

# LA MALADIE HÉPATIQUE STÉATOSIQUE NON ALCOOLIQUE (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease - NAFLD*) EXPLIQUÉE AUX ENDOCRINOLOGUES

par **Benjamin BOUILLET**<sup>1,2</sup>, **Alexia ROULAND**<sup>1,2</sup>, **Bruno VERGES**<sup>1,2</sup>  
et **Jean-Michel PETIT**<sup>1,2</sup> (Dijon)

■ La maladie hépatique stéatosique non alcoolique (NAFLD) est une pathologie très fréquente, puisqu'elle touche environ 25% de la population générale et 60 à 75% des sujets diabétiques de type 2 (DT2) et obèses. Sa forme sévère, la stéatohépatite non alcoolique (NASH), peut s'accompagner de fibrose, qui pourra évoluer vers la cirrhose. La cirrhose est associée à une augmentation de la mortalité et de la morbidité (carcinome hépatocellulaire, insuffisance hépatocellulaire). Malgré ces données, le diagnostic de NAFLD et l'adressage vers l'hépatologue par les endocrinologues restent faibles. Il apparaît donc important de sensibiliser les endocrinologues à la prise en charge de la NAFLD. Comme la fibrose avancée est le facteur prédictif le plus important de mortalité, il est aujourd'hui recommandé de dépister la fibrose de manière systématique, à l'aide d'un test biologique non invasif, le FIB-4, chez tous les sujets obèses, prédiabétiques, DT2 ou avec un syndrome métabolique. En fonction de son résultat, le FIB-4 peut être complété par une mesure non invasive de l'élastométrie hépatique pour préciser le niveau de fibrose. Si le niveau de fibrose est faible, le suivi peut être réalisé par l'endocrinologue, s'il est indéterminé ou élevé le patient devra être adressé à l'hépatologue. Le traitement de la NAFLD repose essentiellement sur la perte de poids et l'activité physique. Chez les sujets DT2, l'utilisation des analogues du GLP-1 et des inhibiteurs SGLT2 devra être considérée en cas de NAFLD.

**Mots-clés :** NAFLD, NASH, fibrose, cirrhose, mortalité, dépistage, obésité, diabète de type 2, FIB-4, élastométrie hépatique.

## I - INTRODUCTION

La stéatopathie métabolique ou maladie hépatique stéatosique non alcoolique (NAFLD, «*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*») correspond à un continuum d'anomalies hépatiques. L'histoire naturelle de la NAFLD débute par une stéatose simple, considérée comme bénigne, qui peut se transformer en stéatohépatite non alcoolique (aussi appelée NASH, «*Non Alcoholic Steato Hepatitis*»), forme plus sévère. En effet, la NASH peut s'accompagner de fibrose qui dans un certain nombre de cas pourra évoluer vers une cirrhose. Les deux principaux risques de la cirrhose sont le carcinome hépatocellulaire et l'insuffisance hépatocellulaire.

La stéatose hépatique est définie par un excès de graisse au sein des hépatocytes, à savoir plus de 5% du poids du foie ou plus de 5% des hépatocytes chargés de gouttelettes lipidiques à l'histologie.

La NASH est définie par l'association d'une stéatose et d'une atteinte inflammatoire -l'hépatite-, qui comprend une infiltration de cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes, polynucléaires neutrophiles) et des signes de souffrance hépatocytaire à type de ballonnisation. La NASH peut être associée à des lésions de fibrose d'intensité variable, qui font la gravité de la maladie. C'est ainsi que seule une analyse histologique grâce à la réalisation d'une biopsie hépatique permet de caractériser de manière précise une NAFLD. Cependant, les contraintes liées à sa réalisation rendent sa généralisation impossible chez l'ensemble des sujets à risque de NAFLD. Il est donc indispensable de bénéficier d'outils non invasifs, fiables et facile d'accès pour caractériser la NAFLD et déterminer le niveau de fibrose.

Malgré une prévalence très importante (*voir ci-dessous*), moins de 5% des sujets avec une NAFLD sont conscients de leur maladie hépatique alors que 38% des sujets avec une hépatite C le sont (1). Une étude réalisée chez 751 médecins aux Etats-Unis, comprenant des médecins généralistes, des endocrinologues et des hépatologues, a montré qu'ils sous-estimaient la prévalence de la NAFLD chez les sujets obèses et diabétiques et qu'ils sous-utilisaient les traitements d'efficacité prouvée dans la NASH (2). Deux études ont également montré que le diagnostic de NAFLD et l'adressage vers l'hépatologue restaient faibles parmi les endocrinologues (2, 3). Il semble donc nécessaire d'améliorer les connaissances des endocrinologues concernant la NAFLD.

Nous verrons au cours de cette revue quels sont les mécanismes physiopathologiques impliqués dans l'apparition de la NAFLD, pourquoi il est important de la dépister, comment la dépister et qui adresser vers l'hépatologue en pratique et comment la prendre en charge sur le plan thérapeutique.

## II - PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement de la NASH est un processus complexe, qui n'est pas entièrement élucidé et qui fait intervenir des facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques qui interagissent entre eux. Les données actuelles de la littérature suggèrent que le développement de la NASH se fait en deux étapes majeures : l'accumulation hépatique de graisses suivie de modifications cellulaires et moléculaires à l'origine de l'inflammation et de la souffrance hépatocytaire.

L'accumulation hépatique de graisses, véritable porte d'entrée dans la NAFLD, se fait principalement sous forme de triglycérides et résulte d'une perturbation de l'équilibre entre les apports hépatiques d'acides gras (AG), la production hépatique en AG et l'utilisation hépatique des AG par oxydation, estérification ou exportation.

### 1 - Aspects physiologiques

Le trafic des AG dans le foie est la combinaison d'un équilibre finement régulé entre leur entrée dans le foie, leur production hépatique et leur externalisation.

**Les apports hépatiques d'AG** sont issus de l'alimentation sous forme de chylomicrons ou de la lipolyse des triglycérides stockés dans le tissu adipeux. En conditions physiologiques, la lipolyse périphérique est inhibée par l'insuline et permet un apport énergétique, en cas de jeûne par exemple.

**La production hépatique d'AG** fait intervenir la lipogenèse *de novo*. Les nombreuses enzymes impliquées dans cette lipogenèse sont sous le contrôle du SREBP1c, un facteur de transcription sensible à l'insuline et de ChREBP, un facteur de transcription sensible au glucose. La lipogenèse *de novo* est également augmentée par la prise de fructose. En effet, le fructose, contrairement au glucose, est presque entièrement capturé par le foie et transformé en lipides, plutôt qu'en glycogène.

**L'utilisation hépatique des AG** peut se faire par  $\beta$ -oxydation mitochondriale. Celle-ci est normalement inhibée par l'insuline (en période post-prandiale) et a lieu en cas de jeûne où elle permet la production d'énergie. L'export des AG se fait principalement par la production hépatique de VLDL, qui seront libérés dans la circulation sanguine.

## 2 - Déterminants de l'apparition et de l'évolution de la NAFLD

- **L'insulinorésistance** apparaît comme un élément majeur dans l'apparition de la NAFLD. Cela explique pourquoi elle est fréquemment rencontrée chez les sujets obèses, avec un syndrome métabolique ou avec un diabète de type 2 (DT2) (4). L'insulinorésistance entraîne une augmentation de la lipolyse périphérique à l'origine d'une libération massive d'AG libres dans la circulation et par conséquent dans le foie. Il a ainsi été démontré que les patients présentant une NAFLD avaient des taux circulants d'AG libres plus importants (5). Ces AG libres vont également participer à l'apparition d'une insulinorésistance musculaire, qui entraîne un défaut de captage du glucose sérique par le système musculaire. Cet excès de glucose circulant est capté par le foie et participe à la formation de lipides intrahépatiques via la lipogenèse *de novo*. La lipogenèse *de novo* est activée par l'excès de glucose circulant, par le fructose circulant et par l'hyperinsulinémie.

L'insulinorésistance entraîne également une augmentation de l'oxydation des AG qui, normalement, est inhibée par l'insuline. L'augmentation de l'oxydation des AG libres pourrait être délétère menant à la formation de radicaux libres, à l'attaque cellulaire et à l'inflammation hépatique caractéristiques de la NASH. En outre, les substrats peuvent participer à la lipogenèse *de novo* par estérification en triglycérides. En compensation de l'augmentation de la lipogenèse *de novo*, l'export est augmenté, notamment via une sécrétion accrue des *Very Low Density Lipoproteins* (VLDL), responsable d'une disponibilité accrue en triglycérides circulants. Néanmoins, il faut savoir que l'insulinorésistance est souvent insuffisante pour expliquer, à elle seule, l'apparition d'une NASH ce qui suggère le rôle de facteurs complémentaires, et que l'amélioration isolée de l'insulinorésistance, par voie médicamenteuse par exemple, ne suffit pas à traiter une NASH.

- **L'inflammation métabolique** est le deuxième déterminant majeur de la NAFLD. Elle est principalement la conséquence de l'hypertrophie du tissu adipeux viscéral. Cette hypertrophie est responsable d'une inflammation locale du tissu adipeux, caractérisée par un enrichissement en cellules inflammatoires (macrophages, lymphocytes et cellules dendritiques), une modification de leur polarisation/activation et une inflammation systématique de bas grade, appelée « inflammation métabolique ». Le tissu adipeux est également responsable de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, comme l'interleukine IL-6, l'IL-1 $\beta$ , l'ostéopontine et d'autres cytokines. Les cytokines sécrétées par le tissu adipeux portent le nom d'adipokines. Les adipokines sont plus d'une centaine et exercent des fonctions variées. Certaines favorisent l'inflammation et l'insulinorésistance (leptine, IL-6, Plasminogen Activator Inhibitor-1 [PAI-1], résistine, ...) et sont augmentées dans la NAFLD.

D'autres, comme l'adiponectine, qui est insulino-sensibilisante, sont diminuées. Les adipokines jouent un rôle important dans le développement de la NASH par leur action sur la fibrogénèse hépatique : la leptine, la résistine et l'ostéopontine sont pro-fibrosantes, alors que l'adiponectine est anti-fibrosante (6).

- **Le terrain génétique** est un déterminant important qui explique la variabilité dans la présentation phénotypique des sujets atteints de NAFLD. L'apparition d'une NAFLD est associée à plusieurs polymorphismes génétiques (7). Le variant rs738409 C>G de la *Patatin-Like Phospholipase domain-containing Protein 3* (PNPLA3) est le plus robuste et le plus répliqué dans différentes cohortes. La protéine normale PNPLA3 a une activité hydrolase des triglycérides et des retinyl esters. Son variant induit une perte de fonction qui conduit à une séquestration des triglycérides et des retinyl esters dans les gouttelettes lipidiques des hépatocytes et des cellules stellaires. Cela induirait des dégâts hépatiques et entraverait la libération de protéines extracellulaires qui sinon empêcheraient le processus de fibrose. Son polymorphisme a été associé à une augmentation du risque de stéatose, de NASH, de fibrose et de carcinome hépatocellulaire dans plusieurs cohortes (8). La protéine *Transmembrane 6 Superfamily Member 2* (TM6SF2) est impliquée dans la physiologie de l'export des VLDL par l'hépatocyte. Le polymorphisme rs58542926 C>T entraîne une perte de fonction qui conduit à une augmentation du contenu hépatique en triglycérides et à une baisse des lipoprotéines circulantes. Le polymorphisme de TM6SF2 a été associé à une augmentation du risque de stéatose, de NASH et de fibrose (8). La protéine *Membrane Bound O-Acyltransferase domain-containing 7* (MBOAT7) est impliquée dans la production du phosphatidylinositol et de l'acide arachidonique. Le variant rs641738 C>T diminue la quantité de protéine MBOAT7 et est associé à une augmentation du risque de NAFLD, de NASH, de fibrose et de carcinome hépatocellulaire (9). Récemment, un polymorphisme protecteur (rs72613567) a été mis en évidence sur le gène HSD17B13 qui code une protéine de la gouttelette lipidique, la *hydroxystéroïde 17-bêta-dehydrogénase 13*. Ce polymorphisme était associé à moins de NAFLD, moins de stéatohépatite et moins de cirrhose (10). De nombreux autres polymorphismes génétiques portant sur des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique ou mitochondrial, la voie de signalisation de l'insuline ou l'activation des cellules stellaires ont été identifiés.

En outre, des travaux suggèrent que des modifications épigénétiques (altérations de la méthylation de l'ADN et des histones, remodelage de la chromatine, modifications des ARN non codants) sont également impliquées dans l'apparition de la NAFLD (6). Leur rôle précis reste à déterminer.

- **Le microbiome intestinal** est le quatrième déterminant majeur de la NAFLD. Différents genres bactériens au niveau du microbiote intestinal ont été associés à la présence d'une NASH (Bactéroïdes) ou d'une fibrose significative (Prevotella) (11, 12). Récemment, l'augmentation de l'ADN bactérien dans le sang a été corrélée à la présence de la fibrose hépatique chez des patients ayant une NAFLD. Cette découverte du « microbiote sanguin » pourrait offrir de nouveaux marqueurs de NASH (13).

Les modèles murins sont en faveur d'une augmentation de la perméabilité intestinale au cours de la NAFLD et de la NASH, avec une augmentation dans la circulation portale et systémique de débris bactériens, les pathogen-associated molecular patterns (PAMPS), dont le lipopolysaccharide (LPS) (6). Ces éléments participeraient à l'activation des cellules immunitaires dont les macrophages hépatiques. Cette activation des macrophages jouerait un rôle clef dans l'apparition de la NASH. D'autres mécanismes potentiels au niveau intes-

tinal ont été identifiés dans des modèles murins et pourraient expliquer le lien entre dysbiose intestinale, anomalies du métabolisme des lipides et des glucides et la NASH. Leur réalité, leur impact et le lien de causalité chez l'Homme restent cependant à clarifier. Il est possible que les anomalies du microbiote intestinal présentes au cours de l'obésité et de la NAFLD soient à la fois cause et conséquence au cours de ces maladies.

### 3 - Physiopathologie de la stéatose

La stéatose hépatique résulte d'un excès d'apport de lipides au foie et d'un défaut d'utilisation et d'export des lipides (Figure 1). Ainsi, il a été démontré, chez des patients diagnostiqués NASH, que la majorité (60%) des AG hépatiques sont issus du flux d'AG venant d'un relargage du tissu adipeux viscéral et sous-cutané. Les autres apports de lipides viendraient de l'alimentation sous forme de chylomicrons (15%) et de la lipogenèse *de novo* (25%) (14).

Au cours de la NAFLD, la  $\beta$ -oxydation semble plutôt augmentée, bien que les données chez l'homme soient parfois contradictoires. Cette augmentation favorise l'augmentation de la production de radicaux hydrogénés qui majorent le stress oxydatif. Lorsque les défenses anti-oxydantes sont dépassées, ce stress oxydatif devient délétère et altère les mitochondries et d'autres organelles cellulaires. L'export des VLDL est aussi augmenté pour compenser cette surcharge hépatique en lipides, ce qui contribue aussi à l'augmentation des triglycérides et à la baisse du HDL-cholestérol.

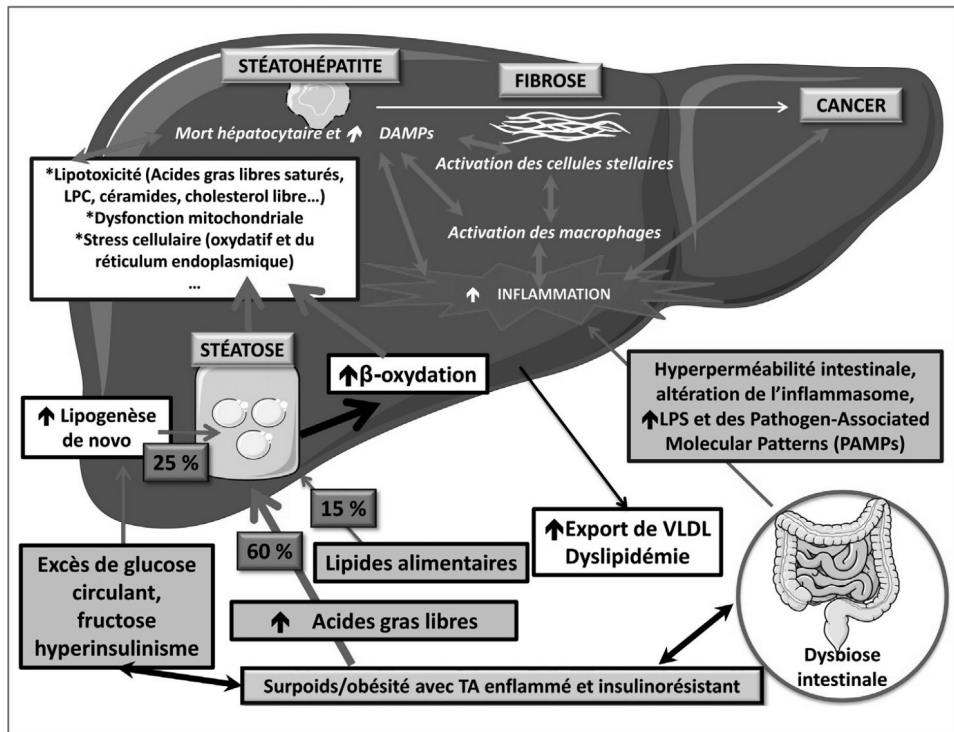


Figure 1. - Physiopathologie de l'apparition de la stéatose et de la NASH (6)

La présence d'une stéatose est souvent associée à une insulino-résistance hépatique. Celle-ci se traduit par une augmentation de la production endogène de glucose. Celle-ci participe à l'hyperglycémie à jeun, voire à l'apparition d'un DT2. Ainsi, la stéatose hépatique est souvent considérée comme étant, à la fois, une conséquence et une cause de l'insulino-résistance.

#### 4 - Physiopathologie de la NASH

L'inflammation, la mort hépatocytaire et la fibrogénèse sont les grands mécanismes physiopathologiques en cause au cours de la NASH. Ces mécanismes sont en interrelations étroites (**Figure 1**). Le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale joueraient un rôle essentiel dans l'apparition des lésions de NASH. La dysfonction mitochondriale se traduit par l'activation de signaux de mort cellulaire qui peuvent conduire à l'apoptose hépatocytaire. La lipotoxicité participe à une augmentation du stress du réticulum endoplasmique qui, au final, peut aussi générer des signaux de mort cellulaire et amener à la production d'IL-1 $\beta$ , cytokine pro-inflammatoire (15, 16). L'inflammation, elle-même, aggrave la souffrance hépatocytaire. La souffrance, ou la mort hépatocytaire, libère des *Danger-Associated Molecular Patterns* (DAMPs). Les DAMPs regroupent différents éléments (exosomes, débris membranaires, ADN cellulaire) et peuvent activer les cellules inflammatoires hépatiques, notamment les macrophages résidents du foie, et les cellules stellaires.

Ces différents signaux cellulaires vont activer les cellules de Kupffer et les cellules stellaires, et augmenter l'expression locale de chemokines d'où un afflux et un enrichissement hépatique en monocytes/macrophages qui contribueront aussi à la mise en place de cette inflammation hépatique. L'activation de cellules stellaires et leur différenciation en myofibroblastes vont aussi initier la fibrogénèse. Outre les cellules de Kupffer, ces signaux vont également activer les lymphocytes et les cellules *Natural Killer T* (NKT). On estime que l'activation et la polarisation des lymphocytes T-helper (Th) 1 et Th17 contribuent à la NASH alors que l'activation des cellules T régulatrices diminuerait la NASH en inhibant la réponse immunitaire. Les signaux cellulaires vont aussi activer les cellules progénitrices qui peuvent participer à la carcinogenèse (17). Enfin, la balance entre les macrophages pro-inflammatoires et anti-inflammatoires est déséquilibrée en faveur des pro-inflammatoires et de la production de différentes cytokines proinflammatoires (TNF  $\alpha$ , IL-1, IL-6 ...).

#### 5 - Physiopathologie de la fibrose

La fibrose dépend du résultat net entre la fibrogénèse et la fibrolyse. Les deux surviennent de façon concomitante au cours de l'agression hépatique, mais dans le temps, la fibrogénèse dépasse les capacités du foie à dégrader l'accumulation de matrice extracellulaire. La fibrogénèse, mécanisme de cicatrisation, est déclenchée par des signaux liés aux hépatocytes stressés ou endommagés et par les macrophages activés qui activent les cellules stellaires résidentes du foie et leur différenciation en myofibroblastes qui produisent des protéines de la matrice extracellulaire plus vite qu'ils ne les dégradent (**Figure 1**). Certaines voies spécifiques de la fibrogénèse liée à la NASH ont été identifiées, notamment le variant PNPLA3-I148M qui active directement la fibrogénèse des cellules stellaires.

### III - IMPORTANCE DU DÉPISTAGE DE LA NAFLD

Trois éléments rendent le dépistage de la stéatose essentiel : sa fréquence élevée, son risque évolutif et sa morbi-mortalité associée.

#### 1 - Prévalence de la stéatose hépatique

La prévalence de la NAFLD est actuellement estimée à 24 % de la population générale en Europe et aux États-Unis, à 27 % en Asie, à 30 % en Amérique du Sud, à 32 % au Moyen Orient et à 13 % en Afrique (18). En France, sa prévalence, estimée par des tests biochimiques indirects (*fatty liver index*), au sein d'une cohorte de 102 344 sujets, était de 16,7 % en 2018 (19).

La réalisation d'une biopsie hépatique chez des sujets obèses bénéficiant d'une chirurgie bariatrique a permis de mettre en évidence la présence d'une NAFLD et d'une NASH chez respectivement 61,9 et 30,9 % des patients (20). La prévalence de la stéatose hépatique évaluée par des méthodes non invasives atteint jusqu'à 92 % chez des obèses morbides (21).

La prévalence de la stéatose hépatique au cours du DT2 est située entre 60 et 76 % selon que le dépistage est réalisé par échographie ou par spectrométrie par résonance magnétique (spectro-RMN), reconnue aujourd'hui comme la méthode non invasive de référence d'évaluation du contenu hépatique en graisse. Ces données ont été confirmées dans une méta-analyse regroupant 99 études réalisées dans 25 pays différents qui a observé une prévalence de 61,1 % de la stéatose hépatique chez 222 816 patients DT2 (22). La prévalence de la NASH chez les sujets DT2 est estimée entre 30 et 40 % (22).

#### 2 - Risque évolutif de la stéatose hépatique

Même si nous manquons de données pour savoir combien de patients vont évoluer de la stéatose vers la NASH et la cirrhose, on considère qu'environ un tiers des sujets avec une stéatose vont progresser vers la NASH, et 20 % développeront une fibrose avancée (23). Il a été démontré que la progression de la stéatose vers la NASH et la fibrose était plus rapide chez des sujets obèses et DT2 (24). Plusieurs études renseignent sur la prévalence de la fibrose. Dans une étude, où un dépistage systématique par élastométrie impulsionnelle a été réalisé à Hong Kong chez 1 918 sujets DT2, une fibrose avancée (F3-F4) a été objectivée chez 17,7 % des sujets. Une biopsie hépatique, réalisée chez 94 des sujets avec une suspicion de fibrose avancée ou de cirrhose à l'élastométrie, a mis en évidence 56 % de NASH et 50 % de fibrose avancée F3-F4 (25). Dans une étude similaire menée en France chez 705 sujets DT2, la prévalence de la fibrose avancée, évaluée par élastométrie, était de 12,7 % (26). Plusieurs méta-analyses ont montré que chez les sujets DT2 avec une NAFLD, 12 à 21 % présentaient une fibrose avancée F3 à F4 (22, 27, 28).

Dans une étude, réalisée en Allemagne, chez 261 sujets avec une NAFLD sans cirrhose, le diabète était associé de manière indépendante (OR=4,68, 95 % IC2,17-10,10) à la présence d'une fibrose avancée F3 (29). Ainsi, la présence d'un diabète sucré est un facteur de risque reconnu d'évolution vers la NASH et un facteur prédictif de NASH et de fibrose avancée (30).

Il est déterminant de savoir si un patient avec une stéatose hépatique présente de la fibrose car il est aujourd'hui bien démontré que la fibrose avancée (F3-F4) est le facteur prédictif indépendant le plus important de la mortalité globale et d'origine hépatique mais aussi des événements hépatiques et extrahépatiques, chez des patients avec une NAFLD.

Dans une étude, menée chez 619 sujets avec un suivi médian de 12,6 ans, le niveau de fibrose était associé de manière indépendante à la mortalité globale avec un risque croissant en fonction du degré de fibrose (HR 1,88; IC95 % 1,28-2,77 pour le stade 1 et HR 10,9; IC95 % 6,06-19,62 pour le stade 4) (31). Dans une étude de cohorte, suivant 229 patients avec une NAFLD pendant 33 ans, l'existence d'une fibrose avancée F3-F4 était associée de manière indépendante à la mortalité globale (HR 3,3, IC95 % 2,27-4,76,  $p < 0,001$ ) (32). Ces données ont été confirmées dans une méta-analyse, regroupant 1 495 sujets avec une NAFLD, dans laquelle le risque de décès, comparé à celui des sujets sans fibrose, était croissant avec le niveau de fibrose (F1, RR = 1,41 (95 % IC 0,17-11,95); F2, RR = 9,57 (95 % IC 1,67-54,93); F3, RR = 16,69 (95 % IC 2,92-95,36); et F4, RR = 42,30 (95 % IC 3,51-510,34) (33). Une méta-analyse, regroupant 13 études et 4 428 patients avec une NAFLD dont 2 875 avec une NASH, a démontré une augmentation proportionnelle au niveau de fibrose, diagnostiquée histologiquement, du risque de décès toutes causes (F0 vs F4, RR= 3,42 (95 % IC 2,63-4,46)), de décès d'origine hépatique (F0 vs F4, RR= 11,13 (95 % IC 4,15-29,84)), de transplantation hépatique (F0 vs F4, RR= 5,42 (95 % IC 1,05-27,89) et d'évènements hépatiques (cirrhose, cancer hépatique) (F0 vs F4, RR= 12,78 (95 % IC, 6,85-23,85) (34).

### **3 - Risque de carcinome hépatocellulaire (CHC)**

Le risque ultime de la stéatose hépatique est l'apparition d'un carcinome hépatocellulaire et/ou d'une cirrhose, et la mortalité inhérente d'origine hépatique. Il ne faut pas oublier la mortalité d'origine cardiovasculaire et néoplasique extra-hépatique dans le contexte de diabète de type 2 et/ou d'obésité.

Une étude anglaise a montré que la stéatose hépatique était la première cause de cancer du foie (35 % des cas) (35). Plusieurs études montrent que les sujets DT2 présentent 2 à 4 fois plus de risque de développer un cancer du foie que des sujets non diabétiques (36,37). Il a également été démontré que la mortalité liée à un cancer hépatique était près de 2 fois plus fréquente chez les sujets DT2 (38). Une étude internationale récente, menée sur une cohorte de 299 sujets avec une NASH prouvée histologiquement et une cirrhose compensée, a montré qu'en cas de DT2 le risque de décès et de CHC était multiplié par deux (39).

Dans une étude comparant des sujets avec un CHC secondaire à une NAFLD ou à une hépatite C, la proportion de sujets DT2 était significativement plus élevée chez les patients ayant une NAFLD (73,1 vs 24,9 %,  $p < 0,0001$ ). Il est important de noter qu'une cirrhose n'était présente que chez 54 % des sujets avec une NAFLD alors qu'elle était présente chez 97 % des sujets avec une hépatite C (40). Une étude a également démontré que le CHC sans cirrhose était significativement associé à la NAFLD (41). Le CHC peut donc survenir à des stades plus précoces de la maladie, notamment avant le stade de cirrhose.

## **IV - COMMENT DÉPISTER LA STÉATOSE ET LA FIBROSE ?**

Nous avons vu que la biopsie hépatique était le seul examen permettant une caractérisation précise d'une NAFLD. Cependant, les contraintes liées à sa réalisation rendent sa généralisation impossible chez l'ensemble des sujets à risque de NAFLD. Nous allons donc voir quels outils non invasifs, fiables et faciles d'accès peuvent être utilisés pour déterminer l'existence d'une stéatose hépatique et le niveau de fibrose.



## 1 - Outils d'exploration de la stéatose, de la NASH et de la fibrose

### • Exploration de la stéatose

Une élévation des transaminases peut être observée en cas de stéatose hépatique. Il faut savoir qu'un taux normal de transaminases ne permet pas d'éliminer la présence d'une stéatose. Le manque de sensibilité des transaminases est encore plus important chez les sujets diabétiques. Une étude finlandaise a montré que pour un taux identique de transaminases de 60 UI/L, le contenu hépatique en graisse, mesuré par spectro-RMN, était 2 fois plus important chez des sujets DT2 que chez des non diabétiques. Le contenu hépatique en graisse moyen était de 7,2 % chez les patients DT2 avec un taux de transaminases de 20 UI/L (42). Dans une étude française menée chez 101 sujets DT2, plus de 75 % des participants avaient une stéatose en spectro-RMN et un taux de transaminases normal. Même pour une stéatose importante, caractérisée par un contenu en graisse supérieur à 15 %, 66 % des sujets avaient des transaminases normales (43). Le dosage seul des transaminases ne doit donc pas être utilisé pour dépister la NAFLD.

L'échographie hépatique permet de confirmer la présence d'un foie hyperéchogène, évocateur d'une stéatose. Cette stéatose peut être en rapport avec une NAFLD, mais aussi avec une intoxication éthylique chronique et certaines infections virales. L'échographie permet également d'éliminer d'autres maladies à l'origine de perturbations du bilan hépatique comme les pathologies tumorales. L'échographie est un moyen facilement accessible, dénué de risque, peu coûteux et dont les critères d'évaluation de la stéatose sont bien établis. Ainsi, dans une méta-analyse incluant 34 études et 2 815 participants avec une hépatopathie connue ou suspectée, la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour détecter la stéatose définie par un contenu hépatique en graisses  $\geq 20-30\%$ , en prenant la biopsie hépatique comme référence, étaient de 85 % (80-89 %) et 94 % (87-97 %), respectivement (44). Les limites de l'échographie sont sa capacité à ne détecter la stéatose que si elle est supérieure à 12,5-20 %, sa variabilité interopérateur et son efficacité réduite chez les sujets obèses (45). Dans les dernières recommandations, il n'est plus préconisé de réaliser systématiquement une échographie hépatique pour le dépistage de la NAFLD chez les sujets à haut risque, qui ne permet qu'une évaluation semi-quantitative du contenu hépatique en graisses et ne donne pas de renseignement sur le niveau de fibrose, élément majeur du pronostic.

La spectro-RMN est une méthode permettant une évaluation précise, reproductible et quantitative, de la stéatose (46). Mais son coût et son accessibilité réduite rendent son utilisation en pratique clinique difficile.

### • Exploration de la NASH

Le diagnostic de NASH ne doit pas être méconnu car celle-ci est associée à une progression plus rapide de la fibrose hépatique (47). Plusieurs marqueurs ou scores sériques ont été proposés pour diagnostiquer la NASH de manière non invasive. Mais des résultats contrastés dans la littérature, un manque d'études de validation et un manque de disponibilité de certaines variables incluses dans les scores ne permettent pas de recommander leur utilisation en pratique courante (48). La biopsie hépatique reste à ce jour le seul moyen de diagnostiquer une NASH chez un patient avec une NAFLD. Il n'est cependant pas possible de la proposer en pratique courante à tous les patients porteurs d'une NAFLD. En conséquence, il n'est pas recommandé, à l'heure actuelle, de dépister la NASH.

### • *Exploration de la fibrose*

Comme la fibrose est le principal facteur pronostique chez les patients avec une NAFLD (cf *supra*) et que nous disposons de tests non invasifs efficaces pour l'évaluer, il est aujourd'hui recommandé d'évaluer le niveau de fibrose chez tout patient à risque de NAFLD.

Les taux de transaminases n'ont pas une valeur prédictive suffisante pour déterminer s'il existe une NASH ou une fibrose. En effet, dans une étude américaine menée chez 232 sujets avec une NAFLD, il n'a pas été trouvé de différence significative du taux de fibrose avancée déterminée histologiquement entre les sujets avec un taux d'ALAT normal et ceux avec un taux augmenté (26,8 % vs 18,1 %,  $p = 0,19$ ) (49).

**De nombreux scores**, calculés à partir de paramètres biologiques et parfois cliniques, permettent d'évaluer le niveau de fibrose: le NAFLD Fibrosis Score (NFS), le FIB-4, le BARD score, le ratio ASAT/plaquettes, le ratio ASAT/ALAT, le eLIFT, le pro-C3, le Fibrometer™, le FibroTest®... Les deux scores, non brevetés, les mieux validés sont **le NFS et le FIB-4**. Le NFS repose sur 6 variables (âge, IMC, ratio ASAT/ALAT, taux de plaquettes, hyperglycémie et albuminémie), alors que le FIB-4 prend en compte 4 variables (âge, ASAT, ALAT, plaquettes). Il est recommandé d'utiliser le FIB-4 chez les sujets obèses et DT2 car le NFS est moins performant au sein de ces populations. Le score FIB-4 est normal s'il est inférieur à 1,3 (<2,0 après 65 ans), indéterminé entre 1,3 et 2,67 (entre 2 et 2,67 après 65 ans) et positif et donc évocateur de fibrose au-delà de 2,67 (50-56). Notons qu'une étude récente a souligné que le FibroTest® était efficace pour dépister la fibrose chez les patients DT2 (56). Cependant, ce test est breveté et son utilisation est payante ce qui limite son utilisation dans la pratique clinique courante.

**L'élastométrie impulsionnelle (EI)**, mieux connue sous le nom de FibroScan®, est une méthode non invasive qui propage une onde mécanique dans le foie permettant d'apprécier l'élasticité (ou la dureté) du foie, mesurée en kilopascal (kPa). Il s'agit du dispositif de mesure de la dureté hépatique le plus répandu et le plus étudié. Une méta-analyse a montré que l'EI présentait une bonne précision pour le diagnostic de la fibrose et de la cirrhose (50). L'EI présente une valeur prédictive négative élevée (> 90 %) qui permet d'éliminer le diagnostic de fibrose avancée, mais sa valeur prédictive positive est plus modeste, exposant au risque de faux positif (57, 58). Une dureté < 8 kPa est aujourd'hui le seuil retenu pour éliminer une fibrose avancée, alors qu'une valeur > 12 kPa affirme le diagnostic de fibrose (46, 48). Chez les sujets à risque indéterminé ou élevé, il a été démontré que la combinaison du score biologique d'évaluation de la fibrose (NFS ou FIB-4) en première ligne suivi d'une mesure de l'élasticité hépatique par FibroScan® était plus efficace que chaque test utilisé individuellement, permettant une précision diagnostique comprise entre 75 et 80 % et réduisant la proportion de sujets en zone grise à moins de 10 % (52, 59).

## 2 - Stratégie de dépistage de la fibrose et d'adressage vers l'hépatologue

L'algorithme de dépistage et d'orientation de la NAFLD est résumé sur la **Figure 2**. Ce dépistage doit concerner tous les sujets à haut risque de fibrose avancée c'est-à-dire les sujets obèses, les sujets prédiabétiques ou DT2, les sujets avec un syndrome métabolique, les personnes avec des signes de stéatose hépatique sur n'importe quel examen d'imagerie et les sujets avec une élévation des transaminases depuis au moins 6 mois (60). Pour porter le diagnostic de NAFLD, il convient de s'assurer que la consommation d'alcool est inférieure à 21 verres /semaine chez l'homme et 14 verres /semaine chez la femme (1 verre = 10g

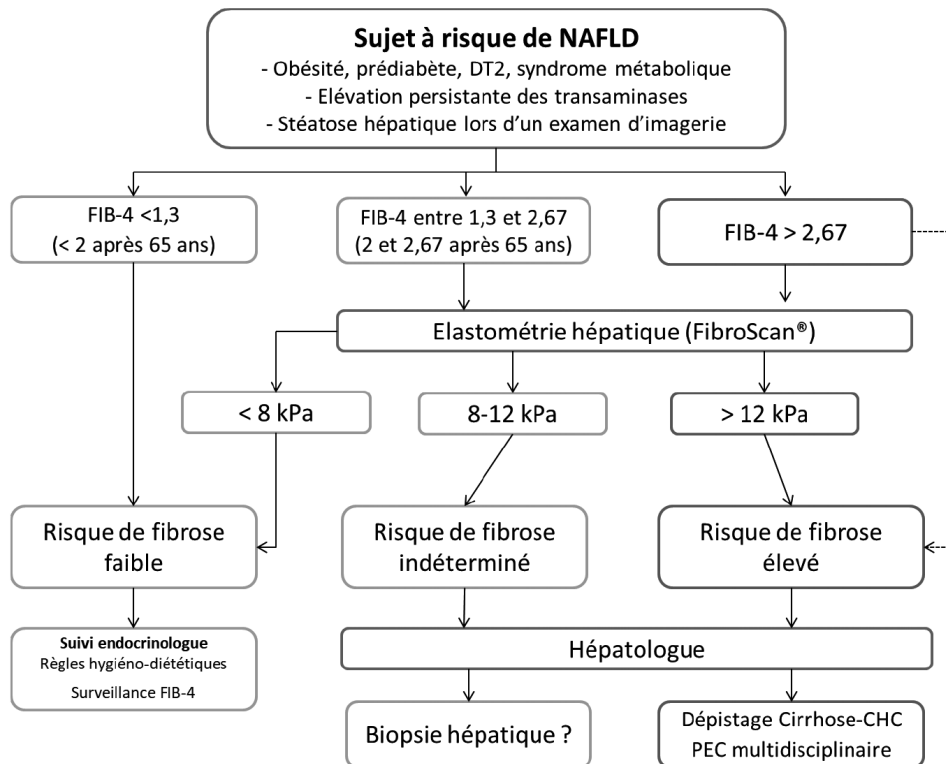


Figure 2. - **Algorithme de dépistage et d'orientation de la NAFLD** (d'après (48,60))

d'alcool pur) et qu'il n'existe pas d'autre hépatopathie en réalisant une sérologie des hépatites B et C, une recherche des anticorps anti-mitochondrie, anti-nucléaires, anti-muscles lisses, un dosage de la ferritine et de l'alpha-1-antitrypsine. Il n'est pas recommandé de réaliser une échographie pour diagnostiquer une stéatose, au vu de sa forte prévalence chez les sujets à risque. En revanche, l'échographie hépatique devra être réalisée en cas d'élévation persistante des transaminases (48).

**Le niveau de fibrose doit être évalué directement et systématiquement**, selon les dernières recommandations, en utilisant un test non invasif. Il est recommandé d'utiliser le score FIB-4 (48, 60) dont le résultat oriente le suivi :

- score < 1,30 (< 2,0 après 65 ans), le risque de fibrose significative est faible, le patient peut être suivi par l'endocrinologue ; un nouveau contrôle du FIB-4 est recommandé après un à trois ans.
- score > 2,67, le risque de fibrose avancée (F3-F4) est élevé, le patient doit être adressé à un hépatologue ; les recommandations actuelles préconisent de compléter l'évaluation de la fibrose par un FibroScan® au vu de la valeur prédictive positive insuffisante du FIB-4 (48,60,61).
- score 1,30 - 2,67 (2 - 2,67 après 65 ans), le risque de fibrose est indéterminé ; il est recommandé de réaliser un FibroScan® :
  - élastométrie < 8 kPa, le patient est à faible risque de fibrose et il peut être suivi par l'endocrinologue

- élastométrie 8 - 12 kPa, le risque de fibrose est indéterminé
- élastométrie >12 kPa, le risque de fibrose est élevé de fibrose.

Dans ces deux derniers cas, le patient doit être adressé à un hépatologue. Entre 8 et 12 kPa, une biopsie hépatique devra être considérée, alors qu'au-delà de 12 kPa, le diagnostic de cirrhose est suggéré.

Notons qu'il est également recommandé d'adresser à l'hépatologue les patients avec une élévation des transaminases, des signes cliniques d'hépatopathie avancée (ascite, encéphalopathie hépatique, varices œsophagiennes, signes d'insuffisance hépatocellulaire).

## V - PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Il est recommandé de prendre en charge l'obésité, le DT2, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle selon les recommandations en vigueur pour améliorer le risque cardiovasculaire des patients avec une NAFLD (60).

La **perte de poids** et l'**activité physique** sont les seules recommandations de première intention car leur capacité à améliorer les paramètres hépatiques histologiques de la NAFLD, ainsi que le niveau de risque cardio-métabolique, a été démontré.

**Une réduction des apports énergétiques** - en insistant sur les apports en graisses saturées, en sucres ajoutés - et un régime de type « méditerranéen » sont ainsi préconisés avec pour objectif d'obtenir une perte de poids d'au moins 5 %, ou mieux, d'au moins 10 %. Plusieurs études ont montré une normalisation des transaminases et une diminution de la stéatose hépatique, à l'imagerie essentiellement, proportionnelles à la perte de poids (62-65). Des études, même si elles sont moins nombreuses, ont montré par biopsie le bénéfice histologique de la perte de poids. Un essai contrôlé randomisé a démontré chez 31 sujets avec une NASH, diagnostiquée histologiquement, qu'une modification des habitudes de vie (alimentation, activité physique) responsable d'une perte de poids de 9,3 % était associée à une diminution significative de la stéatose, des scores de nécrose et d'inflammation, mais pas de la fibrose (66). Les sujets qui ont obtenu une perte de poids  $\geq 7\%$  avaient une amélioration significative de la stéatose, de l'inflammation lobulaire, des lésions de ballonnisation, par rapport à ceux dont la perte de poids était  $< 7\%$ . Dans une étude de cohorte prospective, menée chez 261 individus suivant un programme de modification des habitudes de vie pendant 52 semaines, la proportion d'amélioration des scores histologiques de nécrose et d'inflammation, ainsi que de résolution de la NASH, était plus importante quand la perte de poids était supérieure ou égale à 5 % du poids initial. Dans cette même étude, les patients qui avaient perdu au moins 10 % de leur poids initial avaient une diminution du score d'inflammation et de nécrose, 90 % d'entre eux avaient une résolution de leur NASH et 45 % avaient une régression de la fibrose (65). Une méta-analyse récente, regroupant 43 études et 2 809 participants (26 études avec intervention nutritionnelle, 9 études avec intervention pharmacologique et 8 études avec chirurgie bariatrique) a montré que plus la perte de poids était importante plus la diminution de la stéatose et la résolution de la NASH étaient importantes, ce qui n'était pas observé pour la fibrose (67). Plusieurs études ont montré que le régime méditerranéen améliorait aussi l'état du contenu hépatique en graisse en plus du risque cardio-vasculaire (68, 69). Il est donc recommandé par la majorité des sociétés savantes. La restriction calorique, avec un régime méditerranéen, semble avoir aujourd'hui le meilleur niveau de preuve d'efficacité. Cependant, les études concernées souffrent de plusieurs limites : 1) hétérogénéité de la prise en charge nutritionnelle, 2) petite

taille des échantillons, 3) variabilité des durées d'intervention, 4) hétérogénéité des critères de jugement, histologique ou radiologique, 5) inadéquation de la durée de suivi - au maximum 12 mois - dans le contexte d'une maladie chronique.

**L'activité physique** permet de maintenir la perte de poids et présente des bénéfices sur le contenu hépatique en graisse indépendamment de la perte de poids. Une méta-analyse de 2016, regroupant 8 études et 433 participants, a montré une diminution du contenu hépatique en graisse indépendante de la perte de poids. Mais la diminution était statistiquement plus importante lorsque l'activité physique était associée à une perte de poids (70). Une autre méta-analyse (17 études, 373 participants) a objectivé une baisse du contenu hépatique en graisse de 3,31 %, qui était souvent proportionnelle à l'intensité de l'effort physique et aux changements de composition corporelle engendrés (71). Le schéma d'activité physique le plus souvent rencontré était de 3 sessions hebdomadaires, de 30 à 60 minutes, pendant 12 semaines. Il n'a pas été démontré de différence en fonction du type d'activité physique pratiquée, endurance ou résistance (72). La difficulté est d'obtenir l'adhésion sur le long terme à l'activité physique.

**Sur le plan pharmacologique**, aucune thérapeutique médicamenteuse n'est actuellement approuvée par les autorités de santé pour la prise en charge de la NASH (*Tableau 1*). Cependant, certains traitements du diabète, tels les **analogues du GLP-1**, ont montré des bénéfices. Plusieurs études ont montré que les **analogues du GLP1** permettaient de normaliser le taux de transaminases et de réduire le contenu hépatique en graisse (74, 75). Chez 68 patients DT2, la diminution du contenu hépatique en graisse était fortement corrélée à la perte de poids induite par 6 mois de traitement par liraglutide mais cet effet n'était pas significatif en l'absence de réduction significative du poids (73). Un essai de faible taille (n = 52), randomisé contre placebo, suggère que le liraglutide améliore certains paramètres histologiques, réduisant notamment la vitesse de progression de la fibrose (75). Un essai randomisé contrôlé de phase 2, mené chez 320 sujets avec une NASH (dont 230 avec une fibrose F2 ou F3) a montré une résolution significative de la NASH chez les patients traités par semaglutide, 0,4 mg/jour, par rapport au placebo. La perte de poids était également significativement plus importante dans le groupe semaglutide 0,4 mg (-13 vs -1 %). Et, si la fibrose n'avait pas significativement diminué, en revanche la progression de la fibrose était significativement moins importante sous semaglutide 0,4 mg que sous placebo (4.9 vs 18.8 %) (77).

Tableau 1. - **Effets des thérapeutiques du diabète sur la stéatose métabolique et ses complications**

	effet sur la stéatose	effet sur la fibrose	effet sur les complications de la NASH
<b>Perte de poids</b>	++	+	+
<b>Metformine</b>	0	0	0
<b>Pioglitazone</b>	++	+/-	+/0
<b>Insuline</b>	0	0	?
<b>Agoniste GLP1</b>	++	+	?
<b>Inhibiteur DPP-4</b>	0	0	?
<b>Inhibiteur SGLT2</b>	+	?	?

**Les inhibiteurs SGLT2** ont montré, dans plusieurs études, un effet favorable sur le contenu du foie en graisse mesuré par spectro-RMN (76-78). En revanche, leur impact sur des paramètres histologiques n'a pas encore été évalué. Cependant, au vu de ces premières études et de la protection cardiovasculaire et rénale qu'ils confèrent, il est recommandé de considérer leur utilisation chez les patients DT2 avec une NAFLD (60).

**La metformine, les inhibiteurs de DPP4 et l'insuline** n'entraînent pas d'amélioration significative de la NAFLD, notamment sur le plan histologique. Ils ne sont donc pas recommandés pour le traitement de la NASH, mais leur utilisation n'a pas d'effet délétère sur la NASH. Cependant, il est important de noter que seule l'insuline est autorisée chez un patient atteint de cirrhose avancée.

Chez les patients obèses avec une NAFLD ou une NASH, aucun médicament n'a d'autorisation de mise sur le marché pour traiter la NAFLD. En revanche, la **chirurgie bariatrique**, lorsque l'IMC est supérieur à 35 kg/m<sup>2</sup>, peut être envisagée en cas de NAFLD et ce d'autant plus qu'il existe un DT2. Une méta-analyse, regroupant 32 études et 3 093 patients bénéficiant d'une biopsie hépatique avant et après chirurgie bariatrique, a montré que 66 % avaient une disparition complète de la stéatose, 50 % une disparition de l'inflammation et 66 % une disparition de la ballonnisation. La fibrose était améliorée chez 40 % des patients alors qu'elle était aggravée chez 12 % (79). Dans une autre méta-analyse, regroupant 21 études et 2 374 sujets bénéficiant d'un by-pass gastrique, une amélioration de la stéatose, une résolution de la NASH et une amélioration de la fibrose étaient observées chez respectivement 88 %, 59 % et 30 % des participants (80). Une étude récente a montré, chez 1 158 sujets obèses, remplissant les critères de chirurgie bariatrique, avec une NASH confirmée histologiquement et une fibrose entre F1 à F3, que la chirurgie bariatrique était associée à une diminution du risque de cirrhose et d'événement cardio-vasculaire par comparaison avec des sujets pris en charge sans chirurgie (81). Il n'existe pas d'argument pour préférer la « sleeve-gastrectomie » au by-pass.

## VI - NAFLD ET ENDOCRINOPATHIE

Nous évoquons ici plusieurs maladies et troubles endocriniens qui semblent interagir avec la NAFLD.

Comme l'insulinorésistance est un mécanisme physiopathologique commun, la prévalence de la NAFLD est importante chez les patientes présentant un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) et inversement. En effet, la prévalence de la NAFLD en cas de SOPK varie de 15 à 55 % selon les études (82-84), alors qu'une étude a montré une prévalence de SOPK de 71 % chez 14 femmes ayant une NAFLD diagnostiquée histologiquement (85).

L'insuffisance somatotrope est associée à la progression de la stéatose hépatique vers la NASH et la cirrhose. Il a été démontré que la stéatose hépatique est plus fréquente chez les sujets avec un hypopituitarisme et que l'insuffisance somatotrope est associée à un risque plus élevé de développer une NAFLD. Dans une étude coréenne, la fréquence de la NAFLD diagnostiquée à l'échographie était de 70,6 % chez 34 hommes avec hypopituitarisme contre 32,5 % chez 34 sujets contrôles (86). La sévérité de la NAFLD était corrélée négativement au taux de GH après ajustement à l'IMC et un déficit sévère en GH était associé à une NAFLD plus avancée.

Alors que l'hypercorticisme est associé aux différents éléments du syndrome métabolique, des études ont montré une prévalence faible de la stéatose hépatique, estimée à 20 %, chez des sujets avec syndrome de Cushing (87). Cette faible prévalence pourrait résulter d'une inhibition de l'inflammation chronique médiée par l'interleukine 6 due à l'excès de cortisol.

Les données d'association entre hypothyroïdie et NAFLD sont contradictoires. Une méta-analyse de 11 études suggère que l'hypothyroïdie est un facteur de risque indépendant de NAFLD, avec une prévalence allant de 15,2 à 36,3 % chez les patients avec NAFLD/NASH (88). Une méta-analyse (14 études, comparant 7 191 patients avec NAFLD à 30 003 sujets contrôles) n'a, au contraire, pas montré d'association entre hypothyroïdie et NAFLD (89). Une méta-analyse de 15 études, dont 3 longitudinales entre 2000 et 2018 ayant inclus 44 140 sujets, a montré que l'hypothyroïdie était associée à un risque augmenté de NAFLD, indépendamment de l'âge, du sexe, de l'IMC et des autres facteurs du syndrome métabolique (90). Cependant, la méta-analyse centrée sur les 3 études longitudinales n'a pas montré que l'hypothyroïdie subclinique était associée à un risque de NAFLD, diagnostiquée à l'échographie sur une période de 5 ans.

## VII - CONCLUSION

La NAFLD est un problème de santé public majeur au vu de sa prévalence élevée et de la morbi-mortalité associée à la présence de fibrose. La très forte prévalence de la NAFLD chez les sujets obèses et DT2 place les endocrinologues en position idéale dans le système de santé pour identifier les sujets à risque de fibrose et prévenir le développement de la cirrhose et de ses comorbidités. Il est ainsi recommandé de mesurer le score FIB-4 chez tous les patients obèses, prédiabétiques, DT2 ou avec un syndrome métabolique. Le score FIB-4, lorsqu'il définit un risque indéterminé, pourra être complété par une mesure de l'élastométrie hépatique qui permettra de préciser le niveau de risque de fibrose et d'adresser vers l'hépatologue les sujets avec un risque indéterminé ou élevé. La prise en charge thérapeutique des patients avec une stéatopathie métabolique repose sur la perte de poids, l'activité physique et le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires (équilibre glycémique, hypertension artérielle, dyslipidémie). Sur le plan médicamenteux, les analogues du GLP1 sont un traitement de choix au cours du DT2. Les inhibiteurs SGLT2 doivent également être considérés. Le rôle majeur de la perte de poids sur le plan thérapeutique doit faire discuter la chirurgie bariatrique, lorsque ses indications sont respectées. Il n'existe à l'heure actuelle aucune thérapeutique médicamenteuse spécifique de la NAFLD approuvée par les autorités de santé.

- 1. Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques, CHU Dijon, Dijon, France.**
- 2. Unité INSERM LNC-UMR 1231, Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon, France**

**Adresse pour la correspondance :** Dr Benjamin Bouillet, Service d'Endocrinologie, Diabétologie, Maladies métaboliques, CHU Dijon, 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon

**Email :** Benjamin.bouillet@chu-dijon.fr

DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF NON ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE BY ENDOCRINOLOGISTS

by Benjamin BOUILLET<sup>1,2</sup>, Alexia ROULAND<sup>1,2</sup>, Bruno VERGES<sup>1,2</sup> and Jean-Michel PETIT<sup>1,2</sup> (Dijon - France)

ABSTRACT

Non Alcoholic Fatty Liver disease (NAFLD) is the most common cause of chronic liver disease affecting 25% of the global population, and 60-75% of persons with obesity and/or type 2 diabetes (T2D). Non Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) is the severe form of NAFLD and can be associated with hepatic fibrosis and, then, with cirrhosis. Cirrhosis is associated with an increased risk of mortality and morbidities (hepatocellular carcinoma, liver failure). Even so, diagnosis of NAFLD and referral to specialists for management remain low among endocrinologists. As advanced fibrosis is the strongest predictor of mortality, the screening for fibrosis is recommended for all persons with obesity, features of metabolic syndrome, those with prediabetes or T2D. The preferred non-invasive initial test is the Fibrosis-4 index (FIB-4). According to FIB-4 result, a liver stiffness measurement will be done to assess the fibrosis stage. People with low risk of fibrosis are followed by endocrinologist, and those with indeterminate or high risk fibrosis must be referred to hepatologist. The primary treatment of NAFLD is weight loss with a low-calorie diet and exercise. The use of GLP1 agonists and SGLT2 inhibitors should be considered in persons with T2D.

**Key-words:** NAFLD, NASH, fibrosis, cirrhosis, mortality, screening, obesity, type 2 diabetes, FIB-4, liver stiffness measurement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alqahtani SA, Paik JM, Biswas R, Arshad T, Henry L, Younossi ZM. Poor Awareness of Liver Disease Among Adults With NAFLD in the United States. *Hepatol Commun.* nov 2021; **5(11)**: 1833-47. - 2. Kanwal F, Shubrook JH, Younossi Z, Natarajan Y, Bugianesi E, Rinella ME, et al. Preparing for the NASH Epidemic: A Call to Action. *Diabetes Care.* sept 2021; **44(9)**: 2162-72. - 3. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, Pfothenauer K, Wai-Sun Wong V, Wright E, et al. Clinical Care Pathway for the Risk Stratification and Management of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* nov 2021; **161(5)**: 1657-69. - 4. Dixon JB, Bhathal PS, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology.* juill 2001; **121(1)**: 91-100. - 5. Lomonaco R, Ortiz-Lopez C, Orsak B, Webb A, Hardies J, Darland C, et al. Effect of adipose tissue insulin resistance on metabolic parameters and liver histology in obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* mai 2012; **55(5)**: 1389-97. - 6. Anty R, Gual P. [Pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease]. *Presse Med.* déc 2019; **48(12)**: 1468-83. - 7. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol.* févr 2018; **68(2)**: 268-79. - 8. Huh Y, Cho YJ, Nam GE. Recent Epidemiology and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *J Obes Metab Syndr.* 30 mars 2022; **31(1)**: 17-27. - 9. Meroni M, Longo M, Tria G, Dongiovanni P. Genetics Is of the Essence to Face NAFLD. *Biomedicines.* 30 sept 2021; **9(10)**: 1359. - 10. Abul-Husn NS, Cheng X, Li AH, Xin Y, Schurmann C, Stevis P, et al. A Protein-Truncating HSD17B13 Variant and Protection from Chronic Liver Disease. *N Engl J Med.* 22 mars 2018; **378(12)**: 1096-106. - 11. Boursier J, Mueller O, Barret M, Machado M, Fizanne L, Araujo-Perez F, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota. *Hepatology.* mars 2016; **63(3)**: 764-75. - 12. Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R. Emerging Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function. *Clin Gastroenterol Hepatol.* janv 2019; **17(2)**: 296-306. - 13. Lelouvier B, Servant F, Païssé S, Brunet AC, Benyahya S, Serino M, et al. Changes in blood microbiota profiles associated with liver fibrosis in obese patients: A



pilot analysis. *Hepatology*. déc 2016; **64(6)**: 2015-27. - **14. Donnelly KL, Smith CI, Schwarzenberg SJ, Jessurun J, Boldt MD, Parks EJ.** Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Invest*. mai 2005; **115(5)**: 1343-51. - **15. Lebeau C, Proics E, de Bieville CHD, Rousseau D, Bonnafous S, Patouraux S, et al.** ER stress induces NLRP3 inflammasome activation and hepatocyte death. *Cell Death Dis*. 10 sept 2015; **6**: e1879. - **16. Lebeau C, Vallée D, Hazari Y, Hetz C, Chevet E, Bailly-Maitre B.** Endoplasmic reticulum stress signalling and the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. oct 2018; **69(4)**: 927-47. - **17. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ.** Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*. juill 2018; **24(7)**: 908-22. - **18. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M.** Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. juill 2016; **64(1)**: 73-84. - **19. Nabi O, Lacombe K, Boursier J, Mathurin P, Zins M, Serfaty L.** Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: the French Nationwide NASH-CO Study. *Gastroenterology*. août 2020; **159(2)**: 791-793.e2. - **20. Udelsman BV, Corey KE, Lindvall C, Gee DW, Meireles OR, Hutter MM, et al.** Risk factors and prevalence of liver disease in review of 2557 routine liver biopsies performed during bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. juin 2019; **15(6)**: 843-9. - **21. Fazel Y, Koenig AB, Sayiner M, Goodman ZD, Younossi ZM.** Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Metabolism*. août 2016; **65(8)**: 1017-25. - **22. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, et al.** The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*. oct 2019; **71(4)**: 793-801. - **23. Schuppan D, Surabattula R, Wang XY.** Determinants of fibrosis progression and regression in NASH. *J Hepatol*. févr 2018; **68(2)**: 238-50. - **24. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, Castellanos M, Aller-de la Fuente R, Metwally M, et al.** Fibrosis Severity as a Determinant of Cause-Specific Mortality in Patients With Advanced Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Multi-National Cohort Study. *Gastroenterology*. août 2018; **155(2)**: 443-457.e17. - **25. Kwok R, Choi KC, Wong GLH, Zhang Y, Chan HLY, Luk AOY, et al.** Screening diabetic patients for non-alcoholic fatty liver disease with controlled attenuation parameter and liver stiffness measurements: a prospective cohort study. *Gut*. août 2016; **65(8)**: 1359-68. - **26. Roulot D, Roudot-Thoraval F, NKontchou G, Kouacou N, Costes JL, Elourimi G, et al.** Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan. *Liver Int*. déc 2017; **37(12)**: 1897-906. - **27. Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al.** Advanced Liver Fibrosis Is Common in Patients With Type 2 Diabetes Followed in the Outpatient Setting: The Need for Systematic Screening. *Diabetes Care*. févr 2021; **44(2)**: 399-406. - **28. Ciardullo S, Monti T, Perseghin G.** High Prevalence of Advanced Liver Fibrosis Assessed by Transient Elastography Among U.S. Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. févr 2021; **44(2)**: 519-25. - **29. Labenz C, Huber Y, Kalliga E, Nagel M, Ruckes C, Straub BK, et al.** Predictors of advanced fibrosis in non-cirrhotic non-alcoholic fatty liver disease in Germany. *Aliment Pharmacol Ther*. nov 2018; **48(10)**: 1109-16. - **30. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al.** Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. janv 2018; **15(1)**: 11-20. - **31. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Bjornsson ES, Charatcharoenwithaya P, et al.** Liver Fibrosis, but No Other Histologic Features, Is Associated With Long-term Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. août 2015; **149(2)**: 389-397.e10. - **32. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål 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*. mai 2015; **61(5)**: 1547-54. - **33. Dulai PS, Singh S, Patel J, Soni M, Prokop LJ, Younossi Z, et al.** Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. mai 2017; **65(5)**: 1557-65. - **34. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, et al.** Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. mai 2020; **158(6)**: 1611-1625.e12. - **35. 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*. janv 2014; **60(1)**: 110-7. - **36. Beasley RP.** Diabetes and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. déc 2006; **44(6)**: 1408-10. - **37. Atchison EA, Gridley G, Carreon JD, Leitzmann MF, McGlynn KA.** Risk of cancer in a large cohort of U.S. veterans with diabetes. *Int J Cancer*. 1 févr 2011; **128(3)**: 635-43. - **38. Verlato G, Zoppini G, Bonora E, Muggeo M.** Mortality from site-specific malignancies in type 2 diabetic patients from Verona. *Diabetes Care*. avr 2003; **26(4)**: 1047-51. - **39. Simon TG, Roelstraete B, Sharma R, Khalili H, Hagström H, Ludvigsson JF.** Cancer Risk in Patients With Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Population-Based Cohort Study. *Hepatology*. nov 2021; **74(5)**: 2410-23. - **40. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al.** Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology*. mars 2016; **63(3)**: 827-38. - **41. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al.** Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. janv

2016; **14**(1): 124-131.e1. - **42. Kotronen A, Juurinen L, Tiikkainen M, Vehkavaara S, Yki-Järvinen H.** Increased liver fat, impaired insulin clearance, and hepatic and adipose tissue insulin resistance in type 2 diabetes. *Gastroenterology*. juill 2008; **135**(1): 122-30. - **43. Petit JM, Guiu B, Terriat B, Loffroy R, Robin I, Petit V, et al.** Nonalcoholic fatty liver is not associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. oct 2009; **94**(10): 4103-6. - **44. Bril F, Ortiz-Lopez C, Lomonaco R, Orsak B, Freckleton M, Chintapalli K, et al.** Clinical value of liver ultrasound for the diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in overweight and obese patients. *Liver Int*. sept 2015; **35**(9): 2139-46. - **45. de Moura Almeida A, Cotrim HP, Barbosa DBV, de Athayde LGM, Santos AS, Bitencourt AGV, et al.** Fatty liver disease in severe obese patients: diagnostic value of abdominal ultrasound. *World J Gastroenterol*. 7 mars 2008; **14**(9): 1415-8. - **46. Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R.** Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. avr 2019; **156**(5): 1264-1281.e4. - **47. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO).** EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. juin 2016; **64**(6): 1388-402. - **48. European Association for the Study of the Liver.** Electronic address: easloffice@easloffice.eu, Clinical Practice Guideline Panel, Chair; EASL Governing Board representative; Panel members: EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol*. sept 2021; **75**(3): 659-89. - **49. Verma S, Jensen D, Hart J, Mohanty SR.** Predictive value of ALT levels for non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Liver Int*. oct 2013; **33**(9): 1398-405. - **50. Xiao G, Zhu S, Xiao X, Yan L, Yang J, Wu G.** Comparison of laboratory tests, ultrasound, or magnetic resonance elastography to detect fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis. *Hepatology*. nov 2017; **66**(5): 1486-501. - **51. McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, et al.** Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol*. mai 2017; **112**(5): 740-51. - **52. Petta S, Wai-Sun Wong V, Bugianesi E, Fracanzani AL, Cammà C, Hiriart JB, et al.** Impact of Obesity and Alanine Aminotransferase Levels on the Diagnostic Accuracy for Advanced Liver Fibrosis of Noninvasive Tools in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Am J Gastroenterol*. juin 2019; **114**(6): 916-28. - **53. Joo SK, Kim W, Kim D, Kim JH, Oh S, Lee KL, et al.** Steatosis severity affects the diagnostic performances of noninvasive fibrosis tests in nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. févr 2018; **38**(2): 331-41. - **54. Bril F, McPhaul MJ, Caulfield MP, Clark VC, Soldevilla-Pico C, Firpi-Morell RJ, et al.** Performance of Plasma Biomarkers and Diagnostic Panels for Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. févr 2020; **43**(2): 290-7. - **55. Bertot LC, Jeffrey GP, de Boer B, MacQuillan G, Garas G, Chin J, et al.** Diabetes impacts prediction of cirrhosis and prognosis by non-invasive fibrosis models in non-alcoholic fatty liver disease. *Liver Int*. oct 2018; **38**(10): 1793-802. - **56. Poynard T, Paradis V, Mullaert J, Deckmyn O, Gault N, Marcault E, et al.** Prospective external validation of a new non-invasive test for the diagnosis of non-alcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2021; **54**(7): 952-66. - **57. Eddowes PJ, Sasso M, Allison M, Tsochatzis E, Anstee QM, Sheridan D, et al.** Accuracy of FibroScan Controlled Attenuation Parameter and Liver Stiffness Measurement in Assessing Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. mai 2019; **156**(6): 1717-30. - **58. Vuppalanchi R, Siddiqui MS, Van Natta ML, Hallinan E, Brandman D, Kowdley K, et al.** Performance characteristics of vibration-controlled transient elastography for evaluation of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. janv 2018; **67**(1): 134-44. - **59. Petta S, Wong VWS, Cammà C, Hiriart JB, Wong GLH, Vergniol J, et al.** Serial combination of non-invasive tools improves the diagnostic accuracy of severe liver fibrosis in patients with NAFLD. *Aliment Pharmacol Ther*. sept 2017; **46**(6): 617-27. - **60. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, et al.** American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract*. mai 2022; **28**(5): 528-62. - **61. Kuchay MS, Misra A.** Role of diabetologists in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Primary prevention and screening/management of fibrosis and cirrhosis. *Diabetes Metab Syndr*. mars 2022; **16**(3): 102446. - **62. 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*. oct 2010; **33**(10): 2156-63. - **63. Ahn J, Jun DW, Lee HY, Moon JH.** Critical appraisal for low-carbohydrate diet in nonalcoholic fatty liver disease: Review and meta-analyses. *Clin Nutr*. oct 2019; **38**(5): 2023-30. - **64. Konerman MA, Walden P, Joseph M, Jackson EA, Lok AS, Rubenfire M.** Impact of a structured lifestyle programme on patients with metabolic syndrome complicated by non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther*. févr 2019; **49**(3): 296-307. - **65. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al.** Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. août 2015; **149**(2): 367-378.e5; quiz e14-15. - **66. 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*. janv 2010; **51(1)**: 121-9. - **67. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, Noreik M, Morris E, Manoharan I, et al.** The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. févr 2021; **115**: 154455. - **68. Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al.** The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol*. août 2019; **71(2)**: 379-88. - **69. Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al.** Effects of Mediterranean Diet in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Semin Liver Dis*. août 2021; **41(3)**: 225-34. - **70. Golabi P, Locklear CT, Austin P, Afdhal S, Byrns M, Gerber L, et al.** Effectiveness of exercise in hepatic fat mobilization in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic review. *World J Gastroenterol*. 21 juill 2016; **22(27)**: 6318-27. - **71. Sargeant JA, Gray LJ, Bodicoat DH, Willis SA, Stensel DJ, Nimmo MA, et al.** The effect of exercise training on intrahepatic triglyceride and hepatic insulin sensitivity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. oct 2018; **19(10)**: 1446-59. - **72. Hashida R, Kawaguchi T, Bekki M, Omoto M, Matsuse H, Nago T, et al.** Aerobic vs. resistance exercise in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *J Hepatol*. janv 2017; **66(1)**: 142-52. - **73. Petit JM, Cercueil JP, Loffroy R, Denimal D, Bouillet B, Fourmont C, et al.** Effect of Liraglutide Therapy on Liver Fat Content in Patients With Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The Lira-NAFLD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 févr 2017; **102(2)**: 407-15. - **74. Patel Chavez C, Cusi K, Kadiyala S.** The Emerging Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of NAFLD. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2022; **107(1)**: 29-38. - **75. 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*. 13 févr 2016; **387(10019)**: 679-90. - **76. Cusi K, Bril F, Barb D, Polidori D, Sha S, Ghosh A, et al.** Effect of canagliflozin treatment on hepatic triglyceride content and glucose metabolism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. avr 2019; **21(4)**: 812-21. - **77. Latva-Rasku A, Honka MJ, Kullberg J, Mononen N, Lehtimäki T, Saltevo J, et al.** The SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin Reduces Liver Fat but Does Not Affect Tissue Insulin Sensitivity: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With 8-Week Treatment in Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care*. mai 2019; **42(5)**: 931-7. - **78. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, Herder C, Machann J, Katsuyama H, et al.** Empagliflozin Effectively Lowers Liver Fat Content in Well-Controlled Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Phase 4, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*. févr 2020; **43(2)**: 298-305. - **79. Lee Y, Doumouras AG, Yu J, Brar K, Banfield L, Gmora S, et al.** Complete Resolution of Nonalcoholic Fatty Liver Disease After Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. mai 2019; **17(6)**: 1040-1060.e11. - **80. Fakhry TK, Mhaskar R, Schwitalla T, Muradova E, Gonzalvo JP, Murr MM.** Bariatric surgery improves nonalcoholic fatty liver disease: a contemporary systematic review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. mars 2019; **15(3)**: 502-11. - **81. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazadeh H, Singh T, et al.** Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. *JAMA*. 23 nov 2021; **326(20)**: 2031-42. - **82. Schwimmer JB, Celedon MA, Lavine JE, Salem R, Campbell N, Schork NJ, et al.** Heritability of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. mai 2009; **136(5)**: 1585-92. - **83. Gambarin-Gelwan M, Kinkhabwala SV, Schiano TD, Bodian C, Yeh HC, Futterweit W.** Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. avr 2007; **5(4)**: 496-501. - **84. Hossain N, Stepanova M, Afendy A, Nader F, Younossi Y, Rafiq N, et al.** Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Scand J Gastroenterol*. avr 2011; **46(4)**: 479-84. - **85. Brzozowska MM, Ostapowicz G, Weltman MD.** An association between non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovarian syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. févr 2009; **24(2)**: 243-7. - **86. Hong JW, Kim JY, Kim YE, Lee EJ.** Metabolic parameters and nonalcoholic fatty liver disease in hypopituitary men. *Horm Metab Res*. janv 2011; **43(1)**: 48-54. - **87. Tarantino G, Finelli C.** Pathogenesis of hepatic steatosis: the link between hypercortisolism and non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 28 oct 2013; **19(40)**: 6735-43. - **88. Eshraghian A, Hamidian Jahromi A.** Non-alcoholic fatty liver disease and thyroid dysfunction: a systematic review. *World J Gastroenterol*. 7 juill 2014; **20(25)**: 8102-9. - **89. Jaruvongvanich V, Sanguaneko A, Upala S.** Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Not Associated with Thyroid Hormone Levels and Hypothyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. juill 2017; **6(4)**: 208-15. - **90. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Mantzoros CS, et al.** Association Between Primary Hypothyroidism and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid*. oct 2018; **28(10)**: 1270-84.

NOTES