



ABBREVIATIONS

The image features a decorative, ornate frame with a central focus on the word "ABBREVIATIONS". The frame is composed of two horizontal lines with intricate scrollwork and flourishes at the top and bottom centers, and curved, scroll-like ends on the left and right sides. The word "ABBREVIATIONS" is written in a bold, serif, all-caps font with a slight shadow effect, centered within the frame.

Liste des abréviations

NAFLD	: stéatopathie non alcoolique du foie.
NASH	: Stéatohépatite non alcoolique.
TNF	: Tumor necrosis-factor.
SOPK	: Syndrome des ovaires polykystiques.
SAS	: Syndrome d'apnée de sommeil.
PAL	: Phosphatase alcaline
GGT	: Gamma-glutamyl-transpeptidase.
ALAT	: Alanine-aminotransferase.
LDL	: Light density lipids.
HDL	: Hight density lipids.
TDM	: Tomodensitométrie.
IRM	: Imagerie par resonance magnétique.
PBH	: ponction biopsie hépatique.
ANA	: Anticorps antinucléaires.
SMA	: Anticorps antimuscule lisse.
IMC	: Indice de masse corporelle.
ASAT	: Asparate-aminotransférase.
CHC	: Carcinome hépato-cellulaire.
TZD	: Thiazolinediones.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché.
SAM	: S-adénosylméthione.
ADO	: Antidiabétiques oraux.



INTRODUCTION	1
PATIENTS ET METHODES	3
I. Type de l'étude.	4
II. Matériels et méthodes.	4
III. Recueil des données.	5
IV. Analyse statistique.	6
Résultats et analyses.	7
I. Données épidémiologiques :	8
1. Prévalence de la stéatopathie métabolique non alcoolique.	8
2. . Age	8
3. Sexe.	9
4. Antécédents.	9
5. Motifs d'hospitalisation des patients qui présentent la NAFLD.	9
II. Diagnostic de la stéatopathie métabolique :	10
1. Signes fonctionnels.	10
2. Signes physiques.	11
3. Echographie.	12
III. Bilan étiologique :	13
1. Bilan lipidique	13
2. glycémie a jeun	13
3. Recherche de l'insulinorésistance	14
IV. Pronostic	15
1. Bilan hépatique	15
2. Fibroscopie digestive haute.	16
3. Ponction biopsie du foie.	17
DISCUSSION.	18
I. Définition	19
II. Historique	19
III. Classification anatomo-pathologique	20
IV. Physiopathologie.	23
V. Etiopathogénie.	26
VI. Epidémiologie.	28
1. Epidémiologie descriptive	28
2. Epidémiologie analytique	30
VII. Diagnostic positif.	31

1. circonstances de découverte.	31
2. Manifestations cliniques.	32
3. Anomalies biologiques.	33
4. anomalies radiologiques.	34
5. intérêt de la biopsie hépatique et ses indications.	36
VIII. Diagnostic différentiel.	38
IX. Affections associées aux stéatopathies non alcooliques.	39
X. Evolution et mortalité.	41
XI. Traitement.	43
CONCLUSION.	53
ANNEXES.	55
RESUMES.	58
BIBLIOGRAPHIE	62



INTRODUCTION

La stéatose non alcoolique ou non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) est une cause fréquente d'hépatopathie chronique.

C'est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, le plus souvent sous forme de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie.

Survenant le plus souvent chez des malades souffrant de syndrome métabolique en dehors de toute consommation excessive d'alcool, la stéatose non alcoolique, également appelée stéatopathie métabolique est désormais considérée comme la manifestation de ce syndrome [1].

Elle existe principalement sous deux entités définies histologiquement:

- la stéatose pure dont l'évolution est le plus souvent bénigne
- et la stéatohépatite ou non alcoholic steatohepatitis (NASH), susceptible d'évoluer vers la fibrose, la cirrhose et le CHC,

L'évolution de la maladie hépatique est lente et la survie des patients dépend avant tout des comorbidités liées au syndrome métabolique comme les complications cardiovasculaires.

La prise en charge doit être multidisciplinaire, faisant intervenir l'hépatologue, diabétologue et le nutritionniste.

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

Notre étude a pour objectif de :

- déterminer la prévalence de la stéatopathie métabolique chez les patients hospitalisés au service d'hépto-gastro-entérologie.
- Préciser ses caractéristiques épidémiologiques et cliniques.



PATIENTS & METHODES

I. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective descriptive analytique, réalisée au service d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalier universitaire Mohammed VI Marrakech. Cette étude s'est étalée sur une période de trois mois s'étalant de janvier à mars 2012.

II. Matériels et méthodes :

1. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients hospitalisés au service de gastro-entérologie durant la période de l'étude par le biais :

- Des urgences.
- De l'hospitalisation habituelle.
- De l'hospitalisation du jour.

Le diagnostic de la stéatose hépatique a été retenu devant l'aspect hyperéchogène du foie à l'échographie.

Le syndrome métabolique a été retenu chez nos patients selon les critères ATP III (Adult treatment panel III) (annexe, encadré 1)

2. Critères d'exclusion :

Nous avons exclu d'emblée :

- les malades hospitalisés pour chirurgie proctologique ou pour gestes endoscopique.
- Les autres causes de stéatose hépatique par exemple l'alcoolisme, la dénutrition, les hépatites virales ect.

III. Recueil des données :

Les différents paramètres étudiés ont été notés sur des fiches d'exploitation (annexe) :

- données épidémiologiques :
 - Age
 - Sexe

- ATCDs personnels et familiaux de diabète, d'HTA, de dyslipidémie, et d'hépatopathie chronique, notion de prise de toxiques notamment l'alcool, le tabac et la consommation de médicaments hépatotoxiques (les glucocorticoïdes, l'amiodarcone, le methotrexate).

- motif d'hospitalisation.

- données cliniques :
 - L'IMC (calculé en divisant le poids en Kg par la taille en mètre carré).
 - la pression artérielle (considéré hypertendu tout patient présentant des chiffres tensionnels sup à 130/85 mmhg).
 - le tour de taille de l'abdomen (considéré élevé si sup à 80 cm chez la femme et 95 cm chez l'homme).

- bilan biologique a été réalisé par prélèvement sanguin veineux, le matin après 12 heures de jeun, et comprend :
 - le bilan hépatique : ALAT , ASAT, PAL, GGT .
 - le bilan lipidique : cholestérol total, triglycérides, HDL cholestérol, LDL cholestérol.
 - la glycémie a jeun.

- Echographie abdominale : tous les participants ont bénéficié d'une échographie abdominale à la recherche :
 - de l'augmentation diffuse de l'échogénicité du parenchyme hépatique.
 - des signes d'HTP ont également été recherchés.

- Etude histologique de la ponction biopsie du foie.

IV. ANALYSE STATIQTIQUE

L'analyse statistique univariée des données a été réalisé à l'aide du test de chi 2 et t student.

Les variables étudiées ont été décrites par des moyennes et des pourcentages.



RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

1. Prévalence :

Notre étude a colligé vingt cas de stéatose hépatique parmi 120 patients étudiés ; sur une période de 3 mois allant de janvier au mars 2012.

On peut en déduire une prévalence de la stéatose hépatique de 16,66 %.

Les vingt patients réunissent les critères pour le diagnostic de la NAFLD, c'est-à-dire stéatose hépatique parmi des patients n'ayant pas de consommation d'alcool ni de médicaments hépato-toxiques.

2. l'âge :

La moyenne d'âge de nos patients était de 52,4 ans avec des extrêmes allant de 34 à 80 ans.

La prévalence de la NAFLD n'augmente pas avec l'âge (45 % parmi les patients ayant NAFLD âgés de 51 à 60 ans et 15% parmi les patients âgés de plus de 61 ans).

La répartition d'âge figure dans le graphique suivant (figure 1)

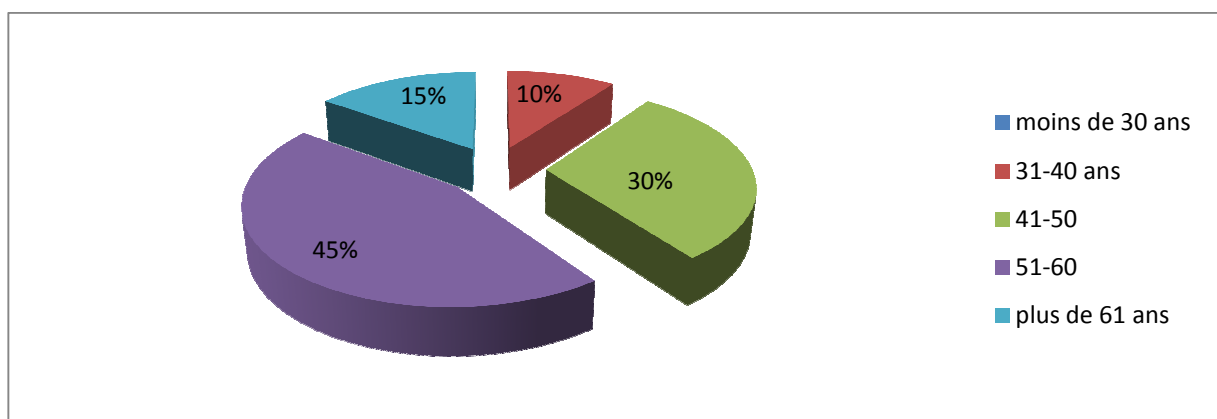


Figure 1 : répartition des patients selon les tranches d'âge.

3. le sexe :

Notre étude comporte 13 cas de sexe féminin (soit 65%) et 7 cas de sexe masculin (soit 35%) avec un sexe ratio de 1,85

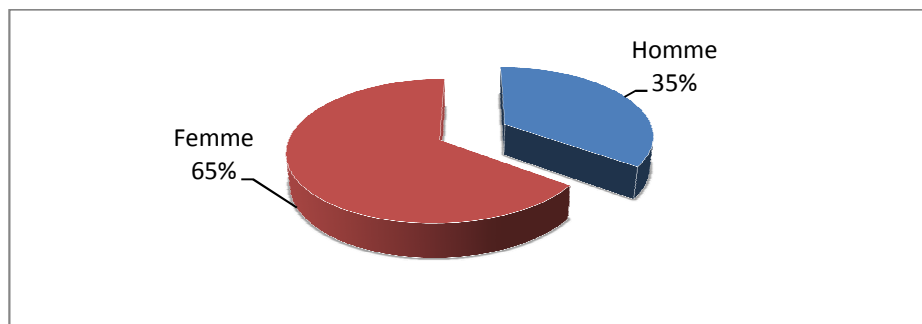


Figure 2 : répartition des patients selon le sexe

4. Antécédents :

➤ Personnels :

Nous avons recherché les facteurs de risque du syndrome métabolique chez les patients ayant ou non une stéatose.

Tableau I : fréquence de la stéatose chez les patients ayant des facteurs de risque métabolique.

patients ATCDs	Sans NAFD		Avec NAFD	
	Nombre	%	Nombre	%
diabète	25	22.12	8	40
HTA	17	15.04	3	15
Dyslipidémie	20	17.69	4	20

5. Motifs d'hospitalisation des patients présentant la stéatopathie métabolique:

- Deux patients ont été hospitalisés pour bilan étiologique de cytolyse hépatique chronique.
- Deux patientes étaient hospitalisées pour élévation chronique des GGT.

- Deux patientes ont été admises dans un tableau d'angiocholite.
- Une patiente a été hospitalisée pour ascite sur tumeur de la tête du pancréas.
- Deux patientes présentaient une douleur chronique avec pesanteur de l'hypochondre droit.
- Un patient était hospitalisé pour RCH en poussée
- Une patiente était hospitalisée pour CBP et stéatose hépatique.
- Les autres patients étaient adressés de la consultation à l'hôpital du jour pour bilan de stéatose hépatique découverte à la réalisation d'une échographie abdominale.

II. Diagnostic de la stéatopathie métabolique :

1. signes fonctionnels :

Dans notre série, 70% des patients ne présentaient pas de symptômes en rapport avec la stéatopathie métabolique, alors que le reste présentait des symptômes à type d'asthénie, anorexie, douleur et pesanteur de l'hypochondre droit (tableau 2).

Tableau II : Signes fonctionnels révélateurs de NAFLD

Symptômes	Nombre de cas	pourcentage
Asthénie	4	20%
Dlr/pesanteur HCDrt	4	20%
Anorexie	2	10%
Asymptomatique	14	70%

2. Signes physiques :

Les paramètres cliniques étudiés sont :

- la pression artérielle (considérée élevée si supérieur à 130/85 mmhg).
- L'IMC (supérieur à 25=Surpoids, supérieur à 30= obésité).
- le tour de taille de l'abdomen (considéré élevé si supérieur à 80 cm chez la femme et 95 cm chez l'homme).

Les résultats sont présentés par les figures et le tableau suivants :

Tableau IV : les paramètres cliniques étudiés :

paramètres	Nombre de cas	pourcentage
TA élevée	3	15%
L'IMC élevé	13	65%
Tour de taille élevé	14	70%

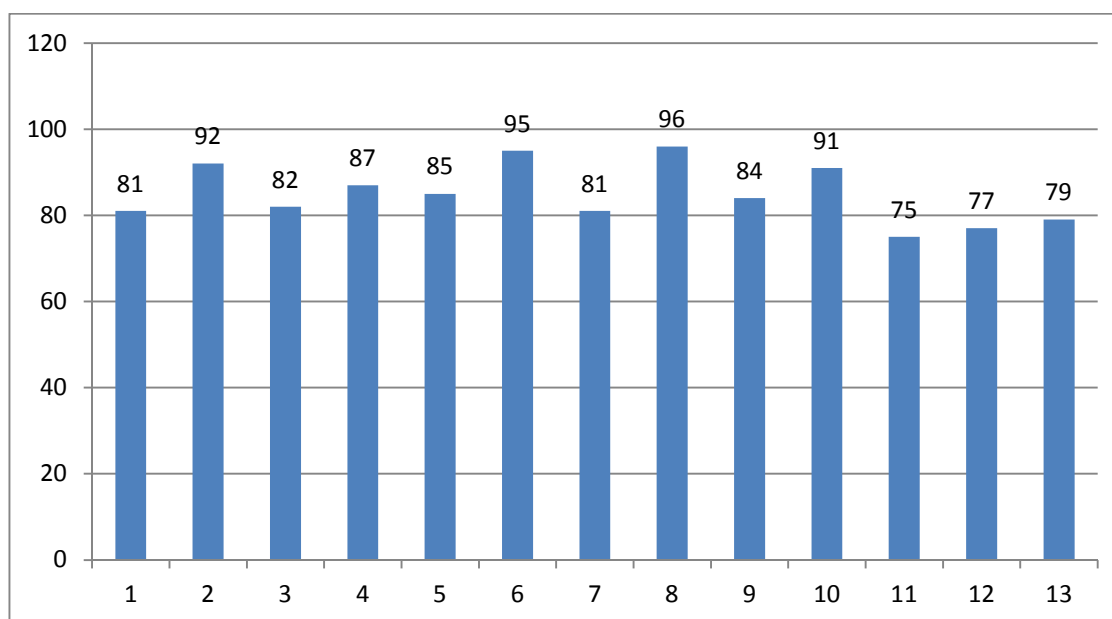


Figure 3 : tour de taille en centimètres chez les femmes

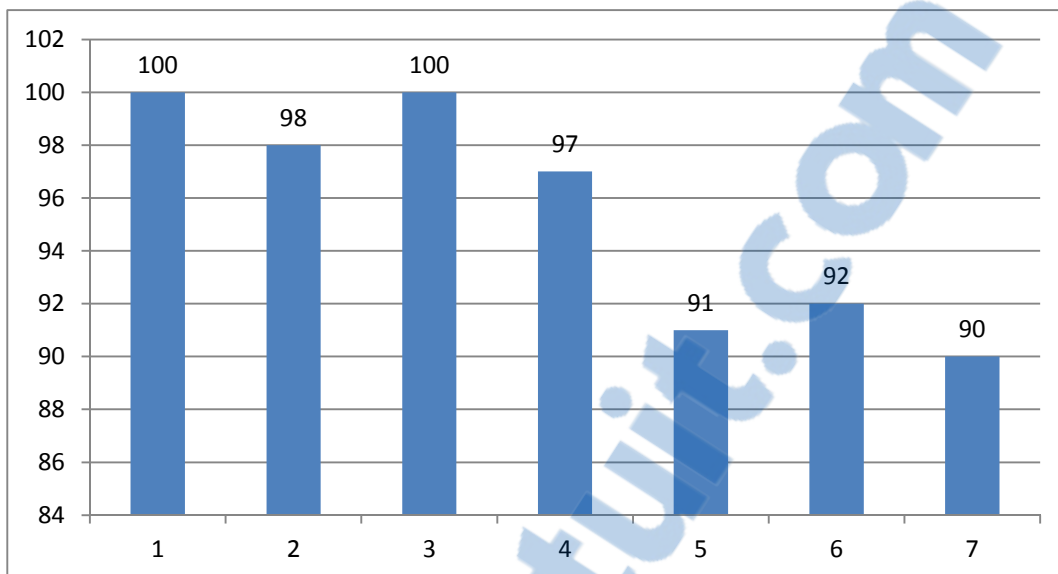


Figure 4 : tour de taille en centimètres chez les hommes.

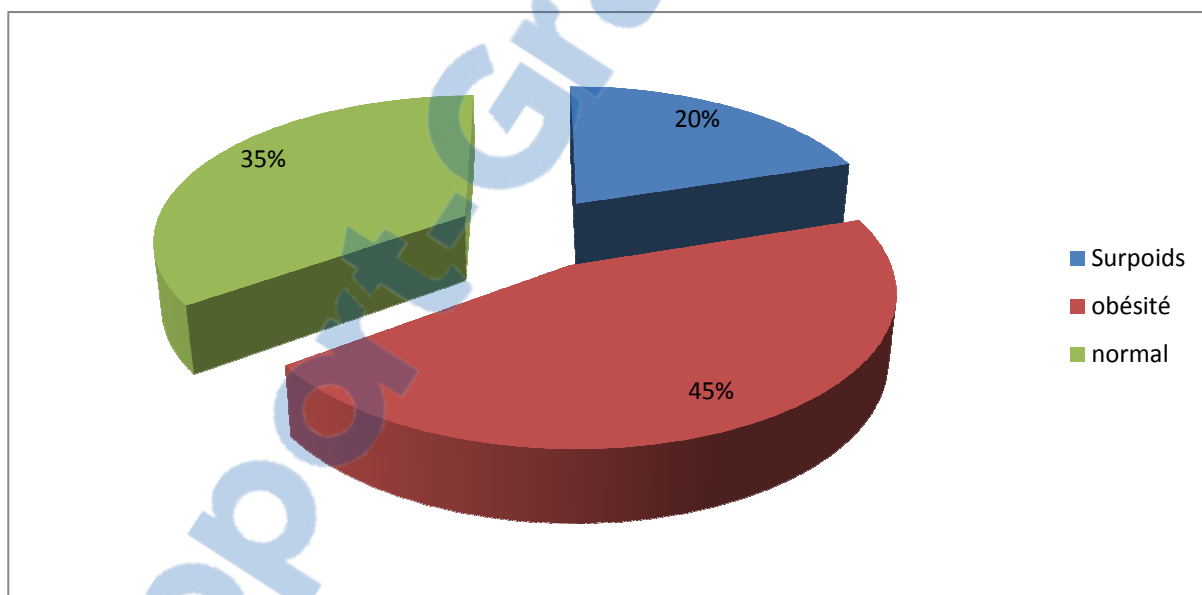


Figure5 : l'indice de masse corporelle

3. Echographie :

Tous nos malades ont bénéficié d'une échographie abdominale qui a montré les résultats suivants (tableau V)

Tableau V : résultats de l'échographie abdominale

Caractères échographique	Nombre de cas	pourcentage
Aspect hyperéchogène	20	100%
Contours irréguliers	0	0
Aspect hétérogène du foie	0	0
Signes d'HTP	0	0

III. Bilan étiologique :

Est réalisé à la recherche des paramètres du syndrome métabolique qui défini selon NCEP-ATPIII (annexe, encadré 1), fait d'un bilan lipidique et d'une glycémie à jeun. tableau VII

Le syndrome métabolique est plus fréquemment retrouvé de manière significative chez les patients du groupe avec NAFLD que chez les patients sans NAFLD (70 % versus 30%). Tableau VIII.

1. bilan lipidique :

Le bilan lipidique a été effectué chez tous nos patients, les résultats sont les suivants : tableau VII

Tableau VII : le Bilan lipidique chez les patients ayant la stéatose hépatique :

Bilan lipidique	Nombre de patients	%
Cholestérol total élevé	9	45
Triglycérides élevé	9	45
HDL diminué	7	35
LDL élevé	4	20

2. la glycémie a jeun :

La glycémie à jeun réalisée chez nos patients a été élevée chez 6 cas (soit 30%).

Tableau VIII : syndrome métabolique dans le groupe avec et sans NAFLD

patients sd métabolique	Sans NAFLD		Avec NAFLD	
	Nombre	%	Nombre	%
diabète	25	17,69	8	40
HTA	17	15,04	3	15
Obésité abdominale	35	30,97	14	70
Dyslipidémie	20	17,69	10	50
Syndrome métabolique	37	32,74	14	70

Les pourcentages de patients présentant ou non un syndrome métabolique en fonction de statut NAFLD sont représentés par le graphique ci-dessous (figure 5)

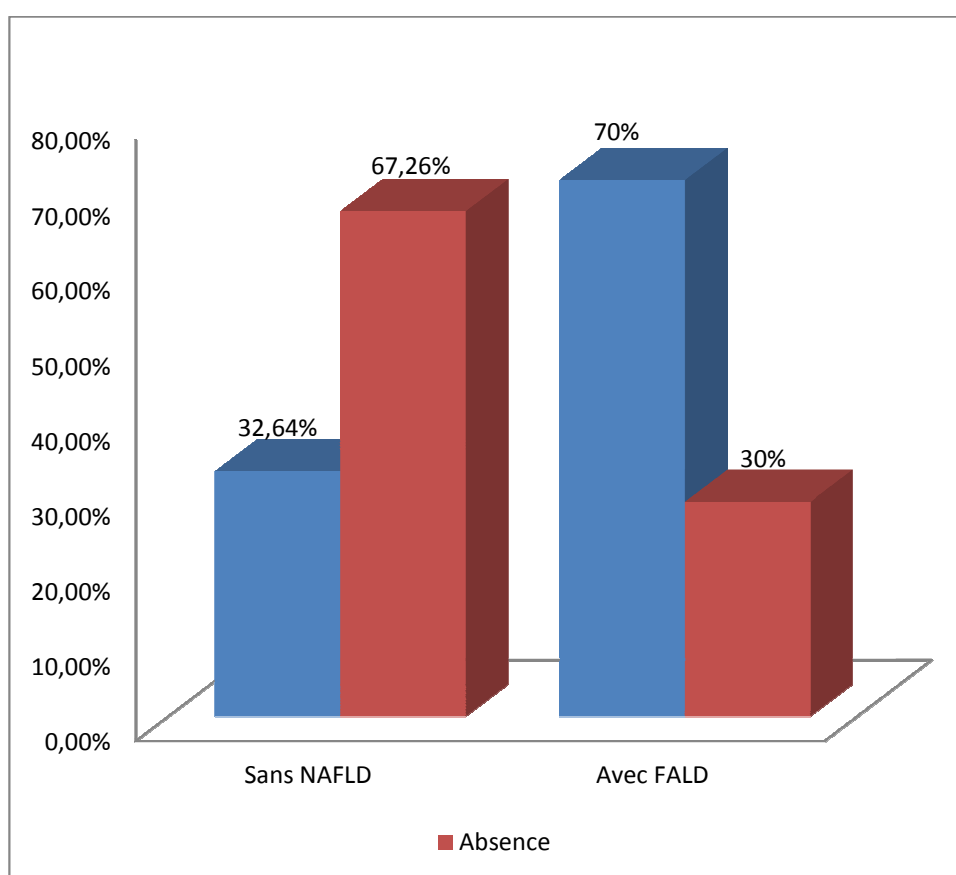


Figure 5 : Syndrome métabolique

3. Recherche de l'insulinorésistance :

La recherche de l'insulinorésistance par le calcul du score HOMAR-IR (annexes encadré 2), est réalisé chez une seule patiente, et qui a été révélé normal.

IV. Pronostic :

Est évalué par la réalisation d'un bilan para clinique fait d'un bilan hépatique à la recherche d'une cytolyse, d'une échographie abdominale à la recherche des signes de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire, et d'une fibroscopie digestive haute à la recherche des signes d'hypertension portale.

1. Bilan hépatique :

Le bilan hépatique a été réalisé chez tous nos patients .les différentes anomalies biologiques retrouvées sont représentées par le tableau ci-dessous (Tableau VI)

1-1 Transaminases :

Le dosage des transaminases a été réalisé chez tous nos patients

- ✓ les alanines aminotransferases (ALAT) étaient élevées chez 9 patients (Figure 3).
- ✓ les aspartates aminotransferases (ASAT) étaient élevées chez 5 patients.

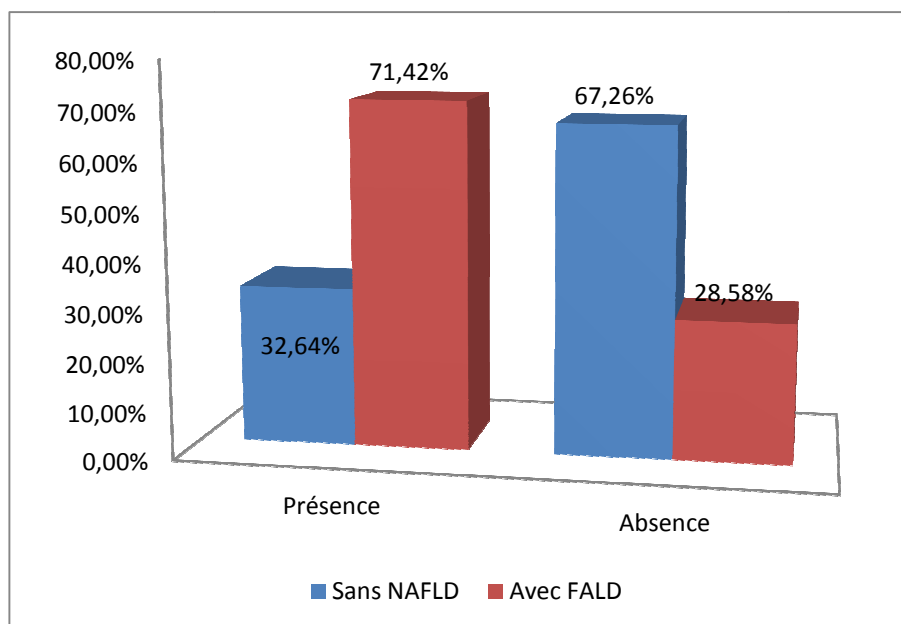


Figure 3 : élévation des ALAT

1-2 Gamma glutamyl transférase :

Six patients avaient un taux élevé des GGT (soit 30%).

1-3 phosphatases alcalines :

Cinq patients avaient un taux élevé des PAL (soit 25%).

Tableau VI : Dosage des enzymes hépatiques chez les patients ayant la stéatose :

Elévation des enzymes hépatique	Nombre	%
ASAT	5	25
ALAT	9	45
PAL	6	30
GGT	6	30

2. Fibroscopie digestive haute :

Faite chez 6 patients (30%) et dont le résultat était normal.

3. Ponction biopsie hépatique :

La PBH a été réalisée chez trois cas, et qui a objectivé :

- une hépatite chronique avec une activité minime(A1) et fibrose portale sans septa (F1), selon la grille de Métavir avec indice 3 de Knodell, chez le premier cas.
- une hépatite chronique d'activité modérée avec fibrose portale et quelque septa (A2F2) selon Metavir et de score 10 selon Knodell, chez le deuxième cas.
- et pour le troisième cas une NASH.



DISCUSSION

I. Définition

Les stéatopathies non alcoolique du foie (non alcoholic fatty liver disease: 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 [1].

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 fibrose.

II. 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 [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].

Cette étude était la première à décrire l'évolution fibrosante et cirrhogène de ces lésions histologiques, témoignant ainsi de leur gravité potentielle. 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 [4,5,6].

III. 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. [6]

1 – 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 (figure 1).

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 .

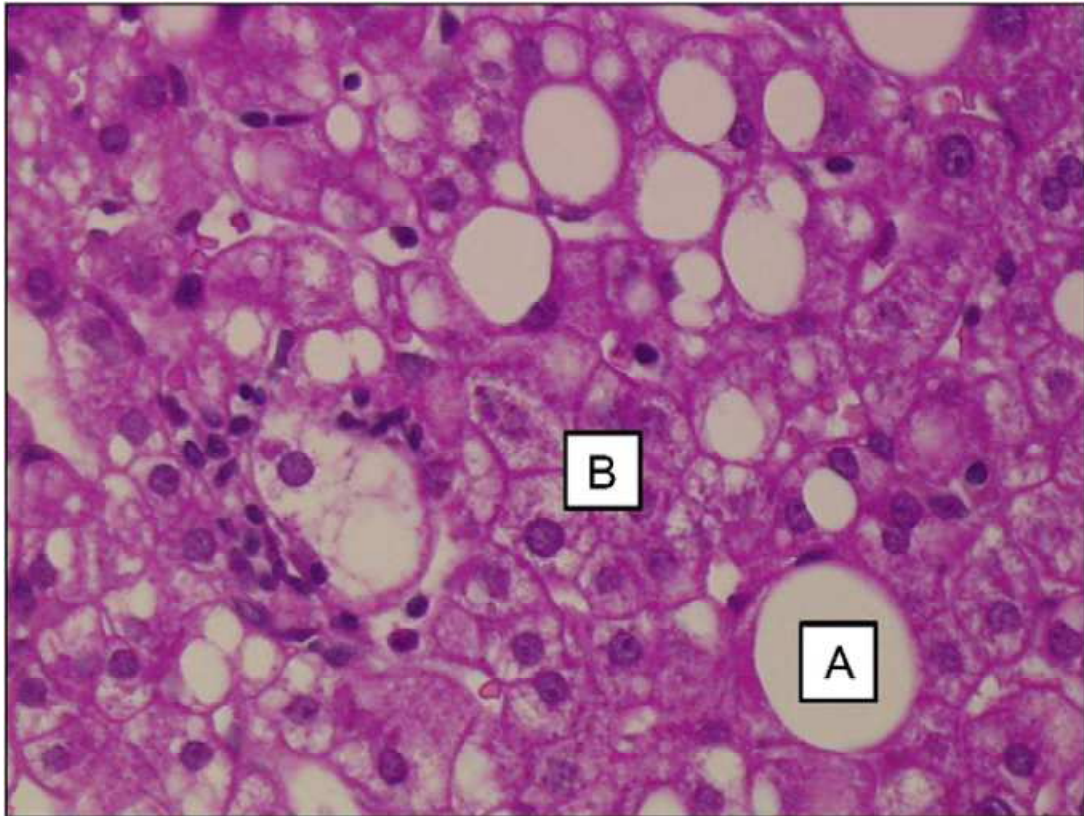


Figure 1: Lésions de stéatose (A) et de ballonnisation hépatocytaire (B) [1].

2- Stéatohépatite non alcoolique

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 kératin(corps de Mallory), d'une surcharge hépatocytaire en fer et d'inclusions glycogéniques. Elles ne sont pas nécessaires au diagnostic de NASH [4].

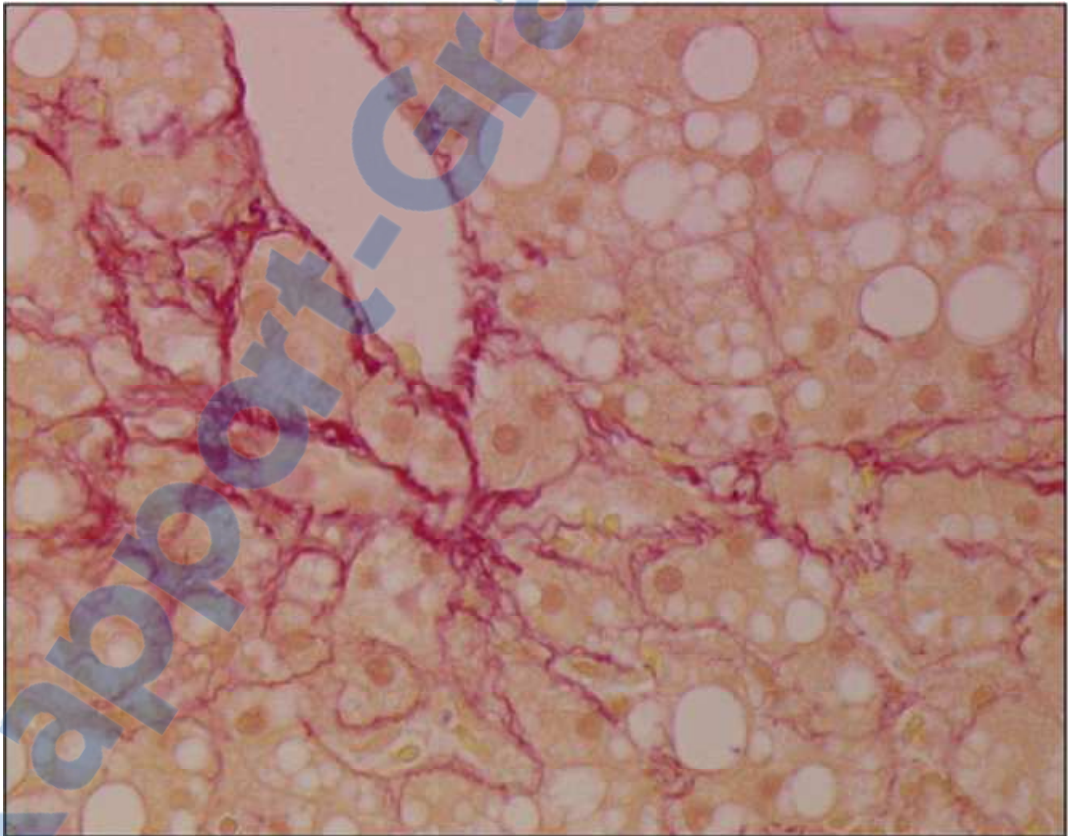


Figure 2 : Fibrose périsinusoïdale (coloration rouge sirius) [1].

3- Graduation et classification

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 IX).

Tableau IX : Graduation des stéatopathies non alcooliques

Grade	lésions
Grade 1, minime	Stéatose 6 à 33 % des lobules, ballonnisation hépatocytaire et inflammation lobulaire minime, pas d'inflammation portale
Grade 2, modérée	Stéatose 34 à 66 % des lobules, ballonnisation hépatocytaire et 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

Tableau IX : stadification des stéatopathies non alcooliques

stade	Lésions
Stade 1	1 Fibrose périsinusoïdale focale ou extensive
Stade2	Fibrose périsinusoïdale focale ou extensive et fibrose portale
Stade 3	Fibrose périsinusoïdale et fibrose portale en pont
Stade 4	Cirrhose

IV. Physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques de la stéatose métabolique consistent en 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 [4,14].

1- Développement de la stéatose, le premier temps :

Trois facteurs concourent au développement de la stéatose hépatique : le syndrome d'insulinorésistance, le tumor necrosis factor (TNF) alpha et la leptine [15].

L'obésité et l'insulinorésistance induisent une stéatose par augmentation de la lipolyse adipocytaire et augmentation de la captation hépatocytaire des acides gras libres [16]. L'insulinorésistance est le dénominateur commun de l'ensemble des manifestations physiopathologiques des NAFLD. Certains auteurs suggèrent que la NAFLD est la manifestation du syndrome d'insulinorésistance (14,17,18,19,20,21).

Dans le foie des souris ou des rats obèses, il existe 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 en raison de la diminution de leur dégradation mitochondriale [14,22] .

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 [14,23]

2- 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'IKK-bêta kinase 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 [22, 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 un deuxième facteur pathogène qui détermine l'importance des lésions nécrotico-inflammatoires et de la fibrose hépatique [11,17]. Deux phénomènes seraient en cause, la peroxydation lipidique et le stress oxydatif.

De nombreux travaux expérimentaux ont 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 [4,11,14].L'accumulation de ces produits de dégradation 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. [14,22].L'altération des fonctions de bêtaoxydation mitochondriale semble l'origine principale du trouble de la dégradation des acides gras.

Au cours de la NASH, il existe également un stress oxydatif et une production excessive de radicaux libres et d'espèces réactives à l'oxygène (ESRO) potentiellement fibrosante et cytolytique. Ces anomalies semblent secondaires à un dysfonctionnement mitochondrial, lui-même consécutif à des altérations mitochondriales et au déficit en enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale via l'augmentation de la peroxydation lipidique [14,16,18].D'autres phénomènes plus accessoires pourraient expliquer la production de radicaux libres et d'ESRO : l'accumulation d'acides gras qui constituent un substrat de la peroxydation lipidique productrice de radicaux libres ; l'induction de l'isoforme 2E1 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 [17,14].

V. Etiopathogénie :

Les causes de la stéatose dites non alcooliques regroupent classiquement les anomalies du métabolisme glucidique et/ou lipidiques et les troubles nutritionnelles. Plus rarement, la stéatose non alcoolique peut être la conséquence d'une toxicité médicamenteuse ou peut être associée à une infection virale C ou encore à une lipodystrophie d'origine génétique ou compliquant une infection par le VIH. Le Tableau X résume les principales causes de stéatose non alcoolique [23].

Tableau X : Causes de stéatopathies métaboliques non alcooliques [23].

<u>Principales causes</u>	Obésité Diabète Hyperlipémie
<u>Erreurs innées du métabolisme</u>	A-, hypo et dys-bétalipoprotéïnémie Maladie d'Andersen Maladie du stockage des esters de cholestérol (Caroli- Schiff) Hépatostéatose familiale Hypercitrullinémie Galactosémie Glycogénose de type I Intolérance au fructose Lipoatrophie ou lipodystrophie Syndrome de Mauriac Syndrome de Refsum Syndrome de Schwachman Déficit systémique en carnitine Syndrome de Weber Christian Maladie de Wilson Maladie de Wolman (PhL)
<u>Causes nutritionnelles</u>	Chirurgie gastro-intestinale pour obésité morbide Résection étendue du grêle Cachexie, dénutrition énergétique Marasme et Kwashiokor Syndrome de renutrition Alimentation parentérale totale Malnutrition protéique Pullulation microbienne intraluminaire
<u>Maladies intestinales</u>	Maladie cœliaque MICI
<u>Maladies du foie</u>	Hépatite C Foie cardiaque Hépatite médicamenteuse aiguë Hépatite aiguë toxique
<u>Infections et inflammation</u>	VIH Bacillus cereus (toxine) Maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, lupus. . .)
<u>Médicaments</u>	Corticoïdes Tamoxifène Amiodarone Méthotrexate Maléate de perhexiline (PhL)
<u>Toxiques environnementaux</u>	Solvants organiques
PhL : phospholipides	

VI. Caractéristiques épidémiologiques :

1. L'épidémiologie descriptive :

1-1. 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 [4,11,24].
- les études ayant recours à la biopsie hépatique : elles sont, pour la plupart, effectuées chez des malades, dans le cadre d'une augmentation inexplicquée et chronique des transaminases ou bilan d'une comorbidité associée [11].

1-2. 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% [4,7,25].

Dans les études échographiques, la prévalence de la stéatose est autour de 20 à 30% chez les adultes occidentaux [27,28] et de 15% en Asie [24].

Dans notre série, la prévalence de la NAFLD était de 16.66%.

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].

1-3. 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 [4,11,28,29].

Une autre étude menée chez des patients atteints d'obésité sévère (BMI sup 35 Kg/m²) et candidats à la chirurgie bariatrique retrouve une prévalence de NAFLD et NASH de 91% et de 37% respectivement [30].

Le diabète de type 2 est également fortement associé aux NAFLS 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 [32].

En absence de diabète de type 2 et d'obésité, les NAFLD restent étroitement associées aux autres paramètres du syndrome métabolique [33].

2. L'épidémiologie analytique :

2-1. Répartition selon l'âge :

Les stéatopathies non alcoolique 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 du sujet d'âge moyen.

Dans l'étude de kotronen et al, la moyenne d'âge était de 48 ± 1 [34].

Dans l'étude de targher et al l'âge moyen des patients était de 47 ± 2 [22].

Dans l'étude de moscatiello et al l'âge moyen était de 53 ± 12 [35].

Dans notre étude l'âge moyen de nos patients était de 52,4

2-2. Répartition selon le sexe :

Dans notre série, la plupart des patients était de sexe féminin 65 % des femmes contre 35 % d'hommes, ceci correspond aux données de la littérature, en effet dans l'étude de moscatiello 64% des femmes ont été retrouvés alors que dans l'étude de targher les femmes ne représentent que 55% des patients

2-3. facteur de risques :

Les NAFLD sont fréquemment associés à une obésité, diabète type 2, une dyslipidémie, et une insulinoresistance, soutenant la notion que la NAFLD est la manifestation hépatique de ce syndrome [35].

Dans une étude faite par daad, sur un échantillon de 116 patients diabétiques de type 2 retrouve une prévalence de 55%, et targher sur un plus grand échantillon de patients diabétiques retrouve une prévalence de 70% [34, 35].

Dans notre étude 70% des patients avaient un syndrome métabolique.

VII. 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 consommation excessive d'alcool (moins de 12g 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.

1. 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-poly kystiques ou syndrome d'apnée du sommeil ;
- l'existence d'un foie hyperéchogène lors d'une échographie hépatique effectuée pour une autre indication [4,42] .

2. Manifestations cliniques :

2-1. signes fonctionnels :

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'hypochondre 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].

Dans notre étude 70% des patients étaient asymptomatiques, alors que le reste avaient des symptômes non spécifiques à type d'asthénie, douleurs de l'hypochondre droit et nausées.

2-2. signes physiques :

L'examen clinique retrouve :

- Un surpoids voir une obésité (obésité centrale ou lipohypertrophie dorsocervicale),
- Une hypertension artérielle chez 30 à 100% des patients.
- Une hépatomégalie est palpable chez 30 à 50% des patients [3, 4,5].
- 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].

Dans notre série :

- 65 % des patients étaient obèses (IMC ≥ 30).
- 70% des patients avaient un tour de taille élevé.
- Une hypertension artérielle a été retrouvée chez 15% de nos patients.

3. Anomalies biologiques :

3-1. anomalies biologiques hépatiques :

En l'absence de maladie évoluée, les tests hépatiques sanguins sont normaux ou montrent une élévation modérée des transaminases, des PAL et des gammaglutamyl transpeptidase 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 inexplicée de l'activité sérique des transaminases peuvent être expliquées par NAFLD [12,45]. Cette augmentation des transaminases prédomine sur les alanine-aminotransférases, 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].

Dans notre série le taux d'ALAT a été élevée chez 45% des patients alors que 25% avaient un taux élevé des ASAT ce qui concorde avec la littérature.

3-2. 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) ($\text{glycémie mmol/L} \times \text{insulinémie UI/L à jeun} / 22,5$) au delà de 1,64 [3,4,8,44].

Dans notre série 30% des patients avaient une glycémie à jeun élevée, toutefois nous n'avons pas pu mesurer l'insulinorésistance dans notre population par manque de moyen

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.

Dans notre série 45% des patients avaient un taux élevé des triglycérides alors que 35% des patients avaient un taux diminué d'HDL.

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 autoimmune, 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].

4. 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 stéatopathie ou la fibrose [53].

4-1. L'échographie :

L'échographie abdominale est utilisée le plus souvent car c'est l'examen le moins onéreux et dont la mise en œuvre est la plus facile. Il existe quatre signes échographiques évocateurs du diagnostic de NAFLD :

- Une augmentation diffuse de l'échogénéicité hépatique du foie lui donnant un aspect brillant ;

- une augmentation de l'échogénéité du foie par rapport à celle du rein homolatéral ;
- un aspect flou du contour des vaisseaux ;
- une atténuation de l'échogénéité 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].

4-2. la TDM :

La TDM du foie permet, en plus de l'échographie, une évaluation semi-quantitative de la quantité intra-hépatique. En présence d'une stéatopathie, sur les clichés réalisés sans injection de produit de contraste, la densité hépatique d'environ 1,6UI par milligramme de triglycérides. Après l'injection de produits 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 spécificité comprise entre 85 et 95 % [4].

4-3. l'IRM :

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 h hépatique pour le diagnostic d'une infiltration graisseuse diffuse du foie et que, à l'inverse, la sensibilité de l'IRM et de la TDM hépatique 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.

5. Intérêt de la ponction-biopsie hépatique et ses indicateurs

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 Ug/l permettait d'écarter l'existence d'une fibrose sévère (F3 ou F4). Lorsque cette concentration était supérieure à 35 Ig/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'indicateur 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 étiologique (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].

VIII. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

1. 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 [69,70,71,72].

2. Autres diagnostic différentiels :

Il s'agit des autres causes de cytolysé 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 cœliaque, 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.

IX. AFFECTIONS ASSOCIEES :



1. 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 suivi 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 cardiovasculaires [84].

Enfin Targher [22], dans une étude récente, menée chez des patients diabétiques de types 2, retrouve une prévalence significativement plus élevée des maladies cardiovasculaires chez les patients avec stéatose hépatique comparativement à des patients sans 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, 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].

2. Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :

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

Plus de 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.

3. Syndrome d'apnée du sommeil :

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 pathogène 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.

4. Diabète et NAFLD :

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].

X. EVOLUTION ET MORTALITE :

1. Evolution 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].

2. Mortalité des stéatopathies non alcooliques :

Le taux de mortalité précis des patients ayant une NAFLD n'est pas connu. L'analyse de plusieurs études rétrospective 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 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].

XI. TRAITEMENT:

De très nombreuses possibilités thérapeutiques ont été proposées chez les malades ayant une NAFLD. Elles tiennent en grande partie à une meilleure explication des mécanismes physiopathologiques de NAFLD. Ces traitements permettent habituellement une diminution significative de la stéatose et des anomalies biochimique, mais ils sont encore peu efficace 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 surcroit 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].

- **Prise en charge du syndrome métabolique :**

Réduction pondérale : régime alimentaire, activité physique, chirurgie bariatrique.

Contrôle de l'insulinorésistance : metformine, thiazolinediones.

Médicaments hypolipémiant

Médicaments hypotenseurs

- **Antioxydants et/ ou hépatoprotecteurs :**

Vitamine E

Bétaïne.

Acide ursodésoxycholique.

- **Contrôle des facteurs aggravants :**

Saignées si surcharge en fer

Réduction de la consommation d'alcool

Suppression des médicaments potentiellement stéatogènes.

- **Prise en charge et traitements d'une cirrhose potentielle**

1. Prise en charge du syndrome métabolique :

1-1. La réduction pondérale

a- Le régime alimentaire :

La réduction pondérale est un objectif thérapeutique chez tous les malades en surpoids ayant une NAFLD [4,103]. A 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 1kg 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 hépatique chez environ 70% des patients [4,27,102,104,105,106] un amaigrissement trop rapide, du fait d'un afflux massif d'acide gras libre dans le foie, peut conduire à une peroxydation lipidique qui peut se compliquer d'une insuffisance hépatocellulaire aigue [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 certains anomalies qualitatives de l'apport alimentaire, un régime de type méditerranéen enrichi en graisses mono-saturées (parexemple : l'huile d'olive, l'huile de noix, l'avocat, les amandes, les noix de cajou...), et en aliments à faible index glycémique et enrichi en fibre semble dans ce cas là raisonnable [109].

b- 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].

c- Traitement médical de l'obésité :

L'Orlistat est un inhibiteur de la lipase pancréatique qui entraîne une malabsorption des graisses alimentaires et une déperdition calorique [112], ce médicament a été testé dans de

petites études, à la dose de 120 mg × 3 par jour, et qui a montré une réduction de l'incidence du diabète et l'amélioration du cholestérol total et du LDL cholestérol, de la pression artérielle et le contrôle glycémique chez les diabétiques, ainsi que l'amélioration des enzymes hépatiques, au prix d'effets secondaires digestifs (diarrhée principalement) et d'une discrète diminution du HDL cholestérol [112,113].

Le rimonabant, antagoniste des récepteurs cannabinoïde 1 (CB1) a montré son efficacité dans la réduction du poids et du tour de taille, avec amélioration des paramètres métabolique 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.

d- 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-ideal ou gastrique sont actuellement délaissées au profit de la pose d'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 (IMC>40 kg/m², ou IMC> 35Kg/m² et répercussions somatiques) [121].

1-2. Contrôle de l'insulinorésistance :

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

1. les biguanides :

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'insulino-résistance, probablement via l'inhibition de l'action du TNF- α 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= 14), a montré que, par rapport au régime seul, l'adjonction de metformine (ex : glucophage) 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'insulino-résistance.

La dose utilisée est de 500mg \times 3 par jour jusqu'à 3g/j, les effets secondaires sont le risque d'acidose lactique (exceptionnel si on évite le médicament en cas d'insuffisance rénale), et la diarrhée, fréquente, mais évitable en augmentant progressivement la dose, et en donnant le médicament au milieu des repas.

Des 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.

2. Les thiazolinediones :

Les thiazolinediones sont les principaux agonistes synthétiques de peroxy-some 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 carcinogénèse (Bocher 125). 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 peroxy-somes (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- α , 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].

Les deux médicaments actuellement disponibles, sont la rosiglitazone (Avandia) et la pioglitazone (Actos).

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 traitements 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 ballonnisation 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-sinusoidale ($p < 0,02$) 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 42UI/l à la fin de l'étude, $p < 0,001$). Ces résultats sont réconfortés par la récente étude FLIRT (Frensh 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 Etats-Unis en mars 2000 en raison d'hépatites médicamenteuses (incidence : 1/1000 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].

1-3. 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].

1-4. 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 alpha bloquants, peuvent être bénéfiques sur le plan hépatique [146,147]. 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 l'angiotensine II (Telmisartan), avec effet insulinosensibilisateur devraient être testés en cas de NAFLD [149].

2. Agents hépatoprotecteurs :

Vitamine E : 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 beta dans des modèles animaux expérimentaux d'hépatite et de fibrose [105]. 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 (Delursan 500 mg) 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). Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles gastro-intestinaux (selles pâteuses et diarrhées).

Bétaïne : La betaine 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, betaine ou choline induisent et participent à la surcharge stéatosique d'origine alcoolique et non alcoolique, l'administration de betaine 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 betaine 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.

3. Contrôle des facteurs aggravants

3-1. 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).

3-2. 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).

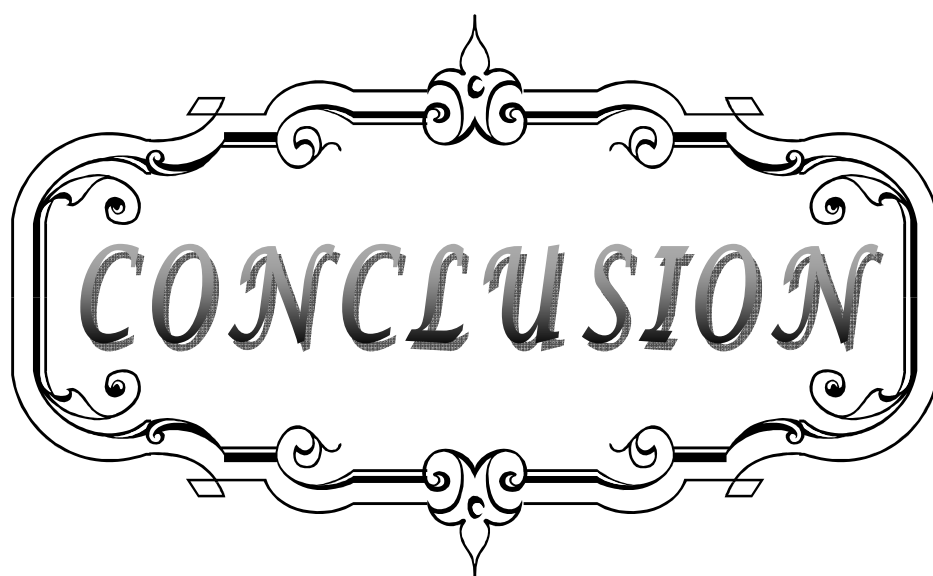
3-3. Eviction médicamenteuse

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.

3-4. 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. Le dépistage du carcinome hépatocellulaire,

par échographie abdominale couplée à un dosage sanguin de l'alpha-fœtoprotéine, et la recherche de varices œsophagiennes, par fibroscopie œso-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 ; certains 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).



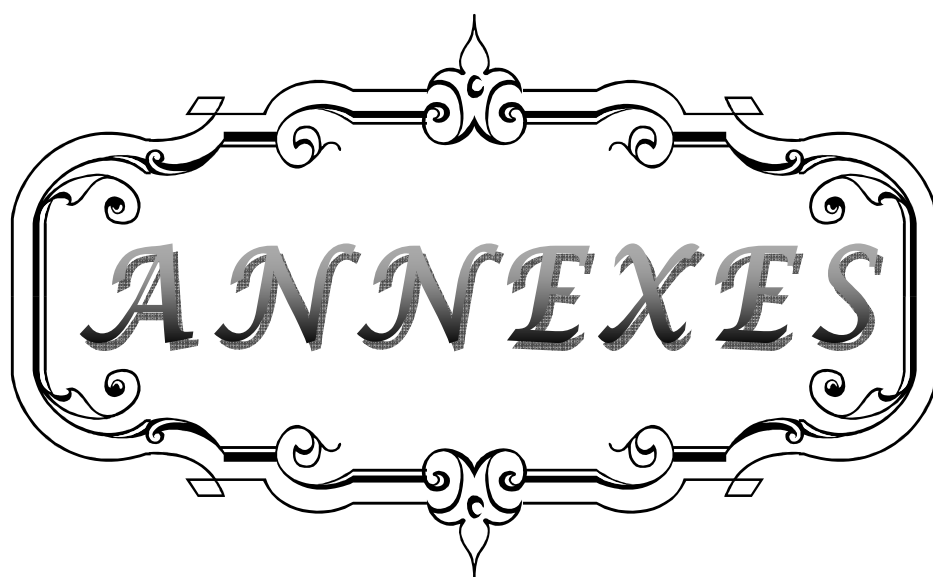
CONCLUSION

La stéatopathie métabolique non alcoolique devient une cause fréquente de maladie du foie.

Notre étude nous a permis de tirer les conclusions suivantes associées aux données de la littérature :

- La fréquence élevée de la stéatopathie métabolique dans notre population.
- La survenue fréquente chez des sujets de moyenne d'âge 54ans avec une nette prédominance féminine.
- La présence du syndrome métabolique chez la majorité des patients présentant la stéatose hépatique.
- La majorité des patients était asymptomatique, la découverte était fortuite devant la réalisation d'une échographie abdominale pour d'autres indications.
- L'hypertriglycémie, l'élévation des ALAT sont fortement associés à la NAFLD.

Il paraît donc nécessaire de rechercher systématiquement et de dépister ces atteintes chez les patients ayant des facteurs de risque métabolique, 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.



ANNEXES

Encadré 1 :

Trois critères parmi les cinq définissent le syndrome métabolique (NCEP-ATP III).

- diamètre abdominal (H \geq 94 ; F \geq 80 cm).
- pression artérielle \geq 130/85 mmHg.
- triglycérides \geq 1,5g/l (1,7 mmol/l) ou hypertriglycéridémie traitée.
- HDL-cholesterol $<$ 0,4g/l (1mmol/l) (H) ; $<$ 0,5 g/l (1,3mmol/l) (F) ou hypercholéstérolomie traitée.
- Glycémie à jeun \geq 110 mg/dl ou diabète traité.

Encadré 2 : Indice de HOMA-IR :

Insulinémie à jeun (en μ UI/L) \times glycémie à jeun (en mmol/L) / 22,5

Fiche d'exploitation:

- I- **Age :**
- II- **Sexe :** F - 56 - M - 56 -
- III- **Antécédents :**
- Diabète : Oui - 56 - Non - 56 -
 - Type : I - 56 - II - 56 -
 - Ancienneté :.....
 - Traitement : ADO - 56 - Insuline - 56 -
 - Equilibré : oui - 56 - Non - 56 -
 - HTA Oui - 56 - Non - 56 -
 - Hépatopathie : Oui - 56 - Non - 56 -
 - Prise de toxiques :
 - Alcool : - 56 -
 - Tabac : - 56 -
 - Médicaments hépatotoxiques - 56 -
 - ATCDs familiaux :
 - Diabète type 2 : Oui - 56 - Non - 56 -
 - HTA : Oui - 56 - Non - 56 -
 - Dyslipidémie : Oui - 56 - Non - 56 -
 - Obésité : Oui - 56 - Non - 56 -

IV- Signes Cliniques :

- Asymptomatique - 56 -
- Présence de symptômes :
 - Asthénie - 56 -

- Dlr/ pesanteur de l'HCDt - 57 -□
- Nausées - 57 -□
- Anorexie - 57 -□
- Prurit - 57 -□
- Autres (à préciser) :.....
- PA : Normale - 57 -□ élevé - 57 -□
- IMC : Nle - 57 -□ surpoids - 57 -□ obésité □- 57 -

V- Bilan Biologique :

- Hépatique :
 - ASAT : Nle □- 57 - Elevée □- 57 -
 - ALAT : Nle □- 57 - Elevée □- 57 -
 - PAL : Nle - 57 -□ Elevée - 57 -□
 - GGT : Nle - 57 -□ Elevée □- 57 -
- Lipidique :
 - Cholesterol total : Nle □- 57 - Elevée □- 57 -
 - TG : Nle □- 57 - Elevée □- 57 -
 - LDL : Nle - 57 -□ Elevée □- 57 -
 - HDL : Nle - 57 -□ Elevée □- 57 -
- Glycémie à jeun Nle - 57 -□ Elevée - 57 -□
- Insulinémie F - 57 -□ NF □- 57 -
- Si faite : Nle □- 57 - Elevée □- 57 -

VI- Echographie abdominale :

- Nle - 57 - □ A Nle □- 57 -
- Si anormale :
 - * Aspect Hyperéchogène du foie - 57 -□
 - * Aspect Flou des contours des vaisseaux □- 57 -
 - * Augmentation de l'échogénicité du foie / Rein Homolatéral - 57 -□
 - * Contours irréguliers du foie - 57 -□

VII- PBF :

- F □- 57 - NF - 57 -□
- Si faite (classification métavir)
 - Activité (Grade) : A0 □- 57 - A1 - 57 -□ A2 □- 57 -
A3 □- 57 -
 - Fibrose (stade) : F0□ - 57 - F1 - 57 -□ F2 □- 57 -
F3 □- 57 -

VIII- Fibroscan :

- F - 57 -□ NF □- 57 -

IX- Signes d'hypertension portale :

présents - 58 -

absents



Résumé

Les stéatopathies non alcooliques du foie (NAFLD) est une cause fréquente d'hépatopathie chronique, survenant le plus souvent chez des malades souffrant du syndrome métabolique en dehors de toute consommation excessive d'alcool. Notre travail est une étude prospective dans le service d'hépatogastroentérologie de L'hôpital ibn Tofail à Marrakech s'étalant entre janvier et mars 2012 afin d'étudier le profil épidémiologique et clinique des patients présentant la stéatopathie métabolique. La prévalence de la stéatopathie dans notre service représente 16,66% des patients hospitalisés sur la même période. La moyenne d'âge était de 54 ans avec une nette prédominance féminine. Les facteurs de risques métaboliques sont prédominés par l'obésité abdominale chez 70% des cas, la dyslipidémie chez 50% des cas, le diabète chez 40%, et l'hypertension artérielle chez 15%. La majorité des patients ne présentait pas de symptômes en rapport avec la stéatopathie métabolique. Le diagnostic s'est basé chez tous les patients sur l'échographie devant l'aspect hyperéchogène du foie. Le pronostic est évalué par la réalisation d'un bilan paraclinique qui a révélé : une cytolyse hépatique chez 45% des patients, une hypertriglycéridémie chez 45 % des patients, absence des signes d'hypertension portale recherchées à la fibroscopie digestive haute réalisée chez 6 patients (30%), absence des signes d'hypertension portale et de carcinome hépatocellulaire à l'échographie. La ponction biopsie du foie a été indiquée chez trois cas et qui a objectivé une hépatite chronique (d'activité minimale A1, et fibrose portale sans septa F1, selon la grille de Metavir avec indice 3 de Knodell chez le premier cas, d'activité modérée avec fibrose portale et quelque septa A2F2, selon Metavir et de score 10 selon Knodell, chez le deuxième cas). Le traitement était basé essentiellement sur les règles hygiéno-diététiques, ainsi que le contrôle des différents composants du syndrome métabolique.

On n'a pas pu suivre l'évolution de la maladie, vu que c'est une étude prospective et limitée dans le temps.

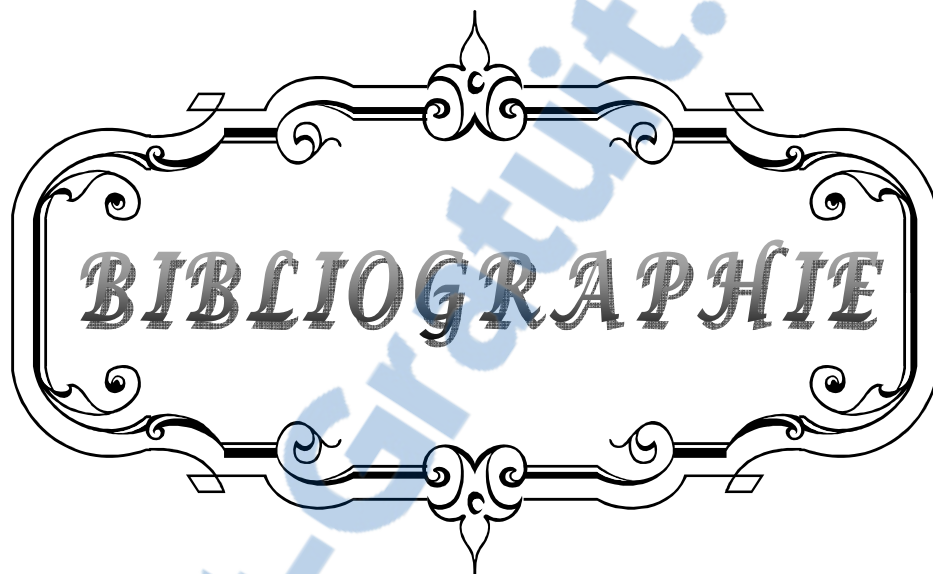
Abstract

The non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a frequent cause of chronic hepatopathy, arising mostly at patient's suffering from the metabolic syndrome except any excessive consumption of alcohol. Our work is a cohort study in the department of hepato-gastro-entérology of HCU Mohamed VI of Marrakech between January and March 2012 . The aim of our study is to trace the epidemiological and clinical profile of patients with the metabolic steatopathy, which represents 16, 66% of hospitalized patients over the same period. The mean age was 54 years with a clear feminine Ascendancy. The metabolic risk factors are prevailed by the abdominal obesity to 70 % of the cases, dyslipemia to 50 % of the cases, the diabetes to 40 %, and the high blood pressure to 15 %. The majority of the patients did not present symptoms in touch with the NAFLD. The diagnosis based itself at all the patient's on the ultrasound in front of the aspect hyperechogenic of the liver. The prognosis is evaluated by carrying out laboratory tests which showed: a hepatic cytolysis to 45 % of the patients, a hypertriglyceridaemia to 45 % of the patients, the absence of the signs of portal high blood pressure looked for in the high digestive endoscopy realized at 6 patients (30 %), absence of the signs of portal high blood pressure, and hepatocellular carcinoma in the ultrasound. The punch-biopsy of the liver was indicated at three cases and which objectivized a chronic hepatitis (minimal activity A1, and portal fibrosis without septa F1, according to Metavir grid with index 3 Knodell in the first case, moderate activity with a septa and portal fibrosis A2F2 according Metavir and Knodell score 10 as, in the second case). The treatment was essentially based on the lifestyle and dietary rules, as well as the control of the various components of the metabolic syndrome. We were not able to follow the progression of the disease, because it is a prospective study and limited in the time.

ملخص

إن أمراض الكبد الغير الكحولية (NAFLD) هو سبب شائع لأمراض الكبد المزمنة، والتي تحدث في معظم الأحيان للمرضى الذين يعانون من متلازمة الإستقلاب دون أي استهلاك مفرط الكحول. يتعلق عملنا بدراسة استردادية بالمركز الأستشفائي الجامعي ابن طفيل بمراكش في الفترة المتراوحة بين يناير و مارس 2012 . من خلال هذه الدراسة قمنا بتحديد الصور الوبائية و السريرية للمرضى الذين يعانون من الاعتلالات الدهنية للكبد الغير الكحولية، الذي يمثل 16.66 في المائة من المرضى في نفس المدة. شملت الدراسة 13 امرأة، 7 رجال بمتوسط عمر يناهز 54 سنة. سادت عوامل الخطر الايضية بواسطة البدانة في منطقة البطن عند 70 في المائة من المرضى، مرض السكري عند 40 في المائة من المرضى، ارتفاع الضغط عند 15 في المائة من المرضى و ارتفاع نسبة الدهون في الدم عند 50 في المائة من المرضى. 70 في المائة من الحالات لا يوجد عندهم أي أعراض متعلقة بهذا المرض. استندنا في تشخيص المرض بتخطيط الصدى لدى جميع المرضى، لتقييم التكهن بسير المرضى تم القيام بعدة تحاليل مخبرية التي بينت ارتفاع في نسبة الأنزيمات الكبدية خاصة الانظيم الكبدى (A.L.A.T) لدى 45 في المائة من المرضى و ارتفاع معدل الدهون في الدم خاصة ثلاثي الغليسريد لدى 45 في المائة من المرضى، أما الفحص بالمنظار فقد استفاد منه 30 في المائة من المرضى و كانت نتيجته سليمة عند جميع المرضى. استند العلاج بشكل رئيسي على قواعد نمط الحياة والنظام الغذائي، والسيطرة على مختلف عناصر متلازمة الأيض

لم نستطع متابعة تطور المرض، كونها دراسة استطلاعية محدودة في الوقت



BIBLIOGRAPHIE

1. **M.Lemoine.**
Non-alcoholic fatty liver disease: Overview of the natural history.
Gastroentérologie Clinique et Biologique 2009;33:398-4.
2. **Zelman S.**
THE liver in obesity.
Arch Intern Med 1958; 90:141-56.
3. **Ludwing J, Viggiano TR, Mc Gill 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. **Lemoine M, Serfaty L :**
stéatopathies métaboliques.
La Presse Médicale 2012 ; 41 : 169-189.
6. **Petta.S, Muratore.C, Craxi.A .**
Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future.
Digestive and Liver Disease 2009 ; 41 : 615-625.
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; 20:594-600.
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. **Ratzium 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 ; 30 :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; 29:1252-6.
13. **Brunt EM, Jannay CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander - Tetri BA, Baton BR.**
Nonalcoholic steatohepatitis : a proposal for grading and staging the histological lesions.
Am J Gastroenterol 1999; 94: 2467-74.
14. **Petta S, Muratore C, Craxi A:**
Non-alcoholic fatty liver disease pathogenesis: The present and the future.
Digestive and Liver Disease 2009; 41: 615-625.
15. **Petersen KF, Dufour S, Befroy, Garcia R, Shulman GI.**
Impaired mitochondrial activity in the insulin - resistant offspring of patients with type 2 diabetes.
N Engl J Med 2004; 350: 6645-71.
16. **Rivera CA.**
Risk factors and mechanisms of non alcoholic steatohepatitis.
Pathophysiology. 2008; 15:109-114.
17. **Neuschwander -Tetri BA, Caldwell SH.**
Non alcoholic steatohepatitis : Summary of an AASLD single topic conference.
Hepatology 2003;37 :1202 - 9.
18. **Sanyal A, 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.
19. **[19] 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.
20. **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.
21. **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 2003;18 :1115 – 1117.
22. **Tilg H, Diehl AM.**
Cytokines in alcoholic and non– alcoholic steatohepatitis.
N Engl J Med 2000;343 : 1467 – 76.
23. **Pariente A.**
Diagnosis and management of non alcoholic fatty liver disease.
Gastroenterol clin biol 2009; 33: 413–424.
24. **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.
25. **Ratziu V, Bellentani S, Cortez–Pinto H, Day C, Marchesini G.**
A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference.
J Hepatol. 2010;53:372–84.
26. **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.
27. **Browning JS, Szczepaniak LS, Dobbins LS, Nuremberg R, Horton JD, Cohen JC, et al.**
Prevalence of hepatic steatoin an urban population in the United states : impact of ethnicity.
Hepatology 2004; 40:1387–1395.

28. **wanless IR,Lentz JS.**
Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity : an autopsy study with analysis of risk factors.
hepatology 1990;11:74–80.
29. **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.
30. **Machado M,Marques–Vidal P, Cortez – pinto H.**
Hepatic history in patients undergoing bariatric surgery.
J Hepatol 2006;45 : 600 – 606.
31. **daad H.akbar aber 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: 3351–3352.
32. **Targher G, Bertolini L,Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenazi 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.
33. **Marchesini G,Bugiane E,Fordani G,Brizi M,Morselli – Labate AM, McCullough AJ.**
Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome.
Hepatology 2003;37 :917–23.
34. **Lin HZ,Yang SQ,Chukaree 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 JC,Kriketos A,George J:**
Beyond insulin resistance in NASH : TNF–alpha or adiponectin,
Hepatology 2001 ; 40 : 46 –54.
36. **Crespo J,Cayon A, FERNANDEZ–Gil P,Hernandez–Guerra M, Mayorga ,Dominguez–Diez A, Fernandez – Escalante JC, Pons – Romero F :**
Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients.
Hepatology 2001 ; 34:1158 – 1163.

- 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 increased 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 , 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-Y, Younossi ZM, Marchesini G, Mc Cullough AJ.**
Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes
Semin Liver Dis 2001;21 : 17–26.
- 43. Teli MR, Jams O, Burrt 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, Rizetto M, Pagano G:**
Postprandial triglyceride –rich lipoprotein metabolism and insulin sensitivity in nonalcoholic steatohepatitis patients.
Lipids 2001; 36 : 1117 – 1124.
- 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.**
prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis with non–alcoholic fatty disease.
Am J Gastroenterol. 2004;90 : 1316–1320.
- 52. Liria P, Carulli N, Ionardo A .**
the prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis with non–alcoholic fatty disease.
Am J Gastroenterol. 2005;100 : 1200–1201.
- 53. Saadeh S, Younssi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al.**
the utility of radiological imaging in non–alcoholic fatty liver disease.
Gastroenterol. 2002;123 : 745–750.

- 54. Yajima Y, Ohta K, Natrui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M.**
ultrasonographical diagnosis of fatty liver : significance of the liver kidney contrast.
Tohoku JEXP Med 1983 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 Roengenol 1998;171 : 659- 64.
- 57. fishbein Mh, Gardner KG, potter CJ, Schmalbrock P, Smith MA.**
Introduction of fast MR imaging in the assensment 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.
Wold 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 : the mist
grandually clears.
Journal Hepatology. 2008; 12 : 104 - 112.
- 60. Alwis NMW, Day CP.**
Non-alcoholic fatty liver disease: The mist gradually clears.
Journal Hepatology. 2008; 40: 104-112.
- 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 evation of patients with chronically elevated liver enzymes;
Ann Intern Med 1989;111 : 473 -8.

- 63. Ratzu V, Giral P, Charlotte F, Bruckert E, Thibault V, Theodorou I, et al.**
liver fibrosis in overweight patients.
Gastroenterology 2000;118:1117–23.
- 64. Iainé F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, Perrin M, Guillygomarc' hA, et al.**
prediction of liver fibrosis in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption.
hepatology 2004;39 : 1639–46.
- 65. Ratzu 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.
- 66. Angulo P, keach JC, batts KP,**
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 mutation, 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 :10–12.
- 70. Morisco F, Pagliaro L, Caporaso E, Sagliocca, Fargion S, Smedile A, Salvagnini M, MELE A.**
consensus recommendations for managing asymptomatic persistent non-virus non alcohol related managing asymptomatic persistent non-virus non alcohol related evaluation of aminotransferase levels. Suggestions for diagnostic procedures and monitoring.
Digestive liver disease. 2008;40:585–598.

- 71. iturriaga H, Bunoout 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. Doffoel 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 disease.
Liver 2001;21 : 266–71.
- 74. Ozyilkam E, Aesalan M :**
Increased prevalence of diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis c virus infection.
Am j Gastroenterol 1996; 91 : 1480 –1481.
- 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 2003; 38:50–56.
- 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, Kumashirp 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, farell GC, lin R, samarasighe D, liddele C, byth K, George J :**
genotype–specific mechanisms for hepatic steatosis in chronic hepatitis C infection.
J Gastroenterol hepatol 2002; 17 : 873–881.
- 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 2003;18 :549–558.

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, Klein V, Deutscher R, Hoffmann W, Ludwig J, Schminke 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, Mostacciello 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 alcoholic drinking.
Stroke. 2000; 31: 1851–1855.
84. **Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG:**
Gamma-glutamyl transferase : determinants and association with mortality from ischaemic heart disease and all cause.
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, Horram O, Chiu V, Schwimmer W.**
abnormal aminotransferase activity in women with polycystic ovary syndrome.
Fertile Steril 2005;83 :494–497.
87. **Cerla C, Perez-Ayso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sirpetermann 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, Chazouilleries 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.**
Chronic intermittent hypoxia predisposes to liver injury.
Hepatology. 2007; 45:1007–1013.
- 91. Maroc R, Locatelli F, Zoppini G, Verlato G, Bonora E, Muggeo M:**
cause-specific mortality in type 2 diabetes : the Verona diabetes study.
Diabetes Care 1999; 22 :756 –761.
- 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: 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. Estedt 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. Natual history of NAFLD :**
remarkably benign in the absence of cirrhosis.
Gastroenterology 2005;129 :375–378.
98. **sanyal AJ,banas C , sergeant c , luketic VA,sterling RK, Stravitz RT, et al.**
smilarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non – alcoholic steatohepatitis
and hepatitis c.
hepatology 2006;43 : 682–689
99. **nair s,Masson 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. **cadrenel JF.**
Steato–hepatite non alcoolique : prise encharges thérapeutique.
Gastroenterol clin biol 2003 ;27 :799–805.
102. **younossi ZM ,ong J.**
Non alcoholic fatty liver disease : an agenda for clinical research.
Hepathology 2002;356 : 746–52.
103. **Harrison SA,Day CP.**
Benefits of lifestyle modification in NAFLD. And emerging therapies.
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.
Hepatogy. 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, Delmarre J, Dupas JL, Brillon 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, Schen 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, Killiam KJ.**
experiences 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. Quilliot D, Bohme P, Ziegler O.**
La stéatohépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au
traitement.
Nutrition clinique et métabolisme 2011 ; 25 : 153–163.
- 113. Hussein O, Grosowski M, Sclesinger S, Szvalb S, Sassy 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, rossener S.**
rio-europe study Group; effects off the cannabinoid-1 receptor bloker 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-trillo c, et al.**
rimonabant reduces obesity associated hepatic steatosis and features off the metabolic syndrome in obese zucker fa/fa Rats.
Hepatology 2007; 46 : 122-129.
- 116. Tiexeira-clerc F, julien B, crenard P, VAN Nhieur J, Lil, et al.**
CB1 cannabinoid receptor anatagonism : 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 gastric bypass.
Am J Clin Pathol 1995; 149: 8-14.
- 118. Dixon JB, Bahathal PS, Hughes NR, O'brien PE.**
Nonalcoholic fatty liver disease : improvement in liver histological analysis with weight loss.
Hepatology 2004;39 :1647-54.
- 119. Klein S, Mittendorfer B, Eagon c, Patterson B, grant L, Friert 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. Killiam kj**
Gastrointestinal surgery for severe obesity, NIH consensus development conference.
Nutrition 1996; 12 : 397-404.

- 122. Marchesini G, brizi M,bianchi G,tomassetti S,Zoli M,**
Metformin in the treatment of non – alcoholic steatohepatitis :
lancer 2001;358 : 893 –4.
- 123. nair S,Diehl AM, wiseman M,Farr GHJR,Perrillo RP:**
Metformin in the treatment of non –alcoholic steatohepatitis : a pilot open label trial.
Aliment pharmacol ther 2004 ;20 : 23 –28.
- 124. nair S,Diehl AM,Perille R :**
Metformin in the non –alcoholic steatohepatitis : efficacy and safety : a preliminary
report (abstract).
Gastroenterology 2002;122: 123 –8.
- 125. bocher V, chinetti G, Fruchart JC,staels B.**
rolee of the peroxisome proliferator – activated receptors (PPARS) in the regulation of
lipids and inflammatoire control.
J Soc boil 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,destreumaux P.**
Role of peroxisome proliferator activated receptor γ and retinoid X receptor in
hepatogastroenterological diseases.
Lancet 2002;360 :1410 –8.
- 128. Caldwell SH, hespenheide EE, redick JA, iezsoni JC,battle EH, Sheppard BL.**
Apilot 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 PPR– a ligand
rosiglitazne.
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 JA for nonalcoholic steatohepatitis.
Hepatology 2004; 39 :188–196.

131. **bajaj M,Suraamornkul S, pratipanawatr T, Hardies LJ, Pratipanawtr 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 2003; 52 : 1364 – 1370.
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 2006; 4: 1048–1052.
133. **Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al.**
Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis.
N Engl J Med. 2010;362:1675–85.
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 – Teri BA, brunt EM,wehmeier KR,Sponseller CA, Hampton K,bacon BR :**
interim resultants 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 2003;38 : 434 –440.
136. **Ratziu v, charlotte F,jacqueminet S, Podevin P,serfaty L,bruckert E, Grimaldi A, Poynard T :**
A one randomized, placebo–controlled, doubleblind trial of rosiglitazone in non alcoholic steatohepatitis : resultants of the flirt pilot trial (abstract).
Hepatology 2006;44: 201A,.
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. **Belcher G,Schernthaner G :**
changes in liver tests during 1–year treatment of patients with type 2 diabetes with pioglitazone, metformin or pioglitazone.
Diabet Med 2005;22 : 973–979.

- 139. singh S,loke Y,furberg c ,**
long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. Ameta-analysis.
J am Med Ass.2007; 2007;298 : 1189 - 1195.
- 140. lincoff M, wolski K, Nochols 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,ludwing J.**
Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non - alcohol induced
steatohepatitis : a pilot study.
Hepatology 1996;23 :1464-7.
- 142. Basaranogly 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.**
Probucol in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis : a double -blind randomized
controlled study.
J hepatol 2003;38;414-8.
- 144. Calderon RM, Cubeddu LX, Goldberg RB, Schiff ER.**
Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver
aminotransferase levels: a therapeutic dilemma.
Mayo Clin Proc. 2010;85:349-56.
- 145. Kiyici M,Gulten M,Gurel S,nak SG, dolar E,Savci G,Adim SB, Yerci O,Memik F :**
Ursodeoxycholic acid and atorvastation in the treatement of nonalcoholic steatohepatitis.
Can J Gastroenterol .2003; 17 :713 - 718.
- 146. hirose A, ono M,Saibara T,Nozaki Y,masuda kYoshioka A, et al.**
angiotensin il type 1 receptor blocker inhibitis fibrosis in rat nonalcoholic
steatohepatitis;
Hepatology.2007;45 :1375-1381.
- 147. oben J,Roskams T,yang S,min H, Sinelli N,LI Z et al.**
Norepinephrine incluces 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 angiotension II receptor antagonist in patients with nonalcoholic steatohepatitis.
Hepatology 2004;40 : 1222–1225.
- 149. ichikawa Y.**
comparative effectis of telmisartan and valsartan on insulin resistance in hypertensive patients with metabolic syndrome.
Inter Med .2007;46 : 1331–1336.
- 150. parole 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 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 1988; 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–lind,placebo–controlled trial.
Hepatology 2002;36 :412 A [ABSTRACT].
- 155. Lindor KD,Kowdley kv,Heathcote EJ,Harrison ME, Jorgensen R, angulo P, et al.**
ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis : resultants of a randomized trial .
hepatology 2004;39:770–8.

- 156. Abdelmalek Mk,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 of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis.
Am J Gastroenterol 2004;99 :2365.
- 158. satapathy S,Sakhuja P,Malhotra V, Sharma B,sarin S.**
benficial effects of pentoxifylline on hepatic steatosis, fibrosis and necroinlammation in patients with non alcoholic steatohepatitis.
J Gastroeententrol 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, weisner RH,Zetterman RK, Hoofnagle JH.**
Weight change and obesity after liver transplantation : incidence and risk factors.
Liver transpl Surg 1998;4 :285–96.
- 161. angulo P.**
Natinal Cholesterol education program: Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatement of high blood cholesterol in adults(adult treatment panel III).
JAMA.2001;285 : 2486–2497.
- 162. angulo P.**
Nonalcoholic fatty liver disease.
N Engl J Med.2002;346 :1221–1231.
- 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,juurienen L,hakkarainen A, westerbacka J,corner A, bergholm R,yki-jarvinen 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,atioli E,zanella A, Della torre E,Buttelli S, Del vecchio E , vianello L,Zanuso F, Mozzi F ,Milani S,contre D, colombo M, sirchia G :**
updated definitions of healthy rangers for serum alamine aminotrasferase levels.
Ann intern Med 2002;137:1-10.
- 166. juurinem L, Tiikkainen M,Hakkinen A,Hakkarainen A,Yki-jarvinen H.**
effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2diabetes.
Am J physiol endocrinol Metab 2006;292:829-835.
- 167. adiels M,taskinen MR,Packard c,caslake MJ,soro-paavonen A, Westerbacka J, vehkavaara S,Hakkinen A, olofsson SO,YKI-Jarvinen H,boren J :**
overproduction of large VLDL particles is driven by increased liver fat content in man.
Diabetologia 2006;49 :755-765.
- 168. targher G,Bertolini L,pli F,rodella S,Scala L,tessari R,zenari L, Falezza G**
non alcoholic fatty liver disease and risk of future cardiovascular ents among type 2 diabetic patients.
Diabetes 2005;54 : 3541-3546.

قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كلِّ الظروفِ والأحوالِ

بإدلاً وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ

والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله، بإدلاً رِعايتي الطبية للقريبِ والبعيدِ،

للصالحِ والطالحِ، والصديقِ والعدو.

وأن أثابرَ على طلبِ العلمِ، أسخره لنفعِ الإنسانِ.. لا لأذاه.

وأن أوقّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وأكونَ أخاً لِكُلِّ رَميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

مُتعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائي، نقيّةً ممّا يُشِينها تجاهَ الله

وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

واللهُ على ما أقولُ شهيد



جامعة القاضي عياض
كلية الطب والصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 120

سنة 2012

الإعتلالات الذهنية للكبد الغير الكحولية: الصور الوبائية والسريرية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم .../.../2012

من طرف

الآنسة نزهة أمغار

المزداد في 26 ماي 1986 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الاعتلالات الذهنية للكبد – متلازمة الاستقلاب – صور وبائية – صور سريرية.

اللجنة

الرئيس

السيدة ب. بلعابدية

أستاذة في التشريح المرضي

المشرف

السيدة خ. اكراتي

أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي

السيد م. الحطاوي

أستاذ مبرز في أمراض القلب والشرابين

الحكام

السيدة ل. السعدوني

أستاذة في الطب الباطني

السيدة ن. شريف ادريسي الكنوني

أستاذة مبرزة في الفحص بالأشعة

Rapport-gratuit.com

LE NUMERO 1 MONDIAL DU MÉMOIRES

