



HAL
open science

Prévalence des stéatohépatites non alcooliques dans la population obèse du nord de la Lorraine: projet d'une étude sur le rôle de l'insulinorésistance, de la répartition adipeuse et de la ration calorique

Yves Wendling

► To cite this version:

Yves Wendling. Prévalence des stéatohépatites non alcooliques dans la population obèse du nord de la Lorraine: projet d'une étude sur le rôle de l'insulinorésistance, de la répartition adipeuse et de la ration calorique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2002. hal-01734376

HAL Id: hal-01734376

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01734376>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

161462

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY I
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 170.

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Yves WENDLING

Le 17 décembre 2002



**PREVALENCE DES
STEATOHEPATITES NON ALCOOLIQUES DANS LA POPULATION OBESE DU
NORD DE LA LORRAINE.
PROJET D'UNE ETUDE SUR LE
ROLE DE L'INSULINORESISTANCE, DE LA REPARTITION ADIPEUSE ET DE LA
RATION CALORIQUE.**

Examineurs de la thèse :

M. Marc-André BIGARD	Professeur d'Hépatogastro-entérologie	Président
M. Jean-Pierre BRONOWICKI	Professeur d'Hépatogastro-entérologie	} Juges
M. Olivier ZIEGLER	Professeur de Nutrition	
M. Jean-Claude TELLAROLI	Docteur en Médecine	



THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Yves WENDLING

Le 17 décembre 2002

**PREVALENCE DES
STEATOHEPATITES NON ALCOOLIQUES DANS LA POPULATION OBESE DU
NORD DE LA LORRAINE.
PROJET D'UNE ETUDE SUR LE
ROLE DE L'INSULINORESISTANCE, DE LA REPARTITION ADIPEUSE ET DE LA
RATION CALORIQUE.**

Examineurs de la thèse :

M. Marc-André BIGARD	Professeur d'Hépatogastro-entérologie	Président
M. Jean-Pierre BRONOWICKI	Professeur d'Hépatogastro-entérologie	} Juges
M. Olivier ZIEGLER	Professeur de Nutrition	
M. Jean-Claude TELLAROLI	Docteur en Médecine	

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

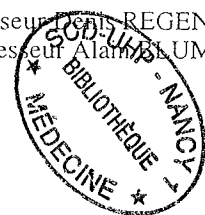
Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Jean-François REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER



44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTÉ – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Fan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BLAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A Monsieur le Professeur Marc-André BIGARD,

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse
et qui par sa compétence et son expérience a su éclairer ce modeste travail.

A Monsieur le Professeur Olivier ZIEGLER,

Pour ses connaissances et son expérience dans le domaine de
l'obésité

A Monsieur le Professeurs Jean-Pierre BRONOWICKI

Pour sa gentillesse, sa disponibilité, sa simplicité et ses
connaissances

A Monsieur le Docteur Jean-Claude TELLAROLI

Pour sa disponibilité, sa patience, son dévouement et ses connaissances,
qui m'ont permis de réaliser ce travail dans d'excellentes conditions.

A ma fille Charlotte,
pour son amour dont j'essaie d'être digne.

A ma femme Mylène,
pour son soutien et son amour.

A mes parents,
pour leur gentillesse et leur dévouement.

A mes grands-parents,
qui ne sont plus là et qui nous manquent.

A toute ma famille

A ma belle-famille.

A mes amis.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Table des matières

Introduction

Chapitre 1 : Généralités sur les stéatohépatites non alcooliques

- I. Définition
- II. Prévalence
- III. Signes Cliniques
- IV. Examens Complémentaires
 1. Biologie
 2. L'échographie
- V. Histologie
- VI. Hypothèses physiopathologiques
- VII. Facteurs associés
 1. Obésité
 2. Dyslipidémie
 3. Insulinorésistance et diabète
 4. Autres facteurs associés
- VIII. Traitement

Chapitre II : Les différentes études concernant les stéatohépatites non alcooliques

- I. Etude Diehl
 1. Méthodologie
 2. Résultats
 3. Discussion
 4. Apport pour notre étude
- II. Etude Powell

1. Méthodologie
 2. Résultats
 3. Discussion
 4. Apport pour notre étude
- III. Etude Wanless
1. Méthodologie
 2. Résultats
 3. Discussion
 4. Apport pour notre étude
- IV. Etude Bacon
1. Méthodologie
 2. Résultats
 3. Discussion
 4. Apport pour notre étude
- V. Etude Pagano
1. Méthodologie
 2. Résultats
 3. Discussion
 4. Apport pour notre étude
- VI. Etude Chitturi
1. Méthodologie
 2. Résultats
 3. Discussion
 4. Apport pour notre étude
- VII. Etude Angulo
1. Méthodologie
 2. Résultats
 3. Discussion

4. Apport pour notre étude

Chapitre III : Mise en place de notre étude

- I. But de l'étude
- II. Méthodologie
 - 1. La population
 - 2. Les facteurs pouvant influencer sur l'hépatopathie
 - A. La ration calorique
 - B. La répartition adipeuse
 - C. L'insulinorésistance
 - 3. Les obésités secondaires
 - A. L'hypothyroïdie
 - B. La maladie de Cushing
 - 4. Facteurs de risques associés à l'obésité
 - A. Le diabète
 - B. L'hyperlipidémie
 - 5. Le bilan hépatique
 - 6. Le bilan étiologique
 - A. Interrogatoire
 - a. Les médicaments hépatotoxiques
 - b. La consommation d'alcool
 - B. Examen clinique
 - a. L'hépatomégalie
 - b. Les signes d'insuffisance hépatique
 - C. Les examens biologiques
 - a. L'hépatite virale B chronique

- b. L'hépatite virale C
- c. Les hépatites auto-immunes
- d. L'hémochromatose
- e. La maladie de Wilson

D. L'échographie abdominale

7. La ponction-biopsie hépatique

III. Analyse des résultats

Conclusion

Annexes

Introduction

En 1980, Ludwig décrit pour la première fois les stéatohépatites non alcooliques (1). Il le fait à partir d'une étude sur 10 ans, portant sur 20 cas, de patients ayant une hépatite histologiquement semblable à l'hépatite alcoolique chez des personnes n'ayant pas une consommation excessive d'alcool et sans autre cause d'hépatite. Presque toutes présentaient une obésité, une hyperlipidémie ou un diabète.

Ludwig a donc proposé une nouvelle entité appelée les stéatohépatites non alcooliques qui inclut des patients ayant une histologie hépatique semblable à celle des patients présentant une hépatite alcoolique aiguë, mais des signes cliniques et une épidémiologie différentes.

Cette étude relativement récente dans l'histoire médicale a donné naissance à beaucoup d'autres. Aujourd'hui, les stéatohépatites non alcooliques sont fréquemment étudiées et mieux connues.

Pendant de nombreuses années, on a cru qu'elles n'avaient pas de caractère péjoratif et que leur traitement reposait sur la prise en charge de la maladie causale. En fait, la stéatohépatite non alcoolique fait partie de l'ensemble plus vaste des hépatopathies stéatosiques non-alcooliques. Alors que la stéatose non alcoolique pure, non associée à d'autres lésions histologiques, est bénigne (2,3), la stéatohépatite non alcoolique peut évoluer vers la cirrhose et ses complications, l'insuffisance hépatocellulaire et l'hépatocarcinome (4,5).

Il s'agit d'un véritable enjeu de santé publique dans les pays occidentaux où la prévalence de l'obésité et du diabète augmentent régulièrement (6, 7). La probabilité de voir apparaître une stéatohépatite non alcoolique est

directement proportionnelle au poids corporel (JC 8,9). Elle serait présente chez 15 à 20 % des patients ayant une obésité morbide (Indice de Masse Corporelle supérieur à 35 kg/m²). (10)

En France, l'obésité touche environ 10 % de la population adulte et atteint 13 % dans le Nord et l'Est. Le nombre d'obèses en France a augmenté de 17 % entre 1997 et 2000 et, à ce rythme, un français sur quatre sera obèse en 2020. (11)

La clinique, le bilan biologique et l'échographie permettent d'appréhender cette maladie. Mais, comme nous allons le voir, ils ne peuvent affirmer le diagnostic qui repose en grande partie sur l'examen histologique de la ponction-biopsie hépatique. (12)

Le premier point que nous souhaitons évaluer est celui de la prévalence de la stéatohépatite non alcoolique parmi les patients obèses (IMC > 30 kg/m²) de notre région.

Le deuxième point est celui de l'appréhension fine de cette maladie. Il s'agit de savoir parmi une population à risque, quels sont ceux qui sont susceptibles de la développer. Pour cela, nous insisterons sur trois critères qui ont été inégalement décrits dans la littérature et qui sont l'insulinorésistance, la répartition adipeuse et la ration calorique.

S'il est vrai que le rôle de la répartition adipeuse a été souvent analysé dans les études portant sur les stéatohépatites non alcooliques (avec parfois des résultats contradictoires), il n'en demeure pas moins que tous ces travaux lui accordent un rôle important (13, 14). Nous allons essayer de vérifier ou

d'infirmer ces données au sein d'une population particulière, à savoir les patients obèses du nord de la Lorraine.

L'insulinorésistance fait l'objet de nombreuses études depuis quelques années. Elle intervient dans l'apparition de la stéatose et également dans la progression de celle-ci vers la stéatohépatite (15, 16, 17).

Quant à la ration calorique, elle n'a presque jamais été surveillée dans ces études. Or elle peut jouer un rôle et reste encore pour beaucoup de spécialistes une part peu explorée de la prise en charge de cette pathologie.

Notre étude a ceci de particulier qu'elle portera sur une population lorraine et donc française. Or dans le domaine de l'épidémiologie de masse, les principales études sont nord-américaines, scandinaves et japonaises. Et nous savons que le niveau tant quantitatif que qualitatif de l'obésité diffère de celui de notre pays.

Par ailleurs, elle permettra de mettre en place une cohorte dont l'analyse prospective pourrait mettre l'accent sur l'évolution péjorative de cette pathologie et donner des arguments aux praticiens pour l'explorer.

Nous allons donc dans un premier temps, exposer les différents aspects de cette pathologie et les acquisitions les plus récentes. Puis nous détaillerons les différentes études qui nous ont inspirées afin de mettre au point notre étude. Enfin, nous présenterons notre questionnaire et nous donnerons les premiers résultats, qui s'ils ne sont pas statistiquement interprétables, permettent de donner une perspective à cette analyse.

Chapitre 1 :

Généralités sur

les stéatohépatites non alcooliques

I. Définition

Traditionnellement, les stéatoses hépatiques ont été classées comme alcooliques ou non alcooliques.

Les hépatopathies stéatosiques non alcooliques sont une cause fréquente d'hépatopathies chroniques. Elles sont caractérisées par une élévation modérée des transaminases sériques en l'absence de consommation excessive d'alcool ou d'autre maladie du foie (18).

Les hépatopathies stéatosiques non alcooliques comprennent les stéatoses hépatiques non alcooliques et les stéatohépatites non alcooliques, thème de notre thèse.

La présence d'une hépatopathie stéatosique non alcoolique doit être évoquée chez les patients qui ont des facteurs de risque pour cette pathologie. Les facteurs de risque comportent l'obésité, le diabète, l'hypertriglycémie, une perte sévère de poids (surtout chez les patients obèses initialement) et les syndromes spécifiques associés à l'insulinorésistance.

L'hépatopathie stéatosique non alcoolique doit également être discutée dans le diagnostic différentiel d'une augmentation du taux sanguin de transaminases chez les individus recevant certains médicaments pouvant provoquer une stéatose hépatique.

Enfin, l'hépatopathie stéatosique non alcoolique doit être recherchée chez les patients présentant une élévation prolongée du taux d'alanine aminotransférase sérique lorsqu'aucune autre cause n'est décelée (12).

Ce sont les stéatohépatites non alcooliques chez l'obèse qui seront traitées dans notre thèse.

II. Prévalence

Le nombre de stéatohépatites non alcooliques semble important. Il s'agirait dans les pays industrialisés d'une des premières causes d'hépatopathies chroniques, au même rang que les hépatites alcooliques ou virales.

Des études réalisant de façon systématique des biopsies hépatiques sur des patients ayant une augmentation modérée des transaminases sans étiologie connue ont montré que 30 à 40 % des sujets avaient une stéatose et 15 à 20 % une fibrose de degré variable (19).

Aux Etats-Unis, les stéatohépatites non alcooliques représentent 7 à 11 % des diagnostics retenus au cours des ponctions biopsies hépatiques (20), alors qu'au Japon, elles ne représentent que 1,2 % (21).

Cette prévalence sous-estime le nombre réel de stéatohépatites non alcooliques, dont le diagnostic est défini idéalement par l'histologie..

Cette prévalence augmente si l'on étudie une population obèse ou diabétique. Une étude recherchant les hépatopathies stéatosiques non alcooliques (que les anglo-saxons dénomment Non-alcoholic fatty liver disease), qui incluent les stéatohépatites non alcooliques, retrouve 90 % d'atteintes dans la population obèse ou diabétique (22).

On sous-estime les hépatopathies stéatosiques non-alcooliques, car des patients ayant une biologie hépatique normale peuvent en être porteurs et des patients peuvent avoir une autre hépatopathie de façon concomitante.

Elles peuvent également jouer un rôle dans d'autres pathologies hépatiques, sans être forcément discernées. Certaines études ont montré que les stéatohépatites non alcooliques sont une cause d'évolution de l'hépatite C vers la cirrhose (23, 24). Il en est sans doute de même pour l'hémochromatose (25).

L'absence de test diagnostique spécifique des stéatohépatites non alcooliques, est source de difficulté. Il faut se fonder sur un ensemble de signes pour évoquer le diagnostic et une biopsie hépatique pour l'affirmer.

La prévalence des stéatohépatites non alcooliques dans la population générale n'a pas encore été établie. Mais une étude sur 351 autopsies chez des patients non sélectionnés, montre une prévalence de 6,3 % pour les stéatohépatites non alcooliques (26).

La stéatohépatite non alcoolique pourrait expliquer 16 à 32 % des anomalies biologiques hépatiques de cause inconnue (27) et pourrait être la principale cause de cirrhose d'étiologie indéterminée (4).

Dans l'étude NHANES 3 (28) qui a suivi une cohorte importante d'obèses pendant de nombreuses années, on montre que 27% des adultes ont une perturbation du bilan hépatique et que chez 79 % d'entre eux, elle reste inexplicée par une autre cause évidente. Dans la population générale

américaine, certains estiment par extrapolation le taux d'hépatopathies non alcooliques à 23 %, soit 31 millions d'habitants.

La race a parfois été incriminée. Mais la plupart des études portent sur des sujets blancs et ceux-ci sont plus touchés par l'obésité et le diabète en raison de leur niveau de vie.

Il est plausible qu'il s'agisse d'une pathologie universelle avec des variations géographiques importantes, mais qui s'expliquent facilement par l'importance des maladies causales dans les pays industrialisés.

Le sexe : Les premières études ont montré que les femmes étaient plus touchées que les hommes par cette affection. Elles représentaient entre 60 et 83 % des premières analyses et notamment celles de Powell (29) et Diehl (30). Mais les études plus récentes tendent à relativiser, voire à contredire cette donnée. (2, 18)

Ainsi une étude (31) sur des patients ayant un bilan hépatique perturbé sans autre cause évidente (hépatite C, B, hémochromatose, alcoolisme) a montré que les hommes étaient plus touchés que les femmes. Il en est de même dans l'étude Bacon (18) que nous détaillerons plus tard et dans laquelle seulement 42 % des stéatohépatites non alcooliques atteignent des femmes.

Par ailleurs, les femmes touchées le sont en général après la ménopause. On a également observé que les femmes ménopausées traitées par hormone étaient plus touchées que celles non traitées. On a donc avancé l'hypothèse d'un rôle hormonal dans cette pathologie. Certains ont ainsi évoqué le rôle des oestrogènes, car les patients traités pour un cancer de la prostate par

anti-androgène seraient plus touchés. Ils établissent ainsi le lien avec les hépatites alcooliques, puisque l'alcool étant anti-androgénique allant jusqu'à la féminisation des alcooliques, les oestrogènes seraient hépatotoxiques et les androgènes hépatoprotecteurs. Mais aucune étude vraiment statistiquement fiable sur le sujet, ne permet de démontrer cette hypothèse.

En France, une étude de la SOFRES chez 30000 patients (32) indique un surpoids (IMC compris entre 25 et 30 kg/m²), pour 28,5 % (contre 32,6 % aux Etats-Unis) et une obésité pour 8,2 % des sujets (contre 22,3 % aux Etats-Unis). De façon prospective, par rapport à notre population d'environ 60 millions d'habitants, cela laisse prédire avec une obésité de 8%, environ 5 millions de patients obèses, dont 500 000 à 1 million atteints de stéatohépatite non alcoolique. Cela fait de la stéatohépatite non alcoolique une des principales causes de cirrhose dans notre pays avec une prévalence probablement croissante dans les 10 ans à venir. (33)

III. Signes cliniques

Les stéatohépatites non alcooliques sont dans la grande majorité des cas asymptomatiques (48 à 100% des cas selon les études).

Elles semblent cependant plus symptomatiques chez les adolescents, comme le montrent les études réalisées chez les jeunes obèses (34, 35).

On note parfois quelques signes généraux à type de malaise ou de fatigue.

L'examen clinique est également très pauvre la plupart du temps, puisqu'on ne retrouve habituellement qu'une hépatomégalie.

Mais dans les formes sévères, on retrouve la majorité des signes d'insuffisance hépatique.

On recherchera ainsi :

- l'asthénie qui n'est pas spécifique
- l'ictère (à bilirubine conjuguée)
- l'encéphalopathie hépatique : troubles de la conscience, astérisis, syndrome confusionnel, coma, convulsions...
- le foetor hépatique
- les angiomes stellaires
- l'érythrose palmaire et plantaire
- l'hippocratisme digital
- les ongles blancs
- les manifestations cutanéomuqueuses hémorragiques : ecchymoses spontanées, hémorragies gingivales ou nasales, purpura
- les manifestations endocriniennes : hypogonadisme et féminisation
- les manifestations cardio-vasculaires : tachycardie, diminution modérée la tension diastolique et augmentation du débit cardiaque
- les signes de l'hypertension portale : splénomégalie, circulation veineuse collatérale porto-cave, circulation veineuse péri-ombilicale (syndrome de Cruveilhier-Baumgarten), l'ascite, l'hémorragie digestive, les varices ectopiques.

IV. Examens complémentaires

1. Biologie

La biologie montre une augmentation des transaminases de l'ordre de 2 à 4 fois la normale, avec une prédominance des ALAT (Alanine Amino Transferase), sans que l'atteinte histologique soit corrélée à l'importance de la cytolyse. Le rapport ALAT (Aspartate ALanine Transferase) sur ASAT (Aspartate AMino Transferase) est généralement supérieur à 1 dans les stéatohépatites non alcooliques, alors qu'il est plutôt inférieur à 1 dans les stéatoses alcooliques.

Les phosphatases alcalines ne sont élevées que dans un tiers des cas.

La bilirubine, l'albumine et le taux de prothrombine sont normaux, avant l'apparition d'une cirrhose.

La ferritine, quant à elle, est supérieure à la normale dans près de la moitié des cas. Pour autant, elle ne signe pas une hémochromatose. L'étude Bacon (18) montré que sur 31 cas, 18 patients présentaient une modification de concentration en fer sérique, mais l'index hépatique en fer reste inférieur à 1,9. Il semble même que les taux de fer chez les hommes souffrant de stéatohépatites non alcooliques soit supérieurs à ceux des femmes présentant la même affection.

On n'a jamais pu démontrer de lien entre la surcharge en fer et les stéatohépatites non alcooliques, mais on pense que les deux résultent en fait du même désordre métabolique. La corrélation entre le taux de surcharge en

fer et le degré d'atteinte hépatique, notamment dans la fibrose, est rapportée dans certaines études (36) et réfutée dans d'autres (10, 37)

Environ 30 et 50 % des patients ayant une stéatohépatite non alcoolique ont un diabète ou une intolérance au glucose (26, 30) Chez 20 à 80 % des malades, on observe une hypertriglycémie (1, 29, 30)

2. L'échographie

Aucune méthode d'exploration non invasive ne permet le diagnostic de stéatohépatite non alcoolique. (38)

La présence d'une stéatose hépatique peut être mise en évidence, dans la plupart des cas, par différentes techniques d'imagerie : l'échographie, la tomographie par ordinateur, l'imagerie par résonance magnétique. Mais aucune de ces explorations ne permet de faire la distinction entre la stéatose hépatique simple et la stéatohépatite. (39)

V. Histologie

1. Rôle de la biopsie hépatique dans le diagnostic de stéatohépatite non alcoolique

Le rôle de cet examen reste controversé. Parmi les arguments contre la biopsie hépatique, on peut retenir le pronostic de l'hépatopathie stéatosique non alcoolique chez la plupart des patients, l'absence de traitement spécifique, le risque et le coût liés à la biopsie.

Cependant, la corrélation entre les signes cliniques, histologiques et biologiques est faible dans cette maladie (40) et il est impossible d'évaluer l'état d'un patient atteint de stéatohépatite non alcoolique sans confirmation histologique.

La biopsie est le seul examen à visée diagnostique qui permet une identification et une quantification de la stéatose, de l'inflammation, de la nécrose et de la fibrose (1, 18, 41). Il est possible alors de formuler une pronostic et d'évaluer la progression de la maladie.

Cette connaissance du pronostic peut permettre d'améliorer la prise de conscience du malade et l'aider à perdre du poids, contrôler son diabète, ou une hyperlipidémie, et éviter la prise de médicaments hépatotoxiques (42).

2. Signes histologiques de la stéatohépatite non alcoolique

La définition de la stéatohépatite non alcoolique repose sur la présence au minimum de deux éléments : la stéatose et les lésions nécrotico-inflammatoires lobulaires.

La description initiale incluait la présence de corps de Mallory, d'une ballonnisation des hépatocytes, d'un infiltrat inflammatoire à prédominance lobulaire, d'une fibrose périsinusidale (1, 41). Mais on considère maintenant que chez un patient donné, seuls certains de ces signes peuvent être présents (18).

Les corps de Mallory sont moins fréquemment observés dans la stéatohépatite non alcoolique que dans les stéatohépatites alcooliques et peuvent même être absents.

Les signes de souffrance hépatocytaire lobulaire prédominent, au début, dans les zones centrolobulaires. Ils consistent en une ballonnisation des hépatocytes, mais aussi en corps acidophiles ou en une nécrose intralobulaire. Une activité nécrotico-inflammatoire portale est également rencontrée fréquemment dans la stéatohépatite non alcoolique et comporte les mêmes cellules que l'infiltrat lobulaire (neutrophiles, lymphocytes).

Initialement, la fibrose hépatique est de siège centrolobulaire et progresse dans le lobule, le long des sinusoides hépatiques. Ultérieurement une fibrose portale apparaît et peut réaliser des ponts fibreux porto-portes ou porto-centrolobulaires. L'évolution ultime est la constitution d'une cirrhose.

Brunt (43) a proposé une classification de la stéatohépatite non alcoolique en trois grades de sévérité : légère, modérée ou intense, selon l'intensité de la stéatose, l'étendue et la densité des lésions nécrotico-inflammatoires lobulaires et portales et le stade des lésions de fibrose.

Bien que cette classification n'ait pas encore été validée, c'est elle qui servira de base pour l'analyse histologique dans l'étude que nous projetons.

Classification de Brunt :

Grade :

- stéatose macrovésiculaire
 - Grade 0 : aucune

- Grade 1 : de 0 à 33 % d'hépatocytes atteints
 - Grade 2 : de 33 % à 66 % d'hépatocytes atteints
 - Grade 3 : au-delà de 66%.
- activité inflammatoire et nécrotique
 - Grade 1 (léger) : moins de 66 % de stéatose hépatocytaire avec éventuellement hépatocytes ballonnés, inflammation portale absente ou légère, polynucléaires neutrophiles +/- lymphocytes dispersés dans l'acinus.
 - Grade 2 (modérée) certains degrés de stéatose, dégénérescence ballonisante évidente au niveau de la zone 3, infiltrat inflammatoire intra-acineux, fibrose de la zone 3 périsinusoïdale pouvant être présente, légère ou modérée, inflammation portale et intra-acineuse.
 - Grade 3 (sévère) : stéatose de tout l'acinus, ballonnisation de l'ensemble, inflammation intra-acineuse, infiltrat inflammatoire associé à des hépatocytes ballonnés et inflammation portale légère à modérée.

Stade évolutif de l'hépatopathie non alcoolique :

- stade 1 : zone périsinusoïdale III / fibrose péricellulaire locale ou étendue
- stade 2 : zone périsinusoïdale III / fibrose péricellulaire et fibrose périportale locale ou étendue
- stade 3 : zone périsinusoïdale III / fibrose péricellulaire et fibrose périportale avec fibrose en ponts étendue ou locale
- stade 4 : cirrhose.

VI. Hypothèses physiopathologiques

Le développement de la stéatohépatite non alcoolique est un processus se déroulant en plusieurs étapes (44, 45).

La première étape consiste en l'accumulation de graisse dans le foie et pourrait être une conséquence de l'insulinorésistance (8).

Chez la plupart des patients, la stéatose restera isolée sans apparition d'autres lésions et sans évolution vers la fibrose (2,3), mais au prix d'une plus grande vulnérabilité du foie aux agressions extérieures (stress oxydatif, hypoxie, endotoxémie) (44).

Dans certaines circonstances, une nouvelle atteinte du foie, surajoutée à la stéatose, pourrait induire la nécrose et l'inflammation responsable de la stéatohépatite (46).

1. La stéatose hépatique

Dans le cadre de l'obésité, l'adipocyte, reconnu récemment comme un organe endocrine, serait capable de sécréter des substances potentiellement toxiques (Tumor Necrosis Factor, leptine, acides gras libres) qui pourraient induire l'insulinorésistance (46,47).

La stéatose hépatique pourrait être considérée comme une composante du syndrome d'insulinorésistance avec le diabète de type 2, l'obésité, l'hyperlipidémie et l'hypertension artérielle.

L'insulinorésistance et l'hyperinsulinémie survenant au cours de l'obésité ont un effet stéatogène. Elles entraînent au niveau des adipocytes une stimulation de la lipolyse conduisant à une augmentation de l'arrivée d'acides gras libres au niveau du foie, et, au niveau des hépatocytes, une augmentation de la captation des acides gras libres circulants, une augmentation de leur synthèse et une diminution de leur dégradation par la voie de la β -oxydation. L'augmentation du taux d'acides gras libres contribue également à l'insulinorésistance.

La leptine est une hormone sécrétée essentiellement par le tissu gras blanc. Elle contrôle la prise alimentaire et l'homéostasie énergétique, en jouant un rôle sur le contrôle de la satiété. Les obèses pourraient présenter une résistance à la leptine, échappant ainsi à la sensation de satiété. Dans les modèles animaux, le déficit en leptine contribue à l'apparition d'une insulinorésistance. Elle semble plus élevée dans les obésités non héréditaires. Son effet s'oppose à celui du TNF- α . Elle joue un rôle dans l'insulinorésistance et donc dans les stéatohépatites non alcooliques.

2. La stéatohépatite non alcoolique

Plusieurs hypothèses faisant intervenir différents facteurs, ont été émises pour expliquer le déclenchement des lésions de stéatohépatite non alcoolique. Ces facteurs seraient le stress oxydatif, l'arrivée au foie d'endotoxine et d'alcool endogène, l'insulinorésistance.

Le stress oxydatif pourrait expliquer la survenue des lésions de nécrose et d'inflammation au cours des stéatohépatites non alcooliques. Le stress oxydatif résulte de l'augmentation de la β -oxydation des acides gras à

courte, moyenne et longue chaînes par les mitochondries, des acides gras à très longue chaîne par les peroxysomes, et aussi par l'augmentation de l' ω -oxydation des acides gras à longue et très longue chaîne par le cytochrome P450CYP2E1 et 4A (45).

Ces processus oxydatifs produisent des électrons libres de l' H_2O_2 et des composés réactifs de l'oxygène (EROS) et entraînent la déplétion du glutathion et de la vitamine E qui sont puissants anti-oxydants (45).

Le stress oxydatif stimule aussi la synthèse de plusieurs cytokines. La peroxydation lipidique et la stimulation de la production des cytokines interviennent dans la destruction des membranes cellulaires, nucléaires et mitochondriales et pourraient contribuer à la nécrose hépatocytaire.

Les produits finaux de la peroxydation lipidique peuvent activer les cellules stellaires qui produisent du collagène conduisant à la fibrose.

Une autre hypothèse physiopathologique pour le développement de la stéatohépatite non alcoolique invoque une augmentation de l'arrivée d'endotoxines dans le foie stéatosique fragilisé.

La toxicité hépatique de l'endotoxine serait expliquée par des adaptations du foie stéatosique qui favoriseraient l'atteinte hépatique dans les situations de stress (TNF- α , cytokines cytotoxiques, interleukine) et par la perte du rôle protecteur de la leptine vis-à-vis de la toxicité de l'endotoxine ou du TNF- α .

Toxicité de l'alcool endogène : Les études chez l'animal ont montré que le foie stéatosique est très vulnérable aux endotoxines et à l'alcool provenant

des bactéries intestinales. Chez les patients présentant une hépatopathie stéatosique non alcoolique, on observe une augmentation de la croissance bactérienne et une production d'alcool endogène (49). La diminution de la motricité intestinale au cours de l'obésité pourrait favoriser la pullulation microbienne responsable de ce phénomène. Si l'hypothèse de l'alcool endogène était vérifiée, son rôle dans la production de lésions hépatiques se ferait par l'intermédiaire des cytokines provoquant le stress oxydatif (50).

Rôle de l'insulinorésistance : L'insulinorésistance jouerait un rôle, non seulement dans l'apparition de la stéatose, mais également dans la progression de celle-ci vers la stéatohépatite.

Plusieurs études récentes (15, 17) ont montré la présence d'une insulinorésistance chez les patients atteints de stéatohépatite avec une corrélation entre le degré d'insulinorésistance et les lésions de stéatohépatite dans une population de patients atteints d'obésité morbide.

Les mécanismes moléculaires pouvant expliquer la nécrose et l'inflammation hépatocytaire au cours de l'insulinorésistance ont été étudié chez l'animal. L'insulinorésistance est caractérisée par l'activation basale d'une sérine kinase, l'Ikappakinase β (IKK β) (51). Cette activation a un rôle causal dans l'insulinorésistance : acides gras libres, hyperglycémie, endotoxémie. L'activation de l'IKK β a également des effets proinflammatoires et pourrait être responsable d'une atteinte nécrotico-inflammatoire au niveau hépatique.

VII. Facteurs associés

1. L'obésité

Elle joue un rôle important. La première étude de prévalence sur les stéatohépatites non alcooliques a d'ailleurs été réalisée sur une population obèse (52).

On trouve selon les cohortes entre 50 et 90% d'hépatopathies non alcooliques (53, 54). Dans l'étude NHANES 3 (28), qui suit une cohorte d'obèses, seuls 30% des hommes et 40 % des femmes ont une hépatopathie non alcoolique.

L'obésité associée à d'autres facteurs comme l'alcool augmente de façon considérable le risque d'hépatopathies. L'étude Bellentani (55) montre que chez les alcooliques, 46 % de non-obèses ont une hépatopathie alors que 95% des obèses en ont une. De même pour la cirrhose. On peut très bien imaginer que ces patients présentent une hépatopathie mixte, alcoolique et non-alcoolique, sans qu'il soit possible d'en faire la différence histologique.

En revanche dans l'étude NHANES 3 (28), il n'y a pas plus d'hépatopathies non alcooliques chez ceux qui boivent que chez les autres.

De même l'exposition à des produits chimiques peut induire une hépatopathie non alcoolique. Il en est ainsi de certains médicaments. Le plus connu et le plus répandu est bien sûr l'amiodarone, dont les effets secondaires hépatiques peuvent être entraîner une hépatite similaire aux stéatohépatites non alcooliques.

On peut également dire que tout porte à penser qu'il y a une corrélation entre le degré d'atteinte hépatique et le niveau d'obésité. Dans l'étude de Wanless et Lentz (26), on retrouve 2,7 % de stéatohépatites non alcooliques chez les patients proches du poids idéal, et 18,5 % chez ceux ayant un surpoids de plus de 40 %. Dans cette étude, le degré d'obésité est nettement corrélé à la prévalence des stéatohépatites non alcooliques et au niveau d'atteinte hépatique.

Par ailleurs la répartition adipeuse semble jouer un grand rôle. Kral (13) a ainsi montré une corrélation significative entre le degré de stéatohépatite et le rapport taille sur hanche, en mettant l'accent sur le rôle de la graisse centrale et donc viscérale dans le développement de cette pathologie.

2. Dyslipidémie :

NHANES 3 (28) a montré que les patients ayant une hypertriglycéridémie supérieure à 2 g/l, ont 3 fois plus de chances d'avoir une d'hépatopathie non alcoolique. Ceux ayant un HDL < 0.35 g/l ont deux fois plus de chance.

Les différentes études décrivent une prévalence oscillant entre 20 et 81% des cas.

3. Insulinorésistance et diabète

Selon les études, le diabète, l'hyperglycémie ou l'insulinorésistance sont décrits dans 20 à 75 % des patients atteints. L'existence d'une

insulinothérapie ou non ne semble pas modifier la prévalence des stéatohépatites non alcooliques.

Quant à l'insulinorésistance et même au syndrome d'insulinorésistance, ils semblent jouer un rôle majeur dans le développement de la pathologie qui nous intéresse. L'insulinorésistance se définit par une réponse cellulaire à l'insuline endogène ou exogène. Il en résulte une hypersécrétion d'insuline, qui aura un rôle stéatogène. Elle stimulera la lipolyse au niveau des adipocytes et donc augmente l'arrivée d'acides gras libres au niveau du foie. D'autre part, au niveau des hépatocytes, elle entraîne une augmentation de la captation des acides gras libres, une augmentation de leur synthèse et une diminution de leur dégradation par la bêta-oxydation (44).

Le diagnostic de syndrome d'insulinorésistance reprend les critères de World Health Organization :

- diabète
- intolérance au glucose
- et/ou une insulinorésistance
- avec au moins deux des critères suivants
 - hypertension artérielle ($> 140/90$ mm Hg ou sous traitement anti-hypertenseur)
 - une hypertriglycéridémie supérieure à $1,7$ mmol/l
 - une diminution du HDL $< 0,9$ mmol/l pour les hommes et < 1 mmol/l pour les femmes
 - une obésité centrale avec un ratio taille sur hanche $> 0,9$ pour les hommes et $> 0,85$ pour les femmes ou un IMC > 30 kg/m²
 - une microalbuminurie

Il faut avoir au moins deux critères pour être atteint du syndrome.

Ce syndrome décrit par Reaven en 1988 (56) et évoqué par Jean Vague dans les années 50 (57), est fortement corrélé au risque de coronaropathie, et pourrait également jouer un rôle dans la formation de stéatohépatites non alcooliques.

L'insulinorésistance semble être le cœur du syndrome et l'origine des autres perturbations.

4. Autres facteurs associés

Ils sont plus marginaux, mais nous citerons tout de même l'anastomose jéjuno-iléale, la dérivation pancréato-biliaire, la résection de l'intestin grêle, la gastrectomie utilisée dans l'obésité, l'alimentation parentérale prolongée, la lipodystrophie, le syndrome de Weber-Christian, les diverticulites du grêle, l'incidence de certains médicaments dont l'amiodarone, le tamoxifène, l'isoniazide et les stéroïdes notamment. Récemment, on a même citer une exposition à des produits pétro-chimiques.

VIII. Traitement

Aucune étude contrôlée n'a été publiée sur les modalités du traitement de l'hépatopathie stéatosique non alcoolique.

En l'absence de traitement spécifique, l'action prioritaire est une correction des facteurs de risque des stéatohépatites non alcooliques.

1. La réduction pondérale

Elle s'adresse aux patients présentant une surcharge pondérale (IMC > 25 kg/m²) et ayant une hépatopathie stéatosique non alcoolique.

L'objectif est une perte de 10 % du poids initial. Chez les patients présentant une surcharge pondérale et une élévation des aminotransférases, une réduction de 10 % du poids corporel ou davantage corrige le taux d'aminotransférase et diminue l'hépatomégalie (58).

La conséquence de la réduction pondérale est une augmentation de la sensibilité hépatique à l'insuline. Une perte de poids très rapide peut provoquer une aggravation de la stéatohépatite et entraîner une défaillance hépatique (10).

Il est conseillé de ne pas dépasser une perte de poids hebdomadaire de 500 à 1000 grammes. Lorsque la perte de poids est rapide et sévère (supérieure à 2500 grammes par semaine), une surveillance des facteurs hépatiques doit être associée.

Les conseils diététiques confortent une réduction calorique et une diminution des acides gras libres saturés de telle sorte que les lipides représentent moins de 30 % de l'apport énergétique journalier. Une supplémentation en acides gras polyinsaturés peut améliorer la sensibilité à l'insuline, alors que les fibres pourraient diminuer l'insulinorésistance, mais ces deux mesures n'ont pas fait l'objet d'évaluation.

La valeur de l'exercice physique pour l'obtention et le maintien de la perte de poids est maintenant bien établi (59). L'amélioration de la sensibilité à l'insuline est corrélée à l'intensité de l'exercice, mais l'exercice seul n'est pas suffisant pour l'obtention et le maintien de la réduction pondérale chez beaucoup de patients.

Le rôle des traitements médicamenteux de l'obésité dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique reste encore à étudier. Deux molécules, l'Orlistat et la Sibutramine, ont démontré une bonne efficacité sur le contrôle des paramètres métaboliques, mais n'ont pas été étudiées dans la prise en charge de l'hépatopathie stéatosique. Elles pourraient être prescrites en association avec les conseils hygiéno-diététiques pour les patients ayant un IMC > 30 kg/m², en tenant des contre-indications de ces produits.

Les traitements chirurgicaux et surtout le bypass gastrique proximal peuvent s'adresser aux patients présentant une obésité morbide (IMC > 35 kg/m²) après une évaluation soigneuse à la recherche de pathologies associées à l'obésité et des risques de développer une décompensation de leur hépatopathie à la faveur d'une perte de poids rapide.

2. l'insulinorésistance

Le fait que le rôle de l'insulinorésistance soit prépondérant dans la survenue d'une stéatohépatite non alcoolique et que l'association de cette hépatopathie avec l'obésité et le diabète soit bien établie, ont conduit à tenter de traiter les stéatohépatites non alcooliques en traitant l'insulinorésistance. Il a été montré que deux classes de molécules pouvaient corriger l'insulinorésistance :

- les biguanides (Metformine)
- les thiazolidinediones (rosiglitazone, pioglitazone).

Dans une étude récente, le traitement par Metformine chez des patients présentant une stéatohépatite non alcoolique entraînait une diminution significative du taux sérique des aminotransférases (60). Cependant aucune étude histologique n'a été réalisée.

Dans une autre étude (61), une série de dix patients avec stéatohépatite non alcoolique a été traitée par troglitazone pendant 6 mois. Au décours du traitement, 9 patients sur 10 avaient une diminution de la valeur moyenne des transaminases sériques et le score d'inflammation était amélioré chez 5 sujets. Cette étude n'était pas suffisamment longue pour étudier l'évolution de la fibrose et la troglitazone a été retirée du marché devant une hépatotoxicité.

Les autres thiazolidinediones devraient faire l'objet de futures études. La rosiglitazone et la pioglitazone sont des agonistes PPAR δ (Peroxisome proliferating activating receptors) utilisés dans le traitement de l'insulinorésistance. Elles inhibent la sécrétion de cytokines proinflammatoires au niveau hépatique.

3. Le traitement du diabète

Chez les patients diabétiques, l'hémoglobine A1c devrait être inférieure à 7 % par des mesures thérapeutiques. L'impact de ce traitement n'a pas été établi dans les stéatohépatites non alcooliques.

4. Les hypolipémiants

L'hypertriglycéridémie est souvent associée à la stéatohépatite non alcoolique, mais aucune étude n'a montré l'efficacité des hypolipémiants sur la fonction hépatique de l'histologie hépatique.

5. Les médicaments hépatoprotecteurs

Trois molécules connues pour leur effet hépatoprotecteur ont été utilisées chez des patients présentant des stéatohépatites non alcooliques : la vitamine E, l'acide ursodesoxycholique, la bétaïne.

Si des résultats encourageants sont obtenus avec ces 3 produits, soit sur le taux des aminotransférases, soit sur la stéatose, des études prospectives sur de plus grands effectifs devraient être réalisées pour confirmer ces données.

Chapitre 2 :

Différentes études concernant les stéatohépatites non alcooliques

Nous avons tenu à détailler plusieurs études, qui sont soit des références dans l'étude de stéatohépatites non alcooliques depuis 20 ans, soit faites dans un domaine qui se rapporte à notre étude.

Elles nous ont donc inspiré pour mettre au point notre étude.

I. Etude DIEHL (30)

Ayant observé que des patients n'ayant dans leur histoire aucune consommation d'alcool, présentaient une atteinte hépatique dont l'histologie était similaire à celle des hépatopathies alcooliques, Diehl a analysé les dossiers de 68 patients alcooliques et de 39 patients non-alcooliques. Dans les deux groupes, on observait des lésions hépatiques similaires. L'objectif de cette étude était de rechercher les différences cliniques et biologiques permettant de séparer ces deux entités.

1. Méthodologie

Entre 1979 et 1984, les dossiers de 298 patients ayant bénéficié d'une ponction-biopsie hépatique montrant des lésions du type de ce celles que l'on retrouve dans la maladie alcoolique ont été recueillies. Histologiquement, on notait une stéatose à prédominance centrolobulaire, la présence de corps de Mallory et une fibrose périveinulaire et péri-cellulaire.

Ont été exclus de cette étude rétrospective, les dossiers dont les données étaient insuffisantes pour répondre au questionnaire clinique. Il restait alors 129 cas.

Les observations ont été réparties en trois groupes :

- les sujets ne consommant pas d'alcool : 39 cas
- les sujets consommant de l'alcool : 68 cas (consommation > 80 g d'alcool par jour)
- ceux ayant une consommation d'alcool avouée proche de la limite : 22 cas

Seules les deux premières catégories ont été retenues pour l'étude.

Pour chaque patient, ont été recueillis :

- l'âge,
- le sexe,
- l'indication de la biopsie,
- les antécédents de transfusion,
- les médicaments,

et l'absence ou la présence :

- d'obésité, définie par un surpoids de 10% par rapport au poids idéal
- de diabète, défini par une glycémie supérieure à 1,5 g/l ou par un traitement par antidiabétiques oraux ou par insuline
- de varices oesophagiennes,
- d'hépatomégalie,
- de splénomégalie,
- d'ascite,
- d'encéphalopathie hépatique,
- de syndrome hépato-rénal

- d'autres maladies extra-hépatiques

Les paramètres biologiques suivants ont été évalués :

- les transaminases ASAT et ALAT
- les phosphatases alcalines
- la bilirubine totale
- la protidémie
- l'albuminémie
- la glycémie
- la triglycéridémie
- la cholestérolémie
- le taux de prothrombine
- les gamma GT

au moment de la réalisation de la biopsie.

L'analyse anatomo-pathologique recherchait :

- une stéatose micro ou macro vésiculaire
- une atteinte cellulaire
- la présence des corps de Mallory
- une inflammation intralobulaire et portale
- une fibrose
- une cirrhose

2. Résultats

Dans la cohorte des patients ne consommant pas d'alcool, on retrouve :

- significativement plus de femmes (81% vs 42%, $p < 0.001$)
- une proportion égale de diabétique (55% vs 38%)
- significativement plus d'obèses (71% vs 29%, $p < 0.001$)
- significativement plus de pathologies associées
- et donc significativement plus de prises médicamenteuses, notamment à visée cardiaque, hormonale (œstrogène ou thyroïdiennes), diurétiques, hypoglycémifiants
- une proportion égale d'antécédents de transfusion

Les indications de la biopsie hépatique diffèrent entre les deux groupes. Ainsi, on retrouve 77 % de patients asymptomatiques (présentant une hépatomégalie ou une perturbation du bilan hépatique) dans la cohorte des patients ne consommant pas d'alcool et seulement 12 % dans l'autre.

De même, on retrouve surtout des complications dans le groupe des patients ayant une consommation excessive d'alcool. Seul, un patient non alcoolique est décédé des suites de sa maladie hépatique pendant l'étude, alors que dans le même temps, 6 patients ayant une consommation excessive d'alcool sont morts.

Sur le plan biologique, on retrouve chez les patients n'ayant pas de consommation,

- un nombre sensiblement identique de patients ayant une augmentation des transaminases supérieure à 3 fois la normale
- une différence significative quant au rapport ASAT/ALAT qui est beaucoup plus souvent supérieur à 3 dans le groupe alcoolique (86%/32%, $p < 0.001$)

- une part significativement moins importante de patients ayant une hyperbilirubinémie, une hypoalbuminémie et un temps de prothrombine allongé

La biopsie hépatique ne montre pas de différence qualitative, puisqu'il s'agit du critère d'inclusion dans l'étude. Mais l'analyse comparée des deux groupes montre tout de même des différences quant à la sévérité des lésions. Ainsi, on retrouve significativement moins de fibrose ou de cirrhose dans le groupe non alcoolique. On note également moins la présence d'inflammation lobulaire. Les corps de Mallory sont plus souvent présents chez les patients alcooliques.

Les signes cliniques associés à une atteinte hépatique sévère tels que l'hypertension portale sont moins fréquents chez les patients non alcooliques atteints que chez les patients alcooliques. Ainsi 15 patients non alcooliques ont une fibrose marquée ou une cirrhose (38 %), mais seulement 4 (10 %) ont une hypertension portale. Alors que dans la cohorte alcoolique, 43 patients (63%) ont une fibrose ou une cirrhose et 18 (26 %) ont une hypertension portale.

3. Discussion

Il est établi que des patients diabétiques ou obèses peuvent développer une hépatopathie semblable à l'hépatopathie alcoolique, sans avoir une consommation excessive d'alcool.

Les deux cohortes de patients de cette étude présentent des différences cliniques et biologiques, mais une similitude histologique. Il est impossible

de distinguer par l'analyse anatomo-pathologique les deux entités, même si les atteintes des patients ayant une consommation d'alcool excessive sont plus sévères, avec la présence plus fréquente de corps de Mallory, d'inflammation parenchymateuse ou de fibrose. Mais ces critères ne permettent pas une distinction objective.

La différence existe aussi dans le pronostic. Les études menées sur les patients ayant une consommation excessive d'alcool ayant une cirrhose montre une survie à 5 ans de 90 % pour ceux qui cessent leur consommation d'alcool et inférieur à 60 % pour ceux qui la continuent.

On note également une différence quant à la symptomatologie beaucoup plus intense dans le cas de la cohorte alcoolique, même si très souvent dans la cohorte non-alcoolique, la biopsie n'a été réalisée qu'à un stade avancé de fibrose ou de cirrhose, puisque les signes cliniques étaient pauvres.

Cela prouve néanmoins que la stéatohépatite non alcoolique est une maladie évolutive qui peut conduire à la cirrhose et à la mort. Un patient est d'ailleurs décédé de ce fait au cours de l'étude.

La prévalence des stéatohépatites non alcooliques dans la population générale n'est pas connue. Cette étude montre le rôle important de l'obésité et du diabète. Même si pour ce dernier la différence avec l'autre cohorte est non significative, la proportion reste supérieure à celle de la population générale. Etant donné l'explosion de ces pathologies dans nos sociétés, le nombre de stéatohépatites non alcooliques est très important.

Cette étude montre aussi la prédominance des femmes parmi les patients porteurs d'une stéatohépatite non alcoolique. Or beaucoup de ces femmes en période ménopausée prenaient un traitement hormonal substitutif. De plus, un patient masculin, non obèse et non-diabétique a développé une stéatohépatite non alcoolique alors qu'il prenait un traitement hormonal à base d'œstrogène pour un cancer métastatique de la prostate. On sait également que les femmes alcooliques sont plus exposées à la cirrhose que les hommes. Enfin, l'alcool est anti-androgénique provoquant une féminisation de l'alcoolique. On peut donc penser que les œstrogènes de synthèse ou non et leur domination sur les hormones masculines pourraient jouer un rôle dans le développement des lésions hépatiques.

L'étiologie des stéatohépatites non alcooliques reste donc indéterminée. On peut avancer cependant que l'obésité et le sexe féminin semblent être des facteurs associés importants.

L'évolution de cette pathologie n'est pas bénigne et nécessite donc systématiquement des investigations complémentaires, d'autant que la corrélation entre les signes cliniques et biologiques d'une part et l'intensité des lésions hépatiques d'autre part est mauvaise.

4. Apport pour notre étude

L'étude Diehl (30) est la plus ancienne des études présentées ici. Elle est une référence puisqu'elle a été la première la première à comparer deux cohortes de malades (ceux ayant une consommation excessive d'alcool et ceux ne consommant pas d'alcool).

Elle a ainsi mis en évidence l'importance de l'obésité dans les stéatohépatite non alcoolique. Elle justifie donc pleinement le fait que nous ayons choisi de porter notre analyse sur cette population.

Elle montre que l'association ou non du diabète à l'obésité n'influe pas grandement sur la fréquence de l'apparition d'une stéatohépatite. C'est pourquoi nous n'avons pas fait du diabète un critère d'exclusion ou d'inclusion à notre étude.

Elle insiste enfin sur le caractère potentiellement péjoratif des stéatohépatites non alcooliques et sur l'absence de corrélation entre d'une part les constantes biologiques et cliniques et d'autre part la sévérité des lésions hépatiques. Elle nous conforte donc dans l'idée que nous avons réalisé des ponction-biopsies hépatiques chez des patients pour lesquels cela était nécessaire, et non pas pour les besoins d'une étude scientifique.

Ces ponctions biopsies hépatiques ont été réalisées dans le but de :

- déterminer une conduite à tenir
- justifier un traitement
- préciser un diagnostic étiologique

II. Etude POWELL (29)

A travers une étude rétrospective, les dossiers de 42 patients ayant une stéatohépatite non alcoolique ont été exploités.

1. Méthodologie

42 patients ont été sélectionnés au cours d'une période de 21 ans suivant les critères suivants :

- la biopsie hépatique montrait une stéatose macrovésiculaire associée à une inflammation avec ou sans la présence de corps de Mallory ou de cirrhose
- la conviction d'une consommation nulle ou très modérée d'alcool
- l'absence d'hépatite virale B ou non A – non B.

Les biopsies ont toutes, sauf une, été réalisées dans le cadre du bilan d'une hépatomégalie ou d'une perturbation de la biologie hépatique.

Les examens pour rechercher une autre cause d'hépatopathie étaient :

- échographie hépatique
- dosage du coefficient de saturation de la transferrine
- ferritinémie
- cuprémie
- céruléoplasminémie
- dosage de l'alpha 1 antitrypsine
- dosage des anticorps non spécifiques

La consommation d'alcool a été appréciée par l'interrogatoire du malade, de ses proches et du médecin traitant. Tous les patients retenus consommaient moins de 40 g d'alcool par semaine. Un dosage sanguin de la transferrine desialylée qui est un marqueur restant élevé une semaine après une consommation excessive d'alcool, a été réalisé. Les auteurs préfèrent utiliser

ce dosage plutôt que celui de l'ASAT mitochondrial ou du ratio ASAT mitochondrial sur ASAT total qui semblent tous deux moins fiables.

Les autres marqueurs de l'alcoolisme tels que le rapport ASAT/ALAT, le taux de Gamma GT, l'hyper uricémie ou l'augmentation du volume globulaire moyen ont été étudiés, mais ne sont pas spécifiques de l'origine alcoolique de l'atteinte hépatique.

2. Résultats

35 patients (83 %) sont des femmes.

Tous les patients sont obèses (surpoids de 10 % par rapport au poids idéal) à l'exception de deux qui présentent une lipodystrophie.

26 patients (62 %) présentent une hyperlipidémie.

15 patients (36 %) sont diabétiques.

Aucun patient ne présente de dysthyroïdie.

Tous les patients sauf deux, présentent une hépatomégalie confirmée par l'échographie.

Les signes cliniques retrouvés se limitent généralement à une hépatomégalie, assez souvent associée à un érythème palmaire. Seuls deux patients cirrhotiques présentent des signes d'hypertension portale. Aucun

patient n'a présenté de décompensation hépatique au cours de l'étude. Un patient a présenté un hépatocarcinome quatre ans après l'étude, avec des métastases rendant le traitement chirurgical impossible et ayant abouti à la mort après 7 ans.

Les marqueurs des hépatites virales étaient négatifs pour tous les patients.

Les marqueurs biologiques hépatiques étaient perturbés pour tous les patients sauf deux. L'un ayant eu une ponction-biopsie hépatique au cours d'une cholécystectomie.

Les ALAT sont en moyenne supérieurs aux ASAT, ce qui est contraire aux résultats des études chez les patients alcooliques. Il n'y a pas de corrélation entre le taux de transaminases et le degré d'atteinte histologique.

32 patients (76 %) des patients prennent un traitement médicamenteux chronique. Aucun de ces traitements ne peut véritablement expliquer l'atteinte hépatique. Ainsi aucun patient ne reçoit d'amiodarone ou du maléate de perhexiline, qui eux sont connus pour produire ce type de lésions. Les deux patients traités pour une lipodystrophie ont bénéficié d'une corticothérapie.

La ponction biopsie hépatique objective :

- chez tous les patients une stéatose et une inflammation lobulaire
- 4 présentent des corps de Mallory
- 3 ont une cirrhose
- 18 ont une fibrose à des degrés variables.

13 patients ont eu plusieurs biopsies permettant de juger de l'évolution de l'affection. Ceux ayant une cirrhose ont présenté une évolution proche des cirrhoses alcooliques avec le développement des corps de Mallory et de la cirrhose. Rappelons qu'un patient a présenté un hépatocarcinome. Un patient a développé en 8 ans une fibrose, puis une cirrhose. 3 ont développé une fibrose. Chez un patient la fibrose a régressé, ne laissant qu'une stéatose, sans qu'il ait eu de perte de poids importante. 6 patients n'ont pas montré d'évolution au cours de 4 années.

Parmi ces 13 patients, 12 n'ont pas modifié leur poids au cours de l'étude. Un seul a perdu 40 kilos et a présenté le développement d'une fibrose importante, ce que d'autres études ont déjà mis en évidence

On n'a pas observé de corrélation entre d'une part la sévérité de l'atteinte histologique et d'autre part le degré d'obésité, de diabète ou d'hyperlipidémie.

3. Discussion

La stéatose macrovésiculaire est une pathologie fréquente, réversible et présumée bénigne. L'association avec une inflammation lobulaire ou une fibrose est plus grave. Les stéatohépatites non alcooliques ne sont décrites que depuis peu de temps.

La plupart des études associe les stéatohépatites non alcooliques à l'obésité, au diabète, à la malnutrition protidique, à l'anastomose jéjuno-iléale, à

certaines médicaments (amiodarone et maleate de perhexiline) ou à l'hyperalimentation parentérale.

Cette étude a particulièrement été vigilante pour exclure les patients ayant une consommation excessive d'alcool.

Les résultats montrent un rôle important du sexe féminin, de l'obésité, du diabète et de l'hyperlipidémie, comme facteurs associés. Les signes cliniques sont toujours très modérés, alors que 50 % des patients présentaient une fibrose ou une cirrhose.

Le rôle exact des facteurs associés dans le développement de la maladie reste flou. On a évoqué la synthèse et la sécrétion hépatique des triglycérides.

Le problème est celui de l'évolution des stéatohépatites non alcooliques. On sait que certains évolueront vers la cirrhose, mais on ne peut pas prédire lesquels. On sait juste qu'à ce moment-là, leur évolution s'apparente aux cirrhoses alcooliques.

4. Apport pour notre étude

Cette étude est importante, parce qu'elle a en fait défini les critères cliniques, et notamment les facteurs associés, qui sont aujourd'hui reconnus, même s'ils sont parfois controversés, comme étant ceux des stéatohépatites non alcooliques.

Elle montre ainsi que ces hépatopathies sont associées, en ordre décroissant, à l'obésité, au diabète et à l'hyperlipidémie. Elle nous a donc conduit à répertorier le diabète et l'hyperlipidémie, en qualité de facteurs adjuvants à l'obésité.

Elle a également prouvé que l'évolution des stéatohépatites non alcooliques pouvait être létale, ce qui renforce notre conviction que ce sujet doit être mieux exploré.

Elle a aussi prouvé que parmi les patients n'ayant pas ou presque pas de signes cliniques, mais simplement une perturbation du bilan biologique hépatique, 50 % présentaient une fibrose. Ceci nous a conduit à ne retenir comme seul critère positif permettant de retenir une indication de ponction biopsie hépatique, l'augmentation des transaminases et des gamma GT.

Enfin, elle n'a pas noté de corrélation entre le degré d'obésité et la sévérité de l'atteinte hépatique. Ceci est un des arguments que nous avons retenus pour ne pas quantifier l'obésité dans notre étude, mais simplement pour la définir par l'affirmative, lorsque l'IMC est supérieur à 30, ce qui est un critère d'obésité certaine et non discutable.

III. Etude WANLESS (26)

Il s'agit d'étudier à partir d'autopsies les stéatohépatites non alcooliques chez les patients obèses en les comparant à une même population de patients non obèses.

1. Méthodologie

Les autopsies réalisées de 1960 à 1987 à l'hôpital de Toronto (Canada) ont permis de sélectionner 207 patients obèses. On a également sélectionné 207 patients non obèses.

L'obésité a été définie en fonction du poids idéal selon la classification suivante :

- obésité 0 : surpoids inférieur à 10 %
- obésité 1 : surpoids compris entre 10 et 39 % du poids idéal
- obésité 2 : surpoids supérieur à 40 %

L'enquête clinique a permis de déterminer :

- la taille
- le poids
- les récentes modifications de poids
- la durée de l'hospitalisation terminale
- la glycémie et l'historique d'un éventuel diabète
- la cause de la mort
- les autres hépatopathies
- la consommation d'alcool définie selon les critères classiques de l'interrogatoire et de la biologie
- l'existence d'une hépatite virale
- les traitements médicamenteux dont notamment l'insuline, l'héparine, les stéroïdes, l'amiodarone, le perhexilène et les anorexiques, ainsi que les traitements par glucose intra-veineux dans les semaines précédentes le décès.

Parmi les 414 patients de l'étude répartis en deux groupes, 63 patients présentaient une consommation d'alcool excessive et ont donc été exclus de l'étude. 295 patients ont eu un changement de poids récent.

L'étude anatomo-pathologique du foie a permis de rechercher :

- une stéatose classée de 0 à 2
- une stéatohépatite classée de 0 à 3
- la présence de corps de Mallory classée de 0 à 3
- une fibrose classée de 0 à 3, le stade 3 étant la cirrhose

2. Résultats

A. La stéatose

La prévalence et la sévérité de la stéatose sont proportionnelles au stade de l'obésité. Ainsi par exemple, la stéatose de grade 2 se retrouve chez 7,1 % des patients non obèses et chez 29,2 % des patients obèses. Cette différence est statistiquement significative ($p < 0.001$). L'association ou non du diabète à l'obésité ne modifie pas les pourcentages. De même pour le recours ou non à l'insuline. L'amaigrissement rapide avant le décès ne modifie pas non plus apparemment les chiffres.

B. La stéatohépatite

Sur 351 patients, 22 ont une stéatohépatite. Cette proportion est aussi liée au degré d'obésité. On retrouve en effet 2,7 % de stéatohépatite chez les patients non obèses et 18,5 % chez les patients obèses de stade 2. Cette

différence est statistiquement significative ($p < 0.001$). En revanche, il existe une différence pour les patients obèses diabétiques qui sont plus touchés (12,2 % contre 4,7 %, $p < 0,05$). Il existe également une différence entre ceux traités ou non par insuline, mais elle n'est pas statistiquement significative.

Les patients obèses ayant eu une perte de poids important durant leurs dernières semaines de vie, sont plus touchés par la stéatohépatite (23,3% contre 8,3 %, $p < 0.05$). Ils ont perdu entre 6 et 11 kilos par mois. La proportion d'hommes et de femmes est la même. Mais leur nombre est trop faible pour en tirer des conclusions statistiques.

La durée d'hospitalisation terminale n'a pas d'incidence sur l'atteinte hépatique.

La prévalence des stéatohépatites est proportionnelle à la prévalence des stéatoses.

Les facteurs de risque de la stéatohépatite semblent indépendants les uns des autres, puisque sur les 22 patients, tous sauf deux, n'avaient qu'un facteur de risque. La prévalence de la stéatohépatite semble cependant augmenter avec le nombre de facteurs. On peut donc penser qu'ils sont indépendants, mais que leurs effets pathogènes s'accumulent.

Le sexe féminin ou masculin ne joue pas de rôle sur la prévalence.

C. La fibrose

Elle est aussi corrélée au degré d'obésité, au diabète de type 2, à la stéatose.

Elle est légèrement plus présente chez les patients ayant eu une perte de poids importante.

D. Rôle du sexe

Dans la cohorte obèse, il y a deux fois plus de femmes que d'hommes. Chez ceux ayant une obésité de stade 2, il y en a 4,4 fois plus.

Parmi les patients ayant une stéatose, il n'y a pas de différence homme-femme. Mais pour la stéatohépatite, le ratio femmes sur hommes est de 1,75. Pour ceux ayant une fibrose sévère, il est de 2,4.

3. Discussion

Cette étude confirme que la stéatohépatite est associée à l'obésité et que le degré de stéatose est corrélé au degré d'obésité.

La stéatohépatite semble moins fréquente chez les patients obèses que chez les patients ayant une consommation excessive d'alcool. Mais la pathogénie et le rôle exact des différents facteurs de risque est insuffisamment compris pour que l'on puisse en tirer une conclusion.

En tout état de cause, la stéatohépatite est associée à l'obésité puisqu'on la retrouve bien plus souvent dans cette population que chez les non obèses. Cette prévalence (18,5 %) dans cette étude est d'ailleurs bien supérieure à celle observée dans les études préalables, où elle se chiffrait entre 1 et 9%.

Cela peut s'expliquer par le fait que l'autopsie permet une étude beaucoup plus large du parenchyme hépatique que la ponction-biopsie.

On ne peut pas non plus éliminer totalement la possibilité que parmi les patients de cette étude, certains avaient une consommation d'alcool excessive, qui n'a pas été identifiée et qui n'a donc pas permis de les exclure. Mais on peut tout de même noter que beaucoup de patients ont connu une hospitalisation ou une vie en institution précédant leur décès, ce qui est incompatible a priori avec une consommation d'alcool élevée.

Les facteurs de risques de la stéatohépatite qui sont l'obésité, le diabète, la perte de poids récente et la stéatose semblent être additifs et indépendants.

Les femmes sont plus nombreuses à présenter une stéatohépatite, mais elles sont aussi plus nombreuses à présenter une obésité importante dans cette étude.

4. Apport pour notre étude

Cette étude est une référence parce qu'elle est la première à porter sur un nombre cas aussi important de biopsies hépatiques, ce qui a été évidemment facilité par le fait qu'il s'agisse d'autopsies.

Elle a permis de prouver et cette fois avec des valeurs statistiquement significatives, que les stéatohépatites non alcooliques sont associées à l'obésité, et qui plus est, le stade d'obésité pouvait être corrélé au degré d'atteinte hépatique.

Elle nous a donc incité à réaliser notre étude qui porte sur des sujets obèses de notre région, dont nous savons qu'ils sont souvent moins nombreux que ceux que l'on peut rencontrer en Amérique du Nord.

Elle présente pour défaut d'être rétrospective et donc de devoir évaluer l'alcoolisme, de manière sans doute moins fiable que dans une étude prospective. C'est pourquoi nous avons choisi, pour notre étude, ce type d'enquête.

Enfin, comme pour les autres études, elle accorde un rôle important au sexe. Ici, on ne retrouve pas de différence exploitable. Mais la plupart des études mettent en évidence une prédominance féminine, même si celles affirmant le contraire ne sont pas négligeables. Notre étude devra donc permettre aussi de déterminer la proportion de femmes et d'hommes, puisque si l'on admet qu'être une femme est un critère péjoratif pour cette affection, cela pourrait avoir des répercussions quant à la prise en charge de cette pathologie.

IV. Etude BACON (18)

De 1990 à 1993, une série de 33 patients présentant un diagnostic clinique et histologique de stéatohépatite non alcoolique a été observée. Elle montre un profil différent de patients par rapport aux études antérieures.

1. Méthodologie

A. Clinique

De juillet 1990 à juin 1993, tous les patients présentant un aspect histologique de stéatohépatite non alcoolique sont recensés.

On exclut ceux dont la consommation d'alcool était excessive (> 20 g/j) en fonction des critères biologiques, de l'interrogatoire du patient et de sa famille.

On a recueilli leur âge, leur poids, leur sexe, leur taille, le calcul du poids idéal, les circonstances de découverte, la date de début des symptômes les pathologies associées et les prises médicamenteuses.

B. Biologie

Les prélèvements biologiques ont concerné :

- les transaminases
- les phosphatases alcalines
- la bilirubine totale
- l'albuminémie
- la protidémie
- la sérologie de l'hépatite B (Ag Hb S, Anticorps anti-Hb c)

- la sérologie de l'hépatite C
- la recherche d'une hépatite auto-immune (anticorps anti-mitochondrie, anticorps anti-nucléaires, anticorps anti-muscle lisse et anticorps anti-microsome hépatique et rénal)
- le métabolisme hépatique (fer sérique, ferritine, coefficient de saturation de la transferrine)
- la céruléoplasmine
- l'alpha 1 antitrypsine

On a également recherché :

- la natrémie, la kaliémie et la chlorémie
- la calcémie et la phosphorémie
- l'urémie et la créatininémie
- la glycémie
- la cholestérolémie
- la triglycéridémie

C. Biopsie hépatique

32 patients ont eu une ponction-biopsie hépatique et un a eu une biopsie hépatique au cours d'une laparotomie réalisée pour cholécystectomie.

5 patients ont consulté pour une hémochromatose héréditaire.

Les prélèvements ont été analysés par le même anatomo-pathologiste et ont été considérés comme des stéatohépatites non alcooliques à partir des critères suivants, selon la classification de Diehl :

- stéatose

- inflammation lobulaire avec ou sans nécrose hépatocytaire
- corps hyalins de Mallory
- fibrose

On a également évalué la concentration hépatique en fer.

2. Résultats

A. Clinique

L'âge moyen est de 47 ans (+ ou – 2 ans).

14 patients sont des femmes, soit 42 %, ce qui est en contradiction avec les études antérieures.

13 patients sont obèses, soit 39 %, en définissant l'obésité par une surcharge de 10 % par rapport au poids idéal.

30 patients (91 %) ont consulté pour une perturbation non expliquée du bilan hépatique.

5 patients ont une hémochromatose.

12 patients (36%) ont des signes cliniques en rapport avec la pathologie (hépatomégalie, fatigue, malaise). Les 22 autres étaient asymptomatiques.

6 patients sont traités pour une hypertension artérielle, 5 pour un diabète, 2 pour une hyperthyroïdie et 1 pour une hyperlipidémie de type 4. 6 ont eu une cholécystectomie.

B. Biologie

91% des patients ont une augmentation des transaminases.

30 patients ont un rapport ASAT/ALAT inférieur à 1. Parmi les 3 autres, 2 ont une cirrhose et un a une augmentation de la bilirubine et des gamma GT en rapport avec une maladie de Gilbert.

Chez tous les patients, l'échographie confirme l'absence de pathologie biliaire.

2 patients ont une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine et 17 (55 %) ont une augmentation de la ferritine.

Tous les patients présentent une sérologie de l'hépatite C négative et un taux d'antigène Hb S négatif.

2 patients ont un taux d'anticorps anti-nucléaires supérieur à 1/160, mais un traitement par corticoïdes n'a pas normalisé le bilan hépatique.

La céruléoplasmine, l'alpha 1 – antitrypsine, les électrolytes plasmatiques, la phosphorémie, la calcémie, l'urémie et la créatinémie sont normaux chez tous les patients.

7 patients (21 %) ont une glycémie supérieure à la normale et 5 d'entre eux sont diabétiques.

7 patients (21 %) présentent une hyperlipidémie dont une forme sévère de type IV.

C. Biopsie hépatique

Tous les patients ont une stéatose et une inflammation du parenchyme à différents degrés.

13 patients (39%) ont une fibrose.

23 patients (70%) présentent des corps hyalins de Mallory. On les retrouve surtout dans les formes sévères.

8 patients ont une concentration hépatique en fer significativement supérieure (2+) à la normale.

Parmi les 13 patients présentant des formes sévères à type de fibrose et ou de cirrhose, 8 (62 %) sont des femmes, 8 (32 %) sont obèses, 5 (31 %) sont diabétiques et 3 (23 %) ont une hyperlipidémie.

3. Discussion

Cette étude montre des caractéristiques cliniques et pathologiques chez les patients porteurs de stéatohépatites non alcooliques, qui sont en contradiction avec les études précédentes.

Ainsi, le nombre d'hommes atteints est supérieur à celui des femmes.

L'obésité, le diabète et l'hyperlipidémie ne sont pas des facteurs systématiquement associés.

Cette étude exclut également les patients porteurs d'une hépatite C ou d'une autre cause de stéatohépatite non alcoolique, comme par exemple l'anastomose jéjuno-iléale.

Il faut donc considérer que les stéatohépatites non-alcooliques peuvent toucher toute personne (les hommes ou les femmes, les obèses ou non, les diabétiques ou les non-diabétiques) qui a une perturbation du bilan hépatique sans autre cause décelable..

Mais le plus important est que jusque là presque toutes les études présentaient les stéatohépatites non alcooliques comme étant une pathologie bénigne et peu évolutive. Or dans cette étude, 39 % patients ont dès la première biopsie une fibrose ou une cirrhose.

D'ailleurs, si l'on ajoute ces patients à ceux décrits dans les études de Ludwig (1), Diehl (30), Lee (41) et Powell (29), on note que 21 % des patients (42 sur 199) présentent une fibrose et que 15 % (30 sur 199) présentent une cirrhose au moment de la biopsie.

On ne peut pas identifier de facteurs favorisant la progression vers la cirrhose ou la fibrose. On note seulement dans cette étude que parmi les 13

patients présentant des lésions sévères, 62 % sont des femmes et 62 % sont obèses.

Dans les études prospectives de Powell (29) et de Lee (41), on observe en les associant qu'en réalisant des ponction-biopsies régulièrement sur 5 ans, 54 % des stéatohépatites non alcooliques n'évoluent pas alors que 43 % évoluent vers une fibrose.

Cela confirme que les stéatohépatites non alcooliques ne sont pas une pathologie bénigne, mais bien une affection qui peut conduire de manière rapide à des lésions hépatiques significatives et irréversibles.

On a souvent discuté l'opportunité de réaliser une ponction-biopsie hépatique chez des patients présentant une perturbation du bilan hépatique sans cause évidente. Mais on sait que sans cet examen, le diagnostic de cette affection est parfois irréalisable. De plus, l'absence de signe clinique et la faiblesse des signes biologiques pouvant être associée à des lésions hépatiques sévères, doit conduire à la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique.

Dans cette étude, 5 patients ont été adressés pour évaluer le retentissement hépatique de leur éventuelle hémochromatose. En fait ces patients sont porteurs hétérozygotes de l'hémochromatose. Cela a été mis en évidence par le ratio de la concentration hépatique en fer en fonction de l'âge du patient. Lorsqu'il est supérieur à 1,9, il signe le portage homozygote. Dans cette étude aucun ratio n'était supérieur à 1,9. En revanche, 58 % des patients de l'étude présentent une augmentation de la ferritine et du coefficient de saturation. On peut penser que comme pour les hépatites virales, cette

perturbation du bilan ferrique provient de l'inflammation et de la nécrose hépatocytaires qui est à l'origine d'une excrétion plasmatique de fer.

La pathogénie de la stéatohépatite non alcoolique est multi-factorielle. La théorie qui établit un rapport entre l'accumulation de triglycérides dans le foie et l'inflammation du parenchyme infiltré n'est pas évidente. L'accumulation de graisse dans le foie sans inflammation se retrouve dans différentes affections : la malnutrition protidique, l'obésité, la dénutrition sévère, la surcharge en glucides ou la corticothérapie.

Malgré ces diverses causes, une hypothèse concernant l'accumulation de triglycérides dans le foie est possible. Il existe un cycle perpétuel et dynamique des graisses entre le foie et les tissus périphériques. Celui-ci peut être facilement altéré par plusieurs phénomènes :

- augmentation de la libération d'acides gras libres par le foie
- augmentation de la synthèse d'acides gras libres dans le foie
- diminution de la β -oxydation des acides gras
- diminution de la synthèse ou de la sécrétion des LDL

Le chaînon le plus faible de ce cycle semble être l'incorporation des nouveaux triglycérides au sein des VLDL et de leur sécrétion par le foie. Cela pourrait donc entraîner une augmentation de la présence des triglycérides dans le foie et donc la stéatose.

Deux hypothèses peuvent dès lors s'affronter : ou l'accumulation de triglycérides dans le foie entraîne une réponse inflammatoire ; ou une réponse inflammatoire du foie à une autre cause entraîne l'accumulation de triglycérides.

On peut également penser que l'accumulation de triglycérides dans le foie entraîne une augmentation des réactions de peroxydation hépatique, qui peut être toxique pour le foie, et donc donner une inflammation. Mais on note assez souvent l'accumulation de graisse sans inflammation. Il faut donc envisager l'intervention d'autres facteurs.

Il faudrait donc réaliser d'autres études afin de mieux déterminer la relation entre l'accumulation de triglycérides dans le foie et la peroxydation lipidique, ce qui permettrait de mieux comprendre la relation entre la stéatose, l'inflammation et la fibrose.

Cette étude montre surtout que les facteurs de risque classiquement associés aux stéatohépatites non alcooliques (sexe féminin, obésité, diabète, hyperlipidémie) ne sont pas forcément présents, même si dans les formes sévères, on retrouve ces facteurs de façon plus prononcée.

Il en résulte que face à une perturbation du bilan hépatique sans hépatite virale ou alcoolique, il est nécessaire de réaliser une ponction-biopsie hépatique.

4. Apport pour notre étude

Cette étude présente des résultats souvent différents de ceux des études précédentes.

Elle montre que les stéatohépatites non alcooliques peuvent survenir chez les patients non obèses, non diabétiques et non dyslipidémiques. Cependant, les lésions sévères sont liées à deux facteurs prédominant : le sexe féminin et l'obésité.

Par ailleurs, on remarque que près de la moitié des biopsies objectivaient une fibrose au moment de la leur réalisation. Ceci plaide pour une meilleure identification des malades à risque de fibrose afin de décider des indications de la biopsie.

V. Etude PAGANO (62)

Le rôle de l'insulinorésistance dans le processus de formation des stéatohépatites non alcooliques a souvent été évoqué et semble déterminant.

Les auteurs distinguent la stéatohépatite non alcoolique secondaire, associée à des facteurs de risque tels que l'obésité, le diabète de type 2, la dyslipidémie, et une forme primitive, chez les patients sans facteur de risque connu pour une atteinte hépatique.

Les stéatohépatites non alcooliques secondaires sévères sont souvent associées au syndrome d'insulinorésistance qui peut induire une dyslipidémie (hypertriglycéridémie, baisse du HDL cholestérol) et l'hypertension artérielle.

Le but de l'étude est de préciser si les composantes du syndrome d'insulinorésistance sont également retrouvés chez les patients présentant

une stéatohépatite non alcoolique (prouvée histologiquement) primaire (patients non obèses, non diabétiques).

Le syndrome d'insulinorésistance est évalué par les critères proposés par « The European Group for the Study of Insulin Resistance » (EGIR) (63, 64).

1. Méthodologie

19 patients (18 hommes et une femme ; moyenne d'âge 38 ans +/- 10 ans, IMC = 26 +/- 2 kg/m²) sont sélectionnés en 1999 et 2000. Cette sélection repose sur les critères histologiques de Powell pour définir la stéatohépatite non alcoolique : signes évidents de stéatohépatite (identiques à ceux observés chez les patients ayant une consommation d'alcool excessive), élévation persistante des transaminases ALAT et ASAT, absence de consommation d'alcool significative (définie par une quantité inférieure à 40 grammes par semaines, une enquête alimentaire restrospective détaillée et une étude prospective sur une semaine, confirmée par un membre de la famille), absence de marqueurs sériques d'hépatite B ou C et de toute autre hépatopathie ou atteinte des voies biliaires.

L'obésité qui est un critère d'exclusion dans cette étude a été définie par un IMC supérieur à 30 kg/m² pour les hommes et 28 kg/m² pour les femmes, un périmètre abdominal supérieur à 102 cm pour les hommes et 88 pour les femmes.

Les critères d'exclusion sont aussi la présence d'un marqueur sérique d'hépatite virale, une atteinte auto-immune ou cœliaque, un métabolisme

anormal du cuivre, une dysthyroïdie, une glycémie supérieure à 1,26 g/l, un cholestérol total supérieur à 2,40 g/l, une triglycéridémie supérieure à 2 g/l. Les patients ne devaient pas consommer de drogues réputées hépatotoxiques ou ayant un rôle sur le métabolisme glucidique.

Le groupe contrôle inclut 19 sujets sains ayant un taux sérique normal d'enzymes hépatiques, échographie hépatique normale et appariés pour le sexe, l'âge et l'IMC.

Les patients ont subi une hyperglycémie provoquée par voie orale en ingérant 75 grammes de glucose. On a mesuré après 0, 30, 60, 90 et 120 minutes leurs taux sanguins de glucose, insuline et peptide-C. Un deuxième test de tolérance à l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse a été réalisé avec mesure de la glycémie, de l'insulinémie et du peptide-C à 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 16, 20, 25, 30, 40, 60, 80, 100, 120, 150, 180 et 240 minutes.

Les résultats ont été analysés par informatique, permettant d'évaluer le modèle de la cinétique des différents dosages.

Les prélèvements de la ponction biopsie hépatique ont été interprétés par un seul anatomo-pathologiste. Les critères d'inclusion dans l'étude ont été l'inflammation, la nécrose (avec ou sans corps de Mallory) ou la fibrose, selon la classification de Diehl. (30)

La concentration ferrique hépatique a été calculée, ainsi que l'index de concentration ferrique hépatique en fonction de l'âge du patient.

On a également recherché onze mutations de gène HFE et une mutation du gène TRF2, signant l'hémochromatose.

2. Résultats statistiques :

A. Résultats cliniques et biologiques

12 patients ont un IMC < 25 kg/m² (63%) alors que 7 patients ont un IMC compris entre 25 et 30kg/m².

Les patients ont en moyenne une tension artérielle supérieure au groupe témoin et un taux de HDL-cholestérol inférieur au groupe témoin

9 patients (47%) ont une adiposité centrale (selon le critère du tour de taille supérieur à 94 cm pour les hommes et 80 cm pour les femmes)

5 patients (26%) ont une dyslipidémie

9 patients (47%) ont les deux critères minimums requis par World Health Organization et l'EGIR pour identifier le syndrome insulinorésistance

7 patients (37%) ont une composante du syndrome

En comparaison avec les autres patients atteints de stéatohépatite non alcoolique, les 9 patients ayant les deux critères minimums requis par World Health Organization et l'EGIR pour identifier le syndrome insulinorésistance, ont une TA supérieure, un taux de triglycérides plus élevé, un taux basal de peptide-C supérieur.

B. Résultats histologiques

Tous les patients ont une stéatose et une inflammation ou une nécrose compatible avec le diagnostic de stéatohépatite non alcoolique. La stéatose est généralement macro-vésiculaire. Elle était mineure chez 12 patients (63%), modérée chez 4 patients (21%) et sévère chez 3 patients (16%).

L'inflammation était :

- grade 1 : 10 patients (53%)
- grade 2 : 6 patients (32%)
- grade 3 : 3 patients (15%)

La fibrose était :

- grade 0 : 14 patients (74%)
- grade 2 : 2 patients (16%)
- grade 3 : 2 patients (16%)

Aucun patient n'était au stade de cirrhose.

Les patients atteints de stéatohépatites non alcooliques ont en moyenne un métabolisme du fer (fer sérique, ferritine, transferrine) supérieur à la norme. Onze patients ayant une stéatohépatite non alcoolique ont une mutation H63D hétérozygote du gène HFE, contre 4 dans le groupe de contrôle. Aucune autre mutation n'a été trouvée.

C. Hyperglycémie provoquée par voie orale

Aucun patient n'est diabétique (glycémie < 1.26 g/l ou glycémie post-prandiale à 2 heures < 2 g/l)

5 patients ont une tolérance altérée au glucose (glycémie post-prandiale >1,4 g/l mais < 2 g/l)

1 patient peut être considéré comme pré-diabétique (glycémie à jeun > 1,10 g/l mais < 1,26 g/l)

En comparaison avec les autres, ces 6 derniers patients ont tous au moins un critère requis pour le syndrome d'intolérance au glucose et 5 en ont deux.

D. Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse

Le taux d'insuline est en moyenne deux fois supérieur à celui du groupe de contrôle pour une glycémie équivalente.

E. Index de Sensibilité (SI) à l'insuline

Il signe en fait la décroissance dans le temps du niveau d'insuline. Il est également deux fois inférieur au groupe contrôle.

Le taux de peptide-C est également deux fois supérieur au groupe contrôle.

Le taux des transaminases est corrélé au logarithme du SI, du diamètre abdominal et de la sécrétion totale d'insuline, mais il n'est pas corrélé à l'IMC, au taux de triglycérides, à la ferritinémie, au coefficient de saturation de la transferrine ou à l'index ferrique hépatique.

3. Discussion

Chez les patients présentant une stéatohépatite non alcoolique, deux hypothèses sont débattues : l'atteinte hépatique joue-t-elle un rôle primordial dans la genèse de l'hyperinsulinisme et de l'insulinorésistance ou est-elle la conséquence de l'insulinorésistance comme si elle était une composante du syndrome d'insulinorésistance.

Les études antérieures incluaient surtout des patients ayant une atteinte hépatique sévère. Cela entraînait une diminution du catabolisme hépatique de l'insuline et donc une hyperinsulinémie chronique avec comme conséquence une insulinorésistance tissulaire comme on l'observe dans les cirroses et d'autres hépatopathies chroniques.

Pour aller plus loin dans le rôle de l'hyperinsulinisme dans les stéatohépatites non alcooliques, les auteurs ont utilisé un modèle qui inclut une évaluation de la sensibilité à l'insuline, de la sécrétion des cellules β , de l'extraction hépatique de l'insuline.

Chez ces patients qui avaient des lésions hépatiques peu importantes et un foie fonctionnel, une insulinorésistance primaire a été révélée par une hyperinsulinémie et une insulinorésistance sévère avec une extraction hépatique de l'insuline similaire à celle des sujets du groupe contrôle. Dans ces conditions, une sécrétion croissante d'insuline par le pancréas était requise afin de maintenir une glycémie normale. Ce fut le cas de ces patients étudiés dont la sécrétion d'insuline était le double des valeurs observées

chez les sujets contrôle au cours de l'hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse.

La diminution de la sensibilité à l'insuline est une des caractéristiques des stéatohépatites non alcooliques chez les patients jeunes n'ayant aucun autre facteur de risque. Cette diminution de sensibilité à l'insuline n'est d'ailleurs jamais totalement compensée par la sécrétion d'insuline pancréatique. Chez les patients non obèses, non diabétiques, une variation minimale de l'IMC peut modifier de façon importante la sensibilité à l'insuline.

Les composantes du syndrome d'insulinorésistance sont présents de façon variable chez les patients.

26% des patients étudiés ont une diminution de la tolérance au glucose, alors que dans le groupe de contrôle ils ne sont que 4%. L'obésité viscérale est un critère important mais pas déterminant, puisque 50% de ces patients n'ont pas rempli les critères de l'EGIR concernant l'obésité abdominale.

Les résultats de cette étude suggèrent que la diminution de l'activité de l'insuline, associée aux autres composantes du syndrome d'insulinorésistance, est fréquemment et précocement observée dans la stéatohépatite non alcoolique et peut jouer un rôle important dans l'induction de la maladie hépatique.

Comme la masse adipeuse abdominale, indirectement évaluée par la circonférence abdominale, est corrélée à la sensibilité à l'insuline et au taux d'ALAT chez les patients ayant une stéatohépatite non alcoolique, on peut avancer que les adipocytes viscéraux peuvent jouer un rôle clef dans la

genèse de l'insulinorésistance et de la stéatohépatite par l'intermédiaire d'une augmentation du flux d'acides gras au niveau du foie (sécrétion de TNF α).

La surcharge hépatique joue également un rôle dans les lésions hépatiques. Cette surcharge était plus fréquente chez les sujets de l'étude. Ceci correspond à l'augmentation de la prévalence des porteurs hétérozygotes de la mutation H63D du gène HFE chez les patients avec stéatohépatite non alcoolique.

Chez ces patients jeunes sans autres facteurs de risque, on peut dire que l'hyperinsulinisme et l'insulinorésistance sont des facteurs déclenchants de la stéatohépatite non alcoolique et non pas une conséquence de l'hépatopathie.

Les données de cette étude montrent qu'indépendamment de la présence de l'obésité ou du diabète de type 2, la mesure d'insulino-sensibilité devrait être systématiquement réalisée chez les patients ayant une stéatohépatite non alcoolique, ainsi que la recherche des différentes composantes du syndrome d'insulinorésistance.

Les auteurs suggèrent également qu'une ponction-biopsie hépatique devrait être réalisée à la recherche de lésions de stéatohépatite non alcoolique chez les patients ayant deux ou plus de deux composantes du syndrome d'insulinorésistance et une élévation du taux d'ALAT.

4. Apport pour notre étude

Cette étude qui fait moins référence que les précédentes, présente un intérêt particulier puisqu'elle étudie une particularité des stéatohépatites non alcooliques qui nous intéresse, à savoir le rôle de l'insulinorésistance.

Elle montre en effet que l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance sont fréquentes chez les patients ayant une stéatohépatite non alcoolique et qu'elles jouent un rôle important dans la pathogénie de cette hépatopathie.

Elle utilise pour déterminer l'insulinorésistance des techniques certes non discutables, mais très lourdes. Ceci est possible puisque l'étude ne porte que sur 19 cas et est donc difficilement transposable à une étude de prévalence et donc de masse, comme la nôtre. Cependant, elle montre que l'insulinémie et le taux de peptide-C sont de bons facteurs diagnostiques de cette affection et nous incitera donc à les retenir.

Par ailleurs, elle étudie le rôle de la répartition adipeuse. Ainsi, elle conclut qu'il s'agit d'un facteur souvent rencontré et corrélé à la sensibilité tissulaire à l'insuline et au taux d'ALAT. Cela va dans le même sens que toutes les autres études publiées sur le sujet et nous incitera donc à l'analyser.

VI. ETUDE CHITTURI (65)

1. Méthodologie

71 patients souffrant de stéatohépatites non alcooliques ont été recrutés. Le diagnostic de stéatohépatites non alcooliques a été posé selon les critères de Brunt (43) : une biopsie hépatique montrant une stéatose, une inflammation lobulaire et une dégénérescence des hépatocytes, une fibrose ou des corps de Mallory.

On a exclu les patients ayant une autre cause de stéatohépatite non alcoolique et ceux ayant une autre étiologie pour leur hépatopathie (alcool, hépatite virale B C et D, cirrhose biliaire primitive, cholangite sclérosante, hémochromatose, maladie de Wilson, déficit en alpha 1 anti-trypsine, obstruction biliaire et hépatite médicamenteuse). 5 patients exclus (2 décédés, 1 refus, 1 sous Méthotrexate, 1 sous anastomose gastro-duodénale).

On a calculé le l'IMC. On considère l'obésité pour un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$ et un surpoids pour un IMC compris entre 25 et 29.9 kg/m^2 . On a également mesuré le rapport taille sur hanche.

Le bilan biologique comporte :

- transaminases
- CT (cholestérol total)
- TG (triglycérides)
- LDL (Low densing lipoptotein)
- Acide urique
- Ferritine
- Coefficient de saturation de la transferrine
- Glycémie
- Insulinémie
- Peptide C

Le diagnostic de syndrome d'insulinorésistance reprend les critères de World Health Organization :

- diabète
- intolérance au glucose
- et/ou une insulinorésistance
- avec au moins deux des critères suivants
 - hypertension artérielle (> 140/90 mm Hg ou sous traitement anti-hypertenseur)
 - une hypertriglycéridémie supérieure à 1,7 mmol/l
 - une diminution du HDL < 0,9 mmol/l pour les hommes et < 1 mmol/l pour les femmes
 - une obésité centrale avec un ratio taille sur hanche > 0,9 pour les hommes et > 0,85 pour les femmes ou un IMC > 30 kg/m²
 - une microalbuminurie

L'insulinorésistance est déterminée selon les critères de l'HOMA (Homeostasis Model Assessment):

$IR = \text{insulinémie} / 22,5 (e^{-\text{Ln glycémie}})$ avec une insulinémie exprimée en $\mu\text{U/ml}$ et glycémie en mmol/l. Si le rapport est supérieur à 1,64, on parle d'insulinorésistance.

L'index de sécrétion d'insuline est calculé par le rapport $(20 \times \text{insulinémie}) / (\text{glycémie} - 3,5)$ avec une insulinémie exprimée en $\mu\text{U/ml}$ et glycémie en mmol/l.

Le rapport insulinémie/glycémie a également été observé.

2. Résultats

A. Clinique et biologique

La plupart des patients sont asymptomatiques ou presque et ont une perturbation du bilan hépatique découverte de façon fortuite. Deux ont une hypertension portale dont un avec ascite et varices oesophagiennes.

89 % des patients sont en surpoids ou obèses.

94% des patients ont une obésité centrale.

100 % ont des transaminases, des phosphatases alcalines et des gamma GT perturbés.

86 % ont des ALAT supérieurs aux ASAT.

10 % ont une cirrhose ou une fibrose avancée

41 % ont une ferritinémie augmentée

96 % ont des une hypertriglycémie, une hypercholestérolémie ou une diminution du HDL. 82 % si on reprend les critères de l'IRS.

B. Intolérance au glucose

50 % (33 patients) ont une intolérance au glucose : 26 patients ont un diabète : 11 traités par régime, 7 par une classe médicamenteuse, 3 avec plusieurs classes et 5 sous insuline.

50% n'ont pas d'intolérance au glucose, mais 13 patients ont un diabète dans la famille au 1^{er} degré de parenté.

C. Insulinorésistance

98 % des patients ont une insulinorésistance selon l'HOMA

51% des patients ont une hyperinsulinémie

96% ont une augmentation du peptide C

D. Syndrome d'insulinorésistance

87% des patients ont répondu aux critères minimums de l'IRS.

les autres 13 % ont au moins 2 critères accessoires de l'IRS

On a comparé à un groupe témoin (20 patients), ceux ayant une stéatohépatites non-alcoolique.

On note :

- une augmentation de l'IR (7,4 vs 1,5; $p < 0.0001$)
- une hypersinsulinémie (217 vs 52 ; $p < 0.0001$)
- une augmentation du peptide C (1827 vs 503 ; $p < 0.0001$)
- un ratio peptide C/insulinémie équivalent (11,5 vs 9,8 ; $p = 0,3$)

- un index de sécrétion d'insuline augmenté ou stable (308 vs 111, $p=0,02$)

On a comparé à un groupe témoin de patients souffrant d'hépatite C (36 patients) ayant une atteinte hépatique à type de cirrhose ou de fibrose équivalente. Cliniquement, le poids est similaire, mais l'IMC et la circonférence abdominale sont supérieurs chez ceux ayant une stéatohépatite non alcoolique. L'insulinorésistance est plus importante chez ceux ayant une stéatohépatite non alcoolique, notamment pour le peptide-C, l'insulinémie et l'index de sécrétion insulinique. Le groupe de stéatohépatites non alcooliques présente 75 % d'insulinorésistance et celui des hépatites C seulement 8,3% avec $p<0.0001$

3. Discussion

Presque tous les patients ayant une stéatohépatite non alcoolique ont une insulinorésistance et un syndrome d'insulinorésistance et il y a une association importante entre la stéatohépatite non alcoolique et l'insulinorésistance indépendamment de l'obésité.

Les auteurs ont utilisé la technique de l'HOMA, mais 3 études publiées sur des petites séries utilisant la technique des croisements (clamp technique) utilisant l'âge, le sexe, le degré de nutrition, l'état diabétique ou non, ont montré les mêmes résultats (15, 66, 67).

D'autres études ont étudié l'atteinte hépatique à partir d'échographies sans ponction biopsie hépatique. Or seule cette technique permet d'affirmer le diagnostic de stéatohépatites non alcooliques (et pas celui seulement de

stéatose). Or seules les stéatohépatites et non les stéatoses simples peuvent entraîner des hépatopathies sévères.

Le critère le plus souvent associé à l'insulinorésistance pour établir le diagnostic de syndrome d'insulino résistance est celui de l'obésité centrale (90%) puis la dyslipidémie (82%) et enfin l'intolérance au glucose (50%).

L'hyperinsulinémie ne peut être imputée à la cirrhose (qui diminue la dégradation de l'insuline par le foie), puisque l'on a comparé ceux qui dans l'étude avaient une atteinte hépatique modérée au groupe souffrant d'une hépatite C et qu'on retrouve aussi une part significativement plus importante d'insulinorésistance.

Enfin la similitude du ratio peptide C sur insuline dans les deux groupes montre qu'il y a bien une hypersécrétion d'insuline et non une diminution de sa dégradation au niveau hépatique.

Finalement, l'insulinorésistance est presque toujours présente dans les stéatohépatites non alcooliques, indifféremment du poids. Le rôle de l'insulinorésistance dans les stéatohépatites non alcooliques montre à quel point il est utile de la rechercher et de la prévenir.

4. Apport pour notre étude

Cette étude, comme la précédente, porte sur le rôle de l'insulinorésistance. Elle a l'avantage de présenter un nombre de cas plus important, parmi lesquels l'obésité, notamment centrale est importante.

Presque tous ces patients sont obèses, avec une obésité centrale et ont une insulino-résistance. Celle-ci est essentiellement déterminée par l'augmentation de l'insulinémie et du dosage du peptide-C dans le sérum plasmatique.

Elle est donc tout à fait en adéquation avec l'étude que nous nous proposons de faire. Par ailleurs, elle «valide» les critères que nous allons fixer pour déterminer l'insulino-résistance.

VII. Etude Angulo (9)

Actuellement, nous savons que les stéato-hépatites non alcooliques peuvent évoluer vers la cirrhose et même vers l'hépatocarcinome. Mais nous ne pouvons pas dans une population souffrant de stéatose, identifier ceux qui auront le plus de chances d'avoir une évolution sévère, voire létale et la biopsie hépatique est recommandée chez tous les patients pour déterminer le diagnostic et le pronostic.

Le but de cette étude qui reprend les dossiers de 144 patients souffrant de stéato-hépatites non alcooliques, est d'identifier des facteurs prédictifs indépendants de fibrose hépatique sévère.

1. Méthodologie

Les dossiers 144 patients souffrant de stéato-hépatites non alcooliques ont été étudiés. Le diagnostic a été posé de manière certaine selon 3 critères :

- persistance de perturbations du bilan biologique hépatique pendant plus de 3 mois
- présence à la biopsie hépatique d'une stéatose avec inflammation lobulaire et/ou portale, avec ou sans la présence de corps de Mallory, d'une fibrose ou d'une cirrhose
- exclusion d'une autre cause d'atteinte hépatique, notamment alcoolique (moins de 40 grammes d'alcool par semaine), virale, auto-immune, médicamenteuse et la cirrhose biliaire primitive, l'obstruction biliaire, l'hémochromatose la maladie de Wilson et le déficit en alpha-1 anti-trypsine.

Les médicaments exclus sont les corticostéroïdes, les oestrogènes à forte dose, le méthotrexate, les cyclines, les inhibiteurs de canaux calciques et l'amiodarone dans les mois précédents la biopsie.

La présence d'un diabète a été recherchée et déterminée par la prise d'anti-diabétiques oraux ou d'insuline ou par une glycémie supérieure à 1,40 g/l à deux reprises.

L'IMC a été calculé et on a retenu pour définir l'obésité une valeur supérieure à 31,1 pour les hommes et à 32,3 pour les femmes.

Les examens biologiques ont recherché :

- les transaminases
- les phosphatases alcalines
- la bilirubine totale
- la protidémie et l'albuminémie
- le taux de prothrombine

- la sérologie de l'hépatite B
- la sérologie de l'hépatite C
- les anticorps anti-nucléaires, anti-muscles lisses et anti-mitochondrie
- le bilan ferrique : ferritine, coefficient de saturation
- la céruléoplasmine
- l'alpha 1 antitrypsine

L'étude histologique de la biopsie hépatique a permis d'identifier et classer la fibrose en 4 stades :

- stade 0 : pas de fibrose, tissu hépatique normal
- stade 1 : fibrose péricellulaire focale dans la zone 3
- stade 2 : fibrose periveinulaire et pericellulaire limitée à la zone 3 et 2 régions
- stade 3 : fibrose sévère en pont ou septale
- stade 4 : cirrhose

La stéatose est classée en 3 stades :

- stade 1 : 10 à 30 % d'hépatocytes intéressés par la stéatose
- stade 2 : 30 à 70 % d'hépatocytes intéressés par la stéatose
- stade 3 : plus de 70 % d'hépatocytes intéressés par la stéatose

2. Résultats

L'âge moyen est de 50 ans.

67 % des patients sont des femmes.

28 % sont diabétiques et 27 % ont une hyperlipidémie.

46% des patients sont obèses (60 % ont un IMC > 30).

Le ratio moyen ASAT/ALAT est de 0.88. Mais 34 % des patients ont un ratio supérieur à 1.

53 % ont une augmentation de la ferritine et 11 % ont une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine.

L'analyse histologique des biopsies hépatiques montre les résultats suivants :

- la fibrose est observée au :
 - stade 0 : 26 % des cas
 - stade 1 : 37 % des cas
 - stade 2 : 10 % des cas
 - stade 3 : 10 % des cas
 - stade 4 (cirrhose) : 17 % des cas
- la stéatose est observée :
 - stade 1 : 28 % des cas
 - stade 2 : 58 % des cas
 - stade 3 : 15 % des cas
- l'inflammation est observée au :
 - stade 1 : 88 % des cas
 - stade 2 : 11 % des cas
 - stade 3 : 0.7 % des cas

On retrouve des corps de Mallory dans 44 % des cas.

La concentrations hépatique en fer et l'index de fer hépatique sont normaux chez tous les patients ayant une perturbation du bilan du fer sérique.

En analyse univariée, l'âge, l'IMC, l'obésité, le diabète, le taux d'alanine transférase, le rapport ASAT/ALAT > 1, l'albumine sérique et l'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine sont associés de façon significative au grade de fibrose et non le sexe et l'hépatomégalie.

L'analyse multi-factorielle des données montre que seuls l'âge ($p < 0.001$), l'obésité ($p < 0.01$), le diabète ($p < 0.03$), sont des facteurs prédictifs indépendants du degré de fibrose..

L'IMC, l'obésité, la triglycémie et le coefficient de saturation de la transferrine sont des facteurs prédictifs de la stéatose hépatique en analyse univariée.

Seul l'IMC ($p < 0,003$) est un facteur prédictif indépendant du degré de stéatose.

3. Discussion

Parmi les patients présentant une stéatohépatite non alcoolique, une grande partie connaîtra une évolution bénigne, alors que d'autres évolueront vers la cirrhose et ses complications.

Cette étude montre que l'âge élevé, l'obésité et le diabète sont des facteurs aggravants de la stéatohépatite non alcoolique.

L'obésité et le diabète ne sont pas seulement des facteurs prédisposant aux stéatohépatites non alcooliques, mais sont aussi des facteurs de risque d'évolution vers une fibrose sévère et une cirrhose

Le mauvais équilibre glycémique des patients diabétiques semble aussi être en cause dans le développement d'une fibrose.

Le degré de stéatose et le degré d'inflammation ne sont pas corrélés dans cette étude. On peut l'expliquer par le fait que la stéatose diminue au fur et à mesure que la fibrose évolue vers la cirrhose.

En revanche, la ferritinémie et le coefficient de saturation de la transferrine ne sont pas des facteurs prédictifs du développement de la fibrose ou du niveau de stéatose.

Les patients âgés, obèse et diabétiques atteints de stéatohépatite non alcoolique doivent donc bénéficier d'investigations et de soins particuliers, étant donné le risque qu'ils ont de développer une cirrhose et ses complications. Ils constituent un sous-groupe où la biopsie hépatique est particulièrement recommandée.

4. Apport pour notre étude

Cette étude montre que l'âge est un facteur péjoratif d'évolution des stéatohépatites non alcooliques, mais on peut imaginer qu'il s'agit en fait de l'ancienneté d'évolution de cette pathologie.

En revanche, l'obésité est un facteur péjoratif majeur et cela nous renforce dans l'idée qu'il faille d'abord s'intéresser à cette population.

Le rôle du diabète étant également important, il doit être inclus dans notre étude et sa présence ou son absence ne doit en aucun être un facteur d'exclusion.

Par ailleurs, dans cette étude, 60 % des patients obèses ont une fibrose et sont exposés au développement d'une cirrhose. Il est donc indiqué de proposer à tout patient obèse ayant une perturbation du bilan sanguin hépatique, une ponction-biopsie hépatique et un suivi régulier, à défaut de disposer d'un traitement curatif spécifique. La correction de facteurs de risque doit être associée.

Chapitre 3 :

Mise en place de notre étude

I. But de l'étude

Les stéatohépatites non alcooliques sont des affections connues et décrites depuis environ vingt ans.

Cette pathologie est associée à des affections telles que le diabète, l'obésité et l'hyperlipidémie, comme l'a notamment prouvé l'étude Powell (29). Ces affections sont devenues extrêmement fréquentes dans nos pays occidentaux et on sait que leur progression est constante. La prévalence de l'obésité est actuellement aux alentours de 10 % en France.

Le but de notre étude est de déterminer au sein d'une population obèse, la prévalence des stéatohépatites non alcooliques .

Nous savons en effet, comme cela est démontré dans les études de Diehl (30) et Wanless (26), que la population obèse est la plus touchée par les stéatohépatites non alcooliques.

Pour cela les autres causes d'hépatopathies doivent être éliminées :

- hépatopathies liées à une consommation excessive d'alcool
- hépatites virales
- hépatite auto-immune
- hépatopathie médicamenteuse
- cirrhose biliaire primitive
- hémochromatose
- maladie de Wilson
- déficit en alpha 1 anti-trypsine
- obstruction biliaire

L'analyse des études que nous avons rapportées antérieurement (10, 29, 30) justifie la réalisation d'une biopsie hépatique chez les patients obèses présentant une élévation des transaminases ALAT et ASAT, pour rechercher la présence d'une stéatose, de lésions nécrotico-inflammatoires et d'une fibrose.

Nous voulons également étudier les facteurs de risque associés à l'obésité et pouvant influencer sur l'hépatopathie, à savoir essentiellement le sexe, le diabète et l'hyperlipidémie.

Enfin, nous voulons déterminer le rôle de trois facteurs : l'insulinorésistance, la ration calorique et le type d'obésité.

II. Méthodologie :

1. La population

Nous avons d'abord voulu recruter une population obèse. Cela s'est fait avec le soutien du service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital Bel-Air du CHR de Metz-Thionville, mais aussi en partenariat avec le service d'endocrinologie et de diabétologie de l'hôpital Beauregard du CHR de Metz-Thionville.

Cette population a été déterminée par un facteur simple : tous les hommes et les femmes ayant un IMC ou indice de Quetelet (rapport du poids en

kilogramme sur la taille en mètre élevée au carré) supérieur à 30 kg/m² sont considérés comme appartenant à cette population.

Dans les études américaines, on estime parfois qu'il existe une surcharge pondérale lorsque ce rapport est supérieur à 27 kg/m² pour les hommes et supérieur à 25 kg/m² pour les femmes, avec une augmentation de la morbi-mortalité statistiquement significative, mais plus faible que ceux dont l'IMC est supérieur à 30 et qui sont considérés comme obèses.

Dans les études de Diehl (30), de Powell (29) et de Bacon (18), l'obésité est définie par un surpoids de 10 % par rapport au poids idéal, celui-ci étant calculé par la formule de Lorentz qui est :

(taille en cm – 100) – (taille en cm – 150)/4 pour les hommes et 2 pour les femmes.

Dans l'étude de Wanless (26), l'obésité est classée en fonction du surpoids en 3 stades selon qu'il soit inférieur à 10 %, compris entre 10 et 39 %, ou supérieur à 40 %.

Dans l'étude Pagano (62), on a retenu un IMC supérieur à 28 pour les femmes et 30 pour les hommes ou un diamètre abdominal supérieur à 102 cm pour les hommes et 88 pour les femmes.

L'étude Chitturi (65) enfin détermine l'obésité par un IMC supérieur à 30 et un surpoids par IMC supérieur à 25 kg/m².

Nous avons choisi d'utiliser l'IMC, parce qu'il est actuellement l'indice le plus utilisé par les endocrinologues et les nutritionnistes. Le poids idéal est

aujourd'hui abandonné et d'ailleurs, les études citées l'utilisant, sont des études plus anciennes.

Nous avons fixé un critère unique sans distinction pour les hommes et les femmes, car il permet de faciliter la démarche du clinicien qui doit remplir le questionnaire.

Enfin, nous n'avons pas défini de catégories, ni analysé les patients dit en surpoids sans obésité, car notre étude porte essentiellement sur la population obèse.

2. Les facteurs pouvant influencer sur l'hépatopathie

A. La ration calorique

Elle sera déterminée par les diététiciens du service à partir d'un interrogatoire du patient.

Nous n'effectuerons qu'une étude quantitative, car elle seule permet une analyse statistique des résultats.

On comparera alors cette ration calorique aux tables donnant la ration calorique idéale en fonction du sexe, de l'âge et de la taille. Cela nous permettra de classer nos patients en 3 catégories : ceux qui ont une ration calorique journalière supérieure à la normale (ration hypercalorique), ceux qui ont une ration calorique journalière proche de la normale (ration normo-

calorique) et ceux qui ont une ration calorique journalière inférieure à la normale (ration hypo-calorique).

Il s'agira également au cours de cet entretien d'évaluer la consommation d'alcool journalière.

B. La répartition adipeuse

Nous déterminerons pour chaque patient si sa répartition adipeuse est de type androïde ou gynoïde. Pour ce faire, nous nous fonderons sur le rapport du tour de taille sur tour de hanches. La circonférence de la taille est mesurée à mi-distance entre le rebord costal inférieur et l'épine iliaque, la circonférence des hanches correspond à la circonférence la plus large au niveau trochantérien.

On distingue :

- les obésités androïdes (ou abdominales) où la graisse prédomine au niveau de la partie supérieure du corps et sur l'abdomen ($RTH > 1$ pour les hommes et $RTH > 0,85$ pour les femmes), observé plutôt chez les hommes ou chez les femmes après la ménopause. Ce type de répartition est habituellement un facteur prédictif du développement des complications métaboliques et vasculaires.
- Les obésités gynoïdes où la graisse prédomine à la partie inférieure du corps. Ces formes typiques de la femme peuvent également s'observer chez l'homme
- Les obésités mixtes.

Il est cependant à noter que ce qui joue un rôle dans le développement des stéatohépatites non alcooliques, ce n'est pas tant l'obésité androïde, mais la graisse viscérale. Or pour bien observer celle-ci de manière objective, il faudrait effectuer des coupes tomodynamométrique, ce qui n'est pas réalisable en pratique.

Certains auteurs se limitent également à la simple valeur du périmètre abdominal, mais là aussi elle est sujette à discussion.

C'est pourquoi nous avons choisi le rapport taille sur hanche.

C. L'insulinorésistance

Elle est très difficile à appréhender de manière objective et sûre. La plupart des cliniciens se basent sur un faisceau d'arguments, sans véritables critères objectifs.

Ainsi, certaines études n'ont étudié l'insulinorésistance que chez des patients sous insuline, chez qui elle est définie par une injection de doses massives d'insuline.

L'étude la plus fiable sur le sujet est sans doute celle de Pagano (62). Elle analyse la glycémie, l'insulinémie et le dosage du peptide-C au cours d'un hyperglycémie provoquée par voie orale et par voie intra-veineuse. Elle analyse ensuite les résultats à l'aide d'un modèle mathématique. Elle est donc très fiable, mais très lourde à mettre en place notamment pour une étude comme la nôtre qui se veut de masse.

L'étude Chitturi (65) quant à elle se fonde essentiellement sur l'insulinémie et le peptide-C. Lorsqu'ils sont augmentés, et ils sont généralement à un taux supérieur à deux fois la normale, ils signent l'insulinorésistance. L'insulinorésistance est déterminée selon les critères de l'HOMA :

$$IR = \text{insulinémie} / 22,5 (e^{-Ln \text{ glycémie}})$$

avec une insulinémie exprimée en $\mu\text{U/ml}$ et glycémie en mmol/l . Si le rapport est supérieur à 1,64, on parle d'insulino résistance.

Nous avons donc choisi de retenir cette démarche qui est accessible et assez fiable, pour nous permettre de réaliser notre étude. Il est à noter que le faible pourcentage de faux diagnostic d'insulinorésistance, que ce soient des faux positifs ou des faux négatifs, doit être « absorbé » par le nombre de cas retenus et donc, n'avoir aucune incidence sur les résultats observés.

Il faut enfin distinguer l'insulinorésistance du syndrome d'insulinorésistance.

Le diagnostic de syndrome d'insulinorésistance reprend les critères de World Health Organization :

- diabète
- intolérance au glucose
- et/ou au moins deux des critères suivants
 - hypertension artérielle ($> 140/90$ mm Hg ou sous traitement anti-hypertenseur)
 - une hypertriglycémie supérieure à $1,7$ mmol/l
 - une diminution du HDL $< 0,9$ mmol/l pour les hommes et < 1 mmol/l pour les femmes

- une obésité centrale avec un ratio taille sur hanche $> 0,9$ pour les hommes et $> 0,85$ pour les femmes ou un IMC $> 30 \text{ kg/m}^2$
- une microalbuminurie

Nous n'avons pas souhaiter prendre en compte ce syndrome, mais nous limiter à l'insulinorésistance, qui a une part prépondérante dans le développement de stéatohépatites non alcooliques.

3. Les obésités secondaires

Il est cependant à noter que dans la plupart des études, la distinction entre obésité primaire et secondaire n'est pas faite. Elle ne joue d'ailleurs pas de rôle sur le développement ou non d'une stéatohépatite non alcoolique.

Mais pour éviter tout biais dans notre étude, nous avons souhaité les éliminer et pour cela, deux d'entre elles, qui sont les plus fréquentes, ont été recherchées.

A. L'hypothyroïdie

A partir du dosage unique de TSH, nous pourrions exclure de l'étude les patients ayant un dysfonctionnement de la glande thyroïde.

B. La maladie de Cushing

Le diagnostic repose sur une cortisolurie des 24 heures qui est l'examen de référence et sur une appréciation clinique du rédacteur de la fiche.

Nous n'avons pas retenu la cortisolémie de base, qui est très dépendante des conditions de réalisation (à jeun, couché, dès le réveil, modifié par le stress...). La cortisolurie des 24 heures est un examen simple, de dépistage, qui permet facilement d'exclure un patient de notre étude, au risque d'un faux positif.

4. Facteurs de risque associés à l'obésité

A. Le diabète de type 2

Dans l'étude Diehl (30), il est défini par une glycémie à jeun supérieure à 1,5 g/l ou par la prise d'un traitement anti-diabétique orale ou par insuline.

Dans l'étude Pagano (62), il repose sur une glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l ou une glycémie post-prandiale supérieure à 2 g/l. Il est à noter que cette étude incluait la réalisation systématique d'une hyperglycémie post-prandiale.

Pour les autres études, les auteurs n'ont pas juger utile de développer leur méthodologie.

Nous avons donc retenu pour établir le diagnostic de diabète la présence d'un des deux facteurs suivants :

- glycémie à jeun supérieur à 1,26 g/l
- prise d'un traitement antidiabétique oral ou par insuline

B. L'hyperlipidémie

Elle repose sur le dosage de la triglycéridémie, de la cholestérolémie totale et du LDL-cholestérol.

Les études Diehl (30), Bacon (18), Powell (29) et Wannless (26), qui sont des anciennes, n'ont analysé que le taux de cholestérol total et la triglycéridémie. Elle n'ont pas fait de distinction entre le LDL et le HDL-cholestérol. Elles ont également retenu, comme dans l'étude NHANES 3 (28), des valeurs seuils qui sont aujourd'hui dépassées, comme une cholestérolémie totale normale jusqu'à 2,40 g/l.

L'étude Pagano (62) qui est plus récente utilise d'ailleurs les mêmes critères.

Mais l'étude Chitturi (65), qui s'inspire notamment de la définition du syndrome d'insulinorésistance donnée par la World Health Organization, se fonde sur la triglycéridémie qui doit être inférieure à 1,7 mmol/l et tient compte du taux de HDL qui est pathologique s'il est inférieur à 0,9 mmol/l pour les hommes et inférieur à 1 mmol/l pour les femmes.

Nous avons choisi de retenir les valeurs seuils de la triglycéridémie et de la cholestérolémie totale, actuellement en vigueur, à savoir respectivement 1,5 g/l et 2 g/l.

Nous avons également tenu à distinguer le taux de LDL et de HDL. Ces deux valeurs ont pris depuis quelques années, une importance capitale dans

le diagnostic et le pronostic des complications cardio-vasculaire. Mais dans le sujet qui nous intéresse, leur rôle n'a pas encore été identifié.

Cependant, les hypothèses étiologiques des stéatohépatites non alcooliques reposent toutes sur la présence d'acides gras libres au niveau hépatique. On peut donc légitimement penser que la présence accrue au niveau sanguin, et donc au niveau hépatique de LDL ou de HDL, n'aura pas la même incidence sur l'hépatopathie. C'est pour quoi nous avons tenu à les distinguer dans notre étude.

5. Le bilan hépatique

Il repose sur le dosage des Gamma-GT et des transaminases (alanine aminotransférase et aspartate aminotransférase). L'augmentation de ces enzymes est peu importante (moins de deux fois la normale). Contrairement à la maladie alcoolique du foie, l'élévation de l'ALAT est supérieure à celle de l'ASAT. (67)

Certaines études réprennent un bilan hépatique plus complet incluant notamment les phosphatases alcalines la bilirubine et le taux de prothrombine.

Nous n'avons pas voulu augmenter la liste d'examens de notre étude, qui a vocation à être une étude de prévalence.

Le taux des transaminases sériques est un critère important qui doit nous permettre d'identifier deux populations parmi les obèses :

- les patients à transaminases normales où la présence d'une hépatopathie évolutive est peu probable. Les patients sont soumis à une surveillance afin de détecter l'apparition éventuelle d'une cytolyse. Leur nombre sera utile pour calculer la prévalence.
- les patients à transaminases augmentées suspects d'être porteur d'une stéatohépatite non alcoolique.

Après avoir éliminé une consommation excessive d'alcool et une autre cause d'hépatopathie, une biopsie hépatique est réalisée afin de confirmer le diagnostic et de préciser le degré d'extension des lésions.

Toutes les données sont recueillies et consignées sur les fiches d'analyse.

Certes dans l'étude Bacon (18) par exemple, deux patients n'ont pas de transaminases élevées et présentent pourtant une stéatohépatite non alcoolique.

•

Il apparaît de toute façon que les patients de ce type présentent une atteinte modérée, qui verra au cours de son évolution son taux de transaminases se modifier.

Notre étude prend donc le risque de comptabiliser comme sujet non atteint des patients présentant une stéatohépatite non alcoolique avec transaminases normales, mais il fallait choisir un critère de sélection et les taux de transaminases nous ont paru bien mieux appropriés que le taux de gamma GT ou la bilirubinémie.

6. Le bilan étiologique

A. Interrogatoire

a. Les médicaments hépatotoxiques

Quelques médicaments peuvent être responsables de l'apparition d'une stéatohépatite non alcoolique :

- l'amiodarone : la fréquence des lésions pseudoalcooliques est estimée à 1 à 3 % des sujets (68)
- le tamoxifène (69)
- les glucocorticoïdes lors des prises prolongées
- les fortes doses d'oestrogènes
- la nifédipine
- le diltiazem
- le traitement antirétroviral hautement actif

b. la consommation d'alcool

Les stéatohépatites peuvent être d'origine alcoolique. Histologiquement les lésions sont semblables.

Seul l'interrogatoire permet en fait de différencier les deux hépatopathies.

Il faut donc qu'il soit quasiment « policier », puisque l'on imagine que cette consommation est souvent mésestimée ou inavouée par le patient.

On retient comme valeur seuil pour une consommation élevée d'alcool, 30 g/jour chez l'homme et 20 g/jour chez la femme.

Dans l'étude Diehl (30), la cohorte alcoolique a été définie par une consommation d'alcool supérieure à 80 grammes par jour. Mais il faut noter que cette étude rétrospective portant sur des dossiers, et donc des patients en majorité ininterrogeables, se basait sur des estimations. Il fallait donc être tout à fait sûr de l'alcoolisation, ce qui explique une valeur large. De plus, elle définissait une cohorte « limite » comprenant les patients ayant une consommation d'alcool non nulle, mais inférieure à 80 grammes par jour.

L'étude Powell (29) retenait une consommation d'alcool inférieure 40 grammes par semaine. Cette valeur peut paraître sévère, mais il s'agit d'une étude sur 42 cas ayant pour but de diagnostiquer et de suivre ces patients. Il fallait donc à tout prix éviter la moindre discussion quant à une possible hépatite alcoolique.

Dans l'étude Bacon (18), on a retenu une valeur seuil de 20 grammes par jour, tant pour les hommes que pour les femmes.

L'étude Pagano (62) retient un seuil de 40 grammes par semaine, mais elle porte essentiellement sur l'insulinorésistance. Or l'alcool peut jouer un rôle sur ce phénomène. Il fallait donc là aussi des valeurs assez sévères.

Les valeurs que nous avons retenues, sont celles généralement admises en France à l'heure actuelle. La consommation d'alcool est déterminée par l'interrogatoire du patient, réalisé par les diététiciens au cours de l'enquête alimentaire. Il s'agit d'une évaluation qui reprend la consommation avouée

du patient, l'interrogatoire de l'entourage et le « savoir-faire » des spécialistes en ce domaine.

B. Examen clinique

a. l'hépatomégalie

Elle est recherchée de cliniquement par un débord sous-costal du foie. Elle est en général le seul signe clinique physique retrouvé dans les stéatohépatites non alcooliques. Elle est signalée chez plus de 50 % des patients dans différentes études (18). Elle est cependant importante à rechercher, car elle peut, en plus d'être souvent la cause de consultation, être un élément évolutif dans le suivi de la pathologie qui nous intéresse.

b. les signes d'insuffisance hépatique

- Ils témoignent d'une atteinte hépatique sévère et sont rares.

C. Les examens biologiques

a. L'hépatite chronique virale B

Elle sera recherchée par un dosage de l'Antigène HB s et des anticorps anti-HB c.

La présence d'une hépatite B chronique est évidemment un facteur d'exclusion de notre étude.

b. L'hépatite chronique virale C

Elle sera recherchée par le dosage des anticorps anti HCV (ELISA).

Dans plusieurs études récentes, des patients atteints d'hépatite C avaient plutôt des signes histologiques évocateurs d'une stéatohépatite non alcoolique que des lésions histologiques en faveur d'une hépatite C avec stéatose minimale à modérée (24).

Dans de telles observations, les deux diagnostics (stéatohépatite non alcoolique et hépatite C) peuvent être retenus.

c. Les hépatites auto-immunes

Elles représentent environ 6 % des hépatites chroniques en France (70). Elles peuvent débuter à tout âge, mais les deux pics de survenue sont de 10 à 30 ans et de 40 à 50 ans (71).

L'hépatite auto-immune est une maladie inflammatoire du foie caractérisée par la présence d'auto-anticorps sériques, une hypergammaglobulinémie polyclonale et une infiltration périportale lymphoplasmocytaire.

On en distingue deux types principaux:

- le type 1 correspond à la forme classique. Son marqueur est une variété d'anticorps dirigés contre le tissu musculaire lisse et plus particulièrement contre les filaments d'actine : anticorps anti-muscle lisse et anticorps anti-actine. Les anticorps anti-nucléaires peuvent s'y associer.
- Le type 2 est moins fréquent et touche le plus fréquemment les jeunes patients. Il se caractérise par la présence dans le sérum d'anticorps anti-microsome de foie et de rein de type 1 : anticorps anti-LKM 1 (Liver Kidney Microsome Type 1)

L'individualisation du type 3 caractérisé par la présence d'anticorps anti-SLA (Soluble Liver Antigen) est aujourd'hui abandonnée.

L'étiologie de l'hépatite chronique auto-immune est inconnue. L'incidence élevée des sujets HLA B8 et HLA DR3, tant chez les patients que dans leur famille, suggère l'existence d'une prédisposition génétique. Les auto-anticorps présents dans le sérum ne semblent pas impliqués dans la pathogénie de l'affection.

Comme l'hépatite chronique B, la maladie paraît résulter de l'agression de la membrane cellulaire des hépatocytes par des lymphocytes T activés. Il a été suggéré que cette activation puisse être déclenchée par une maladie virale.

L'évolution clinique est soit lente, soit au contraire brutale simulant une hépatite aiguë virale.

Des manifestations extra-cliniques s'observent dans 30% des cas. Les plus fréquentes sont :

- le diabète insulino-dépendant
- la thyroïdite auto-immune
- une anémie hémolytique auto-immune
- une polyarthrite auto-immune

Elles seront recherchées par trois examens :

- le dosage des anticorps anti-muscle lisse (et en leur absence anti-LKM 1)
- le dosage des anticorps antinucléaires
- l'immuno-électrophorèse des protéines plasmatiques

L'hépatite auto-immune peut à elle seule évoluer vers la cirrhose.

Il s'agit donc d'un facteur d'exclusion de notre étude.

d. L'hémochromatose

L'hémochromatose génétique est une maladie autosomale récessive liée à une mutation du gène HFE situé sur le bras court du chromosome 6. L'homozygotie C282Y/C282Y est observée chez plus de 90 % de patients atteints d'hémochromatose. Elle est responsable d'une accumulation progressive de fer dans l'organisme par absorption digestive excessive, qui peut aboutir à la constitution de lésions tissulaires irréversibles.

En l'absence de diagnostic, elle évolue en trois phases. La première est latente. Puis apparaissent des anomalies biologiques asymptomatiques : augmentation du fer sérique et surtout du coefficient de saturation de la transferrine, d'abord isolée, puis associée à l'augmentation de la ferritine sérique. Cette deuxième phase s'étend le plus souvent de deuxième à la quatrième décennie de la vie. La troisième phase, celle des signes cliniques, est donc tardive, l'âge moyen du diagnostic se situant autour de 50 ans. Les premiers symptômes sont peu spécifiques.

On notera :

- les signes cutanés et phanériens à type de mélanodermie
- l'hépatomégalie qui s'accompagne biologiquement d'une augmentation modérée des transaminases et surtout des ALAT (souvent inférieur à trois fois la normale)
- l'arthropathie fréquente et notamment celle des 2^{ème} et 3^{ème} métacarpophalangiennes
- le diabète
- une atteinte cardiaque rare.

Le diagnostic se fait en plusieurs étapes (72) :

- évaluation de la surcharge en fer : dosage du coefficient de saturation de la transferrine et de la ferritinémie. L'augmentation du coefficient de saturation de la transferrine est constante lorsqu'il existe une expression de la maladie. Le dosage simultané de la ferritinémie permet d'apprécier le degré de surcharge en fer.
- étude génétique : lorsque le coefficient de saturation de la transferrine est supérieur à la normale, le diagnostic

d'hémochromatose est confirmé par la mise en évidence de la mutation C282Y à l'état homozygote.

- biopsie hépatique : la biopsie hépatique n'est utile que pour apprécier l'existence d'une cirrhose. Les patients ne présentant pas d'hépatomégalie, dont la ferritine est inférieure à 1000 µg/l et dont les ASAT sont inférieurs à la limite supérieure de la normale ne présentent jamais de fibrose grave (73). La biopsie est réalisée chez les patients ne répondant pas à ces critères ou pour éliminer d'autres causes d'hépatopathies lorsqu'elles sont suspectées (72).

Nous recherchons donc les trois dosages qui permettent s'ils sont négatifs d'éliminer une hémochromatose :

- la ferritinémie
- le coefficient de saturation de la transferrine
- recherche d'une mutation du gène HFE si le coefficient de saturation de la transferrine est supérieur à la normale.

Une élévation de la concentration intrahépatique en fer est rencontrée chez 21 à 28 % des patients atteints de stéatohépatite non alcoolique (25,37), plus souvent chez les hommes.

La cause de la surcharge ferrique dans les stéatohépatites non alcooliques pourrait être la mutation du gène HFE. Les mutations du gène HFE peuvent porter sur H63D qui est connue pour ne pas pouvoir à elle seule expliquer une surcharge en fer (74) ou sur C282Y (75).

La stéatohépatite non alcoolique partage de nombreux aspects cliniques et morphologiques avec l'hépatosidérose dysmétabolique décrite par l'école de Rennes (76). Ces deux hépatopathies s'accompagnent de troubles métaboliques, d'une surcharge en fer et de mutations du gène HFE.

Dans notre étude, nous souhaitons exclure les patients porteurs d'une hémochromatose homozygote, qui peut elle-seule donner des lésions hépatiques sévères.

C'est pourquoi, dans le cas d'une augmentation importante du coefficient de saturation de la transferrine, associée à une augmentation de la ferritine et du fer sérique, nous excluerons les patients, en confirmant en cas de doute le diagnostic par une recherche génétique de la mutation C282Y.

e. le déficit en alpha 1 – antitrypsine

Les patients homozygotes qui ont un déficit en alpha 1 – antitrypsine sont particulièrement exposés au risque d'emphysème pulmonaire à l'âge adulte. La maladie est évoquée devant l'absence d'alpha 1 – globuline sur l'électrophorèse des protéines plasmatiques (l'alpha 1 – antitrypsine représente normalement 90 % de cette fraction). Elle est confirmée par le dosage de l'alpha 1 antitrypsine.

Les hépatocytes de ces patients présentent des grains positifs à la coloration de Schiff (PAS). Environ 10 % des enfants homozygotes auront une hépatopathie caractérisée avec hépatite néo-natale et cirrhose progressive.

On estime que 15 à 20 % des hépatites chroniques de l'enfant seraient dues à un déficit en alpha 1 –antitrypsine.

Chez l'adulte, la manifestation la plus fréquente du déficit en alpha 1 – antitrypsine est la cirrhose asymptomatique.

Elle peut progresser de la forme micro-nodulaire à la forme macro-nodulaire et se compliquer d'un carcinome hépato-cellulaire. La survenue de l'atteinte hépatique chez ces patients ne dépend pas de l'existence ou non d'une atteinte pulmonaire.

On effectuera donc un dosage en alpha 1 – antitrypsine qui s'il est négatif permettra d'éliminer une hépatopathie par déficit en alpha 1 – antitrypsine.

En revanche, s'il est positif, étant donné que là aussi cette pathologie peut évoluer vers la cirrhose, le patients sera exclu.

f. la maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une maladie autosomique récessive de l'excrétion hépatique du cuivre qui aboutit à une accumulation de métal dans le foie, le cerveau et d'autres organes. L'anomalie caractéristique est un déficit en céruléoplasmine.

Chez le nourrisson, le taux plasmatique de céruléoplasmine est bas et la concentration hépatique du cuivre est élevée. Pendant la première année de

la vie, le taux de céruléoplasmine s'élève et la concentration hépatique de cuivre diminue jusqu'à atteindre une valeur égale à la valeur de l'adulte.

Chez le sujet atteint d'une maladie de Wilson, le taux plasmatique de céruléoplasmine reste bas et la concentration hépatique du cuivre ne cesse d'augmenter.

Un patient sur deux présente une atteinte hépatique. Les effets toxiques du cuivre sur le foie peuvent se manifester par

- une hépatite aiguë souvent prise pour une hépatite virale ou une mononucléose infectieuse. Elle guérit généralement spontanément.
- une hépatite fulminante généralement létale
- une hépatite chronique prenant l'aspect clinique et histologique d'une hépatite chronique active
- une cirrhose.

L'accumulation de cuivre dans le foie entraîne des signes histologiques visibles au microscope : ce sont des dépôts anormaux de graisse et de glycogène. Puis, on observera une nécrose, une inflammation, une fibrose, une prolifération de canaux biliaires et une cirrhose. Les anomalies biologiques peuvent se voir à tous les stades.

Le diagnostic repose sur le dosage plasmatique de céruléoplasmine inférieur à 200 mg/l associé à une concentration hépatique de cuivre supérieure à 250 µg/g de tissu sec sur un prélèvement de biopsie hépatique.

Mais chez la plupart des malades, l'excrétion urinaire du cuivre est également supérieure à 100 µg/24 heures. Enfin 5% des patients atteints de la maladie de Wilson ont un taux de céruléoplasmine supérieur à 200 mg/l.

Nous effectuerons donc :

- un dosage de la curprurie
- un dosage de la cuprémie
- un dosage de la céruléoplasmine plasmatique

Cette pathologie pouvant aussi évoluer vers la cirrhose, elle est un facteur d'exclusion de notre étude.

D. L'échographie abdominale

Elle a plusieurs vertus.

Elle permet de :

- déterminer la présence ou non d'une stéatose
- éliminer une autre cause de perturbation du bilan biologique et notamment une pathologie biliaire
- préparer la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique d'autant plus difficile qu'elle est réalisée chez des patients obèses.

Elle reste un excellent examen, mais ne permet en aucun cas le diagnostic de stéatohépatite non alcoolique.

6. La ponction biopsie hépatique

Elle est réalisée par voie transpariétale après anesthésie locale..

Elle est réalisée chez tous les patients obèses, ayant des transaminases élevés et ne consommant pas d'alcool en quantité excessive et sans autre cause d'hépatopathie.

Les lésions histologiques sont décrites et évaluées selon les critères décrits par Brunt (43) dans sa classification.

III. Analyse des résultats

En accord avec Mme LEMPEREUR , chef du Département d'Informatique Médicale au Centre Hospitalier de Metz Thionville, il a été décidé de rédiger le questionnaire sous la forme d'items binaires, ne laissant que deux possibilités pour réponse à chaque question.

Cela permettra alors de saisir les données à l'aide d'un logiciel qui peut être Access ou celui disponible par téléchargement sur le site de l'école de santé publique de Rennes.

On pourra interpréter les résultats de manière efficace et rapide en recoupant les différents facteurs que l'on souhaite.

Le problème du nombre de cas nécessaires à une analyse statistique des données est bien entendu important.

Il dépend de trois facteurs :

- l'intervalle de confiance (IC) qui peut être de 95, 90, 85 ou 80%...
- la précision 1, 2 ou 5 %...
- la prévalence p que l'on aura déterminé

Ces trois facteurs sont liés par l'équation suivante :

$$IC = \text{prévalence} \pm \frac{\Sigma * p.q}{N}$$

A titre d'exemple, on notera que le nombre de patients recommandé pour l'étude varie selon la précision requise de 68 à 6146 cas (cf tableau annexe 1).

III. Analyse des premiers résultats

L'analyse des premiers résultats de notre étude n'a pas la prétention d'énoncer des hypothèses concernant la prévalence des stéatohépatites non alcooliques dans le nord de la Lorraine.

En revanche, elle a pour intérêt de mettre l'accent sur les difficultés que l'on peut rencontrer au cours de la réalisation de cette étude.

1. Les résultats

Les vingt premiers questionnaires ont été analysés.

Tous les patients ont un IMC supérieur à 30kg/m².

14 n'ont pas de perturbation du bilan biologique hépatique et sont donc réputés ne souffrant pas de stéatohépatite non alcoolique.

6 ont en revanche un bilan biologique hépatique perturbé.

Pour ces six patients :

- la moyenne d'âge est de 43 ans, mais il faut préciser qu'un patient a 17 ans. Hormis ce patient, la moyenne d'âge est donc de 48 ans.
- L'IMC moyen est de 34,275 kg/m².
- Le ratio sexe masculin /sexe féminin est de 1.
- 3 patients sont diabétiques
- 4 patients sont dyslipidémiques
- 3 patients sont diabétiques et dyslipidémiques
- 4 patients présentent une obésité gynoïde
- 2 patients présentent une insulino-résistance

Aucun patient ne présente une hépatite virale active, une hépatite auto-immune, un déficit en alpha-anti-trypsine ou une maladie de Wilson.

1 patient présente une hyperferritinémie.

Aucun patient ne prend un traitement capable de provoquer une stéatohépatite, mais 5 patients prennent des médicaments potentiellement hépatotoxiques.

Aucun patient ne présente de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire, ni de signes histologiques de cirrhose.

6. Difficultés au remplissage du questionnaire

A. L'estimation de la consommation d'alcool

Comme pour toutes les études publiées sur le sujet, la première vraie difficulté est d'estimer la consommation d'alcool. Cela ne peut se faire que par l'interrogatoire du patient et de ses proches. Les tests biologiques ne sont pas suffisamment spécifiques pour l'objectiver.

Nous ne sommes donc jamais certains que le patient ne consomme pas de manière excessive de l'alcool.

B. Les médicaments hépatotoxiques

Nous avons volontairement exclu de l'étude les patients prenant un traitement susceptible de donner des stéatohépatites.

Mais les patients que nous suivons sont obèses, diabétiques et/ou hyperlipidémiques. Ils prennent donc pour la plupart un, voire plusieurs

traitements. Et ceux-ci sont très souvent à élimination hépatique, et potentiellement hépatotoxiques.

Nous ne pouvons donc pas exclure que ces traitements aient joué un rôle, même partiel, dans la formation de l'atteinte hépatique.

C. Evaluation de la ration calorique et de insulino-résistance

La ration calorique, comme la consommation d'alcool, est évaluée à partir de l'interrogatoire du patient, avec ou sans le concours des proches. Il s'agit d'une évaluation et aucun test ne permet de l'objectiver véritablement. Elle doit donc être conduite par des professionnels de ces questions que sont les diététiciens, qui grâce à leur expérience, peuvent avoir une impression au plus près de la réalité.

L'insulino-résistance qui est encore une notion assez récente, peut s'estimer par plusieurs techniques. Nous avons retenu la technique décrite par l'HOMA, qui est assez facile d'utilisation à partir d'une glycémie et d'une insulinoémie, et qui est aujourd'hui une vraie référence dans les publications internationales. Mais certains autres tests plus précis auraient pu être retenus. Ils ont l'inconvénient d'être plus lourds à mettre en place et donc ne se prêtent pas à une étude à grande échelle.

Conclusion

Les stéatohépatites non alcooliques sont et vont devenir de plus en plus un problème de santé publique en France, comme dans le reste du monde industrialisé. Elles le seront sans doute encore davantage dans les régions telles que la Lorraine, qui, par leur culture et leur population, sont plus sujettes à l'obésité, au diabète et à l'hyperlipidémie.

L'intérêt de mettre en place une étude de prévalence telle que celle que nous proposons est de pouvoir mieux connaître cette pathologie et donc d'en déduire les mesures à prendre pour limiter son impact individuel et collectif.

Depuis plusieurs années, de nombreuses publications existent sur les stéatohépatites non alcooliques. Les méthodes de diagnostic, notamment biologiques, tendent à s'affiner pour pouvoir un jour restreindre le rôle de la biopsie hépatique.

Les traitements à visée physiopathologiques spécifiques commencent à voir le jour avec des études randomisées et prospectives sur leur efficacité. Jusqu'alors seule la correction des facteurs de risque avec mise en œuvre de conseils hygiéno-diététiques était préconisée.

Notre étude modeste qui devrait voir le jour en 2003 aura pour but de déterminer la prévalence des stéatohépatites non alcooliques dans notre population, mais aussi d'évaluer le rôle de trois facteurs de risque que sont l'insulinorésistance, la ration calorique et la répartition adipeuse.

Nous attirons également l'attention sur le rôle prépondérant de l'obésité dans cette hépatopathie. En effet, bien que l'obésité isolée ne soit pas un motif de consultation systématique, on note simplement parmi ceux qui ont

fréquenté les services hospitaliers impliqués dans notre étude, une prévalence qui semble non-négligeable de stéatohépatites non alcooliques.

On peut également conclure de notre travail, comme de l'ensemble des publications sur ce sujet, que l'investigation complémentaire des suspicions de stéatohépatites non alcooliques est indispensable. Il est capital de le noter, car trop souvent encore, cette notion n'est pas assimilée par l'ensemble des praticiens.

Enfin, que dire d'autre que face à cette pathologie qui peut être mortelle et pour laquelle les possibilités thérapeutiques curatives restent minces, la prévention est la meilleure arme.

Ces pathologies que sont l'obésité, le diabète et l'hyperlipidémie, dont le nombre de personnes atteintes explose dans nos pays et notamment parmi les jeunes, entraînent des complications majeures, dont la stéatohépatite non alcoolique n'est qu'un exemple. Toutes ces conséquences, dont nous ne mesurons pas encore aujourd'hui l'ampleur, doivent être prises en charge en amont. Et ce travail doit se faire maintenant par une éducation, non pas de patients, mais de la population entière, et surtout parmi les plus jeunes.

Bibliographie

- (1) Ludwig J, Viggiano T, Mc Gill DB, Ott BJ. Nonalcoholic steatohepatitis, Mayo clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980 ; 55 : 434-438.
- (2) Teli MR, James OFN, Burt D, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow up study. *Hepatology* 1995; 22:1714-1719.
- (3) Ratziu V, Giral P, Charlotte F, Brucker E, Thibault V, Theodorou I. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118: 1117-1123.
- (4) Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll CJ. Cryptogenic cirrhosis : clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999 ; 29 : 664 – 669.
- (5) Buglianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci p, Musso A, De Paolis P, Capusotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of non alcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002; 123:134-140.
- (6) Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Jonhson CL. Increasing prevalence o overweight among us adults. *JAMA* 1994; 272: 205-211.
- (7) Kapelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404:635-643.

- (8) Matteoni CA, Younassi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease : a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116: 1413-1419.
- (9) Angulo P, Keach JC, Batts KP, Linder KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999; 30:1356-1362.
- (10) Luyck FH, Desai C, Thiry A, Dewe W, Scheen AJ, Gielen JE, Lefevre PJ. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 : 22-226.
- (11) Girault V. Un gene pour l'obésité. *Presse Med* 2002; 31:1493.
- (12) American Gastroenterological Association medical position Statement : Nonalcoholic Fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1702 – 1704.
- (13) Kral J, Schaffner F, Pierson R, Wang J. Body fat topography as an independent predictor of fatty liver. *Metabolism* 1993 ; 42 :548-551.
- (14) Guillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Body fat distribution and hypertension incidence in women and men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998; 22 : 127-134.

- (15) Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos Mj, Sterling RK, Luketic VA. Nonalcoholic steatohepatitis : association of insulinoreistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology* 2001 ; 120 :1183-1192.
- (16) Marchsini G, Brizi M, Morselli – Labate AM, Bianchi G, Buglianesi E, Mc Cullough AJ. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insuline resistance. *Am J Med* 1999 ; 107 : 450 – 455.
- (17) Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease : predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001 ; 121 : 91 – 100.
- (18) Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis : an expanded clinical entity. *Gasroenterology* 1994 ; 107 : 1103-1109.
- (19) Skelly MM, James PD, Ryder SD. Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in absence of diagnostic serology. *J Hepatol* 2001 ; 35 : 195-199.
- (20) Bryon D, Minuk G. Cincial hepatology : profile of an urban hospital based practice. *Hepatology* 1996 ; 24 :813-815
- (21) Nonomura A, Mizukami Y, Unoura M, Kobayashi K, Takeda Y, Takeda R. Clinicopathologic study of alcohol-like liver disease in non-alcoholics ; non-alcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Gastroenterol Jpn* 1992 ;27 : 521-528.

- (22) Silvermann JF, O'Brien KF, Long S. Liver pathology in morbidly obese patients with or without diabetes. *Am J Gastroenterol* 1990 ; 85 : 1345-1355.
- (23) Adinolfi LE, Ganbardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001 ; 33 : 1358-1364.
- (24) Ong J, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gramlich Tribunal, Boparai N. Chronic hepatitis C and superimposed nonalcoholic fatty liver disease . *Liver* 2001 ; 21 : 266-271.
- (25) George DK, Goldwurm S, Mac Donald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, Jazwinska EC. Increased hepatic iron concentration in non-alcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis . *Gastroenterology* 1998 ;114 :311-318.
- (26) Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity : an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990 ; 11 : 74-80..
- (27) Berasain C, Betes M, Panizo A, Ruiz J, Herrero JL, Civeira MP, Prieto J. Pathological and virological findings in patients with persistent hypertransaminasemia of unknown aetiology. *Gut* 2000 ; 47 : 429 – 435.

- (28) National Center of statistics. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey. 1988-1994, vol 1, 1994 vital health statistics.
- (29) Powell E, Cooksley W, Hanson R, Searle J, Halliday J, Powell L. The natural history of non-alcoholic steatohepatitis : a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990 ; 11 : 74-80.
- (30) Diehl AM, Goodmann Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics : a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988; 95 : 1056-1062.
- (31) Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver enzymes results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1266-1271.
- (32) L'obésité en France. Enquête Sofrès pour les Produits Roche auprès de 30921 Français. Roche 1997.
- (33) Larrey D. Stéatose dysmétabolique. POST'U Paris mars 2001. Hepatoweb.
- (34) Moran J; Ghishan f, Halter S, Greene H. Steatohepatitis in obese children : a cause of chronic liver dysfunction. *Am J Gastroenterol* 1983 ; 78 : 374-377.
- (35) Baldrige A, Perez-Atayde A, Graeme-Cook F, Higgins L, Lavine J. Idiopathic steatohepatitis in childhood : a multicenter retrospective study. *J Pediatr* 1995 ; 127 : 700-704.

- (36) George DK, Goldwurm S, mac Donald GA, Cowley LL, Walker NI, Ward PJ, Jazwinska EC, Powell LW. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 311 – 318.
- (37) Younossi ZM, Gramlich Tribunal, Bacon BR, Matteoni CA, Boparai N, O'Neill R, Mc Cullough AJ. Hepatic iron and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 1999 ; 30 : 847 – 850.
- (38) AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1705 – 1725.
- (39) Sandeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich Tribunal, Ong JP, Hurley M, Mullen KD, Cooper JN, Sseridan MJ. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 745 – 750.
- (40) Van Ness MN, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Inter Med* 1989 ; 111 : 473 – 478.
- (41) Lee RG. Nonalcoholic steatohepatitis : tightening the morphological screws on a hepatic rambler. *Hepatology* 1995 ; 21 : 1742 – 1743.
- (42) Angulo P, Lindor KD. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease : present and emrging therapies. *Semin Liv Dis* 2001 ; 21 : 105 – 188.

- (43) Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis : a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 2467-2474.
- (44) Ratziu V, Fromenty B, Poynard T. Stéatohépatite non alcoolique. Aspects physiopathologiques. *Hepato-gastro* vol 9, n°3, mai-juin 2002.
- (45) Mc Cullough AJ. Insulin resistances, obesity and fatty liver disease. Mechanisms of acute and chronic liver diseases : implication for diagnosis, pathogenesis and treatment. American Association for the Study of Liver Diseases. Boston. Postgraduate course 2002.
- (46) Day CP, James OFW. Steatohepatitis : a tale of two « hits » ? *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 842 – 845.
- (47) Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance. The emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1345 – 1346.
- (48) Unger Rh, Zhou YT, Orci L. Regulation of fatty acid homeostasis in cells : novel role of leptine. *Proc National Academy of Sciences USA* 1999 ;96 : 2327-32.
- (49) Nair S, Cope K, Terence RH. Obesity and female gender increase breath ethanol concentration : potential iplications for the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 1200 – 1204.

- (50) Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and non alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000 ; 343 : 1467 – 1476.
- (51) Yan M, Kostantopoulos N, Lee J, Hansen L, Liz W, Karin M, Schoelson SE. Reversal of obesity and diet induced insulin resistance with salicylates or targeted disruption of IKK β . *Sciences* 2001 ; 293 :1673-1677.
- (52) Adler M, Schaffner F. Fatty liver hepatitis and cirrhosis in obese patients. *Am J Med* 1979 ; 67 : 811-816.
- (53) Braillon A, Capron J, Herve M, Degott C, Quenum C. Liver in obesity. *Gut* 1985 ; 26 : 133-139.
- (54) Nomura F, Ohnishi K, Ohtsuki, Fukunaga K, Honda M.. Liver function in moderate obesity : study in 534 moderately obese subjects among 4613 male company employees. *Int J Obes* 1986 ; 10 :349-354.
- (55) Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 :112-117.
- (56) Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-1607.
- (57) Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities. A factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*, 1956; 4: 20-28.

- (58) Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology* 1990 ; 99 : 1408 – 1413.
- (59) Petrides AS, Matthews DE, Esser U. Effect of moderate exercise on insulin sensitivity and substrate metabolism during postexercise recovery in cirrhosis. *Hepatology* 1997 ; 26 : 972 – 979.
- (60) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001 ; 358 : 893 – 894.
- (61) Caldwell SH, Hespdenheide EE, Redick JA, Iezzoni JC, Battle EH, Sheppard BL. A pilot study of a thiazolidinedione, troglitazone, in non alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96 : 519 – 525.
- (62) Pagano G, Pacini G, Musso G, Gambino R, Mecca F, Depetris N, Cassader M, David E, Cavallo-Perin P, Rizzetto M. Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome : further evidence for an etiologic association. *Hepatology* 2002 ; 35 : 367-372.
- (63) Alberti KGMM, Zimmer PZ For the WHO consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes Mellitus and its complications. Part I. Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Provisional report of a * consultation. *Diabet Med* 1998 ; 15 : 539 – 553.

- (64) Balkan B, Charles MA For the European Group For the Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment of the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999 ; 16 : 442 – 443.
- (65) Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell C, Holmes Walker J, Hui J, Fung C, Karim R, Lin R, Samarasinghe D, Liddle C, Weltman M, George J. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance : insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002 ; 35 :373-379.
- (66) Comert B, Mas MR, Erdem H, Dinc A, Saglamkaya U, Ciregim M, Kuzhan O. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2001 ; 33 :353-358.
- (67) Marchesini G, Brizi M, Bianchi G Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, Mc Cullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease : a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes* 200 ; 50 :1844-1850.
- (68) Lewis JH, Ranard RC, Caruso A, Jackson LK, Mullick F, Ishak KG. Amiodarone hepatotoxicity prevalence and clinic-pathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989 ; 5 : 679-685.
- (69) Meliani K, Larrey D. Guide pratique des médicaments hépatotoxiques. *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Editions médicales et scientifiques Elsevier SAS.

- (70) Hammel P, Marcellin P, Martinot – Peignoux M, Pham BN, Degott C, Level R. Etiology of chronic hepatitis in France : predominant role of hepatitis C virus. *J Hepatol* 1994 ; 21 : 618 – 623.
- (71) Krawuitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 897 – 899.
- (72) Tavill AS. Dignosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001 ; 33 : 1321 – 1328.
- (73) Guyader D, Jacquelinet C, Mairand R, Turlin B, Mendler MH, Chaperon J. Noninvasive prediction of fibrosis in C282Y homozygous haemochromatosis. *Gastroenterology* 1998 ; 115 : 929 – 936.
- (74) Mendler MH, Turlin B, Moirand R, Jouanolle A, Sapey Tribunal, Guyader D. insulin resistance associated hepatic iron overload. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 1155-1163.
- (75) George DK, Goldwurms, Mac Donald GA, Cowleyll, Walker NI, Ward PJ, Jazwinska EC. Increased hepatic iron concentration in nonalcoholic steatohepatitis is associated with increased fibrosis. *Gastroenterology* 1998 ; 114 : 311 – 318.
- (76) Deugnier Y, Mendler MH, Turlin B, Guillygomarch A, Moirand R. Hepatosiderose dysmétabolique. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : B79-B81.

Annexe 1

Identification du médecin remplissant la fiche

Date de rédaction de la fiche

Nom du patient

Prénom du patient

Date de naissance du patient

Sexe

M F

IMC =

Bilan hépatique :

Augmentation des Gamma GT	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	N <
Augmentation des ASAT	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	N <
Augmentation des ALAT	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>	N <

Ration journalière hypercalorique OUI NON

Ration journalière normocalorique OUI NON

Ration journalière hypocalorique OUI NON

Obésité androïde OUI NON

Obésité gynoïde OUI NON

Insulinorésistance OUI NON

TSH normale OUI NON

Maladie de Cushing OUI NON

Facteur de Risque associé à l'obésité

DNID OUI NON

Dyslipidémie OUI NON

Bilan étiologique

Interrogatoire :

Médicaments hépatotoxiques OUI NON

Si oui, lesquels :

Consommation d'alcool élevée OUI NON Valeur
(>30g/j pour hommes et 20g/j pour femmes)

Ancienneté du facteur de risque (en années)

Clinique :

Hépatomégalie OUI NON

Signes d'insuffisance hépatique OUI NON

Biologie :

Hépatite Virale B chronique OUI NON

Hépatite Virale C OUI NON

Hépatites Auto-immunes :

Ac anti-muscles-lisses OUI NON

Ac anti-nucléaires OUI NON

Anomalies IEPP OUI NON

Bilan ferrique :

Sidérémie anormale OUI NON

Ferritine anormale OUI NON

Coefficient de Saturation anormal OUI NON

Déficit en Alpha-1-antitrypsine OUI NON

Maladie de Wilson :

Cuprurie anormale OUI NON

Cuprémie anormale OUI NON

Céruleoplasmine anormale OUI NON

Bilan lipidique :

Valeurs :

Cholestérol total > 2g/l OUI NON

LDL-Cholestérol > 1,60 g/l OUI NON

Triglycérides >1,50 g/l OUI NON

Echo Abdominale :

Stéatose OUI NON

Autre cause de perturbation hépatique : OUI NON

Biopsie hépatique OUI NON

Stéatohépatite non alcoolique OUI NON

Annexe 2 :
Récapitulatif de l'étude DIEHL

Comparaison de deux cohortes de patients atteints de stéatohépatite

	Non-alcooliques	Alcooliques
Nombre de patients	39	68
Femmes	81 %	42 %
Obèses	71 %	29 %
Diabétiques	55 %	38 %
Rapport ASAT/ALAT > 3	86 %	32 %
Fibrose ou cirrhose	38 %	63 %
Hypertension portale	10 %	26 %

Annexe 3 :
Récapitulatif de l'étude POWELL

Nombre de patients	42
Obèses	100 %
Femmes	83 %
Hyperlipidémie	62 %
Diabétiques	36 %
Rapport ALAT/ASAT	> 1
Traitements médicamenteux chroniques	76 %
Fibrose	43 %
Cirrhose	7 %

Pas de corrélation entre le degré d'atteinte hépatique et la sévérité du diabète, de l'obésité ou de l'hypertriglycéridémie.

Annexe 4 :

Récapitulatif de l'étude WANLESS

Tous les patients ont une consommation d'alcool nulle ou modérée

Autopsie de 207 obèses et de 207 non-obèses

Stéatose : Corrélée au degré d'obésité
Pas corrélée à l'association de l'obésité au diabète

Stéatohépatite : Corrélée au degré d'obésité
Plus fréquente chez les obèses diabétiques
Pas de différence significative entre ceux traités par
insuline et ADO
Plus fréquente chez ceux ayant eu une perte de poids
rapide

Fibrose : Corrélée au degré d'obésité et au diabète

Annexe 5 :
Récapitulatif de l'étude Bacon

Nombre de patients	33
Age moyen	47 ans
Femmes	42 %
Obèses	39 %
Augmentation des transaminases	91 %
Rapport ASAT/ALAT < 1	91 %
Diabétiques	15 %
Hyperlipidémie	21 %
Fibrose	39 %

Annexe 6 :
Récapitulatif de l'étude Pagano

Nombre de patients	19
Adiposité centrale	47 %
Dyslipidémie	26 %
Syndrome d'insulinorésistance	47 %
1 seule composante du syndrome d'IR	37 %
Fibrose	74 %
Diabétiques	0 %
Obèses	0 %
Tolérance altérée au glucose HGPO	26 %
Insulinémie moyenne à l'HGPIV	2 fois la normale
Index de sensibilité à l'insuline	Deux fois inférieur à la normale

Annexe 7 :

Récapitulatif de l'étude Chitturi

Nombre de patients	71
Obèses ou surpoids	89 %
Obésité centrale	94 %
Bilan hépatique perturbé	100 %
Rapport ASAT/ALAT < 1	86 %
Cirrhose ou fibrose avancée	10 %
Hyperlipidémie	96 %
Insulinorésistance	98 %
Syndrome d'insulinorésistance	87 %

Annexe 8 :
Récapitulatif de l'étude Angulo

Nombre de patients	145
Femmes	67 %
Diabétiques	28 %
Hyperlipidémiques	27 %
Rapport ASAT/ALAT	0.88
Cirrhose	17 %

Facteurs associés à la fibrose :

- L'âge
- L'IMC
- Le diabète
- Le ratio ASAT/ALAT
- Le coefficient de saturation de la transferrine

Facteurs prédictifs de la fibrose :

- l'âge
- l'obésité
- le diabète

Annexe 9 :
Récapitulatif de notre étude

Patients	Age	Sexe	IMC	ALAT	Stéatose Grade	Inflammation Grade	Fibrose Stade
1	40	F	40,8	77	2	2	2
2	46	M	36,8	105	3	3	2
3	17	M	30,7	51	1	1	1
4	47	M	31,8	50	3	2	3
5	48	F	31,2	238	3	3	3
6	59	F	34,2	112	3	3	3

VU

NANCY, le 20 novembre 2002

Le Président de Thèse

Professeur M.A. BIGARD

NANCY, le 28 novembre 2002

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur M. BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 4 décembre 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET



RESUME DE LA THESE

L'obésité devient un problème de santé publique majeur dans les pays occidentaux. En France, elle touche environ 10 % de la population adulte et atteint 13 % dans le Nord et l'Est. Sa fréquence croît régulièrement, en particulier chez l'enfant et l'adolescent.

La thèse a pour objet de présenter un projet d'étude de la prévalence des stéatohépatites non alcooliques dans la population obèse du Nord de la Lorraine et d'évaluer le rôle de 3 facteurs dans leur survenue : l'insulinorésistance, la répartition adipeuse et la ration calorique.

Dans un premier temps, l'auteur expose les aspects cliniques, physiopathologiques, les conditions associées et le traitement des stéatohépatites non alcooliques qui appartient à l'ensemble plus vaste des hépatopathies stéatosiques non alcooliques.

Dans une deuxième partie, les principales études de la littérature sont analysées et discutées permettant de décrire les facteurs de risque de stéatose hépatique., l'histoire naturelle de cette hépatopathie et d'étayer les critères retenus pour le projet d'étude.

Enfin, dans un troisième chapitre sont détaillés le but de l'étude, sa méthodologie, l'analyse de 20 dossiers de patients obèses parmi lesquels six ont une stéatohépatite non alcoolique.

TITRE EN ANGLAIS :

Prevalence of Nonalcoholic steatohepatitis in the population of north's Lorraine.
Project of a study about the role of insulinresistance, fatty repartition and caloric ration.

THESE : Médecine Générale -- Année 2002

MOTS CLEFS :

Stéatohépatite non alcoolique, prévalence, obésité, diabète, hyperlipidémie, insulinorésistance, ration calorique, répartition adipeuse.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9 avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex