

NASH (recommandations EASL)

➔ Jérôme Boursier^{1,2}

✉ 1 Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire, Angers, France

✉ 2 Laboratoire HIFIH, Université d'Angers, Angers, France

E-mail : JeBoursier@chu-angers.fr

Objectifs pédagogiques

- Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque de la NASH
- Définir la stratégie diagnostique : place respective des tests invasifs et non invasifs
- Connaître l'histoire naturelle de la NASH et les modalités de sa surveillance
- Connaître les possibilités thérapeutiques en général et en cas de diabète ou d'obésité

Conflits d'intérêt

Comité de réflexion, Consultant, Invitation à des congrès, Honoraires orateur, Aide à la recherche, de la part de : Abbvie, Allergan, Echosens, Gilead, Intercept

Mots-clés

NAFLD; NASH; Diagnostic; Traitement; Recommandations

ABRÉVIATIONS

NAFL : non alcoholic fatty liver

NASH : non alcoholic steatohepatitis

NFS : NAFLD fibrosis score

Définition, épidémiologie, facteurs de risque

Définition

La NAFLD est caractérisée par une accumulation excessive de gras dans le foie, liée à l'insulinorésistance. La NAFLD est définie par une stéatose dans plus de 5 % des hépatocytes à l'histologie ou > 5,6 % en quantification par spectroscopie ou IRM. Le diagnostic de NAFLD impose d'éliminer au préalable les autres causes de stéatose hépatique telles que la consommation excessive de boissons alcoolisées (≥ 30 g/j chez l'homme, ≥ 20 g/j chez la femme), les traitements stéatogènes (corticothérapie systémique, méthotrexate, tamoxifène, amiodarone), et les autres causes d'hépatopathies chroniques.

La NAFLD regroupe un large spectre de lésions hépatiques dans lequel on distingue deux grandes entités : la stéatose isolée ou accompagnée d'une inflammation lobulaire minime (NAFL : non alcoholic fatty liver), et la stéatohépatite non alcoolique (NASH : non alcoholic steatohepatitis). La NASH est définie par la présence d'une stéatose avec inflammation lobulaire et ballonnisation des hépatocytes. La NASH correspond à la forme agressive de la maladie qui favorise l'accumulation de fibrose dans le parenchyme hépatique avec évolution vers la cirrhose et ses complications (insuffisance hépatique, ascite, rupture de varice, hépatocarcinome).

Épidémiologie

En raison de l'épidémie mondiale d'obésité, la NAFLD est devenue la première cause de maladie chronique du foie¹. Sa prévalence dépasse

désormais les 25 % de la population mondiale, et touche aussi bien les pays occidentaux que les pays en voie de développement². Dans certaines cohortes américaines, la NAFLD est devenue la première cause de cirrhose³. L'avènement des antiviraux directs a très significativement diminué les transplantations hépatiques pour cirrhose décompensée sur hépatite C chronique aux États-Unis et, en parallèle, la NAFLD est en passe d'en devenir la première indication⁴. Une étude menée dans le Nord de l'Angleterre a montré que la NAFLD était désormais la cause d'hépatopathie chronique sous-jacente au carcinome hépatocellulaire la plus fréquente⁵. En comparaison aux autres causes d'hépatopathies chroniques, la NAFLD a cela de particulier qu'un quart à un tiers des carcinomes hépatocellulaires survivent sur un foie non-cirrhotique^{5,6}. Des projections suggèrent que la NAFLD va continuer à progresser aux États-Unis et atteindre 100 millions de cas en 2030 (+ 21 % par rapport à 2015, 33 % de la population adulte ≥ 15 ans)⁷. La modélisation estime qu'en 2030 il y aura 27 millions de NASH (+ 63 % par rapport à 2015) responsables de 3,1 millions de cirrhoses compensées (+ 163 %), 376 100 cirrhoses décompensées (+ 180 %), 24 900 carcinomes hépatocellulaires (+ 146 %) et 7 610 transplantations hépatiques (+ 59 %).

Facteurs de risques

Obésité

La prévalence de la NAFLD augmente avec l'index de masse corporelle et le tour de taille⁸. 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 associées à une prévalence de NAFLD plus impor-

tante. Néanmoins, les patients avec un BMI < 30 kg/m², voire < 25 kg/m², mais ayant une accumulation de graisse viscérale, peuvent également présenter une authentique NAFLD (« lean NAFLD »)⁹. Les recommandations de l'EASL indiquent que **la recherche d'une NAFLD par les enzymes hépatiques et/ou l'échographie devrait faire partie du bilan de routine chez les patients obèses ou avec un syndrome métabolique.**

Hygiène de vie

Une alimentation riche en calories, l'excès de graisses (saturées), de sucres raffinés, de boissons sucrées, un apport élevé en fructose, et la « Western Diet » ont tous été associés à l'obésité et plus récemment à la NAFLD¹⁰. L'EASL recommande **une évaluation des habitudes alimentaires et de l'activité physique dans le bilan de NAFLD.**

Génétique

Plusieurs facteurs génétiques prédisposant à la NAFLD et sa sévérité ont été identifiés, mais seul un faible nombre ont été validés de façon robuste¹¹. L'association génétique la mieux caractérisée est celle avec le variant I148M du gène PNPLA3 qui est associé à des formes plus sévères de la maladie^{12,13}. Plus récemment, il a été suggéré que le variant E167K du gène TM6SF2 pourrait avoir une utilité pour stratifier les risques hépatique et cardiovasculaire des patients NAFLD^{14,15}. 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.**

Insulino-résistance

La NAFLD évolue dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance¹⁶. L'accumulation des critères du syndrome métabolique (Tableau 1) et le degré d'insulino-résistance sont associés à une augmentation de la prévalence de la NAFLD et de sa sévérité (NASH, fibrose)^{17,18}. 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**

Tableau 1. Critères du syndrome métabolique (IDF worldwide definition^a)

Tour de taille	≥ 94 cm pour les hommes (caucasiens) ≥ 80 cm pour les femmes
Pression artérielle	Systolique ≥ 130 mm Hg et/ou diastolique ≥ 85 mm Hg ou traitement anti-hypertenseur
Glycémie à jeun	≥ 100 mg/dL (> 5,5 mmol/L) ou diabète de type 2
Triglycérides	≥ 150 mg/dL/ (≥ 1,7 mmol/L) ou traitement hypolipémiant
HDL-Cholestérol	< 40 mg/dL (< 1,0 mmol/L) pour les hommes < 50 mg/dL (< 1,3 mmol/L) pour les femmes

^a Alberti et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. *Circulation* 2009;120:1640-1645

fournit une estimation du degré d'insulino-résistance chez les patients non diabétiques qui peut aider au diagnostic de NAFLD en cas de doute.

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 11,04 mmol/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^{19,20}. Inversement, la présence d'une NAFLD augmente de 2 à 5 fois le risque de développer un diabète de type 2²¹. 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.**

Diagnostic

La méthode de référence pour le diagnostic de NAFLD et l'évaluation de sa sévérité (NASH, fibrose, cirrhose) reste l'examen histologique d'une ponction-biopsie hépatique^{22,23}. Néanmoins, en raison du caractère invasif de cette procédure et de la prévalence élevée de la maladie, la biopsie hépatique ne peut pas être utilisée en première ligne pour le « screening » ou le diagnostic. Le plus souvent, le diagnostic de NAFLD

repose donc sur un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques après exclusion des autres causes de maladie chronique du foie et l'évaluation de sa sévérité se fait avec les tests non-invasifs.

Circonstances de découverte et diagnostic

Dans la grande majorité des cas, les motifs de découverte de la NAFLD sont la présence d'une stéatose hépatique à l'imagerie, une cytolyse chronique, une hyperferritinémie, et ce dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance. La stéatose hépatique est le plus souvent découverte de façon fortuite à l'imagerie. Le diagnostic de NAFLD impose au préalable **d'éliminer les causes secondaires de stéatose** (Tableau 2). La cytolyse hépatique est le plus souvent modérée < 5N et prédominante sur les ALAT. L'inversion du rapport ASAT/ALAT qui devient > 1 fait suspecter l'évolution vers une cirrhose. Il est important de savoir qu'un taux normal de transaminases peut coexister avec des formes sévères de NAFLD²⁴. La présence d'une cytolyse impose d'éliminer les autres causes d'hépatopathies chroniques (maladie alcoolique du foie, hépatites virales chroniques, hémochromatose, hépatites auto-immunes...). L'EASL recommande de **rechercher la NAFLD chez tout patient ayant une élévation persistante des enzymes hépatiques car la NAFLD en est la principale cause.** L'hyperferritinémie est le plus souvent inférieure à 1 000 µg/l avec un coefficient de saturation de la transferrine < 45 %²⁵. Les causes d'hyperferritinémie secondaires doivent être éliminées (alcoolisme chronique, syndrome inflammatoire, hyperthyroïdie, cancers et hémopathies, hémolyse, myolyse). La NAFLD évolue dans un contexte dysmétabolique et d'insulino-résistance. L'accumulation

Tableau 2 : Causes secondaires de stéatose

Médicaments
<ul style="list-style-type: none"> - Corticostéroïdes - Tamoxifène - Inhibiteurs calciques - Amiodarone - Estrogènes - Tétracyclines - Anti-rétroviraux anti-VIH
Nutritionnelles/Chirurgicales
<ul style="list-style-type: none"> - Bypass Jéjuno-iléal - Nutrition parentérale totale - Jeune prolongé - Malnutrition protéique
Maladies génétiques ou métaboliques
<ul style="list-style-type: none"> - Maladie de Wilson - Hypo-bétalipoprotéïnémie - Syndromes lipodystrophiques - Maladie de Weber- Christian - Maladie de Wolman - Maladie de dépôt des esters de cholestérol
Toxines industrielles

Les tests sanguins spécialisés les plus connus sont le Fibrotest, le FibroMètre, l'ELF et l'Hepascore. La plupart de ces tests sont brevetés et le calcul est pour certains payant en ligne. Les tests sanguins spécialisés sont moins validés dans la NAFLD que le FIB4 et le NFS. Néanmoins, leur performance est meilleure que celle des tests simples ^{37, 38}.

Élastométrie hépatique

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 avec le FibroScan sont respectivement < 7,9 kPa et > 9,6 kPa. Un résultat de FibroScan < 7,9 kPa exclut le diagnostic de fibrose hépatique avancée avec une excellente valeur prédictive négative (96 %) ³⁶. La zone grise entre les deux seuils dans laquelle le diagnostic reste indéterminé (7,9-9,6 kPa) ne concerne que 10 à 15 % des patients. Néanmoins, seulement deux tiers des patients avec un résultat > 9,6 kPa ont effectivement une fibrose hépatique avancée (valeur prédictive positive : 67 %) ³⁶. Une mesure de la dureté hépatique avec le FibroScan doit inclure dix acquisitions valides et le résultat est considéré comme non fiable si la médiane de ces dix acquisitions est ≥ 7,1 kPa avec un rapport IQR/M ≥ 0,30 ³⁹. Plusieurs facteurs autres que la fibrose influencent le résultat du FibroScan dans le sens d'une augmentation de la dureté hépatique qui favorise les résultats faux-positifs : inflammation hépatique, stéatose, cholestase, insuffisance cardiaque, condition post-prandiale ⁴⁰. Ces facteurs doivent donc être pris en compte dans l'interprétation du résultat.

Des modules d'élastométrie ont été intégrés dans la plupart des appareils d'échographie ultrasonore actuellement commercialisés. Leur performance reste peu évaluée mais les quelques études disponibles ont montré des performances similaires entre le FibroScan (Echosens), le VTQ (Siemens) et le SSI (Supersonic Imaging Aixplorer) ^{41, 42}. Une méta-analyse a récemment suggéré que l'élastographie par résonance magnétique serait plus performante que le FibroScan dans la NAFLD mais ce travail n'a inclus que trois études pour un total de 230 patients ⁴³.

des critères du syndrome métabolique (Tableau 1) ainsi que le degré d'insulino-résistance évalué par le score HOMA sont associés à une augmentation de la prévalence de la NAFLD et de sa sévérité (NASH, fibrose) ^{26, 27}.

Du fait de sa prévalence élevée, la NAFLD peut coexister avec d'autres maladies chroniques du foie. Dans ce cas, **la NAFLD peut agir comme cofacteur aggravant qui favorise l'évolution vers une forme plus sévère d'hépatopathie chronique** ²⁸⁻³⁰. La NAFLD est retrouvée chez 30 à 75 % des patients consultant pour une cirrhose d'origine indéterminée (cryptogénique). Les critères histologiques de la NAFLD (stéatose, ballonnisation des hépatocytes) sont souvent absents au stade de cirrhose. Dans cette situation, le diagnostic repose souvent sur l'exposition présente ou passée aux facteurs de risque métaboliques ^{31, 32}.

Évaluation de la sévérité

De nombreuses lésions histologiques sont décrites dans la NAFLD : stéatose, inflammation lobulaire, inflammation portale, ballonnisation hépatocyttaire, fibrose, corps de Mallory, méga-mitochondries, noyaux glycogéniques, lipo-granulomes ³³. Des études longitudinales pronostiques ont montré que la fibrose était la seule lésion hépatique indépendamment associée au pronostic des patients NAFLD (décès, complications hépatiques) ³⁴. Dans la classification du NASH CRN, la fibrose hépatique est décrite en cinq stades : F0 (absente), F1 (péri-sinusoidale ou portale/péri-portale), F2 (péri-

sinusoidale et portale/péri-portale), F3 (septa fibreux) et F4 (cirrhose) ³³. La fibrose hépatique avancée est définie par un stade de fibrose F3/4.

Il existe deux grandes familles de tests non invasifs pour évaluer la fibrose hépatique dans les maladies chroniques du foie : les tests sanguins et l'élastométrie hépatique. Les recommandations de l'EASL indiquent que **les tests sanguins de fibrose et l'élastographie impulsionnelle (Fibroscan) sont des procédures acceptables pour identifier les patients à faible risque de fibrose avancée et de cirrhose**.

Tests sanguins de fibrose

Les tests sanguins simples de fibrose les plus validés dans la NAFLD sont le NAFLD Fibrosis Score (NFS, variables : âge, index de masse corporelle, hyperglycémie/diabète, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine) et le FIB4 (âge, ASAT, ALAT, plaquettes) ³⁵. NFS et FIB4 sont des tests gratuits qui s'interprètent avec deux seuils diagnostiques. Le seuil inférieur de ces tests (NFS < -1,455, FIB4 < 1,30) permet d'exclure la fibrose hépatique avancée F3/4 avec plus de 90 % d'exactitude (valeur prédictive négative) ³⁶. Le seuil supérieur (NFS > 0,676, FIB4 > 2,67) est moins performant : seulement 67 % des patients positifs ont effectivement une fibrose hépatique avancée (valeur prédictive positive) ³⁶. Entre les deux seuils, il existe une zone grise (environ 30 % des patients) dans laquelle le diagnostic reste indéterminé.

Combinaison de tests non invasifs de fibrose

Comme leur valeur prédictive positive est insuffisante, l'EASL propose de **confirmer le diagnostic de fibrose avancée et de cirrhose par une biopsie hépatique en fonction du contexte clinique**. Des données récentes suggèrent néanmoins que la performance du diagnostic non-invasif est améliorée lorsque deux méthodes (test sanguin et Fibroscan) sont concordantes pour la présence d'une fibrose avancée ⁴⁴. Les recommandations de l'EASL suggèrent donc que **l'amélioration du diagnostic non-invasif par l'association d'un test sanguin avec le Fibroscan devrait permettre de réduire le nombre de biopsies hépatiques**.

Diagnostic de NASH

Les marqueurs usuels, notamment les transaminases sériques, ont une performance et une sensibilité insuffisante pour diagnostiquer la NASH ⁴⁵. Des tests sanguins combinant plusieurs marqueurs sériques ont été développés pour le diagnostic non-invasif de la NASH, mais les études étaient de faible effectif avec peu, voire aucune, validation indépendante des résultats ²². Les recommandations de l'EASL indiquent que **la biopsie hépatique reste l'examen de référence pour le diagnostic de la NASH**. Néanmoins, parce qu'il n'y a pas de traitement validé pour la NASH, il ne semble actuellement pas utile d'effectuer une biopsie hépatique spécifiquement pour prouver ce diagnostic, sauf éventuellement si le projet est d'inclure un patient dans un essai thérapeutique.

Histoire naturelle et surveillance

Histoire naturelle

La NAFLD est une maladie de progression globalement lente, mais son histoire naturelle reste encore mal connue. La NASH représente la forme agressive de la maladie : comparé aux patients avec une simple NAFL, les patients ayant une NASH ont une vitesse de progression de la fibrose plus importante, évoluent plus vers la cirrhose, développent plus de complications hépatiques et ont une mortalité plus élevée ^{2, 26}. Dans une méta-analyse récente d'études avec biopsies répétées, le taux de progression de la fibrose hépatique était d'un stade tous les 14 ans chez les patients NAFL et tous les 7 ans chez les patients NASH ²⁶. À noter que la progression de la fibrose était plus importante chez les patients ayant une hypertension artérielle. Une autre méta-analyse, cette fois-ci d'études longitudinales avec biopsie hépatique à l'inclusion, a montré que le pronostic hépatique des patients NAFLD s'altérait significativement à partir du stade de fibrose F2 avec aggravation exponentielle à partir du stade F3 ³⁴.

Surveillance hépatique

Bien qu'il n'existe pas de données permettant d'établir le rythme de suivi des patients NAFLD, il est nécessaire d'établir des règles pratiques pour éviter la répétition d'évaluations inutiles qui vont occasionner des coûts et une consommation de temps médical significatifs, compte tenu du nombre important de patients NAFLD. Les guidelines de l'EASL proposent une surveillance assez stricte : tous les deux-trois ans pour

les patients ayant une NAFL sans facteur de risque de progression (âge > 50 ans, diabète de type 2, syndrome métabolique, hypertension artérielle, cytolysse hépatique) ⁴⁶ et tous les ans pour les patients avec une NASH et/ou une fibrose. Appliquer ces règles suppose cependant d'être capable de distinguer les patients NAFL des patients NASH, ce qui n'est actuellement pas possible avec les tests non-invasifs. Certaines études longitudinales ont suggéré que le pronostic hépatique à moyen terme des patients NAFLD était excellent lorsque les tests non-invasifs de fibrose indiquaient l'absence de fibrose avancée ^{37, 47-49}. Une attitude pragmatique pourrait donc être de repérer les patients qui progressent en répétant les tests non-invasifs de fibrose au cours du suivi, tout en adaptant le rythme de ce suivi en fonction de la sévérité de l'atteinte hépatique (Tableau 3). Des données dans l'hépatite C ont ainsi suggéré que l'évolution des tests non-invasifs de fibrose est corrélée au pronostic des patients ⁵⁰, mais ceci reste à démontrer dans la NAFLD. Le suivi des patients cirrhotiques dans la NAFLD s'effectue de façon semestrielle, selon les mêmes modalités que pour les autres causes de maladies chroniques du foie. Bien que le carcinome hépatocellulaire puisse survenir sur un foie non cirrhotique dans la NAFLD, les facteurs de risque en sont actuellement inconnus. Les guidelines de l'EASL indiquent que **le dépistage du carcinome hépatocellulaire n'est pas recommandé chez les patients non-cirrhotiques**.

Surveillance extra-hépatique

Le risque d'événement cardiovasculaire est significativement augmenté chez les patients NAFLD ⁵¹. Les accidents cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité dans

Tableau 3 : Proposition de schéma de surveillance des patients NAFLD à l'aide des tests non-invasifs de fibrose

Stade de fibrose évalué par les tests non-invasifs	Facteur de risque de progression de la fibrose hépatique ^a	Rythme de surveillance
F0-F1	Non	Tous les 3 ans
	Oui	Tous les 2 ans
F2	Non	Tous les 1-2 ans
	Oui	Annuel
F3		Annuel
F4		Semestriel

^a âge > 50 ans, diabète de type 2, syndrome métabolique, élévation des transaminases, activité nécrotico-inflammatoire importante ⁴⁶

la NAFLD, les complications hépatiques (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) n'en étant que la troisième derrière les cancers extra-hépatiques en second ⁵². Les causes de mortalité diffèrent selon le stade de fibrose : événements cardio-vasculaires et cancers extra-hépatiques sont les causes majoritaires chez les patients non cirrhotiques, alors que les complications hépatiques représentent la cause la plus fréquente chez les cirrhotiques ⁵³. Les complications cardiovasculaires étant étroitement liées au pronostic de la NAFLD, l'EASL recommande **une évaluation du risque cardiovasculaire chez les patients NAFLD**.

La NAFLD est associée à une augmentation du risque de diabète de type 2 et, inversement, la présence d'un diabète de type 2 aggrave le risque de fibrose sévère chez les patients NAFLD. L'EASL recommande **un dépistage du diabète de type 2 chez les patients NAFLD, par la réalisation d'une glycémie à jeun ou de l'HbA1c**.

Traitement

L'objectif du traitement est d'améliorer le pronostic, c'est-à-dire de diminuer la mortalité liée à la NASH et de réduire la progression vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La résolution histologique de la NASH (disparition de la ballonnisation hépatocytaire, diminution de l'inflammation lobulaire jusqu'à un grade 0 ou 1) est maintenant acceptée comme « surrogate endpoint », particulièrement dans les essais cliniques.

Modification du style de vie

La NAFLD est étroitement liée à l'excès calorique alimentaire et à la sédentarité. La base du traitement de la NAFLD repose donc sur l'amélioration hygiéno-diététique incluant l'augmentation de l'activité physique ainsi qu'une meilleure alimentation, tant sur le plan quantitatif (réduction de l'excès de nourriture) que sur le plan qualitatif (adoption d'un régime de style méditerranéen). Une étude récente menée chez 293 patients avec biopsies répétées a montré que l'amplitude de la perte de poids était étroitement liée à l'amélioration des lésions histologiques de NAFLD : après un mois de régime hypocalorique avec exercice physique, 64 % des patients

ayant perdu entre 7 % et 10 % de leur poids corporel avaient une résolution de leur NASH ⁵⁴. Ce taux atteignait 90 % chez les patients ayant perdu plus de 10 % de leur poids. Cependant, seuls respectivement 9 % et 10 % des patients arrivaient à atteindre et maintenir ces objectifs. L'EASL recommande que **les patients NAFLD adoptent un régime de type méditerranéen et augmentent leur activité physique avec pour objectif une perte de 7 à 10 % de leur poids corporel**.

Traitement pharmacologique

Les recommandations de l'EASL indiquent que **le traitement pharmacologique devrait être indiqué chez les patients ayant une NASH avec fibrose significative F ≥ 2, ou pour les stades plus précoces de NASH lorsqu'il existe des facteurs de risque de progression de la fibrose** ⁴⁶. Néanmoins, aucun traitement n'est actuellement approuvé par les agences de médicaments pour le traitement de la NASH. Les essais thérapeutiques évaluant de nouvelles molécules sont nombreux ⁵⁵ et certaines drogues ont désormais atteint la phase III.

Insulino-sensibilisants

La metformine n'améliore pas les lésions de NASH ⁵⁶. Les thiazolidinediones (agonistes PPAR γ : pioglitazone, rosiglitazone) diminuent significativement la stéatose, la ballonnisation hépatocytaire et l'activité inflammatoire dans la NASH ⁵⁷, mais ces traitements ne sont plus disponibles en France. Une étude de phase II menée sur un faible effectif de 55 patients NASH a suggéré que le liraglutide, un analogue GLP-1, favorise la résolution de la NASH et réduit la progression de la fibrose hépatique ⁵⁸. Ce traitement pourrait constituer d'ores et déjà une solution chez les patients diabétiques ayant une NASH qui plus est au stade de fibrose avancée.

Autres traitements

La vitamine E (800 UI/j) améliore la ballonnisation hépatocytaire et dans une moindre mesure la stéatose chez les patients avec une NASH ⁵⁷. Il est à noter que des réserves sur l'innocuité du traitement par vitamine E ont été émises, car des travaux ont suggéré qu'il était associé à une augmentation de la mortalité ⁵⁹, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ⁶⁰ et du cancer de la prostate chez l'homme de plus de 50 ans ⁶¹. D'autres traitements ont été évalués dans la

NASH sans que leur efficacité ne soit démontrée : acide ursodésoxycholique, acides gras polyinsaturés, pentoxifylline, orlistat, ezetimibe, ainsi que les saignées. Les statines peuvent être utilisées en cas de perturbations modérées du bilan hépatique (transaminases < 3N), ce qui est fréquemment le cas chez les patients avec une NAFLD/NASH. Les recommandations de l'EASL indiquent que **la vitamine E peut être utilisée comme traitement de la NASH. Le traitement pharmacologique doit être stoppé au bout de 6 mois s'il n'y a pas d'amélioration des transaminases sériques. Aucune recommandation ne peut être faite si les transaminases sont normales au début du traitement**.

Chirurgie bariatrique

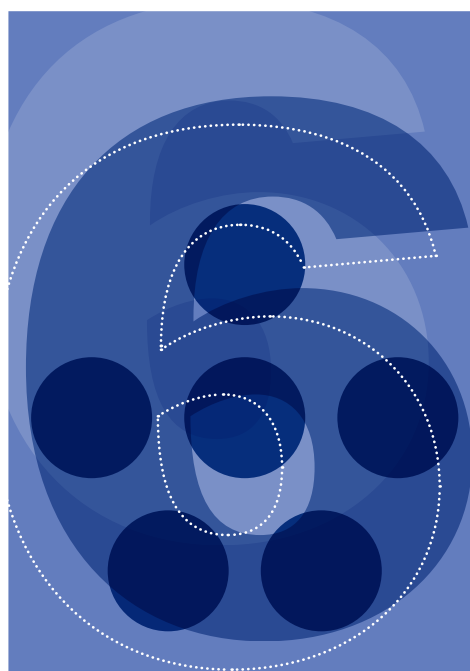
Les recommandations HAS de 2009 indiquent que la chirurgie bariatrique est indiquée chez les patients ayant un BMI ≥ 40 kg/m², et chez les patients ayant un BMI ≥ 35 kg/m² associé à au moins une comorbidité susceptible d'être améliorée après la chirurgie (notamment maladies cardio-vasculaires, syndrome d'apnées du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, diabète de type 2 et NASH). Parce qu'elle est très efficace sur la perte de poids, la chirurgie bariatrique permet une résolution de la NASH chez 84 % des patients un an après la chirurgie ainsi qu'une amélioration progressive de la fibrose hépatique à plus long terme ^{62, 63}.

Références

1. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, *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* 2011;9:524-530.
2. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, *et al*. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
3. Setiawan VW, Stram DO, Porcel J, *et al*. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. *Hepatology* 2016;64:1969-1977.
4. Goldberg D, Ditah IC, Saeian K, *et al*. Changes in the Prevalence of Hepatitis C Virus Infection, Nonalcoholic Steatohepatitis, and Alcoholic Liver Disease Among Patients With Cirrhosis or Liver Failure on the Waitlist for Liver Transplantation. *Gastroenterology* 2017;152:1090-1099 *et al*.

5. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, *et al.* Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110-7.
6. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, *et al.* Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-31 e1.
7. Estes C, Razavi H, Loomba R, *et al.* Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;67:123-133.
8. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, *et al.* Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44-52.
9. Fracanzani AL, Petta S, Lombardi R, *et al.* Liver and Cardiovascular Damage in Patients With Lean Nonalcoholic Fatty Liver Disease, and Association With Visceral Obesity. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1604-1611 e1.
10. Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91-112.
11. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018;68:268-279.
12. Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, *et al.* Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1209-17.
13. Liu YL, Patman GL, Leathart JB, *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* 2014;61:75-81.
14. Liu YL, Reeves HL, Burt AD, *et al.* TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309.
15. Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, *et al.* Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015;61:506-14.
16. Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544-60.
17. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, *et al.* Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study. *Hepatology* 2010;51:1979-87.
18. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, *et al.* Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
19. Loomba R, Abraham M, Unalp A, *et al.* Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012;56:943-51.
20. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, *et al.* Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med* 2011;364:829-841.
21. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, *et al.* Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174-97.
22. EASL. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-402.
23. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
24. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, *et al.* Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792-8.
25. Deugnier Y, Brissot P, Loreal O. Iron and the liver: update 2008. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S113-23.
26. Singh S, Allen AM, Wang Z, *et al.* Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643-54 e1-9; quiz e39-40.
27. Ducluzeau PH, Boursier J, Bertrais S, *et al.* MRI measurement of liver fat content predicts the metabolic syndrome. *Diabetes Metab* 2013.
28. Chen CL, Yang HI, Yang WS, *et al.* Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-21.
29. Moucari R, Asselah T, Cazals-Hatem D, *et al.* Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008;134:416-23.
30. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, *et al.* Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42:218-24.
31. Caldwell SH, Oelsner DH, Iezzoni JC, *et al.* Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
32. Ayata G, Gordon FD, Lewis WD, *et al.* Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Hum Pathol* 2002;33:1098-104.
33. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
34. Dulai PS, Singh S, Patel J, *et al.* Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565.
35. European Association for Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hgado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-64.
36. Xiao H, Shi M, Xie Y, *et al.* Comparison of diagnostic accuracy of magnetic resonance elastography and Fibroscan for detecting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0186660.
37. Boursier J, Vergniol J, Guillet A, *et al.* Diagnostic accuracy and prognostic significance of blood fibrosis tests and liver stiffness measurement by FibroScan in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;65:570-8.
38. Guha IN, Parkes J, Roderick P, *et al.* Noninvasive markers of fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: Validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455-60.
39. Boursier J, Zarski JP, de Ledinghen V, *et al.* Determination of reliability criteria for liver stiffness evaluation by transient elastography. *Hepatology* 2013;57:1182-91.
40. de Ledinghen V, Vergniol J. Transient elastography for the diagnosis of liver fibrosis. *Expert Rev Med Devices* 2010;7:811-23.
41. Lee MS, Bae JM, Joo SK, *et al.* Prospective comparison among transient elastography, supersonic shear imaging, and ARFI imaging for predicting fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *PLoS One* 2017;12:e0188321.
42. Cassinotto C, Boursier J, de Ledinghen V, *et al.* Liver stiffness in nonalcoholic fatty liver disease: A comparison of supersonic shear imaging, FibroScan, and ARFI with liver biopsy. *Hepatology* 2016;63:1817-27.
43. Hsu C, Caussy C, Imajo K, *et al.* Magnetic Resonance vs Transient Elastography Analysis of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Pooled Analysis of Individual Participants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018.
44. Petta S, Wong VW, Camma C, *et al.* Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:617-627.
45. Verma S, Jensen D, Hart J, *et al.* Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int* 2013;33:1398-405.
46. Brunt E, Belt H, Wilson L, *et al.* Progression to bridging fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease over 4 years in the NASH CRN. *Hepatology* 2013;58:495A.

47. Angulo P, Bugianesi E, Bjornsson ES, *et al.* Simple Noninvasive Systems Predict Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2013;145:782-789 e4.
48. Sebastiani G, Alshaalan R, Wong P, *et al.* Prognostic Value of Non-Invasive Fibrosis and Steatosis Tools, Hepatic Venous Pressure Gradient (HVPG) and Histology in Nonalcoholic Steatohepatitis. *PLoS One* 2015;10:e0128774.
49. Munteanu M, Pais R, Peta V, *et al.* Long-term prognostic value of the FibroTest in patients with non-alcoholic fatty liver disease, compared to chronic hepatitis C, B, and alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:1117-1127.
50. Vergniol J, Boursier J, Coutzac C, *et al.* Evolution of noninvasive tests of liver fibrosis is associated with prognosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2014;60:65-76.
51. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65:589-600.
52. Stefan N, Haring HU, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018.
53. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, *et al.* Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2018.
54. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, *et al.* Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-78 e5; quiz e14-5.
55. Perazzo H, Dufour JF. The therapeutic landscape of non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2017;37:634-647.
56. Rakoski MO, Singal AG, Rogers MA, *et al.* Meta-analysis: insulin sensitizers for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1211-21.
57. Singh S, Khera R, Allen AM, *et al.* Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2015;62:1417-32.
58. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, *et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-90.
59. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842-57.
60. Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, *et al.* Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702.
61. Klein EA, Thompson IM, Jr., Tangen CM, *et al.* Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549-56.
62. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, *et al.* Bariatric Surgery Reduces Features of Non-alcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015.
63. Lassailly G, Caiazzo R, Gnemmi V, *et al.* Regression of Fibrosis after Disappearance of Nash in Morbidly Obese Patients: A Prospective Bariatric Surgery Cohort with Sequential Liver Biopsies. *Hepatology* 2018;68:44A.



LES SIX POINTS FORTS

La NAFLD atteint 25 % de la population mondiale et est devenue la première cause de maladie chronique du foie.

Le diagnostic de NAFLD est le plus souvent un diagnostic d'élimination : stéatose hépatique dans un contexte dysmétabolique après exclusion des autres causes de maladie chronique du foie et de stéatose.

Le pronostic de la NAFLD est principalement lié au degré de fibrose hépatique qui peut être évalué à l'aide de tests non-invasifs (tests sanguins, élastométrie).

La base du traitement de la NAFLD repose sur les modifications du style de vie (régime alimentaire de type méditerranéen, exercice physique) avec pour objectif la perte de poids (au minimum 7 %, idéalement 10 % du poids corporel).

Aucun traitement pharmacologique n'est actuellement validé dans la NAFLD, même si de nombreuses molécules sont en cours d'évaluation dans la NASH.

Les accidents cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité des patients avec une NAFLD. Il faut savoir dépister le diabète et évaluer le risque cardiovasculaire chez ces patients, afin de les orienter vers une prise en charge spécialisée si besoin.

Questions à choix unique

Question 1

Quelle anomalie biologique n'est habituellement pas observée chez les patients avec une NAFLD ?

- A. Cytolyse prédominant sur les ALAT
 - B. Hyperferritinémie
 - C. Score d'insulinorésistance HOMA ≥ 2
 - D. Coefficient de saturation de la transferrine $> 45\%$
 - E. Phosphatases alcalines $< 1,5$ fois la normale
-

Question 2

Quelle est la lésion histologique hépatique principalement associée au pronostic de la NAFLD ?

- A. Le grade de stéatose
 - B. Le grade de ballonnisation hépatocytaire
 - C. L'activité inflammatoire
 - D. La présence d'une stéatohépatite (NASH)
 - E. Le stade de fibrose
-

Question 3

Quel est le traitement pour lequel il n'a pas été montré d'efficacité sur les lésions histologiques de NAFLD ?

- A. Acide ursodésoxycholique
- B. Rosiglitazone
- C. Vitamine E
- D. Pioglitazone
- E. Liraglutide