

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 mars 2021
Par Mr BENOIT Pierre**

**Stéatose hépatique non alcoolique
Clinique et traitements**

Membres du jury :

Président : Docteur Philippe GERVOIS, Maître de Conférences, HDR, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, laboratoire de biochimie.

Assesseur : Mr Thierry Dine, Praticien hospitalier au groupe hospitalier Loos-Haubourdin, Professeur des Universités de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.

Membre extérieur : Mme Jougleux Sandrine, Pharmacien titulaire, pharmacie du port fluvial à Lille.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96. 43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe
Premier Vice-président :	CAMART Nicolas
Vice-présidente formation :	POSTEL Lynne FRANJIÉ
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-président stratégie et prospective	Régis BORDET Georgette
Vice-présidente ressources	DAL
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et Assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations Avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la Faculté :	Claire PINÇON
Assesseur à la pédagogie :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Victoire LONG

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	DEPREUX	Patrick	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique et application de RMN
Mme	DEPREZ	Rebecca	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

M.	DEPREZ	Benoît	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie industrielle
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Éric	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie

Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale
Mme	CHARTON	Julie	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	FLIPO	Marion	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle

Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert LESPAGNOL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences Végétales et Fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation et Déontologie pharmaceutique
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / service innovation pédagogique
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique

M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
----	---------	--------	------------------

Professeurs Certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
M.	DHANANI	Alban	Législation et Déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	GILLOT	François	Législation et Déontologie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniël	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

ATER

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	GHARBI	Zied	Biomathématiques
Mme	FLÉAU	Charlotte	Médicaments et molécules pour agir sur les systèmes vivants
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale
M.	RUEZ	Richard	Hématologie
M.	SAIED	Tarak	Biophysique et Laboratoire d'application de RMN
Mme	VAN MAELE	Laurie	Immunologie

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Laboratoire
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue de Professeur Laguesse – B.P. 83 – 59006 LILLE CEDEX

Tel. : 03.20.96.40.40 – Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A mon directeur de thèse Mr Gervois Pour avoir accepté la direction de cette thèse et avoir permis sa concrétisation. Merci pour votre aide et vos précieux conseils ainsi que vos relectures.

A Mr Dine, de me faire l'honneur de votre participation aujourd'hui à ma thèse.

A Madame Jougleux, merci d'être là aujourd'hui pour conclure ma formation, merci de m'avoir encouragé et de m'avoir autant apporté lors de mes stages ou mes moments passés dans votre pharmacie.

A la pharmacie du port fluvial, Nathalie, Virginie, Marie Christine pour m'avoir accompagné.

A Mme Jablonski et toute la team pour ces merveilleux moments, merci de pouvoir travailler dans une aussi bonne ambiance.

A ma famille de m'avoir soutenue, encouragé et poussé tout au long de mes études et pour finir ma thèse et à qui je dois beaucoup.

A Marie de me soutenir, me supporter et de faire de ma vie un bonheur au quotidien.

A mes ami(e)s pour tous ces moments passés ensemble et de m'avoir harcelé pour terminer cette thèse, merci à tous et toutes.

Table des matières

Remerciements.....	11
Liste des figures :.....	15
Introduction.	16
1-Epidémiologie	18
A) Prévalence.....	18
B) Evolution globale.	21
C) Evolution pédiatrique.	22
2-Facteurs de risques	22
A) Age.	22
B) Sexe.	23
C) Obésité et tour de taille.....	23
D) Diabète de type 2	29
E) Résistance à l'insuline.	33
F) Génétique et ethnie.	35
G) Mode de vie.....	39
H) Syndrome métabolique.....	41
3-Physiopathologie	42
A) Rappels.	42
B) Pathogénèse.	44
1) Une maladie du tissu adipeux.	45
a) Acide gras libres.	46
b) Cholestérol.....	47
c) Lipogenèse de novo.....	48

d) Insulino résistance.....	50
e) Leptine.....	51
2) Lipotoxicité et lésions.....	52
a) Acides gras saturés.....	54
b) Dysfonctionnement mitochondrial.....	55
c) Stress du Reticulum endoplasmique.....	57
d) Stress oxydatif.....	58
3) Rôle des récepteurs nucléaires FXRs et PPARs.....	59
a) FXRs.....	59
b) PPARs.....	61
4) Rôle du microbiote intestinal.....	63
4-Clinique et diagnostique.....	65
A) Evolution clinique.....	65
1) Stéatose simple.....	65
2) Inflammation-ballonisation.....	65
3) Fibrose.....	66
4) Cirrhose.....	69
5) Le carcinome hépatocellulaire.....	71
B) Progression de la maladie.....	71
C) Diagnostic.....	72
1) Recherche de comorbidité associée.....	73
2) Méthodes de diagnostic.....	73
a) Diagnostic non invasif de la stéatose hépatique.....	73
b) Diagnostic non invasif de la stéato-hépatite.....	74
c) Diagnostic non invasif de la fibrose.....	74
d) Diagnostic invasif.....	75
5-Complications et mortalité.....	76

6-Traitement et prévention.....	78
A) Mode de vie.....	78
B) Traitements.....	79
1) Thérapies ciblant les troubles métaboliques.....	80
2) Thérapeutiques ciblant le stress oxydatif et l'apoptose.....	82
3) Molécules visant l'inflammation.....	83
Conclusion.....	84

Liste des figures :

Figure 1 : Survie dans le temps avec ou sans stéatose.

Figure 2 : Prévalence de la NAFLD chez des patients diabétiques de type 2.

Figure 3 : Obésité chez l'adulte dans le monde.

Figure 4 : Tableau IMC selon l'OMS

Figure 5 : Répartition du poids des français en % dans les différentes études ObEpi de 1997 à 2012.

Figure 6 : Poids moyen des français de 1997 à 2012 dans les études ObEpi.

Figure 7 : Prévalence de l'obésité par région et son évolution depuis 1997.

Figure 8 : Prévalence du traitement pour diabète en fonction de l'IMC depuis 2000.

Figure 9 : Coupe d'un Foie sain.

Figure 10 : rôle de FXR dans le contrôle du cycle entérohépatique des acides biliaires

Figure 11 : Les différentes étapes de la NAFLD au niveau du Foie.

Figure 12 : Les différentes étapes de la NAFLD au niveau du Foie en image.

Introduction.

La maladie du « foie gras » non-alcoolique ou stéatose hépatique non alcoolique (en anglais : NAFLD, pour Non Alcoholic Fatty Liver Disease), est une expression utilisée pour décrire une accumulation de graisse dans le foie. Elle regroupe un ensemble d'affections hépatiques allant de la stéatose simple à la stéato-hépatite (en anglais : NASH pour Non Alcoholic Steato-Hepatitis), jusqu'à la cirrhose.

Dans cette pathologie nous avons dans un premier temps une surcharge en graisse du foie (stéatose) pouvant évoluer progressivement d'une stéatose à la formation d'un tissu cicatriciel appelé fibrose, en s'aggravant cette fibrose modifie totalement le tissu hépatique, c'est la cirrhose avec un dernier stade : le cancer (carcinome hépatocellulaire) pouvant amener à une greffe de foie.

La NASH peut être aussi à l'origine de troubles ou de complications en dehors du foie comme des maladies cardiovasculaires :

- Infarctus du myocarde.
- Accident vasculaire cérébral.
- Accident vasculaire périphérique.

Ces troubles contribuent à l'augmentation du taux de décès chez les patients atteints d'une NASH, ces complications représentent en effet la première cause de mortalité chez ces malades [1].

Ces dommages hépatiques n'ont aucun rapport avec une prise d'alcool même si ils sont identiques suite à la métabolisation de l'éthanol en acétaldéhyde, métabolite hautement toxique principalement pour le foie. Ici les causes et les facteurs de risques sont multiples et généralement associés aux désordres métaboliques comme la résistance à l'insuline, le surpoids et l'obésité, l'hyperglycémie à jeun, l'hypertriglycéridémie, l'adiposité centrale, un taux de HDL-cholestérol bas et à l'inverse un taux de LDL-cholestérol élevé.

On voit donc que les NAFLD/NASH sont étroitement liées à la triple épidémie d'obésité, de pré diabète et de diabète, et peuvent être définies comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique. Elles sont fortement influencées par le mode de vie (par exemple l'apport excessif en calories de façon chronique, la

sédentarité et le manque d'activité physique) et se distinguent des autres maladies du foie gras causées par l'abus d'alcool ou les effets secondaires des médicaments.

La NASH est dans la plus grande partie des cas totalement asymptomatique et silencieuse avec l'observation par les patients des premiers symptômes qu'au moment des premières complications ce qui participe à son large sous-diagnostic.

Autre problème, il n'existe pour l'instant aucun traitement homologué, nous sommes donc face à un réel besoin, comme indiqué par la FDA en décembre 2018[2], pour le développement d'outils diagnostics qui permettraient l'identification des patients à grande échelle et amélioreraient ainsi la gestion clinique de ces derniers mais aussi le développement de traitements efficaces.

1-Epidémiologie

A) Prévalence.

La NASH est une maladie du foie émergente, associée à l'épidémie mondiale d'obésité et de diabète, susceptible d'évoluer vers de graves atteintes hépatiques. Ces dernières années les estimations s'accordent à montrer que ce sont des millions de malades qui sont concernés au niveau mondial avec une progression importante entraînant à ce que le terme NASH ne dépasse les frontières du monde médical pour se diffuser dans la presse généraliste [3] et le grand public.

Au niveau mondial on observe que la prévalence de la NAFLD est parallèle à la prévalence de l'obésité et en est directement impactée. Au niveau hépatique, l'accumulation de triglycéride est proportionnelle à la gravité de chaque élément du syndrome métabolique [4].

Des variations peuvent être observées en fonction de la méthode utilisée pour détecter la NAFLD, mais une méta-analyse publiée en 2016 a démontré une prévalence moyenne de 23.71% en Europe, variant de 5% à 44% dans différents pays et régions [5] avec plusieurs exemples d'études comme en France où des biopsies hépatiques chez des sujets aux tests hépatiques anormaux et inexplicables (transaminases élevées) ont rapporté une stéatose chez 26.8% des patients, avec 32.7% étaient au stade de NASH, on peut déjà retrouver ici la problématique de maladie silencieuse et asymptomatique avant les premières complications, en effet dans cette étude on observait déjà une fibrose significative dans 27.4% des cas[6].

Toujours au niveau européen, une étude dans le nord-est de l'Allemagne estime à 30% la prévalence de la NAFLD avec un diagnostic par échographie et dosage des gamma glutamyl-transpeptidase (gamma-GT). Cette étude de 2009 énonce déjà l'importance d'une recherche de diagnostics efficaces pour la stéatose afin d'évaluer les risques de complications et la surveillance des malades puisqu'ils ont observé (voir figure 1) une espérance de vie diminuée pour des gens avec un taux de gamma GT élevé et une augmentation de l'échogénicité hépatique suite à l'observation par échographie [7]:

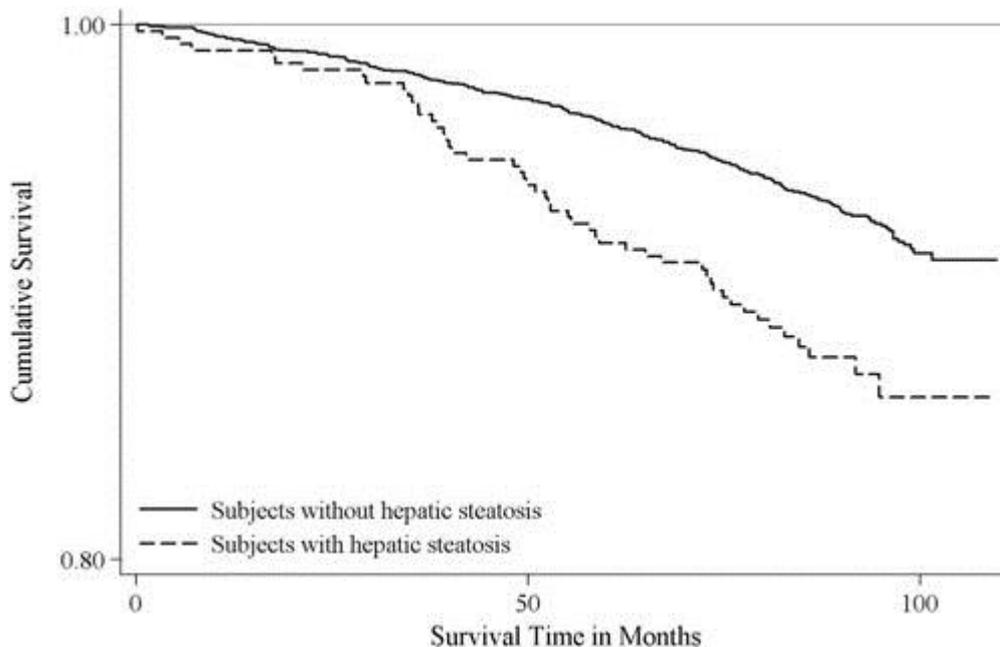


Figure 1 : Survie des patients avec ou sans stéatose [7].

Au Royaume Uni, dans la région de Birmingham, une étude de 2012 révèle que la NAFLD était l'étiologie la plus courante de test de la fonction hépatique (mesure de nombreux marqueurs biochimiques : ASAT, ALAT, gamma-GT, bilirubine) anormaux représentant 26,4% des cas dont 7,6% avaient une maladie hépatique avancée nécessitant une évaluation et une prise en charge précoces.

Même si il faut mesurer la gravité du stade des lésions hépatiques par des biopsies complémentaires, les résultats insistent à nouveau sur la proportion importante que représentent les cas de NAFLD dans les résultats biologiques anormaux de la fonction hépatique dans le système de soin de première ligne et ce, en l'absence de suspicion clinique de maladie hépatique. [8]

Dans l'étude Dionysos, la prévalence de la NAFLD évaluée par échographie dans le nord de l'Italie fut similaire (25%), la grande majorité de ces personnes présentait de nombreuses caractéristiques du syndrome métabolique [9].

En Espagne, 766 individus âgés de 15 à 85 ans ont été sélectionnés au hasard dans 25 centres de soins de santé de la province de Barcelone. Les antécédents cliniques ont été revus et une anamnèse, un examen physique, une analyse sanguine et une échographie hépatique ont été réalisés. Les personnes ayant une consommation d'alcool supérieure à 30 g / jour chez les hommes et supérieure à 20 g / jour chez les femmes ou atteintes d'une maladie hépatique connue ont été exclues

dans le but direct de rechercher la prévalence de NAFLD dans la population espagnole en 2010. Les résultats sont similaires avec le reste des pays d'Europe occidentale avec une prévalence de 25.8% [10].

Toutes ces évaluations confirment donc le taux moyen évoqué précédemment de 23.71% dans la population « générale ». On peut s'intéresser maintenant à des populations dites à risque comme les patients atteints de diabète de type 2 (voir figure2) : les chiffres avancés sur une large cohorte de patients italiens (3166 patients) sont bien plus importants, en effet la prévalence de la NAFLD dans cette population est de 69.5% et se révèle être la cause la plus fréquente de stéatose hépatique suite à un diagnostic par échographie.

Par ailleurs la prévalence de la NAFLD augmente avec l'âge, passant de 65.4% pour les patients âgés de 40 à 59ans et 74.6% chez les patients âgés de 60ans ou plus.

Au niveau du sexe la prévalence est de 71.1% chez les hommes et de 68% chez la femme. [11]

La NAFLD est donc extrêmement courante chez les personnes atteintes de diabète de type 2

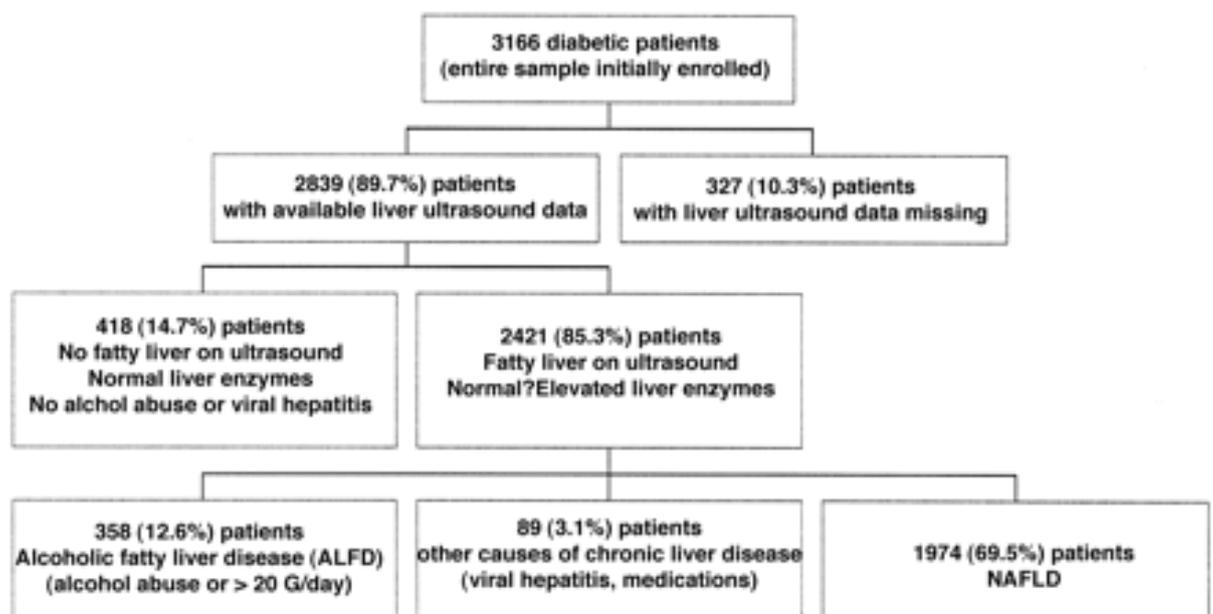


Figure 2 : Prévalence de la NAFLD chez des patients diabétiques de type2 [11]

Aux États-Unis la NASH est aujourd'hui considérée comme la deuxième indication la plus courante pour la greffe du foie après celles pour l'hépatite C chronique [12]. Depuis 20ans il y a eu énormément de recherches pour déterminer la prévalence de la NAFLD aux USA avec les même méthodes de diagnostic (échographie) : elle est estimée à 24.13% (Indice de confiance à 95% de 19.73% à 29.15%) [13]

B) Evolution globale.

De futures projections sont encore difficiles même aux États-Unis où il existe pourtant de nombreuses recherches sur le sujet, il n'y a donc pas encore de données réelles sur l'incidence basée sur la population pour la NAFLD, mais il est reconnu qu'elle est fortement associée à plusieurs dérèglements métaboliques comme le diabète de type 2, l'obésité, le syndrome métabolique, l'hypertension et l'hyperlipidémie [14]. Par conséquent on s'attend à ce que l'incidence de la NAFLD augmente parallèlement à l'incidence croissante de l'épidémie mondiale de l'obésité et du diabète de type 2.

En Angleterre on a montré que le carcinome hépatocellulaire associé au NAFLD représentait 35% de tous les cas de carcinome hépatocellulaire (41 patients sur 118) en 2010[15], avec une forte progression en 10ans.

L'Agence du sang et de transplantation au Royaume-Uni nous apprend que la cirrhose consécutive au développement d'une NASH était elle aussi en forte progression, passant de 4% des cas de greffe hépatique en 1995 à un taux de 12% en 2013 [16].

En plus d'obtenir des données sur l'incidence réelle des NAFLD, il est également important de déterminer les résultats à long terme des patients atteints de NAFLD. Dans ce contexte, le développement d'algorithmes permettant de définir les patients atteints de NAFLD qui risquent de développer progressivement une NASH puis une cirrhose, mais aussi la mortalité cardiovasculaire revêtira une grande importance.

C) Evolution pédiatrique.

Le taux d'obésité chez les enfants est passé de 5,0% en 1960 à 16,9% en 2009-2010[17], cette augmentation importante est inquiétante, en effet le risque de développer des futures complications hépatiques lié à l'obésité est plus présente avec une prise de poids élevée pendant les années scolaires et donc un risque plus important de développer une NAFLD qu'un gain de poids à la fin de l'âge adulte.

Une étude longitudinale menée au Danemark [18] nous montre qu'une prise de poids pendant l'enfance et le début de l'adolescence est liée à toutes les caractéristiques histologiques de la NAFLD chez l'adulte ensuite, même avec un retour de l'IMC à la normal.

Un surpoids atteint vers la fin de l'adolescence augmente le risque des dommages hépatiques de 64% par rapport à ceux ayant un IMC faible à normal durant l'adolescence. [19]

Malheureusement l'obésité à l'adolescence augmente aussi le risque de cancer (carcinome hépatocellulaire), une étude toujours au Danemark et incluant des collégiens et écoliers de 7 à 13ans montre qu'un garçon de 13ans de taille moyenne mais avec un poids de 6 kilos au-dessus des normes et du poids moyen aurait un risque accru de cancer de 30% [20].

2-Facteurs de risques

A) Age.

Les cas de NAFLD augmentent avec l'âge pour se retrouver à des taux de plus de 40% chez les sujets âgés au-delà de 70ans. Ces participants ont un risque important de déclarer une fibrose ou une cirrhose (prévalence de 40% et 14%) [21].

L'accumulation des facteurs de risque métaboliques, comme les maladies cardiovasculaires, des dysfonctionnements mitochondriaux et une distribution importante de graisse au niveau abdominal, sont des facteurs qui augmentent l'insulinorésistance.

Cette accumulation au fil des années peut expliquer une prévalence élevée de la NAFLD chez les personnes âgées. Même si on observe une diminution chez les sujets de plus de 80 ans (21% après 85 ans et 36 à 39% avant 85 ans), ayant survécu à la mortalité liée aux comorbidités associées à la stéatopathie [22].

B) Sexe.

Sur une étude effectuée sur des femmes de plus de 50 ans dans la région de Hong-Kong, on a détecté une augmentation non négligeable du taux de NAFLD [23]. Ces résultats pourraient suggérer un rôle des hormones sexuelles dans la pathogenèse de la maladie.

Cette hypothèse est appuyée par la prévalence élevée de la NAFLD dans le syndrome des ovaires poly kystiques [24], Les patientes présentaient une fréquence plus élevée de NAFLD (41% contre 19%) et de résistance à l'insuline (63% contre

35,5%) par rapport au groupe témoin. L'étude conclue sur l'importance d'un dépistage hépatique chez ces patientes.

Néanmoins plusieurs études suggèrent de réaliser des recherches sur de grandes cohortes pour confirmer ou non cette hypothèse puisque d'autres analyses révèlent une prévalence plus importante chez les hommes que chez les femmes [25] (15.65% chez la femme et 33.83% chez l'homme sur une cohorte de 26 527 patients aussi en Asie).

C) Obésité et tour de taille.

L'organisation mondiale de la santé (OMS) [26] caractérise l'obésité par « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé ».

A la base, l'obésité résulte d'un import trop grand en calories par rapport à la consommation en énergie (activité physique) par l'organisme, rapporté sur plusieurs années. Il existe plusieurs stades que l'on doit distinguer, du surpoids à l'obésité morbide.

Pour diagnostiquer l'obésité, l'OMS s'appuie sur l'indice de masse corporelle (IMC) depuis 1997, même si il reste approximatif pour mesurer l'embonpoint et l'obésité dans une population adulte.

Cet indice se calcule en divisant le poids en kilogramme par la taille au carré en mètre.

$$\text{IMC} = \text{Poids (Kg)} / \text{Taille (m}^2\text{)}$$

L'organisation mondiale de la santé définit (voir figure3) le surpoids comme un indice de masse corporelle supérieur ou égal à 25 et l'obésité est défini comme un IMC supérieur ou égal à 30.

Cet indice s'applique aux deux sexes et aux adultes de tous âges.

IMC (Kg*m²)	Classification
< 18.5	Insuffisance pondérale
< 16.5	Insuffisance pondérale sévère
16.00-16.99	Insuffisance pondérale modérée
17.00-18.49	Insuffisance pondérale légère
18.50-24.99	Corpulence normale
≥ 25	Surpoids
25.00-29.99	Pré-obésité
≥ 30.00	Obésité
30.00-34.99	Obésité de classe I
35.00-39.99	Obésité de classe II
≥ 40.00	Obésité de classe III

Figure 3 : Interprétation en fonction de la valeur de l'IMC selon l'OMS (source OMS)

Le principal inconvénient de l'indice de masse corporelle c'est qu'il ne donne aucune indication sur la répartition de la masse grasseuse. Or on sait qu'une répartition de la surcharge pondérale au niveau du ventre augmente le risque de diabète et de maladies cardiovasculaire contrairement à une localisation dans les hanches et les cuisses.

Par ailleurs, l'IMC ne permet pas de faire la distinction entre la masse des os, des muscles (la masse musculaire) et de la graisse (la masse adipeuse). Par conséquent, l'IMC est peu précis pour les gens ayant une grosse ossature ou étant très musclés, comme les athlètes et les culturistes.

Il est important donc de mesurer le tour de taille en complément de cet IMC, il permet de dépister un excès de graisse à l'abdomen. En France il est question d'obésité abdominale lorsque le tour de taille est supérieur à 80cm pour les femmes et à 94 cm pour les hommes. Dans ce cas les risques pour la santé (diabète, hypertension, dyslipidémie, maladies cardiovasculaires) sont augmentés.

Dans ce contexte il est préférable d'associer les deux méthodes pour évaluer le risque et l'évolution de la NAFLD [27] [28].

En utilisant ces seuils d'IMC, l'OMS a déterminé en 2016 que les taux mondiaux de surpoids et d'obésité avaient presque triplé depuis 1975 - plus de 1,9 milliard d'adultes (18 ans et plus) ont un excès de poids, dont 650 millions sont obèses. On estime que 13% de la population adulte mondiale est obèse et 39% est en surpoids. [29]

Il faut noter que la prévalence de l'obésité chez les adultes varie d'un pays à l'autre (voir figure 4). Les données de l'OMS indiquent que les États-Unis comptent le plus grand nombre d'adultes obèses (109 342 839), suivis par la Chine (97 256 700 adultes obèses). L'Indonésie a le moins d'adultes obèses. Les îles d'Océanie (îles Cook, Samoa, Tonga, Nauru, Palaos, Nioué et les îles Marshall) sont la région du monde où l'obésité à la plus forte prévalence. Le Moyen-Orient (Qatar, Émirats arabes unis, Arabie saoudite, Libye, Oman, Jordanie, Égypte et Koweït) présente la deuxième prévalence la plus élevée, jusqu'à 75% de la population est considéré comme obèse ou en surpoids. L'Amérique du Sud (Brésil, Mexique, Argentine, Pérou, Chili) compte le plus grand nombre de personnes obèses ou en surpoids. [30]

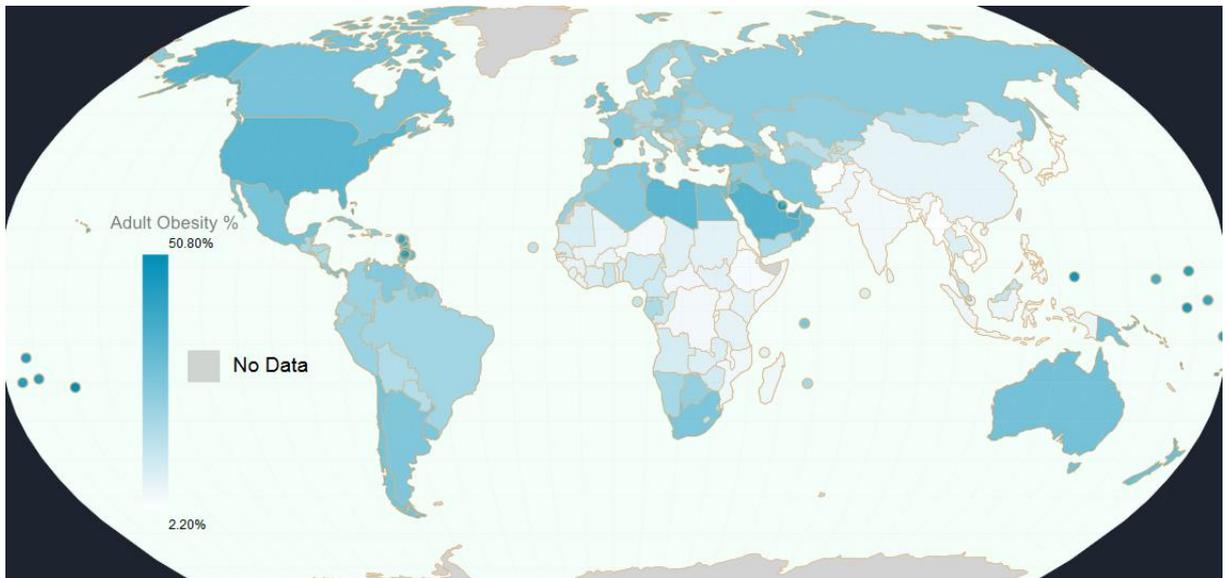


Figure 4 : Obésité chez l’adulte dans le monde, Source : renewbariatrics World Obesity Facts. <https://renewbariatrics.com/obesity-rank-by-countries/>.

Chez les enfants les chiffres sont tous aussi inquiétants en 2016 :

- 41 millions d’enfants de moins de 5 ans étaient en surpoids ou obèses.
- 340 millions d’enfants et d’adolescents âgés de 5 à 19ans étaient en surpoids ou obèses

Si la tendance se maintient il y aura plus d’enfants obèses ou en surpoids qu’en sous-alimentation pour 2022.

Face à ces chiffres on parle d’épidémie mondiale d’obésité, les proportions sont telles que l’OMS a déclaré l’obésité comme une des 9 maladies non transmissibles majeur dans le monde et a instauré le Programme de développement durable à l’horizon 2030 qui reconnaît les maladies non transmissibles comme un défi majeur pour le développement durable. Dans le cadre de ce programme, les chefs d’États et de gouvernements se sont engagés à monter des actions nationales ambitieuses et d’ici 2030 à réduire d’un tiers la mortalité prématurée due aux MNT grâce à la prévention et au traitement (réduire de 25% la mortalité relative liée à l’obésité), Pour aider les pays dans leurs efforts nationaux, l’OMS a élaboré un Plan d’action mondial pour la lutte contre les maladies non transmissibles 2013–2020.

Au niveau de la France, c’est l’étude ObEpi (voir figure 5-6-7) qui analyse tous les trois ans la prévalence du surpoids et de l’obésité, réalisée en collaboration avec l’Inserm, l’hôpital de la Pitié-Salpêtrière et Kantar Health, cette enquête épidémiologique nationale est conduite sous la direction d’un comité scientifique

indépendant. Les résultats font l'objet de publications internationales, la dernière étude au niveau nationale date de 2012 et est réalisée sur un échantillon de 20 000 foyers et de 21 449 individus :

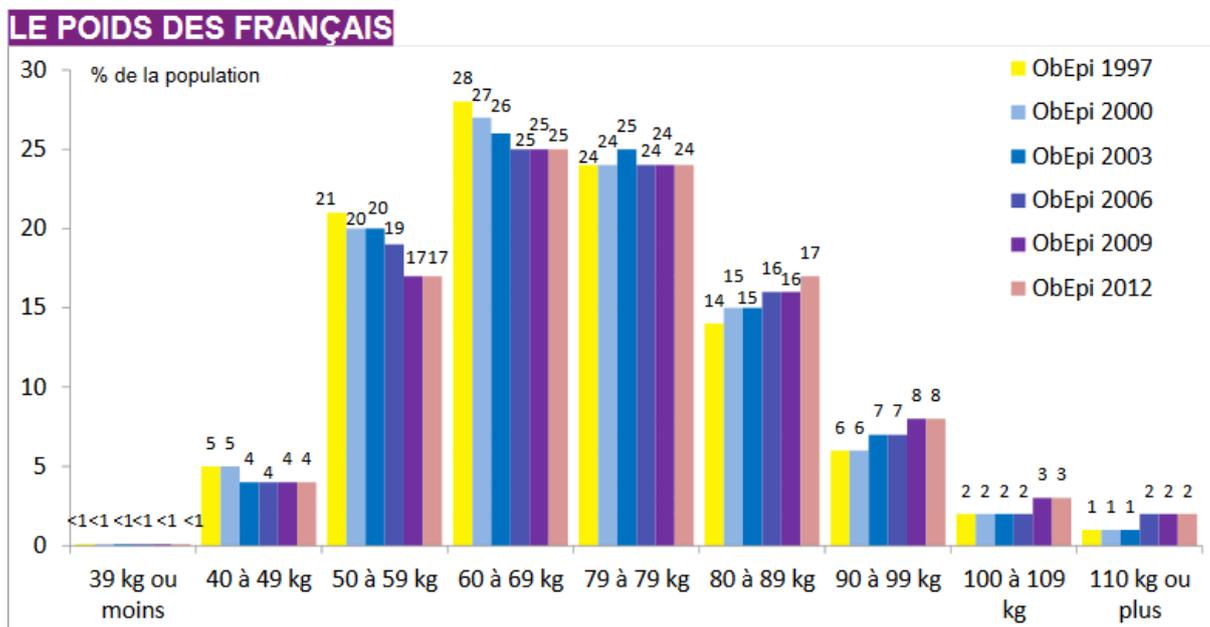


Figure 5 : Répartition du poids des français en % dans les différentes études ObEpi de 1997 à 2012. (source : https://www. Roche.fr/content/dam/rochexx/roche-fr/roche_france/fr_FR/doc/obepi_2012.pdf)

De 2009 à 2012, le poids moyen de la population française a augmenté de 0.5kg et de 3.6kg au cours de ces 15 dernières années.



Figure 6 : Poids moyen des français de 1997 à 2012 dans les études ObEpi.

L'IMC moyen est passé de $24,3 \pm 4,1 \text{ kg/m}^2$ en 1997 à $25,4 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ en 2012 ($p < 0.01$) soit une augmentation moyenne de $1,1 \text{ kg/m}^2$ depuis 1997 et le pourcentage des Français en surpoids est passé de 38% en 1997 à 47% en 2012.

Cette étude révèle que 32.3% des Français sont en surpoids et 15% présentent une obésité.

Au niveau du tour de taille on observe une augmentation du tour moyen de 3.8cm en 15ans chez les hommes, passant de 91.3cm en 1997 à 95.1cm en 2012. Ce tour de taille est en constante augmentation pour chaque études Obepi (1997, 2000, 2003, 2006, 2009,2012).

Chez la femme le tour de taille moyen a augmenté de 6.7cm en 15ans, passant de 79.8cm en 1997 à 86.5cm en 2012. Ce tour de taille chez la femme est lui aussi en constante augmentation dans toutes les études.

L'augmentation globale s'observe dans toutes les régions même si on observe des disparités avec un gradient Nord/Sud :

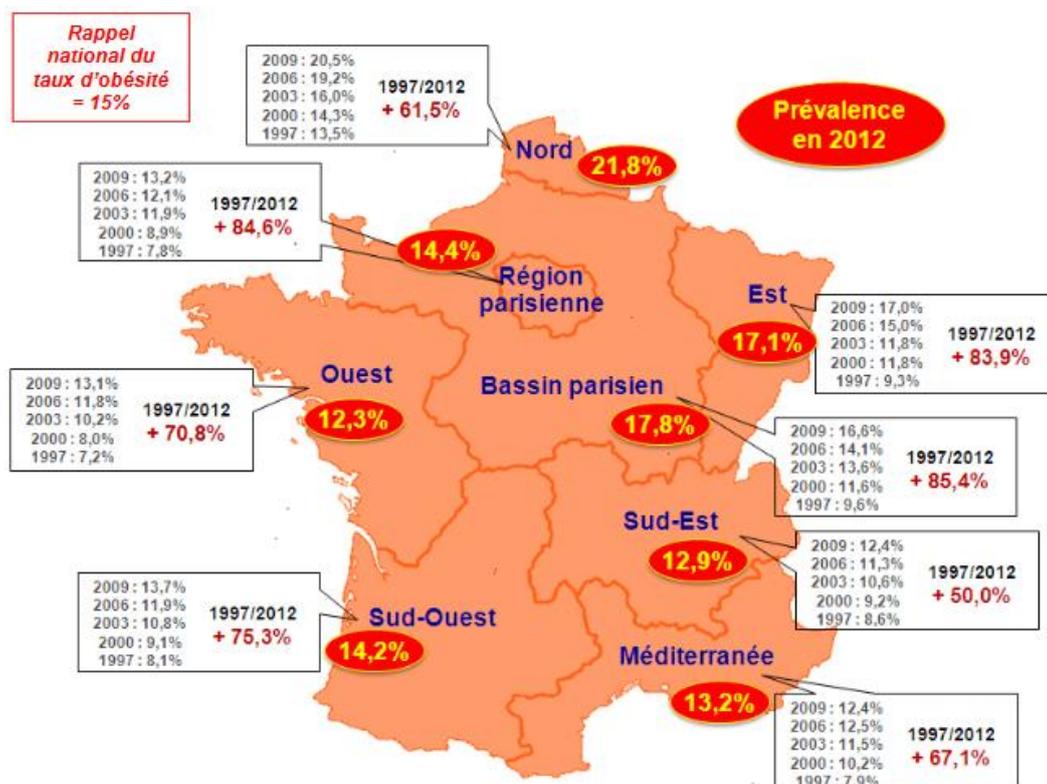


Figure 7 : Prévalence de l'obésité par région et son évolution depuis 1997.

En conclusion d'Obépi2012 on constate que l'augmentation de la prévalence de l'obésité se poursuit en France mais avec une tendance significative à la décélération (augmentation de 0.5% entre 2019 et 2012 alors qu'elle était de plus de 1% à chaque étude de 1997 à 2009). L'augmentation de la prévalence de l'obésité a touché entre 1997 et 2012 toutes les classes sociales et tous les niveaux d'éducation (on observe néanmoins une augmentation moins nette dans les catégories supérieures). Avec ces données sur l'épidémie mondiale de l'obésité on observe de nombreuses complications associées, notamment la NAFLD, en effet la prévalence de la NAFLD est directement proportionnelle à l'augmentation de l'IMC [31]. On a déjà vu que dans la population générale la prévalence de la NAFLD est d'environ 25%, mais elle dépasse 90% chez les personnes obèses, d'où la nécessité d'inclure la gestion du poids dans les mesures préventives pour lutter contre la NAFLD.

D) Diabète de type 2

En parallèle à l'épidémie mondiale de l'obésité, le diabète de type 2 est aussi en augmentation dans le monde entier, c'est un facteur de risque important pour la NAFLD et la NASH.

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par une hyperglycémie chronique, que l'on pourrait simplifier par un taux trop élevé de glucose (sucre) dans le sang. Cette pathologie se retrouve plus souvent chez les personnes âgées, et touche davantage les personnes en surpoids ou obèses.

Chez un individu sain, le contrôle de la glycémie se fait par l'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas. L'insuline permet la captation du glucose par les cellules pour qu'il soit utilisé comme énergie, principalement dans les muscles et le foie.

Chez une personne atteinte de diabète de type 2, l'organisme ne parvient plus à réguler le taux de glucose dans le sang (la glycémie). Cette glycémie augmente (c'est l'hyperglycémie). À long terme, si la glycémie n'est pas régulée par l'organisme ou par des traitements, on peut observer problèmes de santé, notamment cardiovasculaires.

Cette maladie chronique demande un traitement individualisé et une auto surveillance importante et stricte. Des habitudes de vie saines sont la base du traitement. Si ces habitudes ne suffisent pas à faire baisser la glycémie, de nombreux traitements existent.

Le diabète résulte de la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux, ainsi que de facteurs liés au mode de vie. Les recherches ont montré qu'il existe plusieurs gènes potentiellement à risque pour un individu de développer un diabète de type 2. Chez les personnes génétiquement prédisposées à la maladie, c'est généralement le surpoids et surtout l'augmentation du tissu adipeux au niveau de l'abdomen qui entraînent une résistance à l'insuline, première marche vers le diabète de type 2.

Normalement, pour compenser cette résistance à l'insuline, le pancréas se met à produire davantage d'insuline. Mais au fil des années, le pancréas s'épuise et la sécrétion d'insuline s'amenuise. Il n'y a alors plus assez d'insuline et la glycémie se retrouve à des taux importants de manière continue.

Le diabète de type 2 est donc le résultat de 2 phénomènes : d'abord une résistance à l'insuline, ensuite l'épuisement du pancréas.

La fédération internationale du diabète rapporte plus de 400 millions de personnes vivant avec le diabète en 2015 [32]. L'OMS estime que 90% des personnes atteintes de diabète dans le monde sont atteintes de diabète de type 2 [33].

En 2012 le diabète a causé la mort de 1.5 millions de personnes, dans 80% des cas il s'agissait de patients dans des pays en voie de développement. Dans les pays en développement plus de la moitié des cas de diabète ne sont pas diagnostiqués au niveau mondial et l'OMS estime que le nombre de décès dus au diabète pourrait doubler d'ici 2030 dans le monde [34].

Si on considère l'âge, 0.26% des enfants (moins de 19ans) sont atteints de diabète de type 2, chez les 20ans et plus ce sont 12.3% et 25.9% chez les adultes de plus de 65ans. C'est dans le groupe des « 40-59ans » où l'incidence est la plus élevée au niveau mondial, d'ici 2030, on s'attend à ce que ce soit les adultes de 60 à 79ans.

Aux États-Unis 29.1 millions de personnes seraient atteintes de diabète de type 2, et on estime que 8.1 millions de patients ne sont pas diagnostiqués et ne sont pas

au courant de leur état. Tous les ans c'est environ 1.4 millions de nouveaux cas qui sont diagnostiqués. Selon la fédération internationale du diabète c'est plus de 10% des adultes de plus de 20ans qui sont atteints de diabète de type 2 et c'est plus de 25% chez les 65ans et plus. Le cout sur le système de soin aux États-Unis a pesé 245 milliards de dollars en 2012.

L'incidence du DT2 commence à augmenter vers l'âge de la puberté, en particulier chez les enfants en surpoids. Selon le Centers for Disease Control des États-Unis, le taux de nouveaux cas chez les enfants de 10 ans et moins en 2008-2009 était de 0,8 pour 100 000, alors qu'il était de 11 pour les enfants de 10 à 19 ans [35]

En France, toujours selon Obepi2012, 5.8% des Français (voir figure 8) déclarent être traités pour un diabète (en comprenant aussi ceux traités par un régime seul) : 0.3% par un régime alimentaire et 4.8% par antidiabétiques oraux (avec ou sans insuline) et 0.7% par insuline seule (dont 0.4% des diabétiques de type 2). Parmi ces 5.8% de diabétiques, 5.5% sont des diabétiques de type 2. Les hommes sont plus fréquemment diabétiques (6.7%) que les femmes (4.9%).

La prévalence du diabète augmente avec l'âge, passant de 0.5% entre 18 et 24ans à 14.2% à partir de 65ans avec une nette augmentation chez les hommes après 45 ans.

Parmi les diabétiques de type 2, 43.1% sont des obèses. On observe un écart important en fonction du sexe puisque 39.9% des hommes diabétiques de type 2 sont obèses contre 47% des femmes diabétiques de type 2.

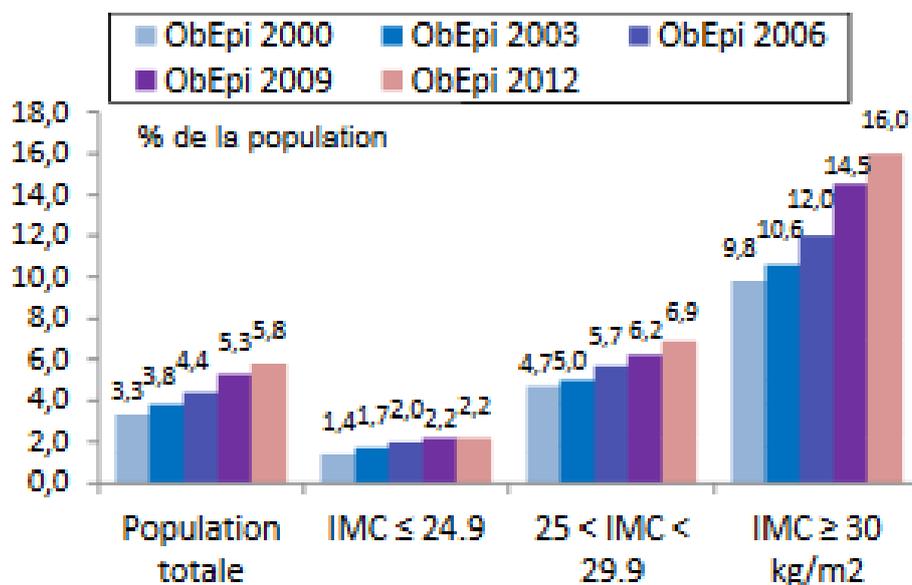


Figure 8 : Prévalence du traitement pour diabète en fonction de l'IMC

La Haute Autorité de Santé rappelle que le diabète sucré est défini par l'élévation chronique de la concentration de glucose dans le sang (hyperglycémie) et regroupe plusieurs maladies de pathogénie différente (trouble de la sécrétion et/ou de l'action de l'insuline). En 2011, plus de 3 millions de personnes étaient traitées pour diabète. Le diabète de type 2 concerne 92 % des Français traités pour diabète. Il commence en général après 40 ans, est le plus souvent associé à un surpoids et à une répartition abdominale des graisses et à une forte hérédité familiale, de type polygénique.

Bien que le DT2 soit étroitement lié à l'obésité, sa pertinence dans la NAFLD est double. Premièrement, la prévalence de la NAFLD et de la NASH chez les patients atteints de DT2 est supérieure à 60%. Deuxièmement, la présence de DT2 semble accélérer le développement de la NAFLD et est un facteur prédictif de la fibrose avancée et de la mortalité. Dans ce contexte, un examen attentif du DT2 chez les patients atteints de NASH a non seulement des implications pronostiques, mais offre également des options thérapeutiques potentielles.

La découverte d'une anomalie du bilan hépatique est assez habituelle lors de la prise en charge d'un patient diabétique [36] dans une étude de 800 patients diabétiques de type 2, on observe que 12.1% ont une anomalie du bilan hépatique avec un risque d'autant plus élevé que l'IMC augmentait et au contraire, diminuait chez les sujets sous traitement par insuline [37].

Il est difficile d'évaluer la prévalence de la stéatose au cours du diabète de type 2, elle peut être estimée entre 25 et 75% selon le mode de diagnostic utilisé et les différentes études.

Il existe aussi des particularités de la NAFLD chez les patients diabétiques de type 2, une augmentation des transaminases ne s'associe pas toujours à une atteinte hépatique sévère. On a observé que pour des stéatoses identiques entre des patients non diabétiques et des patients diabétiques les taux de transaminases pouvaient être plus faibles chez ces derniers [38]. On peut imaginer que les taux de transaminases sous-évaluent la gravité et le stade de la stéatose chez les patients diabétique puisque 68% des patients porteurs d'une stéatose évoluée (>15%) présentent des taux de transaminases dans la norme [39].

Le diabète de type 2 peut influencer l'évolution de la stéatose qui correspond sur le plan biochimique à une accumulation de lipides dans les hépatocytes, essentiellement de triglycérides, dans une étude de 144 patients porteurs d'une stéatohépatite confirmée à la biopsie, les chercheurs ont voulu déterminer les caractéristiques clinico-biologiques associées à une fibrose sévère : 26% n'avaient pas de fibrose anormale, 47% une fibrose minime ou modérée, 10% une fibrose sévère et 17% une cirrhose. L'analyse confirmait que la présence d'un diabète de type 2, l'âge avancé, l'obésité permettaient d'identifier les patients NASH susceptibles d'être atteints de fibrose hépatique sévère [40] et qu'il s'agissait du groupe de patients atteints de NASH qui devrait tirer le plus grand bénéfice d'une biopsie du foie et de l'utilisation de traitements expérimentaux.

E) Résistance à l'insuline.

La résistance à l'insuline est étroitement liée à l'obésité et à l'inactivité physique. Ce trouble métabolique chronique est susceptible d'être impliqué dans l'étiologie de la NASH en raison du rôle central qu'il joue dans la libération des acides gras de la graisse viscérale, le transfert des acides gras libres et la synthèse des lipides dans le foie. Les patients atteints de la NASH présentant une résistance à l'insuline ont un risque plus élevé de développer une fibrose hépatique.

En période postprandiale, l'organisme sécrète l'insuline via le pancréas pour diminuer le sucre dans le sang par plusieurs actions : passage dans les muscles et le

tissu adipeux, ou en favorisant son stockage dans le foie. Dans un état non pathologique, ce mécanisme permet de maintenir le taux de sucre dans le sang à un niveau approprié pour l'organisme.

Chez les individus en surpoids, avec un tissu adipeux important au niveau de l'abdomen, on observe souvent que le rôle de l'insuline est perturbé, que les organes ne réussissent plus à capter et à stocker le glucose : c'est un état de résistance à l'insuline.

Dans un premier temps, cette résistance est souvent asymptomatique, le pancréas compense en augmentant sa production d'insuline pour que les organes continuent à capter et à entreposer le glucose. Cette hyper insulinémie compensatoire empêche plus ou moins l'hyperglycémie, mais elle entraîne plusieurs anomalies métaboliques qui peuvent devenir pathologique.

En effet l'hyper insulinémie stimule la production de triglycérides et leur stockage par le foie ce qui peut provoquer l'apparition d'une stéatose hépatique.

Au niveau du sang, l'hyper insulinémie provoque des dyslipidémies, avec un taux de triglycérides élevés, une hausse des LDL de forte densité et une diminution du cholestérol HDL. En même temps, l'hyper insulinémie augmente la rétention de sodium au niveau du rein, provoquant de l'hypertension chez les insulino-résistants.

Toutes ces modifications (dyslipidémie, stéatose hépatique, hypertension), associés à une hausse de l'inflammation et à dérèglement des propriétés des cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins (inflammation, propriétés pro coagulantes) font en sorte que la résistance à l'insuline représente un important facteur de risque de MCV. L'hyper insulinémie, chez la femme, peut accroître la sécrétion d'androgènes ovariens et favoriser leur effet biologique réalisant le syndrome des ovaires micropolykystiques avec anovulation et hyper androgénie.

Au fil du temps, la surproduction d'insuline par le pancréas peut entraîner son épuisement et entraîner une hyperglycémie chronique et un diabète de type 2 comme vu précédemment.

La NAFLD se développe dans une association de troubles métaboliques et d'insulino-résistance. [41]

L'insulino résistance associé aux critères du syndrome métabolique que nous développerons plus tard peut permettre d'évaluer la prévalence de la NAFLD ainsi que sa sévérité (NASH, fibrose).

Chez les patients non-diabétiques, le score HOMA ([glycémie en mmol] * [insulinémie en mU/ml] / 22,5) peut servir de marqueur d'insulino-résistance.

Cependant les variations sont grandes pour mesurer les taux d'insuline et il n'y a pas de taux précis mesuré par ce score HOMA pour dire s'il y a insulino-résistance ou non. L'EASL précise juste que l'estimation de l'insulino-résistance par le score HOMA chez des patients non diabétiques peut servir d'aide pour un diagnostic d'une NAFLD. [42-43]

F) Génétique et ethnie.

Aux États-Unis la prévalence de la NAFLD varie de manière importante en fonction de l'origine des patients. Des études ont décrit une prévalence élevée de la résistance à l'insuline ainsi qu'une augmentation au niveau du foie du taux de triglycérides deux à trois fois plus important chez les Indiens asiatiques de la côte Est des USA par rapport aux patients caucasiens.[44]

Toujours aux Etats-Unis on a démontré une prévalence plus élevée de la NAFLD chez les sujets d'origine hispanique, en revanche les afro-américains ont un taux moindre de NAFLD malgré un taux d'obésité et de diabète élevés [45]. Des explications détaillées sur la plus faible incidence et la plus faible prévalence de NAFLD et de NASH chez les Afro-Américains aux États-Unis sont liées aux différences génétiques dans le métabolisme des lipides; c'est-à-dire que ce groupe présente des taux sériques de triglycérides et de cholestérol HDL sériques plus élevés que ceux des patients NAFLD hispaniques ou caucasien[46].

Parmi les facteurs génétiques, le plus étudié est le polymorphisme du gène de l'adiponutrine (PNPLA3 : *adiponutrine/patatin-like phospholipase*), notamment en raison de son lien étroit avec un risque élevé de développer une stéatose hépatique, un stade avancé de la stéatohépatite non alcoolique, une fibrose et une cirrhose.

PNPLA3 appartient à un groupe d'enzymes métabolisant les lipides, identifié pour la première fois dans les tubercules de pomme de terre, elle est étroitement associée aux membranes et aux gouttelettes lipidiques [47]. L'analyse de l'expression

des gènes a révélé que le PNPLA3 humain est exprimée dans une multitude de tissus, mais le taux le plus élevé a été trouvé dans le foie, suivi de la rétine, de la peau, du tissu adipeux, des reins, du cerveau et de la rate [48-49]. Il est à noter que, en tant que son homologue le plus proche, PNPLA2 (ATGL), l'expression de PNPLA3 change en fonction du statut métabolique altéré, telle que l'obésité, mais contrairement à ATGL, son expression est régulée par un apport nutritionnel, à la fois dans le foie et les tissus adipeux, en effet, dans les hépatocytes, l'expression de PNPLA3 est fortement induite par l'alimentation en glucides et par l'insuline. [50][51][52][53][54].

L'attention de la communauté scientifique sur le PNPLA3 a considérablement augmenté en 2008, lorsqu'une étude de cohorte a été réalisée sur une population comprenant un large éventail d'ethnies, connue sous le nom de Dallas Heart Study. Cette publication a signalé la corrélation étroite entre une variante génétique de PNPLA3, rs738409 C> G et le risque accru de développer une stéatose et une inflammation hépatiques, signalements confirmés dans une autre cohorte et dans différentes maladies du foie .Le variant de PNPLA3 est un polymorphisme à base simple qui conduit à la substitution d'une cytosine (C) à une guanine (G), ce qui entraîne la substitution d'un acide aminé d'une isoleucine (I) à une méthionine (M) à la position 148 (I148M) de la séquence codante. Des données in vivo et des modèles informatiques ont montré que ce polymorphisme se situe dans le site actif de l'enzyme, ce qui pourrait modifier l'accès du substrat et entraîner de manière consécutive une perte de fonction de la protéine native. Des protéines recombinantes ont rapporté que l'accumulation d'acides gras augmentait proportionnellement à l'augmentation des triglycérides et que l'activité de l'hydrolase était réduite dans les cellules exprimant le I148M PNPLA3. [55].

L'étude clinique de Romeo et al. A fourni la première association significative entre une variante génétique du gène PNPLA3, rapportée rs738409 C> G, et le risque de développement d'une NAFLD [56]. La fréquence de la PNPLA3 I148M était plus élevée dans la population hispanique et plus faible dans la population américaine d'origine européennes et afro-américaine. Curieusement, il n'y avait pas d'association entre le génotype de PNPLA3 et d'autres facteurs de risque de NAFLD, tels que l'obésité et l'insulino résistance.

Au cours de ces dernières années l'association de la mutation I148M de PNPLA3 avec la graisse hépatique a été reproduite de manière indépendante dans

plusieurs études y compris des personnes de différentes ethnies et régions géographiques [57].

Des études supplémentaires ont été consacrées à la recherche d'une association entre la sévérité, le risque de stéatohépatite et la progression de la fibrose de I148M PNPLA3 et NAFLD.[58] Une méta analyse de 2011 démontre un lien entre la gravité de la NAFLD et la mutation I148M de PNPLA3 suite à l'évaluation histologique des biopsies du foie, indépendamment de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'âge, du sexe et de l'insuline. Par la suite, la variante génétique PNPLA3 a été associée non seulement à un risque accru de stéatose simple, mais également à la NASH, au développement de la fibrose et de la cirrhose dans différentes populations soulignant de manière remarquable le fait que I148M agit en tant que facteur de risque indépendant dans la pathogenèse de la NAFLD. Notamment, la récurrence de la stéatose et de la NASH après une greffe de foie était indépendante de l'hôte mais liée de manière significative au génotype du donneur. En particulier, une prévalence plus élevée de cas de stéatose et exclusivement de NASH s'est développée chez les receveurs ayant reçu l'homozygote pour l'allèle I148M, suggérant en outre que c'est dans le foie que le PNPLA3 exerce son action physiologique clé [59]

En résumé ce polymorphisme semble jouer un rôle important non seulement dans le risque de développer une stéatose mais également dans le risque de survenue des formes plus sévères de la maladie. Les recommandations EASL indiquent qu'un génotypage peut être envisagé chez certains patients et dans le cadre d'études cliniques, mais qu'il n'est pas recommandé de l'effectuer de façon systématique en routine.

D'autres études ont porté sur les effets du variant rs58542926 de TM6SF2 et la relation ou non avec la présence d'une stéatohépatite et la gravité de la fibrose/cirrhose hépatique associée à la NAFLD. La première étude de ce type, menée auprès d'une cohorte de plus de 1 000 patients européens caucasiens et histologiquement caractérisés, a montré que le port de chaque exemplaire du variant E167K était associé à un risque presque deux fois plus élevé de fibrose avancée (OR = 1,88 [1,41 à 2,5] par allèle mineur porté), indépendamment de facteurs de confusion tels que l'âge, le diabète, l'obésité ou le génotype de PNPLA3. [60] Cette association a depuis été validée de manière indépendante dans une autre grande cohorte européenne.[61] Une fréquence d'allèle mineure de 0,07 chez les Européens, de 0,04

chez les Hispaniques et de 0,02 chez les Afro-Américains a été rapportée [62] ce qui signifie que l'effet de l'allèle NAFLD promouvant TM6SF2 sera plus apparent chez les individus d'origine européenne que chez les personnes d'origine hispanique ou africaine.

On sait peu de choses sur la structure protéique précise ou le rôle fonctionnel du produit du gène TM6SF2, c'est une protéine membranaire .[63] Sur la base de l'analyse des profils génétiques coexprimés dans la base de données MGI (Mouse Genome Informatics), TM6SF2 devrait fonctionner comme un transporteur de lipides et pourrait interagir avec les protéines impliquées dans l'absorption intestinale.[64] La mutation faux-sens rs58542926 (E167K) de TM6SF2 est localisée sur un domaine non transmembranaire exposé [65], Dans une série d'expériences in vitro on a découvert que l'inactivation de TM6SF2 réduisait la sécrétion de lipoprotéines riches en triglycérides et d'APOB. Cela a conduit à une accumulation accrue de triglycérides cellulaires, qui au niveau subcellulaire, s'est traduite par une augmentation marquée du nombre de gouttelettes lipidiques et de la taille moyenne. À l'inverse, la surexpression de TM6SF2 a entraîné une diminution du nombre et de la taille moyenne des gouttelettes lipidiques.

Une autre étude a voulu trouver des modificateurs des taux de lipides sériques en relation avec un risque au niveau des maladies cardiovasculaire : le port de l'allèle majeur TM6SF2 rs58542926 est associé à une dyslipidémie (augmentation du cholestérol LDL sérique et des triglycérides) et à un risque accru d'infarctus du myocarde et de maladies cardiovasculaires, tandis que le port de l'allèle mineur est protecteur.[66]

L'association de TM6SF2 avec le risque de dyslipidémie et d'athérosclérose chez l'homme a été validée par une autre étude portant sur deux groupes distincts (une cohorte de patients NAFLD et une cohorte de populations obèses) les patients avec NAFLD portant le variant E167K codant pour l'allèle mineur présentaient un risque moins élevé de développer des plaques carotidiennes et les porteurs de l'E167K parmi un groupe de 1 819 personnes obèses avaient un taux sérique significativement plus bas, un taux de lipides et une incidence plus faible d'événements cardiovasculaires [67].

G) Mode de vie.

Les prédispositions génétiques doivent être replacées dans le contexte de facteurs environnementaux qui jouent également un rôle important. Les facteurs les plus pertinents sont les habitudes alimentaires, l'activité physique et les facteurs socio-économiques. Bien que de grandes quantités de données suggèrent que la composition du régime alimentaire prédispose les individus à la NAFLD, les données disponibles au niveau de la population sont moins bien caractérisées. Dans ce contexte, une étude publiée en 2014 a révélé que les patients atteints de stéatose hépatique avaient tendance à résider dans des zones comportant de nombreuses sources de nourriture, notamment des épiceries, des restaurants et des lieux de restauration rapide. En outre, les personnes avec NAFLD étaient celles déclarant avoir les plus mauvaises habitudes alimentaires (manger des aliments transformés et / ou des aliments riches en graisse, en sel et en sucre ou en sirop de maïs) et de manger plus souvent au restaurant [68].

D'autres études axées sur les évaluations nutritionnelles des patients atteints de stéatose hépatique chronique (NAFLD) ont également mis en évidence une augmentation de la consommation d'aliments faibles en nutriments, d'aliments riches en sodium et en gras, en particulier de régimes riches en graisses cuites à base de viande et contenant moins de fruits frais [69-70].

En plus de ces habitudes alimentaires, il a été constaté que les personnes atteintes de stéatose hépatique avaient de très faibles niveaux d'activité physique et une plus longue durée en position assise que les personnes en bonne santé.

La prévalence de la NAFLD est également liée à des facteurs socio-économiques, mais leur rôle exact est discuté. Dans une étude explorant le rôle des facteurs environnementaux dans différents groupes ethniques avec NAFLD, le niveau d'éducation, l'utilisation des soins et structure de santé, le revenu, ainsi que les facteurs liés au régime alimentaire et au mode de vie et le sommeil, n'ont pas été associés de manière indépendante au risque de développer des NAFLD, suggérant que les facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle dans un contexte de prédisposition génétique.

La consommation d'alcool dans le contexte de la NAFLD doit être soigneusement prise en compte. Les données de l'étude SHIP démontrent que la

présence d'obésité et de consommation d'alcool ne s'excluent pas mutuellement. Chez les patients atteints de stéatose hépatique diagnostiquée radiologiquement, 27,3% des hommes et 9,7% des femmes remplissaient les critères d'obésité et de forte consommation d'alcool (c'est-à-dire une maladie du foie gras à double étiologie)[71]

Des données prospectives provenant du Royaume-Uni et portant sur 9 559 hommes suivis jusqu'à 42 ans montrent sans équivoque que la consommation d'alcool et la présence d'obésité agissent en synergie pour augmenter le risque de morbidité et de mortalité associées aux maladies du foie[72].

Une alimentation riche en calories, l'excès de graisses (saturées), de sucres raffinés, de boissons sucrées, un apport élevé en fructose, et la « Western Diet » ont tous été associés à l'obésité et plus récemment à la NAFLD. L'EASL recommande une évaluation des habitudes alimentaires et de l'activité physique dans le bilan de NAFLD.

Définition de la « Western Diet » : Régime alimentaire insuffisant en fruits, légumes, céréales complètes, légumineuses, poisson et produits laitiers maigres, ainsi qu'en quantités excessives d'aliments raffinés et transformés, d'alcool, de sel, de viandes rouges, de boissons sucrées, de collations, d'œufs et de beurre. Le régime alimentaire occidental, qui est pauvre en potassium, riche en sodium, en graisses et en glucides simples, a été impliqué dans de nombreuses maladies, notamment l'athérosclérose, le diabète de type II, l'hypertension, l'obésité et au cancer colorectal.

Récemment et de manière plus large, l'organisation mondiale de la santé a quantifié l'effet de facteurs environnementaux tels que la pollution, les risques professionnels, les techniques agricoles, le changement climatique et la contamination des aliments sur la morbidité et a constaté qu'elle était plus élevée aux USA que dans d'autres pays aux niveaux de vie et économiques comparables.[73]

Les facteurs environnementaux ont un impact sur la NAFLD et son évolution. Les connaissances actuelles sur les facteurs et déterminants environnementaux mais aussi sociaux qui influencent la NAFLD sont encore insuffisantes.

Dans ce contexte, la répercussion de la publicité sur les produits alimentaires, l'emplacement et la qualité des aliments à disposition des populations, ainsi que l'accès à des espaces extérieurs ou intérieurs pour des activités récréatives et physiques ainsi que d'autres déterminants peuvent avoir un impact important sur la NAFLD et devraient être inclus dans la stratégie de traitement globale pour cette

pathologie et nous rappellent encore une fois que la solution ne peut pas être uniquement médicamenteuse.

H) Syndrome métabolique.

D'après le ministère des solidarités et de la santé, le syndrome métabolique, aussi appelé syndrome X, définie dans le passeport santé, n'est pas une maladie en soi. Il désigne plutôt la présence d'un ensemble de signes physiologiques qui accroissent le risque de diabète de type 2, de maladies cardiaques et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

Il y a syndrome métabolique lorsque 3 ou plus des facteurs de risque suivants sont présents :

- **Embonpoint abdominal** (accumulation de gras au niveau abdominal) : le tour de taille est > à 80 cm pour les femmes et > à 94 cm pour les hommes.
Remarque : ces valeurs concernent les populations caucasiennes, africaines de l'est de la Méditerranée et du Moyen-Orient. Pour les Chinois, les Japonais, les gens d'Asie du Sud-Est, de même que les populations indigènes d'Amérique (Nord, Centre et Sud), les valeurs sont les mêmes pour les femmes, mais de 90 cm pour les hommes.
- **Taux élevé de triglycérides sanguins** : ce taux est égal ou supérieur à 1,7 mmol/l (150 mg/dl).
- **Hypertension** : la tension artérielle est égale ou supérieure à 130 mm Hg/85 mm Hg.
- **Faible taux de cholestérol HDL**: inférieur à 1,0 mmol/l (40 mg/dl) chez les hommes et à 1,3 mmol/l (50 mg/dl) chez les femmes.
- **Glycémie élevée** : égale ou supérieure à 5,6 mmol/l ou 101 mg/dl. On mesure la glycémie à l'aide d'un test sanguin effectué à jeun.

Les causes sont multiples comme l'hérédité, mais c'est surtout le mode de vie sédentaire associé ou non à une alimentation riche en calories et pauvres en nutriments (fast-food, trop de sucre et trop de gras, quantité importante de nourriture) qui sont les facteurs les plus importants.

Le syndrome métabolique est une véritable épidémie, les estimations aux USA donnent 20 % à 25 % de la population adulte. Chez les plus de 60 ans ce serait 40%. La plupart ne sont pas conscient de leur état.

Au niveau du sexe il y a une légère différence, le syndrome se retrouve de manière plus fréquente chez les hommes de plus de 50ans tandis que c'est à 60ans chez les femmes.

Par contre l'augmentation de la sédentarité et de l'embonpoint abdominal provoquent une apparition de plus en plus fréquente et précoce chez les jeunes. [74]

On peut le voir, beaucoup de ces facteurs de risques reprennent ceux de la NAFLD vu précédemment, c'est pourquoi on envisage souvent la NAFLD comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique, dans une analyse américaine, la prévalence du syndrome métabolique chez les patients souffrant de NAFLD est de 79%[75]

3-Physiopathologie

A) Rappels.

Le foie fait partie de l'appareil digestif, c'est un des organes les plus volumineux du corps, son poids propre est d'environ 1,5 kg auquel il faut ajouter les 800 grammes de sang généralement présents dans le foie. Il est composé de plusieurs parties appelées lobes, un lobe droit et un lobe gauche séparés par le ligament falciforme (un lobe droit plus volumineux, deux tiers environ, que celui de gauche). Le lobe carré et caudé se situent entre les lobes droit et gauche. Ils sont séparés par un sillon appelé le hile du foie, situé au centre de la face inférieure du foie. C'est par ce hile qu'arrivent l'artère hépatique et la veine porte ainsi que les voies biliaires (canal hépatique commun et conduit cystique qui forment le canal cholédoque). La vésicule biliaire est d'ailleurs liée au lobe hépatique droit et caudé du foie.

Cet organe assure de nombreuses fonctions :

- Production de la bile pour la digestion des graisses, le foie est parcouru par un réseau de voies biliaires qui collecte la bile fabriquée et la transporte jusqu'à la vésicule biliaire pour y être stockée puis libérée dans les intestins par le canal cholédoque lors des repas.
- Stockage du glucose, des vitamines et les minéraux issus de la digestion et qui lui sont amenés par le sang de la veine porte hépatique. Il les libère dans le sang lorsque le corps en a besoin. Le foie est le plus important

régulateur de glycémie. En effet, il est le seul organe à passer de producteur à stockeur de glucose. On dit qu'il est hypoglycémiant (stockage de glucose sous forme de glycogène) ainsi qu'hyperglycémiant (libère du glucose dans le sang après avoir fait une glycogénolyse). C'est en période de jeûne que le foie rejette du glucose dans le sang.

- Il fabrique des protéines participant à la coagulation.
- Il débarrasse le sang des molécules délétères comme les résidus de médicaments et les déchets de l'organisme. Il régule la quantité de certaines substances chimiques naturellement présentes dans le corps comme le cholestérol.
- Dans le métabolisme des lipides :
 - Synthèse du cholestérol.
 - Dégradation du cholestérol en acide biliaires, le foie est le seul organe qui permet son élimination.
 - Production des triglycérides.
 - Synthèse de lipoprotéines (complexes de protéines et de lipides qui permettent le transport des lipides, dont le cholestérol, dans le sang).

Au niveau de la vascularisation le foie est l'organe le plus irrigué du corps humain. Il possède plus de 10% du volume sanguin total du corps, et il est traversé par 1,4 litre de sang en moyenne à chaque minute (pour un adulte). Le foie reçoit le sang de deux vaisseaux majeurs : l'artère hépatique et la veine porte. En pénétrant dans le foie, ces vaisseaux se divisent jusqu'à former un réseau extrêmement dense de vaisseaux très fins. Le sang de l'artère hépatique apporte essentiellement l'oxygène pour les besoins des cellules du foie.

Après ses échanges avec les cellules hépatiques, le sang emprunte un réseau de veines de plus en plus larges, jusqu'aux trois veines sus-hépatiques qui quittent le foie et se jettent dans la veine cave inférieure.

Le foie se compose de plusieurs millions de lobules hépatiques entourés de vaisseaux sanguins qui les alimentent et récupèrent les substances qu'ils génèrent. La bile produite par ces lobules est récupérée par les canaux biliaires. Au centre de chaque lobule hépatique, une veine centrolobulaire collecte le sang qui quitte le lobule.

Tous ces lobules sont constitués de milliers de cellules hépatiques. Elles s'organisent pour assurer à la fois la production et l'écoulement de la bile, mais aussi les échanges avec le sang.

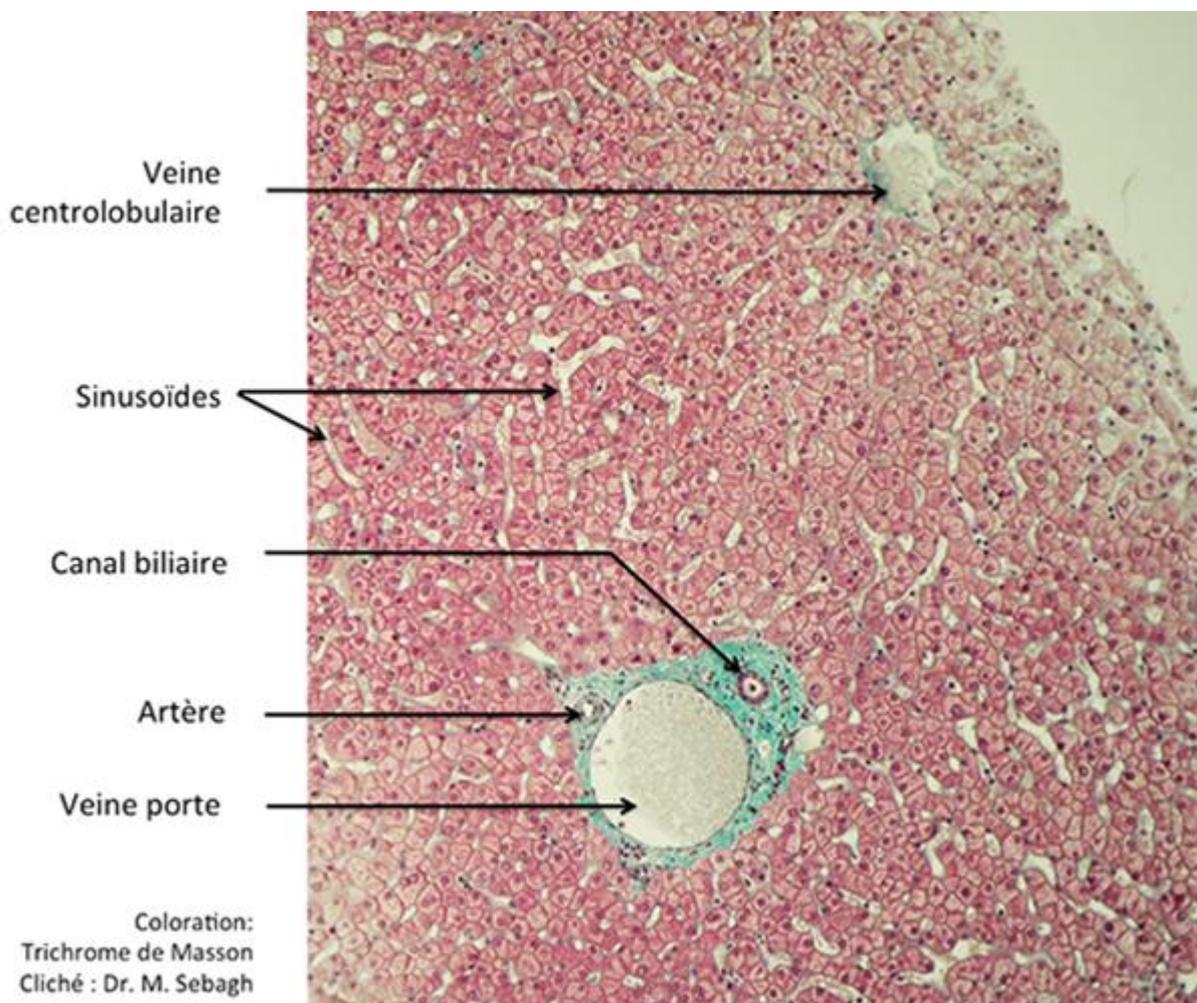


Figure 9 : Coupe d'un Foie sain [194]

B) Pathogénèse.

La pathogénèse de la NAFLD est un processus complexe qui implique l'interaction entre des mécanismes multiples, expliquant le caractère « systémique » de la maladie qui dépasse largement le foie. Il est essentiel de comprendre les mécanismes responsables du développement, de la progression de la maladie et de son histoire naturelle car cela permet non seulement d'identifier les patients à risque mais aussi d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles.

1) Une maladie du tissu adipeux.

L'une des causes de la NAFLD est un apport alimentaire inadapté, associant un excès calorique et des déséquilibres nutritionnels. L'excès d'acides gras saturés, d'acides gras polyinsaturés oméga-6 et de fructose industriel (issu du sirop de maïs) est au premier plan.

Très fréquemment, une sédentarité et un défaut d'activité physique participent à une balance énergétique entrée/sortie excédentaire pour les apports caloriques avec en conséquence un stockage dans le tissu adipeux. Il semblerait qu'au-delà d'une certaine quantité (variable d'un sujet à l'autre) l'augmentation du tissu adipeux sous-cutané s'accompagne de différentes anomalies qui caractérisent le surpoids ou l'obésité « pathologique », dont une augmentation du tissu adipeux viscéral.

En 1998, Day et James ont élaboré la théorie des « two-hit » pour caractériser le processus d'apparition de la NAFLD/NASH[76] en se basant sur des études décrivant le rôle de la peroxydation lipidique dans les atteintes hépatiques.

Le premier « hit » est essentiellement le développement de la stéatose hépatique par l'accumulation de triglycérides dans les hépatocytes ce qui accroît la vulnérabilité du foie au deuxième « hit ».

Ce deuxième « hit » est le phénomène de stress oxydatif et de beta-oxydation, les cytokines pro-inflammatoires et même des endotoxines bactériennes dérivées des intestins.

L'association de ces deux événements expliquerait l'apparition des lésions nécro inflammatoire.

La stéatose hépatique est donc la condition préalable au diagnostic histologique de la NAFLD [77], plusieurs mécanismes peuvent conduire à la stéatose comme l'apport massif en matière grasse par une alimentation trop riche, un excès de lipolyse adipeuse, une diminution des exportations de graisse sous forme de lipoprotéines de très basse densité (VLDL), diminution de la bêta-oxydation des graisses libres et lipogenèse de novo augmentée.

En phase postprandiale, les triglycérides provenant de l'alimentation sont transportés par les chylomicrons. Dans les phases inter-prandiales, les acides gras proviennent essentiellement du tissu adipeux (lipolyse). Un excès de graisse

alimentaire ou d'acides gras provenant du tissu adipeux et dépassant les possibilités de catabolisme par la bêta-oxydation mitochondriale ou de sécrétion des lipoprotéines peut donc aboutir à un « engorgement » hépatique en triglycérides

a) Acide gras libres.

Les acides gras libres en circulation représentent la principale source d'accumulation de graisse hépatique chez les patients atteints de la stéatose hépatique chronique, ils proviennent principalement de la lipolyse des tissus adipeux. Ils constituent le principal substrat et carburant pour tous les tissus, sauf le cerveau pendant le jeûne.

Ainsi, leurs taux plasmatiques sont élevés pendant le jeûne et diminuent après l'alimentation en raison de l'action anti-lipolytique de l'insuline. En présence d'une résistance à l'insuline du tissu adipeux, les taux d'acides gras libres sont élevés, malgré des taux élevés d'insuline en circulation, en raison de la résistance à l'action décrite précédemment [78].

Les acides gras libres sont réabsorbés dans divers organes où, s'ils ne sont pas oxydés, ils s'accumulent sous forme de triglycérides dans des gouttelettes lipidiques intra-cytoplasmiques et certains intermédiaires lipidiques qui favorisent la lipotoxicité cellulaire et le dysfonctionnement mitochondrial. Les acides gras libres hépatiques peuvent être exportés sous forme de lipoprotéines de très basse densité (VLDL), qui peuvent contribuer à des triglycérides en circulation et à des lipoprotéines de basse densité (LDL), à une réduction des lipoprotéines de haute densité (HDL) et à un risque accru d'athérosclérose. [79]

Rappel sur l'oxydation des Acides gras libres et activité physique : leur mobilisation et leur oxydation sont plus élevées lors d'exercices de faible intensité et de longue durée par rapport à des exercices de courte durée et de forte intensité [80]. En fait, pendant les exercices de haute intensité, la plus grande partie de l'énergie provient du glucose, alors que l'utilisation la plus élevée d'acide gras libres en tant que substrat se produit pendant les exercices de faible intensité (25% de la VO₂ max).

Des taux plasmatiques élevés d'acides gras libres peuvent entraîner une résistance à l'insuline ainsi qu'une inflammation de faible intensité [81].

Des études in vivo ont démontré qu'il était possible d'activer la voie de la kinase terminale c-Jun NH₂-terminal kinase (JNK) par accumulation d'acide gras saturé [82]

contribuant au développement de la stéatose hépatique et de la résistance à l'insuline, ainsi qu'à l'activation des macrophages M1 pro-inflammatoires.

D'autres études *in vitro* ont montré que le palmitate (Ester de l'acide palmitique et de la glycérine, substance solide, grasse, l'un des composants de l'huile de palme.) pouvait induire un réticulum endoplasmique (RE) et un stress oxydant dans les hépatocytes [83] et déclencher l'inflammasome via l'activation des macrophages par la dimérisation de TLR2 / 1 [84].

Il a été démontré que les acides gras libres saturés induisent une réponse au stress des réticulums endoplasmiques dans les hépatocytes et une augmentation du niveau de stress des RE chez les patients atteints de NAFLD / NASH [85].

L'effet des acides gras libres sur la résistance à l'insuline et l'inflammation de faible intensité peut expliquer le lien entre les acides gras libres et NAFLD / NASH. Des études *in vitro* et *in vivo* récentes confirment l'hypothèse selon laquelle les acides gras libres, non estérifiés et compartimentés dans des gouttelettes lipidiques, pourraient induire des lésions cellulaires irréversibles et déclencher des voies de signalisation pro-inflammatoires (lipotoxicité), soit seuls, soit en association avec d'autres métabolites lipidiques [86-87-88]. En outre, d'autres études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'inhibition de la synthèse de Triglycéride par le foie améliorerait la stéatose hépatique, mais exacerberait les dommages aux cellules hépatiques en raison d'une augmentation de l'accumulation intra-hépatique d'acide gras libre [89]. Dans l'ensemble, ces observations suggèrent un rôle protecteur possible de la synthèse accrue de triglycérides hépatiques contre la toxicité cellulaire médiée par les acide gras libre et remet en cause la théorie des « two hit » vu précédemment, l'accumulation de triglycérides dans le foie serait donc plus un marqueur de l'insulinorésistance et une réponse adaptative à l'augmentation du flux d'acide gras libre.

b) Cholestérol.

Le cholestérol est une molécule lipotoxique majeure impliquée dans de nombreux troubles métaboliques comme l'athérosclérose. Différentes études ont montré que l'accumulation de LDL dans les vaisseaux rend les macrophages et les cellules musculaires lisses capables de convertir le cholestérol estérifié en cholestérol [90-91-92]. Lorsque l'accumulation de cholestérol intra et extra-cellulaire ne peut pas être éliminée, les mécanismes induits par les HDL entraînent la génération de cristaux

de cholestérol qui, à leur tour, favorisent la mort cellulaire, les lésions de l'intima et la déstabilisation de la plaque athéroscléreuse. De nombreuses études ont démontré un lien étroit entre les taux de cholestérol total en circulation, la mortalité cardiovasculaire et le régime alimentaire. En effet une consommation plus élevée de sucre raffiné et de graisse étant associée à de mauvais résultats, tandis que les fibres alimentaires ont un effet protecteur. [93]

L'accumulation de cholestérol dans les macrophages entraîne l'induction et la sécrétion de deux cytokines inflammatoires majeures, le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) et l'interleukine-6 (IL-6), qui induisent une inflammation via le NLRP3. L'activation et la production de protéines réactives à l'IL1- β et à la protéine C, ce qui suggère qu'un excès de cholestérol déclenche des événements cellulaires endogènes. Cette activité pro-inflammatoire peut expliquer le lien entre des taux de cholestérol élevés, le dépôt de cholestérol dans les plaques d'athérosclérose et des lésions vasculaires. [94]

Des analyses ont démontré qu'en plus des triglycérides il existait aussi une accumulation de cholestérol libre sans augmentation équivalente des esters de cholestérol dans la NAFLD et la NASH [95]. Les mécanismes inflammatoires liés au cholestérol vu précédemment et impliqués dans les dommages vasculaires sont également liés aux dommages sur le foie induit par le cholestérol dans la NASH.

Des altérations multiples et complexes se produisent dans les voies de l'homéostasie du cholestérol dans la NAFLD et la NASH [96]. La NAFLD est associée à une maturation accrue de la SREBP-2, à l'expression de la HMG CoA réductase (HMGCR) et à une diminution de la phosphorylation de la HMGCR. La synthèse du cholestérol a augmenté, l'expression de HMGCR est corrélée à la gravité histologique de la NAFLD et au LDL-cholestérol. Ces données démontrent un métabolisme non régulé du cholestérol dans la NAFLD, ce qui pourrait contribuer à la gravité de la maladie et aux risques cardiovasculaires.

c) Lipogenèse de novo.

La lipogenèse dans le foie pourrait être augmentée en raison de la nature stéatotique de la NAFLD. Un certain nombre d'études antérieures ont montré que les régimes enrichis à la fois en graisses saturées et en sucre simple entraînaient un

risque élevé de stéatose hépatique à cause d'une lipogenèse de novo augmentée.[97-98-99-100]

Le rôle de la lipogenèse de novo dans le développement de la stéatose hépatique est confirmé par une étude portant sur des sujets présentant un syndrome métabolique et une teneur élevée en graisse dans le foie [101]. La lipogenèse de novo a un taux de synthèse trois fois plus élevé chez ces patients. De plus, la composition diététiques spécifiques peut avoir des effets différents, le substrat de la lipogenèse de novo sont les glucides, la quantité de glucide dans le régime influence donc positivement la quantité de synthèse de novo d'acides gras dans le foie par la voie de la lipogenèse. Les sucres simples sont convertis en acides gras plus facilement que les glucides complexes [102-103] et le fructose est un inducteur de lipogenèse de novo plus puissant que le glucose [104-105]. Ceci est notamment appuyé par les preuves épidémiologiques liant le fructose alimentaire à la stéatose hépatique et à la NASH [106]. Il est à noter que les graisses alimentaires, en particulier les graisses saturées, stimulent la lipogenèse de novo en régulant positivement la SREBP-1 (protéine de liaison aux éléments sensibles aux stérols), un régulateur clé des gènes lipogènes dans le foie. [107]

L'hyperinsulinémie induit l'expression de SREBP-1 responsable de la transcription des enzymes impliquées dans la lipogenèse de novo (synthèse de triglycérides à partir de glucides). On retrouve ainsi une forte augmentation d'acide oléique, provenant de cette synthèse, dans le foie stéatosique de l'homme. L'hyperglycémie pourrait favoriser la lipogenèse de novo. Les acide gras poly insaturé, en inhibant l'expression et la translocation nucléaire de CREBP dans l'hépatocyte pourraient inhiber cette voie métabolique.

Cas du Fructose : Le fructose a été utilisé comme édulcorant artificiel dans de nombreuses boissons non alcoolisées commerciales, consommées en grande partie par les adolescents et dans diverses circonstances sociales. Un certain nombre d'études ont montré que la consommation excessive de fructose est impliquée dans la pathogenèse de la NAFLD et qu'une lipogenèse de novo accrue et une β -oxydation des acides gras inhibés sont des processus métaboliques distincts pour le

développement de la stéatose hépatique chez les personnes atteintes de NAFLD [108-109-110]

d) Insulino résistance.

L'insuline est sécrétée par le pancréas en réponse aux variations de la concentration de glucose survenant après un repas ou après la libération d'hormones, telles que les catécholamines ou le glucagon. L'insuline régule étroitement le métabolisme du glucose et les concentrations plasmatiques, d'une part, en favorisant l'absorption de glucose dans les muscles squelettiques et le foie (pour l'oxydation du glucose ou le stockage de glycogène), dans le tissu adipeux (où le glucose est utilisé pour la synthèse des triglycérides) et, d'autre part en supprimant la production de glucose hépatique. L'insuline agit également sur le métabolisme des lipides, car elle favorise la réestérification des acides gras en triglycérides dans le tissu adipeux et le foie, mais inhibe également la lipolyse du tissu adipeux périphérique.

Ainsi, le rôle de l'insuline dans le développement de la NAFLD est crucial. En présence d'une résistance à l'insuline, le pancréas est stimulé pour augmenter la sécrétion d'insuline afin de surmonter le défaut d'absorption de glucose périphérique et de réduire la production de glucose hépatique. Comme le pancréas libère de l'insuline sécrétée dans la veine porte et que le foie en élimine la majeure partie, la quantité d'insuline atteignant le foie est beaucoup plus élevée qu'à la périphérie. Ainsi, lorsque les taux de production de glucose hépatique sont élevés en présence de valeurs d'insuline élevées, il est reconnu comme un signe de résistance à l'insuline hépatique [111]. L'insuline agit principalement en inhibant la glycogénolyse hépatique plutôt que la gluconéogenèse; Cependant, jusqu'à ce que «l'autorégulation hépatique» soit maintenue, les concentrations de glucose à jeun restent dans les limites de la normale. Lorsque l'autorégulation hépatique est perdue, les deux composants de la production de glucose hépatique (c'est-à-dire la glycogénolyse et la gluconéogenèse) sont augmentés et contribuent au développement de l'hyperglycémie à jeun et du diabète de type 2 [112]. Enfin, différentes preuves confirment un lien entre la résistance à l'insuline et l'inflammation chronique.

Des études ont mis en évidence le fait que la résistance à l'insuline est une caractéristique de la NAFLD[113-114-115] et qu'elle est causée par divers facteurs, notamment des médiateurs solubles dérivés de cellules immunitaires et / ou de tissus adipeux, tels que le TNF- α et l'IL-6. La phosphorylation par la sérine de substrats de

récepteurs d'insuline par des transducteurs de signaux inflammatoires tels que la protéine kinase C-jun ou un inhibiteur du facteur nucléaire-KB kinase- β (IKK- β) est considérée comme l'un des aspects clés qui perturbe la signalisation de l'insuline [116].

Par contre, chez les sujets insulino-résistants avec NAFLD, la sensibilité à l'insuline est réduite, non seulement au niveau du muscle, mais également au niveau du foie et du tissu adipeux.

Cependant, toutes les personnes atteintes de NAFLD n'ont pas augmenté la résistance à l'insuline. La NAFLD, en soi, ne peut être considérée comme une cause de résistance à l'insuline, mais plutôt comme une conséquence, comme le montrent des études menées sur des sujets génétiquement prédisposés à la NAFLD : Mutations de PNPLA3, TM6SF2.

Il est à noter que la résistance à l'insuline se caractérise non seulement par une augmentation des taux d'insuline circulante, mais également par une augmentation de la gluconéogenèse hépatique, une diminution de l'absorption du glucose par le muscle et une augmentation de la libération d'acides gras libres et de cytokines inflammatoires à partir de tissus adipeux périphériques [117]. Facteurs clés favorisant l'accumulation de graisse dans le foie et la progression de la stéatose hépatique.

e) Leptine.

Chez les personnes obèses, le rôle bénéfique de la leptine se détériore et sa concentration est plus faible. On parle de leptino-resistance qui pourrait influencer positivement le stockage des triglycérides dans le foie. Quand on injecte de la leptine à des souris obèses et carencées, on observe une diminution de la stéatose hépatique.

La leptine est une cytokine principalement sécrétée par le tissu adipeux et joue un rôle essentiel dans la régulation du poids corporel et de la masse grasse. Chez la souris obèse, la leptine provoque une perte de poids, une dépense énergétique croissante et une oxydation des acides gras, une réduction de la synthèse de l'appétit et des triglycérides et une action neutralisante de l'action lipogénique de l'insuline [118]. Son rôle chez l'homme est moins évident, seuls les patients atteints de lipodystrophie ont un effet bénéfique lorsqu'ils sont traités à la leptine, tandis que les sujets obèses ne maigrissent pas. La leptine circulante est fortement associée à la graisse sous-cutanée et viscérale [119] et différentes études ont émis l'hypothèse que

l'obésité pourrait induire un état de résistance à la leptine. Des niveaux élevés de leptine sont associés à une diminution de la sécrétion d'insuline, à une augmentation de la gluconéogenèse et à une diminution de l'absorption de glucose, conduisant à une hyperglycémie et contribuant finalement à une augmentation de la résistance à l'insuline [120-121-122].

La leptine peut affecter négativement le système cardiovasculaire en exerçant des activités athérogènes, thrombotiques et angiogéniques potentielles, ainsi que, même avec des données contrastées, conduisant à une hypertrophie cardiaque [123].

La leptine peut exercer une activité pro-inflammatoire, en augmentant le stress oxydatif, et en augmentant l'expression de l'endothéline [124-125], en potentialisant l'effet de l'angiotensine II, qui, à son tour, augmente la synthèse de la leptine et induire des cytokines pro-inflammatoires (par exemple, les récepteurs TNF- α , IL-6 et MCP-1) en augmentant l'expression de molécules d'adhésion (par exemple, VCAM-1, ICAM-1 et E-sélectine). Ces caractéristiques pourraient expliquer pourquoi l'hyperleptinémie est observée dans de nombreuses maladies inflammatoires chroniques [126-127], telles que l'athérosclérose, et comment elle peut participer à des lésions.

Une méta-analyse récente indique que les taux de leptine circulante sont plus élevés chez les patients atteints de stéatose NAFLD que chez les témoins, et que des taux sériques de leptine plus élevés étaient associés à une sévérité accrue de la stéatose NAFLD [128]. Ceci est en accord avec les preuves mentionnées ci-dessus de dommages à médiation inflammatoire liés à la leptine et d'une implication potentielle dans la pathogenèse de la NASH.

2) Lipotoxicité et lésions.

Nous venons de voir que l'augmentation du tissu adipeux (hypertrophie et hyperplasie des adipocytes) s'accompagne de différentes anomalies qui peuvent participer à l'apparition et à l'aggravation de la NAFLD. Parmi ces anomalies, on note, en premier, l'apparition d'une inflammation locale du tissu adipeux caractérisée par la présence de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes et cellules dendritiques) et par une inflammation systématique de bas grade (appelée également inflammation métabolique ou métaflammation). Cette inflammation locale s'accompagne d'une discrète élévation sérique des protéines de la phase aiguë de l'inflammation (dont la *C-reactive protein*) et de cytokines pro-inflammatoires

(Interleukine (IL) 6, IL1b) produites en partie, par le tissu adipeux. En effet, la modification de facteurs produits et sécrétés par le tissu adipeux est la 2^e anomalie présente. Ces substances – les adipokines – sont plus d’une centaine et ont des actions autocrines, paracrines et endocrines. Certaines, qui favorisent notamment l’inflammation, l’insulino-résistance ou le tonus vasculaire, sont augmentées (leptine, IL6, PAI-1...), d’autres comme l’adiponectine, qui est insulino-sensibilisante, sont diminuées.

L’apparition d’une insulino-résistance du tissu adipeux, médiée en partie par cette inflammation locale, qui est associée à une élévation relative de la lipolyse. Celle-ci cause un relargage massif d’acides gras libres dans la circulation veineuse systémique (acides gras en provenance du tissu adipeux sous-cutané) et dans la circulation portale (acides gras en provenance du tissu adipeux viscéral).

Ces acides gras inondent le foie et participent largement à l’afflux de lipides qui entraîne l’apparition de la stéatose (stockage ectopique). Ces acides gras vont également inonder le système musculaire squelettique et participent à l’apparition d’une insulino-résistance de ce dernier. Cela entraîne un défaut de captation du glucose sérique par le système musculaire. Cet excès de glucose circulant est capté par le foie et participe à la formation de lipides intra-hépatiques via la lipogénèse *de novo*.

Comme démontré précédemment, la stéatose hépatique chez l’homme au cours de la NAFLD résulte d’une augmentation des apports de lipides au niveau du foie et d’un défaut de consommation et d’export de ces derniers.

La majorité des lipides hépatique qui est issue du flux d’acide gras venant d’un relargage du tissu adipeux sous-cutané. Dans une moindre mesure les tissus adipeux viscéraux sont eux aussi impliqués et finalement les derniers apports proviennent de l’alimentation sous forme de chylomicrons et par la lipogénèse *de novo*.

Les voies de consommations des lipides sont la beta oxydation dans les mitochondries et l’export de VLDL. Au cours de la NAFLD, la bêta-oxydation semble plutôt augmenter, ce qui augmente la production de radicaux d’hydrogène et augmente à leur tour le stress oxydatif. Lorsque les régulations et défenses anti oxydantes ne suffisent plus, le stress oxydatif altère les mitochondries et d’autres composants cellulaires.

Ce système de défense est directement influencé par l'apport en antioxydant dans l'alimentation, en voici quelques exemples :

Tocophérols (Vitamine E) agissent comme des antioxydants au niveau des radicaux hydroperoxydes.

La vitamine C est un réducteur pouvant agir sur la peroxydation lipidique. Hydrophile, elle joue un rôle antioxydant essentiel dans le plasma.

β -carotène et caroténoïdes ont un effet antioxydant suite à une réaction avec les radicaux peroxy. Le β -carotène utilise l'énergie du radical O. pour changer de conformation (passage de la forme cis à une forme trans).

Le zinc exerce une action antioxydante par le biais de plusieurs mécanismes :

- il protège de l'oxydation les groupes sulfhydryls de certaines enzymes.
- effet antioxydant direct en captant les radicaux OH- ;
- action antioxydante indirecte en entrant en compétition avec le fer et avec le cuivre ;
- rôle fondamental dans la structure d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase. Le zinc associé au cuivre fait partie du site actif d'une enzyme antioxydante, la Cu/Zn-SOD.

Le sélénium intervient dans d'autres enzymes antioxydantes, la Glutathion peroxydase (GPx-Se), les peroxydases sélénium dépendantes, les transférases sélénium dépendantes. Les cellules carencées en sélénium ou en glutathion peroxydase sont beaucoup plus sensibles à l'action des peroxydes. Ces enzymes sont présentes dans la plupart des tissus. Elle catalyse la réduction de l'eau oxygénée et de tous les hydroperoxydes par le glutathion. Son action, comme la catalase, complète l'action du superoxyde dismutase (SOD). Le déficit en sélénium entraîne une diminution de l'activité de cette enzyme.

a) Acides gras saturés.

Des études ont montré que certains lipides peuvent être nocifs pour les hépatocytes dans la NAFLD. Cela est particulièrement vrai pour les acides gras saturés à longue chaîne, tels que le palmitate (C16: 0) et le stéarate (C18: 0), qui sont abondants dans les graisses animales et les produits laitiers et qui sont produits dans le foie à partir de sucre alimentaire. Dans des conditions physiologiques, les AGS sont

transportés vers les mitochondries pour une β -oxydation ou estérifiés pour être excrétés sous forme de VLDL (lipoprotéines de très basse densité) ou stockés sous forme de gouttelettes lipidiques. Dans la physiopathologie de la NASH, de multiples mécanismes agissent simultanément pour produire une lésion hépatique dans les hépatocytes submergés par les acides gras saturés et par le cholestérol libre issu de la synthèse de novo [129 -130].

L'accumulation de cholestérol libre entraîne des lésions hépatiques par l'activation des voies de signalisation intracellulaires dans les cellules de Kupffer, les cellules étoilées hépatiques et les hépatocytes. L'activation de ces cellules favorise l'inflammation et la fibrogènes. [131]

Ces lipides, y compris le cholestérol libre, les acides gras saturés et certains intermédiaires lipidiques provenant d'une accumulation d'acide gras saturé excessive, peuvent activer diverses réponses intracellulaires telles que JNK1 et une voie de mort mitochondriale, entraînant respectivement un stress lipotoxique dans le réticulum endoplasmique et la mitochondrie [132]. De plus, le récepteur de TLR4 est un récepteur de reconnaissance de formes qui active une voie de signalisation pro-inflammatoire en réponse à une accumulation d'acide gras saturé excessive. Cette voie est initiée en recrutant des molécules adaptatrices telles que la protéine adaptatrice contenant le domaine récepteur du récepteur IL-1 (TIRAP) et le facteur de différenciation myéloïde 88 (MyD88) qui conduisent finalement à l'activation du facteur nucléaire κ B avec production de TNF- α [133].

b) Dysfonctionnement mitochondrial.

La fonction principale des mitochondries est la production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) par métabolisme respiratoire oxydant des nutriments. Deux étapes principales sont nécessaires pour la production d'ATP: oxydation du NADH (ou FADH₂); et phosphorylation de l'adénosine diphosphate (ADP) en ATP (phosphorylation oxydative). Le pouvoir oxydant des mitochondries est déterminé par leur taille, leur nombre et leur vitesse d'expression des sous-unités de phosphorylation oxydative [134].

Il existe de plus en plus de preuves pour lier le diabète de type 2 et la résistance à l'insuline à une diminution de la fonction mitochondriale pouvant causer une diminution de la biogenèse mitochondriale, une augmentation du stress oxydatif et du

vieillessement [135-136-137]. De plus le génome mitochondrial est plus vulnérable aux mutations du fait de la production de stress oxydatif et de radicaux libre, mais aussi de sa non protection par des histones [138].

Par exemple, les gènes de la phosphorylation oxydative peuvent eux-mêmes être la cible du stress cellulaire et du vieillissement, ce qui peut entraîner une altération de leur expression et, par conséquent, un dysfonctionnement mitochondrial via un taux réduit de phosphorylation oxydative, conduisant ainsi à une résistance à l'insuline.

Des mutations dans l'ADN mitochondrial ont été identifiées comme causes du syndrome métabolique. La mutation A3243G dans le gène d'ARNt (Leu) codé par l'ADN mitochondrial, par exemple, entraîne une altération progressive de la sécrétion d'insuline par les cellules β du pancréas. Les porteurs de cette mutation présentent une diminution significative de la sécrétion d'insuline en première et deuxième phases par rapport aux non-porteurs lors des tests de clamp hyperglycémique. Le mécanisme physiopathologique de la sécrétion d'insuline altérée avec cette mutation est supposé être une diminution du rapport cytosolique ATP / ADP, entraînant une réinitialisation des niveaux de détection du glucose par les cellules β [139]. Il a également été observé que, dans une population d'indiens Pima non diabétiques, un polymorphisme du coactivateur PPAR- γ -1 α (PGC-1 α), un coactivateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme des lipides, était associé à une diminution de la sécrétion d'insuline, et d'oxydation lipidique. Bien que codé par des gènes nucléaires, PGC-1 α joue un rôle crucial dans la biogenèse mitochondriale [140]. Ces études montrant des altérations génétiques dans le génome mitochondrial suggèrent que le dysfonctionnement mitochondrial est lié au développement de la résistance à l'insuline.

Les mitochondries sont les plus importants fournisseurs d'énergie de la cellule et jouent un rôle essentiel dans le métabolisme des acides gras. L'oxydation des acides gras peut être régulée à la hausse pour compenser un certain degré d'augmentation des dépôts de graisse; Cependant, de nombreuses études ont montré que les taux d'ATP dans le foie étaient diminués dans la NAFLD [141-142-143]. Cet écart implique un dysfonctionnement mitochondrial dans l'état de surcharge de graisse du foie qui est caractéristique de la NAFLD. Bien que les mécanismes responsables du dysfonctionnement mitochondrial restent mal compris dans la NAFLD, une réduction des activités enzymatiques des complexes de chaîne de transport d'électrons mitochondriaux (ETC) peut être attribuée à une augmentation de la

génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) résultant d'une fuite de l'ETC au cours de la β -oxydation mitochondriale dans la production d'énergie (sous forme d'ATP) [144]. Des études ont montré que les ROS peuvent endommager l'ETC [145] et même causer des mutations dans l'ADN des mitochondries [146] et développer des résistances à l'insuline comme vu précédemment.

c) Stress du Reticulum endoplasmique

Le reticulum endoplasmique (RE) est le lieu de nombreuses actions pour maintenir l'homéostasie cellulaire comme le stockage du calcium intracellulaire, la synthèse des triglycérides, du cholestérol ou les phospholipides, la synthèse de protéines sécrétées ou membranaires. Au niveau de la lumière du RE ces protéines vont être changées après leurs traductions (N-glycosylation, ajout de pont disulfures, oligomérisation...) pour acquérir leur structure et leur fonction.

Chaque modification physiologique ou physiopathologique qui conduit à une altération des fonctions du réticulum endoplasmique (modification de l'homéostasie calcique, accumulation de lipides ou de protéines...) va provoquer un stress qui entraîne l'apparition d'une réponse cellulaire appelée UPR (*unfolding protein response*) qui vise à rétablir l'homéostasie (147-148-149).

Chez les mammifères, les médiateurs proximaux de la voie UPR sont les protéines PERK (*PKR-like ER kinase*), ATF6 (*activating transcription factor 6*) et IRE1 (*inositol-requiring enzyme 1*). Ces protéines sont des protéines transmembranaires du Reticulum Endoplasmique et sont gardées dans un état inactif par la liaison de la protéine chaperone BiP (*binding immunoglobulin protein*). Lors d'un stress du RE, la protéine BiP se dissocie de ces protéines effectrices, entraînant leur activation. La dissociation de BiP conduit à l'homodimérisation et à l'autophosphorylation des kinases PERK et IRE1. Une fois activée, PERK phosphoryle le facteur d'initiation de la traduction eIF2 α (*eukaryotic translation initiation factor 2, subunit α*) conduisant à une inhibition de la synthèse protéique et à une diminution des protéines vers le RE.

Nous venons de voir que le rôle de l'UPR est de maintenir l'homéostasie des protéines en réduisant la synthèse des protéines, en augmentant la dégradation des protéines non pliées et en augmentant le nombre de chaperones dans le reticulum endoplasmique. Cependant, l'activation prolongée de cette réponse cellulaire UPR a des effets négatifs, entraînant des perturbations du métabolisme énergétique et des

voies pro apoptotiques et inflammatoires. Les conséquences du stress sur les reticulum endoplasmique sont une altération de la signalisation de l'insuline dans le foie via l'activation de JNK et la phosphorylation du substrat du récepteur de l'insuline (IRS)-1 par Ser307, contribuant ainsi au développement de la résistance à l'insuline. [150-151]

Dans des conditions pathologiques ou de stress subi par les réticulums endoplasmiques tels que la NASH, on a observé que les mécanismes de repliement, réparation ou trafic de protéines sont diminuées alors que la demande pour ces différents mécanismes est augmentée [152-153].

Dans ce contexte de déséquilibre les voies de l'UPR se mettent en place pour rétablir l'homéostasie, avec en même temps une inflammation, un stress oxydatif, une résistance à l'insuline et une signalisation de l'apoptose, le stress hépatique semble jouer un rôle important dans la régulation de la composition et de la taille des gouttelettes lipidiques, ainsi que dans la synthèse lipidique, y compris le métabolisme du cholestérol [154].

Dans le foie, l'activation de l'UPR entraîne le développement d'une stéatose hépatique principalement par deux mécanismes :

- Le stress du RE active le facteur de transcription SREBP-1C qui régule de manière importante la lipogénèse hépatique [155-156]
- le stress du RE diminue l'export d'acides gras en diminuant la synthèse des VLDL (*very low density lipoprotein*)[157]

Ainsi on a la synthèse et le stockage d'acides gras au niveau du foie qui sont favorisées.

d) Stress oxydatif

Dans le contexte d'un apport accru d'acides gras au niveau des hépatocytes, un stress oxydatif peut survenir suite à des niveaux élevés d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) et des espèces réactives à l'azote (RNS) et à la peroxydation des lipides obtenus lors du métabolisme des acides gras libres dans les microsomes, les peroxyosomes et les mitochondries[158-159-160].

La peroxydation du plasma et des membranes intracellulaires peut provoquer une nécrose / apoptose cellulaire directe et des mégamitochondries, tandis que l'expression de Fas-ligand induite par ROS sur les hépatocytes peut induire une mort cellulaire fratricide. Des études récentes soutiennent l'idée que le stress oxydatif peut être une des principales causes de l'accumulation de graisse dans le foie et de lésions ultérieures du foie, et que les ROS peuvent également jouer un rôle dans le développement de la fibrose[161-162]. Il est important de noter que ces espèces réactives peuvent initier la peroxydation des lipides en ciblant les acides gras polyinsaturés (AGPI), ce qui entraîne la formation de produits aldéhydiques hautement réactifs, tels que le 4-hydroxy-2-nonéanal (4-HNE) et le malondialdéhyde (MDA). Ces dérivés lipidiques réactifs ont le potentiel d'amplifier les dommages intracellulaires en facilitant la diffusion des ROS / RNS dans l'espace extracellulaire, provoquant ainsi des lésions tissulaires.

3) Rôle des récepteurs nucléaires FXRs et PPARs.

Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription intracellulaires qui entrent en jeu au moment de la régulation de l'expression génique en se fixant à proximité des promoteurs de leurs gènes cibles, recrutent des co-facteurs et régulent leur expression. Ils sont impliqués dans la régulation de très nombreuses fonctions métaboliques : métabolisme des acides gras, du glucose, de la détoxification, du processus inflammatoire.

a) FXRs

Les acides biliaires ont un rôle important dans le contrôle du métabolisme glucidique et lipidique, ils peuvent diminuer leur propre synthèse via un mécanisme de rétrocontrôle négatif. Cette auto régulation met en jeu FXR (Farnesoid X receptor). A la fin des repas, les acides biliaires sont relargués de la vésicule biliaire vers le duodénum, puis se retrouvent dans le foie via le cycle entéro-hépatique.

L'activation de FXR dans le foie va induire l'expression de facteurs qui vont activer la synthèse des acides biliaires. L'accumulation d'acides biliaires à forte concentration est toxique pour l'organisme.

En plus de contrôler leur synthèse, FXR joue également un rôle dans le métabolisme et dans l'élimination des acides biliaires. La première phase de transformation consiste en l'oxydation des acides biliaires, ce qui les rend plus polaires

et plus faciles à éliminer. La deuxième phase se repose sur la conjugaison des acides biliaires oxydés avec des molécules endogènes dans le but de les rendre plus hydrosolubles pour leur élimination. FXR joue aussi un rôle dans la régulation d'enzymes impliquées dans ces mécanismes de conjugaison.[163-164]

Les principales fonctions de FXR sont : [165]

- Régulation de la synthèse et le transport des acides biliaires.
- Régulation de la circulation entérohépatique des acides biliaires (voir figure 10).
- Détoxification des acides biliaires.
- Inhibition de la gluconéogenèse et la glycogénolyse
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique et le tissu adipeux
- Inhibition de la lipogenèse via l'inhibition du SREBP1-c et l'activation de la bêta-oxydation mitochondriale.
- Effet anti inflammatoire via l'inhibition des voies de signalisation de NF-kB dépendantes

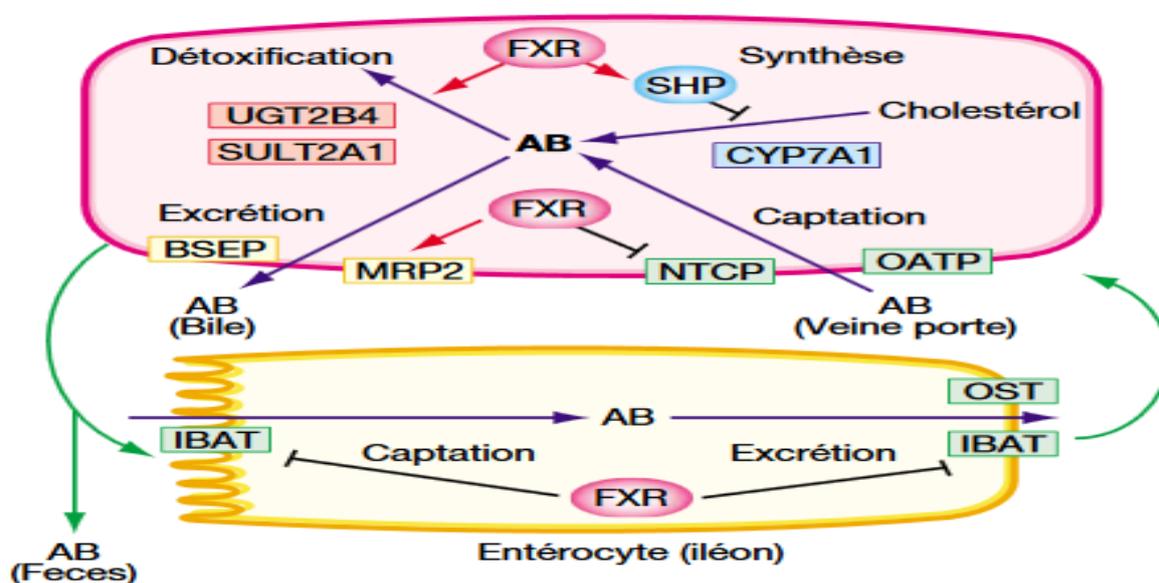


Figure 10 : rôle de FXR dans le contrôle du cycle entérohépatique des acides biliaires (Médecine Clinique endocrinologie & diabète • n° 29, Juillet-Août 2007)

Par toutes ces actions FXR apparaît comme une cible prometteuse pour le traitement de la NASH. L'activation de FXR diminue la lipogenèse *de novo* au niveau du foie, augmente la sensibilité à l'insuline et protège l'hépatocyte contre l'action

cytotoxique des acides biliaires. Le développement d'activateurs ou de modulateurs sélectifs de FXR pourrait être efficace pour le traitement de la NASH.[166]

b) PPARs

C'est la famille des facteurs de transcription des récepteurs nucléaires, appelés récepteurs activés par les proliférateurs des peroxyosomes (PPAR). Il existe trois isoformes de PPAR: alpha (α), bêta / delta (β / δ) et gamma (γ), qui sont exprimées différemment dans plusieurs tissus. PPAR α est exprimé en grande partie présent dans le foie. PPAR β / δ s'exprime principalement dans le muscle squelettique et plus faiblement dans le tissu adipeux et la peau. PPAR γ est fortement exprimé dans le tissu adipeux.[167-168-169-170]

PPAR α joue un rôle essentiel dans la régulation de l'absorption des acides gras, de la bêta oxydation, de la cétogenèse, de la synthèse des acides biliaires et du renouvellement des triglycérides. En plus de son rôle dans la régulation du métabolisme, PPAR α aurait également des effets anti-inflammatoires à travers une régulation complexe de la NF-KB[171-172-173-174]. Chez les humains atteints de NAFLD, l'expression hépatique de PPAR α est diminuée, mais il a été démontré qu'elle augmente parallèlement à l'amélioration histologique de NAFLD consécutive à une intervention du mode de vie ou à une chirurgie bariatrique [175]

L'isoforme PPAR δ est exprimé dans le muscle squelettique, le tissu adipeux et la peau, mais il est surtout exprimé dans le muscle, où il intervient dans la régulation du métabolisme mitochondrial et de la bêta-oxydation des acides gras (176-177]. Dans le foie, PPAR δ est exprimé dans les hépatocytes, mais également dans les cellules de Kupffer et les cellules étoilées hépatiques, suggérant un rôle potentiel dans l'inflammation et la fibrose. Les principales fonctions de ces récepteurs sont l'augmentation de la beta-oxydation des acides gras libres, l'inhibition de la lipogenèse hépatique via l'inhibition de la SREBP1, la réduction de la gluconéogenèse hépatique, l'amélioration de l'inflammation hépatique (par inhibition du STAT3), ils ont un effet protecteur sur le foie par l'inhibition de la phosphorylation de la JNK et la modulation de l'activité inflammatoire des macrophages [178-179-180]

Le PPAR γ est principalement exprimé dans le tissu adipeux, où il joue un rôle essentiel dans la régulation de la différenciation des adipocytes, de l'adipogenèse et

du métabolisme des lipides [181] il faut également noter que l'expression de PPAR γ hépatique est fortement induite chez les patients atteints de NAFLD et les modèles expérimentaux [182].

Les agonistes pharmacologiques de PPAR γ (les glitazones) augmentent la sensibilité à l'insuline et exercent un effet anti-inflammatoire, hépatoprotecteur et diminuent l'activation des cellules étoilées. L'activation de PPAR γ par les glitazones entraîne une augmentation de la production de diverses adipokines, notamment l'adiponectine, qui favorise l'oxydation des acides gras par le foie [183-184]. L'activation de PPAR γ favorise également le stockage des graisses dans les adipocytes et diminue la lipolyse des tissus adipeux, diminuant ainsi la concentration en acides gras présentés au foie.

Un grand essai contrôlé randomisé portant sur les effets de la pioglitazone(Actos®) chez des patients pré diabétiques et diabétiques de type 2 atteints de NASH a récemment été publié. Après 18 mois de traitement, les patients affectés au groupe pioglitazone(Actos®) étaient statistiquement plus susceptibles de parvenir à la résolution de la NASH, bien que l'ampleur de l'effet ait été modeste et que le score de fibrose ait légèrement diminué, les patients traités par la pioglitazone(Actos®) n'étaient pas plus susceptibles de montrer une amélioration de la fibrose. En outre, conformément aux études précédentes sur les glitazones, les patients du groupe pioglitazone(Actos®) ont pris beaucoup plus de poids que ceux du groupe placebo [185].

Pour rappel, en France, l'agence nationale de sécurité du médicament a décidé de suspendre l'utilisation des médicaments avec de la pioglitazone (Actos® et Competact®), sur avis de la Commission d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) et de la Commission Nationale de Pharmacovigilance. En effet, les résultats de l'étude réalisée par la CNAMTS, à la demande de l'ANSM, confirment une faible augmentation du risque de cancer de la vessie chez les patients traités par pioglitazone(Actos®). Résumé des principaux effets résultant d'une stimulation des récepteurs PPAR γ :

Effet sur le tissu adipeux :

- stimulation de l'adipogenese
- redistribution de la masse grasse

- diminution de la libération des AGL
- diminution de la production de TNF alpha
- augmentation de la production d'adiponectine

Effet sur le muscle squelettique :

- augmentation de la sensibilité à l'insuline
- augmentation de l'utilisation de glucose

Effet sur le foie :

- diminution de la stéatose
- augmentation de la sensibilité à l'insuline
- diminution de la production de glucose
- modification du profil lipidique

4) Rôle du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal humain, auparavant qualifié de flore intestinale humaine, englobe tous les micro-organismes (archées, bactéries, fungi et aussi virus) situés dans le tractus digestif humain. Il ne s'agit pas uniquement de bactéries intestinales, mais celles de tout le système gastro-intestinal (estomac, selles). Ce microbiote constitue le plus grand réservoir du microbiote de l'organisme humain.

Chez une personne en bonne santé, les activités métaboliques du microbiote intestinal humain en font un organe à part entière dans la physiologie humaine. Il permet la maturation du système immunitaire de l'hôte et la maturation de son épithélium intestinal. Il est impliqué dans de nombreuses voies métaboliques fondamentales comme la fermentation des sucres et des protéines ainsi que le métabolisme des acides biliaires et des xénobiotiques. Au niveau de la nutrition, il permet aux systèmes digestifs de fermenter les fibres alimentaires et de synthétiser les vitamines dites essentielles.

Les principales études sur le microbiome datent des années 2000 grâce aux techniques de séquençage haut débit du matériel génétique, les précédentes études sur le microbiote intestinale reposaient sur des techniques de culture, qui nécessitaient beaucoup de travail et se limitaient à un nombre assez faibles d'espèces, car plus de 80% des microbes intestinaux ne sont pas cultivables.[186]

Le microbiote intestinal pourrait contribuer à la pathogenèse de la NAFLD par plusieurs mécanismes, notamment:

- Une production accrue et une absorption accrue d'acides gras de l'intestin à chaîne courte
- Modification du métabolisme de la choline alimentaire par le microbiote
- Modification du pool d'acide biliaire par le microbiote
- Augmentation de l'apport d'éthanol dérivé du microbiote au foie
- Altérations de la perméabilité intestinale et libération d'endotoxine
- Interaction entre un régime alimentaire spécifique et le microbiote

D'après une étude de l'Inserm en partenariat avec des chercheurs de Londres, Rome et Gironne on observe que plus la maladie progresse, plus la diversité des gènes microbiens retrouvés diminue, ce qui suggère une réduction de la composition du microbiote avant même que les premiers symptômes n'apparaissent. Deuxièmement, un des composés spécifiques du microbiote, appelé acide phénylacétique, favorise l'accumulation de graisses dans le foie.

Pour vérifier qu'il existe bien un lien de cause à effet, les chercheurs ont donc introduit un microbiote associé à la NASH à des souris saines. Le taux de triglycérides (graisses) a alors augmenté drastiquement dans le foie de ces souris, et les gènes impliqués dans le métabolisme des lipides ont été fortement activés. De même, l'administration d'acide phénylacétique aux souris déclenchait l'accumulation de graisses dans leur foie. [187]

4-Clinique et diagnostique

A) Evolution clinique.

La stéatopathie non alcoolique (*non alcoholic fatty liver disease*, NAFLD) se caractérise par une accumulation anormale de graisse intrahépatique en l'absence de consommation excessive d'alcool. La NAFLD inclut la stéatose dite simple, la forme inflammatoire ou stéatohépatite (*non alcoholic steatohepatitis*, NASH), la fibrose débutante ou extensive, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

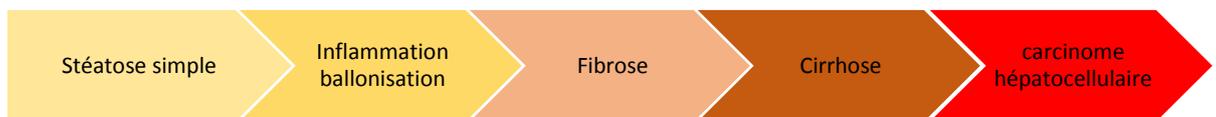


Figure 11 : Les différentes étapes de la NAFLD au niveau du Foie.

1) Stéatose simple

La stéatose est définie par la présence de vacuoles lipidiques, généralement macrovésiculaires, au sein des hépatocytes c'est une lésion histologique fréquemment observée et définie par l'accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes, le plus souvent sous forme de larges vacuoles refoulant le noyau en périphérie Elle est significative lorsqu'elle est supérieure à 5 % et débute typiquement en région péri-centrolobulaire.

A ce stade le foie est en général plus gros que la moyenne et apparaît blanc à l'échographie, chez certaines personnes cette augmentation de graisse au niveau du foie restera bénigne.

2) Inflammation-ballonisation

Chez d'autres patients la graisse va devenir toxique pour le foie et provoquer des lésions. Le corps développe alors un mécanisme de défense appelé inflammation, à ce stade les cellules souffrent et gonflent, c'est ce que l'on appelle le « ballooning ».

Le gonflement cellulaire dans la NAFLD est l'un des principaux résultats histologiques utilisés pour identifier la présence d'une stéatohépatite significative et

potentiellement évolutive [188]. A cause de cette accumulation de gouttelettes de graisse le réticulum endoplasmique va se retrouver dilaté et on observera aussi des lésions au niveau du cytosquelette de ces cellules.

Ces perturbations cellulaires sont susceptibles de modifier de manière significative l'élimination des acides gras libres dont l'accumulation est à l'origine de la lipotoxicité. L'accumulation de gouttelettes graisseuses dans les hépatocytes suggère également l'implication du réticulum endoplasmique dont ils sont dérivés et une perturbation de leur élimination normale sous forme de particules de VLDL, dont la dégradation semble jouer un rôle important dans la pathogenèse de la NASH [189-190-191]

3) Fibrose

Si rien n'est fait pour stopper la progression de la maladie, alors le foie entame un processus de cicatrisation des lésions. Un tissu cicatriciel apparaît sur le foie, c'est la fibrose.

Ce tissu cicatriciel ne fonctionne pas aussi bien que le tissu sain, et peu à peu, le foie perd ses fonctions et ses capacités. Par ailleurs ce tissu cicatriciel peut interférer avec la circulation sanguine vers le foie et dans cet organe, limitant l'apport sanguin aux cellules hépatiques. Sans un apport sanguin suffisant, ces cellules meurent et davantage de tissu cicatriciel est formé. De plus, la pression sanguine augmente dans la veine qui transporte le sang des intestins au foie (veine porte) – affection appelée hypertension portale.

Le tissu cicatriciel entoure des amas de cellules hépatiques qui se régénèrent; ces amas constituent des nodules de régénération. Selon l'ampleur des dommages subis par le foie, la fibrose peut-être plus ou moins importante, et l'on distingue plusieurs stades. Le stade F1 désigne une fibrose légère, le stade F3, une fibrose sévère. On parle de cirrhose à partir du stade F4, lorsqu'il existe dans tout le foie une quantité exagérée de tissu cicatriciel.

La NASH est définie par l'association d'une stéatose et d'une activité inflammatoire qui comprend une infiltration de cellules inflammatoires (dont des macrophages, des lymphocytes voire des cellules polynucléaires neutrophiles) et des

signes de souffrance hépatocytaire à type de ballonisation .La NASH peut être associée à des lésions de fibrose de sévérité variable.[192-193-194-195]

Dans la figure12 suivante nous avons des exemples de lésions histologiques de la NAFLD :

- A- Stéatose pure S1 (5%-33%)
- B- Stéatose pure S2 (33%-66%)
- C- Stéatose pure S3 (>67%)
- D- NASH caractérisée par la présence d'une stéatose, d'une inflammation lobulaire (flèches) et de ballonnisations hépatocytaires (pointe de flèches), coloration hématoxyline et éosine.
- E- Fibrose F1 péri-centrolobulaire, coloration au trichrome de masson.

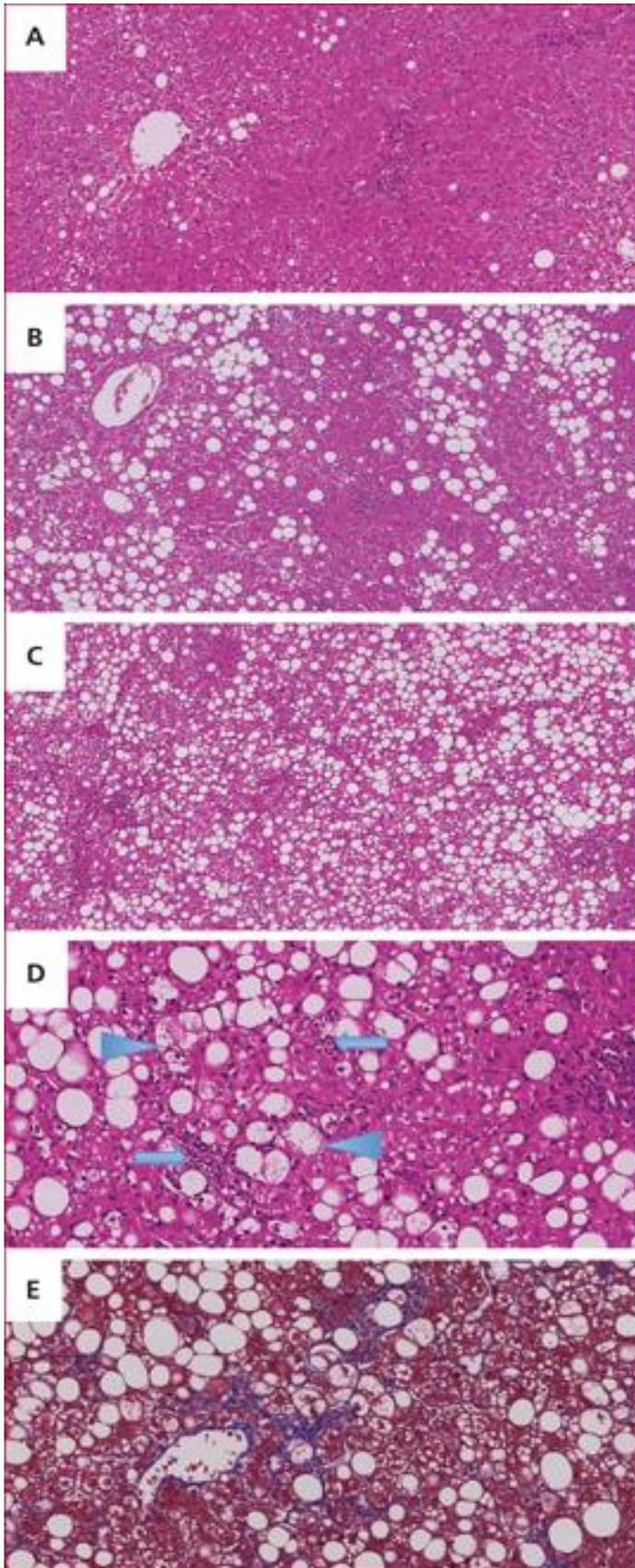


Figure12 : Les différentes étapes de la NAFLD au niveau du Foie en image. Source :Biopsy and noninvasive methods to assess progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1811-22e4.

4) Cirrhose

La cirrhose est une maladie du foie constituée de lésions diffuses et irréversibles. Dans la cirrhose, l'inflammation chronique du foie détruit les cellules hépatiques, crée une fibrose encerclant des nodules anormaux formés par la régénération anarchique des cellules hépatiques détruites.

Elle est caractérisée par une inflammation chronique entraînant un ensemble de lésions diffuses. Ces lésions, dont la principale est la destruction des cellules hépatiques (hépatocytes), induisent une régénération anarchique de ces cellules associées à une cicatrisation (fibrose). Cette réorganisation des cellules hépatiques modifie la structure du foie et forme des nodules (amas de cellules) anormaux. La cirrhose est donc l'aboutissement d'une lente transformation du foie par la fibrose.

Ces modifications rendant le foie plus dur, et la formation de nodules, conduisent à une obstruction de la circulation sanguine dans le foie aboutissant à la perte de ses fonctions (fonctions métaboliques et de régulation) et menant à de multiples complications.

La cirrhose peut être stable ou évolutive. Dans ce dernier cas, le foie prend des contours irréguliers, devient dur et des complications apparaissent. La cirrhose ne peut pas régresser : une fois installée, elle est toujours définitive. Mais, l'aggravation de la cirrhose peut être stoppée et certaines complications évitées grâce à une prise en charge thérapeutique précoce.

La cirrhose a plusieurs conséquences :

- le foie ne remplit plus ses fonctions normales : c'est l'insuffisance hépatocellulaire. Le foie perd ses fonctions vitales de fabrication (de triglycérides, du cholestérol...), de stockage (du glucose par exemple) et ne peut plus filtrer les substances contenues dans le sang ou sécréter la bile.
- une augmentation de la pression à l'intérieur du système veineux portal (qui conduit le sang en provenance de l'appareil digestif jusqu'au foie) se développe : c'est l'hypertension portale. Elle favorise la formation, dans l'œsophage, de varices qui peuvent saigner.

- un cancer du foie peut survenir dans les 15 à 20 ans qui suivent la formation de la cirrhose.

On utilise les scores de Child et Child-Pugh pour permettre la classification en 3 groupes de gravité croissante selon le degré d'insuffisance hépato-cellulaire :

	1pt	2pt	3pt
Taux de prothrombine (%)	>50	40-50	<40
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Bilirubine (micromol/l)	<35	35-50	>50
Ascite	Absente	Facile à contrôler	Sévère
Encéphalopathie	Absente	Moyenne (1 et 2)	Sévère(3 et 4)

La gravité est croissante avec la valeur du score :

- classe A entre 5 et 6 points
- classe B entre 7 et 9 points
- classe C entre 10 et 15 points

En cas de cirrhose compensée, la plupart des malades sont en classe A. La cirrhose décompensée correspond à une classe B ou C. Ce score ne prend pas en compte certaines complications de la cirrhose, telles que l'hémorragie digestive ou le carcinome hépatocellulaire.

Il existe deux grandes étapes de la cirrhose : la première est la cirrhose compensée. Elle est généralement découverte de façon fortuite du fait de l'absence de symptômes. Le bilan sanguin peut à ce stade être normal et ne suffit pas toujours à détecter la cirrhose.

L'autre étape est la cirrhose décompensée, ou compliquée : une ou plusieurs complications apparaissent, telles qu'une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, une jaunisse, une ascite, des œdèmes des membres inférieurs ou une encéphalopathie.

5) Le carcinome hépatocellulaire

Le carcinome hépatocellulaire (généralement désigné par l'abréviation CHC) est un cancer "primitif" du foie, cancer qui se développe à partir des cellules du foie.

Un cancer dit "primitif" du foie est un cancer qui s'est développé à partir de cellules du foie (exemple : carcinome hépatocellulaire). On oppose les cancers "primitifs" aux cancers "secondaires" du foie : dans ce dernier cas, la tumeur est une métastase d'un cancer qui était apparu d'abord en dehors du foie. Ces métastases sont fréquentes par exemple avec les cancers du côlon.

Un cancer du foie (carcinome hépatocellulaire): c'est une complication presque incontournable liée à un stade très avancé des cirrhoses (après 15 à 20 ans d'évolution). Le diagnostic de cancer fait le plus souvent suite à la transformation d'un nodule (visible à l'échographie) et de son irrigation par de nombreux vaisseaux sanguins (visible par scanner ou IRM). La biopsie du foie confirme alors la présence de cellules cancéreuses.

Souvent les premiers symptômes consistent en des douleurs abdominales, une perte de poids et la présence d'une masse palpable au niveau de la région abdominale supérieure droite. L'état d'une personne qui a une cirrhose ancienne peut s'aggraver de manière inattendue. Une fièvre peut apparaître. Parfois, les premiers symptômes sont une douleur abdominale brutale accompagnée d'un choc (tension artérielle dangereusement basse) par rupture ou hémorragie de la tumeur.

B) Progression de la maladie

Deux études nationales indépendantes ont fait état de taux élevés de progression de la maladie du foie et de mortalité chez les patients atteints de stéatose hépatique / stéatohépatite non alcoolique (NAFLD / NASH).

L'international liver congress de 2019 a présenté plusieurs études montrant que dans les 10 ans suivant le diagnostic, on observe une progression pour 11% des patients vers un stade de maladie hépatique avancée :

- Cirrhose compensée (CC)
- Cirrhose décompensée (CD)
- Carcinome hépatocellulaire (CHC)
- Intervention avec une greffe de foie

Et jusqu'à 27% des patients souffrant de NAFLD/NASH et de cirrhose compensée ont développé une décompensation hépatique.

Dans la première étude, 215 655 patients NAFLD / NASH ont été identifiés rétrospectivement à partir d'une base de données allemande sur la période 2011 à 2016, sur cette courte période on a observé des évolutions au niveau des états cliniques [196]

- 411 cas de cirrhose compensée.
- 20 614 cas de cirrhose décompensée.
- 363 cas de carcinome hépatocellulaire.
- 11 greffes de foie.

Dans une deuxième étude française, on a dénombré 125 052 patients sous NAFLD/NASH avec différentes évolutions en 7 ans :

- 27.5% des patients sont passés d'une CC à une CD.

La mortalité était élevée dans toutes les cohortes et augmentait avec la progression de la maladie du foie. Après 1 an, 2,1% des patients NAFLD / NASH, 4,6% des patients CC et 19,1% des patients DCC étaient décédés. Les taux de mortalité correspondants après 7 ans de suivi étaient respectivement de 7,9%, 16,3% et 34,6%.

Sur une étude américaine suivant 3 775 patients avec une cirrhose compensée suite à une NAFLD/NASH de 2007 à 2015 et une comorbidité importante (hyperlipidémie, hypertension, diabète de type 2) on a noté que 2727 sont restés au stade de cirrhose compensée tandis que le reste des patients a vu son état empirer et ont vu leur coût de la prise en charge lié à cette aggravation et aux comorbidités exploser. [197]

C) Diagnostic

Le diagnostic de la NAFLD repose sur l'association d'éléments cliniques et d'imagerie du foie. L'évaluation clinique vérifie la consommation d'alcool, l'évaluation des facteurs de risque métaboliques personnels et familiaux ainsi que les antécédents de médication et des tests sérologiques.

Les marqueurs non invasifs de fibrose pour le dépistage des patients atteints de stéatopathie métabolique (NAFLD) : un rôle majeur pour tous les biologistes.

1) Recherche de comorbidité associée.

La recherche et la quantification d'une prise d'alcool excessive (principal diagnostic différentiel et diagnostic parfois associé) doivent être faites. Compte tenu de la fréquence de la NAFLD/NASH dans la population globale, il est nécessaire d'éliminer les autres causes d'atteintes hépatiques: hépatite virale B ou C, atteinte médicamenteuse, hémochromatose, hépatite auto-immune.

2) Méthodes de diagnostic.

Dans la grande majorité des cas, la découverte d'une NAFLD se fait par la présence d'une stéatose hépatique à l'imagerie, une cytolysse chronique, une hyperferritinémie, et ce dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance. La stéatose hépatique est le plus souvent découverte de façon fortuite à l'imagerie.

Le score NFS (NAFLD Fibrosis Score) est un indicateur utilisé pour évaluer le risque de fibrose englobant l'âge, la présence d'une glycémie élevée ou d'un diabète, l'Indice de masse corporelle, les plaquettes, le taux albumine et le rapport entre les transaminases Asat et Alat.[198]

a) Diagnostic non invasif de la stéatose hépatique.

Certaines études suggèrent que le degré de stéatose peut prédire la gravité des caractéristiques histologiques (ballonisation et stéato hépatite) [199] ainsi que l'incidence et la prévalence du diabète chez les patients atteints de NAFLD.

Par résonance magnétique, soit par spectroscopie ou par densité de protons [200-201-202-203-204-205] sont d'excellentes modalités non invasives pour quantifier la stéatose hépatique et sont largement utilisées dans les essais cliniques pour les NAFLD [206] mais ces méthodes sont limitées pour une utilisation de routine.

L'échographie permet la plus part du temps de détecter la stéatose : le foie présente un aspect brillant hyperéchogène significatif. Son volume est parfois augmenté. La stéatose peut être répartie sur l'ensemble du foie ou bien seulement certaines parties (hyperéchogénicité dite hétérogène).

L'échographie ne peut pas détecter l'ensemble des stéatoses. On considère qu'une proportion de 30% de cellules stéatosiques représente le seuil de sensibilité de l'échographie.

b) Diagnostic non invasif de la stéato-hépatite.

Le syndrome métabolique est un facteur de prédiction pour la présence d'une stéato hépatite chez les patients atteints de NAFLD [207] ainsi que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'hypertension, la dyslipidémie et l'obésité viscérale et font des cibles privilégiés pour le dépistage.

Les niveaux de circulation des fragments de cytokératine-18 ont fait l'objet de recherches approfondies en tant que nouveaux biomarqueurs de la présence d'une stéato-hépatite mais ce test n'est pas encore disponible en milieu de soins cliniques. [208-209]

c) Diagnostic non invasif de la fibrose.

L'évaluation de la fibrose hépatique est essentielle à la prise en charge des patients. Les recommandations émises en 2016 par la société européenne d'étude du foie (EASL) préconisent la combinaison d'un test de biomarqueurs sériques et d'une mesure de l'élastographie hépatique.

Les tests sanguins simples de fibrose les plus validés dans la NAFLD sont le NAFLD Fibrosis Score (NFS, variables : âge, index de masse corporelle, hyperglycémie/diabète, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine) et le FIB4 (âge, ASAT, ALAT, plaquettes) [210] NFS et FIB4 sont des tests qui s'interprètent avec deux seuils diagnostiques. Le seuil inférieur de ces tests (NFS < -1,455, FIB4 < 1,30) permet d'exclure la fibrose hépatique avancée F3/4 avec plus de 90 % d'exactitude (valeur prédictive négative). Le seuil supérieur (NFS > 0,676, FIB4 > 2,67) est moins performant : seulement 67 % des patients positifs ont effectivement une fibrose hépatique avancée (valeur prédictive positive). Entre les deux seuils, il existe une zone grise (environ 30 % des patients) dans laquelle le diagnostic reste indéterminé. [211]

Le FibroScan qui mesure la rigidité du foie de manière non invasive, a récemment été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour une utilisation chez les adultes et les enfants atteints de maladies du foie, c'est le premier appareil d'élastométrie hépatique commercialisé. Les deux seuils diagnostiques pour exclure ou affirmer la fibrose hépatique avancée avec le FibroScan

sont respectivement $< 7,9$ kPa et $> 9,6$ kPa. Un résultat de FibroScan $< 7,9$ kPa exclut le diagnostic de fibrose hépatique avancée avec une excellente valeur prédictive négative (96 %) [212].

La zone grise entre les deux seuils dans laquelle le diagnostic reste indéterminé (7,9-9,6 kPa) ne concerne que 10 à 15 % des patients. Néanmoins, seulement deux tiers des patients avec un résultat $> 9,6$ kPa ont effectivement une fibrose hépatique avancée (valeur prédictive positive : 67 %) :

Deux études récentes ont enquêté sur les performances du FibroScan chez des patients suspectés de NAFLD, on a obtenu 27% de résultat non fiable [213]

Plusieurs facteurs autres que la fibrose influencent le résultat du FibroScan dans le sens d'une augmentation de la dureté hépatique qui favorise les résultats faux-positifs : inflammation hépatique, stéatose, cholestase, insuffisance cardiaque, condition post-prandiale. Ces facteurs doivent donc être pris en compte dans l'interprétation du résultat. [214]

Des modules d'élastométrie ont été intégrés dans la plupart des appareils d'échographie ultrasonore actuellement commercialisés. Leur performance reste peu évaluée mais les quelques études disponibles ont montré des performances similaires entre le FibroScan (Echosens), le VTQ (Siemens) et le SSI (Supersonic Imaging Aixplorer) [215-216].

Une méta-analyse a récemment suggéré que l'élastographie par résonance magnétique serait plus efficace que le FibroScan dans la NAFLD mais cette étude n'a inclu que trois recherches pour un total de 230 patients. [217]

d) Diagnostic invasif.

La biopsie hépatique reste la méthode de référence pour les modifications histologiques du foie chez les patients atteints de NAFLD, elle permet d'évaluer la sévérité de la NASH, et donc les risques de progression vers une cirrhose ou un cancer. Cependant, la biopsie est coûteuse, nécessite une expertise en interprétation même si elle comporte une morbidité et un risque de mortalité très rares.

La biopsie hépatique consiste à prélever à l'aide d'une aiguille un fragment de foie afin de l'analyser au microscope.

En cas de lésions diffuses, comme dans la stéatose hépatique, le choix de la technique dépend du risque hémorragique ou de la présence d'ascite. S'il n'existe pas de risque hémorragique et pas d'ascite, la biopsie est réalisée par ponction directe du foie à travers la paroi abdominale : on parle alors de biopsie percutanée. Dans le cas contraire, la biopsie est réalisée par voie veineuse jugulaire.

La biopsie hépatique par voie trans jugulaire est une méthode permettant de prélever un fragment de foie à travers une veine à l'intérieur du foie sans traverser la paroi abdominale et la capsule du foie ce qui permet de diminuer le risque hémorragique. Elle s'effectue sous contrôle radiologique. Après désinfection cutanée et anesthésie locale, un cathéter est introduit dans la veine jugulaire droite au niveau du cou: le médecin fait descendre le cathéter dans la veine cave puis une veine sus-hépatique. Arrivé au niveau du foie, il effectue la ponction en aspirant un fragment de tissu.

Après la biopsie hépatique, le patient doit rester à jeun pendant 2 heures, et allongé pendant 6 heures. Une surveillance de la tension artérielle et de l'absence d'hémorragie est effectuée régulièrement.

5-Complications et mortalité.

Durant ces dernières années plusieurs études ont été menées pour observer l'impact de la NAFLD sur une augmentation éventuelle et les causes de mortalités sur ces patients [218-219-220-221] :

Les maladies cardiovasculaires constituent la principale cause de décès dans ces études et sur des patients diagnostiqués NAFLD par une biopsie.

Ces complications cardiovasculaires s'expliquent par une augmentation de l'épaisseur de l'intima-media carotidienne, associée à un risque élevé d'athérosclérose.

Dans la plupart des études, les marqueurs biochimiques de l'athérosclérose (faible taux de HDL-cholestérol, taux élevé de triglycérides) ou de l'inflammation (protéine C-réactive [CRP] à haute sensibilité) et l'augmentation des facteurs pro-thrombotiques/pro-coagulants sont plus fréquemment observés chez les patients atteints d'une NAFLD que chez les personnes sans stéatose.

Les lésions préathéromateuses telles que l'augmentation de l'épaisseur intima-média au niveau de la carotide ; les calcifications de l'artère coronaire, de l'aorte abdominale et de la valve aortique; la dysfonction endothéliale et la non-réponse fonctionnelle de la paroi artérielle sont plus fréquentes dans la NAFLD et sont, dans certaines études, corrélées à la sévérité histologique. Il a été également démontré des anomalies à l'échographie et à l'ECG et une altération du métabolisme énergétique cardiaque. Ces anomalies sont en grande partie indépendantes des facteurs de risque classiques, de la durée du diabète, du contrôle glycémique, du traitement médicamenteux. [222-223]

Sur une étude de 612 patients et un suivi pendant 5ans, la sténose coronarienne (une obstruction incomplète de l'artère) se retrouve plus fréquemment chez les patients diagnostiqués avec la NAFLD avec des besoins d'interventions coronariennes plus fréquentes [224]. Cette étude laisse supposer qu'une mesure de l'activité ALAT peut représenter un bon facteur prédictif d'accident coronarien.

De manière plus globale plusieurs études montrent sur le long terme une augmentation de la mortalité et une baisse de la survie des patients avec une séatohépatie non alcoolique [225] et encore plus quand elle est associée avec d'autres facteurs de risques important vu précédemment comme l'obésité et le diabète de type 2 : [226] une étude italienne sur 7 148 patients diabétique a montré que la principale cause de mortalité est la cirrhose du foie et que le risque de mortalité par maladies cardiovasculaires, bien que significativement plus élevé que prévu, était bien inférieur chez les patients italiens diabétiques de type 2 que celui rapporté chez les patients américains.

Au cours des dernières années, des études de suivi à long terme portant sur des NAFLD prouvés par biopsie ont montré que la fibrose hépatique montre un effet croissant sur la mortalité.[227]

La maladie rénale chronique (MRC) peut être observée chez 20 % à 50 % des patients qui présentent une NAFLD, tout particulièrement chez les patients atteints d'une NASH prouvée histologiquement. La NAFLD expose à un risque ajusté de 1,5 à 2 fois de survenue d'une maladie rénale chronique dans le diabète de type 1. [228-229]

6-Traitement et prévention.

A) Mode de vie.

Un traitement efficace de la NASH doit améliorer la situation du patient, c'est-à-dire diminuer la mortalité liée à la NASH et empêcher ou diminuer une progression vers la cirrhose ou le CHC.

La perte de poids est une stratégie primordiale dans la prise en charge des NAFLD. Une perte pondérale faible réduit la quantité de graisses dans le foie et améliore l'insulinorésistance hépatique. [230]

Dans une étude contrôlée et randomisée sur une modification des modes de vie, avec un régime hypocalorique pauvre en graisse, avec 750kcal/j de moins que les besoins énergétiques quotidiens, et avec une activité physique hebdomadaire (200min de marche par semaine). Au bout de 52 semaines on observe une amélioration plus fréquente de la NASH suite à une perte de poids importante, une perte pondérale $\geq 7\%$ était associée à une amélioration histologique. Dans une étude de 12 mois avec un effectif de 261 biopsies, une faible perte pondérale induite par une modification des modes de vie était associée à une amélioration de la NASH (25 % de tous les cas) sans détérioration du stade de la fibrose. [231-232] Une proportion plus élevée de sujets avec une perte de poids $\geq 5\%$ se sont avérés avoir une résolution NASH par rapport aux sujets qui ont perdu moins de poids. La résolution NASH est survenue chez 90% des patients ayant perdu $\geq 10\%$ du poids, tandis que la fibrose a régressé chez 45%. Cependant, seuls 10% des patients ont atteint l'objectif d'au moins 10% ou plus de perte de poids en un an.

Nash = Maladie du soda ? Dans les médias on parle souvent de maladie du soda, c'est à cause du mécanisme de lipogenèse, la formation de lipide à partir du sucre en cas d'excès calorique.

Tous les sucres ne sont pas identiques pour cette lipogenèse : le sucre qui produit le plus de lipide est le fructose, surtout lorsqu'il est ajouté dans l'alimentation sous forme de sirop glucose-fructose issu de l'hydrolyse du maïs, mais aussi sous forme de saccharose (formé naturellement de glucose et de fructose). Le risque est

très important au-delà de 50 grammes de fructose par jour. Il est très difficile d'atteindre ce niveau avec des aliments dans lesquels le fructose est naturellement présent, comme les fruits ou le miel, car il faudrait manger au moins 1.2kg de fruit pour atteindre ce niveau.

Par contre il est très facile d'en consommer 50g à travers des boissons sucrées, comme les sodas, colas, limonades avec environ 3 verres de 150ml par jour.

En 2016 les recommandations de l'EASL au niveau du mode de vie sont les suivantes :

- Mise en place de bonnes pratiques pour modifier les habitudes de vie pour obtenir un régime alimentaire sain et la pratique d'une activité physique régulière.
- Les patients sans NASH ou fibrose doivent bénéficier uniquement de conseils hygiéno-diététiques et la pratique d'une activité physique, ils ne doivent pas avoir de prise en charge médicamenteuse pour la pathologie hépatique.
- Chez les patients obèses ou en surpoids souffrant d'une NAFLD, une perte de poids de 7 à 10% est un objectif cible pour obtenir une modification du mode de vie et des améliorations au niveau des enzymes hépatiques et de l'histologie.
- On doit prendre en compte à la fois une diminution des apports énergétiques et surtout l'exclusion de tout ce qui peut favoriser la NAFLD (junk food, alimentation avec une haute teneur ajoutée en fructose). Favoriser le régime méditerranéen.
- Le choix de l'activité physique doit être adapté en fonction des préférences des patients afin qu'elle soit poursuivie sur le long terme.

B) Traitements.

Nous venons de voir que la base de la prise en charge repose sur une modification du mode de vie (diététique et activité physique). Néanmoins dans le cas d'un NASH à un stade précoce, d'une inflammation hépatique importante ou si la fibrose est associée à d'autres facteurs qui peuvent rapidement dégrader son stade (âge au-delà de 50ans, syndrome métabolique, augmentation des ALAT) [233-234] une prise en charge médicamenteuse peut-être envisagé.

Pour l'instant aucun traitement n'a encore été approuvé dans le traitement de la NASH par les autorités de santé, aujourd'hui il n'existe que des traitements mis en place hors indication.

Cas particulier de la chirurgie bariatrique : Cette chirurgie permet déjà dans un premier temps de réduire significativement le poids corporel et ses complications métabolique sur une longue période [235]. Les premiers résultats montrent une amélioration de la fibrose ainsi que de l'inflammation hépatique [236] mais aussi qu'au bout d'un an, une perte de poids associée à cette chirurgie donne une régression de la NASH chez 85% des patients et une amélioration de de la fibrose chez 34% d'entre eux.[237]

Néanmoins, ces dernières années il y a un effort mondial pour développer des traitements et des molécules efficaces pour la stéato-hépatite non alcoolique, nous allons voir un résumé des principaux :

1) Thérapies ciblant les troubles métaboliques.

Plusieurs molécules ciblent la résistance à l'insuline comme cause principale de la NASH. Les premières études utilisaient la pioglitazone (Actos®) et la rosiglitazone (Avandia®) [238-239] avec des effets plus importants sur la NASH avec la pioglitazone(Actos®) et ses récepteurs activés par les peroxyosomes (PPAR)- γ -profile. L'essai PIVENS a démontré que la pioglitazone (Actos®) (30 mg / jour) améliorerait effectivement la résolution de la stéato-hépatite et les méta-analyses d'essais existants indiquaient même une amélioration de la fibrose [240-241]. Une récente étude mono centrique confirme ces résultats et montre un effet bénéfique sur la fibrose [242]. Cependant, ces résultats sont limités par la prise de poids et le risque de fractures chez les femmes plus âgées. Il n'y a pas de risques potentiels de cancer de la vessie et comme pour le risque de mortalité accrue avec les agonistes PPAR- γ [243] Des énantiomères de la pioglitazone(Actos®), qui présentent les avantages métaboliques de la pioglitazone(Actos®) sans prendre de poids, sont également en cours de développement.

Il existe aussi Elafibranor développé par Genfit, c'est un agoniste des PPAR α / δ . Le composant alpha augmente l'oxydation des lipides et réduit la stéatose et la surcharge en acides gras, tandis que le composant delta réduit la signalisation inflammatoire dans les macrophages.

Mais suite à l'essai clinique pivot randomisé de phase III, « RESOLVE-IT », , conduit en double aveugle, *versus* placebo, ayant débuté au premier trimestre 2016, et recrutant des patients atteints de NASH et de fibrose (de type F2 ou F3 ; stades où l'atteinte hépatique est déjà significative), Elafibranor n'a pas démontré d'effet statistiquement significatif sur le critère principal de résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose ce qui est un véritable échec pour le laboratoire Genfit. Le taux de réponse des patients ayant reçu le candidat-médicament a été de 19,2 % contre 14,7 % dans le bras placebo. Des résultats également décevants sur le critère secondaire de la fibrose. Si 24,5 % des patients ayant reçu Elafibranor ont montré des signes d'amélioration de ce paramètre, ils sont 22,4 % dans le groupe placebo.[244]

De nombreux autres agonistes de PPAR sont en cours de développement, notamment un agoniste pan-PPAR, le lanifibranor et un agoniste de PPAR α / γ , le saroglitazar.

Le récepteur nucléaire orphelin, le récepteur farnésoïde X (FXR), est une autre cible thérapeutique majeure. C'est le récepteur apparenté des acides biliaires, qui intervient dans de nombreuses fonctions métaboliques (Ce récepteur facilite l'élimination des acides biliaires et diminue la synthèse de ces derniers en réprimant leur gène). La NASH est associée à une augmentation des acides biliaires dérivés de la voie cytosolique et à une diminution des acides biliaires mitochondriaux, ce qui se traduit par un profil présentant une activité de FXR médiocre [245]. L'activation pharmacologique de FXR entraîne une augmentation de l'élimination du glucose chez les diabétiques de type 2[246].

Il a été démontré par la suite que l'acide obéticholique, un agoniste FXR, améliore encore toutes les caractéristiques histologiques de la NASH, notamment la stéatose, l'inflammation, le gonflement hépatocellulaire et la fibrose[247]. C'est la base de l'essai REGENERATE, qui est un essai pivot soumis à l'approbation des organismes de réglementation.

L'acide obéticholique est limité par le développement du prurit chez 20% des sujets et est également associé à une augmentation de 10-20mg/dl du LDL-cholesterol. Ces limitations ont conduit à l'utilisation d'une dose plus faible (10 mg) dans l'un des bras de l'essai REGENERATE alors que les études initiales utilisaient 25 mg.

Plusieurs agonistes de FXR ont également été développés pour atténuer les signaux de prurit et de LDL associés à l'acide obéticholique. Gilead étudie actuellement une de ces molécules, tandis que Tropicifexor est un autre composé mis au point par Novartis. Les deux molécules ont démontré une diminution de la stéatose et des enzymes hépatiques dans les essais de phase 2A et sont en cours d'évaluation dans les essais de phase 2B.

Une autre approche basée sur les acides biliaires est la conjugaison d'un acide gras à un acide biliaire, ce qui donne un conjugué d'acide gras et d'acide biliaire (FABAC), également appelé Aramchol.

Aramchol est un inhibiteur de la stéroïde CoA désaturase, une enzyme clé de la lipogénèse. Dans une étude de phase 2A, Aramchol a entraîné une amélioration dose-dépendante de la stéatose hépatique [248]. Par la suite, une étude de phase 2B, non encore publiée sous sa forme complète, a montré qu'elle améliorait la résolution de la stéatohépatite et des caractéristiques individuelles de la NASH. Cependant, aucun effet significatif sur la fibrose n'a été noté, bien que ceux qui ont résolu le problème de la NASH aient présenté une fibrose améliorée.

2) Thérapeutiques ciblant le stress oxydatif et l'apoptose.

La vitamine E a été l'un des premiers agents à avoir été étudié pour NASH [248]. Un vaste essai de phase 2B a démontré qu'il réduisait clairement la stéatose, le gonflement et l'inflammation, mais n'avait pas d'effet significatif sur la régression de la fibrose. Cependant, cette dose de vitamine E peut contribuer à un risque général de mortalité et de cancer de la prostate toutes causes confondues.

Selonsertib est un inhibiteur de l'apoptose signalant la kinase-1 (ASK1). ASK1 est impliqué dans plusieurs voies reliant le stress cellulaire à l'inflammation et à l'apoptose, y compris le stress oxydatif et la réponse protéique. Il a été démontré que la réduction de la fibrose hépatique dans un essai de phase 2A / B [249-250]. Celles-ci ont conduit à deux programmes pivots (STELLAR 3 et STELLAR 4) ciblant respectivement la NASH avec fibrose de pont et la cirrhose.

3) Molécules visant l'inflammation.

Cenicrivoric est un antagoniste des récepteurs de chimiokine, C'est un puissant immunomodulateur *per os*, qui bloque les récepteurs des chimiokines responsables des lésions du foie et de la maladie hépatique à risque létal. Ces récepteurs de chimiokines sont également les récepteurs de MCP-1, une cytokine inflammatoire clé de la NASH.

Un essai clinique a montré que ce composé entraînait une réduction statistiquement significative et durable de la fibrose [251]. Étant donné que cette cible se situe en aval des facteurs de stress métaboliques et cellulaires de la maladie, elle n'affecte pas la stéato-hépatite, stéatose, inflammation ou gonflement. Un essai pivot (AURORA) est en cours pour évaluer la capacité de ce composé à prévenir la cirrhose.

Plusieurs autres molécules anti-inflammatoires sont en cours de développement, notamment des inhibiteurs de l'inflammasome, des antagonistes du TLR. Ces essais ont été présentés lors de réunions internationales et n'ont pas encore été publiés.

Conclusion

La NAFLD, stéatose hépatique non alcoolique et ses différentes évolutions est une maladie émergente, manifestation hépatique du syndrome métabolique directement liée aux épidémies de diabète et d'obésité au niveau mondial qui n'épargnent aucun continent. Le nombre de malades est amené à augmenter de manière considérable pour devenir la première cause de greffe du foie dans les années à venir.

Par ce travail nous avons pu revoir les principaux facteurs de risques ainsi que les populations atteintes avec les répercussions directes ou indirectes sur l'organisme.

Cette pathologie est rentrée dans les médias généralistes sous le nom de « maladie du foie gras » ou encore « maladie du soda » avec parfois des approximations au niveau des manifestations cliniques, physiopathologiques ou encore des chiffres entre les différents stades et surtout une confusion entre NAFLD et NASH, entraînant des inquiétudes chez les malades sur les projections futures de prévalence et d'épidémie.

Pour les professionnels de santé, il est important et primordial de rappeler que la base du traitement et de la prévention reste les mesures hygiéno-diététique pour chaque individu.

Néanmoins, l'industrie pharmaceutique s'est massivement investie dans la recherche et le développement d'outils de diagnostic et de traitements, les prochains mois et années vont être déterminant pour toutes ces molécules candidates avec de nombreux retour sur les différentes phases cliniques en cours, même si l'échec de l'Elafibranor par Genfit nous montre toutes les difficultés qu'elles doivent affronter.

[1]Angulo P, Kleiner D, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwitthaya P, Mills PR, Keach JC, Lafferty HD, Stahler A, Haflidadottir S, Bendtsen F. Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2015 Aug; 149(2): 389–397.e10.

[2]Food Drug Administration, Noncirrhotic Nonalcoholic Steatohepatitis With Liver Fibrosis: Developing Drugs for Treatment Guidance for Industry, Guidance Compliance Regulatory Information

[3]Pierre Bienvault « La maladie du soda » se répand... dans les médias La Croix 04/04/2017

[4] Kotronen, A., Westerbacka, J., Bergholm, R., Pietilainen, K. H. & Yki-Jarvinen, H. Liver fat in the metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metabolism* 92, 3490–3497 (2007)

[5] M. Younossi, Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry, and Mark Wymer, Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 64, 73–84 (2016).

[6] de Lédinghen V, Ratziu V, Causse X, Le Bail B, Capron D, Renou C, Pilette C, Oules V, Gelsi E, Oberti F, Vallet-Pichard A, Le Provost N, Cadranet JF; Association Française pour l'Etude du Foie Groupe Epidémiologie et Evaluation; Association Nationale des Gastroentérologues des Hôpitaux généraux de France. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol*. 2006 Oct;45(4):592-9. Epub 2006 Jun 16.

[7] Haring R, Wallaschofski H, Nauck M, Dörr M, Baumeister SE, Völzke H. Ultrasonographic hepatic steatosis increases prediction of mortality risk from elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase levels. *Hepatology*. 2009 Nov;50(5):1403-11. doi: 10.1002/hep.23135.

[8] Armstrong, M. J. et al. Presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease in a large prospective primary care cohort. *J. Hepatol*. 56, 234–240 (2012).

[9] Bedogni G¹, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S.. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 42, 44–52 (2005).

[10] Caballería, Llorenç; Pera, Guillem; Auladell, Maria Antònia; Torán, Pere; Muñoz, Laura; Miranda, Dolores; Alumà, Alba; Casas, José Dario; Sánchez, Carmen; Gil, Dolors; Aubà, Josep; Tibau, Albert; Canut, Santiago; Bernad, Jesús; Aizpurua, Miren Maite. Prevalence and factors associated with the presence of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population in Spain. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*: January 2010 - Volume 22 - Issue 1 - p 24-32

[11] Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, Day C, Arcaro G. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1212-8. Epub 2007 Feb 2.

[12] Quentin M. Anstee, Giovanni Targher, Christopher P. Day Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* volume 10, pages 330–344 (2013)

[13] Zobair Younossi, Quentin M. Anstee, Milena Marietti, Timothy Hardy, Linda Henry¹, Mohammed Eslam, Jacob George and Elisabetta Bugianesi, Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention *NATURE REVIEWS |GASTROENTEROLOGY & HEPATOLOGY VOLUME 15 | JANUARY 2018*

[14] Ballestri, S., Nascimbeni, F., Romagnoli, D. & Lonardo, A. The independent predictors of non-alcoholic steatohepatitis and its individual histological features: Insulin resistance, serum uric acid, metabolic syndrome, alanine aminotransferase and serum total cholesterol are a clue to pathogenesis and candidate targets for treatment. *Hepatol. Res.* 46, 1074–1087 (2016).

[15] Dyson, J. et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J. Hepatol.* 60, 110–117 (2014).

[16] Williams, R. et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. *Lancet* 384, 1953–1997 (2014)

[17]Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA*. 2012 Feb 1;307(5):483-90

[18]Zimmermann, E. et al. Body mass index in school-aged children and the risk of routinely diagnosed non-alcoholic fatty liver disease in adulthood: a prospective study based on the Copenhagen School Health Records Register. *BMJ Open* 5, e006998 (2015).

[19]Hagstrom, H., Stal, P., Hultcrantz, R., Hemmingsson, T. & Andreasson, A. Overweight in late adolescence predicts development of severe liver disease later in life: A 39years follow-up study. *J. Hepatol.* 65, 363–368 (2016)

[20]Berentzen, T. L., Gamborg, M., Holst, C., Sorensen, T. I. & Baker, J. L. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J. Hepatol.* 60, 325–330 (2014)

[21] Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non---alcoholic fatty liver diseasein older people. *Gerontology* 2009;55(6):607---13.

[22] Koehler EM, Schouten JN, Hansen BE, et al. Prevalence and risk factors of non--alcoholic fatty liver disease in the elderly: results from the Rotterdam study. *Journal of hepatology* 2012;(6):1305---11.

[23] Wong VW, Chu WC, Wong GL, et al. Prevalence of non---alcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in Hong Kong Chinese: a population study using proton---magnetic resonance spectroscopy and transient elastography. *Gut* 2012;409--15.

[24] Cerda C, Perez---Ayuso RM, Riquelme A, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in

women with polycystic ovary syndrome. *Journal of hepatology* 2007;47:412---7.

[25] Chen, ZW, Chen, LY, Dai, HL, Chen, JH, Fang, LZ. Relationship between alanine aminotransferase levels and metabolic syndrome in nonalcoholic fatty liver disease. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008; 9: 616– 22.

[26]World Health Organization regional office for europe, Body mass index BMI <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>

[27]Camhi, S.M., Bray, G.A., Bouchard, C., Greenway, F.L., Johnson, W.D., Newton, R.L. et al. The relationship of waist circumference and BMI to visceral, subcutaneous, and total body fat: sex and race differences. *Obesity*. 2011; 19: 402–408

[28]Mongraw-Chaffin, M., Golden, S.H., Allison, M.A., Ding, J., Ouyang, P., Schreiner, P.J. et al. The sex and race specific relationship between anthropometry and body fat composition determined from computed tomography: evidence from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *PLoS One*. 2015; 10: e0139559.

[29] Tenfold increase in childhood and adolescent obesity in four decades: new study by Imperial College London and WHO 11 October 2017 News Release LONDON- <http://www.who.int/news-room/detail/11-10-2017-tenfold-increase-in-childhood-and-adolescent-obesity-in-four-decades-new-study-by-imperial-college-london-and-who>.

[30] renewbariatrics World Obesity Facts. <https://renewbariatrics.com/obesity-rank-by-countries/>.

[31] Younossi, Z., Tacke, F., Arrese, M., Sharma, B.C., Mostafa, I., Bugianesi, E. et al. Global perspectives on non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2018.

[32] Type 2 Diabetes Mellitus-International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 8th ed. 2017 <http://www.diabetesatlas.org/>.

[33] WHO Diabetes Fact Sheets <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.

[34] Zobair M. Younossi Non-alcoholic fatty liver disease – A global public health perspective *journal of hepatology* March 2019Volume 70, Issue 3, Pages 531–544

[35] Centers for Disease Control. Rates of new diagnosed cases of type 1 and type 2 diabetes on the rise among children, teens. <https://www.cdc.gov/media/releases/2017/p0412-diabetes-rates.html>.

- [36] Tolman KG et al, Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007 ; 30:734
- [37] West J et al, Elevated serum alanine transaminase in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *QJM* 2006 ; 99:871
- [38] Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease in type 2 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2009 ; 16:141
- [39] Petit JM et al, nonalcoholic fatty liver disease is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94:4103.
- [40] Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 1999 Dec;30(6):1356-62.
- [41] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544-60.
- [42] Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010;51:1979- 87.
- [43] Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
- [44] Petersen KF, Dufour S, Feng J, et al. Increased prevalence of insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in Asian-Indian men. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103(48):18273-7.
- [45] Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R, et al. Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40(6):1387-95.
- [46] Foster, T., Anania, F. A., Li, D., Katz, R. & Budoff, M. The prevalence and clinical correlates of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in African Americans: the multiethnic study of atherosclerosis (MESA). *Dig. Dis. Sci.* 58, 2392–2398 (2013)

[47] He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6706–6715.

[48] Huang Y, He S, Li JZ, et al. A feed-forward loop amplifies nutritional regulation of PNPLA3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107:7892–7897.

[49] Pirazzi C, Valenti L, Motta BM, et al. PNPLA3 has retinylpalmitate lipase activity in human hepatic stellate cells. *Hum Mol Genet.* 2014;23(15):4077–4085.

[50] Baulande S, Lasnier F, Lucas M, Pairault J. Adiponutrin, a transmembrane protein corresponding to a novel dietary- and obesity-linked mRNA specifically expressed in the adipose lineage. *J Biol Chem.* 2001;276(36):33336–33344

[51] Johansson LE, Hoffstedt J, Parikh H, et al. Variation in the adiponutrin gene influences its expression and associates with obesity. *Diabetes.* 2006;55(3):826–833

[52] Caimari A, Oliver P, Palou A. Regulation of adiponutrin expression by feeding conditions in rats is altered in the obese state. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:591–599

[53] Kershaw EE, Hamm JK, Verhagen LA, Peroni O, Katic M, Flier JS. Adipose triglyceride lipase: function, regulation by insulin, and comparison with adiponutrin. *Diabetes.* 2006;55:148–157.

[54] Chen W, Chang B, Li L, Chan L. Patatin-like phospholipase domain-containing 3/adiponutrin deficiency in mice is not associated with fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52:1134–1142.

[55] He S, McPhaul C, Li JZ, et al. A sequence variation (I148M) in PNPLA3 associated with nonalcoholic fatty liver disease disrupts triglyceride hydrolysis. *J Biol Chem.* 2010;285(9):6706–6715.

[56] Romeo S, Kozlitina J, Xing C, et al. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Genet.* 2008;40:1461–1465.

[57] Trepo E, Romeo S, Zucman-Rossi J, Nahon P. PNPLA3 gene in liver diseases. *J Hepatol.* 2016;65(2):399–412.

[58] Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility

and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2011;53:1883–1894

[59] Miyaaki H, Miuma S, Taura N, et al. PNPLA3 as a liver steatosis risk factor following living-donor liver transplantation for hepatitis C. *Hepatol Res*. 2017 Jun 2; Epub

[60] Liu YL, Reeves HL, Burt AD , et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014; 5: 4309

[61] Dongiovanni P, Petta S, Maglio C , et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61 (2) 506-514

[62] Palmer ND, Musani SK, Yerges-Armstrong LM , et al. Characterization of European ancestry nonalcoholic fatty liver disease-associated variants in individuals of African and Hispanic descent. *Hepatology* 2013; 58 (3) 966-975.

[63] Carim-Todd L, Escarceller M, Estivill X, Sumoy L. Cloning of the novel gene TM6SF1 reveals conservation of clusters of paralogous genes between human chromosomes 15q24—>q26 and 19p13.3—>p12. *Cytogenet Cell Genet* 2000; 90 (3-4) 255-260

[64] Surakka I, Horikoshi M, Mägi R , et al; ENGAGE Consortium. The impact of low-frequency and rare variants on lipid levels. *Nat Genet* 2015; 47 (6) 589-597

[65] Mahdessian H, Taxiarchis A, Popov S , et al. TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111 (24) 8913-8918

[66] Zhou Y, Llauradó G, Orešič M, Hyötyläinen T, Orho-Melander M, Yki-Järvinen H. Circulating triacylglycerol signatures and insulin sensitivity in NAFLD associated with the E167K variant in TM6SF2. *J Hepatol* 2015; 62 (3) 657-663

[67] Dongiovanni P, Petta S, Maglio C , et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015; 61 (2) 506-51

[68] Leslie, T. et al. Survey of health status, nutrition and geography of food selection of chronic liver disease patients. *Ann. Hepatol.* 13, 533–540 (2014)

[69] Kim, C. H. et al. Nutritional assessments of patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Obes. Surg.* 20, 154–160 (2010)

[70] McCarthy, E. M. & Rinella, M. E. The role of diet and nutrient composition in nonalcoholic Fatty liver disease. *J. Acad. Nutr. Diet* 11 2, 401–409 (2012).

[71] Volzke, H. Multicausality in fatty liver disease: is there a rationale to distinguish between alcoholic and non-alcoholic origin? *World J. Gastroenterol.* 18, 3492–3501 (2012)

[72] Hart, C. L., Morrison, D. S., Batty, G. D., Mitchell, R. J. & Davey Smith, G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 340, c1240 (2010)

[73] Kamal R, Cox C, Blumenkranz E, The Kaiser Family Foundation. What do we know about social determinants of health in the U.S. and comparable countries? Chart Collections Health & Wellbeing. Posted: November 21, 2017. <https://www.healthsystemtracker.org/chart-collection/know-social-determinants-health-u-s-comparable-countries/#item-u-s-highest-environmental-burden-disease-compared-high-income-countries>. Accès le 26/04/2019

[74] Lambert M, Paradis G, *et al.* Insulin resistance syndrome in a representative sample of children and adolescents from Quebec, Canada. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 Jul;28(7):833-41.

[75] Younossi ZM, Otgonsuren M, Venkatesan C, Mishra A. In patients with non--alcoholic fatty liver disease, metabolically abnormal individuals are at a higher risk formortality while metabolically normal individuals are not. *Metabolism: clinical andexperimental* 2013;62(3):352---60.

[76] C. P. Day and O. F. W. James, “Steatohepatitis: a tale of two ‘hits’?” *Gastroenterology*, vol. 114, no. 4 I, pp. 842–845, 1998.

[77] D. G. Tiniakos, M. B. Vos, and E. M. Brunt, “Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis,” *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, vol. 5, pp. 145–171, 2010

[78] Groop L.C., Bonadonna R.C., DelPrato S., Ratheiser K., Zyck K., Ferrannini E., DeFronzo R.A. Glucose and free fatty acid metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Evidence for multiple sites of insulin resistance. *J. Clin. Investig.* 1989;84:205–213.

[79] Mittendorfer B., Yoshino M., Patterson B.W., Klein S. VLDL triglyceride kinetics in lean, overweight, and obese men and women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016;101:4151–4160

[80] Romijn J.A., Coyle E.F., Sidossis L.S., Gastaldelli A., Horowitz J.F., Endert E., Wolfe R.R. Regulation of endogenous fat and carbohydrate metabolism in relation to exercise intensity and duration. *Am. J. Physiol.* 1993;265:E380–E391

[81] Boden G. Fatty acid-induced inflammation and insulin resistance in skeletal muscle and liver. *Curr. Diabetes Rep.* 2006;6:177–181.

[82] Gadang V., Kohli R., Myronovych A., Hui D.Y., Perez-Tilve D., Jaeschke A. MLK3 promotes metabolic dysfunction induced by saturated fatty acid-enriched diet. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2013;305:E549–E556.

[83] Leamy A.K., Egnatchik R.A., Shiota M., Ivanova P.T., Myers D.S., Brown H.A., Young J.D. Enhanced synthesis of saturated phospholipids is associated with ER stress and lipotoxicity in palmitate treated hepatic cells. *J. Lipid Res.* 2014;55:1478–1488.

[84] Snodgrass R.G., Huang S., Choi I.W., Rutledge J.C., Hwang D.H. Inflammasome-mediated secretion of IL-1 β in human monocytes through TLR2 activation; modulation by dietary fatty acids. *J. Immunol.* 2013;191:4337–4347

[85] Gregor M.F., Yang L., Fabbrini E., Mohammed B.S., Eagon J.C., Hotamisligil G.S., Klein S. Endoplasmic reticulum stress is reduced in tissues of obese subjects after weight loss. *Diabetes.* 2009;58:693–700

[86] Mantzaris M.D., Tsianos E.V., Galaris D. Interruption of triacylglycerol synthesis in the endoplasmic reticulum is the initiating event for saturated fatty acid-induced lipotoxicity in liver cells. *FEBS J.* 2011;278:519–530.

[87] Listenberger L.L., Han X., Lewis S.E., Cases S., Farese R.V., Jr., Ory D.S., Schaffer J.E. Triglyceride accumulation protects against fatty acid-induced lipotoxicity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003;100:3077–3082

[88] Saponaro C., Gaggini M., Carli F., Gastaldelli A. The subtle balance between lipolysis and lipogenesis: A critical point in metabolic homeostasis. *Nutrients*. 2015;7:9453–9474

[89] Yamaguchi K., Yang L., McCall S., Huang J., Yu X.X., Pandey S.K., Bhanot S., Monia B.P., Li Y.X., Diehl A.M. Inhibiting triglyceride synthesis improves hepatic steatosis but exacerbates liver damage and fibrosis in obese mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2007;45:1366–1374.

[90] Janoudi A., Shamoun F.E., Kalavakunta J.K., Abela G.S. Cholesterol crystal induced arterial inflammation and destabilization of atherosclerotic plaque. *Eur. Heart J*. 2016;37:1959–1967

[91] Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2015;15:104–116

[92] Keys A. Coronary heart disease, serum cholesterol, and the diet. *Acta Med. Scand*. 1980;207:153–160

[93] Franklin B.A., Durstine J.L., Roberts C.K., Barnard R.J. Impact of diet and exercise on lipid management in the modern era. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;28:405–421

[94] Li Y., Schwabe R.F., Devries-Seimon T., Yao P.M., Gerbod-Giannone M.C., Tall A.R., Davis R.J., Flavell R., Brenner D.A., Tabas I. Free cholesterol-loaded macrophages are an abundant source of tumor necrosis factor- α and interleukin-6: Model of NF- κ B and map kinase-dependent inflammation in advanced atherosclerosis. *J. Biol. Chem*. 2005;280:21763–21772

[95] Puri P., Baillie R.A., Wiest M.M., Mirshahi F., Choudhury J., Cheung O., Sargeant C., Contos M.J., Sanyal A.J. A lipidomic analysis of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2007;46:1081–1090

[96] Min H.K., Kapoor A., Fuchs M., Mirshahi F., Zhou H., Maher J., Kellum J., Warnick R., Contos M.J., Sanyal A.J. Increased hepatic synthesis and dysregulation of cholesterol metabolism is associated with the severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab*. 2012;15:665–674

[97] X. Ouyang, P. Cirillo, Y. Sautin et al., “Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease,” *Journal of Hepatology*, vol. 48, no. 6, pp. 993–999, 2008

[98] N. Assy, G. Nasser, I. Kamayse et al., “Soft drink consumption linked with fatty liver in the absence of traditional risk factors,” *Canadian Journal of Gastroenterology*, vol. 22, no. 10, pp. 811–816, 2008

[99] S. Zelber-Sagi, D. Nitzan-Kaluski, R. Goldsmith et al., “Long term nutritional intake and the risk for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a population based study,” *Journal of Hepatology*, vol. 47, no. 5, pp. 711–717, 2007.

[100] M. V. Machado, P. Ravasco, L. Jesus et al., “Blood oxidative stress markers in non-alcoholic steatohepatitis and how it correlates with diet,” *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, vol. 43, no. 1, pp. 95–102, 2008

[101] J. E. Lambert, M. A. Ramos-Roman, J. D. Browning, and E. J. Parks, “Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease,” *Gastroenterology*, vol. 146, no. 3, pp. 726–735, 2014.

[102] L. C. Hudgins, T. S. Parker, D. M. Levine, and M. K. Hellerstein, “A dual sugar challenge test for lipogenic sensitivity to dietary fructose,” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 96, no. 3, pp. 861–868, 2011.

[103] V. Lecoultre, L. Egli, G. Carrel et al., “Effects of fructose and glucose overfeeding on hepatic insulin sensitivity and intrahepatic lipids in healthy humans,” *Obesity*, vol. 21, no. 4, pp. 782–785, 2013.

[104] E. J. Parks, L. E. Skokan, M. T. Timlin, and C. S. Dingfelder, “Dietary sugars stimulate fatty acid synthesis in adults,” *Journal of Nutrition*, vol. 138, no. 6, pp. 1039–1046, 2008.

[105] K. L. Stanhope, J. M. Schwarz, N. L. Keim et al., “Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans,” *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 119, no. 5, pp. 1322–1334, 2009.

[106] M. F. Abdelmalek, A. Suzuki, C. Guy et al., “Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease,” *Hepatology*, vol. 51, no. 6, pp. 1961–1971, 2010.

[107] J. Lin, R. Yang, P. T. Tarr et al., “Hyperlipidemic effects of dietary saturated fats mediated through PGC-1 β coactivation of SREBP,” *Cell*, vol. 120, no. 2, pp. 261–273, 2005.

[108] J. B. Moore, P. J. Gunn, and B. A. Fielding, “The role of dietary sugars and de novo lipogenesis in non-alcoholic fatty liver disease,” *Nutrients*, vol. 6, no. 12, pp. 5679–5703, 2014.

[109] T. A. O'Sullivan, W. H. Oddy, A. P. Bremner et al., “Lower fructose intake may help protect against development of nonalcoholic fatty liver in adolescents with obesity,” *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, vol. 58, no. 5, pp. 624–631, 2014.

[110] D. R. Mager, C. Patterson, S. So, C. D. Rogenstein, L. J. Wykes, and E. A. Roberts, “Dietary and physical activity patterns in children with fatty liver,” *European Journal of Clinical Nutrition*, vol. 64, no. 6, pp. 628–635, 2010.

[111] Gastaldelli A., Cusi K., Pettiti M., Hardies J., Miyazaki Y., Berria R., Buzzigoli E., Sironi A.M., Cersosimo E., Ferrannini E., et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology*. 2007;133:496–506. doi: 10.1053/j.gastro.2007.04.068

[112] Gastaldelli A., Baldi S., Pettiti M., Toschi E., Camastra S., Natali A., Landau B.R., Ferrannini E. Influence of obesity and type 2 diabetes on gluconeogenesis and glucose output in humans: A quantitative study. *Diabetes*. 2000;49:1367–1373. doi: 10.2337/diabetes.49.8.1367

[113] R. Lomonaco, C. Ortiz-Lopez, B. Orsak et al., “Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease,” *Hepatology*, vol. 55, no. 5, pp. 1389–1397, 2012.

[114] G. Pagano, G. Pacini, G. Musso et al., “Nonalcoholic steatohepatitis, insulin resistance, and metabolic syndrome: further evidence for an etiologic association,” *Hepatology*, vol. 35, no. 2, pp. 367–372, 2002.

[115] A. J. Sanyal, C. Campbell-Sargent, F. Mirshahi et al., “Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities,” *Gastroenterology*, vol. 120, no. 5, pp. 1183–1192, 2001

[116] H. Tilg and A. R. Moschen, "Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis," *Hepatology*, vol. 52, no. 5, pp. 1836–1846, 2010.

[117] M. Gaggini, M. Morelli, E. Buzzigoli, R. A. DeFronzo, E. Bugianesi, and A. Gastaldelli, "Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease," *Nutrients*, vol. 5, no. 5, pp. 1544–1560, 2013

[118] Izadi V., Saraf-Bank S., Azadbakht L. Dietary intakes and leptin concentrations. *ARYA Atheroscler.* 2014;10:266–272

[119] Gastaldelli A., Sironi A.M., Ciociaro D., Positano V., Buzzigoli E., Giannessi D., Lombardi M., Mari A., Ferrannini E. Visceral fat and beta cell function in non-diabetic humans. *Diabetologia.* 2005;48:2090–2096

[120] Maffei M., Halaas J., Ravussin E., Pratley R.E., Lee G.H., Zhang Y., Fei H., Kim S., Lallone R., Ranganathan S., et al. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* 1995;1:1155–1161

[121] Adya R., Tan B.K., Randeve H.S. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J. Diabetes Res.* 2015;2015:648239.

[122] Martin L.J., Siliart B., Lutz T.A., Biourge V., Nguyen P., Dumon H.J. Postprandial response of plasma insulin, amylin and acylated ghrelin to various test meals in lean and obese cats. *Br. J. Nutr.* 2010;103:1610–1619

[123] Hall M.E., Harmancey R., Stec D.E. Lean heart: Role of leptin in cardiac hypertrophy and metabolism. *World J. Cardiol.* 2015;7:511–524.

[124] Freitas Lima L.C., Braga V.A., do Socorro de Franca Silva M., Cruz J.C., Sousa Santos S.H., de Oliveira Monteiro M.M., Balarini C.M. Adipokines, diabetes and atherosclerosis: An inflammatory association. *Front. Physiol.* 2015;6:304

[125] La Cava A., Matarese G. The weight of leptin in immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004;4:371–379

[126] Cumin F., Baum H.P., de Gasparo M., Levens N. Removal of endogenous leptin from the circulation by the kidney. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997;21:495–504

[127] Stenvinkel P., Lindholm B., Lonnqvist F., Katzarski K., Heimbürger O. Increases in serum leptin levels during peritoneal dialysis are associated with inflammation and a decrease in lean body mass. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000;11:1303–1309

[128] Polyzos S.A., Aronis K.N., Kountouras J., Raptis D.D., Vasiloglou M.F., Mantzoros C.S. Circulating leptin in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetologia.* 2016;59:30–43

[129] M. Fuchs and A. J. Sanyal, “Lipotoxicity in NASH,” *Journal of Hepatology*, vol. 56, no. 1, pp. 291–293, 2012

[130] P. Simonen, A. Kotronen, M. Hallikainen et al., “Cholesterol synthesis is increased and absorption decreased in non-alcoholic fatty liver disease independent of obesity,” *Journal of Hepatology*, vol. 54, no. 1, pp. 153–159, 2011.

[131] G. Arguello, E. Balboa, M. Arrese, and S. Zanlungo, “Recent insights on the role of cholesterol in non-alcoholic fatty liver disease,” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, vol. 1852, no. 9, pp. 1765–1778, 2015.

[132] H. Malhi, S. F. Bronk, N. W. Werneburg, and G. J. Gores, “Free fatty acids induce JNK-dependent hepatocyte lipoapoptosis,” *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 281, no. 17, pp. 12093–12101, 2006

[133] T. Sharifnia, J. Antoun, T. G. C. Verriere et al., “Hepatic TLR4 signaling in obese NAFLD,” *American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 309, no. 4, pp. G270–G278, 2015.

[134] Ritz P, Berrut G. Mitochondrial function, energy expenditure, aging and insulin resistance. *Diabetes Metab* 2005;31(Spec No 2):5S67–73.

[135] Mazhar S.M., Shieh-morteza M., Sirlin C.B. Noninvasive assessment of hepatic steatosis *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 135-140

[136] Petersen K.F., Befroy D., Dufour S., Dziura J., Ariyan C., Rothman D.L., and al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance *Science* 2003 ; 300 : 1140-1142

[137] Jornayvaz F.R., Shulman G.I. Regulation of mitochondrial biogenesis *Essays Biochem* 2010 ; 47 : 69-84

[138] Linnane A.W., Marzuki S., Ozawa T., Tanaka M., Mitochondrial DNA mutations as an important contributor to ageing and degenerative diseases *Lancet* 1989 ; 1 : 642-645

[139] Maassen J.A., LM T.H., Van Essen E., Heine R.J., Nijpels G., Jahangir Tafrechi R.S., and al. Mitochondrial diabetes: molecular mechanisms and clinical presentation *Diabetes* 2004 ; 53 (Suppl. 1) : S103-S109

[140] Muller Y.L., Bogardus C., Pedersen O., Baier L. A Gly482Ser missense mutation in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1 is associated with altered lipid oxidation and early insulin secretion in Pima Indians *Diabetes* 2003 ; 52 : 895-898

[141] G. Serviddio, F. Bellanti, R. Tamborra et al., "Alterations of hepatic ATP homeostasis and respiratory chain during development of non-alcoholic steatohepatitis in a rodent model," *European Journal of Clinical Investigation*, vol. 38, no. 4, pp. 245–252, 2008.

[142] Y. Jiang, M. Zhao, and W. An, "Increased hepatic apoptosis in high-fat diet-induced NASH in rats may be associated with downregulation of hepatic stimulator substance," *Journal of Molecular Medicine*, vol. 89, no. 12, pp. 1207–1217, 2011

[143] X. Jin, Y.-D. Yang, K. Chen et al., "HDMCP uncouples yeast mitochondrial respiration and alleviates steatosis in L02 and hepG2 cells by decreasing ATP and H₂O₂ levels: a novel mechanism for NAFLD," *Journal of Hepatology*, vol. 50, no. 5, pp. 1019–1028, 2009

[144] C. P. Day, "Pathogenesis of steatohepatitis," *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, vol. 16, no. 5, pp. 663–678, 2002.

[145] H. A. Sadek, P. A. Szweda, and L. I. Szweda, "Modulation of mitochondrial complex I activity by reversible Ca²⁺ and NADH mediated superoxide anion dependent inhibition," *Biochemistry*, vol. 43, no. 26, pp. 8494–8502, 2004.

[146] C. C. Kujoth, A. Hiona, T. D. Pugh et al., “Medicine: mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging,” *Science*, vol. 309, no. 5733, pp. 481–484, 2005.

[147] Foufelle F, Ferre P. La réponse UPR. *Med Sci (Paris)* 2007 ; 23 : 291–296

[148] Back SH, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress and type 2 diabetes. *Annu Rev Biochem* 2012 ; 81 : 767–793

[149] Wang S, Kaufman RJ. The impact of the unfolded protein response on human disease. *J Cell Biol* 2012 ; 197 : 857–867

[150] Hirosumi J., Tuncman G., Chang L., Gorgun C.Z., Uysal K.T., Maeda K., and al. A central role for JNK in obesity and insulin resistance *Nature* 2002 ; 420 : 333-336

[151] Ozcan U., Cao Q., Yilmaz E., Lee A.H., Iwakoshi N.N., Ozdelen E., and al. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes *Science* 2004 ; 306 : 457-461

[152] G. S. Hotamisligil, “Endoplasmic reticulum stress and the inflammatory basis of metabolic disease,” *Cell*, vol. 140, no. 6, pp. 900–917, 2010.

[153] U. Özcan, Q. Cao, E. Yilmaz et al., “Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes,” *Science*, vol. 306, no. 5695, pp. 457–461, 2004.

[154] V. Zambo, L. Simon-Szabo, P. Szelenyi et al., “Lipotoxicity in the liver,” *World Journal of Hepatology*, vol. 5, no. 10, pp. 550–557, 2013.

[155] Kammoun HL, Chabanon H, Hainault I, *et al.* GRP78 expression inhibits insulin and ER stress-induced SREBP-1c activation and reduces hepatic steatosis in mice. *J Clin Invest* 2009 ; 119 : 1201–1215

[156] Ferre P, Foufelle F. Hepatic steatosis: a role for de novo lipogenesis and the transcription factor SREBP-1c. *Diabetes Obes Metab* 2010 ; 12 : 83–92

[157] Ota T, Gayet C, Ginsberg HN. Inhibition of apolipoprotein B100 secretion by lipid-induced hepatic endoplasmic reticulum stress in rodents. *J Clin Invest* 2008 ; 118 : 316–332.

- [158] C. P. Day, "Non-alcoholic fatty liver disease: current concepts and management strategies," *Clinical Medicine*, vol. 6, no. 1, pp. 19–25, 2006.
- [159] G. H. Koek, P. R. Liedorp, and A. Bast, "The role of oxidative stress in non-alcoholic steatohepatitis," *Clinica Chimica Acta*, vol. 412, no. 15-16, pp. 1297–1305, 2011.
- [160] B. Nowicka and J. Kruk, "Occurrence, biosynthesis and function of isoprenoid quinones," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Bioenergetics*, vol. 1797, no. 9, pp. 1587–1605, 2010.
- [161] D. Pessayre, "Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease," *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 22, supplement 1, pp. S20–S27, 2007.
- [162] E. Novo, C. Busletta, L. V. D. Bonzo et al., "Intracellular reactive oxygen species are required for directional migration of resident and bone marrow-derived hepatic pro-fibrogenic cells," *Journal of Hepatology*, vol. 54, no. 5, pp. 964–974, 2011
- [163] Barbier O, Torra IP, Sirvent A, Claudel T, Blanquart C, Duran-Sandoval D, Kuipers F, Kosykh V, Fruchart J & Staels B. FXR induces the UGT2B4 enzyme in hepatocytes: a potential mechanism of negative feedback control of FXR activity. *Gastroenterology* (2003) 124: pp. 1926-1940.
- [164] Song CS, Echchgadda I, Baek BS, Ahn SC, Oh T, Roy AK & Chatterjee B. Dehydroepiandrosterone sulfotransferase gene induction by bile acid activated farnesoid X receptor. *J Biol Chem* (2001) 276: pp. 42549-42556.
- [165] Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat nonalcoholic steatohepatitis. *Drug discovery today* 2012;17(17---18):988---97.
- [166] B. Cariou The farnesoid X receptor (FXR) as a new target in non-alcoholic steatohepatitis *Diabetes & Metabolism* Volume 34, n° 6P2 pages 685-691 (décembre 2008)
- [167] Cave MC, Clair HB, Hardesty JE, Falkner KC, Feng W, Clark BJ, Sidey J, Shi H, Aqel BA, McClain CJ, Prough RA. Nuclear receptors and nonalcoholic fatty liver disease. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1859:1083–1099

- [168] Tailleux A, Wouters K, Staels B. Roles of PPARs in NAFLD: potential therapeutic targets. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1821:809–818.
- [169] Pawlak M, Lefebvre P, Staels B. Molecular mechanism of PPARalpha action and its impact on lipid metabolism, inflammation and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2015;62:720–733.
- [170] Motojima K, Passilly P, Peters JM, Gonzalez FJ, Latruffe N. Expression of putative fatty acid transporter genes are regulated by peroxisome proliferator-activated receptor alpha and gamma activators in a tissue- and inducer-specific manner. *J Biol Chem*. 1998;273:16710–16714.
- [171] Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999;20:649–688
- [172] Lee SS, Pineau T, Drago J, Lee EJ, Owens JW, Kroetz DL, Fernandez-Salguero PM, Westphal H, Gonzalez FJ. Targeted disruption of the alpha isoform of the peroxisome proliferator-activated receptor gene in mice results in abolishment of the pleiotropic effects of peroxisome proliferators. *Mol Cell Biol*. 1995;15:3012–3022
- [173] Mandard S, Muller M, Kersten S. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha target genes. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:393–416.
- [174] Vanden Berghe W, Vermeulen L, Delerive P, De Bosscher K, Staels B, Haegeman G. A paradigm for gene regulation: inflammation, NF-kappaB and PPAR. *Adv Exp Med Biol*. 2003;544:181–196
- [175] Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, Lefebvre P, Taskinen MR, Van Hul W, Mertens I, Hubens G, Van Marck E, Michielsen P, Van Gaal L, Staels B. PPARalpha gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. 2015;63:164–173.
- [176] Tanaka T, Yamamoto J, Iwasaki S, Asaba H, Hamura H, Ikeda Y, Watanabe M, Magoori K, Ioka RX, Tachibana K, Watanabe Y, Uchiyama Y, Sumi K, Iguchi H, Ito S, Doi T, Hamakubo T, Naito M, Auwerx J, Yanagisawa M, Kodama T, Sakai J. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor delta induces fatty acid beta-oxidation in skeletal muscle and attenuates metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:15924–15929.

[178] Mackenzie LS, Lione L. Harnessing the benefits of PPARbeta/delta agonists. *Life Sci.* 2013;93:963–967

[179] Bojic LA, Huff MW. Peroxisome proliferator-activated receptor delta: a multifaceted metabolic player. *Current opinion in lipidology* 2013;24(2):171–7.

[180] Liu S, Hatano B, Zhao M, et al. Role of peroxisome proliferator-activated receptor {delta}/{beta} in hepatic metabolic regulation. *The Journal of biological chemistry* 2011;286(2):1237–47.

[181] Zhu Y, Alvares K, Huang Q, Rao MS, Reddy JK. Cloning of a new member of the peroxisome proliferator-activated receptor gene family from mouse liver. *J Biol Chem.* 1993;268:26817–26820.

[182] Yu S, Matsusue K, Kashireddy P, Cao WQ, Yeldandi V, Yeldandi AV, Rao MS, Gonzalez FJ, Reddy JK. Adipocyte-specific gene expression and adipogenic steatosis in the mouse liver due to peroxisome proliferator-activated receptor gamma1 (PPARgamma1) overexpression. *J Biol Chem.* 2003;278:498–505.

[183] Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, Nagaretani H, Matsuda M, Komuro R, Ouchi N, Kuriyama H, Hotta K, Nakamura T, Shimomura I, Matsuzawa Y. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001;50:2094–2099

[184] Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, Miyagishi M, Hara K, Tsunoda M, Murakami K, Ohteki T, Uchida S, Takekawa S, Waki H, Tsuno NH, Shibata Y, Terauchi Y, Froguel P, Tobe K, Koyasu S, Taira K, Kitamura T, Shimizu T, Nagai R, Kadowaki T. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature.* 2003;423:762–769

[185] Cusi K, Orsak B, Bril F, Lomonaco R, Hecht J, Ortiz-Lopez C, Tio F, Hardies J, Darland C, Musi N, Webb A, Portillo-Sanchez P. Long-Term Pioglitazone Treatment for Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis and Prediabetes or Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized Trial. *Ann Intern Med.* 2016;165:305–315

[186] P. S. Langendijk, F. Schut, G. J. Jansen et al., “Quantitative fluorescence in situ hybridization of *Bifidobacterium* spp. with genus-specific 16S rRNA-targeted

probes and its application in fecal samples,” *Applied and Environmental Microbiology*, vol. 61, no. 8, pp. 3069–3075, 1995.

[187] Lesley Hoyles, José-Manuel Fernández-Real et al Molecular Phenomics and Metagenomics of Hepatic Steatosis in Non-Diabetic Obese Women at *Med*. 2018 July ; 24(7): 1070–1080

[188] Lackner C, Gogg-Kamerer M, Zatloukal K, Stumptner C, Brunt EM, Denk H. Ballooned hepatocytes in steatohepatitis: The value of keratin immunohistochemistry for diagnosis. *J Hepatol*. 2008;48:821–8.

[189] Fujita K, Nozaki Y, Wada K, Yoneda M, Fujimoto Y, Fujitake M, Endo H, Takahashi H, Inamori M, Kobayashi N, Kirikoshi H, Kubota K, Saito S, Nakajima A. Dysfunctional very-low-density lipoprotein synthesis and release is a key factor in nonalcoholic steatohepatitis pathogenesis. *Hepatology*. 2009;50:772–80

[190] Ohsaki Y, Cheng J, Suzuki M, Fujita A, Fujimoto T. Lipid droplets are arrested in the ER membrane by tight binding of lipidated apolipoprotein B-100. *J Cell Sci*. 2008;121:2415–22.

[191] Tauchi-Sato K, Ozeki S, Houjou T, Taguchi R, Fujimoto T. The surface of lipid droplets is a phospholipid monolayer with a unique fatty acid composition. *J Biol Chem*. 2002;277:44507–44512.

[192] Kleiner D.E., Brunt E.M., Van Natta M. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41:1313-1321.

[193] Brunt E.M., Kleiner D.E., Wilson L.A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD : distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology*. 2011;53:810-820.

[194] Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, *et al*. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology* 2012 ; 56 : 1751-9.

[195] Bedossa P., Patel K. Biopsy and noninvasive methods to assess progression of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2016;150:1811-22e4.

[196] Ali Canbay, Nandita Kachru, Dominic Meise, Jennifer Scarlet Haas, Ahmet Burak Ozbay. THU-388-Annual healthcare costs double for non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis patients who progress to advanced liver disease: A multivariable analysis of German real-world data. *Journal of Hepatology* April 2019; Volume 70, Issue 1, Supplement, Pages e325–e326

[197] R. Loomba, S. Li, Y. Peng, X. Wang, S. Harrison. Health care costs are double for non-alcoholic fatty liver disease non-alcoholic steatohepatitis patients with compensated cirrhosis who progress to end-stage liver disease. *Journal of Hepatology* April 2018; Volume 68, Supplement 1, Pages S719–S720

[198] Sombat Treeprasertsuk, Einar Björnsson, Felicity Enders, Sompongse Suwanwalaikorn, and Keith D Lindor. NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol.* 2013 Feb 28; 19(8): 1219–1229.

[199] Chalasani N, Wilson L, Kleiner DE, Cummings OW, Brunt EM, Unalp A, et al. Relationship of steatosis grade and zonallocation to histological features of steatohepatitis in adult patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2008;48:829-834

[200] Argher G, Marchesini G, Byrne CD. Risk of type 2 diabetes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: causal association or epiphenomenon? *Diabetes Metab* 2016;42:142-156.

[201] Li X, Xia M, Ma H, Hu Y, Yan H, He W, et al. Liver fat content, evaluated through semi-quantitative ultrasound measurement, is associated with impaired glucose profiles: a community-based study in Chinese. *PLoS One* 2013;8:e65210.

[202] Shah RV, Allison MA, Lima JA, Bluemke DA, Abbasi SA, Ouyang P, et al. Liver fat, statin use, and incident diabetes: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2015;242:211-217.

[203] Reeder SB, Cruite I, Hamilton G, Sirlin CB. Quantitative assessment of liver fat with magnetic resonance imaging and spectroscopy. *J Magn Reson Imaging* 2011;34:spcone

[204] Idilman IS, Keskin O, Celik A, Savas B, Halil Elhan A, Idilman R, et al. A comparison of liver fat content as determined by magnetic resonance imaging-proton

density fat fraction and MRS versus liver histology in non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Radiol* 2016;57:271-278.

[205] Heba ER, Desai A, Zand KA, Hamilton G, Wolfson T, Schlein AN, et al. Accuracy and the effect of possible subject-based confounders of magnitude-based MRI for estimating hepatic proton density fat fraction in adults, using MR spectroscopy as reference. *J Magn Reson Imaging* 2016;43:398-406.

[206] Nouredin M, Lam J, Peterson MR, Middleton M, Hamilton G, Le TA, et al. Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *HEPATOLOGY* 2013;58:1930-1940.

[207] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Castiglione A, Croce LS, Tiribelli C, et al. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study. *HEPATOLOGY* 2007;46:1387-1391.

[208] Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:167-174.

[209] Chen J, Zhu Y, Zheng Q, Jiang J. Serum cytokeratin-18 in the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Hep-atol Res* 2014;44:854-862.

[210] European Association for Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.

[211] Xiao H, Shi M, Xie Y, et al. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186660.

[212] Xiao H, Shi M, Xie Y, et al. Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186660.

[213] Tapper EB, Challies T, Nasser I, Afdhal NH, Lai M. The performance of vibration controlled transient elastography in a US cohort of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2016;111:677-684.

- [214] de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:811-23.
- [215] Lee MS, Bae JM, Joo SK, *et al.* Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017;12:e0188321.
- [216] Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, *et al.* Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817-27.
- [217] Hsu C, Caussy C, Imajo K, *et al.* Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
- [218] Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, *et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113–121. doi: 10.1053/j.gastro.2005.04.014
- [219] Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, *et al.* Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology*. 2006;44(4):865–873. doi: 10.1002/hep.21327.
- [220] Adams LA, Harmsen S, St Sauver JL, Charatcharoenwitthaya P, Enders FB, Therneau T, *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of death among patients with diabetes: a community-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1567–1573. doi: 10.1038/ajg.2010.18
- [221] 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):1547–1554. doi: 10.1002/hep.27368
- [222] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–1350.
- [223] Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012;33:1190–1200.

[224] Wong VW, Wong GL, Yeung JC, Fung CY, Chan JK, Chang ZH, et al. Long-term clinical outcomes after fatty liver screening in patients undergoing coronary angiogram: a prospective cohort study. *Hepatology*. 2016;63(3):754–763. doi: 10.1002/hep.28253.

[225] Propst A., Propst T., Judmaier G., Vogel W. Prognosis in non-alcoholic steatohepatitis *Gastroenterology* 1995 ; 108 : 1607

[226] Marco R., Locatelli F., Zoppini G., Verlato G., Bonora E., Muggeo M. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study *Diabetes Care* 1999 ; 22 : 756-761.

[227] Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2017; 10.1002/hep.29085

[228] 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* 2014;11: e1001680.

[229] Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010;53:1341–1348.

[230] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603–608.

[231] 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. *Hepatology* 2010;51:121–129.

[232] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378, e5; quiz e14–e15.

[233] Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132–138.

[234] Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology* 2015;61:1392–1405.

[235] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes– 3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002–2013.

[236] Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893–898, Discussion 898–899.

[237] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:377–388.

[238] Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine* 2006;355:2297-307.

[239] Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17

[240] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *The New England journal of medicine* 2010;362:1675-85

[241] Mahady SE, Webster AC, Walker S, Sanyal A, George J. The role of thiazolidinediones in non-alcoholic steatohepatitis - a systematic review and meta analysis. *Journal of hepatology* 2011;55:1383-90

[242] Cusi K. Pioglitazone for the treatment of NASH in patients with prediabetes or type 2 diabetes mellitus. *Gut* 2017.

[243] 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 research and clinical practice* 2018;135:102-10

[244] <https://ml-eu.globenewswire.com/Resource/Download/953d5d6a-2d4b-400b-82fc-1697c44c8761>

[245] Puri P, Daita K, Joyce A, et al. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology* 2017.

[246] Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:574-82 e1.

[247] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-65

[248] Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The fatty acid-bile acid conjugate Aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2085-91 e1.

[249] Lavine JE. Vitamin E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children: a pilot study. *The Journal of pediatrics* 2000;136:734-8.

[250] Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: A randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2017

[251] Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cenicriviroc for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Fibrosis. *Hepatology* 2017.

Nom : BENOIT
Prénom : Pierre

Titre de la thèse : Stéatose hépatique non alcoolique clinique et traitements

Mots-clés : stéatose hépatique non alcoolique, fibrose, elafibranor, NASH, NAFLD, fibroscan, insulino résistance, ballonnisation, carcinome hépatocellulaire, obésité, diabète.

Résumé : La stéatopathie non alcoolique (non alcoholic fatty liver disease) se caractérise par une accumulation anormale de graisse intrahépatique en l'absence de consommation excessive d'alcool se traduisant par une dégradation progressive du foie. Cette maladie est étroitement liée à la triple épidémie d'obésité, de pré diabète et de diabète et revêt donc un caractère d'épidémie mondiale en augmentation au regard du mode de vie moderne sédentaire.

Elle constitue donc un défi majeur de santé publique et de prévention, le seul traitement efficace étant un mode de vie sain et une alimentation équilibrée.

Membres du jury :

Président : Docteur Philippe GERVOIS, Maître de Conférences, HDR, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, laboratoire de biochimie.

Assesseur(s) : Mr Thierry Dine, Praticien hospitalier au groupe hospitalier Loos-Haubourdin, Professeur des Universités de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie, Université de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Mme Jougleux Sandrine, Pharmacien titulaire, pharmacie du port fluvial à Lille.