



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Comparaison des paramètres hépatiques et métaboliques
de diabétiques de type 2 traités par analogues du GLP1,
étude pilote prospective**

Présentée et soutenue publiquement le lundi 11 avril 2016 à 18h00
au Pôle Formation

Par Caroline COPPÉ-SCOTTÉ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur FONTAINE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur DHARANCY

Monsieur le Docteur VERLET

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur VAMBERGUE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AMPK	Protéine Kinase activée par l'AMP
BMI/IMC	Indice de masse corporelle
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
CSS	Coefficient de Saturation de la Sidérophiline
CT	Cholestérol Total
CTF	Capacité Totale de Fixation
DPP4	DiPeptidyl Peptidase 4
GGT	Gamma-Glutamine Transférase
GLP1	Glucagon-Like-Peptide 1
Hb1Ac	Hémoglobine glyquée
HOMA-IR	Homeostasis Model Assessment of InsulinoResistance
IDPP4	Inhibiteurs du DPP4
LDL	Low Density Lipoprotéine
LEAN	étude clinique: Liraglutide Efficacy and Action in NASH
MRE	Elastographie par Résonance Magnétique
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, stéatose hépatique
NAMPT	NicotinAMide PhosphoribosylTransferase
NFS	NAFLD score
NAS	score : stéatose/activité/nécrose
NASH	Non Alcoholic Steatohepatitis, stéatohépatite non alcoolique
PPAR γ	Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ
SAF	score histologique: Stéatose/Activité/Fibrose
SIRT1	gène codant pour la sirtuine de type 1
TG	TriGlycérides
TGO	Transaminase Glutamo Oxaloacétique
TGP	Transaminase Glutamo-Pyruvique
TNF α	Tumor Necrosis Factor α
TP	Taux de Prothrombine
VHB	virus de l'hépatite B
VHC	virus de l'hépatite C

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
I. Epidémiologie.....	3
II. Spécificité de la stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2	9
A. Facteurs de risque de stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2 .	9
B. Mauvais contrôle glycémique	9
C. Perturbation du bilan lipidique	10
III. Enjeux de la stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2	10
A. Augmentation de la mortalité.....	10
B. Augmentation du risque de complications macroangiopathiques et microangiopathiques.....	12
C. Augmentation du risque de fibrose et de carcinome hépatocellulaire	13
IV. Histoire naturelle de la stéatose hépatique	14
A. Définition histologique	14
B. Mécanismes physiopathologiques.....	17
V. Diagnostic de la stéatose hépatique	20
A. Clinique	20
B. Marqueurs biologiques de la stéatose hépatique.....	20
C. Explorations morphologiques	22
D. Diagnostic de certitude.....	25
E. Score pronostic	28
F. Recommandations	33
VI. Traitement de la stéatose	35
A. Diététique et activité physique.....	35
B. Amaigrissement	35

C. Anti-diabétiques	36
D. Autres traitements	40
VII. Objectif de cette étude préliminaire	42
Matériels et méthodes	43
I. Design de l'étude et patients inclus.....	43
A. Critères d'inclusion	43
B. Critères d'exclusion	43
C. Recueil des données.....	44
II. Données cliniques	44
III. Données biologiques	44
IV. Données morphologiques	45
V. Modalités de traitement	45
VI. Calcul des scores	46
VII. Analyse statistique	46
Résultats.....	47
I. Description de la population :.....	47
A. Caractéristiques générales.....	47
B. Patients perdus de vue.....	49
C. Traitement utilisé	50
D. Critères cliniques.....	51
E. Critères biologiques.....	51
F. Critères morphologiques	53
II. Effets de l'analogue du GLP1	53
A. Durée de traitement.....	53
B. Paramètres métaboliques.....	54
C. Paramètres hépatiques	60
III. En pratique	66
Discussion.....	69
IV. Caractéristiques de la population.....	69
V. Paramètres métaboliques	72
A. IMC et Poids.....	72
B. Hb1Ac et HOMA-IR	73
C. Bilan lipidique	73
D. Bilan martial	74
VI. Paramètres hépatiques.....	74

A.	Transaminases et GGT	74
B.	Fibroscan	75
C.	Données physiopathologiques	77
D.	Effet direct sur le foie ou effet de l'amaigrissement.....	78
E.	Effet hépatique direct ou effet de l'amélioration de l'équilibre glycémique	79
VII.	Forces et limites	82
Conclusion	84
I.	Proposition de protocole d'étude	84
II.	Proposition de démarche diagnostique.....	86
III.	Apports de l'étude.....	92
Références bibliographiques	94
Annexes	106
	Annexe 1: Normes du laboratoire pour les différents dosages biologiques.....	106
	Annexe 2: Fiche de consentement remise au patient.....	102
	Annexe 3: Feuille de recueil de données	103

RESUME

Contexte : Plus de 70% des diabétiques de type 2 présentent une stéatose hépatique. La stéatose augmente le risque de mortalité cardiovasculaire des diabétiques mais aussi la mortalité par: cirrhose ou ses complications. Il est donc essentiel de la dépister et de la prendre en charge. Les analogues du GLP1 sont un des traitements intéressants dans cette situation. Notre étude pilote prospective propose donc d'étudier l'évolution des paramètres métaboliques et hépatiques de patients diabétiques de type 2 traités par analogues du GLP1.

Méthode : Cette étude pilote est prospective et en suivi de soins courants. Nous avons recruté 18 patients diabétiques de type 2, ne présentant aucune pathologie hépatique connue avant l'inclusion, hospitalisés dans le service de diabétologie du CHRU de Lille. Les données cliniques et biologiques sont recueillies avant l'introduction d'un analogue du GLP1, à 6 mois et à 12 mois après l'introduction de ce traitement. Un Fibroscan permettait l'évaluation et le suivi de la stéatose hépatique.

Résultats : Les 18 patients inclus, d'âge moyen 57,3ans, avaient une durée de diabète de 9,8 ans. Plus de 80% d'entre eux n'avaient pas de complication. A l'inclusion, l'IMC moyen est de 37,2 kg/m², l'hémoglobine glyquée est en moyenne de 9,2%. 61,1% des patients à l'inclusion ne présentent pas d'élévation des transaminases ni des GGT. 45,5% des patients avaient à l'inclusion un Fibroscan compatible avec une fibrose hépatique. 84,6% des patients ont perdu du poids à 6 mois. L'IMC diminue significativement de -1,4 kg/m² à 6 mois (p=0,009). La diminution de l'Hb1Ac à 6 mois est significativement de -2,27% (p=0,0004). A 1 an de l'inclusion, seul 12,5% des patients conservent une Hb1Ac ≥7% contre 94,45% à l'inclusion. 62,5% des patients ont améliorés l'HOMA-IR à 12 mois de l'inclusion. Au cours du suivi, il existe une diminution significative des transaminases (p=0.005), et des GGT (p=0.04) entre l'inclusion et 6 mois. A 12 mois, les 8 patients suivis ont amélioré leurs taux de transaminases (p=0,0156) et de GGT (p=0.04), alors que leurs IMC et leurs Hb1Ac ne s'améliorent pas significativement, respectivement

$p=0.36$, $p=0.09$. Le Fibroscan et le NAFLD score sont améliorés pour 50% après 12 mois de traitement.

Conclusion : Plus de 45% de la population présente les caractéristiques d'une fibrose hépatique. Les analogues du GLP1 permettent une amélioration des paramètres métaboliques et hépatiques des patients diabétiques de type 2. Ils semblent avoir un effet hépatique direct indépendamment de la variation de poids et de l'équilibre glycémique. Ces traitements sont donc à recommander chez les patients porteurs ou à risque de développer une stéatose hépatique.

INTRODUCTION

Dans le cadre du suivi de patients diabétiques, il est fréquent d'être confronté à des anomalies du bilan hépatique (élévation des transaminases et des GGT). Dans une étude de 2006 West et al retrouvent ces perturbations chez 12,1% des diabétiques de type 2 (1). Ces perturbations peuvent être en lien avec la présence d'une stéatose hépatique dans 25 à 75% des cas (2). En effet celle-ci serait deux fois plus présente chez les diabétiques de type 2 que dans la population générale (2). Il semble donc essentiel de s'intéresser au lien pouvant unir diabète de type 2 et stéatose hépatique tant sur le plan épidémiologique, que sur les particularités de cette population, que sur le plan diagnostique et thérapeutique.

I. Epidémiologie

La stéatose hépatique constitue la pathologie hépatique la plus fréquente dans la population des pays industrialisés. Mais sa prévalence reste difficile à évaluer. Dans la littérature, celle-ci varie de 3% à 45% (3). Cette variation s'explique par les différences ethniques des populations étudiées ainsi que par la définition utilisée pour la stéatose hépatique, comme le montrent Vermon et al. dans leur revue de la littérature (4), (figures 1 et 2).

Figure 1: prévalence de la stéatose hépatique en fonction de l'origine géographique (4)

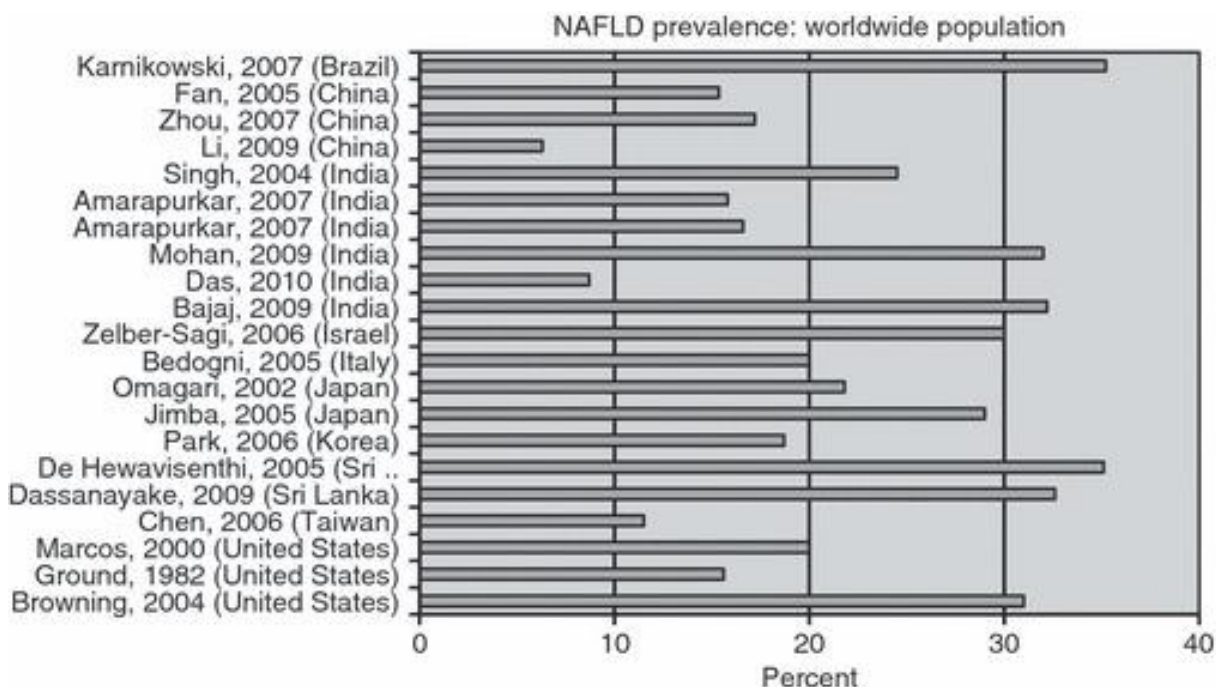
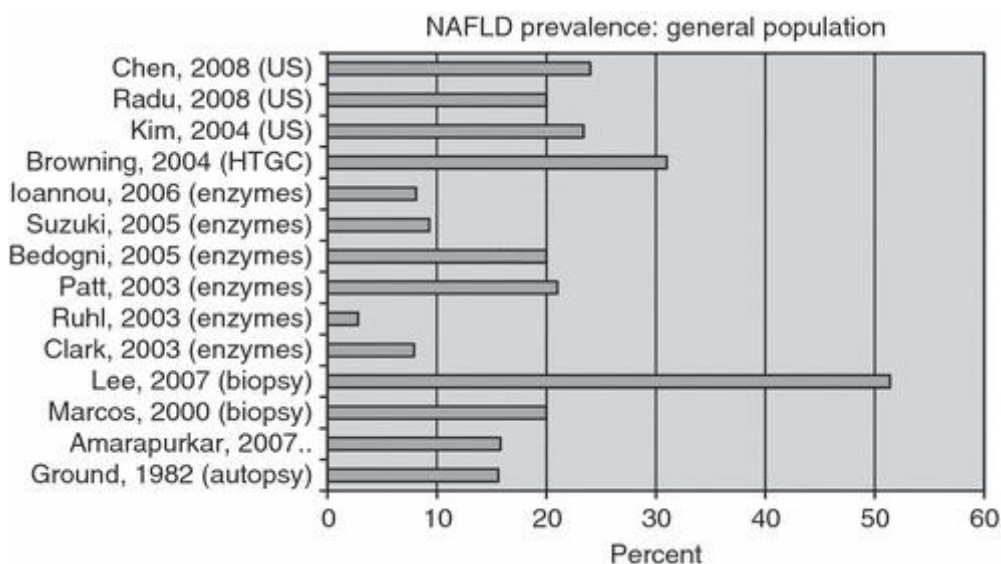


Figure 2: prévalence de la stéatose hépatique selon les techniques diagnostiques: US = échographie, enzymes = transaminases, biopsy = ponction biopsie hépatique, autopsy = analyse autopsique, HTGC= mesure par résonance magnétique du contenu intrahépatique en triglycérides (4)



Dans une population de diabétiques de type 2, la prévalence de la stéatose hépatique varie également. Ces variations sont dues aux différences de définitions de la stéatose hépatique utilisée dans les études et à l'origine ethnique des populations. Anstee et al. évoquent dans leur article une prévalence allant de 40 à 70% (5,6). Williamson et al. montrent dans leur étude sur la prévalence de la

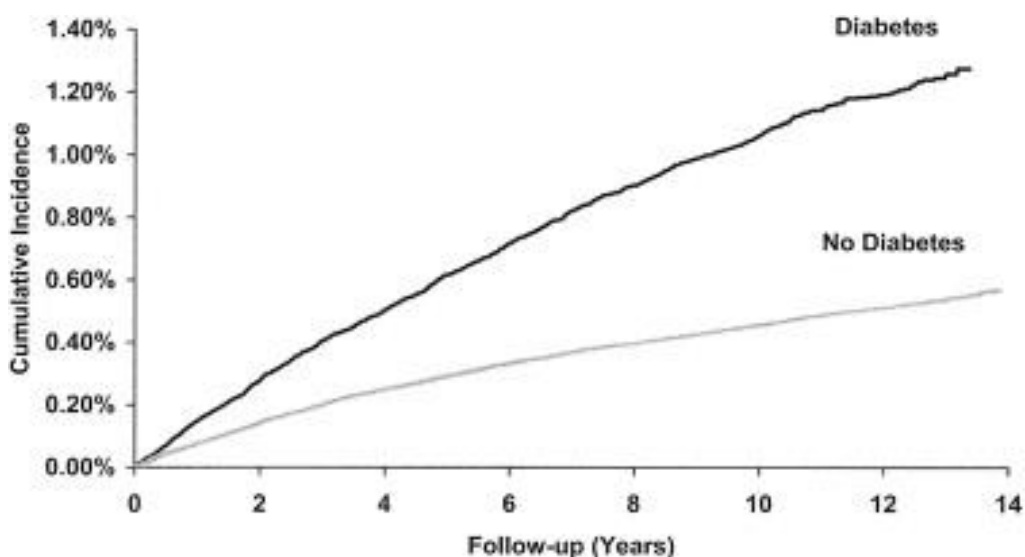
stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2 une prévalence de 42,6%, la durée moyenne de diabète de sa cohorte était de 9 ans (7). Médina et al. et Targher et al. évoquent eux une prévalence de 70 à 75% (8,9). Dans le tableau 1, J-M Petit résume les variations de prévalence objectivées dans les études (2). Les prévalences vont de 42,6 à 76% en fonction de la technique morphologique utilisée pour définir la stéatose : échographie, résonance magnétique ou la biopsie hépatique.

Tableau 1: prévalence de la stéatose hépatique chez les diabétiques dans la littérature (2)

Etudes	Nombre de patients	Méthodes diagnostic	Pourcentage de stéatose
Targher et al.(9)	2839	Echographie	69,5%
Petit et al.(10)	218	H-RMN	63,7%
Leite et al.(11)	180	Echographie	69,4%
Cusi et al.(12)	107	H-IRM	76%
Williamson et al.(7)	939	Echographie	42,6%
Bazick et al.(13)	1249	Biopsie	69,2%

El-Serag et al. étudient plus de 800 000 vétérans américains dont 173 643 diabétiques (depuis au moins 5 ans) sur un suivi de plus de 10 ans. Ils montrent (figure 3) une augmentation de l'incidence cumulée de la stéatose hépatique chez les diabétiques (14).

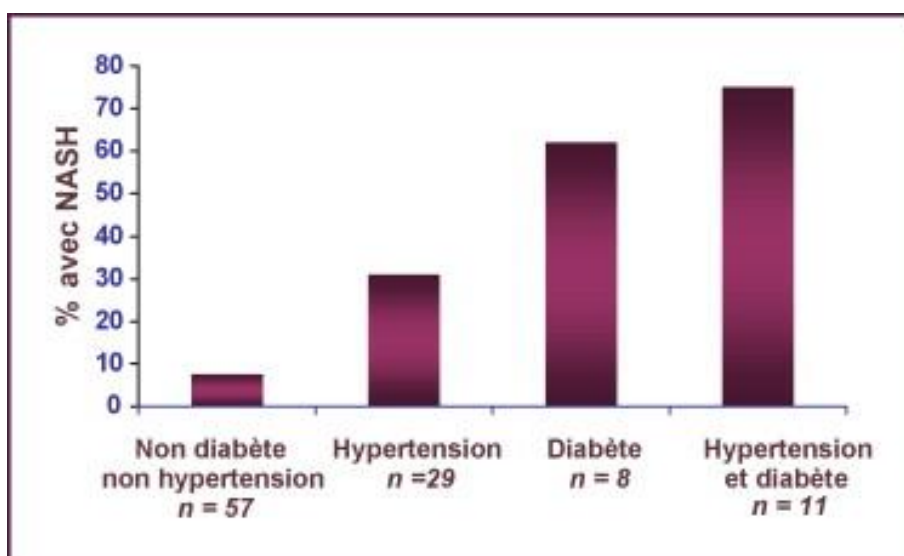
Figure 3: risque cumulatif de stéatohépatite non alcoolique chez les diabétiques (14).



Cette prévalence est également importante dans les populations de patients présentant un syndrome métabolique. Anna Kotronen montrait en 2007 une prévalence 4 fois plus grande de la stéatose hépatique évaluée par IRM chez les patients présentant un syndrome métabolique par rapport à ceux qui n'en présentaient pas (15).

Réciproquement, les patients présentant une stéatose hépatique ont un sur-risque de développer un diabète de type 2. Plus précisément comme le montrent Dixon et al, le risque de stéatose hépatique augmente avec le nombre de facteurs de risque métaboliques (3,16) (Figure 4).

Figure 4: fréquence de la NASH en fonction de différents antécédents (16)



Targher et al. dans leur revue de la littérature observent des OR variant de 1,51 à 4,6 de développer un diabète chez des patients présentant une stéatose hépatique diagnostiquée par échographie sur une durée de suivi allant de 5 à 10 ans et après ajustement au moins sur le poids ou l'IMC et l'âge. (tableau 2).

Tableau 2: principales études prospectives observationnelles de l'association entre stéatose hépatique (diagnostiquée par échographie et incidence du diabète de type 2)(17)

First Author, Year (Ref.)	Study Population	Length of Follow-Up, y	Study Outcomes	No. of Incident Cases of Diabetes; Percentages in NAFLD vs Non-NAFLD Subjects	Adjustments Considered	Relative Risk for Incident Diabetes in Subjects with vs Those Without NAFLD (HR or OR, 95% CI)
Okamoto, 2003 (50)	n = 840 Japanese nondiabetic, volunteer subjects (cohort study)	10	Incident diabetes (fasting glucose $\geq 7,8$ mmol/L, clinical history or drug treatment)	n = 87 incident cases; 22,5 vs 7,6%	Age, sex, BMI, family history of diabetes, fasting glucose, HbA1c, alcohol intake, frequency of check-ups, and changes of BMI during follow-up	NAFLD was not independently associated with incident diabetes (adjusted HR, 1,83; 95% CI, 0,95–3,51)
Fan, 2007 (51)	n = 358 Chinese patients with NAFLD and 788 subjects without NAFLD matched for age and sex (nested case-control study)	7	Incident diabetes (fasting glucose $\geq 7,8$ mmol/L, clinical history or drug treatment)	n = 102 incident cases; 20,3 vs 5,2%	Age, sex, and BMI	NAFLD was independently associated with incident diabetes (adjusted OR, 4,6; 95% CI, 3,0–7,1)
Shibata, 2007 (52)	n = 3189 Japanese male workers with normal glucose tolerance and without viral hepatitis or excessive alcohol consumption (cohort study)	8	Incident diabetes (fasting glucose $\geq 7,0$ mmol/L or OGTT 2-h glucose $\geq 11,1$ mmol/L)	n = 109 incident cases; 8,1 vs 1,8%	Age and BMI (in the whole cohort analysis); age, BMI, smoking, blood pressure, physical activity, duration of follow-up and prevalence of metabolic syndrome (in the nested case-control analysis)	NAFLD was independently associated with incident diabetes both in the whole cohort analysis (adjusted HR, 5,5; 95% CI, 3,6–8,5) and in the nested case-control analysis (adjusted HR, 4,60; 95% CI, 3,0–6,9)
Kim, 2008 (53)	n = 5372 Korean nondiabetic subjects (cohort study)	5	Incident diabetes (fasting glucose $\geq 7,0$ mmol/L, clinical history or drug treatment)	n = 234 incident cases; 8,5 vs 2,3%	Age, sex, BMI, family history of diabetes, smoking, blood pressure, fasting glucose, HDL cholesterol, triglycerides, serum ALT	NAFLD was independently associated with incident diabetes (adjusted HR:1,51; 95% CI, 1,04–2,20). Patients with moderate to severe NAFLD had higher risk ratios than patients with mild NAFLD

Yamada, 2010 (54)	n = 12 375 Japanese nondiabetic subjects without hepatic diseases and viral hepatitis (cohort study)	5	Incident IFG (fasting glucose 6,1–6,9 mmol/L) and/or diabetes (fasting glucose \geq 7,0 mmol/L, clinical history or drug treatment)	n = 96 incident cases of diabetes, 2,5 vs 0,5%; n = 728 incident IFG cases, 10 vs 4%	Age, sex, BMI, family history of diabetes, hypertension, alcohol intake, and smoking	NAFLD was independently associated with incident IFG and/or diabetes in both sexes (adjusted OR, 1,91; 95% CI, 1,56–2,34 in men; and OR, 2,15; 95% CI, 1,53–3,01 in women)
Sung, 2011 (55)	n = 11 091 Korean nondiabetic subjects without viral hepatitis or excessive alcohol consumption (cohort study)	5	Incident diabetes (fasting glucose \geq 7,0 mmol/L, clinical history or drug treatment)	n = 174 incident cases; 4,0 vs 0,7%	Age, sex, BMI, alcohol intake, education level, smoking, physical activity, fasting glucose, fasting insulin level	NAFLD was independently associated with incident diabetes (adjusted OR, 2,05; 95% CI, 1,3–3,1)
Bae, 2011 (56)	n = 7849 Korean nondiabetic subjects (cohort study)	5	Incident diabetes (fasting glucose \geq 7 mmol/L or HbA1c \geq 6,5%, clinical history or drug treatment)	n = 435 incident cases; 9,9 vs 3,7%	Age, sex, BMI, triglycerides, HDL cholesterol, systolic blood pressure, smoking status, physical activity, alcohol intake, and preexisting IFG	NAFLD was independently associated with incident diabetes (adjusted HR, 1,33; 95% CI, 1,07–1,66). This association was much stronger among those with preexisting IFG
Sung, 2012 (57)	n = 12 853 Korean nondiabetic subjects (cohort study)	5	Incident diabetes (fasting glucose \geq 7,0 mmol/L, clinical history or drug treatment)	n = 223 incident cases; 4,3 vs 0,8%	Age, sex, BMI, educational status, smoking, physical activity, alcohol intake, HOMA-estimated insulin resistance, serum triglycerides, serum ALT	NAFLD was independently associated with incident diabetes (adjusted OR, 2,42; 95% CI, 1,7–3,36)

Le diabète associé à l'âge et à l'obésité constitue le principal facteur de risque de développer une fibrose ou une cirrhose dans une population présentant une stéatose hépatique (18,19).

II. Spécificité de la stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2

A. Facteurs de risque de stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2

Williamson et al. étudient en 2011 les facteurs de risques de stéatose hépatique dans une population de 939 diabétiques de type 2. Les facteurs de risque associés à une stéatose hépatique sont : un indice de masse corporelle élevé, un diabète de diagnostic récent, une hémoglobine glyquée élevée, un taux important de triglycérides (7). Ces constatations sont retrouvées dans de nombreuses autres études. Cette association peut s'expliquer par le lien existant entre syndrome métabolique, stéatose hépatique et diabète. Mais on reste surpris par l'association avec diabète récent que Williamson explique par un niveau d'insulinorésistance plus élevé et donc un contenu hépatique en graisse plus important (7).

B. Mauvais contrôle glycémique

La stéatose hépatique est associée, indépendamment de la présence d'un diabète, à une insulinorésistance plus importante. Pagano et al. montrent en 2002 chez 19 patients une insulinorésistance plus importante chez des patients non diabétiques et non obèses mais présentant une stéatose hépatique par rapport aux patients contrôles (20). Bugianesi et al. démontrent que l'insulinorésistance en elle-même constitue un des mécanismes essentiels dans le développement de la stéatose hépatique indépendamment de la présence d'une obésité ou d'un diabète (21). Du fait de cette insulinorésistance plus importante, il existe le plus souvent un contrôle glycémique moins bon chez les patients diabétiques de type 2 présentant une stéatose hépatique par rapport aux autres. Ils nécessitent des doses d'insuline plus importantes afin d'obtenir un équilibre glycémique satisfaisant. Ryysy et al. l'expliquent par le pourcentage de graisse intrahépatique plus élevé (22). Dans une population de diabétiques de type 2, la présence d'une stéatose hépatique s'associe à un niveau d'insulinorésistance plus important en lien d'après Kellye et al. ; avec une augmentation de production des cytokines pro-inflammatoires(23).

C. Perturbation du bilan lipidique

Peu d'articles dans la littérature étudient les niveaux de cholestérol et de triglycérides comme associés au risque de développer une stéatose. Toledo et al. objectivent en 2006 chez 67 patients diabétiques de type 2 des perturbations du bilan lipidique : diminution du HDL cholestérol, augmentation des triglycérides et du LDL cholestérol plus importantes, toutes deux, chez les diabétiques porteurs de stéatose hépatique par rapport aux diabétiques sans hépatopathie (24).

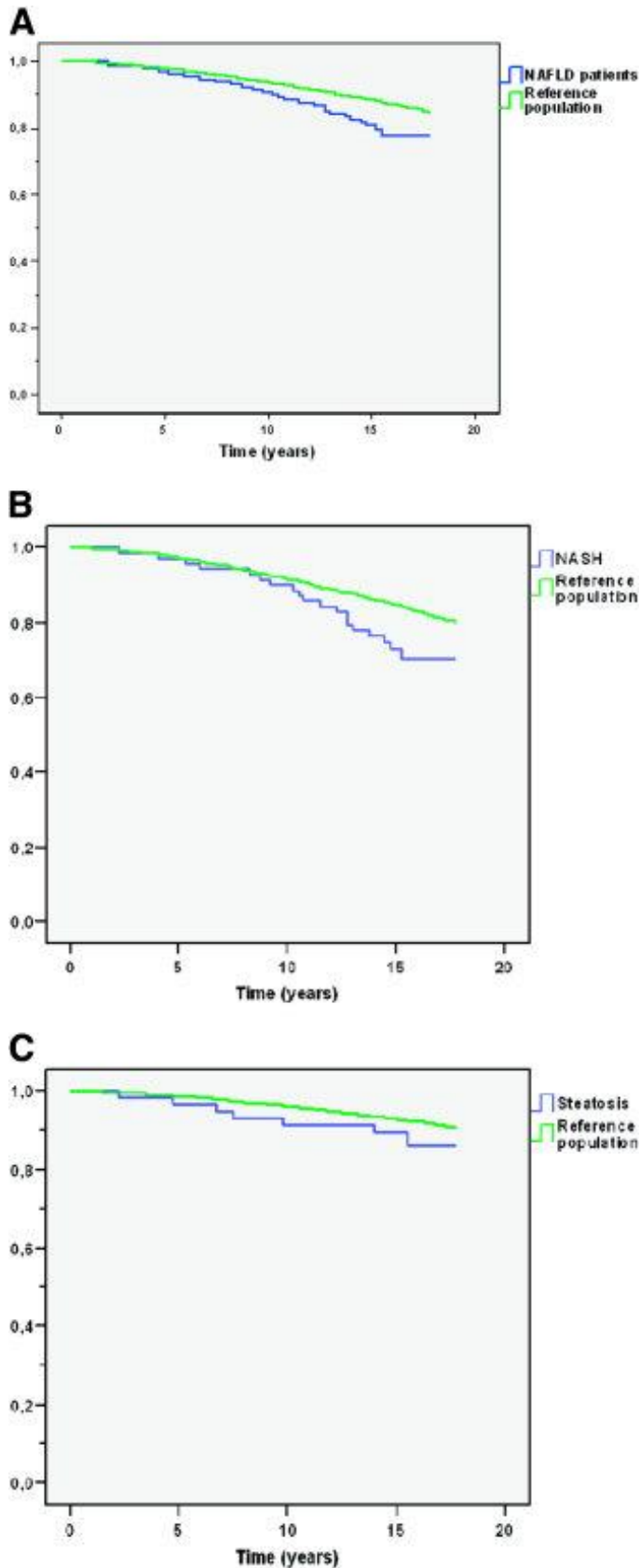
Toutefois le contenu intrahépatique en graisse semble être corrélé plus significativement à l'insulinorésistance qu'à l'importance de la graisse viscérale (25).

III. Enjeux de la stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2

A. Augmentation de la mortalité

Adams et al. ont suivi 116 patients diabétiques présentant une stéatose hépatique pendant en moyenne 4,6 ans. Ils ont observé un hazard ratio de 2,2 $p=0,03$ pour la mortalité toutes causes. La mortalité de ces patients correspond à une néoplasie pour 33% d'entre eux, une complication d'hépatopathie chronique (cirrhose, fibrose) pour 19% d'entre eux et un infarctus du myocarde pour 19% (26). De Marco et al. en 1999 montraient dans une cohorte de 7148 patients diabétiques un sur-risque de mortalité par pathologie digestive et hépatopathie de 1,83 alors qu'il n'était que de 1,34 pour les maladies cardiovasculaires (27). Ekstedt et al. en 2006 publient une étude de suivi sur 13 ans de patients présentant une stéatose hépatique, ils notent une survie moindre des patients présentant une stéatose hépatique par rapport à la population de référence : 78% vs 84%, comme le présente la figure 5.(28)

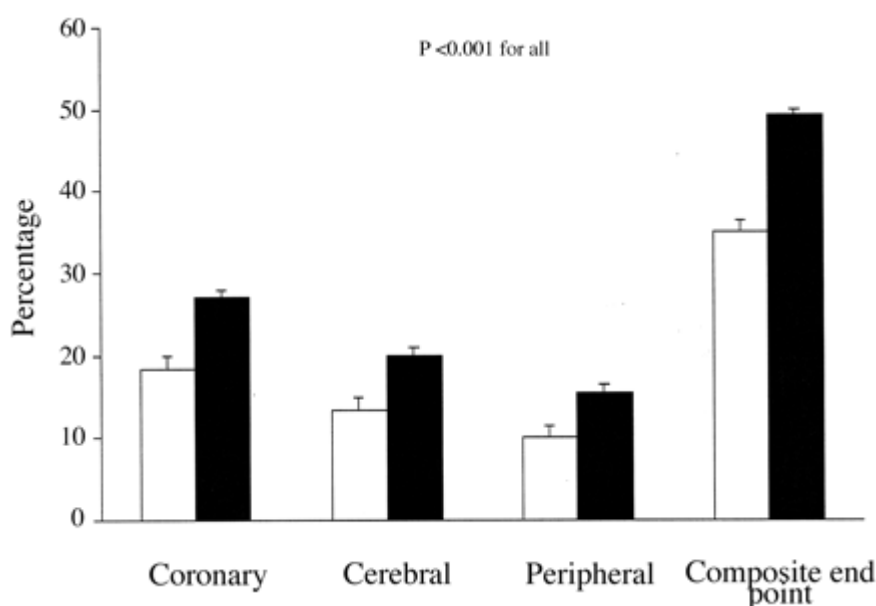
Figure 5: courbe de survie des patients en fonction de leur pathologie hépatique par rapport à la population de référence (résultats significatifs pour la NAFLD (A) et la NASH (B)) (28)



B. Augmentation du risque de complications macroangiopathiques et microangiopathiques

Targher et al. montrent dans plusieurs études une augmentation du risque cardiovasculaire des diabétiques de type 2 présentant une stéatose hépatique par rapport aux diabétiques sans hépatopathie. Ainsi en 2005, sur 744 patients diabétiques de type 2, la présence d'une stéatose hépatique augmente le risque de complications cardiovasculaires (mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde, infarctus cérébral, sténose coronarienne) de 1,84 ($p < 0,001$) après ajustement sur la durée de diabète et l'hémoglobine glyquée, l'âge, le sexe, les traitements utilisés et l'intoxication tabagique, mais pas sur le BMI (29). En 2007, sur 2932 patients diabétiques, la stéatose hépatique constitue un facteur de risque de coronaropathie, de pathologie vasculaire cérébrale et d'artériopathie (figure 6) chez les patients diabétiques avec stéatose diabétique : odds ratio $> 1,5$ après ajustement sur l'âge, le sexe, le BMI, l'Hb1Ac, la durée de diabète, l'intoxication tabagique, le LDL cholestérol et les traitements (9).

Figure 6: prévalence des pathologies cardiovasculaires chez les adultes avec (noir) ou sans stéatose hépatique (blanc) ($p < 0,001$) après ajustement sur l'âge et le sexe (9)



Cependant ces constatations sont basées sur un diagnostic de stéatose hépatique par dosage des transaminases et par échographie. Dans la littérature, d'autres études basées sur une évaluation par résonance magnétique de la stéatose ne confirment pas ces résultats. Ainsi, JM Petit et al. montrent en 2009, l'absence de corrélation entre épaisseur intima/média et présence d'une stéatose hépatique chez

les patients diabétiques de type 2 (30). Cette constatation est également faite par l'équipe de McKimmie en 2008 (31).

Sur le risque de complications microangiopathiques, Targher et al. publient en 2008 un recueil ponctuel de données de 2103 patients diabétiques de type 2 avec ou sans stéatose hépatique dans laquelle ils analysent les risques de complications microangiopathiques. Ainsi, la stéatose hépatique est associée à un sur-risque (odds ratio) de néphropathie diabétique de 1,87 ($p=0,02$) et un sur-risque de rétinopathie proliférante de 1,75 ($p=0,031$) après ajustement sur l'âge, le sexe, le BMI, la durée de diabète et l'Hb1Ac (32).

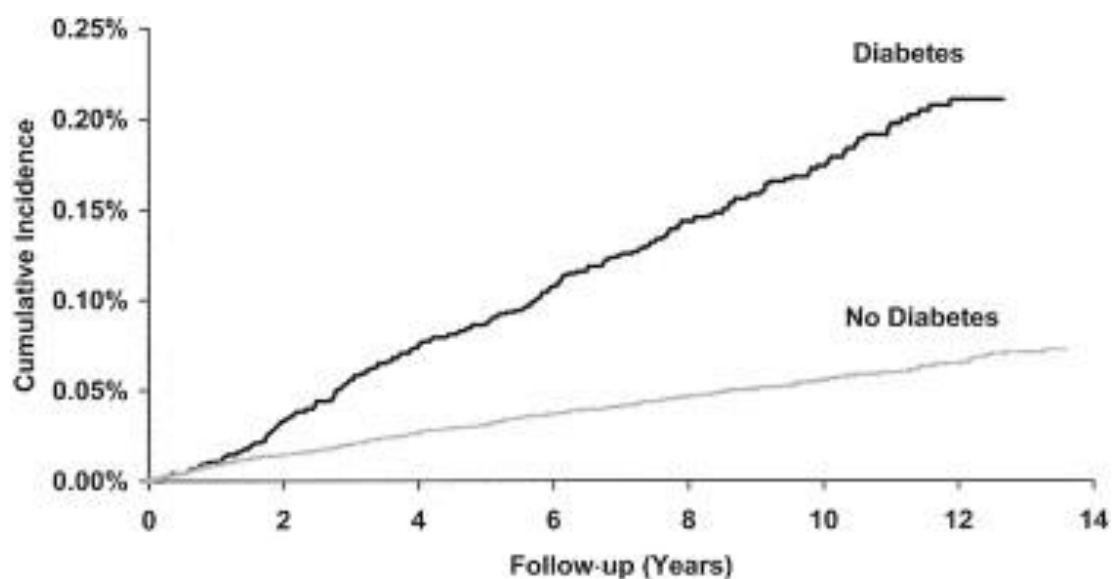
Concernant les complications microangiopathiques, Jenks et al. étudient 933 sujets diabétiques et ne confirment pas d'association entre insuffisance rénale et stéatose hépatique (33). Kim et al. constatent dans une population de diabétiques coréens une diminution du risque de néphropathie et de rétinopathie diabétique chez les patients porteurs de stéatose hépatique et aucune augmentation de risque de complications macrovasculaires. (34).

C. Augmentation du risque de fibrose et de carcinome hépatocellulaire

Dans la littérature, de nombreux articles évoquent un risque accru de complications de la stéatose hépatique dans la population des diabétiques par rapport à une population non diabétique. La progression de la stéatose hépatique vers la stéatohépatite et donc la fibrose est plus importante dans une population de diabétiques. L'équipe de Fracanzani a étudié 458 biopsies hépatiques. Elle démontre que le diabète est un facteur prédictif indépendant de fibrose hépatique sévère (odds ratio 1,8, ($p<0,05$)(35), malgré un niveau de transaminases normal. Une étude suédoise sur 129 patients ayant eux aussi bénéficié d'une biopsie hépatique et dont le suivi moyen est de 13 ans, a montré 41% de progression de fibrose dans la population étudiée. Les facteurs de risque principaux de cette progression sont : la présence d'un diabète, l'augmentation du poids de plus de 5 kg et une insulino-résistance(28). Harrison et al. montrent un risque de progression de la fibrose de 2,4 chez les patients diabétiques après analyse de 827 patients porteurs de stéatose hépatique (36).

Dans l'histoire naturelle de la stéatose hépatique, il existe un risque de progression vers la fibrose, puis vers la cirrhose et donc un risque de développer un carcinome hépatocellulaire. De nombreuses études ont pu démontrer que le diabète constituait un risque indépendant de développer un carcinome hépatocellulaire en présence ou non de cirrhose sous-jacente. En effet, Davila et al. présentent un risque de développer un carcinome hépatocellulaire multiplié par 2,87 en cas de diabète (37). La figure 7 montre l'incidence cumulée de carcinome hépatocellulaire dans une population de diabétiques porteurs de stéatose hépatique d'après El-Serag et al. dans leur article de 2004.(14) (figure 7)

Figure 7: incidence cumulée du CHC chez une population de diabétiques vs non diabétiques (14)



IV. Histoire naturelle de la stéatose hépatique

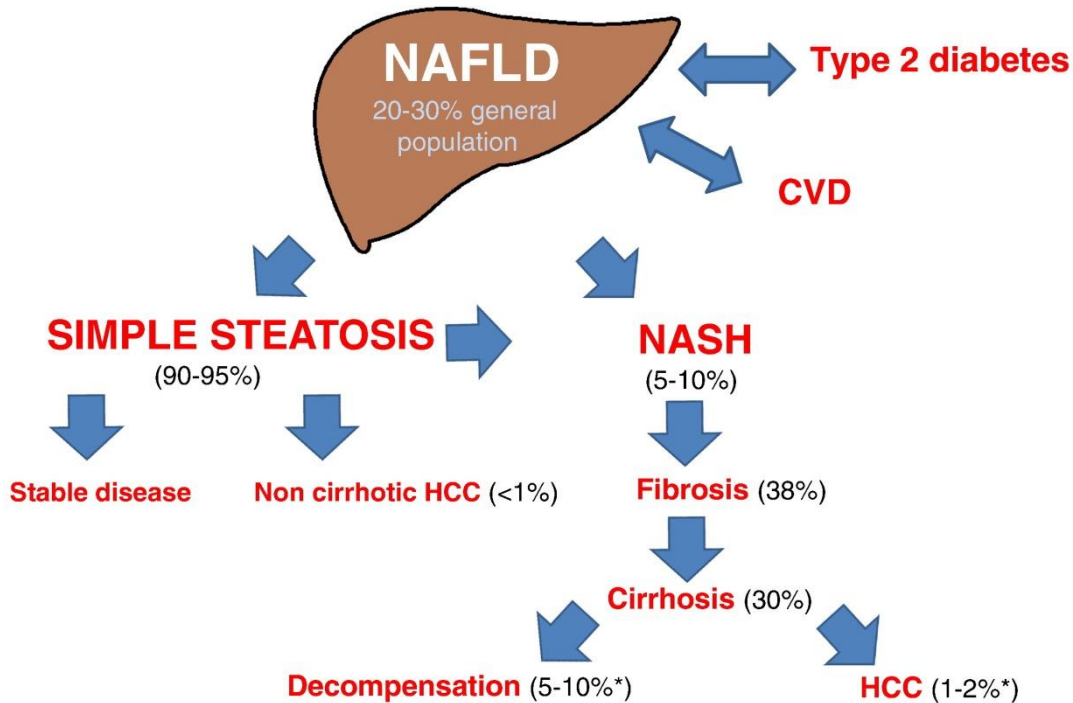
A. Définition histologique

La stéatose hépatique non alcoolique regroupe en fait plusieurs entités qui vont de la stéatose isolée à la stéatohépatite, qui peut évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La première description de la stéatose hépatique date de 1980 par Ludwig et Boon. Il s'agit d'une accumulation de lipides dans les hépatocytes variant de 5 à 10% selon les auteurs sans corrélation avec une consommation excessive d'alcool. Parmi les patients présentant une stéatose hépatique, on note environ 70 à 75% de stéatose isolée et 25 à 30% de stéatohépatite. C'est cette dernière qui présente un risque d'évolution vers la fibrose, puis la cirrhose. Toutefois la stéatose isolée peut également évoluer vers la cirrhose dans 4% des cas contre 20% dans la

stéatohépatite (38). Ainsi, les patients présentant une stéatohépatite sont plus à risque de présenter les complications de la cirrhose que sont l'hypertension portale, les hémorragies par rupture de varices œsophagiennes et le carcinome hépatocellulaire (figure 8).

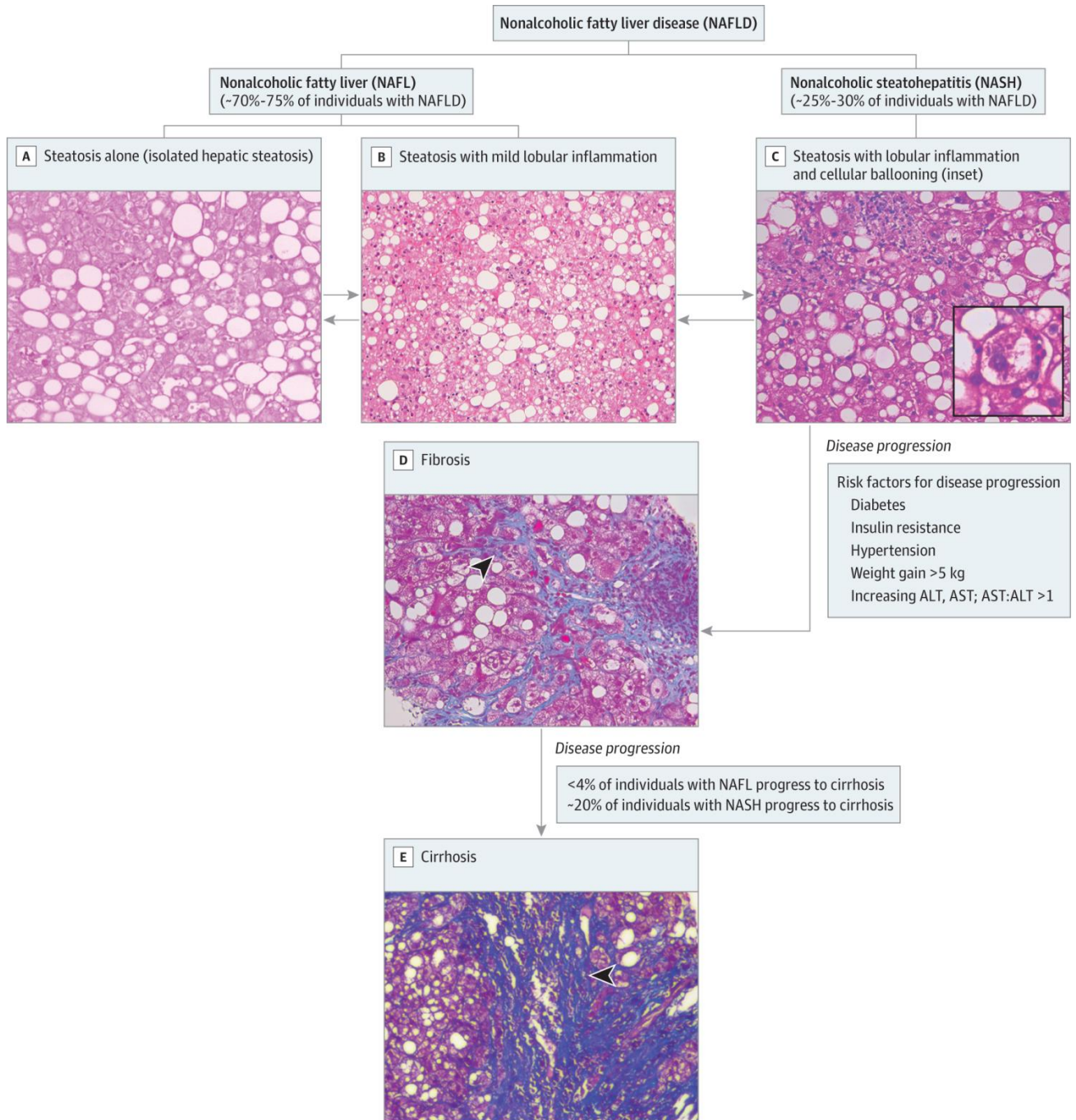
Figure 8: Histoire naturelle de la stéatose hépatique d'après Buzzetti (39)

(CVD : maladie cardiovasculaire, NAFLD : stéatose hépatique non alcoolique, simple steatosis : stéatose hépatique simple, NASH : steatohépatite, fibrosis : fibrose, cirrhosis : cirrhose, HCC : carcinome hépatocellulaire)



La différence entre ces 2 formes se fait par l'étude histologique. La stéatose isolée est caractérisée par des vésicules macrovacuolaires tandis que la stéatohépatite est caractérisée par une ballonnisation des hépatocytes et l'apparition de lésions nécrotico-inflammatoires (figure 9).

Figure 9 : Différents types histologiques de la stéatose hépatique et leurs implications dans la progression de la maladie.(38)



B. Mécanismes physiopathologiques

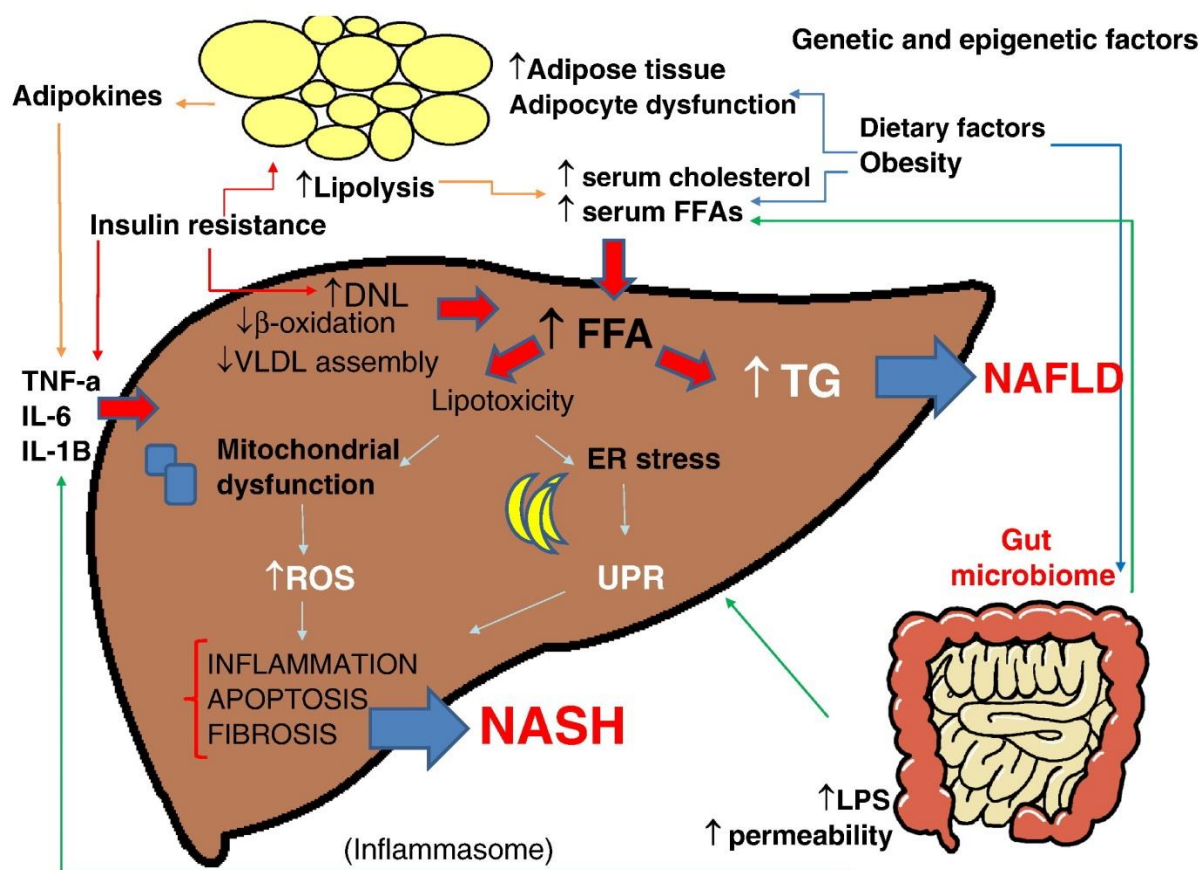
La physiopathologie du développement de la stéatose hépatique et de la fibrose hépatique est complexe. Elle n'est pas encore entièrement élucidée. Longtemps, on a évoqué la théorie de « two hits » pour expliquer la progression vers la stéatohépatite : accumulation de la graisse viscérale et inflammation locale et lésions cellulaires des hépatocytes. Mais aujourd'hui cette théorie est dépassée par l'hypothèse de « multiple-hits » rendant mieux compte de la complexité des mécanismes mis en œuvre.

Ainsi Buzzeti et al décrivent dans leur revue les différentes étapes (39) : (figure 10)

- Apports caloriques augmentés, obésité
- Modification de la flore intestinale et augmentation de la perméabilité digestive aux acides gras.
- Augmentation des acides gras libres et du cholestérol circulants (lipotoxicité).
- Augmentation de l'influx hépatique des acides gras circulants, responsable de l'insulinorésistance par inhibition de l'expression des récepteurs à l'insuline intrahépatique.
- Insulinorésistance hépatique responsable de :
 - l'inhibition de la β -oxydation intrahépatique ;
 - l'augmentation de la néoglucogénèse. Les glucides produits servent alors de substrats à la lipogénèse de novo ;
 - l'augmentation de la lipogénèse de novo intrahépatique et de l'augmentation de la lipolyse des tissus adipeux (défaut d'inhibition) aboutissant à l'augmentation des acides gras circulants ;
 - la production d'apokines par le tissu adipeux qui renforce la réponse inflammatoire locale par production de cytokines (IL4, TNF α), aggravée par la lipotoxicité.
- Augmentation de l'influx hépatique des acides gras circulants responsable d'une diminution :
 - de la β -oxydation ;
 - de l'excrétion de VLDL ;
 - l'estérification des acides gras libres en triacylglycérols.

- Accumulation des triglycérides intrahépatiques sous formes de gouttelettes macrovacuolaires responsable d'un stress cellulaire à plusieurs niveaux :
 - Stress du réticulum endoplasmique avec production de UPR (unfolded protein reponse)
 - Stress mitochondrial produisant des radicaux libres responsables d'une inflammation locale.
- Stress cellulaire aboutissant à l'apoptose cellulaire et à l'activation de cellule stellaire à l'origine de la fibrose.

Figure 10: Théorie des multiples marches de développement de la stéatose hépatique, Buzzetti et al.(39)

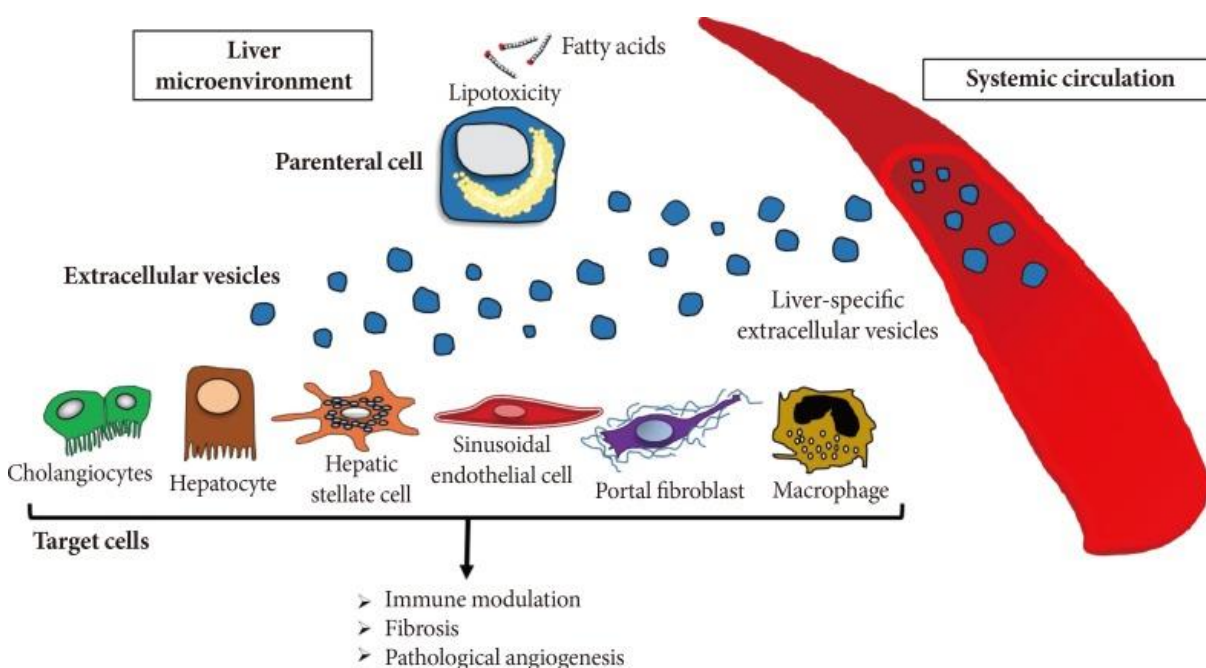


A noter l'existence de polymorphisme génétique du gène PNPLA3 qui serait responsable du développement d'une stéatohépatite en l'absence d'insulinorésistance (40). Des études génomiques ont montré un lien entre le polymorphisme du gène PNPLA3 et l'augmentation du taux de graisse intrahépatique. Mais un lien existe aussi entre le polymorphisme et la sévérité de la fibrose. PNPLA3 code pour une protéine l'adiponutrine dont l'action est mal connue. Elle aurait à la fois un rôle sur la lipolyse et la lipogénèse. Ainsi, JM Petit étudie la

présence de ce polymorphisme du gène PNPLA3 dans une population de diabétiques et conclut que la présence de ce polymorphisme est associée à une fibrose plus sévère, indépendamment de l'indice de masse corporelle et du contenu intrahépatique en graisse (10).

Povero et al. évoquent un nouvel acteur dans le développement de la stéatose hépatique récemment étudié : des vésicules extracellulaires relarguées par les hépatocytes en cas de stress cellulaire. Ainsi l'accumulation d'acides gras libres dans les hépatocytes favoriserait l'exocytose de ces vésicules. Elles permettraient de transporter vers les cellules adjacentes des ARN messagers, des protéines des ARN non codants ou des lipides. Ces messages cellulaires modèleraient alors l'environnement extracellulaire des hépatocytes. L'angiogénèse serait activée par relargage de facteurs pro-angiogéniques par les cellules stellaires et les cholangiocytes. Ces facteurs induiraient la fibrose. La fibrose et la progression vers la cirrhose seraient également dues au transport, par ces vésicules, de médiateurs inflammatoires capables d'activer les macrophages intrahépatiques. Les vésicules extracellulaires auraient une action profibrotique en activant les cellules stellaires quiescentes en fonction des molécules transportées(41) (figure 11).

Figure 11: Vésicules extracellulaires d'origine hépatocytaire dans la physiopathologie de la stéatohépatite (41)



V. Diagnostic de la stéatose hépatique

A. Clinique

Cliniquement, la présence d'une stéatose hépatique reste asymptomatique ou paucisymptomatique sous forme d'asthénie et éventuellement d'une gêne de l'hypochondre droit. La symptomatologie peut en revanche être plus parlante en cas de forme évolutive de stéatohépatite surtout au stade de cirrhose avec présence de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale : astérisis, angiomes stellaires, ictère, circulation veineuse collatérale, ascite et varices œsophagiennes avec risque d'hématémèse massive.

D'autre part, la stéatose hépatique peut également être associée au syndrome métabolique, le patient pouvant alors présenter des signes d'insulinorésistance tels qu'un acanthosis nigricans.

La découverte de la stéatose hépatique est donc le plus souvent fortuite à l'occasion d'examens complémentaires : biologiques ou morphologiques.

B. Marqueurs biologiques de la stéatose hépatique

1. Transaminases

L'élévation des transaminases est souvent le point de départ des explorations hépatiques. On observe généralement une augmentation de 1,5 à 4 fois les valeurs normales et rarement plus de 10 fois dans la stéatose hépatique (42). Les transaminases sont un marqueur pratique et peu coûteux de l'exploration des hépatopathies, mais elles restent peu contributives dans la stéatose hépatique. Pour le diagnostic de stéatohépatite leur sensibilité et leur spécificité sont respectivement de 45% et 85%.

Le niveau des transaminases est corrélé à l'insulinorésistance et au niveau de graisse intrahépatique. Toutefois, les patients présentant un niveau normal de transaminases ont un risque identique à ceux présentant une perturbation du bilan hépatique de progresser vers la fibrose et la cirrhose (43). Mofrad et al. montrent en 2003 que des patients présentant des stéatohépatites confirmées par biopsie hépatique ont des transaminases normales dans 30 à 60% des cas (44).

Par ailleurs, plus spécifiquement dans la population diabétique, l'équipe de Kotronen souligne la sous-estimation des valeurs de transaminases. En comparant 70 patients diabétiques à 70 patients non diabétiques appareillés sur l'âge, le BMI et le sexe, la valeur des transaminases est plus basse chez les diabétiques que chez les sujets contrôles pour une même teneur hépatique en graisse (mesurée par spectrométrie par résonance magnétique) (45). Chez des patients diabétiques avec un taux normal de transaminases, il existe des prévalences élevées de stéatose simple (76%) et de stéatohépatite (56%) objectivées par spectroscopie, comme le montrent Portillo Sanchez et al. (46).

Certains auteurs ont donc proposé de revoir le seuil de normalité des transaminases à la baisse afin de ne pas méconnaître des hépatopathies, mais ces propositions ne sont pas encore adoptées par la communauté scientifique et demandent plus d'études complémentaires (38,47).

2. GGT

Les GGT sont un marqueur de cholestase et sont classiquement élevées dans la population diabétique et chez les obèses. De nombreuses études ont pu corréler le niveau de GGT à la teneur intrahépatique en graisse (48). Les études de suivi de patients après chirurgie bariatrique établissent également un lien entre diminution des GGT et amélioration de la stéatose hépatique, indépendamment de la perte de poids (49). L'augmentation des GGT serait également corrélée au niveau d'insulinorésistance (50).

3. Ferritinémie

La ferritine est la forme de stockage du fer dans le foie, c'est aussi une protéine dont le taux s'élève en cas d'inflammation. Elle augmente donc en cas de surcharge hépatique en fer et d'inflammation. Dans sa revue des tests de dépistage, Helena Buzzetti précise que 30% des patients avec une stéatose hépatique ont une hyperferritinémie, mais que l'interprétation de cette hyperferritinémie n'est pas évidente : inflammation hépatique due à l'insulinorésistance ou réelle surcharge hépatique en fer (51,52).

Pourtant, certaines études proposent d'utiliser la ferritinémie comme marqueur de la stéatose hépatique. Kowdley et al. présentent une étude sur 628 patients et concluent qu'une élévation de la ferritine à plus de 1,5 fois la normale est prédicteur

d'une fibrose avancée (53). Bugianesi et al. en 2004 associent un niveau élevé de ferritine avec une fibrose avancée (due à une insulino-résistance et non à une surcharge hépatique en fer) (54).

Ces conclusions sont contredites par une étude de Chandok et al. Ils analysent la ferritinémie de 482 patients classés en fonction de leur stade d'hépatopathie (stéatose simple, stéatohépatite ou cirrhose) et ne retrouvent aucune différence entre les niveaux de ferritinémie des 3 groupes (55).

En 2014, Yoneda et al. objectivent une élévation des niveaux de ferritinémie en lien avec le grade histologique de l'hépatopathie sur 1201 biopsies hépatiques. Cependant la performance diagnostique de ce dosage reste très limitée (AUC comprise entre 0,55 et 0,6 suivant le stade de fibrose)(51,56).

C'est pourquoi la ferritine ne serait un marqueur intéressant que combinée à d'autres marqueurs.

C. Explorations morphologiques

1. Echographie hépatique

L'échographie est une technique très fréquemment utilisée pour le diagnostic de la stéatose hépatique en raison de sa facilité d'utilisation et son faible coût. La stéatose hépatique apparaît comme hyperéchogène à l'échographie. Dans la littérature, sa sensibilité atteint 93% si la stéatose est importante mais reste très moyenne en cas de stéatose peu importante (< 20%) (38,57). Les limites de l'échographie sont l'échogénicité du patient (en raison du surpoids) et son analyse très opérateur dépendant. L'échographie reste une méthode d'évaluation non quantitative de la stéatose hépatique. Son intérêt principal réside toutefois dans la recherche des stigmates d'une forme évolutive de stéatohépatite, c'est-à-dire de cirrhose : dysmorphie hépatique, flux hépatofuge.

2. Scanner abdominal

Le scanner abdominal est habituellement utilisé pour explorer les pathologies hépatiques. L'augmentation de la graisse intrahépatique est responsable d'une diminution de la densité hépatique en unité Hounsfield. Un foie normal sur un scanner sans injection apparaît avec une densité légèrement plus élevée que la rate ou les vaisseaux.

Les modifications de densité du foie au scanner ne sont pas spécifiques de la stéatose : elles peuvent être observées en cas de dépôts de cuivre ou de fer notamment.

La sensibilité et la spécificité du scanner, dans la détection des niveaux de stéatose supérieur à 30% varient selon les études respectivement de 73 à 100% et de 95 à 100% (58).

Avec le scanner injecté, des protocoles de calcul du pourcentage de stéatose ont été proposés en fonction de la différence de densité entre le foie et la rate. La sensibilité et la spécificité varient dans ses protocoles respectivement alors de 54 à 93% et de 87 à 93% en fonction de stade de stéatose examiné. Mais ces protocoles ont leurs limites, car il existe de larges plages de chevauchement entre les valeurs de densité entre foie normal et stéatose.

Au final, le scanner reste donc peu intéressant pour l'orientation clinique de la stéatose hépatique. Cependant, on peut l'utiliser afin d'éliminer d'autres diagnostics de modifications du bilan hépatique (58).

3.IRM hépatique/ Spectrométrie par résonance magnétique

L'IRM hépatique est un examen présentant une sensibilité plus importante que le scanner pour la détection de la stéatose hépatique. La stéatose hépatique apparaît en hyposignal en opposition de phase. L'IRM possède certes une valeur prédictive négative élevée, mais sa spécificité n'est que de 63% (59). Dans une étude de 2005, Thomas et al. ont pourtant validé l'IRM comme permettant une mesure fiable et reproductible de la mesure de la stéatose hépatique (42,60). Cependant, cette technique reste relativement coûteuse.

De nouvelles techniques de spectrométrie par résonance magnétique se développent actuellement et sont plus discriminantes. Ainsi, la spectrométrie par résonance magnétique permet de dépister la stéatose hépatique dès 5,54% avec une précision proche de 100% (61). Cette technique reste toutefois limitée à une utilisation dans les centres universitaires en raison de sa technicité et de son coût très élevé.

4. Fibroscan

Le fibroscan a été initialement développé pour l'étude de la fibrose hépatique chez les patients porteurs d'hépatite C, avec une bonne corrélation avec le score METAVIR (62) (tableau 3). Le score METAVIR est un score histologique développé en 1996, qui permet d'orienter la prise en charge thérapeutique des patients atteints d'hépatite C.

Tableau 3: Score METAVIR

Activité (inflammation/nécrose)	Fibrose
A0 : absence	F0 : absence
A1 : minime	F1 fibrose portale sans septa
A2 : modérée	F2 fibrose portale avec quelques septa
A3 : inflammation	F3 fibrose septale sans cirrhose
	F4 cirrhose

Le fibroscan consiste à mesurer la vitesse de transmission d'ultrasons à basse fréquence à travers le tissu hépatique et de la corréler à l'élasticité de celui-ci. Cette technique étudie un cylindre hépatique de 1cm de diamètre x 4cm. C'est une technique rapide et simple qui peut être utilisée en consultation, ce qui la rend très intéressante. Cette technique a été évaluée de nombreuses fois dans la littérature sur des patients présentant une stéatose hépatique.

Dans une première méta-analyse, la sensibilité et la spécificité du fibroscan pour détecter une fibrose avancée est de respectivement 0,94 et 0,95 (63). Une autre méta-analyse étudiant la capacité du fibroscan à exclure les fibroses avancées montre une aire sous la courbe ROC de 0,84 à 1,00 (64), soit une valeur prédictive négative très élevée. En revanche, la faible valeur prédictive positive du fibroscan, objectivée dans ces études, ne permet pas de l'utiliser seul pour décider de surseoir à la biopsie hépatique.

Par ailleurs, les valeurs limites pour distinguer les différents types de fibrose restent débattues (62).

Les principales limites du fibroscan ont, elles aussi, été très largement étudiées. Ainsi, Castera et al. montrent que les mesures du fibroscan sont erronées dans 1

cas sur 5. Les causes d'erreurs sont : le poids élevé, le tour de taille important et l'expérience faible de l'opérateur (65) d'après l'étude sur 5 ans de 13 369 mesures.

Afin de pallier ces limites, de nouvelles sondes XL ont été proposées. Elles permettraient de faire tomber le risque d'erreurs à moins de 2% des mesures mais nécessitent également des valeurs seuils différentes(66).

Une autre technique d'imagerie dite ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) utilisant des impulsions sonores de courte durée pour mesurer l'élasticité hépatique, a été proposée. Ses performances semblent similaires à celle du fibroscan.(62)

5. Elastographie par résonance magnétique (MRE)

Il s'agit de la technique la plus récente d'évaluation de l'élasticité tissulaire. Elle consiste à transmettre des ondes acoustiques de base fréquence par un appareil électrique ou pneumatique placé sur le ventre du patient en position déclive, puis d'utiliser une image en opposition de phase en IRM pour étudier la propagation de ces ondes. Une étude de Chen et al., publiée en 2011, montre une très grande précision de cette technique. Elle permettrait de différencier la stéatose simple de la stéatohépatite avec une sensibilité à 94% et une spécificité de 73% en utilisant un seuil de 2,74kPa (67). En 2013, une autre étude montre que l'utilisation de MRE a permis de diagnostiquer une fibrose avancée chez 142 patients porteurs de stéatohépatite confirmée par biopsie avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 93%, avec un seuil de 4,15kPa(68). La MRE offre probablement les meilleurs résultats en termes d'imagerie pour le diagnostic de stéatohépatite ; cependant cet examen demeure long et coûteux.

D. Diagnostic de certitude

Au vu des valeurs seuil de sensibilité et de spécificité des différents marqueurs biologiques et des techniques d'imagerie, le diagnostic de certitude de la stéatose hépatique repose sur l'histologie. La ponction biopsie hépatique reste le gold standard pour le diagnostic. Seule l'histologie permet de différencier avec certitude la stéatose simple de la stéatohépatite et de mesurer quantitativement le niveau de fibrose (59).

Différents scores et échelles de gradation ont été développés. Les premiers à proposer une classification de la stéatose hépatique sont Matteoni et al. en 1999. Ainsi, ils décrivent la stéatose hépatique :

- type 1 comme une stéatose simple,
- type 2 comme une stéatose associée à une inflammation lobulaire,
- type 3 comme une stéatose avec dégénérescence par ballonisation des hépatocytes
- type 4 comme un type 3 associé à une fibrose ou des corps de Mallory-Denk.(69)

Cette classification était associée à des risques de progression vers la cirrhose de plus en plus importants mais elle ne comportait pas d'évaluation de la fibrose hépatique.

La même année, Brunt développe un score d'évaluation de la fibrose en 4 étapes :

- 1 : fibrose périsinusoïdale ;
- 2 : 1 + fibrose periportale ;
- 3 : fibrose en pont ;
- 4 : cirrhose.(70)

Cette même équipe développe en 2005 le score NAS qui intègre trois caractéristiques que sont la stéatose (de 0 à 3), la ballonisation (de 0 à 3) et les foyers d'inflammation lobulaires (de 0 à 2) (71) (Tableau 4). D'autres lésions histologiques avaient également été étudiées telles que les corps de Mallory, des méga-mitochondries, des corps acidophiles,... Un score NAS < 3 permet d'exclure une stéatohépatite et un score NAS > 5 permet de l'affirmer.

Tableau 4 : Score NAS

Type de lésion	intensité	score
Stéatose		
	<5%	0
	5-33%	1
	33-66%	2
	>66%	3
Foyer d'inflammation lobaire		
	0	0
	<2	1
	2-4	2
	>4	3
Ballonisation		
	0	0
	Rare	1
	nombreuse	2

Le score NAS est largement utilisé dans les études pour comparer l'évolution de la stéatose hépatique, mais il ne rend compte ni de la fibrose, ni de la localisation de celle-ci.

Dans leur étude de 2005, Brunt et Kleiner évoquent les limites de leur score en précisant que 16% des patients avec un NAS > 5 n'avaient pas les critères histologiques d'une NASH (62,71). Ce score est également peu prédictif de progression vers la fibrose et est moins bien corrélé au risque de mortalité que le score d'évaluation de la fibrose développé initialement par Brunt (72). Brunt lui-même précise les limites de son score quant au diagnostic de stéatohépatite (73).

Récemment, un nouveau score histologique a été développé : le SAF : comprenant 3 items (stéatose, activité, fibrose) (74) (tableau 5). Initialement, ce score est proposé pour évaluer la stéatose de patients obèses, mais il a été validé dans une cohorte de patients porteurs de stéatose hépatique avec un syndrome métabolique (75). Cependant, l'association entre ce score et la mortalité induite par des pathologies hépatiques n'est pas encore bien évaluée.

Tableau 5 : Score SAF

Stéatose	Activité	Fibrose
<5% = 0	Ballonisation (0-2)	Aucune
5-33%=1	Inflammation lobulaire (0-2)	1a : périsinusoidale 1b : perisinusoidale zone 3 1c : portale
34-66%=2	A=0 pas d'activité	2 : Peri-sinusoidale et périportale sans pont
>66%=3	A=1 activité minimale A=2 activité moyenne A≥3 activité sévère	3 : fibrose en pont 4 : cirrhose

E. Score pronostic

La biopsie hépatique est donc l'examen de référence pour le diagnostic de stéatose hépatique, mais évalue difficilement les lésions hétérogènes en raison du petit volume étudié. C'est pourquoi ont été développés des scores pronostiques pour évaluer le risque de présenter une stéatohépatite ou d'avoir une fibrose avancée. Seuls les patients présentant ce risque, devraient bénéficier d'une biopsie hépatique. En cas de haut risque de fibrose avec une biopsie normale, il serait justifié de réaliser une nouvelle biopsie.

Dans leur revue de la littérature, Elena Buzzetti et al. proposent un tableau résumant les principaux tests de dépistage de fibrose non invasifs et les scores diagnostiques de stéatohépatite. (Tableau 6)

Tableau 6: Tests sérologiques non invasifs de la fibrose et scores diagnostiques de la stéatohépatite non alcoolique et/ou stade de fibrose des patients avec une stéatose hépatique non alcoolique (51)

ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; AUROC: area under receiver operator characteristic curve; CK-18: cytokeratin 18; NA: not available; BMI: body mass index; GGT: γ -glutamyl transpeptidase; PLT: platelets; PIIINP: terminal peptide of procollagen III; APRI: aspartate aminotransferase to platelets ratio; INR: international normalized ratio; ELF: enhanced liver fibrosis; ULN: upper limit of normal.

Test	Variables	NAFLD stage assessed	Cut-off	AUROC
AST : ALT ratio	ALT and AST serum levels	F4	1	NA
CK-18	Cytokeratin 18 fragments	NAFLD NASH Fibrosis (any degree)	NA	0,77 0,65– 0,83 0,68
Ferritin	Serum ferritin	NASH/ \geq F2 \geq F3	1,5 ULN 2,5 ULN	0,57 NA
NASH diagnostic	CK-18 fragments, adiponectin, and resistin	NASH	0,43	0,70– 0,85
NASH diagnostic panel	Gender, BMI, diabetes, triglycerides, and CK-18 (total levels and fragments)	NASH	NA	0,81
NashTest	Age, gender, weight, height, bilirubin, GGT, α 2-macroglobulin, apolipoprotein A1, haptoglobin, AST, serum glucose, triglycerides, and cholesterol	No NASH Borderline NASH NASH	NA	NA NA 0,69– 0,83
NAFIC scoring system	Ferritin \geq 200 or \geq 300 ng/mL (F or M) = 1 Serum fasting insulin \geq 10 μ U/mL = 1 Serum type IV collagen 7s \geq 5,0 ng/mL = 2	NASH	2	0,78– 0,85
Modified NAFIC scoring system	Ferritin \geq 200 or \geq 300 ng/mL (F or M) = 1 Serum fasting insulin \geq 10 < 15 μ U/mL = 1 Serum fasting insulin \geq 15 = 2 Serum type IV collagen 7s \geq 5,0 ng/mL = 2	NASH	2	0,80
PIIINP	Terminal peptide of procollagen III levels	NASH \geq F3	6,6 ng/mL (low cut-off) 11 ng/mL (high cut-off)	0,82 0,84
APRI	AST, PLT	\geq F2	0,45 (low cut-off) 1,5 (high cut-off)	0,62– 0,94
BARD	BMI, AST/ALT ratio, and diabetes	\geq F3	\geq 2	0,80
BARDI	BMI, AST/ALT ratio, diabetes, and INR	\geq F3	\geq 3	0,88
NAFLD fibrosis score	Age, BMI, diabetes. AST, ALT, platelet count, and albumin	\geq F3	-1,45 (low cut-off) 0,67 (high cut-off)	0,82– 0,88
FIB-4	Age, AST, ALT, and platelet count	\geq F3	1,3–1,92 (low cut-off) 3,25 (high cut-off)	0,87, 0,88

Hepascore	Age, sex, bilirubin, GGT, α 2-macroglobulin, and hyaluronic acid	\geq F2	0,44	0,73
		\geq F3	0,37	0,81
		F4	0,7	0,9
ELF test	Hyaluronic acid (HA), PIIINP, and tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1).	\geq F2	8,5–10,18	0,82
		\geq F3	10,35 (9,33–	0,90
		F4	10,51) 9,35–11,3	0,87
FibroTest	Haptoglobin, α 2-macroglobulin, apolipoprotein-A, bilirubin, and GGT	\geq F3	0,3 (low cut-off) 0,7 (high cut-off)	0,88
FibroMeter	Age, weight, glucose, AST, ALT, PLT, and ferritin	\geq F2	F3: 0,61 (low	0,94
		\geq F3	cut-off)	0,93
		F4	0,71 (high cut-off)	0,9

1. Tests évaluant la fibrose

Les tests non invasifs de recherche de la fibrose peuvent être classés en tests indirects (transaminases, plaquettes, albumine) et marqueurs directs.

Les tests indirects ont pour avantage leur grande disponibilité en pratique, mais les valeurs limites sont très variables en fonction de l'objectif du test (sensibilité ou spécificité élevées).

Ils posent le problème d'une zone grise pour laquelle on ne peut rien conclure.

Les tests directs (mesure de l'acide hyaluronique, de la cytokératine 18, de collagénases) possèdent quant à eux des sensibilités et spécificités plus importantes, mais leurs dosages ne sont pas réalisés en pratique courante.

La cytokératine 18 semble être un dosage intéressant pour diagnostiquer la stéatose ou la fibrose avec une spécificité élevée, mais reste insuffisante pour différencier les patients porteurs d'une stéatohépatite de ceux présentant déjà une fibrose (76).

D'autres scores comme le NASH test et le NAFIC score paraissent prometteurs, mais nécessitent des études de validation supplémentaires.

2. Score d'évaluation de la fibrose

Les scores d'évaluation de la fibrose sont, eux aussi, très nombreux et vont du plus simple (rapport ASAT/ALAT) au plus complexe (fibrotest). Voici ceux qui semblent les plus intéressants.

Tout d'abord, le score BARD incluant l'IMC, le rapport ASAT/ALAT et la présence d'un diabète (tableau 7) et le BARDI (incluant l'INR). Initialement développées pour détecter des fibroses stade 3 de la classification de Brunt, ses performances restent médiocres (pour une valeur limite à 2, la sensibilité varie de 83,6% à 100%, mais la spécificité est seulement de 32,5 à 34,7%)(36,77).

Tableau 7: score BARD, normal ≤ 1

BMI > 28kg/m²	1 point
ASAT/ALAT > 0,8	2 points
Diabète	1 point

Le score NAFLD (établi sur un échantillon de 733 patients) prend en compte l'âge, la présence d'un diabète, l'albuminémie, l'IMC, les plaquettes et les transaminases. La valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative sont bonnes

(respectivement de 93% et 90% pour dépister des fibroses \geq F3) (78). Ce score permettrait d'éviter 75% des biopsies hépatiques. Il paraît donc utile pour le dépistage de première intention.

Le FIB-4 est un score initialement développé pour les cirrhoses sur VHC et VIH, mais il présente de bonnes performances pour le dépistage de la stéatose hépatique (AUC 0,88) (79).

L'Hepatoscore et le test ELF sont également des scores intéressants, mais sont très dépendants du dosage difficile de l'acide hyaluronique.

Le fibrotest a été initialement développé pour l'étude de l'hépatite C chronique. Il utilise la bilirubine, l'haptoglobine, les GGT, l'alpha2macroglobuline et l'apolipoprotéine A. Il classe les patients en 3 catégories (présence / absence / indéterminée) d'un stade de fibrose, déterminé par les valeurs seuil utilisées. Ce test reste toutefois d'utilisation limitée chez les diabétiques et les patients présentant un syndrome métabolique, parce qu'ils présentent des niveaux d'apolipoprotéine A1 plus bas que les sujets contrôles (59).

Le fibromètre utilise lui aussi différents marqueurs sériques pour évaluer les stades de fibrose. Une étude sur 235 cas a montré des bonnes performances statistiques de ce test pour dépister des fibroses F2 ou F3 (80).

Adams et al. ont proposé une étude multicentrique sur 242 patients, afin de comparer les performances diagnostiques des modèles dit complexes (Hepascore, fibrotest, FIB-4) aux modèles dit simples (APRI, BARD).

Pour le dépistage de la fibrose F2, les performances de tous les tests sont moyennes, même si l'Hepascore et le FIB-4 ont la meilleure spécificité.

Pour le diagnostic de fibrose F3, tous les modèles ont une spécificité $>$ 80% avec la meilleure sensibilité pour l'Hepascore (81).

Une autre méta-analyse obtient de meilleurs résultats avec le NAFLD score ou le ELF qu'avec le BARD (63).

Quoi qu'il en soit, l'intérêt principal de ces scores est de pouvoir sélectionner les patients les plus à risque de progression vers la fibrose et la cirrhose, afin de pouvoir

confirmer le diagnostic par biopsie hépatique et, surtout, d'organiser un suivi et un traitement adéquat.

F. Recommandations

En 2014, la société française de gastroentérologie préconise les deux arbres décisionnels présentés, afin d'orienter la prise en charge des patients diabétiques avec élévation des transaminases ou la prise de la découverte d'une cytolyse chronique inexpliquée. (Figure 12)

Figure 12: Arbre décisionnel des recommandations de la société française de gastroentérologie

Figure 1

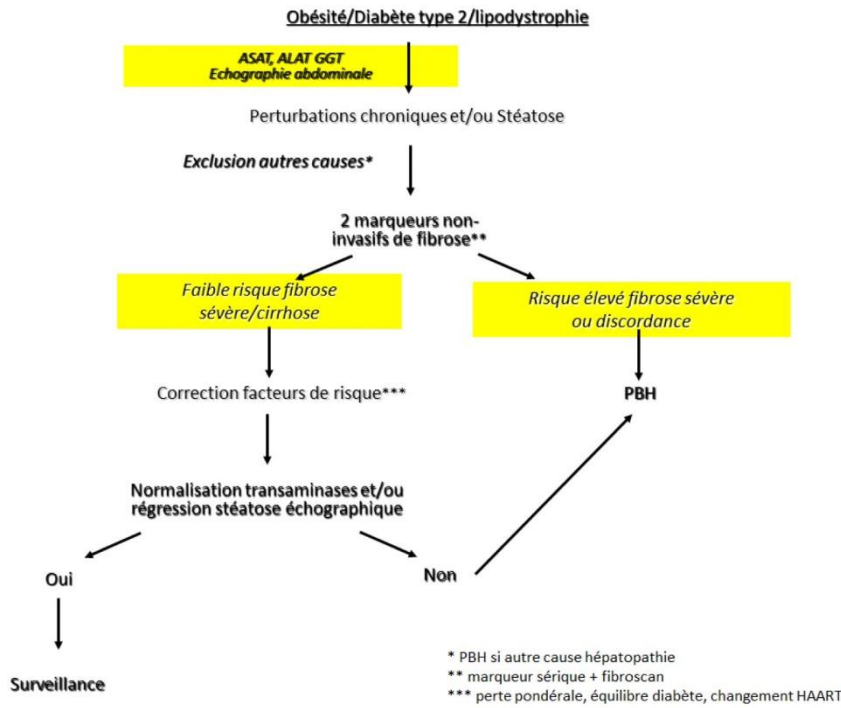
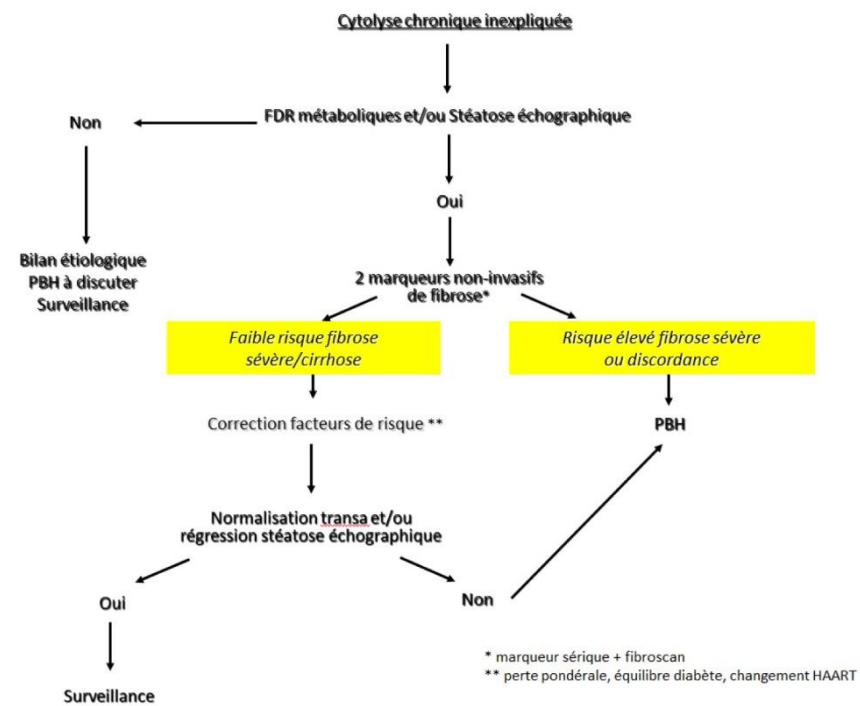


Figure 2



VI. Traitement de la stéatose

L'objectif principal des thérapeutiques sera d'éviter la progression de la maladie vers la fibrose ou la cirrhose.

A. Diététique et activité physique

Une alimentation équilibrée et notamment, un régime méditerranéen, permettrait l'amélioration de l'insulinorésistance et de l'insulinosensibilité dans une population de patients atteints de stéatohépatite, indépendamment de la perte de poids.(82)

Une étude, publiée en 2011, semble montrer un effet bénéfique de l'exercice physique en résistance, sur la stéatose hépatique, indépendamment de la perte de poids (83). Une autre étude plus récente mentionne, quant à elle, l'effet bénéfique d'une activité physique intense (> 250 minutes/semaine) sur l'amélioration de la stéatose hépatique, par rapport à une activité physique minime ou modérée pour une même prise en charge diététique (84).

En outre, dans une population de diabétiques, la prise en charge diététique est particulièrement efficace, comme le montre Tamura en 2005, avec une diminution du contenu intrahépatique en graisse de 20% après 2 semaines seulement de diététique associée à l'exercice physique.(85)

B. Amaigrissement

Bien que les modifications diététiques puissent être bénéfiques indépendamment de la perte de poids, il existe une corrélation forte entre amaigrissement et amélioration de la stéatose, du syndrome métabolique, de l'insulinorésistance et donc du diabète.

Dans la littérature, une perte de poids de 1% permettrait de diminuer le niveau des transaminases (86). Mais une perte de poids > 7% serait nécessaire pour améliorer les lésions histologiques de la stéatose hépatique (87).

De nombreuses études ont été réalisées sur des populations de patients obèses bénéficiant de chirurgie bariatrique. En 2008, Mummadi et al. présentent une méta-analyse regroupant 15 études, soit 766 biopsies hépatiques. Elle montre une amélioration nette sur tous les niveaux de stéatose hépatique : réduction de la stéatose dans 91,6% des cas, de la stéatohépatite dans 81,3% des cas, de la fibrose dans 65,5% des cas et régression complète de l'hépatopathie dans 69,5% des cas (88).

Ces bénéfices seraient vérifiés sur le long terme. Ainsi, Mathurin et al. publient en 2009 une étude prospective avec 5 ans de suivi chez 381 patients et montrent la

persistance du bénéfice de la perte de poids sur la stéatose hépatique 5 ans après la chirurgie. Ils l'expliquent par l'amélioration de l'insulinorésistance (89).

Chez les diabétiques, la chirurgie bariatrique (notamment le By-Pass) améliore la stéatose hépatique, ainsi que le contrôle glycémique, même si aucune étude ne permet de savoir quel est le facteur responsable (90,91).

Sur un suivi rétrospectif de 756 patients, Xourafas objective l'amélioration de l'équilibre glycémique et du niveau de transaminases après chirurgie bariatrique chez des patients diabétiques présentant une cytolyse pré-opératoire. Cette modification n'est pas retrouvée chez les patients traités par insulinothérapie au décours de la chirurgie (92).

C. Anti-diabétiques

1. Metformine

La metformine est le traitement de première intention dans le diabète de type 2. In vitro, il a été démontré qu'elle permet d'améliorer la β -oxydation des acides gras et de diminuer la lipogenèse de novo, mais ces observations n'ont pas pu être étendues à l'homme. En revanche, la Metformine permet d'améliorer la sensibilité hépatique à l'insuline (91,93). En 2012, la méta-analyse de Musso montre l'absence d'effets de la metformine sur l'amélioration des lésions histologiques de la stéatose hépatique (94).

La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Mais on trouve désormais dans la littérature, de nombreuses études qui montrent que des patients traités par Metformine ont un risque de mortalité moindre par cirrhose et un meilleur pronostic en cas de carcinome hépatocellulaire que les autres sans augmentation du risque d'acidose lactique (91).

Pour conclure, la Metformine n'est pas recommandée dans la stéatose hépatique en dehors des patients diabétiques.

2. Sulfamides hypoglycémisants

Médicaments utilisés pour majorer l'insulinosécrétion, ils ont été peu étudiés en lien avec la stéatose hépatique. Des études in vitro semblent montrer une aggravation de

la fibrose par les sulfonyles, en raison d'une stimulation des cellulaires stellaires et de l'augmentation de production de collagène (95).

Belcher et al. concluent dans leur article à une détérioration du bilan hépatique des patients sous glicazide (augmentation des transaminases de 3 à 13%) dans leur population de 3700 diabétiques de type 2 suivis pendant un an versus aux patients traités par pioglitazone et metformine (96).

Les sulfamides ne sont donc pas recommandés en cas de stéatose hépatique en raison d'un possible effet profibrotique et de leur effet défavorable sur le poids (91).

3. Thiazolidinediones

Les thiazolidinediones font l'objet de nombreuses publications à la fois sur le diabète et sur la stéatose hépatique. Ce traitement insulinosensibilisateur agit par l'intermédiaire de PPAR γ . Il a pour effet principal la redistribution des graisses hépatiques et musculaires vers le tissu adipeux périphérique et améliore la stéatose hépatique par stimulation de la re-estérification des acides gras. Par ailleurs, des études ont montré une surexpression de PPAR γ chez les patients présentant une stéatose hépatique, rendant les thiazolidinediones encore plus intéressantes (91,97).

Plusieurs essais cliniques ont été publiés s'intéressant à la pioglitazone versus placebo chez les diabétiques traités pendant 6 mois : on obtient un effet sur la stéatose, la ballonisation et l'inflammation mais pas sur la fibrose (98). La pioglitazone est également étudiée chez des patients non diabétiques ne présentant qu'une stéatose hépatique.

L'étude PIVENS a comparé chez 247 patients pendant 96 semaines l'utilisation de la pioglitazone versus vitamine E versus placebo sur l'amélioration de la fibrose. Il n'est pas démontré d'amélioration significative du score NAS, mais une amélioration du score NAFLD (99). Ces effets seraient notamment expliqués par l'augmentation de l'adiponectine, responsable de réduction de l'influx d'acides gras libres et de la néoglucoénèse hépatique (91).

La roziglitazone a également été étudiée, avec les conclusions similaires : amélioration de la stéatose sans amélioration significative de la fibrose (91).

Quoi qu'il en soit, ces glitazones ont été retirées du marché en France, pour cause d'effets indésirables cardiovasculaires et de cancers vésicaux. Leur utilisation dans le cadre de la stéatose hépatique n'est donc pas envisageable en pratique clinique.

4. Inhibiteurs du DPP4

Le DPP4 est une peptidase dont le rôle est d'inactiver les incrétines comme le GLP1. Les inhibiteurs des DPP4 permettent donc de renforcer les effets des incrétines. Celles-ci stimulent de l'insulinosécrétion, diminuent de la sécrétion de glucagon, ralentissent de la vidange gastrique et ont un effet satiétant central. Sur le plan hépatique :elles augmentent de la sensibilité à l'insuline, la β -oxydation des acides gras, inhibent FGF21(100). Sur les modèles animaux, les inhibiteurs du DPP4 améliorent la stéatose hépatique et limitent la progression vers la fibrose (101,102).

Par ailleurs, les niveaux sériques de DPP4 semblent augmentés chez les patients présentant une stéatose hépatique. Ils sont également corrélés au stade histologique de la stéatose (103).

L'utilisation des inhibiteurs du DPP4 dans le cadre de la stéatose hépatique chez les diabétiques paraît intéressante. Dans la littérature, il existe encore peu d'études prospectives sur l'efficacité de ce traitement, mais il améliorerait l'équilibre glycémique chez les diabétiques porteurs d'une stéatose hépatique et diminuerait la cytolyse (104). Dans un autre essai, la vidagliptine diminue le taux de triglycérides intrahépatiques dont l'évaluation est réalisée par spectrométrie après 6 mois de traitement (105).

Les inhibiteurs du DPP-4 semblent donc être intéressants mais ne peuvent être utilisés que chez le diabétique en attendant des études complémentaires. Par ailleurs, leur utilisation reste restreinte en cas d'insuffisance hépatique sévère.

5. Analogues du GLP1

Le GLP-1 est une incrétine sécrétée par les cellules L-iléales en réponse au passage des nutriments. Il a un effet direct sur le pancréas pour stimuler la sécrétion d'insuline en réponse à la prise alimentaire, mais également pour diminuer la production de glucagon. Il a aussi des effets à distance : central sur l'appétit, périphérique sur la vidange gastrique et hépatique sur l'insulinorésistance (106).

Les analogues du GLP1 ont prouvé, sur des modèles animaux, la réduction de la stéatose hépatique et l'amélioration de la stéatohépatite (107). Les analogues du GLP1 semblent avoir un effet direct sur l'inhibition de la lipogenèse de novo (108).

La présence de récepteurs aux GLP1 sur les hépatocytes reste débattue, mais de nombreuses études prospectives étudient l'effet des traitements par GLP1 chez les patients diabétiques présentant une stéatose hépatique, voire sur des patients non diabétiques. Les résultats de ces études montrent un effet bénéfique sur le poids et sur la stéatose hépatique dû à une amélioration de la sensibilité hépatique à l'insuline (91).

Dans une méta-analyse, Tang et al. montrent que les analogues du GLP1 sont l'un des traitements antidiabétiques (avec les thazolidinediones) les plus efficaces pour l'amélioration de la stéatose hépatique par rapport aux inhibiteurs du DPP4, aux glinides et à l'association metformine/insuline (109).

Mais ces études restent limitées dans le temps et ne regroupent qu'un petit échantillon de patients. Les analogues du GLP1 sont donc pour le moment indiqués seulement en cas de diabète et non en cas de stéatose hépatique seule.

Toutefois, une étude à grande échelle est en cours sur l'efficacité du Liraglutide et son action sur la stéatose hépatique. L'étude LEAN est une étude de phase 2, contrôlée et randomisée en double aveugle versus placebo. Elle se propose d'étudier sur 48 patients (diabétiques et non diabétiques), l'effet du Liraglutide versus un placebo sur la stéatose hépatique analysée histologiquement à l'inclusion et à l'issue de l'étude après 48 semaines de traitement.(110)

6. Inhibiteurs SGLT2

Il s'agit d'une nouvelle classe de traitement hypoglycémiant agissant sur la diminution de la réabsorption rénale de glucose. Les modèles animaux traités par inhibiteurs SGLT2 semblent être protégés contre le développement de la stéatose et de la fibrose hépatique, grâce à une balance énergétique négative et à l'utilisation d'acides gras comme substrats énergétiques (91). Pour le moment, les études cliniques ont surtout montré un bénéfice de ce traitement par l'intermédiaire d'une

perte de poids (111). Ces traitements restent une piste à développer pour le traitement de la stéatose hépatique chez le diabétique.

7. Insuline

L'insuline reste actuellement le seul traitement antidiabétique utilisable en cas d'insuffisance hépatique sévère. Tang et al. ont d'ailleurs montré qu'un traitement de 12 semaines par insuline glargine permet une amélioration du contenu hépatique en graisse évaluée par spectrométrie contrairement au Liraglutide (analogue du GLP1) (109). L'insuline augmente la lipogenèse et diminue la β -oxydation.

Elle reste donc le traitement de choix pour améliorer l'équilibre glycémique des patients présentant une fibrose sévère (91).

D. Autres traitements

1. Vitamine E

C'est le rôle antioxydant de la vitamine E qui est exploité pour réduire le stress oxydatif. Son utilisation serait bénéfique sur l'amélioration de la fibrose et sur les lésions histologiques de stéatohépatite (59).

2. Statines

Dans leur revue, Bhatt et Smith mentionnent des études montrant l'efficacité des statines sur la réduction de la stéatose hépatique, notamment en association avec l'acide ursodeoxycholique (112). Même si les statines ont pour effet indésirable l'hépatite médicamenteuse, celle-ci n'est pas plus fréquente chez les patients avec stéatose hépatique (113). L'effet bénéfique des statines serait maintenu sur le long terme, comme le montre l'étude prospective sur 10 ans de Ekstedt (114).

Les statines semblent donc indiquées pour traiter la dyslipidémie dans une population présentant une stéatose hépatique, mais les données restent insuffisantes pour les recommander en dehors de leur utilisation à visée de protection cardiovasculaire chez le diabétique.

3. Autres thérapeutiques

D'autres études pilotes ont porté sur l'utilisation de divers traitements comme la pentoxyphilline (pour son effet anti TNF α), les inhibiteurs de l'angiotensine II (car

l'angiotensine II aggraverait la fibrogenèse et l'insulinorésistance) et la L-carnithine (pour son action sur le stress oxydatif et les métabolismes glucides et lipidiques). Mais aucune recommandation particulière n'est pour le moment ressortie de ces études (59).

D'autres traitements tels la taurine et la betaine paraissent également bénéfiques pour la réduction de la graisse intra-hépatique (42).

4. Probiotiques

Dans leur revue de la littérature, Than et al. mentionnent quelques études utilisant les probiotiques chez les patients porteurs de stéatose hépatique ou de stéatohépatite.

Ces traitements sembleraient améliorer les niveaux d'insulinorésistance et de transaminases des patients (115).

5. Transplantation hépatique

Elle reste parfois nécessaire en cas de cirrhose métabolique décompensée ou de carcinome hépatocellulaire. Mais elle pose aussi le problème de stéatose hépatique post-transplantation dans le contexte d'effets secondaires d'ordre métaboliques des médicaments anti-rejets.

VII. Objectif de cette étude préliminaire

Un lien fort existe entre stéatose hépatique, diabète de type 2 et syndrome métabolique. La stéatose hépatique comme le diabète, est une pathologie dont la prévalence progresse tous les ans.

Sur le plan pratique, l'évaluation de la stéatose hépatique dans la population diabétique constitue un enjeu important. Il s'agit d'éviter la progression vers des formes fibrosantes et la cirrhose et de dépister au plus tôt le développement d'un carcinome hépatocellulaire. L'enjeu est aussi de diminuer la mortalité cardiovasculaire et d'améliorer l'équilibre métabolique de cette population très à risque.

La prise en charge de cette pathologie est complexe. Beaucoup de thérapeutiques sont proposées, mais certaines paraissent plus prometteuses notamment les analogues du GLP1 dans le cadre du diabète.

L'objectif principal est de décrire les caractéristiques phénotypiques et les marqueurs de la stéatose, chez les patients traités par analogues GLP1, et d'étudier les modifications des transaminases et des GGT des patients à l'inclusion, à 6 mois et 12 mois après l'introduction d'un traitement par analogue du GLP1.

Les objectifs secondaires sont :

- Analyser les modifications des paramètres métaboliques que sont le poids, l'Hb1Ac, l'insulinorésistance, le bilan lipidique et le bilan martial à 6 et 12 mois.
- Analyser les modifications du Fibroscan à 6 et 12 mois.

MATERIELS ET METHODES

L'évaluation des patients était réalisée une première fois à l'inclusion lors de l'hospitalisation, puis 6 mois après l'inclusion lors de la consultation de suivi auprès du diabétologue responsable. Pour finir, les patients étaient revus un an après l'introduction des analogues du GLP1.

I. Design de l'étude et patients inclus

Il s'agit d'une étude prospective de suivi de soins courants. Nous avons inclus 21 patients diabétiques de type 2, hospitalisés dans le service de diabétologie du CHRU de Lille, entre janvier 2014 et septembre 2015. Ces patients étaient hospitalisés pour une découverte ou un déséquilibre de diabète de type 2. L'évaluation des patients était réalisée une première fois à l'inclusion lors de l'hospitalisation, puis 6 mois après l'inclusion lors de la consultation de suivi auprès du diabétologue responsable. Pour finir, les patients étaient revus un an après l'introduction des analogues du GLP1 en hospitalisation.

A. Critères d'inclusion

Les patients inclus ont plus de 18 ans et n'avaient jamais bénéficié de traitement par analogues du GLP1 auparavant. Les patients étaient inclus quel que soit leur traitement antidiabétique préalable, notamment une insulinothérapie, à l'exception d'un traitement par analogues du GLP1.

B. Critères d'exclusion

Étaient exclus les patients :

- ayant une consommation d'alcool dépassant les 20 g/jour,
- présentant une hépatopathie connue (hépatite B, hépatite C, VIH, maladie de Wilson, stéatohépatite connue, hépatite auto-immune) ou un diabète secondaire (hémochromatose, acromégalie).

C. Recueil des données

Le recueil de données s'est effectué après avoir remis une feuille d'explication au patient et avoir recueilli son consentement oral.

II. Données cliniques

A l'interrogatoire, nous avons recueilli les antécédents personnels du patient et les antécédents familiaux de diabète au premier degré.

Le traitement antidiabétique avant l'instauration des analogues du GLP1 est noté.

A l'examen clinique, le poids et la taille sont recueillis. Les tensions artérielles ont été mesurées à l'aide de manomètres électroniques par les infirmières en charge des patients ou par un manomètre manuel par les diabétologues réalisant la consultation à 6 mois. Les patients sont considérés comme hypertendus si la tension artérielle systolique dépassait 130mmHg et/ou la tension artérielle diastolique supérieure à 80mmHg.

Les patients ont bénéficié d'un électrocardiogramme pendant leur hospitalisation à l'inclusion et un an après. Était considérée comme signe d'une ischémie électrocardiographique la présence d'onde Q de nécrose ou des troubles de la repolarisation.

Une consultation diététique a été réalisée auprès des patients à l'inclusion et à un an. Lors de cette consultation était relevée la présence d'une alimentation hyperlipidique (alimentation comprenant plus de 50% de lipides) ou de prises alimentaires inter-prandiales.

La présence d'une activité physique soit au minimum équivalente à 30 minutes de marche par jour, était également notée.

III. Données biologiques

L'ensemble des dosages biologiques a été réalisé par le laboratoire d'analyses du CHRU de Lille suivant les techniques de référence. Les patients ont bénéficié de prélèvements sanguins lors des différentes visites de l'étude. A l'inclusion, étaient relevés :

- l'hémoglobine glyquée, le C-peptide et l'insulinémie (si le patient n'était pas insulinotraité) à jeun et en post prandial,

- l'albuminémie
- les transaminases, les GGT,
- le bilan martial : le fer sérique, la ferritine, le CSS le CTF,
- le bilan lipidique : le cholestérol total, le LDL cholestérol (dosé), les triglycérides,
- l'albuminémie.
- le TP, les plaquettes,
- les sérologies VHC et VHB, les glycémies,
- la microalbuminurie

Lors de la consultation à 6 mois, le recueil comprenait :

- l'hémoglobine glycosylée, les glycémies, C-peptide et insulïnémie post-prandiale,
- les transaminases, GGT,
- le bilan martial
- le bilan lipidique.

Un an après l'introduction de l'analogue du GLP1, les prélèvements biologiques comportaient les mêmes dosages qu'à l'inclusion, à l'exception des sérologies virales (VHC et VHC) et du TP.

En prévision d'un protocole plus important, les patients ont bénéficié d'un prélèvement en vue du dosage de l'adiponectine qui a été congelé en sérothèque à l'inclusion et à 1 an.

IV. Données morphologiques

A chaque visite, un Fibroscan est réalisé dans le service de gastroentérologie du CHRU de Lille par un opérateur entraîné. Il s'agit d'un Fibroscan 502TOUCH de Ecosens. L'examen était réalisé dans les 5 jours suivant l'introduction de l'analogue du GLP1. Pour que le résultat de Fibroscan soit valide, le taux de réussite devait être supérieur à 60% et le ratio IQR/médiane inférieur à 30%.

V. Modalités de traitement

Le Liraglutide a été introduit pendant une semaine à la dose de 0,6mg/jour. Si la tolérance digestive était bonne, la dose était augmentée à 1,2mg/jour.

Pour l'Exenatide, à l'initiation du traitement, les patients bénéficient de 50 µg 2 fois par jour, après une semaine la dose était augmentée à 10 µg 2 fois par jour en cas de bonne tolérance pour la forme bi-journalière, et à la dose de 2mg par semaine pour la forme d'injection hebdomadaire.

VI. Calcul des scores

Le calcul de l'HOMA-IR a été réalisé à partir de la glycémie et du C-peptide post-prandial avec l'application de l'université d'Oxford : <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>(116). L'insulinorésistance est marquée par un score \geq à 3,8 (117).

Le score NAFLD, score de fibrose hépatique a été calculé à partir du calculateur internet : <http://NAFLDscore.com>.(78) Une fibrose hépatique F3-F4 de la classification de Brunt (118) correspond à un score $>$ 0,675. Un score entre -1,455 et 0,675 indique une situation indéterminée. Un score $<$ -1,455 suppose une absence de fibrose évolutive (F0 à F2 de la classification de Brunt).

VII. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée par l'Unité de Biostatistiques de la Plateforme d'Aide Méthodologique du CHRU de Lille à l'aide du logiciel SAS version 9,4.

Les variables qualitatives sont exprimées en effectif et en pourcentage.

Les données numériques sont décrites par la moyenne, l'écart-type, la médiane et l'intervalle interquartile. Les représentations en box-plot ont été effectuées pour mieux visualiser les données graphiquement pour les données à l'inclusion, 6 mois et 12 mois.

Pour analyser les évolutions dans le temps, entre l'inclusion et les visites du 6^e mois et l'inclusion et la visite du 12^e mois, nous avons appliqué le test du Wilcoxon apparié ou le test du Student apparié selon la normalité des distributions.

Les résultats sont considérés comme statistiquement significatifs lorsque la « p-value » est $<$ 0,05.

RESULTATS

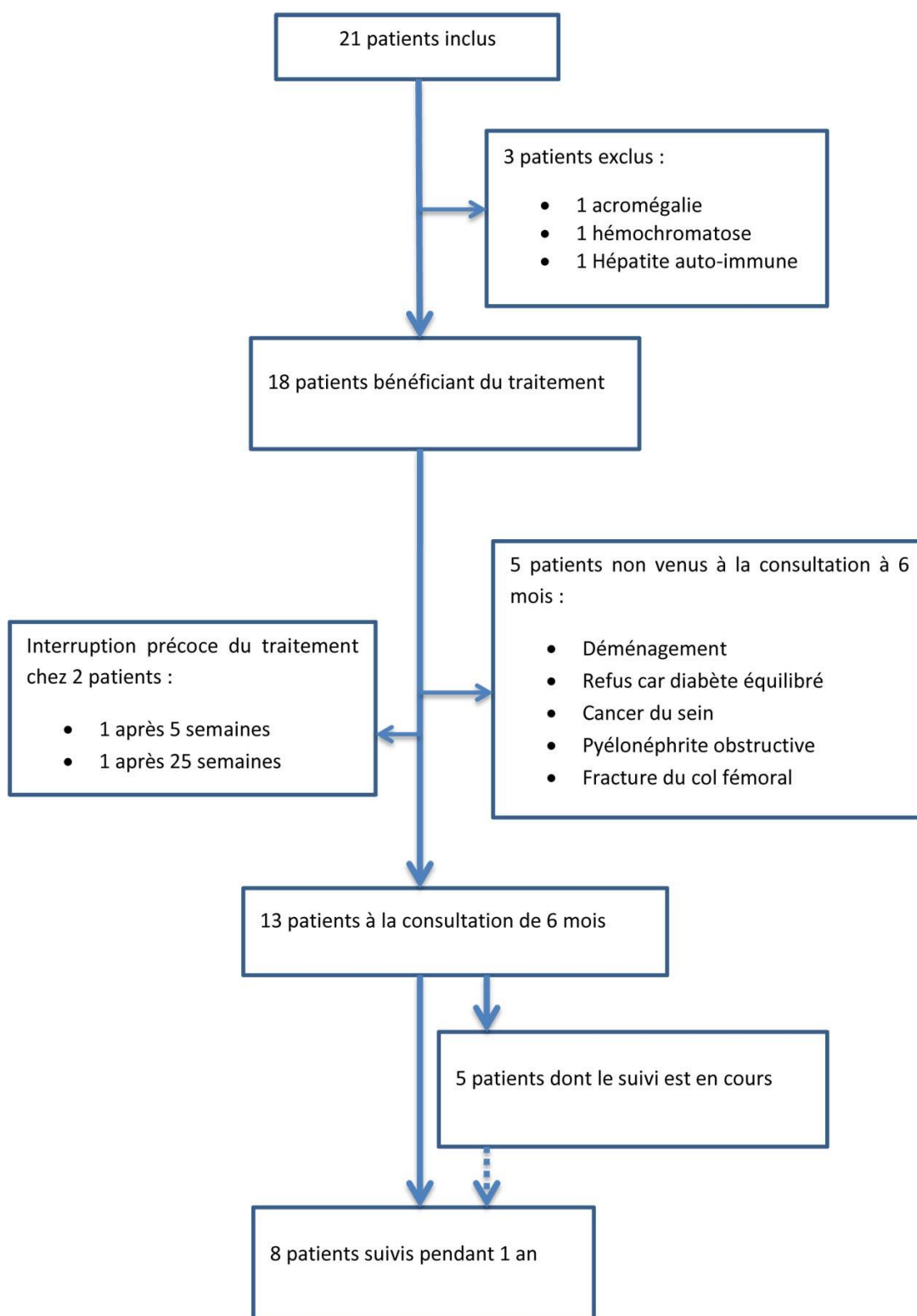
I. Description de la population :

A. *Caractéristiques générales*

La population de l'étude est constituée initialement de 21 patients dont 15 femmes.

3 patients ont dû être exclus de l'étude après l'inclusion pour découverte :

- d'hémochromatose,
- d'acromégalie
- d'hépatite auto-immune.

Flow-Chart :

La population finalement étudiée comporte donc 13 femmes et 5 hommes.

L'âge moyen des patients est de 57,3 ans (+/- 12,9).

10 patients avaient des antécédents personnels de diabète.

Ils présentent tous un diabète de type 2, dont la durée moyenne est de 9,8 ans (+/- 9,1).

Un seul patient présente une rétinopathie diabétique.

Trois patients souffrent d'une néphropathie diabétique connue à l'inclusion.

Trois patients présentent une neuropathie diabétique.

Trois patients ont des antécédents d'ischémie myocardique. (Une patiente a des antécédents d'accident vasculaire cérébral, 2 patients ont des antécédents d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs).

Dans notre population, 10 patients souffrent d'une hypertension artérielle, traitée dans chaque cas. (Tableau 8)

Lors des analyses des résultats biologiques, aucun patient ne présentait de sérologie virale positive ou d'altération du TP.

Tableau 8 : Caractéristiques générales de la population

A l'inclusion (n=18)	Pourcentage
Homme	27,8%
Antécédents de diabète au 1^{er} degré	55,6%
Rétinopathie	5,6%
Néphropathie	16,7%
Neuropathie	16,7%
Antécédent d'infarctus du myocarde	16,7%
Antécédents d'AVC	5,6%
AOMI	11,1%
HTA	55,6%

B. Patients perdus de vue

Le flow-chart présente 4 patients perdus de vue, dans le tableau 9 ci-dessus sont présentés leurs caractéristiques cliniques. Au vu du petit nombre de patients, l'analyse ne peut être que descriptive. Il semblerait toutefois qu'il s'agisse de patients présentant plus de complications que la population incluse suivie, mais sans présenter de perturbation majeure du bilan hépatique, ni des marqueurs métaboliques.

Tableau 9: Caractéristiques des patients perdus de vue au cours du suivi.
 Pourcentage, ou moyenne (+/- déviation standard) et médiane

	Pourcentage moyenne (+/-DS)	ou Médiane (Q1 ; Q3)
Homme	20%	
ATCD familial de diabète	60%	
Rétinopathie	0%	
Néphropathie	0%	
Neuropathie	40%	
IDM	20%	
AVC	20%	
AOMI	20%	
Absence de traitement	20%	
Monothérapie (Metformine)	20%	
Bithérapie (Metformine + Sulfamides)	20%	
Insulinothérapie seule	40%	
Poids kg	93,2 (+/-19,6)	96,3 (68 ; 102)
IMC kg/m ²	32,7 (+/-3,89)	34,3 (27,6 ; 34,6)
TGO UI/L	38 (+/- 6,0)	38 (32 ; 46)
TGP UI/L	39,3 (+/-18,8)	31 (27 ; 67)
GGT U/L	78,5 (+/-44,87)	75 (32 ; 131)
Hb1Ac %	9,7 (+/- 1,4)	10 (7,8 ; 11,1)
HOMA-IR	4,7 (+/-3,74)	4,27 (0,72 ; 9,6)

C. Traitement utilisé

A l'inclusion, 2 patients n'avaient pas de traitement antidiabétique oral, 2 patients bénéficiaient d'une monothérapie, 5 patients d'une bithérapie, 3 d'une trithérapie.

2 patients étaient traités par une association insuline et antidiabétiques oraux et 2 patients étaient sous insulinothérapie seule.

Concernant l'introduction des analogues du GLP1, un seul patient est traité par Exenatide sous forme d'injection hebdomadaire ; 2 patients sont traités par Exenatide sous forme d'injection bi-journalière et 15 patients bénéficient d'un traitement par Liraglutide.

Tous les patients bénéficiaient d'une statine, tous les patients hypertendus bénéficiaient d'un traitement antihypertenseur. (Tableau 10)

Tableau 10 : Caractéristiques générales de la population

A l'inclusion (n=13)	Pourcentage
Traitement par analogues du GLP1 utilisé	
Exenatide 2/jour	11,1%
Exenatide 1/semaine	5,6%
Liraglutide	83,3%
Traitement antihypertenseur	100%
Statines	100%
Bithérapie : GLP1 + metformine	23,1%
Bithérapie + insuline	7,7%
Trithérapie : metformine + sulfamides + GLP1	38,5%
Trithérapie + insuline	23,1%
Insuline + GLP1	7,7%

D. Critères cliniques

A l'inclusion, le poids moyen des patients est de 101,6kg (+/-22,1) soit un IMC moyen de 37,1kg/m².

Aucun patient ne présentait de pression artérielle élevée lors de l'inclusion. Sur le plan alimentaire, 5 patients présentaient des grignotages et 4 patients présentaient une alimentation hyperlipidique.

Seuls 8 patients présentaient une activité physique régulière.

5 patients présentaient une hypertension artérielle à l'inclusion, malgré leur traitement. (Tableau 11)

Tableau 11 : Caractéristiques générales de la population

A l'inclusion	Pourcentage	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ; Q3)
Metformine	61,1%		
IMC		37,1(+/-6,7)	34,7 (31,7 ; 41,9)
Poids		101,6(+/-22,1)	103 (87,6 ; 112)
Alimentation hyperlipidique	22%		
Grignotages	27,8%		
Activité physique	44,5%		
Hypertension artérielle	27,8%		

E. Critères biologiques

1. Critères métaboliques

La moyenne des hémoglobines glyquées est de 9,2%(+/-1,3).

A l'inclusion, tous les patients présentaient une Hb1Ac supérieure à 7% sauf une patiente dont l'hémoglobine glyquée était à 6,1%.

8 patients présentent un score HOMA-IR supérieur à 3,8. Le score moyen est de 4,83 (+/-2,8).

Sur le plan lipidique, les triglycérides dépassaient la norme du laboratoire chez 12 patients et le cholestérol total chez 2 patients. Le LDL cholestérol n'était à l'objectif que chez 7 patients.

Les moyennes respectives des triglycérides, du cholestérol total et du HDL cholestérol sont de 2,1g/l (+/-0,9) ; 1,9g/l (+/-0,5) ; 1,1g/l (+/-0,5).

Les médianes des triglycérides, du cholestérol total et du HDL cholestérol sont respectivement de 2,0g/l (1,2 ; 2,6) ; 1,8g/l (1,5 ; 2,2) ; 1,1g/l (0,8 ; 1,3)

5 patients ont une microalbuminurie positive et 1 patient une macroalbuminurie.

Aucun patient ne présentait d'élévation anormale du bilan martial.

Les moyennes respectives des fer sérique, ferritinémie, CSS et CTF sont respectivement de 80,4µg/dl (+/-22,3) ; 130,9ng/ml (+/-96,5) ; 20% (+/-5,5) ; 401,6 µg/dl (+/- 58,5).

Les médianes de ces dosages sont respectivement de 77µg/dl (67 ; 88) ; 109ng/ml (41 ; 167) ; 21%(17 ; 23) ; 377µg/dl (363 ; 432).(tableau 12)

2. Critères hépatiques

A l'inclusion, 5 patients présentaient des TGO supérieures à la norme.

La moyenne des TGO est de 42,1UI/L (+/- 29,2). 8 dosages de TGP sont revenus supérieurs à la norme.

La moyenne des TGP est de 45 UI/L (+/-27,1).

5 patients présentaient une élévation des deux dosages.

Concernant les GGT, 12 patients présentaient des valeurs au-dessus des normes. La moyenne des GGT est de 133,4U/L(+/-113,3).

Aucun patient ne présentait d'élévation des phosphatases alcalines ou de la bilirubine totale. (Tableau 12)

F. Critères morphologiques

Seuls 14 patients ont bénéficié d'un Fibroscan à l'inclusion. 5 mesures de Fibroscan ne remplissaient pas les critères de validité.

Quant aux mesures valides (11/14), 6 patients présentaient une mesure ≥ 8 kPa.

La moyenne des 11 mesures valides est de 10 kPa (+/- 4,5) (tableau 12).

Tableau 12 : Caractéristiques générales de la population :

A l'inclusion	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ;Q3)
TGO	42,1(+/- 29,2)	34,5 (26 ; 40)
TGP	45 (+/- 27,1)	32,5 (24 ; 67)
GGT	133,4 (+/- 113,3)	100,5 (39 ; 200)
Fibroscan valide (77,77%)	10,0 (+/- 4,5)	9,3 (7 ; 10,5)
Hb1Ac	9,2 (+/- 1,3)	9,6 (8,3 ; 10,1)
HOMA	4,8 (+/- 2,8)	4,4 (2,6 ; 6,5)
Triglycérides	2,0 (+/- 0,9)	2,0 (1,2 ; 2,6)
Cholestérol total	1,9 (+/- 0,5)	1,8 (1,5 ; 2,2)
LDL cholestérol	1,1 (+/- 0,4)	1,1 (0,8 ; 1,3)
Ferritinémie	130,9 (+/- 96,5)	109 (41 ; 167)
Fer sérique	80,4 (+/- 22,3)	77 (67 ; 98)
CSS	20 (+/-5,5)	21 (17 ; 23)
CTF	401,6 (+/- 58,5)	377 (363 ; 432)

II. Effets de l'analogue du GLP1

A. Durée de traitement

6 patients ont bénéficié d'une durée de traitement d'au moins 54 semaines. 5 patients n'ont pu être suivis que jusque 6 mois de traitement au moment du recueil des données.

2 patients suivis jusque 1 an après l'introduction du GLP1 avaient interrompu précocement le traitement : à 5 semaines pour le premier patient, suite à une prescription de son médecin généraliste et à 25 semaines pour le second, suite à une hospitalisation pour cellulite dentaire, (le traitement n'ayant pas été repris ensuite).

5 patients ne se sont pas présentés en consultation aux visites du 6^e et 12^e mois pour les motifs suivants :

- refus car diabète bien équilibré,
- déménagement,
- hospitalisation pour néoplasie mammaire,
- pyélonéphrite obstructive,

- fracture du col fémoral.

Ces éléments sont résumés dans le Flow Chart.

Concernant l'insulinothérapie associée à un analogue du GLP1, à 6 mois 5 patients sur 13 en bénéficient toujours et 3 patients sur 8 à 12 mois.

Concernant la metformine, elle a été poursuivie chez 10 des 13 patients suivis, et ajoutée chez 2 patients qui ne bénéficiaient pas de traitement à l'inclusion.

Concernant les sulfamides, ils ont été poursuivis chez 6 patients, ajoutés chez 2 patients et interrompus chez 1 patient.

B. Paramètres métaboliques

1. Le poids

a) A 6 mois après l'inclusion

Le poids a pu être recueilli chez 13 patients. Le poids moyen après 6 mois de traitement est de 103,7kg (+/-19,0). La médiane est à 104 kg (90 ; 116kg).

Le pourcentage moyenne de perte de poids à 6 mois est de 3,4% (+/-4,4) et la médiane du pourcentage de poids perdu est à 4,3% (-1,7 ; 5,6).

La moyenne des IMC à 6 mois est de 37,69 kg/m² (+/-6,36) et la médiane de 37,75 kg/m² (32,82 ; 42,08).

Il existe une différence significative de l'IMC entre l'inclusion de -1,4 kg/m² (+/-1,60) en moyenne, soit une médiane à -1,7 kg/m² (-2,2 ; -1,1). (Tableau 13)

Tableau 13 : IMC des 13 patients suivis jusque 6 mois et différence d'IMC entre l'inclusion et 6 mois

	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ; Q3)	p
IMC en kg/m²			
A l'inclusion	38,4 (+/- 7,0)	38,1 (31,8 ; 45,2)	
A 6 mois	37,7 (+/-6,4)	37,7 (32,8; 42,0)	
Différence d'IMC	-1,4 (+/-1,6)	-1,71 (-2,2 ; -1,1)	0,0086

b) A 12 mois après l'inclusion

Sur les 8 patients suivis jusque 1 an, la médiane du poids est de 98 kg (81,5 ; 106,5) pour une moyenne à 95,6 kg (+/-24,3).

Le pourcentage de perte de poids moyen entre l'inclusion et 12 mois est de 1,45% (+/-4,3), la médiane est à 1,98% (-2,8 ; 5,3).

Sur les 8 patients suivis pendant un an, il n'existe pas de différence significative entre le pourcentage de perte de poids à 6 mois par rapport au pourcentage de perte de poids à un an ($p=0,125$) et on note plutôt une tendance à la reprise de poids chez ces 8 patients entre 6 et 12 mois.

La moyenne de l'IMC à 12 mois est de 36,1 kg/m² (+/-8,2) et la médiane de 33,4 kg/m² (30,4 ; 42,2).

La différence moyenne de l'IMC entre l'inclusion et 12 mois est de -0,5 (+/-1,5) et la différence médiane de -0,7 (-1,7 ; 0,7) mais cette différence n'est pas significative (tableau 14).

Tableau 14 : IMC des 8 patients suivis pendant 1 an et différence d'IMC entre 12 mois et l'inclusion

	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ; Q3)	p
IMC en kg/m²			
A l'inclusion	36,5 (+/-7,8)	33,6 (31,5 ; 42,4)	
A 12 mois	36,1 (+/-8,2)	33,4 (30,4 ; 42,2)	
Différence d'IMC	-0,5 (+/- 1,4)	-0,6 (-1,7 ; 0,7)	0,36

Les résultats sont présentés sur les figures 13 et 14.

Figure 13: Analyse des variations des IMC pour chaque patient suivi

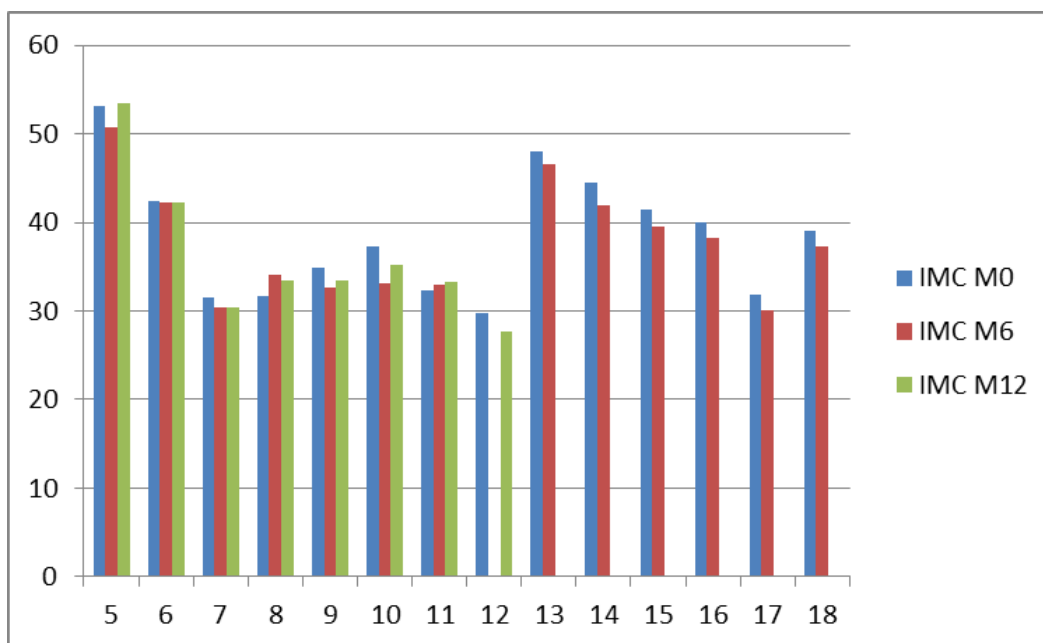
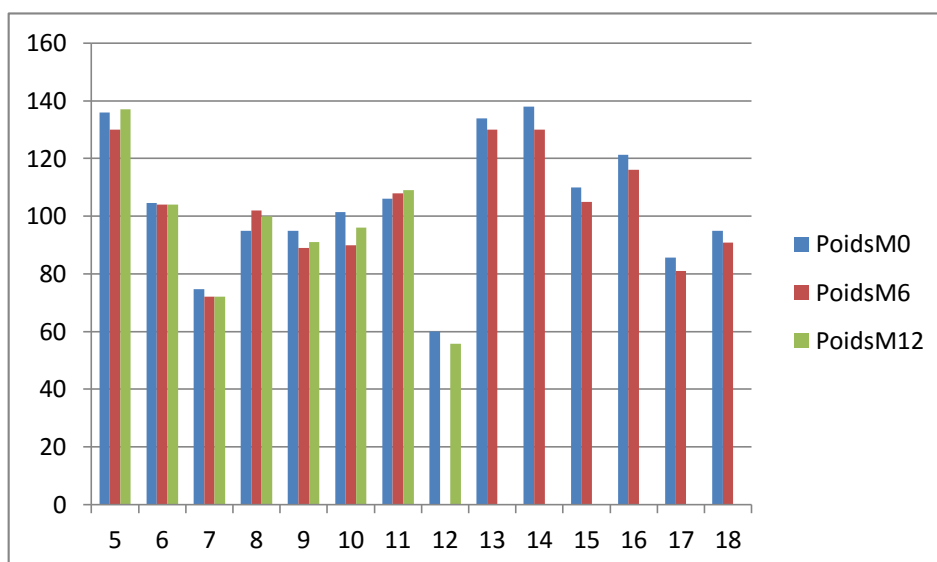


Figure 14 Variations du poids pour chaque patient suivi



2.Hb1Ac

a) A 6 mois après l'inclusion

L'Hb1Ac moyenne est de 6,9% (+/-1,1) chez les 13 patients suivis après 6 mois. La médiane est de 6,8% (6,3 ; 7,3). 11 patients sur 13 ont amélioré leur hémoglobine glyquée après 6 mois (figure 16).

Il existe une différence significative des Hb1Ac entre 6 mois et l'inclusion : elle est en moyenne de -2,3% (+/-1,68). La différence médiane est de -2,2% (-3,6 ; -1,6). (Tableau 15)

Tableau 15 : Hb1Ac des 13 patients suivis 6 mois et différence d'Hb1Ac entre l'inclusion et 6 mois

	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ; Q3)	p
Hb1Ac			
A l'inclusion	9,1 (+/-1,3)	9,2 (8,2 ; 10,1)	
A 6 mois	6,9 (+/-1,1)	6,8 (6,3 ; 7,3)	
Différence d'Hb1Ac	-2,3 (+/-1,7)	-2,2 (-3,6 ; -1,6)	0,0004

b) A 12 mois après l'inclusion

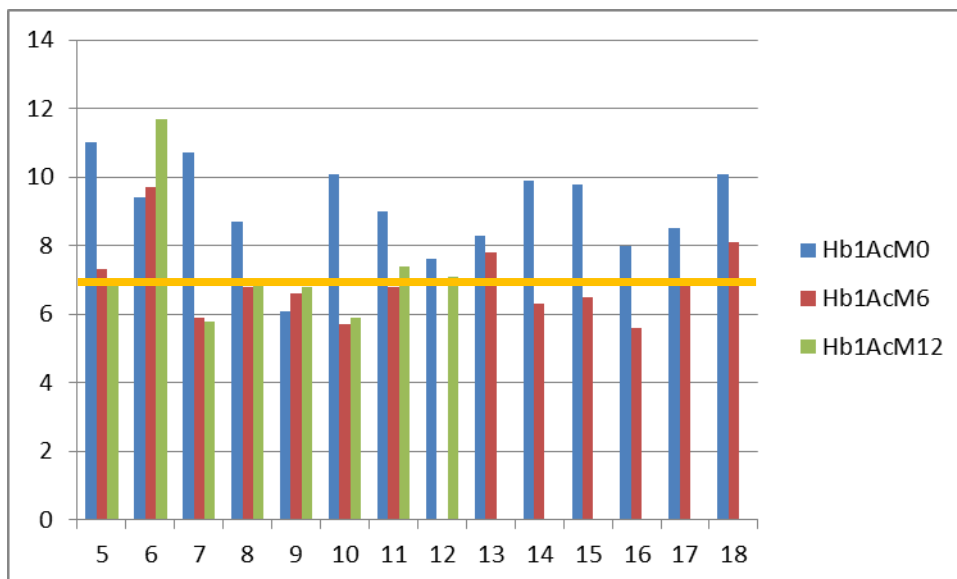
Chez les 8 patients suivis à 1 an, l'Hb1Ac moyenne est de 7,3% (+/-1,9). La médiane est à 7% (6,4 ; 7,3). 6 patients sur 8 ont amélioré leur hémoglobine glyquée après 12 mois (figure 15).

La différence moyenne des Hb1Ac entre 12 mois et l'inclusion est de -1,73% (+/-2,53), la différence médiane est de -1,65% (-4,10 ; 0,10). Cette différence n'est pas significative (tableau 16).

Tableau 16 : Hb1Ac des 8 patients suivis pendant 1 an et différence d'Hb1Ac entre l'inclusion et 6 mois

	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ; Q3)	p
Hb1Ac			
A l'inclusion	9,07 (+/-1,63)	9,2 (7,6 ; 10,7)	
A 12 mois	7,34 (+/-1,85)	7 (6,35 ; 7,25)	
Différence d'Hb1Ac	-1,73 (+/-2,53)	-1,65 (-4,10 ; 0,10)	0,0937

Figure 15: Variations de l'Hb1Ac pour chaque patient à l'inclusion, 6 mois et à 1 an (ligne orange : objectif Hb1Ac <7%)



3.HOMA-IR

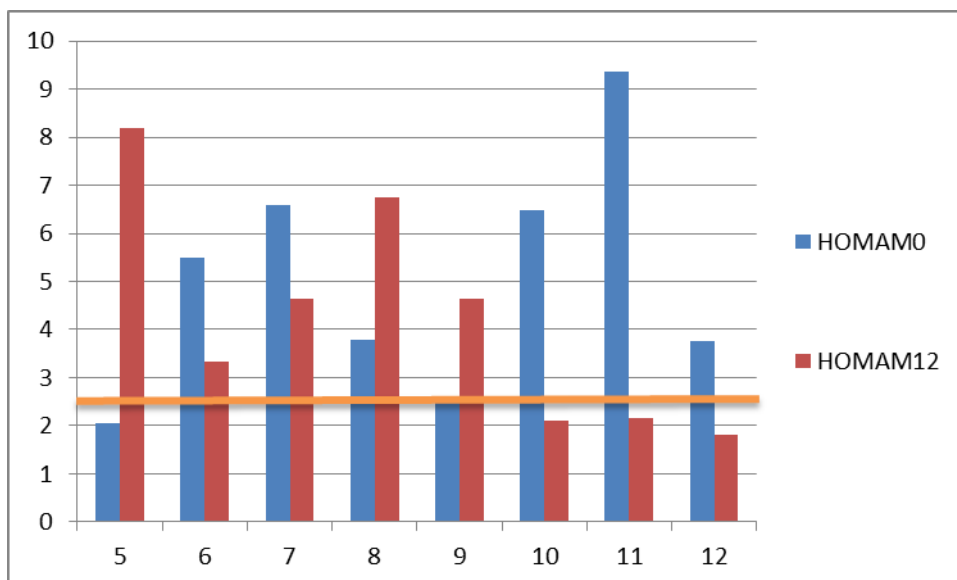
a) 6 mois après inclusion

L'HOMA-IR a pu être calculé chez 9 patients 6 mois après l'inclusion. La moyenne est de 4,6 (+/-2,5) et la médiane est à 4,1 (2,9 ; 6,1)

b) 12 mois après l'inclusion

L'HOMA-IR est calculé chez 8 patients avec une moyenne à 4,2(+/-2,3) et une médiane à 4.0 (2,1 ; 5,7) (figure 16). 5 patients sur 8 ont amélioré leur HOMA-IR après 12 mois.

Figure 16 Variations de l'HOMA-IR pour chaque patient suivi pendant 1 an à l'inclusion et à 1 an (ligne orange : objectif HOMA-IR < 3,8)



4. Exploration des anomalies lipidiques.

a) 6 mois après l'inclusion.

Les dosages de 12 patients ont pu être recueillis.

La valeur moyenne des triglycérides après 6 mois de suivi est de 1,8 g/l (+/-0.6) avec une médiane à 1,9 g/ (1,4 ; 2,1).

Concernant le cholestérol total, la moyenne est de 1,8 g/l (+/-0,3) et la médiane de 1,5 g/l (1,3 ; 1,8).

La moyenne du LDL cholestérol est de 0,9 g/l (+/-0,3) et la médiane de 0,9 g/l (0,7 ; 1.0) (tableau 17)

Tableau 17 : Moyenne et médiane des dosages lipidiques à 6 mois

	Moyenne (+/-DS)	Médiane (Q1 ; Q3)
Triglycérides (g/l)	1,8 (+/- 0,6)	1,9 (1,4 ; 2,1)
Cholesterol total (g/l)	1,8 (+/- 0,3)	1,5 (1,3 ; 1,8)
LDL cholestérol (g/l)	0,9 (+/-0,3)	0,9 (0,7 ; 1,0)

b) 12 mois après l'inclusion

Seuls 8 patients ont été suivis à un an.

Les moyennes des valeurs des triglycérides, cholestérol total et LDL cholestérol sont respectivement les suivantes : 1,5 g/l (+/-0,6) ; 1,8 g/l (+/-0,4) ; 1,0 g/l (+/-0,3g/l).

Les médianes de ces dosages sont de 1,6 g/l (0,9 ; 1,9) pour les triglycérides ; de 1,8 g/l (1,5 ; 2,1) pour le cholestérol total et de 1,1 g/l (0,8 ; 1,3) pour le LDL cholestérol (tableau 18).

Tableau 18 : Moyenne et médiane des dosages lipidiques à 12 mois

	Moyenne (+/-DS)	Médiane (Q1 ; Q3)
Triglycérides (g/l)	1,5 (+/-0,6)	1,6 (0,9 ; 1,9)
Cholesterol total (g/l)	1,8 (+/- 0,4)	1,9 (1,5 ; 2,1)
LDL cholestérol (g/l)	1,0 (+/-0,3)	1,1 (0,8 ; 1,3)

5. Bilan martial

a) 6 mois après l'inclusion

Le dosage de la ferritinémie a pu être réalisé chez 9 patients. La moyenne de ces résultats est de 142,7 ng/ml (+/-118,1) et la médiane de 101 ng/ml (71 ; 189).

Le fer sérique, le CSS et le CTF ont été dosés chez 10 patients.

Les moyennes respectives sont de 81 µg/dl (+/-22,1) ; 21% (+/-6,6) ; 376,9 µg/dl (+/-65,4).

Les médianes sont respectivement de 85 µg/dl (60 ; 95) ; 21% (17 ; 23) ; 349 µg/dl (349 ; 377) (tableau 19).

Tableau 19 : Moyenne et médiane des éléments du bilan martial à 6 mois

	Moyenne (+/-DS)	Médiane (Q1 ; Q3)
Fer sérique	81 (+/- 221)	85 (60 ; 95)
Ferritinémie	142,7 (+/-111,8)	101 (71 ; 189)
CSS	21 (+/- 6,6)	21 (17 ; 23)
CTF	379,6 (+/-65,4)	349 (349 :377)

b) 12 mois après l'inclusion

Le bilan martial a été réalisé chez les 8 patients suivis pendant un an.

La moyenne des ferritinémies à 1 an est de 123,6ng/ml (+/-128,1) et la médiane de 56,00 ng/ml (29,50 ; 221,0).

La moyenne du fer sérique est de 79,6 µg/dl (+/- 20,8) et la médiane de 79,5 µg/dl (68,5 ; 89,5).

Les moyennes du CSS et CTF sont respectivement de 19,9%(+/-6,2) et 406,3 µg/dl (+/-73,1), et les médianes respectivement de 18,5% (16 ; 23,5) et de 425,5 µg/dl (356 ; 453) (tableau 20).

Tableau 20 : Moyenne et médiane des éléments du bilan martial à 12 mois

	Moyenne (+/-DS)	Médiane (Q1 ; Q3)
Fer sérique	79,6 (+/- 20,8)	79,5 (68,5 ; 89,5)
Ferritinémie	123,6 (+/- 128,1)	56 (29,5 ; 221)
CSS	19,9 (+/- 6,2)	18,5 (16 ; 23,5)
CTF	406,3 (+/- 73,1)	425,5 (356 :453)

C. Paramètres hépatiques

1. Transaminases et GGT

a) 6 mois après l'inclusion

13 patients sur 18 ont pu bénéficier d'un dosage de transaminases et de GGT.

Les moyennes et les médianes des transaminases et de GGT des 13 patients suivis sont représentées dans le tableau 21.

Il existe une différence significative entre les TGO mesurées à l'inclusion et après 6 mois de traitement : diminution moyenne de 15,5 UI/l entre les 2 mesures ($p=0,0288$), diminution médiane de 6 U/L (0 ; -22) (tableau 22).

Concernant les TGP, on note également une diminution significative après 6 mois de traitement : diminution moyenne de moins 16UI/l ($p=0,0266$), médiane à -10UI/l (+3 ; -12).

Pour les GGT, la diminution moyenne est de 56,2 UI/l ($p=0,04$), médiane à -13U/L (-2 ; -119,5).

Tableau 21: Moyenne et médiane des transaminases et GGT à 6 mois des 13 patients suivis

Paramètres hépatiques	Moyenne (+/-DS)	Médiane (Q1 ; Q3)
TGP (U/l)		
A l'inclusion	46,6 (+/-29,4)	29,4 (24,5 ; 45,5)
A 6 mois	32,4 (+/-15,7)	32 (18 ; 35)
TGO (U/l)		
A l'inclusion	43,3 (+/- 33,2)	31 (26,5 ; 68,5)
A 6 mois	28,5 (+/- 18,8)	23 (20 ; 26)
GGT (U/l)		
A l'inclusion	149 (+/-122)	109 (36,5 ; 301)
A 6 mois	93,9 (+/-99,5)	66,5 (34,5 ; 117)

Tableau 22 : Comparaison des paramètres hépatiques entre l'inclusion et 6 mois

Paramètres hépatiques	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ; Q3)	p
TGP (U/l)	- 14,8 (+/- 24)	-10 (-12 ; 3)	0,0049
TGO (U/l)	- 15,5 (+/-25,6)	- 6 (-22 ; 0)	0,0038
GGT (U/l)	- 56,1 (+/-97,4)	-13 (-119,5 ; -2,5)	0,04

b) 12 mois après l'inclusion

Seuls 8 patients ont été suivis pendant 1 an.

Les moyennes et les médianes des transaminases et des GGT pour les 8 patients suivis à 1 an sont présentées dans le tableau 23.

La diminution des transaminases reste significative après 12 mois de traitement : - 27,5 UI/L ($p=0,0156$) pour les TGO, -26,8 UI/l ($p=0,0156$) pour les TGP et - 53,4 UI/l ($p=0,0391$) pour les GGT. Les médianes et les quartiles sont donc respectivement de : -11,5 UI/L (-4,5 ; -51,5), -14 UI/L (-8,0 ; -41,5), -32,5 U/L (-1,5 ; -64,0) (tableau 10) (tableau 24).

Tous les patients suivis pendant 1 an ont améliorés leurs transaminases sur au moins un des dosages (TGO ou TGP).

6 patients / 8 ont diminués leur taux de GGT après 1 an de suivi.

Tableau 23: Moyenne et médiane des transaminases et GGT à 12 mois, des 8 patients suivis

Paramètres hépatiques	Moyenne (+/-DS)	Médiane (Q1 ;Q3)
TGP (U/l)		
A l'inclusion	52,74 (+/- 41,18)	36 (24 ;11)
A 6 mois	28,13 (+/-14,69)	24,5 (18 ;30)
TGO (U/l)		
A l'inclusion	43,28 (+/- 33,2)	31 (26,5 ; 68,5)
A 6 mois	25,25 (+/-10,02)	21,5 (18 ; 32,5)
GGT (U/l)		
A l'inclusion	149 (+/-122)	109 (36,5 ; 301)
A 6 mois	82,88 (+/-78,15)	43,50 (29 ; 123,5)

Tableau 24: Comparaison de l'évolution des paramètres hépatiques entre l'inclusion et 12 mois

Paramètres hépatiques	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ; Q3)	p
TGP (U/l)	-26,8 (+/-32,9)	-14 (-41,5 ; -8)	0,0156
TGO (U/l)	-27,5 (+/- 37,1)	-11,5 (-51,5 ; -4,5)	0,0156
GGT (U/l)	-53,4 (+/- 80,4)	-32,5 (-64 ; -1,5)	0,0391

Les résultats sont résumés dans les histogrammes suivants (figures 17 et 18).

Figure 17 : Variations des transaminases pour chaque patient suivi
 (ligne orange, normes supérieures des TGO et TGP : 40UI/l)

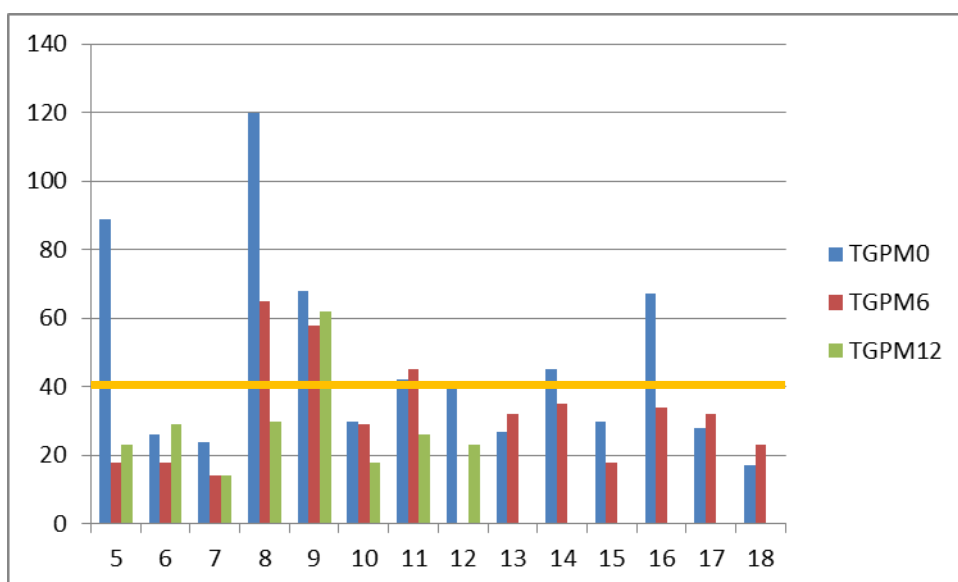
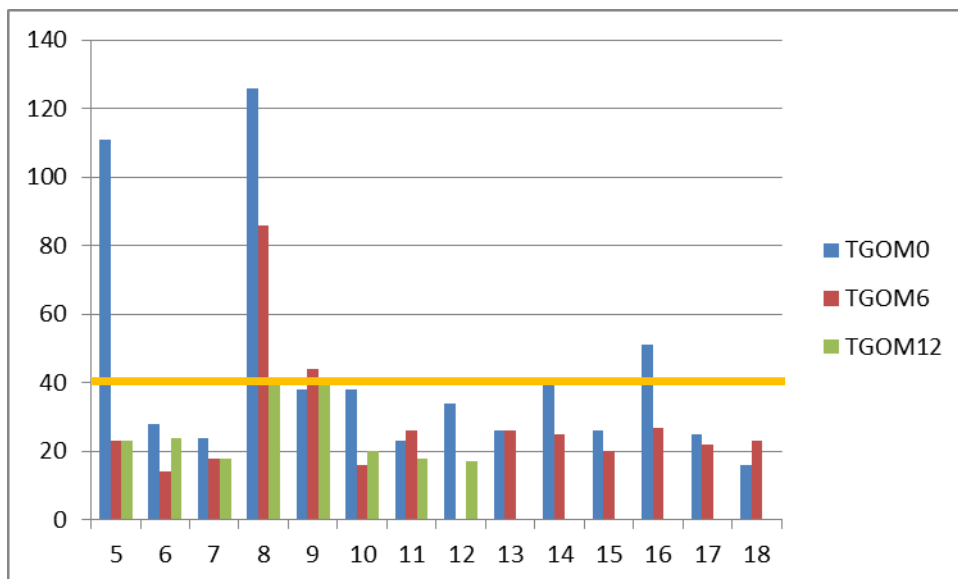
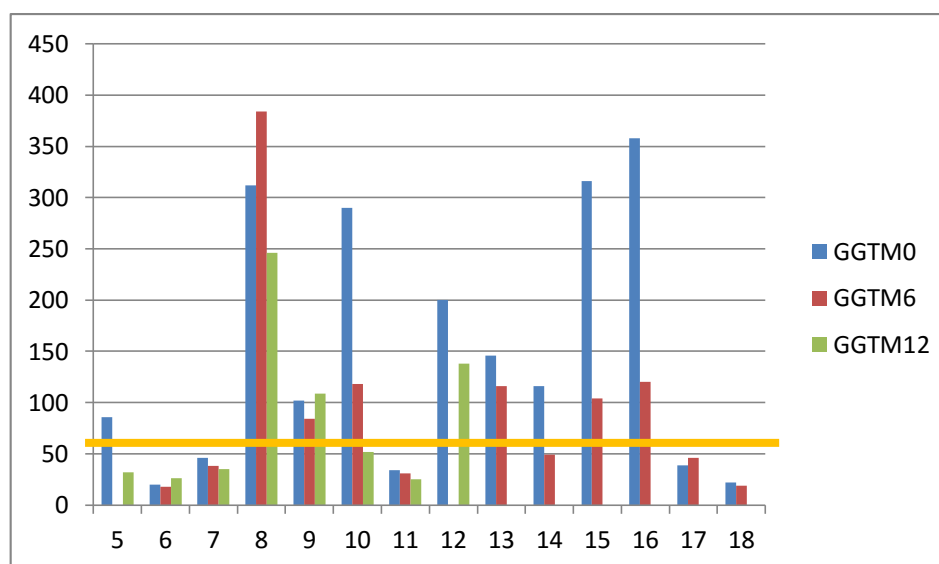


Figure 18 : Variations des GGT pour chaque patient suivi
(ligne orange : norme supérieure des GGT : 60U/l)



2. Fibroscan

a) 6 mois après l'inclusion

Seuls 4 sur les 8 Fibroscans réalisés à 6 mois sont valides.

La moyenne de ces résultats est de 10,3 kPa (+/- 5,5) et la médiane est de 8,3 kPa (6,7;10,6).

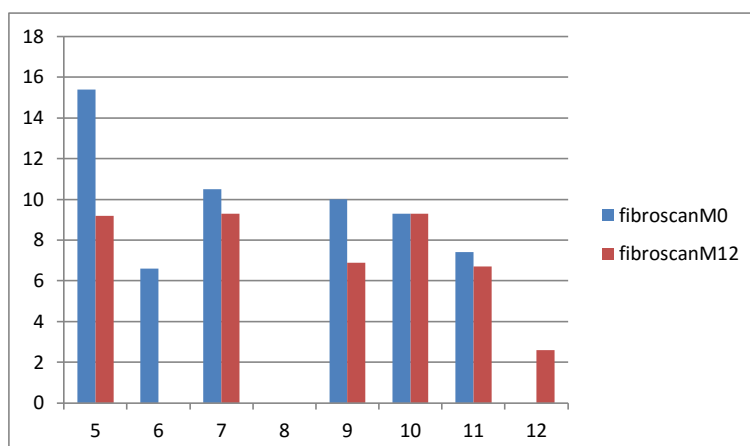
b) 12 mois après l'inclusion

Les 6 fibroscans réalisés après 12 mois de traitement sont valides.

La médiane des valeurs est de 8,1 kPa (6,7-9,3) et la moyenne est de 7,3 kPa (+/- 2,6).

Pour les 5 patients qui ont pu bénéficier d'un Fibroscan interprétable à l'inclusion et 12 mois, 4 patients sur 5 ont amélioré leur élasticité hépatique (figure 19).

Figure 19 : Variations des mesures du Fibroscan pour chaque patient suivi pendant 1 an : à l'inclusion et à 1 an
(Ligne orange : norme pour le Fibroscan < 8kPa)



3. Score NAFLD

Le score NAFLD a pu être analysé chez les 18 patients à l'inclusion et chez 8 patients après 12 mois.

Sur les moyennes, il existe une tendance à l'amélioration mais que l'on ne retrouve pas sur les médianes (tableau 25).

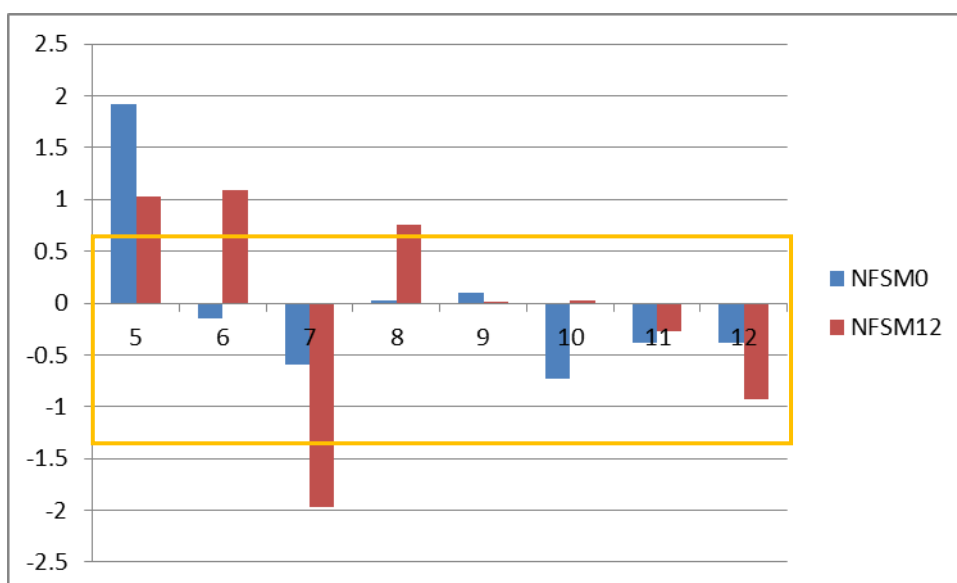
Tableau 25 : Données statistiques du score NAFLD à l'inclusion et à 12 mois

	Moyenne (+/- DS)	Médiane (Q1 ; Q3)
Inclusion	-0,078 (+/-1,042)	-0,265 (-0,743 ; 0,3)
12 mois	-0,033 (+/-1,043)	0,0135 (-1,446; 0,89)

Cependant, en observant l'évolution individuelle de 8 patients qui ont suivi le protocole jusqu'à 12 mois, on observe une amélioration des scores de 4 patients sur 8. Pour 3 d'entre eux on remarque une amélioration du Fibroscan comme le montrent les graphiques (figures 19 et 20).

Figure 20: Variations du NAFLD Score entre l'inclusion et 12 mois pour chacun des 8 patients suivi pendant 1 an

(Rectangle jaune : au-dessus haut risque de stéatose hépatique, en dessous faible risque de stéatose, en dedans : risque indéterminé)



III. En pratique

En pratique, il est intéressant de pouvoir objectiver les modifications des paramètres biologiques et morphologiques, non seulement par rapport à eux-mêmes, mais aussi par rapport aux normes du laboratoire du CHRU (annexe 1).

Les résultats sont comparables à ceux évoqués précédemment avec une amélioration portant surtout sur les paramètres hépatiques (tableau 26, figures 21 et 22).

A l'inclusion, seule une patiente avait une hémoglobine glyquée inférieure à 7%. En revanche, plus de 70% des patients ont des transaminases dans les normes et 38,89% d'entre eux ont des GGT normales. 45,6% des patients avaient un Fibroscan compatible avec une stéatose hépatique, alors qu'un seul patient avait un haut risque de stéatose hépatique d'après le score NAFLD (figure 20).

Au bout de 12 mois, aucun patient ne présente de TGO au-dessus des normes du laboratoire, un seul patient pour les TGP et 3 pour les GGT. Cette normalisation est aussi notable pour l'Hb1Ac (1 patient sur 8 au bout de 12 mois avec Hb1Ac > 7%) et

les triglycérides (normalisation pour 50% des patients). En revanche, on ne remarque pas franchement de normalisation de l'HOMA-IR ou du Fibroscan.

Tableau 26 : Nombre et pourcentage de patients dont les dosages sont inférieurs à l'objectif à l'inclusion, 6 mois et 12 mois.

Dosages	Norme	Inclusion	6 mois	12 mois
TGO	≤ 40 U/l	88,9%	92,3%	100%
	> 40	11,1%	7,7%	0
TGP	≤ 40 U/l	72,2%	84,6%	87,5%
	> 40	27,8%	15,4%	12,5%
GGT	≤ 50 UI/l	38,9%	53,9%	62,5%
	> 50	61,1%	46,2%	37,5%
Hb1Ac	≤ 7%	5,5%	69,2%	87,5%
	> 7%	94,5%	30,8%	12,5%
HOMA-IR	≤ 3,8	50%	44,4%	50%
	> 3,8	50%	55,6%	50%
CT	≤ 2,60	88,9%	100%	100%
	> 2,6	11,1%	0	0
LDL	≤ 1,0	44,4%	83,3%	50%
	> 1,0	55,6%	16,7%	50%
TG	≤ 1,50	33,3%	46,2%	50%
	> 1,50	86,7%	53,9%	50%

Figure 21 : Histogramme représentant le pourcentage de patients à l'objectif à l'inclusion, 6 mois et 12 mois pour les différents paramètres étudiés.

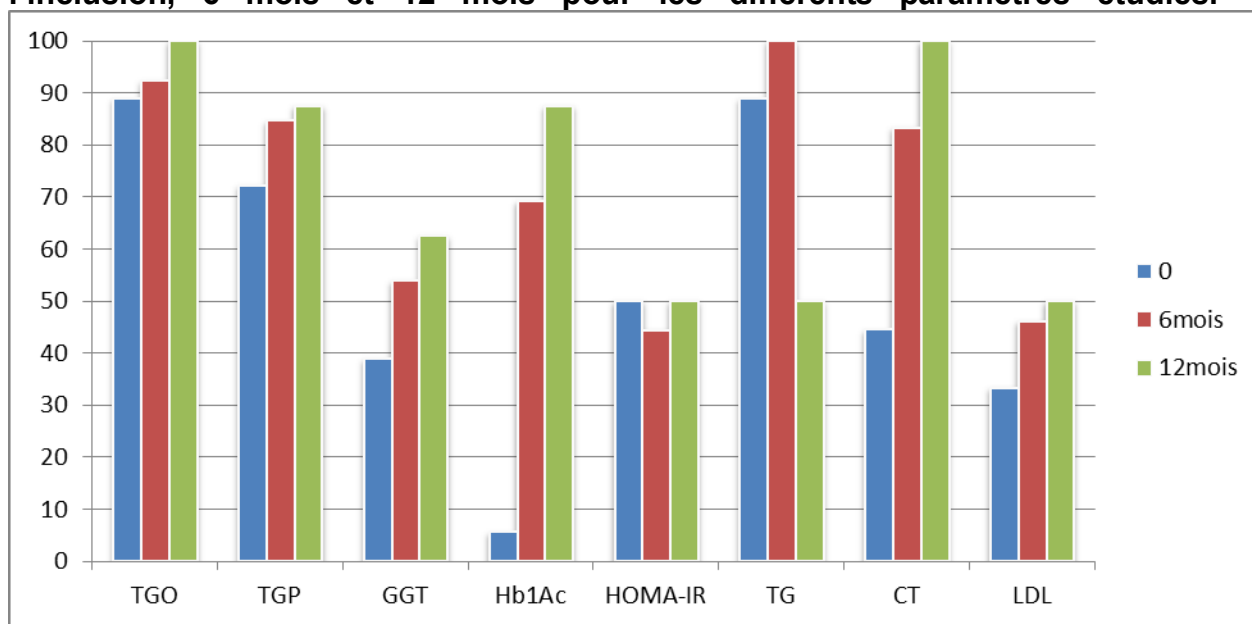
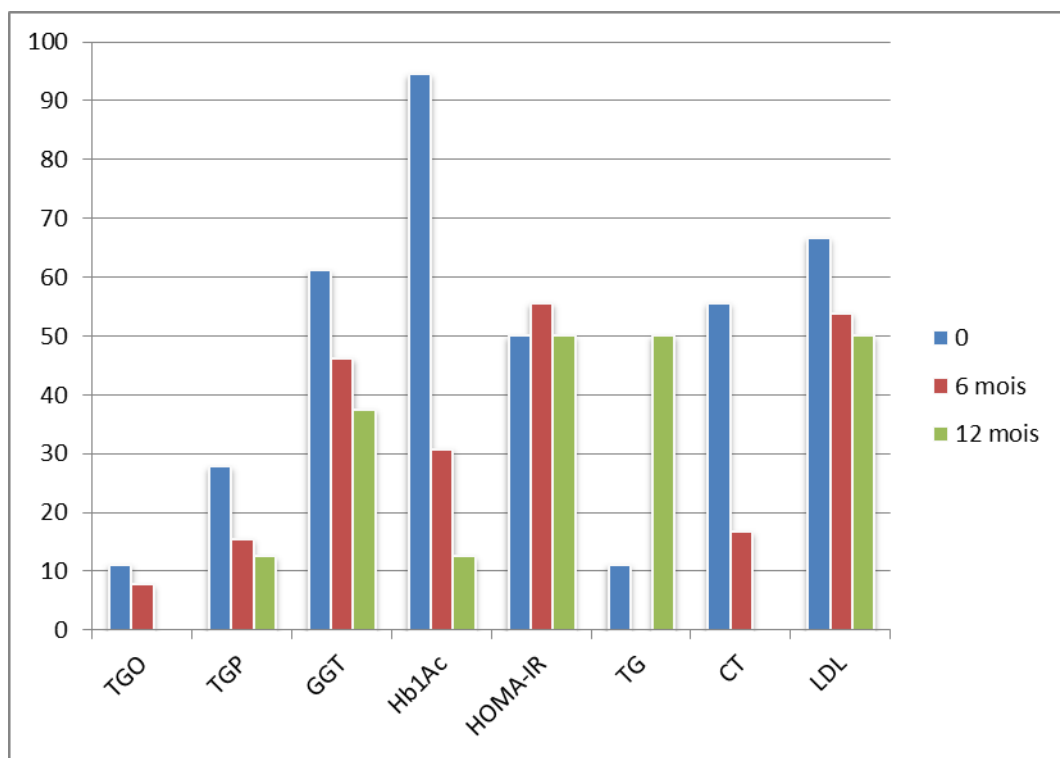


Figure 22 : Histogramme représentant le pourcentage de patients au-dessus de l'objectif à l'inclusion, 6 mois et 12 mois pour les différents paramètres étudiés.



DISCUSSION

Notre étude pilote semble montrer une amélioration significative des paramètres hépatiques après traitement par analogues du GLP1. L'hémoglobine glyquée diminue significative à 6 mois ($p=0,0004$), tout comme le poids ($p=0,009$). Les transaminases sont améliorées significativement à 6 mois de $-14,77\text{UI}$ pour les TGO ($p=0,005$) et de $-15,53\text{UI}$ ($p=0,004$) pour les TGP. Cette diminution se confirme à 1 an ($p = 0,016$). Il en est de même pour les GGT qui diminuent de $-56,16\text{UI/l}$ à 6 mois ($p=0,04$), diminution elle aussi confirmée à 1 an ($p=0,04$)

I. Caractéristiques de la population

Dans l'échantillon de notre population, il existe une majorité de femmes avec un BMI moyen de $37,2 \text{ kg/m}^2$ et un âge moyen de $57,3$ ans. Nos patients ont bénéficié à $87,5\%$ d'un traitement par Metformine à l'inclusion. La majorité de nos patients ne présentait aucune complication micro ou macro-angiopathique de leur diabète. La présence de complications en dehors de l'hypertension artérielle est peu recueillie dans la littérature.

Dans la littérature, les ratio hommes/femmes de population sont très variables (le pourcentage d'hommes allant de $69,2\%$ chez Takamasa Okhi et al. (119) à 40% chez Yuichiro Eguchi et al. (120)).

Concernant l'âge moyen de la population, celui-ci est légèrement plus important dans notre population ; en effet, dans la littérature, l'âge maximum est de $55,7$ ans dans l'étude de Takamasa Ohki et al.(119).

Dans la plupart des études le BMI plutôt inférieur allant de $30,1 \text{ kg/m}^2$ (119) à $38,4 \text{ kg/m}^2$ (7) à celui de nos patients.

Concernant les thérapeutiques avant l'inclusion, les données sont très variables dans la littérature. En effet, soit le traitement par analogues du GLP1 est donné en complément de la Metformine comme dans l'étude de Armstrong et al de 2015 (121),

soit le traitement par analogues du GLP1 est administré seul comme dans l'étude LEAN-J de Yuichiro Eguchi et al.(120). Quant aux sulfamides hypoglycémiant, les pourcentages de patients traités sont également très variables. Le pourcentage des patients bénéficiant de cette thérapeutique dans l'étude LEAN de Armstrong et al.(110) est de 4% et 69,2% des patients dans l'étude de Takamasa Ohki et al.(119) Contrairement à notre étude, dans la littérature, la majorité des études ne comporte aucun patient traité à la fois par insulinothérapie et analogues du GLP1, alors que notre échantillon de 18 patients en comporte 5 soit 27,8% à l'inclusion. Mais l'étude d'Armstrong de 2014 décrivant les caractéristiques des patients diabétiques de type 2 avec NAFLD met en évidence un pourcentage d'insulinothérapie de 34,4% (122). Les différences obtenues concernant les thérapeutiques utilisées sont expliquées par la structure même de notre étude qui consistait en un suivi de soins courant et non une étude interventionnelle. Les études citées ci-dessous sont pour la majorité d'entre elles des études interventionnelles.

On peut toutefois noter que les études observationnelles de Kotronen et al (45) et d'Armstrong et al. (122), sélectionnaient les patients par la présence d'une stéatose hépatique avérée, contrairement à notre recrutement qui consistait à inclure tous les patients diabétiques de type 2 qui devaient bénéficier d'un traitement par analogues du GLP1 en vue d'améliorer leur équilibre métabolique quelle que soit leur perturbation du bilan hépatique. (Tableau 27)

Tableau 27: Caractéristiques de base des patients avec stéatose hépatique dans la littérature(BMI en kg/m², TGO en U/L, TGP en U/l, GGT en UI/l, Hb1Ac en %, TG, CT, LDL en mmol/l, ferritinémie en ng/dl)

Article	Âge moyen	% homme	% MTF	% HTA	Poids moyen	BMI	TGO moyen	TGP moyen	GGT moyen	Hb1Ac moyen	TG	CT	LDL	ferritinémie
Armstrong et al. 2015					108	34	64	90	124	6,0	1,58	4,30	2,58	
Armstrong et al. 2016	50	69	35	58	101	34,2	77	51	91	5,9	1,9	4,5	2,6	
Takamasa Ohki et al.	55,7	69,2		65,4	81,8	30,1	50	65	98	8,4	2,24		2,66	
Cuthbertson et al., 2012	50	50			116,7	38,4	27	40	69	9,6	2,1	4,3	2	
Yuichiro Eguchi et al. 2015	54,1	40		37		30,7	46,9	59,7	57,5	6,5	1,57	5,95	2,88	158,9
Ning Shao et al. 2014	43,1	50			86,36	30,59	169,54	125,18	136,07	7,68	2,04	5,53		
Kotronen et al. 2008	49	48				31,6	29	38		7,6	2,55		2,75	
Adams et al. 2010	55	37		62		34,2	54	69		10,1	3,38			
Targher et al. 2008	59	63				27	23	25	27	7,2	1,31		3,34	
Targher et al. 2007	57	65				28,3	28	33		7,3	1,8		3,77	
Klonoff et al.(2008)	58	64			99	34				8,2				
An Tang et al. (2015)	60,7	61	55,6	88,9	87,4	31,3	27,9	30,4		7,6				

II. Paramètres métaboliques

A. IMC et Poids

Dans notre étude, il existe une diminution significative de l'IMC à 6 mois de $-1,4 \text{ kg/m}^2$. Cette diminution n'est plus que de $-0,5$ à 12 mois ($p > 0,05$). Dans la plupart des études, les variations de l'IMC sont du même ordre : il existe une différence d'IMC de $-1,5$ en moyenne pour l'équipe de Armstrong en 2015 (121), comme chez Ohki (119) et une différence de $-1,7$ chez Cuthberston (123). Dans l'étude LEAN, Armstrong met en évidence une différence d'IMC des patients sous Liraglutide de $-1,8$ (110).

Toutefois, il existe une différence plus importante des IMC dans l'article de Shao et al. qui montre une différence d'IMC de $2,7$ après 12 semaines de traitement dans une population japonaise de diabétiques dont les transaminases étaient supérieures à $2,5$ fois la normale à l'inclusion. De plus, l'IMC de départ était plutôt inférieur à celui de notre population (124).

Le suivi du poids des patients après 12 mois objective une tendance à la diminution. Dans la littérature, la perte de poids est retrouvée à des niveaux variables allant de $-3,8 \text{ kg}$ en 17 mois en moyenne dans l'étude de Ohki et al. (119) à $-6,8 \text{ kg}$ en 12 semaines chez Shao et al. (124)

Dans notre population, le pourcentage de perte de poids à 1 an reste faible par rapport à celui de la littérature : perte de $1,5\%$ du poids à 1 an soit environ $1,4 \text{ kg}$ alors que notre population avait un IMC plus élevé que dans la littérature.

Ces différences peuvent être expliquées par les différences de populations recrutées, la taille des échantillons du type de traitement et de la durée de suivi.

On note surtout, dans notre étude en suivi de soins courant, que le traitement a été interrompu chez 2 patients qui ont été suivi jusque 1 an et qui ont pris du poids au cours du suivi.

En effet, le pourcentage de perte de poids moyen à 6 mois dans notre population est de $3,38\%$ soit environ $3,5 \text{ kg}$. On se rapproche ainsi de ce qu'a pu montrer l'équipe japonaise de Eguchi (120).

B. Hb1Ac et HOMA-IR

Notre échantillon de départ avait un Hb1Ac de 9,23% et un HOMA-IR à 4,83.

Notre étude montre une amélioration significative de l'hémoglobine glyquée entre 0 et 6 mois de -2,3 (p=0,0004), cette différence semble également présente sur l'HOMA-IR, bien que l'analyse statistique ne soit que descriptive. En revanche, cette différence d'Hb1Ac s'estompe à 1 an de suivi (p=0,09).

Cette tendance est également présente dans les données de la littérature qui ont majoritairement un suivi de 6 mois.

Dans les études publiées, on note des variations d'hémoglobine glyquée allant de -0,3%(121) à -1,6%(123). L'amélioration de l'Hb1Ac de notre population est donc plus importante que celle constatée dans la littérature. La présence d'une hémoglobine glyquée initiale plus élevée dans notre recueil que dans la littérature peut expliquer cette différence. Seuls Cuthbertson et al. présentent un échantillon de patients ayant un Hb1Ac <9% et constatent une différence d'Hb1Ac de -1,6% après 6 mois de traitement (123). Cette différence reste toutefois inférieure à celle de notre échantillon.

Concernant l'HOMA-IR, peu d'études dans la littérature l'utilisent. Mais Eguchi montre une tendance similaire à notre étude pilote avec une diminution de 0,6 (non significative) de l'HOMA après 24 semaines de traitement par Liraglutide (120) bien que l'HOMA-IR initial soit inférieur à celui de notre échantillon (4,0 vs 4,83).

C. Bilan lipidique

Les résultats de notre recueil de données tendent vers une amélioration des triglycérides, sans amélioration des autres dosages du bilan lipidique (LDL cholestérol et cholestérol total). La littérature objective plutôt une baisse de tous ces paramètres. Ainsi, Armstrong, dans une étude liraglutide versus exenatide, montre une amélioration du bilan lipidique après 48 semaines de liraglutide sur les triglycérides et le LDL cholestérol (125). Klonoff et al. montrent eux une amélioration de tous les paramètres du bilan lipidique après 3 ans de traitement par exenatide (126).

Dans l'étude LEAN, Armstrong met en évidence une augmentation significative du HDL cholestérol. Le HDL est augmenté chez les 23 patients traités par liraglutide (+0,07) par rapport aux patients sous placebo (-0,04) ($p=0,01$) alors qu'il ne constate aucune différence sur les autres types de cholestérol : cholestérol total, LDL et triglycérides (110). Ce paramètre n'a pas été relevé dans notre population mais il paraît important d'en tenir compte dans un futur protocole.

D. Bilan martial

Il n'existe pas de variation du bilan martial dans notre étude, quel que soit le dosage examiné. Peu d'articles rapportent un suivi du bilan martial des patients. Mais Eguchi et al. décrivent une ferritinémie initiale à 158,9 ng/ml avec une diminution significative de celle-ci après 24 semaines de traitement par Liraglutide à 91,8ng/ml. Notre population avait, à l'inclusion, une ferritinémie inférieure soit 130,9 ng/ml. Par ailleurs, les revues de la littérature s'intéressant aux marqueurs de la stéatose hépatique considèrent la ferritinémie comme un marqueur de suivi peu performant (51,55).

III. Paramètres hépatiques

A. Transaminases et GGT

Notre étude objective une diminution significative des transaminases après 6 mois ($p=0,005$) et 12 mois de traitement par analogues du GLP1 ($p=0,02$).

A l'inclusion, la moyenne des TGO est à 42,1 U/l. A 6 mois, il existe une diminution moyenne de -15,5 U/l (+/-25,6). A 12 mois, la moyenne est de -27,5 UI/L (+/-37,1).

Concernant les TGP, à l'inclusion la moyenne est de 45 UI/l (+/-27,1). A 6 mois du suivi, elle est de -14,7 (+/-24,00). Après 12 mois de suivi, la moyenne de diminution des TGP est -26,8 (+/-32,9).

Dans la littérature, beaucoup d'études n'incluent que des patients présentant des transaminases élevées. L'ensemble des études basées sur le suivi des transaminases après traitement par analogues du GLP1 montre une diminution de celles-ci. En revanche, l'importance de cette diminution est très variable en fonction de la molécule utilisée, de la dose utilisée et de la durée du suivi.

Après 6 mois de suivi, nos résultats sont très proches de ceux de Eguchi et al. (120) qui proposent un suivi à 24 semaines de 19 patients traités par liraglutide 0,9mg/jour. Ils observent une diminution moyenne de TGO de -17,4 UI/l et -25,6 UI/l sur les TGP. Mais Cuthbertson (123), qui a suivi 25 patients pendant 6 mois traités par liraglutide (à la dose de 1,2 mg/j) ou exenatide (à la dose de 10 µg²/j), n'obtient pas de différence significative sur les TGO, et une diminution seulement de -9UI/l sur les TGP.

A noter, une diminution très importante des transaminases dans l'étude de Shao et al. (124) (de -121,03 UI/l sur les TGP et de -92,9 UI/L sur les TGO) après 12 semaines de traitement par exenatide chez 30 patients, mais n'étaient recrutés que les patients qui présentaient une cytolysse entre 2,5N et 5N.

Au sujet de l'évolution de la cholestase, notre observation montre une diminution moyenne des GGT de -56,2 U/L (+/-97,4), après 6 mois de suivi. Après 12 mois de suivi, la diminution moyenne est de -53,4 U/L (80,4). La différence de GGT est significative à 6 mois ($p=0,04$) et à 12 mois ($p= 0,04$). Cette baisse est observée de manière constante dans la littérature, mais également à des degrés variables : allant de -8 U/l pour Ohki et al.(119) à -101,7 pour Shao et al. (124). Dans l'étude LEAN, Armstrong met en évidence une différence de GGT après 48 semaines de traitement de -33,7UI/l chez ses patients traités par liraglutide ($p=0,01$), contre -56,1 UI/l dans notre échantillon. Il faut toutefois noter que notre médiane, pour ce paramètre, n'est que de -13 UI/l dans notre faible échantillon (110).

B. Fibroscan

Afin de pouvoir assurer le suivi d'une éventuelle stéatose hépatique, nous avons choisi dans notre étude de réaliser un Fibroscan aux patients inclus. En effet, cet examen rapide et non invasif permet d'évaluer la fibrose hépatique par une mesure de l'élasticité hépatique en kPa en utilisant les propriétés des ultrasons. Plusieurs études ont démontré une corrélation entre la mesure de la fibrose hépatique par Fibroscan et la biopsie hépatique (gold standard) (127). C'est pourquoi dans cette étude pilote nous avons choisi d'utiliser le Fibroscan.

Sur l'ensemble des mesures du Fibroscan, on note un pourcentage de mesures valides de 78,57% dans notre population avec un BMI élevé (BMI moyen de

37,14kg/m²). Ce qui correspond aux pourcentages de validité du Fibroscan dans ce type de population retrouvé dans la littérature. Ainsi Cassinotti, qui compare la biopsie hépatique et le Fibroscan dans son étude en 2015, obtient un pourcentage de validité des mesures de 70,9% dans la population de BMI \geq 30 kg/m² (128). Cette difficulté chez les patients obèses s'explique par la technique elle-même. Le faisceau du Fibroscan analyse un cylindre de tissu hépatique de 1cm de diamètre x 4cm jusque 6 cm sous la peau.

Concernant l'interprétation des valeurs du Fibroscan, de nombreux articles ont été publiés avec des valeurs seuil variables. Ainsi, dans sa revue de la littérature, Ludovico Abenavoli et al. reprennent des valeurs seuil pour une fibrose \geq F3 de la classification de Brunt allant de 8,7 à 14,7 kPa(129). En effet, c'est à partir d'une fibrose F3 qu'est nécessaire un suivi hépatologique régulier. Cassinotto et al. proposent une valeur limite à 8,2 kPa pour avoir la meilleure sensibilité (128). Armstrong et al. utilisent une valeur seuil à 8 kPa dans leur suivi clinique pour justifier de l'intérêt d'une biopsie (122).

Il est difficile de conclure à une amélioration des résultats du Fibroscan après 6 mois et 12 mois de traitement. Bien que nous ayons un pourcentage de validité du Fibroscan de 78,6% sur l'ensemble des mesures effectuées, à 6 mois seules 50% des mesures étaient valides. L'extrapolation des résultats est donc complexe dans notre population d'obèses (33% des patients avaient un IMC $>$ 40 à l'inclusion). Notre IMC moyen est effectivement plus élevé que ceux retrouvés dans la littérature.

Mais cette amélioration est présente dans la littérature, même si peu d'études utilisent le Fibroscan afin d'évaluer l'amélioration de la fibrose hépatique après traitement. Ainsi Armstrong et al. ont réalisé des Fibroscans chez 19 patients à haut risque de stéatose hépatique (mesuré par le NAFLD score). 6 patients présentaient une mesure de Fibroscan $>$ 8 kPa soit 31,6%.

Dans notre étude à l'inclusion, on obtient une proportion plus élevée de 54,5% soit 6 patients sur 11. Cette différence peut s'expliquer par le fait qu'Armstrong a étudié une population composée pour moitié de patients non diabétiques.

Dans les autres études, même si l'évaluation de la stéatose hépatique n'est pas basée sur la mesure par Fibroscan, il existe une amélioration de la stéatose. Shao et

al. mesurent le degré de sévérité de stéatose hépatique avant et après traitement par Exenatide grâce à l'échographie hépatique. Ils observent une réduction significative des formes sévères de stéatose hépatique après 12 semaines de traitement (124). Cuthbertson et al. montrent quant à eux une diminution du pourcentage de graisse hépatique mesurée par résonance magnétique. La diminution moyenne est significativement de 18% et la médiane de 42% après 6 mois de traitement par liraglutide (123). Armstrong et al. présentent en 2015, une étude sur 7 patients traités par liraglutide, avec une amélioration significative de l'insulinorésistance intrahépatique, un effet direct anti-stéatose de l'exenatide sur les hépatocytes in vitro et une diminution significative de la lipogenèse de novo des hépatocytes in vivo et in vitro après traitement par analogues du GLP1 (121).

C. Données physiopathologiques

Il existe donc dans notre étude, conformément aux données de la littérature, une amélioration des paramètres hépatiques chez les patients diabétiques bénéficiant d'un traitement par analogues du GLP1. Les bases physiopathologiques de cette efficacité sont diverses. Les hépatocytes possèderaient de nombreux récepteurs au GLP1 qui moduleraient ainsi les voies de signalisation de l'insuline(130).

Dans la littérature, de nombreuses études in vivo sont réalisées avec l'exenatide.

L'exenatide améliore la β -oxydation des acides gras et la sensibilité à l'insuline du foie de rats soumis à un régime hyperlipidique (131). La néoglucogenèse hépatique et la sensibilité à l'insuline sont améliorées chez les souris ob/ob après traitement par un adénovirus exprimant le GLP1(132).

L'exenatide permet aussi l'augmentation de l'expression de PPAR γ qui est le précurseur de nombreux gènes codant pour des enzymes responsables de la β -oxydation des acides gras intrahépatiques.

Les analogues du GLP1 semblent augmenter le métabolisme lipidique intrahépatique en utilisant différentes voies telles que NAMPT/SIRT1/AMPK et en augmentant notamment l'expression de gènes codant pour PPAR α/γ (133). Les PPAR α/γ augmentent alors la sensibilité à l'insuline la β -oxydation et le transport lipidique.

Les analogues du GLP1 peuvent également inhiber le stress cellulaire médié par la dysfonction du réticulum endoplasmique et ainsi limiter l'accumulation d'acides gras par macroautophagie(134).

Par ailleurs la progression de la stéatose hépatique vers la fibrose est associée à une augmentation de l'apoptose des hépatocytes. L'utilisation d'analogues du GLP1 permet de diminuer cette apoptose cellulaire et cette nécrose en réduisant le stress cellulaire (106,130).

D. Effet direct sur le foie ou effet de l'amaigrissement

Les effets des analogues du GLP1 sur l'amélioration de la stéatose sont certes bien démontrés ; cependant, il existe un biais important qui est peu discuté dans la littérature. En effet, il est difficile de savoir si l'amélioration de la stéatose est due à un effet hépatique direct, comme les études in vitro citées ci-dessus le supposent ou à l'effet de l'amaigrissement médié par l'effet anorexigène central des analogues du GLP1.

Dans la littérature, il semblerait nécessaire d'avoir une perte de poids > 7% de poids initial pour constater une amélioration des lésions de stéatose (87). C'est d'ailleurs pour cela que la chirurgie bariatrique est une alternative au traitement de la stéatose.

Dans notre étude, il existe certes une différence significative de l'IMC entre l'inclusion et 6 mois mais, à 12 mois, cette différence n'est plus significative. La moyenne du pourcentage de perte de poids est de 1,5% après 1 an de traitement. Cependant, alors qu'à 6 mois, seuls 15,4% des patients ont pris du poids, 37,5% des patients pris du poids entre l'inclusion et 1 an et 50% des patients ont repris du poids entre 6 mois et 12 mois. Il n'existe donc pas de différence significative entre le pourcentage de perte de poids entre 6 et 12 mois.

Ces constatations sont faites alors même qu'on note une amélioration significative des transaminases et des GGT. On peut donc imaginer que les modifications des paramètres hépatiques sont dues à un effet direct des analogues du GLP1.

Cette hypothèse est confirmée par l'étude LEAN. Dans cette étude, Armstrong compare un groupe traité par Liraglutide versus un groupe traité par placebo. La variation de l'indice de masse corporelle est de -1,8 dans le groupe Liraglutide contre

-0,3 dans le groupe placebo ($p=0,005$). Mais dans une analyse post-hoc, il compare les sujets répondeurs (amélioration du score NAS sur la biopsie hépatique) aux sujets non répondeurs (pas d'amélioration du score NAS sur la biopsie hépatique). Il n'existe pas de différence significative entre ces 2 groupes. Armstrong émet donc l'hypothèse d'un effet direct du liraglutide sur les hépatocytes indépendamment de l'effet de l'amaigrissement (110).

E. Effet hépatique direct ou effet de l'amélioration de l'équilibre glycémique

Un autre biais de ce protocole est celui de l'équilibre glycémique comme principale cause de l'amélioration du bilan hépatique.

Dans notre étude, il existe une amélioration significative de l'Hb1Ac entre 0 et 6 mois, qui disparaît à la comparaison de l'Hb1Ac entre l'inclusion et 1 an. On peut donc émettre l'hypothèse que l'amélioration du bilan hépatique constatée à 1 an ne serait pas influencée par un effet de l'équilibre glycémique mais bien par un effet direct des analogues du GLP1 sur les hépatocytes.

Cette hypothèse semble confirmée par l'étude LEAN. Dans l'étude LEAN, les 2 groupes comportent une population de diabétiques ne dépassant pas 35%. L'hémoglobine moyenne du groupe liraglutide est de 5,9% et de 6,0% dans le groupe placebo ($p>0,05$). Après 48 semaines de traitement, on note une diminution significative de l'hémoglobine glyquée de 0,53% versus 0% dans le groupe placebo ($p=0,03$). Mais l'analyse post-hoc montre qu'il n'existe pas de différence significative sur l'hémoglobine glyquée entre les patients répondeurs au traitement par liraglutide par rapport aux patients non répondeurs. Armstrong conclut alors que le liraglutide a probablement un effet direct sur le foie indépendamment de l'équilibre glycémique (110).

Toutes ces données sont présentées dans le tableau 28.

Tableau 28 : Analyse des données de la littérature concernant les différents paramètres observés dans notre étude.

Etudes	Critères d'inclusion	Type de traitement et dosage et nombre de patients	Durée de suivi	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	GGT (U/L)	IMC kg/m ²	Poids (kg)	Hb1Ac (%)	HOMA-IR	Bilan lipidique (mmol/l)	Ferritinémie (ng/ml)	Adiponectine (µg/ml)
Armstrong et al (2015)	NASH diagnostiquée sur biopsie IMC > 25	Liraglutide 1,8mg/jour (n=7) vs placebo n=7)	12 semaines	-27	-54	-36	36,5 vs 34	-6	-0,3		CT -0,8 LDL -0,7 TG -0,1(NS)		+1,33
Takamasa Okhi et al. (2012)	NASH évaluée cliniquement et biologiquement diabète	Liraglutide 0,9mg/j (n=26) vs DDP4 (n=36) vs Placebo (n=20)	Très variable En moyenne 17 mois	50 vs 35	65 vs 48	98 vs 90 (NS)	30,1 vs 28,6	81,8 vs 78	8,4 vs 7,6		LDL 103 vs 99 (NS) TG 199 vs 175 (NS)		
Cuthbertson et al. (2012)	DT2 IMC >35	Exenatide (10µg x2) ou liraglutide (1,2mg/jour)	6 mois	27 vs 25 (NS)	40 vs 31	69 vs 43	38,4 vs 36,7	-5,2	-1,6		CT 4,3 vs 4 (NS) LDL 2 vs 2,1 (NS) TG 2,1 vs 2 (NS)		2,51 vs 3,50
Kenny et al. (2010)	diabète	Exenatide n=8)	28 semaines	69 vs 45				-4,9	7,1 vs 6,1				
Yuichiro Eguchi et al. (2015)	diabète NASH diagnostiquée par biopsie	Liraglutide 0,9mg/j (n=19)	24 semaines	46,9 vs 29,5	59,7 vs 34,1	57,5 vs 44	BMI 30,7 vs 29,6		6,5 vs 5,9	4,0 vs 3,4 (NS)	CT 5,94 vs 5,8 (NS) TG 3,59 vs 3,26 (NS) LDL 2,87 vs 2,80 (NS)	158,9 vs 91,8	

Etudes	Critères d'inclusion	Type de traitement et dosage et nombre de patients	Durée de suivi	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	GGT (U/L)	IMC kg/m ²	Poids (kg)	Hb1Ac (%)	HOMA-IR	Bilan lipidique (mmol/l)	Ferritinémie (ng/ml)	Adiponectine (µg/ml)
Klonoff DC et al.	DT2	Exenatide 10µg x2/j (n=217)	3 ans	-10,4	diminution			-5,3	-1,0	diminution	TG diminution de 12% CT diminution de 5% LDL diminution de 6%		
Ning Shao et al. (2014)	GGT, TGO, TGP entre 2,5 et 5N diabète	Exenatide 10µg x2/j (n=30) vs insulín glargine (n=30)	12 semaines	163,54 vs 42,51	125,18 vs 32,28	136,07 vs 34,37	30,59 vs 27,84	86,36 vs 78,59	7,68 vs 6,26		CT 5,53 vs 4,42 TG 2,04 vs 1,40		
Gimeno-Orna et al. (2016)	diabète	Liraglutide ou exenatide (n=117)	1 an	-4,3					-1,1				
Armstrong et al. (LEAN) (2016)	NASH diagnostiquée sur biopsie	Liraglutide 1,8 mg/j (n=23) vs placebo (n=23)	48 semaines	-26,6	-15,8	-33,7		-5,3	-0,53	-1,8 (NS)	CT +0,01 TG -0,02 LDL -0,1		
An Tang et al. (2015)	DT2 non contrôlé	Liraglutide n=18) vs insuline (=17)	12 semaines	26,8 vs 23,5 (NS)	31,2 vs 26,2 (NS)		31,3 vs 30,1	87,4 vs 84,6	7,6 vs 6,7		TG 1,9 vs 2,6 (NS) LDL 1,7 vs 1,4		

IV. Forces et limites

Notre étude pilote possède plusieurs limites.

Tout d'abord, la taille très restreinte de l'échantillon initial avec 18 patients, aggravée par des variations d'effectifs inévitables au cours du suivi. Cette faiblesse est due à notre volonté de réaliser une étude observationnelle. En effet, nombre de patients n'ont pas voulu se présenter aux consultations de suivi pour des raisons diverses, allant du déménagement à un équilibre glycémique satisfaisant justifiant un refus de suivi par le patient. De plus, les patients perdus de vue paraissaient présenter plus de complications que les patients suivis.

Par ailleurs, le recrutement de nos patients se limitait à des patients hospitalisés pour prise en charge de leur diabète ; il s'agissait donc d'un contexte plus complexe qu'une population de diabétiques suivis en consultation.

Les comparaisons des paramètres entre l'inclusion, à 6 mois et à 12 mois doivent donc être interprétées avec des précautions.

Notre étude comporte également plusieurs biais dans l'absence d'uniformisation de l'ensemble des autres thérapeutiques, notamment hypocholestérolémiantes et antidiabétiques. 5 patients sur 18 bénéficiaient d'une insulinothérapie.

Les forces de notre étude résident dans le recueil prospectif et en suivi de soins courants, ainsi que dans la durée de suivi de 1 an, qui reste relativement importante par rapport au suivi de la littérature. Mais également, dans l'inclusion de patients sans perturbation initiale du bilan hépatique. Ce qui n'est habituellement pas le cas dans la littérature, alors que nous avons pu démontrer plus haut qu'un bilan hépatique normal ne pouvait éliminer la présence d'une stéatose hépatique, surtout chez les patients diabétiques.

Par ailleurs, l'absence de différence significative sur l'amélioration du poids et de l'Hb1Ac dans notre échantillon permet d'émettre l'hypothèse d'un effet direct des analogues du GLP1 sur la stéatose. Il faut toutefois rester prudent puisque l'absence de significativité des résultats peut être due à la petite taille de l'échantillon.

On peut toutefois noter que les échantillons de population de la littérature sont également limité en taille (environ 20 à 60 patients à l'inclusion dans plus de la moitié des études) et dans tous les cas, les études spécifiques de l'efficacité des analogues du GLP1 sur la stéatose hépatique comportent moins de 250 patients.

Notre travail en tant qu'étude pilote nous amène à proposer un nouveau protocole d'étude.

CONCLUSION

I. Proposition de protocole d'étude

C'est pourquoi nous aimerions prolonger ce protocole pour augmenter le nombre de sujets et la durée du suivi. Ce nouveau protocole devrait également permettre de différencier l'apport direct des analogues du GLP1 sur le foie indépendamment de la perte de poids et de l'équilibre glycémique.

Il s'agirait donc de recueillir de manière prospective les paramètres hépatiques et métaboliques présentés dans cette étude. Seraient inclus tous les patients diabétiques de type 2 qui bénéficieraient pour la première fois d'un traitement par liraglutide.

Afin d'éviter un biais de sélection, ce recrutement comprendrait des patients hospitalisés et des patients vus en consultation. L'étude de la stéatose hépatique pourrait être faite par le score NAFLD, pour éviter les difficultés de réalisation des Fibroscans.

Le suivi serait fait sur un an.

Les résultats pourraient être ajustés sur le niveau d'Hb1Ac et sur le pourcentage de perte de poids.

Ou mieux, la population serait divisée en 2 groupes : patients ayant perdu plus de 5% du poids sous analogue du GLP1 et patients ayant perdu moins de 5% du poids. La comparaison des 2 groupes permettrait de s'affranchir du biais de l'amaigrissement pour analyser l'effet des analogues du GLP1 sur le foie.

Pour s'affranchir du biais de l'équilibre glycémique, les patients devraient être divisés en sous-groupes : amélioration de l'Hb1Ac versus stabilité ou aggravation de l'Hb1Ac.

Cependant, avant tout chose, il s'agirait de calculer le nombre de sujets nécessaires pour évaluer la faisabilité d'un tel protocole.

Par ailleurs, dans la littérature, d'autres paramètres intéressants sont étudiés comme l'adiponectine, qui paraît augmenter avec le traitement par analogues du GLP1 et qui pourrait être impliquée dans la réduction de la graisse intrahépatique (123). Dans cette étude pilote, nous avons réalisé des prélèvements d'adiponectine sans réaliser les dosages.

L'adiponectine est une adipokine, c'est-à-dire une hormone sécrétée par le tissu adipeux, mais également dans les hépatocytes. Son niveau sérique varie de manière inversement proportionnel à la masse du tissu adipeux

Sa production est modifiée par les agressions subies par le tissu hépatique.

Dans la stéatose, elle est médiée par les voies AMPK et PPAR α .

Sur les hépatocytes in vitro, l'adiponectine a un effet anti-stéatosique par augmentation de la bêta-oxydation des acides gras libres, diminution de la néoglucogenèse, de l'influx hépatique des acides gras libres et de la lipogenèse de novo (135). Elle protège également les hépatocytes des phénomènes d'apoptose, grâce à une action anti-inflammatoire et anti-fibrotique (136).

Sur le plan clinique, la diminution de l'adiponectine serait corrélée au stade de fibrose hépatique mais peu au stade de stéatose. Les niveaux d'adiponectine seraient plus bas chez les patients présentant une stéatose hépatique que chez les patients contrôles dans une étude prospective sur 7 ans (137,138).

Dans la littérature, certains auteurs ont utilisé l'adiponectine comme marqueur de l'amélioration du statut hépatique sous analogue du GLP1. Ils semblent obtenir une augmentation de celle-ci corrélée avec l'amélioration de la situation hépatique, comme le présente le tableau 14.(110,123)

L'adiponectine paraît donc être un paramètre intéressant à recueillir dans ce nouveau protocole.

II. Proposition de démarche diagnostique

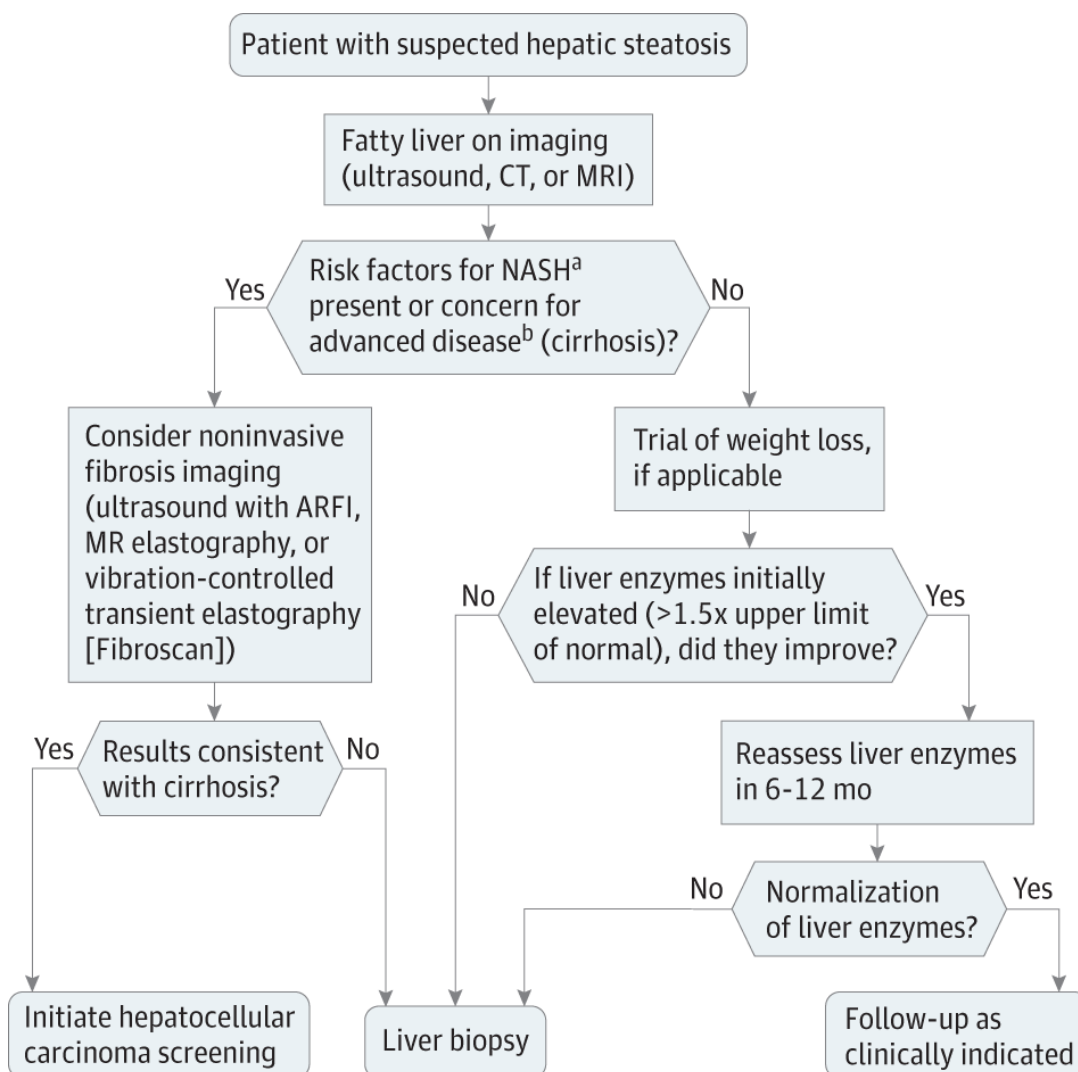
Cette étude a également permis de souligner l'intérêt du dépistage de la stéatose hépatique dans la population de diabétiques de type 2, en suivi courant.

En pratique, il semble intéressant de développer des algorithmes de prise en charge diagnostique des patients diabétiques de type 2 susceptibles de présenter une stéatose hépatique. De nombreux modèles de scores cliniques et/ou biologiques ont été développés, comme le rappellent Helena Buzzetti et al. dans leur revue (51). Jessica Bazick et al. proposaient, en juillet 2015, un nouvel algorithme de calcul de risque de stéatose hépatique et de risque de fibrose avancée mêlant paramètres cliniques et biologiques (13). L'utilisation de tels scores permettrait de sélectionner plus efficacement les patients nécessitant un suivi hépatologique régulier et/ou une biopsie hépatique, qui reste invasive et coûteuse.

Dans la littérature, on trouve de nombreux arbres décisionnels pour organiser la démarche diagnostique de la stéatose hépatique, de la stéatohépatite et de la fibrose (figures 23 à 26).

Rinella et al. proposent eux un algorithme qui n'utilise les dosages biologiques qu'en 2^e intention après l'imagerie (38). Nous avons pu démontrer qu'une partie de la population diabétique présentant une stéatose hépatique ne présentait pas d'élévation des transaminases ou de cholestase. Le bilan biologique est ici utilisé en suivi afin d'évaluer l'amélioration de la stéatose dans le cas où elles étaient augmentées au départ.

Figure 23: Arbre décisionnel de Rinella et al (38)



Armstrong et al en 2014 proposent la réalisation du NAFLD score avant le Fibroscan. Ce modèle est également proposé par Castera et al. (122,139). L'analyse des paramètres biologiques constitue l'évaluation initiale du risque de fibrose. Ainsi, un score NAFLD bas ne justifie aucune exploration supplémentaire. Le Fibroscan occupe une place importante dans ces protocoles. Il est une aide à la prise de décision pour réaliser une ponction biopsie hépatique. On notera une différence entre les valeurs seuils retenues. Ces valeurs seuils sont effectivement encore sujettes à débat dans la littérature.

En revanche, on remarque l'absence de notion d'IMC dans ces arbres décisionnels alors que le poids constitue un facteur important dans la validité du Fibroscan.

Figure 24: Arbre décisionnel de Castera et al.(139)

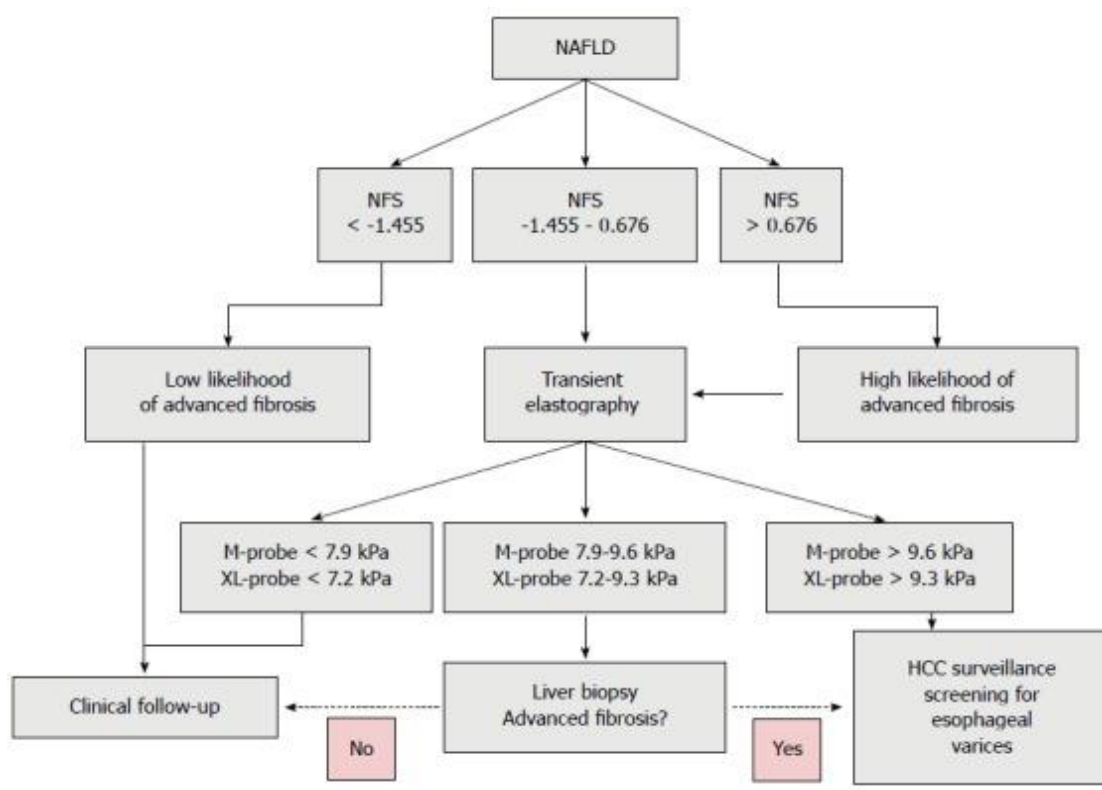
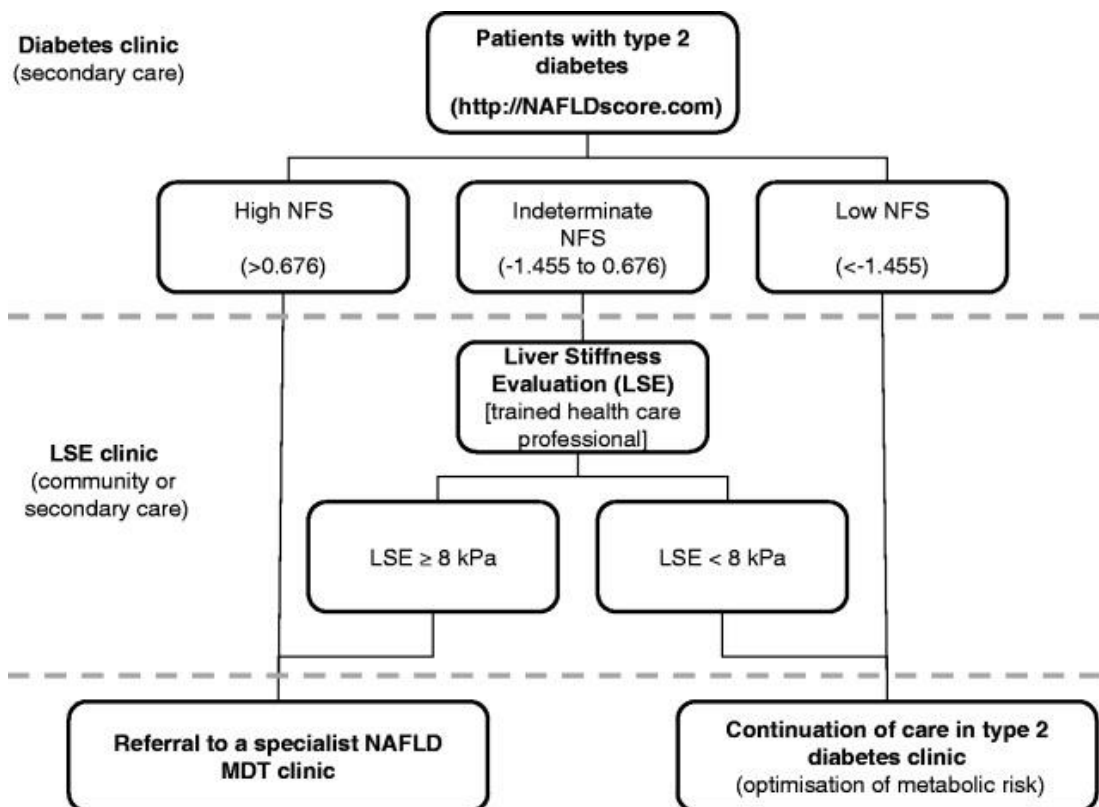
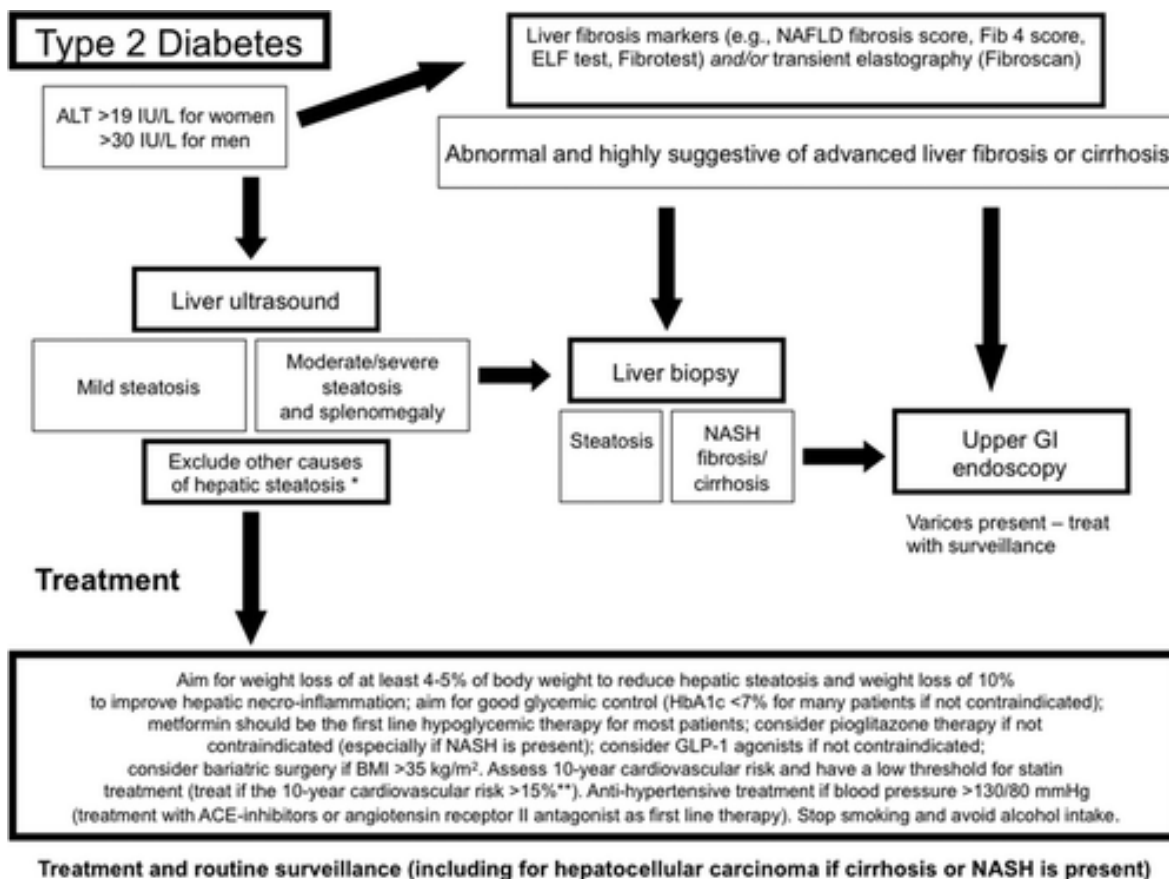


Figure 25: arbre décisionnel de Armstrong et al.(122)

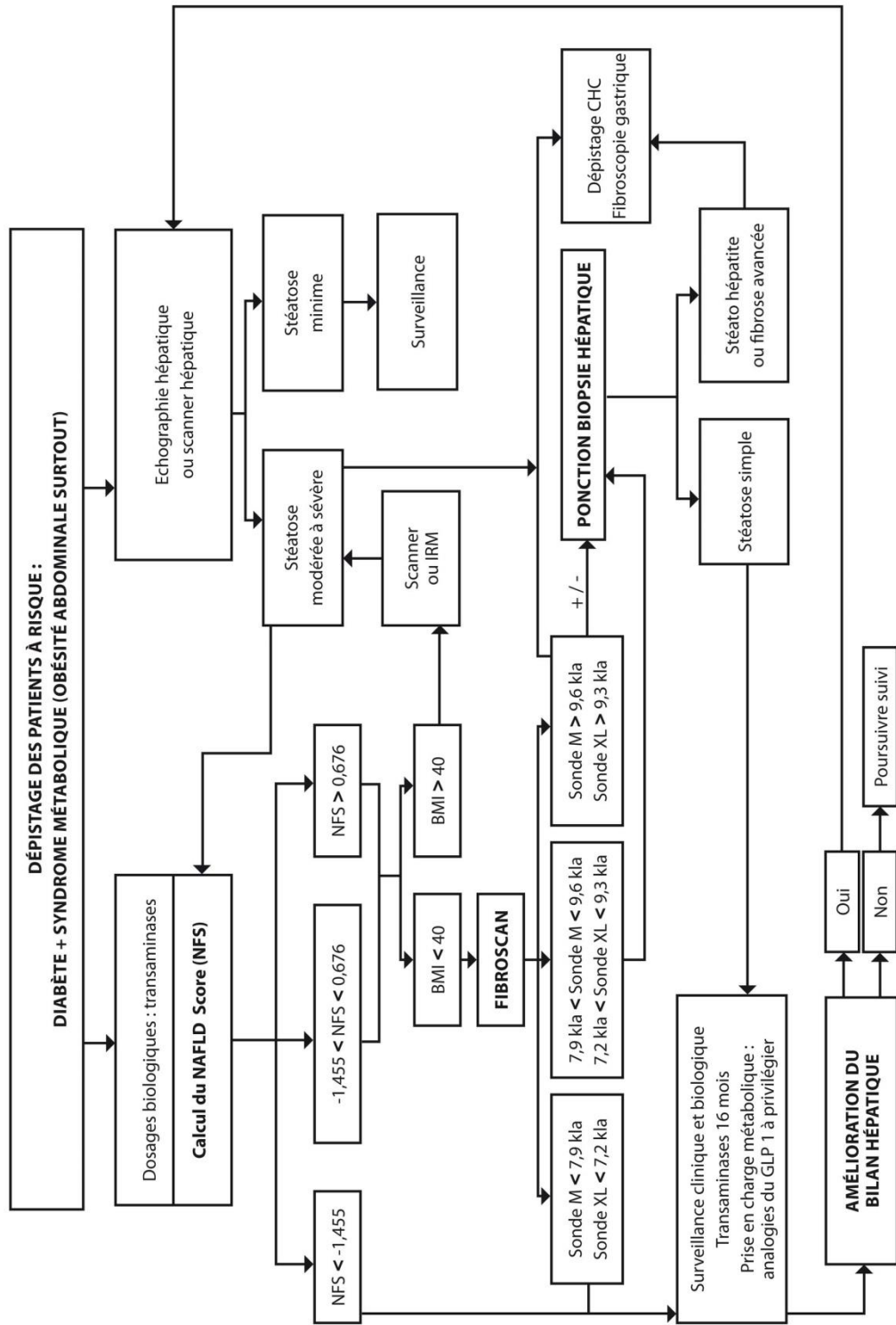
Quant à Targher, il propose un arbre décisionnel moins précis, basé à la fois sur les techniques d'imageries traditionnelles (échographie) et sur l'utilisation de la biologie, de scores de risque (fibrotest, NALD score) ou le Fibroscan, afin de décider de la réalisation d'une ponction biopsie hépatique. Il n'évoque pas de valeurs seuils.

Figure 26: Arbre décisionnel Targher et al.(140)



Au vu des algorithmes ci-dessus et l'issue de ce travail, nous proposons l'algorithme suivant pour prise en charge que nous proposons dans notre population de diabétiques de type 2.

ALGORITHME DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS À RISQUE DE STÉATOSE HÉPATIQUE



III. Apports de l'étude

La stéatose hépatique concerne de nombreux patients diabétiques, même quand le bilan hépatique est normal.

Nous avons démontré l'amélioration des paramètres hépatiques chez des patients diabétiques de type 2 traités par analogues du GLP 1 sur une durée maximum de 1 an. Nous avons également pu confirmer les effets métaboliques intéressants de ces thérapeutiques, notamment sur le poids et l'amélioration de l'hémoglobine glyquée. Ces paramètres influencent à eux seuls à l'amélioration du pronostic hépatique de ces patients. Mais il semblerait exister un effet direct des analogues du GLP1 sur les hépatocytes, indépendamment de leurs effets métaboliques.

Dans cette population particulière de diabétiques de type 2, il paraît tout à fait intéressant de favoriser l'utilisation d'un analogue du GLP1 pour diminuer le risque de progression vers une stéatohépatite, voire une cirrhose. D'autres études, comme l'étude LEAN, étudient l'utilisation de ces traitements dans une population de patients non diabétiques présentant seulement une stéatose hépatique et/ou un syndrome métabolique. Les indications des analogues du GLP1 pourraient alors être étendues.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. West J, Brousil J, Gazis A, Jackson L, Mansell P, Bennett A, et al. Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *QJM Mon J Assoc Physicians*. déc 2006;99(12):871-6.
2. Petit JM. stéatose et diabète de type 2. [cité 2 mars 2016]; Disponible sur: http://www.sfdiabete.org/sites/sfd.prod/files/files/JNDES/2016/16_jndes_steatoe_dt2_jm_petit.pdf
3. Lemoine M. Stéatopathie métabolique: définition et histoire naturelle. *Gastroentérologie Clin Biol*. mai 2009;33(5):398-404.
4. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther*. août 2011;34(3):274-85.
5. Anstee QM, McPherson S, Day CP. How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease? *BMJ*. 18 juill 2011;343:d3897.
6. Argo CK, Caldwell SH. Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. nov 2009;13(4):511-31.
7. Williamson RM, Price JF, Glancy S, Perry E, Nee LD, Hayes PC, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis and nonalcoholic Fatty liver disease in people with type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes Care*. mai 2011;34(5):1139-44.
8. Medina J, Fernández-Salazar LI, García-Buey L, Moreno-Otero R. Approach to the pathogenesis and treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Diabetes Care*. août 2004;27(8):2057-66.
9. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Its Association With Cardiovascular Disease Among Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care*. 5 janv 2007;30(5):1212-8.
10. Petit J-M, Guiu B, Masson D, Duvillard L, Jooste V, Buffier P, et al. Specifically PNPLA3-mediated accumulation of liver fat in obese patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. déc 2010;95(12):E430-6.
11. Leite NC, Salles GF, Araujo ALE, Villela-Nogueira CA, Cardoso CRL. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. janv 2009;29(1):113-9.
12. Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. avr 2009;16(2):141-9.

13. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner D, Brunt EM, Wilson L, et al. Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD. *Diabetes Care*. juill 2015;38(7):1347-55.
14. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. févr 2004;126(2):460-8.
15. Kotronen A, Westerbacka J, Bergholm R, Pietiläinen KH, Yki-Järvinen H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. sept 2007;92(9):3490-7.
16. Dixon JB, Bhathal PS, Jonsson JR, Dixon AF, Powell EE, O'Brien PE. Pro-fibrotic polymorphisms predictive of advanced liver fibrosis in the severely obese. *J Hepatol*. déc 2003;39(6):967-71.
17. Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab*. févr 2013;98(2):483-95.
18. Smith BW, Adams LA. Nonalcoholic fatty liver disease and diabetes mellitus: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. août 2011;7(8):456-65.
19. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. août 2010;53(2):372-84.
20. Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, et al. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: Further evidence for an etiologic association. *Hepatology*. 1 févr 2002;35(2):367-72.
21. Bugianesi E, Gastaldelli A, Vanni E, Gambino R, Cassader M, Baldi S, et al. Insulin resistance in non-diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms. *Diabetologia*. avr 2005;48(4):634-42.
22. Ryysy L, Häkkinen AM, Goto T, Vehkavaara S, Westerbacka J, Halavaara J, et al. Hepatic fat content and insulin action on free fatty acids and glucose metabolism rather than insulin absorption are associated with insulin requirements during insulin therapy in type 2 diabetic patients. *Diabetes*. mai 2000;49(5):749-58.
23. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RAF, Kuller LH, Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. oct 2003;285(4):E906-16.
24. Toledo FGS, Sniderman AD, Kelley DE. Influence of hepatic steatosis (fatty liver) on severity and composition of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. août 2006;29(8):1845-50.
25. Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al.

- Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. août 2007;133(2):496-506.
26. Adams LA, Harmsen S, St.Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, et al. NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE INCREASES RISK OF DEATH AMONG PATIENTS WITH DIABETES: A COMMUNITY-BASED COHORT STUDY. *Am J Gastroenterol*. juill 2010;105(7):1567-73.
 27. de Marco R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care*. mai 1999;22(5):756-61.
 28. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes - Ekstedt - 2006 - *Hepatology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 3 mars 2016]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doc-distant.univ-lille2.fr/doi/10.1002/hep.21327/abstract;jsessionid=CF8F202A1973D29777AE6D9F22607A56.f01t01>
 29. Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes*. déc 2005;54(12):3541-6.
 30. Petit JM, Guiu B, Terriat B, Loffroy R, Robin I, Petit V, et al. Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2009;94(10):4103-6.
 31. McKimmie RL, Daniel KR, Carr JJ, Bowden DW, Freedman BI, Register TC, et al. Hepatic steatosis and subclinical cardiovascular disease in a cohort enriched for type 2 diabetes: the Diabetes Heart Study. *Am J Gastroenterol*. déc 2008;103(12):3029-35.
 32. Targher G, Bertolini L, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, Day C, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and proliferative/laser-treated retinopathy in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. mars 2008;51(3):444-50.
 33. Jenks SJ, Conway BR, Hor TJ, Williamson RM, McLachlan S, Robertson C, et al. Hepatic steatosis and non-alcoholic fatty liver disease are not associated with decline in renal function in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. sept 2014;31(9):1039-46.
 34. Kim B-Y, Jung C-H, Mok J-O, Kang SK, Kim C-H. Prevalences of diabetic retinopathy and nephropathy are lower in Korean type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Diabetes Investig*. 23 mars 2014;5(2):170-5.
 35. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology Baltim Md*. sept 2008;48(3):792-8.
 36. Harrison SA, Oliver D, Arnold HL, Gogia S, Neuschwander-Tetri BA.

- Development and validation of a simple NAFLD clinical scoring system for identifying patients without advanced disease. *Gut*. oct 2008;57(10):1441-7.
37. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based case control study. *Gut*. avr 2005;54(4):533-9.
 38. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 9 juin 2015;313(22):2263-73.
 39. Buzzetti E, Pinzani M, Tsochatzis EA. The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Metabolism* [Internet]. [cité 2 mars 2016]; Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049515003832>
 40. Dissociation Between Fatty Liver and Insulin Resistance in Humans Carrying a Variant of the Patatin-Like Phospholipase 3 Gene [Internet]. [cité 12 mars 2016]. Disponible sur: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/58/11/2616>
 41. Povero D, Feldstein AE. Novel Molecular Mechanisms in the Development of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Diabetes Metab J*. févr 2016;40(1):1-11.
 42. Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EMS. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol*. 28 avr 2015;7(6):846-58.
 43. Maximos M, Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Biernacki D, et al. The role of liver fat and insulin resistance as determinants of plasma aminotransferase elevation in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Baltim Md*. janv 2015;61(1):153-60.
 44. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatol Baltim Md*. juin 2003;37(6):1286-92.
 45. Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Cornér A, Bergholm R, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. janv 2008;31(1):165-9.
 46. Portillo Sanchez P, Bril F, Maximos M, Lomonaco R, Biernacki D, Orsak B, et al. High Prevalence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Normal Plasma Aminotransferase Levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 10 oct 2014;
 47. Wu W-C, Wu C-Y, Wang Y-J, Hung H-H, Yang H-I, Kao W-Y, et al. Updated thresholds for serum alanine aminotransferase level in a large-scale population study composed of 34 346 subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2012;36(6):560-8.
 48. Bian H, Yan H-M, Xia M-F, Rao S-X, Yao X-Z, Zeng M-S, et al. [Relationship between liver fat content and liver enzymes in individuals with various statuses of glucose metabolism]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 28 déc 2010;90(48):3385-90.

49. Phillips ML, Boase S, Wahlroos S, Dugar M, Kow L, Stahl J, et al. Associates of change in liver fat content in the morbidly obese after laparoscopic gastric banding surgery. *Diabetes Obes Metab.* août 2008;10(8):661-7.
50. Fraser A, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. A comparison of associations of alanine aminotransferase and gamma-glutamyltransferase with fasting glucose, fasting insulin, and glycated hemoglobin in women with and without diabetes. *Hepatology* Baltim Md. juill 2007;46(1):158-65.
51. Buzzetti E, Lombardi R, De Luca L, Tsochatzis EA. Noninvasive Assessment of Fibrosis in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:343828.
52. Trombini P, Piperno A. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: elective attractions and dangerous liaisons. *J Hepatol.* avr 2007;46(4):549-52.
53. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, Chalasani N, et al. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* Baltim Md. janv 2012;55(1):77-85.
54. Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* Baltim Md. janv 2004;39(1):179-87.
55. Chandok N, Minuk G, Wengiel M, Uhanova J. Serum ferritin levels do not predict the stage of underlying non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastrointest Liver Dis JGLD.* mars 2012;21(1):53-8.
56. Yoneda M, Thomas E, Sumida Y, Imajo K, Eguchi Y, Hyogo H, et al. Clinical usage of serum ferritin to assess liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: Proceed with caution. *Hepatology Res Off J Jpn Soc Hepatol.* déc 2014;44(14):E499-502.
57. Dasarathy S, Dasarathy J, Khiyami A, Joseph R, Lopez R, McCullough AJ. Validity of real time ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis: a prospective study. *J Hepatol.* déc 2009;51(6):1061-7.
58. Rofsky NM, Fleishaker H. CT and MRI of diffuse liver disease. *Semin Ultrasound CT MR.* févr 1995;16(1):16-33.
59. Castel H, Mathurin P. Stéatohépatite non alcoolique. *EMC - Endocrinol - Nutr.* janv 2011;8(3):1-12.
60. Thomas EL, Hamilton G, Patel N, O'Dwyer R, Doré CJ, Goldin RD, et al. Hepatic triglyceride content and its relation to body adiposity: a magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy study. *Gut.* janv 2005;54(1):122-7.
61. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *J Magn Reson Imaging JMRI.* oct 2011;34(4):spcone.

62. Stål P. Liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease - diagnostic challenge with prognostic significance. *World J Gastroenterol WJG*. 21 oct 2015;21(39):11077-87.
63. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity. *Ann Med*. déc 2011;43(8):617-49.
64. Festi D, Schiumerini R, Marzi L, Di Biase AR, Mandolesi D, Montrone L, et al. Review article: the diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease -- availability and accuracy of non-invasive methods. *Aliment Pharmacol Ther*. févr 2013;37(4):392-400.
65. Castéra L, Foucher J, Bernard P-H, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology Baltim Md*. mars 2010;51(3):828-35.
66. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, Pollett A, Duarte-Rojo A, Wong D, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology Baltim Md*. janv 2012;55(1):199-208.
67. Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology*. juin 2011;259(3):749-56.
68. Kim D, Kim WR, Talwalkar JA, Kim HJ, Ehman RL. Advanced fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: noninvasive assessment with MR elastography. *Radiology*. août 2013;268(2):411-9.
69. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology*. juin 1999;116(6):1413-9.
70. 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*. sept 1999;94(9):2467-74.
71. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology Baltim Md*. juin 2005;41(6):1313-21.
72. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology Baltim Md*. juin 2011;53(6):1874-82.
73. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology Baltim Md*. mars 2011;53(3):810-20.

74. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot J-L, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology*. nov 2012;56(5):1751-9.
75. Bedossa P, FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. août 2014;60(2):565-75.
76. Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. janv 2014;60(1):167-74.
77. Lee TH, Han SH, Yang JD, Kim D, Ahmed M. Prediction of Advanced Fibrosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Enhanced Model of BARD Score. *Gut Liver*. mai 2013;7(3):323-8.
78. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 1 avr 2007;45(4):846-54.
79. Sumida Y, Yoneda M, Hyogo H, Itoh Y, Ono M, Fujii H, et al. Validation of the FIB4 index in a Japanese nonalcoholic fatty liver disease population. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:2.
80. Calès P, Lainé F, Boursier J, Deugnier Y, Moal V, Oberti F, et al. Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol*. janv 2009;50(1):165-73.
81. Adams LA, George J, Bugianesi E, Rossi E, De Boer WB, van der Poorten D, et al. Complex non-invasive fibrosis models are more accurate than simple models in non-alcoholic fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. oct 2011;26(10):1536-43.
82. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. juill 2013;59(1):138-43.
83. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, Thoma C, Moore S, Taylor R, et al. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut*. sept 2011;60(9):1278-83.
84. Oh S, Shida T, Yamagishi K, Tanaka K, So R, Tsujimoto T, et al. Moderate to vigorous physical activity volume is an important factor for managing nonalcoholic fatty liver disease: a retrospective study. *Hepatology*. avr 2015;61(4):1205-15.
85. Tamura Y, Tanaka Y, Sato F, Choi JB, Watada H, Niwa M, et al. Effects of diet and exercise on muscle and liver intracellular lipid contents and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2005;90(6):3191-6.

86. Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology*. nov 1990;99(5):1408-13.
87. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. janv 2010;51(1):121-9.
88. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. déc 2008;6(12):1396-402.
89. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterology*. août 2009;137(2):532-40.
90. Clark JM, Alkhuraishi ARA, Solga SF, Alli P, Diehl AM, Magnuson TH. Roux-en-Y gastric bypass improves liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes Res*. juill 2005;13(7):1180-6.
91. Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, Cobbold JF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 11 janv 2016;
92. Xourafas D, Ardestani A, Ashley SW, Tavakkoli A. Impact of weight-loss surgery and diabetes status on serum ALT levels. *Obes Surg*. oct 2012;22(10):1540-7.
93. Tiikkainen M, Häkkinen A-M, Korsheninnikova E, Nyman T, Mäkimattila S, Yki-Järvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. août 2004;53(8):2169-76.
94. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*. avr 2012;55(4):885-904.
95. Svegliati-Baroni G, Ridolfi F, Di Sario A, Casini A, Marucci L, Gaggiotti G, et al. Insulin and insulin-like growth factor-1 stimulate proliferation and type I collagen accumulation by human hepatic stellate cells: differential effects on signal transduction pathways. *Hepatology*. juin 1999;29(6):1743-51.
96. Belcher G, Schernthaner G. Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with Type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. août 2005;22(8):973-9.
97. Pettinelli P, Videla LA. Up-regulation of PPAR-gamma mRNA expression in the liver of obese patients: an additional reinforcing lipogenic mechanism to SREBP-1c induction. *J Clin Endocrinol Metab*. mai 2011;96(5):1424-30.
98. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic

- steatohepatitis. *N Engl J Med.* 30 nov 2006;355(22):2297-307.
99. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 6 mai 2010;362(18):1675-85.
 100. Olaywi M, Bhatia T, Anand S, Singhal S. Novel anti-diabetic agents in non-alcoholic fatty liver disease: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPD INT.* déc 2013;12(6):584-8.
 101. Kern M, Klötting N, Niessen HG, Thomas L, Stiller D, Mark M, et al. Linagliptin improves insulin sensitivity and hepatic steatosis in diet-induced obesity. *PloS One.* 2012;7(6):e38744.
 102. Kaji K, Yoshiji H, Ikenaka Y, Noguchi R, Aihara Y, Douhara A, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor attenuates hepatic fibrosis via suppression of activated hepatic stellate cell in rats. *J Gastroenterol.* mars 2014;49(3):481-91.
 103. Balaban YH, Korkusuz P, Simsek H, Gokcan H, Gedikoglu G, Pinar A, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) in NASH patients. *Ann Hepatol.* déc 2007;6(4):242-50.
 104. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, Shirakawa J, Higurashi T, Maeda S, et al. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic Fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepatogastroenterology.* déc 2011;58(112):2103-5.
 105. Macauley M, Hollingsworth KG, Smith FE, Thelwall PE, Al-Mrabeh A, Schweizer A, et al. Effect of vildagliptin on hepatic steatosis. *J Clin Endocrinol Metab.* avr 2015;100(4):1578-85.
 106. Wang X-C, Gusdon AM, Liu H, Qu S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol.* 28 oct 2014;20(40):14821-30.
 107. Trevaskis JL, Griffin PS, Wittmer C, Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Dolman CS, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonism improves metabolic, biochemical, and histopathological indices of nonalcoholic steatohepatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 15 avr 2012;302(8):G762-72.
 108. Ben-Shlomo S, Zvibel I, Shnell M, Shlomain A, Chepurko E, Halpern Z, et al. Glucagon-like peptide-1 reduces hepatic lipogenesis via activation of AMP-activated protein kinase. *J Hepatol.* juin 2011;54(6):1214-23.
 109. Tang W, Xu Q, Hong T, Tong G, Feng W, Shen S, et al. Comparative efficacy of anti-diabetic agents on nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *Diabetes Metab Res Rev.* févr 2016;32(2):200-16.
 110. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The*

- Lancet. févr 2016;387(10019):679-90.
111. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 20 août 2013;159(4):262-74.
 112. Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr.* avr 2015;4(2):101-8.
 113. Hyogo H, Tazuma S, Arihiro K, Iwamoto K, Nabeshima Y, Inoue M, et al. Efficacy of atorvastatin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis with dyslipidemia. *Metabolism.* déc 2008;57(12):1711-8.
 114. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Statins in non-alcoholic fatty liver disease and chronically elevated liver enzymes: a histopathological follow-up study. *J Hepatol.* juill 2007;47(1):135-41.
 115. Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis.* mars 2015;239(1):192-202.
 116. HOMA Calculator : Overview [Internet]. [cité 9 févr 2016]. Disponible sur: <https://www.dtu.ox.ac.uk/homacalculator/>
 117. Marques-Vidal P, Mazoyer E, Bongard V, Gourdy P, Ruidavets J-B, Drouet L, et al. Prevalence of Insulin Resistance Syndrome in Southwestern France and Its Relationship With Inflammatory and Hemostatic Markers. *Diabetes Care.* 8 janv 2002;25(8):1371-7.
 118. Hépatite chronique virale | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 9 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/content/hepatite-chronique-virale>
 119. Ohki T, Isogawa A, Iwamoto M, Ohsugi M, Yoshida H, Toda N, et al. The effectiveness of liraglutide in nonalcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus compared to sitagliptin and pioglitazone. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:496453.
 120. Eguchi Y, Kitajima Y, Hyogo H, Takahashi H, Kojima M, Ono M, et al. Pilot study of liraglutide effects in non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease with glucose intolerance in Japanese patients (LEAN-J). *Hepatol Res.* 1 mars 2015;45(3):269-78.
 121. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* 21 sept 2015;
 122. Armstrong MJ, Hazlehurst JM, Parker R, Koushiappi E, Mann J, Khan S, et al. Severe asymptomatic non-alcoholic fatty liver disease in routine diabetes care; a multi-disciplinary team approach to diagnosis and management. *QJM Mon J Assoc Physicians.* janv 2014;107(1):33-41.
 123. Cuthbertson DJ, Irwin A, Gardner CJ, Daousi C, Purewal T, Furlong N, et al.

- Improved Glycaemia Correlates with Liver Fat Reduction in Obese, Type 2 Diabetes, Patients Given Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists. *PLoS ONE* [Internet]. 6 déc 2012 [cité 27 févr 2016];7(12). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3516516/>
124. Shao N, Kuang HY, Hao M, Gao XY, Lin WJ, Zou W. Benefits of exenatide on obesity and non-alcoholic fatty liver disease with elevated liver enzymes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* sept 2014;30(6):521-9.
 125. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, Clausen WHO, Elbrønd B, Gough SCL, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 janv 2013;37(2):234-42.
 126. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, Guan X, Bowlus CL, Holcombe JH, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin.* janv 2008;24(1):275-86.
 127. Yoneda M, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Endo H, Iida H, et al. Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Dig Liver Dis.* mai 2008;40(5):371-8.
 128. Cassinotto C, Boursier J, de Lédinghen V, Lebigot J, Lapuyade B, Cales P, et al. Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology.* 1 janv 2016;n/a - n/a.
 129. Abenavoli L, Beaugrand M. Transient elastography in non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol.* avr 2012;11(2):172-8.
 130. Gupta NA, Mells J, Dunham RM, Grakoui A, Handy J, Saxena NK, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is present on human hepatocytes and has a direct role in decreasing hepatic steatosis in vitro by modulating elements of the insulin signaling pathway. *Hepatol Baltim Md.* mai 2010;51(5):1584-92.
 131. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, Agostinelli L, De Minicis S, Candelaresi C, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* oct 2011;31(9):1285-97.
 132. Lee J, Hong S-W, Chae SW, Kim DH, Choi JH, Bae JC, et al. Exendin-4 improves steatohepatitis by increasing Sirt1 expression in high-fat diet-induced obese C57BL/6J mice. *PloS One.* 2012;7(2):e31394.
 133. Lee J, Hong S-W, Rhee E-J, Lee W-Y. GLP-1 Receptor Agonist and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Diabetes Metab J.* août 2012;36(4):262-7.
 134. Sharma S, Mells JE, Fu PP, Saxena NK, Anania FA. GLP-1 analogs reduce hepatocyte steatosis and improve survival by enhancing the unfolded protein response and promoting macroautophagy. *PloS One.* 2011;6(9):e25269.

135. Heiker JT, Kosel D, Beck-Sickinger AG. Molecular mechanisms of signal transduction via adiponectin and adiponectin receptors. *Biol Chem.* sept 2010;391(9):1005-18.
136. Polyzos SA, Toulis KA, Goulis DG, Zavos C, Kountouras J. Serum total adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* mars 2011;60(3):313-26.
137. Polyzos SA, Aronis KN, Kountouras J, Raptis DD, Vasiloglou MF, Mantzoros CS. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* janv 2016;59(1):30-43.
138. Musso G, Bo S, Cassader M, De Michieli F, Gambino R. 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.* oct 2013;98(4):895-906.
139. Castera L, Vilgrain V, Angulo P. Noninvasive evaluation of NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* nov 2013;10(11):666-75.
140. Targher G, Byrne CD. Clinical Review: Nonalcoholic fatty liver disease: a novel cardiometabolic risk factor for type 2 diabetes and its complications. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2013;98(2):483-95.

ANNEXES

Annexe 1: Normes du laboratoire du CHRU pour les différents dosages biologiques.

Dosages	Normes	Unités
TGO	15-40	U/l
TGP	10-40	U/l
GGT	10-50	U/l
Bilirubine totale	1-12	mg/l
Ferritine	30-400	ng/ml
Fer sérique	33-193	µg/dl
CTF	280-500	µg/dl
CSS	20-40	%
Cholestérol total	1,80-2,60	g/l
Triglycérides	0,30-1,60	g/l
Microalbuminurie	20-200	mg/l

Annexe 2 : Fiche de consentement remise au patient

Formulaire d'opposition
A remplir par le médecin ou le soignant

Evolution des paramètres métaboliques et hépatiques chez les patients diabétiques de type 2 en réponse aux analogues du GLP1

Organisme responsable de l'étude : Service de diabétologie du CHRU de Lille
Responsable scientifique de l'étude : Pr Anne Vambergue
Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolismes, Hôpital Claude Huriez, rue Polonovski, CHRU de Lille, 59037 Lille Cedex

Si le patient susceptible de participer à l'étude s'y oppose, veuillez le signifier ci-dessous :

Le médecin ou le soignant
déclare que M.....

refuse la participation à l'étude observationnelle.

Date :

Signature :

Note d'information pour les participants à une recherche observationnelle

Evolution des paramètres métaboliques et hépatiques chez les patients diabétiques de type 2 en réponse aux analogues du GLP1

Organisme responsable de l'étude : Service de diabétologie du CHRU de Lille
Responsable scientifique de l'étude : Pr Anne Vambergue
Service d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolismes, Hôpital Claude Huriez, rue Polonovski, CHRU de Lille, 59037 Lille Cedex

Madame, Monsieur,

Les services d'Endocrinologie-Diabétologie-Métabolismes et d'Hépatologie du CHRU de Lille réalisent une étude sur l'évolution de la fibrose hépatique des patients diabétiques de type II. L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'efficacité des analogues du GLP1 sur la diminution de la stéatose hépatique.

L'étude n'utilise que les données contenues dans votre dossier médical et n'implique aucune intervention différente que celles nécessaires au suivi de votre diabète. L'utilisation de ces données est ensuite anonyme.

Après anonymisation, les informations enregistrées feront l'objet d'un traitement informatique. Conformément aux articles 39 et suivants de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, toute personne peut obtenir communication et, le cas échéant, rectification ou suppression des informations la concernant, en s'adressant au médecin responsable de l'étude. Les résultats de l'étude feront l'objet de la thèse de docteur en médecine de Mme Caroline Coppe.

Toute personne peut s'opposer au traitement des données la concernant. Vous êtes libre de refuser de participer à cette étude sans en donner la justification. Votre refus ne modifiera pas vos rapports avec les médecins et la qualité de votre prise en charge. Vous restez libre d'arrêter la participation à tout moment. Si vous refusez de participer à l'étude, il suffit de l'indiquer oralement à l'un des membres de l'équipe vous prenant en charge.

Le Pr Anne Vambergue, responsable local de l'étude, est à votre disposition pour tout renseignement sur ce sujet. Vous pouvez demander à la rencontrer. Vous pourrez lui demander d'être informé des résultats globaux à l'issue de l'étude si vous le souhaitez (loi du 04 mars 2002). Vous pourrez la contacter en lui écrivant (adresse donnée ci-dessus) ou en lui téléphonant au 03 20 44 45 13.

Pour information :

Les analogues du GLP1 sont des traitements injectables qui ont déjà prouvé leur efficacité en 2ème ou 3ème ligne de traitement du diabète de type 2 pour l'amélioration de l'hémoglobine glyquée et de l'équilibre glycémique. Deux molécules sont commercialisées, d'une part le BYETTA® contenant de l'exenatide et d'autre part le VICTOZA® contenant du liraglutide.

Dans le diabète de type 2, l'hypersécrétion d'insuline (appelée hyperinsulinisme) provoque une inflammation et une accumulation de lipides dans les cellules du foie et cette atteinte du foie est appelée stéatose. Des études portant sur des patients pris en charge en hépatologie semblent montrer l'efficacité des analogues des GLP1 dans l'amélioration de la stéatose hépatique.

Notre étude propose de confirmer cette efficacité chez un groupe de patients diabétiques de type 2 nouvellement traités par analogues du GLP1 pour leur équilibre glycémique.

Les données médicales de votre dossier seront étudiées, avant l'introduction du GLP1, puis à 6 mois et à 1 an. L'analyse de la stéatose hépatique se fera grâce à un Fibroscan qui est une technique d'imagerie qui permet d'explorer la stéatose hépatique par technique ultrasonores indolore et sans risque, c'est un examen qui ressemble à une échographie. Les autres examens importants pour l'interprétation des résultats seront l'électrocardiogramme et les résultats des analyses de sang avec la recherche des hépatites B et C.

Annexe 3 : Feuille de recueil de données

Evaluation à M0

INTERGÉRIATRIQUE :	COMMENTAIRES	COMMENTAIRES
NOM		
PRENOM		
DATE DE NAISSANCE		
ATCO du diabète au 1 ^{er} degré		
Durée de diabète en année		
Complications microangiopathiques		
Complications macroangiopathiques		

Clinique :	COMMENTAIRES	COMMENTAIRES
POIDS (kg)		
TAILLE (m)		
BMI		
TOUR DE TAILLE (cm)		
TA (mmHg)		
Enquête alimentaire		

Biologie :	COMMENTAIRES	COMMENTAIRES
HbA1C		
Glycémie à jeun		
Glycémie post prandiale		
C-peptide à jeun		
C-peptide post prandiale		
Insulinémie à jeun		
Insulinémie post prandiale		
microalbuminurie		
Cholestérol total		
HDL		
LDL		
Triglycérides		
Apolipoprotéine A1		
Albumine		
TGO		
TGP		
PAL		
GGT		
Bilirubine totale		
Tp		
Antigène Hbs		
Anticorps anti Hbs		
Sérologie VHC		
Fer sérique		
Ferritine		
CS		

Traitement : à l'entrée merci de renseigner les dosages	COMMENTAIRES	COMMENTAIRES
METFORMINE		
SULFAMIDES		
INH. ALP-HAGLUCOSIDASE		
INSULINE		
SITAGLIPTINE		
ou		
SAGLIPTINE		
ou		
VIDAGLIPTINE		

Traitement introduit : merci de renseigner la posologie finale du traitement	COMMENTAIRES	COMMENTAIRES
URAGLUTIDE ou EXENATIDE		
METFORMINE		
SULFAMIDES		
INH. ALP-HAGLUCOSIDASE		
INSULINE		

Cliquez ici pour télécharger le formulaire	COMMENTAIRES	COMMENTAIRES
CTF		
Paracétamol		
ECG : description		
Fibroscan		

Evaluation à M6/M12

Interrogatoire :

NOM	COMMENTAIRES
PRENOM	
DATE DE NAISSANCE	
Complications microangiopathiques	
Complications macroangiopathiques	

Clinique :

POIDS (kg)	COMMENTAIRES
TAILLE (m)	
BMI	
TOUR DE TAILLE (cm)	
TA (mmHg)	
Enquête alimentaire	

Paraclinique :

ECG - description	
Fibroscan	

Suivi :

Nombre d'hypoglycémie sévère :	
--------------------------------	--

Biologie :

HbA1C	
Glycémie à jeun	
microalbuminurie	
Cholestérol total	
HDL	
LDL	
Triglycérides	
Apolipoprotéine A1	
Albumine	
TGO	
TGP	
GGT	
PAL	
Bilirubine totale	
TP	
Fer sérique	
Ferritinémie	
CSS	
CTF	

Traitement : merci de renseigner les dosages

METFORMINE	
SULFAMIDES	
INH. ALPHAGLUCOSIDASE	
INSULINE	
EXENATIDE	
LIRAGLUTIDE	

AUTEUR : Nom : COPPE-SCOTTE

Prénom : Caroline

Date de Soutenance : 11 avril 2016

Titre de la Thèse : Comparaison des paramètres hépatiques et métaboliques de diabétiques de type sous traités par analogues du GLP, étude pilote prospective

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Diabétologie,

DES + spécialité : Diabétologie, Endocrinologie, Maladies Métaboliques

Mots-clés : diabète de type 2, stéatose hépatique, stéatohépatite, fibrose hépatique, insulino-résistance, HOMA-IR, analogues du GLP1, liraglutide, exenatide

Contexte : Plus de 70% des diabétiques de type 2 présentent une stéatose hépatique. La stéatose augmente le risque de mortalité cardiovasculaire des diabétiques mais aussi la mortalité par cirrhose ou ses complications. Il est donc essentiel de la dépister et de la prendre en charge. Les analogues du GLP1 sont un des traitements intéressants dans cette situation. Notre étude pilote prospective propose donc d'étudier l'évolution des paramètres métaboliques et hépatiques de patients diabétiques de type 2 traités par analogues du GLP1.

Méthode : Cette étude pilote est prospective et en suivi de soins courants. Nous avons recruté 18 patients diabétiques de type 2, ne présentant aucune pathologie hépatique connue avant l'inclusion, hospitalisés dans le service de diabétologie du CHRU de Lille. Les données cliniques et biologiques sont recueillies avant l'introduction d'un analogue du GLP1, à 6 mois et à 12 mois après l'introduction de ce traitement. Un Fibroscan permettait l'évaluation et le suivi de la stéatose hépatique.

Résultats : Les 18 patients inclus, d'âge moyen 57,3ans, avaient une durée de diabète de 9,8 ans. Plus de 80% d'entre eux n'avaient pas de complication. A l'inclusion, l'IMC moyen est de 37,2 kg/m², l'hémoglobine glyquée est en moyenne de 9,2%. 61,1% des patients à l'inclusion ne présentent pas d'élévation des transaminases ni des GGT. 45,5% des patients avaient à l'inclusion un Fibroscan compatible avec une fibrose hépatique. 84,6% des patients ont perdu du poids à 6 mois. L'IMC diminue significativement de -1,4 kg/m² à 6 mois (p=0,009). La diminution de l'Hb1Ac à 6 mois est significativement de -2,27% (p=0,0004). A 1 an de l'inclusion, seul 12,5% des patients conservent une Hb1Ac ≥7% contre 94,45% à l'inclusion. 62,5% des patients ont améliorés l'HOMA-IR à 12 mois de l'inclusion. Au cours du suivi, il existe une diminution significative des transaminases (p=0.005), et des GGT (p=0.04) entre l'inclusion et 6 mois. A 12 mois, les 8 patients suivis ont amélioré leurs taux de transaminases (p=0,0156) et de GGT (p=0.04), alors que leurs IMC et leurs Hb1Ac ne s'améliorent pas significativement, respectivement p=0.36, p=0.09. Le Fibroscan et le NAFLD score sont améliorés pour 50% après 12 mois de traitement.

Conclusion : Plus de 45% de la population présente les caractéristiques d'une fibrose hépatique. Les analogues du GLP1 permettent une amélioration des paramètres métaboliques et hépatiques des patients diabétiques de type 2. Ils semblent avoir un effet hépatique direct indépendamment de la variation de poids et de l'équilibre glycémique. Ces traitements sont donc à recommander chez les patients porteurs ou à risque de développer une stéatose hépatique.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur FONTAINE

Asseseurs :

Monsieur le Professeur DHARANCY

Monsieur le Docteur VERLET

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur VAMBERGUE