



DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE

Mémoire de fin d'études

Présenté par

Mlle. RAZALI Touatia

Pour l'obtention du diplôme de

Master en BIOLOGIE

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

**Prévalence de la Stéatose Hépatique
Non Alcoolique (NAFLD) et de
maladies sous-jacentes dans la
population de Mostaganem**

Mémoire présenté le 14/10/2021

Devant le Jury :

Président	Mme S.Douichene	MCA	U. Mostaganem
Encadreur	Mme N.Saidi.Houat	Prof	U. Mostaganem
Examineur	Mme N.Amari	MCA	U. Mostaganem

Remerciements

Au terme de ce travail, je tiens à remercier mon cher encadreur, Pr. N. Saidi.Houat pour son aide précieuse, ses orientations, ses conseils, sa disponibilité et tout le temps qu'elle m'a consacré tout au long de la préparation de ce mémoire.

Je tiens également à remercier les membres du jury Dr S. Douichene et Dr. N. Amari d'avoir accepté d'évaluer et de juger ce travail.

Mes plus vifs remerciements vont également à Dr. Gamaz et Dr. Stache qui m'ont accueilli avec beaucoup d'égards au sein du centre hospitalier, qui ont su me guider pendant mes recherches et m'ont fourni d'utiles informations.

Finalement, je remercie tous ceux qui ont contribué, ne serait-ce que par un petit geste, à l'accomplissement de ce mémoire.

Dédicaces

En premier lieu, je dédie ce modeste travail à mes très chers parents, mon trésor le plus précieux et mon soutien le plus fiable. Eux qui ont tant sacrifié pour ma réussite et mon bonheur. Je ne les remercierais jamais assez pour tout ce qu'ils m'ont offert.

A mon frère, la seconde moitié de mon cœur, celui qui partage mon quotidien et qui sait toujours me motiver. Mon frère, je te souhaite tout le bonheur du monde et un avenir radieux et florissant.

A toutes mes amies avec qui j'ai partagé les meilleurs moments de ces cinq dernières années universitaires.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les fonctions principales du foie

Tableau 2 : Les éléments provoquant une stéatose hépatique

Tableau 3 : Catégories de NAFLD proposées par (Matteoni *et al.*, 1999)

Tableau 4 : Classification des causes de la stéatose non alcoolique

Tableau 5 : Graduation et stadification des stéatose hépatique non alcooliques (d'après Brunt *et al.*, 2001).

Tableau 6: Les différents Stades de la fibrose dans la NASH (d'après Brunt *et al.*, 2001).

Tableau 7 : Exemples de mutations à l'origine de lésions observées dans les NAFLD (Younossi *et al.*, 2014)

Tableau 8: Association du syndrome métabolique et des stéatopathies métaboliques. (Anty *et al.*, 2007)

Tableau 9 : Résumé des questionnaires de la population étudiée

Tableau 10: Répartition de la population (H-F)

Tableau 11: Répartition de la population selon les tranches d'âge

Tableau 12: Répartition en pourcentage de la population selon les tranches d'âge et selon le sexe (H-F)

Tableau 13: Répartition de la population selon l'IMC

Tableau 14: Répartition de la population et les différentes maladies (NAFLD, Hépatite B(VHB), Hépatite C(VHC), Budd Chiari, Hépatite auto-immune, Cirrhose)

Tableau 15: Répartition de la population selon le nombre des patients NAFLD

Tableau 16: Répartition de la population NAFLD selon les tranches l'âge (H-F)

Tableau 17: Répartition de la population NAFLD (H-F)

Tableau 18: Répartition des patients atteints de la NAFLD en fonction de l'IMC (H-F)

Tableau 19: Répartition des patients atteints de la NAFLD et le taux du l'ASAT (H-F)

Tableau 20: Répartition des patients atteints de la NAFLD et le taux du l'ALAT (H-F)

Tableau 21: Répartition des patients atteints de la NAFLD et le taux du la GGT (H-F)

Tableau 22: Répartition des patients avec NAFLD en fonction des maladies associées (Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C)

Tableau 23: Répartition des patients avec NAFLD en fonction des maladies associées (Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C) (H-F)

Tableau 24: Répartition de la population NAFLD selon les stades (H-F)

Liste des figures

Figure 1 : Chronologie résumant l'évolution des connaissances sur la stéatose hépatique

Figure 2 : Tendance des publications annuelles de stéatose hépatique de 1910 à 2019, (Ayonrinde, 2021)

Figure 3 :(a) Vue antérieure du foie, (b) Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire (Gosling *et al.*, 2003).

Figure 4 : La segmentation hépatique et la circulation du sang et de la bile dans le foie

Figure 5 : Anatomie microscopique du foie (Tso& McGill, 2003).

Figure 6 : Coupes de foie, colorée au trichrome de Masson, présentant une stéatose hépatique (NAFLD). <https://commons.wikimedia.org/Nafld1.jp>

Figure 7 : Coupe de foie, colorée au trichrome de Masson, présentant une hépatite stéatosique (NASH). <https://commons.wikimedia.org/Nafld1.jpg>

Figure 8:Différents types histologiques de la stéatose hépatique et leurs implications dans la progression de la maladie. (Rinella, 2015)

Figure 9 :Les signaux multiples convergent vers les hépatocytes au cours de la NASH.

Figure 10 :La stéatose hépatique est une composante du syndrome métabolique.

Figure 11 : Illustration du principe de la Ponction Biopsie Hépatique. D'après : Hépatites et co-infections.

Figure 12: Arbre diagnostique devant une suspicion de stéatopathie métabolique (Ratziu et Poynard, 2009)

Figure 13:L'évolution de la stéatose hépatique (Buzzettietal., 2016)

Figure 14 :L'évolution de la stéatose hépatique et la létalité (Anty *etal.*,2019)

Figure 15 :Sous-types histologiques de la NAFLD et leurs implications pour la progression de la maladie (Rinella, 2015)

Figure 16 : Évolution de la stéatose hépatique (NAFLD), en hépatite stéatosique (NASH), cirrhose et finalement enCarcinome hépatocellulaire (CHC) (Rinella, 2015).

Figure 17 : Physiopathologie et cibles thérapeutiques (Nobili *etal.*, 2013)

Figure 18: La NAFLD une maladie multisystémique

Figure 19 : Histoire naturelle du diabète de type 2

Figure 20 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas).

Figure 21: Facteurs de risque du développement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH)

Figure 22 : Courbe de survie des patients en fonction de leur pathologie hépatique par rapport à la population de référence (résultats significatifs pour la (A) NAFLD et (B) la NASH (Ekstedt *et al.*, 2006)

Figure 23 : Risque cumulatif de stéatopathie non alcoolique et de carcinome hépatocellulaire chez les diabétiques. (El-Serag HB *et al.*, 2004)

Figure 24: Mécanismes à l'origine des complications cardiaques dans les stéatopathies hépatiques non alcooliques. (D'après Ballestri *et al.*, 2014)

Figure 25 : 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 (Targher *et al.*, 2007)

Figure 26 : Représentation schématisée des facteurs et mécanismes impliqués dans la progression de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Figure 27 : Répartition de la population (H-F).

Figure 28 : Répartition de la population selon les tranches d'âge tous sexe confondu

Figure 29 : Répartition de la population selon les tranches d'âge (H-F)

Figure 30: Répartition de la population selon l'IMC

Figure 31: Répartition de la population selon les différentes maladies (NAFLD, VHB, VHC, Budd Chiari, Hépatite auto-immune, Cirrhose)

Figure 32: Répartition de la population selon le nombre de patients atteints NAFLD.

Figure 33: Répartition de la population NAFLD selon les tranches l'âge (H-F)

Figure 34 : Répartition de la population NAFLD (H-F).

Figure 35 : Répartition des patients atteints de la NAFLD en fonction de l'IMC (H-F).

Figure 36: Répartition des patients atteints de la NAFLD et les résultats bilan sanguin (H-F)

Figure 37: Répartition des patients atteints de la NAFLD en fonction des maladies sous-jacentes (Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C)

Figure 38: Répartition des patients atteints de la NAFLD en fonction des maladies sous-jacentes en fonction du type (H-F : Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C)

Figure 39: Répartition de la population NAFLD selon les stades (H-F)

LISTE DES ABREVIATIONS

Ac : Anticorps
AcylCoA : Acyl Coenzyme de type A
ADN: acidedésoxyribonucléique
AFLD: alcoholic fatty liver disease
AG : Acides gras
Ag : Antigène
AGL : Acides gras libres
ALAT: Alanine aminotransférase
ALD: alcoholic liver disease (Hépatopathiealcoolique)
AMA: anti-mitochondrial antibodies
ANA: anti-nuclear antibody
ASAT: Aspartate aminotransférase
CHB: chronic hepatitis B
CHC: Carcinome hépatocellulaire
COLI3A1: E. coli 3A1
CRP: C - reactive protein
CTGF: Connective Tissue Growth factor
Cu/Zn SOD : Cuivre/Zinc Superoxyde dismutase
DAG : Diacylglycérol de type B
DPP4 : Dipeptidyl peptidase-4
F: Femme
FABP1: liver Fatty Acid Binding Protein 1
FFA: Free Fatty Acids
FGF21: Fibroblast growth factor 21
GGT: Gammaglutamyl-tranférése
GLP1: Glucagon-Like-Peptide 1
Gly : Glycémie
H : Homme
HAART : Traitement antirétroviral hautement actif
HBc : Hépatite B-Core
HBs : Hepatitis B surface
HBsAg :Hepatitis B surfaceantigen

HBx:Hepatitis B viral protein
HDL: Hight density lipids.
HDL-c: High density lipoprotein-cholesterol
HELLP: Hemolysis, Elevated Liver Enzymes and low Platelets
HFE: Hémochromatose
HOMA: Homeostatic Model Assessment
HTA : Hypertension artérielle
HVC : Hépatite virale chronique
IGF-1: insulin growth factor type 1
IL : Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
IR : Insulinorésistance
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IRS :insulin receptorsubstrates
LDL : Low Density Lipoprotéine
MCV: Maladie cardiovasculaire
Mn SOD : Manganèse Superoxyde dismutase
MRC : maladie rénale chronique
N : Nombre
NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH : Non Alcoholic Steatohepatitis
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
P : Pourcentage
PAI-1 : Plasminogène activateur inhibiteur de type 1
PAL : Phosphatases alcalines
PBH : Ponction biopsie hépatique
PCR: polymerase chain reaction
PNLPA3: Patatine-like phospholipase 3
PPARy: Peroxisome Proliferator Activated receptor gamma
PPSB: Prothrombine/ Proconvertine/ Facteur de Stuart/ Facteur antihémophilique
RMN: Nuclear magnetic resonance spectroscopy
ROS: Reactive Oxygen Species
SGLT2 : sodium-glucose co-transporter 2
SM : Syndrome métabolique

TG: Triglycerides

TGF- β : Transforming growth factor beta.

TLRs: Toll-like receptors

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha

UDCA : Ursodesoxycholic Acid (**acide** ursodésoxycholique AUDC)

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : Virus Immunodéficiência Humaine

VLDL: Very Low Density Lipoproteins

Résumé

Le travail présenté dans ce mémoire de master est une étude transversale réalisée via un questionnaire. Notre recherche épidémiologique permet de mettre en évidence la relation entre la stéatose non alcoolique NAFLD (Non Alcoholic Fatty liver Disease) et les différentes maladies associées. Ces dernières sont l'hypertension artérielle (HTA), le diabète de type 2, hépatite B et hépatite C.

La NAFLD est la plus fréquente des maladies chroniques du foie. Elle regroupe un large spectre d'entités histologiques et est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique (SM). La NAFLD et sa forme plus sévère, stéatohépatite non alcoolique (NASH) dont complications peuvent mener à la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). L'obésité, la dyslipidémie, le diabète de type 2 et l'insulinorésistance (IR) sont d'importants facteurs de risques de la NAFLD. Estimer ces facteurs permet donc de prédire les risques de la NAFLD.

La population étudiée est une cohorte de patients traitée dans le centre de santé de proximité dans la wilaya de Mostaganem. L'objectif principal est l'étude de cas de NAFLD et sur un nombre de 58 patients 14 sont atteints de cette maladie. Soit 24% de la population recensée sont atteints de cette maladie. Nous avons pu établir les maladies recensées sont NAFLD Hépatite B (VHB), Hépatite C (VHC), Budd Chiari, Hépatite auto-immune et Cirrhose. **Mais** On observe une prédominance de patients atteints de VHB et de VHC avec un pourcentage de 34% et de 28% respectivement. Pour la NAFLD associée à une VHB, de la maladie de Budd-Chari et de l'hépatite auto-immune, ils représentent respectivement 7%, 5%, 4% et 2% des patients.

Cette étude souligne l'interaction nette entre le risque de la NAFLD et les maladies associées et les principaux facteurs du risque.

Mots clés : Hépatopathie-Stéatose non alcoolique (NAFLD)- Stéatohépatite non alcoolique (NASH) – Syndrome métabolique (SM)-Insulinorésistance - Diabète de type 2 – Hypertension artérielle (HTA)-Hépatite B-Hépatite C.

Summery

The work presented in this master's thesis is a transversal study carried out via a questionnaire. Our epidemiological research shows the relationship between the non-alcoholic steatosis NAFLD (not Alcoholic Fatty liver Disease) and the various associated diseases. The latter are high blood pressure (hypertension), type 2 diabetes, hepatitis B and hepatitis C. NAFLD is the most common chronic disease

NAFLD is the most common chronic liver disease. It encompasses a broad spectrum of histological entities and is considered the liver manifestation of metabolic syndrome (MS). NAFLD and its more severe form, non-alcoholic steatohepatitis (NASH) whose complications can lead to cirrhosis and hepatocellular carcinoma (CHC). Obesity, dyslipidemia, type 2 diabetes and insulin resistance (IR) are important risk factors for NAFLD. Estimating these factors therefore makes it possible to predict the risks of NAFLD.

The study population is a cohort of patients treated at the local health centre in the wilaya of Mostaganem. The main objective is the case study of NAFLD and on a number of 58 patients 14 suffer from this disease. Or 24% of the population identified are affected by this disease. We were able to establish the diseases identified are NAFLD Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV), Budd Chiari, Autoimmune hepatitis and Cirrhosis. But there is a predominance of patients with HBV and HCV with a percentage of 34% and 28% respectively. For NAFLD associated with HBV, Budd-Chari disease and autoimmune hepatitis, they represent respectively 7%, 5%, 4% and 2% of patients. This study highlights the clear interaction between the risk of NAFLD and associated diseases and key risk factors.

Keywords: Hepatopathy-Non-alcoholic steatosis (NAFLD)- Non-alcoholic steatoshepatitis (NASH) – Metabolic syndrome (MS)-Insulin resistance - Type 2 diabetes High blood pressure (HTA)-Hepatitis B-Hepatitis C.

ملخص

العمل المقدم في رسالة الماجستير هو عبارة عن دراسة مقطعية أجريت عن استبيان في البحث الوبائي يسلط الضوء على العلاقة بين مرض الكبد الدهني غير كحولي و مختلف الأمراض المرتبطة به و التي تتمثل في ارتفاع ضغط الدم، داء السكري من النوع 2 ، التهاب الكبد بفيروس B و التهاب الكبد بفيروس C.

يعتبر الكبد الدهني الغير الكحولي أحد الأمراض المزمنة للكبد وهو الأكثر شيوعا ويشمل مجموعة واسعة من الاختلالات النسيجية ويعتبر جزءا من الأعراض المتعلقة بمتلازمة الأيض. الكبد الدهني غير الكحولي وكذا شكله الأكثر شدة الذي يسمى بالتهاب الكبد الدهني غير الكحولي يمكن أن تؤدي مضاعفته إلى تليف الكبد وسرطان الخلايا الكبدية.

تعد السمنة وارتفاع نسبة الكولسترول في الدم ومرض السكري من النوع 2 ومقاومة الأنسولين من العوامل الرئيسية التي تزيد من خطورة مرض الكبد الدهني غير الكحولي لذلك فإن تقدير ومتابعة شدة العوامل يسمح لنا التنبؤ بالإصابة بمرض الكبد الدهني. حيث 24% من المرضى الذين تم تحديدهم مصابون بهذا المرض. تمكنا من تحديد الأمراض التي تم تحديدها وهي الكبد الدهني الغير الكحولي، التهاب الكبد بفيروس B و التهاب الكبد بفيروس C (HCV) و Budd Chiari و التهاب الكبد المناعي الذاتي وتليف الكبد. ولكن هناك غلبة للمرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد B و HCV بنسبة 34% و 28% على التوالي. بالنسبة لمرض الكبد الدهني غير الكحولي المرتبط بفيروس التهاب الكبد B ، ومرض بود شاري و التهاب الكبد المناعي الذاتي ، فإنهم يمثلون على التوالي 7% و 5% و 4% و 2% من المرضى.

محورت هته الدراسة حول مجموعة من المرضى المعالجين في المركز الصحي المحلي لولاية مستغانم. الهدف الرئيسي هو دراسة حالة مرض الكبد الدهني غير الكحولي حيث تحصلنا على 14 مصابا بهذا المرض من مجموع 58 مريض.

تسلط هذه الدراسة الضوء على العلاقة بين مخاطر الإصابة بهذا المرض والأمراض المرتبطة بها وعوامل الخطر الرئيسية.

الكلمات المفتاحية:

الكبد الدهني غير الكحولي، التهاب الكبد الدهني غير الكحولي، متلازمة الأيض، مقاومة الأنسولين، مرض السكري من النوع 2، ارتفاع ضغط الدم، التهاب الكبد بفيروس B، التهاب الكبد بفيروس C.

Table des matières

Remerciements.....	1
Dédicace.....	
Résumé.....	
Abstract.....	
ملخص.....	
Liste des abréviations.....	
Liste des tableaux.....	
Liste des figures.....	
Introduction générale.....	1
Première partie : Synthèse bibliographique	4
Chapitre I : La NAFLD	5
Introduction.....	5
1/Rappel sur l'anatomie et histologie d'un foie normal	6
I-1/Face inférieure ou viscérale.....	6
I-2/Face postérieure.....	6
I-3/Vascularisation du foie.....	7
I-4/Histologie du foie.....	8
1-5/Physiologie du foie.....	9
1-6/Régénération hépatique.....	10
2/Les pathologies du foie.....	10
2-1/L'Hépatopathie.....	10
2-2/ Hépatopathie alcoolique.....	11
2-3/ Hépatopathie non alcoolique.....	11
3/ Stéatose hépatique non alcoolique NAFLD.....	13
3-1/ Nosologie détaillée.....	14
3-2/ Stéatose simple.....	15
3-3/ Classification des causes de la stéatose.....	15
4// Stéatohépatite non alcoolique(NASH).....	16
4-1/ Critères histologiques.....	16
4-2/Critères cliniques.....	16
4-3/Critères biologiques.....	16
4-4/Graduation et classification de la NASH.....	16

4-5/Les signaux impliqués dans la NASH.....	18
5/ Les facteurs associés aux stéatopathies non alcooliques.....	19
5-1/Prédispositions génétique et environnementale	19
5-2/Influence environnementale : Implications nutritionnelles.....	19
5-2-a/Rôle des lipides de l'alimentation.....	19
5-2-b/Rôle des glucides de l'alimentation.....	19
5-2-c/Rôle des antioxydants de l'alimentation.....	20
5-3/Facteurs métaboliques.....	20
5-3-a/Syndrome métabolique (SM).....	20
5-3-b/Insulino-résistance (IR).....	21
5-3-c//Mécanismes moléculaires à l'origine de la résistance à l'insuline.....	21
5-3-d/Obésité	22
5-4/Les mécanismes non inflammatoires.....	22
5-5/Le mécanisme inflammatoire.....	22
5-6/Dyslipidémie.....	24
5-7Hypertension artérielle (HTA).....	24
5-8/Les facteurs non métaboliques.....	24
6/Diagnostic de la stéatose hépatique.....	25
6-1/Manifestations cliniques.....	25
6-2//Marqueurs biologiques	25
6-2-a/Les transaminases.....	25
6-2-b/La gammaglutamyl-tranférase (GGT) et des phosphatases alcalines (PAL).....	26
6-2-c/L'albuminémie et la bilirubinémie.....	26
6-3/Autres Marqueurs biologiques.....	26
6-3-a/Tension artérielle.....	27
7/Explorations morphologique.....	27
7-1/Échographie hépatique.....	27
7-2/Le scanner.....	27
7-3/Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	28

7-4/Le Fibroscan.....	28
7-5/La Ponction Biopsie Hépatique (PBH).....	28
8/L'évolution de la NAFLD.....	29
8-1/Fibrose.....	30
8-1-a/Rôle des cellules étoilées et de Kupffer.....	30
8-1-b/Rôle du fer.....	30
8-2/Cirrhose.....	30
8-3/Carcinome hépatocellulaire (CHC).....	31
9/Traitement de la stéatose hépatique non alcoolique.....	33
9-1/Mesures hygiéno-diététiques.....	33
9-2/Approches médicamenteuses.....	33
9-2-A/Antidiabétiques.....	33
9-2-A-a/ Metformine.....	33
9-2-A-b/ Sulfamides hypoglycémiantes.....	34
9-2-A-c/ Thiazolidinediones.....	34
9-2-A-d/Inhibiteurs du DDP4.....	34
9-2-A-e/ Analogues du GLP1.....	34
9-2-A-f/ Inhibiteurs SGLT2.....	35
9-2-A-g/Insuline.....	35
9-3/Autres traitements.....	35
9-3-a/Vitamine E.....	35
9-3-b/ Statines.....	35
9-3-c/ Autres thérapeutiques.....	36
9-3-d/Probiotiques.....	36
9-3-e/Transplantation hépatique.....	36

CHAPITRE 2: Les maladies sous-jacentes de la NAFLD

Introduction.....	37
1-Le diabète type 2.....	38
1-1/Épidémiologie.....	38
1-2/Les causes.....	39
1-3/Physiopathologie.....	39

1-4/ Spécificité de la (NAFLD) chez les diabétiques de type 2.....	40
1-4-a/La prévalence	40
1-4-b/Facteurs de risque.....	41
1-4-c/Mauvais contrôle glycémique.....	41
1-4-d/Perturbation du bilan lipidique.....	42
1-5/Relations entre diabète et NAFLD.....	42
1-6/Particularité	42
1-7/Augmentation de la mortalité	43
1-8/Augmentation du risque carcinome hépatocellulaire (CHC).....	43
2/Les maladies cardiovasculaires.....	44
2-1/La NAFLD et les complications cardiovasculaires.....	44
2-2/Le diabète de type 2 et le problème cardiovasculaire chez les patients atteints de la NAFLD.....	45
3/L'hépatite virale (B et C) et la NAFLD.....	46
3-1/La pathogenèse de la NAFLD causée par le virus de l'hépatite B.....	47
3-2/La progression des lésions hépatiques de la stéatose associée au VHC.....	47

Deuxième Partie

Chapitre I : Objectif et population d'étude

1/Objectif principal.....	49
2/Objectifs secondaires.....	49
3/Type d'étude.....	49
4/Durée de l'étude.....	49
5/Collecte de données.....	49
6/La surveillance des patients.....	49
7/Paramètres pondéraux et paramètres physiologiques.....	50
7-1/Le poids.....	50
7-2/La taille.....	50

7-3/L'indice de la masse corporelle.....	50
7-4/Considération éthiques.....	50

Chapitre II : Matériel et méthodes

1/Description générale de la population.....	51
2/Description de la population selon les critères et représentation schématiques.....	52
2-1/Le type : Homme-Femme.....	52
2-2/L'Age.....	53
2-3/L'âge et le type.....	53
2-4/L'IMC.....	54
2-5/Les différentes maladies présentes chez les patients de l'étude.....	55
3/Population atteinte de NAFLD.....	56
4/Étude de la population NAFLD.....	56
4-1/L'Age.....	56
4-2/Le type.....	57
4-3/L'IMC.....	58
4-4/Bilan sanguin : Les transaminases (ASAT et ALAT) et la GGT.....	59
4-5/Maladies sous-jacentes : Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C.....	60
4-6/Maladies sous-jacentes en fonction du type (H-F).....	60
4-7/Les stades de NAFLD.....	61
Conclusion.....	63
Références bibliographiques.....	64
Annexes.....	75

Introduction générale

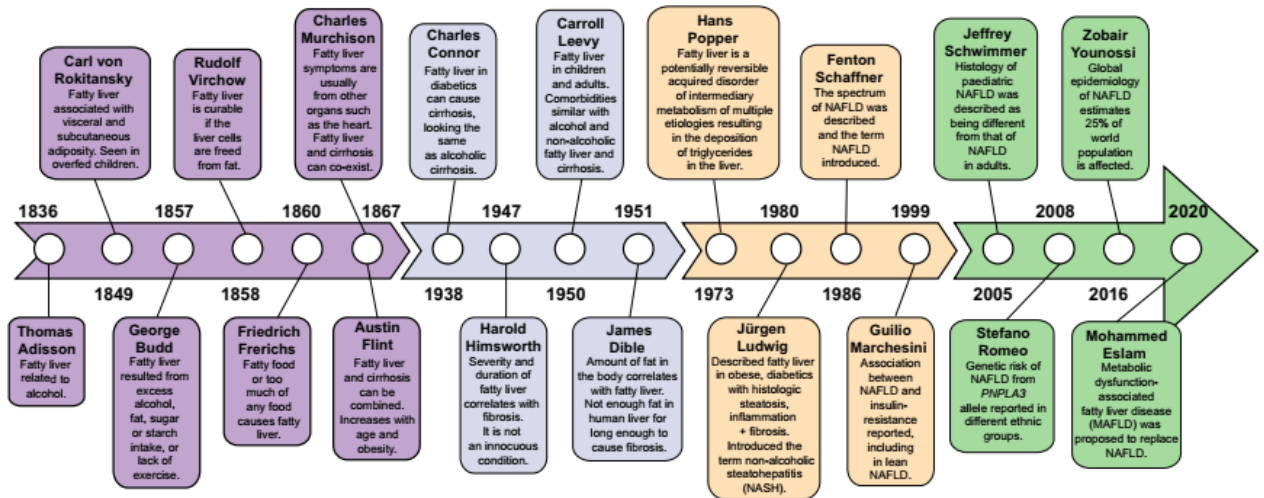
Les stéatopathies hépatiques non alcooliques ou NAFLD (acronyme anglais pour NonAlcoholic fatty liver disease) regroupent plusieurs entités anatomopathologiques allant de la simple stéatose à la stéatohépatite non alcoolique (connue sous le nom de NASH(acronyme anglais pour Non alcoholic Steatohepatitis), voire la fibrose et/ou cirrhose sévères. Elles appartiennent à un vaste domaine pathologique auparavant très peu exploré, connu de nos jours sous le nom de syndrome métabolique caractérisé principalement par les états d'obésité et d'insulinorésistance.

La stéatose hépatique correspondant à l'accumulation d'acides gras libres sous forme de triglycérides dans l'hépatocyte est encore trop souvent sous-estimée et considérée comme une affection certes fréquente mais bénigne, ne justifiant ainsi aucune prise en charge spécifique ou d'examen approfondis.

En conséquence, la prévalence des complications de la NASH, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC), est amenée à progresser. L'obésité et le diabète ont été identifiés comme des facteurs de dans le cadre de la NASH. L'accumulation intra-hépatique de fer semble également augmenter le risque. Enfin, la résistance à l'insuline et son cortège de perturbations inflammatoires semblent jouer un rôle important dans la complication de la NAFLD.

La NAFLD et sa forme plus sévère, la stéatohépatite non alcoolique (NASH), sont en constante augmentation dans la population générale en raison de l'amplification de l'épidémie de diabète et d'obésité. Cependant, cette vision centrée sur le foie n'englobe pas les ramifications plus larges de la NAFLD. En effet, La NAFLD n'est qu'une facette d'une maladie multisystémique qui confère une morbidité et une mortalité substantiellement accrues aux patients qui sont touchés et où les causes les plus courantes de décès sont les maladies cardiovasculaires (MCV), suivies par les tumeurs malignes extra-hépatiques liées aux complications au niveau du foie (**Adams et al., 2017**).

Il existe une multitude de cas d'étude et de publications en relation avec la NAFLD dont le recensement a été réalisé par (Ayonrinde, 2021) dans une publication résumant ainsi tout ce



qui concerne cette maladie.

Figure 1 : Chronologie résumant l'évolution des connaissances sur la stéatose hépatique.

La stéatose hépatique a émergé d'être considérée comme un trouble d'extrêmes nutritionnels ou d'excès d'alcool à la reconnaissance contemporaine comme un trouble métabolique complexe qui risque d'évoluer vers la cirrhose et le CHC. La prévalence croissante de la NAFLD et notre compréhension croissante de son mode de vie et de ses déterminants métaboliques justifie l'exercice actuel de réexamen de l'évolution de ce trouble métabolique commun.

Dans la figure 2, on réalise qu'après une lente montée dans les publications sur la stéatose hépatique à partir du milieu des années 1960, il y a eu une augmentation exponentielle à partir de 1991, c'est-à-dire après l'introduction des termes NASH et NAFLD.

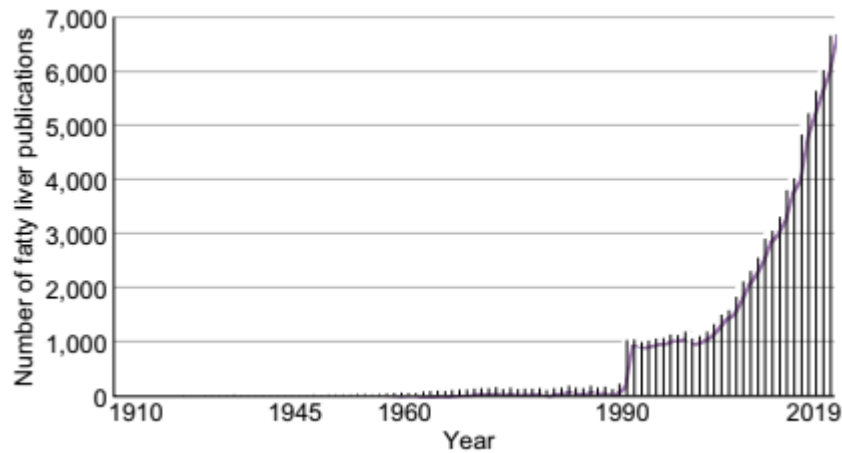


Figure 2 : Tendence des publications annuelles de stéatose hépatique de 1910 à 2019.
(Ayonrinda, 2021)

L'objectif de ce travail consiste en une étude épidémiologique, rétrospective, descriptive et analytique de la prévalence de la NAFLD et des maladies sous-jacentes en relation avec le dysfonctionnement et les causes de cette maladie. L'étude a porté sur 58 patients, dont 14 sont atteints de NAFLD et dans cette population nous avons recensé les patients de différentes maladies en relation avec la NAFLD de façon direct ou indirect.

La première partie de ce travail est consacrée à l'étude bibliographique sur la NAFLD et les différentes maladies. Dans la seconde partie nous présentons les résultats de notre étude par une étude statistique qui a portée sur une cohorte de 58 patients à qui nous avons soumis un questionnaire (voie Annexe 1). L'exploitation des résultats du questionnaire nous a permis de réaliser une étude statistique descriptive et comparative.

Chapitre I

Synthèse Bibliographique

Introduction :

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est la maladie hépatique chronique la plus courante dans le monde. Cet historique retrace de l'évolution de la compréhension de cette maladie, à commencer par la description de la stéatose hépatique au XIXe siècle à notre compréhension contemporaine de la NAFLD aux XXe et XXIe siècles (**Ayonrinde, 2021**).

La NAFLD perturbe le fonctionnement d'un organe qui intervient à de très nombreux moments de notre vie le foie qui est vital chez tous les mammifères. C'est un organe central du métabolisme énergétique et la détoxification des substances xenobiotiques auxquelles l'individu est exposé. Il est la cible de diverses attaques, telles que virus, alcool, substances chimiques dans la nourriture ou dans le milieu de vie (**DegliEsposti, 2011**). C'est une accumulation de vacuoles lipidiques dans le cytoplasme sous forme de triglycérides (TG). Cette maladie encore souvent sous-estimée et est considérée comme une maladie fréquente mais supposée au départ bénigne connue, il n'y avait donc aucune raison pour un traitement ou un examen spécifique (**Desbois-Mouthon, 2011**). Mais la NAFLD est actuellement associée à différentes anomalies du métabolisme glucidique et lipidique, augmentant ainsi le risque cardiovasculaire.

La NAFLD est associée à une variété d'entités pathologiques, allant de la simple stéatose à la stéatohépatite non alcoolique (Non Alcoholic Steato-Hepatitis, NASH), même la fibrose hépatique et (ou) cirrhose sévère du foie. Ils appartiennent à un vaste domaine de la pathologie appelés syndrome métabolique (SM), dont les principales caractéristiques sont l'obésité et l'insulino-résistance (IR). La NASH est associée au diabète de type 2 et à l'intolérance au glucose avec ou sans obésité (**Christi, 1999**). De plus, la NAFLD à spectre complet est liée à l'IR et à l'hyper-insulinémie, ce qui indique que cette résistance peut être à l'origine de la NAFLD. Une grande partie des patients NASH souffrent d'hyperlipidémie (**Ingelman-Sundberg et al., 1988 ;Matteoni et al., 1999**). Souvent trouvé chez ces patients de nombreux facteurs de risque, tels que l'obésité, le diabète de type 2 et l'hyperlipidémie (**Bacon et al., 1994**). D'autres problèmes métaboliques, chirurgicaux ou médicamenteux peuvent également provoquer une NASH (**Bacon et al., 1994**).

1/Rappel sur l'anatomie et histologie d'un foie normal :

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme, par conséquent c'est l'un des organes les plus densément vascularisés de l'organisme. Il contient plus de 10 % du volume sanguin total ; avec, pour un adulte, 1,4 litres de sang en moyenne qui le traversent à chaque minute.

Le foie, faisant partie de l'appareil digestif, est la plus volumineuse glande de l'organisme. Pesant entre 1 kg et 2.3 kg, mesurant environ 10 cm, et c'est l'un des organes les plus vascularisés. Il est délimité par une fine capsule inélastique : la capsule fibreuse (**Marieb, 2010**). La face supérieure du foie répond au diaphragme auquel elle est fixée par des ligaments puissants : le ligament suspenseur. Sur cette face s'insère un repli du péritoine, le ligament falciforme, qui la divise en deux lobes droit et gauche (**Lacombe, 2005**).

1-1/Face inférieure ou viscérale

Il y a trois sillons profonds sous le foie :

- Deux des sillons sont d'avant en arrière : le sillon droit et le sillon gauche ;
- Le troisième est transversal : le sillon transverse ou porte hépatique du foie. C'est à travers ce ravin les vaisseaux sanguins de cette glande pénètrent dans le foie et les voies biliaires principales quittent le foie, formant un pédicule hépatique dans son ensemble.

L'existence de ces trois sillons divise le foie en quatre lobes :

- Lobe droit, le plus gros et visible de chaque côté du foie ;
- Le lobe gauche, plus petit, séparé du lobe droit par une fissure profonde ;
- Lobe caudé, le lobe le plus postérieur, carré ou miroir en dessous du lobe gauche, visible lors de l'examen du foie par le dessous (**Marieb, 2010**).

1-2/Face postérieure

La face postérieure est appliquée contre la paroi abdominale postérieure et entre en rapport à ce niveau avec la veine cave inférieure qui creuse un sillon large et profond dans la glande (**Lacombe 2005**).

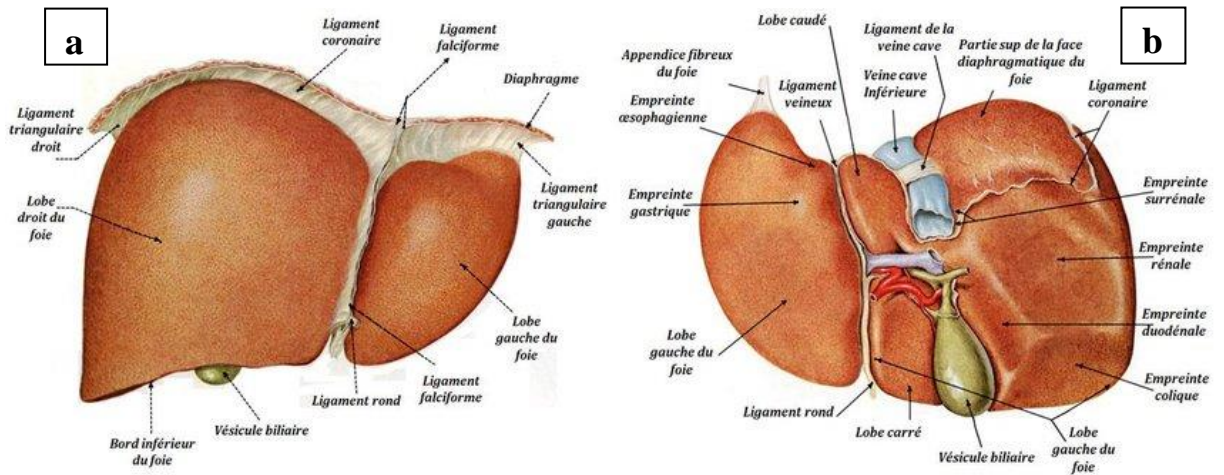


Figure 3 :(a) Vue antérieure du foie, (b) Vue inférieure du foie et de la vésicule biliaire (Gosling *et al.*, 2003)

I-3/Vascularisation du foie

Le foie possède une double vascularisation : il reçoit deux courants sanguins différents : non seulement par l'artère hépatique mais également par la veine porte et ressort par la veine cave inférieure. La vascularisation est également en partie due aux canaux hépatiques droit et gauche ainsi qu'aux vaisseaux lymphatiques (Lacombe, 2005).

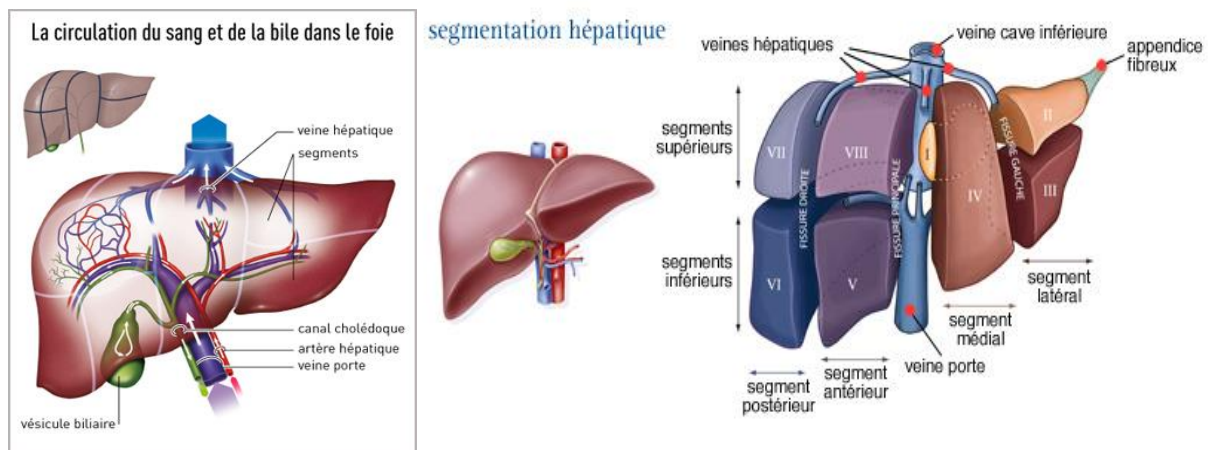


Figure 4 : La segmentation hépatique et la circulation du sang et de la bile dans le foie

1-4/Histologie du foie

Au microscope, le foie est composé de plusieurs unités fonctionnelles individuelles, généralement appelées "lobules". Chaque lobule est entouré de 4 à 6 espaces de veine porte (alimentés par la veine porte et l'artère hépatique), et en son centre se trouve une veinule hépatique terminale (veine centrale lobulaire). La plupart du foie, 80% des cellules hépatiques sont des hépatocytes, mais il existe d'autres types cellulaires :

- Les cellules des voies biliaires.
- Cellules endothéliales.
- Cellules de Kupffer (macrophages).
- Cellules de Ito ou cellules étoilées ou stellaires (stockage de la vitamine A et des lipides, et synthèse de la matrice extracellulaire autour de cellules endothéliales).
- Cellules ovales ou cellules pluripotentes (fonction de régénération des hépatocytes et des cellules endothéliales).
- Les lymphocytes hépatocytaires (**Heath *et al.*, 2008**).

Les cellules du foie se rassemblent sous une forme spéciale dans le foie, les lobules du foie. Il est massif et sa disposition est déterminée par la disposition des vaisseaux sanguins et des voies biliaires intra-hépatiques. Les lobules hépatiques sont séparés les uns des autres par des plateaux de tissu conjonctif, appelés portes ou espaces de Kierann, dans lesquels les vaisseaux sanguins et les voies biliaires passent dans le foie (**Heath *et al.*, 2008**).

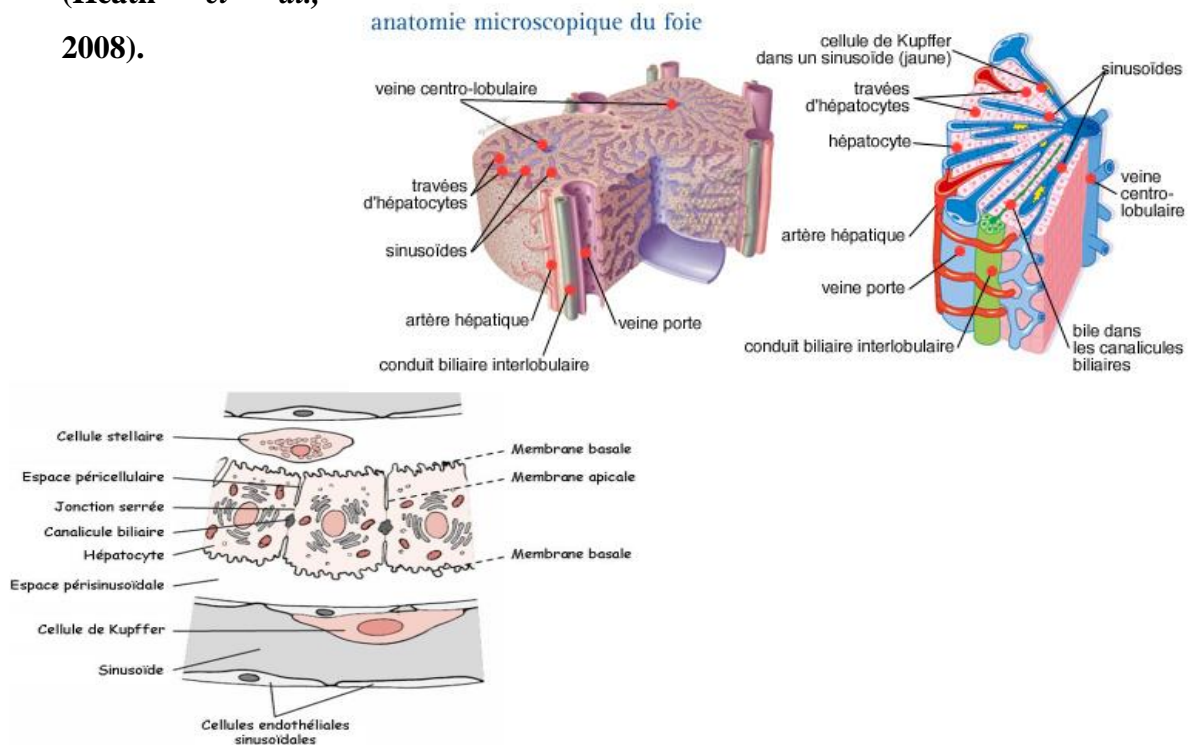


Figure 5 : Anatomie microscopique du foie (Tso et McGill, 2003)

1-5/Physiologie du foie

Le foie est un organe métabolique complexe chargé de stocker distribué les nutriments dans un état absorbable pour former des sels biliaires et de la bile. Le foie remplit de nombreuses fonctions importantes.

Tableau 1 : Les fonctions principales du foie

Fonctions du foie	
Fonction Nutritionnelle	1- Rôle dans le métabolisme des glucides : <ul style="list-style-type: none"> - décomposition de l'insuline et d'autres hormones ; - néoglucogénèse (formation de glucose à partir d'acides aminés) ; - glycogénolyse (formation de glucose à partir de glycogène) ; - glycogénogénèse (formation de glycogène à partir de glucose). 2- Rôle dans le métabolisme des lipides : <ul style="list-style-type: none"> - synthèse de cholestérol ; - dégradation du cholestérol en acides biliaires. Le foie est le seul organe permettant l'élimination du cholestérol ; - production de triglycérides ; - synthèse de lipoprotéines. - Emmagasine les vitamines liposoluble (A, D, K et E) - Emmagasine le glycogène
Fonction Sanguine	1- Rôle dans le métabolisme des protéines : <ul style="list-style-type: none"> - production des facteurs de coagulation (I (fibrinogène) III, V, VII, IX, XI). 2- Destruction des hématies et leucocytes vieilliss, ainsi que de certaines bactéries présentes dans le sang ; 3- Transformation de la bilirubine libre (toxique) en bilirubine conjuguée (non toxique). (La bilirubine provient de la dégradation des globules rouges dans la rate).
Fonction Antitoxique	1- Destruction des toxines et des médicaments (clairance hépatique) 2- Conversion de l'ammoniac en urée
Fonction Martiale	Stockage d'une multitude de substances, dont la vitamine B12, le fer, le cuivre et le glucose (sous forme de glycogène). Celles-ci sont récupérées lors de la destruction des vieilles hématies.

Le foie est aussi le plus important régulateur de glycémie dans le sang (et plus précisément le plasma). En effet, il est le seul organe à passer de producteur à stockeur de glucose. On dit qu'il est hypoglycémiant (stockage de glucose sous forme de glycogène) ainsi qu'hyperglycémiant (libère du glucose dans le sang après avoir fait une glycogénolyse). C'est en période de jeûne que le foie rejette du glucose dans le sang.

Grâce à l'enzyme glucose-6-phosphatase, il transforme le glycogène, synthétisé pour le stockage, en glucose. Cette enzyme étant inexistante dans les tissus adipeux (comme les muscles), le glycogène synthétisé ne peut pas y être détruit en glucose puis libéré dans le sang. Le foie est donc le seul organe hyperglycémiant, bien que les lipocytes (tissus adipeux) et les myocytes (cellules musculaires) puissent stocker du glycogène.

1-6/ Régénération hépatique

Le foie est un organe quiescent. Il est cependant capable de maintenir sa masse fonctionnelle non seulement en situation d'homéostasie, mais aussi à la suite d'une destruction (toxique, médicamenteuse, virale, auto-immune, etc.) ou d'une résection (hépatectomie) partielle. À l'état statique, la durée de vie des cellules hépatiques est de 300 à 500 jours. La plupart des maladies du foie peuvent endommager les tissus, son développement et son pronostic dépendent de sa capacité à se régénérer. Ce phénomène de régénération est très conservé puisqu'il a été observé chez tous les vertébrés, du poisson à l'homme. Ce processus, consécutif à la perte de la masse hépatique

fonctionnelle (résection, nécrose...), permet au foie de retrouver sa taille optimale afin d'assurer ses fonctions vitales pour l'organisme. Cependant, si 75 % des masses hépatiques sont enlevées chirurgicalement (hépatectomie), le poids du foie humain sera complètement restauré en 4 semaines (**Court *et al.*, 2002**).

Des compartiments hépatocytaires (périportal et/ou périveineux) seraient à l'origine de ce renouvellement du lobule hépatique, essentiellement sous le contrôle du statut métabolique de l'organisme. Dans un foie initialement normal, après hépatectomie des deux tiers ou après lésion parenchymateuse modérée, modèles expérimentaux les plus utilisés, le foie restaure sa masse tissulaire fonctionnelle en sept à dix jours chez le rat ou la souris, plus lentement chez l'homme.

2/Les pathologies du foie :

2-1/Hépatopathie

C'est une inflammation du foie due à un cumul de gras appelée stéatose. Plus précisément, la stéatose hépatique consiste en une accumulation de lipides. Elle est définie par une accumulation de vacuoles lipidiques dans le cytoplasme, ceux-ci n'en contenant normalement que des traces non observables. Les causes de cette accumulation sont multiples :

- il peut s'agir d'une synthèse et/ou d'une disponibilité accrue de lipides.
- d'une sécrétion et/ou d'un catabolisme de TG diminué.
- ou bien d'une combinaison de ces altérations.

Les TG intra-hépatiques proviennent des plusieurs carrefours métaboliques. En effet, ils sont produits à partir des acides gras (AG) captés par le foie depuis le sérum, suite soit

à une lipolyse du tissu adipeux soit à une augmentation quantitative des apports lipidiques alimentaires. Ils peuvent également être issus de l'hydrolyse des TG sériques. Le foie est le siège de la synthèse de novo des AG qui peut être accrue en présence d'un diabète ou d'une consommation excessive d'alcool. Au niveau hépatique, on peut observer également une oxydation anormale des AG dans le cas de mitochondries endommagées et une détérioration du transport systémique d'AG via la sécrétion de protéines à très basse densité (VeryLow Density Lipoproteins, VLDL) en cas de malnutrition, d'action des toxines ou de prise de médicaments (**Fabbrini *et al.*, 2010**).

Deux possibilités distinctes de stéatose sont décrites en fonction de la notion, ou non, de la consommation abusive d'alcool du patient : on distingue la stéatose alcoolique (alcoholicfatty liver disease, AFLD) de la stéatose non alcoolique (non alcoholicfatty liver disease, NAFLD) (**Ludwig *et al.*, 1980, O'Shea *et al.*, 2010, Lewis & Mohanty, 2010**). Ces deux pathologies présentent des traits histopathologiques communs allant de la simple stéatose à la NASH et à la fibrose du foie qui peut, en cas de maintien de l'agression chronique, progresser vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

2-2/Hépatopathie alcoolique

L'hépatopathie alcoolique (ALD) représente probablement la plus ancienne forme de maladie hépatique du genre humain (**Patrick, 1952**) et l'alcool reste encore une cause majeure de maladie hépatique dans le monde. Les caractéristiques histologiques des lésions induites par l'alcool varient en fonction du degré et de l'extension des lésions. Ces lésions comprennent la stéatose («foie gras»), l'inflammation lobulaire, la fibrose périportale, les corps de Mallory, la vacuolisation des noyaux, la prolifération des canaux biliaires, et la fibrose ou cirrhose (**Lefkowitz, 2005**). Les données disponibles sur l'ALD sont assez solides pour pouvoir décrire la pathophysiologie de la maladie. Les facteurs pouvant influencer le développement de la pathologie sont la quantité, la durée et le type de consommation d'alcool ; les modalités de consommation ; le sexe ; l'ethnie ; d'autres facteurs de risque comme l'obésité, la surcharge en fer, une infection virale concomitante ainsi que des facteurs génétiques (**O'Shea *et al.*, 2010**).

2-3/ Hépatopathie non alcoolique

L'hépatopathie non alcoolique (NAFLD) est un problème médical de plus en plus reconnu à travers le monde, chez l'adulte et chez l'enfant. La NAFLD peut être la cause

la plus fréquente de la maladie chronique du foie, avec une prévalence estimée jusqu'à 24% dans la population générale. Des analyses récentes de dépistage de la population ont montré que la NAFLD peut être l'explication sous-jacente de 80 % des tests hépatiques chez les adultes dépassant de loin la prévalence de l'hépatite C (**Ruhl et al., 2004**). De plus, la NAFLD n'est plus considéré comme un simple processus « inoffensif », mais plutôt un spectre de lésions hépatiques qui s'étend de la stéatose simple à NASH avec lésion progressive incluant la fibrose, cirrhose, insuffisance hépatique et CHC (**Brunt et Tiniakos, 2005**). À la suite du rapport de recherche de la Mayo Clinique publié en 1980, l'histologie du foie est similaire au type d'hépatite observé chez les alcooliques, mais on la retrouve chez les patients qui ne boivent pas d'alcool (**Ludwig et al., 1980**). Matteoni et al, ont étendu le concept de NASH à la NAFLD pour inclure la stéatose simple sans inflammation, nécrose ou fibrose du tissu hépatique (**Matteoni et al., 1999**). Dans le tableau 2 nous avons résumé les principales causes de la stéatose.

Tableau 2 : Les éléments provoquant une stéatose hépatique

Stéatose hépatique alcoolique	Abus d'alcool Hommes : 3 consommations par jour ; Femmes : 2 consommations par jour)
Stéatose hépatique non alcoolique	obésité, diabète de type 2, dyslipidémie, syndrome métabolique
Hépatite C	
Maladie de Wilson	
Médicaments	amiodarone, méthotrexate, tamoxifène, corticostéroïdes, valproate, antirétroviraux
Lipodystrophie	
Malnutrition importante (kwashiorkor)	
Nutrition parentérale totale	
Perte de poids rapide	
intervention entraînant une malabsorption	résection étendue du grêle
Chirurgie bariatrique	
stéatose hépatique aiguë de la grossesse	
Syndrome de HELLP	complication grave de la prééclampsie
Maladies héréditaires du métabolisme	

Dans ce mémoire de master nous allons nous intéresser plus précisément au problème de la stéatose non alcoolique les symptômes, les causes et l'évolution de cette maladie ainsi que les problèmes de santé en rapport ou sous-jacents.

3/ Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

La stéatose hépatique non alcoolique inclut:

1. la stéatose hépatique simple: accumulation de gras dans le foie, sans autre modification;
2. la stéatohépatite non alcoolique: accumulation de gras dans le foie associée à une réaction inflammatoire (NonAlcoholic Steato-Hepatitis ou NASH, en anglais).

La maladie du foie NAFLD est un ensemble de désordres qui vont de la stéatose simple qui est une lésion le plus souvent bénigne jusqu'à la NASH associant des signes d'inflammation et de souffrance hépatocytaire(ballonisation hépatocytaire).et pouvant aboutir à la cirrhose. Le terme NASH provient des travaux de Ludwig et al qui en 1980 décrivaient des altérations histologiques telles que stéatose, infiltrats inflammatoires, corps de Mallory, fibrose et cirrhose dans une série de 20 patients sans histoire avérée de consommation d'alcool (**Ludwig et al., 1980**).

La NAFLD est la plus fréquente des maladies chroniques du foie. Elle est considérée comme la manifestation hépatique du SM. La NAFLD et sa forme plus sévère, la NASH, sont en constante augmentation dans la population générale en raison de l'amplification de l'épidémie de diabète et d'obésité. Ils sont tous secondaires à des troubles métaboliques qui provoquent une accumulation excessive d'AG dans les cellules du foie. Cette surcharge graisseuse du foie est à l'origine de la stéatose, qui est une pathologie histologique courante de tous les types de NAFLD. La NASH est susceptible d'évoluer vers la cirrhose et ses complications, dont le CHC, après plusieurs années (**Bacon et al., 1994 ; . Ludwig et al., 1997 ; Sanyal, 2002 ; Larrey, 2003**).

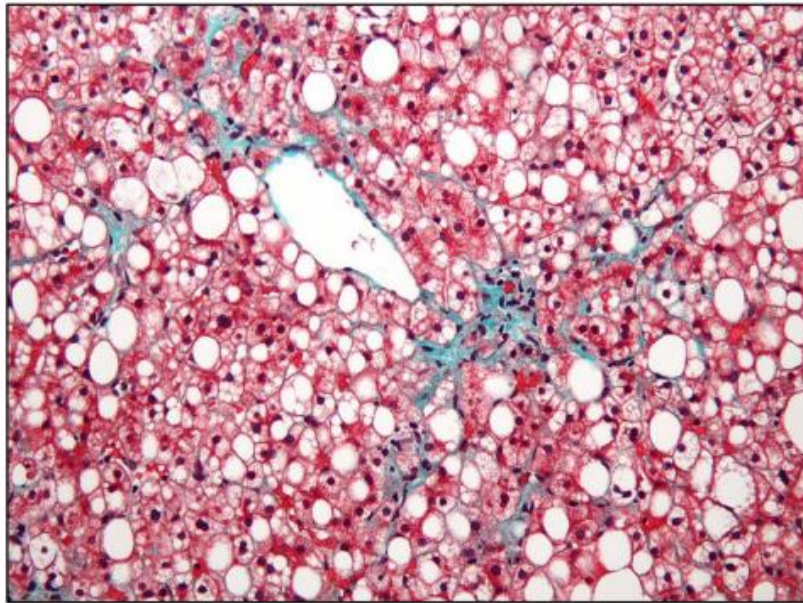


Figure 6: Coupes de foie, colorée au trichrome de Masson, présentant une stéatose hépatique (NAFLD). D'après Nephron - Ownwork, CC BYSA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/NaflD1.jp>

3-1/Nosologie détaillée :

La NAFLD regroupe des entités hétérogènes en fonction de leur nature, de leur mécanisme et de leur pronostic. Par conséquent, il est particulièrement difficile d'élaborer une classification pour la NAFLD ; aucun consensus n'a été atteint sur le sujet. (Lahmek et Nahon, 2005).

Selon les études, l'obésité reste la première condition associée à la NAFLD et elle est décrite chez 40 à 100% des patients ayant une NAFLD. (Ludwig et Coll, 1980 ; Lee, 1989). La NAFLD représente la composante hépatique du SM qui inclut les IR.

Il existe 4 types histologiques de maladies stéatosiques hépatiques voir Tableau 3. Les types 3 et 4 c'est la NASH (Matteoni *et al.*, 1999).

Tableau 3 : Catégories de NAFLD proposées par (Matteoni *et al.*, 1999)

Catégories	Les types
Catégorie 1	Stéatose simple
Catégorie 2	Stéatose + inflammation non spécifique
Catégorie 3	Stéatose + dégénérescence par ballonnisation
Catégorie 4	Stéatose + fibrose et/ou corps de Mallory

3-2/Stéatose simple

La stéatose hépatique, aussi nommée "foie gras", est un trouble lié à l'accumulation de lipides dans le foie, formant des dépôts. C'est un stade de maladie réversible, qui peut cependant évoluer vers la fibrose voire la cirrhose si aucune mesure n'est prise.

Biochimiquement, la stéatose hépatique est l'excès de lipides dans les cellules hépatiques, supérieur à 5 % du poids du foie. Les lipides le plus souvent concernés sont les TG. La stéatose est le plus souvent consécutive à un apport excessif de graisses et(ou) à un défaut de leur élimination par la bêtaoxydation mitochondriale.

Histologiquement, la stéatose est caractérisée par la présence de gouttelettes de graisse dans les hépatocytes. (Lee, 1995).

3-3/Classification des causes de la stéatose

Pour la maladie, les causes non alcooliques de la stéatose peuvent être des troubles nutritionnelles ou un dérèglement du métabolisme lipidique ou glucidique. Plus rarement, la NAFLD peut être la conséquence d'une toxicité médicamenteuse ou peut être associée à une infection virale C ou encore à une lipodystrophie d'origine génétique ou compliquant une infection par le (Immunodéficiência Humaine, VIH). (Ratziu et Poynard, 2006). Voici un tableau résumant les causes principales de la NAFLD (Tableau 4).

Tableau 4 : Classification des causes de la stéatose non alcoolique

Causes métaboliques et nutritionnelles	
Principales	Obésité 70 à 75 % Diabète 40 à 50 % Hypertriglycéridémie 40 à 50 %
Autres	Dénutrition prolongée Alimentation parentérale Courts circuits digestifs Gastroplastie pour obésité morbide
Causes non métaboliques	
Médicaments	Corticoïdes, méthotrexate, Tamoxifène amiodarone, perhexiline, nifédipine diltiazem, chloroquine, hycanthonne Diméthylformamide
Agents toxiques Divers	Huiles toxiques Lipodystrophie, Maladie de Weber-Christian, Infection par le VHC, A- bêtalipoprotéïnémie

4/Stéatohépatite non alcoolique(NASH) :

La NASH est une maladie chronique. Elle correspond à une accumulation de graisses dans le foie (stéatose) associée à une inflammation de l'organe (hépatite). La NASH est associée à la stéatose, les plus courantes la stéatose macrovacuolaire, l'inflammation, la nécrose et la fibrose périsinale et (ou) portale. **(Brent, 2001);(Ratzu et Poynard, 2002)**. C'est une complication inflammatoire nécrotique de la stéatose. **(Randall et Emmet, 1999)**. La maladie de la NASH est basée sur trois éléments :

4-1/Critères histologiques : lésions histopathologiques du foie avec stéatose bulleuse et hépatite (inflammation importante avec ou sans nécrose focale), avec ou sans degrés divers de fibrose (peut-être même cirrhose)

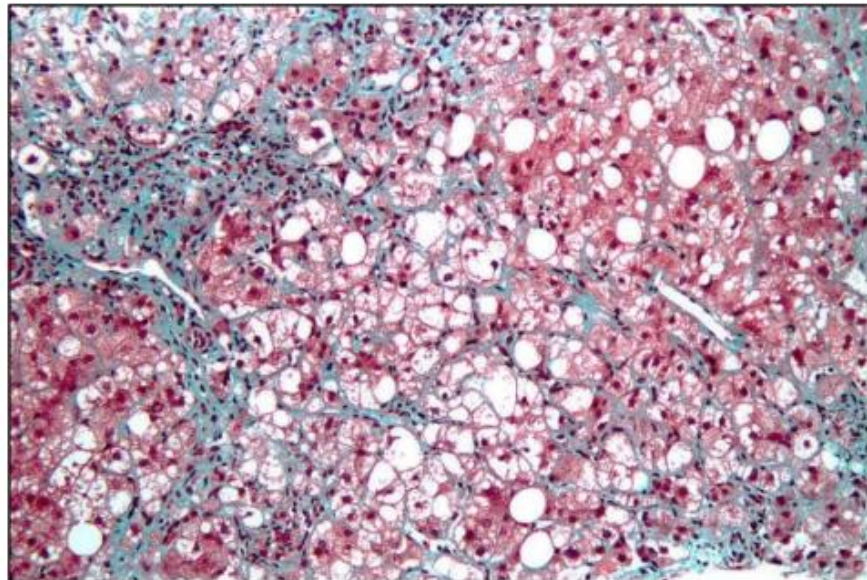


Figure 7 : Coupe de foie, colorée au trichrome de Masson, présentant une hépatite stéatosique (NASH). D'après Nephron - Ownwork, CC BYSA 3.0 <https://commons.wikimedia.org/Nafld1.jpg>

4-2/Critères cliniques: pas de maladie hépatique chronique causée par l'alcoolisme (<20 g/jour) ou d'autres raisons

4-3/Critères biologiques : Transaminase augmentée à 4N. Doivent être exclues toutes autres causes de maladies chroniques hépatiques (alcool, virus, auto immune, hémochromatose, maladie de wilson, déficit en alpha1 antitrypsine).La NASH peut être accompagnée de différents stades de fibrose **(LA VIGNE, 2005)**.

4-4/Graduation et classification de la NASH:

À l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus sur la classification histologique et la classification de la NASH. **(Brunt et al, 2001)**. Le grade histologique reflète

l'importance de la stéatose et les lésions inflammatoires nécrosantes. La stratification histologique reflète le degré de fibrose (**Tableau 5 et 6**)(**Brunt et al., 2001**).

Tableau 5 : Graduation et stadification des stéatose hépatique non alcooliques (d'après **Brunt et al., 2001**).

Classement		Lésions
Grade	1(Minime)	Stéatose à prédominance macrovésiculaire impliquant 6 moins de 33 % à 66% des lobules, ballonnisation hépatocytaire et inflammation lobulaire minime. Pas d'inflammation portale
	2(modérée)	Stéatose : tout degré et généralement mixte macrovésiculaire et microvésiculaire Ballonnisation hépatocytaire et inflammation intralobulaire modérée, inflammation portale mineure à modérée
	3(sévère)	Stéatose diffuse supérieure à 66 % des lobules, ballonnisation hépatocytaire intralobulaire et périportale, inflammation intralobulaire et portale importante

Tableau 6: Les différents Stades de la fibrose dans la NASH (d'après **Brunt et al., 2001**).

Stade		
	1	Fibrose périsinusoidale focale ou extensive
	2	Fibrose périsinusoidale focale ou extensive et fibrose portale
	3	Fibrose périsinusoidale et fibrose portale en pont
	4	Cirrhose

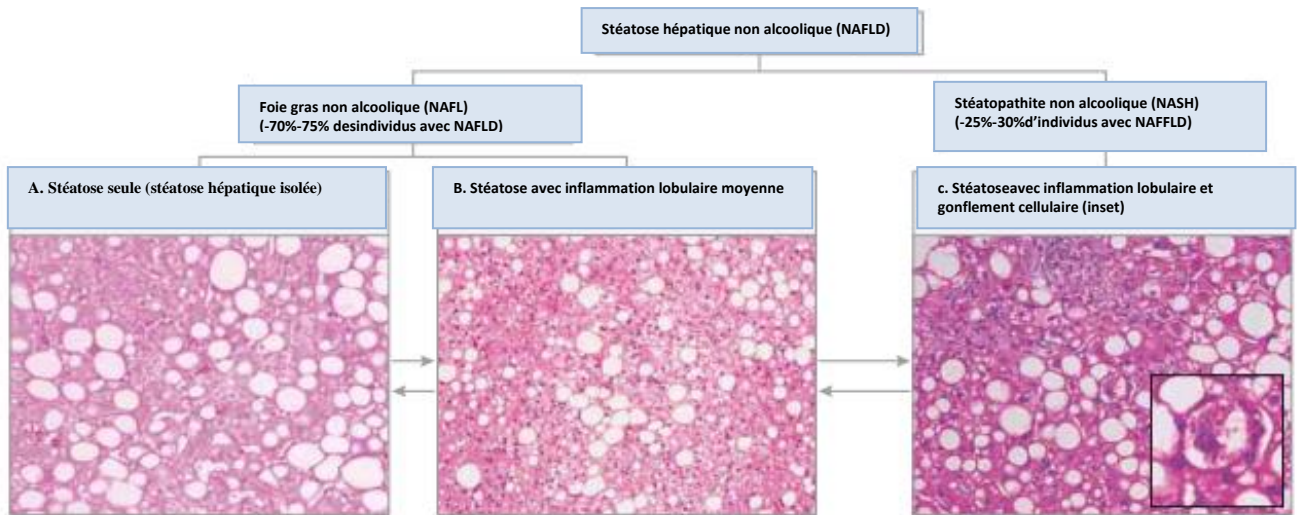


Figure 8: Différents types histologiques de la stéatose hépatique et leurs implications dans la progression de la maladie. (Rinella, 2015)

4-5/Les signaux impliqués dans la NASH

Au cours de la NASH, les cellules hépatiques sont stimulées par différents types de stimuli (cytokines inflammatoires, adipokines, glucose, insuline, fer, acides gras libres (AGL), stress oxydatif, etc.). La nature à long terme de ces événements favorisera le stress du réticulum endoplasmique, le dysfonctionnement mitochondrial, la mort cellulaire et la prolifération compensatoire (**Figure 9**). En fin de compte, ces lésions favorisent l'apparition de changements génétiques et de mutations dans les voies qui contrôlent le cycle cellulaire et la survie, conduisant à des changements phénotypiques. (Desbois-Mouthon, 2011).

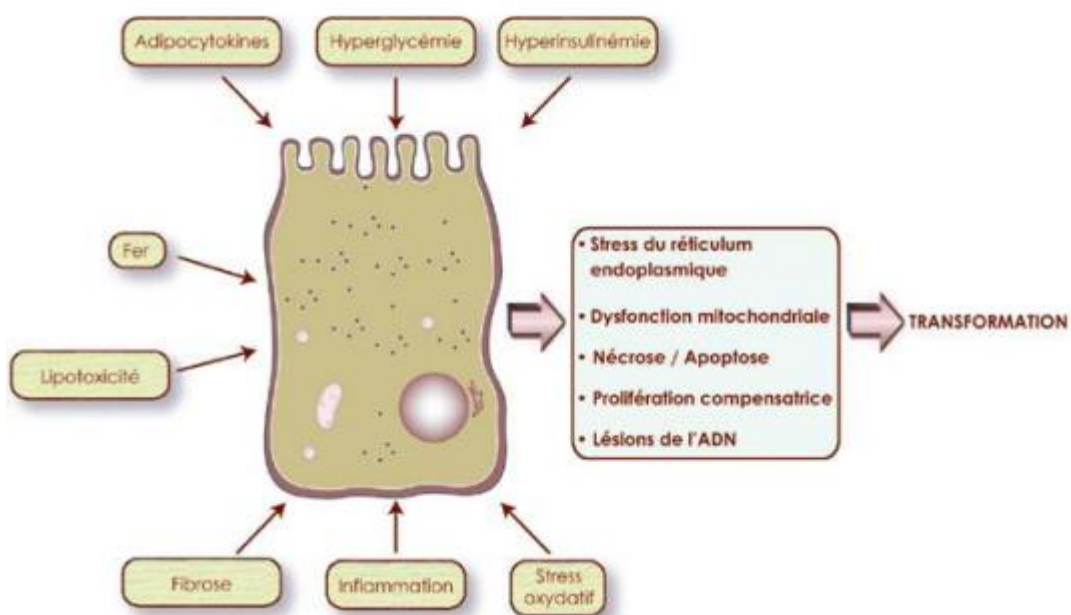


Figure 9: Les signaux multiples convergent vers les hépatocytes au cours de la NASH.

5/ Les facteurs associés aux stéatopathies non alcooliques

5-1/ Prédispositions génétique et environnementale

La NAFLD est une maladie hépatique complexe dans laquelle les facteurs génétique sont très importants (**Tableau 7**). Ainsi, des facteurs familiaux et génétiques joueraient un rôle déterminant dans l'évolution de la NAFLD (sensibilité phénotypique aux facteurs de risque). Ces facteurs génétiques et leurs mutations varient d'une personne à une autre et dépend majoritairement du mode de vie (polymorphisme génétique).

Tableau 7 : Exemples de mutations à l'origine de lésions observées dans les NAFLD (Younossi *et al.*, 2014)

Etudes	Mutation sur gène de :	Anomalies associées
Chalasani (2010)	Collagène III $\alpha 1$ (COL13A1)	Lésions histologiques de fibrose et inflammation lobulaire
Younossi (2013)	Métabolisme lipidique (PNPLA3)	Sévérité des lésions de stéatose, d'inflammation et de fibroses visibles au cours de la NASH

5-2/ Influence environnementale : Implications nutritionnelles

Le régime alimentaire influence directement sur la NAFLD et sa progression. Cette influence sera défavorable si le patient est sédentaire. Cette section se concentrera sur les déterminants alimentaires liés à l'apparition de la NAFLD.

5-2-a/Rôle des lipides de l'alimentation

Les AG et lipides favorisent grandement le développement de la NAFLD et de la NASH.

En effet, de forte dose d'AG faiblement polyinsaturés (acide oléique, acide linoléique, etc.) et d'AG saturés (acide stéarique, acide palmitique, etc.) favoriseraient le déclenchement de l'IR, qui est l'une des causes de la NAFLD. Par ailleurs, l'augmentation des concentrations d'AG circulants vers le foie causée par la peroxydation lipidique et la nécrose des cellules hépatique, provoque des lésions fibrotiques.

5-2-b/Rôle des glucides de l'alimentation

Aujourd'hui, il est reconnue que la NAFLD est reliée à l'indice de glycémique dans le sang et non pas aux quantités de glucides consommées. Ainsi, la « Health Professional Follow-up Study » et « Nurses Health Study », suggèrent qu'un régime riche à indice

glycémique élevé et pauvre en fibres favoriserait le diabète ou l'obésité ce qui contribue au développement de la NAFLD. (Valtuna *et al.*, 2006)

5-2-c/ Rôle des antioxydants de l'alimentation

Les antioxydants sont essentiels pour équilibrer notre système immunitaire. Ce sont des composés qui interagissent les uns avec les autres à différents niveaux: plasma, membranes et cellules.

On y retrouve principalement:

- les systèmes non enzymatiques liposolubles comme la vitamine E.
- les systèmes non enzymatiques hydrosolubles comme la vitamine C.
- systèmes de défense principal enzymatique, dont le plus important est le super-oxyde dismutase Cu/Zn SOD (Cuivre Zinc Super Oxyde Dismutase) présent dans l'environnement extracellulaire, la matrice mitochondriale, le cytoplasme; on trouve aussi Mn-SOD (Manganèse Super Oxyde Dismutase) dans la mitochondrie; la catalase; la glutathion peroxydase.

Les concentrations d'antioxydants dépendent de l'apport alimentaire. Et dans les NASH et NAFLD, une capacité anti-oxydante diminuée a été observée associée à une augmentation des produits de l'oxydation des protéines et des lipides. (Quilliot *et al.*, 2011)

5-3/Facteurs métaboliques :

5-3-a/Syndrome métabolique (SM)

Outre l'alcool, qui reste la principale cause de NAFLD et de NASH, les autres causes non alcooliques comprennent principalement un métabolisme anormal des glucides et (ou) des lipides.

Les endocrinologues et les hépatologues savent que le SM joue depuis longtemps un rôle central dans la pathogénicité de la NASH (**Tableau 7**) (**Badaoui Idouahman, 2014**). Le SM comprend des facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'obésité abdominale, la dyslipidémie pro athérogène, l'hypertension artérielle (HTA), l'IR et (ou) l'intolérance au glucose, l'état pré thrombotique (**Figure 10**) (**Anty *et al.*, 2007**)

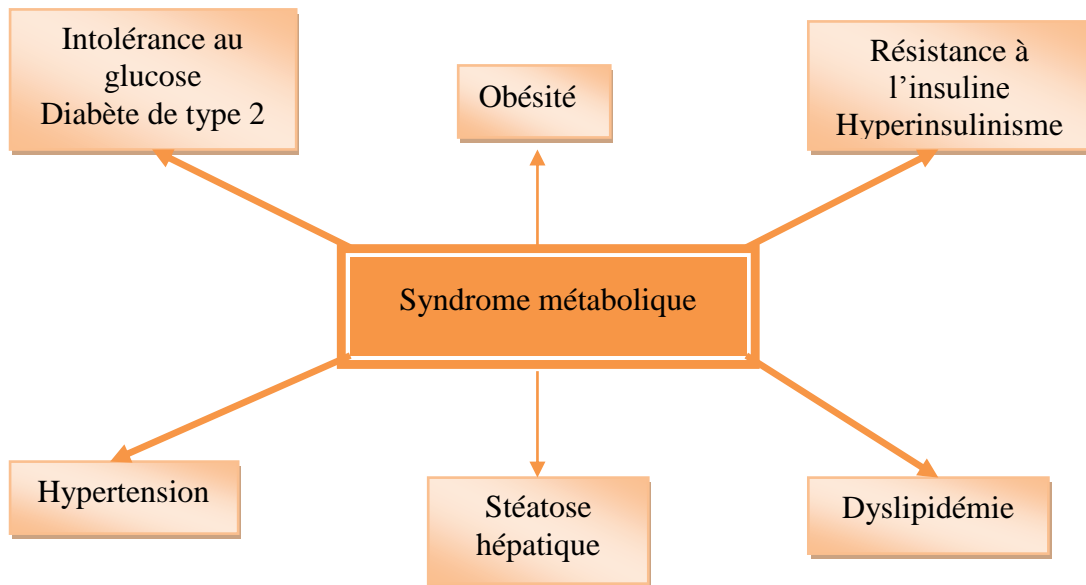


Figure 10: La stéatose hépatique est une composante du syndrome métabolique.

5-3-b/Insulino-résistance (IR)

L'IR se définit comme un effet réduit de l'insuline sur les tissus cibles. Cette résistance peut être de cause physiologique et est considérée comme une réponse adaptative à une situation bien spécifique (jeûne, grossesse). Dans d'autres cas, comme l'obésité, le diabète devient pathologique. Il se définit alors comme une diminution de la capacité de l'insuline à réguler les taux de glucose plasmatique conduisant à un dérèglement du métabolisme glucidique et lipidique.

5-3-c/Mécanismes moléculaires à l'origine de la résistance à l'insuline

C'est le blocage physiologique de la voie PI3 kinase qui cause l'IR. La phosphorylation des résidus thréonine ou sérine des récepteurs de l'insuline et de leurs substrats au récepteur de l'insuline (insulin receptor substrates, IRS) conduit à la perte de leur activation ce qui va stopper la transmission de signaux à l'insuline, provoquant ainsi une IR hépatique.

Cela va aboutir à une surproduction de glucose, entraînant une hyperglycémie à jeun. Deux scénarios peuvent s'en suivre :

- Suite à l'hyperglycémie, les cellules β pancréatiques de l'île de Langerhans vont sécréter de grandes concentrations d'insuline afin de maintenir une glycémie optimale (état d'hyper insulinémie).
- Avec une hyper-insulinémie insuffisante, l'état de glycémie normale va évoluer en intolérance au glucose puis en diabète.

Certains médicaments peuvent induire cette IR, notamment les AG circulant et les cytokines pro-inflammatoires (Interleukine de type 1 (IL-1), Facteur de nécrose tumorale de type α (Tumor Necrosis Factor alpha, TNF α) qui sont également secrétées lors du SM. Cela aboutit au diabète de type 2, distribution robotisée des tissus adipeux, Lipoprotéine de densité élevée (High density lipids, HDL) cholestérol diminué conduisant à des complications vasculaires et hépatiques.

5-3-d/Obésité

Les mécanismes inflammatoires et non inflammatoires impliqués dans l'obésité et l'IR sont simultanément impliqués dans ce développement (**Tableau 8**)

5-4/Les mécanismes non inflammatoires

L'accumulation hépatique des AG, influencée par l'insuline qui active la synthèse de Novo, conduit à l'apparition d'un Stress oxydatif et de production de radicaux libres oxygénés (Reactive Oxygen Species, ROS), ce qui aggrave les lésions de la NASH. De même, la production d'adipokines par le tissu adipeux va affecter l'homéostasie énergétique et la nutrition via leur action sur différents organes (**Rosen et Spiegelman, 2006**).

Synthétisée par le tissu adipeux, la leptine est une hormone essentielle dans la prise alimentaire. Elle procure la sensation de satiété et de ce fait, de faibles concentrations de cette hormone peuvent conduire à l'obésité et au surpoids. Elle aurait aussi un rôle dans la fibrose via son implication dans le système alimentaire et le métabolisme énergétique. Un type d'adipokine, l'adiponectine, laquelle présente des propriétés anti inflammatoires, réduirait la synthèse gras et du glucose ce qui activerait l'oxydation des AG (**Larter et Farrell, 2006**). Ainsi, des concentrations sériques basses d'adiponectine retrouvées dans le SM, le diabète de type 2, l'obésité et la NAFLD, seraient inversement corrélées à la sévérité de la NAFLD (**Bugianesi et al., 2005**).

5-5/Le mécanisme inflammatoire

Le mécanisme inflammatoire est également incriminé dans la NASH, cela via le SM, l'obésité et de diabète de type 2 qui tous sont associés à une inflammation chronique modérée (**Hotamisligil, 2006**). Cela provoque une sécrétion accrue de cytokines, de protéines pro-inflammatoires et de protéine C réactive (C-Reactive Protein, CRP), notamment dans les phases aiguës de l'inflammation. Dans le plasma et les tissus

adipeux, la CRP est associée à l'indice de masse corporelle (IMC) et peut être utilisée comme un marqueur de la lipopathie métabolique.

En parallèle, la présence de cellules inflammatoires (macrophage et lymphocytes) au niveau des tissus adipeux, notamment du tissu adipeux blanc, démontrent une inflammation chronique associée à l'obésité (Wu *et al.*, 2007). Ces macrophages vont sécréter des cytokines inflammatoires (IL-6, TNF α , IL-8) qui vont par la suite être libérées dans la circulation systémique. C'est ce syndrome inflammatoire qui est responsable de l'activation des cellules étoilées stimulatrices des fibroblastes. Il joue aussi un rôle dans la douleur et de la mort de cellules hépatiques.

Tableau 8: Association du syndrome métabolique et des stéatopathies métaboliques. (Anty *et al.*, 2007) H: Homme; F: Femme; HDL: High Density Cholesterol; * à jeun ↓

Obésité centrale	Tour de taille:
	Sujet européen: H \geq 94 cm, F \geq 80 cm
	Sujet américain: H \geq 102cm, F \geq 88cm
	Sujet asiatique: H \geq 90cm, F \geq 80cm
Plus 2 critères parmi:	
Élévation des triglycérides*	\geq 1,7mmol/L (1,5g/L) ou traitement spécifique
Baisse du HDL-Cholestérol*	H < 1,03mmol/L (0,4g/L); F < 1,29mmol/L (0,5g/l) ou traitement spécifique
Élévation de la pression artérielle	Systolique \geq 130mmHg ou diastolique \geq 85mmHg ou traitement spécifique
Élévation de la glycémie*	spécifique \geq 5,6mmol/L (1,0g/L) ou diabète de type 2 connu
↓ Rechercher systématiquement	
Présence d'une stéatopathie métabolique	Stéatose à l'échographie ou stéatopathie métabolique diagnostiquée sur une biopsie hépatique après avoir éliminé les causes secondaires de stéatopathie

5-6/Dyslipidémie

Le SM est également associé à une hyper-triglycéridémie ainsi qu'à une hypercholestérolémie. En effet, l'état hyper-insulinémique et l'excès d'AGL dans le foie entraîneront une sécrétion accrue de VLDL. A cause de cette IR, ces VLDL ainsi que les HDL, vont rester plus longtemps dans le plasma, ce qui va favoriser la communication entre ces deux molécules lipidiques.

Le VLDL consomme des TG, ce qui est positif pour le HDL, alors que le cholestérol se fera détriment du HDL. De ce fait, il en résulte un profile lipidique favorable à l'athérosclérose, ce qui augmente les risques cardiovasculaire, une des complications souvent associées à la NASH chez certains malades. (**Jacqueline, 2006**)

5-7/Hypertension artérielle (HTA)

Trois mécanismes principaux peuvent être à l'origine du l'HTA observée dans SM. Sur le plan physiologique, l'insuline possède un effet vasodilatateur et joue un rôle dans la réabsorption rénale du sodium.

De même, l'obésité est associée à un excès d'AG, ce qui provoque une élévation de la pression artérielle par vasoconstriction.

Finalement, le SM est étroitement lié à l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral IR. Ce dernier libère des AGL et des cytokines pro-inflammatoires de manière excessive dans la circulation sanguine, ce qui modifie la sensibilité à l'insuline dans le tissu hépatique, entraînent une modification métabolique. Cela favorise les risques cardiovasculaires via l'état pro-thrombotique et pro-inflammatoire propice à l'athérosclérose. C'est ce explique d'une part, les complications hépatiques de la NAFLD, mais aussi les complications extra-hépatiques souvent observées. (**Ballestri et al., 2014**).

5-8/Les facteurs non métaboliques :

Dans de rares cas, la NAFLD peut être secondaire à une toxicité iatrogène, à une malnutrition à long terme et même à d'autres maladies hépatiques (telles que l'hépatite virale C).

En effet, elles peuvent être causées par une perte de poids insuffisante, obtenue volontairement par chirurgie plastique gastrique ou court-circuit du tube digestif, ou volontairement obtenues dans certains processus pathologiques (comme le cancer).

Parmi les médicaments qui induisent la stéatose, l'utilisation à long terme à haute dose de corticostéroïdes, le traitement antirétroviral hautement actif (HAART), l'amiodarone, la nifédipine, le diltiazem, le méthotrexate et la chloroquine (**Tableau 4**). À l'heure actuelle, le principal médicament responsable de la stéatohépatite est le tamoxifène; les

anti-œstrogènes sont utilisés dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormono-dépendant. (Dowman *et al.*, 2011 ; Larrey, 2003).

6/Diagnostic de la stéatose hépatique

Le diagnostic d'une NAFLD se fait sur trois critères essentiels : une absence de consommation exagérée d'alcool, absence d'infection virale B ou C, présence d'anomalie histologique évocatrice de la maladie (NASH ou stéatose isolée). Malgré cela, le diagnostic histologique reste difficile, notamment chez les malades asymptomatiques (Lahmek et Nahon, 2005). (Figure 12)

6-1//Manifestations cliniques

Les patients atteints de NASH sont dans la plupart des cas asymptomatiques et l'examen physique ne révèle aucune anomalie. Les symptômes visibles sont une fatigue, un malaise ou une gêne sous l'hypocondre droit. Une hépatomégalie peut être observée mais reste difficile à déceler avec une obésité. Une NASH progressant vers une cirrhose peut présenter une splénomégalie, ascite et angiomes (Deschênes, 2002).

6-2/Marqueurs biologiques hépatiques

La NAFLD est caractérisée le plus souvent par un bilan hépatique normal. Il est néanmoins possible de constater une légère augmentation de l'activité des phosphatases alcalines (PAL), la gammaglutamyl-transférase (GGT) ou des aminotransférases. Cette augmentation est visible dans 50 à 90% des cas. (Badaoui Idouahman, 2014)

6-2-a/Les transaminases

Une transaminase élevée est généralement le point de départ des tests hépatiques. On observe généralement une augmentation de 1,5 à 4 fois les valeurs normales et rarement plus de 10 fois dans la NAFLD. (Abd El-Kader *et al.*, 2015). Le ratio Alanine aminotransférase (ALAT) sur Aspartateaminotransférase (ASAT) va être supérieur à 1. Ce ratio est caractéristique de la progression de la maladie. Lorsque la concentration en ASAT est bien supérieure à celle de l'ALAT, ceci souligne la sévérité de la pathologie et l'évolution vers la cirrhose. C'est un signe de mauvais pronostic. L'ALAT est un marqueur du surpoids dont le taux est à corréliser avec ceux des marqueurs du SM. (Dowman *et al.*, 2011). Les transaminases sont un marqueur pratique et bon marché pour explorer les maladies du foie, mais leur rôle dans la NAFLD est encore faible.

Pour le diagnostic de NASH, la sensibilité et la spécificité sont respectivement de 45 % et 85 %.

Le niveau de transaminases est lié à la résistance à l'insuline et au niveau de graisse dans le foie. Cependant, les patients présentant des taux normaux de transaminases ont le même risque de développer une fibrose et une cirrhose que les patients présentant une insuffisance hépatique. En 2003, 30 à 60 % des patients atteints de NASH diagnostiquée par PBH avaient des transaminases normales (**Hashimoto *et al.*, 2013**).

6-2-b/La gammaglutamyl-tranf raser(GGT) et les phosphatases alcalines(PA)

Les concentrations sériques de la GGT ou des PA sont parfois élevées ; cette augmentation est le plus souvent inférieure à trois fois la normale. (**Lahmek et Nahon, 2005**).

6-2-c/L'albuminémie et la bilirubinémie

En cas de cirrhose évoluée, la bilirubinémie augmentera légèrement sinon elle reste normale (**Lahmek et Nahon, 2005 ; BadaouiIdouahman, 2014**). Quant à l'albuminémie, elle reste stable mais diminue en cas de cirrhose sévère(**Badaoui Idouahman, 2014**).

6-3/Autres Marqueurs biologiques

Sur le plan biologique, la NAFLD est caractérisée par une glycémie élevée (30-50% des cas) due à une IR mise en évidence par un index HOMA (*homeostasis model assessment*) (glycémie [lmoles/l] \times insulinémie [lUI/l] à jeun / 22,5) augmenté au delà de 1,64 (**Ludwig *et al.*, 1980 ; Lee, 1989 ; Diehl, 1999 ; Sanyal, 2002**). La maladie est accompagnée par une concentration sérique des TG et des LDL cholestérol élevée (Low Density Lipoprotéine, LDL)(**Ludwig *et al.*, 1980 ; Lee, 1989 ; Powell *et al.*, 1990 ; Diehl, 1999 ; Sanyal, 2002**). L'hypertriglycéridémie permet donc de prédire une st atopathite, une fibrose nécessitant la ponction biopsie hépatique(PBH) et témoigne d'un SM. (**Diehl, 1999**).

La ferritinémie est également augmentée ainsi que le coefficient de saturation de la transferrine. Ce dérèglement est non spécifique et causé par une surcharge hépatique en fer (**Ratziu et Poynard, 2002**).

L'hémogramme est normal dans la plupart des cas de NAFLD. (**Sanyal, 2002**).

La mise en évidence du syndrome inflammatoire se fera par une quantification des leucocytes et des facteurs inflammatoires (Il-6, CRP, TNF- α). La resistine sera également élevée contre une diminution de l'adiponectine. Le dépistage d'auto-anticorps antinucléaires (anti-nuclear antibody (ANA), Ac anti-mitochondrial antibodies(AMA)) n'est pas toujours systématique (**Pariente, 2009**).

Des mesures sérologiques (recherche d'antigènes (Ag) et de anti-corps anti HBs et HBc) permettront d'écarter une hépatite virale B ou C.

6-3-a/Tension artérielle

Une augmentation de la tension va permettre de compléter le diagnostic. En effet, elle sera généralement supérieure à la normale, à savoir supérieure à 13 mm Hg pour la tension systolique et à 85 mm Hg pour la diastolique. (**Torres et Harrison, 2008**)

7/Explorations morphologique

L'échographie, le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent estimer la NAFLD, mais aucun parmi ces méthodes ne peut pas estimer la fibrose hépatique, le principal critère d'évaluation histologique pronostique (**Vernon et al., 2011**) (**Musso et al., 2011**).

7-1/Échographie hépatique

La méthode de référence pour quantifier la stéatose est l'histologie, qui nécessite une procédure invasive, à savoir la PBH. Plusieurs techniques non invasives ont été développées pour évaluer la stéatose. La sensibilité de l'échographie hépatique pour détecter la stéatose est de 83 % et la spécificité est proche de 100 %. Cependant l'échographie permet de détecter la stéatose mais pas de la quantifier de façon précise, par ailleurs sa sensibilité est moins bonne pour les stéatoses modérées. (**Petit, 2016**)

Le seuil de l'échographie pour détecter la stéatose est élevée (20% -30%) par rapport à l'IRM (3% à 5%), elle n'est pas suffisamment sensible pour détecter une NAFLD inférieure à 10%, elle détecte seulement 55% et 72% des patients, avec une NAFLD 10-19% et 20-29%, respectivement (**Ryan et al., 2002**). Enfin elle ne peut distinguer la NAFLD de la NASH (**Saadeh et al., 2002**).

7-2/Le scanner

Le scanner a été utilisé pour évaluer la NAFLD du foie, avec une performance diagnostique similaire à celle de l'échographie (**Park et al., 2006; Lee et al., 2007**).

7-3/Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM (conventionnelle ou couplée à la spectroscopie par protons), semble être une méthode plus performante pour le diagnostic de NAFLD. Cette méthode évalue la présence de graisse dans le foie par l'évaluation des déplacements différentiels entre la graisse et l'eau (Cassidy *et al.*, 2009). Il permet de détecter des seuils inférieurs par rapport à l'échographie et au scanner (Fishbein *et al.*, 2005). Ni l'inflammation hépatique et ni la surcharge en fer n'influencent pas à l'estimation de la NAFLD par l'IRM (McPherson *et al.*, 2009). Couplée à la spectroscopie par protons permet de mesurer le taux des TG intra-hépatique et ainsi de quantifier de façon performante la NAFLD. (Szczepaniak *et al.*, 2005).

7-4/Le Fibroscan

L'élastographie transitoire évaluée par FibroScan® est une méthode non invasive de diagnostic de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique. Le test est indolore, rapide (moins de 5 minutes) et facile à consulter. Cette méthode est efficace pour diagnostiquer une fibrose avancée ou une cirrhose du foie et prédire les complications liées à une maladie du foie. Cependant, sa limitation réside dans l'applicabilité, la reproductibilité et l'influence de facteurs autres que la fibrose sur l'élasticité du foie. L'examen est mieux réalisé sur des patients à jeun, le patient étant allongé sur le dos. Abduction maximale du bras droit. La sonde recouverte de gel est placée perpendiculairement à la peau dans l'espace intercostal au niveau du lobe droit du foie. (Sasso *et al.*, 2010).

7-5/La Ponction Biopsie Hépatique (PBH)

Le diagnostic de la NASH étant généralement histologique, le dépistage et la quantification d'une NAFLD s'effectue principalement par PBH (Figure 11) (Deschênes, 2002). Ce diagnostic est également exploité dans l'évaluation de la sévérité de la maladie et dans le dépistage des centres nécrotico-inflammatoires mononucléés ou à polynucléaires, de la fibrose perisinusoïdale ou d'une ballonnisation des hépatocytes avec ou sans corps de Mallory (Figure 8). (Lewis et Mohanty, 2010; Hugo Perazzo, 2014).

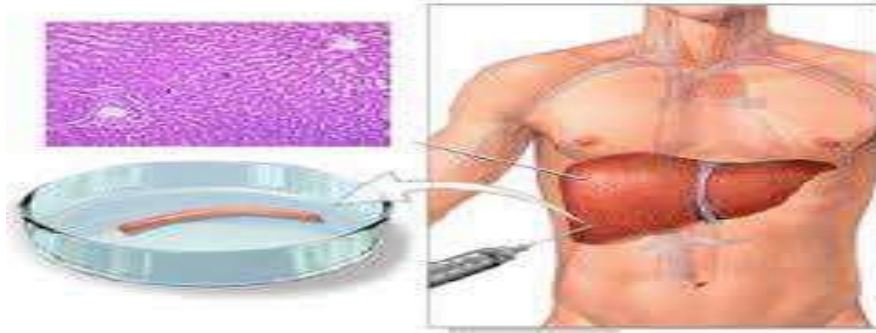


Figure 11 : Illustration du principe de la Ponction Biopsie Hépatique. D'après : Hépatites et co-infections. Biopsie. [En ligne] (Consulté le 25/02/2014) http://www.hepatites.net/index.php?module=pm_glossary&func=display&id=21.

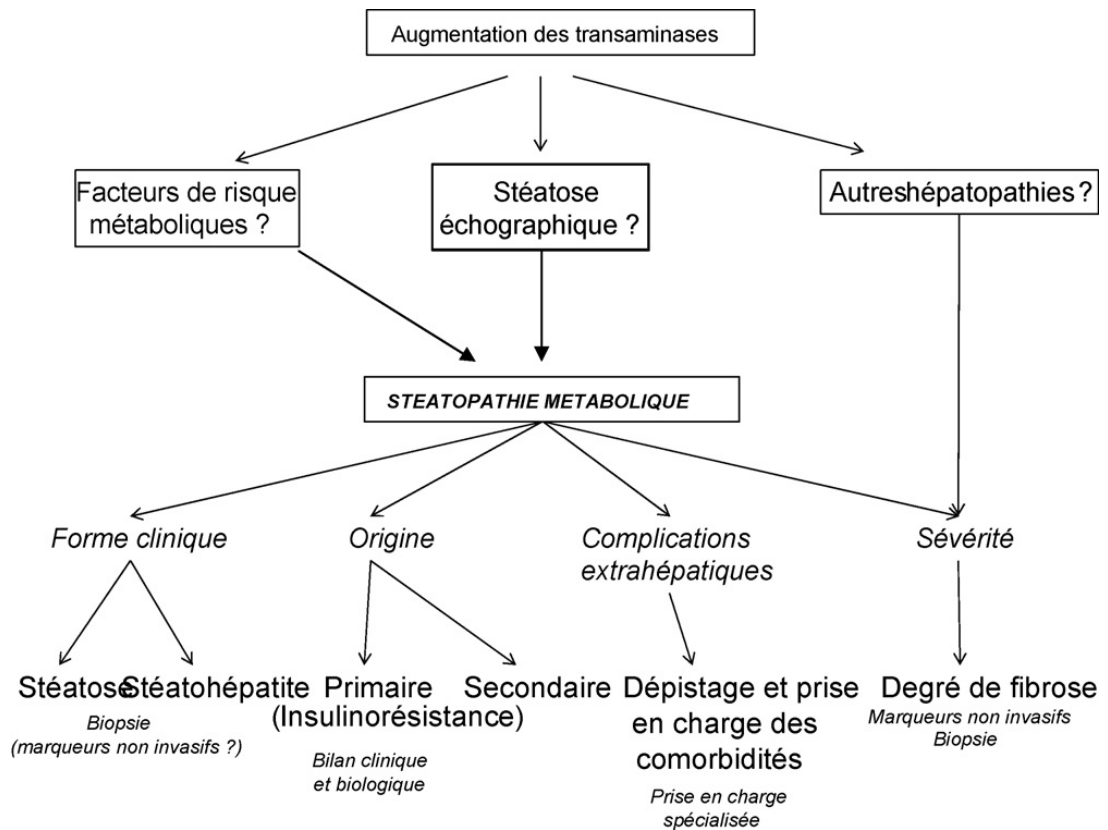


Figure 12: Arbre diagnostique devant une suspicion de stéatopathie métabolique (Ratzu et Poynard, 2009)

8/L'évolution de la NAFLD :

La NAFLD est une affection bénigne chez la majorité des patients. Selon ce qui a été cité précédemment, la NAFLD peut étirer à la fibrose ensuite vers une cirrhose ou un CHC. (Figure 13).

8-1/Fibrose

8-1-a/Rôle des cellules étoilées et de Kupffer

La fibrose hépatique est le résultat de l'action enfilée des cellules étoilées ainsi que des cellules de Kupffer. En effet, après la phagocytose des corps apoptotiques qui résulte de l'action du Fas-ligand ainsi que du TNF- α , les cellules de Kupffer produisent du TGF- β qui va puis activer les cellules étoilées. Ces dernières vont se transformer en cellules fibroblastique produisant du collagène, responsable des lésions de fibrose.

Le signal du TGF- β (Transforming growth factor beta, TGF- β) va être potentialisé par la leptine ce qui va aggraver la fibrose. De plus, la leptine est une adipokine qui va activer également la production de CTGF (connective tissue growth factor, CTGF) au niveau des cellules stellaires hépatiques et majorer donc la production de collagène.

(Buechler *et al.*, 2001)

8-1-b/Rôle du fer

Il existe une controverse sur le rôle du fer hépatique dans la pathogenèse de la NASH. Les patients atteints de NASH ont confirmé des niveaux élevés de ferritine. Le fer provoque la peroxydation des lipides, active les cellules de Kupffer et stimule la fibrose. **(Bonkovsky *et al.*, 1999)**. Cependant, des études récentes ont montré qu'il existe une relation imparfaite entre les gènes qui causent l'hémochromatose (HFE), la concentration de fer dans le foie et la fibrose dans la NASH. **(McCain *et al.*, 1993)**.

8-2/Cirrhose

La cirrhose du foie est une maladie irréversible liée à une fibrose survenue auparavant. **(Badaoui Idouahman, 2014)**. Selon le degré d'inflammation (chronique du foie) et de fibrose, la cirrhose peut évoluer silencieusement en quelques années. Elle se caractérise par une lésion grave du parenchyme hépatique, caractérisée par la transformation de la structure normale du foie, qui associe un tissu cicatriciel ou une fibrose au développement d'une structure anormale de nodules hépatocytaires. Ces anomalies structurelles sont liées à des zones inflammatoires, des troubles circulatoires sanguins et biliaires, et constituent le point focal du développement du CHC. Le stade final est un dysfonctionnement hépatocellulaire et le développement de tumeurs primitives, la plus fréquente étant le CHC. **(Pham *et al.*, 2017)**.

8-3/Carcinome hépatocellulaire (CHC)

Le CHC est un processus qui conduit progressivement à la transformation des cellules normales en cellules malignes, impliquant plusieurs étapes. (Mongaret et Sautou, 2016). Traditionnellement, on pense que le CHC se déroule en trois étapes : initiation, promotion et progression.

Selon certaines études comme les études Bugianesi et MARRERO, le CHC (3% à 5%) peut survenir au stade de la cirrhose du foie, qui est secondaire à des facteurs métaboliques (obésité, diabète, dyslipidémie). (LA VIGNE, 2005)

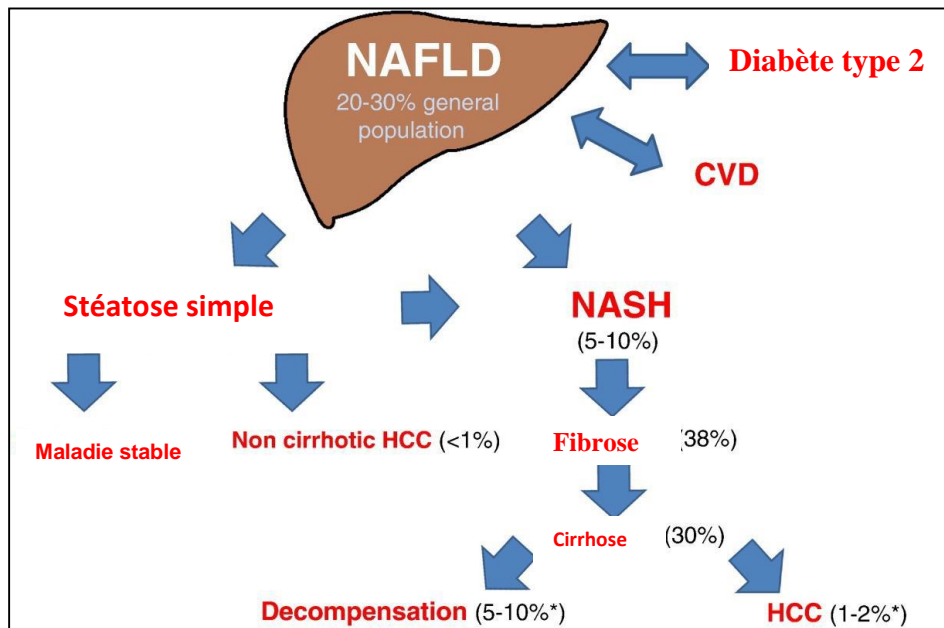


Figure 13 : L'évolution de la stéatose hépatique (Buzzetti et al., 2016)

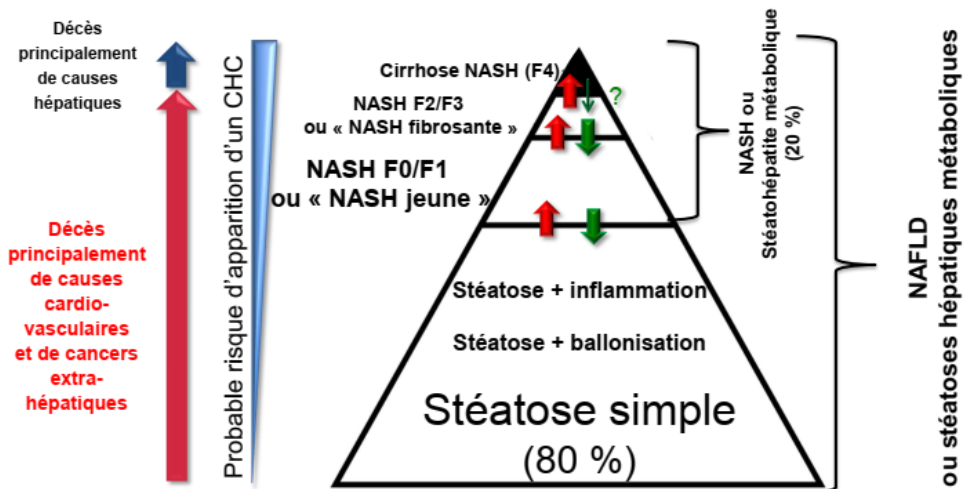


Figure 14: L'évolution de la stéatose hépatique et la létalité (Anty et al., 2019)

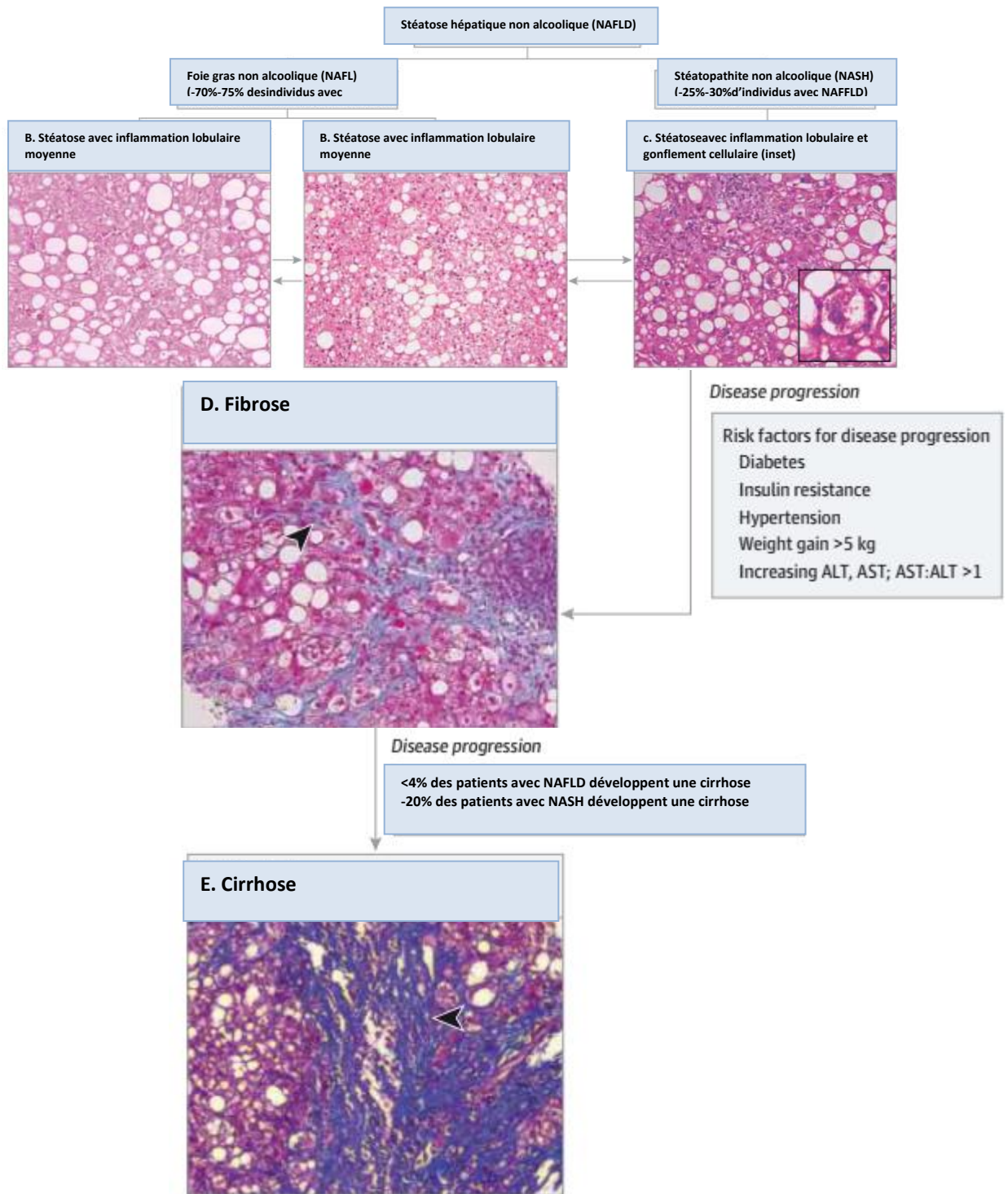


Figure 15 : coupes histologiques de la NAFLD et leurs implications pour la progression de la maladie (Rinella, 2015)

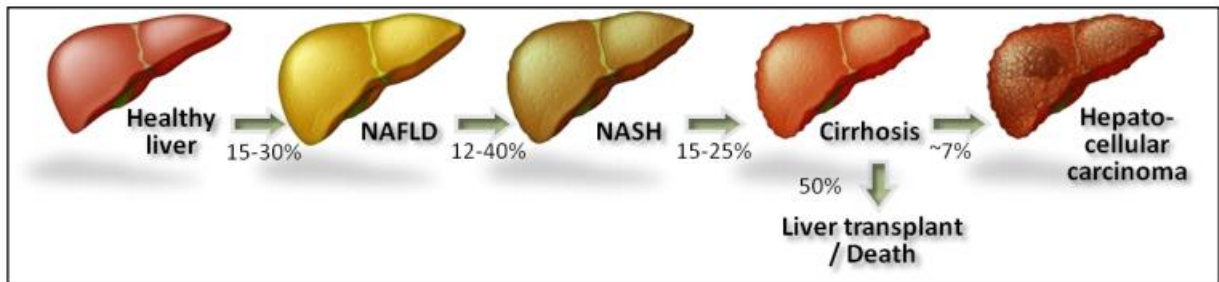


Figure 16: Évolution de la stéatose hépatique (NAFLD), en hépatite stéatosique (NASH), cirrhose et finalement en Carcinome hépatocellulaire (CHC) (Rinella, 2015).

9/Traitement de la stéatose hépatique non alcoolique

L'objectif principal des thérapeutiques sera d'éviter la progression de la maladie vers la fibrose ou la cirrhose. (Figure 17)

9-1/Mesures hygiéno-diététiques

Ces mesures diététiques hygiéniques, lorsqu'elles permettent une perte de poids même modérée, sont liées à l'amélioration des paramètres du syndrome métabolique et à l'amélioration des lipopathies métaboliques. La perte de poids concerne principalement le tissu adipeux viscéral. L'activité physique et les mesures diététiques peuvent aider à réduire le poids. Il aide également à abaisser la tension artérielle, à améliorer les lipides sanguins et la tolérance au glucose. (Neuschwander-Tetri et Caldwell, 2003)

9-2/Approches médicamenteuses

9-2-A/Antidiabétiques

9-2-A-a/ Metformine

La metformine est le traitement de première intention du diabète de type 2. In vitro, il a été démontré qu'il améliore la β -oxydation des AG et réduit la lipogénèse de novo, mais ces observations n'ont pas été faites. Peut être étendu aux humains. En revanche, la metformine, un sensibilisateur à l'insuline, peut augmenter la sensibilité du foie à l'insuline. (Basaranoglu *et al.*, 1999 ; Nair *et al.*, 2004 ; Anty *et al.*, 2007). En 2012, la méta-analyse de Musso a montré que la metformine n'avait pas pour effet d'améliorer la pathologie histologique de la NAFLD (Musso *et al.*, 2012).

En conclusion, il n'est pas recommandé d'utiliser la metformine dans la NAFLD sauf chez les patients diabétiques (Hazlehurst *et al.*, 2016).

9-2-A-b/ Sulfamides hypoglycémiants

Pour les médicaments utilisés pour augmenter la sécrétion d'insuline, il existe peu d'études liées à la NAFLD. Des études in vitro semblent indiquer que les sulfonylurées peuvent aggraver la fibrose en stimulant les cellules étoilées et en augmentant la production de collagène (**Svegliati-Baroni et al., 1999**).

Les sulfamides ne sont donc pas recommandés en cas de NAFLD en raison d'un possible effet profibrotique et de leur effet défavorable sur le poids (**Hazlehurst et al., 2016**).

9-2-A-c/ Thiazolidinediones

La thiazolidinedione fait l'objet de nombreuses publications dans le domaine du diabète et de la NAFLD. Ce traitement de sensibilisation à l'insuline fonctionne grâce au PPAR γ (Peroxisome Proliferator Activated receptor gamma). Sa fonction principale est de redistribuer les graisses hépatiques et musculaires vers le tissu adipeux périphérique, et d'améliorer la NAFLD en stimulant la ré-estérification des AG. De plus, des études ont montré que le PPAR γ est surexprimé chez les patients atteints de NAFLD, ce qui rend les thiazolidinediones plus intéressantes. (**Pettinelli et al., 2011 ; Hazlehurst et al., 2016**).

9-2-A-d/Inhibiteurs du DPP4

La DPP4 est une peptidase dont le rôle est d'inactiver la sécrétine telle que le GLP1 (Glucagon-Like-Peptide 1). Au niveau hépatique : ils augmentent la sensibilité à l'insuline, l'oxydation des AG, et inhibent le FGF21 (fibroblast growth factor 21). (**Olaywi et al., 2013**)

Dans les modèles animaux, les inhibiteurs de DPP4 peuvent améliorer la NAFLD et limiter la progression de la fibrose. (**Kern et al., 2012 ; Kern et al., 2014**). De plus, les taux sériques de DPP4 semblent augmenter chez les patients atteints de NAFLD. Ils sont également liés au stade histologique de NAFLD. (**Balaban et al., 2007**)

L'application des inhibiteurs de la DPP4 chez les patients diabétiques atteints de NAFLD semble très intéressante. Par conséquent, les inhibiteurs de la DPP-4 semblent très intéressants, mais ils ne peuvent être utilisés que pour les patients diabétiques. De plus, leur utilisation est encore limitée dans les atteintes hépatiques sévères.

9-2-A-e/ Analogues du GLP1

Dans une méta-analyse, **Tang et al., 2016**. Montrent que les analogues du GLP1 (Glucagon-Like-Peptide 1) sont l'un des traitements antidiabétiques (avec les

thazolidinediones)les plus efficaces pour l'amélioration de la NAFLD par rapport aux inhibiteurs du DPP4 (Dipeptidyl peptidase-4), aux glinides et à l'association metformine/insuline.(**Tang et al., 2016**)

9-2-A-f/ Inhibiteurs SGLT2

Il s'agit d'un nouveau traitement hypoglycémiant, son effet est de réduire la réabsorption du glucose par le rein. Grâce à un bilan énergétique négatif et à l'utilisation d'AG comme substrat énergétique, des modèles animaux traités avec des inhibiteurs du SGLT2 (sodium-glucose co-transporter 2) semblent empêcher le développement de la stéatose et de la fibrose hépatique. (**Hazlehurst et al., 2016**)

9-2-A-g/Insuline

L'insuline reste actuellement le seul traitement antidiabétique utilisable en cas d'insuffisance hépatique sévère. (**Tang et al., 2016**). 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 (GLP1). (**Tang et al., 2016**)

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. (**Hazlehurst et al., 2016**)

9-3/Autres traitements

9-3-a/Vitamine E

C'est l'effet antioxydant de la vitamine E pour réduire le stress oxydatif. Son utilisation bénéficiera à l'amélioration de la fibrose et de la pathologie histologique de la NASH. (**Castel et Mathurin, 2011**)

9-3-b/ Statines

Dans leurs commentaires, Bhatt et Smith ont cité des recherches montrant l'efficacité des statines dans la réduction de la NAFLD, en particulier lorsqu'elles sont utilisées en association avec l'acide ursodésoxycholique (**Bhatt et Smith, 2015**). Bien que les statines aient des effets secondaires de l'hépatite d'origine médicamenteuse, elles ne sont pas courantes chez les patients atteints de NAFLD.

Les statines semblent donc capables de traiter les dyslipidémies chez les patients atteints de NAFLD, mais en plus de la protection cardiovasculaire chez les patients diabétiques, les données sont encore insuffisantes pour les recommander.

9-3-c/ Autres thérapeutiques

D'autres études pilotes portent sur l'utilisation de différents traitements, tels que la pentoxyphilline (en raison de son effet anti-TNF α), les inhibiteurs de l'angiotensine II (car il aggraverait la fibrose et l'IR) et la L-carnitine (car elle a un effet sur le stress oxydatif et le métabolisme glucidique et lipidique)). (Castel et Mathurin, 2011)

Il a également été démontré que d'autres traitements tels que la taurine et la bétaine aident à réduire la graisse du foie. (Abd El-Kader et El-Den Ashmawy EMS, 2015)

9-3-d/Probiotiques

Certaines études ont utilisé des probiotiques chez des patients atteints de NAFLD ou de NASH. Ces traitements semblent améliorer l'IR et les taux de transaminases des patients. (Than *et al.*, 2015)

9-3-e/Transplantation hépatique

Elle est parfois encore nécessaire en cas de cirrhose hépatique métabolique décompensée ou de carcinome hépatocellulaire. (Medina *et al.*, 2004)

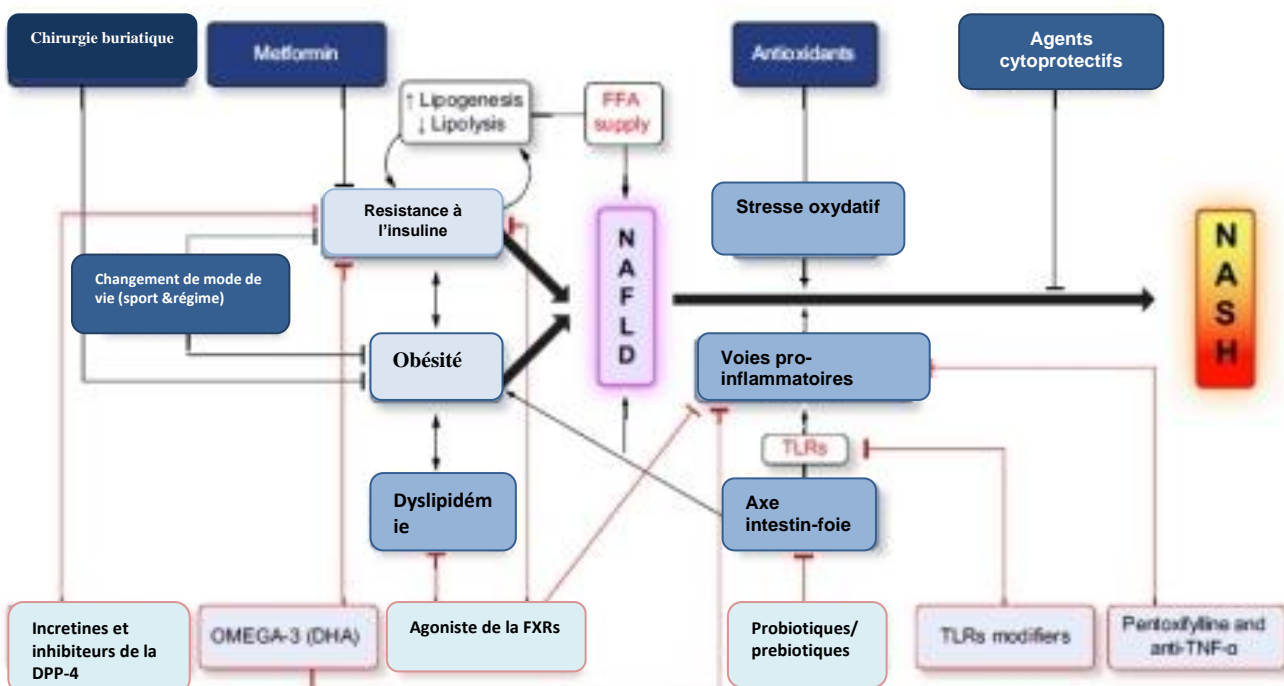


Figure 17: Physiopathologie et cibles thérapeutiques (Nobili *et al.*, 2013)

FFA : Free Fatty Acids ; TLRs : Toll-like receptors ; UDCA : Ursodesoxycholic Acid ; DPP4 : dipeptidyl peptidase-4 ; TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

Introduction :

La vue centrée sur le foie n'englobe pas les ramifications plus larges de la NAFLD. En effet, la NAFLD n'est qu'une facette d'une maladie multisystémique (**Figure 18**) qui confère une morbidité substantiellement accrues aux patients qui sont touchés. et où les causes les plus courantes de décès sont les maladies cardiovasculaires (MCV), suivies par les tumeurs malignes extra hépatiques et liées au foie complications.

Les maladies chroniques extra hépatiques associées à NAFLD où il y a maintenant les preuves les plus solides pour un lien de causalité potentiel : MCV, diabète de type 2, maladie rénale chronique (MRC) et, dans une moindre mesure, certains types de troubles extra hépatiques tumeurs et ostéoporose.

Une NAFLD peut être associée à la présence de cancers extra-hépatiques (**Adams *et al.*, 2017**) (deuxième cause de mortalité chez ces patients), d'une hypothyroïdie, d'un syndrome des apnées et hypopnées obstructives du sommeil, d'une ostéoporose, d'une maladie rénale chronique, d'un syndrome des ovaires polykystiques et d'une lithiase biliaire.

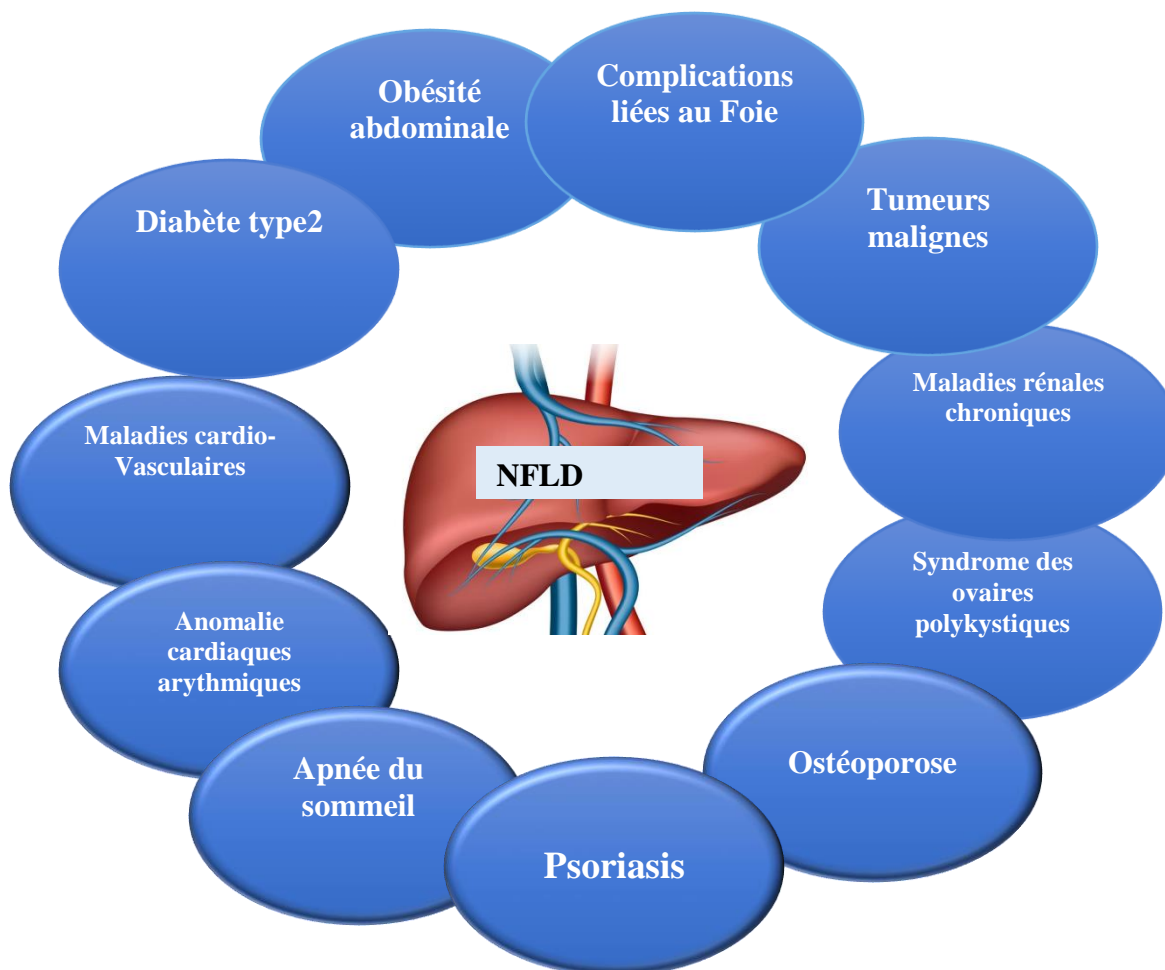


Figure 18: La NAFLD une maladie multisystémique

Nous allons nous intéresser aux maladies associées ou sous-jacentes les plus courantes et en relation avec notre partie pratique qui fera l'objet de ce travail de master. Il a été montré (**Leon et al., 2020**) que l'impact de la NAFLD peut être très conséquent chez les patients atteints car cette maladie peut induire des complications comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, des hépatites B et C et même des maladies rénales chroniques (**Leon et al., 2020**). Au-delà des associations avec les MCV traditionnelles facteurs de risque, les patients atteints de NAFLD présentent également une gamme de facteurs de risque de MCV non traditionnels, y compris hyperuricémie et hypovitaminose D (**Giovanni et al., 2006**). Nous nous sommes intéressés dans le cas de ce travail aux maladies suivantes :

1- Le diabète type 2

À mesure que l'espérance de vie augmente, l'obésité, le manque d'activité physique et l'alimentation déséquilibrée (apport excessif (graisses polyinsaturées et sucre raffiné), la prévalence du diabète de type 2 dans la médecine ambulatoire d'augmenter. En cas de susceptibilité génétique, d'HTA et de dyslipidémie, le risque de diabète est augmenté. (**Braillard, 2017**). Le diabète de type 2 est une maladie chronique caractérisée par une résistance des tissus périphériques à l'insuline (foie, tissus adipeux et muscles), une sécrétion insuffisante d'insuline et une hyperglycémie.

1-1/-Épidémiologie

Le diabète de type 2 représente 80 à 90 % des diabètes. Le taux de prévalence est de 2,78 % et dépend de l'alimentation générale (médicaments hypoglycémisants oraux et/ou insulinothérapie). La prévalence extrapolée à la population générale était de 3,95 % (2007), dont 0,41 % étaient traités par insuline seule.

Les groupes à haut risque sont ceux qui sont obèses, ont un métabolisme anormal des glucides et ont des antécédents familiaux de diabète de type 2. Il se rencontre le plus souvent à l'âge adulte. L'IR, qui prédomine au début de la maladie (**Figure 19**), permet un traitement oral à un stade précoce. (**Mann, 2002**)

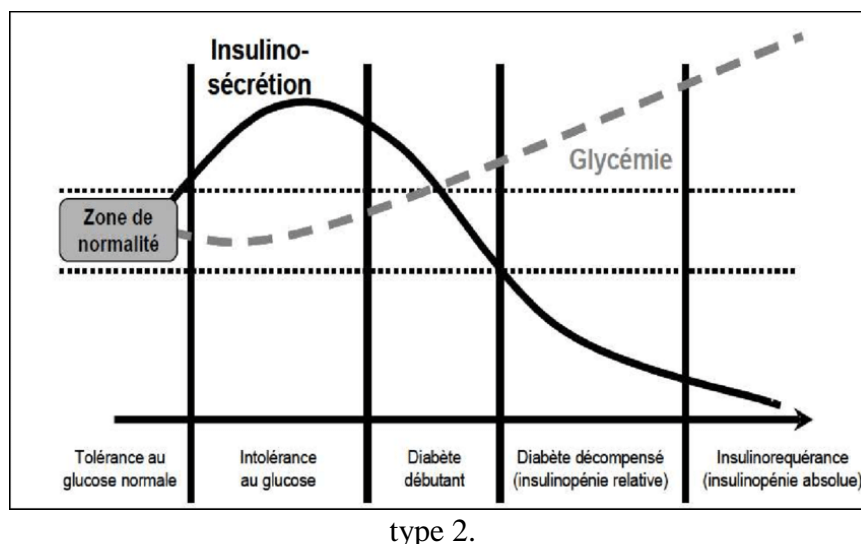


Figure 19 :
naturelle du

Histoire
diabète de

type 2.

1-2/Les causes

Un dysfonctionnement du métabolisme glucidique ou d'une réduction de l'efficacité de l'insuline entraînant le diabète de type 2 sont multiples :

- une prédisposition génétique,
- le mode de vie joue un rôle central (le manque d'activité physique)
- une suralimentation et le tabagisme.
- Le développement d'un excès pondéral. (Franz *et al.*, 2002)

1-3/Physiopathologie

La physiopathologie courante du diabète de type 2 est illustrée dans la figure 20. Les caractéristiques de la résistance à l'insuline sont :

- L'insuline ne peut pas atteindre sa réponse maximale dans ses organes cibles.
- Lorsque le glucose est chargé dans les muscles, il peut provoquer des anomalies musculaires c'est la captation musculaire du glucose
- Au niveau du foie, ce que le foie produit le glucose, la cause de l'hyperglycémie à jeun. Il existe également une résistance à l'insuline dans les cellules adipeuses. Compte tenu du taux de sucre dans le sang, la diminution relative de l'insuline est caractérisée par une sécrétion insuffisante d'insuline. Cette maladie, qui existe depuis le début de la maladie, est évolutive, inéluctable, et s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à aboutir le plus possible à un diabète insulino-dépendant. (Figure 20). (Mann, 2002)

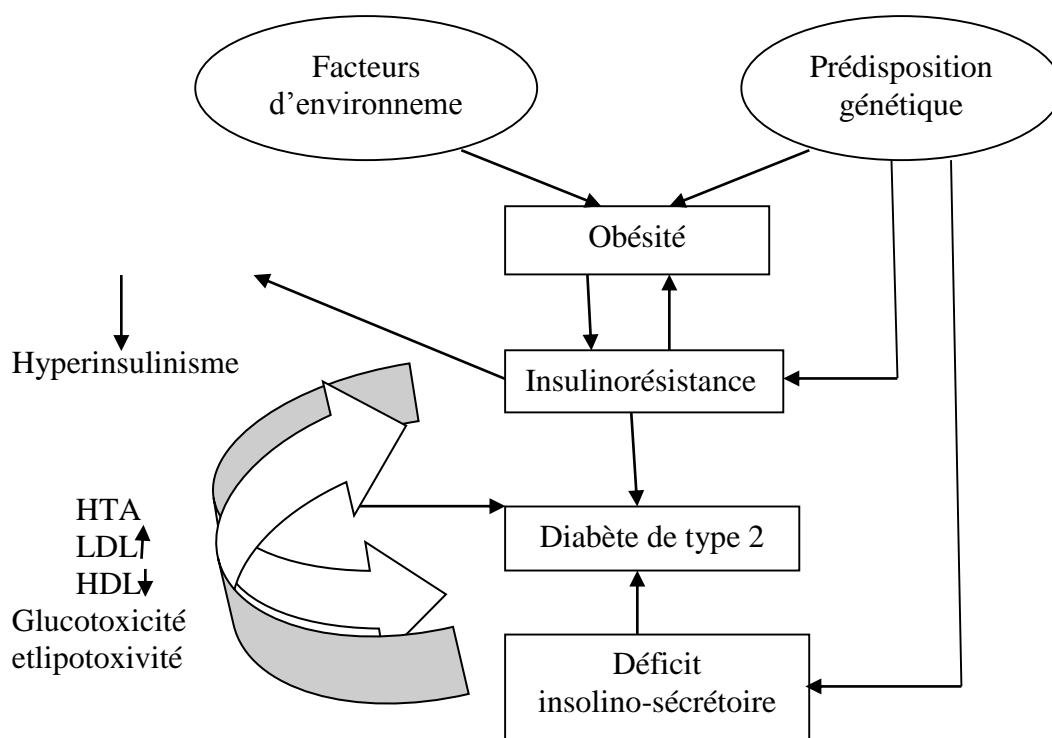


Figure 20 : Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas).

1-4/Spécificité de la NAFLD chez les diabétiques de type 2

1-4-a//La prévalence de la stéatose dans le diabète de type 2 :

La prévalence varie d'une étude à l'autre, en particulier selon la méthode de diagnostic utilisée pour confirmer la stéatose. On estime que 25% à 75% des patients diabétiques souffrent de stéatose. (**Tolman et al., 2007**). Dans des travaux prospectifs, Hickman et al. Les résultats montrent que 28% des patients atteints de diabète de type 2 ont une fonction hépatique anormale, dont 65% souffrent de stéatose, 14% souffrent d'une infection virale et 12,6% souffrent d'une maladie hépatique (source d'alcool). (**Hickman et al., 2008**). En utilisant des techniques standard non invasives, à savoir la spectroscopie RMN, la prévalence de la stéatose dans la population générale (> 5,5%) est estimée à 34%. (**Browning et al., 2004**). En utilisant la même technique, différents groupes de recherche ont constaté que 60% à 76% des patients atteints de diabète de type 2 développaient une stéatose. (**Cusi, 2009 ; Petit et al., 2016**)

1-4-b//Facteurs de risque

Les facteurs de risque de NAFLD ont été étudiés chez 939 personnes atteintes de diabète de type 2. Les facteurs de risque liés à la NAFLD sont: indice de masse corporelle élevé, diabète. Cette association peut s'expliquer par le lien entre le SM, la NAFLD et le diabète (**Figure 21**) (**Williamson *et al.*, 2011**)

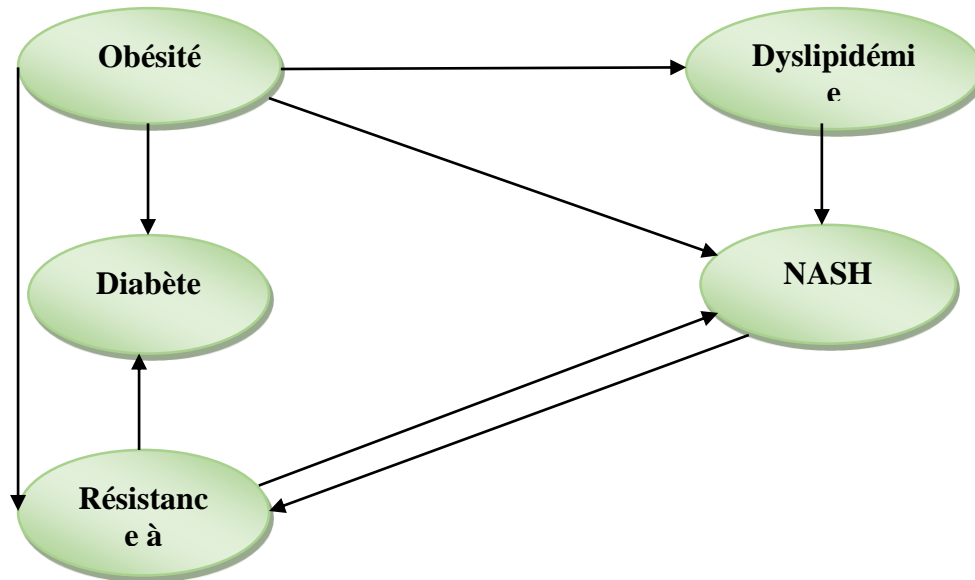


Figure 21 : Facteurs de risque du développement de la stéatohépatite non alcoolique (NASH)

1-4-c/ Mauvais contrôle glycémique

Indépendamment de la présence ou non du diabète, la NAFLD est liée au diabète, à une IR plus élevée. **Pagano *et al.*, 2002**. Il a été montré que parmi les 19 patients en 2002, les patients non diabétiques et non obèses avaient une IR plus élevée, mais comparés au groupe témoin, ils présentaient une NAFLD. (**Pagano *et al.*, 2002**). Bugianesi. Prouver que l'IR elle-même est l'un des mécanismes de base qui constituent le développement de la NAFLD, qu'il y ait obésité ou diabète (en raison d'une résistance accrue à l'insuline, généralement chez les patients atteints de diabète de type 2 et de NAFLD. (**Bugianesi *et al.*, 2005**). L'effet du sang par rapport à d'autres médicaments, ils nécessitent des doses plus importantes d'insuline pour obtenir un contrôle satisfaisant de la glycémie, ont expliqué Ryysy et al. la teneur en graisse du foie est plus élevée. (**Ryysy *et al.*, 2000**). Selon l'étude de Kellye et al. Chez les personnes atteintes de diabète de type 2, la présence d'une NAFLD est liée à un niveau plus élevé de IR; elle est liée à une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires. (**Kellye *et al.*, 2003**).

1-4-d//Perturbation du bilan lipidique

En 2006, Toledo et al ont observé des troubles de l'équilibre lipidique chez 67 patients atteints de diabète de type 2, baisse du cholestérol HDL et augmentation des TG et des taux de cholestérol LDL plus élevés, toutes deux, chez tous les patients diabétiques atteints de NAFLD. **(Toledo et al., 2006).**

Pourtant La teneur en graisse du foie semble plus pertinente l'importance de la IR est bien plus élevée que celle de la graisse viscérale. **(Gastaldelli et al., 2007)**

1-5/Relations entre diabète et NAFLD

La NAFLD est plus beaucoup plus prévalent chez les diabétiques de type 2 par rapport aux diabétiques de type 1 et les non diabétiques. En effet, l'IR, fréquente dans le diabète de type 2, est un facteur clé dans la physiopathologie des NAFLD. Ainsi, on observe une augmentation de 80% des lipides hépatiques chez ces patients par rapport aux non diabétique. **(Shibata et al., 2007 ;Kotronen et al., 2008).**

Le NAFLD augmente également les risques de diabète avant même la survenue du diabète de type 2 et ce sans que ce soit du par les facteurs traditionnels (âge, tour de taille, IMC). D'autre part, l'accumulation des lipides dans le foie augmente la glycémie, les risques de IR et ainsi, la détérioration de la maladie **(Sung et al., 2013)**. Cela est principalement dû aux dépôts de lipides ectopiques qui aggravent cette IR et activent anormalement la gluconéogenèse avec diminution de la glycogénèse (stockage du glucose).L' IR, au niveau périphérique, provoque l'augmentation de la lipolyse des tissus adipeux, ce qui conduit à l'écoulement des AG dans le foie, l'augmentation de l'acyl-CoA et de l'acétyl-CoA et ainsi, l'augmentation des concentrations de TG. Cette augmentation de l'acyl-CoA augmente l'IR et par le même biais, favorise l'inflammation hépatique via une surcharge en diacylglycérol (DAG). **(Samuel et Shulman, 2016)**

1-6//Particularité de la NAFLD

Une transaminase élevée chez les patients atteints de diabète de type 2 n'est pas compatible avec la gravité des lésions hépatiques. Pour le diabète, il a été constaté qu'au même niveau de stéatose, la transaminase inférieure à celui des patients non diabétiques **(Kotronen et al., 2008)**. Par conséquent, il semble que le niveau de transaminase sous-estime le niveau de stéatose chez les patients diabétiques. Soixante-huit pour cent (> 15%) des patients atteints de stéatose avancée ont des taux normaux de transaminases **(Petit et al., 2009)**. De plus, la présence de diabète peut avoir un impact sur l'évolution naturelle de la stéatose. Elle est l'accumulation biochimique de lipides (principalement des TG) dans les cellules hépatiques.

1-7/Augmentation de la mortalité chez les diabétiques de type 2

Dans leur étude portant sur 116 patients souffrant d'une NAFLD Adams et al ont trouvé une ration de mortalité de 2,2p=0,03. Cela était principalement causé par un néoplasie, des complications suite à une hépatopathie (fibrose, cirrhose) chronique et un infarctus du myocarde (Adams *et al.*, 2010). De même, De Marco et al. sont arrivés à des résultats similaires dans leur étude en 1999 (Marco *et al.*, 1999). Observe en 2006 une survie amoindrie des patients présentant une NAFLD par rapport la population de référence (87% vs 84%) (Figure 22) (Ekstedt *et al.* 2006)

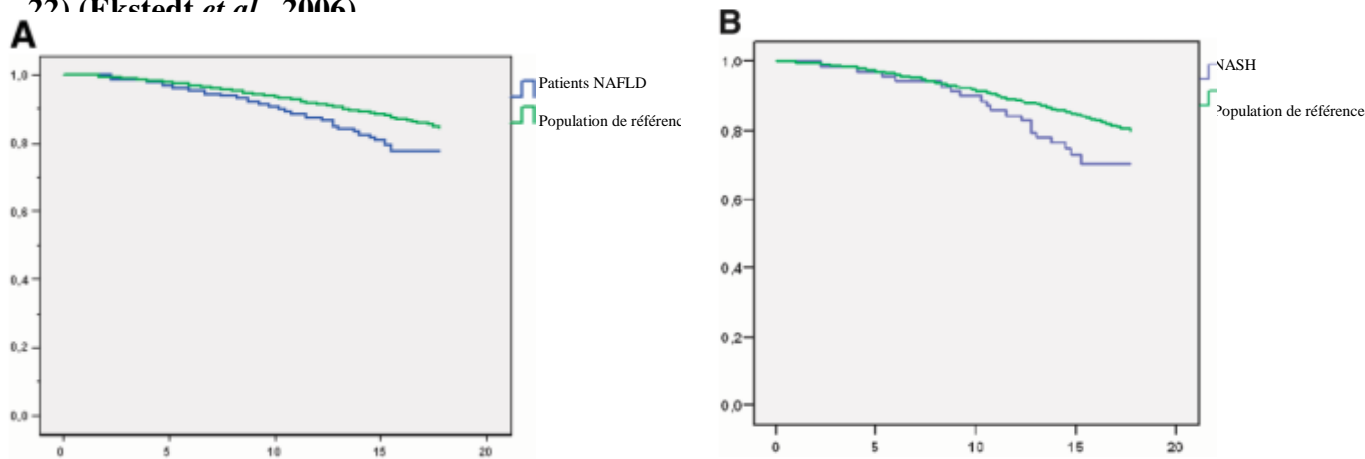


Figure 22: Courbe de survie des patients en fonction de leur pathologie hépatique par rapport à la population de référence (résultats significatifs pour la (A) NAFLD et (B) la NASH (Ekstedt *et al.*, 2006)

1-8/Augmentation du risque du carcinome hépatocellulaire (CHC)

Dans la littérature, de nombreux articles indiquent un risque accru de complications par rapport à la population non diabétique, l'incidence de la NAFLD dans la population diabétique. Chez les personnes atteintes de diabète, la NAFLD se transforme en NASH, de sorte que le degré de fibrose est plus élevé. L'équipe de Fracanzania a étudié 458 PBH. Les résultats ont montré que malgré des taux normaux de transaminases, le diabète est un facteur prédictif indépendant de la fibrose hépatique sévère (Fracanzani *et al.*, 2008). Une étude suédoise de 129 patients ayant également subi une PBH et un suivi moyen de 13 ans a montré que la fibrose hépatique progressait de 41% population d'étude. Les principaux facteurs de risque de cette progression sont diabète, gain de poids supérieur à 5 kg et IR. (Ekstedt, 2006). Harrison et al. Montrent un risque de progression de la fibrose de 2,4chez les patients diabétiques après analyse de 827 patients porteurs de NAFLD. (Harrison *et al.*, 2008). Les recherches menées par El Serag ont pu prouver que les sujets diabétiques ont un risque accru de CHC par rapport aux sujets normaux. (Figure 23) (El-Serag *et al.*, 2004).

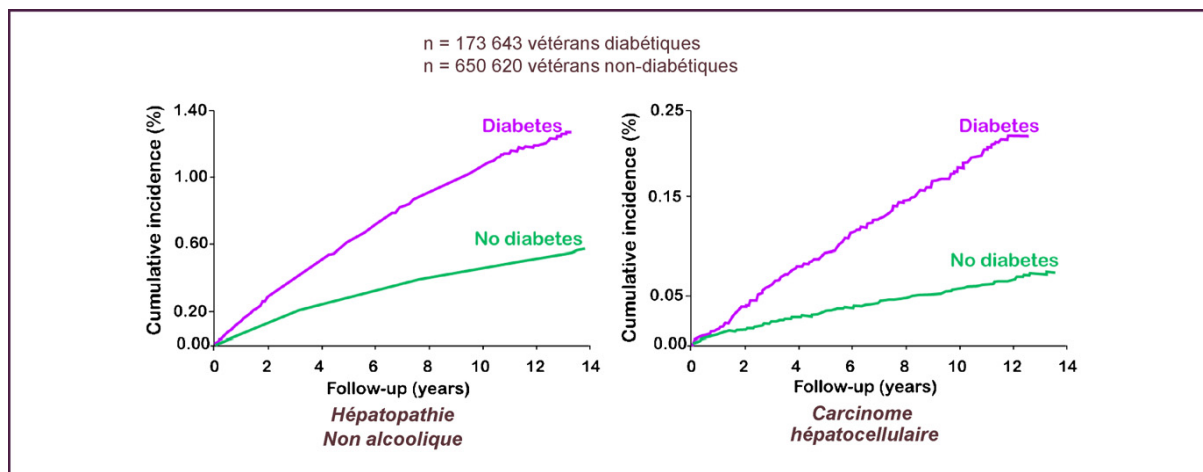


Figure 23 : Risque cumulatif de stéatopathie non alcoolique et de carcinome hépatocellulaire chez les diabétiques. (El-Serag *et al.*, 2004)

2/Maladie cardiovasculaires

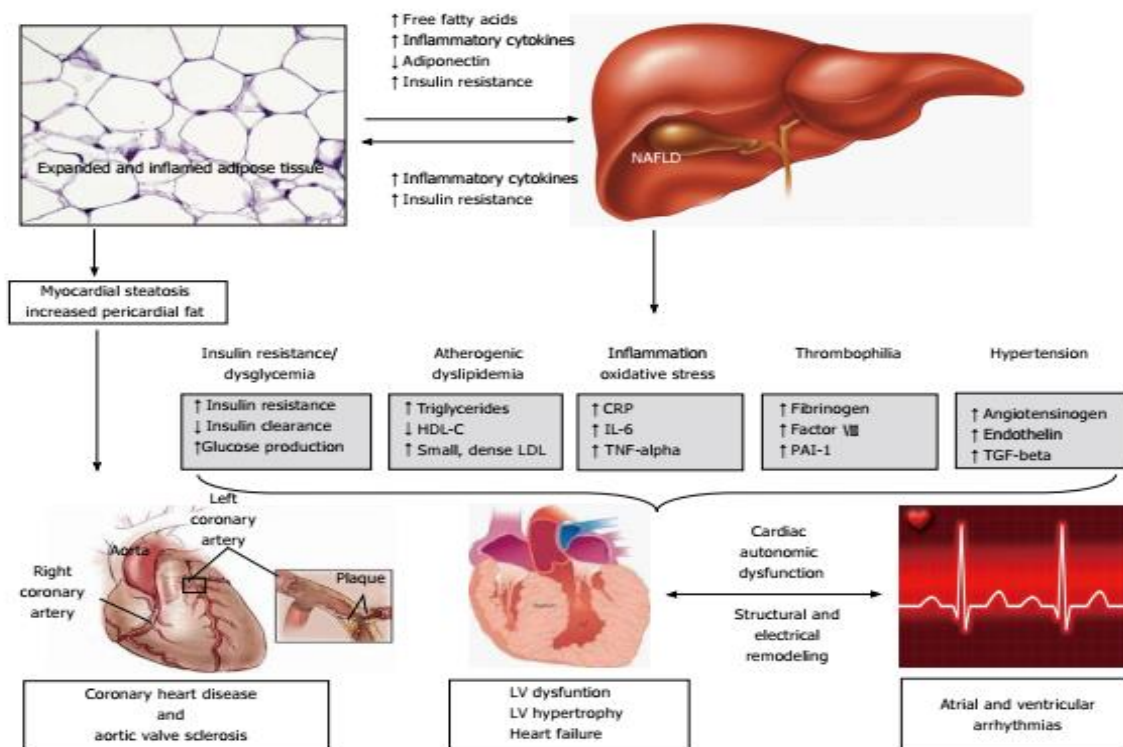
2-1/NAFLD et complications cardiovasculaires

Le point de vue accepté est que la stéatose non alcoolique n'est pas seulement liée à la morbidité et à la mortalité hépatiques, mais aussi à la maladie coronarienne, aux anomalies cardiaques structurelles et fonctionnelles (telles que l'hypertrophie et la dysfonction ventriculaire gauche), et l'arythmie (fibrillation auriculaire) est associée à un risque accru. (Ballestri *et al.*, 2014)

Les patients atteints de NAFLD ont deux fois plus de risques de mourir d'une maladie cardiovasculaire. Il a été montré que ces patients décèdent plus souvent de causes extra-hépatiques, principalement cardiovasculaires et ou cancéreuses, que des conséquences hépatiques de la maladie. (Younossi *et al.*, 2014). La physiopathologie de l'origine de ces complications est très complexe : ce que l'on appelle la lipotoxicité cardiaque est défini par l'accumulation de graisse intra-péricardique et extra-péricardique. (Figure 24)

La forme la plus grave de NAFLD peut exacerber les mécanismes hépatiques et systémiques qui conduisent à la résistance à l'insuline et à la dyslipidémie athérosclérose. L'hypertrophie inflammatoire associée du tissu adipeux viscéral libère des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6, le TNF- α , la CRP dans le foie et des acides gras libres qui provoquent un dysfonctionnement endothélial impliqué dans l'inflammation chronique. Cela favorisera la synthèse de facteurs de coagulation sanguine (fibrinogène, PAI-1, VII de la fraction PPSB (Prothrombine/ Proconvertine/ Facteur de Stuart/ Facteur antihémophilique)) et de facteurs pro-fibrosants (TGF- β , IGF-1 (insulin growth factor type 1)), augmentant ainsi le risque de fibrose en augmentant le processus de coagulation.

Indépendamment aux facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, obésité ou HTA) les NAFLD sont associés à un dysfonctionnement endothélial circulatoire ce qui entraîne l'augmentation de l'épaisseur de l'intima et du média de l'artère carotide en plus d'une augmentation du nombre de plaques athéroscléroses. C'est ce qui explique la présence de médiateurs inflammatoires communs au niveau des parois des vaisseaux sanguins et le foie des patients atteints de NAFLD. (Ballestri *et al.*, 2014)



I

Figure 24: Mécanismes à l'origine des complications cardiaques dans les stéatopathies hépatiques non alcooliques. (D'après Ballestri *et al.*, 2014)

2-2/- Diabète et problème cardiovasculaire chez les patients atteints de la NAFLD

Plusieurs études montrent que chez les diabétiques de type 2 présentant une NAFLD, les risques cardiovasculaires sont augmentés pouvant même conduire à la mort. La NAFLD augmente également les risques d'artériopathie, de coronaropathies et de pathologie vasculaire cérébrale (Figure 25), chez les patients diabétiques. (Targher *et al.*, 2007). Pour ce qui est des complications microangiopathiques, aucune association entre insuffisance rénale et NAFLD n'a été confirmée. (Jenks *et al.*, 2014)

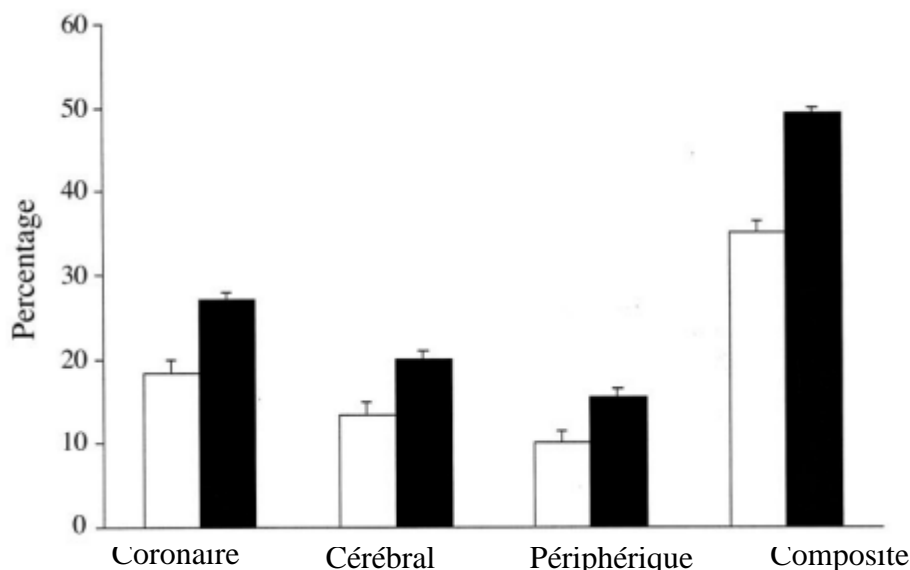


Figure 25: Prévalence des pathologies cardiovasculaires chez les adultes avec (noir) ou sans stéatose hépatique (blanc) ($p < 0,001$) après ajustement sur l'âge et le sexe (Targher *et al.*, 2007)

3/ Hépatite virale (B et C) et la NAFLD

Des études antérieures ont montré que l'hépatite virale chronique, comme le virus de l'hépatite C, sont liés au développement de NAFLD et SM. (Liu *et al.*, 2005 ; Wang *et al.*, 2020). Cependant, l'association entre le virus de l'hépatite B (VHB) et le foie la stéatose reste incertaine. (Wang *et al.*, 2008 ; Haga *et al.*, 2015). Plusieurs études ont trouvé que la population atteinte d'hépatite B chronique (CHB) a une plus faible l'incidence de la NAFLD, du syndrome métabolique et est liée à risque plus faible de résistance à l'insuline que la population générale. (Wong *et al.*, 2012 ; Joo *et al.*, 2017; Idrees *et al.*, 2019 ; Wang *et al.*, 2020). En revanche, des études ont révélé que le surpoids et la stéatose hépatique concomitante sont associés avec un risque accru de mortalité et CHC chez les patients atteints de CHB. (Yu *et al.*, 2008 ; Choi *et al.*, 2020). À Taïwan, la prévalence de l'CHB chez les patients atteints de NAFLD est élevée, environ 44 %. Néanmoins, les résultats histologiques de la NAFLD et l'impact d'une infection concomitante par le VHB n'est toujours pas clair. (Hau-Jyun *et al.*, 2020)

3-1/La pathogenèse de la NAFLD causée par le virus de l'hépatite B:

- L'accumulation de lipides hépatiques peut être due à la suppression de la sécrétion d'apolipoprotéine B par la protéine X du VHB. (Kang *et al.*, 2004)
- La protéine HBx régule positivement la production de FABP1 (liver Fatty AcidBindingProtein). (Wu *et al.*, 2015)
- Clairance du marqueur antigénique de l'hépatite B (HBs Ag) dans la VHB chronique. (Chu *et al.*, 2013)

- L'allèle rs58542926 sur le chromosome 19 est lié à la présence de stéatose chez les patients VHB+. Cependant, il n'y a pas de corrélation entre la gravité de la stéatose : Cette variation est liée à la présence d'un ADN élevé du VHB. (Eslam *et al.*, 2016).

3-2/ La progression des lésions hépatiques du la stéatose associée au VHC

Les mécanismes par lesquels la stéatose et la résistance à l'insuline induisent la progression de la fibrose hépatique semblent être différents. Dans (la figure 26) nous avons schématiquement ont signalé de tels mécanismes. La stéatose et la résistance à l'insuline activent la CTGF, mais la stéatose le fait en augmentant l'inflammation alors que la résistance à l'insuline le fait en augmentant les niveaux de glucose et d'insuline (Lonardo *et al.*, 2004 ; Leandro *et al.*, 2006) En conclusion, il existe des preuves significatives que la stéatose est strictement associée à une progression de la fibrose hépatique dans l'hépatite C chronique. L'effet fibrogène des stéatoses associées au VHC semble être multifactoriel impliquant les cytokines pro-inflammatoires, le stress oxydatif, la résistance à l'insuline, taux de glucose et une susceptibilité accrue à l'apoptose

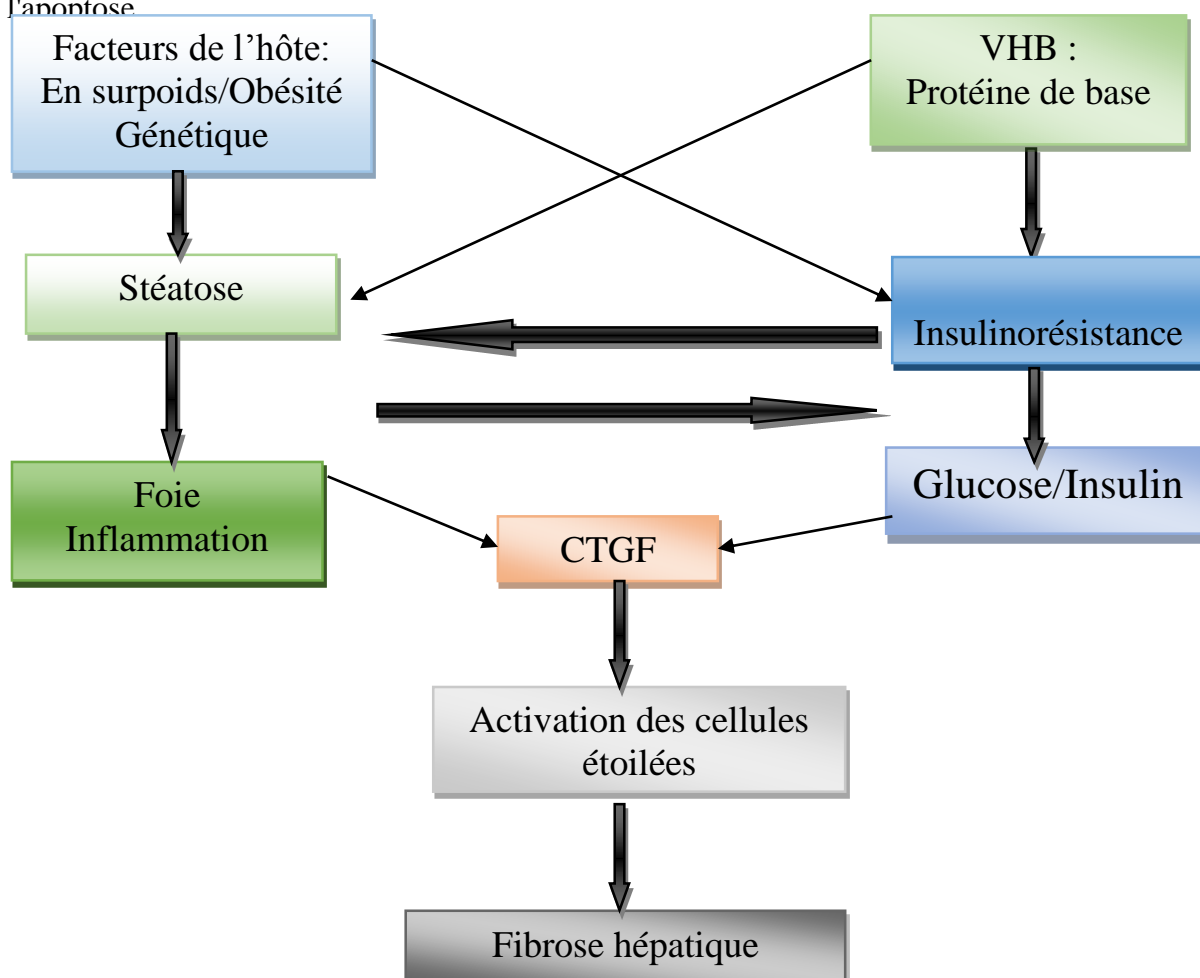


Figure 26 : Représentation schématique des facteurs et mécanismes impliqués dans la progression de la fibrose hépatique chez les patients atteints d'hépatite C chronique.

Chapitre II : PARTIE PRATIQUE

1/Objectif principal

Notre étude a été menée au niveau du centre de santé de proximité dans la wilaya de Mostaganem pour étudier les différents cas de patients atteints de la maladie de NAFLD.

2/Objectifs secondaires

- Déterminer les caractéristiques générales de la NAFLD
- Décrire les corrélations de la NAFLD avec différentes maladies liées selon leurs étiologies et les leurs pathologies.

3/Type d'étude

Il s'agit d'une étude transversale descriptive, menée dans le service médical à travers un questionnaire qui s'adresse aux patients en consultation avec des hépato-gastro-entérologues.

4/Durée de l'étude

L'enquête s'est déroulée durant la période allant du 01juin 2021 à 30 juin2021.

5/Collecte de données

Après avoir obtenu l'autorisation de visite et d'enquête de la part du médecin et du chef de service du centre, on a collecté les données à partir des réponses au questionnaire (Annexe 1) portant sur les informations ciblées concernant le patient. À savoir:

- Facteurs de risque immuables (âge, sexe, taille).
- Facteurs de risque modifiables (poids, consommation d'alcool).
- Histoire personnelle.

6/La surveillance des patients :

On note que les patients atteints de la NAFLD effectuent un fibroscan chaque année, les transaminases chaque deux à trois mois. Dans le cas où on observe une augmentation des transaminases on demande le PCR.

7/Paramètres pondéraux et paramètres physiologiques

7-1/ Le poids

Il a été mesuré à l'aide d'une balance mécanique.

7-2/ La taille

Elle a été notée à partir de la pièce d'identité.

7-3/L'indice de la masse corporelle

L'IMC est la mesure phare pour détecter l'obésité permet d'évaluer rapidement la corpulence, il se calcule simplement en divisant le poids par la taille au carré, quel que soit le sexe.

8/Considération éthiques

- ✓ Un questionnaire destiné à fournir toutes les informations et renseignements personnels des patients requis pour l'enquête.
- ✓ L'enquête a été bien accueillie par les médecins participants.
- ✓ Expliquer à chaque patient qui a répondu au questionnaire que ce dernier était inclus dans une étude sur la maladie de NAFLD et les différentes maladies associées.
- ✓ Obtention de certaines informations nécessaires sur les patients à partir des dossiers de consultation avec l'accord du médecin traitant.
- ✓ Assurer aux patients de l'anonymat du questionnaire assurant une confidentialité des informations recueillies.

Notre étude a porté sur 58 patients tous sexes confondus qui se sont présentés au niveau du centre pendant la phase de recueil des données. Les résultats sont présentés selon différents critères que nous avons établis pour exploiter au mieux les informations. L'exploitation des données de ce travail de mémoire va être donc réalisée sur la base d'une étude systématique pour mettre en relief les différences notées entre les patients concernant différents paramètres.

1/Description générale de la population :

Vue le temps restreint pour le stage et la conjoncture du COVID, il était impossible de pouvoir recueillir suffisamment de données pour réaliser une étude complète sur la relation entre la NAFLD et les maladies associées telle que le diabète de type 2, l'obésité et dyslipidémie chez une population spécifique à savoir les patients au niveau d'un centre de santé de proximité à Mostaganem. Les patients qui se sont présentés au centre durant notre enquête venaient pour un avis médical concernant différents problèmes de santé et le personnel présent n'avait pas de données concernant les bilans antécédents. Ainsi les informations recueillies pour notre étude à travers un questionnaire sont des données ponctuelles

Nous avons regroupé dans un tableau les données recueillies durant la période de notre stage. Ces données font référence à l'âge, le sexe, le poids, la taille, l'IMC et des données d'analyses médicales (PCR, ASAT, ALAT, GGT, PA, Glycémie) chez tous les patients et plus spécialement ceux atteints de la maladie de NAFLD.

Nous avons aussi recueillis les données concernant les moyens de prospection :

- L'échographie abdominale qui permet de dépister la présence ou l'absence de la NAFLD
- L'élastographie hépatique utilisée pour le dépistage de la NAFLD et l'évaluation du stade de cette maladie.

Les données complètes ont été obtenues chez seulement 4 patients sur 14 atteints de la NAFLD, deux femmes (à savoir les patientes N°23 et N°27) et deux hommes (les patients N°39 et N°46). Ce qui est insuffisant comme données pour établir une comparaison.

On observe également une autre patiente (N°50) avec seulement l'ASAT et l'ALAT. Ces deux analyses étaient normales le jour de la consultation. La patiente avait développé une NAFLD au stade minime avec une fibrose au stade intermédiaire (F2-F3) et une hépatite C.

Le patient (N°32) dont le bilan sanguin est anormal, ASAT, ALAT et GGT sont élevés (88,8UI/l, 73 UI/l et 127UI/l respectivement). Le patient a développé une NAFLD au stade modéré et un diabète type 2 avec une glycémie égale 1,67g/l.

Le bilan de la patiente (N°23) est normal sauf une petite augmentation de GGT (38,67UI/l). La patiente a développé une NAFLD et une fibrose au stade F2 et déjà chronique par hépatite C avec une charge virale élevée (643000 UI/ml). Le bilan de la patiente (N°27) est anormal sauf l'ALAT est normal, la GGT et la PA sont élevées (70UI/l et 356UI/l respectivement) alors que l'ASAT modérément élevé (37UI/l), la patiente a développé une NAFLD et une hépatite B.

Le bilan du patient (N°39) est normal. Le patient a développé une NAFLD au stade minime, fibrose au stade F2 et une hépatite B avec une charge virale (1161UI/ml).

Le bilan du patient (N°46) est anormal, on remarque les ASAT, ALAT et GGT sont élevés (55,5UI/l, 78,7UI/l et 88,8UI/l respectivement) mais la PA est normale, le patient a développé une NAFLD au stade sévère et une hépatite B avec une charge virale élevée (133031043UI/ml)

2/Description de la population selon les critères et représentation schématiques :

2-1/Le type : Homme-Femme

On a réparti les 58 patients selon le sexe féminin et masculin (H-F). Le graphique suivant représente la répartition de la population selon le sexe (H-F). On a un pourcentage de la population incluse dans le travail de recensement 64% sont de sexe féminin et 36% de sexe masculin. Les femmes sont majoritairement représentées dans notre échantillon quasiment deux tiers avec un rapport de H/F=0.5625.

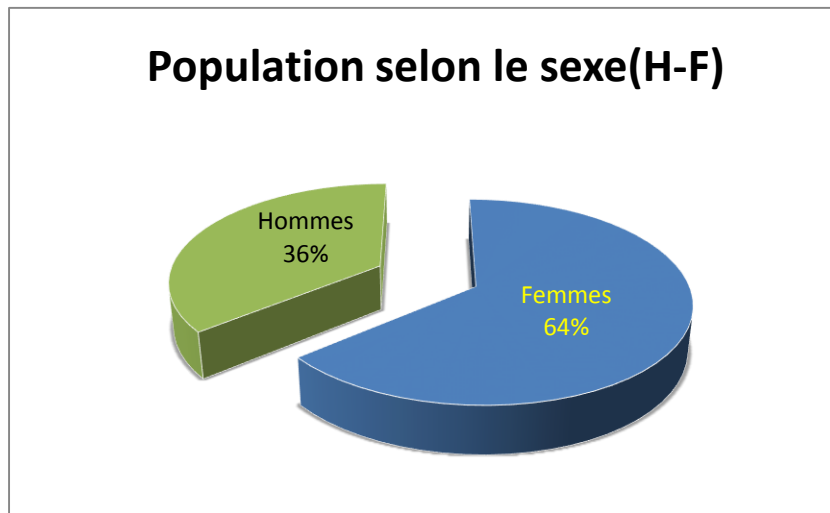


Figure 27: Répartition de la population (H-F).

2-2/L'Age

On a recensé les tranches d'âge des 58 patients afin de comprendre l'impact de la maladie sur les différentes tranches d'âge.

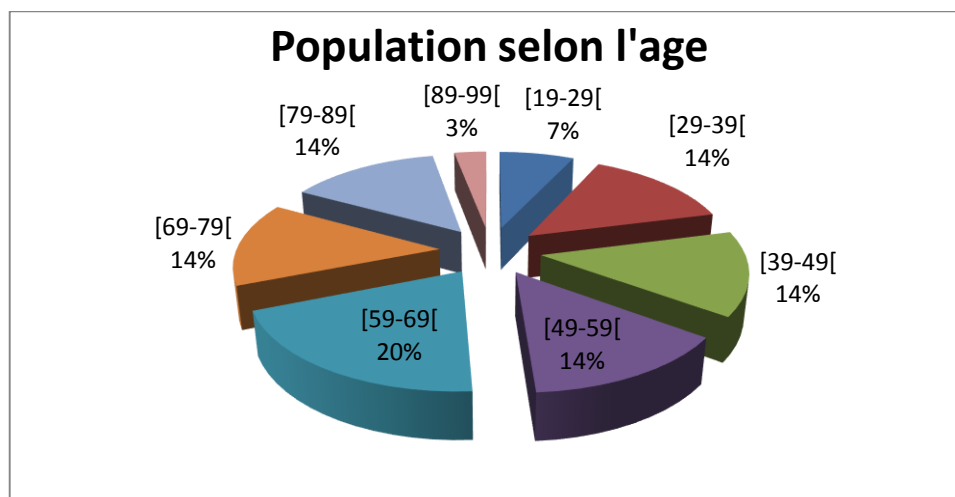


Figure 28: Répartition de la population selon les tranches d'âge tous sexe confondu

Le graphe ci-dessus représente la répartition des patients selon les tranches d'âge. Dans notre échantillon l'âge minimum est de 19 ans et l'âge maximum est de 91 ans. La classe [59-69] présente le plus grand effectif dans la population et la classe [89-99] présente le plus petit effectif.

2-3/L'âge et le type :

La répartition des patients selon l'âge et le sexe nous donne une idée plus précise de la population recensée durant notre étude.

On peut déduire du tracé de cet histogramme selon l'âge et le sexe que :

- Chez les hommes, le plus grand pourcentage de malades est dans la tranche d'âge de (59-69) ans avec une prévalence 28% alors que le pourcentage minime de 4% est retrouvé chez les patients de (49-59) ans. La prédominance de la maladie est identique chez les patients de 19 à 39 ans et ceux de (79-89) ans avec un pourcentage de 10% alors qu'elle augmente à 19% chez les patients de malades (39-49) ans et ceux de 69 à 79 ans.
- Chez les femmes, la tranche de 49 à 59 est la plus touchée par la NAFLD avec un pourcentage de 20%. Cette dominance diminue à 16% chez celles de (29-39) ans (59-69) ans (79-89) ans. Les patientes les moins touchées sont celles de 19 à 29 ans et les plus de 89 ans avec 5% respectivement de femmes malades. Et cette valeur double à 11% chez les femmes de 39 à 49 ans et celles de (69-79) ans.

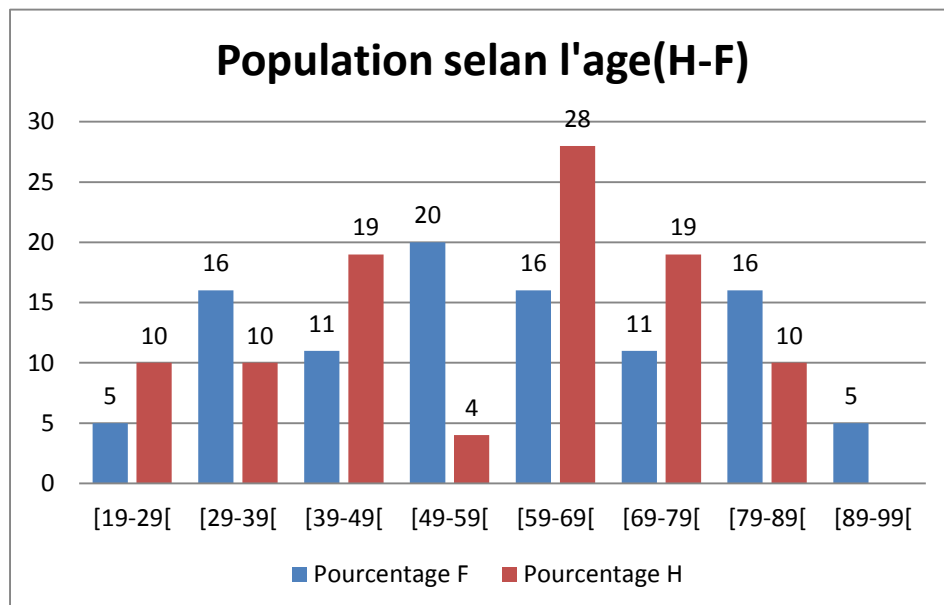


Figure 29 : Répartition de la population selon les tranches d'âge (H-F)

2-4/L'IMC

Ce graphe représente la répartition de la population selon l'IMC. L'IMC varie entre un minimum de 18 et un maximum de 43. On remarque que selon la classification de l'OMS, la majorité de la population recensée est en surpoids et certains patients ont atteint le stade de l'obésité ($IMC > 30$), et un patient qui atteint une obésité massive ($IMC > 40$). Le calcul de l'IMC pour la population recensée a donné lieu aux valeurs calculées et les tracés suivants.

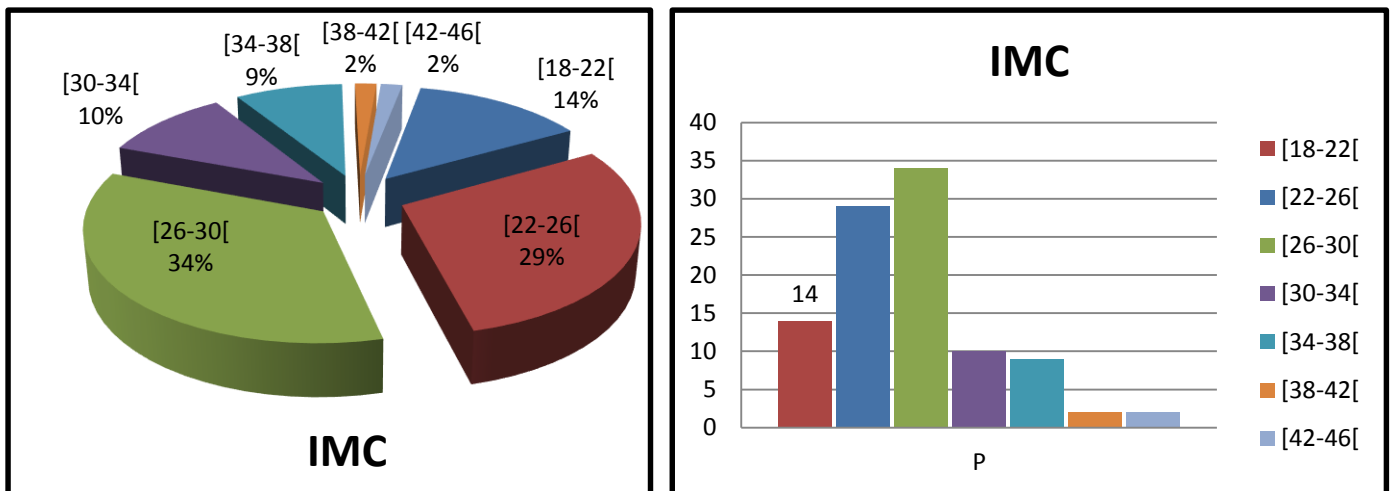


Figure 30 : Répartition de la population selon l'IMC

2-5/ Les différentes maladies présentes chez les patients de l'étude :

À partir du questionnaire soumis aux patients, nous avons comptabilisé d'autres maladies dont souffrent nos patients à savoir les 58 sujets : NAFLD, Hépatite B(VHB), Hépatite C(VHC), Budd Chiari, Hépatite auto-immune et Cirrhose.

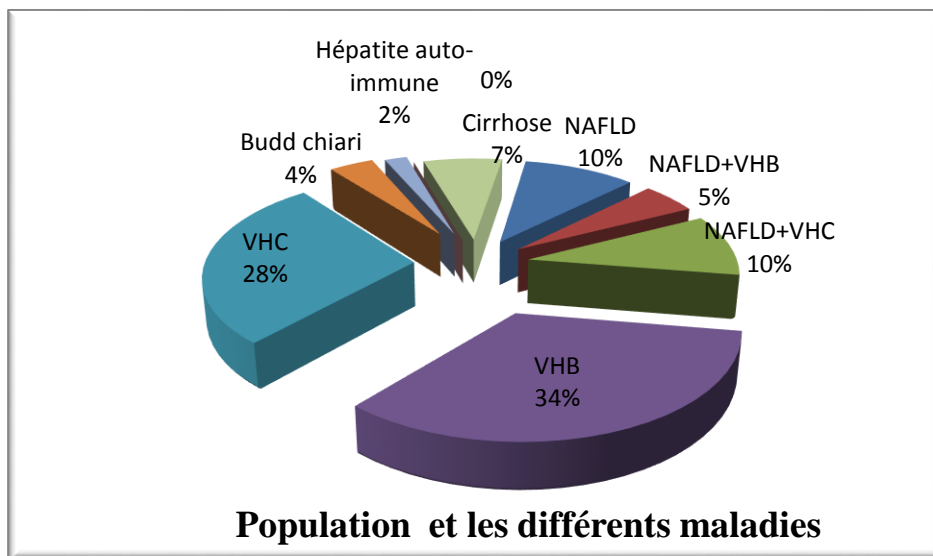


Figure 31: Répartition de la population selon les différentes maladies (NAFLD, VHB, VHC) (BuddChiari, Hépatite auto-immune, Cirrhose)

Notre population présente une multitude des maladies (NAFLD, VHB, VHC, BuddChiari, hépatite auto-immune, Cirrhose). On observe une prédominance de patients atteints de VHB et de VHC avec un pourcentage de 34% et de 28% respectivement.

Les patients atteints de NAFLD et de NAFLD associée à un VHC présente un même pourcentage de 10%. Quant aux malades atteints de cirrhose, de NAFLD associée à une VHB, de la maladie de Budd Chari et de d'hépatite auto-immune, ils représentent respectivement 7%, 5%, 4% et 2% des patients.

3/Population atteinte de NAFLD :

On a réparti notre population de 58 patients selon les sujets atteints par la maladie (NAFLD) et les sujets non NAFLD. Ce tracé représente la répartition de la population atteinte de NAFLD, cela représente le quart de notre échantillon avec 24% des patients avec NAFLD et 76% des patients sans NAFLD.

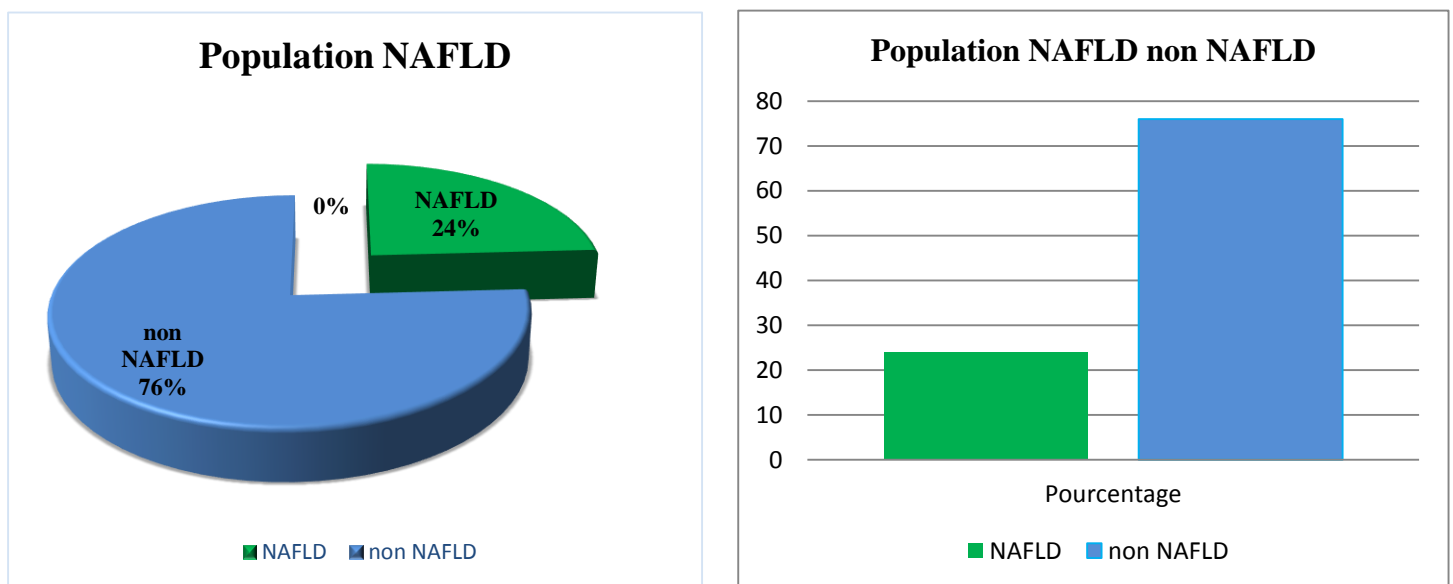


Figure 32: Répartition de la population selon le nombre de patients atteints NAFLD.

4/Étude de la population NAFLD :

Dans cette partie de l'étude, nous allons nous focaliser sur l'étude de la population atteinte de la NAFLD selon différents paramètres.

4-1/L'Age

On a réparti la population NAFLD de 14 patients selon les tranches d'âge par comparaison entre le sexe féminin et masculin.

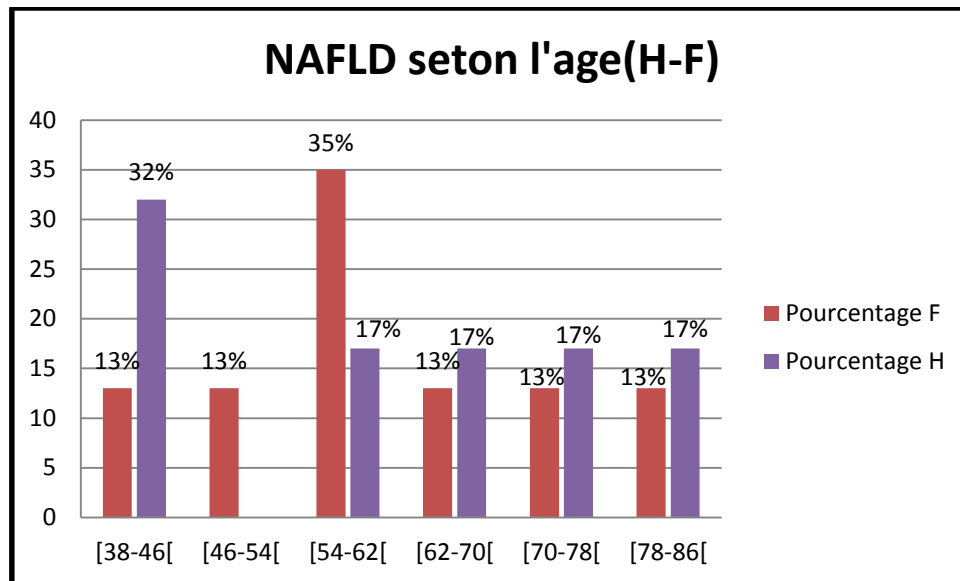


Figure 33: Répartition de la population NAFLD selon les tranches l'âge (H-F)

Cet histogramme représente la répartition de la population NAFLD hommes et femmes selon les tranches l'âge. Dans notre échantillon l'âge minimum soit de 38 ans et l'âge maximum soit de 80 ans.

Chez les hommes, le plus grand pourcentage de malades NAFLD est retrouvé chez les patients âgés de 38 à 46 ans avec une prévalence 32% alors que le pourcentage minime de 0 % est retrouvé chez les patients de 46 à 54 ans.

La prévalence de la maladie est identique chez les patients de 54 à 62 ans, de 62 à 70, de 70 à 78 ans et de 78 à 86 ans avec un pourcentage de 17%.

Quant aux femmes, la prévalence de la maladie est observée chez les patientes dans la classe [54 -62[avec un pourcentage de 35%

La prévalence chez les patientes âgées de 38 à 46 ans, celles de 46 à 54 ans et les plus de 62 ans est de 13%.

4-2/Le type

La segmentation de la population NAFLD de 14 patients selon le sexe féminin et masculin.

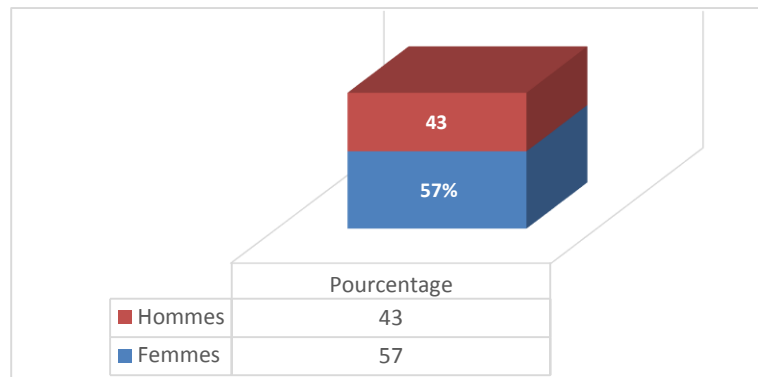


Figure 34 : Répartition de la population NAFLD (H-F).

Dans la population NAFLD le sexe femme était le prédominant, On observe que plus de la moitié des femmes. Il y'avait 57% femmes et 43% hommes.

4-3/L'IMC

Le recensement des patients avec NAFLD selon l'IMC par comparaison entre les deux sexes

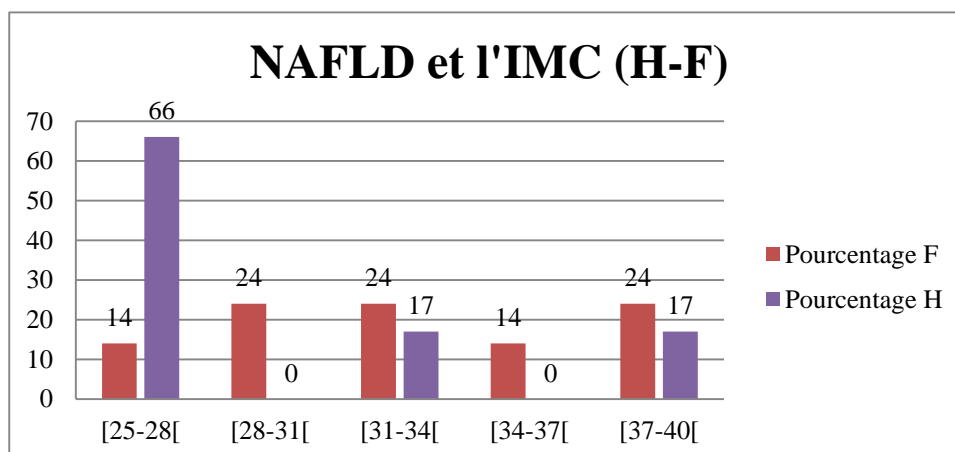


Figure 35 : Répartition des patients atteints de la NAFLD en fonction de l'IMC (H-F).

Ce graphe représente la répartition des patients selon leur IMC. Chez les hommes, on observe une prévalence de la maladie chez les patients en léger surpoids (IMC de [25-28[) avec un pourcentage de 66%. 17% des malades présentent une obésité modérée (IMC de [31-35[) ou bien une obésité sévère (IMC de [37-40[). Quant aux femmes, on observe que 24% des patientes sont en surpoids ou en obésité modérée contre 14% qui sont en léger surpoids. En parallèle, 24% autres malades présentent une obésité sévère avec 14% qui sont au seuil de la sévérité.

4-4/Bilan sanguin :les transaminases (ASAT et ALAT) et GGT:

Sur 14 patients on observe que 6 patients qui ont les bilans des des transaminases (ASAT et ALAT), 3 femmes et 3 hommes.

ASAT :

La valeur normal de l'ASAT était au-dessous de 31(<31UI/l) et celle très supérieur à la normale était au-delà de 31UI/l.

ALAT :

La valeur normal de l'ALAT était au-dessous de 32(<32UI/l) et celle très supérieur à la normale était au-delà de 32UI/l.

GGT :

Sur 14 patients on observe que 5 patients qui faite La GGT, 2 femmes et 3 hommes.La valeur normal de la GGT était comprise entre [7-32UI/l], au-dessous de la normale était inférieur à 7UI/l et celle très supérieur à la normale était au-delà de 32UI/l.

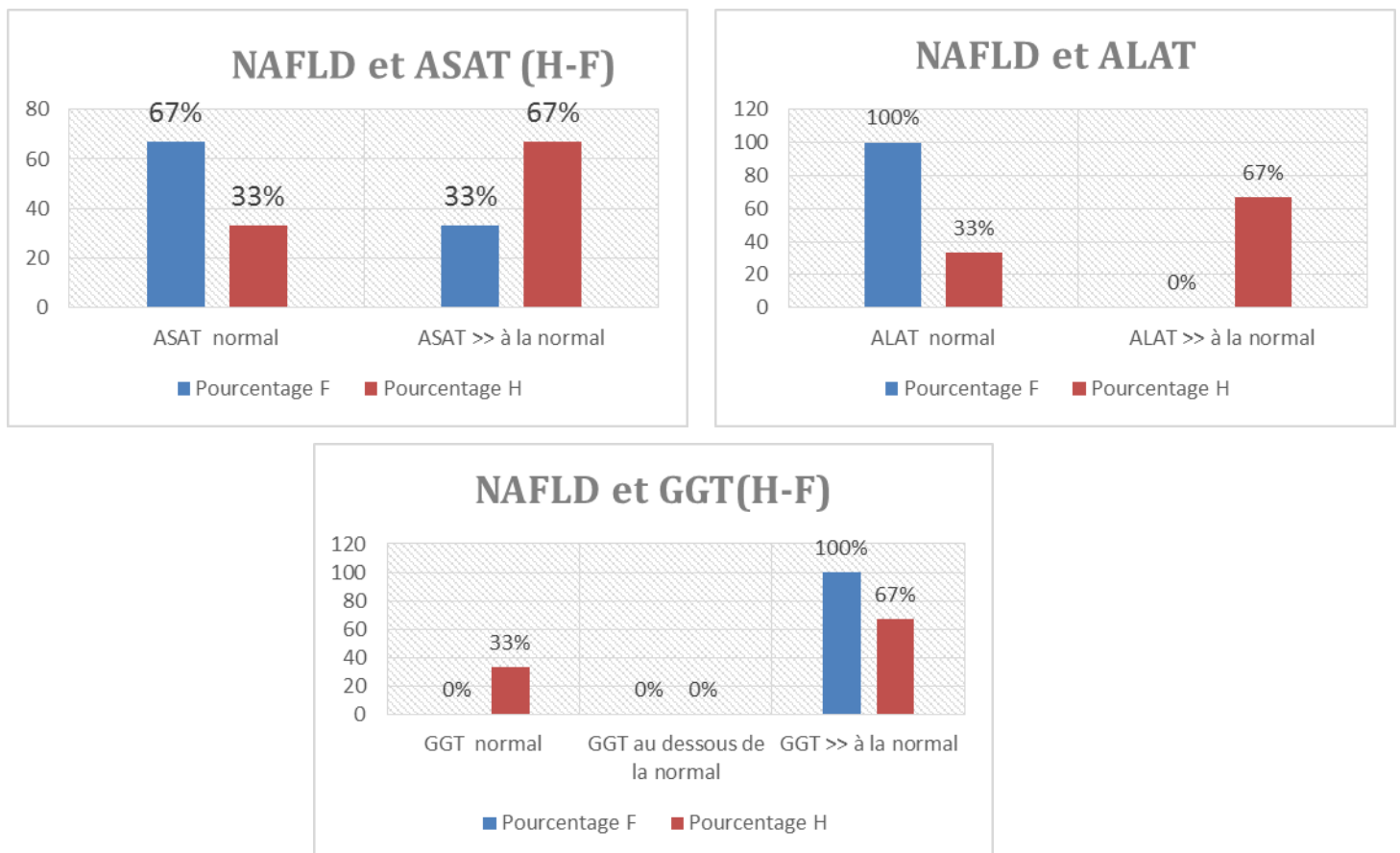


Figure 36: Répartition des patients atteints de la NAFLD et les résultats bilan sanguin (H-F)

4-5/Maladies sous-jacentes : Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C

La répartition de la population NFLD et en fonction des maladies chroniques sous-jacentes.

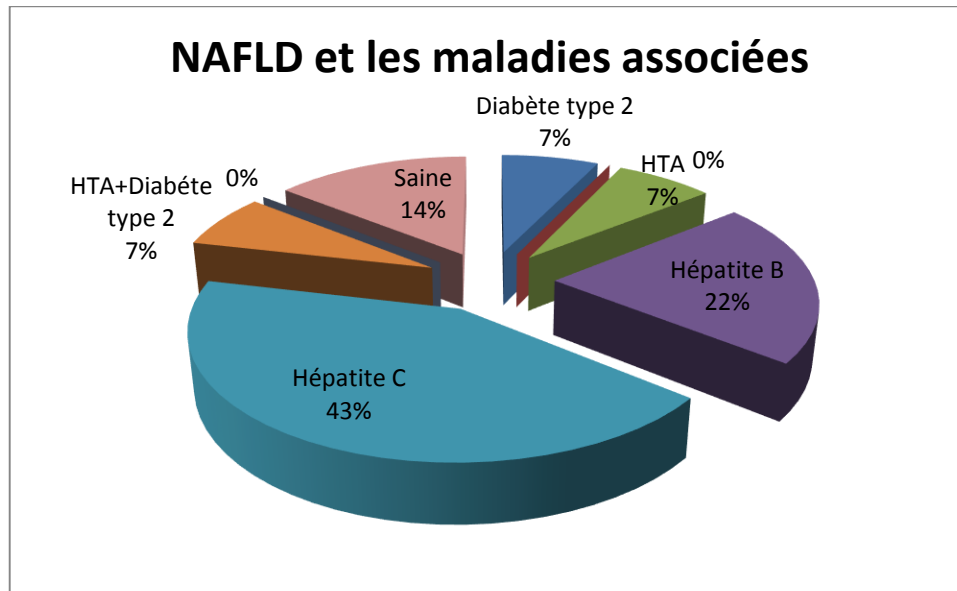


Figure 37: Répartition des patients atteints de la NAFLD en fonction des maladies sous-jacentes (Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C)

Ce graphe repartie les malades atteints de NAFLD et les différentes maladies associées. Dans un premier temps, on observe quasiment la moitié des patients (43%) souffrent d'hépatite C alors que ce pourcentage diminue à 22% chez les patients atteints de hépatite B.

Les patients atteintes de NAFLD associé à un diabète de type 2 dans notre population est très faible par rapport aux patients atteints d'Hépatite (B et C).

La proportion des patients atteints de HTA ou à une HTA et diabète de type 2 présentaient un pourcentage de 7 % respectivement.

4-6/Maladies sous-jacentes en fonction du type (H-F)

La représentation de la population de la NAFLD et les différentes maladies sous-jacentes par comparaison aux deux types (H-F):

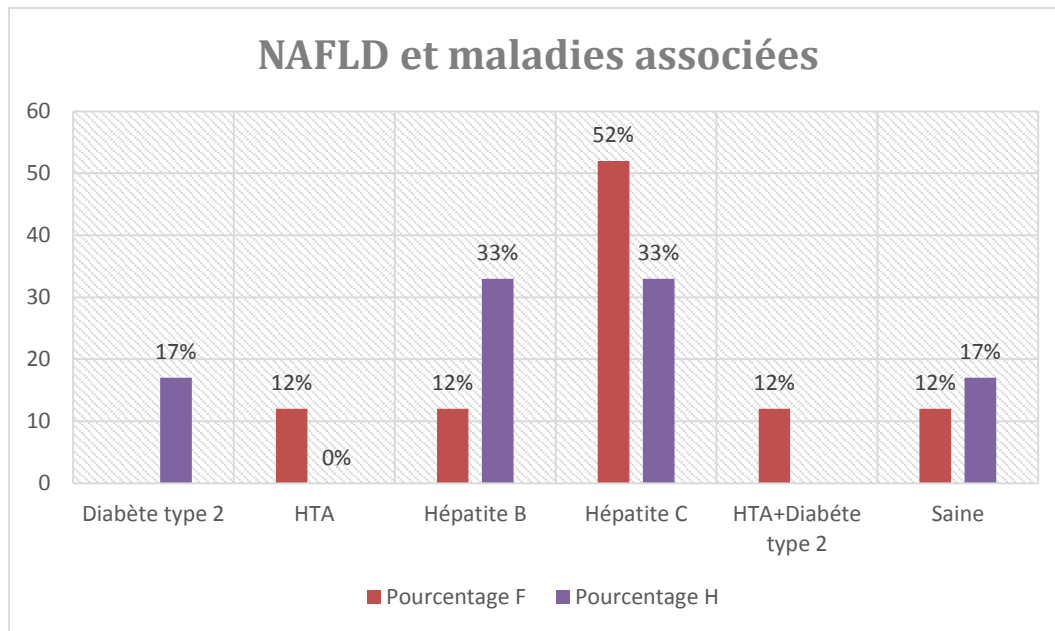


Figure 38: Répartition des patients atteints de la NAFLD en fonction des maladies sous-jacentes en fonction du type (H-F : Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C)

Ce graphe répartie les malades atteints de NAFLD selon le sexe et les différentes maladies associées. Dans un premier temps, on observe que plus de la moitié des femmes (52%) souffrent d'hépatite C alors que ce pourcentage diminue à 33% chez les hommes.

Les femmes atteintes de NAFLD associée à une hépatite B, à une HTA ou à une HTA et diabète de type 2 présentaient un pourcentage de 12% respectivement. Aucune des patientes n'a enregistré de diabète de type 2.

Chez les hommes, 33% des patients souffrent d'hépatite B et 17% de diabète de type 2. Dans notre étude, aucun des malades ne présente de HTA ou de HTA associée au diabète de type 2.

Dans cette étude et sur 14 patients atteints de NAFLD, seulement 12% des femmes et 17% des hommes ne présentaient aucune autre maladie.

4-7/Les stades de NAFLD

Sur 14 patients de NAFLD on observe que 10 patients qui ont fait une élastographie hépatique qui permet d'évaluer le stade de la NAFLD. Ces patients sont repartis en 4 femmes et 6 hommes.

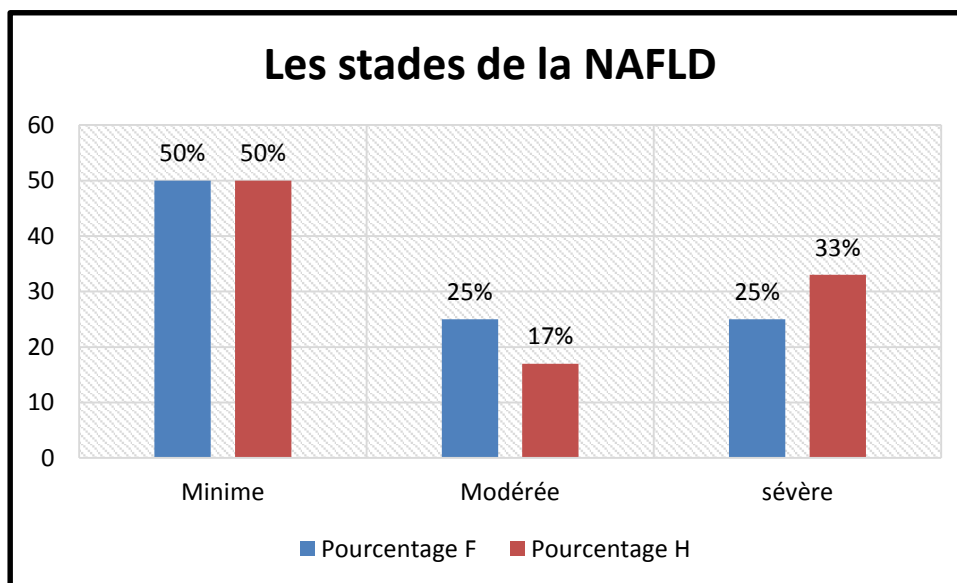


Figure 39: Répartition de la population NAFLD selon les stades (H-F)

Cet histogramme représente la répartition de la population NAFLD hommes et femmes selon les stades. On observe que les stades de la NAFLD sont trois : minime, modérée et sévère. Le stade minime représente la moitié dans notre échantillon chez les femmes et les hommes.

Au stade modéré, l'effectif des femmes est plus élevé par rapport aux hommes avec des pourcentages de 25% et 17% respectivement.

Dans le stade sévère, on observe le contraire. Les hommes représentent le plus grand effectif par rapport aux femmes avec des valeurs de 33% et 25% respectivement.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique sur une population de la région de Mostaganem constituée de 58 patients (37 femmes et 21 hommes). Pour estimer le degré de risque qui peut l'atteindre cette dernière. Selon nos résultats pour une circonscription restreinte à un centre de proximité dans la wilaya de Mostaganem 24% des patients recensés sont atteints de NAFLD ce qui est assez important comme pourcentage et montre l'étendue de cette maladie.

Notre population d'étude présente 24% de patients atteints de NAFLD, 34% l'Hépatite B, 28% l'Hépatite C, 7% Cirrhose, 4% Budd Chiari, 2% Hépatite auto-immune. Sur 58 patients, 14 présentent une NAFLD dont 43% sont atteints d'une NAFLD associée à une hépatite C, 22% d'entre eux sont atteints de hépatite B, 7% de HTA, 7% de diabète type 2 et les 7% derniers présentent une HTA associée au diabète type 2.

Ces résultats mettent en évidence l'importance des programmes d'information, de communication et d'éducation sur les risques de la NAFLD et les différentes maladies associées.

Le plan vise à encourager ces personnes à adopter un mode de vie sain en modifiant leurs habitudes alimentaires. Notamment la lutte contre un mode de vie sédentaire, réduction de la consommation de sucre et de graisses pour protéger le foie et surveiller au maximum la prise de médicaments qui peuvent induire des problèmes hépatiques et ce par des visites médicales régulières pour déterminer le niveau de risque.

Du point de vue de la recherche, il sera très intéressant que nos travaux et nos conclusions soient adoptés ou inclus dans d'autres études complémentaires. Ou, de refaire le même travail en étudiant un autre groupe ou une autre maladie, créant ainsi une base de données au cours du processus de recherche ce qui sera d'une grande aide du point de vue épidémiologique.

Références :

A

- Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EMS. Non-alcoholic fatty liver disease: The diagnosis and management. *World J Hepatol.* 28 avr2015;7(6):846-58.
- Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Recent advances in clinical practice* **17, 2017 313884as. doi:10.1136/gutjnl-2017**
- 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.* juill2010;105(7):1567-73.
- Anty. R et al. *Les stéatopathies métaboliques: conséquences hépatiques du syndrome métabolique.* *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2007; 31 :1127-1134.
- Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *Presse Med.* (2019))
- Ayonrinde. O T 2021. Historical narrative from fatty liver in the nineteenth century to contemporary NAFLD – Reconciling the present with the past. *JHEP Reports* 2021 vol. 3 j 100261. relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*2017;66:1138–53. doi:10.1136/gutjnl-2017-313884

B

- Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander- Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology*1994;**107**:1103–9.
- Badaoui Idouahman F, 2014- Les Stéatopathies hépatiques non alcooliques, au sein de la population adulte : Du diagnostic au traitement. Thèse de Doctorat, Université Lille 2, 148p
- Balaban YH, Korkusuz P, Simsek H, Gokcan H, Gedikoglu G, Pinar A, et al. Dipeptidyl peptidase IV (DDP IV) in NASH patients. *Ann Hepatol.* déc2007;6(4):242-50.
- Ballestri S. et al. Risk of cardiovascular cardiac and arhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *World Journal of Gastroenterology.* 2014; 20(7): 1724-1745.
- Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
- Bhatt HB, Smith RJ. Fatty liver disease in diabetes mellitus. *Hepatobiliary Surg Nutr.* avr2015;4(2):101-8.
- Bonkovsky H, Jawaid Q, Tortorelli K, LeClair P, Cobb J, Lambrecht R, Banner B. Non-alcoholic steatohepatitis and iron: increased prevalence of mutations of the HFE in non-alcoholic steatohepatitis. *JHepatol* 1999 ; 31 : 421-9.
- Braillard O, **2017-Le diabète de type 2, Département de médecine communautaire, Diabète de type 2 - Service de médecine de premier recours – DM CPRU – HUG --** 2017, 1-5p
- Browning JD et al, *Hepatology*2004 ; 40:1387.
- Brunt EM and Tiniakos DG. Pathological features of NASH. *Front Biosci* 10 : 1475-1484, 2005
- Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis*2001;**21**:3–16.
- Buechler C et al. *Adiponectin and non alcoholic fatty liver disease.* *World Journal of Gastroenterology.* 2001; 17: 2801-2811.

- Bugianesi E, Pagotto U, Manini R et al. Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver disease related to hepatic insulin resistance and hepatic fat content, not to liver disease severity. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90 :3498-504
- 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>

C

- Capeau Jacqueline, Jean-Philippe Bastard, Corinne Vigouroux. Syndrome Métabolique et insulino-résistance : physiopathologie. Dossier- Syndrome métabolique, mt cardio. 2006 ; 2 (2) :155-64.
- Cassidy FH, MD • Takeshi Yokoo, MD, PhD • Lejla Aganovic, MD • Robert F. Hanna, BS • Mark Bydder, PhD • Michael S. Middleton, MD, PhD • Gavin Hamilton, PhD • Alyssa D. Chavez, BS • Jeffrey B. Schwimmer, MD • Claude B. Sirlin, MD, Fatty Liver Disease: MR Imaging Techniques for the Detection and Quantification of Liver Steatosis, RSNA, 2009 • radiographics.rsnajnl.org
- Castel H, Mathurin P. Stéatohépatite non alcoolique. *EMC -Endocrinol -Nutr.* janv2011;8(3):1-12.
- Choi HSJ, Brouwer WP, Zanjir WMR, De Man RA, Feld JJ, Hansen BE, et al. Non-Alcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B. *Hepatology* 2020;71:539-48.
- Christi, A.(1999). Nonalcoholic Fatty Liver Disease :A Spectrum of Clinical and Pathological Severity. *GASTROENTEROLOGY* 1999;116:1413–1419p
- Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Clinical and virological characteristics post HBsAg seroconversion in hepatitis B virus carriers with hepatic steatosis versus those without. *Dig Dis Sci* 2013
- Court FG, Wemyss-Holden SA, Demmission A. The mystery of liver regeneration, *Surg* 2002 ; 09 : 1089-1095.
- Cusi K. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009 ; 16:141.

D

- Degliesposti, D-2011, Les mécanismes de réponse à l'inflammation chronique dans le foie stéatosique et les conséquences sur l'homéostasie cellulaire et la cancérogenèse. Thèse de doctorat, Université Paris-Sud 11, Paris, 198p
- Desbois-Mouthon C. De la stéatohépatite non alcoolique au carcinome hépatocellulaire : mécanismes physiopathologiques. *Cancer et maladies métaboliques* 2011 ; 5(1) : 38-44.
- Deschênes M, 2002-La stéatohépatite non, alcoolique, *Le Médecin du Québec*, volume 37, numéro 10, octobre 2002, 47-51.
- Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:221–9.
- Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN, *Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis.* *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2011; 33: 525-540

E

- Ekstedt, M., L. E. Franzen, et al. (2006). "Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes." *Hepatology* **44**(4): 865-73.
- Elizabeth M. Brunt, and Dina G. Tiniakos *Pathological features of nash*. *Frontiers in Bioscience* 10, 1475-1484, May 1, 2005
- El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. *Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology*. 2004;126: 460-468.
- Eslam M, Mangia A, Berg T, et al. Diverse impacts of the rs58542926 E167K variant in TM6SF2 on viral and metabolic liver disease phenotypes. *Hepatology* 2016;64:34-46.

F

- Fabbrini E, Sullivan S, Klein S 2010. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 51:679-689
- Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation : its relationship to fat morphology, diagnosis and ultrasound. *Journal of clinical gastroenterology*. 2005 ; 39:619-625
- 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.
- Franz MJ, et al. Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care*, American Diabetes Association 2002;25:148–98.

G

- 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.
- Gosling JA, Harris PF, Whitmore I, Willan PLT. *Le système digestif. Anatomie humaine : atlas en couleurs*. Ed De boeck 2003 ; 15 : 356-377.

H

- Haga YKT, Sasaki R, Nakamura M, Nakamoto S, Yokosuka O. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatic cirrhosis: comparison with viral hepatitis-associated steatosis. *World J Gastroenterol* 2015;21:12989-95.
- 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.
- Hashimoto E. et al. Characteristics and diagnosis of NAFLD/NASH. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2013; 28: 64-70
- Hau-Jyun Su , Jia-Horng Kao, Tai-Chung Tseng, Hung-Chih Yang, Tung-Hung Su, Pei-Jer Chen, Chun-Jen Liu(2020), Pathologic findings of patients with nonalcoholic fatty liver disease and the impact of concurrent hepatitis B virus infection in Taiwan, *Journal of the Formosan Medical Association* (2020) 119, 1476e1482.
- Hazlehurst JM, Woods C, Marjot T, CobboldJF, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism*. 11 janv2016;
- Heath JW, Stevens A, Young B. Foie, *Atlasd'histologiefonctionnelle de Weather*. Ed De Boeck2008 ; 12 : 427-442.
- **Hépatites et co-infections. Biopsie. [En ligne] (Consulté le 25/08/2021) http://www.hepatites.net/index.php?module=pm_glossary&func=display&id=21.**
- Hickman IJ et al, *DiabetesRes Clin Pract* 2008 ; 80:e10-2.
- Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006;444:860-7.
- **Hugo Perazzo M, 2014-Marqueurs non-invasifs de stéatose et fibrose hépatique, Thèse de Doctorat, Université Pierre et Marie Curie, Paris, 257p.**

I

- Idrees S, Noha A, Farah K, Tarek IH. The effects of hepaticsteatosis on the natural history of HBV infection. *Clin Liver Dis* 2019;23:433-50.
- Ingelman-Sundberg M, Ekstrom G, Tindberg N. Lipid peroxidation dependent on ethanol- inducible cytochrome P-450 from rat liver. *AdvBiophys*1988 ; 71 : 43-7.

J

- 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
- Joo EJ, Chang Y, Yeom JS, Ryu S. Hepatitis B virus infection and decreased risk of nonalcoholic fatty liver disease: a cohort study. *Hepatology*2017;65:828-35.

K

- Kang SK, Chung TW, Lee JY, et al. The hepatitis B virus X protein inhibits secretion of apolipoprotein B by enhancing the expression of N-acetylglucosaminyltransferase III. *J Biol Chem* 2004
- 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.
- Kern M, Klöting 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.
- Kern M, 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.
- Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008 ; 31 : 165–9.

L

- LA VIGNE S, 2005-NAFLD :Facteurs de sévérité et fibrose portale dans la NASH, **Thèse de Doctorat**, Université paris val-de-marne, paris, 91.
- Lacombe M. Le système digestif. Précis d'anatomie et de physiologies humaines. Ed Lamarre 2005 ; 11 : 102-110.
- Lahmek P, Nahon S. *Stéatopathies hépatiques non alcooliques*. Hépatologie. 2005 ; 7-040-B-10, pages : 1-11
- Larrey D. Stéato-hépatite non alcoolique : histoire naturelle et diagnostic. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27: 793–5.
- Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: which is the best target to treat? *J Hepatol* 2006;44:253-61.
- Leandro, G.; Mangia, A.; Hui, J.; Fabris, P.; Rubbia-Brandt, L.; Colloredo, G.; Adinolfi, L.E.; Asselah, T.; Jonsson, J.R.; Smedile, A.; et al. Relationship between steatosis, inflammation, and fibrosis in chronic hepatitis C: A meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2006, 130, 1636–1642. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594–8.

- Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphological screws on a hepatic rambler. *Hepatology*1995; 21:1742–3.
- Lee, S. W., S. H. Park, et al. (2007). "Unenhanced CT for assessment of macrovesicularhepaticsteatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liverattenuation index." *Radiology*244(2): 479-85.
- Lefkowitz JH 2005. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 9:37-53
- Lewis, J. R. et S. R. Mohanty (2010). "Nonalcoholic fatty liver disease: a review andupdate." *Dig Dis SCI*55(3): 560-578
- Liu CJ, Jeng YM, Chen PJ, Huang WL, Yang WS, Lai MY, et al. Influence of metabolic syndrome, viral genotype and antiviral therapy on superimposed fatty liver disease in chronic hepatitis C. *AntivirTher* 2005;10:405e15.
- Lonardo, A.; Adinolfi, L.E.; Loria, P.; Carulli, N.; Ruggiero, G.; Day, C.P. Steatosis and hepatitis C virus:Mechanisms and significance for hepatic and extrahepatic disease. *Gastroenterology* 2004, 126, 586–597.[[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Ludwig etColl, 1980-Non-alcoholic stéato-hepatitis. Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease.*MayoClinProc*, 55, 438-434.
- Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Metabolic liver diseases. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J GastroenterolHepatol*1997;12:398–403.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. *Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease*. *Mayo Clin Proc*. 1980; 55(7):434-8.

M

- Mann J.I. Evidence-based nutrition recommendations for the treatment and prevention of type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Food and Nutrition Bulletin*, vol. 27, no. 2002
- 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.
- Marieb E, Hoehn K. Le système digestif. *Anatomie et physiologie humaines*. Ed Pearson EducationInc 2010 ; 22: 985-1042.
- Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, ami McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum ofclinical and pathological severity.*Gastroenteroölogy* 116: 1413-1419, 1999.

- McCain C, Hill D, Schmidt J, Diehl A. Cytokines and alcoholic liver disease. *SeminLiver Dis* 1993 ; 13 : 170-82.
- McPherson, S., J. R. Jonsson, et al. (2009). "Magnetic resonance imaging and spectroscopy accurately estimate the severity of steatosis provided the stage of fibrosis is considered." *J Hepatol* **51**(2): 389-97.
- 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.
- Mongaret C, Sautou V. Cancérogène et maladie cancéreuse. *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie* 2016 ; 4 : 25-29.
- 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.
- Musso, G., R. Gambino, et al. (2011). "Meta-analysis: natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non-invasive tests for liver disease severity." *Ann Med* **43**(8): 617-49.

N

- Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Jr., Perrillo RP. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:23-8.
- Nephron - Ownwork, CC BYSA 3.0, <https://commons.wikimedia.org/Naflid1.jp>
- Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003; 37:1202-19
- Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol*. 2013;58(6):1218-29.

O

- Olaywi M, Bhatia T, Anand S, Singhal S. Novel anti-diabetic agents in non-alcoholic fatty liver disease: a mini-review. *HepatobiliaryPancreat Dis Int HBPD INT*. déc 2013;12(6):584-8.
- O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ; Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases; Practice Parameters Committee

of the American College of Gastroenterology 2010. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 51:307-328

P

- dependent Bcl-2 phosphorylation in ceramide-induced macroautophagy. *J Biol Chem* 284:2719-2728.
- 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.
- Pariente A. *Stéatopathie métabolique : prise en charge*. Gastroentérologie Clinique et Biologique. 2009 ; 33 : 413-424
- Park, S. H., P. N. Kim, et al. (2006). "Macrovesicular hepatic steatosis in living liver donors: use of CT for quantitative and qualitative assessment." *Radiology* 239(1): 105-12.
- Patrick CH 1952. *Alcohol, Culture, and Society*. Durham, NC: Duke University Press.
- Pattingre S, Bauvy C, Carpentier S, Levade T, Levine B, Codogno P 2009. Role of JNK1-
- Petit JM, 2016- Stéatose et diabète de type 2, Janvier-Février 2016 VOL 80 MCEd www.mced.fr, 38-43
- Petit JM, Guieu 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.
- 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.
- Pham P, Suybeng V, Takka M, Bosselut N, Sobesky R, Hamelin J, et al. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire : diagnostic et suivi biologique. *Revue Francophone des Laboratoires* 2017 ; 490 : 64-71
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.

Q

- Quilliot D, Bohme PH, Ziegler O, 2011- La stéatohépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement, *Nutrition clinique et métabolisme* 25 (2011) 153-163.

R

- Randall GL, Emmet BK. Non-alcoholic fatty liver: causes and complications. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1252–6.
- Ratziu V, Poynard T, 2009-Stéatohépatite métabolique : 30 ans de recherches qui ont changé la NASH, *Gastroentérologie Clinique et Biologique* (2009) 33, 850—858
- Ratziu V, Poynard T. Assessing the outcome of nonalcoholic steatohepatitis? It's time to get serious. *Hepatology* 2006;44:802—5.
- Ratziu V, Poynard T. Stéatose hépatique non alcoolique et atteinte hépatique de l'obésité. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Hépatologie clinique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2002. p. 1258.
- Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA*. 9 juin 2015;313(22):2263-73.
- Rosen ED, Spiegelman BM. Adipocytes as regulators of energy balance and glucose homeostasis. *Nature* 2006;444:847-53.
- Ruhl, C. E. & J. E. Everhart: Epidemiology of nonalcoholic fatty liver. *Clinics in Liver Disease*, 8, 501- 519(2004)
- Ryan, C. K., L. A. Johnson, et al. (2002). "One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation." *Liver Transpl* 8(12): 1114-22.
- 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.

S

- Saadeh, S., Z. M. Younossi, et al. (2002). "The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease." *Gastroenterology* 123(3): 745-50.
- Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance : integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* 2016 ; 126 : 12–22.
- Sanyal AJ. Technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705–25.
- Sasso, M., M. Beaugrand, et al. (2010). "Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of

hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes." *Ultrasound Med Biol* **36**(11): 1825-35.

- Shibata M, Kihara Y, Taguchi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a risk factor for type 2 diabetes in middle-aged Japanese men. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 2940–4.
- Sung KC, Wild SH, Byrne CD. Resolution of fatty liver and risk of incident diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : 3637–43.
- 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* (Baltimore, Md.) 1999;29(6):1743-51.
- Szczepaniak, L. S., P. Nurenberg, et al. (2005). "Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population." *Am J Physiol Endocrinol Metab* **288**(2): E462-8.

I

- 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.
- 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.
- Than NN, Newsome PN. A concise review of non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis*. mars 2015;239(1):192-202.
- Tolman KG et al, *Diabetes Care* 2007 ; 30:734.
- 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.
- Torres et Harrison. *Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis*. *Gastroenterology*. 2008 ; 134 (6) :1682-1698.
- Tso P, McGill J (2003) The physiology of the liver. In: Lippincott Williams & Wilkins, editor. *Medical physiology*. . pp. 514-525.

V

- Valtuena S, Pellegrini N, Ardigo D, et al. *Dietary glycemia index and liver steatosis.* American Journal Clinical Nutrition. 2006 ; 84: 136-42.
- Vernon, G., A. Baranova, et al. (2011). "Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults." *Aliment Pharmacol Ther* 34(3): 274-85.

W

- Wang CC, Cheng PN, Kao JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. *Aliment Pharmacol Ther* 2020;51:216-30.
- Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:779-82
- 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
- Wong VWS, Wong GLH, Chu WCW, Chim AML, Ong A, Yeung DKW, et al. Hepatitis B virus infection and fatty liver in the general population. *J Hepatol* 2012;56:533-40.
- Wu H, Ghosh S, Perrard XD et al. T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* 2007;115:1029-38.
- Wu YL, Peng XE, Zhu YB, et al. Hepatitis B Virus X Protein Induces Hepatic Steatosis by Enhancing the Expression of Liver Fatty Acid Binding Protein. *J Virol* 2015.

Y

- Younossi Z.M et al. *Systematic review with meta-analysis: Non-alcoholic steatohepatitis – a case for personalised treatment based on pathogenic targets.* *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 3-14
- Yu MW, Shih WL, Lin CL, Liu CJ, Jian JW, Tsai KS, et al. Body mass index and progression of hepatitis B: a population-based cohort study in men. *J Clin Oncol* 2008;26:5576-82.

Annexe 1: Questionnaire

I. INDIQUEZ-VOUZ

Age :

Sexe :

Votre médecin est un :

Généraliste Hépto- Gastro-entérologue Interniste

MODE DE VIE

Poids :

Taille :

Buveur d'alcool : Oui non

Si oui, depuis quand ?

Et combien de litres buvez-vous par jour ?.....

II. VOTRE FOIE

Depuis quand la stéatose hépatique non alcoolique vous a-t-elle été signalée ? Année :

.....

Je ne sais pas

A quel stade?.....

Vous avez contrôlé le fonctionnement de votre foie? Oui non

Avez-vous déjà eu :

Une dyslipidémie ? Oui non

Une Maladie de Wilson ? Oui non

Un Hypertension artérielle? Oui non

Un Hépatite :

B C auto-immune non

Une stéatose hépatique alcoolique ? Oui non

Un budd chiari ? Oui non

IV. LES ANTECEDENTS FAMILIAUX

Est que l'un des parents présente un diabète ? Père mère les deux parents

Si oui, quel type ?

Est que l'un des parents présente une dyslipidémie ? Père mère les deux parents

Si oui, quel type ?.....

Est que l'un des parents présente une stéatose hépatique? Père mère les deux parents

Si oui, quel stade?.....

Est que l'un des parents présente une NASH ? Père mère les deux parents

Est que l'un des parents présente une hépatite ? Père mère les deux parents

Si oui, quel ?

Hépatite B Hépatite C Hépatite auto-immune

Est que l'un des parents présente un budd chiari? Père mère les deux parents

Est-ce que l'un des parents est hypertendu ? Père mère les deux parents

V. TRAITEMENTS

Diabète type 2:

Hypolipémiant(ou hypolipidémiant) :.....

NASH :

Hépatite B :

Hépatite C :

Hépatite auto-immune :

Buud chiari :

Hypertension artérielle :

VI. BILAN SANGUIN

Transaminases (ALAT, ASAT)

Phosphatase alcaline (PAL)

Gammaglutamyl-tranf rase(GGT)

Bilirubine totale et bilirubine indirecte

Albumine

Ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine, la capacité de fixation de la transferrine

Sérologies virales des hépatites B et C

Anticorps anti nucléaires, anti musculaires lisses, anti mitochondries et anti LKM1

Alpha-1-antitrypsine sérique (déficit en alpha-1-antitrypsine)

Glycémie à jeun

Hémoglobine glyquée

Cholest role total

Triglycerides

HDL

LDL

La protéine C réactive (CRP)

ECHOGRAPHIE HEPATIQUE

Normale : oui

non

Stéatose : oui

non

H patomegalie : oui

non

Annexe 2 :

Tableaux résumant toutes les informations recensées selon le questionnaire de l'annexe 1.

N	Age	Sexe	poids	taille	IMC	PCR	ASAT	ALAT	GGT	PA	GLY	Elastographie Hépatique	Echographie abdominale	Maladie Hépatique	Autre Maladie
1	19	H	51	1,69	18									Hépatite C	
2	20	F	61	1,60	24		30	14	32	81		fibrose F4	Foie d'hépatopathie chronique	Budd chiari hépatite auto-immune	
3	23	F	57	1,56	23	61	14,15	10,35	5,2	139,57		fibrose F3		Hépatite B	
4	24	H	70	1,60	27	16225	68	45						Hépatite B	
5	31	F	59	1,62	22	23,53	11	25	23	82				Hépatite B	
6	32	F	58	1,5	26	2000								Hépatite B	HTA
7	34	H	83	1,7	29									Hépatite C	
8	35	F	47	1,52	20		79,7	75,6	29,7	189,9				Hépatite B	
9	35	F	74	1,67	27	2200						fibrose F4		Hépatite C	
10	35	F	80	1,82	24									Hépatite C	

N	Age	Sexe	Poids	Taille	IMC	PCR	ASAT	ALAT	GGT	PA	GLY	Elastographie Hépatique	Echographie abdominale	Maladie Hépatique	Autre Maladie
11	38	F	80	1,59	32							Stéatose hépatique minime		Hépatite C	
12	38	H	80	1,75	26							Stéatose hépatique Sévère et fibrose absente			
13	39	H	125	1,7	43									Hépatite auto-immune	HTA Diabète Type 2
14	41	F	87	1,85	25									Hépatite C	HTA Diabète type 2
15	41	F	77	1,7	27									Hépatite B	
16	41	F	64	1,59	25		64	43	39	180				Hépatite B	
17	42	H	57	1,65	21									cirrhose	
18	42	F	47	1,6	29		68	72					Foie homogène, non hypertrophie	Hépatite B	
19	45	H	68	1,65	25							Stéatose minime		Hépatite C	
20	48	H	47	1,5	21		20	25				fibrose F2		Hépatite B	

N	Age	Sexe	Poids	Taille	IMC	PCR	ASAT	ALAT	GGT	PA	GLY	Elastographie Hépatique	Echographie abdominal	Maladie hépatique	Autre maladie
21	51	F	93	1,75	30						2,5	Stéatose diffuse			HTA Diabète Type 2
22	54	H	85	1,8	26		22,4	14,2				fibrose F4		Hépatite C	
23	54	F	85	1,6	33	643000	24,3	22,82	38,67	101,68		fibrose F2	Hépatomégalie Stéatose hépatique Dyskinésie vésiculaire	Hépatite C	
24	55	F	76	1,7	26	164	18	10						Hépatite B	
25	56	F	47	1,53	20		30,26	21,61						Budd chiari	
26	57	F	70	1,6	27		115,95	104,88					Foie d'hépatopathie chronique	Cirrhose auto-immune	Diabète type 2
27	58	F	75	1,6	29		37	29	70	356			Stéatose hépatique	Hépatite B	
28	58	F	57	1,5	25									Hépatite B	Diabète type2
29	60	F	72	1,7	25								Foie d'hépatopathie chronique	Hépatite B	
30	60	H	57	1,6	22	2100000	40,33	16,13					Foie d'hépatopathie chronique	Hépatite C	

N	Age	Sexe	Poids	Taille	IMC	PCR	ASAT	ALAT	GGT	PA	GLY	Elastographie Hépatique	Echographie abdominale	Maladie hépatique	Autre maladie
31	61	F	86	1,53	37								stéatose hépatique	Hépatite C	
32	61	H	85	1,65	31		88,8	73	127		1,67	Stéatose hépatique modérée			Diabète type 2
33	61	H	60	1,53	26								Cytolyse hépatique	Hépatite B	
34	62	H	70	1,63	26		16,27	21,23	14,84	66,14		fibrose F3		Hépatite B	
35	63	F	82	1,52	35							Stéatose hépatique diffuse modérée			HTA
36	63	F	58	1,6	23									Cirrhose	
37	64	F	60	1,55	25									Hépatite c	HTA Diabète type 2
38	65	H	73	1,65	27		48,9	69,4						Hépatite B	
39	66	H	65	1,55	27	1161	30,13	17,09	18,81	229,34		Stéatose minime et fibrose F2		Hépatite B	
40	67	F	80	1,6	31		10	124						Hépatite B	

N	Age	Sexe	Poids	Taille	IMC	PCR	ASAT	ALAT	GGT	PA	Gly	Elastographie Hépatique	Echographie abdominale	Maladie hépatique chronique	Autre maladie chronique
41	70	H	75	1,65	28	616								Hépatite C	HTA, Diabète type 2
42	70	F	61	1,6	24	16703 149	39	27					Foie d'hépatopathie chronique	Hépatite C	
43	70	H	80	1,8	25	5440								Hépatite C	
44	71	F	85	1,75	28									Hépatite C	HTA Diabète type 2
45	72	F	78	1,75	25								Foie stéatosique		
46	72	H	95	1,59	38	133031043	55,5	78,7	88,8	104,4		Stéatose sévère et fibrose absente		Hépatite B	
47	73	F	80	1,53	34									Cirrhose	HTA
48	78	H	80	1,7	28	864	18,41	23,52	29,57	47,53				Hépatite B	
49	79	F	87	1,55	36		18,5	26,9						Hépatite c	
50	79	F	85	1,52	37		28	22				Stéatose minime et fibrose (F2-F3)		Hépatite C	

N	Age	Sexe	Poids	Taille	IMC	PCR	ASAT	ALAT	GGT	PA	Gly	Elastographie Hépatique	Echographie abdominale	Maladie hépatique	Autre maladie
51	80	H	75	1,7	26							Stéatose minime et fibrose (F2-F3)		Hépatite C	
52	80	H	60	1,7	21	182,36								Hépatite B	
53	85	F	80	1,6	31	2000	90	98	298	180				Hépatite C	
54	85	F	47	1,54	20	1805	146,3	95,3		543,5				Hépatite C	Diabète type 2
55	88	F	50	1,53	21	779000								Hépatite C	
56	88	F	70	1,65	26	2300						fibrose F4	Foie d'hépatopathie chronique	Hépatite B	HTA Diabète type 2
57	89	F	55	1,52	24									Hépatite C	HTA
58	91	F	58	1,6	23	871950	34	18	34	146			Aspect d'une cirrhose hépatique compliquée d'une ascite libre de grande abondance	Hépatite B	HTA

Annexe 3 : tableaux de valeurs des différentes figures présentées dans les résultats

Tableau 10: Répartition de la population (H-F) :

Sexe	Femmes	Hommes	Totale
N	37	21	58
Pourcentage	64	36	100

Tableau 11: Répartition de la population selon les tranches d'âge

Classe d'âge	[19-29[[29-39[[39-49[[49-59[[59-69[[69-79[[79-89[[89-99[Total
N	4	8	8	8	12	8	8	2	58
P	7	14	14	14	20	14	14	3	100

Tableau 12: Répartition en pourcentage de la population selon les tranches d'âge et selon le sexe (H-F)

Classe d'âge	[19-29[[29-39[[39-49[[49-59[[59-69[[69-79[[79-89[[89-99[Totale
Nombre Femmes	2	6	4	7	6	4	6	2	37
Pourcentage F	5	16	11	20	16	11	16	5	100
Nombre Hommes	2	2	4	1	6	4	2	0	21
Pourcentage H	10	10	19	4	28	19	10	0	100

Tableau 13: Répartition de la population selon l'IMC :

Classe d'IMC	[18-22[[22-26[[26-30[[30-34[[34-38[[38-42[[42-46[Total
N	8	17	20	6	5	1	1	58
P	14	29	34	10	9	2	2	100

Tableau 14: Répartition de la population et les différentes maladies (NAFLD, Hépatite B(VHB), Hépatite C(VHC), Budd Chiari, Hépatite auto-immune, Cirrhose)

Maladies hépatiques	NAFLD	NAFLD+VHB	NAFLD+VHC	VHB	VHC	Budd Chari	Hépatite auto-immune	Cirrhose	Totale
N	6	3	6	20	16	2	1	4	58
Pourcentage	10	5	10	34	28	4	2	7	100

Tableau 15: Répartition de la population selon le nombre des patients NAFLD:

NAFLD/non NAFLD	NAFLD	non NAFLD	Total
N	14	44	58
Pourcentage	24	76	100

Tableau 16: Répartition de la population NAFLD selon les tranches l'âge (H-F) :

Classe d'âge	[38-46[[46-54[[54-62[[62-70[[70-78[[78-86[Totale
Femmes	1	1	3	1	1	1	8
Pourcentage F	13	13	35	13	13	13	100
Hommes	2	0	1	1	1	1	6
Pourcentage H	32	0	17	17	17	17	100

Tableau 17: Répartition de la population NAFLD (H-F) :

Sexe	Femmes	Hommes	Total
NAFLD	8	6	14
Pourcentage	57	43	100

Tableau 18: Répartition des patients atteints de la NAFLD en fonction de l'IMC (H-F) :

Classes d'IMC	[25-28[[28-31[[31-34[[34-37[[37-40[Total
Nombre Femmes	1	2	2	1	2	8
Pourcentage F	14	24	24	14	24	100
Nombre Hommes	4	0	1	0	1	6
Pourcentage H	66	0	17	0	17	100

Tableau 19: Répartition des patients atteints de la NAFLD et le taux du l'ASAT (H-F)

Population NAFLD	ASAT normal	ASAT >> à la normal	Total
Femme	2	1	3
Pourcentage F	67	33	100
Homme	1	2	3
Pourcentage H	33	67	100

Tableau 20: Répartition des patients atteints de la NAFLD et le taux de l'ALAT (H-F)

Population NAFLD	ALAT normal	ALAT >> à la normal	Total
Femme	3	0	3
Pourcentage F	100	0	100
Homme	1	2	3
Pourcentage H	33	67	100

Tableau 21: Répartition des patients atteints de la NAFLD et le taux de la GGT (H-F)

Population NAFLD	GGT normal	GGT au dessous de la normal	GGT >> à la normal	Total
Femme	0	0	2	2
Pourcentage F	0	0	100	100
Homme	1	0	2	3
Pourcentage H	33	0	67	100

Tableau 22: Répartition des patients avec NAFLD en fonction des maladies associées (Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C)

Maladies associées à la NAFLD	Diabète type 2	HTA	Hépatite B	Hépatite C	HTA+Diabète type 2	Saine	Totale
N	1	1	3	6	1	2	14
Pourcentage	7	7	22	43	7	14	100

Tableau 23: Répartition des patients avec NAFLD en fonction des maladies associées (Diabète type 2, HTA, Hépatite B et C) (H-F) :

Maladies associées à la NAFLD	Diabète type 2	HTA	Hépatite B	Hépatite C	HTA+Diabète type 2	Saine	Totale
Femmes	0	1	1	4	1	1	8
Pourcentage F	0	12	12	52	12	12	100
Hommes	1	0	2	2	0	1	6
Pourcentage H	17	0	33	33	0	17	100

Tableau 24: Répartition de la population NAFLD selon les stades (H-F) :

Stade de NAFLD	Minime	Modérée	Sévère	Totale
Femmes	2	1	1	4
Pourcentage F	50	25	25	100
Homme	3	1	2	6
Pourcentage H	50	17	33	100