

TRAITEMENT DU FOIE GRAS NON ALCOOLIQUE.

Alexandre PARIENTE

Unité d' Hépatogastroentérologie - Centre Hospitalier

A la mémoire de JPB

Note. Le lecteur est invité à se reporter aux références 1-3 pour retrouver facilement les références aux affirmations non référencées dans ce texte faute de place.

Les stéatopathies hépatiques non alcooliques (FGNA pour foie gras non alcoolique) sont probablement les plus fréquentes des maladies chroniques du foie en Occident. Elles s'accompagnent d'un risque faible mais certain d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire, par l'intermédiaire d'une maladie inflammatoire et fibrosante, la stéatohépatite non alcoolique (SHNA). Elles témoignent d'un risque métabolique général lié à une insulinorésistance dont elles pourraient être à la fois un marqueur épidémiologique plus sensible que le syndrome métabolique, et un acteur privilégié. Enfin elles peuvent s'associer à d'autres causes de maladies chroniques du foie en aggravant leur pronostic.

1. UN PEU D'HISTOIRE NATURELLE

On dispose de bonnes études montrant que l'évolution de la stéatose non alcoolique *pure* est, sur le plan hépatique, bénigne : sur 244 malades suivis par biopsies jusqu'à 21 ans après le diagnostic, seuls 3 ont progressé vers la cirrhose, et 1 seul est mort du foie.

Dans une étude suédoise récente (4) où les malades n'avaient été initialement vus « que » pour une augmentation des transaminases, 2/3 des malades –âgés de 55 ans en moyenne- avaient initialement une SHNA (dont 4/71 une cirrhose) : la mortalité hépatique (cirrhose et

carcinome hépatocellulaire) était de 2,8% à 14 ans, la mortalité cardiovasculaire de 15,5% , toutes deux supérieures à celles d'une population de référence ; ce n'était pas le cas chez le tiers des malades ayant une stéatose pure.

Chez 68 malades initialement sans cirrhose une nouvelle biopsie plus de 10 ans après le diagnostic montrait que la fibrose s'était aggravée chez 29 (41%), était inchangée chez 30 malades (43%), et avait régressé chez 11 (16%) ; le seul facteur prédictif *initial* était la présence d'une fibrose portale (VPP 18%, VPN 100%). Au moment de la seconde biopsie, les malades dont la fibrose s'était aggravée avaient des transaminases plus élevées, une prise de poids plus grande, une insulinorésistance plus marquée, une stéatose plus sévère.

Une fois la cirrhose constituée, l'évolution semble moins sévère que celle de malades ayant une cirrhose virale C : 38-40% de complications et une mortalité hépatique de l'ordre de 5% à 10 ans, une incidence plus faible de carcinome hépatocellulaire, de l'ordre de 7%, mais une mortalité cardiovasculaire plus élevée (5%) (5).

La plupart des cas de carcinome hépatocellulaire rapportés dans le FGNA sont survenus chez des malades ayant une cirrhose, que souvent ils révélaient, et ont été souvent diagnostiqués à un stade avancé. Cependant mais des carcinome sans fibrose sévère sont possibles, particulièrement chez des malades âgés.

2. LES BUTS DU TRAITEMENT

Les buts instinctifs d'un hépatologue sont de prévenir les maladies du foie, de les faire régresser quand elles existent, de réduire leurs complications pour *in fine* réduire leur mortalité spécifique et améliorer la qualité de vie des patients. Il est cependant essentiel que cela ne se fasse pas au prix d'une augmentation du risque de complications hépatiques ou extrahépatiques plus ou moins prévisibles, tenant au contexte pathologique (particulièrement riche et complexe en cas de syndrome métabolique) ou aux effets délétères des traitements eux-mêmes. Ces risques sont particulièrement élevés en cas de FGNA. L'utilisation de

marqueurs de substitution (« surrogate markers ») à la place de critères cliniques robustes risque toujours à la fois de faire surestimer l'utilité d'un nouveau médicament, et de mal apprécier le rapport bénéfice/risque. Ce point a été récemment illustré par l'affaire de la rosiglitazone qui a augmenté la mortalité cardiovasculaire « malgré » l'amélioration de l'HbA1c, le marqueur de substitution établi comme critère principal de jugement chez des malades diabétiques de type II.

Il faut donc que le traitement du FGNA soit bon pour le foie, mais aussi bon (ou au moins pas mauvais) pour le syndrome métabolique, pour les complications cardiovasculaires (et l'excès de cancer), et finalement pour la survie. Nous ne disposons (et ne disposerons sans doute pas avant longtemps) de beaucoup de médecine fondée sur des preuves (« EBM ») pour nous guider.

Les critères d'efficacité du traitement pourraient être (du plus robuste au moins robuste, mais aussi du plus difficile au plus facile à obtenir) : l'amélioration de la survie, la prévention des complications de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire, la prévention de la survenue de la cirrhose, la prévention de l'aggravation de la fibrose, la diminution des lésions hépatocytaires et de l'inflammation, la diminution de la stéatose, la diminution des transaminases.

L'étude des groupes « placebo » des (rares) études contrôlées confirme que les transaminases (au moins les ALAT) et la stéatose hépatique ont tendance à diminuer spontanément, mais pas la ballonisation, l'inflammation lobulaire ni la fibrose, ni un score composite de NASH (3). Pire, il existe des modèles expérimentaux où la diminution de la stéatose s'accompagne d'une majoration des lésions hépatocytaires et de la fibrose...

Il faut aussi établir l'innocuité ou, mieux encore, l'efficacité du traitement sur les autres composants du syndrome métabolique, et sur les principaux mécanismes pathogéniques jugés à l'œuvre dans le FGNA. Dans des essais à court terme (1-2 ans), il faudra là aussi se contenter de marqueurs de substitution (par exemple l' IMC, le tour de taille, la pression

artérielle, la glycémie, l'HbA1c, les lipides, l'adiponectine, l'insuline, la CRP, les principaux paramètres de l'hémostase et de dysfonction endothéliale).

3. TRAITEMENTS DIRIGÉS CONTRE LE SYNDROME MÉTABOLIQUE (1-3)

Ces traitements visent à réduire l'insulinorésistance, et/ou à lutter contre certaines de ses conséquences.

3.1. Régime et exercice physique

En l'absence d'essai randomisé contrôlé disponible *in extenso* sur le sujet dans le FGNA (3 résumés cependant au congrès de l' AASLD 2008), les informations proviennent de la comparaison avant/après régime *et* exercice physique dans des cohortes.

Le but est d'obtenir une perte de poids modeste, de 5 à 10% et tout particulièrement une réduction de l'obésité abdominale, en combinant des mesures diététiques et une augmentation de l'activité physique. Qu'elles soient obtenues par une modification du « style de vie » ou, à l'extrême, par la chirurgie bariatrique, elles améliorent l'insulinorésistance, font régresser la stéatose, les lésions hépatocytaires , l'inflammation et peut-être la fibrose - même si les effets histologiques sont variables -, préviennent le diabète et les complications cardiovasculaires, et, finalement sont coût-efficaces. Cependant, une condition de l'efficacité est que les d'interventions soient « intensives » et ne consistent pas seulement en une consultation semestrielle associée à une conversation téléphonique mensuelle (6).

Le type même du régime restrictif pourrait être discuté. Le classique régime hypocalorique hypolipidique, a montré son efficacité dans le traitement du syndrome métabolique et la prévention du diabète de type II chez les sujets à haut risque. Cependant c'est plus un excès glucidique (et singulièrement de glucides à forte valeur glycémique) qui est associé au syndrome métabolique et à la sévérité des lésions de FGNA. Une restriction glucidique prédominante pourrait être particulièrement efficace sur le syndrome métabolique. Enfin la modification vers un régime de type méditerranéen incluant une augmentation de la ration de

fruits et légumes, des glucides lents et de l'huile d'olive est également efficace dans le syndrome métabolique (auquel ce régime est négativement associé dans les études épidémiologiques).

Une consommation minime de vin (maximum 1 verre/j) est associée à des transaminases plus basses (et une réduction de la mortalité cardiovasculaire !) dans les études épidémiologiques, mais on n'a pas d'étude d'intervention.

La consommation de café a été associée dans plusieurs études épidémiologiques cas-témoin, et avec une courbe dose réponse, à une réduction du risque de diabète de type 2, à une diminution des ALAT, et à une réduction du risque de carcinome hépatocellulaire. Il n'y a pas d'essai publié dans le FGNA, mais suffisamment d'arguments pour au moins ne pas déconseiller la consommation de café chez les malades obèses et/ou « métaboliques », et/ou atteints de FGNA (sans sucre, bien entendu !).

La perte de poids est habituellement associée à l'amélioration des transaminases, mais les effets sur les lésions histologiques sont plus discutés (3,4) ; il a été suggéré qu'une perte de poids trop rapide pouvait être associée à une aggravation de l'inflammation hépatique, qui pourrait être liée à l'aggravation brutale du stress oxydatif. Une perte de poids de 10% est la cible habituellement définie, au rythme de 0,5 à 1 kg/ semaine, mais même un amaigrissement de 3% peut améliorer la tolérance glucidique et la sensibilité à l'insuline .

Le rôle bénéfique de l'exercice physique est généralement accepté, qu'il s'agisse d'un exercice intermittent ou quotidien. L'activité physique quotidienne améliore l'insulinorésistance. Il s'agit d'abord d'augmenter une activité physique anormalement basse. Le premier essai contrôlé randomisé de l'exercice physique seul vient d'être brièvement rapporté (Bonekamp S et al. AASLD 2008, www.aasld.scientificposters.com/epsSearch.cfm).

Mené chez 45 malades ayant un diabète de type II , il montre que 45 minutes d'exercice aérobic quotidien associé à 15 minutes de musculation permet en 6 mois une réduction significative (par rapport au placebo et aux valeurs basales) du tour de taille (-1,7 cm), de la

graisse hépatique (de 7% à 6 %) et de la graisse corporelle totale (de 34% à 32,7%), sans réduction significative du poids.

Le temps passé devant la télévision (et maintenant les écrans d'ordinateurs ou de consoles de jeu) a augmenté parallèlement à l'épidémie d'obésité ; son effet délétère (en plus des ravages culturels !) tient sans doute à la fois à la diminution de la dépense énergétique, mais aussi à l'augmentation des ingestats (grignotage) et à leur qualité (très calorique). Il a même été observé que le fait de regarder la télévision pendant un repas familial changeait la composition de celui-ci, en l'appauvrissant en légumes et en fruits (sans doute plus difficiles à manger sans regarder ses mains et quitter de vue l'écran). Le temps passé devant la télévision est associé au syndrome métabolique, indépendamment de l'activité physique. Des programmes efficaces de rééducation ont été développés pour les enfants. Cette piste n'a pas encore été explorée chez l'adulte.

3.2. Médicaments

3.2.1. Les médicaments de l'obésité

L'efficacité des 3 médicaments actuellement disponibles dans le traitement de l'obésité a été récemment revue. Dans une méta-analyse des essais contrôlés menés pendant au moins 1 an contre placebo (un régime restrictif et une injonction à l'activité physique étant simultanément appliqués aux 2 bras), l'orlistat (un inhibiteur de la lipase) réduisait le poids de 2,9 kg (IC 95% 2,5-3,2) et le tour de taille de 2,1 cm (IC 95% : 1,3-2,9) ; la sibutramine (un inhibiteur central de la recapture des monoamines) réduisait le poids de 4,2 kg (IC 95% 3,6-4,7) et le tour de taille de 4 cm (IC 95% 3,3-4,7) ; et le rimonabant (un antagoniste des récepteurs endocannabinoïdes de type 1) réduisait le poids de 4,7 kg (IC 95% : 4,1-5,3), et le tour de taille de 3,9 cm (IC 95% 3,3-4,5). Les taux de sortie d'essai étaient élevés (30-40% !). Les 3 médicaments permettaient plus souvent que le placebo une réduction pondérale supérieure à 5

et à 10%. L'orlistat réduisait l'incidence du diabète et améliorait le cholestérol total et le LDL cholestérol, la pression artérielle et le contrôle glycémique chez les diabétiques, au prix d'effets secondaires digestifs (diarrhée principalement) et d'une discrète diminution du HDL cholestérol. La sibutramine augmentait le HDL cholestérol, diminuait les triglycérides mais augmentait la pression artérielle et le rythme cardiaque. Le rimonabant enfin améliorait le HDL cholestérol, les triglycérides, la pression artérielle, le contrôle glycémique chez les diabétiques mais augmentait le risque d'effets délétères sur l'humeur. De ces 3 médicaments seuls l'orlistat a été utilisé dans la FGNA, dans des études pilotes ; des essais contrôlés sont en cours. Le rimonabant, qui bénéficiait d'une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'obésité, se l'est vue suspendre récemment à cause de ses effets anxi- et dépressogènes ; les essais contrôlés dans le FGNA sont cependant poursuivis.

L'observance est un problème particulièrement ardu dans le traitement médicamenteux de l'obésité, le taux d'abandon pouvant dépasser 95% après 18 mois dans la vraie vie.

3.2.2. Les médicaments de l'insulinorésistance

Sont actuellement disponibles la metformine, les glitazones et le rimonabant.

3.2.2.1. La metformine améliore l'insulinorésistance, même en l'absence de diabète. Elle est efficace dans la prévention du diabète de type 2 chez les malades à risque. Son effet, un peu moindre, s'ajoute à celui du régime et de l'exercice physique. C'est le seul médicament qui diminue la mortalité dans le diabète de type 2. On dispose de deux essais contrôlés très imparfaits, italien et turc, mené chez des malades non diabétiques suggérant que la metformine améliore plus que le placebo (ou la vitamine E) les transaminases, l'insulinémie, et, sur des données histologiques ne concernant que les malades sous metformine, la stéatose, l'activité nécroinflammatoire et la fibrose. Ce médicament mérite un plus bel essai, avec une dose maximale (3g/j) mais quel en sera le sponsor ?

3.2.2.2. *Les glitazones* (feu le premier de la classe, la troglitazone, avait été retirée du marché pour hépatotoxicité) sont des agonistes de PPAR γ et stimulent l'AMPkinase ; elles améliorent la sensibilité à l'insuline dans le muscle, le tissu adipeux et le foie, en augmentant l'oxydation des acides gras et en diminuant leur synthèse, et en augmentant la sécrétion d'adiponectine. La pioglitazone a fait l'objet de deux essais contrôlés dans la SHNA, le premier à petit effectif chez des malades diabétiques ou intolérants au glucose traités 6 mois (8), le second chez 74 malades non diabétiques traités 12 mois (9). Ces deux essais, très bien menés permettent de conclure à l'efficacité du médicament qui améliore la stéatose, mais aussi l'inflammation, les lésions hépatocytaires, la fibrose, mais aussi améliore la pression artérielle, les LDLc, l'ALT, la GGT et la ferritinémie, ne diminue pas l'insulinémie mais diminue le C-peptide, et tend à augmenter la leptine (9). L'arrêt du médicament, dans une étude ouverte, a été suivi de la récidive rapide des anomalies biologiques, de la stéatose et de l'inflammation histologique (10).

La rosiglitazone a fait l'objet d'un essai contrôlé récemment publié (10) mené chez 63 malades atteints de SHNA pendant 1 an. Le critère principal de jugement (pertinence ?) était la réduction de la stéatose, obtenue chez 47% des malades contre 16% des témoins. On a également observé une diminution des transaminases, de l'insulinorésistance, une augmentation de l'adiponectine ; en revanche il n'y avait pas d'amélioration de la ballonisation, de l'activité nécro inflammatoire, ni de la fibrose. La prolongation « en ouvert » du traitement pendant une année n'apportait pas d'amélioration supplémentaire (Ratziu V et al, AASLD 2008, abstr 1113).

Les deux glitazones entraînent une prise de poids (1 à 3 kg/an), qui serait liée à une multiplication et à une hyperplasie adipocytaires périphériques, semble très difficile à réduire et pourrait être responsable de la tendance à l'aggravation de l'insulinorésistance observée après l'arrêt du médicament (10). Les deux glitazones augmentent le risque de rétention

hydrosodée et d'insuffisance cardiaque. L'utilisation de la rosiglitazone risque fort d'être bientôt arrêtée en raison d'une très probable augmentation de la mortalité cardiovasculaire observée chez les diabétiques. La pioglitazone au contraire diminue la morbidité et la mortalité cardiovasculaire. En revanche elle peut être (rarement) hépatotoxique, et augmente le risque de fractures des membres (0,8%/année de traitement).

3.2.2.3. *Le rimonabant* serait le plus tentant de tous les médicaments actuellement disponibles, parce qu'il a un effet bénéfique sur tous les paramètres de l'insulinorésistance, et fait perdre du poids (*cf. supra*). De plus, il a expérimentalement une puissante action antifibrosante hépatique, quel que soit le modèle de fibrose utilisé. Ses possibles effets indésirables psychiatriques sont la principale limite à son développement actuel.

3.2.2.4. *Les incrétines* n'améliorent pas la sensibilité à l'insuline, mais améliorent sa sécrétion, et ont une efficacité plus grande sur la glycémie postprandiale que sur la glycémie à jeun. L'exénatide, un analogue du Glucagon-like-peptide 1, administré quotidiennement par voie sous cutanée chez des diabétiques de type 2, diminue l'HbA1c d'environ 1% et fait perdre 3-4 kg de poids en un an (13) car il diminue la prise alimentaire ; il peut provoquer des pancréatites. Il réduit l'insulinorésistance, le stress oxydatif et la stéatose chez les souris obèses.

3.2.3. *Hypolipémiants*

Les fibrates (des agonistes des récepteurs PPAR α qui devraient induire une diminution des acides gras libres hépatiques et de l'inflammation) sont le principal traitement médicamenteux de l'hypertriglycéridémie. Une comparaison avec l'ursodiol n'a montré aucune amélioration biochimique ou histologique. Les statines, si elles n'améliorent pas le FGNA, ne sont pas hépatotoxiques chez ces malades.

3.2.4. Antihypertenseurs

Les médicaments bloquant le système rénine-angiotensine, et particulièrement les sartans ont un effet anti-inflammatoire et antifibrosant dans le foie des souris obèses. Deux essais pilotes du losartan menés sur de petits effectifs montrent une tendance à l'amélioration biochimique et histologique, et une diminution de l'activation des cellules étoilées du foie.

3.3. Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique repose actuellement essentiellement sur la gastroplastie et le court circuit bilio-intestinal. Elle s'adresse aux patients ayant une obésité morbide ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$) ou à ceux ayant une obésité sévère ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) associée à des comorbidités. Elle réduit la morbidité, et la mortalité. L'aggravation, voire le déclenchement, de lésions de FGNA attribuées à un trop rapide amaigrissement postopératoire était principalement due aux courts circuits jejunoo-iléaux qui provoquaient à la fois une malabsorption sévère et une pullulation microbienne intraluminale. L'équipe de Lille a récemment montré, dans une étude prospective non contrôlée, que la chirurgie bariatrique améliorait, sur une biopsie faite 1 an après l'intervention, la sévérité de la stéatose, réduisait de 75% la prévalence de la SHNA (qui était de 14% en préopératoire) sans modifier la fibrose (peu sévère initialement), et réduisait l'insulinorésistance ; l'amélioration (ou la persistance) d'une stéatose sévère étaient liées à la réduction (ou à la persistance) d'une insulinorésistance.

4. AUTRES MEDICAMENTS

4.1. Acide ursodoxycholique.

Il pourrait avoir une action cytoprotectrice en agissant comme un chaperon moléculaire réduisant le stress du réticulum endoplasmique. Un essai contrôlé de très bonne qualité, mené

par la Mayo Clinic avec une dose de 13-15 mg/kg/j pendant 2 ans a conclu à l'absence d'efficacité sur les lésions histologiques et les paramètres biochimiques. Dans un essai suisse comparant ursodiol seul ou associé à la vitamine E (800 mg/j) à un placebo, chez 48 malades traités 2 ans, les transaminases diminuaient plus avec le traitement combiné, et une amélioration histologique (ne portant que sur la stéatose) n'était observée que dans le traitement combiné (12).

4.2. Antioxydants

La vitamine E a fait l'objet de plusieurs essais peu convaincants, et pourrait par ailleurs induire une surmortalité cardiovasculaire. D'autres antioxydants, des probiotiques, ont été (mal) testés sans preuve d'efficacité.

4.3. Anticytokines

Dans 2 petites études pilotes la pentoxifylline testée était associée à une amélioration des transaminases, et à une tendance vers l'amélioration histologique.

4.4. Saignées

Dans des petites études, les saignées ont amélioré l'insulinorésistance chez des malades ayant un FGNA et une hyperferritinémie mais les données sur les transaminases et l'histologie n'étaient pas fournies.

5. TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

Le FGNA pourrait devenir rapidement la première indication de transplantation hépatique. Cependant l'accès à la transplantation sera sans doute réduit par les comorbidités (notamment cardiovaskulaires et néoplasiques) liées au syndrome métabolique. De plus, le risque de

récidive de la stéatose après la transplantation est très élevé, ainsi malheureusement que de la fibrose hépatique, et cette récidive étant associée à une prise de poids et/ou à une dyslipidémie. Des prises en charges spécifiques post-greffe sont donc nécessaires.

6. SURVEILLANCE ET STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE D'UN MALADE ATTEINT DE FGNA.

6.1. Surveillance

Les buts de la surveillance sont triples : dépister l'aggravation de la maladie du foie, dépister la cirrhose pour prévenir et traiter ses complications, dépister et traiter (en collaboration avec le médecin généraliste, l'endocrino-nutritionniste et le cardiologue) les autres complications du syndrome métabolique.

Un examen clinique annuel, complété d'un hémogramme, de tests hépatiques, d'une glycémie et d'un bilan lipidique sont raisonnables, même si leur sensibilité est faible pour dépister l'aggravation de la fibrose. Un dosage biennal d'acide hyaluronique ou un Fibrotest® paraissent plus raisonnables que la pratique tous les 7 à 10 ans d'une biopsie du foie (2).

Pour le dépistage et le traitement des complications de la cirrhose, rien de spécifique. Pour le dépistage du carcinome hépatocellulaire, si la fréquence de carcinomes hépatocellulaire sur foie sain est confirmée, le dépistage échographique (s'il n'est pas trop gêné par l'obésité) et le dosage de l' alpha foetoprotéine pourraient être proposés à tous les malades de plus de 50 ans.

Enfin, pour le dépistage et le traitement du syndrome métabolique et du diabète, le champ de lectures de l'hépatologue va devoir s'élargir : c'est intellectuellement stimulant, et cela va occuper le temps laissé libre par l'hépatite C dont l'incidence décline ! Les réseau-philes y trouveront un champ exemplaire de coopération multidisciplinaire.

6.2. Stratégie

L'exercice physique et le régime sont les piliers de la prise en charge, l'adhésion du malade la difficulté majeure. La consommation de café peut être encouragée, celle d'alcool ne doit pas dépasser un verre de vin par jour.

Aucun traitement médicamenteux spécifique n'est indiqué en cas de stéatose pure ou presque. Si le malade a un diabète de type 2, l'escalade *recommandée pour le traitement du diabète* (HAS 2006) est de commencer le traitement médicamenteux par la metformine jusqu'à 3 g/j, puis d'ajouter en cas de réponse insuffisante ($\text{HbA1c} > 6,5\%$) soit de l'acarbose (inhibiteur de l'amylase sans effet connu sur le FGNA, mais un peu hépatotoxique), soit un sulfamide (sans effet favorable sur le FGNA), soit une glitazone (plutôt la pioglitazone), soit un inhibiteur de DDP4 (sans effet connu sur le FGNA), soit du rimonabant (quand il sera revenu sur le marché), puis, en cas d'échec de l'insuline (ou de l'exenatide au départ). S'il existe une obésité morbide ou une obésité avec comorbidités, le traitement chirurgical doit être discuté. En cas d'hypertension artérielle associée, on peut peut-être préférer les sartans. Les dyslipémies doivent être traitées comme habituellement.

Si le malade a une SHNA avec fibrose sans diabète ni intolérance au glucose (pas très fréquent), on peut actuellement suivre la stratégie médicamenteuse suivante (hors AMM) : metformine, puis pioglitazone en cas d'échec, en suivant l'efficacité sur les transaminases (pour vérifier qu'elles n'augmentent pas) et les autres tests fonctionnels hépatiques, et les paramètres de l'insulinorésistance. En attendant que les tests non invasifs soient validés pour le suivi, il faudra sans doute refaire une biopsie hépatique (à 2 ans ?). D'ici là on aura des informations nouvelles...

REFERENCES :

1. Pariente A. Foie gras non alcoolique :prise en charge. www.fmcgastro.org/default.aspx?page=497
2. Torres DM, Harrison SA. Diagnosis and therapy of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;134:1682-98.
3. de Alwis NMW, Day CP. Non-alcoholic fatty liver disease: the mist gradually clears. *J Hepatol* 2008; 48:S104-S112.
4. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44:865-73.
5. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, Stravitz RT, Schiffman ML, Heuman D, Coterrell A, Fisher RA, Contos MJ, Mills AS. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006; 43:682-9.
6. Lomba R, Wesley R, Pucino F, Liang JT, Kleiner DE, Lavine JE. Placebo in nonalcoholic steatohepatitis : insight into natural history and implications for future clinical trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6:1243-8.
7. Bellentani S, Dalle Grave R, Suppini A, Marchesini G. Fatty Liver Italian Network (FLIN). Behavior therapy for nonalcoholic liver disease: the need for a multidisciplinary approach. *Hepatology* 2008;47:746-54.
8. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland D, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J med* 2006; 355: 2297-2307.
9. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, Austin AS, Freeman JG, Morgan L, Webber J. Randomized, placebo controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
10. Lutchman G, Modi A, Kleiner DE, Promrat K, Heller T, Ghany M, et al. The effects of discontinuing pioglitazone in patients with non alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2007;46:424-9.
11. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, Podevin P, Lacorte J-M, Bernhardt C, Brucker C, Brucker E, Grimaldi A, Poynard T, for the LIDO study group. 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.
12. Dufour JF, Oneta CM, Gonvers J-J, Bihl F, Cerny A, Cereda J-M, Zala J-F, Helbling B, Steuerwald M, Zimmermann A, for the Swiss association for the Study of the liver. Randomized, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1537-43.
13. Blonde L, Klein EJ, Han J, Zhang B, Mac SM, Poon TH, Taylor KL, Trautmann ME, Kim DD, Kendall DM. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006 ; 8 : 436-47.