



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique

Université Dr. Moulay Tahar de Saida
Faculté des Sciences
Département De Biologie

MEMOIRE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME
DE MASTER EN BIOLOGIE

Option : Biochimie

Présenté par :
M^{elle}. BENLEKEHAL Hanane
M^{elle}. TAZI Fatna

Sur le thème intitulé :

**Contribution à l'étude du profil nutritionnel et
biochimique des malades atteints de la
stéatose hépatique**

Soutenu devant le jury :

M. TERRAS Mohamed	Professeur	U T. M. de Saïda	Président
M. BERROUKCHE Abdelkrim	Professeur	U T. M. de Saïda	Examineur
M. HALLA Noureddine	Maître de conférences -B-	U T. M. de Saïda	Encadreur

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement :

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a donné l'envie, le courage et la force pour mener à terme ce travail, qui a été réalisé à l'université de Dr Moulay Tahar Saida Au terme de ce travail, nous exprimons :

Toutes nos reconnaissances à notre encadreur **Halla Noureddine** pour sa présence et son pragmatisme exemplaire qui a donné un véritable sens à notre travail.

Nos respectueux remerciements aux membres du jury : **Mr. Terras Mohamed et Mr. Berroukche Abdelkrim**, qui nous ont fait l'honneur de participer à l'évaluation de ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous les professeurs à qui nous ont enseigné et qui par leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes qui n'ont pas été citées et qui ont de près ou de loin participé à la réalisation de ce travail.

Merci à tous et à toutes



dédicace

Hanane

Merci à mes parents pour m'avoir soutenu pendant toutes ces années d'études.

Merci à ma sœur Sarah, et mon frère Mohamed Nadir, pour leurs encouragements.

Merci à Ma meilleure amie Foufa d'être là dans les bons et les moins bons moments. Je veux te dire merci d'être dans ma vie et te dire combien tu comptes pour moi Dans la vie, on a tous besoin d'une personne sur qui on peut compter et pour moi, cette personne, c'est toi.

Enfin, je remercie mes proches amis Amine , Nesrine et Ismaha toujours été là pour moi Leur soutien inconditionnel et leu encouragements ont été d'une grande aide.

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.



Dédicace :

*Je remercie mes très chers parents, **larbi** et **kheira**, qui ont toujours été là pour moi. Je remercie ma moitié **chahinez** , et mes frères **sife edinne** et **ishak**, et ma deuxième famille **zohra nacira djamila** et **oussama** pour leurs encouragements.*

*Enfin, je remercie mes amis **youcef amine nesrine** et **ismahan** qui ont toujours été là pour moi. Leur soutien inconditionnel et leurs encouragements ont été d'une grande aide*

*sans oublier ma chère amie **Hanane** n'est pas seulement une amie mais plus qu'une sœur pour le meilleur ou pour le pire*

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Résumé

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est la principale cause de maladie chronique du foie dans le monde occidental de maladies chroniques du foie dans le monde occidental, avec une prévalence de 15 à 30 %. Elle englobe la stéatose simple et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). La stéatose simple ne n'entraîne aucune complication, tandis que la NASH, caractérisée par une l'inflammation associée à la stéatose, augmente les risques de cirrhose et de cancer du foie. Il est donc important de pouvoir différencier ces deux entités. Malheureusement, ni les enzymes hépatiques ni les tests d'imagerie ne permettent de le faire.

La biopsie du foie est le meilleur moyen d'identifier une inflammation et de mettre en évidence une fibrose hépatique, mais elle n'est pas sans risque. Il est recommandé de commencer avec une méthode d'évaluation non invasive, telle que le NAFLD Fibrosis Score ou l'élastographie transitoire (FibroScan). Le foie biopsie du foie doit être réservée aux cas suspects ou à haut risque et à condition qu'elle modifie le traitement ultérieur. Le traitement consiste à faire perdre aux patients 5 à 10 % de leur poids, à faire de l'exercice à limiter leur consommation d'alcool et à sur la gestion des facteurs de risque cardiovasculaire.

La pioglitazone et la vitamine E se sont avérés efficaces pour réduire la stéatose et l'inflammation, mais au prix d'effets secondaires importants. Ces traitements doivent être réservés aux cas graves documentés par une biopsie du foie et ne répondant pas aux traitements initiaux.

Mots clés : Stéatose hépatique, foie, traitement.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the leading cause of chronic liver disease in the Western world. of chronic liver disease in the Western world, with a prevalence of 15-30%. It includes simple steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Simple steatosis does not lead to any complications, whereas NASH, characterised by inflammation associated with steatosis, increases the risk of cirrhosis and liver cancer. It is therefore important to be able to differentiate between these two entities. Unfortunately, neither liver enzymes nor imaging tests can do this.

Liver biopsy is the best way to identify inflammation and liver fibrosis, but it is not without risk. It is recommended to start with a non-invasive assessment method, such as the NAFLD Fibrosis Score or transient elastography (FibroScan). Liver biopsy should be reserved for suspicious or high-risk cases and provided it modifies subsequent treatment. Treatment consists of weight loss of 5-10%, exercise, alcohol restriction and management of cardiovascular risk factors.

Pioglitazone and vitamin E have been shown to be effective in reducing steatosis and inflammation, but with significant side effects. These treatments should be reserved for severe cases documented by liver biopsy and not responding to initial treatments.

Keywords: Liver disease, Liver, Treatment

ملخص

مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) هو السبب الرئيسي لأمراض الكبد المزمنة في العالم الغربي من أمراض الكبد المزمنة في العالم الغربي بنسبة انتشار تتراوح بين 15 و 30%. ويشمل التنكس الدهني البسيط والتهاب الكبد الدهني غير الكحولي (NASH). لا يسبب التنكس الدهني البسيط أي مضاعفات ، في حين أن التهاب الكبد الدهني غير الكحولي ، الذي يتميز بالتهاب مرتبط بتنكس دهني ، يزيد من خطر الإصابة بتليف الكبد وسرطان الكبد. لذلك من المهم أن تكون قادرًا على التمييز بين هذين الكيانين. لسوء الحظ ، لا تستطيع إنزيمات الكبد ولا اختبارات التصوير القيام بذلك.

خزعة الكبد هي أفضل طريقة لتحديد الالتهاب وإظهار دليل على تليف الكبد ، ولكنها لا تخلو من المخاطر. يوصى بالبدء بطريقة تقييم غير جراحية ، مثل NAFLD Fibrosis Score أو التصوير المرنة العابر (FibroScan) يجب حجز خزعة الكبد للحالات المشتبه بها أو عالية الخطورة بشرط أن تقوم بتعديل العلاج اللاحق. يتكون العلاج من جعل المرضى يفقدون 5-10% من وزهم ، وممارسة الرياضة ، والحد من تناول الكحول ، وإدارة عوامل الخطر القلبية الوعائية.

لقد ثبت أن بيوجليتازون وفيتامين هـ فعالان في الحد من تنكس دهني والالتهابات ، ولكن على حساب آثار جانبية كبيرة. يجب أن تكون هذه العلاجات محجوزة للحالات الشديدة الموثقة بواسطة خزعة الكبد ولا تستجيب للعلاجات الأولية.

الكلمات المفتاحية: مرض الكبد الدهني، الكبد، العلاج.

Liste des Abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique.
ALAT : Alanine Aminotransférase, aussi appelée Glutamate-Pyruvate Transaminase (TGP).
APRI : AST to Platelet Ratio Index
APRI :AST à l'indice de rapport plaquettaire
ASAT : Aspartate Aminotransférase, aussi appelée Glutamate-Oxaloacétate Transaminase (TGO).
AUROC : Measuring Performance
AUROC : Mesurer les performances
CRP : Protéine C réactive
CT : tomodensitométrie
FIB4 :Le score Fibrose-4 (aide à estimer la quantité de cicatrices dans le foie)
FSC :La formule sanguine complète (La FSC fournit des renseignements importants sur le type, le nombre et d'autres caractéristiques des cellules qui se retrouvent dans le sang)
HDL : High Density Lipoprotein (Lipoprotéine de haute densité).
IFG/DM :glycémie à jeun altérée
IMC :L'indice de masse corporelle
IRM :imagerie par résonance magnétique
LDL : Low Density Lipoprotein.
LSN : L'Argus de l'assurance
NAFLD :stéatose hépatique non alcoolique
NASH : stéatohépatite non alcoolique
NFS :la numération de formule sanguine
NK : natural killer
RIN :Radio international normalisé (mesurer le temps de formation d'un caillot de fibrine)
ROI :Le retour sur investissement (permet de mesurer la rentabilité d'un projet digital)
SGOT : (Sérum Glutamo_oxaloacétate Transférase)
SGTP :(Sérum Glutamate Pyruvate Transaminase)
SRM : spectroscopie par résonance magné
TG : Triglycérides
TGO: Glutamate-Oxaloacétate Transaminase (voir ASAT).
TGP: Glutamate-Pyruvate Transaminase (voir ALAT).
VHB : Le virus de l'hépatite B
VHC : Le virus de l'hépatite C
VS : vitesse de sédimentation

Sommaire

Remerciement.....	I
Dédicace	II
Résumé.....	IV
Abstract.....	V
ملخص.....	VI
Liste des abréviations.....	VII
Sommaire.....	VIII
Liste des figures	X
Liste des tableaux.....	XI
Introduction.....	01
Chapitre I : Le foie et ses maladies.....	03
1. Généralités.....	04
2. Anatomie fonctionnelle du foie	04
2.1. Localisation	04
2.2. Vascularisation sanguine	05
2.3. Les canaux biliaires	06
2.4. Le tissu hépatique	07
2.5. Les cellules	07
3. Physiologie et fonction du foie.....	08
3.1. Réponse aux besoins énergétiques de l'organisme.....	08
3.2. Production de l'urée.....	09
3.3. Fonctions hépatiques	09
3.3.1. Détoxification	09
3.3.2. Filtration dans le système immunitaire.....	10
3.3.3. Rôle de stockage.....	10
4. Les maladies du foie.....	10
4.1. Signes du foie malade.....	10
4.2. Signes biologiques	13
4.4. Les maladies du foie chez le nourrisson et le jeune enfant.....	13
4.5. Les maladies du foie chez les adultes.....	14
4.5.1. Les hépatites virales A, B, C, D, E.....	14
4.5.2. L'hépatite auto-immune.....	16
4.5.3. La cirrhose du foie.....	16
4.5.4. Cancer du foie.....	17
Chapitre II : Généralités sur la stéatose.....	19
1. Définition.....	20
2. Epidémiologie	22
2.1. Incidence	22
2.2. Prévalence	22
3. Facteurs de risque	23
3.1. Age	23
3.2. Sexe	23
3.3. L'obésité et les facteurs de risque métabolique	24
4. Pathogénèse	25
5. Les causes	26
Chapitre III : Diagnostic et traitement de la stéatose hépatique.....	30
1. Diagnostic positif	31
2. Moyens du diagnostic	31

2.1. Examen clinique	31
2.2. Examen de laboratoire	32
2.3. Imagerie médicale	33
2.4. Examen biologique	36
3. Traitement	37
3.1. Intervention sur le mode de vie.....	37
3.2. L'alimentation crétoise ou méditerranéenne.....	37
3.3. Donner au foie un entraînement sain	38
3.4. Chirurgie bariatrique	39
Conclusion.....	41
Références bibliographiques	43

Listes des figures

Figure 1: L'appareil digestif humain.....	05
Figure 2 : la circulation du sang et de bile dans le foie.....	06
Figure 3: Les canaux biliaire.....	06
Figure 4 : Localisation des différents types cellulaires constituant le foie	08
Figure 5 : Le ventre gros.....	11
Figure 6: la différence entre foie normal et cirrhose.....	17
Figure 7 : Progression des lésions hépatiques de la stéatose hépatique à la cirrhose	20
Figure 8. Définition histologique de la NAFLD.....	21
Figure 9. Incidence de la NAFLD de la population générale.....	22
Figure 10. Développement de la stéatose hépatique non alcoolique chez les obèses	28
Figure 11. Echographie de Patient de stéatose hépatique.....	32
Figure 12. Image de scanner.....	34
Figure 13. Stéatose : a—c.....	35
Figure 14. Examens diagnostiques pour la stéatose hépatique.....	36
Figure 15. Pyramide pour lutter contre la stéatose.....	39
Figure 16. Les différentes interventions chirurgicales	40

Liste des tableaux

Tableau 1. Prévalence de la stéatose à l'échographie chez les sujets à risque pour la NAFLD.....	24
Tableau 2 : Les analyse qui lier avec la stéatose hépatique.....	33

Introduction

Le foie est l'un des plus grands organes du corps (un foie adulte pèse environ 3 livres). Il effectue plus de trois cents tâches, notamment en jouant un rôle dans des processus métaboliques cruciaux tels que la conversion des nutriments de notre alimentation en substances que notre corps peut utiliser et stocker pour l'énergie et l'élimination des substances nocives de notre sang.

La réalité est qu'une crise sanitaire silencieuse est en cours, une crise qui touche 30% des personnes. Vous n'en avez peut-être pas entendu parler, mais vous pourriez faire partie des victimes potentielles. La crise concerne une affection appelée stéatose hépatique, qui implique une accumulation de dépôts graisseux (en particulier de triglycérides) dans le tissu hépatique. Largement liée à notre épidémie d'obésité à l'échelle nationale, c'est une maladie qui est en augmentation alarmante; sa prévalence a plus que doublé depuis 1988. Pourtant, comme la stéatose ne produit pas de symptômes à un stade précoce, il passe souvent inaperçu jusqu'à ce qu'il évolue vers la stéatohépatite non alcoolique (NASH), une maladie plus grave qui entraîne une inflammation et potentiellement dommages irréparables au foie.

Le terme NAFLD regroupe un continuum d'anomalies hépatiques allant de la stéatose (en anglais Non-Alcoholic Fatty Liver (NAFL)), à la stéato-hépatite non alcoolique (en anglais Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH)) et ses complications : fibrose hépatique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire. La caractérisation précise d'une NAFLD nécessite une analyse histologique par une biopsie du foie qui, du fait de ses contraintes, ne peut pas être proposée à l'ensemble des sujets à risque de NAFLD

Au cours des dernières décennies, nous avons développé un mode de vie collectif qui favorise le développement de l'obésité ; cela a créé ce que l'on appelle souvent un environnement obésogène. Ce changement dans l'alimentation et les habitudes d'exercice, en particulier, a donné lieu à l'incidence de ces maladies du foie dévastatrices. L'augmentation exponentielle de la NAFLD a été parallèle à l'augmentation de l'obésité et ce n'est pas une coïncidence. Les deux poussées proviennent principalement d'un mode de vie malsain – trop de calories consommées par les aliments (et souvent les mauvais aliments) et trop peu de calories dépensées par l'exercice. Le résultat : trop de graisse dans notre corps, trop de graisse dans notre foie et une menace sérieuse pour notre santé et notre longévité. C'est une image désastreuse, en effet, et beaucoup de gens ignorent complètement ce danger imminent.

*Chapitre I : Le foie et ses
maladies*

1. Généralités

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain et siège d'une circulation sanguine intense, le foie est une véritable ruche d'activités métaboliques, correspondant à des fonctions de production (glucides, lipides, protides), de stockage (par exemple du glucose sous forme de glycogène), de biotransformation/épuración (médicaments) et de digestion (par l'intermédiaire des sels biliaires qui favorisent l'absorption des graisses). Les facteurs d'agression hépatique peuvent être acquis tels que l'alcool, les virus ou les médicaments. Ils peuvent être génétiques comme pour certaines jaunisses (ou ictères) ou pour la surcharge en fer de l'hémochromatose. Ils peuvent enfin être de nature mixte comme dans les atteintes auto-immunes. Le foie est constitué à 80 % d'hépatocytes, mais d'autres types cellulaires sont également présents (cellules des canaux biliaires, endothéliales, cellules immunitaires...). Les cellules hépatiques sont regroupées en lobules hépatiques, eux-mêmes assemblés grâce à du tissu conjonctif **(Garcier et Buc, 2005)**.

2. Anatomie fonctionnelle du foie :

2.1. Localisation :

Le foie, le plus grand organe du corps, pèse 1200 - 1500g **(Lefkowitz, 2006)** surface est lisse quand il est normal, granuleuse quand il est malade. Chez l'adulte, il mesure un peu moins de 30 cm transversalement, 15 cm dans sa plus grosse épaisseur à droite et 8 cm à gauche **(Joyeux et Joyeux, 2020)** Il se situe sous le diaphragme, dans la partie supérieure droite de la cavité abdominale. Il est au-dessus de l'estomac et le recouvre en partie **(Lafortune et al., 2007)**.

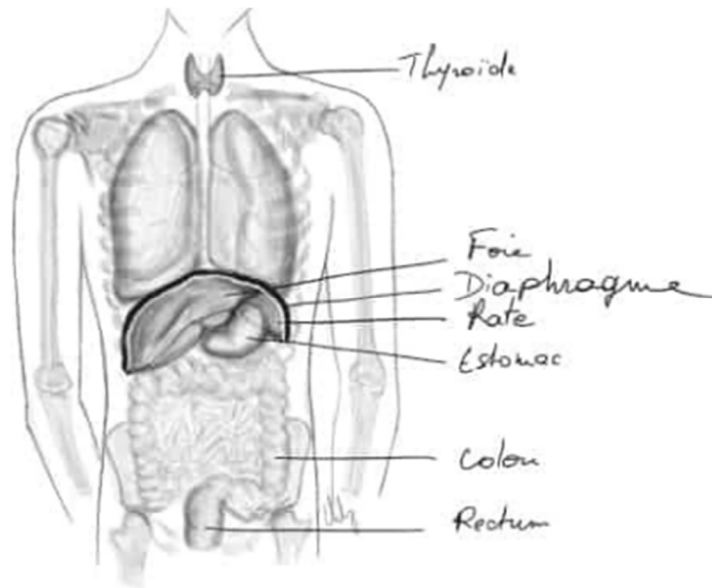


Figure 1: L'appareil digestif humain (Joyeux et Joyeux, 2020)

Le foie se divise en quatre lobes, tous divisés en segments (huit segments au total). Le lobe hépatique droit est le plus volumineux. Il est séparé du lobe hépatique gauche par le ligament suspenseur falciforme, qui suspend le foie au diaphragme et à la paroi abdominale. Le lobes carré et caudé se situent entre les lobes droit et gauche. Ils sont séparés par un sillon appelé le hile du foie, situé au centre de la face inférieure du foie. C'est par ce hile qu'arrivent l'artère hépatique et la veine porte ainsi que les voies biliaires (canal hépatique commun et conduit cystique qui forment le canal cholédoque). La vésicule biliaire est d'ailleurs liée au lobe hépatique droit et caudé du foie (Mulaikal et Emond, 2012)

2.2. Vascularisation sanguine :

Le foie est un des organes les plus densément vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte) la veine porte et l'artère hépatique. Le sang drainé par la veine porte provient de l'œsophage, de l'estomac et des intestins. La veine porte amène ainsi au foie un sang pauvre en oxygène mais riche en nutriments. L'artère hépatique provient du cœur et apporte au foie un sang riche en oxygène. Ces deux vaisseaux, en entrant dans le foie, se divisent en plusieurs branches pour en alimenter les différentes parties. On appelle « segment » une partie du foie qui est alimentée par une branche de la veine porte hépatique et une branche de l'artère hépatique. Après avoir irrigué l'ensemble des cellules du foie, le sang est

évacué par la veine hépatique, qui se jette ensuite dans la veine cave inférieure qui retourne au cœur (Bordei et al., 2005).

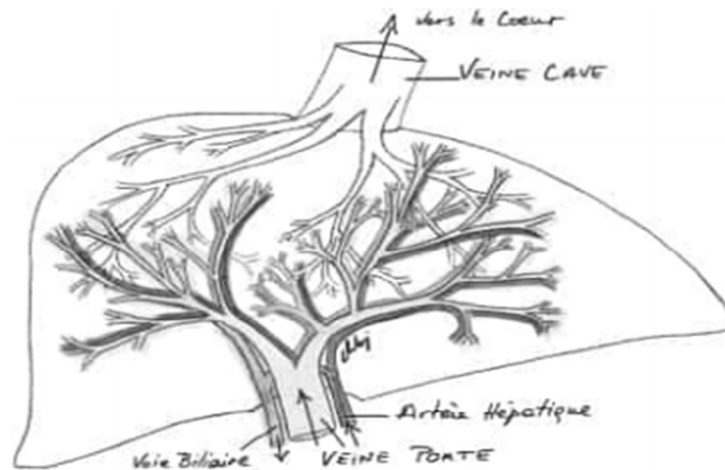


Figure 2 : la circulation du sang et de bile dans le foie (Joyeux et Joyeux, 2020)

2.3. Les canaux biliaires :

Les canalicules biliaires sont des espaces de 1 à 2 μm de large formés entre des hépatocytes adjacents. Ils sont interconnectés et forment un réseau de minuscules canaux intercellulaires qui reçoivent la bile sécrétée par les hépatocytes (McCuskey, 2012).

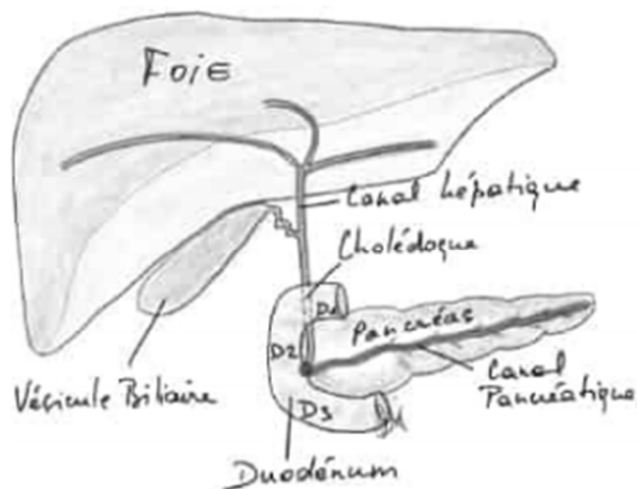


Figure 3: Les canaux biliaire (Joyeux et Joyeux, 2020)

Les canaux biliaires extra-hépatiques font partie d'un réseau de canaux qui acheminent la bile du foie et de la vésicule biliaire vers l'intestin grêle. La bile est un liquide vert jaunâtre sécrété par le foie. La bile quitte le foie et circule dans les canaux hépatiques, dans le canal cystique, puis dans la vésicule biliaire où elle est emmagasinée (**Bessaguet et al., 2021**).

2.4. Le tissu hépatique :

Les cellules parenchymateuses hépatiques, communément appelées hépatocytes, sont des cellules polyédriques d'environ 20 à 30 μm de diamètre ; elles ont un volume d'environ 5000 μm^3 et sont organisées en feuilletts anastomotiques. Ce sont des cellules épithéliales, augmentant la surface disponible pour l'échange de matériaux entre les hépatocytes et le plasma sanguin. Les surfaces apicales des hépatocytes font face aux hépatocytes adjacents et renferment les canalicules biliaires, de minuscules espaces formant un réseau de canaux qui transportent la sécrétion biliaire (sécrétion exocrine) des hépatocytes. Les surfaces apicales forment également des microvillosités pour augmenter la surface disponible pour la sécrétion. Ceci est également appelé le domaine canaliculaire de la membrane plasmique. Les membranes latérales des hépatocytes s'étendent des canalicules biliaires à l'espace de Disse et forment des jonctions cellule-cellule, y compris des jonctions lacunaires qui facilitent la communication entre les hépatocytes et les jonctions serrées qui scellent la bile (**Pointreau et al., 2010**).

2.5. Les cellules :

Le foie est composé de différents types cellulaires : les cellules endothéliales sinusoidales (15 à 20 %), les cellules de Kupffer (8 à 12 %), les cellules stellaires ou de Ito (3 à 8 %), Ces cellules ont des fonctions bien identifiées, certaines sont impliquées dans la structuration anatomique de l'organe (**McCuskey, 2012**).

Cellules endothéliales sinusoidales : Ces cellules forment une barrière qui sépare entre les cellules parenchymateuses et le sang circulant dans les sinusoides. La morphologie fenêtrée des cellules endothéliales agit comme un tamis qui empêche à la fois les globules rouges et d'autres composants cellulaires d'interagir avec les hépatocytes et permet un accès rapide des hépatocytes aux substances sélectionnées dans le sang (**Frachon et al., 2004**).

Cellules de Kupffer : Ces grandes cellules de forme irrégulière sont attachées au luminal surface de la paroi sinusoidale et sont responsables des fonctions suivantes :

- Phagocytose des substances toxiques et particules véhiculées par le sang comme les bactéries de la circulation
- Sécrétion de médiateurs (par exemple, médiateurs inflammatoires) qui affectent la fonction des cellules adjacentes et des cellules dans sites éloignés
- Production de substances bénéfiques et toxiques qui contribuent à la défense de l'hôte ainsi qu'aux lésions hépatiques. (Ballot et al., 2012).

Cellules étoilées (Ito) : Deux des fonctions de ces cellules en forme d'étoile externes à l'endothélium sinusoidal sont les suivantes :

- Les cellules étoilées stockent la vitamine A et d'autres liposolubles vitamines.
- Lorsque les cellules étoilées sont activées, elles synthétisent du collagène

Elles sont donc importante dans le développement de la cirrhose. La structure du foie au niveau du tissu, cellulaire (McCuskey, 2012).

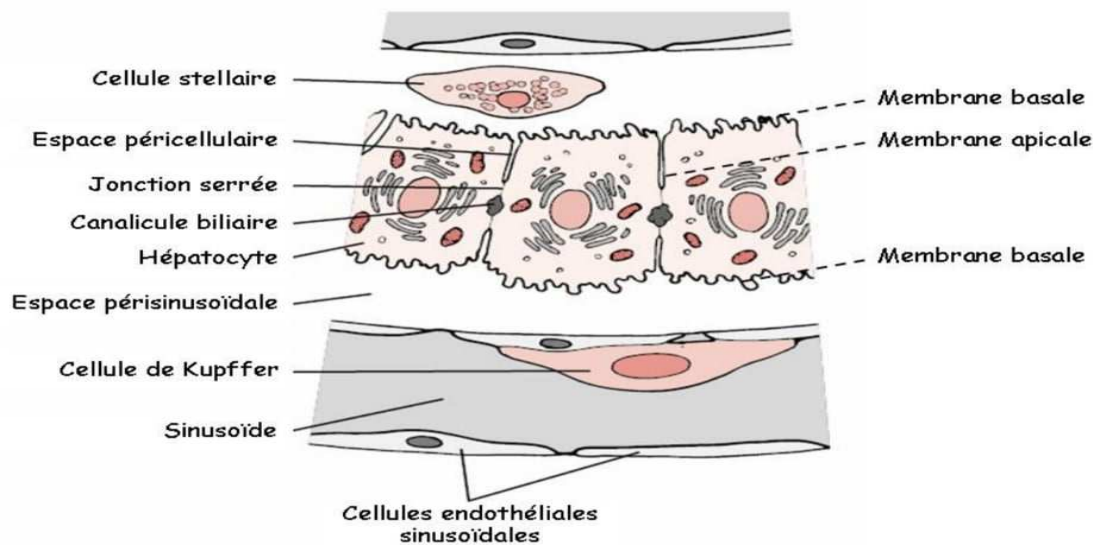


Figure 4 : Localisation des différents types cellulaires constituant le foie (Tso et McGill, 2003)

3. Physiologie et fonction du foie:

3.1. Réponse aux besoins énergétiques de l'organisme :

Le foie est un organe métabolique essentiel et un rôle majeur dans le maintien de l'homéostasie énergétique de l'organisme, et sa fonction métabolique est contrôlée par

l'insuline et d'autres hormones métaboliques. Le glucose est converti en pyruvate par glycolyse dans le cytoplasme, et le pyruvate est ensuite oxydé dans les mitochondries pour générer de l'ATP à travers le cycle TCA et la phosphorylation oxydative. A l'état nourri, les produits glycolytiques sont utilisés pour synthétiser les acides gras par lipogenèse de novo. Les acides gras à longue chaîne sont incorporés dans le triacylglycérol, les phospholipides et / ou les esters de cholestérol dans les hépatocytes. Ces lipides complexes sont stockés dans des gouttelettes lipidiques et des structures membranaires, ou sécrétés dans la circulation sous forme de particules de lipoprotéines de très basse densité. A jeun, le foie sécrète du glucose à la fois par glycogénolyse et gluconéogenèse. Ses TGs vont être dégradés. Pendant le jeûne prolongé, la gluconéogenèse hépatique est la principale source de production endogène de glucose. Le jeûne favorise également la lipolyse dans le tissu adipeux, entraînant la libération d'acides gras non estérifiés qui sont convertis en corps cétoniques dans les mitochondries hépatiques par β -oxydation et cétogenèse. Les corps cétoniques fournissent un carburant métabolique pour les tissus extra-hépatiques. Le métabolisme énergétique du foie est étroitement régulé par des signaux neuronaux et hormonaux. Le système sympathique stimule, tandis que le système parasympathique supprime, la gluconéogenèse hépatique. L'insuline stimule la glycolyse et la lipogenèse mais supprime la gluconéogenèse (Rui, 2014).

3.2. Production de l'urée:

L'ammoniac, dérivé catabolique de protéines et d'acide nucléique, joue un rôle central dans le métabolisme de l'azote et est nécessaires à la biosynthèse des acides aminés non essentiels et acides nucléiques. Le métabolisme de l'ammoniac est une fonction majeure du foie. Le foie a un taux d'ammoniaque 10 fois plus élevé que le niveau d'ammoniac plasmatique. Les niveaux élevés de l'ammoniac sont hautement neurotoxiques et peut conduire à plusieurs troubles neurologiques distincts, y compris le coma dans les cas graves. Le foie synthétise la plupart de l'urée dans le corps. Les enzymes impliquées dans le cycle de l'urée sont régulées par les protéines admission. Chez l'homme, la famine stimule ces enzymes (Tso et McGill, 2003).

3.3. Fonctions hépatiques :

3.3.1. Détoxification :

Le foie est l'organe central de la désintoxication des substances exo- et endogènes. Alors que les substances solubles dans l'eau peuvent être excrétées par le rein, les substances lipophiles doivent être transformées dans les hépatocytes avant l'excrétion. Les biotransformations dans

le foie comprennent non seulement la désintoxication, mais aussi l'activation de certains composés (par exemple, les pro médicaments) (**Sendensky et Dufour, 2011**).

3.3.2. Filtration dans le système immunitaire :

Le foie reçoit les deux tiers de son apport sanguin de l'intestin. Ce sang plein de nutriments contient de nombreux antigènes, qui sont filtrés à travers les sinusoides hépatiques par les cellules du système immunitaire inné. Le système immunitaire inné est la première ligne de défense contre les agents pathogènes reconnaissant de tels récepteurs. Le foie est enrichi de cellules innées système immunitaire comprenant les cellules de Kupffer (KC), les cellules dendritiques (CD), et les cellules tueuses naturelles (NK) (**Lapierre, 2007**).

3.3.3. Rôle de stockage:

Les nutriments d'assez petite taille, et un caractère suffisamment hydrophile, atteignent le foie par la veine porte. C'est le cas des vitamines hydrosolubles, des acides aminés, des minéraux, des oligoéléments et des glucides. Le foie aura pour rôle d'en stocker une partie, et de redistribuer l'autre en les modifiés intégrés dans des molécules particulières (le foie peut stocker environ 100 à 150 g de glucose sous forme de glycogène). Le foie peut stocker aussi d'autres nutriments, dont certains sont « essentiels », comme les vitamines A, D, E et K, les oligoéléments comme le fer, le zinc et le sélénium, et bien d'autres encosores. Il en utilise une partie pour ses propres besoins, et redistribuer dans ses fonctions multiservices en fonction des nécessités des différents tissus (**Joyeux et Joyeux, 2020**)

4. Les maladies du foie:

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme. Ses atteintes sont multiples et perturbent parfois gravement la santé du corps humain. (**Larrey, 1995**).

4.1. Signes du foie malade :

- **Une fatigue qui se prolonge anormalement.** Le foie est l'organe principal du métabolisme, l'altération de son fonctionnement fonctionne donc automatiquement de la fatigue. Elle peut s'exprimer de façon très diversifiée, ce qui en complique l'interprétation.

- **Les rougeurs du visage** : La couperose est assez fréquente chez les personnes qui abusent de l'alcool. On observe une dilatation des vaisseaux sanguins du visage. Le foie a, de fait, une très forte influence sur la régulation cardiovasculaire
- **Le gros foie** : c'est "l'hépatomégalie". Le foie déborde du rebord des côtes à droite et peut vous faire mal par sa dilatation. On parle d'"hépatalgie", qui procure des douleurs souvent postérieures assez haut dans le dos, mais aussi devant, sous les côtes
- **La jaunisse** ou "ictère" visible sur les conjonctives des yeux en soulevant la paupière. Elle s'associe à des urines très foncées et des selles moins colorées, virant au gris. Ces signes traduisent le foie (du fait d'une hépatite) ou hors du foie sur le canal hépatique commun ou le cholédoque
- **Les hématomes multiples à n'importe quel endroit du corps** : Ces symptômes peuvent être la conséquence d'un traitement anticoagulant trop fort ou d'une baisse du taux des plaquettes dans le sang. Si ces deux causes sont éliminées, les hématomes peuvent traduire une insuffisance du foie
- **Les œdèmes des membres inférieurs** : ont évidemment d'autres causes que l'insuffisance du foie.
- **Le ventre gros** et lourd du fait de la présence d'un liquide abondant dans la cavité abdominale. C'est ce que l'on appelle l'ascite ² qui peut avoir de nombreuses causes non hépatiques, tel le cancer des ovaires ou du péritoine. Elle est fréquente dans les insuffisances hépatiques à un stade avancé, bien visible chez les patients alcooliques (cirrhose du foie). Le foie ne fabrique alors pas suffisamment de protéines essentielles (l'albumine en particulier) nécessaires au maintien du plasma dans la circulation sanguine. L'eau n'est plus retenue dans le système vasculaire et passe dans le système interstitiel, d'où l'apparition d'épanchements dans les plèvres (pleurésie), dans le ventre avec l'ascite (**Joyeux et Joyeux, 2020**)

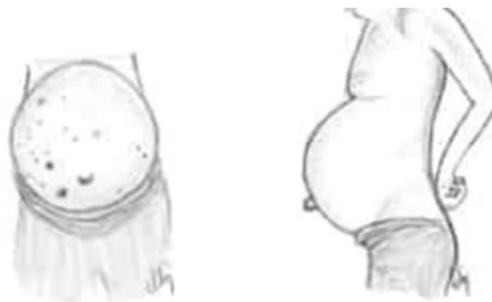


Figure 5 : Le ventre gros (**Joyeux et Joyeux, 2020**)

4.2. Signes biologiques :

Enzymes du foie:

- Les SGOT (Sérum Glutamo-oxalo-acétate Transférase ou ASAT Aspartate-Amino-transférase).
- Les SGPT (Sérum Glutamo-Pyruvate-Transférase ou ALAT, AlanineAmino-Transférase).
- Les deux autres (Gamma GT et Phosphatase Alcaline) traduisent surtout une gêne à l'écoulement biliaire.

Dans les hépatites virales, nous verrons que toutes ces enzymes sont à des taux élevés dans le sang, car la souffrance concerne autant les hépatocytes que les voies biliaires. Ces dernières sont comprimées par des hépatocytes malades et gonflées par l'inflammation, ce qui gêne l'écoulement biliaire (**Joyeux et Joyeux, 2020**).

Signes d'inflammation:

Le foie peut aussi nous signifier un syndrome inflammatoire qui peut se situer à son niveau, à l'intérieur de lui, ou ailleurs dans l'organisme. Cette inflammation peut être mise en évidence par une augmentation du taux sanguin de la CRP (Protéine C-réactive), protéine de l'inflammation fabriquée par le foie mais aussi par le tissu adipeux, lui-même pro-inflammatoire quand il est trop développé. Plus la valeur de la VS est élevée, plus on en déduit qu'il y a dans l'organisme infection ou inflammation (**Joyeux et Joyeux, 2020**)

Facteurs de la coagulation en trop ou trop réduits:

Parmi les douze facteurs nécessaires à une coagulation normale, les plus significatifs dans un bilan standard sont :

- Le taux de fibrinogène, 1^{er} facteur de la coagulation, dans sa forme active. Il s'agit de la "fibrinémie", qui dose le taux de la fibrine dans le sang. Son élévation doit faire penser à un risque de formation de caillots par hypercoagulation, ce qui augmente donc les risques d'embolies.
- Le taux de prothrombine, 2^{ème} facteur de la coagulation et fabriqué par le foie, est normalement au taux de 100 %. À l'inverse du point précédent, quand le taux de

prothrombine est nettement inférieur à 100 %, il traduit une insuffisance de fabrication par le foie. On retrouve alors des troubles de la coagulation, avec des hématomes qui peuvent se constituer au moindre coup sur les membres ou ailleurs sur le corps (**Joyeux et Joyeux, 2020**).

4.3. Signes quotidiens :

Dans la vie de tous les jours, il est possible d'entretenir son foie en repérant certains signes :

- La digestion lente, les lourdeurs digestives, ou la difficulté à digérer les graisses, cela peut être dû à la qualité du repas, bien évidemment, mais notre équipement enzymatique devrait pouvoir y faire face. Le foie et le pancréas sont en collaboration étroite pour faire ce travail.
- On distingue parfois, chez certains patients, une tendance assez marquée à craindre le froid, et parfois carrément l'inverse... Transpiration facile, visage facilement rouge au moindre effort, voire bouffées de chaleur après les repas... Et parfois en pleine nuit, se réveillant avec une soif assez marquée.
- Les céphalées (maux de tête), nausées, vomissements vertiges, troubles digestifs, douleurs abdominales, somnolence et éruptions cutanées figurent dans les signes cliniques de l'empoisonnement hépatique, parfois à peine perceptibles, votre foie vous parle (**Joyeux et Joyeux, 2020**).

4.4. Les maladies du foie chez le nourrisson et le jeune enfant:

Cinq pathologies graves peuvent être observées dès la naissance et doivent être diagnostiquées et traitées sans tarder

4.1.1. L'atrésie des voies biliaires: C'est un rétrécissement des voies biliaires, canaux conduisant la bile fabriquée par le foie. Cette anomalie de naissance est présente dans 1 cas sur 18000 naissances en Europe. L'affection n'est majoritairement pas héréditaire. Les filles sont un peu plus souvent atteintes que les garçons. Le nourrisson présente une jaunisse qui, dans les semaines qui suivent la naissance, ne rétrocede pas. La bile ne passe pas. Les voies biliaires sont trop étroites. Seule la chirurgie, exécutée par un chirurgien expérimenté, peut libérer le passage de la bile vers l'intestin par une intervention très minutieuse. Si l'intervention n'est pas efficace, il faudra envisager de remplacer le foie (**Lacaille, 2010**).

4.1.2. Le syndrome d'Alagille: Il s'agit d'une maladie qui, dans la première année de vie de l'enfant, se caractérise par la perte progressive des voies biliaires dans le foie. Décrite par Daniel Alagille 1, elle a pris son nom. Elle apparaît dans le 1^{er} trimestre de la vie de l'embryon. Cette maladie génétique est présente dans 1 naissance sur 100 000, et serait due à des mutations génétiques sur le chromosome 20. L'atteinte hépatique s'associe à une atteinte cardiaque, à des anomalies squelettiques et oculaires et à un faciès caractéristique (le front est bombé, les yeux écartés, et le menton pointu et en avant). Les signes de la maladie sont la jaunisse et la mauvaise croissance au cours des trois premiers mois de la vie (**Lacaille, 2010**)

4.1.3. Le kyste du cholédoque: Le kyste du cholédoque atteint 1 naissance sur 2 millions. Cette anomalie de naissance n'est pas héréditaire, mais pourrait être d'origine infectieuse pendant la grossesse. Il s'agit d'une dilatation kystique de la voie biliaire principale ou cholédoque à la jonction avec le foie ou les voies biliaires intra-hépatiques. Cette maladie atteint plus souvent les petites filles dans 80 % des cas et est diagnostiquée avant l'âge de 10 ans. La bile fabriquée par le foie stagne dans ce kyste entraînant de nombreux problèmes. Les signes cliniques englobent des douleurs abdominales, un gros foie palpable, la jaunisse, des nausées et vomissements, de la fièvre (**Bencherifa, 2009**).

4.1.4. L'hépatoblastome: C'est un cancer du nourrisson de développement prénatal, avant la naissance. Cette maladie est très rare et touche plus souvent les garçons, atteignant 1,5 cas par million d'enfants de moins de 15 ans. Dans 95 % des cas, la lésion du foie apparaît avant l'âge de 4 ans. Le tissu tumoral, qui se développe pendant la vie embryonnaire, est donc, de fait, de nature embryonnaire, ce qui le rend heureusement très sensible à la chimiothérapie. La cause est à ce jour inconnue. Ce cancer est parfois associé à des maladies génétiques comme le syndrome de Wiedemann-Beckwith ou la polypose adénomateuse familiale (**Joyeux et Joyeux, 2020**).

4.5. Les maladies du foie chez les adultes:

4.5.1. Les hépatites virales A, B, C, D, E :

Une hépatite est une inflammation du foie causée par des substances toxiques, ou par des virus (majorité des cas). A ce jour, 5 virus provoquant une infection ciblée et une inflammation du foie ont été identifiés. Ces virus, désignés par les lettres A, B, C, D, et E, diffèrent par leur mode de transmission (féco-orale pour les virus A et E ; parentérale pour les virus B et C) et leur agressivité.

L'hépatite A : Le virus se transmet par voie orofécale, donc par les aliments et l'eau pollués. Chaque année, environ 10 millions de personnes dans le monde sont infectées par ce virus. La transmission est essentiellement «oro-fécale», c'est-à-dire qu'elle est associée à un défaut d'ordre hygiénique comme on en rencontre dans des zones moins développées. Les signes cliniques les plus fréquents sont la jaunisse plus ou moins importante, avec nausées, vomissements, troubles du transit, hépatomégalie (gros foie), et particulièrement cette fatigue générale typique qui peut être intense. Le «déjaunissement» peut demander plusieurs semaines. Un seul traitement: le repos, avec une alimentation et des boissons qui ne surchargent pas le foie (**Pereira, 2003**).

L'hépatite B: Le virus se transmet par le sang (transfusion, piqûre, drogue). La maladie peut être aiguë ou chronique. Près de 800 000 personnes en meurent chaque année dans le monde. Dans les pays où l'hygiène élémentaire manque, le virus de l'hépatite B peut se transmettre dès la naissance de la mère à l'enfant, ou dans la petite enfance, d'une personne à l'autre. Le diagnostic repose sur la détection dans un simple prix de sang des antigènes (HBsAg) contre le virus La présence de l'antigène HBe signe une forte contagiosité du sang et des liquides corporels du sujet infecté .Chez une personne sur dix, l'infection devient chronique. Les traitements sont alors lourds, très coûteux et pas toujours efficaces du fait des résistances virales aux antiviraux spécifiques. Au stade de la cirrhose ,qui est irréversible, le remplacement par la greffe de foie peut être nécessaire (**Sokal, 2000**).

L'hépatite C: Le virus de l'hépatite C (VHC), identifié seulement en 1989. Environ 4 % des nourrissons nés de mères infectées par le VHC seront atteints. Le virus se transmet au bébé au moment de la naissance. Dans le monde, 130 à 170 millions de personnes atteintes par le virus, responsable de 350 000 morts par an. Deux millions de nouvelles les infections sont observées chaque année. Les signes cliniques sont les mêmes que ceux des autres hépatites. L'insuffisance est grave aiguë, et les spécialistes parlent alors d'une hépatite fulminante ». L'évolution se fait vers la guérison en 6 mois dans 15 à 35% des cas. Les autres 65 à 85% évoluent vers l'infection chronique avec cirrhose pouvant devenir cancer dit "hépatocellulaire" C' est avant la dégénérescence cancéreuse que le remplacement du foie est le plus indiqué, par transplantation (**Strauss, 2001**).

L'hépatite D: Ce virus est un sous-virus qui ne peut se propager qu'en présence du virus de l'hépatite B. Il s'agit donc une co-infection virale qui envahit le foie. Elle est responsable de complications plus graves, seulement en cas d'infection par le VHB seul. Toutes les cellules

du foie peuvent être atteintes très vite, il faudrait une assistance... mais si le rein artificiel fonctionne bien, les meilleurs hépatologues n'ont pas encore mis au point le "foie artificiel". Seule possibilité : remplacer le foie par la transplantation Avec ces deux virus, il y a de forts risques d'entrer dans une maladie chronique qui peut évoluer vers le cancer. Pour résumer, la double atteinte VHB + VHD est hélas responsable de la plus haute mortalité par hépatite virale, soit 20 % (**Moradpour, 2010**).

L'hépatite E: Le virus de l'hépatite E se transmet par voie fécale-orale, principalement au travers de l'eau polluée. La période d'incubation après l'arrivée du virus dans le corps est de 3 à 8 semaines, en moyenne 40 jours. Chaque année, 20 millions de personnes dans le monde sont atteintes du fait des eaux infectées. En général le foie récupère assez vite, l'infection restante légère. On compte plus de 3 millions de cas aigus avec évolution vers une insuffisance presque totale (hépatite aiguë) et même totale, avec 56000 décès liés à la maladie. L'atteinte suraiguë, dite «hépatite fulminante», est plus fréquente pendant la grossesse. Les femmes enceintes sont donc plus exposées. L'hépatite E peut en effet induire un taux de mortalité de 20% chez les femmes enceintes (**Roque-Afonso, 2016**).

4.5.2. L'hépatite auto-immune:

C'est l'inflammation chronique du foie. Le système immunitaire du foie attaque plus ou moins lentement l'organe au lieu de le protéger. Globules blancs, normalement destinés à combattre les infections, attaquent les hépatocytes, les considérant comme des étrangers, comme s'il s'agissait de microbes. Les virus des hépatites pourraient être en cause, comme certains Médicaments hépatotoxiques ou trop de métaux lourds (cuivre, fer ...).La maladie n'est pas contagieuse, mais on peut observer dans une même famille différents autres cas de maladies auto-immunes touchant la thyroïde, les articulations, le système oculaire sous forme d'uvéïte (qui se traduit d'abord par un œil rouge). (**Luong, 2013**).

4.5.3. La cirrhose du foie:

La cirrhose est une sorte de dommage caché au foie .Lorsque le foie est endommagé, des cicatrices apparaissent sur l'organe pendant il tente de réparer les mages. Les premières phases de la cicatrisation s'appelle la fibrose. On dit qu'une personne à la cirrhose lorsque son foie est atteint de dommages ou de cicatrices graves et nombreux. La cirrhose est une maladie qui évolue très lentement. Elle peut mettre jusqu'à 30 ans à se développer. à se manifester dépend de quelques facteurs, y compris la cause de la cirrhose, la santé générale de la

personne touchée, son mode de vie et la génétique. La cirrhose est une affection grave. Si elle n'est pas traitée, elle peut entraîner l'insuffisance hépatique, le cancer du foie ou la mort (Raymond, 2015).

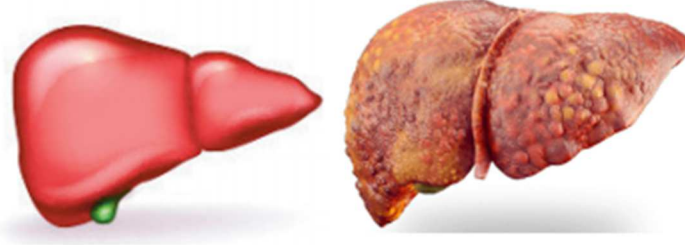


Figure 6: la différence entre foie normal et cirrhose (Lucile et al., 2019).

Ce sont les cellules assistantes des hépatocytes qui en sont responsables. Les cellules en étoile et les cellules de Ito ont un rôle déterminant. Les agressions toxiques, virales, auto-immunes, biliaires des hépatocytes font sécréter un certain nombre de cytokines par les cellules assistantes. Ces cytokines, protéines inflammatoires, vont entraîner la transformation des cellules dormantes du foie (destinées à la régénération) en myofibroblastes caractérisés par la présence de filaments d'alpha-actine de type musculaire lisse comme les cellules du cœur. Ces cellules vont produire en grande quantité des collagènes de différents types, d'où l'apparition de la cirrhose (Joyeux et Joyeux, 2020)

4.5.4. Cancer du foie:

Il n'existe pas un mais plusieurs cancers du foie. Certains se développent d'assemblée dans le foie: on parle de tumeurs primaires. Dans d'autres cas, la tumeur présente dans le foie est une métastase d'un autre cancer du sein, du poumon, du rein ou du côlon... qui n'a pas été diagnostiqué et traité précocement; Certaines cellules cancéreuses ont alors migré dans le sang jusque dans le foie. On parle de métastases ou de tumeurs secondaires. Elles ne sont pas abordées dans cette brochure car leur traitement relève de la prise en charge globale du cancer initial. Parmi les cancers primaires du foie, on distingue:

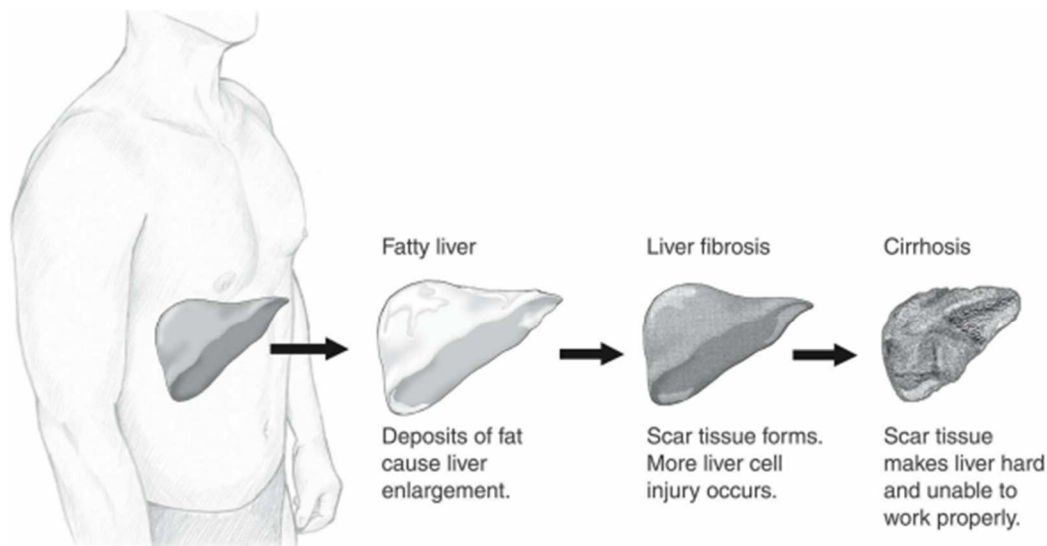
- le carcinome hépatocellulaire (ou hépatocarcinome) qui représente 85% des cas. Il se développe à partir des hépatocytes, cellules majoritaires du foie.
- plus rarement, d'autres tumeurs peuvent se développer, comme le cholangiocarcinome (qui se développe à partir des cellules des voies biliaires), l'angiosarcome (à partir des

cellules des vaisseaux hépatiques notamment après une exposition répétée à des produits toxiques ou l'hépatoblastome de l'enfant (à partir des cellules embryonnaires du foie **(Otley, 2000)**).

*Chapitre II : Généralités sur
la stéatose*

1. Définition:

La stéatose est une accumulation hépatique excessive de lipides qui n'est pas un processus usuel et représente l'atteinte hépatique primaire au cours du syndrome métabolique. On parle de stéatose lorsque la proportion de lipides dépasse 5 % de la masse du foie. On observe alors l'apparition de gouttelettes lipidiques riches en triglycérides. Cette accumulation peut rester bénigne mais elle peut aussi évoluer vers l'inflammation, la fibrose, la cirrhose et le carcinome. En termes histologiques, cela se traduit généralement par une stéatose macrovacuolaire, avec de grandes vacuoles intracytoplasmiques déplaçant le noyau à la périphérie des cellules. Plus rarement, on observe une stéatose microvacuolaire, qui consiste en des vacuoles plus petites laissant le noyau en position centrale. La stéatose microvacuolaire peut se présenter avec la forme acrovacuolaire (Bellentani et al., 2000).



Progression of liver damage from fatty liver to cirrhosis. © National Institute

Figure 7 : Progression des lésions hépatiques de la stéatose hépatique à la cirrhose.

La stéatopathie non-alcoolique, en anglais non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) est une affection caractérisée par l'accumulation anormale de graisse dans les hépatocytes (Angulo, 2002). L'accumulation de graisse dans plus de 5% des hépatocytes définit une stéatose du foie significative. Lorsque celle-ci atteint plus de 66 % des hépatocytes la stéatose est considérée comme sévère (Kleiner et al., 2005) ; (Bedossa et al., 2012). Cette maladie est intimement associée aux facteurs métaboliques, comme l'obésité viscérale, l'insulinorésistance, ainsi que la dyslipidémie et le diabète de type 2 (Marchesini et al., 2001). La NAFLD occupe un large

spectre allant de la stéatose simple à la stéatohépatite non alcoolique, en anglais non-alcoholic steatohepatitis (NASH), et différents stades de fibrose jusqu'à la cirrhose (**Angulo, 2002**).

La stéatose simple est définie par la présence d'une stéatose sans lésion cellulaire comme la ballonnisation des hépatocytes. Le plus souvent, la stéatose simple a un bon pronostic à long terme. Pourtant, 5-25% des patients peuvent progresser de la stéatose simple à la NASH associée à la fibrose hépatique (Day 2005). Environ 30% des patients ayant une NASH développent une fibrose significative et jusqu'à 15-20% peuvent évoluer vers la cirrhose et ses complications (**Bugianesi et al., 2002**).

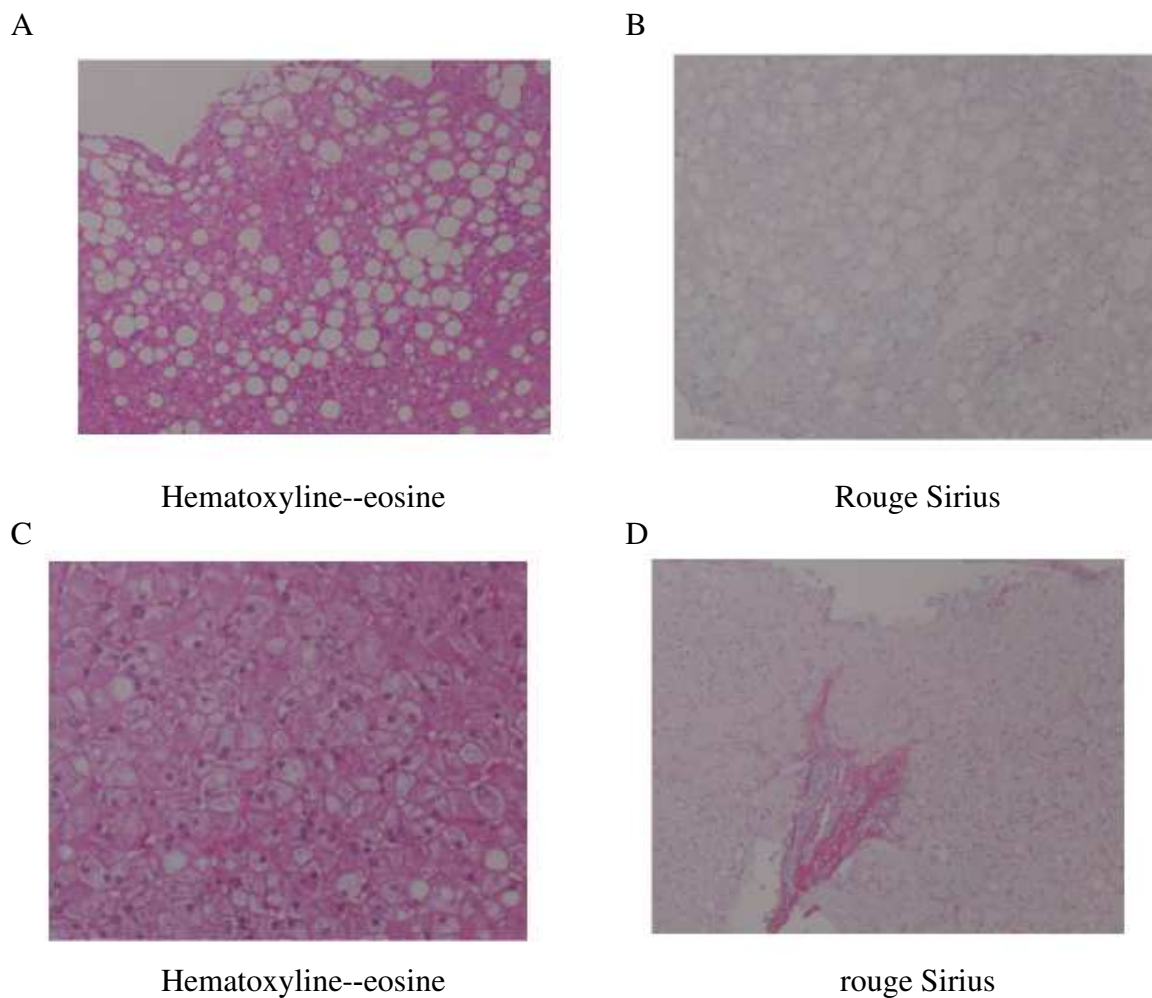


Figure 8. Définition histologique de la NAFLD. Stéatose isolée sans lésions de nécro inflammation (A, Hematoxyline--eosine) et sans fibrose (B, Rouge Sirius). Steatohépatite (NASH): stéatose >5% avec lésions d'inflammation lobulaire et de ballonnisation hepatocyttaire (C, Hematoxyline--eosine) et fibrose portale (D, rouge Sirius) (**Raynard et al., 2002**).

2. Epidémiologie :

2.1. Incidence :

L'incidence de la NAFLD reste mal connue. Les études prospectives où la NAFLD était diagnostiquée à l'échographie, ont retrouvé une incidence allant de 18.5 à 86 pour 1000 sujets par an (**Petta et al., 2011**), ce qui reflète l'hétérogénéité des populations étudiées mais aussi la variabilité de la durée de suivi (**Figure 9**).

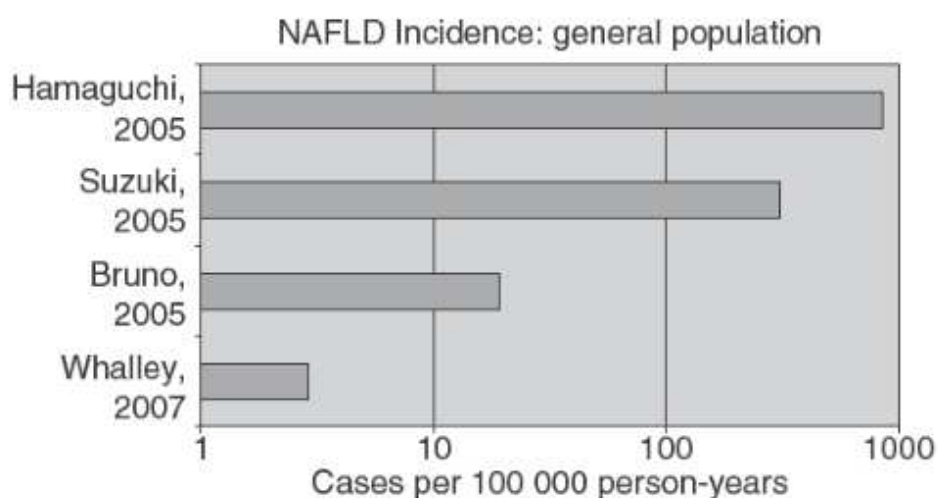


Figure 9. Incidence de la NAFLD de la population générale (**Vernon et al., 2005**)

2.2. Prévalence :

La prévalence de la NAFLD varie beaucoup en fonction de la région géographique et de la méthode diagnostique employée. Il est actuellement estimé que 20-25% de la population adulte au niveau mondial a une stéatose. Aux Etats-Unis, il est estimé qu'un tiers de la population adulte a une stéatose (**Shi et al., 2008**). La prévalence de la NAFLD en Europe et au Moyen Orient varie entre 20% et 30% (**Yun et al., 2009**). Des études récentes au Japon et en Chine retrouvent une prévalence de la NAFLD similaire à celle retrouvée en Europe (20%-30% au Japon et 15%-30% en Chine) (**Park et al., 2010**). En raison de l'adoption d'un mode de vie sédentaire et des habitudes diététiques de pays de l'occidentaux, la prévalence de la NAFLD a significativement augmenté dans les pays en cours de développement. La prévalence de la NAFLD dans les régions urbaines de l'Inde est semblable à celle de l'Europe et varie entre 16% et 32% (**Lesmana et al., 2012**). Toutefois, dans les régions rurales pauvres

de l'Inde elle est beaucoup plus faible (9%). Le niveau socio-économique, le mode de vie sédentaire et l'adoption des habitudes diététiques des pays occidentaux, «fast-food diet», expliquent les principales différences de prévalence entre les pays développés et en cours de développement: (1) prévalence sensiblement plus élevée dans les pays de l'Ouest (20–30% en Occident vs. 10–20% dans les pays de l'Est) ; (2) prévalence plus élevée dans les zones urbaines que dans les zones rurales dans les pays en cours de développement alors que ces différences sont effacées dans les pays de l'Ouest; (3) prévalence plus faible de l'obésité dans les pays en cours de développement mais plus élevée de la NAFLD chez les sujets non obèses dans ces pays (**Stepanova, 2010**).

Il existe des variations importantes dans la prévalence rapportée de la NAFLD en fonction de la méthode diagnostique utilisée. La plupart des études dans la population générale ont utilisé comme méthode diagnostique soit l'échographie soit l'élévation des transaminases. Néanmoins, les deux méthodes sous-estiment la prévalence réelle de la NAFLD. Il est connu que l'échographie a une sensibilité limitée pour la détection de la stéatose inférieure à 30% (**Wong et al., 2012**). D'autre part, une proportion significative de patients avec une NAFLD ont des transaminases normales (**Kim et al., 2007**).

3. Facteurs de risque :

3.1. Age :

La prévalence de la NAFLD augmente avec l'âge et est supérieure à 40% chez les sujets âgés de 70 ans ou plus qui sont le plus à risque de développer une fibrose ou une cirrhose (prévalence de 40% et 14% respectivement) (**Welzel et al., 2011**). L'addition des facteurs de risque métaboliques, notamment cardiovasculaires, la dysfonction mitochondriale et la redistribution du tissu adipeux, sont des facteurs qui augmentent l'insulinorésistance et qui expliquent la prévalence élevée de la NAFLD chez les personnes âgées. Toutefois, elle semble diminuer chez les sujets octogénaires (21% après 85 ans vs 36--39% avant 85ans), ayant survécu à la mortalité liée aux comorbidités associées à la stéatopathie (**El-Seraget al., 2006**).

3.2. Sexe :

Une large étude effectuée à Hong--Kong a retrouvé une augmentation significative de la prévalence de la NAFLD chez les femmes de plus de 50 ans³³. Ces résultats pourraient suggérer un rôle des hormones sexuelles dans la pathogenèse de la maladie. Cette hypothèse

est confirmée par la prévalence élevée de la NAFLD dans le syndrome des ovaires polykystiques (Chen et al., 2008).

3.3. L'obésité et les facteurs de risque métabolique :

La résistance à l'insuline a un rôle majeur dans la pathogenèse de la NAFLD et explique les liens étroits entre la NAFLD, le syndrome métabolique et ses composantes, particulièrement l'obésité et le diabète. La NAFLD est actuellement considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique (Wang et al., 2009). Dans une analyse récente du registre américain NHANES III, la prévalence du syndrome métabolique parmi les patients avec NAFLD était de 79% (Ates, 2011).

Les études issues des cohortes de chirurgie bariatrique chez les obèses morbides ont rapporté une prévalence élevée de la NAFLD allant jusqu'à 90% dont 37% pour la NASH (Cindoruket al., 2007). Toutefois, les sujets non obèses provenant des pays en cours de développement ont une prévalence de la stéatose de 10-20%, dont 30% ont une NASH et 2.5% une cirrhose (Jin et al., 2012). Ces patients sans obésité apparente (IMC <25 kg/m²), ont néanmoins une adiposité viscérale excessive et une insulino-résistance. Chez les patients diabétiques de type 2 la prévalence de la NAFLD est de 70%. Le **Tableau 1** résume la prévalence de la NAFLD en fonction de la présence des différents facteurs de risque métabolique.

Facteurs de risque	Prévalence
Obésité	90%
Diabète de type 2	70%
Dyslipidémie	50%
Syndrome métabolique	59%
Syndrome d'ovaires polykystiques	42%

Tableau 1. Prévalence de la stéatose à l'échographie chez les sujets à risque pour la NAFLD (El-Serag et al., 2006).

4. Pathogénèse :

L'hypothèse du "multi-hit" (anciennement appelée "double-hit") est actuellement acceptée pour décrire la pathogénèse de la stéatose métabolique. L'insulinorésistance entraîne une augmentation des acides gras libres qui sont ensuite incorporés dans les hépatocytes conduisant à une stéatose hépatique qui représente le "first hit". En présence d'une stéatose hépatique, l'activation d'une cascade inflammatoire associée à une interaction complexe entre les hépatocytes, le tissu adipeux, les cellules étoilées du foie et les cellules de Kupffer (plusieurs "second hits") entraîne une progression vers la NASH et par conséquent ses complications (Choi et al., 2008).

La raison pour laquelle certains patients passent du "first" aux "multiple hits" et progressent ainsi de la stéatose simple à la NASH n'est pas bien connue. Cependant, plusieurs médiateurs inflammatoires participants au processus ont été décrits. Les patients ayant une NASH ont en plus grande quantité des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le facteur nucléaire kappa beta (NF- κ B) (Videla et al., 2009). De plus, la présence de protéines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) peuvent être impliqués dans la pathogénèse de la stéatose métabolique. L'adiponectine joue un rôle important dans la régulation des acides gras en inhibant la gluconéogenèse hépatique (Yamauchiet al., 2002).

La concentration d'adiponectine, inversement corrélé à la quantité de tissus adipeux, est réduite chez les patients obèses (Lafontan et Viguerie, 2006). Les taux bas d'adiponectine semblent être associés à une inflammation hépatique plus sévère tandis que l'administration d'adiponectine améliore l'inflammation et la stéatose dans les modèles animaux (Xu et al., 2003). Les patients obèses ayant une insulinorésistance ont des concentrations de TNF- α plus élevés que les non obèses (Hotamisligil et al., 1995).

Les concentrations de TNF- α sont corrélés à la sévérité de l'inflammation et de la fibrose hépatique. D'autres facteurs comme le microbiote intestinal jouent un rôle important dans le développement d'une NASH. Malgré des habitudes alimentaires similaires, les patients obèses et ceux qui ont une NASH ont des enterotypes qui leur sont spécifiques et différent de celui des volontaires-sains (Zhu et al., 2013).

5. Les causes :

La stéatose hépatique non alcoolique La NAFLD est une manifestation hépatique du syndrome métabolique. La NAFLD est diagnostiquée suite à la présence d'un excès d'accumulation de GL hépatiques en absence de toutes autres causes de maladie chronique du foie (**Chalasani et al., 2012**). La NAFLD est souvent associée au développement du syndrome métabolique incluant la résistance à l'insuline, l'obésité viscérale, la dyslipidémie, le diabète de type 2 et l'hypertension (**Lonardo et al., 2011**). La physiopathologie de la NAFLD reste obscure. En effet, l'augmentation de la lipogenèse de novo, la diminution de l'oxydation mitochondriale des AG ainsi que l'inhibition de la sécrétion des TG contribuent au développement de la NAFLD (**Ress et Kaser, 2016**). L'augmentation de la lipogenèse de novo est essentiellement due à une augmentation de l'expression des facteurs de transcriptions SREBP-1 c et Carbohydre responsive element binding protein (ChREBP) qui sont les régulateurs clés de la lipogenèse de novo (**Carr et Ahima, 2016**). Une augmentation de leur expression a été observée chez des patients souffrant de NAFLD ainsi que chez des modèles animaux de NAFLD (**Benhamed et al., 2012**).

De plus, une inhibition de l'expression de ces facteurs de transcription induit une amélioration de la NAFLD dans des modèles animaux (**Dentin et al., 2006**). La diminution de l'oxydation mitochondriale des AG est aussi retrouvée chez les patients atteints de NAFLD et résulterait d'effets direct et indirect sur la structure et la fonction des mitochondries (**Caldwell et al., 1999**). De plus, la DNL et la β -oxydation sont en relation via SREBP-1 c. En effet, en plus de son rôle de facteur de transcription sur les gènes classiques de la lipogenèse de nova, SREBP-1 c active l'expression de l'enzyme acetyl-CoA carboxylase (ACC) augmentant ainsi la synthèse de malonyl-coA. Le malonyl-CoA inhibe la carnitine palmitoyltransferase 1 (CPT1) ce qui entraîne une diminution du transport des AG dans les mitochondries inhibant ainsi la β -oxydation (**Ress et Kaser, 2016**). La stéatose hépatique peut être causée par divers facteurs et maladies, mais l'obésité et l'alipodystrophie sont les principales causes fréquentes d'apparition de la stéatose hépatique non alcoolique.

- Chez les obèses :

Le surpoids et l'obésité sont des problèmes majeurs de santé publique. En effet selon l'OMS à l'échelle mondiale, le nombre d'obèses a doublé entre 1980 et 2000 chez les adultes. En 2014, selon la même source, plus de 1,9 milliards d'adultes dans le monde sont en

surpoids et plus de 600 millions sont obèses, ce qui représente 13% de la population mondiale (11% des hommes et 15% des femmes). L'obésité et le surpoids sont souvent associés à plusieurs maladies métaboliques tel que le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires, mais aussi la stéatose hépatique. En effet, la prévalence de la simple stéatose chez les individus obèses est de 30 à 37% (**Baidal et Lavine, 2016**). Le risque de développer une NAFLD est de 16,5% chez les individus sains alors qu'il est de 75% chez les individus obèses (**Bellentani et al., 2000**).

La saturation des tissus adipeux (TA), qui est le lieu préférentielle de stockage des AG, induit une augmentation d'acides gras libres (AGL) circulants. Ces AGL vont ainsi être stockés de façon ectopique dans divers organes tels que le cœur, les muscles squelettiques ou bien le foie entraînant ainsi l'installation d'un syndrome métabolique (**Gaggini et al., 2013**). De plus, chez les individus obèses atteints de NAFLD, des études ont montré une élévation du taux de la leptine qui serait corrélée avec la sévérité de la stéatose (**Margetic et al., 2002**). En effet, la présence de la NAFLD et de l'hyper-leptinémie suggèrerait le développement d'une résistance à la leptine, un autre facteur impliqué dans le développement du syndrome métabolique. Des résultats similaires ont été reportés chez des souris obèses nourries avec un régime riche en gras. Ces souris ont aussi développé une NAFLD associée à un taux élevé de leptine comme chez les humains (**Li et Diehl, 2005**).

En plus de l'obésité, certaines études suggèrent que la distribution du gras dans le corps aurait aussi un effet important sur le développement de la NAFLD. L'excès de dépôt adipeux, en particulier intra abdominal, serait la clé de la physiopathologie du NAFLD du fait de son association avec la résistance à l'insuline et du fait que ce dépôt abdominal serait la source d'AGL (**Eguchi et al., 2006**). Une étude sur des individus ayant un poids normal montre une corrélation entre l'accumulation intra-abdominale de lipides et la résistance à l'insuline (**Cnop et al., 2002**). En effet plusieurs études ont mené au modèle présenté plus bas pour le développement de la stéatose (**Figure 10**), démontrant un rôle clé de la résistance à l'insuline dans la physiopathologie de la NAFLD (**Paschos et Paletas, 2009**).

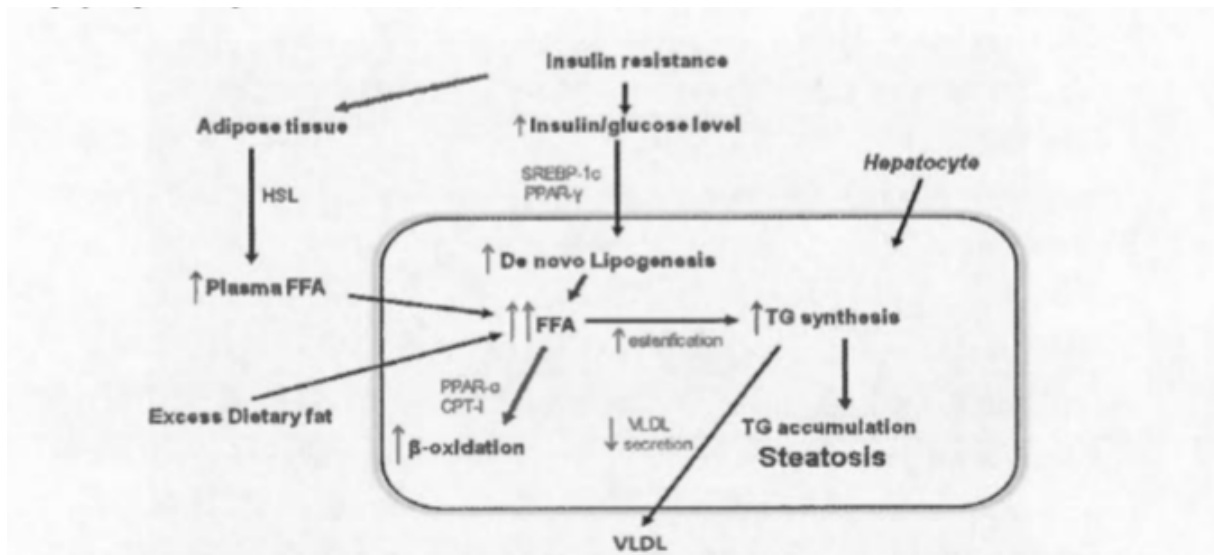


Figure 10. Développement de la stéatose hépatique non alcoolique chez les obèses .

Dans le TA, la résistance à l'insuline diminue l'action inhibitrice de l'insuline sur l'hormone sensitive lipase (HSL). Ceci induit une forte lipolyse des TG et la libération des AGL. Ceci va induire une augmentation du taux circulant des AGL qui vont être captés par le foie. De plus, l'hyperinsulinémie, une conséquence de la résistance à l'insuline, augmente la synthèse de novo des TG dans les hépatocytes. La synthèse des TG hépatiques est régulée par l'augmentation du contenu hépatique en AGL et est favorisée par la régulation positive des enzymes lipogéniques induite par l'insuline via le facteur de transcription peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR-γ) et sterol regulatory element binding protein 1 (SREBP-1) et une baisse de la sécrétion de VLDL (**Paschos et Pale tas, 2009**).

- **Chez les lipodystrophiques :**

La lipodystrophie représente un large spectre de syndromes héréditaires ou acquis induisant une disparition quasi-totale du TA. La plus sévère d'entre elle est causée par la déficience de la protéine Seipine (**Cartwright et Goodman, 2012**). Ce syndrome est aussi appelé « diabète lipoatrophique » à cause des similitudes avec le diabète concernant les troubles métaboliques qui accompagnent la perte du TA. En effet, les patients atteints d'une lipodystrophie générale ou partielle sévère souffrent d'une hypertriglycéridémie secondaire à la perte de capacité de stockage du TA par les cellules adipocytaires. Cette hyperlipidémie peut induire une pancréatite récurrente et est souvent associée au stockage ectopique de lipides et à l'insulino-

résistance. L'accumulation des lipides dans les tissus non adipeux, tels que le muscle squelettique et le foie, donne aux patients une apparence maigre avec une hypertrophie musculaire, des veines saillantes et une organomégalie avec une saillie ombilicale. Cette organomégalie est souvent associée au développement d'une hernie ombilicale, d'une stéatohépatite, se transformant en cirrhose (**Cartwright et Goodman, 2012**).

- Autres causes de la NAFLD :

La NAFLD peut être causée par d'autres facteurs comme l'hépatite, certains médicaments et la grossesse (**Ress et Kaser, 2016**). Plus de 80% des patients atteints d'hépatite C (HCV) souffrent de stéatose due à une diminution de la β -oxydation, une augmentation de la néoglucogenèse et de la DNL. Des études récentes ont montré que la HCV bloque la phosphorylation du facteur de transcription Forkhead box protein 01 (FOXO1) induisant une augmentation de la néoglucogenèse et de la DNL via une augmentation des niveaux d'expression de SREBP-1 et de l'acide gras synthase (FAS) (**Bose et al., 2014**). Certains médicaments induisent aussi une accumulation réversible de TG hépatiques. Parmi ces médicaments on retrouve les antibiotiques (comme la tétracycline et les glucocorticoïdes, les agents chimiothérapeutiques (comme le tamoxifène), des antiarythmiques, des agents antiviraux, des anti-inflammatoires et les antiépileptiques (**Amacher et Chalasani, 2014**). Ces médicaments (exemple: acide valproïque) induisent une diminution de la β -oxydation des AG menant à une augmentation intracellulaire des dérivés réactifs d'oxygène (ORO ou ROS) et un épuisement de l'ATP induisant l'installation d'une stéatose microvésiculaire. De plus, dans de nombreux cas, on observe une augmentation de la captation des AG due à une augmentation de l'expression de FAT/CD36 et/ou une augmentation de la DNL résultant d'une augmentation de l'expression de SREBP-1 c ou une diminution des taux d'AMPK (**Ress et Kaser, 2016**).

Enfin, la stéatose hépatique aigue gravidique est une stéatose rare qui touche 5/100000 femmes en Grande Bretagne et qui apparaît aux dernières semaines de la grossesse (**Knight et al., 2008**). La stéatose hépatique aigue gravidique est due à une défaillance de la β -oxydation dont les mécanismes restent encore aujourd'hui inconnus (**Ress et Kaser, 2016**).

***Chapitre III : Diagnostic et
traitement de la stéatose
hépatique***

1. Diagnostic positif :

Les patients atteints de stéatose ont des enzymes hépatiques légèrement élevées. Le diagnostic repose sur une accumulation excessive de graisse hépatique (> 5 % des hépatocytes) et exclut d'autres causes de maladie hépatique. La plupart des patients sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques. Cependant, si elle évolue au stade de la cirrhose du foie, il peut y avoir des manifestations typiques de la cirrhose du foie, telles qu'un hémangiome stellaire, une circulation collatérale, un ictère ou une ascite. S'il s'agit d'une stéatose hépatique, le diagnostic d'hépatite virale, d'hépatite auto-immune, de maladie de Wilson, d'hémochromatose et de maladie alcoolique du foie doit être envisagé. La stéatose hépatique se caractérise par:

1. une légère élévation du taux d'AST et d'ALT de 1,5 à 4 fois la normale
2. un taux de bilirubine et de phosphatase alcaline et un RIN normaux
3. une hépatomégalie ou une stéatose hépatique visible à l'examen d'imagerie de la cavité abdominale
4. des facteurs de risque (obésité, diabète, dyslipidémie, syndrome métabolique)
(Baillargeon, 2015).

2. Moyens du diagnostic :

2.1. Examen clinique :

Les symptômes :

Dans la grande majorité des cas, la stéatose hépatique n'est responsable d'aucun symptôme: on parle de maladie asymptomatique. "La maladie est silencieuse, d'où la nécessité de se dépister si l'on cumule des facteurs de risque", alerte Victor de Lédighen. A moindre échelle, on peut rencontrer un foie augmenté de volume. "En revanche, la 'crise de foie' ou la 'crise de stéatose hépatique' est un mythe : cela fait référence à un dysfonctionnement de l'estomac, le foie n'est pas en cause. Il n'existe pas de symptômes aigus liés à la stéatose hépatique (Jérôme, 2019)

Echographie :

Le diagnostic échographique est basé sur l'augmentation de l'absorption et de la réflexion ultrasonore engendrée par la surcharge stéatosique. L'aspect hyper échogène est un marqueur

de la stéatose qui peut être apprécié visuellement en le comparant à l'échogénicité du cortex rénal. La méthode peut être sensibilisée en utilisant un rapport d'intensité de signal mesuré par des ROI placées, à la même profondeur, sur le foie et sur le cortex rénal (**Aubé et Paisant, 2017**).

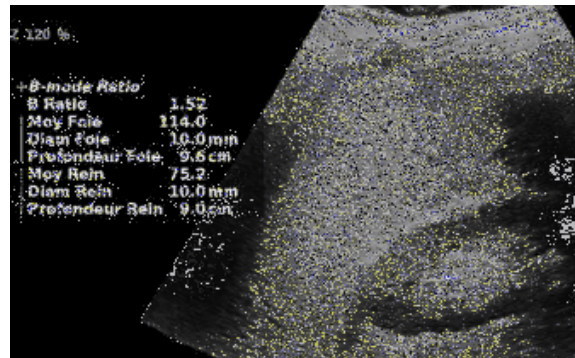


Figure 11. Echographie de Patient de stéatose hépatique (**Aubé et Paisant, 2017**)

2.2. Examen de laboratoire :

Le test sanguin simple le plus efficace pour la stéatose NAFLD est le score de fibrose NAFLD (CBC, variables : âge, indice de masse corporelle, hyperglycémie/diabète, AST, ALT, plaquettes, albumine) et FIB4 (âge, ASAT, ALAT, plaquettes) NFS FIB4 et FIB4 sont des tests gratuits qui s'expliquent par deux seuils diagnostiques. La limite inférieure de ces tests (FSC <-1,455, FIB4 <1,30) permet d'exclure la fibrose hépatique avancée avec une précision de plus de 90 % (valeur prédictive négative). La limite supérieure de F3/4 (FSC > 0,676 FIB4 > 2,67) est moins efficace : seuls 67 % des patients positifs ont effectivement une fibrose hépatique avancée (valeur prédictive positive). Entre ces deux seuils, il existe une zone grise (environ 30 % des patients) où le diagnostic est encore indéterminé (**Baillargeon, 2015**).

Tableau 2 : Les analyse qui lier avec la stéatose hépatique (**Jérôme Boursie 2019**)

Tour de taille	≥ 94 cm pour les hommes (caucasiens) ≥ 80 cm pour les femmes
Pression artérielle	Systolique ≥ 130 mm Hg et/ou diastolique ≥ 85 mm Hg ou traitement anti-hypertenseur
Glycémie à jeun	≥ 100 mg/dL (> 5,5 mmol/L) ou diabète de type 2
Triglycérides	≥ 150 mg/dL/ (≥ 1,7 mmol/L) ou traitement hypolipémiant
HDL-Cholestérol	< 40 mg/dL (< 1,0 mmol/L) pour les hommes < 50 mg/dL (< 1,3 mmol/L) pour les femmes

Biopsie hépatique :

Bien que la biopsie hépatique soit la méthode privilégiée pour diagnostiquer la stéatohépatite non alcoolique et déterminer le degré de fibrose, heureusement, la plupart des patients n'en ont pas besoin. Ses indications sont :

1. Diagnostic lorsqu'il existe encore des doutes sur la cause de l'atteinte hépatique observée ou sur l'existence d'une maladie hépatique associée malgré une évaluation étiologique complète
2. Pronostic lorsque les paramètres biométriques ou les tests d'élasticité des impulsions suggèrent un risque élevé de stéatohépatite non alcoolique et de fibrose hépatique. La biopsie permet de confirmer ou d'exclure la présence d'une stéatohépatite, de déterminer le stade de la fibrose et ainsi d'identifier les patients pouvant bénéficier d'un traitement Plus dense (**Boursier, 2019**).

2.3. Imagerie médicale :

Avec un temps d'acquisition court (2 apnées), un post-traitement simple et rapide basé sur les opérations de base du calcul d'images (addition, soustraction, division et multiplication par des nombres entiers) permet d'obtenir une imagerie de la stéatose de l'ensemble du foie.

Scanner :

La densité du tissu adipeux est inférieure à celle d'un foie sain. Par conséquent, un scanner peut être utilisé pour diagnostiquer une surcharge de stéatose, mais il doit déjà être important. Par conséquent, on pense que le scanner peut diagnostiquer plus de 30 % de surcharge (quantifiée histologiquement), ou environ 10 % de la fraction de graisse ou une réduction d'environ 15 HU. Des méthodes semi-quantitatives basées sur des valeurs d'intensité du signal

hépatique (mesurées en ROI) ou des ratios d'intensité du signal foie/rate ont été proposées. Cette technique peut être utile si une dégénérescence graisseuse est accidentellement découverte sur un scanner. Cependant, il ne peut pas être utilisé comme outil de quantification ou de surveillance car il n'est ni précis ni radioactif. Une exception est son utilisation systématique lors des tomodensitogrammes du corps entier de donneurs vivants potentiels.

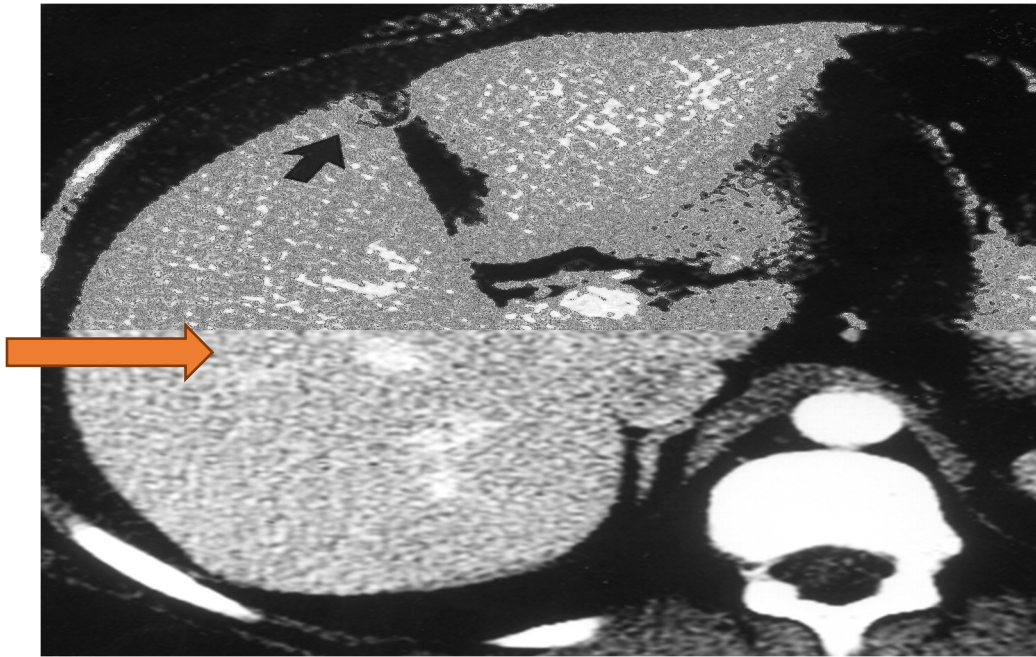


Figure 12. Image de scanner (Aubé et Paisant, 2017)

IRM :

En IRM, la séquence inverse est souvent utilisée lors de l'examen du foie. Pour un foie normal, le signal du parenchyme hépatique est similaire sur toutes les images ("en phase", "en phase"). L'infiltration graisseuse du foie se manifestera par une diminution de l'intensité du signal hépatique dans l'ordre inverse (T1 en phase : signal du foie est élevé par rapport à la rate ; phase inverse : signal faible dans le foie = signal bas). L'estimation de la teneur en graisse du foie par cette méthode peut être faussée par la présence de grandes quantités de fer (Aubé et Paisant, 2017).

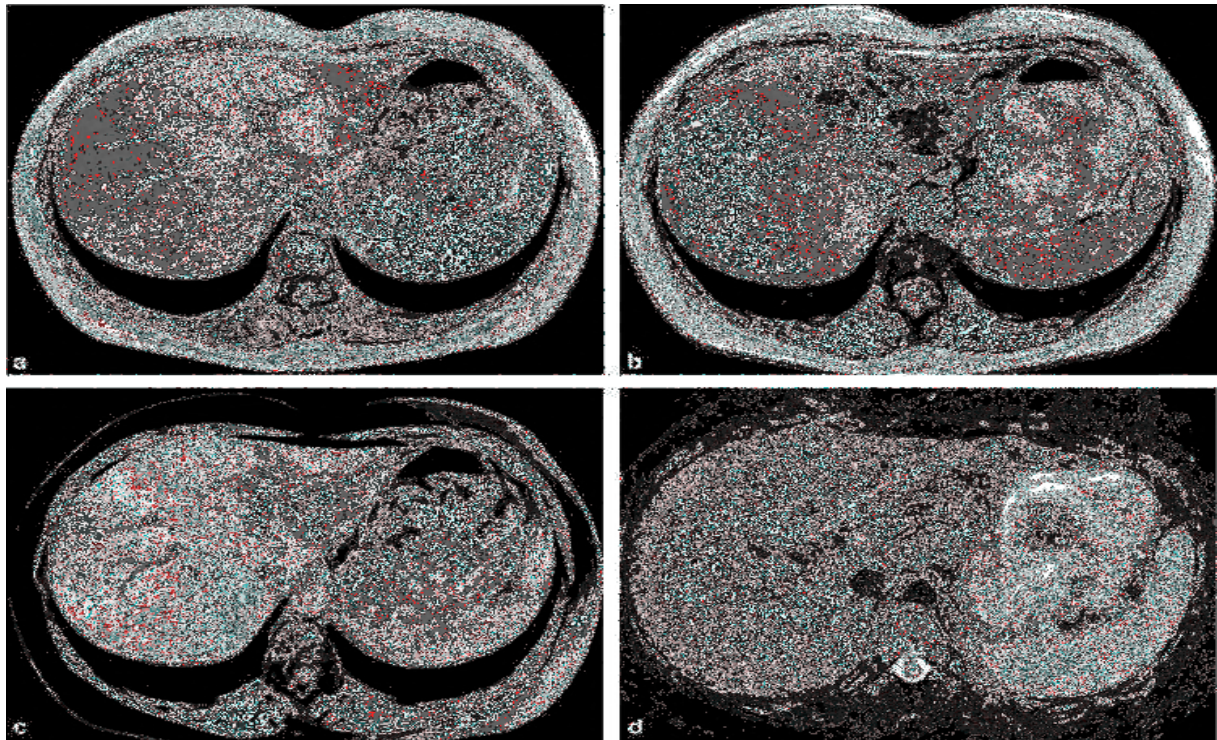


Figure 13. Stéatose : a—c : séquences pondérées en T1 en séquences pondérées en T1 en phase (a), en phase opposée (b) et de saturation de la graisse (c). Présence d'un hypersignal de part et d'autre de la branche gauche de la veine porte en phase, avec une chute massive du signal sur l'image en opposition de phase (b). La chute du signal est beaucoup plus modérée dans la séquence de saturation des graisses (c) ; d : aucune anomalie n'est visible dans la séquence pondérée en T2 avec suppression de graisse (**Vilgraina et Ronot 2013**).

Echographie (L'absorption ultrasonore) :

L'absorption échographique est mesurée et corrélée au grade histologique de la stéatose. Grâce à cette technologie, un seuil de 310dB/m est utilisé pour obtenir un diagnostic de stéatose > 33 % (quantifié histologiquement) avec une sensibilité de 79 % et une spécificité de 71 % Enfin, un prototype qui utilise des ultrasons pour voyager à travers le foie pour quantifier la stéatose est actuellement à l'essai. La méthode par ultrasons est une méthode simple, mais elle présente des limites en raison de ses caractéristiques non spécifiques. En fait, on peut trouver ce genre d'hyperéchoicité foie relatif dans d'autres surcharges hépatiques, telles que la fibrose (mais l'hyperéchographie est généralement plus légère et il existe des signes de fibrose associés) ou la glycogénose (mais ce type de maladie est rare) (**Aubé et Paisant, 2019**).

Examen	Sensitivité	Spécificité	Remarques
Histologie, biopsie hépatique	Examen de référence	Ne peut pas distinguer de façon sûre entre SHA et NASH	Variabilité importante dans l'interprétation du même échantillon entre pathologues; il serait judicieux de confier l'interprétation à un hépatopathologue hautement expérimenté
Enzymes hépatiques	Basse	Basse	AST/ALT généralement < 1.0; les valeurs peuvent être dans la norme
Imagerie			
Ultrason	Limitée	Limitée	Peu sensible sauf si stéatose > 33%; dépend de l'opérateur
IRM, MRS, CT scan ± amélioration de contraste	Résultats variables et pas bien vérifiés		Examens coûteux, moins disponibles, ne pouvant pas distinguer une stéatose et une fibrose ou NASH/SHA ou définir le stade de la maladie, peu sensibles dans le cas d'une stéatose de < 33%; cf. liste de références et liste de références étendue

Figure 14. Examens diagnostiques pour la stéatose hépatique (ALT, alanine aminotransferase; ASH, stéatohépatite alcoolique; AST, aspartate aminotransférase; CT, tomodensitométrie; IRM, imagerie par résonance magnétique; SRM, spectroscopie par résonance magnétique) (Abbas et Anania, 2012)

2.4. Examen biologique :

Score de fibrose NAFLD : Le système de notation le plus largement validé comprend six paramètres (âge, IMC, présence d'IFG/DM, plaquettes, albumine et rapport AST/ALT). Le score qu'il génère peut prédire la présence ou l'absence de fibrose avancée dans la NAFLD et peut réduire le besoin de biopsie hépatique chez certains patients. Le score de fibrose NAFLD (NFS) a été étudié et validé à l'échelle mondiale, avec une valeur prédictive négative de 89 % à 93 %, une valeur prédictive positive de 72 % à 91 % et une sensibilité et une spécificité de 90 % et 97 %, respectivement. (Packer et Cadenas, 2013).

Indice du rapport AST/plaquette :

L'AST to Platelet Ratio Index (APRI) a été développé à l'origine pour prédire une fibrose et une cirrhose du foie significatives chez les patients atteints du VHC. Il est calculé à l'aide de la formule $(AST/LSN) / \text{plaquettes} \times 100$. Le score APRI est un outil simple et non invasif pour identifier une fibrose avancée. Différentes études estiment la sensibilité et la spécificité à

75 % et 86 % à 60 % et 73 %, respectivement, avec un AUROC moyen de 0,85, ce qui peut prédire le pronostic à long terme des patients NAFLD (**Packer et Cadenas, 2013**).

SteatoTest :

L'association du FibroTest et de l'Acti-Test a un indice de masse corporelle, un cholestérol sérique, des triglycérides et une glycémie ajustés en fonction de l'âge et du sexe, signe de fibrose et de stéatose (**Packer et Cadenas, 2013**).

FibroScan :

Le FibroScan est un appareil permettant un diagnostic et une quantification non invasifs de la fibrose hépatique. La procédure est basée sur l'élastographie transitoire et permet d'enregistrer la rigidité du foie en mesurant la vitesse de l'onde de cisaillement à travers le parenchyme hépatique. L'élasticité est directement corrélée à la vitesse de l'onde. Dans l'hépatite C chronique, il existe une bonne corrélation entre l'élasticité du foie et le stade de la fibrose (**Lamproye et Belaiche, 2019**).

3. Traitement :

La stéatose hépatique est essentiellement la manifestation hépatique du syndrome métabolique; par conséquent, le traitement doit se concentrer sur la lutte contre les composants distincts et les facteurs de risque de ce trouble, tels que l'obésité, l'hyperlipidémie et le diabète

3.1. Intervention sur le mode de vie

La combinaison de changements alimentaires et d'exercices peut améliorer considérablement la stéatose hépatique, l'inflammation et la fibrose. Une méta-analyse d'études menées entre 1967 et 2000 en utilisant divers régimes avec différentes restrictions caloriques et différents contenus nutritionnels montre clairement que la perte de poids peut améliorer les résultats hépatiques (**Packer, 2006**).

3.2. L'alimentation crétoise ou méditerranéenne

Elle est la référence en matière de santé alimentaire : équilibrée, saine, particulièrement riche en légumes frais de saison, en fruits, en légumineuses (lentilles, pois chiches, haricots secs), en céréales plutôt complètes, en « bons gras » (olives, avocats, noix et amandes, pignons de

pin, huile d'olive, poissons gras), ail, oignons, herbes aromatiques et elle est pauvre en graisses animales saturées (beurre, fromages et viandes rouges), et ne contient pas de sucreries, la seule source de sucre crétolise étant le miel. Le régime méditerranéen est une approche parfaite pour inverser le syndrome métabolique et les affections hépatiques pour plusieurs raisons : il manque d'aliments pro-inflammatoires (tels que les sucres simples, le sirop de maïs à haute teneur en fructose, les boissons sucrées, les glucides raffinés graisses) qui nuisent au foie et à divers aspects de la santé cardiovasculaire (y compris les taux de sucre dans le sang, les taux de cholestérol et la fonction des vaisseaux sanguins) (**L'Hénaff et Guénéguo, 2019**).

3.3. Donner au foie un entraînement sain :

La chirurgie bariatrique entraîne une perte de poids et une diminution de la résistance à l'insuline. Plusieurs auteurs ont également remarqué des réductions des enzymes hépatiques, de la stéatose et de la fibrose chez les patients chirurgicaux. Cependant, une méta-analyse récente de la Cochrane Collaboration a conclu que le nombre d'études de haute qualité est insuffisant pour juger de l'efficacité réelle de l'intervention en tant que traitement de la stéatose hépatique non alcoolique. Bien qu'elle puisse être utilisée pour traiter l'obésité morbide, la chirurgie bariatrique de la stéatose hépatique n'est actuellement pas recommandée. Les dernières recherches suggèrent que les personnes qui pratiquent une activité physique régulière, y compris des exercices d'aérobic et des exercices de résistance, ont un risque significativement plus faible de développer la stéatose. De nombreuses études montrent également que faire beaucoup d'exercice est essentiel pour augmenter la sensibilité à l'insuline et faciliter la perte de poids excessif, ce qui peut à son tour guérir les dommages au foie. Étant donné que la stéatose hépatique est souvent appelée expression hépatique (foie) du syndrome métabolique et que le syndrome métabolique comprend l'obésité et la résistance à l'insuline, faire plus d'exercice peut aider à réduire le risque de développer la stéatose hépatique et aider à lutter pour l'inverser également. L'exercice fait partie de la solution : parce que l'exercice réduit l'insuline résistance, il aide à prévenir l'accumulation de graisse sur le foie ou à nuire à sa capacité à y rester. De plus, l'exercice augmente la capacité oxydative des cellules musculaires et augmente la capacité des muscles à utiliser les graisses comme énergie, empêchant ainsi l'excès de graisse d'être stocké dans le foie (**Krikpatrick, 2017**).

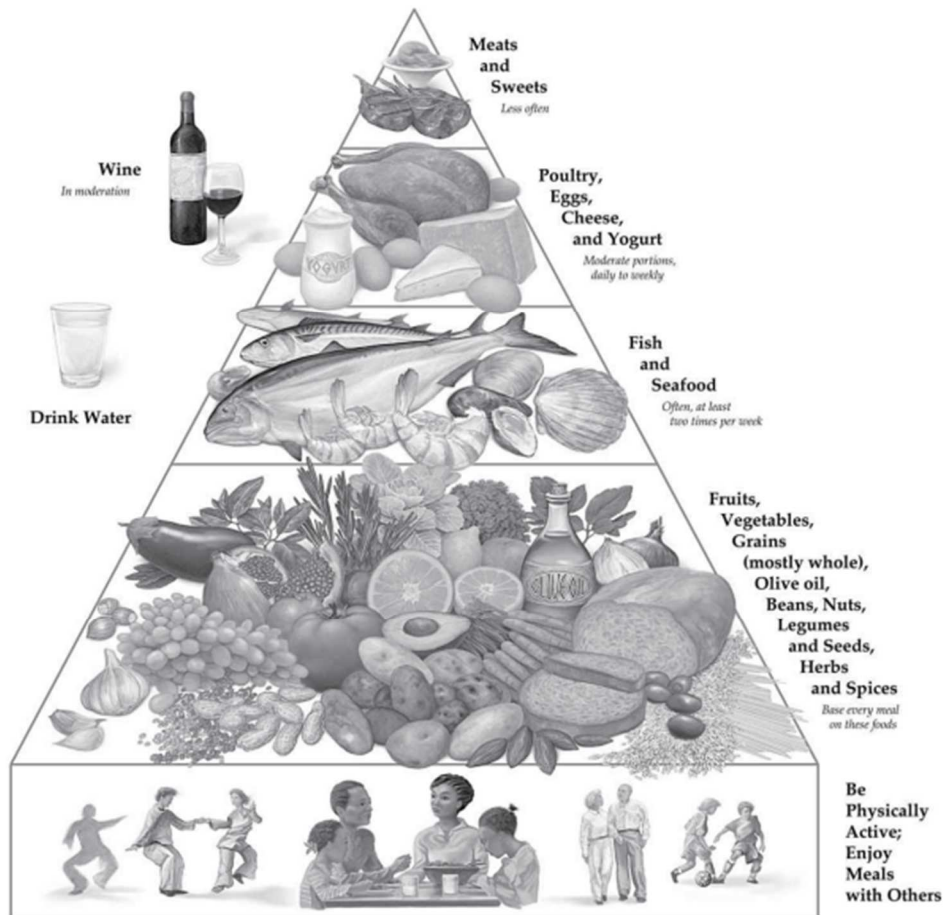


Figure 15. Pyramide pour lutter contre la stéatose (Krikpatrick, 2017)

3.4. Chirurgie bariatrique :

La chirurgie bariatrique entraîne une perte de poids et une diminution de la résistance à l'insuline. Plusieurs auteurs ont également remarqué des réductions des enzymes hépatiques, de la stéatose et de la fibrose chez les patients chirurgicaux. Cependant, une méta-analyse récente de la Cochrane Collaboration a conclu que le nombre d'études de haute qualité est insuffisant pour juger de l'efficacité réelle de l'intervention en tant que traitement de la stéatose hépatique non alcoolique. Bien qu'elle puisse être utilisée pour traiter l'obésité morbide, la chirurgie bariatrique de la stéatose hépatique n'est actuellement pas recommandée (Baillargeon, 2015).

_ Les différentes interventions chirurgicales



Figure 16. Les différentes interventions chirurgicales (Ciangua et Citrin, 2009)

3.5. Médicaments :

Plusieurs méthodes pharmacologiques ont été essayées pour traiter la stéatose hépatique; les médicaments anti-insulinorésistants ont été spécifiquement étudiés, mais les résultats ont été décevants. Puisqu'il n'a pas été prouvé que la metformine puisse réduire la stéatose hépatique, il n'est pas recommandé d'utiliser la metformine dans ce cas particulier. La rosiglitazone, une thiazolidinedione, ne s'est pas non plus révélée efficace. En revanche, la pioglitazone améliore la sensibilité à l'insuline et réduit la stéatose simple et la stéatohépatite. Cependant, son utilisation à long terme peut entraîner certaines complications (insuffisance cardiaque, ostéoporose et prise de poids), ce qui limite son utilisation. La vitamine E à forte dose en tant qu'antioxydant a également été étudiée pour la stéatohépatite non alcoolique chez les patients non diabétiques. Une inflammation réduite et une stéatose hépatique ont été observées (Baillargeon, 2015).

Conclusion

Le futur de la stéatose hépatique non alcoolique se trouve dans la sensibilisation des fournisseurs de soins de santé et du public; elle permettra aux médecins de déterminer quelles personnes sont atteintes de cette affection afin de les soigner. Si elle n'est pas traitée, la stéatose hépatique non alcoolique peut entraîner une maladie plus grave, la stéato-hépatite non alcoolique. Nous espérons que les recherches axées sur de nouvelles options thérapeutiques et l'intérêt continu porté envers cette affection donneront les résultats suivants au cours des années à venir :

- Une compréhension améliorée de la physiopathologie de cette affection
- Des médicaments efficaces et sans danger pour une utilisation répandue, et des outils améliorés pour diagnostiquer et surveiller cette affection.

Références bibliographiques

1. Adams LA, Lymp JF, St. Sauver J, et al. The Natural History of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Gastroenterology* 2005;129(1):113-121.
2. Ates, M. (2011). Review study of electrochemical impedance spectroscopy and equivalent electrical circuits of conducting polymers on carbon surfaces. *Progress in Organic Coatings*, 71(1), 1-10.
3. Aubé, C., Paisant, A., Lebigot, J., & Gandon, Y. (2018). Comment quantifier la stéatose hépatique. *Journal d'imagerie diagnostique et interventionnelle*, 1(2), 92-96.
4. Ba, K. L., Juillerat, P., & Ducommun, J. (2013). hépatite auto-immune. *Rev Med Suisse*, 9, 831-5.
5. Baillargeon, Jean-Daniel. « La stéatose hépatique, pas que du foie gras! » *Médecin du Québec*, vol. 50, no 4, avril 2015, p. 51.
6. Ballot, E., Beleoken, E., Mustafa, M. Z., Johanet, C., & Duclos-Vallée, J. C. (2012). Relations entre foie et immunité.
7. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33.
8. BENCHERIFA, L. (2009). Le kyste hydatique du foie chez l'enfant (Doctoral dissertation).
9. Bessaguet, F., & Desmoulière, A. (2021). Le foie. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), 57-61.
10. Boursier, J., Guillaume, M., Leroy, V., Irlès, M., Roux, M., Lannes, A., ... & de Ledinghen, V. (2019). New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *Journal of hepatology*, 71(2), 389-396.
11. Boursier, J., Mueller, O., Barret, M., Machado, M., Fizanne, L., Araujo-Perez, F., ... & Diehl, A. M. (2019). The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*, 63(3), 764-775.
12. Cadranel, J. F., & Nouisbaum, J. B. (2013). La ponction biopsie hépatique: évolution des indications. *Hépatogastro & oncologie digestive*, 20(6), 441-451.
13. Cai, W. J., Guo, X., Chen, C. T. A., Dai, M., Zhang, L., Zhai, W., ... & Wang, Y. (2008). A comparative overview of weathering intensity and HCO₃⁻ flux in the

- world's major rivers with emphasis on the Changjiang, Huanghe, Zhujiang (Pearl) and Mississippi Rivers. *Continental Shelf Research*, 28(12), 1538-1549.
14. Carr, R. M., & Ahima, R. S. (2016). Pathophysiology of lipid droplet proteins in liver diseases. *Experimental cell research*, 340(2), 187-192.
15. Chen, L., Xiong, Z., Sun, L., Yang, J., & Jin, Q. (2012). VFDB 2012 update: toward the genetic diversity and molecular evolution of bacterial virulence factors. *Nucleic acids research*, 40(D1), D641-D645.
16. De Bari, B., Pointreau, Y., Rio, E., Mirabel, X., & Mornex, F. (2010). Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains: le foie. *Cancer/Radiothérapie*, 14(4-5), 344-349.
17. Delhey, J., Newton, K., & Welzel, C. (2011). How general is trust in "most people"? Solving the radius of trust problem. *American Sociological Review*, 76(5), 786-807.
18. Dina, C., Bordei, P., Beşleagă, A., & Bordei, L. (2005). Aspects de la vascularisation segmentaire veineuse du foie. *Morphologie*, 89(287), 176.
19. Frachon, S., Gouysse, G., Hervieu, V., Dumortier, J., Boillot, O., & Scoazec, J. Y. (2004, November). Modifications phénotypiques des cellules endothéliales sinusoidales hépatiques au cours de la fibrogenèse hépatique: corrélations avec le dépôt péri-sinusoidal de laminine et l'évolution de la fibrose. In *Annales de Pathologie* (Vol. 24, p. 123). Elsevier Masson.
20. Garcier, J. M., Buc, E., Pezet, D., & Boyer, L. (2005). Anatomie radiologique quotidienne des vaisseaux du foie. *Journal de Radiologie*, 86(10), 1209-1210.
21. Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: A narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010;52(3):1156-1161
22. Joyeux, J., Joyeux, L., & Joyeux, H. (2020). *voire foie besoin de l'amour*. Éditions du Rocher.
23. Kammen, B. F., Pacharn, P., Thoeni, R. F., Lu, Y., Qayyum, A., Coakly, F., ... & Brasch, R. C. (2001). Focal fatty infiltration of the liver: analysis of prevalence and CT findings in children and young adults. *American Journal of Roentgenology*, 177(5), 1035-1039.
24. Kim, S. G., Kim, S. Y., & Park, C. M. (2007). A membrane-associated NAC transcription factor regulates salt-responsive flowering via FLOWERING LOCUS T in *Arabidopsis*. *Planta*, 226(3), 647-654.

25. Kirkpatrick, K., & Hanouneh, I. (2017). *Skinny Liver: A Proven Program to Prevent and Reverse the New Silent Epidemic-Fatty Liver Disease*. Da Capo Lifelong Books.
26. **Lacaille, F., & Lachaux, A.** (2010). *Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant*. Doin.
27. Lafortune, M., Denys, A., Sauvanet, A., & Schmidt, S. (2007). Anatomie du foie: ce qu'il faut savoir. *Journal de radiologie*, 88(7-8), 1020-1035.
28. Lamproye, A., Belaiche, J., & Delwaide, J. (2007). The FibroScan: a new non invasive method of liver fibrosis evaluation. *Revue medicale de Liege*, 62, 68-72.
29. Lapiere, P., & Alvarez, F. (2007). Le foie: un organe du système immunitaire?. *médecine/sciences*, 23(11), 985-990.
30. Larrey, D. (1995). Prescription des médicaments en cas de maladies du foie. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 2(6), 519-25.
31. Lefkowitz, J. H. (2006, August). Special stains in diagnostic liver pathology. In *Seminars in diagnostic pathology* (Vol. 23, No. 3-4, pp. 190-198). WB Saunders.
32. Liaw, Y. F., Kao, J. H., Piratvisuth, T., Chan, H. L. Y., Chien, R. N., Liu, C. J., ... & Omata, M. (2012). Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatology international*, 6(3), 531-561.
33. McCuskey, R. (2012). Anatomy of the liver. *Zakim and Boyer's Hepatology: a textbook of liver disease*, 6, 3-19.
34. Moradpour, D., & Negro, F. (2010). Hépatite D: oubliée. *Rev Med Suisse*, 6, 1656-9.
35. Mulaikal, T. A., & Emond, J. C. (2012). Physiology and Anatomy of the Liver. *Liver anesthesia and critical care medicine*, 3-20.
36. Mulaikal, T. A., & Emond, J. C. (2012). Physiology and Anatomy of the Liver. *Liver anesthesia and critical care medicine*, 3-20.
37. Olaya, N., & Chiappini, F. (2012). Hepatocellular Carcinoma: Methods of Circulating Tumor Cells (CTC) Measurements. *Hepatocellular Carcinoma: Basic Research*, 327.
38. Otley, C. C., & Pittelkow, M. R. (2000). Skin cancer in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*, 6(3), 253-262.
39. Pereira, F. E., & Gonçalves, C. S. (2003). Hepatite A. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 36, 387-400.
40. Poynard, T., Ratziu, V., Naveau, S., Thabut, D., Charlotte, F., Messous, D., ... & Albrecht, J. (2005). The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comparative hepatology*, 4(1), 1-14.

41. Rafiq N, Bai C, Fang Y, et al. LongHterm followHup of patients with nonalcoholicfatty liver.Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journalof the American Gastroenterological Association2009;7(2):234H8
42. Raymond, M., &DeNardis, L. (2015). Multistakeholderism: anatomy of an inchoate global institution. *International Theory*, 7(3), 572-616.
43. Ress, C., & Kaser, S. (2016). Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World Journal of Gastroenterology*, 22(4), 1664.
44. Roque-Afonso, A. M. (2016). Hépatite E. Post'U.
45. Roux, M., De Ledinghen, V., Leroy, V., Riou, J., Foucher, J., Irlès, M., ... & Boursier, J. (2020). Diagnostic non invasif de cirrhose dans la «non-alcoholicfatty liverdisease»(NAFLD). *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, 68, S130.
46. Rui, L. (2014). Energymetabolism in the liver. *Comprehensivephysiology*, 4(1), 177.
47. Sendensky, A., & Dufour, J. F. (2011). Liverphysiology. In *ChronicLiverFailure* (pp. 33-45). HumanaPress.
48. Shi, J., Whyte, W. A., Zepeda-Mendoza, C. J., Milazzo, J. P., Shen, C., Roe, J. S., ... & Vakoc, C. R. (2013). Role of SWI/SNF in acute leukemia maintenance and enhancer-mediated Myc regulation. *Genes & development*, 27(24), 2648-2662.
49. Siddiqui MS, Sterling RK, Luketic VA, et al. Association between highHnormallevels of alanine aminotransferase and risk factors for atherogenesis.*Gastroenterology*2013;145(6):1271H9 e1H3
50. Sokal, E. M., Roberts, E. A., Mieli-Vergani, G., McPhillips, P., Johnson, M., Barber, J., ... & Kelly, D. (2000). A dose rangingstudy of the pharmacokinetics, safety, and preliminaryefficacy of lamivudine in children and adolescents withchronichepatitis B. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 44(3), 590-597.
51. Strauss, E. (2001). Hepatite C. *Revista da SociedadeBrasileira de Medicina Tropical*, 34(1), 69-82.
52. Sung KC, Wild SH, Kwag HJ, Byrne CD. Fatty Liver, Insulin Resistance, andFeatures of Metabolic Syndrome: Relationships with coronary artery calcium in 10,153people.*Diabetes Care*2012;35(11):2359H2364
53. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients withnonalcoholic fatty liver disease.*N Engl J Med*2010;363(14):1341H50.
54. Tirosh, O. (Ed.). (2014). *Livermetabolism and fatty liverdisease*. CRC Press.

55. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;61(1):148-54.
56. Tso, P., & McGill, J. (2003). *The Physiology of the Liver*. Medical Physiology, RA Rhoades, GA Tanner, eds. (Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins), 514-525.
57. Vergès, B. (2017). Traitement de la stéatose et de la stéatohépatite non alcoolique par les traitements antidiabétiques. *Médecine des maladies Métaboliques*, 11(8), 697-701.
58. Vilgrain, V., Ronot, M., Abdel-Rehim, M., Zappa, M., d'Assignies, G., Bruno, O., & Vullierme, M. P. (2013). Hepatic steatosis: a major trap in liver imaging. *Diagnostic and interventional imaging*, 94(7-8), 713-727.
59. Vlachopoulos C, Manesis E, Baou K, et al. Increased arterial stiffness and impaired endothelial function in nonalcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Am J Hypertens* 2010;23(11):1183-9.
60. Writing Group Members, Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D. M., Benjamin, E. J., Berry, J. D., ... & Turner, M. B. (2012). Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125(1), e2-e220.