

Mise au point d'une stéatopathie non alcoolique

Non alcoholic fatty liver disease assessment

I. Juriens, J. Rigaux et D. Blero

Service de Gastroentérologie, C.H.U. de Charleroi, ISPPC

RESUME

Les stéatopathies non alcooliques (NAFLD) représentent la première cause de consultation en hépatologie. Elles constituent une des manifestations du syndrome métabolique. Si la stéatose simple est considérée comme bénigne, la stéatohépatite non alcoolique (NASH) est associée à un surcroît de mortalité par maladies cardiovasculaires, cancéreuses et hépatologiques. Le diagnostic des NAFLD est basé sur des mesures clinico-biologiques simples souvent associées à une imagerie hépatique. Le bilan a pour but d'une part d'écarter les causes secondaires de stéatose et d'autre part d'établir la sévérité de la maladie. Cette évaluation de la sévérité des NAFLD consiste à déterminer le degré de fibrose sur base de tests biologiques et de mesures d'élastographie, réservant la biopsie hépatique aux cas douteux. La recherche des comorbidités associées au syndrome métabolique (insulino-résistance et maladies cardiovasculaires) devra être entreprise et les mesures des dépistages des cancers mammaires et coliques considérées. Enfin, la NASH devra être suivie comme les autres hépatites chroniques, en dépistant les complications des hépatopathies terminales, y compris l'hépatocarcinome.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 205-11

ABSTRACT

Non alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is the leading cause of consultation in hepatology department. It is a manifestation of the metabolic syndrome. If the simple steatosis is considered as benign, Non Alcoholic Steato Hepatitis (NASH) is associated with increased mortality linked to cardiovascular, metabolic and liver diseases. The diagnosis of NAFLD is based on simple clinical and biological data often corroborated by a liver imaging. The main issues in the assessment of these diseases are firstly to exclude secondary causes of steatosis and secondly to establish the severity of the disease. The assessment of the severity of NAFLD implies the determination of the degree of fibrosis. Combination of biological tests and elastography allows to determine indirectly fibrosis, reserving liver biopsy for doubtful cases. Comorbidities associated with metabolic syndrome (insulin resistance and cardiovascular diseases) must be researched and screening measures for colon and breast cancers should be considered. Eventually, NASH monitoring should include, like for others chronic hepatitis, the screening for the complications of end-stage liver diseases, including portal hypertension and hepatocarcinoma.

Rev Med Brux 2012 ; 33 : 205-11

Key words : NAFLD, NASH, liver disease, metabolic syndrome

INTRODUCTION

Les premières descriptions de maladies hépatiques stéatosiques inflammatoires chez des patients présentant une obésité, en l'absence de consommation éthylique datent de 1979¹. C'est une année plus tard que cette entité fut baptisée " *Non alcoholic Steato Hepatitis* (NASH) " ². Cette hépatite

présentait toutes les caractéristiques histologiques de la stéatohépatite alcoolique, mais son évolution clinique était moins sévère et plus lente. Les stéatopathies non alcooliques (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease* - NAFLD) ont progressivement pris des proportions épidémiques, puisqu'on estime que 20 à 30 % de la population des pays occidentaux est affectée³. Chez les patients ne présentant pas de consommation excessive d'alcool, la

stéatose hépatique est l'affection hépatique la plus fréquente, première cause de consultation en hépatologie.

En l'absence de mesures thérapeutiques spécifiques aux NAFLD, ce travail reprend une description générale des maladies stéatosiques non alcooliques et la démarche clinique à adopter face un patient porteur d'une stéatose hépatique.

DEFINITIONS

La stéatose hépatique est une condition clinique définie histologiquement par l'accumulation de triglycérides constituant au moins 3 à 10 % du poids " sec " du foie. Lorsque cette accumulation dépasse 10 %, il s'agit de stéatopathie (" *Fatty Liver Disease* "). En l'absence de consommation alcoolique excessive (10 et 20 g/jour respectivement chez la femme et l'homme), on parle de stéatopathie non alcoolique (NAFLD). Les NAFLD regroupent différentes pathologies hépatiques parmi lesquelles la stéatose simple, qui lorsqu'elle est le siège d'une réaction inflammatoire devient la stéatohépatite non alcoolique (NASH), éventuellement associée à différents degrés de fibrose. La NASH peut évoluer vers la cirrhose et ses complications, y compris le carcinome hépatocellulaire.

A côté des notions anatomopathologiques, le terme de NAFLD est également utilisé pour toutes les situations cliniques non caractérisées histologiquement. Cela comprend de nombreux patients qui, en dehors d'un contexte de consommation excessive d'alcool, présentent une élévation asymptomatique des transaminases et/ou une imagerie suggestive de stéatose.

EPIDEMIOLOGIE

La prévalence de la NAFLD varie de 20 à 33 % de la population générale dans les pays occidentaux⁸. Elle constitue la cause la plus fréquente de maladie hépatique dans nos pays ; 10-20 % de ces patients présentent en réalité au moment du diagnostic une NASH et 2-3 % une cirrhose. Toutefois ces chiffres de la prévalence de NASH sont majorés en cas d'obésité, de diabète de type II et d'hyperlipidémie^{4,5}.

HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE HEPATIQUE

Sur base d'études prospectives de cohortes de patients pour lesquels une caractérisation histologique a été obtenue, il est apparu que la NASH était une étape, vraisemblablement nécessaire au développement des autres pathologies hépatiques (figure 1). Si 20 à 30 % de la population est porteuse d'une stéatose, seuls 15 à 20 % d'entre eux développeront une NASH. Parmi ces patients présentant une NASH, 12 à 35 % évolueront vers la cirrhose en l'espace de 10 à 15 ans. On estime qu'environ 30 % de ces patients développeront une cirrhose décompensée. Enfin, 25 % des patients porteurs d'une cirrhose sur NASH

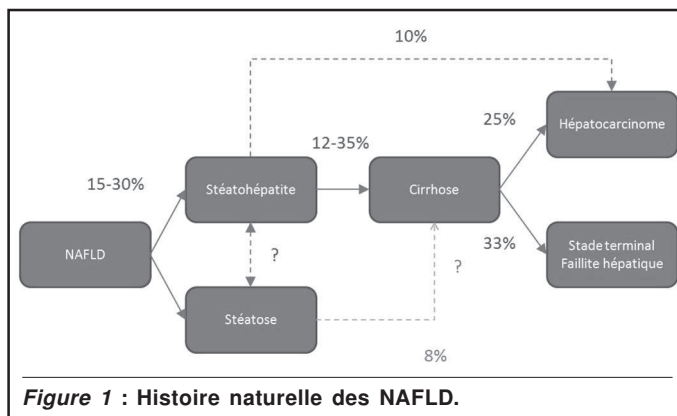


Figure 1 : Histoire naturelle des NAFLD.

développeront un hépatocarcinome. Toutefois, la NASH peut régresser vers un état de stéatose (notamment en cas de perte de poids).

Le pronostic vital des patients présentant une NAFLD dépend du type histologique. En cas de stéatose simple, le pronostic vital n'est pas affecté et le risque de développer une cirrhose est faible (0,6-3 % en 10-20 ans). En cas de NASH, le risque de développer une cirrhose et/ou un hépatocarcinome est nettement plus élevé (15-25 % en 10-15 ans), et le risque de décès par cause cardiovasculaire est également accru. A cet égard, si la caractérisation histologique semble déterminante, on retiendra que les facteurs de risque cliniques de la NASH et de la fibrose avancée ont été identifiés. Parmi ceux-ci : l'âge de plus de 50 ans, l'obésité, le diabète de type II, l'hyperlipidémie, l'élévation des transaminases (ALT), l'élévation du *ratio* AST/ALT > 1 et enfin un taux abaissé des plaquettes⁶.

DEMARCHE CLINIQUE

La présentation clinique habituelle est celle d'un patient le plus souvent asymptomatique présentant une élévation modérée des transaminases, en particulier des ALT (avec un *ratio* AST/ALT < 1). Occasionnellement, les patients se plaignent de fatigue ou d'une gêne au niveau de l'hypochondre droit.

En l'absence de mesure thérapeutique spécifique pour les patients présentant une NASH/NAFLD, la démarche clinique aura pour buts :

1. confirmer le diagnostic, notamment en excluant les causes secondaires de NAFLD ;
2. déterminer la sévérité de la maladie ;
3. établir le type de suivi en fonction de la sévérité.

Le diagnostic

Le diagnostic clinique

Le diagnostic clinique de NAFLD requiert la confirmation radiologique ou histologique d'une stéatose hépatique. Les éléments anatomopathologiques étant difficiles à obtenir dans la réalité clinique quotidienne, le diagnostic repose généralement sur des critères radiologiques de stéatose. Le diagnostic de NAFLD est également posé chez les

patients se présentant avec au moins trois critères du syndrome métabolique (tableau 1) et une élévation des transaminases depuis au moins six mois. On notera à cet égard qu'une normalisation enzymatique après une perte de poids a valeur diagnostique de NAFLD.

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique. Le syndrome métabolique se définit par la présence d'au moins trois critères sur les cinq.	
Obésité abdominale Chez l'homme Chez la femme	Périmètre ombilical > 102 cm Périmètre ombilical > 88 cm
Triglycéridémie	> 150 mg/dl
HDL cholestérol Chez l'homme Chez la femme	< 40 mg/dl < 50 mg/dl
Tension artérielle Systolique Diastolique	≥ 130 mmHg ≥ 85 mmHg
Glycémie à jeun	> 110 mg/dl

Les examens radiologiques

Les examens radiologiques utilisés pour le diagnostic de stéatose sont l'échographie transabdominale, le scanner abdominal et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'échographie est l'examen de première ligne. Il met en évidence l'aspect " brillant " du foie en comparaison de l'échogénicité du rein. Toutefois, l'échographie a une mauvaise sensibilité lorsque la stéatose est inférieure à 30-40 %, en particulier chez le sujet obèse. Le scanner abdominal permet de détecter des taux de stéatose inférieure par l'étude du *ratio* hépato-splénique mais l'exposition aux radiations ionisantes constitue une préoccupation pour le suivi de ces patients. Enfin, l'IRM est certainement l'examen le plus sensible et spécifique pour le diagnostic de stéatose, mais elle ne permet pas de faire la distinction entre NAFLD et la NASH avec ou sans fibrose débutante.

La biopsie hépatique

La biopsie hépatique constitue le *gold standard* du diagnostic des stéatopathies. Elle permet de faire la distinction entre la stéatose " simple " et la stéatohépatite, et de déterminer le degré de fibrose hépatique. Un score d'activité inflammatoire des stéatoses a été établi par le *National Institute of Health*, appelé NAS (*NAFLD Activity Score*). Il est basé sur une évaluation semi quantitative des degrés de stéatose, d'inflammation lobulaire et de souffrance hépatocytaire (ballonisation des hépatocytes). Il ne prend pas en compte le degré de fibrose qui est évalué indépendamment de façon graduelle (F0 : absence de fibrose à F4 : état de cirrhose). Les écueils de la biopsie hépatique résident dans le problème d'échantillonnage d'une part et de sa morbidité d'autre part⁷. En effet, une carotte biopsique explore 1/50.000^{ème} du parenchyme hépatique, pour un taux de complications associées estimé à 0,2 % (principalement l'hématome

hépatique). La biopsie permet de caractériser avec précision la maladie hépatique et d'autre part donne des informations pronostiques notamment via le degré de fibrose (cf. *infra*).

Le diagnostic différentiel

Dans la réalité pratique, deux cas de figure se présentent. L'évocation diagnostique peut se faire soit sur base de données radiologiques et/ou sur base de données clinico-biologiques. Les diagnostics différentiels de ces deux situations cliniques sont repris ci-après.

Lorsque le diagnostic de NAFLD repose sur la mise en évidence d'une stéatose par des moyens radiologiques (et/ou histologiques), celui-ci ne sera confirmé qu'une fois les causes de stéatose secondaire exclues. La liste des diagnostics différentiels des stéatoses est reprise dans le tableau 2. Parmi les causes rares de stéatoses, il existe des étiologies de surcharge héréditaires : l'abetalipoprotéinémie, les glyco-génoses, l'intolérance au fructose ou encore la maladie de Wilson. Parmi les causes acquises de stéatose, la première cause qui doit être écartée est l'origine éthylique. Toute consommation de plus de 140 g/semaine (20 g/jour) chez l'homme et 70 g/semaine (10 g/jour) chez la femme exclut par définition le diagnostic de NAFLD. Différents troubles alimentaires peuvent engendrer une stéatose : toute perte de poids trop rapide, qu'elle soit secondaire à une chirurgie digestive, un jeûne prolongé, ou une maladie coeliaque peut se compliquer d'une stéatose, en particulier si la vitesse de cet amaigrissement est supérieure à 1 kg/ semaine ; la nutrition parentérale au long cours est également bien connue pour induire une

Tableau 2 : Diagnostics différentiels de la stéatose non alcoolique.

Association avec un ou plusieurs des éléments du syndrome métabolique :

Diabète/insulinorésistance, obésité, hyperlipidémie, hypertension artérielle et l'hyperuricémie

Causes nutritionnelles :

Perte de poids rapide, résection grêle extensive, la chirurgie bariatrique : gastroplasties, diversion bilio-pancréatique, le bypass jéjunal.

Hyperalimentation (obésité), nutrition parentérale totale.

Malnutrition : malabsorption (maladie coeliaque), jeûne prolongé, kwashiorkor.

Causes endocrinologiques et métaboliques :

Syndrome des ovaires micropolykystiques, syndrome de Cushing, hypothyroïdie et hypopituitarisme.

Thésaurismoses (abetalipoprotéinémie, glyco-génoses, intolérance au fructose, etc.).

Causes médicamenteuses :

Glucocorticoïdes, amiodarone, estrogènes synthétiques, anti-rétroviraux (HAART : *Highly Active Antiretroviral Therapy*), methotrexate, tamoxifène.

Causes infectieuses :

Virus de l'hépatite C de génotype 3.

Pullulation microbienne (diverticulose jéjunale).

Infections chroniques (tuberculose chronique, ostéomyélite chronique, bronchiectasie).

Autres :

Maladie de Wilson, Maladie de Weber-Christian.

stéatose hépatique. Différents médicaments ont été identifiés comme inducteurs de stéatose : l'amiodarone, le tamoxifène ou les nouveaux anti-rétroviraux. Le virus de l'hépatite C de génotype 3 est stéatogénique *per se*, ce qui n'est pas le cas des autres génotypes. Différentes infections bactériennes chroniques peuvent également s'accompagner de stéatose, comme la tuberculose et l'ostéomyélite chroniques ou les bronchiectasies. Enfin la stéatose accompagne parfois la maladie de Weber-Christian qui est une maladie inflammatoire fébrile, de la femme d'âge moyen ciblant les tissus graisseux périphériques. L'atteinte de la graisse péri-viscérale est un signe de gravité imposant parfois un traitement par de hautes doses de corticoïdes.

Lorsque le diagnostic de NAFLD repose sur la mise en évidence des transaminases élevées chez un patient au profil métabolique, celui-ci ne sera confirmé qu'après avoir exclu différentes hépatopathies classiquement responsables d'une élévation modérée des transaminases : les maladies alcooliques du foie, les infections virales chroniques par les virus de l'hépatite B et C, l'hépatite auto-immune, la maladie de Wilson, l'hémochromatose et le déficit en alpha-1 antitrypsine. Une imagerie hépatique est toujours souhaitable de façon à exclure une éventuelle pathologie biliaire et néoplasique (maladie primitive ou métastatique).

Détermination de la sévérité de la NAFLD

La difficulté clinique principale dans la prise en charge des NAFLD, consiste à individualiser les patients porteurs d'une affection potentiellement évolutive et grevée de complications. En effet, si la stéatose simple, sans inflammation ni fibrose, est généralement considérée comme bénigne, ceci n'est pas le cas de la NASH. En présence de foyers inflammatoires et/ou de fibrose, une surmortalité par maladie cardiovasculaire⁸, hépatologique et cancéreuse a été décrite^{9,10}.

Si la biopsie hépatique reste le *gold standard* du diagnostic de la NASH, son application potentielle à près de 20 % de la population en Europe occidentale (prévalence de la NAFLD) reste difficile à envisager. En conséquence, l'étude de tests non invasifs de l'inflammation et/ou de la fibrose fait l'objet de nombreux travaux¹¹ et on distingue actuellement les tests sanguins et les méthodes physiques (élastographie).

Parmi les tests biologiques, la cytokératine 18 (CK-18), mesurée dans le sang, est le reflet de l'apoptose des cellules hépatiques ; elle pourrait être un test diagnostique fiable de la NASH, avec une sensibilité de l'ordre de 87 %. Différentes combinaisons de tests sanguins ont également été étudiées pour évaluer la fibrose associée aux NAFLD ; l'ELF test (*European Liver Fibrosis test*), le fibromètre, le fibrotest ou encore le *NAFLD Fibrosis Score* (NFS, disponible *online*) qui présentent des caractéristiques

diagnostiques intéressantes, avec des aires sous la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristics*) pour la prédiction d'une fibrose significative proches de 90 %.

Le fibroscan est un appareil de mesure de l'élasticité du tissu hépatique mis au point dans le cadre d'évaluation de la fibrose dans l'hépatite C. Une méta-analyse des tests non invasifs a démontré des valeurs *poolées* du fibroscan pour la détection d'une fibrose significative (> F2) dans le cadre de NAFLD, d'aires sous la courbe ROC, de sensibilité et de spécificité respectives de 0,94, 0,94 et 0,95¹².

Compte tenu de l'imperfection de ces tests, et en particulier du fibroscan, qui n'est pas toujours techniquement réalisable chez le patient obèse, différentes équipes évaluent la fibrose dans le cadre de la NAFLD de façon mixte¹¹. Cette stratégie mixte associe des mesures sériques de fibrose et des mesures élastographiques (fibroscan) (figure 2). La biopsie hépatique étant toujours indiquée chez les patients présentant des valeurs discordantes entre les tests sériques de fibrose et de fibroscan, elle est également indiquée en cas de doute diagnostique (en particulier lorsque la ferritine est élevée), et pour les patients inclus dans des protocoles de recherche (tableau 3).

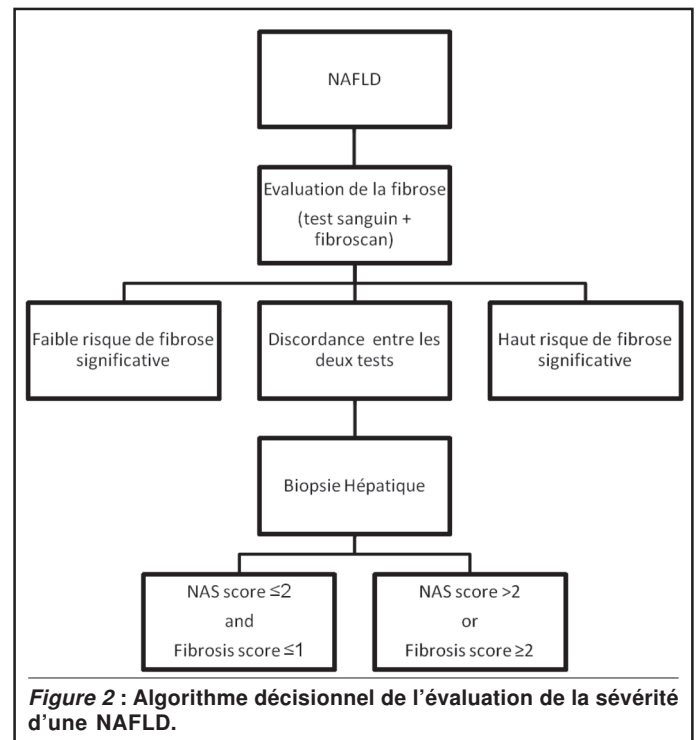


Tableau 3 : Indications de la biopsie hépatique.

Discordance entre le test sérique de fibrose et le fibroscan.
Doute diagnostique (hyperferritinémie).
Protocole de recherche interventionnel.
Suivi d'un NASH prouvée histologiquement.

Détermination des complications extra-hépatiques des NAFLD/NASH

La stéatose *per se*, peut induire et/ou aggraver un état d'insulinorésistance, et également être le précurseur du développement d'un syndrome métabolique³⁶. Un *screening* des différents paramètres cliniques et biologiques (glycémie, acide urique, LDL- et HDL- cholestérol, triglycérides, tension artérielle et poids) doit être régulièrement (tous les 6-12 mois) pratiqué en tenant compte de la gravité de la stéatose.

Les patients souffrant de stéatohépatite avec ou sans fibrose présentent un risque accru de mortalité par cancer, maladies cardiovasculaires (infarctus myocardique, accidents vasculaires cérébraux) et maladie hépatique. Les cancers plus fréquemment associés à la NASH sont semblables à ceux des cohortes de patients obèses et diabétiques : cancers du colon, du pancréas et du sein. Aucun programme de dépistage spécifique n'est reconnu à l'heure actuelle. Des examens de dépistage doivent être considérés en fonction du consentement du patient, des facteurs de risques personnels et familiaux. Rappelons que le développement d'un diabète *de novo* impose la réalisation d'une imagerie (scanner abdominal ou IRM du pancréas) afin d'exclure l'adénocarcinome pancréatique.

Les stéatopathies non alcooliques représentent un facteur de risque de mortalité cardiovasculaire indépendant des autres facteurs de risques associés au syndrome métabolique¹²⁻¹⁴. Une évaluation régulière du statut cardiovasculaire doit être entreprise chez ces patients.

Suivi des complications hépatiques

Le *follow-up* des NAFLD a fait l'objet de recommandations d'experts¹⁵⁻¹⁷. Les patients atteints de stéatose simple peuvent être rassurés. Un contrôle enzymatique et de fibroscan peut être réalisé tous les trois à cinq ans (en l'absence d'évolution). On considère que les patients souffrant d'une maladie évolutive (NASH) doivent bénéficier d'un suivi similaire à ceux des autres hépatites chroniques. Cette évaluation doit comprendre un bilan biologique associé à une échographie hépatique deux fois par an. Une gastroscopie à la recherche de stigmates d'hypertension portale sera réalisée en cas de fibrose avancée.

Mesures thérapeutiques

A l'heure actuelle, seules des mesures diététiques et d'activité physique associées aux mesures de *screening* des pathologies oncologiques, cardiovasculaires et hépatologiques constituent la base du traitement des NAFLD/NASH. On considère qu'une perte de poids progressive (n'excédant pas 1 kg/semaine) de 7 à 9 % du poids initial permet une amélioration du score histologique de NAS (NAFLD Activity Score)^{1,18}. Les hydrates de carbone (et

probablement parmi eux le fructose) ainsi que les acides gras saturés doivent être évités. Un accroissement de l'activité physique quotidienne doit être également encouragé. Ces mesures ne sont pas spécifiques. Elles s'appliquent également à la prise en charge du syndrome métabolique. Leur observance à long terme est rarement obtenue. Une approche multidisciplinaire et personnalisée de cette prise en charge semble en améliorer l'efficacité²⁰. Tout traitement pharmacologique et/ou chirurgical des NAFLD doit encore être envisagé dans le cadre d'un protocole de recherche clinique randomisée contrôlée.

L'autre pilier de la prise en charge de ces patients réside dans les mesures d'évaluation et le traitement des comorbidités vasculaires associées, dans le dépistage des cancers et enfin dans le *screening* des complications des maladies hépatiques évolutives. Toutefois, on notera qu'aucune des mesures de *screening* des pathologies associées aux NAFLD, aussi logiques semblent-elles, n'a fait l'objet d'une évaluation démontrant son efficacité en termes de réduction de mortalité.

CONCLUSION

Les stéatopathies (NAFLD) non alcooliques constituent la première cause d'hépatopathie dans les pays occidentaux, à l'instar de l'épidémie du syndrome métabolique. Une évaluation clinique simple associée à la réalisation d'examen spécialisés tels que l'élastographie et/ou la biopsie hépatique permettent d'établir le diagnostic et le pronostic des NAFLD. Si la stéatose simple est d'évolution bénigne, la NASH est associée à un surcroît de mortalité requérant une prise en charge endocrinologique, cardiovasculaire et hépatologique. L'observance d'un régime pauvre en hydrate de carbone et la réalisation d'un exercice physique quotidien restent la base de la prise en charge. Un dépistage des cancers du colon et du sein devra être envisagé sur base individuelle.

BIBLIOGRAPHIE

1. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D *et al.* : Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content : prevalence of hepatic steatosis in the general population. *Am J Physiology* 2005 ; 288 : E462-8
2. Bellentani S, Saccoccio G, Masutti F *et al.* : Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy. *Ann Intern Med* 2000 ; 132 : 112-7
3. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S *et al.* : Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 19 : 854-8
4. Del Gaudio A, Boschi L, Del Gaudio GA, Mastrangelo L, Munari D : Liver damage in obese patients. *Obes Surg* 2002 ; 12 : 802-4
5. Clark JM : The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *J Clin Gastroenterol* 2006 ; 40 (3 Suppl 1) : S5-10
6. Fan JG, Zhu J, Li XJ *et al.* : Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. *J Hepatology* 2005 ; 43 : 508-14

7. Browning JD, Szczepaniak LS, Dobbins R *et al.* : Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States : impact of ethnicity. *Hepatology* 2004 ; 40 : 1387-95
8. Angulo P : Medical progress : nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1221-31
9. Torres DM, Harrison SA : Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 1682-98
10. Mofrad P, Contos MJ, Haque M *et al.* : Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology* 2003 ; 37 : 1286-92
11. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E *et al.* : Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels : a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology* 2008 ; 48 : 792-8
12. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD : Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999 ; 30 : 1356-62
13. Tahan V, Canbakan B, Balci H *et al.* : Serum gamma-glutamyltranspeptidase distinguishes non-alcoholic fatty liver disease at high risk. *Hepato-Gastroenterology* 2008 ; 55 : 1433-8
14. Ratziu V, Massard J, Charlotte F *et al.* : Diagnostic value of biochemical markers (Fibro Test-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Gastroenterology* 2006 ; 6 : 6
15. Poynard T, Lassailly G, Diaz E *et al.* ; FLIP consortium : Performance of biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in patients with severe obesity : meta analysis of individual patient data. *PLoS One* 2012 ; 7 : e30325. Epub 2012 Mar 14
16. Cales P, Laine F, Boursier J *et al.* : Comparison of blood tests for liver fibrosis specific or not to NAFLD. *J Hepatol* 2009 ; 50 : 165-73
17. Osawa H, Mori Y : Sonographic diagnosis of fatty liver using a histogram technique that compares liver and renal cortical echo amplitudes. *J Clin Ultrasound* 1996 ; 24 : 25-9
18. Sanyal AJ : AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1705-25
19. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A : One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002 ; 8 : 1114-22
20. Mottin CC, Moretto M, Padoin AV *et al.* : The role of ultrasound in the diagnosis of hepatic steatosis in morbidly obese patients. *Obesity Surgery* 2004 ; 14 : 635-7
21. Jacobs JE, Birnbaum BA, Shapiro MA *et al.* : Diagnostic criteria for fatty infiltration of the liver on contrast-enhanced helical CT. *Am J Roentgenology* 1998 ; 171 : 659-64
22. Mazhar SM, Shieh-morteza M, Sirlin CB : Non invasive assessment of hepatic steatosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 ; 7 : 135-40
23. Fishbein M, Castro F, Cheruku S *et al.* : Hepatic MRI for fat quantitation : its relationship to fat morphology, diagnosis, and ultrasound. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 : 619-25
24. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM *et al.* : The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterol* 2002 ; 123 : 745-50
25. Yoneda M, Fujita K, Inamori M *et al.* : Transient elastography in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Gut* 2007 ; 56 : 1330-1
26. Wong VWS, Vergniol J, Wong GLH *et al.* : Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 ; 51 : 454-62
27. Ong JP, Younossi ZM : Approach to the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2005 ; 9 : 617-34
28. Adams LA, Angulo P : Role of liver biopsy and serum markers of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2007 ; 11 : 25-35
29. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M *et al.* : Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2005 ; 41 : 1313-21
30. Ratziu V, Charlotte F, Heurtier A *et al.* : Sampling variability of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2005 ; 128 : 1898-1906
31. Younossi ZM, Gramlich T, Yao CL *et al.* : Nonalcoholic fatty liver disease : assessment of variability in pathologic interpretations. *Modern Pathology* 1998 ; 11 : 560-5
32. Sanyal AJ : AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 1705-25
33. Angulo P : Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1221-31
34. Charlton M : Nonalcoholic fatty liver disease : a review of current understanding and future impact. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 1048-58
35. Bugianesi E, Leone N, Vanni E *et al.* : Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis : From cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2002 ; 123 : 134-40
36. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J *et al.* : The natural history of nonalcoholic fatty liver disease : a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005 ; 129 : 113-21
37. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R : The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist* 2010 ; 15 (Suppl 4) : 14-22
38. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM *et al.* : Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 121-9
39. Harrison SA, Fecht W, Brunt EM, Neuschwander-Tetri BA : Orlistat for overweight subjects with nonalcoholic steato-hepatitis : A randomized, prospective trial. *Hepatology* 2009 ; 49 : 80-6
40. Suzuki A, Lindor K, St Saver J *et al.* : Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005 ; 43 : 1060-6
41. Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C *et al.* : Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010 ; 51 : 1961-71
42. Bassuk SS, Manson JE : Epidemiological evidence for the role of physical activity in reducing risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. *J Appl Physiol* 2005 ; 99 : 1193-204
43. LaMonte MJ, Blair SN, Church TS : Physical activity and diabetes prevention. *J Appl Physiol* 2005 ; 99 : 1205-13
44. Bauman AE : Updating the evidence that physical activity is good for health : an epidemiological review 2000-2003. *J Sci Med Sport* 2004 ; 7 : 6-19

45. Pan XR, Li GW, Hu YH *et al.* : Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 537-44
46. Capanni M, Calella F, Biagini MR *et al.* : Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease : a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 23 : 1143-51
47. Targher G, Bertolini L, Scala L *et al.* : Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007 ; 17 : 517-24
48. Nseir W MA, Abu Mouch S, Grosovski M, Assy N : Association between 25-OH Vitamin D Concentrations and risk of Coronary Artery Disease in patients with Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatology* 2010 (Suppl) ; 52 : S1
49. Marchesini G, Pagotto U, Bugianesi E *et al.* : Low ghrelin concentrations in nonalcoholic fatty liver disease are related to insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 5674-9
50. Bugianesi E, Marchesini G, Gentilcore E *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
51. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI *et al.* : A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004 ; 39 : 188-96
52. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ *et al.* : A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 : 1107-15
53. Ratzius V, Charlotte F, Bernhardt C *et al.* ; LIDO Study Group. Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis : results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology* 2010 ; 51 : 445-53
54. Stein JL, Dong MH, Loomba R : Insulin sensitizers in nonalcoholic fatty liver disease and steatohepatitis : Current status. *Adv Ther* 2009 ; 26 : 893-907. Epub 2009 Nov 16
55. Kenny PR, Brady DE, Torres DM, Ragozzino L, Chalasani N, Harrison SA : Exenatide in the treatment of diabetic patients with non-alcoholic steatohepatitis : a case series. *Am J Gastroenterol* 2010 ; 105 : 2707-9

Correspondance et tirés à part :

D. BLERO
 C.H.U. de Charleroi, ISPPC
 Service de Gastroentérologie
 Boulevard Zoé Drion 1
 6000 Charleroi
 E-mail : daniel_blero@chu-charleroi.be

Travail reçu le 25 mai 2012 ; accepté dans sa version définitive le 12 juin 2012.