



UNIVERSITE KANKOU MOUSSA DE BAMAKO

(Faculté de médecine et de pharmacie)

(UKM)

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2023/2024

N /

Thèse

**DEPISTAGE DE LA STEATOSE
HEPATIQUE CHEZ LE DIABETIQUE DE
TYPE II**

Présentée et soutenue publiquement le **11 / 07 / 2025** devant le jury

De la Faculté de Médecine et de Pharmacie par :

Mme AMA SANGARE

**Pour l'obtention du grade de docteur en Médecine
(Diplôme d'Etat)**

MEMBRES DU JURY

Président : Pr Hamar Alassane **TRAORE**, Professeur Honoraire en Médecine Interne

Directeur : Mme **MENTA Djénèbou TRAORE** Maitre de Conférences Agrégé

Membre : M. Modibo **MARIKO**, Endocrinologue, Chargé de cours

Membre : M. Mamadou **MALLE**, Médecin Interniste, Praticien hospitalier

UNIVERSITE KANKOU MOUSSA

(Faculté des Sciences de la Santé)

ANNEE UNIVERSITAIRE 2024-2025

Administration

RECTEUR : **Pr Siné BAYO**

Doyen : **Pr Dapa A DIALLO**

PRESIDENT DU CONSEIL SCIENTIFIQUE ET PEDAGOGIQUE : **Pr Hamar Alassane Traoré**

SECRETAIRE PRINCIPAL : **Mr Amougnon DOLO**

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR D.E.R ET PAR GRADE

D.E.R CHIRURGIE ET SPECIALITES CHIRURGICALES

1- PROFESSEURS

Mr Alhousseini Ag Mohamed	ORL
Mr Sambou SOUMARE	Chirurgie générale
Mr Amadou I DOLO	Gynéco-Obstétrique
Mr Aly Dourou Tembely	Urologie
Mr Nouhoun ONGOIBA	Anatomie et chirurgie générale
Mr Youssouf COULIBALY	Anesthésie et Réanimation
Mr Djibo Diango Mahamane	Anesthésie et Réanimation
Mr Sadio YENA	Chirurgie cardio-thoracique
Mr Zimogo Zié SANOGO	Chirurgie générale
Mr Drissa KANIKOMO	Neurochirurgie
Mr Adégné Pierre TOGO	Chirurgie générale
Mr Allassane TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Chirurgie Générale
Mr Youssouf TRAORE	Gynéco-Obstétrique
Mr Niani MOUNKORO	Gynéco-Obstétrique
Mme Doumbia Kadiatou SINGARE	ORL
Mr Seydou TOGO	Chirurgie Thoracique et Cardio Vasculaire
Mr Birama TOGOLA	Chirurgie Générale

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Ibrahim TEGUETE	Gynéco-Obstétrique
Mr Abdoulaye DIARRA	Chirurgie Générale
Mr Amadou TRAORE	Chirurgie Générale
Mr Madiassa KONATE	Chirurgie Générale
Mr Hamady COULIBALY	Stomatologie
Mr Sékou Koumaré	Chirurgie Générale
Mr Abdoul Kadri MOUSSA	Traumatologie

3- MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sanoussi BAMANI	Ophtalmologie
Mr Souleymane TOGORA	Stomatologie

4- MAITRES ASSISTANTS

5-Assistant :

Mr Zakary SAYE

Oncologie Chirurgicale

D.E.R SCIENCES FONDAMENTALES

1- PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHES

Mr Siné BAYO	Anatomie pathologie – Histo-embryologie
Mr Bakary CISSE	Biochimie
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Anatomie pathologie
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Mahamadou Ali THERA	Parasitologie Mycologie
Mr Bakarou KAMATE	Anatomie Pathologie
Mr Abdoulaye Djimdé	Parasitologie Mycologie
Mme DOUMBO Safiatou NIARE	Parasitologie
Mr Issiaka SAGARA	Math-Bio-Statistique
Mr Boureïma KOURIBA	Immunologie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Aboulaye KONE	Parasitologie
Mr Charles ARAMA	Immunologie

3-MAITRES DE CONFERENCES/MAITRES DE RECHERCHES

Mr Amadou KONE	Biologie Moléculaire
Mr Mahamadou Z SISSOKO	Méthodologie de la Recherche
Mr Karim TRAORE	Méthodologie de la Recherche
Mr Souleymane DAMA	Parasitologie-Mycologie
Mr Mohamed M'BAYE	Physiologie
Mr Amadou NIANGALY	Parasitologie-Mycologie
Mr laurent DEMBELE	Parasitologie-Mycologie
Mr Souleymane SANOGO	Biophysique
Mr Issiaka TRAORE	Biophysique

4-MAITRES ASSISTANTS

5-ASSISTANTS

Mr Abdoulaye FAROTA	Chimie Physique-Chimie Générale
Mr Aboudou DOUMBIA	Chimie Générale

D.E.R MEDECINE ET SPECIALITES MEDICALES

1- PROFESSEURS

Mr Toumani SIDIBE	Pédiatrie
Mr Mamadou Marouf KEITA	Pédiatrie
Mr Saharé Fongoro	Néphrologie
Mr Baba KOUMARE	Psychiatrie
Mr Dapa Aly DIALLO	Hématologie
Mr Hamar Allassane TRAORE	Médecine Interne

Mme SIDIBE Assa TRAORE
Mr Siaka SIDIBE
Mr Moussa Y. MAIGA
Mr Boubacar DIALLO
Mr Boubacar TOGO
Mr Daouda K MINTA
Mr Youssoufa M MAIGA
Mr Yacouba TOLOBA
Mme Mariam SYLLA
Mme TRAORE Fatoumata DICKO
Mr Souleymane COULIBALY
Mme Kaya Assétou SOUCKO
Mr Abdoul Aziz DIAKITE

Endocrinologie
Imagerie Médicale
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Maladies Infectieuses
Neurologie
Pneumologie
Pédiatrie
Pédiatrie et génétique Médicale
Psychologie
Médecine Interne
Pédiatrie

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Adama DICKO
Mr Koniba Diabaté
Mme Menta Djénébou TRAORE
Mr Madani DIOP
Mr Moustapha Issa MANGANE

Dermatologie
Biophysique
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation-Urgence
Anesthésie-Réanimation-Urgence

Mr Abdoul Hamidou ALMEIMOUNE
Mr Mody CAMARA
Mr Djibril SY
Mme SOW Djénébou SYLLA

Anesthésie-Réanimation-Urgence
Imagerie Médicale
Médecine Interne
Endocrinologie

3- MAITRES DE CONFERENCES

4- MAITRES ASSISTANTS

Mr Mamadou N'DIAYE

Imagerie Médicale

5- ASSISTANTS

Mme DEMBELE Maimouna SIDIBE
Mr Bah TRAORE
Mr Modibo Mariko

Rhumatologie
Endocrinologie
Endocrinologie

-CHARGES DE COURS :

Mr Madani LY

Oncologie Médicale

D.E.R SANTE PUBLIQUE

1- PROFESSEURS

Mr Hammadoun SANGHO
Mr Cheick Oumar BAGAYOKO

Santé Publique
Informatique Médicale

2- MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mr Oumar SANGHO
Mr Housseini DOLO

Santé Communautaire
Santé Communautaire

3-Maître de Conférences

Mr Cheick Abou COULIBALY
Mr Aldiouma Kodio

Santé Publique
Anglais

4-MAITRES ASSISTANTS

Mr Abdramane COULIBALY
Mr Seydou DIARRA
Mr Salia KEITA

Anthropologie Médicale
Anthropologie Médicale*
Santé Publique

5-CHARGES DE COURS :

Mr Birama DIAKITE
Mr Mahamane KONE
Mr Ali Wélé
Mr Issiaka DIARRA
Mr Cheick Tidiane TANDIA

Economie de la Santé
Santé au travail
Management
Anglais
Santé Publique

D.E.R SCIENCES PHARMACEUTIQUES

1- PROFESSEURS/DIRECTEURS DE RECHERCHES

Mr Saibou MAIGA	Legislation
Mr Gaoussou KANOUTE	Chimie Analytique
Mr Ousmane DOUMBIA	Chimie Thérapeutique
Mr Aboulaye DABO	Zoologie
Mr Moussa Samaké	Botanique
Mr Benoit Yaranga KOUMARE	Chimie Inorganique
Mr Ababacar MAÏGA	Toxicologie
Mr Lassine SIDIBE	Chimie Organique
Mr Mahamadou TRAORE	Génétique
Mr Cheick Bougadari TRAORE	Biologie Cellulaire
Mr Cheick Oumar BAGAYOGO	Informatique
Mr Nouhoum ONGOIBA	Anatomie
Mr Alhassane TRAORE	Anatomie
Mr Bakary Tientigui DEMBELE	Anatomie
Mr Siaka SIDIBE	Biophysique
Mr Sékou BAH	Pharmacologie
Mr Abdoulaye DJIMDE	Parasitologie-Mycologie
Mr Daouda Kassoum MINTA	Maladies Infectieuses
Mr Satigui SIDIBE	Pharmacie Vétérinaire
Mr Mahamadou Ali THERA	Méthodologie de la Recherche
Mr Souleymane COULIBALY	Psychologie de la Recherche
Mr Aldiouma Guindo	Hématologie
Mr Sékou Bah	Pharmacologie
Mr Issaka SAGARA	Maths-Bio-Statistiques
Mr Mme DOUMBO Safiatou NIARE	Méthodologie de la Recherche
Mr Daba SOGODOGO	Physiologie Humaine
Mr Drissa TRAORE	Soins Infirmiers
Mr Bouréma KOURIBA	Immunologie

2- MAITRES DE CONFERENCES CONFERENCES/MAÎTRES DE RECHERCHES

Mr Ousmane SACKO
Mr Abdoulaye KONE
Mr Boubacar Sidiki Ibrahim DRAME
Mr Sidi Boula SISSOKO
Mr Mahamane HAIDARA
Mr Abdoul K MOUSSA
Mr Madiassa KONATE
Mr Abdoulaye DIARRA
Mr Amadou TRAORE
Mr Bourama COULIBALY
Mr Mohamed MBAYE
Mr Koniba DIABATE
Mr Souleymane DAMA
Mr Laurent DEMBELE
Mr Hamadoun DIALLO
Mr Dominique Patomo ARAMA
Mr Yaya GOÏTA
Mr Amadou NIANGALY
Mme MENTA Djénébou TRAORE
Mr Hamadoun Abba TOURE
Mr Lossény BENGALY
Mr Ibrahima GUINDO
Mr Souleymane SANOGO
Mr Issa COULIBALY
Mme Salimata MAÏGA
Mr Mohamed Ag BARAÏKA
Mr Charles ARAMA

AGREGES/MAITRES DE

Cryptogamie
Méthodologie de la recherche
Biochimie
Histologie-Embryologie
Pharmacognosie
Anatomie
Anatomie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Biologie Cellulaire
Physiologie
Biophysique
Parasitologie-Mycologie
Parasitologie-Mycologie
Anatomie
Chimie Thérapeutique
Biochimie
Parasitologie-Mycologie
Sémiologie Médicale
Bromatologie
Pharmacie Hospitalière
Bactériologie-Virologie
Biophysique
Gestion Pharmaceutique
Bactériologie-Virologie
Bactériologie-virologie
Immunologie

4-MAITRES ASSISTANTS/CHARGES DE RECHERCHES

Mr Aboubacar DOUMBIA
Mr Yaya COULIBALY
Mr Hamma MAIGA
Mr Bakary Moussa CISSE
Mr Boubacar ZIBEROU
Mr Aboudou DOUMBIA
Mr Diakardia SANOGO
Mr Salia KEITA
Mme Aïssata MARIKO
Mr Boubacar Tiètiè BISSAN
Mr Issiaka DIARRA
Mme SAYE Bernadette COULIBALY
Mr Mamadou BALLO

Bactériologie-Virologie
Droit et éthique
Législation-Galénique
Galénique Législation
Physique
Chimie Générale
Biophysique
Santé Publique
Cosmétologie
Analyse Biomédicale
Anglais
Chimie Minérale
Pharmacologie

5-ASSISTANTS :

Mr Dougoutigui Tangara
Mr Abdourhamane Diara
Mr Abdoulaye KATILE
Mr Aboubacar SANGHO

Chimie Minérale
Hydrologie
Math-Bio-statistique
Droit-Ethique-Législation Pharmaceutique

Mme Traoré Assitan KALOGA
Mr Abdoulaye GUINDO
Mr Bah TRAORE
Métabolisme-Nutrition
Mr Modibo MARIKO
Nutrition

Droit-Ethique -Législation Pharmaceutique
Pharmacologie
Endocrinologie-
Endocrinologie-Métabolisme-
Nutrition

5-CHARGES DE COURS

Mr Birama DIAKITE
Mr Mahamane KONE
Mr Maman Yossi
de communication
Mr Amassagou DOUGNON
Mr Abdoulaye Farota

Economie de la Santé
Santé au Travail
Technique d'expression et
Biophysique
Chimie Physique

*DEDICACES ET
REMERCIEMENTS*

DEDICACES

A mon Seigneur ALLAH le tout puissant

Si je suis arrivée jusqu'ici, ce n'est ni par chance ni par mérite absolu, mais par la Grâce d'Allah, qui m'a portée dans le silence de mes prières, dans les nuits de doute, et dans chaque pas que je croyais incapable de faire. Tout au long de ce parcours exigeant, j'ai appris que la vraie force ne vient pas seulement du savoir, mais de la foi, de l'endurance et de la confiance placée en Celui qui ne déçoit jamais.

Je dédie cette soutenance à Celui qui m'a toujours accompagnée, même dans les instants où je pensais être seule. Sans sa lumière, je n'aurais jamais trouvé la mienne.

A mon défunt père, Youssouf Sangaré Papa, j'ai très mal de devoir parler de toi au passé, je n'aurais jamais imaginé que tu ne seras pas là pour ce jour tant attendu, tant rêvé et que je devrai te rendre ce genre d'hommage, qu'Allah te fasse miséricorde ; je suis persuadée que tu dois être très fier de notre accomplissement, je te dédie ce travail auquel tu n'as malheureusement pas pu assister jusqu'au bout. Merci est un bien petit mot pour toi, mais hélas. Je suis profondément reconnaissante pour l'éducation que tu m'as donnée, j'espère que tu es satisfait de la femme de principe, courageuse, déterminée et de valeur que tu as voulu que je sois ! Merci de m'avoir inculpé l'amour du sérieux et du travail bien fait ; tu as été un père parfait car tu as été pour moi tout ce qu'un père doit être pour son enfant, pour sa fille. J'ai eu énormément de chance de t'avoir ; je suis fière que tu sois mon père et In sha Allah je porterai ton nom partout où j'irai.

A ma Maman, Kadiatou Sinayoko tout ce travail, tous mes accomplissements aussi minimes soient-ils, ont été possibles grâce à toi ; si j'ai pu tenir c'est grâce à ta persévérance et ton courage, rien de tout ceci n'aurait été possible sans toi Maman. Merci pour l'éducation, le soutien, toute la force que tu me donne au quotidien, merci tout simplement d'être ma mère.

A Ama Sangaré, Ce parcours en médecine m'a formée, façonnée, épuisée parfois, mais il m'a aussi révélée à moi-même. Je ne suis plus la même qu'au début : j'ai appris, grandi, persévétré. De la première blouse blanche tremblante à cette soutenance solennelle, tout a été apprentissage, sacrifice et dépassement. Il y a des choix qui changent une vie, celui de la médecine a façonné la mienne entre savoir et compassion, science et foi, j'ai trouvé ma place, pas seulement comme étudiante, mais comme future servante de la vie. Je me dédie ce travail pour détermination et ma persévérence. Ce diplôme est la preuve visible d'un travail invisible.

A mes frères et sœur,

Aicha Sangaré, Adama Sangaré, Mohamed Sangaré, Issa Sangaré ; comme toujours vous avez été des socles dans ma vie, encore plus, depuis que nous avons perdu Papa. Je ne vous vois pas seulement comme mes frères mais comme des pères et une mère, tant l'amour que je reçois de vous est immense. Je ne peux que me réjouir d'avoir des frères comme vous. Merci de m'avoir accompagnée durant cette partie si importante de ma vie ainsi que dans toutes les autres étapes ; ce travail est également le vôtre.

REMERCIEMENTS

A mes chers maitres,

Tous les Internistes, infirmiers et personnels soignant et sanitaire du service de médecine interne du CHU point G, Merci énormément pour tout ; travailler avec vous m'a beaucoup appris.

Dr Sinayoko Adama,

S'il y'avait un mot plus puissant que merci, je te l'aurais adressé ! Merci pour ton soutien depuis mes débuts dans le service jusqu'aujourd'hui, merci pour l'encadrement, merci de m'avoir accordé ton précieux temps et d'avoir sacrifié ton énergie dans l'élaboration de ce document. Pas une seule fois, tu ne m'as montré que je t'épuisais ; tu as été un pilier et In sha Allah je tâcherai de suivre tes pas car tu es une inspiration pour moi !

Merci pour tout, qu'Allah te le rende au centuple.

Dr Camara Samba,

On est passé de « externe-interne à interne-DES » ; alhamdoullah je passe à une autre étape de mon cursus, merci pour tout ce que tu m'as appris. Travailler avec toi était un moment d'apprentissage fait de respect et de joie. Je le dirai partout je suis un élément de Dr Samba merci de m'avoir encore plus fait aimer la médecine interne.

Dr Stéphane Djeugoué,

Merci pour ta passion contagieuse pour la médecine, travailler avec toi m'a appris la finesse clinique et toute la rigueur qu'il faut. Merci pour tout.

Dr Oumou Dembélé, Dr Diallo Sory, Dr Adam Sogodogo, Dr Koné Moctar, Dr Malé Mamadou, Dr Korotoumou Traoré, Dr Kouyaté Oumou, Dr Camara Fatim, Dr Touré Sidi, Dr Sissoko Modi ;

Merci pour l'apprentissage et l'accompagnement ainsi que tous les moments agréables de partage, de bonne humeur et d'entraide. Votre disponibilité et votre encadrement a fortement participé à ma progression. Qu'Allah vous récompense et facilite votre formation.

Dr Diawara Bakary, tu es une belle âme qu'Allah a mis sur mon chemin et je ne peux que te remercier pour ta bonté, tu as une âme de pédiatre et ça se voit dans tout ce que tu fais ; tu es le genre de personne que tout le monde devrait avoir dans son entourage, tu incites au travail et au sérieux. Merci pour l'accompagnement.

Dr Traoré Issiaka, grâce à toi j'ai appris que la médecine ce n'est pas juste la prise en charge somatique mais aussi psychique, merci pour l'enseignement et ton soutien constant. Qu'Allah te récompense au-delà ce que je peux te souhaiter.

Dr Camara Amadou, Merci mon gastro-entérologue préféré pour ta présence, ton écoute et tout ce que tu m'as transmis. Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu tout ce temps. Qu'Allah te récompense pour l'attention et l'aide sincère.

A mes professeurs de la fondamental, du lycée et de l'université,

Si je suis arrivée jusqu'ici c'est grâce à vous, tout bon résultat découle d'une bonne base. Merci pour l'enseignement.

A tous les malades,

Je remercie très sincèrement tous les patients rencontrés au cours de ma formation. Merci pour votre confiance et votre patience, vous avez été chacun à votre manière des enseignants silencieux mais essentiels dans mon apprentissage. A travers vous j'ai appris bien plus que la médecine, merci ; qu'Allah vous accord la santé.

A mes camarades de L'UKM,

Fili Coulibaly, ma voisine de table, j'ai eu la chance d'avoir une voisine comme toi tout le long de mes études de médecine, tu es une personne inspirante qui a le respect de soi et des autres, merci d'avoir été non seulement une camarade de classe mais aussi une amie et une sœur qui ne s'est jamais fatiguée d'écouter et soutenir la pipette que je suis.

Aminata Coulibaly, Fatou Ouattara, ma team de Baguineda, bien avant ce stage rural j'avais trouvé en vous plus que des camarades de classe, mais je dois avouer que passer un mois ensemble nous a plus rapprochées, je suis reconnaissante pour tout ce que j'ai appris avec vous et tous ces moments riches en émotion qu'on a partagés, ils resteront gravés dans ma tête, merci pour tout qu'Allah nous permettent de vivre plusieurs autres moments de joie.

Fatoumata Konté, Soumeiya Yarguatt, Mariama Kagnassy, Arnold Koumla, Mahamadou Ouologuem, Nabil Akobi, Joyce kitssoukou et tous les autres que je n'ai pas cité ; nous avons partagé une expérience inoubliable, celle des études de médecine, on a passé des moments uniques entre les cours et les stages cliniques et même en dehors, car j'ai trouvé en vous des frères et sœurs je ne peux que vous remercier pour tout.

A mes camarades de la médecine interne,

Max Kouadio, Dr Diomandé Mohamed, mes camarades de classe que j'ai eu le plaisir de côtoyer durant tout mon cursus en cours théorique et pratique ; c'était une expérience agréable de collaborer avec vous de par votre bonne humeur votre simplicité et votre sens de la responsabilité. Merci à vous pour tout et j'espère partager d'autres merveilleuses expériences avec vous.

Ange Larissa, Tenin Kané, Ymelda Claudine, Cherif Coulibaly, «ma team paiya» Vous êtes plus qu'une team paiya vous êtes une famille sur laquelle on peut se reposer quand il le faut. En dehors de la médecine j'ai vu en vous des gens prêts à aider en toute circonstance, j'ai adoré votre compagnie. Je n'oublierai jamais ces fois où vous m'avez épaulé dans les différentes tâches du service, j'ai beaucoup appris en votre compagnie. Merci à vous.

Aubrey kamgang, Bourama Sylla, Djeri Alassani, Amsa Diallo, Aicha Megna, Clémence Kpokou, Isidore Ngoufo, Lamine Koné j'ai rencontré la majorité d'entre vous au service et je suis chanceuse d'avoir pu travailler avec des personnes aussi bienveillantes que vous. Merci énormément et bonne continuation.

A mes externes,

Oumar Kébé, Ribain Poudiougou, Bintou Traoré, Hawa Diawara, Sidiki Diallo, Amdé Mardochée, Eunice Bagayoko, Salimata Traoré, ainsi que tous les autres externes du service de médecine interne du CHU point G dont les noms ne figurent pas ici :

Merci d'avoir participés à ma formation, votre implication et votre curiosité ont été précieuses durant tout ce stage. Je suis heureuse d'avoir pu partager ces moments d'apprentissage avec vous. Qu'Allah vous récompense et continuez avec la même motivation, vous serez de bons médecins par la grâce de Dieu.

Ma team Zapatos

Kadidia Diakité, Hadidia Sissoko, Mariam Marie Dakouo, Sokona Sylla, Fatoumata Guindo mes sœurs, merci pour l'accompagnement durant tout mon cursus merci d'avoir boosté ma confiance, merci d'avoir cru en moi ; et d'avoir été l'oreille prête à m'écouter, les amies et sœur prêtes à m'épauler quel que soit la situation. Votre bébé est enfin médecin alhamdoullah !

Merci à mes frères et sœurs

Thierno Moutaga Kanté (TMIK), Mon grand frère, le premier à m'appeler docteur bien avant que je ne frôle le sol de l'école de médecine ! Merci de m'avoir soutenu sans jamais douter de mes capacités, qu'Allah te récompense d'avoir été le grand frère merveilleux toujours présent.

Aminata Diallo, ma sœur merci de m'avoir accompagné, tu fais partie des piliers silencieux de ce parcours et je ne l'oublie pas. Qu'Allah te le rende et nous permette de vivre également tes réussites ensemble dans la santé et la joie.

Moussa Sinayoko, Aicha Sinayoko, Ibrahim Sinayoko, Djeneba Diallo, Kadiatou Diallo, Salia Diallo, Mamadou Sylla (MMS), Aminata Diallo, Merci mes frères pour l'encouragement sincère et les instants partagés. Votre présence compte plus que vous ne l'imaginez, qu'Allah vous récompense.

A mes belles soeurs

Fatoumata Diawara, Nana Océane Dembélé, Zenaib Djiré, les dames Sangaré merci à vous pour le soutien, votre tendresse, votre générosité et tous les efforts fournis pour m'épauler durant mon parcours. Qu'Allah vous récompense pour tous vos bienfaits.

Mes oncles et tantes

Ma tante et homonyme, Ama Sangaré, tu as été une inspiration depuis toute petite, je voulais être agent de santé comme mon homonyme et alhamdoulillah ce jour est enfin arrivé après des années de rêve, merci d'avoir cru en moi et de m'avoir accompagné telle la maman que tu es.

Adama Sangaré, Amadou Sangaré Issa Sinayoko, Bakary Camara, Zoumana Bagayoko, Bakary Joth Sidibé, Assitan Sinayoko, Aminata Sinayoko

Merci à vous mes papas et mamans pour tout ce que vous avez fait avant et surtout après le décès de votre frère, ami et mari pour d'autres ; merci pour le soutien durant ces longues années d'études, je vous en serai éternellement reconnaissante.

***HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY***

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DU JURY

Professeur Hamar Alassane TRAORE

- Professeur Emérite de médecine interne à la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS) ;
- Membre de l'Académie des Sciences du Mali (ASM) ;
- Ancien chef du service de Médecine interne du CHU du Point G ;
- Ancien Directeur et coordinateur du Diplôme d'Etudes Spécialisées (DES) en Médecine interne du Mali ;
- Ancien Président de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;
- Président d'honneur de la Société Africaine de la Médecine Interne et d'Immunologie Clinique (SAMIIC)
- Chevalier de l'ordre national du Mali ;

Cher maître,

C'est pour nous un grand honneur de vous voir présider cette thèse. Ce travail est une occasion pour nous d'apprécier votre influence positive, votre rigueur et votre sens élevé de promptitude ont non seulement enrichi ce travail mais il nous a également forgé pour être le futur médecin que nous serons si ce travail est accepté. Honorable Maître, nous prions d'accepter l'expression de notre profonde gratitude.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

DOCTEUR MODIBO MARIKO

- Spécialiste en Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition (EMMN) ;
- Chargé de Recherche en Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition (EMMN) ;
- Praticien Hospitalier à l'Hôpital Du Mali (HDM) ;
- Chef de l'unité enfant diabétique de l'HDM ;
- Académicien à la diabète Académie Afrique ;
- Chargé de cours à la FMOS et à l'Université Kankou Moussa (UKM) ;
- Membre de la Société Malienne d'Endocrinologie et de Diabétologie (SOMED) ;
- Membre de la Société Francophone Africaine de Diabétologie et d'Endocrinologie (SFADE).

Cher Maître,

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger dans ce jury. Nous avons été marqués par votre simplicité et votre patience. Votre contribution a grandement enrichi ce travail, Cher maître veuillez accepter ici l'expression de notre profonde reconnaissance. Puisse le bon Dieu vous combler toujours de Sa grâce.

A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE

Dr Mamadou Mallé

- Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA)
- Praticien hospitalier au service de médecine interne du CHU du Point G ;
- Diplôme universitaire (DU) en prise en charge du VIH et coïnfection à FMOS-USTTB
- Attestation de prise en charge du diabète au CHU d'Evreux (France)
- Diplôme de Formation Médicale Spécialisée Approfondie en immunologie clinique à l'université de Rouen (France)

Merci cher maître d'avoir accepté de juger ce travail, nous vous sommes reconnaissante pour votre bonté et les enseignements reçus ; vos qualités humaines et intellectuelles nous ont profondément marqués. Que le tout puissant vous comble de sa grâce et nous donne la chance de continuer à profiter de vos connaissances.

À NOTRE MAITRE ET DIRECTRICE DE THESE

Docteur Djénébou TRAORE MENTA

- Maitre de Conférences Agrégé en Médecine Interne à la FMOS ;
- Membre de la Société de Médecine Interne du Mali (SOMIMA) ;
- Membre de la Société Africaine de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique (SAMIIC) ;
- Praticienne hospitalière au CHU du Point G ;
- Diplômée de l'université Paris VI sur la prise en charge du VIH ;
- Formation Post graduée en Hépato- gastro-entérologie Mohamed V Maroc ;
- Titulaire d'un Diplôme Universitaire (DU) en Drépanocytose FMOS.

Cher maître,

C'est une chance pour nous de vous avoir comme directrice pour ce travail. Vous êtes une grande source d'inspiration par votre amour pour le travail bien fait et votre mansuétude. Votre passion pour l'enseignement et votre dévouement envers vos étudiants se manifestent dans tout ce que vous faites. Nous vous remercions pour tout ce que vous nous apprenez, pour votre disponibilité et votre patience. DIEU vous garde encore longtemps auprès de nous.

*SIGLES ET
ABREVIATIONS*

SIGLES ET ABREVIATIONS

3N : trois fois la normale

5-FU : 5-fluoro-uracile

ADN : Adénosine Désaminase

AGL : Acides Gras Libre

AHSD : Atherosclerotic heart disease

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdiens S

ALAT : Alanine Aminotransférase

ALD : Affection Longue Durée

APRI : AST to Platelet Ratio Index

ASAT : Aspartates Aminotransférases

ATCD : Antécédent

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BMI : Body Mass Index

CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire

Cm : Centimètre

DCCT : Diabetes Control and Complications Trial

DPP4 : Dipeptidylpeptidase-4

DT2 : Diabète de Type 2

EASL : European Association for the Study of the Liver

EMA : European Medicines Agency

ETC : Etcetera

FDA : Food and Drug Administration

FIB4 : Score Fibrosis 4

Fig : Figure

g : gramme

g/l : gramme par litre

GGT : Gamma-glutamyl transférase

GLP1 : Glucagon-like peptide 1

GLUT4 : Transporteur de glucose 4

H : Heure

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL : Hight Density Lipoproteins

HGPO : Hyperglycémie Orale Provoquée

HTA : Hypertension artérielle

IFG : Impaired Fasting Glucose

IGT : Impaired Glucose Tolerance

IL : Interleukine

IMC : Indice de Masse Corporelle

IQR : Interquartile range

Kg : kilogramme

Kpa : kilopascal

LDL ou VLDL : Low-density lipoprotein ou Very Low-density lipoprotein

m² : mètre au carré

MAFLD : Metabolic-Associated Fatty Liver Disease

MCV : Maladie Cardio-Vasculaire

Mets : Syndrome métabolique

mg/dl : milligramme par décilitre

mmHg : millimètre de mercure

mmol/l : millimole par litre

NAFLD : Non alcoholic fatty liver disease

NASH ou SHNA : Non Alcoholic Steato Hepatitis ou Stéatose Hépatique Non Alcoolique

NFS : Numération Formule Sanguine

NGSP : National. Glycohemoglobin Standardisation Program

NPH : Neutral Protamine Hagedorn

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

RCV : Risque Cardio-Vasculaire

SHNA : Steatose hépatique non alcoolique

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

TCM : Traditional Chinese medicine

TG : Triglycéride

TNF : Tumor Necrosis Factor

TT/T : Rapport Tour de taille et Taille

UI/j : Unité Internationale par jour

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

α : Alpha

β : Beta

γ : Gama **µg/l** : microgramme par

Liste des tableaux

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : polymorphismes génétiques associés à la MAFLD et à sa progression	16
Tableau II : Principaux résultats des molécules testées en phase 2 avec analyse histologique hépatique	38
Tableau III : Classification de l'IMC selon OMS	43
Tableau V: Répartition selon l'âge des patients	47
Tableau VI : Répartition selon le genre de la personne.....	48
Tableau VII : Répartition selon la résidence	48
Tableau VIII : Répartition selon l'activité socio-professionnelle	49
Tableau X : Répartition selon les antécédents personnels et familiaux	50
Tableau XI : Répartition selon les facteurs de risque cardiovasculaires associés aundiabète	51
Tableau XII : La durée d'évolution du diabète	51
Tableau XIII : Répartition selon le mode de découverte du diabète	52
Tableau XIV : Répartition selon le traitement du diabète	52
Tableau XV : Répartition en fonction du diagnostic d'hospitalisation.....	53
Tableau XVI : Répartition des patients selon l'IMC	54
Tableau XVII : Répartition des patients selon le tour de taille	54
Tableau XVIII : Répartition selon l'hémogramme	55
Tableau XIX : Répartition selon l'équilibre du diabète par dosage de l'HbA1c.....	55
Tableau XX : Répartition en fonction des transaminases	56
Tableau XXI : Répartition des patients selon le dosage de l'albumine.....	56
Tableau XXII : Répartition selon le score FIB4.....	57
Tableau XXIV : Réparation des patients selon le résultat de l'échographie hépatique.....	58
Tableau XXVII : croisement entre le genre et le score FIB4	59

Liste des figures

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Principales voies impliquées dans la susceptibilité à la MAFLD et les polymorphismes géniques fortement associés au développement et à la progression de la maladie	17
Figure 2 : Représentation schématique de l'apparition d'une stéatose et d'une stéatohépatite métabolique (NASH).....	18
Figure 3 : Le processus physiologique de la stéatose	22
Figure 4 : Aspect histologique de la steatose et la steatohépatite	29
Figure 5 :Répartition des macronutriments de trois variantes du régime céto-gène en comparaison à celle du régime alimentaire standard (A). La diète céto-gène se décline en trois versions : le régime céto-gène classique (B), le régime céto-gène modifié (C) et le régime TCM, ou régime aux triglycérides à chaîne moyenne (D).....	36

TABLE DES MATERIES

TABLE DES MATIERES

SIGLES ET ABREVIATIONS	I
LISTE DES TABLEAUX	IV
LISTE DES FIGURES.....	VI
TABLE DES MATIERES	VIII
INTRODUCTION	2
Question de recherche et Hypothèse.....	4
OBJECTIFS	6
1. GÉNÉRALITES	8
1.1. Définitions	8
1.2. Historique	9
1.3. Nomenclature	9
1.4. Epidémiologie	10
1.5. Facteurs de risque.....	11
1.6. Pathogenèses	18
1.7. Classification	21
1.8. Diagnostic.....	23
1.9. Principales étiologies.....	29
1.10. Prise en charge	34
2. METHODOLOGIE.....	41
2.1. Cadre et lieu d'étude	41
2.2. Type et période d'étude.....	41
2.3. Population d'étude.....	41
2.4. Echantillonnage	41
2.5. Variables.....	41
2.6. Définitions opérationnelles :	42
2.7. Matériels et méthode	44
2.8. Saisie et analyse des données	45
2.9. Considérations éthiques :	45
2.10. Collecte des données	44
3. RESULTATS	47
3.1. Résultats globaux	47
3.2. Résultats descriptifs.....	47

3.3. Résultats analytiques	59
4. COMMENTAIRES ET DISCUSSIONS	61
4.1. Les limites de l'étude	61
4.2. Résultat globaux	Erreur ! Signet non défini.
4.3. Données socio-démographiques.....	61
4.4. Données cliniques :	62
4.5. Données paracliniques.....	64
CONCLUSION.....	67
RECOMMANDATIONS.....	68
REFERENCES	70
FICHE DE RECUEIL D'ENQUETE	76

Introduction

INTRODUCTION

La stéatose hépatique non alcoolique est une affection hépatique chronique, fréquente et souvent associée au diabète. Elle se définit par une accumulation de lipides dans au moins 5% des hépatocytes en l'absence d'une consommation d'alcool significative (20g/jour pour la femme et 30g/jour pour l'homme). La NAFLD englobe un spectre allant de la simple stéatose hépatique jusqu'à la stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholic steatohepatitis, NASH), la fibrose et la cirrhose hépatique [1].

La MAFLD, une nouvelle nomenclature de la NAFLD, est quant à elle définie par la présence d'une stéatose hépatique, en plus de l'un des trois critères qui sont le surpoids/l'obésité, la présence d'un DT2 ou la présence d'un dérèglement métabolique, incluant la MASH (stéatohépatite liée à une dysfonction métabolique) [2].

Au cours des dernières décennies, la stéatose hépatique non alcoolique est devenue la maladie hépatique la plus fréquemment rencontrée dans le monde, touchant environ un quart de la population adulte. L'épidémiologie mondiale de la MAFLD est directement liée à l'épidémie d'obésité et il est reconnu qu'elle est étroitement associée au syndrome métabolique et à ses composants individuels, tels que le diabète de type 2 (DT2), l'hyperlipidémie et l'hypertension artérielle.

En raison de l'augmentation rapide de la prévalence de ces comorbidités métaboliques, la MAFLD est en train de devenir une cause majeure de morbidité (cirrhose, cancer primaire du foie, transplantation du foie) et de mortalité liée aux maladies du foie.

La MAFLD possède une prévalence dans les pays industrialisés se situant entre 20 et 40%, représente environ 70% des cas d'élévation asymptomatique des transaminases. Chez l'enfant et l'adolescent, sa prévalence est estimée à environ 10%. Les éléments constituant le syndrome métabolique que sont le diabète de type 2, l'insulino-résistance, l'obésité, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie sont les facteurs de risque de sa survenue.

La stéatose hépatique et la résistance à l'insuline semblent être deux éléments-clés dans le développement de la MAFLD en ayant une interaction réciproque. En effet, il est estimé qu'environ 50 à 60% des patients diabétiques de type 2 présentent une MAFLD et réciproquement 20 à 30% des sujets avec une MAFLD sont diabétiques [1].

Il est important de noter que le fardeau économique de la maladie va probablement augmenter au cours des prochaines années, et devrait dépasser la maladie du foie liée à l'alcool (alcohol-

related liver disease, ALD) et devenir la principale indication de transplantation hépatique (TH) dans les pays occidentaux. La prise en charge de cette maladie dans la pratique clinique présente quelques défis majeurs. L'établissement d'un système de classification distinct, la mise en place d'une stratégie de diagnostic et de surveillance efficace, l'identification des individus présentant un risque plus élevé de développer une maladie hépatique avancée et des complications et la mise en œuvre de politiques de prévention à l'échelle nationale en sont quelques-uns [2].

Au cours des dernières décennies, les limites de la biopsie hépatique, combinées à l'épidémie croissante de MAFLD, ont stimulé le développement de stratégies alternatives non invasives afin de servir d'outils de diagnostic et de pronostic.

Les concentrations d'enzymes hépatiques ont traditionnellement été utilisées par les cliniciens pour évaluer les patients atteints de maladies du foie. Cependant, les enzymes hépatiques sont souvent normales chez ces patients et peuvent ne pas refléter la gravité histologique. Le degré de fibrose étant le facteur prédictif le plus fort de la morbidité et de la mortalité liées aux maladies du foie, de nombreux efforts de recherche ont été déployés pour mettre au point des scores sériques simples et non invasifs permettant d'estimer le degré de fibrose d'un patient. Les plus couramment utilisés sont le score de fibrose de la MAFLD, l'indice de fibrose FIB-4 et l'indice du rapport entre l'aspartate aminotransférase et les plaquettes (APRI), qui sont calculés à partir de paramètres de laboratoire, cliniques et démographiques couramment disponibles [2].

Les patients atteints de MASH peuvent présenter une progression significative de la fibrose en quelques années. Récemment, un outil simple et non invasif utilisé pour l'évaluation de la fibrose hépatique a été mis au point. Ce nouveau système de notation, le score de fibrose NAFLD (NFS), est un score composite de l'âge, de l'hyperglycémie, de l'indice de masse corporelle, de la numération plaquettaire, de l'albumine et du rapport aspartate aminotransférase et alanine aminotransférase (AST/ALT). Il permet d'identifier indépendamment les patients atteints de MAFLD avec et sans fibrose avancée lors du diagnostic initial de MAFLD [3], et l'index FIB-4, un biomarqueur simple pour diagnostiquer la fibrose hépatique avancée dans un contexte de stéatose. Le calcul de l'index FIB-4 nécessite de connaître l'âge, les transaminases ALAT, ASAT et le taux de plaquettes [4].

La fréquence de la stéatose en milieu médical, l'augmentation de son incidence, et l'absence d'étude antérieure dans le service de médecine interne du CHU du Point G, nous ont conduit à cette étude sur le dépistage de la stéatose hépatique chez le diabétique de type 2

Question de recherche et Hypothèse

✓ Question de recherche

Quelle est le test le plus sensible pour dépister la stéatose hépatique chez le diabétique de type 2 en milieu tropical ?

✓ Hypothèse

- Le NAFLD Fibrosis Score est plus sensible que le FIB-4 pour le dépistage de la stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2, grâce à une meilleure intégration des facteurs métaboliques associés au diabète.
- Le FIB-4 est plus sensible que le NAFLD Fibrosis Score pour identifier la stéatose hépatique chez les diabétiques de type 2, en raison de sa simplicité et de sa capacité à détecter les changements hépatiques précoce.

Objectifs

OBJECTIFS

✓ **Objectif général :**

- Dépister la stéatose hépatique chez le diabétique de type 2 par deux tests : FIB4 et NALFLD fibrosis score

✓ **Objectifs spécifiques :**

- Déterminer la fréquence de la stéatose hépatique chez le diabétique de type 2 par FIB4 et de NAFLD fibrosis score
- Déterminer la fréquence de la stéatose hépatique en fonction du sexe
- Déterminer la fréquence de la stéatose hépatique en fonction de l'âge

GENERALITES

1. GÉNÉRALITES

1.1. Définitions

❖ NAFLD ou MAFLD

La NAFLD ou MAFLD est considérée comme la manifestation hépatique d'un syndrome métabolique multi systémique et la stéatohépatite non alcoolique (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) est la composante inflammatoire de la MAFLD. Selon la définition actuelle, la MAFLD est un diagnostic d'exclusion, défini par la présence d'une accumulation de stéatose dans plus de 5 % des hépatocytes en l'absence d'autres étiologies de maladies hépatiques (par exemple, hépatite virale, maladie hépatique auto-immune, etc.) ou de causes secondaires de stéatose hépatique (médicaments stéatogènes, consommation significative d'alcool défini comme ≥ 30 g par jour pour les hommes et ≥ 20 g par jour pour les femmes, etc.).

Sur le plan histologique, la MAFLD est un terme générique qui englobe un large spectre de maladies allant de la stéatose isolée (stéatose hépatique simple ou NAFL) à la MASH, cette dernière pouvant potentiellement conduire à une fibrose hépatique, une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (CHC) [2].

❖ NASH ou MASH

La NASH ou MASH est définie par la présence d'une stéatose avec inflammation lobulaire et ballonisation des hépatocytes. La MASH correspond à la forme agressive de la maladie qui favorise l'accumulation de fibrose dans le parenchyme hépatique avec évolution vers la cirrhose et ses complications.

❖ Diabète

Le diabète de type 2 est un trouble métabolique progressif qui est provoqué par des facteurs environnementaux et des facteurs génétiques. Il est parfois appelé diabète non insulino-dépendant ou diabète acquis et il apparaît plus généralement à l'âge adulte. Il est caractérisé par un niveau élevé de glucose dans le sang lié au développement d'une résistance à l'insuline par l'organisme. Il y a des facteurs génétiques qui peuvent accentuer l'apparition de cette résistance mais elle est surtout provoquée par les habitudes de vie liées au manque d'activité physique, à la sédentarité et à l'alimentation [5].

Il existe diverses causes du diabète de type 2, bien que les étiologies spécifiques ne soient pas connues. Les cellules tumorales ne se développent pas et les individus ne présentent aucune des autres causes connues de diabète. La plupart des personnes atteintes de diabète de type 2, mais pas toutes, sont en surpoids ou obèses. Le surpoids lui-même entraîne une certaine résistance à l'insuline. Les personnes qui ne sont ni obèses ni en surpoids selon les critères de poids traditionnels peuvent présenter un pourcentage accru de graisse corporelle, principalement répartie dans la région abdominale, y compris les sites impliqués dans la stéatose hépatique non alcoolique (également connue sous le nom de maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique) et/ou les sites ectopiques (par exemple, le muscle squelettique) [6].

Suivant les recommandations des sociétés savantes européennes (EASL : société européenne d'étude du foie) et l'AASLD, le dépistage de la MAFLD doit se faire systématiquement en cas de diabète de type 2 indépendamment des valeurs des enzymes hépatiques (le bilan hépatique peut être normal) car il existe un risque élevé de progression de la maladie. Inversement, en cas de MAFLD, le dépistage du diabète est obligatoire par le dosage aléatoire de la glycémie ou de la glycémie à jeun ou de l'HbA1c [7].

1.2. Historique

Pour la première fois, la NASH a été décrite par Ludwig et al en 1980, décrivant une maladie hépatique chronique avec des lésions histologiques similaires à celles de la maladie alcoolique du foie mais chez 20 patients sans consommation d'alcool excessive.

1.3. Nomenclature

MAFLD contre NAFLD En 2020, un groupe d'experts internationaux a réévalué la définition actuelle de la maladie stéatosique du foie et est parvenu à un consensus en faveur d'un changement de nomenclature, de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) à la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (metabolic (dysfunction)-associated fatty liver disease, MAFLD). En outre, ils ont établi un ensemble de critères diagnostiques "positifs" complets pour les patients adultes et pédiatriques. Par conséquent, selon les nouveaux critères proposés, la MAFLD est définie par la présence d'une stéatose hépatique, en plus de l'un des trois critères suivants, à savoir le surpoids/l'obésité, la présence d'un DT2 ou la présence d'un dérèglement métabolique. Cette initiative est plus qu'un changement de nomenclature car elle a souligné la relation étroite entre les conditions métaboliques et la

stéatose hépatique et elle a fait de la MAFLD un diagnostic d'inclusion qui n'exclut plus les patients atteints de maladies hépatiques concomitantes. Bien que cet appel ait initialement suscité un débat dans le domaine, il a reçu un soutien important de la part des professionnels de la santé, des sociétés scientifiques, pharmaceutiques et réglementaires. Il reste toutefois déterminer si l'utilisation de la nouvelle nomenclature de MAFLD va intégrer la pratique clinique [2].

1.4. Epidémiologie

La MAFLD est sans aucun doute la principale étiologie des maladies chroniques du foie dans le monde, mais l'absence de critères de diagnostic cohérents rend sa véritable prévalence difficile à déterminer. De plus, alors que la MAFLD peut être diagnostiquée par des modalités d'imagerie telles que l'échographie abdominale, le diagnostic de la MASH nécessite une histologie. Selon une méta-analyse récente, la prévalence mondiale de la MAFLD, lorsqu'elle est diagnostiquée par imagerie est estimée à 32,4 % (intervalle de confiance [IC] 95% 29,9 à 34,9) et elle a considérablement augmenté au fil du temps. En raison de son association étroite avec un dérèglement métabolique, la MAFLD est plus fréquemment rencontrée chez les personnes présentant une composante du syndrome métabolique. Par exemple, la prévalence globale de la MAFLD et de la MASH chez les patients atteints de DT2 est estimée à 55,5 % (IC 95 %, 47,3 à 63,7) et 37,3 % (IC 95 %, 24,7- 50,0 %), respectivement. La MAFLD se retrouve également jusqu'à 80 % chez les patients obèses et chez plus de 90 % des patients subissant une chirurgie bariatrique. L'incidence de la MAFLD dans la population générale est difficile à estimer et les données sont limitées. Une méta-analyse récente qui a utilisé le code CIM10-CM pour la MAFLD a démontré une incidence allant de 28,0 pour 1000 personnes-années (IC 95 %, 19,3 à 40,6) en Israël à 50,9 pour 1000 personnes-années (IC 95%, 44,8 à 57,4) en Asie, mais les taux sont probablement sous-estimés. Selon une étude de modélisation, la population MAFLD devrait augmenter de 30 % d'ici 2030, la Chine étant la plus touchée. Dans le même temps, la prévalence de la MASH devrait augmenter de 56 % et les maladies hépatiques avancées ainsi que la mortalité liée au foie devraient doubler. La Suisse ne pouvait pas faire exception à la pandémie mondiale de MAFLD. Une étude de modélisation a estimé que d'ici 2030, il y aura 2.234.000 (1.918.000 à 2.553.000) cas de MAFLD, soit 24,3% (20,9 à 27,8 %) de la population suisse totale. Alors que l'incidence de la maladie hépatique avancée est prévue [2].

1.5. Facteurs de risque

La MAFLD est une maladie dysmétabolique très complexe qui implique l'interaction de nombreux paramètres environnementaux, comportementaux, alimentaires, génétiques et épigénétiques. L'implication de ces facteurs dans la pathogénèse est très variable et explique l'hétérogénéité de ses expressions phénotypiques et ses complications, d'une personne à une autre ou d'une population à une autre. Sa prévalence est bien souvent étroitement associée à celle des comorbidités métaboliques du même spectre notamment l'obésité, le syndrome métabolique, le diabète de type 2, les dyslipidémies et surtout l'insulino-résistance. Elle est par ailleurs souvent décrite comme une de leurs complications.

❖ Diabète de type 2

Environ 70% des personnes souffrant de diabète sont atteints de MAFLD. Le diabète chez les personnes atteintes de MAFLD est associé à des formes plus sévères de la maladie. Des études basées sur l'histologie hépatique montrent que 80% des personnes souffrant de diabète avec MAFLD présentent une MASH et une fibrose avancée dans 17% à 40 % des cas. Inversement, la présence d'une MAFLD augmente de 2 à 5 fois le risque de développer un diabète de type 2. Cet effet bidirectionnel serait la conséquence de l'insulino-résistance présente dans le diabète et la MAFLD. L'EASL recommande un dépistage du diabète de type 2 chez les personnes atteintes de MAFLD. De même, chez les personnes atteintes de diabète, la présence d'une MAFLD doit être recherchée, quel que soit le niveau des enzymes hépatiques car ces patients sont à risque de maladies hépatiques évolutives.

❖ Syndrome métabolique

Le syndrome métabolique (MetS) est défini par l'association d'un tour de taille ≥ 94 cm (≥ 90 cm si d'origine asiatique) chez l'homme ou ≥ 80 cm chez la femme et au moins deux des facteurs suivants : une hyperglycémie à jeun ($>5,5$ mmol/l), une hypertension artérielle (HTA) et/ou une pression artérielle $>130/85$ mmHg, une hypertriglycéridémie ($>1,5$ mmol/l), une baisse du High-Density Lipoprotein (HDL) cholestérol ($<1,03$ mmol/l chez l'homme et $<1,29$ mmol/l chez la femme). Il représente donc une constellation des facteurs de risque de la MAFLD (diabète, obésité centrale, dyslipidémie et hypertension). La prévalence de la MAFLD lui est étroitement associée sans qu'il en soit pathognomonique. En effet, la prévalence de la MAFLD chez les patients atteints de MetS est estimée à 43% dont 71% serait à un stade de NASH. L'association MAFLD et MetS pourrait être bidirectionnelle avec également l'insulino-résistance pour médiateur physiopathologique commun. La MAFLD est donc souvent considérée comme la

composante hépatique du MetS. L'EASL recommande en conséquence la recherche en routine de la MAFLD chez les personnes en situation d'obésité ou avec un syndrome métabolique.

❖ Insulino-résistance

La stéatose métabolique est une affection dysmétabolique qui évolue dans un contexte d'insulino-résistance. L'accumulation des critères du syndrome métabolique et l'insulino-résistance sont associées à la prévalence et à la sévérité de la MAFLD (MASH, fibrose). L'interrelation entre la MAFLD et l'insulino-résistance est forte, complexe et la primauté de l'une sur l'autre assez discutée. L'insuline est une hormone hypoglycémiante secrétée par les cellules β pancréatiques. Ses principaux sites d'action sont le foie, le tissu adipeux et le muscle squelettique. Elle assure une fonction hypoglycémiante en facilitant l'absorption du glucose principalement dans les muscles squelettiques, les tissus adipeux et en inhibant la production endogène de glucose par le foie. La liaison de l'insuline sur son récepteur membranaire active la voie de signalisation permettant le transport de glucose via des transporteurs membranaires spécifiques, le stockage des acides gras sous forme de triglycérides et l'inhibition de la lipolyse. Dans les états d'insulino-résistance, l'activité de l'insuline sur ces organes cibles est altérée. L'obésité (en particulier viscérale), va s'accompagner du développement d'une insulino-résistance et une augmentation de l'activité lipolytique des tissus adipeux et une libération massive d'acides gras libres qui vont affluer dans le foie via le drainage portal. En effet, les adipocytokines (leptine, adiponectine et la résistine) produites principalement par le tissu adipeux sont impliqués dans l'homéostasie énergétique. La leptine, en se fixant sur son récepteur hypothalamique, diminue les prises alimentaires et augmente les dépenses énergétiques induite par la thermogénèse. Elle réduit la lipolyse, diminue la sécrétion d'insuline et la néoglucogenèse interprandiale. L'adiponectine facilite l'utilisation cellulaire du glucose et la diminution de la néoglucogenèse hépatique. Sa sécrétion diminue avec la prise de poids. La résistine est un puissant antagoniste compétitif de l'insuline. En se fixant sur les récepteurs de l'insuline (sur le muscle, le foie et les adipocytes), elle favorise l'insulino-résistance. Sa sécrétion est par ailleurs accrue chez les personnes en situation d'obésité. Au niveau hépatique, l'inhibition de l'activité de l'insuline (insulino-résistance centrale) s'accompagne d'une stimulation de la lipogenèse de novo entraînant une stéatose supplémentaire. L'oxydation des métabolites oxygénés des triglycérides ainsi accumulés va être à l'origine de l'apoptose hépatocytaire, entraînant l'inflammation (production de cytokines pro-inflammatoires IL-6, TNF α , IL-8, IL1 β) et l'activation des cellules étoilées responsables de la production de

collagène, puis de la fibrose. En revanche, l'insulino-résistance centrale ou périphérique peut également être consécutive à une stéatose hépatique.

❖ Obésité

La prévalence de la MAFLD est fortement associée aux composantes du syndrome métabolique, notamment l'obésité. L'obésité est un des facteurs de risque majeurs d'un bon nombre de pathologies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, le diabète de type 2 et les cancers par l'intermédiaire de l'inflammation chronique et du stress oxydatif qui lui sont associés. La grande majorité des études qui ont analysé les facteurs de risque de MAFLD ont mis en évidence une relation linéaire forte entre l'indice de masse corporelle, le tour de taille et la MAFLD. Chez les personnes en situation d'obésité sévère (en particulier centrale), la prévalence de la MAFLD peut atteindre 98% dont environ 37% au stade de MASH. En effet, l'excès de masse adipeuse centrale (obésité androïde), s'accompagne d'une insulino-résistance avec une augmentation et un maintien d'une activité lipolytique, la libération d'acides gras libres qui affluent dans le foie via le drainage portal et une surexpression de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL-6, IL-8, IL1 β) qui maintiennent un état inflammatoire chronique et participent à la physiopathologie de la MAFLD. Le diabète de type 2 chez les personnes en situation d'obésité est en partie lié à cette inflammation chronique responsable de la résistance à l'insuline, autant de facteurs qui tous contribuent à la physiopathologie de la MAFLD. L'Association Européenne pour l'étude du foie (European Association for the Study of the Liver, EASL) recommande par ailleurs la recherche systématique de la MAFLD chez les personnes en situation d'obésité ou avec un syndrome métabolique. Néanmoins, les personnes avec un IMC < 30kg/m², voire < 25kg/m², peuvent également présenter une authentique MAFLD (« Lean NAFLD »).

❖ Hypertension artérielle et les dyslipidémies

La dyslipidémie et l'hypertension artérielle sont des composantes majeures du MetS et des facteurs de risque de la maladie cardiovasculaire. La prévalence de la dyslipidémie chez les personnes atteintes de MAFLD ou de MASH est respectivement estimée à 41-69% et à 72-83%. Environ un patient hypertendu sur deux présente une MAFLD tandis que chez les personnes atteintes de MAFLD, la prévalence de l'hypertension est estimée à 39%. Peu d'études ont évalué directement le mécanisme reliant ces deux entités. Cependant il semble y avoir un effet bidirectionnel dans lequel la MAFLD et l'HTA s'influencent et s'aggravent réciproquement.

❖ Hygiène de vie

La composition du régime alimentaire a un effet significatif sur les fonctions métaboliques et endocriniennes ainsi que le bilan énergétique global. Les régimes hypercaloriques, avec un excès en graisses saturées (abondants dans les graisses animales), en sucres raffinés et en boissons sucrées avec un apport élevé en fructose, sont fréquemment associés à une prévalence élevée de MAFLD. En effet, en plus de contribuer à l'expansion du tissu adipeux, source d'insulino-résistance et à une lipolyse, les régimes alimentaires riches en graisses saturées et en sucres raffinés, en boissons sucrées et en fructose peuvent d'une part, réguler positivement l'enzyme hépatique SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding proteins 1), entraînant une augmentation de la lipogenèse de novo et d'autre part, affecter le métabolisme mitochondrial, les voies inflammatoires et fibrotiques, favorisant l'inflammation, l'apoptose et les lésions hépatiques, contribuant ainsi au développement et la progression de la maladie. Il a été suggéré que le régime méditerranéen (riche en acides gras monoinsaturés et en oméga-3) améliore la sensibilité à l'insuline chez les personnes insulino-résistantes et réduit la stéatose hépatique. Par ailleurs, chez le rat et la souris, le régime pauvre en acide gras oméga-3 s'accompagne d'une augmentation des acides gras oméga-6 et est associé à une incidence élevée de MAFLD. Un effet bénéfique du café sur la MAFLD et sa progression a été documenté dans la littérature. Le mécanisme sous-jacent encore imprécis serait lié à un effet antioxydant, anti-inflammatoire et anti-fibrotique du café. La pratique régulière de sport (au moins 2 heures par semaine) aurait des effets bénéfiques. L'exercice physique améliore la résistance à l'insuline (donc le risque de diabète), le stress oxydatif, l'obésité et la dyslipidémie et donc par ricochet le risque de stéatose hépatique. Il est démontré que l'exercice régulier exerce des effets anti-inflammatoires par inhibition de la production de TNF, la libération de catécholamines, l'activation des récepteurs $\beta 2$ -adrénergiques et de ce fait a un effet bénéfique sur la constitution et la progression de la MAFLD. L'EASL recommande une évaluation des habitudes alimentaires et de l'activité physique dans le bilan de MAFLD.

❖ Age, sexe et « origine » géographique

La prévalence de la MAFLD augmente avec l'âge. Elle est 2 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Des études ont mis en évidence des cas d'agrégation familiale de MAFLD. On a pu également observer une grande variabilité géographique et ethnique avec notamment une prévalence plus élevée chez les hispaniques.

❖ Sarcopénie

La sarcopénie est définie par la perte progressive de la masse et de la force musculaire squelettique. Elle est associée à un dysfonctionnement métabolique et, joue potentiellement, un rôle dans la pathogénèse de la MAFLD. Environ 20% des patients atteints de MAFLD, présente une sarcopénie au diagnostic. Sa prévalence est par ailleurs, associée à une forte mortalité chez les personnes atteintes de MAFLD. Le mécanisme qui relie les deux entités est complexe et encore mal caractérisé d'autant qu'elles ont en grande partie un support physiopathologique en commun (dysfonctionnement métabolique, inflammation systémique, résistance à l'insuline, dysrégulation de l'adiponectine etc.) et s'influence réciproquement. Compte tenu de la complexité et du chevauchement de leur physiopathologie, le rôle de la sarcopénie dans la pathogénèse de la MAFLD continue de faire l'objet d'investigation.

❖ Génétique

Différents polymorphismes génétiques ont été identifiés et validés comme facteurs prédisposant à la MAFLD et à sa sévérité. Le gène Patatin-Like Phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3, variant I148M) est la composante génétique associée à la prévalence et à la sévérité de la MAFLD la mieux caractérisée à ce jour. Le gène Transmembrane 6 Superfamily 2 (TM6SF2, variant E167K) est l'autre variant génétique qui plus récemment s'est révélé associé à la NAFLD et à la cirrhose hépatique. Divers gènes candidats ont été identifiés et sont à l'étude.

Tableau I : polymorphismes génétiques associés à la MAFLD et à sa progression

Variant	Gene	Function	Effect	Impact	MAF	Phenotype
rs738409 C>G	<i>PNPLA3</i>	Lipid droplets remodeling	p.I148M	loss	0.267	* NAFLD, NASH, fibrosis, HCC
rs58542926 C>T	<i>TM6SF2</i>	VLDL secretion	p.E167K	loss	0.067	* NAFLD, NASH, fibrosis
rs12137855 C>T	<i>LYPLAL1</i>	TGL catabolism	?	?	0.164	* NAFLD
rs780094 A>G	<i>GCKR</i>	Regulation of <i>de novo</i> lipogenesis	intronic p.P446L	?	0.302	* NAFLD, NASH, fibrosis
rs1260326 C>T				loss	0.293	
Several	<i>APOB</i>	VLDL secretion	Protein change	loss	<0.0001	* NAFLD, NASH, fibrosis, HCC
Several	<i>MTTP</i>	VLDL secretion	Protein change	loss	<0.0001	* NAFLD
rs13412852 C>T	<i>LPIN1</i>	Regulation of lipid metabolism	Intronic	?	0.205	; NASH, fibrosis
rs4880 C>T	<i>SOD2</i>	Mitochondrial antioxidant	p.A16V	loss	0.411	* fibrosis
rs695366 G>A	<i>UCP2</i>	Mitochondrial lipid metabolism OxPhos	—866 promoter variant	gain	0.264	; NASH
rs1044498 A>C	<i>ENPP1</i>	Insulin signalling inhibitor	p.K121Q	gain	0.342	* fibrosis
rs1801278 A>C	<i>IRS1</i>	Insulin signalling	p.G972R	loss	0.053	* fibrosis
rs12979860 C>T	<i>IL28B</i>	Innate immunity	Alternative IFNL3/4 transcription	loss	0.356	; fibrosis
rs3750861 G>A	<i>KLF6</i>	Regulation of <i>de novo</i> lipogenesis; fibrogenesis	Splice variant IVS1-27G	loss	0.068	; fibrosis
rs4374383 G>A	<i>MERTK</i>	Innate immunity, HSCs activation	Non-coding: Linked with sequence regulated by IRF1	loss	0.36	; fibrosis
rs3480 A>G	<i>Irisin</i>	HSCs activation	Non-coding: reduced expression		0.41	; fibrosis

(Source: Eslam M et al. J Hepatol. 2018)

❖ Epigénétique

La dysfonction mitochondriale La mitochondrie joue un rôle central dans le métabolisme glucidique. C'est le principal site de l'oxydation des acides gras et de la phosphorylation oxydative. Le dysfonctionnement mitochondrial est désormais admis dans la pathogenèse de la MAFLD. Une diminution de la capacité des mitochondries à oxyder les acides gras et une augmentation de l'importation des acides gras libres (AGL) seraient les mécanismes mitochondriaux associés à la physiopathologie de la MAFLD.

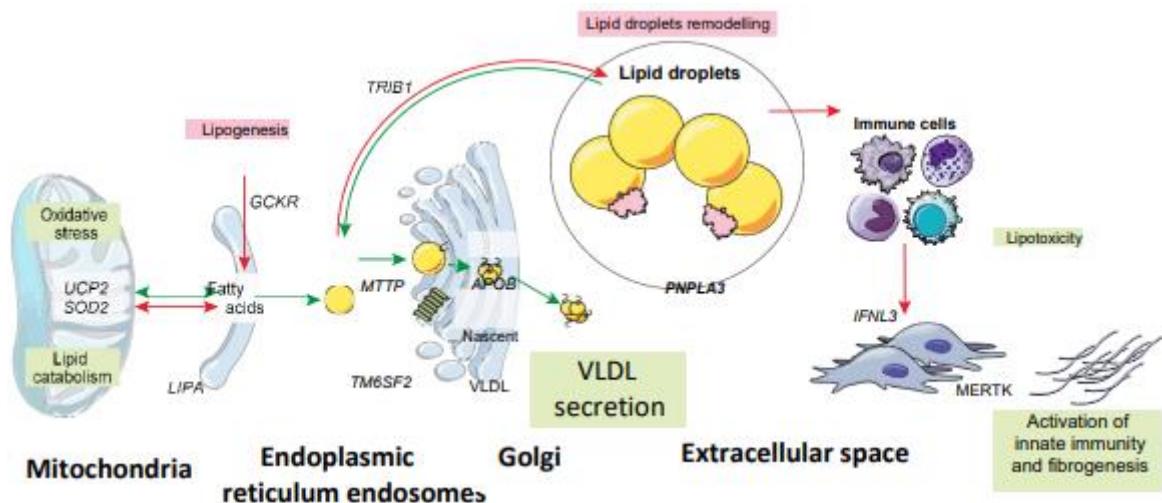


Figure 1 : Principales voies impliquées dans la susceptibilité à la MAFLD et les polymorphismes géniques fortement associés au développement et à la progression de la maladie. (Source : Eslam M et al. J Hepatol. 2018)

❖ Microbiote intestinal

Le rôle du microbiote dans la pathogénèse de la MAFLD a été progressivement exploré. La dysbiose désigne la perturbation du microbiote intestinal normal. Elle peut résulter de facteurs environnementaux, immunologiques ou de l'hôte ainsi que d'altérations du flux biliaire, du pH gastrique ou de la dysmotilité intestinale. Les études récentes suggèrent que la dysbiose joue un rôle non négligeable dans la pathogénèse et la sévérité de la MAFLD indépendamment du régime alimentaire, de l'indice de masse corporelle ou de l'insulino-résistance.[8]

1.6. Pathogenèses

➤ Stéatose hépatique

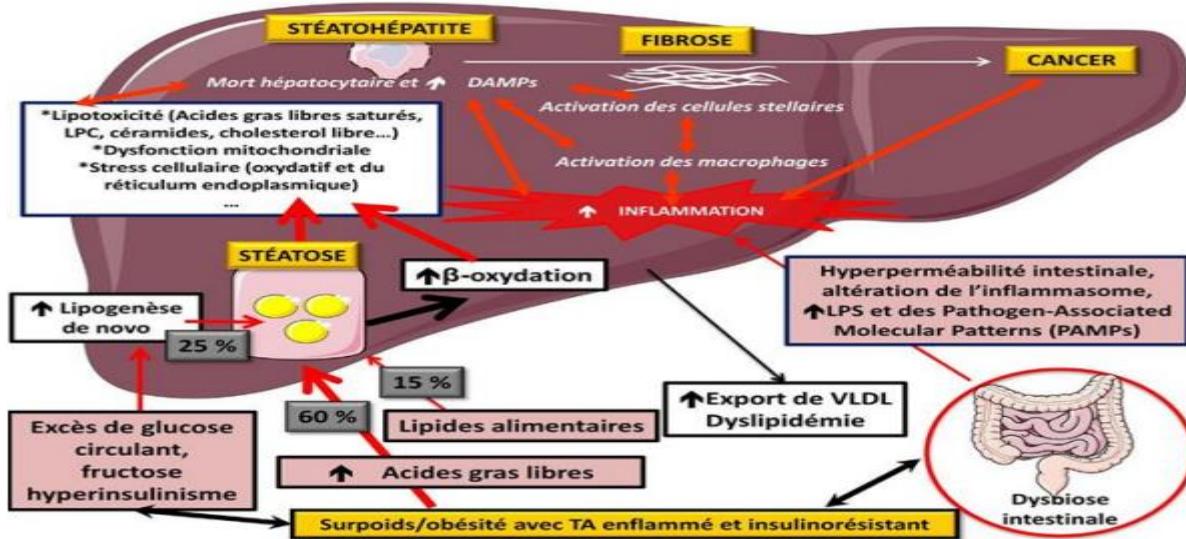


Figure 2 : Représentation schématique de l'apparition d'une stéatose et d'une stéatohépatite métabolique (NASH) (Source : Anty R et al. La Presse Médicale.2019)

La stéatose hépatique correspond à l'accumulation hépatique de triglycérides. Elle peut, en théorie, résulter d'une augmentation du flux d'acides gras vers le foie, d'un excès de synthèse hépatique (synthèse de novo d'acides gras), d'un défaut d'oxydation ou d'un défaut de sécrétion des lipoprotéines (VLDL). En phase postprandiale, les triglycérides provenant de l'alimentation sont transportés par les chylomicrons. Dans les phases interprandiales, les acides gras proviennent essentiellement du tissu adipeux (lipolyse). Un excès de graisse alimentaire ou d'acides gras provenant du tissu adipeux et dépassant les possibilités de catabolisme par la bêta-oxydation mitochondriale ou de sécrétion des lipoprotéines peut donc aboutir à un « engorgement » hépatique en triglycérides.

Chez le sujet obèse, le flux d'acides gras parvenant au foie est augmenté, en raison de l'augmentation de masse de tissu adipeux mais également du fait d'une diminution de l'effet antilipolytique de l'insuline. L'exportation de ces acides gras sous forme de VLDL est également diminuée. L'Apo B-100 est moins synthétisée du fait de l'action conjuguée de l'insulino-résistance et du TNF- α dont la sécrétion par le tissu adipeux est augmentée. Un excès de synthèse de novo de triglycérides hépatiques peut également expliquer la stéatose.

(lipogenèse de novo). L'Acétyl-CoA permettant cette synthèse provient dans ce cas soit de l'alcool soit des glucides. Cette voie reste sensible à l'insuline [9].

Actuellement, il est admis que l'accumulation de lipides au niveau des hépatocytes est due à un déséquilibre entre un afflux important d'acides gras par l'alimentation, la lipolyse des tissus graisseux et la lipogenèse hépatique, et une diminution de l'élimination et de l'oxydation des acides gras. L'accumulation de triglycérides intrahépatiques va interférer avec les voies de signalisation intracellulaires de l'insuline et donc provoquer une résistance à l'action de l'insuline sur le foie. Un autre mécanisme physiopathologique observé dans la MAFLD est la dérégulation de la biogenèse et du fonctionnement des mitochondries, causant ainsi une baisse de leur capacité oxydative et participant au développement de la résistance à l'insuline.

En conditions physiologiques, l'insuline exerce un effet anti-lipolytique sur le tissu adipeux blanc, limitant ainsi la libération d'acides gras libres (AGL) dans la circulation sanguine. De manière intéressante, des études conduites chez l'Homme, utilisant des traceurs métaboliques, ont permis de montrer que la lipolyse adipocytaire représentait une source majeure de lipides s'accumulant dans le foie de patients atteints de MAFLD. Ce dialogue entre organes, impliquant le tissu adipeux.

L'insuline agit aussi directement sur le foie. Tout d'abord, en favorisant le métabolisme des glucides *via* la glycogenèse, permettant ainsi la mise en réserve de glucose sous forme de glycogène et en inhibant la néoglucogenèse (synthèse *de novo* du glucose). L'insuline stimule également la synthèse *de novo* d'AG à partir du glucose (lipogenèse) et le métabolisme des protéines en favorisant l'entrée de certains acides aminés dans la cellule, en même temps que l'entrée du glucose.

Plusieurs classes de lipides sont associées à la MAFLD et participent à sa progression. Les principaux lipides qui s'accumulent dans les hépatocytes lors des MAFLD sont les TG, et l'inhibition d'enzymes limitantes de leur biosynthèse protège [10].

❖ Diabète

Le diabète de type 2 (DT2) représente environ 90 à 95 % des cas de diabète. Dans cette forme, les patients présentent généralement une résistance à l'insuline accompagnée d'une carence relative en insuline.

Les deux mécanismes essentiels : la dégradation de la capacité d'insulinosécrétion et l'insulinorésistance. L'altération des capacités d'insulinosécrétion est essentiellement d'origine génétique, bien que son impact puisse être accentué par l'hyperglycémie, une condition dénommée glucotoxicité.

La glucotoxicité se caractérise par le fait que l'hyperglycémie peut, en elle-même, exacerber à la fois l'insulinorésistance et les perturbations de la sécrétion d'insuline. De plus, l'insulinorésistance est principalement attribuée à des facteurs environnementaux, notamment la sédentarité et une alimentation excessive et de faible qualité sur le plan nutritionnel. L'insulinorésistance se manifeste par la nécessité d'une concentration plus élevée d'insuline pour engendrer une réponse au niveau des organes cibles :

Dans le tissu musculaire, on observe une réduction de la captation, de l'utilisation et du stockage du glucose.

Au niveau du foie, l'inhibition de la production hépatique de glucose est altérée, contribuant ainsi à l'hyperglycémie à jeun.

Les adipocytes affichent une lipolyse excessive, entraînant une augmentation des acides gras libres en circulation. La lipototoxicité résulte de l'augmentation de la concentration plasmatique en acides gras libres, laquelle aggrave les anomalies de la sécrétion d'insuline, stimule la production hépatique de glucose, et inhibe la captation de glucose par les muscles.

Nous exposons ici les deux mécanismes primordiaux sous-entendant l'apparition du diabète de type 2 : la détérioration de la capacité d'insulinosécrétion et l'insulinorésistance.

Cependant, l'hyperglycémie ne survient pas sans une altération de la sécrétion d'insuline : toutes les formes de diabète découlent d'une incapacité à générer une quantité suffisante d'insuline pour répondre aux exigences métaboliques du corps, qu'elles soient normales (comme dans le diabète de type 1) ou augmentées (chez les individus résistants à l'insuline). La sensibilité à l'insuline diminue progressivement avec l'âge, ce qui peut contribuer à la survenue du diabète si la production d'insuline ne parvient pas à compenser les demandes croissantes. Contrairement au diabète de type 1, il n'y a pas de destruction auto-immune des cellules β . La découverte du DT2 survient souvent de manière asymptomatique à l'âge adulte. La majorité des individus atteints de DT2 sont en surpoids, et leur résistance à l'insuline est en grande partie liée à cette condition.

La résistance à l'action de l'insuline n'est pas un facteur immuable et peut être positivement influencée par des facteurs tels que la réduction de poids et l'augmentation de l'activité physique. D'autres facteurs environnementaux entrent également en jeu. L'environnement intra-utérin semble jouer un rôle crucial dans la programmation du développement fœtal, potentiellement influençant le risque ultérieur de DT2. Cette influence est principalement médiée par des modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN et des histones, qui altèrent l'expression sans altérer la séquence d'ADN. Il a été observé que les individus présentant un faible poids de naissance sont plus enclins à développer un DT2. Cette relation

pourrait découler d'une exposition précoce à la sous-nutrition, pouvant donner lieu à la survenue d'un phénotype métabolique de type "économique" caractérisé par des perturbations du métabolisme du glucose. De plus, cette vulnérabilité peut être exacerbée en présence d'un environnement favorisant un gain de poids rapide, notamment dans le cas de suralimentation. Le diabète de type 2 présente une forte prédisposition génétique, illustrée par la transmission familiale. En effet, selon le Collège des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques de 2021, la prévalence du diabète de type 2 chez les apparentés de sujets diabétiques de type 2 est estimée à 5 % dans la population générale française, à 90-100 % chez les jumeaux monozygotes, à 30-60 % chez les individus ayant deux parents diabétiques, et à 10-30 % en cas d'un apparenté au premier degré. Il est essentiel de noter que cette prédisposition héréditaire intègre en grande partie des comportements liés aux habitudes alimentaires et au mode de vie, des facteurs qui se transmettent partiellement d'une génération à l'autre.

Le DT2, qui se manifeste généralement à l'âge adulte, résulte d'une destruction progressive des cellules β associée à une sécrétion altérée d'insuline, accompagnée d'une insulinorésistance. Récemment, une autre classification des diabètes de type 2 a été proposée. La nature hétérogène du DT2, caractérisée par des présentations et des progressions variables entre les individus, a incité à adopter une approche de classification en clusters, dans le but de parvenir à une médecine prédictive pour ces patients²⁰. Cette méthodologie vise à identifier des sous-groupes de patients exposés à un risque accru de développer un DT2 et ses complications. Des études récentes, dont une étude menée en Allemagne et reproduite dans une vaste cohorte britannique, ont utilisé une multitude de variables (tests de tolérance au glucose, mesure du tissu adipeux hépatique, tomographie du tissu adipeux, score polygénique du diabète de type 2 incluant 484 788 SNPs) pour établir six clusters distincts de patients à risque de diabète de type 2. En conséquence, six clusters distincts ont été identifiés avec différents niveaux de risque de diabète : faible/ très faible/ défaillance des cellules β / faible et obésité/élevée, stéatose hépatique et insulinorésistance/ élevée, tissu adipeux viscéral et néphropathie. Les clusters 3, 5 et 6 sont associés à un risque accru de néphropathie, tandis que les clusters 5 et 6 sont liés à une mortalité accrue toutes causes confondues. Le cluster 5 regroupe la sous-population présentant le plus grand risque de DT2 avec complications rénales, nécessitant notamment une intervention préventive précoce. Ces efforts de classification du diabète de type 2 se sont également enrichis par l'identification de variants pathogènes dans le diabète monogénique, chez des patients initialement diagnostiqués comme ayant un type 2 [11].

1.7. Classification

❖ En fonction de l'évolution :

La cirrhose alcoolique et les hépatites sont connues pour être à l'origine de nombreuses greffes de foie. Pourtant, il y'a une autre maladie tout aussi dangereuse et de plus en plus répandue dans les pays développés : la stéatose hépatique non alcoolique ou MASH dont la cause n'est pas virale ou alcoolique mais alimentaire car elle est due, le plus souvent, à un régime alimentaire trop riche ou à des médicaments qui peuvent aggraver les lésions hépatiques. On appelle également cette maladie « la maladie du soda » ou « maladie du foie gras ». Cette stéatose hépatique non alcoolique a pu être classée en 2 formes distinctes : la MAFLD (non alcoholic fatty liver disease) qui est une stéatose pure du tissu hépatique sans inflammation ni fibrose et la MASH (stéatose hépatique non alcoolique ou non-alcoholic steatohepatitis) proprement dite qui est une stéatose hépatique inflammatoire avec éventuellement une fibrose. En fait, ce ne sont pas 2 maladies mais plutôt 2 stades d'une même maladie, comme nous l'indique la figure ci-dessus :

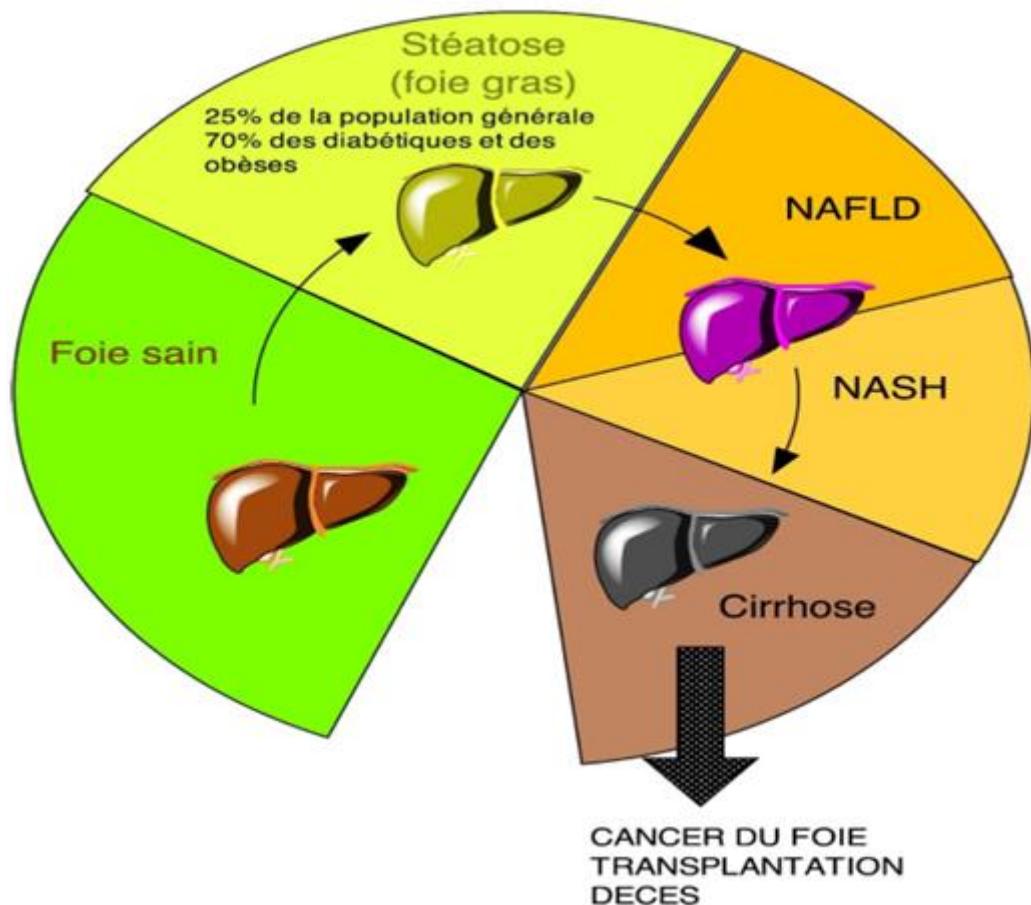


Figure 3 : Le processus physiologique de la stéatose (Source : M. Valentin Stéatose hépatique non alcoolique)

❖ En fonction de l'étiologie :

Causes médicamenteuses

Causes métaboliques [12]

1.8. Diagnostic

Le MAFLD est le plus souvent cliniquement silencieux, mais peut se manifester par la présence de symptômes tels qu'asthénie ou sensation d'inconfort dans le quadrant supérieur droit. Les enzymes hépatiques se révèlent être normales dans plus de 75% des cas et possèdent donc une mauvaise sensibilité. Pour poser le diagnostic de MAFLD, il convient, dans un premier temps, d'exclure la présence d'une consommation d'alcool à risque, une prise chronique de traitement hépatotoxique ou la présence d'une autre affection hépatique, telle qu'une hépatite virale, autoimmune, médicamenteuse, une hémochromatose ou une maladie de Wilson à l'aide de tests sanguins [1].

Des critères du syndrome métabolique ainsi que le degré d'insulino-résistance évalué par le score HOMA sont associés à une augmentation de la prévalence de la MAFLD et de sa sévérité (NASH, fibrose). Du fait de sa prévalence élevée, la MAFLD peut coexister avec d'autres maladies chroniques du foie. Dans ce cas, la MAFLD peut agir comme cofacteur aggravant qui favorise l'évolution vers une forme plus sévère d'hépatopathie chronique. La MAFLD est retrouvée chez 30 à 75 % des patients consultant pour une cirrhose d'origine indéterminée (cryptogénique). Les critères histologiques de la MAFLD (stéatose, ballonisation des hépatocytes) sont souvent absents au stade de cirrhose. Dans cette situation, le diagnostic repose souvent sur l'exposition présente ou passée aux facteurs de risque métaboliques [13].

Démarche diagnostique en cas de suspicion de stéatohépatite non alcoolique

1.8.1. Anamnèse

- ❖ Quantification d'une consommation d'alcool excessive (<140g par semaine) ou exclusion d'une hépatopathie alcoolique
- ❖ Recherche des manifestations d'un syndrome métabolique : obésité, diabète, hyperlipidémie,
- ❖ Hypertension
- ❖ Présence de facteurs de risque d'hépatite virale (B et C)
- ❖ Prise de médicaments au cours des 6 derniers mois ou exclusion d'une hépatite médicamenteuse

- ❖ Anamnèse familiale d'hémochromatose, de maladie de Wilson ou de carence en $\alpha 1$ antitrypsine

1.8.2. Examens de laboratoire

La méthode de référence pour le diagnostic de MAFLD et l'évaluation de sa sévérité (MASH, fibrose, cirrhose) reste l'examen histologique d'une ponction-biopsie hépatique. Néanmoins, en raison du caractère invasif de cette procédure et de la prévalence élevée de la maladie, la biopsie hépatique ne peut pas être utilisée en première ligne pour le « screening » ou le diagnostic. Le plus souvent, le diagnostic de MAFLD repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques après exclusion des autres causes de maladie chronique du foie et l'évaluation de sa sévérité se fait avec les tests non-invasifs. Circonstances de découverte et diagnostic Dans la grande majorité des cas, les motifs de découverte de la MAFLD sont la présence d'une stéatose hépatique à l'imagerie, une cytolysé chronique, une hyperferritinémie, et ce dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance. La stéatose hépatique est le plus souvent découverte de façon fortuite à l'imagerie. Le diagnostic de MAFLD impose au préalable d'éliminer les causes secondaires de stéatose. La cytolysé hépatique est le plus souvent modérée fait suspecter l'évolution vers une cirrhose. Il est important de savoir qu'un taux normal de transaminases peut coexister avec des formes sévères de MAFLD. La présence d'une cytolysé impose d'éliminer les autres causes d'hépatopathies chroniques (maladie alcoolique du foie, hépatites virales chroniques, hémochromatose, hépatites auto-immunes...). L'EASL recommande de rechercher la MAFLD chez tout patient ayant une élévation persistante des enzymes hépatiques car la MAFLD en est la principale cause. L'hyperferritinémie est le plus souvent inférieure à 1 000 $\mu\text{g/l}$ avec un coefficient de saturation de la transferrine <45%

1.8.3. Imagerie

✓ L'échographie hépatique

L'échographie reste l'examen de dépistage le plus accessible, mais ses performances varient selon les études et le degré de stéatose. Sa sensibilité se situe entre 64 et 92% et sa spécificité entre 97 et 100%. Toutefois, en cas d'obésité morbide, l'ultrason se révèle médiocre avec une sensibilité et une spécificité de respectivement 49 et 75% [1].

✓ Le scanner

Le scanner présente le désavantage de son caractère irradiant, possède une sensibilité se situant entre 75 et 100% et une spécificité d'environ 95% [1].

✓ Élastométrie hépatique

Le fibroscan possède des caractéristiques intéressantes avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 75% pour la détection de fibrose hépatique [1].

Les deux seuils diagnostiques pour exclure ou affirmer la fibrose hépatique avancée avec le Fibroscan sont respectivement 9,6 kPa. Un résultat de Fibroscan 9,6 kPa ont effectivement une fibrose hépatique avancée (valeur prédictive positive : 67 %). Une mesure de la dureté hépatique avec le Fibroscan doit inclure dix acquisitions valides et le résultat est considéré comme non fiable si la médiane de ces dix acquisitions est $\geq 7,1$ kPa avec un rapport IQR/M $\geq 0,30$. Plusieurs facteurs autres que la fibrose influence le résultat du Fibroscan dans le sens d'une augmentation de la dureté hépatique qui favorise les résultats faux-positifs : inflammation hépatique, stéatose, cholestase, insuffisance cardiaque, condition post-prandiale. Ces facteurs doivent donc être pris en compte dans l'interprétation du résultat [13].

✓ L'IRM

L'IRM par spectroscopie, dont la disponibilité reste très limitée, peut être considérée comme le gold standard en termes d'imagerie avec une spécificité de près de 100% déjà dans la détection d'un contenu hépatique en lipides de seulement 7,5%.

L'inconvénient majeur de toutes ces techniques d'imagerie est qu'elles ne permettent pas de distinguer la présence ou non d'une activité inflammatoire ou de fibrose hépatique. Le gold standard pour le diagnostic de MAFLD reste donc la biopsie hépatique [1].

1.8.4. Les scores

Le score « Fatty Liver Index » (FLI) est un score clinico-biologique validé pour prédire la présence ou non de la stéatose hépatique chez des patients à risque. Il a été surtout utilisé dans des études épidémiologiques et se calcule à partir des valeurs de l'indice de masse corporelle (IMC), du tour de taille, et des concentrations de gamma-glutamyl transférase (GGT) et triglycérides. D'autres scores clinico-biologiques ont été proposés pour la détection de la stéatose, tels que SteatoTest, Hepatic Steatosis Index, Lipid accumulation product, l'Index of MASH ou MAFLD Liver Fat Score. Les performances diagnostiques de ces tests sont difficilement comparables car ils ont été développés à partir d'examens de référence différents (grade histologique de stéatose, SRM ou échographie) [14].

Les biomarqueurs indirects de fibrose sont le reflet d'une lésion hépatique, de l'inflammation ou des altérations de la fonction hépatique ou de l'hypertension portale comme, par exemple, les plaquettes ou le ratio ASAT/ALAT. Plusieurs scores clinicobiologiques, tels que l'APRI (AST-to platelets ratio), le BARD score, le NAFLD Fibrosis Score (NFS) et le Fibrosis-4 (FIB-4), intègrent ces biomarqueurs à des paramètres cliniques, tels que l'âge, le sexe, l'IMC ou la

présence de diabète de type 2 (DT2). Parmi eux, le FIB-4 est le score clinico-biologique dérivé de paramètres cliniques standards qui a été le plus étudié et validé dans de grandes cohortes de patients atteints de MAFLD prouvée par biopsie. Le FIB-4 est actuellement considéré comme un test non-invasif de première ligne pour le dépistage de la fibrose avancée car il est facile à réaliser, peu coûteux et largement disponible. L'interprétation du score utilise un seuil bas et un seuil haut et il possède une valeur prédictive négative élevée qui permet d'identifier les patients à faible risque d'avoir une fibrose avancée en dessous du seuil bas, contrairement au NFS, il n'inclut pas l'IMC ou la présence de DT2 dans sa formule. Il est donc à privilégier chez les patients atteints d'obésité sévère ou de DT2 car il est plus discriminant. Ainsi, les recommandations les plus récentes préconisent toutes l'utilisation du FIB-4 pour le dépistage de première ligne de fibrose avancée chez les sujets à risque tels que ceux atteints de DT2 [14].

1.8.5. Signes histologiques de la MAFLD/MASH

La MAFLD est caractérisée par la présence d'une stéatose macro vésiculaire dans > 5% des hépatocytes. La définition histologique de la MASH est basée sur une combinaison de trois lésions (stéatose, inflammation, ballonisation) dans une distribution topographique caractéristique (principalement centro-lobulaire). La stéatose (accumulation des triglycérides) est une condition préalable pour le diagnostic de la MASH, à l'exception du stade de cirrhose où il peut être absent. Le seuil minimal est 5% des hépatocytes contenant des gouttelettes de graisse. Les lésions hépatocellulaires apparaissent sous forme de ballonisation mais peuvent aussi apparaître sous forme de corps.

Classifications histologiques : Les trois classifications pathologiques importantes ont été proposées pour la MAFLD : la classification de Matteoni, la classification de Brunt. Les auteurs ont étudié les biopsies de 132 patients ayant la MAFLD et les ont séparées en quatre catégories :

- ❖ Stéatose isolée (type 1) ;
- ❖ Stéatose et inflammation lobulaire (type 2) ;
- ❖ Stéatose et ballonisation hépatocellulaire (type 3) ;
- ❖ Stéatose avec ballonisation plus les corps de Mallory ou fibrose (type 4).

Les auteurs ont confirmé l'évolution clinique bénigne des types 1 ou 2 ("non-NASH") et l'évolution progressive des types 3 ou 4, que correspond au tableau clinique et histologique de la MASH. La première classification histologique qui a permis d'évaluer l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose chez les patients atteints de la MASH, a été créé en 1999 par Brunt

et al. Dans cette classification, les lésions de la gravité de la MASH (stéatose, inflammation lobulaire et portale et la ballonisation hépatocellulaire) étaient évaluées

Actuellement la classification histologique la plus souvent utilisée est le NAS score (NAFLD activity score), qui a été développé et publié en 2005 par Kleiner et al. du Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Les principaux paramètres histologiques inclus dans ce score sont : la stéatose, l'activité inflammatoire lobulaire, la ballonisation hépatocytaire et la fibrose [15].

Les lésions hépatiques identifiables au microscope chez les patients avec stéatopathie non alcoolique sont variées et peuvent aller de la stéatose isolée à une stéatohépatite, compliquée ou non d'une fibrose. Les manifestations histologiques de la stéatohépatite non alcoolique ont été classées en critères : – nécessaires au diagnostic, ou – occasionnellement présents mais non nécessaires au diagnostic.

La stéatose, qui peut demeurer isolée lors de stéatopathie non alcoolique, fait partie d'un des trois critères essentiels au diagnostic de stéatohépatite. Elle correspond à une accumulation cytoplasmique de gouttelettes riches en triglycérides dans les hépatocytes ; elle apparaît plus volontiers sous une forme macro vacuolaire que micro vésiculaire. La stéatose apparaît précocement et est constamment présente lors de stéatohépatite. Les critères pour quantifier la stéatose ne sont pas uniformes dans la littérature. La valeur communément acceptée comme normale est une stéatose > 5% des hépatocytes, à corrélér à l'âge du patient. Habituellement la stéatose est considérée comme :

- Discret lorsqu'elle intéresse de 10 à 30% des hépatocytes ;
- Modérée lorsqu'elle concerne de 30 à 60% des hépatocytes ;
- Marquée lorsque 60% des hépatocytes sont chargés de lipides.
- Les signes de souffrance hépatocytaire sont le second critère histologique essentiel au diagnostic de stéatohépatite. Leur reconnaissance souffre toutefois d'une certaine variabilité inter-observateur. La ballonisation hépatocytaire correspond à une cellule élargie et gonflée. Elle est souvent mélangée à des cellules stéatosiques et une fibrose péri sinusoidale dans les zones centro-lobulaires. Sa reconnaissance est facilitée lorsqu'elle contient une inclusion intracytoplasmique hyaline (corps de Mallory). Dans la stéatohépatite non alcoolique, les corps de Mallory sont souvent ébauchés en comparaison avec ceux observés dans la stéatohépatite alcoolique. Ils peuvent être mis en évidence par un immunomarquage pratiqué sur lame histologique avec des anticorps reconnaissant des protéines les constituant, telles que l'ubiquitine, la p62 ou les cytokératines 8 et 18. La présence des corps de Mallory n'est pas indispensable au diagnostic histologique de stéatohépatite. Un certain

degré de mort cellulaire peut être observé lors de stéatohépatite, représentée par des corps acidophiles qui correspondent à une apoptose.

- L'inflammation lobulaire correspond au troisième critère histologique essentiel au diagnostic de stéatohépatite. Elle est généralement de faible intensité composée notamment de polymorphonucléaires neutrophiles, plus ou moins entremêlés avec des lymphocytes. Elle est souvent localisée au sein des zones de souffrances hépatocellulaires et autour des hépatocytes avec les corps de Mallory (satélitose). Les lipogranulomes, une autre forme d'inflammation lobulaire, peuvent être observés. Ils correspondent à des micro granulomes composés de cellules de Kupffer, les macrophages hépatiques encerclant une gouttelette lipidique. Parce que les lipogranulomes peuvent se voir également lors d'une stéatose isolée sans fibrose, ils ne sont pas un signe histologique sur lequel doit se base le critère d'inflammation hépatique et le diagnostic de stéatohépatite.
- La fibrose périsinusoïdale est commune et utile au diagnostic de stéatohépatite. Elle est généralement de localisation centrolobulaire. Par contre la nécessité de la fibrose pour le diagnostic de stéatohépatite est encore controversée. Une coloration standard du fer tissulaire est une étape importante dans l'évaluation histologique d'une stéatopathie hépatique. Elle permet d'identifier et de quand degré de fer intrahépatique. Le fer tissulaire contribue au stress oxydatif présent lors de stéatohépatite, accélérant la fibrogenèse. De fait, un déficit en alpha-1-antitrypsine (A1AT) peut aisément être manqué sur une électrophorèse standard. Les marqueurs sériques peuvent être absents dans certaines formes d'hépatite chronique, notamment une hépatite autoimmune [16].

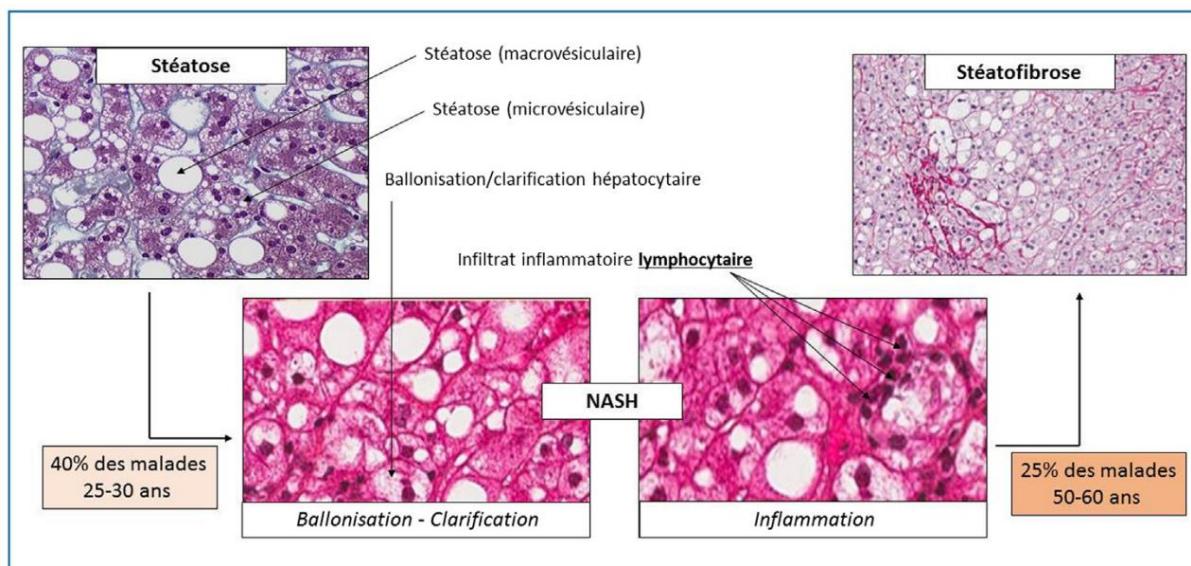


Figure 4 : Aspect histologique de la stéatose et la stéatohépatite (source : Traoré.D.Stéatose hépatique)

1.9. Principales étiologies

1.9.1. Causes médicamenteuses

Les stéatopathies non alcooliques peuvent être causées par certains médicaments comme la cordarone, l'acide valproïque, le méthotrexate, le tamoxifène, etc. Il y'en a 3 sortes : les stéatoses macro et microvésiculaires (souvent réversibles) et la stéatohépatite.

1.9.1.1. La stéatose macrovésiculaire

Elle se caractérise par des gouttelettes lipidiques de diverses tailles présentes dans le cytoplasme des hépatocytes avec déplacement périphérique de leurs noyaux. Elle peut être causée par les glucocorticoïdes, l'amiodarone, la nutrition parentérale totale ainsi que des par des molécules utilisées en chimiothérapie (5-fluorouracile, tamoxifène, irinotecan, cisplatine, asparaginase et méthotrexate). Ce genre de stéatose est la plus fréquente et la plus bénigne.

1.9.1.2. La stéatose microvésiculaire

Elle se caractérise par de très nombreuses microgouttelettes lipidiques qui envahissent le cytoplasme et entourent complètement le noyau des hépatocytes. Cette forme de stéatose est plus grave que la précédente et menace davantage le pronostic vital. Elle peut être causée par l'acide valproïque, les tétracyclines en forte dose IV, les transcriptases inverses, les glucocorticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particulier l'aspirine dans le cas du syndrome de Reye).

1.9.1.3. La stéatohépatite (MASH)

Elle est, quant à elle, causée par l'amiodarone, le méthotrexate, le tamoxifène et l'irinotecan. Toutefois, la MASH étant généralement précédée par la stéatose, les médicaments favorisant les stéatoses macro et microvésiculaires sont aussi susceptibles de causer une stéatohépatite. Voici quelques exemples de médicaments en cause :

✓ L'amiodarone :

L'amiodarone peut être hépatotoxique dans les traitements aigus (perfusion IV en hospitalisation) et dans les traitements chroniques (traitement oral de 1 ou 2 comprimés par jour après des arythmies cardiaques). Dans le cas d'une intoxication aigue, des anomalies des enzymes hépatiques apparaissent quelques heures après le début du traitement. Néanmoins, des insuffisances hépatiques graves et même des décès ont été rapportés. L'hépatotoxicité s'estompe quelques heures après l'arrêt du traitement. Dans le cas d'un traitement chronique,

les transaminases s'élèvent jusqu'à des taux 3 fois supérieurs à la normale de façon asymptomatique après plusieurs semaines voire années. La North American Society of Pacing and Electrophysiology et la Heart Rhythm Society recommandent de doser les enzymes hépatiques avant le début du traitement puis tous les 6 mois. L'atteinte hépatique est généralement réversible et se normalise après plusieurs mois voire années. Toutefois, des symptômes de dysfonctionnement hépatiques peuvent survenir chez 1 à 3% des patients traités et progresser malgré l'arrêt du traitement. Dans ces cas-là, les 3 stéatopathies précédemment décrites peuvent survenir, tout comme la cirrhose hépatique. L'amiodarone et son métabolite le déséthylamiodarone sont davantage concentrés dans le foie que dans le plasma, ce qui cause une phospholipidose soit par inhibition de la phospholipase soit par complexation des phospholipides avec l'amiodarone ou son métabolite qui est non métabolisable. Ils s'accumuleraient également dans les mitochondries et empêcheraient le fonctionnement de la chaîne respiratoire (stress oxydatif). Le dronedarone, un antiarythmique de la même famille mais très peu utilisé, a le même mécanisme de fonctionnement et une toxicité similaire.

✓ **Le tamoxifène**

Le tamoxifène inhibe fortement la β -oxydation des acides gras dans le foie. Toutefois, cette même étude montre que les fibrates, en agissant sur les ligands PPAR α , sont assez puissants pour stimuler la consommation de graisse neutre par l'activation des peroxysomes de β -oxydation des acides gras et ainsi atténuer les blessures mitochondrielles. Il inhibe également les topoisomérasées, appauvrissant ainsi l'ADN mitochondrial hépatique, et entraîne une accumulation de glutathion oxydé ainsi qu'une diminution d'enzymes protectrices (glutathion réductase, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase, etc.). Une augmentation des enzymes hépatiques a été relevée chez 43 % des patients étudiées, les cas les plus fréquents étant des stéatoses macrovésiculaires et des stéatohépatites légères à modérées (la cirrhose est plus rare). Les enzymes se normalisent toutefois 6 mois après l'arrêt du traitement chez la majorité des patientes et l'atteinte hépatique est généralement réversible.

✓ **Le méthotrexate**

Le méthotrexate est métabolisé en une forme polyglutaminée qui va s'accumuler dans le parenchyme hépatique et causer une cytolysé hépatique observée plus ou moins fréquemment selon les maladies traitées (de 20% des cas de maladie de Crohn jusqu'à 73% des patients atteints de psoriasis). Bien qu'une hépatite aigüe puisse apparaître lors d'administrations de doses élevées, les symptômes hépatiques apparaissent surtout lors des thérapies chroniques. Ils sont plutôt modérés : on relève une augmentation légère à modérée des transaminases chez la moitié des patients traités. Pour les patients ayant subi une biopsie du foie, 70 à 88 % d'entre

eut avaient une histologie normale ou très peu modifiée. Cette hépatotoxicité, souvent peu ou asymptomatique, est causée par un stress oxydatif avec d'une part une augmentation des radicaux libres oxygénés et d'autre part une réduction des niveaux de glutathion antioxydant. Elle peut mener jusqu'à la fibrose ou la cirrhose mais seuls 4 à 5 % des patients seraient touchés. Cela est toutefois plus fréquent chez les patients déjà à risque (présence d'une MAFLD ou d'une hépatite virale préexistante, diabète, obésité, hypercholestérolémie, etc). Il faudra alors surveiller la fonction hépatique avant l'instauration puis pendant tout le traitement. De forts taux de transaminases (ASAT et ALAT) et de GGT pendant plus de 6 mois signe une hépatopathie chronique. Ces cas sont la plupart du temps réversibles et s'arrêtent après la fin du traitement ou une diminution de la posologie administrée.

✓ **L'acide valproïque**

L'acide valproïque peut causer une légère élévation des transaminases (jusqu'à 3 fois la normale) avec des symptômes peu spécifiques (malaise, léthargie et anorexie). Cela peut donner une stéatose micro vésiculaire et une stéatohépatite. Elle est généralement réversible après l'arrêt ou la réduction de la dose du médicament, elle est plus fréquente chez les enfants < 2 ans et les patients qui ont d'autres traitements hépatotoxiques associés. L'acide valproïque inhibe la β -oxydation des acides gras au niveau mitochondrial. Il se conjugue avec l'acide glucuronique et le glutathion.

✓ **Les molécules antirétrovirales contre le VIH sont également hépatotoxiques**

Les enzymes hépatiques s'élèvent de 20 à 40 % chez les patients atteints du VIH seul et de 60 % chez les patients coinfestés par l'hépatite B ou C. Ces molécules sont la zidovudine, la didanosine, la stavudine, la lamivudine, l'emtricitabine, l'abacavir et le tenofovir. En plus d'inhiber la transcriptase inverse virale (ce qui empêche l'ADN viral de s'insérer dans l'ADN cellulaire et la réplication virale), ces molécules inhibent également la β -oxydation des acides gras et l'ADN polymérase humaine. Des lésions mitochondrielles ont été observées à cause de cette inhibition. Ces composés peuvent engendrer des stéatoses macro et micro vésiculaires. Les molécules utilisées dans les chimiothérapies sont également hépatotoxiques, notamment le 5-fluorouracile (5-FU) et l'irinotecan qui causent des stéatoses macro vésiculaires. Les études menées incluaient toutefois des patients nécessitant de la chirurgie.

✓ **Pour le 5-FU,**

Une stéatose hépatique a été observée chez 35 à 47 % des patients indépendamment de la dose reçue. Cela pourrait être dû à une faible expression de la dihydropyrimidine déshydrogénase chez certains patients avec une accumulation de catabolites produits par cette enzyme qui satureraient les hépatocytes et leur fonctionnement longtemps après l'arrêt du traitement. Cette

molécule entraînerait aussi un effondrement du potentiel membranaire mitochondriale avec une altération de la β -oxydation des acides gras et une surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène.

✓ **Pour l'irinotecan,**

Le risque de stéatohépatite est 5 fois plus élevé chez 20 % des patients et le risque de mortalité par insuffisance hépatique est 10 fois plus élevé en post-opératoire. Cette molécule causerait également un dysfonctionnement mitochondrial. Toutefois, la stéatose préopératoire induite par la chimiothérapie n'aurait pas d'incidence sur la survie. En effet, une étude a été réalisée sur 5853 patients subissant une résection du foie pour un cancer colorectal, 1793 (soit 30.6 %) avaient une stéatose hépatique. La mortalité post-opératoire a été mesurée 90 jours après leurs opérations mais sans qu'il y ait de chimiothérapie préopératoire. Sur les 5853 patients, seulement 160 sont morts : 97 patients avaient un foie normal, 37 autres une stéatose simple et les 26 derniers une autre pathologie non précisée. Les résultats sont similaires en cas de résection mineure (33 patients avec un foie sain, 9 avec une stéatose et 7 avec une autre pathologie) et majeure (59 avec un foie sain, 21 avec une stéatose et 15 avec une autre pathologie). La stéatose isolée aurait donc davantage un effet protecteur et améliorerait la survie globale et la survie spécifique au cancer. Une autre étude réalisée entre 2002 et 2010 sur 119 patients traités par chimiothérapie révélait que la morbidité post-opératoire était associée à une NASH responsable d'une inflammation hépatique mais jamais à une stéatose isolée.

D'autres médicaments plus fréquemment utilisés peuvent également être hépatotoxiques : c'est le cas des **AINS**, en particulier de l'aspirine, qui peuvent causer le syndrome de Reye. Ce syndrome, plus fréquent en pédiatrie, arrive généralement lors d'une pathologie souvent virale (varicelle, influenza, gastro-entérite). Le syndrome de Reye entraîne une léthargie, une hyperventilation avec tachycardie, des pupilles dilatées et des hallucinations. S'il n'est pas soigné à temps, il entraîne des dommages hépatiques, rénaux et cérébraux pouvant entraîner un coma avec paralysie flasque et arrêt respiratoire.

D'après une étude, **l'aspirine** peut entraîner des dommages mitochondriaux qui inhibent l'oxydation des acides gras peroxydés, augmentent l'oxydation des acides gras et l'acétylation des protéines mitochondrielles. Cette acétylation protéique engendre une hyperammoniémie responsable d'une hypertension intracrânienne et d'œdèmes cérébraux ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, bilirubine). Une autre étude faite sur 19 enfants a révélé que chez 9 d'entre eux, une stéatose pan lobulaire diffuse est apparue : 4 de ces patients avaient une stéatose micro vésiculaire, 2 autres une stéatose macro vésiculaire et il était impossible de définir quel type de stéatose avaient les 4 derniers. Sur les 10 patients

restants, 5 d'entre eux étaient arrivés à des stades plus graves (1 hépatite médicamenteuse, 1 kyste cholédocal inflammatoire, 2 nécroses multifocales et 1 nécrose centro lobulaire multiple) laissant présager une MASH. Les 5 derniers patients avaient des résultats normaux.

- ✓ **La cocaïne** peut causer des stéatoses micro vésiculaires et a été rapportée chez des patients toxicomanes.

1.9.2. Causes métaboliques

Mais le plus souvent, les stéatoses non alcooliques (MAFLD) apparaissent chez les patients obèses et/ou diabétiques de type 2 (70 % des diabétiques et obèses) et peuvent devenir des MASH. Ces patients sont le plus souvent atteints de syndrome métabolique avec au moins 3 de ces critères :

- Obésité abdominale avec tour de taille > 102 cm pour l'homme et 88 cm pour la femme
- Triglycérides > 1,50 g/l ou 1,7 mmol/L
- HDL < 0,5g/L (1,3 mmol/L) chez l'homme et 0,4 g/L (1 mmol/L) chez la femme
- Tension artérielle > 135/85 mmHg ou traitement antihypertenseur
- Glycémie à jeun >1.10 g/L ou 6.1 mmol/L, signe d'un prédiabète

C'est également la cause la plus fréquente d'hépatopathie chronique chez les enfants et adolescents en pays industrialisés.

La MAFLD peut également être causée par des maladies « cumulatives » : l'hémochromatose et la maladie de Wilson, par les accumulations excessives qu'elles engendrent (le fer pour la première et le cuivre pour la seconde), entraînent des MAFLD voire des MASH parmi leurs nombreux effets indésirables [12].

1.9.3. Causes virales

La stéatose correspond à une accumulation de lipides dans le cytoplasme des hépatocytes, principalement de triglycérides. La proportion de patients infectés par le VHC avec une stéatose peut atteindre 50%

Les détails de l'interaction entre le VHC et les lipides restent méconnus. Les hépatocytes sont au croisement de différentes voies du métabolisme des lipides et le VHC peut interférer avec une ou plusieurs d'entre elles simultanément. Parmi les diverses protéines codées par le VHC, la nucléocapside ou protéine « core » induit une stéatose dans le modèle de la souris transgénique ou *in vitro* où elle se colocalise avec les vacuoles lipidiques cytoplasmiques. La composante des gouttelettes lipidiques qui interagit avec la protéine virale est encore

sujette à débat. Certaines études ont identifié une interaction entre le core et l'apoAII, une composante majeure des lipoprotéines à haute densité (HDL) [17].

Le mécanisme de la stéatose hépatique au cours de l'hépatite virale B n'est pas encore clairement établi. Des perturbations des métabolismes lipidiques et glucidiques observées chez les malades pourraient être impliquées [18].

1.9.4. Co-morbidités

Même avant le consensus sur la définition de la MAFLD, le diagnostic et la gestion des comorbidités métaboliques faisaient partie de la pratique quotidienne dans le domaine de la MAFLD. Dans un premier temps, le diagnostic d'une autre hépatopathie coexistente doit être effectué, tel qu'une hépatite virale, une hépatopathie médicamenteuse, une maladie auto-immune ; en ce qui concerne l'hépatite virale et la MAFLD, des études ont montré que la coexistence des deux est associée à une hépatopathie plus avancée. Par exemple, les patients atteints d'hépatite C et de stéatose présentent un risque plus élevé d'évènements plus graves, tels que des événements cardiovasculaires, et les patients atteints d'hépatite B et de syndrome métabolique traités par des analogues nucléosidiques présentent un risque plus élevé de résistance virale, de développement de CHC et de progression de la maladie. Par conséquent, un dépistage et une prise en charge appropriés doivent être effectués [2].

Quant au VIH, son rôle dans la survenue de la stéatose n'est pas prouvé. La progression vers la fibrose n'est pas évaluée chez les patients mono-infectés par le VIH, contrairement aux patients co-infectés par les virus des hépatites. Les données épidémiologiques en matière de stéatose et VIH concernent essentiellement les patients co-infectés sous traitement antirétroviral [19].

1.10. Prise en charge

Même si, comme expliqué dans l'introduction, il n'existe, à l'heure actuelle, pas de traitement approuvé par la FDA ou l'EMA, certaines options thérapeutiques sont possibles [20].

❖ But :

- A la guérison de la maladie hépatique,
- A la disparition de la ballonisation hépatocytaire,
- A la disparition également de l'inflammation ou persistance d'une inflammation minime.

❖ Objectif :

L'objectif du traitement est d'améliorer le pronostic, c'est-à-dire de diminuer la mortalité liée à la MASH et de réduire la progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

La résolution histologique de la MASH (disparition de la ballonisation hépatocytaire, diminution de l'inflammation lobulaire jusqu'à un grade 0 ou 1) est maintenant acceptée comme « surrogate endpoint », particulièrement dans les essais cliniques.

❖ **Moyens**

➤ **Moyens non médicamenteux**

✓ **Les modifications de l'hygiène de vie**

La restriction calorique couplée à une **activité physique régulière** peut améliorer les lésions histologiques de la MASH si ces modifications de l'hygiène de vie mènent à une perte de poids soutenue. En effet, après un an de mesures hygiéno-diététiques, une perte de poids de 5 % du poids initial est associée à une régression de la stéatose, de l'inflammation et de la ballonisation. Une perte de poids de plus de 10 % du poids initial entraîne une guérison de la MASH chez 90 % des patients et une réduction du stade de fibrose chez 45 % d'entre eux. Malheureusement, seuls 10 % des patients atteignent cet objectif [20].

✓ **La diète cétogène**

La diète cétogène a originalement été développée dans les années 1920 dans le but de traiter des convulsions réfractaires. Cette diète était un régime restrictif médicalement supervisé. Riche en matières grasses et faibles en glucides, elle induit une cétose nutritionnelle « thérapeutique ». La publication du livre de Atkins a popularisé les diètes riches en matières grasses et faibles en glucides pour la perte de poids. De nos jours, le recours à la diète cétogène pour prévenir, voire traiter des maladies chroniques, comme l'obésité, le diabète, le cancer et la SHNA, connaît un regain de popularité. Plusieurs variantes de la diète cétogène existent ; elles se distinguent par les proportions variables des macronutriments [21].

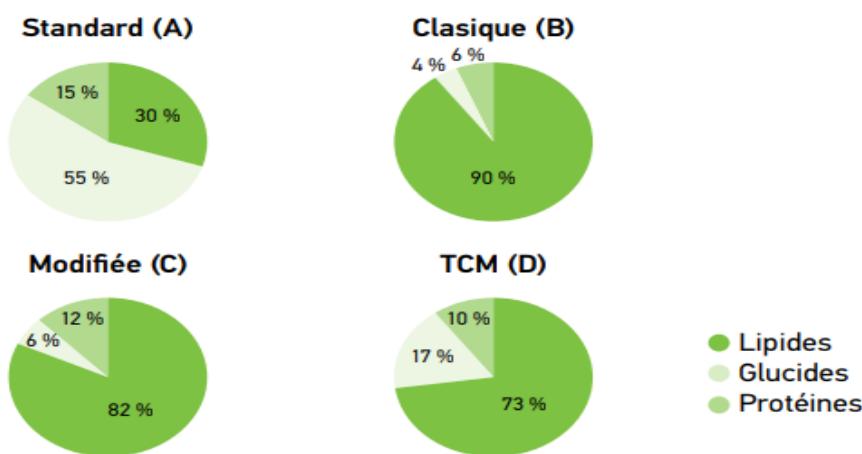


Figure 5 : Illustration de la répartition des macronutriments de trois variantes du régime céto-gène en comparaison à celle du régime alimentaire standard (A). La diète céto-gène se décline en trois versions : le régime céto-gène classique (B), le régime céto-gène modifié (C) et le régime TCM, ou régime aux triglycérides à chaîne moyenne (D).

(Source :

➤ Moyens médicamenteux

De nombreuses options thérapeutiques ont déjà été testées à ce jour. Plusieurs traitements disponibles sur le marché dans d'autres indications figurent parmi elles et n'ont pas montré de bénéfice. La metformine utilisée dans le traitement de l'hyperglycémie liée au diabète de type 2 n'est pas efficace sur la MASH. Elle entraîne toutefois une réduction du nombre de cancers et en particulier d'hépatocarcinome. L'acide ursodéoxycholique, un acide biliaire utilisé dans les maladies hépatiques cholestatiques, a montré des bénéfices dans certaines études principalement sur l'inflammation, non reproduits dans d'autres à long terme. Les saignées entraînent une baisse du taux de ferritine, sans impact sur les lésions hépatiques et l'insulinorésistance en cas de MASH. Les fibrates, agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes alpha (PPAR α), sont utilisés dans le traitement de l'hypertriglycéridémie. Ils n'ont pas d'effet sur la MASH. Les statines, utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie, n'ont pas d'impact sur l'histologie hépatique mais réduisent les événements cardiovasculaires si le risque vasculaire est élevé. Un bénéfice sur le risque d'hépatocarcinome et la progression vers une cirrhose existe également. À ce jour, cette médication est indiquée selon le risque cardiovasculaire du patient. La présence d'une MASH n'intervient pas dans l'instauration du traitement [20].

L'EASL recommande que les patients MAFLD adoptent un régime de type méditerranéen et augmentent leur activité physique avec pour objectif une perte de 7 à 10 % de leur poids corporel.

Les recommandations de l'EASL indiquent que le traitement pharmacologique devrait être indiqué chez les patients ayant une MASH avec fibrose significative F \geq 2, ou pour les stades plus précoce de MASH lorsqu'il existe des facteurs de risque de progression de la fibrose. Néanmoins, aucun traitement n'est actuellement approuvé par les agences de médicaments pour le traitement de la MASH. Les essais thérapeutiques évaluant de nouvelles molécules sont nombreux et certaines drogues ont désormais atteint la phase III

❖ Insulino-sensibilisants

Les thiazolidinediones (agonistes PPAR γ : pioglitazone, rosiglitazone) diminuent significativement la stéatose, la ballonisation hépatocytaire et l'activité inflammatoire dans la NASH, mais ces traitements ne sont plus disponibles en France. Une étude de phase II menée sur un faible effectif de 55 patients MASH a suggéré que le liraglutide, un analogue GLP-1, favorise la résolution de la MASH et réduit la progression de la fibrose hépatique. Ce traitement pourrait constituer d'ores et déjà une solution chez les patients diabétiques ayant une MASH qui plus est au stade de fibrose avancée.

❖ La vitamine E (800 UI/j)

La vitamine E améliore la ballonisation hépatocytaire et dans une moindre mesure la stéatose chez les patients avec une MASH. Il est à noter que des réserves sur l'innocuité du traitement par vitamine E ont été émises, car des travaux ont suggéré qu'il était associé à une augmentation de la mortalité, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques et du cancer de la prostate chez l'homme de plus de 50 ans. D'autres traitements ont été évalués dans la MASH sans que leur efficacité ne soit démontrée : acide ursodésoxycholique, acides gras polyinsaturés, pentoxyfilline, orlisat, ezetimibe, ainsi que les saignées. Les statines peuvent être utilisées en cas de perturbations modérées du bilan hépatique (transaminases < 3N), ce qui est fréquemment le cas chez les patients avec une MAFLD/MASH

Les recommandations de l'EASL indiquent que la vitamine E peut être utilisée comme traitement de la MASH. Le traitement pharmacologique doit être stoppé au bout de 6 mois s'il n'y a pas d'amélioration des transaminases sériques. Aucune recommandation ne peut être faite si les transaminases sont normales au début du traitement.

❖ Les iSGLT2

Les iSGLT2 semblent associés à une diminution de la stéatose et à une amélioration des enzymes hépatiques. Les mécanismes sous-jacents ne sont pas complètement élucidés. Les SGLT2 n'étant pas exprimés dans le foie, l'action bénéfique hépatique pourrait être liée à la perte de poids, à l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, au shift de la voie d'oxydation du glucose vers celle de l'oxydation des lipides.

Étude préclinique sur un modèle de souris avec insulinorésistance sévère montre que l'empagliflozine prévient la survenue de la stéatose hépatique, diminue le niveau de stéatose chez les souris déjà stéatosique.

L'action de l'empagliflozine chez les souris SKO est indépendante de la variation pondérale, de l'amélioration de l'insulinosensibilité et de l'action sur le tissu adipeux. Le mécanisme

d'action ne passe pas par l'oxydation des acides gras mais par la réduction de la lipogenèse de novo [22].

Tableau II : Principaux résultats des molécules testées en phase 2 avec analyse histologique hépatique

Molécule	Mécanisme	Stéatose	Inflammation	Fibrose	Bilan lipidique	Poids	Insulino-résistance
Pioglitazone	Agoniste PPAR γ	✓	✓	-	-	✓	✓
Vitamine E	Antioxydant	✓	✓	-	-	-	-
Acide obéтиcholique	Agoniste FXR	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Elafibrancor	Agoniste PPAR α/β	✓	✓	-	✓	-	✓
Cenicriviroc	Antagoniste CCR2/5	-	-	✓	-	-	-
Selonsertib	Inhibiteur ASK-1	-	-	✓	-	-	✓
Liraglutide	Agoniste GLP-1	✓	-	-	-	✓	✓
Resmetirom	Agoniste TRH β -1	✓	✓	-	✓	-	-
Aramchol	Inhibiteur SCD-1	✓	✓	-	-	-	✓

PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes ; FXR : récepteur farnésoïde X ; CCR : récepteur aux chémokines C-C ; ASK : protéine kinase régulant l'apoptose ; GLP : glucagon-like peptide ; SCD : stéaoryl-CoA désaturase ; TRH : récepteur aux hormones thyroïdiennes.

(Source

Voici les 5 grandes classes de traitements testés dans le cadre d'études cliniques actuellement.

Les ligands des récepteurs aux acides biliaires

Les agonistes des PPAR

Les hépatokines, incrétines et agonistes de récepteurs thyroïdiens

Les anti-inflammatoires et inhibiteurs de l'apoptose

Les inhibiteurs de la lipogenèse de novo

➤ Moyens chirurgicaux

❖ La chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique peut mener à une diminution de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose en cas de MASH présente chez un sujet obèse morbide qui en bénéficie. Cette chirurgie est toutefois associée à un risque opératoire et postopératoire (avec certains cas d'insuffisance hépatique sur stéatose massive). Elle est contre-indiquée en cas de cirrhose décompensée ou avec hypertension portale significative. Une évaluation correcte de la sévérité de la maladie du foie est donc conseillée avant une chirurgie éventuelle chez un patient souhaitant en bénéficier

pour une indication classique (indice de masse corporelle ≥ 40 ou ≥ 35 avec comorbidités, accord multidisciplinaire. . .). Les conséquences à long terme de ce type d'opération sont également variables et mal étudiées, y compris pour le foie. La fréquente apparition de troubles de la consommation d'alcool après chirurgie bariatrique constitue un signal d'alarme récent, avec des conséquences néfastes pour le foie déjà fragilisé dans le contexte d'obésité (risque accru de cirrhose et de décompensation de la fonction hépatique).

❖ La modulation du microbiote

Plusieurs études suggèrent l'implication de certains microbes dans le développement de la MAFLD et de sa progression. Une dysbiose, définie comme des changements qualitatifs ou fonctionnels du microbiote intestinal associés à une altération de la santé, est observée chez les patients MAFLD/MASH, indépendamment de l'indice de masse corporelle, de l'insulinorésistance ou de l'apport énergétique, sans toutefois de signature claire en raison du nombre important d'études et des techniques variables d'évaluation de celui-ci. L'endotoxémie liée à une translocation bactérienne suite à une perméabilité intestinale accrue, la modification des acides biliaires (secondaires) par la flore intestinale, les métabolites issus de la fermentation de fibres et d'hydrates de carbone dans le côlon. . . constituent plusieurs hypothèses qui sous-tendent cette association. Le rôle causal de la dysbiose a toutefois été démontré par des expériences de transplantation de microbiote de patients présentant une MAFLD qui entraînait une stéatose chez la souris [20].

❖ La transplantation hépatique

Les indications de transplantation hépatique sont les mêmes que pour les autres maladies chroniques du foie (maladie sévère décompensée avec score de Model for End stage Liver Disease > 15 points ou présence d'un hépatocarcinome). La difficulté de la gestion de la transplantation dans cette indication est liée aux complications fréquentes cardiovasculaires et à l'obésité associées à la maladie ainsi qu'à l'éventuelle récidive de la MASH en post-greffe.

Méthodologie

2. METHODOLOGIE

2.1. Cadre et lieu d'étude

Notre étude a concerné le service de Médecine Interne du Centre Hospitalier Universitaire Point G du Mali

2.2. Type et période d'étude

IL s'agissait d'une étude descriptive et analytique avec enquête rétrospective sur 6 mois allant du 1^{er} janvier 2024 au 30 juin 2024 et prospective sur 6 mois allant du 1^{er} juillet 2024 au 31 décembre 2024.

2.3. Population d'étude

Notre étude a porté sur les patients diabétiques de type 2, hospitalisés dans le service de médecine interne du CHU du Point G durant les périodes d'étude.

2.3.1. Critères d'inclusion

Tout malade consentant, présentant un diabète de type 2 en hospitalisation dans le service de médecine interne avec un dossier de suivi exploitable durant la période d'étude

2.3.2. Critères de non inclusion

Nous n'avons pas inclus dans notre étude :

- ✓ Les patients n'ayant pas de diabète de type 2 ;
- ✓ Les patients diabétiques de type 2 alcooliques ;
- ✓ Les patients diabétiques de type 2 hospitalisés en dehors de la période d'étude ;
- ✓ Les patients dont le dossier médical n'était pas complet.

2.4. Echantillonnage

Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif de tous les malades répondant à nos critères d'inclusion.

2.5. Variables

Nous avons procédé à un échantillonnage exhaustif de tous les malades répondant à nos critères d'inclusion.

2.5.1. Socio-démographiques

- âge
- ethnie
- profession
- résidence

2.5.2. Cliniques

- antécédents : personnels / familiaux
- facteurs de risque cardiovasculaires modifiables et non modifiables
- tour de taille (cm)
- l'indice de masse corporel (kg/m²)

2.5.3. Paracliniques

- hémogramme (taux d'hémoglobine, taux de plaquette)
- la glycémie à jeun ou aléatoire
- l'albuminémie
- les transaminases (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT)
- hémoglobine-glyquée
- score FIB 4
- score NAFLD fibrosis score

2.6. Définitions opérationnelles

Un interrogatoire qui a permis le recueil des données socio-démographiques, de préciser les signes fonctionnels, les antécédents médicaux, chirurgicaux et familiaux des patients.

La prise du poids et de la taille a permis d'évaluer l'indice de masse corporel (IMC)

IMC = P (en kg) / T² (en mètre).

P= poids T= taille

Nous avons pris les normes de l'OMS comme référence :

Tableau III : Classification de l'IMC selon OMS

IMC (kg/m ²)	Signification clinique
<18,5	Insuffisance pondérale
18,5 à 24,9	Normal
25 à 29,9	Surpoids
30 à 34,9	Obésité modérée (grade I)
35 à 39,9	Obésité sévère (grade II)
≥ 40	Obésité massive (grade III ou morbide)

-hypertension artérielle : [23]

HTA systolique isolée PAS (≥ 140) et PAD (< 90)

HTA diastolique isolée PAS (< 140) et PAD (≥ 90)

- obésité abdominale :

TT ≥ 94 cm (homme)

TT ≥ 80 cm (femme) [8]

-hémogramme :

❖ Hémoglobine : [24]

Anémie Hb < 13 g/dl (homme) ;

Anémie Hb < 12 g/dl femme

❖ Plaquette :

Thrombopénie < 150.000 /L

Thrombocytose > 400.000 /L

-albuminémie : (35-52) g/l [25]**-transaminases (SGPT/ALAT, SGOT/ASAT) : [26]**

ALAT (8-35) UI pour l'homme

ALAT (6-25) UI pour la femme

ASAT (8-30) UI pour l'homme

ASAT (6-25) UI pour la femme

- équilibre diabétique par dosage de l'hémoglobine-glyquée : [27]

- <7 % très bon équilibre
- [7-7,5] % bon équilibre
- >7,5 % déséquilibre glycémique

-score FIB4 : C'est un biomarqueur du risque de fibrose sévère, son calcul nécessite les paramètres suivants

Âge en année, ASAT en U/L, plaquette en 10⁹/l, ALAT en U/L

$$\text{FIB4} = (\text{Age} \times \text{ASAT}) / (\text{Taux de plaquettes} \times \sqrt{\text{ALAT}}) \text{ [28]}$$

- FIB4 < 1,45 : Pas de fibrose hépatique avancée
- FIB4 [1,45-4] : Score indéterminé
- FIB4 > 4 : Fibrose hépatique avancée [4]

-NAFLD fibrosis score : Score de prédition de fibrose en cas de stéatose hépatique non alcoolique

NAFLD fibrosis score = $-1.675 + 0.037 \times \text{age (ans)} + 0.094 \times \text{IMC (kg/m}^2\text{)} + 1.13 \times \text{Intolérance au glucose ou diabète sucré (oui} = 1, \text{non} = 0\text{)} + 0.99 \times \text{AST/ALT} - 0.013 \times \text{plaquettes} (\times 10^9 /l) - 0.66 \times \text{albumine (g/dl)}$ [29]

- NAFLD fibrosis score <-1,455 : Absence de fibrose hépatique avancée
- NAFLD fibrosis score >0,675 : Présence de fibrose hépatique avancée
- NAFLD fibrosis score $\geq -1,455$ et $\leq 0,675$: score indéterminé [29]

2.7. Matériels et méthode

Toutes les données des participants à l'étude ont été anonymes

Notre matériel d'étude était constitué de :

- Des dossiers médicaux des patients
- Des registres des patients
- Une fiche d'enquête comportant les données socio-démographiques (l'âge, l'identité, la profession, la provenance, l'éthnie du patient) les antécédents, l'examen clinique et para clinique.

Les données retenues ont été classées en variables qualitatives et quantitatives

2.8. Collecte des données

Les données ont été collectées et consignées sur une fiche d'enquête individuelle préétablie adressée aux patients (voir annexe) durant la période de notre étude. Le questionnaire fut validé avant l'utilisation pour l'étude.

2.9. Saisie et analyse des données

La saisie et l'analyse des données a été faite à l'aide du logiciel SPSS version 2020. Le traitement de texte et des tableaux a été réalisé grâce aux logiciels Microsoft Office Word et Excel. Le chi carré (Chi 2) a été utilisé pour la comparaison des variables, avec un seuil de significativité si $p < 0,05$.

2.10. Considérations éthiques

Un consentement verbal libre et éclairé des patients a été obtenu avant leur inclusion à l'étude. Le refus du patient à ne pas participer à cette étude n'aurait empêché en rien sa prise en charge et son suivi dans le service de Médecine Interne du CHU Point G. Les renseignements donnés par chaque patient ont été totalement confidentiels et ne pourront être divulgués. Ils seront uniquement utilisés à des fins de recherche. Les renseignements concernant chaque patient ont été codifiés par un numéro qui ne permettra pas d'identifier le malade lors de la publication des résultats de l'étude. La confidentialité de toutes ces informations a été garantie selon les recommandations d'Helsinki II.

Résultats

3. RESULTATS

3.1. Résultats globaux

Au cours de notre période d'étude, 534 patients ont été hospitalisés, 54 répondaient à nos critères d'inclusion soit 10,11% de fréquence hospitalière

Tableau IV : Répartition selon la période d'étude

Période d'étude	Effectif	Fréquence (%)
Période rétrospective	13	24
Période Prospective	41	76
Total	54	100

Nous avons collecté 13 dossiers lors de la période rétrospective et 41 dossiers lors de la période prospective soit respectivement 24% et 76%.

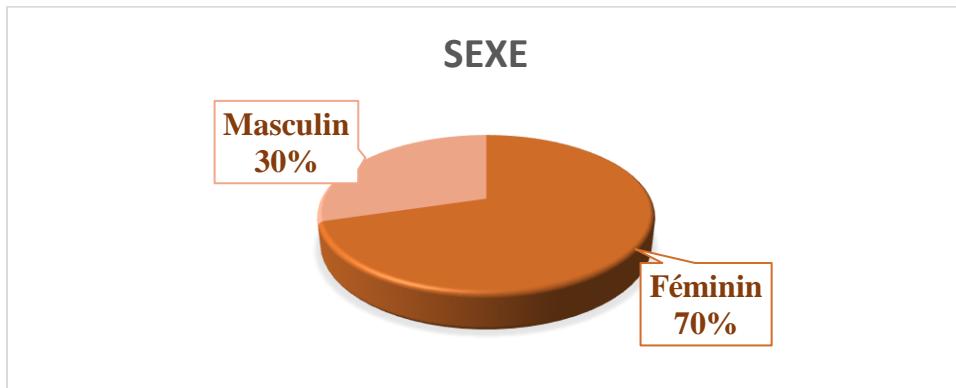
3.2. Résultats descriptifs

3.2.1. Données socio-démographiques

Tableau IV: Répartition selon l'âge des patients

Age (ans)	Effectif	Fréquence (%)
[35-45]	6	11,1
[46-55]	11	20,3
[56-65]	20	37
[66-75]	14	26
[76-85]	2	3,7
[86-90]	1	1,9
Total	54	100,0

La tranche d'âge de [56-65] représentait 37% des cas avec une moyenne d'âge = 60 ± 11 ans avec des extrêmes de 35 ans et de 90 ans.

Tableau VI : Répartition selon le genre de la personne

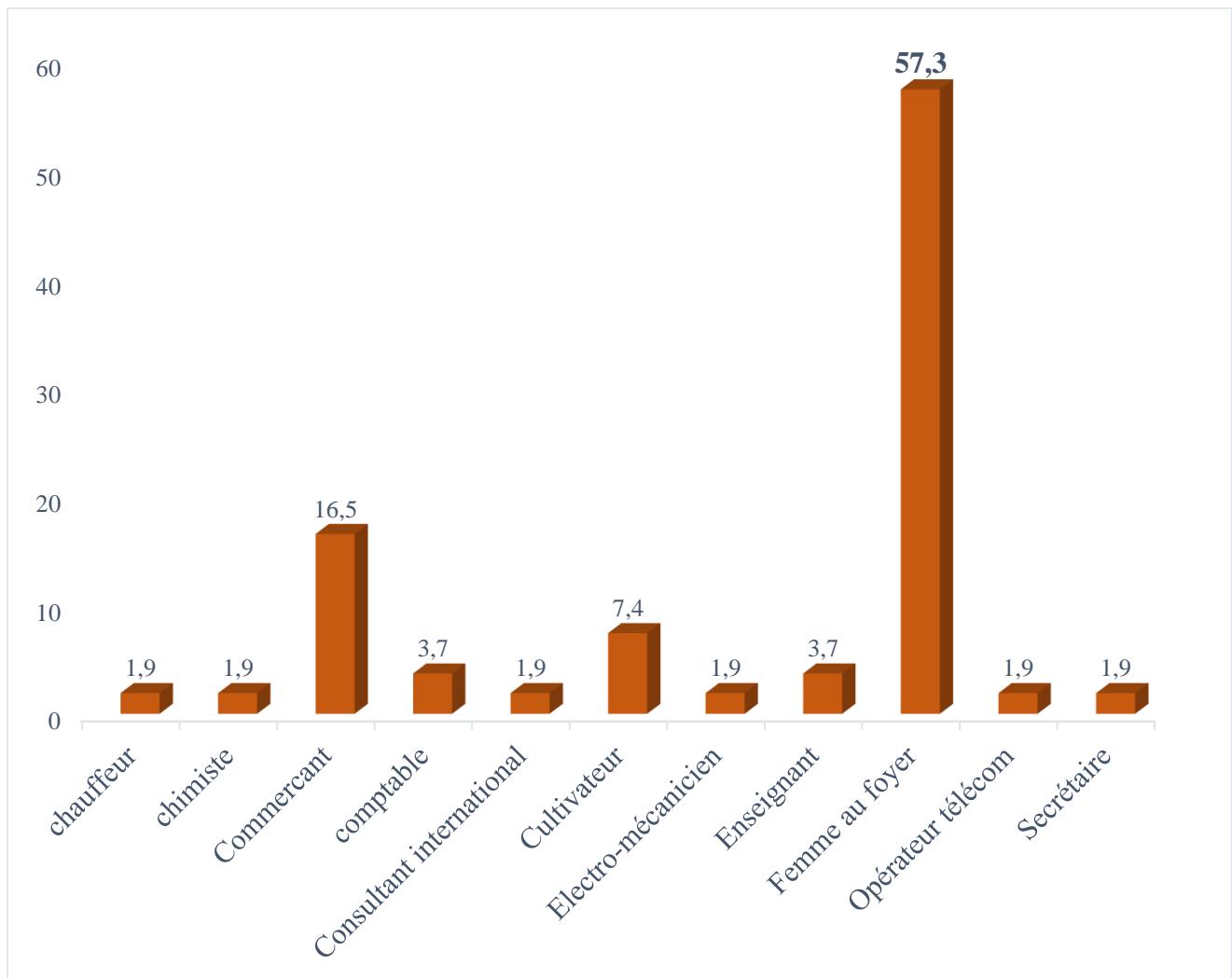
Le sex-ratio était de 0,42.

Tableau VII : Répartition selon la résidence

Résidence	Effectif	Fréquence (%)
Rural	7	13
Urbain	47	87
Total	54	100

Quatre-vingt-sept pourcent (87%) des patients vivaient en milieu urbain.

Tableau VII : Répartition selon l'activité socio-professionnelle



Dans notre étude les femmes au foyer représentaient de 57,3% soit 31 cas.

Tableau IX : Répartition selon le statut matrimonial

Statut matrimonial	Effectif	Fréquence (%)
Divorcée	1	1,9
Mariés	48	88,9
Veuve	5	9,2
Total	54	100

Quatre-vingt-huit pourcent (88,9%) des patients étaient mariés.

3.2.2. Données cliniques

Tableau VIII : Répartition selon les antécédents personnels et familiaux

	Antécédents	Oui		Non	
		Effectif(n=54)	Fréquence (%)	Effectif(n=54)	Fréquence (%)
Personnels	HTA	31	57,4	23	42,5
	Obésité antérieure	19	35,1	35	64,8
Familiaux	Diabète	35	64,8	19	35,2
	HTA	34	63	20	37

Nos patients avaient un antécédent familial d'HTA artérielle dans 63% des cas et 64,8% de diabète familial.

Nb : Un patient pouvait avoir un ou plusieurs ATCD personnels et familiaux.

Tableau IXI : Répartition selon les facteurs de risque cardiovasculaires associés au diabète

Facteurs de risque cardiovasculaires		Effectif(n=54)	Fréquence (%)
Non modifiable	Homme\geq50 ans	7	12,9
	Femme\geq60 ans	9	16,6
	Sédentarité	15	27,7
	HTA	14	26
	Ménopause	12	22,2
	Obésité	6	11,1
	VIH	1	1,9
	Tabagisme	4	7,4
	Surpoids	2	3,7
Modifiables	AOMI	1	1,9

Le facteur de risque le plus retrouvé était l'âge suivi de la sédentarité et l'hypertension artérielle avec respectivement 29,6% 27,7% et 26%.

Nb : Un patient pouvait avoir un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires.

Tableau XI : La durée d'évolution du diabète

Durée d'évolution du diabète(an)	Effectif	Fréquence (%)
<5ans	26	48,1
[5-10[17	31,5
[10-20[10	18,5
> 20	1	1,9
Total	54	100

Dans 48,1% des cas, le diabète évoluait depuis au moins 5ans avec une durée d'évolution moyenne de $8,2\pm 8$ ans et des extrêmes de 1an et de 40 ans.

Tableau XI : Répartition selon le mode de découverte du diabète

Mode de découverte du diabète	Effectif	Fréquence (%)
Fortuite	24	44,4
Complication aigue	3	5,6
Complication chronique	2	3,7
Dépistage	25	46,3
Total	54	100

Le diabète était découvert dans un contexte de dépistage chez 46,3% des patients et environ 44,4% étaient des découvertes fortuites.

Tableau XIV : Répartition selon le traitement du diabète

Traitement du diabète	Effectif	Fréquence (%)
Anti-diabétique insulinique	31	57
Anti-diabétique non insulinique	23	43
Total	54	100

L'insulinothérapie a été retrouvé chez 57% des patients contre 43% qui étaient sous anti diabétique non insulinique.

Tableau XIII : Répartition en fonction du diagnostic d'hospitalisation

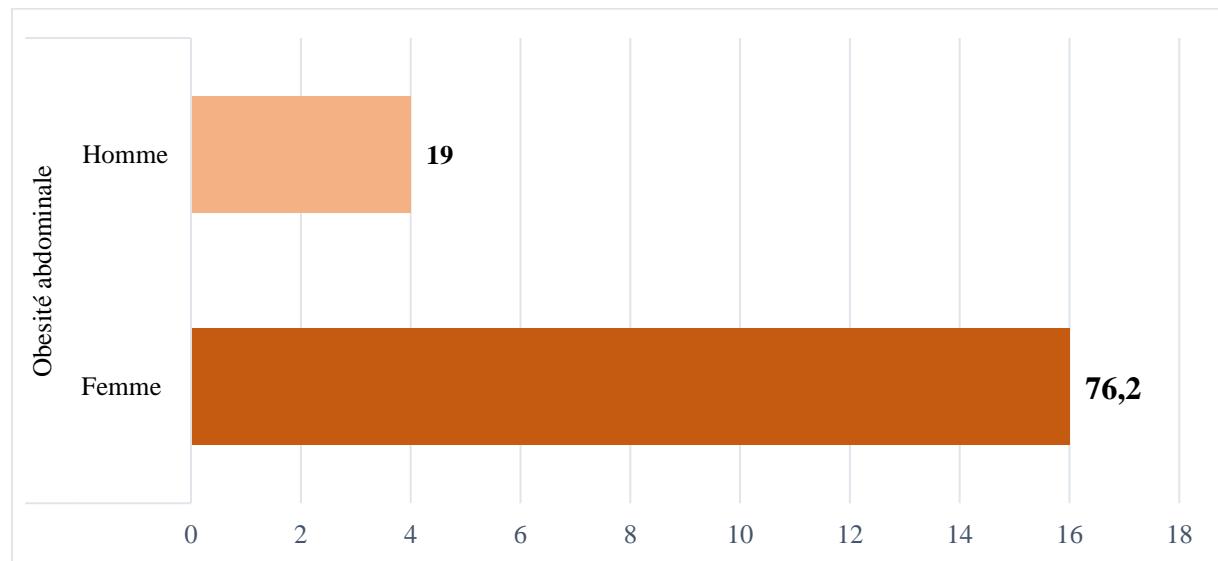
Pathologies	Diagnostic	Effectif(n=54)	Fréquence (%)
Infection	Abcès hépatique	1	1,9
	Dengue	3	5,5
	Paludisme	3	5,5
	Infection urinaire	2	3,7
	Fasciite nécrosante de la paroi abdominale	1	1,9
	Sepsis à point de départ cutané	1	1,9
	Tuberculose	3	5,5
Gastro-hépato-entérologique	Plaie du Pied et main diabétique surinfectée	8	14,8
	Ulcère de la jambe surinfecté	1	1,9
Néphrologique	Gastrite chronique	2	3,7
	Ulcère gastrique	2	3,7
	Cirrhose	3	5,5
Pulmonaire	Néphropathie tubulo-interstitiel	1	1,9
	Néphropathie diabétique	1	1,9
	Syndrome néphrotique	3	5,5
	Syndrome cardio rénal type 5	1	1,9
	Néphro-angiosclérose	1	1,9
Endocrinologique	BPCO	1	1,9
	Embolie pulmonaire	2	3,7
	Cétose diabétique	1	1,9
	Hyperthyroïdie	2	3,7
	Insuffisance surrénale	1	1,9
Neurologique	Déséquilibre glycémique	1	1,9
	Hyperosmolarité	3	5,5
	AVC ischémique	3	5,5
	Hernie discale	1	1,9
Cardiologique	Neuropathie périphérique	8	14,8
	Cardiopathie ischémique	1	1,9
Néoplasique	Adénocarcinome du sein	1	1,9

La plaie du pied diabétique était la complication chronique du diabète la plus représentée et l'hyperosmolarité la complication aigüe la plus retrouvée avec respectivement 14,8% contre 5,5% des cas.

Tableau XIVI : Répartition des patients selon l'IMC

IMC (kg/m ²)	Effectif	Fréquence (%)
Insuffisance pondérale	1	1,9
Normal	29	53,7
Surpoid	14	25,9
Obésité modérée	7	12,9
Obésité sévère	2	3,7
Obésité massive	1	1,9

Les cas d'obésités ont été retrouvés dans 18,5 % des cas. L'IMC moyen était à $25,6 \pm 6,2 \text{ kg/m}^2$ avec des extrêmes de $17,4 \text{ kg/m}^2$ et de $52,8 \text{ kg/m}^2$.

Tableau XV : Répartition des patients selon le tour de taille

L'obésité abdominale a été retrouvée chez 76,2% de femme et 19% d'homme selon les critères Européen avec un tour de taille moyen de $107,9 \pm 14,8 \text{ cm}$ avec des extrêmes de 74 cm et de 137cm.

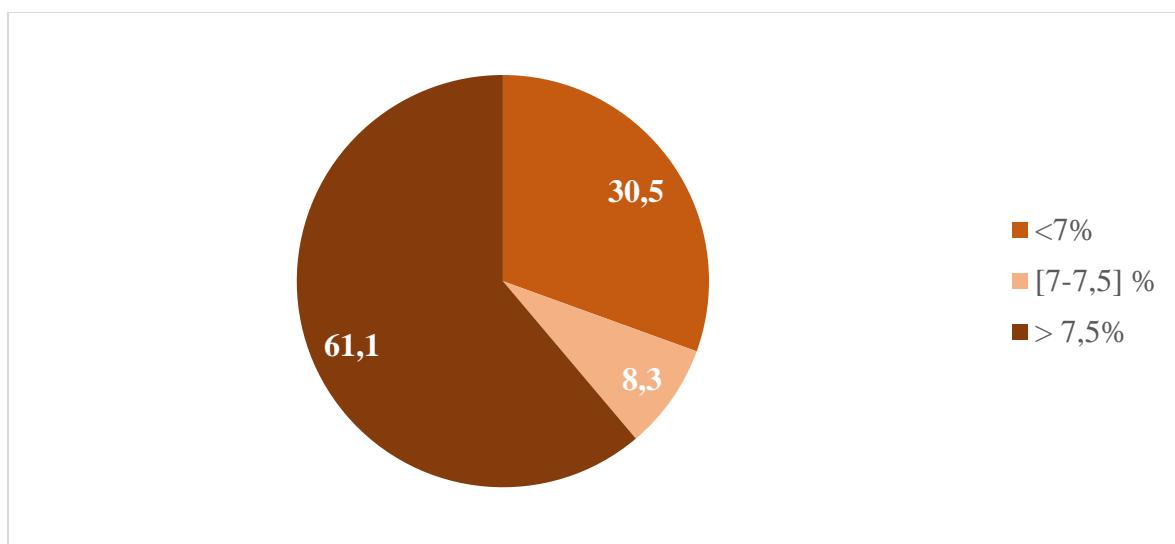
3.2.3. Données paracliniques

Tableau XVI : Répartition selon l'hémogramme

Hémogramme		Effectif	Fréquence (%)
Hémoglobine	Anémie	44	81,5
	Pas d'anémie	10	18,5
	Thrombopénie	9	16,5
Plaquettes	Normal	30	55,5
	Thrombocytose	15	28

Tous les patients de notre cohorte ont eu à faire la numération formule sanguine, 44 patients avaient une anémie soit 81,5%, 16,5% avaient une thrombopénie et 28% avaient une thrombocytose.

Tableau XVII : Répartition selon l'équilibre du diabète par dosage de l'HbA1c



Le diabète était déséquilibré dans environ 61,1% soit 22 cas avec un HbA1C moyen à $9,1 \pm 3,3\%$.

Tableau XVIII : Répartition en fonction des transaminases

ASAT	Effectif	Fréquence	ALAT	Effectif	Fréquence (%)
≤30	18	33,3	≤35	35	64,8
> 30	36	66,7	> 35	19	35,2
Total	54	100	Total	54	100

La cytolysé hépatique concernant ASAT a été rapportée pour 66,7 % des cas et 19% des cas concernant ALAT.

Tableau XIX : Répartition des patients selon le dosage de l'albumine

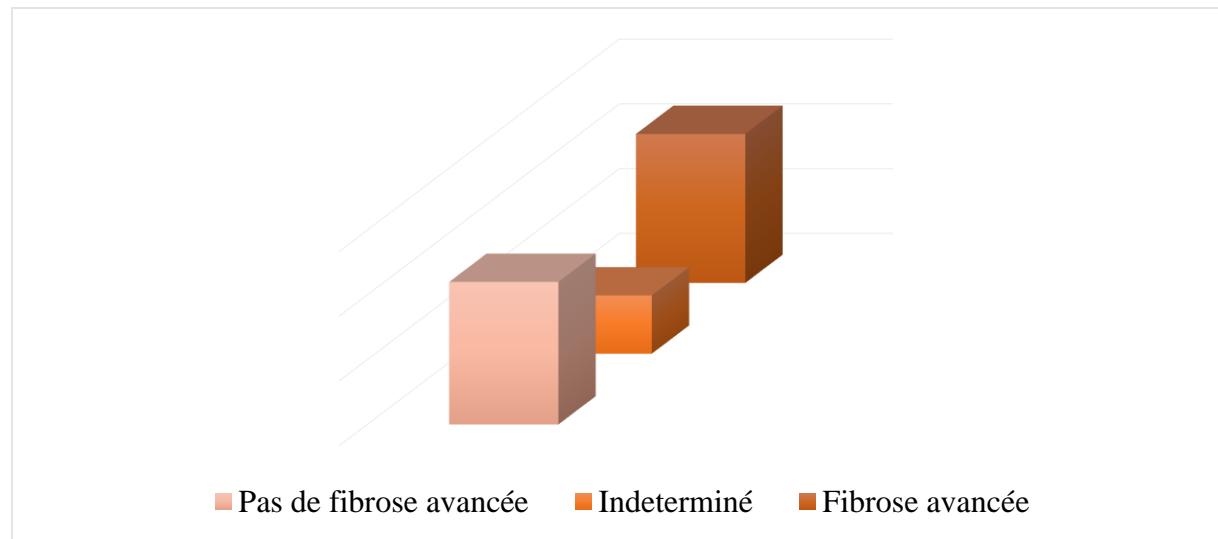
Albuminémie(g/l)	Effectif	Fréquence (%)
Hypoalbuminémie	37	68,5
Normal	17	31,5
Total	54	100

Trente-sept malades avaient une hypoalbuminémie soit 68,5%. Le taux d'albumine moyen était de $32,3 \pm 7,8$ avec des extrêmes de 15,8 g/l et de 47,2g/l.

Tableau XX : Répartition selon le score FIB4

FIB4	Effectif	Fréquence (%)
Pas de fibrose avancée	13	24,1
Fibrose indeterminée	29	53,7
Fibrose avancée	12	22,2
Total	54	100

Le risque de fibrose hépatique avancée était présent chez 12 patients soit 22,2% selon le score FIB4.

Tableau XXIII : Répartition selon le NAFLD fibrosis score

Il y'avait une prédition de présence de fibrose significative (de type F3-F4) chez 23 patients soit 42,6%.

Tableau XXIV : Réparation des patients selon le résultat de l'échographie hépatique

Echographie hépatique	Effectif(n=10)	Fréquence (%)
Foie normal	4	7,4
Hépatomégalie hétérogène	1	1,9
Hépatomégalie homogène	1	1,9
Stéatose sans lésion focale	2	3,7
Foie dysmorphique	1	1,9
Thrombose de la veine porte	1	1,9

Nous avons retrouvé 2 cas de stéatose confirmées à l'échographie.

Tableau XXV : Répartition des patients selon l'évolution des pathologies sous-jacentes des patients

Evolution	Effectif	Fréquence (%)
Favorable	21	39
Décédé	5	9,2
Perdue	10	18,5
Suivis dans le service	18	33,3
Total	54	100

L'évolution était favorable dans 39% des cas contre 9,2% de décès et environ 18,5% de malades perdus de vu.

3.3. Résultats analytiques

Tableau XXVI : Relation entre l'Age et le Score FIB4

		Score FIB4			Total
		Pas de fibrose avancée / (%)	Intermédiaire/ (%)	Fibrose avancée/ (%)	
Age	35-45	5(9,3)	1(1,9)	0(0)	6
	46-55	2(3,7)	5(9,2)	3(5,5)	10
	56-65	7(12,9)	12(22,2)	3(5,5)	22
	66-75	3(5,5)	7(12,9)	2(3,7)	12
	76-85	1(1,9)	2(3,7)	0(0)	3
	86-90	0(0)	1(1,9)	0(0)	1
Total		18	28	8	54

On a retrouvé 5,5% de fibrose avancée dans les tranches d'âge de [46-55 ans et 56-65 ans] ; par contre nous n'avons pas retrouvé de lien statistiquement significatif entre l'âge et le score FIB4 avec P value = 0,36

Tableau XXIII : croisement entre le genre et le score FIB4

		Score FIB4			Total
		Pas de fibrose avancée / (%)	Intermédiaire/ (%)	Fibrose avancée/ (%)	
Genre	Féminin	11(84,6)	21(63,6)	6(75)	38
	Masculin	2(15,4)	12(36,4)	2(25)	16
Total		13	33	8	54

Le score FIB4 a trouvé 75% de fibrose avancée chez les femmes contre 25% chez les hommes avec une absence de lien statistiquement significatif pour une P value = 0,43.

Commentaires et discussion

4. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

4.1. Les limites de l'étude

Au cours de notre étude, nous avons été confrontés à certains obstacles, entre autres :

- ❖ Les dossiers incomplets lors de la collecte, particulièrement durant la période rétro prospective ;
- ❖ Le manque de moyen financier de certains patients pour la réalisation des bilans paracliniques ;
- ❖ Les facteurs confondants, notamment l'immunodépression au VIH, les hépatites virales B et C ;
- ❖ Indisponibilité de l'appareil de fibroscan au CHU point G

4.2. Résultats globaux

La littérature rapporte que la stéatose hépatique est une entité beaucoup plus fréquente chez le diabétique de type 2 avec une prévalence d'environ 65 à 75% contre 20 à 30% dans la population générale. Il a été montré que le contenu intra-hépatique en lipide était augmenté d'environ 80% par comparaison à des témoins non diabétiques appariés pour l'âge, le sexe et le poids [30]. Au cours de notre étude, nous avons colligé 534 dossiers dont 54 répondaient à nos critères d'inclusion, soit une fréquence hospitalière de 10,11 % ; contrairement à Mekuiko[32] qui a fait son étude sur 86 patients soit 24,57%, qui en dehors de la différence de l'échantillonnage pourrait être expliqué par les populations d'étude différentes : les patients diabétiques de type 2 et ceux immunodéprimés au VIH

4.3. Données socio-démographiques

❖ Age :

L'âge moyen dans notre série était 60 ± 11 ans représentant 37% et des extrêmes de [35-90] ans. Boudaoud [31] a eu la même moyenne d'âge à 4 ans de différence près (52 ± 8 ans) pour un taux de 23%. Ce constat pourrait être lié à l'accumulation progressive de la masse grasse (contenu lipidique) au fil des années et au cours de l'évolution du DT2.

❖ Sexe :

Le sex-ratio de notre étude était à 0,42 ; ce résultat est comparable à celui de Mekuiko [32] qui avait retrouvé un sex ratio de 0,78 ; et celui de Cissé [33] avec un sex-ratio à 0,92.

Ceci pourrait s'expliquer par le fait qu'en Afrique les femmes ont plus tendance à avoir des facteurs de risque des maladies métaboliques notamment la sédentarité, qui est l'un des facteurs de risque le plus souvent retrouvé [34].

❖ **Profession :**

Dans notre série les femmes au foyer représentaient 57% soit 31 cas, Mekuiko [32] et Yanogue [35] ont également retrouvé une prédominance des femmes au foyer avec respectivement 60% et 31,25%. Ces similarités pourraient s'expliquer par le fait que les femmes au foyer sont en majorité sédentaires [34] et sont donc plus sujettes à avoir des maladies métaboliques notamment le diabète de type 2, la stéatose hépatique non alcoolique.

4.4. Données cliniques

❖ **Antécédents :**

- Nous avons eu 64,8%(n=54) d'ATCD familial de diabète de même que Oueslati [37] et Mossi [41] qui ont retrouvés respectivement 64% et 69,5% des cas, ces similarités pourraient s'expliquer par le fait que le DT2 est fortement favorisé par le diabète familial.

La littérature rapporte que la majorité des patients ont un parent diabétique de type 2, 20 % de leurs apparentés au premier degré auront au cours de leur vie un trouble de la glycémie, le risque augmente avec le nombre de parents affectés [38].

- A la différence de notre étude et celle de Oueslati [37] avec une fréquence d'ATCD personnel d'HTA d'environ 57,4% versus 81% ; Amor [39] avait plutôt 32% de cas d'ATCD d'HTA. Cette différence pourrait résulter de la taille de l'échantillonnage. L'hypertension artérielle est également un élément far du syndrome métabolique, et ce dernier est incriminé dans la survenue de la stéatose hépatique. L'hypertension artérielle chez le patient diabétique est fréquente, affectant à peu près un patient diabétique sur deux. Elle peut précéder l'apparition du diabète. Dans le diabète de type 2, l'insulino-résistance joue un rôle important dans la pathogénie de l'augmentation de pression artérielle [36].

❖ **Facteurs de risque cardiovasculaires**

Le diabète était associé à un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires chez tous les patients, le facteur de risque le plus retrouvé était l'âge suivi de la sédentarité et l'hypertension artérielle avec respectivement 29,6% (n=54) 27,7%(n=54) et 26%(n=54). Tous nos patients ont été classés à haut risque cardiovasculaire.

Dans la cohorte de Boudahoud [31] le risque cardiovasculaire était très élevé chez 80%.

Ceci est dû au diabète lui-même classant le patient à haut risque cardiovasculaire.

Dans une étude Finlandaise, le niveau de risque absolu d'événements cardiovasculaires fatals est plus élevé pour un patient non-diabétique la première année qui suit un infarctus du

myocarde ou un AVC, par rapport à un patient diabétique indemne d'antécédents cardiovasculaires [40].

❖ Durée dévolution du diabète

Le diabète évoluait depuis au moins 5ans dans 48,1%(n=54) des cas soit au total 26 cas avec une durée d'évolution moyenne de 8 ± 3 ans ; en comparaison à l'étude Boudahoud [31] durant laquelle la durée d'évolution du diabète était de 13.6 ± 7 ans. Nous pouvons expliquer ces résultats par le fait que la découverte du diabète dans notre contexte, se fait en général de façon tardive pour multiples raisons dont le problème financier. Le diabète étant une maladie à évolution lente et silencieuse la plupart des patients ne tiennent pas compte des signes d'insulinorésistance au stade précoce.

Certains auteurs ont mis en évidence un lien significatif entre la SHNA, d'une part, et l'ancienneté du diabète, le déséquilibre glycémique et la présence de complications dégénératives d'autre part. L'interaction entre ces paramètres et la SHNA semble être bilatérale. Ainsi, d'une part, le déséquilibre du diabète favorise le développement de la SHNA par le biais des anomalies lipidiques associées et, d'autre part, la SHNA favorise le déséquilibre du diabète par la majoration de l'insulinorésistance et l'installation de complications chroniques par la présence de cytokines pro-inflammatoires et l'augmentation du stress oxydatif en cas de stéatose [37].

❖ Circonstances de découverte du diabète :

Le diabète était de découverte fortuite dans 44%(n=54) des cas ; comparable à l'étude de Mossi [41], au cours de laquelle le diabète était également de découverte fortuite dans 46,8% de cas. Ces pourcentages quasiment semblables pourraient être justifiés par le fait qu'en Afrique de l'Ouest la plupart des maladies chroniques sont découvertes fortuites.

❖ Traitement du diabète

Dans notre cohorte 57,4%(n=54) étaient sous insuline contre 42,5 % (n=54) qui étaient sous anti diabétiques non insuliniques ; dans la cohorte de Diagne [42], 19,2% étaient sous insuline et 38,5% étaient sous antidiabétique non insulinaire principalement de la metformine

Contrairement à nous, Diagne a eu une faible fréquence de patient sous insuline, on pourrait expliquer ces résultats par le fait que dans notre étude la majorité des patients avaient un déséquilibre glycémique dans des situations aigues et dont la prise en charge nécessitait une insulinothérapie

❖ **L'indice de masse corporelle :**

Parmi les patients 44,4% (n=54) avaient un IMC supérieur à 25 kg/m², comparable à l'étude de Compaoré [43] qui a trouvé le surpoids chez 89,47% des patients. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le surpoids étant un facteur de risque de la stéatose hépatique et du diabète de type 2, est retrouvé chez la majorité de nos patients.

La différence de pourcentage pouvant être expliquée par le fait que Compaoré [43] avait un échantillonnage plus grand.

Les cas d'obésité ont été retrouvés dans 18,5 % (n=54) des cas

Contrairement à Boudahoud [31] qui a trouvé 55% de cas d'obésité, nous pouvons relier cette différence aux habitudes alimentaires entre les pays maghrébins et celle de l'Afrique de l'Ouest.

❖ **Obésité abdominale**

L'obésité abdominale a été retrouvée chez la quasi-totalité de nos patients avec 95,2% (n=21) des cas selon les critères Européen. Ce résultat est comparable aux résultats de Oueslati [37] qui a retrouvé un tour de taille élevé chez la totalité de ses patients. Nous pouvons expliquer ceci par le lien entre l'obésité abdominale et le diabète de type 2, en effet l'obésité abdominale est un signe d'insulinorésistance [44].

4.5. Données paracliniques

❖ **L'équilibre glycémique :**

Le diabète était déséquilibré dans 40,7% (n=36) avec un taux d'HbA1c moyen à 9,9 ±3,3%

Dans la cohorte Oueslati [37], 80% et dans celle de Diagne [42] 96% avaient un déséquilibre glycémique. En dehors d'une différence de pourcentage probablement lié à la taille de l'échantillonnage, ces résultats sont similaires et ceci pourrait être expliqué par le fait que la stéatose hépatique est favorisée par le déséquilibre glycémique [37].

❖ **Transaminases :**

La cytolysé hépatique a été rapportée à 66,7% (n=54) des cas pour ASAT et 19% pour ALAT. Les transaminases étaient normales à 74,14% dans l'étude de Compaoré [43]. Cette différence pourrait être expliquée par le type d'échantillonnage différent de l'étude de Compaoré, son étude portait sur des patients asymptomatiques n'ayant pas forcément de facteur de risque de stéatose hépatique, tandis que la nôtre portait sur des patients ayant tous un diabète de type 2 ainsi que d'autres comorbidités hépatiques.

❖ **Score FIB4 :**

Le risque de fibrose hépatique était fortement prédictif chez 12 patients soit 22,2% (n=54) selon FIB4. En France, Dincuff [45] a eu un pourcentage différent de l'ordre de 6,5% de risque de stéatose hépatique selon le score FIB4. Cette différence peut résulter du contexte géographique. En effet la fibrose hépatique liée aux stéatopathies alcooliques et infectieuses prédominent en Europe [46].

❖ **NAFLD fibrosis score :**

Il y avait une prédiction de présence de fibrose avancée chez 42,6% (n=54) des patients, à l'inverse de Boudahoud [31] qui a trouvé une prédiction de fibrose significative à 25%. Cette dis concordance peut être attribuée au choix de sélection de l'échantillonnage, car à la différence de Boudahoud [31] notre échantillonnage était plus sélectif portant uniquement sur les patients diabétiques de type 2, ces derniers présentent plus de facteurs de risque de la stéatopathie non alcoolique.

❖ **Score FIB4 et âge**

Il n'y avait pas de lien entre l'âge et le score FIB4 le pvalue=0,36, contrairement à Mekuiko [32] dans son étude a retrouvé un lien significatif entre l'âge et le score FIB4 notamment celles de 36-40ans et 56-60ans, pouvant s'expliquer par le fait que les pathologies de nos populations d'études étaient différentes ; notre étude se portaient uniquement sur les diabétiques de type 2 tandis que la sienne se déroulaient chez des patients immunodéprimés au VIH.

❖ **Score FIB4 et genre**

Nous n'avons pas retrouvé de lien statistiquement significatif entre le genre et le score FIB4 pour un P=0,43, à la différence de Abbes [48] qui a retrouvé lors de son étude, une dépendance entre le genre féminin et le FIB4 p=0,001) ; nous pouvons expliquer cette différence par le fait que l'étude de Abbes se déroulait chez des patients ayant un rhumatisme inflammatoire chronique, qui sont des rhumatismes plus fréquents chez les femmes.

Conclusion et recommandations

CONCLUSION

Au terme de notre étude portant sur le dépistage de la stéatose hépatique, il en ressort que :

La stéatose hépatique est fréquente chez le diabétique de type 2.

La NAFLD fibrosis score et le FIB4 sont des scores clinico-biologiques qui, en se basant sur des paramètres facilement accessibles comme les transaminases, les plaquettes, l'albumine et l'âge, orientent sur la présence de stéatose hépatique.

Ces scores sont particulièrement utiles dans les contextes à ressources limitées où d'autres modalités d'imagerie, tel que le fibroscan, ne sont pas toujours accessibles. Les cliniciens peuvent se fier au score NAFLD fibrosis score et FIB-4 pour s'orienter sur la présence de stéatose hépatique.

RECOMMANDATIONS

A la fin de cette étude, nous avons formulé quelques recommandations, qui sont les suivantes :

❖ Aux autorités sanitaires

- Organiser des campagnes de sensibilisation sur le dépistage systématique du diabète et de la stéatose hépatique ;
- Assurer la formation continue des agents de santé dans la prise en charge du diabète et les maladies digestives ;
- Rendre disponible l'appareil de fibroscan au CHU du point.

❖ Aux personnels soignants

- Renseigner correctement les dossiers médicaux ;
- Dépister systématiquement la stéatose hépatique chez tous les patients diabétiques de type 2 ;
- Evaluer les scores clinico-biologiques pour le dépistage de la stéatose hépatique en pratique hospitalière.

❖ A la population civile

- Adhérer aux campagnes de dépistage du diabète de la stéatose hépatique ;
- Appliquer les mesures d'hygiènes et diététiques.

Références

REFERENCES

1. **K Gariani J Philippe, F R Jornayvaz.** Diabète et stéatose hépatique non alcoolique. Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 1211-4.
2. **Tagkou NM, Goossens N.** Stéatose hépatique non alcoolique : diagnostic et traitement en 2022. Gastroenterol 2023 ; 4 : 27–37.
3. **Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, Suwanwalaikorn S, Lindor KD.** Score de fibrose NAFLD : un prédicteur pronostique de la mortalité et des complications hépatiques chez les patients atteints de NAFLD. World J Gastroenterol 2013 ; 19(8) : 1219-1229.
4. **Mallet V, Parlati L, Vallet-Pichard A, Terris B, Tsochatzis E, Sogni P, Pol S.** L'index FIB-4 pour faire le diagnostic de fibrose hépatique avancée au cours de la stéatose hépatiqueFIB-4 index to rule-out advanced liver fibrosis in NAFLD patients. La Presse Méd 2019 ; 48(12) : 1484-8.
5. **Morghane Aubert.** Personnalité, Motivation et Changement de Comportement : Application aux Personnes Atteintes de Diabète de type 2. Psychologie. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASW004. tel-03872468.
6. **American Diabetes Association.** Diagnosis and Classification of Diabetes : Standards of Care in Diabetes—2024. Diabetes Care 2024 ; 47(1) : S20–S42 | <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
7. **Bouabane Z, Zazour A, Kharrasse G, Khannoussi W, Ismaili Z.** Journal Marocain d'Endocrinologie et de Diabétologie 2020 ; 3(8) : 28-34.
8. **Oumarou Nabi.** La stéatose hépatique non alcoolique en France, épidémiologie et pronostic : analyse des données de la cohorte Constances et du Système National des Données de Santé (SNDS). Santé publique et épidémiologie. Sorbonne Université, 2022. Français. ffNNT : 2022SORUS247. tel03827839.
9. **Piquet M-A, Hébuterne X.** Nutrition en pathologie digestive - Progrès en hépato-gastrologie 8. 1^{ère} édition, Paris : Doin ; 2007.p.272.
10. **Parlati L, Régnier M, Postic C, Guillou H.** Physiopathologie de la stéatose hépatique non-alcoolique (NAFLD)Pathophysiology of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Med Mal Metabol 2023 ; 17(3) : 222-7.
11. **Lauriane Le Collen.** Médecine de précision du diabète de type 2 et des obésités génétiques. Médecine humaine et pathologie. Université de Lille, 2023. Français. NNT: 2023ULILS042. tel-04428276.
12. **Marine Valentin.** La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) : essais cliniques de 2016 à 2018. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297976.

- 13. Boursier J.** NASH (recommandations EASL). POST'U 2019 ; 1 : 13-20.
- 14. Caussy C.** Mise au point Moyens de dépistage de la stéatose et de la fibrose hépatique chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique. Med Mal Metabol 2023 ; 17(3) : 253-260.
- 15. Larysa Fedchuk.** Progression et tests diagnostiques de la stéatose hépatique non alcoolique. Médecine humaine et pathologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066210ff. tel-01127119.
- 16. Rubbia-Brandt L, Hadengue A.** Stéatose hépatique non alcoolique : faut-il biopsier ? Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 2804-8.
- 17. Rubbia-Brandt L, Negro F.** Stéatose du foie lors d'hépatite chronique virale C : à la recherche du coupable. Med Hyg 2003 ; 61 :2346-51.
- 18. Trabelsi A, Ksiaa M, Souguir A, Issaoui D, Sriha B, Ajmi S.** La stéatose hépatique au cours de l'hépatite chronique B : prévalence, facteurs de risque, et effet sur la fibrose et la réponse thérapeutique. La Tunisie Médicale 2013 ; 91 : 431-434.
- 19. Loulerguea P, Callardb P, Bonnardc P, Pialoux G.** La stéatose hépatique : une maladie émergente chez les patients infectés par le VIH. Pathologie Biologie 2006 ; 26 : 587-90.
- 20. Lanthier N.** Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. Nutrition clinique et métabolisme 2020 ; 34 : 216-222.
- 21. Sophasath, M, Mukaneza, Y, Huard, G. & Bémeur, C.** La diète cétogène : bénéfique pour la stéatose hépatique non alcoolique ? Nutrition Science en évolution 2020 ; 18(2) : 22-27. <https://doi.org/10.7202/1073591ar> .
- 22. Vatier C.** Amélioration de la stéatose hépatique indépendamment de la perte de poids dans un modèle de souris traitées par empagliflozine. SFD 2024 ; 1 : 1
- 23. Fron J-B.** (2024) Hypertension artérielle (HTA). IN **RecoMédicales** ; Recommandation 2024. [en ligne] Système cardiologie, pp.15. <[Recommandations Hypertension artérielle HTA 2024 | RecoMédicales](#)> Consulté le 26 mai 2024. Note(s) : Document se lisant avec Microsoft Edge.Ink ou Adobe Acrobat Reader 3.0.
- 24. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (ANAES) (1997),** <Lecture critique de l'hémogramme : valeurs seuils à reconnaître comme probablement pathologiques et principales variations non pathologiques> Références Médicales, Paris, 37p.
- 25. Bach-Ngohou K, S Schmitt, D Le Carrer, D Masson, M Denis.** Les dysalbuminémies. Ann Biol Clin 2005 ; 63(2) :127-34

- 26. Delamarre A, Boillet G, Lédinghen V.** Conduite à tenir devant une émévation chronique du taux des transaminases. La Revue de Médecine Interne 2023 ; 44(10) : 555-560.
- 27. GILLERY P, BORDAS-FONFRÈDE M, CHAPELLE J P, DROUIN P, HUE G, LÉVY-MARCHAL C.** Hba1c : concertation clinico-biologique pour la standardisation des méthodes de dosage. Rapport des experts de l'ALFEDIAM et de la SFBC. Diabetes & Metabolism 1999 ; 25(3) : 283-87.
- 28. Mehrez C B, Sabbah M, Jlassi H, Sabrine S, Bibani N, Gargouri D.** Concordance entre élastométrie impulsionale, scores FIB-4 et FIB-6 pour le diagnostic de la cirrhose au cours des hépatites B. La Revue de Médecine Interne 2024 ; 45(1) : A286.
- 29. Angulo P, Jason M. Hui, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell G et al.** The NAFLD Fibrosis Score : A Non invasive System That Identifies Liver Fibrosis in Patients with NAFLD. Hepatology 2007 ; 45(4) : 846-54.
- 30. Monnier L, Colette C.** Diabétologie : 55 démarches cliniques en pratique médicale courante. 1^{ère} édition, Paris : Elsevier Masson ; 2021.p.546.
- 31. K Boudaoud, I Chebel, N Nouri.** Stéatose Hépatique Non-Alcoolique et Risque Cardiovasculaire chez le Diabétique Type 2 : Analyse d'une série de Patients d'un centre hospitalier universitaire. Revue Sciences Humaines 2022 ; 33(3) : 877-880.
- 32. Mekuiko NT.** Dépistage de la stéatose hépatique par le score FIB-4 chez les patients vivants avec le VIH dans les services de Médecine interne et de maladie infectieuses et tropicales du CHU du Point G. Thèse : Med : Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako. 2024 ; 24M379 : 129p.
- 33. Cissé Y.** Aspects echographiques des pathologies hepato-biliaires dans le service de radiologie et d'imagerie medicale du CHU point G de 2019 à 2023. Thèse : Med : Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako. 2024 ; 24M292 :77p.
- 34. Schlienge J L.** Le fardeau de l'obésité : épidémiologie et coût. Médecine des Maladies Métaboliques 2025 ; 19(1) : 10-17.
- 35. Yanogue A.** Stéatose hépatique non alcoolique chez les patients diabétiques de type 2 dans les unités d'endocrinologie et d'imagerie médicale du Centre de Santé de Référence (CSRÉf) de la Commune V de Bamako. Thèse : Med : Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako. 2024 ; 24M411 : 108p
- 36. Rorive M, M R. Letiexhe, A J Scheen, O Ziegler.** Obésité Et Diabète De Type 2. Rev Med Liege 2005 ; 60 : 5-6 : 374-382.

- 37. Oueslati I, Boukhayatia F, Mechergui S, Chaker F, Talbi E, Grira W et al.** Facteurs de risque de la stéatose hépatique non alcoolique chez les patients diabétiques de type 2. sanmt 2021 ; 30 (4) : 257-264. doi : 10.1684/sanmt.2021.49
- 38. Rigalleau V, Lang J, Gin H.** Étiologie et physiopathologie du diabète de type 2. EMC (Elsevier Masson SAS Paris), Endocrinologie-Nutrition 2007 ; 4(3) : 10-366-D-10.
- 39. S. Amor Ben, Msaad R, Ghannei O, SBOUI H.** Dépistage de l'hypertension artérielle chez les patients ayant une stéatose hépatique non alcoolique. Annales d'Endocrinologie 2023 ; 84(5) : page 671 <https://doi.org/10.1016/j.ando.2023.07.471>.
- 40. Bonnet F.** Le risque cardiovasculaire du diabétique : les évidences. Bull Acad Natle Med 2018 ; 202(5-6): 887-895.
- 41. Mossi K E, A R Moukaila, Maman S, K A Djagadou, E Gumedzoe, A Balaka et al.** Circonstances de découverte du diabète sucré à la clinique médico-chirurgicale des armées de Lomé (Togo) Circonstances de découverte du diabète sucré à la clinique médico-chirurgicale des armées de Lomé (Togo). Lomé Journal / Journal de la Recherche Scientifique de l'Université de Lomé 2023 ; 25(1) : 97-102.
- 42. Diagne N, Sow M, Ndao AC, Faye A, Djiba B, Dieng M et al.** Profil du syndrome métabolique chez les sujets diabétiques de type 2 : étude rétrospective dans un service de médecine interne à Dakar. RAFMI 2021 ; 8 (2) : 43-49.
- 43. Compaoré NI, KS Somda, TR Compaoré, NMS Zombré, M Koura, P Ouédraogo et al.** Facteurs étiologiques associes à la stéatose hépatique échographique à Ouagadougou (Burkina Faso). BURKINA MEDICAL 2020 ; 24(1) : 19-25.
- 44. Lebovitz HE.** Insulin resistance : definition and consequences. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2001 ; 109(2) : S135-48.
- 45. Dincuff E.** Evaluation de la valeur pronostique des tests non invasifs de fibrose en comparaison à la biopsie hépatique dans la NAFLD. Thèse : Med : Université d'Angers. 2021 : P62.
- 46. Fabienne Marcellin, Vincent Di Beo, Cécile Brouard, Clémence Ramier, Yoann Allier, et al.** Hepatitis C treatment : Temporal and regional variations in the percentage of first-time prescriptions of directacting antivirals by general practitioners and associated factors, ANRS FANTASIO 2 project, mainland France, 2019–2022. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, 2024, 16-17. inserm-04932681

- 47. Amer J, Alness M, Salamaleh M, Daraghmeh A, Kabha A, Alhabil Y et al.** The diagnostic utility of FIB4 as a non-invasive tool for liver fibrosis scoring among NAFLD patients : a retrospective cross-sectional study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2024 ; 28(8) : 3104-11.
- 48. Abbes M, Soua J, Zouaoui K, Mhamdi S, Rahmouni S, Rekik S et al.** Evaluation du risque de fibrose hépatique dans les rhumatismes inflammatoires chroniques : intérêt du score fibrosis-4. Rev Med 2023 ; 44(2) :516-517.

Annexes

FICHE DE RECUEIL D'ENQUETE

Numéro d'identification : Date: /__ /__ /__

A-DONNEES SOCIO DEMOGRAPHIQUES

Identité

1. Age : ans

2. Sexe : ...

1= masculin 2= féminin

3. Résidence :.....

1- rural 2- urbain ; 3- Autres

4. Activité socio-professionnelle :

1= Fonctionnaire ; 2= Etudiant(e) ; 3= Elève ; 4= Cultivateur(trice) ; 5= Commerçant(e) ; 6= Ménagère ; 7= Ouvrier ; 8= Autres

5. Statut matrimonial :

1= Célibataire ; 2= Marié(e) ; 3= Divorcé(e) ; 4= Veuf (ve) ; 5= autres

6. Date de diagnostic du Diabète :

7. Diagnostic d'hospitalisation :

8. Circonstance de découverte du diabète : //

1=bilan préopératoire ; 2=bilan prénuptial ; 3=dépistage systématique ; 4= complications aigues ; 5= complications chroniques

Traitement en cours du diabète : 1=Oui 2=non

Si oui, préciser :

B-ATCD PERSONNELS

1. DIABETE : /__ /

1. Oui 2. Non

2. HTA : /__ /

1. Oui 2. Non

3. Obésité antérieure /__/

1. Oui 2=non

C-ATCD GYNECO-OBSTETRICAUX

1. Gestité:/__/. 2. Parité:/__/ 3. Avortement:/__/ 4. Décès:/__/

D-ATCD FAMILIAUX

4. Obésité familiale : /__/

- 1=Oui 2=non

5. Diabète familial : /__/

1. Oui 2=non

6. HTA familiale : /__/

1. Oui 2. Non

E-Facteur de risque cardiovasculaire :

F-MODE DE VIE

7. Activité physique : /__/

1. Oui 2. Non

8. Mode de vie alimentaire :

G. DONNEES CLINIQUES

9. Paramètres anthropométriques :

Poids : /__/ kg ;

Taille : /__/ __/ __/ cm

IMC:/__/ 1.) 25 - 29, 9 kg/m ; 2.) 30 - 34, 9 kg/m ; 3.) 35 - 39, 9 kg/m ; 4.) > 40 kg/m

TAS :

TAD :

Périmètre abdominal : /__/ cm

10. Complications :

Complications aigues

Complication chroniques

Troubles trophiques

H. DONNEES PARACLINIQUES

11. Bilans biologiques

NFS : Hb : ; Plaquettes :

La Glycémie à jeun : Ou Glycémie aléatoire :

Hb glyquée :

ASAT : ... ALAT : ...

Albuminémie : ...

FIB 4 : a. $< 1,30$: ... b. $1,30 - 2,67$: ... C. $> 2,67$: ...

NAFLD fibrosis score :

➤ *Score <-1.455 : prédition d'absence de fibrose significative (fibrose F0-F2)*

....

➤ *Score >-1.455 et ≤ 0.675 : score indéterminé*

➤ *Score >0.675 : prédition de présence de fibrose significative (fibrose F3-F4)*

....

➤ Fibroscan :

➤ Absence de fibrose ou fibrose minime (scores de fibrose de F0 à F1 selon le score Mahavir), lorsque l'élasticité hépatique est inférieure à 7 kPa ;

➤ Présence de fibrose (score F2) entre 7 et 10 kPa ;

➤ Fibrose probablement sévère (scores F3 et F4) pour une valeur supérieure à 10 kPa

➤ Existence très probable d'une cirrhose au-dessus de 14 kPa.

➤ Echographie hépato-biliaire

➤ Evolution

FICHE SIGNALTIQUE

Fiche signalétique

Nom : SANGARÉ

Prénom : Ama

Téléphone : (00223) 69 74 74 74

E-mail : Sangamabibi@gmail.com

Titre : Dépistage de la stéatose hépatique chez le diabétique de type II

Année universitaire : 2024-2025

Ville de soutenance : Bamako Mali

Lieu de dépôt : Bibliothèque de UKM.

Résumé

Introduction : La stéatose hépatique non alcoolique est une affection fréquente chez le diabétique de type 2. Le but de notre étude était de dépister la stéatose hépatique chez les patients diabétique de type 2 dans le service de Médecine Interne du CHU point G

Objectif : Dépister la stéatose hépatique chez le diabétique de type 2 par deux tests : FIB4 et NAFLD fibrosis score

Méthodologie : Il s'agissait d'une étude descriptive transversale, avec enquête rétrospective sur 6 mois et prospective sur 6 mois incluant tout malade consentant, présentant un diabète de type 2 en hospitalisation dans le service de médecine interne avec un dossier de suivi exploitable durant la période d'étude.

Résultat : Nous avons colligé 534 dossiers dont 54 répondaient à nos critères d'inclusion, soit une fréquence hospitalière de 10,11 %, pour une moyenne d'âge de 60 ± 11 ans, cette population d'étude était majoritairement âgée de 56 à 65 ans soit 37% de fréquence et des extrêmes de 35 ans et 90 ans. Le sexe ratio était à 0,42 avec une prédominance de femme au foyer comme activité socio-professionnelle

L'obésité abdominale a été retrouvé chez 76,2% de femme contre 19% d'homme. La durée d'évolution moyenne était 8 ± 3 ans avec un déséquilibre glycémique dans environ 40,7% soit 22 cas et un HbA1C moyen à $9,1 \pm 3,3$ % ainsi qu'une cytolysé hépatique concernant ASAT pour une fréquence de 66,7 % et 19% des cas concernant ALAT. Il y'avait une prédition de fibrose significative chez 42,6% des patients, selon la NAFLD fibrosis score et chez 12 patients soit 22,2% selon le score FIB4.

Conclusion : La NAFLD fibrosis score et FIB4 sont des scores clinico biologiques faciles d'accès qui ont permis de dépister plusieurs cas de stéatose hépatique chez des patients diabétique de type 2

IDENTIFICATION SHEET

Last name: SANGARÉ

First name: Ama

Phone number: (+223) 69 74 74 74

E-mail: sangamabibi@gmail.com

Title: Screening for Hepatic Steatosis in Type 2 Diabetic Patients

Academic year: 2024–2025

Defense location: Bamako, Mali

Submission site: Library of UKM (University of Sciences, Techniques and Technologies of Bamako – USTTB)

ABSTRACT

Introduction: Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a common condition among patients with type 2 diabetes. The aim of our study was to screen for hepatic steatosis in type 2 diabetic patients hospitalized in the Department of Internal Medicine at Point G University Hospital.

Objective:

To detect hepatic steatosis in type 2 diabetic patients using two non-invasive tests: the FIB-4 index and the NAFLD Fibrosis Score.

Methodology: This was a descriptive, cross-sectional study with both retrospective (6 months) and prospective (6 months) components. It included all consenting hospitalized patients with type 2 diabetes and an exploitable medical record during the study period.

Results: A total of 534 medical records were reviewed, of which 54 met the inclusion criteria, representing a hospital frequency of 10.11%. The mean age was 60 ± 11 years, with most patients aged between 56 and 65 years (37%). The age range extended from 35 to 90 years. The sex ratio was 0.42, with a predominance of female homemakers.

Abdominal obesity was found in 76.2% of women compared to 19% of men. The average duration of diabetes was 8 ± 3 years. Glycemic imbalance was noted in 40.7% of patients (22 cases), with a mean HbA1c of $9.1 \pm 3.3\%$. Hepatic cytolysis was observed in 66.7% of cases based on AST levels, and in 19% of cases based on ALT levels.

A prediction of significant fibrosis was found in 42.6% of patients using the NAFLD Fibrosis Score and in 22.2% (12 patients) using the FIB-4 score.

Conclusion: The NAFLD Fibrosis Score and FIB-4 index are simple, accessible, and non-invasive clinical-biological tools. They enabled the identification of several cases of hepatic steatosis in type 2 diabetic patients in our hospital setting.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraire. Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mes patients. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception. Même sous la menace, je n'admettrai jamais de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité. Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères. Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je le Jure.