



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Biochimie Appliquée*

Intitulé :

Stéatose Hépatite Non Alcoolique

Présenté et soutenu par :

Le 05 /10/2018

Fouad CHANDARLI BRAHAM
Hayetem DJAFAROU

Jury d'évaluation :

Président du jury : MAAMRI-HABIBATNI Zineb (MCA- UFM Constantine).

Rapporteur : BAALI Nacera (MCB- UFM Constantine).

Examineur : CHETTOUM Aziz (MCA- UMC Constantine).

Année universitaire
2017- 2018

Remerciement

D'abord nous remercions notre bon *Dieu* qui nous a donné le courage et la volonte de poursuivre nos études.

Nous exprimons nos vifs remerciements à Mme *Nacera BAALI* (Docteur à l'université des Frères Mentouri pour ses efforts afin de nous encadrer et de nous orienter. Merci Mme d'avoir été très patiente avec nous et merci pour tous les efforts que vous avez déployés pour nous.

Nous exprimons nos vifs remerciements à Mme *Zineb HABIBATENI* (Docteur à l'université des Frères Mentouri pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire. Aussi, nous tenons à exprimer également notre profonde reconnaissance à Mr *Aziz CHETTOUM* (Docteur à l'université des Frères Mentouri d'avoir accepté de juger notre travail.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants de la faculté de sciences de la nature et la vie notamment Messieurs : le Prof. *Benseguni* et Prof. *Chikhi*. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect. Nos remerciement vont également à Dr. *Laid Bahri*, responsable de l'animalerie, pour son aide et sa disponibilité et à toute l'équipe du département 'Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire'.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

A mes parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour dont ils ne cessent de me combler. Que Dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A ceux que j'aime beaucoup et qui m'ont soutenue tout au long de mes études : Mes tantes, et bien sûr à mes frères et soeurs.

A toute ma famille et mes amis.

A Melle Marwa pour son soutien de tous les instants et sa présence attentionnée qui m'ont aidé à aller jusqu'au bout.

A mes enseignants du parcours 'Biochimie appliquée' et à Monsieur Laid Bahri.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce travail soit possible, je vous dis merci.

Fouad

Dédicace

Je dédie cette mémoire,

A mes parents, avec toute mon affection et ma reconnaissance pour votre aide depuis toujours et vos encouragements si précieux...Un grand merci pour votre générosité et votre soutien indéfectible au cours de mes études et de l'élaboration de ce travail.

A Mme Zerrouki Leila, vous étiez toujours pour moi ma grande soeur. Merci pour vos précieux conseils.

A mes amis et mes collègues, pour tous les bons moments passés ensemble et pour ceux à venir ! Merci pour votre présence et votre écoute dans les périodes de doutes...

A Melle Hasna.K pour son soutien de tous les instants et sa présence attentionnée qui m'ont aidé à aller jusqu'au bout !

HAYETEM

Liste des figures et de tableaux

Figure 1 :	4
Figure 2 :	6
Figure 3 :	6
Figure 4 :	10
Figure 5 :	14
Figure 6 :	17
Figure 7 :	18
Figure 8 :	23
Figure 9 :	23
Figure 10 :	27
Figure 11 :	34
Figure 12 :	34
Figure 13 :	38
Figure 14 :	38
Figure 15 :	40
Figure 16 :	42
Figure 17 :	43
Tableau 1 :	30

Résumé

La stéatohépatite métabolique (aussi appelée *non-alcoholic steatohepatitis* ou *NASH*) est une atteinte chronique du foie caractérisée par l'accumulation de lipides intra-hépatiques et une souffrance hépatocellulaire (nécro-inflammation) induisant une fibrose pouvant évoluer en cirrhose ou en hépatocarcinome. Cette maladie est en fait la manifestation hépatique du syndrome métabolique et touche 70% des patients diabétiques de type 2. En effet, l'accumulation de graisse dans le foie est directement liée à l'insulino-résistance: l'hyperinsulinisme favorise l'affluence d'acides gras provenant du tissu adipeux vers le foie ainsi que la lipogenèse, et réciproquement, la stéatose hépatique participe au déséquilibre glycémique en inhibant l'action de l'insuline sur le contrôle de la néoglucogénèse. La NASH est associée à une mortalité élevée, contribuant à l'augmentation du risque cardiovasculaire, et est en train de devenir la 1ère indication pour transplantation hépatique. A ce jour, aucun traitement efficace de la NASH n'est disponible. De plus, c'est une maladie asymptomatique dont le diagnostic ne peut se faire que par une biopsie hépatique.

Mot clés : Stéatose hépatite non alcoolique, Foie, obésité, insulino-résistance, syndrome métabolique.

Abstract

Metabolic steatohepatitis (also known as non-alcoholic steatohepatitis or NASH) is a chronic liver disease characterized by the accumulation of intrahepatic lipids and hepatocellular damage (necro-inflammation) inducing fibrosis that may progress to cirrhosis or hepatocarcinoma. This disease is, in fact, the hepatic manifestation of the metabolic syndrome and affects 70% of patients with type 2 diabetes. Indeed, the accumulation of fat in the liver is directly related to insulin resistance: hyperinsulinism favors affluence fatty acids from adipose tissue to the liver and lipogenesis, and conversely, fatty liver contributes to glycemic imbalance by inhibiting the action of insulin on the control of gluconeogenesis. NASH is associated with high mortality, contributing to increased cardiovascular risk, and is becoming the leading indication for liver transplantation. To date, no NASH efficiency treatment is available. Moreover, it is an asymptomatic disease whose diagnosis can only be made by a liver biopsy.

Key words: Nonalcoholic steatohepatitis, liver, obesity, insulin resistance, metabolic syndrome.

Remerciements

Dédicaces

Résumés

Liste des abréviations

Liste des tableaux et figures

Sommaire

Introduction1

Chapitre 1 : Rappel sur le foie

1. Aspect anatomique.....	3
1.1. Vascularisation.....	3
2. Aspect histologique	5
2.1. Composants cellulaires.....	5
2.1. Voies biliaires.....	8
2.2. Innervation.....	8
3. Physiologie du foie.....	9
3.1. Détoxification.....	9
3.2. Stockage et livraison des nutriments.....	12
3.1.1. les sucres.....	12
3.1.2. les protéines.....	15
3.1.3. les lipides.....	16
3.3. Fonction de stockage des vitamines.....	16
3.4. Elimination de l'ammoniaque.....	19
3.5. Métabolisme de la bilirubine.....	19

Chapitre 2 : Mécanismes favorisant la stéatose hépatite non alcoolique

1. Epidémiologie.....	20
2. Historique de la NASH.....	21
3. Définition de la NASH.....	21
4. Etiologie de la NASH.....	22
4.1. Obésité.....	24
4.2. Insulino-résistance.....	26
4.3. Origine médicamenteuse.....	29
4.4. Alimentation riche en graisse.....	31
4.5. Alimentation riche glucides.....	32
4.6. Alcool et stéatose alcoolique.....	35
5. Mécanisme biochimique favorisant la NASH	36
5.1. Stress oxydant.....	36
5.2. Peroxydation lipidique	39
5.3. Dysfonctionnement mitochondrial.....	41
5.4. Inflammation.....	42
6. Traitements.....	44
6.1. Vitamines et antioxydants.....	44
6.2. Agents insulino-sensibilisants.....	45
6.3. Transplantation hépatique.....	45
Conclusion et perspectives	47
Références bibliographiques.....	48

Introduction

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain. Il se comporte aussi comme une véritable usine chimique par ses multiples fonctions métaboliques. Cet organe intervient notamment dans la détoxification des xénobiotiques (médicaments, alcool,...), la synthèse de l'albumine, des facteurs de coagulation et de certaines protéines immunitaires. Mais le foie assure aussi une fonction de régulation de l'énergie du corps en gérant le stock de glucose, ainsi que celui de certaines vitamines et minéraux. Le Foie assure la fabrication du cholestérol, ressource vitale au corps humain qui lui permet de fabriquer les hormones et les membranes cellulaires. Le Foie se révèle donc indispensable dans les métabolismes des lipides, des glucides et des protéines (**Benhamou, 2003; Heidn, 2013**). La perturbation de certaines voies métaboliques rend le foie vulnérable à certaines pathologies.

La stéatopathie non alcoolique (*Non alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) comporte un spectre de lésions allant de la stéatose dite «simple» à la cirrhose, en passant par la stéatohépatite non alcoolique (*Non alcoholic steatohepatitis* : NASH), qui est une maladie inflammatoire et fibrosante. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), la NASH est une maladie hépatique chronique de plus en plus répandue avec une distribution mondiale et qui est étroitement liée au diabète et à l'obésité, qui ont toutes deux atteint les proportions d'une épidémie (**WHO, 2009**). Ces deux dernières décennies, il est apparu de plus en plus évident que. Il est estimé qu'environ 6 millions de personnes aux Etats-Unis ont montré une progression vers une NASH et que 600'000 souffrent d'une cirrhose liée à une NASH (**Fedchuk, 2014**). Il existe des différences culturelles et géographiques importantes dans la prévalence de l'obésité. Aux Etats-Unis, l'obésité est particulièrement épidémique dans les groupes socioéconomiques peu favorisés qui se nourrissent en grande partie d'aliments riches en graisses et en calories (restauration rapide « fast food ») (**LaBrecque et al., 2012**).

La NASH est définie histologiquement par l'association d'une stéatose et d'une inflammation lobulaire. La stéatose pure sans hépatite et la NASH, qui ont des causes communes, sont regroupées sous le terme de maladie du foie stéatosique (*non-alcoholic fatty liver disease*: NAFLD). Les lésions de la NASH sont proches de l'hépatite alcoolique mais la stéatose est généralement plus importante, soit diffuse, soit à prédominance centro-lobulaire. L'infiltrat inflammatoire est constitué de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles (**Quilliot et al., 2011**). Bien que le mécanisme précis responsable ne soit pas clair, les chercheurs ont avancé une hypothèse. Ils croient que chez la plupart des personnes, la NASH se développe par un processus à deux étapes. Premièrement, la stéatose est la conséquence de l'insulinorésistance qui entraîne une lipolyse dans les adipocytes et une production

d'acides gras transportés par le sang portal jusqu'au foie où ils sont oxydés par les mitochondries, soit ils s'accumulent sous forme de triglycérides dans les hépatocytes. En cas d'hyperinsulinémie, l'oxydation mitochondriale est diminuée et la lipogenèse intra-hépatique est augmentée (**Lemoine and Serfaty, 2013 ; Takahashi et al., 2015**). Deuxièmement, l'inflammation et la nécrose sont des conséquences du stress oxydant : les mitochondries altérées produisent des radicaux libres, eux-mêmes toxiques pour les mitochondries (cercle vicieux, qui favorise la production de cytokines pro-inflammatoires et la fibrogenèse. Le tissu adipeux concourt également à la production de fibrose par la sécrétion d'adipokines (adiponectine et leptine) ayant des propriétés pro-inflammatoires (**Hu et al., 2017**). La biopsie hépatique fournit des informations pronostiques et identifie les patients NASH qui peuvent bénéficier d'un traitement. Le traitement consiste à gérer les comorbidités: obésité, diabète et hyperlipidémie. Bien que souvent un traitement antioxydant avec de la vitamine E, l'acide ursodésoxycholique est le seul médicament qui a montré des avantages et qui est le plus prometteur des médicaments actuellement étudiés. Les thérapies futures dépendront d'une meilleure compréhension de la physiopathologie et devraient se concentrer sur la diminution des fibroses (**Garcia-Monzon et al., 2002 ; McCullough et al., 2002**). En Algérie, la NASH reste méconnu et les études épidémiologiques ou scientifiques consacrés à la compréhension de cette maladie asymptomatique du foie et qui se développe progressivement en cancer du foie reste insuffisantes.

Afin de mieux comprendre le concept scientifique et histologique de la NASH et de la bonne compréhension des mécanismes biochimiques et des changements physiopathologiques au niveau du foie, cette recherche bibliographique est répartie en deux chapitres :

- Le ***premier chapitre*** est un rappel anatomique, histologique et physiologique du foie qui est l'organe cible de la NASH.

- Le ***Deuxième chapitre*** est consacré à la compréhension des causes de la NASH et les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition et la progression de la maladie et les traitements disponibles.

En fin, on clôture le mémoire par une conclusion et perspective.

1. Aspect anatomique

Le foie est un organe très important, aussi bien par sa taille que par le rôle qu'il assure au niveau physiologique, et sa situation lui permet d'accomplir des fonctions indispensables à la vie. Il est la plus volumineux des glandes annexés au tube digestif situe dans la cavité abdominale au niveau de l'hypochondre droit (**Lacombe, 2017**). Il s'agit d'une glande essentiellement exocrine enveloppée par une capsule conjonctive, la capsule de Glisson, qui s'invagine en sillons délimitant 2 lobes hépatiques (**Figure 1**). Le foie est richement vascularisé. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps, et est traverse par 1,4 litre de sang en moyenne par minute, pour un adulte. Le poids moyen du foie d'environ 1,5kg chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant: de 2,3 à 2,6 kg (**Widmaier, 2013**). Que ce soit à l'échelle de l'organe, du tissu ou de la cellule, le foie est organisé en trois compartiments : le compartiment hépatocytaire, le compartiment sanguin et le compartiment biliaire. Le foie est le seul organe qui, après une intervention, peut se régénérer spontanément. Le foie reçoit 25% de sang provenant de l'artère hépatique et 75% provenant de la veine porte (**Sear, 1992**).

1.2. Vascularisation

Le foie reçoit 2 systèmes vasculaires afférents :

- **Veine porte hépatique** transporte le sang du tube digestif et de la rate vers le foie. La veine porte se divise en de nombreuses branches immédiatement après son entrée dans le foie. Le sang de la veine porte contient, entre autre, les nutriments et les substances absorbés par la muqueuse intestinale (**Sear,1992 ; Wang et al., 2017**).

- **Artère hépatique** approvisionne le foie de sang oxygéné. Elle donne des branches dans le foie. Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique se retrouvent dans un stroma fibreux au niveau de l'espace porte (**Figure 1**). Un espace porte typique comporte toujours 3 éléments et constituent la triade porte (branche terminale de la veine porte, branche terminale de l'artère

hépatique, canal biliaire). Les vaisseaux lymphatiques circulent dans l'espace porte mais n'appartiennent pas à celui-ci (Bedossa, 1992 ; Benhamou, 2003).

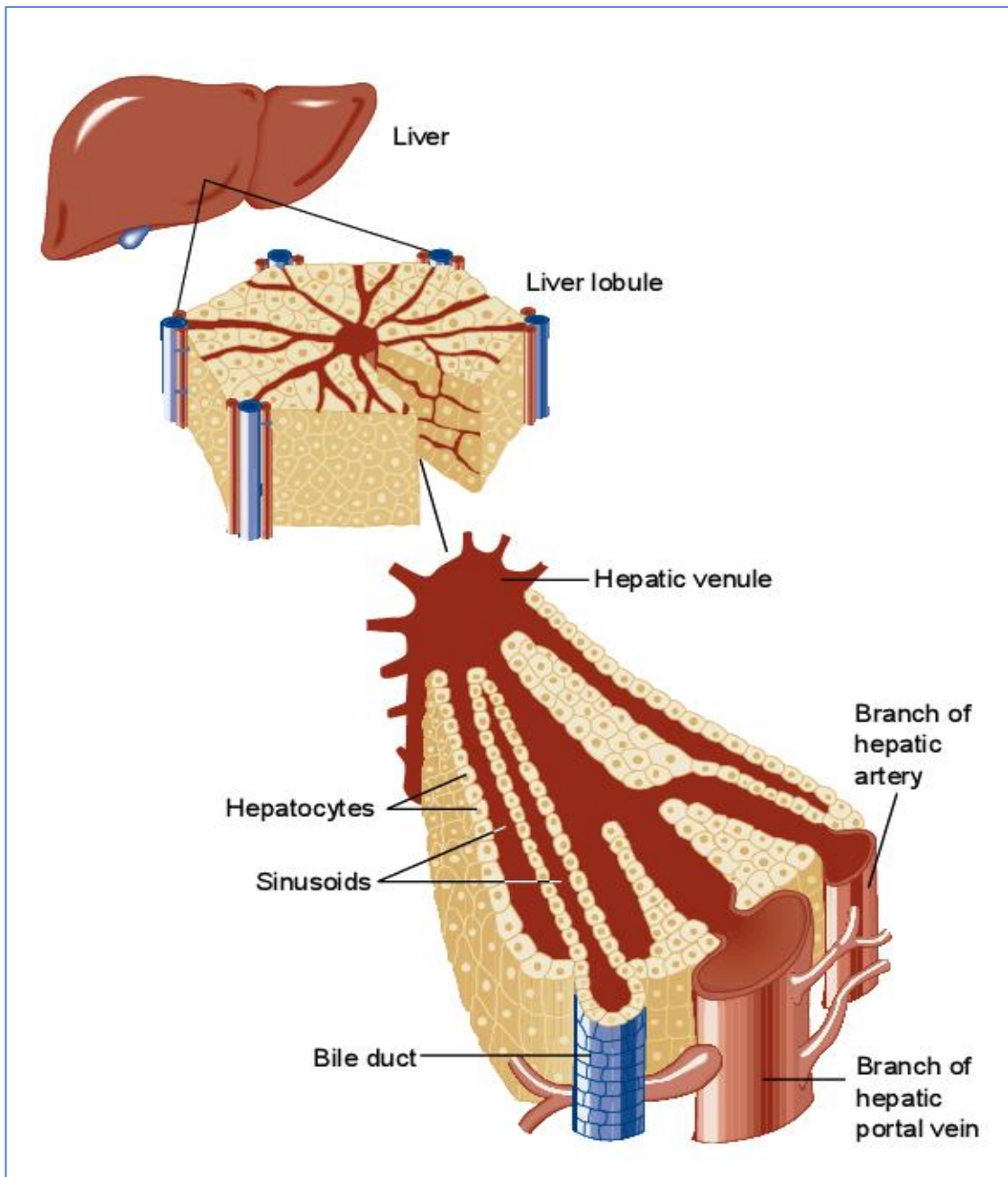


Figure 1 : Anatomie et vascularisation hépatique (Bedossa, 1992).

2. Aspect histologique

Le tissu hépatique est organisé en lobules hépatiques regroupant des rangées d'hépatocytes. Ces lobules ont une forme hexagonale, sont centrés par une veine dite centrolobulaire et délimité par six espaces triangulaires riches en tissu conjonctif : les espaces portes (**Figure 2**). Chaque lobule présente un compartiment sanguin, un compartiment biliaire et un compartiment hépatocytaire (**Zhou et al., 2016**). Le tissu hépatique renferme de nombreux types cellulaires (hépatocytes, cellules endothéliales, Kupffer et stellaire...) qui sont illustrées par la **Figure 3**.

2.1. Composants cellulaires

Les hépatocytes sont des cellules parenchymateuses que sont les hépatocytes et qui représentent environ 70% de la population totale de cellules hépatiques. Les hépatocytes assurent la majorité de fonctions métaboliques du foie. Elles sont de cellules épithéliales polygonales organisées sous forme de travées hépatocytaires le long des sinusoides (**Kmiec, 2001**). En moyenne, le long d'une sinusoïde, il y a environ 20 à 30 hépatocytes (**Fausto and Campbell, 2003**). Entre les travées se trouvent les capillaires sinusoides ou se mélangent le sang artériel et le sang veineux. Ces capillaires sanguins se jettent dans la veine centrolobulaire, qui elle-même rejoint les veines sus-hepatiques, la veine hépatique puis la veine cave inférieure (**Wang et al., 2017**). Les hépatocytes possèdent un noyau central, rond et volumineux, et certains sont binucléés. Également, leur cytoplasme est de type éosinophile granuleux puisque très riche en mitochondries et organites intracellulaires (ex: appareil de Golgi et les réticulums endoplasmiques lisse et rugueux). Cette abondance en organites cytoplasmiques reflète une importante activité métabolique (**Berry and Edwards, 2000**).

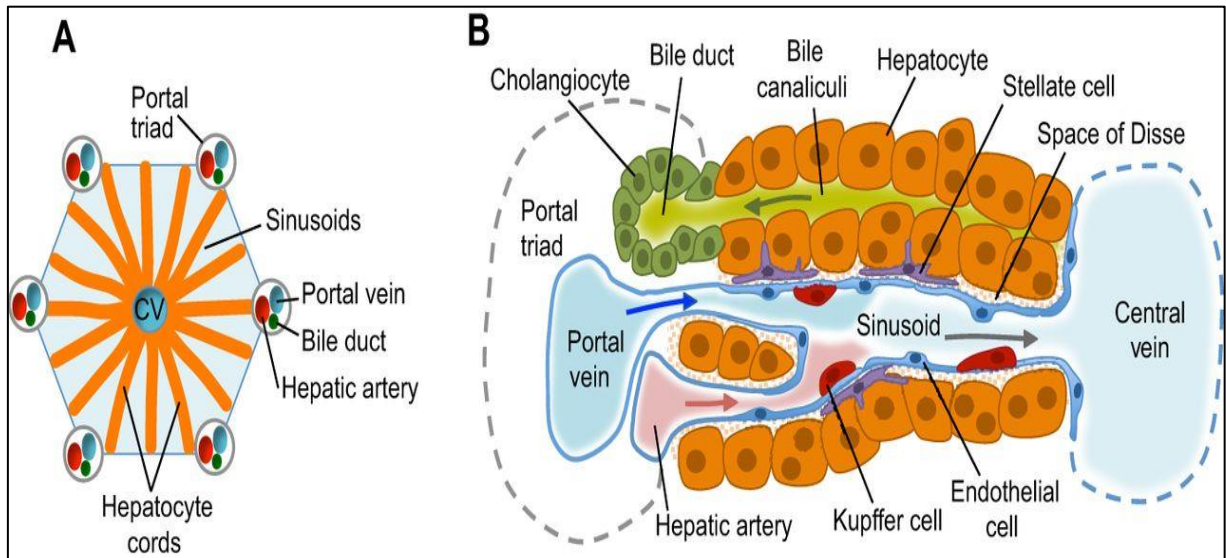


Figure 2 : Organisation du lobe hépatique (Bedossa, 1992).

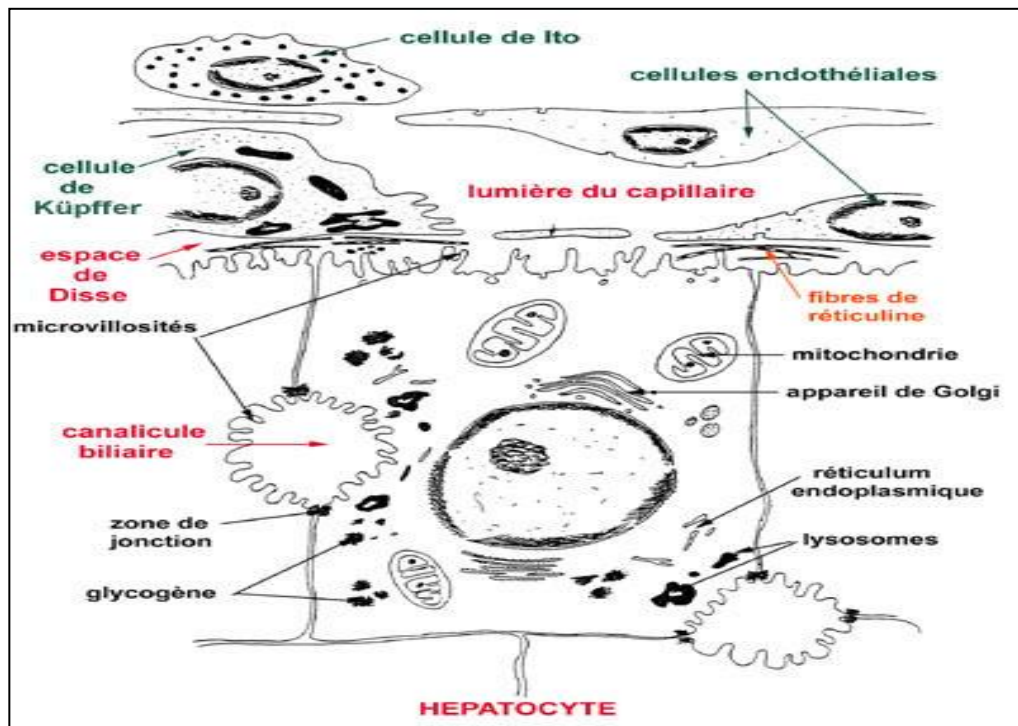


Figure 3. Différentes cellules du foie (Benhamou, 2003)

Les cellules sinusoidales sont des cellules endothéliales et représentent environ 20 % de la totalité des cellules. Elles bordent la paroi d'un vaisseau sanguin. Elles sont caractérisées par rapport à d'autres cellules endothéliales par le fait qu'elles ne reposent pas sur la membrane basale et qu'elles sont fenêtrées. Cette porosité permet aux hépatocytes d'accéder facilement aux nutriments et macromolécules plasmatiques (**Meeks *et al.*, 1991; Thomson and Shaffer, 2000**).

Les cellules de Kupffer représentent environ 10 % des cellules. Ce sont des macrophages résidents (différent des macrophages qui sont dans la circulation sanguine et qui sont transportés entre les différents organes). Elles ont des attaches avec les cellules endothéliales et restent dans la sinusoïde. Elles ont un rôle important pour phagocyter un certain nombre d'agents biologiques qui ont traversé la barrière intestinale (**Zhou *et al.*, 2016**).

Les cellules stellaires ou cellules d'Ito représentent environ 5 pour 100 des cellules. Elles stockent des graisses notamment de la vitamine A et ont une fonction physiopathologique (**Kmiec, 2001**). Quand elles sont activées par un processus inflammatoire, elles fabriquent du tissu fibreux (fibrose) qui au niveau du foie est un indicateur de lésion. Sa progression se traduit par une aggravation de maladie du foie où le stade ultime est la cirrhose hépatique (**Fausther *et al.*, 2017**). Ces cellules sont dans des espaces compris entre les cellules sinusoidales et les cellules hépatiques appelé espaces de Disse (**Trautwein *et al.*, 2015**). Toutes ces cellules contrôlent la composition du sang qui quitte les hépatocytes, la captation des nutriments qui sont prélevés, stockés ou utilisés par les hépatocytes (**Bedossa, 1992**).

2.2. Voies biliaires

Parallèlement aux vaisseaux sanguins, le foie est parcouru par un grand nombre de voies biliaires. Les voies biliaires vont permettre d'évacuer la bile sécrétée par le foie vers le tube digestif. Au niveau microscopique, on observe les canalicules biliaires le long de la sinusoïde où la bile circule à contre-courant par rapport au sang (**Wang et al., 2017**). Ce sont des structures virtuelles qui n'ont pas de paroi propre, et sont formées par une zone précise de la membrane. Ils fusionnent, se drainent dans une structure avec un épithélium biliaire spécifique : le ductule biliaire qui circule dans l'espace porte à contre-courant de la circulation sanguine. Les ductules se jettent les uns dans les autres et forment une structure plus volumineuse : les canaux biliaires segmentaires (**Bedossa, 1992 ; Benhamou, 2003**). Ces derniers fusionnent, donnent un canal biliaire droit et un gauche qui à leur tour fusionnent au niveau du hile pour donner le canal hépatique commun qui se draine in fine au niveau du duodénum. Le canal hépatique commun présente à proximité de la face inférieure du foie une voie de dérivation qui est le canal d'alimentation de la vésicule biliaire : le canal cystique. Quand les deux canaux sont réunis, on parle de canal cholédoque. L'ensemble est appelé la voie biliaire principale (**Lacour and Belon, 2016**).

2.3. Innervation

Logiquement, l'innervation du foie est assurée par les fibres nerveuses sympathique et parasymphatique. La particularité réside dans le fait qu'elles forment une espèce de plexus commun : il y en a deux (antérieur et postérieur) qui sont formés au niveau du hile : une en avant de la structure vasculaire et un en arrière. A partir du plexus, les fibres qui entrent dans le foie en suivant les cloisons fibreuses vont jusqu'aux cellules sur lesquelles les terminaisons nerveuses vont agir (**Sear, 1992**).

3. Physiologie du foie

Le foie joue un rôle particulier du fait de son intégration dans le système porte : il agit comme un filtre pour toutes les substances qui sont absorbées dans le tractus digestif et doivent passer par le foie avant de parvenir à la circulation générale. Le foie est ainsi un organe majeur de l'épuration de l'organisme. Pour cela, il est muni d'un très important arsenal enzymatique (Marieb, 2014 ; Guengerich, 2000).

3.1. Détoxification

Les enzymes de biotransformation sont habituellement classées en deux familles : les enzymes de phase I (dont les cytochromes P450 sont majoritaires) et les enzymes de phases II (ou transférases). Les transporteurs membranaires (phase III) jouent également un rôle crucial dans l'élimination des composés hors de la cellule

A. Les enzymes de phase I

Les enzymes de phase I induisent une oxydation, une réduction, une hydrolyse ou une hydratation du composé. La majorité de ces enzymes est des cytochromes P450 (CYPs) constituent une superfamille de 57 gènes codant pour des enzymes qui métabolisent un grand nombre de médicaments mais également des substances endogènes (stéroïdes, eicosanoïdes, vitamines...). Ces enzymes jouent un rôle majeur dans le métabolisme des xénobiotiques, dont les médicaments, et ont un rôle primordial dans la protection de l'organisme contre les agressions extérieures tel que les polluants, pesticides...etc (Anty *et al.*, 2017). Les CYPs sont des hémoprotéines qui appartiennent à la grande famille des oxygénases. Afin d'être fonctionnels, les CYPs ont besoin d'une source d'électrons ; le Nicotinamide adénine dinucleotide phosphate (NADPH) en est la source majeure (Figure 4). Ces enzymes se trouvent dans tous les tissus mais le foie est considéré comme l'organe le plus riche. Elles peuvent en effet représenter 1% des protéines totales du foie (Gueguen *et al.* 2006). Ces CYPs se situent sur la membrane du réticulum endoplasmique ou dans les mitochondries. Actuellement, on connaît 57 CYPs humains dont 15 sont impliqués dans le métabolisme des xénobiotique. Les isoenzymes du cytochrome P450 présentent des caractéristiques

communes. Tout d'abord, il y a peu de spécificité des CYPs pour leur ligand. De plus, il existe une grande variabilité inter et intra-individuelle quant à l'expression et à l'activité des cytochromes dans les divers tissus de l'organisme (Benhamou *et al.*, 2003 ; Zhou *et al.*, 2016). La transformation d'un composé chimique par les enzymes à cytochromes P450 a lieu sur la face externe du réticulum endoplasmique où est ancrée l'enzyme. Le site actif du cytochrome P450 contient un atome de fer (Fe). Deux électrons, provenant d'une molécule de NADPH, sont transférés à l'hémoprotéine par une flavoprotéine (FAD-FMN) en présence d'une molécule organique et d'un atome d'oxygène. Le composé organique est oxydé et un atome d'oxygène moléculaire est incorporé au produit chimique (Guengerich, 2000 ; Anty *et al.*, 2017). La **Figure 4** représente la biotransformation d'un médicament (RH) en métabolite oxydé (R-OH) via le système CYP450 microsomiale.

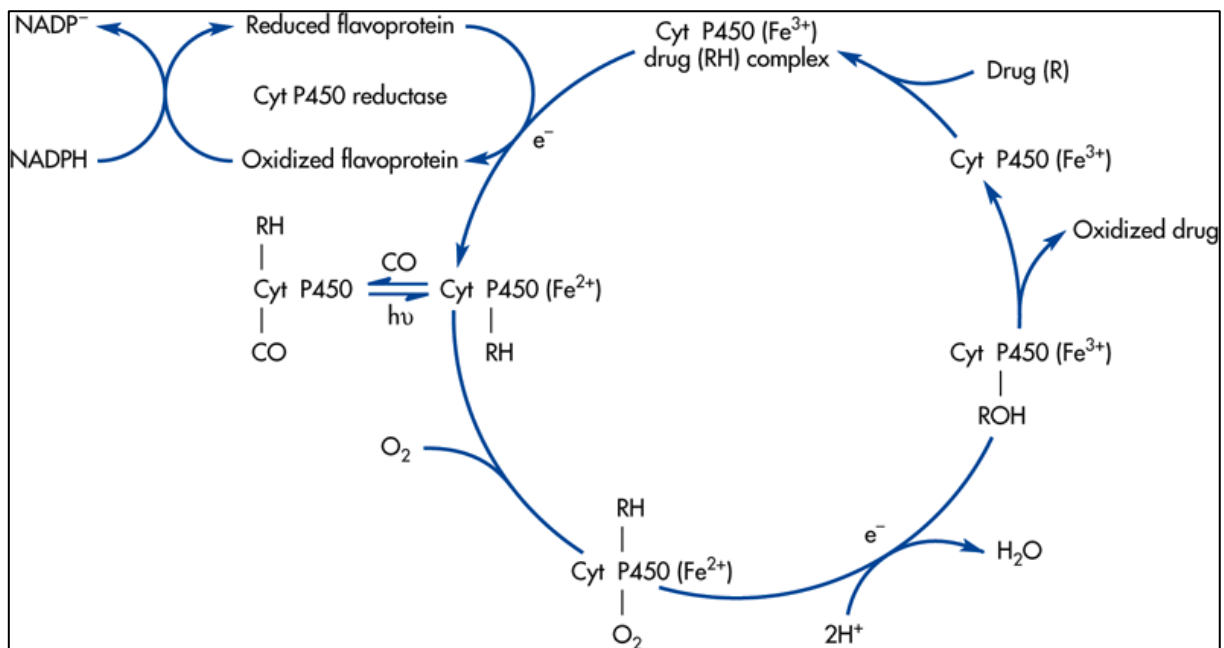


Figure 4: Cycle catalytique du cytochrome P450 (Katzung and Trevor, 2014)

B. Les enzymes de phase II

Les enzymes de phase II (ou transférases) interviennent afin de conjuguer le xénobiotique ou son métabolite à des molécules polaires. Tout comme pour les enzymes de phase I, il existe différentes familles et sous-familles. Ces transférases sont multifonctionnelles et impliquées dans le métabolisme de composés exogènes et endogènes. Pour le métabolisme des xénobiotiques, les glutathion-S-transférases (GST), les sulfotransférases (ST) ainsi que les UDP-glucuronosyltransférases (UGT) sont les trois familles les plus sollicitées (**Iyanagi, 2007**).

- **Les glutathion-S-transférases** : Toutes les enzymes GST ont la capacité de conjuguer une molécule de glutathion (GSH) à un composé possédant un centre électrophile (tel que l'aflatoxine B1, le benzo(a)pyrene, la fosfomycine ou encore le paracétamol) (**Franklin, 2007**).
- **Les Sulfotransférases** : La sulfonation est une réaction majeure dans le métabolisme de nombreux xénobiotiques (*p*-nitrophenol, paracétamol) et d'endobiotiques (dopamine, cholestérol, thyroxine). Le donneur universel de sulfonate est le PAPS : 3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate (**Gamage et al., 2006**).
- **Les UDP-glucuronosyltransférases** : La conjugaison avec l'acide glucuronique est une réaction majeure dans la détoxification et l'élimination des xénobiotiques lipophiles. Les UGTs sont situées sur la membrane liminale du réticulum endoplasmique (**Xu et al., 2005**).

C. Les transporteurs impliqués dans la phase III

De même que pour les enzymes des autres phases, ces protéines appartiennent à des superfamilles. MRP2 (multidrug resistance-associated protein 2) véhicule les anions organiques (glucuronate, sulfate et conjuguat au glutathion) à travers la membrane apicale des hépatocytes. Ils permettent l'élimination de substances exogènes vers la bile ou les urines (**Fahrmayr et al., 2013**).

3.2. Stockage et livraison des nutriments

Les nutriments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle et vont rencontrer comme premier organe le foie après leur passage dans la veine porte. Le foie les stockent, éventuellement les transforment avant de les redonner dans la circulation générale.

3.2.1. Les sucres

Trois sucres sont absorbés au niveau de l'intestin grêle : le glucose, le fructose et le galactose. Ils ont un devenir assez distinct au niveau du foie.

A1. Le glucose : il traverse la membrane sinusoidale par l'intermédiaire d'un transporteur protéique : Glut-2. Le transport est facilité dont le sens dépend du gradient de concentration du glucose entre sa concentration dans le sang sinusoidal et celle en intracellulaire dans les hépatocytes. Le foie est essentiel au maintien de la glycémie (entre 3,9 et 6,1mmol/L de sang). Après un repas riche en glucides, les molécules de glucose sont retirées du sang et assemblées en grosse molécules. Le polysaccharide ainsi formé, appelé glycogène, est emmagasiné dans le foie ; c'est la glycogénèse. La glycogénolyse est la dégradation du glycogène en glucose, elle se produit pour libérer du glucose dans le sang afin d'équilibrer la glycémie (**Lacour and Belon, 2016**). Le foie peut aussi, en cas de besoin, produire du glucose en dégradant des lipides ou des protéines, c'est la néoglucogénèse. On peut décrire deux situations :

- **Post- prandiale** : La principale voie de métabolisation est la voie de la synthèse de glycogène avec une transformation en glc-1P puis activation avec la greffe d'un groupement uridyl pour devenir de l'UMP-glc. Ils se réunissent pour former du glycogène qui est un polymère glucidique et constitue la forme mise en réserve du glucose au sein des hépatocytes. C'est la voie privilégiée en post-prandiale car la synthèse de glycogène est stimulée par l'insuline dont la sécrétion augmente en période post-prandiale. Durant cette période prandiale, il y a alors augmentation de la synthèse de glycogène et diminution de la production hépatique de glucose : le foie met le glucose en réserve.

- **Périodes de jeûne** : Le foie est tourné vers l'augmentation de sa production de glucose, d'où une augmentation de la production hépatique de glucose. La conséquence de la stimulation de la glycogénolyse (dégradation du glycogène pour libérer le glucose) est une augmentation de la concentration intra-hépatocytaire de glucose. Le glucose peut sortir par l'intermédiaire du transporteur Glut-2 dans le sinusoïde (**Benhamou, 2003**). Durant cette période de jeûne on observe une activation d'une autre voie : la néoglucogenèse qui est la synthèse de glucose à partir de substrat non glucidique notamment à partir de certains acides aminés, lactate. Les enzymes nécessaires à la néoglucogenèse sont présentes essentiellement dans les hépatocytes péri-portaux situés au début des travées hépatocytaires (**Widmaier, 2013**). Les différentes voies impliquées dans le métabolisme glucidiques sont représentées dans la **Figure 5**.

A2. Le fructose : il est absorbé au niveau de l'intestin grêle, passe par la veine porte puis le sinusoïde dans les hépatocytes. Son transport est facilité et il utilise le transporteur Glut-5. A l'intérieur des hépatocytes, le fructose subit une phase sous l'influence d'une fructokinase spécifique au foie avec la formation de frc-1P. Le fructose a deux voies métaboliques possibles en fonction de l'homéostasie du glucose (**Lacour and Belon, 2016**):

- La transformation en frc-6P puis en glc-6P. Compte tenu des concentrations de glucose importantes, cette voie n'est utilisée qu'en cas de jeûnes prolongés.
- Le frc-1P peut être engagé dans la voie de la glycolyse.

A3. Le galactose : il est transporté à travers la membrane par le même transporteur que le glucose : glut-2. Les hépatocytes utilisent le galactose comme les autres cellules pour synthétiser certaines glycoprotéines et aussi des galactolipides. La caractéristique du foie par rapport au galactose est qu'il est le seul à pouvoir cataboliser et de métaboliser le galactose. Le foie est le seul organe à métaboliser le galactose. On a utilisé cette propriété pour voir la capacité hépatique (**Sherwood, 2015**).

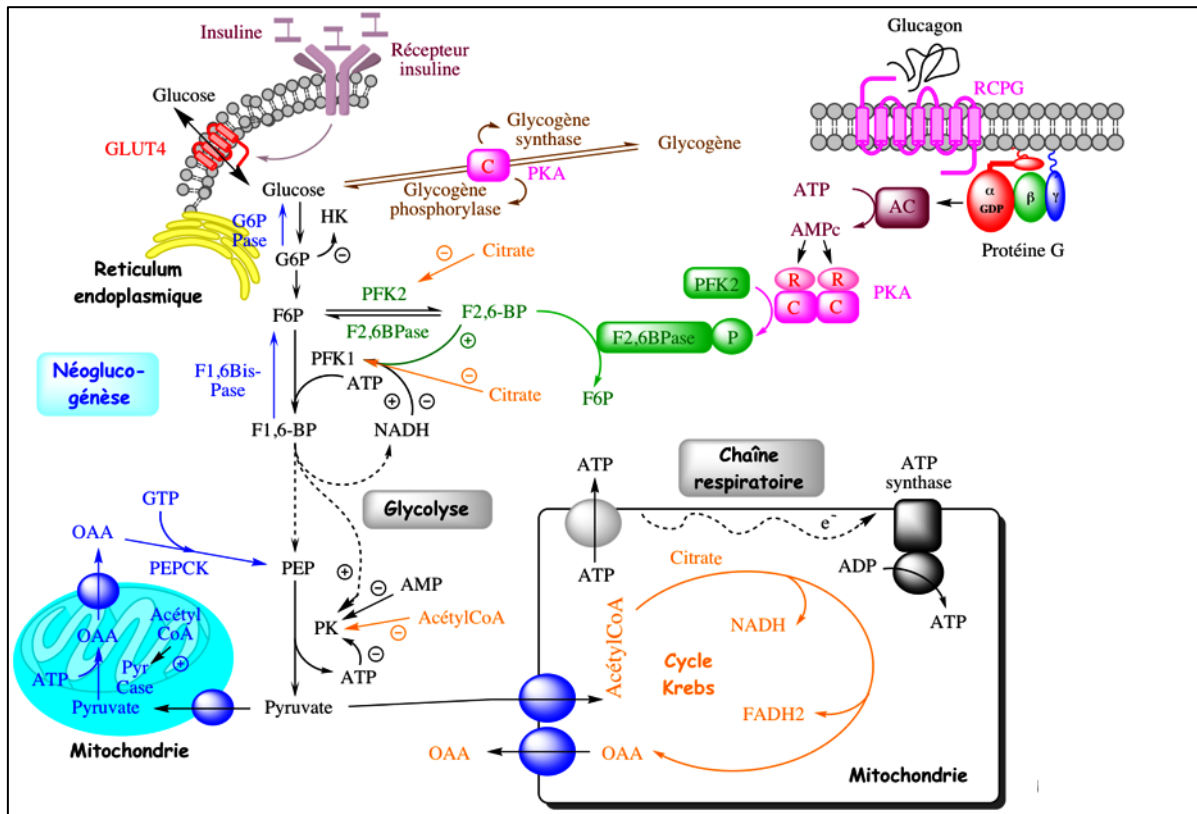


Figure 5 : Différentes voies du métabolisme glucidique (Widmaier,2013)

3.2.2. Les protéines

Elles sont apportées par l'alimentation, et vont être dégradées essentiellement en acides aminés. Elles vont venir au foie par l'intermédiaire de la veine porte. Le foie utilise les acides aminés principalement pour la synthèse protéique : très forte capacité de synthèse protéique par les hépatocytes. Les protéines sont reléguées dans la circulation générale et constituent essentiellement les protéines plasmatiques. Parmi les protéines spécifiques au foie :

B1. L'albumine est la protéine quantitativement la plus importante des protéines plasmatiques. C'est pratiquement elle qui est responsable de la pression oncotique: permet à une certaine quantité de liquide dans le secteur vasculaire d'y rester. Les substances liposolubles (certains médicaments et hormone) peuvent se fixer à l'albumine et être transportées (**De Feo and Lucidi , 2002**).

B2. Les protéines de coagulation : le foie est le plus important pour cette activité. Il y a des protéines pro-coagulantes (favorisent la coagulation du sang) et des protéines anti-coagulantes (empêchent la coagulation du sang). Il faut un équilibre entre les deux pour éviter que les choses n'aillent dans un sens. Le foie synthétise surtout des protéines pro-coagulantes. Lors d'une insuffisance hépatique caractérisée par un déficit en coagulation (cirrhose par exemple), le saignement est facile et beaucoup plus difficile à arrêter (**Northup and Caldwell, 2010**).

B3. La transferrine et la céruloplasmine sont d'autres protéines de transport plus spécifiques que l'albumine. La transferrine transporte le fer dans le sang. La céruloplasmine sert à transporter le cuivre. Elles sont synthétisées par le foie et sont libérées dans le sang où elles vont être utilisées pour transporter ces métaux (**Sherwood, 2015**). Le foie sécrète un certain nombre de protéines d'inflammation. Elles miment le phénomène d'activation inflammatoire. Une des protéines très couramment dosée est la C-RP (C-Réactive Protéine). Elle est toujours augmentée dans des situations d'infection ou d'inflammation (**Chandrashekara, 2014**).

3.2.3. Les lipides

Le foie est le principal site de synthèse du cholestérol dans l'organisme. Il y a une trentaine d'étapes enzymatiques. Les étapes limitantes sont celles dont l'activité enzymatique limite la concentration du cholestérol : notamment l'activité de l'HMG coenzyme A réductase. L'inhibition de cette enzyme permet de diminuer la synthèse du cholestérol pour ceux qui en produisent trop (**Benhamou, 2003**). Le cholestérol est soit stocké tel quel dans les membranes cellulaires, soit il est estérifié. Quand il y a trop de cholestérol, il est éliminé directement dans la bile. Il est utilisé par une cascade enzymatique dont l'étape limitante est sa transformation en sel biliaire par la 7 α -hydroxylase (**Widmaier, 2013**). Le cholestérol peut être incorporé dans les lipoprotéines synthétisées par le foie formées de protéines et de lipides. Il y a deux variétés : les HDL natifs et les VLDL (**Figure 6**). Ils vont passer dans le sang, amènent le cholestérol vers les tissus périphériques pour l'utilisation du cholestérol par les autres tissus (**Du et al., 2017**).

Le foie est le principal organe de récupération et d'élimination du cholestérol par l'intermédiaire d'un certain nombre de récepteurs sur la membrane sinusoidale (**Ponziani et al., 2015**). Le foie a la capacité de synthétiser les protéines indispensables à l'assemblage des lipoprotéines : les apoprotéines. A partir des acides gras qui sont présents dans la circulation sanguine, le foie peut soit synthétiser des lipides un peu plus volumineux (comme les triglycérides), soit produire de l'énergie (ATP) par β -oxydation (**Figure 7**) qui reste le phénomène majeur d'utilisation des acides gras dans l'organisme (**Sherwood, 2015; Anon et al., 2017**).

3.3. Fonction de stockage des vitamines

Le foie emmagasine les vitamines liposolubles (A, D, K E) avant redistribution dans les organes qui le nécessitent. La vitamine D est importante pour l'absorption intestinale du Ca²⁺ et sa fixation sur les os. Pour être fonctionnelle, elle subit une activation hépatique sur C25 : la 25-OH vitamine D est sa forme active (**Kmiec, 2001**).

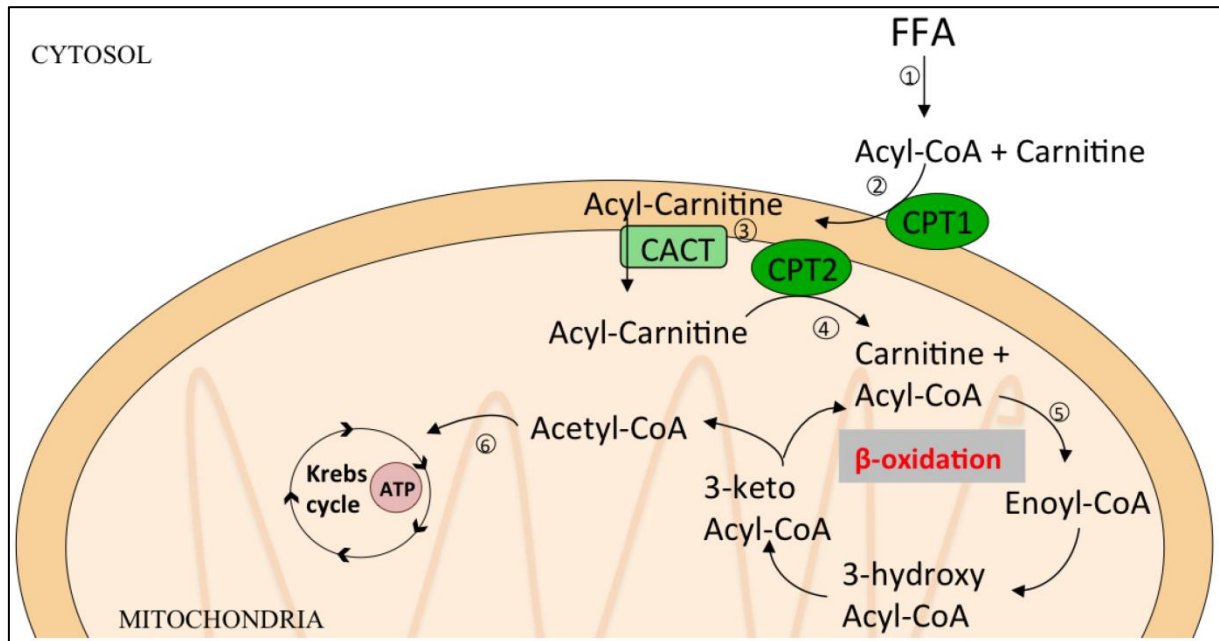


Figure 7: La B-oxydation des acides gras (Saponaro *et al.*, 2015).

(1) acides gras (FFA), (2) Carnitine Palmitoyl Transferase-1 (CPT1), (3) Carnitine Acyltransferase (CACT), (4) Carnitine Palmitoyl Transferase-2 (CPT2), (5) L'acyl-CoA entame la β-oxydation et donne de l'Acetyl-CoA, (6) L'acetyl-CoA passe au cycle de Krebs pour produire de l'ATP.

3.4. Élimination de l'ammoniaque

L'ammoniaque est le produit final de dégradation des protéines. Elles sont dégradées en acides aminés puis en NH_3 qui dans les milieux aqueux est sous forme NH_4OH (ammoniaque). Dans l'eau, se dissocie : $\text{NH}_4^+ + \text{OH}^-$. L'ion ammonium est potentiellement toxique pour le système nerveux central notamment et doit être éliminé. Quand la concentration augmente (un risque de toxicité peut survenir), on a besoin d'un système plus efficace. Ce système est spécifique à l'hépatocyte : le cycle de l'urée (**Widmaier, 2013**). Chaque cycle produit une molécule d'urée qui a deux nitrogènes, soluble dans l'eau, qui quitte le cytoplasme hépatocytaire au niveau de la membrane sinusoidale et regagne le sang sinusoidal puis dans la circulation générale et est éliminé par la filtration rénale (**Berry and Edwards, 2003**).

3.5. Métabolisme de la bilirubine

La bilirubine est le principal produit de dégradation de l'hème qui est une molécule contenant notamment un atome de fer et est impliquée dans les réactions de transfert d'électrons et d'oxydoréductions. L'hème est essentiellement sous forme d'hémoglobine dans l'organisme, est pour environ 80% présente dans les globules rouges. La première réaction enzymatique consiste à ouvrir le noyau et à libérer le fer. L'enzyme est l'hème oxygénase qui libère du fer, du carbone monoxyde et de la biliverdine (**Marieb, 2014**). La biliverdine est une molécule ouverte et va être transformée en bilirubine par l'action d'une réductase. La bilirubine est toxique pour les cellules nerveuses. Elle est liposoluble et est transportée par l'albumine plasmatique jusqu'au foie. Elle est insoluble dans l'eau et ne peut être éliminée dans les urines. Au niveau des hépatocytes, elle se conjugue avec l'acide glycorunique donnant alors de la bilirubine conjuguée hydrosoluble. La bilirubine conjuguée est éliminée dans la bile, les urines et dans les selles (**Lacombe, 2017**).

Epidémiologie de la NASH

Le 21 mai, 2010, la 63^{ème} Assemblée Mondiale de l'Organisation Mondiale de la Santé a adopté une résolution désignant le 28 juillet comme journée mondiale de l'hépatite et a déclaré le soutien des pays membres pour que l'OMS développe une approche détaillée pour la prévention et le contrôle de ces maladies." Les maladies concernées comprennent les hépatites virales A-E. Cette résolution, ainsi qu'une deuxième concernant la maladie hépatique alcoolique, représentent la première déclaration formelle de la part de l'OMS que les maladies hépatiques constituent un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial (**WHO, 2009**). Ces deux dernières décennies, il est apparu de plus en plus évident que la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) représentent actuellement la cause numéro une de maladie hépatique dans les pays occidentaux. Les stéatopathies métaboliques sont actuellement la première cause de perturbation chronique du bilan hépatique en France et d'une manière générale dans les pays occidentaux. Cette épidémiologie est à mettre en lien avec l'incidence croissante de l'obésité dans le monde (**LaBrecque et al., 2012**).

En France, la stéatose toucherait 10 à 20 % des adultes. 32,3 % des Français adultes de 18 ans et plus sont en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) et 15 % présentent une obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Le poids moyen de la population française a augmenté, en moyenne, de 3,6 kg en 15 ans. L'IMC moyen passe de 24,3 kg/m² en 1997 à 25,4 kg/m² en 2012. (**Juriens et al., 2012**).

Younossi et al. (2018) ont montré que la prévalence mondiale de la NASH est de 25,24% , la prévalence étant la plus élevée au Moyen-Orient et en Amérique du Sud et la plus faible en Afrique. Les comorbidités métaboliques associées à la NASH incluaient l'obésité, le diabète de type 2 , l'hyperlipidémie (69,16%, hypertension (39,34%) et syndrome métabolique (42,54%).

2. Historique de la NASH

Dès les années 50, Zelman a décrit la présence de stéatose hépatique et de fibrose associées à des infiltrations inflammatoires dans le foie de patients obèses. De même, durant les années 60 et le début des années 70, Thaler rapporte en de nombreuses occasions la présence de lésions apparemment « alcooliques » chez des patients non buveurs. Thaler propose donc de remplacer le terme « alcoholic hepatitis » par « fatty hepatitis » ou par « steatohepatitis ». Des cas similaires ont également été décrits dans les années 70 chez des patients obèses et diabétiques. En 1980, Ludwig utilise pour la première fois le terme « non alcoholic steatohepatitis » (NASH) pour désigner les lésions mimant celles induites par une ingestion d'alcool, mais chez des patients ne buvant pas (**Spahr, 2011**). Les stéatopathies non alcooliques ont progressivement pris des proportions épidémiques, puisqu'on estime que 20 à 30 % de la population des pays occidentaux est affectée. Chez les patients ne présentant pas de consommation excessive d'alcool, la stéatose hépatique est l'affection hépatique la plus fréquente, première cause de consultation en hépatologie (**Jurienset al., 2012**). En 2008, au moins 1.46 milliard d'adultes et 170 millions d'enfants avaient un excès pondéral ou étaient obèses. Dans certaines régions d'Afrique, davantage d'enfants souffrent d'obésité plus que de malnutrition. Ces chiffres continuent à augmenter, ce qui montre qu'à l'avenir la NASH constituera un problème de plus en plus fréquent tant dans les pays riches que dans les pays en voie de développement, augmentant ainsi le fardeau des maladies hépatiques sur le plan des coûts de la santé. On estime que la NAFLD/NASH augmentera les coûts directs et indirects de 26% dans les 5 ans (**LaBrecque et al., 2012**).

3. Définition de la NASH

La NASH ou Stéato-Hépatite Non Alcoolique est une maladie du foie qui associe une accumulation de graisse dans les cellules à une inflammation. Si cet état est prolongé, une fibrose apparaît qui peut se compliquer en cirrhose, en insuffisance hépatique voire en cancer. Dès lors la seule solution est la greffe de foie. Cette maladie est en partie due à une alimentation trop riche en graisse comme les fast food et en sucres présents dans les sodas. La NASH peut concerner chacun d'entre nous et évolue sans symptômes apparents (**Demir, 2015**). La physiopathologie de la NASH est complexe et multifactorielle. Un modèle en « deux temps » a été proposé, correspondant aux deux phases de la stéatose et de la stéato- hépatite. La stéatose hépatique correspond à l'accumulation hépatique de triglycérides. Elle peut, en théorie, résulter d'une augmentation

du flux d'acides gras vers le foie, d'un excès de synthèse, hépatique (synthèse de novo d'acides gras), d'un défaut d'oxydation ou d'un défaut de sécrétion des lipoprotéines (VLDL). En phase postprandiale, les triglycérides provenant de l'alimentation sont transportés par les chylomicrons (**Benhamou, 2003**). Dans les phases interprandiales, les acides gras proviennent essentiellement du tissu adipeux (lipolyse). Un excès de graisse alimentaire ou d'acides gras provenant du tissu adipeux et dépassant les possibilités de catabolisme par la bêta-oxydation mitochondriale ou de sécrétion des lipoprotéines peut donc aboutir à un «engorgement » hépatique en triglycérides (**Quilliot et al., 2011**).

La stéatose a une définition essentiellement histologique. Elle est caractérisée en microscopie optique par la présence de grosses vésicules contenant des lipides envahissant une grande partie de l'hépatocyte et refoulant le noyau en périphérie. La stéatose peut être diffuse ou plus localisée, prédominant dans la zone centro-lobulaire (**Bedossa, 1992**). La stéato-hépatite non alcoolique a aussi une définition essentiellement histologique (**Figure 8**). Elle est caractérisée par la présence, en plus de la stéatose, d'autres lésions, en particulier une altération des hépatocytes sous forme d'une ballonnisation voire d'une nécrose plus ou moins associée à la présence d'agrégats de cytokeratine correspondant aux corps de Mallory (**Marieb, 2014**). Il s'y associe un infiltrat inflammatoire lobulaire contenant de façon prédominante des polynucléaires neutrophiles. Les anomalies inflammatoires peuvent être associées à des signes de complication évolutive, la constitution d'une fibrose, celle-ci pouvant être sinusoïdale ou centro-lobulaire et, à un stade extrême, une véritable cirrhose (**Widmaier, 2013**).

4. Etiologie de la NASH

Les causes sont multiples comme la montre la **Figure 9**, mais avec des fréquences extrêmement variables.

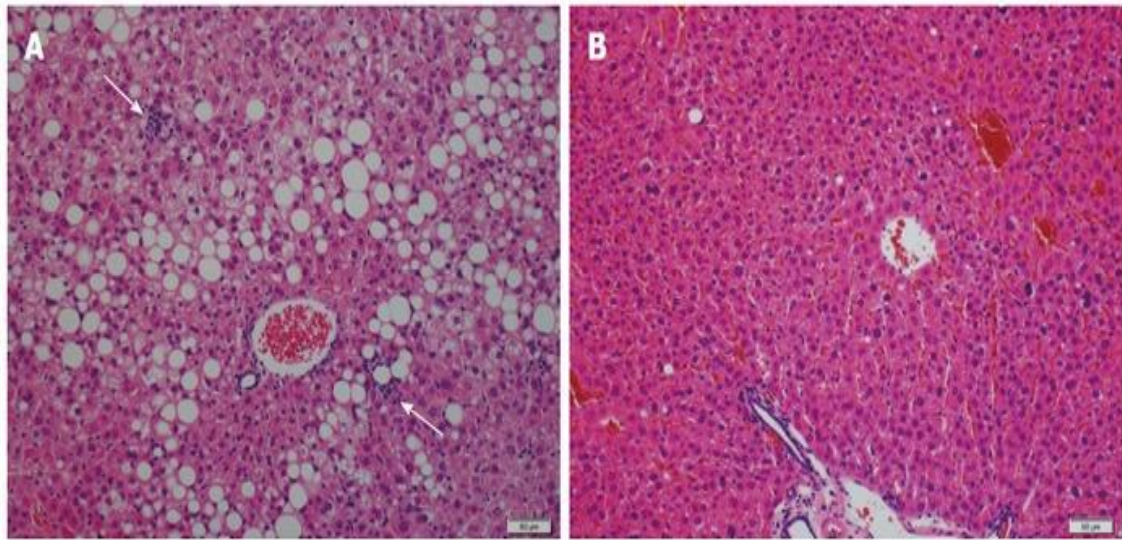


Figure 8: Comparaison histologique entre foie normale (B) et NASH (A) selon **Takahashiet al.(2015)**.

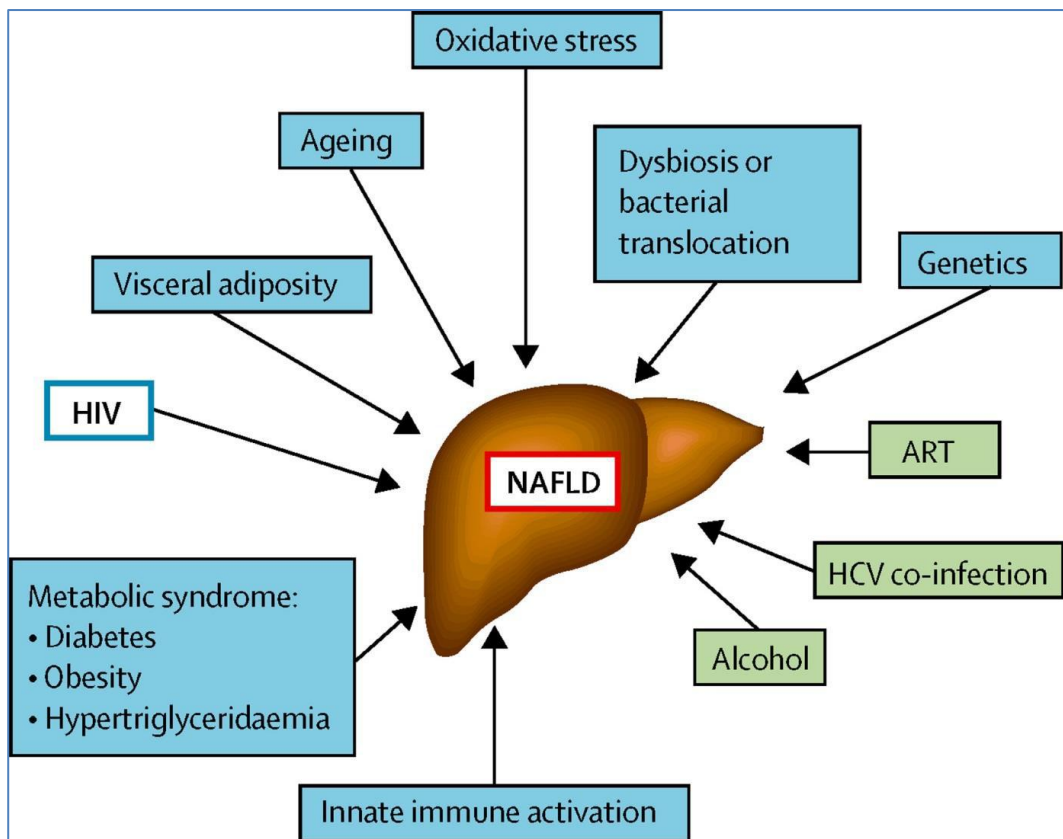


Figure9: Les facteurs intervenant à l'apparition de la NASH (**Verna,2017**)

4.1. Obésité

Elle constitue le principal facteur. L'obésité résulte d'un déséquilibre entre l'apport énergétique et les dépenses énergétiques. Ainsi, on trouve surtout la stéatose et la stéato-hépatite non alcoolique chez des malades obèses comme cela s'observe dans 70 % des cas (**Bugianesi, 2005**). L'obésité est fréquemment associée à une stéatose. Celle-ci peut entraîner des phénomènes inflammatoires avec une stéato-hépatite dont les caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques sont identiques aux lésions d'origine alcoolique. Une fibrose peut apparaître au bout de plusieurs années, d'autant plus que l'obésité est importante, que le sujet est âgé, qu'il existe un diabète associé et que l'augmentation de l'activité des aminotransférases dépasse deux fois la normale (**Petit and Zarski, 2000**). Il est donc justifié de proposer une biopsie hépatique chez un malade obèse lorsqu'il existe des anomalies de l'activité des amino-transférases supérieures à deux fois la normale et d'autant plus qu'il a d'autres facteurs de risque de développement de fibrose. Avec l'accroissement de l'obésité dans les pays industrialisés, la stéatose et la stéato-hépatite vont devenir de plus en plus fréquentes et risquent de constituer, dans quelques années, une des principales causes de cirrhose (**Larrey, 2003; Contestin and Wemeau, 2009**).

Les lésions hépatiques observées au cours de l'obésité étendent de la stéatose isolée, réversible et bénigne à l'inflammation hépatique ou stéatohépatite (NASH) puis à la fibrose, la cirrhose et au carcinome hépatocellulaire. La stéatose se caractérise par une accumulation de gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme des hépatocytes (**Benhamou et al., 2003**). L'évolution vers la stéatohépatite est caractérisée par l'apparition d'infiltrats inflammatoires composés de polymorphonucléaire et de cellules mononucléées qui sont principalement des lymphocytes. La fibrose va apparaître au cours du temps suite à l'inflammation chronique et est représentée par le tissu cicatriciel. Le stade ultime de la fibrose est une cirrhose sur laquelle peut se développer un carcinome hépatocellulaire (**Argo et al., 2009**). Les dérégulations métaboliques qui mènent à l'accumulation de lipides au niveau des hépatocytes touchent toutes les étapes du métabolisme lipidique qui sont très brièvement : une captation excessive des acides gras libres produits par la lipolyse au niveau du tissu adipeux, une accumulation de triglycérides, une augmentation de la lipogénèse hépatique concomitante à une diminution de la β -oxydation et une diminution de la sécrétion de VLDL (**Ter Horst et al., 2017**).

On estime que 20 % des personnes ayant une stéatose vont développer une NASH. Les facteurs déclenchant l'apparition d'une inflammation sur un foie stéatosé qui sont encore largement discutés. Si ces facteurs sont mal identifiés, il est maintenant reconnu que le stress oxydant et les chimiokines (**Vatier et al., 2012**). Dans la stéatohépatite non alcoolique, la stéatose s'associe à un infiltrat inflammatoire, à une nécrose hépatique et à une fibrose qui peut évoluer jusqu'à la cirrhose. Des mécanismes inflammatoires et non inflammatoires impliquant l'obésité et l'insulinorésistance participent concomitamment à cette évolution (**Cassard-Doulier and Perlemuter, 2011**) :

□ **Les mécanismes non inflammatoires** : L'accumulation des acides gras dans le foie, due à leur importation ou leur synthèse de novo en réponse à l'insuline, favorise l'apparition d'un stress oxydant lié à la génération de formes réactives de l'oxygène (reactive oxygen species, ROS). Le stress oxydant serait un des mécanismes d'apparition et d'aggravation des lésions de NASH. D'autre part, le tissu adipeux produit de nombreuses protéines, appelées adipokines, qui influencent l'homéostasie nutritionnelle et énergétique en agissant à distance sur différents organes (**Verna, 2017**). La leptine est une hormone clé de la prise alimentaire. L'adiponectine est une adipokine qui présente des propriétés insulinosensibilisantes et anti-inflammatoires. Au niveau du foie, l'adiponectine favorise l'oxydation des acides gras en diminuant leur synthèse et la production de glucose (**Bugianesi, 2005 ; Larter and Farrell, 2006**).

□ **Les mécanismes inflammatoires** : Les mécanismes inflammatoires jouent également un rôle dans la survenue de la NASH dans les stades précoces. L'obésité viscérale, le syndrome métabolique et le diabète de type 2 sont associés à un état d'inflammation chronique modérée. Cet état inflammatoire est caractérisé par une élévation sérique des cytokines pro-inflammatoires. Ces substances inflammatoires sont libérées dans la circulation portale puis systémique. Les mécanismes inflammatoires sont responsables de la souffrance et de la mort des hépatocytes et participent à l'activation des cellules stellaires, ce qui stimule la fibrogenèse (**Barri-Ova and Perlemuter, 2009**).

4.2. Insulino-résistance

Le diabète mal contrôlé, en général non-insulino-dépendant de type 2 et la stéatopathie non alcoolique (NASH) sont deux pathologies intimement liées, chacune influençant l'histoire évolutive de l'autre. Parmi les diabétiques de type 2, 20 à 75% présenteraient une NASH. L'insulino-résistance joue un rôle causal dans la survenue d'une stéatopathie et la transition d'un état pathologique à un autre, en faisant intervenir plusieurs mécanismes. On peut citer parmi ces mécanismes: l'accumulation d'acides gras libres intra hépatiques, l'activation de facteurs de croissance impliqués dans la lipogenèse, la survenue de stress oxydatif et de perturbations immunitaires (**Jagot et al., 2013**).

Dans le foie, l'insuline stimule la lipogenèse et inhibe la néoglucogenèse, de la même manière que dans les autres tissus. Par contre, elle inhibe l'oxydation des acides gras et la céto-genèse. En effet, l'insuline inhibe l'entrée des acides gras dans les mitochondries. Une enzyme de la matrice mitochondriale, la carnitine palmitoyltransférase 1 (CPT1) est nécessaire à ce phénomène (**Benhamou, 2003**). La résistance à l'insuline est définie par une diminution de l'effet biologique de l'insuline au niveau des différents tissus cibles. La résistance à l'insuline joue un rôle clé dans la pathogenèse de nombreuses maladies dont la stéatose hépatique. L'insuline exerce un effet majeur sur la régulation de l'homéostasie glucidique en favorisant la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène dans le foie et le muscle (glycogénogenèse), en inhibant la production hépatique de glucose (inhibition de la néoglucogenèse et de la glycogénolyse) et en activant le captage du glucose par le muscle et le tissu adipeux et l'utilisation du glucose dans la glycolyse (**García-Ruiz et al., 2013**). Sur le plan lipidique, l'insuline active les voies de la lipogenèse hépatique et de la synthèse des triglycérides adipocytaires, tandis qu'elle s'oppose à la lipolyse adipocytaire. Elle stimule aussi la synthèse protéique et inhibe la protéolyse musculaire. Enfin, elle a un rôle important dans la croissance, la différenciation et l'inhibition de l'apoptose cellulaire. Les actions de l'insuline sont initiées par son interaction avec un récepteur protéique spécifique transmembranaire, à activité tyrosine kinase (**Jagot et al., 2013**). Les différents mécanismes classiquement susceptibles d'induire une résistance à l'insuline sont des anomalies situées au niveau du récepteur ou après la fixation de l'hormone sur son récepteur au niveau de la cascade des voies de signalisation (**Vatier et al., 2012**).

L'activation du récepteur conduit à son autophosphorylation, mais aussi une phosphorylation sur tyrosine des protéines substrats. La principale famille est celle des IRS (*insulin receptor substrate*). L'une des principales voies de la signalisation insulinique est celle de la phosphatidylinositol 3 (PI3) kinase qui va en priorité transmettre les effets métaboliques de l'hormone (**Figure 10**). La deuxième voie, dite mitogénique, aboutit à l'activation des enzymes de la famille des MAP kinases. L'arrêt du signal insuline ou la résistance à l'hormone mettent en jeu plusieurs mécanismes. Un des plus étudiés actuellement implique la phosphorylation antagoniste de résidus sérine ou thréonine sur le récepteur et surtout sur les protéines substrats IRS. Cette phosphorylation met fin à l'activation physiologique du récepteur en bloquant la transmission du signal insuline en particulier vers la voie métabolique PI3 kinase. Surtout, son exacerbation en pathologie aurait un rôle délétère induisant une résistance à l'hormone (Capeau *et al.*, 2006).

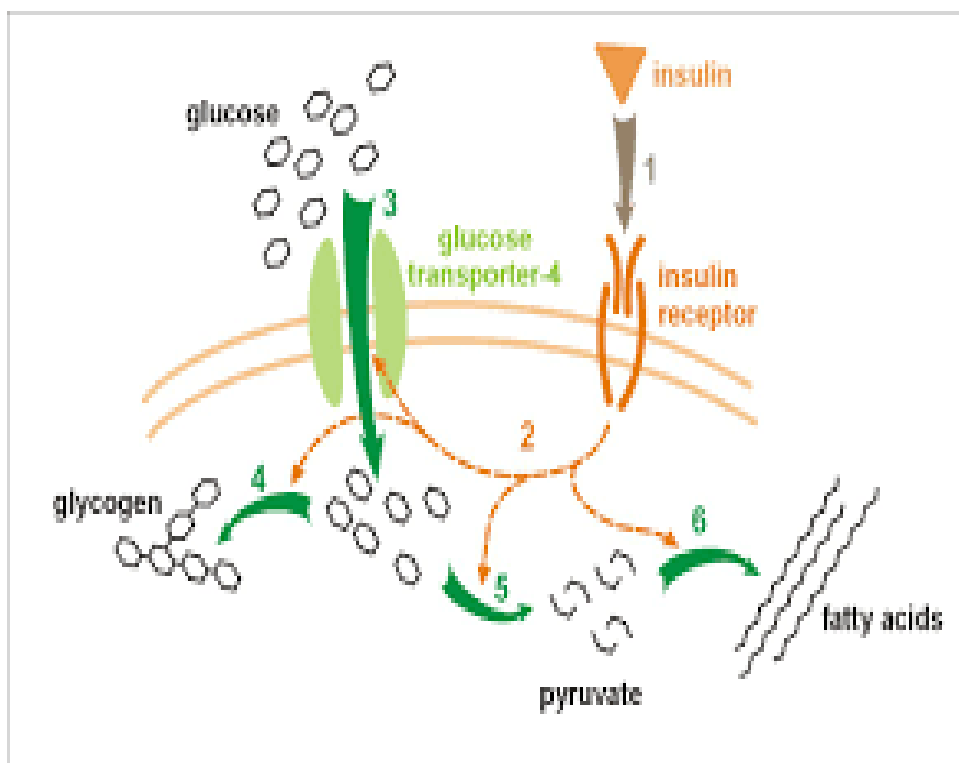


Figure 10: Mode d'action de l'insuline au niveau cellulaire (Capeau *et al.*, 2006).

Les mécanismes moléculaires pouvant expliquer l'atteinte hépatique nécrotico-inflammatoire au cours de l'insulinorésistance commencent à être identifiés. Dans les modèles animaux, l'activation de l'Ikappaß kinase-beta semble avoir un rôle causal dans l'insulinorésistance (**Wei et al., 2008**). L'activation de l'IKKB interfère directement avec la voie de la signalisation de l'insuline en entraînant une phosphorylation sur un résidu sérine du récepteur à l'insuline et de l'insulin receptor substrate 1. Cela a pour conséquence une forte diminution de la signalisation en réponse à l'insuline, à la fois dans les adipocytes et dans les cellules hépatocytaires, et pourrait ainsi être responsable du développement de l'insulinorésistance *in vivo*. (**Ratzu et al., 2002**).

En plus de ses effets sur la réponse cellulaire à l'insuline, l'activation de l'IKKbeta a également des effets pro-inflammatoires. L'activation des IKK induit ainsi un état d'inflammation chronique qui pourrait être responsable d'une atteinte nécrotico-inflammatoire au niveau hépatique. L'association de l'insulinorésistance à un état d'inflammation chronique a déjà été constatée cliniquement. Cette activité nécrotico-inflammatoire pourrait être responsable de l'apparition des lésions de fibrose, alors que les perturbations métaboliques entraînées par l'insulinorésistance ont pour conséquence la stéatose (**Verna, 2017**). L'insulinorésistance présente au cours de l'obésité joue un rôle majeur en entraînant une lipolyse et une néoglucogenèse. A l'état normal, le tissu adipeux et hépatique est sensible à l'action de l'insuline. La liaison de l'insuline sur son récepteur membranaire active une voie de signalisation complexe qui permet le transport de glucose via des transporteurs membranaires spécifiques, le stockage des acides gras en triglycérides et l'inhibition de la lipolyse. Une insulinorésistance se développe au niveau hépatique, entraînant une persistance de la production hépatique de glucose (la néoglucogenèse). Par conséquent, un hyperinsulinisme réactionnel aggravant la lipolyse au niveau du tissu adipeux et la stéatose hépatique forment un cercle vicieux. (**Barri-Ova and Perlemuter, 2009**).

4.3. Origine médicamenteuse

Une étiologie médicamenteuse n'est retrouvée que dans moins de 5% des cas de stéatohépatite non alcoolique. Les mécanismes par lesquels certains médicaments peuvent entraîner une stéatose ou une stéatohépatite semblent également impliquer un dysfonctionnement mitochondrial (**Ratziur , 2002**). Certains médicaments peuvent entraîner non seulement des stéatoses mais également des stéatohépatites, lésions hépatiques qui sont caractérisées par la présence de foyers de nécro-inflammation et une fibrose plus ou moins extensive, en plus de la stéatose de type macrovacuolaire mais des microvésicules peuvent être observées dans certains hépatocytes (**Begrliche et al.,2006**). L'amiodarone, la perhexiline, le tamoxifène, les analogues nucléosidiques antirétroviraux et le méthotrexate peuvent entraîner des stéatohépatites. Il est à noter que la stéatohépatite peut progresser en cirrhose chez certains patients, comme cela a été décrit avec l'amiodarone (**Fromentely et al., 2011 ; Rabinowich and, Shibolet,2017**).Il existe d'assez nombreux médicaments susceptibles d'entraîner une stéatose comme l'indique le **tableau1**.

Les principaux d'entre eux sont les corticostéroïdes à dose relativement élevée de façon prolongée. En revanche, le nombre de médicaments susceptibles d'entraîner une stéatohépatite non alcoolique est beaucoup plus limité.La principale cause médicamenteuse actuelle de stéato-hépatite non alcoolique est le tamoxifène, un anti-oestrogène très largement utilisé comme traitement adjuvant dans le cancer du sein. La survenue de stéatose ou de stéatohépatite dans ce cas est favorisée par l'administration très prolongée du médicament pendant plusieurs années.Le tamoxifène induit des stéatohépatites médicamenteuses suite à un puissant effet inhibiteur sur la chaîne respiratoire (**Fromentely et al., 2011**). De plus, l'amiodarone (un agent antiarythmique de classe III) augmente la formation de ROS par les mitochondries en bloquant le transport des électrons dans la mitochondriale, causant ainsi une inhibition de l'oxydation mitochondriale des acides gras, conduisant à la setatose hépatique (**Ratziu et al.,2002**).

Tableau 1: Médicaments induisant la stéatose-hepatite(**Begricheet al., 2011**)

Drug	Therapeutic class
Amineptine	Antidepressant
Amiodarone	Antianginal, antiarrhythmic
2-Arylpropionic acids (pirprofen, ibuprofen)	NSAID ^a
Aspirin (and salicylic acid)	NSAID
Fialuridine (FIAU)	Antiviral (anti-HBV)
NRTIs (AZT, ddi, d4T)	Antiretroviral (ant-HIV)
Panadiplon	Anxiolytic
Tetracycline and its derivatives (high doses)	Antibiotics
Tianeptine	Antidepressant
Valproic acid (VPA)	Antiepileptic

Récemment, plusieurs cas de fibrose et de cirrhose ont été décrits. L'utilisation de ce médicament de façon prolongée dans le traitement adjuvant au cancer du sein doit être donc re-considérée sur un plan bénéfice/risque. Pour le méthotrexate, si la constitution d'une stéatose éventuellement accompagnée de fibrose voire de cirrhose est connue depuis longtemps, il est rare d'observer une stéato-hépatite. Quelques très rares cas de stéato-hépatite ont été attribués aux glucocorticoïdes alors que ceux-ci sont très fréquemment mis en cause dans les stéatoses isolées (**Begriche et al., 2011**). Bien que les mécanismes impliqués dans l'aggravation de la stéatose en stéatohépatite ne soient pas tous encore bien élucidés, il semble cependant que les dysfonctionnements mitochondriaux pourraient jouer un rôle important et en particulier l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale (**Ratziu et al., 2002; Fromentely et al., 2011**). En effet, cette inhibition est à l'origine d'une surproduction par la chaîne respiratoire des ROS qui peuvent alors entraîner une cascade d'événements délétères non seulement au sein des hépatocytes mais également au niveau d'autres cellules hépatiques. Par exemple, les ROS produites par les mitochondries peuvent favoriser dans les hépatocytes la peroxydation des lipides qui génère des dérivés aldéhydiques toxiques tels que le malondialdéhyde et le 4-hydroxynonéal (**Favier, 2003**). Les ROS et ces dérivés aldéhydiques peuvent alors secondairement activer les cellules de Kupffer (macrophages résidants dans le foie) et les cellules étoilées qui participent respectivement à l'inflammation et à la fibrogenèse. Les dysfonctions mitochondriales et la production de cytokines telles que le TNF α et le TGF- β peuvent également déclencher la mort de certains hépatocytes (**Kmiec, 2001**).

4.4. Alimentation riche en graisse

La stéato-hépatite peut, en théorie, résulter d'une augmentation du flux d'acides gras vers le foie, d'un excès de synthèse hépatique de novo d'acides gras, d'un défaut d'oxydation ou d'un défaut de sécrétion des lipoprotéines (VLDL). En phase postprandiale, les triglycérides provenant de l'alimentation sont transportés par les chylomicrons. Dans les phases interprandiales, les acides gras proviennent essentiellement du tissu adipeux (lipolyse). Un excès de graisse alimentaire ou d'acides gras provenant du tissu adipeux et dépassant les possibilités de catabolisme par la bêta-oxydation mitochondriale ou desécrétion des lipoprotéines peut donc aboutir à un «engorgement» hépatique en triglycérides (**Quilliot et al., 2011**). Les lipides alimentaires pourraient favoriser la progression de la stéatose hépatique vers la NASH, indépendamment de leur rôle dans l'obésité. L'augmentation du flux d'acides gras vers le foie majore en effet la peroxydation lipidique et la nécrose hépatocytaire. Cela conduit à l'apparition d'une fibrose périportale (**Begrice et al., 2011**).

Au niveau hépatique, la composition de la stéatose et de la NASH en acides gras est caractérisée par une diminution de la concentration en AGPI à longue chaîne de la série n-3 et une augmentation de la concentration en acide oléique (**Jegatheesan et al., 2014**). Les lipides alimentaires sont donc susceptibles de modifier le métabolisme hépatique par leur action modulatrice via des facteurs de transcription comme PPAR α . Les AGPI à chaîne longue (20:4n-6, 20:5n-3 et 22:6n-3) sont capables de faciliter l'exportation des triglycérides, d'augmenter leur oxydation et de diminuer la transformation du glucose en acides gras (lipogénèse de novo) au profit du stockage sous forme de glycogène (**Quilliot et al., 2011**).

4.5. Alimentations riche en glucides

L'index glycémique de l'alimentation pourrait jouer un rôle dans la physio-pathologie de la stéatose hépatique. Dans une étude descriptive incluant 247 sujets, le degré de stéatose hépatique dépendait en effet essentiellement de l'index glycémique de l'alimentation et non de la quantité de glucide ou de la charge glucidique. Cela était constaté notamment chez les sujets les plus insulino-résistants (**Quilliot et al., 2011**). Malgré un index glycémique bas, une alimentation très riche en fructose entraîne rapidement chez l'animal une insulino-résistance et une SHNA comme l'alimentation comportant un mélange de graisse et de saccharose (**Chen et al., 2016**). Dans ce deuxième modèle, les signes de stress oxydant seraient absents alors qu'ils sont majeurs quand l'alimentation est riche en graisse ou en fructose (**Quilliot et al., 2011**). Le rôle prédominant du fructose peut être expliqué par le métabolisme particulier de cet hexose. Le glucose et le fructose ont la même formule chimique brute, $C_6H_{12}O_6$. Après leur ingestion, ces deux hexoses sont absorbés dans la circulation porte, gagnent en premier lieu le foie. Une portion significative du glucose est transportée à l'intérieur de l'hépatocyte, où il est phosphorylé en glucose-6-phosphate avant de suivre la voie de la glycolyse, un processus contrôlé par l'insuline (**Hu et al., 2017**). La dégradation glycolytique du fructose est cependant limitée par une rétroaction négative du citrate et de l'ATP (adénosine-5-triphosphate) sur l'enzyme phosphofructokinase (**Böhme and Ziegler, 2011; Softic et al., 2016**).

En conséquence, seule une portion du glucose ingéré (environ 20-30%) est métabolisée dans l'hépatocyte du foie, le reste gagnant la circulation systémique. Le fructose est lui aussi transporté dans l'hépatocyte, où il est initialement transformé en fructose-1-phosphate sous l'action de l'enzyme phosphofructokinase, caractérisée par une très haute affinité pour le fructose, puis scindé en trioses-phosphate (glycéraldéhyde-3-phosphate et dihydroxyacétone-phosphate) par l'enzyme aldolase B. La haute activité de ces deux enzymes, qui ne sont pas contrôlées par l'insuline, et l'absence de *feed-back* sur ces réactions a pour conséquence que la quasi-totalité du fructose ingéré est transformée en trioses-phosphate dans l'hépatocyte (**Tran and Tappy, 2012**).

L'ingestion de fructose en quantité importante entraîne donc une production massive de trioses-phosphate dans les hépatocytes, et, secondairement, une stimulation de la néoglucogenèse, de la synthèse de glycogène et de la synthèse *de novo* d'acides gras. Les acides gras néo-formés dans l'hépatocyte représentent une portion mineure du métabolisme du fructose, mais peuvent avoir des conséquences fonctionnelles importantes en participant à la sécrétion de VLDL-triglycérides (lipoprotéine de très basse densité) et à la déposition de triglycérides intrahépatiques. (**HorstandSerlie, 2017**). Le métabolisme du fructose a été suggéré pour induire des changements hépatotoxiques qui contribuent à la sévérité de la maladie dans le contexte de la stéatose hépatique non alcoolique. Des études épidémiologiques ont établi un lien entre l'ingestion prolongée de fructose et la NASH chez les enfants et les adolescents, ainsi que l'augmentation de la fibrose hépatique chez les adultes. Le fructose ingéré est phosphorylé par le Ketohexokinase hépatique pour produire du fructose-1-phosphate (**Samuel et al., 2011**). Cette réaction réduit rapidement les taux d'adénosine triphosphate (ATP) intrahépatique et favorise la production d'adénosine monophosphate (AMP). Des niveaux élevés d'AMP stimulent la production d'acide urique, qui est le produit final du métabolisme des purines (**Horst et al., 2017**).

La consommation de fructose chronique favorise les mécanismes qui régulent positivement le programme de lipogenèse hépatique (**Figure 11**). Le métabolisme hépatique du fructose ingéré augmente les taux de métabolites glucidiques intrahépatiques (**Figure 12**). Ceux-ci agissent comme régulateurs nutritionnels des principaux facteurs de transcription, notamment la protéine de liaison aux éléments glucidiques (ChREBP) et la protéine 1c (SREBP1c) de liaison aux éléments régulateurs du stérol, et les coactivateurs des gènes dans plusieurs voies métaboliques (**Lim et al., 2010; Horst et al., 2017**). La stimulation du programme de lipogenèse est encore amplifiée par l'hyperinsulinémie dans le contexte de la

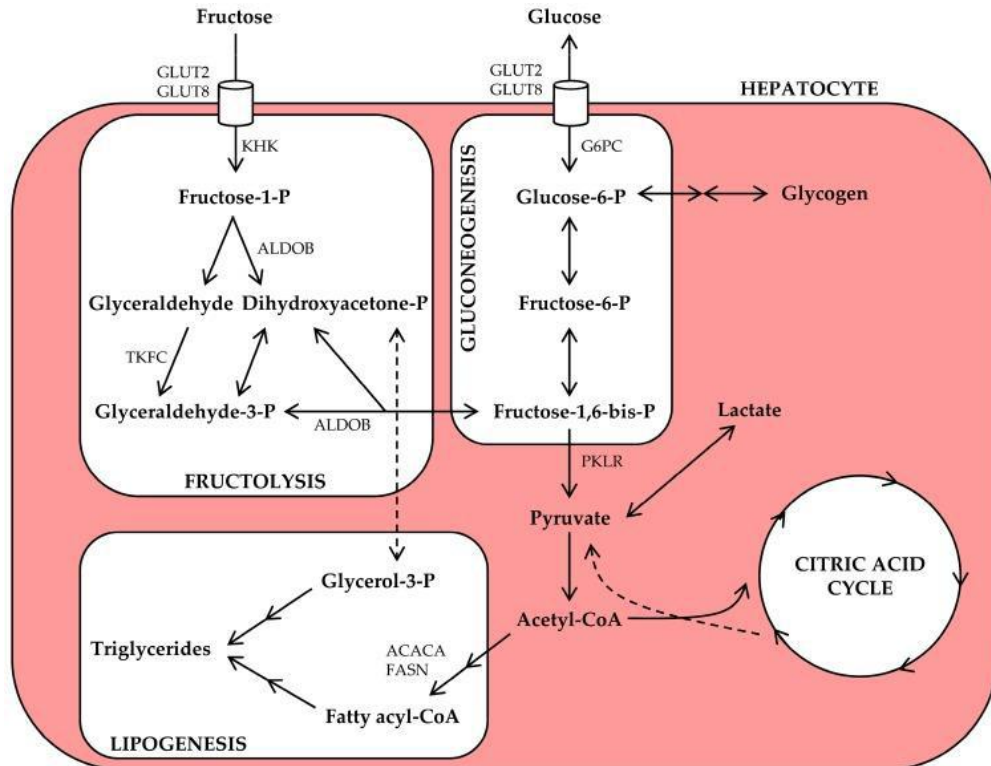


Figure 11: Métabolisme du fructose (Horstet al., 2017).

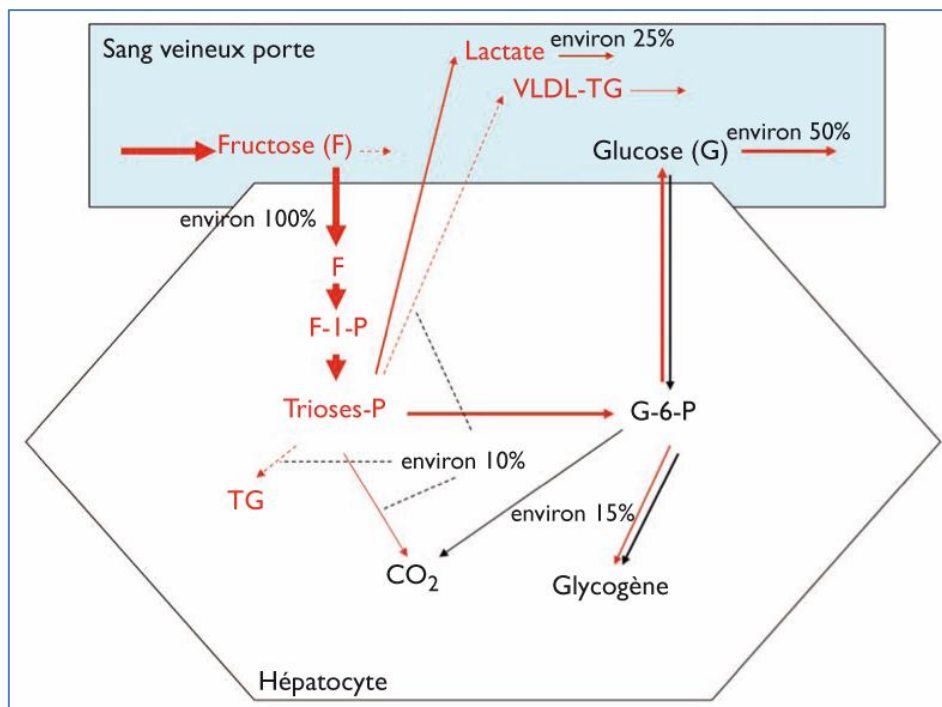


Figure 11: Métabolisme du fructose (Horstet al., 2017).

4.6. Alcool et stéatose alcoolique du foie

La physiopathologie de la maladie alcoolique du foie et NASH est complexe et incomplètement comprise, toutefois quelques principes généraux seront évoqués ici. L'abus d'alcool entraîne, chez 90-95% des sujets, une stéatose hépatique non compliquée (foie gras), réversible à l'arrêt de la consommation. Les mécanismes comprennent une diminution de l'oxydation des acides gras, une augmentation de la lipogenèse et une augmentation de l'influx d'acides gras depuis la lumière intestinale (**Louvet, 2012**). L'étape suivante est le développement d'une inflammation parenchymateuse neutrophilique avec des lésions hépatocytaires qui caractérisent la stéatose alcoolique du foie et s'associent à une fibrogenèse. Toutefois, même dans un contexte d'abus d'alcool, seule une minorité des patients développant une stéatose progressera vers une ASH. Les facteurs qui mènent à cette progression sont les effets toxiques de l'acétaldéhyde et de radicaux libres, la production augmentée de cytokines pro-inflammatoires par les cellules de Kupffer (**Tarantino, 2013**).

Le développement d'une fibrose, initialement péri-sinusoidale, mène à un processus cirrhogène via l'activation des cellules étoilées, impliquées dans la production de collagène. Chez les sujets qui abusent chroniquement d'alcool, 10 à 20% développeront une cirrhose, le plus souvent par un processus qui met en jeu une stéatohépatite (**Antonini, 2018**). La stéatose hépatique non alcoolique est une affection de plus en plus reconnue de l'excès de dépôts graisseux dans le foie. NAFLD comprend un spectre de la pathologie hépatique allant de la stéatose hépatique bénigne à la stéatohépatite et la cirrhose (**Hůlek and Dresslerová ., 2011**). La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est une affection inflammatoire et fibrosante du foie que l'on croit être un stade intermédiaire de la stéatose hépatique non alcoolique qui peut évoluer vers une maladie hépatique endogène, une mort liée au foie et un carcinome hépatocellulaire (**Fedchuk , 2014**).

5. Mécanismes biochimiques favorisant la NASH

Deux arguments théoriques sont avancés pour expliquer le passage de la stéatose à la NASH(Goossens *et al.*,2012;Antonini, 2018):

A/la stéatose est la conséquence de l'insulinorésistance: l'insulinorésistance entraîne une lipolyse dans les adipocytes et une production d'acides gras transportés par le sang portal jusqu'au foie où ils sont oxydés par les mitochondries, soit ils s'accumulent sous forme de triglycérides dans les hépatocytes.

B/ l'inflammation et la nécrose sont des conséquences du stress oxydant: les mitochondries altérées produisent des radicaux libres, eux-mêmes toxiques pour les mitochondries (cercle vicieux,qui favorise la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α et β , TGF β , IL8...) et la fibrogenèse.

5.1. Stress oxydant

Dans les circonstances quotidiennes normales, des radicaux libres sont produits en permanence et en faible quantité et cette production physiologique est parfaitement maîtrisée par des systèmes de défense, d'ailleurs adaptatifs par rapport au niveau de radicaux présents. Dans ces circonstances normales, on dit que la balance antioxydants/pro-oxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé stress oxydant (**Favier, 2003**). Le stress oxydant est communément défini comme un déséquilibre entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydantes d'un organisme, d'une cellule ou d'un compartiment cellulaire. Cette définition ne rend pas justice à la notion de stress qui est avant tout une réponse à une modification des conditions habituelles de vie cellulaire (**Roussel andFerry, 2002**). Cette situation peut résulter d'un dysfonctionnement de la chaîne mitochondriale (ischémie–reperfusion, vieillissement), d'une activation de systèmes enzymatiques (xanthine oxydase, NADPH oxydase, glucose oxydase, monoamine oxydase), d'une libération de fer libre à partir des protéines chélatrices (ferritine) ou d'une oxydation de certaines molécules (glucose, hémoglobine, catécholamines, ...). Enfin, une mauvaise alimentation pauvre en antioxydants contribuera également à l'apparition d'un stress oxydant (**Pincemail *et al.*,2002**).

□ Les radicaux libres

Un radical libre se définit comme un atome, une molécule ou une espèce chimique contenant un ou plusieurs électrons non appariés sur leur orbitale externe. La présence d'électrons libres augmente la réactivité des molécules et les rend hautement instables et réactives (Ung *et al.*, 2017). Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives de l'azote (RNS) représentent l'ensemble des espèces oxygénées activées. Ce sont des entités chimiques, molécules, ou simple atome possédant un ou plusieurs électrons célibataires, ce qui leur confère une grande réactivité. En effet, un radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable: il va donc se réduire en oxydant un autre composé (Halliwell, 2006). Le schéma global de la formation de ROS et les RNS est représenté par la **Figure 13**. Parmi les ROS, on peut distinguer quatre espèces principales : l'oxygène singulet (1O_2), l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($\bullet OH$). Tandis que, les RNS issues du métabolisme de l'azote (via les NO synthases) sont représentées principalement par l'oxyde nitrique ($NO\bullet$) qui est un radical, les oxydes de l'azote, comme l'ion peroxy-nitrite ($ONOO^-$) (Fang, 2004; Gardès-Albert *et al.*, 2014). Lorsque ces espèces activées sont produites en faibles quantités, pourraient avoir un rôle de messagers secondaires dans l'activation de diverses voies de signalisation intracellulaire. Produites en trop grandes quantités, ces ROS et/ou RNS sont délétères pour les constituants de la cellule.

□ Le système de défense

L'organisme, fort heureusement, dispose d'un arsenal de défense antioxydant endogène et exogène pour contrôler la production de ROS (Halliwell, 2006). La défense antioxydante est composée des antioxydants endogènes et exogènes. Le glutathion réduit (GSH) et les antioxydants enzymatiques (la superoxyde dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion reductase) sont considérés comme la première ligne de défense endogène de notre organisme contre les ROS. Les différents composés antioxydants exogènes sont apportés via l'alimentation, tels que les vitamines E (tocophérol) et C (acide ascorbique), les caroténoïdes. (Halliwell, 2006 ; Kayama *et al.*, 2015). Au niveau cellulaire, l'activité des enzymes antioxydantes doit être complémentaire (Figure 14).

5.2. Peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique témoigne d'un stress oxydant dû à des radicaux libres ou espèces réactives de l'oxygène (superoxyde, peroxyde d'hydrogène, hydroxyle). Ces radicaux libres sont éliminés par les antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (**Vega-Monroy and Cristina Fernández-Mejía et al., 2013**). Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par les espèces réactives (**Esterbauer et al., 1992**). Les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont des cibles privilégiées des radicaux libres en raison de leurs doubles liaisons. Plus l'acide gras est insaturé, plus il est peroxydable. L'oxydation non enzymatique des AGPI comporte trois phases: une phase d'initiation, une phase de propagation et une phase de terminaison (**Gardès-Albert et al, 2017**). En Initiation, les pro-oxydants extraient l'hydrogène allylique formant le radical lipidique centré sur le carbone; le radical carboné a tendance à être stabilisé par un réarrangement moléculaire pour former un diène conjugué (étape 1). Dans la phase de propagation, le radical lipidique réagit rapidement avec l'oxygène pour former un radical lipide peroxy (étape 2) qui extrait un hydrogène d'une autre molécule lipidique générant un nouveau radical lipidique et un hydroperoxyde lipidique (étape 3). Dans la réaction de terminaison (étape 4), les antioxydants donnent un atome d'hydrogène aux espèces radicalaires peroxydes lipidiques entraînant la formation de produits non radicalaires (**Ayala et al., 2014**). Le processus de la peroxydation lipidique est représenté par la **Figure 15**. La peroxydation s'accompagne du relargage de malondialdéhyde et de 4-hydroxy-nonenal. Ces dernières induisent la mort cellulaire par l'intermédiaire de modifications protéiques intra-hépatocytaires. Elles activent aussi les cellules étoilées du foie, ce qui s'accompagne d'une synthèse accrue de collagène et d'une fibrose (**Buysel and Valla., 2006**).

Lors d'une NASH, cette production de ROS est fortement augmentée au niveau de tous ces sites. Les ROS vont interagir avec les lipides insaturés accumulés au niveau du foie et les oxyder, causant ainsi une augmentation de la peroxydation lipidique (**Roloet al.2012**). Cette peroxydation lipidique excessive des hépatocytes induit une production accrue de MDA et HNE qui vont causer des lésions notamment au niveau mitochondrial en raison de leur forte réactivité. Tout d'abord, les composés de la peroxydation lipidique peuvent causer des dommages au niveau du génome mitochondrial; Les dommages causés sur l'ADN mitochondrial par la peroxydation lipidique peuvent donc induire de manière indirecte un

dysfonctionnement cette organite durant la NASH (Antonini, 2018). Parallèlement à cela, la perturbation de la β -oxydation mitochondriale entraîne une accumulation d'acides gras qui peuvent subir une estérification en triglycérides, ou rester sous forme libre, ce qui peut renforcer l'atteinte mitochondriale (Banini and Sanyal, 2017). En effet, les acides gras libres présentent de nombreux effets néfastes pour les fonctions mitochondriales, par exemple en altérant la phosphorylation oxydative et en induisant la sortie du cytochrome *c*, activant alors le processus d'apoptose (Pessayre *et al.*, 2001). La réduction sévère de l'oxydation des acides gras peut avoir également plusieurs conséquences au niveau biochimique (Fromenty, 2010):

- une diminution de la synthèse d'ATP et une réduction de la gluconéogenèse.

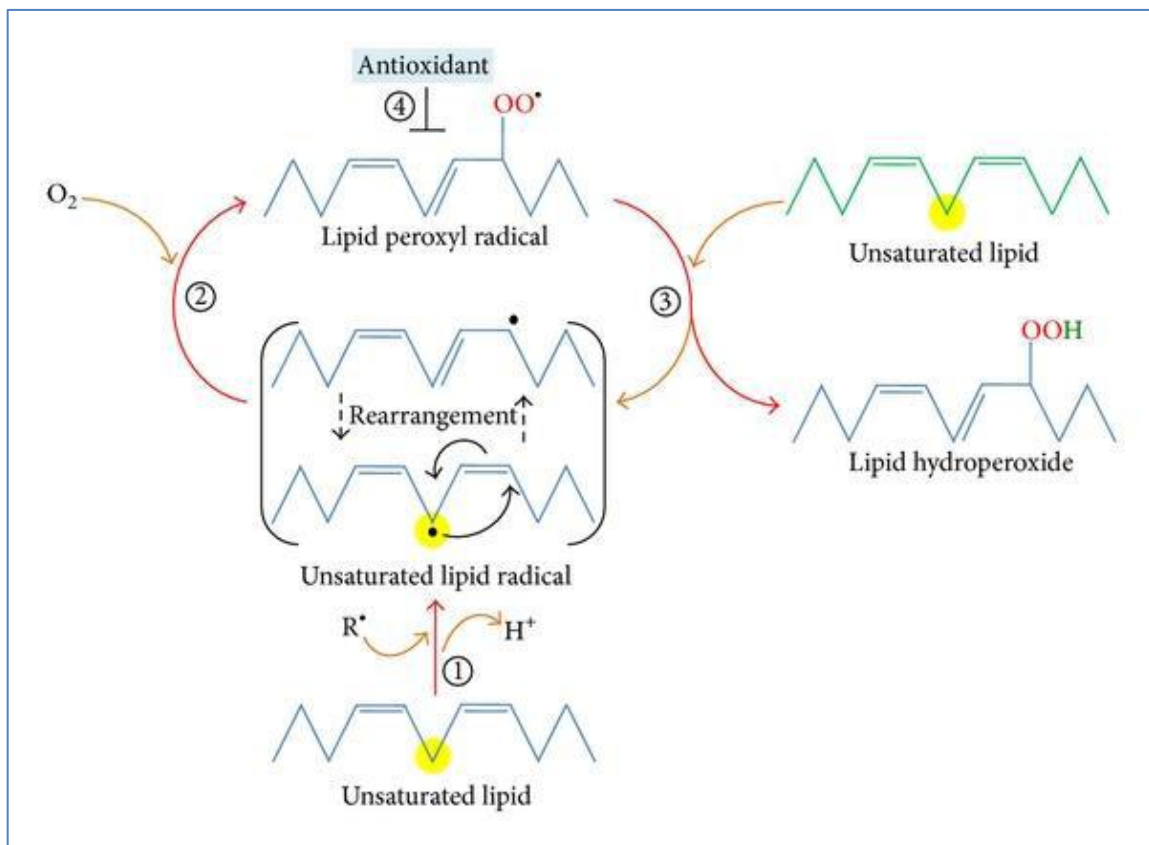


Figure 15: le processus de la peroxydation lipidique (Ayala *et al.*, 2014).

5.3. Dysfonctionnement mitochondrial

Les preuves accumulées indiquent que la dysfonction mitochondriale hépatique est cruciale pour la pathogenèse de la NASH (Wei *et al.*, 2008). L'accumulation des triglycérides dans le foie induit un état de résistance à l'insuline. Cette résistance à l'insuline aboutissant à la stéatose constitue le premier *hit*. Le deuxième, qui fait évoluer la stéatose vers l'inflammation et la fibrose, pourrait provenir d'une agression de l'hépatocyte soit par des virus, soit par des molécules thérapeutiques, soit par des cytokines comme le TNF- α ou l'IL-6 qui pourraient être libérées par le tissu adipeux ou produites localement (Baghriche *et al.*, 2011). Le rôle d'une dysfonction mitochondriale avec augmentation du stress oxydant est également mis en avant (Capeau *et al.*, 2006).

La mitochondrie étant la source cellulaire principale de radicaux libres, il a été soulevé l'hypothèse selon laquelle un dysfonctionnement mitochondrial et la perturbation de la β -oxydation mitochondriale serait à la base de la surproduction de radicaux libres au cours de la stéatohépatite non alcoolique (Figure 12). Bien que les mécanismes impliqués dans l'aggravation de la stéatose en stéatohépatite ne soient pas tous encore bien élucidés, il semble cependant que les dysfonctionnements mitochondriaux pourraient jouer un rôle important et en particulier l'inhibition de la chaîne respiratoire mitochondriale (Baghriche *et al.*, 2006). En effet, les ROS produites par les mitochondries peuvent favoriser dans les hépatocytes la peroxydation des lipides qui génère des dérivés aldéhydiques toxiques tels que le malondialdéhyde et le 4-hydroxynonanal (Ratziu *et al.*, 2002). Les ROS et ces dérivés aldéhydiques peuvent alors secondairement activer les cellules de Kupffer (macrophages résidants dans le foie) et les cellules étoilées qui participent respectivement à l'inflammation et à la fibrogenèse. Les dysfonctions mitochondriales et la production de cytokines telles que le TNF et le TGF peuvent également déclencher la mort de certains hépatocytes (Fromenty, 2010).

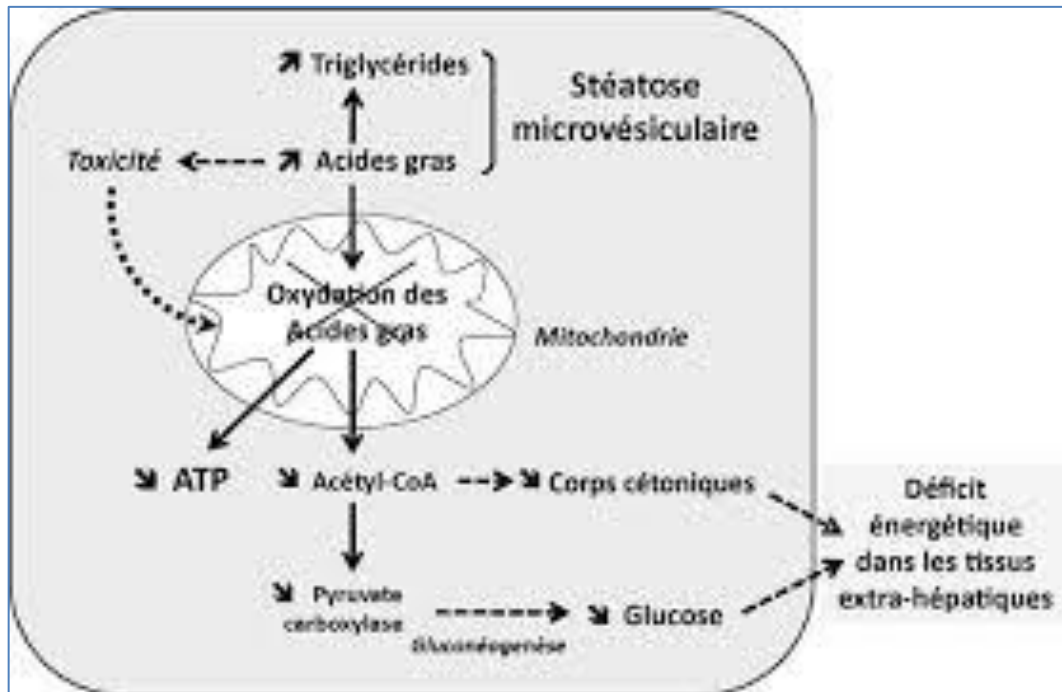


Figure 16: Le rôle de la mitochondrie dans le développement de la NASH (Fromently, 2011)

5.4. Inflammation

Un autre facteur important pouvant participer au stress oxydant est le $TNF\alpha$. Il existe de nombreuses évidences supportant l'implication de cette cytokine dans la pathogenèse de la NASH. En effet, une concentration élevée en $TNF\alpha$ plasmatique a été observée chez des patients atteints de NASH, concentration clairement corrélée avec la réduction de l'activité de la chaîne respiratoire (Perez-Carreras *et al.* 2003). Le tissu adipeux abdominal pourrait être un site majeur de production de $TNF\alpha$. Chez des sujets obèses, leur tissu adipeux est largement infiltré par des macrophages, qui, comme les adipocytes, peuvent sécréter du $TNF\alpha$ (Wellen and Hotamisligil 2003). Tous ces facteurs sont ensuite impliqués dans les modifications histologiques observées lors des NASH, comme la nécrose/apoptose hépatocytaire, l'activation des cellules étoilées (Stellate cell), le développement de fibrose ou la formation de corps de Mallory (Brunt and Tiniakos, 2010).

Le TGF- β , le HNE et l'IL-8 sont des agents chimio-attractifs pour les neutrophiles humains, ce qui peut expliquer en partie l'infiltrat neutrophile. Les ROS augmentent également l'expression de plusieurs cytokines, y compris le facteur de croissance transformant- β (TGF- β), l'interleukine-8 (IL-8), le TNF- α et le ligand Fas. Les deux produits de peroxydation lipidique et les cytokines semblent être impliqués dans les lésions hépatiques de stéatohépatite. Le **Figure 17** représente le rôle de ROS et d'autres facteurs dans l'altération des composants hépatiques et l'installation de la NASH.

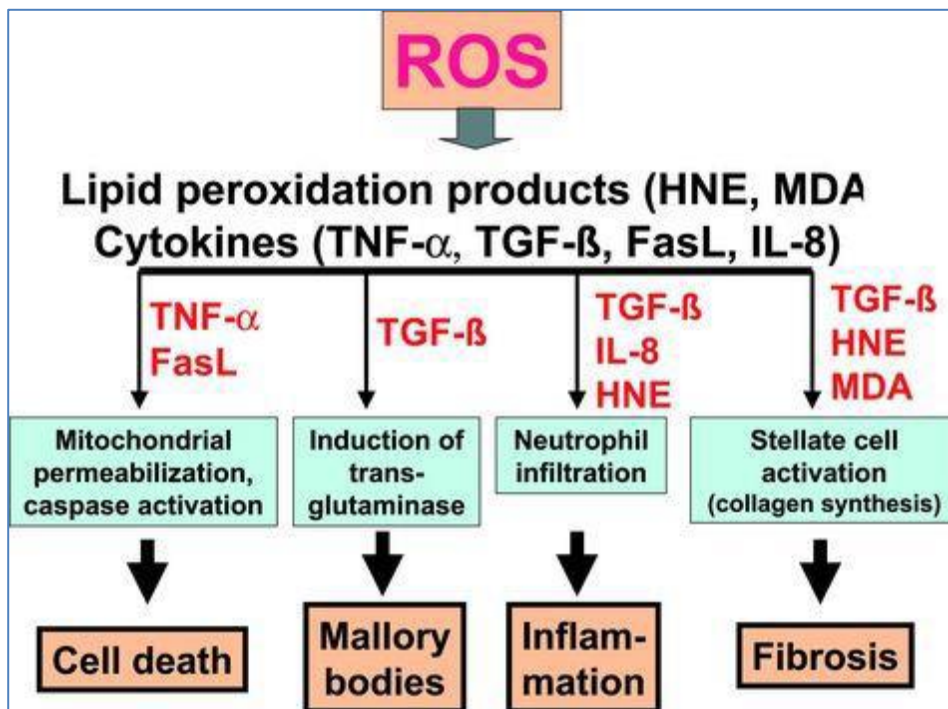


Figure 17: Les cibles des ROS au cours de la NASH (Brunt and Tiniakos, 2010).

6. Traitements

Face à une stéato-hépatite non alcoolique (NASH : nonalcoholic steatohepatitis), l'arsenal thérapeutique reste encore restreint et peu concluant. Présentement, il n'y a pas de médicaments éprouvés qui puissent traiter efficacement la stéatose hépatique, si les principales causes sont liées à l'obésité, au diabète et à la dyslipidémie. Le traitement est basé sur la modification du mode de vie, la perte de poids et l'activité physique afin de réduire la quantité de graisse dans le foie. Il est conseillé aux patients obèses d'obtenir une perte de poids graduelle et durable grâce à une bonne nutrition et à de l'exercice. La perte de poids devrait être autour de 5-10% du poids corporel pour réduire la stéatose et au-dessus de 10% pour améliorer l'inflammation chez les patients avec NASH (**Fromently, 2011**). Les patients atteints de diabète et de lipides élevés dans leur sang doivent améliorer leur contrôle du sucre et réduire leurs taux de lipides. Habituellement, un régime pauvre en graisses et en calories est recommandé avec de l'insuline ou des médicaments pour diminuer la glycémie chez les personnes atteintes de diabète. La prise en charge d'un patient atteint de NASH est pluridisciplinaire ; elle se base essentiellement sur des mesures hygiéno-diététiques (activité physique, perte de poids) qui ont démontré leur efficacité sur l'insulino-résistance et l'histologie. Lorsque celles-ci ne sont pas (ou mal) suivies, un traitement pharmacologique ou une chirurgie bariatrique peuvent être discutés. Cette opération est un type de chirurgie consistant à restreindre l'absorption des aliments, diminuant, de fait, l'apport calorique journalier : elle apporte un remède chirurgical à l'obésité. Au stade de cirrhose avec insuffisance hépatocellulaire, la transplantation hépatique peut être envisagée (**Spahr, 2011**).

6.1. Les vitamines et antioxydants

La peroxydation est un des mécanismes de formation des lésions de steatohepatite métabolique. La S-adenosyl-méthionine et la N-acétylcystéine ont fait l'objet d'études publiées sous forme préliminaire, rapportant une amélioration des tests hépatiques. La betaine est un donneur de méthyle pour la méthylation de l'homocystéine en méthionine et accroît les niveaux de S-adenosyl-méthionine, ce qui protège le foie de l'accumulation des triglycérides et du stress oxydatif chez les rats ayant une diète enrichie en alcool (**Cadranel, 2016**).

En raison du rôle joué par le stress oxydant dans la pathogenèse des lésions hépatiques de la stéatohépatite métabolique et des taux bas de vitamine E parfois constatés chez ces patients une supplémentation par la vitamine E a été proposée. La vitamine E a des propriétés antioxydants. Dans des modèles expérimentaux d'agression hépatique, la vitamine E permet d'améliorer les lésions hépatiques en réduisant le stress oxydatif et la peroxydation lipidique. L'effet de la vitamine E (α -tocopherol) a été étudié chez 12 patients ayant une NASH confirmée histologiquement. Après une période de 6 mois de régime, la vitamine E a été administrée à la dose de 300 mg par jour pendant 1 an. Pendant la période de régime, une diminution de l'activité des aminotransférases a été observée chez les patients (**Sanyal *et al.*, 2014**). Le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique est avant tout nutritionnel : une alimentation à dominante végétale, à charge glycémique basse et riche en oméga-3 est requise. Différents compléments alimentaires (oméga-3, tocotriénols) pourront aussi être envisagés (**Sato, 2015**).

6.2. Agents insulino-sensibilisants

Comme mentionné ci-dessus, les modifications du style de vie sont cruciales si on veut inverser le cours d'une NASH, et il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux fondé sur les preuves et approuvé pour une NASH. L'insulino-résistance joue un rôle causal dans l'apparition de la stéatose et vraisemblablement un rôle important dans la progression vers la stéatohépatite. Les molécules améliorant l'insulino-sensibilité (la metformine et les glitazones) apparaissent donc comme des candidates de choix dans le traitement de cette affection (**Raziu *et al.*, 2007 ; Golabi *et al.*, 2017**).

4.3. Transplantation hépatique

Les cibles du traitement sont la résistance à l'insuline et le stress oxydatif. Plusieurs options thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation, mais la valeur de la majorité des traitements demeure incertaine ou l'effet bénéfique cesse lors de l'arrêt du traitement. Les objectifs du traitement de la NASH sont une réduction des lésions histologiques, une amélioration de la résistance à l'insuline et des enzymes hépatiques. Actuellement, il n'existe aucun traitement médicamenteux approuvé et basé sur les preuves pour la NASH. La modification du style de vie est cruciale si on espère inverser le cours d'une NASH. En l'absence de traitement pouvant représenter un standard de référence, la prise en charge d'une NASH se concentre sur les maladies associées (**Bzowej , 2018**).

La NASH devrait bénéficier d'une prise en charge agressive afin de prévenir la progression vers une cirrhose, les patients concernés n'étant fréquemment pas aptes à bénéficier d'une transplantation hépatique en raison d'une obésité morbide, de maladies cardiovasculaires ou d'autres complications liées à la maladie sous-jacente. Environ 30–40% des patients avec une cirrhose liée à une NASH ont besoin d'une transplantation hépatique (**Zeos and Renner ,2014**). Le TGF- β , le HNE et l'IL-8 sont des agents chimioattractifs pour les neutrophiles humains, ce qui peut expliquer en partie l'infiltrat neutrophile. Les ROS augmentent également l'expression de plusieurs cytokines, y compris le facteur de croissance transformant- β (TGF- β), l'interleukine-8 (IL-8), le TNF- α et le ligand Fas. Les deux produits de peroxydation lipidique et les cytokines semblent être impliqués dans les lésions hépatiques de stéatohépatite. Le **Figure 17** représente le rôle de ROS et d'autres facteurs dans l'altération des composants hépatiques et l'installation de la NASH.

Références bibliographiques

Anon B, Barbet C, Gendrot C, Labarthe F, Bacq Y. Stéatose hépatique aiguë gravidique et bêta-oxydation mitochondriale des acides gras : conséquences pour l'enfant. *Archives de Pédiatrie.* **2017**, 24(8): 777-782

Antonini TM. La NASH ou Stéatohépatite Métabolique. **2018**, Centre Hépatobiliaire (<http://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/nash.html> consulté le 6/7/2018)

Antonio Ayala, Mario F. Muñoz, Argüelles S. Lipid Peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal,” *Oxi Med Cell Long.* 2014, Article ID 360438, 31 pages.

Anty R, Canivet CM, Philippe Gual P, Tran A. Non-alcoholic fatty liver disease: natural history, mechanisms and diagnostic guidelines. *Hépatogastro Oncol Digest.* **2017**, 24(7) : 702-718.

Argo CK, Northrup PG, Al-Osaimi AMS. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol.* **2009**,51:371–379.

Banani BA, Sanyal AJ. Current and future pharmacologic treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol.* **2017**, 33(3):134-141.

Barri-Ova N, Perlemuter G. Foie et obésité. *Lett Hepato gastroenterol.* **2009**, 12 (3):74-78

Basciano H, Federico L, Adeli K. Fructose, insulin resistance and metabolic dyslipidemia. *Nutr Metab.* 2005,2:5-11

Bedossa A. Foie et médicaments. *Thérapie.* **1996**, 34-40.

Begrache K, Igoudjil A, Pessayre D, Fromenty B. Mitochondrial dysfunction in NASH: causes, consequences and possible means to prevent it. *Mitochondrion.* **2006**, 6(1):1-28

Begrache K, Massart J, Robin MA, Borgne-Sanchez A, Fromenty B. Drug-induced toxicity on mitochondria and lipid metabolism. *J Hepatology.* **2011**, 54(4):773-794

Benhamou JP. Hépatologie clinique. Flammarion, Paris, 2003,p156-162

Berry MN, Edwards AM. The hepatocyte review. *Life Sci.* **2000**: 391-405.

Berson A . Hépatotoxicité médicamenteuse par atteinte mitochondriale. *Hépatogastro Oncol Digest.* **2005**, 12(3): 191-188.

- Böhme P, Ziegler O.** La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement, Post'U. **2011**, 35-46
- Bugianesi E, Pagotto U, Manini R.** Plasma adiponectin in nonalcoholic fatty liver. *J Clin Endocrinol Metab.* **2005**,90:3498-504.
- Brunt EM, Tiniakos DG.** Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* **2010**, 16(42):5286-96.
- Buysel S, Valla D.** Perturbations du métabolisme glucidique et de sa régulation au cours de la cirrhose : physiopathologie, impact pronostique et implications thérapeutiques. *Hépatogastroentérologie*, **2006**, 13(4): 257-266
- Bzowej NH.**Nonalcoholic steatohepatitis: the new frontier for liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018, 23(2):169-174.
- Capeau J, Bastard JP, Vigouroux D.** Syndrome métabolique et insulino-résistance. *Physiopath.* **2006**, 2 (2): 155-6
- Cadranel JF.** Prise en charge thérapeutique des stéatohépatites métaboliques. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologie.* **2016**, 12(3) :86-90.
- Cassard-Doulier AM, Perlemuter G.** Inflammation hépatique liée à l'obésité (NASH). *OCL*, **2011**.18(1): 21-26.
- Chandrasekara S.** C - reactive protein: An inflammatory marker with specific role in physiology, pathology, and diagnosis. *Internet J Rheumatol Clin Immunol.* **2014**, 2(1):SR3
- Contestin M, Wemeau GL.** Obésité, stéatose et insulino-résistance. *Ann Endocrinol.* **2009**, 70(4): 261-269.
- De Feo P, Lucidi P.** Liver protein synthesis in physiology and in disease states. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* **2002**, 5(1):47-50
- Demir, M.** Nonalcoholic fatty liver disease - current status and future directions. *Digest Dis.* **2015** : 541-557
- Du T, Sun W, Yu X.** Non-HDL cholesterol and LDL cholesterol in the dyslipidemic classification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Lipids Health Dis.* **2017**, 16:229-232
- Fahrmayr C, König J, Auge D, Mieth M, Münch K, Segrestaa J.** Phase I and II metabolism and MRP2-mediated export of bosentan. *Br J Pharmacol.* **2013**, 169(1):21-33.
- Fang- Ferric C.** Antimicrobial reactive oxygen and nitrogen species: concepts and controversies. *Nat Rev Microb.* **2004**, 2: 820-832.
- Fausther M, Pritchard MT, Popov YV, Bridle K.** Contribution of liver nonparenchymal cells to hepatic fibrosis: interactions with the local microenvironment, *BioMed Res Inter.***2017**, Article ID 6824762, 4 pages.
- Favier A.** Le stress oxydant. *Actu Chim.* **2003** :108-115.
- Fedchuk L.** Progression et tests diagnostiques de la stéatose hépatique non alcoolique. Médecine humaine et pathologie. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, **2014**. France

- Franklin MR.** Phase II biotransformation reactions- GST. *Compreh Pharmacol* . **2007**: 1-8
- Fromenty B.** Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie. *Gastroenterol*. **2010**, 19 : 552-567
- Gamage N, Barnett A, Hempel N, Ronald G, Duggleby KF, Windmill.** Human Sulfotransferases and their Role in chemical metabolism. *Toxicol Sci*. **2006**, 90(1): 5–22
- Garcia-Monzon C, Martin-Perez E, Lo Iacono O.** Characterization of pathogenic and pronostic factors of nonalcoholic steatohepatitis associated with obesity. *J Hepatol*. **2000**, 33 : 716-24
- García-Ruiz C, Baulies A, Mari M, García-Rovés PM, Fernandez-Checa JC.** Mitochondrial dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance: cause or consequence? *Free Radic Res*. **2013**,47(11):854-68.
- Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D.** Espèces réactives de l'oxygène. *Actualité chimique*. **2014**:91-96.
- Gariani K, Philippe J, Jornayvaz FR.** Diabète et stéatose hépatique non alcoolique. *Rev Med Suisse*. **2012**, 8 : 1211-1214
- Golabi P, Bush H, Younossi ZM.** Treatment Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clin Liver Dis*. 2017, 21(4):739-753.
- Goossens N, Ditisheim S, Lanthier N, Spahr L, Hadengue A .** Stéatohépatite alcoolique : nouveautés. *Rev Med Suisse*. **2012**, 8 :1646-1651
- Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JMA, Batt AM, Paquet F.** Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Annal Biol Clin*. **2006**, 64(6):535-548.
- Guengerich FP.** Metabolism of chemical carcinogens. *Carcinogenesis*. **2000**, 21(3): 345–351
- Halliwell B.** Reactive Species and Antioxidants. *Plant. Physiol*. **2006**, 141(2): 312–322
- Horst TKW, Serlie MJ.** Fructose Consumption, Lipogenesis, and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*. **2017**, 9(9): 981-989.
- Hu M, Phan F, Bourron O, Ferré P, Fougelle F.** Steatosis and NASH in type 2 diabetes. *Biochimie*. **2017**,143:37-41.
- Hůlek P, Dresslerová I.** Steatosis and steatohepatitis in diabetic patient. *Vnitr Lek*. **2011**,57(4):364-7.
- Iyanagi T.** Molecular mechanism of phase I and phase II drug-metabolizing enzymes: implications for detoxification. *Int Rev Cytol*. **2007**, 260:35-112.
- Jagot M.** Stéatose hépatique : pourquoi et comment traiter ?*Annales d'Endocrinologie* . **2013**, 74(1) : 9-10

Jegatheesan S, BeutheuK D, FreeseA.J, Waligora-Dupriet W, Ouelaa G. La Citrulline en prévention de la stéatose hépatique non-alcoolique associée à l'obésité ?. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **2014**, 28(1): S158-S159

Juriens J, Rigaux J, Blero D. Mise au point d'une stéatopathie non Alcoolique. *Rev Med Brux* . **2012**, 33 : 205-211

Katzung BG, Trevor AT. Basic and Clinical Pharmacology. Lange Edition, Paris, **2014**, p165

Kayama Y, Raaz U, Jagger A, Adam M, Schellinger IN, Sakamoto M. Diabetic cardiovascular disease induced by oxidative stress. *Int J Mol Sci*. **2015**, 16(10), 25234-25263.

Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Bio*. **2001**, 161: 147-151.

LaBrecque D, Abbas Z, Anania F, Krabshuis A, Gonvers JJ. Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique. *World Gastroenter Org*. **2012** :36-45.

Lacombe M. Abrégé d'anatomie et de physiologie Humaine, Mason, Paris, 2017, p239-
Therond S. Anatomie et physiologie, Elsevier Masson, Paris, **2007**, p176

Lacour B, Belon JP. Physiologie humaine. Elsevier Masson, Paris, **2016**, p 374-381.

Larrey D. Stéato-hépatite non alcoolique : histoire naturelle et diagnostic. *Gastroentérol Clin Biol*.**2003**, 27(8-9): 793-795

Larter CZ, Farrell GC. Insulin resistance, adiponectin, cytokines in NASH: which is the best target to treat? *J Hepatol*. **2006**,44:253-261.

Lemoine L, Serfaty L. Stéatohépatite métabolique. *Hepatology*. **2013**, 11(6):228-233

Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. **2010**, 7:251-264

Louvet A. Hépatite alcoolique sévère. *Gastroenterol*. **2012**, 18(2): 136-142

Marieb EN. Anatomie et physiologie humaines. De book, Paris, **2014**, P134-139.

McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol*. **2002**,34(3):255-62.

Meeks RG, Harrison SD, Bull RJ. Hépatotoxicology. Boca Raton Press, Paris,**1991**, p 70.

Northup PG, Caldwell SH. New concepts of coagulation and bleeding in liver disease. *Internal. Emerg Med*. 2010, 5(1): 3-6

Pessayre D, Berson A, Fromenty B, Mansouri A. Mitochondria in steatohepatitis. *Semin Liver Dis*. **2001**, 21(1):57-69

Petit P, Zarski JP. Les stéato-hépatites non alcooliques. *Gastroenterol Clin Biol*. **2000**, 2 : 157-162

- Pincemail J, Karine Bonjean A , Cayeux K , Defraigne JO.** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. Physiological action of antioxidant defences. *Nutr Clin métab.* **2002**, 16 : 233–239
- Ponziani FR, Pecere S, Gasbarrini A, Ojetti V.** Physiology and pathophysiology of liver lipid metabolism. *Expert Rev Gastro Hepatol.* **2015**, 9: 1055-1067
- Quilliot D, Böhme P, Ziegler O.** La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement. *Post'U.* **2011**, 35-44
- Rabinowich L, Shibolet O.** Drug snduced steatohepatitis. *Bio Med Res.* **2015**:5-14
- Ratziu V, Fromenty B, Poynard T.** Stéatohépatite non alcoolique. *Hépatogastro Oncol Diges.* **2002**, 9(3) : 189-199
- Ratziu V, Fromenty B, Thierry Poynard T.** Stéatohépatite non alcoolique : 2. Aspects physiopathologiques. *Gastroenterologie.* **2002**, 9(3): 145-151
- Rolo AP, Teodoro JS, Palmeira CM.** Role of oxidative stress in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med.* **2012**, 52(1):59-69
- Roussel A M, Ferry M.** Nutrition et stress oxydant. *Nutr Clin Métab.* **2002**,16(4): 285-291
- Samuel VT.** Fructose induced lipogenesis: From sugar to fat to insulin resistance. *Trends Endocrinol. Metab.* **2011**,22: 60–65.
- Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshhi F, Rizzo WB, Contos M, Sterling RK.** Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterol.* **2001**, 120: 1183-92
- Saponaro C, Gaggini M, Carli F, Gastaldelli A.** The Subtle Balance between Lipolysis and Lipogenesis: A Critical Point in Metabolic Homeostasis. *Nutrients.* **2015**, 7(11):53-64.
- Sear J.** Anatomy and physiology of the liver. *Clin Anaesthes.***1992** : 6(4): 697-727.
- Sherwood L.** Physiologie humaine. Flammarion,Paris,**2015**, p451-458 .
- Sato K.** Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J*, 2015, 31:923–30.
- Softic S, Cohen DE, Kahn CR.** Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci.* **2016**, 61:1282–1293
- Spahr L.** Stéatohépatite non alcoolique (NASH). *Rev Med Suisse.* **2011**, 7 : 227-227
- Takahashi Y, Sugimoto K, Inui H, Fukusato T.** Current pharmacological therapies for nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol.* **2015**, 21(13):3777-85.
- Tarantino G.** What about non-alcoholic fatty liver disease as a new criterion to define metabolic syndrome. *World J Gastroenterol.* **2013**,19(22):3375-84.

Ter Horst KW , Mireille J. Serlie MJ. Fructose consumption, lipogenesis, and non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. **2017**, 9(9): 981.

Thomson AB, Shaffer EA. Principes fondamentaux de gastro-entérologie États Pathologiques et démarches thérapeutiques, Association canadienne de gastroentérologie, Astra Zeneca Inc., **2005**. p 972.

Tran C, Tappy L. Sucrose, glucose, fructose : quels sont les effets des sucres sur la santé métabolique. *Rev Med Suisse*. **2012**, 8 : 513-518

Trautwein C, Friedman S, Schuppan D, Pinzani M. Hepatic fibrosis: Concept to treatment. *J Hepatol*. **2015**, 62(1): S15-S24

Ung L, Pattamatta U, Carnt N, Wilkinson-Berka JL, Liew G, White AJR. Oxidative stress and ROS: a review of their role in ocular disease. *Clin Sci*. **2017**,131(24):2865-2883.

Vatier C, Le Dour C, Béréziat V, Caron-Debarle M, Lascols O, Magré J, CapeauJ, Vigouroux C. Les diabètes insulino-résistants familiaux. *Diab Nutr*. **2011**, XV(3) : mars:63-74.

Vega-Monroy ML, Fernández-Mejía C. Oxidative stress in diabetes mellitus and the role of vitamins with antioxidant actions. Book edited by José A. Morales-González, ISBN 978-953-51-1123-8, **2013**,P123.

Verna E. Non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in patients with HIV. *Liver*. **2017**, 2(3):211–223

Wang H , Liang X , Gravot G , Thorling C A, Crawford DH., Xu ZP, Liu X , Roberts MS. Visualizing liver anatomy, physiology and pharmacology using multiphoton microscopy. *J Biophoton*. **2017**, 10: 46-60.

Wei Y, Rector RS, Thyfault JP, Ibdah JA. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction. *World J Gastroenterol*. **2008** ,14(2):193-199.

WHO(World Health Organization). Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. **2009**, WHO, www.who.int/evidence/bod)

Widmaier EP. Physiologie Humaine, les mécanismes du fonctionnement de l'organisme, Maloine, Paris, **2013**, p76-79

Xu C, Li CY, Kong AN. Induction of phase I, II and III drug metabolism/transport by xenobiotics. *Arch Pharm Res*. **2005**, 28(3):249-68.

Yan J, Yu Y, Kang WJ, Tam ZY, Xu S, Shan Fong EL, Singh SP. Development of a classification model for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) using confocal Raman micro-spectroscopy. *J Biophotonics*. **2017**, 10(12): 1703–1713.

Zhou Z, Xu MJ, Gao B. **Hepatocytes:** a key cell type for innate immunity.**2016**, *Cell. Mol Immun*. 13:30–315 .

Zeos P, Renner EL.Liver transplantation and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014, 20(42):15532-8.

Titre : Stéatose Alcoolique Non Alcoolique

Résumé :

La stéatose hépatite non alcoolique (*non-alcoholic steatohepatitis* ou *NASH*) est une atteinte chronique du foie caractérisée par l'accumulation de lipides intra-hépatiques et une souffrance hépatocellulaire (nécro-inflammation) induisant une fibrose pouvant évoluer en cirrhose ou en hépato-carcinome. Cette maladie est en fait la manifestation hépatique du syndrome métabolique et touche 70% des patients diabétiques de type 2. En effet, l'accumulation de graisse dans le foie est directement liée à l'insulino-résistance: l'hyperinsulinisme favorise l'affluence d'acides gras provenant du tissu adipeux vers le foie ainsi que la lipogenèse, et réciproquement, la stéatose hépatique participe au déséquilibre glycémique en inhibant l'action de l'insuline sur le contrôle de la néoglucogénèse. La NASH est associée à une mortalité élevée, contribuant à l'augmentation du risque cardiovasculaire, et est en train de devenir la 1ère indication pour transplantation hépatique. A ce jour, aucun traitement efficace de la NASH n'est disponible. De plus, c'est une maladie asymptomatique dont le diagnostic ne peut se faire que par une biopsie hépatique.

Mot clés : Stéatose hépatite non alcoolique, foie, obésité, insulino-résistance.

Jury d'évaluation :

Président du jury : Zineb MAAMRI-HABIBATNI (MCA- UFM Constantine).

Rapporteur : Nacera BAALI (MCB- UFM Constantine).

Examineur : Aziz CHETTOUM (MCA- UFM Constantine).

ملخص :

إلتهاب التشحم الكبدي الغير كحولي (NASH) هو إصابة مزمنة للكبد ، يتميز بتراكم الدهون داخل الكبد و قصور الخلايا الكبدية (تتكزز إلتهابي) ، يؤدي إلى التليف الكبدي و يمكنه أن يتطور إلى تصلب كبدي أو سرطان كبدي . يعد هذا المرض من أحد مظاهر الأمراض الأيضية و يصيب 70 % من مرضى السكري 2, في الحقيقة يتعلق هذا بتراكم الشحوم داخل الكبد نتيجة لمقاومة الأنسولين : يحفز زيادة الأنسولين دخول الأحماض الدهنية الآتية من النسيج الدهني تجاه الكبد محدثا عملية تخليق الدهون مؤديا إلى التشحم الكبدي الذي يساهم في إختلال نسبة السكر في الدم من خلال تثبيط عمل الأنسولين في مراقبة عملية إعادة تخليق الجلوكوز ، يرتبط ال NASH بمعدل وفيات مرتفع ، مؤديا إلى إرتفاع أخطار أمراض القلب و الشرايين حيث أصبح السبب الأول لزراعة الكبد . في الوقت الحالي لا يوجد دواء فعال لهذا المرض ، زيادة على ذلك فإن ال NASH مرض بدون أعراض أين أن التشخيص لا يمكن أن يتم إلا بخرعة كبدية.

الكلمات المفتاحية : التهاب التشحم الكبدي , الكبد , السمنة , مقاومة الانسولين .