



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 Alimentaires

Spécialité : Biochimie de la Nutrition

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Rôle de la nutrition dans la pathogénèse et le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique

Présenté et soutenue par : BENYAHIA Dounya

Le 27/08/2020

LAMIDI Soumia

Présidente de jury : Dr. TENIOU Soumia Maitre assistante A UFM-Constantine1.

Encadrante : Dr. GUENDOUZE Assia Maitre de conférences B UFM-Constantine1.

Examinatrice : Dr. MEDOUKALI Imane Maitre de conférences B UFM-Constantine1.

Année universitaire 2019 - 2020

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu, notre créateur de nous avoir donné la force, la volonté et le courage afin d'accomplir ce modeste travail.

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadreur Madame GUENDOUZE A. pour son suivi, pour son énorme soutien, pour le temps qu'elle nous a consacré et pour les précieuses informations qu'elle nous a prodiguées avec intérêt de compréhension tout au long de la période de réalisation du mémoire.

Un remerciement sincère à notre président de jury Dr. TENIOU S. pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury de notre soutenance et à Dr. MEDOUKALI I. d'avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Nous exprimons nos remerciements à tous les professeurs et le département de la Biochimie et Biologie moléculaire et cellulaire pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire.

Enfin, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences la réalisation de ce mémoire.

Merci

Dédicace

C'est avec une profonde gratitude, sincérité et fierté, que je dédie ce mémoire à mes chers parents qui ont sacrifié leur vie pour ma réussite, et éclairé mon chemin par leurs conseils et leurs Douàa.

Une spéciale dédicace :

❖ *À mon frère Billel et sa femme Kenza et ses petites filles Tawba et Takwa*

❖ *À mon frère Housseem Eddine*

❖ *À ma très chère sœur Rania*

❖ *À ma chère copine Soumia que je considère comme une sœur*

Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu le tout puissant, vous protégé et vous garde.

Mes respects à tous mes professeurs, merci pour vos soutiens tout au long de mon parcours universitaire et surtout ceux de mon département de Biochimie et BMC.

Je dédié aussi ce travail à toute la famille, mes amies et à toute la promotion Master 2 Biochimie de la nutrition et à tous ceux qui me sont chères.

Dounya

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A mes très chers parents, source de vie, d'amour et d'affection, pour tous leurs sacrifices, amour et leurs prières tout au long de mes études.

A mes chères sœurs Sabrina et Wafa, source de joie et de bonheur, pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral.

A mon unique frère Mohamed Lamine, pour son appui et ses bons conseils.

A mes neveux : Djoud, Anis, Zain et Amir et ma nièce Aridje.

A ma binôme et chère amie Dounya, avec laquelle j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler, pour ces fabuleux moments où on a passé toute notre parcours scolaire et pour tout le soutien que tu m'as apporté.

A toute ma famille, et tous ceux que j'aime et que je respecte. Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible.

Merci d'être toujours là pour moi.

SOUMIA

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction	1
1. Définition	2
2. Evolution et histoire naturelle de la NAFLD	3
3. Epidémiologie	4
4. Facteurs de risque	5
4.1. Age et sexe.....	6
4.2. Insulino-résistance	6
4.3. Diabète de type 2	7
4.4. Obésité	7
4.5. Facteurs alimentaires	7
4.6. Facteurs génétiques.....	8
4.7. Stress oxydatif	8
4.8. Microbiote intestinal.....	8
5. Physiopathologie	11
5.1. Apparition de la stéatose hépatique	11
5.2. Physiopathologie et implications nutritionnelles	12
5.2.1. Les graisses alimentaires.....	12
5.2.2. Les glucides.....	13
5.2.3. Les protéines	13
6. Diagnostic	13
6.1. Méthodes d'imagerie	13
6.1.1. Echographie.....	14
6.1.2. Imagerie par tomodensitométrie : TDM	14
6.1.3. Imagerie par Résonance Magnétique : IRM	14
6.2. Marqueurs biologiques (non invasifs)	14
7. Les complications de la stéatose hépatique	15

8. Traitement.....	17
8.1. Modification de l'hygiène de vie.....	17
8.1.1. Activité physique.....	18
8.1.2. Régimes alimentaires.....	18
8.2. Chirurgie bariatrique.....	21
8.3. Prébiotique et probiotique.....	21
8.4. Acide gras mono insaturé.....	21
8.5. Acide gras poly insaturé.....	22
8.6. Autres traitements.....	22
8.6.1. vitamine E.....	22
8.6.2. Pioglitazone.....	23
8.6.3. Acide ursodésoxycholique.....	23
9. Phytothérapie et stéatose hépatique	24
9.1. Effets des molécules phytochimiques dans la prévention et le traitement de la stéatose hépatique.....	24
9.1.1. Polyphénols.....	24
9.1.1.1. Anthocyanidines.....	24
9.1.1.2. Caféine.....	25
9.1.1.3. Resvératrol.....	26
9.1.1.4. Curcumine.....	26
9.1.1.5. Sylimarine.....	27
9.1.2. Alcaloïdes.....	27
9.1.2.1. Berbérine.....	27
9.1.3. Terpénoïdes.....	28
9.1.3.1. Caroténoïdes.....	28
9.2. Les limites de la phytothérapie.....	28
• Alcaloïdes de pyrrolizidine : AP.....	29
Conclusion.....	30
Références bibliographiques	31
Résumé	

Liste des tableaux

Tableau 1 Principales causes secondaires de stéatose hépatique..... **10**

Tableau 2 Un régime hypocalorique pour la perte de poids..... **20**

Liste des figures

Figure 1	La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD).....	2
Figure 2	Principale différence entre le foie adipeux non alcoolique (NAFL) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). A: Foie gras non alcoolisé, B: Stéatohépatite non alcoolique.....	3
Figure 3	La prévalence de la NAFLD dans la population mondiale.....	5
Figure 4	Représentation schématique de l'apparition d'une stéatose et d'une stéatohépatite métabolique (NASH).....	12
Figure 5	Structure chimique de la vitamine E.....	22
Figure 6	Structure chimique de Pioglitazone	23
Figure 7	Structure chimique de l'acide ursodésoxycholique.....	23
Figure 8	Structure chimique générale des anthocyanes	25
Figure 9	Structure chimique de la caféine	25
Figure 10	Structure chimique du resvératrol.....	26
Figure 11	Structure chimique de la curcumine.....	27
Figure 12	Structure chimique de la sylimarine.....	27
Figure 13	Structure chimique de la berbérine.....	28
Figure 14	Structure chimique d'Alcaloïdes pyrrolizidiniques	29

Liste des abréviations

AGL : Acide gras libre

AGMI : Acide gras mono insaturé

AGPI : Acide gras poly insaturé

AGS : Acide gras saturé

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AP : Alcaloïdes de pyrrolizidine

ASAT : Aspartate aminotransférase

BPG : Bypass gastrique

CHC : Carcinome hépatocellulaire

DT2 : Diabète sucré de type 2

EMA : Agence européenne des médicaments

ERA : Espèces réactives de l'azote

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

FDA : Food and Drug Administration

GGT : Gamma-glutamyl-transférase

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HDL : High density lipoprotein

IL-6 : Interleukine-6

IL-8 : Interleukine-8

IMC : Indice de masse corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCAT : Lécithine-cholestérol-acyl-transférase

LDL : Low density lipoprotein

LPS : Lipopolysaccharide

MCV : Maladie cardiovasculaire

MEC : Matrice extracellulaire

NAFL : Non-Alcoholic Fatty Liver

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non-Alcoholic Steatohepatitis

NFS : NAFLD Fibrosis Score

PNPLA3 : Patatin-like phospholipase domain containing

SG : Sleeve gastrectomy

TDM : Tomodensitométrie

THE : Elastographie hépatique transitoire

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

UDCA : Acide ursodésoxycholique

VLDL : Very low density lipoprotein

Introduction

Introduction

Le foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il assure des fonctions nombreuses, vitales à l'organisme. Sa particularité d'être vascularisé, pour 75 %, par la veine porte, qui va de l'intestin vers le foie, lui rend constamment exposer à des nutriments, toxines, antigènes dérivés de l'alimentation et des produits microbiens (Buffet et Buffet, 2015).

Ses atteintes sont multiples et perturbent parfois gravement la santé du corps humain. La plus répandue des maladies nutritionnelles qui touche cet organe est la stéatose hépatique non alcoolique (équivalent du terme anglais NAFLD : *Non Alcoholic Fatty Liver Disease*) qui résulte de l'accumulation excessive de graisses dans le foie sous forme de triglycérides (stéatose) (>5% des hépatocytes sont atteints). Cette maladie peut évoluer en augmentant de façon dramatique le risque de la morbidité ou de la mortalité.

La NAFLD est devenue l'une des maladies hépatiques les plus fréquentes dans le monde due à son incidence croissante en grande partie expliquée par l'augmentation de la prévalence du diabète et de l'obésité. Elle touche environ 25% de la population mondiale (Stevanović *et al.*, 2020). Cette prévalence continue à augmenter, ce qui montre qu'à l'avenir elle 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.

En outre, ce qui est redoutable avec cette maladie, c'est qu'elle est silencieuse, elle ne présente pas de symptômes particuliers. La plupart des patients apprennent qu'ils sont atteints de cette maladie par hasard, lors d'une échographie ou à la suite d'une prise de sang.

Dans ce mémoire, nous exposerons un récapitulatif des données bibliographiques existantes ainsi que les principaux résultats des études récentes concernant la stéatose hépatique non alcoolique, après avoir présenté la définition, l'évolution et les données épidémiologiques de cette maladie nutritionnelle, nous aborderons les différents facteurs favorisant cette maladie, sa pathogénèse, ses principales causes et ses complications. Enfin, nous exposerons sa prise en charge ainsi que l'effet de nombreuses molécules nutritionnelles sur la guérison de cette maladie.

Revue bibliographique

1. Définition

La stéatose hépatique est définie par l'accumulation d'acides gras sous forme de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes (Vilgrain *et al.*, 2013). Cette maladie regroupe différents stades de sévérité allant de la stéatose (NAFL : *Non-Alcoholic Fatty Liver*), à la stéatohépatite non-alcoolique (NASH : *Non-Alcoholic Steatohepatitis*) et ses complications (Figure 1) : fibrose hépatique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire (Baldwin *et al.*, 2019). Elle est liée à l'insulino-résistance (Mu *et al.*, 2019).

La NAFL est définie par la présence de vacuoles lipidiques (Figure 2-A), généralement macro vésiculaires, au sein des hépatocytes. Elle est significative lorsqu'elle est supérieure à 5 % et débute typiquement en région péri-centrolobulaire (Anty et Gual, 2019).

La NASH est définie par la présence de lésions histologiques qui doivent associer la présence, avec ou sans fibrose, de trois paramètres : une stéatose hépatique, des lésions de ballonnisation hépatocytaire et une inflammation lobulaire (Figure 2-B). Elle est considérée comme la forme évolutive, susceptible de progresser vers la fibrose hépatique, la cirrhose voire le carcinome (Caussy, 2020).

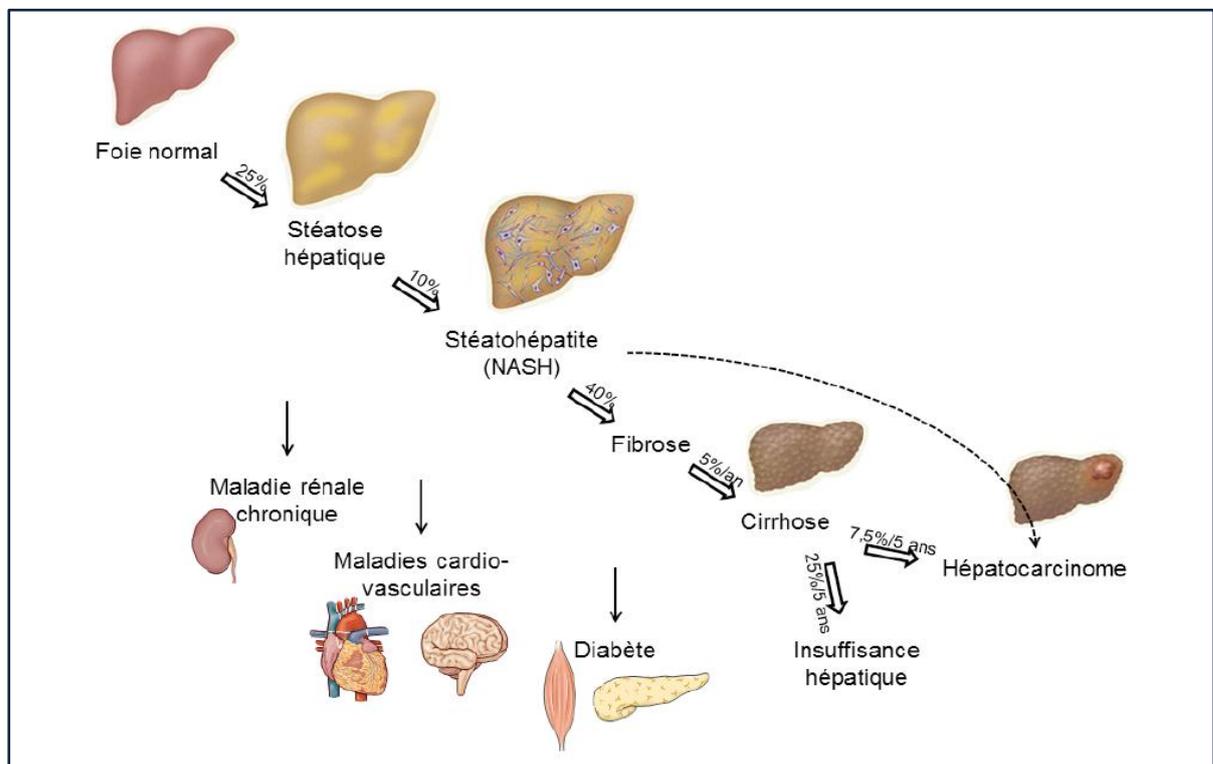


Figure 1 : La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) (Lanthier, 2018).

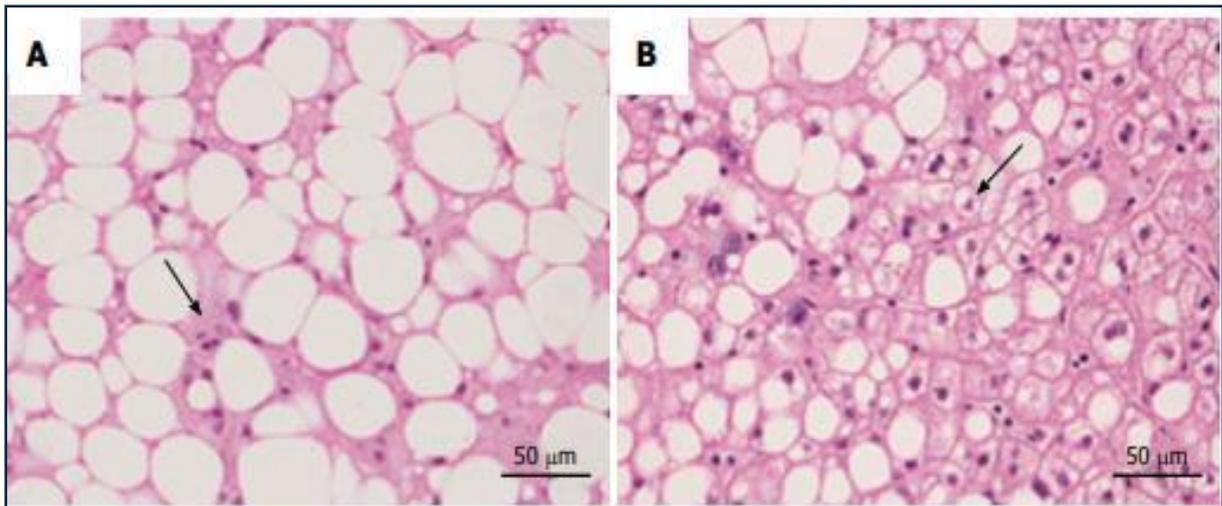


Figure 2 : Principale différence entre le foie adipeux non alcoolique (NAFL) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). **A:** Foie gras non alcoolisé ; **B:** Stéatohépatite non alcoolique (Leoni *et al.*, 2018).

La NAFL se caractérise par un infiltrat inflammatoire minimal sans gonflement des hépatocytes (flèche). La NASH est associée à un infiltrat inflammatoire lobulaire et à une dégénérescence des hépatocytes (flèche).

2. Evolution et histoire naturelle de la NAFLD

Classiquement la NAFL est une maladie bénigne chez la plupart des patients. Cependant, la NAFL est susceptible d'évoluer vers la NASH dans 20 à 30 % des cas (Caussy, 2020). La NASH est associée à une mortalité hépatique 10 fois plus élevée par rapport à une population générale et un risque multiplié par deux de décès cardiovasculaire (Ekstedt *et al.*, 2006).

Les patients atteints de NASH sont à risque de progression vers la fibrose hépatique avec une progression moyenne d'un grade de fibrose tous les 7 ans. Cependant, des progressions plus rapides sont possibles et environ 20 % des patients atteints de NASH progressent vers la cirrhose en environ 10 ans (Caussy, 2020).

La fibrose hépatique qu'est une réaction de cicatrisation caractérisée par l'accumulation de matrice extracellulaire (MEC) (Jiao *et al.*, 2016), représente le principal facteur pronostique de la mortalité hépatique et globale chez les patients (Anty et Gual, 2019).

L'évolution naturelle de la fibrose est asymptomatique de longue durée : phase compensée suivie d'une phase rapidement progressive : cirrhose décompensée (Pinter *et al.*, 2016), caractérisé par la présence d'ascite, une encéphalopathie hépatique, des varices et saignements œsophagiens, une jaunisse, une insuffisance rénale et cardiaque (Martínez-Esparza, 2015).

La cirrhose implique des modifications chroniques irréversibles du parenchyme hépatique en tissu cicatriciel : le processus de fibrose (Yoon *et al.*, 2019). La cirrhose est le stade terminal de toute maladie hépatique chronique, est le principal facteur de risque de développement du carcinome hépatocellulaire (Pinter *et al.*, 2016). La perte de poids et la diminution du tour de taille sont des facteurs protecteurs contre l'aggravation histologique (Wong *et al.*, 2010).

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) peut apparaître avant même l'apparition d'une cirrhose (Buffet et Buffet, 2015). Il existe des facteurs de risque importants qui peuvent favoriser le carcinome hépatocellulaire chez les patients atteints de NASH, et est plus élevé chez l'homme (Zoller et Tilg, 2016). Ces facteurs sont indépendants de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle (IMC), du diabète sucré de type 2 (DT2) et de la présence de fibrose ou de cirrhose (Golabi *et al.*, 2019).

3. Epidémiologie

La prévalence mondiale de la NAFLD est actuellement estimée à 24 % de la population générale en Europe et aux États-Unis, à 27 % en Asie, à 30 % en Amérique du Sud et à 32 % au Moyen Orient. Elle est plus faible en Afrique à 13 % (Vallet-Pichard *et al.*, 2019).

Cette prévalence suit une tendance similaire et parallèle à celle continue de l'obésité. Près des deux tiers des patients obèses ont une stéatose hépatique et la prévalence de la NAFLD peut atteindre plus de 90 % chez les patients très obèses (Vallet-Pichard *et al.*, 2019).

La NAFLD est une atteinte hépatique fréquemment observée chez les patients atteints de DT2 avec une prévalence rapportée entre 60 et 80 % selon les études et les méthodes diagnostiques utilisées. On estime qu'environ 30 à 40 % des patients DT2 ont une NASH (Caussy, 2020).

En Europe elle est la principale cause de cirrhose et de mortalité d'origine hépatique (Brikel, 2019).

La NASH est déjà considérée parmi les principales étiologies du cancer hépatocellulaire et des indications de transplantation hépatique aux États-Unis (Younossi *et al.*, 2018).

Aux États-Unis, la prévalence de la NAFLD chez l'adulte est de 24,13% et dans certains pays en développement, comme le Soudan, le Nigéria et l'Iran, elle est d'environ 8,7% à 20% (Zhou *et al.*, 2019).

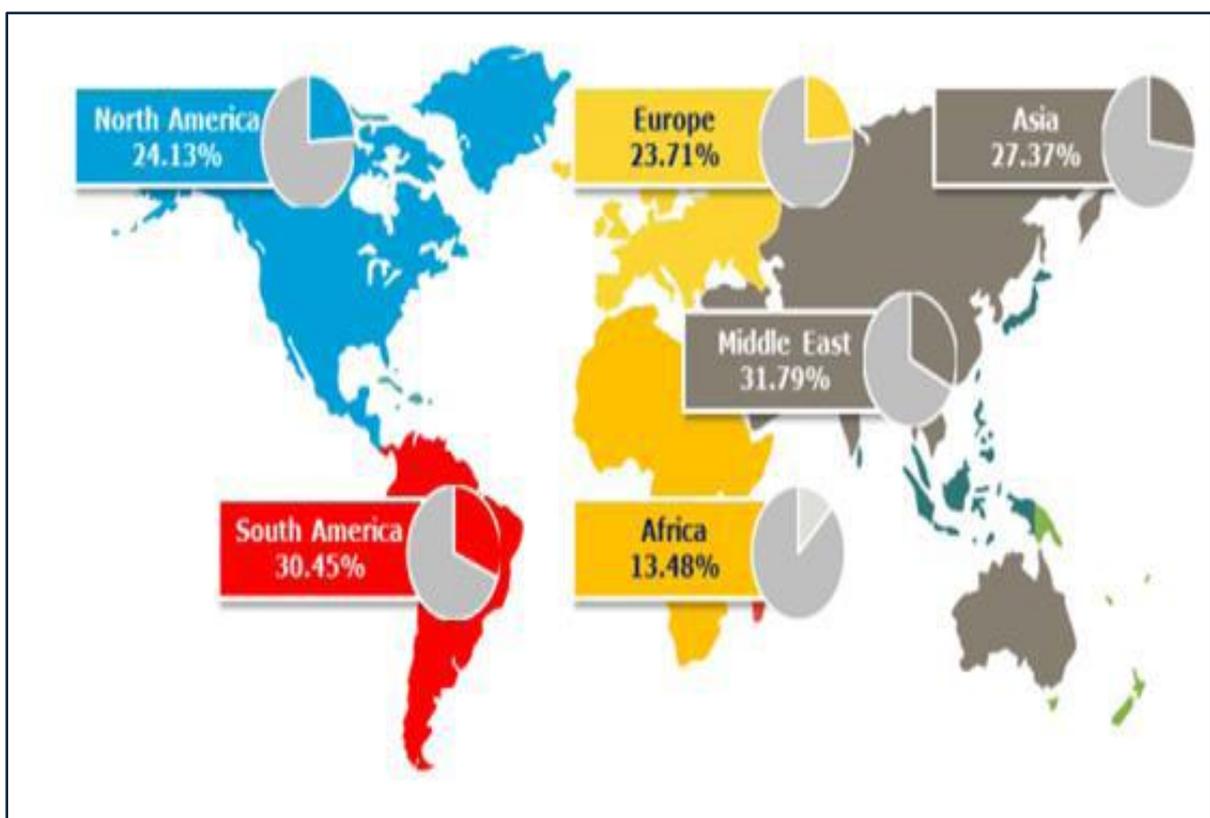


Figure 3 : La prévalence de la NAFLD dans la population mondiale (Younossi *et al.*, 2018).

4. Facteurs de risque

La stéatose hépatique est liée à des problèmes nutritionnels. L'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique sont considérés comme ses principaux facteurs de risque, ainsi que le facteur génétique, l'inactivité physique et la sédentarité, à savoir les erreurs nutritionnelles (sucres ajoutés, plats préparés, plats ultra transformés, ajout de fructose, apports caloriques excessifs) (Couzigou, 2019).

4.1. Age et sexe

La pathogenèse NAFLD est associée à l'âge, le sexe et la fertilité (Ullah *et al.*, 2019). Il a été rapporté que sa prévalence augmente avec l'âge, elle varie de 20% chez les personnes de moins de 20 ans, à plus de 40% chez les personnes de plus de 60 ans (Benedict et Zhang, 2017).

L'âge est un facteur important chez les femmes. Avant 50 ans, les femmes ont une sévérité de la fibrose moindre que celle chez les hommes en raison de l'effet protecteur présumé des œstrogènes qui diminue après la ménopause (Buffet et Buffet, 2015).

Le sexe masculin est un prédicteur indépendant du développement des NAFLD. L'âge fertile est associé à des lésions hépatiques et une inflammation des hépatocytes plus graves, mais également à une diminution du risque de fibrose hépatique par rapport aux hommes et au statut post-ménopausique (Ballestri *et al.*, 2017).

4.2. Insulino-résistance

L'insulino-résistance est associé à une augmentation de la prévalence de la NAFLD et de sa sévérité (NASH, fibrose) (Jagot, 2013). Elle se caractérise par une élimination réduite du glucose dans les tissus non hépatiques, y compris le tissu adipeux et le muscle (Friedman *et al.*, 2018), et entraîne une augmentation de la lipolyse des adipocytes, la diminution de l'export des triglycérides par les VLDL (*Very Low Density Lipoprotein*), la diminution de la β -oxydation des acides gras libres (AGL) et l'augmentation de la lipogénèse de novo hépatique (Caussy, 2020).

Des taux élevés de glucides entraîne une augmentation de la production d'insuline par les cellules β pancréatique couplée à une diminution de la clairance hépatique et l'élévation de l'insuline. Cela peut conduire à une insulino-résistance dans les muscles et les tissus adipeux qui peut augmenter le risque de NAFLD (Maliakkal, 2020).

L'insulino-résistance hépatique, qui se caractérise par une augmentation de la production de glucose hépatique, pourrait être une cause fondamentale de l'hyperglycémie à jeun contribuant au développement du diabète de type 2 (Mu *et al.*, 2019).

4.3. Diabète de type 2

La NAFLD est une atteinte hépatique fréquemment observée chez les patients atteints de diabète de type 2. En outre, il a été démontré que la teneur en graisses hépatiques était associée à une augmentation des besoins en insuline, qui peuvent potentiellement alimenter une prise de poids (Hazlehurst *et al.*, 2016).

Dans l'étude de Leite *et al.* (2011), faite pour étudier la prévalence des caractéristiques sévères de la NAFLD dans le diabète type 2 sur 125 patients, une prévalence de 78% de NASH a été trouvée à l'examen histologique chez les patients atteints de diabète type 2. La présence d'hypertriglycémie, d'un faible cholestérol HDL (High Density Lipoprotein) et d'une augmentation des taux d'ALAT (Alanine aminotransférase) était indépendamment associée à un risque plus élevé de NASH confirmé histologiquement.

4.4. Obésité

L'obésité est un facteur majeur dans le développement de la NAFLD (Mathews *et al.*, 2018). La prévalence de cette dernière augmente avec l'IMC et le tour de taille : 67 % des patients en surpoids et 94 % des patients obèses ont une NAFLD (Argo et Caldwell, 2009). Tous les individus en surpoids ou obèses ne développent pas de NAFLD et cela est expliqué par d'autres facteurs qui participent à la progression des lésions du foie (Cassard *et al.*, 2020).

La NAFLD peut se développer chez des individus d'origine caucasienne avec un IMC < 25 kg/m² ou < 23 kg/m² chez des individus d'origine asiatique. La prévalence de la NAFLD chez les « minces » varie de 5 à 26 % dans les populations asiatiques et de 7 à 20 % dans les populations caucasiennes (Vallet-Pichard *et al.*, 2019).

4.5. Facteurs alimentaires

Le régime alimentaire joue un rôle important dans la pathogenèse de la NAFLD et certains nutriments sont directement associés à l'inflammation du foie (Liu *et al.*, 2016).

De nombreuses études suggèrent que le fructose contribue au développement et à la gravité de la NAFLD. Il a été démontré que le fructose est associé à une augmentation de la graisse hépatique, à une inflammation et possiblement à une fibrose (Vos et Lavine, 2013). L'augmentation de l'apport alimentaire en acides gras saturés (AGS) induit la lipogenèse de novo et le cholestérol alimentaire conduit à l'apoptose et au stress cellulaire (Harb, 2019). Un

excès de fer libre dans le foie entraîne des lésions hépatocytaires par la production de radicaux libres. Ces derniers provoquent des lésions cellulaires (Miyanishi *et al.*, 2019).

4.6. Facteurs génétiques

Plusieurs gènes sont impliqués dans le métabolisme lipidique, dans la signalisation insulinique, dans l'hydrolyse des lipides, ou encore dans l'inflammation, parmi ceux-ci le gène *PNPLA3* (*Patatin-like phospholipase domain containing*), associé dans de nombreuses études à la sévérité des NAFLD (Marmugi, 2012).

Un polymorphisme mononucléotidique dans le gène *PNPLA3*, codant pour des protéines membranaires localisées dans le réticulum endoplasmique et à la surface de gouttelettes lipidiques des hépatocytes, des cellules stellaires hépatiques et des adipocytes (Bettermann *et al.*, 2014), est un facteur génétique prédisposant de la stéatose. En effet, le *PNPLA3* exerce une activité lipolytique sur les triglycérides et sa régulation est médiée par les glucides, leurs apport élevé induit l'accumulation de protéines qu'est capables d'hydrolyser les triglycérides et une diminution conséquente de la sécrétion de lipoprotéines par le foie (Della Pepa *et al.*, 2017).

4.7. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERA), conduisant à une perturbation de la signalisation et du contrôle redox et / ou des dommages moléculaires (Ore et Akinloye, 2019).

Lorsque des ERO sont en excès, sont produits de manière excessive ou que la capacité antioxydante endogène est diminuée, l'oxydation provoque des effets nocifs entraînant un stress oxydatif (Uchida *et al.*, 2018).

Ce stress oxydant se produit en cas de stéatose, il est considéré comme une cause principale dans la pathogenèse de la NASH et dans sa progression vers la fibrose et la cirrhose (Harb, 2019).

4.8. Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue un rôle important dans la physiopathologie de la NAFLD en particulier via les métabolites bactériens produits (Cassard *et al.*, 2020). Le microbiote

apparaît être à la fois source et vecteur de la maladie à travers les composants microbiens pro-inflammatoires qu'il contient (lipopolysaccharide (LPS), cytokines et ADN) et qui peuvent franchir la barrière intestinale et atteindre le foie favorisant l'inflammation hépatique et systémique (El Hadi *et al.*, 2019).

En plus, une dysbiose, définie comme des changements qualitatifs ou fonctionnels du microbiote intestinal associés à une altération de la santé sont observés chez les patients NAFLD/NASH, indépendamment de l'IMC, de l'insulino-résistance ou de l'apport énergétique (Lanthier, 2020).

D'autres facteurs de risque sont également identifiés et sont représentés dans le (tableau 1).

Tableau 01 : Principales causes secondaires de stéatose hépatique (Caussy, 2020).

- Toxique
 - Consommation excessive d'alcool : (> 30 g/j chez l'homme et > 20 g/j chez la femme)
 - Cannabis
- Auto-immune
 - Hépatite auto-immune (anticorps antinucléaires, anticorps anti-muscle lisse, anticorps anti-LKM)
 - Maladie coeliaque
- Virale
 - Hépatites virales (VHA, VHC, VHB)
 - VIH
- Maladie génétique
 - Laminopathies
 - Abêtalipoprotéïnémie
 - Maladie de stockage des esters de cholestérol
 - Déficit en lécithine-cholestérol-acyl-transférase (LCAT)
 - Maladie de Wilson
 - Hémochromatose
- Médicamenteuse
 - Corticoïdes
 - Estrogènes
 - Amiodarone
 - Méthotrexate
 - Tamoxifène
 - Traitements anti VIH
- Nutritionnelle
 - Dénutrition sévère
 - Anorexie mentale
 - Nutrition parentérale

5. Physiopathologie

La physiopathologie de la stéatose hépatique métabolique est relativement complexe et multifactorielle (El Hadi *et al.*, 2019).

5.1. Apparition de la stéatose hépatique

La NAFLD est le résultat d'une augmentation du flux d'acides gras libres vers le foie : apport alimentaire excessif, stockage adipeux, diminution de la bêta-oxydation mitochondriale, diminution de la synthèse et de la sécrétion des lipoprotéines (Ait Boudaoud *et al.*, 2019). Ces facteurs sont favorisés par l'insulino-résistance (Caussy, 2020).

Les voies d'utilisation des lipides sont la bêta-oxydation dans les mitochondries et l'export de VLDL. Au cours de la NAFLD, la bêta-oxydation semble plutôt augmentée ainsi que l'export des VLDL. Au cours de la NASH, l'augmentation de la bêta-oxydation s'associerait à une augmentation de la production de radicaux hydrogénés qui participeraient au stress oxydatif. Lorsque les défenses anti-oxydantes sont dépassées ce stress oxydatif devient délétère et altère les mitochondries et d'autres organelles cellulaires conduisant à une souffrance hépatocytaire. L'accumulation de lipides lipotoxiques (acides gras libres, diacylglycérol, oxysterols, cholestérol, phospholipides, céramides...) va aggraver la dysfonction mitochondriale, le stress cellulaire et l'inflammation. La souffrance ou la mort hépatocytaire favorise l'inflammation et les lésions cellulaires ce qui va déclencher la fibrogenèse et par la suite la carcinogenèse (Figure 4) (Anty et Gual, 2019).

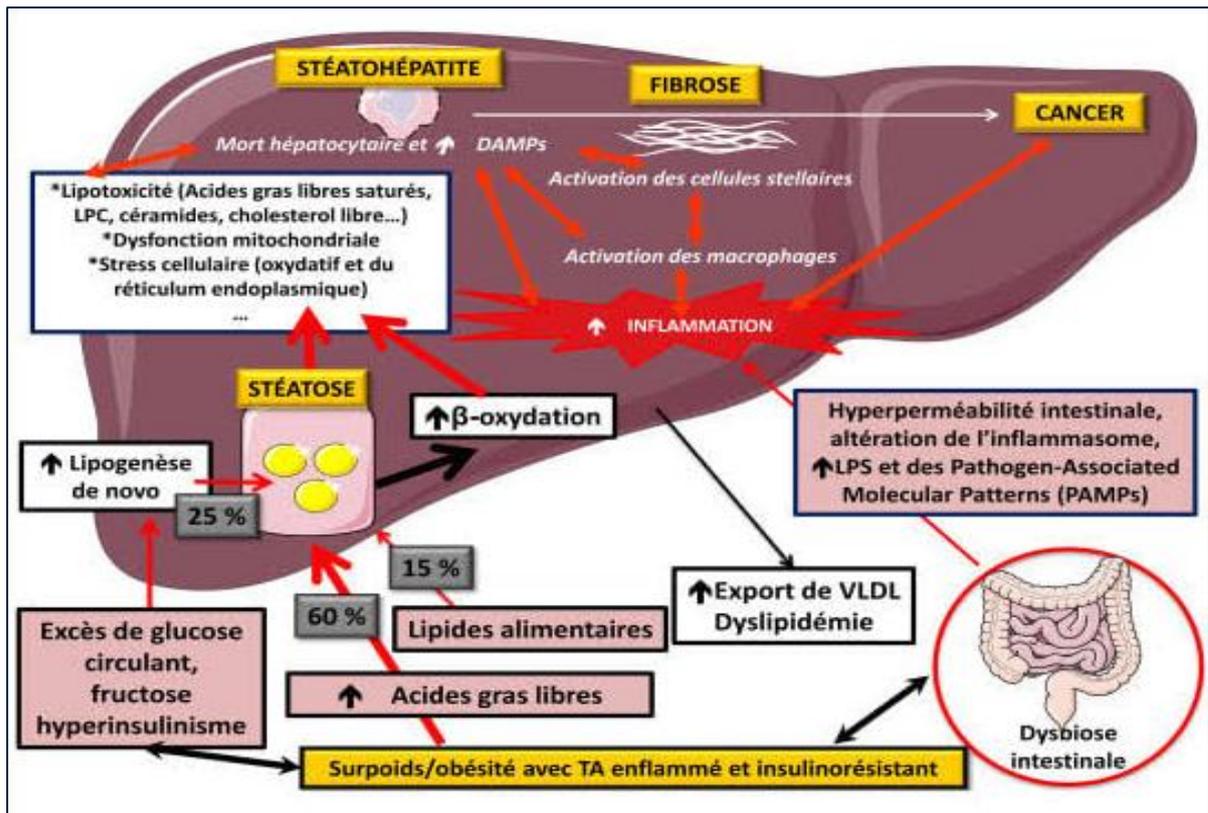


Figure 4 : Représentation schématique de l'apparition d'une stéatose et d'une stéatohépatite métabolique (NASH) (Anty et Gual, 2019).

5.2. Physiopathologie et implications nutritionnelles

L'alimentation est un facteur important de développement de la NAFLD, parce que la quantité et la qualité d'alimentation et leurs consommation déséquilibrée conduit à l'obésité et augmente le risque de NAFLD (Fedchuk, 2014). L'apport alimentaire riche en graisses et en lipides contribue à la pathogenèse du NAFLD (Antonucci *et al.*, 2017).

5.2.1. Les graisses alimentaires

Les lipides en excès dans la stéatose hépatique sont principalement des lipides neutres, tels que les triglycérides qui sont hydrolysés par les lipases en acide gras dans la lumière intestinale et absorbés par les entérocytes. Dans les hépatocytes, les acides gras sont à nouveau conditionnés en triglycérides pour être sécrétés sous forme de particules de VLDL. Ce déséquilibre de l'homéostasie du métabolisme lipidique dans le foie peut conduire à une stéatose (Gluchowski *et al.*, 2017).

5.2.2. Les glucides

Pendant l'alimentation, le foie peut stocker les glucides en excès sous forme de lipides via la lipogenèse de novo. Une quantité élevée de fructose ainsi que l'altération du rapport entre les acides gras saturés et insaturés permet l'apparition et la progression de la NAFLD, l'augmentation du stress oxydatif et l'insulino-résistance (Antonucci *et al.*, 2017).

5.2.3. Les protéines

L'apport en protéines alimentaires est important pour la régénération des hépatocytes et fournit des acides aminés importants qui empêchent le dépôt de graisses dans le foie (Ullah *et al.*, 2019).

Selon une étude de la Rotterdam Study publiée en 2017, il a été mis en évidence le rôle des protéines animales dans le développement de la NASH chez les sujets en surpoids ou obèses. Cette étude a inclus 3489 adultes, de 71 ans d'âge moyen, dont 70 % étaient en surpoids ou obèses. Un régime hyperprotéiné, notamment à base de protéines animales, était associé à la NASH. En revanche, un régime riche en fruits et en légumes était protecteur (Alferink *et al.*, 2017).

6. Diagnostic

La majorité des patients atteints de NAFLD sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques ; des troubles abdominaux, de fatigue, de perte d'appétit ou des vertiges (Müller et Meier, 2018).

La biopsie hépatique reste actuellement le moyen de référence de diagnostic de la NAFLD, elle permet de distinguer stéatose et NASH mais il s'agit d'un examen invasif comportant de nombreux risques.

Afin de restreindre le nombre de patients à biopsier, des examens non invasifs, tels que des examens d'imageries et des tests biologiques ont été développés.

6.1. Méthodes d'imagerie

Les différentes méthodes d'imagerie sont utilisées actuellement pour le diagnostic de NAFLD.

6.1.1. Echographie

L'échographie est l'examen de première intention lors de la suspicion de stéatose, elle permet le diagnostic avec une sensibilité de 83% et une spécificité de 80%, et ne permet pas la détection fiable de la stéatose lorsque le volume hépatique $< 20\%$ et l'IMC $> 40\text{kg/m}^2$ (Berrehare, 2019).

6.1.2. Imagerie par tomodensitométrie : TDM

La TDM est disponible car la NAFLD diminue l'atténuation du foie. Elle a une bonne sensibilité de 81% et une spécificité de 94% (Kim *et al.*, 2019).

Elle présente des performances diagnostiques similaires à l'échographie avec un seuil de détection à 20% - 30%, mais s'il est meilleur en termes de détection de la stéatose focale (Fedchuk, 2014).

6.1.3. Imagerie par résonance magnétique : IRM

L'IRM est un outil non invasif reconnu pour évaluer les maladies hépatiques en caractérisant la morphologie du foie et les modèles de perfusion et représentant le fer hépatique ou la stéatose (Daniel *et al.*, 2020) et permet la quantification du pourcentage de signal de graisse par rapport au foie (Aubé *et al.*, 2018).

6.1.4. Elastographie hépatique transitoire : THE

C'est un bon outil pour le diagnostic et l'exclusion de la fibrose avancée chez les patients atteints de NAFLD (Tovo *et al.*, 2019). Elle quantifie avec précision la stéatose hépatique et la raideur, son utilisation présente des limites importantes chez les patients plus âgés et souffrant d'obésité ou de diabète type 2 car le taux de mesures non fiable est plus élevé dans ces populations (Niu *et al.*, 2019).

6.2. Marqueurs biologiques (non invasifs)

La stéatose hépatique peut être suspectée sur la base de marqueurs biochimiques sériques de pertinence modérée (valeurs élevées d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de gamma-glutamyl-transférase (GGT)) (Müller et Meier, 2018). Cependant, le taux des transaminases ne peut pas être utilisé comme un

marqueur diagnostique de la NASH, plus d'un tiers des patients avec des transaminases normales ont une NASH ou une fibrose avancée, et 10 % ont à la fois une NASH et une fibrose avancée (Buffet et Buffet, 2015).

La NAFLD est associée à une concentration sérique élevée des cytokines pro-inflammatoires, comme le tumor necrosis factor alpha (TNF α), l'interleukine 6 (IL-6) et l'interleukine 8 (IL-8), ainsi que des réactifs de phase aiguë de l'inflammation telles que la protéine C-réactive et la ferritine (Fedchuk, 2014).

Des formules clinico-biologiques dérivées de paramètres cliniques standard ont été développés. Parmi eux, le Stéatotest® permet l'évaluation de la présence et de l'intensité des lésions de stéatose. Il regroupe le dosage de l' α 2-macroglobuline, de l'haptoglobine, de l'apolipoprotéine A1, de la bilirubine totale, des GGT, de la glycémie à jeun, des triglycérides, du cholestérol total et des ALAT. Les paramètres sont ajustés sur l'âge, le sexe, le poids et la taille du patient. Il s'agit d'un score à 4 stades (S0 : pas de stéatose, S1 : stéatose minimale [moins de 5 % des hépatocytes contenant de la stéatose], S2 : stéatose modérée [6 à 32 % des hépatocytes contenant de la stéatose], S3-S4 : stéatose marquée ou sévère [33 à 100 % des hépatocytes contenant de la stéatose] (Blais, 2016).

Le NashTest® (Biopredictive, Paris, France), permet de détecter une NASH. Il combine 10 marqueurs biochimiques (âge, sexe, α -2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, ALAT et les ASAT, le cholestérol total, les triglycérides, la glycémie à jeun, le poids et la taille). Le résultat est exprimé en trois classes : absence de NASH, NASH possible, et NASH certaine (Poynard, 2006).

Le FIB-4 (ASAT, ALAT, plaquettes, âge) et le NAFLD Fibrosis Score (NFS : l'âge, l'IMC, l'hyperglycémie, taux des plaquettes, l'albuminémie, et le rapport ASAT/ALAT), sont actuellement considérées comme des tests non invasifs de première ligne pour le dépistage de la fibrose avancée (Caussy, 2020).

7. Les complications de la stéatose hépatique

La maladie cardiovasculaire (MCV) est la principale cause de décès chez les patients atteints de NAFLD (Tana *et al.*, 2019). Les personnes présentant un risque élevé de MCV peuvent être en surpoids et obèses, ont une pression artérielle et des taux de glucose élevés, donc elles sont plus sensibles aux troubles hépatiques (Saki *et al.*, 2020).

Les mécanismes par lesquels la NAFLD augmente le risque cardiovasculaire sont très complexes et impliquent simultanément différentes voies à différents niveaux fonctionnels et structurels, à savoir le métabolisme, le système cardiovasculaire et la fonction hépatique (Tana *et al.*, 2019).

Différents mécanismes ont été attribués à l'association de la NAFLD et les MCV, notamment l'inflammation systémique, le stress oxydatif, les adipokines, le stress du réticulum endoplasmique, la lipotoxicité et la dysbiose du microbiote qui peuvent également être influencés par d'autres facteurs tels que les variations génétiques et épigénétiques (Ismail et Dumitraşcu, 2019).

Le risque cardiovasculaire des patients atteints de NAFLD est plus faible chez les femmes dû à l'effet protecteur des œstrogènes qui augmente après la ménopause (Maliakkal, 2020).

Différents polymorphismes géniques (PNPLA3) ont été identifiés comme étant l'association génétique de la NAFLD et des MCV (Saki *et al.*, 2020).

La biopsie hépatique et l'IRM sont les méthodes de références pour le diagnostic des MCV chez les patients atteints de la NAFLD. Des taux élevés d'ALAT et GGT ont associées à une augmentation des mortalités liés au MCV chez les patients atteints de la NAFLD (Saki *et al.*, 2020).

Dans une étude de Söderberg *et al.* En 2010 sur un suivi de 28 ans pour les patients avec une biopsie hépatique réalisée en raison de tests de la fonction hépatique élevés, ont démontré que les patients atteints de NAFLD présentaient un taux de mortalité totale accru, alors que les MCV étaient la principale cause de décès, dépassant la mortalité liée au cancer et au foie.

Une perte de poids induite par un mode de vie correct, une activité physique accrue et une alimentation saine basé sur une consommation plus élevé de fruit et légumes est efficace pour réduire les complications cardiovasculaires chez les patients atteints de NAFLD en améliorant le profil de risque athérogène et la structure et la fonction myocardiques et induisent une activité anti-inflammatoire (Tana *et al.*, 2019).

Les patients qui maintiennent un régime hypocalorique à long terme présentaient une amélioration de la stéatose hépatique et une diminution du risque cardiovasculaire (Ismail et Dumitraşcu, 2019).

Une étude d'Estruch *et al.* En 2018 sur des personnes à haut risque cardiovasculaire, ont montré que l'incidence des événements cardiovasculaires majeurs est plus faible à un régime méditerranéen complété avec de l'huile d'olive extra vierge ou des noix par rapport à ceux suivant un régime pauvre en graisses.

8. Traitement

À l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) ou l'Agence européenne des médicaments (EMA), mais certaines options thérapeutiques sont possibles (Lanthier, 2020). Six essais de phase 3 et environ vingt essais cliniques de phase 2 pour le traitement de la fibrose hépatique ou de la NASH sont en cours (Caussy, 2020). Actuellement, le traitement de la NAFLD repose sur les règles hygiéno-diététiques incluant l'augmentation de l'activité physique ainsi qu'une meilleure alimentation (Jagot, 2013).

8.1. Modification de l'hygiène de vie

La NAFLD est étroitement liée à la sédentarité et à l'excès calorique. Les actions de première ligne à entreprendre dans la prise en charge de la NAFLD sont l'augmentation de l'exercice physique et une meilleure alimentation (Ait Boudaoud *et al.*, 2019).

Plusieurs travaux autour des effets des régimes alimentaires et l'activité physique dans la NAFLD ont été publiés :

Dans leur travail, Musso *et al.* Il a été qu'une perte de poids de plus de 7 % était nécessaire pour obtenir des améliorations significatives des lésions histologiques de stéatose, de ballonnisation et d'inflammation.

En 2015, Vilar-Gomez *et al.* Ont effectué une étude sur 293 patients qui ont subi un changement de style de vie pendant 52 semaines en suivant un régime hypocalorique avec exercice physique, 25% ont atteint une résolution de la stéatohépatite, 47% ont connu une réduction de l'activité de la NAFLD, et 19% ont eu une régression de la fibrose.

Dans l'étude de Cheng *et al.* (2017), des patients pré-diabétiques atteints de stéatose hépatique non alcoolique ont suivi des exercices aérobies et un régime alimentaire enrichi en fibres sur une période de 8 mois. Les résultats observés ont montré une réduction de 25 % de la teneur en graisse hépatique, associée à une perte de masse grasse chez les sujets présentant

un taux d'HbA1c (hémoglobine glyquée) compris entre 5,7 et 6,4 % et une stéatose hépatique chronique.

Cependant, certaines études ont ainsi montré qu'un amaigrissement brutal peut entraîner une aggravation des lésions histologiques hépatiques (Ait Boudaoud *et al.*, 2019).

8.1.1. Activité physique

L'activité et l'exercice physique sont des régulateurs clés du métabolisme, ils améliorent la stéatose hépatique chez les personnes atteintes de la NAFLD en parallèle à la perte de poids et à la modification du régime alimentaire (Hallsworth et Adams, 2019). Elle réduit la teneur en lipides intrahépatique, les marqueurs des lésions hépatocellulaires ainsi que l'insulino-résistance et l'IMC (Ahmed *et al.*, 2019).

Dans l'étude de Houghton *et al.* (2017), 24 patients ayant un mode de vie sédentaires et une NASH ont subi un exercice physique pendant 12 semaines. Les résultats observés montrent une réduction de manière significative des taux de triglycérides hépatiques et plasmatiques et de graisse viscérale.

8.1.2. Régimes alimentaires

Plusieurs types de régime alimentaire ont été testés sur des patients avec une NAFLD comme le régime méditerranéen, riche en acides gras mono et polyinsaturés, ainsi qu'en composés aromatiques tels que les polyphénols (Anania *et al.*, 2018) et le régime hypocalorique riche en fibres et en protéines et à la teneur en graisse hépatique (Arslanow *et al.*, 2016) (Tableau 2).

Gelli *et al.* (2017) ont réalisé une étude sur 46 patients pendant 6 mois pour déterminer l'efficacité du régime méditerranéen sur la réduction de la gravité de la NAFLD. Ils ont trouvé que 20% des patients ont présenté une rémission de stéatose hépatique. Cette réduction est accompagnée d'une baisse des taux d'enzymes hépatiques ALAT, ASAT et GGT et d'une réduction de l'IMC et du tour de taille.

L'étude de Shidfar *et al.* (2018) visait à examiner l'effet de l'huile d'olive vierge sur l'ALAT et l'ASAT et la gravité de la stéatose chez les patients NAFLD soumis à un régime amaigrissant. Ils ont conclu que la consommation d'un régime hypocalorique enrichi en huile

d'olive, ainsi qu'une légère réduction de poids, renforcent les effets souhaités de la perte de poids en améliorant les niveaux des enzymes hépatiques.

Les régimes pauvres en glucides sont plus utilisés pour le traitement de la NAFLD, ils favorisent la perte de poids et diminuent la teneur en triglycérides intrahépatiques et augmentent le cholestérol total (Ullah *et al.*, 2019).

Tableau 2 : Un régime hypocalorique pour la perte de poids (Fan et Cao, 2013).

Nutritif	Apport recommandé
Apport énergétique total	Réduction d'environ 500 à 1 000 kcal / jour par rapport à l'état habituel
Apport total en matières grasses	<35% des calories totales
Les acides gras saturés	8 à 10% (<7% pendant l'hypercholestérimie) du total des calories, éviter les acides gras trans
Acides gras monoinsaturés	Jusqu'à 15% du total des calories
Acides gras polyinsaturés	Jusqu'à 10% des calories totales, augmenter l'acide gras oméga - 3
Apport en cholestérol	<300 mg / jour (<200 mg / jour en cas d'hypercholestérimie)
Apport en protéines	Environ 15% des calories totales, protéines maigres d'origine animale ou végétale
Apport en glucides	≥ 55% des calories totales, 50% ou plus de grains entiers, éviter la boisson gazeuse à haute teneur en fructose
Fibre	20–30 g / jour (avec une limite supérieure de 35 g / jour)
Chlorure de sodium	Pas plus de 100 mmol par jour (environ 6 g / jour)
Calcium	1000–1500 mg / jour

8.2. Chirurgie bariatrique

Le terme de chirurgie bariatrique désigne les chirurgies de l'obésité, comme le bypass gastrique (BPG) ou la sleeve gastrectomy (SG), permet une perte de poids importante. Seuls certains patients y sont éligibles : leur IMC doit être supérieur à 40 kg/m^2 , ou 35 kg/m^2 (Radan, 2018).

La chirurgie bariatrique est l'un des traitements reconnus de la NAFLD chez les patients avec obésité morbide et reste le meilleur pour améliorer les manifestations hépatiques (Vallet-Pichard *et al.*, 2019) et diminuer la stéatose, l'inflammation et la fibrose en cas de NASH (Lanthier, 2020).

Lassailly *et al.* (2015) ont constaté dans leur étude, menée dans l'hôpital universitaire de Lille en France, que la chirurgie bariatrique envisagée pour 119 patients avec une obésité morbide ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), est efficace pour disparaître la NASH après une année chez 85% des patients.

Le travail de Cherla *et al.* (2020) visant à étudier les effets à long terme de la chirurgie bariatrique sur la NAFLD, chez 310 patients qui présentaient une NASH, a montré que 84 % ont normalisé leur taux d'enzymes hépatiques à la fin du suivi.

L'inconvénient de cette chirurgie est qu'elle est contre-indiquée dans certains cas (Cirrhose) (Lanthier, 2020).

8.3. Prébiotique et probiotique

Les prébiotiques, fibres carbohydatées non digestibles, peuvent moduler la composition du microbiote, ont été administrés dans l'ail, l'oignon, l'avoine, l'orge (Buffet et Buffet, 2015). Tant que les probiotiques, bactéries lactiques ont un effet bénéfique sur la santé, leur consommation peut améliorer les marqueurs hépatiques testés ALAT, GGT, stéatose hépatique et parfois la fibrose chez des patients atteints de NAFLD ou d'un syndrome métabolique (Cassard *et al.*, 2020).

8.4. Acide gras mono insaturé

Les acides gras mono insaturés (AGMI) se trouvent principalement dans les aliments d'origine végétale tels que l'huile d'olive, l'huile de canola, les noix, le soja et l'avocat. Ils

augmentent l'oxydation des lipides, inhibent la lipogenèse, ainsi la réduction de la stéatose hépatique (Della Pepa *et al.*, 2017).

8.5. Acide gras poly insaturé

Acides gras polyinsaturés (AGPI) comprenant les oméga-3 (ω -3) et les oméga-6 (ω -6) sont présents dans le poisson de mer, les légumes à feuilles vertes, l'huile de colza et les graines de lin. Ils ont des effets bénéfiques contre la stéatose hépatique, les marqueurs inflammatoires, et améliorent la sensibilité à l'insuline et les maladies cardiovasculaires (Ullah *et al.*, 2019).

8.6. Autres traitements

En raison de l'augmentation des cas de NAFLD, ainsi que d'autres maladies aggravantes, des thérapies supplémentaires ont été utilisés :

8.6.1. vitamine E

La vitamine E est un antioxydant qui permet une diminution de l'inflammation (Benhaddou, 2020) et améliore la ballonnisation hépatocytaire et dans une moindre mesure la stéatose (Singh *et al.*, 2015). Elle a un rôle important dans l'atténuation du stress oxydatif en raison de sa capacité antioxydante et comme piègeur de radicaux libres (Della Pepa *et al.*, 2017). Une forte dose quotidienne de vitamine E (800 unités) administrée pendant 2 ans chez des patients NASH sans diabète et sans cirrhose a été prouvée comme efficace sur la stéatose et l'inflammation mais pas sur la fibrose (Figure 5) (Lanthier, 2018).

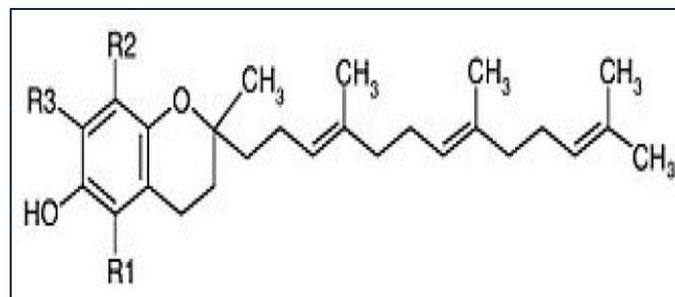


Figure 5 : Structure chimique de la vitamine E (Cicero *et al.*, 2018).

8.6.2. Pioglitazone

La pioglitazone (Insulino-sensibilisant) améliore la sensibilité à l'insuline et réduit la stéatose simple et la stéatohépatite. Son utilisation à long terme peut cependant entraîner certaines complications : le gain pondéral, le risque de cancer de la vessie ou d'ostéoporose (Figure 6) (Lanthier, 2020).

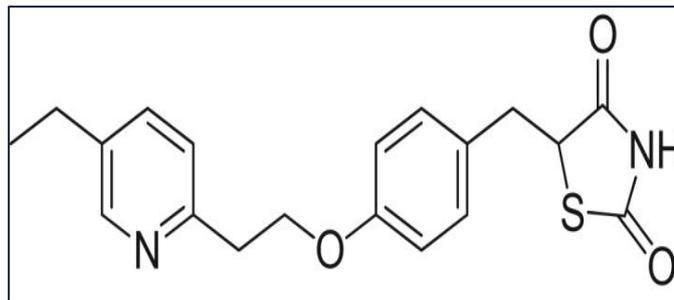


Figure 6 : Structure chimique de pioglitazone (Satheeshkumar *et al.*, 2014).

8.6.3. Acide ursodésoxycholique

L'acide ursodésoxycholique (UDCA) est un acide biliaire hydrophile (Figure 7). Il permet de réduire l'obésité, d'améliorer l'insulino-résistance chez les patients atteints de la NASH et de renforcer les défenses contre le stress oxydatif et l'inhibition de l'apoptose (Chen *et al.*, 2019).

L'effet d'autres molécules à visée hépatoprotectrice et anti-oxydante a été testé : N-acétyl cystéine, vitamine A, caroténoïdes, vitamine C, sélénium. Si certaines d'entre elles peuvent améliorer des composantes histologiques de la NASH, aucune n'a, jusqu'à présent, emporté la conviction, et aucune n'a l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication (Buffet et Buffet, 2015).

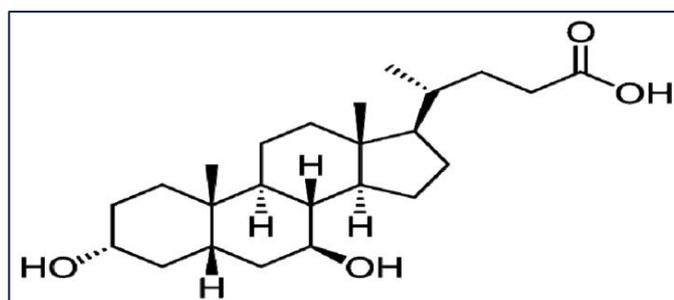


Figure 7 : Structure chimique de l'acide ursodésoxycholique (Kotb, 2012).

9. Phytothérapie et stéatose hépatique

La phytothérapie est l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement de nombreuses maladies (Governata *et al.*, 2018). Elle a montré des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes et anti-apoptotiques prometteuses qui pourraient avoir des effets bénéfiques sur la réduction de la progression inflammatoire de la NAFLD. Elle permet l'amélioration ou la réduction de la masse grasse, la résistance à l'insuline, le taux sérique d'ASAT et d'ALAT, l'accumulation de lipides hépatiques et la fibrose, ainsi que le stress oxydatif hépatique (Xu *et al.*, 2020).

9.1. Effets des molécules phytochimiques dans la prévention et le traitement de la stéatose hépatique

De nombreux produits naturels et leurs composés dérivés pourraient inhiber la progression et impliqués dans la prévention de la stéatose hépatique :

9.1.1. Polyphénols

Les polyphénols sont des métabolites secondaires d'origines végétales classées comme flavonoïdes et non flavonoïdes. Ils se trouvent dans les fruits et les légumes, les céréales et certaines boissons : thé, café, et présentent des activités antioxydants et anti-inflammatoires (Liu *et al.*, 2019). Ils pourraient empêcher l'accumulation de graisses hépatiques et la progression de la NAFLD, réduire le stress oxydatif et améliorer la sensibilité à l'insuline (Della Pepa *et al.*, 2017).

Différentes classes de polyphénols peuvent protéger contre la NAFLD et la progression vers la NASH, parmi lesquelles : les flavonoïdes, tels que les anthocyanes, les flavonols (par exemple la quercétine) et les flavanols (catéchines) (Rafiei *et al.*, 2019).

9.1.1.1. Anthocyanidines

Les anthocyanidines sont des flavonoïdes hydrosolubles de la classe des polyphénols (figure 8). Ils sont responsables des couleurs rouges, violettes et bleues de nombreuses fleurs, céréales, fruits et légumes (Salomone *et al.*, 2016). Ils atténuent l'hyperglycémie, modulent la fonction endothéliale et réduisent l'inflammation, et empêchent la progression des lésions hépatiques liées aux NAFLD (Hernandez-Rodas *et al.*, 2015).

Dans une étude de Song *et al.* (2016) effectuée sur des souris, les effets des anthocyanes de cerise douce ont été examinés sur la NAFLD induite par un régime riche en graisses. Ils ont été trouvés que les anthocyanes modifient le métabolisme et la biosynthèse des acides gras insaturés et protègent contre la stéatose hépatique.

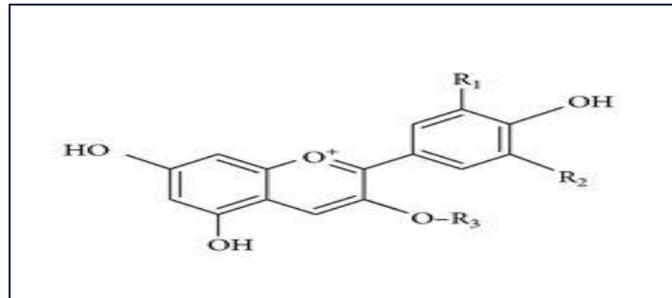


Figure 8: Structures chimiques générales des anthocyanes (Valenti *et al.*, 2013).

9.1.1.2. Caféine

La caféine, le principal composé du café (Figure 9), la boisson la plus consommée dans le monde. Il a été rapporté que la caféine peut réduire la progression de la fibrose hépatique en inhibant l'adhésion et l'activation des cellules stellaires hépatiques (Della Pepa *et al.*, 2017).

Dans leur étude Shen *et al.* (2015) ont rapporté que seule la consommation régulière du café, à l'exclusion des autres boissons contenant de la caféine comme le soda, le thé, l'espresso..., était significativement associée à une réduction de la fibrose hépatique chez les patients atteints de NAFLD.

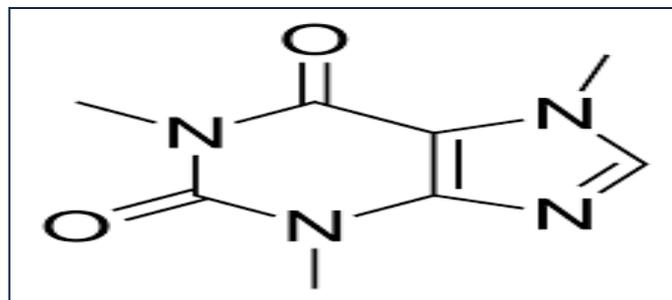


Figure 9: Structure chimique de la caféine (Zulli *et al.*, 2016).

9.1.1.3. Resvératrol

Le resvératrol est un polyphénol naturel non flavonoïde (Figure 10) (Cicero *et al.*, 2018). Il se forme dans les plantes, principalement les raisins et les myrtilles. Cette molécule a des effets anti-oxydants, anti-inflammatoires et anti-stéatotiques, et elle réduit le taux des enzymes hépatiques et les cytokines inflammatoires (Ullah *et al.*, 2019).

Chen *et al.* (2015), visaient à évaluer l'effet du resvératrol sur la stéatose hépatique chez 60 patients NAFLD divisés en deux groupes. Le premier groupe (Témoin) a reçu 2 capsules placebo et le deuxième groupe 2 capsules de 150 mg de resvératrol deux fois par jour pendant trois mois. Ils ont constaté que le resvératrol a réduit significativement les taux d'ASAT, ALAT, LDL cholestérol (low density lipoprotein), cholestérol total et a amélioré le profil du glucose par rapport au groupe témoin.

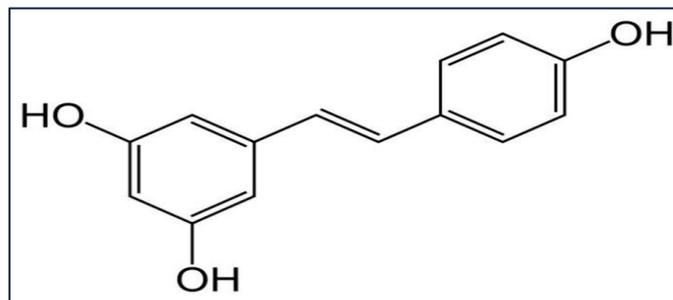


Figure 10 : Structure chimique du resvératrol (Cicero *et al.*, 2018).

9.1.1.4. Curcumine

La curcumine est un composé phénolique isolé de *Curcuma longa* (Figure 11). Il a des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, qui peuvent prévenir l'hyperlipidémie et la stéatose hépatique (Chen *et al.*, 2017).

En 2017 Panahi *et al.* ont rapporté un essai randomisé contrôlé par placebo sur la curcumine chez 87 sujets atteints de NAFLD, et ont conclu que la supplémentation (1 000 mg / jour en 2 doses divisées) quotidienne de curcumine pendant 8 semaines diminuait l'accumulation de lipides hépatiques et les niveaux d'ASAT et d'ALAT chez les patients atteints de la NAFLD.

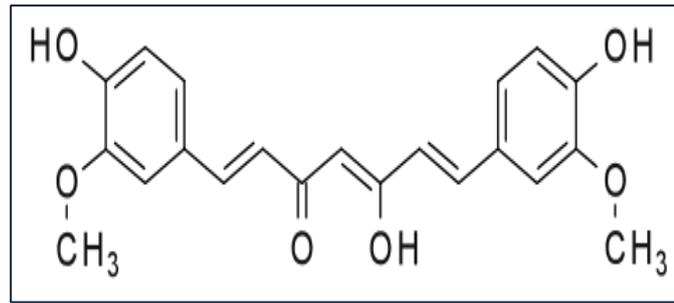


Figure 11: Structure chimique de la curcumine (Cicero *et al.*, 2018).

9.1.1.5. Silymarine

La silymarine est un mélange de flavonolignanes et de composés polyphénoliques (Figure 12), dérivée de la plante de chardon-Marie (*Silybum marianum*) (Uchida *et al.*, 2018). C'est un puissant antioxydant, il améliore la résistance à l'insuline, diminue significativement la stéatose hépatique et réduit le risque de mortalité chez les patients atteints de cirrhose (Cicero *et al.*, 2018).

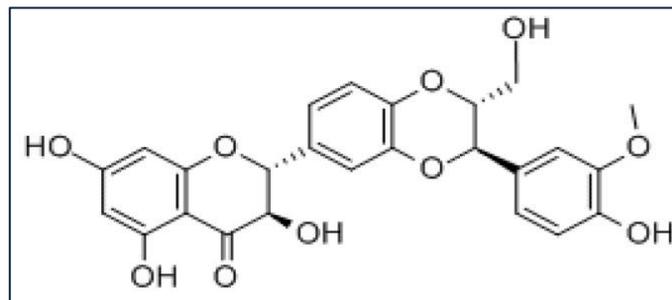


Figure 12: Structure chimique de la silymarine (Cicero *et al.*, 2018).

9.1.2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe de composés organiques azotés présents dans la nature. On les trouve dans les dicotylédones. Ils ont des activités anti-inflammatoires, antibactériennes et des effets significatifs sur les NAFLD (Yao *et al.*, 2016).

9.1.2.1. Berbérine

Le chlorhydrate de berbérine est un sel d'ammonium quaternaire appartenant au groupe des alcaloïdes (Figure 13), extrait de nombreuses plantes médicinales (du genre *Berberis*) et

dotée d'actions hypolipémiantes et sensibilisantes à l'insuline, il a un effet positif sur le degré de stéatose hépatique chez les patients atteints de NAFLD (Cicero *et al.*, 2018).

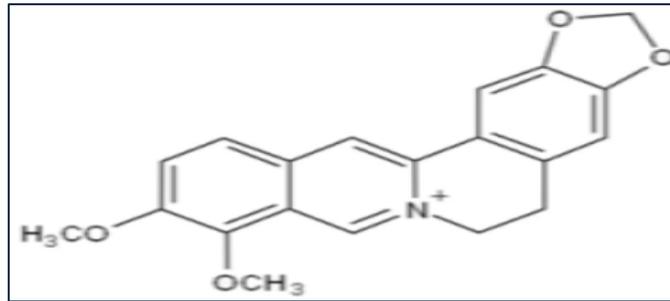


Figure 13: Structure chimique de la berbérine (Cicero *et al.*, 2018).

9.1.3. Terpénoïdes

Ce sont les principaux composants de certaines essences végétales et ils existent largement dans la nature. Ces molécules ont de nombreuses activités physiologiques (provoquent la transpiration et réduisent la douleur) et jouent également des rôles importants dans le traitement des NAFLD (Yao *et al.*, 2016).

9.1.3.1. Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont un groupe de tétraterpénoïdes qui se trouve dans les plantes, les algues, les champignons et les archées. Ils ont des effets anti-inflammatoires et anti-oxydants (Ji *et al.*, 2020). Ils s'accumulent principalement dans le foie et inhibent le développement d'un dysfonctionnement hépatique (Ni *et al.*, 2016).

Parmi les caroténoïdes, le lycopène qui se trouve dans les tomates et la pastèque, et le β -carotène qui est distribué dans les fruits et légumes jaune-orange et vert foncé. Ils peuvent également aider à améliorer la progression de la NAFLD (Yilmaz *et al.*, 2015).

9.2. Les limites de la phytothérapie

Les herbes jouent un rôle essentiel dans la découverte et le développement de médicaments et certains produits à base de plantes peuvent causer des dommages au foie à des degrés divers (He *et al.*, 2019). Au cours de ce processus, des métabolites hépatotoxiques peuvent être générés, provoquant des lésions hépatiques chez les patients sensibles (Frenzel et Teschke, 2016). Parmi eux :

- Alcaloïdes de pyrrolizidine : AP

Ce sont des métabolites secondaires hétérocycliques avec un motif pyrrolizidinique typique principalement produit par les plantes comme produits chimiques de défense contre les herbivores (figure 14) (Schramm *et al.*, 2019), et sont distribués dans les plantes des familles des Fabaceae, Orchidaceae, Asteraceae et Boraginaceae (He *et al.*, 2019).

Ces alcaloïdes présentent de fortes activités hépatotoxiques et constituent une menace sérieuse pour la santé des humains, car ils sont des contaminants connus des aliments tels que les céréales, le lait, le miel et les œufs, ainsi que les produits pharmaceutiques dérivés de plantes et compléments alimentaires (Schramm *et al.*, 2019).

Une intoxication aiguë et subaiguë aux AP peut entraîner de graves lésions hépatiques, comprenant des douleurs hépatiques, une hépatomégalie (Ebmeyer *et al.*, 2020). Ils vont induire une série de maladies du foie, y compris le syndrome d'obstruction hépato-sinusoidale et la maladie veino-occlusive (He *et al.*, 2019). Une exposition chronique à de faibles niveaux d' AP peut provoquer une cirrhose et un CHC (Ebmeyer *et al.*, 2020).

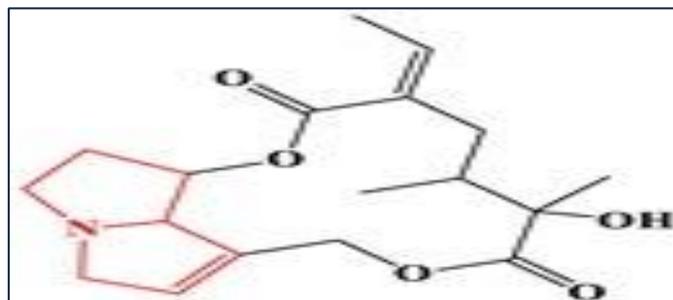


Figure 14: Structure chimique d'Alcaloïdes pyrrolizidiniques (He *et al.*, 2019).

Conclusion

Conclusion

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est un réel problème pertinent en santé publique car elle représente une cause majeure de maladies hépatiques chroniques dans le monde.

L'obésité, le diabète de type 2 et le syndrome métabolique sont considérés comme ses principaux facteurs de risque, notamment les facteurs génétiques et alimentaires, le mode de vie sédentaire et les régimes à haute énergie, jouent un rôle clé dans la pathogénèse NAFLD.

La pathogénèse de la NAFLD est complexe et multifactorielle, leur métabolisme varie de personne à une autre selon la maladie dont il souffre.

La fréquence de la stéatose hépatique et ses complications potentielles (fibrose, cirrhose et carcinome hépatocellulaire) imposent de savoir diagnostiquer et quantifier cette lésion au quotidien.

La biopsie hépatique demeure l'examen de référence pour le diagnostic de la NASH et de la fibrose hépatique, cependant de nombreux marqueurs non invasifs biologiques et d'imagerie ont été développés permettant le dépistage de la fibrose hépatique. A côté des techniques basées sur la mesure de l'élasticité hépatique (FibroScore), il existe aussi des indices simples indirects de fibrose établis à partir de biomarqueurs sanguins et calculables en routine.

De nombreuses études ont été menées sur le traitement de la NAFLD, mais il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique validé dans la NAFLD, même si de nombreuses molécules sont en cours d'évaluation.

L'intervention sur le mode de vie vers une alimentation saine et une activité physique habituelle visant à réduire le poids est le traitement le plus établi souhaitables dans la NAFLD. Les exercices combinés en aérobie et de musculation ainsi qu'un régime pauvre en glucides, riche en fibres et en protéines, un régime méditerranéen semblent efficaces dans la réduction de la graisse hépatique.

De nombreuses substances phytochimiques contenue dans les végétaux peuvent être efficaces dans la prise en charge de la NAFLD, et d'autre ont des effets hépatotoxiques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

Ahmed, I.A., Mikail, M.A., Mustafa, M.R., Ibrahim, M., Othman, R. (2019). Lifestyle interventions for non-alcoholic fatty liver disease. *Saudi J. Biol. Sci*, 26, 1519-1524. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.12.016>

Ait Boudaoud, A., Rives-Lange, C., Perregaux, J.F., Radu, A., Messenger-Josipowicz, D., Barsamian, C., Carette, C., Czernichow, S. (2019). Interventions nutritionnelles dans la prise en charge de la stéatose et la stéatohépatite non alcoolique. *Presse Médicale*, 48, 1496-1501. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.10.026>

Alferink, L., Kiefte-deJong, J.C., Veldt, B., Schoufour, J.D., Taimr, P., Ikram, A.M., Janssen, H.L.A., Metselaar, H.J., Franco, O.H., Murad, S.D. (2017). Animal protein is the most important macronutrient associated with non-alcoholic fatty liver disease in overweight participants: The Rotterdam Study. *J. Hepatol*, 66, 33-62. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(17\)30363-X](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(17)30363-X)

Anania, C., Perla, F.M., Olivero, F., Pacifico, L., Chiesa, C. (2018). Mediterranean diet and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*, 24, 2083-2094. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2083>

Antonucci, L., Porcu, C., Iannucci, G., Balsano, C., Barbaro, B. (2017). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Nutritional Implications: Special Focus on Copper. *Nutrients*, 9, 1-12. <https://doi.org/10.3390/nu9101137>

Anty, R., Gual, P. (2019). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Presse Med*, 48, 1468-1483. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.09.051>

Argo, C.K., Caldwell, S.H. (2009). Epidemiology and Natural History of Non-Alcoholic Steatohepatitis. *Clin. Liver Dis*, 13, 511-531. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2009.07.005>

Arslanow, A., Teutsch, M., Walle, H., Grünhage, F., Lammert, F., Stokes, C.S. (2016). Short-Term Hypocaloric High-Fiber and High-Protein Diet Improves Hepatic Steatosis Assessed by Controlled Attenuation Parameter: *Clin. Transl. Gastroenterol*, 7, 1-9. <https://doi.org/10.1038/ctg.2016.28>

Aubé, C., Paisant, A., Lebigot, J., Gandon, Y. (2018). Comment quantifier la stéatose hépatique. *J. Imag. Diagn. Interv*, 1, 92-96. <https://doi.org/10.1016/j.jidi.2017.12.003>

Baldwin, D., Chennakesavalu, M., Gangemi, A. (2019). Systematic review and meta-analysis of Roux-en-Y gastric bypass against laparoscopic sleeve gastrectomy for amelioration of NAFLD using four criteria. *Surg. Obes. Relat. Dis*, 15, 2123-2130. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2019.09.060>

Ballestri, S., Nascimbeni, F., Baldelli, E., Marrazzo, A., Romagnoli, D., Lonardo, A. (2017). NAFLD as a Sexual Dimorphic Disease: Role of Gender and Reproductive Status in the Development and Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Inherent Cardiovascular Risk. *Adv. Ther*, 34, 1291-1326. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0556-1>

Benedict, M., Zhang, X. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease: An expanded review. *World J. Hepatol*, 9, 715-732. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i16.715>

Benhaddou, Kh (2020). LA STEATOSE HEPATIQUE AIGUË GRAVIDIQUE EN REANIMATION OSTETRICAL. Thèse de doctorat. Faculté en médecine et de pharmacie. Université Sidi Mohamed Ben Abdellah , Maroc.

Berrehare, A (2019). Etude des liens entre le SAHOS et la stéatose hépatique investiguée par IRM. Thèse de doctorat. Faculté de santé, université d'angers , France.

Bettermann, K., Hohensee, T., Haybaeck, J. (2014). Steatosis and Steatohepatitis: Complex Disorders. *Int. J. Mol. Sci*, 15, 9924-9944. <https://doi.org/10.3390/ijms15069924>

Birkel, C (2019). Interet d'une mesure de la fibrose hepatique par elastometrie impulsionnelle chez des patients suivis en addictologie ambulatoire. Thèse de doctorat. UNIVERSITÉ TOULOUSE III , Paul SABATIER.

Blais, R (2016). Etude de la stéatose hépatique chez l'enfant en excès de poids. Thèse de doctorat. Faculté de Médecine UNIVERSITÉ DE LIMOGES , France.

Buffet, C., Buffet, C. (2015). Les hepatopathies steatosiques non alcooliques et le microbiote intestinal. *Med. Mal. Metab*, 9, 301-310. [https://doi.org/10.1016/s1957-2557\(15\)30078-x](https://doi.org/10.1016/s1957-2557(15)30078-x)

Cassard, A.M., Houron, C., Ciocan, D. (2020). Microbiote intestinal et stéatopathie métabolique. *Nutr. Clin. Métabolisme*, 34, 130-140. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.12.002>

Caussy, C. (2020). Nonalcoholic steatohepatitis: Should we screen high-risk patients with type 2 diabetes or obesity?. *Nutr. Clin. Metab*, 2774, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2019.12.005>

Chen, S., Zhao, X., Ran, L., Wan, J., Wang, X., Qin, Y., Shu, F., Gao, Y., Yuan, L., Zhang, Q., Mi, M. (2015). Resveratrol improves insulin resistance, glucose and lipid metabolism in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Dig. Liver Dis*, 47, 226-232. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2014.11.015>

Chen, Q., Wang, Tingting, Li, J., Wang, S., Qiu, F., Yu, H., Zhang, Y., Wang, Tao. (2017). Effects of Natural Products on Fructose-Induced Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *Nutrients*, 9, 1-12. <https://doi.org/10.3390/nu9020096>

Chen, Y.S., Liu, H.M., Lee, T.Y. (2019). Ursodeoxycholic Acid Regulates Hepatic Energy Homeostasis and White Adipose Tissue Macrophages Polarization in Leptin-Deficiency Obese Mice. *Cells*, 8, 1-24. <https://doi.org/10.3390/cells8030253>

Cheng, S., Ge, J., Zhao, C., Le, S., Yang, Y., Ke, D., Wu, N., Tan, X., Zhang, X., Du, X., Sun, J., Wang, R., Shi, Y., Borra, R.J.H., Parkkola, R., Wiklund, P., Lu, D. (2017). Effect of aerobic exercise and diet on liver fat in pre-diabetic patients with non-alcoholic-fatty-liver-disease: A randomized controlled trial. *Sci. Rep*, 7, 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16159-x>

Cherla, D.V., Rodriguez, N.A., Vangoitsenhoven, R., Singh, T., Mehta, N., McCullough, A.J., Brethauer, S.A., Schauer, P.R., Aminian, A. (2020). Impact of sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass on biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Surg. Endosc*, 34, 2266-2272. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07017-0>

Cicero, A., Colletti, A., Bellentani, S. (2018). Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence. *Nutrients*, 10, 1-18. <https://doi.org/10.3390/nu10091153>

Couzigou, P. (2019). Nutritional steatosis a drug target, or more especially anchor point for a holistic approach?. *Presse Med*, 48, 1016-1018. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.10.025>

Daniel, F.G., Haleboua-DeMarzio, D., Shah, M., Mitchell, D. (2020). MRI INTENSITY PATTERNS IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS AND ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS. *Gastroenterology*, 158, 353. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(20\)31579-1](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(20)31579-1)

Della Pepa, G., Vetrani, C., Lombardi, G., Bozzetto, L., Annuzzi, G., Rivellesse, A. (2017). Isocaloric Dietary Changes and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in High Cardiometabolic Risk Individuals. *Nutrients*, 9,1-30. <https://doi.org/10.3390/nu9101065>

Ebmeyer, J., Rasinger, J.D., Hengstler, J.G., Schaudien, D., Creutzenberg, O., Lampen, A., Braeuning, A., Hessel-Pras, S. (2020). Hepatotoxic pyrrolizidine alkaloids induce DNA damage response in rat liver in a 28-day feeding study. *Arch. Toxicol*, 94, 1739-1751. <https://doi.org/10.1007/s00204-020-02779-2>

El Hadi, H., Di Vincenzo, A., Vettor, R., Rossato, M. (2019). Cardio-Metabolic Disorders in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci*, 20, 1-15. <https://doi.org/10.3390/ijms20-092215>

Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M.I., Corella, D., Arós, F., Gómez-Gracia, E., Ruiz-Gutiérrez, V., Fiol, M., Lapetra, J., Lamuela-Raventos, R.M., Serra-Majem, L., Pintó, X., Basora, J., Muñoz, M.A., Sorlí, J.V., Martínez, J.A., Fitó, M., Gea, A., Hernán, M.A., Martínez-González, M.A. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N. Engl. J. Med*, 378, 1-14. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>

Fan, J.G., Cao, H.X. (2013). Role of diet and nutritional management in non-alcoholic fatty liver disease. *J. Gastroenterol. Hepatol*, 28, 81-87. <https://doi.org/10.1111/jgh.12244>

Fedchuk, L (2014). Progression et tests diagnostiques de la stéatose hépatique non alcoolique. Thèse de doctorat. Université Pierre et Marie Curie , Paris.

Frenzel, C., Teschke, R. (2016). Herbal Hepatotoxicity: Clinical Characteristics and Listing Compilation. *Int. J. Mol. Sci*, 17, 1-38. <https://doi.org/10.3390/ijms17050588>

Friedman, S.L., Neuschwander-Tetri, B.A. , Rinella, M., Sanyal, A.J. (2018). Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat. Med*, 24, 908-922. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0104-9>

Gelli, C., Tarocchi, M., Abenavoli, L., Di Renzo, L., Galli, A., De Lorenzo, A. (2017). Effect of a counseling-supported treatment with the Mediterranean diet and physical activity on the severity of the non-alcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*, 23, 3150-3162. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i17.3150>

Gluchowski, N.L., Becuwe, M., Walther, T.C., Farese, R.V. (2017). Lipid droplets and liver disease: from basic biology to clinical implications. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 14, 343-355. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.32>

Golabi, P., Rhea, L. , Henry, L. , Younossi, Z.M. (2019). Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol. Int*, 13, 688-694. <https://doi.org/10.1007/s12072-019-09995-8>

Governa, P., Bains, G., Borgonetti, V., Cettolin, G., Giachetti, D., Magnano, A., Miraldi, E., Biagi, M. (2018). Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*, 23, 1-22. <https://doi.org/10.3390/molecules23010105>

Hallsworth, K. , Adams, L.A. (2019). Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Rep*, 1, 468-479. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2019.10.008>

Harb, Z (2019). Effets de l'inflammation viscérale dans deux modèles de stéatohépatite non alcoolique (NASH) induite par la programmation foetale ou la carence en donneurs de méthyles. Thèse de doctorat. Université de Lorraine , Nancy.

Hazlehurst, J.M., Woods, C., Marjot, T., Cobbold, J.F., Tomlinson, J.W. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes. *Metabolism clinical and experimental*, 65, 1096–1108. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.001>

He, S., Zhang, C., Zhou, P., Zhang, X., Ye, T., Wang, R., Sun, G., Sun, X. (2019). Herb-Induced Liver Injury: Phylogenetic Relationship, Structure-Toxicity Relationship,

and Herb-Ingredient Network Analysis. *Int. J. Mol. Sci.*, 20, 1-25.
<https://doi.org/10.3390/ijms20153633>

Hernandez-Rodas, M.C., Valenzuela, R., Videla, L.A. (2015). Relevant Aspects of Nutritional and Dietary Interventions in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 25168-25198. <https://doi.org/10.3390/ijms161025168>

Houghton, D., Thoma, C., Hallsworth, K., Cassidy, S., Hardy, T., Burt, A.D., Tiniakos, D., Hollingsworth, K.G., Taylor, R., Day, C.P., McPherson, S., Anstee, Q.M., Trenell, M.I. (2017). Exercise Reduces Liver Lipids and Visceral Adiposity in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis in a Randomized Controlled Trial. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 15, 96-102. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.07.031>

Ismaiel, A., Dumitraşcu, D.L. (2019). Cardiovascular Risk in Fatty Liver Disease: The Liver-Heart Axis—Literature Review. *Front. Med.*, 6, 1-18.
<https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00202>

Jagot, M. (2013). Stéatose hépatique : pourquoi et comment traiter ?. *Compte rendu de congrès / Annales d'Endocrinologie*, 74, 3-12.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ando.2012.11.017>

Ji, Y., Yin, Y., Sun, L., Zhang, W. (2020). The Molecular and Mechanistic Insights Based on Gut–Liver Axis: Nutritional Target for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Improvement. *Int. J. Mol. Sci.*, 21, 1-20. <https://doi.org/10.3390/ijms21093066>

Jiao, J., Watt, G.P., Lee, M., Rahbar, M.H., Vatcheva, K.P., Pan, J.J., McCormick, J.B., Fisher-Hoch, S.P., Fallon, M.B., Beretta, L. (2016). Cirrhosis and Advanced Fibrosis in Hispanics in Texas: The Dominant Contribution of Central Obesity. *PLOS ONE*, 11, 1-14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150978>

Kim, T.H., Jeong, C.W., Jun, H.Y., Lee, C., Noh, S., Kim, J.E., Kim, S., Yoon, K.H. (2019). Accuracy of proton magnetic resonance for diagnosing non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Sci. Rep.*, 9, 1-8. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51302-w>

Kotb, M.A. (2012). Molecular Mechanisms of Ursodeoxycholic Acid Toxicity & Side Effects: Ursodeoxycholic Acid Freezes Regeneration & Induces Hibernation Mode. *Int. J. Mol. Sci*, 13, 8882-8914. <https://doi.org/10.3390/ijms13078882>

Lanthier, N. (2018). Non-alcoholic steatohepatitis in 2018. *Louvain med* 2018, 137, 308-313.

Lanthier, N. (2020). New therapies in non-alcoholic steatohepatitis. *Nutr. Clin. Metab*, 2790, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.04.003>

Lassailly, G., Caiazzo, R., Buob, D., Pigeyre, M., Verkindt, H., Labreuche, J., Raverdy, V., Leteurtre, E., Dharancy, S., Louvet, A., Romon, M., Duhamel, A., Pattou, F., Mathurin, P. (2015). Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*, 149, 379-388. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.014>

Leite, N.C., Villela-Nogueira, C.A., Pannain, V.L.N., Bottino, A.C., Rezende, G.F.M., Cardoso, C.R.L., Salles, G.F. (2011). Histopathological stages of nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes: prevalences and correlated factors: Histopathology of NAFLD in diabetes. *Liver Int*, 31, 700-706. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02482.x>

Leoni, S., Tovoli, F., Napoli, L., Serio, I., Ferri, S., Bolondi, L. (2018). Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J. Gastroenterol*, 24, 3361-3373. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>

Liu, K., Luo, M., Wei, S. (2019). The Bioprotective Effects of Polyphenols on Metabolic Syndrome against Oxidative Stress: Evidences and Perspectives. *Oxid. Med. Cell. Longev*. 6713194, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2019/6713194>

Liu, W., Baker, R.D., Bhatia, T., Zhu, L., Baker, S.S. (2016). Pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis. *Cell. Mol. Life Sci*, 73, 1969-1987. <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2161-x>

Maliakkal, B.J. (2020). Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications on cardiovascular outcomes in liver transplantation. *Transl. Gastroenterol. Hepatol*, 5, 1-17. <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.12.02>

Marmugi, A (2012). Perturbations métaboliques hépatiques: implication des xénosenseurs CAR (Constitutive Androstane Receptor) et PXR (Pregnane X Receptor) et d'un perturbateur endocrinien, le Bisphénol A. Thèse de doctorat. L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE, TOULOUSE.

Martínez-Esparza, M. (2015). Inflammatory status in human hepatic cirrhosis. *World J. Gastroenterol*, 21, 11522-11541. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11522>

Mathews, S.E., Kumar, R.B., Shukla, A.P. (2018). Nonalcoholic steatohepatitis, obesity, and cardiac dysfunction: *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes*, 25, 315-320. <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000432>

Miyaniishi, K., Tanaka, S., Sakamoto, H., Kato, J. (2019). The role of iron in hepatic inflammation and hepatocellular carcinoma. *Free Radic. Biol. Med*, 133, 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.07.006>

Mu, W., Cheng, X., Liu, Y., Lv, Q., Liu, G., Zhang, J., Li, X. (2019). Potential Nexus of Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Insulin Resistance Between Hepatic and Peripheral Tissues. *Front. Pharmacol*, 9, 1-10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01566>

Musso, G., Cassader, M., Rosina, F., Gambino, R. (2012). Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) : a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia*, 55, 885-904. <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>

Müller, H., Meier, R. (2018). Aspects génétiques des stéatoses hépatiques non alcooliques. *Forum Méd. Suisse – Swiss Med. Forum*, 18, 271-276. <https://doi.org/10.4414/fms.2018.03214>

Ni, Y., Zhuge, F., Nagashimada, M., Ota, T. (2016). Novel Action of Carotenoids on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Macrophage Polarization and Liver Homeostasis. *Nutrients*, 8, 1-16. <https://doi.org/10.3390/nu8070391>

Niu, L., Geyer, P.E., Wewer Albrechtsen, N.J., Glud, L.L., Santos, A., Doll, S., Treit, P.V., Holst, J.J., Knop, F.K., Vilsbøll, T., Junker, A., Sachs, S., Stemmer, K., Müller, T.D., Tschöp, M.H., Hofmann, S.M., Mann, M. (2019). Plasma proteome profiling discovers novel proteins associated with non-alcoholic fatty liver disease. *Mol. Syst. Biol.*, 15, 1-16. <https://doi.org/10.15252/msb.20188793>

Ore, A., Akinloye, O.A. (2019). Oxidative Stress and Antioxidant Biomarkers in Clinical and Experimental Models of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Medicina (Mex.)*, 55, 1-13. <https://doi.org/10.3390/medicina55020026>

Panahi, Y., Kianpour, P., Mohtashami, R., Jafari, R., Simental-Mendía, L., Sahebkar, A. (2017). Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drug Res*, 67, 244-251. <https://doi.org/10.1055/s-0043-100019>

Pinter, M. , Trauner, M. , Peck-Radosavljevic, M. , Sieghart, W. (2016). Cancer and liver cirrhosis: implications on prognosis and management. *ESMO Open*, 1, 1-16. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2016-000042>

Poynard, T., Ratziu, V., Charlotte, F., Messous, D., Munteanu, M., Imbert-Bismut, F., Massard, J., Bonyhay, L., Tahiri, M., Thabut, D., Cadranel, J.F., Le Bail, B., de Ledinghen, V. (2006). Diagnostic value of biochemical markers (NashTest) for the prediction of non alcoholic steato hepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*, 6, 1-16. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-34>

Radan, C. (2018). Obesity, surgery as an option. *Actual. Pharm*, 57, 39-41. <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2018.05.016>

Rafiei, H., Omidian, K., Bandy, B. (2019). Dietary Polyphenols Protect Against Oleic Acid-Induced Steatosis in an in Vitro Model of NAFLD by Modulating Lipid Metabolism and Improving Mitochondrial Function. *Nutrients*, 11, 1-17. <https://doi.org/10.3390/nu11030541>

Saki, S., Saki, N., Poustchi, H., Malekzadeh, R. (2020). Assessment of Genetic Aspects of Non-alcoholic Fatty Liver and Premature Cardiovascular Events. *Middle East J Dig Dis*, 12, 65-88. <https://doi.org/10.34172/mejdd.2020.166>

Salomone, F., Godos, J., Zelber-Sagi, S. (2016). Natural antioxidants for non-alcoholic fatty liver disease: molecular targets and clinical perspectives. *Liver Int*, 36, 5-20. <https://doi.org/10.1111/liv.12975>

Satheeshkumar, N., Shantikumar, S., Srinivas, R. (2014). Pioglitazone: A review of analytical methods. *J. Pharm. Anal*, 4, 295-302. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2014.02.002>

Schramm, S., Köhler, N., Rozhon, W. (2019). Pyrrolizidine Alkaloids: Biosynthesis, Biological Activities and Occurrence in Crop Plants. *Molecules*, 24, 1-44. <https://doi.org/10.3390/molecules24030498>

Shen, H., Rodriguez, A.C., Shiani, A., Lipka, S., Shahzad, G., Kumar, A., Mustacchia, P. (2015). Association between caffeine consumption and nonalcoholic fatty liver disease: a systemic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 9, 113-120. <https://doi.org/10.1177/1756283X15593700>

Shidfar, F., Bahrololumi, S.S., Doaei, S., Mohammadzadeh, A., Gholamalizadeh, M., Mohammadimanesh, A. (2018). The Effects of Extra Virgin Olive Oil on Alanine Aminotransferase, Aspartate Aminotransferase, and Ultrasonographic Indices of Hepatic Steatosis in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Patients Undergoing Low Calorie Diet. *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1053710, 1–7. <https://doi.org/10.1155/2018/1053710>

Singh, S., Khera, R., Allen, A.M., Murad, M.H., Loomba, R. (2015). Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology*, 62, 1417-1432. <https://doi.org/10.1002/hep.27999>

Söderberg, C., Stål, P., Askling, J., Glaumann, H., Lindberg, G., Marmur, J., Hulcrantz, R. (2010). Decreased Survival of Subjects with Elevated Liver Function Tests During a 28-Year Follow-Up. *HEPATOLOGY*, 17176, 595-602. <https://doi.org/10.1002/hep.23314>

Song, H., Wu, T., Xu, D., Chu, Q., Lin, D., Zheng, X. (2016). Dietary sweet cherry anthocyanins attenuates diet-induced hepatic steatosis by improving hepatic lipid metabolism in mice. *Nutrition*, 32, 827–833. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.01.007>

Stevanović, J., Beleza, J., Coxito, P., Ascensão, A., Magalhães, J. (2020). Physical exercise and liver “fitness”: Role of mitochondrial function and epigenetics-related mechanisms in non-alcoholic fatty liver disease. *Mol. Metab*, 32, 1-14. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.11.015>

Tana, C., Ballestri, S., Ricci, F., Di Vincenzo, A., Ticinesi, A., Gallina, S., Giamberardino, M.A., Cipollone, F., Sutton, R., Vettor, R., Fedorowski, A., Meschi, T. (2019). Cardiovascular Risk in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Int. J. Environ. Res. Public. Health*, 16, 1-19. <https://doi.org/10.3390/ijerph16173104>

Tovo, C.V., Villela-Nogueira, C.A., Leite, N.C., Panke, C.L., Port, G.Z., Fernandes, S., Buss, C., Coral, G.P., Cardoso, A.C., Cravo, C.M., Calçado, F.L., Rezende, G.F.M., Ferreira, F.C., Araujo-Neto, J.M., Perez, R. de M., Moraes-Coelho, H.S., de Mattos, A.A. (2019). Transient hepatic elastography has the best performance to evaluate liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Ann. Hepatol*, 18, 445-449. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2018.09.003>

Uchida, D., Takaki, A., Adachi, T., Okada, H. (2018). Beneficial and Paradoxical Roles of Anti-Oxidative Nutritional Support for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Nutrients*, 10, 1-15. <https://doi.org/10.3390/nu10080977>

Ullah, R., Rauf, N., Nabi, G., Ullah, H., Shen, Y., Zhou, Y.D., Fu, J. (2019). Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *Int. J. Biol. Sci*, 15, 265-276. <https://doi.org/10.7150/ijbs.30121>

Valenti, L., Riso, P., Mazzocchi, A., Porrini, M., Fargion, S., Agostoni, C. (2013). Dietary Anthocyanins as Nutritional Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Oxid. Med. Cell. Longev*, 145421, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2013/145421>

Vallet-Pichard, A., Parlati, L., Pol, S. (2019). Épidémiologie de la stéato-hépatite non alcoolique. Étendue du problème et son impact sur la santé publique. *Presse Médicale*, 48, 1459-1467. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2019.08.008>

Vilar-Gomez, E., Martinez-Perez, Y., Calzadilla-Bertot, L., Torres-Gonzalez, A., Gra-Oramas, B., Gonzalez-Fabian, L., Friedman, S.L., Diago, M., Romero-Gomez, M. (2015). Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of

Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*, 149, 367-378.
<https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>

Vilgrain, V., Ronot, M., Abdel-Rehim, M., Zappa, M., d'Assignies, G., Bruno, O., Vullierme, M.P. (2013). La stéatose hépatique : un grand piège de l'imagerie hépatique. *J. Radiol. Diagn. Interv*, 94, 724-738. <https://doi.org/10.1016/j.jradio.2013.02.010>

Vos, M.B., Lavine, J.E. (2013). Dietary fructose in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 57, 2525-2531. <https://doi.org/10.1002/hep.26299>

Wong, V.W.S., Vergniol, J., Wong, G.L.H., Foucher, J., Chan, H.L.Y., Le Bail, B., Choi, P.C.L., Kowo, M., Chan, A.W.H., Merrouche, W., Sung, J.J.Y., de Lédinghen, V. (2010). Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51, 454-462.
<https://doi.org/10.1002/hep.23312>

Xu, Y., Guo, W., Zhang, C., Chen, F., Tan, H.Y., Li, S., Wang, N., Feng, Y. (2020). Herbal Medicine in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases-Efficacy, Action Mechanism, and Clinical Application. *Front. Pharmacol*, 11, 1-19.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00601>

Yao, H., Qiao, Y.J., Zhao, Y.L., Tao, X.F., Xu, L.N., Yin, L.H., Qi, Y., Peng, J.Y. (2016). Herbal medicines and nonalcoholic fatty liver disease. *World J. Gastroenterol*, 22, 6890-6905. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i30.6890>

Yilmaz, B., Sahin, K., Bilen, H., Bahcecioglu, I.H., Bilir, B., Ashraf, S., Halazun, K.J., Kucuk, O. (2015). Carotenoids and non-alcoholic fatty liver disease. *HepatoBiliary Surg. Nutr*, 4, 161-171. <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2304-3881.2015.01.11>

Yoon, S., Kang, G., Eom, G. (2019). HDAC Inhibitors: Therapeutic Potential in Fibrosis-Associated Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci*, 20, 1-15.
<https://doi.org/10.3390/ijms20061329>

Younossi, Z., Anstee, Q.M., Marietti, M., Hardy, T., Henry, L., Eslam, M., George, J., Bugianesi, E. (2018). Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*, 15, 11-20.
<https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.109>

Zhou, J.H., Cai, J.J., She, Z.G., Li, H.L. (2019). Noninvasive evaluation of nonalcoholic fatty liver disease: Current evidence and practice. *World J. Gastroenterol*, 25, 1307-1326. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i11.1307>

Zoller, H., Tilg, H. (2016). Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *Metabolism*, 65, 1151-1160. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2016.01.010>

Zulli, A., Smith, R.M., Kubatka, P., Novak, J., Uehara, Y., Loftus, H., Qaradakhi, T., Pohanka, M., Kobyliak, N., Zagatina, A., Klimas, J., Hayes, A., La Rocca, G., Soucek, M., Kruzliak, P. (2016). Caffeine and cardiovascular diseases: critical review of current research. *Eur. J. Nutr*, 55, 1331-1343. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1179-z>

Résumés

Résumé

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est la plus commune des hépatopathies. C'est une maladie métabolique caractérisée par l'accumulation excessive de graisse dans le foie sous forme de triglycérides. Elle regroupe un large spectre de lésions hépatiques dans lequel on distingue deux grandes entités : la stéatose isolée (NAFL), et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) qui est classiquement considérée comme la forme progressive, susceptible d'évoluer vers la fibrose hépatique, la cirrhose et cancer du foie.

La prévalence de la NAFLD est estimée actuellement à 25 % de la population générale, et elle est en augmentation avec celles de l'obésité et du diabète de type 2 qui sont ses principaux facteurs de risque. D'autres facteurs jouent un rôle important dans l'apparition et le développement de cette maladie, comme les erreurs nutritionnelles (apports caloriques excessifs, plats ultra transformés), le facteur génétique, l'inactivité physique et la sédentarité.

Le diagnostic de cette maladie et de ses complications repose sur la biopsie hépatique qui est considéré comme l'examen de référence, cependant de nombreux marqueurs non invasifs biologiques et d'imagerie ont été développés permettant leur dépistage.

Le traitement de la NAFLD repose essentiellement sur les règles hygiéno-diététiques : activité physique et alimentation. Plusieurs études ont montré qu'un nombre important de molécules phytochimiques peuvent améliorer ou maintenir la fonction hépatique en montrant une activité prometteuse dans les hépatopathies. En outre, on trouve également des molécules hépatotoxiques.

Mots clés : NAFLD, foie, acide gras, règles hygiéno-diététiques, phytothérapie.

ملخص

مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD) هو أكثر أمراض الكبد شيوعاً. وهو مرض استقلابي يتميز بتراكم الدهون الزائدة في الكبد على شكل الدهون الثلاثية. يجمع بين مجموعة واسعة من الآفات الكبدية التي يمكن تمييز كيانين رئيسيين فيها : التتسكس الدهني المعزول (NAFL) ، والتهاب الكبد الدهني غير الكحولي (NASH) الذي يعتبر تقليدياً الشكل التدريجي ، والذي يمكن أن يتطور إلى التليف الكبدي ، تليف الكبد وسرطان الكبد.

يُقدَّر انتشار مرض الكبد الدهني غير الكحولي حالياً بنسبة 25% من عموم السكان ، وهو يتزايد مع انتشار السمنة ومرض السكري من النوع 2 اللذين يمثلان عوامل الخطر الرئيسية له. تلعب العوامل الأخرى دوراً مهماً في ظهور هذا المرض وتطوره ، مثل الأخطاء الغذائية (الإفراط في تناول السعرات الحرارية والوجبات فائقة المعالجة) والعامل الوراثي وقلة النشاط البدني وقلة النشاط.

يعتمد تشخيص هذا المرض ومضاعفاته على خزعة الكبد التي تعتبر المعيار الذهبي ، ومع ذلك فقد تم تطوير العديد من الواسمات البيولوجية والتصويرية غير الغازية للسماح باكتشافها.

يعتمد علاج الكبد الدهني غير الكحولي بشكل أساسي على القواعد الصحية والغذائية : النشاط البدني والنظام الغذائي. أظهرت العديد من الدراسات أن عددًا كبيراً من المواد الكيميائية النباتية يمكن أن يحسن وظائف الكبد أو يحافظ عليها ، مما يُظهر نشاطاً واعدًا في أمراض الكبد. بالإضافة إلى ذلك ، تم العثور أيضاً على جزيئات سامة للكبد.

الكلمات المفتاحية : NAFLD ، الكبد ، الأحماض الدهنية ، قواعد النظام الغذائي الصحي ، العلاج بالنباتات.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is the most common liver disease. It is a metabolic disease characterized by the accumulation of excess of fat in the liver in the form of triglycerides. It includes a broad spectrum of hepatic lesions in which two major entities can be distinguished: isolated steatosis (NAFL), and non-alcoholic steatohepatitis (NASH) which is classically considered to be the progressive form, liable to progress to hepatic fibrosis, cirrhosis and liver cancer.

The prevalence of NAFLD is currently estimated at 25% of the general population, and it is increasing with those of obesity and type 2 diabetes which are its main risk factors. Other factors play an important role in the appearance and development of this disease, such as nutritional errors (excess calories intake, ultra-processed meals), the genetic factor, physical inactivity and inactivity.

The diagnosis of this disease and its complications is based on liver biopsy which is considered the gold standard, however many non-invasive biological and imaging markers have been developed allowing their screening.

Treatment of NAFLD is essentially based on hygienic and dietary rules: physical activity and diet. Several studies have shown that a significant number of phytochemicals can improve or maintain liver function, showing promising activity in liver disease. In addition, hepatotoxic molecules are also found.

Keywords : NAFLD, liver, fatty acid, lifestyle and diet rules, phytotherapy.

Année universitaire : 2019-2020

**Rédiger par : Benyahia Dounya
Lamidi Soumia**

**Rôle de la nutrition dans la pathogénèse et le traitement de la stéatose hépatique
non alcoolique**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie de la nutrition

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est la plus commune des hépatopathies. C'est une maladie métabolique caractérisée par l'accumulation excessive de graisse dans le foie sous forme de triglycérides. Elle regroupe un large spectre de lésions hépatiques dans lequel on distingue deux grandes entités : la stéatose isolée (NAFL), et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) qui est classiquement considérée comme la forme progressive, susceptible d'évoluer vers la fibrose hépatique, la cirrhose et cancer du foie. La prévalence de la NAFLD est estimée actuellement à 25 % de la population générale, et elle est en augmentation avec celles de l'obésité et du diabète de type 2 qui sont ses principaux facteurs de risque. D'autres facteurs jouent un rôle important dans l'apparition et le développement de cette maladie, comme les erreurs nutritionnelles (apports caloriques excessifs, plats ultra transformés), le facteur génétique, l'inactivité physique et la sédentarité.

Le diagnostic de cette maladie et de ses complications repose sur la biopsie hépatique qui est considéré comme l'examen de référence, cependant de nombreux marqueurs non invasifs biologiques et d'imagerie ont été développés permettant leur dépistage.

Le traitement de la NAFLD repose essentiellement sur les règles hygiéno-diététiques : activité physique et alimentation. Plusieurs études ont montré qu'un nombre important de molécules phytochimiques peuvent améliorer ou maintenir la fonction hépatique en montrant une activité prometteuse dans les hépatopathies. En outre, on trouve également des molécules hépatotoxiques.

Mots clés : NAFLD, foie, acide gras, règles hygiéno-diététiques, phytothérapie.

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire.

Présidente de jury: Dr. TENIOU Soumia Maitre assistante A UFM-Constantine1.

Encadrante : Dr. GUENDOUZE Assia Maitre de conférences B UFM-Constantine1.

Examinatrice: Dr. MEDOUKALI Imane Maitre de conférences B UFM-Constantine1.