

STÉATOHÉPATITE NON ALCOOLIQUE (NASH) :

UN MODÈLE D'INFLAMMATION MÉTABOLIQUE («MÉTAFLAMMATION»)

SCHEEN AJ (1), LUYCKX FH (2), ESSER N (1, 3), LAMPROYE A (4), DELWAIDE J (4), PAQUOT N (1, 3)

RÉSUMÉ : Les maladies liées à un «foie gras», indépendamment de la consommation d'alcool («non-alcoholic fatty liver disease» ou NAFLD), sont en augmentation en raison de l'«épidémie» d'obésité et de diabète de type 2. Il s'agit d'un continuum comprenant la stéatose isolée, la stéatohépatite (NASH) et la fibrose avec, *in fine*, un risque accru de cirrhose et d'hépatocarcinome. Il a été proposé récemment de remplacer le terme NAFLD par MAFLD pour «Metabolic (dysfunction) Associated Fatty Liver Disease», ce qui reflète mieux la pathogénie de la maladie. L'inflammation joue un rôle clé dans l'aggravation du trouble et conditionne l'évolution pronostique. Cet article retrace l'histoire naturelle de cette pathologie métabolique sous-estimée, rappelle les critères diagnostiques utilisés en clinique, précise le rôle délétère de l'inflammation et conclut par quelques perspectives thérapeutiques.

MOTS-CLÉS : Diabète de type 2 - Inflammation - Obésité - Stéatose - Stéatohépatite

NON-ALCOHOLIC STEATOHEPATITIS (NASH) :

A MODEL OF METABOLIC INFLAMMATION («MÉTAFLAMMATION»)

SUMMARY : Diseases related to fatty liver, independently of alcohol consumption («non-alcoholic fatty liver disease» or NAFLD), are increasing because of the epidemics of obesity and type 2 diabetes. These disorders reflect a continuum that comprises isolated steatosis, steatohepatitis (NASH) and fibrosis, with, at the end, an increased risk of cirrhosis and hepatocarcinoma. It has been recently proposed to replace the term NAFLD by MAFLD, i.e. «Metabolic (dysfunction) Associated Fatty Liver Disease», which better reflects the pathogenesis of the disease. Inflammation plays a crucial role in the aggravation of the disorder and profoundly influences the prognostic evolution. This article illustrates the natural history of this underestimated metabolic disorder, recall the diagnostic criteria used in clinical practice, emphasizes the deleterious role of inflammation and discusses some therapeutic perspectives.

KEYWORDS : Inflammation - NAFLD - NASH - Obesity - Steatosis - Type 2 diabetes

INTRODUCTION

L'obésité et le diabète de type 2 (DT2) ont vu leur prévalence considérablement augmenter au cours des dernières décennies, avec des mécanismes physiopathologiques intriqués (1). Une des complications les plus fréquentes, bien que généralement mésestimée, est la survenue d'une stéatopathie non alcoolique («non-alcoholic fatty liver disease» ou NAFLD) (2, 3). Celle-ci peut évoluer d'une stéatose isolée vers une stéatohépatite non alcoolique («non-alcoholic steatohepatitis» ou NASH) (4-8). Si la simple stéatose est asymptomatique et souvent considérée, parfois à tort, comme bénigne, l'inflammation chronique secondaire, par contre, peut conduire à une fibrose, une cirrhose et même, à terme, un hépatocarcinome (9, 10). Notons, par ailleurs, que la présence d'une NAFLD double le risque de voir se développer un DT2 dans des études observationnelles, sans qu'une relation de causalité puisse être vraiment établie dans ce type d'études (11). Un groupe d'experts a proposé récemment de remplacer le terme

NAFLD par celui de MAFLD pour «Metabolic (dysfunction) Associated Fatty Liver Disease». Cette nouvelle terminologie leur paraît plus appropriée pour tenir compte de l'hétérogénéité de la pathologie et, surtout, pour mieux refléter sa pathogénie, ce qui devrait permettre d'optimiser la stratification des stratégies thérapeutiques à l'avenir (12).

Le but de cet article est de retracer l'épidémiologie et l'histoire naturelle de la NAFLD (MAFLD), de rappeler les différentes approches diagnostiques utilisées en pratique clinique et d'insister sur le rôle délétère de l'inflammation métabolique, que l'on pourrait qualifier par le néologisme de «métaflammation», caractéristique de la NASH. Nous terminerons par quelques aspects thérapeutiques qui visent à réduire la stéatose, l'inflammation et la fibrose et ainsi, améliorer le pronostic final des patients.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE

Compte tenu de la haute prévalence de la surcharge pondérale (environ 50 % dans les pays industrialisés) et de l'obésité (15-25 % dans de nombreux pays), ainsi que du DT2 (5-15 %), il n'est pas étonnant qu'une NAFLD, plus ou moins sévère, puisse être suspectée ou détectée fréquemment dans la population

(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Chimie clinique, CHU Liège, Belgique.

(3) Laboratoire d'Immunométabolisme et Nutrition, GIGA-I³, ULiège, Belgique.

(4) Service de Gastroentérologie-Hépatologie, CHU Liège, Belgique.

générale, en particulier s'il existe un syndrome métabolique. Il a été montré qu'une alimentation riche en fructose, comme celle liée à la consommation de sodas («soft drinks» des Américains) favorise la survenue d'une stéatose hépatique, outre qu'elle contribue à la genèse d'une prise de poids excessive. Plus récemment, des relations entre des perturbations du microbiote intestinal et la NAFLD ont été évoquées et ouvrent de nouvelles perspectives diététiques et thérapeutiques (13, 14).

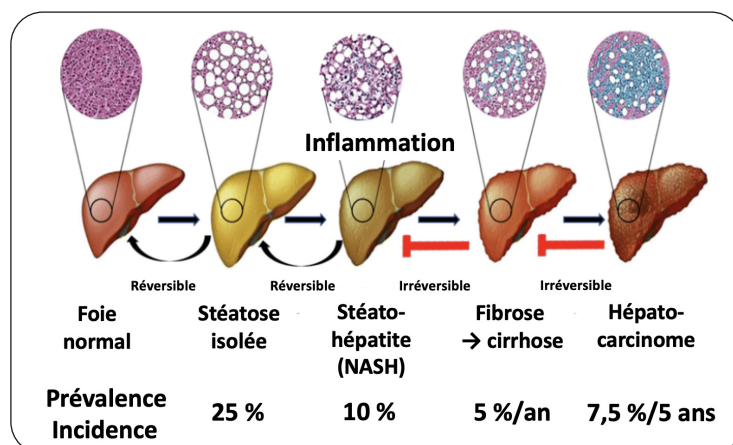
On estime qu'environ 25 % de la population mondiale présenteraient une NAFLD. Heureusement, le pourcentage qui évolue jusqu'au stade de NASH est bien plus faible, de l'ordre de 5 % (1,5 à 6,5 % selon les études). Par contre, les patients au stade de la NASH ont un risque élevé de progresser vers une fibrose, avec un pourcentage estimé à 40 %. Cette fibrose est le premier stade de cirrhose, avec un risque de progression évalué à 5 % par an. Ce risque d'évoluer vers une fibrose, puis éventuellement une cirrhose, existe également en cas de stéatose isolée, mais est nettement moindre (15, 16). Une fois au stade de la cirrhose, le risque de progresser vers une insuffisance hépatocellulaire est d'environ 25 % tous les 5 ans et vers un hépatocarcinome de l'ordre de 7,5 % tous les 5 ans (ce dernier peut, cependant, survenir à tous les stades de la NAFLD (17)). Ainsi, l'histoire naturelle de la NAFLD est de mieux en mieux connue et est illustrée sur la **Figure 1** (3-8). Le rôle délétère du passage de la stéatose isolée à la NASH apparaît évident dans le pronostic final de la NAFLD et il paraît essentiel, à terme, de pouvoir prévenir et juguler cette inflammation tissulaire.

Une grande étude prospective, réalisée sous l'égide du NASH Clinical Research Network et publiée dans le *New England Journal of Medicine* en 2021, a suivi 1.773 personnes adultes avec différents stades de la NAFLD pendant une période de 4 années (18). La mortalité de toute cause a augmenté progressivement en fonction de la sévérité de la fibrose (stades F0 à F4, voir description plus loin), du stade F0-F2 (0,32 décès pour 100 personnes.années) au stade F3 (0,89 décès pour 100 personnes.années) et plus encore au stade F4 (1,76 décès pour 100 personnes.années). Comme attendu, l'incidence des complications directement liées à l'hépatopathie a également augmenté avec le stade de la fibrose, que ce soient les hémorragies sur varices œsophagiennes, les ascites, les encéphalopathies ou les cancers hépatocellulaires (18).

Avec l'avènement des vaccins et médicaments antiviraux qui ont permis de juguler les épidémies d'hépatites B et C, la NAFLD et la NASH sont devenues les premières causes d'évolution vers la cirrhose et le recours à des greffes de foie, en particulier dans les dernières statistiques aux Etats-Unis (3, 6, 7). La NASH évolue sous une forme chronique tandis que l'hépatite alcoolique peut prendre une forme aiguë, comme décrit précédemment dans la revue (19).

Outre l'aspect purement hépatique, la NAFLD présente un intérêt diagnostique et pronostique plus large. En effet, elle est associée à d'autres pathologies systémiques, comme les maladies cardiovasculaires et l'insuffisance rénale chronique. Sa présence impose donc une évaluation clinique plus large afin de détecter d'autres

Figure 1. Spectre et continuum des différents stades de la NAFLD («Non-Alcoholic Fatty Liver Disease»)



NB: à un stade débutant, la fibrose/cirrhose peut encore être réversible.

NB: un hépatocarcinome peut se développer, plus rarement (< 1 % / 5 ans), à partir d'une stéatose isolée ou d'une NASH, sans passer par le stade de la cirrhose.

NASH : Stéatohépatite non alcoolique.

maladies susceptibles d'être prises en charge plus précocement, ce qui devrait permettre d'améliorer le pronostic des patients.

APPROCHES DIAGNOSTIQUES

A) BIOLOGIE

En pratique clinique, la NAFLD peut déjà être suspectée sur la base d'une biologie démontrant une augmentation des tests cytolytiques des transaminases, typiquement avec une élévation plus marquée des TGP (ALAT) que des TGO (ASAT), alors que c'est généralement l'inverse en cas de stéatose d'origine alcoolique. Il faut cependant noter que 80 % des patients avec NAFLD ont un bilan biologique hépatique normal ou non apparemment inquiétant. Un index clinico-biologique de foie gras (FLI pour «Fatty Liver Index») peut être calculé avec l'intégration de quatre paramètres : l'indice de masse corporelle (IMC), le périmètre abdominal, la concentration des gamma-GT et celle des triglycérides (20).

L'inflammation hépatocytaire caractéristique de la NASH n'a pas de traduction systémique avec les biomarqueurs inflammatoires utilisés en routine clinique et la biologie ne permet pas de la distinguer de la simple stéatose. Par exemple, la CRP ultrasensible est élevée en cas de NAFLD, mais sans différence évidente entre stéatose isolée et NASH (21). Seule la biopsie hépatique pourra donc confirmer le diagnostic de façon indubitable (voir plus loin).

La fibrose peut, comme la stéatose, être appréhendée par des scores clinico-biologiques. L'index FIB-4 se calcule avec l'âge, les plaquettes et les transaminases. Le «NAFLD fibrosis score», se base sur l'âge, l'IMC, la pré-

sence d'un diabète et trois dosages biologiques (transaminases, plaquettes et albumine plasmatique). Le Fibrotest combine cinq biomarqueurs, gamma-GT, bilirubine totale, alpha-2-microglobuline, apolipoprotéine A1 et haptoglobine; il peut être combiné à l'ActiTest en ajoutant un marqueur d'activité, les TGP (ALAT) (8). Idéalement, la fibrose devra être confirmée par un examen d'élastométrie.

B) IMAGERIE

La présence d'une stéatose peut être confirmée par la réalisation d'une échographie hépatique qui présente l'avantage d'être facilement accessible et peu coûteuse, mais qui donne des résultats quantitatifs peu précis. La stéatose est considérée comme avérée en cas de présence de graisse dans le foie > 30 % (sensibilité > 90 %). La quantité de graisse dans le foie peut aussi être appréciée par la mesure de l'atténuation de l'onde ultrasonore disponible sur le Fibroscan® (CAP pour «Controlled Attenuation Parameter»).

Comme son nom l'indique, le Fibroscan® a été développé essentiellement pour apprécier la fibrose. Cette technique d'élastométrie impulsionnelle ultrasonore étudie la propagation d'une onde de choc de faible amplitude à travers le parenchyme hépatique. Cet examen est de plus en plus utilisé car il permet une évaluation simultanée à la fois de la stéatose et de la fibrose (5, 22). Des mesures dérivées du Fibroscan® couplées à des dosages des transaminases (FAST score) semblent pouvoir identifier, de façon non invasive, les patients à risque de voir progresser la NASH (23).

C) HISTOLOGIE

La caractérisation précise du stade de l'atteinte hépatique nécessite une analyse histo-

Tableau I. Scores histologiques pour évaluer la sévérité d'une stéatohépatite (NASH)

Score	Anomalie	Points	Diagnostic
NAFLD activity score (NAS) (23)	Stéatose Ballonisation Inflammation lobulaire	0-3 points 0-2 points 0-3 points	NASH si score ≥ 5 (sensibilité 75 %, spécificité 83 %)
NASH Clinical Research Network (Fibrose) (24)	Périsinusoidale ou portale Périsinusoidale et portale Septa fibreux (ponts) Cirrhose	1 point (F1) 2 points (F2) 3 points (F3) 4 points (F4)	Fibrose F1-F2 : légère ou modérée F3-F4 : avancée ou sévère
SAF (Stéatose, Activité, Fibrose) (25)	Stéatose Activité (*) Fibrose	0-3 points 0-8 points 0-4 points	NASH Score 0-2 : absence Score 3-4 : borderline Score ≥ 5 : avérée

NAFLD : "Non-Alcoholic Fatty Liver Disease". NASH : "Non-Alcoholic SteatoHepatitis".

(*) Activité (NASH-CRN) : Stéatose 0-3 + Ballonisation 0-2 + Inflammation 0-3.

logique via une biopsie du foie. Divers scores ont été proposés pour tenter de standardiser et quantifier les évaluations histologiques (24-26) (**Tableau I**).

La stéatose (NAFLD au stade initial) est une maladie de surcharge, définie par la présence de vacuoles lipidiques, riches en triglycérides, généralement macrovésiculaires, au sein des hépatocytes. La stéatose peut être évaluée semi-quantitativement (de 0 à 3). Elle est considérée comme significative lorsqu'elle est supérieure à 5 % et débute typiquement en région péri-centrolobulaire.

La NASH est définie par l'association d'une stéatose et d'une réaction inflammatoire qui comprend une infiltration lobulaire de cellules inflammatoires (dont des macrophages, des lymphocytes, voire des cellules polynucléaires neutrophiles) (score de 0 à 2) et des signes de souffrance hépatocytaire à type de ballonnisation (score de 0 à 2). L'inflammation représente le *primum movens* de l'évolution vers la fibrose et les remaniements structuraux aboutissant à la cirrhose.

La fibrose au cours de la NASH se développe selon une localisation particulière, d'abord péri-sinusoïdale en région péri-centrolobulaire, puis une fibrose sinusoïdale dense peut apparaître, éventuellement associée à une fibrose constituée de septa fibreux, dite «en pont». Dans la classification du NASH Clinical Research Network, la fibrose hépatique est décrite en cinq stades : F0 (absente), F1 (péri-sinusoïdale ou portale/péri-portale), F2 (péri-sinusoïdale et portale/péri-portale), F3 (septa fibreux) et F4 (cirrhose) (25).

En intégrant des données du grade de stéatose (S, de S0 à S3), du degré d'activité (A, de A0 à A4) qui combine le niveau de ballonnisation et d'inflammation lobulaire, et le stade de la fibrose (F, de F0 à F4), un SAF score peut être calculé pour évaluer de façon semi-quantitative l'importance et la sévérité de la NAFLD (**Tableau I**) (26).

RÔLE DÉLÉTÈRE DE L'INFLAMMATION

Si les facteurs de risque de la stéatose isolée sont bien connus et peuvent être, au moins en partie, prévenus et/ou maîtrisés, notamment par des mesures hygiéno-diététiques, ceux qui font progresser de la simple stéatose vers la NASH sont beaucoup plus mystérieux (27).

L'inflammation hépatique peut trouver son origine à l'extérieur du foie (tissu adipeux viscéral, intestin) ou à l'intérieur même du foie (lipo-

toxicité, réponse immune innée, mort cellulaire, dysfonction mitochondriale, stress du réticulum endoplasmique), les deux versants contribuant à la progression de la stéatose vers la NASH (**Figure 2**) (28). Un terrain génétique de prédisposition a été incriminé. Il est important de mieux appréhender les mécanismes sous-jacents puisque, comme déjà dit, cette inflammation exerce des effets très négatifs dans l'évolution de la maladie et ouvre la voie à des complications graves, dont la cirrhose.

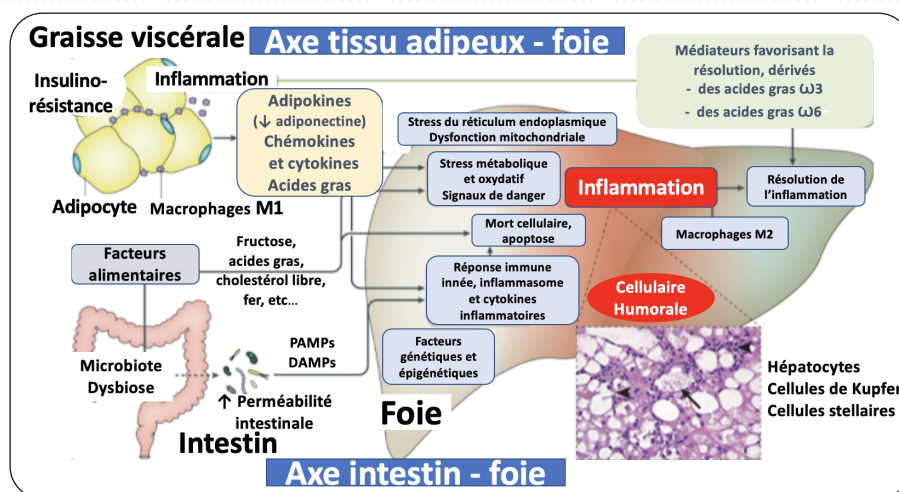
Les grands mécanismes physiopathologiques retrouvés au cours de la NASH sont l'inflammation, la mort hépatocytaire et la fibrogenèse (9, 29). Ces mécanismes sont en interrelations étroites. L'inflammation implique une interaction cellulaire entre les hépatocytes, les cellules de Kupffer (macrophages résidents du foie, exerçant un rôle de sentinelle) et les cellules stellaires (cellules étoilées à vacuoles lipidiques) ainsi que d'autres cellules immunitaires recrutées *in situ*. La mort des hépatocytes et divers médiateurs inflammatoires (DAMPs pour «Damage-Associated Molecular Patterns», PAMPs pour «Pathogen-Associated Molecular Patterns», adipokines, métabolites) contribuent à cette inflammation (**Figure 2**). La lipotoxicité participe à une augmentation du stress du réticulum endoplasmique associée à des signaux de mort cellulaire (apoptose, nécrose, pyroptose) et à l'activation de l'inflammasome et la production d'interleukine-1 β , une cytokine pro-inflammatoire bien connue. L'inflammation, elle-même, aggrave cette souffrance hépatocytaire, notamment via le TNF α («Tumor Necrosis Factor-alpha»).

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES

Les implications thérapeutiques de la triade métabolique NAFLD-adiposité abdominale-DT2 ont été analysées dans une revue récente (30). Des recommandations élaborées ont été formulées par des sociétés savantes américaines (7) et européennes (8). Vu la physiopathologie de la NASH, trois approches thérapeutiques peuvent être envisagées : métabolique, anti-inflammatoire et anti-fibrotique. Force est de reconnaître qu'actuellement, malgré de nombreuses études déjà effectuées, aucun médicament n'a été officiellement approuvé pour le traitement de la NAFLD ni de la NASH (**Tableau II**).

L'inflammation constitue un lien entre obésité, syndrome métabolique et DT2 (31). L'obésité, en particulier l'adiposité viscérale, est intimement liée à une inflammation chronique de bas

Figure 2. Relations tissu adipeux - foie et intestin - foie et principaux acteurs de l'inflammation caractérisant la stéatohépatite non alcoolique. Adapté de la référence (28)



PAMPs : «Pathogen-Associated Molecular Patterns». DAMPs : «Damage-Associated Molecular Patterns».

Tableau II. Quelques médicaments testés pour le traitement de la stéatose et ses conséquences (*)

Stades	Médicaments
Stéatose	Antidiabétiques - Glitazones (pioglitazone) - Agonistes du GLP-1 (sémaglutide) - Inhibiteurs des SGLT2 (gliflozines) - Agoniste GIP-GLP-1 (tirzépatide)
Inflammation	Divers (anti-oxydants) - Vitamine E - Acides gras omega-3 - Pentoxifylline
Fibrose	Divers - Acide obéticholique - Lanifibranor - Cénicriviroc - Sélonsertib

(*) Aucun de ces médicaments n'a l'indication officielle pour traiter cette pathologie. GLP-1 : glucagon-like peptide-1. GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide. SGLT-2 : sodium-glucose cotransporteur type 2.

grade en relation avec une activation de l'inflammasome (32). Elle est également associée au développement d'un DT2, et les deux entités sont en relation avec une dysbiose du microbiote intestinal (33), et une dysfonction de la perméabilité intestinale, tout comme cela a été également montré dans la NAFLD (34). La première approche de la NAFLD (MAFLD) est préventive et vise à minimiser le risque de développer une stéatose hépatique. Pour ce faire, la prévention de l'obésité est évidemment capitale et si celle-ci est déjà présente, son traitement par les mesures hygiéno-diététiques classiques, combi-

nant régime (notamment, limiter au maximum la consommation de fructose) et activité physique, doit devenir une priorité (35). La chirurgie bariatrique a démontré un effet remarquable à la fois sur les anomalies du syndrome métabolique et sur la prévalence et la sévérité de la stéatose (36, 37), avec une bonne évolution parallèle des deux types d'amélioration (38, 39). Ces effets positifs ont été largement confirmés au cours des dernières années et ce, à tous les stades de la maladie de la stéatose à la fibrose, avec également une réduction du risque de cirrhose et d'hépatocarcinome (40).

Le DT2 associé à l'obésité est caractérisé par une insulino-résistance, elle-même liée à un risque accru de stéatose (41, 42). Les médicaments ciblant spécifiquement l'insulino-résistance, comme les thiazolidinediones (glitazones), réduisent l'importance de la stéatose (et, d'ailleurs, de l'adiposité viscérale), mais sont peu utilisés en clinique en raison de l'existence de manifestations indésirables (43). La metformine, premier traitement pharmacologique du DT2, n'a pas d'effets positifs sur l'histologie hépatique, y compris la stéatose (7, 8, 43). Des effets favorables ont, par contre, été rapportés avec les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) (44) et avec les inhibiteurs des co-transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2, appelés aussi gliflozines) (45). Le sémaglutide, considéré comme l'agoniste des récepteurs du GLP-1 le plus puissant pour le traitement du DT2, a été testé dans une étude de phase 2 avec des effets positifs sur la stéatose, mais pas sur la fibrose,

peut-être en raison d'une durée de traitement trop courte (72 semaines) (46). Il est en cours d'évaluation dans une étude de phase 3 chez des patients avec NAFLD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03987451; "A research study on how semaglutide works in people with fatty liver disease and liver damage"). De nouveaux traitements antidiabétiques actifs sur la NAFLD-NASH sont en cours d'évaluation avec, notamment, des espoirs placés dans les agonistes multiples (GLP-1 - GIP - glucagon) (47). C'est le cas avec le tirzépatide qui est actuellement testé dans une étude clinique spécifiquement dédiée à la NASH (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04166773; "A study of tirzepatide in participants with nonalcoholic steatohepatitis : SYNERGY-NASH").

S'il existe des médicaments pour maîtriser la stéatose, les possibilités thérapeutiques au stade de la NASH s'avèrent plus limitées et, surtout, n'ont pas encore vraiment démontré leur efficacité (29, 48). Diverses approches visant, notamment, à réduire le stress oxydatif ont été proposées, comme la vitamine E, la pentoxifylline, etc., mais aucune n'est parvenue à réellement s'imposer. Plus récemment, différentes approches pharmacologiques tentent de cibler plus spécifiquement l'inflammasome (48). Les relations entre microbiote et NAFLD/NASH ouvrent également de nouvelles perspectives thérapeutiques (13, 14).

De nombreuses molécules sont en cours d'évaluation pour réduire le risque de fibrose au stade de la NASH. Plusieurs grandes catégories d'approches pharmacologiques sont en cours d'études cliniques de phase II ou III (50, 51). Parmi celles-ci, certaines molécules ont donné des premiers résultats prometteurs comme l'acide obéticholique (un acide biliaire synthétique proche de l'acide chénodésoxycholique), l'élafrinor (un agoniste des récepteurs PPAR α/δ), le cénicriviroc (un antagoniste des récepteurs aux chémokines 2 et 5 CCR2 et CCR5) et le sélonsertib (un inhibiteur de l'«Apoptosis Signal-regulating Kinase 1» ou ASK1). Alors que les résultats avec l'élafrinor, initialement prometteurs, n'ont pas pu être confirmés sur la résolution de la NASH, le lanifibrinor, un agoniste des récepteurs pan-PPAR, a montré des résultats plus positifs dans une étude récente de phase IIb chez des patients avec une NASH hautement active (52). Aucune molécule n'est cependant actuellement commercialisée dans cette indication et les essais de phase III se poursuivent pour valider leurs réelles efficacité et sécurité, mais le chemin paraît encore long et parsemé d'embûches.

CONCLUSION

La stéatohépatite (NASH) est devenue un problème émergent de santé publique, notamment aux Etats-Unis. Elle fait partie du continuum de la stéatopathie non alcoolique (MAFLD), mais avec un pronostic plus sombre en raison des effets délétères de l'inflammation. Cette dernière peut conduire à une fibrose pour se terminer éventuellement en cirrhose, voire en hépatocarcinome (même si ce dernier peut survenir sur un foie caractérisé par une simple stéatose).

Combattre cette «métaflammation» hépatique représente donc un objectif majeur, notamment chez les patients obèses ou avec DT2. La prévention et le traitement de l'obésité par des mesures hygiéno-diététiques classiques doivent être mis à l'avant-plan pour éviter la survenue du stade initial, à savoir la stéatose. Divers médicaments, dont des antidiabétiques, ont montré des effets positifs sur la stéatose (moins évidents sur la NASH), mais aucun n'a actuellement obtenu l'indication officielle pour traiter ce type de pathologie hépatique. Une intense recherche pharmacologique est en cours, notamment pour réduire le risque de fibrose secondaire à l'inflammation, avec diverses molécules dotées de propriétés anti-fibrotiques actuellement en cours de développement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Scheen AJ, Van Gaal LF. Combating the dual burden : therapeutic targeting of common pathways in obesity and type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;**2**:911-22.
2. Scheen AJ, Luyckx FH. Obesity and liver disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;**16**:703-16.
3. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021;**397**:2212-24.
4. Jacquemin G. La stéatohépatite non-alcoolique: une maladie d'actualité. *Rev Med Liege* 2003;**58**:147-54.
5. Lanthier N. La NASH en 2018. *Louv Med* 2018;**137**:308-13.
6. Sheka AC, Adeyi O, Thompson J, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: a review. *JAMA* 2020;**323**:1175-83.
7. Chalasani , Younossi Z, Lavine, JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;**55**:2005-23.
8. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia* 2016;**59**:1121-40.
9. Farrell GC, van Rooyen D, Gan L, et al. NASH is an inflammatory disorder: pathogenic, prognostic and therapeutic implications. *Gut Liver* 2012;**6**:149-71.
10. Loomba R, Friedman SL, Shulman GI. Mechanisms and disease consequences of nonalcoholic fatty liver disease. *Cell* 2021;**184**:2537-64.

11. Mantovani A, Byrne CD, Bonora E, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and risk of incident type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2018;**41**:372-82.
12. Eslam M, Sanyal AJ, George J, et al. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;**158**:1999-2014 e1.
13. Bibbo S, Ianiro G, Dore MP, et al. Gut microbiota as a driver of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Mediators Inflamm* 2018;**2018**:9321643.
14. Li F, Ye J, Shao C, et al. Compositional alterations of gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2021;**20**:22.
15. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;**13**:643-54.
16. 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* 2015;**62**:1148-55.
17. Anstee QM, Reeves, HL, Kotsiliti, E, et al. From NASH to HCC: current concepts and future challenges. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;**16**:411-28.
18. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2021;**385**:1559-69.
19. Warling O, Oger AF, Lamproye A, et al. L'hépatite alcoolique aiguë. *Rev Med Liege* 2019;**74**:326-31.
20. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;**6**:33.
21. Lambrecht J, Tacke F. Controversies and opportunities in the use of inflammatory markers for diagnosis or risk prediction in fatty liver disease. *Front Immunol* 2021;**11**:634409.
22. Lamproye A, Belaiche J, Delwaide J. Le FibroScan® : une nouvelle méthode d'évaluation non invasive de la fibrose hépatique. *Rev Med Liege* 2007;**62**:68-72.
23. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;**5**:362-73.
24. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;**53**:810-20.
25. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;**41**:1313-21.
26. Bedossa P. Current histological classification of NAFLD: strength and limitations. *Hepatology Int* 2013;**7**(Suppl 2):765-70.
27. Paquot N, Delwaide J. Fatty liver in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005;**8**:183-7.
28. Schuster S, Cabrera D, Arrese M, et al. Triggering and resolution of inflammation in NASH. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;**15**:349-64.
29. Luci C, Bourinet M, Leclère PS, et al. Chronic inflammation in non-alcoholic steatohepatitis: molecular mechanisms and therapeutic strategies. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;**11**:597648.
30. Cariou B. The metabolic triad of non-alcoholic fatty liver disease, visceral adiposity and type 2 diabetes: implications for treatment. *Diabetes Obes Metab* 2022;**24**(Suppl 2):15-27.
31. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, et al. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;**105**:141-50.
32. Esser N, L'Homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity and immunological profile of visceral adipose tissue. *Diabetologia* 2013;**56**:2487-97.
33. Esser N, Paquot N. Inflammation, obésité et diabète de type 2. Rôle de l'inflammasome NLRP3 et du microbiote intestinal. *Rev Med Liege* 2022;**77**:310-5.
34. Forlano R, Mullish BH, Roberts LA, et al. The intestinal barrier and its dysfunction in patients with metabolic diseases and non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci* 2022;**23**:662.
35. Fernandez T, Viñuela M, Vidal C, et al. Lifestyle changes in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022;**17**:e0263931.
36. Luyckx FH, Desaive C, Thiry A, et al. Liver abnormalities in severely obese subjects: effect of drastic weight loss after gastroplasty. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;**22**:222-6.
37. Luyckx FH, Lefèbvre PJ, Scheen AJ. Non-alcoholic steatohepatitis: association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab* 2000;**26**:98-106.
38. Luyckx FH, Scheen AJ, Desaive C, et al. Parallel reversibility of biological markers of the metabolic syndrome and liver steatosis after gastroplasty-induced weight loss in severe obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;**84**:4293.
39. Luyckx FH, Scheen AJ, Lefèbvre PJ. Non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 1999;**354**:1298-9.
40. Chauhan M, Singh K, Thuluvath PJ. Bariatric surgery in NAFLD. *Dig Dis Sci* 2022;**67**:408-22.
41. Scheen AJ, Luyckx FH. Nonalcoholic steatohepatitis and insulin resistance: interface between gastroenterologists and endocrinologists. *Acta Clin Belg* 2003;**58**:81-91.
42. Ferguson D, Finck BN. Emerging therapeutic approaches for the treatment of NAFLD and type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2021;**17**:484-95.
43. Miao L, Xu J, Targher G, et al. Old and new classes of glucose-lowering agents as treatments for non-alcoholic fatty liver disease: a narrative review. *Clin Mol Hepatol* 2022. doi:10.3350/cmh.2022.0015.
44. Zhu Y, Xu J, Zhang D, et al. Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;**12**:769069.
45. Scheen AJ. Beneficial effects of SGLT2 inhibitors on fatty liver in type 2 diabetes: a common comorbidity associated with severe complications. *Diabetes Metab* 2019;**45**:213-23.
46. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;**384**:1113-24.
47. Smati S, Canivet CM, Boursier J, et al. Anti-diabetic drugs and NASH: from current options to promising perspectives. *Expert Opin Investig Drugs* 2021;**30**:813-25.
48. Albhaisi S, Nouredin M. Current and potential therapies targeting inflammation in NASH. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;**12**:767314.
49. Yu L, Hong W, Lu S, et al. The NLRP3 inflammasome in non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: therapeutic targets and treatment. *Front Pharmacol* 2022;**13**:780496.
50. Lanthier N. Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. *Nutrition Clinique et Métabolisme* 2020;**34**:216-22.
51. Mantovani A, Byrne CD, Targher G. Efficacy of peroxisome proliferator-activated receptor agonists, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, or sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;**7**:367-78.
52. Francque SM, Bedossa P, Ratzin V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;**385**:1547-58.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr A.J. Scheen, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

Email : Andre.Scheen@chuliege.be