

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 quantifie 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 cytoprotectrices 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 récurrence 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 Protocole clarifiant les modalités de suivie et de surveillance des patients porteurs de stéato-hépatite non alcoolique après avoir analysé les facteurs prédictifs de fibrose hépatique chez notre 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'Hépatogastro-entérologie. Ils étaient inclus 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 > 80 cm).
- Un diabète type 2 (Glycémie à jeun > 1 mmol/l H, > 1,3 mmol/l F).
- Triglycérides élevés (HDL cholestérol / mmol/g / l \geq 1,7 mmol/l, 1,5 g/L).
- TA \geq 130 syst et/ou \geq 85 diast, PAS/PAD / mmHg .

- La présence à la PBF de : Macro micro vacuoles, ballonnisation 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].

-**Critères d'exclusion :**

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

- un âge de moins de 16 ans.
- une Hépatopathie alcoolique.
- une stéatose secondaire : Médicaments, dénutrition prolongée, chirurgie (résection grélique étendue) ou autres causes susceptibles de donner une stéatose secondaire .

2-Méthodologie :

-**Diagnostic:**

Tous les patients vont bénéficier d'une exploration :

-**Cliniques:**

- Lors de l'interrogatoire nous avons recherché :
 - Antécédents familiaux : particulièrement de diabète .
 - Antécédents chirurgicaux.
 - Tares générales connues : diabète, 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 flèche 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.
- Eléctrophorèse 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.
- Fibroskopie 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 tous 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, flèche 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 retranscrites 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 régression 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 sexe **Sex 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%

• 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 Fréquence dudiabète

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

Diabète	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 Fréquence Syndrome métabolique

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

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 .

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, FACP,1 Zobair Younossi, MD, FACP,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, American Collège of Gastroenterology, and the American Gastro-entérological 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 systématique 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'Hépatogastroentérologue • 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-entérologie 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]Chalasan 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 of Molecular 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,RatzuV: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 AB², Abdelatif D², Fazel Y², Henry L³, Wymer M Hepatology. 2016 Jul;64(1):73-84. doi: 10.1002/hep.28431..Global epidemiology 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 disease*Ther 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, Chalasan N.The hierarchical model of NAFLD: prognostic significance of histologic features in NASH.*Gastro-entérologie*. 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 resonance elastography predicts 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 fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of non invasive tests for liver disease sévérité. *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-entérolgy ,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.