

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2009

THESE N°: 27

**Steatopathies non alcooliques du foie
chez les marocains diabetiques de type 2
(prevalence et caracteristiques generales)**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. LACHHAB LACHHAB

Né le 12 Septembre 1978 à Meknès

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: Stéatopathies non alcooliques – Prévalence - Diabète.

JURY

Mr. L. HADRI

PRESIDENT

Professeur d'Hépatogastro-entérologie

Mme. S. SAFI

RAPPORTEUR

Professeur Agrégé d'Endocrinologie

Mr. Y. BAMOU

Professeur de Biochimie

Mr. B. E. ELYOUNASSI

Professeur Agrégé de Cardiologie

}
JUGES



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا ولسانا ذاكرا

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...

A mon très cher père

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu m'as consenti pour mon éducation et mon bien être.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu te garder et te procurer santé et longue vie.

A ma merveilleuse mère

Des mots ne pourront jamais exprimer la profondeur de mon amour et mon affection.

A toi maman, je dédie ce travail, que sans ton soutien, ton amour, n'aurait pu voir le jour.

Tes prières ont été pour moi un grand soutien moral au long de mes études.

Veillez trouver, chère mère, dans ce travail le fruit de ton dévouement et de tes sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et mon profond amour.

Puisse Dieu te préserver des malheurs de la vie et te procurer longue vie.

A mes frères Issam et Yacine

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.

Je vous souhaite du bonheur et du succès dans toute votre vie.

A ma très chère sœur : Imane

A notre fraternité qui m'est très chère.

Avec mon grand amour et toute ma tendresse, je te souhaite un avenir plein de joie, de réussite et surtout de santé.

Je te dédie ce travail en te souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.

A ma grand-mère adorée

Je vous dédie ce travail avec toute mon affection et amour.

Que Dieu vous préserve de tout préjudice.

A toute ma famille

Votre soutien, votre amour et vos encouragements ont été pour moi d'un grand réconfort.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon amour et mon affection indéfectible.

Qu'ALLAH vous protège et vous accorde santé, bonheur et prospérité.

A mes amis (es)

A mes camarades de promotion

*Hanane Kloub, Rochdi Jawad , Rafi Mustapha, Reffad Jalal,
Nouri Anas, Rkiwak Adil, Laayoun Jawad, Ossman Kamal,
Omari Driss, Kmari Med ,Sbail Med , Belhachmi Hicham ,
Tamsiti Talal , Tamour Hicham*

*Les mots ne sauraient exprimer l'entendue de l'affection que
j'ai pour vous et ma gratitude.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de
santé et de réussite.*

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur, de santé et de
prospérité.*

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de citer.

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à l'élaboration
de ce travail.*

*À tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager
l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien-être physique,
psychique et social.*

Remerciements

A notre maître et président de thèse

Monsieur le professeur L. HADRI

Professeur d'Hépatogastro-Entérologie

Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Madame le Professeur S. SAFI

Professeur agrégé d'Endocrinologie et maladies métaboliques

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve. Nous souhaitons être digne de cet honneur.

Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant vos précieux et pertinents conseils.

Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la réalisation de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur Y. BAMOU

Professeur de Biochimie

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à votre personne.

Veillez croire à nos sincères remerciements.

A notre maître et juge de thèse

Monsieur le professeur B. EL YOUNASSI

Professeur agrégé de Cardiologie

Vous avez accepté de juger ce travail avec une spontanéité et une simplicité émouvante.

C'est pour nous un grand honneur de vous voir siéger parmi le jury de cette thèse.

Nous tenons à vous exprimer nos sincères remerciements et profond respect.

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail, votre soutien était de grand apport.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

Aux membres de laboratoire de biostatistique et de recherche clinique et épidémiologique dirigé par le Professeur R. Aboukal

Nous vous remercions de votre aide à l'élaboration de ce travail, votre soutien était de grand apport.

Veillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements



I) INTRODUCTION	1
II) STEATOPATHIES NON ALCOOLIQUES DU FOIE	3
1) DEFINITION	4
2) HISTORIQUE.....	4
3) NOSOLOGIE ET CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIE	5
4) EPIDEMIOLOGIE	8
5) PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
6) ETIOPATHOGENIE	13
7) DIAGNOSTIC POSITIF	15
a) Circonstance de découverte	16
b) Manifestations cliniques	16
c) Anomalies biologiques	17
d) Anomalies radiologiques	18
e) Intérêt de la biopsie hépatique et ses indications	20
8) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	22
9) AFFECTIONS ASSOCIEES AUX STEATOPATHIES NON ALCOOLIQUES	24
10)EVOLUTION ET MORTALITE	27
11)TRAITEMENT	29
III) MALADES ET METHODES	41
IV) RESULTATS	45
V) DISCUSSION	58

VI) CONCLUSION.....68

VII) RESUMES70

VIII) REFERENCES.....75



**Liste des
tableaux, des
figures et des
graphiques**

Liste des tableaux :

- Tableau 1 : Graduation et stadification des stéatopathies non alcooliques.
- Tableau 2 : Cause des stéatohépatites non alcooliques.
- Tableau 3: Principales possibilités thérapeutiques des stéatopathies hépatiques non alcooliques.
- Tableau 4: Les caractéristiques de base des participants de l'étude, groupées en fonction du statut de NAFLD et analyse univariée.
- Tableau 5: Les valeurs moyennes des enzymes hépatiques et le pourcentage de normalité.
- Tableau 6: Analyse multivariée (régression logistique).

Liste des figures :

- Figure 1: Natural history of NAFLD over 8–13 years. HCC, hepatocellular carcinoma ; OLTx, liver transplantation.
- Figure 2 : Détails du plan d'étude.
- Figure 3 : Après régression multivariée, le taux des triglycérides est un facteur indépendant dans la survenue de la NAFLD avec une estimation du risque relatif OR=1,930.

Liste de graphiques :

- Graphique 1: pourcentage de patients présentant un taux normal ou anormal des ALAT dans le groupe avec ou sans NAFLD.
- Graphique 2 : pourcentage des patients présentant un taux normal ou anormal de triglycérides dans les groupes avec et sans NAFLD.
- Graphique 3 : pourcentage de patients présentant ou non une microalbumnurie dans le groupe avec et sans NAFLD
- Graphique 4 : pourcentage de patient présentant ou non un syndrome métabolique en fonction de statut NAFLD.



ACRONYME

NAFLD	: Stéatopathies non alcooliques du foie.
NASH	: Stéatohépatites non alcooliques.
TNF	: Tumor necrosis-factor.
SOPK	: Syndrome des ovaires micro-polykystiques.
SAS	: Syndrome d'apnée de sommeil.
PAL	: Phosphatase alcaline.
GGT	: Gamma-glutamyl-transpeptidase.
ALAT	: Alanine-aminotransférase.
LDL	: Light density lipids.
HDL	: Hight density lipids.
TDM	: Tomodensitométrie.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
PBH	: Ponction biopsie hépatique.
ANA	: Anticorps anti-nucléaire.
SMA	: Anticorps antimuscle lisse.
IMC /BMI	: Index de masse corporel.
ASAT	: Aspartate-aminotransférase.
HVC	: Hépatite virale C.
HCC	: Hépatocarcinome cellulaire.
PPAR	: Peroxysome proliferating activating receptors.
TZD	: Thiazolinediones.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
SAM	: S-adénosylméthionine.
ORs	: Odds ratio.
HbA1c	: Hémoglobine glyqué.
IC	: Intervalle de confiance.
ADO	: Antidiabétiques oraux.



Introduction

Les stéatopathies non alcooliques du foie (*Non alcoholic fatty liver diseases*: NAFLD) sont fortement associées aux différentes composantes du syndrome métabolique (Obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle et dyslipidémie). On dit même que c'est la manifestation hépatique du syndrome métabolique.

Les NAFLD peuvent évoluer vers les stéatohépatites non alcooliques (NASH), avec risque de fibrose et de cirrhose hépatique. Il est probable que ces affections avec la pandémie de l'obésité et du diabète de type 2, occupent dans un avenir proche, une part importante de la pathologie hépatique.

De plus les NAFLD ont été récemment associées à une augmentation du risque cardiovasculaire.

Notre travail aura pour but, dans un premier temps, de déterminer la prévalence des NAFLD évaluée par échographie (imagerie la plus largement utilisée pour détecter la stéatose hépatique), chez des patients diabétiques de type 2, consultant à l'hôpital Militaire Moulay Ismaïl de Meknès. Dans un deuxième temps nous étudierons les caractéristiques générales de la stéatose hépatique chez les patients diabétiques et ses corrélations à différents paramètres cliniques et biologiques, afin de mieux comprendre les facteurs prédictifs de la NAFLD dans cette population.



**Stéatopathies
non alcooliques
du foie**

1) DEFINITION:

Les stéatopathies non alcooliques du foie (*Non alcoholic fatty liver diseases*: NAFLD) regroupent un ensemble de lésions anatomopathologiques dont le point commun est la présence d'une stéatose hépatique en l'absence d'une consommation excessive d'alcool, ou d'infection virale.

Les principales formes anatomocliniques des stéatopathies non alcooliques sont:

- La stéatose simple
- La stéatohépatite non alcoolique (*Non alcoholic steatohepatitis*: NASH), forme inflammatoire et fibrosante de NAFLD pouvant provoquer une cirrhose.

2) HISTORIQUE :

La description de la stéatose hépatique est ancienne, depuis plusieurs dizaines d'années. Il en est de même pour les premières descriptions de lésions histologiques associant, à la stéatose, une atteinte inflammatoire et/ou fibrosante d'intensité variable. Ces cas ont été décrits, pour la plupart, chez des patients obèses et/ou diabétiques (1, 2). Toutes ces publications isolées ont longtemps échappé à une description syndromique.

Ce n'est qu'en 1980 que Ludwig utilisa le terme de « stéatohépatite non alcoolique » (NASH) pour décrire ces lésions histologiques survenant en l'absence d'une consommation excessive d'alcool (3). Il s'agissait de 20 patients, ayant eu chacun une biopsie hépatique, dont la majorité était des femmes obèses souffrant d'autres pathologies en rapport avec leur surpoids, principalement un diabète de type 2. Sur chacune des biopsies, il existait une

hépatite centrolobulaire caractérisée par un infiltrat inflammatoire et une nécrose hépatocytaire, et sur trois biopsies il existait également une cirrhose hépatique. Pour les auteurs, la NASH était ainsi une hépatopathie acquise caractérisée par des lésions histologiques spécifiques et souvent associée à un désordre métabolique. Depuis cette publication princeps, la classification histologique des NASH et leurs facteurs étiopathogéniques ont sensiblement évolué (4, 5).

3) NOSOLOGIE ET CLASSIFICATION ANATOMOPATHOLOGIQUE :

a) Nosologie:

Les NAFLD regroupent des entités anatomocliniques différentes par leurs caractéristiques et leur pronostic. Elles sont toutes secondaires à un désordre métabolique responsable d'une accumulation excessive d'acides gras dans les cellules hépatiques. Cette surcharge graisseuse hépatique est à l'origine de la stéatose, lésion histologique commune à tous les types de NAFLD.

La NASH, en dehors de sa définition histologique, se distingue des autres NAFLD par la possibilité de provoquer l'apparition d'une fibrose, voire d'une cirrhose hépatique. C'est pour cette raison que cette entité est individualisée par la plupart des auteurs (3, 4, 5, 7).

b) Classification anatomopathologique:

Les NAFLD regroupent des entités hétérogènes quant à leur nature, leur mécanisme et leur pronostic. L'élaboration d'une classification des NAFLD est donc particulièrement difficile; aucun consensus n'est encore élaboré sur ce thème (4, 8).

Stéatose hépatique

Au plan biochimique, la stéatose hépatique est un excès de lipides dans les hépatocytes, supérieur à 5% du poids du foie. Les lipides les plus souvent concernés sont les triglycérides. Au plan histologique, la stéatose se caractérise par l'existence de gouttelettes de graisse dans les hépatocytes.

On distingue deux types de stéatose : la stéatose macrovacuolaire, où la graisse se concentre dans une grande vacuole qui repousse le noyau en périphérie de la cellule, et la stéatose microvacuolaire, où la graisse se situe dans des petites vacuoles intracellulaires sans modifier la position du noyau (9). Ces deux lésions histologiques témoignent, le plus souvent, de l'évolution temporelle de la stéatose, d'abord microvacuolaire puis macrovacuolaire, et sont ainsi souvent associées. Ces deux lésions peuvent également avoir chacune une spécificité étiologique et pronostique. La stéatose macrovacuolaire est le plus souvent bénigne et répond à de nombreuses causes. La stéatose microvacuolaire isolée survient inversement dans un petit nombre de cas. Elle a une évolution péjorative en raison de son association à un dysfonctionnement mitochondrial et à des troubles métaboliques

Stéatohépatite non alcoolique (NASH)

La NASH associe à une stéatose, le plus souvent macrovacuolaire, une inflammation, une nécrose et une fibrose périsinusoïdale et/ou portale (10, 11). La NASH caractérise ces lésions histologiques lorsqu'elles ne sont pas consécutives à une consommation excessive d'alcool. La stéatohépatite est ainsi la complication nécrotico-inflammatoire de la stéatose.

Plusieurs synonymes désignent également cette pathologie : hépatite diabétique, hépatite stéatosique, maladie pseudoalcoolique du foie (12).

La stéatose est d'intensité variable, macrovacuolaire ou mixte, micro- et macrovacuolaire. Elle doit atteindre au moins 10% des hépatocytes pour retenir le diagnostic de stéatohépatite. Les lésions nécrotico-inflammatoires associent un infiltrat inflammatoire mixte et des signes de souffrance hépatocytaire, aspect ballonné des hépatocytes (ballonnisation hépatocytaire), corps acidophiles, nécrose, apoptose, le plus souvent centrolobulaires. La fibrose est le plus souvent périsinusoïdale (12). On peut également constater des lésions nécrotico-inflammatoires portales caractérisées par un infiltrat inflammatoire, de même nature que l'infiltrat lobulaire, et une nécrose parcellaire (10, 11). D'autres lésions histologiques peuvent être constatées ; le plus souvent, il s'agit d'amas de kératine (corps de Mallory), d'une surcharge hépatocytaire en fer et d'inclusions glycogéniques. Elles ne sont pas nécessaires au diagnostic de NASH (4).

Il n'y a pas actuellement de consensus pour la graduation et la classification histologiques des NASH (10, 13). Le grade histologique reflète l'importance de la stéatose et des lésions nécrotico-inflammatoires. Le stade histologique reflète l'importance de la fibrose (Tableau 1).

Tableau 1 : Graduation et stadification des stéatopathies non alcooliques (13)

Grade	Lésions
Grade 1, minime	Stéatose 10 à 30% des lobules, ballonnisation hépatocytaire, inflammation lobulaire minime, pas d'inflammation portale
Grade 2, modérée	Stéatose 34 à 66% des lobules, ballonnisation hépatocytaire inflammation intralobulaire modérée, inflammation portale mineure à modérée
Grade 3, sévère	Stéatose diffuse supérieure à 66% des lobules, ballonnisation hépatocytaire intralobulaire et périportale, inflammation intralobulaire et portale importante

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

4) ÉPIDEMIOLOGIE:

a) Limites méthodologiques de l'analyse épidémiologique:

Il est difficile d'apprécier la prévalence des NAFLD car: elles sont souvent asymptomatiques ; les tests hépatiques sanguins peuvent être complètement normaux, il faut par ailleurs éliminer d'autres diagnostics (hépatite virale ou une consommation excessive d'alcool).

Trois types d'études permettent d'apprécier cette prévalence :

- Les études autopsiques effectuées sur la population générale: il est souvent difficile, dans ce cas, d'éliminer d'autres pathologies pouvant provoquer des lésions similaires, en particulier une consommation excessive d'alcool (11).
- Les études utilisant l'échographie comme moyen de diagnostic des NAFLD : elles sont effectuées, pour la plupart, dans la population générale ; il est possible ainsi d'identifier facilement une surcharge graisseuse intrahépatique mais impossible de faire le diagnostic d'une NASH (4, 11, 14).
- Les études ayant recours à la biopsie hépatique: elles sont, pour la plupart, effectuées chez des malades, dans le cadre d'une augmentation inexplicée et chronique des transaminases ou bilan d'une comorbidité associée (11).

b) Stéatopathies non alcooliques dans la population générale

La prévalence des NAFLD dans la population générale des pays industrialisés est comprise, dans les études autopsiques, entre 20 et 25%, celle des NASH entre 2 et 5% (4, 7, 15).

Dans les études échographiques, la prévalence de la stéatose est autour de 20 à 30% chez les adultes occidentaux (16 ,17) et de 15% en Asie (14). La stéatose, diagnostiquée par échographie, est le troisième diagnostic en fréquence chez des patients consultant un service d'hépatogastroentérologie après les hépatites virales chroniques B et C, et la maladie alcoolique du foie (11).

c) Stéatopathies non alcooliques dans certaines populations

La prévalence des NAFLD chez les personnes **obèses**, définies par un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m², est sensiblement plus élevée que dans la population générale. Ainsi, la prévalence des NAFLD, de 10 à 15% chez les personnes sans surpoids, est comprise entre 70 et 90% chez les personnes obèses. De manière similaire, la prévalence des NASH, d'environ 3% chez les personnes sans surpoids, est comprise entre 15 et 20% chez les personnes obèses (4, 11, 18, 19). Une autre étude menée chez des patients atteints d'obésité sévère (BMI>35 kg/m²) et candidats à la chirurgie bariatrique retrouve une prévalence de NAFLD et NASH de 91% et de 37%, respectivement (20).

Le **diabète de type 2** est également fortement associé aux NAFLD avec une prévalence échographique de 55% retrouvée par Daad (21) sur un échantillon de 116 patients diabétiques de type 2 en Arabie Saoudite, et de 70% dans une autre étude ayant inclus 3000 patients Italiens diabétiques de type 2 (22).

En absence de diabète de type 2 et d'obésité, les NAFLD restent étroitement associées aux autres paramètres du **syndrome métabolique** (23).

5) PHYSIOPATHOLOGIE:

Le développement des lésions de stéatohépatite se ferait en deux étapes: la constitution initiale de la stéatose via l'accumulation de graisses dans le foie, puis l'apparition dans certains cas des lésions histologiques nécrotico-inflammatoires de NASH (4, 24).

a) Développement de la stéatose, le premier temps

Plusieurs facteurs concourent au développement de la stéatose hépatique: le syndrome d'insulinorésistance, le *tumor necrosis factor* (TNF) alpha, l'adiponectine et la leptine (25).

L'obésité et l'insulinorésistance induisent une stéatose par augmentation de la lipolyse adipocytaire et augmentation de la captation hépatocytaire des acides gras libres, l'afflux des acides gras vers le foie dépasse les capacités du système de β oxydation mitochondrial hépatique (26). L'insulinorésistance est le dénominateur commun de l'ensemble des manifestations physiopathologiques des NAFLD. Certains auteurs suggèrent même que la NAFLD est la manifestation hépatique du syndrome d'insulinorésistance (23, 24, 27, 28, 29, 30,31).

Dans le foie des souris ou des rats obèses, il existe par ailleurs un dysfonctionnement des cellules de Küpffer provoquant une accumulation d'endotoxines hépatotoxiques dont les mécanismes sont mal élucidés à ce jour. Ces endotoxines provoquent une augmentation de la production du TNF alpha via l'activation des macrophages. Le TNF alpha participe au dysfonctionnement mitochondrial et génère ainsi une accumulation d'acides gras libres dans les hépatocytes (24, 32).

L'adiponectine, contrairement au TNF alpha, est antilipogénique et anti-inflammatoire et, donc peut protéger le foie de l'accumulation de lipides et de l'inflammation. Les taux d'adiponectines sont abaissés dans les conditions associées aux NAFLD, incluant insulinorésistance, l'obésité, le diabète de type 2, et la NAFLD (33). Le TNF alpha et l'adiponectine ont donc des effets opposés.

La leptine est une hormone qui intervient dans la régulation de la satiété et dont l'action est essentiellement anorexigène. La leptine possède vraisemblablement une action antistéatosique. L'expression de récepteurs de la leptine, chez les rats qui en sont dépourvus, diminue la stéatose hépatique. Une déficience dans l'action de la leptine (système leptine/récepteur leptine) pourrait ainsi expliquer l'accumulation d'acides gras dans les hépatocytes (24, 34).

b) Transformation de la stéatose en stéatohépatite, le deuxième temps

L'insulinorésistance pourrait également jouer un rôle dans la transformation de la stéatose en stéatohépatite. En effet, l'activation de l'inhibiteur kappa-bêta kinase (IKK-bêta kinase) responsable du défaut de signalisation de l'insuline, a des effets pro-inflammatoires en stimulant des gènes de synthèse des cytokines inflammatoires dont le TNF-alpha. Au plan hépatique, le TNF-alpha a une action cytotoxique et fibrosante (32, 35,36). Ainsi, l'insulinorésistance serait à l'origine de la stéatose et de la fibrose par deux mécanismes différents.

En plus de l'insulinorésistance, il existe probablement d'autres facteurs pathogènes qui déterminent l'importance des lésions nécrotico-inflammatoires et de la fibrose hépatique (11, 27): la peroxydation lipidique et le stress oxydatif.

De nombreux travaux expérimentaux ont en effet montré une présence plus importante de produits finaux de la peroxydation lipidique chez les patients ayant une NASH que chez ceux ayant une stéatose isolée ou un foie normal (4, 11, 24). L'augmentation des produits finaux de la peroxydation lipidique provoque une fibrose hépatique via l'activation des cellules stellaires et entretient la réaction inflammatoire en participant au chimiotactisme des polynucléaires et en libérant des cytokines pro-inflammatoires (24, 32).

L'augmentation de la peroxydation lipidique serait due à des altérations des gènes régulant les fonctions de bêtaoxydation mitochondriale (Lin 34).

Au cours de la NASH, il existe également un *stress* oxydatif et une production excessive de radicaux libres potentiellement fibrosante et cytolytique. Ces anomalies semblent secondaires à un dysfonctionnement mitochondrial (24, 26, 28S, 37). D'autres phénomènes plus accessoires pourraient expliquer la production de radicaux libres : l'accumulation d'acides gras qui constituent un substrat de la peroxydation lipidique productrice de radicaux libres ; l'induction de l'isoforme I2E1 du cytochrome P450 productrice de radicaux libres dans les microsomes ; l'hyperglycémie chronique par auto-oxydation du glucose ; l'action du TNF-alpha ; l'accumulation de fer intrahépatocytaire; la déplétion en antioxydants (27, 24, 38).

6) ETIOPATHOGENIE:

a) Stéatose macrovacuolaire

Les causes de stéatose macrovacuolaire sont: l'obésité, le diabète, les troubles nutritionnels et certaines maladies métaboliques, héréditaires pour la plupart. Une stéatose peut aussi être associée à un alcoolisme, une hépatite chronique virale, au sida ou être d'origine iatrogène (chirurgie de dérivation digestive, amaigrissement brutal) (8). Deux médicaments, le méthotrexate et l'amiodarone peuvent provoquer une stéatose macrovacuolaire massive (7).

b) Stéatose microvacuolaire

La stéatose microvacuolaire répond le plus souvent à une anomalie brutale et parfois transitoire de l'oxydation mitochondriale des acides gras. Les causes de stéatose microvacuolaire sont essentiellement médicamenteuses. Une

trentaine de médicaments peut provoquer une stéatose microvacuolaire. Ceux qui sont responsables des lésions hépatiques les plus sévères sont les cyclines, les antirétroviraux du type didéoxynucléotide et l'acide valproïque. Les autres causes sont plus rares: le syndrome de Reye qui survient chez l'enfant lors d'une infection virale avec prise concomitante d'aspirine et peut provoquer une insuffisance hépatique sévère ; diverses maladies métaboliques provoquant des anomalies des enzymes du cycle de l'urée ; l'hypoxie hépatique (4, 7).

c) Stéatohépatite

Les causes de stéatohépatite sont, pour la plupart, celles de la stéatose macrovacuolaire (Tableau 2).

Les causes métaboliques sont les plus fréquentes et sont souvent associées : l'obésité se rencontre dans 70% des NASH, l'hypertriglycémie et le diabète de type 2 dans 40%. Les causes nutritionnelles sont beaucoup plus rares : il s'agit des périodes prolongées de nutrition parentérale, des interventions de dérivation digestive (*by pass*) (7,11). Les causes médicamenteuses de stéatohépatite sont peu nombreuses. Le tamoxifène est la molécule la plus fréquemment en cause. Les autres molécules les plus fréquemment responsables de stéatohépatites sont certains inhibiteurs calciques (vérapamil, nifédipine) et l'amiodarone (7)

Tableau 2 : Cause des stéatohépatites non alcooliques (4, 39).

Primaires	Insulinorésistance, obésité, intolérance au glucose, Hypertention,hypertriglycéridémie, baisse du HDL,cholestérol
Secondaires	
Médicaments	Amiodarone Diltiazem Tamoxifène Corticoides, aspirine,valproate,methotrexate
Anomalies	Abétalipoprotéïnémie
Métaboliques	Hypobétalipoprotéïnémie Maladie d'Andersen Syndrome de weber-Christian Lipodystrophie Syndrome de Mauriac
Nutritionnelles	Amaigrissement majeur et rapide Court-circuit jéjuno-iléale, court-circuit gastrique Nutrition parentérale totale
Toxiques	Solvants organiques...

7) DIAGNOSTIC POSITIF

Plusieurs auteurs ont proposé trois critères essentiels pour le diagnostic d'une NAFLD: la présence d'anomalies histologiques évocatrices du diagnostic de NAFLD, le plus souvent une stéatose isolée ou une NASH ; l'absence d'une consommation excessive d'alcool (moins de 12 g d'alcool par jour chez la femme: <14 verres par semaine et moins de 24 g d'alcool par jour chez

l'homme: <21 verres d'alcool par semaine), et d'une infection virale B ou C (10, 40, 41). Cependant, il est souvent difficile d'obtenir un diagnostic histologique chez une majorité de patients asymptomatiques ; aucun critère objectif connu ne permet d'éliminer formellement une consommation excessive d'alcool.

a) Circonstances de découverte

La plupart des patients ayant une NAFLD sont asymptomatiques. Le diagnostic de la maladie est alors effectué dans des conditions diverses: la découverte d'une anomalie biologique (augmentation de l'activité sérique des transaminases le plus souvent) ; le bilan d'une comorbidité associée: surpoids, diabète, Syndrome des ovaires micro-polykystiques (SOPK) ou Syndrome d'apnée du sommeil (SAS); l'existence d'un foie hyperéchogène lors d'une échographie hépatique effectuée pour une autre indication (4, 42).

b) Manifestations cliniques

Les signes fonctionnels existent, chez moins de 30% des patients, ils sont le plus souvent non spécifiques et non corrélés à la gravité ou au type de NAFLD. Une asthénie et des douleurs de l'hypocondre droit sont fréquemment rapportées. Il peut s'agir parfois de symptômes plus spécifiques d'une hépatopathie, comme des nausées, une anorexie, un prurit. La survenue d'un ictère, d'une encéphalopathie hépatique, d'une ascite ou d'une hémorragie digestive est exceptionnelle et témoigne de l'existence d'une cirrhose compliquée sans aucune spécificité (4, 7, 11).

L'examen clinique retrouve un surpoids voire une obésité (obésité centrale ou lipohypertrophie dorsocervicale), une hypertension artérielle chez 30 à 100% des patients (4, 5). Une hépatomégalie est palpable chez 30 à 50% des

patients(3,5). Les autres signes physiques d'hépatopathie chronique sont rares: les angiomes stellaires, l'érythrose palmaire et l'ictère. L'encéphalopathie hépatique et des signes d'hypertension portale surviennent uniquement en cas de cirrhose évoluée (4, 41).

c) Anomalies biologiques

• Anomalies biologiques hépatiques

En absence de maladie évoluée, les tests hépatiques sanguins sont normaux ou montrent une élévation modérée des transaminases, des PAL et des gammaglutamyl transpeptidase (GGT) à 1,5 – 3 fois la limite supérieure de la normale (3,4,5,43,44).

Inversement, 60 à 70% des cas d'augmentation prolongée et inexpliquée de l'activité sérique des transaminases peuvent être expliquées par NAFLD (12, 45). Cette augmentation des transaminases prédomine sur les alanine-aminotransférases (ALAT), contrairement à la maladie alcoolique du foie (3, 4, 5, 41, 44).

L'augmentation de l'activité sérique des transaminases varie souvent au cours du temps; des périodes avec une activité sérique des transaminases inférieure à la normale peuvent ainsi survenir (4, 27). La valeur de l'activité sérique des transaminases n'est pas corrélée à l'intensité de la stéatose ou de la fibrose hépatique: environ un tiers des patients avec une activité sérique des transaminases normale ont des lésions histologiques sévères (4, 46, 47, 27).

Les autres tests biologiques hépatiques (taux de prothrombine, concentration sérique de l'albumine et de la bilirubine) sont perturbés en cas de cirrhose évoluée (4).

• *Autres anomalies biologiques*

L'hémogramme est normal dans la plupart des cas de NAFLD (4).

On constate une augmentation de la glycémie dans 30 à 50% des NAFLD. Elle témoigne d'une insulino-résistance mise en évidence par l'augmentation, chez ces patients, de l'index HOMA (*homeostasis model assessment*) (glycémie [mmoles/l] × insulinoémie [UI/l] à jeun / 22,5) au delà de 1,64 (3, 4, 8, 44).

Il existe une augmentation de la concentration sérique des triglycérides et du LDL cholestérol, avec prédominance des LDL de petite taille et une baisse du HDL cholestérol dans 20 à 80% des NAFLD (3, 4, 8, 41, 44, 48). Elles témoignent de l'existence d'un syndrome métabolique.

On constate souvent une augmentation de la ferritinémie. Le génotypage du gène HFE devrait être réalisé si l'hyperferritinémie s'accompagne d'une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (49, 50)

Les auto-anticorps associés à une hépatite auto-immune, sont souvent présents à des taux faibles chez les patients avec NAFLD et sont associés à un stade avancé de la maladie dans certaines études, mais pas toutes (51, 52)

d) Anomalies radiologiques:

L'échographie, la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) abdominales sont les explorations radiologiques les plus utiles au diagnostic de NAFLD. Chacune d'entre elles permet assez facilement d'identifier la présence de graisse dans le foie, lorsque plus d'un tiers du parenchyme hépatique est atteint de stéatose, mais aucune ne peut détecter de manière sûre la stéatohépatite ou la fibrose (53)

L'échographie abdominale est utilisée le plus souvent car c'est l'examen le moins onéreux et dont la mise en oeuvre est la plus facile. Il existe quatre signes échographiques évocateurs du diagnostic de NAFLD : Une augmentation diffuse de l'échogénicité hépatique du foie lui donnant un aspect brillant ; une augmentation de l'échogénicité du foie par rapport à celle du rein homolatéral ; un aspect flou du contour des vaisseaux ; une atténuation de l'échogénicité du faisceau ultrasonore en profondeur du foie. La valeur diagnostique de ces quatre critères est bonne, avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 100% (4,54)

La TDM du foie permet, en plus de l'échographie, une évaluation semi-quantitative de la quantité de graisse intrahépatique. En présence d'une stéatopathie, sur les clichés réalisés sans injection de produit de contraste, la densité hépatique diminue proportionnellement à la quantité de graisse intrahépatique d'environ 1,6 UI par milligramme de triglycérides. Après l'injection de produit de contraste, la prise de contraste précoce du foie est plus faible que celle de la rate, ce qui permet d'évoquer le diagnostic de NAFLD (55, 56). La valeur diagnostique de la TDM du foie est satisfaisante, avec une sensibilité comprise entre 54% et 85%, et une spécificité comprise entre 85 et 95% (4).

Les nouvelles techniques avec séquences rapides de l'IRM hépatique permettent d'évoquer le diagnostic de NAFLD, la graisse intrahépatique provoquant un hyposignal en phase T1 puis un hypersignal en phase T2 (57).

L'analyse comparative de ces trois examens d'imagerie a montré que l'échographie abdominale avait une meilleure sensibilité que l'IRM et la TDM hépatiques pour le diagnostic d'une infiltration graisseuse diffuse du foie et que, à l'inverse, la sensibilité de l'IRM et de la TDM hépatiques était supérieure à

celle de l'échographie abdominale pour le diagnostic d'une infiltration graisseuse localisée du foie (4) Malgré leur intérêt potentiel, en pratique l'utilisation de ces trois examens est limitée par leur impossibilité à distinguer une stéatose simple d'une NASH (4, 7).

Les techniques d'imagerie nouvelles incluant la spectroscopie par résonance magnétique (58) et l'élastographie (59) semblent prometteuses mais requièrent plus d'études avant leur utilisation en routine pour la stadification de la maladie.

e) Intérêt de la ponction-biopsie hépatique et ses indications:

La ponction-biopsie hépatique (PBH), n'est pas indispensable au diagnostic positif des NAFLD, lorsque le tableau clinique est typique : anomalies du bilan hépatique, chez des patients avec facteurs de risques classiques de NAFLD (obésité, diabète de type 2, dyslipidémie), et à l'échographie une stéatose hépatique. Néanmoins, en présence de taux élevés de ferritine avec mutation du gène HFE, ou de positivité des auto-anticorps (ANA, SMA) ou en cas d'utilisation de médicaments hépatotoxiques, la PBH à visée diagnostique est justifiée (60).

La PBH a par contre un intérêt pronostique, puisque c'est le seul examen permettant d'une part de différencier stéatose d'évolution bénigne et NASH potentiellement fibrogène, et d'autre part d'établir le stade de fibrose. Elle aide aussi à fixer précisément les modalités de prise en charge de l'hépatopathie, le degré d'engagement thérapeutique, la périodicité du suivi ainsi que la mise en place d'un dépistage de l'hypertension portale et du carcinome hépatocellulaire. (3, 5, 6, 8, 61, 62).

Parmi les patients ayant une NAFLD, plusieurs équipes ont essayé de déterminer des facteurs clinicobiologiques prédictifs de fibrose afin d'élaborer des scores décisionnels à la réalisation d'une PBH 63, 64):

L'équipe de Ratziu a proposé un score clinicobiologique comprenant: âge supérieur à 50 ans, IMC supérieur ou égal à 28 kg/m², triglycérides supérieurs à 1,7 mmol/l, ALAT supérieure à deux fois la normale ; lorsque aucun ou un de ces critères étaient présents, la valeur prédictive négative d'avoir une fibrose septale était de 100% (63). Les conclusions d'une étude ouverte effectuée par la même équipe suggèrent que l'utilisation du Fibrotest en cas de NAFLD permettrait de prédire de manière fiable l'existence d'une fibrose sévère (spécificité 97%, sensibilité 100%, valeur prédictive positive 95% pour un seuil de 0,6) (65).

Une autre équipe française a récemment développé un algorithme afin de pouvoir sélectionner, parmi 173 patients ayant un syndrome métabolique et une augmentation de l'activité sérique des transaminases, ceux ayant potentiellement des lésions de fibrose hépatique. Les patients ayant une consommation d'alcool n'ont pas été systématiquement exclus de l'analyse, 42 patients (24%) présentaient, selon la classification METAVIR, un stade de fibrose supérieur ou égal à 2. Parmi les nombreux paramètres biologiques examinés, une concentration sérique d'acide hyaluronique inférieure ou égale à 35 µg/l permettait d'écarter l'existence d'une fibrose sévère (F3 ou F4). Lorsque cette concentration était supérieure à 35 µg/l, l'association à un ratio des concentrations sériques de la transferrine désialylée et de la transferrine totale inférieur à 0,9 permettait également d'écarter l'existence d'une fibrose sévère (64).

Pour Angulo et al (66), un âge supérieur à 45 ans, une obésité (IMC > 31,1 chez l'homme et 32,3 chez la femme), un diabète et un ratio aspartate-aminotransférase (ASAT) /ALAT supérieur à 1 étaient associés à un risque élevé de fibrose. Plus récemment ce même auteur (67) a associé le taux de plaquettes et la concentration sérique d'albumine, dans un score prédisant la présence ou l'absence de fibrose chez la majorité des patients avec NAFLD.

Néanmoins, en l'absence d'études prospectives effectuées sur des grands effectifs, il paraît actuellement imprudent de se fier à ces scores pour poser en pratique quotidienne l'indication de la PBH (7). Une PBH ne peut être proposée à tous les patients ayant potentiellement une NAFLD. La forte prévalence des NAFLD et la bénignité relative de la plupart d'entre elles rendent la réalisation systématique d'une biopsie hépatique non efficiente en termes de politique de santé et exposent à une morbidité excessive. En dehors des études cliniques, la ponction hépatique peut être envisagée dans différents cas de figures : dans un contexte d'hépatopathie chronique lorsqu'il existe des éléments clinicobiologiques évocateurs; quand les preuves lésionnelles (stéatose échographique) et/ou étiologiques (syndrome métabolique) sont insuffisantes ; lorsque plusieurs causes possibles de maladie chronique du foie coexistent avec le syndrome métabolique ; si les stigmates de NAFLD ne régressent pas en dépit d'une prise en charge adaptée des anomalies métaboliques (4, 68).

8) DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL (69, 70):

a) Maladie alcoolique du foie

La maladie alcoolique du foie est le diagnostic différentiel principal des NAFLD. La consommation excessive d'alcool peut provoquer des lésions histologiques similaires à celles rencontrées en cas de NAFLD. La NAFLD et

maladie alcoolique du foie peuvent coexister chez un même patient ; il est alors impossible de distinguer les lésions provoquées spécifiquement par chacune des deux affections. La coexistence des deux affections semble être un facteur d'aggravation pour chacune d'entre elles (71,72).

b) Autres diagnostics différentiels

Il s'agit des autres causes de cytolyse chronique, en particulier les hépatites chroniques virales B et C, cette dernière pouvant s'associer à une stéatose (73). Il est par ailleurs intéressant de noter que la prévalence de l'hépatite C (HVC) est plus élevée chez les patients diabétiques que dans la population générale (4,2% vs 1,6%) (74,75), et que les patients avec hépatite HVC développent plus diabète que les patients avec hépatite B. Ces observations suggèrent que HVC peut jouer un rôle pathogénique dans le développement du diabète de type 2. Des études récentes suggèrent en effet que la protéine HVC altère le signal du récepteur de l'insuline (76). Par ailleurs on a noté une prévalence élevée de la stéatose hépatique chez les patients présentant le génotype 3 de l'HVC, probablement secondaire à l'insulinorésistance (77). Enfin il existe une association entre le diabète et le traitement de HVC par l'interféron α (78), l'interféron affecte en effet l'insulinosensibilité et la tolérance au glucose.

Enfin d'autres étiologies peuvent être responsables d'une cytolyse hépatique asymptomatique (70), et constituent des diagnostics différentiels de NAFLD, tels: La maladie coeliaque, l'hémochromatose, la maladie de Wilson, l'hépatite autoimmune, la cirrhose biliaire primitive, la cholangite sclérosante, et le déficit en alpha-1-antitrypsine. Le contexte clinique, certains examens biologiques permettront de poser le diagnostic différentiel, lorsque le tableau clinique n'est pas caractéristique des NAFLD.

9) AFFECTIONS ASSOCIEES:

a) Maladies cardiovasculaires

Vu l'association étroite entre NAFLD et les facteurs de risque cardiovasculaires, il n'est pas étonnant que la NAFLD s'accompagne d'une prévalence élevée de maladies cardiovasculaires.

Les patients avec NAFLD ont ainsi une augmentation de l'épaisseur intimale des carotides, une augmentation du nombre des plaques d'athérosclérose et une augmentation des marqueurs plasmatiques de la dysfonction endothéliale (79, 80, 81,82)

Des études avaient par ailleurs, montré une association étroite entre l'élévation des enzymes hépatiques (tout particulièrement les GGT) et la survenue d'événements cardiovasculaires. Ainsi dans une étude portant sur 14 874 patients d'âge moyen, l'élévation modérée des transaminases est indépendamment associée à une augmentation du risque d'accidents vasculaires ischémiques dans les deux sexes (83). Une autre étude menée chez 7613 patients britanniques de sexe masculin avec un suivie de 11,5 ans, retrouve que l'élévation des GGT est associée de manière significative à une augmentation de la mortalité de toute cause et de cause cardiovasculaire (84).

Enfin Targher (22), dans une étude récente, menée chez des patients diabétiques de type 2, retrouve une prévalence significativement plus élevée des maladies cardiovasculaires chez les patients avec stéatose hépatique comparativement à des patients sans stéatose hépatique. Ce risque cardiovasculaire reste significatif, même après réajustement pour les autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Le mécanisme par lequel la stéatose hépatique augmente le risque cardiovasculaire n'est pas complètement connu, l'insulinorésistance aurait une grande part dans la pathogénie des événements cardiovasculaires. Néanmoins dans l'étude de Targher (Targher22), le risque cardiovasculaire reste élevé chez les patients avec stéatose hépatique, même après ajustement pour le syndrome métabolique. Un autre mécanisme pathogénique est le stress oxydatif et la diminution de l'adiponectine (85).

b) Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK):

L'association entre NAFLD et le syndrome des ovaires micro-polykystiques (SOPK) est bien établit, et semble sous tendu par l'état d'insulinorésistance commun aux deux affections.

>30% des femmes avec SOPK ont une élévation des niveaux des ALAT (86), par ailleurs la prévalence de NAFLD est de 42% dans une série de patientes avec SOPK ayant une moyenne d'âge de 25 ans (87). Plus récemment, des maladies fibrosantes du foie ont été reportées chez des patientes avec SOPK (88), suggérant que ces femmes nécessitent plus d'attention dans l'évaluation de leur bilan hépatique.

c) Syndrome d'apnée du sommeil (SAS):

L'hypoxie chronique intermittente, secondaire à l'apnée de sommeil, est associée aux maladies cardiovasculaires, au syndrome métabolique et à l'insulinorésistance.

Comme on peut s'y attendre, les patients avec SAS présentent une élévation des enzymes hépatiques et des traits histologiques de NASH indépendamment de la masse corporelle (89). L'hypoxie pourrait aggraver les

lésions nécrotico-inflammatoires et la fibrose hépatique en cas de stéatose préexistante, et jouer ainsi un rôle dans la pathogénie de NASH (90). Les patients avec SAS requièrent donc une évaluation hépatique. Inversement le SAS doit être recherché au cours des NAFLD particulièrement si les patients rapportent une somnolence nocturne, des perturbations du sommeil ou tous autres symptômes suggérant le diagnostic de SAS.

d) Diabète et NAFLD:

Le spectre des maladies hépatiques rencontrées au cours du diabète de type 2, couvre l'ensemble des maladies hépatiques.

L'élévation des ALAT est retrouvée chez 2 à 24% des patients versus 0,5% dans la population générale.

La NAFLD représente la cause principale de stéatose hépatique chez le patient diabétique. In the Verona Diabetes study (91), la cirrhose représente la 4^{ème} cause de décès chez le diabétique, le ratio de mortalité est 2,52 pour la cirrhose comparé à 1,34 pour les maladies cardiovasculaires, et augmente à 6,84 pour les patients sous insuline. les résultats de cette étude à 5 ans, ont été récemment confirmés dans une analyse sur 10 ans (92).

Par ailleurs le diabète de type 2 est indépendamment associé à l'accélération de la progression de la fibrose vers la cirrhose (93, 94, 95).

10) EVOLUTION ET MORTALITE

a) Évolution des stéatopathies non alcooliques:

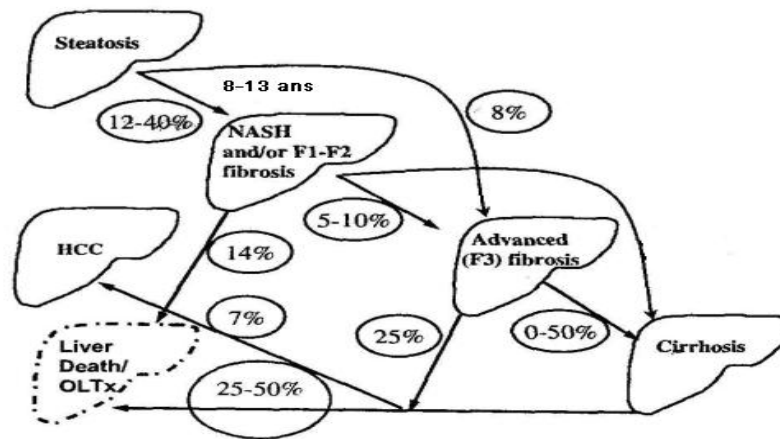
La plus grande étude histologique prospective sur l'histoire naturelle des NAFLD, avec un suivi moyen de 13 ans, a été publiée récemment (96). Les données de cette étude et d'autres études (97) suggèrent que le pronostic hépatique à long terme des patients avec NAFLD dépend du stade histologique de la maladie lors de la présentation (Figure 1).

Parmi les patients avec simple stéatose 12 à 40% vont développer une NASH avec une fibrose après 8 à 13 ans.

Parmi les patients présentant une NASH avec fibrose, environ 15% développeront une cirrhose et/ou une décompensation hépatique pendant la même période et 5 à 10% développeront une fibrose avancée.

Environ 7% des sujets avec cirrhose compensée associée aux NAFLD développeront un hépatocarcinome (HCC) dans les 10 ans, alors que 50% auront recours à la transplantation ou décéderont d'une cause hépatique (98). Le risque d'hépatocarcinome chez les cirrhotique par NAFLD est comparable aux cirrhoses de cause alcoolique ou post hépatite C (99).

**Figure 1: Natural history of NAFLD over 8–13 years. HCC, hepatocellular carcinoma ;
OLTx, liver transplantation. Source Refs(96,97)**



b) Mortalité des stéatopathies non alcooliques:

Le taux de mortalité précis des patients ayant une NAFLD n'est pas connu. L'analyse de plusieurs études rétrospectives regroupant 299 patients a constaté 11 décès, soit un taux de mortalité de 3,1% (3, 4, 5, 8, 41). Il semble que la mortalité, toutes causes confondues, des patients ayant une NAFLD soit voisine de celle de groupes représentatifs de la population générale avec les mêmes caractéristiques épidémiologiques (4). La mortalité d'origine hépatique des patients ayant une NAFLD est, en revanche, plus élevée que celle de la population générale (4). Elle est consécutive à l'évolution cirrhogène de la stéatohépatite comme l'a montré le suivi de 132 patients ayant une NAFLD et un syndrome métabolique pendant une durée moyenne de 8 (\pm 5) ans. Au cours du suivi, une cirrhose survenait plus fréquemment en cas de stéatohépatite qu'en cas de stéatose isolée (25% versus 3%). La mortalité d'origine hépatique était plus élevée en cas de stéatohépatite (11%) qu'en cas de stéatose isolée (2%). Le risque relatif de décès d'origine hépatique était de 13,6 (intervalle de confiance

de 2,2 à 83) en cas de stéatohépatite. L'analyse des causes des 48 décès a montré que la mortalité d'origine hépatique était plus élevée que dans la population générale et représentait la deuxième cause de mortalité à égalité avec la maladie coronarienne (100).

11) TRAITEMENT:

De très nombreuses possibilités thérapeutiques ont été proposées chez les malades ayant une NAFLD (Tableau 3). Elles tiennent en grande partie à une meilleure explication des mécanismes physiopathologiques de NAFLD (Figure:1). Ces traitements permettent habituellement une diminution significative de la stéatose et des anomalies biochimiques, mais ils sont encore peu efficaces pour réduire l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose (101,102). En raison du potentiel évolutif des NASH, les études thérapeutiques ont été menées essentiellement chez ces patients et surtout chez les patients âgés, de surcroît diabétiques ou obèses (4, 11, 27, 44). La prise en charge est idéalement multidisciplinaire, faisant intervenir l'hépatologue, si besoin une diététicienne, et prenant l'avis d'un diabétologue, d'un nutritionniste ou d'un cardiologue (101).

Tableau 3: Principales possibilités thérapeutiques des stéatopathies hépatiques non alcooliques (101) :

A) Prise en charge du syndrome métabolique :

Réduction pondérale: régime alimentaire, activité physique, chirurgie bariatrique

Contrôle de l'insulinorésistance: metformine, thiazolinediones

Médicaments hypolipémiants

Médicaments hypotenseurs

B) Antioxydants et/ou hépatoprotecteurs:

Vitamine E

Bétaïne

Acide ursodésoxycholique

C) Contrôle des facteurs aggravants:

Saignées si surcharge en fer

Réduction de la consommation d'alcool

Suppression des médicaments potentiellement stéatogènes

D) Prise en charge et traitement d'une cirrhose potentielle

A) Prise en charge du syndrome métabolique:

1) La réduction pondérale

Le régime alimentaire

La réduction pondérale est un objectif thérapeutique chez tous les malades en surpoids ayant une NAFLD (4, 103). À défaut d'avoir prouvé son efficacité sur le plan histologique, son efficacité sur la morbidité cardiovasculaire et l'insulinorésistance justifie sa prescription. (27, 104). Un amaigrissement graduel de 0,5 à 1 kg par semaine avec comme objectif une réduction de 10% du

poids de départ en 6 mois semble une stratégie efficace et sans danger, permettant une amélioration des tests hépatiques chez environ 70% des patients (4, 27, 102, 104,105,106) Un amaigrissement trop rapide, du fait d'un afflux massif d'acides gras libres dans le foie, peut conduire à une peroxydation lipidique qui peut se compliquer d'une insuffisance hépatocellulaire aiguë (107, 108). Le type de régime à suivre est sujet à discussion ; il ne doit pas être uniquement hypocalorique, mais s'attacher également à corriger certaines anomalies qualitatives de l'apport alimentaire. Un régime de type Méditerranéen enrichi en graisses mono-saturées et en aliments à faible index glycémique et enrichi en fibre semble dans ce cas là raisonnable (109).

Exercice physique

La pratique d'un exercice physique régulier associée au régime hypocalorique permet d'en améliorer les résultats par diminution de l'insulinorésistance (110, 111). Cependant, seulement 30% des patients peuvent pratiquer de manière régulière et prolongée un exercice physique significatif (101).

Traitement médical de l'obésité:

L'Orlistat (inhibiteur de la lipase intestinale), a été testé dans de petites études, et a montré une amélioration des enzymes hépatiques avec ou sans amélioration histologique (112,113).

Le rimonabant, antagoniste des récepteurs cannabinoïde1 (CB1) a montré son efficacité dans la réduction du poids et du tour de taille, avec amélioration des paramètres métaboliques incluant l'insulinorésistance (114). Des données animales démontrent que les antagonistes des récepteurs cannabinoïde1 ont à la

fois un effet antistéatosique (115) et antifibrotique (116). Leur efficacité dans la NAFLD chez l'homme n'est cependant pas encore connue.

Traitement chirurgical de l'obésité : la chirurgie bariatrique

Plusieurs études montrent des effets bénéfiques de la chirurgie bariatrique sur les anomalies biochimiques et histologiques hépatiques des malades atteints d'obésité sévère (108, 117, 118, 119). Les techniques chirurgicales initiales de court-circuit jéjuno-iléal ou gastrique sont actuellement délaissées au profit de la pose d'un anneau intragastrique par voie coelioscopique, responsable d'une moindre morbidité opératoire et hépatique (120). Les indications de la chirurgie bariatrique sont limitées aux patients ayant une obésité sévère ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$, ou $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ et répercussions somatiques) (121).

2) Contrôle de l'insulinorésistance

Il existe deux types de médicaments diminuant l'insulinorésistance: les biguanides (metformine) et les thiazolidinediones ou glitazones (troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone).

Le principal mécanisme d'action des biguanides est la diminution de la production hépatique du glucose par réduction de la néoglucogenèse. Ils diminuent également l'insulinorésistance, probablement via l'inhibition de l'action du TNF-alpha et en augmentant le stock mitochondrial en adénosine triphosphate (101).

Une étude contrôlée (122) effectuée chez 20 patients ayant une NAFLD traités pendant 4 mois, par régime seul ($n = 6$) ou associé à la prise de 500 mg trois fois par jour de metformine ($n = 14$), a montré que, par rapport au régime seul, l'adjonction de metformine permettait :

- Une diminution significative de l'activité sérique de l'ALAT (50% versus 14%, $p < 0,05$) ;
- Une réduction du volume hépatique (20% versus 10%)
- Une baisse de l'insulinorésistance.

De récentes études ont également montré un bénéfice de la metformine chez les patients avec NAFLD (123,124). Néanmoins il n'existe pas d'étude histologique comparative disponible permettant de valider d'éventuelles propriétés anti-inflammatoires et/ou antifibrosantes hépatiques de la metformine. En ce moment le traitement par la metformine n'est pas recommandé en dehors des essais cliniques.

Les thiazolinediones sont les principaux agonistes synthétiques de *peroxysome proliferating activating receptors* (PPAR), facteur de transcription nucléaire contrôlant la transcription de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme lipidique, la sensibilité à l'insuline, les réactions inflammatoires et la carcinogenèse (Bocher125). On distingue deux sous-types principaux de PPAR, alpha et gamma. PPAR agit au niveau de zones spécifiques de l'acide désoxyribonucléique, appelées éléments de réponse pour les proliférateurs des peroxysomes (PPRE). L'expression de PPAR est très ubiquitaire, forte dans le tissu adipeux, mais également dans le tube digestif et dans le foie où PPAR est exprimé par les cellules étoilées et les hépatocytes (126, 127). Le principal effet

des thiazolinediones est la réduction de l'insulinorésistance via une augmentation du nombre de PPRE qui accentue la sensibilité des cellules à l'insuline. Les thiazolinediones pourraient également, en inhibant la peroxydation lipidique et l'action du TNF-alpha, posséder des propriétés anti-inflammatoires et antifibrosantes (125). Plusieurs études ouvertes, portant sur de faibles effectifs de patients ayant une NASH, suggèrent une efficacité des thiazolinediones sur les anomalies biochimiques hépatiques, la sensibilité à l'insuline et les lésions histologiques hépatiques (128,129,130)

Ainsi le groupe de DeFronzo retrouve après traitement par pioglitazone (45 mg/j en monothérapie) pendant 3 mois chez des patients DT2 : une diminution de 34% du taux circulant d'acides gras libres ($p < 0,05$ vs valeur à l'inclusion), une augmentation de 250% de la concentration moyenne d'adiponectine ($p < 0,03$), une augmentation du taux maximal d'utilisation du glucose en réponse à l'insuline ($p < 0,005$) et une diminution de la stéatose hépatique de $20,4 \pm 4,8$ à l'inclusion à $10,2 \pm 2,5\%$ ($p < 0,02$) après 3 mois de traitement par la pioglitazone (131).

Le groupe de Lutchman (132) montre également sous pioglitazone une augmentation de l'adiponectine, une diminution de l'HbA1c, une amélioration de l'insulinosensibilité et des lésions histologiques incluant la stéatose, l'inflammation et la fibrose chez les patients avec NAFLD. Dans une autre étude contrôlée versus placebo, ce même auteur note une aggravation des lésions de stéatose et d'inflammation à l'arrêt du traitement par pioglitazone et suggère que le traitement doit être administré au long cours (133). Belfort (134) rapporte également une amélioration de la stéatose, de l'inflammation et de la nécrose par

ballonisation associée à une diminution non significative de la fibrose sous pioglitazone.

Concernant le traitement par rosiglitazone, Neuschwander (135) a réalisée une étude chez 30 patients en surpoids ($IMC > 25 \text{ kg/m}^2$), dont 23% avaient une obésité sévère ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), et 50% avaient une intolérance au glucose ou un diabète de type 2, et ayant tous une NASH confirmé par la biopsie hépatique. Le but de l'étude était d'évaluer si l'amélioration de l'insulinorésistance se traduisait par une amélioration des anomalies histologiques caractéristiques de la NASH. Ils ont été traités par rosiglitazone 8 mg/j pendant 48 semaines, et une biopsie hépatique a pu être pratiquée à la fin de l'étude chez 26 d'entre eux. Parmi ces patients, le score global moyen de nécrose inflammatoire ($p < 0,01$) s'était significativement amélioré, et 45% des patients ne correspondaient plus à la définition histologique de NASH. Une amélioration significative de la ballonisation hépatocytaire ($p < 0,01$) et de la fibrose péri-sinusoïdale ($p < 0,02$) étaient également observées, ceci en parallèle à l'amélioration significative ($p < 0,001$) de l'insulinosensibilité (évaluée par l'index de HOMA-IR) et à la diminution du taux moyen d'ALAT, significative dès la 20^e semaine de traitement, et se maintenant ensuite (104 UI/l à l'inclusion et 42 UI/l à la fin de l'étude, $p < 0,001$). Ces résultats sont réconfortés par la récente étude FLIRT (French Multicenter Trail) menée avec le rosiglitazone chez les patients avec NAFLD (136), qui montre une amélioration de 50% des ALAT et/ou des lésions histologiques, les patients non diabétiques semblent cependant mieux répondre que les patients diabétiques.

L'utilisation des thiazolinediones a été cependant limitée par leur hépatotoxicité potentielle. La troglitazone a ainsi été retirée du marché aux

États-Unis en mars 2000 en raison d'hépatites médicamenteuses (incidence : 1/1 000 patients), dont 18 cas d'hépatite fulminante responsables de 13 décès (101, 137). Jusqu'à présent, Le profil de tolérance de la pioglitazone et de la rosiglitazone, n'est pas superposable à celui de la troglitazone, suggérant l'absence d'un effet classe (101,138) Il est cependant recommandé d'évaluer le taux des ALAT avant d'initier tout traitement par la rosiglitazone et la pioglitazone, le traitement ne sera pas démarré si on met en évidence une maladie hépatique active ou un taux d'ALAT dépassant 2,5 fois la limite supérieure, un monitoring est recommandé périodiquement par la suite.

Par ailleurs de récentes méta-analyses étudiant l'utilisation de TZD chez des patients diabétiques de type 2, ont montré que la rosiglitazone augmentait l'incidence d'infarctus de myocarde et d'insuffisance cardiaque (139). Le risque d'insuffisance cardiaque est aussi augmenté par la pioglitazone mais il est associé à un risque plus bas d'infarctus de myocarde et d'accident vasculaire cérébral comparé aux patients traités par placebo (140). Une prise pondérale, de 2 à 5% du poids initial, est un autre effet secondaire souvent constaté lors du traitement par les thiazolinediones.

Ces molécules n'ont pas encore l'AMM dans le traitement des NAFLD. Néanmoins, le traitement pharmacologique de l'insulinorésistance paraît, malgré ces réserves, une piste très prometteuse en l'absence d'amélioration après rééquilibration diététique (27).

3) Médicaments hypolipémiants

Les agents hypolipémiants ont été utilisés dans le traitement des NAFLD en raison de leur association fréquente à une hypertriglycéridémie (dans 10 à 80% des cas). Deux études contrôlées n'ont pas permis de démontrer l'efficacité

des fibrates, clofibrate et gemfibrozil en cas de NAFLD (141, 142). Le probucol et les statines (atorvastatine) n'ont pas d'efficacité prouvée malgré les résultats positifs de deux études ouvertes (4, 27, 143, 144,145)

4) Médicaments antihypertenseurs

Il n'y a pas d'études spécifiques évaluant l'efficacité de différents antihypertenseurs chez les patients hypertendus avec NAFLD. Néanmoins, des études à partir de modèles animaux suggèrent que les antihypertenseurs bloquant le système rénine angiotensine, et les α bloquants, peuvent être bénéfiques sur le plan hépatique (Hirose146, Oben147). Seule une étude pilote avec un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, le losartan, a montré une réduction des marqueurs sériques de la fibrose(148) Les nouveaux antagonistes des récepteurs de angiotensine II (Telmisartan), avec effet insulino-sensibilisateur devraient être testés en cas de NAFLD (149)

B) Agents hépatoprotecteurs

VitamineE: Les arguments en faveur de l'utilisation de la vitamine E (alpha-tocophérol) dans les NAFLD sont la mise en évidence de propriétés hépatoprotectrices, antioxydantes et inhibitrices de la peroxydation lipidique et de l'expression hépatique du *tumour growth factor* bêta dans des modèles animaux expérimentaux d'hépatite et de fibrose (150). Plusieurs études ouvertes, portant sur de faibles effectifs de patients ayant une NAFLD, suggèrent une efficacité de la vitamine E, absorbée seule ou associée à d'autres thérapeutiques (régime alimentaire, antioxydants, agents diminuant l'insulinorésistance), à la fois sur les anomalies biochimiques hépatiques et sur les lésions histologiques (101, 151). Bien qu'un traitement antioxydant par vitamine E soit ainsi séduisant sur le plan conceptuel, une démonstration sur de plus gros effectifs de patients

reste nécessaire avant de recommander son utilisation en dehors d'essais cliniques (101).

Acide ursodésoxycholique : L'acide ursodésoxycholique a fait l'objet de plusieurs études en cas de stéatopathie non alcoolique ; une mise au point récente en a précisé les modes d'action (effet antiapoptotique, propriétés cytoprotectives) (152). La posologie recommandée est de 10 à 15 mg/kg/j, la durée du traitement comprise entre 6 semaines et 12 mois (4). Quatre études ouvertes suggèrent une efficacité de l'acide ursodésoxycholique sur les anomalies biochimiques, pour trois d'entre elles (141, 153, 154) et sur les lésions histologiques de NAFLD, pour une seule d'entre elles (155).

Bétaïne: La bétaïne et la méthionine, dont la forme active est la S-adénosylméthionine (SAM), sont des amines « fournisseurs » du groupement méthyl qui permettent à l'organisme de synthétiser la choline. Les déficits en méthionine, bétaïne ou choline induisent et participent à la surcharge stéatosique d'origine alcoolique et non alcoolique. L'administration de bétaïne augmente les niveaux de SAM et protège contre l'accumulation hépatocytaire en triglycérides dans les modèles animaux de stéatose hépatique, suggérant un rôle hépatoprotecteur(27,165). La bétaïne pourrait ainsi être efficace sur les anomalies biochimiques et les lésions histologiques en cas de NAFLD (101, 156).

La pentoxifylline: Elle possède un effet anti-TNF α , elle a été testée dans de petites études (157,158), et a montré une amélioration des enzymes hépatiques avec amélioration histologique.

C) Contrôle des facteurs aggravants

Réduction de la consommation d'alcool

La plupart des auteurs recommandent l'absence de consommation d'alcool en cas de lésions de fibrose (27). La maladie alcoolique du foie est quant à elle aggravée par la présence d'une surcharge pondérale (71, 72, 159).

Déplétion en fer par saignée

Il existe un lien entre la NAFLD et le syndrome de surcharge en fer lié à l'insulinorésistance. Chez des malades obèses atteints de NASH et présentant une surcharge en fer, une déplétion en fer s'accompagne d'une diminution des transaminases et ce indépendamment de la présence d'une mutation du gène HFE (27, 101).

Éviction médicamenteuse

En cas de NAFLD, les médicaments comme l'amiodarone, les corticoïdes, les oestrogènes, le tamoxifène, la nifédipine peuvent aggraver les lésions histologiques (11). Ils doivent, chaque fois que possible, être remplacés par une autre classe thérapeutique.

D) Traitement et prise en charge de la cirrhose

La prise en charge thérapeutique des malades ayant une cirrhose secondaire à une NASH est identique à celle des cirrhoses d'autres causes. Un dépistage du carcinome hépatocellulaire, par échographie abdominale couplée à un dosage sanguin de l'alpha-foetoprotéine, et la recherche de varices oesophagiennes, par fibroscopie oeso-gastroduodénale, sont nécessaires (101). Lorsqu'il existe une insuffisance hépatocellulaire sévère, la transplantation hépatique est le seul

recours thérapeutique possible (11). Cependant, l'âge avancé des patients et la fréquence des comorbidités associées (obésité, insuffisance coronarienne, néphropathie compliquant un diabète) peuvent en limiter l'accès. Des cas de récurrence de NASH sur le greffon ont été décrits (11, 27). Plusieurs explications peuvent être avancées: l'insulinorésistance et/ou les facteurs métaboliques associés ayant conduit à la formation d'une NASH ne sont pas modifiés par la transplantation ; certaines prises médicamenteuses comme les corticoïdes, l'apparition d'un diabète posttransplantation, d'une hypertension artérielle et une prise pondérale importante pourraient favoriser la survenue d'une NASH comme cela peut être observé chez des malades transplantés pour une autre cause (101,160).



Malades et méthodes

Le but de notre travail est de déterminer la prévalence des NAFLD évaluée par échographie (imagerie la plus largement utilisée pour détecter la stéatose hépatique), ainsi que ses caractéristiques générales, chez des patients diabétiques de type 2, consultant à l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Un échantillon de 250 patients a été sélectionné sur une période d'un an. Le consentement de tous les patients a été obtenu avant leur participation, nous avons exclus 32 patients (12,8%) dont les dossiers n'étaient pas complets.

Les paramètres cliniques étudiés sont l'âge, le sexe, l'ancienneté du diabète de type 2, le BMI (calculé en divisant le poids en kg par la taille en mètre carré), le tour de taille (mesuré en position debout, au niveau de l'ombilic), la pression artérielle (mesurée à l'aide d'un manomètre standard à mercure, et considéré hypertendu tout patient présentant des chiffres tensionnels $> 130/85$ mmHg).

Des informations sur la consommation d'alcool, le tabagisme, et l'utilisation de médicaments (incluant aussi les médicaments hépatotoxiques tels les glucocorticoïdes, l'amiodarone, le methotrexate) ont été obtenus chez tous les participants par questionnaire.

Le bilan biologique a été réalisé par prélèvement sanguin veineux, le matin après 12 heures de jeun, et comprend le dosage: des transaminases ALAT (valeur normale de 5 à 40 UI/l), ASAT (valeur normale de 5 à 35 UI/l), GGT (Valeur normale de 5 à 61 UI/l), phosphatases alcalines (PAL: valeur normale de 40 à 125 UI/l), le bilan lipidique: cholestérol total (valeur normale $\leq 5,7$ mmol/l), triglycérides (valeur normale $< 1,7$ mmol/l), HDL cholestérol (valeur normale ≥ 1 mmol/l chez l'homme et $\geq 1,29$ chez la femme), LDL cholestérol calculé par l'équation de Friedewald en mmol/l, hémoglobine A1c (HbA1c mesuré par chromatographie liquide haute performance par échange de cations

sur automate D-10 Bio-Rad, Marnes la Coquette, France, valeur normale <6%), Ferritine sérique (valeur normale de 20 à 300 ng/ml), la C réactive protéine (CRP, valeur normale de 0 à 5 mg/l), créatinine (valeur normale 53,1 à 106,2 μ mol/l), microalbuminurie sur échantillon urinaire (valeur normale de 30 à 300 mg/24). Par ailleurs la sérologie de l'hépatite B et C a été demandée chez tous les patients.

Le syndrome métabolique a été retenu selon les critères ATP III (Adult Treatment Panel III) (161). Les patients diabétiques de type 2 sont classés comme ayant un syndrome métabolique s'ils ont au moins 2 des 4 critères suivants: Tour de taille > 102 cm chez l'homme ou 88 cm chez la femme ; triglycérides \geq 1,7 mmol/l, HDL <1 mmol/l chez l'homme et < 1,29 mmol/l chez la femme ou recevant un traitement, tension artérielle \geq 130/85 mmHg ou recevant un traitement.

Les complications du diabète ont été recherchées :

Les complications microvasculaire: recherche d'une rétinopathie au fond d'œil, d'une insuffisance rénale par le dosage de la créatinine et le calcul de la clearance de créatinine par la formule de cockroft, le dosage de la microalbuminurie, la recherche d'une neuropathie par l'interrogatoire et l'examen clinique.

Les complication macrovasculaires ont été recherché tout d'abord par un interrogatoire, examen clinique et analyse des explorations cardiovasculaires antérieurs du patient, mené par le même endocrinologue: recherche d'une hypertension artérielle, recherche d'antécédents coronariens (infarctus du myocarde, angine de poitrine, ou chirurgie de revascularisation), d'une atteinte cérébrovasculaire (accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire,

sténose carotidienne de > 70% diagnostiquée par écho-doppler des vaisseaux du cou) ou d'une artériopathie des membres inférieurs (recherche de signe de claudication intermittente, douleur de repos, amputation de l'extrémité inférieure des membres ou chirurgie de revascularisation), Tous les patients ont par ailleurs bénéficié d'un électrocardiogramme, en plus d'un échodoppler des membres inférieurs en présence de signes d'artériopathie périphérique.

Tous les participants ont bénéficié d'une échographie abdominale (utilisant une sonde 2.5–3 MHz). Le diagnostic échographique de stéatose hépatique est retenu en présence d'une augmentation diffuse de l'échogénicité du parenchyme hépatique, qui est évaluée par l'absence d'hyperéchogénicité des veinules portales, et l'absence d'interface entre le diaphragme et le foie. Tous les examens radiologiques sont réalisés par le même radiologue.

Les causes secondaires de maladies hépatiques ont été exclues, en particulier consommation excessive d'éthanol, l'hépatite virale (par le dosage des sérologies de l'hépatite B et C) et l'utilisation de médicaments pouvant favoriser une stéatose hépatique.

ANALYSE STATISTIQUE :

Plusieurs tests statistiques ont été appliqués, à l'aide du logiciel SPSS version 10.0 :

Le khi deux ou test exact de Fisher pour la comparaison des liaisons existantes entre deux variables qualitatives, le test « t student » pour la comparaison des moyennes entre deux groupes indépendants.

La régression logistique multi variée a été appliquée afin d'évaluer le degré d'interférence entre les facteurs testés et la présence ou non de stéatose. Elle est exprimée sous forme d'odds ratios (ORs)

Une $P < 0,05$ est considérée comme statistiquement significative.



Résultats

Comme on le montre dans la Figure 2: 250 patients ont été recrutés initialement dans cette étude. 32 patients ont été exclus en raison d'un bilan incomplet (échographie et/ou bilans biologiques non réalisés). Il reste donc 218 participants inclus dans l'analyse, âgés en moyenne de $54,5 \pm 8,7$ ans (extrêmes allant de 37 à 85 ans), avec un ratio femme-homme de 0,75. La moyenne de BMI de notre population est de $28,6 \pm 4,7$ kg/m² et le tour de taille moyen est de $97,6 \pm 10,78$ cm. La durée moyenne de diabète est de $6,73 \pm 5,89$ et la moyenne de l'HbA1c est de $8,88 \pm 2,04\%$.

1) Prévalence de la stéatose hépatique (Figure2):

La stéatose hépatique est retrouvée chez 133 patients (61%), alors que 85 patients (39%) n'ont pas d'anomalies échographiques, ni d'anomalies des tests hépatiques, leur sérologie virale est négative, et on n'a pas retrouvé chez eux de consommation excessive d'alcool.

Parmi les patients avec stéatose hépatique:

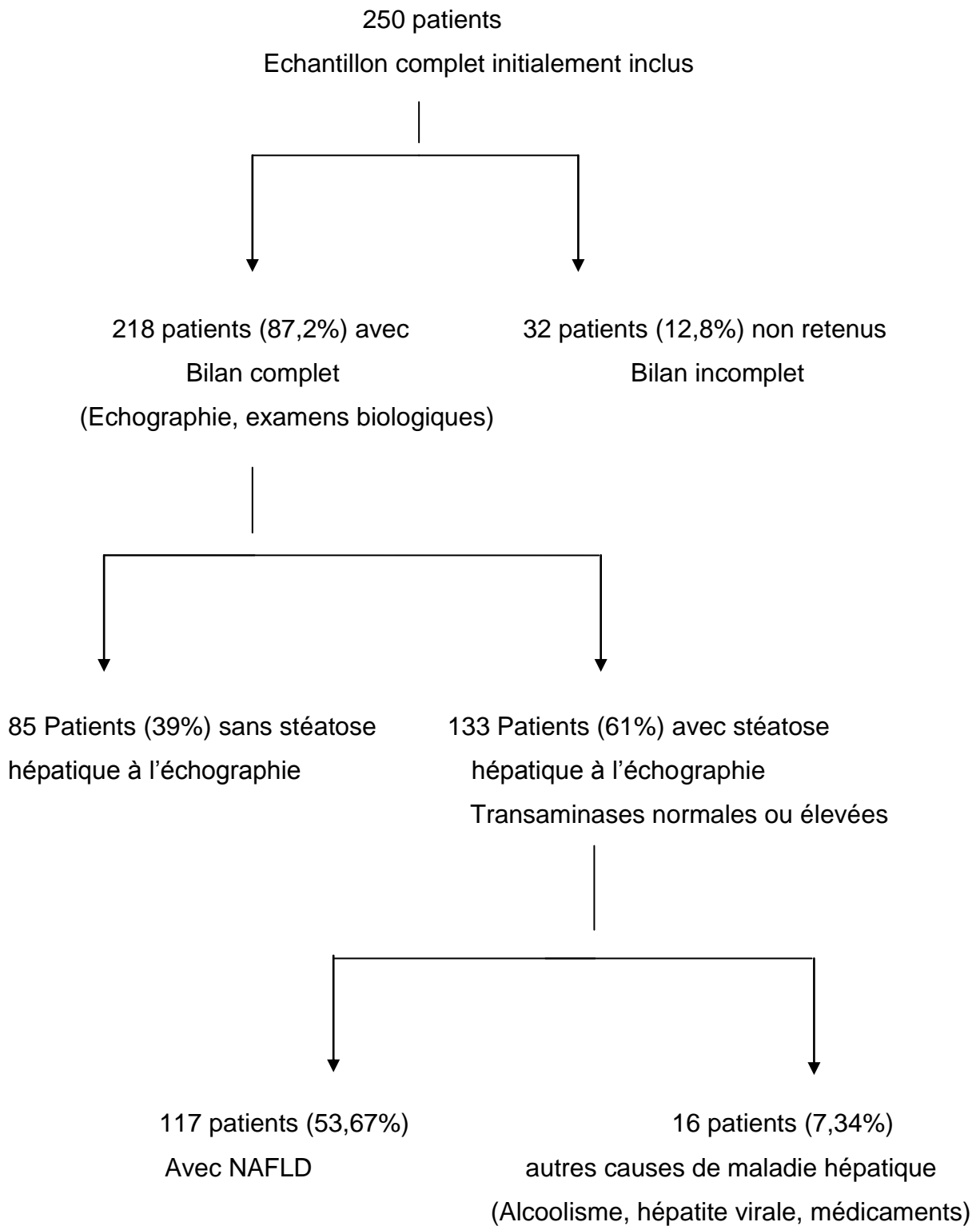
- 9 Patients ont une sérologie de l'hépatite virale positive (Hépatite C dans 7 cas et hépatite B dans 2 cas).
- 5 Patients ont admis avoir une consommation excessive d'alcool (>24g/j).
- 2 Patients ont une notion de prise de médicaments hépatotoxiques (prise d'amiodarone dans un cas et prise de méthotrexate dans un autre cas).

Les 117 patients restants réunissent les critères pour le diagnostic NAFLD, c'est à dire stéatose hépatique parmi des patients n'ayant pas de consommation

excessive d'alcool ou d'autres causes de maladie chronique du foie. Donc la prévalence de la NAFLD est de 53,67%(95%CI 50,33-57,01).

La NAFLD représente par ailleurs la cause la plus fréquente de stéatose hépatique à l'échographie (87,96% des cas versus 12,04% des cas pour les autres étiologies).

Figure 2 : Détails du plan d'étude



2) Caractéristiques générales de la stéatose (Tableau 4):

La prévalence de la NAFLD n'augmente pas avec l'âge (74,3% parmi les participants âgés de 40 à 59 ans et 25,7% parmi les patients âgés de ≥ 60 ans ; $P=0,09$), mais elle est significativement plus importante dans le sexe féminin (Prévalence de la NAFLD de 62,76% chez les femmes et de 46,77% chez les hommes).

Nous avons comparé différents paramètres cliniques et biologiques en fonction de la présence ou de l'absence de la NAFLD. Les caractéristiques de base des participants de l'étude, groupés en fonction du statut de la NAFLD, après exclusion des patients présentant une maladie hépatique chronique d'une autre cause, sont représentées dans le tableau 4.

Les patients sont plus de sexe féminin dans le groupe avec NAFLD par rapport au groupe sans NAFLD (sexe ratio femme/homme est de 1,01 dans le groupe NAFLD versus 0,54 dans le groupe sans NAFLD ; $P=0,023$).

Par contre il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes concernant l'âge, et les autres paramètres cliniques : BMI, tour de taille et tension artérielle systolique et diastolique.

La durée de diabète, et le déséquilibre glycémique évalué par l'HbA1c ne sont pas significativement différents chez les patients avec NAFLD et sans NAFLD

Les patients du groupe NAFLD ont des valeurs moyennes plus élevées des enzymes hépatiques (ALAT) par rapport au groupe sans NAFLD (moyenne des ALAT de 26,74UI/l versus 20,07UI/l ; $P=0,022$), et ceci malgré que la majorité

des patients avec NAFLD (86,3%) ont des taux normaux d'alanine aminotransferase (ALAT) (Tableau 5, graphique 1).

Les autres enzymes hépatiques (ASAT, PAL, GGT) ne sont pas significativement différentes entre les 2 groupes.

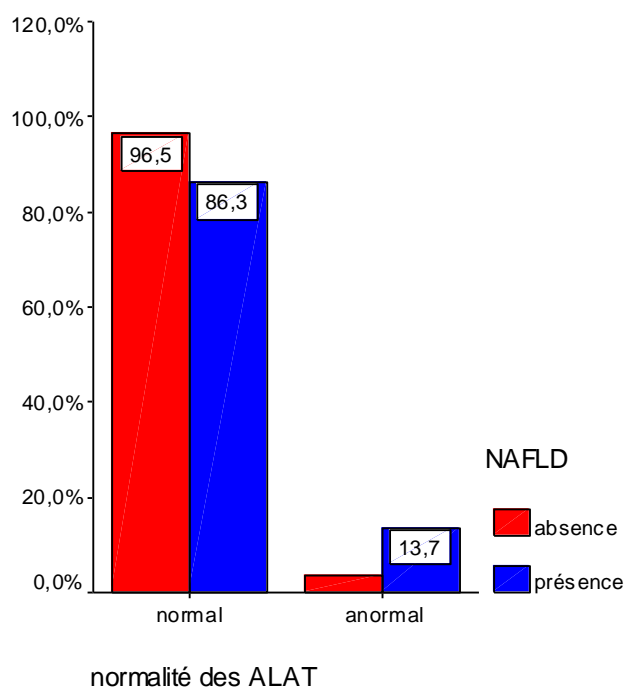
Tableau 4: Les caractéristiques de base des participants de l'étude, groupées en fonction du statut de NAFLD et analyse univariée.

Variabiles	Population générale	Sans NAFLD	Avec NAFLD	P value
Nombre	218 (16 seront exclus)	85	117	
Sexe :				
-homme	124	55(64,7%)	58(49,6%)	
-femme	94	30(35,3%)	59(50,4%)	
-sexe ratio F/H	0,75	0,54	1,01	0,023
Age (année)	54,5±8,7	55,88	53,32	0,309
Tour de taille (cm)	97,6±10,78	94,45	100,19	0,822
BMI (Kg/m²)	28,6±4,7	27,45	29,63	0,456
Durée de diabète (année)	6,73±5,89	7,42	6,27	0,143
Insuline%	42,1	50,6	35,9	0,026
Antihypertenseurs%	43,6	37,6	48,7	0,077
Aspirine%	19,7	16,5	22,2	0,194
Statine%	23,9	22,4	27,4	0,203
Tabagisme actuel%	15,1	17,6	13,7	0,281
Tension artérielle systolique (mmHg)	140±27	137,38	143,50	0,641
Tension artérielle diastolique (mmHg)	80±16,7	79,76	82,31	0,520
HbA1c (%)	8,88±2,04	8,61	9,07	0,465
Triglycérides (mmol/l)	1,60±1	1,26	1,81	<0,001
Cholestérol (mmol/l)	4,94±1,02	4,63	5,20	0,936
HDL cholestérol (mmol/l)	1,27±0,31	1,3	1,25	0,412
LDL cholestérol (mmol/l)	2,99±0,92	2,80	3,18	0,710
Créatinine (µmol/l)	70,15±55,18	67,88	73,14	0,134
Microalbuminurie (%)	30,7	21,2	35,9	0,017
ASAT (UI/l)	21,23±15,09	19,88	22,21	0,133
ALAT (UI/l)	25±15	20,07	26,74	0,023
PAL (UI/l)	93,16±37,57	91,20	93,96	0,859
GGT (UI/l)	35,63±27,83	31,82	37,01	0,942
Ferritinémie (µg/l)	134,07±102,96	109,77	146,31	0,078
CRP (mg/l)	4,6±5,18	4,43	4,95	0,954
Syndrome métabolique (selon ATPIII)	54,1	37,6	68,4	<0,001
Rétinopathie	25,7	30,1	25,2	0,357
Néphropathie	22,5	20	23,9	0,313
Neuropathie	42,8	41,2	44,4	0,375
Coronaropathie	12,8	10,6	14,5	0,272
AVC	3,7	4,7	3,4	0,454
AMI	4,1	7,1	2,6	0,119

Tableau 5: Les valeurs moyennes des enzymes hépatiques et le pourcentage de normalité.

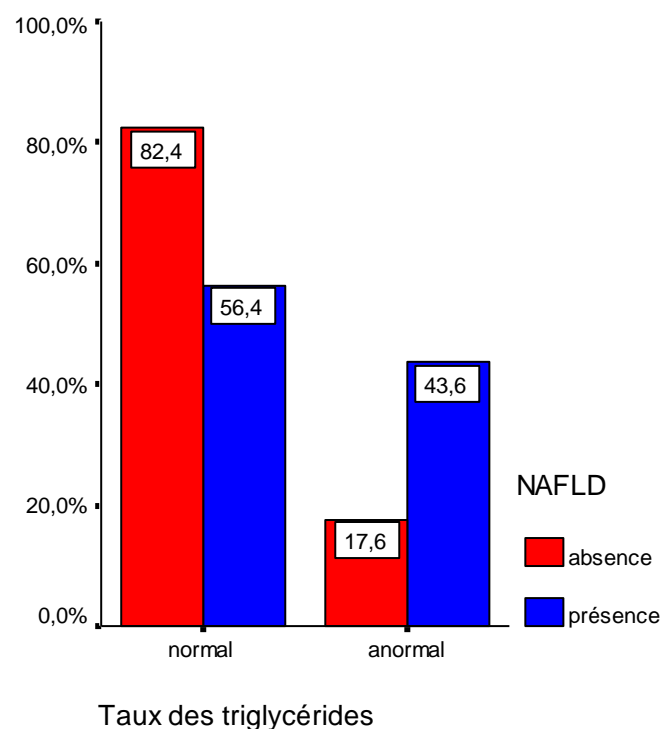
	Groupe sans NAFLD			Groupe avec NAFLD			P Value
	Taux normal%	Taux anormal%	Moyenne UI/l	Taux normal%	Taux anormal%	Moyenne UI/l	
ALAT	96,5	3,5	20,07	86,3	13,7	26,74	0,023
ASAT	92,2	7,8	19,88	94,1	5,9	22,21	0,128
GGT	91,8	8,2	31,82	87,1	12,9	37,01	0,965
PAL	90,6	9,4	91,2	88,8	11,2	93,96	0,866

Graphique 1: pourcentage de patients présentant un taux normal ou anormal des ALAT dans le groupe avec ou sans NAFLD.

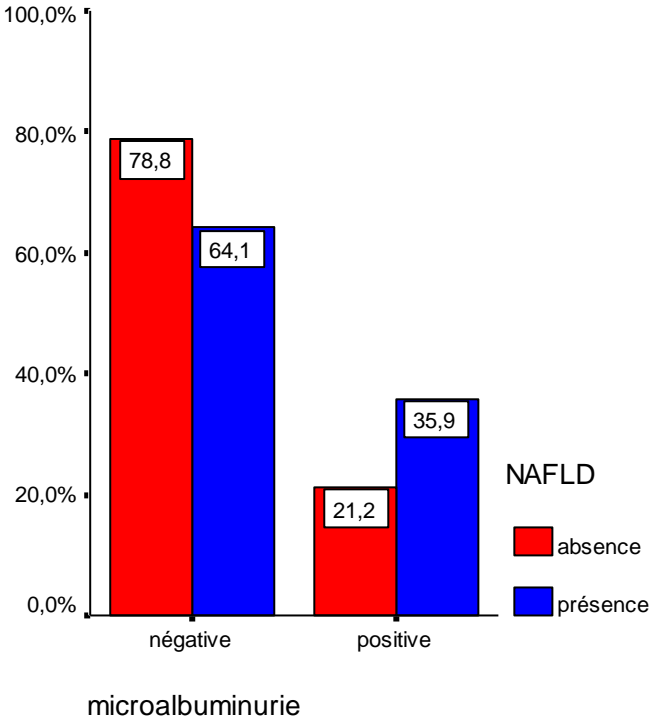


Le cholestérol total, le LDL cholestérol, le HDL cholestérol, la créatinine, la ferritine, le CRP ne sont pas différents entre les 2 groupes, par contre l'élévation des triglycérides et la positivité de la microalbuminurie sont plus fréquemment retrouvées chez les patients avec NAFLD comparativement au groupe sans NAFLD (Graphique 2 et 3).

Graphique 2 : pourcentage des patients présentant un taux normal ou anormal de triglycérides dans les groupes avec et sans NAFLD.

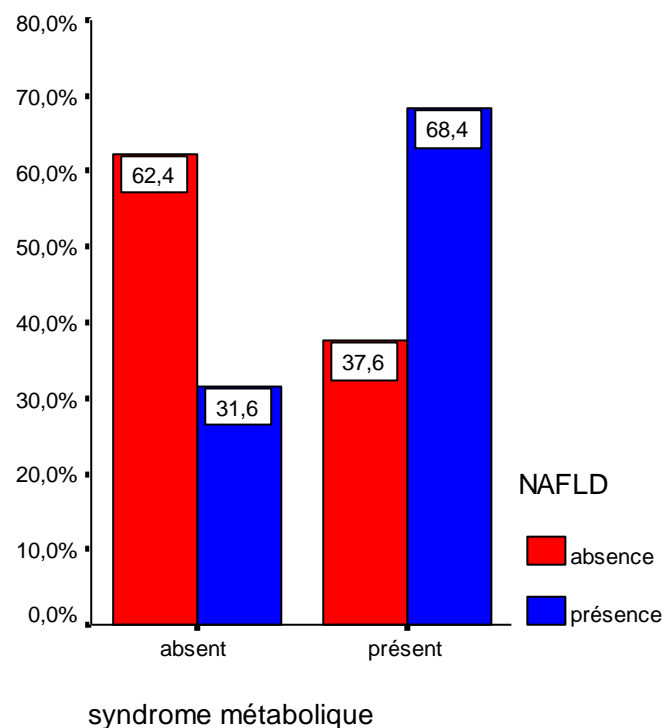


Graphique 3 : pourcentage de patients présentant ou non une microalbuminurie dans le groupe avec et sans NAFLD



Par ailleurs le syndrome métabolique défini selon NCEP-ATPIII, est plus fréquemment retrouvé et de manière significative chez les patients diabétiques avec NAFLD que chez les patients sans NAFLD (68,4% versus 37,6% ; $P < 0,001$).

Graphique 4 : pourcentage de patient présentant ou non un syndrome métabolique en fonction de statut NAFLD.



La NAFLD n'est pas corrélée dans notre étude aux complications micro et macro-vasculaires du diabète.

L'utilisation des antidiabétiques oraux, des antihypertenseurs, de l'aspirine et des statines n'est pas différente entre les 2 groupes, par contre l'utilisation d'insuline est moins fréquente dans le groupe de patients avec NAFLD.

3) Analyse de régression multivariée (régression logistique) :

L'analyse de régression multiple après ajustement pour tous les facteurs (âge, sexe, BMI, degré de contrôle glycémique, microalbuminurie, syndrome métabolique, ainsi que les différents paramètres du syndrome métabolique pris indépendamment : tension artérielle, tour de taille, taux de triglycérides) identifie l'hypertriglycéridémie comme un facteur indépendant et associé au développement des NAFLD, avec un OR de 1,930.

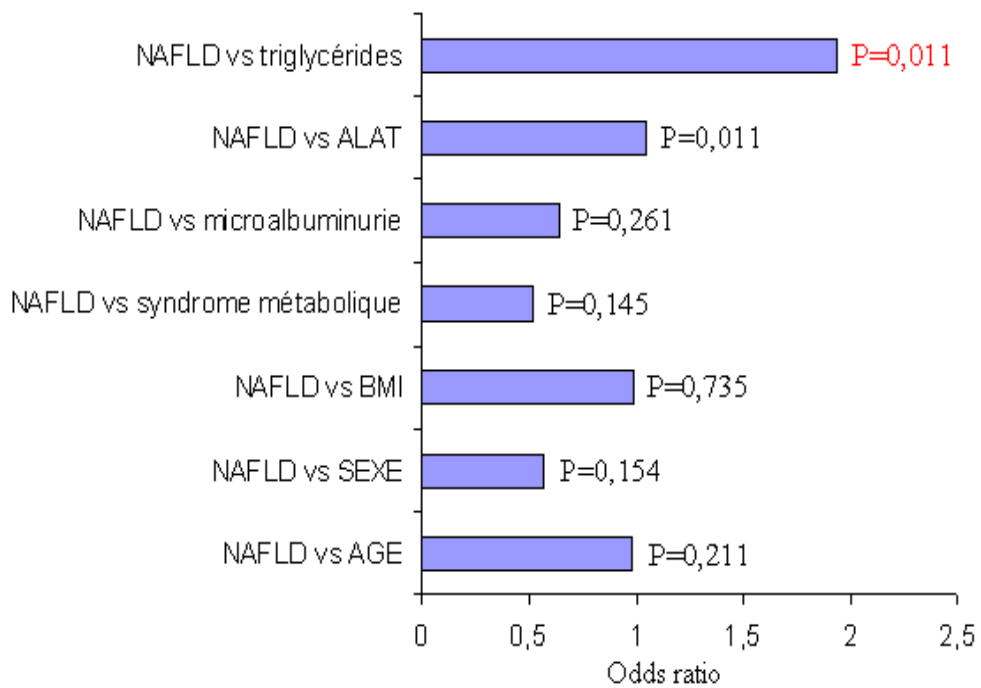
Tableau 6: Analyse multivariée (régression logistique)

	OR	IC 95%		P Value
Age	0,972	0,931	1,016	0,211
Sexe	0,567	0,259	1,238	0,154
BMI	0,980	0,869	1,104	0,735
Tour de taille	1,023	0,970	1,079	0,404
Syndrome métabolique	0,516	0,211	1,258	0,145
Tension artérielle systolique	1,004	0,985	1,024	0,652
Tension artérielle diastolique	0,994	0,967	1,022	0,676
HbA1c	1,112	0,942	1,313	0,261
Microalbuminurie	0,642	0,297	1,389	0,261
Triglycérides	1,930	1,160	3,209	0,011
ALAT	1,046	1,010	1,080	0,011
PAL	0,993	0,984	1,003	0,167

OR : Odds ratio .

IC : Intervalle de confiance.

Figure 3 : Après régression multivariée, le taux des triglycérides est un facteur indépendant dans la survenue de la NAFLD avec une estimation du risque relatif OR=1,930.





Discussion

1) Prévalence de la NAFLD chez les patients diabétiques de type 2:

Les stéatopathies non alcooliques du foie (NAFLD) sont les causes les plus fréquentes d'anomalies du bilan hépatique dans les pays occidentaux. Elles comprennent la stéatose simple et la stéatohépatite (SHNA) qui peut évoluer vers des stades avancés de la maladie hépatique.

Dans les études échographiques, la prévalence de la stéatose hépatique dans la population générale est autour de 20 à 30% chez les adultes occidentaux (16,17) et de 15% en Asie (14).

Les stéatopathies non alcooliques du foie peuvent affecter différents groupes d'âge, et ont été décrits dans la plupart des groupes raciaux, le cas le plus typique est l'atteinte de la femme d'âge moyen.

Les NAFLD sont fréquemment associées à une obésité, un diabète de type 2, une dyslipidémie, et une insulino-résistance, soutenant la notion que la NAFLD est la manifestation hépatique de ce syndrome (162,163).

L'obésité est étroitement associée aux NAFLD, mais en dehors du BMI, la présence d'un diabète de type 2 augmente significativement le risque et la sévérité des NAFLD (162,163). Notre étude s'est donc intéressée à évaluer la prévalence de la stéatose hépatique chez des patients diabétiques de type 2, consultant à l'hôpital militaire Moulay Ismaïl à Meknès, ainsi que ses corrélations à différents paramètres cliniques et biologiques.

L'échographie est l'examen que nous avons choisi en raison de sa sensibilité de 90% et de sa spécificité de 95% dans la détection de la stéatose

hépatique modérée à sévère, même si sa sensibilité est moindre lorsque la stéatose hépatique est < à 30% sur la biopsie hépatique (53).

La prévalence de la NAFLD chez nos patients diabétiques de type 2 est élevée. En effet la NAFLD est retrouvée chez 53,67% de notre population, elle dépasse de loin la prévalence relevée dans la population générale. Nos résultats sont en accord avec ceux de la littérature, ainsi Daad (21) sur un échantillon de 116 patients diabétiques de type 2 retrouve une prévalence de 55%, et Targher sur un plus grand échantillon de patient diabétiques retrouve une prévalence de 70% (22).

Par ailleurs Kotronen(164) en comparant des patients diabétiques de type 2, à des sujets non diabétiques appariés pour l'âge, le sexe et le BMI, retrouve 80% de plus de graisse intrahépatique mesurée par spectroscopie et 16% de plus de graisse intra-abdominale mesurée par imagerie à résonance magnétique. Cette différence de la graisse intra-hépatique entre les 2 groupes reste statistiquement significative même après ajustement pour la graisse intraabdominale ($P < 0,05$), et augmente avec le BMI et le tour de taille.

Daad (21), note de plus chez les patients diabétiques de type 2, présentant une NAFLD, une hépatomégalie (définie par une taille du foie > 16 cm dans le plan longitudinal) dans 88% des cas. Cette hépatomégalie est modérée dans les 2/3 des cas (taille hépatique comprise entre 16 et 18 cm). Aucune personne sans NAFLD ne présente d'hépatomégalie. La taille moyenne du foie est de $17,2 \pm 3,1$ cm dans le groupe avec NAFLD versus $13 \pm 2,4$ cm dans le groupe sans NAFLD.

Il est aussi intéressant de noter, que notre étude montre qu'un taux normal d'ALAT a peu de valeur diagnostic pour l'évaluation des patients avec NAFLD,

en effet plus des $\frac{3}{4}$ de nos patients avec NAFLD ont des taux normaux d'ALAT (86,3%) et même en utilisant des critères plus rigoureux (ex: ALAT > 30 UI/l chez l'homme et 19 UI/l chez la femme) (165), la plupart des patients avec NAFLD (65,8%) ont des taux normaux d'ALAT. Les taux plasmatiques d'ALAT apparaissent donc des marqueurs insensibles de la NAFLD, il est de plus connu que tous les spectres histologiques des NAFLD peuvent être présents chez des patients alors que les enzymes hépatiques sont normales (47). Les enzymes hépatiques ne peuvent être sûrement utilisées pour retenir ou exclure le diagnostic de NAFLD et son stade d'évolution, nos résultats rejoignent ceux de Tragher(22) et Kotronen (164).

Cette prévalence élevée de NAFLD dans notre étude, et le fait que des études précédentes aient montré que le diabète de type 2 est un facteur indépendant de sévérité de la maladie hépatique au cours de la NAFLD (162,163), suggère une plus grande attention dans le dépistage des NAFLD, voire référer le patient aux hépatologues pour plus d'évaluation. Ceci sera d'autant plus important une fois que le traitement effectif de la NAFLD sera bien établi, et des méthodes non invasives pour une meilleure évaluation de la sévérité de la maladie validées.

Notons par ailleurs que la NAFLD représente la cause la plus fréquente de stéatose hépatique dans notre étude (87,96% des causes hépatiques de stéatose du foie), les autres causes ont été rattachées à un alcoolisme dans 5 cas et à une hépatite virale C dans 7 cas, une hépatite virale B dans 2 cas et à une cause médicamenteuse dans 2 autres cas. Hickman (69) sur une série de 336 patients diabétiques suivi pendant 1 an retrouve des anomalies du bilan hépatique chez 71 patients (28%), en rapport avec une NAFLD dans 46 cas (65% des cas), un

alcoolisme dans 9 cas, une hépatite B dans 5 cas, une hépatite C dans 5 cas, une cirrhose biliaire primitive dans 3 cas, une hépatite cryptogénique dans 1 cas, une maladie coeliaque et une hyperplasie nodulaire focale dans 2 autres cas. Il est donc important devant toute stéatose hépatique et/ou anomalie du bilan hépatique du sujet diabétique de rechercher ces étiologies, avant de retenir le diagnostic de NAFLD, d'autant plus que ces étiologies peuvent relever d'un traitement spécifique.

Notons aussi que l'hépatite virale (et tout particulièrement l'hépatite C) a été retrouvé chez 9 malades (4,12% des cas de notre population diabétique de type 2). Il est en effet intéressant de noter que la prévalence de l'hépatite C (HVC) est plus élevée chez les patients diabétiques que dans la population générale (4,2% vs 1,6%)(74,75), et que les patients avec HVC développent plus de diabète que les patients avec hépatite B. Ces observations suggèrent que HVC peut jouer un rôle pathogénique dans le développement du diabète de type 2. Des études récentes suggèrent en effet que la protéine HVC altère le signal du récepteur de l'insuline (76). Par ailleurs on a noté une prévalence élevée de la stéatose hépatique chez les patients présentant le génotype 3 de l'HVC, probablement secondaire à l'insulinorésistance (77).

2) Caractéristiques générales des NAFLD chez les patients diabétiques:

Dans notre étude une relation significative est retrouvée entre la présence de la NAFLD et le sexe féminin (P : 0,023). Par contre il n'y a pas de relation significative entre la présence de NAFLD est l'âge, ainsi que les différents paramètres cliniques: BMI, tour de taille et tension artérielle systolique et diastolique.

Dans cette étude de cohorte, ni la durée du diabète, ni l'équilibre glycémique ne sont liées à la stéatose hépatique. Nos résultats rejoignent ceux de Daad (21). Ceci suggère que d'autres facteurs en dehors de l'hyperglycémie sont responsables du développement de la stéatose hépatique.

La stéatose hépatique est par contre significativement corrélée dans notre cohorte à la présence d'un syndrome métabolique. La relation entre la NAFLD et le syndrome métabolique peut être sous-tendue par l'insulinorésistance propre à ce syndrome, et impliquée dans le développement de la NAFLD. Nous n'avons toutefois pas pu mesurer directement l'insulinorésistance dans notre population diabétique. En effet le clamp glycémique est une méthode lourde, impossible à réaliser en routine dans une étude épidémiologique. De plus nos patients diabétiques sont traités par insuline ou antidiabétiques oraux, ce qui peut fausser les résultats.

Parmi les paramètres lipidiques, seuls l'hypertriglycéridémie est fortement associée à la présence de la NAFLD, de même que la microalbuminurie, paramètre fréquemment associé au syndrome métabolique.

Parmi les enzymes hépatiques, seule l'ALAT est fortement liée à la NAFLD (moyenne des ALAT de 26,74 UI/l dans le groupe avec NAFLD versus 20,07 UI/l dans le groupe sans NAFLD ; P à 0,023) ; même si le plus souvent le taux reste dans les limites de la normalité (Taux normal des ALAT dans 86,3% des cas de NAFLD). Cette élévation des ALAT est caractéristique des NAFLD, contrairement à la maladie alcoolique du foie, où l'on trouve une augmentation des ASAT (3, 4, 5, 41, 44).

La ferritinémie n'est pas significativement différente, dans notre étude entre les patients du groupe NAFLD et sans NAFLD ; Certains auteurs ont par

contre rapporté une augmentation de la ferritinémie en présence de NAFLD, mais recommandent la réalisation d'un génotypage du gène HFE lorsque l'hyperferritinémie s'accompagne d'une élévation du coefficient de saturation de la transferrine (49,50)

Sur le plan thérapeutique, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les 2 groupes concernant la consommation de différentes médications (antidiabétiques oraux, anti-hypertenseurs, statines, agents antiagrégants). Cependant l'insulinothérapie est plus utilisée dans le groupe sans NAFLD par rapport au groupe avec NAFLD et de manière significative (50,6% versus 35,9% ; P : 0,026). Il est aussi intéressant de noter, qu'une étude pilote récente (166) chez des patients diabétiques de type 2, a montré que le traitement par insuline à des doses élevées et pendant une longue période entraîne une réduction des transaminases et de la stéatose hépatique, ce qui présume de l'effet bénéfique de l'insuline sur la lipolyse du tissu adipeux.

Enfin en analyse multivariée, et on prenant en compte différents paramètres (âge, sexe, BMI, durée de diabète, degré de contrôle glycémique, microalbuminurie, syndrome métabolique, ainsi que les différents paramètres du syndrome métabolique pris indépendamment : tension artérielle, tour de taille, taux de triglycérides), seule l'hypertriglycémie reste indépendamment liée à la présence d'une NAFLD chez les patients diabétique de type 2. L'hypertriglycémie est un véritable marqueur de la NAFLD. La stéatose hépatique contribue en effet au développement de la dyslipidémie diabétique, par une hyperproduction de particules VLDL dans la circulation sanguine à partir de la graisse intrahépatique, la clairance des VLDL n'étant pas modifiée, ceci aboutit à une augmentation des concentrations des triglycérides (166).

3) Association NAFLD et complications macrovasculaires des patients diabétiques:

Nous n'avons pas retrouvé de relation entre la NAFLD et les complications cardiovasculaires chez nos patients diabétiques. Notre cohorte n'est peut être pas suffisamment importante pour pouvoir juger de cette relation. Par ailleurs les événements cardiovasculaires n'étaient pas importants dans notre étude, l'évaluation cardiovasculaire s'étant essentiellement basée sur les données de l'interrogatoire et l'analyse des explorations cardiovasculaires antérieurs, seul l'électrocardiogramme a été réalisé de manière systématique chez tous nos patients, associé à l'échodoppler artériel des membres inférieur en présence de signe d'artériopathie des membres inférieurs, ce qui sous estime probablement la fréquence des événements cardiovasculaires dans notre population. De plus notre population est jeune avec une moyenne d'âge de $54,5 \pm 8,7$ ans et une durée moyenne de diabète de 6,73 ans.

De récentes études suggèrent néanmoins, que la présence d'une NAFLD chez les patients diabétiques de type 2 peut être associée à une augmentation des maladies cardiovasculaires (MCV) indépendamment des différents composants du syndrome métabolique(168,169). Targher (22), dans une population de 2839 patients diabétique de type 2 retrouve une association indépendante des NAFLD avec les maladies cardiovasculaires.

Cette association peut être expliquée par le nombre élevé de facteur de risque cardiovasculaire qui accompagne la NAFLD. Cette association reste néanmoins selon Targher, statistiquement significative même après ajustement de différents facteurs pronostiques, incluant le syndrome métabolique qui est lui-même fortement associé aux NAFLD, comme retrouvé dans notre cohorte.

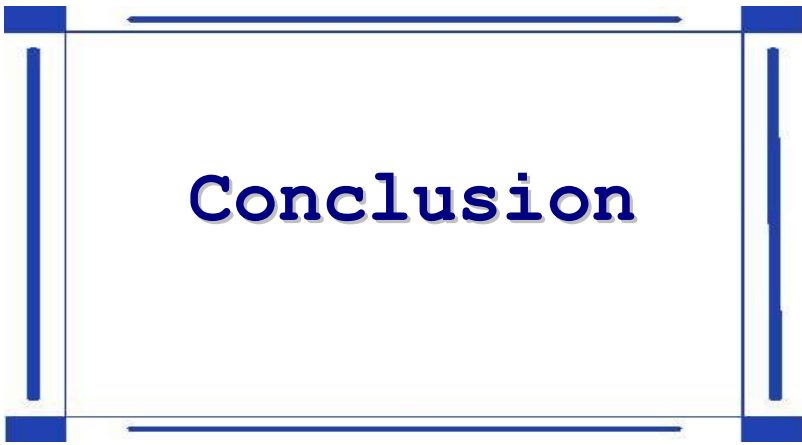
Ces résultats complètent des observations récentes montrant que la sévérité des lésions histologiques des NAFLD est associée à une augmentation de l'épaisseur intima-média des carotides, et à une augmentation de nombre de plaques d'athérosclérose (79, 80, 81), et à un dysfonctionnement endothélial (82), indépendamment des anomalies métabolique. D'autres auteurs ont montré que les patients avec élévation modérée des ALAT, comme retrouvé au cours des NAFLD, ont une augmentation du risque cardiovasculaire (170).

La NAFLD selon ces auteurs, n'est pas simplement un marqueur de risque cardiovasculaire mais peut aussi être, directement ou indirectement, impliquée dans la pathogénèse des maladies cardiovasculaires. Les médiateurs moléculaires possibles pouvant relier la NAFLD et les maladies cardiovasculaires ont été largement revus et incluent la libération de médiateurs pro-athérogénique à partir du foie, incluant la C-réactive protéine, interleukine-6, et l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1(171). Toutefois, dans notre cohorte la C-réactive protéine n'est pas significativement différente entre le groupe avec NAFLD et le groupe sans NAFLD.

L'impact de NAFLD sur le risque de maladies cardiovasculaires mérite une attention particulière, en vue des implications sur le dépistage et les stratégies de surveillances chez un nombre croissant de patient avec NAFLD. Il n'est pas connu si l'amélioration de la NAFLD préviendra ultérieurement le développement des maladies cardiovasculaires. Toutefois les interventions connues pour être effective dans la prévention des maladies cardiovasculaires des patients diabétiques de type 2, comprenant la perte de poids et les médicaments insulinosensibilisateurs (172,173), peuvent aussi améliorer la NAFLD.

Notre étude présente certaines limites qui doivent être notées. Le diagnostic de NAFLD est basé sur l'imagerie par échographie et l'exclusion des autres causes de maladies hépatiques chroniques, mais n'a pas été confirmé par biopsie hépatique. Or il est connu qu'aucune des caractéristiques radiologiques ne permet de distinguer entre NASH et les autres formes de NAFLD et que seule la biopsie hépatique peut évaluer la sévérité des lésions et leur pronostic (162,174). Néanmoins, la biopsie hépatique est un examen impossible à réaliser en routine dans une étude épidémiologique, de plus c'est un geste qui n'est pas totalement dénué de risque. Inversement, l'échographie est de loin l'examen le plus utilisé en pratique clinique et a une bonne sensibilité et spécificité dans la détection de la stéatose sévère à modérée. La présence de $> 30\%$ des graisses à la biopsie hépatique est optimale pour la détection de la stéatose hépatique par échographie, alors que l'échographie n'est pas totalement sensible, particulièrement lorsque l'infiltration graisseuse est $< 30\%$ (53). Les résultats que nous avons retrouvés dénotent véritablement d'une prévalence élevée de la stéatose hépatique chez le sujet diabétique de type 2, voire la sous estime.

Il apparaît par ailleurs nécessaire de mettre en place des études prospectives afin de mieux caractériser l'évolution, la morbi-mortalité et les facteurs déclenchants et/ou favorisants la NAFLD chez les patients diabétiques de type 2, et évaluer l'efficacité des thérapeutiques dans cette population spécifique, par la réalisation d'essais cliniques contrôlés, randomisés, à long terme. Enfin, il est également souhaitable de développer et valider des techniques non invasives de quantification de la stéatose et de la fibrose hépatique.



Conclusion

Nous pouvons conclure que la NAFLD déterminée par échographie, est très fréquente chez les patients diabétiques de type 2 Marocains. Comme pour d'autres ethnies, le sexe féminin, la présence d'un syndrome métabolique, l'hypertriglycémie, l'élévation des ALAT, la microalbuminurie sont fortement associées à la NAFLD au Maroc, mais en analyse multivariée, seule l'hypertriglycémie reste fortement associée à la NAFLD.

Il paraît donc nécessaire de rechercher systématiquement et de dépister ces atteintes hépatiques chez les patients diabétiques de type 2, en raison de leur caractère asymptomatique, du risque d'évolution et d'aggravation vers des formes sévères, et ce d'autant plus que le traitement des différents paramètres du syndrome métabolique permet l'amélioration des lésions de NAFLD, surtout au stade de stéatose.



Résumés

RESUME

Les stéatopathies non alcooliques du foie (NAFLD) sont fortement associées aux différentes composantes du syndrome métabolique, et notamment au diabète de type 2.

Notre étude a pour but de déterminer la prévalence de la stéatose hépatique évaluée par échographie abdominale, chez 250 patients diabétiques de type 2, ainsi que ses caractéristiques générales.

La prévalence de la stéatopathie non alcoolique dans notre population est de 53,67%, elle représente la cause la plus fréquente de stéatose hépatique: 88% des cas, alors que dans 12% des cas la stéatose est en rapport avec une hépatite virale, un alcoolisme, ou une cause médicamenteuse.

Les patients diabétiques avec NAFLD sont plus de sexe féminin, ont un taux moyen de triglycéride, des enzymes hépatiques (ALAT), de microalbuminurie plus élevé que les patients sans NAFLD.

Par ailleurs le syndrome métabolique est plus fréquemment retrouvé chez les patients diabétiques avec NAFLD, et ces patients sont moins traités par insuline par rapport aux diabétiques sans NAFLD.

Par contre, la stéatopathie non alcoolique n'est pas reliée dans notre étude, à l'âge, au BMI, à la tension artérielle, à la durée du diabète, au déséquilibre glycémique, ni aux complications dégénératives.

La recherche de stéatose hépatique chez les patients diabétiques de type 2 doit être systématique, en raison de sa prévalence élevée dans cette population, son traitement se base essentiellement sur les règles hygiéno-diététiques,

plusieurs études sont en cours pour évaluer l'impact de différentes thérapeutiques sur la NAFLD.

SUMMARY

The non alcoholic steatopathy are strongly associated to different component of metabolic syndrome especially diabet type 2. Our study's aim is to define the hepatic steatosis advanced by abdominal echographic of 250 patients diabetics of type 2 also general characteristics.

NAFLD of our population is 53,67% it represent the cause more frequent of steatosis hepatic,88% of the cases, so in 12% of causes have a link of hepatic visual , an alcoholic or a medical cause.

Patients of diabet with NAFLD are of femal sexes with an average of triglyceridy, enzymes hepatic (ALAT) higher of the patients without NAFLD.

Syndrome metabolic is more frequent to the patient with NAFLD and less traited by insulin.

In the other side the non alcoholic steatopathy isn't in our study at the age,BMI, arterille tension, tissing of diabetics glycemie or neither complicated degeneratives .

research of steatosis at diabetics type 2 must to be systematic because the higher percentage of population .their traitment are based essentially on the rules hygieno dietetiques.a lot of studies are on in order to make the different impact on NAFLD.

ملخص

إن الاعتلالات الدهنية للكبد الغير كحولية (N.A.F.L.D) جد مرتبطة بمختلف المكونات الخاصة بمتلازمة الاستقلاب ومنها على الخصوص المتعلقة بالسكري من نمط 2 والهدف من دراستنا هو تعيين انتشار التنكس الدهني الكبدي الذي تم تقييمه بتخطيط الصدى لدى 250 مرضى السكري من نمط 2 مع الخاصيات العامة لهذا الداء.

إن نسبة انتشار الاعتلالات الدهنية الغير كحولية لدى ساكنتنا هي 53،67% وتمثل السبب الأكثر تردادا فيما يخص التنكس الدهني الكبدي في 88% من الحالات في حين 12" من حالات التنكس لها علاقة بالتهاب الكبدي الفيروسي أو بالكحولية أو بسبب الحالة الدوائية.

إن أكثر مرضى السكري و (N.A.F.L.D) هم من جنس أنثوي لديهم نسبة متوسطة من ثلاثي الغليسريد، وأنظيم كبدي (A.L.A.T) وبيلة البومينية عالية جدا بالمقارنة مع مرض السكري بدون (N.A.L.D).

بالمقابل فإن الاعتلالات الدهنية للكبد الغير كحولية لم تكن مرتبطة في دراستنا بالسن ولا بالضغط الدموي ولا بمدة السكري ولا بالاضطرابات السكرية ولا بالمضاعفات التنكسية.

إن البحث عن التنكس الدهني الكبدي لدى المصابين بالسكري من نمط 2 يجب أن يكون منهجيا ومنظما بسبب انتشاره الواسع وسط هذه الساكنة، وعلاجه يعتمد عادة على القواعد الصحية للسكري وقد أنجزت عدة دراسات في هاذ الباب لتقييم الحشر لمختلف علاجات (N.A.F.L.D).



Références

- [1] Catlin R. Liver dysfunction after intestinal bypass. *JAMA* 1963;185:1693–4.
- [2] Zelman S. The liver in obesity. *Arch Intern Med* 1958;90: 141–56.
- [3] Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a Hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–8.
- [4] Sanyal AJ. Technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1705–25.
- [5] Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander- Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103–9.
- [6] Ludwig J, McGill DB, Lindor KD. Metabolic liver diseases. Review: nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:398–403.
- [7] Larrey D. Stéato-hépatite non alcoolique : histoire naturelle et diagnostic. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27: 793–5.
- [8] Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Hum Pathol* 1989;20:594–8.
- [9] Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis: tightening the morphological screws on a hepatic rambler. *Hepatology* 1995; 21:1742–3.

- [10] Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. *Semin Liver Dis* 2001;21:3–16.
- [11] Ratzl V, Poynard T. Stéatose hépatique non alcoolique et atteinte hépatique de l'obésité. In: Benhamou JP, Bircher J, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Hépatologie clinique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2002. p. 1258.
- [12] Randall GL, Emmet BK. Non-alcoholic fatty liver: causes and complications. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 1252–6.
- [13] Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–74.
- [14] Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27:142–9.
- [15] Ground KE. Prevalence of fatty liver in healthy adults accidentally killed. *Aviat Space Environ Med* 1984;55:59–61.
- [16] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C. Prevalence and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005; 42:44–52.

- [17] Browning JS, Szczepaniak LS, Dobbins LS, Nuremberg R, Horton JD, Cohen JC, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004; 40:1387–1395.
- [18] Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;11:74–80.
- [19] Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132: 112–7.
- [20] Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;45:600–606.
- [21] Daad H, Akbar Abeer H, Kawther; Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Saudi Type 2 Diabetic Subjects Attending a Medical Outpatient Clinic Prevalence and general Characteristics. *DIABETES CARE*; 2003; 26 (12): 3351-3352.
- [22] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2007; 30:1212–1218.

- [23] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Brizi M, Morselli-Labate AM, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917–23.
- [24] Mathurin P. Physiopathologie des stéatopathies non alcooliques. *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:471–2.
- [25] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664–71.
- [26] Rivera CA; Risk factors and mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Pathophysiology*. 2008; 15: 109-114.
- [27] Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Non alcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202–9.
- [28] Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001;120:1183–92.
- [29] Manco M, Mingrone G, Greco AV, Capristo E, Gniuli D, DeGaetano A, et al. Insulin resistance directly correlates with increased saturated fatty acids in skeletal muscle triglycerides. *Metabolism* 2000;49:220–4.

- [30] Chitturi S, Abegunasekera S, Farrell GC, Holmes-Walker J, Hui JM, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. NASH and insulin resistance syndrome: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology*. 2002; 35: 373-379.
- [31] Hui JM, Farrell GC: Clear messages from sonographic shadows?: links between metabolic disorders and liver disease, and what to do about them. *J Gastroenterol Hepatol* 18:1115–1117, 2003
- [32] Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:1467–76.
- [33] Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA: Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1930–1935, 2001
- [34] Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin deficient mice. *Nat Med* 2000;6:998–1003.
- [35] Hui JM, Hodge A, Farrell GC, Kench JG, Kriketos A, George J: Beyond insulin resistance in NASH: TNF-alpha or adiponectin? *Hepatology* 40:46 –54, 2004

- [36] Crespo J, Cayon A, Fernandez-Gil P, Hernandez-Guerra M, Mayorga M, Dominguez-Diez A, Fernandez-Escalante JC, Pons-Romero F: Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNFreceptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Hepatology* 34: 1158–1163, 2001
- [37] Fromenty B, Berson A, Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatol* 1997;26:13–22.
- [38] Weltman MD, Farrell GC, Hall P, Ingelman-Sundberg, Liddle C. Hepatic cytochrome P450 2E1 is increased in patients with increases sensitivity to endotoxin liver injury: implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:2557–62.
- [39] Adams LA, Keith DL. Nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Epidemiol.* 2007; 17: 863-869.
- [40] Ikai E, Ishizaki M, Suzuki Y, Ishida M, Noborizaka Y, Yamada Y. Association between hepatic steatosis, insulin resistance and hyperinsulinaemia as related to hypertension in alcohol consumers and obese people. *J Hum Hypertens* 1995;9:101–5.
- [41] Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, Searle J, Halliday JW, Powell LW. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74–80.

- [42] Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis* 2001;21:17–26.
- [43] Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714–9.
- [44] Diehl AM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 1999;19:221–9.
- [45] Pendino G, Mariano A, Surace P, Caserta C, Fiorello M, Amante A, et al. Prevalence and etiology of altered liver tests: a population based survey in a Mediterranean town. *Hepatology*. 2005; 41: 1151-1159.
- [46] Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta Paediatr Jpn* 1995;37:621–5.
- [47] Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, et al. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286–92.
- [48] Cassader M, Gambino R, Musso G, Depetris N, Mecca F, Cavallo-Perin P, Pacini G, Rizzetto M, Pagano G: Postprandial triglyceride-rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients. *Lipids* 36:1117– 1124, 2001.

- [49] Trombini P, Piperno A. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: Elective attractions and dangerous liaisons. *J Hepatol.* 2007; 46: 941-552.
- [50] Bugianesi E, Manzini P; D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations and insulin resistance to fibrosis in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology*; 2004; 39: 179-187.
- [51] Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoanti-bodies and autoimmune hepatitis with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2004; 90: 1316-1320.
- [52] Loria P, Carulli N, Lonardo A. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1200-1201.
- [53] Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M , et al. The utility of radiological imaging in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2002; 123: 745-750.
- [54] Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographical diagnosis of fatty liver: significance of the liver kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983;139:43– 50.
- [55] Bydder GM, Chapman RW, Harry D. Computed tomography attenuation values in fatty liver. *J Comput Tomogr* 1981; 5:33–8.

- [56] Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA, Langlotz CP, Slosman F, Rubesin SE, et al. Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:659–64.
- [57] Fishbein MH, Gardner KG, Potter CJ, Schmalbrock P, Smith MA. Introduction of fast MR imaging in the assessment of hepatic steatosis. *Magn Reson Imaging* 1997;15: 287–93.
- [58] Cox I, Sharif A, Cobbold J, Thomas H, Taylor-Robinson S. Current and future applications of in vitro magnetic resonance spectroscopy in hepatobiliary disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 4773-4783.
- [59] Yoneda M, Fujita K, Inamori M, Nakajima A. Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007; 56: 1330-1331.
- [60] Alwis NMW, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears. *Journal Hepatology*. 2008: S104-S112.
- [61] Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Therneau TM, Henry J, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3206–10
- [62] Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989;111:473–8.

- [63] Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000;118:1117–23.
- [64] Lainé F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, Perrin M, Guillygomarc'h A, et al. Prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology* 2004;39:1639–46.
- [65] Ratziu V, Le Calvez S, Imbert-Bismuth F, Messous D, Charlotte F, Bonyhay L, et al. Valeur diagnostique des marqueurs biochimiques de fibrose (Fibrotest) au cours des stéatopathies non alcooliques. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:A166 [abstract].
- [66] Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356–62.
- [67] Angulo P, Hui JM, Marchessini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a non invasive system that accurately identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007; 45: 846-854.
- [68] Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N, et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004;39:179–87.

- [69] Hickman I, Russell A, Prins J, Macdonald GA. Should patients with type 2 diabetes and raised liver enzymes be referred for further evaluation of liver disease? *Diabetes Research and clinical practice*. 2008. 80: e10-e12.
- [70] Morisco F, Pagliaro L, Caporaso N, Bianco E, Saggiocca L, Fargion S, Smedile A, Salvagnini M, Mele A. Consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non alcohol related elevation of aminotransferase levels. Suggestions for diagnostic procedures and monitoring. *Digestive Liver Disease*. 2008; 40: 585-598.
- [71] Iturriaga H, Bunout D, Hirsch S, Ugarte G. Overweight as a risk factor or a predictive sign of histological liver damage in alcoholics. *Am J Clin Nutr* 1988;47:235–8.
- [72] Doffoël M. Obésité et hépatopathies chroniques alcooliques et virales. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28: 268–71.
- [73] Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich T, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001;21:266–71.
- [74] Ozyilkan E, Arslan M: Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 91:1480–1481, 1996

- [75] Mehta SH, Brancati FL, Strathdee SA, Pankow JS, Netski D, Coresh J, Szklo M, Thomas DL: Hepatitis C virus infection and incident type 2 diabetes. *Hepatology* 38:50–56, 2003
- [76] Kawaguchi T, Yoshida T, Harada M, Hisamoto T, Nagao Y, Ide T, Taniguchi E, Kumemura H, Hanada S, Maeyama M, Baba S, Koga H, Kumashiro R, Ueno T, Ogata H, Yoshimura A, Sata M: Hepatitis C virus down-regulates insulin receptor substrates 1 and 2 through up-regulation of suppressor of cytokine signaling 3. *Am J Pathol.* 2004; 165: 1499-1508.
- [77] Hui JM, Kench J, Farrell GC, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Byth K, George J: Genotype-specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 17: 873–881, 2002
- [78] Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, De Lalla F, Betterle C: Type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 18:549–558, 2003
- [79] Targher G, Bertolini L, padovani R, zenari L, Zoppini G, Falezza G: Relation of nonalcoholic hepatic steatosis to early carotid atherosclerosis in healthy men: role of visceral fat accumulation. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1498-1500.

- [80] Volzke h, Robinson DM, Kleine V, Deutscher R, Hoffman W, Ludemann J, Scchminke U, Kessler C, John U: Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis. *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 1848-1853.
- [81] Targher G: Associations between liver histology and early carotid atherosclerosis in subjects with nonalcoholic fatty liver disease (Letter). *Hepatology.* 2005; 42: 974-975.
- [82] Villanova N, Moscatiello S, Ramili S, Bugianesi E, Magalotti D, Vanni E, Zoli M, Marchesini G: Endothelial dysfunction and cardiovascular risk profile in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005; 42: 473-478.
- [83] Jousilahti P, Rastenyte D, Tuomilehto J: Serum gamma-glutamyl transferase? Self reported alcohol drinking, and the risk of stroke. *Stroke.* 2000. 31: 1851-1855.
- [84] Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG: Gamma-glutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischaemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol.* 1995; 142: 699-708.
- [85] Chandran M, Philips SA, Ciaraldi T, Henry RR: Adiponectin: more than just another fat cell hormone? *Diabetes Care.* 2003; 26: 2442-2450.

- [86] Schwimmer J, Hhorram O, Chiu V, Schwimmer W. Abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:494–497.
- [87] Cerda C, Perez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Non-alcoholic fatty Liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol* 2007;47:412–417.
- [88] Setji T, Holland N, Sanders L, Pereira K, Diehl A, Brown A. Non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1741–1747.
- [89] Tanne F, Gagnadoux F, Chazouilleres O, Fleury B, Wendum D, Lasnier E, et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. *Hepatology* 2005;41:1290–1296.
- [90] Savransky V, Nanayakkara A, Vivero a, Li J, Bevans S, Smith PL, Torbenson MS, Polotsky VY; Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury. *Hepatology*.2007; 45: 1007-1013.
- [91] Marco R, Locatelli F, Zoppini G, VerlatoG, Bonora E, Muggeo M: Cause-specific mortality in type 2 diabetes: The Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 22:756 –761, 1999
- [92] Trombetta M, Spiazzi G, Zoppini G, Muggeo M. Review article: type 2 diabetes and chronic liver disease in the Verona. diabetes study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(Suppl. 2): 24-7.

- [93] Harrison SA, Torgerson S, Hayashi PH. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a clinical histopathological study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2042-7.
- [94] Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132-8.
- [95] El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126:460-8
- [96] Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865–873.
- [97] Day CP. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis. *Gastroenterology* 2005;129:375–378.
- [98] Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–689.
- [99] Nair S, Mason A, Eason J, Loss G, Perillo R. Is obesity an independent risk factor for hepatocellular carcinoma in cirrhosis? *Hepatology* 2002;36:150–155.

- [100] Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich J, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413–9.
- [101] Cadranet JF. Stéato-hépatite non alcoolique : prise en charge thérapeutique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27: 799–805.
- [102] Younossi ZM, Diehl AM, Ong J. Non alcoholic fatty liver disease: an agenda for clinical research. *Hepatology* 2002; 35:746–52.
- [103] Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut*. 2007; 56: 1760-1769.
- [104] Angulo P, Lindor KD. Treatment on non alcoholic fatty liver. Present and emerging therapies. *Semin Liver Dis* 2001;21:81–8.
- [105] Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O’Breien PE: Nonalcoholic fatty liver disease: improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004; 39: 1647-1654.
- [106] Suzuki A, Lindor K, St Sauver J, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2005; 43: 1060-6.
- [107] Capron JP, Delamarre J, Dupas JL, Braillon A, Degott C, Quenum C. Fasting in obesity: another cause of liver injury with alcoholic hyaline? *Dig Dis Sci* 1982;27:265–8.

- [108] Luyckx FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22:222–6.
- [109] Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and post prandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909–16.
- [110] Jones NL, Killian KJ. Exercise limitation in health and disease. *N Engl J Med* 2000;343:632–41.
- [111] Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103–7.
- [112] Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P: A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 20:623– 628, 2004
- [113] Hussein O, Grosovski M, Sclesinger S, Szvalb S, Assy N. orlistat reverses fatty infiltration and improves hepatic fibrosis in obese patients with non alcoholic steatohepatitis (NASH). *Dig Dis Sci*. 2007; 52: 2512-2519.

- [114] Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegel O, Rossner S. RIO-Europe Study Group; Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe Study. *Lancet* 2005; 365: 1389-1397.
- [115] Gary-Bobo M, Elachouri G, Galla J, Janiak P, Marini P, Ravinet-Trillou C, et al. Rimonabant reduces obesity associated hepatic steatosis and features of the metabolic syndrome in obese Zucker fa/fa Rats. *Hepatology* 2007; 46: 122-129.
- [116] Teixeira-Clerc F, Julien B, Grenard P, Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: A new strategy for the treatment of liver fibrosis. *Nat Med* 2006; 12: 671-676.
- [117] Silverman EM, Sapala JA, Appelman HD. Regression of hepatic steatosis in morbidly obese persons after gastricbypass. *Am J Clin Pathol* 1995;149:8–14.
- [118] Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysiswith weight loss. *Hepatology* 2004;39:1647–54.
- [119] Klein S, Mittendorfer B, Eagon C, Patterson B, Grant L, Feirt N, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2006; 130: 1564-1572.

- [120] Chapman A, Kiroff G, Game P, Foster B, O'Brien P, Ham J, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding in the treatment of obesity: a systematic review. *Surgery* 2004;135: 326–51.
- [121] Gastrointestinal surgery for severe obesity. NIH consensus development conference, March 25-7,1991. *Nutrition* 1996;12:397–404.
- [122] Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893–4.
- [123] Nair S, Diehl AM, Wiseman M, Farr GH, Jr., Perrillo RP: Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 20:23–28,2004
- [124] Nair S, Diehl AM, Perille R: Metformin in non-alcoholic steatohepatitis: efficacy and safety: a preliminary report (Abstract). *Gastroenterology* 122 (Suppl. 2)2002
- [125] Bocher V, Chinetti G, Fruchart JC, Staels B. Role of the peroxisome proliferator-activated receptors (PPARS) in the regulation of lipids and inflammation control. *J Soc Biol* 2002;96:47–52.
- [126] Sreekumar R, Rosado B, Rasmussen D, Charlton M. Hepatic gene expression in histologically progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;38:244–51.

- [127] Dubuquoy L, Dharancy S, Nutten S, Pettersson S, Auwerx J, Desreumaux P. Role of peroxisome proliferator activated receptor Y and retinoid X receptor in hepatogastroenterological diseases. *Lancet* 2002;360:1410–8.
- [128] Caldwell SH, Hesenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in non alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:519–25.
- [129] Neuschwander-Tetri BA, Brunt E, Wehmeier K, Oliver D, Bacon BR. Improving non-alcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with PPAR- α ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008–17.
- [130] Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH: A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 39:188 –196, 2004
- [131] Bajaj M, Suraamornkul S, Pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawatr W, Glass L, Cersosimo E, Miyazaki Y, DeFronzo RA: Pioglitazone reduces hepatic fat content and augments splanchnic glucose uptake in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 52:1364–1370, 2003
- [132] Lutchman G, Promrat K, Kleiner DE, Heller T, Ghany MG, Yanovski JA, Liang TJ, Hoofnagle JH: Changes in serum adipokine levels during pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis: relationship to histological improvement. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4: 1048–1052, 2006

- [133] Lutchman G, Modi A, Kleiner D, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007; 46: 424-429.
- [134] Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2297-2307.
- [135] Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Sponseller CA, Hampton K, Bacon BR: Interim results of a pilot study demonstrating the early effects of the PPAR-gamma ligand rosiglitazone on insulin sensitivity, aminotransferases, hepatic steatosis and body weight in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 38:434–440, 2003
- [136] Ratziu V, Charlotte F, Jacqueminet S, Podevin P, Serfaty L, Bruckert E, Grimaldi A, Poynard T: A one year randomized, placebo-controlled, doubleblind trial of rosiglitazone in non alcoholic steatohepatitis: results of the FLIRT pilot trial (Abstract). *Hepatology* 44 (Suppl. 1):201A, 2006
- [137] Neuschwander-Tetri BA, Isley WL, Oki JC, Ramrakhiani S, Quiason SG, Phillips NJ, et al. Troglitazone-induced hepatic failure leading to liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129:38–41.
- [138] 138. Belcher G, Schernthaner G: Changes in liver tests during 1-year treatment of patients with type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or gliclazide. *Diabet Med* 22:973–979, 2005

- [139] Singh S, Loke Y, Furberg C. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *J Am Med Ass.* 2007; 298: 1189-1195.
- [140] Lincoff M, Wolski K, Nichols S, Nissen S. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Med Ass.* 2007; 298: 1180-1188.
- [141] Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464–7.
- [142] Basaranoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384 (letter).
- [143] Merat S, Malekzadeh R, Sohrabi MR, Sotoudeh M, Rakhshani N, Sohrabpour AA, et al. Probuco1 in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind randomized controlled study. *J Hepatol* 2003;38:414–8
- [144] Horlander JC, Kwo PY, Cummings OW, Koukoulis G. Atorvastatin for the treatment of NASH. *Gastroenterology* 2001;120:A544 [abstract].

- [145] Kiyici M, Gulden M, Gurel S, Nak SG, Dolar E, Savci G, Adim SB, Yerci O, Memik F: Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Can J Gastroenterol*. 2003; 17: 713-718.
- [146] Hirose A, Ono M, Saibara T, Nozaki Y, Masuda K, Yoshioka A, et al. Angiotensin II type 1 receptor blocker inhibits fibrosis in rat nonalcoholic steatohepatitis; *Hepatology*. 2007; 45: 1375-1381.
- [147] Oben J, Roskams T, Yang S, Lin H, Sinelli N, Li Z, et al. Norepinephrine induces hepatic fibrosis in leptin deficient ob/ob mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003; 308: 284-292.
- [148] Yokohama S, Yoneda M, Haneda M, Okamoto S, Okada M, Aso K, Hasegawa T, Tokusashi Y, Miyokawa N, Nakamura K: Therapeutic efficacy of an angiotensin II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 40:1222–1225, 2004
- [149] Ichikawa Y. Comparative effects of Telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome. *Intern Med*. 2007; 46: 1331-1336.
- [150] Parola M, Leonarduzzi G, Biasi F. Vitamin E dietary supplementation protects against carbon tetrachloride induced liver damage and cirrhosis. *Hepatology* 1992;16:1014–21.
- [151] Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *J Pediatr* 2000;136: 734–8.

- [152] Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525–31.
- [153] Ceriani R, Bunati S, Morini L, Sacchi E, Colombo G. Effects of ursodeoxycholic acid + diet in patients with steatohepatitis. *Hepatology* 1998;28:368A [abstract].
- [154] Mendez-Sanchez N, Gonzalez V, Pichardo-Bahena R, Uribe M. Weight reduction and ursodeoxycholic acid in subjects with non alcoholic fatty liver disease: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2002; 36:412A [abstract].
- [155] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
- [156] Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgenson RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711–7.
- [157] Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD: A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 99:2365–2368, 2004

- [158] Satapathy S, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma B, Sarin S. Beneficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinflammation in patients with non alcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007; 22: 634-638.
- [159] Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635–8.
- [160] Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg* 1998;4:285–96.
- [161] National Cholesterol Education Program: Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486–2497, 2001
- [162] Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1221-1231.
- [163] 163. Marchesini G, Marzocchi R, Agostini F, Bugianesi E: Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 421-427.

- [164] Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corner A, Bergholm R, Yki-Järvinen H. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care*. 2008; 31: 165-169.
- [165] Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Buttelli S, Del Vecchio E, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G: Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10.
- [166] Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen A, Hakkarainen A, Yki-Järvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 292: E829-E835.
- [167] Adiels M, Taskinen MR, Packard C, Caslake MJ, Soro-Paavonen A, Westerbacka J, Vehkavaara S, Hakkinen A, Olofsson SO, Yki-Järvinen H, Boren J: Overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man. *Diabetologia* 49:755–765, 2006
- [168] Targher G, Bertolini L, Poli F, Rodella S, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G: Non alcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular events among type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2005. 54: 3541-3546.

- [169] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, Zenari L, Falezza G: Increased prevalence of cardiovascular disease among type 2 diabetic patients with non alcoholic fatty liver disease. *Diab Med.* 2006; 23 : 403-409.
- [170] Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, Mozaffarian D, Lee SP: Elevated serum alanine aminotrasferase activity and calculated risk of coronary heart disease in the United States. *Hepatology* 43:1145–1151, 2006
- [171] Targher G, Arcaro G: Review: Nonalcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis*2006, doi: 10.1016/j.atherosclerosis. 2006.08.021;
- [172] Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sta M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercice in obese patients with fatty liver. *J Hepatol.* 1997; 27: 103-107.
- [173] Tiikkainen m, Hakkinen AM, Korsheninnikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-JARVINEN h/ Effects of rosiglitazone and metformine on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetse. *Diabetes* 2004; 53: 2169-2176.
- [174] McCullough AJ: Pathophysiology of non alcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl: 1): S17-29.

Serment

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.

الإعتلالات الذهنية للكبد الغير كحولية
عند المغاربة مرضى السكري 2
(إنتشار والخصيات العامة)

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : عماد لشهاب
المزاداد في: 12 شتنبر 1978 بمكناس

لذليل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الإعتلالات الذهنية للكبد الغير كحولية – إنتشار – مرضى السكري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: العربي حضري

أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي

السيدة: سميرة الصافي

مشرف

أستاذة مبرزة في علم الغدد والسكري

السيد: يوسف بامو

أستاذ في الكيمياء الحيوية

السيد: بدر الدين اليوناسي

أستاذ مبرز في أمراض القلب

أعضاء

{