

Foie gras non alcoolique : prise en charge

Objectifs pédagogiques

- Savoir évoquer une NASH ;
- Savoir la diagnostiquer et savoir la traiter.

Introduction

Les stéatopathies hépatiques non alcooliques (FGNA pour foie gras non alcoolique) sont probablement les plus fréquentes des maladies chroniques du foie en Occident. Elles comportent, par l'intermédiaire d'une maladie inflammatoire et fibrosante, la stéatohépatite non alcoolique (NASH), un risque faible mais certain d'évolution fibreuse, vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire ; surtout elles témoignent d'un risque métabolique général lié principalement à l'existence d'une insulino-résistance dont elles pourraient être un marqueur épidémiologique plus sensible que le syndrome métabolique. Enfin, elles peuvent s'associer à d'autres causes de maladies chroniques du foie en aggravant leur pronostic.

Cet article ne concerne que les aspects cliniques des NASH ; les concepts physiopathologiques actuels sont clairement exposés dans au moins deux revues récentes [1, 2] auxquelles le lecteur est renvoyé.

Circonstances de découverte

La découverte d'une augmentation des transaminases en l'absence de symptôme est la circonstance la plus fréquente. Une fois éliminés l'alcool, les

hépatites virales et la surcharge en fer, le FGNA en est la cause essentielle [3, 4]. Une augmentation de l'échogénicité du foie (« foie brillant ») témoignant quasi constamment d'une FGNA, est observée chez 15% des adultes en Italie du Nord [5], et peut faire découvrir la maladie.

La maladie est beaucoup plus rarement découverte au stade de cirrhose. Dans ce cas, le diagnostic repose sur l'élimination des autres causes, et l'existence présente, mais parfois seulement passée, d'une obésité, d'un diabète ou d'autres éléments du syndrome métabolique ; la prévalence de ces facteurs de risque métaboliques est identique dans les cirrhoses cryptogénétiques et le FGNA, et plus élevée que dans les cirrhoses d'autres causes [6, 7]. La stéatose peut régresser avec le temps, rendant la cirrhose plus anonyme encore [8], même si, sur les foies explantés lors de la transplantation, des lésions actives de NASH sont encore présentes une fois sur 3 [9].

Exceptionnellement, la présentation est celle d'une insuffisance hépatique subaiguë grave, révélant, à l'occasion d'un facteur déclenchant non identifié, une cirrhose préexistante [10, 11].

Examen clinique

La plupart des malades sont asymptomatiques, ou ne se plaignent que d'une gêne intermittente de l'hypocondre droit [12,13]. Une hépatomégalie (classiquement molle) est possible, des signes d'insuffisance hépatique chro-



A. PARIENTE
(Pau)

nique et/ou d'hypertension portale exceptionnels.

La majorité des malades atteints de FGNA ont un excès pondéral (IMC > 25 kg/m²), et plus d'un tiers ont un syndrome métabolique [14] (Tableau I) ; trois quarts des patients minces (IMC < 25 kg/m²) ont au moins 1 critère du syndrome métabolique [14]. C'est l'adiposité abdominale et non la surcharge pondérale globale qui détermine le plus fortement le risque à la fois du syndrome métabolique, de l'insulino-résistance, et de lésions hépatiques sévères (NASH, fibrose) ; comme il en est de même pour le risque d'infarctus du myocarde où que l'on vive dans le monde [15], il faut mesurer au moins le tour de taille, et au mieux le rapport tour de taille sur tour de hanches [16, 17].

Le tour de taille est associé indépendamment à un accroissement du risque cardiovasculaire en prévention primaire (OR 2,3 dans l'étude des infirmières américaines pour la maladie coronaire), secondaire (à 5 ans après un accident cardiovasculaire OR 1,23 pour l'infarctus du myocarde ; 1,38 pour l'insuffisance cardiaque ; 1,17 pour la mortalité toutes causes indépendamment de l'indice de masse corporelle), et à un OR de 1,77 pour l'infarctus du myocarde dans la grande étude internationale INTERHEART [15, 18].

Un centimètre de couturière doit donc faire partie des outils de l'hépatologue (son stéatoscope !) ainsi qu'un tensiomètre. En fait, l'existence d'une FGNA témoigne de l'existence d'une insulino-

TABLEAU I
ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC DU SYNDROME MÉTABOLIQUE (IDF, 2006)

Obésité centrale	Tour de taille européen : H ≥ 94 cm, F ≥ 80 cm asiatique : H ≥ 90 cm, F ≥ 80 cm étatsunien : H ≥ 102 cm, F ≥ 88 cm
+ au moins 2 des critères suivants	
Hypertriglycéridémie	≥ 1,7 mM (1,5 g/L)*
Hypo HDL-cholestérol	H < 1,03 mM (0,4 g/L)* F < 1,29 mM (0,5 g/L)*
HTA	Systolique ≥ 130 mmHg* ou Diastolique ≥ 85 mmHg*
Hyperglycémie	≥ 5,6 mM (1 g/L)**

*ou traitement spécifique

**ou diabète de type 2 connu

résistance avec une sensibilité et une spécificité plus grande que celle des critères classiques du syndrome métabolique [19], au moins chez les malades qui ne sont ni diabétiques ni obèses.

Examens biologiques

L'hémogramme est normal, la baisse des plaquettes augmentant la suspicion de fibrose sévère, une macrocytose franche celle d'une maladie alcoolique.

L'élévation des transaminases est habituellement modérée (< 5N), et prédomine sur l'ALAT, une élévation supérieure de l'ASAT indiquant habituellement l'existence de lésions fibreuses. L'activité des transaminases fluctue, et se trouve dans les limites des valeurs normales au moins une fois chez les trois quarts des malades ayant des transaminases initialement augmentées au cours du suivi [20]. L'éventail complet des lésions de FGNA a été observé chez des malades ayant des transaminases considérées comme normales [21] (en fait relativement élevées). Le seuil de « normalité » des transaminases a été récemment rediscuté, notamment en ce qui concerne les FGNA, et un abaissement de la limite supérieure des valeurs normales (30 UI/L chez l'homme, 20 UI/L chez la femme) a été conseillé [19, 22]. De plus, dans les grandes études épidémiologiques à base de population, la valeur des transaminases apparaît comme un facteur de risque *continu* [19], sans seuil.

La gamma-glutamyl transpeptidase peut être normale ou modérément élevée (beaucoup moins, à lésions comparables, que dans les maladies alcooliques).

Les phosphatases alcalines seraient modérément augmentées (< 2N) dans 1/3 à 2/3 des cas, rarement isolément [12, 13].

Une hyperglycémie à jeun, une hypertriglycéridémie, une hypo-HDLémie, une hyper-LDLémie doivent être recherchées (Tableau I).

Une hyperferritinémie est observée dans 20 à 50% des cas, et une augmentation de la saturation de la transferrine dans 5 à 10% des cas; une hétérozygotie pour la mutation C282Y du gène HFE semble plus fréquente dans cette dernière situation [23, 24]. A l'inverse, en cas d'« hépatosidérose dysmétabolique » [25], il existe une stéatose dans la moitié des cas, et une fibrose sévère ou une cirrhose dans 12% des cas. Les IgA sériques seraient élevées dans 25% des cas [2].

La présence d'anticorps anti-noyau et/ou anti-muscle lisse est assez banale en cas de NASH; cependant, dans une série de 225 NASH biopsiées, 8% des malades ayant des auto-anticorps avaient aussi des signes histologiques d'hépatite auto-immune [26].

Imagerie

L'échographie est un excellent moyen de dépistage. La stéatose augmente l'échogénicité du foie, le rendant plus échogène que le rein ou la rate adjacents; un aspect similaire avec une échostructure plus grossière cependant, peut être observé en cas de fibrose [27], et aussi de granulomatose. La sensibilité de l'échographie (60-94%) dépend essentiellement de l'intensité

de la stéatose : 80% pour une stéatose de plus de 30%, 55% pour une stéatose de moins de 20%. Les performances diagnostiques sont également diminuées par l'obésité morbide [13]. La reproductibilité inter et même intra observateur n'est pas excellente, ni pour la présence, ni pour l'intensité de la stéatose, les taux de concordance ne dépassant guère 60% [28].

La tomodynamométrie a une bonne sensibilité (93%) pour détecter une stéatose de plus de 33%. Des aspects pseudo tumoraux peuvent être observés en cas de stéatose de disposition irrégulière (îlot de foie sain non stéatosique, plus souvent que plage de stéatose dans un foie sain [29]).

La spectroscopie par résonance magnétique a récemment permis d'estimer à 5,5% la limite supérieure de la quantité de triglycérides normalement présente dans le foie de sujets sains [30]. L'IRM utilisant le contraste de phase est peut-être l'examen idéal (objectif, quantitatif, non irradiant), mais coûteux [31, 32].

Diagnostic

Une fois éliminées les autres causes d'hypertransaminasémie, si l'on est dans un contexte métabolique évocateur, que l'échographie montre un foie brillant, et qu'il n'existe pas d'autre cause (Tableau II [2, 33]) de stéatose (notamment de consommation d'alcool arbitrairement définie comme supérieure à 20g/j chez la femme et 30g/j chez l'homme [34]), la biopsie n'est sans doute pas indispensable pour affirmer le diagnostic.

Chez les malades qui ne sont ni obèses ni diabétiques, et qui n'ont pas les critères nécessaires au diagnostic de syndrome métabolique (Tableau I), il est raisonnable de déterminer le score HOMA-IR (ou QUICKI), qui ne nécessitent qu'une détermination simultanée de la glycémie et de l'insulinémie après 12 heures de jeûne [35, 36]; la démonstration d'une insulino-résistance apporte un élément essentiel au diagnostic (Tableau III). Le Stéatotest® [37] pourrait également améliorer la sagacité du clinicien. Cependant, le diagnostic clinique de NASH basé sur la

TABLEAU II
FACTEURS ASSOCIÉS À L'EXCÈS DE TISSU ADIPEUX VISCÉRAL (d'après [18])

Facteurs	Expression clinique ou biologique
Liés au mode de vie	Sédentarité
Liés au métabolisme lipidique	Augmentation de l'apoB Augmentation des LDL petites et denses Diminution de l'apo-A1
Liés à l'hémostase	Augmentation de la viscosité sanguine Augmentation du fibrinogène Augmentation du PAi 1
Liés à l'inflammation	Augmentation du nombre des leucocytes Augmentation du TNF α Augmentation de l'IL6 Augmentation de la résistine Augmentation de la CRP Diminution de l'adiponectine
Liés à des désordres multiples	Foie gras non alcoolique Syndrome des apnées du sommeil Syndrome des ovaires polykystiques Augmentation de l'homocystéine

biologie et l'imagerie serait erroné dans 17 à 47% des cas [38, 39], expliquant pour certains, un recours encore large à la biopsie hépatique diagnostique [2, 13], peu raisonnable cependant en raison de la fréquence très grande de la maladie, de l'absence fréquente de réelles difficultés diagnostiques, et de la morbi-mortalité du geste [40].

Biopsie hépatique

Les lésions élémentaires – stéatose macrovacuolaire, inflammation lobulaire et/ou portale, nécrose ou apoptose hépatocytaire, fibrose péricellulaire, péricentrale, portale, ponts fibreux, prolifération néoductulaire, sont les mêmes que dans la maladie alcoolique du foie. Les lésions prédominent généralement dans la zone centrolobulaire. Un score lésionnel « consensuel » a été récemment proposé [41]. Comme c'est hélas souvent le cas, il est un peu compliqué, sa reproductibilité (surtout en ce qui concerne la ballonnisation et l'inflammation) n'est pas très bonne ; de plus, les lésions ne sont pas réparties de façon homogène dans le foie [42, 43]. On aimerait bien que des pathologistes français s'y mettent avec la même ardeur qui engendra METAVIR [40], pour faire naître un score aussi simple et reproductible (« METAGRA » ?) qui

pourrait sans doute être commun à toutes les stéatopathies hépatiques. En clinique individuelle, une description sémiologique précise des lésions élémentaires, plus qu'une quantification aléatoire, doit être suffisante pour répondre à 4 questions : la stéatose est-elle pure ou non ? Quelle est l'activité nécrotico-inflammatoire ? Quel est type et le degré de fibrose ? Y a-t-il des lésions associées ?

Peut-on prédire la sévérité des lésions sans biopsie ?

Les variables associées à la présence (ou au développement) de la fibrose dans le FGNA sont l'âge, le sexe, l'IMC, le rapport tour de taille sur tour de hanches, l'activité des ALAT, le rapport ASAT/ALAT, les plaquettes, la bilirubine, la ferritine, la saturation de la transferrine, l'albumine, le syndrome métabolique lui-même et les témoins de l'insulinorésistance (diabète, HTA, HOMA-IR, QUICKI, HGPO, syndrome métabolique, hypertriglycéridémie, hyperlipidémie, adiponectine, leptine), des marqueurs directs de fibrose (acide hyaluronique, TIMP1, laminine, collagène IV, PIIINP), les IgA, et divers autres plus confidentiels [44].

TABLEAU III
CAUSES DES STÉATOSES MACROVACUOLAIRES (d'après [33] et [2])

Principales causes
Alcool Obésité Diabète Hyperlipémie
Erreurs innées du métabolisme
A-, hypo et dys-bétalipoprotéinémie Maladie d'Andersen Maladie du stockage des esters de cholestérol (Caroli-Schiff) Hépatostéatose familiale Galactosémie Glycogénose de type I Intolérance au fructose Lipoatrophie ou lipodystrophie Syndrome de Mauriac Syndrome de Refsum Syndrome de Schwachman Déficit systémique en carnitine Syndrome de Weber Christian Maladie de Wilson Maladie de Wolman (PhL)
Causes « nutritionnelles »
Chirurgie gastrointestinale pour obésité morbide Résection étendue du grêle Cachexie, dénutrition énergétique Marasme et Kwashiokor Syndrome de renutrition Alimentation parentérale totale Malnutrition protéique Pullulation microbienne intraluminaire
Maladies intestinales
Maladie coeliaque MICI
Maladies du foie
Hépatite C (génotype 3) Foie cardiaque Hépatite médicamenteuse aiguë Hépatite aiguë toxique
Infections et inflammation
VIH Bacillus cereus (toxine) Maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, lupus...)
Médicaments
Corticoïdes Tamoxifène Amiodarone Méthotrexate Maléate de perhexiline (PhL)
Toxiques environnementaux
Solvants organiques

Légende : PhL = phospholipides

● ● ● ● ● ● ● ●

TABLEAU III
HOMA-IR ET QUICKI
Deux façons simples de rechercher l'insulinorésistance, toutes deux bien corrélées
au clamp hyperinsulinémique-euglycémique.

<p>HOMA-IR = Insulinémie à jeun (en $\mu\text{UI/L}$) \times glycémie à jeun (en mmol/L) / 22,5, insulinorésistance si $> 2,0$.</p> <p>Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. <i>Diabetologia</i> 1985;28: 412-9.</p>
<p>QUICKI = $1/\log$ insulinémie à jeun $\text{mU/L} + \log$ glycémie à jeun en mg/dL</p> <p>Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index : a simple, accurate method, for assessing insulin sensitivity in human. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2000;85: 2402-10.</p>

Le niveau de fibrose qu'on cherche à prédire est la question majeure : s'agit-il de dépister la cirrhose, pour prendre en charge la prévention de ses complications ? Ou veut-on dépister une fibrose « significative » qui pourrait intensifier une prise en charge thérapeutique qui n'a actuellement rien de spécifique à l'atteinte hépatique ?

En pratique, il faut clairement tenir compte dans le jugement clinique de l'âge, et du sexe (en dehors de cause associée de maladie chronique du foie, le risque de cirrhose est quasiment nul avant 45 ans), de l'intensité du syndrome métabolique et/ou de l'insulinorésistance, tenir compte d'anomalies même « minimales » du TP, des plaquettes, de la bilirubine, des IgA. On peut sans doute utiliser le dosage de l'acide hyaluronique : dans une étude publiée sans population de validation, au seuil de $46 \mu\text{g/L}$, la valeur prédictive négative de fibrose significative était de 96%, avec une prévalence de fibrose F3F4 de 25%. Dans le travail de Lainé *et al.* [45], mené chez 173 malades ayant des transaminases augmentées et des éléments du syndrome métabolique, avec 24% de fibrose hépatique significative, l'acide hyaluronique (au seuil de $35 \mu\text{g/L}$), combiné au rapport transferrine désialylée/transferrine totale (au seuil de 0,9) avait une aire sous la courbe pour le diagnostic de fibrose F3F4 de 0,92.

L'équipe de la Pitié a validé son Fibrotest® dans les FGNA sur une population de 170 malades suspects de FGNA (fibrose significative 24%), 97 malades avec stéatose provenant d'une étude multicentrique française basée sur l'augmentation des transaminases

(fibrose significative 15%) et 954 donneurs de sang [46]. L'aire sous la courbe pour la fibrose significative (F2F3F4) était de 0,86 et 0,75 dans les deux populations ; un Fibrotest® $< 0,30$ avait une valeur prédictive négative de 90% avec une sensibilité de 77% ; supérieur à 0,70, il avait une valeur prédictive positive de 73% avec une spécificité de 98% [46].

A partir de 733 malades ayant une FGNA (tous avaient des transaminases « élevées ») biopsiés aux USA, en Angleterre, en Australie et en Italie, un modèle a été construit à partir de 480 malades puis validé sur les 253 autres ; ce « NAFLD Fibrosis Score » [47] peut être calculé comme suit : $-1,675 + 0,037 \times \text{age (années)} + 0,094 \times \text{IMC (kg/m}^2) + 1,13 \times \text{diabète (Oui 1, Non 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT} - 0,013 \times \text{plaquettes (} \times 10^9/\text{L)} - 0,66 \times \text{albumine (g/dL)}$. Au dessous du seuil de $-1,455$ il n'y avait pas de fibrose $> \text{F2}$ (VPN 93/88%), et au-delà de 0,676 les malades avaient une fibrose F3 ou F4 (VPP 90/82%) ; seuls 25% des malades avaient un score intermédiaire (« indéterminé ») [47].

Les performances du Fibroscan® dans le FGNA ne sont pas encore claires : on s'attend à ce que la dureté du foie soit diminuée par la stéatose et augmentée par la fibrose. L'obésité est le seul facteur significativement lié à l'échec technique de la mesure (OR 10 pour un $\text{IMC} > 28 \text{ kg/m}^2$) [48] ; de plus, il a été récemment montré que la reproductibilité de la mesure était significativement plus faible en cas de stéatose et d'obésité [49].

On dispose donc d'outils assez performants pour exclure une fibrose significative et exclure une fibrose sévère,

et réduire les indications de la biopsie. La validité des mesures non invasives pour la surveillance de l'évolution reste à établir.

Histoire naturelle, complications

Une des observations suggérant que le FGNA n'est pas une condition si bénigne est qu'elle est fréquente (70% des cas) en cas de non fonction primaire du greffon hépatique, et également en cas de rejet [50].

L'histoire naturelle du FGNA est mal connue, parce qu'on dispose surtout d'assez courtes séries provenant de centres tertiaires, et d'une seule étude en population générale [52]. Pour les malades hospitalisés pour FGNA, la mortalité est quintuplée par rapport à la population générale [51] ; un sur 5 avait une cirrhose au moment du diagnostic, et le taux de décès brut était de 9% à 8 ans. Dans l'étude rétrospective (sur 20 ans, avec un suivi moyen de 7,6 ans) menée en population générale dans le comté d'Olmstedt, le risque absolu de décès par maladie du foie, chez 420 malades diagnostiqués en moyenne à 49 ans était augmenté par l'âge, la présence d'un diabète et d'une cirrhose [52], et la mortalité globale augmentée de 34% (SMR : 1,34), et de 55% pour les malades suivis plus de 10 ans (les malades les plus anciennement diagnostiqués avaient une maladie hépatique plus sévère, et l'essentiel de la mortalité hépatique cantonnée aux malades qui avaient *d'emblée* une fibrose sévère). Les principales causes de décès étaient des cancers chez 28% (hors carcinome hépatocellulaire), des maladies cardiovasculaires chez 35%, des maladies du foie chez 13% (21 cirrhoses (5%) dont 13 (3,1%) compliquées avec 1 transplanté et 2 carcinomes hépatocellulaires), une infection chez 11% [52].

Même si elles ne sont pas très nombreuses, on dispose de bonnes études pour montrer que l'évolution de la stéatose non alcoolique *pure* est, sur le plan hépatique, bénigne : sur 244 malades biopsiés suivis jusqu'à 21 ans après le diagnostic, seuls 3 ont

progressé vers la cirrhose, et 1 seul est mort du foie [51, 53, 54, 55]. En revanche, en cas de NASH, jusqu'à 11% des malades pourraient développer une cirrhose [8, 51, 53, 55]. Dans une étude suédoise [55] où les malades n'avaient été initialement vus « que » pour une augmentation des transaminases, 2/3 des malades – âgés de 55 ans en moyenne – avaient initialement une NASH (dont 4/71 une cirrhose) : la mortalité hépatique (cirrhose et carcinome hépatocellulaire) était de 2,8% à 14 ans, la mortalité cardiovasculaire de 15,5%, toutes deux significativement supérieures à celles d'une population de référence ; ce n'était pas le cas chez le tiers des malades ayant une stéatose pure. Chez 68 malades sans cirrhose initiale et rebiopsiés plus de 10 ans après le diagnostic, la fibrose s'était aggravée chez 29 (41%), était inchangée chez 30 malades (43%), et avait régressé chez 11 (16%) ; le seul facteur prédictif *initial* était l'existence d'une fibrose portale (VPP 18%, VPN 100%). Au moment de la seconde biopsie, les malades dont la fibrose s'était aggravée avaient des transaminases plus élevées, une prise de poids plus grande, une insulino-résistance plus marquée, une stéatose plus sévère [55]. Dans l'étude de la Mayo Clinic, portant sur 102 malades rebiopsiés en moyenne après 3,2 ans, le taux de progression de la fibrose était semblable (37%), mais les malades initialement plus sévères [56].

Une fois la cirrhose constituée, l'évolution semble moins sévère que celle de malades ayant une cirrhose virale C (38-40% de complications [57, 58] et une mortalité hépatique de l'ordre de 5% à 10 ans, avec une incidence plus faible de carcinome hépatocellulaire, de l'ordre de 7%, mais une mortalité cardiovasculaire plus élevée (5%).

L'existence d'un diabète sucré est un facteur de risque de carcinome hépatocellulaire bien établi avec des OR significatifs entre 1,3 et 5 [59, 60]. La plupart des cas de carcinome hépatocellulaire rapportés dans le FGNA sont survenus chez des malades ayant une cirrhose, que souvent ils révélaient [59], et ont été souvent diagnostiqués à un stade avancé. L'équipe de Beaujon [61] a récemment rapporté une série

de 27 cas de carcinomes hépatocellulaires opérés chez des malades dont le seul facteur de risque observé était un syndrome métabolique ; 26 étaient des hommes âgés en moyenne de 68 ans ; les tumeurs étaient grosses, et une fibrose sévère ou une cirrhose n'étaient présentes que dans 37% des cas. Il est donc probable que 2 grands mécanismes de carcinogenèse, non exclusifs, sont à l'œuvre : la cirrhose elle-même, et des phénomènes métaboliques liés à l'insuline elle-même, à l'IGF-1, à l'augmentation de la prolifération et à l'inhibition de l'apoptose dans le foie gras, et peut être à l'activation chronique de PPAR α , et à d'autres mécanismes à découvrir [59].

FGNA : un facteur aggravant (réciproque) des autres maladies du foie ?

L'existence de lésions histologiques de stéatose, voire de NASH et/ou la présence d'une surcharge pondérale ou d'un syndrome métabolique a été observé en cas de maladie alcoolique du foie [62], d'hépatite chronique C (en dehors de la stéatose spécifiquement virale liée au génotype 3) [63], d'hépatite chronique B [64], d'hémochromatose [65]. Plus encore, l'existence d'une surcharge pondérale et/ou d'une insulino-résistance est un facteur de résistance au traitement antiviral de l'hépatite C [63]. Enfin, dans une petite étude non contrôlée, une réduction pondérale modeste obtenue en 3 mois par régime et exercice a été associée à une amélioration de l'activité des aminotransférases, de la stéatose et de la fibrose chez la majorité des malades [66].

Même (et surtout) en l'absence de biopsie du foie dans toutes ces maladies, il faut donc rechercher chez tous les malades du foie les éléments du syndrome métabolique, peut être systématiquement faire un test HOMA-IR, et essayer de traiter le FGNA soit simultanément (alcool) soit prioritairement (hépatite C) pour améliorer à la fois les lésions et l'efficacité éventuelle du traitement spécifique.

Traitement

Les buts instinctifs d'un hépatologue normalement constitué sont de prévenir les maladies du foie, de les faire régresser quand elles existent, de réduire leurs complications pour *in fine* réduire leur mortalité spécifique et améliorer la qualité de vie des patients ; il est cependant essentiel que cela ne se fasse pas au prix d'une augmentation du risque de complications extra hépatiques plus ou moins prévisibles tenant au contexte pathologique (particulièrement riche et complexe en cas de syndrome métabolique [Tableau III]) ou aux effets délétères des traitements eux-mêmes. Ces risques sont particulièrement élevés en cas de FGNA, et l'utilisation de « surrogate markers » (de marqueurs de substitution) à des critères cliniques robustes risque toujours à la fois de faire surestimer l'utilité d'un nouveau médicament, et de mal apprécier le rapport bénéfice/risque, comme l'affaire de la rosiglitazone l'a récemment montré [67].

Il faut que le traitement du FGNA soit bon pour le foie, mais aussi bon (ou au moins pas mauvais) pour le syndrome métabolique, pour les complications cardiovasculaires (et l'excès de cancer) et finalement, pour la survie.

Régime et exercice physique

Le but actuel du traitement du FGNA est d'obtenir une perte de poids modeste [68], et tout particulièrement une réduction de l'obésité abdominale, en combinant des mesures diététiques et une augmentation de l'activité physique [69]. Qu'elle soit obtenues par une modification du « style de vie » ou, à l'extrême, par la chirurgie bariatrique, elles améliorent l'insulino-résistance, font régresser la stéatose, les lésions hépatocytaires, l'inflammation et la fibrose [69] – même si les effets sur l'histologie sont variables [70] –, préviennent le diabète et les complications cardiovasculaires, et, finalement sont coût-efficaces, à condition d'interventions « intensives » et pas seulement d'une consultation semestrielle

associée à une conversation téléphonique mensuelle [71, 72].

Le type même du régime restrictif pourrait être discuté. Le classique régime hypocalorique hypolipidique, a montré son efficacité dans le traitement du syndrome métabolique et la prévention du diabète de type II chez les sujets à haut risque [73, 74]. Cependant, c'est plus un excès glucidique (et singulièrement de glucides à forte valeur glycémique [75,76]) qui est associé au syndrome métabolique et à la sévérité des lésions de FGNA [77] et une restriction glucidique prédominante pourrait être plus efficace sur le syndrome métabolique. Enfin, la modification vers un régime de type méditerranéen incluant une augmentation de la ration de fruits et légumes, des glucides lents et de l'huile d'olive est également efficace dans le syndrome métabolique (auquel ce régime est négativement associé dans les études épidémiologiques) [78].

La perte de poids est habituellement associée à l'amélioration des aminotransférases, mais les effets sur les lésions histologiques sont plus discutés [2]; il a été suggéré qu'une perte de poids trop rapide pouvait être associée à une aggravation de l'inflammation hépatique [79]. Une perte de poids de 10% est la cible habituellement définie, au rythme de 0,5 à 1 kg/ semaine, mais même un amaigrissement de 3% peut améliorer la tolérance glucidique et la sensibilité à l'insuline [2].

Le rôle bénéfique de l'exercice physique est généralement accepté, qu'il s'agisse d'un exercice intermittent ou quotidien, et l'activité physique quotidienne améliore l'insulinorésistance [2, 80]. En fait, il s'agit plus de réaugmenter une activité physique anormalement basse dont témoigne notamment le temps passé devant des écrans de télévision [80].

Le temps passé devant la télévision (et maintenant les écrans d'ordinateurs ou de consoles de jeu) a augmenté parallèlement à l'épidémie d'obésité; son effet délétère (en plus des ravages culturels!) tient sans doute à la fois à la diminution de la dépense énergétique, mais aussi à l'augmentation des *ingesta* (grignotage) et à leur qualité (très calorique) [80]. Il a même été

observé que le fait de regarder la télévision pendant un repas familial changeait la composition de celui-ci, en l'appauvrissant en légumes et en fruits (sans doute plus difficiles à manger sans regarder ses mains et quitter l'écran de vue! Le temps passé devant la télévision est associé au syndrome métabolique, indépendamment de l'activité physique [80, 81]. Des programmes efficaces de rééducation ont été développés pour les enfants. Cette piste n'a pas encore été explorée chez l'adulte [83].

Les médicaments

L'utilité de traitements médicamenteux spécifiques au FGNA n'est pas clairement établie, soit parce que les essais contrôlés convaincants manquent, soit parce que la preuve d'un rapport bénéfice-risque favorable sur une période de temps suffisamment longue n'a pas été apportée.

L'efficacité des 3 médicaments actuellement disponibles dans le traitement de l'obésité a été récemment revue [84]. Dans une métaanalyse des essais contrôlés menés pendant au moins 1 an contre placebo (un régime restrictif et une injonction à l'activité physique étant simultanément appliqués aux 2 bras), l'orlistat (un inhibiteur de la lipase) réduisait le poids de 2,9 kg (IC 95% 2,5-3,2) et le tour de taille de 2,1 cm (IC 95% : 1,3-2,9), la sibutramine (un inhibiteur central de la recapture des monoamines) réduisait le poids de 4,2 kg (IC 95% 3,6-4,7) et le tour de taille de 4 cm (IC 95% 3,3-4,7), et le rimonabant (un antagoniste des récepteurs endocannabinoïdes de type 1) réduisait le poids de 4,7 kg (IC 95% : 4,1-5,3), et le tour de taille de 3,9 cm (IC 95% 3,3-4,5). Le taux de sortie d'essai était élevé (30-40%!). Les 3 médicaments permettaient plus souvent que le placebo une réduction pondérale supérieure à 5 et à 10%. L'orlistat réduisait l'incidence du diabète et améliorait le cholestérol total et le LDL cholestérol, la pression artérielle et le contrôle glycémique chez les diabétiques, au prix d'effets secondaires digestifs (diarrhée principale) et d'une discrète diminution du HDL cholestérol. La sibutramine aug-

mentait le HDL cholestérol, diminuait les triglycérides mais augmentait la pression artérielle et le rythme cardiaque. Le rimonabant enfin, améliorait le HDL cholestérol, les triglycérides, la pression artérielle, le contrôle glycémique chez les diabétiques mais augmentait le risque d'effets délétères sur l'humeur [85, 86]. De ces 3 médicaments, seuls l'orlistat a été utilisé dans la FGNA, mais de façon non contrôlée [87].

Enfin, l'observance est un problème particulièrement ardu dans le traitement médicamenteux de l'obésité, avec un taux d'abandon pouvant dépasser 95% après 18 mois dans la vraie vie [88].

Les médicaments de l'insulinorésistance actuellement disponibles sont la metformine, les glitazones (des agonistes de PPAR α), et le rimonabant.

La metformine améliore l'insulinorésistance, même en l'absence de diabète. Elle est efficace dans la prévention du diabète de type 2 chez les malades à risque, son efficacité, un peu moindre, s'ajoutant à celle des mesures modifiant le style de vie [73]. Elle diminue la mortalité dans le diabète de type 2 [89]. Dans un essai non contrôlé, la metformine (500 mg \times 3/j) a amélioré l'activité des transaminases et l'hépatomégalie [90], dans un autre également, l'échogénicité hépatique [91], alors que dans deux autres travaux, les effets sur les lésions hépatiques étaient variables [92, 93]. Les doses employées, inférieures aux doses maximales utilisées dans le diabète de type 2 (jusqu'à 3g/j) pourraient être insuffisantes.

Les glitazones (feu le premier de la classe, la troglitazone avait été retirée du marché pour hépatotoxicité) améliorent les transaminases, l'insulinorésistance, les lésions histologiques, l'adiponectine mais sont associées à une prise de poids dont le rythme est continu au cours du traitement (environ 2 kg par semestre de traitement [94, 95]. Cette prise de poids, qui serait liée à une multiplication et à une hyperplasie adipocytaires, semble très difficile à réduire et pourrait être responsable de la tendance à l'aggravation de l'insulinorésistance observée après l'arrêt du médicament [95].

L'utilisation de la rosiglitazone risque fort d'être arrêtée en raison d'une très probable augmentation de la mortalité cardiovasculaire [67, 96]. La pioglitazone ne partage pas cette surmortalité et a vu son efficacité démontrée par deux essais contrôlés contre placebo [94,97], même si les résultats ne sont pas homogènes. En revanche, elle peut être (rarement) hépatotoxique, et augmente le risque de fractures des membres (0,8%/année de traitement) [98].

Le rimonabant est le plus tentant de tous les médicaments actuellement disponibles, parce qu'il a un effet bénéfique sur tous les paramètres de l'insulinorésistance, et fait perdre du poids (*cf supra*). De plus, il a expérimentalement une puissante action antifibrosante hépatique, quel que soit le modèle de fibrose utilisé [99]. Je n'ai pas trouvé de travail publié dans le FGNA. Ses possibles effets indésirables psychiatriques sont la principale limite à son développement actuel.

Les médicaments hypolipémiants, qu'il s'agisse des statines ou des fibrates [100] n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées ; ils ne sont pas contre-indiqués en cas de FGNA [2].

L'acide ursodésoxycholique (au moins aux doses utilisées, assez faibles), les antioxydants, les probiotiques, doivent être actuellement considérés comme inefficaces [101-3].

Chirurgie

La chirurgie bariatrique repose actuellement essentiellement sur la gastroplastie et le court-circuit bilio-intestinal [104] et s'adresse aux patients ayant une obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) ou à ceux ayant une obésité sévère (IMC > 35 kg/m²) associée à des co-morbidités. Elle réduit la morbidité, et également la mortalité [105, 106]. L'aggravation voire le déclenchement de lésions de FGNA attribuées à un trop rapide amaigrissement postopératoire était principalement due à la réalisation de courts-circuits jéjuno-iléaux qui provoquaient à la fois une malabsorption sévère et une pullulation microbienne intraluminaire [104]. L'équipe de Lille a récemment montré, dans une étude pros-

pective non contrôlée, que la chirurgie bariatrique améliorait, sur une biopsie faite 1 an après l'intervention, la sévérité de la stéatose, réduisait de 75% la prévalence de la NASH (qui était de 14% en préopératoire) sans modifier la fibrose (peu sévère initialement), et réduisait l'insulinorésistance ; l'amélioration (ou la persistance) d'une stéatose sévère étaient liées à la réduction (ou à la persistance) d'une insulinorésistance [104].

En conclusion du traitement, revenons à la diététique pour parler, comme à la fin d'un bon repas, de café et d'alcool.

La consommation de café (ou de caféine) a été associée dans plusieurs études épidémiologiques cas-témoins, et avec une courbe dose réponse, à une réduction du risque de diabète de type 2, à une diminution de l'activité sérique des ALAT [107]. La consommation de café est également associée à une réduction du risque de cancer hépatocellulaire [108-109]. Il n'y a pas d'essai publié dans le FGNA, mais suffisamment d'arguments pour au moins ne pas déconseiller la consommation de café chez les malades obèses et/ou « métaboliques », et/ou atteints de FGNA (sans sucre, bien entendu !).

La similitude des lésions du FGNA et du foie alcoolique, l'association de lésions plus graves du foie chez des malades alcooliques et « métaboliques », fait habituellement proposer l'abstinence aux malades atteints de FGNA. Cette prescription est peut être excessive, en raison de l'effet favorable régulièrement observée de l'association d'une faible consommation d'alcool (20 g/j chez les hommes, 10 g/j chez les femmes) sur la mortalité cardiovasculaire [110].

Transplantation hépatique

Le FGNA pourrait devenir rapidement la première indication de transplantation hépatique. Cependant, l'accès à la transplantation sera sans doute réduit par les co-morbidités (notamment cardiovasculaires et néoplasiques) liées au syndrome métabolique. De plus, le risque de récurrence de la stéatose après la transplantation est très élevé, ainsi,

malheureusement que de la fibrose hépatique [111], et cette récurrence étant associée à une prise de poids et/ou à une dyslipidémie [112, 113]. Des prises en charges spécifiques post-greffe sont donc nécessaires.

Surveillance d'un malade atteint de FGNA

Les buts de la surveillance sont triples : dépister l'aggravation de la maladie du foie, dépister la cirrhose pour prévenir et traiter ses complications, dépister et traiter (en collaboration avec le médecin généraliste, l'endocrinologue-nutritionniste et le cardiologue) les autres complications du syndrome métabolique.

Un examen clinique annuel, complété d'un hémogramme, de tests hépatiques, d'une glycémie et d'un bilan lipidique, est raisonnable, même si leur sensibilité est faible pour dépister l'aggravation de la fibrose. Un dosage biennal d'acide hyaluronique ou un Fibrotest® paraissent plus raisonnables que la pratique tous les 7 à 10 ans d'une biopsie du foie [2].

Pour le dépistage et le traitement des complications de la cirrhose, rien de spécifique. Pour le dépistage du cancer hépatocellulaire, si la fréquence de carcinomes hépatocellulaire sur foie sain est confirmée, le dépistage échographique (s'il n'est pas trop gêné par l'obésité) et le dosage de l'alpha fœtoprotéine, pourraient être proposés à tous les malades de plus de 50 ans.

Enfin, pour le dépistage et le traitement du syndrome métabolique et du diabète, le champ de lectures de l'hépatologue va devoir s'élargir : c'est intellectuellement stimulant, et cela va occuper le temps laissé libre par l'hépatite C dont l'incidence décline ! Les « réseaphiles » y trouveront un champ exemplaire de coopération multidisciplinaire.

Conclusion

Le FGNA devient la cause la plus fréquente de maladie du foie, essentiellement à cause de l'épidémie d'obésité

et de diabète. Il peut évoluer vers une maladie hépatique sévère, génératrice de morbidité et de mortalité. Il est le témoin de l'existence, et peut être un acteur privilégié, du syndrome métabolique et de l'insulinorésistance. Il est donc associé à une augmentation de la mortalité par maladies cardiovasculaires et par cancer, qui masquent probablement en partie la surmortalité hépatique. Le diagnostic est facile, mais ne doit pas être porté avec excès. Le diagnostic lésionnel est plus ardu, mais le raisonnement clinique et l'utilisation de marqueurs non invasifs d'activité et de fibrose doivent réduire le recours à la biopsie hépatique. L'association d'un régime restrictif et d'une augmentation de l'activité physique reste les premières mesures thérapeutiques utiles, mais difficiles à mettre en œuvre et à pérenniser. Les médicaments de l'obésité et/ou de l'insulinorésistance peuvent avoir un effet favorable sur divers aspects du FGNA, mais aussi des effets délétères, et une tolérance à long terme inconnue. La réalisation (de plus en plus difficile) d'essais contrôlés d'échelle et de durée suffisante est le meilleur moyen d'apporter de bonnes réponses.

RÉFÉRENCES

- Anty R, Gual P, Huet PM, Le Marchand-Brustel Y, Tran A. Les stéatopathies métaboliques: conséquences hépatiques du syndrome métabolique. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:1127-34.
- Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am* 2007;91:1125-49.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferases in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-7.
- De Lédinghen V, Ratziu V, Causse X, LeBail B, Capron D, Renou C, et al. Diagnostic and predictive factors of significant liver fibrosis and minimal lesions in patients with persistent unexplained elevated transaminases. A prospective multicenter study. *J Hepatol* 2006;45:592-9.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Crocè LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112-7.
- Caldwell SH, Oelsner DH, Lezzoni JC, Hespenheide EE, Battle EH, Driscoll C. Cryptogenic cirrhosis: clinical characterization and risk factors for underlying disease. *Hepatology* 1999;29:664-9.
- Poonawala A, Nair SP, Thuluwath PJ. Prevalence of obesity and diabetes in patients with cryptogenic cirrhosis: a case-control study. *Hepatology* 2000;32:689-92.
- Powell EE, Cooksley WG, Hanson R et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11:74-80.
- Ayata G, Gordon FD, Lewis WD et al. Cryptogenic cirrhosis: clinicopathologic findings at and after liver transplantation. *Human Pathol* 2002;33:1098-1104.
- Caldwell SH, Hespenheide EE. Subacute liver failure in obese women. *Am J gastroenterol* 2002; 97:2058-62.
- Kuwabara H, Yoshii Y, Mori H et al. Nonalcoholic steatohepatitis-related cirrhosis with subacute liver failure: an autopsy case. *Dig Dis Sci* 2003; 48:1668-70.
- Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221-31.
- Adams LA, Talwalkar JA. Diagnostic evaluation of non-alcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40: S34-S38.
- Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, Cerelli F, Lenzi M, Manini R et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37:917-23.
- Yusuf S, Hawken S, Ounou S, on behalf of the INTERHEART study investigators. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27.000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 2005;366:1640-9.
- Kragelund C, Omland T. A farewell to body-mass index? *Lancet* 2005; 366:1589-91.
- Alberti KG, Zimmer P, Shaw J. Metabolic syndrome—a new world-wide definition. *Diabetes Med* 2006;23:469-80.
- Ferrières J. L'obésité abdominale. Un nouveau facteur de risque ? *Rev Prat Med Gen* 2007;21:211-4.
- Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Broli G, Pagano G, Cassader M. Should non-alcoholic fatty liver disease be included in the definition of the metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with ATP III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2007 Dec 4 [Epub ahead of print]
- Ipekci SH, Basaranoglu M, Sonsuz A. The fluctuation of serum levels of aminotransferase in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:371.
- Mofrad P, Contos MJ, Haque M et al. Clinical and histological spectrum of non-alcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003;37:1286-92.
- Ratziu V, Imbert-Bismut F, Messous D, Poynard T. The elusiveness of "normal" ALT in fatty liver. *Hepatology* 2004; 39:1172.
- Chitturi S Weltman M, Farrell GC, McDonald D, Kench J, Liddle C et al. HFE mutations, hepatic iron and fibrosis: ethnic specific association of NASH with C282Y but not with fibrotic severity. *Hepatology* 2002;36:142-9.
- Bugianesi E, Manzini P, D'Antico S, Vanni E, Longo F, Leone N et al. Relative contribution of iron burden, HFE mutations, and insulin resistance to fibrosis in alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:179-187.
- Moirand R, Mortaji AM, Loréal O, Paillard F, Brissot P, Deugnier Y. A new syndrome of iron overload with normal transferrin saturation. *Lancet* 1997;349:95-7.
- Adams LA, Lindor KD, Angulo P. The prevalence of autoantibodies and autoimmune hepatitis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1316-20.
- Joy D, Thava VR, Scott BB. Diagnostic of fatty liver disease: is biopsy necessary? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:539-43.
- Strauss S, Gavish E, Gottlieb P, Kastnelson L. Interobserver and intraobserver variability in the sonographic assessment of fatty liver. *AJR* 2007;189:W320-3.
- Pariante EA, Scherrer A, Menu Y et al. Stéatose hépatique irrégulière. Aspects échographiques et tomométriques. *Gastroenterologie Clin Biol* 1983;7:911-4.
- Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R et al. Prevalence of hepatic steato-

- sis in an urban population of the United States: impact of ethnicity. *Hepatology* 2004;40:1387-95.
31. Levenson H, Greensite F, Hoefs J et al. fatty infiltration of the liver: quantification with phase-contrast MR imaging at 1.5 T vs biopsy. *Am J Roentgenol* 1991;156:307-12.
 32. Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD. Role of radiologic modalities in the management of non-alcoholic steatohepatitis. *Clin Liver Dis* 2007;11:37-54.
 33. Benhamou JP, Erlinger S. *Maladies du foie et des voies biliaires*. 5^{ème} édition. Paris Flammarion Médecine Sciences, 2007, p58.
 34. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD single topic conference. *Hepatology* 2003;37:1202-19.
 35. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta cell function from fasting plasma glucose and insulin concentration in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9.
 36. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method, for assessing insulin sensitivity in human. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402-10.
 37. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10.
 38. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989;111:473-8.
 39. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, Themeau TM, Lindor KD. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver tests abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3206-10.
 40. Ratziu V, Poynard T. Stéatopathies non alcooliques : limites de nos connaissances et leçons pour l'hépatologue d'aujourd'hui. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:715-7.
 41. Kleiner DF, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings O, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313-21.
 42. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E et al. Sampling variability of liver biopsy in non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898-1906.
 43. Merriman RB, Ferrell LD, Patti MG, Weston SR, Pabst MS, Aouizerat BE, Bass NM. Correlation of paired liver biopsies in morbidly obese patients with suspected non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2006;44:874-80.
 44. Guha IN, Parkes J, Roderick PR, Harris S, Rosenberg WM. Non-invasive markers associated with liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut* 2006;55:1650-60.
 45. Lainé F, Bendavid C, Moirand R, Tessier S, Perrin M, Guillygomarc'h A, Guyader D, Calon E, Renault A, Brissot P, Turlin B, Deugnier Y. Prediction of liver fibrosis in patients in patients with features of the metabolic syndrome regardless of alcohol consumption. *Hepatology* 2004;39:1639-46.
 46. Ratziu V, Massard J, Charlotte F, Messous D, Imbert-Bismut F, Bonyhay L, et al. Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest, FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006;6:6.
 47. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George G, Farrell GC et al. The NAFLD fibrosis score: a non-invasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846-54.
 48. Foucher J, Castéra L, Bernard PH, Adhoute X, Laharie D, Berthet J, et al. Prevalence and factors associated with failure of liver stiffness measurement using FibroScan in a prospective study of 2114 examinations. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18: 411-2.
 49. Fraquelli M, Rigamonti C, Casazza G, Conte D, Donato MF, Ronchi G, Colombo M. Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut* 2007;56:968-73.
 50. Trevisani F, Colantoni NA, Caraceni P, Van Thiel DH. The use of donor fatty liver for liver transplantation: a challenge or a quagmire? *J Hepatol* 1996; 24:114-21.
 51. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116:1413-9.
 52. Adams LA, Lymp JF, St Sauver SJ, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A et al. The natural history of non-alcoholic liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129:113-121.
 53. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, BDay CP. The natural history of non alcoholic liver disease: a follow-up study. *Hepatology* 1995;22:1714-9.
 54. Dam-Larsen F, Franzmann M, Andersen IB, Christoffersen P, Jensen LB, Sorensen TL et al. Long-term prognosis of fatty liver: risk of chronic liver disease and death. *Gut* 2004; 53:750-5.
 55. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865-73.
 56. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42: 132-8.
 57. Hui JM, Kench JG, Chitturi S, Sud A, Farrell GC, Byth K, Hall P, Khan M, George J. Long-term outcomes of cirrhosis in nonalcoholic steatohepatitis compared with hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:420-7.
 58. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Schiffman ML, Heuman D, Coterrell A, Fisher RA, Contos MJ, Mills AS. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682-9.
 59. Ratziu V, Le Calvez S, Bonyhay L, Taieb J, Poynard T. Carcinome hépatocellulaire et stéatohépatite alcoolique : est ce le sommet de l'iceberg ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:869-75.
 60. Davila JA, Morgan RO, Schaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population-based, case control study. *Gut* 2005;54:533-9.
 61. Paradis V, Chelbi E, Zalinski S, Cortes A, Vilgrain V, Bedossa P, Belghiti J. Les carcinomes hépatocellulaires associés au syndrome métabolique ont des particularités morphologiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;(suppl) A.

62. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, Naveau S. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35: 635-8.
63. Serfaty L, Mathurin P, Cadranel JF, Tran A. Alcool, syndrome métabolique et obésité; impact sur l'efficacité du traitement. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:4S40-3.
64. Wang CC, Hsu CS, Liu CJ, Kao JH, Chen DS. Association of chronic hepatitis B virus infection with insulin resistance and hepatic steatosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2007, Nov 19 (Epub ahead of print).
65. Adams LA, Angulo P, Abraham SC, Torgerson H, Brandhagen D. The effect of the metabolic syndrome, hepatic steatosis and steatohepatitis on liver fibrosis in hereditary hemochromatosis. *Liver Int* 2006;26:298-304.
66. Hickman IJ, Clouston AD, McDonald GA, Purdie DM, Prins JB, Ash J, et al. Effect of weight reduction on liver histology and biochemistry in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2002; 51:90-94.
67. Rosen CJ. The rosiglitazone story-lessons from an FDA advisory committee meeting. *N Engl J Med* 2007;357: 844-6.
68. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, Purdie AS, Clouston AD, Powell EE. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvement in alanin aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut* 2004;53:413-9.
69. Farrell GC, Larter CZ. Non alcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006; 43: S99-S112.
70. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J et al. One-year intense nutritional counselling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-81.
71. Goldberg RB. Lifestyle interventions to prevent type 2 diabetes. *Lancet* 2006;1634-6.
72. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G. Fatty Liver Italian Network (FLIN). Behavior therapy for nonalcoholic liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2007 Dec 20 (Epub ahead of print).
73. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg L, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, et al. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: The diabetes prevention program randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;142:611-9.
74. Lindström J, Ilane-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hämäläinen H et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention study. *Lancet* 2006;368: 1673-9.
75. Daly ME. Extending the use of the glycaemic index beyond diabetes? *Lancet* 2004;364:736-7.
76. Ludwig DS. Clinical update: the low-glycaemic-index diet. *Lancet* 2007;369: 890-2.
77. Kang H, Greenson JK, Omo JT, Chao C, Peterman D, Anderson L et al. Metabolic syndrome is associated with greater histologic severity, higher carbohydrate, and lower fat diet in patients with NAFLD. *Am J Gastro* 2006;101: 2247-53.
78. Esposito K, Ciotola M, Giugliano D. Mediterranean food and the metabolic syndrome. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:1268-74.
79. Andersen T, Gluud C, Franzmann MB, Christoffersen P. Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese subjects. *J Hepatol* 1991;12:224-9.
80. Ford ES, Li C. Physical activity or fitness and the metabolic syndrome. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2006;4: 897-915.
81. Bowman SA. Television-viewing characteristics of adults: correlations to eating practices and overweight and health status. *Prev Chronic Dis* 2006;3:A38 (www.cdc.gov/ped/issues/2006/apr/05_0139.htm).
82. Bertrais S, Beyeme-Ondua JP, Czernichow S, Galan P, Hercberg S, Oppert J-M. Sedentary behaviours, physical activity, and metabolic syndrome in middle-aged French subjects. *Obes Res* 2005;13:936-44.
83. Foster JA, Gore SA, Smith West D. Altering TV viewing habits: an unexplored strategy for adult obesity intervention? *Am J Health Behav* 2006; 30:3-14.
84. Rucker D, Padwal J, Li SK, Curioni C, Lau DCW. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; online first. bmj.com.
85. Mitchell PB, Morris MJ. Depression and anxiety with rimonabant. *Lancet* 2007;370:1671-2.
86. Christensen R, Kristensen PK, Bartels EM, Bliddal H, Astrup A. Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2007;370:1706-13.
87. Harrison SA, Fincke C, Helinski D, Torgerson S, Hayashi P. A pilot study of orlistat treatment in obese, non-alcoholic steatohepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20: 623-8.
88. Padwal R, Li SK, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight and obesity. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Obes* 2003; 27:1437-46.
89. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. Benefits and harm of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ* 2007; 335: 497. Epub 2007 Aug30.
90. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Thomassetti S, Zoli M, Melchionda M. Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
91. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19: 537-44.
92. Nair S, Diehl AM, Wiseman M et al. Metformin in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a pilot open label trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:23-8.
93. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R et al. A randomized, controlled trial of metformin versus vitamin E or pre-emptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100: 1082-90.
94. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland D, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; 355:2297-2307.
95. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46: 424-9.
96. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KM et al. Improved nonal-

- coholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003; 38:1008-17.
97. Ratziu V, Jacqueminet S, Podevin P, Serfaty L, Bruckert E. A one year randomized placebo-controlled double blind trial of pioglitazone in non-alcoholic steatohepatitis: results of the FLIRT. *Hepatology* 2006;44:201A.
98. Meymeh RH, Woollorton C. Diabetes drug pioglitazone (Actos); risk of fracture. *CMAJ* 2007; 177:723-4.
99. Teixeira-Clerc F, Juilen B, Grenard P, Tran Van Nhieu J, Deveaux V, Li L, et al. CB1 cannabinoid receptor antagonism: a new strategy for the treatment of liver strategy. *Nature* 2006;12:671-6.
100. Barasanoglu M, Acbay O, Sonsuz A. A controlled trial of gemfibrozil the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999;31:384.
101. Orlando R, Azzalini L, Orlando S, Lirussi F. Bile acids for non-alcoholic fatty liver disease and/or steatohepatitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005160.
102. Lirussi F, Azzalini L, Orlando S, Orlando R, Angelico F. Antioxydant supplements for non-alcoholic fatty liver disease (review). *Cochrane Collab* 2007; CD004996.
103. Lirussi F, Mastropasqua E, Orlando S, Orlando R. Probiotics for non-alcoholic liver disease and/or steatohepatitis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD005165.
104. Mathurin P, Gonzalez F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;30:1617-24.
105. Sjöström L, Narbro K, Sjöström 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.
106. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753-61.
107. Cadden IS, Partovi N, Yoshida EM. Review article: possible beneficial effect of coffee on liver disease and function. *Alim Pharmacol Ther* 2007; 26:1-8.
108. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007;132:1740-5.
109. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Bagnardi V, Gallus S, Negri E et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007;46:430-5.
110. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, Welch A, Luben R, Day N. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *Plos Medicine* 2008; 5(1): e12.
111. Im WR, Poterucha JJ, Porayko MK, Dickson ER, Steers JL, Wiesner RH. Recurrence of non alcoholic steatohepatitis following liver transplantation. *Transplantation* 1996;62:1802-5.
112. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH et al. Frequency of non-alcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transplantation* 2001;7: 608-14.
113. Contos MJ, Cales W, Sterling RK, Luketic VA, Schiffman ML, Mills AS et al. Development of non-alcoholic fatty liver disease after orthotopic transplantation for cryptogenic cirrhosis. *Liver transplantation* 2001;7: 363-73.

Les 5 points essentiels :

- Le FGNA est la maladie du foie la plus fréquente, d'autant plus fréquent et sévère que le syndrome métabolique et l'insulino-résistance le sont.
- Le pronostic est excellent en cas de stéatose pure.
- En cas de NASH, il existe une forte surmortalité cardiovasculaire et par cancer, mais aussi une surmortalité par cirrhose et carcinome hépatocellulaire.
- Le FGNA est sans doute un facteur aggravant de toutes les autres maladies du foie.
- Le traitement repose sur le régime et l'activité physique; l'utilité des traitements médicamenteux n'est pas établie.

