

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er février 2024

Par

Santaine Lili CHAMBRAY JUILLARD-CONDAT

La stéato-hépatite non alcoolique : aspects pharmacologiques des perspectives thérapeutiques

Thèse dirigée par le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI et le Professeur Nicolas PICARD

Examineurs :

M. Nicolas PICARD, Professeur, Laboratoire de pharmacologie.....Président
Mme Véronique LOUSTAUD-RATTI, Chef de service en hépato-gastro-entérologie,
Centre hospitalo-universitaire de Limoges.....Juge
M. Mathieu BOUSQUET, Docteur en pharmacie.....Juge





Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

le 1er février 2024

Par Santaine Lili CHAMBRAJ JUILLARD-CONDAT

La stéato-hépatite non alcoolique : aspects pharmacologiques des perspectives thérapeutiques

Thèse dirigée par le Professeur Véronique LOUSTAUD-RATTI et le Professeur Nicolas PICARD

Examineurs :

M. Nicolas PICARD, Professeur, Laboratoire de pharmacologie.....Président

Mme Véronique LOUSTAUD-RATTI, Chef de service en hépato-gastro-entérologie,
Centre hospitalo-universitaire de Limoges.....Juge

M. Mathieu BOUSQUET, Docteur en pharmacie.....Juge



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} octobre 2023

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROUILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maitres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémy Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maitres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme DELEBASSÉE Sylvie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MARRE-FOURNIER Françoise	Biochimie et biologie moléculaire
M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

Je n'aurais pas pu parvenir au bout de ce cursus et rédiger cette thèse de doctorat sans l'accompagnement et le soutien de nombreuses personnes que je tiens à remercier très sincèrement.

À mon président de jury et co-directeur de thèse, le Professeur Nicolas Picard,

Merci pour l'honneur que vous m'avez fait d'avoir accepté de diriger et de présider ma thèse. Je vous suis très reconnaissante pour vos conseils et votre disponibilité. Merci pour toutes ces années d'enseignements que vous avez su rendre interactifs, pédagogiques et très intéressants et qui sont aujourd'hui fondamentaux dans mon quotidien professionnel.

À ma co-directrice de thèse, le Professeur Véronique Loustaud-Ratti,

Merci d'avoir accepté de diriger cette thèse et de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour votre confiance, votre engagement et votre disponibilité. Un grand merci pour votre accueil dans votre service lors de mon stage hospitalier qui m'a permis de découvrir le monde de l'hépatologie et m'a ainsi donné envie de rédiger cette thèse.

À mon juge, Mathieu Bousquet,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta participation me fait particulièrement plaisir. Merci pour ton accueil, tes conseils et ton soutien dans le cadre de mon apprentissage pendant mes stages et mes étés passés à Objat. J'espère que notre complicité et notre confiance mutuelle perdureront et que l'avenir nous réservera de belles choses.

À mes maîtres de stage ; Mme Bousquet, Mr et Mme Carlet, Mr Robin,

Merci de m'avoir accueillie dans vos officines. Travailler et apprendre à vos côtés a été un véritable enrichissement tant pour ma formation que pour ma vie professionnelle. Je vous remercie pour votre temps, votre expertise, votre confiance et vos conseils qui m'ont fait évoluer et grandir.

À Hélène Géniaux,

Merci pour votre accompagnement et vos conseils qui m'ont été précieux au début de ce travail.

À mes parents, Isabelle et Pierre,

Vous avez été des piliers tout au long de mes études. Merci pour votre présence, votre amour, votre réconfort et votre soutien sans failles. Je vous remercie d'avoir toujours cru en moi et pour les valeurs que vous m'avez transmises.

À mes grands-parents, Paul et Denise,

Merci pour tout l'amour et le soutien que vous m'avez apporté. Je garde en mémoire tous les bons moments passés avec vous à Saint-Jal.

À ma famille et belle-famille,

Je vous remercie pour tout le soutien et l'affection que vous me donnez.

À Janick,

Bientôt 6 ans que tu m'apportes réconfort, amour et joie au quotidien. Merci de croire en moi et de me soutenir dans mes projets. Merci de faire partie de ma vie et de la rendre plus belle.

À Axel,

Merci pour ton humour, ton affection et ton soutien qui me portent depuis bientôt 10ans. Quel bonheur de t'avoir retrouvé.

À Louise, Louisa et Marie,

Merci pour votre soutien et votre amitié depuis toutes ces années. Je garde en souvenirs tous les bons moments passés avec vous et j'espère qu'il y en aura plein d'autres encore.

À Alexandre, Anaïs, Antoine, Hugo, Lucille, Matthieu et Romain,

Vous avez été de belles rencontres au cours de ce cursus universitaire. Merci pour tous les bons moments passés avec vous.

À mes collègues de la pharmacie d'Objat,

Merci à cette équipe formidable qui me permet de travailler dans les meilleures conditions possibles.

Une pensée particulière à Anne, Caroline, Cécile, Céline, Ghyslaine, Martine, Séverine qui m'ont accompagnée depuis ma 3^{ème} année. J'espère continuer à travailler à vos côtés encore longtemps.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

11-BHSD1 : 11-Bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase 1
AASLD : Association américaine pour l'étude des maladies du foie
ACC : Acétyl-coenzyme A carboxylase
ADN : Acide désoxyribonucléique
AGNE : Acides gras non estérifiés
AGL : Acide gras libre
AGT : Angiotensinogène
ALAT : Alanine aminotransférase
A2M : Alpha-2 macroglobuline
AMPK : Protéine kinase activée par l'AMP
ARFI : Imagerie par impulsion de force de rayonnement acoustique
ARNm : Acide ribonucléique messager
ASAT : Aspartate aminotransférase
ASBT : Transporteur apical d'acides biliaires dépendent du sodium
A-SMA : Actine musculaire lisse alpha
ASMR : Amélioration du service médical rendu
ATM : Protéine mutée dans le syndrome d'ataxie télangiectasie
ATP : Adénosine triphosphate
AUDC : Acide ursodésoxycholique
AUDIT-C : Alcohol use disorders identification test
BAT : Tissu adipeux brun
BSEP : Pompe d'exportation de sel biliaire
CA : Acide cholique
CAP : Paramètre d'atténuation contrôlé
CDCA : Acide chénodésoxycholique
CHC : Carcinome hépato-cellulaire
ChREBP : Protéine de liaison aux éléments sensibles aux glucides
CPT1 : Carnitine O-palmitoyltransférase 1
CRN : Clinical research network
CRP : C-reactive protein
CYP : Cytochrome P
DAMP : Motif moléculaire associé aux dégâts

DDP4 : Dipeptidyl peptidase 4
DIO : Désiodinase
DT2 : Diabète de type 2
EASL : European association for the study of the liver
ELF : Enhanced liver fibrosis
EMX : Enzyme du métabolisme des xénobiotiques
EPO : Erythropoïétine
FIB-4 : Fibrosis-4
FGF : Facteur de croissance du fibroblaste
FLIP : Fatty liver inhibition of progression
FT4 : T4 libre
FXR : Récepteur farnésioïde X
GGT : Gamma glutamyl transpeptidase
GIP : Peptide insulino-trope dépendant du glucose
GLP-1 : Glucagon-like peptide-1
GLUT : Transporteur de glucose
GPBAR : Récepteur des acides biliaires couplé aux protéines G
HA : Acide hyaluronique
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HDL : Lipoprotéine de haute densité
HOMA-IR : Évaluation du modèle d'homéostasie de l'insulinorésistance
HSC : Cellules stellaires hépatiques
HSL : Lipase hormono-sensible
IBABP : Ileal bile acid-binding protein
IL : Interleukine
IMC : Indice de masse corporelle
IQR : Écart interquartile
IRM-PDFF : Imagerie par résonance magnétique-Fraction grasseuse à densité protonique
IRS : Protéine substrat du récepteur de l'insuline
JNK : Jun N-terminal kinase
KC : Cellules de Kuppfer
LDL : Lipoprotéines de petite densité
LDN : Lipogénèse de novo
LEAN : Liraglutide efficacy and action in NASH

LPL : Lipoprotéine lipase
LPS : Lipopolysaccharides
LSEC : Cellules endothéliales sinusoïdales du foie
LSM : Mesure de la rigidité du foie
MCD : Régime déficient en méthionine et en choline
MCV : Maladie cardiovasculaire
MEC : Matrice extracellulaire
MPC1 : Protéine chimio-attractante des monocytes 1
MRC : Maladie rénale chronique
MTX : Méthotrexate
Na⁺ : Sodium
NADPH : Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NAFL : Non-alcoholic fatty liver
NAFLD : Non-alcoholic fatty liver disease
NAS : Score d'activité NAFLD
NASH : Non-alcoholic steatohepatitis
NCoR : Co-répresseur du récepteur nucléaire
NF-κB : Facteur nucléaire kappa bêta
NFS : NAFLD Fibrosis Score
NK : Tueur naturel
NTBI : Fer non lié à la transferrine
NTCP : Polypeptide cotransporteur du Na⁺-taurocholate
OATP : Polypeptides de transport d'anions organiques
OCA : Acide obéticholique
OST : Transporteur de soluté organique
OXPHOS : Phosphorylation oxydative
PDGF : Facteur de croissance dérivé des plaquettes
PIIINP : Peptide amino-terminal du procollagène de type III
PPAR : Récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes
PXR : Récepteur pregnane X
RE : Réticulum endoplasmique
ROS : Espèce réactive de l'oxygène
RT3 : T3 inverse
RT4 : T4 inverse

RXR : Récepteur X du rétinoïde
SAF : Stéatose-Activité-Fibrose
SAOS : Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
SGLT-2 : Cotransporteur sodium-glucose de type 2
SHP : Petit partenaire hétérodimère
SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques
SREBP1c : Protéine 1 de liaison à l'élément régulateur des stérols
SSI : Imagerie par cisaillement supersonique
T3 : Triiodothyronine
T4 : Thyroxine
TAG : Triacylglycérol
TBI : Fer lié à la transferrine
TBO : Thrombopoïétine
TCA : Acide tricarboxylique
TGF- β : Facteur de croissance transformant bêta
TIMP-1 : Inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1
TMX : Tamoxifène
TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha
TRH : Thyrolibérine
TSH : Thyroestimuline
UCP-1 : Protéine de découplage 1
UPR : Réponse aux protéines non repliées
VCTE : Élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée
VHC : Virus de l'hépatite C
VLDL : Lipoprotéine de très basse densité
VPN : Valeur prédictive négative
VPP : Valeur prédictive positive
WAT : Tissu adipeux blanc

Table des matières

Introduction	19
Partie I : La stéato-hépatite non alcoolique (NASH)	20
I. Le foie	21
I.1. Anatomie	21
I.2. Vascularisation	22
I.3. Histologie	23
I.3.1. Les hépatocytes	23
I.3.2. Les cellules endothéliales sinusoidales	23
I.3.3. Les cellules de Küpffer	24
I.3.4. Les cellules stellaires	24
I.3.5. Les cellules NK	24
I.4. Fonctions du foie	25
I.4.1. Fonction métabolique	25
I.4.1.1. Métabolisme du glucose	25
I.4.1.2. Métabolisme des lipides	25
I.4.1.3. Métabolisme des protéines et des acides aminés	26
I.4.2. Fonction de stockage	27
I.4.2.1. Stockage du cuivre	27
I.4.2.2. Stockage du fer	27
I.4.2.3. Stockage des vitamines	27
I.4.3. Fonction de production	28
I.4.4. Fonction d'épuration	28
II. Définition de la maladie et épidémiologie	30
II.1. Définition de la maladie	30
II.2. Différents types de stéatose	30
II.2.1. Stéatose macrovésiculaire	31
II.2.2. Stéatose microvésiculaire	31
II.3. Épidémiologie	31
III. Étiologies et facteurs de risques	34
III.1. Patrimoine génétique	34
III.2. Facteurs environnementaux	34
III.2.1. Alimentation déséquilibrée	34
III.2.2. Sédentarité	34
III.3. Microbiote intestinal	35
III.3.1. La composition du microbiote	35
III.3.2. Les lipopolysaccharides	35
III.3.3. Les prébiotiques	35
III.4. Pathologies associées	37
III.4.1. Obésité	37
III.4.2. Syndrome métabolique	37
III.4.3. Diabète de type 2	38
III.4.4. Pathologies secondaires associées	38
IV. Physiopathologie	39
IV.1. L'insulino-résistance	39

IV.2. Hépatocytes stéatosiques	40
IV.2.1. Stress oxydatif	41
IV.2.2. Stress du réticulum endoplasmique	41
IV.2.3. Dysfonction mitochondriale	42
IV.3. Cellules de K�upffer et inflammation	42
IV.4. Cellules stellaires et fibrose	42
IV.5. Signaux extra-hépatiques	43
IV.5.1. La leptine	43
IV.5.2. L'adiponectine	43
IV.5.3. Facteur de nécrose tumorale	44
IV.5.4. Interleukine-6	44
V. Diagnostic	45
V.1. Bilan clinique	45
V.2. Bilan biologique	45
V.3. Biopsie hépatique	45
V.4. Tests sanguins	47
V.5. �lastom�trie	48
V.5.1. FibroScan®	48
V.5.2. Imagerie par impulsion de force de rayonnement acoustique (ARFI) et Imagerie par cisaillement supersonique (SSI)	50
V.6. Diagnostic d'élimination	50
V.6.1. Maladie alcoolique	50
V.6.2. Hépatites virales chroniques (VHC)	50
V.6.3. Maladie de Wilson	51
V.6.4. Quelques médicaments stéatogènes	51
VI. Complications	53
VI.1. Fibrose	53
VI.2. Cirrhose	54
VI.3. Carcinome hépatocellulaire	55
VI.4. Complications extra-hépatiques	56
VI.4.1. Les maladies cardiovasculaires	56
VI.4.2. Autres complications extra-hépatiques	57
Partie II : Prise en charge actuelle de la NASH et perspectives thérapeutique	58
VII. Modifications des habitudes de vie et interventions chirurgicales	59
VII.1. Règles hygiéno-diététiques	59
VII.2. Chirurgie bariatrique	60
VII.3. Transplantation hépatique	62
VIII. Agonistes GLP-1	63
VIII.1.1. Mécanisme d'action des analogues du GLP-1	63
VIII.2. Liraglutide	64
VIII.2.1. �tude LEAN	64
VIII.2.1.1. Présentation de l'étude et résultats	64
VIII.2.1.2. Effets indésirables	65
VIII.3. Sémaglutide	66
VIII.3.1. �tude SEMA-NASH	66
VIII.3.1.1. Présentation de l'étude et résultats	66
VIII.3.1.2. Effets indésirables	67

IX. Inhibiteur SGLT-2	68
IX.1.1. Empagliflozine	68
IX.1.2. Mécanisme d'action	69
IX.1.3. Études	71
IX.1.4. Effets indésirables	72
X. Agonistes PPAR α,δ,γ	73
X.1. Lanifibranor.....	74
X.1.1. Action sur la NASH.....	75
X.1.2. Étude NATIV.....	76
X.1.2.1. Présentation de l'étude et résultats	76
X.1.2.2. Effets indésirables.....	76
XI. Agoniste THR- β	77
XI.1.1. Resmetirom	77
XI.1.2. Mécanisme d'action	77
XI.1.3. Étude MAESTRO-NASH.....	80
XI.1.3.1. Présentation de l'étude et résultats	80
XI.1.3.2. Effets indésirables.....	81
XII. Agoniste FXR	82
XII.1.1. Acide obéticholique.....	82
XII.1.2. Mécanisme d'action	83
XII.2. Étude REGENERATE	85
XII.2.1.1. Présentation de l'étude et résultats	85
XII.2.1.2. Effets indésirables.....	85
XIII. Anti-oxydant.....	86
XIII.1. Vitamine E.....	86
XIII.2. Mécanisme d'action.....	87
XIII.2.1. Étude PIVENS	88
XIII.2.1.1. Présentation de l'étude et résultats	88
XIII.2.1.2. Effets secondaires.....	89
Conclusion	90
Références bibliographiques.....	91
Serment De Galien	104

Table des illustrations

Figure 1 : Face diaphragmatique du foie (4).....	21
Figure 2 : Face viscérale du foie (4).....	22
Figure 3 : Illustration du lobule hépatique (6)	24
Figure 4 : Spectre pathologique de la NAFLD (41).....	32
Figure 5 : Mécanismes de la stéatose hépatique (84).....	41
Figure 6 : Stratification des risques des patients atteints de NAFLD en fonction des résultats du FIB-4 et du VCTE (99)	49
Figure 7 : Mécanisme de fibrose hépatique (87)	54
Figure 8 : Altérations vasculaires et architecturales dans la cirrhose (116)	55
Figure 9 : Mécanismes généraux d'effets de GLP-1Ras (140).....	63
Figure 10 : Action du Liraglutide sur la NASH (144)	65
Figure 11 : Pourcentage de patients avec une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose (145).....	66
Figure 14 : Structure chimique de l'Empagliflozine (149).....	68
Figure 15 : Mécanisme d'action de l'Empagliflozine (147).....	71
Figure 16 : Variations de la graisse hépatique dans le groupe Empagliflozine et dans le groupe témoin, évalués par IRM-PDFF (162).....	72
Figure 12 : Rôles physiologiques des PPARs (164)	73
Figure 13 : Structure chimique du Lanifibranor (165)	74
Figure 17 : Structure chimique du Resmetirom (180).....	77
Figure 18 : Action du Resmetirom sur les hormones thyroïdiennes (194).....	79
Figure 19 : Efficacité du Resmetirom sur la NASH, la fibrose et le cholestérol (195).....	80
Figure 20 : Efficacité du Resmetirom sur la fibrose hépatique et les paramètres non invasifs (195).....	81
Figure 21 : Structure chimique de l'acide obéticholique (197)	82
Figure 22 : Structure chimique de la vitamine E (210).....	86
Figure 23 : Représentation schématique de la vitamine E dans le traitement de la NASH (212).....	88

Table des tableaux

Tableau 1 : Classification histologique du FLIP consortium (Score SAF) (97).....	46
Tableau 2 : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la NASH (51).....	60

Introduction

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) n'a pas de frontières géographiques, cette maladie contemporaine, silencieuse et insidieuse se propage et devient un véritable problème de santé publique.

C'est une forme progressive de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), caractérisée par une inflammation chronique et une accumulation de graisse dans les tissus hépatiques pouvant aboutir à une cirrhose et à un cancer hépatocellulaire. Cette maladie touche près de 35 millions de personnes au niveau mondial. La NASH est l'affection hépatique chronique la plus courante dans les populations occidentales. En France, le nombre de personnes atteintes de NASH s'élève à plus de 8 millions, touchant principalement les patients en surcharge pondérale ou atteints de diabète de type 2. Sans traitement, la NASH risque de devenir la première cause de transplantation hépatique devant l'hépatite C en raison de sa prévalence croissante et des nouveaux traitements antiviraux très efficaces contre l'hépatite C.

Cette maladie est en constante progression pour plusieurs raisons. Premièrement, cette pathologie est imputable à notre mode de vie actuel caractérisé par la sédentarité et la malnutrition. Deuxièmement, la NASH est une maladie silencieuse. La souffrance hépatique ne provoque ni douleurs, ni symptômes, dans sa forme précoce ce qui rend la détection plus tardive et souvent plus grave et menaçante. Troisièmement, la stéatose hépatique non alcoolique est encore très mal connue à la fois des patients mais aussi de certains professionnels de santé. Finalement, aucun médicament n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour traiter la NASH. Tous ces facteurs retardent son diagnostic et compliquent sa prise en charge.

Quel est l'état des lieux de la prise en charge de la NASH ?

Pour répondre à cette problématique, dans une première partie, nous définirons la NASH et nous détaillerons les caractéristiques du foie, organe multifonctionnel, ensuite nous présenterons la maladie avec son épidémiologie, ses étiologies et ses facteurs de risque et pour terminer nous approfondirons sa physiopathologie, son diagnostic et ses complications.

Dans une seconde partie, nous évoquerons les solutions actuelles proposées aux patients pour enrayer la progression de la maladie avec notamment les règles hygiéno-diététiques, la chirurgie bariatrique et la transplantation hépatique pour les cas les plus graves.

Nous nous intéresserons surtout aux aspects thérapeutiques et pharmacologiques de quelques traitements prometteurs, actuellement en essais cliniques. Nous avons sélectionné sept molécules qui sont, pour la plupart, à un stade avancé de recherche. Trois de ces molécules font déjà partie de l'arsenal thérapeutique du diabète de type 2.

Partie I : La stéato-hépatite non alcoolique (NASH)

I. Le foie

I.1. Anatomie

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain. Il pèse en moyenne 1,5 kilogrammes ce qui représente jusqu'à 2 à 5% du poids total du corps humain en moyenne. (1)(2)

Le foie se situe sous le diaphragme, occupe tout l'hypochondre droit et s'étend dans l'épigastre et dans l'hypochondre gauche. (3)

Il est de couleur rouge brun et se divise en deux lobes droit et gauche. Le lobe gauche est le plus étroit. Le lobe droit est grand et épais (70% de la masse hépatique) et présente deux parties saillantes : le lobe caudé sur sa face diaphragmatique et le lobe carré sur sa face viscérale. (3)

Le foie possède deux faces principales : la face supérieure diaphragmatique et la face inférieure viscérale.

La face diaphragmatique est divisée en deux lobes droit et gauche par l'insertion du ligament suspenseur du foie ou ligament falciforme. Cette face est convexe et lisse et est en contact avec le diaphragme. Elle se divise en quatre parties. Les parties antérieure, supérieure et droite sont entièrement recouvertes de péritoine. La partie postérieure est fixée au diaphragme par une zone non péritonisée qui s'appelle l'area nuda. (3)(4)

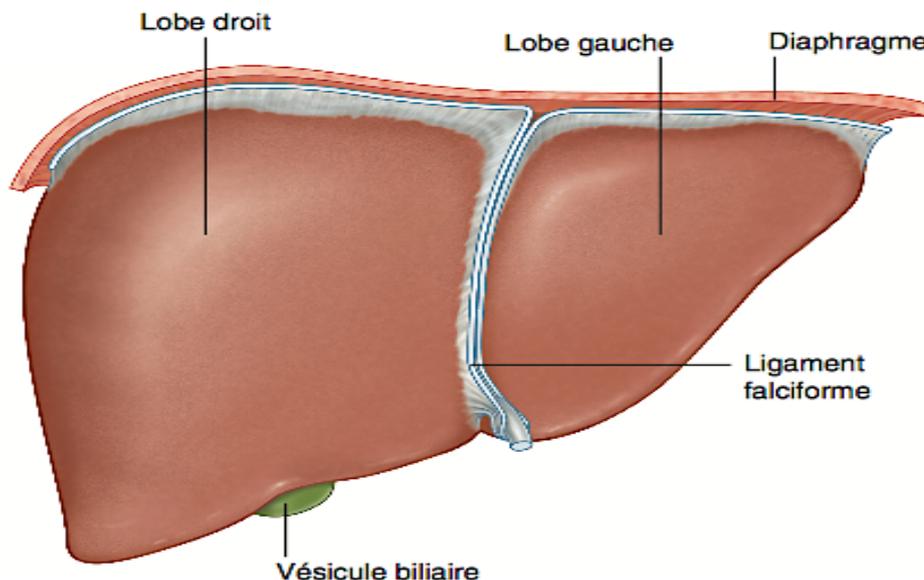


Figure 1 : Face diaphragmatique du foie (4)

La face inférieure, dite viscérale est quant à elle, parcourue par trois sillons : deux sillons sagittaux droits et gauches et un sillon transversal aussi appelé hile du foie. Ce dernier délimite le lobe carré et le lobe caudé. (3) Le hile du foie permet l'insertion de l'artère hépatique et de la veine porte. (5)

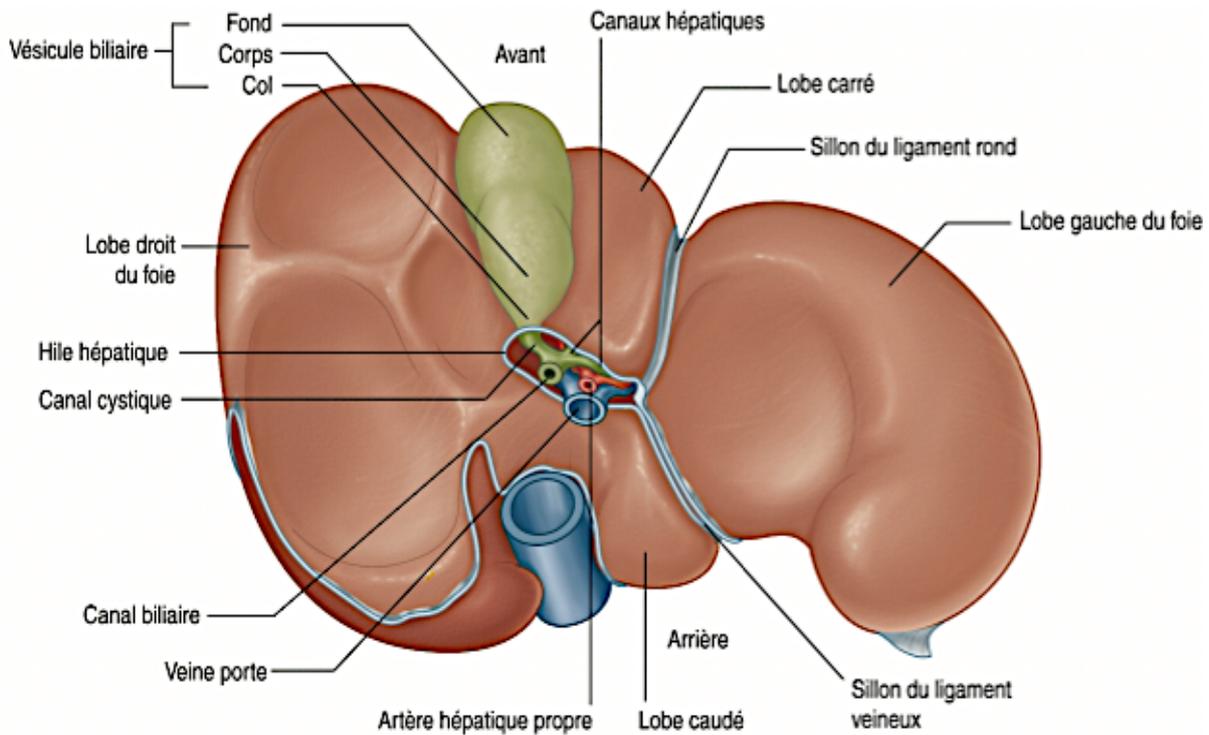


Figure 2 : Face viscérale du foie (4)

Le foie est recouvert partiellement d'une tunique séreuse et totalement d'une tunique fibreuse anciennement appelée la capsule de Glisson. Il est constitué d'un stroma et d'un parenchyme. Le stroma est composé d'un tissu conjonctif lâche qui sépare les lobules hépatiques. (3)

Le parenchyme hépatique est constitué de lamelles formées d'une seule couche d'hépatocytes. Ces lamelles sont anastomosées entre elles et se disposent radialement autour d'une veine centrale. (3) L'unité fonctionnelle du foie, de forme cylindrique hexagonale, est appelée espace porte ou lobule. Le foie contient environ 1 à 1,5 millions de lobules hépatiques. Chaque lobule est traversé par une veine centro-lobulaire. Les veines centro-lobulaires se réunissent pour former les veines sus-hépatiques. Les lobules sont séparés les uns des autres par des espaces inter-lobulaires. Au niveau de ces espaces inter-lobulaires et à la jonction de trois lobules se trouve un canal portal. Chaque canal portal se compose d'une veinule porte, d'une artériole hépatique et d'un canal biliaire intrahépatique. (2)(6)

I.2. Vascularisation

Cet organe est l'un des plus vascularisés du corps humain. Il contient plus de 10% du volume sanguin total du corps. Le sang est transporté au foie par deux vaisseaux : l'artère hépatique et la veine porte. La veine porte naît de la réunion de la veine mésentérique supérieure et inférieure et de la veine splénique. Le sang véhiculé par la veine porte provient de l'estomac, des intestins, de la rate et du pancréas. Ce sang quitte le foie en se jetant dans la veine cave inférieure. (5)

Les lobules hépatiques comportent des milliers d'hépatocytes autour desquels circulent les vaisseaux sanguins et les canaux biliaires. Le sang arrive au foie en débouchant dans le lobule hépatique au niveau d'une triade portale. (7)

Le volume de sang drainé par le foie représente 25% du débit cardiaque. La veine porte amène au foie 70% du débit sanguin et 40% d'oxygène. Dans une moindre mesure, l'artère hépatique transporte 30% du débit sanguin et 60% d'oxygène. (8)

Le foie n'est pas parcouru que par des vaisseaux sanguins mais aussi par des voies biliaires. Les canaux biliaires drainent la bile à contre-courant du sang. Cette bile produite dans les cellules du foie ressort par le canal hépatique commun qui deviendra le canal cholédoque après unification avec le canal cystique. Le canal cholédoque débouche dans le duodénum afin d'utiliser la bile pour la digestion. (4)(5)

I.3. Histologie

Au niveau histologique, le foie est considéré comme le deuxième organe le plus complexe du corps humain après le cerveau. Le réticulum endoplasmique lisse et rugueux représente 15% du volume cellulaire et il y a environ 30 lysosomes et 500 peroxysomes par cellule. Les mitochondries sont nombreuses : environ 1000 par hépatocyte. Un hépatocyte produit 15ml/kg/jour de bile chez l'homme. (8)

Il existe deux grands types de cellules dans le foie, les cellules parenchymateuses et les cellules non parenchymateuses. Les cellules parenchymateuses sont représentées majoritairement par les hépatocytes. Parmi les cellules non parenchymateuses, les cellules sinusoidales prédominent et constituent 35 % du nombre total de cellules et 17 % du volume total du foie. Elles comprennent les cellules endothéliales sinusoidales du foie (LSEC), les cellules de Küpffer (KC), les cellules stellaires hépatiques (HSC) et les cellules NK hépatiques. (1)

I.3.1. Les hépatocytes

Les hépatocytes représentant 60% du nombre total de cellules et 80% du volume total du foie. On les retrouve au centre des lobules hépatiques, ils sont organisés en plaques cellulaires, entre lesquelles se trouvent les capillaires hépatiques et des canaux sanguins appelés sinusoides. (1)

I.3.2. Les cellules endothéliales sinusoidales

Les cellules endothéliales sinusoidales du foie sont le deuxième type cellulaire le plus abondant du foie après les hépatocytes (20% du volume du foie). (8) Elles forment la paroi sinusoidale et représentent l'interface entre le sang et les cellules de Küpffer d'une part et les hépatocytes et les cellules stellaires hépatiques d'autre part. En plus de leur rôle de barrières physiques, elles contribuent également à de nombreuses fonctions physiologiques, notamment le transport des métabolites, l'inflammation et l'angiogenèse. Elles ont la plus grande capacité d'endocytose de toutes les cellules humaines. Dans des conditions physiologiques, elles inhibent la vasoconstriction intra-hépatique et la fibrose, permettant aux cellules stellaires de rester dans un état quiescent. Dans des conditions pathologiques, comme lors de la NASH, elles perdent leurs propriétés protectrices et favorisent l'angiogenèse et la vasoconstriction. (9)

I.3.3. Les cellules de Küpffer

Les cellules de Küpffer représentent 15% des cellules du foie et 30% des cellule sinusoidales, elles sont dérivées des monocytes circulants. Leur principale fonction est la phagocytose. Ces cellules produisent des cytokines. (8) Les cellules de Küpffer, macrophages spécialisés du foie, résident également dans les sinusoides et sont essentiels à la réponse hépatique aux pathogènes. Les cellules de Küpffer apparaissent comme étant un régulateur essentiel des lésions hépatiques et de la cicatrisation des plaies. (10)

I.3.4. Les cellules stellaires

Les cellules stellaires hépatiques sont des péricytes résidant dans l'espace péri-sinusoidal (espace de Disse) et sont entourées par les hépatocytes et les cellules endothéliales sinusoidales du foie. Elles représentent 5% de l'ensemble des cellules du foie et 10 à 25% des cellules sinusoidales du foie. Elles sécrètent une variété de protéines de la matrice extracellulaire (MEC) et contiennent des gouttelettes lipidiques riches en vitamine A. Elles permettent le stockage des graisses. Elles sont un acteur majeur dans la régénération cellulaire, la fibrogenèse hépatique et la cirrhose. (1)(6)

Une lésion hépatique stimule la transdifférenciation des cellules stellaires hépatiques quiescentes en cellules prolifératives, migratoires et contractiles de type myofibroblastique. (11)

I.3.5. Les cellules NK

Les cellules NK hépatiques sont peu nombreuses et représentent seulement 5% des cellules sinusoidales du foie. Ce sont les cellules tueuses naturelles et spécifiques du foie. Elles ont la capacité d'éliminer les cellules malignes entrantes. (1)

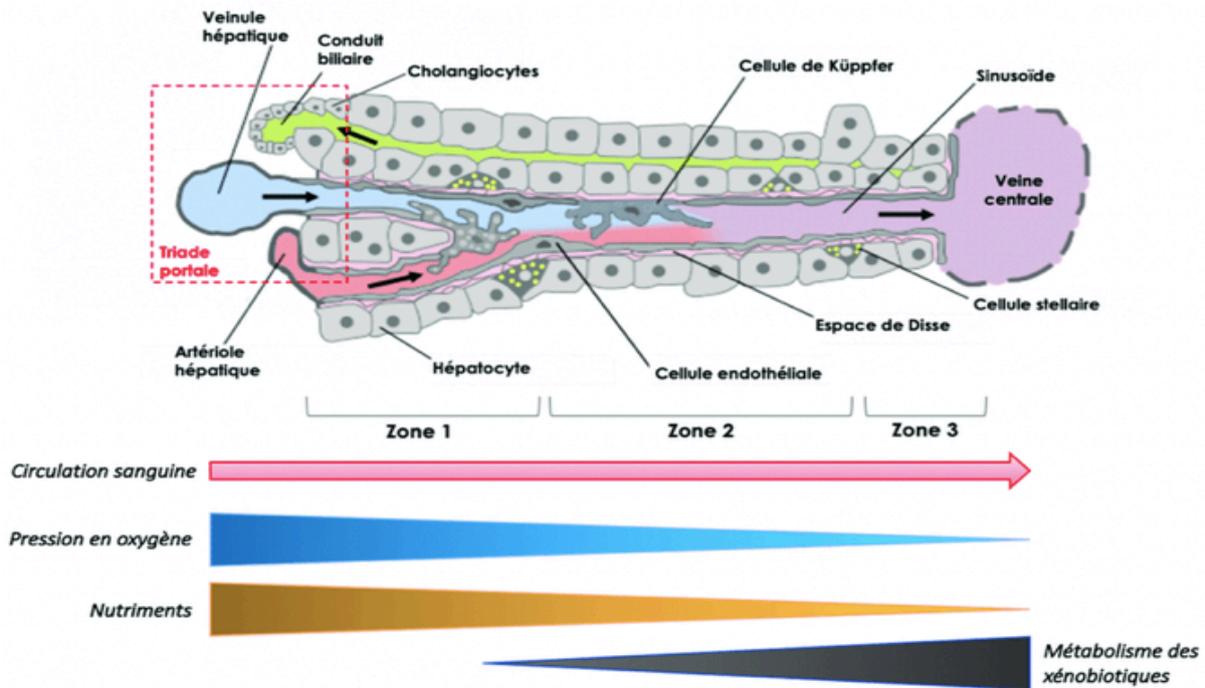


Figure 3 : Illustration du lobule hépatique (6)

I.4. Fonctions du foie

Le foie est un organe fascinant qui remplit un grand nombre de fonctions indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Il transforme les glucides et les lipides en énergie. Il assure leur stockage et leur libération en fonction des besoins de l'organisme. Le foie produit de nombreuses protéines grâce à l'énergie libérée par le métabolisme des glucides et des lipides. Il joue un rôle crucial dans la détoxification de l'organisme notamment avec l'alcool et de nombreux xénobiotiques, qui, sans le métabolisme hépatique pourraient être toxiques. Il participe à la biotransformation d'un nombre majeur de médicaments, facilitant ainsi leur élimination secondaire ou permettant, dans certains cas, leur activation métabolique. Enfin, le foie élimine ses déchets par les canaux biliaires dans lesquels sont déversés les résidus toxiques issus des transformations opérées. Il utilise la bile ainsi produite pour décomposer les aliments et favoriser leur digestion. On peut qualifier cet organe vital d'usine de transformation biochimique.

I.4.1. Fonction métabolique

I.4.1.1. Métabolisme du glucose

Le foie est un organe central dans le métabolisme des glucides grâce à son rôle dans le maintien de la normoglycémie.

Pendant la période post-prandiale, un pic glycémique est généré par le passage des nutriments tels que le glucose, les acides aminés et les lipides dans la circulation sanguine. Au niveau du pancréas, il se produit une sécrétion d'insuline par les cellules β et une diminution de sécrétion du glucagon par les cellules α . Les variations de ces hormones font entrer l'organisme vers un état métabolique particulier, appelé anabolisme, qui contribue à la transformation et au stockage des glucides et des lipides absorbés lors de la digestion sous la forme respectivement de glycogène et d'acides gras. Une partie du glucose entré dans les hépatocytes via le transporteur GLUT2, est transformé en glycogène par le processus de glycogénogenèse. (12) L'autre partie du glucose est métabolisée par le foie en pyruvate grâce à la glycolyse. Ce pyruvate est ensuite oxydé pour générer de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) au cours du cycle de Krebs, suivi de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) au sein des mitochondries. (13)

En période de jeûne, la glycémie diminue, ce qui entraîne une inversion du rapport insuline/glucagon. L'organisme entre en phase de catabolisme pour maintenir une glycémie, à environ 6 mmol/L. Les organes périphériques continuent à être alimentés en glucose pour maintenir l'homéostasie énergétique. Le foie utilise le glycogène stocké pour produire du glucose, lors de la glycogénolyse. Il favorise aussi une nouvelle synthèse du glucose à partir du lactate, du pyruvate, du glycérol et des acides aminés lors de la néoglucogenèse. (14)

I.4.1.2. Métabolisme des lipides

Le foie est essentiel au métabolisme des lipides. En effet, il synthétise le cholestérol, il effectue la lipogenèse pour produire des triglycérides et il forme les lipoprotéines qui servent de vecteurs de transport pour les acides gras et les hormones stéroïdes.

Lorsque les glucides sont abondants, le foie utilise non seulement le glucose comme principal carburant métabolique mais convertit aussi le glucose en acides gras. Les acides gras utiles aux hépatocytes proviennent de la circulation sanguine, du tissu adipeux et de la digestion des aliments.

Le système de synthèse et de sécrétion biliaire du foie permet une absorption efficace des lipides issus de la digestion. Les chylomicrons sont assemblés à partir de lipoprotéines et de lipides digérés dans l'intestin avant de passer par le système lymphatique pour rejoindre la circulation. Les acides gras sont ensuite extraits des restes de chylomicrons par la lipoprotéine lipase au niveau du foie et de tissus périphériques. Ces acides gras sont ensuite transportés dans les hépatocytes par l'intermédiaire d'un certain nombre de protéines de transport. (15)

Les produits glycolytiques sont utilisés pour synthétiser des acides gras via la lipogenèse de novo (LDN). Les acides gras sont ensuite estérifiés avec du glycérol 3-phosphate pour générer du triacylglycérol (TAG) ou avec du cholestérol pour produire des esters de cholestérol. Les TAG et les esters de cholestérol sont soit stockés dans les hépatocytes sous forme de gouttelettes lipidiques, soit sécrétés dans la circulation par le biais de particules appelées very low density lipoprotéine (VLDL). Les acides gras sont également incorporés dans les phospholipides, composant essentiel des membranes cellulaires et dans la couche superficielle des gouttelettes lipidiques, des VLDL et des particules biliaires. (13)

Cette capacité de manipulation des lipides par le foie est essentielle pour l'absorption d'un certain nombre de vitamines liposolubles. En l'absence d'une absorption et d'une sécrétion appropriées des lipides hépatiques, des carences en vitamines peuvent survenir au niveau du corps entier ou d'un organe spécifique.

À jeun ou pendant l'exercice, les substrats combustibles (par exemple, le glucose et les TAG) sont libérés par le foie dans la circulation et métabolisés par les muscles, le tissu adipeux et d'autres tissus extra-hépatiques. Le tissu adipeux produit et libère des acides gras non estérifiés (AGNE) et du glycérol par lipolyse. Le muscle décompose le glycogène et les protéines et libère du lactate et de l'alanine. L'alanine, le lactate et le glycérol sont acheminés vers le foie et utilisés comme précurseurs pour synthétiser le glucose (gluconéogenèse). Le jeûne favorise la β -oxydation mitochondriale des AGNE qui fournit de l'énergie pour les hépatocytes et permet de générer des corps cétoniques, tel que le β -hydroxybutyrate, l'acétoacétate et l'acétone, lors de la céto-genèse mitochondriale. Les corps cétoniques permettent par la suite de fournir un carburant métabolique pour les tissus extra-hépatiques. La libération de cétones par le foie empêche la formation excessive d'intermédiaires du cycle de l'acide tricarboxylique et protège ainsi le statut oxydatif. (13)

I.4.1.3. Métabolisme des protéines et des acides aminés

La synthèse et la dégradation des protéines sont essentielles à toutes les fonctions cellulaires et organiques. En tant qu'organe de synthèse des protéines, le foie est responsable de 85 à 90 % du volume des protéines circulantes. Parmi les protéines sécrétées, l'albumine est la plus abondante. Cette protéine est essentielle au maintien du volume sanguin et transporte un certain nombre de substances chimiques telles que les lipides et les hormones. (15)

Le foie est essentiel dans le maintien de l'hémostase. Il synthétise un grand nombre de facteurs de la coagulation : le fibrinogène, la prothrombine, les facteurs V, VII, VIII, IX, X, XI et XIII. (2)

Le foie a la capacité de décomposer les protéines et de métaboliser les acides aminés qui les composent. Le métabolisme des acides aminés peut fournir de l'énergie à l'hépatocyte mais l'élimination de déchets azotés est nécessaire. Le cycle de l'urée du foie est l'un des mécanismes qui permet d'éliminer les molécules azotées réactives. Le squelette carboné de certains acides aminés spécifiques peut être incorporé dans le cycle de l'acide tricarboxylique

pour servir de substrats gluconéogènes. Les acides aminés provenant de tissus tels que les muscles squelettiques et l'intestin peuvent être convertis en glucose. Cette conversion des acides aminés gluconéogènes en glucose est utile pour l'homéostasie du glucose et pour fournir l'énergie aux organes dépendants du glucose en période de jeûne prolongé. (15)

I.4.2. Fonction de stockage

I.4.2.1. Stockage du cuivre

Le cuivre est un oligo-élément essentiel pour de nombreux processus biologiques. Après son absorption hépatique, le cuivre peut être stocké dans les hépatocytes, sécrété dans le plasma ou excrété dans la bile. La voie biliaire représente la principale voie d'excrétion du cuivre et explique en grande partie son renouvellement hépatique. Le cuivre retenu par les hépatocytes est principalement lié à des protéines spécifiques de liaison aux métaux, principalement la métallothionéine. (16)

I.4.2.2. Stockage du fer

Les hépatocytes sont capables de synthétiser une grande quantité de ferritine, une protéine de stockage du fer. De ce fait, les hépatocytes sont un lieu de stockage majeur pour le fer absorbé. Le foie produit également la majeure partie de la transferrine, située dans le plasma pour lier le fer absorbé. Dans le sang, la majeure partie du fer présent est liée à la transferrine, appelée fer lié à la transferrine (TBI), mais un petit pool est également présent sous forme de NTBI. Le NTBI semble être le principal contributeur à la charge en fer des hépatocytes lorsque la transferrine est saturée. De plus, les hépatocytes du foie agissent comme des régulateurs centraux de l'homéostasie du fer en produisant et en libérant l'hepcidine. Elle est sécrétée dans la circulation sanguine et inhibe la libération de fer par plusieurs cellules comme les hépatocytes, les macrophages et les cellules de Küpffer. (17)

I.4.2.3. Stockage des vitamines

La majorité de la vitamine A corporelle totale est stockée dans le foie sous forme d'esters d'acides gras à longue chaîne de rétinol, servant de source principale de rétinoïdes aux tissus. Les hépatocytes sont impliqués dans la synthèse de la protéine de liaison au rétinol qui transfère le rétinol à d'autres tissus. Plus de 80 % des rétinoïdes hépatiques sont stockés dans des gouttelettes lipidiques de cellules stellaires hépatiques. Les CSH sont capables à la fois d'absorber et de libérer du rétinol en fonction des besoins de l'organisme. (18)

Le folate est une vitamine B hydrosoluble qui joue un rôle essentiel dans les réactions de transfert d'un carbone impliquées dans la biosynthèse des acides nucléiques, les réactions de méthylation et le métabolisme des acides aminés soufrés. Le foie est le principal organe responsable du stockage et du métabolisme des folates. (19)

I.4.3. Fonction de production

L'angiotensinogène (AGT) est un polypeptide constitué de 485 résidus d'acides aminés qui peut être clivé pour générer de l'angiotensine I, de l'angiotensine II et d'autres peptides d'angiotensine du système rénine-angiotensine. L'AGT est exprimée dans plusieurs organes mais l'AGT dérivé des hépatocytes représente jusqu'à 90 % de l'AGT circulant. (20)

Le foie joue un rôle important dans la production d'hormones hématopoïétiques. Il agit comme le principal site de synthèse de l'érythropoïétine (EPO) au stade fœtal, et c'est l'organe prédominant producteur de thrombopoïétine (TPO) tout au long de la vie. Contrairement à celle de l'EPO, la synthèse hépatique de la TPO est peu influencée par des signaux externes. Les hépatocytes expriment le gène TPO de manière constitutive, c'est-à-dire quel que soit le taux de plaquettes dans le sang. (21)

Les cellules du foie sécrètent de la bile de façon continue. La bile contient de la bilirubine, des acides biliaires, du cholestérol, ces composants interviennent dans la digestion des graisses qui se déroule dans l'intestin grêle.

I.4.4. Fonction d'épuration

Certaines substances qui arrivent au foie sont toxiques pour l'organisme : le rôle du foie est de dégrader ces substances en produits non-toxiques. Les produits liposolubles sont ensuite reversés dans la bile, puis dans l'intestin, et éliminés dans les selles. Les produits hydrosolubles sont reversés dans le sang qui les mène jusqu'aux reins pour être éliminés par les urines.

L'ammoniaque, qui est naturellement produite par le côlon lors de la décomposition du contenu digestif, possède une forte toxicité neurologique. Menée au foie par la veine porte, celle-ci est dégradée par les cellules hépatiques en urée, puis éliminée dans les urines.

Le foie joue aussi un rôle essentiel dans le cycle de décomposition de l'hémoglobine. Les globules rouges ont une durée de vie d'environ 120 jours. À l'issue de cette période, ils sont détruits dans la rate où la dégradation de l'hémoglobine produit de la bilirubine libre. La bilirubine libre est toxique et peut être nocive. Elle parvient au foie par voie sanguine et y est transformée en bilirubine conjuguée, non toxique. Elle est ensuite déversée dans la bile, dont elle est un des composants majeurs.

L'alcool ingéré parvient aussi pour l'essentiel jusqu'au foie. Absorbé par les cellules hépatiques, il est transformé en acétaldéhyde puis en acétate. Ces substances sont reversées dans le sang et éliminées par voie rénale. Mais l'éthanol et l'acétaldéhyde ont un effet toxique sur les cellules hépatiques. Elles possèdent des propriétés chimiques qui perturbent gravement leur fonctionnement.

Le foie joue un rôle très important dans le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques, et plus particulièrement des médicaments. En effet, après ingestion d'une substance et absorption gastro-intestinale, un premier passage hépatique est obligatoire avant d'atteindre la circulation sanguine. De plus, le foie possède un ensemble d'enzymes de métabolisme de ces xénobiotiques (EMX) qui font de lui un organe capital dans la détoxification mais également une cible privilégiée lors de la formation de métabolites réactifs suite au métabolisme de certaines substances. Le foie est donc sujet à de nombreuses études

pharmacologiques et toxicologiques avec les différentes étapes du devenir du médicament qui regroupent l'absorption de la molécule, sa distribution dans l'organisme, son métabolisme et son élimination.

La distribution d'un xénobiotique dépend généralement de l'origine de l'exposition. Lorsqu'un xénobiotique est ingéré, il y a un effet de premier passage hépatique avant d'être distribué dans la circulation sanguine et au reste de l'organisme. Une exposition par absorption pulmonaire engendre une distribution à l'ensemble de l'organisme avant d'atteindre le foie et être métabolisé. De plus, les propriétés physico-chimiques du xénobiotique telle que sa masse molaire, sa solubilité ou son degré d'ionisation peuvent jouer sur les mécanismes d'absorption et de distribution de celui-ci. Par exemple, les molécules de petite taille ainsi que les composés lipophiles franchissent plus facilement les membranes, contrairement aux molécules ionisées. (22) (23)

Le métabolisme des xénobiotiques se déroule en plusieurs phases. La phase 0 correspond à l'étape d'entrée du xénobiotique dans la cellule qui peut se faire par diffusion simple ou par l'intermédiaire de transporteurs membranaires. S'ensuit une prise en charge par différentes enzymes du métabolisme des xénobiotiques qui sont catégorisées en 3 groupes : les enzymes de phase I, les enzymes de phase II et les transporteurs membranaires qui sont des pompes à efflux pour exporter les molécules ou ses métabolites hors de la cellule. Les phases I et II permettent généralement de réaliser différentes réactions pour rendre les molécules plus faciles à éliminer par l'organisme et/ou moins actives. Les réactions de phase I sont des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Elles consistent majoritairement à rendre le composé plus hydrophile et fournir des sites réactifs pour les réactions de conjugaison de la phase II. On les appelle les réactions de fonctionnalisation. Les réactions de phase II transfèrent sur un site réactif des groupes sulfate, méthyl, acétyl ou glucuronate afin d'augmenter l'hydrosolubilité de la molécule. Les composés hydrophiles sont plus facilement exportés hors de la cellule par les pompes à efflux de la phase III, avant de se lier à des protéines de transport pour être éliminés via l'urine ou la bile. (24)

Les enzymes hépatiques les plus importantes impliquées dans le métabolisme des composés étrangers peuvent être divisées en deux groupes : les enzymes de phase I qui catalysent la modification directe de la structure primaire des composés et les enzymes de phase II qui catalysent la liaison covalente à un ligand polaire. La majorité du métabolisme de phase I est catalysée par une importante famille d'enzymes, les cytochromes P-450. Ces enzymes, au sein de trois familles de gènes P450 distinctes (CYP1, CYP2, CYP3), sont importantes pour la majorité des phases. Chaque famille contient plusieurs membres qui sont hautement homologues les uns aux autres en termes de séquence d'acides aminés mais diffèrent dans leur capacité à se lier et à métaboliser des xénobiotiques spécifiques. Les enzymes impliquées dans la phase de conjugaison sont des transférases. (25)

II. Définition de la maladie et épidémiologie

II.1. Définition de la maladie

La NASH est décrite pour la première fois par Ludwig *et al.* en 1980. Les auteurs retrouvent dans cette maladie hépatique chronique des lésions histologiques similaires à celles de la maladie alcoolique du foie chez 20 patients sans consommation d'alcool excessive (<30g/j chez l'homme et <20g /j chez la femme). La biopsie hépatique met en évidence une stéatose macrovésiculaire modérée à sévère avec une inflammation lobulaire, des corps de Mallory, une fibrose périsinusoïdale et une cirrhose. Ludwig décide de diviser les patients selon leur étiologie en deux groupes : les causes primaires (obésité) et secondaires (digestives, médicamenteuses...) (26)

Sans le savoir, Ludwig *et al.* découvrent « la stéatohépatite non alcoolique » qui devient quelques années plus tard l'une des maladies hépatiques les plus fréquentes dans le monde.

La stéatose hépatique non-alcoolique (équivalent du terme anglais *non alcoholic fatty liver disease* [NAFLD]) regroupe un large spectre de lésions hépatiques qui s'étend de la stéatose isolée ou accompagnée d'une inflammation lobulaire minime (en anglais *non alcoholic fatty liver* [NAFL]) à la stéatohépatite non alcoolique (en anglais *non alcoholic steatohepatitis* [NASH]).

La NAFLD est caractérisée par une accumulation excessive de graisses dans le foie, liée à l'insulinorésistance. La NASH correspond à la forme agressive de la NAFLD et est définie à l'histologie par la présence de vésicules lipidiques dans plus de 5% des hépatocytes ou à l'imagerie par une fraction de graisses > 5,6% associée à une inflammation lobulaire et à des lésions de souffrance hépatocytaire (ballonisation).

La NASH favorise l'accumulation de fibrose dans le parenchyme hépatique. C'est un trouble hépatique progressif pouvant entraîner une cirrhose, une insuffisance hépatique, un carcinome hépatocellulaire et un risque cardiovasculaire accru. (27)

Chez l'adulte, la NAFLD et la NASH sont associées à une insulinorésistance dans la majorité des cas. Ses manifestations phénotypiques sont essentiellement les affections faisant partie du syndrome métabolique : le diabète de type 2, l'obésité, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie et l'hypertriglycéridémie. (28)

La NAFLD est considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique. (29)

II.2. Différents types de stéatose

Il existe deux morphologies à la stéatose hépatique : la forme macrovésiculaire, plus commune et majoritaire bénigne, et la forme microvésiculaire, plus rare mais avec un risque plus sévère pour le patient.

La stéatose dans la NAFLD est généralement macrovésiculaire, La stéatose microvésiculaire représente environ 10 % des biopsies de patients atteints de NAFLD. (30)

II.2.1. Stéatose macrovésiculaire

La stéatose macrovésiculaire est la forme la plus commune dans les maladies hépatiques alcooliques et non alcooliques. Elle peut également être induite par les médicaments impliquant plusieurs mécanismes notamment l'inhibition de la β -oxydation mitochondriale, l'inhibition de la protéine microsomale de transfert des triglycérides, l'augmentation de l'absorption cellulaire des acides gras et enfin la stimulation de la synthèse des lipides par des facteurs de transcription lipogéniques (PXR, PPAR γ). (31)

Morphologiquement elle se définit par une large gouttelette lipidique poussant le noyau vers la périphérie de la cellule. Cette forme est également retrouvée chez les patients en surpoids et obèses.

À ce stade, cette lésion du foie est relativement bénigne et réversible à court terme avec potentiellement la présence d'une hépatomégalie. Cependant, une stéatose macrovésiculaire chronique peut évoluer en stéatohépatite puis poursuivre son évolution vers la cirrhose. (32)

II.2.2. Stéatose microvésiculaire

La forme microvésiculaire se caractérise par l'accumulation de gouttelettes beaucoup plus petites et uniformes, dispersées dans les hépatocytes et laissant le noyau en position centrale. La stéatose microvésiculaire peut être généralement observée dans des cas cliniques potentiellement mortels, associée à une encéphalopathie hépatique et à une insuffisance hépatique aiguë. Des formes moins sévères d'atteinte microvésiculaire sont généralement bien tolérées. (33)

La stéatose microvésiculaire est liée à une altération sévère de la β -oxydation mitochondriale des acides gras. Les acides gras non estérifiés sont peu oxydés par les mitochondries et vont subir une estérification accrue en triglycérides qui s'accumulent. (31)

II.3. Épidémiologie

En raison de l'épidémie mondiale d'obésité, la NAFLD est devenue la première cause de maladie chronique du foie. (34) La prévalence de la NAFLD atteint désormais 25% de la population mondiale et touche aussi bien les pays occidentaux que les pays en voie de développement. 15 à 20% des personnes ayant une NAFLD auraient une NASH. 3 à 5% de la population mondiale seraient donc atteints de NASH. (35) La NAFLD/NASH est l'une des maladies hépatiques chroniques les plus courantes et augmente les coûts directs et indirects des soins de santé sur 5 ans d'environ 26 %. (36) La prévalence de la NAFLD augmente chez les sujets âgés, surtout chez les hommes entre 40 et 65 ans. (37)

Angulo *et al.* ont montré que la prévalence de la NAFLD varie selon l'origine ethnique, affectant 45% des Hispaniques, 33% des Caucasiens et 24% de Afro-Américains. Chez les Caucasiens, la NAFLD est plus fréquente chez les hommes (42%) que chez les femmes (24%), mais il n'y a pas cette différence chez les Afro-Américains et les Hispaniques. (38)

Younossi *et al.* ont réalisé une étude qui a permis de montrer que l'estimation groupée de la prévalence globale de la NASH parmi les patients atteints de NAFLD ayant subi une biopsie

était de 59 %. Ils ont ensuite stratifié leurs résultats pour avoir une vision sur les différents continents. Parmi ceux ayant subi une biopsie, la prévalence en Asie était de 63%, en Europe de 69% et en Amérique du nord de 61%. Concernant les facteurs de risque, les estimations de la prévalence globale de l'obésité étaient de 82% pour la NASH contre 51% pour la NAFLD. La prévalence globale du diabète est 44% pour la NASH contre 23% pour la NAFLD. La dyslipidémie est présente chez 72% des patients atteints de NASH contre 41% des patients atteints de NAFLD. 83% des patients atteints de NASH présentent une hypertriglycéridémie contre 41% de ceux atteints de NAFLD. L'hypertension artérielle, qui est un facteur de risque cardiovasculaire est retrouvée chez 68% des patients ayant une NASH contre 39% de ceux ayant une NAFLD. Pour terminer, le syndrome métabolique touche 71% des patients avec une NASH contre 43% des patients avec une NAFLD. (35)

La NASH est responsable de l'apparition d'une fibrose hépatique et de cirrhose (15 % à 5 ans) (39) pouvant se compliquer d'un carcinome hépatocellulaire. (40) Le pourcentage de progression de la NASH vers une fibrose est de 41%. (35)(41)

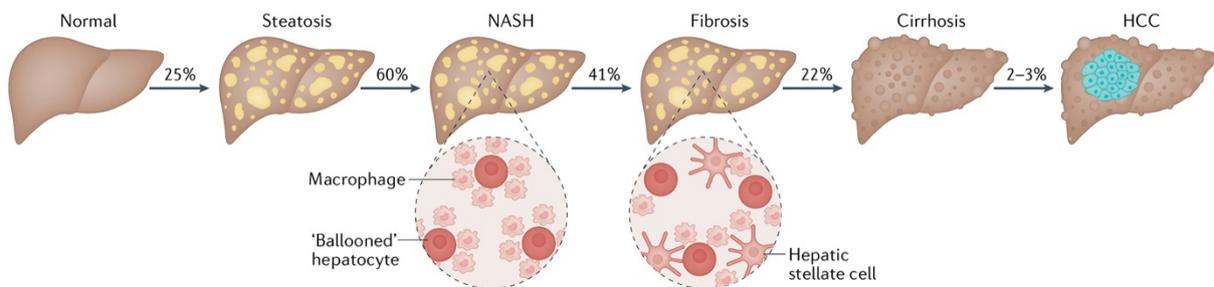


Figure 4 : Spectre pathologique de la NAFLD (41)

La NASH est la cause la plus fréquente de fibrose et de cirrhose chez les patients présentant une augmentation inexpiquée de l'alanine aminotransférase. (36) Il existe jusqu'à 10% de cirrhose au moment du diagnostic de NASH. Les lésions histologiques sont nettement moins marquées avec une diminution de la stéatose et des lésions nécrotico-inflammatoires, aboutissant à un tableau de cirrhose non active, d'étiologie indéterminée. C'est grâce à l'association entre les facteurs de risque, les caractéristiques cliniques et anatomopathologiques que la cirrhose NASH peut être diagnostiquée. (42) 5% des patients atteints de NASH développent des complications de la maladie hépatique au stade terminal. (36) La progression vers la cirrhose est plus importante en cas d'activité cytolitique significative. Ainsi, la perturbation des transaminases au cours du suivi reflète l'activité de la maladie et son évolutivité vers la fibrose (42). Actuellement, la perte de poids et la diminution du tour de taille sont identifiées comme des facteurs protecteurs contre l'aggravation histologique. (43) La médiane de survie de 48 % à 10 ans des patients avec une cirrhose NASH est similaire, voire supérieure aux patients avec une cirrhose virale C active. Les patients avec une cirrhose NASH ont toutefois une mortalité cardiovasculaire plus importante. (44)

Les patients avec une NAFLD/NASH ont un risque de mortalité plus élevé que la population générale. La surmortalité repose essentiellement sur l'augmentation des événements cardiovasculaires et hépatiques. (45) Les patients ont entre 4,4 (46) et 13,6 fois plus de risques cardiaques. (47) Les patients atteints de la NAFLD ont une athérosclérose plus sévère que les patients sains. (48) Les études épidémiologiques indiquent que, contrairement à la simple stéatose, la NASH est associée à une mortalité hépatique 10 fois plus élevée (3% vs 0,2%, respectivement) et un risque multiplié par deux de décès cardiovasculaire par rapport à une population générale (16% vs 8%). (45)

III. Étiologies et facteurs de risques

III.1. Patrimoine génétique

Notre patrimoine génétique peut être à l'origine du développement d'une stéatohépatite non alcoolique du foie et influencer son évolution. Pour le moment, deux variants de gènes ont été étudiés et identifiés :

- Le variant I148M du gène *PNPLA3* est associé à des formes plus sévères de la maladie. (49)
- Le variant E167K du gène *TM6SF2* entraîne un risque accru de développer une NASH progressive mais protègerait contre les maladies cardiovasculaires. (50)

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. (51)

III.2. Facteurs environnementaux

III.2.1. Alimentation déséquilibrée

Une alimentation déséquilibrée c'est-à-dire riche en calories, en acides gras saturés, en sucres raffinés et en fructose entraîne une accumulation de triglycérides hépatiques, affecte la sensibilité à l'insuline et le métabolisme postprandial des triglycérides et augmente l'activité anti-oxydante. Tous ces facteurs conduisent à la naissance de la NASH.

L'alimentation déséquilibrée et la consommation d'aliments très énergétiques peuvent conduire à l'obésité, facteur de risque important de la NAFLD. La quantité mais aussi la qualité d'alimentation pourraient jouer un rôle important pour le développement et la progression de la NAFLD. Les régimes riches en acides gras saturés et en cholestérol et pauvres en acides gras polyinsaturés, en fibres et en vitamines anti-oxydantes C et E ont été associés à la NASH. (52)

III.2.2. Sédentarité

Une étude de Vilar-Gomez *et al.* a permis de montrer qu'une perte de poids aide à améliorer les caractéristiques histologiques de la NASH. L'étude a révélé une résolution de la NASH ainsi qu'une régression de la fibrose chez des patients présentant une perte de poids $\geq 10\%$. (53)

L'exercice physique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline et donc la stéatose hépatique même en l'absence d'effets sur le poids.

III.3. Microbiote intestinal

III.3.1. La composition du microbiote

Le microbiote intestinal est impliqué dans le contrôle métabolique et énergétique de l'hôte. Le microbiote intestinal humain est composé de 10^{12} à 10^{14} microorganismes qui sont principalement des bactéries.

La modification du microbiote appelée dysbiose intestinale est identifiée comme un élément central dans l'apparition de dérèglements tels qu'une augmentation de l'adiposité, de l'insulino-résistance, d'une dyslipidémie et d'une inflammation systémique. (54)

Le microbiote intestinal peut être aussi impliqué dans la pathogénèse de la NAFLD de plusieurs façons, en provoquant la prédisposition à l'obésité, l'induction de l'insulinorésistance et/ou l'inflammation hépatique. (55)

Une altération de la perméabilité intestinale a été associée à la NAFLD, cette anomalie serait liée à la perturbation des jonctions serrées intestinales et serait corrélée à la sévérité de la stéatose ainsi que la prévalence du syndrome métabolique. La peroxydation lipidique, le stress oxydatif intestinal, l'hyperinsulinémie et les taux élevés de cytokines pourraient être impliqués dans l'altération de la barrière muqueuse. (56)

La dysbiose intestinale chez les patients atteints de la NASH peut provoquer une augmentation de la production d'éthanol intestinale, ce qui, lié à la perméabilité intestinale altérée pourrait conduire à une exposition accrue du foie à l'éthanol et ses métabolites toxiques, les espèces réactives de l'oxygène et l'endotoxine bactérienne. (57)

III.3.2. Les lipopolysaccharides

Les LPS provenant de la membrane des bactéries Gram négatives sont liés à des dérèglements de l'homéostasie glucidique.

La méta-analyse de Ma *et al.* a inclus 4 études concernant les probiotiques. Ils réguleraient l'extraction énergétique des nutriments et agiraient sur les cytokines pro-inflammatoires, ainsi que les gènes modulant le métabolisme des substrats. (58)

Ces probiotiques réduisent les transaminases, le cholestérol et l'insulino-résistance des patients porteurs d'une NAFLD. (59)

III.3.3. Les prébiotiques

Les prébiotiques sont des oligosaccharides non digestibles fermentés dans le côlon qui influencent la composition de la flore et stimulent la sécrétion d'hormones intestinales (les incrétines).

Les incrétines sont des substances libérées au début des repas qui stimulent la sécrétion d'insuline. Parmi les incrétines, le GLP-1 est libéré par le tube digestif quand le repas arrive ; il va stimuler la sécrétion d'insuline, inhiber la sécrétion du glucagon, ralentir la vidange gastrique et induire une sensation de satiété.

Les prébiotiques réguleraient la croissance, l'activité et les métabolites des probiotiques. Les fructo-oligosaccharides joueraient ainsi un rôle important pour contrôler certaines bactéries coliques. (60)

Au cours de la NAFLD, lorsque la fibrose s'aggrave, les communautés microbiennes intestinales des personnes touchées deviennent moins diversifiées et présentent une plus grande abondance de streptocoques et de bactéries Gram négatives. Une analyse métagénomique des échantillons de selles de 56 personnes obèses atteintes de stéatose a révélé un enrichissement des gènes liés au métabolisme des lipides, à la biosynthèse des endotoxines et à l'inflammation hépatique, ainsi que des preuves d'une dysrégulation du métabolisme des acides aminés aromatiques et à chaîne ramifiée. (61)

Des genres spécifiques de bactéries (par exemple, *Bacteroides* et *Ruminococcus*) ont également été associés respectivement à la stéatohépatite et à la fibrose. (62)

À l'aide d'une cohorte bien caractérisée d'individus présentant une NAFLD prouvée par biopsie, une signature métagénomique basée sur le microbiome intestinal a été décrite et peut différencier la fibrose légère/modérée de la fibrose avancée chez les personnes atteintes de NAFLD. (63)

Le microbiote intestinal peut contribuer à la NAFLD par plusieurs mécanismes : (64)

- La diminution de la diversité microbienne et de l'énergie récoltée
- L'augmentation des niveaux d'acides aminés aromatiques et à chaîne ramifiée
- L'augmentation de la production microbienne de métabolites tels que l'acide phénylacétique et l'éthanol, qui peuvent augmenter l'accumulation de lipides hépatiques in vitro et in vivo
- L'augmentation des endotoxines microbiennes, qui peuvent contribuer à l'inflammation

III.4. Pathologies associées

III.4.1. Obésité

La prévalence de la NAFLD augmente avec l'indice de masse corporel et le tour de taille. (65)

Les pathologies associées à l'obésité, comme le diabète de type 2, le syndrome d'apnée du sommeil et le syndrome des ovaires polykystiques, sont responsables d'une prévalence plus élevée de NAFLD. Les patients avec un IMC $< 30 \text{ kg/m}^2$, voire $< 25 \text{ kg/m}^2$ mais ayant une accumulation de graisse viscérale, peuvent également présenter une authentique NAFLD. (66)

Les recommandations de l'EASL indiquent que la recherche d'une NAFLD par les enzymes hépatiques et l'échographie devrait faire partie du bilan de routine chez les patients obèses ou avec un syndrome métabolique. (51)

III.4.2. Syndrome métabolique

Les stéatoses non alcooliques (NAFLD) apparaissent chez les patients obèses et/ou diabétiques de type 2 et peuvent devenir des NASH. Ces patients sont le plus souvent atteints de syndrome métabolique avec au moins 3 de ces critères :

- Obésité abdominale (tour de taille $> 102 \text{ cm}$ pour l'homme et $> 88 \text{ cm}$ pour la femme)
- Triglycérides $> 1,50 \text{ g/l}$ ou $1,7 \text{ mmol/L}$
- HDL $< 0,5 \text{ g/L}$ ($1,3 \text{ mmol/L}$) chez l'homme et $0,4 \text{ g/L}$ (1 mmol/L) chez la femme
- Tension artérielle $> 135/85 \text{ mmHg}$ ou traitement antihypertenseur
- Glycémie à jeun $> 1.10 \text{ g/L}$ ou 6.1 mmol/L , signe d'un prédiabète

La NAFLD évolue dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance. (66)

Il a également été proposé que la NAFLD puisse être considérée comme la manifestation hépatique du syndrome métabolique. (67)

La prévalence du syndrome métabolique dans la NAFLD a été estimée varier de 18 % chez les sujets de poids normal à 67 % chez les sujets obèses. (68)

L'accumulation des critères du syndrome métabolique et le degré d'insulino-résistance sont associés à une augmentation de la prévalence de la NAFLD et de sa sévérité (NASH, fibrose). (69)

Chez les patients non-diabétiques, le score HOMA ((glycémie en mmol)*(insulinémie en mU/ml)/ 22,5) peut servir de marqueur d'insulino-résistance. Il y a cependant une grande variabilité des mesures de l'insulinémie et il n'existe pas de seuil précis pour définir l'insulino-résistance avec le score HOMA.

Les recommandations de l'EASL indiquent que le score HOMA fournit une estimation du degré d'insulino-résistance chez les patients non diabétiques qui peut aider au diagnostic de NAFLD en cas de doute. (51)

III.4.3. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 et le pré-diabète (défini par une glycémie à jeun entre 5,55 et 6,94 mmol/L), une HbA1c entre (5,7% et 6,4% ou une glycémie entre 7,77 et 11,04mmol/L deux heures après un test de tolérance au glucose) sont associés à une augmentation de la prévalence de la NAFLD.

Le diabète de type 2 est étroitement lié à la sévérité de la NAFLD, la progression de la NASH, la fibrose hépatique avancée et le développement du carcinome hépatocellulaire. (67)(68)
Inversement, la présence d'une NAFLD augmente de 2 à 5 fois le risque de développer un diabète de type 2. (72)

L'EASL recommande d'effectuer un dépistage du diabète de type 2 chez les patients NAFLD, par la glycémie à jeun ou l'HbA1c. Chez les patients diabétiques de type 2, la présence d'une NAFLD doit être recherchée, quel que soit le niveau des enzymes hépatiques car ces patients sont à risque de maladie hépatique évolutive. (51)

III.4.4. Pathologies secondaires associées

La stéatose hépatique est assez souvent associée à l'hépatite C, en particulier le génotype 3, et des troubles endocriniens tels que le syndrome des ovaires polykystiques (73), une insuffisance hypophysaire (74) et une hypothyroïdie (75).

Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une maladie associée à la résistance à l'insuline et à l'obésité. Elle se présente cliniquement avec une augmentation des taux sériques d'androgènes, une aménorrhée et de multiples kystes ovariens. On pense que 50% des femmes atteintes du SOPK ont une résistance à l'insuline. (76)

Les troubles de la glande pituitaire ont également une association avec la NAFLD, en particulier la NASH. Le déficit en hormone de croissance est associé à un risque accru de NAFLD et est connu pour provoquer une augmentation de la teneur en graisse viscérale et de la résistance à l'insuline. (77)

La glande thyroïde joue un rôle important dans la survenue de la lipogenèse hépatique. L'effet se manifeste par les récepteurs des hormones thyroïdiennes. L'hypothyroïdie diminue l'absorption des acides gras libres des triglycérides. (78)

La NASH est associée à une augmentation des événements cardio-vasculaires qui sont la première cause de mortalité chez ces patients. De plus, la présence d'anomalies cardio-vasculaires (par exemple la présence d'une hypertension artérielle) est prédictive de l'apparition d'une NASH.

IV. Physiopathologie

De nombreux éléments sont suspectés de générer les maladies non alcooliques du foie. Parmi ces éléments, nous retrouvons le patrimoine génétique sur lequel il est encore impossible d'agir, un déséquilibre du microbiote intestinal, les facteurs environnementaux comme une alimentation déséquilibrée contenant trop d'acides gras saturés et trop de fructose industriel mais également une vie sédentaire. Ces facteurs conduisent à un excès de calories apportés à l'organisme qui va réagir en les stockant, sous forme de triglycérides, dans les cellules du tissu adipeux périphérique et central. Des quantités de calories trop importantes peuvent entraîner des modifications profondes de la physiologie du tissu adipeux.

En présence d'une stéatose hépatique, l'activation d'une cascade inflammatoire associée à une interaction complexe entre les hépatocytes, le tissu adipeux, les cellules stellaires du foie et les cellules de Kupffer entraîne une progression vers la stéatohépatite. (79) (80)

IV.1. L'insulino-résistance

L'insulino-résistance se manifeste par une efficacité réduite de l'insuline pour inhiber la production hépatique de glucose et pour stimuler l'utilisation du glucose dans le muscle squelettique et le tissu adipeux. L'action biologique de l'insuline dépend de son interaction avec son récepteur spécifique. L'insuline active son récepteur et provoque la phosphorylation de la tyrosine des protéines substrats du récepteur de l'insuline (IRS-1 et IRS-2). Cela déclenche la translocation d'un transporteur de glucose spécifique-4 (GLUT-4) du pool intracellulaire vers la membrane cellulaire. GLUT-4 facilite le transport du glucose le long du gradient de concentration de l'espace extracellulaire dans le cytoplasme des myocytes et des adipocytes. Les mécanismes responsables de l'IR peuvent impliquer la liaison à l'insuline, les protéines IRS ou encore GLUT-4. (81)

L'insulino-résistance peut être centrale (hépatique) ou périphérique (muscle, tissu adipeux) selon le site primaire d'atteinte. L'insulino-résistance périphérique altère l'absorption du glucose du sang dans les muscles squelettiques et les tissus adipeux. Elle se manifeste par une libération accrue d'acides gras libres du tissu adipeux secondaire à l'action antilipolytique sans opposition de l'insuline sur la lipase hormono-sensible (HSL). (81) L'insulino-résistance hépatique se manifeste par une production hépatique incontrôlée de glucose résultant d'une altération de la synthèse du glycogène et de l'incapacité de l'insuline à supprimer la gluconéogenèse. L'insulino-résistance hépatique peut également être causée par l'accumulation de graisse dans les hépatocytes eux-mêmes. (81)

En ce qui concerne le site primaire de l'insulinorésistance dans la NAFLD, des données récentes indiquent que les manifestations périphériques sont les plus précoces suivies secondairement par des symptômes hépatiques. (82)

L'insulinorésistance constitue l'élément clé de la pathogenèse : l'insuline, alors en excès dans l'organisme, va favoriser la migration des triglycérides adipocytaires vers le foie. Ces triglycérides vont s'y accumuler et causer la stéatose hépatique. Ils ne sont pas évacués via la β -oxydation en acides gras et produisent des métabolites oxygénés toxiques responsables d'un stress oxydatif aux niveaux mitochondrial et peroxysomal. (68)

IV.2. Hépatocytes stéatosiques

Dans la théorie à deux coups, le premier coup est la stéatose hépatique qui implique une accumulation macrovésiculaire de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes.

Plusieurs évènements concourent à l'accumulation de ces triglycérides : l'afflux d'acides gras secondaire à une augmentation de la lipogenèse (synthèse de novo d'acides gras), le relargage d'acides gras par la lipolyse adipocytaire, les restes de chylomicrons alimentaires en excès, l'altération de leur exportation sous forme de lipoprotéines de très basse densité et de leur oxydation mitochondriale et peroxysomale. L'insulinorésistance entraîne une accumulation intrahépatique des acides gras libres, diminue la signalisation de l'insuline dans le muscle strié, augmente la production intrahépatique de glucose et favorise la néoglucogenèse. (81)

L'apparition de l'insulino-résistance du tissu adipeux 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.

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 intrahépatiques via la lipogenèse de novo. (83)

Le triacylglycérol est le type de graisse le plus visible dans le foie gras. L'étendue de l'accumulation de TAG sert de base pour évaluer la gravité de la stéatose. Les TAG ne sont pas hépatotoxiques alors que d'autres types de lipides qui s'accumulent dans le foie gras (acides gras, diacylglycérols, oxystérols, cholestérol et phospholipides) peuvent altérer les hépatocytes. La prise de conscience que le potentiel lipotoxique de divers types de lipides aide à expliquer pourquoi les résultats de la stéatose hépatique varient. (84)

Dans des conditions de surplus énergétique chronique, le tissu adipeux produit des adipocytokines qui empêchent les adipocytes d'assimiler les acides gras et favorisent la libération des acides gras des dépôts adipeux. Cela entraîne une augmentation de l'apport d'acides gras au foie et alimente la synthèse des triglycérides hépatocytaires. (85)

Cet afflux d'acides gras libres, responsable de l'apparition de la stéatose hépatique, peut se compliquer d'une lipotoxicité et d'une altération de la fonction hépatocytaire liée à des phénomènes de stress oxydatif, stress du réticulum endoplasmique et dysfonction mitochondriale. Les hépatocytes lipotoxiques libèrent des facteurs qui initient des réponses cicatrisantes pour remplacer les hépatocytes altérés. La cicatrisation est un processus complexe qui englobe l'activation des cellules immunitaires résidentes et le recrutement de cellules inflammatoires dérivées de la moelle osseuse (inflammation), le remodelage de la matrice (fibrogénèse et fibrinolyse), l'angiogénèse et la mobilisation des populations de progéniteurs du foie. Cependant, les aberrations dans les réponses de cicatrisation peuvent être dangereuses. Celles-ci peuvent conduire à une réparation défectueuse du parenchyme hépatique lésé et favoriser le développement d'un carcinome hépatocellulaire du foie et/ou le remplacement progressif du parenchyme hépatique par un tissu cicatriciel conduisant à la cirrhose.

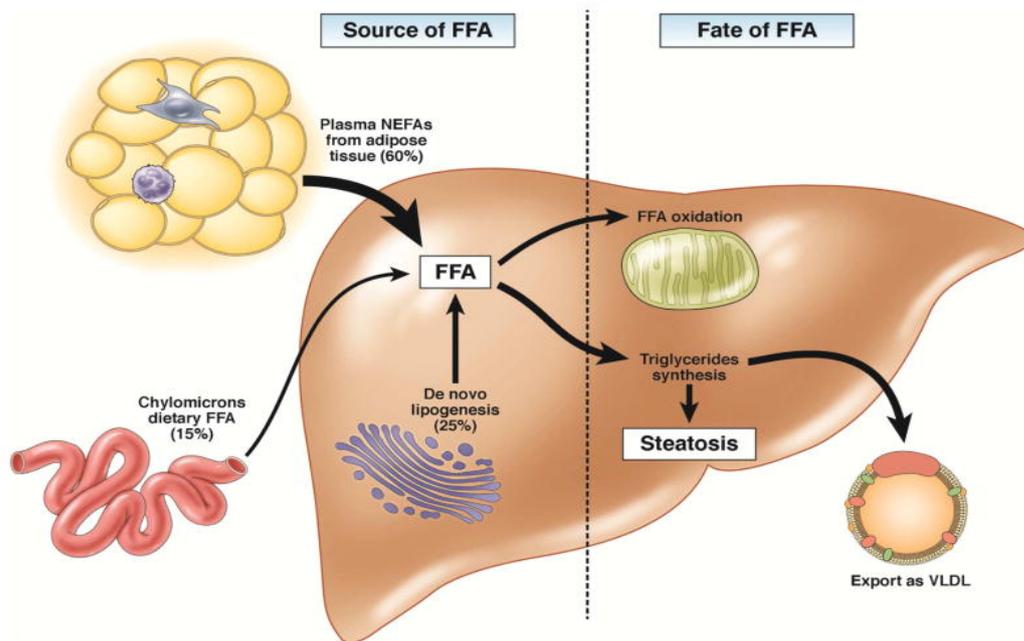


Figure 5 : Mécanismes de la stéatose hépatique (84)

IV.2.1. Stress oxydatif

Le deuxième coup implique le stress oxydatif. Il résulte d'un déséquilibre entre les pro-oxydants (espèces réactives de l'oxygène renforcées (ROS), espèces réactives de l'azote (RNS) et des antioxydants (carences nutritionnelles). Ce déséquilibre conduit à la peroxydation des lipides. La modification chimique des molécules biologiques peut être directement toxique pour les cellules ou peut stimuler la réponse immunitaire de l'hôte qui conduit à l'inflammation, à la production de collagène et à la progression de la maladie. Les facteurs favorisant la génération de prooxydants comprennent le dysfonctionnement mitochondrial (NADPH oxydase, fuite de la chaîne de transport d'électrons) et l'induction du cytochrome hépatique (microsomal, peroxysomal CYP2E1) résultant de la surcharge du système d'oxydation des acides gras. On pense maintenant que l'insulino-résistance elle-même peut prédisposer au stress oxydatif en stimulant les peroxydases lipidiques microsomales et en diminuant la β -oxydation mitochondriale. Le CYP2E1 est normalement supprimé par l'insuline, mais il est invariablement augmenté dans le foie des patients atteints de NASH. Le CYP2E1 est le catalyseur de la peroxydation lipidique microsomale. (81)

IV.2.2. Stress du réticulum endoplasmique

Le réticulum endoplasmique est un organelle lié à la membrane qui fournit un environnement spécialisé pour la production et la modification post-traductionnelle des protéines sécrétoires et membranaires, la biosynthèse des lipides et l'homéostasie du Ca^{2+} intracellulaire.

Tout événement perturbant la capacité de repliement du réticulum endoplasmique induira une réaction physiologique appelée UPR. L'UPR est une réponse de survie cytoprotectrice qui vise à réguler le repliement des protéines et à rétablir l'équilibre homéostatique. En revanche,

quand l'UPR ne parvient pas à maintenir la survie cellulaire, la cellule est dirigée vers la voie de réponse au stress pro-apoptotique du RE ce qui conduira à la mort cellulaire par apoptose.

Le stress du RE est relié à l'inflammation par plusieurs mécanismes. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui sont des médiateurs de l'inflammation, est liée au repliement des protéines dans le RE. Une augmentation de la charge de repliement des protéines dans le RE peut conduire à l'accumulation de ROS qui engendre une réponse inflammatoire. (86)

IV.2.3. Dysfonction mitochondriale

L'accumulation d'acides gras dans les mitochondries pourrait dissiper la force motrice des protons qui se produit généralement pendant la respiration mitochondriale. Cela rend les mitochondries plus vulnérables à d'autres agressions qui effondrent le potentiel de la membrane mitochondriale, tel que le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF), et pourraient conduire à la libération de facteurs mitochondriaux qui favorisent l'apoptose. Une dépolarisation extrême des membranes mitochondriales provoque l'arrêt complet du transport d'électrons mitochondrial et de la synthèse d'ATP, entraînant une nécrose cellulaire. Parce que les mitochondries endommagées ne peuvent pas métaboliser efficacement les acides gras, ils s'accumulent. En plus de ses effets directement cytotoxiques, l'accumulation d'acides gras exacerbe la résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie, ce qui entraîne une accumulation supplémentaire de lipides hépatiques, et favorise les réponses inflammatoires et fibrogéniques, ainsi que les réponses mitogènes qui pourraient être cancérogènes. (84)

IV.3. Cellules de Küpffer et inflammation

L'activation des cellules de Küpffer est essentielle à la réponse du foie à une blessure ; la réponse inflammatoire qui s'ensuit protège et limite les dommages cellulaires et organiques. Cependant, dans la NASH, la cellule de Küpffer est incapable de contrôler ou de résoudre de manière appropriée son état d'activation, ce qui entraîne le recrutement de cellules immunitaires dans le foie et donc augmente le phénomène d'inflammation.

Des composants de la réponse immunitaire innée sont impliqués dans l'initiation et la progression de la NASH : les cellules de Küpffer, qui sont des macrophages résidents du foie, sont centraux dans l'apparition et la chronicité des lésions hépatiques. La déplétion des cellules de Küpffer protège du développement d'une résistance à l'insuline hépatique en réponse à des régimes riches en graisses ainsi que de la stéatose hépatique après une alimentation plus longue avec des régimes riches en graisses. (10)

IV.4. Cellules stellaires et fibrose

La fibrose apparaît lorsqu'il y a un déséquilibre entre la fibrogénèse (production de fibrose) et le fibrolyse (dégradation de fibrose). Au cours de l'agression hépatique, les deux surviennent de façon concomitante. Seulement, la fibrogénèse dépasse les capacités du foie à dégrader l'accumulation de matrice extracellulaire. La fibrogénèse, mécanisme de cicatrisation, est déclenchée par des signaux liés aux hépatocytes stressés ou endommagés et par les macrophages qui activent les cellules stellaires résidentes du foie.

Les cellules stellaires hépatiques (CSH) sont les principales cellules progénitrices des myofibroblastes et donc les principaux effecteurs de la réponse fibrogénique. Dans le foie normal, les CSH sont des cellules périsinusoïdales quiescentes et non prolifératives, caractérisées par leur morphologie en étoile et leur nombre élevé de gouttelettes lipidiques cytoplasmiques. Lors d'une lésion hépatique, les CSH s'activent et se transdifférencient en myofibroblastes qui sont prolifératifs et contractiles. Au cours de ce processus, les CSH activées perdent progressivement leur morphologie en étoile et leurs gouttelettes lipidiques, tout en produisant abondamment des composants de la MEC (dont les collagènes de types I, III et IV, la fibronectine, la laminine et les protéoglycanes) et des médiateurs pro-inflammatoires. De plus, les cellules activées expriment des niveaux élevés d'actine musculaire lisse alpha (α -SMA) et d'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1 (TIMP1) qui contribuent au passage d'un phénotype adipocytaire à un phénotype pro-fibrogène et inflammatoire. (87)

IV.5. Signaux extra-hépatiques

IV.5.1. La leptine

La leptine est une adipokine qui affecte l'homéostasie énergétique en diminuant la prise alimentaire et en agissant sur la lipogenèse et l'oxydation des acides gras. Elle est principalement synthétisée et libérée dans la circulation par les adipocytes matures en réponse aux modifications de la masse grasse corporelle et de l'état nutritionnel. Dans l'hypothalamus, la leptine stimule les voies anorexigènes et diminue la prise alimentaire. Les taux circulants de leptine sont élevés chez les obèses, proportionnels à l'IMC et diminuent de manière aiguë en réponse au jeûne ou à la restriction de l'apport énergétique. La leptine agit comme une hormone sensibilisant l'insuline et réduit la teneur en lipides des myocytes, des hépatocytes et des cellules β pancréatiques.

Chez les patients obèses NAFLD, les taux de leptine sont élevés. Les actions anti-stéatosiques et sensibilisantes à l'insuline de la leptine sont émoussées dans l'obésité. Cette action peut être médiée par le facteur de croissance transformant β (TGF- β) ou peut impliquer directement l'activation des cellules étoilées hépatiques. Les CSH expriment des récepteurs de la leptine. Lors de l'activation, elles produisent de la leptine, qui stimule davantage la fibrogénèse. (81)

IV.5.2. L'adiponectine

L'adiponectine, une protéine anti-lipogène et sensibilisante à l'insuline, est presque exclusivement exprimée dans les adipocytes. L'adiponectine joue un rôle important dans la régulation des acides gras en inhibant la gluconéogenèse hépatique. (88) La concentration d'adiponectine, inversement corrélée à la quantité de tissus adipeux, est réduite chez les patients obèses. (89) L'IL-6 et le TNF- α sont de puissants inhibiteurs de l'expression de l'adiponectine et des niveaux élevés de ces cytokines dans l'obésité et la NAFLD expliquent cette relation. La baisse des taux d'adiponectine coïncide avec l'apparition de l'insulino-résistance et divers liens ont été suggérés entre une faible quantité d'adiponectine circulante, une augmentation de la teneur en graisse du foie et le degré d'insulino-résistance hépatique. Les taux bas d'adiponectine semblent être associés à une inflammation hépatique plus sévère (90) tandis que l'administration d'adiponectine améliore l'inflammation et la

stéatose dans les modèles animaux. (91) La thérapie à l'adiponectine améliore l'insulino-résistance dans la lipodystrophie, cependant, l'inversion complète de l'insulino-résistance dans les modèles animaux nécessite la co-administration de leptine, ce qui renforce encore l'importance des rôles coordonnés des différentes adipokines dans cette maladie. (81)

IV.5.3. Facteur de nécrose tumorale

Le TNF- α est synthétisé et sécrété par les adipocytes viscéraux, les cellules stromovasculaires et les macrophages activés par les endotoxines. Ses effets dépendent de l'interaction avec les récepteurs du TNF (TNF-R1 et TNF-R2). Les récepteurs du TNF sont sécrétés par les adipocytes. Le TNF-R1 intervient dans l'apoptose et la lipolyse tandis que le TNF-R2 est impliqué dans l'induction de l'insulino-résistance. Il le fait directement en réduisant l'expression de l'ARNm de GLUT-4, réduisant l'activité de la lipoprotéine lipase (LPL) et augmentant l'expression de la lipase hormonosensible dans le tissu adipeux. De plus, le TNF- α altère la signalisation de l'insuline par la phosphorylation de la sérine médiée par JNK des protéines IRS dans les adipocytes environnants. Le TNF- α provoque également l'activation de PPAR- γ et réduit l'expression et la sécrétion de leptine par les adipocytes. Cependant, il a été proposé que la production locale de TNF- α par les cellules de Küpffer joue un rôle clé dans la pathogenèse de la NASH/NAFLD. (81) Les patients obèses ayant une insulino-résistance ont des concentrations de TNF- α plus élevées que les non-obèses. (92) Les concentrations de TNF- α sont corrélées à la sévérité de l'inflammation et de la fibrose hépatique. (93) Les médiateurs inflammatoires ont également un rôle important dans le développement de la NASH. La quantité des facteurs de transcription pro-inflammatoires comme le facteur nucléaire kappa bêta (NF- κ B) est augmenté chez les patients ayant une NASH. (94)

IV.5.4. Interleukine-6

L'IL-6 est principalement une cytokine endocrinienne avec de multiples effets systémiques allant de l'inflammation à la défense de l'hôte et aux lésions tissulaires. L'expression de l'IL-6 dans la graisse sous-cutanée est sujette à des changements rapides après les repas, l'exercice et les changements de poids. Les taux plasmatiques d'IL-6 sont augmentés dans l'obésité et prédisent le développement du diabète de type 2, du syndrome métabolique et des maladies cardiovasculaires. L'IL-6 a un faible effet inhibiteur sur l'adipogenèse. De manière paracrine, elle diminue la sécrétion d'adiponectine des adipocytes environnants, inhibe la lipoprotéine lipase (LPL) dans les cellules endothéliales et active la lipolyse (après l'exercice). L'IL-6 a également des propriétés pro-inflammatoires et provoque l'activation des cellules de Küpffer entraînant une fibrogénèse. (81)

D'après Abiru *et al.* les taux de l'interleukine-6 étaient significativement élevés chez les patients atteints de NASH. L'augmentation des taux d'IL-6 en circulation peut contribuer à la pathogenèse de la NASH car l'IL-6 a de multiples effets biologiques sur les réponses immunitaires et inflammatoires y compris la fibrose. Il est possible que l'IL-6 favorise les événements inflammatoires hépatiques en induisant des réactifs de phase aiguë à partir des hépatocytes. Parmi les cytokines pro-inflammatoires, il a été démontré que l'IL-6 présente la plus forte corrélation avec l'insulino-résistance. Par conséquent, des taux élevés d'IL-6 en circulation peuvent contribuer à la stéatose hépatique, premier stade de la NASH, en induisant une résistance à l'insuline. (93)

V. Diagnostic

V.1. Bilan clinique

Les personnes atteintes de NASH sont souvent asymptomatiques. Cette pathologie peut rester silencieuse jusqu'à ce qu'elle évolue vers une cirrhose.

De nombreux patients signalent une fatigue, un malaise et une sensation d'inconfort du côté droit de l'abdomen supérieur. L'hépatomégalie est la seule observation physique chez la plupart des patients. (95)

V.2. Bilan biologique

On retrouve souvent des taux sériques légèrement à modérément élevés d'aspartate aminotransférase, d'alanine aminotransférase ou des deux chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique. Le taux d'alanine aminotransférase (ALAT) sérique est généralement plus élevé que le taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) sérique. Le rapport entre l'aspartate aminotransférase et l'alanine aminotransférase est généralement inférieur à 1, mais ce rapport augmente à mesure que la fibrose progresse, ce qui entraîne une perte de sa précision diagnostique par rapport à l'étiologie alcoolique chez les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique cirrhotique. La phosphatase alcaline sérique, la gamma-glutamyltransférase ou les deux sont supérieures à la normale chez de nombreux patients, bien que leur degré d'élévation soit inférieur à celui observé dans l'hépatite alcoolique. On trouve des taux élevés de ferritine sérique chez la moitié des patients et une augmentation de la saturation de la transferrine chez 6 à 11% des patients. (95)

V.3. Biopsie hépatique

Malgré son caractère invasif, les recommandations de l'EASL indiquent que la biopsie hépatique reste l'examen de référence pour le diagnostic de la NASH et l'évaluation de sa sévérité. (51)

Les caractéristiques histologiques intéressent la stéatose, l'infiltration mixte de cellules inflammatoires (cellules mononucléaires ou cellules polymorphonucléaires), la désorganisation, la nécrose et la ballonnisation hépatocytaire, les noyaux de glycogène, les corps hyalins de Mallory et la fibrose. La présence de ces caractéristiques, seules ou en combinaison, explique le large spectre de la stéato-hépatite non alcoolique. (95)

La présence de fibrose dans la stéatose hépatique non alcoolique suggère une atteinte hépatique plus avancée et plus grave.

Une fois la biopsie hépatique réalisée, il faut déterminer la stadification de la stéatose hépatique rapportés en pourcentage d'hépatocytes contenant des lipides légers (grade 1 : 5 à 33 %), modérés (grade 2 : 34 à 66 %), stéatose sévère (Grade 3 : > 66 %), la ballonnisation hépatocytaire [absent (0), rare (1) ou important (2)] et l'activité nécro-inflammatoire [absente (0), légère (1), modérée (2), ou sévère (3)]. (96)

Ensuite il faut utiliser la classification américaine appelée score NAS (NAFLD Activity Score) pour calculer la somme non pondérée des scores de stéatose (0-3), de ballonnisation (0-2) et d'inflammation lobulaire (0-3) allant de 0 à 8 points.

La fibrose hépatique est évaluée par le score de fibrose de Kleiner :

- F0 (normal)
- F1 est divisé en trois sous-classes
 - 1a (fibrose péricellulaire légère dans la zone 3)
 - 1b (fibrose péricellulaire modérée dans la zone 3)
 - 1c (fibrose portale)
- F2 (fibrose périveinulaire et péricellulaire limitée aux zones 2 et 3)
- F3 (fibrose portale ou extensive avec distorsion architecturale sans cirrhose nette)
- F4 (cirrhose)

La fibrose hépatique avancée est définie par un stade de fibrose F3/4.

Tableau 1 : Classification histologique du FLIP consortium (Score SAF) (97)

Stéatose (%)	Activité NASH (NASH-CRN)	Fibrose Kleiner <i>et al.</i>
0-3	0-8	0-4
0 : < 5%	Stéatose : 0-3	0 : normal
1 : 5-33%	+ Ballonisation : 0-2	1 : central (1a,b), portal (1c)
2 : 34-66%	+ Inflammation : 0-3	2 : central + portal
3 : 67-100%		3 : septa fibreux
		4 : cirrhose

Un autre système de notation histologique appliqué désormais en Europe est le score SAF. Il a été développé par Bedossa et ses collègues en 2012. (97) Il s'agit ici de la classification histologique européenne du FLIP consortium. La stéatose et la fibrose sont décrites de la même façon qu'avec la classification américaine. La différence s'effectue au niveau de la description de l'inflammation lobulaire et de la ballonisation qui comprennent chacun deux grades. L'activité de la maladie correspond à la somme des grades d'inflammation lobulaire et de ballonisation et s'échelonne donc de 0 à 4. Au final, Le SAF score correspond au chiffre de stéatose (de 0 à 3), d'activité (de 0 à 4) et de fibrose (de 0 à 4).

V.4. Tests sanguins

Les tests sanguins simples de première génération de dépistage de la fibrose les plus utilisés dans la NAFLD sont :

- Le NAFLD Fibrosis Score (NFS) : âge, indice de masse corporel, hyperglycémie/diabète, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine
- Le FIB4 : âge, ASAT, ALAT, plaquettes

Ces deux tests s'interprètent avec deux seuils diagnostiques (NFS < -1,455, FIB4 < 1,30) permet d'exclure la fibrose hépatique avancée F3/4 avec une valeur prédictive négative de plus de 90% d'exactitude.

Le seuil supérieur (NFS > 0,676, FIB4 > 2,67 est moins performant avec une valeur prédictive positive de seulement 67%.

Entre les deux seuils il existe une zone grise (environ 30% des patients) dans laquelle le diagnostic reste indéterminé. Pour le FIB4 la zone grise est située entre 1,3-2,67 et pour le NFS elle est située entre 1,1455-0,676.

Les tests sanguins spécialisés les plus connus sont le Fibrotest et le Fibromètre.

Le Fibrotest est un index estimatif de fibrose hépatique établi d'après les valeurs de dosages de 5 paramètres, et en fonction de l'âge et du sexe du patient.

Les marqueurs sanguins du Fibrotest sont les suivants :

- Alpha-2-macroglobuline
- Apolipoprotéine-A1
- Haptoglobine
- Bilirubine totale
- GGT

Le Fibromètre est l'analyse de plusieurs substances sanguines dont la combinaison et le dosage permettent d'évaluer de façon non invasive le degré de fibrose. Il existe plusieurs Fibromètres mais ceux qui nous intéressent sont le Fibromètre® Stéatohépatite métabolique et le Fibromètre Virus V2G.

Les marqueurs sanguins du Fibromètre S sont :

- ALAT
- ASAT
- Ferritine
- Glycémie
- Numération plaquettaire

Le poids du patient est pris en compte pour réaliser le calcul.

Les marqueurs sanguins du Fibromètre V sont :

- Alpha-2-macroglobuline
- Acide hyaluronique
- ALAT
- ASAT
- Bilirubine totale
- GGT
- Numération plaquettaire
- Taux de prothrombine
- Urée

Le sexe et l'âge du patient interviennent dans le calcul.

L'ELF Test est un test sanguin non invasif qui mesure trois marqueurs directs de fibrose :

- L'acide hyaluronique (HA)
- Le peptide amino-terminal du procollagène de type III (PIIINP)
- L'inhibiteur tissulaire des métalloprotéases matricielles 1 (TIMP-1)

L'Hepascore est un score non invasif de fibrose hépatique qui combine :

- Les concentrations sériques de bilirubine
- La gamma glutamyl transpeptidase (GGT)
- L'acide hyaluronique (HA)
- L' α 2-macroglobuline (A2M)
- L'âge
- Le sexe

Récemment un nouveau score a été développé basé sur la combinaison du rapport ASAT/ALAT, de la numération plaquettaire, du statut diabétique, du sexe, de l'âge et de la mesure de la rigidité hépatique (LSM) par l'élastographie transitoire. Il s'agit du score AGILE3+. Il associe tests sanguins et FibroScan®. Ses seuils diagnostiques sont $> 0,679$ et $< 0,451$. Sa zone grise est donc située entre $0,451-0,679$. (98)

V.5. Élastométrie

V.5.1. FibroScan®

Le FibroScan® (EchoSens, Paris France) a été le premier appareil d'élastométrie hépatique commercialisé. Les deux seuils diagnostiques pour exclure ou affirmer la fibrose hépatique avancée sont respectivement < 8 kPa et > 12 kPa. Un résultat < 8 kPa exclut le diagnostic de fibrose hépatique avancée avec une excellente valeur prédictive négative (96%). La zone grise entre les deux seuils dans laquelle le diagnostic reste indéterminé (8-12 kPa) ne concerne que 10 à 15% des patients. En revanche, seulement deux tiers des patients avec un résultat > 12 kPa ont effectivement une fibrose hépatique avancée car la valeur prédictive positive est de 67%.

Une mesure de la dureté hépatique avec le FibroScan® doit inclure dix prises de mesure valides dont le nombre maximal est fixé à 20 tentatives. Le résultat est considéré comme non

fiable si la médiane de ces dix acquisitions est $\geq 7,1$ kPa avec un rapport IQR/LSM $\geq 0,30$. (99)

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

L'association du Fibroscan et du Fibromètre V (Fibromètre VCTE) a permis d'augmenter la performance de chacun des tests pris séparément. Le Fibromètre VCTE combine les données cliniques du patient (âge, sexe) et les résultats de 5 paramètres sanguins (Plaquettes, Taux de prothrombine, ASAT, α -2-macroglobuline, γ GT).

Pour tous les tests une valeur seuil basse permet d'écarter le diagnostic de fibrose avancée avec une bonne Valeur prédictive négative (VPN) et une valeur seuil élevée d'affirmer la fibrose avancée avec une bonne valeur prédictive positive (VPP).

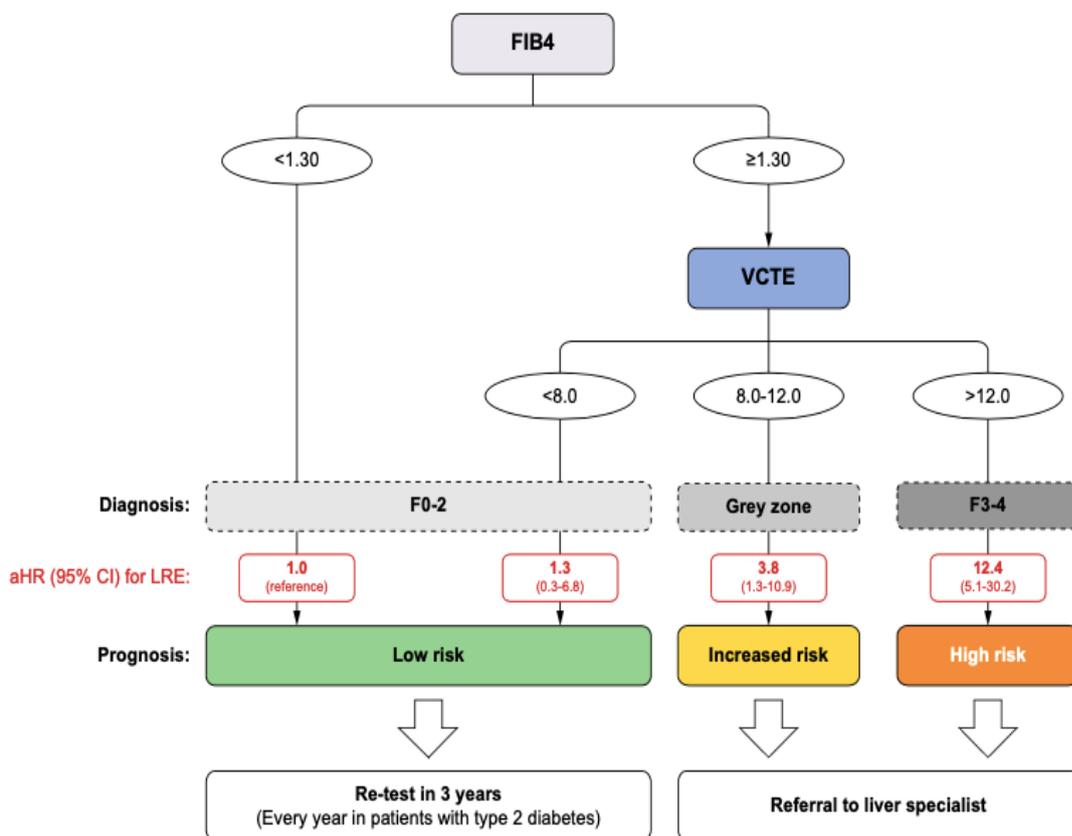


Figure 6 : Stratification des risques des patients atteints de NAFLD en fonction des résultats du FIB-4 et du VCTE (99)

V.5.2. Imagerie par impulsion de force de rayonnement acoustique (ARFI) et Imagerie par cisaillement supersonique (SSI)

Comme vu précédemment, l'élastométrie est la technique la plus utilisée pour l'évaluation de la maladie hépatique chronique et de la fibrose associée.

Mais, il y a des inconvénients à son utilisation. Elle ne produit pas l'image échographique en temps réel du foie et elle n'est pas réalisable chez tous les patients notamment les patients en obésité morbide, les patients ayant de l'ascite et les patients ayant une cirrhose décompensée.

L'imagerie par impulsion de force de rayonnement acoustique (ARFI) et l'imagerie par cisaillement supersonique (SSI) présentent des avantages par rapport au FibroScan® : ils sont intégrés dans un système d'échographie conventionnel et peuvent donc être effectués lors d'un examen échographique hépatique de routine. (100)

ARFI et SSI peuvent être utilisés pour sélectionner les points d'examen dans le foie et évaluer la fibrose hépatique hétérogène ainsi que les lésions hépatiques focales.

Ces deux méthodes non invasives permettent de quantifier la rigidité du foie en mesurant la propagation d'ondes de cisaillement mécaniques ou ultrasoniques à travers le parenchyme hépatique.

V.6. Diagnostic d'élimination

Le diagnostic de NAFLD impose d'éliminer au préalable les autres causes de stéatose hépatique telles que la consommation excessive de boissons, les traitements stéatogènes et les autres causes d'hépatopathies chroniques.

V.6.1. Maladie alcoolique

Parmi les causes acquises de stéatose, la première cause qui doit être écartée est l'origine alcoolique. Le seuil de consommation excessive d'alcool varie en fonction des études. On retient habituellement les seuils de 21 unités d'alcool (\cong 30g/jour) par semaine pour les hommes et 14 unités (\cong 20g/jour) par semaine pour les femmes. (101) Un dépistage systématique de cette consommation par le questionnaire AUDIT c simplifié peut être une option.

V.6.2. Hépatites virales chroniques (VHC)

Le virus de l'hépatite C de génotype 3 a été identifié comme stéatogénique, ce qui n'est pas le cas des autres génotypes. (102)

Le génotype 3 est fortement associé à la présence de stéatose hépatique, indépendamment du sexe, de l'indice de masse corporelle et de la consommation d'alcool. Les recherches actuelles suggèrent que l'un des mécanismes possibles de la stéatose hépatique dans le cas du VHC est la liaison du produit du gène X viral au LXR-alpha et la régulation à la hausse du facteur de transcription SREBP1c (stérol regulatory element-binding protein 1c). (103)

V.6.3. Maladie de Wilson

La maladie de Wilson est une affection autosomique dominante caractérisée par un dépôt excessif de cuivre dans les tissus. La maladie de Wilson se manifeste généralement à l'adolescence ou au début de l'âge adulte par des symptômes allant d'un dysfonctionnement neurologique, d'une maladie hépatique chronique, d'une insuffisance hépatique fulminante, d'une hémolyse aiguë isolée, à une maladie psychiatrique.

La maladie de Wilson est causée par des mutations dans le gène qui code pour l'ATPase ATP7B de transport du cuivre. Cette mutation empêche le transport du cuivre dans le complexe de Golgi et la liaison du cuivre à l'apocéruloplasmine. Le cuivre ne peut pas être excrété dans la bile et s'accumule dans divers tissus, dont les hépatocytes. Dans le foie, l'excès de cuivre altère la fonction mitochondriale et la β -oxydation des acides gras, ce qui entraîne une stéatose. L'histologie du foie est variable et va de caractéristiques histologiques indiscernables de la NASH due au syndrome métabolique à l'hépatite chronique due à une nécrose hépatique. (104)

V.6.4. Quelques médicaments stéatogènes

Les maladies stéatosiques du foie induites par les médicaments restent un phénomène rare qui est identifié plutôt lors de l'apparition de la stéatohépatite. La plupart du temps, la stéatose est associée avec une prise prolongée du médicament incriminé. Approximativement 2% des cas de maladies stéatosiques du foie sont estimés en lien avec la toxicité d'un médicament. (31)

Amiodarone

Près d'un quart des patients sous amiodarone à long terme présentent de légères anomalies du bilan hépatique, mais seulement 1 à 3 % d'entre eux présentent une inflammation significative à la biopsie du foie. (105)

L'amiodarone est associé à une forme de NASH morphologiquement similaire à l'hépatite alcoolique. Les biopsies hépatiques sont caractérisées par une stéatose macrovésiculaire et microvésiculaire, une dégénérescence par ballonnisation hépatocytaire, une infiltration neutrophile, des corps de Mallory-Denk et une fibrose sinusoidale. Une lésion structurale caractéristique de l'utilisation de l'amiodarone est la phospholipidose dans laquelle les lysosomes sont densément emballés avec des réseaux membraneux concentriques. (106) La phospholipidose est définie par l'apparition d'une accumulation intracellulaire de phospholipides et corps lamellaires. (31)

Tamoxifène

Le tamoxifène (TMX) est associé au développement de la stéatose et de l'inflammation lobulaire et l'arrêt du TMX est généralement associé à la régression de la NASH. (107)

La prévalence de la NASH chez les patients prenant du TMX est plus élevée chez ceux qui présentent des facteurs de risque traditionnels de NASH, notamment le syndrome métabolique et l'obésité. (108)

Méthotrexate

La littérature contient de nombreux rapports de patients psoriasiques traités au méthotrexate (MTX) qui ont développé une cirrhose. Le profil histologique est celui d'une stéatohépatite et il est donc intéressant de noter que l'obésité, le diabète et l'alcoolisme sont des facteurs de

risque particuliers de toxicité du méthotrexate. En fait, les lésions hépatiques importantes sont rares chez les patients qui ne présentent pas d'autres facteurs de risque de stéatohépatite. Les changements histologiques comprennent la stéatose, la dégénérescence et la nécrose des hépatocytes, l'hyperchromasie et le pléomorphisme nucléaires, la fibrose avec des septa s'étendant à partir des voies portales, et finalement la cirrhose.

Cependant chez une partie des patients qui ne présentent pas de signes de NASH préexistante, l'administration de MTX peut entraîner le développement d'une stéatose, d'une inflammation, d'une dégénérescence par ballonnisation hépatocytaire et d'une fibrose. (109)

Traitements antirétroviraux

Le traitement des patients séropositifs par des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse tels que la didanosine et la zidovudine peut induire une stéatose microvésiculaire. Les analogues nucléosidiques entraînent une hépatotoxicité et une stéatose en inhibant le gène de la polymérase-gamma mitochondriale et en empêchant la réplication mitochondriale, ce qui diminue le taux net de β -oxydation des acides gras et facilite l'accumulation de graisses. (110) Les inhibiteurs de protéase contribuent au développement de la stéatose en favorisant l'expression de la protéine 1 de liaison à l'élément régulateur des stérols (SREBP1), ce qui augmente la biosynthèse des stérols. L'histologie du foie montre une stéatose variable, une stéatose microvésiculaire localisée ou étendue, des hépatocytes ballonnés ou clarifiés, une hyaline de Mallory et parfois des mégamitochondries. (111)

Corticostéroïdes

Les corticostéroïdes provoquent la stéatose en inhibant la β -oxydation mitochondriale et les enzymes de la β -peroxydation des lipides, ce qui entraîne l'accumulation de lipides dans les hépatocytes. Les corticostéroïdes induisent également une synthèse de novo des acides gras en activant des enzymes lipogènes telles que l'acide gras synthase, l'acétyl-CoA carboxylase et la 11 bêta-HSD1 dans le foie.

Les corticostéroïdes contribuent également au développement d'une résistance à l'insuline et d'une hyperinsulinémie entraînant une lipogénèse dans le foie. (111)

VI. Complications

VI.1. Fibrose

La fibrose est le facteur pronostique le plus important dans la NASH. La fibrose est directement corrélée à la mortalité. (112) La fibrose hépatique est caractérisée par une accumulation progressive de matrice extracellulaire (MEC), qui entraîne la destruction de l'architecture physiologique du foie.

Les principaux responsables sont les cellules stellaires hépatiques. Ce sont une population de cellules fibrogènes hépatiques. Lors de la NASH, les hépatocytes endommagés et l'infiltration des cellules immunitaires vont entraîner la transdifférenciation des cellules stellaires hépatiques en myofibroblastes. Ces myofibroblastes représentent 80 à 95% des producteurs de collagène. (113)

Physiologiquement, ce processus, impliqué dans la réparation tissulaire, est équilibré en neutralisant les mécanismes anti-fibrotiques par l'inactivation ou l'apoptose des myofibroblastes. Mais, lors de la NASH, le déséquilibre entre les mécanismes pro-fibrogènes et anti-fibrogènes provoque une action persistante des myofibroblastes proliférants, contractiles et migrants qui conduisent à une production excessive de MEC.

Dans des conditions physiologiques, la MEC est un réseau complexe de protéines qui comprend 20 types génétiquement distincts avec du collagène fibrillaire et non fibrillaire, des glycoprotéines non collagéniques et des glycosaminoglycanes. (114) En revanche, lors de la constitution de la fibrose les cellules stellaires hépatiques engendrent la plupart des changements architecturaux qui caractérisent le foie fibrotique, en particulier la richesse de la matrice extracellulaire en collagène de type I, qui entraîne l'hypertension portale et la perte de masse hépatique fonctionnelle.

En plus des changements de composition de la MEC, celle-ci va s'accumuler sans être dégradée suffisamment. Elle va également devenir plus résistante à la dégradation et contribue donc à la réversibilité lente et souvent incomplète de la fibrose avancée.

Il y a également une implication du facteur de croissance transformant- β (TGF β) qui est la cytokine fibrogène la plus puissante et un facteur clé de l'activation des cellules stellaires hépatiques et de la fibrose hépatique. Le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) représente la deuxième cytokine favorisant la fibrose. (115)

L'inflammation causée par la NASH provoque la mort des hépatocytes et l'apoptose. Les hépatocytes mourants libèrent des composés intracellulaires appelés DAMP qui envoient des signaux de danger aux cellules environnantes, notamment les cellules stellaires hépatiques et les cellules de Küpffer, et jouent donc un rôle important dans le développement de la fibrose et l'inflammation. L'apoptose produit de faibles niveaux de DAMP puisque la majeure partie du contenu cellulaire sera retenue dans un corps apoptotique. Ces corps apoptotiques seront phagocytés par les cellules étoilées hépatiques (CSH) et les cellules de Küpffer. Cela induit une réponse pro-fibrogène. (87)

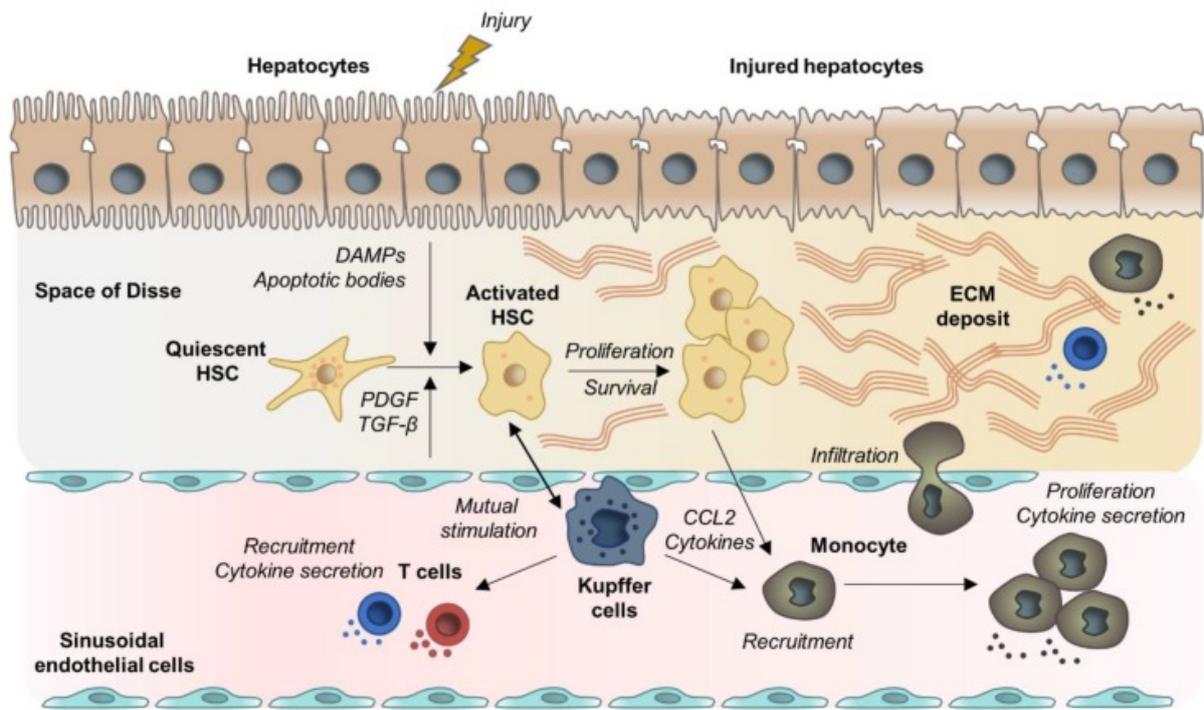


Figure 7 : Mécanisme de fibrose hépatique (87)

VI.2. Cirrhose

La cirrhose est une conséquence d'une fibrogénèse ancienne qui se traduit par l'encapsulation du parenchyme hépatique lésé par une cicatrice collagène. Elle s'accompagne d'une distorsion du système vasculaire hépatique. Elle conduit à une augmentation de l'apport sanguin portal et artériel directement dans les veines centrales hépatiques, ce qui compromet l'échange entre les sinusoides hépatiques et le parenchyme hépatique adjacent.

Les sinusoides hépatiques sont bordées d'endothéliums fenêtrés qui reposent sur du tissu conjonctif perméable (l'espace de Disse) qui contient des cellules étoilées hépatiques (CSH) et quelques cellules mononucléaires. L'autre côté de l'espace de Disse est tapissé d'hépatocytes qui exécutent la plupart des fonctions hépatiques connues.

Dans la cirrhose, l'espace de Disse est rempli de tissu cicatriciel et les fenêtrations endothéliales sont perdues, un processus appelé capillarisation sinusoidale.

Histologiquement, la cirrhose est caractérisée par des septa fibreux vascularisés qui relient les voies portes entre elles et avec les veines centrales, conduisant à une déconnexion des hépatocytes de la veine centrale, créant des îlots hépatocytaires entourés de septa fibreux.

Les principales conséquences cliniques de la cirrhose sont une altération de la fonction hépatocytaire, une augmentation de la résistance intrahépatique (hypertension portale) et le développement d'un carcinome hépatocellulaire. Les modifications de la structure du foie conduisent finalement à une augmentation de la résistance intravasculaire dans le système porte et à une diminution de la perfusion hépatique. (116)

La conséquence est une perte de la fonction hépatique. (117)

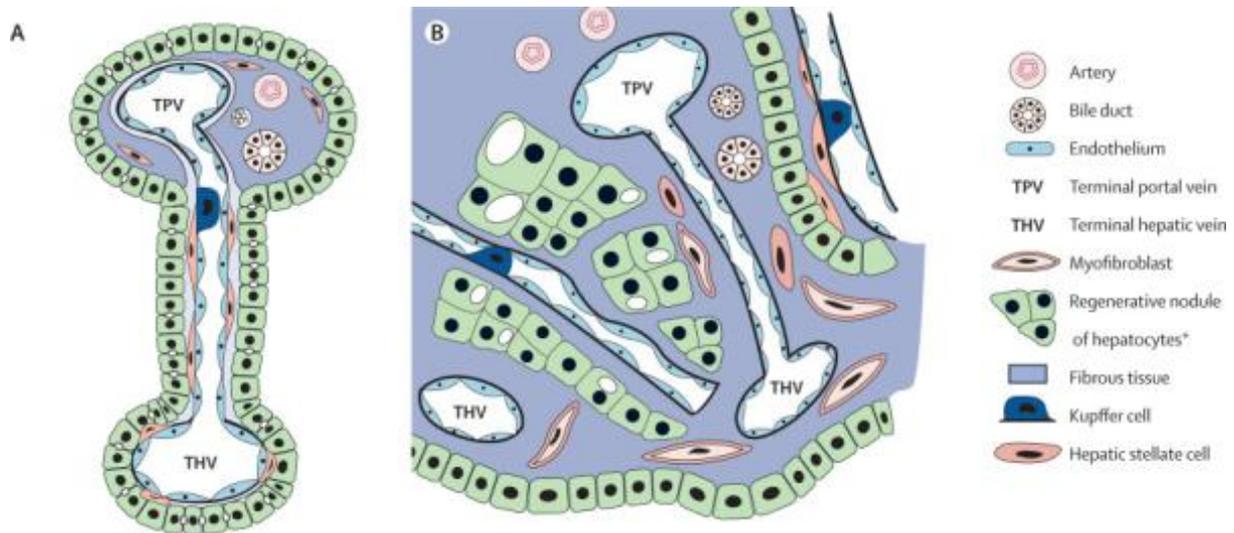


Figure 8 : Altérations vasculaires et architecturales dans la cirrhose (116)

VI.3. Carcinome hépatocellulaire

La NASH est la cause de carcinome hépatocellulaire qui augmente le plus rapidement aux États-Unis. (118)

Au niveau génétique, la présence du variant PNPLA3 semble apparaître comme un facteur de risque à la fois de NASH mais aussi de CHC. (119)

Plusieurs mécanismes sont impliqués dans le développement d'un carcinome hépatocellulaire.

La résistance à l'insuline interfère avec le fonctionnement normal des mitochondries dans les hépatocytes, jouant un rôle clé dans la progression de la NAFLD au CHC. Une activation réduite de l'insuline avec une accumulation de lipides était associée à une interférence avec le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA), ainsi qu'à une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Chez les patients NASH, la production de ROS est presque doublée par une augmentation persistante de l'activité du cycle TCA, malgré une β -oxydation sous-optimale, une estérification lipidique insuffisante et une céto-genèse altérée. Les problèmes causés par une augmentation des ROS comprennent l'inflammation, la fibrogénèse et les dommages à l'ADN.

La lipotoxicité est un phénomène qui se produit lorsque des niveaux élevés d'acides gras libres interfèrent avec la voie du métabolisme du glucose, ce qui augmente la production de sous-produits toxiques et la probabilité de formation de tumeurs dans le foie. Il y a une régulation positive des gènes favorisant la lipogénèse de novo travaillant avec les lipides déjà accumulés de la stéatose, augmentant la production de ROS, provoquant un stress oxydatif supplémentaire chez les patients NASH et, conduisant à des cellules qui s'adaptent au nouvel environnement lipotoxique. La LDN est favorisée dans les cellules cancéreuses tandis que les cellules normales préfèrent obtenir des acides gras de la circulation. En raison des besoins énergétiques élevés des cellules tumorales et de la nécessité de maintenir un métabolisme à haute énergie, les cellules peuvent adopter un métabolisme dépendant des lipides, en particulier lorsqu'elles sont situées dans le tissu hépatique gras, qui est abondant en lipides.

Le stress oxydatif conduit à l'apoptose des hépatocytes et par conséquent à l'inflammation mais aussi à la fibrogénèse ainsi qu'aux dommages à l'ADN. Les processus physiologiques dans le corps produisent une quantité gérable de radicaux libres, le meilleur exemple étant les ROS, qui sont un sous-produit de la respiration aérobie dans le cadre de la synthèse de l'ATP dans les mitochondries. Cependant, les patients NAFLD ont un excès d'acides gras libres métabolisés par les mitochondries hépatiques, entraînant une β -oxydation incomplète, une cétogenèse altérée et une surproduction de ROS. Cette saturation des ROS couplée à l'inflammation, semble être plus souvent associée à des résultats oncologiques. De plus, la production de ROS ne se limite pas aux sous-produits de la respiration aérobie, puisque les macrophages et les neutrophiles sont capables d'utiliser les ROS pour leurs propriétés cytotoxiques. Le dysfonctionnement mitochondrial peut être interprété comme une réponse à l'environnement malsain auquel sont confrontés les hépatocytes dans un foie gras. La réponse des hépatocytes à l'apoptose, à la nécrose et à l'inflammation motive les mitochondries à subir des mutations qui favorisent la viabilité cellulaire. Ces mutations qui favorisent la reprogrammation métabolique (par exemple, une cétogenèse altérée et une glycolyse accrue en présence d'oxygène) et augmentent le risque de CHC lié à la NASH.

En ce qui concerne la réponse aux dommages à l'ADN, la carcinogenèse pourrait non seulement apparaître comme la conséquence d'une mutation causée par des dommages directs à l'ADN, mais aussi comme une réponse aux dommages mal interprétés par les mécanismes anticancéreux (par exemple, les ROS déclenchant l'ATM, une protéine kinase qui active la suppression tumorale, provoquant l'apoptose des cellules non cancéreuses). (120)

VI.4. Complications extra-hépatiques

VI.4.1. Les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité chez les patients atteints de NAFLD suivi par les cancers extra-hépatiques et les complications hépatiques (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

Les marqueurs biochimiques de l'athérosclérose (faible taux de HDL-cholestérol, triacylglycérol élevé) ou d'inflammation (protéine C réactive [CRP] très sensible) et une augmentation des taux de facteurs procoagulants/prothrombotiques sont plus fréquents dans la NAFLD que chez les personnes sans stéatose. Les lésions préathérogènes telles que l'augmentation de l'épaisseur de l'intima-média de la carotide, les calcifications de l'aorte abdominale et la valve aortique, le dysfonctionnement endothélial et l'absence de réponse fonctionnelle de la paroi artérielle sont plus fréquents dans la NAFLD et sont, dans certaines études, corrélées à la sévérité histologique. La MCV doit être identifiée dans la NAFLD, indépendamment de la présence de facteurs de risque traditionnels. Inversement, le dépistage de la NAFLD devrait être effectué chez les personnes présentant un risque élevé de MCV.

VI.4.2. Autres complications extra-hépatiques

Maladie rénale chronique :

Une maladie rénale chronique (MRC) peut être trouvée chez 20-50% des patients NAFLD en particulier dans les cas de NASH prouvés par biopsie. (121)

Hypothyroïdie :

Une prévalence plus élevée d'hypothyroïdie a été démontrée chez les patients atteints de NAFLD par rapport aux témoins. Les patients souffrant d'hypothyroïdie étaient plus susceptibles d'avoir la NASH. (122)

Syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) :

Des études suggèrent que les patients atteints de SOPK sont exposés au risque de NAFLD, indépendamment de l'IMC. (123)

Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) :

Le SAOS est associé à un risque accru de NAFLD, NASH et de fibrose. Les patients atteints de SAOS doivent faire l'objet d'un dépistage de la présence et de la gravité de la NAFLD. (124)

Ostéoporose :

Une étude a montré que la densité minérale osseuse lombaire est liée à la NAFLD chez les femmes ménopausées. Nous suggérons que les femmes ménopausées atteintes de NAFLD peuvent avoir un risque plus élevé d'ostéoporose que celles qui n'en ont pas. (125)

Partie II : Prise en charge actuelle de la NASH et perspectives thérapeutique

VII. Modifications des habitudes de vie et interventions chirurgicales

VII.1. Règles hygiéno-diététiques

Un régime alimentaire contenant un excès de calories, en particulier un excès de graisses saturées, de glucides raffinés et de boissons sucrées, est associé à l'obésité et à la NAFLD. La consommation excessive de fructose en particulier augmente le risque de NAFLD, de NASH et de fibrose avancée, indépendamment de l'apport calorique.

Une perte de poids de 3 à 5 % améliore la stéatose, mais une perte de poids plus importante (>10 %) est généralement nécessaire pour améliorer la NASH et la fibrose. (126) Une perte de poids durable réduit le stress du tissu adipeux et améliore la sensibilité périphérique à l'insuline, (127) ce qui peut réduire le risque de lésions hépatiques dans la NASH. Peu de patients ($\leq 10\%$) parviennent à une perte de poids efficace malgré des interventions structurées à 1 an, et moins de la moitié d'entre eux maintiennent le poids perdu 5 ans après l'intervention. (126)

L'exercice, indépendamment de la perte de poids, présente des avantages hépatiques et cardiométaboliques et devrait être systématiquement recommandé et adapté aux préférences et aux capacités physiques du patient. Certaines études démontrent qu'un exercice modéré régulier au moins cinq fois par semaine pour un total de 150 minutes par semaine ou une augmentation du niveau d'activité de plus de 60 minutes par semaine peut prévenir ou améliorer la NAFLD. (126)(127) Un exercice plus vigoureux est nécessaire pour améliorer l'histologie de la NASH et un exercice d'intensité encore plus élevée est nécessaire pour réduire la fibrose. (130) Par conséquent, bien que la durée et l'intensité optimales de l'exercice physique doivent être individualisées, les patients doivent être encouragés à faire autant d'exercice que possible. Les patients atteints de cirrhose nécessitent une approche légèrement différente qui donne la priorité à l'apport en protéines et reconnaît les limitations physiques potentielles. Dans une étude portant sur des patients atteints d'obésité et de cirrhose, la perte de poids et l'activité physique régulière ont réduit la pression portale. (131) L'exercice peut également améliorer la sarcopénie et la qualité de vie chez les patients atteints d'une maladie hépatique chronique. (132)

Les patients présentant un surpoids ou une obésité centrale bénéficieront premièrement d'une prise en charge non médicamenteuse.

Cette prise en charge a pour objectif une perte de poids de 7 à 10% du poids corporel. Pour cela, deux volets de prise en charge sont préconisés.

Le premier volet thérapeutique est basé sur une modification des habitudes alimentaires avec des apports en macronutriments adaptés.

Le deuxième volet thérapeutique est axé sur l'augmentation de l'activité physique et de la lutte contre la sédentarité.

Tableau 2 : Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre la NASH (51)

Cibles	Recommandations
Restriction énergétique	Objectif : perte de 7 à 10% du poids initial Diminution de la ration calorique de 500 à 1000 kcal afin d'induire une perte de poids de 500 à 1000g/semaine
Macronutriments	Régime pauvre en graisse et riche ou modéré en hydrate de carbone Par exemple : hydrates de carbone 64% ; lipides 22% avec <10% de la ration calorique apportée par des acides gras saturés, protéines 14% Privilégier les hydrates de carbone à faible index glycémique
Apports en fibres	Au moins 5 portions de fruits ou légumes par jour (apport en fibres >20g/jour)
Apport en fructose industriel	Éviter les sodas et les aliments riches en fructose industriel
Prise d'alcool	Garder des apports inférieurs aux recommandations (30g/jour chez l'homme et 20g/jour chez la femme)
Activité physique	>150-200 minutes : semaine d'activité physique modérée à intense, aérobie, en 3 à 5 sessions (marche rapide, vélo statique...) Les exercices en résistance sont aussi efficaces.

VII.2. Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique n'est pas accessible à tous les patients, il faut qu'ils remplissent certains critères.

Les indications de la chirurgie bariatrique sont :

- IMC \geq 40 kg/m²
- IMC \geq 35 kg/m² et une comorbidité :
 - Cardio-vasculaire (Hypertension artérielle non contrôlée)
 - Respiratoire (SAOS)
 - Diabète de type 2
 - NASH
 - Maladies ostéo-articulaires invalidantes

La chirurgie bariatrique est la solution la plus efficace pour une perte de poids à long terme. Les interventions les plus couramment pratiquées sont le pontage gastrique par laparoscopie, l'anneau gastrique ajustable et la sleeve gastrectomie verticale.

Le bypass gastrique ou pontage gastrique agit en réduisant la faim, en augmentant la satiété, en modifiant les préférences alimentaires et en augmentant la consommation d'énergie induite par l'alimentation.

L'anneau gastrique ajustable agit en réduisant la faim en intervenant sur la signalisation vagale.

La sleeve gastrectomie verticale agit semblablement comme le pontage gastrique.

Bien que les critères actuellement acceptés pour la chirurgie bariatrique soient un IMC ≥ 40 kg/m² sans comorbidité métabolique ou un IMC ≥ 35 kg/m² avec comorbidités (diabète de type 2 ou prédiabète, hypertension non contrôlée, arthrose de la hanche ou du genou), la NAFLD/NASH est de plus en plus acceptée comme une comorbidité bénéficiant de la chirurgie bariatrique. La majorité des patients qui subissent une chirurgie bariatrique présentent une NAFLD et beaucoup une NASH.

Une méta-analyse a montré une amélioration de la stéatose, de la stéatohépatite et de la fibrose suite à une perte de poids après une chirurgie bariatrique. (133)

Grâce à son efficacité sur la perte de poids, la chirurgie bariatrique permet une résolution de la NASH chez 84% des patients un an après la chirurgie avec une amélioration de la fibrose hépatique à plus long terme. (134)

La chirurgie bariatrique est une procédure invasive qui est associée à des risques notamment de complications alimentaires avec des carences nutritionnelles. (135)

La prévalence de la fibrose hépatique avancée et de la cirrhose est faible, en partie en raison du dépistage pré-chirurgical qui exclut souvent les personnes présentant des signes de maladie hépatique chronique ou de cirrhose. Le type, la sécurité et l'efficacité de la chirurgie bariatrique chez les patients atteints de cirrhose compensée ne sont pas établis et nécessitent une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques par une équipe multidisciplinaire d'experts comprenant un hépatologue. La cirrhose décompensée doit être considérée comme une contre-indication absolue à la chirurgie bariatrique en raison du risque accru de mortalité postopératoire et des bénéfices non prouvés pour le foie, à moins qu'elle ne soit pratiquée en conjonction avec une transplantation hépatique dans des centres expérimentés.

VII.3. Transplantation hépatique

La stéatohépatite non alcoolique est maintenant la deuxième cause de transplantation hépatique aux États-Unis derrière l'infection par l'hépatite C chronique et juste devant les maladies alcooliques du foie. (136)

La transplantation hépatique est une intervention chirurgicale majeure qui consiste à remplacer le foie malade par un foie sain provenant d'un donneur. Tous les patients atteints de NASH ne subiront pas une transplantation hépatique car cette solution n'est pas la première ligne de traitement pour les patients atteints de NASH.

Les patients atteints de NASH qui pourront bénéficier de cette transplantation sont ceux qui développeront une insuffisance hépatique avancée, une cirrhose décompensée ou un carcinome hépatocellulaire.

Comme nous l'avons vu précédemment, les facteurs de risque associés à une sévérité histologique de la NASH comprennent un IMC plus élevé, une résistance à l'insuline, une hypertension artérielle et la présence d'un diabète de type 2. Par conséquent, avant de subir une transplantation hépatique, l'optimisation des facteurs modifiables chez les patients est essentielle pour améliorer les résultats. En plus de l'optimisation médicale telle que l'amélioration de la pression artérielle et du contrôle glycémique, les patients doivent être encouragés à subir une perte de poids supervisée.

Une étude de Nair *et al.* a mesuré la survie du greffon et du patient chez des patients recevant une transplantation hépatique aux États-Unis. Cette étude a conclu que les patients souffrant d'obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) présentaient des taux significativement plus élevés de non-fonctionnement primaire du greffon et augmentaient significativement la mortalité immédiate à un ou deux ans. Les taux de mortalité à cinq ans étaient également significativement plus élevés chez les patients gravement obèses (IMC entre 35,1 et 40 kg/m²) et les patients souffrant d'obésité morbide, en raison d'une mortalité cardiovasculaire accrue. (137)

L'American Association for the Study of Liver Disease (AASLD) considère donc l'obésité morbide comme une contre-indication à la transplantation hépatique et recommande une perte de poids chez tous les patients en attente de transplantation hépatique, en particulier si l'IMC du patient est supérieure à 35 kg/m².

La prévalence croissante de l'obésité a entraîné une augmentation supplémentaire de la stéatose hépatique chez les donneurs potentiels, ce qui a réduit le nombre de foies transplantables disponibles pour toute indication. Les foies des donneurs avec plus de 60% de stéatose sont considérés comme non transplantables tandis que ceux avec moins de 30% sont considérés comme utilisables. Même si les foies présentant une stéatose de 30% à 60% sont potentiellement utilisés pour les patients, ils ont été associés à de mauvais résultats en raison d'une diminution de la fonction, de la survie du greffon et de la diminution de la survie des patients. Pour les foies des donneurs présentant une stéatose supérieure à 30%, la non fonction primaire est d'environ 13% contre seulement 5% pour les patients présentant une stéatose inférieure à 30%. (138)

VIII. Agonistes GLP-1

Les incrétines sont des hormones sécrétées par les cellules intestinales endocrines suite à une prise alimentaire. Il existe deux incrétines physiologiques : le glucagon-like-peptide1 (GLP1) sécrété par les cellules entéro-endocrines de type L du jéjunum et de l'iléon et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) sécrété par les cellules K du duodénum. Le GLP-1 présente une action hypoglycémiant par sa capacité dépendante du glucose à stimuler la sécrétion d'insuline et à inhiber la sécrétion de glucagon par le pancréas. Il ralentit la vidange gastrique ce qui majore l'effet anorexigène central et accentue la sensation de satiété. Sa forme endogène est rapidement dégradée in vivo par l'enzyme dipeptidyl peptidase-4 (DPP4). Les analogues du GLP-1 se lient et activent les récepteurs du GLP-1. Ils possèdent une résistance accrue à la dégradation par l'enzyme DPP-4. Ils ont un effet bénéfique sur la résistance à l'insuline et sur le contrôle du poids. Chez les patients atteints de NASH, la sécrétion de GLP-1 serait altérée. Ces effets métaboliques suggèrent un rôle potentiel des analogues du GLP-1 pour traiter la NASH. (139) (140)

VIII.1.1. Mécanisme d'action des analogues du GLP-1

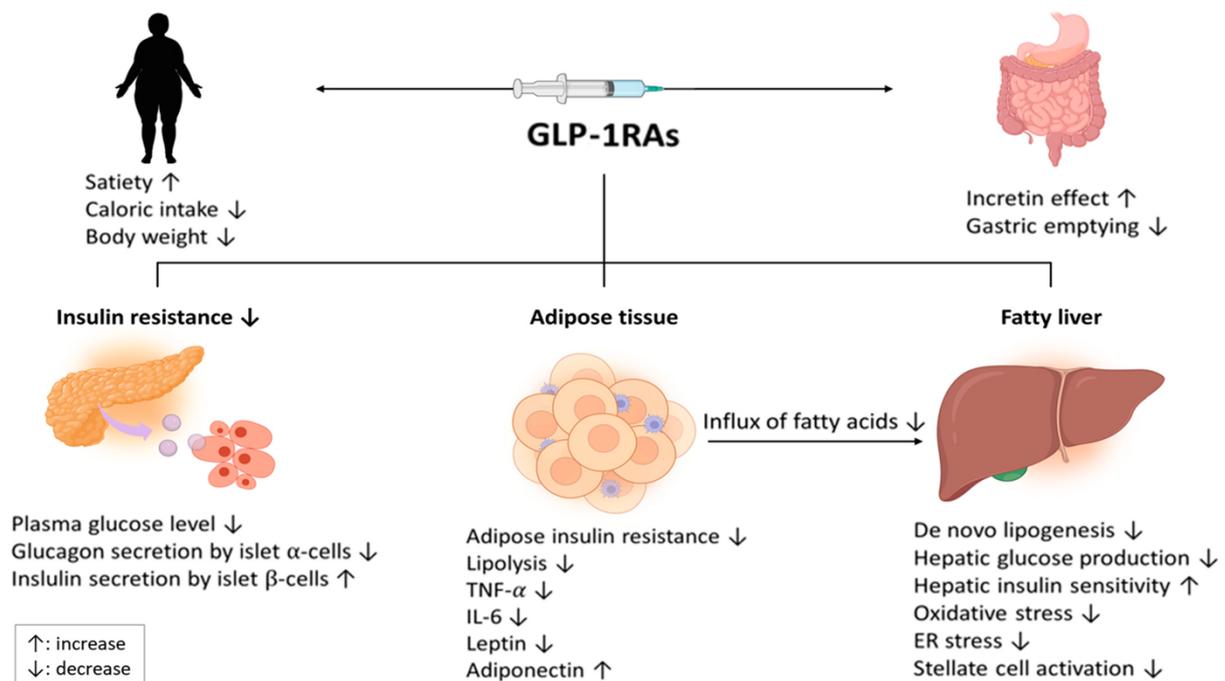


Figure 9 : Mécanismes généraux d'effets de GLP-1Ras (140)

Tout d'abord les analogues du GLP-1 renforcent la sensibilité des cellules à l'insuline ce qui permet de réguler la glycémie.

Les récepteurs du GLP-1 sont présents à la fois dans le foie et dans le tissu adipeux, et l'activation de ces récepteurs par les agonistes du GLP-1 peut entraîner une réduction de l'inflammation du tissu adipeux et une augmentation de la sécrétion d'adiponectine. Une réduction de l'inflammation du tissu adipeux peut diminuer la libération de médiateurs pro-inflammatoires comme la leptine et la protéine chimio-attractante des monocytes 1 (MPC1) dans la circulation sanguine. (141) Une sécrétion accrue d'adiponectine peut améliorer la sensibilité à l'insuline et réduire l'accumulation de lipides hépatiques.

L'hyperglycémie active le facteur transcriptionnel de la protéine de liaison aux éléments sensibles aux glucides (ChREBP), un modulateur clé de la lipogenèse hépatique de novo, ce qui suggère que les agonistes du GLP-1 peuvent réduire l'activation de la ChREBP et diminuer la lipogenèse hépatique de novo. Les GLP-1RA ont réduit la production de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et l'expression hépatique de gènes impliqués dans la production de VLDL et la lipogenèse, tels que SREBP-1c et la synthase d'acide gras. (142)

VIII.2. Liraglutide

Le Liraglutide est un analogue du GLP-1 à action prolongée. Le Liraglutide a été développé pour une administration quotidienne jusqu'à 1,8mg. Il est utilisé pour le traitement du diabète de type 2 mais il est également approuvé pour traiter l'obésité ($IMC \geq 30\text{kg/m}^2$ ou $27\text{kg/m}^2 \geq IMC > 30\text{kg/m}^2$ avec au moins une comorbidité tel qu'une dysglycémie, une hypertension artérielle, une dyslipidémie ou un syndrome d'apnée obstructive du sommeil) à une dose de 3mg. Le Liraglutide est présent dans plusieurs spécialités sur le marché : VICTOZA®, SAXENDA® et XULTOPHY® dans lequel il est associé à l'insuline dégludec. Le Liraglutide a été le premier analogue du GLP-1 à action prolongée à être disponible pour le traitement du diabète de type 2 recevant une autorisation de mise sur le marché en 2009 dans l'Union Européenne.

VIII.2.1. Étude LEAN

VIII.2.1.1. Présentation de l'étude et résultats

L'étude LEAN (Liraglutide efficacy and action in NASH) est un essai de phase 2 multicentrique, randomisé et contrôlé par placebo mené par Novo Nordisk. Cet essai vise à évaluer si un traitement de 48 semaines avec des injections sous-cutanées une fois par jour de Liraglutide à 1,8mg par rapport au placebo permet une résolution de la NASH définitive sans aggravation de la fibrose chez 52 patients pendant 48 semaines. 39% des patients ayant reçu du Liraglutide pendant 48 semaines ont eu une résolution définitive de la NASH prouvée par une biopsie hépatique contre 9% dans le groupe placebo. 9% des patients traité par le Liraglutide contre 36% traités par le placebo ont eu une progression de la fibrose. (143) (144)

Une sous-étude de 12 semaines avec 14 des patients ayant participé à l'étude LEAN a permis de montrer une amélioration des enzymes hépatiques par rapport aux valeurs initiales notamment l'ASAT (64 contre 37 UI/L) et l'ALAT (90 contre 36 [UI/L]). Le Liraglutide a diminué le poids (-6,0 kg), le tour de taille (-8,0 cm), la masse grasse totale (-3,5 kg) et la masse grasse abdominale (-1,6 kg,) par rapport aux valeurs initiales. (141)

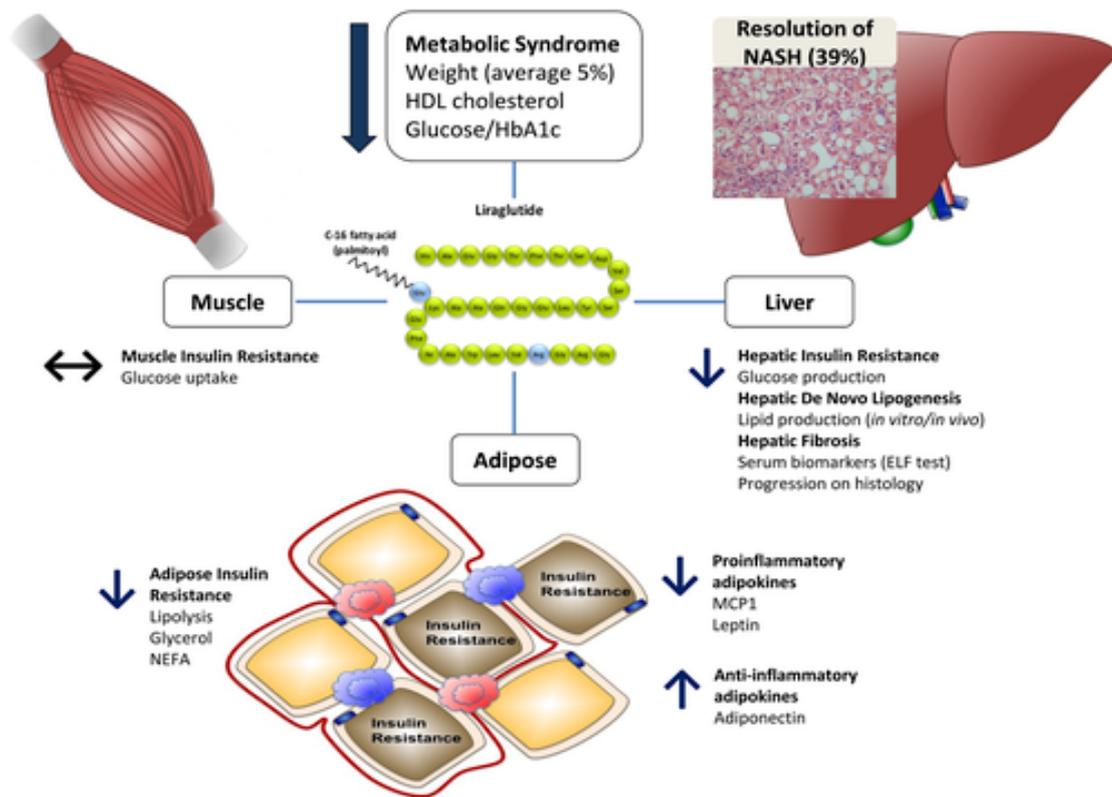


Figure 10 : Action du Liraglutide sur la NASH (144)

VIII.2.1.2. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables apparus pendant cette étude sont des troubles gastro-intestinaux avec de la diarrhée, de la constipation et une perte d'appétit. Ils étaient légers à modérés et transitoires. (143)

VIII.3. Sémaglutide

Le Sémaglutide est un analogue du GLP-1 à action prolongée. Le Sémaglutide est disponible sous forme d'injection hebdomadaire jusqu'à 1mg. Il est utilisé pour le traitement du diabète de type 2. Le Sémaglutide n'est présent que dans une spécialité commercialisée : OZEMPIC®. Le Sémaglutide a obtenu son autorisation de mise sur le marché en 2017.

VIII.3.1. Étude SEMA-NASH

VIII.3.1.1. Présentation de l'étude et résultats

L'étude SEMA-NASH est une étude de phase 2, randomisée, en double aveugle et dirigée par le laboratoire NOVO-NORDISK. Le Sémaglutide est administré une fois par jour par voie sous-cutanée à trois doses différentes (0,1mg, 0,2mg et 0,4mg) et un placebo chez 320 patients atteints de NASH confirmée par une biopsie hépatique sans cirrhose. Le critère d'évaluation principal est le pourcentage de participants présentant une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose après 72 semaines. Cet essai de phase 2 suggère que les effets du Sémaglutide sont probablement supérieurs à ceux du Liraglutide même s'il ne s'agissait de comparaison directe. La résolution de la NASH a été obtenue chez 40% des patients traités avec 0,1mg de Sémaglutide, 36% avec 0,2mg de Sémaglutide, 59% avec 0,4mg de Sémaglutide contre 17% avec le placebo après les 72 semaines d'étude. Il n'y avait pas de différence significative sur le critère secondaire de confirmation du pourcentage de patients présentant une amélioration du stade de fibrose hépatique sans aggravation de la NASH (43 % avec le Sémaglutide 0,4 mg et 33 % avec le placebo). Une aggravation de la fibrose est survenue chez 5 % des patients du groupe Sémaglutide 0,4 mg, contre 19 % des patients du groupe placebo. D'autres effets bénéfiques comprenaient une modification moyenne du poids corporel de 12,5 % avec le Sémaglutide 0,4 mg et 0,6 % avec le placebo, et des réductions des taux d'ALAT, d'ASAT, d'amélioration du score de fibrose hépatique, de rigidité hépatique (évaluée par élastométrie) et des niveaux de biomarqueurs exploratoires (fragments M30 et M65 de cytokératine-18 clivés par la caspase, marqueurs de l'apoptose des hépatocytes). (145)

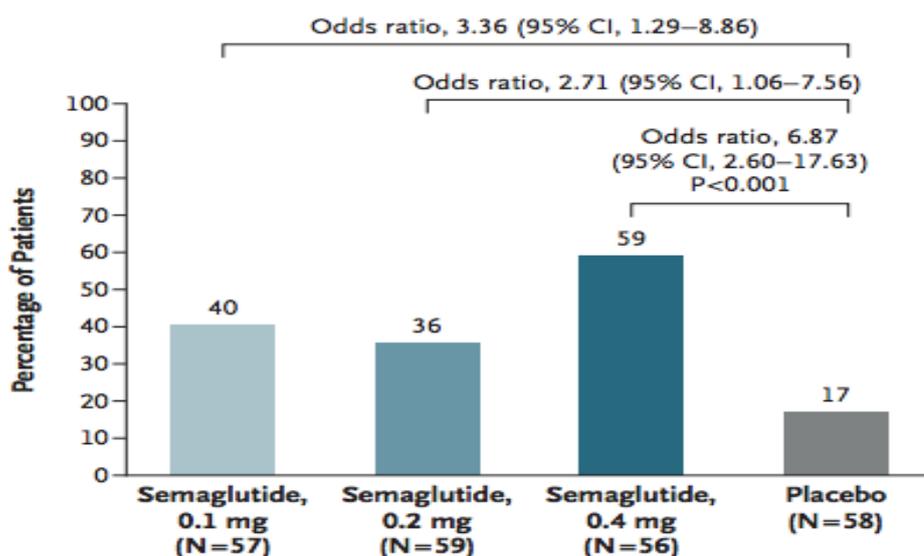


Figure 11 : Pourcentage de patients avec une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose (145)

VIII.3.1.2. Effets indésirables

L'incidence des nausées, de la constipation et des vomissements était plus élevée dans le groupe Sémaglutide 0,4 mg que dans le groupe placebo (nausées, 42 % contre 11 % ; constipation, 22 % contre 12 % ; et vomissements, 15 % contre 2%). (145) Les effets indésirables gastro-intestinaux étaient les raisons d'arrêt les plus courantes dans le groupe Sémaglutide une fois par jour (4 % des patients) contre aucun arrêt dans le groupe placebo. Les épisodes d'hypoglycémie sévère étaient rares au cours de l'essai de 72 semaines, survenant chez deux patients ou moins par groupe. Les augmentations des taux d'amylase et de lipase étaient plus importantes avec le Sémaglutide qu'avec le placebo. Des tumeurs malignes ont été rapportées chez 1 % des patients ayant reçu du Sémaglutide et chez aucun patient ayant reçu un placebo. Des tumeurs globales (bénignes, malignes ou non précisées, y compris des kystes et des polypes) ont été rapportées chez 15 % des patients des groupes Sémaglutide et chez 8 % des patients du groupe placebo. (145) Dans la méta-analyse d' Abd El Aziz *et al.*, les essais sur les résultats cardiovasculaires à long terme n'ont pas montré d'association entre les agonistes du GLP-1 et un risque accru de survenue de néoplasies. (146)

IX. Inhibiteur SGLT-2

Les inhibiteurs du co-transporteur SGLT2, aussi appelés les gliflozines, ont deux molécules commercialisées pour le moment : la Dapagliflozine (FORXIGA®) et l'Empagliflozine (JARDIANCE®).

Le transporteur SGLT-2 est un transporteur présent dans les tubules rénaux proximaux qui réabsorbe 90% du glucose présent dans les urines. (147)

Les inhibiteurs du SGLT-2 agissent directement sur les reins en baissant la réabsorption du glucose par transport actif dans le tubule proximal et en augmentant son excrétion urinaire. L'augmentation de l'élimination du glucose par voie urinaire diminue la glycémie et l'insulinémie et augmente la diurèse et la natriurèse. Ces molécules vont également agir en augmentant significativement la mobilisation des acides gras à partir des tissus adipeux et sur l'absorption ainsi que la β -oxydation des acides gras dans le foie.

Les inhibiteurs du SGLT-2 sont de nouvelles molécules prometteuses qui sont déjà utilisées dans plusieurs indications : le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection conservée et la maladie rénale chronique. C'est un protecteur cardiovasculaire dans le diabète. Dans le diabète de type 2, l'Empagliflozine est souvent associée à la metformine : Dapagliflozine/Metformine (XIGDUO®) et Empagliflozine/Metformine (SYNJARDY®). La combinaison d'agoniste GLP-1 et d'inhibiteur SGLT-2 offre une solution logique de par leurs différents mécanismes d'action. Leur association potentialise l'effet hypoglycémiant et la perte de poids et diminue les risques cardiovasculaires. (148)

IX.1.1. Empagliflozine

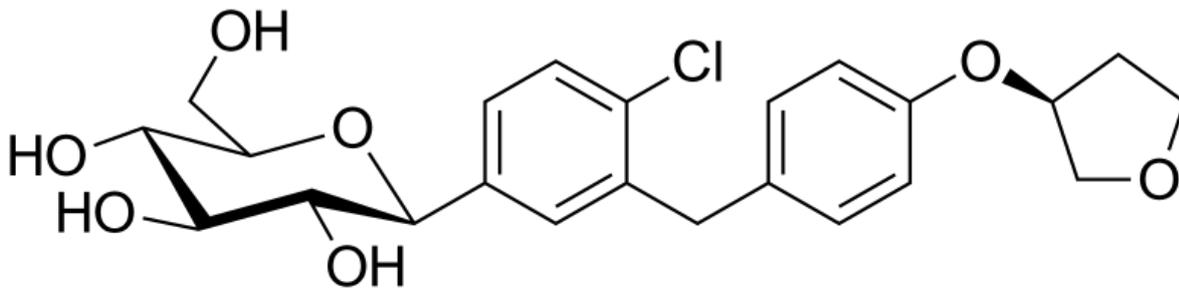


Figure 12 : Structure chimique de l'Empagliflozine (149)

L'empagliflozine est un inhibiteur compétitif sélectif, réversible et très puissant du co-transporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2). (149) L'empagliflozine n'inhibe pas les autres transporteurs du glucose, importants pour le transport du glucose dans les tissus périphériques. Cette molécule est 5 000 fois plus sélective pour SGLT2 que pour SGLT1 (principal transporteur responsable de l'absorption intestinale du glucose). SGLT2 est fortement exprimé dans les reins alors que son expression est très faible voire inexistante dans les autres tissus. En tant que transporteur principal, il est responsable de la réabsorption du glucose du filtrat glomérulaire vers la circulation sanguine. (150)

IX.1.2. Mécanisme d'action

Les troubles métaboliques tels que l'obésité et la résistance à l'insuline sont associés à une inflammation chronique qui engendre une production anormale de cytokines et qui active les voies de signalisation inflammatoire. Les cellules de Küpffer (KC) sont des macrophages hépatiques résidents qui ont un rôle central dans les lésions hépatiques telles que la NASH. Ces macrophages sont caractérisés par leur état d'activation/polarisation comme des macrophages M1 (régulièrement activés) ou M2 (irrégulièrement activés). Les macrophages polarisés M2 génèrent des cytokines anti-inflammatoires. Au contraire, les macrophages M1 polarisés stimulent la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α . Une stratégie visant à restreindre la polarisation M1 ou à conduire à l'activation M2 des macrophages pourrait protéger contre l'inflammation exacerbée, la résistance à l'insuline et atténuer la progression vers la NASH. Cette stratégie a été testée et a montré une diminution des macrophages du tissu adipeux M1 et une augmentation des macrophages du tissu adipeux M2 chez les souris obèses induites par l'alimentation traitées à l'Empagliflozine. (151) L'Empagliflozine a donc réduit l'accumulation de cellules T, de macrophages M1 et augmente les macrophages M2 ainsi que leur polarisation pour atténuer l'inflammation et la résistance à l'insuline.

L'Empagliflozine diminue l'adiposité en modifiant la sélection des carburants et en favorisant l'oxydation des acides gras. L'Empagliflozine augmente la consommation d'oxygène et tend à augmenter la production de dioxyde de carbone ce qui permet une meilleure utilisation des sucres et des graisses. Ce mécanisme engendre une perte de poids. (151) L'Empagliflozine augmente le taux plasmatique de LDL-cholestérol, d'acides gras libres et de corps cétoniques totaux. L'inhibition de SGLT-2 induit la céto-genèse et un basculement métabolique vers l'oxydation des lipides pour contrebalancer la restriction glucidique. (152) L'Empagliflozine augmente la phosphorylation de l'AMPK et de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) chez les souris obèses induites par l'alimentation. L'activation de la voie AMPK contribue à améliorer l'oxydation des acides gras. (151) Les adipokines spécifiques du tissu adipeux, la leptine et l'adiponectine, sont impliquées dans la régulation de la prise alimentaire et de l'homéostasie énergétique. (153) Ces adipokines interagissent avec l'AMPK qui régule le métabolisme des acides gras et de l'énergie. Les niveaux de leptine plasmatique augmentent pendant le développement de l'obésité et diminuent pendant la perte de poids. La leptine stimule l'estérification des acides gras en triglycérides et provoque une augmentation de l'hydrolyse de sorte qu'il y a un efflux net d'acides gras des cellules. En revanche, l'adiponectine exerce ses effets sensibilisants à l'insuline en augmentant la β -oxydation des acides gras et en réduisant les taux sériques de triglycérides et d'acides gras libres, améliorant ainsi indirectement la sensibilité à l'insuline. L'administration d'Empagliflozine augmente l'expression de l'ARNm de l'adiponectine et diminue l'expression de la leptine dans le tissu adipeux blanc (WAT) épидidymaire. Cette molécule contribue à la lipolyse des graisses et à la dépense énergétique.

Le tissu adipeux brun (BAT) constitue un tissu métaboliquement actif responsable de la thermogenèse sans frissons et de l'épuisement des calories excédentaires. Les adipocytes bruns produisent de la chaleur tout en augmentant l'expression des protéines de découplage (UCP) en utilisant des acides gras. Parmi les UCP, UCP1 est le principal isoforme exprimé dans le BAT. Cohen *et al.* ont révélé que certains dépôts de WAT prennent un phénotype BAT lorsqu'ils sont soumis à certains stimuli. (154) En effet, les adipocytes de type brun ont des effets anti-obésité et antidiabétiques dans des modèles de rongeurs. (155) L'Empagliflozine

augmente la dépense énergétique du corps entier, la production de chaleur et les niveaux de protéines d'UCP1 dans le BAT et dans le WAT, ce qui suggère que l'Empagliflozine favorise le brunissement du tissu adipeux. (151) Nguyen *et al.* ont montré que les macrophages de type M2 favorisent le brunissement du WAT en activant la production de cytokines de type 2 lors d'une exposition au froid. (156) Zhao *et al.* ont montré que l'élévation de l'adiponectine régule à la baisse le SGLT2 rénal en activant le PPAR δ , qui à son tour réduit la réabsorption du sodium et du glucose. (157) D'autre part, l'inhibition du SGLT2 augmente l'expression de l'adiponectine qui favorise les adipocytes bruns. (151) L'empagliflozine favorise le brunissement dans le WAT en polarisant les macrophages du tissu adipeux M2 et en augmentant l'expression de l'adiponectine dans le WAT. Le facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) est un médiateur central de l'oxydation des acides gras et du métabolisme des lipides dans le WAT et le foie. (158) Des doses pharmacologiques de FGF21 améliorent la tolérance au glucose, diminuent les acides gras libres sériques et entraînent une perte de poids chez les souris obèses grâce à une augmentation de la dépense énergétique. De plus, le FGF21 active le récepteur β_3 -adrénergique dans le WAT entraînant ainsi une augmentation du brunissement du WAT. (159) L'étude de Xu *et al.* a révélé qu'un traitement chronique par l'Empagliflozine augmentait l'expression hépatique de l'ARNm du FGF21 et les taux plasmatiques du FGF21. (151) Ces preuves suggèrent que le FGF21 peut induire un déplacement du métabolisme énergétique vers l'utilisation des graisses en réponse à l'inhibition du SGLT2. Ainsi, une augmentation du FGF21 dans le foie et la circulation suite à l'administration d'Empagliflozine peut être un autre facteur favorisant l'utilisation des graisses et le brunissement dans l'obésité. (147)

L'augmentation de l'apport alimentaire est compensée par la hausse de la perte de calories urinaires. La concentration en acides gras libres augmente ou reste inchangée. Le traitement par inhibiteur du SGLT2 va diminuer les taux de glucose et d'insuline ce qui entraîne une diminution de la synthèse hépatique des lipides. L'inhibition du co-transporteur SGLT2 va agir sur les cellules α des îlots pancréatiques qui expriment le SGLT2. Il en découle une augmentation de la sécrétion et des taux sanguins de glucagon. Les niveaux élevés de glucagon entraînent une stimulation de la β -oxydation et provoquent un passage du métabolisme des glucides au métabolisme des acides gras et aident à réduire la teneur en triglycérides du foie. (160)

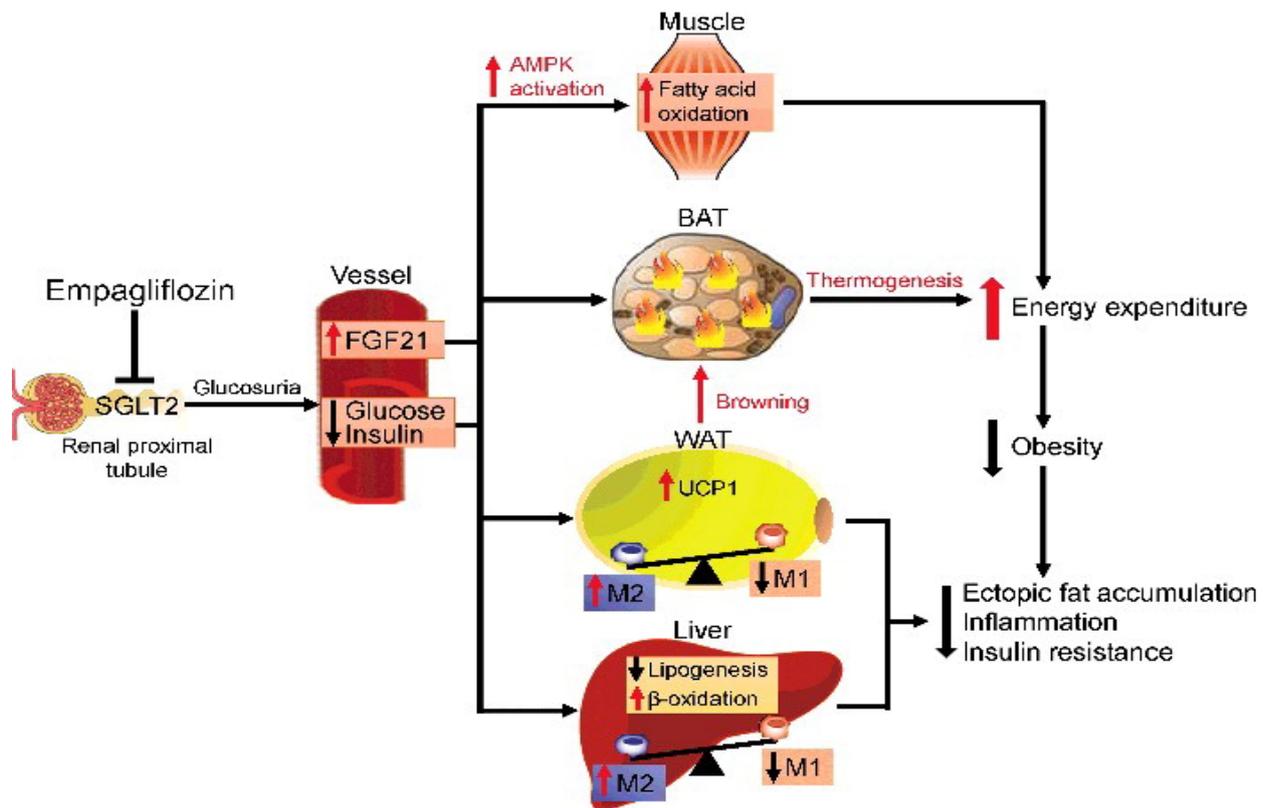


Figure 13 : Mécanisme d'action de l'Empagliflozine (147)

IX.1.3. Études

Pour l'instant, seulement quelques études ont évalué l'efficacité de l'Empagliflozine sur la NASH.

Une étude nommée Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME) a montré que l'empagliflozine réduit les enzymes hépatiques (ALAT>ASAT) chez les patients atteints de diabète de type 2 de manière significative selon une étude monocentrique, rétrospective et observationnelle. Les variations d'ALAT à la semaine 28 était de -2,96 U/L avec l'Empagliflozine contre -0,73U/L avec le placebo. (161)

L'essai The Effect of Empagliflozin on Liver Fat Content in Patients With Type 2 Diabetes (E-LIFT) est une étude clinique prospective, ouverte et randomisée qui regroupe 50 patients atteints de diabète de type 2 et de NAFLD. Dans cet essai, l'Empagliflozine à 10mg par jour pendant 20 semaines a réduit significativement l'ALAT et la graisse hépatique mesurée par IRM-PDFF dans le groupe Empagliflozine par rapport au groupe témoin. En revanche cet essai a montré des différences non significatives pour l'ASAT et le GGT. (162)

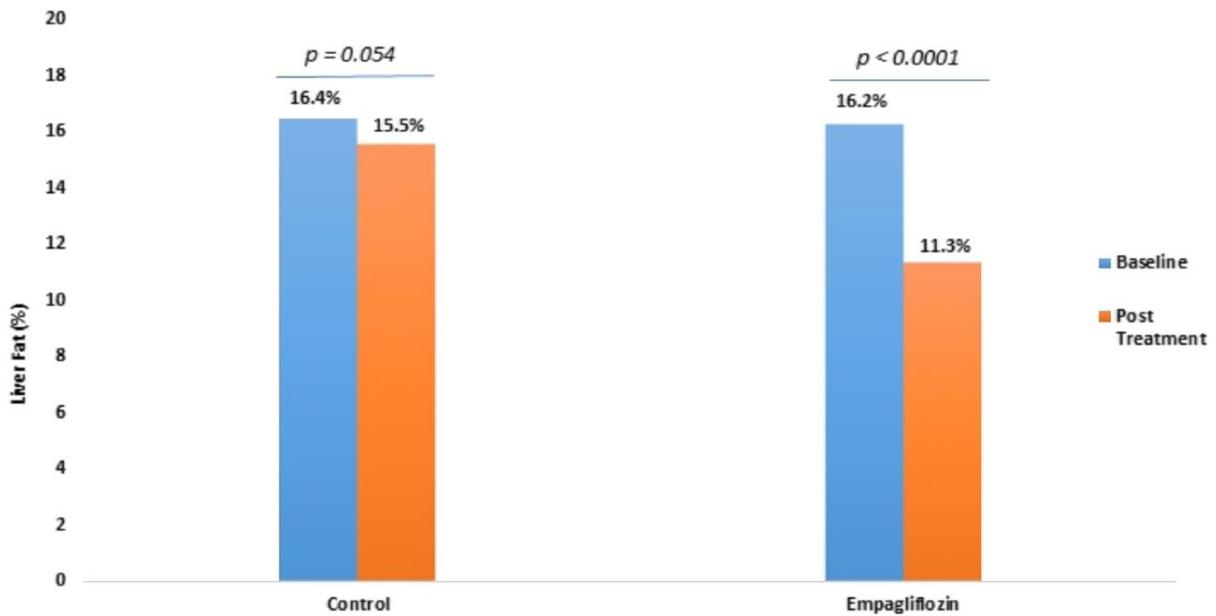


Figure 14 : Variations de la graisse hépatique dans le groupe Empagliflozine et dans le groupe témoin, évalués par IRM-PDF (162)

Taheri *et al.* ont réalisé un essai clinique prospectif, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo ayant pour but d'explorer l'effet de l'Empagliflozine sur la stéatose et la fibrose chez les patients atteints de NAFLD sans diabète de type 2. Après 24 semaines d'étude, une diminution du CAP a été observée. Le LSM a diminué de manière significative chez le groupe de patients sous Empagliflozine. Au niveau biologique, les taux d'ASAT, d'ALAT et d'insuline à jeun ont significativement baissé dans le groupe traité avec l'inhibiteur SGLT-2. La conclusion de cet essai clinique est que l'Empagliflozine améliore la stéatose hépatique et la fibrose hépatique chez les patients atteints de NAFLD sans diabète de type 2. (163)

IX.1.4. Effets indésirables

Comme nous l'avons vu précédemment, les inhibiteurs SGLT2 sont des molécules récentes possédant plusieurs indications. Leur utilisation dans le diabète de type 2, l'insuffisance cardiaque et la maladie rénale chronique a permis de constater leurs principaux effets indésirables.

Parmi les plus graves on retrouve la déplétion volémique et l'acidocétose diabétique euglycémique. Cette dernière serait liée à l'augmentation des taux de glucagon qui engendre la stimulation de la β -oxydation des acides gras et la production de cétones par le foie.

Un risque accru d'infections génitales, d'uro-septicémies et d'amputations a été rapporté avec cette classe de médicaments.

Ces médicaments entraînent une perte de poids modérée d'environ 3 kilogrammes avec une perte d'eau corporelle et d'électrolytes pendant les quatre premières semaines de traitement qui est suivie d'une perte de masse grasse. (160)

Dans l'essai de Taheri *et al.*, deux participants ont eu des infections vaginales fongiques bénignes et un des participants a fait une réaction allergique légère. (163)

X. Agonistes PPAR α , δ , γ

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) sont un groupe de récepteurs nucléaires exprimés dans plusieurs organes comme le foie, le cœur, les reins mais aussi les muscles squelettiques et le tissu adipeux. Ils régulent de manière transcriptionnelle divers processus notamment la β -oxydation, le transport des lipides et la gluconéogenèse. Ils sont classés en trois isotypes : PPAR α , PPAR δ et PPAR γ qui diffèrent par leur distribution tissulaire mais qui ciblent le même segment d'ADN. Les PPAR sont connus pour s'hétérodimériser avec le récepteur X du rétinoïde (RXR) pour réguler la transcription du gène cible.

PPAR α est retrouvé dans de nombreux tissus métaboliquement actifs mais surtout dans le foie. Sa fonction majeure est de faciliter le transport des acides gras et la β -oxydation. PPAR δ est retrouvé de manière ubiquitaire dans de nombreux tissus. On le retrouve donc dans la plupart des types cellulaires hépatiques (hépatocytes, cellules stellaires hépatiques et cellules de Küpffer), il contribue à la régulation du métabolisme du glucose et des lipides tout en montrant des propriétés anti-inflammatoires. PPAR γ est majoritairement retrouvé au niveau du tissu adipeux, il favorise la différenciation adipocytaire, il augmente l'absorption du glucose, il permet le stockage des triglycérides, il diminue la circulation des acides gras libres dans le plasma, il réduit les taux de cholestérol et il induit la sécrétion de l'adiponectine qui est une cytokine anti-inflammatoire. Dans des conditions pathologiques, il peut être retrouvé en quantité importante dans le cœur et le foie comme lors de la stéatose hépatique. (164)

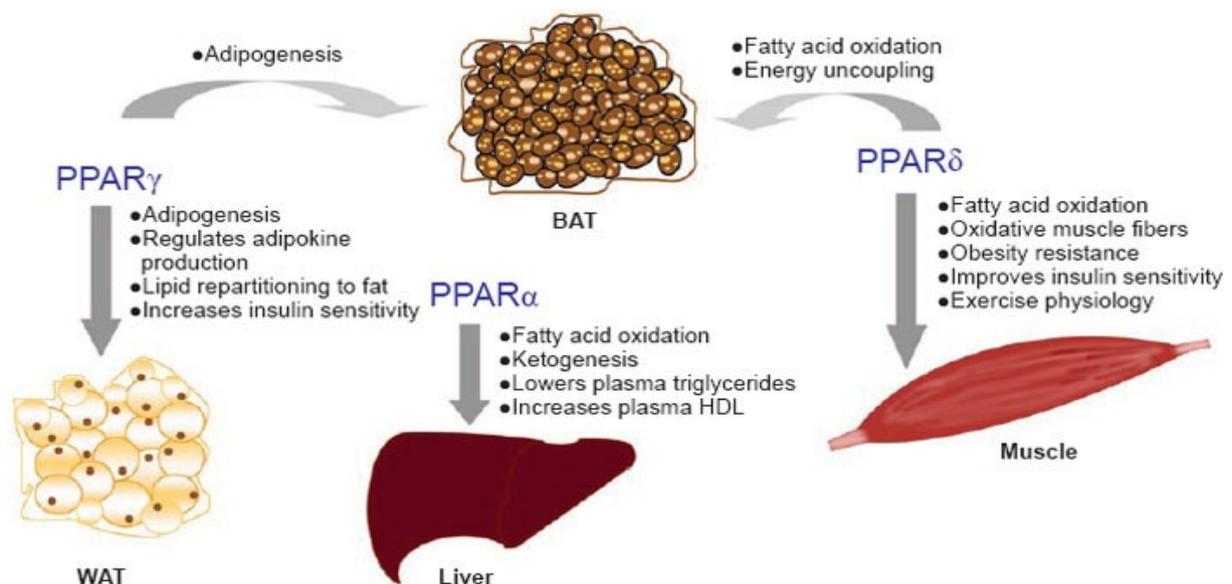


Figure 15 : Rôles physiologiques des PPARs (164)

X.1. Lanifibranor

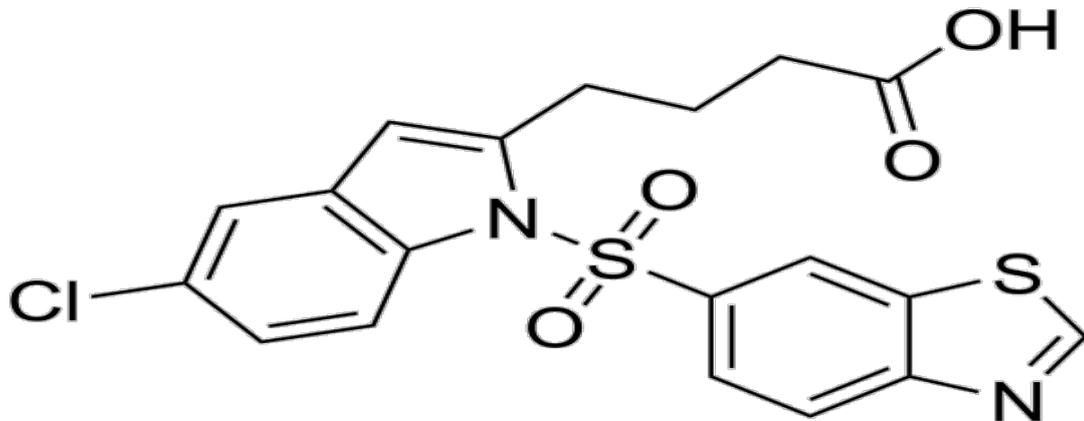


Figure 16 : Structure chimique du Lanifibranor (165)

Lanifibranor est un agoniste modérément puissant des trois isoformes PPAR avec une activation bien équilibrée de PPAR α et PPAR δ et une activation partielle de PPAR γ . C'est le seul candidat en cours de développement clinique qui cible les trois isoformes de PPAR. (165) Cette approche permet d'associer les propriétés anti-fibrotique et anti-inflammatoire aux effets métaboliques qui ne peuvent être obtenus avec les agonistes qui ne ciblent qu'un ou deux isoformes de PPAR.

Lanifibranor va agir sur les quatre composantes de la NASH :

- Métabolisme : l'activation de PPAR α et PPAR δ réduit les taux de triglycérides et augmente les taux de HDL-cholestérol tandis que l'activation de PPAR γ augmente la sensibilisation à l'insuline
- Stéatose : l'activation de PPAR α et de PPAR γ cible des éléments clés de la stéatose en stimulant le métabolisme des acides gras diminuant ainsi la lipogenèse
- Inflammation et ballonnisation : l'activation de PPAR α , de PPAR δ et de PPAR γ a été associée à des réductions statistiquement significatives de l'inflammation et de la ballonnisation des hépatocytes
- Fibrose : l'activation de PPAR γ est associée à des effets anti-fibrotiques depuis la production de cellules stellaires jusqu'à la production des protéines impliquées dans la fibrose (collagène et fibronectine)

X.1.1. Action sur la NASH

PPAR α est actif pendant la période de jeûne (166) tandis que PPAR δ et γ sont actifs pendant l'alimentation. (167)

Pendant le jeûne, PPAR α facilite l'absorption des acides gras dans le foie et le transport mitochondrial en contrôlant la transcription des gènes codant pour les protéines de transport des acides gras. PPAR α favorise la production de corps cétoniques pour fournir de l'énergie au cœur et au cerveau grâce à son contrôle sur l'enzyme limitante de la cétogenèse. (168) PPAR α active l'expression hépatique du FGF21 qui a des propriétés hépato-protectrices. (169) Le FGF21 est une protéine appartenant à la famille des facteurs de croissance des fibroblastes qui augmente la transcription des gènes impliqués dans l'autophagie conduisant à la lipophagie qui permet le catabolisme des lipides hépatiques. (170) L'activation du PPAR α humain réduit les taux plasmatiques de triglycérides, conduisant indirectement à une augmentation des taux plasmatiques de cholestérol HDL et à une diminution des taux plasmatiques de cholestérol LDL. PPAR α module également le métabolisme du glucose en régulant l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme hépatique du glycérol, favorisant la gluconéogenèse. (171) PPAR α exerce des effets anti-inflammatoires grâce à la régulation négative de gènes de phase aiguë tels que l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra) et l'inhibiteur de la sous-unité 1 du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B). (172) L'activation de PPAR α dans ces cellules empêche la polarisation M1. (173) Un lien entre la diminution des niveaux hépatiques de PPAR α et l'augmentation de la résistance à l'insuline et de la sévérité de la NASH a été découvert. Une évaluation histologique a montré que la résolution de la NASH était associée à une régulation positive de PPAR α . Une diminution de l'expression hépatique de PPAR α est associée à une augmentation de la résistance à l'insuline et à une diminution des taux d'adiponectine. (174)

PPAR δ est présent dans les muscles squelettiques, où son expression est induite par l'entraînement physique. Elle favorise la biogenèse mitochondriale et l'absorption du glucose. Dans le foie, PPAR δ régule à la fois le métabolisme des lipides et du glucose. PPAR δ régule l'utilisation du glucose en augmentant la transcription des gènes impliqués dans la lipogenèse, l'utilisation du glucose et la synthèse du glycogène. La surexpression hépatique de PPAR δ entraîne une diminution des dommages hépatiques. Le déficit en PPAR δ induit une augmentation des niveaux de récepteurs VLDL et une stéatose hépatique via la voie de stress du réticulum endoplasmique. (175)

PPAR δ est nécessaire à l'activation des macrophages M2 dans le tissu adipeux et dans le foie. Une expression et une activité réduites de PPAR δ ont été observées chez des patients atteints de stéatose hépatique sévère. (175) PPAR γ contrôle le stockage des graisses dans le tissu adipeux. Il régule transcriptionnellement l'expression de gènes impliqués dans l'adipogenèse et la différenciation adipeuse. Par conséquent, un déficit adipeux spécifique en PPAR γ induit une perte dramatique de tissu adipeux et une grave résistance à l'insuline, conduisant à une accumulation de graisse hépatique. PPAR γ améliore la sensibilité à l'insuline non seulement en réduisant l'afflux d'acides gras adipeux dans le foie, mais également en induisant des adipokines, telles que l'adiponectine et la leptine. Un autre mécanisme contribuant à une sensibilité accrue à l'insuline lors de l'activation de PPAR γ est l'induction du FGF21 dans le tissu adipeux. (176) L'expression de PPAR γ dans les macrophages hépatiques est nécessaire pour une voie alternative d'activation des macrophages anti-inflammatoires M2 qui permet de diminuer la fibrose. (177)

PPAR δ et PPAR γ sont tous les deux exprimés dans les cellules stellaires hépatiques qui sont des cellules primaires de la fibrose du foie. PPAR γ joue un rôle essentiel dans le maintien des cellules stellaires hépatiques dans un état quiescent non fibrogène et réduit le dépôt de collagène qui est une protéine impliquée dans la fibrose. (178)

X.1.2. Étude NATIV

X.1.2.1. Présentation de l'étude et résultats

L'étude NATIV est une étude de phase 2b, multicentrique, randomisée, en double aveugle et promue par le laboratoire INVENTIVA. Le médicament à l'étude est le IVA337 nommé le Lanifibranor qui est un agoniste du PPAR α , δ et γ . Cette étude vise à évaluer l'efficacité et l'innocuité du Lanifibranor à 2 dosages (800mg et 1200mg) contre un placebo chez 247 patients atteints de NASH prouvée par une biopsie hépatique sans cirrhose pendant 24 semaines. Le critère d'évaluation principal est d'obtenir une diminution d'au moins 2 points du score d'activité SAF sans aggravation du score de fibrose. Le score SAF (stéatose-activité-fibrose) est calculé comme la somme du score de stéatose, d'inflammation lobulaire et de ballonnisation.

Au total, 247 patients ont été randomisés, parmi lesquels 103 (42 %) souffraient de diabète sucré de type 2 et 188 (76 %) présentaient une fibrose significative ou avancée. Le pourcentage de patients ayant présenté une diminution d'au moins 2 points du score SAF-A sans aggravation de la fibrose était significativement plus élevé pour ceux ayant reçu la dose de 1 200 mg par rapport au placebo (55% contre 33%). En revanche, les patients ayant reçu la dose de 800 mg de Lanifibranor n'ont pas eu de diminution significative par rapport au placebo (48% contre 33%). Le Lanifibranor (1200mg et 800mg) a permis une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose par rapport au placebo (respectivement 49 % et 39 % contre 22 %), une amélioration du stade de fibrose d'au moins 1 point sans aggravation de la NASH (48 % et 34 % contre 29 %) et une résolution de la NASH concomitante à une amélioration du stade de fibrose d'au moins 1 point (35 % et 25 % contre 9 %). Les taux d'enzymes hépatiques ont diminué et les taux de la majorité des biomarqueurs lipidiques, inflammatoires et de la fibrose se sont améliorés dans les groupes Lanifibranor. Dans cet essai de phase 2b impliquant des patients atteints de NASH active, le pourcentage de patients ayant eu une diminution d'au moins 2 points du score SAF sans aggravation de la fibrose était significativement plus élevé avec la dose de 1200 mg de Lanifibranor qu'avec le placebo. (179)

Un essai de phase 3 impliquant 900 patients est en cours. Cet essai a commencé en juin 2020 et les résultats sont attendus pour fin 2025. Cet essai vise à déterminer l'efficacité et la tolérance du Lanifibranor 800 ou 1200mg à long terme chez les patients atteints d'une forme de NASH non cirrhotique et d'une fibrose hépatique de stade F2/F3.

X.1.2.2. Effets indésirables

Le taux d'abandon pour événements indésirables était inférieur à 5 % et était similaire dans tous les groupes d'essai. La diarrhée, les nausées, l'œdème périphérique, l'anémie et la prise de poids font partis des effets indésirables qui sont survenus plus fréquemment avec Lanifibranor qu'avec le placebo. (179)

XI. Agoniste THR- β

Le récepteur β de l'hormone thyroïdienne (THR- β) est connu pour être fortement exprimé dans les cellules hépatiques. Il joue un rôle clé dans la régulation des voies métaboliques connues pour être endommagées dans la NASH.

Deux gènes THR codent pour deux isoformes (THR α et THR β). THR α est principalement exprimé dans le cœur et les os. THR β est l'isoforme la plus abondante dans les hépatocytes mais elle est également présente dans le système nerveux central, les reins ou la rétine. La voie THR β n'est active que dans le foie, régulant la lipogénèse de novo, la β -oxydation des acides gras, la mitophagie et la synthèse du cholestérol.

XI.1.1. Resmetirom

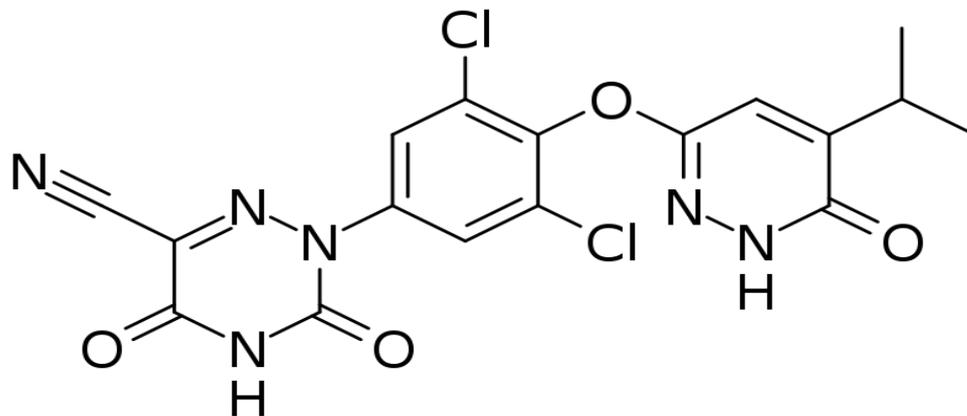


Figure 17 : Structure chimique du Resmetirom (180)

Le Resmetirom est un agoniste oralement actif de THR. (180) Il est dirigé vers le foie et est environ 28 fois plus sélectif pour le THR- β que la triiodothyronine. (181)

Cette sélectivité pour le THR- β est censée fournir des avantages métaboliques de l'hormone thyroïdienne qui sont médiées par le foie, tout en évitant les effets indésirables de l'hormone thyroïdienne dans le cœur et les os qui sont principalement médiés par le THR- α .

Le Resmetirom (MGL-3196) est un médicament expérimental pour le traitement de la stéatohépatite non alcoolique. C'est un agoniste sélectif du récepteur β de l'hormone thyroïdienne, actif par voie orale et dirigé vers le foie, qui augmente le métabolisme des graisses hépatiques et réduit la lipotoxicité. Le récepteur β de l'hormone thyroïdienne est fortement exprimé dans les hépatocytes. (182)

XI.1.2. Mécanisme d'action

Ferrandino *et al.* ont montré que l'hypothyroïdie primaire est associée à la NAFLD. (183) L'hypothyroïdie est associée à une altération de la sécrétion d'insuline, ce qui peut entraîner une diminution de la suppression de la lipolyse du tissu adipeux et, par conséquent,

une augmentation du flux des acides gras libres vers le foie. Par la suite, l'accumulation intrahépatique de médiateurs lipidiques tels que les diacylglycérols et les céramides induira une résistance hépatique à l'insuline, entraînant une suppression de la gluconéogenèse et une stimulation de la lipogenèse de novo dans le foie, favorisant ainsi le développement de la NAFLD. L'hypothyroïdie a une incidence sur le versant inflammatoire de la NASH puisqu'elle augmente les taux circulants des adipokines pro-inflammatoires. Les humains porteurs de mutations de perte de fonction dans le gène THR β présentent une résistance aux hormones thyroïdiennes et un risque plus élevé de stéatose hépatique. (184)

L'hypothalamus produit la thyroïdolibérine (TRH) qui stimule la production de thyroïdostimuline (TSH) par l'hypophyse. La TSH favorise la sécrétion de la pro-hormone thyroxine (T4) et de la triiodothyronine (T3) par la glande thyroïde. T3 se lie au THR- α dans le cœur et les os et au THR- β dans le foie pour réguler la transcription des gènes. La désiodinase de type 1 (DIO1) est une enzyme qui catalyse la conversion de T4 en hormone active T3 tandis que la désiodinase de type 3 (DIO3) convertit T3 en hormone inactive rT3.

Dans la NASH, la diminution de l'activité de DIO1 conduit à une diminution de la conversion de T4 en T3 et donc à une élévation de la T3 inverse (rT3) ce qui entraîne une hypothyroïdie intrahépatique. L'expression et l'activité de la désiodinase de type 1 (DIO1), qui catalyse la conversion de T4 en T3, se sont avérées augmentées dans les premiers stades de la NAFLD. De plus, les diminutions des rapports FT3 à rT3 ainsi que FT4 à rT3 étaient associées à une activation plus faible de la T3 dans le foie et distinguaient une fibrose avancée d'une fibrose légère. (185) Lors d'une NASH précoce, l'expression et l'activité de la DIO1 s'accroît. L'inactivation de DIO1 spécifique du foie dans un modèle murin de NASH avancée a conduit à une accumulation accélérée de triglycérides intrahépatiques avec une diminution simultanée de la phosphorylation oxydative, suggérant qu'une augmentation de l'expression et de l'activité de DIO1 au début de la NASH représente un mécanisme compensatoire pour empêcher la progression de la NAFLD. (186) L'inactivation des hormones thyroïdiennes dans les hépatocytes par la désiodinase de type 3 ainsi que son expression accrue est liée à « l'hypothyroïdie intrahépatique ». (185) Dans une étude réalisée sur des rongeurs atteints de NASH, l'augmentation de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose a été associée à une diminution significative des taux de T3 et T4 intrahépatiques. (186) L'action moléculaire de T3 repose sur les récepteurs nucléaires des hormones thyroïdiennes (THR), qui agissent comme des facteurs de transcription ligand-dépendants. (187) T3 contrôle l'expression des gènes impliqués dans la lipogenèse hépatique et dans la β -oxydation des acides gras libres grâce au récepteur de l'hormone thyroïdienne β dans le foie. T3 régule l'expression des gènes nucléaires et mitochondriaux pour activer le découplage de la phosphorylation oxydative des mitochondries hépatiques. (188) Dans les mitochondries, T3 stimule la carnitine O - palmitoyltransférase 1 (CPT1), l'enzyme limitante pour l'oxydation des acides gras. L'autophagie est un processus métabolique physiologique qui permet qu'une cellule consomme ses propres organites endommagés pour alimenter la régénération d'organites sains. T3 favorise la lipophagie médiée par la sous-unité du complexe médiateur dans les hépatocytes. (189) Ce processus entraîne l'apport d'acides gras libres internes aux mitochondries pour la β -oxydation. La T3 est également impliquée dans la dégradation sélective des mitochondries (mitophagie) via le récepteur α lié aux œstrogènes (ERR α). La T3 favorise l'oxydation mitochondriale en combinant la mitophagie et la biogenèse mitochondriale. (190) La T3 stimule donc le renouvellement mitochondrial hépatique en éliminant les mitochondries endommagées et en optimisant la phosphorylation oxydative.

Des taux sériques de TSH élevés ont été associés à un risque plus important de développer une NASH. (191) La TSH s'avère impliquée dans l'homéostasie des hormones régulatrices de l'appétit du tissu adipeux car elle stimule la sécrétion de leptine par un effet direct sur les adipocytes. L'hyperphagie est une caractéristique clinique commune que partagent l'hypothyroïdie et la NAFLD avec une augmentation de poids corporel exacerbant l'accumulation de triglycérides dans le foie. Des taux de TSH plus élevés peuvent induire une stéatose via la signalisation du récepteur de la TSH (TSHR). La TSH contribue à la régulation par rétroaction négative de la sécrétion de T4 par la TSHR dans la glande thyroïde, mais peut également augmenter la gluconéogenèse hépatique, réprimer la synthèse des acides biliaires hépatiques et provoquer une hypercholestérolémie en diminuant la phosphorylation de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase. (192)

Le Resmetirom permet une augmentation de l'expression de DIO1 et il en découle une transformation de la T4 en T3 accrue. Il améliore la fonction hépatique en diminuant significativement rT3 et en augmentant le rapport FT3/rT3. (181) En restaurant le taux de T3, le Resmetirom restaure son action biologique notamment la diminution des lipides intra-hépatiques par une augmentation de la β -oxydation mitochondriale et par une amélioration de la fonction mitochondriales des hépatocytes chez les patients NASH. (193) (194)

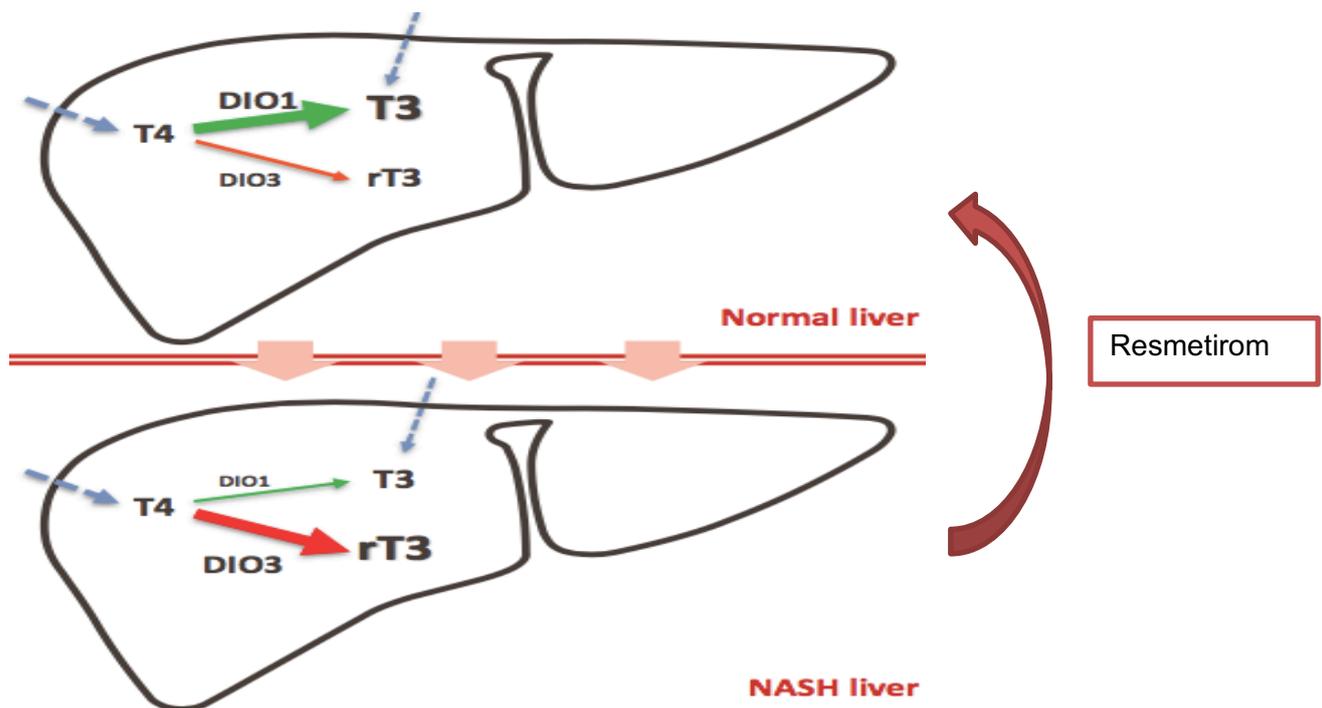


Figure 18 : Action du Resmetirom sur les hormones thyroïdiennes (194)

XI.1.3. Étude MAESTRO-NASH

XI.1.3.1. Présentation de l'étude et résultats

L'étude MAESTRO est une étude de phase 2, multicentrique, en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo et promue par le laboratoire MADRIGAL ayant étudié le Resmetirom. Le critère d'évaluation principal était un changement relatif dans la quantification des graisses IRM-PDFF à 12 semaines chez les patients sous Resmetirom par rapport au placebo chez les patients atteints de NASH prouvée par biopsie (F1 à F3).

Après 12 semaines, les 78 volontaires traités par le Resmetirom (40 à 80 mg/jour) ont présenté une réduction relative du PDFF de 33 % par rapport à 10 % chez les 38 volontaires traités par placebo. Parmi les participants traités au Resmetirom, 66 % ont présenté une réduction du PDFF de > 30 %, contre 18 % dans les groupes placebo. Il est intéressant de noter que 56 % des personnes sous Resmetirom présentaient une réduction du score NASH > 2 points dans les biopsies hépatiques, contre 32 % chez celles sous placebo. (192)

Un sous-groupe a poursuivi l'étude pendant 36 semaines supplémentaires dans le cadre d'une extension ouverte, qui a révélé de nouvelles diminutions du PDFF ainsi qu'une baisse des lipides circulants et des marqueurs de fibrose.

Un essai de phase 3 impliquant 1759 patients est en cours. Cet essai a commencé en mars 2019 et les résultats sont attendus pour mars 2024. Cet essai vise à déterminer l'effet du Resmetirom 80 ou 100mg par rapport au placebo sur l'histologie de la NASH. (195)

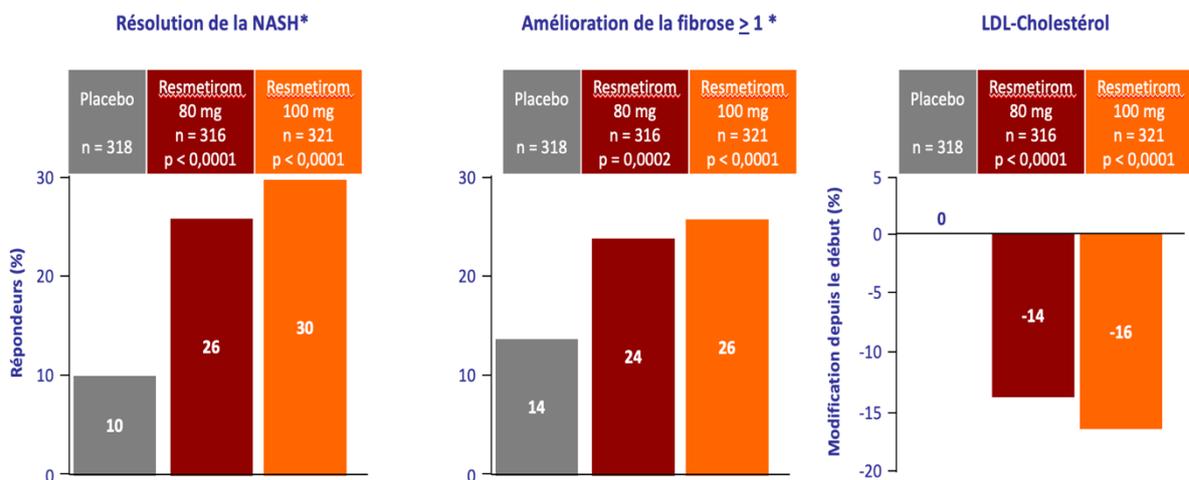


Figure 19 : Efficacité du Resmetirom sur la NASH, la fibrose et le cholestérol (195)

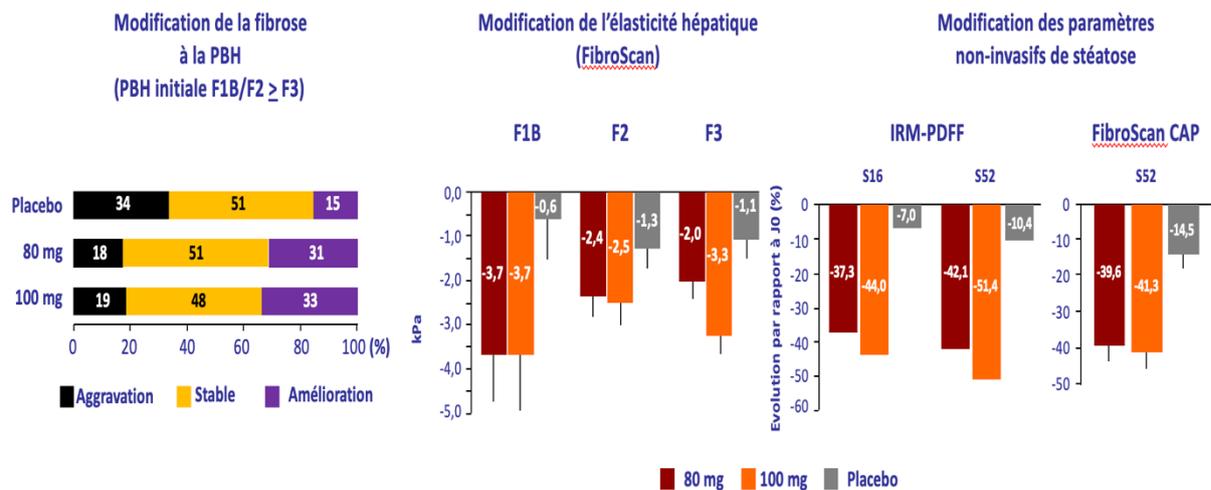


Figure 20 : Efficacité du Resmetirom sur la fibrose hépatique et les paramètres non invasifs (195)

XI.1.3.2. Effets indésirables

Le Resmetirom est bien toléré mais entraîne une augmentation des effets indésirables gastro-intestinaux avec une légère diarrhée et des nausées passagères. (196)

XII. Agoniste FXR

Le FXR est un récepteur nucléaire exprimé au niveau du foie et de l'intestin grêle en majorité mais aussi au niveau des reins, des glandes surrénales et du tissu adipeux.

Ce récepteur intervient dans la synthèse et la circulation entéro-hépatique des acides biliaires et régule le métabolisme des lipoprotéines. L'activation de FXR affecte la production d'acides biliaires, la synthèse du cholestérol, la lipogenèse hépatique et l'homéostasie du glucose. Il protège les hépatocytes contre la cytotoxicité induite par les acides biliaires. (139)

XII.1.1. Acide obéticholique

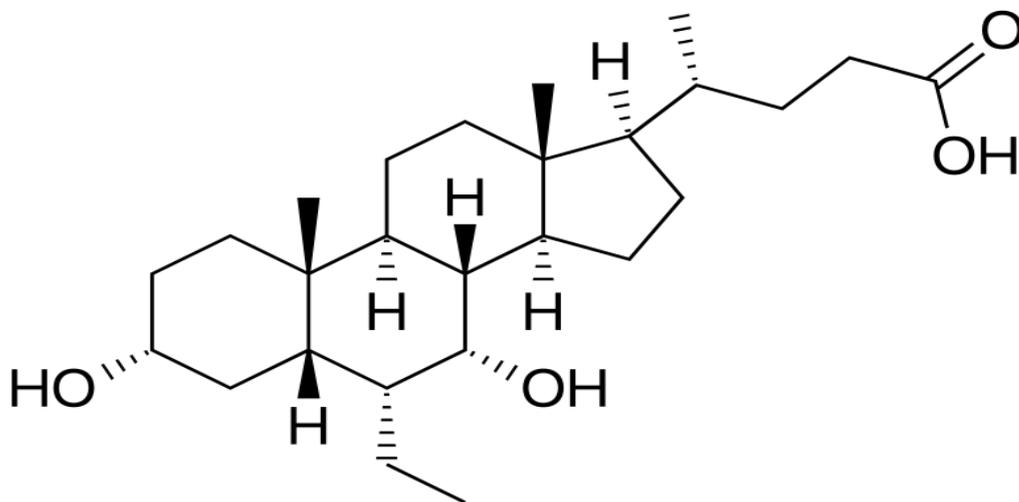


Figure 21 : Structure chimique de l'acide obéticholique (197)

L'acide obéticholique (OCA) est un acide biliaire semi-synthétique, dérivé de l'acide chenodésoxycholique, agoniste du FXR, inhibant la synthèse des acides biliaires endogènes et la lipogenèse. (197) Cette modification chimique stimule l'activité du FXR environ 100 fois plus que l'agoniste naturel du FXR chez l'homme, l'acide chénodésoxycholique. Il présente une sélectivité élevée et une activité minimale sur les autres récepteurs des acides biliaires. (139)

XII.1.2. Mécanisme d'action

Les acides biliaires sont synthétisés par les hépatocytes à partir du cholestérol. Une série de réactions enzymatiques permet cette transformation du cholestérol en acides biliaires primaires : l'acide cholique (CA) et l'acide chénodésoxycholique (CDCA). Ils forment des conjugués de glycine ou de taurine suivis d'une excrétion active au niveau de la membrane canaliculaire via une pompe d'exportation de sels biliaires (BSEP) dans la bile ou sont stockés dans la vésicule biliaire. (198) Après contraction de la vésicule biliaire, les acides biliaires sont délivrés au duodénum lors de la digestion des aliments. Ils vont former des micelles pour favoriser l'absorption des substances liposolubles (lipides, vitamines A,D et E). 95% des acides biliaires sont réabsorbés par le transporteur apical dépendant du sodium (ASBT) puis transportés à travers l'entérocyte par la protéine de liaison iléale (IBABP) et subissent une excrétion baso-latérale dans le sang porte par un transporteur de soluté organique ($OST_{\alpha/\beta}$). (199) Les acides biliaires sont finalement éliminés du sang porte au niveau de la membrane basolatérale des hépatocytes par les membres de la famille des polypeptides de transport de Na^+ taurocholate (NTCP) et des polypeptides de transport d'anions organiques (OATP).

Les patients atteints de NASH ont des concentrations sériques plus élevées d'acides biliaires à jeun et en période postprandiale. (200) Ces altérations de l'homéostasie des acides biliaires sont corrélées à l'augmentation du score d'activité NAFLD (NAS) et du stade de fibrose. On retrouve également une composition en acides biliaires changée dans la NASH. Le rapport entre les acides biliaires conjugués et non conjugués est élevé chez les patients NASH et une proportion accrue d'acide cholique par rapport à l'acide chénodésoxycholique a pu être détectée. La signalisation FXR-FGF19 réprimant normalement la synthèse d'acides biliaires est altérée puisque l'acide cholique est un ligand plus faible que l'acide chénodésoxycholique. (201) L'activation altérée du FXR hépatique chez les patients NASH est reflétée par la régulation négative transcriptionnelle de SHP qui entraîne l'expression accrue du CYP7A1. Dans les hépatocytes, l'acide obéticholique permet la liaison des acides biliaires au FXR, ce qui entraîne l'induction du petit partenaire hétérodimère répresseur transcriptionnel (SHP). SHP régule à la baisse les enzymes clés synthétiques des acides biliaires, le cytochrome P450 7A1 (CYP7A1) et le cytochrome P450 8B1 (CYP8B1). L'activité de FXR est renforcée par la formation d'un hétérodimère avec RXR (Rétinoid X Receptor). L'acide obéticholique inhibe NTCP par l'induction du SHP réprimant ainsi la captation des acides biliaires par le foie. (202) Dans l'intestin, l'acide obéticholique réduit la production des acides biliaires, en induisant l'expression de FGF19 (Fibroblast Growth Factor 19). Le FGF19 inhibe la CYP7A1, l'enzyme hépatique de la conversion du cholestérol en acide biliaire. La résorption des acides biliaires conduit à une expression accrue des cibles en aval de FXR notamment SHP, $OST_{\alpha/\beta}$ et IBABP. Des niveaux élevés d'IBABP et d' $OST_{\alpha/\beta}$ une excrétion des acides biliaires dans le système veineux porte. Le SHP diminue l'expression de l'ASBT ce qui limite la réabsorption intestinale des acides biliaires. (203)

En plus de la synthèse accrue d'acides biliaires et de l'altération du métabolisme intestinal/microbien des acides biliaires, une altération de l'excrétion des acides biliaires et d'autres constituants biliaires peut contribuer à la pathogenèse de la NAFLD. L'excrétion des acides biliaires peut être caractérisée en déterminant le débit biliaire et la pression biliaire canaliculaire intra-hépatique. La pression biliaire constitue une force hydrostatique qui perturbe l'intégrité des canalicules biliaires, contribuant ainsi à la nécrose des hépatocytes.

Une altération de l'excrétion et du transport des acides biliaires pourrait entraîner une altération de la signalisation ainsi qu'une accumulation d'acides biliaires potentiellement toxiques. (204) Outre le contrôle de la synthèse des acides biliaires, l'acide obéticholique augmente l'excrétion biliaire du foie en activant l'expression des transporteurs canaliculaires BSEP. L'acide obéticholique augmente également l'expression de OST α/β afin d'améliorer l'efflux des acides biliaires vers la veine porte. (205)

La bile constitue un moyen majeur d'élimination de diverses substances exogènes et endogènes. Les acides biliaires sont des détergents amphipathiques et donc potentiellement cytotoxiques, nécessitant un maintien des concentrations intracellulaires dans une plage non toxique. La toxicité des acides biliaires intracellulaires implique l'induction de l'apoptose, l'activation des voies pro-inflammatoires et des modifications nécrotiques. Les acides biliaires peuvent induire directement un signal inflammatoire dans les hépatocytes, reflété par une expression accrue des cytokines. En réponse à la sécrétion de ces médiateurs pro-inflammatoires, des cellules immunitaires telles que les neutrophiles ou les macrophages sont recrutées et activées, aggravant encore la réponse inflammatoire dans le foie.

Les mécanismes anti-inflammatoires de l'acide obéticholique peuvent être attribués à la stabilisation du corépresseur nucléaire NCoR conduisant à la répression du facteur nucléaire kappa B et des gènes inflammatoires en aval tels que le facteur de nécrose tumorale- α , l'interleukine 6, l'oxyde nitrique synthase inductible et la cyclooxygénase 1. En plus de l'inflammation, l'agoniste FXR a un impact important sur la fibrogénèse en tant qu'autre étape clé dans la progression de la NASH. L'activation pharmacologique de FXR a permis d'améliorer la fibrose induite par le thioacétamide et l'hypertension portale en neutralisant l'inflammation et en reconstituant l'activité de l'oxyde nitrique synthase endothéliale dans les cellules endothéliales sinusoïdales. Étant donné que l'inflammation entraîne l'activation des cellules stellaires hépatiques et donc la fibrose hépatique, l'administration d'acide obéticholique peut contrecarrer la fibrose en atténuant l'expression des cytokines pro-inflammatoires dans les hépatocytes et les cellules de Küpffer. (206)

L'insulinorésistance est une des caractéristiques principales de la physiopathologie de la NASH. La signalisation FXR est impliquée dans le métabolisme du glucose. L'acide obéticholique module le métabolisme du glucose en réprimant des enzymes clés nécessaires à la gluconéogenèse telles que la phosphoénolpyruvate carboxykinase, la glucose-6-phosphatase et la fructose-1,6-bisphosphatase. En déclenchant FGF15/19, l'activation de FXR stimule la synthèse de glycogène et donc diminue la production hépatique de glucose et les taux plasmatiques. L'activation de FXR dans l'iléon terminal inhibe la sécrétion du peptide de type glucagon (GLP-1) en diminuant l'expression de la protéine de liaison aux éléments réagissant aux glucides et en altérant la glycolyse. La signalisation des acides biliaires via GPBAR1 joue un rôle important dans l'homéostasie du glucose en induisant la sécrétion de GLP-1 à partir des cellules L entéroendocrines dans le tractus gastro-intestinal. L'acide obéticholique participe donc à l'amélioration de la résistance à l'insuline en diminuant la gluconéogenèse. (207)

En raison du rôle clé du FXR dans la régulation non seulement de l'homéostasie des acides biliaires, mais aussi du métabolisme du glucose et des lipides, ainsi que de l'inflammation et de la fibrose, le ciblage pharmacologique du FXR est devenu une stratégie prometteuse pour le traitement de la NASH.

L'acide obéticholique a obtenu une AMM européenne et conditionnelle dans le traitement de la cholangite biliaire primitive en association avec l'acide ursodésoxycholique (AUDC) chez les adultes insuffisamment répondeurs à l'AUDC ou en monothérapie chez les adultes ne tolérant pas l'AUDC (ASMR V).

XII.2. Étude REGENERATE

XII.2.1.1. Présentation de l'étude et résultats

L'étude REGENERATE est une étude multicentrique de phase 3, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo menée par le laboratoire Intercept Pharmaceuticals. Le traitement à l'étude est l'acide obéticholique. C'est un agoniste sélectif et puissant du récepteur FXR exprimé dans le foie et l'intestin. Le critère d'évaluation principal est d'évaluer l'effet de l'acide obéticholique à deux dosages (10 et 25mg) par rapport au placebo sur l'histologie hépatique chez les sujets atteints de NASH présentant une fibrose de stade 2 ou 3.

Le critère d'amélioration de la fibrose a été atteint par 37 (12 %) patients dans le groupe placebo, 55 (18 %) dans le groupe acide obéticholique 10 mg et 71 (23 %) dans le groupe acide obéticholique 25 mg. Le critère de résolution de la NASH n'a pas été atteint (25 [8%] patients dans le groupe placebo, 35 [11%] dans le groupe acide obéticholique 10 mg et 36 [12%] dans le groupe acide obéticholique 25 mg). (208)

Des réductions des niveaux d'alanine aminotransférase (ALAT), d'aspartate aminotransférase (ASAT) et de gamma-glutamyltransférase, ainsi que des scores de fibrose-4 (FIB-4), FibroTest, FibroMeter et FibroScan-AST ont été observées chez les patients traités par l'acide obéticholique. Une réduction de la rigidité du foie par élastographie transitoire contrôlée par vibration a été observée dans le groupe traité par l'acide obéticholique 25 mg. Les améliorations les plus importantes ont été observées chez les patients présentant une amélioration de la fibrose ≥ 1 stade ; des améliorations de l'ALAT, de l'ASAT, du FIB-4 et du FibroTest ont également été observées chez les patients traités par OCA dont la fibrose histologique est restée stable. (209)

XII.2.1.2. Effets indésirables

L'étude FLINT a permis de montrer quelques effets indésirables de l'acide obéticholique comme le prurit, des désordres lipidiques avec une augmentation du LDL-cholestérol et du score d'insulinorésistance HOMA-IR. (139)

XIII. Anti-oxydant

XIII.1. Vitamine E

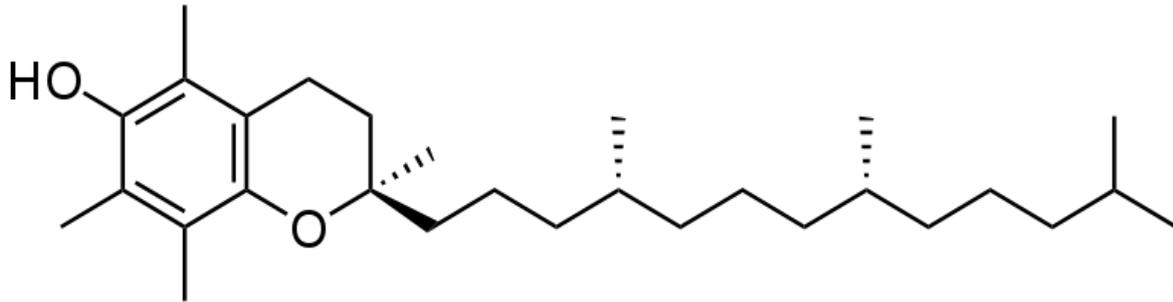


Figure 22 : Structure chimique de la vitamine E (210)

La vitamine E est le principal antioxydant liposoluble du corps humain. Elle est présente dans la bicouche phospholipidique des membranes cellulaires. Sa découverte fortuite est attribuée à Herbert Evans et Bishop en 1922 qui ont isolé ce composé liposoluble des légumes à feuilles vertes. (210) La vitamine E, synthétisée par les plantes à partir de l'acide homogentisique, englobe un groupe de huit molécules lipophiles : quatre tocophérols et quatre tocotriénols. Les tocophérols et les tocotriénols ont le même cycle chromane mais diffèrent par leur substitution méthyle ou hydroxyle sur leurs noyaux phénoliques. Les tocophérols sont des formes saturées de la vitamine E alors que les tocotriénols sont insaturés et possèdent une chaîne latérale isoprénoïde. Ils sont classés en formes α , β , γ et δ . On retrouve l' α -tocophérol dans l'huile de maïs, d'arachide et de soja et les tocotriénols dans le son de riz, l'avoine, l'orge et l'huile de palme. La principale forme synthétique de la vitamine E est l' α -tocophérol. (211)

L'activité anti-oxydante de la vitamine E est attribuée au groupe hydroxyle dans le cycle aromatique du tocochromanol qui donne de l'hydrogène pour neutraliser les radicaux libres. Les isoformes α , β et γ des tocotriénols ont une activité anti-oxydante similaire aux tocophérols tandis que l'isoforme δ a une activité plus faible. Les isoformes de la vitamine E sont également impliqués dans la régulation de la réponse inflammatoire, l'expression des gènes, les enzymes liées à la membrane, la signalisation cellulaire et la prolifération cellulaire. (212)

XIII.2. Mécanisme d'action

Le système immunitaire est impliqué dans la progression de la NASH. Les macrophages jouent un rôle important dans l'inflammation induite par l'obésité et dans le développement de la résistance à l'insuline. Les cellules de Küpffer (KC) et les macrophages recrutés sécrètent des médiateurs inflammatoires, tels que le TNF- α , l'interleukine IL-1 β et l'IL-6, conduisant à une résistance systémique à l'insuline. La dérégulation et la polarisation des macrophages de type M1/M2 sont associées à une inflammation chronique et à une résistance à l'insuline. Les M1/KC activés exacerbent la résistance à l'insuline, l'inflammation hépatique et la fibrose en favorisant une accumulation excessive de lipides hépatiques. Tandis que les M2/KC améliorent la stéatose hépatique alcoolique en induisant l'apoptose des macrophages de type M1. Les macrophages de type M1 initient et entretiennent l'inflammation et les macrophages de type M2 atténuent l'inflammation chronique. (213)

La vitamine E a supprimé le recrutement des lymphocytes T, qui sont des régulateurs essentiels de la polarisation des macrophages, et l'infiltration des lymphocytes T Th1 et CD8⁺ qui précèdent le recrutement des macrophages polarisés M1 en réponse à l'obésité. (214) Ainsi, les effets bénéfiques de la vitamine E sont attribuables en partie à une diminution du recrutement hépatique des lymphocytes T et des macrophages, ainsi qu'à une polarisation à dominante M2 des macrophages/cellules de Küpffer. Ces effets atténuent l'inflammation hépatique et la fibrose.

Dans la NASH, le stress oxydatif est la conséquence de l'excès d'acides gras dans les cellules hépatiques. Ce stress oxydatif épuise les réserves énergétiques des cellules hépatiques et induit un dysfonctionnement mitochondrial, engendrant des dommages cellulaires. La production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui sont des radicaux libres, favorise la peroxydation lipidique et entraîne des niveaux accrus de plusieurs cytokines : TNF- α , TGF- β , le ligand Fas et l'IL-8. Les ROS et le TNF- α provoquent une activation de la Jun-N-terminal kinase (JNK). Simultanément, TNF- α active le facteur nucléaire- κ B (NF- κ B). L'inflammation induite par TNF- α couplée à une peroxydation lipidique dérégulée et au stress oxydatif favorise le développement de la NAFLD. (215) La peroxydation lipidique a induit le recrutement de lymphocytes T CD4⁺ et CD8⁺ dans le foie, ce qui a stimulé une réponse des macrophages M1. (216)

La vitamine E a entraîné une diminution de la proportion de macrophages M1 et une augmentation de celle des macrophages M2, conduisant à une atténuation de l'inflammation chez les patients atteints de NASH. Ces effets étaient associés à une baisse de la signalisation inflammatoire médiée par JNK. (217) La vitamine E a permis la diminution de l'expression de TGF- β par les ROS, qui est impliqué dans le développement de la fibrose hépatique. (218)

L'adiponectine est une adipokine sécrétoire spécifique du tissu adipeux qui induit l'oxydation et le transfert lipidique des acides gras libres pour inhiber leurs liaisons aux récepteurs dans le foie. L'adiponectine module l'activité de l'insuline. Dans la NASH, l'hypoadiponectinémie altère le métabolisme des lipides et induit une inflammation en favorisant l'expression du facteur de nécrose tumorale TNF- α et d'autres cytokines dans le tissu adipeux et le foie. (219) L'expression de l'adiponectine induite par la vitamine E chez la souris et dans les adipocytes favorise la transcription et l'activation du récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxydation (PPAR γ). L' α -tocophérol active le promoteur de l'adiponectine via un élément

sensible au PPAR. Ce mécanisme explique l'amélioration de la sensibilité à l'insuline par la vitamine E. (220)

Une étude de Phung *et al.*, utilisant le modèle de stéatohépatite induite par le régime déficient en méthionine-choline (MCD), a démontré que la vitamine E restaure le niveau de glutathion hépatique et réduit les niveaux de marqueurs de stress oxydatif, l'activation des cellules étoilées hépatiques et le score de fibrose histologique chez la souris. (221)

Ces résultats suggèrent que la vitamine E a un potentiel pour le traitement de la NASH non seulement par de puissants effets antioxydants, mais également par des effets non antioxydants tels que l'induction de l'expression de l'adiponectine, la réduction du signal inflammatoire et la régulation de la polarisation M1/M2.

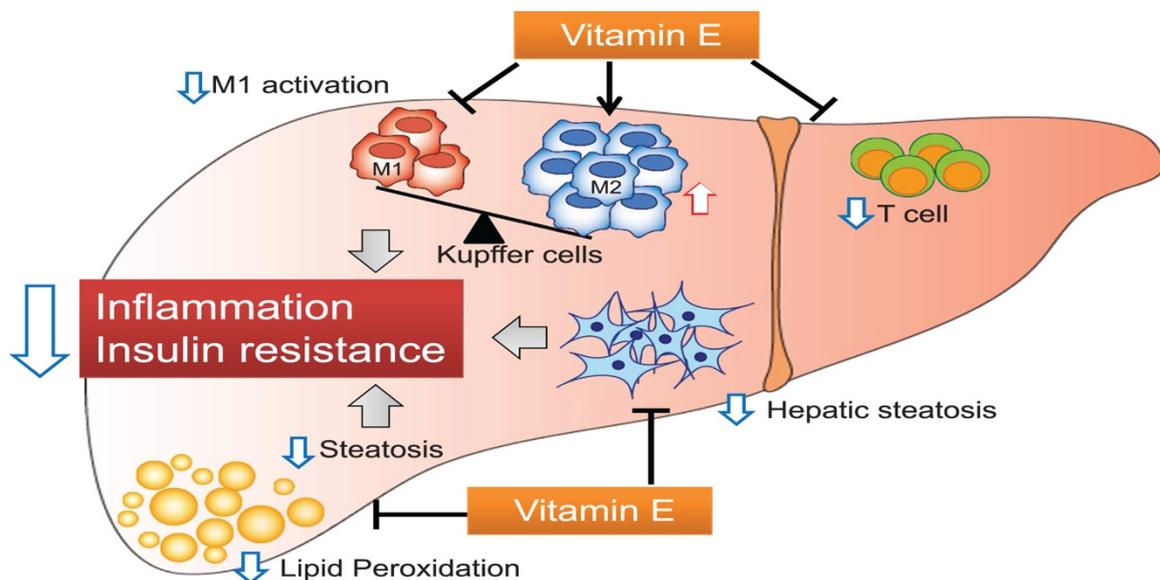


Figure 23 : Représentation schématique de la vitamine E dans le traitement de la NASH (212)

XIII.2.1. Étude PIVENS

XIII.2.1.1. Présentation de l'étude et résultats

PIVENS est un essai clinique de phase 3, randomisée, en triple aveugle dans lequel la vitamine E a été testée avec la pioglitazone et un placebo chez des patients non diabétiques et non cirrhotiques atteints de NASH pendant 2 ans. Les participants ont reçu 800 UI de vitamine E par jour ou 30 mg de Pioglitazone par jour ou un placebo.

Cet essai a montré une amélioration histologique significative chez les patients. La vitamine E a amélioré la stéatose, l'inflammation et la ballonnisation hépatocytaire et une résolution de la NASH a été induite chez 36% des patients recevant de la vitamine E. La Pioglitazone est un agoniste PPAR- γ . Elle appartient à la classe des thiazolidinediones.

Cet essai incluant 247 adultes atteints de NASH confirmée par biopsie mais non diabétiques a comparé la vitamine E (800 UI une fois par jour) à la Pioglitazone (30mg une fois par jour) à un placebo. Le critère principal de l'étude était une amélioration des résultats histologiques (amélioration d'au moins 1 point du score de ballonisation hépatocellulaire ; pas d'augmentation du score de fibrose ; une diminution du NAS \leq 3 points ou d'au moins \leq 2 points avec une diminution d'au moins 1 point de l'inflammation lobulaire ou de la stéatose). (222)

Cette étude a montré que la vitamine E à la dose de 800 UI/jour a amélioré la stéatose, l'inflammation et la ballonisation hépatocytaire et a induit la résolution de la NASH chez 36% des patients contre 21% dans le groupe placebo. Dans cet essai contrôlé randomisé multicentrique, le traitement par α -tocophérol pendant 96 semaines a amélioré l'histologie avec une réduction \geq 2 points de la NASH par rapport au placebo. (223)

Une méta-analyse a confirmé ces résultats en montrant que la vitamine E améliore les aminotransférases sériques en plus de la stéatose, de l'inflammation et du gonflement cellulaire à la biopsie. (224)

La réduction de l'ALAT à \leq 40 U/L et de \geq 30% de la valeur initiale après l'initiation du traitement par α -tocophérol est liée à l'amélioration des paramètres histologiques. (225)

Alors que cet essai a fait ses preuves sur des patients non diabétiques, un autre essai randomisé incluant 105 patients atteints de diabète de type 2 et de NASH n'a montré aucune amélioration de la fibrose. (226)

L'EASL recommande un traitement pour les patients présentant une NASH avec une fibrose de stade F2 ou plus et pour les stades plus précoces de NASH lorsqu'il existe des facteurs de risque de progression de la fibrose. Les recommandations de l'EASL indiquent que la vitamine E peut être envisagée dans la NASH. Ce traitement doit être arrêté au bout de 6 mois s'il n'y a pas d'amélioration des transaminases. Aucune recommandation ferme n'a pu être établie si les transaminases sont normales au début du traitement. La vitamine E ne pourra pas être utilisée chez les patients diabétiques, la NAFLD sans biopsie hépatique, la cirrhose NASH et la cirrhose cryptogénique. (227)

XIII.2.1.2. Effets secondaires

Certaines réticences à l'utilisation de la vitamine E sont justifiées par le risque d'augmentation de la mortalité (228) et du cancer de la prostate chez l'homme de plus de 50 ans. (229)

Une méta-analyse étudiant l'effet de la vitamine E sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux a décrit une augmentation du risque relatif d'accident vasculaire cérébral hémorragique de 22%. Le risque d'accident vasculaire cérébral ischémique est, quant à lui, réduit de 10%. (230)

Conclusion

Le principal frein à une prise en charge optimale de la NASH est l'absence de traitement qui limite l'intervention clinique. Pour les cas les plus bénins on peut espérer une régression de la NASH grâce aux règles hygiéno-diététiques mais pour les cas les plus graves un recours à la chirurgie est nécessaire.

La physiopathologie de la NASH est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes (lipotoxicité, insulino-résistance, stress oxydatif, inflammation, stéatose, fibrose ...) ce qui complique la recherche d'un traitement qui doit être multi-cibles. On peut alors imaginer que la NASH nécessitera un traitement composé de plusieurs molécules comme c'est le cas pour certains traitements de l'hypertension artérielle, du diabète de type 2 ou de l'hépatite virale C. Plusieurs études actuellement en cours se focalisent sur des combinaisons thérapeutiques.

Parmi les nombreuses molécules à l'étude, nous en avons sélectionné sept qui semblent prometteuses. Trois d'entre elles sont déjà utilisées pour traiter le diabète (Liraglutide, Sémaglutide, Empagliflozine). Trois autres molécules agissent en modulant les facteurs de transcription nucléaires (Lanifibranor, Resmetirom, Acide obéticholique). Elles possèdent toutes des propriétés anti-inflammatoires, anti-fibrotiques et métaboliques. La dernière molécule est la vitamine E. C'est la seule, qui, en plus d'agir sur l'inflammation, la fibrose et le métabolisme va lutter contre le stress oxydatif grâce à ses propriétés anti-oxydantes.

En attendant l'autorisation de mise sur le marché d'un traitement efficace contre la NASH, un des défis majeurs est la prévention par l'information et l'éducation.

Au final, la NASH nous met face à des enjeux très importants : un grand nombre de patients à risque, un dépistage précoce à organiser et des traitements à venir... La mise en place d'un parcours de soin coordonné sera longue mais nécessite la mobilisation des professionnels de santé, des sociétés savantes, des pouvoirs publics et surtout des patients et leurs associations.

Références bibliographiques

1. Vekemans K, Braet F. Structural and functional aspects of the liver and liver sinusoidal cells in relation to colon carcinoma metastasis. *World J Gastroenterol*. 7 sept 2005;11(33):5095-102.
2. Abu Rmilah A, Zhou W, Nelson E, Lin L, Amiot B, Nyberg SL. Understanding the marvels behind liver regeneration. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. mai 2019;8(3):e340.
3. Pierre Kamina. Anatomie clinique (en 5 tomes) [Internet]. [cité 1 févr 2023]. Disponible sur: <http://archive.org/details/tomevsystemenerveux>
4. Gray's Anatomy for Students, 2nd ed, 978044306952). Elsevier Masson, 2nd édition, 2011.
5. Centre Hépato-Biliaire Paul Brousse [Internet]. 2014 [cité 9 janv 2023]. Le Foie et les Voies biliaires : Anatomie. Disponible sur: <https://www.centre-hepato-biliaire.org/maladies-foie/anatomie-foie.html>
6. Pawlina, W. & Ross, M. H. *Histology: A Text and Atlas: With Correlated Cell and Molecular Biology*, 8th edition. (2020).
7. Anatomie de mon foie [Internet]. AFEF - Société Française d'Hépatologie. [cité 9 janv 2023]. Disponible sur: <https://afef.asso.fr/le-foie/le-connaître/un-peu-danatomie/>
8. Malarkey DE, Johnson K, Ryan L, Boorman G, Maronpot RR. New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicol Pathol*. 2005;33(1):27-34.
9. Poisson J, Lemoine S, Boulanger C, Durand F, Moreau R, Valla D, et al. Liver sinusoidal endothelial cells: Physiology and role in liver diseases. *J Hepatol*. janv 2017;66(1):212-27.
10. Dixon LJ, Barnes M, Tang H, Pritchard MT, Nagy LE. Kupffer Cells in the Liver. *Compr Physiol*. avr 2013;3(2):785-97.
11. Khomich O, Ivanov AV, Bartosch B. Metabolic Hallmarks of Hepatic Stellate Cells in Liver Fibrosis. *Cells*. 20 déc 2019;9(1):24.
12. Agius L. Glucokinase and molecular aspects of liver glycogen metabolism. *Biochem J*. 15 août 2008;414(1):1-18.
13. Rui L. Energy metabolism in the liver. *Compr Physiol*. janv 2014;4(1):177-97.
14. Nuttall FQ, Ngo A, Gannon MC. Regulation of hepatic glucose production and the role of gluconeogenesis in humans: is the rate of gluconeogenesis constant? *Diabetes Metab Res Rev*. sept 2008;24(6):438-58.
15. Trefts E, Gannon M, Wasserman DH. The liver. *Curr Biol*. 6 nov 2017;27(21):R1147-51.
16. Luza SC, Speisky HC. Liver copper storage and transport during development: implications for cytotoxicity. *Am J Clin Nutr*. mai 1996;63(5):812S-20S.
17. Vogt ACS, Arsiwala T, Mohsen M, Vogel M, Manolova V, Bachmann MF. On Iron Metabolism and Its Regulation. *Int J Mol Sci*. 27 avr 2021;22(9):4591.
18. Kmiec Z. Cooperation of liver cells in health and disease. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2001;161:III-XIII, 1-151.
19. Sid V, Siow YL, O K. Role of folate in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Physiol Pharmacol*. oct 2017;95(10):1141-8.
20. Daugherty A, Wang (王建安) JA. Angiotensinogen in hepatocytes contributes to Western diet-induced liver steatosis. *J Lipid Res*. déc 2019;60(12):1983-95.
21. Jelkmann W. The role of the liver in the production of thrombopoietin compared with erythropoietin. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. juill 2001;13(7):791-801.
22. Fan J, de Lannoy IAM. Pharmacokinetics. *Biochem Pharmacol*. 1 janv 2014;87(1):93-120.
23. Roberts DJ, Hall RI. Drug absorption, distribution, metabolism and excretion considerations in critically ill adults. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. sept 2013;9(9):1067-84.
24. Croom E. Metabolism of xenobiotics of human environments. *Prog Mol Biol Transl Sci*.

2012;112:31-88.

25. Mega A, Marzi L, Kob M, Piccin A, Floreani A. Food and Nutrition in the Pathogenesis of Liver Damage. *Nutrients*. 16 avr 2021;13(4):1326.
26. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc*. juill 1980;55(7):434-8.
27. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*. mai 2010;42(5):320-30.
28. Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. août 2010;53(2):372-84.
29. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes*. août 2001;50(8):1844-50.
30. Takahashi Y, Fukusato T. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*. 14 nov 2014;20(42):15539-48.
31. Satapathy SK, Kuwajima V, Nadelson J, Atiq O, Sanyal AJ. Drug-induced fatty liver disease: An overview of pathogenesis and management. *Ann Hepatol*. 2015;14(6):789-806.
32. Donato MT, Martínez-Romero A, Jiménez N, Negro A, Herrera G, Castell JV, et al. Cytometric analysis for drug-induced steatosis in HepG2 cells. *Chem Biol Interact*. 30 oct 2009;181(3):417-23.
33. Fromenty B, Berson A, Pessayre D. Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation. *J Hepatol*. 1997;26 Suppl 1:13-22.
34. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juin 2011;9(6):524-530.e1; quiz e60.
35. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. juill 2016;64(1):73-84.
36. Ratzu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol*. août 2010;53(2):372-84.
37. Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology*. 2009;55(6):607-13.
38. Angulo P. GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 avr 2007;25(8):883-9.
39. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. mai 2003;37(5):1202-19.
40. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. juill 2002;123(1):134-40.
41. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. août 2021;17(8):484-95.
42. 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*. janv 2005;42(1):132-8.
43. Wong VWS, Wong GLH, Choi PCL, Chan AWH, Li MKP, Chan HY, et al. Disease progression of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective study with paired liver biopsies at 3 years. *Gut*. juill 2010;59(7):969-74.
44. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*.

avr 2006;43(4):682-9.

45. 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*. oct 2006;44(4):865-73.
46. Dunn W, Xu R, Wingard DL, Rogers C, Angulo P, Younossi ZM, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. sept 2008;103(9):2263-71.
47. Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut*. nov 2009;58(11):1538-44.
48. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Rodella S, Tessari R, Zenari L, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. mai 2007;30(5):1212-8.
49. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. avr 2010;51(4):1209-17.
50. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology*. févr 2015;61(2):506-14.
51. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. juin 2016;64(6):1388-402.
52. Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. avr 2003;37(4):909-16.
53. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.
54. Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, Prifti E, Hildebrand F, Falony G, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 29 août 2013;500(7464):541-6.
55. Abu-Shanab A, Quigley EMM. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. déc 2010;7(12):691-701.
56. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. juin 2009;49(6):1877-87.
57. Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. juin 2014;29(6):1139-48.
58. Ma YY, Li L, Yu CH, Shen Z, Chen LH, Li YM. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 28 oct 2013;19(40):6911-8.
59. Ferolla SM, Armiliato GNA, Couto CA, Ferrari TCA. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 3 déc 2014;6(12):5583-99.
60. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, Giordano M, Chisari G, Acquaviva R, et al. *Bifidobacterium longum* with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci*. févr 2012;57(2):545-53.
61. Hoyles L, Fernández-Real JM, Federici M, Serino M, Abbott J, Charpentier J, et al. Molecular Phenomics and Metagenomics of Hepatic Steatosis in Non-Diabetic Obese Women. *Nat Med*. juill

2018;24(7):1070-80.

62. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology*. mars 2016;63(3):764-75.
63. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, et al. Gut Microbiome-Based Metagenomic Signature for Non-invasive Detection of Advanced Fibrosis in Human Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Cell Metab*. 2 mai 2017;25(5):1054-1062.e5.
64. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell*. 13 mai 2021;184(10):2537-64.
65. Bedogni G, 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*. juill 2005;42(1):44-52.
66. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients*. 10 mai 2013;5(5):1544-60.
67. Vanni E, Bugianesi E, Kotronen A, De Minicis S, Yki-Järvinen H, Svegliati-Baroni G. From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? *Dig Liver Dis*. mai 2010;42(5):320-30.
68. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Its Connection with Insulin Resistance, Dyslipidemia, Atherosclerosis and Coronary Heart Disease. *Nutrients*. 10 mai 2013;5(5):1544-60.
69. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerrelli F, Lenzi M, Manini R, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology*. avr 2003;37(4):917-23.
70. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*. 3 mars 2011;364(9):829-41.
71. Loomba R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology*. sept 2012;56(3):943-51.
72. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. mars 2014;59(3):1174-97.
73. Cerda C, Pérez-Ayuso RM, Riquelme A, Soza A, Villaseca P, Sir-Petermann T, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *J Hepatol*. sept 2007;47(3):412-7.
74. Adams LA, Feldstein A, Lindor KD, Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease among patients with hypothalamic and pituitary dysfunction. *Hepatology*. avr 2004;39(4):909-14.
75. Loria P, Carulli L, Bertolotti M, Lonardo A. Endocrine and liver interaction: the role of endocrine pathways in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2009;6(4):236-47.
76. Kauffman RP, Baker TE, Baker V, Kauffman MM, Castracane VD. Endocrine factors associated with non-alcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome: do androgens play a role? *Gynecol Endocrinol*. janv 2010;26(1):39-46.
77. Hong JW, Kim JY, Kim YE, Lee EJ. Metabolic parameters and nonalcoholic fatty liver disease in hypopituitary men. *Horm Metab Res*. janv 2011;43(1):48-54.
78. Klieverik LP, Coomans CP, Endert E, Sauerwein HP, Havekes LM, Voshol PJ, et al. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo. *Endocrinology*. déc 2009;150(12):5639-48.
79. Day CP, James OF. Steatohepatitis: a tale of two « hits »? *Gastroenterology*. avr 1998;114(4):842-5.

80. Jou J, Choi SS, Diehl AM. Mechanisms of disease progression in nonalcoholic fatty liver disease. *Semin Liver Dis.* nov 2008;28(4):370-9.
81. Qureshi K, Abrams GA. Metabolic liver disease of obesity and role of adipose tissue in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 14 juill 2007;13(26):3540-53.
82. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med.* nov 1999;107(5):450-5.
83. Anty R, Gual P. [Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Presse Med.* déc 2019;48(12):1468-83.
84. Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* juin 2016;150(8):1769-77.
85. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ. Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest.* mai 2005;115(5):1343-51.
86. Zhang XQ, Xu CF, Yu CH, Chen WX, Li YM. Role of endoplasmic reticulum stress in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 21 févr 2014;20(7):1768-76.
87. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 3 avr 2020;9(4):875.
88. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* nov 2002;8(11):1288-95.
89. Lafontan M, Viguerie N. Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin. *Curr Opin Pharmacol.* déc 2006;6(6):580-5.
90. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Poli F, Scala L, Tessari R, et al. Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Diabet Med.* avr 2006;23(4):403-9.
91. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KSL, Cooper GJS. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest.* juill 2003;112(1):91-100.
92. Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL, Spiegelman BM. Increased adipose tissue expression of tumor necrosis factor-alpha in human obesity and insulin resistance. *J Clin Invest.* mai 1995;95(5):2409-15.
93. Abiru S, Migita K, Maeda Y, Daikoku M, Ito M, Ohata K, et al. Serum cytokine and soluble cytokine receptor levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* févr 2006;26(1):39-45.
94. Videla LA, Tapia G, Rodrigo R, Pettinelli P, Haim D, Santibañez C, et al. Liver NF-kappaB and AP-1 DNA binding in obese patients. *Obesity (Silver Spring).* mai 2009;17(5):973-9.
95. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 18 avr 2002;346(16):1221-31.
96. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol.* sept 1999;94(9):2467-74.
97. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, et al. Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. *Hepatology.* nov 2012;56(5):1751-9.
98. Pennisi G, Enea M, Pandolfo A, Celsa C, Antonucci M, Ciccioli C, et al. AGILE 3+ Score for the Diagnosis of Advanced Fibrosis and for Predicting Liver-related Events in NAFLD. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 14 juill 2022;S1542-3565(22)00646-2.

99. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, Rousselet MC, Sturm N, Lebaill B, et al. Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology*. mars 2013;57(3):1182-91.
100. Lee MS, Bae JM, Joo SK, Woo H, Lee DH, Jung YJ, 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(11):e0188321.
101. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. juill 2011;54(1):344-53.
102. Goossens N, Negro F. [Reactivation of hepatitis B associated with immunosuppression]. *Rev Med Suisse*. 4 sept 2013;9(396):1566, 1568-71.
103. Brown AJ. Viral hepatitis and fatty liver disease: how an unwelcome guest makes pâté of the host. *Biochem J*. 1 déc 2008;416(2):e15-17.
104. Burkhead JL, Gray LW, Lutsenko S. Systems biology approach to Wilson's disease. *Biometals*. juin 2011;24(3):455-66.
105. Lewis JH, Zimmerman HJ. Drug-induced liver disease. *Med Clin North Am*. juill 1989;73(4):775-92.
106. Guigui B, Perrot S, Berry JP, Fleury-Feith J, Martin N, Métreau JM, et al. Amiodarone-induced hepatic phospholipidosis: a morphological alteration independent of pseudoalcoholic liver disease. *Hepatology*. 1988;8(5):1063-8.
107. Saphner T, Triest-Robertson S, Li H, Holzman P. The association of nonalcoholic steatohepatitis and tamoxifen in patients with breast cancer. *Cancer*. 15 juill 2009;115(14):3189-95.
108. Bruno S, Maisonneuve P, Castellana P, Rotmensz N, Rossi S, Maggioni M, et al. Incidence and risk factors for non-alcoholic steatohepatitis: prospective study of 5408 women enrolled in Italian tamoxifen chemoprevention trial. *BMJ*. 23 avr 2005;330(7497):932.
109. Langman G, Hall PM, Todd G. Role of non-alcoholic steatohepatitis in methotrexate-induced liver injury. *J Gastroenterol Hepatol*. déc 2001;16(12):1395-401.
110. Price JC, Thio CL. Liver disease in the HIV-infected individual. *Clin Gastroenterol Hepatol*. déc 2010;8(12):1002-12.
111. Kneeman JM, Misdrabi J, Corey KE. Secondary causes of nonalcoholic fatty liver disease. *Therap Adv Gastroenterol*. mai 2012;5(3):199-207.
112. 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*. mai 2015;61(5):1547-54.
113. Mederacke I, Hsu CC, Troeger JS, Huebener P, Mu X, Dapito DH, et al. Fate tracing reveals hepatic stellate cells as dominant contributors to liver fibrosis independent of its aetiology. *Nat Commun*. 2013;4:2823.
114. Schwabe RF, Tabas I, Pajvani UB. Mechanisms of Fibrosis Development in Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. mai 2020;158(7):1913-28.
115. Tsuchida T, Friedman SL. Mechanisms of hepatic stellate cell activation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. juill 2017;14(7):397-411.
116. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet*. 8 mars 2008;371(9615):838-51.
117. Saffioti F, Pinzani M. Development and Regression of Cirrhosis. *Dig Dis*. 2016;34(4):374-81.
118. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2018;15(1):11-20.
119. Liu YL, Patman GL, Leathart JBS, Piguet AC, Burt AD, Dufour JF, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease

- associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* juill 2014;61(1):75-81.
120. Rios RS, Zheng KI, Zheng MH. Non-alcoholic steatohepatitis and risk of hepatocellular carcinoma. *Chin Med J (Engl).* 20 déc 2021;134(24):2911-21.
 121. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* mars 2014;59(3):1174-97.
 122. Pagadala MR, Zein CO, Dasarathy S, Yerian L, Lopez R, McCullough AJ. Prevalence of Hypothyroidism in Nonalcoholic Fatty Liver disease. *Dig Dis Sci.* févr 2012;57(2):528-34.
 123. Zueff LFN, Martins WP, Vieira CS, Ferriani RA. Ultrasonographic and laboratory markers of metabolic and cardiovascular disease risk in obese women with polycystic ovary syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* mars 2012;39(3):341-7.
 124. Musso G, Cassader M, Olivetti C, Rosina F, Carbone G, Gambino R. Association of obstructive sleep apnoea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* mai 2013;14(5):417-31.
 125. Moon SS, Lee YS, Kim SW. Association of nonalcoholic fatty liver disease with low bone mass in postmenopausal women. *Endocrine.* oct 2012;42(2):423-9.
 126. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* août 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.
 127. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 1 oct 2019;129(10):3990-4000.
 128. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* juill 2009;50(1):68-76.
 129. Sung KC, Ryu S, Lee JY, Kim JY, Wild SH, Byrne CD. Effect of exercise on the development of new fatty liver and the resolution of existing fatty liver. *J Hepatol.* oct 2016;65(4):791-7.
 130. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, Diehl AM, Sallis JF, Schwimmer JB, et al. Physical activity recommendations, exercise intensity, and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* mars 2011;106(3):460-8; quiz 469.
 131. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, Genescá J, Ardevol A, Agustín S, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology.* avr 2017;65(4):1293-305.
 132. Williams FR, Berzigotti A, Lord JM, Lai JC, Armstrong MJ. Review article: impact of exercise on physical frailty in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* nov 2019;50(9):988-1000.
 133. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FI, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 janv 2010;2010(1):CD007340.
 134. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology.* oct 2020;159(4):1290-1301.e5.
 135. Toh SY, Zarshenas N, Jorgensen J. Prevalence of nutrient deficiencies in bariatric patients. *Nutrition.* 2009;25(11-12):1150-6.
 136. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* mars 2015;148(3):547-55.
 137. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology.* janv 2002;35(1):105-9.
 138. Khullar V, Dolganiuc A, Firpi RJ. Pre-and-post transplant considerations in patients with

- nonalcoholic fatty liver disease. *World Journal of Transplantation*. 24 juin 2014;4(2):81-92.
139. Raza S, Rajak S, Upadhyay A, Tewari A, Anthony Sinha R. Current treatment paradigms and emerging therapies for NAFLD/NASH. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 1 janv 2021;26(2):206-37.
140. Lee HA, Kim HY. Therapeutic Mechanisms and Clinical Effects of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2023;24(11):9324.
141. Armstrong MJ, Hull D, Guo K, Barton D, Hazlehurst JM, Gathercole LL, et al. Glucagon-like peptide 1 decreases lipotoxicity in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*. 1 févr 2016;64(2):399-408.
142. Parlevliet ET, Wang Y, Geerling JJ, Schröder-Van der Elst JP, Picha K, O'Neil K, et al. GLP-1 receptor activation inhibits VLDL production and reverses hepatic steatosis by decreasing hepatic lipogenesis in high-fat-fed APOE*3-Leiden mice. *PLoS One*. 2012;7(11):e49152.
143. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *The Lancet*. 13 févr 2016;387(10019):679-90.
144. Armstrong MJ, on behalf of BASL and the Dame Sheila Sherlock Award 2016. Glucagon-like peptide-1 analogues in nonalcoholic steatohepatitis: From bench to bedside. *Clinical Liver Disease*. 2017;10(2):32-5.
145. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 25 mars 2021;384(12):1113-24.
146. Abd El Aziz M, Cahyadi O, Meier JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Incretin-based glucose-lowering medications and the risk of acute pancreatitis and malignancies: a meta-analysis based on cardiovascular outcomes trials. *Diabetes Obes Metab*. avr 2020;22(4):699-704.
147. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018;7(2):121-8.
148. Goncalves E, Bell DSH. Combination Treatment of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists: Symbiotic Effects on Metabolism and Cardiorenal Risk. *Diabetes Ther*. juin 2018;9(3):919-26.
149. Empagliflozine. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Empagliflozine&oldid=207887647>
150. Fiche info - JARDIANCE 25 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=69963066#>
151. Xu L, Nagata N, Nagashimada M, Zhuge F, Ni Y, Chen G, et al. SGLT2 Inhibition by Empagliflozin Promotes Fat Utilization and Browning and Attenuates Inflammation and Insulin Resistance by Polarizing M2 Macrophages in Diet-induced Obese Mice. *EBioMedicine*. juin 2017;20:137-49.
152. Briand F, Mayoux E, Brousseau E, Burr N, Urbain I, Costard C, et al. Empagliflozin, via Switching Metabolism Toward Lipid Utilization, Moderately Increases LDL Cholesterol Levels Through Reduced LDL Catabolism. *Diabetes*. juill 2016;65(7):2032-8.
153. Adya R, Tan BK, Randeve HS. Differential effects of leptin and adiponectin in endothelial angiogenesis. *J Diabetes Res*. 2015;2015:648239.
154. Cohen P, Levy JD, Zhang Y, Frontini A, Kolodin DP, Svensson KJ, et al. Ablation of PRDM16 and beige adipose causes metabolic dysfunction and a subcutaneous to visceral fat switch. *Cell*. 16 janv 2014;156(1-2):304-16.
155. Wu J, Cohen P, Spiegelman BM. Adaptive thermogenesis in adipocytes: is beige the new brown? *Genes Dev*. 1 févr 2013;27(3):234-50.

156. Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YPS, Mwangi J, David T, et al. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature*. 20 nov 2011;480(7375):104-8.
157. Zhao Y, Gao P, Sun F, Li Q, Chen J, Yu H, et al. Sodium Intake Regulates Glucose Homeostasis through the PPAR δ /Adiponectin-Mediated SGLT2 Pathway. *Cell Metab*. 12 avr 2016;23(4):699-711.
158. Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, Ding X, Gautron L, Parameswara V, et al. Endocrine regulation of the fasting response by PPAR α -mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab*. juin 2007;5(6):415-25.
159. Fisher FM, Kleiner S, Douris N, Fox EC, Mepani RJ, Verdeguer F, et al. FGF21 regulates PGC-1 α and browning of white adipose tissues in adaptive thermogenesis. *Genes Dev*. 1 févr 2012;26(3):271-81.
160. Gharaibeh NE, Rahhal MN, Rahimi L, Ismail-Beigi F. SGLT-2 inhibitors as promising therapeutics for non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology, clinical outcomes, and future directions. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019;12:1001-12.
161. Sattar N, Fitchett D, Hantel S, George JT, Zinman B. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME $\text{\textcircled{R}}$ trial. *Diabetologia*. oct 2018;61(10):2155-63.
162. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, Farooqui KJ, Singh MK, Wasir JS, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial). *Diabetes Care*. août 2018;41(8):1801-8.
163. Taheri H, Malek M, Ismail-Beigi F, Zamani F, Sohrabi M, Reza Babaei M, et al. Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther*. nov 2020;37(11):4697-708.
164. Wang YX. PPARs: diverse regulators in energy metabolism and metabolic diseases. *Cell Res*. févr 2010;20(2):124-37.
165. Lanifibranor. In: Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Lanifibranor&oldid=1193821130>
166. Lemberger T, Saladin R, Vázquez M, Assimacopoulos F, Staels B, Desvergne B, et al. Expression of the peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene is stimulated by stress and follows a diurnal rhythm. *J Biol Chem*. 19 janv 1996;271(3):1764-9.
167. Liu S, Brown JD, Stanya KJ, Homan E, Leidl M, Inouye K, et al. A diurnal serum lipid integrates hepatic lipogenesis and peripheral fatty acid use. *Nature*. 24 oct 2013;502(7472):550-4.
168. Montagner A, Polizzi A, Fouché E, Ducheix S, Lippi Y, Lasserre F, et al. Liver PPAR α is crucial for whole-body fatty acid homeostasis and is protective against NAFLD. *Gut*. juill 2016;65(7):1202-14.
169. Gälman C, Lundåsen T, Kharitononkov A, Bina HA, Eriksson M, Hafström I, et al. The circulating metabolic regulator FGF21 is induced by prolonged fasting and PPAR α activation in man. *Cell Metab*. août 2008;8(2):169-74.
170. Lee JM, Wagner M, Xiao R, Kim KH, Feng D, Lazar MA, et al. Nutrient-sensing nuclear receptors coordinate autophagy. *Nature*. 4 déc 2014;516(7529):112-5.
171. Patsouris D, Mandard S, Voshol PJ, Escher P, Tan NS, Havekes LM, et al. PPAR α governs glycerol metabolism. *J Clin Invest*. juill 2004;114(1):94-103.
172. Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, Deckers J, Ray DW, Staels B, et al. Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr Rev*. 1 oct 2018;39(5):760-802.

173. Brocker CN, Yue J, Kim D, Qu A, Bonzo JA, Gonzalez FJ. Hepatocyte-specific PPARA expression exclusively promotes agonist-induced cell proliferation without influence from nonparenchymal cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 1 mars 2017;312(3):G283-99.
174. Francque S, Verrijken A, Caron S, Prawitt J, Paumelle R, Derudas B, et al. PPAR α gene expression correlates with severity and histological treatment response in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol*. juill 2015;63(1):164-73.
175. Zarei M, Barroso E, Palomer X, Dai J, Rada P, Quesada-López T, et al. Hepatic regulation of VLDL receptor by PPAR β/δ and FGF21 modulates non-alcoholic fatty liver disease. *Mol Metab*. févr 2018;8:117-31.
176. Dutchak PA, Katafuchi T, Bookout AL, Choi JH, Yu RT, Mangelsdorf DJ, et al. Fibroblast growth factor-21 regulates PPAR γ activity and the antidiabetic actions of thiazolidinediones. *Cell*. 3 févr 2012;148(3):556-67.
177. Baffy G. Kupffer cells in non-alcoholic fatty liver disease: the emerging view. *J Hepatol*. juill 2009;51(1):212-23.
178. Galli A, Crabb DW, Ceni E, Salzano R, Mello T, Svegliati-Baroni G, et al. Antidiabetic thiazolidinediones inhibit collagen synthesis and hepatic stellate cell activation in vivo and in vitro. *Gastroenterology*. juin 2002;122(7):1924-40.
179. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med*. 21 oct 2021;385(17):1547-58.
180. Resmetirom. In: Wikipedia [Internet]. 2023 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Resmetirom&oldid=1188070720>
181. Harrison SA, Bashir M, Moussa SE, McCarty K, Pablo Frias J, Taub R, et al. Effects of Resmetirom on Noninvasive Endpoints in a 36-Week Phase 2 Active Treatment Extension Study in Patients With NASH. *Hepatol Commun*. 4 janv 2021;5(4):573-88.
182. Jeong SW. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Drug Revolution Is Coming. *Diabetes Metab J*. 31 oct 2020;44(5):640-57.
183. Ferrandino G, Kaspari RR, Spadaro O, Reyna-Neyra A, Perry RJ, Cardone R, et al. Pathogenesis of hypothyroidism-induced NAFLD is driven by intra- and extrahepatic mechanisms. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 24 oct 2017;114(43):E9172-80.
184. Chaves C, Bruinstroop E, Refetoff S, Yen PM, Anselmo J. Increased Hepatic Fat Content in Patients with Resistance to Thyroid Hormone Beta. *Thyroid*. juill 2021;31(7):1127-34.
185. Bohinc BN, Michelotti G, Xie G, Pang H, Suzuki A, Guy CD, et al. Repair-related activation of hedgehog signaling in stromal cells promotes intrahepatic hypothyroidism. *Endocrinology*. nov 2014;155(11):4591-601.
186. Bruinstroop E, Zhou J, Tripathi M, Yau WW, Boelen A, Singh BK, et al. Early induction of hepatic deiodinase type 1 inhibits hepatosteatosis during NAFLD progression. *Mol Metab*. nov 2021;53:101266.
187. Senese R, Cioffi F, de Lange P, Goglia F, Lanni A. Thyroid: biological actions of « nonclassical » thyroid hormones. *J Endocrinol*. mai 2014;221(2):R1-12.
188. Chi HC, Tsai CY, Tsai MM, Yeh CT, Lin KH. Molecular functions and clinical impact of thyroid hormone-triggered autophagy in liver-related diseases. *J Biomed Sci*. 8 mars 2019;26(1):24.
189. Zhou J, Singh BK, Ho JP, Lim A, Bruinstroop E, Ohba K, et al. MED1 mediator subunit is a key regulator of hepatic autophagy and lipid metabolism. *Autophagy*. déc 2021;17(12):4043-61.
190. Sinha RA, Singh BK, Zhou J, Wu Y, Farah BL, Ohba K, et al. Thyroid hormone induction of mitochondrial activity is coupled to mitophagy via ROS-AMPK-ULK1 signaling. *Autophagy*. 2015;11(8):1341-57.

191. Xu L, Ma H, Miao M, Li Y. Impact of subclinical hypothyroidism on the development of non-alcoholic fatty liver disease: a prospective case-control study. *J Hepatol.* nov 2012;57(5):1153-4.
192. Hatzigelaki E, Paschou SA, Schön M, Psaltopoulou T, Roden M. NAFLD and thyroid function: pathophysiological and therapeutic considerations. *Trends Endocrinol Metab.* nov 2022;33(11):755-68.
193. Sinha RA, Yen PM. Thyroid hormone-mediated autophagy and mitochondrial turnover in NAFLD. *Cell Biosci.* 2016;6:46.
194. 494fe9b9-282f-47d5-b4f4-896dc24367fd.pdf [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://ir.madrigalpharma.com/static-files/494fe9b9-282f-47d5-b4f4-896dc24367fd>
195. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Randomized Controlled Trial of Resmetirom in Nonalcoholic Steatohepatitis: 52-Week Data From MAESTRO-NASH.
196. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 30 nov 2019;394(10213):2012-24.
197. Acide obéticholique. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_ob%C3%A9ticholique&oldid=200758104
198. Trauner M, Fuchs CD, Halilbasic E, Paumgartner G. New therapeutic concepts in bile acid transport and signaling for management of cholestasis. *Hepatology.* avr 2017;65(4):1393-404.
199. Hofmann AF. The continuing importance of bile acids in liver and intestinal disease. *Arch Intern Med.* 13 déc 1999;159(22):2647-58.
200. Ferslew BC, Xie G, Johnston CK, Su M, Stewart PW, Jia W, et al. Altered Bile Acid Metabolome in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis. *Dig Dis Sci.* nov 2015;60(11):3318-28.
201. Puri P, Daita K, Joyce A, Mirshahi F, Santhekadur PK, Cazanave S, et al. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids. *Hepatology.* févr 2018;67(2):534-48.
202. Goodwin B, Jones SA, Price RR, Watson MA, McKee DD, Moore LB, et al. A regulatory cascade of the nuclear receptors FXR, SHP-1, and LRH-1 represses bile acid biosynthesis. *Mol Cell.* sept 2000;6(3):517-26.
203. Neimark E, Chen F, Li X, Shneider BL. Bile acid-induced negative feedback regulation of the human ileal bile acid transporter. *Hepatology.* juill 2004;40(1):149-56.
204. Cazanave S, Podtelezchnikov A, Jensen K, Seneshaw M, Kumar DP, Min HK, et al. The Transcriptomic Signature Of Disease Development And Progression Of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Sci Rep.* 8 déc 2017;7(1):17193.
205. Ananthanarayanan M, Balasubramanian N, Makishima M, Mangelsdorf DJ, Suchy FJ. Human bile salt export pump promoter is transactivated by the farnesoid X receptor/bile acid receptor. *J Biol Chem.* 3 août 2001;276(31):28857-65.
206. Verbeke L, Mannaerts I, Schierwagen R, Govaere O, Klein S, Vander Elst I, et al. FXR agonist obeticholic acid reduces hepatic inflammation and fibrosis in a rat model of toxic cirrhosis. *Sci Rep.* 16 sept 2016;6:33453.
207. Staels B, Handelsman Y, Fonseca V. Bile acid sequestrants for lipid and glucose control. *Curr Diab Rep.* févr 2010;10(1):70-7.
208. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet.* 14 déc 2019;394(10215):2184-96.
209. Rinella ME, Dufour JF, Anstee QM, Goodman Z, Younossi Z, Harrison SA, et al. Non-invasive evaluation of response to obeticholic acid in patients with NASH: Results from the REGENERATE study. *J Hepatol.* mars 2022;76(3):536-48.

210. Vitamine E. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Vitamine_E&oldid=204240972
211. Hadi HE, Vettor R, Rossato M. Vitamin E as a Treatment for Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Reality or Myth? *Antioxidants*. janv 2018;7(1):12.
212. Nagashimada M, Ota T. Role of vitamin E in nonalcoholic fatty liver disease. *IUBMB Life*. avr 2019;71(4):516-22.
213. Wan J, Benkdane M, Teixeira-Clerc F, Bonnafous S, Louvet A, Lafdil F, et al. M2 Kupffer cells promote M1 Kupffer cell apoptosis: a protective mechanism against alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. janv 2014;59(1):130-42.
214. Sell H, Habich C, Eckel J. Adaptive immunity in obesity and insulin resistance. *Nat Rev Endocrinol*. déc 2012;8(12):709-16.
215. Seki E, Brenner DA, Karin M. A liver full of JNK: signaling in regulation of cell function and disease pathogenesis, and clinical approaches. *Gastroenterology*. août 2012;143(2):307-20.
216. Sutti S, Jindal A, Locatelli I, Vacchiano M, Gigliotti L, Bozzola C, et al. Adaptive immune responses triggered by oxidative stress contribute to hepatic inflammation in NASH. *Hepatology*. mars 2014;59(3):886-97.
217. Han MS, Jung DY, Morel C, Lakhani SA, Kim JK, Flavell RA, et al. JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science*. 11 janv 2013;339(6116):218-22.
218. Nan YM, Wu WJ, Fu N, Liang BL, Wang RQ, Li LX, et al. Antioxidants vitamin E and 1-aminobenzotriazole prevent experimental non-alcoholic steatohepatitis in mice. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(9):1121-31.
219. Buechler C, Wanninger J, Neumeier M. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases. *World J Gastroenterol*. 21 juin 2011;17(23):2801-11.
220. Landrier JF, Gouranton E, El Yazidi C, Malezet C, Balaguer P, Borel P, et al. Adiponectin expression is induced by vitamin E via a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent mechanism. *Endocrinology*. déc 2009;150(12):5318-25.
221. Phung N, Pera N, Farrell G, Leclercq I, Hou JY, George J. Pro-oxidant-mediated hepatic fibrosis and effects of antioxidant intervention in murine dietary steatohepatitis. *Int J Mol Med*. août 2009;24(2):171-80.
222. Paternostro R, Trauner M. Current treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *J Intern Med*. août 2022;292(2):190-204.
223. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 6 mai 2010;362(18):1675-85.
224. Xu R, Tao A, Zhang S, Deng Y, Chen G. Association between vitamin E and non-alcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):3924-34.
225. Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. juill 2013;38(2):134-43.
226. Bril F, Biernacki DM, Kalavalapalli S, Lomonaco R, Subbarayan SK, Lai J, et al. Role of Vitamin E for Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care*. août 2019;42(8):1481-8.
227. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. janv 2018;67(1):328-57.
228. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials

of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA. 28 févr 2007;297(8):842-57.

229. Klein EA, Thompson IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT).

JAMA. 12 oct 2011;306(14):1549-56.

230. Schürks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 4 nov 2010;341:c5702.

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

La stéato-hépatite non alcoolique : aspects pharmacologiques des perspectives thérapeutiques

La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) plus communément appelée « maladie du foie gras » est une maladie qui touche 3 à 5% de la population mondiale. La NASH est la manifestation hépatique du syndrome métabolique. L'obésité, l'hyperlipidémie, le diabète de type 2, l'insulinorésistance ou l'hypertension artérielle apparaissent comme des facteurs de risque. Elle est définie par la présence de stéatose hépatique avec inflammation lobulaire et ballonnisation des hépatocytes. C'est un trouble hépatique progressif pouvant entraîner une cirrhose, une insuffisance hépatique, un carcinome hépatocellulaire ou un risque cardiovasculaire accru. La prise en charge se base sur des règles hygiéno-diététiques et sur le chirurgie pour les cas les plus graves. Aucun médicament n'a encore obtenu l'autorisation de mise sur le marché pour traiter la NASH mais de nombreux traitements sont à l'essai actuellement. Parmi les plus avancés figurent les analogues du GLP-1 (Liraglutide, Sémaglutide), un inhibiteur du SGLT-2 (Empagliflozine), un agoniste THR- β (Resmetirom), un agoniste Pan-PPAR (Lanifibranor), un agoniste du FXR (Acide obéticholique) et un anti-oxydant (Vitamine E). En attendant l'autorisation de mise sur le marché d'un traitement efficace contre la NASH, un des défis majeurs est la prévention par l'information et l'éducation.

Mots-clés : **Stéatose, Fibrose, Cirrhose, Insulinorésistance, Diabète, Liraglutide, Sémaglutide, Empagliflozine, Resmetirom, Lanifibranor, Acide obéticholique, Vitamine E**

Non-alcoholic steatohepatitis: pharmacological aspects of therapeutic perspectives

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH), more commonly known as "fatty liver disease", affects 3 to 5% of the world's population. NASH is the hepatic manifestation of the metabolic syndrome. Risk factors include obesity, hyperlipidemia, type 2 diabetes, insulin resistance and high blood pressure. It is defined by the presence of hepatic steatosis with lobular inflammation and ballooning of hepatocytes. It is a progressive liver disorder that can lead to cirrhosis, liver failure, hepatocellular carcinoma or increased cardiovascular risk. Treatment is based on dietary hygiene and, in the most severe cases, surgery. No drug has yet been approved to treat NASH, but a number of treatments are currently being tested. Among the most advanced are GLP-1 analogues (Liraglutide, Semaglutide), an SGLT-2 inhibitor (Empagliflozin), a THR- β agonist (Resmetirom), a Pan-PPAR agonist (Lanifibranor), an FXR agonist (Obeticholic acid) and an antioxidant (Vitamin E). While awaiting marketing authorization for an effective treatment for NASH, one of the major challenges is prevention through information and education.

Keywords : Steatosis, Fibrosis, Cirrhosis, Insulin resistance, Diabetes, Liraglutide, Semaglutide, Empagliflozin, Resmetirom, Lanifibranor, Obeticholic acid, Vitamin E

