

Le traitement de la NASH

✉ Sylvain Beorchia

(✉) Clinique de la Sauvegarde, 480, avenue Ben-Gourion, 69009 Lyon

E-mail : sbeorchia@gmail.com

Objectifs pédagogiques

- Savoir qui traiter
- Connaître :
 - les traitements non médicamenteux
 - les médicaments et leur tolérance
 - la place de la chirurgie
 - la prévention

Introduction

Depuis la découverte de la Stéato-Hépatite Non Alcoolique ou NASH, par Ludwig en 1980, de grands progrès ont été réalisés dans la compréhension de cette affection, dont la définition demeure encore histologique [1] : il s'agit de la ballonnisation hépatocytaire survenant sur un foie stéatosique et couplée à des lésions inflammatoires lobulaires avec ou sans fibrose associée. La physiopathologie fait intervenir un afflux d'acides gras libres du tissu adipeux vers le foie, où ceux-ci sont stockés dans les hépatocytes avec un processus oxydatif et une toxicité mitochondriale qui aboutissent à la destruction cellulaire [2, 4]. Un parallélisme a même été évoqué avec une véritable athérosclérose hépatique [5].

En France, la stéatose toucherait 10 à 20 % des adultes. 32,3 % des Français adultes de 18 ans et plus sont en surpoids ($25 \leq \text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$) et 15 % présentent une obésité ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). Le poids moyen de la population française a augmenté, en moyenne, de 3,6 kg en 15 ans. L'IMC moyen passe de $24,3 \text{ kg/m}^2$ en 1997 à $25,4 \text{ kg/m}^2$ en 2012 [6].

Le caractère pauci-symptomatique de la NASH, l'absence de corrélation entre la biologie et l'histologie ont ouvert la voie des marqueurs non invasifs de la fibrose [8, 10]. Ceux-ci sont encore imparfaits et sujets à discussion [2]. Ils traduisent la sévérité de l'affection et vont conduire à la réalisation de la ponction biopsie hépatique (PBH), clé du diagnostic et de la prise en charge des patients [3, 10].

Qui surveiller et éduquer, comment prévenir la NASH

Les conseils de pratique de la SNFGE et de l'AFEF, élaborés en 2014 à partir des documents de référence de l'EASL [3] et de l'AASLD [10], sont disponibles sur

leurs sites internet. Ils ont permis de valider le diagnostic et l'approche pragmatique du diagnostic de NASH.

Le bilan initial a un triple but :

- a) éliminer une affection virale, auto-immune ou métabolique (hémochromatose primitive, maladie de Wilson),
- b) rechercher les facteurs de risque du syndrome métabolique (SM),
- c) établir un score de fibrose :

Le diagnostic de NASH restant histologique, des progrès importants ont néanmoins été réalisés sur la standardisation des lésions hépatiques avec calcul du score NAS (NAFLD Activity Score) et SAF (Stéatose Activité Fibrose) qui permettent de quantifier la stéatose, les lésions actives (ballonnisation et inflammation lobulaire), ainsi que la fibrose [1] afin d'homogénéiser les futures études cliniques. La réalisation d'une PBH explique la difficulté rencontrée, par les cliniciens, pour réaliser d'importantes études contrôlées.

Les tests non invasifs biologiques de fibrose ont été développés (Fibrotest®, Fibromètre®, Hepascore, FIB-4 NAFLD fibrosis Score) mais non encore validés par l'HAS [8].

L'évaluation de la fibrose est complétée par la réalisation du Fibroscan®, lorsque celui-ci est possible selon la morphologie des patients. Un seuil d'élasticité médiane $< 9,3 \text{ kPa}$ (F3) avec les sondes XL ou M) semble être retenu afin de définir la conduite à tenir : indication de surveillance si la fibrose, évaluée par ces deux méthodes non invasives, reste inférieure ou passer à l'étape histologique, notamment en cas de discordance et *a fortiori* en cas de fibrose $> \text{F3}$.

Les groupes de patients à risque :

Différents groupes cliniques à risque peuvent être distingués (Tableaux I et II) :

- les patients à risque métabolique avec un SM, spécialement ceux présentant une HTA et un diabète [11, 12], même en l'absence d'obésité générale. Un tour de taille élevé traduit, en effet, une accumulation de graisse viscérale délétère pour le foie (Tableau I) ;
- les patients avec facteurs de risque émergents, (Tableau II) ;
- les stéatoses secondaires. L'interrogatoire recherchera les médicaments hépatotoxiques avec une utilisation pertinente de la base Livertox®.

On peut y rattacher :

- les patients ayant une fatigue importante et inexplicée avec ALAT constamment élevées malgré une perte de poids et de l'exercice ;
- les patients présentant une suspicion de fibrose évolutive sur les marqueurs, non invasifs de fibrose, un rapport ASAT/ALAT > 1 et un nombre de plaquettes abaissé [13].

On différencie ainsi les patients à faible risque (lésions histologiques minimales, stéatose pure) de ceux qui vont présenter une fibrose progressive [1], prenant un grade de fibrose tous les 6-15 ans et ceux qui vont développer une fibrose rapide (entre 2 et 6 ans selon Mc Pherson) [11]. Ces derniers, dont l'identification n'est pas encore optimale, requièrent une prise en charge plus active avec une surveillance rapprochée des complications, en particulier la survenue plus précoce de CHC en l'absence de cirrhose constituée [7]. La prévalence de cette dernière complication rejoint celle du CHC sur hépatite chronique C fibrosante.

L'importance des complications vasculaires, 20 fois plus fréquentes, doit être rappelée et implique des consultations cardiovasculaires avec la pratique régulière d'écho-dopplers artériels [14].

Le traitement préventif :

La correction des facteurs du syndrome métabolique :

Elle concerne le surpoids, l'hyperlipidémie, l'HTA, le diabète de type 2 et doit être menée avec l'aide des autres spécialistes (endocrinologues, nutritionnistes, angiologues et cardiologues) ou professionnels de santé, pour mettre en œuvre un traitement. Cette notion d'équipe pluridisciplinaire est fondamentale pour une prise en charge optimale de la surcharge pondérale et de la sédentarité associées à l'hépatopathie métabolique. Celle-ci est souvent la conséquence d'un processus plurifactoriel et d'une résistance au changement des habitudes de vie [19]. Toutes les initiatives doivent être favorisées allant des simples conseils aux propositions d'interventions psychologiques brèves. La qualité de la relation et du dialogue singulier entre l'équipe soignante et le patient devient primordiale : elle passe par un interrogatoire classique de l'alimentation (horaires et lieu des repas, qualité et quantité des aliments ingérés, types de boissons consommées, convivialité, satiété), types de régimes déjà suivis et recherche du phénomène yoyo), qualité du sommeil, de l'activité professionnelle ou familiale et enfin recherche d'un trouble de l'image corporelle ou d'un problème psychologique sous-jacent [17].

Cet interrogatoire ne doit pas être uniquement un calcul de calories. Il réalise une introspection mesurée du professionnel de santé dans la sphère privée des patients et permet souvent de repérer des erreurs alimentaires évidentes (abus de chocolat, grignotage).

Cette relation de confiance explique l'importance de l'effet placebo [16]. Celui-ci doit être bien présent à l'esprit lorsque l'on abordera le traitement médicamenteux lors des études contrôlées où la perte de poids satellite peut biaiser les résultats dans un bras de traitement.

Les probiotiques et prébiotiques :

Le rôle du microbiote a été récemment suggéré dans la NAFLD et dans la

Tableau I. Les éléments du syndrome métabolique 3/5 éléments positifs sont nécessaires pour affirmer le SM

Paramètres	Valeurs
Tour de taille (cm)	≥ 94 H, 80 F
Triglycérides /mmol/l ou traitement	≥ 1,7 mmol/l 1,5 g/L
HDL cholestérol/mmol/l ou traitement	< 1 mmol/l H, < 1,3 mmol/l F 0,45 g/L, 0,50 g/L
TAs/TAd /mmHg ou traitement	≥ 130 syst et/ou ≥ 85 diast
Glucose à jeun ou traitement	≥ 5,55 mmol/l 1 g/L

D'après Alberti A *et al.* Circulation 2009

Tableau II. Les groupes à risque de NASH

Les patients avec stéatose initiale	
Facteurs de risque métabolique	– Obésité 70-75 % – Diabète type 2- HTA- hypertriglycéridémie 40-50 % – Syndrome métabolique (cf. critères tableau I)
Facteurs de risque émergents	– Syndrome des ovaires polykystiques – Insuffisance gonadique- thyroïdienne : hypophysaire – Syndrome de l'apnée du sommeil – Courts circuits digestifs (pour obésité morbide)
Les patients avec stéatose secondaire	
Médicaments	– Corticoïdes, œstrogènes, méthotrexate, asparaginase – Tamoxifène, amiodarone, perhexiline, nifédipine – Diltiazem, chloroquine, hycanthone, anti-rétroviraux
Agents toxiques	– Plantes exotiques « chinoises » – Diméthylformamide
Divers	– Résection duodéno-pancréatique ou étendue du grêle – Dénutrition prolongée et nutrition parentérale – Pullulation microbienne intestinale – Maladie de Wilson – Syndrome de Reye – Lipodystrophie des membres – a-bêta lipoprotéïnémie – Maladie de Weber Christian – Déficit en LAL (Lysosomal Acid Lipase)

NASH [18, 19]. Des études réalisées sur les souris et les humains ont clairement montré que ce microbiote influence le métabolisme de l'hôte, en jouant un rôle de « caloric gatekeeper », produisant des calories à partir de substrats nutritifs inaccessibles. Ainsi le microbiote de souris rendues génétiquement obèses a une importante capacité pour récolter et stocker de l'énergie à partir de la nourriture. Une alimentation, riche en graisses et en sucres d'absorption rapide, favoriserait la composition de cette flore, alors riche en Firmicutes et pauvre en Bactéroïdètes, avec l'absorption de calories supplémentaires.

La méta-analyse de Ma *et al.* [22] a inclus 4 études concernant les probiotiques (Tableau 4), incluant VSL#3, *Lactobacillus*, *bifidobacterium* et *streptococcus*, qui diminuent la perméabilité intestinale et l'endotoxémie ; ils régularisent l'extraction énergétique des nutriments et agiraient sur les cytokines pro-inflammatoires, ainsi que les

gènes modulant le métabolisme des substrats. Ces probiotiques réduisent les transaminases, le cholestérol et l'insulino-résistance (IR) des patients porteurs d'une NAFLD [20, 21].

Le rôle des prébiotiques (ingrédients non digestibles de la nourriture) commence à se dessiner : ils régularisent la croissance, l'activité et les métabolites des probiotiques. Les fructo-oligosaccharides joueraient ainsi un rôle important pour contrôler certaines bactéries coliques [23, 24]. Après avoir isolé une famille de bactéries appelée *Christensenella minuta*, Goodrich et ses collègues [25] ont transplanté cette bactérie chez la souris germ-free et ont réussi à la protéger d'une prise de poids.

En attendant des études contrôlées plus précises, l'intérêt de l'adjonction de probiotiques naturels, de type yaourts, à l'alimentation des patients porteurs d'une NASH n'a pas été démontré.

Quid de l'alcool et du café ?

Une consommation modérée d'alcool (<30 g/j) est associée à une réduction des complications cardiovasculaires et du syndrome métabolique chez la plupart des individus [26]. Il a été suggéré, chez les hommes porteurs d'une NAFLD, qu'une consommation d'alcool (< 20 g/j) est associée à une diminution des plaques et sténose carotidiennes indépendamment de l'âge, du tabac et du syndrome métabolique [33].

Cet effet favorable pourrait être médié par l'effet de l'alcool sur le métabolisme des lipides et l'IR. Néanmoins la plupart des recommandations [2] préconise une consommation d'alcool nulle chez les patients diabétiques et porteurs d'une NAFLD.

Plusieurs études ont montré que les buveurs de café avec une maladie chronique hépatique ont un risque réduit de cirrhose et une plus faible incidence de carcinome hépatocellulaire. Des composants, autres que la caféine, réduiraient la prévalence de la NAFLD et l'inflammation de la NASH chez les patients porteurs d'un SM [27]. Une large étude prospective épidémiologique multi-ethnique, réalisée sur plus de 215 000 personnes durant 18 ans confirme un risque plus faible de décès sur hépatopathies chroniques, quelle que soit son étiologie et de CHC. L'effet protecteur apparaît à partir de 2-3 tasses journalières de café américain et une consommation > 4 tasses diminue le risque respectivement de 46 et 71 % [28].

Enfin l'arrêt du tabac paraît primordial, surtout en cas de SM sous-jacent [30].

Tableau III. Les grands principes du traitement

Les mesures hygiéno-diététiques et comportementales : – réduction pondérale de 5 % à 10 % du poids du corps initial – rarement durable...	– exercice physique régulier : 60 mn marche 5 /7 jrs – régime hypocalorique/glucidique progressif (< 1,6 kg/sem) – pas ou peu d'alcool, de sodas riches en fructose, de tabac et de télévision – intérêt des interventions brèves +++
Ne pas recourir à l'orlistat et aux anorexigènes peu efficaces sur le syndrome métabolique	Traitement diététique et comportemental personnalisés
Corriger le diabète, l'HTA, l'hyperlipidémie +++	Insulino-sensibilisateurs, valsartan et statines
Travailler en équipe avec :	– un endocrinologue / nutritionniste – un cardiologue – un coach sportif
Discuter la chirurgie bariatrique si	– obésité morbide IMC > 35 + co-morbidités ou IMC > 40 – échec de l'approche médicale – absence de cirrhose avérée

Tableau IV. La supplémentation en probiotiques

Meta-analyse de Ma <i>et al.</i> 2013 : caractéristiques des études							
Réf.	Tailles échantillons	Randomisation	Double Aveugle	Méthode diagnostique	Intervention	Durée	Suivi
Aller <i>et al.</i>	28 (14/14)	Table des nombres	Double Aveugle	Histologie	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> and <i>streptococcus thermophilus</i> vs placebo	3 mois	Oui
Vajro <i>et al.</i>	20 (10/10)	Oui	Double Aveugle	Histologie	<i>Lactobacillus GG</i> vs placebo	8 semaines	Oui
Malaguarners <i>et al.</i>	66 (34/32)	Génération par ordinateur	Double Aveugle	Histologie	<i>Bifidobacterium longum</i> + Fos vs placebo	24 semaines	Oui
Wong <i>et al.</i>	20 (10/10)	Génération par ordinateur	Double Aveugle	Histologie	Probiotique Lepicol et formule prebiotique vs Rien	6 mois	Oui

Diminution ALT. Cholestérol et antiTNFalpha. Augmentation de l'insulino-sensibilité

Qui traiter et surveiller activement ?

Lorsqu'une NASH fibrosante est mise en évidence, plusieurs cartes thérapeutiques sont possibles (Tableau 3) [3, 10, 29]. Le rythme de surveillance d'un patient traité reste débattu avec un suivi clinico-biologique trimestriel, des marqueurs non invasifs de fibrose et une échographie annuels...

Les modifications du style de vie :

Une modification du style de vie reposant sur des principes environnementaux, comportementaux et motivationnels réalise le socle de toute approche non médicamenteuse dans le traitement de la NASH [30, 31].

La réduction pondérale a été très étudiée dans l'insulino-résistance (IR) globale, musculaire, adipeuse et hépatique [31] : après 6 mois d'exercice modéré sans perte de poids, celle-ci s'améliore dans le tissu adipeux et le foie sans toucher le muscle. La méta-analyse de Musso *et al.* [8] confirme l'efficacité de la perte de poids sur l'amélioration de la sévérité histologique de la NASH.

L'exercice seul :

Les premières études randomisées ont montré qu'un exercice modéré 3 fois par semaine durant 6 mois n'améliorait pas les lésions histologiques de la NASH [32] ou la cinétique des triglycérides intrahépatiques [33]. D'autres données sur l'exercice physique sans perte de poids ont permis de mesurer, à court terme, la diminution de contenu graisseux du foie par la résonance magnétique spectroscopique lors de séances d'aérobic ou d'exercice de résistance [34, 35]. L'intensité de l'exercice serait également un excellent paramètre pour diminuer le développement de la NASH [36]. On manque néanmoins de données précises sur le type et l'intensité des efforts musculaires à prodiguer à nos patients. À titre d'exemple, on peut conseiller de commencer par 60 minutes d'activité physique 5 jours sur 7 [15] avec l'utilité de prendre un coach sportif.

Diététique et exercice :

Il est maintenant admis qu'une perte pondérale de 5 à 7 % par rapport au

niveau initial a un important effet sur la stéatose et la sévérité de la NASH [15]. L'étude randomisée (diététique et exercice) de Promrat *et al.* [38] a ainsi montré l'amélioration substantielle des scores NAS portant sur la stéatose, les lésions nécrotico-inflammatoires et la ballonnisation hépatocytaire lorsque la perte de poids est supérieure à 7 %. Elle peut être réalisée par l'hépatogastroentérologue et/ou par un nutritionniste/diététicien ou dans le cadre d'un programme d'éducation thérapeutique pluridisciplinaire. Cette première ligne thérapeutique non médicamenteuse, associant diète et programmes d'exercice physique reste néanmoins très hétérogène [15] et son efficacité doit encore être déterminée sur le moyen et long terme, compte tenu de la faible compliance des patients à cette approche.

Les régimes hypocalorique et méditerranéen :

La base du régime repose sur une alimentation équilibrée hypocalorique et hypolipidique avec une note hypoglycémique plus accentuée en cas de diabète sous-jacent [38]. Les aliments à index glycémiques élevés (sucre, céréales raffinées, pain, riz, pommes de terre) doivent être limités au profit de céréales entières, légumes et fruits. Ce régime permet de réduire la sécrétion insulinaire post prandiale, la synthèse et le stockage des lipides intrahépatiques. Une étude randomisée récente a confirmé, par la résonance magnétique spectroscopique, la diminution du contenu graisseux intrahépatique [39].

Si une nourriture riche en lipides (notamment en acides gras saturés [38] est un facteur de risque bien authentifié, les régimes pauvres en cholestérol ont donné des résultats contrastés, tandis que les acides gras polyinsaturés seraient bénéfiques [40].

Le régime méditerranéen répond le plus souvent à ces objectifs [41]. Il associe classiquement fruits, légumes, noix, fèves, graines, huile d'olive avec une consommation modérée de produits laitiers (fromages et yogourt), poissons et peu de viande avec 1 à 2 verres de vin par jour. Une étude récente [41] a montré, sur les données du Fibroscan[®], une excellente adhérence corrélée avec une insulino-résistance (IR) et hépatopathie moins sévères. Une étude interventionnelle prospective et randomi-

sée chez 12 participants suivis durant 6 semaines a comparé cette approche diététique méditerranéenne avec un régime contrôle pauvre en graisses et riche en hydrocarbures [42]. La réduction pondérale n'a pas été effective mais la stéatose a régressé de 39 % avec diminution de l'insulino-résistance et l'insulinémie basale. Le régime méditerranéen possède donc des propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes qui peuvent expliquer, en partie, leur effet protecteur contre la NASH.

Les autres approches diététiques :

La plupart des régimes déséquilibrés en protéides, lipides ou glucides sont, à moyen et long terme, voués à l'échec [17]. Les abus de sodas, contenant du fructose sont déconseillés [43]. La personnalisation des conseils diététiques est primordiale. Leur résultat est néanmoins décevant et seuls 10 % des patients maintiennent une perte de poids suffisante [10, 40]. Toutes ces approches du changement de style de vie couplé à une réduction pondérale sont donc bénéfiques sur la NAFLD, mais l'amélioration histologique (notamment sur la fibrose) n'a pas été suffisamment évaluée dans la NASH.

En cas d'échec, plusieurs possibilités diététiques peuvent être envisagées : un régime très hypocalorique (inférieur à 500 Kcal par jour) réalisé sous surveillance médicale en milieu hospitalier [17, 44].

S'agissant du jeûne complet, les rares études scientifiques ont montré qu'un tiers à la moitié des patients regagne les kilogrammes perdus dans les 2 à 3 années qui suivent. L'effet rémanent de la cétose n'est donc pas suffisant. Après une phase initiale de perte de poids (1 à 2 kg/j durant les 5 premiers jours, essentiellement d'eau et de sodium), la courbe d'amaigrissement touche vraiment le tissu adipeux avec 0,3 kg/j à partir de la 2^e semaine. Les régimes fractionnés (X jours par mois) n'ont pas résolu cette reprise pondérale qui se reconstitue le plus souvent malgré des durées de jeûne, allant de 10 à 40 jours. [44]

L'approche comportementale :

La durée et la qualité du sommeil

Le syndrome de l'apnée du sommeil et les troubles du sommeil sont bien connus chez les obèses, en cas d'IR et

maintenant de NASH [45] : il existe deux fois plus de NASH et de fibrose avancée chez ces patients, indépendamment de l'âge, du sexe et de l'obésité.

Un sommeil court (<5 h par nuit) et de mauvaise qualité (sur les données d'un auto-questionnaire) est associé à la NAFLD, tandis que dormir plus de 7 heures par nuit avec une bonne qualité de sommeil est un gage d'une moindre stéatopathie métabolique [45]. Leur correction paraît donc essentielle pour améliorer la qualité de vie de nos patients.

Les thérapies brèves et comportementales

L'intérêt d'interventions brèves a été rapporté et un soutien psychologique s'avère souvent utile pour éviter le classique phénomène de « yoyo » ou une décompensation dépressive chez les patients obèses. Il n'y a pas eu d'étude spécifique dans la NASH. Durant un an, 224 sujets obèses (180 femmes et 44 hommes), âgés de 18 à 65 ans avec un IMC entre 30 et 45 ont tous bénéficié d'un régime à 1200-1500 Kcal (15 % apportés par des protéines, 30 % au maximum par des lipides, le reste par des glucides) et ont été encouragés à pratiquer un exercice physique, comme par exemple trente minutes de marche chaque jour [46].

Quatre types de traitements ont été instaurés. Au bout d'un an, les patients qui ont suivi une association du médicament (sibutramine) avec la thérapie comportementale, sont ceux qui ont perdu le plus de poids : ils sont près de deux fois plus nombreux à avoir perdu

10 % de leur poids. En moyenne, ils ont perdu 12,1 kg, contre 5 kg chez les patients ayant pris le médicament seul, 6,7 kg chez les sujets ayant bénéficié de la thérapie comportementale seule (modification du mode de vie et thérapie de groupe hebdomadaire avec 30 sessions d'une heure et demie) et 7,5 kg chez ceux qui ont reçu le médicament et la thérapie brève (conseils du médecin durant une dizaine de minutes à chaque consultation et tenue d'un journal alimentaire).

Cette approche, réalisée dans les centres de soins primaires américains, a été partiellement confirmée dans la 2^e étude randomisée [47] chez 390 patients obèses présentant 2 des 5 critères du syndrome métabolique. Des séances éducatives mensuelles plus brèves (10-15 minutes) réalisées par des auxiliaires médicaux complétées par des consultations trimestrielles avec un traitement médical de soutien permettent une meilleure perte de poids (4,6 +/- 0,7 kg) par rapport à la perte de 4,7 +/- 0,7 kg du groupe n'ayant que de simples consultations. Un tiers des patients obèses atteint une perte durable (à 2 ans) de 5 % de leur poids initial. Cette approche clinique n'a pas été comparée à celle de certaines communautés [81] ni aux conseils prodigués par voie téléphonique ou électronique (Internet) ou à l'hypnose [48].

L'approche médicamenteuse présente et future :

Lorsque la correction des facteurs métaboliques (diabète, hyperlipidémie et HTA) ne n'est pas obtenue par une

approche non pharmacologique, il faut les contrôler en utilisant des médicaments peu hépatotoxiques. L'administration d'acides gras polyinsaturés omega-3 (4 g par jour durant 15-18 mois) améliore certains paramètres histologiques, mais pas la fibrose dans l'étude contrôlée en double aveugle Welcome [49]. La prescription de statines n'est pas contre indiquée, mais nécessite un suivi biologique hépatique mensuel durant les 3 premiers mois, pour dépister une toxicité médicamenteuse, peu fréquente. L'atorvastatine semble même, sur une étude non contrôlée [50], bénéfique sur l'évolution de la NASH. L'impact spécifique des statines sur l'évolution de la stéatohépatite n'a cependant pas été déterminé [14]. Le tableau 5 résume l'ensemble des traitements disponibles ou émergents dans cette affection.

Les agents insulino-sensibilisateurs :

Le tissu adipeux est à l'origine de l'afflux d'acides gras libres et de leurs dérivés qui sont à l'origine de la lipotoxicité hépatique. La stéatose et l'IR se conjuguent pour induire l'apoptose, le stress oxydatif et l'activation de voies pro-inflammatoires à l'origine de la destruction cellulaire [4]. Il est donc logique de s'adresser aux agents corrigeant l'IR, en particulier celle du tissu adipeux viscéral et ectopique intrahépatique [51, 52].

La metformine est un biguanide qui diminue la production intrahépatique de glucose et augmente son utilisation périphérique. La seule étude contrôlée

Tableau IV. La supplémentation en probiotiques

Intervention mode de vie	Médicament anti-obésité	Contrôle glycémique	Hypolipémiants	Agents cytoprotecteurs	Autres médicaments	Nouvelles molécules
Diététique	Orlistat Agonistes	Agents insulino-sensibilisateurs	Statines, fibrates and ezetimibe	Acide ursodéoxycholique	Probiotiques	Inhibiteurs de caspases
Perte de poids	Cannabinoides	Nouveaux anti-diabétiques	Probucole	Anti-oxydants	AC Anti-TNF-Alpha	Adénosine système
Exercice physique		Bloqueurs réabsorption rénale du glucose		Herboristerie	Anti-hypertenseurs	Agonistes PPAR
Chirurgie bariatrique					Pentoxifylline Dépletion ferrique	Agonistes périphériques cannabinoides Agonistes récepteur farnesoïde X Analogues hormones thyroïdiennes

Diminution ALT. Cholestérol et antiTNFalpha. Augmentation de l'insulino-sensibilité

de faible effectif [53] réalisée sur 6 mois montrait une amélioration des paramètres glucido-lipidiques, mais pas des transaminases ni de l'histologie hépatique.

Les glitazones ou thiazolidinediones paraissent posséder les qualités requises différenciant les pré-adipocytes insulino-résistants en petits adipocytes proliférants et sensibles à l'insuline avec induction d'adiponectine anti-stéatogénique et réduction des récepteurs PPAR gamma des cellules étoilées hépatiques à l'origine de l'inflammation et de la fibrose [56].

Les études contrôlées concernant la pioglitazone ont permis la réduction des ALAT, de la stéatose et des lésions nécrotico-inflammatoires sans effet notable sur la fibrose [16, 54]. La poursuite du traitement sur 3 ans ne donne pas d'amélioration additionnelle avec un retour des lésions histopathologiques à l'arrêt du traitement chez un petit nombre de patients ayant eu une nouvelle biopsie [55].

Leur profil de tolérance n'est, par contre, pas satisfaisant avec un accroissement de la masse grasse périphérique, un accroissement des complications cardiovasculaires, des fractures osseuses chez les femmes et du cancer vésical sur un échantillon d'un million de diabétiques [56, 57].

L'abandon de ce traitement en France contraste avec les recommandations actuelles américaines, qui insistent néanmoins sur l'absence de données de sécurité à long terme et leurs contre-indications [10].

Les nouveaux anti-diabétiques :

Le Glucagon-like peptide 1 (GLP1) est une incréatine sécrétée par l'intestin grêle qui améliore l'homéostasie glycémique et diminue la vidange gastrique en protégeant le cœur. Sa demi-vie est très brève, due à une dégradation par les dipeptidyl peptidases 4 (DPP-4). Certains inhibiteurs DPP4, comme l'exenatide ou la sitagliptine [58, 59] pourraient représenter les futurs traitements bien tolérés de la NASH avec ou sans diabète lorsqu'ils auront été étudiés sur d'autres paramètres que l'amélioration des tests biologiques hépatiques [60].

Les analogues GLP1 ont également été remarquablement étudiés avec le liraglutide par Armstrong *et al.* [61] dans une étude récente randomisée en

double aveugle qui a montré, chez 52 patients ou non diabétiques non insulino-dépendants, l'amélioration du poids, des gamma GT avec disparition des signes histologiques de la NASH et absence d'aggravation de la fibrose avec des effets secondaires digestifs non négligeables (anorexie, diarrhée et nausées). Son utilisation, chez le diabétique insuffisamment traité par la metformine, est donc possible en France après un avis endocrinologique.

Les agents hépato-protecteurs :

De nombreuses et petites études non contrôlées ont étudié divers agents (Orlistat, citrate de bétaine, pentoxifylline, silymarine) qui restent anecdotiques, de même que l'utilisation de certaines herbes médicinales (curcuma), la propolis ou des granions de chrome. L'acide ursodésoxycholique (AUDC) se révèle finalement peu actif sur la plupart des études contrôlées multicentriques, même à fortes doses (23-28 mg/kg/j) [10, 62, 63].

Le stress oxydatif chronique serait un des principaux mécanismes intervenant dans le passage de la NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) à la NASH : la production d'espèces réactives de l'oxygène serait à l'origine de la peroxydation lipidique causant la mort cellulaire, puis l'inflammation et l'activation des cellules étoilées conduisant à la fibrose [2, 4]. La vitamine E interviendrait dans la réduction du stress oxydatif mesuré par ses métabolites sanguins et urinaires. Dans l'essai PIVENS (16), la vitamine E améliorerait significativement la stéatose, la ballonnisation et l'inflammation hépatique. L'intérêt de l'adjonction journalière de 400 à 800 UI de vitamine E paraît une approche validée en première ligne chez les non diabétiques en l'absence de cirrhose histologique [10].

Quatre études contrôlées ont montré son intérêt et son innocuité sur de possibles complications cardiovasculaires (augmentation discutée du risque d'hémorragie cérébrale) et de cancer prostatique [64]. C'est un des rares médicaments préconisés par les recommandations américaines et européennes en cas de fibrose avancée en l'absence de diabète. Il n'a aucun effet sur les paramètres du bilan lipidique [16, 71]. L'adjonction d'AUDC à la dose de 20 mg/kg/j associé à 500 mg de Vitamine E a été proposée sur la foi d'une seule petite étude contrôlée [65].

Enfin, une surcharge ferrique définie par une hyperferritinémie (500-1500 µg/l) avec une saturation de la transferrine normale, doit faire pratiquer une IRM avec calcul de la charge ferrique hépatique. Si celle-ci est supérieure à 150 µmol/g, des saignées bimensuelles doivent être envisagées pour diminuer le risque de diabète, de complications cardio-vasculaires et de cancer [66]. L'étude américaine de Beaton *et al.* [67] n'a cependant pas permis d'apporter des conclusions définitives sur l'amélioration des scores histologiques hépatiques.

Les produits amaigrissants :

L'ANSM précise que les rares médicaments indiqués dans le surpoids ont un rapport bénéfice/risque modeste et s'accompagnent d'une reprise de poids à l'arrêt du traitement [68]. Il faut également proscrire les médicaments utilisés de façon détournée, du fait de leur activité laxative, diurétique, métabolique ou sur la satiété. De même pour l'achat sur Internet de préparations à base de plantes naturelles (Ephedra ou Ma Huang, famille des *Aristolochiaceae*, fruit vert de l'oranger amer ou brigadier, *Garcinia cambodgia*) ne sont pas dénuées de risque.

La sibutramine et l'inhibiteur CB1 (Rimonabant) ont été retirés du marché européen, tandis que l'orlistat n'a pas tenu ses promesses (diarrhée souvent rédhibitoire) [36]. Deux médicaments, commercialisés aux USA en 2012 avec une surveillance post-marketing de sécurité, la Locaserine (à l'origine de dépression, de troubles de mémoire, de valvulopathie cardiaque) et l'association phentermine + topiramate ER (responsables d'anxiété, d'insomnie, d'acidose métabolique et d'insuffisance rénale) n'ont pas été approuvés par l'Agence Européenne [29].

Les molécules en expérimentation :

Les agonistes du FXR (Farnesoid X Receptor)

La synthèse des acides biliaires fait appel à des récepteurs hormonaux nucléaires comme le FXR et le TGR5 qui ont un rôle dans le métabolisme glucido-lipidique. L'activation du FXR induit une amélioration de l'IR, de l'oxydation des acides gras et diminue la réponse immune à l'inflammation hépatique [69]. Après une petite étude

contrôlée de l'acide obéticholique [70] un agoniste sélectif du FXR, lors d'une large étude FLINT [71] a comparé, chez 229 patients, 25 mg de cette molécule avec un placebo durant 72 semaines. Une analyse intermédiaire a permis d'atteindre le premier objectif, l'amélioration de 2 points sur un score histologique sans aggravation de la fibrose. Une petite réserve concerne l'homogénéité des patients inclus. La revue centralisée des lames hépatiques ne confirmait pas le diagnostic de NASH, réalisé par le pathologiste local, dans un cas sur 5.

L'étude a été arrêtée après avoir atteint le critère histologique principal de jugement, doublé d'une régression d'un point de fibrose. Les auteurs étudient actuellement les effets secondaires, prurit sévère chez 17 % des patients et augmentation du LDL cholestérol, contrastant avec une baisse des triglycérides. L'IR, mesurée par le HOMA-IR a augmenté alors qu'elle était diminuée dans la première étude de l'acide obéticholique utilisant le clamp hyper-insulinique eu-glycémique, théoriquement plus fiable. Une augmentation du risque cardiovasculaire doit être impérativement éliminée avant d'entreprendre d'autres études de phase 3, comme REGENERATE, identifiée sur le site ClinicalTrial.gov.

Des études de phase I portant sur d'autres agonistes du FXR, comme le Px-102, dénué de cycle entéro-hépatique, ont débuté [29].

Les agonistes des récepteurs PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) alpha-delta

Les différents isoformes des récepteurs nucléaires PPARs régulent l'expression de gènes impliqués dans l'homéostasie glucido-lipidique : PPAR-alpha est impliqué dans l'oxydation des acides gras ; PPAR-gamma dans le stockage des triglycérides, les signaux anti-inflammatoires et l'amélioration de l'IR, PPAR-delta dans le contrôle de la dyslipémie et l'accroissement de l'oxydation des graisses musculaires [72]. Les glitazones, dont nous avons parlé dans un précédent chapitre, appartiennent aux PPAR-gamma.

Les récepteurs lipidiques nucléaires représentent ainsi une nouvelle famille à laquelle appartient le (PPAR-delta). Son activation induit des modifications glucido-lipidiques hépatiques favo-

rables (diminution de la lipotoxicité), améliore l'inflammation et la fibrose avec des effets hépato-protecteurs [72, 73]. Ces effets ont été confirmés chez l'obèse et paraissent indépendants de l'IR, offrant des perspectives anti-fibrosantes [74]. Une phase IIa concernant 273 patients, porteurs de NASH sans cirrhose traités par elafibranor ou GFT505 (agoniste PPAR-alpha-delta) à la dose de 120 mg par jour durant un an, induit une amélioration histologique avec résolution de la NASH, mais seulement dans le groupe de patients ayant un score NAS ≥ 4 dans une analyse post-hoc (Communication de V Ratzui et al. à l'AASLD 2015). La très bonne tolérance couplée à l'amélioration des facteurs de risque cardio-vasculaires (insulino-résistance, triglycérides, cholestérol) ont autorisé une étude de phase III. D'autres molécules agonistes PPAR démontrent une certaine efficacité chez la souris et sont en développement [29].

Les autres molécules en cours de développement

Les études concernant le valsartan, la 11 bêta hydroxystéroïde deshydrogénase, le système adénosine, les analogues ou dérivés des hormones thyroïdiennes, les nouveaux agonistes des récepteurs cannabinoïdes périphériques 1 et 2, les inhibiteurs de caspases, comme l'emricasan, les inhibiteurs de la galectine-3, du CCR2 ou de l'ASBT, l'Aramchol, l'anticorps monoclonal contre LOXL2 et enfin l'oltpiraz (dithiolethione synthétique) restent encore au stade expérimental animal et doivent passer les phases 1 ou 2 chez l'homme [29].

Certaines molécules possèdent maintenant le label « fast-track », délivré par la FDA, pour accélérer leur développement clinique.

Les techniques endoscopiques :

Le ballon intra-gastrique a fait l'objet de multiples publications qui ont été intégrées dans la méta-analyse de 15 articles totalisant 3 608 patients obèses : 6 mois après l'ablation la perte de poids était de 14,7 kgs, correspondant à 32,1 % de l'excès de poids attendu [75]. Les complications sont très rares et souvent rapportées en cas de chirurgie gastrique antérieure qui en constitue une contre-indication absolue [76]. Depuis 15 ans, les tech-

niques endoscopiques évoluent avec des ballons adaptables, un manchon duodénal en téflon et le dernier système utilisant un tube de gastrostomie avec un siphon permettant d'aspirer le contenu post prandial de l'estomac [77].

Une seule petite étude rétrospective [78] concerne le foie et l'IR de 93 patients obèses. Elle améliore l'Homa-test, les ALAT et les GGT à 6 mois sans information sur la reprise pondérale ultérieure.

L'avenir résidera probablement dans un ou plusieurs traitements endoscopiques de réduction gastrique, mini-invasifs et réalisables en ambulatoire. Des progrès techniques doivent cependant être indéniables pour obtenir la qualité et le long terme des sutures chirurgicales bariatriques.

La chirurgie bariatrique :

La NASH est observée dans environ 10 % des obésités sévères [78]. La chirurgie bariatrique est le traitement le plus radical et le plus performant pour obtenir une importante et durable perte de poids (40-71 %) chez les patients obèses morbides et notamment les diabétiques avec une amélioration des comorbidités [78]. Son impact sur la NASH reste encore à démontrer. L'étude SOS (Swedish Obese Subjects) avait mis en évidence une amélioration des transaminases qui persistait après 10 années de suivi [80]. Des études longitudinales avaient démontré l'amélioration de l'IR en cas de NAFLD. Les études prospectives, notamment celle de Lille [81, 82, 83] avait pointé l'innocuité hépatique des 3 techniques bariatriques phares, anneau gastrique ajustable, sleeve gastrectomy et by Pass sur une grande cohorte suivie durant 5 ans avec une amélioration histologique sans aggravation de la fibrose pré-existante. La dernière étude prospective de Lassailly *et al.* [84] permet de confirmer l'amélioration plus spécifique de 109 patients obèses et opérés (by Pass 60 %, Anneau ajustable 30 %, Sleeve 6 % et duodenal switch 1 %) pour une NASH. 33 % présentaient une fibrose en pont >3 . À un an, tous les paramètres habituels, biométriques, biologiques et histologiques de 82 patients étaient significativement améliorés. La NASH disparaissait dans 85 % des cas et toutes les histologies de contrôle montraient la diminution de la ballon-

nisation, de l'inflammation lobulaire et du score de Kleiner dans 33 %. La disparition histologique de la NASH était cependant plus importante dans les formes mineures que dans les formes sévères. L'effet sur la fibrose histologique pré-existante reste néanmoins à confirmer sur d'autres études à plus long terme [78]. La dernière étude suisse [85], présentée sous forme d'un résumé, reste plus réservée avec une aggravation de la mortalité à 15 ans chez 59 patients porteurs d'une NASH pré-opératoire. Il faut donc, en pratique et en dehors d'une cirrhose avérée, discuter la chirurgie bariatrique en cas d'obésité morbide (IMC > 35 + co-morbidités ou IMC > 40) et d'échec de l'approche médicale, en préférant la pose d'un anneau gastrique ajustable à une Sleeve gastrectomy ou un by Pass, [99]. Cette dernière intervention expose rarement à une perte de poids massive et rapide qui peut entraîner une aggravation de la fonction hépatique irréversible, comme celle décrite dans le by Pass bilio-intestinal actuellement abandonné. Il paraît important de bien explorer, en pré-opératoire, le stade de fibrose hépatique des candidats à la chirurgie bariatrique, afin de ne pas méconnaître une cirrhose sous-jacente [86].

En conclusion

Le socle de l'approche thérapeutique est représenté par un changement profond du mode de vie et une réduction pondérale, difficiles à obtenir dans la pratique quotidienne. L'approche médicamenteuse reste restreinte et de nouvelles cibles thérapeutiques devraient émerger dans les prochaines années. La chirurgie bariatrique doit encore être validée dans l'obésité morbide compliquée d'une NASH. Elle doit, cependant, être envisagée en cas d'échec thérapeutique dans cette situation très particulière.

En l'absence de pilule miracle et compte tenu du caractère multi-factoriel de la NASH, sa prise en charge doit être essentiellement construite autour du patient.

Références

1. Bedossa P, Consortium FP. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565-75.
2. Nascimbeni F, Loria P, Ratziu V. Non-alcoholic fatty liver disease: diagnosis and investigations. *Dig Dis Sci* 2014;32:586-96.
3. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, et al. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-84.
4. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis: the central role of nontriglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010;52:774-88.
5. Lonardo A, Loria P. If steatosis is the atherosclerosis of the liver, are statins the "aspirin" for steatosis? *Dig Liver Dis* 2012;44:451-2.
6. ObEpi. http://www.roche.fr/home/recherche/domaines_therapeutiques/cardio_metabolisme/enquete_nationale_obepi_2012.html ou http://www.lemonde.fr/vous/article/2012/10/16/les-donnees-sur-l-obesite-et-le-surpoids-en-france_1775950_3238.html
7. Söderberg C, Stål P, Askling J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, Hultcrantz R. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology* 2010;51:595-602.
8. Musso G, Gambino R, Cassander M, et al. Meta-analysis: Natural history of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and diagnostic accuracy of noninvasive tests for liver disease severity. *Ann Intern Med* 2011;43:617-49.
9. de Ledinghen V, Vergniol J, Foucher J, Merrouche W, Le Bail B. Diagnostic non invasif de la stéatose du foie en utilisant le paramètre contrôlé d'atténuation (PAC) et l'élastographie impulsionnelle. *Foie Int* 2012; 32(6):911-8.
10. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M and Sanyal AJ. The diagnosis and management of Non-alcoholic fatty Liver disease: Practice guideline by the American gastroenterological association, American association for the study of Liver Diseases and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2012;142:1592-609.
11. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2014;doi:10.1016/j.jhep.2014.11.034
12. Alberti GK, Eckel RH, Grundy SM et coll. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640-5.
13. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in non-alcoholic fatty liver vs non-alcoholic steatohepatitis : A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014.
14. Francque S. The role of non-alcoholic fatty liver disease in cardiovascular disease. *European Cardiology Review*. 2014;9:10-5.
15. Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults : a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255-66.
16. Sanyal AJ, et al. Pioglitazone, Vitamine E or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;363:1185-8.
17. Apfeldorfer G, et al. Les troubles du comportement alimentaire. Les méthodes amaigrissantes. 1994 Traité de l'alimentation et du corps Flammarion Paris.
18. Vanni E, Bugianese E. The gut-liver axis in non-alcoholic fatty liver disease: another pathway to insulin resistance. *Hepatology* 2009;49:1790-2.
19. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C, et al. Inflammasome-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature* 2012;482:179-85.
20. Loscalzo J. Gut microbiota, the genome and diet in atherogenesis. *N Engl J Med*. 2013; 368:1647-9.
21. Ferolla SM, Armiliato GN, Couto CA, Ferrari TC. The role of intestinal bacteria overgrowth in obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2014;6:5583-99.
22. Ma YY, Li L, Yu, et al. Effects of probiotics on nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2013;19:6911-8.
23. Wong VW, Won GL, Chim AM, et al. Treatment of non alcoholic steatohepatitis with probiotics. A proof-of-concept study. *Ann Hepatol* 2013;12:256-62.
24. Malaguarnera M, Vacante M, Antic T, et al. Bifidobacterium longum with fructo-oligosaccharides in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Dig Dis Sci* 2012;57:545-53.
25. Goodrich JK, Waters JL, Poole AC, et al. Human genetics shape the gut microbiome. *Cell* 2014;159:789-99.
26. Sinn DH, Gwak GY, Cho L, et al. Modest alcohol consumption and carotid plaques or carotid artery stenosis in men with non-alcoholic fatty liver disease. *Atherosclerosis* 2014;234:270-5.
27. Cheng S, Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Coffee and non-alcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection. *J Gastroenterol Hepatol* 2014;3:435-41.
28. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC, et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multi-ethnic cohort. *Gastroenterology* 2015;118:25.
29. Federico A, Zulli C, de Sio I, et al. Focus on emerging drugs for the treatment of patients with non-alcoholic fatty liver disease *World J Gastroenterol* 2014;20:16841-57.
30. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, et al. Behavior therapy for non-alcoholic fatty liver disease : the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008;47:746-54.
31. Wong VW, Chan RS, Wong GL, et al. Community-based lifestyle modification programme for non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2013;59:536-42.

32. Hickman IJ, Byrne NM, Croci I, *et al*. A pilot randomised study of the metabolic and histological effects of exercise in non-alcoholic steatohepatitis. *J Diabetes Metab* 2013;4:300-10.
33. Sullivan S, Kirk EP, Mittendorfer B, *et al*. Randomized trial of exercise effect on intrahepatic triglyceride content and lipid kinetics in non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;55:1738-45.
34. Hallsworth K, Fattakhova G, Hollingsworth KG, *et al*. Resistance exercise reduces liver fat and its mediators in non-alcoholic fatty liver disease independent of weight loss. *Gut* 2011;60:1278-83.
35. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, *et al*. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-12.
36. Kistler KD, Brunt EM, Clark JM, *et al*. Physical activity recommendations, exercise intensity and histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2011;106:460-8.
37. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, *et al*. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121-9.
38. Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377-89.
39. Utzschneider KM, Bayer-Carter JL, Arbuckle MD, *et al*. Beneficial effect of a weight-stable, low-fat/low-glycaemic index diet to reduce liver fat in older subjects. *Br J Nutr* 2013;109:1096-104.
40. Arish M, Jornayvaz FR. Diets and non-alcoholic fatty liver disease: the good and the bad. *Clin Nutr* 2014;33:186-90.
41. Kontogianni MD, Tileli N, Margariti A, *et al*. Adherence to the Mediterranean diet is associated with the severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Nutr* 2014;33:678-83.
42. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, *et al*. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138-43.
43. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, *et al*. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961-71.
44. Munro JF, *et al*. Further experience with prolonged therapeutic starvation in gross refractory obesity. *BMJ* 1970;4:712-4.
45. Kim CW, Yun KE, Jung HS, Chang Y, Choi ES, Kwon MJ, *et al*. Sleep duration and quality in relation to non-alcoholic fatty liver disease in middle-aged workers and their spouses. *J Hepatol* 2013;59:351-7.
46. Wadden TA, Robert PD, Berkowitz, *et al*. Randomized trial of life style modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005;353:2111-20.
47. Wadden TA, Sheri Volger RD, David MS, *et al*. A two-years randomized trial of obesity treatment in primary care practice. *N Engl J Med*. 2011;365:1969-79.
48. Entwistle PA, Webb RJ, Abayomi JC, *et al*. Unconscious agendas in the etiology of refractory obesity and the role of hypnosis in their identification and resolution: management programs or a paradigm revisited. *Clin Exp Hypnosis* 2013;62:330-59.
49. Scorletti E, Bhatia L, McCormick KG, *et al*. WELCOME Study. Effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in non alcoholic fatty liver disease: results from the Welcome study. *Hepatology* 2014;60:1211-21.
50. Hyogo H, Yagamashi SI, Maeda S, Kimura Y, Ishitobi T, Chayama. Atorvastatin improves disease activity of non alcoholic steatohepatitis partly through its tumor factor-alpha-lowering property. *Dig Liver Dis* 2012;44:492-6.
51. Morelli M, Gaggini M, Daniele G, *et al*. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb Haemost* 2013;110:51-60.
52. Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901-10.
53. Haukeland Jw, Konopski Z, Eggesbo HB, *et al*. Metformine in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853-60.
54. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, *et al*. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
55. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, *et al*. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:424-9.
56. Ratziu V, Caldwell S, Neuschwander-Tetri BA. Therapeutic trials in non-alcoholic steatohepatitis: insulin sensitizers and related methodological issues. *Hepatology* 2010;52:2206-15.
57. Levin D, Bell S, Sund R, *et al*. Pioglitazone and bladder cancer risk: a multipopulation pooled, cumulative exposure analysis. *Diabetologia* 2015;58:493-504.
58. Svegliati-Baroni G, Saccomanno S, Rychlicki C, *et al*. Glucagon-like peptide-1 receptor activation stimulates hepatic lipid oxidation and restores hepatic signalling alteration induced by a high-fat diet in non-alcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2011;31:1285-97.
59. Iwasaki T, Yoneda M, Inamori M, *et al*. Sitagliptin as a novel treatment agent for non-alcoholic fatty liver disease patients with type 2 diabetes mellitus. *Hepato-gastroenterology* 2011;58:2103-5.
60. Olaywi M, Bhatia T, Anand S, Singhal S. Novel anti-diabetic agents in non alcoholic fatty liver disease: a mini-review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2013;12:4-588.
61. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, *et al*. Liraglutide is effective in the histological clearance of non-alcoholic steatohepatitis in a multicentre, double-blinded, randomised, placebo-controlled phase II trial EASL Abstract G01 J Hepatol 2015;60S187
62. Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, *et al*. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for non alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54:1011-9.
63. Leuschner UF, Lindenthal B, Hermann G, *et al*. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-9.
64. Kowdley KV, Wilson LA, Van Natta RK, *et al*. Efficacy and safety of vitamin E for non-alcoholic steatohepatitis: combined analysis of three controlled trials. *J Hepatol* 2015; 62 (Suppl 2):S268 (Abstract. LP10).
65. Balmer ML, Siegrist K, Zimmermann A and Dufour JF. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int* 2009;29:1184-8.
66. Deugnier Y, Turlin B. Pathology of hepatic iron overload. *Semin Liver Dis* 2011;31:60-271.
67. Beaton MD, Chakrabarti S, Levstik M, Speechley M, Marotta P, Adams P. Phase II clinical trial of phlebotomy for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:720-9.
68. ANSM Juillet 2015 Évaluation des risques liés à l'utilisation de produits de santé à des fins d'amaigrissement <http://ansm.santefr.fr/informer/Actualité>.
69. Adorini L, Pruzanski M, Shapiro D. Farnesoid X receptor targeting to treat non-alcoholic steatohepatitis. *Drug Discov Today* 2012;17:988-97.
70. Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, *et al*. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:564-82.
71. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ *et al*. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;doi:10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
72. Bojic LA, Huff MW. Peroxisome proliferator-activated receptor delta: a multifaceted metabolic player. *Curr Opin Lipidol* 2013;24:171-7.
73. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, *et al*. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2013;58:1941-52.
74. Cariou B, Hanf R, Lambert-Porcheron S, *et al*. Dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/beta agonist GFT505 improves hepatic and peripheral insulin sensitivity in abdominally obese subjects. *Diabetes Care* 2013;36:2923-30.
75. Imaz I, Martinez-Cervell C, Garcia-Alvarez EE, *et al*. Safety and effectiveness of the intragastric balloon for obesity. A meta-analysis. *Obes Surg* 2008;18:841-6.
76. Dumonceau JM. Evidence-based review of the BioEnteric intragastric balloon for weight loss. *Obes Surg* 2008;18:1611-7.
77. Mathus-Vliegen E. Are endoscopists stepping into the weight-loss therapy arena? *Endoscopy* 2015;47:8-10.

78. Ricci G, Bersani G, Rosodi A. Bariatric therapy with intragastric balloon improves liver dysfunction and insulin resistance in obese patients. *Obesity Surgery* 2008;18:1438-42.
79. Dixon JB. Surgical management of obesity in patients with morbid obesity and non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2014;18:129-46.
80. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, *et al*. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357:741-52.
81. Hafez S, Ahmed MH. Bariatric surgery as potential treatment for non-alcoholic liver disease: a future treatment by choice or by chance? *J Obes* 2013;839275. doi:10.1155/2013/839275.
82. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, *et al*. Prospective study of the long term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;137:532-40.
83. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, *et al*. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease : a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014 260:893-898; discussion 898-9.
84. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D *et al*. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;146:79-388.
85. Goossens N, Hoshida Y, Friedman S *et al*. Non-alcoholic steatohepatitis is an independent predictor of mortality in a cohort of 493 morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2015;62(Suppl 2):S71 (Abstract P0990).
86. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-9.

LES CINQ POINTS FORTS

L'identification des patients à risque de développer une fibrose sévère sur NASH est primordiale, par les tests non invasifs et si nécessaire par la biopsie hépatique, compte tenu de l'impact pronostique.

Le changement du comportement alimentaire et du mode de vie sont la base du traitement.

Le traitement médicamenteux concerne, en France, la prise en charge médicale des pathologies associées au syndrome métabolique (hypertension artérielle, diabète...) et la vitamine E.

L'indication de chirurgie bariatrique est à discuter chez le patient avec une obésité morbide porteur d'une NASH sans cirrhose avérée.

De nouvelles molécules agissant sur différentes cibles physiopathologiques sont attendues dans les prochaines années.

Questions à choix unique

Question 1

Quel traitement médicamenteux est, en France, applicable et validé dans les NASH fibrosantes ?

- A. Acide ursodésoxycholique
- B. Orlistat
- C. Pentoxifylline
- D. Vitamine E
- E. Pioglitazone

Question 2

La base du traitement non médicamenteux repose sur la diététique et le style de vie.

Quel pourcentage de réduction pondérale permet d'améliorer les critères histologiques de la NASH ?

- A. < 5 %
- B. 5 à 10 %
- C. 10 à 15 %
- D. 15 à 20 %
- E. > 20 %

Question 3

Parmi les futures possibilités thérapeutiques, laquelle paraît la plus prometteuse :

- A. Les inhibiteurs de caspase
- B. Les agonistes et antagonistes du système adénosine
- C. Les agonistes des récepteurs périphériques cannabinoïde 1
- D. Les hormones thyroïdiennes et leurs analogues
- E. Les agonistes du récepteur Farnesoïde X

Notes
