THÈSE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LILLE
École doctorale de Biologie Santé de Lille

Disciplines : **Épidémiologie, Santé publique, Biostatistiques**

Modélisation de la stéatose hépatique (NAFLD) et de ses facteurs de risque par apprentissage sur des données de santé

Présentée et soutenue publiquement le 10 décembre 2020
au Pôle Recherche du CHU de Lille, par

Pierre BAUVIN

Devant un jury composé de :

Professeur Ahmadou ALIOUM	**Rapporteur**
Docteur Cyrielle CAUSSY	**Rapporteure**
Docteur Guillaume LASSAILLY	**Examinateur**
Professeur Valérie PARADIS	**Examinatrice**
Professeur Lawrence SERFATY	**Président du jury**
Professeur Philippe MATHURIN	**Co-directeur de thèse**
Docteur Sylvie DEUFFIC-BURBAN	**Co-directrice de thèse**

Remerciements

Je tiens à remercier en premier lieu les membres du jury de thèse, qui me font l'honneur de participer à cette soutenance et d'évaluer mon travail. Merci aux Professeurs Ahmadou Alioum, Valérie Paradis, Lawrence Serfaty et aux Docteurs Cyrielle Caussy et Guillaume Lassailly.

Je souhaite remercier tout spécialement mes directeurs de thèse, la Docteur Sylvie Deuffic-Burban et le Professeur Philippe Mathurin, grâce à qui j'ai tant appris pendant ces quatre années. Merci Sylvie, pour tes constants et patients rappels à la rigueur, à la minutie qui te caractérisent, et sans lesquels ce travail n'aurait pas pu voir le jour. Je te remercie aussi de m'avoir transmis, avec persévérance, l'excellence attendue d'un doctorant. Merci Philippe, d'avoir sans relâche œuvré pour que je donne le meilleur de moi-même. Tes idées et ta passion ont été moteurs de ce travail. Tu m'as appris à redouter autant qu'à révérer un outil majeur du scientifique, la règle de trois, qui a su mettre en évidence mes erreurs quand je ne les voyais pas, et pour cela aussi, Philippe, je te remercie.

Je tiens à remercier une seconde fois le Pr Serfaty, cette fois-ci pour son aide précieuse lors des interminables revues des dossiers patients, et sa capacité à garder lucidité et pertinence même après un trajet en train très matinal et de nombreuses heures de travail, pourvu que le café noir sans sucre ne vienne pas à manquer.

J'adresse également de seconds et chaleureux remerciements au Dr Guillaume Lassailly. Ta pédagogie, et ta disponibilité malgré un agenda chargé, m'ont été inestimables. Je ressors toujours de nos échanges grandi.

Mes remerciements les plus sincères à Claire Delacôte, à qui je souhaite de beaux projets pour la suite. Cette thèse n'a pas toujours été facile, et j'espère t'avoir aidée autant que tu m'as soutenu.

Je remercie chaleureusement Karen, Clotilde, Anthony et Victoire, pour leur plaisante compagnie pendant toutes ces années, et leurs excellents conseils sur tant de sujets variés. Merci également à l'ensemble des membres de DigestScience, d'Intestinal Biotech Development et au Professeur Monique Capron pour avoir toujours su mettre l'ambiance à tout moment de la journée.

Une pensée particulière à Line Carole Ntandja Wandji ; ta ténacité tout autant que ta gentillesse a beaucoup soutenu ce travail, sans compter tes inestimables revues de la littérature !

Merci à toute l'équipe d'hépato-gastro avec qui j'ai toujours eu grand plaisir à travailler, ainsi qu'à l'équipe du Département d'Informatique Médicale du CHU de Lille.

Je remercie l'association ARHEL, ainsi que le Professeur François Pattou et l'ensemble du RHU PreciNASH, pour le soutien financier à ce projet, sans qui rien n'aurait été possible.

Je remercie également Laurent Dubuquoy, Virginie Chameroi, Bernadette Leu, et l'ensemble de INFINITE – U1286 pour m'avoir accueilli dans l'unité.

Je souhaite adresser des remerciements infinis à mes amis Klex, Renaud, Alix (tu as vu : je ne me suis pas trompé !). A ce niveau-là, on ne parle plus d'aide mais d'une véritable collaboration, et je vous en serai toujours reconnaissant. Je ne peux pas lister tout ce en quoi vous m'avez aidé (qui commence par l'intégralité de cette thèse !) mais je souhaite tout spécialement remercier votre capacité à encaisser mes goûts musicaux, mes divagations militantes, et mon humour que je ne caractériserai pas. Merci également à mes amis éparpillés dans toute la France, Morgane, Clovis, Marine, Charline, Alexis, Marie, Théo, Céline, Léo qui m'ont soutenu de loin et ont su me faire sortir de la tête ce travail quand il le fallait.

Plus qu'un merci, c'est une déclaration d'amour renouvelée que j'adresse à Marion. Cette aventure a dû te sembler bien longue, et pourtant tu en as partagé avec moi tous les moments, qu'ils soient bons ou difficiles. Tu es mon plus grand soutien, et je sais que je ne trouverai pas les mots pour te témoigner ma gratitude, pour chacune de ces journées, que ta présence suffit à illuminer.

Enfin, un très grand merci à ma famille, à mon frère Baptiste et à ma mère Maman, pour leurs encouragements sans faille et leurs conseils pertinents, dans des domaines différents et complémentaires de la vie professionnelle. Merci Baptiste, pour tes explications patientes et tes relectures bienveillantes ; merci Maman, pour tes recommandations combatives et ton soutien inconditionnel.

Résumé

La stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD) est une maladie chronique du foie regroupant la stéatose simple à évolution lente, et la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), forme inflammatoire accélérant son évolution. On estime qu'une personne sur quatre dans le monde est atteinte de NAFLD, et cette prévalence augmente rapidement, en parallèle avec celle de ses principaux facteurs de risque : le surpoids, l'obésité et le diabète.

Cette pathologie est asymptomatique jusqu'aux complications, la cirrhose et le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire, CHC), ce qui induit un diagnostic tardif et un impact négatif sur la morbidité et mortalité associées. De plus, le diagnostic de référence nécessite une biopsie hépatique, un examen invasif qui ne peut être réalisé en routine. En conséquence, la progression de la maladie est mal connue et son estimation peut souffrir d'un biais de sélection, vers les patients présentant des facteurs de risques importants, qui nécessitaient une biopsie en premier lieu. Mieux l'appréhender permettrait de mettre en place des stratégies diminuant son fardeau.

L'approche par modélisation est appropriée pour prendre en compte l'ensemble des patients susceptibles, sans avoir à réaliser d'étude de suivi à large échelle par biopsie hépatique chez des patients en majorité asymptomatiques. Les objectifs de cette thèse sont de décrire et quantifier la progression de la NAFLD, de prédire la morbidité et mortalité associées, ainsi que d'identifier la population à risque, par modèles de Markov. Pour cela, il est nécessaire de renseigner une partie des paramètres de progression via une revue de la littérature, de caractériser les états initiaux (population susceptible de développer la NAFLD) et les états finaux (mortalité due à la NAFLD), pour en déduire les paramètres de progression manquants entre l'entrée dans la maladie et la mortalité, par rétro-calcul.

Pour caractériser la mortalité due à la NAFLD de manière exhaustive, nous avons identifié tous les patients avec une cirrhose ou un CHC à partir des bases de données nationales des hôpitaux, soit plus de 380 000 patients. Nous avons ensuite élaboré un algorithme d'identification pour déterminer l'étiologie sous-jacente à la complication hépatique, à partir de l'ensemble des séjours des patients identifiés. Cet algorithme nécessite d'identifier les patients avec cirrhose ou CHC d'origine alcoolique ou virale, pour obtenir par élimination uniquement les patients NAFLD.

Une fois les données de mortalité spécifiques obtenues, nous avons estimé la population susceptible de développer la NAFLD, définie comme l'ensemble des individus avec un surpoids ou un diabète de type 2, en excluant la population de buveurs excessifs. Nous avons estimé la

prévalence et l'incidence de cette population, et modélisé son évolution avec l'âge et les années, à partir de données individuelles d'enquêtes représentatives de la population française.

Enfin, nous avons quantifié la progression de la NAFLD, et l'impact des facteurs de risque, via deux approches : à partir de la littérature, et à partir de données de biopsies de plus de 1 800 patients obèses candidats à la chirurgie bariatrique, aboutissant à un outil de prédiction de la progression de la NAFLD dans cette population. Nous avons choisi de rétro-calculer les paramètres de progression correspondant aux états asymptomatiques, les plus susceptibles au biais de sélection.

Nous avons obtenu un modèle de l'évolution de la NAFLD, prenant en compte la distribution dynamique de la population parmi les classes de poids et le statut de diabète, et aboutissant aux statistiques observées de décès dus à la NAFLD. Le modèle prend en compte le sexe, l'âge, l'année, la classe d'IMC, le statut de diabète et la présence d'un polymorphisme génétique (*PNPLA3* rs738409, C→G) comme covariables de progression. Il constitue un outil permettant d'évaluer l'impact d'un éventuel traitement ou d'une politique de santé publique sur la morbi-mortalité.

Mots-clés : Modèle de Markov ; PMSI ; NAFLD et NASH ; surpoids, obésité et diabète de type 2 ; cirrhose ; carcinome hépatocellulaire ;

Résumé grand public

La stéatose hépatique (maladie du foie gras, ou NAFLD) est une maladie chronique du foie pouvant mener à la cirrhose et au cancer du foie. Ses principaux facteurs de risque sont l'obésité et le diabète de type 2. Cette maladie est longtemps asymptomatique et il est donc difficile d'estimer sa répartition et son évolution en population générale. Le but de cette thèse est d'élaborer un modèle statistique permettant d'estimer la population à risque de NAFLD, et d'évaluer l'effet d'une éventuelle intervention pour traiter cette maladie.

Pour cela, nous avons extrait des bases hospitalières nationales les statistiques de décès liés à la NAFLD, que nous avons mis en lien avec les données de progression connues dans la littérature scientifique, et avec un modèle du développement du surpoids, de l'obésité et du diabète en population générale en France. Ainsi, nous proposons un outil d'aide à la décision capable de simuler l'évolution de la maladie selon les caractéristiques des patients.

Modelling of hepatic steatosis (NAFLD) and its risk factors by learning from health data

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a chronic liver disease which is a combination of simple, slowly progressing steatosis, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH), an inflammatory form which accelerates its progression. It is estimated that one in four people in the world is affected by NAFLD, and its prevalence is increasing rapidly, in parallel with the prevalence of its main risk factors: overweight, obesity and type 2 diabetes.

This pathology is asymptomatic up to the complications, cirrhosis and liver cancer (hepatocellular carcinoma, HCC), which leads to late diagnosis and a negative impact on the associated morbidity and mortality. Furthermore, the reference diagnosis requires a liver biopsy, an invasive examination that cannot be performed routinely. As a result, the progression of the disease is poorly known and its estimation may suffer from a selection bias, towards patients with significant risk factors, who require a biopsy in the first place. A better understanding would allow the implementation of strategies to reduce its burden.

The modelling approach is appropriate to take into account all susceptible patients, without having to carry out a large-scale follow-up study using liver biopsies in patients who are mostly asymptomatic. The objectives of this thesis are to describe and quantify the progression of NAFLD, to predict the associated morbidity and mortality, and to identify the population at risk, using Markov models. To do this, it is necessary to fill in some of the progression parameters via a literature review, to characterise the initial states (population likely to develop NAFLD) and the final states (mortality due to NAFLD), in order to deduce the missing progression parameters between the onset of the disease and mortality, by back-calculation.

To exhaustively characterise NAFLD mortality, we identified all patients with cirrhosis or HCC from national hospital databases, representing more than 380,000 patients. We then developed an identification algorithm to determine the etiology underlying the hepatic complication, based on all the stays of the identified patients. This algorithm requires the identification of patients with cirrhosis or HCC of alcoholic or viral origin, to obtain by elimination only NAFLD patients.

Once the specific mortality data had been obtained, we estimated the population likely to develop NAFLD, defined as all individuals with overweight or type 2 diabetes, excluding the population of excessive drinkers. We estimated the prevalence and incidence of this population, and modelled its evolution with age and years, based on individual data from surveys representative of the French population.

Finally, we quantified the progression of NAFLD, and the impact of risk factors, using two approaches: from the literature, and from biopsy data from more than 1,800 obese patients who were candidates for bariatric surgery, resulting in a tool for predicting the progression of NAFLD in this population. We chose to back-calculate the progression parameters corresponding to the asymptomatic states, which are the most susceptible to selection bias.

We obtained a model of the progression of NAFLD, taking into account the dynamic distribution of the population among weight classes and diabetes status, and resulting in the observed statistics of NAFLD deaths. The model takes into account gender, age, year, BMI (body mass index) class, diabetes status and the presence of a genetic polymorphism (*PNPLA3* rs738409, C→G) as covariates of progression. It is a tool for assessing the impact of a possible treatment or public health policy on morbidity and mortality.

Keywords: Markov model ; PMSI ; NAFLD and NASH ; overweight, obesity and type 2 diabetes ; cirrhosis ; hepatocellular carcinoma ;

Abstract for general audience

Hepatic steatosis (fatty liver disease, or NAFLD) is a chronic liver disease that can lead to cirrhosis and liver cancer. Its main risk factors are obesity and type 2 diabetes. This disease is long asymptomatic and it is therefore difficult to estimate its distribution and progression in the general population. The aim of this thesis is to develop a statistical model to estimate the population at risk of NAFLD, and to evaluate the effect of a possible intervention to treat this disease.

To do this, we extracted NAFLD-related death statistics from national hospital databases, which we linked with progression data known in the scientific literature, and with a model of the development of overweight, obesity and diabetes in the general population in France. Thus, we propose a decision support tool capable of simulating the evolution of the disease according to patient characteristics.

Thèse préparée au sein du laboratoire INFINITE – U1286

Faculté de Médecine – Pôle recherche, 4e étage Centre, Place Verdun, 59045 Lille Cedex

Publications issues des travaux de cette thèse

Bauvin P, Delacôte C, Lassailly G, Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Dautrecque F, Louvet A, Caiazzo R, Raverdy V, Leteurtre E, Pattou F, Deuffic-Burban S, Mathurin P. A tool to predict progression of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese patients. Liver Int. 2020 Sep 3. doi: 10.1111/liv.14650. PMID: 32881244 (présenté en annexe)

Bauvin P, Delacôte C, Lassailly G, Ntandja Wandji LC, Pattou F, Deuffic-Burban S, Mathurin P. Modelling the obesity and diabetes burdens in the general population in France. (en cours d'écriture)

Publications non-issues des travaux de cette thèse, effectuées durant la thèse

Delacôte C, **Bauvin P**, Louvet A, Dautrecque F, Ntandja Wandji LC, Lassailly G, Voican C, Perlemuter G, Naveau S, Mathurin P, Deuffic-Burban S. A Model to Identify Heavy Drinkers at High Risk for Liver Disease Progression. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020 Sep;18(10):2315-2323.e6. doi: 10.1016/j.cgh.2019.12.041. Epub 2020 Jan 11. PMID: 31931181 (présenté en annexe)

Delacôte C, Favre M, El Amrani M, **Bauvin P**, Boleslawski E, Millet G, Chebaro A, Truant S, Mathurin P, Louvet A, Canva V, Lebuffe G, Pruvot FR, Dharancy S, Lassailly G. and the French Liver Transplant Group. Severe obesity increases death and dropout from the liver waiting list: a cohort analysis using the French national CRISTAL database. (en cours de soumission)

Communications orales

Bauvin P, Non-alcoholic steato-hepatitis modelling. Journées du LIRIC – Lille Inflammation Research International Center, juin 2018, Lille. Prix de la meilleure présentation

Bauvin P, Delacôte C, Lassailly G, Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Dautrecque F, Louvet A, Caiazzo R, Raverdy V, Leteurtre E, Pattou F, Deuffic-Burban S, Mathurin P. La stéatose

métabolique et sa sévérité sont liées à l'historique de l'obésité : un modèle de Markov basé sur une cohorte histologique de patients en chirurgie bariatrique (cohorte ABOS). 83e journées scientifiques de l'AFEF, octobre 2018, Lyon

Bauvin P, Non-alcoholic steato-hepatitis modelling. Journées du LIRIC – Lille Inflammation Research International Center, mai 2019, Lille. Prix de la meilleure présentation

Communications affichées

Bauvin P, Delacôte C, Lassailly G, Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Dautrecque F, Louvet A, Caiazzo R, Raverdy V, Leteurtre E, Pattou F, Deuffic-Burban S, Mathurin P. History of obesity is related to the development of NAFLD and to its severity: A markov model based on a histological cohort of bariatric surgery patients (ABOS cohort). 18e Journées André Verbert, septembre 2018, Lille

Bauvin P, Delacôte C, Lassailly G, Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Dautrecque F, Louvet A, Caiazzo R, Raverdy V, Leteurtre E, Pattou F, Deuffic-Burban S, Mathurin P. History of obesity is related to the development of NAFLD and to its severity: A markov model based on a histological cohort of bariatric surgery patients. European Association for the Study of the Liver – The International Liver Congress, avril 2019, Vienne, Autriche

Bauvin P, Delacôte C, Lassailly G, Ntandja Wandji LC, Pattou F, Deuffic-Burban S, Mathurin P. Un modèle de Markov pour anticiper le fardeau de l'obésité et du diabète en France. 87e Journées de l'AFEF – Association Française pour l'Étude du Foie, octobre 2020, Paris

Delacôte C, **Bauvin P**, Louvet A, Ntandja Wandji LC, Dautrecque F, Lassailly G, Mathurin P, Deuffic-Burban S. Prediction of the number of French individuals having an alcohol consumption above the threshold associated with a risk of cirrhosis: a decision-making aid model in public health. The Liver Meeting Digital Experience, AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases, novembre 2020, online

Bauvin P, Delacôte C, Lassailly G, Ntandja Wandji LC, Pattou F, Deuffic-Burban S, Mathurin P. Modelling the obesity and diabetes burdens in the general population in France. The Liver Meeting Digital Experience, AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases, novembre 2020, online

Liste des abréviations

CépiDc : Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CHC : Carcinome hépatocellulaire

CIM : Classification internationale des maladies

ESPS : Enquêtes santé et protection sociale

HR : Hazard ratio

IMC : Indice de masse corporelle

MAF : Maladie alcoolique du foie

NAFLD : Stéatose hépatique d'origine non-alcoolique (non-alcoholic fatty liver disease)

NASH : Stéatohépatite non-alcoolique (non-alcoholic steato-hepatitis)

PMSI : Programme de médicalisation des systèmes d'information

TH : Transplantation hépatique

95% IC : Intervalle de confiance à 95%

Table des matières

Introduction 15
1 Histoire naturelle de la maladie 18
1.1 Généralités sur la NAFLD 18
1.1.1 Introduction 18
1.1.2 Définitions 19
1.1.3 La difficulté de l'estimation épidémiologique de la NAFLD 20
1.2 Éléments d'épidémiologie 21
1.2.1 Principaux facteurs de risque de la NAFLD 21
1.2.1.1 Surpoids et obésité 21
1.2.1.2 Diabète de type 2 22
1.2.1.3 Syndrome métabolique 23
1.2.1.4 Facteurs génétiques 23
1.2.1.5 Autres facteurs de risque 24
1.2.2 Prévalence de la stéatose et de la NASH 24
1.2.3 Complications liées à la NAFLD 25
1.2.3.1 Cirrhose décompensée 25
1.2.3.2 Carcinome hépatocellulaire 25
1.2.4 Mortalité chez les patients NAFLD 27
1.3 Discussion 28
2 Modélisation par modèles de Markov 30
2.1 Généralités sur les modèles de Markov 30
2.2 Les modèles de Markov appliqués à la NAFLD, dans la littérature 32
2.2.1 Modélisation de Younossi & al 2016 32
2.2.2 Modélisation de Estes & al 2018 34
2.2.3 Autres modélisations de la NAFLD 38
2.3 Approche choisie pour la modélisation 42
3 Analyse des données PMSI 43
3.1 Généralités sur le PMSI 43
3.1.1 Travail préliminaire sur le CépiDc 43
3.1.2 Introduction à la base du PMSI 45
3.2 Méthodes d'extraction des patients via l'algorithme d'identification 45
3.2.1 Choix des patients à extraire et algorithme d'identification 45
3.2.2 Codes CIM-10 correspondants à l'évènement et à l'étiologie 47
3.2.3 Statistiques sur la base extraite 48
3.3 Revue de dossiers patients à Lille et nécessité d'un algorithme de reclassement 51
3.3.1 Revue de dossiers patients 51
3.3.2 Élaboration de l'algorithme de reclassement 53

3.3.3 Statistiques sur la base reclassée 54
3.4 Mortalité due à la NAFLD 56
3.5 Discussion 57
4 Modélisation de la Lille Bariatric Cohort 59
4.1 Introduction 59
4.2 Méthodes 59
4.2.1 Vue d'ensemble 59
4.2.2 Le modèle de Markov 60
4.2.3 Population d'étude 60
4.2.4 Covariables et procédure 61
4.3 Résultats 62
4.3.1 Caractéristiques des patients 62
4.3.2 Adéquation avec les données 63
4.3.3 Taux de transition 64
4.3.4 Évaluation de la gravité de la maladie 68
4.3.5 Prédiction du risque de cirrhose à 5 ans 70
4.4 Discussion 72
4.5 Conclusion 74
5 Modèle d'évolution du poids et du diabète 76
5.1 Introduction 76
5.2 Méthodes 77
5.2.1 Vue d'ensemble 77
5.2.2 Patients et base d'apprentissage 77
5.2.3 Modèle de Markov 78
5.2.4 Validation du modèle 79
5.2.5 Projections par scenarios 80
5.3 Résultats 81
5.3.1 Caractéristiques des répondants 81
5.3.2 Taux de transition 81
5.3.3 Validation avec la base de test 82
5.3.4 Validation avec les rapports Obépi 83
5.3.5 Projections par scénarios 84
5.4 Discussion 85
5.5 Modèle de prévalence de la consommation à risque 88
5.6 Conclusion 88
6 Modélisation de la NAFLD en population générale 89
6.1 Introduction 89
6.2 Algorithme général 90
6.2.1 Structure du modèle général 90

6.2.2 Produit de Kronecker des matrices de transition 91
6.2.3 Algorithme de simulation par cohortes de naissance 92
6.2.4 Définition du rétro-calcul et de la fonction d'erreur à minimiser 94
6.3 Paramètres du modèle 95
6.3.1 Choix des paramètres à rétro-calculer et hypothèses 95
6.3.2 Paramètres extrait de la revue de la littérature 96
6.3.3 Paramètres à rétro-calculer et données utilisées 98
6.3.4 Résultats du rétro-calcul 100
6.4 Adéquation du modèle avec les cibles du rétro-calcul 102
6.5 Validation du modèle 104
6.6 Résultats et exploitation 107
6.6.1 Comparaison avec les autres études de modélisation 107
6.6.2 Évaluation des risques 109
6.6.3 Estimation du fardeau de la NAFLD et projections par scénarios 110
6.7 Discussion 112
Conclusion générale 115
Perspectives 117
Références 118
Annexes 127

Introduction

La NAFLD (« non-alcoholic fatty liver disease », stéatose hépatique d'origine non alcoolique) est une maladie chronique du foie, dont on estime actuellement la prévalence à 25% de la population générale dans le monde [1] ; la majorité des études épidémiologiques proviennent des États-Unis d'Amérique, et les estimations varient selon la méthode de diagnostic utilisée et la population considérée. Cette maladie est définie par la présence de graisse hépatique ; elle est donc beaucoup plus présente chez les individus présentant un syndrome métabolique : surpoids, obésité, diabète de type 2, tour de taille abdominale élevé, notamment [2]. De récentes études génétiques ont également révélé le rôle d'un polymorphisme génétique (*PNPLA3* rs738409, C→G) dans le développement de la stéatose hépatique. Enfin, le développement d'une forme inflammatoire de la NAFLD, la stéatohépatite (NASH, « non-alcoholic steatohepatitis ») accélère l'évolution de la maladie vers la cirrhose, et le cancer du foie. Une méta-analyse d'études avec biopsies hépatiques précise que le taux de progression de la fibrose hépatique est environ deux fois supérieur chez les patients avec NASH, que chez les patients avec stéatose hépatique sans NASH [3].

Il est crucial de s'intéresser à ces facteurs de risque pour évaluer la distribution de la maladie dans une population, ainsi que sa progression. Cette estimation de la progression de la NAFLD est nécessaire pour pouvoir anticiper la morbidité et la mortalité associées. Il est important de noter qu'aucun traitement pharmacologique n'est actuellement approuvé pour la NAFLD ou la NASH, bien que de nombreux essais thérapeutiques évaluent de nouvelles molécules [4]. Une modification du style de vie est souvent indiquée lors de la prise en charge de cette maladie. De plus, une meilleure estimation de la progression de la maladie permettrait d'estimer les patients les plus à risque, et d'élaborer des stratégies permettant de diminuer son fardeau. En France, un peu plus de 15 000 personnes décèdent chaque année du cancer du foie ou de cirrhose décompensée ; et une part croissante de ces décès a pour cause la stéatose hépatique. En effet, en Angleterre par exemple, la NAFLD est devenue la première étiologie de la maladie hépatique chronique associée au CHC [5] ; aux États-Unis, elle est devenue la première cause de transplantation hépatique, devant l'alcool ou les hépatites virales [6].

L'objectif principal de la thèse vise à estimer l'histoire naturelle de la NAFLD et de quantifier sa progression, dans la population générale en France. Les objectifs secondaires sont, dans un premier temps, de prédire la morbidité associée, notamment le nombre de patients à un stade avancé de la maladie, et la mortalité par cirrhose, cancer du foie ou autres causes liées à la situation métabolique des patients, comme les maladies cardio-vasculaires. Il est important

d'aboutir à une prédiction de la morbi-mortalité dans les années récentes, mais également d'être capable de projeter ces chiffres dans le futur, pour anticiper le fardeau de la maladie. Enfin, cette thèse vise également à produire un outil, intégrant les facteurs de risque des patients, permettant d'estimer l'impact d'un traitement sur l'état hépatique de populations sélectionnées. Il peut s'agir d'une éventuelle molécule agissant sur la fibrose, ou d'une politique de santé publique réduisant l'obésité.

Pour atteindre ces objectifs, nous exposons l'état des connaissances sur l'histoire naturelle de la maladie dans une **première partie**. Cette histoire naturelle repose sur les études décrites dans la littérature scientifique, dans lesquelles les différents stades d'évolution de la maladie sont bien identifiés, mais les vitesses de progression varient grandement, notamment selon le type de population étudiée. Or, les patients inclus dans des études cliniques sont souvent des patients avec des facteurs de risque importants, ou qui nécessitaient un examen hépatique dans un premier lieu. Nous ne pouvons donc pas sans biais extraire de la littérature toutes les données caractérisant la progression de la maladie en population générale.

Dans une **deuxième partie**, nous exploitons la connaissance des états de la maladie pour aboutir à une structure du modèle de Markov de la NAFLD, prenant en compte les différents états depuis la stéatose simple, la fibrose, jusqu'à la cirrhose, le cancer du foie et les mortalités associées. Dans cette partie, nous présentons également différents travaux de modélisation de la NAFLD existant dans la littérature scientifique.

La **troisième partie** consiste en une analyse des bases hospitalières nationales pour estimer la part de la NAFLD dans les décès par cirrhose ou par cancer du foie. Cette analyse est cruciale car la connaissance de la mortalité associée nous permettra de caractériser les données manquantes dans la progression de la maladie, par rétro-calcul. Cette partie nécessite l'élaboration d'algorithmes à partir de l'ensemble des séjours hospitaliers des patients, pour identifier l'étiologie sous-jacente à l'évènement ayant mené au décès, ainsi que l'identification des patients avec étiologie alcoolique, génétique, virale pour aboutir aux patients NAFLD par élimination.

La **quatrième partie** présente le travail de modélisation de la NAFLD dans une population spécifique de patients obèses candidats à la chirurgie bariatrique. Cette modélisation a été élaborée à partir de données de biopsie hépatique, et a abouti à un outil de prédiction de la progression de la maladie dans cette population spécifique. Cela nous a permis d'identifier d'importants facteurs de risque dans le développement de la NAFLD.

Dans une **cinquième partie**, nous quantifions l'incidence du surpoids, de l'obésité et du diabète en France, facteurs de risque majeurs de la NAFLD. A partir d'enquêtes répétées en

population générale, nous avons élaboré un modèle de Markov de la progression de la population générale vers le surpoids, l'obésité et le développement d'un diabète de type 2. Ce modèle nous permet de connaître l'incidence et la prévalence de ces facteurs de risque en France au cours de la vie, et donc d'identifier la population à risque de NAFLD et son évolution au cours du temps.

Enfin, la **sixième partie** combine les parties précédentes pour aboutir à un modèle de Markov de la NAFLD en population générale en France. Elle présente la stratégie de modélisation, et détaille l'étape de rétro-calcul qui permet, à partir des données de décès dus à la NAFLD, de caractériser les paramètres inconnus de progression de la NAFLD. Les principaux résultats de la modélisation y sont développés.

Une conclusion générale est ensuite présentée, et quelques perspectives sont évoquées.

1 Histoire naturelle de la maladie

1.1 Généralités sur la NAFLD

1.1.1 Introduction

La NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease, stéatose hépatique d'origine non alcoolique) s'inscrit dans le contexte des maladies chroniques du foie, une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde [7]. Les études et les projections de santé publique estiment que 844 millions de personnes sont atteintes de maladies chroniques hépatiques. Leur morbidité ne cesse de progresser depuis les années 1980, et la mortalité annuelle globale est estimée aujourd'hui à environ 2 millions de décès [8]. Ces chiffres peuvent se comparer aux autres problèmes majeurs de santé publique comme le diabète (422 millions de cas, 1,6 millions de décès annuels), les maladies pulmonaires (650 millions de cas, 6,2 millions de décès annuels) ou les maladies cardio-vasculaires (540 millions de cas, 17,7 millions de décès annuels) [9-11].

Les causes des maladies hépatiques (étiologies) ont radicalement changé ces dernières décennies avec la diminution des hépatopathies virales suite aux politiques vaccinales dans l'hépatite B et aux innovations thérapeutiques antivirales de l'hépatite C. D'autre part, on observe une augmentation importante de la prévalence de l'obésité et du diabète dans le monde (de 3,2% à 10,8% entre 1975 et 2014 pour l'obésité [12]), cause probable de l'émergence progressive de la stéatopathie d'origine métabolique (NAFLD). La NAFLD est ainsi devenue la seconde étiologie à l'origine des greffes du foie aux États-Unis, et devrait devenir la première cause de greffe dans une décennie [13]. En Europe, précisément en Angleterre, la NAFLD est devenue la première étiologie de la maladie hépatique chronique associée au cancer du foie [5].

La NAFLD englobe plusieurs entités histopathologiques : la stéatose hépatique simple, la stéatohépatite (ou NASH, la forme inflammatoire rapidement évolutive), la cirrhose métabolique survenant en conséquence de la fibrose du foie, et le cancer primitif du foie (carcinome hépatocellulaire, CHC) [14]. La NASH suscite un intérêt particulier car elle est le principal facteur de risque d'évolution de la fibrose vers la cirrhose et ses complications (cirrhose décompensée et CHC) [3].

1.1.2 Définitions

La NAFLD se définit par une présence de graisse hépatique (≥ 5% de stéatose intrahépatocytaire) en l'absence d'une consommation d'alcool excessive (≥ 30g/jour chez les hommes, et ≥ 20g/jour chez les femmes) ou d'autres conditions à l'origine de stéatose hépatique (stéatose virale, auto-immune ou due à une surcharge en fer) [15]. La référence pour le diagnostic de NAFLD est la biopsie du foie. Dans la pratique clinique, le diagnostic de NAFLD est usuellement établi par techniques d'imagerie radiologique.

Le diagnostic de NASH est uniquement histologique, et nécessite l'absence d'une consommation d'alcool excessive ou d'autres conditions menant à la stéatose, et la présence combinée de :

- Stéatose hépatique ≥ 5%
- Ballonisation hépatocytaire
- lnfiltrat inflammatoire lobulaire composé de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes [14]

La fibrose hépatique est une cicatrisation excessive résultant de l'accumulation de tissu conjonctif dans le foie. Elle est asymptomatique mais peut conduire jusqu'à la cirrhose et l'hypertension portale. La biopsie du foie est, à nouveau, considérée comme la référence pour évaluer le stade de fibrose dans la NAFLD, variant entre F0 (absence de fibrose significative) à F4 (cirrhose). La définition des stades de fibrose intermédiaires dépend de la norme utilisée : score Metavir [16], ou score Kleiner [17]. L'évaluation détaillée de la fibrose d'un patient s'effectue par biopsie du foie, mais une estimation moins précise du stade de fibrose peut également s'effectuer par analyse sanguine (Fibrotest) ou par méthodes non invasive (Fibroscan).

L'accumulation de fibrose hépatique culmine au stade de cirrhose, résultant de différents mécanismes des lésions hépatiques [18]. La cirrhose simple, dite compensée, est asymptomatique et ne présente pas de manifestations fonctionnelles, mais on parle de cirrhose décompensée lorsque les fonctions hépatiques sont sévèrement détériorées (insuffisance hépatocellulaire). La cirrhose décompensée est caractérisée par la présence de jaunisse, ascites, encéphalopathie hépatique, syndrome hépatorénal, hémorragie variqueuse.

1.1.3 La difficulté de l'estimation épidémiologique de la NAFLD

La majorité des études cherchant à évaluer l'épidémiologie de la NAFLD en population générale, que ce soit sa prévalence, son incidence, sa progression dans les différents états de la maladie ou ses facteurs de risque, se base sur des méthodes diagnostiques non-invasives, notamment des techniques d'imagerie par ultrasons (échographie) [19]. Ces méthodes ne permettent cependant pas de distinguer la stéatose de la NASH, ni les stades de fibrose avec précision. Même si des études ont montré que la spécificité et sensibilité des techniques d'imagerie sont élevées [20], elles ne constituent pas la référence pour diagnostiquer la maladie, qui doit être confirmée par biopsie [21, 22]. Ces méthodes sont donc imparfaites dans l'estimation de l'épidémiologie de la NAFLD.

Dans le cas d'études basées sur des patients biopsiés, il n'y pas de doute quant au choix de la méthode de diagnostic de la maladie. Cependant ces études souffrent en général d'un biais de sélection, car l'indication pour biopsie concerne les patients les plus graves, qui ont le plus de risque d'évoluer vers la NASH ou la cirrhose.

Ce biais de sélection peut également impacter les études basées sur des méthodes non-invasives, ou basées sur des analyses histologiques de patients autopsiés. En effet ces études ciblent les patients d'un centre de soin ou d'un hôpital, notamment les patients adressés en hépatologie ou gastroentérologie. Or ces patients sont plus susceptibles d'être à un stade avancé de la maladie, ou de progresser plus rapidement, que la population générale qui n'est pas adressée en hôpital ou centre de soin.

La meilleure étude pour estimer l'épidémiologie de la NAFLD serait donc une étude effectuant des biopsies hépatiques, pour s'affranchir du biais de mesure, randomisées à large échelle au sein de la population générale, pour s'affranchir du biais de sélection. Du fait des risques encourus lors de cet examen très invasif [23, 24], ce genre d'étude ne semble pas envisageable.

Il semble donc difficile d'estimer avec précision la prévalence ou l'incidence des différents états asymptomatiques de la maladie en population générale, résultant souvent d'un compromis entre une mesure précise, chez des patients sélectionnés à l'hôpital et en centre de soin, ou une mesure moins précise en population générale. Il est à noter que les données de prévalence ou de progression concernant les états symptomatiques (cirrhose décompensée, CHC) ne souffrent probablement pas du biais de sélection, car il est raisonnable de penser que tous les patients présentant des symptômes sont adressés en hôpital ou centre de soin. Ainsi, pourvu que les études emploient les méthodes de diagnostic de référence, les

données d'épidémiologie issues de la littérature sont probablement correctes en ce qui concerne les états symptomatiques de la maladie.

1.2 Éléments d'épidémiologie

1.2.1 Principaux facteurs de risque de la NAFLD

1.2.1.1 Surpoids et obésité

Le surpoids et l'obésité sont les principaux facteurs de risque de la stéatose hépatique d'origine non-alcoolique [25], et sont définis via l'indice de masse corporel (IMC) :

- Surpoids : $25 \leq IMC < 30$
- Obésité : $IMC \geq 30$. On distingue l'obésité modérée, de classe I ($30 \leq IMC < 35$), l'obésité sévère, de classe II ($35 \leq IMC < 40$) et l'obésité morbide, de classe III ($IMC \geq 40$)

La littérature rapporte un sur-risque de NAFLD en lien avec le surpoids et l'obésité [26, 27]. L'étude américaine NHANES 3 mentionne une prévalence de la NAFLD de 7,5% chez les patients en poids normal, 19,3% chez les patients en surpoids, 30,9% chez les patients avec une obésité modérée, et 48,5% chez les patients avec une obésité sévère ou morbide [28].

Les données françaises de prévalence du surpoids et de l'obésité sont reportées dans les rapports Obépi, « enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité », études trisannuelles de 1997 à 2012. Entre 1997 et 2012, l'obésité a augmenté de 8,5% à 15%, tandis que le surpoids a augmenté de 30% à 32% [29] en France. Le surpoids et l'obésité concernent donc près d'un Français sur deux (47%) en 2012. L'IMC moyen est passé de 24,3 kg/m² à 25,4 kg/m² en 15 ans.

Plusieurs facteurs semblent impacter la prévalence de l'obésité : l'âge, le sexe et l'année de naissance. En effet, l'IMC moyen augmente régulièrement avec l'âge, passant de 22,4 kg/m² pour les 18-24 ans à 26,5 kg/m² pour les 65 ans et +, en 2012. La prévalence globale de l'obésité est significativement plus importante chez les femmes que chez les hommes (15,7% vs 14,3%, $p<0.01$). Finalement, le taux de 10% d'obésité est atteint de plus en plus précocement (Figure 1). Autrement dit, comme le souligne le rapport Obépi 2012 : « la génération née entre 1980 et 1986 atteint 10% d'obésité vers 28 ans alors que la génération née 20 ans plus tôt atteint 10% d'obésité vers 41 ans ».

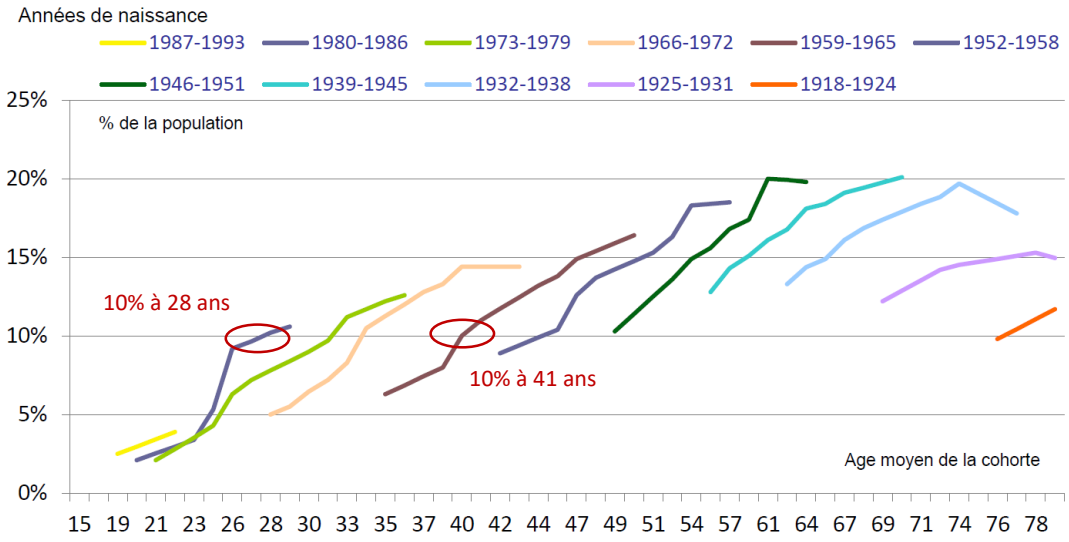


Figure 1 - Évolution de la prévalence de l'obésité depuis 1997 selon l'année de naissance (extrait du rapport Obépi 2012)

1.2.1.2 Diabète de type 2

Le diabète de type 2 est défini selon les critères de l'ADA (American Diabetes Association) suivants : glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/L à deux reprises, ou une glycémie supérieure à 2 g/L après une hyperglycémie provoquée par voie orale, ou une glycémie supérieure à 2 g/L et la présence de symptômes du diabète [30].

Le diabète de type 2 est un important facteur de risque de la NAFLD, ainsi que de la NASH et de la fibrose, même après ajustement avec l'obésité [25, 27, 31, 32]. Ainsi, l'étude NHANES estime que la prévalence de la NAFLD est de 17,2% en l'absence de diabète, et 35,5% chez les diabétiques de type 2 [28].

De plus, certaines études montrent que, inversement, la NAFLD semble être un facteur de risque du développement du diabète de type 2 [33, 34]. Ces études utilisent des méthodes non-invasives (ultrasons) pour diagnostiquer la NAFLD, et n'incluent pas toujours l'ajustement des facteurs de confusion comme les antécédents familiaux de diabète et la mesure de l'adiposité centrale [34] ; cependant elles tendent à prouver la complexité de la relation entre la NAFLD et le diabète de type 2.

La prévalence du diabète (type 1 et type 2 confondus) en France a progressé de 3,3% en 1997 à 5,8% en 2012 [29]. Le diabète de type 2 représentant 92% des cas de diabète [35], on estime que 5,5% de la population en 2012 est atteint du diabète de type 2. Les hommes sont significativement plus sujets au diabète que les femmes (6,7% versus 4,9%) et la prévalence augmente avec l'âge : de 0,5% entre 18 et 24 ans, à 14,2% à partir de 65 ans.

1.2.1.3 Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique, anciennement nommé syndrome d'insulinorésistance, est un regroupement de troubles métaboliques, qui est associé à un risque élevé de maladies cardio-vasculaires, de diabète de type 2 et de mortalité toute-causes. Il est communément défini selon le *US National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* [36] par l'association de trois de ces critères :

- Tour de taille > 102 cm chez les hommes ou > 88 cm chez les femmes
- Taux de triglycérides ≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/L)
- HDL cholestérol < 40 mg/dl (1,03 mmol/l) chez les hommes ou < 50 mg/dl (1,29 mmol/l) chez les femmes
- Tension artérielle ≥ 130/85 mmHg
- Glycémie à jeun ≥ 110 mg/dl (6,1 mmol/L)

En France, l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) estime que 14,1% de la population âgée de 18 à 74 ans est atteinte d'un syndrome métabolique [37], sans différence significative entre les sexes. On observe une augmentation croissante de la prévalence avec l'âge.

Bien que le syndrome métabolique soit sans aucun doute un facteur de risque de la NAFLD [38, 39], nous avons choisi de ne pas intégrer cet élément aux analyses futures. En effet, il est corrélé aux facteurs de risque déjà inclus dans ce travail (IMC, corrélé au tour de taille, et diabète de type 2, corrélé à la glycémie à jeun, par définition). De plus, il existe de nombreuses définitions du syndrome métabolique qui mènent à des chiffres de prévalence différents. Par exemple sa prévalence est de 14,1% selon la précédente définition (2001), 16,6% selon la définition de The American Heart Association and the National Heart, Lung and Blood Institute (2005), 20,3% selon la définition de the International Diabetes Federation (2005), et 21,1% selon la définition de the Joint Interim Statement (2009) au sein d'une même cohorte de 1856 patients [37].

1.2.1.4 Facteurs génétiques

Plusieurs études d'association pangénomiques (Genome Wide Association Study, GWAS) ont identifié des facteurs de risque génétique du développement de la NAFLD. Le plus reconnu est le polymorphisme nucléotidique rs738409 de l'adiponutrine/*PNPLA3* (Patatin-like Phospholipase Domain-Containing 3), identifié pour la première fois en 2008 [40]. Ce variant

C→G a été associé à une augmentation de la stéatose, et ce indépendamment des autres facteurs de risque de la NAFLD [41-43]. Plusieurs polymorphismes ont également été identifiés, bien que leur rôle soit moins clair : rs58542926 du gène *TM6SF2* [44], rs1260326 du gène *GCKR* [45], rs12137855 du gène *LYPLAL1* [45] parmi d'autres [46, 47].

1.2.1.5 Autres facteurs de risque

De nombreux autres facteurs de risque de la NAFLD sont mentionnés dans la littérature : la dyslipidémie, l'hypertension artérielle [26], les facteurs environnementaux (le style de vie sédentaire [48], un régime alimentaire riche en fructose [49]), le tabac [50] ou encore le microbiote intestinal [51] parmi d'autres. En l'occurrence, dans une large cohorte aux États-Unis, on estime que 31% des patients NAFLD sont sujets à l'hypertension, et seulement 15,9% des patients sans NAFLD [52].

Ces facteurs de risque sont souvent corrélés avec les facteurs de risque déjà identifiés, comme l'obésité ou le diabète ; de plus, l'estimation de leur prévalence en population française, en lien avec les autres facteurs de risques que l'on a choisi d'inclure, est une problématique complexe. Ils ne seront donc pas inclus explicitement dans ce travail de modélisation. Cependant il est à noter qu'ils le seront implicitement du fait de leur relation avec l'obésité et le diabète.

1.2.2 Prévalence de la stéatose et de la NASH

Comme rappelé précédemment, la prévalence de la NAFLD est complexe à estimer. En se basant sur les études utilisant un diagnostic de la NAFLD par imagerie (ultrasons, tomodensitométrie, spectroscopie et imagerie par résonance magnétique), la prévalence globale de la NAFLD a été estimée à 25,2% de la population, et 23,7% en Europe, d'après une méta-analyse de Younossi [26]. En se basant sur les études utilisant les tests sanguins, une méthode de diagnostic moins fiable, la prévalence est alors estimée à 13% en Europe [26].

Ces chiffres augmentent lorsqu'on analyse les populations à fort risque : l'étude américaine NHANES 3 mentionne une prévalence de 7,5% chez les hommes de poids normal (respectivement, 6,7% chez les femmes) et 57% parmi les hommes avec un IMC $\geq$ 35 kg/m² (respectivement, 44% chez les femmes) [28]. De la même manière, parmi les patients atteint d'un diabète de type 2, la prévalence de la NAFLD atteint 54% d'après une méta-analyse de Amiri Dash Atan [53]. Finalement, les patients avec un variant homozygote GG sur le gène

PNPLA3 ont environ 3 fois plus de risque de présenter une stéatose hépatique que les patients homozygotes CC [54].

La proportion de patients atteints de NASH parmi les patients NAFLD est estimée à 69,3% en Europe [26]. Ce chiffre est probablement sujet à un biais de sélection, comme discuté en partie 1.1.3, puisque le diagnostic de la NASH est histologique, ce qui présuppose une condition plus sévère menant à l'indication de biopsie. Pour comparaison, la proportion de patients atteint de NASH parmi les NAFLD, sans indication de biopsie (biopsie proposée à tous les patients NAFLD, ou biopsie proposée aléatoirement) est de 6,7% en Asie et 29,9% en Amérique du Nord, sans données pour l'Europe.

Très peu de données fiables sur la NASH existent pour la France ; elles concernent principalement les patients candidats à la chirurgie bariatrique. Cette population très spécifique concerne des patients en obésité sévère ou morbide (IMC $\geq$ 35 kg/m²) ayant un très haut risque de NAFLD (prévalence de 85 à 90 %). Parmi eux, la prévalence de la NASH atteint 7,7% à 35% de la population [55-57].

1.2.3 Complications liées à la NAFLD

1.2.3.1 Cirrhose décompensée

La cirrhose du foie est une cause croissante de mortalité dans les pays développés. C'est la 14^{e} cause de mortalité la plus fréquente dans le monde, mais la quatrième en Europe centrale. Le fardeau de la cirrhose est estimé à 1,03 million de morts par année dans le monde, 170 000 par an en Europe [10, 58].

Dans le cas de la NAFLD, de nombreux articles attestent de l'évolution de la maladie vers la cirrhose ; il est estimé qu'environ 20% des patients atteints de NASH évolueront vers la cirrhose [59, 60]. L'évolution vers la cirrhose décompensée est graduelle, et dépend du stade de fibrose hépatique ; une étude récente a estimé la durée avant que 10% des patients aient développé une décompensation hépatique : 33,4 années chez les patients F0, 22,7 années chez les patients F2, 11,8 années chez les F3 et 5,6 années chez les F4 [61].

1.2.3.2 Carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est la forme la plus fréquente de cancer primaire du foie, et le cinquième cancer le plus fréquent au monde, le troisième en terme de mortalité par cancer [62]. L'incidence du CHC est en constante augmentation dans le monde, la plupart

des cas étant localisés en Asie et en Afrique [63]. En France, l'incidence du cancer du foie a beaucoup augmenté entre 1980 et 2005, puis de façon nettement moins importante jusqu'en 2012 [64]. Entre 1980 et 2012, le taux d'incidence standardisé passe de 4,4 cas pour 100 000 personnes-années, à 12,1 cas, chez l'homme. Chez la femme, il passe de 0,8 à 2,4 cas pour 100 000 personnes-années. Une moyenne de 7 982 nouveau cas sont diagnostiqués chaque année [65]. On observe une disparité régionale importante, à la fois en terme d'incidence, de traitement et de survie (Figure 2, extraite de Goutté 2017).

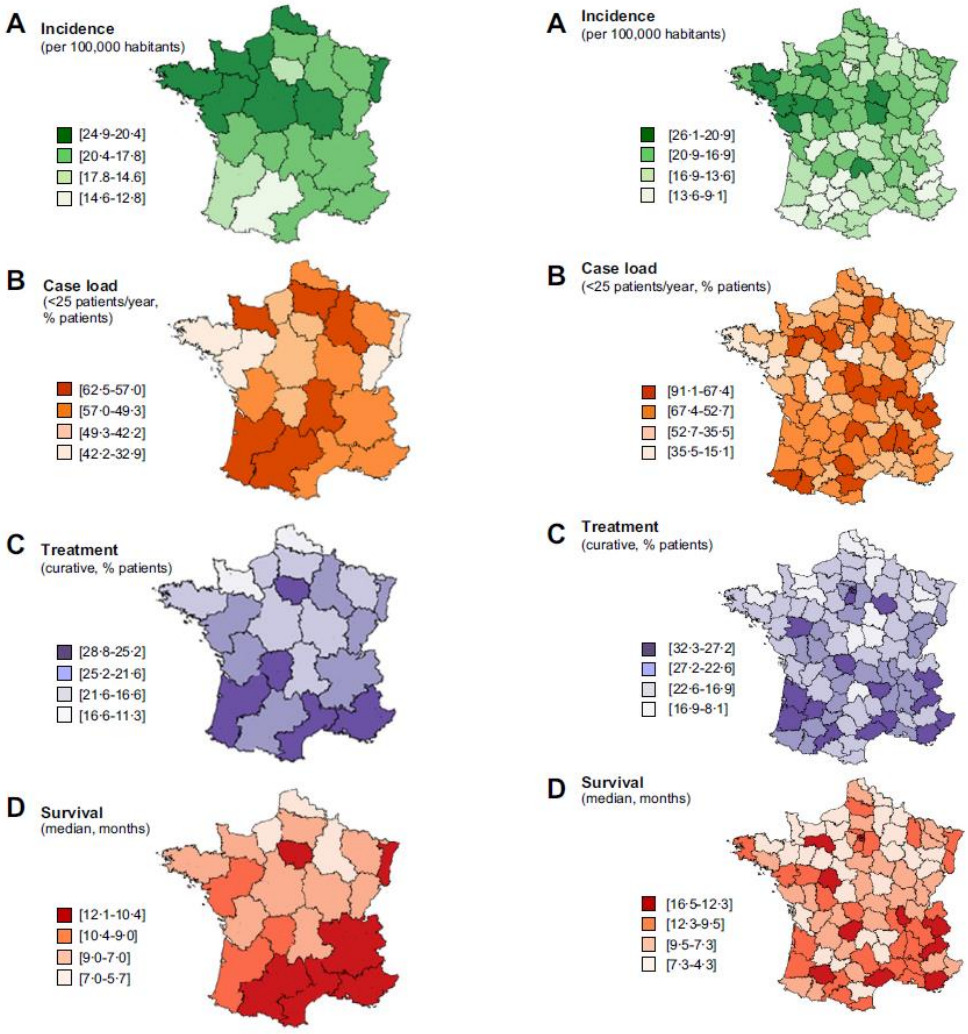


Figure 2 – Variations régionales et départementales de A) l'incidence du CHC, B) le pourcentage de patients inclus en hôpitaux ayant une charge de plus de 25 patients avec CHC par an, C) le pourcentage de patients avec un traitement curatif, et D) la médiane de survie des patients (extrait de l'article de Goutté 2017)

Le CHC se développe dans la majorité des cas à partir d'une inflammation chronique évoluant en cirrhose du foie. On estime que 50% à 80% des CHC sont associés à une infection chronique liée au virus de l'hépatite B ou C [66, 67]. Les autres facteurs de risque les plus

fréquents sont la consommation d'aflatoxine B_1, la consommation excessive d'alcool et le syndrome métabolique, en lien avec la NAFLD.

Dans le cas de la NAFLD, de nombreuses données décrivent l'incidence du CHC sur une cirrhose d'origine métabolique, estimée entre 1,6% et 2,6% par an [68-71]. De plus, des données récentes suggèrent une association entre la stéatose hépatique seule et le CHC, développant l'hypothèse d'un effet carcinogène de la stéatose hépatique, même en l'absence de cirrhose [72]. L'incidence du CHC sur un foie non-cirrhotique est plus faible, et difficile à estimer ; une étude rétrospective japonaise, suivant 6 508 patients NAFLD pendant 5,7 ans, estime qu'entre 7 à 12 patients ont développé un cancer sur foie non-cirrhotique [73], tandis qu'un étude réalisée aux États-Unis ayant suivie 420 patients pendant 7,6 années, n'a détecté aucun cas de CHC sans cirrhose [74].

1.2.4 Mortalité chez les patients NAFLD

La mortalité chez les patients atteints de NAFLD est estimée 1,57 fois supérieure à la mortalité en population générale, toutes causes confondues [33]. La surmortalité chez les patients NAFLD provient en premier lieu de cancers ou de maladies cardiovasculaires, en lien avec les facteurs de risque partagés entre ces conditions : l'obésité, l'hypertension, l'insulinorésistance, etc [75]. On peut notamment relever que la mortalité du fait de maladies cardiovasculaires est 8,15 fois plus fréquente chez les patients NAFLD entre 45 et 54 ans, que dans la population générale [33]. Les causes de mortalité chez les patients NAFLD sont donc, par ordre d'importance, les cancers autres que le CHC (28% des décès), la cardiopathie ischémique (25% des décès) et, seulement en troisième cause de décès, les complications hépatiques liées à la NAFLD comme la cirrhose et le CHC (13% des décès) [76, 77].

Il est cependant difficile de faire la part des décès réellement dus à la NAFLD, et celle provenant des complications de l'état métabolique des patients, comme les cancers ou les accidents cardiovasculaire du fait de l'obésité ou du diabète. Cet exercice est rendu encore plus périlleux lorsqu'on prend en compte un éventuel sur-risque de maladies cardiaques ou rénales lié à la NAFLD, indépendamment des facteurs de risques usuels pour ces affections [78].

Nous choisirons de comptabiliser la mortalité chez les patients NAFLD en trois catégories : la mortalité par cirrhose décompensée, la mortalité par CHC, et la mortalité par autres causes, regroupant la mortalité compétitive du fait d'autres causes non reliées, du fait de facteurs métaboliques ou d'effets non-hépatiques de la NAFLD.

La mortalité hépatique, par cirrhose décompensée ou cancer du foie, est bien renseignée dans la littérature. Cette mortalité est susceptible de survenir plus rapidement selon le stade de la maladie. Par exemple, il a été démontré que la mortalité hépatique est exponentiellement croissante avec l'état de sévérité de la maladie, à partir d'une méta-analyse suivant 1500 patients pendant 17500 personne-années qui a calculé la surmortalité hépatique selon le stade de fibrose, en comparant avec la mortalité hépatique des patients en fibrose F0. Ainsi, chez les patients NAFLD, la surmortalité hépatique après le suivi est de 1,41 (versus les patients NAFLD sans fibrose) chez les patients avec initialement une fibrose F1, 9,57 avec une fibrose F2, 16,69 avec une fibrose F3 et 42,30 avec une cirrhose, en comparaison avec des patients initialement sans fibrose [79]. Chez les patients atteint de cancer du foie, l'étude EUROCARE-5 estime une survie relative à 1 an de 42,7%, et une survie relative à 5 ans de 13,1% en France [80]. La survie chez les patients NAFLD atteints de CHC semble équivalente à celle chez les patients d'autres étiologies (alcool, hépatite C) également atteints de CHC [81]. Chez les patients atteints de cirrhose décompensée, une revue systématique de 118 études a estimé à la survie à 1 an et 2 ans à 61% et 54% [82].

Comme soulevé précédemment, la part attribuable à la NAFLD dans la mortalité par autre cause est difficilement évaluable avec précision. Nous considérerons que la mortalité par autres causes chez les patients NAFLD est similaire à la mortalité par toute causes dans la population générale, de même sexe, âge, année, IMC et diabète. Ce point est détaillé en partie 5.

1.3 Discussion

Nous avons vu que la NAFLD est une maladie chronique du foie liée au surpoids, à l'obésité et au diabète, avec une composante génétique. Cette maladie est asymptomatique dans ses premiers stades, avant d'évoluer vers des complications (cirrhose, cancer du foie) qui peuvent mener au décès par cause hépatique. Cette cause de décès n'est cependant pas la plus fréquente chez les patients NAFLD, qui décèdent en premier lieu de causes en lien avec leur statut métabolique sous-jacent.

De plus, nous avons vu que l'évaluation de la sévérité de la NAFLD requiert un examen histologique invasif. Des méthodes de diagnostic non-invasif existent mais mènent à des estimations moins précises. Cela rend la détermination de la prévalence ou de l'incidence de la maladie très problématique lorsqu'on s'intéresse à la population générale, sans indication de biopsie.

Du fait des lacunes dans les données disponibles, une approche par modélisation permettrait d'estimer la population à risque de NAFLD à partir de la population présentant les facteurs de risque de la maladie. De plus, cette approche permettra de prédire l'évolution de la maladie en population générale.

2 Modélisation par modèles de Markov

2.1 Généralités sur les modèles de Markov

En 1906, un mathématicien russe explicita pour la première fois le modèle d'une suite de variables aléatoires pour lesquelles le futur ne dépend du passé que par le présent. Andreï Andreïevitch Markov (1856-1922) décrivit ce processus à l'occasion de la sortie d'un livre, publié en 1902 par un autre mathématicien russe, Pavel Nekrasov. Pavel s'opposait à la thèse du mathématicien belge Adolphe Quételet, qui soutenait que le penchant de l'homme moyen, au sein des phénomènes sociaux, était dû à l'action normative de la société. S'appuyant sur le fait que l'indépendance des variables est nécessaire pour que la loi des grands nombres soit applicable, et donc pour qu'apparaissent ces comportements moyens, Nekrasov y trouvait ainsi une confirmation de l'indépendance des comportements humains, une preuve de l'existence du libre arbitre et une affirmation de la responsabilité individuelle prônée par la religion. C'est pour s'opposer à cette thèse que Markov posa les bases des processus markoviens. Il publia ainsi en 1906 une réponse contredisant Nekrasov, « Extension de la loi des grands nombres à des grandeurs dépendant les unes des autres », suite d'exemples où, malgré le caractère dépendant des variables, la loi des grands nombres reste valable [83].

Dans l'un de ces exemples, Markov considère une suite d'expériences où un événement A se réalise ou non. Si, au *i*-ème coup, A se réalise, on pose $Y_i = 0$; on suppose que la probabilité que Y_{i+1} soit 1 ou 0 ne dépend que de la valeur de Y_i, quels qu'aient pu être les résultats des expériences ayant précédé l'expérience i. Il s'agit probablement de la première formulation explicite de la propriété de Markov dans un cadre formel [83].

Plus généralement, les modèles de Markov sont une représentation mathématique de l'évolution dynamique d'un système aléatoire. Ils représentent les processus stochastiques possédant la propriété de Markov : les probabilités conditionnelles des états futurs du système ne dépendent pas des états passés, mais uniquement des états présents. Formellement, soit $\boldsymbol{X}$ la variable aléatoire décrivant le système, et $\boldsymbol{X}(t)$ l'état du système à l'instant t. Avec $t_0, t_1,...t_p$ les temps indexés par $0,1, \dots p$ et $k_0, k_1,...k_p$ les états correspondants à ces temps, un processus possédant la propriété de Markov vérifie :

$$Pr\big(\boldsymbol{X}(t_p) = \boldsymbol{k}_p \,\big|\, \boldsymbol{X}(t_0) = \boldsymbol{k}_0\,, \boldsymbol{X}(t_1) = \boldsymbol{k}_1\,, \dots\ \boldsymbol{X}(t_{p-1}) = \boldsymbol{k}_{p-1}) =$$

$$Pr\big(\boldsymbol{X}(t_p) = \boldsymbol{k}_p \,\big|\, \boldsymbol{X}(t_{p-1}) = \boldsymbol{k}_{p-1})$$

Les modèles de Markov englobent les processus de Markov, pour lesquels le temps est considéré comme une variable continue, et les chaînes de Markov pour lesquelles le temps est considéré comme une variable discrète.

Un modèle de Markov (**X**(t), t ∈ [0, +∞]) à *n* états peut être représenté par la matrice de transition **P** ou la matrice d'intensité **Q**. La matrice $\boldsymbol{P} = (p_{i,j})_{\substack{1\leq i\leq n, \\ 1\leq j\leq n}}$ donne les probabilités de transition $p_{i,j}$ de l'état *i* à l'état *j* en fonction d'un pas de temps fixé (année, mois,…), tandis que la matrice $\boldsymbol{Q} = (q_{i,j})_{\substack{1\leq i\leq n, \\ 1\leq j\leq n}}$ donne les intensités de transition $q_{i,j}$ de l'état *i* à l'état *j*, c'est-à-dire les risques instantanés de transition. La matrice des probabilités de transition en *k* pas $\boldsymbol{P}(t = k)$, donnant les probabilités de transition après un temps *k*, est égale à la matrice de transition en un pas à la puissance k dans le cas d'un modèle homogène : $\boldsymbol{P}(t = k) = \boldsymbol{P}(\boldsymbol{t = 1})^k$

Les matrices **P** et **Q** sont liées par les équations de Kolmogorov :

$$\boldsymbol{P}'(t) = \boldsymbol{P}(t)\boldsymbol{Q}$$

Avec la condition initiale $\boldsymbol{P(0)} = \boldsymbol{I_n}$ la matrice identité, on obtient donc que les matrices **P** et **Q** satisfont la relation suivante :

$$\boldsymbol{P}(t) = e^{t\boldsymbol{Q}} = \sum_{r=1}^{\infty} \frac{t^r}{r!}\boldsymbol{Q}^r$$

Du fait du calcul de l'exponentiel matriciel, il est communément admis qu'il est difficile de calculer analytiquement la matrice des probabilités de transition à partir de la matrice des intensités de transition [84]. Nous utiliserons donc une estimation numérique de l'estimation matricielle, en utilisant une décomposition en valeurs singulières (si les valeurs propres sont distinctes) ou une méthode basée sur l'approximant de Padé [84].

Les covariables explicatives pour les intensités de transition peuvent être étudiées en modélisant les intensités en fonction de ces variables. Dans ce cas, le modèle peut-être étendu en introduisant des covariables **Z**(t), dont les impacts $(\boldsymbol{\beta}_{i,j})_{\substack{1\leq i\leq n, \\ 1\leq j\leq n}}$ sont considérés comme facteurs proportionnels aux intensités de transition, par la formule suivante [85] :

$$q_{i,j}(\boldsymbol{Z}(t)) = q_{i,j}^{(0)} . e^{\boldsymbol{\beta}_{i,j}^{\boldsymbol{T}}.\mathbf{Z}(t)}$$

Il s'agit alors d'un modèle avec effet des covariables non-homogène, dont les intensités de transition dépendent du temps. Cette expression rend encore plus difficile le calcul de la

matrice des transitions à partir de la matrice des intensités ; cependant on peut montrer que dans le cas de covariables dépendantes du temps, constantes par morceaux, la matrice de transition $\boldsymbol{P}$ est égale au produit des matrices de transitions obtenues sur chacun des intervalles où les covariables sont constantes.

2.2 Les modèles de Markov appliqués à la NAFLD, dans la littérature

La modélisation de l'évolution d'une maladie par modèle de Markov est très répandue pour la prise de décision médicale, particulièrement lorsque la modélisation (du développement de la maladie, de la survenue d'un évènement) implique un risque au cours du temps, et lorsque la prise en compte des interactions entre individus n'est pas pertinente [86, 87]. Chaque état du modèle de Markov représente alors un stade de la maladie. Par exemple dès 1983, Beck et Pauler ont appliqué la théorie des modèles de Markov pour l'analyse clinique, dans le domaine des maladies cardiovasculaires, pour estimer l'efficacité d'un traitement anticoagulant [88]. En attribuant à chaque état de santé une efficacité, ils ont présenté un outil mathématique permettant d'évaluer l'impact d'une décision en terme de pronostic médical.

La modélisation de Markov a également été appliquée en hépatologie [89], et notamment à la NAFLD. Les parties suivantes détaillent les modèles qui ont été développés par le passé dans ce cadre.

2.2.1 Modélisation de Younossi & al 2016

Le modèle de Markov appliqué à la NAFLD le plus reconnu est probablement celui publié en 2016 par une équipe des États-Unis [90]. Dans cette étude, Younossi & al développent un modèle de progression et régression de la maladie en population générale dont la structure, c'est-à-dire les états et les probabilités de transition considérées, est reproduite en Figure 3.

Il s'agit d'une chaîne de Markov à 11 états, décrivant la progression complète de la maladie par âge et par sexe. Les valeurs des probabilités de transition annuelles sont issues de la littérature, sauf en ce qui concerne l'incidence de la maladie, qui est calculée par âge et sexe à partir de la prévalence de la maladie et d'un sur-risque de mortalité, tels que rapportés dans l'étude NHANES, ainsi que d'une hypothèse de taux de rémission. Les paramètres du modèle sont ensuite calibrés, au sein d'intervalles de calibration choisis arbitrairement, pour que le modèle atteigne certaines cibles issues de la littérature. Les paramètres de progression de la maladie sont appliqués aux cohortes de naissance, issues de tables de population, pour modéliser la répartition de la population dans les différents états de la maladie : ainsi, la

prévalence de chaque état de la maladie à un certain âge est calculée en appliquant l'incidence, la mortalité et les probabilités de transitions à la population de l'âge précédent.

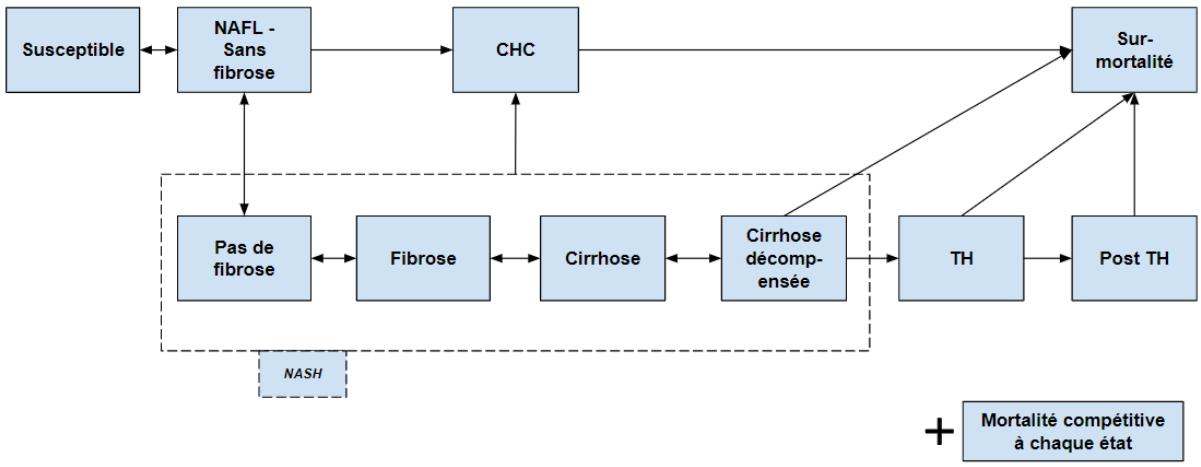


Figure 3 - Structure du modèle de Markov publié par Younossi & al 2016. TH : transplantation hépatique

Le modèle ainsi développé est appliqué aux États-Unis d'Amérique, mais également à quatre pays Européens (Allemagne, France, Italie, Grande-Bretagne). Il prend également en compte la notion de coût de la maladie, en attribuant à chaque année passée dans un état un coût, variant de 1 418 US $ pour l'état stéatose sans fibrose, à 181 096 US $ pour la transplantation hépatique.

Il s'agit de la première étude de modélisation, évaluant l'impact de la NAFLD en population générale. Le modèle prédit que plus de 14 millions de Français (21,8%) sont touchés par la NAFLD, dont 1 180 nouveaux CHC par an, et 4 862 nouvelles cirrhoses décompensées par an. Cette analyse suggère que le fardeau de la NAFLD, défini à la fois en terme de prévalence et d'incidence de la maladie (14,5 millions de cas en France), et de coût associé à sa morbidité (75,7 milliard d'euros en France), est énorme.

Le modèle présenté aurait pu répondre à la question principale de cette thèse, mais il est sujet à certaines limitations importantes, que notre propre travail essayera de surmonter. Tout d'abord, comme en discutent les auteurs, le modèle publié fait l'hypothèse que l'incidence de la NAFLD est stable dans le temps. Nous avons vu que le développement de la maladie est issu de facteurs métaboliques ; or au vu de la croissance de la prévalence de l'obésité et du surpoids, il semble difficile de conjecturer sur la stabilité de l'incidence de la NAFLD dans le temps.

Deuxièmement, le modèle publié fait l'hypothèse d'une incidence en population générale indépendamment du profil métabolique ; par exemple, 10% des hommes de plus de 60 ans développent chaque année un foie gras. Il est cependant très peu probable qu'un homme de 60 ans en poids normal ait le même risque de développer un foie gras qu'un homme du même

âge, atteint d'obésité morbide. Cette incidence de 10% se révèle être une moyenne sur les différents phénotypes métaboliques dans la population générale pour un âge et un sexe donné. Les taux d'incidence dépendent donc de la distribution métabolique (surpoids, obésité, diabète…) en population générale. L'étude étant basée sur des données américaines, il est donc improbable que l'incidence ainsi calculée soit applicable à une population dont la distribution métabolique est différente de celle des États-Unis d'Amérique.

Troisièmement, Younossi & al font l'hypothèse d'une rémission « spontanée » de la NAFLD dans 20% des cas, quel que soit l'âge ou le sexe. Même si ce taux de rémission est calibré, l'intervalle de calibration est également défini arbitrairement (entre 16% et 24%). Or, il est envisageable que le taux de rémission de la maladie varie avec l'âge et le sexe. En effet de nombreuses études semblent montrer que la régression de la maladie dépend en premier lieu de la perte de poids [91-93]. L'étude de Zelber-Sagi & al, notamment, montre que la rémission de la NAFLD est en lien avec l'âge et la perte de poids en analyse univariée. Les patients ayant guéris de la NAFLD ont perdu en moyenne 2,7 kg (±5,0), alors que les patients ayant conservé la maladie ont en moyenne gagné ce poids (2,7 ± 4,7 kg) pendant la même période. Or la perte de poids est probablement variable avec l'âge et/ou le sexe des individus. Ce taux de rémission fixe est donc à considérer avec la plus grande prudence. Il est à noter que les auteurs ont réalisé une analyse de sensibilité déterministe des résultats pour les USA (Figure supplémentaire n°2) et que le paramètre de rémission est le deuxième plus important, en terme de sensibilité des coûts dus à la NAFLD.

En conclusion, cette étude suggère que le fardeau de la NAFLD est très important, et estime la prévalence de la maladie à 22% en France ; cependant elle est limitée par des hypothèses sur un développement uniforme de la maladie, et sur une probabilité de régression spontanée arbitraire.

2.2.2 Modélisation de Estes & al 2018

Dans cet article, l'équipe des États-Unis développe un modèle de la progression complète de la maladie en population générale, dont la structure est illustrée en Figure 4 [94].

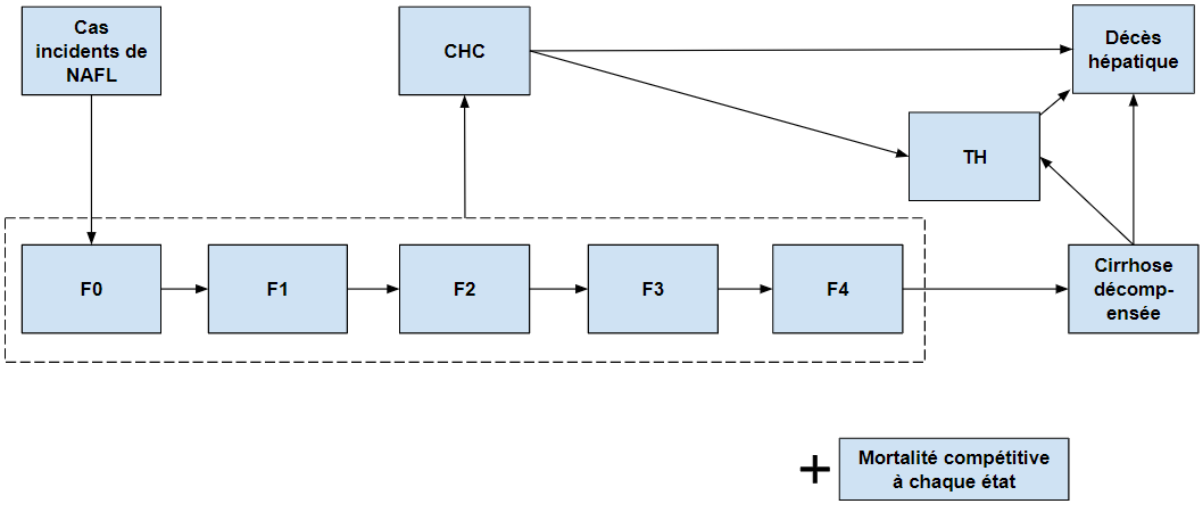


Figure 4 - Structure du modèle de Markov publié par Estes & al. 2018. TH : Transplantation hépatique

Il s'agit d'une chaîne de Markov à 11 états décrivant la progression de la maladie par âge et par sexe. Contrairement à la modélisation précédente, les cas incidents de NAFLD sont rétro-calculés à partir de la prévalence de la NAFLD renseignée dans la littérature, tout en prenant en compte l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète aux États-Unis d'Amérique (détaillée ci-après). Les probabilités de transition sont également issues de la littérature, ou rétro-calculées à partir de d'hypothèses ou de données de la littérature. Les probabilités de transition sont appliquées, âge par âge, aux cohortes d'individus, entre 1950 et 2050, pour estimer la prévalence de chacun des états de la maladie.

Le modèle est appliqué à la population états-unienne, et prédit 83,1 millions de cas de NAFLD en 2015 (25,8% de la population), en augmentation jusqu'à 100,9 millions de cas (28,4%) en 2030. En ce qui concerne la cirrhose décompensée (respectivement, le CHC), le nombre de cas prédit est multiplié par 2,8 (respectivement, 2,5 pour le CHC) entre 2015 et 2030. Contrairement au modèle développé par Younossi & al, le modèle ici décrit est dynamique, prenant en compte l'augmentation de la prévalence de la NAFLD avec le temps.

Ce modèle est un pas de plus vers une modélisation dynamique de la NAFLD, mais il est également sujet à quelques limitations. Tout d'abord, comme le soulignent ses auteurs, la plupart des données d'entrées sont issues d'études de la littérature basées sur des outils moins précis que la biopsie, moyen de référence, pour diagnostiquer les pathologies d'intérêt que sont la stéatose hépatique, la NASH et la fibrose avancée. Par exemple, l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) sur laquelle se basent beaucoup des paramètres de

ce modèle, utilise des scores non-invasifs pour diagnostiquer la NASH, la fibrose ou la cirrhose en population générale, chez les patients NAFLD [95].

Deuxièmement, l'augmentation de la prévalence de la NAFLD avec le temps, allant de pair avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète en population générale, est prise en compte à partir d'une courbe d'incidence relative de la NAFLD. Cette courbe d'incidence relative de la NAFLD est tracée à partir des courbes d'incidence relative de l'obésité et du diabète (Figure 5). Plusieurs points sont à relever ici ; les courbes d'incidence relative de l'obésité et du diabète sont issues de courbes d'incidence de l'obésité et du diabète. Or, l'incidence semble calculée ici comme la soustraction d'une année sur l'autre de la prévalence. Cette approche fournit une approximation peu précise de l'incidence de l'obésité et du diabète, puisque la mortalité et la rémission entrent en jeu dans le calcul de l'incidence. Il s'agit donc d'une estimation, indépendamment de la qualité des études utilisées pour prédire la prévalence de l'obésité et du diabète jusqu'en 2030 [96, 97]. De plus, une fois les courbes d'incidence relative de l'obésité et du diabète approximées, le détail du calcul de la courbe d'incidence relative de la NAFLD n'est pas donné ; seule est décrite l'hypothèse que le pic de la courbe d'incidence relative de la NAFLD doit se trouver entre celui de l'obésité et celui du diabète (Section 4, Appendix), aboutissant à la courbe décrite en Figure 5. Enfin, cette courbe d'incidence relative de la NAFLD a pour conséquence d'augmenter la prévalence de la NAFLD, mais sans modifier sa répartition dans les différentes classe d'âge et de sexe entre 2011 et 2030, alors qu'il pourrait sembler important de prendre en compte un changement dans l'âge de début de la NAFLD, lié à l'âge de début de l'obésité ou du diabète, par exemple.

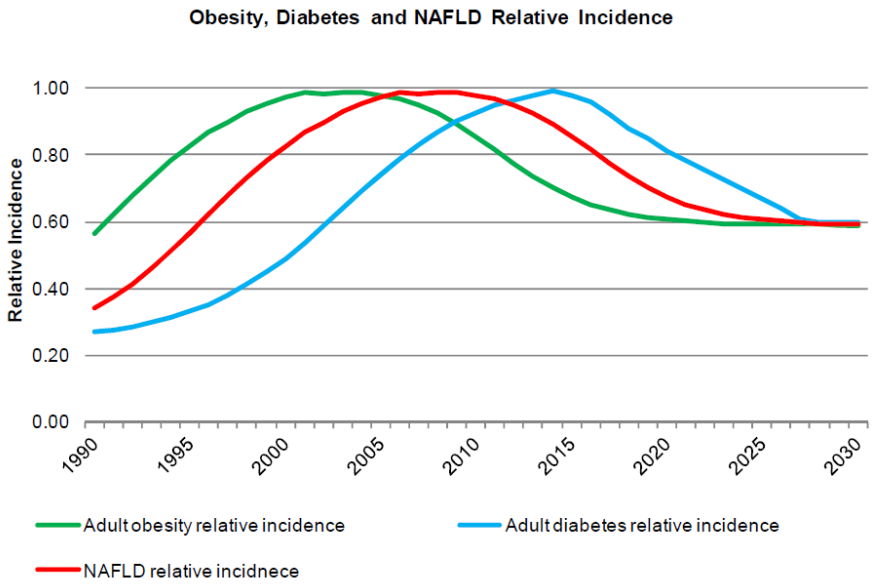


Figure 5 - Courbes d'incidence relative de l'obésité, du diabète et de la NAFLD, extrait de Estes & al 2018

Troisièmement, la structure du modèle telle que détaillée dans l'article indique que la régression de la maladie est prise en compte. Cependant, dans le détail des paramètres du modèle, les auteurs déclarent que les taux de progression ont été supposés être la soustraction du taux de progression et du taux de régression ; et seuls les taux de progression (par exemple, de F0 vers F1) sont présentés. Or, même si cette méthode de calcul du taux de progression est envisageable pour quantifier la progression de la fibrose entre deux biopsies du foie, par exemple [3, 98], elle ne semble pas applicable à un modèle de Markov. En effet, on ne peut approximer le taux de progression par la soustraction du taux réel de progression et du taux de régression, sauf à considérer que la régression est négligeable. Par exemple, pour un simple modèle de Markov a deux états, le cas où $q^{(1)}_{\text{état 1} \rightarrow \text{état 2}} = 10\%$ et $q^{(1)}_{\text{état 2} \rightarrow \text{état 1}} = 2\%$ n'est pas équivalent au cas où $q^{(2)}_{\text{état 1} \rightarrow \text{état 2}} = 8\%$ et $q^{(2)}_{\text{état 2} \rightarrow \text{état 1}} = 0\%$. Dans le premier cas, la probabilité de passer de l'état 1 à l'état 2 tend rapidement vers 83,3%, tandis que dans le second cas cette probabilité tend vers 100%.

Il semble donc envisageable que seule la progression de la maladie ait été réellement prise en compte, et que les auteurs surestiment la prise en compte de la régression lorsqu'ils déclarent que « importantly, in this study, spontaneous regression was estimated from published literature and back calculation and then applied to the prevalent population in order to generate the most accurate projections for disease progression possible ».

Quatrièmement, de nombreuses données d'entrées pour le modèle ont été estimées à partir d'hypothèses. Par exemple, le processus de calcul de l'incidence de la NAFLD nécessite des données de prévalence de la NAFLD en 2015. Les auteurs déclarent se baser sur l'étude NHANES III, reportant une prévalence de 19% de la NAFLD entre 1988 et 1994, et sur une méta-analyse rapportant une prévalence de 24% entre 2006 et 2014, pour faire l'hypothèse d'une prévalence de 25,8% de la NAFLD en population générale aux États-Unis en 2015. De plus, les taux de progression de fibrose par âge sont eux aussi rétro-calculés à partir d'hypothèses sur la distribution des cas par statut de NASH et par stade de fibrose. Une analyse de sensibilité autour de ces hypothèses centrales aurait été bienvenue.

Pour finir, l'étude de Estes & al compare, dans toute la partie « Model Validation », le nombre de nouveaux CHC attribuables à la NAFLD, observé dans la base SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) versus simulé par le modèle (17 000 vs 17 720). Cependant il est rapporté en annexe que les taux de progression vers le CHC, utilisés en tant que paramètres dans le modèle, ont été calibrés à partir des données du programme SEER (section 2). La validation d'un modèle d'une telle ampleur est complexe, lorsque les données sont à ce point manquantes qu'il est nécessaire de faire appel à de nombreuses hypothèses ; mais il semble

inacceptable de parler de validation du modèle, lorsque l'on confronte les données de sorties du modèle avec ses propres données d'entrée.

2.2.3 Autres modélisations de la NAFLD

De nombreux autres articles présentent une modélisation de la NAFLD. On peut tout d'abord relever les études affiliées au modèle de Estes & al présenté dans la partie précédente, appliqué à différents pays ou régions du monde : Chine, France, Allemagne, Italie, Japon, Espagne, Grande-Bretagne, Australie, Suisse, Arabie Saoudite, Émirats Arabe Unis, ainsi que 4 régions d'Asie [99-103]. Ces modèles sont des applications du modèle initialement développé pour les États-Unis par Estes & al, obtenu en modifiant la prévalence de l'obésité et du diabète selon les pays, ainsi que les paramètres clefs du modèle (comme la progression de la fibrose) pour correspondre aux cibles définies par des experts dans chaque pays, comme la prévalence de la NAFLD ou de la NASH. Par exemple, dans le cas de la France, les auteurs font l'hypothèse d'une prévalence de la NAFLD de 25% chez les plus de 15 ans, en 2015, comparée à l'hypothèse d'une prévalence de 30% dans la modélisation appliquée aux États-Unis, décrite en partie 2.2.2. Cette prévalence de 25% de NAFLD en France semble contestable, puisque les estimations de la cohorte NASH-CO, au sein de l'étude CONSTANCE, estime cette prévalence à 18,2% entre 2012 et 2018 chez les 18-75 ans, hors consommation excessive d'alcool [104].

Ensuite, des articles présentent une modélisation de la NAFLD au sein de sous-groupes de patients, et non en population générale. Ces articles sont résumés en Tableau 1, et détaillés dans les paragraphes suivants.

Tableau 1 - Études de modélisations de la NAFLD, hors études en population générale

Étude	Origine	Population	Type	Objectifs	Modèle	Paramètres
Tanajewski 2017	Royaume-Uni	Représentative de centres de soins : 68 ans moyenne, 15% obèses	Coût-efficacité	Comparer l'impact d'un dépistage par méthode de stratification des risques, par rapport aux standards de soin	De foie sain au décès	Littérature + hypothèses
Klebanoff 2017	États-Unis	45 ans avec NASH, en surpoids ou obèses	Coût-efficacité	Comparer l'impact de la chirurgie bariatrique à l'absence de traitement, et l'intervention de sensibilisation liée au mode de vie	De la NASH au décès	Littérature

Vreman 2017	États-Unis	20 à 85 ans, répartie parmi stéatose, NASH, cirrhose, CHC	Coût-efficacité	Comparer l'impact d'une réduction de 20% de l'apport en sucre à l'absence d'intervention	De foie sain au décès + évolution poids et diabète	Littérature + Rétro-calcul
Phisalprapa 2017	Thaïlande	50 ans, avec syndrome métabolique	Coût-efficacité	Comparer l'impact d'un dépistage par US suivi d'un programme de perte de poids à l'absence d'intervention.	De foie sain au décès	Littérature
Corey 2016	États-Unis	50 ans, avec diabète	Coût-efficacité	Comparer l'impact d'un dépistage suivi d'un traitement (Pioglitazone) à l'absence de dépistage	De foie sain au décès, sans CHC	Littérature
Zhang 2015	Québec	30 ans, statut moyen, ou obèses non-diabétiques, ou diabétiques non-obèses	Coût-efficacité	Comparer l'impact de différentes stratégies de dépistages, ciblées ou non sur les groupes à risque, à l'absence de dépistage	De foie sain au décès	Littérature
Mahady 2015	Australie	50 ans, NASH et fibrose ≥ F3	Coût-efficacité	Comparer l'impact de l'ajout d'un traitement ou non à un programme de perte de poids	De pré-cirrhose, jusqu'au décès	Littérature

Un article de Tanajewski & al 2017, au Royaume-Uni, rapporte une modélisation coût-efficacité de la NAFLD pour évaluer l'impact d'une méthode de stratification des risques, basée sur une élastographie transitoire précoce chez les patients avec facteur de risque, par rapport aux standards des soins actuels basés sur des tests de la fonction hépatique pour identifier les patients à risque [105]. L'étude modélise des patients déjà répartis dans les différents états de la maladie, d'une moyenne d'âge de 68 ans et suivant les profils métaboliques de la communauté étudiée, représentative de centres de soin au Royaume-Uni. La structure du modèle de Markov suit celle déjà identifiée dans les autres articles, tout en dupliquant les états asymptomatiques en « non-diagnostiqué » et « diagnostiqué ». Les probabilités de transition sont issues de la littérature ou conjecturées ; les auteurs soulignent que les données de progression de la maladie sont très limitées et probablement biaisées, et que des hypothèses sur de nombreux paramètres ont été nécessaires. De ce fait, plusieurs analyses de sensibilité ont été réalisées. Les auteurs concluent que la méthode de stratification des risques pour un diagnostic

précoce est susceptible d'être coût-efficace par rapport aux standards des soins actuels, malgré la présence d'incertitudes significatives sur les estimations.

Un article de Klebanoff & al 2017, aux États-Unis, décrit une modélisation coût-efficacité de la NASH et de ses complications, pour évaluer l'efficacité de la chirurgie bariatrique chez des patients de 45 ans, en surpoids ou obèses [106]. La structure du modèle couvre l'évolution de la fibrose chez les NASH jusqu'au décès, en permettant la rémission de la NASH. Les probabilités de transition sont issues de la littérature. L'étude compare les gains en années de santé (QALYs) et les coûts totaux, entre l'absence d'intervention, l'intervention intensive de sensibilisation liée au mode de vie, et la chirurgie bariatrique, selon les différentes classes de poids. L'étude conclut que la chirurgie bariatrique est coût-efficace en comparaison à l'absence d'intervention, et à l'intervention intensive sur le mode de vie, chez tous les patients obèses, quel que soit leur statut de fibrose, et chez les patients en surpoids avec une fibrose ≥F3. Ce modèle de Markov a également été décliné pour des analyses de coûts-efficacité chez les patients cirrhotiques, ou chez les patients en obésité à l'adolescence [107, 108].

Un article de Vreman & al 2017, aux États-Unis, décrit une modélisation par simulations individuelles de chaînes de Markov (individual-based microsimulation Markov model) [109]. Cette étude évalue la coût-efficacité de la réduction du sucre dans le régime alimentaire, en terme d'évolution de la NAFLD, de poids et de diabète, en prenant en compte l'âge, le sexe et l'appartenance ethnique. La structure du modèle de Markov suit celle déjà identifiée dans les autres articles, permettant une évolution du foie sain jusqu'au décès ; elle prend en compte une évolution du poids et du statut de diabète. Les transitions correspondantes, ainsi que les impacts de covariables, sont issues de la littérature, sauf en ce qui concerne l'incidence et la mortalité de la NASH et du CHC sur cirrhose, rétro-calculés à partir de données du Centers for Disease Control and Prevention. Les simulations sont effectuées sur des cohortes de patients de plus de 20 ans, pendant une durée de 20 ans, en les répartissant initialement dans les différents états de la maladie. L'étude conclut qu'une réduction de 20% de l'apport en sucre est coût-efficace par rapport à l'absence de régime, à la fois en terme de baisse de l'incidence de la stéatose, de la NASH, de la cirrhose, du cancer du foie, de l'obésité et du diabète.

Une étude de Phisalprapa & al 2017, en Thaïlande, réalise une analyse coût-efficacité d'une stratégie de dépistage par ultrasonographie, suivie d'un programme intensif de perte de poids, chez des patients de 50 ans avec syndrome métabolique, en Thaïlande. La distribution des patients dans les différents états de la maladie est basée sur une base de données de patients Thaïlandais. La structure du modèle couvre l'évolution du foie sain jusqu'au décès ; les paramètres d'évolution de la maladie sont extraits de la littérature. Les auteurs concluent qu'un

programme de dépistage assorti d'un programme intensif de perte de poids est coût-efficace par rapport à l'absence d'intervention en termes de ratios coût-efficacité additionnels (ICERs en dollars par années de vie gagnées).

Un article de Corey & al 2016, aux États-Unis, présente une analyse de coût-efficacité de dépistage de la NASH chez les patients diabétiques, puis traitement par Pioglitazone [110]. Le modèle simule l'évolution de patients hommes et femmes de 50 ans, jusqu'à leur mort, dans les différents états de la maladie, sans considérer de CHC hors cirrhose ni de progression chez les patients sans NASH. Les patients sont initialement répartis dans les stades de la maladie à partir de distributions issues de la littérature, et à nouveau les probabilités de transition sont issues de la littérature. L'étude conclut que le dépistage de la NASH chez les patients diabétiques suivi d'un traitement par Pioglitazone permettrait de réduire le nombre de cirrhoses de 12,9% comparé à l'absence de dépistage, mais que cette stratégie n'est pas coût-efficace (ajustée sur la qualité de vie) du fait de la désutilité du traitement proposé, le Pioglitazone, qui cause une prise de poids.

Une étude de Zhang & al 2015, au Québec, décrit une analyse coût-efficacité du dépistage de la NASH, selon différentes stratégies de dépistage, suivi d'un traitement ou d'un programme de perte de poids. Cette étude modélise des patients diabétiques non-obèses ou obèses non-diabétiques, simulés par cohorte à partir de l'âge de 30 ans jusqu'au décès [111]. La structure du modèle couvre l'évolution du foie sain jusqu'au décès ; les probabilités de transition et les distributions de la stéatose et de la NASH dans les deux populations étudiées sont issues de la littérature. L'étude conclut qu'un dépistage annuel par méthodes non-invasives est coût-efficace par rapport à l'absence de dépistage, mais que le dépistage par biopsie du foie ne l'est pas, par rapport à l'absence de dépistage.

Finalement, un article de Mahady & al 2015, en Australie, présente une analyse coût-efficacité des bénéfices d'une modification du style de vie seule, versus une modification ainsi qu'un traitement par Pioglitazone ou vitamine E, chez des patients de 50 ans atteints de NASH avec une fibrose ≥F3. La structure du modèle couvre l'évolution d'un état asymptomatique pré-cirrhotique, jusqu'au décès ; les probabilités de transition à partir de la fibrose avancée sont issues de la littérature. L'étude conclut que l'addition d'un traitement aux interventions sur le style de vie, est coût-efficace, et notamment que le traitement Pioglitazone conduirait à un meilleur rapport coût-efficacité par rapport à la vitamine E.

Toutes ces modélisations sont réalisées dans des sous-populations spécifiques, que nous ne pensons pas être représentatives de la population générale française, et ne peuvent donc pas être utilisées pour répondre aux problématiques posées.

2.3 Approche choisie pour la modélisation

Comme décrit en partie 2.2, de nombreux articles présentent une modélisation de la NAFLD. Les modélisations en population générale (Younossi & al 2016, Estes & al 2018) tout comme les modèles ciblant des sous-groupes de population, se basent en grande partie sur des probabilités de transitions issues de la littérature, ou les rétro-calculent à partir de cibles (prévalence de la NAFLD, prévalence de la NASH chez les NAFLD) issues de la littérature, dont nous avons vu en partie 1.1.3 qu'elles pouvaient être biaisées, pour les états précoces de la maladie. Nous avons donc choisi de rétro-calculer les probabilités de transition les plus cruciales (correspondant aux états asymptomatiques de la maladie) à partir des données de mortalités par CHC et cirrhose décompensée attribuables à la NAFLD. Il s'agit de déterminer tout d'abord les chiffres de mortalités par CHC et cirrhose décompensée en France, et ensuite d'identifier au sein de ces données, la part attribuable à la NAFLD. Ce travail est décrit en partie 3.

3 Analyse des données PMSI

3.1 Généralités sur le PMSI

3.1.1 Travail préliminaire sur le CépiDc

Comme décrit en partie 2.3, il a été décidé de rétro-calculer certains paramètres du modèle à partir des chiffres de mortalité due à la NAFLD en France. Il s'agit donc de déterminer ces chiffres de mortalité par CHC ou cirrhose décompensée, dus à la NAFLD. L'identification des causes de décès est ici une difficulté majeure, car il est important de s'assurer de l'étiologie à l'origine des décès. Dans un travail préliminaire, nous nous sommes penchés sur les données du Centre d'Épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc). Le CépiDc rassemble les données de mortalité pour la France, à partir des certifications de décès effectuées par les médecins selon une procédure internationale standardisée, utilisant les codes de la classification internationale des maladies (codes CIM). Nous avons extrait de la base du CépiDc les chiffres de mortalités correspondants à plusieurs causes de décès, en nous basant sur les codes suivants, identifiés via le site d'aide au codage pour les codeurs et nosologistes (https://www.aideaucodage.fr/) :

- K74.6 : « cirrhose, autre et sans précision » le code pouvant correspondre à la cirrhose non-alcoolique
- C22.0 : « carcinome hépatocellulaire (CHC) », en considérant que 10% des CHC sont liés à l'étiologique NAFLD
- K75.8 : « Autres maladies inflammatoires précisées du foie » pouvant correspondre à la NASH
- K76.0 : « Dégénérescence graisseuse du foie, non classée ailleurs » pouvant correspondre à la stéatose hépatique
- E11.9 : « Diabète sucré de type 2, sans complication »

Les résultats de cette requête sont illustrés en Figure 6. Plusieurs problématiques émergent rapidement au vu de cette première analyse. Tout d'abord, on remarque que les codes supposés dédiés à la NAFLD/NASH (K75.8, K76.0) sont très peu rapportés, menant à un très faible nombre de décès directement imputés à cette maladie. Il n'est donc pas possible de se baser uniquement sur ces codes pour déterminer la mortalité liée à la NAFLD.

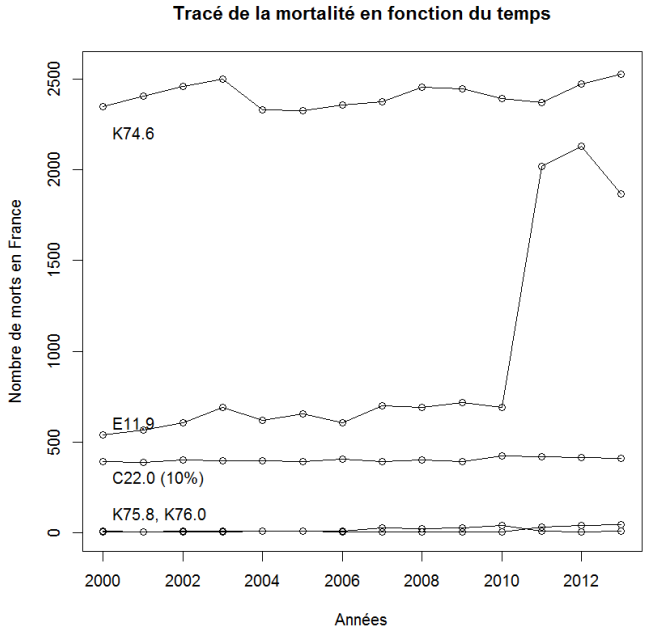


Figure 6 – Tracé de la mortalité, issue des données CépiDc à partir de quelques codes CIM-10 liés à la NAFLD

Deuxièmement, les codes liés aux évènements (cirrhose, CHC) nous permettent d'identifier un plus grand nombre de décès ; cependant ces codes ne sont pas spécifiques à l'étiologie NAFLD. Par exemple, le code K74.6 est liée à la cirrhose d'origine NAFLD, mais également aux cirrhose cryptogéniques, et souvent associé au diagnostic d'hépatite virale chronique C. On pourrait alors considérer que seule une partie des décès rapportés par ces codes liés aux évènements sont attribuables à la NAFLD, comme nous l'avons fait pour le CHC. En effet, on a considéré que 10% des CHC sont attribuables à la NAFLD ; cependant cette part attribuable à la NAFLD est difficile à déterminer, et on s'attend à ce qu'elle varie avec les années, par exemple.

De plus, il semble important de s'intéresser aux codes métaboliques, comme le diabète de type 2 (code E11.9). Une troisième difficulté émerge ici : il n'est pas possible, à partir des données du CépiDc, d'associer les codes entre eux, pour par exemple extraire les décès avec à la fois un code de CHC (C22.0) et un code de diabète (E11.9). Enfin, en considérant la courbe de décès liés au diabète, il est aisé de remarquer que la politique de codage a probablement été modifiée à partir de 2011, menant à des résultats incohérents dans le temps. Cette remarque est un argument supplémentaire pour travailler en plus étroite collaborations avec des experts du codage, comme nous avons choisi de le faire par la suite, en nous tournant vers le Département de l'Information Médicale (DIM) pour exploiter la base du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information).

3.1.2 Introduction à la base du PMSI

Le PMSI est un outil réglementaire de modulation du budget des établissements qui enregistre l'information médicale et administrative de l'activité hospitalière des établissements de santé publics et privés. Il est donc important de signaler que ce n'est pas un outil développé pour un suivi épidémiologique, bien qu'il ait été utilisé comme tel dans d'autres études [112-114].

Plusieurs éléments nous ont poussé à utiliser la base du PMSI pour identifier les décès liés à la NAFLD. Tout d'abord, il s'agit d'un outil exhaustif et systématique, car chaque séjour hospitalier dans un établissement de santé en France doit être enregistré dans le PMSI ; il représente environ 25 millions de séjours par an [115]. De plus, le PMSI est un recueil de données standardisées ; les pathologies sont codées en utilisant la 10ème révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) depuis 1996, et les procédures utilisent la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Enfin, depuis 2001, une procédure de chaînage des informations de santé a été mise en place, attribuant à chaque patient un numéro d'anonymisation (ANO) permettant de relier les séjours d'un même patient, quel que soit le secteur d'hospitalisation. Ce suivi permet de retracer l'historique de tous les séjours d'un patient, via des données anonymisées respectant la confidentialité et le secret médical, et nous permettra d'identifier les chiffres de la mortalité due à la NAFLD via un algorithme d'identification.

3.2 Méthodes d'extraction des patients via l'algorithme d'identification

3.2.1 Choix des patients à extraire et algorithme d'identification

Notre modèle sera alimenté par les données de mortalité due à la NAFLD. Pour cela, deux stratégies d'identification des patients sont envisageables :

1. Identification et suivi de tous les patients NAFLD, à partir du diagnostic de la NAFLD jusqu'au décès s'il a lieu. Cette approche nécessite un algorithme d'identification des patients NAFLD pour tout séjour hospitalier. Or tous les patients NAFLD n'ont pas effectué un séjour hospitalier ; cela induit un risque de sous-sélection. De plus, ce risque est accru en considérant, comme vu en partie 3.1.1, que les codes NAFLD/NASH sont peu utilisés.

2. Extraction de tous les patients avec une cirrhose et un CHC, et identification des patients NAFLD en identifiant l'étiologie sous-jacente à la cirrhose et au CHC. Cette approche ne permet pas d'évaluer la mortalité compétitive chez les patients NAFLD, mais elle permet d'identifier de manière exhaustive les patients NAFLD avec complications, car il est raisonnable de penser que tous les patients avec CHC ou cirrhose décompensée ont effectué un séjour hospitalier.

L'approche 2 est choisie pour alimenter le modèle. Il s'agit donc de déterminer les codes CIM-10 correspondants à la cirrhose ou au CHC, détaillés ci-après, pour identifier les patients avec ces évènements, puis d'identifier au sein de ces patients les étiologies sous-jacentes. Pour ce faire, nous avons défini l'algorithme suivant, basé sur l'historique des patients extraits (Figure 7) pour déterminer l'étiologie « par élimination ». Les patients présentant un historique d'hépatite virale sont classés « étiologie virale », puis les patients non-classés présentant un historique de maladies auto-immunes ou génétiques menant à une maladie du foie (comme l'hépatite auto-immune, ou des anomalies du métabolisme en fer) sont classées « étiologie autre » (regroupant auto-immun & génétique). Parmi les patients non-classés, ceux présentant un historique de consommation d'alcool sont alors classés « étiologie alcool ». Ensuite, les patients non-classés présentant un historique d'obésité ou de diabète sucré sont classés « étiologie NAFLD », et enfin les patients restants, ne présentant aucun indice relatif à leur étiologie, sont classés « étiologie indéterminée ».

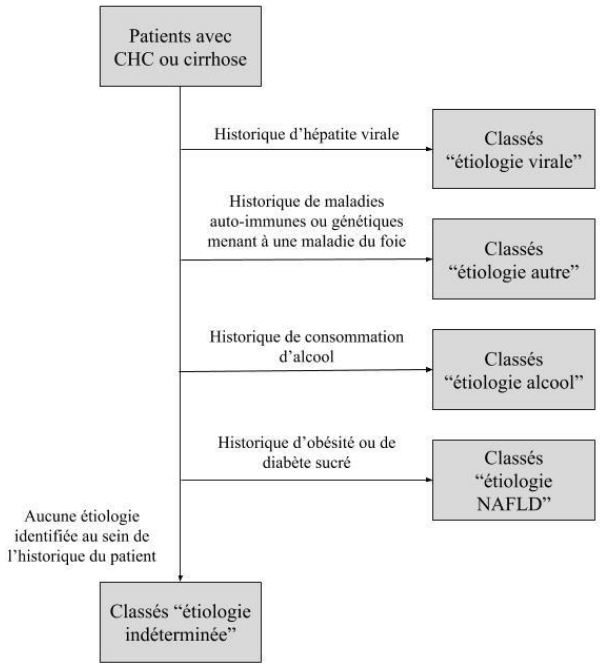


Figure 7 - Algorithme d'identification des patients extraits

3.2.2 Codes CIM-10 correspondants à l'évènement et à l'étiologie

Les codes CIM-10 utilisés pour extraire les patients ont été sélectionnés de la manière suivante : un listing de 40 patients NASH identifiés au sein du service de gastro-entérologie du CHU de Lille a été dressé. En retrouvant ces patients dans le PMSI, la liste de codes utilisés pour identifier ces patients a fourni une base de travail. Cette liste a ensuite été croisée avec une liste de codes « probables », « possibles » et « improbables », dressée à partir des recommandations au codage, et validés à la fois par l'expertise médicale, et l'expérience du DIM du CHRU de Lille.

Pour extraire les patients avec un évènement de CHC et/ou une cirrhose, nous avons finalement sélectionné les 5 codes suivants :

- C22.0 : Carcinome hépatocellulaire
- K70.0 : Cirrhose alcoolique graisseuse du foie
- K70.3 : Cirrhose alcoolique
- K71.7 : Maladie toxique du foie avec fibrose et cirrhose du foie
- K74.6 : Cirrhoses, autres et sans précision
- K76.7 : Syndrome hépatorénal

D'autres codes ont été considérés, mais n'ont pas été retenus, parmi lesquels :

- C22.9 : tumeur maligne du foie, sans précision
- I85 : varices œsophagiennes
- K72 : insuffisance hépatique non classée ailleurs
- K73 : hépatite chronique non classée ailleurs
- R18 : ascite
- I85 : Varices œsophagiennes
- I98.2 : Varices œsophagiennes non hémorragiques au cours de maladies classées ailleurs
- I98.3 : Varices œsophagiennes hémorragiques au cours de maladies classées ailleurs

Il apparait que ces autres codes ne sont pas spécifiques des hépatites virales, alcooliques ou non-alcooliques. Ils peuvent en effet être utilisés pour décrire les conséquences d'une affection sans lien avec ces hépatites. Nous ne les avons donc pas utilisés pour extraire les

patients avec CHC ou cirrhose. Cependant nous les avons utilisés chez les patients extraits à partir des 5 codes sélectionnés, pour affiner la date de diagnostic de l'évènement. Par exemple, un patient codé avec une cirrhose du foie en 2012, ayant un historique de varices œsophagiennes en 2011, sera pris en compte comme ayant développé une cirrhose dès 2011.

Pour identifier l'étiologie NAFLD, c'est-à-dire un historique d'obésité ou de diabète sucré, nous avons sélectionné les codes suivants :

- E66 : obésité
- E68 : séquelles d'excès d'apport
- R635 : prise de poids anormale
- G473 : apnée du sommeil
- E11 : diabète sucré non insulino-dépendant
- E13 : autres diabètes sucrés précisés
- E14 : diabète sucré, sans précision
- K758 : autres maladies inflammatoires précisées du foie
- K760 : Dégénérescence graisseuse du foie, non classée ailleurs

La liste complète des codes utilisés pour identifier les autres étiologies : virale, autre, alcool, est détaillée en annexe.

3.2.3 Statistiques sur la base extraite

Nous avons extrait du PMSI l'historique complet de tous les patients ayant développé un CHC ou une cirrhose entre 2010 et 2018, à partir des 5 codes définis en partie 3.2.1. Leur historique entre 2008 et 2018 a été extrait, nous permettant d'obtenir des données deux ans minimum avant la mention d'un CHC ou d'une cirrhose, pour être capable d'identifier l'étiologie associée. Cela correspond à l'extraction de l'historique de 389 453 patients, couvrant la France métropolitaine et d'outre-mer, soit un total de 27 306 341 séjours. En suivant l'algorithme d'identification détaillé plus haut, nous avons attribué à chaque patient une étiologie. Les résultats de cette analyse sont présentés en Tableau 2.

Tableau 2 - Statistiques sur la base extraite

		Cirrhose seule	Cirrhose + CHC	CHC seul	Total
Effectif		297 248	60 555	31 650	389 453
Âge moyen à la 1ère mention		61,1 +/- 13,6	65,5 +/- 10,7	71,7 +/- 12,9	62,7 +/- 13,5
Âge moyen au décès		65,4 +/- 12,4	67,7 +/- 10,1	72,5 +/- 11,9	66,5 +/- 12,1
Hommes (%)		204 232 (68,7)	51 048 (84,3)	22 574 (71,3)	277 854 (71,3)
Décès (%)		103 090 (34,7)	33 456 (55,2)	16 375 (51,7)	152 921 (39,3)
Etiologie	Alcool (%)	203 321 (68,4)	34 429 (56,9)	3 255 (10,3)	241 005 (61,9)
	NAFLD (%)	19 264 (6,5)	3 161 (5,2)	9 038 (28,6)	31 463 (8,1)
	Virus (%)	33 411 (11,2)	15 383 (25,4)	2 603 (8,2)	51 397 (13,2)
	Autre (%)	26 172 (8,8)	5 640 (9,3)	3 714 (11,7)	35 526 (9,1)
	Indéterminée (%)	15 080 (5,1)	1 942 (3,2)	13 040 (41,2)	30 062 (7,7)

Les parts attribuables à chaque étiologie, selon l'année de codage du premier évènement, sont présentées en Figure 8. La part attribuable à la NAFLD augmente avec le temps, passant de 4,9% des évènements en 2010 à 13,9% des évènements en 2018.

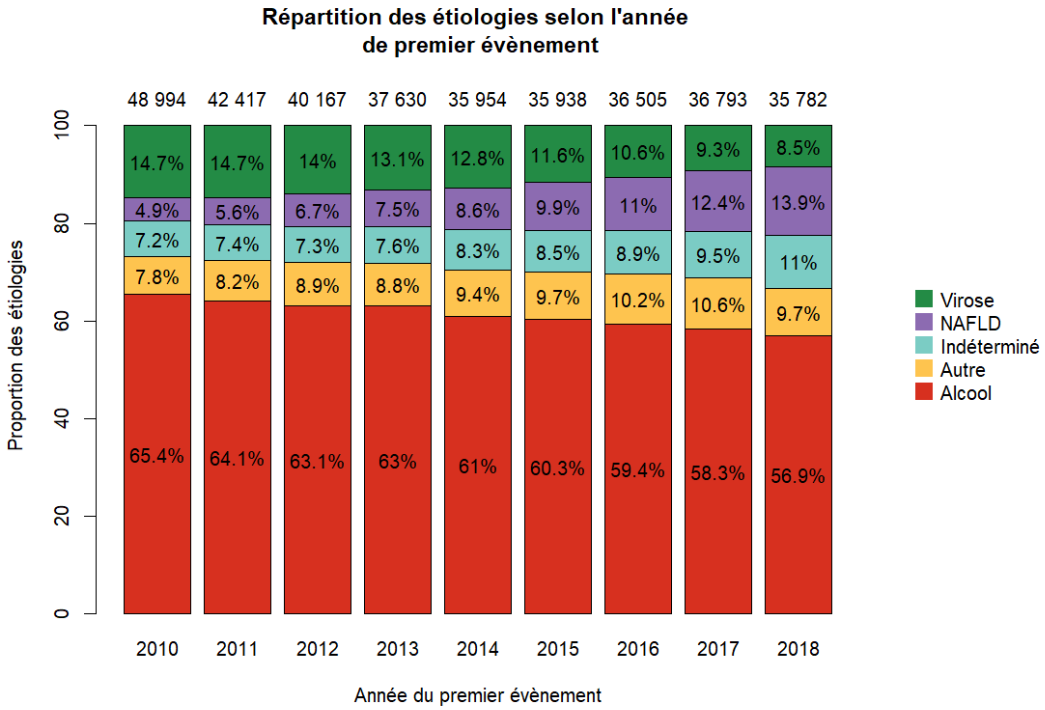


Figure 8 - Part attribuable à chaque étiologie, selon l'année de premier évènement (hors 2008 et 2009)

L'âge au codage du premier évènement est présenté en Figure 9, selon l'étiologie. L'étiologie NAFLD est associée avec un âge médian de premier évènement beaucoup plus tardif que pour les autres étiologies, à l'exception des indéterminés.

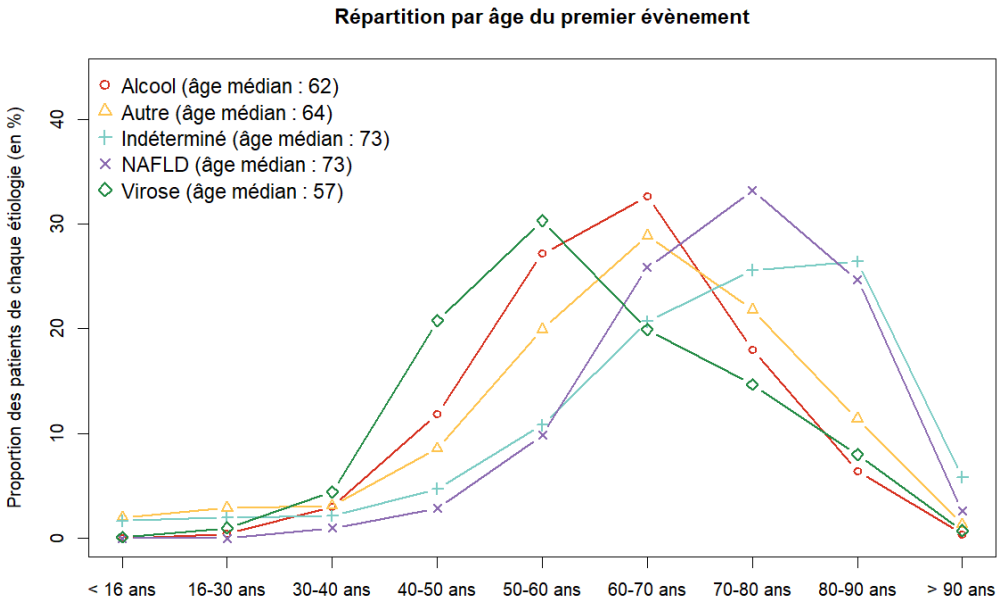


Figure 9 - Âge au codage du premier évènement selon l'étiologie

Enfin, les taux de décès par habitant, par département, sont tracés en Figure 10 pour les étiologies alcool, NAFLD et virus.

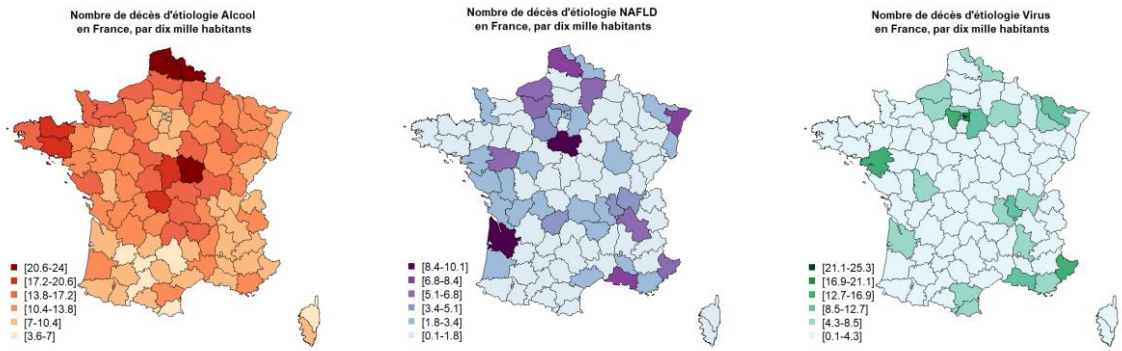


Figure 10 - Nombre de décès par dix mille habitant selon le département, étiologies : alcool, NAFLD, virus

3.3 Revue de dossiers patients à Lille et nécessité d'un algorithme de reclassement

3.3.1 Revue de dossiers patients

Plusieurs éléments doivent être vérifiés pour prendre en compte la mortalité issue des données PMSI.

- Identification des évènements : il est important d'extraire tous les patients avec un CHC ou une cirrhose, et uniquement les patients avec un CHC ou une cirrhose, pour ne pas biaiser les données de mortalité.
- Identification de l'étiologie : il est important d'identifier correctement l'étiologie sous-jacente des patients extraits, pour ne pas biaiser la part attribuable à la NAFLD dans les décès par CHC ou cirrhose.

De plus, comme présenté en Tableau 2, une part importante des patients est classée en étiologie « indéterminée » (7,7%). Au vu des tendances similaires entre les patients classés « indéterminé » et « NAFLD » en terme d'évolution avec les années, et d'âge de premier évènement, il semble envisageable de considérer que les patients non-classés sont en réalités des patients NAFLD. Cette hypothèse doit cependant également être vérifiée.

Pour ce faire, des patients ont été tirés au sort dans le PMSI selon le protocole suivant :

- 234 patients au total ont été tirés au sort,
- 40 patients ne possédant pas un des 6 codes d'évènements parmi C22.0, K70.0, K70.3, K71.7, K74.6, K76.7 mais possédant un code d'évènement possiblement relié au CHC ou à la cirrhose, parmi ceux détaillés en partie 3.2.2, tel C22.9 ou I85. L'hypothèse testée est l'absence de patients avec un CHC ou une cirrhose parmi ces 40 patients.
- 194 patients possédant un des 6 codes d'évènement identifiés. L'hypothèse testée est de vérifier la présence d'un CHC ou d'une cirrhose, ainsi que de vérifier l'étiologie sous-jacente, lorsqu'un CHC ou une cirrhose est bien présent. Un focus particulier a été mis sur l'étiologie indéterminée (45% des dossiers vérifiés), pour tester l'hypothèse selon laquelle les patients indéterminés sont en réalité des patients NAFLD.

Il est à noter que les patients sont tirés au sort parmi ceux du CHU de Lille, ou dont les dossiers y étaient accessibles, c'est-à-dire traités ou adressés au CHU de Lille. Cette étape de vérification est donc sujette à un biais géographique potentiel.

Les résultats de la revue de patients sont les suivants :

- Identification des évènements : parmi les 40 patients ne possédant pas un des 6 codes sélectionné pour la cirrhose ou le CHC, 77,5% des dossiers ne comportaient aucune mention de CHC ou de cirrhose, comme attendu. Parmi les 194 patients avec un des 6 codes évènement sélectionné, 85,1% correspondaient bien à des patients avec CHC ou cirrhose, comme attendu. Cela correspond à une sensibilité de 85,1% et une spécificité de 77,5% de notre algorithme.
- Identification de l'étiologie : parmi les patients avec un CHC ou une cirrhose, à l'étiologie « alcool » identifiée selon notre algorithme, 80,0% sont en effet des patients d'étiologie « alcool ». Parmi les patients identifiés « NAFLD », 77,3% sont en effet « NAFLD ». Parmi les patients identifiés « virus », 78,9% sont en effet « virus ». Pour l'identification de l'étiologie NAFLD au sein des évènements sélectionnés, cela correspond à une sensibilité de 77,3% et une spécificité de 82,6% de notre algorithme.
- Parmi les 87 patients d'étiologie « indéterminée » selon notre algorithme, seulement 19,5% sont réellement d'étiologie « NAFLD », tandis que 10,3% des patients restent en effet « indéterminée », même après la revue de dossier. L'hypothèse d'assimiler les patients indéterminés en patients NAFLD semble donc invalidée. De plus, les patients d'étiologie « indéterminée » présentent un plus grand risque d'absence de réel évènement que les autres patients : 18,4% n'ont pas de CHC ou de cirrhose, par rapport à 12,1% chez les patients d'étiologie déterminée.

Les résultats de notre algorithme d'identification appliqués à la NAFLD sont similaires à ceux d'autres algorithmes, également élaborés à partir de données de registre. Par exemple, Husain & al utilisent la base de données des vétérans des États-Unis (Veterans Administration Corporate Data Warehouse) pour élaborer un algorithme d'identification des patients NAFLD, avec ou sans évènement, incluant des codes CIM-10, des données cliniques et des données de laboratoire. L'algorithme obtient une spécificité de 92% et une sensibilité de 55% [116]. Corey & al. utilisent une base de donnée privée (Partners HealthCare EMR) ; leur algorithme pour identifier les patients NAFLD, avec ou sans évènement, se base sur les codes CIM-10 liés à la NAFLD et la mesure des triglycérides, et obtient une spécificité de 91% et une sensibilité de 51% [117].

En conclusion, l'algorithme de classement a été testé par une revue de 234 dossiers patients, et à la fois l'identification de l'évènement et l'identification de l'étiologie ont été validés. Cependant les patients d'étiologie « indéterminée » posent problème, car ils ne peuvent pas être assimilés à des NAFLD, comme nous en faisions l'hypothèse. De plus, seulement une

faible partie d'entre eux sont réellement des patients d'étiologie indéterminée (11,7%) : nous ne pouvons donc pas mettre de côté ce sous-groupe de patients. Enfin, une partie non-négligeable d'entre eux n'ont pas de CHC ou de cirrhose (18,4%). Nous avons donc choisi d'élaborer un algorithme de reclassement pour ces patients.

3.3.2 Élaboration de l'algorithme de reclassement

Pour prendre en compte les patients classés en étiologie « indéterminée » par notre algorithme d'identification, nous avons choisi de reclasser ces patients, selon un algorithme de reclassement déterminé par les résultats de la revue de 87 dossiers patients. En effet, nous avons identifié l'évènement et l'étiologie réels, dans lesquels il faudrait reclasser les patients « indéterminés », à partir de la revue de dossier.

L'algorithme de reclassement est présenté en Figure 11 ; pour chaque patient indéterminé, il s'agit tout d'abord de reclasser son évènement, en fonction de l'évènement codé dans le PMSI. Ensuite, une étiologie lui est attribuée, en respectant les proportions issues de la revue de dossiers. Cet algorithme ayant été développé à partir de dossiers du CHU de Lille est sujet à un biais géographique. Il a donc fallu l'adapter aux spécificités départementales. En effet, il est fort probable que le CHU de Lille, représentatif du département du Nord, connaisse un sur-risque de patients d'étiologie « alcool ». Nous avons donc pris en compte des sur-risques associés aux différentes étiologies par départements, calculés à partir des distributions des patients déterminés, pour adapter cet algorithme aux différents départements.

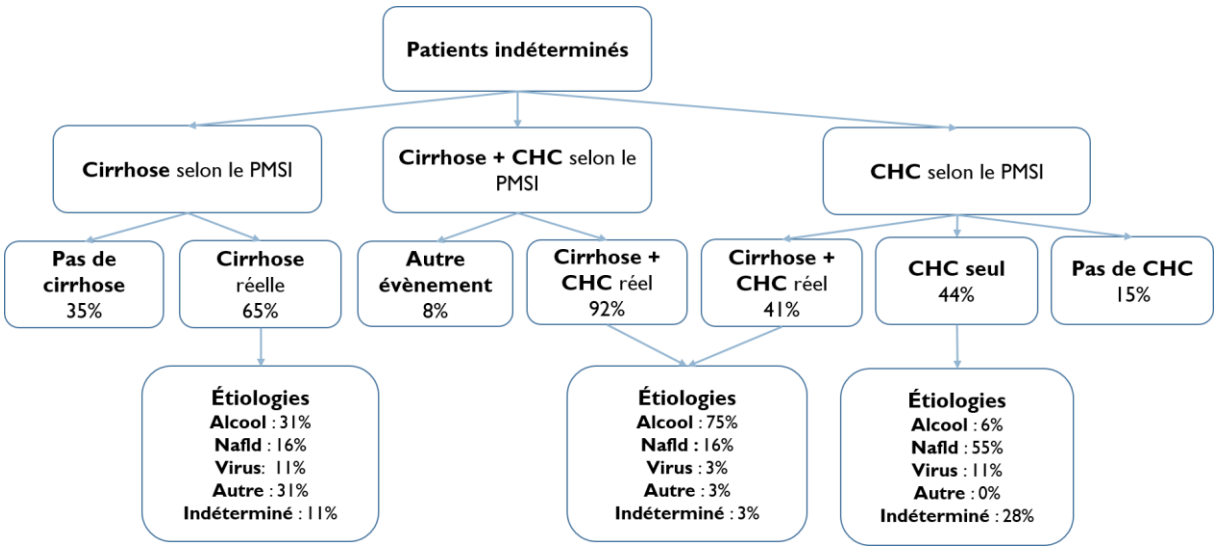


Figure 11 - Algorithme de reclassement des patients indéterminés, basé sur la revue de 87 dossiers patients, pour des patients du département du Nord.

De plus, la revue de dossiers patients a révélé qu'une part importante des patients codés CHC seul avait en réalité un CHC et une cirrhose sous-jacente (24 patients sur les 43 codés CHC seul). Cet élément a été ajouté à l'algorithme de reclassement : 56% des CHC seul sont reclassés en CHC + cirrhose, chez les patients à l'étiologie déterminée.

Le reclassement des patients a été réalisé aléatoirement : par exemple, un patient du département du Nord, à l'étiologie « indéterminée » identifié comme ayant une cirrhose seule dans le PMSI, a 35% de chance d'être reclassé en patient non-cirrhotique ; dans le cas contraire, il a alors 31% de chance de se voir reclasser en cirrhose alcoolique, 16% en cirrhose sur NAFLD, 11% en cirrhose sur virus, 31% en autre cirrhose, et 11% en cirrhose d'origine réellement indéterminée.

Une autre approche aurait considéré en un dédoublage des patients déterminés : reprenant l'exemple précédent, si le patient cirrhotique d'étiologie « indéterminée » devait être reclassé en patient d'étiologie alcool, un patient cirrhotique déjà déterminé « alcool » serait copié. Cette méthode aurait atteint la même distribution d'étiologie que le reclassement aléatoire de patients, tout en préservant la distribution par âge et sexe propre à chaque étiologie. Cette approche n'a cependant pas été retenue, car il est possible que les patients classés « indéterminés » mais réellement alcool, par exemple, ont une distribution par âge et sexe différente de celle des patients initialement déterminés « alcool » par l'algorithme d'identification.

3.3.3 Statistiques sur la base reclassée

Une fois l'algorithme de reclassement appliqué à la base décrite en 3.2.3, la base finale est détaillée en Tableau 3. La proportion de patients classé en étiologie « indéterminée » est passée de 7,7% à 0,3%. Le nombre total de patient a légèrement diminué, du fait des patients reclassés sans évènements, passant de 389 453 à 382 064.

Les parts attribuables à chaque étiologie, selon l'année de codage du premier évènement, sont présentées en Figure 12. La part attribuable à la NAFLD augmente avec le temps, passant de 4,9% des évènements en 2010 à 13,9% des évènements en 2018. Il s'agit d'une augmentation similaire par rapport à la base avant le reclassement des patients (260% d'augmentation en 8 ans, versus 280%).

Tableau 3 - Statistiques sur la base finale, après reclassement

		Cirrhose seule	Cirrhose + CHC	CHC seul	Total
Effectif		291 970	77 778	12 316	382 064
Âge moyen à la 1ère mention		61 +/- 13,4	66,9 +/- 11,5	71,6 +/- 12,7	62,6 +/- 13,4
Âge moyen au décès		65,3 +/- 12,3	68,7 +/- 10,6	72,4 +/- 11,9	66,4 +/- 12
Hommes (%)		201 292 (68,9)	63 081 (81,1)	8 667 (70,4)	273 040 (71,5)
Décès (%)		101 000 (34,6)	42 310 (54,4)	6 367 (51,7)	149 677 (39,2)
Etiologie	Alcool (%)	206 087 (70,6)	42 716 (54,9)	1 785 (14,5)	250 588 (65,6)
	NAFLD (%)	21 594 (7,4)	9 641 (12,4)	6 997 (56,8)	38 232 (10)
	Virus (%)	34 914 (12)	17 039 (21,9)	1 786 (14,5)	53 739 (14,1)
	Autre (%)	28 695 (9,8)	7 961 (10,2)	1 601 (13)	38 257 (10)
	Indéterminée (%)	680 (0,2)	421 (0,5)	147 (1,2)	1 248 (0,3)

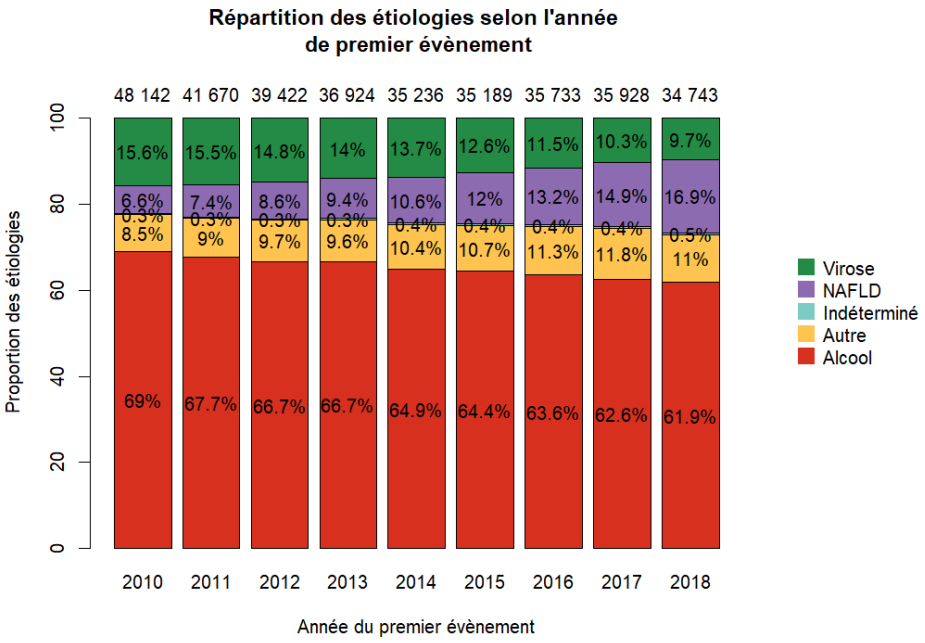


Figure 12 - Part attribuable à chaque étiologie, selon l'année de premier évènement (hors 2008 et 2009), après reclassement

L'âge au codage du premier évènement est présenté en Figure 13, selon l'étiologie. L'étiologie NAFLD reste associée avec un âge médian de premier évènement beaucoup plus tardif que pour les autres étiologies.

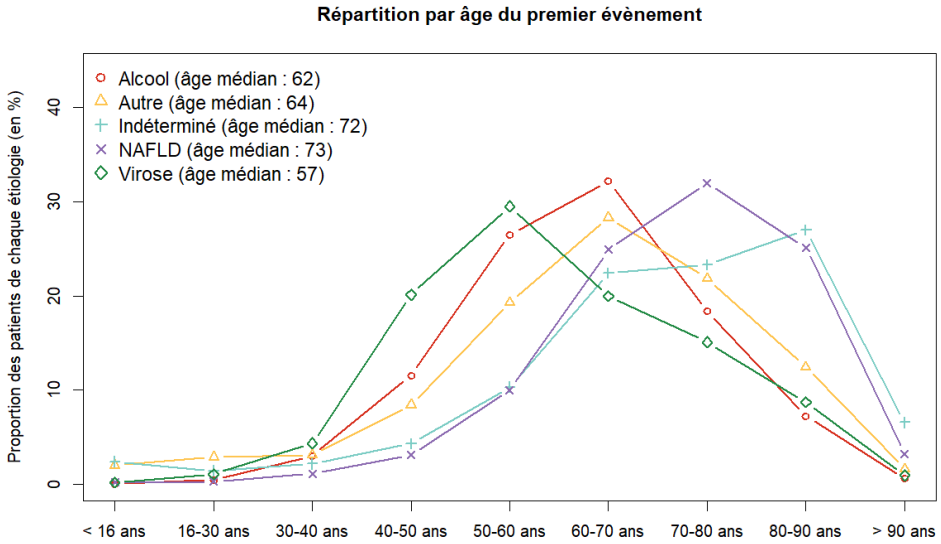


Figure 13 - Âge au codage du premier évènement selon l'étiologie, après reclassement

Enfin, les taux de décès par habitant, par département, sont tracés en pour les étiologies alcool, NAFLD et virus (Figure 14). Cette répartition reste similaire à celle avant reclassement.

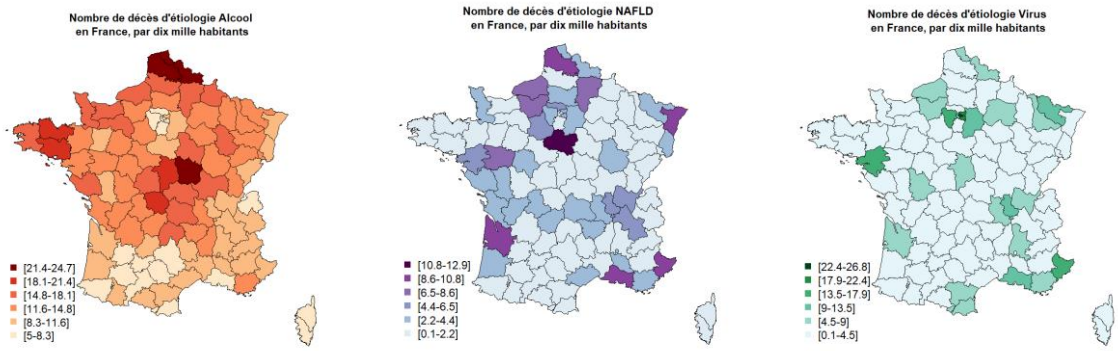


Figure 14 - Nombre de décès par dix mille habitant selon le département, étiologies : alcool, NAFLD, virus, après reclassement

3.4 Mortalité due à la NAFLD

Une fois les patients extraits, identifiés et reclassés comme décrit dans les parties précédentes, il est alors possible de s'intéresser aux données de mortalité dues à la NAFLD. Nous avons considéré comme décès spécifique à la NAFLD, les décès chez les patients CHC ou cirrhose, classés comme NAFLD, dont au moins un code CHC, cirrhose ou décompensation est noté lors du séjour du décès. Ce sont ces patients que nous allons utiliser dans le modèle général pour rétro-calcul. Nous avons considéré que les patients décédés d'une cirrhose sont

décédés d'une cirrhose décompensée, même sans codes spécifique à la décompensation lors du séjour de décès.

Au total, ce sont 10 362 patients identifiés comme étant décédés d'une cirrhose décompensée ou d'un CHC sur NAFLD ; 3 970 (38,3%) sur cirrhose décompensée et 6 392 sur CHC (61.7%), avec ou sans cirrhose. Nous avons choisi de regrouper les décès sur CHC avec ou sans cirrhose, car comme identifié en partie 3.3.1, en cas de CHC la cirrhose associée est souvent sous-diagnostiquée. Les distribution des décès, par cause de décès, âge et année sont représentées en Figure 15.

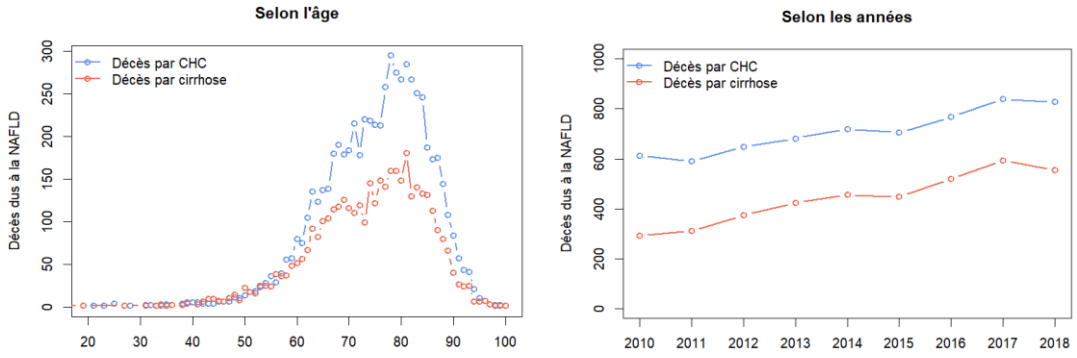


Figure 15 - Décès dus à la NAFLD, par CHC ou cirrhose, extraits du PMSI, selon l'âge et les années

3.5 Discussion

Dans cette partie, nous avons analysé les bases nationales du PMSI pour extraire les données de mortalité liée la NAFLD. Notre travail permet de quantifier le fardeau de la NAFLD en terme de mortalité hépatique (liée au CHC ou à la cirrhose décompensée). On estime que 10 362 patients sont décédés, entre 2010 et 2018, de mortalité hépatique liée à la NAFLD en France, soit un nombre annuel moyen de 1 150 décès. Ce nombre de décès augmente avec le temps, passant de 901 décès en 2010, à 1 382 décès en 2018.

On peut relever certaines limites à notre étude. Tout d'abord, notre travail se base sur un registre de patients à visée administrative. Il est donc envisageable que les codes associés au patients ne soient pas en totalité renseignés. Nous sommes confiants sur la présence des codes associés au diagnostic de CHC ou de cirrhose, car il s'agit souvent du diagnostic principal, du fait de la gravité de ces conditions. Cependant, les codes permettant d'identifier l'étiologie des patients sont peut-être parfois manquants, comme l'atteste la proportion de patients à étiologie

initialement indéterminée, nécessitant un algorithme de reclassement. De plus, nous avons vu que les codes décrivant une cirrhose sous-jacente à un diagnostic de CHC peuvent également parfois manquer ; ce qui a également été pris en compte dans l'algorithme de reclassement.

Deuxièmement, la qualité du codage et son exhaustivité peuvent varier avec le temps, la situation géographique ou le statut du centre de soin concerné. Nous avons effectué une importante revue de dossiers pour attester de la validité de notre méthode et des codes utilisés, et pour élaborer un algorithme de reclassement pour les patients indéterminés. Même si l'algorithme de reclassement prend en compte les disparités régionales, il reste basé sur une revue de dossiers patients effectuée uniquement au CHU de Lille. Il nous semble donc important d'effectuer une revue de dossiers patients dans d'autres départements, via une collaboration avec d'autres centres.

Enfin, l'algorithme de reclassement réalise un reclassement aléatoire des patients indéterminés, dans les différentes étiologies. Cette approche peut donc induire un biais dans la distribution par âge et sexe propre à chaque étiologie. Cependant la proportion de patients ainsi reclassés reste faible : 7,7% de la base, répartie dans les différentes étiologies.

La force de ce travail est d'identifier et caractériser les données de mortalité liées à la NAFLD, à partir des bases du PMSI. Il s'agit d'une étape indispensable au travail de modélisation en population générale. Il reste plusieurs étapes, indépendamment des données extraites dans cette partie, pour aboutir à cette modélisation ; la partie suivante aborde une première modélisation de la NAFLD, dans une population spécifique de candidats à la chirurgie bariatrique.

4 Modélisation de la Lille Bariatric Cohort

4.1 Introduction

Les candidats à la chirurgie bariatrique sont une population d'intérêt pour analyser l'impact de l'historique de l'obésité et du diabète de type 2 sur la progression de la NAFLD [57]. En effet, ces patients présentent une grande hétérogénéité dans la sévérité de la NAFLD, l'historique de l'obésité, du diabète et du syndrome métabolique. Le protocole lors d'une chirurgie bariatrique au CHU de Lille consiste en un prélèvement systématique par biopsie hépatique lors de la chirurgie, et l'utilisation d'un questionnaire concernant l'histoire passée de l'obésité et du diabète des patients, deux facteurs cruciaux dans le contexte de la NAFLD. Une telle collecte de données est une opportunité pour améliorer nos connaissances sur la progression de la NAFLD, même si cette progression est sans doute biaisée car estimée dans une sous-population spécifique, les patients avec une obésité sévère ou morbide. Ces données nous permettent également d'explorer la relation entre les caractéristiques histologiques, cliniques et la durée d'exposition à l'obésité et/ou au diabète. Un indicateur de progression de la maladie, prenant en compte toutes ces données, est alors envisageable. Cet outil permettrait d'identifier les profils de patients les plus à risque, au sein d'une population où la sélection pour la chirurgie bariatrique peut s'avérer cruciale pour prévenir de futures lésions hépatiques.

Le but de cette analyse est de quantifier la progression de la stéatose, de la fibrose et de la NASH, et d'évaluer l'impact de facteurs de progression de la maladie. Ce travail a été accepté pour publication dans *Liver International* [118].

4.2 Méthodes

4.2.1 Vue d'ensemble

Nous avons développé un modèle de Markov pour décrire la progression de la NAFLD chez les patients en obésité sévères, à partir de données histologiques et cliniques préopératoires, chez 1 801 candidats à la chirurgie bariatrique de la « Lille Bariatric Cohort ». Le modèle prend en compte la progression de la maladie depuis le stage initial de foie sain, jusqu'à la cirrhose compensée. Il évalue les probabilités de transitions d'un stade à l'autre, ainsi que l'effet de covariables sur ces transitions, à partir des données observées. Le modèle obtenu constitue un outil renseignant sur l'état de la maladie, ainsi que la progression dans le futur, en

prenant en compte la durée d'exposition au surpoids, à l'obésité et d'autres caractéristiques individuelles.

4.2.2 Le modèle de Markov

La progression de la NAFLD jusqu'à la cirrhose compensée a été modélisée par une chaîne de Markov non-homogène en prenant en compte les différents stades de gravité de la fibrose et le développement de la NASH, au travers des dix états suivants (Figure 16) : foie sain, stéatose simple de F0 à F3, NASH de F0 à F3, et cirrhose. La progression de la stéatose, de la fibrose et de la NASH sont estimés comme la combinaison de la progression et de la régression, comme c'est le cas dans d'autres études de modélisation de la NAFLD [94].

Nous avons fait l'hypothèse que le risque de développer la NASH ne dépend pas du stade de fibrose, et donc que les probabilités de transition de stéatose à NASH sont égales pour tout stade de fibrose. Les autres probabilités de transitions sont estimées sans contraintes.

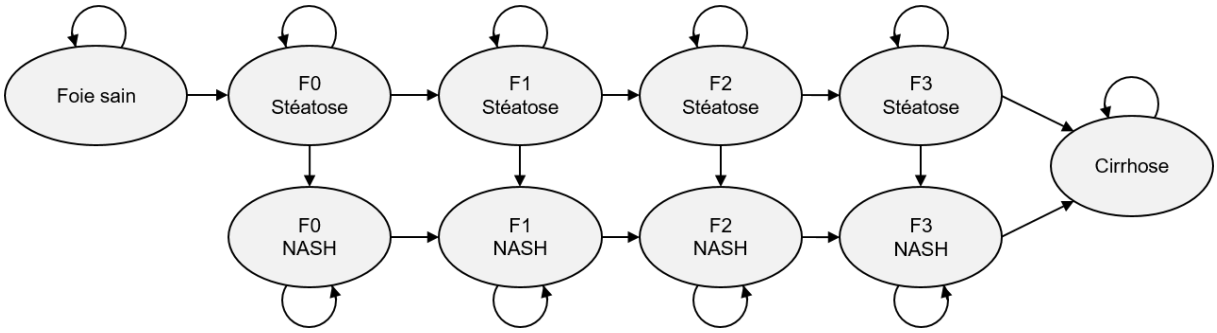


Figure 16 - Structure du modèle de Markov, modélisation de la « Lille Bariatric Cohort »

Nous avons supposé que tous les patients avaient un foie sain au moment où ils sont entrés dans le surpoids, et qu'ils étaient à risque de progression dans la NAFLD à partir de là. Nous avons estimé ce risque à partir d'une biopsie pour chaque patient, ce qui représente l'évolution du patient sur la durée d'exposition.

4.2.3 Population d'étude

La « Lille Bariatric Cohort » consiste en 2 735 patients, en obésité sévère ou morbide, référés en chirurgie bariatrique entre 1994 et 2018, comme détaillé dans l'article Lassailly & al [55]. De plus, 12 (0,4%) patients étaient candidats à la chirurgie et ont subi une biopsie du foie,

mais n'ont pas reçu de chirurgie bariatrique à cause d'un état avancé. Nous avons inclus ces patients dans l'analyse pour être plus proche de la distribution réelle de la sévérité de la maladie chez les patients candidats.

Tous les patients ont été invités à suivre un programme de nutrition avant la chirurgie. Un questionnaire standardisé a été prospectivement soumis à chaque patient, à la date d'inclusion, pour évaluer l'historique du surpoids et de l'obésité du patient. Les informations suivantes ont été enregistrées : classe d'âge initial de prise de poids, âge de début d'obésité, IMC à 20 ans. Nous avons utilisé les classes d'âge initial de prise de poids, parmi « avant 7 ans », « entre 7 ans et la puberté », « à la puberté » et « à l'âge adulte », pour obtenir l'âge de début de surpoids, en exploitant la donnée d'âge de début d'obésité chez les patients l'ayant renseignée, pour affiner la procédure précédente. Nous en avons déduit une durée d'exposition au surpoids, égale à la différence entre l'âge du patient et l'âge de début de surpoids.

Le diagnostic du diabète de type 2 a également été enregistré en date de biopsie, en utilisant les critères de l'Association Américaine du Diabète [30]. Les patients diabétiques ont été interrogé à propos de l'âge de diagnostic du diabète. Les diagnostics de la stéatose, de la NASH et de la fibrose ont été réalisés à partir de la biopsie du foie.

Nous avons exclu 473 patients du fait d'un historique de consommation d'alcool excessif, de données histologiques manquantes ou parce qu'ils étaient âgés de moins de 18 ans. Nous avons exclu 463 patients parmi les 2 274 restants (20,8%) du fait de données cliniques manquantes parmi : glycémie, âge de début de surpoids. Finalement, 411 patients parmi les 1 801 restants ne s'étaient pas souvenus de leur poids à 20 ans (309/1801) et/ou de leur âge de diagnostic de diabète de type 2 (148/600 diabétiques). Pour inclure ces patients dans l'analyse, nous avons imputé ces variables manquantes par « predictive mean matching » [119-121].

4.2.4 Covariables et procédure

Les effets des covariables sélectionnées ont été évalués pour prendre en compte l'hétérogénéité de la progression de la maladie : sexe, période de début de surpoids, catégorie d'IMC à 20 ans, et présence du diabète de type 2. Les covariables sexe, période de début de surpoids, et catégorie d'IMC à 20 ans sont par définition constantes avec le temps, tandis que la covariable présence du diabète de type 2 est constante par morceaux, égale à 0 avant que le patient ne développe un diabète, et égale à 1 à partir de l'âge de diagnostic du diabète.

Les paramètres de progression ont été estimés par méthode de maximum de vraisemblance à partir des données de la « Lille Bariatric Cohort » [122]. Pour évaluer la validité interne du modèle, nous avons au préalable scindé la base totale en une base d'apprentissage (n=1207 ; 67%) et une base de test (n=594 ; 33%). La base d'apprentissage a été utilisée pour estimer les paramètres, tandis que la base de test a été utilisée pour évaluer le modèle en calculant un score d'erreur global, défini comme la moyenne pondérée des différences relatives entre le nombre d'individus observés à la biopsie dans chaque stade, et le nombre d'individus prédits par le modèle pendant la durée d'exposition. Pour une validation additionnelle, nous avons également utilisé une méthode de validation croisée à k blocs (*k-fold cross-validation*) (k=10) comme analyse de sensibilité.

Une fois les paramètres estimés, le modèle est capable de prédire l'état du foie pour toute combinaison de covariable, en simulant la progression de la maladie à partir de l'âge de début de surpoids. Il peut également prédire la progression dans le futur, avec ou sans connaissance de l'état actuel du foie (état initial). Nous avons choisi de présenter le risque de cirrhose à 5 ans dans deux contextes : 1) une information partielle est obtenue par méthodes non-invasive, c'est-à-dire que seul le stade de fibrose est connu sans données sur la NASH, et 2) une information complète est obtenue par biopsie, donc le statut de NASH et le stade précis de fibrose sont connus.

Pour évaluer l'incertitude du modèle, nous avons complété chaque résultat d'un intervalle de plausibilité obtenu à partir d'une *probabilistic sensitivity analysis* [123]. Toutes les analyses ont été réalisées avec le programme R (https://www.R-project.org/) version 3.3.3 et le package msm [122].

4.3 Résultats

4.3.1 Caractéristiques des patients

Les caractéristiques des patients sont résumées en Tableau 4, séparément pour la cohorte totale (n=1801), et les deux bases crées aléatoirement (base d'apprentissage, n=1207 et base de test, n=594). Dans la cohorte d'étude, à la date de la biopsie, 74,5% des patients sont des femmes, en obésité sévère ou morbide (IMC moyen de 47,6 ± 8 kg/m²), avec un âge moyen de 41,2 ± 11 ans. La NASH a été diagnostiquée chez 183 (10,2%) patients, et la cirrhose chez 27 (1,5%) patients.

Tableau 4 - Caractéristiques des patients inclus dans la modélisation de la Lille Bariatric Cohort. Moyenne ± écart-type, ou n (%).

	Toute la cohorte (n=1801)	Base d'apprentissage (n=1207)	Base de test (n=594)
Sexe féminin, n (%)	1341 (74,5)	898 (74,4)	443 (74,6)
A la biopsie :			
Age	41,2 (±11)	41,3 (±12)	41,0 (±11)
IMC (kg/m²)	47,6 (±8)	47,3 (±8)	48,2 (±8)
Diabète	600 (33,3)	411 (34,1)	189 (31,8)
Stéatose	1527 (84,8)	1021 (84,6)	506 (85,2)
NASH	183 (10,2)	121 (10,0)	62 (10,4)
Fibrose (Métavir)			
F0	1359 (75,5)	902 (74,7)	457 (76,9)
F1	321 (17,8)	221 (18,3)	100 (16,8)
F2	58 (3,2)	40 (3,3)	18 (3,0)
F3	36 (2,0)	26 (2,2)	10 (1,7)
F4	27 (1,5)	18 (1,5)	9 (1,5)
Historique du surpoids/obésité			
Début de surpoids			
Avant 7 ans	395 (21,9)	265 (22,0)	130 (21,9)
Entre 7 ans et la puberté	332 (18,4)	225 (18,6)	107 (18,0)
A la puberté	368 (20,4)	230 (19,1)	138 (23,2)
A l'âge adulte	706 (39,2)	487 (40,3)	219 (36,9)
Âge de début d'obésité	22,1 (±9)	22,1 (±9)	20,9 (±9)
Âge de diagnostic du diabète, chez les patients diabétiques	41,0 (±9)	41,2 (±9)	39,9 (±9)
IMC à 20 ans			
Poids normal (IMC < 25 kg/m²)	459 (25,5%)	324 (26,8%)	135 (22,7%)
Surpoids (25 ≤ IMC < 30 kg/m²)	468 (26,0%)	326 (27,0%)	142 (23,9%)
Obésité classe I (30 ≤ IMC < 35 kg/m²)	392 (21,8%)	245 (20,3%)	147 (24,7%)
Obésité classe II & III (IMC ≥ 35 kg/m²)	482 (26,8%)	312 (25,8%)	170 (28,6%)

4.3.2 Adéquation avec les données

Les scores d'erreur correspondant à chaque stade sont présentés en Tableau 5 ; ils montrent que le modèle reproduit correctement la répartition des différents stades de la maladie. L'adéquation du modèle est confirmée par un score d'erreur global de 4,5% sur la base d'apprentissage et de 8,8% sur la base de test. Si l'on considère les taux d'erreur >15%, le modèle surestime le nombre de patients avec une stéatose F2 (11 prédits versus 7 observés), avec une stéatose F3 (5 prédits versus 4 observés) et avec NASH F3 (9 prédits versus 6

observés), alors qu'il sous-estime le nombre de patients avec NASH F2 (8 prédits versus 11 observés). Il prédit correctement le nombre de patients avec cirrhose (9 prédits versus 9 observés).

De plus, nous avons utilisé une approche par validation croisée (k-fold cross-validation, k=10) pour appuyer ces résultats. Nous avons aléatoirement scindé la cohorte totale en 10 sous-cohortes de tailles égales. Nous avons alors utilisé l'une des sous-cohortes pour tester le modèle, estimé sur les 9 autres sous-cohortes. Cette procédure a été répété 10 fois, avec chacune des sous-cohorte utilisée exactement une fois comme base de test, produisant ainsi 10 scores d'erreur global. La moyenne des scores d'erreur obtenue (± écart-type ; min-max) est de 11,7% (± 3,0% ; 7,9% - 19,1%).

Tableau 5 - Patients observés versus prédits, et scores d'erreur pour chaque état,

	Base d'apprentissage			**Base de test**		
	Nombre de patients observé	**Nombre de patients prédit**	**Score d'erreur**	**Nombre de patients observé**	**Nombre de patients prédit**	**Score d'erreur**
Foie sain	186	207	11,3%	88	100	13,6%
F0 avec stéatose	676	662	2,1%	348	328	5,7%
F1 avec stéatose	187	180	3,7%	82	88	7,3%
F2 avec stéatose	22	23	4,5%	7	11	57,1%
F3 avec stéatose	10	11	10,0%	4	5	25,0%
F0 avec NASH	40	41	2,5%	21	20	4,8%
F1 avec NASH	34	33	2,9%	18	16	11,1%
F2 avec NASH	18	15	16,7%	11	8	27,3%
F3 avec NASH	16	19	18,8%	6	9	50,0%
Cirrhose	18	16	11,1%	9	9	0,0%
Erreur globale	1207	-	4,5%	594	-	8,8%

4.3.3 Taux de transition

Les dix taux de transition de référence et les hazard ratios (HR) ajustés qualifiant l'impact des covariables sont reportés en Tableau 6. Les taux de transition de référence correspondent au profil de patient suivant : femme, ayant débuté son surpoids à l'âge adulte, en surpoids à l'âge de 20 ans et sans diabète.

Par exemple, pour des patients avec le profil de référence, le taux de transition du foie sain vers la stéatose F0 est de 7,72% (95%IC = 6,85% - 8,56%), c'est-à-dire qu'environ 8 sur

100 patients avec un foie sain développent de la stéatose par an. Le modèle de Markov fournit des taux de transition spécifiques à chaque profil de patient, en appliquant les HR aux taux de transition de référence. Pour illustration, des patients avec les caractéristiques précédentes mais débutant leur surpoids avant l'âge de 7 ans (à 5 ans, par exemple) ont un taux de progression annuel vers la stéatose plus faible (5,25% ; 95%IC = 4,53% - 6,07%) que des patients débutant leur surpoids à la puberté (à 15 ans, par exemple) (6,39% ; 95%CI = 5,55% - 7,36%). Cependant, comme attendu, les premiers ont une plus grande probabilité d'avoir de la stéatose à 20 ans (48,3%) que les seconds (26,1%) car leur durée d'exposition est plus grande (15 ans versus 5 ans).

Tableau 6 - Paramètres de la modélisation ; par défaut pour une femme ayant débuté son surpoids à l'âge adulte, en surpoids à 20 ans et sans diabète

	Paramètres	**Intervalles de confiance à 95%**
Taux de transition annuels		
Foie sain → F0 avec stéatose	7,72%	6,85%-8,56%
F0 → F1, avec stéatose	1,50%	1,30%-1,74%
F1 → F2, avec stéatose	1,35%	0,96%-1,83%
F2 → F3, avec stéatose	4,93%	2,87%-8,41%
F3 avec stéatose → cirrhose	3,25%	1,20%-8,68%
Stéatose → NASH, tout stade de fibrose	0,61%	0,52%-0,73%
F0 → F1, avec NASH	7,35%	5,19%-10,10%
F1 → F2, avec NASH	8,37%	5,77%-12,34%
F2 → F3, avec NASH	13,35%	10,36%-17,15%
F3 avec NASH → cirrhose	4,84%	3,77%-6,2%
Hazard ratios		
Sexe masculin	1,44	1,35-1,55
Âge au début du surpoids		
Avant 7 ans	0,68	0,59-0,78
Entre 7 ans et la puberté	0,74	0,65-0,86
Pendant la puberté	0,83	0,72-0,96
À l'âge adulte	1	(ref)
IMC à 20 ans		
Poids normal	1	(ref)
Surpoids	1,06	0,95-1,19
Obésité classe I	1,12	0,98-1,29
Obésité classe II & III	1,28	1,09-1,51
Présence de diabète de type 2	2,02	1,74-2,35

Les patients avec la progression la plus rapide sont les hommes, diabétiques, qui ont débuté leur surpoids à l'âge adulte, et qui étaient déjà obèses classe II ou III à 20 ans. Ces patients ont un taux de progression annuel d'évolution de la stéatose simple vers la NASH de

2,17% (95% IC = 0,52% - 0,73%), comparé à 0,61% (95% IC = 0,52% - 0,73%) chez patients avec le profil de référence.

Ces résultats sont relativement inchangés parmi les analyses de sensibilité. Premièrement, nous avons utilisé le score Kleiner plutôt que le score Metavir pour caractériser le stade de fibrose. Le modèle résultant est décrit en Tableau 7. Les taux de transition du développement de la stéatose, et du développement de la NASH sont similaires. Les taux de progression de la fibrose sont différents, comme attendu, car les définitions de stades de fibrose diffèrent. Les scores d'erreur sont de 7,8% sur la base d'apprentissage, et 9,1% sur la base de test.

Tableau 7- Paramètres de la modélisation en utilisant le score Kleiner plutôt que le score Metavir ; par défaut pour une femme ayant débuté son surpoids à l'âge adulte, en surpoids à 20 ans et sans diabète

	Paramètres	**Intervalles de confiance à 95%**
Taux de transition annuels		
Foie sain → F0 avec stéatose	8,02%	7,48%-8,58%
F0 → F1, avec stéatose	1,79%	1,60%-2,03%
F1 → F2, avec stéatose	2,65%	2,09%-3,36%
F2 → F3, avec stéatose	5,60%	3,72%-8,47%
F3 avec stéatose → cirrhose	0,73%	0,16%-3,03%
Stéatose → NASH, tout stade de fibrose	0,59%	0,54%-0,64%
F0 → F1, avec NASH	19,55%	18,17%-20,95%
F1 → F2, avec NASH	7,39%	6,85%-7,93%
F2 → F3, avec NASH	12,29%	11,40%-13,21%
F3 avec NASH → cirrhose	1,73%	1,55%-1,92%
Hazard ratios		
Sexe masculin	1,50	1,41-1,61
Âge au début du surpoids		
Avant 7 ans	0,63	0,63-0,63
Entre 7 ans et la puberté	0,63	0,62-0,63
Pendant la puberté	0,77	0,77-0,78
À l'âge adulte	1	(ref)
IMC à 20 ans		
Poids normal	1	(ref)
Surpoids	1,21	1,20-1,22
Obésité classe I	1,36	1,35-1,37
Obésité classe II & III	1,57	1,55-1,58
Présence de diabète de type 2	1,68	1,66-1,70

Deuxièmement, nous avons estimé les paramètres du modèle à partir de la base des patients non-imputés seulement (n=1 390 patients avec toutes les données renseignées). Des paramètres similaires ont également été obtenus (Tableau 8) ; le score d'erreur global de ce modèle sur la cohorte des non-imputés est 6,6%.

Tableau 8 - Paramètres de la modélisation estimés sur la base des patients non-imputés; par défaut pour une femme ayant débuté son surpoids à l'âge adulte, en surpoids à 20 ans et sans diabète

	Paramètres	**Intervalles de confiance à 95%**
Taux de transition annuels		
Foie sain → F0 avec stéatose	8,42%	7,46%-9,42%
F0 → F1, avec stéatose	1,61%	1,39%-1,88%
F1 → F2, avec stéatose	1,72%	1,28%-2,30%
F2 → F3, avec stéatose	3,44%	1,90%-6,17%
F3 avec stéatose → cirrhose	15,18%	12,02%-19,08%
Stéatose → NASH, tout stade de fibrose	0,72%	0,60%-0,85%
F0 → F1, avec NASH	10,98%	8,41%-14,02%
F1 → F2, avec NASH	7,41%	5,36%-10,14%
F2 → F3, avec NASH	10,58%	7,90%-14,44%
F3 avec NASH → cirrhose	3,69%	2,18%-6,43%
Hazard ratios		
Sexe masculin	1,35	1,22-1,48
Âge au début du surpoids		
Avant 7 ans	0,70	0,61-0,80
Entre 7 ans et la puberté	0,79	0,68-0,91
Pendant la puberté	0,89	0,78-1,00
À l'âge adulte	1	(ref)
IMC à 20 ans		
Poids normal	1	(ref)
Surpoids	1,14	1,01-1,28
Obésité classe I	1,16	1,01-1,33
Obésité classe II & III	1,21	1,05-1,40
Présence de diabète de type 2	1,53	1,31-1,78

Troisièmement, une analyse alternative a été réalisée en utilisant une covariable plus détaillée concernant le statut de diabète. Cela nous permet d'explorer l'effet d'un diabète contrôlé versus diabète non-contrôlé. Cette analyse utilise une covariable en trois catégories : « pas de diabète », « diabète contrôlé », et « diabète non-contrôlé ». Le diabète non-contrôlé est défini comme un diabète avec un taux de glycémie à jeun deux fois supérieur à la limite haute (7 mmol/L). Le nombre de patients avec un diabète non-contrôlé est 285 (15,8%). Les résultats de ce modèle sont présentés en Tableau 9. Les paramètres diffèrent peu de ceux de l'analyse principale. Seul l'effet de la covariable diabète est différent, comme attendu. La présence d'un diabète contrôlé augmente la progression de la maladie de 183% (HR = 1,83 ; 95% IC : 1,32 – 2,53) tandis que la présence d'un diabète non-contrôlé l'augmente de 208% (HR = 2,08 ; 95% IC : 1,73 – 2,49), en comparaison avec l'absence de diabète. Les scores d'erreur de ce modèle sont proches de ceux de l'analyse principale : 4,2% sur la base d'apprentissage, et 9,8% sur la base de test (comparé à 4,5% et 8,8%, respectivement).

Tableau 9 - Paramètres de la modélisation pour l'analyse incluant le diabète en 3 catégories ; par défaut pour une femme ayant débuté son surpoids à l'âge adulte, en surpoids à 20 ans et sans diabète

	Paramètres	**Intervalles de confiance à 95%**
Taux de transition annuels		
Foie sain → F0 avec stéatose	7,93%	7,07%-8,91%
F0 → F1, avec stéatose	1,60%	1,38%-1,87%
F1 → F2, avec stéatose	1,31%	0,97%-1,79%
F2 → F3, avec stéatose	4,25%	2,39%-7,72%
F3 avec stéatose → cirrhose	5,49%	2,13%-14,58%
Stéatose → NASH, tout stade de fibrose	0,62%	0,51%-0,75%
F0 → F1, avec NASH	7,14%	5,02%-10,02%
F1 → F2, avec NASH	9,44%	6,39%-13,55%
F2 → F3, avec NASH	11,81%	8,22%-16,70%
F3 avec NASH → cirrhose	6,25%	4,56%-8,27%
Hazard ratios		
Sexe masculin	1,46	1,32-1,61
Âge au début du surpoids		
Avant 7 ans	0,64	0,56-0,74
Entre 7 ans et la puberté	0,69	0,59-0,81
Pendant la puberté	0,78	0,67-0,90
À l'âge adulte	1	(ref)
IMC à 20 ans		
Poids normal	1	(ref)
Surpoids	1,14	1,01-1,29
Obésité classe I	1,28	1,10-1,50
Obésité classe II & III	1,46	1,24-1,71
Présence de diabète de type 2		
Absence de diabète de type 2	1	(ref)
Présence de diabète contrôlé	1,83	1,32-2,53
Présence de diabète non-contrôlé	2,08	1,73-2,49

4.3.4 Évaluation de la gravité de la maladie

En simulant la progression de la maladie depuis son point de départ, le modèle évalue la probabilité d'être dans un stade de la maladie, basé sur les caractéristiques individuelles. La Figure 17 illustre les risques prédits par le modèle selon trois profils de patients. Tout d'abord, des femmes de 40 ans, sans diabète, ayant débuté leur surpoids à 20 ans (donc à l'âge adulte, avec un IMC « surpoids » à 20 ans). Ces patients ont une probabilité de 21,4% (intervalle de plausibilité : 17,8% - 24,9%) d'avoir toujours un foie sain, 72,8% (68,8% - 76,8%) d'avoir de la stéatose, 5,7% (4,5% - 7,1%) d'avoir la NASH et 0,1% (0,1% - 0,2%) d'avoir une cirrhose (panel A). De plus, il a une probabilité de 0,6% (0,4% - 1,1%) d'avoir une fibrose F3-F4 (0, 2% sur stéatose, et 0,4% sur NASH).

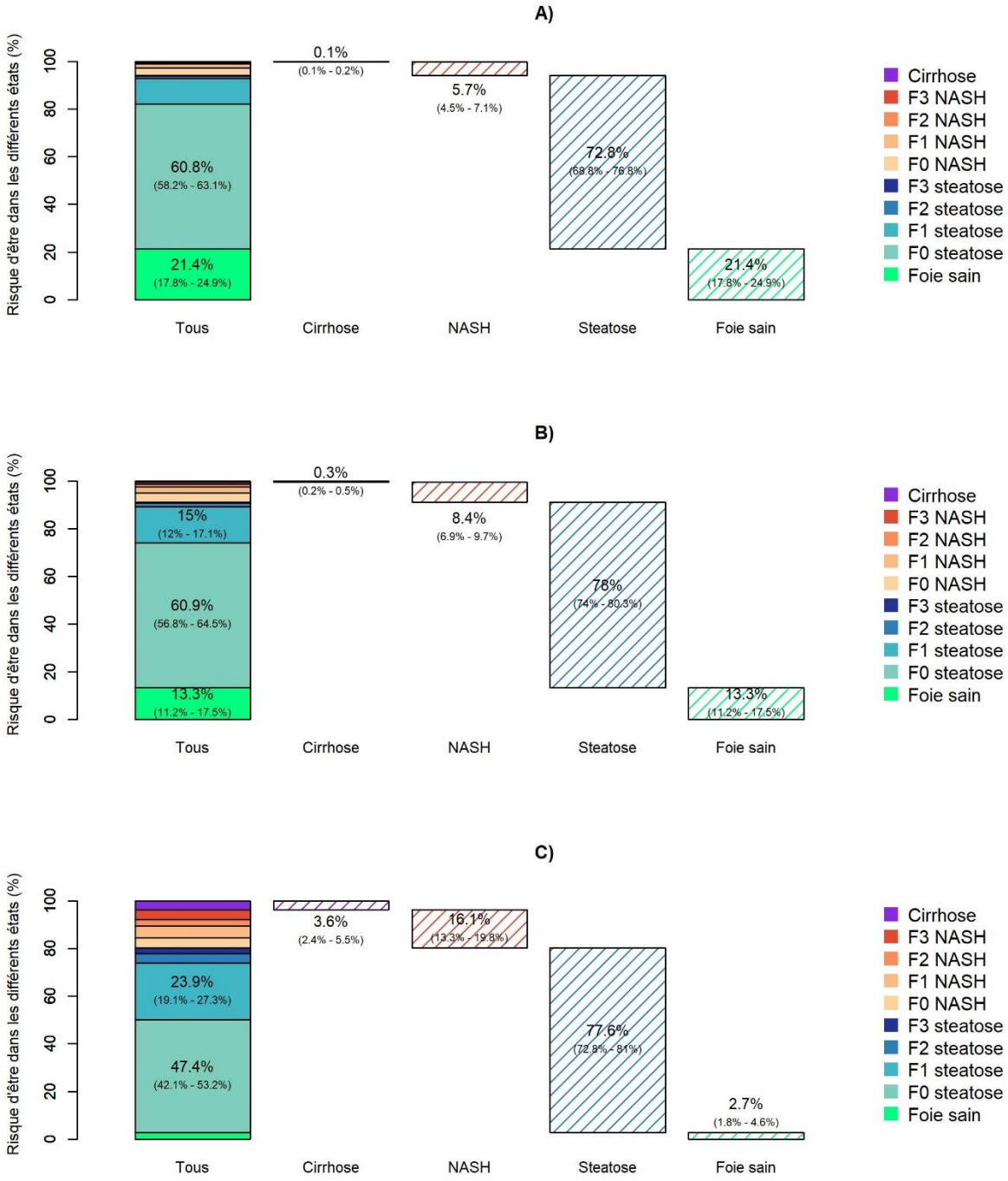


Figure 17 - Risque prédit d'être dans l'un des états de la maladie, basé sur des profils de patients : A) femmes de 40 ans, ayant débuté leur surpoids à 20 ans, sans diabète, B) femmes de 40 ans, ayant débuté leur surpoids à 20 ans, avec diabète depuis l'âge de 35, C) hommes de 40 ans, en surpoids à 10 ans, obèse classe II ou III à 20 ans, et avec diabète depuis l'âge de 35 ans.

Deuxièmement, des patients avec le profil précédent mais qui sont diabétiques depuis l'âge de 35 ans, ont une probabilité de 13,3% (11,2% - 17,5%) d'avoir un foie sain, 78,0% (74,0% - 80,3%) d'avoir de la stéatose, 8,4% (6,9% - 9,7%) d'avoir la NASH et 0,3% (0,2% - 0,5%) d'avoir une cirrhose (panel B). Il y a une probabilité de 1,7% (1,2% - 2,1%) d'avoir une fibrose F3-F4 (0,6% sur stéatose et 1,1% sur NASH).

Finalement, des hommes de 40 ans, qui ont commencé leur surpoids à 10 ans, qui étaient obèses classe II à 20 ans et diabétiques à 35 ans, ont une probabilité de 2,7% (1,8% - 4,6%)

d'avoir un foie sain, 77,6% (72,8% - 81,0%) d'avoir de la stéatose, 16,1% (13,3% - 19,8%) d'avoir la NASH et 3,6% (2,4% - 5,5%) d'avoir une cirrhose (panel C). Ces patients ont une probabilité de 10,0% (7,1% - 13,4%) d'avoir une fibrose F3-F4 (3,3% sur stéatose et 6,7% sur NASH).

4.3.5 Prédiction du risque de cirrhose à 5 ans

Le modèle peut également prédire la probabilité cumulée de cirrhose à 5 ans, en se basant sur une évaluation non-invasive de la fibrose actuelle, ou sur une biopsie. La Figure 18 illustre ce risque en fonction de différents stades de gravité de la fibrose évaluée par méthodes non-invasives, chez des femmes de 40 ans, sans diabète, ayant débuté leur surpoids à 20 ans (profil de référence). Le risque de cirrhose à 5 ans chez ces patients avec initialement un foie sain ou une fibrose <F2 est de 0,02% (intervalle de plausibilité : 0,02% - 0,04%), variant de 0,006% (0,003% - 0,02%) en l'absence de NASH à 0,3% (0,2% - 0,6%) chez ceux avec une NASH initialement (panel A). Le risque de cirrhose à 5 ans chez ces mêmes patients, ayant initialement une fibrose ≥F2 est 12,0% (10,2% - 16,6%), variant de 7,2% (4,8% - 13,5%) en l'absence de NASH à 17,8% (15,1% - 21,2%) chez ceux avec une NASH initialement (panel B).

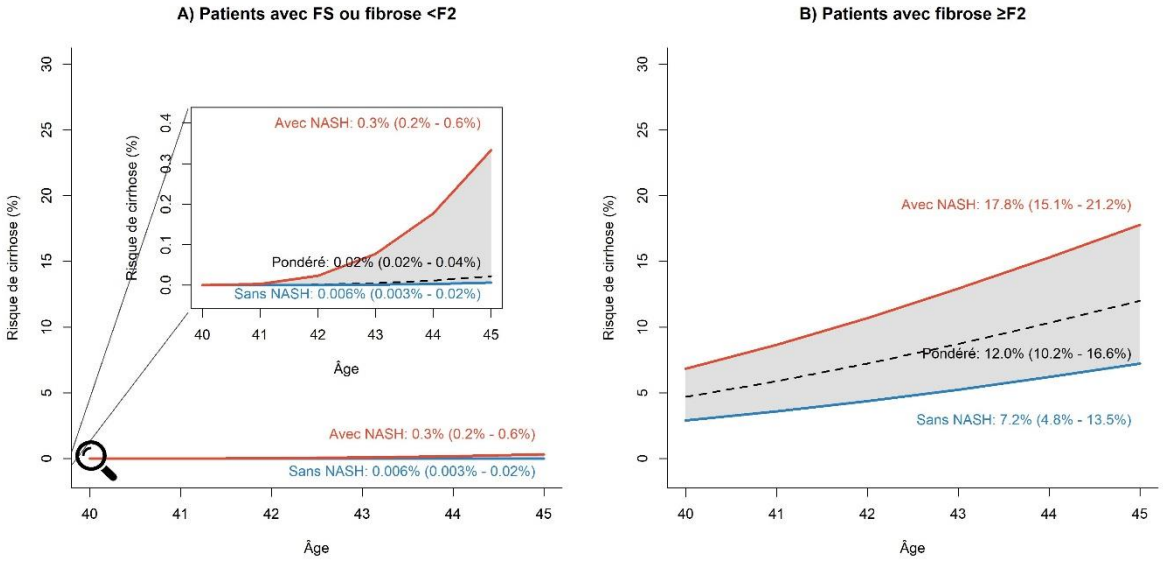


Figure 18 - Risque cumulé de cirrhose sur 5 ans, pour des patients avec le profil de référence, selon l'état initial du foie renseigné par méthode de diagnostic non-invasive : A) patients avec foie sain ou fibrose <F2, et B) patients avec une fibrose ≥ F2. Profil de référence : femmes de 40 ans, ayant débuté leur surpoids à 20 ans, sans diabète

Lorsque l'état initial de la maladie est estimé à partir d'une biopsie, fournissant une information précise sur le stade de la fibrose et la présence ou l'absence de NASH, le modèle est également capable de prédire la probabilité future d'atteindre les états de la maladie selon cette information histologique. Par exemple, des patients avec le profil de référence et une stéatose F2 initialement, ont un risque de cirrhose à 5 ans de 1,8% (0,7% - 5,2%), par rapport à 6,0% (3,9% - 9,1%) avec une NASH F2 et 21,5% (17,3% - 26,5%) avec une NASH F3 (Figure 19). Parmi des patients avec un profile plus grave (hommes de 40 ans ayant débuté leur surpoids à 10 ans, obèses classe II ou III à 20 ans et diabétiques à 35 ans), ceux ayant initialement une stéatose F2 ont un risque de cirrhose à 5 ans de 10,3% (4,3% - 25,5%), par rapport à 26,7% (20,0% - 34,2%) en présence de NASH et 47,0% (40,4% - 53,8%) chez des patients avec une NASH F3.

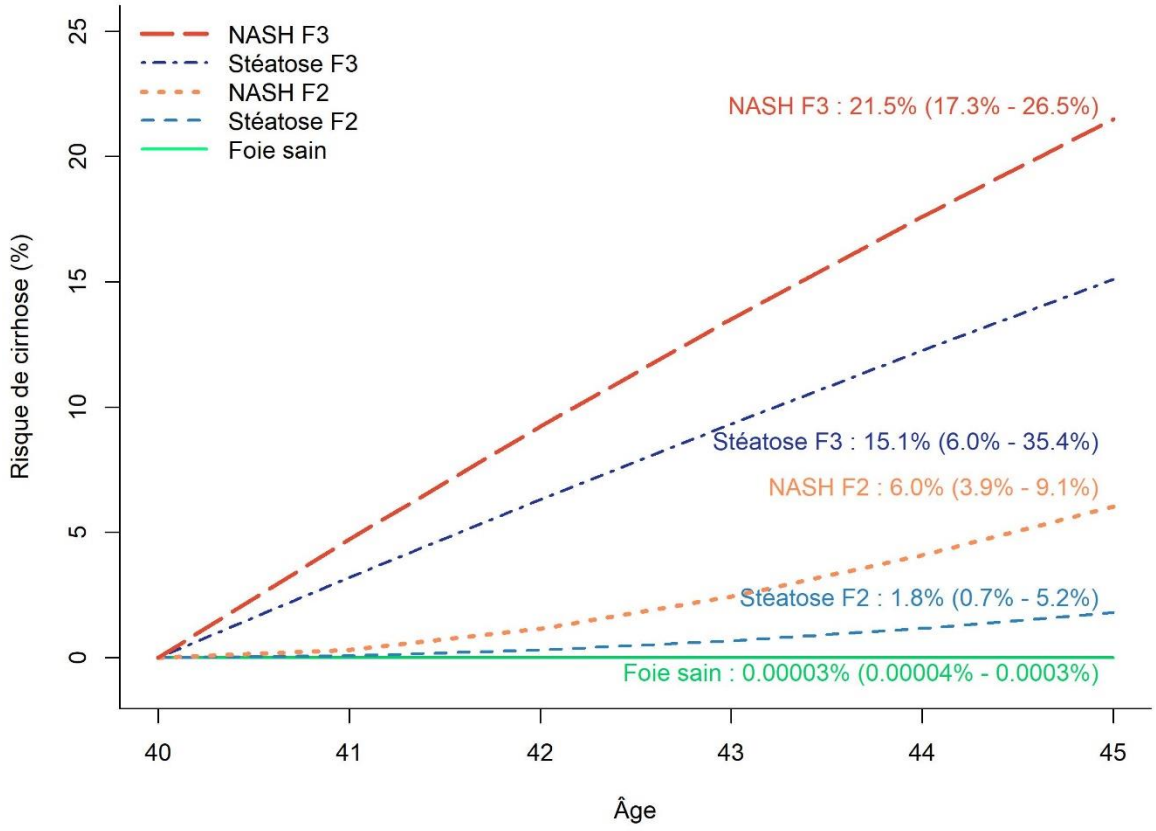


Figure 19 - Risque cumulé de cirrhose sur 5 ans, pour des patients avec le profil de référence, selon le stade initial renseigné par la biopsie : foie sain, stéatose F2, NASH F2, stéatose F3, NASH F3. Profil de référence : femmes de 40 ans, ayant débuté leur surpoids à 20 ans, sans diabète

4.4 Discussion

Ce modèle développé à partir des données de candidats à la chirurgie bariatrique de la « Lille Bariatric Cohort » permet de reconstruire et de prédire la progression de la maladie chez les patients en obésité sévère. La nouveauté de ce travail est que les paramètres sont tous estimés à partir des données de biopsie, et des caractéristiques individuelles des patients. De plus, le modèle prend en compte l'historique du surpoids, incluant l'âge de début de surpoids et l'IMC à 20 ans, pour évaluer la relation entre la progression de la NAFLD et la durée d'exposition au surpoids, à l'obésité et au diabète de type 2. Nous avons modélisé la progression moyenne des patients, en considérant que les candidats pour la chirurgie bariatrique n'ont pas pu atteindre une perte de poids sur le long-terme [124]. Un autre aspect important est que les prédictions obtenues peuvent être estimées en l'absence d'informations à propos de l'état du foie actuel des patients, ou en incluant des informations sur le stade de la maladie, obtenues à partir de méthodes non-invasives ou de biopsies. Ainsi, notre travail montre que des patients avec des caractéristiques similaires à un instant donné peuvent avoir un risque de progression différent, du fait d'un historique différent de l'obésité et du diabète.

Comme cela a été montré par le passé, le modèle montre que la NASH accélère la progression de la maladie, avec des variations selon le stade de fibrose [3, 14]. Le modèle évalue également l'impact relatif de covariables, telles le sexe masculin, le diabète de type 2, l'IMC à 20 ans et la catégorie d'âge de début de surpoids. Par exemple, notre étude confirme que le diabète et le sexe masculin sont associés à la progression de la maladie [125, 126] ; des femmes diabétiques voit les taux de progression de la maladie augmenter de 202% par rapport à des femmes non-diabétiques, et les hommes diabétiques de 291%, toutes choses étant égales par ailleurs. Un résultat intéressant est que l'âge de début de surpoids apparaît comme un facteur de progression de la maladie, indépendamment de la durée d'exposition : chez deux patients avec le même diagnostic histologique au même âge, le patient qui a débuté son exposition plus tardivement est identifié comme ayant une progression de la maladie plus rapide, toutes choses étant égales par ailleurs.

Notre modèle est accessible en tant qu'outil en ligne à l'adresse suivante : https://lille-model.shinyapps.io/deployedapp/. Il peut être utilisé pour améliorer la prise en charge des patients sévèrement obèses, et aider à la prise de décisions pour la chirurgie bariatrique. Cependant il est à noter que ce travail ne constitue pas un modèle prédictif pour une médecine personnalisée. De plus, il est important de noter que le modèle ne considère pas les autres comorbidités métaboliques. Cet outil rend possible l'identification de patients les plus à risques, qui ont intérêt à être dirigé vers des spécialistes. De plus, les cliniciens travaillant en chirurgie

bariatrique peuvent sélectionner les patients correspondants aux profils à risque de progression rapide, chez qui un délai de la chirurgie bariatrique pourrait s'avérer délétère pour le foie. Par exemple, des femmes non-diabétiques de 50 ans, qui ont débuté leur surpoids à 20 ans, diagnostiquées avec une NASH F3, ont un profil de risque indiquant un risque de cirrhose à 5 ans plus faible que des hommes du même âge, en surpoids à 15 ans, obèses classe II ou III à 20 ans et diabétiques à 35 ans (21,5% versus 25,8%). Cependant cette approche pose la question non-résolue du seuil de risque de progression de la NAFLD nécessaire pour recommander une chirurgie bariatrique, indépendamment des autres raisons à prendre en compte, qui peuvent justifier la chirurgie. Un tel seuil pourrait être proposé par des experts et devrait être estimé dans de futures études.

L'étude présentée possède certaines limitations. Premièrement, le modèle peut être sujet au biais de sélection, parce que la base d'apprentissage est basée sur les données de patients sévèrement obèses. Ainsi, il ne doit être utilisé que dans ce contexte. De plus, une base de validation externe n'était pas disponible. Même si le modèle a été validé en interne (« internally validated ») en utilisant une approche de division en base d'apprentissage et base de test, ainsi qu'une méthode de cross-validation, une validation future est nécessaire pour confirmer ces résultats. Cela montre qu'il est très important de prendre en compte l'historique de l'obésité chez les patients, une donnée souvent manquante dans les cohortes de chirurgie bariatrique. Deuxièmement, notre approche peut avoir résulté en une sous-estimation de la cirrhose, puisque cet évènement est souvent une contrindication à la chirurgie bariatrique. Cependant, pour réduire ce biais, nous avons recherché et inclus les patients avec cirrhose qui étaient candidats à la chirurgie mais qui n'ont pas été opérés. Les patients avec une cirrhose décompensée ne sont pas envoyés en chirurgie bariatrique en premier lieu, mais ce groupe est hors du spectre de cette étude. Troisièmement, à cause de l'absence de biopsies prospectives et répétées, le modèle est basé sur une biopsie par patient en vie à la date de la chirurgie, et sur l'hypothèse d'un foie sain à la date de début de surpoids. La seule manière d'obtenir une évaluation non-biaisée de l'histoire naturelle de la maladie aurait été d'effectuer des biopsies séquentielles chez des patients sélectionnés aléatoirement et sans traitement, ce qui à notre connaissance n'est pas envisageable, pour des raisons éthiques. Dans l'optique de tester le potentiel biais de temps d'immortalité, puisque tous les patients ont dû survivre pour être inclus dans l'étude, un modèle ajoutant une mortalité compétitive issue de la littérature a été évalué en analyse de sensibilité, et a mené à des résultats similaires [124]. Quatrièmement, notre étude peut être limitée par un biais de mémoire. En effet, même si les données sur l'historique de l'obésité ont été recueillies durant des entrevues en face à face avec des cliniciens, on ne peut pas exclure la possibilité d'une erreur dans les souvenirs des patients concernant le début du surpoids, notamment s'il

s'est déroulé dans l'enfance. Comme l'âge de début de surpoids est une variable clef, nous avons décidé d'exclure les patients chez qui cette information est manquante. De plus, une analyse de sensibilité a été réalisé pour tester l'impact du biais de mémoire en utilisant un âge de début de surpoids simplifié et, à nouveau, des résultats similaires ont été obtenus.

4.5 Conclusion

L'analyse effectuée à partir des données de chirurgie bariatrique nous a permis de construire un premier modèle de progression de la NAFLD, au sein d'une population d'intérêt. Cette expérience de modélisation nous a permis de comprendre les étapes cruciales dans l'élaboration d'un modèle.

En premier lieu, il est important que les données sur lesquelles se base l'étude soit fiables et non-biaisées ; nous travaillions initialement avec uniquement les données de patients ayant effectué une chirurgie bariatrique. Cependant la question du biais lié à l'exclusion des patients cirrhotiques s'est vite posée ; cela a mené dans un second temps à l'inclusion des patients avec un état avancé, qui étaient candidats à la chirurgie bariatrique mais n'ont pas subi d'intervention chirurgical du fait de leur condition.

Ensuite, de nombreuses structures du modèle ont été évaluées, parmi lesquels des modèles simples de développement de la stéatose, puis de la NASH, ou des modèles regroupant les états initiaux de fibrose. Le choix d'un modèle « à deux voies », c'est-à-dire avec une voie de progression sans NASH et une voie de progression avec NASH s'est imposé, car il était nécessaire d'évaluer la progression conjointe de la NASH et de la fibrose. Par exemple, un modèle de progression de la fibrose à une voie, prenant en compte la NASH comme une covariable, ne permet pas d'évaluer l'incidence de la NASH, tandis qu'un modèle à trois états « foie sain », « stéatose simple » et « NASH » ne permet pas d'évaluer la progression de la fibrose. Idéalement, un modèle estimant une probabilité de régression de la maladie, notamment de la NASH, aurait été intéressant ; cependant par manque de données, cette approche n'a pas été retenue.

Une fois le modèle estimé, il était envisagé, dans un premier temps, d'exploiter ce modèle pour renseigner la modélisation en population générale, qui est le sujet principal de cette thèse. En effet, l'hypothèse avait été avancée que, même si les taux de transition estimés ici ne sont pas généralisables à la population générale en surpoids, l'effet des covariables, lui, pourrait être généralisé en première approximation. Par exemple, il semblait concevable que la présence du

diabète, qui double la progression de la maladie chez les patients en obésité sévère ou morbide (HR = 2,02), double également la progression de la maladie en population générale, même si les taux de progression varient, et restent à être rétro-calculés en population générale. Cependant cette approche a été écartée, pour deux raisons : manque de littérature pour soutenir notre hypothèse de généralisation de l'effet des covariables, et anticipation d'une difficulté à publier un article de modélisation en population générale, qui utilise une modélisation chez une sous-population très spécifique.

Enfin, ce premier travail de modélisation a mis en exergue l'importance de prendre en compte l'historique du surpoids, de l'obésité et du diabète. En effet, on voit que l'état du foie peut s'avérer très différent entre deux profils de patients ayant les mêmes caractéristiques à la biopsie, mais un passé métabolique différent. Il nous semble donc crucial de prendre en compte l'évolution du poids et du diabète pour modéliser la progression de la NAFLD ; ce travail est présenté en partie 5.

5 Modèle d'évolution du poids et du diabète

5.1 Introduction

Comme détaillé en partie 1, la NAFLD est très étroitement liée au surpoids, à l'obésité et au diabète de type 2. Les données de prévalence correspondantes sont bien renseignées dans la littérature : dans le monde, la prévalence du surpoids et de l'obésité est en augmentation constante ; en particulier, la prévalence de l'obésité est estimée avoir doublée depuis 1980, devant un enjeu majeur de santé publique [127]. En conséquence, l'épidémie de diabète de type 2 est également croissante, puisque le surpoids et l'obésité sont les principaux facteurs de risque de cette maladie : le risque relatif de développer le diabète, chez des patients en surpoids, est de 4,6 chez les hommes et 3,5 chez les femmes, comparé aux patients en poids normal de même sexe [128]. On estime que le diabète touche 285 à 347 million de personnes dans le monde [129, 130]. Il peut devenir la 7^{e} cause de décès d'ici à 2030, représentant 3,0% du total des décès [131]. Les données en France sont également bien renseignées : les dernières estimations montrent qu'en 2012-2013, entre 15,0% et 15,7% de la population est obèse, avec une augmentation importante depuis 1997 (8,5% de prévalence alors) [29, 132]. En utilisant les données des rapports Obépi, nous avons pu estimer dans un premier temps la prévalence de l'obésité selon l'époque, comme illustré en Figure 20.

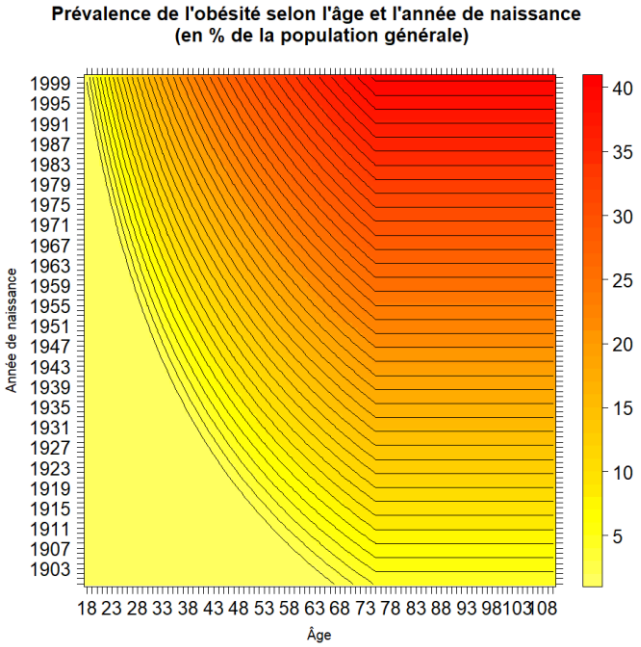


Figure 20 - Prévalence simple de l'obésité, selon l'âge et l'époque, obtenue par un modèle de régression à partir des données des rapports Obépi sur le surpoids et l'obésité

Or, comme illustré en partie 4, ces facteurs métaboliques doivent être pris en compte sur toute la durée d'exposition. En effet, le travail de modélisation sur la Lille Bariatric Cohort montre que la progression de la maladie est très différente entre un patient débutant son obésité dans sa jeunesse, restant en obésité modérée, sans diabète avant un âge avancé, et un autre patient débutant son obésité au même âge, mais évoluant rapidement vers l'obésité de classe II ou III et le diabète de type 2. Il semble donc important d'estimer l'incidence du surpoids, de l'obésité et du diabète de type 2, ainsi que le risque d'évoluer entre ces différents états, et non pas seulement la prévalence de l'obésité. Ce travail est rendu plus complexe par le lien entre l'obésité et le diabète.

Pour estimer la population à risque de NAFLD, et son évolution en terme d'incidence du poids et de diabète de type 2, nous avons choisi de construire un modèle de Markov. En effet, cette stratégie entre en synergie avec notre méthode de modélisation de la NAFLD, également par modèle de Markov. De plus, l'approche utilisée pour construire ce modèle est similaire à celle utilisée pour l'analyse de la Lille Bariatric Cohort, bien qu'elle nécessite l'accès à des données individuelles. Enfin, un corpus important de la littérature utilise également une approche par modèle de Markov, dans le contexte de l'épidémiologie de divers traits métaboliques, comme le diabète de type 2 ou le syndrome métabolique [133-139].

5.2 Méthodes

5.2.1 Vue d'ensemble

Nous avons développé un modèle de Markov décrivant l'évolution du poids et du diabète de type 2 selon l'âge, le sexe et l'année, à partir de données de sondages représentatifs de la population française entre 2002 et 2014. Le modèle simule depuis la naissance la progression et régression de l'IMC (en classes), et le développement du diabète. Il évalue les probabilités de transition d'un stade à l'autre, ainsi que l'effet des covariable sur ces transitions, à partir des données individuelles observées. Le modèle obtenu permet de retracer la prévalence du surpoids, de l'obésité et du diabète de type 2 dans le temps.

5.2.2 Patients et base d'apprentissage

Nous avons utilisé les données de sondages représentatifs de la population française, concernant la santé et l'utilisation du système de soin en France (Enquête Santé et Protection Sociale, IRDES) [140]. Les sondages ont été réalisés en utilisant des questionnaires auto-

administré, au sein d'un échantillon aléatoire de bénéficiaires de l'Assurance maladie, en France métropolitaine, tous les 2 ans entre 2002 et 2014. Un total de 77 905 répondants, âgés de 15 ans ou plus, ont été inclus après exclusion des participants sans information sur leur poids, leur taille ou leur statut de diabète. Parmi eux, 9 672 (12,4%) individus ont répondu aux questionnaires plusieurs années, nous permettant de chaîner leurs informations.

Les différentes catégories d'IMC sont définies comme suit : poids normal (IMC < 25), surpoids (25 ≤ IMC < 30), obèse classe I (30 ≤ IMC < 35), obèse classe II (35 ≤ IMC < 40), et obèse classe III (IMC ≥ 40). Le statut de diabète de type 2 a été estimé à partir des questionnaires, basé sur la liste des maladies chroniques, ou la question explicite du diagnostic d'un diabète de type 2, selon l'année du questionnaire. Nous avons supposé que les 93 (0,1%) patients qui déclaraient un diabète de type 2, avant 40 ans, et avec un poids normal, ont en réalité un diabète de type 1, et sont donc considérés comme n'ayant pas de diabète de type 2. De plus, nous avons supposé que les 57 (0,1%) patients déclarant un diabète de type 2 une année, et ne le déclarant pas une année postérieure, étaient diabétiques depuis leur année de première déclaration.

5.2.3 Modèle de Markov

Le modèle de Markov est constitué de 10 états, simulant la progression des participants selon le poids normal, le surpoids, l'obésité de classe I, de classe II, de classe III, avec ou sans diabète de type 2 (Figure 21).

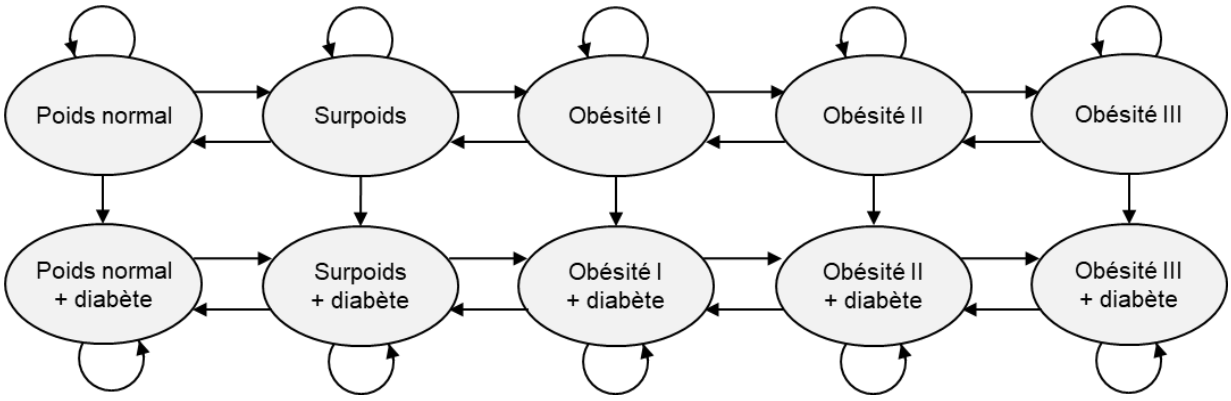


Figure 21 - Structure du modèle de Markov d'évolution du poids et du diabète

Le modèle permet une régression d'une classe de poids vers la précédente. Il n'autorise pas de régression du diabète.

Nous avons fait l'hypothèse d'une progression et d'une régression des classes de poids similaire avec ou sans diabète de type 2. De plus, pour réduire le nombre de paramètres à estimer, nous avons fait l'hypothèse d'un même taux de progression vers l'obésité, c'est-à-dire du surpoids vers l'obésité I, de l'obésité I vers l'obésité II, et de l'obésité II vers l'obésité III

Nous avons utilisé les covariables suivantes : sexe, la décennie (année calendaire par période de 10 ans, en tant que variable continue) et les catégories d'âge « avant 15 ans », « entre 15 et 30 ans », « entre 30 et 50 ans », et « après 50 ans ». La covariable sexe est constante dans le temps, tandis que les covariables décennie et âge sont constantes par morceaux. Les covariables impactent de manière différente les transitions suivantes : du poids normal vers l'obésité, le développement du diabète, l'évolution vers les classes d'obésité, la régression d'une classe de poids.

Nous avons supposé que les participants avaient tous un poids normal sans diabète à la naissance, comme point de départ de la modélisation, et évoluent ensuite en catégorie d'IMC et en statut de diabète selon les taux de transition et les effets des covariables estimés. Les taux de transition de référence, représentant le risque instantané de passer d'un stade à l'autre, les effets des covariables et leurs intervalles de confiance à 95%, sont estimés à partir de la base d'apprentissage, que nous avons définie comme l'ensemble des données ESPS à l'exception de l'année 2014, par méthode de maximum de vraisemblance [122]. Les données ESPS de l'année 2014 définissent la base de test, qui nous permet d'évaluer les résultats du modèle.

5.2.4 Validation du modèle

Dans un premier temps, nous avons validé le modèle sur la base de test, en simulant l'évolution de l'IMC et du diabète de type 2 de chaque patient de la base de test depuis sa naissance, et en comparant les distributions obtenues dans les différents états, en 2014.

Dans un second temps, nous avons souhaité validé le modèle via des données externes. Nous avons simulé l'évolution de l'IMC et du diabète de type 2 en population générale en France pour valider le modèle. Pour cela, nous avons utilisé les tables de populations pour identifier la taille de cohortes de naissance pour chaque année et chaque sexe [141]. De plus, nous avons utilisé les tables de mortalité pour estimer le risque de mortalité globale, pour tout âge, sexe et année, en ajoutant un sur-risque pour chaque catégorie d'IMC et statut de diabète, issu de la littérature [142, 143]. Ce risque de mortalité a été ajouté à la structure initiale du modèle de Markov. Nous avons ensuite simulé chaque cohorte de naissance nécessaire pour observer la population française âgée de 18 à 100 ans, entre 1997 et 2012. Nous avons comparé

les résultats avec les rapports Obépi, sondages français comprenant 6 bases de données concernant la prévalence de l'obésité dans la population Française entre 1997 et 2012, dont les données ont été collectées tous les 3 ans avec 20 000 à 26 000 répondants par sondage [29]. Les données utilisées pour valider le modèle sont donc indépendantes des données utilisées pour l'ajuster.

5.2.5 Projections par scenarios

Nous avons implémenté des trajectoires possibles du fardeau du surpoids, de l'obésité et du diabète de type 2, dans le futur. Pour cela, nous avons utilisé les résultats du modèle, en simulant l'évolution de la population française avec la même méthodologie que celle utilisée pour valider le modèle en comparant avec les données Obépi. La démographie et la mortalité française ont été considéré constants à partir de 2020.

De plus, nous avons appliqué trois scénarios hypothétiques, « même tendance », « stabilisation » et « diminution » pour prédire la prévalence future de l'obésité et du diabète de type 2 en France. Le scénario de « même tendance » utilise le modèle estimé, sans modifications, considérant que la tendance observée se poursuit dans le futur.

Le scénario de « stabilisation » estime l'effet d'une politique globale visant à maintenir les standards de santé publique à leurs niveaux actuels, jugulant l'augmentation avec le temps du risque de progresser en poids ou en diabète de type 2. Pour cela, nous avons utilisé le modèle estimé, en considérant que l'effet de la covariable lié au temps (covariable décennie) est constant à partir de 2020. Par exemple dans ce scénario, des hommes de 20 ans avec un poids normal ont le même risque annuel de développer un surpoids dans les années 2020, 2030, 2040, etc.

Enfin, le scénario de « diminution » utilise le modèle estimé, mais dont l'effet de la covariable lié à la décennie est supposé diminuer dans le temps, représentant une autre politique de santé plus drastique, visant à réduire le risque de surpoids, d'obésité et de diabète de type 2, en afin d'en infléchir le fardeau croissant. Par exemple dans ce scénario, des hommes de 20 ans avec un poids normal dans les années 2020 (respectivement 2030, 2040, etc.) ont le même risque annuel de développer un surpoids que dans les années 2010 (respectivement 2000, 1990, etc.).

5.3 Résultats

5.3.1 Caractéristiques des répondants

Les données ESPS inclues représentent un total de 77 905 répondants, de 15 à 103 ans. Le nombre moyen de répondants est 12 511 (± 1 186) par sondage, tous les deux ans de 2002 à 2014. La prévalence du surpoids et de l'obésité (IMC ≥ 25) chez les répondants de la base ESPS augmente de 34,4% en 2002 à 46,5% en 2014. La prévalence du diabète de type 2 augmente de 2,9% en 2002 à 6,0% en 2014.

5.3.2 Taux de transition

Les paramètres estimés sont présentés en Tableau 10 ; les taux de transition correspondent à un homme, entre 30 et 50 ans, durant la décennie 2000-2009.

Tableau 10 - Paramètres du modèle d'évolution du poids et du diabète ; les taux de transition correspondent à un homme entre 30 et 50 ans, durant la décennie 2000-2009

	Paramètres	**Intervalles de confiance à 95%**
Taux de transition annuels		
Poids normal → Surpoids	4,70%	4,40%-5,02%
Surpoids → Obésité I		
Obésité I → Obésité II	4,13%	3,81%-4,47%
Obésité II → Obésité III		
Poids normal → Poids normal avec diabète de type 2	0,035%	0,029%-0,042%
Surpoids → Surpoids avec diabète de type 2	0,26%	0,23%-0,29%
Obésité I → Obésité I avec diabète de type 2	0,56%	0,49%-0,64%
Obésité II → Obésité II avec diabète de type 2	1,46%	1,27%-1,69%
Obésité III → Obésité III avec diabète de type 2		
Régression d'une classe de poids, chez les patients en surpoids	2,60%	2,24%-3,02%
Régression d'une classe de poids, chez les patients en obésité	5,49%	4,64%-6,49%
Hazard ratios, poids normal → surpoids		
Sexe féminin	0,73	0,69-0,77
Décennie (1 tous les 10 ans)	1,09	1,08-1,10
Catégorie d'âge		
De la naissance à l'âge de 14 ans	0,17	0,15-0,18
De 15 à 29 ans	0,85	0,79-0,92
De 30 à 49 ans	1	(ref)
≥ 50 ans	1,47	1,35-1,60
Hazard ratios, transitions vers l'obésité		
Sexe féminin	0,94	0,81-1,08

Décennie (1 tous les 10 ans)	1,36	1,35-1,38
Catégorie d'âge		
De la naissance à l'âge de 14 ans	0,94	0,81-1,08
De 15 à 29 ans	1,84	1,69-2,00
De 30 à 49 ans	1	(ref)
≥ 50 ans	1,02	0,93-1,11
Hazard ratios, développement du diabète de type 2		
Sexe féminin	0,82	0,77-0,86
Décennie (1 tous les 10 ans)	1,14	1,11-1,18
Catégorie d'âge		
De la naissance à l'âge de 14 ans	0,01	0,006-0,032
De 15 à 29 ans	0,05	0,029-0,070
De 30 à 49 ans	1	(ref)
≥ 50 ans	4,00	3,71-4,32
Hazard ratios, régression d'une classe de poids		
Sexe féminin	1,69	1,54-1,86
Catégorie d'âge		
De la naissance à l'âge de 14 ans	1,68	1,25-2,26
De 15 à 29 ans	2,01	1,69-2,40
De 30 à 49 ans	1	(ref)
≥ 50 ans	1,27	1,09-1,48

On peut noter que le taux annuel de développement du diabète de type 2 augmente drastiquement avec la catégorie d'IMC : par exemple, de 0,035% (95% IC = 0,029% - 0,042%) avec un poids normal, à 1,46% (95% IC = 1,27% - 1,69%) avec une obésité de classe II ou III, pour un homme âgé de 30 à 49 ans sur la décennie 2000-2009. Les femmes ont moins tendance à débuter un surpoids que les hommes (HR = 0,73 ; 95% IC = 0,69 - 0,77) ou de développer un diabète de type 2 à catégorie d'IMC équivalente (HR = 0,82 ; 95% IC = 0,77 - 0,86). Les effets de la décennie sur le risque de surpoids, d'obésité et de diabète de type 2 reflètent la tendance à l'augmentation du poids et du diabète, avec les années. Finalement, l'effet de l'âge impacte en premier lieu la transition vers le diabète de type 2, avec un risque de développement du diabète 100 fois plus faible chez les moins de 15 ans (HR = 0,01 ; 95% IC = 0,006-0,032), 20 fois plus faible chez les 15 à 29 ans (HR = 0,05 ; 95% IC = 0,029-0,070), et 4 fois plus élevé chez les plus de 50 ans (HR = 4,00 ; 95% IC = 3,71-4,32), par rapport aux 30 à 49 ans.

5.3.3 Validation avec la base de test

La distribution des répondants observée dans les données ESPS correspondant à l'année 2014, versus simulés par le modèle, est présentée en Tableau 11. Au global, le modèle prédit une proportion de patients en obésité de 16,2%, versus 15,5% observée, et une proportion de patients avec un diabète de type 2 de 6,1%, versus 6,3% observée.

Tableau 11 - Validation : répartition des répondants en 2014 observée dans les données ESPS et simulée par le modèle

État	Nombre de patients observés dans les données ESPS en 2014	Nombre de patients simulé par le modèle
Poids normal	7 586	7 701
Surpoids	4 140	3 963
Obésité I	1 378	1 419
Obésité II	373	411
Obésité III	113	131
Poids normal et diabète de type 2	173	155
Surpoids et diabète de type 2	352	340
Obésité I et diabète de type 2	249	215
Obésité II et diabète de type 2	102	120
Obésité III et diabète de type 2	41	51

5.3.4 Validation avec les rapports Obépi

Nous avons comparé les résultats du modèle avec la prévalence du surpoids, de l'obésité et du diabète de type 2 en France, extraits des rapports Obépi. Par exemple, en 2012, le modèle prédit une prévalence de l'obésité de 14,4% chez les hommes, versus 14,3% observé, et 15,7% chez les femmes, versus 15,7% observé. Comme illustré en Figure 22 et Figure 23, les résultats du modèle sont également très proches des prévalences rapportées, à la fois par catégorie d'IMC et par âge. Enfin, lorsqu'on s'intéresse aux variations par année, le modèle prédit que la prévalence de l'obésité augmente de 8,4% en 1997 à 15,0% en 2002, et les données Obépi rapportent une augmentation de 8,5% à 15,0%.

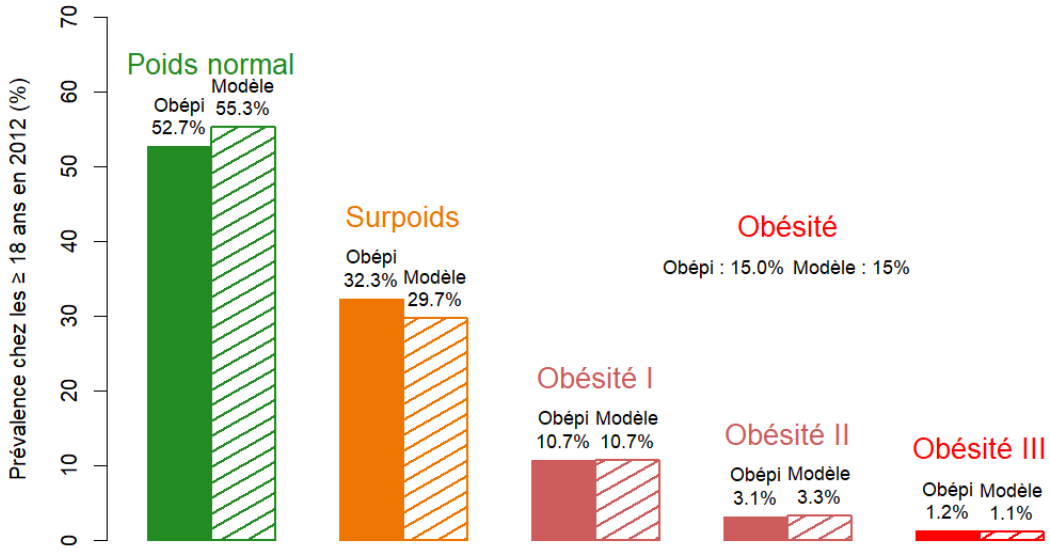


Figure 22 - Prévalence des différentes catégorie de poids, données Obépi (en plein) versus résultats du modèle (en hachuré)

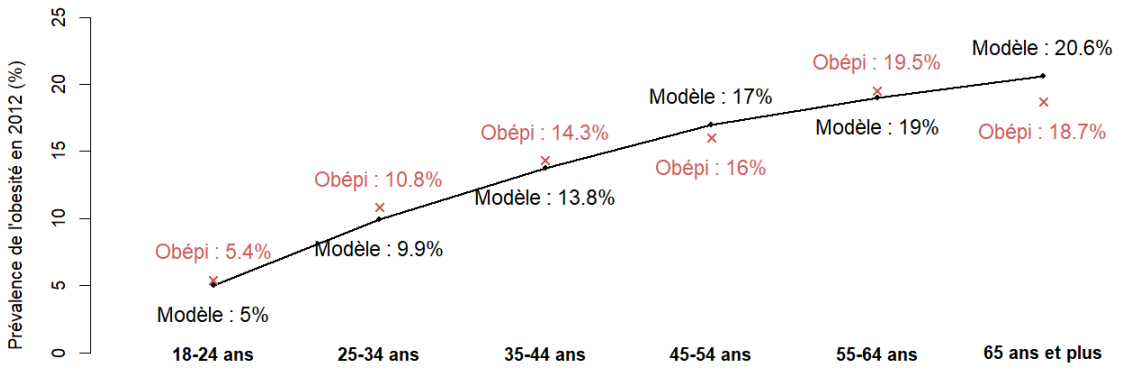


Figure 23 - Prévalence de l'obésité par classe d'âge, en comparant les données Obépi (en rouge) et les résultats du modèle (en noir)

5.3.5 Projections par scénarios

Nous avons testé trois scénarios hypothétiques, « même tendance », « stabilisation » et « diminution », pour estimer la prévalence future de l'obésité et du diabète de type 2 (Figure 24). Dans le scénario de même tendance, la prévalence de l'obésité atteint 26,7% en 2030, et la prévalence du diabète 9,6% ; par comparaison dans le scénario de « diminution », la prévalence de l'obésité est réduite à 18,0% en 2030, et la prévalence du diabète 7,8%. Cela signifie qu'avec une politique de santé publique avec un effet similaire à celui du scénario « diminution », il est possible d'éviter environ 6 millions de cas d'obésité durant la période 2020-2030, et 1 million de cas de diabète de type 2.

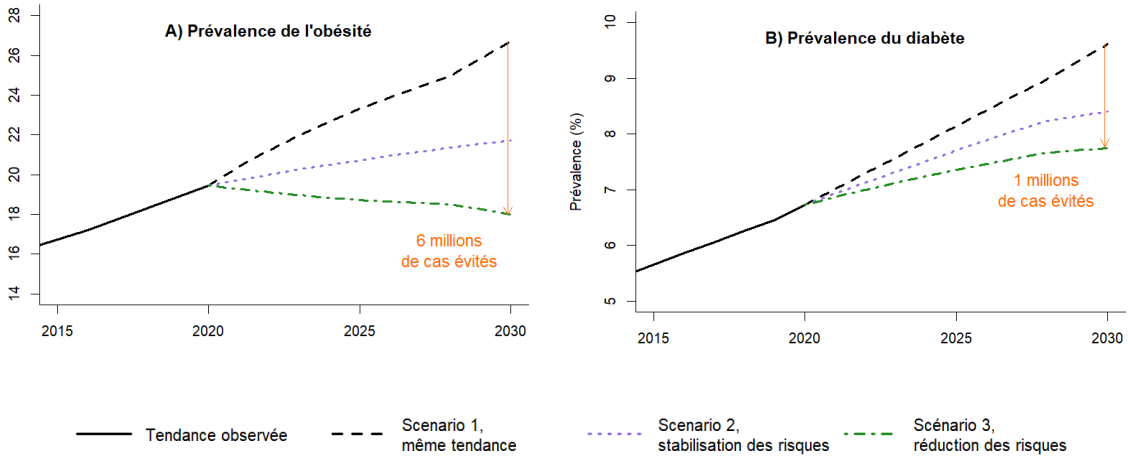


Figure 24 - Projection de prévalences futures selon différents scénarios

5.4 Discussion

Cette étude vise à modéliser le fardeau passé et présent du surpoids, de l'obésité et du diabète de type 2 en France. Nous avons construit un modèle de Markov de l'évolution du poids et du diabète, dont les probabilités de transition sont rétro-calculées à partir de données de sondages nationaux. Notre modèle s'ajuste très bien aux observations sur lesquelles il a été développé (ESPS) ainsi que sur celles issues d'autres données externes (Obépi).

La prévalence de l'obésité est estimée atteindre 19,5% en 2020, et 26,7% en 2030, telle que simulée par le présent modèle. Les prédictions de la prévalence de l'obésité sont très proches des prédictions de l'OMS pour la France, qui ont utilisé une approche différente (régression non linéaire) [144]. En effet, l'étude de l'OMS prédit que d'ici à 2025, l'obésité touchera 24% (95% IC = 21% - 27%) de la population française, tandis que dans notre scénario de même tendance, notre modèle prédit une prévalence de 23,3% en 2025. Concernant la prévalence du diabète de type 2, la dernière étude de la Fédération Internationale du Diabète (the International Diabetes Federation Diabetes Atlas) prédit une prévalence de 10,3% (95% IC = 7,9% -13,5%) chez les 20-79 ans, en Europe en 2045, à partir d'une régression logistique spécifique avec l'âge [145]. Par comparaison, notre modèle prédit, dans le scénario de même tendance, une prévalence du diabète de type 2 de 14,0% en France en 2045, lorsque restreint chez les 20-79 ans ; cependant les différences démographiques entre la France et l'Europe doivent être pris en compte.

Notre modèle reproduit l'observation selon laquelle la population française est plus à risque, ces dernières années, d'augmenter de catégorie de poids, comme cela est reporté en France par au moins deux études [29, 140], ainsi que dans d'autres pays ; par exemple en Australie, en utilisant une méthode similaire, la modélisation par âge-période-cohorte [146]. Seule l'étude ESTEBAN mentionne un plateau de la prévalence de l'obésité en France entre 2006 et 2015 [147] ; bien que le modèle estime une prévalence similaire à celle issue de l'étude ESTEBAN en 2015 (16,7% modélisée versus 17,2% observée dans ESTEBAN), il ne retrouve pas de plateau de prévalence de l'obésité, mais plutôt une augmentation, en accord avec les données Obépi et ESPS. Les données préliminaires de la cohorte CONSTANCE semblent confirmer cette tendance à la hausse de la prévalence de l'obésité, indiquant 15,7% d'obésité en 2013 [132].

Notre étude quantifie cette tendance, en estimant l'effet de la décennie, en prenant en compte l'âge des cohortes et la distribution dans les différentes classes d'obésité. Par exemple, notre analyse montre que des individus dans les années 2010 ont un risque 1,29 fois plus

important de développer un surpoids, que des individus de même âge et sexe dans les année 1980. De manière intéressante, le sur-risque de progression vers le diabète de type 2 est estimé significativement supérieur à 1 (HR = 1,14 ; 95% IC = 1,11 – 1,18) ; cela signifie qu'au sein d'une même catégorie d'IMC, les individus dans les années 2010 ont un risque 1,48 fois plus important de développer un diabète de type 2, que des individus de même âge et sexe dans les années 1980. Il y a au moins trois raisons qui peuvent expliquer ce phénomène : des changements dans la distribution du poids au sein d'une même catégorie d'IMC, des phénotypes de poids moins métaboliquement sains, ou un meilleur dépistage du diabète avec le temps.

Les données analysées ici mènent à des projections préoccupantes en terme de prévalence dans un futur proche. Même si d'autres études sont plus mesurées [147], la tendance ne semble pas être en accord avec les objectifs du Programme National Nutrition Santé lancé en Septembre 2019 par le gouvernement français pour améliorer la santé de la population, dont certains objectifs clefs sont une réduction de 15% de l'obésité et une stabilisation de la prévalence du surpoids, avant 2023. De tels objectifs nécessiteraient une politique de santé ambitieuse, pour infléchir la courbe de la prévalence de l'obésité. Il s'agit cependant d'un problème complexe, qui nécessite des actions multisectorielles comme l'étiquetage nutritionnel, un encadrement de la commercialisation d'aliments et de boissons néfastes sur le plan diététique, les taxes et subventions alimentaires, la révision de la composition des produits alimentaires, ainsi que des interventions en milieu scolaire ou familial [148, 149].

Notre étude a certaines limitations. Premièrement, le modèle est basé sur des données de sondages représentatifs de la population française, où le poids et le diabète de type 2 ont été auto-déclarés. Il est donc possible que cette étude souffre d'un biais de déclaration : elle ne modélise que le diabète diagnostiqué, et peut sous-évaluer le risque de transition vers le surpoids ou l'obésité. Cependant, il est important de noter que la plupart des études à grande échelle en population générale utilisent également un poids et un diabète de type 2 auto-déclaré, comme les sondages Obépi. De plus, des résultats préliminaires de l'étude CONSTANCES montrent que la prévalence de l'obésité est similaire à celle rapportée dans les données ESPS et Obépi (15,7% en 2013), en mesurant le poids et la taille, plutôt qu'en utilisant des données auto-déclarées [132].

Deuxièmement, notre analyse fait l'hypothèse que les patients déclarant, dans les données ESPS, un diabète de type 2 avant l'âge de 40 ans avec un poids normal, sont en réalité des patients avec un diabète de type 1. En effet, des données de la littérature tendent à montrer que l'obésité est le facteur de risque principal de diabète de type 2, encore plus chez les moins de 40 ans qu'en population générale [150]. Cette hypothèse peut cependant être remise en cause,

et son impact sur la modélisation doit être évaluée par une analyse de sensibilité, même si le nombre de patients concernés est très faible (n=93, soit 0,1% de la base). De plus, le modèle fait l'hypothèse d'une absence de rémission du diabète, bien que la littérature rapporte des cas de rémissions, notamment suite à une intervention menant à une perte de poids [151]. Nous avons choisi de ne pas modéliser cette possible rémission, souhaitant rester dans le cadre de l'histoire naturelle de la maladie, sans intervention thérapeutique.

Troisièmement, notre modèle utilise l'hypothèse selon laquelle tous les participants sont en poids normal, sans diabète à la naissance, et sont alors à risque de progression dans les catégories d'IMC. Cependant les catégories usuelles d'IMC doivent être utilisées avec précaution pour les enfants, car il est plus commun d'utiliser la distribution par percentiles pour caractériser les enfants en surpoids ou obésité. Pour cette raison, et parce que nous ne disposions d'aucune données pour valider notre modèle sur ces classes d'âge, nous ne recommandons pas d'utiliser notre modèle pour estimer la distribution des enfants dans les différentes catégories d'IMC ; la littérature spécialisée doit alors être privilégiée [152].

Quatrièmement, le modèle est ajusté à partir des données ESPS de 2002 à 2012, et est validé à partir des données ESPS de 2014, ainsi qu'avec des données externes, les rapports Obépi de 1997 à 2012. La validation de la prédiction future, à partir de données indépendantes, n'est donc pas réalisable. Cependant nous avons utilisé ici une approche de validation par « backcasting » plutôt que « forecasting », visant à prédire des résultats antérieurs aux données observées, plutôt que postérieurs. Cette approche est recommandée dans les modèles de population pour validation de la capacité prédictive, lorsqu'une validation prospective n'est pas possible [153, 154]. Les prédictions backcasting, sur les années 1997 et 2000, sont très proches des données observées : le modèle prédit une prévalence de l'obésité de 8,4% et 9,4%, par rapport à une prévalence observée de 8,5% et 10,1%, respectivement, et une prévalence du diabète de type 2 de 3,2% en 2000, par rapport à une prévalence observée du diabète de 3,3% (pas de données issues d'Obépi en 1997).

Notre modèle est basé sur des données françaises et ne doit pas être généralisé à d'autres pays sans faire preuve de la plus grande prudence. Cependant, la méthode utilisée ici n'est pas spécifique à la population française ; il pourrait donc être intéressant de reproduire cette étude avec des données d'autres pays. Dans ce contexte, des données individuelles de plusieurs sondages sont nécessaires pour estimer les paramètres du modèle, tandis que les données de recensement et de mortalité par âge, année et sexe sont publiquement disponibles [141].

En conclusion, notre analyse estime le fardeau actuel lié au surpoids, à l'obésité et au diabète de type 2, ainsi que sa dynamique, à partir d'une modélisation mathématique et de

données de vie-réelle en France. Le modèle est capable d'évaluer la distribution de la population générale dans les différentes classes d'IMC et de diabète de type 2, en prenant en compte l'époque et la démographie de la population : sexe et âge.

5.5 Modèle de prévalence de la consommation à risque

La population d'étude, lorsque l'on souhaite modéliser la NAFLD en France, est constituée de l'ensemble de la population française sans consommation excessive d'alcool, et sans autres maladies du foie. En négligeant la prévalence des autres maladies du foie, il reste important de prendre en compte la prévalence de la consommation d'alcool excessive. D'après les données ESPS, la population avec une consommation d'alcool excessive représente 10,2% de la population totale, entre 2002 et 2014. Cependant, cette proportion varie avec l'année, l'âge et le sexe [155].

Il a donc été nécessaire de modéliser cette prévalence. Pour ce faire, avec une approche similaire à celle utilisée pour caractériser l'évolution du surpoids, de l'obésité et du diabète, nous avons réalisé une analyse à partir des enquêtes ESPS, détaillée en annexe, pour établir un modèle de la prévalence de la consommation d'alcool en France, pour tout âge, sexe et année. Cette modélisation nous permet de définir la population d'étude pour le modèle de la NAFLD, égale à la population française multipliée par la proportion de non-consommateurs excessifs.

5.6 Conclusion

L'analyse des données des sondages ESPS nous a permis de construire un modèle d'évolution du poids et du diabète, au sein de la population générale. Ce modèle est crucial pour reproduire l'histoire naturelle de la NAFLD, en caractérisant la dynamique du surpoids, de l'obésité et du diabète dans le passé, et en projetant les prévalences futures. Il permet ainsi de déterminer la population à risque de développer la NAFLD, c'est-à-dire la population des individus avec un surpoids, une obésité ou un diabète de type 2.

Une fois que la partie « métabolique » de la NAFLD est modélisée, il faut comprendre la progression de la NAFLD vers les complications hépatiques, et la différencier selon les différents profils métaboliques. La littérature va nous permettre d'estimer la progression de la NAFLD selon différents profils de patients, ou, en l'absence d'études suffisamment robustes, d'estimer le sur-risque de progression de la maladie, selon les covariables choisies. Ce travail de revue de la littérature, et la modélisation subséquente, sont présentés en partie 6.

6 Modélisation de la NAFLD en population générale

6.1 Introduction

La modélisation de l'histoire naturelle de la NAFLD en population générale permettrait d'évaluer la distribution de la maladie, et de quantifier sa progression. Cette estimation est nécessaire pour pouvoir anticiper la morbidité et la mortalité associées, notamment le nombre de patients à un stade avancé de la maladie, ou la mortalité future par cirrhose ou cancer du foie. De plus, un tel outil permettrait d'évaluer l'impact d'un traitement ou d'une politique de santé sur l'état hépatique des populations concernées.

Pour modéliser la NAFLD en population général, nous allons exploiter l'histoire naturelle de la maladie et les facteurs de risques, tels qu'identifiés en partie 1. Nous allons notamment inclure les facteurs de risque les plus importants et les mieux renseignées : l'âge, le sexe, le poids, le statut de diabète de type 2, ainsi que le polymorphisme *PNPLA3*. Comme détaillé en partie 2, il nous faut quantifier les probabilités de transition entre les états, et évaluer l'impact des facteurs de risque sur ces probabilités de transition. Une partie de ces paramètres est issue de la littérature ; cependant on a vu que l'estimation dans la littérature des probabilités de transition caractérisant les états asymptomatiques de la maladie peut être biaisée. Nous avons donc choisi de rétro-calculer ces paramètres, à partir des données de mortalités identifiées en partie 3, issues des bases du PMSI. Enfin, il est important de connaître la prévalence détaillée de la population susceptible de développer la NAFLD. Pour cela, nous allons utiliser le modèle développé en partie 5, permettant de caractériser la distribution de la population française parmi les différentes classes de poids, avec ou sans diabète de type 2, pour tout âge, sexe et année.

Dans cette partie, nous présenterons tout d'abord la stratégie utilisée pour modéliser la NAFLD en population générale. Puis nous détaillerons les paramètres utilisés, ainsi que la méthode de rétro-calcul employée pour déterminer les paramètres manquants. Nous vérifierons que le modèle obtenu caractérise de manière pertinente la NAFLD, en vérifiant son ajustement avec les données de mortalités, ainsi qu'avec d'autres données issues de la littérature. Enfin, nous présenterons quelques résultats exploitant le modèle.

6.2 Algorithme général

6.2.1 Structure du modèle général

La structure du modèle général est illustrée en Figure 25. Elle reprend la structure du modèle d'évolution de la NAFLD décrite en partie 4, ainsi que la structure de l'évolution du poids et du diabète, présentée en partie 5. Cependant, contrairement au modèle développé sur la « Lille Bariatric Cohort », l'évolution de la NAFLD est prise en compte depuis l'apparition de la stéatose sur foie sain, jusqu'au développement des complications et la mortalité. De plus, ce modèle prend explicitement en compte la régression de la NAFLD aux stades antérieurs à la cirrhose, contrairement à ce qui avait été réalisé lors de la modélisation de la cohorte de patients candidats à la chirurgie bariatrique.

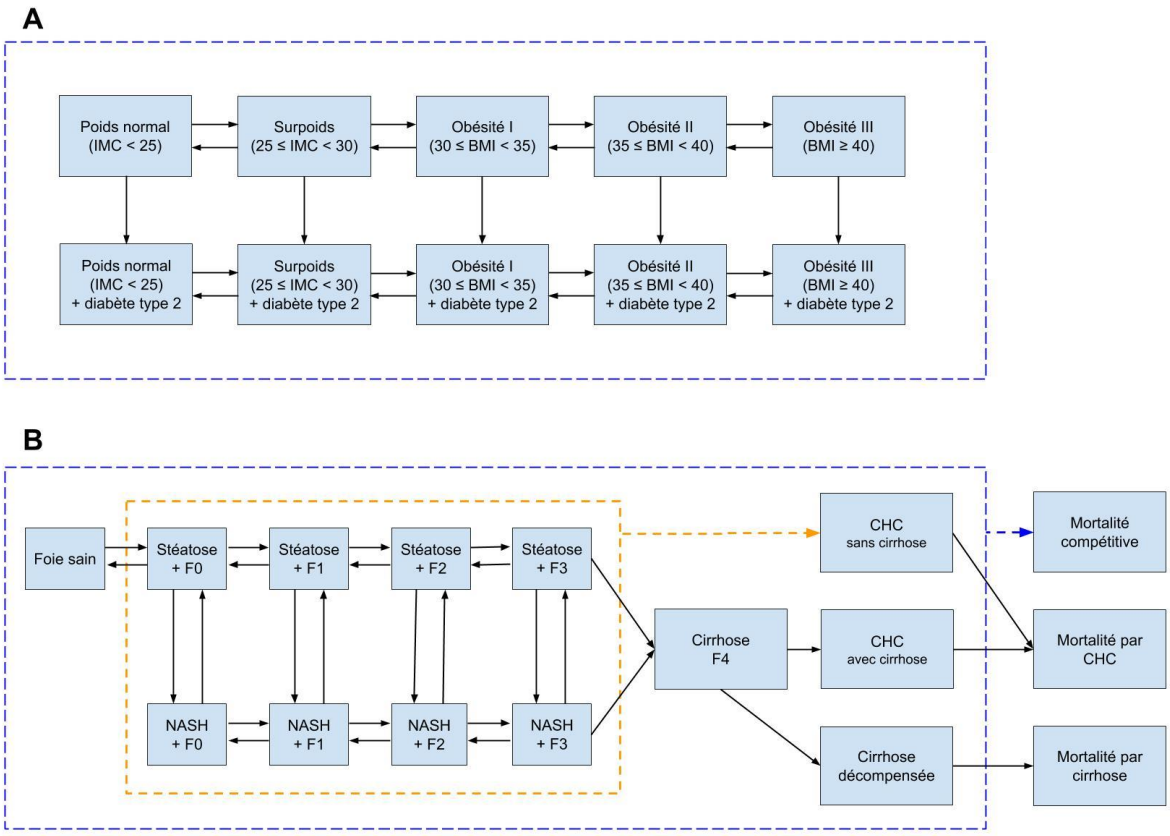


Figure 25 - Structure du modèle général, regroupant deux modèles dans lesquels la population d'étude peut évoluer simultanément A) le modèle métabolique d'évolution du poids et du diabète, et B) le modèle spécifique à l'évolution de la NAFLD.

Le modèle A d'évolution du poids et du diabète est un modèle à 10 états. Le modèle B de progression de la NAFLD est un modèle comprenant 13 états différents de la maladie, et 3 états de décès. Cependant, la mortalité sur CHC et sur cirrhose décompensée est différente la

première année et les années suivantes. De plus, il est intéressant de séparer la cirrhose sur stéatose simple et la cirrhose sur NASH ; le modèle B contient donc un total de 20 états. Pour simplification, une version résumée à 16 états est présentée en Figure 25.

On définit la population d'étude comme la population française sans consommation d'alcool excessive. Cette population peut évoluer dans les deux modèles simultanément ; par exemple, un patient en surpoids sans diabète, avec une stéatose F0, peut simultanément : développer une obésité, et développer un diabète, et progresser d'un point de fibrose, etc. ou toute combinaison de ces transitions.

Nous avons émis les hypothèses suivantes ; premièrement, seuls les patients en surpoids ou obésité (IMC ≥ 25), ou avec un diabète de type 2, peuvent développer une stéatose ou évoluer dans la NAFLD. Ce sont les individus dits à risque. En effet, on sait que le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de la NAFLD, ainsi que l'insulino-résistance chez les patients en poids normal [25]. La population à risque ainsi définie est donc un sous-ensemble de la population d'étude. Il est à noter qu'un patient en poids normal sans diabète, atteint d'un cancer ou d'une cirrhose, sera toujours susceptible de décéder de mortalité hépatique.

Deuxièmement, seuls les patients qui connaissent une perte de poids, définie par une régression d'une ou plusieurs catégories d'IMC, sont susceptibles de régression de la NAFLD (régression de la NASH ou de la fibrose ou de la stéatose), et ne sont plus susceptibles de progression, sauf s'ils restent ou redeviennent à risque. En effet, on sait que la régression de la maladie dépend en premier lieu de la perte de poids [93]. Comme pour le point précédent, il est à noter qu'un patient, atteint d'un cancer ou d'une cirrhose, qui perd du poids sera toujours susceptible de décéder de mortalité hépatique.

Une fois ces hypothèses posées, les patients sont susceptibles d'évoluer dans les deux modèles simultanément ; les probabilités de transition correspondantes sont issues d'un produit de Kronecker entre les matrices de transition des modèles A) et B), présentées ci-après.

6.2.2 Produit de Kronecker des matrices de transition

Soit $\boldsymbol{P_A}$ la matrice des probabilités de transition annuelles correspondant au modèle A) d'évolution du poids et du diabète, et $\boldsymbol{P_B}$ la matrice des probabilités de transition annuelles correspondant au modèle B) de progression de la NAFLD.

Pour que les patients puissent évoluer simultanément dans les deux modèles, il faut combiner les matrices de transition $\boldsymbol{P_A}$ et $\boldsymbol{P_B}$, de telles sorte qu'un hypothétique patient, en surpoids et avec un foie sain, ayant uniquement une probabilité annuelle de 10% de développer

une obésité, et une probabilité annuelle de 5% de développer une stéatose par exemple, évolue avec les probabilités suivantes :

- Probabilité de $10\% \times 5\% = 0{,}5\%$ de développer une obésité et une stéatose
- Probabilité de $10\% \times (1 - 5\%) = 9{,}5\%$ de développer une obésité en restant en foie sain
- Probabilité de $(1 - 10\%) \times 5\% = 4{,}5\%$ de rester en foie sain et de développer une stéatose
- Probabilité de $(1 - 10\%) \times (1 - 5\%) = 85{,}5\%$ de rester en surpoids et de rester en foie sain

Cette opération, appliquée aux matrices $\boldsymbol{P_A}$ et $\boldsymbol{P_B}$, se nomme le produit de Kronecker. Plus formellement, on le définit comme suit : pour $\boldsymbol{P_A}$ une matrice de taille $n \times n$, et $\boldsymbol{P_B}$ une matrice de taille $m \times m$, leur produit de Kroenecker $\boldsymbol{P_A} \otimes \boldsymbol{P_B}$ est la matrice de taille $nm \times nm$ définie par blocs successifs de taille $m \times m$, telle que :

$$\boldsymbol{P_A} \otimes \boldsymbol{P_B} = \begin{pmatrix} p_{A,1,1}\boldsymbol{P_B} & \cdots & p_{A,1,n}\boldsymbol{P_B} \\ \cdots & \cdots & \cdots \\ p_{A,n,1}\boldsymbol{P_B} & \cdots & p_{A,n,n}\boldsymbol{P_B} \end{pmatrix}$$

Soit encore, en notant $\lfloor (i-1)/n \rfloor$ le quotient de la division euclidienne de $(i-1)$ par n, et $(i-1) - \lfloor (i-1)/n \rfloor n$ le reste dans la division euclidienne de $(i-1)$ par n :

$$(\boldsymbol{P_A} \otimes \boldsymbol{P_B})_{i,j} = p_{A,\lfloor (i-1)/n \rfloor + 1, \lfloor (j-1)/m \rfloor + 1} \cdot p_{b,i-\lfloor (i-1)/n \rfloor n, j-\lfloor (j-1)/m \rfloor m}$$

On appellera par la suite $\boldsymbol{P_G} = \boldsymbol{P_A} \otimes \boldsymbol{P_B}$, la matrice des probabilités de transition annuelles du modèle général, obtenue par produit de Kronecker entre la matrice $\boldsymbol{P_A}$ des probabilités de transition dans le modèle d'évolution du poids et du diabète, et $\boldsymbol{P_B}$ la matrice d'évolution de la NAFLD.

6.2.3 Algorithme de simulation par cohortes de naissance

On a choisi de modéliser la population par cohortes de naissance. L'algorithme de modélisation nécessite de connaître les éléments suivants, pour toute année de naissance, tout âge, tout sexe :

- La taille de la population française ; cette donnée est issue de tables de population [141].

- La taille de la population d'étude (c'est-à-dire la population française sans consommation d'alcool excessive). Comme décrit en partie 5.4, cette donnée est issue des enquêtes ESPS. La taille de la population d'étude correspond à la taille de la population française, multipliée par la proportion modélisée de patients sans consommation excessive d'alcool, pour chaque année, âge, sexe.
- Les valeurs de la matrice des probabilités de transition du modèle général $\boldsymbol{P_G}$; cette donnée est décrite en partie 6.2, et varie selon l'âge, le sexe, l'année et le variant *PNPLA3*.

Il s'agit alors de simuler la progression de la population d'étude par cohortes de naissance, âge par âge.

Pour ce faire, on commence par répartir la population française à la naissance, pour une cohorte de naissance, un sexe et un variant *PNPLA3* donnés, parmi les patients en foie sain, et en poids normal. La proportion possédant le variant *PNPLA3* « CC » (60,2%) et celle possédant le variant « CG/GG » (39,8%) sont extraites des données sur la génétique de la population européenne [156]. On a donc constitué la population d'étude à la naissance, égale à la population française à la naissance.

Puis pour chaque âge, la population d'étude progresse en poids, diabète, NALFD et en mortalité, à partir de la matrice des probabilités de transition du modèle $\boldsymbol{P_G}$, suivant la structure et les hypothèse identifiées en partie 6.1.1. La population obtenue est ajustée pour que sa taille corresponde à la taille de la population d'étude à l'âge actuel. Cette étape permet de prendre en compte les variations de la population de consommateurs d'alcool avec l'âge, au sein d'une même cohorte de naissance. En effet, à partir de 15 ans on considère qu'une proportion de la population française devient consommateur à risque ; la population d'étude devient donc une partie de la population française. L'ajustement est réalisé proportionnellement ; c'est-à-dire que si 1% de la population s'alcoolise et doit être extrait de la population d'étude, on considère que 1% de la population en vie dans chaque état du modèle est à extraire, indépendamment de son poids, son statut de diabète, son stade de NAFLD ou son variant *PNPLA3*.

L'algorithme correspondant est détaillé en annexe. Cette simulation aboutit à une répartition de la population d'étude dans chacun des états du modèle total, pour chaque cohorte de naissance, âge, sexe, et variant *PNPLA3*.

6.2.4 Définition du rétro-calcul et de la fonction d'erreur à minimiser

La simulation de la population française décrite précédemment, permet de répartir la population d'étude, i.e. l'ensemble de la population française, hors consommateurs excessifs d'alcool, parmi les états de la maladie. Par exemple, pour une simulation de toutes les cohortes de naissance entre 1910 et 1998, on observe tous les patients susceptibles de développer une NAFLD ayant entre 20 et 100 ans entre 2010 et 2018. Cette population des 20-100 ans entre 2010 et 2018 correspond à la population observée dans les bases de données du PMSI, extraite pour les années 2010 à 2018.

On peut donc calculer l'erreur du modèle, comparé aux données PMSI, en comparant le nombre de décès simulés par le modèle ($MortsModele$), et le nombre de décès dus à la NAFLD extrait des bases PMSI ($MortsPMSI$), pour tout âge entre 20 et 100 ans, tout sexe, toute année entre 2010 et 2018, et tout évènement parmi CHC ou cirrhose. On définit l'erreur quadratique suivante :

$$SE_{PSMI} = \sum_{années\ a} \sum_{âges\ age} \sum_{sexes\ s} \sum_{évènements\ ev} (MortsPMSI_{a,age,s,ev} - MortsModele_{a,age,s,ev})^2$$

On peut également définir des cibles supplémentaires pour le rétro-calcul, à intégrer dans la fonction d'erreur. Ces cibles permettent d'estimer le comportement du modèle à d'autres stades de la maladie, par exemple comparer la prévalence de la NAFLD estimée par le modèle, et une prévalence attendue. On parle alors d'un problème mutlti-objectifs, qu'on peut transformer en un problème mono-objectif en utilisant une fonction linéaire des objectifs [157]. Le score d'erreur quadratique associé au modèle est alors la somme pondérée du score d'erreur associé au PMSI, et des scores d'erreur associés aux autres cibles :

$$SE = SE_{PSMI} + \gamma_1 SE_{cible\ 1} + \gamma_2 SE_{cible\ 2} + \cdots$$

Avec γ_i le coefficient de poids associé à la cible i ; qui permet de mettre à l'échelle et accorder un poids relatif à la cible i. Ici, on choisit arbitrairement γ_i tel que l'erreur associée à un écart de 10% avec la cible i soit équivalente à une augmentation de 100% de l'erreur minimale associée au PMSI.

Une fois ce score d'erreur définit, on définit le rétro-calcul comme la recherche de paramètres minimisant le score d'erreur SE ; c'est-à-dire l'optimisation mathématique de la fonction d'erreur définie plus haut. Soient $\boldsymbol{\beta}$ un sous-ensemble des paramètres du modèle à

rétro-calculer, à valeurs dans $\mathcal{B}$ l'ensemble des intervalles de recherche des paramètres ; le rétro-calcul correspond à trouver :

$$\min_{\boldsymbol{\beta} \in \mathcal{B}} SE(\boldsymbol{\beta})$$

6.3 Paramètres du modèle

6.3.1 Choix des paramètres à rétro-calculer et hypothèses

Comme vu en partie 2, nous avons choisi de rétro-calculer les paramètres de progression qui correspondent aux états asymptomatiques de la maladie. En effet, ces paramètres sont évalués dans la littérature, mais souffrent d'un biais de sélection (patients avec une indication de biopsie en premier lieu, patients visitant les services de soin en premier lieu) ou d'un biais lié à l'imprécision des méthodes de diagnostic (méthodes non-invasives).

Les paramètres de progression à rétro-calculer correspondent aux transitions suivantes :

- Le développement de la stéatose sur foie sain,
- La progression de la fibrose. On considèrera, dans une hypothèse de simplicité, qu'une unique probabilité de transition gouverne la progression de la fibrose, c'est-à-dire une même probabilité de transition de F0 à F1, de F1 à F2, de F2 à F3 et de F3 à F4, bien qu'elle diffère entre les patients avec stéatose simple et avec NASH [3].
- Le développement d'un CHC sur foie non-cirrhotique. On considérera que le développement du CHC seul est induit par l'effet carcinogène de la stéatose hépatique [72], et ainsi que les patients ont une même probabilité de transition vers le CHC seul, quel que soit le stade de fibrose (avant la cirrhose) ou de NASH.
- Le développement d'une NASH sur stéatose. Ici aussi, on considèrera une unique probabilité de transition de la stéatose à la NASH, quel que soit le stade de la fibrose.

De plus, nous avons fait l'hypothèse que les impacts des facteurs de risque sur ces transitions peuvent être extraits de la littérature ; i.e. que les estimations des taux de progression issus de la littérature sont uniformément biaisées parmi les différentes sous-populations. Par exemple on considèrera qu'on ne peut pas estimer l'incidence de la stéatose à partir de la

littérature, mais qu'on peut estimer l'impact du variant *PNPLA3* sur l'incidence de la stéatose à partir de la littérature.

6.3.2 Paramètres extrait de la revue de la littérature

Les paramètres qui ne sont pas rétro-calculés sont extraits de la littérature, suivant les recommandations d'ISPOR-SMDM [158], à partir des sources de données jugées les plus représentatives. Ils sont présentés en Tableau 12 pour les paramètres de progression avant la mortalité, et en Tableau 13 pour les paramètres reliés à la mortalité. On distingue les probabilités de transition annuelles p, les taux de transitions q et les sur-risques impactant ces taux, exprimés en Hazard Ratios (HR). En notant t la durée de suivi, les relations reliant ces quantités sont [159] :

$$p = 1 - e^{qt}$$

Donc, si $q_1 = HR.q_2$ alors :

$$p_1 = 1 - (1 - p_2)^{HR}$$

Dans le cas des paramètres issus de l'article de Lepage 2015, la probabilité de décéder d'un CHC la première année est donnée en Relative Survival (RS) ; la probabilité présentée en Tableau 13 correspond à celle d'une femme de 20 ans en 2000, mais varie donc légèrement selon la survie en population générale, c'est-à-dire selon l'âge, le sexe et l'année. De même, les probabilités de décéder d'un CHC les années suivantes sont données en Relative Survival par classe d'âge ; on présente ici la probabilité de décéder chez une femme de 30, 50, 60, 70 et 80 ans à l'année 2000.

Tableau 12 - Paramètres du modèle extraits de la littérature, avant la mortalité

Transition	Paramètres	Source
Sain → Stéatose F0	HR = 2,01 pour les obèses I, non-diabétiques HR = 2,77 pour les obèses II, non-diabétiques HR = 2,86 pour les obèses III, non-diabétiques HR = 1,43 pour les poids normaux, diabétiques HR = 2,15 pour les surpoids, diabétiques HR = 3,86 pour les obèses I, diabétiques HR = 5,39 pour les obèses II, diabétiques HR = 5,72 pour les obèses III, diabétiques (référence : surpoids, non-diabétiques)	[160]
	HR = 2,96 pour les *PNPLA3* CG/GG (référence : *PNPLA3* CC)	[161]
F0 → F1 F1 → F2 F2 → F3 F3 → F4	HR = 2,00 pour les patients avec NASH (référence : patients avec stéatose simple)	[3, 161]
NAFLD F0 à F3 → CHC seul	HR = 3,21 pour les patients diabétiques (référence : patients non-diabétiques)	[73]
F4 → Cirrhose décompensée	p = 6,9%	[162]
F4 → CHC	p = 1,8% (référence : femmes, 57 ans) HR = $1,07^{(\text{âge-57})}$ par âge HR = 2,08 pour les patients hommes	[68]

Tableau 13 - Paramètres du modèle extraits de la littérature : mortalités

Transition	Paramètres	Source
Décès par cirrhose décompensée	p = 39,0% la première année p = 11,5% les années suivantes	[82]
Décès par CHC	p = 57,3% la première année p = 13,5% les années suivantes, chez les 15-44 ans p = 18,5% les années suivantes, chez les 45-54 ans p = 19,8% les années suivantes, chez les 55-64 ans p = 29,6% les années suivantes, chez les 65-74 ans p = 38,8% les années suivantes, chez les 75 ans et plus	[80]
Décès par autres causes	p issu des tables de population	[141]
	HR = 1,17 / 1,11 / 0,98 chez les surpoids, 35-49 ans / 50-69 ans / 70-89 ans HR = 1,90 / 1,60 / 1,12 chez les obèses I, 35-49 ans / 50-69 ans / 70-89 ans HR = 3,01 / 2,23 / 1,56 chez les obèses II, 35-49 ans / 50-69 ans / 70-89 ans HR = 5,34 / 4,04 / 1,91 chez les obèses III, 35-49 ans / 50-69 ans / 70-89 ans (référence : patients en poids normal, 35-49 ans / 50-69 ans / 70-89 ans)	[142]
	HR = 1,41 / 1,70 chez les diabétiques hommes / femmes (référence : non-diabétiques hommes / femmes)	[143]

6.3.3 Paramètres à rétro-calculer et données utilisées

Les valeurs inconnues des paramètres sont optimisées lors du processus de rétro-calcul à partir des données de mortalité liée à la NAFLD extraites du PMSI, en distinguant les décès selon l'âge, le sexe, l'année et l'évènement au décès (CHC, avec ou sans cirrhose, versus cirrhose décompensée). Les paramètres à rétro-calculer, ainsi que les intervalles de recherche dans lesquelles sont recherchés leurs valeurs, sont présentés en Tableau 14.

Tableau 14 – Paramètres du modèle à rétro-calculer

Transition	Paramètres	Intervalle de recherche
Sain → Stéatose F0	*p*	0% – 10%
F0 → F1 F1 → F2 F2 → F3 F3 → F4	*p* par âge et sexe (référence : patients non-diabétiques sans NASH)	0% – 10%
	HR lié à la présence de diabète	1.00 – 5.00
Stéatose → NASH	*p* (référence : patients non-diabétiques)	0 – 25%
	HR lié à la présence de diabète	1.00 – 5.00
NAFLD F0 à F3 → CHC seul	*p* par âge et sexe (référence : patients non-diabétiques)	0% – 1%

De plus, pour s'assurer du comportement du modèle aux stades antérieures à la mortalité, nous avons choisi d'ajouter des cibles au rétro-calcul, caractérisant le comportement attendu du modèle, issues de la littérature, aux stades intermédiaires. Ainsi, on peut donner de l'information au modèle sur les états asymptomatiques, en prenant garde à ce que les cibles renseignées ne soient pas sujettes au biais de sélection que l'on tente d'éviter. Ces cibles sont présentées en Tableau 15, et détaillées ci-après.

Nous avons utilisé les résultats de l'étude NASH-CO, dérivée de la cohorte généraliste CONSTANCES, pour quantifier la prévalence de la NAFLD en population générale en France [104]. L'étude a collecté des données chez plus de 200 000 adultes en France, entre 2012 et 2018, sans sélectionner les patients avec facteurs de risque importants ou un état avancé de la NAFLD. Après exclusion des répondants avec consommation d'alcool excessive, ou avec une hépatite virale ou autre cause de maladie hépatique, le score FLI (Fatty Liver Index) a été mesuré pour évaluer la présence de NALFD, définie par un score de FLI > 60, comme proposé dans la littérature scientifique [163]. En conséquence, on estime que la prévalence de la NAFLD atteint 18,2%, mesurée chez 119 150 répondants entre 18-75 ans, sans autres cause de maladie hépatique. Cette prévalence est estimée à partir d'un score basé, notamment, sur l'IMC et le périmètre abdominal. En conséquence, bien que validé en population générale [163], ce score

ne peut pas être utilisé pour quantifier la prévalence de la NAFLD au sein de sous-groupes définis par les facteurs de risque.

Nous avons également utilisé des données de la littérature sur la prévalence de la NASH chez les patients NAFLD, et la prévalence du diabète de type 2 chez les patients NASH. Comme soulevé dans les parties précédentes, il est difficile d'estimer la proportion de NASH chez tous les patients avec une NAFLD ; c'est pourquoi nous avons extrait de la littérature cette proportion chez les patients cirrhotiques uniquement, pour lesquels on fait l'hypothèse d'un moindre biais de sélection. En effet les patients cirrhotiques, qui peuvent présenter des anomalies du bilan hépatique, sont susceptibles d'être inclus dans une étude clinique indépendamment de leurs facteurs de risque et de la présence d'une NASH. Nous avons identifié deux études caractérisant la proportion de NASH en F4, et deux études caractérisant la proportion de patients diabétiques chez les patients NASH avec une fibrose avancée.

Tableau 15 - Cibles supplémentaires du rétro-calcul, issues de la littérature

Cible	**Source**
La prévalence de la NAFLD chez les 18-75 ans sans consommation d'alcool excessive entre 2012 et 2018 en France : 18,2%	[104]
La proportion de patients NASH chez les patients NAFLD avec une cirrhose : 89,2%	[14, 61]
La proportion de patients diabétiques chez les NASH en fibrose avancée : 69,9%	[68, 164]

6.3.4 Résultats du rétro-calcul

La fonction d'erreur à minimiser est une fonction de plusieurs variables (les paramètres à rétro-calculer), à valeurs dans $\mathbb{R}$. On recherche les valeurs des paramètres, parmi les intervalles de recherche (définies arbitrairement autour des valeurs présentes dans la littérature) qui minimisent la fonction d'erreur définie en partie 6.1.4, intégrant les cibles présentées plus haut. La Figure 26 illustre la fonction d'erreur (en traçant l'inverse de l'erreur $z(\boldsymbol{\beta}) = \frac{1}{SE(\boldsymbol{\beta})}$ pour une meilleure visibilité), dans le cas particulier où elle est une fonction de seulement deux paramètres $\boldsymbol{\beta} = \begin{pmatrix} p_1 \\ p_2 \end{pmatrix}$, avec p_1 et p_2 caractérisant l'évolution de la fibrose et le développement d'un CHC seul, les autres paramètres étant fixés.

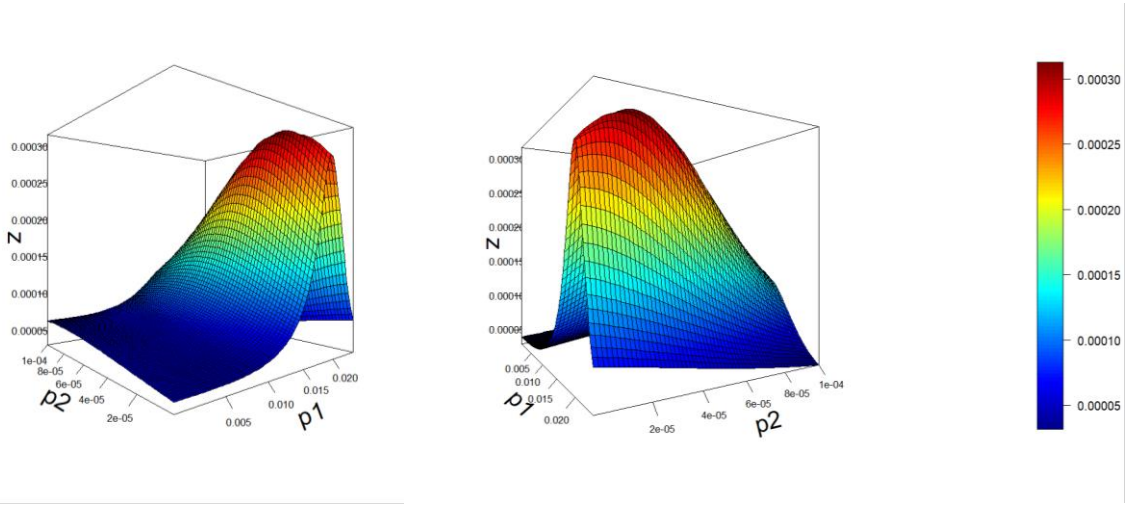


Figure 26 - Illustration de l'inverse z de la fonction d'erreur variant selon seulement deux paramètres p_1 et p_2 - vues différentes. Plus la coordonnée en z est haute, plus l'erreur est faible.

Dans le cadre général, on a choisi de scinder les paramètres régissant l'évolution de la fibrose et le développement du CHC en 5 classes d'âge, pour chacun des sexes. Au total, la fonction d'erreur est donc une fonction à 24 paramètres : un paramètre d'incidence de la stéatose, 10 paramètres de progression de la fibrose, 3 paramètres liés au développement de la NASH, et 10 paramètres décrivant l'incidence d'un CHC sans cirrhose. Ce processus d'optimisation a été réalisé via une implémentation de l'algorithme de Nelder-Mead d'optimisation sans dérivés (Derivative-Free Optimization) à partir du package dfoptim, version 2018.2-1. Les résultats sont présentés en Tableau 16.

Tableau 16 - Valeurs des paramètres rétro-calculés

Transition	**Valeur des paramètres**	
Sain → Stéatose F0	p = 1,94% (référence : patients en surpoids non-diabétique, *PNPLA3* CC)	
F0 → F1 F1 → F2 F2 → F3 F3 → F4	p = 1,78% femmes < 20 ans	p = 1,34% hommes < 20 ans
	p = 1,76% femmes 20-39 ans	p = 1,33% hommes 20-39 ans
	p = 1,65% femmes 40-59 ans	p = 1,46% hommes 40-59 ans
	p = 1,60% femmes 60-79 ans	p = 1,69% hommes 60-79 ans
	p = 0,48% femmes ≥ 80 ans	p = 0,49% hommes ≥ 80 ans
	(référence : patients non-diabétiques sans NASH)	
	HR = 3,10 lié à la présence de diabète	

Stéatose → NASH	p = 3,22% (référence : patients non-diabétiques)	
	HR = 3,41 lié à la présence de diabète	
NAFLD F0 à F3 → CHC seul	p = 0% femmes < 20 ans $p = 7{,}71.10^{-5}$ % femmes 20-39 ans $p = 7{,}70.10^{-4}$ % femmes 40-59 ans $p = 7{,}40.10^{-4}$ % femmes 60-79 ans $p = 3{,}60.10^{-3}$ % femmes ≥ 80 ans (référence : patients non-diabétiques)	p = 0% hommes < 20 ans $p = 4{,}76.10^{-4}$ % hommes 20-39 ans $p = 9{,}39.10^{-4}$ % hommes 40-59 ans $p = 6{,}81.10^{-3}$ % hommes 60-79 ans $p = 1{,}45.10^{-2}$ % hommes ≥ 80 ans

6.4 Adéquation du modèle avec les cibles du rétro-calcul

Une fois le rétro-calcul effectué, il est important de s'intéresser à l'ajustement du modèle avec les cibles du rétro-calcul. La Figure 27 présente l'ajustement du modèle par années, et la Figure 28 présente l'ajustement par âge.

Au total, le modèle prédit 10 449 décès dus à la NAFLD entre 2010 et 2018, dont 6 398 avec un CHC (avec ou sans cirrhose), et 4 051 avec une cirrhose décompensée seule ; par comparaison, les données PMSI indiquent 10 347 décès au total, dont 6 389 avec un CHC, et 3 958 avec une cirrhose seule. Cela signifie une erreur de 1,0% sur le nombre global de décès.

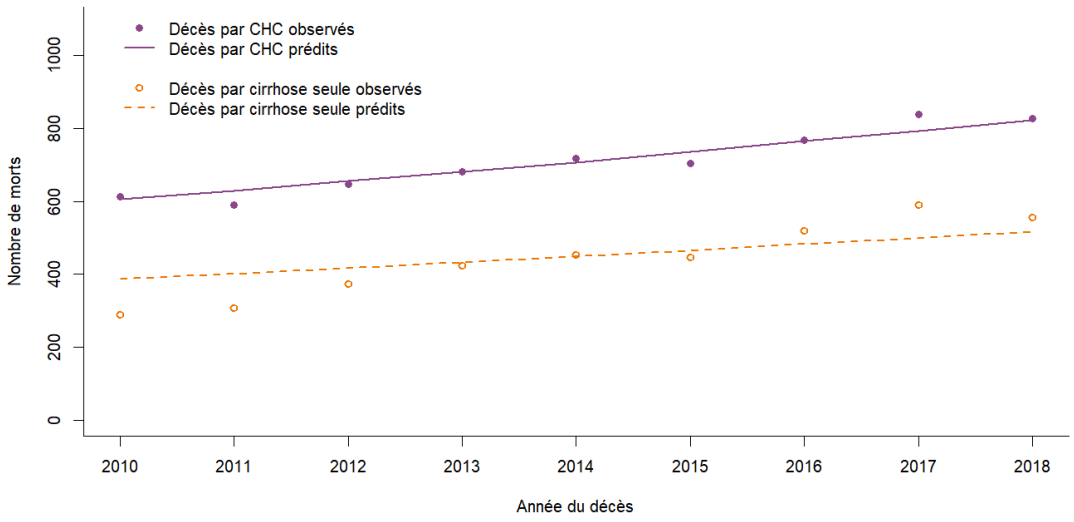


Figure 27 - Ajustement du modèle avec les décès attribuables à la NAFLD extraits du PMSI - par années

De plus, l'ajustement du modèle selon les décès s'effectue également par âge, année, et sexe. Par exemple, le modèle prédit 7 209 décès chez les hommes, versus 7 121 observé dans le PMSI, et 3 240 décès chez les femmes, versus 3 226 dans le PMSI, sur les années 2010 à 2018.

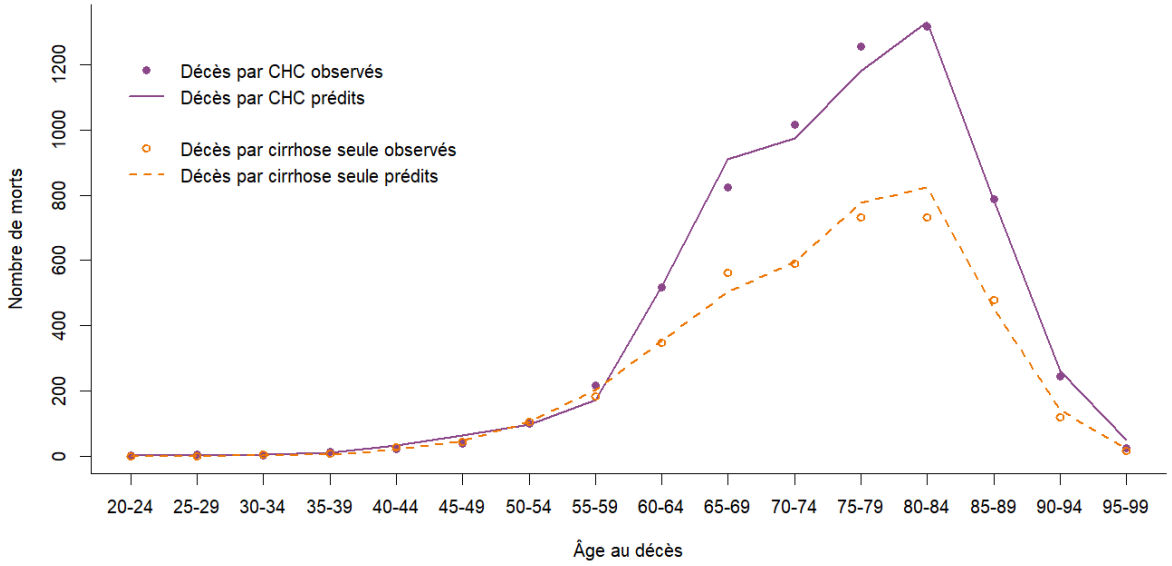


Figure 28 - Ajustement du modèle avec les décès attribuables à la NAFLD extraits du PMSI - par classes d'âge

Finalement, la Figure 29 présente l'ajustement du modèle par âge et par sexe : A) chez les hommes, et B) chez les femmes.

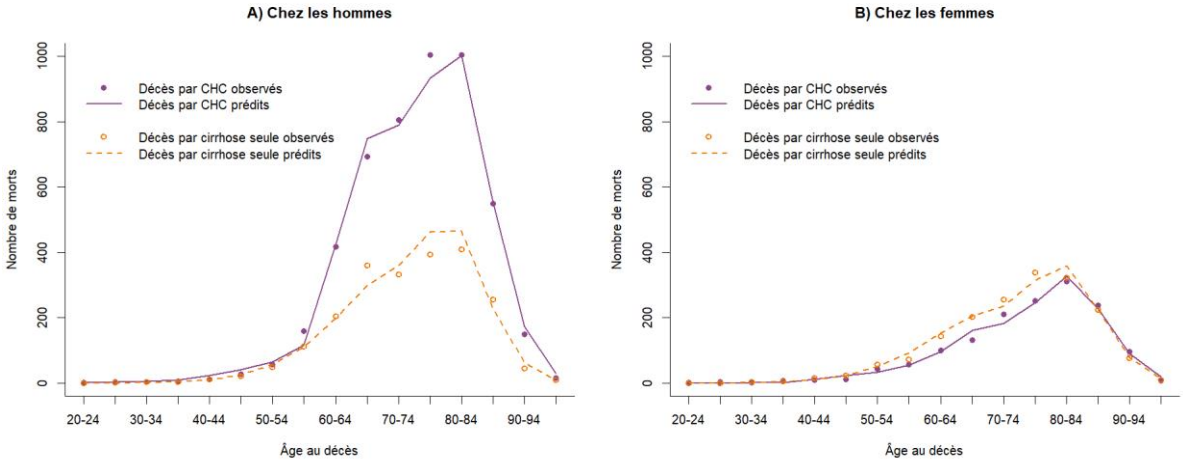


Figure 29 - Ajustement du modèle avec les décès du PMSI - par sexes et classes d'âge

Des cibles additionnelles, issues de la littérature, ont été définies en Tableau 15 ; il est également important d'estimer l'ajustement du modèle avec ces cibles additionnelles. Le modèle estime que la prévalence de la NAFLD chez les 18-75 ans, sans consommation d'alcool

excessive, entre 2012 et 2018 est de 18,4% ; par comparaison, la littérature donne une prévalence de 18,2%. De plus, le modèle estime que 89,2% des patients NAFLD avec une cirrhose ont une NASH, en accord avec la littérature qui rapporte une proportion de 89,2%. Enfin, le modèle estime que 68,7% des patients avec une NASH et une fibrose avancée (F3 ou F4) sont diabétiques ; la littérature donne une proportion de 69,9%.

En conclusion, le modèle s'ajuste très correctement avec les différentes cibles : les données de mortalité issues du PMSI, et les cibles issues de la littérature.

6.5 Validation du modèle

Pour valider le modèle, nous utilisons des critères de prévalence renseignés dans la littérature à différent stades du modèle, et qui n'ont pas été utilisés pour ajuster le modèle. On comparera ainsi les résultats du modèle et les données de la littérature concernant : la prévalence de l'obésité et du diabète ; la prévalence de la NAFLD, par classe de poids et selon le variant *PNPLA3* ; la prévalence de la fibrose moyenne ou sévère ; et la proportion de patients avec un CHC et une cirrhose parmi les patients avec un CHC.

En premier lieu, comme présenté en partie 5, on compare la prévalence de l'obésité et du diabète entre les résultats du modèle, et les données des rapports Obépi [29]. La Figure 30 présente la prévalence des différentes classes de poids en population française en 2012 ; les résultats du modèle, obtenus dans la population d'étude, et les données Obépi, dans la population française, sont très proches (15,1% d'obésité simulé versus 15,0% observé).

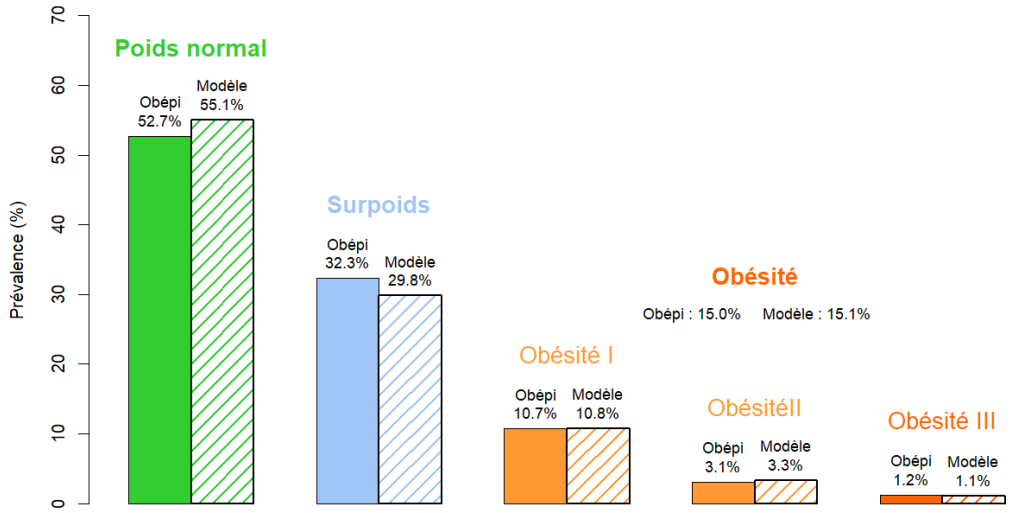


Figure 30 - Prévalence des différentes classes de poids, simulé par le modèle et observé dans les rapports Obépi

La Figure 31 présente la prévalence de l'obésité par classe d'âge, en comparant à nouveau les résultats du modèle et les données des rapports Obépi.

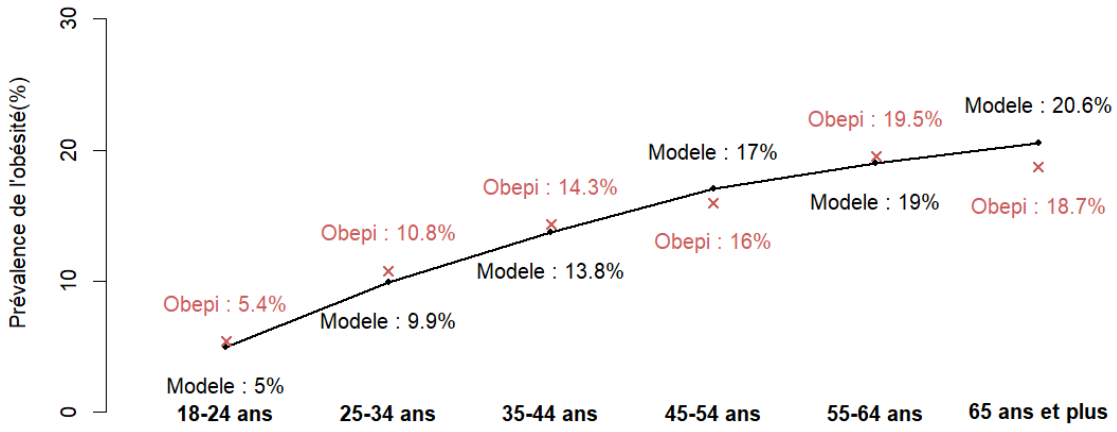


Figure 31 - Prévalence de l'obésité par classe de poids, simulé par le modèle et observé dans les rapports Obépi

Enfin, la Figure 32 présente la prévalence du diabète par classe d'âge et par sexe, en comparant les résultats du modèle et les données des rapports Obépi. On s'attend à ce que la prévalence donnée par le modèle soit inférieure à celle données par les rapports, car on compare la prévalence du diabète de type 2 dans la population d'étude (modèle) et la prévalence du diabète en population française (Obépi).

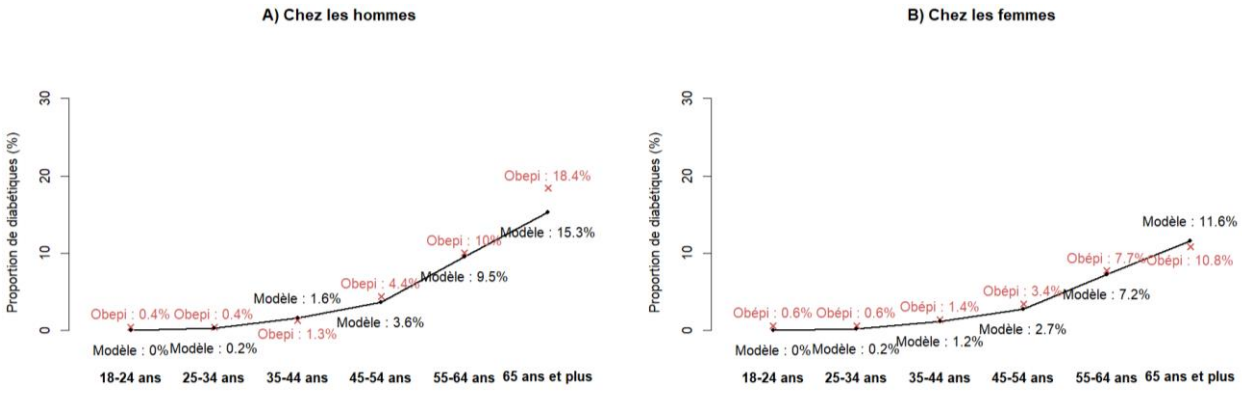


Figure 32 - Prévalence du diabète par sexe et classe d'âge, simulé par le modèle et observé dans les rapports Obépi

De plus, on peut analyser la prévalence de la NAFLD simulée par le modèle. La prévalence de la NAFLD, toutes classes d'âge confondus, atteint 14,1% de la population générale en 2015. On peut analyser cette prévalence en fonction des classes d'IMC, pour comparaison avec la littérature scientifique. Par exemple, la troisième étude NHANES

(National Health and Nutrition Examination Survey), aux États-Unis, a réalisé une analyse par ultrason des vésicules biliaires des participants [28]. Ces analyses ont été utilisés rétrospectivement pour évaluer la présence de stéatose hépatique. Un total de 12 454 patients a été inclus, aboutissant à une prévalence ajustée de la NAFLD de 21,4%. Les données de prévalence chez les 20-75 ans, par classe d'IMC sont présentées en Figure 33 et comparées aux résultats du modèle. La plus grande différence entre les résultats du modèle et l'étude NHANES intervient chez les participants en poids normal (7,5% observé versus 3,7% simulé). La méthode de diagnostic choisie peut expliquer cette divergence, ainsi que la différence dans les populations considérées. En effet, on peut imaginer que, du fait de la plus grande prévalence du surpoids et de l'obésité aux États-Unis, les patients en poids normal aux États-Unis sont différents des patients en poids normal en France : IMC moyen plus élevé, insulino-résistance plus grande, etc.

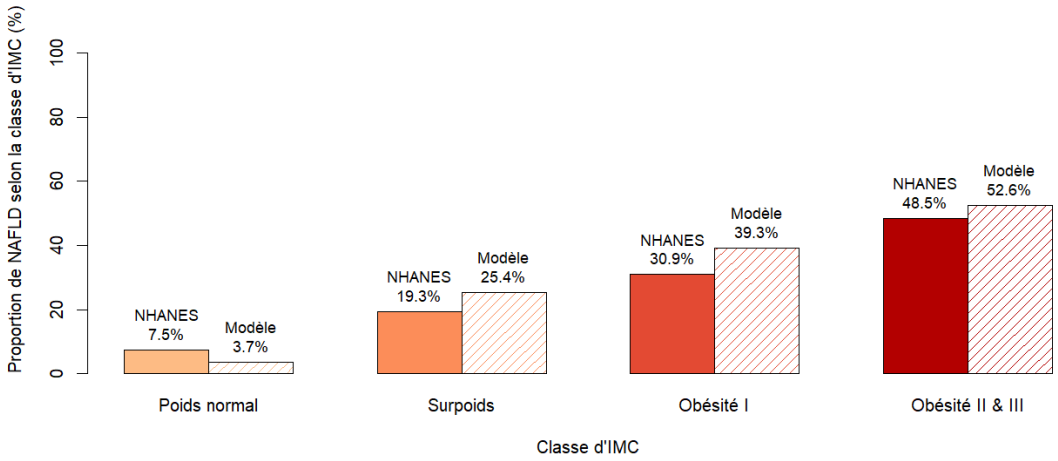


Figure 33 - Prévalence de la NAFLD par classe de poids, étude NHANES versus simulé par le modèle

On peut également s'intéresser à la distribution de la NAFLD selon le polymorphisme *PNPLA3*. Nous avons sélectionné trois études européennes qui caractérisent cette proportion ; aucune étude n'a rapporté de proportion en population générale, mais plutôt dans des sous-population spécifiques. On peut comparer ces proportions avec celles données par le modèle dans des sous-populations ressemblantes. Une étude française chez des patients obèses et diabétiques rapporte que 57% des patients *PNPLA3* CC sont des patients NAFLD, et 70% des patients *PNPLA3* CG/GG ; le modèle donne une proportion de 49,5% et 73,0%, respectivement chez les CC et CG/GG parmi les obèses diabétiques [165]. Une étude allemande chez des patients en surpoids indique que 27% des CC et 40% des CG/GG sont NAFLD ; le modèle aboutit à 24,2% et 46,3%, respectivement, chez les patients en surpoids [166]. Enfin, une étude belge chez des patients fortement obèses et sans consommation d'alcool excessive, rapporte que 65,5% des CC et 81,3% des CG/GG sont NAFLD ; le modèle donne une proportion de

55,7% et 85,7% dans une population similaire d'individus en obésité III [167]. La distribution de la NAFLD selon le polymorphisme *PNPLA3* donnée par le modèle semble donc très proche de celle retrouvée dans la littérature.

Un autre point de comparaison d'intérêt est la proportion de patients avec une fibrose moyenne ou sévère, définie comme une fibrose au stade F2 à F4 (échelle Métavir), parmi les patients NAFLD. L'étude NASH-CO renseigne la prévalence des patients avec une fibrose moyenne ou sévère, mesurée par un score, le Forn-Index (FI), tel que FI > 6,9 [104, 168]. Le modèle obtient une prévalence de la fibrose avancée de 3,5% chez les NAFLD, et 9,0% chez les NAFLD diabétiques ; l'étude NASH-CO indique une prévalence de 2,6%, et 7,6%, respectivement. A nouveau, les méthodes de diagnostic ne sont pas similaires et peuvent expliquer les légères différences obtenues.

La proportion de patients avec une cirrhose, chez les patients avec un CHC, est également renseignée dans la littérature et peut produire un point de comparaison intéressant. Un grand nombre d'études rapporte la proportion de cirrhose sous-jacente au CHC chez les patients NAFLD, avec des résultats variables : une analyse de base de données de santé aux États-Unis rapporte que, parmi plus de 2 500 CHC sur NAFLD, une cirrhose sous-jacente était diagnostiquée dans 46,0% des cas [169]. Une étude clinique italienne rapporte que 53,8% des CHC d'origine NAFLD se développent sur un foie cirrhotique [170], tandis qu'une étude britannique rapporte une proportion de 77,2%[5]. Cependant ces études peuvent sous-diagnostiquer la présence de cirrhose, qui peut ne pas être spécifiquement recherchée lors du diagnostic du CHC. Une étude américaine sur des dossiers de patients s'intéresse explicitement à cette proportion, et conclut que parmi 107 patients avec un CHC identifié d'origine NAFLD, la présence de cirrhose est confirmée dans 65,4% des cas [171]. Par comparaison avec ces proportions, le modèle aboutit à une présence de cirrhose sous-jacente au CHC dans 59,0% des cas. Cette proportion est proche de celles retrouvées dans la littérature.

6.6 Résultats et exploitation

6.6.1 Comparaison avec les autres études de modélisation

Les résultats de la présente modélisation peuvent être comparés aux études relevées en partie 2.2, notamment la modélisation de la NAFLD en population générale de Younossi & al, et celle de Estes & al.

En premier lieu, les paramètres de progression de la NAFLD sont différents entre ces modélisations ; le Tableau 17 compare ces paramètres lorsqu'ils sont comparables, exprimés en probabilité de transition annuelle.

Tableau 17 - Comparaison des paramètres de la progression de la NAFLD, entre la présente modélisation, l'étude de Younossi & al et l'étude de Estes & al

Transition	**Probabilité de transition annuelle**		
	Dans le modèle	**Dans Younossi & al.**	**Dans Estes & al.**
Sain → Stéatose F0	1,94% à 28,2% selon facteurs de risque	0,17% à 10% selon âge et sexe	Non comparable
Progression fibrose avec stéatose	0,48% à 1,48% selon statut de diabète	0%	0,5% à 10,3% selon facteurs de risque et stade de fibrose
Progression fibrose avec NASH	0,96% à 2,94% selon statut de diabète	Non comparable	
Stéatose → NASH	3,22% à 10,6% selon statut de diabète	0,98%	Non comparable
Décompensation cirrhose	6,9%	3,9%	3,8%
Développement CHC seul	0% à $4{,}65.10^{-2}$ % selon facteurs de risque	$4{,}0.10^{-2}$%	$4{,}00.10^{-4}$% à $3{,}8.10^{-2}$% selon stade de fibrose
Développement du CHC sur cirrhose	5,4%	2,6%	0,34%
Mortalité par CHC	13,5% à 57,3%	62,0%	16,2% à 61,0%
Mortalité par cirrhose décompensée	11,5% à 39,0%	12,9%	20,0%

Les probabilités de transition sont très hétérogènes, avec de grandes différences dans l'incidence de la stéatose, la progression de la fibrose et le développement d'un CHC sur cirrhose. Ces différences s'expliquent notamment par les hypothèses différentes prises : par

exemple tout individu peut développer une stéatose dans le modèle de Younossi & al, tandis que seule la population à risque (en surpoids, ou obèse, ou avec un diabète) peut développer une stéatose dans notre modèle. Il est donc difficile de comparer directement les paramètres de transition.

Cependant, il est possible de comparer les résultats des modélisations, via quelques chiffres clefs : prévalence de la NAFLD actuelle, nombre de morts par CHC et cirrhose. La prévalence de la NAFLD en France est estimée à environ 22% dans la modélisation de Younossi, 25% chez les plus de 15 ans dans la modélisation d'Estes, et 14,1% dans notre modélisation, en population générale en 2015 (soit 17,3% chez les plus de 15 ans). Le nombre de nouveaux cas annuel de CHC et de cirrhoses décompensées est estimé à 6 045 cas dans la modélisation de Younossi, et 1 565 cas dans notre modélisation. La mortalité hépatique annuelle liée à la NAFLD est estimée 2 490 décès dans la modélisation d'Estes, et 1 160 décès dans notre modélisation.

En conclusion, les résultats des modélisations de Younossi & al et Estes & al indiquent un fardeau bien plus grand que ce qu'on retrouve via notre modélisation ; cela peut s'expliquer par le fait que, comme décrit en partie 2.2, ces études généralisent des résultats obtenus aux États-Unis, se basent sur la littérature pour estimer des transitions malgré un possible biais de sélection, et considèrent que l'ensemble de la population est à risque de progression.

6.6.2 Évaluation des risques

Le modèle est capable de prédire l'évolution à court et à long-terme de sous-population de patients, en utilisant l'ensemble des covariables pour stratifier le risque de progression. A des fins d'illustration, nous définissons arbitrairement trois profils de patients :

- « risque faible » : femmes en surpoids, sans diabète, *PNPLA3* CC et avec un foie sain
- « risque modéré » : hommes en obésité I, sans diabète, *PNPLA3* CC et avec une stéatose F0
- « risque élevé » : hommes en obésité III, avec diabète de type 2, *PNPLA3* CG/GG et avec une NASH-F1

À partir de la simulation de la progression de ces profils de patients, prenant en compte la possibilité d'évoluer en poids et en diabète, ainsi que le risque de mortalité, on aboutit aux résultats suivants : chez une population de patients de 30 ans, 1 sur 198 patients avec un « risque faible » atteindront la cirrhose décompensée avant l'âge de 80 ans, 1 sur 85 avec un « risque

modéré » et 1 sur 9 avec un « risque élevé ». Concernant le CHC, on estime que 1 sur 363 patients avec un « risque faible » développeront un CHC avant l'âge de 80 ans, 1 sur 75 avec un « risque modéré » et 1 sur 12 avec un « risque élevé ».

Ce calcul de risque peut être appliqué à une cohorte de patients, pour déterminer le nombre d'évènements dans un futur proche. Par exemple, pour une cohorte de 1 000 patients dont la moitié sont avec un profil à « faible risque », un quart avec un profil à « risque modéré », et un quart avec un profil à « risque élevé », on estime que 0,028 patients vont développer un CHC d'ici à 5 ans, et 0,011 une cirrhose décompensée à 5 ans. Le risque de décès hépatique à 5 ans de cette cohorte est de $1{,}44.10^{-5}$%. Par comparaison, le plus haut risque de décès hépatique à 5 ans serait de 27,3%, dans la sous-population des hommes de 70-75 ans, en surpoids avec une cirrhose compensée.

Il est ainsi possible de calculer l'efficacité attendue d'un hypothétique traitement médicamenteux. Par exemple, imaginons la découverte d'une nouvelle molécule, qui ait pour effet de stopper la progression de la maladie chez 50% des patients traités, sans effets secondaires. En reprenant la cohorte de 1 000 patients décrite précédemment comme groupe contrôle, on a vu que le risque d'évènements hépatiques à 5 ans est de 0,039‰ (0,028‰ de risque de CHC, et 0,011‰ de risque de cirrhose décompensée). Quel serait le risque d'évènement hépatique dans une cohorte similaire, recevant ce traitement hypothétique ? A partir de la modélisation, en modifiant le taux de progression chez les patients recevant le traitement, on obtient un risque de 0,027‰ d'évènements hépatiques à 5 ans. Ceci signifie un nombre de sujets à traiter (« number needed to treat ») de 83 333 patients pour éviter la survenue d'un seul évènement hépatique. Cet hypothétique traitement visant à ralentir la progression de la maladie ne semble donc pas efficace dans cette population.

6.6.3 Estimation du fardeau de la NAFLD et projections par scénarios

Le modèle permet d'estimer le fardeau de la NAFLD dans les années actuelles, en détaillant précisément la prévalence de chaque état, dans toute sous-population. On peut notamment évaluer la prévalence de la NAFLD en population générale, la prévalence de la NASH, et l'incidence (nouveaux cas annuels par 100 000 habitants) du CHC ou de la cirrhose décompensée dus à la NAFLD : en 2020, la prévalence de la NAFLD est estimée à 15,4%, la prévalence de la NASH à 4,2%, et l'incidence des complications à 2,9 cas pour 100 000.

Il est également possible d'estimer le fardeau la NAFLD dans le futur. Pour cela, nous avons appliqué les trois scénarios hypothétiques utilisés pour prédire la prévalence du surpoids,

de l'obésité et du diabète en partie 5 : scénarios de « même tendance », de « stabilisation » et de « diminution » des risques de progression dans le modèle métabolique. On considère donc que les taux de progression de la NALFD ne varient pas dans le temps, et que seules les variations de prévalence des facteurs de risque métaboliques peuvent faire varier le fardeau de la NAFLD.

Le scénario de « même tendance » utilise le modèle estimé, sans modifications, considérant que la tendance observée de la hausse du surpoids, de l'obésité et du diabète se poursuit dans le futur. Pour la suite, on considérera que ce scénario représente le mieux les projections futures, en l'absence de politique de santé publique particulière.

Les projections du fardeau de la NAFLD sont présentées en Figure 34 : A) Prévalence de la NALFD par année ; B) Prévalence de la NASH par année ; C) Incidence (nouveaux cas par 100 000 habitants) du CHC ou de la cirrhose décompensée dus à la NAFLD, par année.

Dans le scénario de même tendance, la prévalence de la NAFLD augmente jusqu'à 18,3% en 2030, la prévalence de la NASH jusqu'à 5,3%, et le nombre de cas de CHC et de cirrhose décompensée à 4,3 cas par 100 000. Par comparaison, le scénario 3 de « réduction » mène à un nombre de cas annuel de 4,2 par 100 000 en 2030. La différence est plus marquée sur le long terme : 7,6 par 100 000 dans le scénario 1 en 2050, et 6,0 par 100 000 dans le scénario 3 (résultats non illustrés).

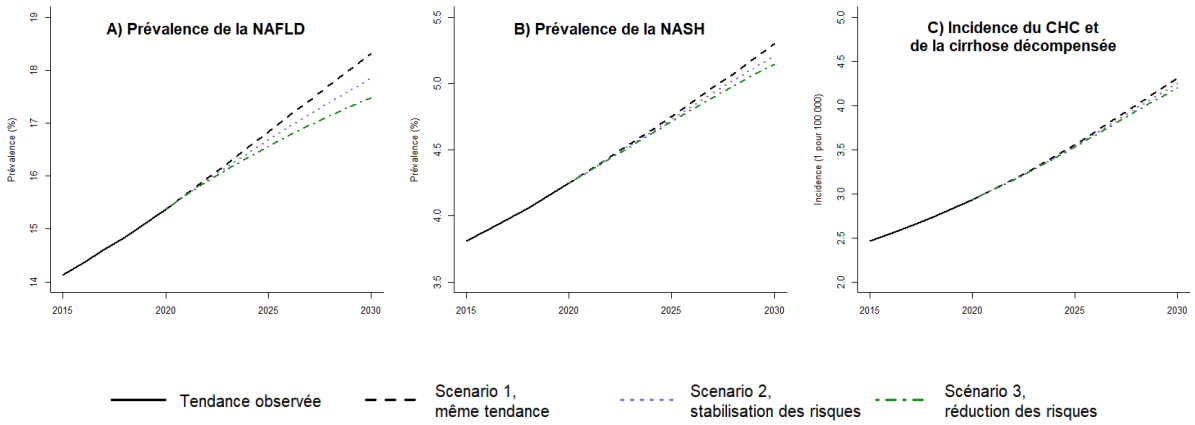


Figure 34 – Projections du fardeau de la NAFLD : A) Prévalence de la NALFD dans toute la population française ; B) Prévalence de la NASH dans toute la population française ; C) Incidence (nouveaux cas par 1000 habitants) du CHC ou de la cirrhose décompensée dus à la NAFLD

6.7 Discussion

Cette étude vise à modéliser le fardeau de la NAFLD, en prenant en compte les facteurs de risque de progression de la maladie. Elle utilise notamment un modèle d'évolution du poids et du diabète, qui a été implémenté et validé dans une partie précédente (partie 5). La présente modélisation retrace l'évolution de la NAFLD en population générale sans consommation excessive d'alcool, en France, en détaillant les différents stades de la maladie. Les paramètres de progression sont issus de la littérature, ou rétro-calculés à partir de cibles, parmi lesquelles la mortalité totale par CHC ou cirrhose décompensée, due à la NAFLD en France, déterminée dans une partie précédente (partie 3) à partir des données hospitalières françaises. L'adéquation du modèle avec les cibles choisies est évaluée, et le modèle est validé autant que possible par comparaison avec des éléments extraits de la littérature.

Notre travail permet d'anticiper la progression de la maladie selon les caractéristiques des cohortes considérées, en prenant en compte les éléments démographiques usuels (âge, sexe) mais également le statut métabolique des patients (IMC, diabète) et la présence d'un polymorphisme génétique (*PNPLA3*). De plus, il détaille très précisément les différents états de la maladie, à partir des connaissances actuelles sur sa progression. Il constitue donc un outil d'intérêt pour anticiper le développement de cette maladie jusqu'aux complications, le CHC et la cirrhose décompensée.

Notre modélisation démontre que le fardeau de la NAFLD est croissant, ces dernières années, en parallèle avec l'augmentation du surpoids, de l'obésité et du diabète. De plus, il est capable de prédire la prévalence de la NAFLD, et les complications qui surviendront dans le futur, selon différentes trajectoires de l'obésité et du diabète. Même avec un scénario de réduction drastique de la prévalence des facteurs de risque métabolique, l'impact sur l'incidence des complications en 2030 est très faible (4,3 cas par 100 000 dans le scénario de même tendance versus 4,2 cas par 100 000 dans le scénario 3), tandis qu'il est plus marqué sur plus long terme (7,6 versus 6,0 cas, par 100 000 en 2050). Cela tend à prouver que, du fait de la lente progression de la NAFLD, une éventuelle politique de santé amenant à une baisse du surpoids, de l'obésité et du diabète n'aurait un effet qu'à long-terme sur la morbidité hépatique liée à la NAFLD.

Notre travail peut également être utile pour évaluer l'efficacité d'un éventuel traitement. En effet, le modèle obtenu constitue un outil pilotable pour estimer le risque de survenue d'évènements hépatiques au sein d'une cohorte, en prenant en compte le risque de chaque sous-

population. Cela permet ainsi d'identifier la population à inclure dans une étude clinique, et de comparer la survenue d'évènements modélisée, entre le groupe traité et le groupe contrôle.

Notre étude a certaines limitations. Tout d'abord, le modèle est construit à partir des données de la littérature, ou de paramètres rétro-calculées via des cibles issues de la littérature ou des bases de données hospitalières françaises. La robustesse de cette étude est donc directement dépendante de la qualité des données issues de la littérature, ou des bases de données. La prévalence de la NAFLD issue de l'étude NASH-CO, notamment, se base sur un diagnostic non-invasif par score FLI qui ne satisfait pas les critères de référence de la NAFLD. De plus, la proportion de patients NASH en cirrhose se base sur l'hypothèse que les patients cirrhotiques avec biopsie sont moins sujets au biais de sélection, car peuvent présenter des anomalies du bilan hépatique, et sont donc plus susceptibles de subir une biopsie, indépendamment de leurs facteurs de risque. Il serait intéressant d'effectuer des analyses de sensibilités sur ces données d'entrée, pour évaluer l'incertitude du modèle à partir d'une incertitude sur ces données.

Deuxièmement, la population d'étude est ici définie comme la population française sans consommation d'alcool excessive, alors que le diagnostic de la NAFLD nécessite également d'exclure les patients avec une hépatite virale, ou une autre maladie chronique du foie. Nous avons choisi de négliger la prévalence de ces autres pathologies, mais une modélisation plus fine pourrait exclure les malades correspondants de la population d'étude. Cela nécessiterait cependant de connaître la prévalence de ces pathologies, pour tout âge et sexe, chez les patients qui ne sont pas également consommateurs d'alcool. De plus, on définit ici la population à risque de développer la NAFLD comme les individus en surpoids, ou en obésité, et/ou avec un diabète de type 2. Nous faisons ainsi l'hypothèse que la présence de NAFLD chez des patients en poids normal, comme rapportée dans la littérature [172], sont des patients soit avec insulinorésistance, soit anciennement en surpoids ou obèses. Cependant, cette hypothèse peut être à l'origine de la différence de prévalence de la NAFLD chez les patients en poids normal, entre les résultats du modèle et les résultats de la cohorte NHANES 3 (Figure 33) ; elle doit donc être évaluée par une analyse de sensibilité.

Troisièmement, comme soulevé en partie 1, la relation entre la NAFLD et le diabète de type 2 est complexe, et certaines études montrent un effet bidirectionnel. Pour simplicité, nous avons spécifiquement modélisé l'impact du diabète sur l'évolution de la NAFLD, qui est bien renseigné dans la littérature. Cependant, dans notre modélisation de l'évolution du poids et du diabète, les paramètres estimés sont obtenus dans une population où la NAFLD peut être présente, et sont donc une moyenne de la progression vers le diabète avec et sans NAFLD. Il

pourrait être intéressant d'intégrer spécifiquement, dans un second temps, l'impact de la NAFLD sur le risque de développer un diabète de type 2, pourvu que les données permettent de quantifier cet effet. De même, de récentes analyses semblent indiquer que d'autres polymorphismes génétiques jouent un rôle dans la progression de la NAFLD, comme *TM6SF2*. Nous avons choisi d'inclure le variant C→G de *PNPLA3* uniquement, car son impact sur la progression de la maladie est le mieux renseigné dans la littérature. Cependant, si les études viennent à confirmer le rôle indépendant d'autres polymorphismes, il sera judicieux de les ajouter au modèle dans un second temps.

En conclusion, notre analyse estime le fardeau lié à la NAFLD, en terme de prévalence, d'incidence et de mortalité par CHC et/ou cirrhose, ainsi que sa dynamique dans le temps. Le modèle est capable d'évaluer la distribution de la population générale, ou d'une cohorte spécifique, dans les différents états de la maladie, en prenant en compte les facteurs de risque de la progression.

Conclusion générale

Ces travaux ont permis d'estimer l'histoire naturelle de la NAFLD et de quantifier sa progression. Ils ont mis en exergue le rôle fondamental que certaines caractéristiques peuvent jouer dans la progression de la NAFLD. On a notamment montré que la durée d'exposition aux facteurs de risque est déterminante dans l'histoire naturelle de la maladie. De plus, nous avons analysé les données hospitalières pour identifier la mortalité liée à la NAFLD en France, permettant d'estimer de manière précise son fardeau : on estime que 1 200 patients meurent chaque année de CHC ou de cirrhose décompensée liés à la NAFLD, ce qui représente environ 8% des 15 000 décès par CHC ou cirrhose annuels, une proportion en augmentation. Cette analyse a mené à une modélisation markovienne prenant en compte tous les états de la maladie, depuis la stéatose sans fibrose jusqu'aux mortalités associées, et intégrant les principaux facteurs de progression. La modélisation révèle que la progression de la maladie diffère drastiquement entre les différents profils de patients : des patients avec un profil à faible risque ont une chance sur 128 de développer une complication avant l'âge de 80 ans, tandis que des patients à plus haut risque, obèses et diabétiques, ont une chance sur 5. Enfin, ce modèle permet d'estimer le fardeau futur de la maladie, en lien avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité et du diabète. On estime que la prévalence de la maladie augmentera jusqu'à 18,3% en 2030. On dispose donc d'un outil validé permettant d'estimer l'impact de stratégies de santé public.

L'élaboration du modèle a nécessité de synthétiser les résultats issus de différentes sources de données. Premièrement, l'identification des données de mortalité dans les bases de données nationales a été rendue possible par le chaînage des données patients. Cette approche est adéquate pour identifier les étiologies ; cependant chez une certaine proportion des patients (7,7%), aucune étiologie n'a pu être attribuée à partir des données du PMSI uniquement. Il a donc été nécessaire d'élaborer un algorithme de reclassement à partir d'une revue de dossiers. Ceci montre qu'une analyse de bases de données hospitalière ne peut pas se passer de l'expertise clinique, ainsi que d'un important travail de vérification.

Deuxièmement, les données issues de la littérature ont permis d'appréhender la progression de la maladie, dans le contexte des études cliniques. Si elles sont donc adaptées pour caractériser les états symptomatiques, il a fallu requérir à une méthode de rétro-calcul pour compléter notre connaissance de l'histoire naturelle de la NAFLD, dans les états initiaux pour lesquels l'inclusion de patients en étude clinique ne reflète pas la population générale. Nous

pensons que cette approche est insuffisamment prise en compte dans les autres études de modélisation, et qu'elle est à l'origine des différences avec les présents travaux.

Troisièmement, il s'est révélé nécessaire de modéliser non seulement l'évolution de la prévalence du surpoids, de l'obésité et du diabète de type 2, mais également l'incidence de ces affections et leurs variations dans le temps afin de connaître le risque de progression du statut métabolique des patients. Le modèle d'évolution du poids et du diabète permet de répondre idéalement à cette problématique à partir de données de sondages répétées. Cette approche permet de projeter des scénarios d'évolution pour évaluer la prévalence future.

Quatrièmement, la synthèse de ces travaux en un modèle général a permis d'aboutir à une modélisation de la progression de la NAFLD. La complexité de ce modèle s'est révélée être un défi, mais a permis une prise en compte multifactorielle de l'évolution de la NAFLD. Quand les autres études de modélisation de la NAFLD s'intéressent à un faible nombre de cofacteurs de progression, nous avons intégré l'effet de l'âge, du sexe, de la classe de poids, du statut de diabète et d'un polymorphisme génétique. Cette démarche permet de répondre au mieux aux problématiques posées, en affinant les analyses selon un profil précis de patient.

Du point de vue du clinicien, ces travaux pourront aider à améliorer la prise en charge des patients, par une meilleure compréhension de l'histoire naturelle de la maladie, et une priorisation selon le profil de risque. Un outil en ligne est disponible pour informer sur la progression de la NAFLD dans une population de patients candidats à la chirurgie bariatrique.

Du point de vue de l'épidémiologiste, il est possible de caractériser le fardeau actuel de la NAFLD en France, et d'anticiper l'évolution de la maladie, en la reliant directement à l'augmentation de l'obésité et du diabète. Il est envisageable d'estimer l'effet de politiques de santé publique, par exemple, en terme de morbi-mortalité hépatique.

Du point de vue de l'industriel, il existe maintenant un outil pour évaluer la probabilité de survenue d'évènements hépatiques au sein d'une cohorte de patients, selon les caractéristiques individuelles, et d'estimer l'efficacité attendue d'un éventuel traitement selon la population ciblée et le résultat recherché.

Perspectives

Les perspectives de nos travaux sont nombreuses. Premièrement, pour consolider l'identification des étiologies chez les patients avec une cirrhose ou un CHC issus du PMSI, il sera nécessaire de répéter le processus de revues de dossiers dans d'autres départements. Cela permettra d'adapter l'algorithme de reclassement aux spécificités régionales, et ainsi de valider la disparité du fardeau de la NAFLD sur le territoire français.

Deuxièmement, dans le contexte de l'augmentation de la prévalence de l'obésité, et du développement du phénomène du « binge drinking » (ou alcoolisations ponctuelles importantes) chez les jeunes de moins de 17 ans [173], on pourrait modéliser l'évolution des patients à étiologie mixte, alcool et NAFLD. Cette étude est rendue possible par l'identification des différentes étiologies au sein des données du PMSI, et par le travail de modélisation de la population avec une consommation d'alcool excessive à partir des données ESPS. Cela peut constituer une future étape de ce projet de recherche.

Au-delà de ce travail, il semble important de recommander une investigation systématique, lors de l'évaluation clinique des patients, de la durée d'exposition au risque, c'est-à-dire l'historique complet du surpoids, de l'obésité et du diabète. En effet, on a vu que cette donnée peut représenter une indication sur le stade d'avancement de la maladie, en complément d'autres méthodes de diagnostic.

De plus, même dans un scénario de baisse de la prévalence de l'obésité, on a vu que le fardeau de la NAFLD continuera de croître à court et moyen terme. Or la France, comme la plupart des pays européens, n'a pas mis en place de stratégies nationales ni de directives concernant la gestion de la NAFLD ou de la NASH [174]. Par comparaison, des directives nationales ont été émises par l'Allemagne et le Royaume-Uni [175, 176], et intègrent des procédures claires de dépistages chez les patients les plus à risques (avec obésité et diabète de type 2). Or, même en l'absence d'un traitement reconnu pour la NAFLD, le dépistage peut s'avérer être d'une importance majeure. Il pourrait bénéficier aux patients ayant un risque élevé de développer des complications, en augmentant leur accès à des traitements préventifs et curatifs visant le CHC ou la cirrhose.

Références

1. Loomba, R. and A.J. Sanyal, *The global NAFLD epidemic.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. **10**(11): p. 686-90.
2. Perumpail, B.J., et al., *Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease.* World J Gastroenterol, 2017. **23**(47): p. 8263-8276.
3. Singh, S., et al., *Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(4): p. 643-54 e1-9; quiz e39-40.
4. European Association for the Study of the, L., D. European Association for the Study of, and O. European Association for the Study of, *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol, 2016. **64**(6): p. 1388-402.
5. Dyson, J., et al., *Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team.* J Hepatol, 2014. **60**(1): p. 110-7.
6. Setiawan, V.W., et al., *Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort.* Hepatology, 2016. **64**(6): p. 1969-1977.
7. Marcellin, P. and B.K. Kutala, *Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening.* Liver Int, 2018. **38 Suppl 1**: p. 2-6.
8. Byass, P., *The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health.* BMC Med, 2014. **12**: p. 159.
9. Emerging Risk Factors, C., et al., *Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies.* Lancet, 2010. **375**(9733): p. 2215-22.
10. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010.* Lancet, 2012. **380**(9859): p. 2095-128.
11. Disease, G.B.D., I. Injury, and C. Prevalence, *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1789-1858.
12. Collaboration, N.C.D.R.F., *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants.* Lancet, 2016. **387**(10026): p. 1377-1396.
13. Wong, R.J., et al., *Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States.* Gastroenterology, 2015. **148**(3): p. 547-55.
14. Matteoni, C.A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity.* Gastroenterology, 1999. **116**(6): p. 1413-9.
15. Chalasani, N., et al., *The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology.* Gastroenterology, 2012. **142**(7): p. 1592-609.
16. Bedossa, P. and T. Poynard, *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group.* Hepatology, 1996. **24**(2): p. 289-93.
17. Kleiner, D.E., et al., *Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2005. **41**(6): p. 1313-21.

18. Tsochatzis, E.A., J. Bosch, and A.K. Burroughs, *Liver cirrhosis.* Lancet, 2014. **383**(9930): p. 1749-61.
19. Do, A. and J.K. Lim, *Epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: A primer.* Clin Liver Dis (Hoboken), 2016. **7**(5): p. 106-108.
20. Saverymuttu, S.H., A.E. Joseph, and J.D. Maxwell, *Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis.* Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **292**(6512): p. 13-5.
21. Patel, K. and G. Sebastiani, *Limitations of non-invasive tests for assessment of liver fibrosis.* JHEP Rep, 2020. **2**(2): p. 100067.
22. Drescher, H.K., S. Weiskirchen, and R. Weiskirchen, *Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH).* Cells, 2019. **8**(8).
23. Terjung, B., et al., *Bleeding complications after percutaneous liver biopsy. An analysis of risk factors.* Digestion, 2003. **67**(3): p. 138-45.
24. Thampanitchawong, P. and T. Piratvisuth, *Liver biopsy:complications and risk factors.* World J Gastroenterol, 1999. **5**(4): p. 301-304.
25. Younossi, Z., et al., *Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018. **15**(1): p. 11-20.
26. Younossi, Z.M., et al., *Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes.* Hepatology, 2016. **64**(1): p. 73-84.
27. Bedogni, G., et al., *Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study.* Hepatology, 2005. **42**(1): p. 44-52.
28. Lazo, M., et al., *Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994.* Am J Epidemiol, 2013. **178**(1): p. 38-45.
29. INSERM, K. HEALTH, and ROCHE, *Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité*, in *Obépi*. 2012: https://www.roche.fr/fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html.
30. Expert Committee on the Diagnosis Classification of Diabetes Mellitus, *Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.* Diabetes Care, 2003. **26 Suppl 1**: p. S5-20.
31. Loomba, R., et al., *Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis.* Hepatology, 2012. **56**(3): p. 943-51.
32. Younossi, Z.M., et al., *The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.* J Hepatol, 2019. **71**(4): p. 793-801.
33. Musso, G., et al., *Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity.* Ann Med, 2011. **43**(8): p. 617-49.
34. Armstrong, M.J., et al., *Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2014. **59**(3): p. 1174-97.
35. H., R.P.B.P.O.W.A.S.D.T.P.R.P.A., *Diabète traité: quelles évolutions entre 2000 et 2009 en France ?*, in *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*, I.d.V. Sanitaire, Editor. 2010. p. 425–431.
36. Alberti, K.G., et al., *Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity.* Circulation, 2009. **120**(16): p. 1640-5.

37. Vernay, M., et al., *Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007).* Int J Public Health, 2013. **58**(6): p. 855-64.
38. Kotronen, A., et al., *Liver fat in the metabolic syndrome.* J Clin Endocrinol Metab, 2007. **92**(9): p. 3490-7.
39. Brunt, E.M., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings.* Hepatology, 2011. **53**(3): p. 810-20.
40. Romeo, S., et al., *Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease.* Nat Genet, 2008. **40**(12): p. 1461-5.
41. Valenti, L., et al., *Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2010. **51**(4): p. 1209-17.
42. Sookoian, S., et al., *A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity.* J Lipid Res, 2009. **50**(10): p. 2111-6.
43. Liu, Y.L., et al., *Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma.* J Hepatol, 2014. **61**(1): p. 75-81.
44. Kozlitina, J., et al., *Exome-wide association study identifies a TM6SF2 variant that confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease.* Nat Genet, 2014. **46**(4): p. 352-6.
45. Speliotes, E.K., et al., *Genome-wide association analysis identifies variants associated with nonalcoholic fatty liver disease that have distinct effects on metabolic traits.* PLoS Genet, 2011. **7**(3): p. e1001324.
46. Seko, Y., K. Yamaguchi, and Y. Itoh, *The genetic backgrounds in nonalcoholic fatty liver disease.* Clin J Gastroenterol, 2018. **11**(2): p. 97-102.
47. Sookoian, S. and C.J. Pirola, *Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Pathogenesis to Therapeutics.* Semin Liver Dis, 2019. **39**(2): p. 124-140.
48. Gerber, L., et al., *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study.* Aliment Pharmacol Ther, 2012. **36**(8): p. 772-81.
49. Chiu, S., et al., *Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials.* Eur J Clin Nutr, 2014. **68**(4): p. 416-23.
50. Liu, Y., et al., *Active smoking, passive smoking, and risk of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population-based study in China.* J Epidemiol, 2013. **23**(2): p. 115-21.
51. Leung, C., et al., *The role of the gut microbiota in NAFLD.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016. **13**(7): p. 412-25.
52. Kim, D., et al., *Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States.* Hepatology, 2013. **57**(4): p. 1357-65.
53. Amiri Dash Atan, N., et al., *Type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis.* Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2017. **10**(Suppl1): p. S1-S7.
54. Sookoian, S. and C.J. Pirola, *Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease.* Hepatology, 2011. **53**(6): p. 1883-94.

55. Lassailly, G., et al., *Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients.* Gastroenterology, 2015. **149**(2): p. 379-88; quiz e15-6.
56. Anty, R., et al., *Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery.* J Hepatol, 2012. **57**(5): p. 1090-6.
57. Bedossa, P., et al., *Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity.* Gut, 2017. **66**(9): p. 1688-1696.
58. Blachier, M., et al., *The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data.* J Hepatol, 2013. **58**(3): p. 593-608.
59. Fazel, Y., et al., *Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease.* Metabolism, 2016. **65**(8): p. 1017-25.
60. Hossain, N., et al., *Independent predictors of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2009. **7**(11): p. 1224-9, 1229 e1-2.
61. Hagstrom, H., et al., *Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD.* J Hepatol, 2017. **67**(6): p. 1265-1273.
62. El-Serag, H.B. and K.L. Rudolph, *Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis.* Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2557-76.
63. Schutte, K., et al., *Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver.* BMC Gastroenterol, 2014. **14**: p. 117.
64. Binder-Foucard, F., et al., *Cancer incidence and mortality in France over the 1980-2012 period: solid tumors.* Rev Epidemiol Sante Publique, 2014. **62**(2): p. 95-108.
65. Goutte, N., et al., *Geographical variations in incidence, management and survival of hepatocellular carcinoma in a Western country.* J Hepatol, 2017. **66**(3): p. 537-544.
66. McGlynn, K.A. and W.T. London, *The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future.* Clin Liver Dis, 2011. **15**(2): p. 223-43, vii-x.
67. Mohamad, B., et al., *Characterization of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) patients without cirrhosis.* Hepatol Int, 2016. **10**(4): p. 632-9.
68. Ascha, M.S., et al., *The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis.* Hepatology, 2010. **51**(6): p. 1972-8.
69. Sanyal, A.J., et al., *Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C.* Hepatology, 2006. **43**(4): p. 682-9.
70. Ekstedt, M., et al., *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes.* Hepatology, 2006. **44**(4): p. 865-73.
71. Ioannou, G.N., et al., *Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification.* J Hepatol, 2019. **71**(3): p. 523-533.
72. Torres, D.M. and S.A. Harrison, *Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil.* Semin Liver Dis, 2012. **32**(1): p. 30-8.
73. Kawamura, Y., et al., *Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic Fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma.* Am J Gastroenterol, 2012. **107**(2): p. 253-61.
74. Adams, L.A., et al., *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study.* Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 113-21.
75. Anstee, Q.M., G. Targher, and C.P. Day, *Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis.* Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2013. **10**(6): p. 330-44.
76. Jepsen, P., et al., *Prognosis of patients with a diagnosis of fatty liver--a registry-based cohort study.* Hepatogastroenterology, 2003. **50**(54): p. 2101-4.

77. Ong, J.P., A. Pitts, and Z.M. Younossi, *Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol, 2008. **49**(4): p. 608-12.
78. Byrne, C.D. and G. Targher, *NAFLD: a multisystem disease.* J Hepatol, 2015. **62**(1 Suppl): p. S47-64.
79. Dulai, P.S., et al., *Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis.* Hepatology, 2017. **65**(5): p. 1557-1565.
80. Lepage, C., et al., *Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europe 1999-2007: Results of EUROCARE-5.* Eur J Cancer, 2015. **51**(15): p. 2169-2178.
81. Mittal, S., et al., *Temporal trends of nonalcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma in the veteran affairs population.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2015. **13**(3): p. 594-601 e1.
82. D'Amico, G., G. Garcia-Tsao, and L. Pagliaro, *Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies.* J Hepatol, 2006. **44**(1): p. 217-31.
83. Mazliak, L., *Markov et ses chaînes*, in *Pour la Sciences*. 1999.
84. Moler, C.L., C., *Nineteen Dubious Ways to Compute the Exponential of a Matrix, Twenty-Five Years Later.* Society for Industrial and Applied Mathematics, 2003. **45**: p. 3-49.
85. Marshall, G., W. Guo, and R.H. Jones, *MARKOV: a computer program for multi-state Markov models with covariables.* Comput Methods Programs Biomed, 1995. **47**(2): p. 147-56.
86. Siebert, U., et al., *State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--3.* Value Health, 2012. **15**(6): p. 812-20.
87. Sonnenberg, F.A. and J.R. Beck, *Markov models in medical decision making: a practical guide.* Med Decis Making, 1993. **13**(4): p. 322-38.
88. Beck, J.R. and S.G. Pauker, *The Markov process in medical prognosis.* Med Decis Making, 1983. **3**(4): p. 419-458.
89. Deuffic-Burban, S., T. Poynard, and A.J. Valleron, *Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model.* J Viral Hepat, 2002. **9**(2): p. 114-22.
90. Younossi, Z.M., et al., *The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe.* Hepatology, 2016. **64**(5): p. 1577-1586.
91. Kleiner, D.E., et al., *Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* JAMA Netw Open, 2019. **2**(10): p. e1912565.
92. Schuppan, D., R. Surabattula, and X.Y. Wang, *Determinants of fibrosis progression and regression in NASH.* J Hepatol, 2018. **68**(2): p. 238-250.
93. Zelber-Sagi, S., et al., *Predictors for incidence and remission of NAFLD in the general population during a seven-year prospective follow-up.* J Hepatol, 2012. **56**(5): p. 1145-51.
94. Estes, C., et al., *Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease.* Hepatology, 2018. **67**(1): p. 123-133.
95. Kabbany, M.N., et al., *Prevalence of Nonalcoholic Steatohepatitis-Associated Cirrhosis in the United States: An Analysis of National Health and Nutrition Examination Survey Data.* Am J Gastroenterol, 2017. **112**(4): p. 581-587.
96. Finkelstein, E.A., et al., *Obesity and severe obesity forecasts through 2030.* Am J Prev Med, 2012. **42**(6): p. 563-70.
97. Gregg, E.W., et al., *Modeling the impact of prevention policies on future diabetes prevalence in the United States: 2010-2030.* Popul Health Metr, 2013. **11**(1): p. 18.

98. Poynard, T., P. Bedossa, and P. Opolon, *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups.* Lancet, 1997. **349**(9055): p. 825-32.
99. Alswat, K., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease burden - Saudi Arabia and United Arab Emirates, 2017-2030.* Saudi J Gastroenterol, 2018. **24**(4): p. 211-219.
100. Estes, C., 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, 2018. **69**(4): p. 896-904.
101. Goossens, N., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease burden - Switzerland 2018-2030.* Swiss Med Wkly, 2019. **149**: p. w20152.
102. Adams, L.A., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease burden: Australia, 2019-2030.* J Gastroenterol Hepatol, 2020.
103. Estes, C., et al., *Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030.* Aliment Pharmacol Ther, 2020. **51**(8): p. 801-811.
104. Nabi, O., et al., *Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: the French Nationwide NASH-CO Study.* Gastroenterology, 2020. **159**(2): p. 791-793 e2.
105. Tanajewski, L., et al., *Economic evaluation of a community-based diagnostic pathway to stratify adults for non-alcoholic fatty liver disease: a Markov model informed by a feasibility study.* BMJ Open, 2017. **7**(6): p. e015659.
106. Klebanoff, M.J., et al., *Bariatric surgery for nonalcoholic steatohepatitis: A clinical and cost-effectiveness analysis.* Hepatology, 2017. **65**(4): p. 1156-1164.
107. Klebanoff, M.J., et al., *Cost-effectiveness of Bariatric Surgery in Adolescents With Obesity.* JAMA Surg, 2017. **152**(2): p. 136-141.
108. Klebanoff, M.J., et al., *Cost-effectiveness Analysis of Bariatric Surgery for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Cirrhosis.* JAMA Netw Open, 2019. **2**(2): p. e190047.
109. Vreman, R.A., et al., *Health and economic benefits of reducing sugar intake in the USA, including effects via non-alcoholic fatty liver disease: a microsimulation model.* BMJ Open, 2017. **7**(8): p. e013543.
110. Corey, K.E., et al., *Screening for Nonalcoholic Steatohepatitis in Individuals with Type 2 Diabetes: A Cost-Effectiveness Analysis.* Dig Dis Sci, 2016. **61**(7): p. 2108-17.
111. Zhang, E., et al., *Cost-utility analysis of nonalcoholic steatohepatitis screening.* Eur Radiol, 2015. **25**(11): p. 3282-94.
112. Maugendre, E., et al., *Epidemiology and mortality in older patients treated by reverse shoulder arthroplasty for displaced proximal humerus fractures.* Orthop Traumatol Surg Res, 2019. **105**(8): p. 1509-1513.
113. Remontet, L., et al., *Is it possible to estimate the incidence of breast cancer from medico-administrative databases?* Eur J Epidemiol, 2008. **23**(10): p. 681-8.
114. Leblanc, S., et al., *Burden of Clostridium difficile Infections in French Hospitals in 2014 From the National Health Insurance Perspective.* Infect Control Hosp Epidemiol, 2017. **38**(8): p. 906-911.
115. Boudemaghe, T. and I. Belhadj, *Data Resource Profile: The French National Uniform Hospital Discharge Data Set Database (PMSI).* Int J Epidemiol, 2017. **46**(2): p. 392-392d.
116. Husain, N., et al., *Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the Veterans Administration population: development and validation of an algorithm for NAFLD using automated data.* Aliment Pharmacol Ther, 2014. **40**(8): p. 949-54.
117. Corey, K.E., et al., *Development and Validation of an Algorithm to Identify Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Electronic Medical Record.* Dig Dis Sci, 2016. **61**(3): p. 913-9.

118. Bauvin, P., et al., *A tool to predict progression of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese patients.* Liver Int, 2020.
119. Little, R.J.A., *Missing-Data Adjustments in Large Surveys.* Journal of Business & Economic Statistics, 1988. **6**(3): p. 287-296.
120. Rubin, D.B., *Statistical Matching Using File Concatenation With Adjusted Weights and Multiple Imputations.* Journal of Business & Economic Statistics, 1986. **4**(1): p. 87-94.
121. van Buuren, S. and K. Groothuis-Oudshoorn, *mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R.* 2011, 2011. **45**(3): p. 67.
122. Jackson, C.H., et al., *Multistate Markov models for disease progression with classification error.* Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician), 2003. **52**(2): p. 193-209.
123. Zhang, Y., et al., *Probabilistic sensitivity analysis on Markov models with uncertain transition probabilities: an application in evaluating treatment decisions for type 2 diabetes.* Health Care Manag Sci, 2019. **22**(1): p. 34-52.
124. Sjostrom, L., et al., *Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects.* N Engl J Med, 2007. **357**(8): p. 741-52.
125. Lonardo, A., et al., *Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps.* Hepatology, 2019. **70**(4): p. 1457-1469.
126. Pang, Y., et al., *Diabetes, Plasma Glucose, and Incidence of Fatty Liver, Cirrhosis, and Liver Cancer: A Prospective Study of 0.5 Million People.* Hepatology, 2018. **68**(4): p. 1308-1318.
127. Collaborators, G.B.D.O., et al., *Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years.* N Engl J Med, 2017. **377**(1): p. 13-27.
128. Field, A.E., et al., *Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period.* Arch Intern Med, 2001. **161**(13): p. 1581-6.
129. Danaei, G., et al., *National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants.* Lancet, 2011. **378**(9785): p. 31-40.
130. Shaw, J.E., R.A. Sicree, and P.Z. Zimmet, *Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030.* Diabetes Res Clin Pract, 2010. **87**(1): p. 4-14.
131. Mathers, C.D. and D. Loncar, *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030.* PLoS Med, 2006. **3**(11): p. e442.
132. Matta, J., et al., *Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances.* Bull Epidémiol Hebd, 2016. **640-6**: p. 35-36.
133. Al-Quwaidhi, A.J., et al., *Comparison of type 2 diabetes prevalence estimates in Saudi Arabia from a validated Markov model against the International Diabetes Federation and other modelling studies.* Diabetes Res Clin Pract, 2014. **103**(3): p. 496-503.
134. Chao, J., et al., *The long-term effect of community-based health management on the elderly with type 2 diabetes by the Markov modeling.* Arch Gerontol Geriatr, 2014. **59**(2): p. 353-9.
135. Chen, X., et al., *Description and prediction of the development of metabolic syndrome in Dongying City: a longitudinal analysis using the Markov model.* BMC Public Health, 2014. **14**: p. 1033.
136. Honeycutt, A.A., et al., *A dynamic Markov model for forecasting diabetes prevalence in the United States through 2050.* Health Care Manag Sci, 2003. **6**(3): p. 155-64.
137. Hwang, L.C., et al., *Description and prediction of the development of metabolic syndrome: a longitudinal analysis using a markov model approach.* PLoS One, 2013. **8**(6): p. e67436.

138. Meza, R., et al., *Burden of type 2 diabetes in Mexico: past, current and future prevalence and incidence rates.* Prev Med, 2015. **81**: p. 445-50.
139. Saidi, O., et al., *Forecasting Tunisian type 2 diabetes prevalence to 2027: validation of a simple model.* BMC Public Health, 2015. **15**: p. 104.
140. *Santé et protection sociale (ESPS), version "enquête" - 2002 à 2014, IRDES [producteur], ADISP [diffuseur]*.
141. University of California, B.U., and Max Planck Institute for Demographic Research (Germany), *Human Mortality Database*. (data accessed on 03/02/2020): Available at www.mortality.org or www.humanmortality.de
142. Global, B.M.I.M.C., et al., *Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents.* Lancet, 2016. **388**(10046): p. 776-86.
143. Regidor, E., et al., *Traditional risk factors alone could not explain the excess mortality in patients with diabetes: a national cohort study of older Spanish adults.* Diabetes Care, 2012. **35**(12): p. 2503-9.
144. Pineda, E., et al., *Forecasting Future Trends in Obesity across Europe: The Value of Improving Surveillance.* Obes Facts, 2018. **11**(5): p. 360-371.
145. Saeedi, P., et al., *Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9(th) edition.* Diabetes Res Clin Pract, 2019. **157**: p. 107843.
146. Dobson, A., et al., *Flexible age-period-cohort modelling illustrated using obesity prevalence data.* BMC Med Res Methodol, 2020. **20**(1): p. 16.
147. France, S.P., *Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) 2014-2016. Volet Nutrition.* Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire, 2017. **Chapitre Corpulence**.
148. Huang, T.T., et al., *A systems-oriented multilevel framework for addressing obesity in the 21st century.* Prev Chronic Dis, 2009. **6**(3): p. A82.
149. Pimpin, L., et al., *Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies.* J Hepatol, 2018. **69**(3): p. 718-735.
150. Lascar, N., et al., *Type 2 diabetes in adolescents and young adults.* Lancet Diabetes Endocrinol, 2018. **6**(1): p. 69-80.
151. Lean, M.E., et al., *Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial.* Lancet, 2018. **391**(10120): p. 541-551.
152. Chen, T.A., et al., *Obesity status transitions across the elementary years: use of Markov chain modelling.* Pediatr Obes, 2016. **11**(2): p. 88-94.
153. Citro, C.F. and E.A. Hanushek, *Improving Information for Social Policy Decisions: The Uses of Microsimulation Modeling - Volume I: Review and Recommendations*, C.F. Citro and E.A. Hanushek, Editors. 1994, Washington, DC: National Academy Press. p. 231-264.
154. Kopec, J.A., et al., *Validation of population-based disease simulation models: a review of concepts and methods.* BMC Public Health, 2010. **10**: p. 710.
155. Ritchie, H., *Alcohol Consumption.* Our World in Data, 2018.
156. Yates, A.D., et al., *Ensembl 2020.* Nucleic Acids Res, 2020. **48**(D1): p. D682-D688.
157. Berro, A., *Optimisation multiobjectif et stratégies d' évolution en environnement dynamique*. 2001. p. 170 p.
158. Caro, J.J., et al., *Modeling good research practices--overview: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1.* Med Decis Making, 2012. **32**(5): p. 667-77.
159. Gidwani, R. and L.B. Russell, *Estimating Transition Probabilities from Published Evidence: A Tutorial for Decision Modelers.* Pharmacoeconomics, 2020.

160. Loomis, A.K., et al., *Body Mass Index and Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Two Electronic Health Record Prospective Studies.* J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(3): p. 945-52.
161. Musso, G., et al., *Impact of sterol regulatory element-binding factor-1c polymorphism on incidence of nonalcoholic fatty liver disease and on the severity of liver disease and of glucose and lipid dysmetabolism.* Am J Clin Nutr, 2013. **98**(4): p. 895-906.
162. Fleming, K.M., et al., *The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study.* Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(11-12): p. 1343-50.
163. Bedogni, G., et al., *The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population.* BMC Gastroenterol, 2006. **6**: p. 33.
164. Vilar-Gomez, E., et al., *Vitamin E Improves Transplant-Free Survival and Hepatic Decompensation Among Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis.* Hepatology, 2020. **71**(2): p. 495-509.
165. Petit, J.M., et al., *PNPLA3 polymorphism influences liver fibrosis in unselected patients with type 2 diabetes.* Liver Int, 2011. **31**(9): p. 1332-6.
166. Kantartzis, K., et al., *Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene.* Diabetes, 2009. **58**(11): p. 2616-23.
167. Verrijken, A., et al., *A gene variant of PNPLA3, but not of APOC3, is associated with histological parameters of NAFLD in an obese population.* Obesity (Silver Spring), 2013. **21**(10): p. 2138-45.
168. Forns, X., et al., *Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model.* Hepatology, 2002. **36**(4 Pt 1): p. 986-92.
169. Sanyal, A., et al., *Population-based risk factors and resource utilization for HCC: US perspective.* Curr Med Res Opin, 2010. **26**(9): p. 2183-91.
170. Piscaglia, F., et al., *Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study.* Hepatology, 2016. **63**(3): p. 827-38.
171. Mittal, S., et al., *Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease.* Clin Gastroenterol Hepatol, 2016. **14**(1): p. 124-31 e1.
172. Feldman, A., et al., *Clinical and Metabolic Characterization of Lean Caucasian Subjects With Non-alcoholic Fatty Liver.* Am J Gastroenterol, 2017. **112**(1): p. 102-110.
173. (OFDT), O.f.d.d.e.d.t., *Drogues, Chiffres clés - 5e édition.* 2013.
174. Lazarus, J.V., et al., *A cross-sectional study of the public health response to non-alcoholic fatty liver disease in Europe.* J Hepatol, 2020. **72**(1): p. 14-24.
175. Roeb, E., et al., *[S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease].* Z Gastroenterol, 2015. **53**(7): p. 668-723.
176. NICE, *Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): assessment and management* N.g. https://www.nice.org.uk/guidance/ng49, Editor. 2016.

Annexes

Annexe 1 : Codes CIM-10 utilisés dans l'algorithme d'identification

Le tableau suivant regroupe l'ensemble des codes CIM-10 utilisés pour identifier l'étiologie associée à un évènement CHC ou cirrhose, dans les bases du PMSI. Pour rappel, les patients présentant un historique d'hépatite virale sont classés « étiologie virale », puis les patients non-classés présentant un historique de maladies auto-immunes ou génétiques menant à une maladie du foie (comme l'hépatite auto-immune, ou des anomalies du métabolisme en fer) sont classées « étiologie autre » (regroupant auto-immun & génétique). Parmi les patients non-classés, ceux présentant un historique de consommation d'alcool sont alors classés « étiologie alcool ». Ensuite, les patients non-classés présentant un historique d'obésité ou de diabète sucré sont classés « étiologie NAFLD », et enfin les patients restants, ne présentant aucun indice relatif à leur étiologie, sont classés « étiologie indéterminée ».

Tableau annexe 1 – Codes CIM-10 et étiologies associées pour l'algorithme d'identification

Code CIM-10	Signification	Étiologie associée
B16*	Hépatite aiguë B	Virose
B18*	Hépatite virale chronique	Virose
B19*	Hépatite virale, sans précision	Virose
B942	Séquelles d'hépatite virale	Virose
K770	Atteintes hépatiques au cours de maladies infectieuses et parasitaires classées ailleurs	Virose
B20*	VIH	Virose
B21*	VIH	Virose
B22*	VIH	Virose
B23*	VIH	Virose
B24*	VIH	Virose
Z21	VIH	Virose
F10*	Troubles mentaux et du comportement liés à l'utilisation d'alcool	Alcool
O354	Soins maternels pour lésions foetales (présumées) dues à l'alcoolisme maternel	Alcool
Z714	Conseil et surveillance pour alcoolisme	Alcool
Z865	Antécédents personnels d'autres troubles mentaux et du comportement	Alcool
Z502	Sevrage d'alcool	Alcool
K70*	Maladie alcoolique du foie	Alcool
Z721	Difficultés liées à la consommation d'alcool	Alcool
G621	Polynévrite alcoolique	Alcool
K860	Pancréatite chronique alcoolique	Alcool
T51	Effet toxique de l'alcool	Alcool
E512	Encéphalopathie de Wernicke	Alcool
K292	Gastrite alcoolique	Alcool
K754	Hépatite auto-immune	Autoimmun
K743	Cirrhose biliaire primitive	Autoimmun
K830	Angiocholite [cholangite]	Autoimmun
E831	Anomalies du métabolisme du fer	Génétique
E830	Anomalies du métabolisme du cuivre	Génétique
E880	Anomalies du métabolisme des protéines plasmatiques, non classées ailleurs	Génétique
E11*	Diabète sucré non insulino-dépendant	NAFLD
E10*	Diabète sucré insulino-dépendant	NAFLD
E13*	Autres diabètes sucrés précisés	NAFLD
E14*	Diabète sucré, sans précision	NAFLD
E66*	Obésité	NAFLD
E68	Séquelles d'excès d'apport	NAFLD
R635	Prise de poids anormale	NAFLD
K758	Autres maladies inflammatoires précisées du foie	NAFLD
K760	Dégénérescence graisseuse du foie, non classée ailleurs	NAFLD
G473	Apnée du sommeil	NAFLD

Annexe 2 : Estimation de la prévalence de la consommation excessive d'alcool

La population d'étude, lorsque l'on souhaite modéliser la NAFLD en France, est constituée de l'ensemble de la population française sans consommation excessive d'alcool, et sans autres maladies du foie. En négligeant la prévalence des autres maladies du foie, il reste important de prendre en compte la prévalence de la consommation d'alcool excessive.

Il a donc été nécessaire d'estimer cette prévalence. Pour ce faire, nous avons réalisé une analyse à partir des données des enquêtes ESPS, qui renseignent la fréquence de consommation d'alcool, ainsi que le nombre de verre par occasion. Nous en avons déduit la proportion de la population de consommateurs au-delà de 20g/j pour les femmes, et au-delà de 30g/j pour les hommes, pour tout âge, sexe et année de naissance. Nous avons ensuite dressé une simple régression pondérée, par modèle linéaire généralisé, de cette proportion à partir de l'ensemble des covariables qui minimise l'AIC (Akaike Information Criterion, qui est un critère de pénalisation de la log vraisemblance prenant en compte le nombre de variables explicatives) parmi le sexe, l'âge, l'année de naissance, ainsi que les interactions entre ces variables. Les paramètres du modèle retenu sont présentés ci-dessous (Tableau annexe 2).

Tableau annexe 2 – Paramètres du modèle de régression de la prévalence de la consommation excessive

Variable	Valeur du coefficient	IC 95%
(intercept)	1,82	-0,18 ; 3,82
Sexe (femme versus homme)	-0,032	-0,040 ; -0,002
Année de naissance	-0,0001	-0,0002; 0
Âge	0,002	0.001 ; 0.003

Le modèle obtenu renseigne la prévalence de la population la consommation excessive d'alcool selon le sexe, l'âge et l'année de naissance.

Annexe 3 : Algorithme de simulation de la progression de la population d'étude, par cohortes de naissance

On a choisi de modéliser la population par cohortes de naissance. L'algorithme de modélisation en pseudocode est présenté ci-après.

Algorithme 1 modélisation population par cohortes de naissance

vecteur : vecteur donnant le nombre de personne dans chaque état du modèle général, pour chaque cohorte de naissance, chaque âge, sexe, variant PNPLA3 ; initialisé à 0

proportionCC : scalaire donnant la proportion d'individus avec un variant CC dans la population française ; vaut 60,2%. *1- proportionCC* donne donc la proportion d'individus CG/GG dans la population française.

matrice : matrice $\boldsymbol{P_G}$ des probabilités de transition annuelles pour chaque cohorte de naissance, âge, sexe, variant PNPLA3

taille : vecteur donnant la taille de la population française pour chaque cohorte de naissance, chaque âge, sexe

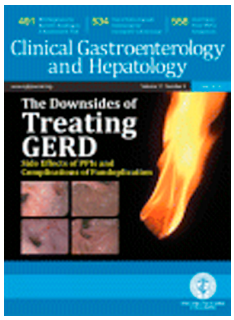
taille_etude : vecteur donnant la taille de la population d'étude (population sans consommation d'alcool excessive) pour chaque cohorte de naissance, chaque âge, sexe

---

1 : **Pour** toute cohorte de naissance *c,* tout sexe *s* **faire**
2 : *vecteur*[foie sain et poids normal, *c*, âge 0, *s*, variant CC] ← *taille*(*c*, âge 0, *s*)× *proportionCC*
3 : *vecteur*[foie sain et poids normal, *c*, âge 0, *s*, variant CG/GG] ← *taille*(*c*, âge 0, *s*)×(1 - *proportionCC*)
4 : **Pour** tout âge *a* **de** 1 **à** 110 ans **faire**
5 : **Pour** variant PNPLA3 *v* **parmi** (*variant CC, variant CG/GG*) **faire**
6 : *vecteur*[,*c,a,s,v*] ← *vecteur*[,*c,a-1,s,v*]**matrice*[*c,a,s,v*] progression dans le modèle par produit matriciel
7 : **Fin Pour**
8 : *coef* ← *taille_etude*[,*c,a,s*]/**somme**(*vecteur*[patients en vie,*c,a,s,*]) coefficient de correction pour réduire la population à la taille de la population d'étude
9 : *vecteur*[patients en vie,*c,a,s,g*] ← *vecteur*[patients en vie,*c,a,s,g*]×*coef* pour réduire la taille de la population simulée à la taille de la population d'étude
10 : **Fin Pour**
11 : **Fin Pour**

Annexe 4 : Articles acceptés pour publication

Journal Pre-proof



A Model to Identify Heavy Drinkers at High Risk for Liver Disease Progression

Claire Delacôte, (master degree), Pierre Bauvin, (master degree), Alexandre Louvet, (MD-PhD), Flavien Dautrecque, (MD), Line Carolle Ntandja Wandji, (MD), Guillaume Lassailly, (MD), Cosmin Voican, (MD), Gabriel Perlemuter, (MD-PhD), Sylvie Naveau, (MD-PhD), Philippe Mathurin, (MD-PhD), Sylvie Deuffic-Burban, (PhD)

PII: S1542-3565(20)30039-2
DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.041
Reference: YJCGH 56946

To appear in: *Clinical Gastroenterology and Hepatology*
Accepted Date: 8 December 2019

Please cite this article as: Delacôte C, Bauvin P, Louvet A, Dautrecque F, Ntandja Wandji LC, Lassailly G, Voican C, Perlemuter G, Naveau S, Mathurin P, Deuffic-Burban S, A Model to Identify Heavy Drinkers at High Risk for Liver Disease Progression, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2020), doi: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.041.

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 by the AGA Institute

Journal Pre-proof

Title: A Model to Identify Heavy Drinkers at High Risk for Liver Disease Progression

SHORT TITLE: A model to predict ALD progression

AUTHORS: Claire Delacôte[1] (master degree), Pierre Bauvin[1]* (master degree), Alexandre Louvet[1,2]* (MD-PhD), Flavien Dautrecque[2] (MD), Line Carolle Ntandja Wandji[2] (MD), Guillaume Lassailly[1,2] (MD), Cosmin Voican[3,4,5] (MD), Gabriel Perlemuter[3,4,5] (MD-PhD), Sylvie Naveau[3,4,5] (MD-PhD), Philippe Mathurin[1,2]† (MD-PhD), Sylvie Deuffic-Burban[1,6]† (PhD). *,† equal contribution

AFFILIATION:

[1]Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U995 - LIRIC – Lille Inflammation Research International Center, F-59000 Lille, France.

[2]Service des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition, CHU Lille, Lille, France.

[3]Service d'hépato-gastro-entérologie et nutrition, Hôpital Antoine Béclère, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Clamart, France.

[4]Inserm U996, DHU Hepatinov, Labex LERMIT, Clamart, France.

[5]Faculté de médecine Paris-Sud, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Le Kremlin-Bicêtre, France.

[6]Université de Paris, IAME, INSERM, F-75018 Paris, France.

FUNDING: none

CORRESPONDING AUTHOR:

Journal Pre-proof

Sylvie Deuffic-Burban

IAME INSERM U1137, Université de Paris, Faculté de Médecine Site Xavier Bichat, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

sylvie.burban@inserm.fr

Tel: +33 1 57 27 75 29

Fax: +33 1 57 27 75 21

CONFLICT OF INTEREST

None: CD, PB, AL, FD, LCNW

GL has received lecture fees from Gilead and Novartis.

PM was paid speaking at symposiums for Abbvie, Gilead Sciences, Ipsen, Eisai, MSD, Bayer Healthcare pharmaceutical companies. He is member of the French boards of experts in Hepatology for Abbvie, MSD, Gilead Sciences, Ipsen, Eisal and Bayer Healthcare pharmaceutical companies. He is consulting for the MSD, Ipsen, Eisal, Abbvie, Sanofi, Gilead Sciences, Servier, Bayer Healthcare.

SDB has received research grants and consultancy honoraria from MSD, and lecture fees from Abbvie and Gilead.

The others authors did not answer about their potential conflicts of interest at the time of submission.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PM and SDB had the idea of the study. CD, PB, AL, PM and SDB contributed to the conception and design of the analysis. CV, GP and SN gave access to the raw data. CD performed the analysis. All authors contributed to the interpretation. CD, PB, AL, PM and SDB drafted the work. All authors revised it critically for important intellectual content and

approved the final version to be published. All authors agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Abstract:

Background & Aims: Alcohol-related liver disease (ALD) causes chronic liver disease. We investigated how information on patients' drinking history and amount, stage of liver disease, and demographic feature can be used to determine risk of disease progression.

Methods: We collected data from 2334 heavy drinkers (50 g/day or more) with persistently abnormal results from liver tests who had been admitted to a hepato-gastroenterology unit in France from January 1982 through December 1997; patients with a recorded duration of alcohol abuse were assigned to the development cohort (n=1599; 75% men) or the validation cohort (n=735; 75% men), based on presence of a liver biopsy. We collected data from both cohorts on patient history and disease stage at the time of hospitalization. For the development cohort, severity of the disease was scored by the METAVIR (due to the availability of liver histology reports); in the validation cohort only the presence of liver complications was assessed. We developed a model of ALD progression and occurrence of liver complications (hepatocellular carcinoma and/or liver decompensation) in association with exposure to alcohol, age at the onset of heavy drinking, amount of alcohol intake, sex and body mass index. The model was fitted to the development cohort and then evaluated in the validation cohort. We then tested the ability of the model to predict disease progression for any patient profile (baseline evaluation). Patients with a 5-y weighted risk of liver complications greater than 5% were considered at high risk for disease progression.

Results: Model results are given for the following patient profiles: men and women, 40 y old, who started drinking at an age of 25 y, drank 150 g/day, and had a body mass index of 22 kg/m² according to the disease severity at baseline evaluation. For men with baseline F0–F2 fibrosis, the model estimated the probabilities of normal liver, steatosis, or steatohepatitis at baseline to be 31.8%, 61.5% and 6.7%, respectively. The 5-y weighted risk of liver complications was 1.9%, ranging from 0.2% for men with normal liver at baseline evaluation to 10.3% for patients with steatohepatitis at baseline. For women with baseline F0–F2 fibrosis, probabilities of normal liver, steatosis, or steatohepatitis at baseline were 25.1%, 66.5% and 8.4%, respectively; the 5-y weighted risk of liver complications was 3.2%, ranging from 0.5% for women with normal liver at baseline to 14.7% for patients with steatohepatitis at baseline. Based on the model, men with F3–F4 fibrosis at baseline have a 24.5% 5-y weighted risk of complications (ranging from 20.2% to 34.5%) and women have a 30.1% 5-y weighted risk of complications (ranging from 24.7% to 41.0%).

Conclusions: We developed a Markov model that integrates data on level and duration of alcohol use to identify patients at high risk of liver disease progression. This model might be used to adapt patient care pathways.

KEY WORDS: prognostic factor, alcohol-associated liver disease, intermediate-term outcome, ASH

Need to Know

Background: Alcohol-related liver disease (ALD) causes chronic liver disease worldwide but it is a challenge to identify patients at high risk for disease progression.

Journal Pre-proof

Findings: A Markov model was developed using data from 2334 heavy drinkers, collected at time of hospitalization on duration of alcohol exposure and clinical and demographic factors to identify patients at highest risk of disease progression in the following 5 years.

Implications for patient care: This tool might be used by general practitioners or hepatologists to identify heavy drinkers at high risk for ALD progression. The patient care pathway could be adapted using this tool.

INTRODUCTION

Alcohol use is a leading cause of disease and mortality worldwide[1]. The daily amount of alcohol, duration of exposure to excessive drinking, environmental and individual factors are key drivers of the consequences of alcohol-induced liver injury, including fatty liver, fibrosis and alcoholic steatohepatitis (ASH). ASH, steatosis and the severity of fibrosis influences the progression of fibrosis with the highest risk of disease progression in heavy drinkers with ASH [2-4]. Determining the respective contribution of these factors to disease progression is crucial to predict individual risk based on patient characteristics. This approach can help identify patients with a higher risk of progression to cirrhosis and this subgroup should be the target population for therapeutic intervention aimed at reducing disease progression.

Liver biopsy is the gold standard to assess disease stage in ALD [5]. Its limitations, including invasiveness, poor acceptability and cost, explain the difficulty of getting large cohorts with liver samples. The Liver Unit of the Antoine-Béclère Hospital, Clamart, France, has collected a unique cohort of around 1,600 heavy drinkers with histological assessments for each [6]. This cohort makes it possible to develop a predictive model by providing relevant information on cofactors of disease progression. Markov modelling has often been used in these settings to model the natural history of chronic diseases and estimate state-specific progression rates [7-9]. It allows including cofactors that affect the state-specific transition rates [10].Once this model becomes available it can be used to simulate patient outcome at an individual level. Since a liver biopsy cannot be offered to all patients who are heavy drinkers, an accurate baseline evaluation using non-invasive methods such as blood tests or transient elastography [5, 11, 12] can

be used as entry data for the Markov model. This approach provides new perspectives for the prediction of patient outcome.

The aims of this study using the Antoine-Béclère cohort were to a/ describe steatosis, fibrosis, ASH progression and liver complications in heavy drinkers, b/ identify independent disease progression cofactors, c/ predict expected disease progression, and d/ propose a medical decision-making tool to predict individual risk based on a Markov model.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

MATERIALS AND METHODS

The Markov model

The progression of ALD to liver complications was modelled according to the severity of fibrosis according to METAVIR score and the development of ASH (Figure 1 and Supplementary Methods). The 7 relevant defined stages of ALD were: stage 1, normal liver (no steatosis and no fibrosis); stage 2, steatosis and F0 to F2; stage 3, ASH and F0-F2; stage 4, steatosis and F3-F4; stage 5, ASH and F3-F4; stage 6, liver complications without ASH; and stage 7, liver complications and ASH. Liver complications were defined as the presence of hepatocellular carcinoma (HCC) and/or liver decompensation (defined as bilirubin ≥50 µmol/L and/or gastrointestinal haemorrhage and/or ascites).

We hypothesized that all patients had a normal liver when alcohol abuse began and we assessed the progression of ALD from one biopsy from each patient in relation to the known duration of exposure to excessive alcohol consumption. Recovery from lesions or the disappearance of ASH were considered to be impossible. The effects of potential covariates on the progression of ALD were evaluated (more details below).

Data

The initial cohort included all patients admitted to the Hepatogastroenterology Unit of the Antoine Béclère Hospital between January 1982 and December 1997 in Clamart, France [6]. For the aim of our study, we identified 2,334 heavy drinkers (≥ 50 g/d) having persistently abnormal liver test results and a recorded duration of alcohol abuse during their first admission. None of them had known chronic viral hepatitis. All data were collected during hospitalization using a standardized questionnaire. The population was divided into two groups according to the availability of the histological assessment which was systematically

offered to each patient and performed during routine practice and not for the purpose of a research study (Supplementary Figure 1).

A first group included 1,599 patients who underwent a liver biopsy during their first admission. These patients were used to estimate the model parameters and formed the Development cohort. The METAVIR score was not available in 795 of these patients but 542 of them had an available disease stage (normal liver, pure steatosis, compensated cirrhosis without ASH, compensated cirrhosis with ASH, complicated liver disease with ASH, complicated liver disease without ASH) that could be translated into a METAVIR score. For the remaining 253, the METAVIR score was imputed by predictive mean matching by sex, age, BMI, alcohol consumption and the absence/presence of ASH (Supplementary Table 1).

The second group included 735 patients who did not undergo liver biopsy, but were classified at hospitalization according to the presence of liver complications. This cohort was used as a Validation cohort to determine the adequacy of the model for the prediction of liver complications.

Journal Pre-proof

Covariates

Covariates were incorporated into the model through the proportional hazards assumption. We tested four covariates likely to be associated with the progression of the disease based on the literature[3, 6, 13-19] and available in our database: sex; age when alcohol abuse began in years; body mass index (BMI in kg/m²); and daily alcohol consumption (g/d) over the 5 years before hospitalization. Missing BMI and daily alcohol intake values were imputed using predictive mean matching by sex and age. Variations in alcohol intake and BMI over time

Journal Pre-proof

were not considered. Univariate and multivariate analyses were conducted on the basis of likelihood ratio statistics (details in Supplementary Methods).

Procedure

There were two steps to this study. In the first step, the model was developed and fitted to Development cohort data. The resulting model produced parameter estimates (transition rates and covariate effects) from maximum likelihood methods. Transition probabilities could be directly computed from these parameter estimates (details in Supplementary Methods). The reproducibility of the model was then evaluated in the Validation cohort.

In the second step, the model was used to predict future disease progression for specific patient profiles based on the available information on current disease stage (details in Supplementary Methods). In the results section, examples of the prediction are provided for patients with an evaluation of fibrosis by non-invasive methods. The model is also a helpful tool for the identification of populations at high risk of disease progression and decision-making for the patient's care pathway. This was illustrated by arbitrarily defining a high risk population as those with a 5-year weighted risk of liver complications > 5%.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

RESULTS

Patients characteristics

The patient characteristics of the two cohorts are summarized in Table 1. There were no differences in gender or the number of smokers between the two groups. Patients in the Validation cohort were older with a higher BMI while they reported a lower daily alcohol intake than those in the Development cohort. Patients in the Validation cohort had a significantly higher risk of liver complications at admission (29% vs 22%, $p<0.001$).

Development of the model

Adequacy with data. The model satisfactorily predicted the observed stages of the patients in the Development cohort (Supplementary Table 2). For example, it predicted that 200 patients would move from normal liver to steatosis-F3-F4, based on the declared duration of heavy drinking by each individual, and close to 209 transitions were observed.

Parameter estimates. The transition rates between disease stages differ according to individual characteristics in relation to the estimated effect of the covariates incorporated in the model. Table 2 reports the estimated baseline transition rates λ_{ij} (and their 95% confidence intervals (CI)) corresponding to patients with mean individual characteristics: men with a BMI of 22 kg/m², who began abusing alcohol at the age of 25 and drank 150 g/d. They can be expressed as the number of annual transitions from stage *i* to stage *j*. For example, the baseline λ_{24}=3% means that 3 out of 100 patients with steatosis-F0-F2 will progress to steatosis-F3-F4 in 1 year. As expected, the fibrosis progression rates and the rates of the occurrence of liver complications are increased in the presence of ASH (14% vs. 3%) and (8.4% vs. 4.3%), respectively.

Journal Pre-proof

Concerning the independent effect of each incorporated covariate (Table 2), women were found to have a 24.8% greater risk of progression than men (HR=1.248) and a 1-year increment of age at the beginning of heavy drinking increased the risk of progression by 3.8% independently of disease stage disease. Compared to a person with a BMI of 22 kg/m², the risk of disease progression in an obese person (BMI=30 kg/m²) is increased by 11.8%. The impact of an additional standard drink per day (10 g in France) were found to have less influence. Thus transition rates in women with a more unfavourable profile (older when heavy drinking began -30 years-, higher BMI -35 kg/m²-, higher alcohol intake – 180 g/d) are increased by 83% compared to the baseline transitions provided in Table 2.

The average time spent in each stage can be obtained from the transition rates. This provides a better understanding of the impact of covariates on disease progression as illustrated by 4 arbitrary profiles (Table 3).

Men who began drinking at 25, drinking 150 g/d with a BMI of 22 kg/m² have an estimated mean 10.8 years from the onset of alcohol abuse to the development of alcohol-induced steatosis. In women with all other characteristics being equal steatosis will develop in 8.7 years.

In individuals who remain in the steatosis stage the estimated mean time from F0-F2 to the occurrence of liver complications is 35.8 years in men and 28.7 years in women. In patients with ASH, this mean time is reduced to 19.0 years in men and 15.2 years in women.

All of the above mean times were reduced by 1.45 when heavy drinking began 10 years later, all other things being equal.

Reproducibility of the model. The accuracy of the model was assessed in the Validation cohort for the number of liver complications and found to be good (Supplementary Table 3).

The model predicted 34 liver complications less than the observed number (182 instead of 216).

Prediction of disease progression in patients with a baseline assessment using non-invasive methods

As explained in the Methods section, non-invasive methods were considered to have been used to define baseline fibrosis and the model predicts the weighted probability of developing complications based on this baseline assessment of fibrosis. The usefulness of the model was confirmed by providing examples of disease progression predictions in the next 5 years.

In patients with baseline F0-F2 who are 40-year-old men, and have been drinking 150 g/d for 15 years, with BMI 22 kg/m², the current probability of having a normal liver, steatosis and ASH are 31.8%, 61.5% and 6.7%, respectively (Supplementary Figure 2A). Based on this distribution, the 5-year weighted risk of liver complications is 1.9%, minimal (0.2%) for a normal liver and maximal (10.3%) in the presence of ASH (Figure 2A).

The current probabilities were found to vary according to individual characteristics. The prevalence of ASH is higher in older men (9.6%, Supplementary Figure 2B) and in women (Supplementary Figure 2C and 2D). According to these estimations, the weighted risk of complications at 5 years increases in older men (Figure 2B) and is even more pronounced in women, reaching 7.3% for 50-year-old women, varying from 1.3% to 25.4% (Figures 2C and 2D). Based on these predictions, 50-year old women are a high-risk subgroup of disease progression and should receive close follow-up.

As progression to severe fibrosis is an endpoint in clinical studies, Supplementary Figure 3 shows the risk of progression to F3-F4 (with or without liver complications) for the above described profiles.

The risk of complications in patients with baseline F3-F4 are shown in Figure 3. In 40-year-old patients who have abused alcohol for 15 years, considering the estimated prevalence of ASH (30.0% for men and 33.3% for women; Supplementary Figure 2A-2C), the 5-year weighted risk of complications is 24.5% for men and 30.1% for women (ranging from 20.2% to 34.5% and 24.7% to 41.0%, respectively in absence and presence of ASH) (Figures 3A and 3C). In the subpopulation of 50 year olds, where the prevalence of ASH is higher (Supplementary Figures 2B and 2D), these risks are increased by 1.3-1.4-fold (Figures 3B and 3D). Obviously, all patients with stage F3-F4 fibrosis, are at high-risk of disease progression at 5 years.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

DISCUSSION

By exploring the complex relationship between the duration of exposure to alcohol, age at the onset of heavy drinking, amount of alcohol intake, sex and obesity and the progression of ALD, our model provides a robust tool to predict disease progression according to patient characteristics. This model integrates baseline fibrosis to predict disease progression and identifies different courses among patients with the same severity of baseline fibrosis. This new insight in the understanding of disease progression in ALD patients could be used to adapt therapeutic strategies.

The Antoine-Béclère cohort is unique since a liver biopsy was systematically offered to all heavy drinkers at their first admission. Despite the large size of this cohort, newer machine learning algorithms could not be applied, as they often require tens of thousands of observations to obtain pertinent results. With the structure of our database and with the restrictions of machine learning, the Markov model was the method of choice.

For the first time our model quantifies the annual risk of the progression of fibrosis and the development of ASH in a cohort of heavy drinkers in relation to the impact of independent covariables such as female gender, the presence of ASH, BMI, age and alcohol intake. As previously suggested[17, 20, 21], our model also shows that women have a higher risk of disease progression than men with the same declared level of alcohol. Although we cannot exclude that women underestimated their alcohol consumption more than men which could contribute to this sex difference, published studies suggest that women are more susceptible to the hepatotoxic effects of alcohol[5]. In addition, it was not surprising that the presence of necro-inflammatory activity was associated with more rapid disease progression. The extent of the effect in our study is similar to that observed in NAFLD disease[22] or in HCV-patients[23]. As age at the start of alcohol abuse is a cofactor of disease progression, the risk of progression

Journal Pre-proof

increased when alcohol abuse started later (all other cofactors being equal). Nevertheless, this risk increased according to duration of exposure. For men with a BMI of 22 kg/m² who drink 150 g/d, at the same age (45), the risk of liver complications is 10.6% after 20 years (starting at 25) vs. 4.7% after 10 years (starting at 35). The impact of ethnicity could not be assessed because French law prohibits recording this variable. Data on diabetes mellitus was not available in the cohort. However, we analysed the effect of high glycaemia (>7.8 mmol/L) on disease progression and this did not change the adequacy of the model (not shown). Although, most of the independent covariates of the model have been previously described [3, 6, 13-19], none of those studies developed a model because large cohorts of biopsy-proven ALD were not available. Thus, our model, which is based on non-invasive methods of diagnosis, represents significant progress for clinicians.

One interesting result of our study was an estimation of the mean time until the development of the first alcohol-induced liver injury (i.e. steatosis). For patients who begin abusing alcohol at the age of 25 and drink 150g/d with a BMI of 22 kg/m², the interval free of liver disease is around 11 years. For the same profile severe fibrosis (F3-F4) will develop in 20 years. In patients with same profile who have developed ASH advanced fibrosis will develop in around 7 years. In comparison, in chronic hepatitis C (CHC), a previous model estimated that in patients with heavy alcohol consumption and CHC since the age of 30, the mean time to cirrhosis was around 22-23 years for both sexes while in case of CHC alone this was around 40 years for men and 58 years for women[24]. Our model confirms that ALD patients have a higher risk of disease progression than patients with other causes of liver chronic diseases.

This study has certain limitations. First, we predict disease progression in patients assuming that they will continue to drink the same amount of alcohol. We consider that there will be no

Journal Pre-proof

disease progression after alcohol is stopped in patients who become abstinent. Alcohol consumption may have varied over time and we cannot make predictions based on fluctuations in alcohol intake over time. Although this creates a potential bias, our only option was to assume that the declared consumption was representative of the patient's past history. Although the duration and amount of alcohol consumption was based on the patients' self-reported history which can be unreliable, the standardized questionnaire to obtain this information was constructed to limit this bias. Indeed, patient's relative were interviewed in case of doubt and alcohol consumption was measured not only for the days preceding the hospitalization but over a 5-year period to reduce potential understatement and memory bias. Second, our model applies to patients with biological abnormalities because liver biopsies were only performed in patients with at least one abnormal liver test. Imputations of data for the Metavir score, BMI and alcohol intake might have introduced some bias in certain cases. However, the accuracy of the model was not affected by a sensitivity analysis limited to patients with all available data (results not shown). Third, determination of the progression of fibrosis was based on F0-F2 to F3-F4. Thus the model cannot predict disease progression from one stage of fibrosis to the next. Nevertheless, this progression is not pertinent for the evaluation of fibrosis by non-invasive methods, and liver biopsy is no longer used due to its invasiveness. Finally, although it would have been interesting to validate the model in different cohort of patients in different countries, these data were not available at the time of this study.

This model helps discriminate at-risk subgroups of heavy drinkers with at least one abnormal liver test and determines the consequences for medical management for general practitioners or hepatologists. When patients identified as high-risk have had an assessment of fibrosis by a hepatologist, follow-up should be reinforced (with an annual assessment of fibrosis) and

consultation with an addiction specialist should be encouraged. If patients are identified as being heavy drinkers by the general practitioner with no evaluation of fibrosis, these patients should be referred to a hepatologist. Nevertheless, we think that the threshold defining the high risk population which has been arbitrarily fixed at 5% should be discussed by experts because it affects the patient's care pathway. An online application is being developed to help clinicians and general practitioners in their daily practice.

Like in other fields of medical research, it is urgent to create optimal scientific conditions for the development of new drugs and strategies in patients with compensated ALD. Adequate sample sizes must be calculated based on clear assessment of disease stage and a rational evaluation of disease progression is needed to reach these goals.
Our model is an interesting approach to predict the risk of disease progression in untreated patients and help calculate the expected number of events.

In conclusion, the present model could play a role in adapting ALD patient management and assist for medical decision-making.

Journal Pre-proof

REFERENCES

1. Rehm J, Samokhvalov AV, Shield KD. Global burden of alcoholic liver diseases. J Hepatol. 2013;59(1):160-8.
2. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. 3. Histological changes. Gastroenterology. 1972;63(6):1026-35.
3. Marbet UA, Bianchi L, Meury U, et al. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. J Hepatol. 1987;4(3):364-72.
4. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25(9):1047-54.
5. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. J Hepatol. 2018;69(1):154-81.
6. Naveau S, Giraud V, Borotto E, et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology. 1997;25(1):108-11.
7. Longini IM, Jr., Clark WS, Gardner LI, et al. The dynamics of CD4+ T-lymphocyte decline in HIV-infected individuals: a Markov modeling approach. J Acquir Immune Defic Syndr. 1991;4(11):1141-7.
8. Marshall G, Jones RH. Multi-state models and diabetic retinopathy. Stat Med. 1995;14(18):1975-83.
9. Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. J Viral Hepat. 2002;9(2):114-22.
10. Marshall G, Guo W, Jones RH. MARKOV: a computer program for multi-state Markov models with covariables. Comput Methods Programs Biomed. 1995;47(2):147-56.
11. Nguyen-Khac E, Thiele M, Voican C, et al. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis in patients with alcohol-related liver disease by transient elastography: an individual patient data meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(9):614-25.
12. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. Hepatology. 2009;49(1):97-105.
13. Teli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. Lancet. 1995;346(8981):987-90.
14. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, et al. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. J Hepatol. 1986;2(1):33-42.
15. Krasner N, Davis M, Portmann B, et al. Changing pattern of alcoholic liver disease in Great Britain: relation to sex and signs of autoimmunity. Br Med J. 1977;1(6075):1497-500.
16. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, et al. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. Arch Intern Med. 2006;166(11):1190-5.
17. Becker U, Deis A, Sorensen TI, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology. 1996;23(5):1025-9.
18. Becker U, Gronbaek M, Johansen D, et al. Lower risk for alcohol-induced cirrhosis in wine drinkers. Hepatology. 2002;35(4):868-75.
19. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, et al. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. BMJ. 2010;340:c1240.
20. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. Scand J Gastroenterol. 2009;44(10):1236-43.
21. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. Am J Epidemiol. 1992;136(10):1248-57.

22. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13(4):643-54 e1-9; quiz e39-40.
23. Deuffic-Burban S, Babany G, Lonjon-Domanec I, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin on morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferases in France. Hepatology. 2009;50(5):1351-9.
24. Deuffic-Burban S, Deltenre P, Buti M, et al. Predicted effects of treatment for HCV infection vary among European countries. Gastroenterology. 2012;143(4):974-85 e14.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

LEGENDS OF TABLES

Table 1: Patient characteristics

Table 2: Parameter estimates: baseline transition rates (λ_{ij}) and regression coefficient (β_z)

Table 3: Mean number of years in each stage, and their 95% confidence interval in each non-absorbing state of the disease for four profiles of patients

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

LEGENDS OF FIGURES

Figure 1: Markov model of alcohol related-liver disease

Figure 2: Prediction of risk of liver complications over 5 years in four profiles of individuals classified with either a normal liver, steatosis-F0-F2 or ASH-F0-F2 by non-invasive tests: A) Men seen at the age of 40, B) Men seen at the age of 50, C) Women seen at the age of 40, D) Women seen at the age of 50. All patients have been exposed to alcohol abuse for 15 years, have a BMI of 22 kg/m² and drink 150 g/d.

Figure 3: Prediction of risk of liver complications over 5 years in four profiles of individuals classified with either steatosis-F3-F4 or ASH-F3-F4 by non-invasive tests: A) Men seen at the age of 40, B) Men seen at the age of 50, C) Women seen at the age of 40, D) Women seen at the age of 50. All patients have been exposed to alcohol abuse for 15 years, have a BMI of 22 kg/m² and drink 150 g/d.

Journal Pre-proof

Table 1. Patient characteristics

	Development cohort	Validation cohort	P-value
Number of patients	1599	735	
Male (%)	1204 (75)	548 (75)	0.70
Age at admission, mean (SD), years	50.2 (11.9)	53.1 (13.8)	<0.001
Smoker (%)	1135 (71)	535 (73)	0.37
BMI[a], mean (SD), kg/m²	22 (4)	22 (4)	0.010
Duration of alcohol abuse, mean (SD), years	22 (13)	25 (15)	<0.001
Alcohol intake over the last 5 years, mean (SD), g/d	153 (94)	144 (96)	0.03
Compensated liver disease (%)	1250 (78)	519 (71)	<0.001
Normal liver	224	NA	
Steatosis-F0-F2	607	NA	
ASH-F0-F2	101	NA	
Steatosis-F3-F4	209	NA	
ASH-F3-F4	109	NA	
Liver complications[b] (%)	349 (22)	216 (29)	<0.001
Without ASH	185	NA	
With ASH	164	NA	

Abbreviations: BMI, body mass index; ASH, alcoholic steatohepatitis; SD, standard deviation; NA, not available; F0, no fibrosis; F1, portal fibrosis without septa; F2, few septa; F3, numerous septa without cirrhosis; and F4, cirrhosis.

[a]BMI was calculated from the minimum weight in the last 10 years.

[b]Hepatocellular and/or clinical liver decompensation.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Table 2. Parameter estimates: baseline transition rates (λ_{ij}) and regression coefficient (β_z)

	Considering transition	Estimate (95% CI)
Baseline $\boldsymbol{\lambda_{12}}$	from normal liver to steatosis-F0-F2	9.2% (9.2%-9.3%)
Baseline $\boldsymbol{\lambda_{24}}$	from steatosis F0-F2 to steatosis F3-F4	3.0% (2.7%-3.3%)
Baseline $\boldsymbol{\lambda_{46}}$	from steatosis-F3-F4 to liver complications	4.3% (3.9%-4.8%)
Baseline $\boldsymbol{\lambda_{35}}$	from ASH-F0-F2 to ASH-F3-F4	14.0% (13.9%-14.1%)
Baseline $\boldsymbol{\lambda_{57}}$	from ASH-F3-F4 to liver complications	8.4% (8.4%-8.5%)
Baseline $\boldsymbol{\lambda_{23} = \lambda_{45}}$	from steatosis to ASH	2.0% (1.8%-2.2%)
β_{Women}		0.222 (0.221-0.222)
$\beta_{\text{Age when drinking began}}$		0.037 (0.037-0.037)
β_{BMI}		0.014 (0.014-0.014)
$\beta_{\text{Alcohol intake}}$		0.003 (0.003-0.003)

λ_{ij} are the transition rates between stage *i* and j. Baseline λ values correspond to men drinking since the age of 25, 150 g/d with a BMI of 22 kg/m². Hazard ratio (HR), expressing the impact of the covariate z on the transition rate, can be directly obtained from the regression coefficient β_z: HR= $e^{\beta z}$.

Journal Pre-proof

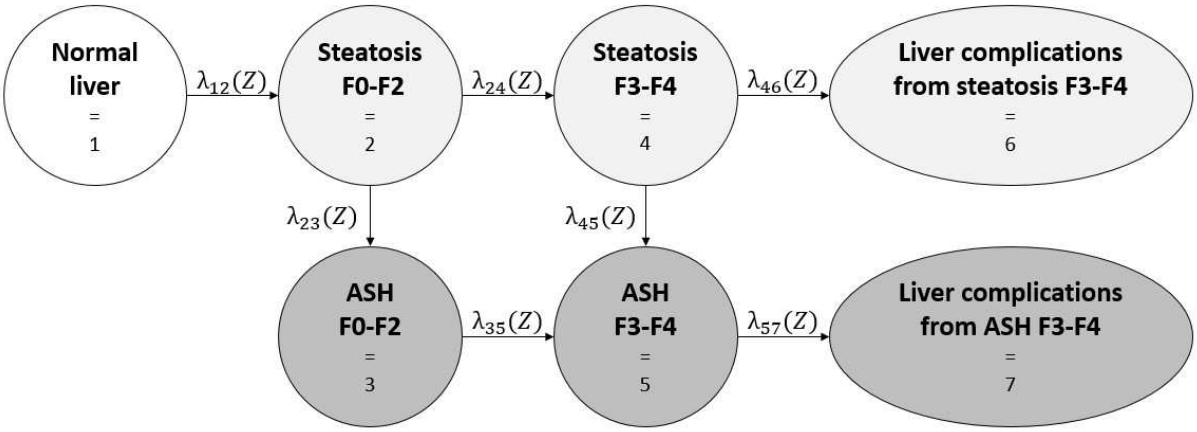
Table 3. Mean number of years in each stage, and their 95% confidence interval in each non-absorbing state of the disease for four profiles of patients

	Mean number of years in				
	Normal liver	**Steatosis-F0-F2**	**Steatosis-F3-F4**	**ASH-F0-F2**	**ASH-F3-F4**
Men, drinking since the age of 25, BMI 22, 150 g/d	10.8 (10.8-10.8)	20.0[a] (19.0-21.1)	15.8 (14.7-17.1)	7.2 (7.1-7.2)	11.8 (11.7-11.9)
Men, drinking since the age of 35, BMI 22, 150 g/d	7.5 (7.5-7.5)	13.8 (13.1-14.6)	10.9 (10.1-11.8)	4.9 (4.9-5.0)	8.2 (8.1-8.2)
Women, drinking since the age of 25, BMI 22, 150 g/d	8.7 (8.6-8.7)	16.0 (15.2-16.9)	12.7 (11.7-13.7)	5.7 (5.7-5.8)	9.5 (9.4-9.5)
Women, drinking since the age of 35, BMI 22, 150 g/d	6.0 (6.0-6.0)	11.1 (10.5-11.7)	8.8 (8.1-9.4)	4.0 (3.9-4.0)	6.5 (6.5-6.6)

[a]For this profile, transition rates to leave the stage "steatosis-F0-F2" are respectively 3.0% (to steatosis-F3-F4) and 2.0% (to ASH-F0-F2) therefore transition rate to stay in this stage is –(3%+2%) = - 5%. By definition, mean amount of time in steatosis-F0-F2 is -1/ (-5%) = 20.0 years. The other mean amounts of time were calculated in the same way.

Journal Pre-proof

Figure 1: Markov model of alcohol related-liver disease



Journal Pre-proof

Figure 2: Prediction of risk of liver complications over 5 years in four profiles of individuals classified with either a normal liver, steatosis-F0-F2 or ASH-F0-F2 by non-invasive tests: A) Men seen at the age of 40, B) Men seen at the age of 50, C) Women seen at the age of 40, D) Women seen at the age of 50. All patients have been exposed to alcohol abuse for 15 years, have a BMI of 22 kg/m² and drink 150 g/d.

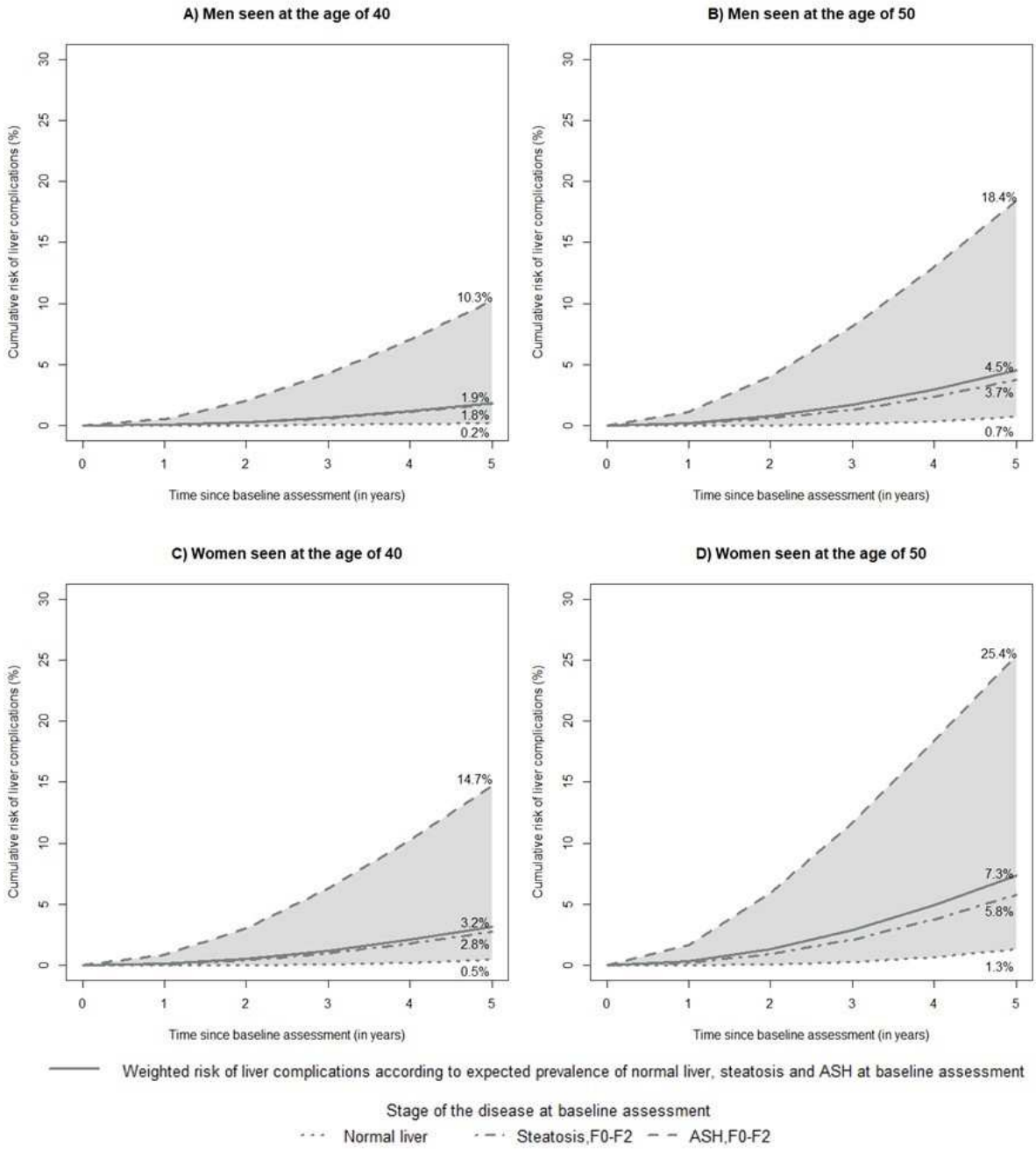
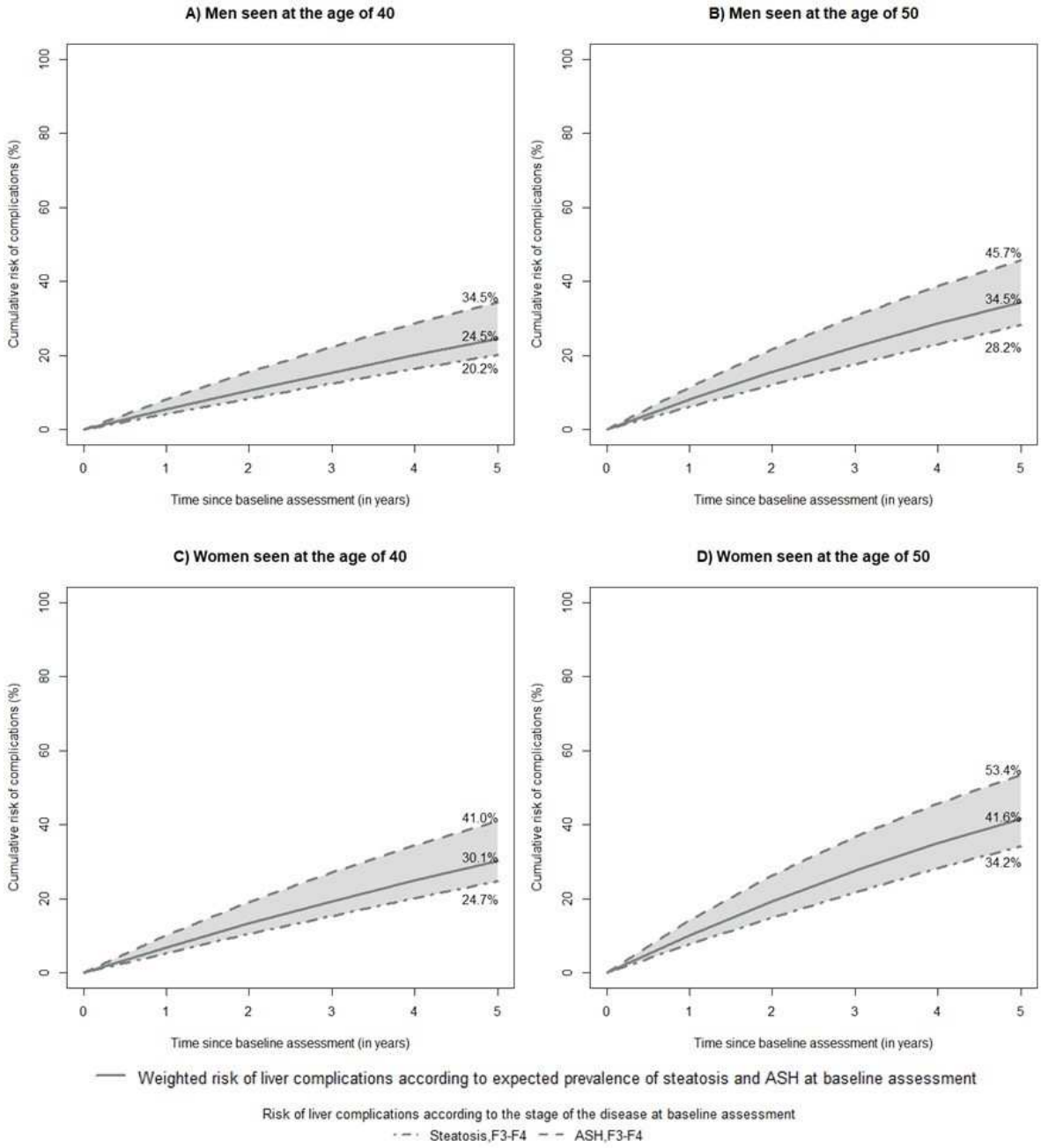
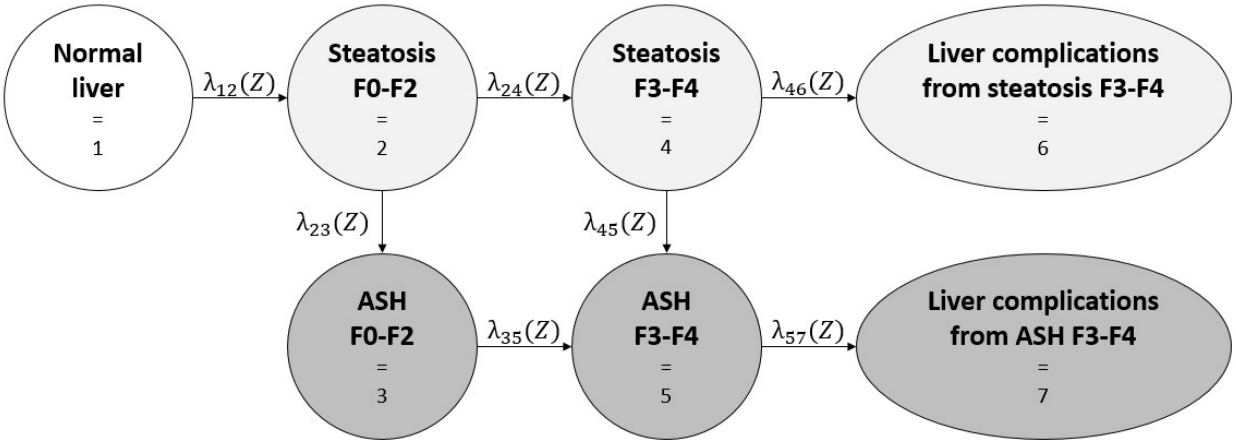
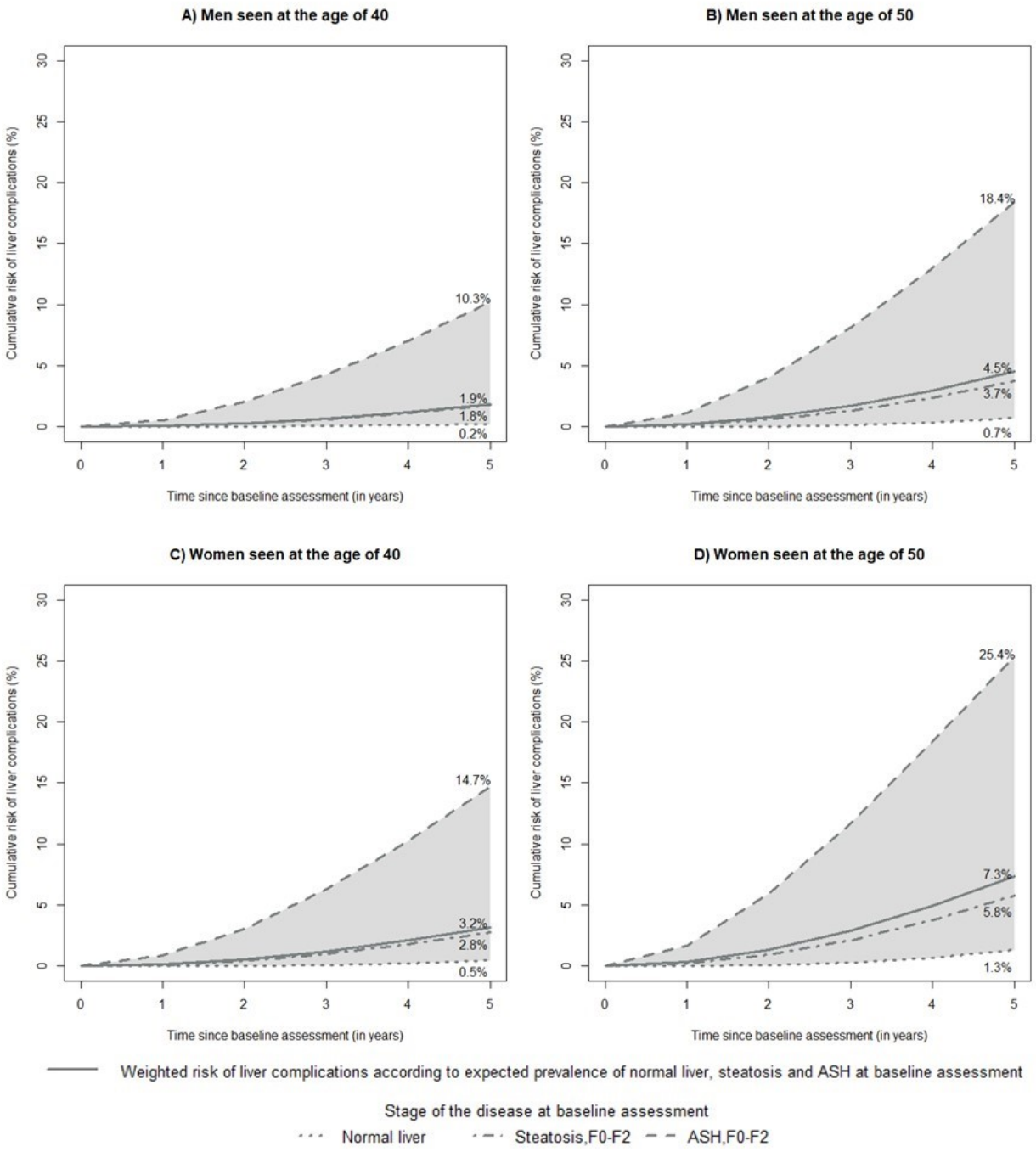


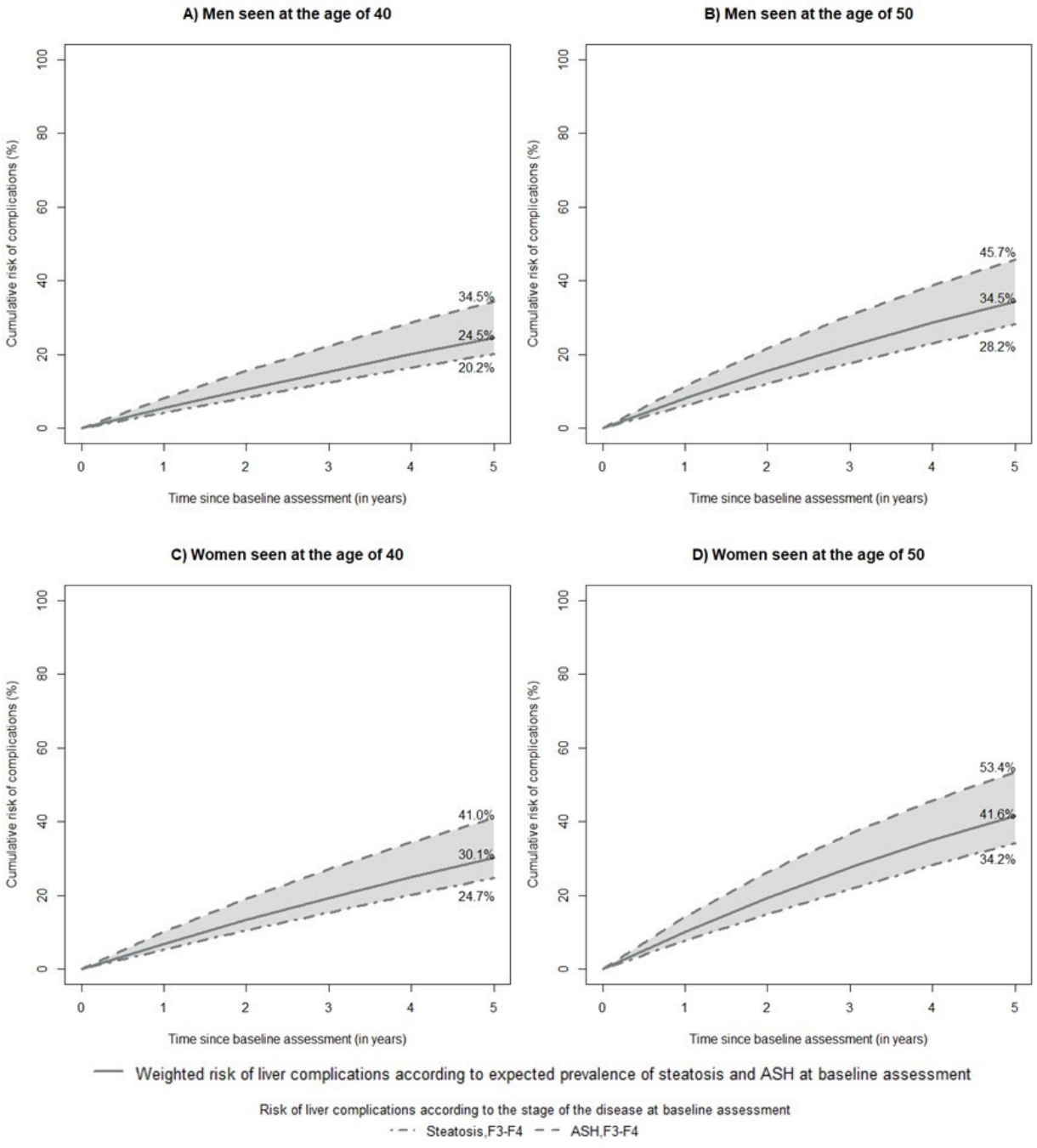
Figure 3: Prediction of risk of liver complications over 5 years in four profiles of individuals classified with either steatosis-F3-F4 or ASH-F3-F4 by non-invasive tests: A) Men seen at the age of 40, B) Men seen at the age of 50, C) Women seen at the age of 40, D) Women seen at the age of 50. All patients have been exposed to alcohol abuse for 15 years, have a BMI of 22 kg/m² and drink 150 g/d.





Journal Pre-proof


A) Men seen at the age of 40
B) Men seen at the age of 50
C) Women seen at the age of 40
D) Women seen at the age of 50
Cumulative risk of liver complications (%)
Time since baseline assessment (in years)
10.3%
1.9%
1.8%
0.2%
18.4%
4.5%
3.7%
0.7%
14.7%
3.2%
2.8%
0.5%
25.4%
7.3%
5.8%
1.3%
Weighted risk of liver complications according to expected prevalence of normal liver, steatosis and ASH at baseline assessment
Stage of the disease at baseline assessment
Normal liver
Steatosis,F0-F2
ASH,F0-F2


A) Men seen at the age of 40
B) Men seen at the age of 50
C) Women seen at the age of 40
D) Women seen at the age of 50
Cumulative risk of complications (%)
Time since baseline assessment (in years)
34.5%
24.5%
20.2%
45.7%
34.5%
28.2%
41.0%
30.1%
24.7%
53.4%
41.6%
34.2%
Weighted risk of liver complications according to expected prevalence of steatosis and ASH at baseline assessment
Risk of liver complications according to the stage of the disease at baseline assessment
Steatosis,F3-F4
ASH,F3-F4

Journal Pre-proof

Supplementary Methods.

Generality on Markov models

Time homogeneous Markov models were used to analyze the data. This method is used to describe the process by which an individual moves through a series of states in continuous time. It considers the data representing observations of the process at arbitrary times. Interval censoring is considered in the calculations. At time *t* the individual is in state *S(t)*. Transitions allowed between states are defined. The state to which the individual moves and the time of change are governed by a set of transition rates $\lambda_{ij}(t,z(t))$ for each pair of states *i* and *j*. Transition rates between two stages of the disease do not depend on the time or the duration of time spent in a given stage. However, the rates may depend on a set of individual-specific explanatory variables *z(t)*. Covariates are incorporated into the model through the proportional hazards assumption.

The rate represents the instantaneous risk of moving from state *i* to state *j* : $\lambda_{ij}\big(t, z(t)\big) = \lim_{\delta t \to 0} \frac{P(S(t+\delta t)=j|S(t)=i)}{\delta t}$. The rates form a matrix Λ whose rows sum to zero. Under the Markov assumption $\lambda_{ij}(t,z(t))$ is independent of the observation history of the process up to the time preceding *t.* A form of proportional hazards model is used to study covariates in which the transition rate matrix elements λ_{ij} can be replaced by $\lambda_{ij}\big(z(t)\big) = \lambda_{ij}{}^{(0)} \exp\left(\beta_{ij}^{T} \mathrm{z(t)}\right)$.

This matrix of transition rates, Λ, yields a transition probability matrix, *P(t)*, through the Kolmogorov relationship $P(t) = Exp(t\Lambda)$. A time-homogeneous process is considered therefore the *(i,j)* entry of *P(t)*, $p_{ij}(t)$, is the probability of being in state *j* at a time $t+u$, given the state at time *u* is *i*. It does not say anything about the time of transition from *i* to *j*, indeed the process may have entered other states between time *u* and $t+u$.

A likelihood function is calculated from the transition probability matrix *P(t)*, therefore, from the transition rate matrix Λ. To fit a multistate model to observed data , Λ is estimated using likelihood maximization.

Once the model is fitted, it is also possible to predict the theoretical course of any individual using *P(t).*

Estimated mean times spent in each transient state *i* are calculated as $-1/\lambda_{ii}$ where λ_{ii} is the *i*th diagonal entry of the estimated transition rates matrix (*Λ).*

A detailed user manual covering the above methodology, and enriching it for some aspects, and providing an example on the multistate model is available online[1].

Natural history of ALD

Certain stages of the METAVIR[2, 3] score were gathered for the purpose of our model because the number of observations in certain stages of this score was insufficient to obtain reliable estimates of transition rates to these stages: stage 1, normal liver (no steatosis and no fibrosis); stage 2, steatosis and F0-F2; stage 3, ASH and F0-F2; stage 4, steatosis and F3-F4; stage 5, ASH F3-F4; stage 6, liver complications without ASH; and stage 7, liver complications and ASH. In this structure direct transitions can occur from one stage to the same stage with ASH or to the next stage indicated by an arrow (Figure 1).

Covariates

The individual effect of each covariate (sex, age when alcohol abuse began, BMI, daily alcohol consumption) on the transition rates was assessed on univariate analysis. All covariates except daily alcohol intake had a p-value < 0.20 for likelihood ratio statistics. The four covariates were retained for multivariate analysis, considering that a threshold effect could be reached in this cohort with very high alcohol intake.

Preliminary model investigations showed that it could be assumed that each variable had the same effect on all transitions.

Journal Pre-proof

Calculation of the transitions

For the previously describe model and for the baseline profile (men, drinking since the age of 25, BMI 22 kg/m², 150 g/d),

$$\Lambda = \begin{pmatrix} -0.092 & 0.092 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.050 & 0.020 & 0.030 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.140 & 0 & 0{,}140 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.063 & 0.020 & 0.043 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -0.084 & 0 & 0.084 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Analytical expression of the probability for non-diagonal entries are not simple for this type of structure. Considering the simple case, having a normal liver the annual probability of remaining with a normal liver is $e^{-0.092} = 0.912$ and the 5-year probability is $e^{-0.092*5} = 0.631$. On the other hand, the annual probability of leaving this stage is (1-0.912) =0.088 and the 5-year probability is (1-0.631) =0.369. Finally, the matrix of 1-year and 5-year probabilities of this profile are respectively:

$$\begin{pmatrix} 0.912 & 0.086 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0.951 & 0.018 & 0.028 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.869 & 0 & 0.125 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0{,}939 & 0.019 & 0.042 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.919 & 0.081 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \text{ and}$$

$$\begin{pmatrix} 0.630 & 0.324 & 0.025 & 0.002 & 0.015 & 0.004 & 0 \\ 0 & 0.779 & 0.063 & 0.113 & 0.028 & 0.013 & 0.004 \\ 0 & 0 & 0.497 & 0 & 0.400 & 0 & 0.103 \\ 0 & 0 & 0 & 0.729 & 0.069 & 0.185 & 0.017 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.655 & 0 & 0.345 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

Some rows are not equal to 1 because of rounded number.

Statistical analysis

Patient characteristics in each group were compared using parametric tests (χ^2 for qualitative variables and Student *t* tests for quantitative variables).

Journal Pre-proof

All analyses were performed with the statistical software R using the msm analysis routine for the Markov model and the package MICE for imputations.

Details on the second step of the procedure

First, the model estimated the probability of currently being in each of the 7 previously defined stages of the disease. There were two situations. In case 1, the patient did not have any evaluation of the severity of the fibrosis by non-invasive methods, and the estimated probabilities at time *t* of being in one of the different stage were directly used as input to predict the 5-year weighted risk of liver complications. In case 2, the patient had an evaluation of the severity of fibrosis. If the patient is classified with non-severe fibrosis (F0-F2), the probabilities of being in the advanced stages of the disease were set equal to 0 (stage 4-7 in Figure 1). If the patient is classified with severe fibrosis (F3-F4), the probabilities of being in non-advanced stages were set to 0 (stage 1-3 in Figure 1). The set of non-null probabilities were then renormalized and were used as input data for the prediction 5-year weighted risk of liver complications. The model also predicts the extreme values (slowest and fastest) of this 5-year risk based on the patient's current stage.

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Supplementary Table 1. Histological stage for the biopsied group before and after missing partial information imputation

	Before imputation	After imputation
Normal liver (%)	224 (14)	224 (14)
Pure steatosis – F0 (%)	347 (22)	347 (22)
Fibrosis <F4 without ASH (%)	335 (21)	335 (21)
F1 (%)	76 (23)	171 (51)
F2 (%)	47 (14)	89 (27)
F3 (%)	41 (12)	75 (22)
Missing METAVIR score	171 (51)	-
Fibrosis <F4 with ASH (%)	123 (8)	123 (8)
F0 (%)	13 (11)	43 (35)
F1 (%)	8 (7)	27 (22)
F2 (%)	12 (10)	31 (25)
F3 (%)	8 (7)	22 (18)
Missing METAVIR score	82 (67)	-
Compensated cirrhosis – F4 without ASH (%)	134 (8)	134 (8)
Compensated cirrhosis – F4 with ASH (%)	87 (5)	87 (5)
Complications of cirrhosis without ASH (%)	185 (12)	185 (12)
Complications of cirrhosis with ASH (%)	164 (10)	164 (10)

Journal Pre-proof

Journal Pre-proof

Supplementary Table 2. Adequacy between observed and predicted stage in the Development cohort

	Observed (n=1599)	Predicted (n=1599)
Normal liver	224	296
Steatosis-F0-F2	607	587
ASH-F0-F2	101	76
Steatosis-F3-F4	209	200
ASH-F3-F4	109	120
Liver complications from steatosis-F3-F4	185	157
Liver complications from ASH-F3-F4	164	163

Journal Pre-proof

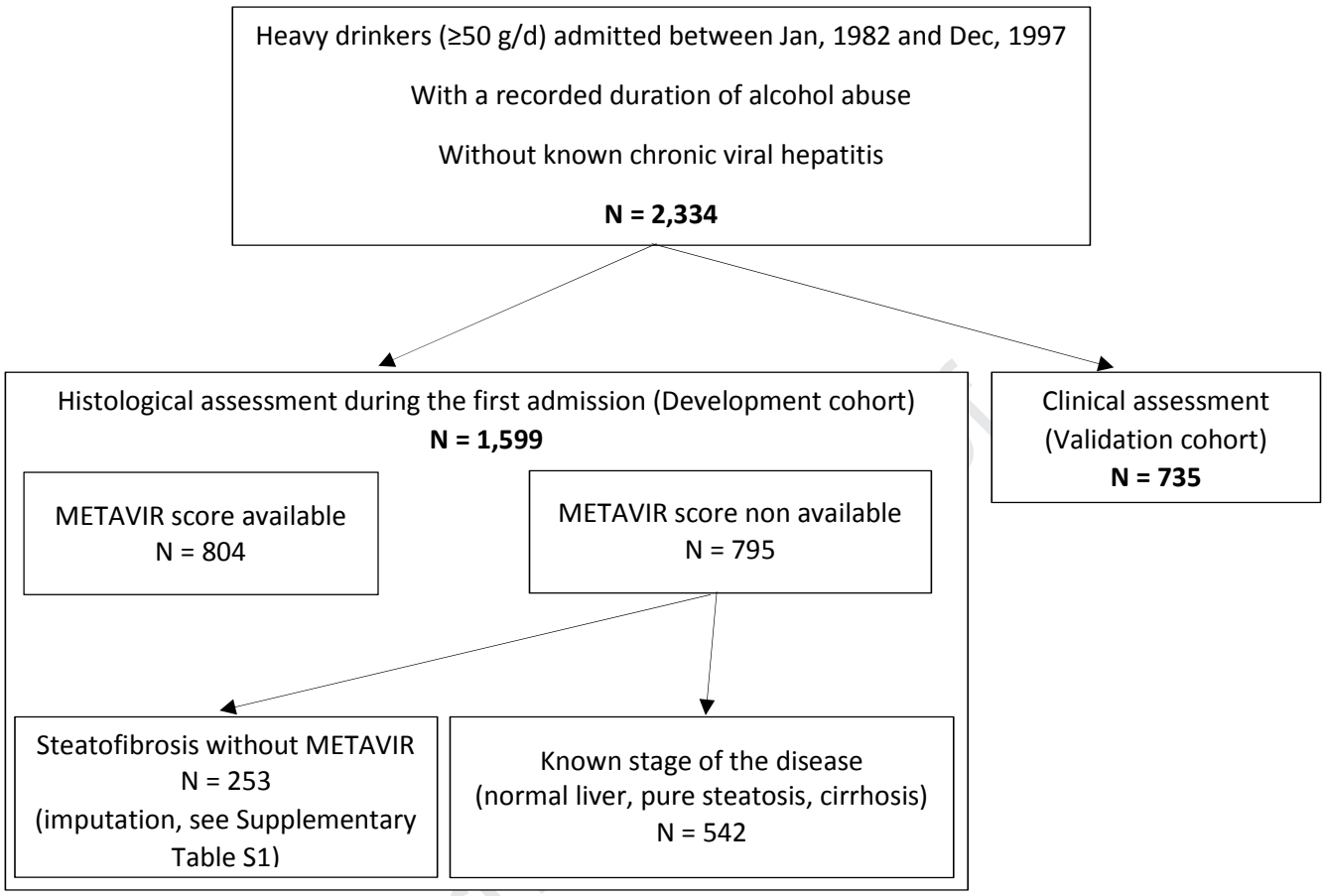
Journal Pre-proof

Supplementary Table 3. Adequacy between observed and predicted stage in the Validation cohort

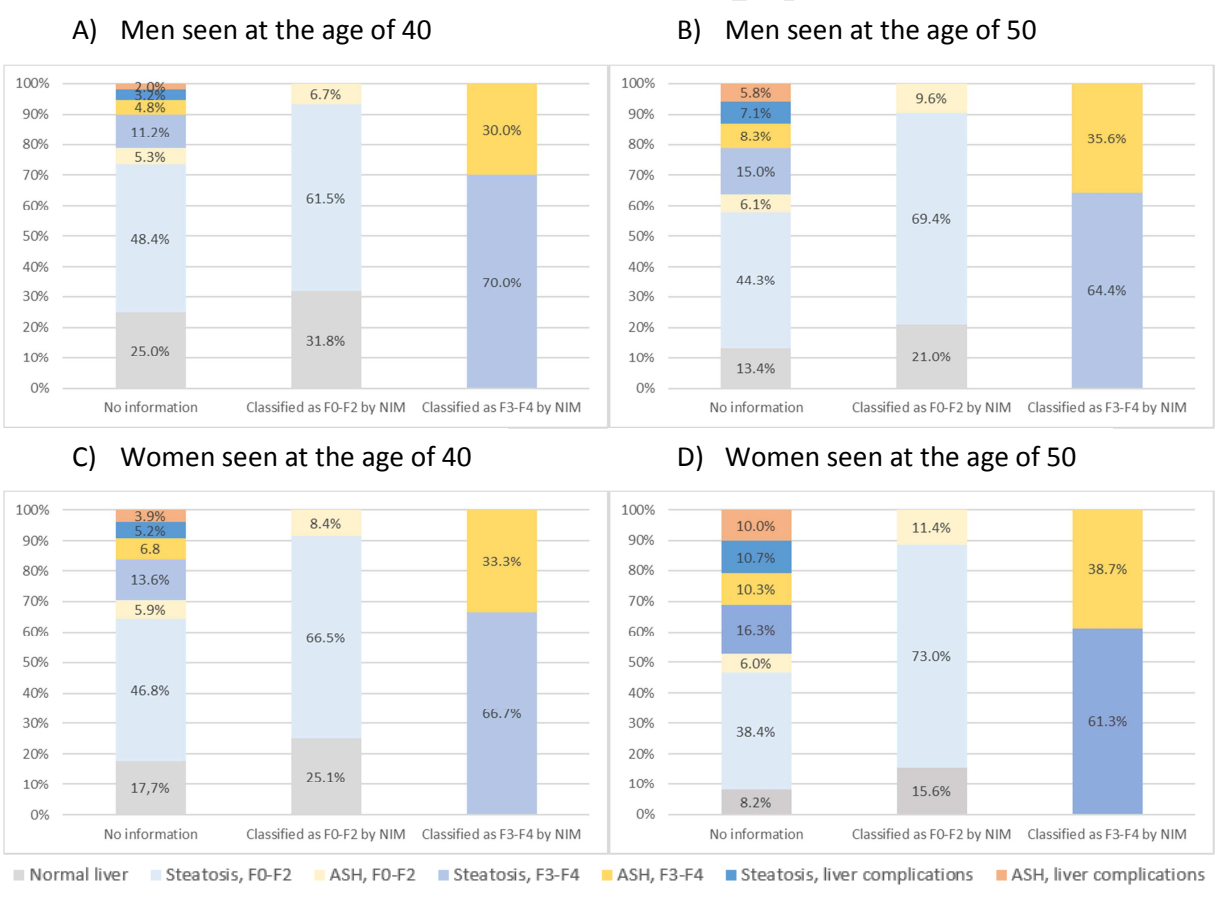
	Observed (n=735)	**Predicted (n=735)**
Compensated liver disease	519	553
Liver complications	216	182

Journal Pre-proof

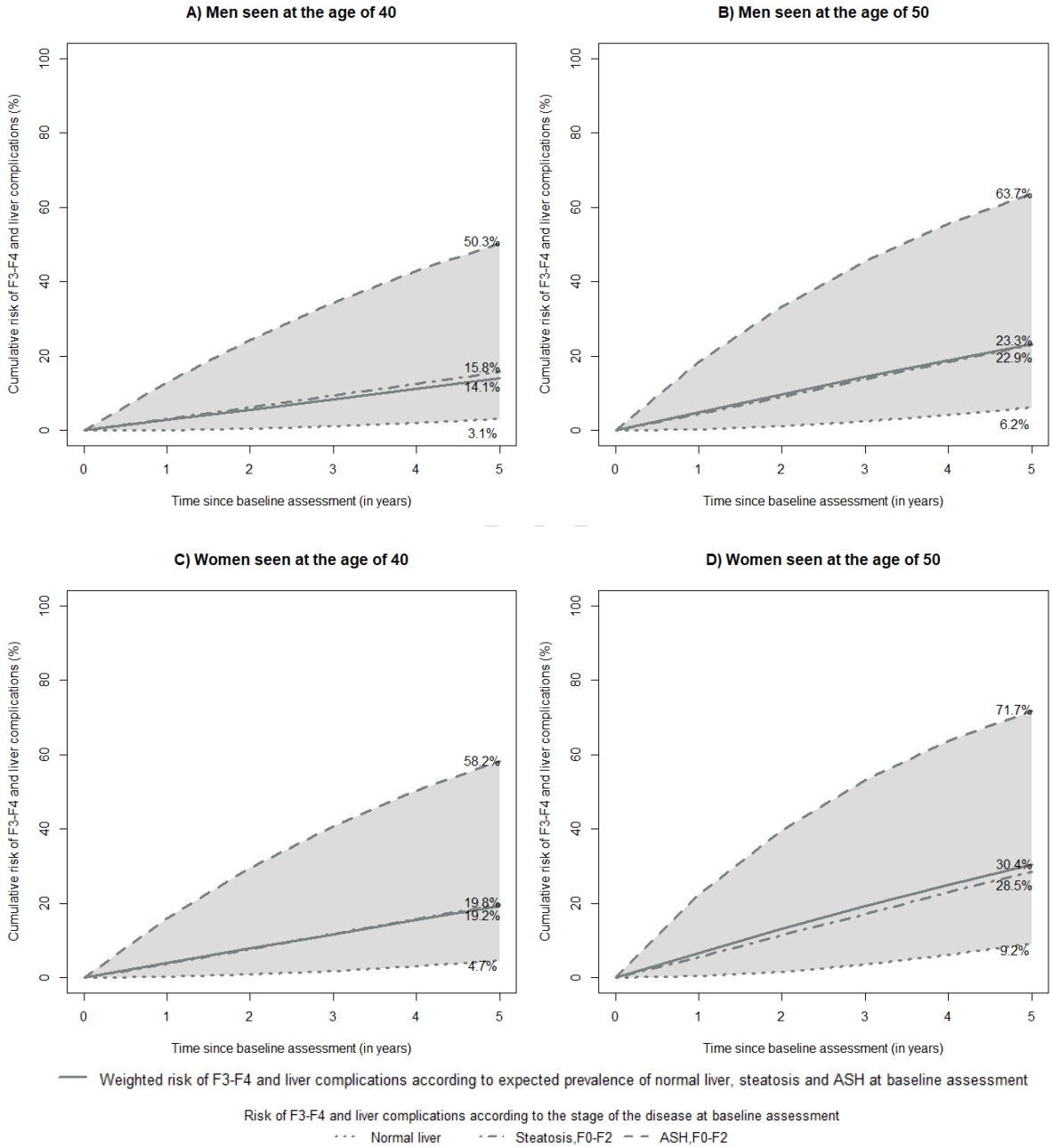
Supplementary Figure 1. Flow chart concerning the distribution of the 2,334 included patients



Supplementary Figure 2. Estimated disease progression according to three different levels of information of baseline stage: without information, classified as F0-F2 by non-invasive methods (NIM) and classified as F3-F4 by NIM. Four profiles of individuals are illustrated: A) Men seen at the age of 40, B) Men seen at the age of 50, C) Women seen at the age of 40, D) Women seen at the age of 50. All of them have a BMI of 22 kg/m² and have been drinking 150 g/d for 15 years. The distribution of the barplot "no information" is directly predicted by the model. The procedure to obtain prevalence according to the result of the non-invasive methods (NIM) is detailed for profile A as follows. When the NIM classifies the patient as non-severe fibrosis and considering this result to be reliable, the patient currently has either a normal liver, steatosis-F0-F2 or ASH-F0-F2. Considering the model's prediction, that is, 25.0% to have a normal liver, 48.4% to have steatosis-F0-F2 and 5.3% to have ASH-F0-F2, based on the rule of three, the recalculated probability of having a normal liver is 31.8% (25.0/(25.0+48.4+5.3)), steatosis-F0-F2 is 61.5% (48.4/(25.0+48.4+5.3)) and ASH-F0-F2 is 6.7% (5.3/(25.0+48.4+5.3)). In the same way, when the NIM classifies patients with severe fibrosis, the recalculated probabilities of having steatosis-F3-F4 and ASH-F3-F4 are 70.0% and 30.0%, respectively.



Supplementary Figure 3. Prediction of risk of F3-F4 (with or without ASH) and liver complications over 5 years for four profiles of individuals classified either with a normal liver, steatosis-F0-F2 or ASH-F0-F2 by non-invasive tests: A) Men seen at the age of 40, B) Men seen at the age of 50, C) Women seen at the age of 40, D) Women seen at the age of 50. All of them have a BMI of 22 kg/m² and have been drinking 150 g/d for 15 years.



Additional References

1. Available from: https://cran.r-project.org/web/packages/msm/vignettes/msm-manual.pdf.
2. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1994;20(1 Pt 1):15-20.
3. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology. 1996;24(2):289-93.

Journal Pre-proof

Check for updates

DR. GUILLAUME LASSAILLY (Orcid ID : 0000-0002-6955-244X)

PROF. PHILIPPE MATHURIN (Orcid ID : 0000-0003-3447-2025)

Article type : Original Articles

Handling editor: Salvatore Petta

TITLE: A tool to predict progression of non-alcoholic fatty liver disease in severely obese patients

Pierre Bauvin, 1,
Claire Delacôte, 1*,
Guillaume Lassailly, 1,2*
Line Carolle Ntandja Wandji, 2,
Viviane Gnemmi, 3,
Flavien Dautrecque, 2,
Alexandre Louvet, 1,2,
Robert Caiazzo, 4,
Violeta Raverdy, 4,
Emmanuelle Leteurtre, 5,
François Pattou, 4,
Sylvie Deuffic-Burban, 1,6†,
Philippe Mathurin, 1,2†

*,† equal contribution

1 Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1286 – INFINITE – Institute for Translational Research in Inflammation, F-59000 Lille, France

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/LIV.14650

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

2 Hôpital Claude Huriez, Services Maladies de l'Appareil Digestif, CHRU Lille, 59000 Lille, France.

3 Univ. Lille, CHU Lille, Inserm UMR-S 1172, Department of Pathology, Centre de Biologie Pathologie, 59000 Lille, France

4 Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, U1190 - EGID, 59000 Lille, France

5 Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, UMR-S 1172 - JPARC - Jean-Pierre Aubert Research Center, F-59000 Lille, France

6 Université de Paris, IAME, INSERM, F-75018 Paris, France

Contact information:

Philippe Mathurin,
Hôpital Huriez – Service Maladies de l'Appareil Digestif - CHRU Lille, Rue Michel Polonovski - 59037 LILLE CEDEX
Phone : +33 3 20 44 55 97, Philippe.MATHURIN@CHRU-LILLE.FR

Sylvie Deuffic-Burban

Université de Paris – IAME – Inserm, 16 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

sylvie.burban@inserm.fr

Word count: 4678

Number of figures & tables: 7

Abbreviations

NAFLD: Non-alcoholic Fatty Liver Disease
NASH: Non-alcoholic Steatohepatitis
BMI: Body Mass Index
NL: Normal Liver

This article is protected by copyright. All rights reserved

ACKNOWLEDGEMENTS

This work is supported by the French government, managed by the National Research Agency (ANR) under the Future Investment Program (PIA2) with the reference ANR-16-RHUS-0006_PreciNASH.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

ABSTRACT

Background&Aims: Severely obese patients are a growing population at risk of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Considering the increasing burden, a predictive tool of NAFLD progression would be of interest. Our objective is to provide a tool allowing general practitioners to identify and refer the patients most at risk , and specialists to estimate disease progression and adapt the therapeutic strategy.

Methods: This predictive tool is based on a Markov model simulating steatosis, fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) evolution. This model was developped from data of 1,801 severely obese, bariatric surgery candidates, with histological assessment, integrating duration of exposure to risk factors. It is then able to predict current disease severity in the absence of assessment, and future cirrhosis risk based on current stage.

Results: The model quantifies the impact of sex, body-mass index at 20, diabetes, age of overweight onset, on progression. For example, for 40-year-old severely obese patients seen by the general practitioners: (A) non-diabetic woman overweight at 20, and (B) diabetic man overweight at 10, without disease assessment, the model predicts their current risk to have NASH or F3-F4: for (A) 5.7% and 0.6%, for (B) 16.1% and 10.0%, respectively. If those patients have been diagnosed F2 by the specialist, the model predicts the 5-year cirrhosis risk: 1.8% in the absence of NASH and 6.0% in its presence for (A), 10.3% and 26.7%, respectively, for (B).

Conclusions: This model provides a decision-making tool to predict the risk of liver disease that could help manage severely obese patients.

Keywords:

NASH; fibrosis; Markov model; disease progression; risk factors

LAY SUMMARY

This article is protected by copyright. All rights reserved

A predictive tool would be of great interest to manage the burden of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and in particular to identify and refer patients at the highest risk as well as estimate disease progression and adapt therapeutic strategies. We have developed this predictive tool for severely obese patients based on the history of candidates for bariatric surgery, including data on the history of overweight, obesity and diabetes.The model describes the NAFLD progression from the overweight onset and is able to predict the current disease stages, with or without information from histological or non-invasive tests, as well as progression at 5 years.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved

INTRODUCTION

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), which is associated with an increased risk of liver-related morbidity and mortality,[1-3] is a growing public health issue and has become one of the main etiologies in adults waiting for liver transplantation.[4,5] The disease burden increased along with the prevalence of obesity and metabolic syndrome, its two main causes.[6,7]

The histopathological spectrum of NAFLD includes isolated steatosis, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and the different stages of fibrosis.[1,8,9] Natural history studies have shown that NAFLD patients with NASH disclose significantly higher risk of fibrosis progression than those with isolated steatosis.[10-13] Although fibrosis progression is slower in patients without NASH, development of cirrhosis occurs in patients with simple steatosis.[12,14] Indeed, in NAFLD F3-F4 patients, simple steatosis is observed in around 20% and NASH in 80% of cases.[12,14] Many cofactors are also associated with disease progression: genetic variants, metabolic syndrome, diabetes, sex and age.[15-18] However, despite improved understanding of the natural history of NAFLD, data are still lacking on the role of the duration of exposure, an important component in chronic disease. In particular, how does the duration of exposure to overweight, obesity and/or diabetes impacts the severity of NAFLD and its evolution.

Severely obese candidates for bariatric surgery are a population of interest to analyse the impact of obesity and diabetes history on NAFLD.[14] Indeed, these patients present a wide heterogeneity in NAFLD severity, history of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. The policy of our centre consists in performing systematic liver biopsy at surgery, and the use of questionnaires on the past history of obesity and diabetes, two crucial factors in the setting of NAFLD. Such data collection is an opportunity to provide more insights into NAFLD progression by exploring the relationship between histological features, clinical characteristics and duration of exposure to obesity and/or diabetes. An indicator of liver risk that integrates all of this relevant information is an attractive approach to identify patients at high risk of disease progression.

Bariatric surgery induces sustained weight-loss, improves metabolic comorbidities, frequently resolves NASH (80% of cases) and improves fibrosis (60% of cases).[19] When considering the number of severely obese with NAFLD, there is a need to prioritize those who would benefit most from surgery. Such approach requires to optimize patients' path from general practitioners to specialized centres, and improve the decision-making process for patients already addressed in the centre. For the general practitioners, the availability of a user-friendly tool identifying those with high risk of advanced fibrosis or rapid disease progression is attractive. In specialized centres, baseline assessment of fibrosis is more and more performed by non-invasive methods such as dosage of biomarkers or measurement of liver stiffness.[20] A tool integrating this partial information to predict the disease progression would have added value. Mathematical modelling is a method of choice for the development of such a tool.[21,22]

This article is protected by copyright. All rights reserved

The aims of our study were to quantify the progression to steatosis, fibrosis and NASH, identify and evaluate the impact of independent disease progression cofactors and provide a tool predicting disease progression based on a modelling approach.

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved

MATERIALS AND METHODS

We developed a Markov model to describe NAFLD progression among severely obese, using preoperative histological and clinical data from 1,801 candidates for bariatric surgery from the "Lille Bariatric Cohort".[23] The model considered disease progression from the initial stage of the normal liver through cirrhosis. It assessed the transition probabilities from one stage to another as well as the effects of covariates on these transitions, estimated from the observed data. The resulting model predicts the current disease stage of an individual, as well as its progression in the future, taking into account the duration of being overweight, obese and individual characteristics. A web-based tool is available for both the evaluation of disease severity, and the prediction of disease progression at https://lille-model.shinyapps.io/deployedapp/.

Markov model

The progression of NAFLD to compensated cirrhosis was modelled according to the severity of fibrosis and the development of NASH through the 10 following stages of liver disease (Figure 1): normal liver (NL), simple steatosis with F0 to F3 fibrosis, NASH with F0 to F3 fibrosis, and cirrhosis.[12,14] The progression of steatosis, fibrosis or NASH are estimated as the result of the combination of progression and regression, as in other modelling studies of NAFLD.[24] For more details, please refer to the Supporting Information.

We assumed that all patients had a NL when they initially became overweight, and then were at-risk of NAFLD. We assessed this risk from one available biopsy from each patient, which represented the stage of progression over the exposure time.

Study population and histological analysis

The "Lille Bariatric Cohort" consists of 2,735 severely or morbidly obese patients referred for bariatric surgery between 1994 and 2018 and prospectively included, as described in Lassailly et al (details in Supporting Information, section "Inclusion criteria").[19] Moreover, 12 (0.4%) patients were candidates for bariatric surgery and had a liver biopsy, but didn't undergo surgery because of serious conditions. They were added to the cohort to be closer to a real-life distribution of disease severity. All patients were invited to follow a nutrition program before surgery.

A standardized questionnaire was prospectively presented to each patient in the cohort at inclusion to specifically assess the history of overweight and obesity, recording the following information: period when weight gain occurred, age of onset of obesity and body mass index (BMI) at a 20 years old. Patients were asked about their overweight history by reporting the period when weight gain occurred as: "before the age of 7" referring to kindergarten/preschool ("école maternelle") which corresponds to children up to 6 years old; "between age 7 and puberty" referring to primary school ("école primaire") which corresponds to

This article is protected by copyright. All rights reserved

children aged 7 to 11; “during puberty” which refers to secondary school (“collège”) and corresponds to adolescents aged 12 to 15, and “post puberty”, i.e. after secondary school “collège”. We used these data to infer the age of overweight onset; for more details, please refer to the Supporting Information, section “Exposure time”. The presence of diabetes was defined by ADA criteria.[25] Diabetic patients were asked the age of diagnosis of diabetes. Liver biopsies were systematically planned during the surgical procedure. Diagnosis of NASH was performed by the presence of hepatocellular steatosis, ballooning/clarification and inflammation, the well-recognized histological features of NASH.[26] Severity of the necroinflammatory activity was assessed using the NAS score.[27] Fibrosis was characterized by both the Metavir and Kleiner scores.[27,28] In the baseline analysis, we used the Metavir score for developing the model. An alternative analysis using the Kleiner score is presented in the Supporting Information section “Sensitivity analysis”.

Four hundred and seventy-three patients were excluded due to past history of alcohol, age under 18, histological data lacking or because they were referred from other medical centre. Four hundred seventy-three of the remaining 2,274 patients (20.8%) were excluded because essential clinical data were missing for the glycaemia assessment or the onset of weight gain (flow-chart in Figure 2). Finally, 411 of the 1,801 remaining patients (22.8%) couldn’t recall their weight at 20 (309/1,801) and/or the age at the diagnosis of diabetes (148/600 patients with diabetes). To include these patients in the model, the missing BMI at 20 years old and/or age at the onset of diabetes were imputed based on the following variables: sex, period of onset of overweight, age, BMI and the presence of diabetes at the biopsy. We used the widely used,[29] predictive mean matching method.[30,31]

Informed written consent was obtained for all patients and the study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The ethics committee approved the cohort and the study was supported by grants from the government and the French Ministry of Health (PHRC). After legal revision, new approval was obtained in 2006 (no. CP06/49, NCT01129297)

Covariates and exposure time

The effects of independent covariates were evaluated to take into account the heterogeneity of disease progression: sex, period of onset of overweight, BMI category at 20 years old and the presence of diabetes. We used data on period of onset of overweight to infer the age of overweight onset. Exposure time is the duration of exposure to overweight/obese (BMI ≥ 25), when the patient is at-risk of developing NAFLD. It was calculated as the difference between the age at biopsy and the age of overweight onset (details in Supporting Information, section “Exposure time”).

Procedure

This article is protected by copyright. All rights reserved

The parameters of progression are estimated by the maximum likelihood estimates method,[32] using the biopsy data from the "Lille Bariatric Cohort". The underlying methodology has been previously validated,[22,33-35] and is described in the Supporting Information, section "Estimation of the parameters".

To assess the internal validity of the model, the total cohort was randomly divided into a training cohort (n=1,207; 67%) and a testing cohort (n=594; 33%). The training cohort was used to estimate the parameters. The testing cohort was used to evaluate the internal validity of the model, by calculating the global error score, i.e. the weighted mean of the relative differences between the number of individuals at each stage observed at the date of biopsy and the number predicted by the model throughout the period of exposure (see details in Supporting Information, section "Model evaluation"). For further validation, we used k-fold cross-validation (k=10) described in the Supporting Information.

Once the parameters are estimated, the model can predict the current state of the liver state for any hypothetical patient, by simulating the disease progression from the age s/he became overweight. Moreover, it can also able predict the 5-year risk of disease progression, based on the current assessment of fibrosis. We chose to present the 5-year risk of the development of cirrhosis in two contexts: 1) with partial information provided by non-invasive methods, i.e. only the stage of fibrosis without information on NASH status (in this case, NASH status had to be estimated by the model); and 2) with complete information provided by biopsy i.e. NASH status and stage of fibrosis.

The technical aspects of model building, testing and use are further detailed in the Supporting Information section "Methodological appendix". To gauge model uncertainty all of these results were provided with a plausible interval obtained from a probabilistic sensitivity analysis.[36]

All analyses were performed by PB with the R-software (https://www.R-project.org/) version 3.3.3 and the msm package, under the supervision of SDB and PM.[37]

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

RESULTS

Patient characteristics

The characteristics of the population are summarized in Table 1, separately for the study cohort (n=1,801) and the two randomly selected subsets (training cohort, n=1,207 and testing cohort, n=594). In the study cohort, at biopsy 74.5% were women, severely or morbidly obese (mean BMI ± SD of 47.6 ± 8 kg/m²), with mean age of 41.2 ± 11 years old. Histological NASH was diagnosed in 183/1,801 (10.2%) cases, and cirrhosis in 27 (1.5%) patients.

Adequacy with data

The error scores for each histological stage (presented in Supporting Table 1) show that the model adequately reproduces disease progression in all the stages of NAFLD. Good accuracy is confirmed by a global error score of 4.5% in the training cohort and 8.8% in the testing cohort. If we consider error rates >15%, the model overestimates the number of patients with F2-steatosis (11 predicted versus 7 observed), with F3-steatosis (5 predicted versus 4 observed) and with F3-NASH (9 predicted versus 6 observed), while it underestimates the number of patients with F2-NASH (8 predicted, versus 11 observed). It accurately predicts the number of patients with cirrhosis (9 predicted vs 9 observed).

Transition rates

Table 2 summarizes the ten baseline transition rates and adjusted hazard ratios (HR) of the covariates estimated from the training cohort. Baseline transition rates correspond to a patient profile with the following characteristics: women who became overweight after puberty, with a BMI of 25 kg/m² at 20 years old and without diabetes. For example, with the above characteristics, the baseline transition rate and 95% confidence interval (CI) from NL to F0-steatosis is 7.72% (6.85% - 8.56%), meaning that around 8 out of 100 of these patients with NL develop steatosis per year. The Markov model provides transition rates specific to each patient's profile from baseline rates and adjusted HR. For example, patients with the above characteristics, starting overweight at 5 years old have reduced yearly transition rates toward steatosis (5.25%, 95% CI = 4.53% - 6.07%) than patients with onset of overweight at 15, i.e. during puberty (6.39%, 95% CI = 5.55% - 7.36%). However, as expected, the former have a greater probability of steatosis at 20 (48.32%) than the latter (26.13%), due to the fact that their duration of exposure is longer (15 years versus 5 years).

The patients with the fastest disease progression are diabetic men, who became overweight during the post-puberty period, and who are class II or III obese (BMI > 30) at 20. These patients have an annual

This article is protected by copyright. All rights reserved

progression rate from steatosis to NASH of 2.17% (95% CI: 1.68% - 2.77%), compared to 0.61% (95% CI: 0.52% - 0.73%) in standard patients (women, non-diabetic, who became overweight during the post-puberty period and who have a BMI at age 20 indicating that they are overweight).

Those results are relatively unchanged among the different sensitivity analysis (details in Supporting Information, section"Sensitivity analysis", and Supporting Tables 2-7).

Evaluation of disease severity

By simulating disease progression from its starting point, this model evaluates the probability of being in a disease stage based on individual characteristics. Figure 3 shows the model-predicted risks according to three patient profiles. First, 40-year-old non-diabetic women who became overweight at 20 (i.e., during the post-puberty period, with a BMI at age 20 indicating that they are overweight and with 20 years of exposure to the disease) have a probability of 21.4% (plausible interval: 17.8% - 24.9%) to still have a NL, 72.8% (68.8% - 76.8%) to have steatosis, 5.7% (4.5% - 7.1%) to have NASH and 0.1% (0.1% - 0.2%) to have cirrhosis (Figure 3A). Furthermore, there is a 0.6% (0.4% - 1.1%) probability of F3-F4 fibrosis (0.2% steatosis-F3-F4, 0.4% NASH-F3-F4).

Second, patients with the above characteristics who have been diabetic since the age of 35, have a 13.3% (11.2% - 17.5%) probability of having a NL, 78.0% (74.0% - 80.3%) of having steatosis, 8.4% (6.9% - 9.7%) NASH and 0.3% (0.2% - 0.5%) cirrhosis (Figure 3B). There is a 1.7% (1.2% - 2.1%) probability of having F3-F4 fibrosis (0.6% steatosis-F3-F4, 1.1% NASH-F3-F4) in these patients.

Finally, 40-year-old men who have been overweight at 10, obese class II at 20 and diabetic at 35 have a probability of 2.7% (1.8% - 4.6%) of having a NL, 77.6% (72.8% - 81.0%) of having steatosis, 16.1% (13.3% - 19.8%) NASH and 3.6% (2.4% - 5.5%) cirrhosis (Figure 3C). These patients have a 10.0% (7.1% - 13.4%) probability of having F3-F4 fibrosis (3.3% steatosis-F3-F4, 6.7% NASH-F3-F4).

Prediction of 5-year disease progression

The present model predicts the cumulative risk of cirrhosis at 5 years based on non-invasive assessment of baseline fibrosis, or biopsy. Figure 4 shows this risk according to different severities of fibrosis evaluated by non-invasive methods in 40-year-old non-diabetic women who became overweight at 20 years old. The five-year risk of cirrhosis in these patients with baseline NL or <F2 fibrosis is 0.02% (plausible interval: 0.02% - 0.04%), ranging from 0.006% (0.003% - 0.02%) in the absence of NASH to 0.3% (0.2% - 0.6%) in those with NASH at baseline (Figure 4A). The five-year risk in the same patients with baseline ≥F2 fibrosis

This article is protected by copyright. All rights reserved

is 12.0% (10.2% - 16.6%), ranging from 7.2% (4.8% - 13.5%) in the absence of NASH to 17.8% (15.1% - 21.2%) in the presence of NASH (Figure 4B).

When the disease stage is assessed by liver biopsy, providing a precise stage of fibrosis and the presence or absence of NASH, the model also predicts the probability of reaching each disease stage according to this baseline histological information. For example, previous patients with F2-steatosis have a 5-year risk of cirrhosis of 1.8% (0.7% - 5.2%), compared to 6.0% (3.9% - 9.1%) in F2-NASH patients and 21.5% (17.3% - 26.5%) in F3-NASH patients (Figure 5). In more severe profiles (men who become overweight at 10, obese class II at 20 and diabetic at 35), F2 patients without NASH have a 5-year risk of cirrhosis of 10.3% (4.3% - 25.5%), compared to 26.7% (20.0% - 34.2%) in the presence of NASH, and 47.0% (40.4% - 53.8%) in F3-NASH patients (not shown).

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved

DISCUSSION

Our model provides a robust tool for predicting the course of disease in severely obese patients. The novelty of our work is that all the model parameters are estimated from preoperative liver biopsies and individual characteristics from the Lille Bariatric Cohort. Moreover, the model takes into account the global overweight history, including the age of overweight onset and BMI at 20, to assess the relationship between the progression of NAFLD and the duration of exposure to being overweight, obese and with diabetes. We modelled the patient's average disease history, by considering that, as stated elsewhere, candidates for bariatric surgery could not achieve long-term weight loss,[38] while taking into account that they could achieve temporary regression of steatosis, fibrosis or NASH. Another key aspect is that the resulting predictions can be obtained in the absence of information about the current stage of fibrosis or after integrating disease stage determined by either liver biopsy or non-invasive methods. Our work shows that patients with similar baseline characteristics may have marked differences in their risk of progression due to diverse past histories of obesity and diabetes.

As previously reported,[39,40] the model shows that NASH accelerates disease progression with variations according to stage of fibrosis. The model also weights the relative impact of different independent cofactors such as diabetes, male sex, BMI at 20 years old and the age category of overweight onset. As examples, our study confirm the impact of diabetes and male sex, as previously reported,[41,42] leading to an increase of the progression rate by 202% in a diabetic woman compared to a non-diabetic woman, and 291% between a diabetic man and a non-diabetic woman, other factors being equal. An interesting insight is that age of overweight onset appears as an important predictive factor: in two patients with the same histological diagnosis at the same age, the patient who became overweight later is identified with faster disease progression, all other factors being equal.

Our model is available as a web-based tool (https://lille-model.shinyapps.io/deployedapp/). It can be used to improve the care pathway of severely obese patients, and to support the decision for bariatric surgery according to the risk of the progression of liver disease. However, it is important to note that the model does not consider other important metabolic comorbidities. It is now possible to identify which severely obese patients should be referred to specialists during the clinical evaluation based on the prediction of the stage of liver disease. Specialists working in the bariatric surgery unit can now select patients with rapid disease progression whatever their baseline fibrosis, in whom delaying bariatric surgery would be deleterious to the liver. Specialists working in the bariatric surgery unit can now select patients with rapid disease progression whatever their baseline fibrosis, in whom delaying bariatric surgery would be deleterious to the liver. For example, 50-year-old non-diabetic women, who became overweight at 20, diagnosed with a F3-NASH have a lower 5-year risk of cirrhosis (21.5%) than 50-year-old diabetic men, who become overweight at 15 years old, obese class I at 20 and diabetic at 35, and diagnosed with F2-NASH (25.8%). However, this approach opens up the unsolved issue of what is the appropriate cut-off risk

This article is protected by copyright. All rights reserved

of disease progression to undergo bariatric surgery. Such cut-off should be proposed by experts and would need to be estimated in a second step in prospective studies.

The present study has certain limitations. First, the model may be subject to selection bias, because the training is based on data from severely obese patients. Thus, it should only be used in these patients. Moreover, external validation was not available. Although the model was internally validated using a split into the training-testing cohorts, as well as a cross-validation procedure described in the Supporting Information, future validation is required to strengthen these conclusions. This shows the importance of recording the patients' history of obesity, which is often lacking in bariatric surgery cohorts. Second, our approach may have resulted in an undersampling of cirrhosis, as this event is often a contraindication for bariatric surgery. However, we decided to include patients with cirrhosis who were candidates but who were not selected for surgery, to limit this bias. As a result, the prevalence of compensated cirrhosis was 1.8% in NAFLD patients, which is coherent with the prevalence observed in other, non-bariatric cohorts of NAFLD patients with different demographics.[43] Patients with decompensated cirrhosis were not referred for bariatric surgery in the first place, but this group is outside the scope of this study. Third, because of the absence of prospective, repeated liver biopsies, the model was based on one biopsy from living patients at the time of surgery, and assuming that patients had a normal liver when they became overweight. The only way to obtain an unbiased evaluation of the natural history of disease would be sequential biopsies from unselected patients and in the absence of treatment, which to our knowledge are not available, due to ethical reasons. In order to test the potential immortal time bias, as all patients had to survive to inform the model, a model incorporating background mortality from the literature was also tested in sensitivity analysis and have led to similar results.[38] Fourth, our study could be limited by a memory bias. Indeed, even if the data on the history of obesity was collected during specific face-to-face interviews, we cannot rule out errors in the patients' memories of their history of overweight/obesity, especially if it occurred during childhood. As the age of onset is a key variable, we decided to exclude patients with this missing information. Moreover, a sensitivity analysis was performed to test the impact of the recall bias using a simplified age of onset of overweight and, again, similar results were obtained. Fifth, we imputed the missing covariates "BMI at 20 years old" and "age of diagnosis of diabetes" in 411 cases. We used the predictive mean matching method which is the recommended approach and produced the least biased estimates.[44,45] Such imputation seems to not affect the resulting model, as the results were relatively unchanged after exclusion of the patients with imputed data, as described in the Supporting Information.

In conclusion, our model can simulate and predict the progression of NAFLD from its onset to cirrhosis in severely obese patients. It shows that taking into account the duration of exposure to key risk factors is essential. This model could help in the management of NAFLD in severely obese patients, by providing a decision-making tool to help refer and select patients for bariatric surgery based on predicted liver status.

This article is protected by copyright. All rights reserved

COMPETING INTERESTS

None: Pierre Bauvin, Claire Delacôte, Flavien Dautrecque, Line Carole Ntandja Wandji, Viviane Gnemmi, Alexandre Louvet, Emmanuelle Leteurtre.
Guillaume Lassailly has received lecture fees from Gilead and Novartis.
Sylvie Deuffic-Burban has received consultancy honoraria from Intercept, and lecture fees from Abbvie and Gilead.
Philippe Mathurin was paid speaking at symposiums for Abbvie, Gilead Sciences, Ipsen, Eisai, MSD, Bayer Healthcare pharmaceutical companies. He is member of the French boards of experts in hepatology for Abbvie, MSD, Gilead Sciences, Ipsen, Eisal and Bayer Healthcare pharmaceutical companies. He is consulting for the MSD, Ipsen, Eisal, Abbvie, Sanofi, Gilead Sciences, Servier, Bayer Healthcare.
The others authors did not answer about their potential conflicts of interest at the time of submission.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Philippe Mathurin and Sylvie Deuffic-Burban contributed to the study idea and conceptualization. Pierre Bauvin, Claire Delacôte, Guillaume Lassailly, Philippe Mathurin and Sylvie Deuffic-Burban contributed to the methodology, the conception and design of the analysis. All authors contributed to data curation, acquisition and interpretation. Pierre Bauvin performed the formal analysis, devised, programmed and ran the model. Pierre Bauvin, Claire Delacôte, Guillaume Lassailly, Line Carolle Ntandja Wandji, Sylvie Deuffic-Burban and Philippe Mathurin drafted the manuscript. All authors revised it critically for important intellectual content and approved the final version to be published. All authors agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

FUNDING

This work is supported by the French government, managed by the National Research Agency (ANR) under the Future Investment Program (PIA2) with the reference ANR-16-RHUS-0006_PreciNASH.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

Accepted Article

REFERENCES

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1592-1609.

2. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. *Hepatology.* 2009;49(3):851-859.

3. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J. A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Adv Ther.* 2019;36(7):1574-1594.

4. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology.* 2014;59(6):2188-2195.

5. Marcellin P, Kutala BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:2-6.

6. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38-45.

7. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietilainen KH, Yki-Jarvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3490-3497.

8. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology.* 2003;37(5):1202-1219.

9. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology.* 2010;51(5):1820-1832.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

10. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006;44(4):865-873.

11. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology.* 2011;53(6):1874-1882.

12. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, et al. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2015;149(2):389-397 e310.

13. Loomba R, Chalasani N. The Hierarchical Model of NAFLD: Prognostic Significance of Histologic Features in NASH. *Gastroenterology.* 2015;149(2):278-281.

14. Bedossa P, Tordjman J, Aron-Wisnewsky J, et al. Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. *Gut.* 2017;66(9):1688-1696.

15. Speliotes EK, Butler JL, Palmer CD, et al. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease. *Hepatology.* 2010;52(3):904-912.

16. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;51(4):1209-1217.

17. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005;42(1):132-138.

18. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* 2001;121(1):91-100.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

19. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379-388; quiz e315-376.

20. Castera L. Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011;25(2):291-303.

21. Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making.* 1983;3(4):419-458.

22. Deuffic-Burban S, Poynard T, Valleron AJ. Quantification of fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C using a Markov model. *J Viral Hepat.* 2002;9(2):114-122.

23. Marshall G, Guo W, Jones RH. MARKOV: a computer program for multi-state Markov models with covariables. *Comput Methods Programs Biomed.* 1995;47(2):147-156.

24. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology.* 2018;67(1):123-133.

25. Expert Committee on the Diagnosis Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2003;26 Suppl 1:S5-20.

26. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(9):2467-2474.

27. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-1321.

28. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. *Hepatology.* 1996;24(2):289-293.

This article is protected by copyright. All rights reserved

29. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *2011.* 2011;45(3):67.

30. Little RJA. Missing-Data Adjustments in Large Surveys. *Journal of Business & Economic Statistics.* 1988;6(3):287-296.

31. Rubin DB. Statistical Matching Using File Concatenation With Adjusted Weights and Multiple Imputations. *Journal of Business & Economic Statistics.* 1986;4(1):87-94.

32. Jackson CH, Sharples LD, Thompson SG, Duffy SW, Couto E. Multistate Markov models for disease progression with classification error. *Journal of the Royal Statistical Society: Series D (The Statistician).* 2003;52(2):193-209.

33. Delacote C, Bauvin P, Louvet A, et al. A Model to Identify Heavy Drinkers at High Risk for Liver Disease Progression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020.

34. Longini IM, Jr., Clark WS, Byers RH, et al. Statistical analysis of the stages of HIV infection using a Markov model. *Stat Med.* 1989;8(7):831-843.

35. Marshall G, Jones RH. Multi-state models and diabetic retinopathy. *Stat Med.* 1995;14(18):1975-1983.

36. Zhang Y, Wu H, Denton BT, Wilson JR, Lobo JM. Probabilistic sensitivity analysis on Markov models with uncertain transition probabilities: an application in evaluating treatment decisions for type 2 diabetes. *Health Care Manag Sci.* 2019;22(1):34-52.

37. Jackson CH. Multi-State Models for Panel Data: The msm Package for R. Journal of Statistical Software. *Journal of Statistical Software.* 2011;38(8):1-29.

38. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-752.

39. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(4):643-654 e641-649; quiz e639-640.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

Accepted Article

40. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology.* 1999;116(6):1413-1419.

41. Pang Y, Kartsonaki C, Turnbull I, et al. Diabetes, Plasma Glucose, and Incidence of Fatty Liver, Cirrhosis, and Liver Cancer: A Prospective Study of 0.5 Million People. *Hepatology.* 2018;68(4):1308-1318.

42. Lonardo A, Nascimbeni F, Ballestri S, et al. Sex Differences in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: State of the Art and Identification of Research Gaps. *Hepatology.* 2019;70(4):1457-1469.

43. Hagstrom H, Nasr P, Ekstedt M, et al. Fibrosis stage but not NASH predicts mortality and time to development of severe liver disease in biopsy-proven NAFLD. *J Hepatol.* 2017;67(6):1265-1273.

44. Marshall A, Altman DG, Holder RL. Comparison of imputation methods for handling missing covariate data when fitting a Cox proportional hazards model: a resampling study. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:112.

45. Marshall A, Altman DG, Royston P, Holder RL. Comparison of techniques for handling missing covariate data within prognostic modelling studies: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2010;10:7.

This article is protected by copyright. All rights reserved

Table 1 - Clinical, biological, and histological characteristics of patients at biopsy and before

	All (n=1801)	Training cohort (n=1207)	Testing cohort (n=594)	P-value*
Female sex, n (%)	1341 (74.5)	898 (74.4)	443 (74.6)	0.98
At biopsy :				
Age, mean ± SD	41.2 (±11)	41.3 (±12)	41.0 (±11)	0.52
BMI (kg/m²), mean ± SD	47.6 (±8)	47.3 (±8)	48.2 (±8)	0.03
Diabetes, n (%)	600 (33.3)	411 (34.1)	189 (31.8)	0.37
Steatosis, n (%)	1527 (84.8)	1021 (84.6)	506 (85.2)	0.99
NASH, n (%)	183 (10.2)	121 (10.0)	62 (10.4)	0.85
Fibrosis (Metavir), n (%)				
F0	1359 (75.5)	902 (74.7)	457 (76.9)	0.33
F1	321 (17.8)	221 (18.3)	100 (16.8)	0.48
F2	58 (3.2)	40 (3.3)	18 (3.0)	0.86
F3	36 (2.0)	26 (2.2)	10 (1.7)	0.62
F4	27 (1.5)	18 (1.5)	9 (1.5)	0.99
History of overweight/obesity :				
Onset of overweight, n (%)				
Before 7 years old	395 (21.9)	265 (22.0)	130 (21.9)	0.99
Between 7 years old and puberty	332 (18.4)	225 (18.6)	107 (18.0)	0.80
At puberty	368 (20.4)	230 (19.1)	138 (23.2)	0.05
Post puberty	706 (39.2)	487 (40.3)	219 (36.9)	0.17

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved

Age at the onset of obesity, mean ± SD	22.1 (±9)	22.1 (±9)	20.9 (±9)	0.32
Age at the onset of diabetes among patients with diabetes, mean ± SD	41.0 (±9)	41.2 (±9)	39.9 (±9)	0.10
BMI at 20 years old, n (%)				
Normal weight (BMI < 25 kg/m²)	459 (25.5%)	324 (26.8%)	135 (22.7%)	0.07
Overweight (25 ≤ BMI < 30 kg/m²)	468 (26.0%)	326 (27.0%)	142 (23.9%)	0.18
Obese class I (30 ≤ BMI < 35 kg/m²)	392 (21.8%)	245 (20.3%)	147 (24.7%)	0.04
Obese class II & III (BMI ≥ 35 kg/m²)	482 (26.8%)	312 (25.8%)	170 (28.6%)	0.23

* as the test of difference between training and testing cohorts, using Pearson's Chi-squared test for categorical data, and Welch T-test for continuous data.

Table 2 – Estimated baseline yearly transition rates for a standard patient, and adjusted hazard ratios of the covariates, impacting these transition rates. A standard patient is a woman without diabetes, who became overweight during the post-puberty period and have a BMI at age 20 indicating that they are overweight .

	Parameters	**95% confidence intervals**
Baseline transition rates		
Normal liver → F0 with steatosis	7.72%	6.85%-8.56%
F0 → F1, with steatosis	1.50%	1.30%-1.74%
F1 → F2, with steatosis	1.35%	0.96%-1.83%
F2 → F3, with steatosis	4.93%	2.87%-8.41%
F3 with steatosis → cirrhosis	3.25%	1.20%-8.68%

This article is protected by copyright. All rights reserved

Steatosis → NASH, regardless of fibrosis	0.61%	0.52%-0.73%
F0 → F1, with NASH	7.35%	5.19%-10.10%
F1 → F2, with NASH	8.37%	5.77%-12.34%
F2 → F3, with NASH	13.35%	10.36%-17.15%
F3 with NASH → cirrhosis	4.84%	3.77%-6.2%
Hazard ratios		
Male sex	1.44	1.35-1.55
Age at onset overweight		
Before 7 years old	0.68	0.59-0.78
Between age 7 and puberty	0.74	0.65-0.86
During puberty	0.83	0.72-0.96
Post puberty	1	(ref)
BMI at 20 years old		
Normal weight	1	(ref)
Overweight	1.06	0.95-1.19
Obese class I	1.12	0.98-1.29
Obese class II & III	1.28	1.09-1.51
Presence of type 2 diabetes	2.02	1.74-2.35

Accepted Article

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article

LEGEND OF FIGURES

Figure 1 – Markov model of compensated non-alcoholic fatty liver disease.

Figure 2 – Flow-chart.

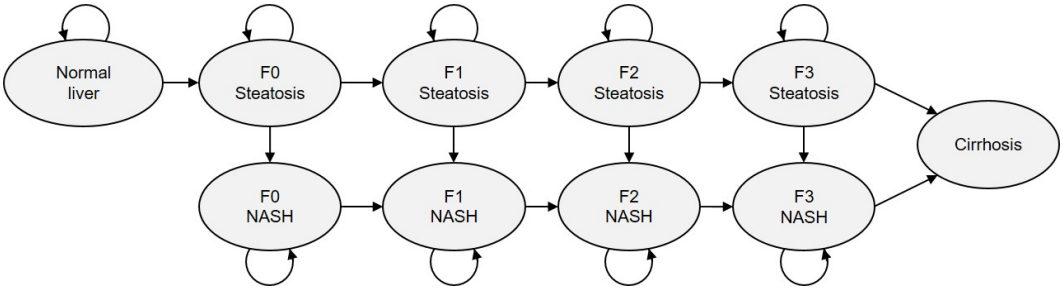
Figure 3 – Expected risk of being in one of the stages of the disease, based on individual characteristics, for A) 40-year-old women patients who became overweight at 20, and without diabetes, B) 40 year-old women patients who became overweight at 20 and with diabetes since age 35, and C) 40 year-old men patients who became overweight at 10, obese class II at 20 and with diabetes since age 35.

Figure 4 – Cumulated risk of cirrhosis at 5 years, for 40 year-old women patients who became overweight at 20 and without diabetes, according to current stage assessed by a non-invasive test: (A) patients with NL or <F2 fibrosis, (B) patients with ≥F2 fibrosis. The dashed line provides a weighted risk estimated without information on NASH status, taking into account the likelihood of having NASH at current evaluation or within 5 years, evaluated by the model.

Figure 5 – Cumulated risk of cirrhosis at 5 years, for 40 year-old women patients who became overweight of 20 and without diabetes, according to current stage assessed by liver biopsy: normal liver, F2-steatosis, F2-NASH, F3-steatosis, F3-NASH.

This article is protected by copyright. All rights reserved

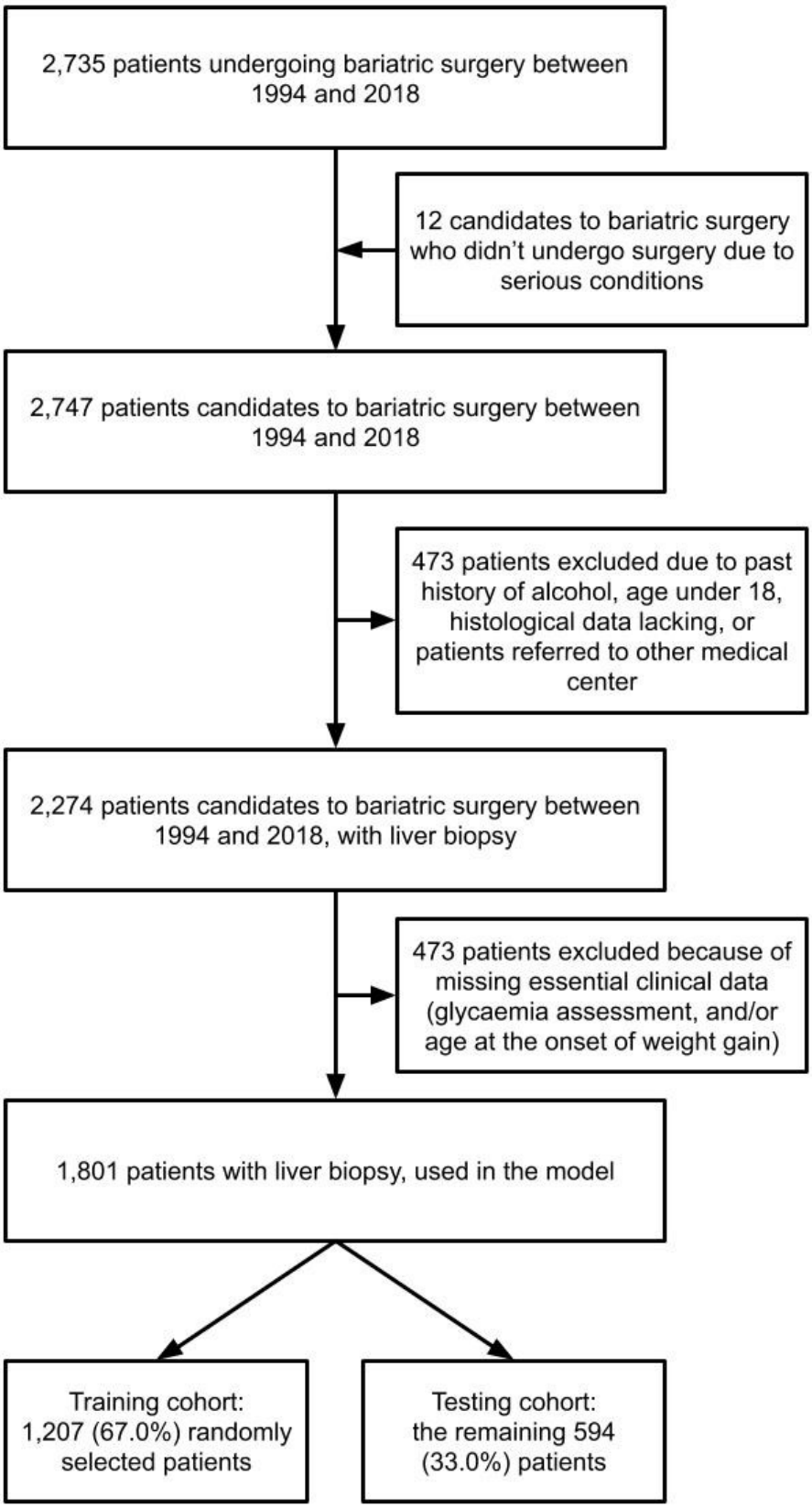
Accepted Article



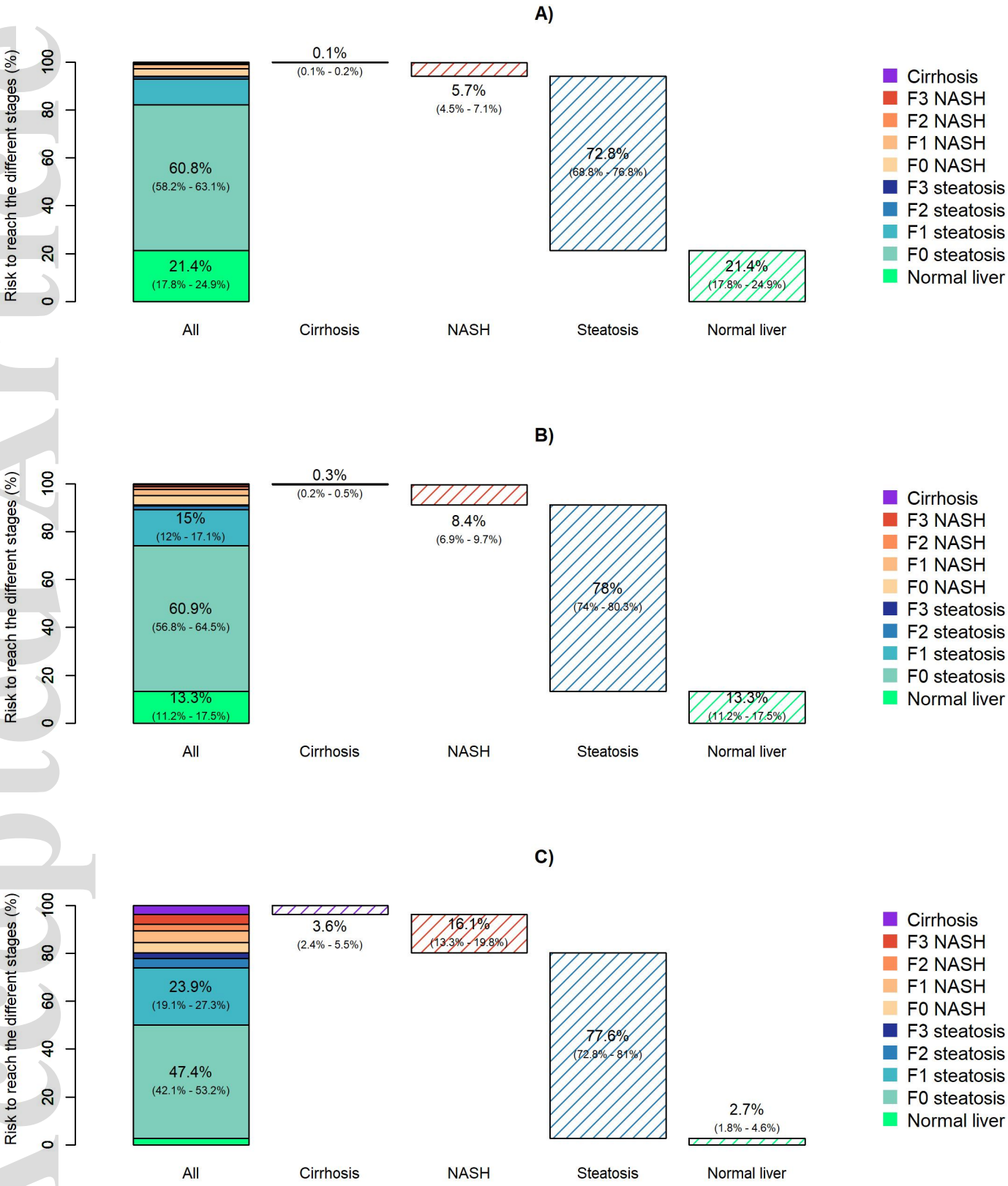
liv_14650_f1.jpg

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article



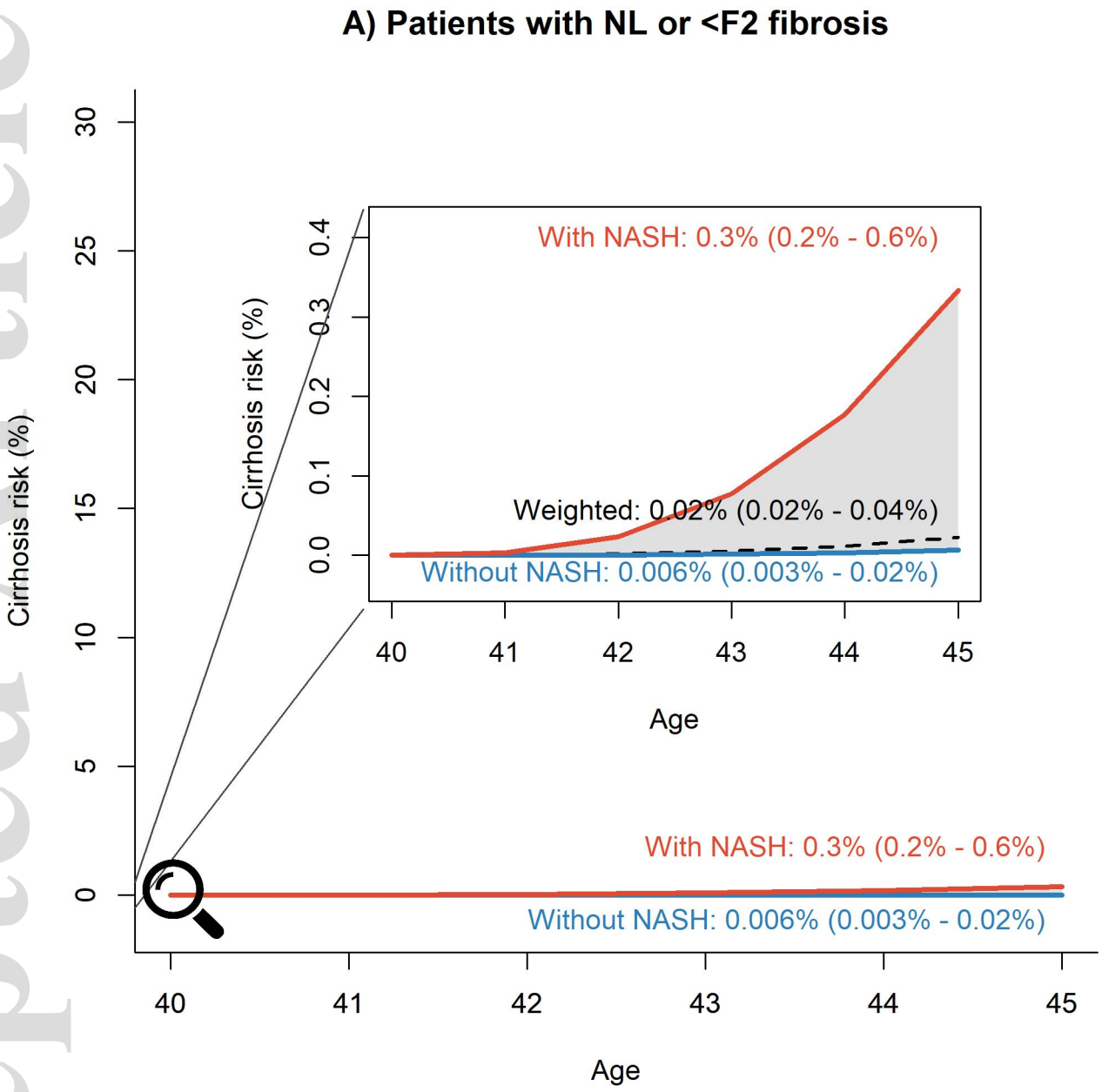
Accepted Article



liv_14650_f3.jpeg

This article is protected by copyright. All rights reserved

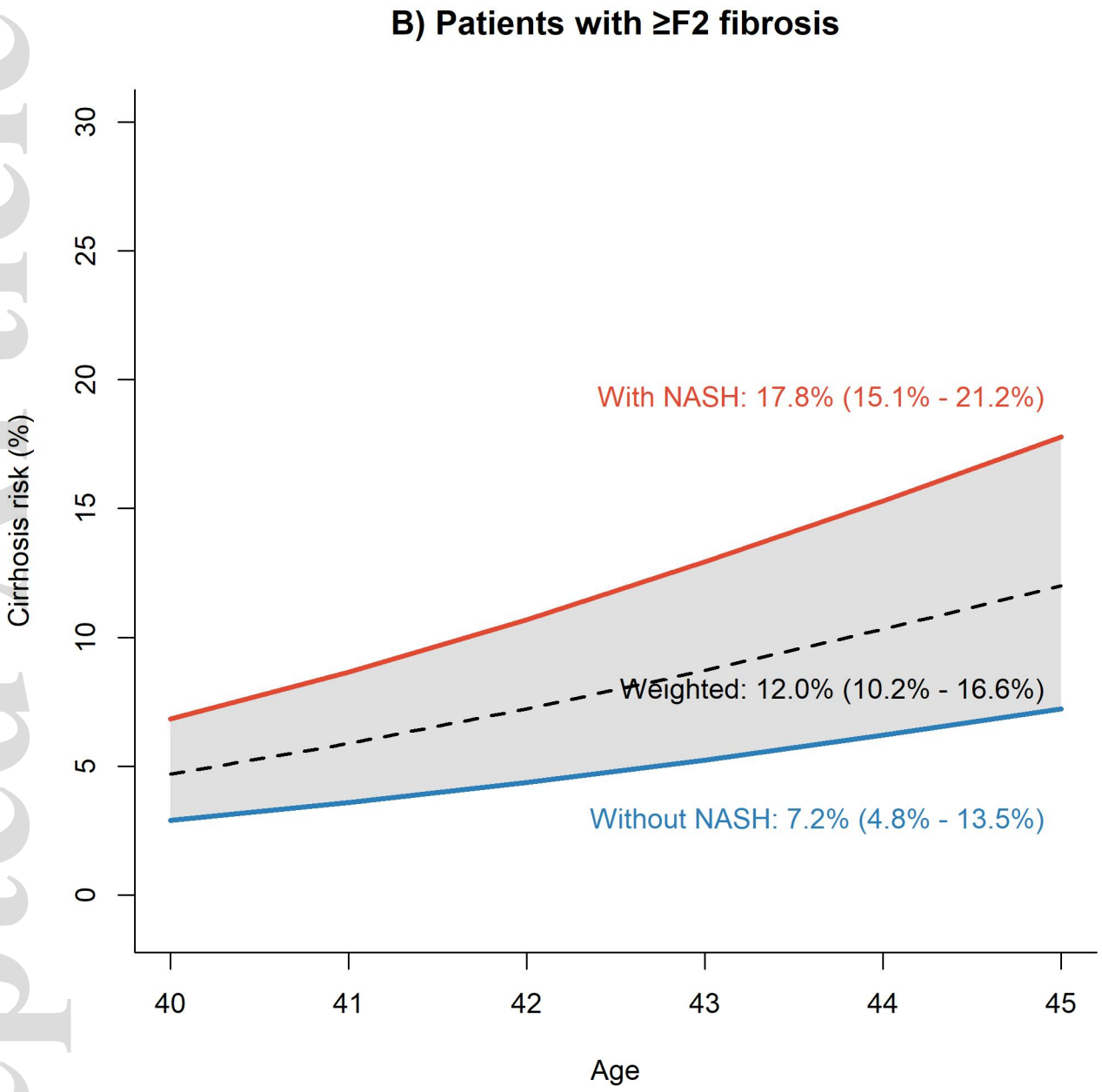
Accepted Article



liv_14650_f4a.jpeg

This article is protected by copyright. All rights reserved

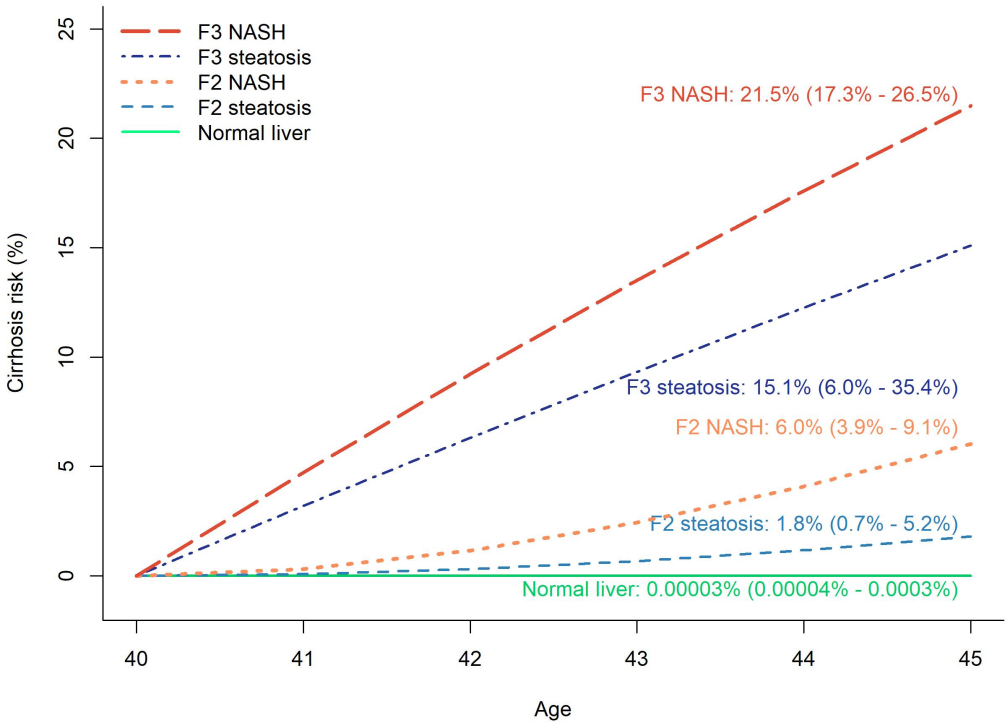
Accepted Article



liv_14650_f4b.jpeg

This article is protected by copyright. All rights reserved

Accepted Article



liv_14650_f5.jpeg

This article is protected by copyright. All rights reserved