

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Ce topo complète et actualise ceux sur la NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; stéatose métabolique) et la NASH (Non-Alcoholic SteatoHepatitis; stéatohépatite) déjà parus dans foiepratique.fr et Slideshare.

Il envisage aussi les manifestations cardiovasculaires.

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Sommaire

Principales abréviations	3	NAFLD ^{a)} / Et coeur	57	NAFLD ^{a)} / Médicaments ?	99
Introduction	4	- Quels liens ?	58	- Du diabète ?	101
Épidémiologie	7	- Coronaires	68	- De la dyslipidémie ?	107
Stéatose / Physiologie	11	- Troubles du rythme	71	. Statines	108
NAFLD ^{a)} / Pathogénie	13	- Troubles de la conduction	72	. Autres molécules	111
Facteurs de risque	17	- Anomalies structurelles	73	- De l'hypertension artérielle	118
NAFLD ^{a)} / Généralités	19	- Accident vasculaire cérébral	74	- Anti-oxydants (vitamine E) ?	121
NAFLD ^{a)} / Diagnostic	29	NAFLD ^{a)} / Traitement	75	- Associations médicamenteuses ?	123
Fibrose / Évaluation	35	- Introduction	76	Obésité	125
Fibrose / Tests non invasifs	39	- Perte de poids	77	- Médicaments	127
- Tests sanguins	41	- Régime	78	- Chirurgie et endoscopie bariatriques	130
- Élastométrie (Fibroscan*, etc)	48	- Médicaments	88	Transplantation hépatique	142
NAFLD ^{a)} / Quels risques ?	51	- Activité physique / Exercice	91	Traitement préventif	147
				Conclusions	150
				Références	153

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique),

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

(également explicitées lors de chaque diapo)

AASLD = American Association for the Study of the Liver Diseases

ALAT = alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT)

ASAT = aspartate aminotransferase (ex transaminases SGOT)

EASL = European Association for the Study of the Liver

IRM = imagerie par résonance magnétique

MAFLD = Metabolic dysfunction-Associated related Fatty Liver Disease (foie gras métabolique)

NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

NASH = Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

STEATOSE HÉPATIQUE 1)

Stéatopathie métabolique

=

1^{ère} cause de maladie du foie

STEATOSE HÉPATIQUE ¹⁾

3 risques

=

Cardiovasculaires / Cancer / Hépatiques

ÉPIDÉMIOLOGIE

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) / Épidémiologie (1/3) ^{1), 2)}

La NAFLD a) (stéatose macrovésiculaire touchant \geq 5% des hépatocytes), est la cause la plus fréquente d'atteinte du foie. Elle touche:

- 25% de la population occidentale,
- 27% à plus de 50% des malades ayant un diabète de type 2
- 90% des obésités sévères. (*Détails: diapo suivante*)

La NAFLD évolue vers une NASH b) dans 10% à 25% des cas.

NASH touche 2% à 7% des adultes et jusqu'à > 37% des diabétiques de type 2.

La NASH expose à: cirrhose, CHC c) et transplantation hépatique.

Au cours de la NAFLD, la principale cause de mortalité est cardio-vasculaire (au moins 30% à 40% des décès), suivie par les cancers extra-hépatiques (gastro-intestinaux, sein) et les complications liées au foie (qui dominant en cas de cirrhose). ^{3) 4)}

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

b) NASH = Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

c) CHC = carcinome hépatocellulaire

1) Younossi JHEP/Reports 2021, 2) Duell 2022, 3) Byrne Diabetes Obes Metab 2022, Vilar-Gomez Gastroenterology 2018
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} / Épidémiologie (2/3)

NAFLD: Prévalence variable selon les pays ¹⁾

- Afrique 13%
- USA 24%
- Europe 23%
- Asie de l'est 27%
- Amérique centrale et du sud, Mexico 31%
- Moyen orient 32%
- Asie du sud 33%

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Cité par Duell 2022 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} / Épidémiologie (3/3)

Une maladie d'avenir

Une augmentation considérable de la prévalence de la NAFLD et de ses conséquences: cardiaques, transplantation hépatique (TH) ... est prévisible, en rapport avec l'épidémie actuelle d'obésité et de diabète. ¹⁾

En 2019, la NAFLD était déjà devenue la 1^{ère} cause de TH aux USA.

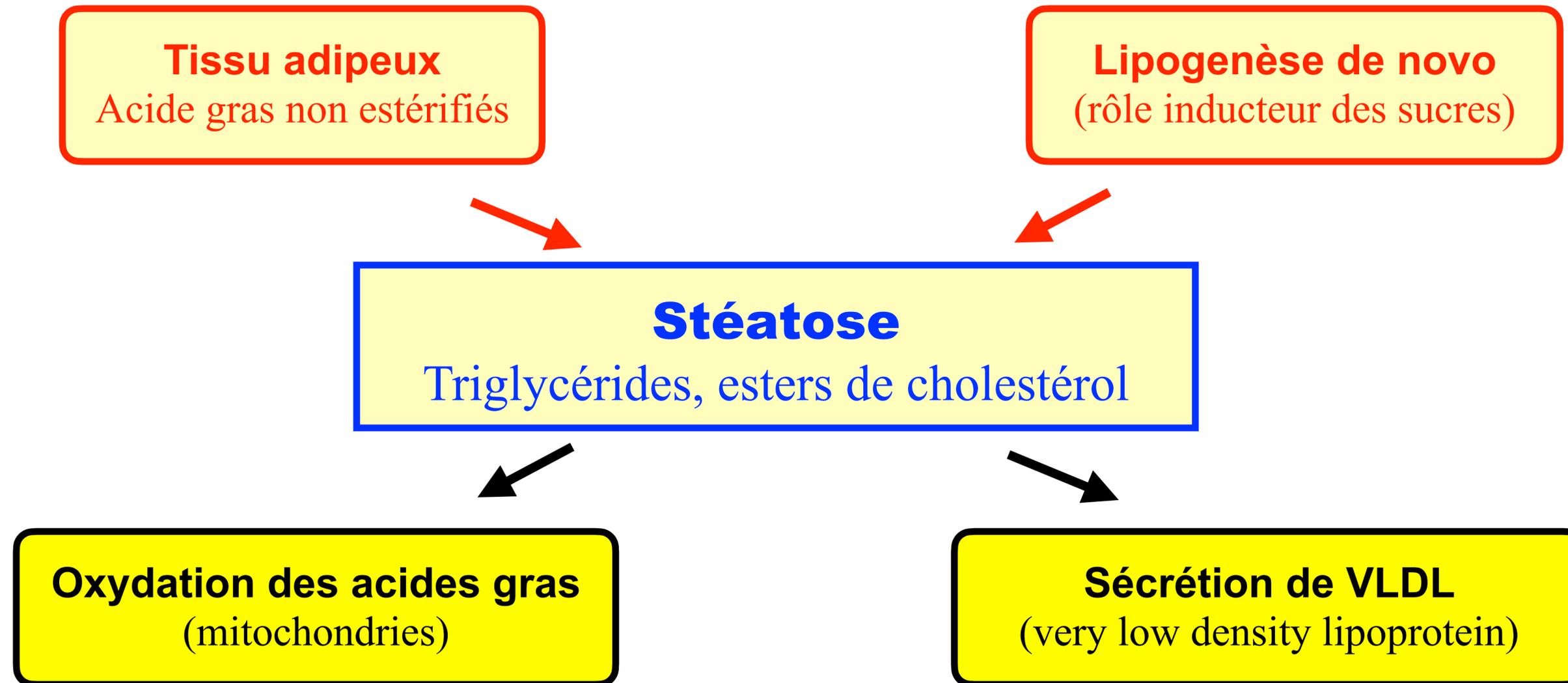
a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Younossi Hepatology 2018 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

STÉATOSE / PHYSIOLOGIE

STEATOSE HÉPATIQUE ¹⁾



1) Jump Pharmacol Therap 2018 (Référence complète en fin de topo)

NAFLD ^{a)} / PATHOGÉNIE

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Pathogénie

a) Pathogénie de la NAFLD a)

- **En résumé** Dysfonction du tissu adipeux, en particulier abdominal, de l'apport d'acide gras au foie et de leur métabolisme hépatique.

Rôle de l'excès de sucre (fructose, glucose) et de la lipogenèse de novo.

Rôle de: facteurs génétiques, diététiques et comportementaux (sédentarité), inflammation du tissu adipeux et systémique.

Importance de l'insulino-résistance et du syndrome métabolique. (diapos suivantes)

- **Description détaillée** Articles d'accès libre sur internet, par exemple: Shen et al. (synthétique, mais complet) 1), Cai et al. (description détaillée) 2), Hrnacir et al. (rôle du microbiote...) 3) Lee et al. (récent: 2023, exhaustif, 217 références) 4), AASLD Practice Guidance (récent, 2023, schéma) 5)

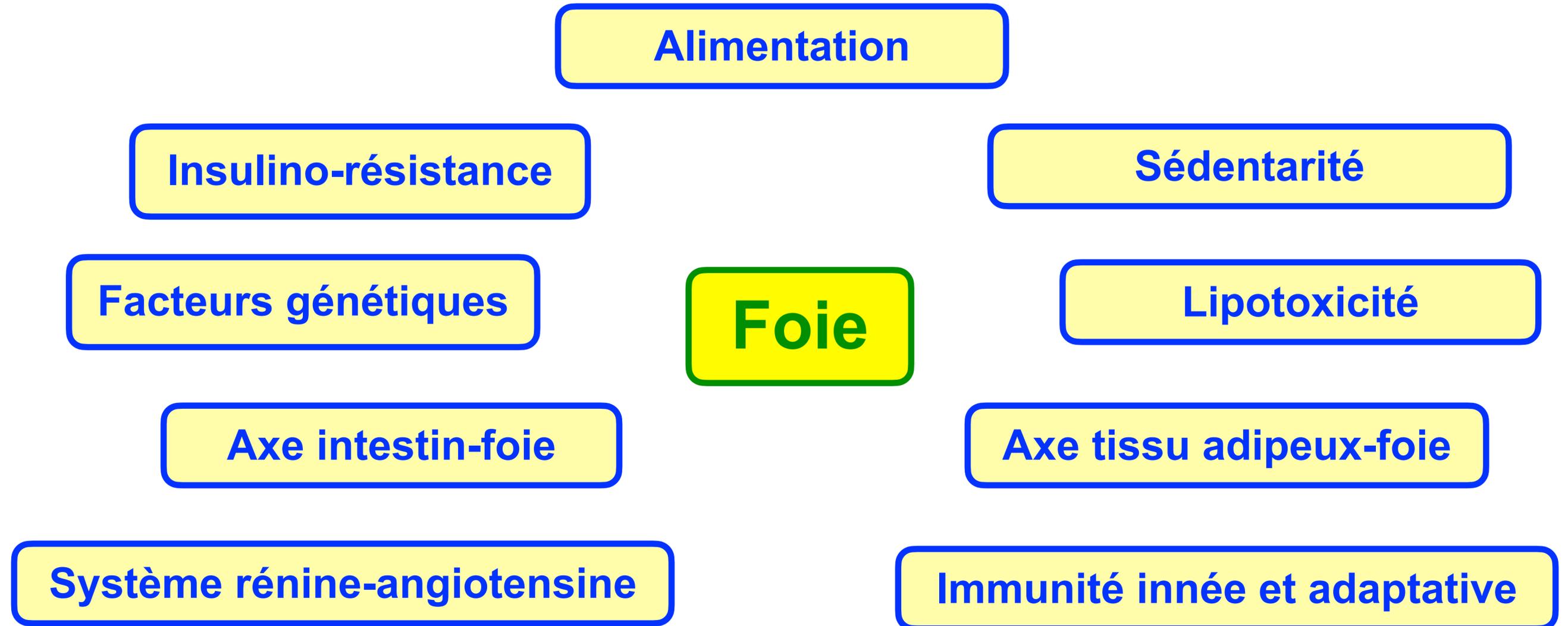
b) Liens NAFLD et coeur: nombreux

- Résistance hépatique à l'insuline, altération du métabolisme lipidique, inflammation systémique, stress oxydatif, dysfonction endothéliale.
(*Diapo plus loin*)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Shen World J Hepatol 2022, 2) Cai Circul Res 2020, 3) Hrnacir Microorganisms 2021 4) Lee Clin Mol Hepatol 2023, 5) AASLD Practice Guidance Hepatology 2023. (Références complètes en fin de topo)

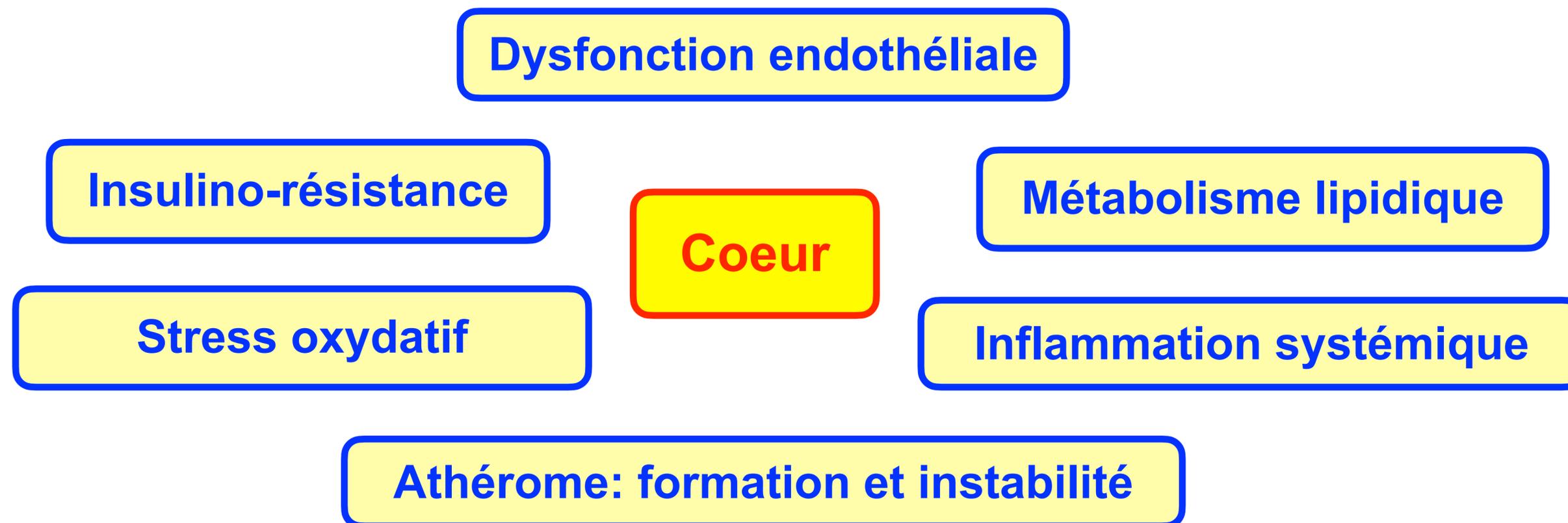
Stéatose et stéatohépatie / Pathogénie 1) 2) 3) 4) 5)



1) Clayton-Chubb Nutrients 2023, 2) Lee Clin Mol Hepatol 2023, 3) Shen World J Hepatol 2022, 4) Ortiz-Lopez Front Immunol 2022, 5) Hrnair Microorganisms 2021 6) Cai Circul Res 2020. (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

La NAFLD ^{a)} augmente le risque cardio-vasculaire: mécanismes ¹⁾



a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Cai Circul Res 2020, 2) Stahl J Am Coll Cardiol 2019, 3) Francque J Hepatol 2016 (Références complètes en fin de topo).

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

FACTEURS DE RISQUE

Principaux facteurs de risque Autour de l'insulino-résistance

- **Alimentation hypercalorique**
- **Sédentarité**
- **Obésité et graisse viscérale abdominale**
Augmentation du tour de taille
- **Diabète de type 2**

=> Syndrome d'insulino-résistance / syndrome métabolique *

* Voir le tableau du syndrome métabolique dans le chapitre pathogénie

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD / GÉNÉRALITÉS

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Généralités (1/9)

- **La NAFLD ^{a)} est en pleine expansion, en rapport avec l'épidémie de surpoids dans le monde.**
En France, la prévalence de la NAFLD est d'environ 18% chez l'adulte (avec une prédominance chez l'homme et un effet croissant lié à l'âge); le nombre de transplantations pour NASH ^{b)} a doublé en 10 ans) ¹⁾
- **La NAFLD comporte: stéatose simple et stéato-hépatite qui expose à: fibrose, cirrhose, voire CHC** (carcinome hépatocellulaire).
- **La NAFLD est secondaire à un apport calorique excessif, associé à une sédentarité grandissante, ainsi qu'à des facteurs génétiques** (polymorphismes PNPLA3 ^{c)} et TM6SF2 ^{d)} **et environnementaux** (pouvant modifier le microbiote intestinal, relié au foie en particulier par la veine porte).

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Nonalcoholic steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

c) PNPLA3 = Patatin-like phospholipase domain-containing 3.

d) TM6SF2 = Transmembrane 6 superfamily member 2.

1) In Lassailly POST'U 2023

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Généralités (2/9)

- En cas de: **Obésité / Syndrome métabolique** ^{a)} / **Risque cardio-vasculaire**

L'EASL ^{b)} recommande ¹⁾ le dépistage de la **NAFLD** ^{c)}

(enzymes hépatiques et/ou échographie)

- **Les autres causes de stéatose et stéatohépatite sont peu fréquentes**

Hypobetalipoprotéïnémie, maladie de Wilson, maladie coeliaque, déficit en lysosomal acid lipase, dénutrition (carence en carnitine et choline).

a) Tableau plus loin

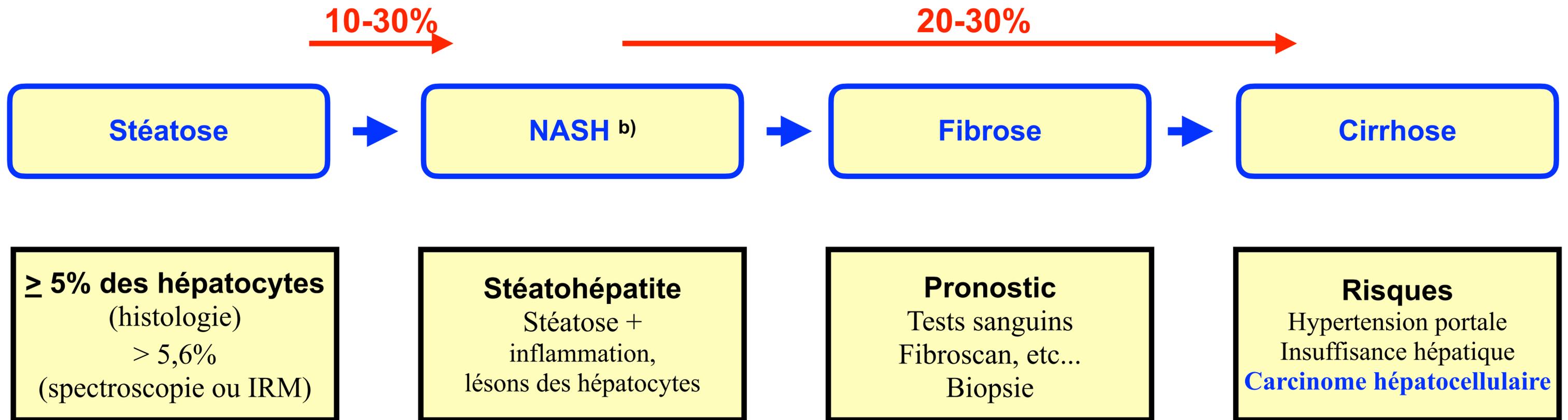
b) EASL = European Association for the Study of the Liver

c) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) EASL-EASD-EASO 2016 (Référence complète en fin de topo).

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Généralités (3/9) NAFLD a) : Évolution



a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Généralités (4/9)

NAFLD ^{a)} = **manifestation hépatique du syndrome métabolique (SM).**

SM : ≥ 3 des 5 caractéristiques suivantes:

Augmentation du tour de taille, hypertension artérielle, dyslipidémie (cholestérol HDL bas, triglycérides augmentés), hyperglycémie.

(tableau suivant)

La NAFLD serait pour certains un facteur de risque cardio-vasculaire en elle-même

Cela reste controversé en raison du rôle des facteurs de risque métaboliques associés. ^{1) 2)}

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Rinella AASLD Hepatology 2023, 2) Stahl J Am Coll Cardiol 2019 (Références complètes en fin de topo).

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Généralités (5/9) : Syndrome métabolique

Tour de taille	Caucasiens Homme ≥ 94 cm Femme > 80 cm
Pression artérielle	Systolique ≥ 130 mm Hg et/ou Diastolique ≥ 85 mm Hg (ou traitement anti-hypertenseur)
Glycémie à jeun	$\geq 1g / L$ ($> 5,5$ mmol/L) (ou diabète de type 2)
Triglycérides	$\geq 1,50$ g/L ($\geq 1,7$ mmol/L) (ou traitement hypolipémiant)
Cholestérol HDL	Homme < 40 mg / dL (< 1 mmol/L) Femme < 50 mg / dL ($< 1,3$ mmol/L)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Généralités (6/9)

La NAFLD ^{a)} est associée à une augmentation de la mortalité, avec par ordre de fréquence décroissante, les causes suivantes:

- 1) **Cardio-vasculaire**
- 2) **Cancers extra-hépatiques**
- 3) **Causes hépatologiques** (cirrhose, carcinome hépatocellulaire)

Exemple: mortalité hépatique 9%, mortalité cardio-vasculaire 38% ¹⁾

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

1) Angulo Gastroenterology 2015 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Généralités (7/9) 1)

La NAFLD et les maladies cardio-vasculaires partagent de multiples mécanismes:

Insulino-résistance, inflammation systémique, facteurs génétiques, dysbiose intestinale.

Les sujets atteints de NAFLD ont une **athérosclérose carotidienne** dans plus d'1/3 des cas et une **atteinte coronarienne** dans presque la 1/2 des cas.

Ces personnes ont un risque plus élevé d'accident cardio-vasculaire fatal et non fatal.

Une approche multi-disciplinaire est appropriée.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Huang Semin Liver Dis 2022 (Référence complète en fin de topo)

Généralités (8/9)

Définitions: **NAFLD** ^{a)} et **MAFLD** ^{b)} *

- 1) La **NAFLD** est une stéatose hépatique "sans cause secondaire" (alcool, hépatite virale ou autre). ¹⁾
- 2) La **MAFLD** est une stéatose associée à au moins 1 des 3 conditions métaboliques suivantes: ^{2), 3)}

- **Surpoids ou obésité ou diabète**

ou

- **Au moins 2 des 7 anomalies métaboliques suivantes:**

- . Augmentation du tour de taille (Caucasien, homme ≥ 102 cm, femme ≥ 90 cm)
- . Hypertension artérielle ($\geq 130/85$ mm Hg ou traitement))
- . Pré-diabète
- . HOMA -IR (indice d'insulino-résistance) $\geq 2,5$
- . Triglycérides élevés (≥ 150 mg/dL ou traitement)
- . HDL cholestérol bas (homme ≤ 40 mg/dL, femme ≤ 50 mg/dL ou traitement)
- . CRP élevée (inflammation) ≥ 2 mg/dL

- **Une consommation d'alcool ou une hépatite virale ne sont pas des facteurs d'exclusion**

* La MAFLD comporte des facteurs connus de risque cardio-vasculaire. Ce changement de terminologie a semblé "prématuré" à certains experts...

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; b) MAFLD = Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease, c) NASH = Nonalcoholic SteatoHepatitis

1) Chalasani 2018, 2) Eslam J Hepatol 2020, 3) Eslam Gastroenterology 2020 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Généralités / Traitement (9/9)

Le traitement actuel repose sur la perte de poids et l'activité physique.

Le traitement de la dyslipidémie et du diabète agit sur la NAFLD a)

La chirurgie bariatrique et la transplantation hépatique donnent de bons résultats.

De nombreuses molécules, prometteuses, sont en phase 3

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

NAFLD a) : DIAGNOSTIC

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **Diagnostic** 1), 2)

Détection, plus ou moins fortuite, de:

- Anomalies du bilan hépatique, en particulier:

- . **ALAT, ASAT** b)

Augmentation modérée ($< 5 N^c$), prédominant sur l'ALAT.

Un rapport ASAT / ALAT > 1 doit faire évoquer une cirrhose.

Mais les transaminases sont souvent normales en cas de fibrose avancée

- . **GGT** d)

- Stéatose hépatique en imagerie

- . **Échographie**

Qui détecte cependant mal les stéatoses $< 30\%$,

Moins fiable en cas d'obésité

- . **Scanner**

- . **IRM** et MRI-PDFP (proton density fat fraction) dans le cadre de la recherche, centres tertiaires...

Fibroscan + CAP

(Controlled Attenuation Parameter) ≥ 288 dB/min

Efficacité limitée pour la quantification de la stéatose

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique),

b) ALAT = Alanine aminotransferase, ASAT = Aspartate aminotransferase (transaminases, ex SGPT et SGOT)

c) N = Limite supérieure de la normale.

d) GGT = Gamma glutamyltransferase

1) Lassailly POST'U 2023, 2) Rinella AASLD Hepatology 2023 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} Diagnostic

Biopsie du foie

- Le "gold standard"

En particulier pour la NASH ^{b)} et le stade de fibrose

- Mais peu souvent faite "dans la vraie vie", car:

- . Invasive
- . Onéreuse
- . Imparfaite

Opérateur-dépendant, taille parfois insuffisante, problème d'échantillonnage.

La taille avec une aiguille 16-G doit être au minimum de 1,5 cm et sans doute même de 2 à 2,5 cm ¹⁾

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) NASH = Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

Rinella AASLD (American Association for the study of Liver Diseases). Hepatology 2023

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} Détection de la stéatose (1/3)

Échographie ^{1) 2) 3)}

- Méthode privilégiée, car peu onéreuse et facile d'accès, mais opérateur-dépendante
- La sensibilité décroît:
 - . Quand la stéatose est < 30%
 - . En cas d'obésité

Élastométrie (Fibroscan) avec CAP (Controlled Attenuation Parameter)

Plus sensible que l'échographie pour détecter la stéatose

Autres méthodes d'imagerie

- Scanner
- IRM, voire spectroscopie par IRM (sensibilités et spécificités de l'ordre de 90%)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Hassen Cureus 2022, 2) EASL-EASD-EASO J Hepatol 2016, 3) Chalasani Hepatology 2018 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} **Détection de la stéatose** (2/3)

Biomarqueurs ¹⁾

- Plusieurs ont été décrits
- **Fatty Liver Index (FLI)**

Le plus connu et le plus utilisé, calcul gratuit sur internet.

Comprend: **tour de taille, IMC** b) **triglycérides, gamma glutamyltransferase**

Sensibilité: 61%, spécificité: 86%; meilleures dans une étude chinoise.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) IMC = Indice de masse corporelle (kg/m²)

1) Hassen Cureus 2022 (Référence complète en fin de topo)

NAFLD ^{a)} **Détection de la stéatose** (3/3)

La stéatose reste habituellement latente jusqu'à la survenue de complications

- hépatiques (cirrhose, carcinome hépatocellulaire),
- extra-hépatiques (cardiovasculaires, cancers).

La méthode de référence pour le diagnostic de stéatose et surtout de NASH ^{b)} ainsi que du stade de fibrose (nulle, avancée, cirrhose), reste la ponction biopsie hépatique (PBH).

Cependant, en pratique, la PBH n'est utilisée qu'en dernier recours, en raison de son caractère invasif (risque de complications), de son coût et de problèmes d'échantillonnage (prélèvement de petite taille).

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique).

- 1) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease J Hepatol 2016
- 2) Chalasani Hepatology 2018 (Références complètes en fin de topo)

FIBROSE / ÉVALUATION

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Détection de la stéatose / Évaluation de la fibrose

Recommandations européennes ¹⁾ et américaines ^{2) 3)}

1) Diagnostic de stéatose

=> échographie (peu onéreux) ou autre imagerie

2) puis évaluation de la fibrose

=> d'abord avec des tests non invasifs: biomarqueurs sanguins, élastographie.

Si besoin en 2 étapes:

1ère ligne : **FIB-4** ^{a)},

2ème ligne: **élastographie ou ELF*** ^{b)}

(Diapo suivante)

=> **Un dépistage d'une fibrose significative (> F2) est recommandé chez les sujets à risque élevé** ³⁾

Diabète de type 2, obésité compliquée, stéatose et consommation d'alcool, parent au 1^{er} degré avec une cirrhose due à la NASH

a) FIB-4 = Âge, ASAT (aspartate aminotransferase), ALAT (alanine aminotransferase), plaquettes

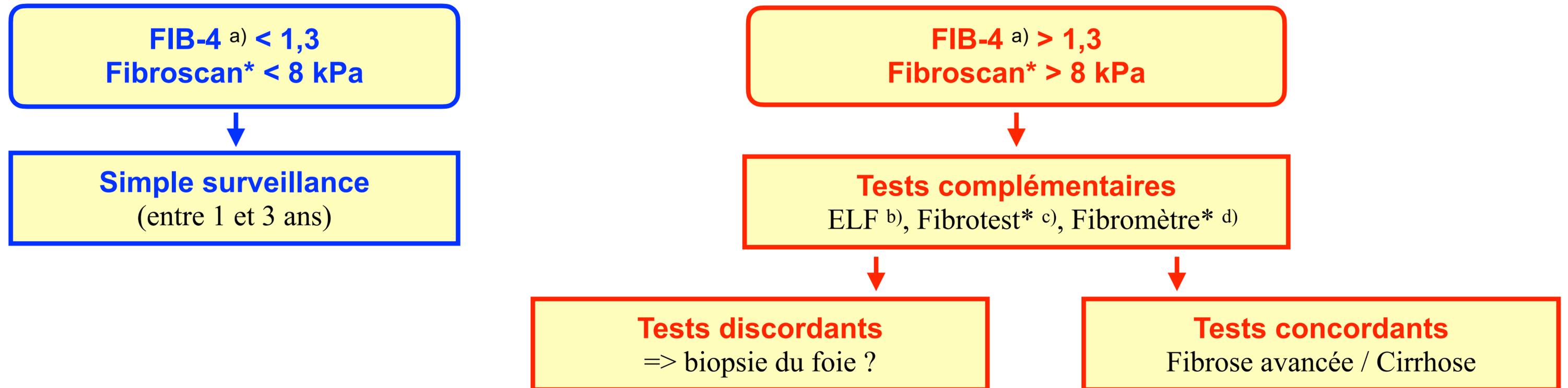
b) ELF (Enhanced Liver Fibrosis score) = acide hyaluronique, TIPMP-1, PIIINP.

Les tests de fibrose non-invasifs sont décrits en détail dans des tableaux plus loin

1) EASL-EASD-EASO J Hepatol 2016, 2) Chalasani Hepatology 2018, 3) Rinella Hepatology 2023 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Évaluation de la fibrose ¹⁾



a) FIB-4 = Âge, ASAT (aspartate aminotransferase), ALAT (alanine aminotransferase), plaquettes. Calcul gratuit sur internet.

b) ELF (Enhanced Liver Fibrosis score) = acide hyaluronique, TIPMP-1, PIIINP

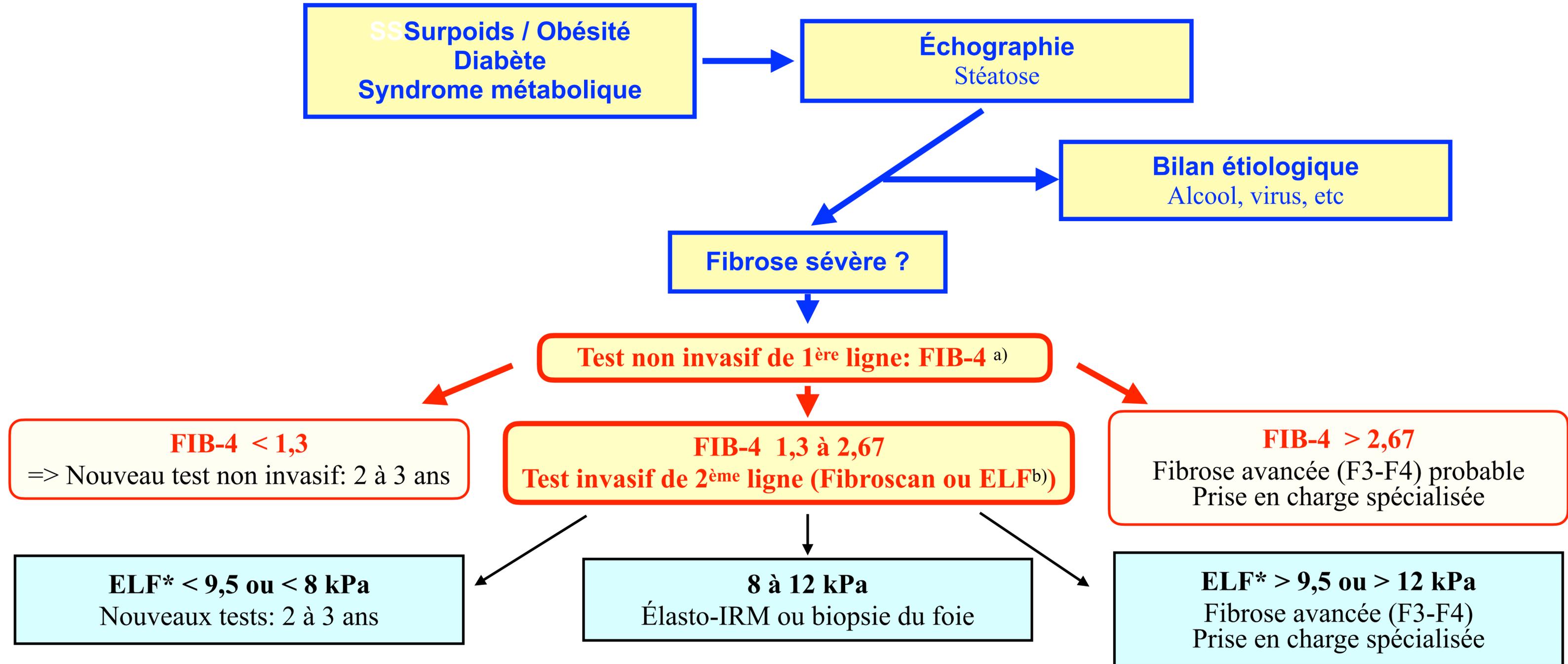
c) Fibrotest* = âge, sexe, alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, gamma glutamyltranspeptidase.

d) Fibromètre* = âge, poids, ferritine, glycémie, transaminases (ASAT, ALAT), plaquettes.

Les tests de fibrose non-invasifs sont commentés plus loin.

1) D'après Lassailly POST'U 2023 (Référence complète en fin de topo)

PRISE EN CHARGE / SYNTHÈSE 1) 2)



a) FIB-4 = Âge, ASAT (aspartate aminotransferase, ex transaminase SGOT), ALAT (alanine aminotransferase, ex transaminase SGPT), plaquettes.

b) ELF* (Enhanced Liver Fibrosis score) = acide hyaluronique, TIPMP-1, PIINP. Les tests de fibrose non-invasifs sont commentés plus loin

1) Schattenberg 2023, 2) Rinella AASLD Hepatology 2023 (Références complètes en fin de topo)

TESTS NON INVASIFS

a) Sanguins

b) Élastométrie

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et Tests non invasifs Introduction ^{1) 2)}

Le stade de fibrose est corrélé au pronostic des maladies du foie

La gageure est d'identifier le petit sous-groupe de patients ayant une **fibrose avancée** (F3) ou une **cirrhose** (F4), parmi la multitude de patients ayant une **NAFLD** (environ 25% de la population mondiale).

Cependant, les test non invasifs de fibrose sont plus recommandés pour éliminer une fibrose avancée, que pour la détecter lorsqu'il s'agit de populations à faible risque.

Pour le diagnostic de **NASH** ^{b)} et évaluer le stade de fibrose, la ponction biopsie hépatique (PBH) est l'examen de référence. Cependant la PBH n'est pas toujours réalisée, car invasive onéreuse et non totalement fiable (nécessité d'une longueur suffisante, interprétation par un expert).

On a donc le plus souvent recours à des tests non invasifs, **tests sanguins et élastométrie** (Fibroscan* et autres méthodes). Parmi les tests sanguins, certains reposent sur des marqueurs simples (NFS, FIB-4...), d'autres sur des marqueurs directs de fibrose (ELF*...); certains sont gratuits (NFS, FIB-4...) et d'autres payants (ELF*, Fibrotest*, Fibromètre*...).

Les principaux tests sont décrits dans les tableaux suivants, qui sont suivis de quelques commentaires.

a) NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) NASH = Non Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique).

1) EASL J Hepatol 2021, 2) Rinella AASLD Hepatology 2023; (Références complètes en fin de topo)

TESTS NON INVASIFS

a) Sanguins

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Principaux scores de fibrose ou de stéatose

Faciles d'accès, facilement réalisables, peu onéreux. Bonne VPN ^{a)}, faible VPP ^{b)}
Corrélés à la mortalité, en particulier cardio-vasculaire.

NFS

Non-Alcoholic Fibrosis score

Âge (ans), **ASAT** ^{c)} et **ALAT** ^{d)} (UI/L), **plaquettes** (10⁹/L), **albuminémie** (g/L),
IMC => **taille** (cm) et **poids** (kg), **hyperglycémie ou diabète**

Calcul gratuit sur medicalcul.free.fr

< -1.455: pas de fibrose significative (F0-F1)

> -1.455 et ≤ 0,675: score indéterminé

> 0,675: fibrose avancée (F3-F4)

FIB-4

Âge (ans), **ASAT** et **ALAT** (UI/L), **plaquettes** (10⁹/L)

Calcul gratuit sur medicalcul.free.fr

< 1,3: pas de fibrose avancée

> 2,67: fibrose avancée

a) VPN = Valeur prédictive négative; b) VPP = Valeur prédictive positive; c) ASAT = aspartate aminotransferase (ex transaminase SGOT); d) ALAT = alanine aminotransferase (ex transaminase SGPT)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Principaux scores de fibrose ou de stéatose

ELF*

Enhanced Liver Fibrosis

Score de fibrose

Marqueurs directs de fibrose

Acide hyaluronique

TIMP-1 (Tissue Inhibitor of MetalloProteinase 1)

P3NP (aminoterminal peptide of procollagen III).

Dosages non courants, onéreux. Test de 2^{ème} ligne

Score $\geq 9,8$ = risque de cirrhose et d'événements en rapport avec le foie

FLI

Fatty Liver Index

Score de stéatose

IMC ^{a)} (Kg/m²), **tour de taille** (cm), **GGT** ^{b)} (UI/L) **triglycérides** (mg/dL)

Calcul gratuit sur mdapp.co FLI ou mdcalc.com

Stéatose ? Score < 30: non; > 60: oui; entre 30 et 60: ?

Sensibilité: 61%, spécificité: 86%; meilleures dans une étude chinoise.

a) IMC = Indice de masse corporelle (kg/m²)

b) GGT = gamma glutamyltransferase

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Principaux scores sanguins payants

FIBROTEST*

Âge, sexe, alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, GGT^{a)}

FIBROMÈTRE*

Âge, poids, ferritine, glycémie, ASAT^{b)}, ALAT^{b)}, plaquettes

Autres scores

Il existe de nombreux scores non invasifs (sanguins et élastométrique), certains moins utilisés en pratique. La plupart de ces scores (courants ou non) sont répertoriés dans un tableau bien fait d'accès libre sur internet¹⁾

a) GGT = gamma glutamyltransferase

b) ASAT = aspartate aminotransferase, ALAT = alanine aminotransferase (transaminases: ex SGOT et ex SGPT).

1) Rinella AASLD (American Association for the study of Liver Diseases). Hepatology 2023

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et Tests non invasifs

Commentaires (1)

NFS (Nonalcoholic Fibrosis Score)

- Des marqueurs biologiques simples (*Cf tableau ci-dessus*).
- Calcul facile sur internet et smartphone
- $< 1,455 \Rightarrow$ écarte une fibrose avancée avec une exactitude de 80-90% (VPN ^{b)})
- $> 0,676 \Rightarrow$ affirme une fibrose avancée avec une exactitude de 70-80% (VPP ^{b)})
- Mais environ 30% des cas sont non classables (entre ces seuils), nécessitant une biopsie du foie ou le recours à d'autres tests

a) NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) VPN = Valeur Prédictive Négative, VPP = Valeur Prédictive Positive

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et Tests non invasifs Commentaires (2)

FIB-4 (Fibrosis 4 Score)

- Quatre marqueurs biologiques simples (*Cf tableau ci-dessus*).
- Calcul facile sur internet et smartphone
- < 1,30 => écarte une fibrose avancée avec une exactitude de 90% (VPN ^{b)})
- > 2,67 => affirme une fibrose avancée avec une exactitude de 80% (VPP ^{b)})
- Mais environ 30% des cas sont non classables (entre ces seuils), nécessitant une biopsie du foie ou le recours à d'autres tests.
- Le FIB-4 inclut l'âge, ce qui augmente le risque de faux positifs
Après 65 ans la spécificité baisse à 35%

a) NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) VPN = Valeur Prédictive Négative, VPP = Valeur Prédictive Positive

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et Tests non invasifs Commentaires (3)

Score ELF* (Enhanced Liver Fibrosis panel)

- **Trois marqueurs directs de fibrose** (*Cf tableau ci-dessus*).
- **Excellente performance pour le diagnostic de fibrose avancée.**

a) NAFLD = Non Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) VPN = Valeur Prédictive Négative, VPP = Valeur Prédictive Positive

TESTS NON INVASIFS

b) Élastométrie

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) / ÉLASTOMÉTRIE

1) Différentes méthodes ¹⁾

Mesure la dureté du foie qui reflète le stade de fibrose.

Risque de surestimation en cas de: inflammation, obstruction biliaire, congestion veineuse, exercice, repas (être à jeun depuis 3 heures)

- **Fibroscan*** (VCTE = Vibration Controlled Transient Elastography) (++++)

- . Appareil dédié, mobilisable au lit du malade.
- . Peut aussi mesurer la stéatose. (CAP / Controlled Attenuated Parameter)
- . Technique la plus validée. Deux sondes: normale et pour surpoids.

- **Techniques associées aux appareils d'ultrasonographie**

- . Point-share wave elastography (pSWE)
- . Bidimensional share wave elastography (2D-SWE)
Opérateur dépendant .Obstacles: air, obésité.

- **Technique associée à l'IRM** (imagerie par résonance magnétique)

- . Très performante, chronophage, impossible si prothèse métallique.
- . Onéreuse (centres tertiaires, essais thérapeutiques...)

1) EASL (European Association for the Study of the Liver) J Hepatol 2021 (Référence complète en fin de topo)

TESTS NON INVASIFS : RÉSUMÉ 1)

1) **Fibroscan*** (VCTE = Vibration Controlled Transient Elastography)

Seuil pour éliminer une fibrose avancée (F3) et une cirrhose (F4) < 8 kPa

2) **Tests sanguins**

Seuils pour éliminer une fibrose avancée (F3) et une cirrhose (F4)

a) **gratuits**: NFS < - 1,455; FIB-4 < 1,3

b) **payants**: ELF* < 9,8, Fibrotest* < 0,48, Fibromètre* < 0,45

1) EASL (European Association for the Study of the Liver) J Hepatol 2021 (Référence complète en fin de topo)

NAFLD ^{a)} / Quels risques ?

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} / Quels risques ?

Introduction

Les 3 premières causes de décès sont, dans l'ordre ¹⁾

- 1) Cardiovasculaires
- 2) Cancers extra-digestifs
- 3) Complications de la cirrhose

C'est le stade de fibrose qui est le facteur pronostique majeur

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Angulo Gastroenterology 2015 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} / Quels risques ?

1) Fibrose et cirrhose

- Stéatose simple = indolente.
- Environ 20% des patients développeront une NASH ^{b)}
- NASH = forme agressive de la NAFLD:
 - Vitesse de progression de la fibrose différente ¹⁾:
NAFLD: 1 stade de fibrose tous les 14 ans, NASH: 1 stade de fibrose tous les 7 ans.
- Fibrose avancée (en pont) (F3) ou cirrhose (F4):
 - Risque augmenté par l'obésité et le diabète
 - Patients les plus à risque de complications hépatiques et cardiovasculaires.

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) NASH = NonAlcoholic SteatoHepatitis (Stéatohépatite non alcoolique).

1) Singh Clin Gastroenterol Hepatol 2015 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} / **Quels risques ?**

2) Carcinome hépatocellulaire

Facteurs de risque

Cirrhose, sexe masculin, diabète

Survenue possible en l'absence de cirrhose

Mais risque < 1,5% par an et donc dépistage semestriel non coût-efficace

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} / **Quels risques ?** **3) Cancers extra-hépatiques**

Association avec les cancers suivants:

Utérins, gastriques, pancréatiques, colorectaux ¹⁾.

- . En l'absence de NAFLD, le risque de ces cancers chez les sujets obèses est faible, suggérant que la NAFLD est le médiateur de ces cancers chez les obèses.
- . Intérêt du dépistage, en particulier du cancer colorectal.
(recherche de sang dans les selles, coloscopie)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Allen J Hepatol 2019 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) / Quels risques ?

4) Cardiovasculaires

Diapos suivantes

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

NAFLD a) ET COEUR

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et coeur / Quels liens ? (1/5) ^{1) 2) 3)}

Introduction (1/2)

Les patients porteurs d'une NAFLD ont, par rapport à ceux sans NAFLD, une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires, fatals et non fatals. Ce risque est encore plus net et plus marqué en cas de MAFLD ^{b) 1)}

Ce risque est d'autant plus marqué que la NAFLD est associée à une fibrose hépatique avancée. ^{1) 2)}

(qui est reflétée par un FIB-4 $\geq 2,67$) ¹⁾.

Le rôle de la NAFLD elle-même, indépendamment des facteurs de risque classiques

(obésité, dyslipidémie, diabète, hypertension artérielle), **dans la pathogénie des événements cardio-vasculaires**

est sujet à controversers, mais est probable pour de nombreux auteurs ^{1) 2)}

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) MAFLD = Metabolic dysfunction Associated Fatty Liver Disease (foie gras métabolique); défini plus haut.

1) Zhou Hepatol Int 2023, 2) Mantovani Lancet Gastroenterol Hepatol 2021 3) Targher J Hepatol 2016. (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et coeur / Quels liens ? (2/5)

Introduction (2/2)

De nombreuses études ¹⁾ font état d'une association indépendante entre NAFLD et

- . remodelage myocardique infra-clinique
- . dysfonction myocardique
- . arythmie
- . atteinte des valves cardiaques.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Mantovani J Clin Med 2022 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et coeur / Quels liens ? (3/5) 1) 2) 3) 4)

Facteurs de risque classiques (syndrome métabolique, tabac) **et/ou**
NAFLD elle-même (controversé, mais de plus en plus reconnu) 1)

- De nombreuses études ont montré que la NAFLD est un facteur de risque cardio-vasculaire (fatal ou non), indépendant de: âge, sexe, antécédents familiaux, obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète et tabac 1), 2). mais cela reste controversé.
- Une fibrose hépatique avancée (F3-F4) est un facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire 2) 3).
Fibrose mesurée selon les études histologiquement et/ou par des tests non invasifs, comme le NFS b) 2)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) NFS = Non-Alcoholic Fibrosis Score (décrit dans un tableau en fin de topo)

1) Duell 2022 2) Przybyszewski 2021, 3) Henson 2020, 4) Ekstedt 2015 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **et coeur / Quels liens ?** (4/5)

Résultats de quelques études importantes ¹⁾

- **Méta-analyse de 36 études observationnelles (> 5,8 millions de sujets)** ²⁾:
 - . Augmentation à long terme d'événements cardio-vasculaires majeurs, fatals ou non. HR b) = 1,45
 - . Risque plus fort (HR = 2,50) en cas d'atteinte hépatique plus sévère (fibrose)
- **Cohorte nationale suédoise de NAFLD biopsiée, augmentation de** ³⁾
 - . Cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, mortalité cardiovasculaire
 - . Risque augmenté à tous les stades de la NAFLD (y compris la simple stéatose) et augmentant avec la NASH ^{c)}, la fibrose et la cirrhose

D'autres résultats dans l'article cité ci-dessous (accès libre sur internet) ⁴⁾

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique), b) HR = Hazard Ratio, c) NASH = NonAlcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique).

1) Mantovani J Am Coll Cardiol 2022, 2) Mantovani Lancet Gastroenterol Hepatol 2021, 3) Simon Gut 2022, 4) Hassen Cureus 2022
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et coeur / Quels liens ? (5/5)

Synthèse / Résultats de méta-analyses D'après ¹⁾

		Augmentation du risque
Événement cardio-vasculaire	Fatal ou non	1,6 NAFLD sévère: 2,6
Athérosclérose infra-clinique	Épaisseur de l'intima-média carotidienne Dureté artérielle Calcifications coronaires	1,7 1,6 1,4
Arythmies	Fibrillation auriculaire	1,6 à 2
Trouble de la conduction	Bloc auriculo-ventriculaire Blocs de branche	5 ²⁾
Dysfonction diastolique		2

a) NAFLD = Nonalcoholic fatty liver disease.

1) Byrne Diabetes Obes Metab 2022, 2) Wijarnpreecha Ann Gastroenterol 2020 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

MAFLD a) **et coeur**

Il y a un (bien sûr) un lien ...

Il a été montré ^{1) 2) 3)} que la MAFLD entraînait un risque cardio-vasculaire supérieur à la NAFLD ^{b)}

Une étude ³⁾ a comparé des sujets avec ou sans MAFLD en utilisant:

- . Fibroscan** (mesure de la fibrose hépatique) **et CAP** (mesure de la stéatose hépatique)
- . Échocardiographie**

Une dysfonction ventriculaire diastolique était plus fréquente dans le groupe avec MAFLD.

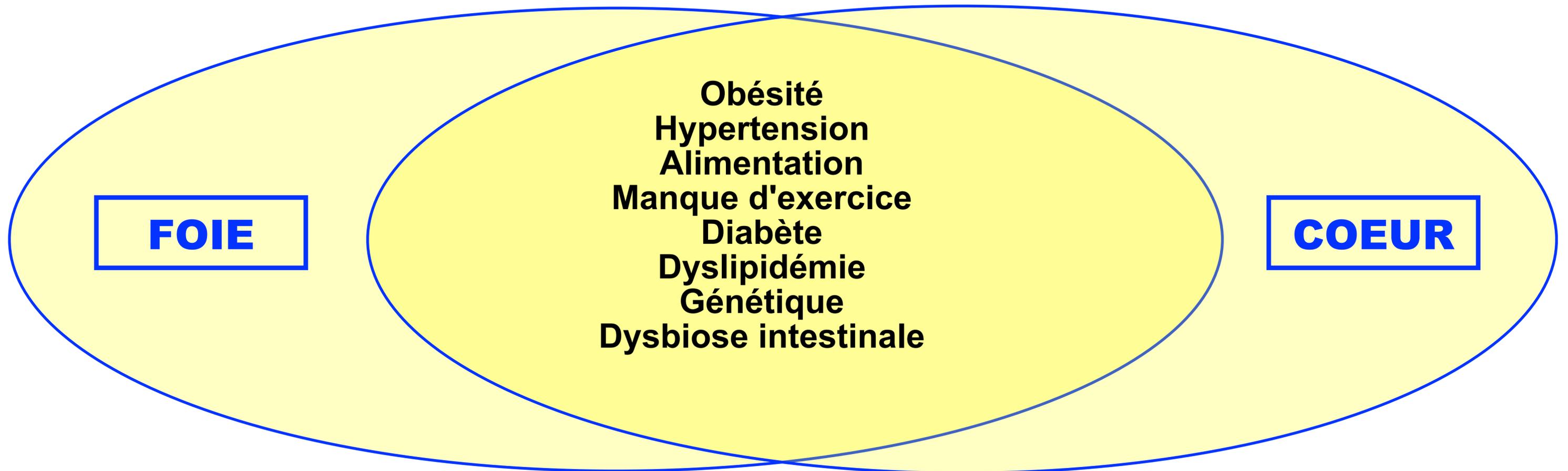
Un remodelage cardiaque était significativement associé aux MAFLD avec surpoids ou diabète.

a) MAFLD = Metabolic dysfunction-Associated related Fatty Liver Disease (stéatopathie métabolique)

1) Zhang Clin Res Hepatol Gastroenterol 2023, 2) Moon Gut Liver 2022, 3) Zhou Cardiovasc Diabetol 2022, 4) Peng Front Endocrinol 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et coeur / Pathogénie (1/3) Facteurs de risque communs D'après ¹⁾



a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Huang Semin Liver Dis 2022 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et coeur / Pathogénie (2/3) 1) 2)

Mécanismes d'atteinte du foie et du coeur

Syndrome métabolique	Insulino-résistance = mécanisme majeur de NAFLD et d'atteinte cardiaque. La NAFLD est associée à des dépôts adipeux épicaux, qui ont un lien possible avec une atteinte coronarienne.
Inflammation systémique de bas grade	Elle est associée au développement des maladies cardio-vasculaires. La NAFLD entraîne une inflammation systémique.
Dysfonction endothéliale	La NAFLD et la NASH ^{b)} sont associées à une augmentation de cette dysfonction, qui est un facteur d'athérogenèse.
Dysbiose intestinale	Mise en évidence au cours de la NAFLD et de maladies cardiovasculaires
Facteurs génétiques	Polymorphismes génétiques favorisant la NAFLD (PNPLA3, TMS6SF2), mais associés à une baisse du LDL cholestérol et des triglycérides, et à une baisse du risque coronaire
a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique) b) NASH = Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique)	

1) Zhou Hepatol Int 2023, 2) Huang Semin Liver Dis 2022 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et coeur / Pathogénie (3/3) ^{1) 2)}

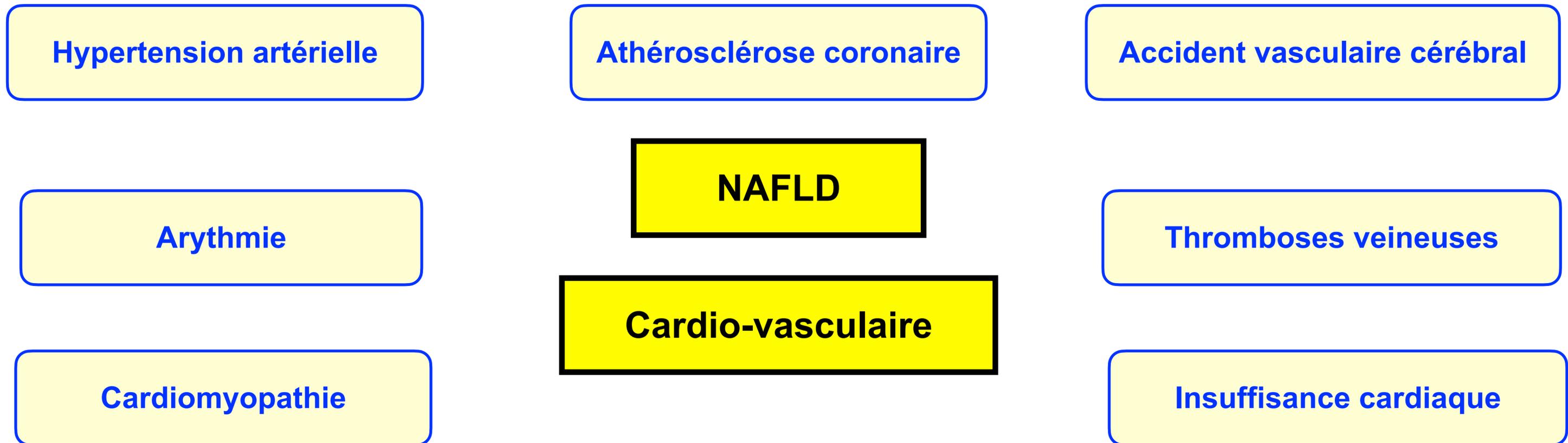
Production par le foie (hépatocytes, cellules de Kupffer, cellules étoilées du foie)
de cytokines inflammatoires, synthèse de facteurs pro-coagulants ou diminuant la fibrinolyse,
altération du métabolisme des lipides. ¹⁾.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1): Przybyszewski 2021, 2) Duell 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et système cardio-vasculaire / Que peut-on observer ? ¹⁾



a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Hassen Cureus 2022 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et maladie coronarienne (1/2) 1) 2) 3) 4) 5)

Maladie coronarienne: complication cardiovasculaire la plus fréquente de la NAFLD

Association indépendante * de la NAFLD et aussi de la sévérité de la fibrose hépatique, éventuellement évaluée par des marqueurs indirects de fibrose (NFS et FIB-4 b) 2)), ou par l'élastométrie (Fibroscan, etc), **aux anomalies suivantes:**

- . **Épaississement de l'intima-media** de la carotide mesurée par échographie. 4)
- . **Calcifications artérielles coronaires** (CAC) mesurées au scanner. En particulier un CAC > 100 2)
- . **Plaques d'athérome non calcifiées** (les plus à risque d'incident cardiaque), détectées par angiographie coronaire tomomodensitométrique.
- . **Événements cardio-vasculaires.**

* Controversée par certains, le plus souvent admise 5)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NFS et FIB-4 sont décrits ailleurs

1) Cazac Life 2022, 2) Song Gut Liver 2019, 3) Lee J Hepatol 2018., 4) Pais J Hepatol 2016, 5) Zhou Hepatol Int 2023
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et/ou MAFLD b) et maladie coronarienne (2/2) 1) 2)

1) Des études transversales et de cohortes ont indiqué une association indépendante entre NAFLD et des scores d'athérosclérose cardio-vasculaire (ASCV)

a) Les scores d'ASCV sont variés:

- . AHA (American Heart Association) / ACC (American College of Cardiology)
- . Framingham Risk Score
- . etc

b) Les scores d'atteinte hépatique sont également variés:

- . Directs: histologie, après biopsie du foie
- . Indirects: Marqueurs biologiques, FIB-4, Forns, Hepamet c) ...

2) Cependant des données récentes suggèrent que l'effet de la NAFLD sur le coeur serait plutôt dû à la MAFLD et à son cortège métabolique.

- a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).
b) MAFLD = Metabolic dysfunction Associated Fatty Liver Disease
c) FIB-4 et autres scores biologiques sont décrits dans un tableau en fin de topo

1) Zhou Hepatol Int 2023. 2) Josloff J Cardiovasc Dev Dis 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Infarctus du myocarde (IDM)

Plusieurs études de cohorte et une méta-analyse ont trouvé une augmentation du risque d'IDM en cas de NAFLD. 1)

Il a été noté une corrélation avec les marqueurs indirects de fibrose, comme le FIB-4 b) ou de stéatose, comme le FLI b).

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) FIB-4, FLI et autres scores biologiques sont décrits dans un tableau en fin de topo.

1) Josloff J Cardiovasc Dev Dis 2022 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} **et Troubles du rythme** ^{1) 2) 3)} **Fibrillation auriculaire (FA), etc...**

1) La MAFLD ^{b)} est associée à une augmentation du risque d'arythmies ¹⁾.

Plusieurs méta-analyses ont trouvé une augmentation du risque de FA en cas de NAFLD. ²⁾

2) Par ailleurs, des études ³⁾ ont aussi noté une augmentation d'autres anomalies:

- . Prolongation de l'intervalle QT et arythmies ventriculaires.
- . Contractions ventriculaires ou auriculaires précoces.
- . Bloc auriculo-ventriculaire.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) MAFLD = Metabolic dysfunction Associated Fatty Liver Disease (foie gras métabolique)

1) Zhou Hepatol Int 2023, 2) Josloff J Cardiovasc Dev Dis 2022, 3) Gong J Int Med Res 2021, 4) Mantovani J Clin Transl Hepatol 2017
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et Troubles de la conduction

- Une méta-analyse de 3 études transversales a montré que le risque de troubles de la conduction était plus élevé en présence d'une NAFLD qu'en son absence.

Odd Ratio: 5,17 (IC 95%: 1,34-20,01) ¹⁾

- Chez > 750 diabétiques de type 2, la présence d'une NAFLD (échographie) et sa sévérité (FIB-4) ^{c)} était associée à la prévalence d'un bloc, indépendamment d'autres facteurs (âge, complications...) ²⁾

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

c) Biomarqueur indirect de fibrose, décrit ailleurs

1) Wijarnpreecha Ann Gastroenterol 2020, 2) Mantovani PLoS ONE 2017 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et anomalies structurelles cardiaques 1) 2) 3)

En échocardiographie, la NAFLD est associée, chez l'adulte et l'enfant, syndrome métabolique ou non, à:

- . Dysfonction diastolique ventriculaire gauche,
- . Hypertrophie ventriculaire gauche
- . Augmentation du volume auriculaire gauche

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Zhou Hepatol Int 2023, 2) Hassen Cureus 2022, 3) Anstee Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2018
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Accident Vasculaire Vertébral (AVC)

Une étude ¹⁾ de # 80000 chinois, suivis pendant une médiane de # 10 ans, a montré que la sévérité de la stéatose hépatique, mesurée en échographie, était liée à un risque plus élevé de survenue d'un AVC ischémique, indépendamment des facteurs de risque habituel (âge, sexe, IMC ^{b)}, hypertension, tabac, diabète, dyslipidémie).

Il a aussi été montré:

- . Une relation entre GGT ^{c)} ou transaminases (marqueurs indirects de NAFLD) et survenue d'un AVC
- . Une relation entre stéatose, mesurée par FLI (Fatty Liver Index ^{*}) chez de jeunes coréens (20 à 39 ans) et survenue lors du suivi d'infarctus du myocarde et d'AVC.

Chez des diabétiques coréens suivis pendant une médiane de 7,7 ans, stéatose et fibrose hépatique (Scores FLI et BARD ^{*}) étaient corrélés à la survenue d'infarctus du myocarde et d'AVC ischémique ²⁾

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) IMC= Indice de Masse Corporelle (kg/m²)

c) GGT = Gamma glutamyltransferase

* score FLI comprend: IMC (kg/m²), tour de taille, triglycérides, gamma-GT. Score BARD comprend IMC (kg/m²) ≥ 28, = 1 point; ASAT/ALAT ratio ≥ 0,8 = 2 points; diabète =1 point.

1) Xu Stoke 2022, 2) Park J Cardiovasc Diabetol 2022 (Références complètes en fin de topo)

TRAITEMENT

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

TRAITEMENT

Introduction

Il n'y a pas, actuellement, de molécule reconnue pour le traitement de la NAFLD ^{a)}

La prise en charge repose sur le régime (perte de poids), l'activité physique et le traitement des comorbidités.

Certains médicaments des comorbidités, peuvent agir sur la physiopathogénie de la NAFLD.

Il s'agit en particulier de certains traitements de l'**obésité**, du **diabète** et de la **dyslipidémie**.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

Perte de poids

Régime / Activité physique *

* Chirurgie bariatrique et méthodes endoscopiques sont envisagées plus loin

Régime

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) Régime et perte de poids

Introduction (1/3)

Le rôle de l'alimentation, des macro-nutriments (hydrates de carbone dont glucose et fructose, graisses saturées, mono- et poly-insaturées, protéines animales et végétales) **et des micro-nutriments** (vitamines D et E...) **dans la physiopathologie de la NAFLD est schématisé dans un article synthétique récent d'accès libre ¹.**

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Gillespie Clin Liver Dis 2021 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **Régime et perte de poids**

Introduction (2/3) ¹⁾

Le développement de la NAFLD est corrélé à une alimentation trop riche en calories et une insuffisance d'activité physique et d'exercice, avec augmentation de l'IMC ^{b)} et de l'obésité.

Lorsqu'un changement du mode de vie et une perte de poids sont obtenus, on observe un effet sur la stéatose, la nécro-inflammation et la fibrose. Résultats observés sur des biopsies du foie.

Le contenu hépatique en triglycérides a pu aussi être mesuré avec des techniques reposant sur l'IRM.

Ce changement du mode de vie s'accompagne d'une diminution des facteurs de risque cardio-vasculaire et de diabète de type 2. Il y a un effet sur le taux des lipides sanguins et l'insulino-résistance.

Mais ce changement est difficile à obtenir et à maintenir.

Ainsi, seulement 10% à 20% des personnes sont capables de perdre $\geq 10\%$ de leur poids sur une période de 1 à 2 ans.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) IMC = Indice de masse corporelle (kg/m²)

1) Hallsworth JHEP/Reports 2019 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) Régime et perte de poids

Introduction (3/3)

Une perte de poids par réduction calorique, avec ou sans augmentation de l'activité physique, permet d'obtenir: amélioration des enzymes hépatiques, diminution de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose. 1)

Une étude 1) chez 293 personnes, comportant une biopsie hépatique de départ, puis après 1 an chez 262 patients, a montré:

- résolution de la NASH b) : 25% des cas
- réduction du score NAS c) (activité de la NAFLD): 47%
- régression de la fibrose : 19%

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

c) Le score NAS évalue histologiquement: a) stéatose (0 à 3), b) inflammation lobulaire (0 à 3), c) ballonnement (0 à 2).

1) Vilar-Gomez Gastroenterology 2015 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) Régime et perte de poids

Prudence en cas de cirrhose 1) 2)

1) Il convient de ne pas aggraver la sarcopénie.

Recommandations européennes 2)

- Apport journalier en protéines: 1,2 à 1,5 g/kg
- Réduction calorique modérée: 500 à 800 kcal/jour

2) Pas d'alcool, car augmentation du risque de CHC b)

En revanche, en l'absence de cirrhose, doute sur l'intérêt d'une consommation modérée d'alcool, (vin en particulier, jusqu'à 2 verres par jour), très controversé 3)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) CHC = Carcinome hépatocellulaire

1) Hallsworth JHEP/Reports 2019, 2) EASL J Hepatol 2019. 3) Romero-Gomez J Hepatol 2017 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) Régime et perte de poids

Perte de poids = base du traitement

a) Perte de poids, que peut-on espérer ? 1)

≥ 5% diminution de la stéatose

≥ 7% résolution de la NASH b)

≥ 10% diminution ou stabilisation de la fibrose

b) Et chez le sujet sans surpoids ? 2)

(≤ 25 kg/m² chez un non asiatique et ≤ 23 kg/m² chez un asiatique)

⇒ Viser une perte de poids de seulement 3% à 5%

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Non-Alcoholic Steatohépatitis (stéatohépatite non alcoolique).

1) Younossi (AGA) 2021, 2) Long (AGA) Gastroenterology 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **Régime et perte de poids**

Régime, recommandé par les sociétés savantes 1) 2) 3) 4) 5)

Régime hypocalorique. 1200-1500 kcal/j

(ou une réduction de 500-1000 kcal/j)

Régime de type méditerranéen (+++)

Recommandé par de nombreuses sociétés savantes

Huile d'olive, fruits, légumes, légumineuses, fruits à coque, céréales complètes, poissons.

Peu de: graisses saturées, peu de viande rouge ou cuisinée.

Plus facile à suivre qu'un régime pauvre en graisses.

Entraîne une amélioration des facteurs de risque cardiovasculaire (lipides, hémoglobine glyquée).

Diminuer ou supprimer le fructose (+++) (boissons sucrées) et les sucres ajoutés

(En revanche, le fructose contenu dans les fruits n'est pas un facteur de NAFLD)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Rinella (AASLD) Hepatology 2023, 2) Younossi Gastroenterology 2021, 3) Eslam Hepatol Int 2020 4) Chalasani Hepatology 2018, 5) EASL, EASD, EASO J Hepatol 2016 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} Régime et perte de poids

Intérêt des Omega 3 / Introduction

Les acides gras poly-insaturés (PUFA) de type Omega 3 * augmentent la sensibilité à l'insuline, diminuent triglycérides, LDL cholestérol, stéatose hépatique, morbidité et mortalité cardiovasculaire.

Ils semblent aussi avoir des propriétés anti-inflammatoire et anti-thrombotiques. 1) 2)

Ces acides gras sont présents dans différents aliments:

- saumon, truite, anchois, hareng, maquereau, sardine...
- lin, noix, colza, soja, graines de chia...

Le régime méditerranéen comporte une bonne quantité d'omega 3.

Ils sont également disponibles sous forme de compléments alimentaires.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

* Chaîne courte: Acide alpha-linolénique (ALA)

Chaîne longue: Acide eicosapentaénoïque (EPA), acide docosahexaénoïque (DHA)

1) Jump Pharmacol Ther 2018 (Article extrêmement détaillé sur la physiologie, les essais cliniques et la souris), 2) Sahye-Pudaruth Nutrients 2023 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) Régime et perte de poids

Intérêt des Omega 3 / Résultats des études 1) 2) 3) 4)

- Effet sur triglycérides (et HDL) et pression artérielle. 2)
- Supplémentation en oméga 3, notamment le DHA:
 - => effet sur triglycérides, transaminases, stéatose 1) 3)
 - => réduction du risque et de la mortalité cardiovasculaire 2) 4)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Jump Pharmacol Ther 2018 (Article extrêmement détaillé sur la physiologie, les essais cliniques et la souris), 2) George J Am Heart Assoc 2022, 3) Spooner Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2019, 4) Bhatt New Engl J Med 2019 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **Régime et perte de poids** **Intérêt du café**

Le café a des propriétés anti-oxydantes et anti-fibrosantes.

1) Diminution de l'incidence de la NAFLD (?)

Retrouvée dans certaines méta-analyses ^{1) 2)}, pas dans d'autres ³⁾

Pourrait s'observer cependant si > 3 tasses/jour ⁴⁾

2) Diminution de la fibrose en cas de NAFLD

Généralement retrouvée ^{1) 2) 3) 5) 6)}

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Wijarnpreecha Eur J Gastroenterol Hepatol 2017, 2) Hayat Ann Hepatol 2021, 3) Ebadi Nutrients 2021, 4) Chen Clin Nutr 2019, 5) Sewter Nutrients 2021, 6) Kositamongkol Front Pharmacol 2021 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) Régime et perte de poids Et les médicaments ? (1/2) ¹⁾

Molécules particulièrement étudiées en cas de NAFLD: analogues du GLP-1 et orlistat

a) Analogues du GLP-1 (Principale indication, le diabète de type 2 mal contrôlé) *

Le GLP-1 est une incrétine d'origine intestinale qui augmente la sécrétion d'insuline, diminue le glucagon et ralentit la vidange gastrique et la prise alimentaire.

- **Liraglutide** (*Saxenda** ^{b)}, *Victoza** ^{c)}, *Xultophy**^{d)}) Voie sous-cutanée quotidienne.
- **Semaglutide*** ^{e)} Voie sous-cutanée hebdomadaire

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) Saxenda* En France: indiqué (en plus du régime et de l'activité physique) dans l'**obésité** si ≥ 30 kg/m² (obésité) ou ≥ 27 kg/m² (surpoids) + ≥ 1 comorbidité (pré-diabète / diabète / hypertension artérielle / dyslipidémie / apnées du sommeil). Non remboursé.

c) Victoza* En France: Indiqué dans le **diabète** de type 2 mal contrôlé.

d) Xultophy* (insuline degludec + liraglutide). En France: indiqué dans le **diabète** de type 2 mal contrôlé.

e) Semaglutide* En France: Indiqué dans le **diabète** de type 2 mal contrôlé.

* Voir aussi ces médicaments dans les chapitres sur le diabète et l'obésité

1) Hashem Semin Liver Dis 2021 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) Régime et perte de poids

Et les médicaments ? (2/2)

b) Orlistat (Xenical*) * 1) 2)

- **L'orlistat inhibe les lipases gastrique et pancréatique.**
- **En France: gélules à 120 mg**, avant, pendant ou jusqu'à 1 heure après le repas.
Liste 1, non remboursé.
- **En plus du régime et de l'activité physique) si > 30 kg/m² (obésité), ou > 27 kg/m² (surpoids) ,
+ > 1 comorbidité (pré-diabète / diabète / hypertension artérielle / dyslipidémie / apnées du sommeil).**
- **L'intérêt de l'ajout de l'ajout de l'orlistat au régime est variable selon les études randomisées,
en ce qui concerne perte de poids, stéatose, transaminases et histologie.**

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

** Voir aussi ce médicament dans le chapitre sur l'obésité*

1) Tsankof Front Endocrinol 2022, 2) Hashem Semin Liver Dis 2021 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} **Régime +/- Perte de poids** **Conclusions** ^{1) 2)}

**a) Une perte de poids permet une amélioration de la NAFLD: stéatose, inflammation, fibrose.
La perte de poids réduit la survenue de diabète et le risque cardiovasculaire.**

Une perte de poids $\geq 10\%$ permet presque toujours une résolution de la NASH ^{b)}
et une diminution de la fibrose ≥ 1 stade.

Une perte de poids $> 5\%$ a aussi un effet bénéfique sur le score NAS ^{c)} (score d'activité de la NAFLD)

b) Le régime méditerranéen peut améliorer la stéatose, même sans perte de poids.

Ce régime réduit le risque de diabète et le risque cardio-vasculaire

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Non-Alcoholic Steatohépatitis (stéatohépatite non alcoolique).

c) Le score NAS évalue histologiquement: a) stéatose (0 à 3), b) inflammation lobulaire (0 à 3), c) ballonnement (0 à 2).

1) Younossi Gastroenterology 2021, 2) Romero-Gomez J Hepatol 2017 (Références complètes en fin de topo)

**Activité
et
Exercice physique**

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **Activité et Exercice physiques**

Introduction (1/2)

Activité physique et exercice recommandés par les sociétés savantes 1) 2) 3) 4)

- **La sédentarité est un facteur de risque de NAFLD.**
Un comportement sédentaire est associé à: syndrome métabolique, obésité, diabète et NAFLD. 4)
- **La sédentarité est également corrélée à une augmentation de la mortalité.**

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Rinella (AASLD) Hepatology 2023, 2) EASL, EASD, EASO J Hepatol 2016, 3) Chalasani AASLD Hepatology 2018, 4) Hallsworth JHEP/Reports 2019. (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **activité et exercice physique**

Introduction (2/2) 1) 2) 3)

- **L'activité physique peut être variée: faire le ménage, monter et descendre les escaliers à pied, jardiner...**
- **L'exercice aérobic (parfois appelé "cardio"), marche, vélo... et l'exercice contre résistance réduisent la stéatose hépatique et le risque cardio-vasculaire 3)**

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) EASL, EASD, EASO J Hepatol 2016, 2) Chalasani AASLD Hepatology 2018, 3) Hallsworth JHEP/Reports 2019
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **Activité physique**

Résultats (1/2) ¹⁾

Une étude ¹⁾ de 11690 sujets coréens atteints de NAFLD, a montré que:
l'activité physique avait un effet protecteur sur:

- **Fibrose** (mesurée par FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, Fibroscan-ASAT score)
- **Risque cardio-vasculaire** (ASCVD score, CAC score)
- **Sarcopénie** (impédance électrique)

Cet effet protecteur était également observé en cas de:

- **Obésité sarcopénique**
- **NAFLD chez des sujets minces**

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Chun Clin Gastroenterol Hepatol 2023 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et exercice physique

Résultats (2/2)

Les études concernant les résultats du seul exercice physique (sans régime ou sans perte de poids), sont peu nombreuses, de faible effectif et ont des résultats variables.¹⁾

- Plusieurs méta-analyses (2017, 2021) ont montré que l'exercice physique, indépendamment d'une perte de poids, pouvait entraîner une réduction des lipides hépatiques.^{2) 3)}
- Une méta-analyse récente ⁴⁾ a étudié différents types d'exercice aérobic (intensité modérée continue, entraînement fractionné de haute intensité...). Il a été noté: **baisse des enzymes hépatiques** (ALAT et ASAT ^{b)}) et **diminution de la stéatose** mesurée par spectroscopie IRM, une meilleure forme (fitness) cardio-respiratoire en cas d'exercice de haute intensité).
- Une étude par IRM ⁵⁾ a montré une réduction de $\geq 30\%$ de la stéatose en cas d'exercice suffisant, (par exemple 150 mn de marche rapide par semaine) même en l'absence de perte de poids significative ($> 5\%$).

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) ALAT = alanine aminotransferase, ASAT = aspartate aminotransferase (ex transaminases SGPT et SGOT)

1) Hallsworth JHEP/Reports 2019, 2) Hashida J Hepatol 2017, 3) Babu Nutrients 2021, 4) Houttu Front Endocrinol 2022. 5) Stine Am J Gastroenterol 2023 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **Exercice et perte de poids**

Synthèse 1) 2)

L'exercice est bénéfique, même en l'absence de perte de poids notable.

Il y a peu ou pas de différence d'efficacité entre exercice aérobic ou contre résistance.

Le problème réside surtout dans l'adhérence à un exercice structuré et à sa poursuite dans le temps. 2)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Rinella (AASLD) Hepatology 2023, 2) Cusi Endocrine Practice 2022, (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **activité et exercice physiques** (3/3)

Recommandations 1)

Par semaine:

- **Intensité modérée : 150 à 300 minutes**
 - **Intensité aérobie vigoureuse: 75 à 150 minutes**
- +/- exercice contre résistance (en complément)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1)) Younossi AGA 2021 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **Régime / Activité physique**

Synthèse 1) 2) 3)

Perte de poids (restriction calorique)

Régime méditerranéen

+/-

Augmentation de l'activité physique

=>

Amélioration de: enzymes hépatiques, stéatose, inflammation, fibrose

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Romero-Gomez J Hepatol 2017, 2) EASL J Hepatol 2016, 3) Vilar-Gomez Gastroenterology 2015 (Références complètes en fin de topo)

Médicaments

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Médicaments

Introduction

**Il n'y a pas, actuellement, d'AMM ^{a)} pour des médicaments spécifiques de la NAFLD ^{b)}.
Peuvent s'avérer agir sur la NAFLD:**

- des médicaments du diabète de type 2, en sachant que la metformine est peu efficace sur la NAFLD et que la pioglitazone n'est plus disponible en France.
- des médicaments de la dyslipidémie

De nombreuses molécules sont prometteuses et en études de phase 3. ¹⁾

a) AMM = Autorisation de mise sur le marché.

b) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Clayton-Chubb Nutrients 2023 (Référence complète en fin de topo)

Diabète

Médicaments de l'insulino-résistance

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Diabète

Introduction

La *pioglitazone* ? ^{a)} et les **GLP-1 RA** ^{b)}, **semaglutide et liraglutide** (*diapo suivante*) ont été recommandés récemment en cas de diabète de type 2 et de **NASH** ^{c)} histologiquement prouvée.

Leur usage peut aussi être envisagé en cas de probabilité élevée de **NASH**: augmentation des aminotransférases (transaminases) et résultats des tests non invasifs ¹⁾

a) **Pioglitazone. Retirée du marché en France** pour des raisons de pharmacovigilance. Effets secondaires: prise de poids, risque fracturaire, insuffisance cardiaque congestive) Agoniste des récepteurs nucléaires PPAR-gamma (peroxisomal proliferator activator receptor gamma) entraînant une sensibilité accrue à l'insuline au niveau du foie, du tissu adipeux et du muscle avec une baisse de la production de glucose hépatique et une meilleure utilisation périphérique du glucose.

b) GLP-1 RA = Glucagon like peptide 1 receptor agonist

c) NASH = Non-Alcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique).

1) Cusi Endocrine Practice 2022 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Médicaments ciblant la résistance à l'insuline

Actifs sur la NAFLD a) (traitements actuels* et études en cours) 1) 2) 3)

<p>GLP-1 Ra b) 2) Glucagon-like peptide 1 receptor agonists Incrétines</p>	<p>Semaglutide (Ozempic*, Wegovy*) Liraglutide (Saxenda*, Victoza*, Xultophy*)</p>	<p>Anti-diabétiques par voie sous-cutanée (semaglutide = hebdomadaire, liraglutide = quotidienne) Traitement de 2^{ème} ligne du diabète de type 2. Peut être utilisé seul si intolérance à la metformine <i>Études dans la NAFLD: diapo plus loin</i></p>
<p>SGLT2 Inhibitors c) Sodium glucose transporteur de type 2 Gliflozines</p>	<p>Empagliflozine (Jardiance*) Dapagliflozine (Forxiga* / Arrêt commercialisation)</p>	<p>Anti-diabétiques oraux Insuffisance cardiaque Prescription initiale par un spécialiste (diabétologue, endocrinologue, interniste) <i>Études dans la NAFLD: diapo plus loin</i></p>

a) NAFLD = Nonalcoholic fatty liver disease (foie gras non alcoolique).

b) GLP-1 Ra = "Régulation du glucose et de l'appétit ainsi que du système cardiovasculaire". Stimule la libération d'insuline, diminue la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique. Augmente la néoglucogenèse et l'oxydation des acides gras, entraîne une perte de poids chez les diabétiques et non diabétiques.

c) SGLT2 Inhibitors = Les inhibiteurs du co-transporteur sodium glucose de type 2 (gliflozines) sont des anti-diabétiques oraux récents. Ils favorisent l'élimination du glucose dans l'urine.

1) Shen World J Hepatol 2022, 2) Tsankof Front Endocrinol 2022, 3) Duell Arterioscl Thromb Vasc Biol 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Diabète

GLP-1 RA ^{a)} : **semaglutide et liraglutide** ^{1) 2)}

Semaglutide (Ozempic*, Wegozy*) / Liraglutide (Saxenda*, Victoza*, Xultophy*)
Stylos pour voie sous-cutanée. Injection hebdomadaire (semaglutide) ou quotidienne (liraglutide)

- **Efficacité sur ¹⁾ : diabète, perte de poids, normalisation des transaminases, réduction de la stéatose (imagerie), et diminution de la progression de la fibrose dans une étude.**
- **À envisager en cas de diabète de type 2, d'obésité ²⁾, car:**
amélioration de la NASH ^{b)} et bénéfice cardiovasculaire

a) GLP-1 RA = Glucagon like peptide 1 receptor agonist. Le GLP-1 natif est une hormone incrétine endogène qui potentialise, de façon glucose dépendante, la sécrétion d'insuline par le pancréas, diminue la sécrétion de glucagon, ralentit la vidange gastrique.

b) NASH = NonAlcoholic SteatoHepatitis (stéatohépatite non alcoolique).

1) Cusi Endocrine Practice 2022, 2) Rinella AASLD Hepatology 2023 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Diabète

Inhibiteurs de SGLT2 ^{a)}

Empagliflozine (Jardiance) et dapagliflozine (Forxiga* arrêt commercialisation)*

- **Les gliflozines sont des inhibiteurs du cotransporteur sodium glucose de type 2. Ces médicaments favorisent l'élimination du glucose dans l'urine, d'où une réduction du taux de sucre dans le sang.**
- **Les indications classiques sont: diabète de type 2 (en 2^{ème} intention), insuffisance cardiaque, néphropathie chronique.**
- **Effets observés: contrôle du diabète, perte de poids, normalisation des transaminases (aminotransférases), réduction de la stéatose (imagerie) et même diminution de la progression de la fibrose dans une étude ^{1) 2)}**

a) SGLT2 = Sodium-glucose cotransporter de type 2

1) Mantovani Metabolites 2021, 2) Cusi Endocrine Practice 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Diabète

Anti-diabétiques sans bénéfice prouvé dans la NAFLD a) 1)

- Metformine

Biguanide augmentant la sensibilité hépatique et musculaire à l'insuline.

Pas d'effet histologique prouvé sur la NAFLD

- Inhibiteurs de dipeptidyl peptidase IV

Pas d'effet prouvé dans les dernières études randomisées

- Insuline

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Cusi Endocrine Practice 2022 (Référence complète en fin de topo)

Métabolisme des lipides

Statines

Autres molécules

Métabolisme des lipides

a) Statines

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et statines

- **Une méta-analyse ¹⁾ a montré qu'on obtenait au cours d'études interventionnelles** (enzymes hépatiques élevés avant traitement) une baisse de: ALAT ^{b)}, ASAT ^{b)} et GGT ^{c)}
- **Selon une autre méta-analyse récente ²⁾ on observe:**
 - . Baisse de ALAT, ASAT, GGT
 - . Amélioration significative de la stéatose et de la nécro-inflammation, non significative de la fibrose

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) ALAT = alanine aminotransferase, ASAT = aspartate aminotransferase (ex transaminases SGPT et SGOT).

c) GGT = gamma glutamyltransferase.

1) Pastori D Br J Clin Pharmacol 2022, 2) Fatima Clin Res Hepatol Gastroenterol 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)}: statines et CHC ^{b)}

- Une étude de 2023 ¹⁾ a montré chez 272431 adultes qu'un traitement par statines diminuait de > 50% le risque de développer un CHC.
- L'usage des statines est recommandé par l'AASLD ²⁾, y compris en cas de cirrhose, mais avec circonspection en cas de cirrhose décompensée
(au cours de laquelle, il y a d'ailleurs une baisse spontanée du cholestérol en raison de l'insuffisance hépatocellulaire)

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) CHC = carcinome hépatocellulaire

1) Zou Clin Gastroenterol Hepatol 2023, 2) Zou Clin Gastroenterol Hepatol 2023 (Références complètes en fin de topo)

Métabolisme des lipides

b) Autres molécules que les statines

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Métabolisme des lipides

Autre molécules que les statines

Les anomalies du métabolisme des lipides peuvent entraîner lipotoxicité, inflammation, puis fibrose.

Traitement recommandé de l'hypertriglycémie ¹⁾ :

Régime et exercice physique, supplémentation en omega-3, icospent ethyl, traitement par fibrates.

**Les principales molécules en cours d'étude dans la NAFLD ^{a)}, parfois déjà disponibles, sont:
acide obéticholique, aramchol, lanifibranor, resmetirom. ²⁾ ³⁾**

(tableau et diapos suivantes)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

1) Rinella AASLD Hepatology 2023, 2) Shen World J Hepatol 2022, 3) Francque N Engl J Med 2021
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Métabolisme des lipides (1/2) 1) 2)

<p>FXR Ra Farnesoid X receptor agonists ^{a)}</p>	<p>Acide obéticholique (Ocaliva*) ^{a)} Cilofexor Topiflexor</p>	<p>Acide obéticholique => effets core NAS ^{d)} et fibrose. (diapo plus loin)</p>
<p>PPAR agonists Peroxisome proliferator-activated receptors ^{b)}</p>	<p>Pioglitazone (arrêtée en France) Elafibranor (arrêté) Lanifibranor</p>	<p>Lanifibranor: résultats encourageants ³⁾ (diapo plus loin)</p>
<p>FXR / FG19 a Fibroblast growth factor agonist ^{c)}</p>	<p>Pegbelfermin NGM282 Efruxifermin</p>	<p>Études de phase 2 encourageantes (diapo plus loin)</p>

a) FXR = Facteur de transcription nucléaire, régule la formation de la bile à partir du cholestérol. Agit aussi sur les triglycérides hépatocytaires en inhibant la lipogenèse et en activant l'oxydation mitochondriale. L'Ocaliva* a l'AMM pour la CBP (cholangite biliaire primitive) en cas de réponse insuffisante à l'AUDC (acide ursodésoxycholique).

b) PPAR = Récepteurs nucléaires agissant sur le métabolisme des acides gras et du glucose, ainsi que sur la fibrose. PPAR alpha: bêta-oxydation des lipides, PPAR bêta/delta: rôle ainti-inflammatoire, PPAR gamma: sensibilité à l'insuline et effet anti-fibrosant.

c) FXR/FG19 = Régulateur du métabolisme énergétique, augmente la sensibilité à l'insuline, augmente la concentration d'adiponectine.

d) Score NAS (NAFLD Activity Score): a) stéatose 0 à 3; b) Inflammation lobulaire 0 à 3; c) Ballonnement hépatocytaire (0 à 2). La fibrose est évaluée sur un score à part (0 à 4).

1) Shen World J Hepatol 2022, 2) Duell 2022, 3) Francque N Engl J Med 2021 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Métabolisme des lipides (2/2) 1) 2)

SCD1 inhibitors Stearoyl-Coa desaturase a)	Aramchol	Étude phase 3 en cours (ARMOR)
THR Bêta agonists Thyroid hormone receptor bêta agonist b)	Resmetirom	Étude de phase 3 en cours avec des sujets ayant une fibrose de stade F2-F3 (MAESTRO-NASH)

a) SCD1 inhibitors = Convertissent les acides gras saturés en acides gras non saturés; diminuent la lipogénèse hépatique, augmentent la sensibilité à l'insuline.

b) THR Bêta agonist = Son activation entraîne: réduction des triglycérides et du cholestérol, augmentation de la sensibilité à l'insuline, diminution de l'apoptose et facilitation de la régénération hépatique.

1) Shen World J Hepatol 2022, 2) Duell 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Acide obéticholique (Ocaliva*)

Analogue semi-synthétique des acides biliaires / FXR Ra (Farnesoid X receptor agonist)

- Indication actuelle

CBP (Cholangite Biliaire Primitive, appelée auparavant cirrhose biliaire primitive),
associé à l'AUDC (Acide UrsoDésoxyCholique) en cas de résultat insuffisant de celui-ci, ou à sa place en cas d'intolérance.

- Résultats dans la NAFLD a)

L'étude REGENERATE (phase 3) a montré une diminution de la fibrose (23% des cas) sans aggravation de la NASH b),
et une diminution de la NASH (12%) à 18 mois. 1)

Effets secondaires: prurit, dyslipidémie (améliorable sous statines)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Non-Alcoholic Steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

1) Younossi Lancet 2019 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Lanifibranor

Pan-PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) agonist

- **Activité**

Métabolisme, inflammation, fibrogenèse

- **Résultats dans la NAFLD** a)

Étude phase 2b 1)

- Amélioration du score SAF (résolution de la fibrose) plus important avec 1200 mg qu'avec 800 mg par jour (49% versus 39%, placebo 22%).
- Amélioration de la fibrose d'au moins 1 stade: 48% versus 34% (placebo 29%)
- Bonne tolérance (*Drop out* < 5%)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Non-Alcoholic Steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

1) Francque N Engl J Med 2021 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Efruxifermin (EFX)

(EFX = analogue du FGF 21, Fibroblast Growth Factor-21)

FGF 21 est une hormone ayant une action sur les métabolismes glucidique et lipidique et diminuant le stress cellulaire.

Dans une étude de phase 2b (HARMONY), EFX a diminué la fibrose et amélioré la NASH ^{b)}

Étude de phase 3 est en cours

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) NASH = Non-Alcoholic Steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique)

1) Younossi Lancet 2019 (Référence complète en fin de topo)

HTA

(Hypertension artérielle)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Hypertension artérielle

Systeme rénine-angiotensine (SRA) et fibrose dans la NAFLD a) *

L'inhibition du SRA semble pouvoir diminuer la nécro-inflammation et la fibrose au cours de la NAFLD 1) 2).

Les résultats des études interventionnelles sont mitigés...

1) Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

- . Une étude rétrospective a montré une diminution des complications de la cirrhose et du cancer, associée à la prise d'IECA 5)
- . En cas de maladie hépatique sévère les effets secondaires pourraient être supérieurs aux bénéfices 3)

2) Inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine II (losartan (Cozaar*), telmisartan (Micardis*, Pritor*))

- . Résultats négatifs de 2 études 3)
- . Baisse de l'ASAT b) ou de l'ALAT b) dans une méta-analyse sur le losartan 4)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique).

b) ASAT = aspartate aminotransferase, ALAT = alanine aminotransferase (transaminases, ex SGOT et SGPT).

* L'angiotensine contribue à l'activation des cellules étoilées du foie, productrices de fibrose. Les inhibiteurs du SRA diminuent la fibrose, en particulier dans des modèles animaux (souris).

1) Goh Liver Int 2015, 2) Pelusi PLoS ONE 2016, 3) Tapper Gastroenterol Hepatol 2023. 4) Meng Open Life Sciences 2023, 5) Zhang Hepatology 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Hypertension artérielle

Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA)

Selon une étude récente ¹⁾, il conviendrait au cours de la NAFLD ^{a)} de privilégier comme anti-hypertenseur un IECA (plutôt qu'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine). L'IECA aurait le mérite de diminuer la survenue des complications de la cirrhose dont le CHC (carcinome hépatocellulaire)

- a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)
- b) GLP-1 Ra = Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (déjà décrits au chapitre diabète)
- c) Voie sous-cutanée quotidienne. **Saxenda***, **Victosa*** et **Xultophy*** (liraglutide + insuline)
- d) Voie sous-cutanée hebdomadaire. **Ozempic***, **Wegovy***

1) Zhang Hepatology 2022 (Référence complète en fin de topo)

Anti-oxydants

Vitamine E

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Anti-oxydants : vitamine E ?

Un essai randomisé de 2 ans avait montré une efficacité de la vitamine E sur la NASH a) mais pas sur la fibrose 1).

Son usage avait été provisoirement recommandé en cas de NASH histologiquement prouvée 2) 3)

La vitamine E ne peut cependant pas être actuellement recommandée 4) car:

- Bénéfice modeste
- Augmentation possible du risque cardiovasculaire et de cancer de la prostate.

a) NASH = Nonalcoholic steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique).

1) Sanyal New Engl J Med 2010, 2) Chalasani Hepatology 2018, 3) EASL-EASD-EASO J Hepatol 2016, 4) Cusi Endocrine Practice 2022 (Références complètes en fin de topo)

Associations médicamenteuses

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Association de médicaments

Semaglutide a), cilofexor b), fircostat c) 1).

Étude préliminaire (phase 2a) chez des patients ayant une fibrose stade 2 ou 3.

Petits effectifs, mais résultats encourageants sur: stéatose (mesurée par IRM-PDFF), biologie hépatique, tests non invasifs de fibrose.

a) semaglutide: glucagon-like peptide-1 receptor agonist (*cf tableau plus haut*)

b) cilofexor: farnesoid X receptor agonist (*cf tableau plus haut*)

c) fircostat: acetyl-coenzyme A carboxylase inhibitor

1) Alkhouri J Hepatol 2022 (Référence complète en fin de topo)

Obésité

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et Traitement de l'obésité

Les moyens

a) Régime, activité physique et exercice

(décrits plus haut: perte de poids / régime, activité physique))

b) Médicaments

=> Diapos plus loin

c) Chirurgie bariatrique

=> Diapos plus loin

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité

Médicaments : Introduction ^{1) 2)}

L'obésité est souvent associée à la NAFLD et la perte de poids est un traitement efficace
(Cf plus haut)

Mais les modifications du mode de vie (alimentation, activité physique) **sont difficiles à suivre et à poursuivre. Deux types de médicaments paraissent particulièrement intéressants:**

- Orlistat (Xenical*)
- GLP-1 Ra b) : liraglutide et semaglutide

(diapos suivantes)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Polyzos Curr Obes Rep 2022, 2) Tsankof Front Endocrinol 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} **et Traitement de l'obésité**

Médicaments: 1) Orlistat (Xenical*)

L'Orlistat est un inhibiteur des lipases gastrique et pancréatique, il réduit l'absorption des graisses d'environ 30%. En France: liste 1, non remboursé.

Plusieurs études ont montré des effets positifs sur la NAFLD ^{1) 2)}: transaminases, stéatose, inflammation, voire fibrose.

**La revue Prescrire milite contre son utilisation en raison de ses effets secondaires. ³⁾
À noter des cas d'hépatotoxicité, avec parfois nécessité d'une transplantation hépatique.**

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Tsankof Front Endocrinol 2022, 2) Polyzos Curr Obes Rep 2022, 3) Rev Prescire 2022 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité

Médicaments: 2) GLP-1 Ra b) : liraglutide c) et semaglutide d)

Traitement du diabète de type II ou insulino-nécessitant (associé en 2^{ème} intention)

Traitement adjuvant de l'obésité ou du surpoids associé à des facteurs de risque

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) GLP-1 Ra = Glucagon-like peptide-1 receptor agonist (déjà décrits au chapitre diabète)

c) Voie sous-cutanée quotidienne. **Saxenda***, **Victosa*** et **Xultophy*** (liraglutide + insuline)

d) Voie sous-cutanée hebdomadaire. **Ozempic***, **Wegovy***

1) Tsankof Front Endocrinol 2022, 2) Polyzos Curr Obes Rep 2022 (Références complètes en fin de topo)

CHIRURGIE BARIATRIQUE

(et endoscopie)

Chirurgie bariatrique

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité

Chirurgie bariatrique (CB) / Introduction 1) 2) 3) 4)

- **Une perte de poids grâce au régime et à l'exercice est la base du traitement de la NAFLD. Cependant, elle est difficile à obtenir (environ 30% des patients) et surtout à maintenir.**
- **La CB est une option en cas d'obésité sévère (IMC > 40 kg/m²) ou d'obésité modérée (IMC > 35 kg/m²) associée à une comorbidité (diabète et pré-diabète, hypertension non contrôlée, arthrite de hanche ou de genou, incontinence urinaire).**
- **La mortalité est similaire à celle d'une cholécystectomie (0,1% à 0,5%)**
- **La CB permet d'obtenir une perte de poids soutenue et une amélioration des comorbidités (hypertension artérielle, apnées du sommeil, dyslipidémie, hyperglycémie).**
- **La CB diminue le risque de plusieurs cancers et en particulier du carcinome hépatocellulaire.**
- **La CB est efficace dans la NAFLD: résolution de la NASH b) et diminution de la fibrose ¹⁾, amélioration du statut cardio-métabolique, diminution de la mortalité. ²⁾**

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) NASH = Nonalcoholic steatohepatitis (stéatohépatite non alcoolique).

1) Lassailly Gastroenterology 2020, 2) Krishnan JAMA Netw Open 2023, 3) Cusi Endocrine Practice 2022. 4) Rinella (AASLD) Hepatology 2023. (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité Chirurgie bariatrique / Comment ?

a) Techniques chirurgicales

Les 2 principales sont les suivantes

(Résultats: diapo suivante)

- Sleeve gastrectomy (idéalement sous **laparoscopie**) (+++)

- . Réduction du volume gastrique en manchon (*sleeve*), garantit l'accès endoscopique à la voie biliaire (utile en cas de sténose biliaire après transplantation hépatique (TH)), moins de risque de malabsorption qu'avec le by-pass.
- . Peut être associée à TH: avant, pendant ou après la TH.

- Roux-en-Y gastric bypass

b) Techniques endoscopiques

(Diapos plus loin)

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité **Chirurgie bariatrique / Résultats**

- Deux méta-analyses ont montré après chirurgie une résolution de: stéatose , inflammation , fibrose
- Une étude ¹⁾ comparant 650 patients opérés à 508 patients non opérés, tous ayant une NASH ^{b)} fibrosante, sans cirrhose (biopsies), a montré à 10 ans une diminution d'événements hépatiques majeurs (> 12%) et une diminution d'événements cardiovasculaires majeurs (> 13)%.
- Une étude similaire ²⁾ sur 86964 patients a montré une diminution d'environ 50% des événements cardiovasculaires chez les malades opérés.
- Il aussi été noté une diminution de l'incidence de cirrhose et de cancers
Diminution du CHC ^{c)}, mais aussi d'autres cancers: colo-rectaux, pancréas, endomètre, thyroïde, myélome multiple ³⁾
- Effets secondaires sérieux: 0 à 1,6%, mortalité 0 à 0,6% (méta-analyse de 2018)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) NASH = NonAlcoholic SteatoHepatitis (Stéatohépatite non alcoolique)

c) CHC = Carcinome hépatocellulaire.

1) Aminian JAMA 2021, 2) Elsaid JAMA Netw Open 2022, 3) Rustgi Gastroenterology 2021 (Références complètes en fin de topo)

Endoscopie bariatrique

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité

Endoscopie bariatrique / Introduction

- **La chirurgie bariatrique a fait ses preuves dans le traitement de l'obésité. Mais elle est invasive et non sans risques, surtout en cas de cirrhose.**
- **D'où l'intérêt des techniques endoscopiques, qui peuvent aussi servir de "bridge" (pont) avant une chirurgie bariatrique classique ou une transplantation hépatique.**
- **Techniques prometteuses, mais sont souvent encore en cours d'évaluation dans la NAFLD.**

Lectures introductives possibles:

- Techniques et résultats de l'endoscopie bariatrique (sans tenir compte de la NAFLD) avec schémas ¹⁾.
- Article assez court résumant l'intérêt dans la NAFLD avec schémas ²⁾

1) Mauro Medicina 2023, 2) Salomone Liver Int 2020 (schémas). (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité

Chirurgie bariatrique / Techniques endoscopiques 1) 2) 3) 4) 5)

Détaillées (sans tenir compte de la NAFLD) avec schémas dans un article récent 1)

Prometteuses, souvent encore en cours d'évaluation en ce qui concerne le NAFLD

a) Les plus courantes (1/2)

1) Ballon intra-gastrique 4)

- Après l'insertion endoscopique, instillation de 500 à 700 ml de solution salée, occupe une grande partie de l'estomac, augmente la sensation de satiété.
- Bon profil de sécurité. Effets secondaires # 10%. Douleurs # 7%, nausées et vomissements jusqu'à 20%.
Une étude a montré sa tolérance et son efficacité en cas de cirrhose compensée compliquant la NASH 5)
- Amélioration de:
 - . Stéatose (# 80% des cas): score NAS^{b)} (> 80%)
 - . Fibrose (1,5 stade dans 50% des cas en élasto-IRM dans une étude 6))
- Il peut s'agir d'une technique de préparation ("*bridge*") à la chirurgie bariatrique, qui est plus à même d'assurer une perte de poids significative au long cours.

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) Score NAS (NAFLD Activity Score): a) stéatose 0 à 3; b) Inflammation lobulaire 0 à 3; c) Ballonnement hépatocytaire (0 à 2). La fibrose est évaluée sur un score à part (0 à 4).

1) Mauro Medicina 2023, 2) Salomone Liver Int 2020 (schémas), 3) Hashem Semin Liver Dis 2021, 4) Qureshi J Clin Med 2023, 5) Vijayaraghavan Dig Dis Sci 2023, 6) Bazerbachi Clin Gastroenterol Hepatol 2021 (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et Traitement de l'obésité

Chirurgie bariatrique / Techniques endoscopiques (1/2) 1) 2)

a) Les plus courantes (2/2)

2) Sleeve gastroplastie endoscopique (SGE) ³⁾

- Moins invasive que la SG sous laparoscopie. Création à l'aide d'un matériel endoscopique de suture d'une lumière digestive de petit diamètre, le long de la grande courbure gastrique. Pas de mortalité, peu de morbidité (environ 2%), en général moins qu'avec la sleeve gastroplastie laparoscopique ou l'anneau gastrique ajustable sous laparoscopie.
- Perte de poids de l'ordre de 15% à 6 mois.
- Baisse de: HOMA-IR (score d'insulino-résistance), triglycérides, transaminases, FIB-4* (score de fibrose).
- Diminution de la stéatose et de la fibrose:
 - . Une étude a montré avec le score NFS*, un passage de F3-F4 à F0-F2 dans 20% des cas.
 - . Plusieurs études histologiques en cours (TESLA-NASH), (NASH-APOLLO).

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

* Les scores non invasifs sont décrits en détail en fin de topo.

1) Salomone Liver Int 2020 (schémas), 2) Hashem Semin Liver Dis 2021, 3) Qureshi J Clin Med 2023. (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} et Traitement de l'obésité

Chirurgie bariatrique / Techniques endoscopiques (2/2)

b) Techniques d'avenir ? (1/3)

1) Resurfaçage de la muqueuse duodénale ? 1) 2) 3)

- Le duodénum (source d'incrétines et de GIP) a un rôle important dans l'homéostasie du glucose. La base théorique serait une augmentation de la sécrétion d'insuline et une insulino-résistance.
- Technique endoscopique: instillation de solution salée pour décoller la muqueuse et permettre son ablation circonférentielle sur une longueur de 12 cm, en aval de la papille (ampoule de Vater) ^{1) 1) 2)}
- Étude contrôlée de patients diabétiques +/- NAFLD ²⁾ : effet sur le diabète et la stéatose (mesurée par IRM-PDFF)
Pas d'effet sur la NASH dans une étude de 11 patients avec histologie ³⁾

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Shamseddeen Clin Liver Dis 2022 (iconographie), 2) Mingrone Gut 2022, 3) Hadeifi Endosc Int Open 2021
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité

Chirurgie bariatrique / Techniques endoscopiques

b) Techniques d'avenir ? (2/3) ¹⁾

2) POSE (Primary Obesity Surgery Endoluminal)

- Plicature du fundus gastrique, réduisant le volume gastrique.
- Perte de poids d'environ 5% à 13% à 12-15 mois.

3) Aspiration gastrique ²⁾

- Technique rappelant celle de la pose d'un tube de gastrostomie percutanée endoscopique. Draine 30% des calories ingérées après les repas.
- Une méta-analyse ²⁾ (590 patients) a montré à 1 an baisse de: poids (> 17%), pression artérielle, hémoglobine glyquée, triglycérides, transaminases ALAT et ASAT.

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

* Ablation en aval de la papille (ampoule de Vater) circonférentielle sur une longueur de 12 cm ¹⁾

1) Qureshi J Clin Med 2023, 2) Jirapinyo Clin Endosc 2020. (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) et Traitement de l'obésité

Chirurgie bariatrique / Techniques endoscopiques

b) Techniques d'avenir ? (3/3) ¹⁾

4) "*Duodeno-jenunal bypass liners*" ^{2) 3)}

- Tube flexible, imperméable, 60 cm, inséré endoscopiquement et ancré dans le bulbe.
Empêche le contact des enzymes pancréatique et de la bile avec les aliments.
Entraîne une perte de poids et un meilleur contrôle glycémique sur une période de 12 mois.
- Une étude chez des patients atteints de NAFLD a montré ²⁾:
 - . Un effet sur la NASH ^{b)} (transaminases ASAT et ALAT).
 - . Mais, en dehors du FIB-4 ^{c)}, pas d'amélioration des scores biologiques de fibrose (NFS ^{c)}, ELF ^{c)}), ni de l'élastométrie (Fibroscan*).
 - . Assez nombreux effets secondaires justifiant une hospitalisation.

a) NAFLD = NonAlcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Qureshi J Clin Med 2023, 2) Karlas Obes Surg 2022, 3) Ruban Gastroenterol Res Pract 2018 (iconographie) (Références complètes en fin de topo)

TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Transplantation hépatique (TH)

La NAFLD a) sera bientôt la 1ère cause de TH.

C'est déjà le cas aux USA chez la femme et les sujets âgés. Indications: cirrhose et carcinome hépatocellulaire.

Une étude récente 1) regroupant 119327 TH a montré:

- Prévalence de la NAFLD = 20%
- Décès après TH pour NAFLD: 1 an = 12,5%; 5 ans = 24,4%; 10 ans = 37,9%, comparables aux décès pour TH non NAFLD.
- Cependant mortalité plus élevée en cas de score MELD b) élevé, invitant à une prise en charge particulièrement attentive.
- Absence d'excès de mortalité cardiovasculaire et par accident vasculaire cérébral, qui semble dû à la qualité du bilan pré-opératoire cardiovasculaire chez ces patients à risque. 2)

Une autre étude récente 3) regroupant 938 TH pour NAFLD a montré:

- Survie à 1 an = 93%; 3 ans = 88%; 5 ans = 83%; 10 ans = 69%; 15 ans = 46%.
- **Causes de décès:** infections = 19%, **cardiovasculaires = 18%**, cancer = 17%, hépatiques = 11%.
- La prise de statines chez le receveur était associée à une meilleure survie. (*diapo suivante*)

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) MELD = Model for End stage Liver Disease. (calcul gratuit sur medicalcul.free.fr à partir de INR, bilirubine, créatinine, dialyse x 2/semaine)

1) Yong Clin Gastroenterol Hepatol 2023, 2) Battistella Clin Mol Hepatol 2023, 3) Rinella Clin Gastroenterol Hepatol 2023
(Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Transplantation hépatique (TH)

Attention à la récurrence de la NAFLD a) sur le foie transplanté

Étude française de 150 patients ayant eu une biopsie du greffon après la TH. 1)

Survie à 5 ans # 80%. Incidence 5 ans après TH:

- Stéatose: 85%**
- NASH b): 60%**
- Fibrose significative ($F \geq 2$): 48%**
- Fibrose avancée (F3-F4): 20%**

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) NASH = NonAlcoholic SteatoHepatitis (Stéatohépatite non alcoolique)

1) Villeret JHEP/Reports 2023 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Transplantation hépatique (TH)

Complications

- **Obésité et diabète augmentent l'incidence des complications post-opératoires**
(infection de la plaie opératoire, sepsis, insuffisance rénale, prolongation de la ventilation mécanique).

Décès précoces (30 jours après TH) 40% sont d'origine cardio-vasculaire

Cependant, la mortalité du malade et du greffon à 90 jours sont semblables, qu'i s'agisse d'une cirrhose due à la NAFLD ^{a)} ou non.

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

1) Battistella Clin Mol Hepatol 2023 (Référence complète en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Transplantation hépatique (TH) et statines

Outre leur action hypolipémiante, un effet anti-cancéreux des statines a été décrit, dont une moindre incidence du CHC a) lors des hépatites B et C

a) La prise de statines chez le receveur semble associée à une meilleure survie 1) 2) 3)

À noter un sous usage des statines après TH et dans la population générale 1) 3)

b) Après TH pour CHC a) la prise de statines a été associée à un taux plus faible de récurrences 4)

a) CHC = Carcinome hépatocellulaire.

1) Becchetti Aliment Pharmacol Therap 2022, 2) Rinella Clin Gastroenterol Hepatol 2023, 3) Patel Liver Transpl 2019, 4) Cho Sci Rep 2019 (Références complètes en fin de topo)

NAFLD a) ET COEUR

Traitement préventif

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD ^{a)} **et coeur / Traitement préventif** (1/2)

Que peut-on recommander ? ^{1) 2) 3) 4)}

- Mode de vie sain

Activité physique, régime méditerranéen

- Arrêt du tabac, éviter l'alcool

- Contrôle de la pression artérielle

- Meilleure prise en charge du diabète

Intérêt des GLP-1 RA ^{b)} et des inhibiteurs du SGLT-2 ^{c)}

- Meilleur usage des statines

- Chirurgie bariatrique

Cas sélectionnés

a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique)

b) GLP-1 RA = Agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (semaglutide, liraglutide)

c) SGLT-2 inhibitors = Inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur 2. (empagliflozine)

1) Zhou Hepatol Int 2023, 2) Rinella AASLD (American Association for the Study Liver Diseases) Hepatology 2023, 3) Duell AHA (American Heart Association). Arterioscl Thromb Vasc Biol 2022, 4) Przybyszewski Clin Liver Dis 2021. (Références complètes en fin de topo)

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

NAFLD a) **et coeur / Traitement préventif** (2/2) **Recommandations de l'ACC / AHA** b) 1)

Régime	Légumes, fruits, fruits à coque, céréales complètes, protéines maigres animales et végétales
Exercice physique	Intensité moyenne ≥ 150 mn / semaine ou intensité forte ≥ 75 mn / semaine
Tabac	Arrêt
Pression artérielle	$< 130 / 80$ mm Hg
Dyslipidémie	LDL-C ≥ 190 mg/dL et diabète, 40-75 ans et/ou antécédent cardio-vasculaire => statines
Diabète	1 ^{ère} ligne: metformine; 2 ^{ème} ligne: inhibiteur SGLT2 ou GLP-1 récepteur agoniste
a) NAFLD = Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (foie gras non alcoolique) b) ACC = American College of Cardiology / AHA = American Heart Association	

1) Arnett Circulation 2019. (Référence complète en fin de topo)

CONCLUSIONS

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Conclusions (1/2)

L'obésité et l'insulino-résistance exposent à la stéatose métabolique.

La NAFLD exacerbe l'insulino-résistance, prédispose à une dyslipidémie athérogène, permet le relargage de médiateurs pro-inflammatoires, fibrogènes et vaso-actifs, qui facilitent le développement de complications cardio-vasculaires.

La NAFLD est associée à une augmentation du risque d'événements cardio-vasculaires mortels ou non.

En particulier:

- . **Fibrillation auriculaire**, allongement de l'espace QT
- . Calcifications des artères **coronaires** et de la valve aortique
- . Cardiomyopathie (remodelage et hypertrophie) et **insuffisance cardiaque**

STEATOSE HÉPATIQUE ET COEUR

Conclusions (2/2)

En cas de stéatose métabolique, il convient de faire un bilan cardiaque (ECG, échographie des troncs supra-aortique), **surtout s'il existe une fibrose associée.**

L'évaluation de la fibrose se fait d'abord avec des tests non invasifs: sanguins d'abord, FIB-4 en premier lieu (âge, transaminases, plaquettes) **puis éventuellement par élastométrie.**

Biopsie du foie en dernier recours.

Prise en charge

=> Arrêt du tabac, contrôle de la pression artérielle

=> Meilleure prise en charge des comorbidités (diabète, dyslipidémie...)

Emploi de médicaments des comorbidités ayant montré un effet sur la stéatopathie métabolique.

=> Perte de poids, régime méditerranéen, activité physique (base actuelle du traitement)

Une prise en charge multidisciplinaire est souhaitable.

La chirurgie bariatrique et la transplantation hépatique donnent de bons résultats.

De nombreuses molécules prometteuses sont en cours d'étude, dont plusieurs en phase 3.

RÉFÉRENCES

Références 2023

Références 1) 2023 a) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées: en gras.

Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS et al. AASLD (American Association for the study of Liver Diseases). AASLD Practice Guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology 2023;77:17897-1835. (Accès libre sur internet)

Lassailly G. Stéatopathies: évaluation, suivi et prise en charge. POST'U 2023;207-215 (Accès libre sur internet)

Clayton-Chubb D, Kemp W, Majeed A et al. Understanding NAFLD: from case identification to interventions, outcomes, and future perspectives. Nutrients 2023;15:687 (Accès libre sur internet).

Zhang P, Dong X, Zhang W et al. Metabolic-associated fatty liver disease and the risk of cardiovascular disease. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2023;47,102063

Zhou X-D, Tragher G, Byrne CD et al. An Int multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD. Hepatol Int. 2023 May 19:1-19. doi: 10.1007/s12072-023-10543-8. Online ahead of print.

Chun HS, Lee M, Lee HA et al. Association of physical activity with risk of liver fibrosis, sarcopenia, and cardiovascular disease in nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:358-359.

Références 1) 2023 b) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées: en gras.

Lee K-C, Wu P-S, Lin H-C. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. Clin Mol Hepatol 2023;29:77-98. (Accès libre sur internet)

Stine JG, DiJoseph K, Pattison Z et al. Exercise training is associated with treatment response in liver fat content by magnetic resonance imaging independent of clinically significant body weight loss in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2023 (à paraître)

Zou B, Odden MC, Nguyen MH. Statin use and reduced hepatocellular carcinoma risk in patients with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2023;21:435-444. (Accès libre sur internet).
Sahye-Pudaruth S, Ma DWL Assessing the highest level of evidence from randomized controlled trials in omega-3 research. Nutrients 2023;15:1001 (Accès libre sur internet).

Tapper EB. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with liver disease. Gastroenterol Hepatol 2023;19(1):65-67. (Accès libre sur internet).

Références 1) 2023 c) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées: en gras.

Meng C, Song Z, Zhang L et al. Effects of losartan in patients with NAFLD: a meta-analysis of randomized controlled trial. *Open Life Sciences* 2023;18:20220583 (Accès libre sur internet).

Krishnan A, Hadi Y, Algahtani SA et al. Cardiovascular outcomes and mortality after bariatric surgery in patients with nonalcoholic fatty liver disease and obesity. *JAMA Netw Open* 2023;6(4):e237188. (Accès libre sur internet).

Mauro A, Lusetti F, Scalvini D et al. A comprehensive review non bariatric endoscopy: where we are now and where are we going. *Medicina* 2023;59:636 (Accès libre sur internet).

Qureshi H, Saeed N, Jovani M. Update in endoscopic bariatric and metabolic therapies. *J Clin Med* 2023;12:1126 (Accès libre sur internet).

Vijayaraghavan R, Sarin SK, Bharadwaj A et al. Intragastic balloon in obese compensated nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis patients is safe and achieves significant weight reduction at 6-months. *Dig Dis Sci* 2023;68:1035-1041.

Battistella S, D'Arcangelo F, Grasso M et al. Liver transplantation for non-alcoholic fatty liver disease: indications and post-transplant management. *Clin Mol Hepatol* 2023;29(suppl):S286-S301. (Accès libre sur internet).

Références 1) 2023 d) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées: en gras.

Villeret F, Dharancy S, Erard D et al. Inevitability of disease recurrence after liver transplantation for NAFLD cirrhosis. *JHEP/Reports* 2023;5:100668. (Accès libre sur internet).

Wong JN, Lim WH, Ng CH et al. Outcomes of nonalcoholic steatohepatitis after liver transplantation: an updated meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:45-54.

Rinella ME, Satapathy SK, Brandman D et al. Factors impacting survival in those transplanted for NASH cirrhosis: data from the NailNASH Consortium. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21:445-455.

Références 2022

Références 2) 2022 a) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées: en gras.

Ortiz-Lopez N, Fuenzalida C, Dufeu MS et al. The immune response as a therapeutic target in non-alcoholic fatty liver disease. *Front Immunol* 2022;13:954869. (Accès libre sur internet).

Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease-related risk of cardiovascular disease and other cardiac complications. *Diabetes Obes Metab* 2022;24(Suppl 2):28-43. (Accès libre sur internet).

Hassen G, Singh A, Belete G et al. Nonalcoholic fatty liver disease: an emerging modern-day risk factor for cardiovascular disease. *Cureus* 2022;14(5):e25495 Accès libre sur internet).

Huang DQ, Downes M, Evans RM et al. Shared mechanisms between cardiovascular disease and NAFLD. *Semin Liver Dis* 2022;42(4):455-464. (Accès libre sur internet).

Zhou X-D, Cai J, Targher G et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease and implications for cardiovascular risk and disease prevention. *Cardiovasc Diabetol* 2022;21:270(1-17). (Accès libre sur internet).

Josloff K, Beiriger J, Khan A et al. Comprehensive review of cardiovascular disease risk in nonalcoholic fatty liver disease. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022;9,419 (Accès libre sur internet, 39 pages, 367 références)

Références 2) 2022 b) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées: en gras.

Duell PB, Welty FK, Miller M et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2022;42(6):e168-e185. (Accès libre sur internet).

Simon TG, Roelstraete B, Hagstrom H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and incident major adverse cardiovascular events: results from a nationwide histology cohort. Gut 2022;71(9):1867-1875.

Park J, Kim G, Kim B-S et al. The associations of hepatic steatosis and fibrosis using fatty liver index and BARD score with cardiovascular outcomes and mortality in patients with new-onset type 2 diabetes: a nationwide cohort study. Cardiovasc Diabetol 2022;21:53 1-9 (Accès libre sur internet).

Cazac G-D, Lacatusu C-M, Mihai C et al. New insights into non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease: the liver-heart axis. Life 2022.12,1189 (Accès libre sur internet).

AISF SID SIO. Non-alcoholic fatty liver disease in adults 2021: a clinical practice guideline of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF), the Italian Society of Diabetology (SID) and the Italian Society of Obesity (SIO). Dig Liver Dis 2022;54:170-182. (Accès libre sur internet).

Mantovani A, Byrne CD, Benfari G et al. Risk of heart failure in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Am Coll Cardiol 2022;79:180-191. (Accès libre sur internet).

Références 2) 2022 c) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Xu J, Dai L, Zhang Y et al. Severity of nonalcoholic fatty liver disease and risk of future ischemic stroke events. *Stroke* 2022, 52(1):103-110. (Accès libre sur internet).

Moon J, Kim W, Koo B et al. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease predicts long-term mortality and cardiovascular disease. *Gut Liver* 2022;16(3):433-442. (Accès libre sur internet).

Peng D, Yu Z, Wang M et al. Association of Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease with left ventricular diastolic function and cardiac morphology. *Front Endocrinol* 2022;13,935390

Mantovani A, Csermely A, Petracca G et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(11):903-913. (Accès libre sur internet).

Pastori D, Pani A, Di Rocco A et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2022:441-451. (Accès libre sur internet).

Fatima K, Moeed A, Wagar E et al. Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2022;46(4):101816

Références 2) 2022 d) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Houttu V, Bouts J, Vali Y et al. Does aerobic exercise reduce NASH and liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease ? A systematic literature review and meta-analysis. *Front Endocrinol* 2022;13:1032164. (Accès libre sur internet).

Keating SE, Croci I, Wallen MP et al. High-intensity interval training is safe, feasible and efficacious in nonalcoholic steatohepatitis: a randomized controlled trial. *Dis Sci*. 2022 Dec 20:1–17. doi: 10.1007/s10620-022-07779-z. Epub ahead of print.

Long MT, Nouredin M, Lim JK. AGA Clinical practice update: diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals: expert review. *Gastroenterology* 2022.163:764-774. (Accès libre sur internet).

Cusi K, isaacs S, Barb D et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease in primary care and endocrinology clinical settings. Co-sponsored by the American Association for the Study of Liver diseases (AASLD). *Endocr Pract* 2022;28:528-562. (Accès libre sur internet).

George M, Gupta A. Blood pressure-lowering effects of omega -3 polyunsaturated fatty acids: are these the missing link to explain the relationship between omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular disease ? *J Am Heart Assoc* 2022;11:e026258. (Accès libre sur internet)

Références 2) 2022 e) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Elsaid MI, Li Y, Bridges JFP et al. Association of bariatric surgery with cardiovascular outcomes in adults with severe obesity and nonalcoholic fatty liver disease. JAMA Netw Open 2022;5(10):e2235003. (Accès libre sur internet).

Shen K, Singh AD, Esfeh JM et al. Therapies for non-alcoholic fatty liver disease: a 2022 update.. World J Hepatol 2022;14(9):1718-1729. (Accès libre sur internet).

Alkhoury N, Herring R, Kabler H et al. Safety and efficacy of combination therapy with semaglutide, cilofexor and fircostat in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, open-label phase II trial. J Hepatol 2022.77(3):607-618. (Accès libre sur internet).

Polyzos SA, Goulis DG, Giouleme O et al. Anti-obesity medications for the management of nonalcoholic fatty liver disease. Curr Obes Rep 2022;11:166-179.

Tsankof A, Neokosmidis G, Koureta E et al. Which is the optimal antitobesity agent for patients with nonalcoholic fatty liver disease ? Front Endocrinol 2022;13:984041

Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan 2023. Rev Prescrire 2022;42(470):936-948. (Accès libre sur internet).

Références 2) 2022 e) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Mingrone G, Van Baar ACG, Devière J et al. Safety and efficacy of hydrothermal duodenal mucosal resurfacing in patients with type 2 diabetes: the randomised, double-blind, sham)-controlled, multi-center REVITA-2 feasibility trial. *Gut* 2022;71:254-264. (Accès libre sur internet).

Becchetti C, Dirchwolf M, Schropp J et al. Use of statins after liver transplantation is associated with improved survival: results of a nation wide study. *Aliment Pharmacol Therap* 2022;56:1194-1204. (Accès libre sur internet).

Zhang X, Wong G L-H, Yip T C-F et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors prevent liver-related events in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2022;76(2):469-482. (Accès libre sur internet).

Karlas T, Petroff D, Feisthammel J et al. Endoscopic bariatric treatment with duodenal-jejunal bypass liner improves non-invasive markers of non-alcoholic steatohepatitis. *Obes Surg* 2022;32:2495-2503. (Accès libre sur internet).

Mozes FE, Lee JA, Selvaraj EA et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut* 2022;71:1006-1019. (Accès libre sur internet).

Références 2021

Références 3) 2021 a) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Younossi Z, Henry L. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. JHEP/Reports 2021;3:100305. (Accès libre sur internet).

Hrncir T, Hrncirova L, Kverka M et al. Gut microbiota and NAFLD: pathogenic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions. Microorganisms 2021;9:957. (Accès libre sur internet).

Vuille-Lessard E, Lange N, Riebensahm C et al. Dietary interventions in liver diseases: focus on MAFLD and cirrhosis. Curr Hepatol Rep 2021;20:61-76. (Accès libre sur internet).

Przybyszewski EM, Targher G, Roden M et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease. Clin Liver Dis 2021;17(1):19-22. (Accès libre sur internet).

Gong H, Liu X, Cheng F. Relationship between non-alcoholic fatty liver disease and cardiac arrhythmia J Int Med Res 2021;49(9):1-19. (Accès libre sur internet).

Younossi Z, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. Gastroenterology 2021;160:912-918. (Accès libre sur internet).

Ebadi M, Ip S, Bhanji RA et al. Effect of coffee consumption on non-alcoholic fatty liver disease incidence, prevalence and risk of significant liver fibrosis: systematic review with meta-analysis of observational studies. Nutrients 2021;13(9):3042 (Accès libre sur internet)

Références 3) 2021 b) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

- Hayat U, Siddiqui AA, Okut H et al. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and fibrosis: a meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol* 2021;20:100254 (Accès libre sur internet).
- Kositamongkol C, Kanchanasurakit S, Auttamalang C et al. Coffee consumption and non-alcoholic fatty liver disease: an umbrella review and a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2021;12:786596. (Accès libre sur internet)
- Sewter R, Heaney S, Patterson A. Coffee consumption and the progression of NAFLD: a systematic review. *Nutrients* 2021;13:2381. (Accès libre sur internet).
- Hashem A, Khalouf A, Acosta A. Management of obesity and nonalcoholic fatty liver disease: a literature review. *Semin Liver Dis* 2021;41:435-447. (Accès libre sur internet).
- Gillespie J. "You are what you eat": the role of dietary macronutrients and micronutrients in NAFLD. *Clin Liver Dis* 2021;18(2):67-71. (Accès libre sur internet).
- Holmer M, Lindqvist C, Peterson S et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet - a randomised controlled trial. *JHEP/Report* 2021;3:100256 1-8 (Accès libre sur internet).
- Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R et al. Association of bariatric surgery with major adverse liver and cardiovascular outcomes in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *JAMA* 2021;326(20):2031-2042. (Accès libre sur internet).

Références 3) 2021 c) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Francque SM, Bedossa P, Ratziu V et al. A randomized, controlled trial of the PAN-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;385(17):1547-1558.

Mantovani A, Petracca G, Csermely A et al. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolites* 2021;11:22 (Accès libre sur internet)

Rustgi VK, Li Y, Gupta K et al. Bariatric surgery reduces cancer risk in adults with nonalcoholic fatty liver disease and severe obesity. *Gastroenterology* 2021;161:171-184. (Accès libre sur internet).

Hadefi A, Verset L, Pezzulo M et al. *Endosc Int Open* 2021;9:E1792-E1800.

Bazerbachi F, Vargas EJ, Rizk M et al. Intra-gastric balloon placement induces significant metabolic and histologic improvement in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:146-154.e4.

EASL (European Association for the Study of the Liver) EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75:659-689. (Accès libre sur internet).

Références 2020

Références 4) 2020 a) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Cai J, Zhang X-J, Ji Y-X et al. Nonalcoholic fatty liver disease pandemic fuels the upsurge in cardiovascular diseases. *Circul Res* 2020;126(5): 679-704 (Accès libre sur internet)

Eslam M, Newsome P, Sarin S et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an Int expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73(1):202-209. (Accès libre sur internet)

Eslam M, Sanyal AJ, George J. International Consensus Panel. MAFLD: a consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. *Gastroenterology* 2020;158:1999-2014.e1 (Accès libre sur internet)

Eslam M, Sarin SK, Wong VW et al. The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatol Int* 2020;14:889-919. (Accès libre sur internet)

Wijarnpreecha K, Panjawatanan P, Kroner P et al. Association between cardiac conduction defect and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Gastroenterol* 2020;33(6):661-666. (Accès libre sur internet)

Références 4) 2020 b)(Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Henson JB, Simon TG, Kaplan A et al. Advanced fibrosis is associated with incident cardiovascular disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2020;51(7):728-736. (Accès libre sur internet).

Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. Gastroenterology 2020;159:1290-1301.e5 (Accès libre sur internet)

Jirapinyo P, de Moura DTH, Horton LC et al. Effect of aspiration therapy on obesity-related comorbidities: systematic review and meta-analysis. Clin Endosc 2020;53:686-697. (Accès libre sur internet)

Références 2019-2018

Références 5) 2019-2018 a) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Allen AM, Hicks SB, Mara KC et al. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in nonalcoholic fatty liver disease than obesity -a longitudinal cohort study. *J Hepatol* 2019;71(6):1229-1236. (Accès libre sur internet).

Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart. *J Am Coll Cardiol* 2019;73(8):948-963. (Accès libre sur internet).

Song SD, Chang UI, Kang S-G et al Noninvasive serum fibrosis markers are associated with coronary artery calcification in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver* 2019;13(6):658-668.

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: Executive summary. *Circulation* 2019;140(11):e563-e595. (Accès libre sur internet).

EASL European Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019.70:172-193. (Accès libre sur internet).

Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: facts and figures. *JHEP/Reports* 2019;1:468-479. (Accès libre sur internet).

Spooner MH, Jump DB. Omega-3 fatty acids and nonalcoholic fatty liver disease in adults and children: where do we stand ? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22(2):103-110. (Accès libre sur internet).

Références 5) 2019-2018 b) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Bhatt DL, Steg G, Miller M et al. New Engl J Med 2019;380,1:11-22. (Accès libre sur internet).

Chen Y-P, Lu F-B, Hu Y-B et al. A systematic review and a dose-response meta-analysis of coffee dose and nonalcoholic fatty liver disease. Clin Nutr 2019;38(6):2552-2557.

Younossi Z, Ratziu V, Loomba R et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicenter, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2019;394(10215):2184-2196.

Patel SS, Rodriguez VA, Siddiqui MB et al. The impact of coronary artery disease and statins on survival after liver transplantation. Liver Transpl 2019;25(10):1514-1523. (Accès libre sur internet).

Jump DB, Lytle KA, Depner CM et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids as a treatment strategy for nonalcoholic fatty liver disease. Pharmacol Therap 2018;181:108-125. (Accès libre sur internet).

Younossi Z, Tacke F, Arrese M et al. Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis Hepatology 2018;69:2672-2682.

Références 5) 2019-2018 c (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of the Liver Diseases. Hepatology 2018;67:328-357. (Accès libre sur internet).

Lee SB, Park G-M, Lee J-Y et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: an observational cohort study. *J Hepatol* 2018;68:1018-1024.

Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wong V W-S et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort. *Gastroenterology* 2018;155:443-457. (Accès libre sur internet).

Anstee QM, Mantovani A, Tilg H et al. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2018;15:425-439.

Ruban A, Ashrafian H, Teare JP. The endobarrier: duodenal-jejunal bypass liner for diabetes and weight loss. *Gastroenterol Res Pract* 2018;2018:7823182. (Accès libre sur internet).

Références 2017-2010

Références 6) 2017-2010 a) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Mantovani A. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and risk of cardiac arrhythmias: a new aspect of the liver-heart axis. *J Clin Transl Hepatol* 2017;5:134-141. (Accès libre sur internet).

Mahfood Haddad T, Hamdeh S, Kanmanthareddy A et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of clinical cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metabol Syndr* 2017;11(Suppl 1): S209-S216.

Mantovani A, Rigolon R, Pichiri I et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with an increased risk of heart block in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS ONE* 2017;12(10):e0185459

Romero-Gomez, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017;67:829-846. (Accès libre sur internet).

Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Patompong C. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(2):pe8-e12.

Références 6) 2017-2010 b) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Francque SM, Van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol* 2016;65:425-443. (Accès libre sur internet).

Targher G, Byrne CD, Lonardo A et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Hepatol* 2016;65(3):589-600.

Pais R, Giral P, Khan J-F et al. Fatty liver is an independant predictor of early carotid atherosclerosis. *J Hepatol* 2016;65(1):96-102.

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease *J Hepatol* 2016;64:1388-1402. (Accès libre sur internet).

Singh S, Allen AM, Wang Z et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver disease versus nonalcoholic stetohepatittis: a systemic review and meta-analysis of piared-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):643-654;e9 (Accès libre sur internet).

Pelusi S, Petta S, Rosso C et al. Renin-angiotensin system inhibitors, type 2 diabetes and fibrosis progression: an observational study in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *PLoS ONE* 2016;11(9):e0163069. (Accès libre sur internet).

Références 6) 2017-2010 c) (Choisies pour leur intérêt scientifique, didactique et leur facilité d'accès)
Lectures particulièrement recommandées en gras.

Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S et al. Liver fibrosis, but not other histologic features, associates with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2015;149:389-397. (Accès libre sur internet).

Ekstedt M, Hagström H, Nasr P et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. Hepatology 2015;61:1547-1554. (Accès libre sur internet).

Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot I et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149(2):367-378. (Accès libre sur internet).

Goh GB, Pagadala MR, Dasarathy J et al. Renin-angiotensin system and fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. Liver Int 2015;35(3):979-985.

Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KW. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. New Engl J Med 2010;362(18):1675-1695.