

Recommandations de Pratique Clinique de EASL – EASD-EASO sur la prise en charge de la stéatopathie métabolique

European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD) et European Association for the Study of Obesity (EASO)

Introduction

Les Recommandations de Pratique Clinique proposent des directives sur le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints d'une stéatopathie métabolique (NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease*) et résultent d'une collaboration entre l'European Association for the Study of the Liver (EASL), l'European Association for the Study of Diabetes (EASD) et l'European Association for the Study of Obesity (EASO). Ces recommandations sont une version actualisée de la prise de position de l'EASL Special Conference 2009 [1].

Les données sont issues d'une recherche approfondie sur le site PubMed réalisée jusqu'à la date d'avril 2015. Les propositions finales sont présentées selon leur niveau de preuve et leur grade de recommandation, lesquelles sont adaptables aux réglementations locales et/ou aux capacités de l'équipe (Tableau 1)

[2]. En particulier, le dépistage de la NAFLD dans une population dite à risque doit être considéré en fonction de la charge de cette pathologie sur les systèmes de santé et de l'efficacité actuellement limitée des traitements disponibles, tout en prenant en compte le contexte des ressources disponibles. Ce document est destiné à une utilisation dans la pratique médicale courante et à faire avancer la recherche et la connaissance de la NAFLD chez les adultes, avec une référence spécifique sur la forme pédiatrique de la NAFLD chaque fois que nécessaire. Ces recommandations ont pour objectif final d'améliorer la prise en charge des patients et de sensibiliser à l'importance de la NASH, mais aussi de faciliter le processus de prise de décision des principaux intervenants en apportant des données fondées sur des preuves, tout en prenant en considération les contraintes de prise en charge clinique dans le système de soins de santé.

Reçu le 4 novembre 2015 ; accepté le 4 novembre 2015

Contribution : Coordinateur de l'EASL : Giulio Marchesini ; Membres du groupe : Christopher P. Day, Jean-François Dufour, Ali Canbay, Valerio Nobili, Vlad Ratziu, Herbert Tilg ; Coordinateur de l'EASD : Michael Roden ; Membres du groupe : Amalia Gastaldelli, Hannele Yki-Järvinen, Fritz Schick ; Coordinateur de l'EASO : Roberto Vettor, Membres du groupe : Gema Frühbeck, Lisbeth Mathus-Vliegen.

Correspondance : Siège de l'EASL, 7 Rue Daubin, CH 1203 Genève, Suisse. Tél. : +41 22 807 0360 ; fax : +41 22 328 0724.

Adresse e-mail : easloffice@easloffice.eu.

Ces Recommandations ont été élaborées par l'EASL, l'EASD et l'EASO et sont publiées simultanément dans le *Journal of Hepatology, Diabetologia et Obesity Facts*.

Abréviations : ALAT, alanine aminotransférase ; IMC, indice de masse corporelle ; CAP, paramètre d'atténuation contrôlée ; CCR, récepteur de chimiokine ; CK-18, fragments de cytokératine-18 ; MRC, maladie rénale chronique ; TDM, tomodensitométrie ; MVC, maladie cardio-vasculaire ; EASL, European Association for the Study of Diabetes ; EASL, European Association for the Study of the Liver ; EASO, European Association for the Study of Obesity ; ELF, « *enhanced liver fibrosis* » ; F, stade de fibrose ; FIB-4, « *fibrosis 4 calculator* » ; FLI, index de stéatose hépatique (« *fatty liver index* ») ; HbA1c, hémoglobine glyquée ; CHC, carcinome hépatocellulaire ; HDL, lipoprotéines de haute densité ; HOMA-IR, modèle d'homéostasie de la résistance à l'insuline (« *homeostasis model assessment of insulin resistance* ») ; GJA, glycémie à jeun altérée ; IR, insulino-résistance ; LDL lipoprotéines de basse densité ; SMet, syndrome métabolique ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; SRM, spectroscopie par résonance magnétique ; NAFL, stéatose hépatique non alcoolique (« *non-alcoholic fatty liver* ») ; NAFLD, stéatopathie métabolique (« *non-alcoholic fatty liver disease* ») ; NFS, score de fibrose de la NAFLD ; NAS, score d'activité de la NAFLD ; NASH, stéatohépatite non alcoolique (« *non-alcoholic steatohepatitis* ») ; VPN, valeur prédictive négative ; HGPO, hyperglycémie provoquée par voie orale ; PNHS, score histologique de la forme pédiatrique de la NAFLD (« *Paediatric NAFLD histological score* ») ; PNPLA3, « *patatin-like phospholipase domain containing 3* » ; PPAR, « *peroxisome proliferator-activated receptor* » ; VPP, valeur prédictive positive ; PUFA, acides gras polyinsaturés ; ECR, études contrôlées randomisées ; SAF, stéatose, activité et fibrose ; DT2, diabète de type 2 ; TM6SF2, transmembrane 6 superfamily 2 ; AUDC, acide ursodésoxycholique ; US, échographie

Définition

La NAFLD se caractérise par une accumulation excessive de graisses dans le foie associée à une insulino-résistance (IR) et est définie par la présence d'une stéatose dans > 5 % des hépatocytes sur l'analyse histologique ou par une valeur du PDFF « *Proton Density Fat Fraction* » (en fournissant une estimation grossière de la fraction volumique de la matière grasse dans le foie) > 5,6 % mesurée par spectroscopie par résonance magnétique du proton (¹H-SRM) ou par imagerie par résonance magnétique (IRM) en opposition de phase eau/lipides. La NAFLD inclut deux entités pathologiquement distinctes avec des pronostics différents : la stéatose non alcoolique (NAFL) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH) ; la dernière recouvrant une maladie de sévérité variable, incluant la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) (Tableau 2).

Le diagnostic de NAFLD est posé après avoir exclu les causes secondaires et une consommation alcoolique quotidienne ≥ 30 g chez les hommes et ≥ 20 g chez les femmes [1]. Une consommation d'alcool supérieure à ces limites indique une maladie alcoolique du foie. L'association entre consommation alcoolique et atteinte hépatique dépend de plusieurs facteurs (type d'alcools, habitudes de consommation, durée d'exposition, sensibilité individuelle/génétique), rendant les seuils quantitatifs simples partiellement arbitraires. Plus précisément, les patients ayant une consommation alcoolique modérée peuvent être néanmoins prédisposés à développer une NAFLD en cas de présence de facteurs de risque métaboliques. Il est important de souligner que l'impact global des facteurs de risque métaboliques sur le développement de la stéatose apparaît supérieur à celui de la consommation alcoolique chez ces patients [3]. La biopsie du foie pose le diagnostic définitif de la NASH.



Disclaimer:

The French version of this guide is a translation of the original English version and is provided for information purposes only. In case of any discrepancy, the English original will prevail. EASL makes no warranty of any kind with respect to any translated guide.

Recommandations de Pratique Clinique

Tableau 1. Niveau de preuve utilisé pour les Recommandations de Pratique Clinique de l'EASL-EASD-EASO sur la NAFLD (adapté du système GRADE [8]).

Niveau de preuve	Remarques	Symbole
Élevé	Il est peu probable que cette conclusion soit fortement affectée par les résultats d'études futures	A
Modéré	Si des informations supplémentaires deviennent disponibles, l'ampleur ou la direction de l'effet observé pourrait changer et ce changement pourrait être assez grand pour altérer les conclusions	B
Faible ou très faible	D'avantage d'informations peuvent permettre une estimation des effets sur des résultats cliniques et peuvent changer l'effet estimé. Toute estimation de l'effet est incertaine.	C
Grade de recommandation	Remarques	Symbole
Forte recommandation justifiée	Les facteurs influençant la force de la recommandation incluent la qualité de la preuve, les résultats présumés importants pour le patient et le coût	1
Recommandation plus faible	Variabilité en termes de préférences et de valeurs, ou plus grande incertitude : une recommandation faible est probablement justifiée Une recommandation est faite avec moins de certitude ; coûts élevés ou consommation de ressources	2

Tableau 2. Le spectre de la NAFLD et les maladies concomitantes.

Maladie	Sous-classification	Maladies concomitantes les plus fréquentes
NAFLD*	<p>NAFL</p> <ul style="list-style-type: none"> Stéatose pure Stéatose et inflammation lobulaire minime <p>NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> NASH à un stade précoce : absence de fibrose ou fibrose minime (F0-F1) NASH avec fibrose : fibrose significative (≥ F2) ou avancée (≥ F3, en pont) Cirrhose sur NASH (F4) <p>Carcinome hépatocellulaire[^]</p>	<ul style="list-style-type: none"> AFLD – stéatopathie alcoolique Stéatopathie d'origine médicamenteuse Stéatose hépatique associée au virus de l'hépatite C (génotype 3) Autres <ul style="list-style-type: none"> Hémochromatose Hépatite auto-immune Maladie coeliaque Maladie de Wilson A/Hypo-bétalipoprotéïnémie Lipoatrophie Hypopituitarisme, hypothyroïdie jeune, nutrition parentérale Erreurs innées du métabolisme (Maladie de Wolman [déficit en Lipase Acide Lysosomale])

* Également nommée « *Primary NAFLD* » (NAFLD primitive) et est associée à des facteurs de risque métaboliques/composants du Syndrome Métabolique :

- Tour de taille ≥ 94/≥ 80 cm chez les hommes/femmes (Europe)
 - Pression artérielle ≥ 130/85 mmHg ou traitement pour une hypertension artérielle
 - Glycémie à jeun ≥ 100 mg/dl (5,6 mmol/L) ou traitement pour un diabète de type 2
 - Taux sérique des triglycérides > 150 mg/dl (> 1,7 mmol/L)
 - HDL - cholestérol < 40/50 mg/dl pour les hommes/femmes (< 1,0/1,3 mmol/L).
- ° Également nommée NAFLD secondaire. Il est possible que la NAFLD primitive (« *primary NAFLD* ») et la NAFLD secondaire coexistent chez un même patient. Également, la NAFLD et l'AFLD peuvent coexister chez les patients avec des facteurs de risque métaboliques et ayant une consommation alcoolique au-dessus des limites admises.
[^]Peut survenir en l'absence de cirrhose et en l'absence de signe histologique évocateur de NASH, mais en présence de facteurs de risque métaboliques faisant suggérer une « *burned-out* » NASH.

Recommandations

- Les patients ayant une IR et/ou des facteurs de risque métaboliques (c'est-à-dire une obésité ou un syndrome métabolique [SMet]) doivent bénéficier d'un certain nombre d'exams pour poser le diagnostic de NAFLD qui repose sur la démonstration d'une accumulation excessive de graisses dans le foie (**A1**).
- Une recherche des causes secondaires de NAFLD, incluant une évaluation précise de la consommation alcoolique, doit être réalisée chez les patients présentant une stéatose. L'interaction entre consommation alcoolique modérée et facteurs métaboliques doit toujours être prise en compte en cas de stéatose hépatique (**A1**).
- Les autres maladies chroniques du foie qui peuvent coexister avec la NAFLD doivent être identifiées parce qu'elles peuvent entraîner une atteinte hépatique plus sévère (**B1**).

Prévalence et incidence

La NAFLD est l'atteinte hépatique la plus fréquente dans les pays occidentaux, affectant 17 %-46 % des adultes avec des différences observées selon la méthode diagnostique, l'âge, le sexe et l'origine ethnique [4]. Elle reflète la prévalence du SMet et de ses composants, lesquels augmentent aussi le risque de développer une maladie hépatique plus sévère à la fois chez les adultes et les enfants. La NAFLD est aussi observée chez 7 % des personnes avec un poids normal (maigre) [5], plus fréquemment chez les femmes, d'âge jeune et avec des valeurs normales des enzymes hépatiques. Leur maladie hépatique peut néanmoins progresser [6].

L'incidence de la NAFLD a rarement été déterminée. Elle était estimée à 20-86/1 000 personnes-années sur la base de l'augmentation des enzymes hépatiques et/ou sur les données de l'échographie (US) et à 34/1 000 par an sur la base des données de ¹H-SRM [7].

La nécessité de pratiquer un dépistage de la NAFLD dans la communauté a été discutée au regard des coûts directs et indirects du dépistage, de la faible valeur prédictive des tests non invasifs, des risques de la biopsie hépatique et de l'absence de traitements efficaces [8]. Cependant, la forme progressive de la NAFLD (c'est-à-dire la NASH), tout particulièrement en cas d'association à une fibrose avancée, doit être identifiée chez les patients à risque (âge > 50 ans, diabète de type 2 [DT2] ou SMet) compte tenu des conséquences sur le pronostic. Des études validées avec analyse coût-utilité de larges programmes de dépistage sont attendues avec impatience. Également, le dépistage familial n'est généralement pas recommandé même s'il existe un contexte familial, à la seule exception des cas de maladies héréditaires bien définies (par exemple, le **déficit en lipase acide lysosomale**).

Recommandations

- Tous les patients atteints d'une stéatose doivent bénéficier d'un bilan de dépistage des composants du SMet, indépendamment des valeurs des enzymes hépatiques. Tous les patients ayant une augmentation persistante des enzymes hépatiques doivent bénéficier d'un bilan de dépistage de la NAFLD parce que la NAFLD est la principale cause d'augmentation des enzymes hépatiques de découverte fortuite (**A1**).

La biopsie du foie

- Chez les patients souffrant d'une obésité ou d'un SMet, le dépistage de la NAFLD par le dosage des enzymes hépatiques et/ou la réalisation d'une échographie doit faire partie du bilan de routine. Chez les patients à risque élevé (âge > 50 ans, DT2, SMet), la recherche d'une maladie à un stade avancé (c'est-à-dire une NASH avec une fibrose) est recommandée (A2).

Pathogenèse : mode de vie et gènes

Un régime alimentaire riche en calories, un excès en graisses (saturées), une consommation de glucides raffinés et de boissons sucrées, une alimentation avec une forte teneur en fructose et une alimentation occidentale [9] ont été tous associés à une prise de poids et à une obésité, et plus récemment à la NAFLD. Une consommation à forte teneur en fructose peut augmenter le risque de NASH et de fibrose avancée bien qu'il puisse exister un facteur confondant de cette association avec un apport calorique excessif ou un mode de vie malsain et un comportement sédentaire [10], lesquels sont fréquemment observés dans la NAFLD [11].

Recommandations

- Les modes vie malsains jouent un rôle dans le développement et la progression de la NAFLD. L'évaluation des habitudes de vie en termes d'alimentation et d'activité physique fait partie intégrante du bilan dans l'approche globale de la NAFLD (A1).

Plusieurs modifications génétiques ont été identifiées dans la NAFLD [12], mais une minorité d'entre elles ont été validées (Tableau 1 Supplémentaire). Le gène PNPLA3 est le mieux caractérisé pour être associé à la NAFLD, initialement identifié par des études d'association génétique pangénomiques puis validé dans plusieurs cohortes et ethnicités en tant que gène modificateur de la sévérité de la NAFLD dans l'ensemble du spectre histologique de cette pathologie [13,14]. De façon récente, le gène TM6SF2 a été rapporté comme un autre gène modificateur de la maladie [15,16] et peut avoir une utilité clinique pour stratifier le risque de morbidité de cause hépatique vs morbidité de cause cardiovasculaire.

Le variant rs738409 du gène PNPLA3 confère également une certaine susceptibilité et a un impact sur le pattern histologique de la NAFLD et de la fibrose chez les enfants obèses et les adolescents [17]. Un score de risque de NASH construit sur la base de quatre polymorphismes a été validé chez les enfants obèses présentant une augmentation des enzymes hépatiques [18].

Recommandations

- Les porteurs des variants I148M de PNPLA3 et E167K de TM6SF2 ont une quantité de graisses dans le foie plus élevée et un risque accru de développer une NASH. Une NAFLD développée en présence de ces variants n'est pas systématiquement associée avec les caractéristiques de l'insulinorésistance. Le génotype peut être considéré chez des patients sélectionnés et réalisé dans le cadre des études cliniques mais n'est pas recommandé en pratique clinique courante (B2).

La biopsie du foie est essentielle pour poser le diagnostic de NASH et est le seul examen qui différencie de manière fiable la NAFL de la NASH, malgré les limites liées à la variabilité d'échantillonnage [19].

La NAFL comprend : a) une stéatose isolée, b) une stéatose avec une inflammation lobulaire ou portale sans ballonnisation ou c) une stéatose avec ballonnisation mais sans inflammation [20]. Le diagnostic de NASH nécessite la présence conjointe d'une stéatose, d'une ballonnisation et d'une inflammation lobulaire [20-22]. D'autres caractéristiques histologiques peuvent être observées dans la NASH mais ne sont pas nécessaires pour le diagnostic : inflammation portale, infiltrats polymorphes à prédominance de polynucléaires, corps de Mallory-Denk, corps apoptotiques, vacuoles cytoplasmiques claires, stéatose microvésiculaire et mégamitochondries. La fibrose périsinusoidale est également fréquente mais ne fait pas partie des critères diagnostiques ; le terme de NASH « borderline » n'est pas adapté, est inutile et ne doit plus être utilisé. L'algorithme FLIP conçu de façon prospective augmente la concordance entre les observateurs et définit précisément le grade de la ballonnisation [22]. La NASH « burned-out » décrit la régression de la maladie avancée (stéatose, inflammation ou ballonnisation) chez des patients exposés à des facteurs de risque métaboliques.

Le score d'activité de la NAFLD (NAS) ne devrait pas être utilisé pour le diagnostic de NASH mais plutôt pour évaluer la sévérité de la maladie une fois que le diagnostic a été posé par l'analyse histologique complète. Bien que le score NAS soit corrélé aux valeurs des aminotransférases et à l'indice HOMA-IR évaluant l'insulinorésistance (*Homeostatis model assessment of insulin resistance*) [23], ces paramètres ont une faible valeur pronostique [24]. Le score SAF (stéatose, activité, fibrose) est une alternative intéressante avec une bonne reproductibilité et apporte une description complète et plus précise des lésions. Le stade de fibrose repose sur la classification de Kleiner [21] (utilisé dans le modèle simplifié du SAF) [22].

Chez les enfants, la NASH présente un certain nombre de caractéristiques observées chez les adultes, même si la distribution des lésions peut être différente. L'inflammation portale est une caractéristique fréquente mais peut également être observée chez les adultes atteints d'une maladie plus sévère [25]. La ballonnisation hépatocellulaire et les corps de Mallory-Denk sont observés de façon très sporadique dans la forme pédiatrique de la NASH et l'inflammation chronique au niveau des espaces portes est prédominante [21]. Compte tenu de la présentation histologique distincte, un score histologique spécifique à la forme pédiatrique de la NASH (*Paediatric NAFLD Histological Score-PNHS*) a été validé pour permettre une meilleure classification des enfants avec/sans NASH [26].

Évaluation non invasive

Les marqueurs non invasifs ont pour but : i) d'identifier le risque de NAFLD chez les patients présentant des facteurs de risque métaboliques dans le cadre de la prise en charge courante ; ii) d'identifier les patients présentant un pronostic défavorable, à savoir les patients atteints d'une NASH sévère, dans le cadre des soins de santé secondaires et tertiaires ; iii) de surveiller la progression de la maladie ; iv) de prédire la réponse aux traitements. Le recours à la biopsie hépatique pourrait être réduit si ces objectifs sont atteints.

Recommandations de Pratique Clinique

Stéatose

Rationnel. La stéatose doit être documentée à chaque fois qu'il existe une suspicion de NAFLD en tant que pathologie primitive ou pathologie coexistante. La stéatose prédit aussi le développement ultérieur d'un diabète sucré, d'évènements cardiovasculaires et d'une hypertension artérielle. En pratique clinique, la quantification des graisses dans le foie n'a pas d'intérêt sauf comme marqueur indirect de l'efficacité du traitement et est généralement non recommandée.

Pour des patients particuliers, principalement pris en charge dans des centres de soins tertiaires, la stéatose doit être identifiée par des techniques d'imagerie, de préférence par l'US dans la mesure où cet examen est très largement disponible et moins coûteux que l'examen de référence, l'IRM ([Tableau 2 Supplémentaire](#)). L'US a une sensibilité limitée et ne détecte pas de façon fiable une stéatose quand elle est < 20 % [27,28] ou quand les patients ont un indice de masse corporelle (IMC) élevé (> 40 kg/m²) [29]. Bien qu'observateur-dépendant, l'US (ou la tomodensitométrie [CT] ou l'IRM) permet de façon robuste de diagnostiquer une stéatose modérée et sévère et de fournir des informations supplémentaires d'ordre hépatobiliaire ; par conséquent, l'imagerie à visée diagnostique doit être réalisée en première intention. Cependant, il est préférable d'utiliser les biomarqueurs sériques dans le cadre des études de dépistage à grande échelle dans la mesure où la réalisation des examens radiologiques est limitée par leurs coûts et leur accessibilité ([Tableau 3 Supplémentaire](#)). Les scores de stéatose les mieux validés sont le FLI (*fatty liver index*), le SteatoTest[®] et le NAFLD liver fat score ; tous ces scores ont fait l'objet d'une validation externe dans la population générale ou chez des patients souffrant d'une obésité de grade 3 et sont prédictifs de façon variable de la mortalité/de l'évolution d'ordre métabolique, hépatique et cardiovasculaire. Ces scores sont associés à l'IR et sont prédictifs de façon fiable de la présence, et non de la sévérité, de la stéatose [30]. La mesure du CAP (paramètre d'atténuation contrôlée), une autre technique d'imagerie, peut diagnostiquer une stéatose, mais sa performance est limitée pour différencier les grades histologiques et n'a jamais été comparée à la mesure de la stéatose par ¹H-SRM. En outre, les données issues des études comparant la mesure du CAP à l'US ne sont pas concluantes. Aussi, il est nécessaire de disposer d'autres études pour définir le rôle du CAP.

Recommandations

- L'échographie est l'examen radiologique de première intention à visée diagnostique de la NAFLD et apporte des informations diagnostiques supplémentaires (**A1**).
- Les biomarqueurs sériques et les scores sont une alternative acceptable pour poser le diagnostic de stéatose à chaque fois que les outils radiologiques ne sont pas disponibles ou non réalisables (**B2**).
- Une estimation quantitative de la graisse dans le foie peut seulement être obtenue par ¹H-SRM. Cette technique est utile dans les études cliniques et dans les études expérimentales mais est coûteuse et non recommandée en pratique clinique courante (**A1**).

Stéatohépatite, NASH

Rationnel. Le diagnostic de la NASH est important pour définir le pronostic et indiquer un risque accru de progression de la fibrose, de développer une cirrhose et possiblement de présenter des

complications hépatiques (CHC). Le diagnostic de NASH impose une surveillance rapprochée et possiblement une prise en charge thérapeutique plus agressive.

Les mesures cliniques, biologiques et morphologiques ne peuvent pas distinguer la NASH de la stéatose [31,32]. Les fragments de la cytokératine-18 (CK-18) qui sont libérés au cours de la mort cellulaire (fragments M65) et de l'apoptose (fragments M30) ont une performance modeste pour le diagnostic de la NASH (sensibilité de 66 %, spécificité de 82 %) [33,34]. La CK-18 reflète une amélioration histologique, mais n'est pas plus performante que la valeur des alanine aminotransférases (ALAT) pour identifier les répondeurs histologiques [35]. À ce jour, les tests non invasifs ne sont pas validés pour le diagnostic de NASH.

Recommandations

- Le diagnostic de la NASH est posé par la biopsie hépatique montrant une stéatose, une ballonnisation hépatocytaire et une inflammation lobulaire (**A1**).

Fibrose

Rationnel. La fibrose est le facteur pronostique le plus important dans la NAFLD et est associée à la mortalité et aux complications de cause hépatique [24]. La présence d'une fibrose avancée doit amener à une prise en charge approfondie du patient par un hépatologue incluant, au cas par cas, la nécessité d'une biopsie de confirmation et l'initiation de traitements intensifs. La surveillance de la progression de la fibrose est également nécessaire à des intervalles de temps variables.

De nombreux marqueurs sériques ont une performance diagnostique acceptable telle que définie par une aire sous la courbe ROC (AUROC) > 0,8 ([Tableau 3 Supplémentaire](#)) [32]. Une validation externe des scores NFS (NAFLD fibrosis score) et FIB-4 (fibrosis 4 calculator) a été réalisée dans des populations de patients de différentes origines ayant une NAFLD avec des résultats concordants. Les scores NFS, FIB-4, ELF (*Enhanced Liver Fibrosis*) et Fibrotest[®] sont prédictifs de la mortalité globale, de la mortalité cardiovasculaire et de la mortalité de cause hépatique. Le score NFS est prédictif de l'apparition d'un diabète et les variations du score NFS sont associées à la mortalité. Ces tests sont très performants dans la distinction de la fibrose extensive (≥ F3) par rapport à la fibrose non extensive mais ne le sont pas pour la fibrose significative (≥ F2) ou tout stade de fibrose (≥ F1) par rapport à l'absence de fibrose [36]. Il est important de souligner que les valeurs prédictives négatives (VPNs) pour exclure une fibrose extensive sont plus élevées que les valeurs prédictives positives correspondantes (VPPs) [36,37] ; par conséquent, les tests non invasifs peuvent être en toute confiance utilisés en première intention pour exclure une maladie sévère. Cependant, les valeurs prédictives dépendent des taux de prévalence et la plupart de ces études ont été conduites dans des centres tertiaires où la probabilité pré-test d'une fibrose avancée est plus élevée que celle observée dans la communauté.

Parmi les techniques d'imagerie, la performance diagnostique de l'élastographie impulsionnelle est meilleure pour la cirrhose (F4) que pour la fibrose avancée (F3). L'élastographie impulsionnelle a un taux plus élevé de faux-positifs que de faux-négatifs et une VPN plus élevée que la VPP [38], indiquant ainsi la capacité insuffisante de cette technique d'imagerie à diagnostiquer une fibrose en pont ou une cirrhose pour aider à

la décision médicale. Le principal inconvénient de l'élastographie impulsionnelle est l'incertitude des résultats observés en cas d'un IMC élevé et/ou d'une épaisseur trop importante de la paroi thoracique. Il a été observé jusqu'à 20 % de résultats peu fiables sur les examens réalisés [39], tout particulièrement chez les patients obèses [38]. La sonde XL doit être utilisée chez ces patients afin de réduire le taux d'échec qui reste élevé (35 %) [40].

Il n'y a pas de consensus sur les seuils ou les stratégies d'utilisation de cette technique d'imagerie en pratique clinique courante pouvant permettre d'éviter la biopsie hépatique [32]. Certaines données suggèrent que la combinaison associant élastographie impulsionnelle aux marqueurs sériques serait plus performante que chaque méthode utilisée seule [41]. Il est primordial de disposer très rapidement de données longitudinales qui mettent en corrélation les variations en termes de sévérité histologique et en termes de mesures non invasives.

Recommandations

- Les biomarqueurs et les scores de fibrose ainsi que l'élastographie impulsionnelle sont des procédures non invasives acceptables pour identifier les patients à faible risque de fibrose avancée/cirrhose (**A2**). La combinaison associant biomarqueurs/scores et élastographie impulsionnelle pourrait apporter une certitude diagnostique supplémentaire et ainsi éviter un certain nombre de biopsies hépatiques à visée diagnostique (**B2**).
- Dans la pratique clinique courante, il est possible de surveiller la progression de la fibrose par la combinaison associant biomarqueurs/scores et élastographie impulsionnelle bien que cette stratégie mérite encore d'être validée (**C2**).
- L'identification d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose par les marqueurs sériques/scores et/ou l'élastographie impulsionnelle est moins précise et nécessite une confirmation histologique, selon le contexte clinique (**B2**).
- Chez des patients sélectionnés présentant un risque élevé de progression de la maladie hépatique, la surveillance doit inclure la réalisation d'une nouvelle biopsie hépatique après au moins 5 ans de suivi (**C2**).

Diagnostic non invasif de la NAFLD dans sa forme pédiatrique

L'article de synthèse de l'European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Hepatology Committee a récemment délimité les critères diagnostiques de la NAFLD dans sa forme pédiatrique [42]. Chez les enfants obèses, la NAFLD doit toujours être suspectée ; une augmentation des aminotransférases et une hyper-échogénéicité hépatique doivent conduire à la réalisation d'un bilan approfondi et à l'exclusion des autres causes de maladie hépatique. En raison de la faible sensibilité de ces tests chez les enfants en surpoids/obèses, les marqueurs non invasifs et les techniques d'imagerie sont réalisés en première intention à visée diagnostique [43].

Recommandations

- Chez les enfants, les examens prédictifs de la fibrose, incluant l'élastographie, l'élastographie par ondes de cisaillement (ARFI, *acoustic radiation force impulse*) et les biomarqueurs sériques, peuvent aider à réduire le nombre de biopsies (**B2**).

La NAFLD est étroitement associée à l'IR non seulement hépatique mais aussi périphérique dans les muscles et dans le tissu adipeux [44] et est également associée au SMet qui regroupe, dans sa définition, la présence de trois des cinq caractéristiques suivantes associées à l'insulinorésistance : une glycémie à jeun altérée (GJA) ou un DT2, une hypertriglycéridémie, un taux bas de HDL (lipoprotéines de haute densité) – cholestérol (ajusté sur le sexe), une augmentation du tour de taille (ajusté sur l'origine ethnique) et une hypertension artérielle [45]. Comme tous les composants du SMet sont corrélés à la quantité de graisses dans le foie, indépendamment de l'IMC, la présence d'un SMet chez tout patient donné doit conduire à une évaluation du risque de NAFLD et, de façon réciproque, la présence d'une NAFLD doit conduire à une évaluation de tous les composants du SMet.

L'accumulation hépatique de triglycérides s'accompagne d'un métabolisme énergétique hépatique anormal [46] et altère l'inhibition de la production de glucose et de lipoprotéines de très faible densité par le foie, médiée par l'insuline [47], conduisant à une hyperglycémie, une hypertriglycéridémie et une hyper-insulinémie. Chez les patients non diabétiques, le produit de la glycémie à jeun (en mmol/L) et de l'insuline (en mU/ml), divisé par 22,5 (HOMA-IR) peut servir comme un marqueur indirect de l'IR [48] et peut donc être une alternative intéressante au test dynamique coûteux et consommateur de temps. La progression de la maladie hépatique a été associée à la persistance ou à l'aggravation des anomalies métaboliques, incluant l'indice HOMA-IR [49,50]. Cependant, la validité de l'indice HOMA-IR dépend de la capacité de l'insulino-sécrétion à s'adapter à l'IR, soulevant ainsi la question de sa réelle utilité en cas de diabète évident. De plus, les tests de mesure de l'insuline varient beaucoup et il n'y a pas de consensus sur le seuil de définition de l'IR en utilisant l'indice HOMA-IR.

Recommandations

- L'indice HOMA-IR fournit une estimation indirecte de l'IR chez les personnes non diabétiques et peut donc être recommandé en utilisant les valeurs de référence fournies qui ont été établies (**A1**).
- L'indice HOMA-IR a une utilisation limitée pour le diagnostic de la NAFLD chez les patients présentant des facteurs de risque métaboliques. Cet indice pourrait confirmer une altération de la sensibilité à l'insuline, aidant ainsi à poser le diagnostic de NAFLD associée à une IR en cas d'incertitude diagnostique (par exemple, une stéatose décrite à l'US avec un poids corporel normal) (**B2**).
- Au cours du suivi, l'indice HOMA-IR pourrait aider à identifier les patients à risque de développer une NASH ou à risque de progression de la fibrose dans certains cas. L'amélioration de l'indice HOMA-IR au cours d'une perte pondérale peut indiquer une amélioration métabolique qui pourrait être bénéfique dans la NAFLD (**C2**).

Obésité

L'IMC et le tour de taille, une mesure de l'adiposité viscérale, sont positivement associés à la présence d'une NAFLD [51] et sont prédictifs d'une maladie au stade avancé, en particulier chez les personnes âgées [52]. Une grande proportion de patients atteints

Recommandations de Pratique Clinique

d'une cirrhose cryptogénétique ont une forte prévalence de facteurs de risque métaboliques [53], suggérant que la majorité des cas de cirrhose cryptogénétique sont des NASH « burned-out ». Les comorbidités fréquemment associées à l'obésité telles que le DT2, le syndrome d'apnées du sommeil [54], le syndrome des ovaires polykystiques et les autres troubles endocriniens (hypogonadisme), participent également à la prévalence de la NAFLD et à sa sévérité.

Il est important de souligner que les patients qui ont un IMC < 30 kg/m² (ou même < 25 kg/m²) mais avec une accumulation de graisse viscérale ou avec un tissu adipeux dysfonctionnel peuvent présenter une NAFLD avec/sans anomalies des enzymes hépatiques [44,55]. Le concept actuellement utilisé d'individus obèses « métaboliquement sains » doit être utilisé avec prudence dans la mesure où l'expression génique de ces patients peut être comparable à celle des patients obèses métaboliquement altérés et où leurs tests hépatiques peuvent se modifier dans le temps avec survenue d'évènements néfastes sur leur santé en cas de suivi longitudinal [56,57].

Recommandations

- Le suivi est obligatoire en cas d'obésité qui est le principal phénotype et le principal facteur de risque de la NAFLD associée à l'IR. L'obésité augmente le risque de développer une maladie au stade avancé (A1).
- La plupart des personnes minces ayant une NAFLD présentent une IR et une distribution altérée de la graisse corporelle même si leurs troubles métaboliques sont moins graves que ceux observés chez les patients en surpoids ayant une NAFLD. Le suivi est néanmoins nécessaire en raison d'une progression possible de la maladie (B2).

Tableau 3. Protocole pour une évaluation exhaustive des patients présentant une suspicion de NAFLD.

Bilan	Variable
Initial	1. Consommation d'alcool < 20 g/jour (femme) et < 30 g/jour (homme)
	2. Antécédent personnel ou familial de diabète, d'hypertension artérielle ou de MCV
	3. IMC, tour de taille, variation du poids corporel
	4. Infection par le virus de l'hépatite B/de l'hépatite C
	5. Histoire de consommations de drogues associées à la stéatose
	6. Enzymes hépatiques (aspartate et alanine aminotransférases (γ-glutamyl-transpeptidase))
	7. Glycémie à jeun, HbA1c, HGPO, (insuline à jeun [HOMA-IR])
	8. Numération formule sanguine complète
	9. Dosage sérique du cholestérol total et du HDL-cholestérol, des triglycérides et de l'acide urique
	10. Échographie (en cas de suspicion devant une élévation des enzymes hépatiques)
Élargi*	11. Ferritine et saturation de la transferrine
	12. Tests pour rechercher une maladie coeliaque, une maladie thyroïdienne, un syndrome des ovaires polykystiques
	13. Tests pour rechercher des maladies hépatiques plus rares (Wilson, maladie auto-immune, déficit en α-1 antitrypsine)

* En fonction d'une probabilité a priori ou de l'évaluation clinique

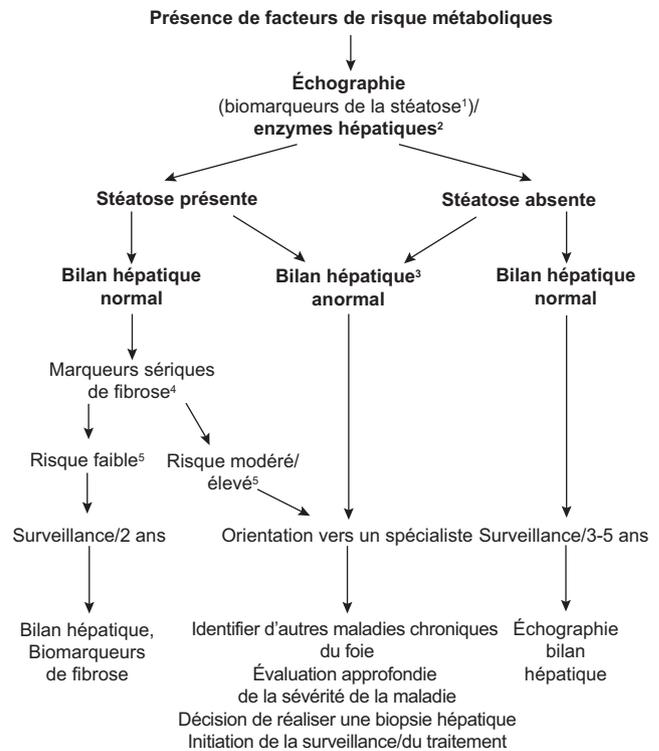


Fig. 1. Flow chart à visée diagnostique pour évaluer et surveiller la sévérité de la maladie en présence d'une suspicion de NAFLD et de facteurs de risque métaboliques. ¹Biomarqueurs de la stéatose : Fatty Liver Index, Steatotest, NAFLD Fat score (voir Tableaux). ²Tests hépatiques : ALAT, ASAT, γGT. ³Toute augmentation des ALAT, ASAT ou γGT. ⁴Marqueurs sériques de fibrose : NAFLD Fibrosis Score, FIB-4, tests commerciaux (Fibrotest, FibroMètre, ELF). ⁵Risque faible : indicatif d'une fibrose absente ou d'une fibrose minime ; Risque modéré/élevé : indicatif d'une fibrose significative ou d'une cirrhose (voir Tableaux).

Le diabète sucré

Les patients ayant un DT2 sont insulino-résistants, souvent obèses, dyslipidémiques, présentent une augmentation des enzymes hépatiques [58] et ont tendance à accumuler les graisses dans le foie indépendamment de l'IMC [59,60]. La prévalence de la NAFLD est plus élevée chez les personnes à risque de DT2, défini par un taux de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) de 5,7 %-6,4 % (38,8-46,4 mmol/mol), une GJA (glycémie à jeun : 100-125 mg/dl [5,55-6,94 mmol/L]) et/ou une altération de la tolérance au glucose (GJA ; glucose : 140-199 mg/dl [7,77-11,04 mmol/l]) mesurée 2 heures après l'administration par voie orale d'une dose de charge standardisée de 75 g de glucose [HGPO]. Le risque de développer un diabète et le DT2 sont étroitement associés à la sévérité de la NAFLD, à la progression vers la NASH, à une fibrose au stade avancé et au développement du CHC [4,61], indépendamment des valeurs des enzymes hépatiques [6]. À l'inverse, la NAFLD définie en US est associée à un risque de 2 à 5 fois plus élevé de développer un DT2 après ajustement sur plusieurs facteurs confondants d'ordre métabolique ou liés aux modes de vie [62]. L'HGPO avec une dose standardisée de 75 g doit donc être réalisée chez les personnes présentant un risque accru de diabète [63,64].

Le traitement par insuline augmente la graisse corporelle mais ne semble pas favoriser ou aggraver une NAFLD en cas de

diabète [65,66]. Alors qu'une administration aiguë d'insuline augmente de façon dose-dépendante le contenu de graisses dans le foie dans le DT2 [67], l'administration chronique d'insuline améliore l'IR au niveau du tissu adipeux et réduit donc le flux des acides gras non estérifiés et la quantité de graisses dans le foie.

Recommandations

- Chez les patients présentant une NAFLD, le dépistage du diabète est obligatoire par le dosage aléatoire de la glycémie ou le dosage de la glycémie à jeun ou de l'HbA1c (A1) et, si disponible, par le test de l'HGPO avec une dose de charge standardisée de 75 g de glucose chez les groupes à risque élevé (B1).
- Chez les patients présentant un DT2, la présence d'une NAFLD doit être recherchée indépendamment des valeurs des enzymes hépatiques dans la mesure où les patients atteints d'un DT2 sont à risque élevé de progression de la maladie (A2).

Algorithme diagnostique et suivi

La découverte fortuite d'une stéatose doit conduire à une évaluation approfondie des antécédents personnels et familiaux du patient sur les maladies associées à la NAFLD et à l'exclusion des causes secondaires de la stéatose. Le bilan métabolique doit inclure une évaluation minutieuse de tous les composants du SMet [63]. De même, la présence de l'obésité/d'un DT2 ou la découverte fortuite d'une élévation des enzymes hépatiques chez les patients présentant des facteurs de risque métaboliques doit conduire à un dépistage non invasif pour prédire la stéatose, la NASH et la fibrose (Tableau 3).

Les marqueurs indirects de la fibrose (NFS, FIB-4, ELF ou FibroTest) doivent être mesurés pour chaque patient atteint d'une NAFLD afin d'exclure une fibrose significative ($\geq F2$). Si la fibrose significative ne peut pas être écartée, les patients doivent être référés vers un service d'Hépatologie (« *Liver Clinic* ») pour réalisation d'une élastographie impulsionnelle ; si la fibrose significative est confirmée, le diagnostic final doit être posé par la biopsie hépatique (Fig. 1). Tous les cas présentant un diabète ou un risque de diabète doivent être référés vers un service de Diabétologie (« *Diabetes Clinic* ») pour une prise en charge optimale. Les patients ayant un risque accru de développer un diabète doivent bénéficier d'un programme structuré de modifications des habitudes de vie. Le patient obèse doit être incité à participer à un programme centré sur la perte pondérale et/ou doit être orienté vers un spécialiste de l'obésité. Enfin, tous les patients doivent bénéficier d'un bilan cardiovasculaire complet.

Le suivi optimal des patients atteints d'une NAFLD reste encore indéterminé. Il est nécessaire de prendre en considération le risque de progression à la fois de la maladie hépatique et des conditions métaboliques sous-jacentes mais aussi le coût et la charge de travail des professionnels de santé. La surveillance doit inclure un bilan biologique classique, une évaluation des comorbidités et une surveillance de la fibrose par les tests non invasifs. Les patients atteints d'une NAFLD sans aggravation des facteurs de risque métaboliques doivent bénéficier d'une surveillance tous les 2-3 ans. Les patients qui présentent une NASH et/ou une fibrose doivent être surveillés selon un rythme annuel, ceux ayant une cirrhose d'origine métabolique (sur NASH) doivent bénéficier d'une surveillance semestrielle. Au cas par cas, la biopsie du foie peut être répétée après 5 ans.

Progression de la maladie

De façon générale, la NAFLD est une maladie qui progresse lentement chez les adultes et chez les enfants, mais la fibrose progresse rapidement dans 20 % des cas [68]. Le taux de progression correspond à une augmentation d'un stade de fibrose tous les 14 ans dans la NAFL et tous les 7 ans dans la NASH et est multiplié par deux en cas d'hypertension artérielle [68]. La NASH est associée à une augmentation du ratio standardisé de mortalité par rapport à la population générale [69] et la maladie hépatique est la troisième cause la plus fréquente de décès après la MCV et le cancer. La NAFLD diagnostiquée par l'US n'est pas associée à une augmentation de la mortalité [70], sans doute parce que la progression vers la NASH et la fibrose est rare en cas de stéatose seule [49,50].

Recommandations

- Les patients présentant une NASH avec fibrose et une hypertension doivent bénéficier d'une surveillance rapprochée en raison du risque élevé de progression de la maladie (B1).

La NAFLD dans sa forme pédiatrique est plus préoccupante en raison du risque potentiel de développer des complications hépatiques graves plus tard dans la vie [8]. Il a été rapporté des cas de cirrhose d'origine métabolique dès l'âge de 8 ans [71].

Maladie cardiovasculaire

La prévalence et l'incidence de la MCV sont plus élevées chez les patients présentant une NAFLD que chez les contrôles appariés et sont expliquées par l'association entre la NAFLD et les composants du SMet [72,73] (Tableau 4 Supplémentaire). La MCV est une cause de décès plus fréquente que la maladie hépatique dans la NAFLD [73]. Dans la plupart des études, les marqueurs biochimiques de l'athérosclérose (faible taux de HDL-cholestérol, taux élevé de triglycérides) ou de l'inflammation (protéine C-réactive [CRP] à haute sensibilité) et l'augmentation des facteurs pro-thrombotiques/pro-coagulants sont plus fréquemment observés chez les patients atteints d'une NAFLD que chez les personnes sans stéatose [73]. Les lésions préathéromateuses telles que l'augmentation de l'épaisseur intima-média au niveau de la carotide ; les calcifications de l'artère coronaire, de l'aorte abdominale et de la valve aortique ; la dysfonction endothéliale et la non-réponse fonctionnelle de la paroi artérielle sont plus fréquentes dans la NAFLD et sont, dans certaines études, corrélées à la sévérité histologique. Il a été également démontré des anomalies à l'échographie et à l'ECG et une altération du métabolisme énergétique cardiaque [74]. Ces anomalies sont en grande partie indépendantes des facteurs de risque classiques, de la durée du diabète, du contrôle glycémique, du traitement médicamenteux et des composants du SMet. Dans la population générale, la stéatose mesurée en US et ses marqueurs indirects (par exemple, FLI) sont associés à un risque plus élevé de mortalité cardiovasculaire à long terme [75] et ce risque augmente davantage en cas de NASH et de fibrose avancée [73].

Dans l'ensemble, la maladie cardiovasculaire doit être recherchée en cas de NAFLD indépendamment de la présence

Recommandations de Pratique Clinique

Tableau 4. Études randomisées contrôlées dans la NAFLD avec présentation des résultats histologiques.

Auteur, année [ref]	Traitement	Durée	Résultats significatifs	Commentaire
Lindor, 2004 [83]	AUDC 13-15 mg/kg, 70 ; PL, 74	2 ans	Les modifications de la stéatose, de l'inflammation ou de la fibrose ne sont pas différentes entre les bras de traitement	Biopsies de suivi : AUDC, 50 ; PL, 57. Aucune différence entre les bras de traitement en termes d'événements indésirables
Bugianesi, 2005 [84]	MET 2g, 55 ; Vit. E, 28 ; régime alimentaire, 27	12 mois	Diminution de la graisse, de la fibrose et de l'activité nécrotico-inflammatoire dans le bras MET pendant le suivi	Vit. E et régime alimentaire combinés comme groupe témoin. Biopsies de suivi uniquement chez les patients non répondeurs à la metformine
Belfort, 2006 [85]	PIO 45 mg, 29 ; conseils, 25	6 mois	Amélioration biochimique et histologique (incluant la fibrose)	4 perdus de vue dans le groupe PIO et 3 perdus de vue dans le groupe conseils
Zelber-Sagi, 2006 [86]	ORL 120 mg x 3, 21 ; PL, 23 (biopsie, 40)	6 mois	Perte de poids importante et régression de la stéatose avec ORL, pas d'effet sur la fibrose	Seulement 11 patients par bras de traitement avec une biopsie au cours du suivi
Dufour, 2006 [87]	AUDC 12-15 mg + Vit. E 400 UI, 15 ; AUDC + PL, 18 ; PL + PL, 15	2 ans	Amélioration de l'index histologique composite avec le traitement combiné. Pas de changement sur la fibrose	Seulement 32 patients avec une biopsie en fin de traitement
Ratzu, 2008 [88] étude FLIRT	RSG 8 mg, 32 ; PL, 31	12 mois	Amélioration de la stéatose, pas de différence en termes de fibrose ou d'activité nécrotico-inflammatoire	10 perdus de vue (RSG, 7 ; PL, 3) ; prise de poids comme événement indésirable du traitement
Aithal, 2008 [89]	PIO 30 mg, 37 ; PL, 37	12 mois	Amélioration histologique (lésions hépatiques et fibrose)	Arrêt prématuré chez 13 patients ; différences dans la prise de poids, 3 kg avec la PIO
Haukeland, 2009 [90]	MET 2,5-3 g, 24 ; témoins, 24	6 mois	Pas de différence sur la stéatose évaluée par la TDM ni sur la biologie ni sur l'histologie	Analyse per-protocole ; 4 arrêts de traitements dans le groupe MET
Harrison, 2009 [91]	Vit. E 800 UI + ORL 120 mg x 3, 25 ; Vit. E, 25	36 semaines	Amélioration comparable de la stéatose, de l'inflammation et des scores de fibrose	Seulement 41 biopsies au cours du suivi. Une perte de poids $\geq 9\%$ est associée à une amélioration histologique, indépendamment du traitement
Shields, 2009 [92]	MET 0,5-1 g, 9 ; conseils, 10	12 mois	Pas de différence biologique ou histologique	Analyse per-protocole, 3 sortis d'étude dans le groupe conseils
Promrat, 2010 [93]	TCC, 21 ; témoins, 10	48 semaines	Diminution des graisses et du score NAS	TCC visant à obtenir une perte de poids de 7-10 kg. Résultats obtenus par la perte pondérale
Ratzu, 2010 [94] Étude FLIRT2	RSG, 53 (RSG-RSG, 25 ; PL-RSG, 28)	24 mois	Plus aucune amélioration histologique au-delà d'une année	Extension de [88]. Seulement 40 patients disponibles au suivi (RSG-RSG, 18 ; PL-RSG, 22)
Sanyal, 2010 [95] Étude PIVENS	NASH (pas de DT2) PIO 30 mg, 87 ; Vit. E, 84 ; PL, 83	96 semaines	Vit. E supérieure au PL mais pas supérieure à la PIO. Les 2 médicaments sont supérieurs au PL sur la stéatose et l'inflammation lobulaire mais pas sur la fibrose	Échec de la PIO à atteindre le critère de jugement principal, mais la Vit. E supérieure au PL sur le NASH score. Le gain pondéral était un événement indésirable de la PIO
Leuschner, 2010 [96]	AUDC 23-28 mg/kg, 95 ; PL, 91	18 mois	AUDC supérieur au PL uniquement sur l'inflammation lobulaire	Le NASH score disponible seulement chez 69 patients (groupe AUDC) et chez 68 patients (groupe PL)
Zein, 2011 [97]	PTX 400 mg x 3, 26 ; PL, 29	12 mois	Amélioration du NAS supérieure avec la PTX par rapport au PL. Amélioration de la fibrose avec la PTX (non significative)	3 sortis d'étude dans les 2 groupes ; aucune différence dans les critères de jugement secondaires (enzymes hépatiques, apoptose, cytokines)
Lavine, 2011 [98] Étude TONIC	Étude pédiatrique Vit. E 800 UI, 57 ; MET 1 g, 57 ; PL, 58	96 semaines	Amélioration du score NAS dans tous les groupes. Pas d'effet bénéfique observé sur les aminotransférases avec la Vit. E ou la MET en comparaison au PL	L'histologie était un critère de jugement secondaire
Neuschwander-Tetri, 2015 [99] Étude FLINT	AO 25 mg, 141 ; PL 142 Arrêt de l'étude pour supériorité : AO, 102 ; PL, 98	72 semaines	Arrêt précoce pour efficacité : amélioration histologique (stéatose, inflammation lobulaire, ballonnisation, fibrose) chez 45 % des patients dans le groupe AO vs 21 % dans le groupe PL	Augmentation du taux de LDL -cholestérol et prurit chez 23 % des patients traités par AO (quelquefois intense, généralisé et/ou perturbant les activités quotidiennes)
Valenti, 2014 [100]	NASH avec ferritine élevée ou surcharge en fer. Saignée + mode de vie, 21 ; mode de vie, 17	2 ans	Amélioration significative du NAFLD activité score (critère de jugement principal). L'histologie était un critère secondaire	Biopsies au cours du suivi seulement chez 19 patients
Takeshita, 2014 [101]	EZE 10 mg/jour, 17 ; PL, 15	6 mois	Arrêt prématuré de EZE pour la survenue d'événements indésirables (augmentation de l'HbA1c). Amélioration modeste du stade et de la ballonnisation dans la NAFLD	Histologie disponible au cours du suivi seulement chez 16 patients du groupe EZE et 12 patients du groupe PL (critère de jugement secondaire). Profil lipidique et expression des gènes suggérant une altération de l'oxydation des acides gras à chaîne longue
Sanyal 2014 [102]	AEP-E 1,8 g, 82 ; AEP-E 2,7 g, 86 ; PL, 75	12 mois	Dans les bras de traitement, 40 %, 37 % et 35,9 % des patients ont atteint le critère de jugement principal (NAFLD activité score ≤ 3 , pas d'aggravation de la fibrose)	Aucun effet significatif sur les enzymes hépatiques, l'insulinorésistance, l'adiponectine, la kératine 18, la protéine C-réactive de haute sensibilité ou l'acide hyaluronique
Loomba, 2015 [103] Étude MOZART	EZE 10 mg, 25 ; PL, 25	24 semaines	EZE n'est pas supérieur au PL sur le contenu hépatique en graisses (critère de jugement principal, évaluation par IRM)	Aucune différence sur l'histologie ni sur la dureté hépatique mesurée en RM (critères de jugement secondaires)
Argo, 2015 [104]	PUFA n-3 3 g, 17 ; PL, 17	1 an	Les PUFAs ne sont pas supérieurs au PL sur la réduction du score NAS ≥ 2 points sans progression de la fibrose	Les PUFAs entraînaient une réduction du contenu hépatique en graisses en utilisant de multiples mesures, indépendamment de la perte pondérale
Armstrong, 2015 [105] Programme LEAN	LIRA 1,8 mg, 26 ; PL, 26	48 semaines (extension jusqu'à 72 semaines)	Régression de la NASH significativement plus importante dans le groupe LIRA (39 % vs 9 % dans le groupe PL)	Régression de la NASH, absence d'aggravation de la fibrose comme critère de jugement principal (biopsies de suivi disponibles dans 23 + 22 cas)

C, groupe contrôle (témoin) ; TCC, thérapie cognitivo-comportementale ; E, bras expérimental ; AEP, acide eicosapentaénoïque ; EZE, ézétimibe ; HbA1c, hémoglobine glyquée ; LIRA, liraglutide ; MET, metformine ; RM, résonance magnétique ; IRM, imagerie par résonance magnétique ; NAS, NAFLD activité score ; AO, acide obéticholique ; ORL, orlistat ; PIO, pioglitazone ; PL, placebo ; PTX, pentoxifylline ; PUFAs, acides gras polyinsaturés ; RSG, rosiglitazone

Tableau 5. Éléments de l'approche complète du mode de vie dans le traitement de la NAFLD.

Domaine	Intervention suggérée	État des connaissances dans la littérature
Restriction énergétique	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de 500-1 000 Kcal pour obtenir une perte pondérale de 500-1 000 g/semaine 	La restriction calorique entraîne une perte de poids et la réduction de la graisse dans le foie, indépendamment de la composition en macronutriments de l'alimentation [107]
	<ul style="list-style-type: none"> Objectif cible de la perte pondérale totale 7 %-10 % 	Une intervention intensive sur le mode de vie pendant 12 mois avec une perte pondérale moyenne de 8 % entraîne une réduction significative de la stéatose hépatique [108]
	<ul style="list-style-type: none"> Approche d'entretien à long terme, en associant une activité physique selon les principes de la thérapie cognitivo-comportementale 	La graisse hépatique augmente parallèlement avec la reprise de la graisse corporelle totale mais la plupart des effets bénéfiques métaboliques sont maintenus et la progression vers un DT2 est retardée [109]
Composition en macronutriments	<ul style="list-style-type: none"> Consommation faible à modérée de matières grasses et consommation faible à modérée de glucides Régime cétogène pauvre en glucides ou hyper-protéiné 	Le respect d'une alimentation de type méditerranéen entraîne une réduction de la graisse hépatique mesurée par ¹ H-SRM comparativement à une alimentation riche en glucides/faible en matières grasses dans une comparaison en cross-over [110,111]
Consommation de fructose	<ul style="list-style-type: none"> Éviter les boissons et aliments contenant du fructose 	Il a été rapporté dans la population générale une association entre une consommation à haute teneur en fructose et la NAFLD [9]
Consommation d'alcool	<ul style="list-style-type: none"> Respecter de façon stricte une consommation d'alcool en dessous des seuils considérés à risque (30 g chez l'homme et 20 g chez la femme) 	Dans les études épidémiologiques, une consommation modérée d'alcool (c'est-à-dire le vin) inférieure au seuil à risque est associée à une prévalence plus faible de la NAFLD, de la NASH et même à un stade histologique de fibrose moins élevé [112-114]. Une abstinence totale est obligatoire en cas de NASH parvenue au stade de cirrhose afin de réduire le risque de développement d'un CHC [115].
Consommation de café	<ul style="list-style-type: none"> Aucune restriction en rapport avec le foie 	Effet protecteur dans la NAFLD et dans les maladies hépatiques d'autres étiologies, réduisant la sévérité histologique et le développement ultérieur de complications hépatiques [116].
Exercice/Activité physique	<ul style="list-style-type: none"> Les activités physiques d'aérobie d'intensité modérée pendant 150-200 min/semaines réparties en 3-5 séances sont généralement préférées (marche rapide, vélo d'appartement) L'exercice de résistance est également efficace et améliore la condition physique du système musculo-squelettique, avec des effets sur les facteurs de risque métaboliques. Des taux élevés d'inactivité – favorisant la fatigue et la somnolence diurne diminuent l'observance à l'exercice. 	L'activité physique suit une relation dose-effet ; une activité physique dynamique (course) plutôt qu'une activité physique modérée (marche rapide) entraîne un plein bénéfice y compris pour la NASH et la fibrose [110,117,118]. Tout engagement dans une activité physique ou augmentation par rapport à une activité antérieure est toujours préférable à l'inactivité continue.

des facteurs de risque classiques. Inversement, le dépistage de la NAFLD doit être réalisé chez les patients à risque élevé de MCV. Une association entre la valeur sérique de la γ -glutamyl-transférase (GGT) et l'incidence de la MCV a été prospectivement établie même si elle est insuffisante pour permettre de définir des protocoles de suivi. Il est important de souligner que la MCV et les facteurs de risque métaboliques sont également rapportés chez les adolescents et les enfants présentant une NAFLD [76].

Recommandations

- Les complications cardiovasculaires conditionnent fréquemment l'évolution de la NAFLD et un bilan complet cardiovasculaire est obligatoire chez toutes les personnes, au minimum par une évaluation détaillée des facteurs de risque (A1).

Le carcinome hépatocellulaire

Les études épidémiologiques à grande échelle ont souvent démontré une association entre obésité et DT2 et risque de CHC et le développement du CHC a également été rapporté dans la cirrhose cryptogénétique/liée à la NAFLD. L'incidence cumulative du CHC associé à la NAFLD (supérieure à > 10 fois dans le DT2 et l'obésité) varie en fonction de la population étudiée (étude de population, histoire naturelle vs cohortes de patients avec/sans fibrose ou cirrhose) de 7,6 % à 5 ans chez les personnes ayant une fibrose avancée ou une cirrhose à seulement 0,25 % dans une plus grande série de patients suivis pendant 5,6 ans [77].

Au moment du diagnostic, les patients présentant un CHC sur une NAFLD sont plus âgés que ceux présentant un CHC développé sur une maladie hépatique d'une autre étiologie, ont plus de comorbidités extra-hépatiques mais ont une prévalence plus faible de la cirrhose (seulement 2/3 des cas) (Tableau 5 Supplémentaire). Cependant, le CHC sur une NAFLD peut être

Recommandations de Pratique Clinique

diagnostiqué à des stades avancés parce que leur surveillance est moins systématique et les patients reçoivent moins de traitements. Il a été rapporté des données contradictoires sur la survie. À l'heure actuelle, la NAFLD est devenue la deuxième indication de transplantation hépatique pour CHC aux États-Unis [78].

Une surveillance systématique est impraticable au regard du grand nombre de cas de NAFLD à risque de développer un CHC. Le polymorphisme rs738409 C > G de *PNPLA3* a été associé à une augmentation du risque de CHC et pourrait permettre de stratifier les patients à risque de CHC pour orienter la surveillance dans la NAFLD mais cela n'a pas encore été considéré comme coût-efficace (Tableau 1 Supplémentaire).

Recommandations

- Aucune recommandation ne peut être faite sur le rythme de surveillance et sur son rapport coût-efficacité malgré les données suivantes : la NAFLD est un facteur de risque de CHC ; le CHC peut se développer sur un foie pré-cirrhotique ; le risque de développer un CHC est davantage augmenté en cas de polymorphisme rs738409 C > G de *PNPLA3* (B1).

Autres atteintes extra-hépatiques

La maladie rénale chronique (MRC) peut être observée chez 20 %-50 % des patients qui présentent une NAFLD, tout particulièrement chez les patients atteints d'une NASH prouvée histologiquement [79]. La NAFLD définie en US expose à un risque ajusté de 1,5 à 2 fois de survenue d'une MRC dans le diabète de type 1 [80].

La NAFLD est aussi associée au cancer colorectal [81], à la maladie osseuse métabolique (déficit en vitamine D, ostéoporose) [62,82] et à de rares maladies métaboliques (lipodystrophies, maladies du stockage du collagène).

Traitement

Rationnel. Un traitement efficace de la NASH doit améliorer le pronostic, c'est-à-dire diminuer la mortalité liée à la NASH et réduire la progression vers la cirrhose ou le CHC. La résolution des lésions histologiques définissant la NASH est maintenant acceptée comme un critère de jugement indirect, en particulier dans les études cliniques. Il y a peu d'études contrôlées et randomisées (ECRs) bien conduites qui ont pris, comme critères principaux de jugement, l'amélioration/la régression de l'activité nécrotico-inflammatoire et/ou de la fibrose [83-105] (Tableau 4).

Régime alimentaire et changements des habitudes de vie

Rationnel. Les données épidémiologiques suggèrent une association étroite entre un mode de vie malsain et le développement d'une NAFLD [106], rendant obligatoire la correction des habitudes de vie chez tous les patients (Tableau 5). Il est important de souligner qu'une consommation alcoolique quotidienne jusqu'à 30 g (homme) ou 20 g (femme) est insuffisante pour induire une stéatose alcoolique et pourrait même avoir un effet protecteur contre le développement de la NAFLD, de la NASH et de la fibrose par rapport à une abstinence totale.

Une perte pondérale relativement modeste réduit la quantité de graisses dans le foie et améliore l'insulinorésistance hépatique [119]. Dans une ECR pilote évaluant une thérapie cognitivo-comportementale, une intervention sur le mode de vie aboutissait à une perte pondérale plus importante, à une résolution plus fréquente de la NASH et à une réduction limite supérieure ($p = 0,05$) du score NAS [93]. Dans l'analyse post-hoc, une perte pondérale $\geq 7\%$ était associée à une amélioration histologique. Dans une étude non contrôlée de 12 mois sur 261 biopsies appariées, une modeste perte pondérale induite par les habitudes de vie était associée à une régression de la NASH (25 % de tous les cas) sans aggravation de la fibrose [120].

Les approches pragmatiques combinant restriction alimentaire et augmentation progressive des exercices physiques de type aérobie/de résistance [121] sont préférées et doivent être adaptées au cas par cas. Il n'existe pas de données disponibles sur leurs effets à long terme sur l'histoire naturelle de la NAFLD.

Recommandations

- Il est recommandé dans la NAFLD de mettre en place des programmes structurés visant à modifier les habitudes de vie orientés vers un régime alimentaire sain et la pratique d'une activité physique (C2).
- Les patients sans NASH ou fibrose doivent bénéficier uniquement de conseils sur une alimentation saine et sur l'intérêt de la pratique d'une activité physique et ne doivent pas recevoir un traitement médical pour la pathologie hépatique (B2).
- Chez les patients obèses ou en surpoids ayant une NAFLD, une perte de poids de l'ordre de 7 %-10 % est l'objectif cible à atteindre avec la plupart des interventions visant à modifier le mode de vie et entraîne une amélioration des enzymes hépatiques et de l'histologie (B1).
- Les recommandations diététiques doivent intégrer à la fois la restriction énergétique et l'exclusion des composants favorisant la NAFLD (produits alimentaires transformés, alimentation et boissons avec une haute teneur ajoutée en fructose). La composition en macronutriments doit être adaptée en fonction du régime méditerranéen (B1).
- Les exercices physiques de type aérobie et de résistance réduisent efficacement la quantité de graisses dans le foie. Le choix de l'entraînement doit être adapté en fonction des préférences des patients afin que cette activité physique soit poursuivie sur le long terme (B2).

Traitement médical

Rationnel. Le traitement médical est indiqué en cas de forme progressive de NASH (fibrose en pont et cirrhose) mais aussi en cas de NASH à un stade précoce avec un risque accru de progression de la fibrose (âge > 50 ans ; diabète, SMet, élévation des ALAT [122]) ou en cas de forme active de NASH avec une activité nécrotico-inflammatoire importante [123]. Aucun médicament n'a actuellement été évalué dans des études de phase 3 et aucun n'a été approuvé dans le traitement de la NASH par les autorités régulatrices. Aussi, aucun traitement spécifique ne peut être fermement recommandé et tout traitement médical sera prescrit hors indication (pour les revues voir [124-126], Tableau 4). La tolérance et la sécurité sont des prérequis essentiels du

traitement médical en raison des nombreuses comorbidités associées à la NASH et aux polymédications qui sont une source potentielle d'interactions médicamenteuses.

Médicaments insulinosensibilisants

Les preuves démontrant l'efficacité histologique de la metformine dans la NASH sont rares [84,90,92]. L'effet de la metformine sur la graisse hépatique est faible en raison de son incapacité à restaurer à court terme les taux sériques d'adiponectine [127]. Certaines données précliniques suggèrent une activité anti-tumorale de la metformine dans le cancer du foie [128] mais la démonstration d'une réduction des taux de CHC chez l'homme ne repose que sur des études rétrospectives [129] et reste insuffisante pour proposer des recommandations fondées sur des preuves (« *evidence-based* »).

Les thiazolidinediones sont des agonistes de PPAR γ (*peroxisome proliferator-activated receptor*) avec des effets insulinosensibilisants. L'étude PIVENS a comparé une faible dose de pioglitazone à la vitamine E et à un placebo pendant 2 ans chez des patients sans diabète déclaré. Cette étude a montré que la pioglitazone améliorait tous les paramètres histologiques (à l'exception de la fibrose) et permettait d'obtenir plus souvent une régression de la NASH par rapport au placebo [95]. Le bénéfice histologique coïncidait avec une amélioration des ALAT et une correction partielle de l'IR. Deux ECRs plus petites et de courte durée ont rapporté des résultats tout à fait comparables [85,89]. Un traitement prolongé par rosiglitazone, jusqu'à une durée de 2 ans, n'avait pas entraîné davantage d'amélioration histologique [88,94], mais cela n'avait pas été formellement vérifié avec la pioglitazone. Les événements indésirables des glitazones qui suscitent des inquiétudes sont : le gain de poids corporel, les fractures osseuses chez les femmes et, plus rarement, une insuffisance cardiaque congestive. Malgré le profil de tolérance et de sécurité, la pioglitazone peut être utilisée chez des patients sélectionnés avec une NASH, particulièrement chez les patients présentant un diabète de type 2 chez lesquels la molécule a obtenu une autorisation de mise sur le marché.

Les incrétinomimétiques agissant sur l'interaction glucose-insuline ont montré des résultats favorables sur les enzymes hépatiques dans les études pré-commercialisation [130]. Une petite étude pilote évaluant des injections quotidiennes de liraglutide a montré une régression histologique de la NASH sans aggravation de la fibrose [105].

Antioxydants, cytoprotecteurs et hypolipémifiants

Dans l'étude PIVENS, le traitement par la vitamine E (800 UI/jour) entraînait une amélioration de la stéatose, de l'inflammation et de la ballonnisation et une régression de la NASH chez 36 % des patients (21 % dans le groupe témoin) [95]. Il a été observé une association entre la réduction des ALAT et l'amélioration histologique ; aussi, les patients sans réponse histologique ne présentaient pas de réduction des ALAT [131]. Dans l'étude TONIC conduite dans la forme pédiatrique de la NASH [98], le traitement par la vitamine E n'entraînait pas de réduction des aminotransférases ni de la stéatose ni de l'inflammation mais améliorait la ballonnisation et doublait la clairance des lésions de NASH par rapport au placebo. Ces résultats sont contradictoires avec ceux des études précédentes qui étaient, pour la plupart,

négatives à la fois chez les adultes et chez les enfants. Il est nécessaire de souligner les inquiétudes relatives à la sécurité d'un traitement prolongé par la vitamine E, principalement l'augmentation de la mortalité globale [132], du risque d'accident vasculaire hémorragique [133] et du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50 ans [134]. La vitamine E peut être utilisée chez les patients atteints d'une NASH non parvenue au stade de cirrhose et non diabétiques mais d'autres études sont nécessaires avant que des recommandations fermes puissent être proposées.

Plusieurs ECRs ont évalué un traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) à des posologies différentes et pendant des durées de traitement pouvant aller jusqu'à 2 ans et ont démontré quelques améliorations biochimiques sous ce traitement mais sans amélioration histologique [83,87,96].

L'acide obéticholique, un agoniste synthétique du récepteur farnésioïde X, améliorait l'IR dans le DT2 [135]. Dans l'étude de phase IIb FLINT, un traitement de 72 semaines avec l'acide obéticholique chez les patients non cirrhotiques présentant une NASH améliorait toutes les lésions de NASH y compris la fibrose [99]. Les principaux problèmes en termes de tolérance et de sécurité étaient une augmentation du taux de LDL (lipoprotéines de basse densité)-cholestérol et un prurit.

Les données préliminaires issues de petites études ou d'études non contrôlées ont suggéré que les acides gras polyinsaturés *n*-3 (PUFAs) pouvaient réduire la quantité de graisses dans le foie [136] mais deux études évaluant l'efficacité des PUFAs sur des critères histologiques étaient négatives [102,104]. Les données disponibles sur la pentoxifylline et orlistat sont limitées ou non concluantes [86,91,97]. En outre, les données sur les hypolipémifiants sont insuffisantes ; les études récentes évaluant un traitement par ézétimibe étaient négatives [101,103] et les statines n'ont pas été suffisamment évaluées. Leur utilisation dans la NAFLD ne pose pas de problème de tolérance et n'augmente pas le risque d'hépatotoxicité et peut même réduire de manière significative les aminotransférases [137].

Des agents prometteurs aux propriétés anti-inflammatoires, anti-fibrosantes ou insulinosensibilisantes (doubles agonistes de PPAR α/δ , récepteur des chimiokines [CCR] 2/CCR5 antagonistes et acides gras/acides biliaires conjugués) et agents anti-fibrosants (anticorps monoclonaux [Anti-LOXL2] (anti-lysyl oxidase-like) ont également été évalués dans les ECRs en phase tardive dans la NASH.

Recommandations

- Le traitement médical doit être réservé aux patients présentant une NASH, en particulier ceux ayant une fibrose significative (stade de fibrose F2 et plus). Les patients souffrant d'une maladie moins sévère mais avec un risque élevé de progression de la maladie (c'est-à-dire avec un diabète, un SMet, une augmentation persistante des ALAT, une importante activité nécrotico-inflammatoire) peuvent aussi bénéficier d'un traitement médical pour prévenir la progression de la maladie (**B1**).
- Bien qu'aucune recommandation ferme ne puisse être faite, la pioglitazone (molécule avec le plus de données d'efficacité disponibles mais prescription non approuvée en dehors de l'indication du DT2) ou la vitamine E (meilleure tolérance et sécurité à court terme) ou leur combinaison peuvent être utilisées dans la NASH (**B2**).

Recommandations de Pratique Clinique

- La durée optimale du traitement n'est pas connue ; chez les patients ayant une augmentation initiale des ALAT, le traitement doit être interrompu en l'absence de réduction des aminotransférases après 6 mois de traitement ; chez les patients ayant des valeurs initiales normales des ALAT, aucune recommandation ne peut être faite (C2).
- Les statines peuvent être utilisées en toute confiance pour réduire le taux de LDL-cholestérol et prévenir le risque cardiovasculaire sans bénéfice ou dommage hépatique. De même, les acides gras polyinsaturés *n*-3 réduisent à la fois les lipides dans le foie et dans le sang, mais nous ne disposons pas de données pour appuyer leur utilisation spécifique dans la NASH (B1).

Déplétion en fer

L'accumulation hépatique en fer est associée à une IR et la déplétion en fer améliore l'IR [138]. Dans la NAFLD, les taux de ferritine sont fréquemment élevés avec une saturation de la transferrine variable, indépendamment des polymorphismes génétiques de l'hémochromatose familiale. Chez ces patients, un programme de saignées pour réduire la quantité de fer à une valeur proche de la carence en fer améliorerait le score NAS sans aggravation de la fibrose [100], mais il est nécessaire de disposer de données supplémentaires.

Forme pédiatrique de la NAFLD

Chez les enfants, le régime alimentaire et l'exercice physique réduisent la stéatose, mais n'ont pas d'impact sur la ballonnisation ni l'inflammation ni la fibrose [139]. Bien que des médicaments comme la vitamine E et la metformine et des compléments alimentaires incluant des probiotiques et l'acide docosahéxaénoïque aient montré des effets bénéfiques sur la ballonnisation, la stéatose et l'inflammation, les lésions de fibrose sont réfractaires au traitement [140] et l'évolution à long terme de la forme pédiatrique de la NASH reste défavorable [141].

Recommandations

Le régime alimentaire et l'activité physique améliorent la stéatose et l'inflammation hépatique dans la forme pédiatrique de la NASH, mais n'ont jamais démontré aucun effet bénéfique sur la fibrose. Aucun traitement médical avec un bon profil de tolérance n'a démontré son efficacité sur la fibrose dans la forme pédiatrique de la NAFLD (B1)

Chirurgie bariatrique (métabolique)

Chez les patients qui ne répondent pas aux modifications des habitudes de vie et au traitement médicamenteux, la chirurgie bariatrique est une option pour réduire le poids corporel et les complications métaboliques avec des résultats stables à long terme [142]. Les marqueurs indirects indiquent que la chirurgie bariatrique est efficace sur l'atteinte hépatique associée à la NAFLD et les premières données démontrent une amélioration de l'activité nécrotico-inflammatoire et de la fibrose [143]. Une récente étude de cohorte avec un suivi d'un an a confirmé que la perte de poids associée à la chirurgie bariatrique entraînait une

régression de la NASH chez 85 % des patients et une amélioration de la fibrose chez 34 % des patients [144], mais les bénéfices possibles doivent être mis en balance avec les complications péri-/postopératoires. Il n'y a pas de données solides disponibles sur les effets comparatifs des différentes interventions bariatriques sur le contenu en graisses dans le foie.

Recommandations

- En améliorant l'obésité et le diabète, la chirurgie bariatrique (métabolique) diminue la quantité de graisse dans le foie et réduit très probablement la progression de la NASH ; des données prospectives ont montré une amélioration de toutes les lésions histologiques de la NASH y compris la fibrose (B1).

Transplantation hépatique

La cirrhose associée à la NAFLD fait partie des trois premières indications de transplantation hépatique. La survie à 3 ans et à 5 ans n'est pas différente chez les patients avec NAFLD vs sans NAFLD ; la NAFLD entraîne un risque élevé de décès par complications cardiovasculaires et par sepsis, mais un risque faible de dysfonction du greffon [145,146]. La mortalité globale est associée à l'IMC et au diabète avec 50 % des patients ayant un IMC > 35 kg/m² décédant dans l'année de la transplantation hépatique [147]. L'échec de la transplantation (10 % et 45 % à 10 ans et à 20 ans, respectivement [148]) est rarement associé à une récurrence d'une cirrhose d'origine métabolique (NASH) chez les patients obèses (≈ 2 %) [146].

Recommandations

- La transplantation hépatique est indiquée chez les patients avec une NASH parvenue au stade terminal de la maladie (« end-stage ») avec une survie globale comparable à celle des autres indications en dépit d'une mortalité cardiovasculaire supérieure. Les patients atteints d'une NASH présentant une insuffisance hépatique et/ou un CHC sont des candidats à la transplantation hépatique (A1).

Conflits d'intérêts

Giulio Marchesini déclare qu'il n'a rien à déclarer en termes de financement ou de conflits d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Christopher Day déclare qu'il a été consultant/conseiller pour Abbott Laboratories et Genfit et a réalisé des conférences sponsorisées pour Abbott Laboratories.

Jean-François Dufour déclare qu'il a été consultant/conseiller pour Intercept et Genfit.

Ali Canbay déclare qu'il n'a rien à déclarer en termes de financement ou de conflits d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Valerio Nobili déclare qu'il n'a rien à déclarer en termes de financement ou de conflits d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Vlad Ratziu déclare qu'il a été consultant/conseiller pour Genfit et a participé à des comités consultatifs pour Gilead, Genfit, Roche et Galmed Pharmaceuticals.

Herbert Tilg déclare qu'il n'a rien à déclarer en termes de financement ou de conflits d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Michael Roden a reçu un financement pour la recherche et a été impliqué dans des études cliniques de Boehringer Ingelheim, Novartis Pharma et Sanofi-Aventis Germany. Il a été consultant/conseiller pour GI Dynamics, Sanofi-Aventis Germany and Merck & Co. Inc. Il a réalisé des conférences sponsorisées pour Eli Lilly et Novo Nordisk.

Amalia Gastaldelli a reçu un financement pour la recherche de Amylin-BMS-AstraZeneca et a été consultant/conseiller pour Roche, Eli-Lilly et Sanofi-Aventis.

Hannele Yki-Järvinen déclare qu'il n'a rien à déclarer en termes de financement ou de conflits d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Fritz Schick déclare qu'il n'a rien à déclarer en termes de financement ou de conflits d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Roberto Vettor déclare qu'il a été consultant/conseiller et qu'il a reçu des subventions/soutiens pour la recherche de Sanofi-Aventis. Il a réalisé des conférences sponsorisées pour Novo Nordisk, Sanofi-Aventis et AstraZeneca.

Gema Frühbeck déclare être dans le comité consultatif NovoNordisk Obesity Scientific Communication Global Advisory Board.

Lisbeth Mathus-Vliegen qu'elle n'a rien à déclarer en termes de financement ou de conflits d'intérêts en lien avec ce manuscrit.

Remerciements

Nous tenons à remercier les « réviseurs » de ces Recommandations de Pratique Clinique pour leur temps et leur révision critique : Professeur Elisabetta Bugianesi (Department of Medical Sciences, University of Turin, Turin, Italy), Professor Helena Cortez-Pinto (Unidade de Nutrição e Metabolismo, Faculdade de Medicina de Lisboa, Lisbon, Portugal) et Dr Stephen Harrison (Brooke Army Medical Center, San Antonio, Texas, USA).

Données supplémentaires

Les données supplémentaires associées à cet article sont disponibles sur la version en ligne sur <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>

Références

- Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372–384.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F, Croce LS, Brandi G, Sasso F, et al. Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000;132:112–117.
- Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:274–285.
- Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B, et al. Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine* 2012;91:319–327.
- Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, Vanni E, et al. Risk of severe liver disease in NAFLD with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008;48:792–798.
- Marchesini G, Mazzotti A. NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol* 2015;62:15–17.
- Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver

- Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005–2023.
- Barrera F, George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:91–112.
- Chiu S, Sievenpiper JL, de Souza RJ, Cozma AI, Mirrahimi A, Carleton AJ, et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr* 2014;68:416–423.
- Gerber L, Otgonsuren M, Mishra A, Escheik C, Bireddinc A, Stepanova M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:772–781.
- Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:330–344.
- Valenti L, Al-Serri A, Daly AK, Galmozzi E, Rametta R, Dongiovanni P, et al. Homozygosity for the patatin-like phospholipase-3/adiponutrin I148M polymorphism influences liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1209–1217.
- Liu YL, Patman GL, Leathart JB, Piguet AC, Burt AD, Dufour JF, et al. Carriage of the PNPLA3 rs738409 C>G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;61:75–81.
- Liu YL, Reeves HL, Burt AD, Tiniakos D, McPherson S, Leathart JB, et al. TM6SF2 rs58542926 influences hepatic fibrosis progression in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nat Commun* 2014;5:4309.
- Dongiovanni P, Petta S, Maglio C, Fracanzani AL, Pipitone R, Mozzi E, et al. Transmembrane 6 superfamily member 2 gene variant disentangles nonalcoholic steatohepatitis from cardiovascular disease. *Hepatology* 2015;61:506–514.
- Valenti L, Alisi A, Galmozzi E, Bartuli A, Del Menico B, Alterio A, et al. I148M patatin-like phospholipase domain-containing 3 gene variant and severity of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;52:1274–1280.
- Nobili V, Donati B, Panera N, Vongsakulyanon A, Alisi A, Dallapiccola B, et al. A 4-polymorphism risk score predicts steatohepatitis in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:632–636.
- Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A, Gombert S, Giral P, Bruckert E, et al. Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005;128:1898–1906.
- Kleiner DE, Brunt EM. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis* 2012;32:3–13.
- Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;41:1313–1321.
- Bedossa PFLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;60:565–575.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, Network NCR. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–820.
- Ekstedt M, Hagstrom H, Nasr P, Fredrikson M, Stal P, Kechagias S, 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.
- Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Unalp A, Behling CE, Lavine JE, et al. Portal chronic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a histologic marker of advanced NAFLD-Clinicopathologic correlations from the nonalcoholic steatohepatitis clinical research network. *Hepatology* 2009;49:809–820.
- Alkhouiri N, De Vito R, Alisi A, Yerian L, Lopez R, Feldstein AE, et al. Development and validation of a new histological score for pediatric non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2012;57:1312–1318.
- Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:745–750.
- Fishbein M, Castro F, Cheruku S, Jain S, Webb B, Gleason T, et al. Hepatic MRI for fat quantitation: its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:619–625.
- Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:1114–1122.
- Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V, et al. Performance and limitations of steatosis biomarkers in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1209–1222.

Recommandations de Pratique Clinique

- [31] Machado MV, Cortez-Pinto H. Non-invasive diagnosis of non-alcoholic fatty liver disease. A critical appraisal. *J Hepatol* 2013;58:1007–1019.
- [32] European Association for the Study of the Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237–264.
- [33] Cusi K, Chang Z, Harrison S, Lomonaco R, Bril F, Orsak B, et al. Limited value of plasma cytokeratin-18 as a biomarker for NASH and fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2014;60:167–174.
- [34] Kwok R, Tse YK, Wong GL, Ha Y, Lee AU, Ngu MC, et al. Systematic review with meta-analysis: non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cytokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:254–269.
- [35] Vuppalanchi R, Jain AK, Deppe R, Yates K, Comerford M, Masuoka HC, et al. Relationship between changes in serum levels of keratin 18 and changes in liver histology in children and adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:e2121–e2122.
- [36] Guha IN, Parkes J, Roderick P, Chattopadhyay D, Cross R, Harris S, et al. Noninvasive markers of fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease: validating the European Liver Fibrosis Panel and exploring simple markers. *Hepatology* 2008;47:455–460.
- [37] McPherson S, Anstee QM, Henderson E, Day CP, Burt AD. Are simple noninvasive scoring systems for fibrosis reliable in patients with NAFLD and normal ALT levels? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:652–658.
- [38] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan HL, Le Bail B, et al. Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:454–462.
- [39] Castera L, Foucher J, Bernard PH, Carvalho F, Allaix D, Merrouche W, et al. Pitfalls of liver stiffness measurement: a 5-year prospective study of 13,369 examinations. *Hepatology* 2010;51:828–835.
- [40] Wong VW, Vergniol J, Wong GL, Foucher J, Chan AW, Chermak F, et al. Liver stiffness measurement using XL probe in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1862–1871.
- [41] Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Camma C, Cabibi D, et al. The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2015;35:1566–1573.
- [42] Vajro P, Lenta S, Socha P, Dhawan A, McKiernan P, Baumann U, et al. Diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: position paper of the ESPGHAN Hepatology Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:700–713.
- [43] Nobili V, Svegliati-Baroni G, Alisi A, Miele L, Valenti L, Vajro P. A 360-degree overview of paediatric NAFLD: recent insights. *J Hepatol* 2013;58:1218–1229.
- [44] Gaggini M, Morelli M, Buzzigoli E, DeFronzo RA, Bugianesi E, Gastaldelli A. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and its connection with insulin resistance, dyslipidemia, atherosclerosis and coronary heart disease. *Nutrients* 2013;5:1544–1560.
- [45] Alberti A, Vario A, Ferrari A, Pistis R. Review article: chronic hepatitis C—natural history and cofactors. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:74–78.
- [46] Koliaki C, Szendroedi J, Kaul K, Jelenik T, Nowotny P, Jankowiak F, et al. Adaptation of hepatic mitochondrial function in humans with non-alcoholic fatty liver is lost in steatohepatitis. *Cell Metab* 2015;21:739–746.
- [47] Yki-Jarvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:901–910.
- [48] Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412–419.
- [49] McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62:1148–1155.
- [50] Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, Bedossa P, Lebray P, Poynard T, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59:550–556.
- [51] Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* 2005;42:44–52.
- [52] Frith J, Day CP, Robinson L, Elliott C, Jones DE, Newton JL. Potential strategies to improve uptake of exercise interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2010;52:112–116.
- [53] Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;40:578–584.
- [54] Aron-Wisniewsky 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;56:225–233.
- [55] Gomez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:286–294.
- [56] Chang Y, Ryu S, Suh BS, Yun KE, Kim CW, Cho SI. Impact of BMI on the incidence of metabolic abnormalities in metabolically healthy men. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1187–1194.
- [57] Gomez-Ambrosi J, Catalan V, Rodriguez A, Andrada P, Ramirez B, Ibanez P, et al. Increased cardiometabolic risk factors and inflammation in adipose tissue in obese subjects classified as metabolically healthy. *Diabetes Care* 2014;37:2813–2821.
- [58] Ghouri N, Preiss D, Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data. *Hepatology* 2010;52:1156–1161.
- [59] Gastaldelli A, Cusi K, Pettiti M, Hardies J, Miyazaki Y, Berria R, et al. Relationship between hepatic/visceral fat and hepatic insulin resistance in nondiabetic and type 2 diabetic subjects. *Gastroenterology* 2007;133:496–506.
- [60] Kotronen A, Juurinen L, Hakkarainen A, Westerbacka J, Corner A, Bergholm R, et al. Liver fat is increased in type 2 diabetic patients and underestimated by serum alanine aminotransferase compared with equally obese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008;31:165–169.
- [61] Looma R, Abraham M, Unalp A, Wilson L, Lavine J, Doo E, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012;56:943–951.
- [62] Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014;59:1174–1197.
- [63] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014;37:S14–S80.
- [64] Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Finch J, Chang Z, Kochunov VG, et al. Prevalence of prediabetes and diabetes and metabolic profile of patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Diabetes Care* 2012;35: 873–878.
- [65] Juurinen L, Tiikkainen M, Hakkinen AM, Hakkarainen A, Yki-Jarvinen H. Effects of insulin therapy on liver fat content and hepatic insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;292: E829–E835.
- [66] Llauro G, Sevastianova K, Sadevirta S, Hakkarainen A, Lundbom N, Orho-Melander M, et al. Liver fat content and hepatic insulin sensitivity in overweight patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:607–616.
- [67] Anderwald C, Bernroider E, Krssak M, Stingl H, Brehm A, Bischof MG, et al. Effects of insulin treatment in type 2 diabetic patients on intracellular lipid content in liver and skeletal muscle. *Diabetes* 2002;51:3025–3032.
- [68] Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Looma R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:643–654, e641–e649; quiz e639–e640.
- [69] Haflidadottir S, Jonasson JG, Norland H, Einarsdottir SO, Kleiner DE, Lund SH, et al. Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol* 2014;14:166.
- [70] Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology* 2013;57:1357–1365.
- [71] Schwimmer JB, Behling C, Newbury R, Deutsch R, Nievergelt C, Schork NJ, et al. Histopathology of pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005;42:641–649.
- [72] Oni ET, Agatston AS, Blaha MJ, Fialkow J, Cury R, Sposito A, et al. A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis* 2013;230:258–267.
- [73] Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–1350.
- [74] Bhatia LS, Curzen NP, Calder PC, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? *Eur Heart J* 2012;33:1190–1200.
- [75] Calori G, Lattuada G, Ragogna F, Garancini MP, Crosignani P, Villa M, et al. Fatty liver index and mortality: the Cremona study in the 15th year of follow-up. *Hepatology* 2011;54:145–152.
- [76] Pacifico L, Chiesa C, Anania C, De Merulis A, Osborn JF, Romaggioli S, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the heart in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014;20:9055–9071.
- [77] Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol* 2014;60:110–117.
- [78] Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S.. *Hepatology* 2014;59:2188–2195.

- [79] 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: e1001680.
- [80] Targher G, Bertolini L, Chonchol M, Rodella S, Zoppini G, Lippi G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased prevalence of chronic kidney disease and retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2010;53:1341–1348.
- [81] Kim NH, Park J, Kim SH, Kim YH, Kim DH, Cho GY, et al. Non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome and subclinical cardiovascular changes in the general population. *Heart* 2014;100:938–943.
- [82] Hazlehurst JM, Tomlinson JW. Non-alcoholic fatty liver disease in common endocrine disorders. *Eur J Endocrinol* 2013;169:R27–R37.
- [83] Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770–778.
- [84] Bugianesi E, Gentilecore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082–1090.
- [85] Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297–2307.
- [86] Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:639–644.
- [87] Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537–1543.
- [88] Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008;135:100–110.
- [89] Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135: 1176–1184.
- [90] Haukeland JW, Konopski Z, Eggesbo HB, von Volkman HL, Raschpichler G, Bjor K, et al. Metformin in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:853–860.
- [91] Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA. Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009;49:80–86.
- [92] Shields WW, Thompson KE, Grice GA, Harrison SA, Coyle WJ. The effect of metformin and standard therapy versus standard therapy alone in nondiabetic patients with insulin resistance and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a pilot trial. *Therap Adv Gastroenterol* 2009;2:157–163.
- [93] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–129.
- [94] Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis: results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010;51:445–453.
- [95] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–1685.
- [96] Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472–479.
- [97] Zein CO, Yerian LM, Gogate P, Lopez R, Kirwan JP, Feldstein AE, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610–1619.
- [98] Lavine JE, Schwimmer JB, Van Natta ML, Molleston JP, Murray KF, Rosenthal P, et al. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1659–1668.
- [99] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956–965.
- [100] Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E, et al. A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol* 2014;20:3002–3010.
- [101] Takeshita Y, Takamura T, Honda M, Kita Y, Zen Y, Kato K, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2014;57:878–890.
- [102] Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier MEPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147:e371.
- [103] Loomba R, Sirlin CB, Ang B, Bettencourt R, Jain R, Salotti J, et al. Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015;61:1239–1250.
- [104] Argo CK, Patrie JT, Lackner C, Henry TD, de Lange EE, Weltman AL, et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol* 2015;62:190–197.
- [105] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015, [ePub Nov 19].
- [106] Zelber-Sagi S, Ratziu V, Oren R. Nutrition and physical activity in NAFLD: an overview of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol* 2011;17:3377–3389.
- [107] Boden G. High-or low-carbohydrate diets: which is better for weight loss, insulin resistance, and fatty livers? *Gastroenterology* 2009;136: 1490–1492.
- [108] Lazo M, Solga SF, Horska A, Bonekamp S, Diehl AM, Brancati FL, et al. Effect of a 12-month intensive lifestyle intervention on hepatic steatosis in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:2156–2163.
- [109] Perreault L, Pan Q, Mather KJ, Watson KE, Hamman RF, Kahn SE. Effect of regression from prediabetes to normal glucose regulation on long-term reduction in diabetes risk: results from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2012;379:2243–2251.
- [110] Thoma C, Day CP, Trenell MI. Lifestyle interventions for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease in adults: a systematic review. *J Hepatol* 2012;56:255–266.
- [111] Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, et al. The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2013;59:138–143.
- [112] Liangpunsakul S, Chalasani N. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *Am J Gastroenterol* 2012;107:976–978.
- [113] Kwon HK, Greenon JK, Conjeevaram HS. Effect of lifetime alcohol consumption on the histological severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int* 2014;34:129–135.
- [114] Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384–391.
- [115] Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:1972–1978.
- [116] Saab S, Mallam D, Cox 2nd GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014;34:495–504.
- [117] Keating SE, Hackett DA, George J, Johnson NA. Exercise and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;57:157–166.
- [118] Bacchi E, Negri C, Targher G, Faccioli N, Lanza M, Zoppini G, et al. Both resistance training and aerobic training reduce hepatic fat content in type 2 diabetic subjects with nonalcoholic fatty liver disease (the RAED2 Randomized Trial). *Hepatology* 2013;58:1287–1295.
- [119] Petersen KF, Dufour S, Befroy D, Lehrke M, Hendler RE, Shulman GI. Reversal of nonalcoholic hepatic steatosis, hepatic insulin resistance, and hyperglycemia by moderate weight reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:603–608.
- [120] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367–378, e5; quiz e14–e15.
- [121] Rodriguez B, Torres DM, Harrison SA. Physical activity: an essential component of lifestyle modification in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:726–731.
- [122] Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol* 2005;42:132–138.
- [123] Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, Dimick-Santos L American Association for the Study of Liver Diseases United States Food and Drug Administration. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases-U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology* 2015;61:1392–1405.

Recommandations de Pratique Clinique

- [124] Younossi ZM, Reyes MJ, Mishra A, Mehta R, Henry L. Systematic review with meta-analysis: non-alcoholic steatohepatitis – A case for personalised treatment based on pathogenic targets. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:3–14.
- [125] Mazzella N, Ricciardi LM, Mazzotti A, Marchesini G. The role of medications for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis* 2014;18:73–89.
- [126] Ratziu V, Goodman Z, Sanyal A. Current efforts and trends in the treatment of NASH. *J Hepatol* 2015;62:S65–S75.
- [127] Tiikkainen M, Hakkinen AM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Effects of rosiglitazone and metformin on liver fat content, hepatic insulin resistance, insulin clearance, and gene expression in adipose tissue in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004;53:2169–2176.
- [128] Bhalla K, Hwang BJ, Dewi RE, Twaddell W, Goloubeva OG, Wong KK, et al. Metformin prevents liver tumorigenesis by inhibiting pathways driving hepatic lipogenesis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012;5:544–552.
- [129] Zhang ZJ, Zheng ZJ, Shi R, Su Q, Jiang Q, Kip KE. Metformin for liver cancer prevention in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2347–2353.
- [130] Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
- [131] Hoofnagle JH, Van Natta ML, Kleiner DE, Clark JM, Kowdley KV, Loomba R, et al. Vitamin E and changes in serum alanine aminotransferase levels in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:134–143.
- [132] Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;297:842–857.
- [133] Schurks M, Glynn RJ, Rist PM, Tzourio C, Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2010;341:c5702.
- [134] Klein EA, Thompson Jr IM, Tangen CM, Crowley JJ, Lucia MS, Goodman PJ, et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2011;306:1549–1556.
- [135] Mudaliar S, Henry RR, Sanyal AJ, Morrow L, Marschall HU, Kipnes M, et al. Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2013;145:e571.
- [136] Parker HM, Johnson NA, Burdon CA, Cohn JS, O'Connor HT, George J. Omega-3 supplementation and non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2012;56:944–951.
- [137] Dongiovanni P, Petta S, Mannisto V, Mancina RM, Pipitone R, Karja V, et al. Statin use and nonalcoholic steatohepatitis in at risk individuals. *J Hepatol* 2015;63:705–712.
- [138] Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Bugianesi E, Marchesini G, Manzini P, et al. Iron depletion by phlebotomy improves insulin resistance in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia: evidence from a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1251–1258.
- [139] Nobili V, Alisi A, Raponi M. Pediatric non-alcoholic fatty liver disease: preventive and therapeutic value of lifestyle intervention. *World J Gastroenterol* 2009;15:6017–6022.
- [140] Mitchel EB, Lavine JE. Review article: the management of paediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1155–1170.
- [141] Feldstein AE, Charatcharoenwitthaya P, Treeprasertsuk S, Benson JT, Enders FB, Angulo P. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease in children: a follow-up study for up to 20 years. *Gut* 2009;58:1538–1544.
- [142] Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes–3-year outcomes. *N Engl J Med* 2014;370:2002–2013.
- [143] Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893–898. Discussion 898–899.
- [144] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of non-alcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149:377–388.
- [145] Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011;141:1249–1253.
- [146] Wang X, Li J, Riaz DR, Shi G, Liu C, Dai Y. Outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:e391.
- [147] Heuer M, Kaiser GM, Kahraman A, Banysch M, Saner FH, Mathe Z, et al. Liver transplantation in nonalcoholic steatohepatitis is associated with high mortality and post-transplant complications: a single-center experience. *Digestion* 2012;86:107–113.
- [148] Sebagh M, Samuel D, Antonini TM, Coilly A, Degli Esposti D, Roche B, et al. Twenty-year protocol liver biopsies: invasive but useful for the management of liver recipients. *J Hepatol* 2012;56:840–847.