

Non Alcoholic Fatty Liver Disease Frequently Asked Questions (FAQ) in 2021

La stéatopathie métabolique FAQ en 2021

S. Taharboucht

CHU de Douera. Université Blida 1

ABSTRACT

The Non-Alcoholic Fatty Liver Disease has become in a space of a few years an increasingly frequent pathology in all types of population (general and specific). It is one of the leading causes of chronic liver disease and liver transplants worldwide. Through this article, we will address the most frequent questions relating to this pathology and their answers according to the latest scientific advances in 2021

KEYS WORD: : nonalcoholic fatty liver disease, non-invasive diagnosis, NASH

RÉSUMÉ

La stéatopathie métabolique est devenue en espace de quelques années une pathologie de plus en plus fréquente touchant tout type de population (générale et spécifique). Elle est une des premières causes d'hépatopathies chroniques et de transplantations hépatiques dans le monde. A travers cet article, nous aborderons les plus fréquentes questions relatives à cette pathologie et leurs réponses selon les dernières avancées scientifiques de 2021.

MOTS CLÉS: : stéatopathie métabolique, diagnostic non invasif, NASH

INTRODUCTION

La non alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) est à l'heure actuelle la cause la plus fréquente d'hépatopathies chroniques dans le monde et une des premières raisons de transplantations hépatiques⁽¹⁾. Sa prévalence diffère selon la population d'étude et selon les pays. Dans la population générale, elle est estimée entre 25 à 45%⁽²⁾. Dans certaines populations spécifiques, sa prévalence est encore plus élevée notamment chez les diabétiques et les obèses où elle avoisine les 70 %⁽³⁾ et 55,7. %⁽⁴⁾. La pathogénie complète de cette affection n'est encore pas bien élucidée. Plusieurs mécanismes sont impliqués, une prédisposition génétique, une synthèse de Novo des TG, un stress oxydatif, et le rôle du microbiote intestinal⁽⁵⁾.

La ponction biopsie hépatique (PBH) reste encore l'examen de référence dans le diagnostic de cette affection malgré son caractère invasif. Depuis quelques années, plusieurs outils non invasifs ont été développés dans le but de substituer la PBH. Le principe sur lequel se basent tous ces examens, est de prédire sensiblement et spécifiquement à la fois la présence de stéatose, d'inflammation et de la fibrose hépatiques qui sont les principales lésions observées dans la stéatopathie métabolique.

QUELLE EST LA DÉFINITION ACTUELLE DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

Ludwig et al. avaient décrit dans les années 80 de la stéatose, de l'inflammation, fibrose et de la cirrhose sur des biopsies hépatiques de patients qui ne consommaient pas ou peu d'alcool⁽⁶⁾. Ces lésions ressemblaient à celles observées chez les alcooliques. Ils proposent alors le terme de non alcoholic steatohepatitis⁽⁶⁾. Deux décennies plus tard, cette entité décrite : la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et la stéatose hépatique simple ou pure qui ne s'accompagne pas d'inflammation ni de fibrose, forment un groupement de pathologies nommé NAFLD (Non alcoholic fatty liver disease).

La plupart des sociétés savantes définissent la NAFLD par une stéatose hépatique $\geq 5\%$ avec une consommation modérée d'alcool (moins de 80g/L pour les hommes et 40g/L pour les femmes) ou non, et l'élimination d'autres causes secondaires⁽⁷⁻⁹⁾. Plus récemment un panel d'experts a proposé une nouvelle dénomination pour désigner cette affection, MAFLD pour Metabolic dysfunction fatty liver disease avec de nouveaux critères diagnostiques⁽¹⁰⁾. Ceci serait, selon ces experts, en accord avec les données physiopathologiques actuelles. Néanmoins, le débat continue encore sur l'utilisation du terme NAFLD ou MAFLD⁽¹¹⁾.

Il faut savoir que plusieurs termes français sont utilisés pour désigner cette pathologie : foie gras, stéatose hépatique etc... ; à notre sens celui de la stéatopathie métabolique se rapproche mieux du terme anglais et du véritable sens de cette pathologie.

QUELS SONT LES DÉTERMINANTS PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

Même si la physiopathologie exacte de la NAFLD n'est toujours pas bien élucidée, plusieurs facteurs ont été fortement impliqués dans sa genèse.

• Une prédisposition génétique avec des polymorphismes comme les mutations I148M de la Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3 (PNPLA3) et

celle de la super famille trans-membrane 6 (TM6SF2) E167K sont incriminés⁽¹²⁾.

• Une augmentation du flux d'acides gras libres vers le foie, un excès de synthèse hépatique (de novo), et un défaut d'oxydation ou de sécrétion des lipoprotéines, le tout favorisé par les glucocorticoïdes⁽¹³⁾.

• L'insulinorésistance et la dysfonction du tissu adipeux viscéral⁽¹⁴⁾.

• Le Fibroblast growth factor-21 (FGF21), une hormone sécrétée en majorité par le foie, exerce un effet bénéfique sur le métabolisme lipidique et l'insulinorésistance hépatique. Chez le model murin, l'administration exogène de FGF21 améliore chez les NAFLD l'insulinosensibilité et réduit le risque d'obésité⁽¹⁵⁾. Chez l'humain, des études sont en cours de finalisation⁽¹⁶⁾.

• Le microbiote intestinal : par l'intermédiaire de l'altération de la flore microbienne (dysbiose), des facteurs intestinaux (composants microbiens : lipopolysaccharides, DNA viral/bactérien...), et des facteurs hépatiques (bile primaire, cholestérol, acide gras libre, phospholipides biliaires...)⁽¹⁷⁾.

COMMENT POSER LE DIAGNOSTIC DE LA STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

La NAFLD est un diagnostic d'exclusion qui nécessite au préalable l'élimination des causes secondaires de stéatose (autres hépatopathies (tableau 1)) et aussi l'absence ou bien une consommation modérée d'alcool⁽⁸⁾. Les nouveaux critères de MAFLD exigent un critère majeur : la stéatose hépatique objectivée à la biopsie ou à l'imagerie ou à la biologie et au moins un critère parmi les suivants : surpoids ou obésité, diabète de type 2, et désordres métaboliques⁽¹⁰⁾. Parmi les désordres

Tableau 1. Les principales causes secondaires de stéatose hépatique⁽⁷⁾.

L'hépatopathie alcoolique
Les médicaments
L'hépatite c de génotype 3 L'hémochromatose
L'hépatite auto-immune
La maladie coeliaque
La maladie de Wilson
L'a/hypo-bétalipoprotéinémie
La lipoatrophie
L'hypopituitarisme,
L'hypothyroïdie
L'amaigrissement important, la nutrition parentérale
Les troubles innés du métabolisme (Wolman disease)

Tableau 2. Désordres métaboliques : au moins 2 critères /7⁽¹⁰⁾

1) Tour de taille $\geq 102/88$ cm (caucasien) ou $\geq 90/80$ cm (non caucasien)
2) PA $\geq 130/85$ mmHg ou HTA sous traitement
3) Triglycérides ≥ 150 mg/dl (≥ 1.70 mmol/L) ou sous traitement
4) HDL-cholestérol < 40 mg/dl (< 1.0 mmol/L) pour l'Homme et < 50 mg/dl (< 1.3 mmol/L) pour la Femme ou sous traitement spécifique.
5) Prediabetes (hyperglycémie modérée à jeun : 100 to 125 mg/dl [5.6 to 6.9 mmol/L], ou glycémie postprandiale (2heures) : 140 to 199 mg/dl [7.8 to 11.0 mmol] ou HbA1c 5.7% to 6.4% [39 to 47 mmol/mol])
6) Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA) score ≥ 2.5
7) C-reactive protein ultra-sensible (us) > 2 mg/L

COMMENT IDENTIFIER LA STÉATOSE HÉPATIQUE À L'IMAGERIE ?

L'échographie, la tomodensitométrie et l'imagerie par resonance magnétique (IRM) étaient jusqu'à il y'a quelques années les seuls examens pouvant objectiver l'infiltration graisseuse du foie. Malgré leurs sensibilités et spécificités excellentes en présence de stéatose de plus de 30%, l'échographie et la

TDM perdent de leur performance en dessous de ce seuil⁽¹⁸⁾. Deux techniques d'IRM permettent de façon précise de quantifier la stéatose hépatique (>5%) avec une bonne spécificité et sensibilité. La première technique repose sur la spectroscopie(19) et l'autre plus récente la Magnetic resonance proton density fat fraction (MRI-PDFF). Selon la dernière méta-analyse de Gu j et al., la MRI-PDFF est très performante avec une aire sous la courbe (AUROC) pour déceler une stéatose de ≥5%, ≥33%, et ≥66% de 0,98, 0,91, et 0,90, respectivement (20). Néanmoins, en raison de leur coût élevé, ces techniques d'IRM sont réservées à l'heure actuelle aux études de recherches. Plus récemment une nouvelle technique moins couteuse a été développée par Echosense, Fibroscan® spécialement pour mesurer l'infiltration hépatique en graisse : CAP (Controlled Attenuation Parameter). Cette technique utilise un paramètre physique qui mesure l'atténuation des ondes ultrasonores générées par les sondes dans le foie (Fibroscan®, Fig. 1). Même si on n'a pas encore de Cut-off consensuel, la société européenne d'étude sur le foie (EASL) recommande une valeur supérieure à 275 dB/m (décibel/mètre) pour le diagnostic de stéatose (sensibilité 90%)(21). Cette technique prometteuse n'est pas encore totalement validée^(21,22).

QUELS SONT LES MOYENS DIAGNOSTIQUES DE LA NAFLD ?

Deux types d'examens sont disponibles pour nous aider à poser le diagnostic de la NAFLD, un examen invasif représentée par la biopsie hépatique (PBH) et des moyens non invasifs.

• **LA PBH** : Cet examen est le gold standard du diagnostic de la NAFLD. Il permet d'objectiver les lésions élémentaires que sont la stéatose (vacuoles intracytoplasmiques), l'inflammation et la fibrose hépatique. Plusieurs classifications anatomopathologiques sont disponibles permettant de discerner la NAFL (nonalcoholic fatty liver) et la NASH (non alcoholic steatohepatitis), et de classer cette dernière selon sa sévérité⁽²³⁾. En plus de confirmer le diagnostic et d'évaluer le pronostic de la NAFLD, la PBH permet également d'écarter les étiologies secondaires de stéatose, et discuter de la prise en charge thérapeutique⁽²³⁾

Néanmoins, cet examen n'est pas dénoué de limites, les erreurs échantionnables possibles mais surtout son caractère invasif avec un risque de mortalité 0,2% soit 1 décès sur 10000 biopsies⁽²⁴⁾ et d'éventuels effets aderses (hémorragies : 0-10,9%)⁽²⁵⁾, le coût et la réticence des patients. Pour toutes ces raisons, des tests non invasifs pour distinguer la NAFL de la NASH et la fibrose hépatique sévère (F3-4) de la légère à modérée (F0-2), ont été développés⁽²⁶⁾.

• **LES MOYENS NON INVASIFS** : *Comment distinguer la NAFL de la NASH ?*

Un des principaux problèmes que pose la NAFLD est de différencier la NAFL de la NASH en raison du pronostic plus engagé de cette dernière (risque de cirrhose et de cancer hépatocellulaire (CHC)). Plusieurs biomarqueurs et scores sont disponibles (tableau 1).

• **LES BIOMARQUEURS** : Deux molécules intéressantes ressortent du lot : la cytokératine 18 (CK18-F), une protéine issue de l'apoptose hépatocytaire. Son taux est plus élevé en cas de NASH qu'en cas de NAFL⁽²⁶⁾. La deuxième est une glycoprotéine : la Mac-2 binding protein (Mac-2 bp)⁽²⁷⁾. Indétectable chez le sujet sain, sa concentration plasmatique est un bon indicateur de la progression de la fibrose en cas de CHC⁽²⁸⁾ et également un marqueur prédictif de la NASH⁽²⁹⁾.

• **LES SCORES** : Différents scores ont été établis à partir de plusieurs paramètres pour prédire le diagnostic de la NASH. La plupart de ces scores étaient destinés au départ à prédire la fibrose hépatique⁽²⁶⁾. Ils sont classés en deux catégories, des scores combinant des marqueurs biologiques et des facteurs de risques liés au patient (sexe, BMI, comorbidités...), et des scores faits uniquement à partir de biomarqueurs (tableau2).

Tableau 2. Liste non exhaustive de scores prédictifs de la NASH (tiré de(26))

Score	Paramètres	Sensibilité/ Spécificité
FIB-4	(Age [ans] × AST [U/L] / (Plaq [109/L] ×√ALT [U/L]))	0.51-0.62 0.89-0.90
NAFIC score	Ferritin > 200 (F) ou 300 (H) ng/ml = 1 point Insuline > 10 µU/ml = 1 point Type IV collagen 7s > 5.0 ng/ml = 2 points	ND ND
NFS	-1.675 + 0.037 × âge (ans) + 0.094 × BMI (kg/m2) + 1.13 × IG/diabète (oui = 1, non = 0) + 0.99 × AST/ALT ratio - 0.013 × plaq (×109/ L) - 0.66 × albumine (g/dL).	0,50/0,75
BARD	BMI > 28 kg/m2 = 1 point AST/ALT ratio > 0.8 = 2 points Diabète = 1 point	0,76/0,40
ELF panel	-7.412 + (ln [HA] × 0.681) + (ln [P3NP] × 0.775) + (ln [TIMP1] × 0.494)	0,65/0,72
FM-Fibro index	type IV collagen 7S, hyaluronic acid, and vascular cell adhesion molecule-1.	0,81-0,88/0,94-0,96

• **L'IMAGERIE** : A l'heure actuelle, il n'existe pas de moyen morphologique permettant de différencier une NAFL d'une NASH. Certains auteurs ont suggéré un lien entre l'hypertrophie de la rate mesurée par TDM et l'existence d'une NASH⁽³⁰⁾ qui reste néanmoins controversé⁽³¹⁾.

L'association américaine d'étude sur le foie (AASLD) recommande d'utiliser le NAFLD Fibrosis score (NFS), le Fibrosis-4 index (FIB-4), et l'élastométrie impulsionnelle à vibration contrôlée (VCTE™) (FibroScan®)⁽³²⁾

Comment évaluer la gravité de la fibrose hépatique ? Comme nous l'avons rapporté précédemment, des outils non invasifs biologiques et morphologiques sont actuellement utilisés pour évaluer la sévérité de la fibrose hépatique (F3 et ou F4). Sa détection précoce permet une surveillance plus rapprochée en raison du risque élevé de développer un CHC^(33, 34). Nous abordons ici les principaux scores et examens morphologiques prédictifs de fibrose avancée.

• **SCORES :**

Système	Paramètres
APRI	ASAT x 100 (Réf. ASAT) /PLQ https://www.mdcalc.com/ast-platelet-ratio-index-apri
Fib4-Index	(Age [ans] × AST [U/L] / (Plaq [109/L] × √ALT [U/L])) https://www.mdcalc.com/fibrosis-4-fib-4-index-liver-fibrosis
NFS	-1.675 + 0.037 × âge (ans) + 0.094 × BMI (kg/m2) + 1.13 × IG/diabète (oui = 1, non = 0) + 0.99 × AST/ALT ratio - 0.013 × plaq (×109/ L) - 0.66 × albumine (g/dL). https://nafldscore.com/
NAFIC score	Ferritin > 200 (F) ou 300 (H) ng/ml = 1 point Insuline > 10 µU/ml = 1 point Type IV collagen 7s > 5.0 ng/ml = 2 points
BARD score	https://www.mdcalc.com/bard-score-nafl-d-fibrosis
AAR	ASAT/ALAT
CA-Fibro index (35)	type IV collagen 7/ aspartate aminotransferase

Parmi ces scores, le plus validé est celui du Fib4 index qui a été évalué dans plus de six études et dont les résultats étaient probants. En effet, l'aire sous la courbe (AUROC) de cet examen est élevée (0,72-0,85) avec une bonne spécificité de 0.74-0.92 et valeur prédictive négative (0.90-0.97) mais une faible sensibilité (0,73-0,78) et valeur prédictive positive (VPP) (0,41-0,78)⁽²⁶⁾. Un autre score plus simple à calculer, le ratio ASAT/plaquettes ou APRI est également intéressant. Selon les études qui ont évalué cet examen non invasif, l'aire sous la courbe était élevée 0,76-0,83, une spécificité (0.71-0.85), VPN (0.84-0.97), mais une faible sensibilité (0.50-0.78) et VPP de (0.29-0.54). L'European Association for the Study of the Liver (EASL) recommande d'utiliser des paramètres simples (ALAT, ASAT, et plaquettes) pour dépister une maladie hépatique chez la population générale, et d'évaluer la sévérité de la fibrose hépatique par le NFS score ou le Fib4-index en présence de facteurs de risque (métaboliques et ou consommation d'alcool)⁽³⁶⁾.

• **L'IMAGERIE :**

Trois moyens morphologiques non invasifs permettent actuellement d'identifier la fibrose hépatique avancée (>F3). L'élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'élastométrie couplée à l'imagerie par résonance magnétique (MRE : Magnetic resonance elastography).

Le principe de l'élastométrie est de mesurer la vitesse de déplacement de l'onde de cisaillement créée dans le parenchyme hépatique. Cette vitesse évaluée en mètre par seconde (m/s), est transformée en Kilopascal (Kpa) qui reflète le degré de la rigidité du foie.

L'onde de cisaillement peut être générée mécaniquement (Fibroscan® (Fig1)) ou par ultrasons (élastométrie ultrasonore : modules intégrés dans les échographes) ou par champs magnétiques (MRE (Fig. 3)).

Fig.1. L'élastométrie impulsionnelle /FibroScan®



Fig.2. Élastométrie ultrasonore.

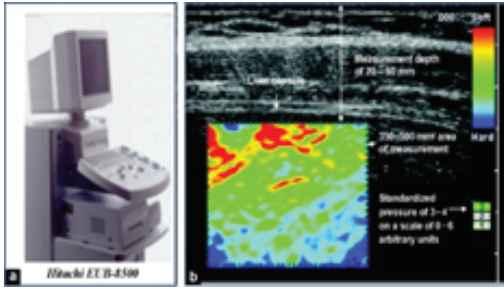
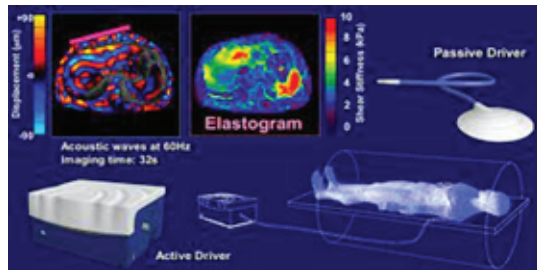


Fig3. MRE (Magnetic resonance elastography).



Y'A-T-IL UN LIEN ENTRE LA NAFLD ET LE DIABÈTE ?

Le lien entre la NAFLD et le diabète est fort. Il s'agit d'une relation bidirectionnelle. La présence d'une NAFLD augmente le risque de développer un diabète par 2 (HR : 2.2, 95% IC (1.84-2.6))⁽³⁷⁾. La prévalence de la NAFLD chez les diabétiques est plus élevée que chez les non diabétiques (59% Vs 26%, p<0.001)⁽³⁸⁾. Le diabète est considéré également comme un facteur associé à une fibrose hépatique plus grave chez le patient NAFLD.

Nous avons démontré dans une étude que ce lien existe également avec le prédiabète⁽³⁹⁾ qui est à la fois un facteur de risque de développer un diabète mais également un marqueur de risque cardiovasculaire⁽⁴⁰⁾. Ce lien entre la NAFLD et le prédiabète/et diabète est sous tendu probablement par une physiopathologie commune dont l'insulinorésistance joue un rôle important⁽³⁹⁾.

Tableau 3. Les principaux médicaments disponibles ayant démontré un effet sur la NASH.

Médicaments disponibles	Mécanisme d'action	Effet sur la NASH	Recommandations AASLD (8)
Vitamine E (α-Tocopherol)	Antioxydant	Essai PIVENS : la vit E a amélioré la stéatose, l'inflammation et la ballonnisation dans la NASH (23).	Recommandée en cas de fibrose avancée chez les non diabétiques
Pioglitazone,	Agissent contre l'insulinorésistance (peroxisome proliferator-activated receptors PPARs)	Réduisent les ALAT, la stéatose, les lésions nécrotico- inflammatoires mais pas la fibrose.Recommandée seulement en cas de NASH histologique (AASLD)	Peut être utilisée chez les patients NASH prouvée histologiquement
Liraglutide	Incrétine intestinale améliore l'homéostasie glycémique	Une seule étude avec petit effectif (52 patients) a démontré une disparition des lésions histologiques de la NASH (52)	Peut être envisagé chez les patients NASH prouvée histologiquement

PIVENS: Pioglitazone, Vitamin E, or Placebo for Nonalcoholic Steatohepatitis; AASLD: American association study for liver diseases.

Tableau 4. Liste non exhaustive des molécules en cours d'évaluation (inspiré de la référence (53))

Molécule	Mécanisme	Phase d'étude	Population d'étude	Fin de l'étude
Acide Obeticholic	Agoniste FXR	III (étude REVERSE)	Cirrhose compensée	Octobre 2022
Cenicriviroc	CCR2/CCR5 antagonist	III (étude AURORA)	Fibrose de la NASH(F2/F3)	Octobre 2028
Aramchol	SCD-1 modulator	III/IV (étude ARMOR)	Fibrose de la NASH(F2/F3), surpoids ou obèse, prédiabète, ou diabète	Décembre 2024
Resmetirom (MGL2196-05)	THR-b agonist	III (étude MAESTRO NASH)	Fibrose de la NASH(F2/F3)	Mars 2024
Pegbelfermin (BMS986036)	FGF21 analogue	IIb étude FALCON 1/2)	Fibrose (F3), cirrhose compensée NASH	Octobre/ Décembre 2021

QUEL EST LE LIEN ENTRE LA NAFLD ET LES MALADIES CARDIOVASCULAIRES ?

Plusieurs études ont rapporté un surrisque cardiovasculaire chez le patient NAFLD⁽⁴¹⁾. En effet, la NAFLD est associée à une augmentation des maladies cardiovasculaires (syndrome coronarien aigue, accidents vasculaires cérébraux, troubles du rythme cardiaque) indépendamment du syndrome métabolique et du diabète de type 2^(42, 43). Même si ce risque est présent quel que soit le stade de la NAFLD, il est encore plus important en cas de fibrose hépatique⁽⁴³⁾. La NAFLD est également associée à une athérosclérose infraclinique avec tous ses marqueurs (calcifications coronaires, épaisseur intima média, rigidité artérielle) et ce quel que soit l'éthnie⁽⁴⁴⁻⁴⁷⁾. Néanmoins, à l'heure actuelle les différentes sociétés savantes ne considère pas encore la NAFLD comme un facteur de risque cardiovasculaire⁽⁴⁸⁾.

QUOI DE NEUF DANS LE TRAITEMENT DE LA NAFLD ?

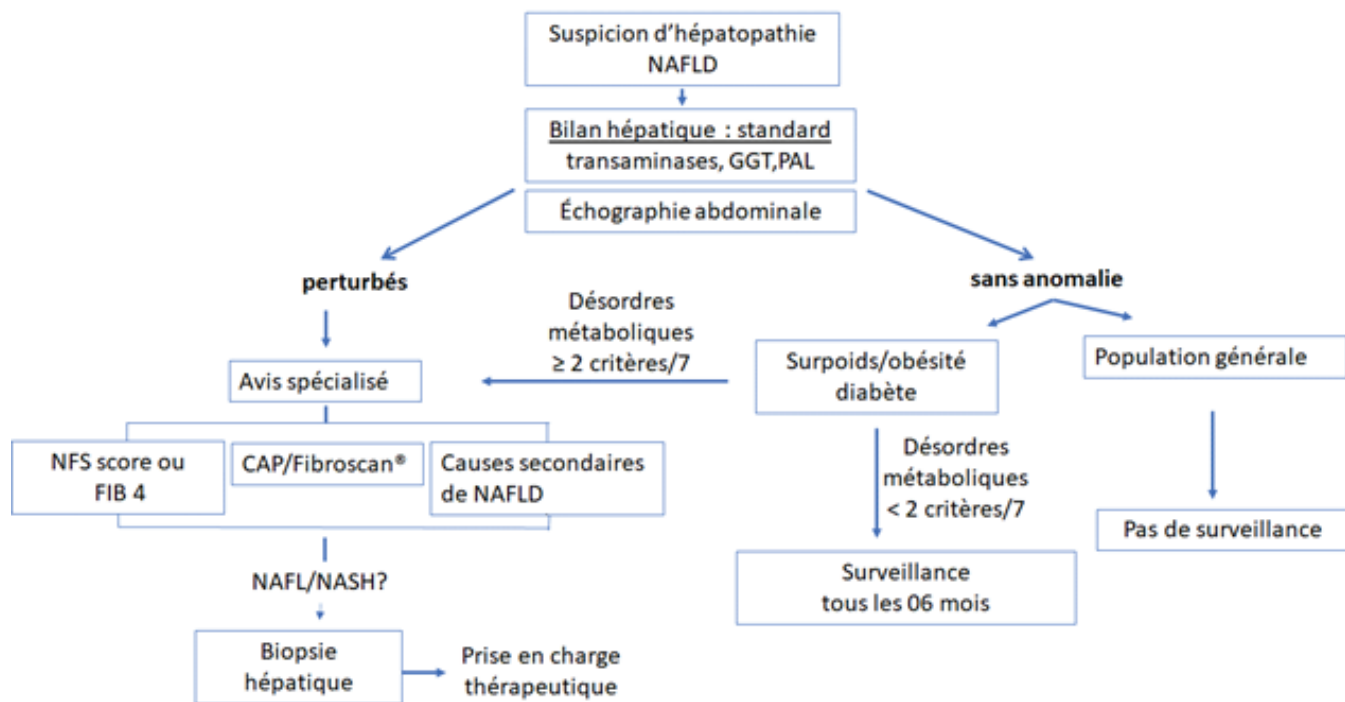
- L'hygiène de vie reste un moyen indispensable dans la prise en charge du patient NAFLD souvent en surpoids ou obèse. Elle associe un régime hypocalorique (↓ 500-1000Kcal/j) pauvre en carbohydrates et lipides, et une activité physique régulière d'intensité modérée⁽⁸⁾. Cette activité physique est de préférence adaptée à chaque patient pour une meilleure adhérence. Il est démontré qu'une réduction de poids de 5 à 7% s'accompagne d'une réduction de la stéatose, de l'inflammation, et également de la fibrose hépatique⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾. Pour atteindre cet objectif il est parfois nécessaire d'y associer la chirurgie bariatrique ou la mise en place d'un ballonnet intragastrique per endoscopique en particulier en cas d'obésité morbide.
- Corriger les autres facteurs de risque associés à la stéatose : Il est important de prendre en charge tous les facteurs de risque cardiovasculaire associés à la NAFLD : le diabète, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie en privilégiant les médicaments les moins hépatotoxiques. Les statines n'ont aucun effet sur la stéatose hépatique. Quand l'indication est posée (prévention cardiovasculaire ou de dyslipidémie), l'instauration des statines chez le patient NAFLD est possible^(7, 32).
- Le traitement médicamenteux est réservé surtout à la NASH. Des médicaments disponibles déjà ont démontré un certain effet bénéfique sur la NASH (tableau 3).

Néanmoins, aujourd'hui l'espoir repose sur les molécules qui sont en cours d'évaluation (Phase II et III) et dont le développement s'est basé sur les différents mécanismes physiopathologiques incriminés dans la genèse de la NASH (tableau 4)

Aldafermin (NGM-282)	FGF19 analogue	IIb (ALPINE 2/3)	Cirrhose compensée NASH	Septembre 2022
Icosabutate (NST-4016)	AG structurellement modifié	IIb (COPINA)	Fibrose de la NASH(F1-F3)	Septembre 2021
Lanifibranor	Pan-PPAR agonist	IIb	NASH avec stéatose et lésions nécrotico-inflammatoires modérées à sévères sans cirrhose	En cours d'analyse (mars 2020)
Belapectin Combinaison :	Galectin 3 inhibitor	Phase IIb	Cirrhose NASH avec signes d'HTP mais sans VO	Décembre 2023
Selonertib Firsocostat Cilofexor	ASK-1 inhibitor ACC inhibitor FXR agonist	Phase IIb (étude ATLAS)	Fibrose en ponts ou cirrhose compensée NASH	En cours d'analyse

ARMOR = A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Aramchol Versus Placebo in Subjects With NASH;
 CCR = C-C motif chemokine receptor; FXR = farnesoid X nuclear receptor; SCD-1 = stearyl-CoA desaturase-1; THRb = thyroid hormone receptor-b; AG= acide gras; PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor; ACC = acetyl-CoA carboxylase; ASK-1 = apoptosis signal-regulating kinase 1; HTP= hypertension portale; VO= varices oesophagiennes.

Enfin, quelle est la conduite pratique actuelle devant une NAFLD. ?



Proposition de conduite face à une suspicion de NAFLD. S. Taharboucht 2021

BIBLIOGRAPHIE

- Murag S, Ahmed A, Kim D. Recent Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gut and liver*. 2021;15(2):206-16. Epub 2020/09/15. doi: 10.5009/gnl20127. PubMed PMID: 32921636; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7960978.
- Younossi Z, Tacke F, Arrese M, Chander Sharma B, Mostafa I, Bugianesi E, et al. Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis. *Hepatology*. 2019;69(6):2672-82. Epub 2018/09/05. doi: 10.1002/hep.30251. PubMed PMID: 30179269.
- Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholaneril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2017;23(47):8263-76. Epub 2018/01/09. doi: 10.3748/wjg.v23.i47.8263. PubMed PMID: 29307986; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5743497.
- Rich NE, Oji S, Mufti AR, Browning JD, Parikh ND, Odewole M, et al. Racial and Ethnic Disparities in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Prevalence, Severity, and Outcomes in the United States: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2018;16(2):198-210.e2. Epub 2017/09/29. doi: 10.1016/j.cgh.2017.09.041. PubMed PMID: 28970148.
- Manne V, Handa P, Kowdley KV. Pathophysiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis. *Clinics in liver disease*. 2018;22(1):23-37. Epub 2017/11/13. doi: 10.1016/j.cld.2017.08.007. PubMed PMID: 29128059.
- Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings*. 1980;55(7):434-8. Epub 1980/07/01. PubMed PMID: 7382552.
- EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic

- fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2016;64(6):1388-402. Epub 2016/04/12. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004. PubMed PMID: 27062661.
- Chalasanani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. 2018;67(1):328-57. doi: https://doi.org/10.1002/hep.29367.
- Wong VW-S, Chan W-K, Chitturi S, Chawla Y, Dan YY, Duseja A, et al. Asia-Pacific Working Party on Non-alcoholic Fatty Liver Disease guidelines 2017—Part 1: Definition, risk factors and assessment. 2018;33(1):70-85. doi: https://doi.org/10.1111/jgh.13857.
- Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *Journal of hepatology*. 2020;73(1):202-9. Epub 2020/04/12. doi: 10.1016/j.jhep.2020.03.039. PubMed PMID: 32278004.
- Fouad Y, Elwakil R, Elsayh M, Said E, Bazeed S, Ali Gomaa A, et al. The NAFLD-MAFLD debate: Eminence vs evidence. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2021;41(2):255-60. Epub 2020/11/22. doi: 10.1111/liv.14739. PubMed PMID: 33220154.
- Valenti L, Romeo S. Destined to develop NAFLD? The predictors of fatty liver from birth to adulthood. *Journal of hepatology*. 2016;65(4):668-70. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.010.
- Larner DP, Morgan SA, Gathercole LL, Doig CL, Guest P, Weston C, et al. Male 11β-HSD1 Knockout Mice Fed Trans-Fats and Fructose Are Not Protected From Metabolic Syndrome or Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Endocrinology*. 2016;157(9):3493-504. doi: 10.1210/en.2016-1357 %J Endocrinology.
- Lonardo A, Nascimbeni F, Targher G, Bernardi M, Bonino F, Bugianesi E, et al. AISF position paper on nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): Updates and future directions. *Digestive and Liver Disease*. 2017;49(5):471-83.

doi: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.147>.

15. Liu J, Xu Y, Hu Y, Wang G. The role of fibroblast growth factor 21 in the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease and implications for therapy. *Metabolism: clinical and experimental*. 2015;64(3):380-90. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.11.009>.
16. Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. *Annals of hepatology*. 2020;19(4):359-66. Epub 2020/05/01. doi: [10.1016/j.aohep.2020.03.001](https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.03.001). PubMed PMID: 32349939.
17. Hrnčir T, Hrnčirova L, Kverka M, Hromadka R, Machova V, Trckova E, et al. Gut Microbiota and NAFLD: Pathogenetic Mechanisms, Microbiota Signatures, and Therapeutic Interventions. *Microorganisms*. 2021;9(5). Epub 2021/05/06. doi: [10.3390/microorganisms9050957](https://doi.org/10.3390/microorganisms9050957). PubMed PMID: 33946843; PubMed Central PMCID: PMCPCMC8146698.
18. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. 2011;54(3):1082-90. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.24452>.
19. Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirilin CB. Quantitative Assessment of Liver Fat with Magnetic Resonance Imaging and Spectroscopy. *Journal of magnetic resonance imaging : JMIR*. 2011;34(4):729-49. Epub 2011/10/26. doi: [10.1002/jmri.22775](https://doi.org/10.1002/jmri.22775). PubMed PMID: 22025886; PubMed Central PMCID: PMCPCMC3177109.
20. Gu J, Liu S, Du S, Zhang Q, Xiao J, Dong Q, et al. Diagnostic value of MRI-PDFF for hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *European Radiology*. 2019;29(7):3564-73. doi: [10.1007/s00330-019-06072-4](https://doi.org/10.1007/s00330-019-06072-4).
21. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *Journal of hepatology*. 2021;75(3):659-89. Epub 2021/06/25. doi: [10.1016/j.jhep.2021.05.025](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025). PubMed PMID: 34166721.
22. Pu K, Wang Y, Bai S, Wei H, Zhou Y, Fan J, et al. Diagnostic accuracy of controlled attenuation parameter (CAP) as a non-invasive test for steatosis in suspected non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC gastroenterology*. 2019;19(1):51. doi: [10.1186/s12876-019-0961-9](https://doi.org/10.1186/s12876-019-0961-9).
23. Brunt EM, Kleiner DE, Carpenter DH, Rinella M, Harrison SA, Looma R, et al. NAFLD: Reporting Histologic Findings in Clinical Practice. 2021;73(5):2028-38. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.31599>.
24. West J, Card TR. Reduced mortality rates following elective percutaneous liver biopsies. *Gastroenterology*. 2010;139(4):1230-7. Epub 2010/06/16. doi: [10.1053/j.gastro.2010.06.015](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.06.015). PubMed PMID: 20547160.
25. Midia M, Odedra D, Shuster A, Midia R, Muir J. Predictors of bleeding complications following percutaneous image-guided liver biopsy: a scoping review. *Diagnostic and interventional radiology (Ankara, Turkey)*. 2019;25(1):71-80. Epub 2019/01/16. doi: [10.5152/dir.2018.17525](https://doi.org/10.5152/dir.2018.17525). PubMed PMID: 30644369; PubMed Central PMCID: PMCPCMC6339629.
26. Eguchi Y, Wong G, Akhtar O, Sumida Y. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in Japan: A targeted literature review. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2020;50(6):645-55. Epub 2020/04/21. doi: [10.1111/hepr.13502](https://doi.org/10.1111/hepr.13502). PubMed PMID: 32307859.
27. Kamada Y, Ono M, Hyogo H, Fujii H, Sumida Y, Yamada M, et al. Use of Mac-2 binding protein as a biomarker for nonalcoholic fatty liver disease diagnosis. *Hepatology communications*. 2017;1(8):780-91. Epub 2018/02/07. doi: [10.1002/hep4.1080](https://doi.org/10.1002/hep4.1080). PubMed PMID: 29404494; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5678915.
28. Cheung KJ, Tillemann K, Deforce D, Colle I, Van Vlierberghe H. The HCV serum proteome: a search for fibrosis protein markers. *Journal of viral hepatitis*. 2009;16(6):418-29. Epub 2009/02/20. doi: [10.1111/j.1365-2893.2009.01083.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01083.x). PubMed PMID: 19226329.
29. Kamada Y, Fujii H, Fujii H, Sawai Y, Doi Y, Uozumi N, et al. Serum Mac-2 binding protein levels as a novel diagnostic biomarker for prediction of disease severity and nonalcoholic steatohepatitis. *Proteomics Clinical applications*. 2013;7(9-10):648-56. Epub 2013/06/19. doi: [10.1002/prca.201200137](https://doi.org/10.1002/prca.201200137). PubMed PMID: 23775887.
30. Suzuki K, Kirikoshi H, Yoneda M, Mawatari H, Fujita K, Nozaki Y, et al. Measurement of spleen volume is useful for distinguishing between simple steatosis and early-stage non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2010;40(7):693-700. Epub 2010/04/24. doi: [10.1111/j.1872-034X.2010.00643.x](https://doi.org/10.1111/j.1872-034X.2010.00643.x). PubMed PMID: 20412325.
31. Tarantino G, Citro V, Capone D. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Challenge from Mechanisms to Therapy. *Journal of clinical medicine*. 2019;9(1). Epub 2019/12/22. doi: [10.3390/jcm9010015](https://doi.org/10.3390/jcm9010015). PubMed PMID: 31861591; PubMed Central PMCID: PMCPCMC7019297.
32. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, 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(1):328-57. Epub 2017/07/18. doi: [10.1002/hep.29367](https://doi.org/10.1002/hep.29367). PubMed PMID: 28714183.
33. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54. Epub 2014/08/16. doi: [10.1002/hep.27368](https://doi.org/10.1002/hep.27368). PubMed PMID: 25125077.
34. Seko Y, Sumida Y, Tanaka S, Taketani H, Kanemasa K, Ishiba H, et al. Predictors of malignancies and overall mortality in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015;45(7):728-38. Epub 2014/08/29. doi: [10.1111/hepr.12407](https://doi.org/10.1111/hepr.12407). PubMed PMID: 25165040.
35. Okanoue T, Ebise H, Kai T, Mizuno M, Shima T, Ichihara J, et al. A simple scoring system using type IV collagen 7S and aspartate aminotransferase for diagnosing nonalcoholic steatohepatitis and related fibrosis. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(1):129-39. Epub 2017/06/08. doi: [10.1007/s00535-017-1355-9](https://doi.org/10.1007/s00535-017-1355-9). PubMed PMID: 28589339.
36. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J, Castera L, Cazzagon N, Friedrich-Rust M, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *Journal of hepatology*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.025>.
37. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, Targher G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Incident Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Diabetes care*. 2018;41(2):372-82. doi: [10.2337/dc17-1902](https://doi.org/10.2337/dc17-1902). PubMed PMID: 29358469.
38. Buday B, Pach PF, Literati-Nagy B, Vitai M, Kovacs G, Vecsei Z, et al. Sex influenced association of directly measured insulin sensitivity and serum transaminase levels: Why alanine aminotransferase only predicts cardiovascular risk in men? *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14:55. Epub 2015/05/20. doi: [10.1186/s12933-015-0222-3](https://doi.org/10.1186/s12933-015-0222-3). PubMed PMID: 25986611; PubMed Central PMCID: PMCPCMC4492083.
39. Taharboucht S, Guermaz R, Brouri M, Chibane A. Pre-diabetes and NAFLD; A study of an Algerian population sample. *Endocrine and Metabolic Science*. 2020;1(3):100060. doi: <https://doi.org/10.1016/j.endmts.2020.100060>.
40. Hubbard D, Colantonio LD, Tanner RM, Carson AP, Sakhuja S, Jaeger BC, et al. Prediabetes and Risk for Cardiovascular Disease by Hypertension Status in Black Adults: The Jackson Heart Study. *Diabetes care*. 2019;42(12):2322-9. doi: [10.2337/dc19-1074](https://doi.org/10.2337/dc19-1074). PubMed PMID: 31591089.
41. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2016;65(3):589-600. Epub 2016/05/24. doi: [10.1016/j.jhep.2016.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.05.013). PubMed PMID: 27212244.
42. Sinn DH, Kang D, Cho SJ, Paik SW, Guallar E, Cho J, et al. Lean non-alcoholic fatty liver disease and development of diabetes: a cohort study. *European journal of endocrinology*. 2019;181(2):185-92. Epub 2019/06/09. doi: [10.1530/EJE-19-0143](https://doi.org/10.1530/EJE-19-0143). PubMed PMID: 31176297.
43. Baratta F, Pastori D, Angelico F, Balla A, Paganini AM, Cocomello N, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Fibrosis Associated With Increased Risk of Cardiovascular Events in a Prospective Study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2020;18(10):2324-31 e4. Epub 2019/12/31. doi: [10.1016/j.cgh.2019.12.026](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.12.026). PubMed PMID: 31887443.
44. Gill C, Vatcheva KP, Pan JJ, Smulevitz B, McPherson DD, Fallon M, et al. Frequency of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Subclinical Atherosclerosis Among Young Mexican Americans. *The American journal of cardiology*. 2017;119(11):1717-22. Epub 2017/04/12. doi: [10.1016/j.amjcard.2017.03.010](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.03.010). PubMed PMID: 28395890; PubMed Central PMCID: PMCPCMC6132248.
45. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*. 2017;66(2):323-9. Epub 2016/09/08. doi: [10.1136/gutjnl-2016-311854](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311854). PubMed PMID: 27599521.
46. Zhou YY, Zhou XD, Wu SJ, Fan DH, Van Poucke S, Chen YP, et al. Nonalcoholic fatty liver disease contributes to subclinical atherosclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology communications*. 2018;2(4):376-92. Epub 2018/04/06. doi: [10.1002/hep4.1155](https://doi.org/10.1002/hep4.1155). PubMed PMID: 29619417; PubMed Central PMCID: PMCPCMC5880194.
47. Taharboucht S, Guermaz R, Brouri M, Chibane A. Subclinical atherosclerosis and arterial stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A case-control study in Algerian population. *J Med Vasc*. 2021;46(3):129-38. Epub 2021/05/16. doi: [10.1016/j.jdmv.2021.03.008](https://doi.org/10.1016/j.jdmv.2021.03.008). PubMed PMID: 33990287.
48. Chiriac S, Stanciu C, Girleanu I, Cojocariu C, Sfarti C, Singeap A-M, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Diseases: The Heart of the Matter. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2021;2021:6696857. doi: [10.1155/2021/6696857](https://doi.org/10.1155/2021/6696857).
49. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. 2010;51(1):121-9. doi: <https://doi.org/10.1002/hep.23276>.
50. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: A systematic review. *Journal of hepatology*. 2012;56(1):255-66. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.06.010>.
51. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. 2015;149(2):367-78.e5; quiz e14-5. Epub 2015/04/14. doi: [10.1053/j.gastro.2015.04.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005). PubMed PMID: 25865049.
52. Armstrong MJ, Barton D, Gaunt P, Hull D, Guo K, Stocken D, et al. Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): study protocol for a phase II multicentre, double-blinded, randomised, controlled trial. 2013;3(11):e003995. doi: [10.1136/bmjopen-2013-003995](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003995). %J BMJ Open.
53. Campbell P, Symonds A, Barritt AS. Therapy for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Current Options and Future Directions. *Clin Ther*. 2021;43(3):500-17. Epub 2021/02/16. doi: [10.1016/j.clinthera.2021.01.021](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.021). PubMed PMID: 33583577.