

Nouveautés dans la stéatose non alcoolique du foie (NAFLD)

Drs MOHAMMED BARIGOU^a, LUCIE FAVRE^a, MONTSERRAT FRAGA^b et FLORENT ARTRU^b

Rev Med Suisse 2020; 16: 586-91

La maladie stéatosique non alcoolique du foie (NAFLD) est l'une des atteintes hépatiques les plus prévalentes dans le monde avec une épidémiologie corrélée à celles de l'obésité et du syndrome métabolique. La dernière décennie a connu des avancées importantes dans la compréhension de la physiopathologie en mettant en lien des facteurs environnementaux, génétiques et microbiotiques, ainsi que dans la terminologie de la maladie, ses classifications et ses moyens diagnostiques et thérapeutiques. Le but de cet article est de résumer les avancées récentes dans le domaine de la NAFLD, sur le point de devenir la première cause de cirrhose et de transplantation hépatique dans le monde.

New trends in non-alcoholic fatty liver diseases (NAFLD)

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is one of the most prevalent liver diseases with an epidemiology correlated to obesity and metabolic syndrome. The last decade was rich of significant advances in understanding the pathophysiology of the disease, linking environmental elements, genetic factors and microbiota modifications, as well as in staging, screening and therapeutic development. The purpose of this article is to summarize recent advances in the field of NAFLD, on her way to become the first cause of cirrhosis and liver transplantation worldwide.

INTRODUCTION

La stéatose non alcoolique du foie, traduction de l'anglais *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease* (NAFLD), est une maladie métabolique liée à l'accumulation de graisse au niveau hépatique. On parle de stéatose hépatique dès lors que la charge en graisse du foie représente plus de 5% du volume hépatique.¹ La NAFLD représente un spectre de maladies hépatiques pouvant évoluer de la stéatose isolée sans fibrose à une fibrose étendue du foie (cirrhose dite alors «métabolique»). À chaque stade de la maladie, des lésions inflammatoires de stéatohépatite peuvent être observées.² La dernière décennie a connu des avancées dans la connaissance de la NAFLD et nous en résumons l'essentiel dans cet article.

NOUVELLES DÉFINITIONS ET NOMENCLATURE

Les récentes recommandations de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) et de l'European Asso-

ciation for the Study of the Liver (EASL) ont introduit une nomenclature permettant de faire le lien entre lésions histologiques et stade d'évolution de la maladie (**tableau 1**).^{3,4} La NAFLD englobe les différents stades de la maladie et seule la biopsie hépatique permet à ce jour de préciser avec exactitude le stade d'évolution.

NOUVELLES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

La NAFLD est l'une des maladies hépatiques les plus fréquentes avec une prévalence mondiale passée de 15% en 2005 à 24% en 2016.⁵ Il existe une variabilité ethnique expliquant une prévalence plus faible en Europe par rapport au reste du monde. On observe une évolution épidémiologique parallèle à celle de l'obésité, mais la NAFLD peut également affecter des patients avec un IMC normal dans le cadre d'une «Lean-NAFLD». Les modèles statistiques prédictifs appliqués à l'épidémiologie de la NAFLD estiment qu'elle pourrait devenir la première cause de cirrhose et de transplantation hépatique dans le monde d'ici 2030.⁶

NOUVEAUX MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

La NAFLD fait partie du spectre de l'insulinorésistance et est liée au syndrome métabolique. La répartition des graisses au niveau corporel tend à suivre un continuum anabolique avec, après saturation du tissu graisseux sous-cutané, une accumulation de tissu adipeux au niveau intra-abdominal et plus particulièrement au niveau hépatique.⁷ Des différences

	TABLEAU 1	Définitions et nomenclature internationale utilisée dans la NAFLD	
NAFLD		Ce terme englobe les divers stades de la maladie et ses lésions histologiques.	
NAFL		Présence d'une stéatose isolée concernant plus de 5% de volume hépatique, en l'absence de lésions inflammatoires, et sans fibrose concomitante	
NASH		Présence d'une stéatose associée à des lésions inflammatoires, avec ou sans fibrose	
Fibrose hépatique		La NASH s'associe au développement d'une fibrose. La fibrose est, sur le plan histologique, la traduction caractéristique des atteintes hépatiques chroniques et demeure l'élément de sévérité histologique dans la NAFLD. ²⁸ Différents scores permettent d'estimer la gravité de la fibrose hépatique et ainsi de suivre son évolution sous traitement (tableau 2)	

^a Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

^b Service de gastroentérologie et hépatologie, CHUV, 1011 Lausanne
 mohammed.barigou@chuv.ch | lucie.favre@chuv.ch | florent.artru@chuv.ch
 montserrat.fraga@chuv.ch

TABLEAU 2 Score S.A.F (stéatose - activité - fibrose, dit score de Beaujon)

Le score de stéatose va de 0 à 3: S0 < 5 % ; S1: 5 à 33 % ; S2: 34 à 66 % ; S3: > 67 %. Le grade d'activité (A), de A0 à A4, est calculé en additionnant les grades de ballonnisation et d'inflammation lobulaire. Le score de fibrose va de 0 à 4. NAFL: nonalcoholic fatty liver; NASH: nonalcoholic steatohepatitis.

Stéatose	Ballonnisation	Inflammation lobulaire	Diagnostic	Fibrose (0-4)
S1,2,3	0	0	NAFL	0 Pas de fibrose
		1	NAFL	1 Fibrose périportale ou péri sinusoidale
		2	NAFL	A Fibrose péri sinusoidale légère
	1	0	NAFL	B Fibrose péri sinusoidale modérée
		1	NASH	
		2	NASH	
	2	0	NAFL	C Fibrose portale/périportale
		1	NASH	2 Fibrose péri sinusoidale et périportale
		2	NASH	3 Fibrose en pont 4 Cirrhose

(Adapté de réf:29).

ethniques dans la susceptibilité à l'accumulation de graisse intraviscérale explique que certaines populations, telles que la population asiatique, présentent un risque accru de développer une NAFLD et d'autres signes d'insulinorésistance pour des prises de poids modérées.⁸

Sur le plan pathogénique, la perturbation de la balance anabolisme/catabolisme des acides gras au niveau hépatique, précipitée par l'insulinorésistance, est à l'origine de la NAFLD. Le stress oxydatif et l'apoptose qui en résultent génèrent une réponse tissulaire locale, caractérisée par l'activation macrophagique et des cellules stellaires jusque-là quiescentes dont la transformation en myofibroblastes est à l'origine du dépôt de matrice extracellulaire fibreuse. La fibrose est une réponse commune aux maladies hépatiques chroniques avancées. Elle altère les fonctions métaboliques et autres fonctions homéostatiques du parenchyme, perturbe la circulation sanguine hépatique et établit un environnement inflammatoire et

tumorigène. En conséquence, la fibrose hépatique peut évoluer vers une cirrhose du foie et favoriser le développement de carcinome hépatocellulaire (figure 1).

Dans ce processus complexe peuvent être impliqués des facteurs génétiques, en particulier les gènes *PNPLA3* et *TM6SF2*,^{1,9} ainsi que des perturbations du microbiote intestinal similaires à celles notées dans le diabète de type 2 (DT2).¹⁰

FAUT-IL DÉPISTER LA NAFLD ET CHEZ QUI?

Les sociétés européennes d'hépatologie, de diabétologie et d'obésité ont proposé récemment des recommandations conjointes de prise en charge diagnostique de la NAFLD.⁴ Elles retiennent l'indication à effectuer un dépistage à l'aide d'un dosage des enzymes hépatiques et d'une échographie hépatique chez les patients présentant un DT2, une obésité ou un syndrome métabolique. En cas d'anomalie observée, des examens non invasifs sériques ou élastométriques permettant de dépister la présence d'une fibrose hépatique associée sont proposés. Devant la suspicion d'une fibrose hépatique associée et/ou d'incertitude, le patient devra être adressé en consultation spécialisée d'hépatologie (figure 2).

COMMENT DIAGNOSTIQUER LA NAFLD ET AVEC QUELS OUTILS?

Le diagnostic de la NAFLD est un diagnostic d'exclusion et n'est retenu qu'après avoir écarté les autres causes de perturbations du bilan hépatique. Dans la démarche diagnostique de la NAFLD, la recherche d'éléments en faveur d'une fibrose hépatique, élément pronostique et marqueur de sévérité de la maladie, est essentielle afin de déterminer l'utilité d'une biopsie hépatique. En effet, l'examen histologique de la biopsie hépatique reste l'examen de référence pour le diagnostic de la NAFLD. Son indication est toutefois réservée aux situations dans lesquelles les moyens non invasifs ne permettent pas d'éliminer les autres hépatopathies, ou en cas de suspicion d'une NAFLD à un stade de fibrose avancée. Dans le but de minimiser la variabilité interobservateurs, des scores

FIG 1 Différents stades d'évolution de la maladie NAFLD et facteurs influençant cette progression

aGLP1: agonistes du glucagon like peptide 1; Ag PPAR γ : agonistes du peroxisome proliferator-activated receptors γ ; CHC: carcinome hépatocellulaire; Chir: chirurgie; DT2: diabète de type 2; FGF: fibroblast growth factor; FXR: farsenoid X receptor; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease PNPLA3: patatin-like phospholipase domain-containing protein 3; Sd: syndrome; TM6SF2: transmembrane 6 Superfamily Member 2.

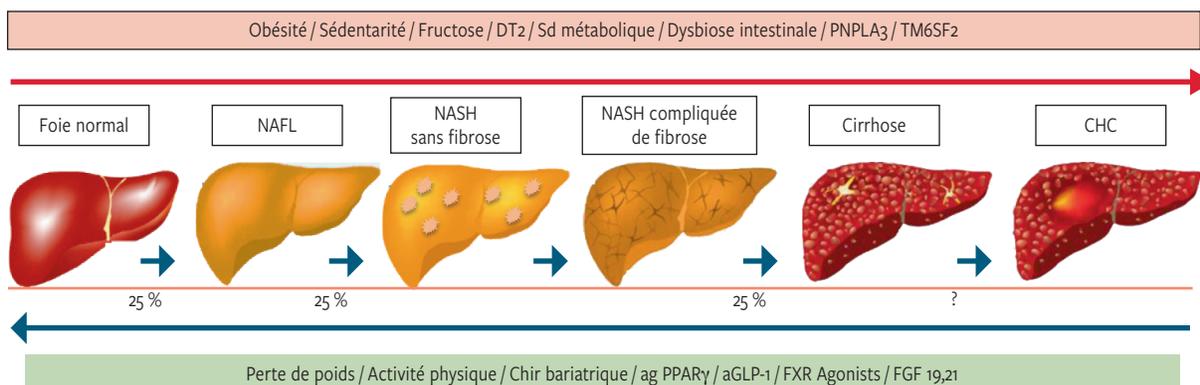
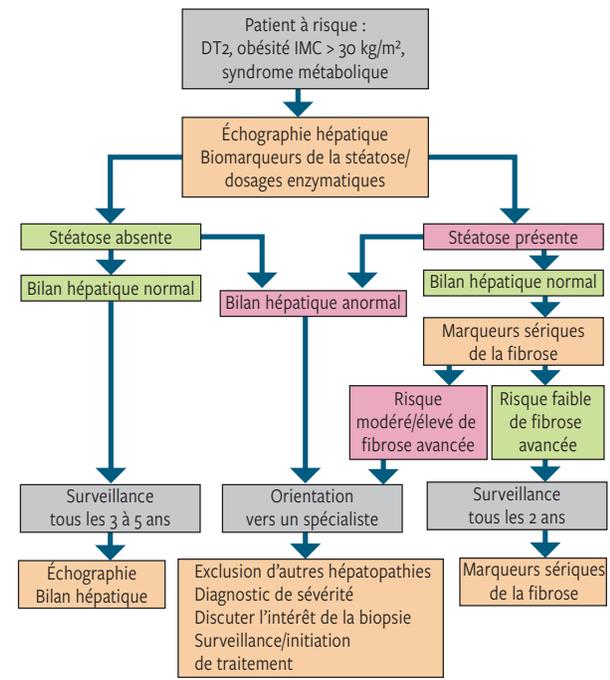


FIG 2 Algorithme de prise en charge de la NAFLD

DT2: diabète de type 2; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease.



(Adaptée de réf.4).

histologiques ont été créés parmi lesquels le score de Beaujon ou score «Stéatose, activité, fibrose» (S.A.F.) qui tient compte de 3 critères : la stéatose, l'activité inflammatoire basée sur la ballonnisation hépatocytaire et l'inflammation lobulaire, ainsi que la fibrose. À partir de ce score, un algorithme (tableau 2) a été proposé permettant la classification dichotomique d'une biopsie dans les groupes NAFL (stéatose simple) ou NASH (stéatohépatite non alcoolique).

Dans les situations où la biopsie hépatique n'est pas indiquée, il est recommandé de poursuivre la réalisation itérative d'examen non invasifs de dépistage de la fibrose. Les principaux examens non invasifs recommandés par les sociétés d'hépatologie et utilisés en pratique clinique sont résumés dans le tableau 3.

QU'EN EST-IL DE LA PRISE EN CHARGE?

Durant la dernière décennie, plus de 400 essais cliniques ont été menés sur la NAFLD, mais ces recherches n'ont eu que peu d'impact sur les recommandations thérapeutiques. Cela s'explique par l'échec de plusieurs molécules à atteindre les objectifs primaires fixés pour le traitement de la NAFLD, en particulier la régression de la fibrose hépatique.

Première recommandation : perdre 7 à 10% de son poids

Les règles hygiéno-diététiques (RHD) restent la pierre angulaire du traitement de la NAFLD. Une perte de poids de 7 à 10% peut permettre une inversion du processus fibrosant.¹¹

Diététique

L'AASLD suggère de restreindre l'apport calorique de 30% afin d'améliorer l'insulinorésistance et de diminuer la stéatose hépatique. Les essais randomisés contrôlés n'ont pas montré qu'une restriction en hydrates de carbone était plus efficace qu'un régime limité en graisses. Le régime méditerranéen pourrait apporter un bénéfice supérieur dans la NAFLD en comparaison à un régime hypocalorique classique.^{3,12} Le fructose, qui bénéficie d'un transport facilité au niveau hépatique via le transporteur de glucose 2 (GLUT2), favorise la stéatose et sa consommation doit être évitée.¹³

Activité physique

Dans le contexte de la NAFLD, une activité physique régulière, de type aérobie, d'au moins 150 minutes par semaine est recommandée. Cette recommandation se base sur les résultats d'une étude relevant une amélioration significative des marqueurs non invasifs de la stéatose hépatique associée à l'exercice aérobie, en particulier si la durée hebdomadaire dépassait le seuil des 150 minutes.¹⁴ À ce jour, il n'y a pas d'essais cliniques randomisés contrôlés évaluant l'évolution histologique de la NAFLD en fonction de l'intensité et de la durée de l'activité physique.

Traitements pharmacologiques (tableau 4)

Les données de la littérature montrent que seuls 10% des sujets parviennent à atteindre l'objectif de perte pondérale de 7 à 10% recommandé par l'AASLD et à le maintenir. La majorité des patients avec une NAFLD serait donc exposée aux risques d'échec thérapeutique et, en l'absence d'intervention pharmacologique, de progression de la maladie. De fait,

TABLEAU 3 Principaux examens non invasifs recommandés par l'AASLD/EASL/NICE et utilisés en pratique clinique^{3,4}

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; EASL: European Association for the Study of the Liver; FIB-4: Fibrosis 4 ScoDre; NAFL: nonalcoholic fatty liver; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; NFS: NAFLD Fibrosis Score; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; VCTE: Vibration Controlled Transient.

NFS et FIB-4	Scores clinico-biologiques combinant divers paramètres: ASAT/ALAT, taux de plaquettes, âge, IMC, etc. Dans une méta-analyse récente, Musso et coll. ont rapporté une valeur prédictive négative de 90 % pour le diagnostic de fibrose lorsque le NFS est < -1,455; un score > 0,676 présenterait par contre une valeur prédictive positive de 90 % pour le diagnostic d'une fibrose avancée ³⁰
Enhanced Liver Fibrosis Panel	Ce panel a été adopté par l'EASL dans le cadre du diagnostic de la NAFLD. Il se compose de 3 biomarqueurs plasmatiques: acide hyaluronique, inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase 1 et le peptide N-terminal procollagène. Ce panel a montré une sensibilité de 80 % et une spécificité de 90 % pour le diagnostic de fibrose aux stades III et IV ³
FibroScan: VCTE	Depuis son développement dans le début des années 2000, le FibroScan a gagné progressivement sa place comme examen de référence dans le dépistage de la fibrose hépatique pour diverses hépatopathies chroniques. Dans le cas de fibrose se développant sur une NASH, le FibroScan a démontré d'excellentes performances, avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 77 % pour le diagnostic de fibrose avancée en utilisant le cut-off de 9,9 kPa ³¹⁻³³

TABLEAU 4 Résumé des principaux traitements testés dans la NAFLD/NASH

Efficacité: ++: bon niveau d'évidence ; +: niveau d'évidence modéré (absence de RCT, ou essai clinique phase II seulement) ; -: absence d'évidence ; NA: pas de données disponibles.

Disponibilité: +: Traitement disponible; -: traitement non disponible.

Code couleur: Vert: profil de sécurité favorable (voir commentaire spécifique); Orange: profil de sécurité peu favorable ou défavorable (voir commentaire spécifique); Jaune: absence de données de sécurité suffisantes.

aGLP1: agoniste du glucagon like peptide 1; AMM: autorisation de mise sur le marché; CBP: cirrhose biliaire primitive; FGF: fibroblast growth factor; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; PPAR γ : peroxisome proliferator-activated receptors γ .

Traitements	Efficacité contre la stéatose	Efficacité contre l'inflammation	Efficacité contre la fibrose	Sécurité au long cours	Disponibilité
Règles diététiques + 150 minutes d'activité physique par semaine ²²⁻²⁶	++	+	NA	Pas de risque	+
Liraglutide (aGLP-1) ¹⁹⁻²¹	++	+	+	Sécurité cardiovasculaire dans l'étude LEADER	+ AMM pour le DT2 Hors AMM pour la NASH
Chirurgie bariatrique ^{26,27}	++	++	++	Suivi nécessaire au long cours après chirurgie bariatrique	+ Condition: IMC \geq 35 kg/m ²
Agonistes du PPAR γ ^{17,34}	++	++	++	Risque de cancer de la vessie Durée recommandée < 2 ans	+ AMM pour le DT2 Hors AMM pour NASH
Vitamine E 800 UI ^{15,16}	++	++	-	Risque de cancer pulmonaire et de la prostate controversé	+ Catégorie remboursement D
Acide obéticholique ²²	++	++	++	Prurit chez +50 % des patients	+ AMM pour la CBP Hors AMM pour la NASH
FGF19 ^{23,24}	++	+	+	NA	-
FGF21 ²⁵	++	+	+	NA	-

plusieurs molécules ont été testées pour le traitement de la NAFLD.

Vitamine E

Plusieurs essais cliniques ont étudié l'effet antioxydant de la vitamine E dans la NAFLD, dont le stress oxydatif fait partie intégrante de sa physiopathologie. Dans l'essai PIVENS,¹⁵ il était rapporté un bénéfice sur les marqueurs non invasifs de la NASH ainsi que sur le plan histologique avec une réduction de l'inflammation lobulaire, cependant sans effet sur la fibrose. Le dosage de la vitamine E et les formes d'administration différent selon les études, mais nous retiendrons l'effet positif obtenu à la dose orale de 800 UI par jour.¹⁵ L'AASLD et l'EASL suggèrent la vitamine E comme traitement potentiel à court terme de la NASH chez les sujets non diabétiques. Il est à noter que certaines études ont montré une augmentation modérée mais significative du risque néoplasique, en particulier prostatique, chez des patients supplémentés au long cours en vitamine E. Même si d'autres études n'ont pas confirmé cette association, ces données freinent l'utilisation de la vitamine E en pratique clinique.¹⁶

Metformine

Une méta-analyse récente rapporte l'efficacité de cet agent insulinosensibilisateur le plus prescrit au monde dans l'amélioration des critères non invasifs biochimiques et métaboliques de la NAFLD sans réponse histologique prouvée. Ce traitement est cependant souvent poursuivi du fait de la nécessité du contrôle des paramètres métaboliques en particulier chez les patients avec un DT2 et une NAFLD exposés à un haut risque cardiovasculaire.

Agonistes du PPAR γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors γ)

Les agonistes du PPAR γ sont des insulinosensibilisateurs utilisés de longue date dans le traitement du DT2. Deux essais randomisés contrôlés versus placebo ont démontré l'efficacité de la pioglitazone sur la fibrose chez les patients atteints de DT2 ou pré-DT2 avec NAFLD. Ce bénéfice est à mettre en balance avec une prise de poids attendue de plus de 2,5 kg en moyenne^{17,18} et du risque de carcinome vésical, qui est dépendant de la dose et de la durée du traitement. L'AASLD et l'EASL suggèrent la possibilité d'utiliser la pioglitazone chez les patients avec un DT2 et une NASH.

Analogues du GLP-1 : l'espoir d'un traitement efficace et sûr

Le glucagon-like peptide-1 (GLP-1) est une hormone intestinale agissant sur diverses cibles, dont le pancréas, l'estomac, le foie et l'hypothalamus. Elle participe notamment à la régulation du métabolisme énergétique. Des récepteurs du GLP-1 sont présents au niveau hépatique et la sécrétion de GLP-1 est diminuée en cas de NAFLD. Le liraglutide, un analogue du GLP-1, a été testé dans l'indication de la NAFLD. Les études ayant évalué son efficacité versus placebo, LEAD 2 et LEAN, ont respectivement duré 26 et 48 semaines, avec des évaluations non invasives pour la première et histologiques pour la seconde. Une réduction de la stéatose hépatique et de la cytolysse a été montrée dans LEAD 2. L'étude LEAN a présenté une résolution histologique de la NASH chez 39% des patients traités par liraglutide alors qu'elle n'était que de 9% dans le groupe placebo (p = 0,019), ainsi qu'une réduction significative de la fibrose.^{19,20} Les agonistes du GLP-1 ont bénéficié d'études évaluant leur sécurité (phases III et IV) chez les patients avec un DT2, qui ont prouvé leurs bénéfices cardio-

vasculaire, métabolique et rénal avec des effets indésirables digestifs souvent bénins et transitoires.²¹ Cela en fait une classe thérapeutique prometteuse pour la NAFLD et un traitement à proposer aux patients avec NAFLD et DT2. En attendant les études de phase III, les analogues du GLP-1 ne bénéficient pas d'autorisation de mise sur le marché pour la NAFLD.

Acide obéticholique

L'action des acides biliaires sur leur récepteur hépatique et intestinal (*Farnesoid X receptor* (FXR)) favorise la sécrétion intestinale et hépatique d'une hormone, le *Fibroblast growth factor 19* (FGF19), qui, via son action sur le récepteur FGF4 (FGFR4), induit la glycogénogenèse et active la β -oxydation des acides gras hépatiques. L'acide obéticholique (OCA), puissant agoniste du FXR, a montré en analyse intermédiaire de l'essai de phase III Regenerate, mené chez 931 patients avec une NASH et une fibrose stade 1 à 3, une régression histologique de la fibrose de plus de 1 point chez 23% des patients traités par 25 mg d'OCA versus 12% chez les patients sous placebo ($p = 0,0002$).²² On notera un nombre important d'interruptions de traitement liées aux effets secondaires de l'OCA, en particulier le prurit, chez près de 51% des patients.

Analogues des FGF19 et 21

FGF19

Un essai randomisé contrôlé de phase II versus placebo a testé l'efficacité du NGM282, un analogue du FGF19, sur les critères de jugement non invasifs de la NAFLD. Il a permis de montrer une réduction de la stéatose hépatique supérieure à 5% chez 75% des patients recevant le NGM282.²³ Dans un autre essai non contrôlé testant le NGM282 aux doses de 1 et 3 mg/jour pendant 12 semaines, il a été décrit une réduction significative de la fibrose hépatique sur les biopsies chez, respectivement, 25 et 42% des patients.²⁴

FGF21

Hépatokine aux effets métaboliques multiples, le FGF21 participe à la balance faim/satiété, à l'insulinosensibilité et à la régulation du métabolisme énergétique, ce qui en fait une cible thérapeutique pour le syndrome métabolique. Son analogue, la pegbelfermin, a été testé dans un essai randomisé contrôlé de phase II et a démontré son efficacité dans l'amélioration des critères non invasifs de la NAFLD, avec une réduction significative de la graisse intrahépatique de respectivement 6,8 et 5,2% en moyenne à la dose de 10 mg/jour et 20 mg/semaine versus 3% sous placebo ($p = 0,004$).²⁵

Les analogues des FGF19 et 21 font partie des traitements prometteurs de la NAFLD, en attendant les essais de phase III.

La chirurgie bariatrique, une arme très efficace pour des patients sélectionnés!

L'association épidémiologique entre l'obésité et la NAFLD fait de la chirurgie bariatrique une option thérapeutique de choix chez les patients présentant une fibrose avancée avec échec des mesures hygiéno-diététiques. Une revue systématique récente de 12 études rapportant les histologies pré-opératoires et à 1 an postopératoires de biopsies hépatiques de patients bariatriques a montré une régression postopératoire de la fibrose de 11,9%.²⁶ Dans une étude plus récente chez

109 patients avec une NASH prouvée par biopsie, la chirurgie bariatrique a aussi produit une rémission histologique chez près de 85% des individus après 1 an de suivi. Il s'agit donc d'une bonne option thérapeutique chez des patients sélectionnés présentant une NASH associée à une obésité sévère avec échec des mesures hygiéno-diététiques.²⁷ À ce jour, aucun essai randomisé contrôlé n'a comparé les méthodes chirurgicales entre elles ou avec des traitements pharmacologiques dans la prise en charge de la NAFLD. L'indication de la chirurgie bariatrique au stade de cirrhose compensée sans hypertension portale significative est en cours d'évaluation.

QUELLES PERSPECTIVES POUR LES PROCHAINES ANNÉES?

Un meilleur dépistage de la NAFLD

Quelles populations cibler et par quels moyens? Il faudra répondre à ces deux questions au plus vite face à l'épidémiologie actuelle de la NAFLD. Les médecins traitants auront à relever le défi de la décennie future et devront intégrer la NAFLD au même rang que le DT2 ou l'obésité parmi les maladies chroniques à dépister, suivre et traiter en l'absence de fibrose hépatique significative. De meilleures collaborations interdisciplinaires doivent en ce sens être développées. Il est également nécessaire d'informer les patients à risque, éventuellement par le biais de programmes d'éducation thérapeutique, sur les dangers de la NAFLD et ses moyens de prévention.

Une amélioration de la prise en charge de la NASH pour prévenir le stade de fibrose

Agir plus tôt et plus vite. Les cas avec une fibrose significative relèvent de suivi pluridisciplinaire : hépatologues, endocrinologues, diététiciens.

Des thérapeutiques efficaces et sûres

La décennie à venir nous offre l'espoir de pouvoir utiliser les analogues du GLP-1, possiblement les analogues des FGF19 et 21 et de positionner ces traitements par rapport à la chirurgie bariatrique chez les patients avec fibrose hépatique significative.

Conflit d'intérêts : Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Il est recommandé de dépister la NAFLD chez les patients présentant un syndrome métabolique, un DT2 ou une obésité par des bilans enzymatiques et l'US hépatique
- Le diagnostic de NAFLD est un diagnostic d'élimination. La fibrose hépatique en est un élément pronostique majeur. La biopsie hépatique est indiquée dans le cas de suspicion de fibrose avancée ou pour écarter d'autres hépatopathies
- Activité physique et diététique sont la pierre angulaire du traitement de la NAFLD. Objectif : perdre 7 à 10% du poids initial
- Traitements : privilégier les analogues du GLP-1 chez les DT2 avec une NAFLD. La chirurgie bariatrique est une option de choix chez les obèses avec un IMC ≥ 35 kg/m² et une NASH avancée

- 1 ** Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:11-20.
- 2 ** Rinella ME, Sanyal AJ. Management of NAFLD: a stage-based approach. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:196-205.
- 3 ** Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-57.
- 4 ** EASL, EASD, EASO. EASL – EASD – EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
- 5 ** Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease – meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
- 6 Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123-33.
- 7 Ali AT, Ferris WF, Naran NH, Crowther NJ. Insulin resistance in the control of body fat distribution: a new hypothesis. *Horm Metab Res* 2011;43:77-80.
- 8 Jang S, Lee CH, Choi KM, et al. Correlation of fatty liver and abdominal fat distribution using a simple fat computed tomography protocol. *World J Gastroenterol* 2011;17:3335-41.
- 9 Dai G, Liu P, Li X, Zhou X, He S. Association between PNPLA3 rs738409 polymorphism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Susceptibility and severity: a meta-analysis. *Medicine* 2019;98:e14324.
- 10 Jiang W, Wu N, Wang X, et al. Dysbiosis gut microbiota associated with inflammation and impaired mucosal immune function in intestine of humans with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep* 2015;5:1-7.
- 11 Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78.e5.
- 12 Haufe S, Engeli S, Kast P, et al. Randomized comparison of reduced fat and reduced carbohydrate hypocaloric diets on intrahepatic fat in overweight and obese human subjects. *Hepatology* 2011;53:1504-14.
- 13 Softic S, Cohen DE, Kahn CR. Role of dietary fructose and hepatic de novo lipogenesis in fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2016;61:1282-93.
- 14 George AS, Bauman A, Johnston A, et al. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68-76.
- 15 Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
- 16 Herberg S, Galan P, Preziosi P, et al. The SU.VI.MAX study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* 2004;164:2335-42.
- 17 Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
- 18 Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A Placebo-Controlled Trial of Pioglitazone in Subjects with Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
- 19 Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled Phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
- 20 Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, et al. Effect of liraglutide therapy on liver fat content in patients with inadequately controlled type 2 diabetes: the Lira-NAFLD study. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:407-15.
- 21 Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.
- 22 Younossi Z, Ratziu V, Loomba R, et al. OTU-14 positive results from REGENERATE: a phase 3 international, randomized, placebo-controlled study evaluating obeticholic acid treatment for NASH. *Gut* 2019;68(Suppl.2):A108-A108.
- 23 Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391:1174-85.
- 24 Harrison SA, Rossi SJ, Paredes AH, et al. NGM282 improves liver fibrosis and histology in 12 weeks in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2019; epub ahead of print.
- 25 Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet* 2018;392:2705-17.
- 26 Bower G, Toma T, Harling L, et al. Bariatric surgery and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review of liver biochemistry and histology. *Obes Surg* 2015;25:2280-9.
- 27 Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:379-88.
- 28 Weiskirchen R, Tacke F. Liver fibrosis: from pathogenesis to novel therapies. *Dig Dis* 2016;34:410-22.
- 29 Bedossa P. Utility and appropriateness of the Fatty Liver Inhibition of Progression (FLIP) algorithm and Steatosis, Activity, and Fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565-75.
- 30 Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
- 31 Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:677-84.
- 32 Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Natta MLV, et al. Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2018;67:134-44.
- 33 EASL-ALEH clinical practice guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
- 34 Davidson MB, Pan D. An updated meta-analysis of pioglitazone exposure and bladder cancer and comparison to the drug's effect on cardiovascular disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;135:102-10.

* à lire

** à lire absolument