Global Scientific JOURNALS

GSJ: Volume 8, Issue 6, June 2020, Online: ISSN 2320-9186
www.globalscientificjournal.com

FACTEURS PRÉDICTIFS DE PROGRESSION DE LA FIBROSE HÉPATIQUE AU COURS DE LA STEATO-HÉPATITE MÉTABOLIQUE : ETUDE PROSPECTIVE DE L'OUEST ALGERIEN

MANOUNI C, BENYATOU M, MEGHDAD AB ,
Faculté de Médecine ORAN
Université Ahmed Benbella Oran 1
Établissement Hospitalo-Universitaire

I-PREAMBULE

La stéatose est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de vacuoles de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes.
La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est définie par l'association à la stéatose de lésions de ballonisation hépatocytaire et d'inflammation lobulaire, en absence de consommation alcoolique >20g/j chez la femme et 30 g/j chez l'homme **[1].**
Elle a été décrite pour la première fois en 1980 par Ludwig et ses collaborateurs comme une entité reproduisant les lésions histologiques de l'hépatite alcoolique et qui peut évoluer vers la cirrhose**[25].**

La stéatose survient le plus souvent chez des patients avec insulino-résistance et ayant un ou plusieurs critères du syndrome métabolique **[5].**
La définition actuelle des NAFLD(non alcoolic fatty liver disease) s'appuie sur des critères histologiques,cliniques et pronostiques. elle regroupe deux entités distinctes: la stéatose isolée(stéatose touchant plus de 5% des hépatocytes sans lésions de nécro-inflammation et sans fibrose) et la stéato-hépatite(stéatose touchant plus de plus de 5% des hépatocytes avec des lésions inflammatoires ,de ballonisation avec ou sans fibrose) **[3].**
Elle devient ainsi un diagnostic d'exclusion, après avoir éliminer les autres causes de maladie chronique du foie **[3].**

Le mécanisme physiopathologique est multifactoriel et repose sur l'insulino-résistance qui entraine une hypersécrétion en insuline et un hyper-insulinisme**[10] ,**la théorie des «2hits » est actuellement bien admise :
- Une première phase est responsable de l'accumulation d'acides gras au sein des hépatocytes, phase adaptative qui fragilise les hépatocytes .
-La deuxième phase, péroxydation lipidique secondaire à un stress oxydatif, est responsable des lésions cellulaires et de l'apparition de la fibrose hépatique **[17].**

En fait, les mécanismes et causes des lésions initiales de la stéatose sont moins bien connues. Il est admis que le concept d'insulino-résistance joue un rôle étio-pathogénique central, survenant probablement dans un contexte génétique favorable**[10].**

L'histoire naturelle est mal connue en raison de l'absence d'étude prospective longitudinale assez puissante. La prévalence exacte dans la population générale est inconnue. Les lésions de stéatose sont classiquement notées chez la majorité des malades obèses (60 à 75 %), diabétiques (21 à 78 %) et avec hyper-triglycéridémie (50 %). Les lésions de stéato-hépatite

sont objectivées chez environ 20 % des malades obèses . Cependant ces lésions peuvent également être notées chez des malades sans surpoids (3%), ni diabète patent **[9].**
Le spectre histologique va de la simple stéatose, d'évolution bénigne (environ 2 % de cirrhose à 9 ans), à des lésions de stéato-hépatite évolutives responsables de l'apparition d'une fibrose hépatique et de véritable cirrhose (15 % à 5 ans) pouvant se compliquer de carcinome hépatocellulaire .**[8].**

Plusieurs études ont suggéré que la cirrhose secondaire à une stéato-hépatite non alcoolique représenterait la principale cause des cirrhoses dites cryptogénétiques . Piège diagnostique, parallèlement au développement des lésions de fibrose, la stéatose intra-hépatocytaire et l'infiltrat inflammatoire ont tendance à disparaître, aboutissant à un tableau de cirrhose non active, d'étiologie indéterminée **[14].**

Classiquement la stéatose isolée est d'évolution bénigne, sauf s'il existe des facteurs surajoutés, alors que la stéato-hépatite non alcoolique est susceptible d'évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, les études de survie chez les patients ayant une stéatopathie métabolique indiquent une surmortalité dans l'ordre, par cancer, par maladie cardiovasculaire et hépatique.
-L'existence de lésions de stéato-hépatite et/ou d'une fibrose extensive (>F2) sur la biopsie initiale sont les 2 facteurs prédictifs de décès par complication hépatique**[14].**

- ✓ L'incidence annuelle cumulé du carcinome hépatocellulaire (CHC) aux États-Unis varie de 2% à 12% dans les cohortes de cirrhose –stéato-hépatite. Bien que le risque de progression à un carcinome hépatocellulaire reste plus élevé chez les patients atteints de fibrose ou de cirrhose, des données de la littérature décrit la stéato-hépatite et carcinome hépato-cellulaire comme une maladie qui peut se produire en l'absence de cirrhose. ,les efforts visant à caractériser la pathogénie de cette affection ont suggéré des mécanismes qui s'associaient fortement aux états d'hyper-insulinémie et d'inflammation chronique .

-Les cirrhoses cryptogénétiques sont des cirrhoses dont la cause reste indéterminée après l'exclusion des causes virales,auto-immunes ,toxiques, et métaboliques,elles représentent 10 %des cirrhoses ,des données récentes suggèrent une relation entre les cirrhoses cryptogénétiques ,le diabète de type 2 et l'obésité ,la cirrhose cryptogénétique et le syndrome dysmétabolique sont fortement associés ,cette association évoque le rôle pathogénique connue de l'insulino-résistance,la stéato-hépatite non alcoolique serait la principale cause des cirrhoses cryptogénétiques**[37].**

II -PROBLEMATIQUE :

La stéato-hépatite non-alcoolique , est une maladie du foie dont le risque de passage vers la cirrhose est élevé, un état au cours duquel les fonctions hépatiques se désorganisent pour finalement s'avérer insuffisantes. Au stade tardif de la maladie, une cirrhose hépatique et ses complications potentielles en particuliers le carcinome hépatocellulaire peuvent survenir.

Partout dans le monde, le nombre de cas de stéato-hépatite non-alcoolique est en constante augmentation, corrélé à la pandémie de diabète et d'obésité. Ainsi, aux Etats-Unis, la prévalence de la stéato-hépatite non-alcoolique est estimée supérieure à 12% de la population adulte. Chez les diabétiques, ce chiffre monte à 22%. Et parmi les patients atteints de stéato-hépatite non-alcoolique , entre 15 et 25% vont développer une cirrhose.

La stéato-hépatite non-alcoolique est parmi les causes les plus fréquentes de maladie chronique du foie. D'une part, la prévalence du syndrome métabolique dans notre population est en constante augmentation , ansi le nombre de malades qui posent un problème diagnostique de cirrhoses hépatiques étiquetées comme cryptogénétiques, raison pour laquelle elle doit mériter une attention particulière, compte tenu de sa prévalence croissante et de ses risques évolutifs, dominés par la cirrhose et l'hépato-carcinome. Son diagnostic doit faire partie de celui du syndrome métabolique, auquel elle est étroitement associée .

Les caractéristiques épidémiologiques, antomo- cliniques des stéato-hépatites non alcooliques et les facteurs prédictifs de progression vers la fibrose et la cirrhose du foie méritent d'être étudiées et approfondies. Sont-elles identiques avec les données de la littérature ou présentent-elles certaines particularités propres à notre population ?.

La présence de cette pathologie multiplie elle-même certains risques graves de type cardio-vasculaires liées au syndrome poly-métabolique , de ce fait l'identification des facteurs modulant le risque et la vitesse de progression des lésions hépatiques vers la cirrhose est une avancée importante, tant en termes de compréhension des mécanismes pathogéniques que de conséquences potentielles pour la prise en charge des malades.

La majorité des études publiées, ont été réalisées en Europe et aux Etats Unis, en Algérie les études qui ont concerné ce sujet sont rares ,les facteurs de risque du syndrome métabolique sont en nette augmentation en Maghreb et en Algérie, raison pour laquelle nous nous somme intéressés à ce travail à fin de dégager les facteurs prédictifs de passage vers la fibrose et la cirrhose hépatique.

il est évident que cette pathologie hépatique fait part de plus en plus de notre activité hospitalière et en hépatologie incitant à réaliser une étude prospective dans le but principale est de faire ressortir les facteurs de risque de progression vers la fibrose hépatique, analyser les caractéristiques épidémiologiques et anatomo-clinique et en fin élaborer un Protocol permettant de clarifier le mode de suivie et de surveillance de nos patients dans le but est d'améliorer la prise en charge thérapeutique ,identifier la population à risque et par conséquence éviter les complication de cette hépatopathie.

Sa prévalence est de 4% selon une étude menée en Europe de l'ouest. Chez les sujets obèses, la prévalence de développer une la stéato-hépatite non alcoolique est de 19% contre 2,7% pour les sujets maigres. L'incidence est en nette augmentation dans les pays industrialisés; elle était estimée aux USA à 4,2/100 000 par an en 1985 pour passer à 38/100 000 par an en 2000. Elle représente 20% des causes de cytolyse prolongée et 70% des cas de cirrhose jusque-là classées cryptogénétiques. Les femmes obèses constituent 75% des patients avec une stéato-hépatite non alcoolique **[14].**

La prévalence des stéatoses détectées sur échographie dans la population générale était estimée à 20-30% et 16 % chez les patients ayant les facteurs de risque du syndrome poly-métabolique**[9] ,**la cirrhose est présente chez 15% des cas au moment du diagnostic de la la stéato-hépatite non alcoolique **[35].**

- Les facteurs de risque sont:

-L'obésité retrouvée dans 40%: L'association la plus forte de la stéato-hépatite est avec une obésité centrale (ou viscérale) plutôt que globale .

- La dyslipidémie essentiellement portée sur les triglycérides.

- Le diabète de type II dans 25-75% des cas, et chez 2/3 des stéato-hépatites on retrouve des antécédents de diabète type II dans la famille **[3].**

- La prévalence mondiale de stéato-hépatite non alcooliques a fait l'objet d'une recherche scientifique ayant concernée tout les études publiées entre **1989** jusqu'au **2015** . la prévalence étant la plus élevée au Moyen-Orient et en Amérique du Sud et la plus faible en Afrique. les co-morbidités métaboliques associées comprennent - l'obésité (51,34%), -le diabète de type 2 (22,51%),

- -l'hyperlipidémie (69,16%)-L'hypertension (39,34%)et le syndrome métabolique (42,54%).
- La proportion de progression de la fibrose et le taux annuel moyen de progression dans la stéato-hépatite non alcoolique étaient de 40,76% .
- L'incidence du carcinome hépato-cellulaire était de 0,44 pour 1 000 personnes-années .**[16].**

En France, la stéatose toucherait 10 à 20% des adultes, 32,3% des Français adultes de 18 ans et plus sont en surpoids(2 ≤ IMC< 30kg/m2)et 15% présentent une obésité(IM≥30kg/ m2).Le poids moyen de la population française a augmenté, en moyenne de 3,6 kg en 15 ans.
L'IMC moyen passe de 24,3 kg/m2 en 1997 à 25,4 kg/m2 en 2012 .**[16].**

- ***Diabète, obésité au Maghreb / Algérie :***

A l'instar de plusieurs pays en développement, l'Algérie est en phase de transition épidémiologique. Les maladies non transmissibles telles que les cardiopathies, le diabète et le cancer sont désormais des problèmes de santé publique (OMS, 2005). En Algérie, le diabète reste cependant une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension. Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 en 2007, soit 10% de la population en 2010
(Ins. Nat. Sant. Pub., 2009).la prévalence du diabète a considérablement augmenter pour passer de 8% en 1998 à 16 % en 2013 .cette hausse inquiétante prouvée par plusieurs études menées en Algérie durant les 15 derniers années.les estimations de l'OMS ont évalué en 2008 le nombre des diabétiques en Maghreb à 12% de la population totale.

Le diagnostic de la stéato-hépatite non alcoolique reste parfois difficile car il s'agit d'un diagnostic d'exclusion; notamment quand les malades nient la consommation d'alcool qui doit être < 20g/J chez les femmes et < 30g/J chez les hommes, et pour certains auteurs elle doit être < 40g/semaine **[5].** Cependant il faut éliminer d'autres diagnostics: une consommation journalière en alcool >30-40g, marqueurs sérologiques B, C, D positifs, une hépatite auto-immune **[2].**

Les patients sont souvent asymptomtiques, Dans la plupart des cas il existe un syndrome métabolique avec insulino-résistance, obésité et une HTA. 10-25% des NASH syndromes sont diagnostiqués au stade de cirrhose **[28].**
Le bilan initial a un triple but:
a) éliminer une affection virale,auto-immune ,hémochromatose primitive,maladie de Wilson .
b) rechercher les facteurs de risque du syndrome métabolique .
c) établir un score de fibrose: Le diagnostic de NASH restant histologique,des progrès importants ont néanmoins été réalisés sur la standardisation des lésions hépatiques avec calcul du score NAS (NAFLD Activity Score) et SAF (Stéatose Activité Fibrose) qui permettent de quantifier la stéatose,les lésions actives,ainsi que la fibrose **[33].**

Les examens morphologiques : échographie, TDM et IRM manquent de sensibilité (60 à 80 %) et de spécificité (80 à 90 %). Aucun de ces examens ne permet de différencier la stéatose simple de la stéato-hépatite, et encore moins de diagnostiquer la fibrose. La quantification de la graisse centrale, notamment par IRM, pourrait se révéler intéressante dans un but de dépistage et pronostic**[9].**

La ponction biopsie du foie(PBF): La stéato-hépatite est retrouvée dans 11-15% des cas chez qui on pratique une PBF pour des désordres biologiques hépatiques**[14].**

- ✓ **La biopsie hépatique est encore le seul moyen diagnostique de référence. Cet examen a plusieurs intérêts** :

1) affirmer la présence des lésions .
2) préciser l'importance de la stéatose, l'activité inflammatoire et le degré de fibrose .
3) éliminer d'autre cause d'hépatopathie chronique associée **[9].**

L'évaluation histo-pathologique d'échantillons de biopsie hépatique reste au centre de toutes les investigations dans le cadre de la stéato-hépatite ,cependant, il s'agit d'une procédure invasive qui comporte un risque faible mais réel de morbidité et de mortalité**[23]**.

Le diagnostic de stéato-hépatite sans biopsie hépatique reste très difficile à poser. Plusieurs bio-marqueurs ont été examinés pour distinguer entre la simple stéatose et stéato-hépatite non alcoolique**[14]**.les bio-marqueurs de la stéatose peuvent diagnostiquer la stéatose et sont corrélés avec la résistance à l'insuline. Mais elle ne quantifient pas exactement la stéatose; Cela peut limiter leur utilité clinique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier des marqueurs véritablement indépendants et quantitatifs de la stéatose**[15]**.

L'évaluation de la fibrose est complétée par la réalisation du Fibroscan, lorsque celui-ci est possible selon la morphologie des patients **[6]**.
Il pourrait permettre d'éviter 50 à 60 % des ponctions biopsies hépatiques à visée diagnostique, il a une corrélation significative avec le stade de fibrose. **[27]**.

- ✓ **Facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose au cours de la stéato-hépatite non alcoolique :**

Surpoids, obésité et syndrome métabolique :Il est maintenant établi que le syndrome métabolique qui associe à des degrés divers, surpoids ou obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle et hyper-triglycéridémie, peut générer des lésions hépatiques pouvant aller jusqu'à la cirrhose **[20]**.
Le diabète est fortement associé au risque de stéato-hépatite, de fibrose ou de fibrose avancée. Les antécédents familiaux de diabète, surtout chez les non diabétiques **[24]**.
Une étude récente a suggéré que l'amaigrissement réduirait le taux sérique des transaminases, la stéatose et la fibrose hépatiques.
Malgré l'absence d'étude de grande ampleur permettant d'en affirmer l'efficacité, la réduction pondérale en cas de surpoids et l'obtention d'un équilibre métabolique optimal (diabète et hyper-triglycéridémie) sont généralement conseillées aux malades atteints d'hépatite chronique C **[8]**.

La prise en charge thérapeutique :
il est assez difficile d'avoir une idée précise de l'efficacité des traitements évalués en raison de l'hétérogénéité des études (population, objectifs, critères de jugement) et de leur manque de puissance.
Les mesures hygiéno-diététiques restent l'option actuellement la plus efficace à visée

hépatique mais également cardio-vasculaire :

- Perte pondérale progressive (environ 10 % du poids initial, 0,5 à 1,5 Kg/semaine) **[9]**.
- Régime diététique équilibré (réduction calorique, fibres,acides gras polyinsaturés).
- Exercice physique (utile indépendamment de la perte pondérale) **[19]**.
- Arrêt de la consommation en boissons alcoolisées notamment en cas de fibrose hépatique.
-Arrêt des traitements hépatotoxiques (amiodarone, tamoxifène….) **[9]**.

- ✓ Le traitement pharmacologique doit être réservé aux patients ayant une stéato-hépatite avec fibrose significative, l'histologie hépatique reste le critère principal d'efficacité des traitements pharmacologiques **[9]**.

Plusieurs molécules ont été évaluées. Les résultats sont à ce jour peu concluants.
L'utilisation de ces différentes molécules repose sur des propriétés cytoprotéctrices hépatiques, anti-oxydantes , anti-diabétiques , ou hypo-lipémiantes **[9-19]**.

- Pour la stéato-hépatite non alcoolique la transplantation hépatique est l'option finale pour les patients atteints d'une maladie hépatique en phase terminale due à la cirrhose et aux complications de l'hypertension portale avec stéato-hépatite. En raison de l'augmentation de sa prévalence , il ya aussi une augmentation de transplantaion hépatique en raison de stade final maladie du foie. Cependant,elle peut se reproduire après transplantation,

en particulier si les patients ont déjà subi une chirurgie de pontage jejunal.
la transplantaion hépatique ne guérit pas le défaut métabolique qui cause la stéato-hépatite non alcoolique **[32]**.

La prévalence de facteurs de risque augmente après la transplantation hépatique. Ainsi La récidive dans l'allogreffe est courante **[27]** , une récurrence de 33% de la stéato-hépatite dans des échantillons de biopsie à 6 mois post-transplantation a été rapportée chez les receveurs , mais le cours de la stéato-hépatite récurrente était bénin puisque aucun de ces patients n'a développé de cirrhose ou de retransplanté pendant un suivi de 10 ans **[22]**.

- **Surveillance :**

- Elle doit être :- Clinique avec BMI, critères métaboliques/3 mois.
  - les transaminases/3mois.
  - HOMA-test /6 mois.
  - les marqueurs de fibrose/6 mois.
  - une échographie/an et une PBH à 2 ans.

-L'histologie hépatique reste le critère principal d'efficacité des traitements pharmacologiques **[5]**.
Lorsqu'une stéato-hépatite fibrosante est mise en évidence,plusieurs cartes thérapeutiques sont possibles. Le rythme de surveillance d'un patient traité reste débattu avec un suivi clinico-biologique trimestriel, des marqueurs non invasifs de fibrose et une échographieII - Problématique :

La stéato-hépatite non-alcoolique , est une maladie du foie dont le risque de passage vers la cirrhose est élevé, un état au cours duquel les fonctions hépatiques se désorganisent pour finalement s'avérer insuffisantes. Au stade tardif de la maladie, une cirrhose hépatique et ses complications potentielles en particuliers le carcinome hépatocellulaire peuvent survenir.

Partout dans le monde, le nombre de cas de stéato-hépatite non-alcoolique est en constante augmentation, corrélé à la pandémie de diabète et d'obésité. Ainsi, aux Etats-Unis, la prévalence de la stéato-hépatite non-alcoolique est estimée supérieure à 12% de la population

adulte. Chez les diabétiques, ce chiffre monte à 22%. Et parmi les patients atteints de stéato-hépatite non-alcoolique , entre 15 et 25% vont développer une cirrhose.

La stéato-hépatite non-alcoolique est parmi les causes les plus fréquentes de maladie chronique du foie. D'une part, la prévalence du syndrome métabolique dans notre population est en constante augmentation , ansi le nombre de malades qui posent un problème diagnostique de cirrhoses hépatiques étiquetées comme cryptogénétiques, raison pour laquelle elle doit mériter une attention particulière, compte tenu de sa prévalence croissante et de ses risques évolutifs, dominés par la cirrhose et l'hépato-carcinome. Son diagnostic doit faire partie de celui du syndrome métabolique, auquel elle est étroitement associée .

Les caractéristiques épidémiologiques, antomo- cliniques des stéato-hépatites non alcooliques et les facteurs prédictifs de progression vers la fibrose et la cirrhose du foie méritent d'être étudiées et approfondies. Sont-elles identiques avec les données de la littérature ou présentent-elles certaines particularités propres à notre population ?.

La présence de cette pathologie multiplie elle-même certains risques graves de type cardio-vasculaires liées au syndrome poly-métabolique , de ce fait l'identification des facteurs modulant le risque et la vitesse de progression des lésions hépatiques vers la cirrhose est une avancée importante, tant en termes de compréhension des mécanismes pathogéniques que de conséquences potentielles pour la prise en charge des malades.

La majorité des études publiées, ont été réalisées en Europe et aux Etats Unis, en Algérie les études qui ont concerné ce sujet sont rares ,les facteurs de risque du syndrome métabolique sont en nette augmentation en Maghreb et en Algérie, raison pour laquelle nous nous somme intéressés à ce travail à fin de dégager les facteurs prédictifs de passage vers la fibrose et la cirrhose hépatique.

il est évident que cette pathologie hépatique fait part de plus en plus de notre activité hospitalière et en hépatologie incitant à réaliser une étude prospective dans le but principale est de faire ressortir les facteurs de risque de progression vers la fibrose hépatique, analyser les caractéristiques épidémiologiques et anatomo-clinique et en fin élaborer un Protocol permettant de clarifier le mode de suivie et de surveillance de nos patients dans le but est d'améliorer la prise en charge thérapeutique ,identifier la population à risque et par conséquence éviter les complication de cette hépatopathie.

Sa prévalence est de 4% selon une étude menée en Europe de l'ouest. Chez les sujets obèses, la prévalence de développer une la stéato-hépatite non alcoolique est de 19% contre 2,7% pour les sujets maigres. L'incidence est en nette augmentation dans les pays industrialisés; elle était estimée aux USA à 4,2/100 000 par an en 1985 pour passer à 38/100 000 par an en 2000. Elle représente 20% des causes de cytolyse prolongée et 70% des cas de cirrhose jusque-là classées cryptogénétiques. Les femmes obèses constituent 75% des patients avec une stéato-hépatite non alcoolique **[14].**

La prévalence des stéatoses détectées sur échographie dans la population générale était estimée à 20-30% et 16 % chez les patients ayant les facteurs de risque du syndrome poly-métabolique**[9] ,**la cirrhose est présente chez 15% des cas au moment du diagnostic de la la stéato-hépatite non alcoolique **[35].**

- Les facteurs de risque sont:

-L'obésité retrouvée dans 40%: L'association la plus forte de la stéato-hépatite est avec une obésité centrale (ou viscérale) plutôt que globale .

- La dyslipidémie essentiellement portée sur les triglycérides.

- Le diabète de type II dans 25-75% des cas, et chez 2/3 des stéato-hépatites on retrouve des antécédents de diabète type II dans la famille **[3].**

- La prévalence mondiale de stéato-hépatite non alcooliques a fait l'objet d'une recherche scientifique ayant concernée tout les études publiées entre **1989** jusqu'au **2015** . la prévalence étant la plus élevée au Moyen-Orient et en Amérique du Sud et la plus faible en Afrique. les co-morbidités métaboliques associées comprennent - l'obésité (51,34%), -le diabète de type 2 (22,51%),

- -l'hyperlipidémie (69,16%)-L'hypertension (39,34%)et le syndrome métabolique (42,54%).
- La proportion de progression de la fibrose et le taux annuel moyen de progression dans la stéato-hépatite non alcoolique étaient de 40,76% .
- L'incidence du carcinome hépato-cellulaire était de 0,44 pour 1 000 personnes-années .**[16].**

En France, la stéatose toucherait 10 à 20% des adultes, 32,3% des Français adultes de 18 ans et plus sont en surpoids(2 ≤ IMC< 30kg/m2)et 15% présentent une obésité(IM≥30kg/ m2).Le poids moyen de la population française a augmenté, en moyenne de 3,6 kg en 15 ans.
L'IMC moyen passe de 24,3 kg/m2 en 1997 à 25,4 kg/m2 en 2012 .**[16].**

- ***Diabète, obésité au Maghreb / Algérie :***

A l'instar de plusieurs pays en développement, l'Algérie est en phase de transition épidémiologique. Les maladies non transmissibles telles que les cardiopathies, le diabète et le cancer sont désormais des problèmes de santé publique (OMS, 2005). En Algérie, le diabète reste cependant une réalité préoccupante puisqu'il s'agit de la deuxième maladie chronique après l'hypertension. Le nombre des diabétiques en Algérie est passé d'un million de personnes en 1993, à plus de 2 500 000 en 2007, soit 10% de la population en 2010
(Ins. Nat. Sant. Pub., 2009).la prévalence du diabète a considérablement augmenter pour passer de 8% en 1998 à 16 % en 2013 .cette hausse inquiétante prouvée par plusieurs études menées en Algérie durant les 15 derniers années.les estimations de l'OMS ont évalué en 2008 le nombre des diabétiques en Maghreb à 12% de la population totale.

- Le diagnostic de la stéato-hépatite non alcoolique reste parfois difficile car il s'agit d'un diagnostic d'exclusion; notamment quand les malades nient la consommation d'alcool qui doit être < 20g/J chez les femmes et < 30g/J chez les hommes, et pour certains auteurs elle doit être < 40g/semaine **[5].** Cependant il faut éliminer d'autres diagnostics: une consommation journalière en alcool >30-40g, marqueurs sérologiques B, C, D positifs, une hépatite auto-immune **[2].**

Les patients sont souvent asymptomtiques, Dans la plupart des cas il existe un syndrome métabolique avec insulino-résistance, obésité et une HTA. 10-25% des NASH syndromes sont diagnostiqués au stade de cirrhose **[28].**
Le bilan initial a un triple but:
a) éliminer une affection virale,auto-immune ,hémochromatose primitive,maladie de Wilson .
b) rechercher les facteurs de risque du syndrome métabolique .
c) établir un score de fibrose: Le diagnostic de NASH restant histologique,des progrès importants ont néanmoins été réalisés sur la standardisation des lésions hépatiques avec calcul

du score NAS (NAFLD Activity Score) et SAF (Stéatose Activité Fibrose) qui permettent de quantifier la stéatose,les lésions actives,ainsi que la fibrose **[33].**

Les examens morphologiques : échographie, TDM et IRM manquent de sensibilité (60 à 80 %) et de spécificité (80 à 90 %). Aucun de ces examens ne permet de différencier la stéatose simple de la stéato-hépatite, et encore moins de diagnostiquer la fibrose. La quantification de la graisse centrale, notamment par IRM, pourrait se révéler intéressante dans un but de dépistage et pronostic**[9].**

La ponction biopsie du foie(PBF): La stéato-hépatite est retrouvée dans 11-15% des cas chez qui on pratique une PBF pour des désordres biologiques hépatiques**[14].**

- ✓ **La biopsie hépatique est encore le seul moyen diagnostique de référence. Cet examen a plusieurs intérêts** :

1) affirmer la présence des lésions .
2) préciser l'importance de la stéatose, l'activité inflammatoire et le degré de fibrose .
3) éliminer d'autre cause d'hépatopathie chronique associée **[9].**

L'évaluation histo-pathologique d'échantillons de biopsie hépatique reste au centre de toutes les investigations dans le cadre de la stéato-hépatite ,cependant, il s'agit d'une procédure invasive qui comporte un risque faible mais réel de morbidité et de mortalité**[23]**.

Le diagnostic de stéato-hépatite sans biopsie hépatique reste très difficile à poser. Plusieurs bio-marqueurs ont été examinés pour distinguer entre la simple stéatose et stéato-hépatite non alcoolique**[14]**.les bio-marqueurs de la stéatose peuvent diagnostiquer la stéatose et sont corrélés avec la résistance à l'insuline. Mais elle ne quantifient pas exactement la stéatose; Cela peut limiter leur utilité clinique. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier des marqueurs véritablement indépendants et quantitatifs de la stéatose**[15]**.

L'évaluation de la fibrose est complétée par la réalisation du Fibroscan, lorsque celui-ci est possible selon la morphologie des patients **[6]**.
Il pourrait permettre d'éviter 50 à 60 % des ponctions biopsies hépatiques à visée diagnostique, il a une corrélation significative avec le stade de fibrose. **[27]**.

- ✓ *Facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose au cours de la stéato-hépatite non alcoolique* :

Surpoids, obésité et syndrome métabolique :Il est maintenant établi que le syndrome métabolique qui associe à des degrés divers, surpoids ou obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle et hyper-triglycéridémie, peut générer des lésions hépatiques pouvant aller jusqu'à la cirrhose **[20]**.
Le diabète est fortement associé au risque de stéato-hépatite, de fibrose ou de fibrose avancée. Les antécédents familiaux de diabète, surtout chez les non diabétiques **[24]**.
Une étude récente a suggéré que l'amaigrissement réduirait le taux sérique des transaminases, la stéatose et la fibrose hépatiques.
Malgré l'absence d'étude de grande ampleur permettant d'en affirmer l'efficacité, la réduction pondérale en cas de surpoids et l'obtention d'un équilibre métabolique optimal (diabète et hyper-triglycéridémie) sont généralement conseillées aux malades atteints d'hépatite chronique C **[8]**.

La prise en charge thérapeutique :
il est assez difficile d'avoir une idée précise de l'efficacité des traitements évalués en raison de l'hétérogénéité des études (population, objectifs, critères de jugement) et de leur manque de puissance.
Les mesures hygiéno-diététiques restent l'option actuellement la plus efficace à visée hépatique mais également cardio-vasculaire :

- perte pondérale progressive (environ 10 % du poids initial, 0,5 à 1,5 Kg/semaine) **[9]**.
- régime diététique équilibré (réduction calorique, fibres,acides gras polyinsaturés).
- exercice physique (utile indépendamment de la perte pondérale) **[19]**.
- arrêt de la consommation en boissons alcoolisées notamment en cas de fibrose hépatique.
-arrêt des traitements hépatotoxiques (amiodarone, tamoxifène….) **[9]**.

Le traitement pharmacologique doit être réservé aux patients ayant une stéato-hépatite avec fibrose significative, l'histologie hépatique reste le critère principal d'efficacité des traitements pharmacologiques **[9]**.
Plusieurs molécules ont été évaluées. Les résultats sont à ce jour peu concluants.
L'utilisation de ces différentes molécules repose sur des propriétés cytoprotéctrices hépatiques, anti-oxydantes , anti-diabétiques , ou hypo-lipémiantes **[9-19]**.

Pour la stéato-hépatite non alcoolique la transplantation hépatique est l'option finale pour les patients atteints d'une maladie hépatique en phase terminale due à la cirrhose et aux complications de l'hypertension portale avec stéato-hépatite. En raison de l'augmentation de sa prévalence , il ya aussi une augmentation de transplantaion hépatique en raison de stade final maladie du foie. Cependant,elle peut se reproduire après transplantation,
en particulier si les patients ont déjà subi une chirurgie de pontage jejunal.
la transplantaion hépatique ne guérit pas le défaut métabolique qui cause la stéato-hépatite non alcoolique **[32]**.

La prévalence de facteurs de risque augmente après la transplantation hépatique. Ainsi La récidive dans l'allogreffe est courante **[27]** , une récurrence de 33% de la stéato-hépatite dans des échantillons de biopsie à 6 mois post-transplantation a été rapportée chez les receveurs , mais le cours de la stéato-hépatite récurrente était bénin puisque aucun de ces patients n'a développé de cirrhose ou de retransplanté pendant un suivi de 10 ans **[22]**

III / DESCRIPTION DE L'ETUDE

1-Objectifs principaux
-Etudier les caractéristiques épidémiologiques et anatomo-cliniques chez les patients porteurs de stéato-hépatite non alcoolique.
-Identifier les facteurs prédictifs de fibrose hépatique chez les patients porteurs de stéato-hépatite non alcoolique.
2-Objectifs secondaires :
-Estimer la prévalence chez les patients porteurs d'une stéato-hépatite non alcoolique.
-Evaluer les facteurs prédictifs de fibrose hépatique chez les patients porteurs de stéato-hépatite non alcoolique.
3-But de l'étude:
-Elaborer un Protocol clarifiant les modalités de suivie et de surveillance des patients porteurs de stéato-hépatite non alcoolique après avoir analyser les facteurs prédictifs de fibrose hépatique chezn**o**tre population.

-Protocole d'étude :

A-Matériel et méthode **:**

1-Matériel : Il s'agit d'une étude analytique prospective uni-centrique portant sur des patients ayant des critères cliniques, biologiques et/ou histologiques d'une stéato-hépatite non alcoolique.

Les patients sont recrutés en prospectif à partir du Janvier 2017 jusqu'au Décembre 2017,sur des fiches préétablies et uniformisées par le biais de consultation et d'hospitalisation d'Hépato-gastro-entérologie . ils était inclue également les malades recrutés de service de la Médecine interne de l'EHU d'Oran.

- Population d'étude et critères de sélection :

-**Critères d'inclusion** :

Sont inclus dans l'étude tous les patients adultes :

-Age supérieur à 16 ans, quel que soit le sexe

-Présentant une anomalie du bilan hépatique avec ou sans stéatose échographique.

-Hépatopathie chronique en absence de cause virale,auto-immune ,alcoolique médicamenteuse,surcharge(étiquetée comme cryptogénétique).

- Contexte métabolique évocateur :

-Un tour de taille (H>94 cm, F>80cm) .

-Un diabète type 2(Glycémie à jeun ,> 1 mmol/l H, > 1,3 mmol/l F).

-Triglycérides élevés(HDL cholestérol/mmol/g /l ≥ 1,7 mmol/l ,1,5 g/L).

-TA ≥ 130 syst et/ou ≥85 diast ,PAS/PAD /mmHg .

- La présence à la PBF de **:** Macro micro vacuoles, ballonisation des hépatocytes, corps de Mallory, inflammation portale et/ou lobulaire, la fibrose, la cirrhose **[5].**
- Chez les malades qui ne sont ni obèses ni diabétiques, et qui n'ont pas les critères nécessaires au diagnostic de syndrome métabolique, il convient de déterminer le score HOMA-IR **[6]**.

-Critéres d'exclusion :

Sont exclus de l'étude, tous les patients présentant:

-un âgé de moins de 16 ans.

-une Hépatopathie alcoolique.

-une stéatose secondaire : Médicaments,dénutrition prolongée,chirurgie (résection grélique étendue) ou autres causes susceptible de donner une stéatose secondaire .

2-Méthodologie :

-Diagnostic:

Tous les patients vont bénéficier d'une exploration :

-Cliniques:

- Lors de l'interrogatoire nous allons recherché :

-Antécédents familliaux :particulièrement de diabète .

-Antécédents chirurgicaux.

-Tares généraux connues :diabéte,HTA,dyslipidémie,terrain cardio-vasculaire.

-La notion de consommation d'alcool et de médicaments pouvant favoriser une stéatose secondaire .

-Consultation diététique :sera systématique à fin de préciser les habitudes alimentaires.

-Les signes cliniques lors du diagnostic initial seront notés :

-Etat générale du patient.
-Prise de paramètres hémodynamique :Tension artérielle et fréquence cardiaque.
-Mesure du poids avec calcul de l'MC :indice de masse corporel.
-Mesure des tours de taille.
(Recherche de paramètres définissant le syndrome métabolique).

-Examen du foie : mesure de la fléche hépatique ,un dysmorphisme.
On doit rechercher aussi une splénomégalie, des signes d'hypertension portale et des signes d'insuffisance hépatocellulaire.

-Bilan Biologique :un bilan biologique systématique sera demandé chez nos patients :
-Une Formule numération sanguine,une glycémie,une fonction rénale ,albuminémie.
-Un bilan d'hémostase :taux de prothrombine ,INR .
-Bilan lipidique :LDL,HDL,triglycérides,cholestérol total.
-Bilan hépatique :TGO-TGP-PA-GGT-Bilirubine totale et conjuguée .
-Une sérologie virale :HBV, HCV ,HIV .
-Un bilan d'auto-immunité :Ac anti-muscle lisse, Ac anti-LKM1 , Ac anti-M2,Ac anti-nucléaire.
-Eléctrophorése de protéines.
-Bilan marial :fer sérique ferritinémie, coefficient de saturation.
-Dosage d'un facteur V si taux de prothrombine effondrée.

-**Homa -Test :** sera demandé chez les patients non connue diabétiques et /ou non obéses n'ayant pas les critères d'un syndrome poly-métabolique afin de rechercher une insulino-résistance.
-Exploration du liquide d'ascite si hépatopathie décompensée.

-Bilan Morphologique: Nous allons demandé pour tous nos malades:
- Echographie Abdominale.
-Fibroscopie Oeso-Gastro-Duodénale(FOGD).
-Un doppler hépatique.

-Caractéristiques histologiques: une étude histologique après une ponction biopsie hépatique par voie transcutanée sera demandée à tout les patients n'ayant pas de contre indication à la ponction biopsie hépatique(PBH):

-Exploration non invasive :
Fibroscan : qui permettra d'apprécier l'élasticité du parenchyme hépatique sera réalisé chez touts nos patients recrutés , lorsque celui-ci est possible selon la morphologie des patients. Sera fait lors du bilan initial et refait à distance (deux ans après) dans le cadre de control de laprogression de la fibrose hépatique.

2-Suivie patient :
Nous allons suivre nos malades de façon régulière à notre consultation, pour surveiller l'avenue de complications.
Nous allons procéder à une surveillance comme suit:

- Interrogatoire : à la recherche de nouveau symptômes ou survenue d'une complication.
- Examen clinique tout les 03 mois: IMC, tour de taille, fléche hépatique.
- Critères métaboliques tout les 03 mois.
- Bilan hépatique tout les 3 mois .

- Dosage de marqueur tumoral (alpha-foeto-protéine) tout les 06 mois si cirrhose.
- HOMA-Test tout les 6 mois .
- Echographie abdominale /an . -FOGD tout les 2 an.
- Fibroscan à 2 ans.

3-Techniques d'exploitation des résultats :

- **Recueil, saisie et enregistrement des données :**les données seront recueillies sur des fiches uniformisées établies à partir d'un questionnaire.

Les valeurs obtenus à partir des données et ou support d'information sont codées soit selon un mode binaire soit selon une progression géométrique pour les réponses multiples .

- La validation des données reconscrites sur le questionnaire sera faite sur la base de la consultation des différents documents médicaux du malade mis à notre disposition.
- La saisie des données sera effectuée sur le logiciel **EPI Info** version **6 du centre Of DiseaseControl d'AtLanta(USA)** avec au préalable un control à la saisie avec le **module Check** du programme permettant ainsi de réduire les incohérences et les incompatibilités dans la définitions de la variable et de faire respecter les critères d'éligibilité.

- **Analyse des données et application des tests statistiques :**

l'analyse des données sera basée sur la transformation des variables par regroupement en utilisant soit le codage ,soit des transformations conditionnelles pour la mise en tableau et l'analyse.

2 .1.-Analyse univariée

Elle est utilisée pour la recherche de l'association entre deux variables indépendantes,ou encore entre une variable dépendante et d'autres variables.

2 .2 .-Analyse multivariée :

Utilise la régréssion logistique binaire,obtenue avec le logiciel **SPSS20** et le **MEDCALC12** .
Dans le cadre d'étude multivariée la corrélation entre la variable dépendante et les autres variables explicatives sera testée par une analyse de régression multiples.
Pour l' analyse multivariée utilisant une variable à expliquer présentée sous forme binaire(0/1) et des variables qualitatives présentées sous formes binaires ou groupées ,on procédera à une analyse de régression logistique.

IV/ RESULTAT DE L'ETUDE

B-Caractéristiques épidémiologiques de nos patients :

1-Fréquence selon le sexeSex Ratio : 3,7/Prédominance féminine

Sexe		Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
	Homme	24	21,1	21,1	21,1
	Femme	90	78,9	78,9	100,0
	Total	114	100,0	100,0	

2-Répartition selon les tranches d'âge :

Classe Age	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage Cumulé
1 (23-43)	15	13,2%	13,2%
2 (43-63)	69	60,5%	73,7%

3 (63-83)	30	26,3%	100,0%
Total	114	100,0%	100,0%

3-La moyenne d'Age *:*

Nombre patient		**114**
Moyenne		57,06
Médiane		58,00
Mode		50
Ecart-type		11,942
Somme		6505
Centiles	25	50,00
	50	58,00
	75	64,25

4-Répartition selon le groupe :

- **Groupe 1 : patient ayant une Stéato-hépatite sans cirrhose :**

-Fréquence stéato-hépatite sans cirrhose

Stéato-hépatite sans cirrhose	**Fréquence**	**Pourcentage**
Nombre patient	69	60,5%
Total	114	100,0%

Groupe 2 :Stéato-hépatite avec cirrhose :

1-Cirrhose compensée :

cirrhose compensée	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	13	11,4%
Total	114	100,0%

Cirrhose compensée sexe Masculin

Cirrhose compensée	Fréquence	Pourcentage
nombre patient	2	8,3%
Total	24	100,0%

Cirrhose compensée sexe Féminin

cirrhose compensée	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	11	12,2%
Total	90	100,0%

2-Cirrhose décompensée :

cirrhose décompensée	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	29	25,4%
Total	114	100,0%

- **Cirrhose décompensée sexe Masculin**

Cirrhose décompensée	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	7	29,2%
Total	29	100,0%

- **Cirrhose décompensée sexe Féminin**

Cirrhose décompensée	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	22	24,4%
Total	29	100,0%

© GSJ

- **Complications de la cirrhose :**

complications de cirrhose	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	30	26,3%
Total	114	100,0%

  - **Ascite**

Ascite	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	28	24,6%
Total	114	100,0%

  - **Rupture de varices œsophagiennes :**

complications de cirrhose	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	11	91,7%
Total	12	100,0%

- **Encéphalopathie hépatique :**

Complications de la cirrhose	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	13	92,9%
Total	14	100,0%

- **Fréquence de Carcinome hépatocellulaire(CHC) :**

✓ Deux cas de NASH syndrome révélés par une greffe néoplasique type carcinome Hépatocellulaire ont été diagnostiqués dans notre série .
✓ Il s'agissait de patient ayant un NASH syndrome ayant une fibrose hépatique avancée F4.

Fréquence du CHC sur fibrose F4 :1 ,8 %

CHC	**Fréquence**	**Pourcentage**
Nombre patient	2	1,8%
Total	114	100,0%

5-Facteurs prédictifs de fibrose hépatique :

Fréquence Homa test sup

Homa test sup 2	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	62	54,4%
Total	114	100,0%

Fréquence dudiabète

Diabéte	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	73	64,0%
Total	114	100,0%

Fréquence HTA

HTA	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	49	43,0%
Total	114	100,0%

Fréquence Dyslipidémie

Dyslipidémie	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	55	48,2%
Total	114	100,0%

Fréquence BIM sup 28

BIM sup 28	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	50	43,9%
Total	114	100,0%

Fréquence Syndrome métabolique

Syndrome métabolique	Fréquence	Pourcentage
Nombre patient	52	75,4%
Total	69	100,0%

V/CONCLUSION :

-La stéato-hépatite métabolique est parmi les causes les plus fréquentes de maladie chronique du foie. Notre travail est une étude prospective visant à étudier et analyser les facteurs prédictifs de progression de la fibrose hépatique au cours des stéato-hépatites métaboliques qui représentent actuellement un problème de santé publique .

Cela nous a motivé à recueillir les cas de NASH syndrome avec ou sans cirrhose hépatique de Novembre 2014 à novembre 2019 soit un suivi de 5ans .

- La prévalence du syndrome métabolique dans notre population est en constante augmentation, avec une augmentation du **risque de cirrhose 36, 8** % et de ***Carcinome Hépato- Cellulaire 1,8 %*** qui représente une fréquence non négligeable dans notre étude .

Ces résultats doivent nous faire changer nos guidelines au Maghreb. Le rythme de surveillance doit être soutenu, chez nos patients d'âge mur supérieur à **50 ans** , de sexe féminin en surpoids et qui présente un risque d'insulino-résistance .

© GSJ

Références bibliographiques de base

[1]Lawrence Serfaty ,Conseil de pratique, Diagnostic de la NASH ,AFEF 2014

[2] Vlad Ratziu et al .Position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conférence :J Hépatol 2010 ; 53 : 372–384.

[3] Naga Chalasani, MD, FACG,1 Zobair Younossi, MD, FACG,2 Joel E. Lavine, MD, PhD,3 Anna Mae Diehl, MD,4Elizabeth M. Brunt, MD,5 Kenneth Cusi, MD,6 Michael Charlton, MD,7 and Arun J. Sanyal, MD8.AASLD PRACTICE GUIDELINE .The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, AméricanCollége of Gastroenterology, and the American Gastro-enterological Association. HEPATOLOGY, Vol. 55, No. 6, 2012.

[4] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in non alcoholic fatty liver vs non alcoholic stéatohépatitis: a systématic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastro-entérol Hépatol: 2015.

[5] Maud Lemoine, Lawrence Serfaty . *How to diagnose the non-alcoholic fatty liver disease?*La Lettre de l'Hépato-gastroentérologue • Vol. XII - n° 3 - mai-juin 2009.

[6]Sylvain Beorchia .Le traitement de la NASH,Post'u (2016).

[7]Christine Bernsmeier, Markus H. Heim . Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique : Manifestations hépatiques du syndrome métabolique ;
World Gastro-entérology Organisation Global Guidelines ,Juin 2012.

[8] Véronique Grando-Lemaire, Farhad Kazemi, Jean-Claude Trinchet , Facteurs prédictifs de l'évolution vers la cirrhose au cours des maladies chroniques du foie: la Revue Praticien / 2005 : 55.

[9]Frédéric Oberti, Stratégies diagnostiques et thérapeutiques en hépatologie .Diagnostic et orientations thérapeutiques de la NAFLD ,2004.

[10]*Chalasani N et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease, SNFGE: practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Am J Gastro-entérol 2012; 107: 811– 826.*

[11]Mishra P, Rafiq N, Younossi Z M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease.
In Practical Management of Liver Diseases. Cambridge University Press.2008; 5:77-97.

[12]Salvatore Petta 1, Amalia Gastaldelli 2, Eleni Rebelos 3, Elisabetta Bugianesi 4, Piergiorgio Messa 5,Luca Miele 6, Gianluca Svegliati-Baroni 7, Luca Valenti 8 and Ferruccio Bonino 3,9. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease:International Journal o f *Molécular Sciences.* 2016, 17, 2082 .

[13]Hedyeh Ebrahimi,[† 1] Mohammadreza Naderian,[† 1] and Amir Ali Sohrabpour .New Concepts on Pathogenesis and Diagnosis of Liver Fibrosis:Middle East J Dig Dis.2016 Jul; 8(3): 166–178.

[14]Noureddin M, Loomba R.Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Indications for liver biopsy and non invasive biomarkers. In: Lucey M. Clinical Liver Disease. AASLD. 2012.

[15]FedchukL,NascimbeniF,PaisR,CharlotteF,HoussetC,RatziuV:Performances and limitations of stéatosis biomarkers in patients with NAFLD Aliments .Pharmacol Therapeutics(APT) 2014;40(10);1209-22.

[16]Younossi ZM[1,2], Koenig AB[2], Abdelatif D[2], Fazel Y[2], Henry L[3], Wymer M
Hepatology. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431..Global epidémiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prévalence, incidence, and outcomes.

[17]Berlanga A, Guiu-Jurado E, Porras JA, Auguet T. Clin Exp. Molecular pathways in non-alcoholic fatty liver disease: Gastro-entérol. 2014;7:221–39 .

[18]Castera L, Vilgrain V, Angulo P Nat Rev .Non-invasive évaluation of NAFLD, Gastro-entérol Hépatol. 2013;10:666–75.

[19]Brian Lam and Zobair M. Younossi .Treatment options for non-alcoholic fatty liver diseaseTher Adv Gastro-entérol (2010) 3(2) 12-137.

[20] Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and non-alcoholic fatty liver disease: biochemical, métabolic, and clinical implications: Hépatology. 2010;51:679–89.

[21]Hossain N,Afendy A,Stepanova M,Nader F, Srishord M, Rafiq N ,Goodman Z,Younossi Z.Indépendent prédictors of fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Clin Gastro-entérol Hépatol.2009;7:1224–9 .e1221-1222.

[22] Zezos P, Renner EL. Liver transplantation and non alcoholic fatty liver disease. World J Gastro-entérol 2014;20:15532-38. doi:10.3748/WJG.v20.i42.15532.

[23]David E. Kleiner, M.D., Ph.D.1 Elizabeth M. Brunt, M.D. Non-alcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy évaluation in clinical research:.Semin Liver Dis. 2012;32:3–13.

[24]Loomba R, Chalasani N.The hierarchical model of NAFLD: prognostic significance of histologic features in NASH.Gastro-entérology. 2015;149:278.
[25]Thomson ABR, Shaffer EA, Paré P. Principes Fondamentaux de
Gastro-entérologie états pathologiques et démarches thérapeutiques. 5eme édition.2005 : 643-649.

[26] Zimmet P, Shaw J. Métabolic syndrome-a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. Alberti KG, Diabet Med. 2006 May;23(5):469-80.

[27]Pariente A. Foie gras non alcoolique prise en charge. FMC-HGE 2008, 153-163.

[28]Loomba R, Wolfson T, Ang B, Hooker J, Behling C, Peterson M, Valasek M, Lin G, Brenner D, Gamst A, Ehman R, Sirlin C. Magnetic résonance élastography prédicts advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease Hépatology. 2014;60:1920–8.
[29]Wong CR, Nguyen MH, Lim JK Hépatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastro-entérol. 2016 Oct 7;22(37):8294-8303.

[30]Meli R, Mattace Raso G, Calignano A. Role of innate immune response in non-alcoholic fatty liver disease: metabolic complications and therapeutic tools Front Immunol. 2014;5:177.

[31]Munteanu M, Ratziu V, Poynard T. Letter Aliment Pharmacol Ther. FibroTest for staging fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: 2013;37:655–6.

[32] Puri P, Sanyal A J. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In: Boyer TD, Manns M P, Sanyal A J. Zakim and Boyer's Hepatology A textbook of Liver Disease. ELSERVIER. 2012; 53: 941-968.

[33] Musso G, Gambino R, Cassander M, et al. Méta-analysis: Natural history of nonalcoholic fattyliver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non invasive tests for liver disease sévérity. Ann Intern Med 2011;43:617-49.

[34]Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global épidémiology of non alcoholic fatty liver disease-Méta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hépatology. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431.

[35] Niederau C. Mauss S, Berg T, Rockstroh y, Sarrazin C, Wedemeyer H NAFLD and NASH. In:Hépatology A Clinical Textbook :, 2015: 507-529.

[36]Chalasani N. Who should be screened for NASH? EASL postgraduate course Métabolic liver disease. The international liver congress TM 2015.

[37]S chouat ,A . dachraoui , N ; Maamouri ,H.ouerghi,F .Ben H riz ,N .Belkahla ,H .chaabouri ,N .Benmami ,Association entre cirrhoses cryptogénétiques et syndrome dysmétabolique.Revue de médecine interne,volume 30 n° S2 p125 ,06/2009 .

[38]World Gastro-entérology ,Organisation Global Guidelines 2012 :Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique .

[39]Lawrence Serfaty ,Traitement de la stéato-hépatite non alcoolique autre que celui de la cause ,JOURNÉE D'HEPATOLOGIE, EPU Paris 7, 11 Janvier 2014 .

[40] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, et al .Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis.. Hépatology. 2010 Jan;51(1):121-9.

© GSJ