

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département des sciences de la nature de la vie



**Projet de Fin d'Etudes**  
**Pour l'obtention du diplôme de Master en : Biochimie**  
**Domaine : sciences de la nature de la vie**  
**Filière : sciences biologiques**  
**Spécialité : Biochimie**  
**Thème**

**Etude de quelques paramètres biochimiques chez des patients**  
**atteints de troubles *thyroïdiens* et de stéatose hépatique dans la**  
**région d'Ain Témouchent durant l'année 2021-2022**

**Présenté Par :**

- 1) Mr Boualem Fethi
- 2) Mr Benzerram Abderrahmane
- 3) Mr Djeziri Abdennour

**Devant le jury composé de :**

Dr. MOGHTIT Fatima Zohra	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr. ABI-AYAD Meryem	MCB	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examineur
Dr. Mme BRIXI-GORMAT Nassima	M C B	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrant

*Année Universitaire 2021/2022*

# ***REMERCIEMENTS***

EN PRÉAMBULE À CE MÉMOIRE NOUS TENONS À REMERCIER ALLAH LE TOUT PUISSANT DE NOUS AVOIR ILLUMINE ET OUVERT LES PORTES DU SAVOIR, ET DE NOUS AVOIR DONNÉ LA FORCE, LA VOLONTÉ ET LA PATIENCE D'ACCOMPLIR CE MODESTE TRAVAIL.

NOUS TENONS À REMERCIER SINCÈREMENT **DR. BRIXI-GORMAT NASSIMA**, MAÎTRE DE CONFÉRENCES CLASSE B AU DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE À L'UNIVERSITÉ BELHADJ BOUCHAIB -AIN T'ÉMOUCHENT QUI, ENTANT QU'ENCADREUR DE MÉMOIRE, S'EST TOUJOURS MONTRÉ À L'ÉCOUTE ET TRÈS DISPONIBLE TOUT AU LONG DE LA RÉALISATION DE CE MÉMOIRE, AINSI POUR, L'INSPIRATION, L'AIDE ET LE TEMPS QU'ELLE A BIEN VOULU ME CONSACRÉ ET SANS QUI CE MÉMOIRE N'AURAIT JAMAIS VU LE JOUR.

NOS SINCÈRES REMERCIEMENTS REVIENNENT À **DR. MOGHTIT FATIMA ZOHRA**, MAÎTRE DE CONFÉRENCES CLASSE B AU DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE À L'UNIVERSITÉ BELHADJ BOUCHAIB -AIN T'ÉMOUCHENT, POUR L'HONNEUR QU'ELLE NOUS FAIT EN ACCEPTANT DE PRÉSIDER LE JURY.

NOUS TENONS ÉGALEMENT À PRÉSENTER NOS VIFS REMERCIEMENTS

À **DR ABI-AYAD MERYEM**, MAÎTRE DE CONFÉRENCES CLASSE B AU DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE À L'UNIVERSITÉ BELHADJ BOUCHAIB AIN T'ÉMOUCHENT, D'AVOIR ACCEPTER D'EXAMINER CE TRAVAIL.

NOUS SOUHAITONS EXPRIMER NOTRE GRATITUDE À TOUS LES PROFESSEURS QUI NOUS ONT ENSEIGNÉ ET CONSEILLÉ AU COURS DE NOTRE PARCOURS UNIVERSITAIRE. UN GRAND MERCI AUX PATIENTS QUI ONT ACCEPTÉ DE PARTICIPER À CETTE ÉTUDE ET POUR LEUR GENTILLESSE. NOUS TENONS À REMERCIER VIVEMENT NOS PARENTS, NOS CHERS FRÈRES ET SŒURS. ENFIN MERCI À TOUT CE QUI ONT PARTICIPÉ DE PRÈS OU DE LOIN À LA RÉALISATION DE CE MÉMOIRE.

## ***DEDICACE***

JE DÉDIE CE MODESTE TRAVAIL À :

MES TRÈS CHERS PARENTS QUI M'ONT BEAUCOUP SOUTENU  
ET ENCOURAGÉ JUSQU'AU BOUT ET QUE DIEU LEUR ACCORDE  
UNE LONGUE VIE.

MA GRAND- MÈRE : BOUNOUARA ZAHRA

MES SCEURS : KHADRA, ZAHRA, DJIHAD

MA NIÈCE : ABDELOUAHED TESNIME SEDJOURD

MES ANCLES, MES TANTES ET LEURS FAMILLES.

SANS OUBLIER MES TRÈS CHERS AMIS :

DJAZIRI ABDENNOUR, BENZERRAM A BDERRAHMANE, À QUI

JE SOUHAITE DU BONHEUR ET DU SUCCÈS DURANT LEURS

VIES.

EN FIN JE DÉDIE CE TRAVAIL À TOUS CEUX QUI M'ONT CONNU

DE PRÈS OU DE LOIN.

***FETHI***

# ***DEDICACE***

TOUT D'ABORD, JE VOUDRAIS REMERCIER DIEU TOUT-PUISSANT DE  
M'AVOIR DONNÉ LA FORCE ET LA PATIENCE D'ACCOMPLIR CET HUMBLE  
TRAVAIL.

JE DÉDIE CE TRAVAIL À MES PARENTS, QUI ONT TOUJOURS ÉTÉ LÀ  
POUR MOI. JE REMERCIE MA FEMME ET SA FAMILLE QUI M'ONT  
SOUTENU ET M'ONT DONNÉ DE LA VOLONTÉ ET DES ENCOURAGEMENTS.  
JE REMERCIE MES FRÈRES ET MES AMIS. JE REMERCIE ÉGALEMENT  
LES ÉTUDIANTS UNIVERSITAIRES AVEC QUI J'AI PASSÉ 5 LONGUES  
ANNÉES.

JE TIENS ÉGALEMENT À REMERCIER MES COLLÈGUES QUI M'ONT  
SOUTENU.

JE PRÉSENTE MES REMERCIEMENTS, MON RESPECT ET MA  
GRATITUDE À TOUTES LES PERSONNES QUI M'ONT AIDÉ.

***ABDENNOUR***

## **Résumé:**

La stéatose hépatique non alcoolique, est un enjeu de santé publique mondial en raison d'une incidence croissante. Elle prédit la survenue des complications métaboliques associées à l'insulinorésistance, comme le diabète ou les maladies cardiovasculaires. L'hypothyroïdie est une maladie chronique très répandue dans le monde. Elle est associée à la stéatose hépatique non alcoolique avec des résultats discordants. Cependant, la relation entre les deux maladies n'est pas encore bien comprise.

L'objectif de notre travail est d'étudier la relation entre la NAFLD et l'hypothyroïdie en évaluant le profil lipidique, hépatique, et thyroïdien chez les personnes hypothyroïdiennes atteintes de la NAFLD et les comparer aux témoins hypothyroïdiens. Pour cela un questionnaire a été établi auprès de ces personnes ainsi que le dosage des paramètres biochimiques.

Notre étude a porté sur 42 patients résidant dans la wilaya d'Ain Témouchant avec une moyenne d'âge entre 20 et 82 ans dont 21 sujets hypothyroïdiens stéatosiques et 21 sujets hypothyroïdiens. Les données portant sur la consommation des aliments sucrés qui ont été colligées en utilisant un questionnaire de fréquence alimentaire ont révélé que plus de la moitié des patients atteints de la NAFLD consommaient les boissons sucrées, gâteaux, et friandises par rapport aux témoins. D'après nos résultats, il n'existe aucune différence significative entre le poids, la taille, les indices de masse corporelle (IMC) et le PPO entre les deux groupes. Le bilan lipidique révèle que chez les patients atteints de la NAFLD le taux des Triglycérides est significativement plus élevé comparé aux sujets témoins, et des taux d'HDL-cholestérol plasmatiques nettement diminué (de façon hautement significative). En revanche une augmentation significative dans le bilan hépatique (TGO, TGP,  $\gamma$ -GT) a été observée chez les hypothyroïdiens stéatosiques. Néanmoins, une augmentation hautement significative du taux plasmatique de TSH a été notée chez les sujets hypothyroïdiens atteints de la NAFLD, par contre aucune différence significative des taux plasmatiques de la T4 et T3 n'a été observée entre les deux groupes. En conclusion, l'hypothyroïdie associée à la NAFLD engendre des troubles métaboliques importants et son association à une surconsommation des aliments sucrés est un facteur de risque d'évolution de la stéatose hépatique non alcoolique.

**Mots clés:** NAFLD – Hypothyroïdie – Sucres – TSH — NASH.

## **Abstract:**

Non-alcoholic fatty liver disease, is a global public health issue due to an increasing incidence. It predicts the occurrence of metabolic complications associated with insulin resistance, such as diabetes or cardiovascular diseases. Hypothyroidism is a chronic disease with a high response worldwide. It is associated with non-alcoholic fatty liver disease with discordant results. However, the relationship between the two diseases is not yet well understood.

The aim of our work is to study the relationship between NAFLD and hypothyroidism by evaluating the lipid, liver, and thyroid profile in hypothyroid individuals with NAFLD and comparing them to hypothyroid controls. For this purpose, a questionnaire was drawn up for these people as well as the determination of biochemical parameters.

Our study included 42 patients residing in the wilaya of Ain T'emouchant with an average age between 20 and 82 years of which 21 subjects were hypothyroid and 21 subjects hypothyroid. The data on the consumption of sugary foods which were collected using a food frequency questionnaire revealed that more than half of the patients with NAFLD consumed sugary drinks, cakes, and sweets compared to the controls. According to our results, there were no significant differences in weight, height, body mass index (BMI), and PPO between the two groups. The lipid profile revealed that NAFLD patients had significantly higher triglyceride levels compared to controls, and significantly (highly significantly) lower plasma HDL cholesterol levels. On the other hand, a significant increase in liver function tests (TGO, TGP,  $\gamma$ -GT) was observed in the steroidal hypothyroid patients. Nevertheless, a highly significant increase in plasma TSH level was noted in hypothyroid subjects with NAFLD, however no significant difference in plasma T4 and T3 levels was observed between the two groups. In conclusion, hypothyroidism associated with NAFLD causes significant metabolic disorders and its association with overconsumption of sugary foods is a risk factor for the progression of nonalcoholic fatty liver disease.

**Key words:** NAFLD - Hypothyroidism - Sugars - TSH -- NASH.

## ملخص:

مرض الكبد الدهني غير الكحولي هو قضية صحية عامة عالمية بسبب زيادة معدل الإصابة. يتنبأ بحدوث مضاعفات التمثيل الغذائي المرتبطة بمقاومة الأنسولين ، مثل مرض السكري أو أمراض القلب والأوعية الدموية. قصور الغدة الدرقية هو مرض مزمن يتم الاستجابة له بشكل كبير في جميع أنحاء العالم. ويرتبط مع مرض الكبد الدهني غير الكحولي مع نتائج متضاربة. ومع ذلك ، فإن العلاقة بين المرضين ليست مفهومة جيدا بعد.

الهدف من عملنا هو التحقيق في العلاقة بين مرض الكبد الدهني غير الكحولي وقصور الغدة الدرقية من خلال تقييم ملف تعريف الدهون والكبد والغدة الدرقية لدى الأشخاص الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية المصابين بمرض الكبد الدهني غير الكحولي ومقارنته بضوابط الغدة الدرقية. لهذا الغرض ، تم إنشاء استبيان بالقرب من هؤلاء الأشخاص بالإضافة إلى جرعة المعلومات الكيميائية الحيوية.

شملت دراستنا 42 مريضا يقيمون في ولاية عين تموشنت بمتوسط عمر يتراوح بين 20 و 82 عاما بما في ذلك 21 شخصا يعانون من قصور الغدة الدرقية الدهني و 21 شخصا يعانون من قصور الغدة الدرقية ، وكشفت بيانات عن استهلاك الأطعمة السكرية التي تم جمعها باستخدام استبيان تردد الطعام أن أكثر من نصف مرضى الكبد الدهني غير الكحولي يستهلكون المشروبات السكرية والكعك والحلويات مقارنة بشهود عيان. بناء على نتائجنا ، لا يوجد فرق كبير بين الوزن والطول ومؤشرات كتلة الجسم ومقياس محيط الخصر بين المجموعتين. يكشف توازن الدهون أنه في المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الدهني غير الكحولي ، يكون مستوى الدهون الثلاثية أعلى بكثير مقارنة بالأشخاص الخاضعين للتحكم ، وانخفضت مستويات الكوليسترول الحميد في البلازما بشكل كبير (بشكل كبير للغاية).. من ناحية أخرى ، لوحظت زيادة كبيرة في توازن الكبد (TGO ، TGP ،  $\gamma$ -GT) في قصور الغدة الدرقية الدهني. ومع ذلك ، لوحظت زيادة كبيرة للغاية في مستويات الهرمون المنبه للغدة الدرقية في البلازما في الأشخاص الذين يعانون من قصور الغدة الدرقية مع مرض الكبد الدهني غير الكحولي ، ولكن لم يلاحظ أي فرق كبير في مستويات البلازما T3 و T4 بين المجموعتين. في الختام ، يسبب قصور الغدة الدرقية المرتبط بمرض الكبد الدهني غير الكحولي اضطرابات استقلابية كبيرة وارتباطه بالإفراط في استهلاك الأطعمة السكرية هو عامل خطر لتطور مرض الكبد الدهني غير الكحولي.

**الكلمات المفتاحية:** مرض الكبد الدهني غير الكحولي - قصور الغدة الدرقية - السكريات - الهرمون المنبه للغدة الدرقية - التهاب الكبد الدهني غير الكحولي.

# Table des matières

Liste des abréviations.....	
Liste des figures.....	
Listes des tableaux.....	
Liste des annexes.....	
Introduction Générale.....	1

## Synthèse bibliographique

I. La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) .....	4
I.1. Définition et prévalence .....	4
I.2. symptômes .....	4
I.3. Diagnostic: .....	5
I.4. Moyens du diagnostic .....	5
I.4.1. Imagerie médicale .....	5
I.4.2. Examen biologique .....	6
I.5. physiopathologie .....	6
I.6. Rôle des sucres dans la pathogénèse de la NAFLD.....	9
I.7. Relation entre stéatose et syndrome métabolique .....	10
I.7.1. Résistance à l'insuline.....	10
I.7.2. Obésité abdominale.....	10
I.7.3. Hyperglycémie .....	10
I.7.4. hypertension artérielle (HTA).....	11
I.7.5. Dyslipidémie .....	11
I.7.6. Inflammation.....	11
I.7.7. Stress oxydant .....	11
II. Rappels sur la glande thyroïde.....	12
II.1. L'hypothyroïdie.....	14
II.1.1. Généralités .....	14

II.2. L'origine de l'hypothyroïdie.....	15
II.2.1 L'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne .....	15
II.2.1.1 Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires.....	15
II.2.1.2. Thyroïdites non auto-immunes .....	16
II.2.2. L'hypothyroïdie d'origine centrale.....	16
II.3. Facteurs de risque .....	17
II.4. Conséquences de la maladie thyroïdienne sur la santé .....	17
III. Relation entre l'hypothyroïdie et la stéatose hépatique non alcoolique .....	19
IV. Traitement de la stéatose hépatique non alcoolique et l'hypothyroïdie .....	21

### **Matériel et méthodes**

I. Type et lieu de l'étude.....	23
I.1. La population étudiée.....	23
II. Méthode de collecte des données .....	23
II.1. Enquête nutritionnelle.....	23
II.2 Paramètres biologiques.....	24
II.2.1 Prélèvements sanguins.....	24
II.2.2 Paramètres biochimiques .....	24
II.2.3. Profil lipidique.....	24
II.2.4. Profil hépatique.....	25
II.2.5 Dosage du TSH, T3 et T4 .....	26
III. Analyse statistique.....	26

### **Résultats et interprétation**

I. Caractéristiques de la population étudiée .....	28
II. La fréquence de consommation des aliments sucrés .....	29
III. Exploration des paramètres biochimiques.....	31
III.1. le profil lipidique.....	31
III.2. le profil hépatique.....	34

III.3. le profil thyroïdien..... 36

Discussion ..... 40

**Conclusion et perspectives**

Conclusion..... 47

Perspectives ..... 48

Références bibliographiques ..... 50

Annexe ..... 59

## Liste des abréviations

**AC** :Acétyl-CoA

**AG**: Acide Gras

**AGL** :Acide gras libre

**ALAT**: Alaline amino transférase

**AMPc**: Adénosine mono phosphate cyclique

**AMPK**: AMP-activated protein kinase

**Anti-TPO**: anti-thyroperoxydase

**ApoB**: Apolipoprotéine B

**ASAT**: Aspartate amino transférase

**ATGL** : Adipose triglyceride lipase

**AVC** :Accident vasculaire cerebral

**CBC**: numération sanguin complète

**ChREBP** :Carbohydate-responsive element-binding protein

**CT** :Cholestérol total

**CV** :Cardiovasculaire

**DT2** :Diabète type 2

**FIB4**:(Fibrosis-4 index)

**FS** :Fibro Scan (elastometrie transitionelle)

**FT3**: Tri-iodo thyronine libre

**FT4**:Thyroxinelibre

**FT** :Fibrotest

**GGT**:  $\gamma$ -glutamyl transférase

**GLUT**: Glucose transporter

**HCC** :Carcinome hépatocellulaire

**HDL** :High density lipoprotein

**HMG-CoA réductase**: Hydroxy méthylglutaryl-CoA réductase

**HT**: hormone thyroïdienne

**HTA** :Hypertension artérielle

**IL-6**: Interleukine-6

**IMC**: Indice de la masse corporelle

**IR** :Insulino-résistance

**IRM** :imagerie par résonance magnétique

**LDL**: Low density lipoprotein

**MCV**: maladies cardiovasculair

**NAFLD**: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

**NASH**: Non-Alcoholic Steato-Hepatitis

**NF-*κ*B**: facteur nucléaire kappa beta

**NFS**: numération formule sanguine

**nm**: Nanomètre

**OMS**: Organisation Mondiale De La Santé

**PBH** :Ponction Biopsie Hépatique

**PKA** :Protéine Kinase A

**PPAR** :peroxisome proliferator-activated receptor

**PPO**: Périmètre péri ombilical

**QFA**: Questionnaire de fréquence alimentaire

**SM**: Syndrome Métabolique

**SREBP-1c**: Sterol regulatory element-binding transcription factor 1

**T3**: Tri-iodo thyronine

**T4:**Thyroxine

**TCA:**Tricarboxylic acid

**TDM:** tomodensitométrie

**TG/FFA:**Triglycérides/acidesgraslibres

**Tg:** thyroglobuline

**TG:** Triglyceride

**TNF- $\alpha$ :** Tumor Necrosis Factor alpha

**TRH:**Thyrotropin Releasing Hormone

**TSH:** Thyroid Stimulating Hormone

**VLDL:** Very low density lipoproteins

**$\beta$ -OX:**  $\beta$ -oxydation

## Liste des figures

Figure I: La pathophysiologie de la NAFLD.....	07
Figure II: Évolution de la stéatose hépatique (NAFLD), en hépatite stéatosique (NASH) cirrhotique et finalement en Carcinome hépatocellulaire (CHC).....	08
Figure III : Anatomie de la thyroïde.....	12
Figure IV: Structure des follicules thyroïdiens.....	13
Figure V : Synthèse des hormones thyroïdiennes régulée par l'axe thyroïdienne.....	14
Figure VI: Mécanismes pathogènes liant l'hypothyroïdie primaire au développement de la NAFLD.....	21
Figure VII : Fréquence de consommation des boissons sucrées.....	30
Figure VIII : Fréquence de la consommation du café et thé.....	30
Figure IX : Fréquence de la consommation des Gâteaux et friandises.....	31
Figure X : Fréquence de la consommation de la confiture, miel et yaourt.....	31
Figure XI: Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les patients hypothyroïdiens stéatosiques et les témoins.....	32
Figure XII : Teneurs plasmatiques en cholestérol chez les patients hypothyroïdiens atteints De la NAFLD et les témoins .....	33
Figure XIII : Teneurs plasmatiques en HDL-C chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins.....	33
Figure XIV : Teneurs plasmatiques en LDL-C chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins.....	34
Figure XV : Teneurs plasmatiques en TGO (UI/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins.....	35
Figure XVI : Teneurs plasmatiques en TGP (UI/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins.....	35
Figure XVII : Teneurs plasmatiques en $\gamma$ -GT (UI/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins.....	36
Figure XVIII : Teneurs plasmatiques en TSH ( $\mu$ UI/ml) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins.....	37
Figure XIX : Teneurs plasmatiques en FT4(pmol/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins.....	37
Figure XX : Teneurs plasmatiques en FT3 (pmol/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins.....	38

## **Listes des tableaux**

Tableau I : les paramètres associant la présence de stéatose hépatique.....	06
Tableau II : les caractéristiques de la population étudiée.....	28

## **Liste des annexes**

Annexe: Le questionnaire de fréquence alimentaire.....	59
--	----

# **Introduction Générale**

### Introduction Générale

Les maladies non alcooliques du foie gras ou « Non Alcoholic Fatty Liver Diseases » (NAFLD) sont un problème majeur de santé publique. Elles représentent aujourd'hui la plus grande cause de pathologies hépatiques chroniques dans les pays développés. Une étude épidémiologique révèle qu'un adulte sur quatre souffre de NAFLD à travers le monde (**Younossi et al., 2016**). La NAFLD est en étroite corrélation avec l'obésité, la dyslipidémie, l'insulino-résistance et l'hypertension et se définit donc comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique (**Chalasani et al., 2012**). En plus de l'accumulation de lipides, la Non-Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) est caractérisée par des lésions chroniques des cellules hépatiques ainsi qu'une infiltration de cellules inflammatoires. La NASH peut être compliquée par des stades critiques tels que la cirrhose et le cancer du foie pouvant entraîner la mort. Dans les pays développés, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est en augmentation, la NAFLD représentant 25 % des cas (**Michelotti, Machado et Diehl 2013**).

Les glucides ingérés sont le principal stimulateur de la lipogenèse de novo dans le foie, l'organe cible de la maladie, et sont plus susceptibles de contribuer directement à la NAFLD que l'apport en graisses alimentaires (**Pollock et al., 2012**).

Récemment, l'hypothyroïdie a été associée à la NAFLD. L'hypothyroïdie est le résultat d'un déficit en hormones thyroïdiennes, qui peut être d'origine périphérique ou centrale. La prévalence de l'hypothyroïdie primaire est plus élevée, en particulier chez les femmes et les personnes âgées. Les symptômes cliniques sont aspécifiques. La confirmation de l'hypothyroïdie est actuellement basée sur des plages de référence définies statistiquement pour la TSH et la thyroxine libre. Les besoins en hormones thyroïdiennes dépendent du poids corporel et de la profondeur de l'hypothyroïdie. Une attention particulière doit être portée à la forme complexe, qui survient principalement chez les patients âgés présentant une insuffisance coronarienne (**hadj kacem et al., 2018**).

La relation entre l'hypothyroïdie et la NAFLD suggère que les hormones thyroïdiennes pourraient être des facteurs contributifs dans la pathogenèse de la NAFLD (**Eshraghian, 2014**). Cependant, la pathogenèse sous-jacente à une telle association est complexe et n'est pas entièrement comprise (**Amedeo Lonardo et al., 2018**).

Afin de mieux comprendre les mécanismes pathogènes qui impliquent l'association de la NAFLD à l'hypothyroïdie, une étude rétrospective des cas et des témoins a été réalisée dans

## **Introduction Générale**

---

notre wilaya ainsi qu'une enquête alimentaire, basée sur la consommation d'aliments sucrés, accompagnée des mesures anthropométriques et de paramètres biochimiques.

Pour évaluer les taux des lipides et le profil hépatique chez les patients hypothyroïdiens atteints de NAFLD par rapport aux sujets atteints uniquement d'hypothyroïdie pris comme témoins.

# **Synthèse bibliographique**

### Synthèse bibliographique

#### I. La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)

##### I.1. Définition et prévalence

La NAFLD en anglais "non-alcoholic fatty liver disease" est une affection caractérisée par l'accumulation anormale de graisse dans les hépatocytes (**Angulo, 2002**). L'accumulation de graisses dans plus de 5% des hépatocytes définit une stéatose du foie significative. Lorsque celle-ci atteint plus de 66 % des hépatocytes la stéatose est considérée comme sévère (**Kleiner et al., 2005; Bedossa et al., 2012**). Cette maladie est intimement associée aux facteurs métaboliques, comme l'obésité viscérale, l'insulinorésistance, ainsi que la dyslipidémie et le diabète de type 2 (**Marchesini et al., 2001**). La NAFLD occupe un large spectre allant de la stéatose simple à la stéatohépatite non alcoolique, en anglais non-alcoholic steatohepatitis (NASH), à différents stades de fibrose jusqu'à la cirrhose (**Angulo, 2002**).

La prévalence de la NAFLD varie beaucoup en fonction de la région géographique et de la méthode diagnostique employée. Il est actuellement estimé que 20-25% de la population adulte au niveau mondial à une stéatose. Aux Etats-Unis, il est estimé qu'un tiers de la population adulte a une stéatose (**Shi et al., 2008**). La prévalence de la NAFLD en Europe et au Moyen Orient varie entre 20% et 30% (**Yun et al., 2009**). D'autres études au Japon et en Chine retrouvent une prévalence de la NAFLD similaire à celle retrouvée en Europe (20%- 30% au Japon et 15%-30% en Chine) (**Park et al., 2009**). En raison de l'adoption d'un mode de vie sédentaire et des habitudes diététiques de pays occidentaux, la prévalence de la NAFLD a significativement augmenté dans les pays en voie de développement. La prévalence de la NAFLD dans les régions urbaines de l'Inde est semblable à celle de l'Europe et varie entre 16% et 32% (**Lesmana et al., 2012**). Cependant, en interrogeant la bibliographie, nous n'avons pas trouvé de prévalence dans notre pays.

##### I.2. symptômes

La majorité des patients atteints de la NAFLD sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques, comme une fatigue ou une douleur de l'hypocondre droit (**Day 2011**). La maladie peut être suspectée par la mise en évidence d'une anomalie des tests hépatiques ou par la mise en évidence (souvent fortuite) à l'échographie abdominale d'une stéatose hépatique. Les patients cirrhotiques d'origine stéatosique ont les symptômes typiques

d'hépatopathie chronique comme les angiomes stellaires, une circulation collatérale, un ictère ou une ascite (**Fedchuk, 2014**).

### **I.3.Diagnostic:**

Le diagnostic de la NAFLD nécessite l'exclusion d'autres causes de maladie hépatique, comme une consommation excessive d'alcool, une prise chronique de traitement hépatotoxique ou les hépatites (virales, auto-immune, médicamenteuse), une lipodystrophie, une hémochromatose ou une maladie de Wilson et les troubles alimentaires (malnutrition, nutrition parentérale, perte de poids rapide) (**Dowman et al., 2011; Adams et Feldstein. 2011**).

### **I.4. Moyens du diagnostic**

#### **I.4.1. Imagerie médicale**

Les différentes méthodes d'imagerie, comme l'échographie, le scanner ou tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utilisées actuellement pour le diagnostic de la NAFLD. Ils permettent d'identifier la présence d'une stéatose histologique évaluée à plus de 20 ou 30% mais ils ne sont pas capables de détecter la stéatohépatite ou les différents stades de fibrose (**Angulo, 2002**).

Actuellement, l'échographie abdominale reste la méthode la plus utilisée pour le diagnostic de la NAFLD (**Chalasani et al. 2012**).

Le scanner présente des performances diagnostiques similaires à l'échographie avec un seuil de détection de 20%-30% (**Lee et al., 2007**).

L'IRM (conventionnelle ou couplée à la spectroscopie par protons), semble être une méthode plus performante pour le diagnostic de la stéatose hépatique et permet de détecter des seuils inférieurs par rapport à l'échographie et au scanner (**Fishbein et al., 2005**).

Le FibroScan est un appareil permettant un diagnostic et une quantification non invasifs de la fibrose hépatique. La procédure est basée sur l'élastographie transitoire et permet d'enregistrer la rigidité du foie en mesurant la vitesse de l'onde de cisaillement à travers le parenchyme hépatique (**Lamproye et Belaiche. 2019**).

La biopsie hépatique reste actuellement le seul moyen diagnostique de la stéatohépatite. Ceci est basé sur l'association de trois lésions : la stéatose macrovésiculaire (>5% des hépatocytes), l'inflammation lobulaire et la ballonnisation hépatocytaire (**Brunt 2012**).

### I.4.2. Examen biologique

**Score de fibrose NAFLD** : Le système de notation le plus largement validé comprend six paramètres (âge, IMC, présence d'IFG/DM, plaquettes, albumine et rapport AST/ALT (**Packer et Cadenas, 2013**). Le FIB4 : (**Fibrosis-4 index**) est considéré comme un biomarqueur du risque de fibrose sévère (**Baillargeon, 2015**).

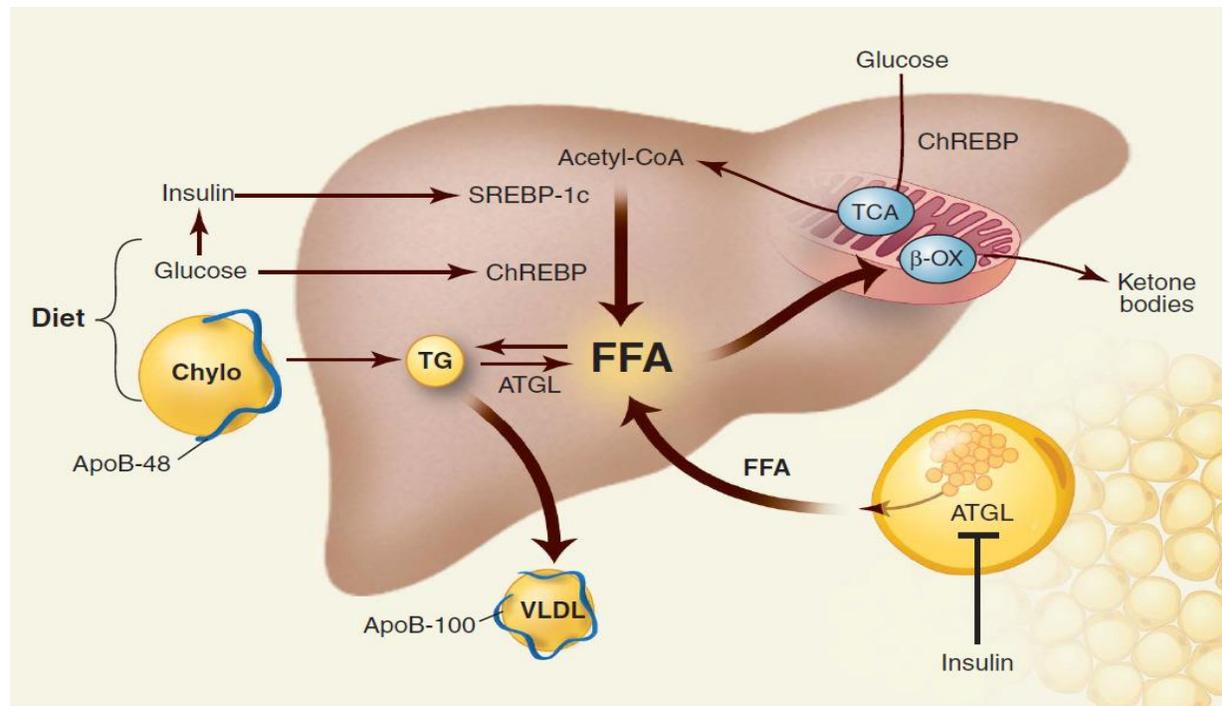
**Steato-Test** : L'association du Fibro-Test et de l'Acti-Test a un indice de masse corporelle, un cholestérol sérique, des triglycérides et une glycémie ajustés en fonction de l'âge et du sexe, signe de fibrose et de stéatose (**Packer et Cadenas, 2013**).

**Tableau I : Les paramètres associant la présence de stéatose hépatique (Jérôme Boursie 2019).**

<b>Tour de taille</b>	<b>≥94 cm pour les hommes (caucasiens) ≥80 cm pour les femmes</b>
<b>Pression artérielle</b>	systolique ≥130 mm Hg et/ou diastolique ≥85 mm Hg ou traitement anti- hypertenseur
<b>Glycémie à jeun</b>	≥100 mg/dL (> 5.5 mmol/L) Ou diabète de type 2
<b>tryglycérides</b>	≥150 mg/dL (≥ 1.7 mmol/L) Ou traitement hypolipémiant
<b>HDL-Cholestérol</b>	< 40 mg/dL (< 1.0 mmol/L) pour les hommes < 40 mg/dL (< 1.3 mmol/L) pour les femmes

### I.5. physiopathologie

Plusieurs mécanismes physiopathologiques pourraient être à l'origine de la NAFLD. L'hypothèse des "multi-hit" (initialement "double-hit") est la théorie la plus connue pouvant expliquer la pathogenèse de la NAFLD. Le premier hit favorise la stéatose alors que de multiples autres hits favorisent l'apparition des lésions nécrotico-inflammatoires et la progression de la fibrose (Figure 1) (**Fedchuk, 2014**).



**Figure I. La pathophysiologie de la NAFLD(Cohen JC *et al.*,2011).**

La stéatose est le résultat d'un déséquilibre entre la synthèse d'acides gras et leur dégradation. Plusieurs événements concourent à l'accumulation de triglycérides dans le foie : l'afflux d'acides gras secondaire à une augmentation de la lipogenèse (synthèse de novo d'acides gras), le relargage d'acides gras par la lipolyse adipocytaire, l'altération de leur exportation sous forme des lipoprotéines de très basse densité et de leur oxydation mitochondriale et peroxysomale (Fedchuk, 2014).

L'insulino résistance entraîne une accumulation intrahépatique des acides gras libres, diminue la signalisation de l'insuline dans le muscle strié, augmente la production intrahépatique de glucose et favorise la néoglucogenèse ("first hit"). En présence d'une stéatose hépatique, l'activation d'une cascade inflammatoire associée à une interaction complexe entre les hépatocytes, le tissu adipeux, les cellules étoilées du foie et les cellules de Kupffer entraîne une progression vers la stéatohépatite (plusieurs "second hit") (Day et James 1998; Jou, Choi *et al.*, 2008).

L'interaction complexe entre adipokines et cytokines produites par les adipocytes et/ou les cellules inflammatoires infiltrant le tissu adipeux semble jouer un rôle crucial dans le syndrome métabolique et la NAFLD.

## Synthèse bibliographique

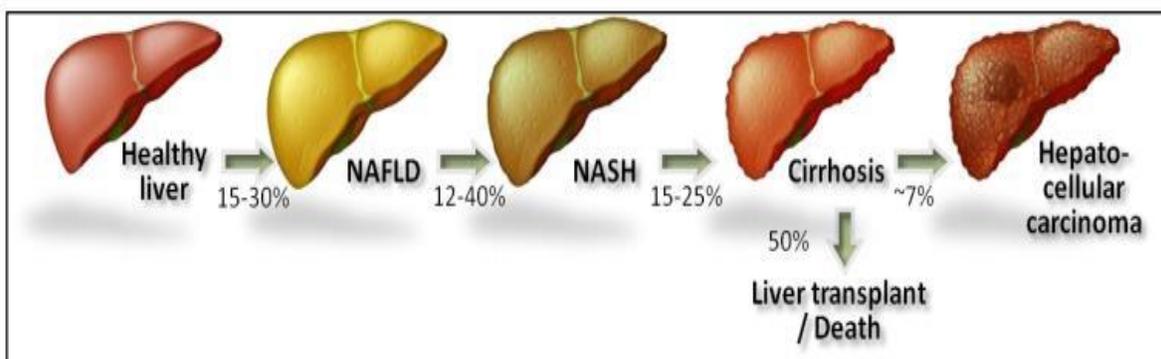
Les médiateurs inflammatoires ont également un rôle important dans le développement de la NASH. La quantité des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le facteur nucléaire kappa beta (*NF- $\kappa$ B*) (**Videla *et al.*, 2009**). De plus, la présence de protéines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumorale alpha (*TNF- $\alpha$* ) peuvent être impliqués dans la pathogénèse de la stéatose métabolique (**Hotamisligil *et al.*, 1995**). Les concentrations de *TNF- $\alpha$*  sont corrélés à la sévérité de l'inflammation et de la fibrose hépatique (**Crespo *et al.*, 2001; Abiru *et al.*, 2006**).

L'adiponectine joue un rôle important dans la régulation des acides gras en inhibant la gluconéogenèse hépatique (**Yamauchi *et al.*, 2002**). La concentration d'adiponectine, inversement corrélé à la quantité de tissus adipeux, est réduite chez les patients obèses (**Lafontan et Viguerie. 2006**).

Cependant, non seulement la quantité, mais aussi la qualité d'alimentation pourraient jouer un rôle important pour le développement et la progression de la NAFLD. Les régimes riches en acides gras saturés et en cholestérol et pauvres en acides gras polyinsaturés, en fibres et en vitamines antioxydantes C et E (**Musso *et al.*, 2003**) ont été associés à la NASH.

Le microbiote intestinal peut être aussi impliqué dans la pathogénèse de la NAFLD de plusieurs façons, en provoquant la prédisposition à l'obésité, l'induction de l'insulinorésistance et/ou l'inflammation hépatique (**Abu-Shanab et Quigley 2010**).

La NAFLD est une affection bénigne chez la majorité des patients. Cependant, selon ce qui a été cité précédemment, la NAFLD peut évoluer à la fibrose ensuite vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (CHC) (**Figure 2**).



**Figure II: Évolution de la stéatose hépatique (NAFLD), en hépatite stéatosique (NASH), cirrhose et finalement en Carcinome hépatocellulaire (CHC) (Rinella, 2015).**

### I.6. Rôle des sucres dans la pathogénèse de la NAFLD

Des effets nocifs du sucre sur la santé humaine ont été proposés à de nombreuses reprises dans l'histoire de la nutrition, (**Carton, 1912**) et ce n'est qu'au début du XXI<sup>e</sup> siècle que les nutritionnistes et les agences de santé publique se sont focalisés sur les effets potentiellement néfastes des sucres (**Seysselet et al., 2018**).

En 1912, le nutritionniste français Paul Carton identifiait le sucre industriel comme l'un des trois « aliments meurtriers » pour l'humain, les deux autres étant l'alcool et la viande (**Carton, 1912**).

Un autre nutritionniste anglais **John Yudkin**, proposait dans son ouvrage « **Pure, White and Deadly** » l'hypothèse que le sucre, plus que les graisses alimentaires, jouait un rôle prépondérant dans la pathogénèse des maladies métaboliques et cardiovasculaires (**Yudkin, 2013**).

Les sucres alimentaires, de type fructose et sucrose (saccharose, glucose, fructose) augmentent les risques d'obésité, de diabète de type 2, de syndrome métabolique, de stéatose hépatique et de maladies cardiovasculaires (MCV) (**Ouyang et al., 2008; Stanhope et Havel, 2009; Malik et al., 2010; Maersk et al., 2012**). Le fructose augmente tout particulièrement le stress oxydatif et l'insulino-résistance qui sont des facteurs de risque de la NASH (**Abdelmalek et al., 2010**). Une étude réalisée chez des enfants et des adultes atteints de la NAFLD démontre qu'une consommation quotidienne de fructose est associée à une augmentation du stade de fibrose (**Abdelmalek et al., 2010**). En effet, le fructose est un substrat hautement lipogénique (**Dekker et al., 2010; Lim et al., 2010**). La capacité du fructose à induire la lipogénèse de novo provient de sa métabolisation quasi exclusive par le foie et donc de sa capacité supérieure à produire des triglycérides par la *lipogénèse de novo* (**Herman et Samuel, 2016**).

Le fructose alimentaire pourrait aussi contribuer directement au développement de la fibrose hépatique comme il a été démontré dans plusieurs modèles murins tels que les régimes riches en graisses, en cholestérol et/ou en sucrose (**Kohli et al., 2010; Charlton et al., 2011; Ishimoto et al., 2013**).

### 1.7. Relation entre stéatose et syndrome métabolique

Décrit dans la première partie du XXe siècle, sa définition et sa sémantique ont évolué en fonction des connaissances, avec d'une part une caractérisation précise du «syndrome X» qui pointe l'insulinorésistance comme l'anomalie physiopathologique la plus souvent associée (Stefanska *et al.*, 2015). Ce syndrome comprend une perturbation de l'homéostasie du glucose et de l'insuline ainsi que la présence d'une dyslipidémie, d'hypertension artérielle, d'un état pro-inflammatoire et pro-thrombotique (Fernandez & Murillo, 2016).

#### I.7.1. Résistance à l'insuline

L'expression "résistance à l'insuline" est utilisée pour désigner une réduction de l'efficacité gluco-régulatrice de l'insuline. L'insuline est une hormone aux actions biologiques multiples, cette hormone régule l'homéostasie du glucose en favorisant la captation du glucose par le tissu adipeux et le muscle et en prévenant la production de glucose via l'inhibition de la glycogénolyse et de la gluconéogenèse dans le foie (Grygiel-Górniak *et al.*, 2014).

#### I.7.2. Obésité abdominale

L'obésité se caractérise par une augmentation de la masse adipeuse dans différentes régions du corps, dans la partie haute du corps au cours des obésités androïdes, dans la partie basse au cours des obésités gynoïdes et globale dans les obésités sévères (Mikkelsen *et al.*, 2016).

Les conséquences de l'obésité sur l'état de santé sont nombreuses, allant d'un risque accru de décès prématuré à plusieurs maladies non mortelles mais qui altèrent la qualité de vie (Davis *et al.*, 2012; Miranda *et al.*, 2014).

#### I.7.3. Hyperglycémie

L'hyperglycémie qui accompagne la résistance à l'insuline résulte d'une diminution du transport du glucose vers les tissus périphériques comme le muscle et le tissu adipeux, de la diminution de son stockage au niveau hépatique, de l'altération de la glycogénolyse et d'une néoglucogenèse hépatique. L'hyperglycémie chronique induit de nombreuses altérations de la paroi vasculaire au niveau cellulaire, perturbe sa fonction et est associée à une accélération des processus d'athérosclérose. Le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle est en relation directe avec les complications vasculaires qu'il entraîne (Cherif *et al.*, 2017).

### **I.7.4. hypertension artérielle (HTA)**

l'hypertension artérielle est définie comme une élévation chronique de la pression artérielle systolique supérieure à 140 mmhg et/ ou la pression artérielle diastolique supérieure à 80 mm hg (**hall et al., 2012**). La fréquence de l'hypertension artérielle en Algérie est de 24,93%, elle est plus élevée chez les femmes que chez les hommes (28,45% vs 19,98%) (**INSP , 2010**).

### **I.7.5. Dyslipidémie**

La dyslipidémie du syndrome métabolique (SM) se caractérise par une augmentation des triglycérides associée à une diminution du cholestérol-HDL et par la présence de LDL modifiées (**Nazare et al., 2015**).

Cette dyslipidémie athérogène est une caractéristique des individus présentant une obésité, une insulino résistance, un SM et un diabète de type II. Les LDL petites et denses sont plus susceptibles à l'oxydation, ont une affinité réduite pour le récepteur LDL, et se lient d'avantage à la paroi des artères, qui va contribuer à l'altération de la fonction endothéliale (**Virdis et al., 2013**).

### **I.7.6. Inflammation**

Au-delà des anomalies métaboliques précédemment décrites, le syndrome métabolique est également caractérisé par un état inflammatoire systémique chronique qui a des effets délétères sur le métabolisme des lipides et des lipoprotéines, sur l'homéostasie de la paroi endothéliale et sur le stress oxydant (**Emanuela et al., 2012**).

L'inflammation joue également un rôle dans la dyslipidémie notamment via l'action lipolytique du  $TNF\alpha$ , ce qui accroît la sécrétion d'acides gras libres du tissu adipeux et favorise la captation et l'entreposage de ceux-ci par les tissus sensibles à l'insuline autres que le tissu adipeux (**Shafiee et al., 2015; Pant et al., 2014; Ahonen et al., 2012**).

### **I.7.7. Stress oxydant**

Le stress oxydatif résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants / antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires, les lipides avec altérations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation (**Friedenreich et al., 2016**).

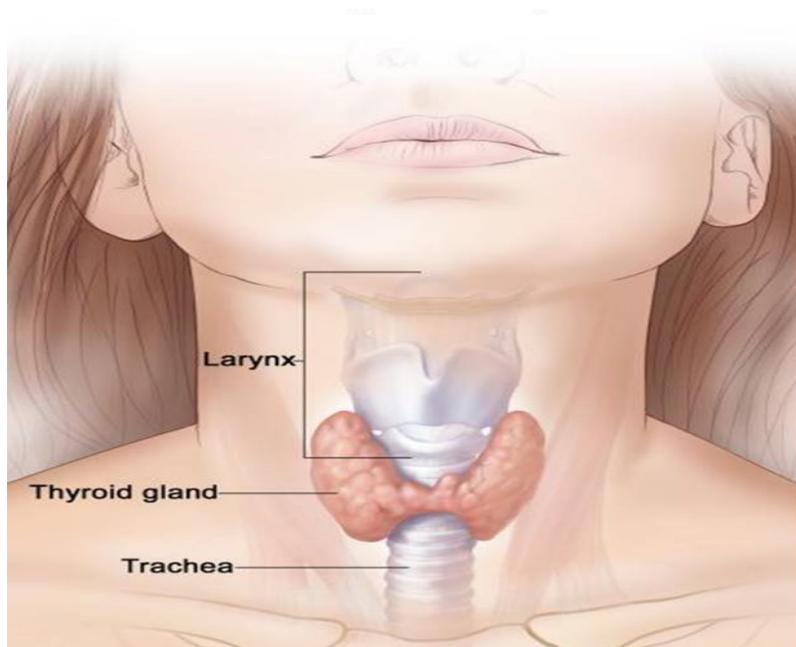
## Synthèse bibliographique

---

La résistance à l'insuline, l'inflammation et le stress oxydant sont inter-reliés, chacun pouvant induire les deux autres composantes et contribuent à la manifestation clinique notamment de la dyslipidémie et la dysfonction endothéliale (**Choi *et al.*, 2011**).

### II. Rappels sur la glande thyroïde

La thyroïde est une glande endocrine localisée au niveau de la région cervicale médiane basse du cou, devant la trachée et sous le larynx. Elle pèse entre 20 et 30g et est composée de deux lobes mesurant 5 à 6 cm de hauteur et environ 2 cm d'épaisseur, qui sont reliés par un isthme lui conférant une forme de papillon (Figure 3). C'est un organe très vascularisé qui s'organise en follicules de 50 à 500 $\mu$ m de diamètre, la taille variant selon l'âge de la personne et l'activité glandulaire (**Maenhaut *et al.*, 2000 ; Hillary et Balasubramanian.2017**).



**Figure III : Anatomie de la thyroïde (Terese Winslow LLC,2012).**

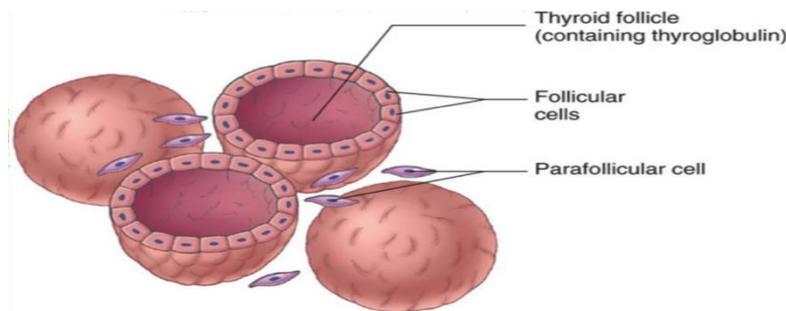
Un follicule représente l'unité morfo-fonctionnelle de la thyroïde. De forme sphérique ou ovoïde, il est délimité par un épithélium uni-stratifié composé de cellules de forme cuboïde : les thyrocytes (ou cellules folliculaires) contenant un colloïde composé essentiellement d'une

## Synthèse bibliographique

---

glycoprotéine : la thyroglobuline (TG), précurseur des hormones thyroïdiennes (Figure 4) (Maenhaut *et al.*, 2000).

La thyroïde est aussi constituée de cellules parafolliculaires ou cellules C, intercalées entre les follicules. Elles ont pour rôle de sécréter la calcitonine, une hormone hypocalcémiante, elles représentent 1% de la population cellulaire thyroïdienne chez l'adulte (Maenhaut *et al.*, 2000).



**Figure IV: Structure des follicules thyroïdiens (The McGraw-Hill Companies, Inc,2012).**

Le principal mécanisme de régulation de la production des hormones thyroïdiennes est l'axe hypothalamo-hypophysaire (ou axe thyroïdienne). En effet, la thyroïde est activée par la TSH (Thyroid Stimulating Hormone), sécrétée par l'antéhypophyse, qui est elle-même stimulée par la TRH (Thyrotropin-releasing hormone), une hormone sécrétée par l'hypothalamus. Il existe un rétro-contrôle négatif des hormones T3 et T4 qui agissent sur la production de TSH permettant un auto-contrôle des hormones sur leur propre synthèse (Figure 5) (Hoermann *et al.*, 2015).

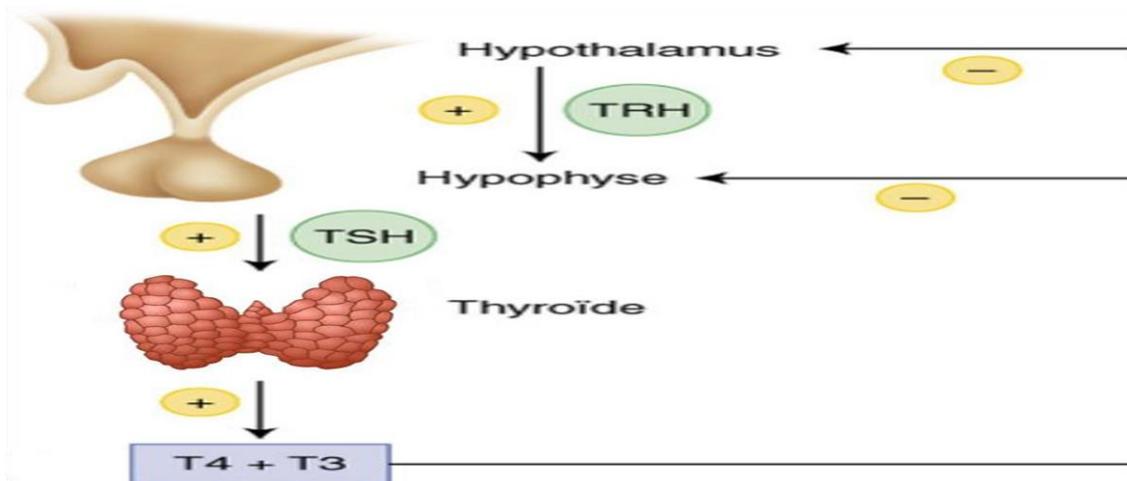


Figure V : Synthèse des hormones thyroïdiennes régulée par l'axe thyroïdienne  
(Gauchez,2014).

## II.1. L'hypothyroïdie

### II.1.1. Généralités

L'hypothyroïdie est la conséquence d'un déficit en hormones thyroïdiennes qui peut être dû soit à une atteinte de la glande thyroïde elle-même (hypothyroïdie primaire ou hypothyroïdie périphérique) ou bien à une atteinte hypothalamo-hypophysaire (insuffisance thyroïdienne ou hypothyroïdie secondaire ou hypothyroïdie centrale).

La prévalence de l'hypothyroïdie primaire est plus importante chez les femmes (7,5 % des femmes contre 3 % des hommes), chez les sujets âgés (10%), en cas de syndrome de Turner ou de trisomie 21 ou de diabète auto-immun ( **Chaker et al., 2017; Barbosa et al., 2009**).

L'insuffisance thyroïdienne est beaucoup plus rare que l'hypothyroïdie primaire, avec une prévalence estimée à 0,005 % dans la population. Elle constitue moins de 5 % des hypothyroïdies (**Barbosa et al., 2009**).

### II.2. L'origine de l'hypothyroïdie

#### II.2.1 L'hypothyroïdie d'origine thyroïdienne

##### II.2.1.1 Thyroïdites auto-immunes ou thyroïdites chroniques lymphocytaires

###### Thyroïdite de Hashimoto

La thyroïdite de Hashimoto se caractérise par un goitre ferme et irrégulier et la présence d'anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) circulants, à des taux qui peuvent être très élevés (**Pearce *et al.*, 2003; Ladsous *et al.*, 2016**).

###### Thyroïdite atrophique (myxœdème primaire)

Elle présente des mécanismes auto-immuns communs avec la thyroïdite de Hashimoto, cependant celle-ci ne possède pas de goitre. Les anticorps antithyroïdiens sont moins élevés. Elle représente souvent l'évolution de la maladie d'Hashimoto et se déclare vers la cinquantaine d'année. (**Laboureau *et al.*, 2018**).

###### Thyroïdite auto-immune du post-partum

La thyroïdite post-partum touche 5-10 % des femmes dans l'année de l'accouchement. Dans la plupart des cas, elle apparaît chez les femmes ayant déjà une concentration sérique d'anticorps antithyroïdiens plus élevés pendant le 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse. Une phase de thyrotoxicose inaperçue peut apparaître avant les signes de l'hypothyroïdie, mais le plus souvent, cette hypothyroïdie se manifeste directement (**Laboureau *et al.*, 2018**).

### II.2.1.2. Thyroïdites non auto-immunes

#### Thyroïdite subaiguë de De Quervain

La thyroïdite subaiguë de De Quervain est le résultat d'une infection virale des voies respiratoires. Elle se manifeste par un syndrome inflammatoire et grippal et comporte un goitre ferme et douloureux. Souvent une phase de thyrotoxicose liée à la libération des hormones thyroïdiennes (HT) pendant la phase inflammatoire qui apparaît avant l'hypothyroïdie. Cette thyroïdite est le plus souvent transitoire (**Laboureau *et al.*, 2018**).

#### Thyroïdites sans anticorps (les anticorps bloquants)

Plusieurs dizaines d'années après une hyperthyroïdie due à la maladie de Basedow, l'hypothyroïdie s'installe fréquemment, causée par des anticorps anti-récepteurs de la thyroïde non pas stimulants, mais bloquants (**Coralie Brouet, 2011**).

#### Thyroïdites iatrogènes

L'hypothyroïdie d'origine iatrogène est secondaire à une réaction inflammatoire d'un traitement, d'une irradiation de la thyroïde ou d'une thyroïdectomie. Elle ressemble à la thyroïdite de De Quervain par la phase de thyrotoxicose puis d'hypothyroïdie, associée à un épisode d'inflammation (**Laboureau *et al.*, 2018**).

### II.2.2. L'hypothyroïdie d'origine centrale

L'hypothyroïdie d'origine centrale est une réduction de la sécrétion des hormones thyroïdiennes par une stimulation inadéquate de la TSH. Elle est souvent associée à des déficits hypophysaires. Les causes incluent toutes les pathologies qui affectent l'hypothalamus ou

l'hypophyse en regard de la sécrétion des HT : tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire, génétique, auto-immune, infectieux, hémorragie méningée etc (**Wémeau, 2010**).

### II.3. Facteurs de risque

Les facteurs de risque pour une hypothyroïdie sont :

- le sexe féminin (en particulier après 50 ans)
- la carence alimentaire en iode
- la grossesse (car les besoins en hormones thyroïdiennes augmentent durant cette période)
- les antécédents personnels ou familiaux de maladies de la thyroïde ou de maladies auto-immunes (diabète de type 1, insuffisance des glandes surrénales)
- des médicaments tels que le lithium, l'amiodarone, les antithyroïdiens utilisés pour traiter l'hyperthyroïdie
- les tumeurs de l'hypophyse
- d'autres traitements tels que l'iode radioactif, la chirurgie de la thyroïde, la radiothérapie au niveau du cou ou du cerveau (**Patrick-Meyer, 2011**).

### II.4. Conséquences de la maladie thyroïdienne sur la santé

L'hypothyroïdie est une pathologie endocrinienne provoquant un dysfonctionnement de la glande thyroïdienne (**Fragu, 1999**). L'hypothyroïdie est la conséquence d'un déficit en hormones thyroïdiennes qui peut être d'origine périphérique ou central, qui peut atteindre différents niveaux de l'organisme:

#### Au niveau hypométabolisme

Le métabolisme de l'organisme est complètement perturbé. Le ralentissement est observé dans sa globalité au niveau des principales fonctions vitales de l'organisme (**Leclère et al., 2001**).

#### Au niveau cardio-vasculaire

Dans l'hypothyroïdie, le cœur bat très lentement : On parle de bradycardie. Celle-ci est plus ou moins associée à une augmentation de la pression artérielle diastolique et une diminution de la pression artérielle systolique (**Ladsous et Wémeau, 2010**), (**Laboureau et al., 2009**).

### **Au niveau fertilité**

Dans l'hypothyroïdie, un risque d'infertilité est à prendre en compte, car celui-ci est lié à la carence en œstrogènes jouant un rôle sur la stimulation de l'ovaire (**Leclère *et al.*, 2001**).

### **Au niveau endocrinien**

L'hypothyroïdie est souvent liée à une insuffisance surrénale fonctionnelle, mais peut être aussi organique. Elle résulte d'un défaut de synthèse de cortisol ou d'une atteinte auto-immune des surrénales associées à une thyroïdite (**Ladsous et Wémeau, 2010**).

### **Au niveau du métabolisme des lipoprotéines**

Le profil athérogène est majeur dans l'hypothyroïdie qui perturbe le métabolisme lipidique. L'hypothyroïdie s'accompagne d'une hypercholestérolémie principalement. Elle se caractérise par une absorption intestinale du cholestérol. L'élévation de LDL est causée par une diminution de l'expression des récepteurs LDL et de l'activité des scavenger cells. Les HDL, transportant le cholestérol tissulaire vers le foie sont en décroissance. Les triglycérides et VLDL sont en augmentation lors de l'hypothyroïdie avancée par une dépression de l'activité de lipoprotéine lipase (**Laboureau *et al.*, 2009**).

### **Au niveau du métabolisme des glucides**

Il existe un ralentissement de l'absorption du glucose par le tube digestif avec une réduction de son application en périphérique. De plus, ces hormones thyroïdiennes accroissent la taille et le nombre de cellules d'îlots de Langerhans, tout en augmentant le métabolisme de l'insuline. (**Laboureau *et al.*, 2018**)

### Au niveau du métabolisme protéique

Lors de l'hypothyroïdie, une diminution de la synthèse protéique hépatique est présente, mais le ralentissement métabolique permet de diminuer son catabolisme limitant ainsi les conséquences. De plus, la présence d'une hyperuricémie provoquant des crises de goutte peut être le signe d'hypothyroïdie (**Laboureau et al., 2018**).

### III. Relation entre l'hypothyroïdie et la stéatose hépatique non alcoolique

La relation entre la NAFLD et l'hypothyroïdie a souvent été étudiée ces dernières années, avec des résultats discordants. L'hypothyroïdie a un spectre qui va du trouble subclinique à l'hypothyroïdie manifeste (**Mariscal et al., 2015**).

La glande thyroïde est impliquée dans la régulation du poids, de la température corporelle, du métabolisme des lipides, des acides biliaires et des glucides. En outre, l'hypothyroïdisme a été associé à l'obésité, Résistance à l'insuline (RI) et la syndrome métabolique (SM) (**Chang et al., 2017**), suggérant que les hormones thyroïdiennes pourraient être des facteurs contribuant à la pathogenèse de la NAFLD (**Eshraghian, 2014**).

En outre, des études antérieures ont signalé une augmentation de la prévalence de l'hypothyroïdie chez les patients atteints de NAFLD (**Silveira et al., 2009; Pagadala et al., 2012**). Certains auteurs ont suggéré que la prévalence de la NAFLD augmente en fonction du degré d'hypothyroïdie (**Chung et al., 2012**), tandis que d'autres études ont montré une relation dose-dépendante entre les niveaux de la TSH et la stéatose hépatique (**chung et al., 2012; Tao et al., 2015**).

D'autre part, une relation inversement proportionnelle entre les niveaux de FT4 et la NAFLD a été observée, la prévalence de la NAFLD étant plus faible chez les individus présentant des figures de FT4 plus élevés (**Ludwig, Holzner et al., 2015 ; Bano, Chaker et al., 2016**).

La physiopathologie entre l'hypothyroïdie et la NAFLD est complexe et n'est pas entièrement connue, les insulino-résistances hépatiques et périphériques étant proposés comme mécanismes possibles, ainsi que la présence de divers composants du SM. Certaines études ont montré que les hormones thyroïdiennes participent au métabolisme intra-hépatique des lipides, comme la bêta-oxydation des acides gras et leur entrée au niveau des mitochondries (**Hazlehurst**

et Tomlinson, 2013). L'estérification de ces acides gras et la diminution de l'activité des lipoprotéines lipases hépatiques peuvent induire la production des TG ( **Martínez ,Guillem *et al.* 2020**).

En outre, les hormones thyroïdiennes peuvent modifier la régulation de certaines cytokines. En effet, l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$  et IL-6 génère une inflammation chronique hépatique mais favorise aussi une prolifération hépatocytaire compensatrice fournissant un environnement permissif pour le développement tumoral (**Sun et Karin, 2012**)

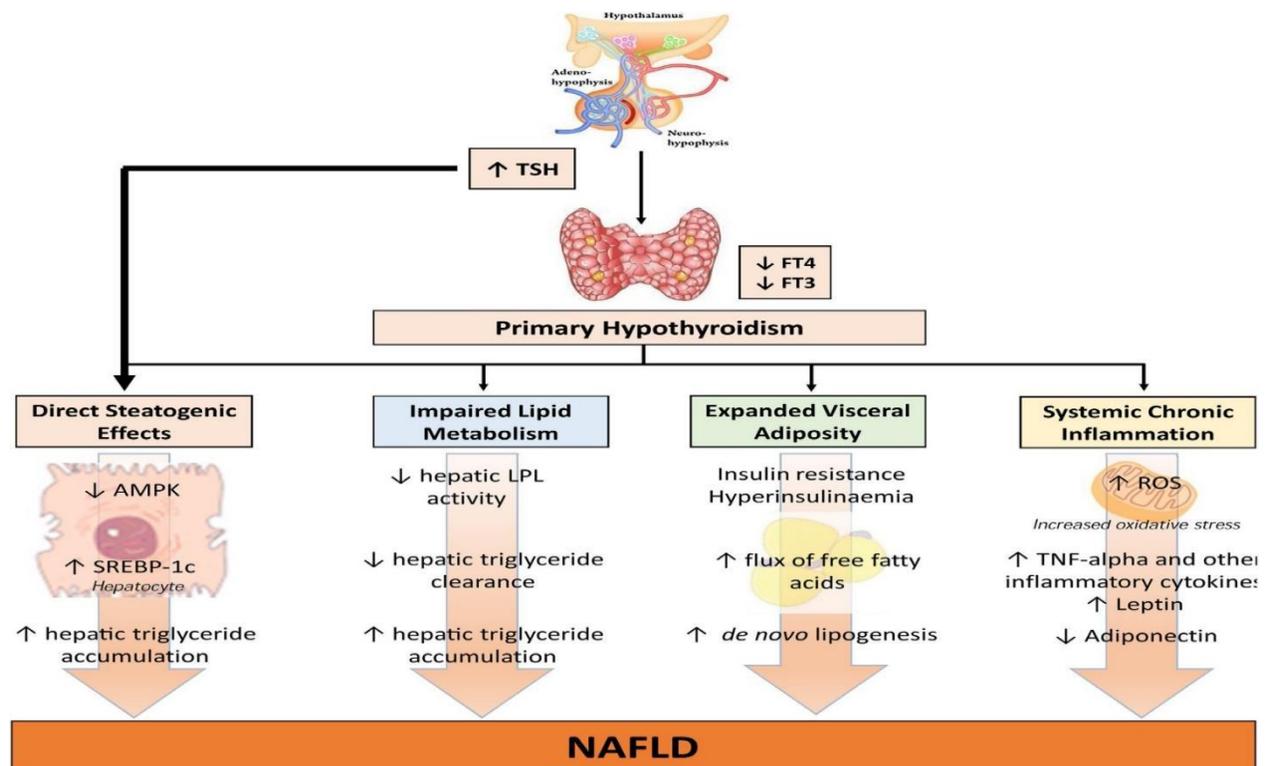
Des niveaux élevés de la leptine ont été aussi liés à la progression de la NAFLD et à la sévérité de la fibrosis. En effet, la leptine a été identifiée chez les patients atteints d'hypothyroïdisme et est impliquée dans la régulation de l'appétit, la synthèse du collagène et la promotion de l'IR au niveau hépatique (**Zimmermann-Belsing *et al.*, 2003**), qui se soulève la possibilité que des taux sériques élevés de la TSH puissent favoriser directement la dyslipidémie chez ces personnes. De plus, l'hypothyroïdie peut aggraver la dyslipidémie athérogène associée à la NAFLD ( **Pagadala *et al.*, 2012**).

Par ailleurs, des altérations de l'adiponectine ont été détectées chez des patients atteints d'hypothyroïdie, ce qui pourrait contribuer au développement de l'IR (**Seifi S *et al.*, 2012**). Il a également été suggéré que les patients atteints de NAFLD pourraient avoir une résistance relative au facteur de croissance fibroblastique 21 (**Lee *et al.*, 2013**), qui est impliqué dans la sensibilité à l'insuline et les niveaux de TG. Dans l'hypothyroïdie, une augmentation de la concentration plasmatique de ce facteur a été observée, ce qui suggère une résistance relative à son action ( **Martínez ,Guillem *et al.*, 2020**).

Enfin, une augmentation des marqueurs de stress oxydatif dans l'hypothyroïdisme a également été proposée, elle conditionnerait l'augmentation des mécanismes pro-inflammatoires au niveau du foie, contribuant à accélérer le développement de la NAFLD ( **Martínez ,Guillem *et al.*, 2020**).

Les Mécanismes pathogènes potentiellement impliqués dans la NAFLD induite par l'hypothyroïdie sont nombreux (figure 06). Le syndrome métabolique joue un rôle clé dans la médiation du lien entre l'hypothyroïdie et la NAFLD via des concentrations réduites d'hormones thyroïdiennes dans le sérum. Cependant, une voie pathogène plus directe peut également se produire en raison de l'agonisme exercé, indépendamment des concentrations d'hormones

thyroïdiennes, par l'augmentation des niveaux d'hormones stimulant directement les récepteurs de la TSH sur les membranes des cellules hépatocytaires, ce qui peut contribuer au développement de la NAFLD par une voie plus directe impliquant l'AMPK, l'AMPc, la PKA et la PPAR. Bien qu'elles ne s'excluent pas mutuellement, ces deux voies pathogènes différentes (médiées par une réduction des hormones thyroïdiennes ou, directement, par une augmentation des niveaux de TSH) ouvrent la voie à des stratégies (agonisme des récepteurs des hormones thyroïdiennes par opposition à l'antagonisme des récepteurs de la TSH (Amedeo Lonardoa *et al.*, 2019).



**Figure VI: Mécanismes pathogènes liant l'hypothyroïdie primaire au développement de la NAFLD (Amedeo Lonardoa *et al.*, 2019)**

#### IV. Traitement de la stéatose hépatique non alcoolique et l'hypothyroïdie

La pierre angulaire du traitement est la restriction calorique couplée à une activité physique régulière visant une perte de poids > 5% du poids initial pour obtenir un effet sur la stéatose et l'inflammation et > 10 % pour un effet sur la fibrose (Vilar-Gomez *et al.*, 2015).

## Synthèse bibliographique

---

La vitamine E (800 UI/j) améliore la ballonnisation hépatocytaire et dans une moindre mesure la stéatose chez les patients avec une NASH (**Singh et al., 2015**).

La chirurgie bariatrique est indiquée chez les patients ayant un BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, et chez les patients ayant un BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment maladies cardio-vasculaires, syndrome d'apnées du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, diabète de type 2 et NASH) (**Lassailly et al., 2015; Caiazzo et al., 2018**).

Le traitement de l'hypothyroïdie repose sur l'utilisation de T4 vendue sous forme de lévothyroxine (L-T4) : Levothyrox®, comprimés. Les besoins sont de 1 à 1,5 µg/kg d'hormones thyroïdiennes par jour en moyenne, mais ils dépendent de la profondeur de l'hypothyroïdie (**Jonklaas et al., 2014**).

# **Matériel et méthodes**

### Matériel et méthodes

#### I. Type et lieu de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective de type cas-témoins, elle s'est déroulée au sein de l'Etablissement Hospitalier Dr BENZERDJEB, laboratoire des analyses médicales Dr benzerram, maison diabétique polyclinique 411 et médecins endocrinologues privés (Dr Boukli Hacene, Dr Benkhalfoun , Dr Taleb zogar , Dr Brek, Dr Zehmani) de la wilaya d'Ain-Temouchent.

#### I.1.La population étudiée

Notre étude a porté sur un échantillon de 42 patients hypothyroïdiens stéatosique non alcoolique de sexe confondu, âgés entre 16 et 85 ans, résidant dans la wilaya d'Ain Témouchent (hamam bouhdjar ,benisaf ,el maleh ,terga ,aintolba), divisés en deux groupes :

- Un groupe de 21 sujets hypothyroïdiens atteints d'une stéatose hépatique non alcoolique.
- Un groupe de 21 sujets présentant seulement une hypothyroïdie.

Nous avons pris en charge dans notre étude tous les sujets hypothyroïdie stéatosique non alcoolique et hypothyroïdie Nous avons exclu dans notre étude les sujets consommateurs d'alcool.

Nous signalons que toutes ces personnes concernées sont informées sur le but de l'étude et toutes les précautions visant le respect de l'anonymat et la confidentialité des informations sont rigoureusement respectées à cet effet.

#### II. Méthode de collecte des données

Un interrogatoire a été mené auprès des patients (formulaire en annexe) incluant l'âge, le poids (kg), la taille (m), le périmètre péri ombilical PPO (cm), le traitement, l'ancienneté de la maladie, avec calcul de l'indice de la masse corporelle (IMC ou BMI, body mass index :  $IMC = \text{Poids (Kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m}^2\text{)}$ ).

#### II.1.Enquête nutritionnelle

Nous avons établi un questionnaire de fréquence alimentaire qui a permis d'obtenir des données quantitatives sur les habitudes de la consommation d'aliments sucrés au niveau individuel. La fréquence de consommation est définie par le nombre de fois par semaine.

### II.2 Paramètres biologiques

#### II.2.1 Prélèvements sanguins

Les prélèvements sanguins ont été réalisés le matin, sur les sujets après un jeûne de 12 heures, au niveau de la veine du pli du coude. Le sang prélevé est récupéré dans des tubes héparinés étiquetés et répertoriés de manière précise. Ces derniers ont été centrifugés à 10000 tr/min pendant 10 min. Le plasma est récupéré en vue de dosage des différents paramètres biochimiques dans un automate au 480 bekmane.

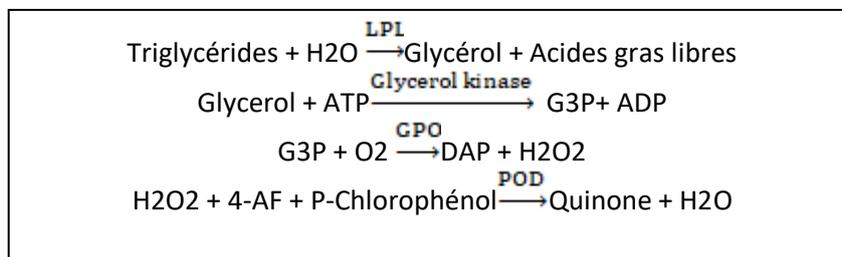
#### II.2.2 Paramètres biochimiques

Les analyses biochimiques effectuées au cours de cette étude comporte le dosage des paramètres lipidiques à savoir les triglycérides, le cholestérol total, LDL-Cholestérol et HDL-Cholestérol ; hépatiques (transaminase glutamate oxaloacétique (TGO), transaminase glutamique pyruvique (TGP), Gamma-Glutamyl-Transpeptidases ( $\gamma$ -GT) et hormonal (TSH, FT3 et FT4).

#### II.2.3.Profil lipidique

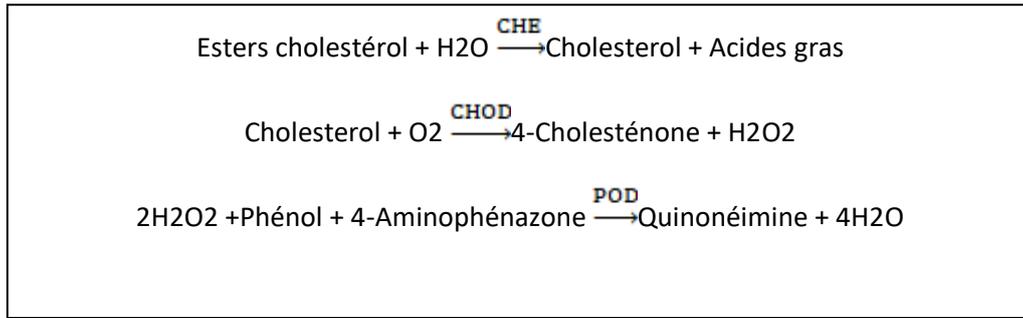
- **Dosage des Triglycérides**

Le dosage des triglycérides est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique et incubé avec de la lipoprotéine lipase (LPL) libérant du glycérol et des acides gras libres (suivant les réactions qui suivent). La concentration des triglycérides présents dans l'échantillon testé est mesurée à une longueur d'onde de 505nm.



- **Dosage du cholestérol total**

Le cholestérol du plasma et des lipoprotéines est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique (selon la réaction suivante). La concentration en Quinonéimine colorée est mesurée à 510 nm, elle est proportionnelle à la concentration du cholestérol total présent dans l'échantillon.



- **Dosage du HDL**

Les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et faible densité (LDL) du sérum ou plasma se précipitent avec le phosphotungstate en présence d'ions magnésium.

Après leur centrifugation, le surnageant contient les lipoprotéines de haute densité (HDL).

La fraction du cholestérol HDL est déterminée en employant le réactif de l'enzyme cholestérol total.

- **Calcul du LDL**

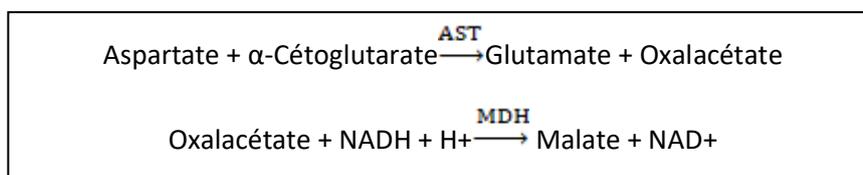
La valeur du LDL-C est calculée indirectement par l'utilisation de l'équation de Friedewald :

$$\text{LDL-C} = [\text{cholestérol total} - \text{HDL-C}] - (\text{triglycerides}/5)$$

### II.2.4. Profil hépatique

#### Dosage des transaminases glutamate oxaloacétique (TGO/ASAT)

L'aspartateamino transférase (ASAT), initialement appelée transaminase glutamate oxaloacétique (TGO) est dosée par une méthode enzymatique. Le dosage repose sur la catalyse du transfert réversible d'un groupe animique de l'aspartate vers l'alpha-cétoglutarate pour former le glutamate et l'oxalacétate. L'oxalacétate produit est réduit en malate en présence de déshydrogénées (MDH) et NADH. La diminution dans la concentration de NADH mesurée à une longueur de 340 nm photométriquement est proportionnelle à la concentration catalytique d'ASAT dans l'échantillon:



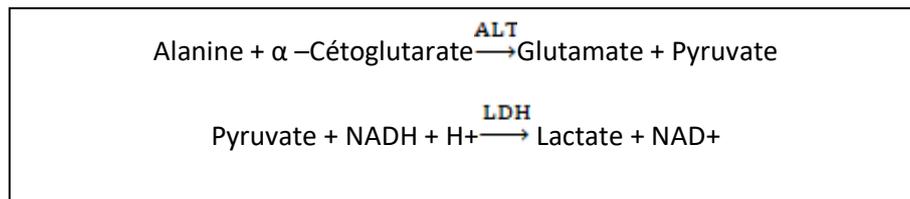
## Matériel et méthodes

---

- **Dosage des transaminases glutamique pyruvique (TGP/ALAT)**

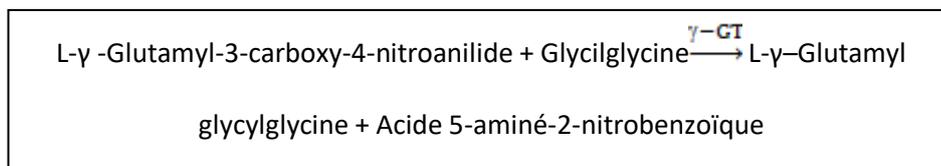
L'alanine amino transférase (ALAT) initialement appelée transaminase glutamique pyruvique (TGP) est dosée par une méthode enzymatique. Le dosage repose sur la catalyse du transfert réversible d'un groupe amine d'alanine vers l'alpha-cétoglutarate pour former le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate produit est réduit en lactate en présence de lactate (LDH) et NADH :

La diminution dans la concentration de NADH mesurée photométriquement à une longueur de 340 nm, est proportionnelle à la concentration catalytique d'ALAT dans l'échantillon.



- **Dosage du gamma-glutamyl transférase  $\gamma$ -GT**

La gamma-glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT) est dosée par une méthode cinétique, catalysant le transfert d'un groupe  $\gamma$ -Glutamyl de la  $\gamma$ -Glutamyl-p-Nitroanilide au dipeptide accepteur glycylglycine, d'après la réaction suivante :



### II.2.5 Dosage du TSH, T3 et T4

Le dosage de ces trois hormones se fait via l'automate Mini Vidas et magnomie 4000 par la réalisation des tests sérologiques en utilisant la méthode immun-enzymatique avec détection finale en fluorescence.

## III. Analyse statistique

Les résultats de notre étude sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. La comparaison des moyennes entre les deux groupes : hypothyroïdiens et hypothyroïdiens non stéatosiques (non alcoolique) est effectuée par le test "t" de Student et tous les calculs ont été

## **Matériel et méthodes**

---

réalisés à l'aide de Microsoft Excel : \*  $p < 0.05$  différence significative ; \*\*  $p < 0.01$  différence très significative ; \*\*\*  $p < 0.001$  différence hautement significative.

## **Résultats et interprétation**

## Résultats et interprétation

### Résultats et interprétation

Les résultats de cette étude seront présentés en fonction de trois critères :

01 les caractéristiques de l'échantillon

02 La présentation des résultats nutritionnels relatifs à notre objectif d'étude

03 Le bilan métabolique de notre population étudiée.

#### I. Caractéristiques de la population étudiée

Le tableau qui suit représente une description générale de notre population en comparant entre les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins hypothyroïdiens.

**Tableau II : Les Caractéristiques de la population étudiée**

Caractéristiques		Patients hypothyroïdiens NAFLD	Témoins hypothyroïdiens
NOMBRE		21	21
SEXE	Femme	17 (80,95 %)	20 (95,23%)
	Homme	04 (19,04 %)	01 (4,76 %)
Age (ans)		53.24 ± 2.41	55.52 ± 14.79
Poids (Kg)		72 ± 21.82	75.55 ± 9.36
Taille (m)		1.63 ± 0.09	1.65 ± 0.063
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )		28.81 ± 6.45	27.91 ± 3.02
PPO (cm)		93.26 ± 13.07	91.63 ± 6.60
Ancienneté (ans)		8,43 ± 5.90	5.05 ± 3.49

Chaque valeur représente le nombre, le pourcentage ou la moyenne ± l'écart type au sein de la population étudiée. IMC : indice de masse corporelle ; PPO : périmètre péri-ombilicale ; La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student (**P<0,05\***)(**P<0,01 \*\***) (**p < 0,001\*\*\***)

## Résultats et interprétation

---

L'analyse des caractéristiques de notre population a montré que sur les 21 patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD ; 04 patients sont de sexe masculin soit un pourcentage de 19,04 % et 17 de sexe féminin soit 80,95 %, et sur les 21 témoins hypothyroïdiens 01 cas de sexe masculin avec un pourcentage de 4,76% et 20 de sexe féminin soit 95,23%.

Cependant, il n'existe aucune différence significative entre le poids, la taille, les indices de masse corporelle (IMC) et le PPO entre les deux groupes. Par ailleurs, en comparant les hypothyroïdiens stéatosiques aux témoins nous avons constaté que les deux groupes ont un IMC supérieur à 26 Kg/m<sup>2</sup>.

### II. La fréquence de consommation des aliments sucrés

Les figures 07, 08, 09, et 10 présentent le pourcentage des deux catégories stéatosiques et témoins consommant les aliments sucrés (boissons, café et thé, gâteau, chocolat et bombons, confiture, miel et yaourt) à différentes fréquences.

Nous avons remarqué une variabilité entre les deux groupes dans la fréquence de consommation de ces aliments.

Les hypothyroïdiens atteints de la NAFLD consomment fréquemment les boissons sucrées que les témoins. Parmi eux, 29% en consomment quatre fois par semaine, contrairement aux témoins qui représentent seulement 13%. Cependant, 50 % des témoins ne consomment jamais de boissons sucrées comme le soda le jus, etc (figure 07).

Par ailleurs, plus de 50% des deux groupes de patients consomment pendant toute la semaine (7 fois) du café et du thé (figure 08).

Les gâteaux, et les friandises (chocolat et bombons) sont fréquemment consommés par les hypothyroïdiens atteints de la NAFLD par rapport aux témoins. La figure 09 indique que 51% des groupes stéatosiques en consomment pratiquement toute la semaine (07 fois). Alors que 13% seulement des témoins consomment ces friandises plus de six fois par semaine.

Enfin, la moitié des sujets hypothyroïdiens stéatosiques consomment la confiture, miel et yaourt une fois jusqu'à sept fois par semaine comparés aux sujets témoins (32 %). alors que plus de la moitié des témoins ne consomment jamais ce type de produits sucrés (figure 10).

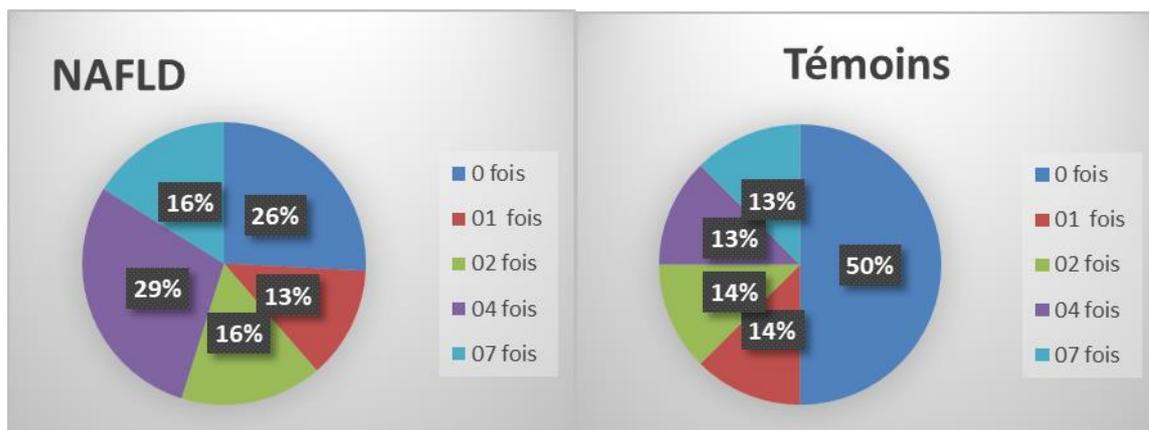


Figure VII : Fréquence de consommation des boissons sucrées

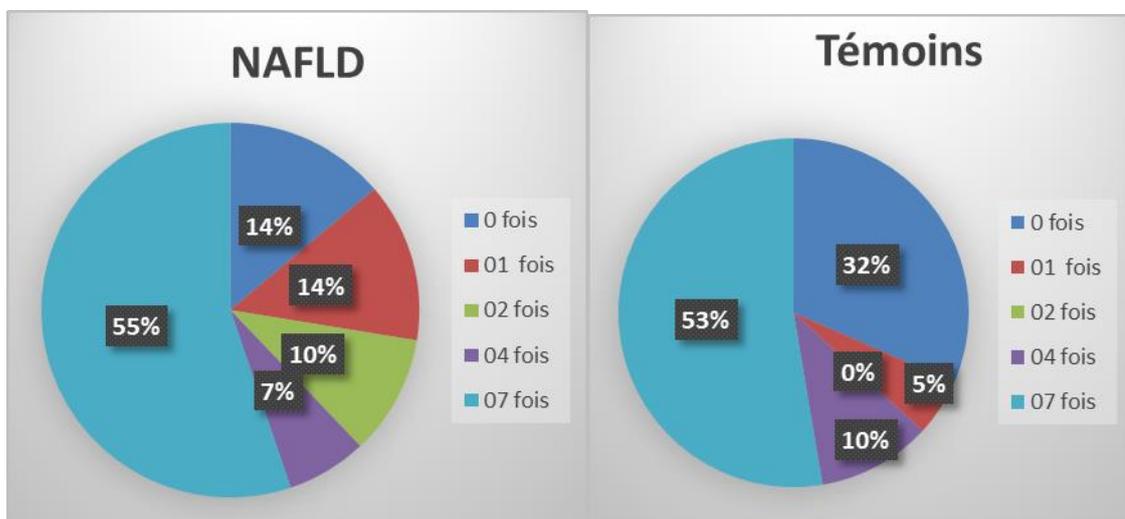
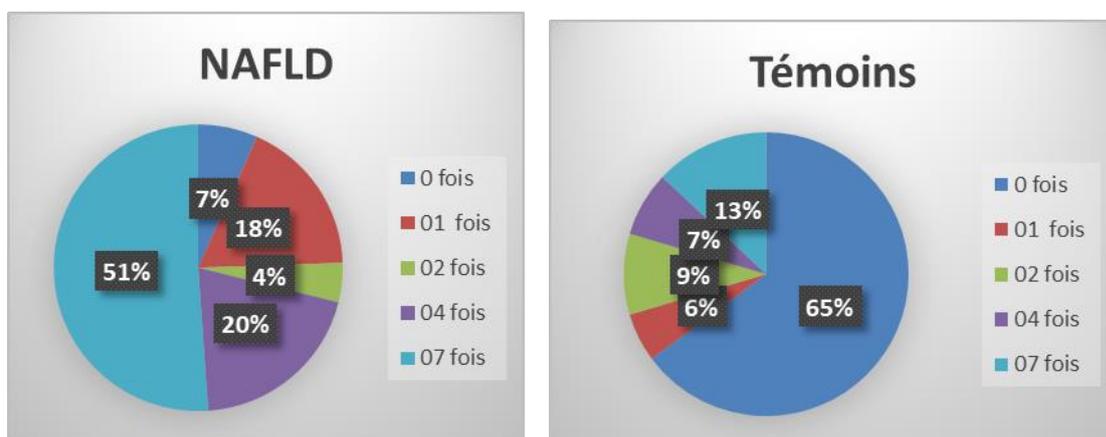
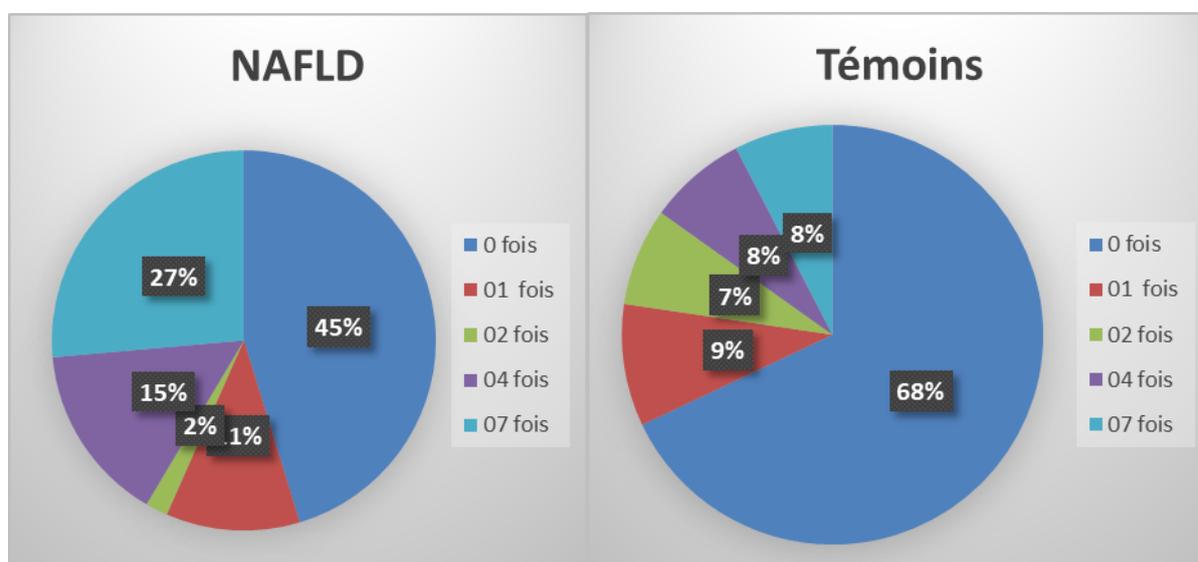


Figure VIII : Fréquence de la consommation du café et thé



**Figure IX : Fréquence de la consommation des Gâteaux et friandises**



**Figure X : Fréquence de la consommation de la confiture, miel et yaourt**

### III. Exploration des paramètres biochimiques

Nous avons évalué les paramètres du profil lipidique (cholestérol total, triglycérides, HDL- cholestérol, LDL -cholestérol) et hépatique chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD en comparaison à leurs témoins hypothyroïdiens non atteints de la NAFLD.

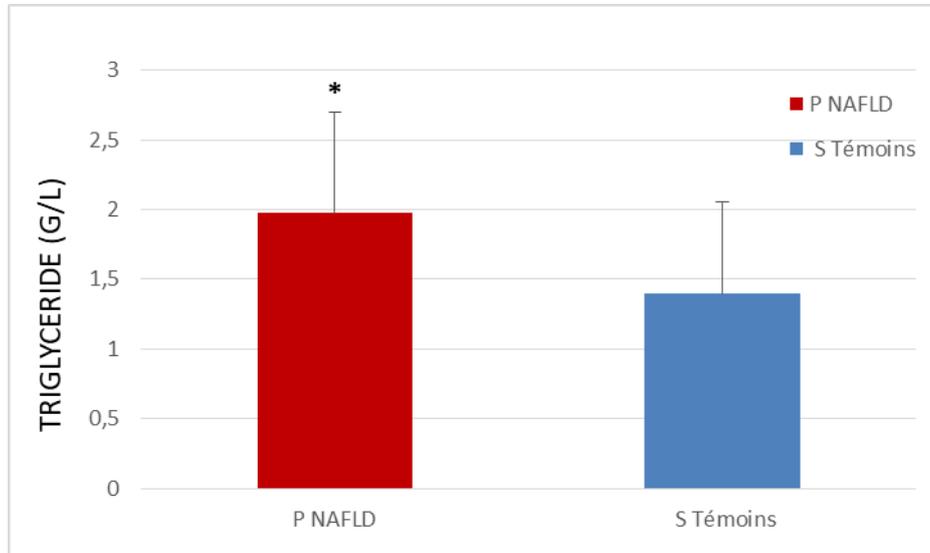
#### III.1. le profil lipidique

Les figures N° 11, 12, 13 et 14 représentent respectivement les teneurs plasmatiques en triglycérides, cholestérol total, HDL cholestérol et LDL cholestérol.

Le bilan lipidique révèle que chez les patients atteints de la NAFLD le taux des Triglycérides est significativement ( $P < 0,05$ ) plus élevé comparé aux sujets témoins. Par contre, les teneurs

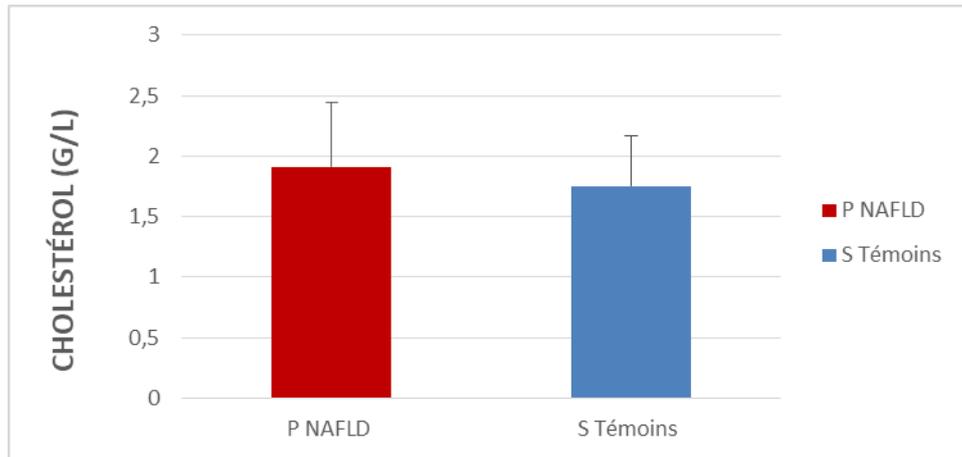
## Résultats et interprétation

plasmatiques en cholestérol total et en LDL-Cholestérol ne montrent aucune différence significative entre les deux populations (figure 12 et 13). Cependant le taux de la fraction lipoprotéique HDL-cholestérol des patients hypothyroïdiens Stéatosiques présentent une diminution hautement significative ( $p < 0,001$ ) par rapport aux témoins (figure 13).



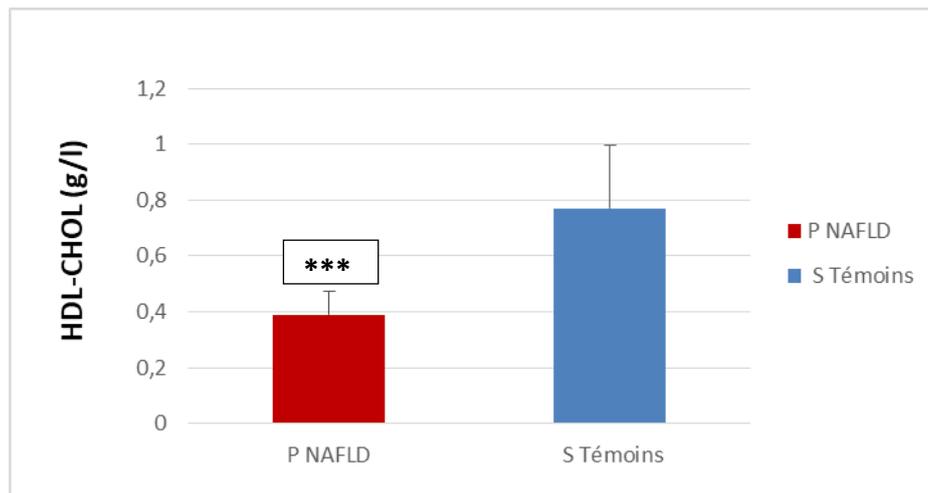
**Figure XI: Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les patients hypothyroïdiens stéatosiques et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student ( $P < 0,05^*$ )



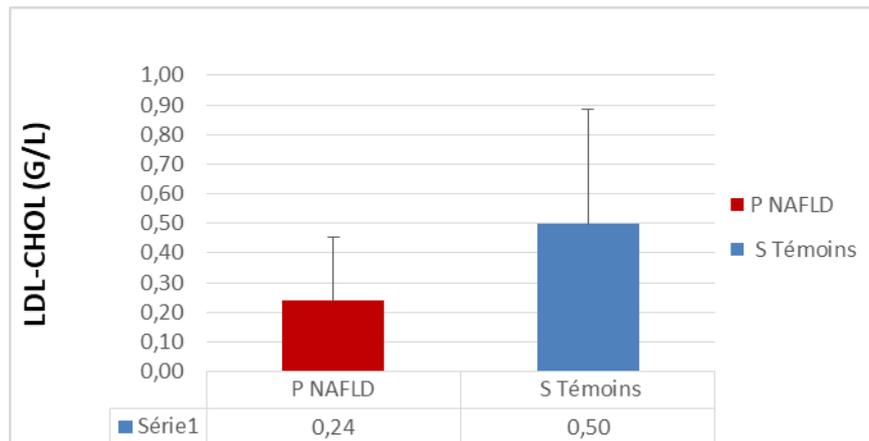
**Figure XII : Teneurs plasmatiques en cholestérol chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student.



**Figure XIII : Teneurs plasmatiques en HDL-C chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student ( $p < 0,001$ \*\*\*)



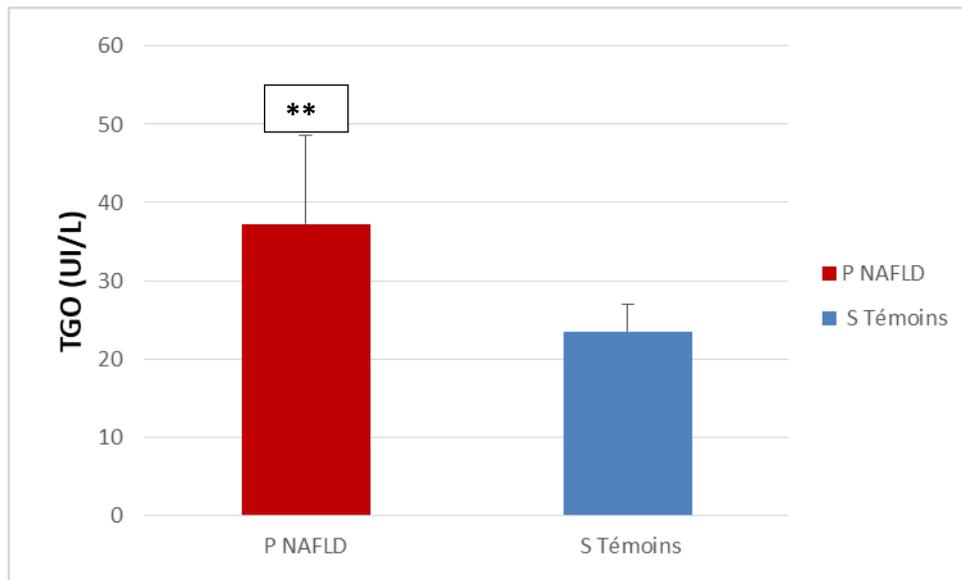
**Figure XIV : Teneurs plasmatiques en LDL-C chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student.

### III.2. le profil hépatique

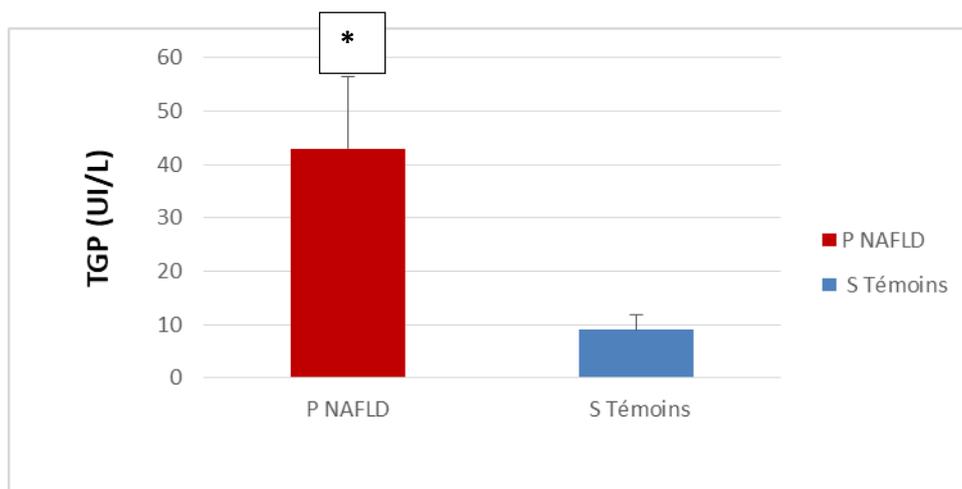
Les Figure N° 15, 16 et 17 représentent respectivement les teneurs plasmatiques en transaminase glutamate oxaloacétique (TGO), transaminase glutamique pyruvique (TGP) et en Gamma-Glutamyl-Transpeptidases ( $\gamma$ -GT).

Nous avons remarqué que le taux de la TGO est très significativement augmenté ( $P < 0,01$ ) chez les hypothyroïdiens atteints de la NAFLD comparés aux hypothyroïdiens non atteints (Figure 15). Aussi les teneurs plasmatiques de la TGP et de la  $\gamma$ -GT sont significativement augmenté ( $P < 0,05$ ) chez le groupe atteint de la NAFLD.



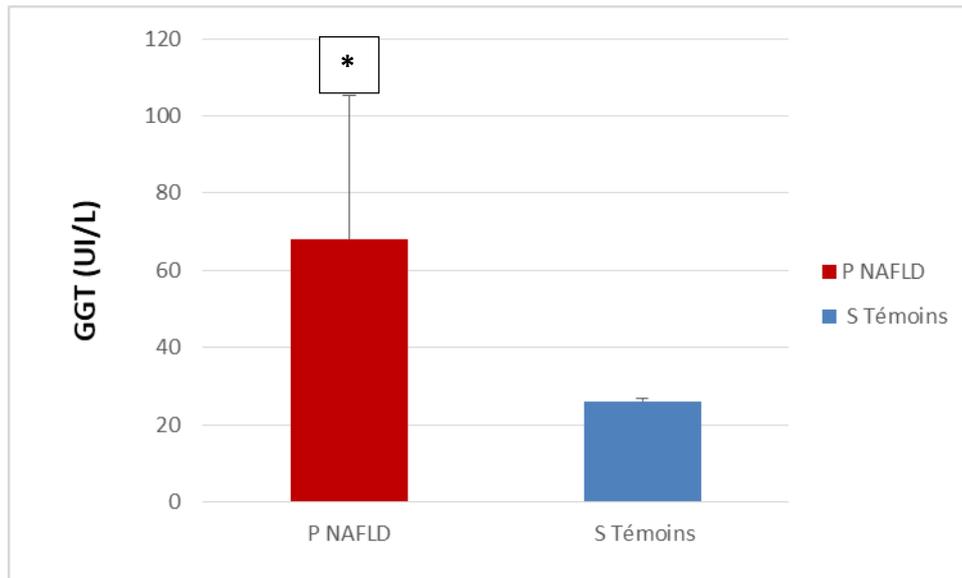
**Figure XV : Teneurs plasmatiques en TGO (UI/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student ( $P < 0,01$  \*\*)



**Figure XVI : Teneurs plasmatiques en TGP (UI/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student ( $P < 0,05$ \*)



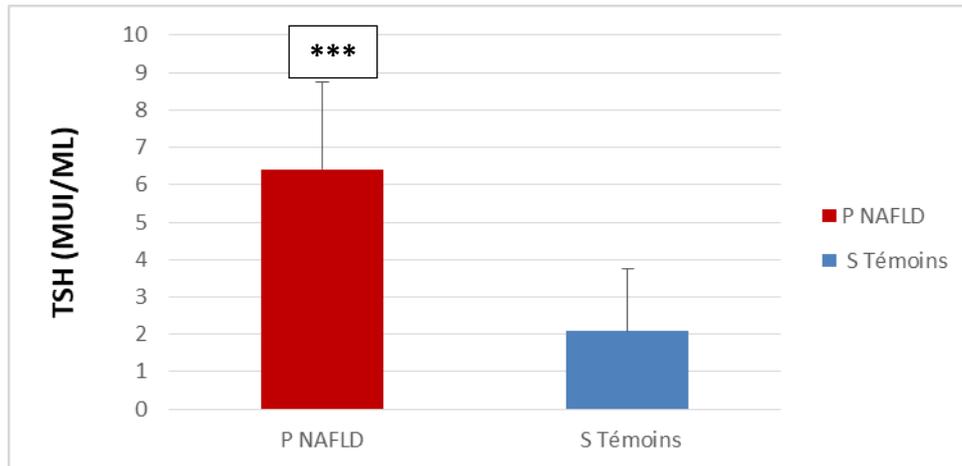
**Figure XVII : Teneurs plasmatiques en  $\gamma$ -GT (UI/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student ( $P < 0,05^*$ ).

### III.3. le profil thyroïdien

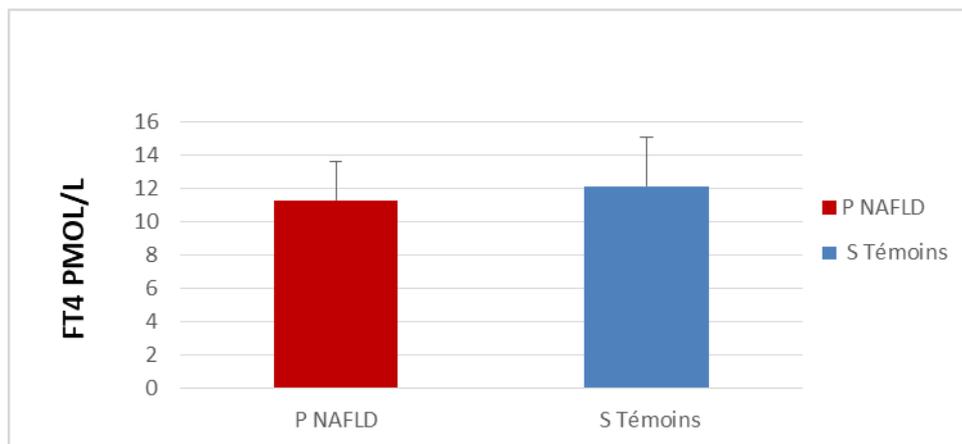
Le profil thyroïdien représenté par la TSH (la thyrostimuline) et les deux hormones thyroïdiennes T3 (la triiodothyronine) et T4 (la thyroxine) sont représentés dans les figures 18, 19 et 20 respectivement.

Les teneurs plasmatiques en TSH présentent une augmentation hautement significative ( $p < 0,001$ ) chez les hypothyroïdiens atteints de la NAFLD (figure 18) comparés aux groupes témoins. En revanche, nous n'avons noté aucune différence significative du temps plasmatique de la T4 et la T3 chez le group hypothyroïdien stéatosique comparé au group témoins (figures 19 et 20).



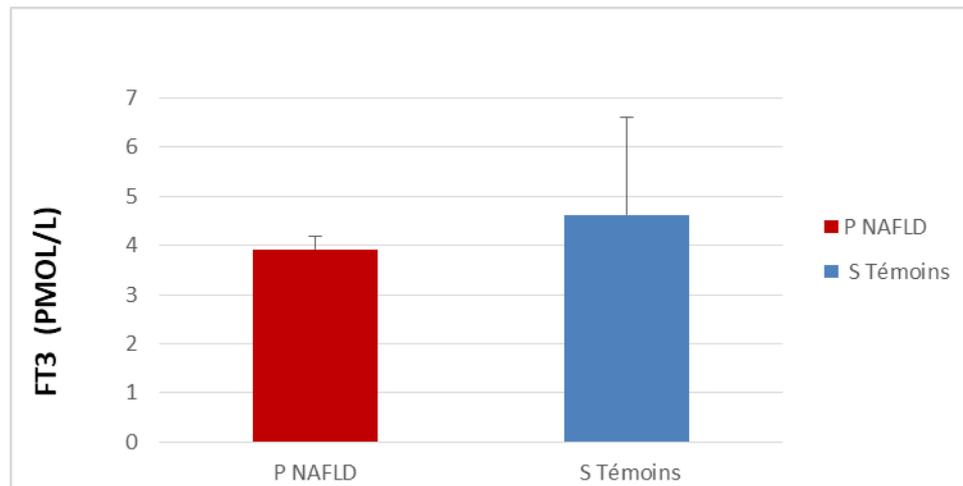
**Figure XVIII : Teneurs plasmatiques en TSH  $\mu$ UI/ml chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student ( $p < 0,001^{***}$ )



**Figure XIX : Teneurs plasmatiques en FT4pmol/l chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student.



**Figure XX : Teneurs plasmatiques en FT3 (pmol/l) chez les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD et les témoins**

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  l'écart type. La comparaison des moyennes entre les sujets témoins et les patients hypothyroïdiens atteints de la NAFLD est réalisée par le test « t » de Student.

# Discussion

### Discussion

Les stéatopathies hépatiques non alcooliques (NAFLD) sont des complications hépatiques, en l'absence d'autres étiologies telles que : une infection par les virus de l'hépatite A,B,C,D,E, l'utilisation de médicaments qui induisent une stéatose (e.g. amiodarone, tamoxifène), une hépatite auto-immune, une hémochromatose, la maladie de Wilson ou une consommation importante d'alcool de façon chronique (supérieure à 40g d'alcool pur/jours) (Seitz *et al.*, 2018; Younossi *et al.*, 2019). Les NAFLD regroupent un ensemble de complications hépatiques qui incluent : la stéatohépatite non alcoolique (NASH), la fibrose et la cirrhose hépatique qui peut éventuellement conduire au développement du carcinome hépatocellulaire (CHC). La majorité des patients présentant des facteurs de risque pour les NALFD vont présenter une stéatose hépatique qui est réversible. Une proportion plus faible de ces individus va développer des complications plus sévères et de moins en moins réversibles comme le CHC ou une insuffisance hépatique chronique également appelée maladie hépatique terminale ou décompensation qui peut conduire au décès du patient (Hubscher, 2006 ; Liverfoundation.org, 2019).

Le syndrome métabolique (SM) ou « syndrome d'insulino-résistance », regroupe dans sa définition la présence de plusieurs anomalies métaboliques associées (obésité abdominale, hypertriglycémie, HDL cholestérol bas, intolérance au glucose ou diabète de type 2, hypertension artérielle) (Dallal, 2015). Ce sont tous des facteurs de risques pour l'apparition des complications hépatiques (Younossi *et al.*, 2016).

L'hypothyroïdie est une insuffisance de sécrétion d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde, responsable d'un état d'hypométabolisme. Elle constitue la plus fréquente des dysfonctionnements thyroïdiens notamment chez la femme (Ladsous, 2005).

Parmi les cas d'hypothyroïdie classés dans la catégorie primaire, le plus fréquent est une inflammation auto-immune chronique appelée « la thyroïdite de Hashimoto ». Elle se caractérise par une expression d'anticorps anti-TPO et anti-TG ce qui conduit à une inhibition progressive de l'activité thyroïdienne. Il est également possible qu'il y ait l'apparition d'un goitre (forte augmentation du volume de la thyroïde) (Michels, et Eisenbarth. 2010; Chaker *et al.*, 2017). En effet, suite au déficit en hormones thyroïdiennes, le rétrocontrôle négatif sur l'axe hypothalamo-

hypophysaire n'est plus possible, entraînant une sécrétion trop importante de TSH qui a alors un effet trophique sur la thyroïde. L'hypothyroïdie centrale est associée à des dysfonctionnements de l'axe hypothalamohypophysaire mais plus de la moitié des cas d'hypothyroïdie centrale sont causés par des adénomes hypophysaires (**Persani, 2012; Chaker et al., 2017**).

Il a été suggéré que l'hypothyroïdie pourrait être un facteur contribuant à la stéatose hépatique. Cependant, la pathogénie de la NAFLD due à l'hypothyroïdie est très complexe, c'est pourquoi l'étude de la relation entre les deux maladies semble nous intéresser. Ce qui nous a incité mieux comprendre la relation entre la fréquence de consommation des produits sucrés et la stéatose hépatique non alcoolique chez les hypothyroïdiens, en établissant un questionnaire et en évaluant les paramètres lipidiques, hépatiques et thyroïdiens chez la population d'Ain Témouchent.

Notre étude a porté sur 42 sujets: 21 patients hypothyroïdiens avec NAFLD et 21 patients hypothyroïdiens sans NAFLD (témoins). Le premier groupe est réparti en 20 femmes et 1 seul homme, ce qui montre la prédominance féminine de la NAFLD, tout comme **Nezha, ( 2012)** l'avait trouvé dans ses études. Cependant **Frith et ses collaborateurs (2009)** ont rapporté une prévalence plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

Après l'analyse des caractéristiques de notre population, nous avons remarqué que l'âge moyen des patients atteints d'hypothyroïdie NAFLD ( $53,24 \pm 2,41$  ans) était inférieur mais pas de manière significative à celui des témoins ( $55,52 \pm 14,79$  ans). Selon plusieurs auteurs, la NAFLD est une maladie des personnes d'âge moyen et âgées (**Amarapukar et al., 2007 ; Frith, Day et al., 2009**).

Concernant les facteurs anthropométriques, nos résultats ont montré que l'IMC moyen des patients NAFLD ( $28,81 \pm 6,45$  kg/m<sup>2</sup>) ne présentent aucune différence significative par rapport aux témoins ( $27,91 \pm 3,02$ kg/m<sup>2</sup>); notre population présente une surcharge pondérale, ce qui est différent des données de la littérature qui ont montré que les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) sont souvent obèses (**Abid et al., 2009 ; Eguchi et al., 2012 ; Mlynarsky et al., 2016**). L'indice de masse corporelle (IMC) est souvent utilisé comme substitut de l'obésité, définie comme un IMC > 30 kg/m<sup>2</sup> (**Pagadala et Cullough, 2012**), ce qui est incompatible avec nos résultats. Cependant, cela a été observé dans l'étude de **Bernhardt et al (2018)**, qui a comparé des sujets maigres avec NAFLD à des sujets obèses sans NAFLD. De plus, selon **Pagadala et Cullough (2012)**, de nombreux

patients NAFLD (jusqu'à 25%) ne sont pas obèses, cela est particulièrement vrai chez les Asiatiques, comme l'étude de **Renata, Giustina et al (2015)**, qui ont enregistré des valeurs similaires à nos résultats.

Il a été démontré que la prévalence de la NAFLD est corrélée avec le surpoids, notamment en mesurant le Périmètre péri ombilical (PPO) (**Church et al., 2006**). Nos résultats de circonférence hommes et femmes sténotiques et témoins sont situés entre 91 et 93 cm. En fait le PPO lorsqu'il dépasse les 90 cm chez la femme, l'expose à un risque élevé de développer des maladies métaboliques, surtout lorsqu'il est associé à un IMC supérieur à 30 kg/m<sup>2</sup>, ce qui est cohérent avec plusieurs études (**Church et al., 2006; Kim et al., 2004**).

Afin d'estimer les apports alimentaires en sucres, nous avons réalisé un questionnaire de fréquence alimentaire (QFA) pour évaluer la consommation habituelle de certains aliments sucrés notamment (boissons sucrés, café et thé, gâteaux, friandises, Confiture Miel et Yaourt) à différentes fréquences au cours de la semaine chez les hypothyroïdiens stéatosiques par rapport aux témoins.

Actuellement, alors que les achats de sucre des ménages tendent à diminuer significativement, la consommation de monosaccharides augmente du fait de l'ajout de saccharose, de glucose et de fructose aux aliments et boissons transformés (**Rémésy, 2008**). Le rôle des monosaccharides dans certaines maladies est largement admis (résistance à l'insuline, diabète, athérosclérose, etc.). De nombreux chercheurs étudient le rôle du type de glucides dans la prise de poids (**Brown et al., 2008; Aller et al., 2011**).

Les recherches de (**Bergouignan, Blanc et al., 2010**) montrent que les sucres simples sont connus pour altérer la qualité de l'alimentation en favorisant un apport alimentaire plus élevé, favorisant ainsi un bilan énergétique positif sans fournir de nutriments spécifiques. Ainsi, l'organisation mondiale de la santé recommande que l'apport total en sucres simples soit inférieur à 10 pour soutenir la consommation de sucres complexes (sucres lents).

Selon **Dhingra, Sullivan et al (2007)**, la consommation quotidienne d'une ou plusieurs boissons sucrées est associée à chaque composant individuel et au développement du syndrome métabolique (**Dhingra et al., 2007**). Par conséquent, d'autres études ont montré qu'une consommation accrue de sucres simples (fructose) est positivement associée au surpoids et à l'obésité et aux comorbidités associées tels que le diabète de type 2, le syndrome métabolique et la NAFLD (**Mosca et al., 2016**).

De plus, des études récentes ont montré qu'un régime riche en sucre (à base de saccharose et/ou de sirop de maïs riche en fructose [HFCS]) augmente non seulement le risque de NAFLD mais aussi la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (**Jensen et al., 2018**). Cependant, ce type d'études n'apparaissent pas dans la littérature en Algérie. Dans cette optique, nous avons mené cette étude pour traiter l'effet de la consommation de sucreries sur l'apparition de la NAFLD chez les habitants de la région d'Ain Témouchent. et cela a été confirmé par les résultats de notre étude. En effet, les patients hypothyroïdiens NAFLD consomment les aliments sucrés de façon excessive et d'une fréquence de 7 fois par semaine par rapport aux témoins avec des pourcentages estimés à 29% et 51% pour les boissons sucrés, gateaux et friandises respectivement.

L'alanine amino-transférase (TGP) se trouve principalement dans les hépatocytes, c'est donc un marqueur très spécifique des lésions hépatocytaires (**Overbeck-Rezaeian et Helbling, 2014**). Une étude suggère que les boissons, pâtisseries et autres sucreries peuvent jouer un rôle particulier car elles ont une satiété plus faible mais aussi un métabolisme hépatique spécifique. Il inhibe l'oxydation des lipides et sa consommation en grande quantité est associée à une augmentation du risque de prise de poids mais également à une augmentation des triglycérides et un risque accru de stéatose hépatique et de stéatohépatite non alcoolique (La NASH) (**Tappy et Lê, 2010**). D'autres études ont montré qu'un apport excessif en glucides, dépassant la capacité oxydative maximale du glucose et l'hyperinsulinémie induite, notamment, sont responsables d'une activité accrue des enzymes hépatiques qui régulent la lipogénèse de novo (**Colomb et Goulet, 1999**).

Concernant les paramètres biochimiques, nos résultats montrent une distribution désordonnée des lipides observée uniquement chez les patients atteints de stéatose caractérisé par des taux de triglycérides plasmatiques nettement élevés, et des taux d'HDL-cholestérol plasmatiques nettement diminués (de façon hautement significative). Par contre, les teneurs plasmatiques en cholestérol total et en LDL-cholestérol sont relativement élevés chez les stéatosiques, mais ne présentent aucune différence significative entre les deux groupes. Ces résultats sont cohérents avec les travaux (**d'Abid et al., 2009**), qui ont montré des valeurs élevées en triglycérides sériques, en cholestérol et en lipoprotéines de basse densité (LDL), associées à une baisse des lipoprotéines de haute densité (HDL) et qui sont caractéristiques de la dyslipidémie (**Souza et al., 2012**). Selon la littérature, la dyslipidémie

(hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, ou les deux) est présente dans 20% à 80% des cas liés à la NAFLD (**Souza et al., 2012**). La teneur en graisse du foie reflète l'équilibre entre les flux d'acides gras libres résultant de la lipolyse, l'oxydation des acides gras, la lipogenèse de novo et la sécrétion de VLDL. L'accumulation de triglycérides hépatiques est le résultat de la saturation de l'oxydation des acides gras et de la sécrétion de VLDL (**Gaggini et al., 2013**). Cependant, une dyslipidémie persistante à long terme peut augmenter l'expression et l'activité de la protéine-1c du facteur de transcription en se liant à des éléments régulateurs, ce qui peut affecter négativement le profil de synthèse des lipides et des lipoprotéines dans le foie, notamment une augmentation des TG, des LDL-Cholestérol et une diminution des taux de HDL-Cholestérol. Par conséquent, ce dysfonctionnement physiologique augmente également le risque d'athérosclérose, prédisposant ainsi les patients NAFLD aux maladies cardiovasculaires (MCV) (**Ahmed et al., 2010 ; Gawrieh et al., 2010**).

En ce qui concerne le bilan hépatique, l'aspartate amino transférase (TGO) se trouve non seulement dans le foie, mais également dans de nombreux autres organes tels que le muscle cardiaque, le muscle squelettique, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, et dans les leucocytes et les érythrocytes ; ainsi, dans les lésions hépatocytaires, ce sont principalement le TGP et le TGO qui sont élevés (**Overbeck - Rezaeian et Helbling, 2014**). De plus, les transaminases élevées sont fortement associées aux caractéristiques du syndrome métabolique, telles que l'obésité abdominale, les niveaux élevés de glucose plasmatique et la dyslipidémie (**Kechagias et al., 2008**). Nos résultats montrent une augmentation significative dans le taux de la TGO et de la TGP chez les hypothyroïdiens atteints de la NAFLD comparés aux hypothyroïdiens non atteints. En fait, des taux sériques élevés de TGO et de TGP sont associés à un risque futur de développer un diabète de type 2. Des transaminases élevées suggèrent que la stéatose hépatique est la découverte histologique la plus courante (**Kechagias et al., 2008**).

D'autre part, nos résultats ont Indiqué que les taux plasmatiques de gamma-glutamyl peptidase ( $\gamma$ GT) chez Les patients NAFLD sont significativement plus élevés que les témoins. Ces résultats sont cohérents avec ceux **d'Assy et al., (2008)** et **Abid et al., (2009)** ont trouvé des taux plasmatiques élevés de  $\gamma$ -GT chez les patients atteints de stéatose ils consomment plus de soda que leurs témoins. En fait, la  $\gamma$ -GT peut être un marqueur simple et fiable de la résistance à l'insuline Obésité et NAFLD,

également liés à l'hypertension artérielle, mode de vie Sédentarité et dyslipidémie (**Carulli et al., 2006**).

En ce qui concerne les Teneurs plasmatiques de la TSH, Elles en présentent une augmentation hautement significative (  $p < 0,001$ ) chez les hypothyroïdiens atteints de la NAFLD comparé au groupe témoin car selon ces patients stéatosiques, ils ne prenaient pas leurs doses de lévothyroxine, ils préfèrent ,selon eux, se traitaient par phytothérapie. Selon **Belon et al., (2013)**, la TSH pourrait jouer un rôle important dans le développement et la progression de la NAFLD indépendamment des hormones thyroïdiennes. Une autre étude de **Guo et al., (2018)** ont trouvé qu'une augmentation des niveaux de TSH était significativement et positivement associée à un risque plus élevé de NAFLD ou NASH.

Cependant, **Itterman et al (2011)** n'ont rapporté aucune association statistiquement significative entre les niveaux de TSH et la stéatose hépatique, ce qui est en désaccord avec nos résultats. Une autre équipe espagnole, **Lee et al (2019)**, n'a observé aucune relation entre l'hypothyroïdie et une incidence accrue de stéatose hépatique diagnostiquée par échographie. Dans une méta-analyse récente, aucun lien n'a été démontré entre les différentes formes d'hypothyroïdie et la stéatose hépatique, et aucune relation entre les niveaux d'hormones thyroïdiennes (T3, FT4 et TSH) et la NAFLD (**Martinez et al.,2019**).

En ce qui concerne les teneurs plasmatiques de FT3 et FT4, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes. Notre étude suggère également que la relation entre la NAFLD et les hormones thyroïdiennes FT3 et FT4 peut être hétérogène dans la population et que la NAFLD peut ne pas être associée à ces deux hormones, FT3 ou FT4. Selon une étude espagnole, une relation inverse entre les niveaux de FT4 et de NAFLD a été proposée, avec une prévalence plus faible de NAFLD dans les populations ayant des niveaux élevés de FT4 (**Martinez et al., 2019**); et ce qui est incompatible avec nos résultats.

## **Conclusion et perspectives**

### Conclusion

La NAFLD et la NASH sont des continuums pathologiques allant de la stéatose à l'inflammation et la destruction hépatocytaire, conduisant à la cirrhose et l'hépatocarcinome. Elles sont intimement liées au syndrome métabolique, à l'insulinorésistance et à l'obésité. La prévalence de la NAFLD est exponentielle et posera des problèmes de santé publique majeurs dans la prochaine décennie en termes de morbidité cardiovasculaire et de transplantation hépatique.

L'hypothyroïdie est la pathologie endocrinienne la plus fréquente. Les signes cliniques de l'hypothyroïdie sont nombreux, variés, non spécifiques et inconstant. Une attention particulière doit être portée à l'hypothyroïdie primaire de la femme enceinte ou de la jeune femme susceptible de l'être, ainsi qu'à celle du sujet âgé dont la prise en charge diffère de celle de l'adulte sain.

Notre étude visait à mettre en évidence la relation entre l'hypothyroïdie et la NAFLD, maladie du foie qui peut augmenter l'apport en glucides en tant que facteur de risque et être associée à d'autres facteurs. Nos résultats suggèrent qu'en plus de l'hypothyroïdie, les patients hypothyroïdiens atteints de NAFLD consomment plus ou moins des aliments sucrés avant que leur maladie (stéatose) ne soit diagnostiquée. En plus, la majorité de ces patients mènent une vie sédentaire, ce qui les mène à fréquenter cette maladie. A côté de ces perturbations alimentaires, nos résultats ont montré que les patients de notre étude présentaient des anomalies lipidiques marquées par l'élévation des teneurs sériques en triglycérides, et des taux d'HDL-cholestérol plasmatiques nettement diminués (de façon hautement significative). Par contre les teneurs plasmatiques en cholestérol total et en LDL-cholestérol sont relativement élevés chez les stéatosiques, mais ne présentent aucune différence significative entre les deux groupes. En revanche le bilan hépatique des patients stéatosique a révélé une augmentation significative pour les transaminases ALAT (TGP) et pour  $\gamma$ -GT, ceux des teneurs sériques en ASAT (TGO) sont très significativement élevés chez les hypothyroïdiens stéatosiques par rapport aux témoins.

Concernant les teneurs sériques des hormones thyroïdiennes (FT3 et FT4), aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes, sauf pour la TSH qui était significativement élevée chez les hypothyroïdiens stéatosiques.

## **Conclusion et perspectives**

---

### **Perspectives**

Bien que notre étude souligne la contribution de l'hypothyroïdie au développement de la NAFLD chez les patients hypothyroïdiens de notre population et qu'elle soit associée à d'autres facteurs de risque. Il serait intéressant de faire en plus d'une étude observationnelle, une étude d'intervention prospectives et contrôlées, afin d'identifier les associations indépendantes des effets d'une consommation excessive de sucres ajoutés et aussi les effets des hormones thyroïdiennes sur l'accumulation des graisses hépatiques et donc sur l'apparition de la NAFLD dans notre population.

# **Références bibliographiques**

### Références bibliographiques

1. Abdelmalek, M. F., Suzuki, A., Guy, C., Unalp-Arida, A., Colvin, R., Johnson, R. J. Network, N. S. C. R. (2010). Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*, 51(6), 1961-1971.
2. Abid, A., Taha, O., Nseir, W., Farah, R., Grosovski, M., & Assy, N. (2009). Soft drink consumption is associated with fatty liver disease independent of metabolic syndrome. *Journal of hepatology*, 51(5), 918-924.
3. Abiru, S., K. Migita, et al. (2006). "Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis." *Liver Int* 26(1): 39-45.
4. Abu-Shanab, A. and E. M. Quigley (2010). "The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease." *Nat Rev Gastro enteral Hepatol* 7(12): 691-701.
5. Adams, L. A. and A. E. Feldstein (2011). "Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis." *J Dig Dis* 12(1): 10-6.
6. Ahmed, M. H., Abu, E. O., & Byrne, C. D. (2010). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): new challenge for general practitioners and important burden for health authorities? *Prim Care Diabetes*, 4(3), 129-137. doi: 10.1016/j.pcd.2010.02.004
7. Ahonen T M, Saltevo JT, Kautiainen HJ, Kumpusalo EA, Vanhala MJ.(2012).The association of adiponectin and low grade inflammation with the course of metabolic syndrome. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 22(3):285-91.
8. Aller, E. E., Abete, I., Astrup, A., Martinez, J. A., & Baak, M. A. v. (2011). Starches, sugars and obesity. *Nutrients*, 3(3), 341-369.
9. Amarapurkar.D.,Kamani.P., Patel.N., Gupte.P., Kumar.P., Agal.S., Deshpande.A. (2007).Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Annals of hepatology*,6(3),161-163.
10. Amedeo Lonardo, Stefano Ballestri, Alessandro Mantovani, Fabio Nascimbeni, SimonettaLugari, Giovanni Targher.(2019).Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD: Evidence for a distinct diseaseentity? .
11. Angulo, P. (2002). "Nonalcoholic fatty liver disease." *N Engl J Med* 346(16): 1221-1231.
12. Assy, N., Nasser, G., Kamayse, I., Nseir, W., Beniashvili, Z., Djibre, A., & Grosovski, M. (2008). Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors. *Can J Gastroenterol*, 22(10), 811-816. doi: 10.1155/2008/810961
13. Baillargeon, Jean-Daniel. « La stéatose hépatique, pas que du foie gras! » *Médecin du Québec*, vol. 50, no 4, avril 2015, p. 51.
14. BanoA, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al.(2016). Thyroid Function and the Risk of Non alcoholic Fatty Liver Disease :The Rotterdam Study. *J ClinEndocrinolMetab*.101:3204-11.
15. Bedossa, P., C. Poitou, et al. (2012). "Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients." *Hepatology* 56(5): 1751-1759.
16. BelonJ-P.,FaureS.,PilonF.(2013).Pathologies et thérapeutiques commentées, enseignements spécifiques intégrés et formation d'application. Edition Elsevier Masson. p.132,136.
17. Bergouignan, A., Blanc, S., & Simon, C. (2010). «Calories» et obésité: quantité ou qualité? *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 45(4), 180-189.

18. Bernhardt, P., Kratzer, W., Schmidberger, J., Graeter, T., & Gruener, B. (2018). Laboratory parameters in lean NAFLD: comparison of subjects with lean NAFLD with obese subjects without hepatic steatosis. *BMC research notes*, 11(1), 101.
19. Boursier, J., Guillaume, M., Leroy, V., Irlès, M., Roux, M., Lannes, A., ... & de Ledinghen, V. (2019). New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *Journal of hepatology*, 71(2), 389-396.
20. Brown, C., Dulloo, A., & Montani, J. (2008). Sugary drinks in the pathogenesis of obesity and cardiovascular diseases. *International journal of obesity*, 32(S6), S28.
21. Brunt, E. M. (2012). "Nonalcoholic fatty liver disease: what the pathologist can tell the clinician." *Dig Dis* 30 Suppl 1: 61-8.
22. Carton, P. (1912). *Les trois aliments meurtriers*: A. Maloine.
23. Carulli, L., Lonardo, A., Lombardini, S., Marchesini, G., & Loria, P. (2006). Gender, fatty liver and GGT. *Hepatology*, 44(1), 278-279.
24. Chaker, L., et al., 2017. *Hypothyroidism*. *Lancet*. **390** (10101): p. 1550-1562.
25. Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J.E., Diehl, A.M., Brunt, E.M., Cusi, K., Charlton, M., and Sanyal, A.J. (2012). The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 55, 2005–2023.
26. Chalasani, N., Z. Younossi, et al. (2012). "The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology." *Gastroenterology* 142(7): 1592-609.
27. ChangCH, YehYC, Caffrey JL, Shih SR, Chuang LM, TuYK. (2017). Les syndrome métabolique est associé à une incidence accrue d'hypothyroïdie subclinique - Une étude de cohorte. *Sci Rep*. 7:6754.
28. Charlton M, Krishnan A, Viker K, Sanderson S, Cazanave SC, Mc Conico A, Masuoko H & Gores GJ (2011). Fast food diet mouse: novel small animal model of NASH with ballooning, progressive fibrosis, and high physiological fidelity to the human condition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 301, G825–G834.
29. Cherif R, Mahjoub F, Sahli H, Cheour E, Vico L, Sakly M, Attia N. Positive association of obesity and insulin resistance with bone mineral density in tunisian postmenopausal women. *J Clin Densitom*. 6950:(16)30231-3.
30. Choi HD, Kim JH, Chang MJ, Kyu-Youn Y, Shin WG. (2011). Effects of astaxanthin on oxidative stress in overweight and obese adults. *Phytother Res*. 25(12):1813-8.
31. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. (2012). Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism " *J Hepatol*. 57:150- 6.
32. Church, T. S., Kuk, J. L., Ross, R., Priest, E. L., Biltoff, E., & Blair, S. N. (2006). Association of cardiorespiratory fitness, body mass index, and waist circumference to nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 130(7), 2023-2030.
33. Cohen JC et al. *Science*. (2011) Jun 24;332(6037):1519-23.
34. Colomb, V., & Goulet, O. (1999). Complications hépatiques de la nutrition artificielle chez l'enfant: stratégies thérapeutiques. *Nutrition clinique et métabolisme*, 13(4), 276-281.
35. Coralie BROUET : Les pathologies thyroïdiennes : enquêtes sur le ressenti des patients Thèse de Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie par Université Henri Poincaré-Nancy1 Le 16 mai 2011.

## Références bibliographiques

---

36. Crespo, J., A. Cayon, et al. (2001). "Gene expression of tumor necrosis factor alpha and TNF- receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients." *Hepatology* 34(6): 1158-63.
37. Dallal BC.(2015). La prévalence du syndrome métabolique au cours de la spondyloarthrite axiale. Thèse Med, Faculté de médecine et de pharmacie de Fès N°066/15.
38. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, Villaseca P.(2012).Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 15:419-29.
39. Day, C. P. (2011). "Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem." *Clin Med* 11(2): 176-8.
40. Day, C. P. and O. F. James (1998). "Steatohepatitis: a tale of two "hits"?" *Gastroenterology* 114(4): 842-5.
41. Dhingra, R., Sullivan, L., Jacques, P. F., Wang, T. J., Fox, C. S., Meigs, J. B., . . . Vasan, R. S. (2007). Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation*, 116(5), 480-488.
42. Dowman, J. K., J. W. Tomlinson, et al. (2011). "Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis." *Aliment Pharmacol Ther* 33(5): 525-40.
43. E. N. Pearce, A. P. Farwell, and L. E. Braverman,(2003).“Thyroiditis,” *N. Engl. J. Med.*, (348): 2646–2655.
44. Eguchi, Y., Hyogo, H., Ono, M., Mizuta, T., Ono, N., Fujimoto, K., . . . Saibara, T. (2012).
45. Emanuela F, Grazia M, Marco R, Maria-Paola L, Giorgio F, Marco B. (2012).Inflammation as a link between obesity and metabolic syndrome. *J NutrMetab*. 4763-80.
46. Eshraghian A, Jahromi AH2014; 20:8102–9. Non-fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol*.
47. Eshraghian A, Hamidian Jahromi A.(2014). Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction :a systematic review. *World J Gastro enterol*. 20:8102-9.
48. F.HADJ KACEM , L. GARGOURI et al .(*Juin 18*).démarche diagnostique et thérapeutique d’une hypothyroïdie primaire. *j.i. m. sfax*, n°29; 9 – 17.
49. Fedchuk, L. (2014). Progression et tests diagnostiques de la stéatose hépatique non alcoolique. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI.
50. Fernandez ML & Murillo AG.(2016). Postmenopausal women have higher HDL and decreased incidence of low HDL than premenopausal women with metabolic syndrome. *Healthcare*. 4:20.
51. Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al.(2005). Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J ClinGastroenterol*. août 39(7):619-25.
52. Fragu P. (1999). Le regard de l’histoire des sciences sur la glande thyroïde (1800-1960). *Annales d’Endocrinologie*, 60 10-22.
53. Friedenreich CM, Pialoux V, Wang Q, Shaw E, Brenner DR, Waltz X, Conroy SM, Johnson R, Woolcott CG, Poulin MJ, Courneya KS.(2016). Effects of exercise on markers of oxidative stress: an ancillary analysis of the alberta physical activity and breast cancer prevention trial. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2(1):171.
54. Frith,J.,C.P.Day,etal.(2009)."Non-alcoholic fatty liver disease in older people." *Gerontology*55(6): 607-13.
55. Gaggini, M., Morelli, M., Buzzigoli, E., DeFronzo, R., Bugianesi, E., & Gastaldelli, A. (2013). Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin

- resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*, 5(5), 1544-1560.
56. Gauchez, A.,(2014).*Thyroxine (totale et libre) et tri-iodothyronine (totale et libre)*. EMC - Biologiemédicale, 0(0): p. 1-6.
57. Gawrieh, S., Baye, T. M., Carless, M., Wallace, J., Komorowski, R., Kleiner, D. E., . . . Olivier, M. (2010). Hepatic gene networks in morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Obes Surg*, 20(12), 1698-1709. doi: 10.1007/s11695-010-0171-6
58. Giustina RD, Marconcini ML, Bansho ET, Tonon D, Pasinato AP, Dantas-Corrêa EB, Schiavon LL, Narciso-Schiavon JL. (2015 Jun ).Factors associated with steatosis in liver biopsies of individuals with chronic hepatitis C infection in southern Brazil. *Arab J Gastroenterol*.16(2):59-62. doi: 10.1016/j.ajg.2015.06.002. Epub 2015 Jul 10. PMID: 26169501.
59. Grygiel-Górniak B, Marcinkowska J, Szczepanik A, Przysławski J.(2014).Nutritional habits and oxidative stress in postmenopausal age. *Pol Arch Med Wewn*. 124(6):298-305.
60. Guo, Z., Li, M., Han, B., & Qi, X. (2018).Association of non-alcoholic fatty liver disease with thyroid function: a systematic review and meta-analysis. *Digestive and Liver Disease*.doi:10.1016/j.dld.2018.08.012.
61. Hall JE, Granger JP, Do-Carmo JM, Da-Silva AA, Dubinion J, George E, Hamza S, Speed J, Hall ME.(2012). Hypertension: physiology and pathophysiology. *ComprPhysiol.*; 2:2393-442.
62. Hazlehurst JM, Tomlinson JW.(2013).La stéatose hépatique non alcoolique dans les troubles endocriniens courants. *EurJ Endocrinol*. 169:R27-37.
63. Hillary, S. and S.P. Balasubramanian.(2017).*Anatomy of the thyroid, parathyroid, pituitary and adrenal glands*. *SURGERY*, 35:10: p. 537-541.
64. Hoermann, R., et al.,(2015).*Homeostatic Control of the Thyroid-Pituitary Axis: Perspectives for Diagnosis and Treatment*. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 6: p. 177.
65. Hotamisligil, G. S., P. Arner, et al. (1995). "Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance." *J Clin Invest* 95(5): 2409-15.
66. <https://www.terese.winslow.com>.
67. Hubscher, S.G. (2006). Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology* 49, 450-465.
68. INSP. Institut National de Santé Publique. Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière d'Algérie. Transition épidémiologique et système de santé Projet TAHINA. L'Obésité chez l'adulte de 35 à 70 ans en Algérie. 2010; 10-87
69. Ishimoto T, Lanaspa MA, Rivard CJ, Roncal-Jimenez CA, Orlicky DJ, Cicerchi C, McMahan RH, Abdelmalek MF, Rosen HR, Jackman MR, MacLean PS, Diggle CP, Asipu A, Inaba S,
70. Ittermann T, Haring R, Wallaschofski H, Baumeister SE, Nauck M, Dorr M, Lerch MM, Meyer zu Schwabedissen HE, Roskopf D, Volzke H(2011) : Inverse association between serum free thyroxine levels and hepatic steatosis: results from the Study of Health in Pomerania. *Thyroid*; 22:568–574.
71. J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. J. Bauer, K. D. Burman, A. R. Cappola, F. S. Celi, D. S. Cooper, B. W. Kim, R. P. Peeters, M. S. Rosenthal, and A. M. Sawka (2014). "Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement," *Thyroid*, (24): 1670–1751.

72. Jensen, T., Abdelmalek, M. F., Sullivan, S., Nadeau, K. J., Green, M., Roncal, C., . . . Kang, D. (2018). Fructose and sugar: A major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*, 68(5), 1063-1075.
73. Jou, J., S. S. Choi, et al. (2008). "Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease." *Sem in Liver Dis* 28(4): 370-9.
74. Kechagias, S., Ernersson, Å., Dahlqvist, O., Lundberg, P., Lindström, T., Nystrom, F. H., & Group, F. F.S. (2008). Fast-food-based hyper-alimentation can induce rapid and profound elevation of serum alanine aminotransferase in healthy subjects. *Gut*, 57(5), 649-654.
75. Kim I., Han D., Schultz D., 2004, *Understanding the diffusion of integrated marketing communications*, "Journal of Advertising Research", 44(1).
76. Kleiner, D. E., E. M. Brunt, et al. (2005). "Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease." *Hepatology* 41(6): 1313-1321.
77. Kohli R, Kirby M, Xanthakos SA, Softic S, Feldstein AE, Saxena V, Tang PH, Miles L, Miles MV, Balistreri WF, Woods SC & Seeley RJ (2010). High-fructose, medium chain trans fat diet induces liver fibrosis and elevates plasma coenzyme Q9 in a novel murine model of obesity and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 52, 934–944.
78. Kosugi T, Sato W, Maruyama S, Sánchez-Lozada LG, Sautin YY, Hill JO, Bonthron DT & Johnson RJ (2013). High fat and high sucrose (western) diet induces steatohepatitis that is dependent on fructokinase. *Hepatology* 58, 1632–1643.
79. L. Chaker, A. C. Bianco, J. Jonklaas, and R. P. Peeters, (2017). "Hypothyroidism," *Lancet*, (390): 1550–1562.
80. Laboureau-Soares Barbosa S., Briet C., Rohmer V. (2018) Hypothyroïdie primitive acquise de l'adulte. EMC. Endocrinologie-Nutrition, 15 (3), 10-005-B-10.
81. Laboureau-Soares Barbosa S., Rodien P., Illouz F., Rohmer V. (2009) Hypothyroïdie acquise de l'adulte. EMC .Endocrinologie-Nutrition, 10-005-B-10.
82. Ladsous M., Wémeau J-L. (2010). Hypothyroïdie chez l'adulte. *La revue du praticien*, 60, 419-424.
83. Ladsous M. Hypothyroïdie de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS Paris) [Consulté le 7-10-2005] : 103-109.
84. Lafontan, M. and N. Viguerie (2006). "Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin." *Curr Opin Pharmacol* 6(6): 580-5.
85. Lamproye, A., Belaiche, J., & Delwaide, J. (2007). The FibroScan: a new non invasive method of liver fibrosis evaluation. *Revue medicale de Liege*, 62, 68-72.
86. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. (2015). Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* .
87. Lassailly G, Caiazzo R, Gnemmi V, et al. (2018). Regression of Fibrosis after Disappearance of Nash in Morbidly Obese Patients: A Prospective Bariatric Surgery Cohort with Sequential Liver Biopsies. *Hepatology* 68:44A.
88. Leclère J., Orgiazzi J., Rousset B A (2001). *La thyroïde : des concepts à la pratique clinique*. Elsevier Masson.
89. Lee Y, Park YJ, Ahn HY, Lim JA, Park KU, Choi SH, et al. (2013). Les taux plasmatiques de FGF21 sont augmentés chez les patients atteints d'hypothyroïdie indépendamment du profil lipidique. *EndocrJ*. 60:977-83.
90. Lee, M. D., Criss, A. H., Devezer, B., Donkin, C., Eitz, A., Leite, F. P., et al. (2019). *Robust modeling in cognitive science*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/dmfhk>.
91. Lee, S. W., S. H. Park, et al. (2007). "Unenhanced CT for assessment of macro vesicular hepatic steatosis in living liver donors: comparison of visual grading with liver attenuation index." *Radiology* 244(2): 479-85.

92. Lesmana LA, Lesmana CR, Pakasi LS, et al.(2012) Prevalence of hepatic steatosis in chronic hepatitis B patients and its association with disease severity. *Acta Med Indones* 44:35–9.
93. Liverfoundation.org(2019).<https://liverfoundation.org/for-patients/about-the-liver/theprogression-of-liver-disease/#1528336110805-306e9f57-a1bc>.
94. LudwigU, HolznerD, Denzer C, Greinert A, Haenle MM, Oeztuerk S, et al. Hypothyroïdie subclinique et clinique etstéatose hépatique non alcoolique: une étude transversale d'un échantillon de population aléatoire âgé de18 à 65 ans. *BMC Endocr Disord*.2015;15:41.
95. M. Ladsous, K. Benomar, M. Herbomez, and J. Wémeau,(2016).“Auto-immunité antithyroïdienne,” (13): 1–18
96. Maenhaut, C., et al.,(2000) *Ontogeny, Anatomy, Metabolism and Physiology of the Thyroid*, in *Endotext*, K.R. Feingold, et al., Editors. South Dartmouth (MA).
97. Marchesini, G., M. Brizi, et al. (2001). "Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome." *Diabetes* 50(8): 1844-1850.
98. MariscalAI, LozanoJE, VegaT.(2015).Hypothyroïdie subclinique dans un échantillon opportuniste de la population de Castillay León. *Gac Sanit*. 29:105-11.
99. Martínez Escudé A, Pera G, Arteaga I, Expósito C, Rodríguez L, Torán P, et al.'2020).Relación entre el hipo tiroidismo y el hígadograso no alcohólico en poblacionespanñola. *Med Clin (Barc)*. 154:1-6. doi:10.1016/j.medcle.2019.03.025.
100. Michelotti, G.A., Machado, M. V., and Diehl, A.M. (2013).NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 10, 656–665.
101. Michels, A.W. and G.S. Eisenbarth, (2010). *Immunologic endocrine disorders*. *J Allergy Clin Immunol*. **125**(2 Suppl 2): p. S226-37.
102. Mikkelsen KH, Allin KH, Knop FK.(2016). Effect of antibiotics on gut microbiota, glucose metabolism and body weight regulation: a review of the literature. *Diabetes Obes Metab*. 18:444-53.
103. Miranda PJ, De-Fronzo RA, Califf RM, Guytonb JR.(2014).Metabolic syndrome: Definition, pathophysiology, and mechanisms. *AHJ*. 149(1):33-45.
104. Mlynarsky, L., Schlesinger, D., Lotan, R., Webb, M., Halpern, Z., Santo, E., . . . Zelber-Sagi, S. (2016). Non-alcoholic fatty liver disease is not associated with a lower health perception. *World journal of gastroenterology*, 22(17), 4362.
105. Mosca, A., Della Corte, C., Sartorelli, M. R., Ferretti, F., Nicita, F., Vania, A., & Nobili, V. (2016). Beverage consumption and paediatric NAFLD. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, 21(4), 581-588.
106. Musso, G., R. Gambino, et al. (2003). "Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis." *Hepatology* 37(4): 909-16.
107. Nazare JA, Smith J, Borel AL, Aschner P, Barter P, Van-Gaal L.(2015). Usefulness of measuring both body mass index and waist circumference for the estimation of visceral adiposity and related cardiometabolic risk profile (from the INSPIRE ME IAA study). *Am J Cardiol*. 115:307-15.
108. NezhaOumghar,2012UniversiteCadiAyyadFaculteDeMedecineEtDePharmacie Marrakech These N° 120 Les stéatopathies métaboliques non alcooliques : Epidémiologie etaspectscliniques.
109. Overbeck-Rezaeian, K., & Helbling, B. (2014). *Transaminases: quand les doser–comment les interpréter?* Paper presented at the Forum Médical Suisse.
110. Packer, L. and Cadenas, E. (Eds) (2013) *Methods in Enzymology: Hydrogen Peroxide Signaling*. Volumes 526, 527, and 528.

## Références bibliographiques

---

111. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerrian LM, Lopez R, McCullough AJ. (2012). Prévalence de l'hypothyroïdie dans la stéatose hépatique non alcoolique. *Dig Dis Sci.* 57:528-34.
112. Pagadala, M. R., & McCullough, A. J. (2012). Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: not all about body mass index: Nature Publishing Group.
113. Pant S, Deshmukh A, Gurusurthy GS. (2014). Inflammation and atherosclerosis revisited. *J Cardio vasc Pharmacol Ther.* 19(2):170-78.
114. Park SH, Kim DJ, Lee HY. (2009) Insulin resistance is not associated with histologic severity in nondiabetic, noncirrhotic patients with chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 104:1135–9.
115. Patrick-Meyer. Planete sante.ch/Maladies/Hypothyroidie (en ligne). Dernière mise à jour (04/11/11). Repéré à <https://www.planetesante.ch/Maladies/Hypothyroidie>.
116. Persani, L., (2012) *Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges.* *J Clin Endocrinol Metab.* 97(9): p. 3068-78.
117. Pollock, N. K., Bundy, V., Kanto, W., Davis, C. L., Bernard, P. J., Zhu, H., . . . Dong, Y. (2012). Greater fructose consumption is associated with cardiometabolic risk markers and visceral adiposity in adolescents. *J Nutr*, 142(2), 251-257. doi: 10.3945/jn.111.150219
118. Prevalence and associated metabolic factors of nonalcoholic fatty liver disease in the general population from 2009 to 2010 in Japan: a multicenter large retrospective study. *Journal of gastroenterology*, 47(5), 586-595.
119. Rémésy, C. (2008). Sucres simples purifiés versus sucres des fruits, ont-ils les mêmes effets métaboliques? *Phytothérapie*, 6(2), 91-95.
120. Rinella ME. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA.* 9 juin 313(22):2263-73
121. S. L. Barbosa, P. Rodien, F. Illouz, and V. Rohmer, (2009). "Hypothyroïdie acquise de l'adulte," in *Endocrinologie- Nutrition*, 1–7.
122. Seifi S, Tabanndeh MR, Nazifi S, Saeb M, Shirian S, Sarkoohi P. (2012). Régulation de l'expression du gène de l'adiponectine dans le tissu adipeux par les hormones thyroïdiennes. *J Physiol Biochem.* 68:193-203.
123. Seitz, H.K., Bataller, R., Cortez-Pinto, H., Gao, B., Gual, A., Lackner, C., Mathurin, P., Mueller, S., Szabo, G., and Tsukamoto, H. (2018). Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 4, 16.
124. Seyssel, K., Cros, J., Crézé, C., & Tappy, L. (2018). Les risques métaboliques associés à la consommation de fructose: évidences établies et hypothèses persistantes. *Médecine Maladies Métaboliques*, 12(5), 405-411. doi.org/10.1016/S1957-2557(18)30114-7
125. Shafiee G, Ahadi Z, Qorbani M, Kelishadi R, Ziauddin H, Larijani B, Heshmat R. (2015). Association of adiponectin and metabolic syndrome in adolescents, the Caspian III study. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders.* 14(1):1.
126. Shi JP, Fan JG, Wu R, et al. (2008) Prevalence and risk factors of hepatic steatosis and its impact on liver injury in Chinese patients with chronic hepatitis B infection. *J Gastroenterol Hepatol* 23:1419–25.
127. Silveira MG, Mendes FD, Diehl NN, Enders FT, Lindor KD. (2009). Dysfonctionnement de la thyroïde dans la cirrhose biliaire primaire, la cholangite sclérosante primaire et la stéatose hépatique non alcoolique. *Liver Int.* 29:1094-100.

## Références bibliographiques

---

128. Singh S, Khera R, Allen AM, *et al.*(2015). Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 62:1417-32.
129. Souza, M. R. A., Diniz, M. F. F., Medeiros-Filho, J. E. M., & Araújo, M. S. T. (2012). Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arquivos de gastroenterologia*, 49(1), 89-96.
130. Stanhope KL, Havel PJ.(2009). Fructose consumption: considerations for future research on its effects on adipose distribution, lipid metabolism, and insulin sensitivity in humans. *J Nutr* 139:1236S-1241S.
131. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G.(2015). Metabolic syndrome and menopause: Pathophysiology, clinical and diagnostic significance. *Adv Clin Chem.* 72:1-75.
132. Sun B, Karin M.(2012).Obesity, inflammation, and liver cancer. *Journal of hepatology* 56(3):704-13.
133. Tao Y, Gu H, Wu J, Sui J.(2015).Thyroid function is associated with non-alcoholic fatty liver disease in euthyroid subjects. *Endocr Res.* 40:74-8.
134. Tappy, L., & Lê, K.-A. (2010). Metabolic effects of fructose and the worldwide increase in obesity. *Physiological reviews*, 90(1), 23-46.
135. Videla, L. A., G. Tapia, *et al.* (2009). "Liver NF-kappaB and AP-1 DNA binding in obese patients." *Obesity (Silver Spring)* 17(5): 973-9
136. Virdis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, Ippolito C, Bernardini N, Blandizzi C, Bernini G, Taddei S.(2013). Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension.* 62(2):337-44.
137. Wémeau J-L.(2010). *Les maladies de la thyroïde*, Elsevier Masson.
138. Yamauchi, T., J. Kamon, *et al.* (2002). "Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase." *Nat Med* 8(11): 1288-95.
139. Younossi, Z.M., Golabi, P., de Avila, L., Paik, J.M., Srishord, M., Fukui, N., Qiu, Y., Burns, L., Afendy, A., and Nader, F. (2019). The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 71, 793-801.
140. Younossi, Z.M., Koenig, A.B., Abdelatif, D., Fazel, Y., Henry, L., and Wymer, M. (2016).Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes.*Hepatology* 64, 73–84.
141. Yudkin, J. (2013). *Pure, White, and Deadly: How Sugar Is Killing Us and What We Can Do to Stop It*: Penguin.
142. Yun JW, Cho YK, Park JH, *et al.*(2005) Hepatic steatosis and fibrosis in young men with treatment-naïve chronic hepatitis B. *Liver Int* 29:878–83.
143. Zimmermann-Belsing T, Brabant G, Holst JJ, Feldt-Rasmussen U.(2003).Lep-tin circulant et dysfonctionnement de la thyroïde. *Eur J Endocrinol.* 149:257-71.

**Annexe**

Annexe

Questionnaire :

Numéro de dossier:.....

Nom: .....

Prénom:.....

L'âge:.....

1. Questionnaire de base :

➤ Sexe :      Homme            Femme

➤ La taille.....m

➤ Le poids corporel.....kg

➤ IMC (indice de masse corporel):.....Kg / m<sup>2</sup>

➤ PPO (Périmètre Péri-ombilicale):.....Cm

• Avez-vous ?

✓ Diabète:      Oui            Non

Depuis:.....

✓ Maladies cardiovasculaires:  HTA     AVC  IDM

✓ Dyslipidémie:      Oui           Non

## Annexe

---

- Vous souffrez d'hypothyroïdie depuis ?.....
- Antécédents familiaux d'hypothyroïdie ?  Oui  Non
- Quel(s)médicament(s) prenez-vous? A quel dosage ?.....

- Prenez vous des plantes médicinales ?  Oui  Non

Les quelles ? .....

- Pratiquez-vous une activité physique ?  Oui  Non
- prenez-vous des?  Corticoïdes  Contraceptifs  
Depuis quand vous êtes stéatosique ? .....

**2. Questionnaire de fréquence de consommation**

- Avant de savoir si vous êtes hypothyroïdiens, consommiez-vous des produits sucrés ?

**Oui**       **Non**

Aliments	Nombre de fois/semaine	Quantité/jour	Observation
Soda			
Jus			
Café+sucre			
Thé+sucre			
Gâteau			
Chocolat			
Confiture			
Miel			
Bombons			
Yaourt			