

Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique

Juin 2012



Review Team

Douglas	LaBrecque (chair)	USA
Zaigham	Abbas	Pakistan
Frank	Anania	Etats-Unis
Peter	Ferenci	Autriche
Aamir	Ghafoor Khan	Pakistan
Khean-Lee	Goh	Malaysie
Saeed S.	Hamid	Pakistan
Vasily	Isakov	Russie
Maribel	Lizarzabal	Venezuela
Manuel	Mojica Pernaranda	Colombie
Juan Francisco	Rivera Ramos	Mexique
Shiv	Sarin	Inde
Davor	Štimac	Croatie
Alan B.R.	Thomson	Canada
Muhammed	Umar	Pakistan
Justus	Krabshuis	France
Anton	LeMair	Pay-Bas
Jean-Jacques	Gonvers	Suisse

Table des matières

1	Introduction	3
2	Epidémiologie	5
3	Pathogenèse et facteurs de risque	9
4	Diagnostic	13
5	Prise en charge	21
6	Résumé	26
	Références	27

Liste des tableaux

Tableau 1	Mortalité due à la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)/stéato-hépatite non alcoolique (NASH)	4
Tableau 2	Diagnostic clinique du syndrome métabolique	4
Tableau 3	Données régionales concernant l'obésité/l'excès pondéral (exemples représentatifs)	6
Tableau 4	Excès pondéral/obésité—résumé de la prévalence par région (2004)	7
Tableau 5	Estimation de la prévalence de la NAFLD et de la NASH	8
Tableau 6	Facteurs de risque et maladies associées	10
Tableau 7	Calcul de la résistance à l'insuline	10
Tableau 8	Système de score pour la NASH dans l'obésité morbide	11
Tableau 9	Taux de survie dans la NASH en comparaison avec la stéatose simple et la stéato-hépatite alcoolique	12
Tableau 10	Progression de la NAFLD vers la NASH/la cirrhose/l'insuffisance hépatique et le carcinome hépato-cellulaire (CHC)	12
Tableau 11	Système de notation histologique pour la NASH (Clinical Research Network)	15
Tableau 12	Examens permettant de poser un diagnostic de stéatose hépatique	16
Tableau 13	Algorithme diagnostique tenant compte des ressources à disposition	20
Tableau 14	Suivi du patient et fréquence du suivi	24
Tableau 15	Algorithmes thérapeutiques tenant compte des ressources à disposition	24

Liste des figures

Fig. 1	Prévalence de l'obésité (IMC > 25) chez les hommes et les femmes de 15+ ans (2010)	7
Fig. 2	Hypothèse multifactorielle dans la stéato-hépatite non alcoolique (NASH)	9

- Fig. 3 Algorithme thérapeutique pour la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) 17
- Fig. 4 Algorithme pour la ponction-biopsie du foie chez les patients avec suspicion de stéatose hépatique non alcoolique NAFLD 18
- Fig. 5 Options diagnostiques pour la stéatose hépatique non alcoolique NAFLD 19

1 Introduction

Le 21 mai, 2010, la 63^{ème} Assemblée mondiale de l'Organisation mondiale de la santé a adopté une résolution désignant le 28 juillet comme journée mondiale de l'hépatite et a déclaré "le soutien des pays membres pour que l'OMS développe une approche détaillée pour la prévention et le contrôle de ces maladies." Les maladies concernées comprennent les hépatites virales A-E. Cette résolution, ainsi qu'une deuxième concernant la maladie hépatique alcoolique, représentent la première déclaration formelle de la part de l'OMS que les maladies hépatiques constituent un problème majeur de santé publique à l'échelon mondial. Cependant, même si les hépatites virales et la maladie hépatique alcoolique sont cruciales au niveau mondial, elles ne représentent pas toutes—ou même pas les plus importantes—les affections hépatiques à l'origine du fardeau pour la santé mondiale. Ces deux dernières décennies, il est apparu de plus en plus évident que la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH) représentent actuellement la cause numéro une de maladie hépatique dans les pays occidentaux. La prévalence de la NAFLD a doublé ces 20 dernières années, tandis que la prévalence d'autres maladies hépatiques chroniques est restée stable ou a même diminué. Les données les plus récentes confirment que la NAFLD et la NASH jouent un rôle tout aussi important au Moyen-Orient, en Extrême-Orient, dans les Caraïbes et en Amérique latine.

La NAFLD est une affection caractérisée par une accumulation excessive de graisses dans le foie sous forme de triglycérides (stéatose) (>5% des hépatocytes sont atteints à l'histologie). Un sous-groupe de patients avec NAFLD présente également des lésions des cellules hépatiques ainsi qu'une inflammation en plus d'un excès de graisses (stéato-hépatite). Cette dernière situation, appelée stéato-hépatite non alcoolique (NASH), est quasi-impossible à distinguer histologiquement de la stéato-hépatite alcoolique (SHA). Même si la stéatose simple rencontrée dans la NAFLD n'est pas associée à court terme avec une augmentation de la morbidité ou de la mortalité dramatique, la progression de la maladie vers une NASH augmente de façon dramatique le risque de cirrhose, d'insuffisance hépatique et de carcinome hépatocellulaire (CHC). La cirrhose due à une NASH représente une indication de plus en plus fréquente à une transplantation hépatique. Tandis que la morbidité et la mortalité dues aux problèmes hépatiques sont nettement augmentées chez les patients avec une NASH, il existe une corrélation encore plus forte avec la morbidité et la mortalité résultant d'une maladie cardiovasculaire.

Tableau 1 Mortalité dans la NAFLD/NASH

	Foie	Cœur
Population générale	0.2%	7.5%
Stéatose simple	0%	8.6%
NASH	1.6–6.8%	12.6–36%

La NASH est largement considérée comme étant la manifestation hépatique du syndrome métabolique—comprenant les maladies liées à un diabète de type 2, la résistance à l'insuline, l'obésité tronculaire, une hyperlipidémie (cholestérol lié aux lipoprotéines de faible/haute densité ; LDL-cholestérol, HDL-cholestérol), une hypertriglycéridémie et une hypertension artérielle. Il existe actuellement à l'échelon mondial une « épidémie » de diabète et d'obésité. En 2008, au moins 1.46 milliard d'adultes et 170 millions d'enfants avaient un excès pondéral ou étaient obèses. Dans certaines régions d'Afrique, davantage d'enfants souffrent d'obésité plus que de malnutrition. Ces chiffres continuent à augmenter, ce qui montre qu'à l'avenir la NASH constituera un problème de plus en plus fréquent tant dans les pays riches que dans les pays en voie de développement, augmentant ainsi le fardeau des maladies hépatiques sur le plan des coûts de la santé. On estime que la NAFLD/NASH augmentera les coûts directs et indirects de 26% dans les 5 ans.

Diagnostic clinique du syndrome métabolique

Tableau 2 Diagnostic clinique du syndrome métabolique (directives de la Société Américaine de Cardiologie (American Heart Association) et de l'Institut National pour le Cœur, les Poumons et le Sang des Etats-Unis (National Heart, Lung, and Blood Institute)

Facteurs de risque—trois sur cinq des facteurs suivants constituent un diagnostic de syndrome métabolique	Valeurs définies	
Obésité tronculaire (tour de taille)	Hommes	> 102 cm (> 40 pouces)
	Femmes	> 88 cm (> 35 pouces)
Elévation des triglycérides		≥ 150 mg/dL
HDL cholestérol abaissé	Hommes	< 40 mg/dL
	Femmes	< 50 mg/dL
Tension artérielle	Systolique	≥ 130 mmHg
	Diastolique	≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun		≥ 100 mg/dL

HDL, lipoprotéines de haute densité.

La cause exacte de la NASH n'a pas été formellement élucidée et il est presque certain que l'étiologie n'est pas la même chez tous les patients. Même si elle est très étroitement liée à la résistance à l'insuline, à l'obésité et au syndrome métabolique,

tous les patients qui en souffrent ne présentent pas une NAFLD/NASH et inversement tous les patients avec une NAFLD/NASH ne présentent pas une résistance à l'insuline, une obésité et un syndrome métabolique. Comme déjà mentionné plus haut, la NASH demeure cependant une maladie potentiellement mortelle, entraînant une cirrhose, une insuffisance hépatique et un carcinome hépato-cellulaire.

Il n'existe aucun traitement formellement reconnu ni de directives basées sur l'évidence clinique. Il n'existe pas non plus d'étude prospective contrôlée à double-aveugle adéquate pouvant fournir les données nécessaires à l'établissement de directives basées sur l'évidence clinique. Les présentes directives ont pour but de fournir les meilleurs avis émanant d'un groupe d'experts provenant du monde entier sur tous les aspects du problème et sur les meilleures approches diagnostiques et thérapeutiques, en tenant compte des ressources à disposition localement.

Algorithmes—une approche tenant compte des ressources à disposition

Il est possible de définir une approche de référence pour les régions et les pays qui ont à disposition toute la gamme des tests diagnostiques et des moyens thérapeutiques pour la prise en charge de la NASH. Ces ressources ne sont cependant pas à disposition partout dans le monde. L'Organisation Mondiale de Gastroentérologie mets à disposition des algorithmes diagnostiques et thérapeutiques qui tiennent compte des ressources à disposition.

Algorithme: une gamme hiérarchique d'options diagnostiques, thérapeutiques et de prise en charge en fonction les ressources à disposition.

2 Epidémiologie

La NASH est une maladie hépatique chronique de plus en plus répandue avec une distribution mondiale et qui est étroitement liée au diabète et à l'obésité, qui ont tous deux atteint les proportions d'une épidémie. Il est estimé qu'il y a au moins 1.46 milliard d'adultes souffrant d'obésité dans le monde. Il est estimé qu'environ 6 millions de personnes aux Etats-Unis ont montré une progression vers une NASH et que 600'000 souffrent d'une cirrhose liée à une NASH. Il existe des différences culturelles et géographiques importantes dans la prévalence de l'obésité.

Tandis que dans la plupart des pays occidentaux, en particulier chez les femmes, l'image corporelle idéale est celle d'une grande minceur avec un minimum de graisse corporelle, ceci n'est pas forcément vrai partout ailleurs dans le monde. Dans beaucoup de cultures, l'obésité est considérée comme souhaitable et est également considérée comme signe marqué de prospérité (cf. par exemple les données émanant d'Egypte citées ci-dessous).

Aux Etats-Unis, l'obésité est particulièrement épidémique dans les groupes socio-économiques peu favorisés qui se nourrissent en grande partie d'aliments riches en graisses et en calories (restauration rapide—« fast food »). Le contraire se rencontre dans beaucoup de pays pauvres où la prévalence de l'obésité est plus marquée dans les populations aisées et mieux éduquées.

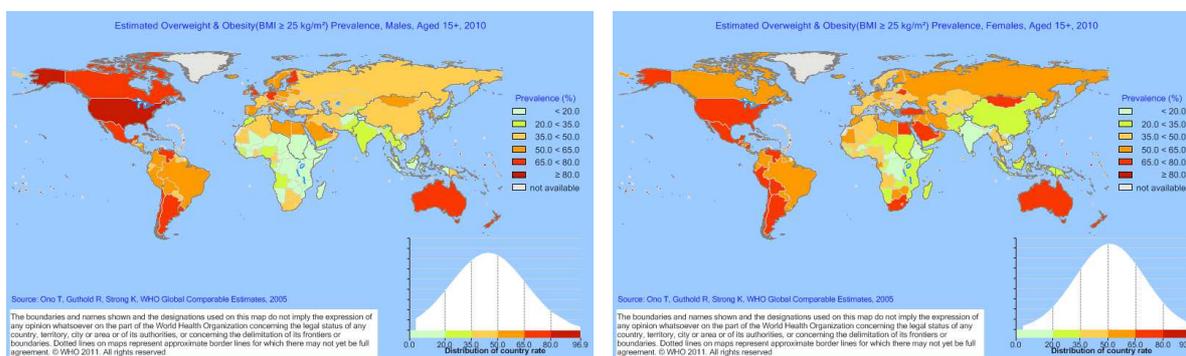
Données régionales concernant l'obésité/l'excès pondéral

Tableau 3 Données régionales concernant l'obésité/l'excès pondéral (exemples représentatifs)

Pays	Détails	Obésité/excès pondéral	Femmes (%)	Hommes (%)
Egypte	Ville	Obèse (IMC 30–39.9)	45.2	20.0
	Campagne	Obèse (IMC 30–39.9)	20.8	6.0
	Jeunes (11–19 ans)	Excès pondéral	18.0	7.0
	Jeunes (11–19 ans)	Obèse	8.0	6.0
Mexique	Jeunes (11–19 ans)	Excès pondéral	21.0	18.0
	Jeunes (11–19 ans)	Obèse	9.0	11.0
Russie	–	Obèse (IMC > 30)	18.0	7.0
		Excès pondéral (IMC 25.0–29.9)	32.0	47.0
Croatie	Ville et campagne	Obèse	20.6	20.1
		Excès pondéral	33.6	43.2
Pakistan	Age 25–64	Excès pondéral (IMC > 25)	22.6	13.2
	En général	Excès pondéral (yc obèse)	25.0	
		Obèse	10.3	
	Enfants	Excès pondéral/obèse	6.4	4.6
	Enfants 13–14 ans	Excès pondéral/obèse	11.0	7.0
	Campagne—classe inférieure	Excès pondéral	9.0	
	Campagne—classe moyenne		15.0	
	Campagne—classe supérieure		27.0	
	Ville—classe inférieure		21.0	
	Ville—classe moyenne		27.0	
Ville—classe supérieure		42.0		

IMC, index de masse corporelle.

Fig. 1 Estimation de la prévalence de l'obésité (IMC > 25) chez les hommes et les femmes de plus de 15 ans males and females aged 15+ (2010).



Source: WHO InfoBase.

Tableau 4 Excès pondéral/obésité—résumé de la prévalence par région (2004)

		Population (millions)	IMC moyen (âge 30+ ans)	IMC > 25 (%)	IMC > 30 (%)
Monde	Les deux sexes	6,437	24.5	42	12
	Hommes	3,244	24.3	40	9
	Femmes	3,193	24.6	43	15
Région	Revenu				
Afrique	Bas et moyen	738	23.0	30	6
Asie du Sud-est	Bas et moyen	1,672	22.1	22	2
Les deux Amériques	Total	874	27.9	70	33
	Haut	329	29.0	76	43
Méditerranée est	Bas et moyen	545	27.0	65	26
	Total	520	25.2	48	18
	Haut	31	28.5	74	37
Europe	Bas et moyen	489	25.0	46	16
	Total	883	26.9	65	24
	Haut	407	26.8	65	23
Pacifique ouest	Bas et moyen	476	27.0	65	25
	Total	1,738	23.4	31	3
	Haut	204	24.1	39	7
	Bas et moyen	1,534	23.3	30	2

Source: OMS 2009 [25]. Cliquer [ici](#) pour trouver la source.

Prévalence de la NAFLD/NASH

Tableau 5 Estimation de la prévalence de la NAFLD et de la NASH. Il existe une différence importante dans la prévalence de la NAFLD et de la NASH en raison des définitions différentes, des différences entre les populations étudiées et les moyens diagnostiques utilisés

Région	Population étudiée	Prévalence de la NAFLD dans ces populations (%)
Etats-Unis	Enfants	13–14
	Population générale	27–34
	Obésité morbide	75–92
	Américains d'origine européenne	33
	Hispano-américains	45
	Afro-américains	24
Europe	Enfants	2.6–10
	Population générale	20–30
Pays occidentaux	Population générale	20–40
	Obésité ou diabète	75
	Obésité morbide	90–95
Au niveau mondial	Population obèse	40–90
Moyen-Orient	Population générale	20–30
Extrême-Orient	Population générale	15
Pakistan	Population générale	18
Population avec NAFLD étudiée		Prévalence de la NASH dans ces populations (%)
Donneurs de foie sains sélectionnés		3–16%
Pas d'inflammation ni de fibrose		5%
Population générale		10–20%
Haut-risque, obésité sévère		37%
Patients dans des centres de soin tertiaires		40–55%

3 Pathogénèse et facteurs de risque

La NASH est considérée comme la manifestation la plus sévère histologiquement de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), définie comme une accumulation de graisses dans le foie représentant plus de 5% du poids du foie. Des critères uniformes pour le diagnostic et les différents stades de la NASH sont actuellement sujet de discussion (voir ci-dessous).

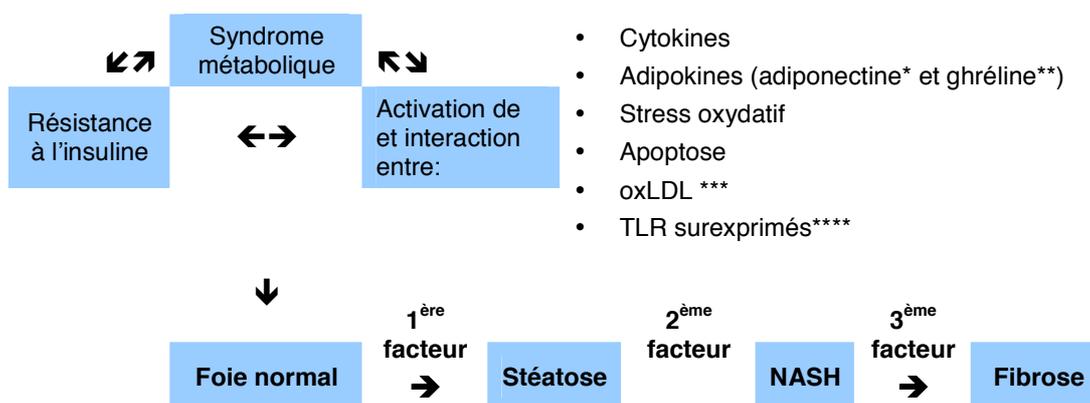
La résistance à l'insuline est en relation avec l'obésité et constitue l'élément clé dans la pathogénèse de la NAFLD. Le stress oxydatif et les cytokines représentent également des facteurs favorisants importants, qui s'associent dans la pathogénèse de la stéatose et de l'atteinte hépatique progressive chez les sujets génétiquement susceptibles.

Les composants histologiques clés de la NASH sont la stéatose, le ballonnement des hépatocytes et l'inflammation lobulaire ; la fibrose ne fait pas partie de la définition histologique de la NASH. Cependant le degré de fibrose lors d'une biopsie hépatique (stade) est considéré comme étant un facteur prédictif dans le pronostic, tandis que le degré d'inflammation et de nécrose (grade) ne le sont pas.

La maladie peut très bien rester asymptomatique pendant des années ou bien progresser vers une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.

Un des hypothèses dans la pathogénèse de la NASH est l'hypothèse multifactorielle selon laquelle le syndrome métabolique joue un rôle majeur en raison de la résistance à l'insuline avec des composants proinflammatoires relayés par différentes protéines et processus communs. L'identité de ces multiples facteurs n'est pas la même chez tous les patients et demeure actuellement en grande partie non identifiée.

Fig. 2 L'hypothèse multifactorielle de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH).



*adiponectine : hormone sécrétée par le tissu adipeux pour favoriser l'utilisation des sucres et des graisses par les muscles et le foie.

** ghréline : hormone qui stimule l'appétit. Son taux augmente avant les repas et diminue après ceux-ci.

*** OxLDL : lipoprotéine de basse densité oxydée.

**** TLR : récepteur Toll-like : classe de protéines jouant un rôle clé dans le système immunitaire inné.

Facteurs de risque et conditions associées

Une population à faible risque se caractérise par: la jeunesse, une bonne santé, une faible consommation d'alcool et l'absence d'obésité.

Tableau 6 Facteurs de risque et conditions associées

Facteurs de risque	Progression de la maladie	Maladies associées
<ul style="list-style-type: none"> • Résistance à l'insuline/syndrome métabolique • By-pass jéjunoiléal • Age—risque augmenté chez les personnes de 40–65 ans, mais peut également survenir chez les enfants de < 10 ans • Ethnicité—risque augmenté chez les hispaniques et les asiatiques, risque plus faible chez les afro-américains • Anamnèse familiale positive—prédisposition génétique • Médicaments et toxines—p. ex. amiodarone, coralgil, tamoxifen, perhexiline maleate, corticostéroïdes, estrogènes synthétiques, méthotrexate, tétracycline i.v., traitement antiviral hautement actif (HAART) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obésité, IMC augmenté et tour de taille • Diabète non contrôlé, hyperglycémie, hypertriglycémie • Sédentarité, manque d'exercice physique • Résistance à l'insuline • Syndrome métabolique • Age • Facteurs génétiques 	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperlipidémie • Résistance à l'insuline/syndrome métabolique • Diabète de type 2 • Hépatite C • Perte de poids rapide • Nutrition parentérale totale • Maladie de Wilson, maladie de Weber–Christian, a beta lipoprotéinémie, diverticulose, syndrome des ovaires polykystiques, apnée du sommeil

Tableau 7 Calcul de la résistance à l'insuline

Nom	Formule	Niveau indiquant une résistance à l'insuline
HOMA	$\frac{\text{Insuline à jeun (mU/L)} \times \text{Glucose à jeun (mmol/L)}}{22.5}$	> 1.8–2.0
QUICKI	$1 / (\log(\text{insuline à jeun } \mu\text{U/mL}) + \log(\text{glucose à jeun mg/dL}))$	< 0.35
Estimation approximative	Insuline à jeun × glucose à jeun	> 700

HOMA, homeostasis model assessment; QUICKI, quantitative insuline sensitivity check index.

Tableau 8 Système de score pour la NASH dans l'obésité morbide

Facteur	Points
Hypertension	1
Diabète de type II	1
AST \geq 27 IU/L	1
ALT \geq 27 IU/L	1
Apnée du sommeil	1
Caucasien	2
Total des points	Risque de NASH
0–2	Faible
3–4	Moyen
5	Elevé
6–7	Très élevé

Pronostic et complications

- Progression de la maladie de la NAFLD à la NASH à la cirrhose/insuffisance hépatique et au CHC.
- La NAFLD n'aggrave pas l'hépatotoxicité et n'augmente pas les effets secondaires des médicaments, y compris les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase.
- La NAFLD avec une obésité associée et les facteurs métaboliques associés peut aggraver d'autres maladies hépatiques—p. ex. une maladie hépatique alcoolique.
- L'association de la NAFLD avec l'hépatite C ou le HIV aggrave le pronostic et diminue les réponses au traitement.
- Une hépatite C, de génotype 3, est fréquemment associée à une stéatose hépatique, ce qui peut rendre problématique le diagnostic d'hépatite C vs. NASH vs. les deux ensemble.
- Une biopsie hépatique peut indiquer la sévérité de la maladie, mais seule la fibrose et non l'inflammation ou la nécrose, permet d'établir un pronostic.
- Une progression histologique vers l'étape terminale de la maladie hépatique peut se produire: NASH + fibrose en pont ou cirrhose.
- La NASH en phase finale est souvent une cause mal reconnue de cirrhose cryptogénique ; une fibrose progressive pourrait être masquée par une stéatose stable ou en voie d'amélioration et par des facteurs sérologiques, surtout chez les patients plus âgés avec une NASH.
- La présence d'une cirrhose cryptogénique en relation avec une NASH augmente le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC).
- Causes de mortalité chez les patients avec une NASH au stade de la cirrhose:
 - Insuffisance hépatique
 - Septicémie

- Hémorragie digestive sur rupture de varices
- CHC
- Maladie cardiovasculaire

Tableau 9 Taux de survie de la NASH et comparaison avec la stéatose simple et la stéatose alcoolique (ASH)

Survie	Stéatose simple	NASH	ASH
A 5 ans	Normal	67%	59%
A 10 ans	Normal	38%	15%

Tableau 10 Progression de la NAFLD vers la NASH, la cirrhose, l'insuffisance hépatique et le CHC. Les résultats des études de prévalence et d'incidence varient considérablement à cause des différences de définition, des différentes populations étudiées et des méthodes de diagnostic utilisées.

Population étudiée	Prévalence de progression de la maladie
NAFLD → NASH	
Population générale	10–20%
Sans inflammation ni fibrose	5%
Risque élevé, obésité sévère	37%
NAFLD → cirrhose	
Stéatose simple	0–4% sur 10–20 ans
NASH → fibrose	
Patients d'un centre de référence tertiaire	25–33% lors du diagnostic
Risque élevé, obésité sévère	23%
NASH → cirrhose	
Risque élevé, obésité sévère	5.8%
Patients d'un centre de référence tertiaire	10–15% lors du diagnostic
Population générale	3–15% sur 10–20 ans
Population générale	5–8% sur 5 ans
NASH → insuffisance hépatique	
Cirrhose	38–45% après 7–10 ans
NASH → carcinome hépatocellulaire	
Cirrhose	2–5% par an

- Facteurs prédictifs indépendants de la progression de la fibrose:
 - Age > 45–50
 - IMC > 28–30 kg/m²

- Degré de résistance à l'insuline
- Diabète
- Hypertension artérielle
- Impact négatif sur la survie en présence d'une NASH:
 - Diabète et alanine aminotransférase sérique (ALT) et aspartate aminotransférase (AST) sériques élevées
 - Age avancé et présence d'une inflammation nécrotique à la biopsie hépatique initiale
 - Age avancé avec glycémie à jeun pathologique et présence d'une cirrhose

4 Diagnostic

Anamnèse et évaluation clinique

- Symptomatologie:
 - En général, pas de symptomatologie particulière en cas de NASH.
 - Parfois vagues symptômes de fatigue, malaise et gêne abdominale.
- En présence d'un des éléments suivants, surtout s'il existe une notion d'élévation des ASAT/ALAT, un bilan pour NAFLD/NASH devrait être effectué:
 - Présence d'une obésité, surtout en cas d'obésité morbide (IMC > 35)
 - Diagnostic d'une diabète de type 2
 - Diagnostic d'un syndrome métabolique
 - Anamnèse d'un syndrome d'apnée du sommeil
 - Présence d'une résistance à l'insuline (voir ci-dessous et Tableau 7)
 - Élévation chronique des AST/ALT, autrement inexplicée
- Anamnèse détaillée concernant la consommation d'alcool—seuil < 20 g/jour chez les femmes, < 30 g/jour chez les hommes. *Ceci est crucial car il n'existe à ce jour aucun examen diagnostique permettant de distinguer avec certitude entre ASH et NASH.*
 - Il est nécessaire d'utiliser des questionnaires spécifiques appropriés ou des systèmes de notation pour l'évaluation de la consommation d'alcool.
 - Test CAGE: CAGE est un acronyme pour les quatre questions suivantes:
 - Vous êtes vous déjà senti Coupable au sujet de votre consommation d'alcool?
 - Avez-vous déjà ressenti le besoin d'Abaisser votre consommation d'alcool?
 - Avez-vous déjà eu le besoin de boire de l'alcool en vous réveillant pour calmer vos nerfs ou faire passer un Gueule de bois?
 - Avez-vous déjà été Ennuyé par des remarques d'autrui critiquant votre consommation d'alcool? Le test CAGE est un moyen de dépistage largement utilisé pour mettre en évidence un alcoolisme et permet de confirmer une consommation d'alcool cliniquement significative si la réponse à au moins une des questions s'avère positive et si le score de l'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) est supérieur à 8.
- Bien qu'une abstention totale de toute consommation d'alcool soit généralement conseillée en présence d'une maladie hépatique, ceci peut poser problème chez les patients avec un syndrome métabolique chez qui une maladie coronarienne a été mise en évidence et chez qui une consommation modeste de vin a pu se montrer bénéfique. Quelques rares études suggèrent qu'une consommation modeste de vin (0.12 L par jour) peut être associée à une prévalence abaissée de

NAFLD. Son efficacité en tant que traitement d'une NAFLD existante n'a pas été étudiée.

- Une corrélation existe entre une obésité tronculaire et la sévérité de l'inflammation mise en évidence à la biopsie hépatique; une lipohypertrophie dorsocervicale (bosse de bison) est associée avec une lésion des hépatocytes.
- Signes physiques en cas de progression/de maladie hépatique avancée: angiomes stellaires, ascite, hépatomégalie, splénomégalie, érythème palmaire, ictère, encéphalopathie hépatique.

Tests de laboratoire de routine et examens par imagerie

- ALT et AST élevées:
 - ALT et AST peuvent se être normales chez 10% des patients avec une NASH, en particulier chez les patients avec une stéatose simple.
 - Il est toujours nécessaire d'exclure une NASH en présence d'une ferritine anormale avec une saturation de la transferrine normale.
- Rapport AST/ALT < 1—ce rapport est habituellement > 2 en cas d'hépatite alcoolique.
- Tests d'imagerie typiques confirmant une accumulation de graisses dans le foie:
 - L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a une valeur quantitative, mais ne permet pas de distinguer entre une NASH et une stéato-hépatite alcoolique (SHA).
 - L'ultrasonographie est la méthode de dépistage habituelle pour la stéatose hépatique.

Aucune méthode d'imagerie ne peut identifier la présence de graisses avec certitude si < 33% ou faire la distinction entre NASH et SHA.

Examens visant à exclure:

- Hépatite virale—antigène de surface pour hépatite B (HBs Ag), anticorps pour le virus de l'hépatite C ou HCV-RNA, anticorps pour l'hépatite A de type IgM, anticorps pour l'hépatite E (dans le cadre géographique approprié); il est cependant à noter que le patient peut souffrir à la fois d'une hépatite virale et d'une NAFLD/NASH.
- Maladie hépatique en relation avec une consommation d'alcool y compris une stéato-hépatite alcoolique (SHA).
- Maladie hépatique auto-immune.
- Maladie hépatique congénitale chronique: hémochromatose héréditaire, maladie de Wilson, déficit en alpha-1-antitrypsine, syndrome des ovaires polykystiques.
- Maladie hépatique d'origine médicamenteuse.

Examens de laboratoire, systèmes de scores et modalités d'imagerie

Plusieurs tentatives ont été faites afin de développer des systèmes de score ou de techniques d'imagerie afin de pouvoir poser un diagnostic de NASH de façon non invasive et d'éviter la nécessité d'effectuer une biopsie hépatique. Actuellement aucun système ou technique n'a été testé assez de manière rigoureuse dans le cadre d'études prospectives à double-aveugle ; leur aptitude à prédire le pronostic ou la réponse à un traitement n'a pas non plus été évaluée. La plupart des tests sériques

spécifiques ou des scores émanent uniquement de certains laboratoires ou de laboratoires de recherche et ce à un prix très élevé ; ils n'ont ainsi que de peu de valeur dans les pays avec de faibles ressources. Il en va de même pour les modalités d'imagerie spécialisées, y compris le FibroScan qui utilise un nouveau paramètre original « d'atténuation contrôlée (PAC) », et pour la tomographie par émission de positrons (TEP/PET scan) qui sont peu disponibles, très chers et qui souffrent d'un manque de données contrôlées.

L'article de Dowman et al. [7] passe en revue de façon approfondie les diverses modalités et les données à disposition à l'heure actuelle. Ratzu et al. [11] ont également largement commenté ces thèmes. Les méthodes discutées sont prometteuses pour l'avenir mais ne peuvent être recommandées actuellement pour l'usage général.

Biopsie hépatique

Une biopsie hépatique est indispensable afin d'établir le diagnostic et le stade de la NASH, même si la biopsie est invasive et qu'il existe potentiellement la possibilité d'erreurs d'échantillonnage et que l'interprétation histopathologique peut s'avérer contradictoire. Le système de notation histologique le plus couramment utilisé actuellement est résumé dans le Tableau 11 ; il est utilisé essentiellement dans le cadre d'études contrôlées pour évaluer les effets de traitements expérimentaux plutôt que pour permettre d'établir un diagnostic de NASH. Il a été validé de façon indépendante et s'applique aussi bien chez les adultes et chez les enfants souffrant de NAFLD/NASH. Il n'existe pas de moyen fiable pour distinguer entre NAFLD/ALD et NASH/SHA sans effectuer de biopsie hépatique. En raison de la difficulté d'interpréter une biopsie hépatique de façon adéquate, il est souhaitable que celle-ci soit lue par un hépatologue spécialisé avec une expérience en matière de diagnostic histopathologique.

Tableau 11 Système de notation histologique de la NASH selon le Clinical Research Network

Degré d'activité de la NASH: degré = score total: S + L + B (range 0–8)					
Stéatose	S score	Inflammation lobulaire	L score	Ballonisation hépatocytaire	B score
< 5%	0	Aucune	0	Aucune	0
5–33%	1	< 2	1	Peu de cellules ballonnées	1
34–66%	2	2–4	2	Nombreuses cellules ballonnées	2
> 66%	3	> 4	3		
Stade de la fibrose de la NASH					Stade
Aucune					0
Légère, fibrose périsinusoïdale zone 3					1a
Modérée, fibrose périsinusoïdale zone 3					1b
Fibrose portale/periporale uniquement					1c
Fibrose périsinusoïdale et portale/périporale Zone 3					2
Ponts fibreux (porto-portaux)					3
Cirrhose					4

Source: Kleiner et al., Hepatology 2005;41:1313–21 [35].

Une biopsie hépatique avec histologie est indiquée afin de permettre de confirmer un diagnostic de NASH, ainsi que pour le grading et le staging de la maladie, et afin

de pouvoir exclure un autre diagnostic en présence d'une ou plusieurs des observations suivantes:

- Une ferritine sérique anormale en absence d'une élévation de la saturation de la transferrine
- Une cytopénie
- Une splénomégalie
- Des signes cliniques d'une maladie hépatique chronique
- Un diabète avec des AST/ALT anormales et constamment élevées
- Une obésité avec un âge > 45 ou AST/ALT anormales
- Une hépatomégalie inexpliquée

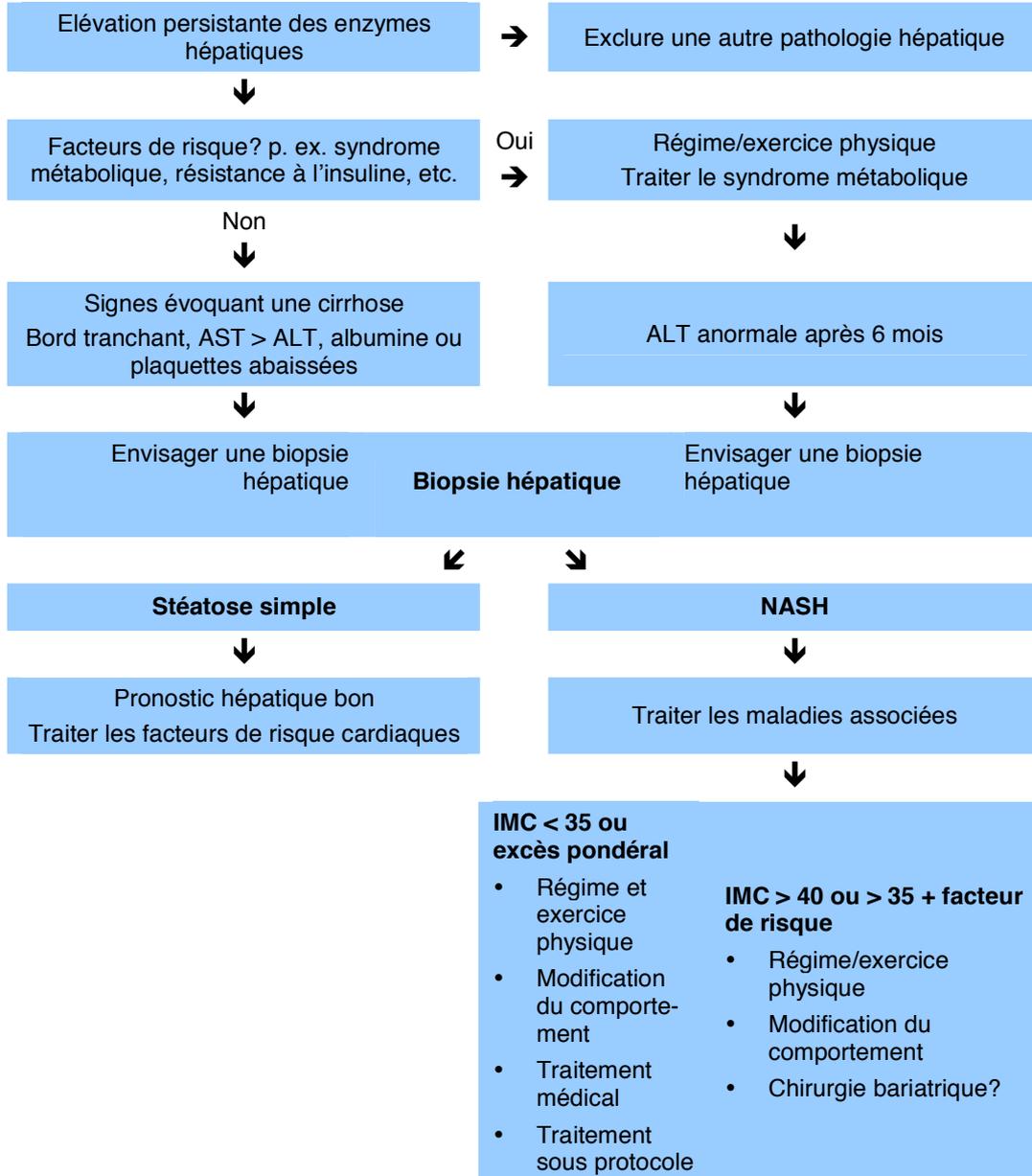
Tableau 12 Examens diagnostiques pour la stéatose hépatique

Examen	Sensitivité	Spécificité	Remarques
Histologie, biopsie hépatique	Examen de référence	Ne peut pas distinguer de façon sûre entre SHA et NASH	Variabilité importante dans l'interprétation du même échantillon entre pathologues; il serait judicieux de confier l'interprétation à un hépatopathologue hautement expérimenté
Enzymes hépatiques	Basse	Basse	AST/ALT généralement < 1.0; les valeurs peuvent être dans la norme
Imagerie			
Ultrason	Limitée	Limitée	Peu sensible sauf si stéatose > 33%; dépend de l'opérateur
IRM, MRS, CT scan ± amélioration de contraste	Résultats variables et pas bien vérifiés		Examens coûteux, moins disponibles, ne pouvant pas distinguer une stéatose et une fibrose ou NASH/SHA ou définir le stade de la maladie, peu sensibles dans le cas d'une stéatose de < 33%; cf. liste de références et liste de références étendue

ALT, alanine aminotransferase; ASH, stéatohépatite alcoolique; AST, aspartate aminotransférase; CT, tomographie par ordinateur; IRM, imagerie par résonance magnétique; SRM, spectroscopie par résonance magnétique; NASH, stéatohépatite non alcoolique.

Stratégie diagnostique pour la NASH

Fig. 3 Algorithme de prise en charge pour la stéatose hépatique non alcoolique selon Rafiq et Younossi [10].



Tests hépatiques et ultrasonographie hépatique:

- Chez des patients qui consultent pour une résistance à l'insuline/un syndrome métabolique/un diabète

Imagerie pour évaluation de la présence d'une stéatose:

- Chez des patients avec des enzymes hépatiques élevées

Biopsie hépatique:

- Peut être indiquée s’il existe une forte suspicion de fibrose avancée, en présence d’enzymes hépatiques élevées et si l’ultrasonographie s’avère positive pour une stéatose.
- Pour déterminer la sévérité de la maladie/la fibrose en présence d’examen non invasifs peu conclusifs.
- Indiquée chez les patients avec une maladie hépatique chronique (à part NAFLD) et des tests positifs pour des facteurs de risque métabolique, une résistance à l’insuline et une stéatose à l’ultrasonographie.
- Pour exclure une NASH en présence d’une ferritine élevée avec une saturation de la transferrine normale.
- Pendant une intervention chirurgicale chez d’autres groupes à haut risque—p. ex. chirurgie bariatrique, cholécystectomie.

Aucun test non invasif ne permet d’exclure d’autres possibles maladies sous jacentes ou d’établir le stade de la maladie dans un but pronostic.

Au bout du compte, NAFLD/NASH constitue un diagnostic d’exclusion et une biopsie hépatique sera souvent nécessaire afin de confirmer le diagnostic, d’établir le stade de la maladie, d’exclure une autre pathologie hépatique ainsi que pour déterminer la nécessité d’un traitement agressif et de l’urgence à l’effectuer.

Fig. 4 Algorithme pour la biopsie hépatique chez les patients suspectés d’avoir une NAFLD, après exclusion d’une autre pathologie hépatique.

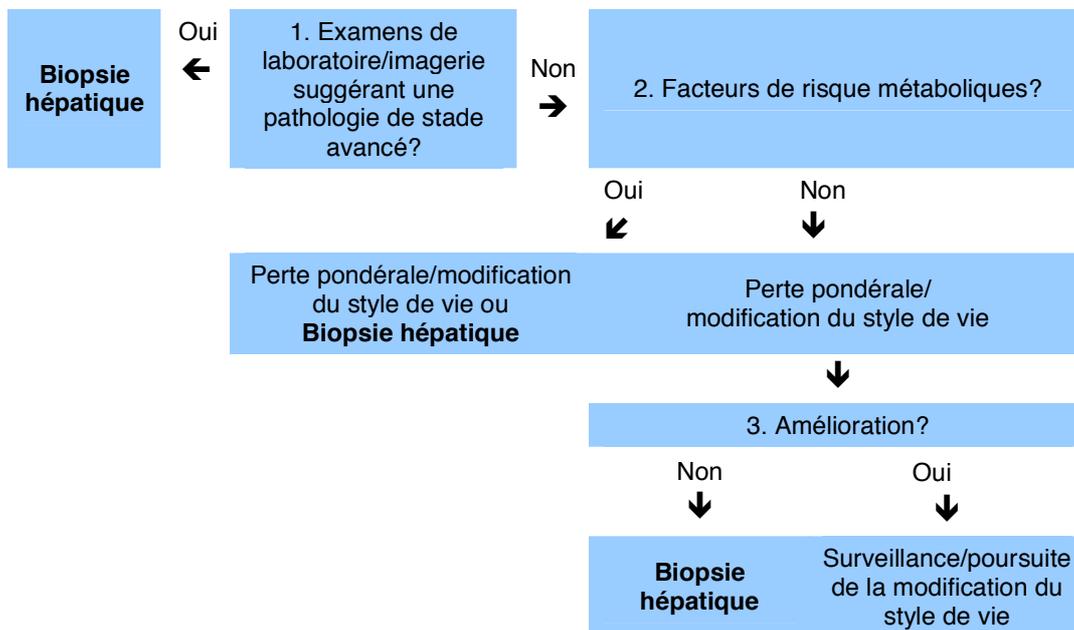
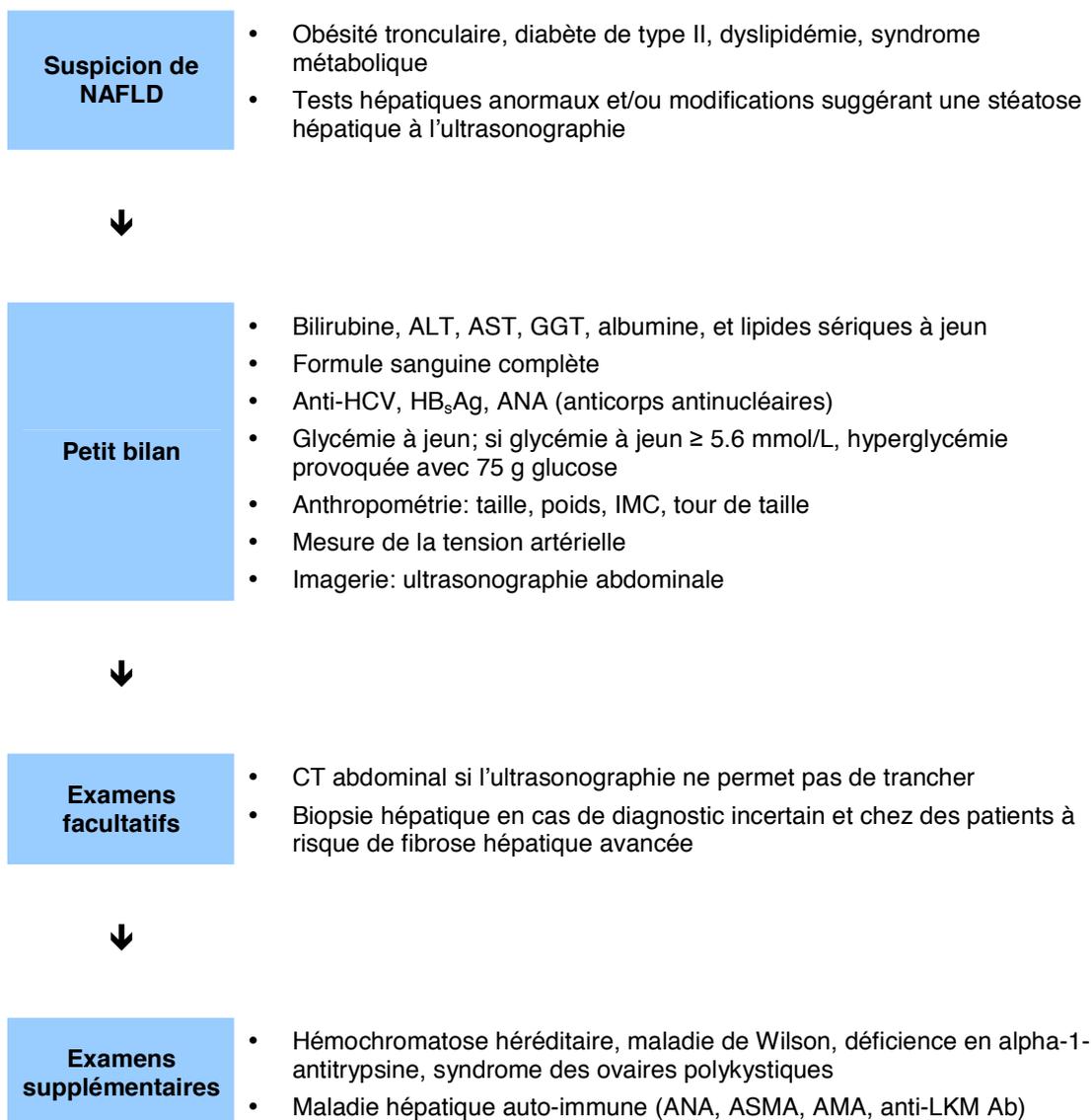


Fig. 5 Options diagnostiques pour NAFLD



ALT, alanine aminotransferase; AMA, anticorps antimitochondries; ANA, anticorps antinucléaires; anti-LKM Ab, anticorps anti-microsomes du foie et du rein; ASMA, anticorps anti-muscle lisse; AST, aspartate aminotransférase; IMC, indice de masse corporelle; CT, tomographie computerisée; FBG, glycémie à jeun; GGT, gamma-glutamyl transférase; HB_sAg, antigène de surface de l'hépatite B; HCV, virus hépatite C.

Cascade—options diagnostiques chez les patients avec une suspicion de NAFLD/NASH

Tableau 13 Cascade diagnostique en tenant compte de ressources élevées, moyennes et faibles

Niveau 1—ressources élevées	Disponibilité	Faisabilité	Remarques
1 Anamnèse médicale et antécédents familiaux pour évaluation des facteurs de risque; la consommation éthylique constitue un élément critique de l'anamnèse	Formation médicale de base nécessaire limitée	Accès aux patients. Prise d'une anamnèse fiable peut s'avérer problématique	Etape 1: identifier les patients potentiels: > 20 g/jour d'alcool chez les femmes > 30 g/jour d'alcool chez les hommes
2 Examen médical pour évaluation des facteurs de risque, IMC, rapport taille-hanche	Formation médicale de base nécessaire limitée	Accès aux patients	
3 Dosage des aminotransférases hépatiques	Oui	Généralement à disposition	Peuvent s'avérer dans la norme
4 Evaluation radiologique	Ultrasonographie; IRM plus quantitative	Généralement à disposition	Peu sensible si < 33% de graisses; ne peut pas distinguer entre SHA et NASH
5 Sérologie pour exclure une hépatite virale	HB _s Ag, HCV Ac, HEV Ac si approprié	Généralement à disposition	Peut coexister avec une NASH et accentuer la progression
6 Glycémie à jeun, profil lipidique, HbA _{1c}	Facilement à disposition		
7 Screening pour la résistance à l'insuline	Devrait être à disposition facilement		En cas de screening positif, effectuer une évaluation supplémentaire pour NAFLD/NASH
8 Exclure d'autres maladies hépatiques chroniques	Examens facultatifs et complémentaires (voir Fig. 5)	Généralement à disposition ; chers mais nécessaires afin d'exclure d'autres maladies traitables coexistantes	Le coût peut être un obstacle
9 Biopsie hépatique avec histologie	Généralement à disposition	Nécessite un pathologue expérimenté	Examen de choix afin d'exclure d'autres maladies, pour établir la catégorie et le stade de la maladie ; ne peut pas distinguer avec certitude entre

Niveau 1—ressources élevées	Disponibilité	Faisabilité	Remarques
			une NASH et une SHA

Ac, anticorps; HbA_{1c}, hémoglobine glyquée; HB_sAg, antigène de surface de l'hépatite B; HCV, virus hépatite C; HEV, virus hépatite E; MRI, imagerie par résonance magnétique.

Niveau 2—ressources moyennes			
1	Anamnèse médicale et antécédents familiaux, consommation d'alcool		
2	Examen médical pour évaluation des facteurs de risque, IMC et rapport taille-hanche		
3	Dosage des aminotransférases hépatiques		
4	Evaluation par imagerie: ultrasonographie		
5	Sérologie pour exclure une hépatite virale: HB _s Ag, HCV Ac, HEV Ac		
6	Glycémie à jeun, profil lipidique, HbA _{1c}		
7	Screening pour la résistance à l'insuline		
8	Exclure d'autres maladies hépatiques chroniques: facultatif + autres examens de laboratoire (voir Fig. 5; ne seraient peut-être pas tous disponibles)		
9	Biopsie hépatique avec histologie		

Ac, anticorps; HbA_{1c}, hémoglobine glyquée; HB_sAg, antigène de surface de l'hépatite B; HCV, virus hépatite C; HEV, virus hépatite E.

Niveau 3—Faibles ressources			
1	Anamnèse médicale et antécédents familiaux, consommation d'alcool		
2	Examen médical pour évaluation des facteurs de risque, IMC et rapport taille-hanche		
3	Dosage des aminotransférases hépatiques		
4	Evaluation par imagerie: ultrasonographie		
5	Sérologie pour exclure une hépatite virale: HB _s Ag, HCV Ac, HEV Ac		
6	Glycémie à jeun, cholestérol, triglycérides		

5 Prise en charge

Rationnel thérapeutique

Les cibles du traitement sont la résistance à l'insuline et le stress oxydatif. Plusieurs options thérapeutiques sont actuellement en cours d'évaluation, mais la valeur de la majorité des traitements demeure incertaine ou l'effet bénéfique cesse lors de l'arrêt du traitement. Les objectifs du traitement de la NASH sont une réduction des lésions histologiques, une amélioration de la résistance à l'insuline et des enzymes hépatiques.

Actuellement, il n'existe aucun traitement médicamenteux approuvé et basé sur les preuves pour la NAFLD/NASH. Une modification du style de vie est cruciale si on espère inverser le cours d'une NAFLD/NASH.

En l'absence de traitement pouvant représenter un standard de référence, la prise en charge d'une NASH se concentre sur les maladies associées. La NASH devrait bénéficier d'une prise en charge agressive afin de prévenir la progression vers une cirrhose, les patients concernés n'étant fréquemment pas aptes à bénéficier d'une transplantation hépatique en raison d'une obésité morbide, de maladies cardiovasculaires ou d'autres complications liées à la maladie sous-jacente.

L'objectif général de la modification du style de vie devrait être une réduction de l'excès pondéral: il a été démontré que même une perte pondérale progressive de 5–10% aboutit à une amélioration de l'histologie et des enzymes hépatiques, mais pas de la fibrose. On a plus de chances de succès en combinant la perte de poids avec un entraînement physique actif et un renoncement à la sédentarité. Dans certaines cultures, il serait peut-être nécessaire d'utiliser une approche tenant compte des sensibilités locales pour expliquer les problèmes liés à l'obésité car celle-ci peut être considérée comme un signe de beauté/attractivité et/ou prospérité.

La transplantation hépatique est appropriée en présence d'une insuffisance hépatique. Environ 30–40% des patients avec une cirrhose liée à une NASH ont besoin d'une transplantation hépatique. La plupart des programmes de transplantation refusent les patients avec un IMC élevé (> 35 à > 45, selon les critères utilisés localement). Une NASH peut récidiver dans le foie transplanté ou une nouvelle NASH peut se développer.

Options thérapeutiques pour la NASH

Comme mentionné ci-dessus, les modifications du style de vie sont cruciales si on veut inverser le cours d'une NAFLD/NASH, et il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux fondé sur les preuves et approuvé pour une NAFLD/NASH.

Traitement des problèmes métaboliques

Un contrôle efficace du diabète de type II, de l'hyperlipidémie et des risques cardiovasculaires est recommandé. Des études sur l'atorvastatine et la pravastatine ont montré une amélioration de l'histologie chez les patients avec une NASH. Les patients souffrant d'une NAFLD avec dyslipidémie devraient être traités par des statines. Les patients avec une maladie hépatique sous-jacente ne semblent pas avoir un risque supplémentaire de toxicité liée aux statines. Une hépatotoxicité due aux statines est rare.

Amélioration de la sensibilité à l'insuline—perte pondérale

- *Régime:* l'objectif devrait être une perte pondérale de 5–10% avec une diminution de l'apport calorique normal de 25% (apport calorique normal estimé à environ 2500 calories par jour) selon l'âge et le sexe du patient. Un régime comportant une restriction calorique modérée avec une modification de la composition des macronutriments produit des résultats plus favorables qu'un

régime très pauvre en calories. Il faudrait veiller à expliquer le rôle d'un régime hypocalorique et donner des conseils concernant le type d'aliments à consommer—éviter le fructose et les graisses trans présentes dans les boissons non alcoolisées et les fast-foods et augmenter les acides gras polyinsaturés oméga-3/oméga-6 dans le régime alimentaire. Les patients peuvent avoir des difficultés à adhérer à un tel régime et beaucoup reprennent du poids après une perte pondérale initiale.

- *Exercice physique*: il faut encourager le patient à instaurer un programme d'exercice physique modéré 3-4 fois par semaine afin d'atteindre un rythme cardiaque de 60–75% du maximum conseillé pour l'âge du patient.
- Il faudrait évaluer l'efficacité des mesures diététiques et de l'exercice physique après 6 mois ; en l'absence d'effet favorable, il faudrait envisager d'autres options thérapeutiques tel un traitement médicamenteux.
- *Chirurgie bariatrique* peut s'avérer bénéfique chez les patients avec une obésité morbide; comme déjà mentionné, celle-ci devrait être prise en considération suffisamment tôt car la plupart des programmes excluent les patients qui souffrent déjà d'une cirrhose. Il existe quelques études montrant une amélioration dramatique de la maladie hépatique ainsi que des autres complications du syndrome métabolique/résistance à l'insuline après une chirurgie bariatrique réussie.
- Les médicaments visant la résistance à l'insuline (thiazolidinediones, metformine) sont actuellement approuvés pour traiter le diabète mais pas la NAFLD/NASH, et devraient être considérés comme traitement expérimental (voir la liste de références ci-dessous pour de plus amples informations et une discussion détaillée).

Agents antioxydants et antifibrotiques

Les agents antioxydants et antifibrotiques, tels la vitamine E et la pentoxifylline, ne sont pas approuvés pour le traitement de la NASH/NAFLD. Il n'existe que peu de données à ce sujet et peu voire presque pas de données émanant d'études contrôlées à double-aveugle. Ces médicaments sont tous considérés comme expérimentaux (voir la liste de références ci-dessous pour de plus amples informations et une discussion détaillée).

Stratégie de surveillance

La progression de la maladie et d'éventuelles complications peuvent être mises en évidence pendant le suivi comme indiqué dans le Tableau 14.

Tableau 14 Examens de suivi et leur échéance

Suivi	Recommandé
Evaluation de la perte pondérale, de l'exercice physique, du régime alimentaire et de la modification du style de vie	Après 6 mois
Examens sanguins et plaquettes	2 × par année
Tests hépatiques	2 × par année
Temps de prothrombine	2 × par année
Consultation chez l'hépatologue	A 6 mois puis annuellement par la suite, suivant la réponse au traitement
Screening pour des risques cardiovasculaires	Chaque 1–2 an, suivant les facteurs de risque
Biopsie hépatique	Chaque 3–5 ans, suivant la réponse au traitement
Imagerie	Quand indiquée

Cascades—options thérapeutiques

Tableau 15 Cascade pour le traitement en tenant compte de ressources élevées, moyennes et faibles

Niveau 1—ressources élevées	Disponibilité	Faisabilité	Remarques
1 Régime amaigrissant (régime personnalisé basé sur la mesure des dépenses énergétiques totales et au repos), exercice physique, éducation	Nécessite des fournisseurs de soins bien entraînés	Médecins bien formés, infirmières, diététiciennes, entraîneurs/physiothérapeutes à disposition	<i>Les modifications du style de vie sont l'élément le plus crucial dans le traitement d'une NASH ; un groupe d'entraide enthousiaste peut s'avérer très bénéfique</i>
2 Contrôle du diabète	Un des principaux facteurs de risque; problème de santé bien connu	Médecins, infirmières, diététiciennes avec une formation appropriée à disposition	Contrôle impératif si présent
3 Agents hypolipémiants	Facilement à disposition; changements dans le régime alimentaire également fondamentaux	Médecins, infirmières, diététiciennes avec une formation appropriée à disposition	Contrôle impératif si présent
4 Perte pondérale—chirurgie bariatrique	Largement, mais pas universellement disponible	Grosse opération; nécessite des changements considérables dans le style de vie; probablement pas	Devrait être prise en considération assez tôt, avant que le patient ne développe une cirrhose/une hypertension portale;

Niveau 1—ressources élevées		Disponibilité	Faisabilité	Remarques
5	Transplantation hépatique	Généralement à disposition dans les pays à ressources élevées, mais pas dans tous les centres ou toutes les villes	faisable si le patient souffre déjà d'une cirrhose ou d'une hypertension portale Généralement pas disponible pour les patients avec un IMC > 45 (> 35 dans certains centres)	il a été démontré qu'elles permettent d'inverser de nombreux problèmes liés à une NASH/un syndrome métabolique La NASH peut se réactiver ou se développer de nouveau dans le foie transplanté

Niveau 2—ressources moyennes		Disponibilité	Faisabilité	Remarques
1	Régime amaigrissant (restriction calorique de 25% de la valeur recommandée), exercice physique, éducation	Formation limitée requise pour les fournisseurs de soins	Formation limitée requise pour les fournisseurs de soins	<i>Les modifications du style de vie sont l'élément le plus crucial dans le traitement d'une NASH ; un groupe d'entraide enthousiaste peut s'avérer très bénéfique</i>
2	Contrôle du diabète	Un des principaux facteurs de risque; problème de santé bien connu	Médecins, infirmières, diététiciennes avec une formation appropriée plus souvent à disposition	Contrôle impératif si présent
3	Agents hypolipémiants	Peuvent être moins disponibles en raison de leur coût; des modifications du régime alimentaire peuvent également s'avérer utiles en cas d'hyperlipidémie	Médecins, infirmières, diététiciennes avec une formation appropriée plus souvent à disposition	Contrôle impératif si présent

Niveau 3—ressources faibles		Disponibilité	Faisabilité	Remarques
1	Régime amaigrissant, exercice physique,	Formation limitée requise pour les fournisseurs de	Formation limitée requise pour les fournisseurs de	<i>Les modifications du style de vie sont l'élément le plus</i>

Niveau 3—ressources faibles	Disponibilité	Faisabilité	Remarques
éducation	soins	soins	<i>crucial dans le traitement d'une NASH ; un groupe d'entraide enthousiaste peut s'avérer très bénéfique</i>
2 Contrôle du diabète	Un des principaux facteurs de risque; problème de santé bien connu	Généralement à disposition	Contrôle impératif si présent
3 Agents hypolipémiants	Sont en train de devenir plus largement à disposition avec des génériques moins chers; des modifications du régime alimentaire peuvent également s'avérer utiles en cas d'hyperlipidémie	Ressources nécessaires pour les médicaments ainsi que pour financer la formation des fournisseurs de soins	Contrôle impératif si présent

6 Résumé

- La NAFLD et la NASH représentent un problème mondial majeur de santé publique qui touche aussi bien les pays riches que les pays pauvres.
- Il n'existe actuellement pas suffisamment d'évidence pour justifier un screening pour la NASH/la maladie hépatique avancée dans la population générale.
- Il est impératif d'établir un diagnostic chez tous les patients qui présentent des facteurs de risque pour une NASH. Les patients avec facteurs de risque n'auront pas tous une NAFLD ou une NASH; inversement tous les patients avec une NASH ne présentent pas les facteurs de risque habituels.
- Il n'est pas nécessaire d'instaurer un traitement agressif chez tous les patients avec une stéatose.
- Un régime approprié et un programme d'exercice physique devraient être mis en place chez tous ces patients.
- Une biopsie hépatique devrait être pratiquée uniquement chez les patients avec des facteurs de risque pour une NASH et/ou d'autres maladies hépatiques.
- Les patients avec une NASH ou des facteurs de risque pour une NASH devraient d'abord être traités par un régime amaigrissant et un programme d'exercice physique avec l'adjonction éventuelle de vitamine E ou de pentoxifylline. Un traitement expérimental ne devrait être envisagé que par des praticiens expérimentés et uniquement chez les patients qui n'ont pas réussi à atteindre une perte pondérale de 5–10% après 6 mois - une année de modification réussie de leur style de vie.

- Une chirurgie bariatrique devrait être envisagée chez les patients chez qui les mesures décrites ci-dessus ont échoué et elle devrait en tout cas se faire avant que les patients ne développent une cirrhose.
- Une transplantation hépatique peut être couronnée de succès chez les patients répondant aux critères d'une insuffisance hépatique, mais une NASH peut se reproduire après transplantation ; les patients avec une obésité morbide peuvent se voir refuser une transplantation.
- La NAFLD et la NASH sont en train de devenir un problème de plus en plus sérieux chez les enfants, y compris chez les enfants de moins de 10 ans.
- En fin de compte, la NAFLD et la NASH constituent des diagnostics d'exclusion et il faut considérer soigneusement tout autre diagnostic. Tout comme le clinicien ne peut établir un diagnostic de NASH uniquement sur la base des données cliniques, le pathologue peut documenter des lésions de stéatohépatite à l'histologie, mais ne peut pas distinguer de façon certaine si ces lésions sont d'origine non alcoolique ou au contraire d'origine alcoolique.

Références

Position statements and reviews

Comme déjà cité dans l'Introduction, il n'existe pas assez d'études randomisées, contrôlées, à double-aveugle pour pouvoir fournir des données basées sur les preuves et ainsi permettre d'établir un guideline formel. Suit une liste d'articles sélectionnés : position statements, reviews, and expert opinion articles.

1. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002;346:1221–31. PMID: 11961152.
2. Angulo P. Diagnosing steatohepatitis and predicting liver-related mortality in patients with NAFLD: two distinct concepts. *Hepatology* 2011;53:1792–4. doi: 10.1002/hep.24403. PMID: 21557278.
3. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis* 2004;24:3–20. PMID: 15085483.
4. 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;55:2005–23. doi: 10.1002/hep.25762. PMID: 22488764
5. Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:202–8. PMID: 20168226.
6. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;122:1649–57. PMID: 12016429.
7. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:525–40. doi:10.1111/j.1365-2036-2010.04556.x. Epub 2010 Dec 29. PMID: 21198708.
8. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010;51:679–89. PMID: 20041406.
9. *Lancet* 2011 Aug 27–Sept 2;378(9793): virtually this entire issue addresses the global obesity pandemic, with articles on world epidemiology, cultural and political costs, pathogenesis, therapy, and proposed approaches to the problem. A virtual primer on global obesity. Articles are detailed in the next section, under Epidemiology.

10. Rafiq N, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a practical approach to evaluation and management. *Clin Liver Dis* 2009;13:249–66. PMID: 19442917.
11. 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;53:372–84. Epub 2010 May 7. PMID: 20494470
12. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344–53. doi: 10.1002/hep.24376. PMID: 21520200.
13. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682–98. PMID: 18471547.
14. 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;24:274–85. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x. Epub 2011 May 30. PMID: 2162852.
15. Vuppalachi R, Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009;49:306–17. PMID: 19065650.

Bibliographie étendue

Pour ceux qui souhaite des informations complémentaires et de connaître les bases pour les recommandations mentionnées dans ce guideline, il existe une liste d'articles supplémentaire soigneusement sélectionnés sous les titres d'épidémiologie, épidémiologie pédiatrique, diagnostic histologique, diagnostic non invasif, hépatite C et NAFLD/NASH, pathophysiologie et traitement.

Epidémiologie

16. *Lancet* 2011 Aug 27–Sept 2;378(9793).
- 16a. Editorial. Urgently needed: a framework convention for obesity control *Lancet* 2011;378:742. PMID: 21872732.
- 16b. Baur LA. Changing perceptions of obesity—recollections of a paediatrician. *Lancet* 2011;378:762–3. PMID: 21877330.
- 16c. Dietz WH. Reversing the tide of obesity. *Lancet* 2011;378:744–6. PMID: 21872735.
- 16d. Freudenberg N. The social science of obesity. *Lancet* 2011;378:760.
- 16e. Gortmaker SL, Swinburn BA, Levy D, Carter R, Mabry PL, Finegood DT, et al. Changing the future of obesity: science, policy, and action. *Lancet* 2011;378:838–47. PMID: 21872752.
- 16f. Hall KD, Sacks G, Chandramohan D, Chow CC, Wang YC, Gortmaker SL, et al. Quantification of the effect of energy imbalance on bodyweight. *Lancet* 2011;378:826–37. PMID: 21872751.
- 16g. King D. The future challenge of obesity. *Lancet* 2011;378:743–4. PMID: 21872734.
- 16h. Mozaffarian D. Diets from around the world—quality not quantity. *Lancet* 2011;378:759.
- 16i. Pincock S. Boyd Swinburn: combating obesity at the community level. *Lancet* 2011;378:761. PMID: 21872738.
- 16j. Rutter H. Where next for obesity? *Lancet* 2011;378:746–7. PMID: 21872736.
- 16k. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804–14.
- 16l. Wang YC, McPherson K, Marsh T, Gortmaker SL, Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 2011;378:815–25. PMID: 21872750.

17. Adams LA. Mortality in nonalcoholic fatty liver disease: clues from the Cremona study. *Hepatology* 2011;54:6–8. doi: 10.1002/hep.24445. PMID: 21618568.
18. Centers for Disease Control and Prevention. 1990–2010 changes of percentage of obese adults in the USA (BMI > 30). Available at: www.cdc.gov/obesity/data/trends.html.
19. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* 2011;378:31–40. Epub 2011 Jun 24. PMID: 21705069.
20. Gastaldelli A, Kozakova M, Højlund K, Flyvbjerg A, Favuzzi A, Mitrakou A, et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large European population. *Hepatology* 2009;49:1537–44. PMID: 19291789.
21. Gu D, Reynolds K, Wu X, Chen J, Duan X, Reynolds RF, et al. Prevalence of the metabolic syndrome and overweight among adults in China. *Lancet* 2005;365:1398–405.
22. Ludwig DS, Currie J. The association between pregnancy weight gain and birthweight: a within-family comparison. *Lancet* 2010;376:984–90. Epub 2010 Aug 4. PMID: 20691469.
23. Passas G, Akhtar T, Gergen P, Hadden WC, Kahn AQ. Health status of the Pakistani population: a health profile and comparison with the United States. *Am J Public Health* 2001;91:93–8.
24. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology* 2011;140:124–31. Epub 2010 Sep 19. PMID: 20858492.
25. World Health Organization. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization, 2009; Overweight and obesity—summary of prevalence by region. Geneva: World Health Organization, 2004. Available at: www.who.int/evidence/bod and www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/risk_factors/en/index.html.
26. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:524–530.e1; quiz e60. Epub 2011 Mar 25. PMID:21440669.

Epidémiologie pédiatrique

27. Alkhoury N, Carter-Kent C, Lopez R, Rosenberg WM, Pinzani M, Bedogni G, et al. A combination of the pediatric NAFLD fibrosis index and enhanced liver fibrosis test identifies children with fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:150–5. Epub 2010 Oct 1. PMID: 20888433.
28. Galal OM. The nutrition transition in Egypt: obesity, undernutrition and the food consumption context. *Public Health Nutr* 2002;5:141–8. Review. PMID: 12027277.
29. Kerkar N. Non-alcoholic steatohepatitis in children. *Pediatr Transplant* 2004;8:613–8. PMID: 15598336.
30. Mathur P, Das MK, Arora NK. Non-alcoholic fatty liver disease and childhood obesity. *Indian J Pediatr* 2007;74:401–7. PMID: 17476088.
31. Salazar-Martinez E, Allen B, Fernandez-Ortega C, Torres-Mejia G, Galal O, Lazcano-Ponce E. Overweight and obesity status among adolescents from Mexico and Egypt. *Arch Med Res* 2006;37:535–42. PMID: 16624655.

Diagnostic histologique

32. Angulo P. Long-term mortality in nonalcoholic fatty liver disease: is liver histology of any prognostic significance? *Hepatology* 2010;51:373–5. Erratum in: *Hepatology* 2010 May;51(5):1868. PMID: 20101746.

33. Brunt EM, Tiniakos DG. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2010;16:5286–96. Review. PMID: 21072891.
34. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2467–74. PMID: 10484010.
35. 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;41:1313–21. PMID: 15915461.
36. Tiniakos DG. Nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis: histological diagnostic criteria and scoring systems. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:643–50. PMID: 19478676.
37. Younossi ZM, Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H, Younoszai Z, Agrawal R, et al. Pathologic criteria for nonalcoholic steatohepatitis: interprotocol agreement and ability to predict liver-related mortality. *Hepatology* 2011;53:737–45. doi: 10.1002/hep.24131. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21360720.

Diagnostic non invasive

38. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology* 2007;45:846–54. PMID: 17393509.
39. Babor TF, Higgins-Biddle JC, Saunders JB, Monteiro MG. The alcohol use disorders identification test: guidelines for use in primary care. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 2001.
40. Baranova A, Younossi ZM. The future is around the corner: noninvasive diagnosis of progressive nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2008;47:373–5. PMID: 18220279.
41. Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, et al. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol* 2006;6:33. PMID: 17081293.
42. 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;54:145–52. doi: 10.1002/hep.24356. PMID: 21488080.
43. Campos GM, Bambha K, Vittinghoff E, Rabl C, Posselt AM, Ciofica R, et al. A clinical scoring system for predicting nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Hepatology* 2008;47:1916–23. PMID: 18433022.
44. Chalasani N. Nonalcoholic fatty liver disease liver fat score and fat equation to predict and quantitate hepatic steatosis: promising but not prime time! *Gastroenterology* 2009;137:772–5. Epub 2009 Jul 26. PMID: 19638269.
45. Cho CS, Curran S, Schwartz LH, Kooby DA, Klimstra DS, Shia J, et al. Preoperative radiographic assessment of hepatic steatosis with histologic correlation. *J Am Coll Surg* 2008;206:480–8. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18308219.
46. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, Kamel I, Brancati FL, Guallar E, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011;54:1082–9. doi: 10.1002/hep.24452. PMID: 21618575.
47. Hettihawa LM, Palangasinghe S, Jayasinghe SS, Gunasekara SW, Weerathna TP. Comparison of insulin resistance by indirect methods—HOMA, QUICKI and McAuley—with fasting insulin in patients with type 2 diabetes in Galle, Sri Lanka: a pilot study. *Online J Health Allied Sci* 2006;1:2. Available at: <http://www.ojhas.org/issue17/2006-1-2.htm>.
48. Hřebíček J, Janout V, Malincíková J, Horáková D, Cízek L. Detection of insulin resistance by simple quantitative insulin sensitivity check index QUICKI for epidemiological assessment and prevention. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:144–7. PMID: 11788638.

49. Imbert-Bismut F, Naveau S, Morra R, Munteanu M, Ratziu V, Abella A, et al. The diagnostic value of combining carbohydrate-deficient transferrin, fibrosis, and steatosis biomarkers for the prediction of excessive alcohol consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:18–27. PMID: 19011575.
50. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2402–10. PMID: 10902758.
51. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics* 2005;115:e500–3. Epub 2005 Mar 1. PMID: 15741351.
52. Kotronen A, Peltonen M, Hakkarainen A, Sevastianova K, Bergholm R, Johansson LM, et al. Prediction of non-alcoholic fatty liver disease and liver fat using metabolic and genetic factors. *Gastroenterology* 2009;137:865–72. Epub 2009 Jun 12. PMID: 19524579.
53. 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;28:412–9. PMID: 3899825.
54. Poynard T, Ratziu V, Naveau S, Thabut D, Charlotte F, Messous D, et al. The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;4:10. PMID: 16375767.
55. 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;123:745–50. PMID: 12198701.
56. Stern SE, Williams K, Ferrannini E, DeFronzo RA, Bogardus C, Stern MP. Identification of individuals with insulin resistance using routine clinical measurements. *Diabetes* 2005;54:333–9. PMID: 15677489.
57. Thabut D, Naveau S, Charlotte F, Massard J, Ratziu V, Imbert-Bismut F, et al. The diagnostic value of biomarkers (AshTest) for the prediction of alcoholic steato-hepatitis in patients with chronic alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2006;44:1175–85. Epub 2006 Mar 13. PMID: 16580087.
58. Yajima Y, Ohta K, Narui T, Abe R, Suzuki H, Ohtsuki M. Ultrasonographic diagnosis of fatty liver: significance of the liver–kidney contrast. *Tohoku J Exp Med* 1983;139:43–50. PMID: 6220488.

Hépatite C et NAFLD/NASH

59. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E, Cua IH, Vanni E, Rizzetto M, et al. Fibrosis in genotype 3 chronic hepatitis C and nonalcoholic fatty liver disease: role of insulin resistance and hepatic steatosis. *Hepatology* 2006;44:1648–55. PMID: 17133473.
60. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:1177–86. PMID: 16729327.
61. Everhart JE, Lok AS, Kim HY, Morgan TR, Lindsay KL, Chung RT, et al. Weight-related effects on disease progression in the hepatitis C antiviral long-term treatment against cirrhosis trial. *Gastroenterology* 2009;137:549–57. Epub 2009 May 13. PMID: 19445938.
62. Koike K. Hepatitis C as a metabolic disease: Implication for the pathogenesis of NASH. *Hepatol Res* 2005;33:145–50. Epub 2005 Oct 3. PMID: 16202646.
63. Negro F, Clément S. Impact of obesity, steatosis and insulin resistance on progression and response to therapy of hepatitis C. *J Viral Hepat* 2009;16:681–8. Epub 2009 Sep 1. PMID: 19732324.
64. Popkin BM. Is the obesity epidemic a national security issue around the globe? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2001;18:328–31. PMID: 21543976.

65. Powell EE, Jonsson JR, Clouston AD. Metabolic factors and non-alcoholic fatty liver disease as co-factors in other liver diseases. *Dig Dis* 2010;28:186–91. Epub 2010 May 7. PMID: 20460909.
66. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43:682–9. PMID: 16502396.
67. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2010;363:1341–50. PMID: 20879883.

Pathophysiologie

68. 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;51:1972–8. PMID: 20209604.
69. de Alwis NM, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 1):S104–12. Epub 2008 Feb 4. PMID: 18304679.
70. Lim JS, Mietus-Snyder M, Valente A, Schwarz JM, Lustig RH. The role of fructose in the pathogenesis of NAFLD and the metabolic syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:251–64. Epub 2010 Apr 6. PMID: 20368739.
71. Neuschwander-Tetri BA. Evolving pathophysiologic concepts in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2813–4. PMID: 11693313.
72. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C. The multi-hit process and the antagonistic role of tumor necrosis factor-alpha and adiponectin in non alcoholic fatty liver disease. *Hippokratia* 2009;13:127. PMID:19561788.
73. Zein CO, Unalp A, Colvin R, Liu YC, McCullough AJ; Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Smoking and severity of hepatic fibrosis in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;54:753–9. Epub 2010 Sep 22. PMID: 21126792.

Traitement

74. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961–71. PMID: 20301112.
75. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA; NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology* 2011;53:810–20. doi: 10.1002/hep.24127. Epub 2011 Feb 11. PMID: 21319198
76. 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;100:1082–90. PMID: 15842582.
77. 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;141:1249–53. Epub 2011 Jul 2. PMID: 21726509.
78. Chavez-Tapia NC, Tellez-Avila FL, Barrientos-Gutierrez T, Mendez-Sanchez N, Lizardi-Cervera J, Uribe M. Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in obese patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD007340. PMID: 20091629.
79. Dunn W, Xu R, Schwimmer JB. Modest wine drinking and decreased prevalence of suspected nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2008;47:1947–54. PMID: 18454505.
80. Geier A. Shedding new light on vitamin D and fatty liver disease. *J Hepatol* 2011;55:273–5. Epub 2011 Jan 12. PMID: 21236303.
81. Georgescu EF. Angiotensin receptor blockers in the treatment of NASH/NAFLD: could they be a first-class option? *Adv Ther* 2008;25:1141–74. PMID: 18972077.

82. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Rosiglitazone: possible complications and treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Hepatol* 2008;48:174–6. Epub 2007 Nov 5. PMID: 18022724.
83. Mummadi RR, Kasturi KS, Chennareddygar S, Sood GK. Effect of bariatric surgery on nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1396–402. Epub 2008 Aug 19. PMID: 18986848.
84. Nakano T, Cheng YF, Lai CY, Hsu LW, Chang YC, Deng JY, et al. Impact of artificial sunlight therapy on the progress of non-alcoholic fatty liver disease in rats. *J Hepatol* 2011;55:415–25. Epub 2010 Dec 22. PMID: 21184788
85. Neuschwander-Tetri BA. NASH: Thiazolidinediones for NASH—one pill doesn't fix everything. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:243–4. PMID: 20442730.
86. 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;51:121–9. PMID: 19827166.
87. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heutier 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;135:100–10. Epub 2008 Apr 8. PMID: 18503774
88. 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;362:1675–85. Epub 2010 Apr 28. PMID: 20427778.
89. Suzuki A, Lindor K, St. Saver J, Lymp J, Mendes F, Muto A, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060–6. Epub 2005 Jul 11. PMID: 16140415.
90. 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;54:1610–9. doi: 10.1002/hep.24544. Epub 2011 Aug 24. PMID: 21748765.
91. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, et al. Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology* 2008;48:1791–8. PMID: 18972405.