

Physiopathologie de la NASH : de nouveaux facteurs de risque identifiés ?

Nicolas Lanthier

Pathophysiology of NASH: Have new risk factors been identified?

Due to the rising prevalence of obesity, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become the leading cause of chronic liver disease worldwide. NAFLD refers to a disease spectrum that encompasses steatosis and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). NASH, which is the inflammatory subtype of NAFLD, has a clear potential of progression to fibrosis and cirrhosis, and can be associated with the need for transplantation. Identification of NAFLD and NASH is important in order to prevent disease worsening and to provide adequate tools for counteracting the causal factors. Risk factors associated with NAFLD and NASH include clinical comorbidities such as the metabolic syndrome, which is more relevant than high body mass index. Further recently identified characteristics, such as dietary composition, intestinal dysbiosis, genetic predisposition, altered brown adipose tissue, muscle alterations, circadian clock disruption or environmental chemicals, are presented in this review.

KEY WORDS

Non-alcoholic steatohepatitis, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease, risk factor, food, microbiota, muscle

En raison de la prévalence croissante de l'obésité, la maladie hépatique stéatosique d'origine non-alcoolique (NAFLD) est devenue la principale cause de maladie chronique du foie dans le monde. La NAFLD représente un spectre d'atteintes hépatiques de sévérité variable allant de la stéatose isolée à la stéatohépatite non-alcoolique (NASH), une condition avec un risque de fibrose progressive et de développement de cirrhose. L'identification des cas de NAFLD et de NASH est importante afin de prévenir l'aggravation de la maladie et de fournir des outils adéquats pour contrecarrer les facteurs causaux. Les facteurs de risque associés à la NAFLD et à la NASH comprennent les comorbidités cliniques telles que la présence d'un syndrome métabolique plutôt qu'un indice de masse corporelle élevé. D'autres récentes caractéristiques sont identifiées et discutées dans cette article telles que le type d'alimentation, la dysbiose intestinale, la prédisposition génétique, le tissu adipeux brun altéré, les altérations musculaires, la perturbation du rythme circadien ou les produits chimiques environnementaux.

Que savons-nous à ce propos ?

- Une stéatose hépatique (excès de graisse dans le foie) est une constatation courante parmi les patients (25% de la population en moyenne) et plus fréquente en cas d'obésité.
- Une atteinte hépatique plus sévère avec inflammation et destruction du parenchyme est possible, appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH). Malgré son importance, la NASH demeure sous-diagnostiquée dans notre pratique médicale quotidienne.
- Aucun traitement pharmacologique n'existe à ce jour.

Que nous apporte cet article ?

- Plus que l'obésité comme telle, la présence d'un excès de graisse au niveau abdominal (« adiposité abdominale ») confère un risque de NASH.
- Une consommation d'aliments gras mais également d'aliments sucrés (et en particulier de fructose) mène à une stéatose hépatique. Une consommation plus faible de vitamines anti-oxydantes, de viandes préparées, cuites à forte température peut également entraîner une stéatose.
- Certaines mutations génétiques (fréquentes), un tissu adipeux brun dysfonctionnel, des troubles du rythme nyctéméral, une infiltration grasseuse musculaire, la présence de contaminants chimiques environnementaux sont également associés à la NASH et constituent des pistes potentielles d'intervention.

What is already known about the topic?

- NAFLD (excess fat in the liver) is a common finding (25% of the population on average), and its frequency is increased in case of obesity.
- More severe liver damage with parenchyma inflammation and destruction is possible and is referred to as "non-alcoholic steatohepatitis" (NASH). Despite its importance, NASH remains underdiagnosed in our daily medical practice.
- To date, no pharmacological treatment is available.

What does the article bring up for us?

- More than obesity per se, the presence of excess fat in the abdominal cavity ("abdominal adiposity") confers a risk of liver steatosis and NASH.
- Eating fatty but also sugary foods (especially fructose) leads to fatty liver disease. Low intakes of antioxidant vitamins and excessive consumption of red and processed meats, cooked at high temperatures, may also induce steatosis.
- Some (frequent) genetic mutations, dysfunctional brown adipose tissue, nyctohemeral rhythm disorders, muscle fat infiltration, and environmental chemical exposures are also associated with NASH and represent potential targets for intervention.

Le nombre de personnes obèses est croissant dans le monde. En Belgique, l'obésité affecte désormais 14% des hommes et 18% des femmes. Ce phénomène continuera probablement de progresser car l'obésité chez les enfants augmente également dans notre pays et concerne 5% de ceux-ci. Aux Etats-Unis, 13 % des enfants et 30 à 35 % des adultes sont obèses (1). L'obésité est responsable de nombreux décès, liés aux maladies cardio-vasculaires, au diabète, aux maladies rénales chroniques et aux cancers associés à cet état (1). Le foie n'est pas épargné, pouvant également souffrir de cette situation avec le développement potentiel d'une maladie appelée maladie stéatosique non-alcoolique du foie (NAFLD) caractérisée par un excès de graisse intra-hépatique (2). Présentée l'an dernier dans cette revue (3), la NASH ou stéatohépatite non-alcoolique est également de prévalence croissante. Il s'agit d'une forme plus sévère de NAFLD caractérisée par une stéatose et également une souffrance des hépatocytes (appelée « ballonisation ») et une inflammation. Ceci peut entraîner une fibrose hépatique progressive et mener à une cirrhose, avec les complications associées à la cirrhose potentiellement létales, comme le cancer du foie, l'hémorragie digestive sur varices, l'infection de liquide d'ascite... (3). Il est important de mentionner que le foie n'est pas seulement passif dans cette circonstance d'obésité, à savoir qu'il ne subirait que les conséquences de l'excès pondéral. En effet, il est désormais démontré qu'il joue un rôle actif dans la genèse de certaines complications, pouvant lui-même participer à l'apparition du diabète (4;5), des complications cardio-vasculaires mais aussi rénales, ... (2).

Le but de cet article est d'attirer l'attention sur les facteurs de risque de cette pathologie du foie qui constitue désormais le premier motif de consultation en hépatologie pour tests hépatiques perturbés et qui, sans dépistage et traitement, peut mener à des complications irréversibles. Alors qu'il est souvent imaginé que c'est l'obésité en elle-même qui entraîne

la maladie stéatosique du foie, cet article met en évidence que d'autres facteurs sont impliqués qui peuvent être recherchés, voire constituer des pistes thérapeutiques à l'avenir.

LES MÉCANISMES DE STÉATOSE HÉPATIQUE : UNE QUESTION DE BALANCE

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

L'accumulation de graisse au sein du foie, principalement sous forme de triglycérides, résulte d'un défaut de balance entre trois phénomènes : l'apport d'acides gras au foie par la circulation, la production d'acides gras au sein du foie, l'utilisation des acides gras hépatiques (par oxydation, estérification ou export).

Les deux sources principales d'apport d'acides gras libres dans la circulation (et donc dans le foie) sont l'alimentation (apport sous forme de chylomicrons) et la lipolyse des triglycérides stockés au niveau du tissu adipeux. Cette lipolyse périphérique a lieu normalement en cas de nécessité d'apport énergétique (par exemple en cas de jeûne). Elle est normalement inhibée par l'insuline. En cas d'insulinorésistance (comme c'est le cas chez les diabétiques de type 2 et certains patients obèses), cette lipolyse n'est plus inhibée ce qui induit une libération d'acides gras libres dans la circulation, et par conséquent dans le foie. Il a d'ailleurs été prouvé que, chez les patients présentant une NAFLD, ces taux d'acides gras libres sont plus élevés par rapport à une population contrôle. Les acides gras rentrent dans les hépatocytes via deux protéines de transport principalement (FATP et CD36). Une augmentation de l'expression de CD36 est décrite au niveau du foie des patients avec NAFLD.

La lipogenèse de novo contribue également au pool d'acides gras hépatiques. Les nombreuses enzymes impliquées dans cette lipogenèse (ACC, FAS, SCD-1, ...) sont sous le contrôle du SREBP1c, un facteur de transcription sensible à l'insuline et de ChREBP, un facteur de transcription sensible au glucose. Au niveau du foie, à la différence du tissu adipeux exposé ci-dessus, même en cas de résistance à l'insuline, la lipogenèse hépatique est maintenue, sans résistance à ce niveau. La lipogenèse de novo est également augmentée par la prise de fructose. En effet, le fructose, contrairement au glucose, est presque entièrement capturé par le foie et transformé en lipides (plutôt qu'en glycogène).

L'utilisation des acides gras peut se faire par β -oxydation mitochondriale. Celle-ci est normalement inhibée par l'insuline (en période post-prandiale) et a lieu en cas de jeûne car elle est importante pour la production d'énergie. Les données chez les patients atteints de NAFLD sont variées. Certaines études mettent en évidence une oxydation altérée tandis que d'autres montrent que les patients avec NAFLD présentent une résistance dans la suppression normalement induite par l'insuline de l'oxydation des acides gras. L'oxydation des acides gras libres est donc augmentée, et pourrait être délétère menant à la formation de radicaux libres, à l'attaque cellulaire et à l'inflammation hépatique caractéristiques de la NASH. Les substrats peuvent participer à la lipogenèse de novo (estérification en triglycérides). Par ailleurs, certains cas rares de NAFLD sont associés à un export défectueux de triglycérides en cas de mutation d'une protéine intervenant dans le processus de sécrétion des VLDL. Toutefois, classiquement, cet export est plutôt augmenté chez les patients avec NAFLD comme mécanisme compensatoire à la lipogenèse de novo et la disponibilité de triglycérides augmentée.

L'OBÉSITÉ : EST-CE VRAIMENT UN PROBLÈME ?

Plus que l'obésité, c'est la présence d'un syndrome métabolique qui confère un risque de NASH, en raison de l'adiposité androïde ou viscérale. La capacité de stockage de graisse au niveau du tissu adipeux sous-cutané est d'ailleurs un mécanisme de protection, permettant d'empêcher le stockage ectopique de graisse dans le foie (6). Des études chez des patients présentant une obésité sévère bénéficiant d'une chirurgie bariatrique et d'une biopsie hépatique per-opératoire systématique (indice de masse corporelle moyen de 50) ont d'ailleurs montré une NASH chez seulement 25% des patients. De plus, il s'agissait d'une maladie peu sévère sur le plan de la fibrose avec plus de 75% de patients sans fibrose (7). Ce n'est donc pas l'obésité en tant que telle qui est responsable de la NASH. Il est donc capital de mesurer le périmètre abdominal des patients et de rechercher la présence d'un syndrome métabolique, plus que de simplement calculer l'indice de masse corporelle (3).

QUELS CHANGEMENTS NUTRITIONNELS CHEZ LES PATIENTS NAFLD OU NASH ?

QUELLE CONSOMMATION DE BOISSONS ALCOOLISÉES ?

Pour évoquer une maladie stéatosique non-alcoolique, il faut avant tout exclure une consommation importante de boissons alcoolisées comme cause de stéatose. En effet, une consommation significative d'alcool entraîne une stéatose chez plus de 90% des patients (8). Le mécanisme implique principalement une inhibition de l'oxydation des acides gras au niveau du foie par l'éthanol. Le critère pour évoquer une maladie stéatosique non-alcoolique est une consommation de maximum 2 verres de boissons alcoolisées par jour chez la femme et 3 par jour chez l'homme (2).

LES MODIFICATIONS DE RÉGIME ALIMENTAIRE : LIPIDES, GLUCIDES, PROTÉINES ?

Les patients NASH comparés à des patients contrôles de même indice de masse corporelle ont une consommation plus importante d'acide gras saturés, de cholestérol et une consommation moindre de fibres, d'acides gras polyinsaturés et de vitamines E et C (9). La consommation de glucides et en particulier de fructose a été montrée comme majorée chez les patients présentant une stéatose (10). Il n'est cependant pas clair de savoir si ce fructose (présent dans les fruits, le miel mais aussi dans de nombreux sodas et produits de l'industrie agro-alimentaire) peut entraîner une NASH. La consommation de protéines est également majorée chez les patients NASH (9). Le risque n'est probablement pas lié aux protéines en elles-mêmes. Il s'agit plutôt de la consommation de viande rouge, de sa technique de préparation (éventuellement transformée avec graisse ou agents conservateurs) et de sa méthode de cuisson (pouvant produire des amines hétérocycliques) qui peuvent favoriser le développement d'un foie stéatosique (11).

LE CONCEPT DE LIPOTOXICITÉ

Les triglycérides ne semblent pas toxiques pour le foie, même en excès. Il s'agit même d'un stockage de lipides considéré comme « sain » au sein de l'hépatocyte. C'est la combinaison de céramides, phospholipides, acides gras libres (acide palmitique), lysophosphatidylcholine, cholestérol, diacylglycérol qui peut mener à la NASH, par des mécanismes d'accumulation de ces lipides toxiques, entraînant une dysfonction des organites et une attaque cellulaire menant à une inflammation et la mort de l'hépatocyte (12). Toute stéatose ne mène donc pas à des atteintes sévères hépatiques.

QUELS AUTRES FACTEURS DE RISQUE ?

LA RÉSISTANCE À L'INSULINE

Comme expliqué plus haut, une résistance à l'insuline est fréquemment associée à la maladie. Elle constitue d'ailleurs un critère du syndrome métabolique (glycémie ≥ 100 mg/dL). Cette résistance à l'insuline peut provenir du foie stéatosique qui produit des protéines (appelées hépatokines, comme la fétuine-A ou la sélnoprotéine-P) capables d'agir sur le tissu adipeux et le muscle et entraîner une résistance à l'action de l'insuline à ce niveau. A son tour, une résistance à l'insuline au niveau du tissu adipeux va favoriser une lipolyse conservée et la sécrétion d'acides gras libres dans la circulation qui seront alors stockés au niveau hépatique (6).

LA GÉNÉTIQUE

Des facteurs de risque familiaux/génétiques peuvent favoriser une surcharge en graisse hépatique. Il existe d'ailleurs une variabilité ethnique dans la susceptibilité à développer la maladie, le plus grand risque étant observé pour les personnes d'origine hispanique, le moins pour les personnes d'origine africaine. La prédisposition génétique majeure à développer une NAFLD repose sur un variant d'un nucléotide (C>G) dans le gène PNPLA3, codant pour la protéine adiponutrine (impliquée dans le métabolisme au sein de la gouttelette lipidique) et entraînant le changement d'une isoleucine par une méthionine (I>M). Le portage de ce variant entraîne l'accumulation de graisse au niveau hépatique, favorise l'apparition de NASH, de fibrose et d'hépatocarcinome (13). Les fréquences alléliques de ce variant délétère est en accord avec la prévalence de la stéatose hépatique dans les différents groupes ethniques : elle est de 57% chez les Hispaniques, 38% chez les Asiatiques, 23% chez les Européens et 14% chez les Africains (13). D'autres variants dans d'autres gènes (par exemple TM6SF2) sont également décrits (13).

LA DYSBIOSE INTESTINALE

Plusieurs études suggèrent l'implication de certains microbes du tube digestif dans le développement de la NASH. Une dysbiose intestinale, à savoir des changements dans la composition et la fonction du microbiote intestinal associée à un problème de santé, est décrite même s'il n'existe pas de consensus clair sur une signature précise (14). La responsabilité de ce changement de bactéries dans l'apparition de la maladie hépatique est prouvée par des expériences de transplantation de flore intestinale de patients stéatosiques chez des souris qui reproduisent ensuite la maladie humaine (15).

LE MUSCLE

Comme le foie, le muscle squelettique est un organe insulino-sensible qui peut être le siège d'un dépôt de graisse ectopique (par opposition à la localisation normale au niveau du tissu adipeux). La présence de graisse dans le muscle, appelée « myostéatose » est une caractéristique des patients pré-diabétiques ou diabétiques (16) ainsi que des patients avec une NASH (17). Une diminution de la masse musculaire est également décrite comme associée à l'apparition d'une NASH et au développement de fibrose (18). Ces deux éléments (quantité et composition musculaires) peuvent être évalués sur base d'une imagerie (scanner ou résonance magnétique) abdominale où les différents muscles (psoas, grand droit,...) sont visibles. Une inflammation et une sécrétion d'hormones en provenance de ce tissu musculaire altéré constitue une piste hypothétique qui pourrait expliquer l'apparition de la maladie hépatique. Il est cependant également possible que ce soit le foie atteint qui soit responsable des désordres musculaires en cas de NASH ou de fibrose.

LES TROUBLES DU RYTHME CIRCADIEN

Les conséquences sur l'organisme (vieillesse, risque de syndrome métabolique et de cancer) d'une dérégulation des cycles journaliers (décalage horaire, travail de nuit par postes) sont connues. Des expériences chez la souris soumise à un décalage horaire chronique ont montré l'apparition d'une NAFLD puis d'une NASH progressivement fibrosante et ensuite d'hépatocarcinome (19). Une dysfonction métabolique du foie, notamment dans l'excrétion des acides biliaires est en cause dans ce phénomène, via la suppression de certains récepteurs ou la suractivation d'autres, ouvrant également des possibilités thérapeutiques.

LE TISSU ADIPEUX BRUN DYSFONCTIONNEL

Le rôle du tissu adipeux brun dans le maintien de l'homéostasie de la température corporelle chez les nouveau-nés est bien connu. Ce tissu riche en mitochondries est en effet capable de produire de la chaleur en oxydant les acides gras et le glucose. Des techniques d'imagerie ont révélé la présence de tissu adipeux brun également chez l'adulte. Son activation qui permet de diminuer la prise pondérale qui suit un repas est toutefois diminuée chez certaines personnes, notamment avec l'âge mais également avec l'obésité et l'adiposité viscérale (6). Un mauvais fonctionnement de celui-ci (thermogenèse défectueuse) peut être responsable de NASH. Cibler son activation constitue une piste thérapeutique (20).

LE MANQUE D'ACTIVITÉ PHYSIQUE

Un comportement sédentaire prédispose au développement de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et de la NAFLD. Chaque heure d'inactivité a été démontrée comme entraînant une augmentation du contenu hépatique lipidique. L'activité physique est capable de diminuer celui-ci, indépendamment du poids corporel (21).

LA PERTURBATION DES ACIDES BILIAIRES

Les patients avec NAFLD ou NASH présentent une modification de la composition des acides biliaires et une augmentation de leur taux sanguin (22). Comme évoqué récemment dans l'article sur les innovations en 2019 dans le domaine de l'hépatologie et de la gastro-entérologie (23), le traitement médicamenteux le plus avancé dans les recherches actuelles (en phase 3 avec résultats intermédiaires prometteurs) (24) concerne l'acide obéticholique. Il s'agit d'un agoniste semi-synthétique du récepteur farnésioïde X (FXR), qui est normalement activé physiologiquement par les acides biliaires produits par le foie (acides biliaires primaires). Ce récepteur aux acides biliaires régule non-seulement la production des acides biliaires mais également le métabolisme glucidique et lipidique. Il est donc possible que la modification de la composition des acides biliaires chez les patients atteints de NAFLD participe à la dérégulation métabolique liée à un défaut d'activation du récepteur FXR. Un autre récepteur aux acides biliaires appelé TGR5 (Takeda G Protein-coupled Receptor 5) est d'ailleurs situé non-seulement au niveau du foie et de l'iléon (comme FXR) mais également au niveau du muscle, du tissu adipeux brun et du système nerveux (22).

RÉFÉRENCES

1. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, *et al*. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 2017 July 6;377(1):13-27.
2. Francque S, Lanthier N, Verbeke L, Reynaert H, van Steenkiste C, Vonghia L, *et al*; for The Belgian Association for Study of the Liver guidance document on the management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Acta Gastroenterol Belg*. 2018 February;81(1):55-81.
3. Lanthier N. La NASH en 2018. *Louvain Med*. 2018;137(5):308-13.
4. Lanthier N. The role of the liver in insulin resistance. *Treatment Strategies. Hepatology*. 2014;1(1):89-95.
5. Lanthier N, Leclercq IA. Liver and systemic insulin resistance. *Hepatology*. 2014 September;60(3):1113-4.
6. Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 August;28(4):545-58.
7. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, *et al*. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. *Gastroenterol*. 2009 August;137(2):532-40.
8. Goossens N, Ditisheim S, Lanthier N, Spahr L, Hadengue A. Alcoholic steatohepatitis: what's new in 2012? *Rev Med Suisse*. 2012 September 5;8(352):1646-1.

LES CONTAMINANTS CHIMIQUES ENVIRONNEMENTAUX

Les contaminants chimiques, présents dans notre environnement, sont suspectés de participer à la prévalence croissante d'obésité en modifiant la balance énergétique de l'organisme par une action sur le métabolisme et le système endocrinien. En particulier, les plastifiants (comme le bisphénol A ou les phtalates), les composés de la famille des organoétains ou encore certaines substances organochlorées (par exemple, le DDT utilisé comme herbicide) sont incriminées. La présence d'une NASH (ou d'une TASH car la dénomination « toxin-associated steatohepatitis » a été proposée) chez des patients sans obésité a été rapportée chez des travailleurs en contact avec le chlorure de vinyle (25). Des interactions complexes entre les contaminants chimiques environnementaux et l'alimentation prédisposant à la stéatose pourraient expliquer certaines lésions inflammatoires mises en évidence en cas de NASH. De nombreuses expériences chez l'animal appuient cette hypothèse mais les études chez l'être humain sont pour l'instant plus rares (26).

CONCLUSION

Bien plus que simplement un haut indice de masse corporelle, de nombreux facteurs entrent en ligne de compte et permettent d'expliquer l'apparition de dommages au niveau du foie, associés à certaines habitudes alimentaires. Le fait de les connaître et de les identifier pourra permettre non-seulement de repérer des patients à risque mais également de leur proposer éventuellement une prise en charge ciblant le mécanisme en cause. La complexité de la situation et les multiples mécanismes interconnectés ouvrent cependant également les yeux sur une maladie d'origine multifactorielle et la probable difficulté de trouver à l'avenir un traitement médicamenteux convenant à l'ensemble des patients à risque.

9. Musso G, Gambino R, De MF, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, *et al.* Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2003 April;37(4):909-16.
10. Ouyang X, Cirillo P, Sautin Y, McCall S, Bruchette JL, Diehl AM, *et al.* Fructose consumption as a risk factor for non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2008 June;48(6):993-9.
11. Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss IN, Webb M, Orenstein D, Shibolet O, *et al.* High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol*. 2018 June;68(6):1239-46.
12. Marra F, Svegliati-Baroni G. Lipotoxicity and the gut-liver axis in NASH pathogenesis. *J Hepatol*. 2018 February;68(2):280-95.
13. Trepo E, Valenti L. Update on NAFLD genetics: from new variants to the clinic. *J Hepatol*. 2020 March 4.
14. Knudsen C, Neyrinck AM, Lanthier N, Delzenne NM. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: promising prospects for clinical interventions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019 June 18.
15. Rodriguez J, Hiel S, Neyrinck AM, Le RT, Potgens SA, Leyrolle Q, *et al.* Discovery of the gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients. *Gut*. 2020 February 10.
16. Kiefer LS, Fabian J, Rospleszczyk S, Lorbeer R, Machann J, Storz C, *et al.* Assessment of the degree of abdominal myosteatosis by magnetic resonance imaging in subjects with diabetes, prediabetes and healthy controls from the general population. *Eur J Radiol*. 2018 August;105:261-8.
17. Bhanji RA, Narayanan P, Moynagh MR, Takahashi N, Angirekula M, Kennedy CC, *et al.* Differing Impact of Sarcopenia and Frailty in Nonalcoholic Steatohepatitis and Alcoholic Liver Disease. *Liver Transpl*. 2019 January;25(1):14-24.
18. Koo BK, Kim D, Joo SK, Kim JH, Chang MS, Kim BG, *et al.* Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol*. 2017 January;66(1):123-31.
19. Kettner NM, Voicu H, Finegold MJ, Coarfa C, Sreekumar A, Putluri N, *et al.* Circadian Homeostasis of Liver Metabolism Suppresses Hepatocarcinogenesis. *Cancer Cell*. 2016 December 12;30(6):909-24.
20. Poekes L, Lanthier N, Leclercq IA. Brown adipose tissue: a potential target in the fight against obesity and the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2015 December 1;129(11):933-49.
21. Hallsworth K, Adams LA. Lifestyle modification in NAFLD/NASH: Facts and figures. *JHEP Rep*. 2019 December;1(6):468-79.
22. Gottlieb A, Canbay A. Why Bile Acids Are So Important in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Progression. *Cells*. 2019 October 30;8(11).
23. Lanthier N, Horsmans Y. L'acide obétiologique comme traitement pharmacologique pour les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique fibrosante: des résultats intermédiaires prometteurs. *Louvain Med*. 2020 February;2: 107.
24. Younossi ZM, Ratzu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, *et al.* Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 December 14;394(10215):2184-96.
25. Cave M, Falkner KC, Ray M, Joshi-Barve S, Brock G, Khan R, *et al.* Toxicant-associated steatohepatitis in vinyl chloride workers. *Hepatology*. 2010 February;51(2):474-81.
26. Wahlang B, Jin J, Beier JI, Hardesty JE, Daly EF, Schnegelerberger RD, *et al.* Mechanisms of Environmental Contributions to Fatty Liver Disease. *Curr Environ Health Rep*. 2019 September;6(3):80-94.
27. Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*. 2011 June 24;332(6037):1519-23.

CORRESPONDANCE

PR. NICOLAS LANTHIER, MD, PHD

Cliniques universitaires Saint-Luc
Service d'Hépatogastroentérologie
Département de Médecine interne
Avenue Hippocrate 10,
B-1200 Bruxelles, Belgique.

Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC)
UCLouvain
Laboratory of Hepatology and Gastroenterology
B-1200 Brussels, Belgium.