

Un rapport exprime une prise de position officielle de l'Académie nationale de médecine.
L'Académie dans sa séance du mardi 7 février 2023, a adopté le texte de ce rapport par 67 voix pour, 2 voix contre et 5 abstentions.

LE FOIE STÉATOSIQUE NON ALCOOLIQUE : UN DÉFI DE SANTÉ PUBLIQUE

NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: A PUBLIC HEALTH CHALLENGE

Pierre BRISSOT, CATHERINE BUFFET (rapporteurs) au nom du groupe de travail académique « Foie stéatosique non alcoolique »

Membres du groupe de travail de la Commission VIII (Physiopathologie, médecine et chirurgie des maladies non transmissibles) :

AIMONE-GASTIN Isabelle, ARON-WISNEWSKY Judith, BOUDJEMA Karim, BOURSIER Jérôme, BRINGER Jacques, BRISSOT Pierre, BUFFET Catherine, BRONOWICKI Jean-Pierre, BROUE Pierre, de LEDINGHEN Victor, FROMENTY Bernard, HAUET Thierry, MALBERT Charles-Henri, MAQUART François-Xavier, PELLERIN Luc, PERLEMUTER Gabriel, PONS Jean-Louis, RATZIU Vlad.

AFFILIATIONS

AIMONE-GASTIN Isabelle : Conseil National Professionnel de Biologie Médicale - 6 rue du 4 septembre - 92130 Issy-les-Moulineaux

ARON-WISNEWSKY Judith : Service de Nutrition - Pôle cardiométabolisme - Hôpital Pitié-Salpêtrière ; INSERM UMRS 1269 NutriOmics – Sorbonne Université

BOUDJEMA Karim : Service de chirurgie hépatobiliaire et digestive. Hôpital Pontchaillou. Université de Rennes 1. Rennes, France.

BOURSIER Jérôme : Service d'Hépto-Gastroentérologie et Oncologie Digestive, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers ; Laboratoire HIFIH, Université d'Angers, France

BRINGER Jacques : Académie nationale de médecine

BRISSOT Pierre : Académie nationale de médecine

BUFFET Catherine : Académie nationale de médecine

BRONOWICKI Jean-Pierre : Service d'Hépatogastro-entérologie, CHU de Nancy, Vandoeuvre-les-Nancy

BROUE Pierre : Hépatologie Pédiatrique et Maladies Héréditaires du Métabolisme. Hôpital des enfants – CHU Toulouse, CRMR Maladies Héréditaires du Métabolisme (filière G2M) et CCMRs Maladies Rares du Foie de l'enfant (filière FILFOIE), France

de LEDINGHEN Victor : Service d'hépatologie et transplantation hépatique, Hôpital Haut-Lévêque, CHU Bordeaux, Pessac, France & Bordeaux Institute of Oncology, BRIC U1312, INSERM, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

FROMENTY Bernard: INSERM, Univ Rennes, INRAE, Institut NUMECAN (Nutrition, Metabolisms and Cancer) UMR-A 1341, UMR-S 1241, F-35000 Rennes, France

HAUET Thierry : Service de Biochimie, Pôle Biospharm, CHU de Poitiers, Poitiers, France & Unité Inserm 1313 Ischémie Reperfusion, Métabolisme et Inflammation Stérile en Transplantation Université de Poitiers

MALBERT Charles-Henri : Unité Aniscan, INRAE, Rennes et Université d'Adélaïde (Australie)

MAQUART François-Xavier : Académie nationale de médecine

PELLERIN Luc : INSERM U1313 IRMETIST, Université de Poitiers, CHU de Poitiers

PERLEMUTER Gabriel : Service d'hépatogastro-entérologie et nutrition, Hôpital Antoine-Béclère, AP-HP, 32, rue des Carnets, 92190 Clamart, France et Université Paris-Saclay, Inserm U996, Inflammation, Microbiome et Immunosurveillance, 92140 Clamart, France

PONS Jean-Louis : Conseil National Professionnel de Biologie Médicale - 6 rue du 4 septembre - 92130 Issy-les-Moulineaux

RATZIU Vlad : Sorbonne Université, ICAN (Institute for Cardiometabolism and Nutrition) et Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

LIENS D'INTERET

AIMONE-GASTIN Isabelle : Aucun

ARON-WISNEWSKY Judith : Aucun

BOUDJEMA Karim : aucun

BOURSIER Jérôme : BMS, Gilead, Echosens, Inventiva, Pfizer, Siemens

BRINGER Jacques : Aucun

BRISSOT Pierre : Aucun

BUFFET Catherine : Aucun

BRONOWICKI Jean-Pierre : Aucun

BROUE Pierre : Aucun

de LEDINGHEN Victor : Echosens et Hologic

FROMENTY Bernard : Aucun

HAUET Thierry : Aucun

MALBERT Charles-Henri : Aucun

MAQUART François-Xavier : Aucun

PELLERIN Luc : Aucun

PERLEMUTER Gabriel : Financement Janssen et Gilead) pour participation à des congrès, est ou a été consultant pour Bayer, Biocodex, Roche, Gilead, Pierre Fabre, Pilèje, Bromatech, Ingredia, Adare et Servier, et a reçu des droits d'auteur de Elsevier-Masson, Solar, Flammarion/Versilio et John Libbey Eurotext

PONS Jean-Louis : Conseil National de Biologie Médicale - 6 rue du 4 septembre - 92130 Issy-les-Moulineaux

RATZIU Vlad : Novo-Nordisk, Terns, Madrigal, Enyo, Poxel, Bristol-Myers-Squibb, Intercept,

NGM, Pfizer

RÉSUMÉ

Le foie stéatosique non alcoolique représente l'une des pathologies hépatiques les plus fréquentes, affectant 25 à 30% de la population mondiale. Alors que sa forme stéatosique pure est en règle bénigne, sa forme active dite NASH (stéato-hépatite non alcoolique) expose au risque de cirrhose et, même en l'absence de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire. Cette pathologie est liée à un excès d'acides gras libres hépatocytaires essentiellement d'origine acquise (surnutrition glucidique et lipidique, sédentarité). Il y a production de composés lipotoxiques générateurs d'inflammation et de fibrose dans le foie. Le diagnostic repose avant tout sur une démarche non invasive (c'est-à-dire sans recours à la ponction-biopsie hépatique), combinant données cliniques, biologiques et d'imagerie. La stéatose est affirmée par l'échographie ou, mieux, par le CAP (coefficient atténuation parameter) associé au FibroScan®. L'évaluation du retentissement fibrogène devrait faire appel, en première ligne, au test FIB-4 (basé sur âge, transaminase et plaquettes), éventuellement complété par un test sanguin spécialisé (Fibromètre ou Fibrotest) et/ou une mesure élastométrique hépatique par impulsion mécanique (FibroScan®) ou ultrasonore (ARFI). L'élastométrie par résonance magnétique est une technique performante mais moins accessible. A ce jour, le traitement est avant tout d'ordre préventif, basé sur les mesures hygiéno-diététiques. De multiples approches pharmacologiques sont prometteuses mais à ce jour sans autorisation de mise sur le marché. En cas d'obésité morbide, la chirurgie bariatrique a un effet favorable sur le foie stéatosique non alcoolique. La greffe hépatique a des résultats similaires à ceux obtenus dans les autres hépatopathies mais nécessite la prise en compte des risques liés au contexte métabolique.

MOTS-CLES : SYNDROME METABOLIQUE, FIBROSE, BIOLOGIE, IMAGERIE, ELASTOMETRIE

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver represents one of the most frequent liver diseases, affecting 25 to 30% of the world population. While its pure steatotic form is usually benign, its active form, called NASH (non-alcoholic steatohepatitis), exposes the risk of cirrhosis and, even in the absence of cirrhosis, of hepatocellular carcinoma. This disease is related to an excess of hepatocyte free fatty acids mainly of acquired origin (overnutrition in carbohydrates and fats, sedentary lifestyle). This excess produces lipotoxic compounds that generate inflammation and hepatic fibrosis. Diagnosis is based primarily on a non-invasive approach (namely without resorting to liver biopsy), combining clinical, biological, and imaging data. Steatosis is confirmed by ultrasound or, better, by CAP (coefficient attenuation parameter) associated with the FibroScan®. The assessment of fibrogenic impact should be done, in the first line, by the FIB-4 test (based on age, transaminase and platelets), possibly completed by the Fibrometer or the Fibrotest, and/or by elastometry based on mechanical (FibroScan®) or acoustic (ARFI) impulse. Magnetic resonance elastometry is a powerful but less accessible technique. To date, treatment remains above all preventive, based on hygienic and dietary measures. Multiple pharmacological approaches are promising but have not yet been officially approved. In case of morbid obesity, bariatric surgery has a favorable effect on the non-alcoholic fatty liver. Hepatic transplantation has similar results to those obtained in other hepatopathies but requires considering the risks related to the metabolic context.

KEY-WORDS: METABOLIC SYNDROME, FIBROSIS, BIOLOGY, IMAGING, ELASTOMETRY

Le foie stéatosique non alcoolique est devenu l'une des hépatopathies chroniques les plus fréquentes dans le Monde avec une évolution potentiellement grave. En effet, elle expose au risque de cirrhose et à ses complications à type d'insuffisance hépatique sévère voire de carcinome hépato-cellulaire. Cette atteinte hépatique s'intègre typiquement dans un contexte dysmétabolique, ce qui en fait l'expression d'une pathologie polysystémique. Par définition, la stéatose n'est due ni à l'alcool, ni à une médication stéatogénique ni à une maladie héréditaire monogénique (1). La fréquence et la sévérité de cette hépatopathie sont à la base du présent rapport qui a pour objectif de faire le point sur l'épidémiologie, la physiopathologie, le diagnostic et le traitement de cette affection afin d'en dégager les éléments clés pouvant donner lieu à des recommandations. Les données, ci-après synthétisées, sont la résultante de l'audition de plusieurs experts nationaux et internationaux dans le domaine, que nous remercions vivement pour leur contribution déterminante à l'élaboration de ce rapport.

1. EPIDEMIOLOGIE

1.1. Prévalence et Incidence

. Chez les adultes de plus de 18 ans, l'étude la plus documentée et la plus récente (2) est une méta-analyse conduite à partir de bases de données, depuis leur création jusqu'en mai 2021, et portant, pour l'étude de la prévalence, sur plus d'1 million d'individus de 17 pays, et, pour l'incidence, sur près de 400 000 sujets de cinq pays. La prévalence globale est estimée à 32%, en accroissement significatif entre la période précédant 2005 et celle suivant 2016 (passage de 25% à 38% ($p=0.013$)). Cette prévalence est plus élevée chez l'homme (40%) que chez la femme (26%) ($p< 0.0001$). L'incidence globale est évaluée à 47 cas pour 1000 personnes-années, répartie en 71 pour 1000 chez les hommes et 30 pour 1000 chez les femmes. Ainsi, la prévalence mondiale de cette hépatopathie s'avère considérablement plus élevée qu'antérieurement estimée avec un accroissement dans le temps qui peut être considéré comme alarmant. Une étude nord-américaine prospective a documenté par imagerie la présence d'un foie stéatosique non alcoolique chez 38% et de sa forme active, prouvée histologiquement (la stéato-hépatite) chez 14% (3). La prévalence en France a été étudiée dans le cadre de la cohorte CONSTANCES (4) portant sur 102344 sujets de plus de 18 ans et basée sur le test biologique FLI (Fatty Liver Index, basé sur l'indice de masse corporelle, le périmètre abdominal, la GGT et les triglycérides) (5). Elle est de 18% soit 8,5 millions de sujets, plus élevée chez l'homme (25,8% versus 11%), croissant avec l'âge, et surtout avec les facteurs de risque. Ainsi, elle atteint 79% chez les sujets obèses, 62% chez les diabétiques de type 2, et 52% en cas d'élévation des transaminases (ALT). En combinant ces facteurs de risque, la survenue d'une

hépatopathie stéatosique passe de 5% en l'absence de ces facteurs à 97% chez les sujets cumulant les trois facteurs.

. Chez les adolescents et adultes jeunes (âge allant de 15 à 39 ans), la base de données NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) aux Etats-Unis a été analysée pour les années 2017-2018 en se basant sur les résultats de l'élastographie hépatique (FibroScan®) avec CAP (Controlled Attenuation Parameter) permettant le diagnostic par imagerie de la stéatose hépatique (6). Sur un total de 1319 sujets, 1219 ne présentaient pas de consommation d'alcool à risque et, au sein de ce sous-groupe, 40% avaient une stéatose. Par rapport aux sujets sans stéatose cette population était significativement un peu plus âgée (30 ans versus 27 ans ; $p < 0.001$) et plus masculine (58% versus 46% ; $p < 0.01$).

. Chez les sujets de moins de 19 ans, une revue systématique, conduite jusqu'en 2013, conclut à une prévalence de 8% dans la population générale et de 34% chez les sujets suivis pour obésité (7). L'existence d'un foie stéatosique, évaluée surtout par échographie, parfois sur une augmentation des transaminases (associée ou non à l'échographie), est estimée, en 2019, entre 3 et 10% avec d'importantes variations selon les continents et les pays. Ainsi, les prévalences les plus faibles (de l'ordre de 5%) seraient observées en Afrique et les plus élevées (jusqu'à 25%) au Moyen-Orient et en Amérique du Sud (8).

. Une projection modélisée à l'échéance 2030, portant sur huit pays représentant le quart de la population mondiale, conclut à une montée globale de la prévalence du foie stéatosique non alcoolique. Il est ainsi estimé que la prévalence en 2030 sera de 24% en France et de 29% en Italie. C'est la Chine qui devrait connaître le plus fort pourcentage d'accroissement de la prévalence pendant cette période (9).

En résumé, le foie stéatosique non alcoolique est une pathologie fréquente affectant 25 à 30% des sujets adultes, et n'épargnant pas l'enfant. Toutes les données épidémiologiques, qui doivent toutefois être tempérées par l'hétérogénéité des approches méthodologiques, concluent à l'accroissement préoccupant de sa prévalence et de son incidence tant dans la période semi-récente que pour les décennies à venir.

1.2. Histoire naturelle et Impact médico-social

1.2.1. Deux entités d'histoire naturelle très différente

. La stéatose hépatique « pure » (« NAFL » pour **Non Alcoholic Fatty Liver**) est définie par un taux de stéatose présente dans plus de 5% des hépatocytes. Il s'agit d'une condition le plus souvent bénigne et réversible.

. La stéato-hépatite non alcoolique (« NASH » pour **Non Alcoholic Steato-Hepatitis**), est présente dans 10 à 20% des cas de foie stéatosique. Elle se définit histologiquement par une souffrance hépatocytaire à type de ballonnisation (lésion essentielle au diagnostic) avec une inflammation lobulaire en présence d'une stéatose. Il s'agit d'une forme à potentiel évolutif, exposant à la fibrogenèse, dont le risque est le développement d'une cirrhose, avec ses complications telles que le dysfonctionnement hépatique (insuffisance

hépatocellulaire, hypertension portale) et/ou l'émergence d'un carcinome hépatocellulaire.

1.2.2. Le pronostic

Comme mentionné précédemment, le foie stéatosique non alcoolique reconnaît comme dénominateur commun étiologique le syndrome métabolique. Son retentissement clinique et son pronostic dépendent de la sévérité de l'hépatopathie mais aussi de celle des composantes dysmétaboliques ainsi que de l'interférence de divers facteurs éventuellement associés. Rappelons que le syndrome métabolique se définit par la présence d'une obésité androïde (abdominale) associée à au moins deux des facteurs suivants : une hypertension artérielle, une hyperglycémie, un faible taux sanguin de cholestérol HDL, ou un fort taux sanguin de triglycérides (10).

- . L'évolution de l'atteinte hépatique. L'évolutivité de l'atteinte hépatique est avant tout observée au cours de la NASH. Elle se caractérise par l'accumulation progressive dans le parenchyme hépatique d'une fibrose jusqu'au stade de cirrhose (11) (12). Le taux de progression annuelle vers une cirrhose décompensée (rupture de varices œsophagiennes, ascite, encéphalopathie hépatique...) est estimé à 3-4% par an (13). Quant à la survenue d'un carcinome hépato-cellulaire, son incidence annuelle en cas de cirrhose est évaluée, en 2018 par Kanwal et al, à 10,6 pour 1000 personnes-années (14), et à 14.5 dans le cadre d'une méta-analyse récente (15). Le risque de cancer du foie en cas d'atteinte *non* cirrhotique existe mais sa prévalence réelle reste difficile à évaluer, faible dans les séries médicales, plus élevée dans les séries chirurgicales, sans doute du fait de biais de recrutements (14, 16, 17). Cette hépatopathie est ainsi devenue aux Etats-Unis la seconde cause de maladie du foie parvenue au stade terminal et la première cause de transplantation hépatique chez la femme (18). De même, en Europe, elle rend compte de plus de 8% des cas de transplantation annuelle (19). Dans le cas de l'enfant, les données évolutives sont très proches de celles de l'adulte avec une progression vers la NASH estimée à 10-15%, vers la cirrhose à 5%, avec recours à la transplantation hépatique chez 1 à 2% (20, 21).
- . Le « poids » pronostique des atteintes extra-hépatiques. Le diabète de type 2 facteur de risque essentiel de survenue de l'atteinte hépatique, joue un rôle important dans le développement de la fibrose hépatique. L'hépatopathie stéatosique, quant à elle, pourrait contribuer, tant chez les patients atteints de diabète de type 2 suivis à l'hôpital (22-24) que chez ceux pris en charge en population générale (25), à la sévérité des complications cardiovasculaires et rénales du diabète. En situation de foie stéatosique non alcoolique, la cause première de mortalité est représentée par l'atteinte cardiovasculaire. Lui fait suite la mortalité liée à la survenue de cancers extra-hépatiques (utérus, sein, prostate, colon, poumon) dont l'incidence a été chiffrée à 10,5 personnes-années (15). L'atteinte hépatique vient en troisième position (un malade atteint de foie stéatosique non alcoolique a deux fois moins de risque de mourir de son atteinte hépatique que d'une atteinte cardiovasculaire). Un excès de mortalité, lié à ces trois types de causes, est également retrouvé chez l'enfant et l'adulte jeune (26).

- . L'interférence pronostique de xénobiotiques. Concernant les médicaments, d'une part certains peuvent avoir un rôle stéatogène (27), tels les glucocorticoïdes, le méthotrexate ou l'amiodarone, d'autre part l'obésité (28) et plus spécifiquement le foie stéatosique non alcoolique (27, 29, 30) semblent augmenter le risque d'hépatotoxicité de certains médicaments ; parmi ceux-ci, le paracétamol par induction du cytochrome P450 2E1 qui génère son métabolite toxique, le N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI). Il faut cependant noter que les statines ne seraient pas plus toxiques en cas de foie stéatosique non alcoolique (31). L'alcool, outre qu'il est un facteur stéatogène, peut accélérer la progression de la stéatose (32) ; cette toxicité synergique a pu être modélisée chez le rongeur obèse (33) et sur des modèles cellulaires de foie stéatosique (34).
- . Le retentissement sur la qualité de vie. Cette hépatopathie impacte négativement la qualité de vie à plusieurs niveaux : fatigue physique et psychique, troubles du sommeil, troubles cognitifs, défaut de performance dans les activités du quotidien. Ces perturbations sont d'autant plus marquées que l'atteinte hépatique est plus sévère (35, 36).
- . Le retentissement économique. Il s'avère majeur tant pour les dépenses médicales directes que pour les dépenses indirectes. Ainsi, les dépenses directes (liées aux hospitalisations, consultations, explorations...) ont été estimées à 103 milliards de dollars aux Etats-Unis, 28 milliards d'euros pour trois pays européens regroupés (France, Allemagne, Italie) et 5 milliards de livres au Royaume-Uni. Quant aux coûts indirects (liés au retentissement sur la vie professionnelle avec les pertes de productivité qui en résultent), ils ont été chiffrés en moyenne à près de 8000 euros par personne et par an, et sont, comme attendu, d'autant plus élevés que l'atteinte est plus sévère. Il faut noter une importante variabilité géographique avec des coûts deux à cinq fois plus élevés en France et aux Etats-Unis qu'en Allemagne, Italie ou Espagne (37).

En résumé, l'histoire naturelle et l'impact, tant individuel que collectif médico-sociétal, du foie stéatosique non alcoolique sont avant tout influencés par le développement d'une stéato-hépatite (NASH) et d'une fibrose significative. Cette stéato-hépatite fibrosante est à risque de développement de complications hépatiques graves tout en étant associée à la sévérité des complications cardiovasculaires liées au diabète. Elle est aussi associée au risque de développement de cancers extra-hépatiques ainsi qu'à des coûts économiques directs et indirects très importants.

2. PHYSIOPATHOLOGIE

- 2.1. Physiopathologie de la stéatose hépatique (38). L'accumulation des acides gras libres au niveau hépatocytaire est la plaque tournante de la pathophysiologie du foie stéatosique non alcoolique. Ces acides gras hépatocytaires ont une triple source. L'une d'elles est la lipolyse au niveau du tissu adipeux extra-hépatique, lipolyse qui est anormalement stimulée sous l'effet de l'insulinorésistance adipocytaire associée à l'obésité. La seconde source est la lipogenèse *de novo* induite par les sucres alimentaires (en particulier le fructose et les sodas). La troisième source est l'apport alimentaire des acides gras via les

chylomicrons. Tout facteur susceptible d'accroître l'une de ces trois sources est un contributeur potentiel à la constitution d'un foie stéatosique. A côté de l'axe « tissu adipeux-foie » (39), l'axe « intestin-foie » est également à prendre en compte. Ainsi un apport excessif de sucres alimentaires augmente la lipogenèse hépatique mais il faut insister également sur le rôle de la dysbiose intestinale (40, 41). En effet, une augmentation de la perméabilité intestinale serait à l'origine d'une translocation par la veine porte de dérivés bactériens tels que les lipopolysaccharides (LPS), lesquels vont activer, via le Toll Like Récepteur TLR4, les voies de signalisation inflammatoires. Des perturbations des métabolites produits par le microbiote (acides biliaires, acides gras à chaîne courte, éthanol...) sont également impliqués dans l'inflammation hépatique. Deux grands types de facteurs peuvent concourir à la stéatose hépatique : des facteurs acquis tels que le surpoids et les déséquilibres alimentaires, mais aussi des facteurs génétiques tels qu'un variant de PNPLA3 (adiponutrine). Un facteur de transmission intergénérationnel doit aussi être pris en compte au vu d'une vaste étude suédoise montrant que l'obésité maternelle augmente le risque et la sévérité de cette atteinte hépatique chez les enfants (42).

2.2. Physiopathologie de la toxicité de la stéatose hépatocytaire

2.2.1. Toxicité hépatique. Lorsque l'afflux des acides gras libres entraîne un débordement de la capacité de l'hépatocyte à les stocker sous forme de triglycérides et à les oxyder, il se forme des espèces moléculaires lipotoxiques qui vont causer un stress du réticulum endoplasmique granulaire, un stress oxydant ainsi qu'une activation de l'inflammasome, tous processus qui vont concourir à la destruction cellulaire et à la libération de cytokines et chimiokines inflammatoires. Le rôle pro-inflammatoire de la cytokine interleukine IL-17 surtout en interaction synergique avec le TNF, a été rapporté au cours du foie stéatosique non alcoolique (43). Il en résulte une activation des cellules macrophagiques (notamment les cellules de Kupffer) et des cellules étoilées du foie, activation qui joue un rôle déterminant dans le développement de la fibrose hépatique (38). Les modèles expérimentaux, tant in vivo qu'in vitro, sont bien sûr déterminants pour la compréhension de la mécanistique sous-tendant cette maladie hépatique (44-49).

2.2.2. Toxicité extra-hépatique. Comme précédemment indiqué, il est possible, mais non démontré, que le foie stéatosique lui-même soit un facteur précipitant et/ou aggravant de l'atteinte cardiovasculaire. Un dysfonctionnement des cellules endothéliales pourrait faire le lien entre foie et système vasculaire (50).

En résumé, la surnutrition lipido-glucidique, jointe à la sédentarité, à une dysbiose intestinale ainsi qu'à des facteurs génétiques, sont des éléments déterminants d'augmentation de la charge hépatocytaire en acides gras libres. L'accumulation de produits lipotoxiques qui en découle crée un stress cellulaire source d'inflammation et d'activation des cellules impliquées dans la fibrogenèse hépatique. L'implication d'un

dysfonctionnement des cellules endothéliales pourrait être une des clés du caractère « bidirectionnel » des atteintes hépatique et vasculaire.

3. DIAGNOSTIC

L'étape ultime de la démarche diagnostique du foie stéatosique non alcoolique a longtemps été la réalisation d'une ponction-biopsie hépatique, seule à même de fournir des éléments déterminants pour la distinction entre le foie stéatosique « pur » et l'état de stéato-hépatite. Cependant, cette prise en compte histologique se heurtait à plusieurs problèmes. Le premier est que les lésions histopathologiques sont indissociables de celles du foie alcoolique. Le second est, qu'en cas de fibrose évoluée, et particulièrement de cirrhose constituée, les traits histologiques d'orientation étiologique (notamment les dépôts stéatosiques) tendent à s'effacer expliquant que nombre de cirrhoses dites « cryptogéniques » soient en fait l'aboutissement (le « burn-out ») d'une hépatopathie stéatosique non alcoolique. Enfin, et surtout, la ponction-biopsie hépatique est un geste invasif. L'évolution de la démarche diagnostique s'est donc faite dans le sens d'une approche non invasive basée sur un triptyque clinique, imagerie et biologie.

3.1. Suspecter la stéatose hépatique : Etape clinique

Bien que le plus souvent asymptomatique, le diagnostic requiert une approche clinique rigoureuse à quatre niveaux.

3.1.1. Recherche de signes d'hépatopathie

Le repérage d'un foie stéatosique, correspondant typiquement à un foie hyperéchogène à l'échographie, est souvent rendue délicate par l'obésité abdominale. Une hypertransaminasémie modérée peut être un point d'appel.

3.1.2. Recherche de composantes du syndrome métabolique

Ce sont en premier lieu le surpoids avec obésité abdominale (tour de taille) (en gardant à l'esprit qu'il existe environ 25% des cas de syndrome métabolique sans surpoids (51)), l'hypertension artérielle, mais aussi des signes cliniques d'athérosclérose, de l'insulinorésistance clinique (acanthosis nigricans, syndrome des ovaires polykystiques, apnées du sommeil (52)). Sur le plan familial, recherche d'antécédents de diabète, d'hyperlipidémie, de coronaropathie, d'accident vasculaire cérébral... La biologie complémentaire de base comporte glycémie et lipides sanguins, auxquels il convient d'ajouter ferritinémie et saturation de la transferrine (le couple hyperferritinémie, normalité de la saturation orientant fortement vers une ferritine « dysmétabolique » (53)).

3.1.3. Exclusion d'une consommation d'alcool à risque (> 20 g/jour chez la femme et à 30 g/jour chez l'homme) et d'autres causes d'hépatopathie, en se rappelant qu'une consommation d'alcool, une prise médicamenteuse chronique ou une surcharge en fer (54, 55) peuvent être des facteurs délétères associés. Il est probable que nombre de

cirrhoses étiquetées alcooliques dans le passé ont correspondu à des cirrhoses avant tout métaboliques associées à un consommation d'alcool réelle mais modérée.

3.2. Affirmer la stéatose : Etape d'imagerie

L'imagerie prend le pas sur la biologie (FLI-fatty liver index, HSI- hepatic steatosis index – HSI- (56)) quand il s'agit d'affirmer la stéatose. *L'échographie hépatique* est l'examen de première intention. Elle détecte un aspect hyperéchogène dit « brillant ». Il s'agit d'un examen performant lorsque la stéatose est supérieure à 30% mais l'échographie est en défaut par manque de sensibilité face à une stéatose modérée (entre 5% et 30%). *Le FibroScan® avec CAP* (Controlled Attenuation Parameter) est un autre outil d'exploration de la stéatose inclus dans l'appareil FibroScan (57) (58). En effet, dans une méta-analyse regroupant 2735 patients présentant une hépatopathie chronique (59), l'AUC (Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve) et le seuil de CAP étaient de 0.82 et 248 dB/m pour une stéatose de plus de 11%, de 0,86 et 268 dB/m pour une stéatose de plus de 33%, et de 0,89 et 280 dB/m pour une stéatose de plus de 66%. A noter que les valeurs seuils sont plus élevées en cas d'hépatopathie stéatosique, de diabète ou d'obésité. Le CAP a un taux de reproductibilité interopérateurs supérieur à celui de l'échographie traditionnelle, ce taux s'abaissant toutefois dès lors que le BMI s'élève (60). Le pourcentage d'échec des mesures a sensiblement diminué avec l'utilisation de la sonde XL. L'IRM est une technique très performante pour la détection et la quantification de la stéatose mais son coût et son manque de disponibilité la rendent en pratique moins accessible (61). Une alternative récente, l'élastographie virtuelle par IRM de diffusion, qui ne nécessite pas l'utilisation de vibrations mécaniques, est moins onéreuse et plus facile d'utilisation (62).

3.3. Ecarter une stéatose liée à une cause autre que le syndrome métabolique. Conformément à la définition de la maladie, il importe, une fois une stéatose hépatique affirmée, d'exclure les autres de stéatose : alcoolisme, médicaments stéatogènes (plus haut cités), et, en particulier chez l'enfant de moins de 10 ans, les maladies héréditaires du métabolisme (maladie de Wilson, hypobétalipoprotéinémies homozygotes ou hétérozygotes, intolérance héréditaire au fructose, déficit en fructose-1,6-bisphosphatase (63), glycogénoses hépatiques (I, VI, IX), déficits du cycle de l'urée et apparentés (citrullinémie de type 2), déficits de la bêta-oxydation des acides gras, déficit en lipase acide lysosomale.

3.4. Evaluer la sévérité de la maladie hépatique

3.4.1. Apport de la clinique

Ne pas oublier que l'examen physique peut être capable d'affirmer le caractère cirrhotique d'une hépatopathie et d'en apprécier la gravité (décompensation ictéro-ascitique). La biologie fonctionnelle hépatique pourra montrer une baisse du taux de prothrombine traduisant l'insuffisance hépatocellulaire.

3.4.2. Apport de la biologie hépato-métabolique

Les marqueurs biologiques de sévérité hépatique sont centrés sur la détection et la quantification de la fibrose hépatique qui est le facteur pronostique majeur (64, 65). La fibrose hépatique est classée en cinq stades de 0 à 4, les stades 3 et 4 correspondant à une fibrose sévère (le stade 4 signifiant cirrhose). Ces tests biologiques de fibrose peuvent être classés en trois catégories : les tests simples, les tests spécifiques, les tests combinés aux données d'imagerie (ce dernier groupe sera présenté au terme de la section Imagerie qui suit) (16, 56, 66-70).

3.4.2.1. Tests simples de fibrose

Ils se basent sur des tests comme les transaminases, les plaquettes, la bilirubine, l'INR, l'albumine et ont noms APRI (71), FIB-4 (72), NAFLD fibrosis (NFS) score (73)... Parmi ces tests, celui qui est recommandé en soins primaires est le FIB-4. Sa formule est la suivante :
$$\text{Fib4} = \frac{\text{Age (ans)} \times \text{ASAT (UI/L)}}{(\text{Plaquettes (10}^9\text{/L)}) \times \sqrt{\text{ALAT (UI/L)}}}$$
 Il permet de distinguer trois groupes : i) FIB-4 < 1,3 : fibrose absente ou modérée (F0-F2) avec une sensibilité de 78% et une valeur prédictive négative de 93% ; ii) FIB-4 > 2,67 : fibrose sévère avec une spécificité de 96% et une valeur prédictive positive (assez faible) de 66% en centres de soins tertiaires ; iii) une zone intermédiaire entre 1,3 et 2,67 (« zone grise ») où le diagnostic de fibrose sévère reste incertain. Le FIB-4 est d'un grand intérêt pronostique en population générale. Ainsi, une étude rétrospective américaine portant sur 20 556 sujets inclus entre 2007 et 2018 et suivis sur une période moyenne de 8 années, a montré que 837 (4.1%) développèrent des « événements » hépatiques (cirrhose, complications de cirrhose dont carcinome hépatocellulaire, recours à une transplantation hépatique) et que la fréquence de ces événements était d'autant plus élevée que le FIB-4 était lui-même plus élevé (respectivement 2%, 4% et 20% pour un FIB-4 < 1,3, entre 1,3 et 2,67, et > 2,67 (74)). Donnée d'importance, 411 sujets (49%) n'avaient pas de diagnostic préalable de maladie chronique du foie. Ce test, qui ne figure pas à la nomenclature, est réalisé par certains laboratoires de biologie médicale, publics ou privés, sur la base du volontariat et de la gratuité. Il apparaît nécessaire de réglementer son utilisation dans une double optique. La première est individuelle ; elle est à concrétiser au plus vite, visant à assurer, grâce à une forte action de sensibilisation (en particulier auprès des médecins généralistes qui sont au cœur du dispositif), la pertinence non seulement de l'indication (et donc de la prescription médicale) mais aussi des modalités de rendu du résultat (rôles respectifs du médecin généraliste, du médecin spécialiste et du médecin biologiste), et ce conformément aux recommandations générales formulées dans le Rapport de l'Académie de médecine intitulé « La biologie médicale face aux défis de l'évolution des soins de santé » (75). L'autre optique est collective ; elle envisage, à plus long terme, l'intégration de ce test dans une action préventive de santé publique, sous réserve d'études préalables ayant démontré le bien-fondé d'une telle démarche.

3.4.2.2. Tests plus spécifiques de fibrose

Ils combinent certains des paramètres précédents avec des marqueurs impliqués dans les processus de fibrogenèse et de fibrolyse hépatique (alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, TIMP1 – inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases-1, P3NP – propeptide amino-terminal du procollagène de type 3 -, Pro-C3 – marqueur de la formation du

collagène de type 3 au cours de la fibrogenèse). Les quatre principaux tests sont : i) L'ELF (Enhanced Liver Fibrosis Test) basé sur acide hyaluronique, P3NP et TIMP1 (76) ; ii) Le Fibrotest (77) basé sur âge, sexe, GGT, bilirubine totale, haptoglobine, alpolipoprotéineA1, alpha2-macroglobuline ; iii) Le Fibromètre (78) basé sur âge, diabète, ASAT, plaquettes, urée, taux de prothrombine, alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique ; iv) le score ADAPT basé sur âge, diabète, plaquettes et Pro-C3 (79). Dans l'ensemble, ces tests spécialisés sont plus « précis » et performants que les tests sanguins simples mais ils sont coûteux et non remboursés dans le cadre du foie stéatosique non alcoolique. Sous l'égide du consortium Litmus (Liver Investigation : Testing Marker Utility in Steatohepatitis) les performances de l'ELF, du Fibrotest et du Fibromètre ont été comparées (80-82). Ces métaanalyses permettent de retenir un AUROC à 0,85 pour le Fibromètre, 0,83 pour l'ELF et 0,77 pour le Fibrotest. L'algorithme NIS4 (83) a été développé pour le diagnostic de NASH fibrosante F2, un stade plus précoce que la fibrose hépatique sévère F3-F4, et qui correspond à l'indication du traitement pharmacologique dans le foie stéatosique non alcoolique. Le NIS4 comporte 4 marqueurs biologiques (alpha2-macroglobuline, hémoglobine glyquée, YKL-40 et miR-34a-5p). Il a été validé sur trois cohortes différentes de patients, avec, comme résultat global, pour une valeur < 0,36 une sensibilité de 81,5% et une valeur prédictive négative de 77,9%, et, pour une valeur > 0,63, une spécificité de 87,1% et une valeur prédictive positive de 79,2%. Outre cette performance diagnostique, le score présente l'intérêt d'être indépendant de l'âge, du sexe, de l'indice de masse corporelle et des transaminases. Son applicabilité pratique doit cependant prendre en compte, pour l'un des marqueurs, la nécessité d'un dosage par RT-PCR quantitative.

Aucun test biologique n'est actuellement validé pour évaluer la fibrose dans le foie stéatosique de l'enfant.

3.4.3. Apport de l'imagerie hépato-métabolique

Comme pour la biologie, l'objectif est de visualiser et de quantifier la fibrose hépatique. Deux grands types d'approches technologiques sont possibles pour déterminer l'élasticité hépatique (en rappelant que l'élasticité peut être modifiée par la cholestase, l'inflammation ou la congestion hépatique) (84). La technique la plus classique consiste à mesurer l'élasticité hépatique. L'élastométrie (ET) (FibroScan®) délivre une impulsion mécanique avec mesure de la vitesse de l'onde de cisaillement ainsi générée. Il est aussi possible de générer l'onde de cisaillement par une impulsion ultrasonore (système ARFI) telle que produite dans les systèmes pSWE et 2D-SWE (élastographie impulsionnelle par ondes de cisaillement bidimensionnelles) (85) qui permet de choisir des régions d'intérêt (pour éviter par exemple les parois ou les vaisseaux). Les performances de ET, pSWE et 2D-SWE sont comparables (85-87). La seconde approche est la *résonance* magnétique qui recourt à l'impulsion mécanique et est considérée comme la technique de référence. Elle permet en effet d'explorer l'ensemble du parenchyme hépatique, est particulièrement performante pour la détection de la cirrhose, et bénéficie d'une excellente reproductibilité interobservateurs (87). Toutefois son coût et sa disponibilité en freinent la diffusion. Il importe de rappeler que ces valeurs varient en fonction des critères

attendus (sensibilité, spécificité, valeur prédictive négative, valeur prédictive positive) mais qu'ils ne diffèrent pas selon que le foie stéatosique non alcoolique s'intègre ou non dans un contexte d'obésité (88). Les critères de BAVENO VII (89) actualisent l'intérêt pronostique de l'évaluation du degré de fibrose hépatique par l'élasticité hépatique. Ainsi, il est proposé qu'une hépatopathie avancée soit écartée pour une valeur < 10 kPa, suggérée entre 10 et 15, très probable entre 15 et 20 (fibrose au moins de stade 3), certaine (cirrhose) entre 20 et 25, certaine avec hypertension portale (varices œsophagiennes) au-delà de 25. Toutefois, concernant les valeurs seuils, trois études récentes permettent de conclure de manière très robuste qu'une valeur inférieure à 8 kPa exclut une fibrose sévère et qu'une valeur supérieure à 15 permet de l'affirmer (90-92). Une étude portant sur la cirrhose métabolique a montré que le recours au FibroScan® permettait de diminuer de plus de moitié le recours à l'endoscopie digestive pour le diagnostic de varices œsophagiennes à risque hémorragique (93). Une étude multicentrique rétrospective, portant sur 1039 cas d'hépatopathie chronique métabolique avancée (fibrose stade 3 ou 4), a conclu à l'intérêt de la prise en compte initiale de l'élasticité hépatique par FibroScan® pour identifier les patients à risque de complications hépatiques et/ou de décès (94). La mise au point de marqueurs radioactifs pertinents, pour évaluer par TEP (Tomographie d'Emission Positronique) les étapes moléculaires conduisant à la fibrose, représente une voie de recherche innovante (95).

3.4.4. Intérêt de la combinaison des approches biologique et d'imagerie

Différentes combinaisons ont été proposées. Elles peuvent être d'usage *simultané* tel le FAST score, associant ASAT, élasticité et stéatose par FibroScan® (avec CAP) qui donne une bonne précision pour le diagnostic de NASH fibrosante (96). Elles peuvent aussi s'inscrire dans une démarche diagnostique *séquentielle* comme l'utilisation en première ligne d'un test biologique simple (FIB-4) suivi, en cas de résultat élevé, d'un contrôle par un test biologique spécialisé (Fibromètre) et/ou une élastométrie (97). Au total, ces tests non invasifs permettent de réduire à environ 20% les indications de la ponction-biopsie hépatique (Fig.1).

3.4.5. Déficit de connaissance médicale de ces outils diagnostiques non invasifs

Cinq-cents médecins généralistes et 178 diabétologues, exerçant en France, ont répondu à un questionnaire (98). Une forte proportion d'entre eux (74% pour les généralistes et 97% pour les diabétologues) connaissait l'existence des tests non invasifs, FibroScan® et Fibrotest étant les plus fréquemment mentionnés. Cependant, moins de 15% des généralistes et 30% des diabétologues étaient au courant du test simple FIB-4. Dans une enquête internationale près de la moitié des médecins interrogés affirmaient que moins de 5% des malades qui leur étaient adressés pour foie stéatosique non alcoolique n'avaient jamais eu de tests non invasifs de fibrose (99).

En résumé, l'affirmation de la stéatose hépatique repose surtout sur l'imagerie (échographie et CAP couplé au FibroScan®). L'évaluation du retentissement fibrogène, donnée pronostique essentielle, est basée désormais surtout sur la combinaison de la biologie (FIB-4 en premier lieu mais aussi Fibromètre ou Fibrotest) et de l'élastométrie

(impulsion mécanique ou ultrasonore). Cette approche non invasive, encore trop peu connue du corps médical (100), permet de diminuer très significativement le recours à la ponction-biopsie hépatique.

4. TRAITEMENT

4.1. TRAITEMENT MEDICAL

4.1.1. Mesures hygiéno-diététiques

La perte de poids et la lutte contre la sédentarité sont des éléments déterminants du traitement dans la mesure où ils permettent à la fois d'améliorer la condition hépatique et les différentes composantes extra-hépatiques du syndrome métabolique. Sur le plan hépatique, il a été démontré qu'une perte de poids de 5 à 7% réduisait la stéatose et la stéato-hépatite, et qu'une perte de 10% pouvait s'accompagner d'une diminution de la fibrose chez près de la moitié des patients (101). De même, l'exercice physique a un effet favorable sur la maladie hépatique (102). Le défi, en ce domaine, est de motiver les patients sur le long terme. Une prise en charge multidisciplinaire (médecin, diététicien, psychologue...) est souhaitable mais peu souvent accessible.

4.1.2. Mesures pharmacologiques

Elles ciblent, outre l'hépatopathie elle-même, les différentes composantes extra-hépatiques du syndrome métabolique et particulièrement le diabète. Vis-à-vis du foie, un traitement pharmacologique se justifierait dès lors que la fibrose hépatique devient significative (fibrose F2 et au-delà), avec pour objectifs de stopper et, au mieux, de faire régresser voire disparaître la fibrose. Mais, à ce jour, aucune molécule n'a l'approbation des autorités compétentes (1, 16, 103).

4.1.2.1. Les traitements n'ayant pas fait preuve d'efficacité hépatique ou ayant été abandonnés

L'acide ursodéoxycholique est inefficace. Les saignées ont donné des résultats négatifs ou modestes (55). Quant à la pioglitazone, qui présentait une efficacité certaine, elle a été retirée du marché en France en raison de ses effets secondaires (prise de poids, ostéoporose et surtout cancer de la vessie). La vitamine E à fortes doses, possiblement efficace, expose aux risques de saignement, d'évènements cardiovasculaires et de cancer de la prostate. Les statines, la metformine, ou les suppléments en oméga 3, s'ils ont des effets bénéfiques « collatéraux », n'ont pas d'efficacité démontrée sur les lésions hépatiques.

4.1.2.2. Les traitements pharmacologiques faisant l'objet d'une étude phase 3

- L'acide obéticholique. Cet acide biliaire est un agoniste du FXR (Farsenoid X Receptor), inhibant la synthèse des acides biliaires endogènes et la lipogénèse. Il a démontré une efficacité sur la fibrose mais il présente comme inconvénient de causer un prurit et d'augmenter le taux des LDL (104).
- Le lanifibranor. C'est un agoniste PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) impliqué dans les étapes clés de la physiopathologie de la NASH (baisse de la résistance à l'insuline, de l'inflammation et de la fibrogénèse). Il est efficace sur la NASH et la fibrose (105).
- L'aramchol. Inhibiteur partiel de SCD1 (stéaroyl-CoA désaturase), a montré, avec une bonne tolérance, une efficacité moyenne mais certaine sur la NASH et la fibrose (106).
- Le sémaglutide. Agoniste des récepteurs du GLP-1 (Glucagon-Like-Peptide1), largement utilisé dans le traitement du diabète, son efficacité est démontrée sur la stéato-hépatite mais non sur la fibrose. Bien qu'il présente l'inconvénient d'être administré par voie sous-cutanée (107) il s'agit d'une médication prometteuse.
- Le resmetirom. Agoniste du récepteur β aux hormones thyroïdiennes, il est très bien toléré avec une efficacité patente sur la stéato-hépatite (108).

4.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il comporte deux aspects.

4.2.1. La chirurgie bariatrique

La perte de poids étant une des clés de l'amélioration de l'hépatopathie stéatosique, la question du devenir à long terme de la NASH au décours de la chirurgie bariatrique se trouve donc posée. Précisons que cette chirurgie est très rarement indiquée chez l'enfant. Chez l'adulte, trois études récentes, dont deux françaises, apportent des données d'importance. Lassailly et al ont montré, à cinq ans, la résolution de la NASH chez 84% des patients associée à une réduction progressive de la fibrose (109). Pais et al, sur un suivi moyen de 6 ans, observent que 74% des malades ont une disparition de la NASH sans progression de la fibrose ; toutefois une fibrose demeurait présente chez 47% d'entre eux (110). Aminian et al montrent, sur un suivi moyen de 7 années, que 650 patients opérés alors qu'ils avaient une NASH fibrosante (F1-F3) ont présenté significativement moins de complications hépatiques (et cardiovasculaires) que le groupe contrôle non opéré de 508 sujets (111). La réalisation d'une chirurgie bariatrique avant transplantation hépatique pose un délicat problème d'indication au vu des risques encourus. Elle pourrait n'être proposée qu'en cas d'obésité morbide contre-indiquant la mise sur liste d'attente (112).

4.2.2. La transplantation hépatique

Comme précédemment indiqué, cette affection hépatique est devenue la première cause de transplantation hépatique (TH) chez la femme aux Etats-Unis (18) et représente en

Europe plus de 8% des indications de TH (19). C'est, tant aux Etats-Unis qu'en Europe, l'indication qui croît le plus (113).

4.2.2.1. LE RECEVEUR

- En dépit du contexte d'obésité, la sarcopénie (ou dénutrition) (114), mieux évaluée au scanner par le SMI (Skeletal Muscle Index) (115) que par le TPTI (Transversal Psoas Thickness Index), demeure un facteur pronostique essentiel.
- La présence d'un foie stéatosique introduit des risques nouveaux avant et autour de la greffe (112). Avant la greffe, ce sont les risques de complications cardiovasculaires, de cancers (dont le carcinome hépato-cellulaire) et de thrombose porte ; en périopératoire, risque accru de complications de décubitus et de mortalité.
- Le risque de récurrence de la maladie stéatosique après transplantation est conséquent. Ainsi, sur 79 cas de transplantation suivis sur une moyenne de 3 ans, 57 développèrent une récurrence, dont 38 sous forme d'une stéatose pure et 19 sous forme d'une NASH (avec 14 cas d'évolution fibrogène sans toutefois présence de cirrhose) (116).
- Un foie stéatosique non alcoolique *de novo* survient dans 26% des cas (117), favorisé par les traitements immunosuppresseurs.
- Globalement, la survie à court et moyen terme des sujets transplantés pour maladie stéatosique est semblable à celle des patients greffés pour une hépatopathie d'autre nature. Toutefois, les malades ayant une NASH au stade de cirrhose constituent un sous-groupe dont le risque de mortalité en liste d'attente est plus grand et qui présente un risque supérieur, au long terme, de récurrence hépatique et de complications cardio-métaboliques (113).

4.2.2.2. LE DONNEUR

- Le devenir du foie stéatosique transplanté. Une méta-analyse de 16 études rassemblant 3226 sujets (532 modérément ou sévèrement stéatosiques et 2694 sujets contrôles) fournit trois messages : le risque de non-fonction primaire du greffon, situation grevée d'une forte mortalité qui ne peut être récupérée que par la retransplantation, est significativement augmenté ; la mortalité à 1 mois est aussi significativement plus élevée ; par contre il n'y a pas de différence significative pour la mortalité à 1 an (118).
- Le diagnostic de stéatose hépatique du donneur, lorsqu'il n'est pas évident à l'examen physique du foie, est rarement basé, pour des raisons pratiques de logistique, sur l'histologie. Il se fonde habituellement, avec une grande vigilance, sur un faisceau d'arguments cliniques (terrain dysmétabolique) et d'imagerie récente.
- Lorsque le foie stéatosique est affirmé, se pose la question de son utilisation. Faut-il refuser le greffon alors que la non-fonction primaire n'est pas constante et que ce peut être la seule chance pour un patient d'être greffé, sachant que l'expérience montre que 60 à 80% des foies refusés sont finalement greffés par une autre équipe et fonctionnent normalement ? Ce dilemme est l'une des bases des recherches

technologiques visant à améliorer l'état fonctionnel voire anatomique du greffon après qu'il a été prélevé. La perfusion oxygénée hypothermique (119), de même que la perfusion normothermique ex situ (120) sont des procédés très prometteurs.

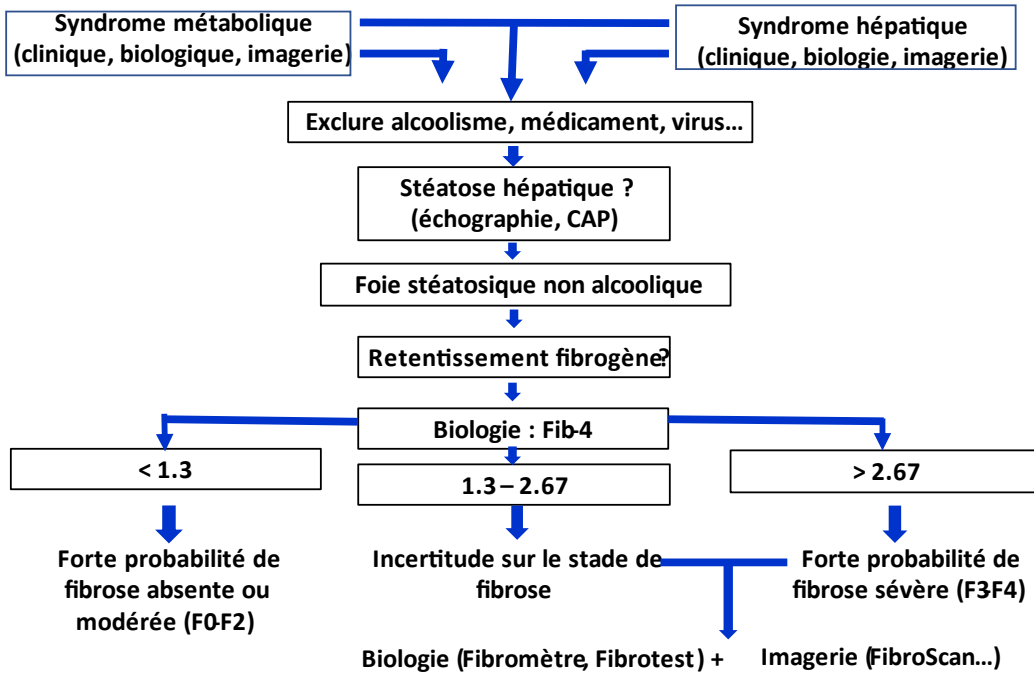
En résumé, le traitement médical reste dominé par les mesures hygiéno-diététiques. En dépit de multiples approches pharmacologiques prometteuses, aucun médicament n'a à ce jour reçu le feu vert des Autorités sanitaires américaines ou européennes. La chirurgie est efficace, mais de manière partielle, sur les lésions de l'hépatopathie stéatosique ; quant à la transplantation hépatique, elle fournit des résultats globalement superposables à ceux des autres atteintes hépatiques mais requiert de prendre en compte les particularités liées au contexte polymétabolique.

Au terme de ce rapport, l'Académie nationale de médecine, prenant en compte la forte prévalence croissante et la gravité potentielle du foie stéatosique non alcoolique qui font de cette affection un défi de Santé publique, formule les recommandations suivantes :

- Sensibiliser le corps médical, les autorités de santé et le grand public sur l'existence, la fréquence et la gravité de ce syndrome susceptible d'évoluer vers la cirrhose et le cancer du foie ;
- Insister sur l'importance majeure de la prévention, par la mise en oeuvre d'une politique de lutte résolue contre la surnutrition glucidique et lipidique ainsi que contre la sédentarité (rôle déterminant de l'activité physique) auprès tant du public (dès l'âge scolaire) que des professionnels et des étudiants en santé;
- Informer de la démarche diagnostique permettant désormais un diagnostic non invasif (c'est-à-dire sans recours à une ponction-biopsie hépatique) du foie stéatosique non alcoolique ; cette formation doit particulièrement porter sur l'intérêt des examens simples que sont d'une part le test biologique sanguin FIB-4 chez l'adulte, d'autre part l'élastométrie par FibroScan® ;
- Sensibiliser l'Assurance maladie quant à l'importance que soient facilités l'accès à ces explorations et le remboursement des tests non invasifs dans cette indication ;
- Encourager la poursuite de la recherche pour finaliser aussi rapidement que possible la mise au point de médicaments actuellement prometteurs.

LEGENDE FIGURE

Figure 1. Algorithme schématique du diagnostic non invasif du foie stéatosique non alcoolique. CAP : Coefficient Attenuation Parameter.



Références

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328-57.
2. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):851-61.
3. Harrison SA, Gawrieh S, Roberts K, Lisanti CJ, Schwoppe RB, Cebe KM, et al. Prospective evaluation of the prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis in a large middle-aged US cohort. *J Hepatol*. 2021;75(2):284-91.
4. Nabi O, Lacombe K, Boursier J, Mathurin P, Zins M, Serfaty L. Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: the French Nationwide NASH-CO Study. *Gastroenterology*. 2020;159(2):791-3 e2.
5. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol*. 2006;6:33.
6. Alkhouri N, Almomani A, Le P, Payne JY, Asaad I, Sakkal C, et al. The prevalence of alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease in adolescents and young adults in the United States: analysis of the NHANES database. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):366.
7. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(10):e0140908.
8. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhouri N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(9):517-30.
9. Estes C, Chan HLY, Chien RN, Chuang WL, Fung J, Goh GB, et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(8):801-11.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735-52.
11. Kleiner DE, Brunt EM, Wilson LA, Behling C, Guy C, Contos M, et al. Association of Histologic Disease Activity With Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912565.
12. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(4):643-54 e1-9; quiz e39-40.
13. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43(4):682-9.
14. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2018;155(6):1828-37 e2.
15. Thomas JA, Kendall BJ, Dalais C, Macdonald GA, Thrift AP. Hepatocellular and extrahepatic cancers in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022;173:250-62.

16. Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet*. 2021;397(10290):2212-24.
17. Ioannou GN. Epidemiology and risk-stratification of NAFLD-associated HCC. *J Hepatol*. 2021;75(6):1476-84.
18. Nouredin M, Vipani A, Bresee C, Todo T, Kim IK, Alkhoury N, et al. NASH Leading Cause of Liver Transplant in Women: Updated Analysis of Indications For Liver Transplant and Ethnic and Gender Variances. *Am J Gastroenterol*. 2018;113(11):1649-59.
19. Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol*. 2019;71(2):313-22.
20. Mitsinikos T, Mrowczynski-Hernandez P, Kohli R. Pediatric Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatr Clin North Am*. 2021;68(6):1309-20.
21. Rinella M, Charlton M. The globalization of nonalcoholic fatty liver disease: Prevalence and impact on world health. *Hepatology*. 2016;64(1):19-22.
22. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016;65(2):425-43.
23. Musso G, Gambino R, Tabibian JH, Ekstedt M, Kechagias S, Hamaguchi M, et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(7):e1001680.
24. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut*. 2020;69(9):1691-705.
25. Nabi O, Boursier J, Lapidus N, Mathurin P, de Ledinghen V, Petit JM, et al. The burden of NAFLD in type 2 diabetic subjects from the general population: A Nationwide population-based follow-up study (NASHCO). *Liver Int*. 2022;42(3):595-606.
26. Simon TG, Roelstraete B, Hartjes K, Shah U, Khalili H, Arnell H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in children and young adults is associated with increased long-term mortality. *J Hepatol*. 2021;75(5):1034-41.
27. Bessone F, Dirchwolf M, Rodil MA, Razori MV, Roma MG. Review article: drug-induced liver injury in the context of nonalcoholic fatty liver disease - a physiopathological and clinical integrated view. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48(9):892-913.
28. Fromenty B. Drug-induced liver injury in obesity. *J Hepatol*. 2013;58(4):824-6.
29. Massart J, Begriche K, Corlu A, Fromenty B. Xenobiotic-Induced Aggravation of Metabolic-Associated Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3).
30. Hwang S, Won S, Lee S. Nonalcoholic Fatty Liver Disease for the Incidence of Drug-Induced Liver Injury. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(4):964-5.
31. Bril F, Portillo Sanchez P, Lomonaco R, Orsak B, Hecht J, Tio F, et al. Liver Safety of Statins in Prediabetes or T2DM and Nonalcoholic Steatohepatitis: Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(8):2950-61.
32. Aberg F, Farkkila M. Drinking and Obesity: Alcoholic Liver Disease/Nonalcoholic Fatty Liver Disease Interactions. *Semin Liver Dis*. 2020;40(2):154-62.
33. Gabele E, Dostert K, Dorn C, Patsenker E, Stickel F, Hellerbrand C. A new model of interactive effects of alcohol and high-fat diet on hepatic fibrosis. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(7):1361-7.
34. Mahli A, Thasler WE, Patsenker E, Muller S, Stickel F, Muller M, et al. Identification of cytochrome CYP2E1 as critical mediator of synergistic effects of alcohol and cellular lipid accumulation in hepatocytes in vitro. *Oncotarget*. 2015;6(39):41464-78.

35. McSweeney L, Breckons M, Fattakhova G, Oluboyede Y, Vale L, Ternent L, et al. Health-related quality of life and patient-reported outcome measures in NASH-related cirrhosis. *JHEP Rep.* 2020;2(3):100099.
36. Younossi Z, Aggarwal P, Shrestha I, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, et al. The burden of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review of health-related quality of life and patient-reported outcomes. *JHEP Rep.* 2022;4(9):100525.
37. Witkowski M, Moreno SI, Fernandes J, Johansen P, Augusto M, Nair S. The Economic Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis: A Systematic Review. *Pharmacoeconomics.* 2022;40(8):751-76.
38. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med.* 2018;24(7):908-22.
39. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose Tissue-Liver Cross Talk in the Control of Whole-Body Metabolism: Implications in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020;158(7):1899-912.
40. Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clement K. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulating Gut Microbiota to Improve Severity? *Gastroenterology.* 2020;158(7):1881-98.
41. Ciocan D, Perlemuter G. Microbiote et maladies du foie. *EMC-Hépatologie.* 2022;36:1-9.
42. Hagstrom H, Simon TG, Roelstraete B, Stephansson O, Soderling J, Ludvigsson JF. Maternal obesity increases the risk and severity of NAFLD in offspring. *J Hepatol.* 2021;75(5):1042-8.
43. Beringer A, Miossec P. IL-17 and IL-17-producing cells and liver diseases, with focus on autoimmune liver diseases. *Autoimmun Rev.* 2018;17(12):1176-85.
44. Martin-Grau M, Marrachelli VG, Monleon D. Rodent models and metabolomics in non-alcoholic fatty liver disease: What can we learn? *World J Hepatol.* 2022;14(2):304-18.
45. Ramos MJ, Bandiera L, Menolascina F, Fallowfield JA. In vitro models for non-alcoholic fatty liver disease: Emerging platforms and their applications. *iScience.* 2022;25(1):103549.
46. Hadjihambi A, Konstantinou C, Klohs J, Monsorno K, Le Guennec A, Donnelly C, et al. Partial MCT1 invalidation protects against diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and the associated brain dysfunction. *J Hepatol.* 2022.
47. Sun H, Feng J, Tang L. Function of TREM1 and TREM2 in Liver-Related Diseases. *Cells.* 2020;9(12).
48. Muller M, Haghnejad V, Lopez A, Tiotiu A, Renaud S, Derive M, et al. Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells 1 : Our New Partner in Human Oncology? *Front Oncol.* 2022;12:927440.
49. Rao S, Huang J, Shen Z, Xiang C, Zhang M, Lu X. Inhibition of TREM-1 attenuates inflammation and lipid accumulation in diet-induced nonalcoholic fatty liver disease. *J Cell Biochem.* 2019.
50. Nasiri-Ansari N, Androutsakos T, Flessa CM, Kyrou I, Siasos G, Randeve HS, et al. Endothelial Cell Dysfunction and Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): A Concise Review. *Cells.* 2022;11(16).
51. Ye Q, Zou B, Yeo YH, Li J, Huang DQ, Wu Y, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(8):739-52.
52. Aron-Wisnewsky J, Minville C, Tordjman J, Levy P, Bouillot JL, Basdevant A, et al. Chronic intermittent hypoxia is a major trigger for non-alcoholic fatty liver disease in morbid obese. *J Hepatol.* 2012;56(1):225-33.
53. Brissot P. Comment j'interprète une hyperferritinémie. *Hématologie.* 2015;21:139-45.
54. Deugnier Y, Bardou-Jacquet E, Laine F. Dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS). *Presse Med.* 2017;46(12 Pt 2):e306-e11.
55. Fernandez M, Lokan J, Leung C, Grigg A. A critical evaluation of the role of iron overload in fatty liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2022.
56. Wong VW, Adams LA, de Ledinghen V, Wong GL, Sookoian S. Noninvasive biomarkers in NAFLD and NASH - current progress and future promise. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15(8):461-78.

57. Petta S, Wong VW, Camma C, Hiriart JB, Wong GL, Marra F, et al. Improved noninvasive prediction of liver fibrosis by liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease accounting for controlled attenuation parameter values. *Hepatology*. 2017;65(4):1145-55.
58. Tamaki N, Ajmera V, Loomba R. Non-invasive methods for imaging hepatic steatosis and their clinical importance in NAFLD. *Nat Rev Endocrinol*. 2022;18(1):55-66.
59. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, de Ledinghen V, et al. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *J Hepatol*. 2017;66(5):1022-30.
60. Ferraioli G, Tinelli C, Lissandrin R, Zicchetti M, Rondanelli M, Perani G, et al. Interobserver reproducibility of the controlled attenuation parameter (CAP) for quantifying liver steatosis. *Hepatol Int*. 2014;8(4):576-81.
61. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2019;156(5):1264-81 e4.
62. Le Bihan D, Bowen C, Clarke S. Diffusion-Based Virtual MR Elastography in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Magn Reson Imaging*. 2023;57(2):648-9.
63. Gorce M, Lebigoit E, Arion A, Brassier A, Cano A, De Lonlay P, et al. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency causes fatty liver disease and requires long-term hepatic follow-up. *J Inherit Metab Dis*. 2022;45(2):215-22.
64. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *N Engl J Med*. 2021;385(17):1559-69.
65. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagstrom H, Nasr P, Schattenberg JM, et al. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158(6):1611-25 e12.
66. Boursier J, Hagstrom H, Ekstedt M, Moreau C, Bonacci M, Cure S, et al. Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. *J Hepatol*. 2022;76(5):1013-20.
67. Nielsen MJ, Leeming DJ, Goodman Z, Friedman S, Frederiksen P, Rasmussen DGK, et al. Comparison of ADAPT, FIB-4 and APRI as non-invasive predictors of liver fibrosis and NASH within the CENTAUR screening population. *J Hepatol*. 2021;75(6):1292-300.
68. Castera L, Boursier J. Noninvasive Algorithms for the Case Finding of "At-Risk" Patients with NAFLD. *Semin Liver Dis*. 2022;42(3):313-26.
69. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G. Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. 2017;66(5):1486-501.
70. Canivet CM, Costentin C, Irvine KM, Delamarre A, Lannes A, Sturm N, et al. Validation of the new 2021 EASL algorithm for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *Hepatology*. 2022.
71. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, et al. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38(2):518-26.
72. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, Sola R, Correa MC, Montaner J, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*. 2006;43(6):1317-25.
73. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54.
74. Schreiner AD, Zhang J, Moran WP, Koch DG, Marsden J, Livingston S, et al. FIB-4 and incident severe liver outcomes in patients with undiagnosed chronic liver disease: A Fine-Gray competing risk analysis. *Liver Int*. 2022.

75. Dreux C, Maquart FX. La biologie médicale face aux défis de l'évolution des besoins de santé. *Bull Acad Natl Med.* 2018;202(5-6):854-71.
76. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004;127(6):1704-13.
77. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128(2):343-50.
78. Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2008;28(10):1352-62.
79. Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, et al. ADAPT: An Algorithm Incorporating PRO-C3 Accurately Identifies Patients With NAFLD and Advanced Fibrosis. *Hepatology.* 2019;69(3):1075-86.
80. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Loffler J, Verheij J, et al. Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2020;73(2):252-62.
81. Vali Y, Lee J, Boursier J, Spijker R, Verheij J, Brosnan MJ, et al. FibroTest for Evaluating Fibrosis in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021;10(11).
82. Van Dijk AM, Vali Y, Mak AL, Lee J, Tushuizen ME, Zafarmand MH, et al. Systematic Review with Meta-Analyses: Diagnostic Accuracy of FibroMeter Tests in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *J Clin Med.* 2021;10(13).
83. Harrison SA, Ratziu V, Boursier J, Francque S, Bedossa P, Majd Z, et al. A blood-based biomarker panel (NIS4) for non-invasive diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(11):970-85.
84. Kennedy P, Wagner M, Castera L, Hong CW, Johnson CL, Sirlin CB, et al. Quantitative Elastography Methods in Liver Disease: Current Evidence and Future Directions. *Radiology.* 2018;286(3):738-63.
85. Cassinotto C, Boursier J, Paisant A, Guiu B, Irlès-Depe M, Canivet C, et al. Transient Versus Two-Dimensional Shear-Wave Elastography in a Multistep Strategy to Detect Advanced Fibrosis in NAFLD. *Hepatology.* 2021;73(6):2196-205.
86. Furlan A, Tublin ME, Yu L, Chopra KB, Lippello A, Behari J. Comparison of 2D Shear Wave Elastography, Transient Elastography, and MR Elastography for the Diagnosis of Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(1):W20-W6.
87. Imajo K, Honda Y, Kobayashi T, Nagai K, Ozaki A, Iwaki M, et al. Direct Comparison of US and MR Elastography for Staging Liver Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022;20(4):908-17 e11.
88. Fu C, Wai JW, Nik Mustapha NR, Irlès M, Wong GL, Mahadeva S, et al. Performance of Simple Fibrosis Scores in Nonobese Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(12):2843-5 e2.
89. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VIIF. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol.* 2022;76(4):959-74.
90. Papatheodoridi M, Hiriart JB, Lupsor-Platon M, Bronte F, Boursier J, Elshaarawy O, et al. Refining the Baveno VI elastography criteria for the definition of compensated advanced chronic liver disease. *J Hepatol.* 2021;74(5):1109-16.
91. Mozes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut.* 2022;71(5):1006-19.

92. Zhou YJ, Gao F, Liu WY, Wong GL, Mahadeva S, Raihan Nik Mustapha N, et al. Screening for compensated advanced chronic liver disease using refined Baveno VI elastography cutoffs in Asian patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021;54(4):470-80.
93. Petta S, Sebastiani G, Bugianesi E, Vigano M, Wong VW, Berzigotti A, et al. Non-invasive prediction of esophageal varices by stiffness and platelet in non-alcoholic fatty liver disease cirrhosis. *J Hepatol.* 2018;69(4):878-85.
94. Petta S, Sebastiani G, Vigano M, Ampuero J, Wai-Sun Wong V, Boursier J, et al. Monitoring Occurrence of Liver-Related Events and Survival by Transient Elastography in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Compensated Advanced Chronic Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(4):806-15 e5.
95. Wegrzyniak O, Rosestedt M, Eriksson O. Recent Progress in the Molecular Imaging of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14).
96. Newsome PN, Sasso M, Deeks JJ, Paredes A, Boursier J, Chan WK, et al. FibroScan-AST (FAST) score for the non-invasive identification of patients with non-alcoholic steatohepatitis with significant activity and fibrosis: a prospective derivation and global validation study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020;5(4):362-73.
97. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlles M, Roux M, Lannes A, et al. New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *J Hepatol.* 2019;71(2):389-96.
98. Canivet CM, Smati S, Lannes A, Brisseau J, Judon L, Roch ML, et al. Awareness of chronic liver diseases, a comparison between diabetologists and general practitioners. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022;46(4):101848.
99. Ratziu V, Anstee QM, Wong VW, Schattenberg JM, Bugianesi E, Augustin S, et al. An international survey on patterns of practice in NAFLD and expectations for therapies-The POP-NEXT project. *Hepatology.* 2022; 76: 1766-77
100. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol.* 2022;76(6):1362-78.
101. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015;149(2):367-78 e5; quiz e14-5.
102. Zhang HJ, He J, Pan LL, Ma ZM, Han CK, Chen CS, et al. Effects of Moderate and Vigorous Exercise on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1074-82.
103. Anania FA, Dimick-Santos L, Mehta R, Toerner J, Beitz J. Nonalcoholic Steatohepatitis: Current Thinking From the Division of Hepatology and Nutrition at the Food and Drug Administration. *Hepatology.* 2021;73(5):2023-7.
104. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2019;394(10215):2184-96.
105. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med.* 2021;385(17):1547-58.
106. Ratziu V, de Guevara L, Safadi R, Poordad F, Fuster F, Flores-Figueroa J, et al. Aramchol in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Nat Med.* 2021;27(10):1825-35.
107. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanou T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1113-24.

108. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2019;394(10213):2012-24.
109. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, et al. Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-301 e5.
110. Pais R, Aron-Wisnewsky J, Bedossa P, Ponnaiah M, Oppert JM, Siksik JM, et al. Persistence of severe liver fibrosis despite substantial weight loss with bariatric surgery. *Hepatology*. 2022;76(2):456-68.
111. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*. 2021;326(20):2031-42.
112. Moctezuma-Velazquez C, Marquez-Guillen E, Torre A. Obesity in the Liver Transplant Setting. *Nutrients*. 2019;11(11).
113. Lonardo A, Mantovani A, Petta S, Carraro A, Byrne CD, Targher G. Metabolic mechanisms for and treatment of NAFLD or NASH occurring after liver transplantation. *Nat Rev Endocrinol*. 2022.
114. Ha NB, Montano-Loza AJ, Carey EJ, Lin S, Shui AM, Huang CY, et al. Sarcopenic visceral obesity is associated with increased post-liver transplant mortality in acutely ill patients with cirrhosis. *Am J Transplant*. 2022;22(9):2195-202.
115. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-47.
116. Malik SM, Devera ME, Fontes P, Shaikh O, Sasatomi E, Ahmad J. Recurrent disease following liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Transpl*. 2009;15(12):1843-51.
117. Choudhary NS, Saigal S. Preventive Strategies for Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol*. 2019;9(5):619-24.
118. Wu C, Lu C, Xu C. Short-term and long-term outcomes of liver transplantation using moderately and severely steatotic donor livers: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(35):e12026.
119. Kron P, Schlegel A, Mancina L, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) for fatty liver grafts in rats and humans. *J Hepatol*. 2017.
120. Clavien PA, Dutkowski P, Mueller M, Eshmunov D, Bautista Borrego L, Weber A, et al. Transplantation of a human liver following 3 days of ex situ normothermic preservation. *Nat Biotechnol*. 2022.

Pour copie certifiée conforme



Professeur Christian BOITARD
Secrétaire perpétuel