

LES STEATOHEPATOPATHIES NON ALCOOLIQUES ET L'ATTEINTE RENALE : ASSOCIATION PATHOGENIQUE A CONNAITRE

NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATOPATHY AND KIDNEY DAMAGE : PATHOGENIC ASSOCIATION TO KNOW

M. BOUDABBOUS^{1,3,*} ; F. BOUZID³ ; H. GDOURA^{1,3} ; I. AGUERBI^{2,3} ; M. MOALLA^{1,3} ; L. MNIF^{1,3} ;
A.AMOURI^{1,3} ; L.CHTOUROU^{1,3} ; M. BEN HMIDA^{2,3} ET N.TAHRRI^{1,3}

1 : Service d'Hépatogastroentérologie- CHU Hédi Chaker Sfax -Tunisie.

2 : Service de néphrologie - CHU Hédi Chaker Sfax -Tunisie.

3 : Faculté de médecine de Sfax, Université de Sfax- Tunisie.

*E-mail de l'auteur correspondant : boudabbous_mouna@medecinesfax.org

Résumé

Les stéatohépatopathies non alcooliques et les maladies rénales chroniques sont des problèmes de santé publique majeurs dans le monde entier. En plus d'autres comorbidités extrahépatiques, les stéatohépatopathies non alcooliques s'associent à une altération de la fonction rénale. Dans cet article, nous précisons les preuves scientifiques et épidémiologiques, les mécanismes physiopathologiques et les conséquences pratiques de cette association.

Mots - clés : Stéatohépatite non alcoolique ; Stéatohépatopathies non alcooliques ; Insuffisance rénale ; Protéinurie ; Stéatose hépatique ; Maladie rénale chronique.

Abstract

Non-alcoholic steatohepatopathies and chronic kidney disease are major public health problems worldwide. In addition to other extrahepatic comorbidities, nonalcoholic steatohepatopathies are associated with impaired renal function. In this article, we clarify the scientific and epidemiological evidence, the pathophysiological mechanisms and the practical consequences of this association.

Key - Word : NASH, NAFLD; Renal failure; Proteinuria; Steatosis; Renal chronic disease.

ملخص

يُعد مرض الكبد الدهني غير الكحولي وأمراض الكلى المزمنة من مشكلات الصحة العمومية الرئيسية في جميع أنحاء العالم. بالإضافة إلى الأعضاء الأخرى يرتبط اعتلال الكبد الدهني غير الكحولي بضعف وظائف الكلى. في هذه النشرة العلمية، نقوم بتفصيل الأدلة العلمية والآليات الفيزيولوجية والنتائج العملية لهته العلاقة بين التشخيصين.

الكلمات المفاتيح : التهاب الكبد الدهني غير الكحولي ; اعتلال الكبد الدهني غير الكحولي ; الفشل الكلوي ; البيلة البروتينية ; التنكس الدهني الكبدي ; أمراض الكلى المزمنة.

INTRODUCTION

Le foie et le rein jouent un rôle important dans le métabolisme et l'homéostasie de l'organisme. Ils ont des interactions complexes [1]. Par conséquent, les hépatopathies peuvent avoir un retentissement direct ou indirect sur la physiologie et le fonctionnement rénal [2]. Les premiers cas d'atteinte rénale chez des patients cirrhotiques ont été rapportés en 1863 [3]. Progressivement, de nombreuses néphropathies survenant au cours des hépatopathies chroniques ont été identifiées, en particulier pour les stéatohépatopathies non alcooliques. Une méta analyse de la population des Etats Unis a objectivé une fréquence plus élevée de l'atteinte rénale chez les sujets ayant une stéatose hépatique à l'échographie. Indépendamment de l'obésité et du syndrome métabolique, cette étude a montré que la stéatose hépatique peut contribuer à la progression de la maladie rénale chronique (MRC) [4].

Dans cette mise au point nous nous proposons d'exposer les arguments épidémiologiques et les mécanismes physiopathologiques associant l'atteinte rénale aux stéatohépatopathies non alcooliques.

EPIDEMIOLOGIE

Dans le monde, la prévalence de la stéatose hépatique non alcoolique varie de 25% à 30% [5]. Tandis que la prévalence de la maladie rénale chronique varie de 20 à 55% chez les patients ayant une stéatose hépatique [6]. De plus, la présence de la stéatose hépatique à l'échographie hépatique était associée à une augmentation de 50% du risque de survenue de la maladie rénale chronique [7]. De même, une méta analyse publiée en 2014 a examiné l'association entre la stéatohépatite non alcoolique et le risque de prévalence de la MRC dans 33 études. Selon 20 études transversales sur un total de 30000 individus, la stéatohépatite non alcoolique était un facteur prédictif de la MRC (OR=2,12) et selon 13 études longitudinales sur un total de 28500 individus, la stéatohépatite non alcoolique était associée à une augmentation de près de 80 % du risque d'apparition de la MRC. En plus, la stéatohépatite non alcoolique était associée à un risque plus élevé d'incidence de l'atteinte rénale (OR=2,53) par rapport à la stéatose simple et

la sévérité de la fibrose hépatique était associée à une prévalence plus importante de la MRC (OR=5,2) [4].

Plus récemment, une autre méta analyse, publiée en 2018, a démontré que la stéatohépatite non alcoolique était associée à une augmentation de près de 40 % du risque de la maladie rénale chronique à long terme [8]. Néanmoins, Chen et al n'ont pas trouvé d'association entre la stéatose hépatique et la maladie rénale ($p=0,63$; OR = 1,015) mais plutôt une association significative entre la sévérité de la fibrose et la maladie rénale chronique chez les patients ayant une stéatose hépatique ($p < 0,001$; $p = 2,284$) [9].

Les stéatohépatopathies non alcooliques sont définies par la présence d'une stéatose hépatique, en dehors de tout contexte de consommation excessive d'alcool, de traitement stéatogène, et d'autre cause de maladie chronique hépatique. Il s'agit d'un spectre large de maladies du foie allant de la stéatose isolée sans inflammation ni fibrose hépatique à la cirrhose.

La stéatose hépatique non alcoolique se caractérise par l'accumulation de graisse dans les cellules hépatiques. Dans 20 % des cas, cette stéatose génère une inflammation hépatique qui peut être à l'origine de cirrhose. En effet, la stéatohépatite non-alcoolique (NASH en anglais pour non-alcoholic steatohepatitis), définie par la présence d'une stéatose hépatique avec inflammation lobulaire et ballonnisation des hépatocytes, correspond à la forme agressive de la maladie qui favorise la fibrogenèse du foie pouvant ainsi évoluer jusqu'au stade de cirrhose et ses complications. [10]. Le diagnostic de maladie rénale chronique (MRC) repose sur la présence d'un débit de filtration glomérulaire (DFG) altéré depuis plus de 3 mois ou après élimination de toute cause d'insuffisance rénale aiguë avec persistance d'une fonction rénale altérée au cours du suivi. La maladie rénale chronique avec un DFG légèrement baissé est retenue en cas de DFG entre 60 et 90 ml/min/1,73 m² tandis que l'insuffisance rénale est définie par un DFG < 60 ml/min/1,73 m² [11].

Les stades d'évolution de la maladie rénale chronique sont définis selon les recommandations internationales (Tableau I).

Tableau I: Stades de la maladie rénale chronique [11]

Stade	DFGe (ml/min/1,73m ²)	Définition
1	> 90	Maladie rénale chronique * avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique * avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59 Stade 3B : entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

* avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant de plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs)

MECANISMES LIANT LES STEATOHEPATOPATHIES NON ALCOOLIQUES A LA MALADIE RENALE CHRONIQUE

Dans les stéatohépatopathies non alcooliques, les fonctions physiologiques clés du foie, y compris le métabolisme du glucose et des lipides, sont perturbées. Ainsi, leurs effets physiopathologiques s'étendent donc au-delà du foie.

Cependant, il n'est pas certain qu'il existe une relation de cause à effet entre les stéatohépatopathies non alcooliques et la maladie rénale chronique. Néanmoins, ces deux maladies partagent des liens pathologiques communs.

1. Fructose :

Des preuves cumulées suggèrent qu'une consommation accrue de fructose est associée à l'incidence et à la gravité des stéatohépatopathies non alcooliques et de la MRC [12]. En effet, le fructose est phosphorylé dans le foie pour générer du fructose-1-phosphate, ce qui conduit finalement à l'accumulation d'acide urique. Une étude transversale a révélé une forte prévalence de l'hyperuricémie chez les patients atteints d'IRC et de stéatohépatopathies non alcooliques [13]. L'acide urique favorise la progression des stéatohépatopathies non alcooliques et de la MRC par la suppression de l'adénosine-triphosphate (ATP), inhibe la NO synthase endothéliale, augmente le stress oxydatif intracellulaire, les lésions mitochondriales, les lésions endothéliales et l'activation du SRA et renforce la lipogénèse hépatique et rénale ainsi que la réponse inflammatoire secondaire [14]. De plus, des études

expérimentales ont montré que les agents réduisant l'acide urique améliorent les stéatohépatopathies non alcooliques et la MRC induites par le fructose [15, 17].

2. Vitamine D :

Le déficit en vitamine D est fréquent en cas d'insuffisance rénale et chez les patients dialysés et aussi en cas d'hépatopathies chroniques. En particulier, les stéatohépatopathies non alcooliques et la MRC sont caractérisées par une résistance à la vitamine D, qui est en partie due à une altération de l'hydroxylation hépatique de la 25-OH et à une réduction de la production rénale du 1-25-[OH]₂D₃[18]. De plus, plusieurs études observationnelles et expérimentales ont révélé que la carence en vitamine D est incriminée à la pathogénie et à la gravité des stéatohépatopathies non alcooliques et de la MRC [19]. En effet, la vitamine D peut limiter l'inflammation du foie et le stress oxydatif [14]. En outre, la carence en vitamine D et la faible expression du récepteur de la vitamine D exacerbent la réponse inflammatoire [20]. De plus, le tissu adipeux (TA) est également une cible majeure de l'action de la vitamine D, où la vitamine D module la sensibilité à l'insuline, l'inflammation locale et la sécrétion d'adipokines. La vitamine D améliore l'inflammation du TA et prévient la stéatose hépatique [14].

3. Troubles du métabolisme des lipides :

La stéatohépatite non alcoolique se caractérise par une accumulation exagérée de lipides. D'autre part, on considère que la dyslipidémie et la libération de cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle

important dans la progression pathologique de la MRC [21]. De plus, plusieurs études suggèrent que les dépôts lipidiques ectopiques jouent un rôle clé dans l'accélération de la progression et des stéatohépatopathies non alcooliques et de la MRC [22]. La lipotoxicité provoque une production excessive de radicaux libres dans le foie, qui sont à l'origine de dommages causés aux cellules épithéliales glomérulaires et favorise l'expression de molécules pro-fibrotiques, favorisant ainsi la fibrose du rein [23]. En outre, le désordre lipidique peut induire un stress du réticulum endoplasmique et activer des voies pro-inflammatoires dans les hépatocytes, accélérant ainsi la progression de la MRC [24, 25]. L'excès de lipides peut également jouer un rôle central dans l'insulinorésistance, qui est un mécanisme physiopathologique clé des stéatohépatopathies non alcooliques et de la MRC [26].

4. Insulinorésistance :

L'insulinorésistance (IR) est une altération métabolique précoce chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, apparaissant lorsque le taux de filtration glomérulaire reste dans la plage normale et étant presque constante chez les patients atteignant le stade de l'insuffisance rénale terminale. L'insulinorésistance est le principal mécanisme du développement et de la progression des stéatohépatopathies non alcooliques [27, 28]. L'insulinorésistance due à l'adiposité viscérale et à la dysrégulation métabolique peut induire une inflammation chronique systémique, entraînant par la suite un dysfonctionnement endothélial systémique qui peut accélérer l'évolution de la maladie rénale chronique [29]. L'insulinorésistance peut également induire un stress du réticulum endoplasmique et de la lipoprotéine de très faible densité, entraînant la mort des cellules podocytaires dans les glomérules [25].

5. Prédisposition génétique :

Des données de plus en plus nombreuses confirment l'existence d'un lien génétique entre les stéatohépatopathies non alcooliques et la maladie rénale chronique, principalement étayé par les principaux polymorphismes des gènes de prédisposition aux stéatohépatopathies non alcooliques [30]. En effet, plusieurs polymorphismes génétiques associés à la stéatohépatopathie non alcoolique ont également été associés à la maladie rénale chronique [31].

6. Dysbiose intestinale :

Il est de plus en plus démontré que la dysbiose du microbiote intestinal est impliquée dans la pathogénie de la stéatohépatite non alcoolique. En fait, les anomalies du microbiote intestinal sont associées à la gravité de la maladie via la modification des métabolites bactériens [32]. D'autre part, des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que le microbiote intestinal joue un rôle important dans le développement de l'hypertension artérielle et de la MRC [33]. Ainsi, des auteurs ont démontré que l'altération du métabolisme microbien et la perturbation de l'intégrité de la barrière intestinale étaient liées à la gravité des maladies chroniques du foie et des reins [34].

7 Activation du système rénine angiotensine (SRA) :

L'activation du SRA est considérée comme jouant un rôle clé dans la pathogénie de la stéatohépatite non alcoolique et de la MRC [35]. Dans le rein, l'activation du SRA déclenche un dépôt lipidique ectopique rénal, qui provoque un stress oxydatif et une inflammation par le biais des effets hémodynamiques de la vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire conduisant à la fibrose glomérulaire. En outre, dans le foie, l'Angiotensine II favorise l'IR, la lipogénèse de novo, le dysfonctionnement mitochondrial et la production de cytokines pro-inflammatoires et active les cellules stellaires hépatiques pour induire la fibrogenèse, contribuant ainsi à la progression de la stéatohépatite non alcoolique [36]. Le blocage du SRA peut atténuer la fibrose dans la stéatohépatite non alcoolique et la MRC.

En conclusion, ces deux pathologies hépatique et rénale ont les mêmes facteurs de risque principaux représentés par l'obésité et le syndrome métabolique. La pathogénie de la stéatose hépatique est multifactorielle associant l'insulinorésistance, l'infiltration graisseuse du foie, l'inflammation, le stress oxydatif chronique avec la libération de multiples cytokines pro inflammatoires. Tous ces mécanismes induits par l'obésité androïde et la dysrégulation métabolique jouent un rôle physiopathologique majeur dans le développement de la stéatose hépatique et sa progression vers la stéatohépatite mais ils contribuent aussi au dysfonctionnement rénal et la progression de la MRC [37].

IMPLICATIONS EN PRATIQUE

La sensibilisation des médecins au dépistage de la maladie rénale chronique (bandelette urinaire et évaluation régulière de la fonction rénale) dans le cadre des stéatohépatopathies non alcooliques permettra une détection et un traitement plus précoces de cette maladie. Cette pratique se traduirait par de meilleurs résultats chez les patients atteints de stéatose hépatique et de fibrose plus avancée nécessitant une transplantation d'organe et permettrait aussi d'améliorer le pronostic de la maladie rénale diagnostiquée à temps [38].

D'autres études prospectives de cohortes pourraient aider à mieux préciser les facteurs de risque d'atteinte rénale chez les patients ayant une stéatohépatopathie non alcoolique ainsi que les modalités de dépistage et de surveillance les plus appropriées. Dans l'attente, un dépistage systématique par bandelette urinaire et étude de la fonction rénale chez ces patients s'avère cout-efficace.

CONCLUSION

Sur la base des données présentées, il existe des preuves du lien entre les stéatohépatopathies non alcooliques et le développement de la MRC. Les mécanismes sous-jacents à ces maladies sont complexes et intriqués, ce qui nécessite des recherches supplémentaires sur des modèles animaux et humains. Compte tenu de la fréquence de plus en plus élevée de ces hépatopathies, le dépistage et la surveillance de l'atteinte rénale au stade de début par une bandelette urinaire est crucial afin de limiter le risque d'évolution vers les stades évolués de la maladie rénale et le fardeau économique, social et psychologique de la dialyse.

RÉFÉRENCES

- [1] Bonavia A, Singbartl K. Kidney Injury and Electrolyte Abnormalities in Liver Failure. *Semin Respir Crit Care Med.* oct 2018;39(5):556-565.
- [2] Wong F. Liver and kidney diseases. *Clin Liver Dis.* nov 2002;6(4):981-1011.
- [3] Flint A. Clinical Report on Hydro-Peritoneum, based on an analysis of forty-six cases: *Am J Med Sci.* avr 1863;45(90):306-339.
- [4] Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* juill 2014;11(7):e1001680.
- [5] Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* janv 2017;37 Suppl 1:81-84.
- [6] Targher G, Chonchol MB, Byrne CD. CKD. Nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* oct 2014;64(4):638-652.
- [7] Targher G, Chonchol M, Bertolini L, Rodella S, Zenari L, Lippi G, et al. Increased Risk of CKD among Type 2 Diabetics with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Am Soc Nephrol JASN.* août 2008;19(8):1564-1570.
- [8] Mantovani A, Zaza G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism.* févr 2018;79:64-76.
- [9] Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *Jama.* 2019;322(13):1294-1304
- [10] Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive. <https://www.snfge.org/content/steatose-hepatique-non-alcoolique-naflfnash>
- [11] Nathalie P. Guide du parcours de soins – Maladie rénale chronique de l'adulte (MRC). 2021;85.
- [12] Cho YE, Kim DK, Seo W, Gao B, Yoo SH, Song BJ. Fructose Promotes Leaky Gut, Endotoxemia, and Liver Fibrosis Through Ethanol-Inducible Cytochrome P450-2E1-Mediated Oxidative and Nitrate Stress. *Hepatology.* 2021 Jun;73(6):2180-2195
- [13] Golmohammadi S, Tavasoli M, Asadi N. Prevalence and risk factors of hyperuricemia in patients with chronic kidney disease and non-alcoholic fatty liver. *Clin Exp Gastroenterol.* 2020;13:299-304
- [14] Liu H, Zhang C, Xiong J. Pathological Connections between Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Chronic Kidney Disease. *Kidney Dis (Basel).* 2022 Oct 31;8(6):458-465
- [15] Fan CY, Wang MX, Ge CX, Wang X, Li JM, Kong LD. Betaine supplementation protects against high-fructose-induced renal injury in rats. *J Nutr Biochem.* 2014;25(3):353-19
- [16] Sharaf El Din UAA, Salem MM, Abdulazim DO. Uric acid in the pathogenesis of metabolic, renal, and cardiovascular diseases: A review. *J Adv Res.* 2017 Sep;8(5):537-548 .
- [17] Johnson RJ, Nakagawa T, Sanchez-Lozada LG, Shafiu M, Sundaram S, Le M, et al. Sugar, uric acid, and the etiology of diabetes and obesity. *Diabetes.* 2013;62(10):3307-3315
- [18] Musso G, Cassader M, Cohnen S, De Michieli F, Pinach S, Saba F, et al. Fatty liver and chronic kidney disease : novel mechanistic insights and therapeutic opportunities. *Diabetes care.* 2016;39(10):1830-1845
- [19] Beilfuss A, Sowa JP, Sydor S, Beste M, Bechmann LP, Schlattjan M, et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF-β signalling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. *Gut.* 2015; 64(5):791-799.
- [20] Roth CL, Elfers CT, Figlewicz DP, Melhorn SJ, Morton GJ, Hoofnagle A, et al. Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology.* 2012;55(4):1103-1111.
- [21] Yang M, Geng CA, Liu X, Guan M. Lipid disorders in NAFLD and chronic kidney disease. *Biomedicine.* 2021;9(10):1405.
- [22] Ullah R, Rauf N, Nabi G, Ullah H, Shen Y, Zhou YD, Fu J. Role of Nutrition in the Pathogenesis and Prevention of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Recent Updates. *Int J Biol Sci.* 2019 Jan 1;15(2):265-276.

- [23] Nishi H, Higashihara T, Inagi R. Lipotoxicity in kidney, Heart, and skeletal muscle dysfunction. *Nutrients*. 2019;11(7):1664 .
- [24] Lebeaupin C, Proics E, de Bievilte CHD, Rousseau D, Bonnafous S, Patouraux S, et al. ER stress induces NLRP3 inflammasome activation and hepatocyte death. *Cell Death Dis*. 2015;6(9):e1879 .
- [25] Sieber J, Lindenmeyer MT, Kampe K, Campbell KN, Cohen CD, Hopfer H, et al. Regulation of podocyte survival and endoplasmic reticulum stress by fatty acids. *Am J Physiology-Renal Physiol*. 2010;299(4):F821-9 .
- [26] Khan RS, Bril F, Cusi K, Newsome PN. Modulation of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease (Modulation de la résistance à l'insuline dans la stéatose hépatique non alcoolique). *Hepatology*. 2019;70(2) :711-724
- [27] Engin A. La stéatose hépatique non alcoolique. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:443- 467.
- [28] Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease : a systematic review. *Am J Physiology-Renal Physiol*. 2016 ; 311(6):F1087-1108.
- [29] Khukhlina OS, Antoniv AA, Mandryk OY, Smandych VS, Matushchak MR. The role of endothelial dysfunction in the progression mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis in patients with obesity and chronic kidney disease. *Wiad Lek*. 2019;72(4):523-526
- [30] Sessa AD, Umamo GR, Cirillo G, Passaro AP, Verde V, Cozzolino D, et al. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease and kidney function : effect of HSD17B13 variant. *World J Gastroenterol*. 2020;26(36):5474-5483 .
- [31] Wang TY, Wang RF, Bu ZY, Targher G, Byrne CD, Sun DQ, et al. Association of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease with kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2022;18(4) : 259-268.
- [32] Chen J, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*. 2020;21(15):5214 .
- [33] Yang T, Richards EM, Pepine CJ, Raizada MK. The gut microbiota and the brain-gut-kidney axis in hypertension and chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2018;14(7) : 442-456.
- [34] Betrapally NS, Gillevet PM, Bajaj JS. Gut microbiome and liver disease *Translational Res*. 2017;179:49-59.
- [35] Marcuccilli M, Chonchol M. NAFLD and Chronic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 14;17(4):562 .
- [36] Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD : could they be a first-class option ? *Adv Ther*. 2008 ; 25(11):1141-1174
- [37] Umbro I, Baratta F, Angelico F, Del Ben M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Kidney: A Review. *Biomedicines*. 2021;9(10):1370.
- [38] Boudabbous M ,Bouزيد F, Aguerbi I. Bandelette urinaire en cas d'hépatopathie : geste simple et très utile. <https://images-us.bookshop.org/ingram/9786203439038.jpg>