

Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle  
En vue de l'obtention du diplôme

## **MASTER**

### *Thème*

*Voies moléculaires du développement et de la  
progression des maladies stéato-hépatite  
métabolique.*

Présenté par :

**MOULAI Siham & BOUMAZA Zineb**

Soutenu le : **22 Septembre 2021**

Devant le jury composé de :

M<sup>r</sup>. ATMANI D.

Professeur

Président

M<sup>r</sup>. AMIROUCHE A.

MAB

Encadreur

M<sup>me</sup>. DEBBACHE-BENAIDA N.

MCA

Examinatrice

**Année universitaire : 2020 / 2021**

## *Dédicace*

*Au nom de dieu le tout puissant, qui m'a Tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :*

*A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère **BIBA Hassina** qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné Confiance, courage et sécurité.*

*A celui qui a combattu toute sa vie pour mes procures tous ce dont j'avais besoins, celui qui m'avais soutenus tout au Lang de mon parcours mon père **Mouhamed Ouramtane**.*

*A mon chère mari : **Azeddine AINSER** qui m'a accompagné et m'a soutenu au long de cette difficile période.*

*Et à mon cadeau dans cette vie ma fille, mon amour : **Eléne***

*A mes adorable frères : **\_Massinissa \_Djassim**.*

*Et à ma très Chère sœur : **lecia**.*

*A mes cousins, cousines, mes oncles et tantes.*

*A Tous mes amis San exception : **Zineb, fleura, Chahira, Ouissam, Niziad***

*A toutes les personnes qui me sont chers familles, amis, collègues merci infiniment d'êtres à mes côtés.*

***Siham***

## *Dédicace*

*Au nom de dieu le tout puissant, qui m'a Tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :*

*A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère **Boumaza Nouna** qui m'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

*A mon cher père le meilleur père au monde **Athmane** qui m'a appris le sens de la persévérance tout au long de mes années d'études, pour son sacrifice, ses conseils et ses encouragements.*

*A mon cher fiancer **Fergui Massy** qui n'a pas cessé de croire en moi à m'encourager, conseiller et soutenir tout au long de cette difficile période*

*A mes adorable frères **Sofiane** et **Arezki** qui sont ma sources de joie de bonheur*

*A mes grands-parents **Belkacem** et **messaad** que dieu nous les gardent on bonne santé*

*A mes cousins, cousines, mes oncles et tantes.*

*A mon adorable cousine **Benmoussa Dibia***

*A ma meilleure amie **Bendellali Thiziri***

*A tous mes amis que j'aime énormément qui sont toujours là pour moi quand je n'ai besoin: **Zineb, Noria, Katia, Lisa, Kahina, Siham, Mokrane, Tahar, Ahcen, Syphax***

*A toutes les personnes qui me sont chers familles, amis, collègues merci infiniment d'être à mes côtés.*

*Zineb*

## *Remerciement*

D'abord nous tenons à remercier, Allah le clément, le Miséricordieux qui nous a permis de voir ce jour solennel, Nous vous prions de nous guider sur le droit chemin qui est le vôtre et qui nous mène à votre Paradis Amen.

Nous exprimons nos remerciements à notre promoteur M<sup>r</sup> **A. Amirouche** d'avoir accepté de nous encadrer, et de nous avoir dirigées.

Que tous les membres du jury reçoivent nos plus profondes pensées et nos plus sincères remerciements d'avoir eu la gentillesse de juger notre travail et pour la pertinence de leurs remarques et leurs conseils.

Nous saisissons l'occasion de remercier tous les enseignants du département de biologie physico-chimique pour leurs soutiens et formation.

Enfin nos remerciements sans adressés plus particulièrement à nos familles et nos amis(es) qui ont su nous soutenir, nous encourager, nous aider et nous supporter tout au long des années.

# Sommaire :

**Dédicaces**

**Remerciements**

**Liste des figures**

**Liste des abréviations**

<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE :</b> .....	<b>1</b>
<b>I. DIAGNOSTIC DE LA MALADIE :</b> .....	<b>6</b>
1. Tests biochimiques hépatiques : .....	6
2. L'imagerie : .....	7
L'échographie .....	7
La mesure de l'élasticité hépatique (FibroScan).....	8
La tomodensitométrie (Scanner) .....	8
L'imagerie par résonance magnétique (I.R.M). .....	9
3. La biopsie : .....	9
4. Les biomarqueurs : .....	9
<b>II. LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE.....</b>	<b>11</b>
1. La lipolyse : .....	11
2. La lipogenèse : .....	12
a. Définition .....	12
b. Lieu de la lipogenèse : .....	13
c. Rôle de la lipogenèse .....	13
d. Régulation de la lipogenèse .....	13
_ Les facteurs nutritionnels régulant la lipogenèse : .....	14
_ Régulation hormonale de la lipogenèse : .....	15
_ Régulation transcriptionnelle de la lipogenèse : .....	16
<b>III. LES VOIES DE SIGNALISATION :</b> .....	<b>17</b>
1. La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR .....	17
2. Voie de signalisation de l'inflammation NFκB : .....	19
a. Définition : .....	19
b. Rôle de l'Inflammation dans la NAFLD.....	20
3. La voie de signalisation Mitochondriale : .....	21
a. La voie AMPK : .....	22
Structure : .....	22

Régulation et activation : .....	22
b. AMPK et NAFLD :.....	23
c. La voie PGC1 $\alpha$ : .....	25
Définition et régulation : .....	25
d. PGC1 $\alpha$ et NAFLD :.....	26
<b>4. MicroRNA et NAFLD : .....</b>	<b>29</b>
a. Définition : .....	29
b. Biogénèse :.....	29
c. Les microARNs les plus abondants dans le foie : .....	30
<b>IV. TRAITEMENT : .....</b>	<b>34</b>
<b>1. Traitement non pharmacologique :.....</b>	<b>34</b>
<b>2. Traitements pharmacologiques : .....</b>	<b>35</b>
a. Antidiabétiques :.....	35
b. Metformine.....	35
c. Thiazolidinediones .....	35
<b>3. Traitement chirurgical.....</b>	<b>36</b>
<b>4. Transplantation hépatique .....</b>	<b>36</b>
<b>5. Thérapie MicroRNA :.....</b>	<b>38</b>
<b>CONCLUSION :.....</b>	<b>39</b>
<b>RÉFÉRENCES:.....</b>	<b>40</b>

## **Liste des tableaux :**

Tableau I. Conversion entre le score du Fibrotest et les stades de fibrose.....	7
Tableau II. Principaux miRNA associes a l'apparition et a l'aggravation de la NAFLD .....	10

## **Liste des figures :**

<i>Figure 1. La prévalence mondiale de la NAFLD.....</i>	<i>2</i>
<i>Figure 2. Le spectre pathologique de NAFLD.....</i>	<i>4</i>
<i>Figure 3. Hydrolyse séquentielle du triacylglycérol.....</i>	<i>11</i>
<i>Figure 4. Lipogénèse de novo .....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 5. Role des acides gras libres dans le développement de la stéatose hépatique non alcoolique(Adams et al. 2005) .....</i>	<i>15</i>
<i>Figure 6. Voie de signalisation PI3K/AKT/Mtor .....</i>	<i>17</i>
<i>Figure 7. Voies de signalisation classique impliquant nuclear factor-kB (NF-kB).....</i>	<i>20</i>
<i>Figure 8. Structure et activation de l'AMPK.....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 9. Changements métaboliques induits par l'activation d'AMPK.....</i>	<i>24</i>
<i>Figure 10. Modèle du contrôle de l'oxydation des acides gras via la voie Sirt1/PGC-1<math>\alpha</math>.....</i>	<i>27</i>
<i>Figure 11. Mécanisme par lequel une biogénèse mitochondriale altérée et la progression de la NAFLD peuvent être développées dans la stéatose hépatique induite par le régime CDE.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 12. Les micros-ARN les plus abondants dans le foie .....</i>	<i>30</i>

## **Liste des abréviations :**

**ACACA** : L'acétyl-CoA carboxylase

**ACC** : acetyl-CoA carboxylase

**ACL** : ATP-citrate lyase

**ADP** : adénosine diphosphate

**AGPAT1** : 1-acyl-sn-glycérol-3-phosphate acyltransférase alpha 1

**ALAT** : alanine aminotransférase

**ALD** : maladie alcoolique du foie

**AMP** : adenosine monophosphate

**AMPK** : AMP-activated protein kinase

**ARN** : acides ribonucléiques

**ASAT** : aspartate aminotransférase

**ATGL** : adipose triglycéride lipase

**CHC** : carcinome hépatocellulaire

**CPT I**: carnitine palmitoyltransférase I

**DAG**: diacylglycérol

**DAMPs** : danger-associated molecular patterns

**DNL** : lipogenèse de novo

**eIF2B**: **eukaryotic** translation initiation factor 2B

**ERR**: estrogen-related receptor

**FA**: fatty acid

**FABP**: **Adiposity** fatty acid binding protein

**FAS**: fatty acid synthase

**G3P**: glycérol 3-phosphate

**G6Pase** : glucose-6- phosphatase

**GGT** :  $\gamma$ -glutamyl transférase

**GH**: hormones de croissance

**GPAT** : glycérophosphate acyltransférase

**GSK 3 $\beta$**  : Glycogen synthase kinase

**HBV** : virus de l'hépatite B

**HDL-C:** Cholestérol HDL-C

**HFD:** high density lipoprotein

**HMGCR :** hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase HMG-CoA réductase

**HSL:** hormone-sensitive lipase

**IGF1:** insulin-like growth factor 1

**IKK $\beta$  :** l'inhibiteur du facteur nucléaire- $\kappa$ B kinase- $\beta$

**IL-1 $\beta$  :** l'interleukine 1 bêta

**IL6 :** L'interleukine 6

**IRM :** imagerie par résonance magnétique

**IRS-1 :** insulin receptor substrate-1

**JNK:** the c-Jun N-terminal kinase

**LKB1:** liver kinase B1

**LPL:** lipoprotéine lipase

**MAG:** monoacylglycérol

**MGL:** monoacylglycerol lipase

**MIM :** membrane interne de la mitochondrie

**mTOR:** mammalian target of rapamycin

**NAD $^{+}$ :** nicotinamide adenine dinucléotide

**NAFLD :** Stéatose hépatique non alcoolique

**NASH :** stéatohépatite non alcoolique

**NF- $\kappa$ B:** nuclear factor-kappa B

**NKT :** natural killer T

**NRF-1 :** facteur 1 de respiration nucléaire mitochondrial

**PAMPs:** pathogenassociated molecular patterns

**PBH:** biopsie hépatique

**PKD1:** phosphoinositide dependent kinase 1

**PEPCK:** phosphoénolpyruvate carboxykinase

**PGC-1 $\alpha$ :** peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha

**PI3K:** phosphoinositide 3-kinase

**PIP2:** phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate

**PIP3:** phosphatidylinositol-3, 4, 5-trisphosphate

**PMA:** Phorbol 12-Myristate 13-Acetate

**PPAR $\gamma$ :** peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma

**Rheb:** ras homolog enriched in brain

**ROS:** reactive oxygen species

**SCD:** stearoyl CoA desaturase

**Ser221:** serine 221

**SREBP:** Sterol regulatory element-binding proteins

**TAG:** triacylglycérol

**TCA:** Acide tricarboxylique

**TDM:** Ictomodensitométrie

**TFAM:** transcription Factor A , Mitochondrial

**TG:** triglycérides

**TH:** transplantation hépatique

**TNF  $\alpha$ :** tumor necrosis factor  $\alpha$

**TSC2:** tuberous sclerosis complex 2

**TZDs:** thiazolidinediones

**VHC :** virus de l'hépatite C

**VIH :** human immunodeficiency virus

## **Introduction générale :**

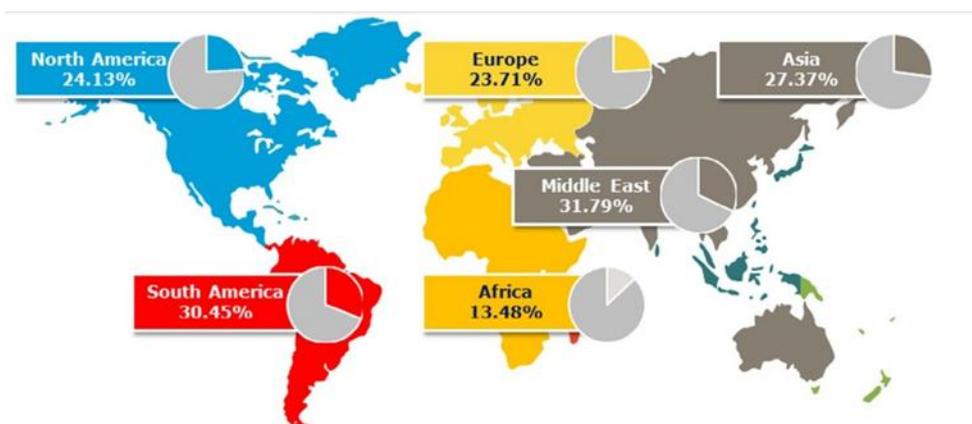
Le métabolisme, est l'ensemble des réactions biochimiques mises en jeu par un organisme vivant. Il est habituellement subdivisé en deux catégories: le catabolisme, et l'anabolisme. Ainsi le foie joue un rôle majeur dans l'homéostasie tissulaire possédant à la fois des fonctions endocrine et exocrine. Il est impliqué dans plusieurs voies biochimiques de la croissance, de la lutte contre les maladies, de l'apport de nutriments, de la fourniture d'énergie et de la reproduction (Ahsan et al. 2009). Néanmoins, il pourrait être touché par plusieurs maladies dont on peut citer principalement: L'hépatite qu'est une atteinte du foie caractérisée par une phase inflammatoire pouvant être de courte durée (hépatite aiguë), ou d'une longue durée (hépatite chronique), selon la cause de cette inflammation (Effa 2015). En effet, certains types d'hépatites peuvent endommagées une partie du foie.

Les hépatites sont répartis en deux grandes catégories (Effa 2015): les virales, qui sont causées par des virus de l'hépatite A, B, C, D ou E (Erlinger et Benhamou 2002). Les non virales sont principalement provoquées par les produits ou agents toxiques pour le foie, notamment à la consommation excessive d'alcool et le déséquilibre nutritionnel. Ces dernières sont subdivisées en alcoolique et non alcoolique.

Nous nous intéressons particulièrement dans ce travail à la stéatose hépatique non alcoolique, NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) qu' a été décrite pour la première fois en 1980 par Ludwig et ses collaborateurs. Le terme NAFLD regroupe un continuum d'anomalies hépatiques allant de la stéatose NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease), à la stéato-hépatite non alcoolique NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis) et ses complications : fibrose hépatique, cirrhose et carcinome hépatocellulaire (CHC) (Bedossa et al. 2017). La stéatose hépatique non alcoolique se définit par l'accumulation excessive de lipides dans le foie en l'absence de consommation importante d'alcool (Sanyal et al. 2011). En général, il est souvent difficile de s'apercevoir que l'on souffre d'une maladie du foie, car elle est asymptomatique, même en cas de maladie chronique.

La NAFLD constitue la première cause de maladie hépatique chronique en Occident, sa prévalence mondiale est de 25% (Z. M. Younossi et al. 2016). Younossi et al ont réalisé des estimations de la prévalence de la NAFLD stratifiées par région et par âge. Ils ont ainsi rapporté que les taux de prévalence les plus élevés ont été observées en Amérique du Sud et Moyen-Orient respectivement 31% et 32% (Figure 1). Par ailleurs, la prévalence la plus faible a été rapportée en Afrique avec seulement 14% (Z. M. Younossi et al. 2016). Il faut noter que cette variation est due

principalement aux types de populations étudiées et aux moyens utilisés pour le diagnostic (ultrasonographie biopsie, enzymes hépatiques, hypertriglycéridémie)(Vernon, Baranova, et Younossi 2011). Concernant la NASH, l'estimation groupée de sa prévalence globale parmi les patients NAFLD biopsies était de 59% (Z. M. Younossi et al. 2016). Comme dans le NAFLD, ces estimations de la prévalence de la NASH ont également été stratifiées par région et par statut d'indication de la biopsie. Les résultats sont comme suite : 69% pour l'Europe, 63% pour l'Asie, et 61% pour l'Amérique du Nord (Z. M. Younossi et al. 2016). Enfin, environ 41% des patients atteints de la NASH connaissent une progression vers la fibrose. La même équipe a montré une prévalence du CHC associé à la NAFLD de 14% (Z. M. Younossi et al. 2015).



**Figure 1. La prévalence mondiale de la NAFLD**

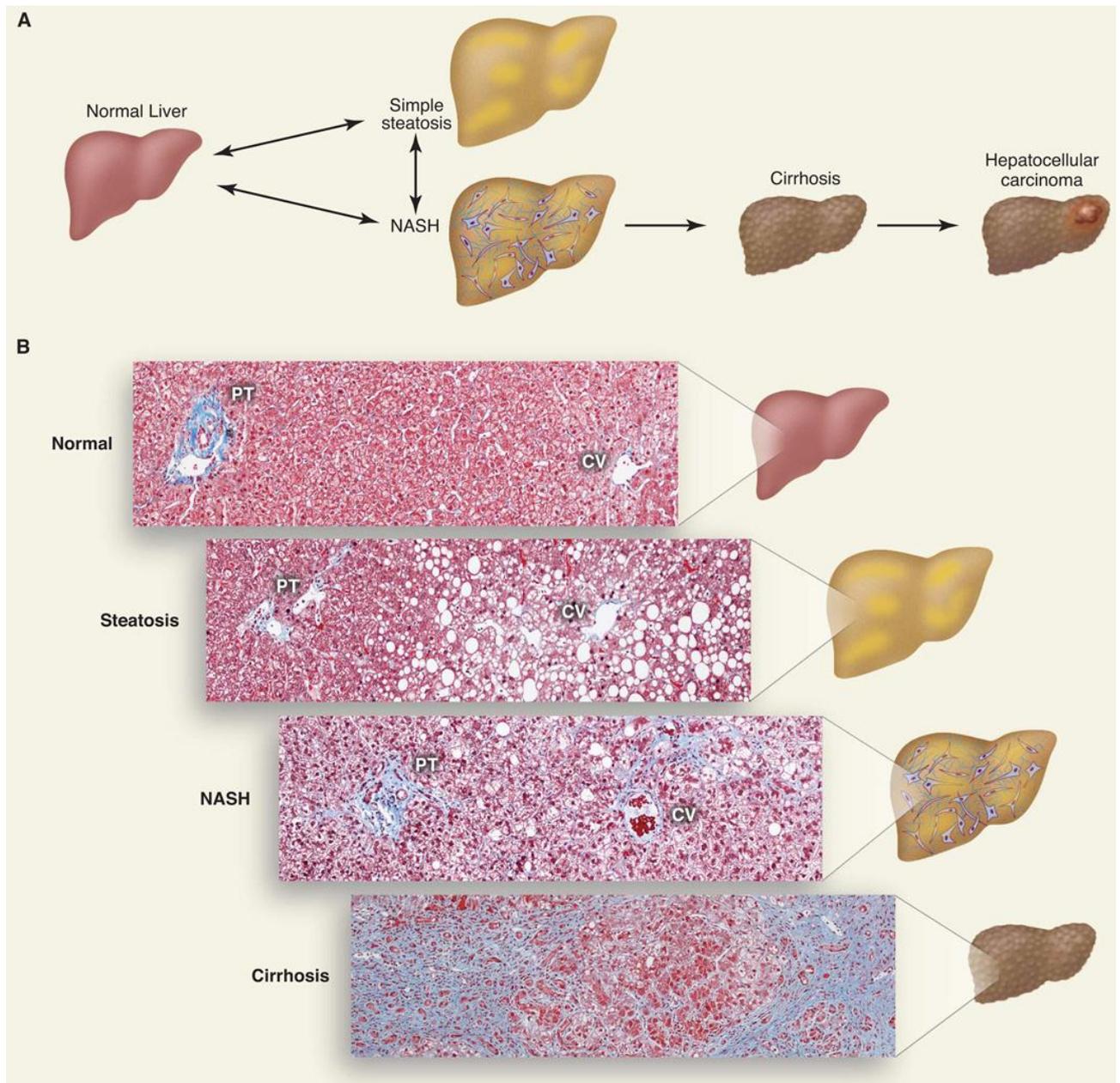
Les taux de prévalence les plus élevés ont été observés en Amérique du Sud et Moyen-Orient respectivement environ 31% et 32%. La prévalence la plus faible a été rapportée en Afrique avec 14% (Z. Younossi et al. 2019).

La NAFLD est caractérisée par un large spectre de lésions hépatiques allant de la simple et bénigne accumulation de triglycérides (TG) dans les hépatocytes à la stéatose hépatique avec une inflammation qu'est la NASH (Cabrae 2014), à la cirrhose et dans des cas plus sévères le développement d'un hépatocarcinome (Neuschwander-Tetri et Caldwell 2003). La fibrose hépatique est l'accumulation excessive de matrice extracellulaire dans le parenchyme hépatique (Rosenbaum, Mallat, et Mavier 1994). C'est la complication majeure de toutes les maladies chroniques du foie, qu'elles soient d'origine alcoolique ou virale (Rosenbaum, Mallat, et Mavier 1994). Son expression ultime est la cirrhose, processus irréversible, cause de morbidité et de mortalité importante (Rosenbaum, Mallat, et Mavier 1994). Lorsque le foie est endommagé, des cicatrices apparaissent sur l'organe pendant la régénération hépatique (Hodoul 2012). La cirrhose est le stade majeur du développement de la

fibrose hépatique induite par la plupart des maladies chroniques du foie (Figure 2). Elle est définie par l'existence d'un trouble architectural diffus du parenchyme hépatique caractérisé par l'existence d'une fibrose entourant des nodules hépatocytaires dits de régénération (Friedman 2003). La cirrhose est une maladie lentement évolutive, chez la majorité des patients, la progression vers la cirrhose se produit après un intervalle de 15 à 20 ans (Bataller et Brenner 2005). Elle est également un facteur de risque pour le développement d'un carcinome hépatocellulaire (CHC) (Bataller et Brenner 2005). En 2001, CHC est la tumeur hépatique la plus fréquente, représente 90% des tumeurs hépatiques primitives et 7% de l'ensemble des cancers (Figure 2). C'est le sixième cancer le plus fréquemment diagnostiqué et la troisième cause de décès par cancer dans le monde en 2020, avec environ 906 000 nouveaux cas et 830 000 décès (Sung et al. 2021). Il se développe naturellement sur une cirrhose (75% à 80% des cas), plus rarement sur une hépatopathie chronique non cirrhotique, exceptionnellement sur un foie sain (Hodoul 2012).

La stéatose hépatique apparaît lorsqu'il y a un déséquilibre entre le captage/la synthèse et la sécrétion/l'export des lipides (Donnelly et al. 2005). L'étude de marquage isotopique chez des individus présentant une stéatose a permis d'identifier et d'évaluer la participation relative des différentes voies métaboliques impliquées dans l'accumulation de TG dans le foie (Donnelly et al. 2005). Dans cette partie, nous nous intéressons si cette accumulation de TG est liée i) au captage d'acides gras issus d'alimentation, ii) à la biosynthèse d'AG, ou lipogenèse de novo, à partir du glucose en excès contenu dans la circulation, iii) à une diminution de l'utilisation des AG par l'oxydation et iv) à la saturation du processus de sécrétion des TG sous forme de VLDL.

La lipogenèse est une voie importante contribuant à l'accumulation des TG dans le foie (Lambert et al. 2014). Il a notamment été montré que la contribution de cette voie de synthèse de TG est comprise entre 2% et 5% chez des sujets sains soumis à un régime classique (western-diet) mais peut atteindre 25% à 35% chez des sujets NAFLD (Donnelly et al. 2005a). Dans des conditions d'hyper-calorie (en moyenne, 500 calories de plus que l'alimentation classique), riche en graisses, la voie de la lipogenèse est fortement induite et favorise l'accumulation de lipides dans le foie au détriment de la  $\beta$  oxydation (Cabrea 2014). En effet, l'expression des enzymes de la lipogenèse, acetyl-CoA carboxylase (ACC), fatty acid synthase (FAS), est induite dans les foies stéatosiques de patients NAFLD (Kohjima et al. 2007). L'expression de ces enzymes de la lipogenèse est sous le contrôle des facteurs de transcription ChREBP, SREBP-1c et LXR (Mouzat 2007). L'expression de ChREBP et de SREBP-1c est corrélée à une augmentation de la lipogenèse chez des sujets NAFLD (Postic et Girard 2008).



**Figure 2. Le spectre pathologique de NAFLD.**

A. Le schéma de progression de la NAFLD.

B. L'histologie du foie sain, de la stéatose, de la NASH et de la cirrhose.

(PT – la triade portale, CV – la veine centrale).(Cohen, Horton, et Hobbs 2011).

Les comorbidités métaboliques associées à la NAFLD comprenaient l'obésité (51%), le diabète de type II (23%) l'hyperlipidémie (69%), hypertension (39%) et syndrome métabolique 43% (Z. M. Younossi et al. 2016). Alors que la NASH comprenaient l'obésité (82%), le diabète de type II (44%) l'hyperlipidémie (72%), hypertension (68%) et syndrome métabolique (71%) (Z. M. Younossi et al. 2016).

La NAFLD peut être considérée comme la composante hépatique du syndrome métabolique et du Diabète de type 2 (Friedman et al. 2018), le syndrome X ou le syndrome métabolique, correspond à un ensemble de facteurs de risque cardio-vasculaire, comprenant la résistance cellulaire à l'action de l'insuline, l'hyperinsulinémie, l'intolérance au glucose, l'augmentation des VLDL-triglycérides, la diminution du HDL-cholestérol (HDL-C) et l'hypertension artérielle (Reaven 1988). Ce syndrome a progressivement évolué, prenant des noms différents selon les auteurs (« syndrome d'insulinorésistance», « syndrome métabolique », etc.), et recouvrant des définitions variées. Historiquement, les stéatopathies métaboliques ont été associées à l'obésité, au diabète, aux dyslipidémies et à l'hypertension artérielle (Donati et al. 2004). Marchesini et al; ont montré l'association des stéatopathies métaboliques avec l'insulinorésistance et le syndrome métabolique (Marchesini et al. 2003) Cela a été confirmé par de nombreux auteurs sur des populations européennes (Angelico et al. 2005) ou asiatiques (Hamaguchi et al. 2005).

Pour le diabète, il augmente le risque de progression de la maladie hépatique et de développement d'une cirrhose chez les patients atteints de stéatohépatite non alcoolique (NASH) (J. D. Yang et al. 2020). La présence d'un diabète est un facteur prédictif indépendant de fibrose sévère et de mortalité (El-Serag, Tran, et Everhart 2004). La NAFLD présente également une forte corrélation avec les maladies cardiovasculaires tels que l'athérosclérose et l'hypertension (Donati et al. 2004). La corrélation entre la NAFLD et l'athérosclérose a été évaluée dans de nombreuses revues récentes (Stols-Gonçalves et al. 2019), Les patients souffrant de NASH ou de fibrose avancée liée à la NAFLD présentent un risque plus élevé d'athérosclérose que ceux qui présentent une simple stéatose (Targher et al. 2016). En effet, les athéroscléroses ont été mentionnées comme la première cause de décès chez les patients atteints de NAFLD (Söderberg et al. 2010).

Le travail de mémoire présenté ici s'intéresse aux voies moléculaires du développement et de la progression des maladies stéato-hépatite métabolique. La première partie de ce mémoire consiste en un exposé bibliographique constitué de trois chapitres : le premier chapitre présente le métabolisme lipidique dont la lipolyse et lipogénèse, Le deuxième chapitre traite les voies de signalisation et NAFLD, Enfin, le troisième et dernier chapitre présente le traitement de cette maladie.

## **I. Diagnostic de la maladie :**

La majorité des patients atteints de NAFLD sont asymptomatiques ou présentent des symptômes non spécifiques, comme une fatigue ou une douleur de l'hypocondre droit (Day 2011). La maladie peut être suspectée par la mise en évidence d'une anomalie des tests hépatiques ou par la mise en évidence (souvent fortuite) à l'échographie abdominale d'une stéatose hépatique. Le diagnostic de NAFLD nécessite l'exclusion d'autres causes de maladie hépatique, comme une consommation excessive d'alcool, une prise chronique de traitement hépatotoxique ou les hépatites (virales, auto-immune, médicamenteuse), une lipodystrophie, est une anomalie du métabolisme et de la répartition des graisses dans le corps. Ou une hémochromatose, une maladie génétique est à l'origine d'une accumulation progressive de fer dans l'organisme ou une maladie de Wilson qui est une maladie génétique due à l'accumulation excessive de cuivre dans l'organisme, et les troubles alimentaires (malnutrition, nutrition parentérale, perte de poids rapide) (Dowman, Tomlinson, et Newsome 2011)(Adams et Feldstein 2011).

### **1. Tests biochimiques hépatiques :**

Le dosage des enzymes hépatiques fait partie de nombreux tests de routine. Approximativement 1% à 9% de la population générale présente une élévation (Valeurs de références) asymptomatique des tests hépatiques (Werner et Giostra 2013). La fonction hépatique est testée par des analyses biochimiques du sérum (Russo et Zacks 2011). Les dosages de l'alanine aminotransférase (ALAT), de l'aspartate aminotransférase (ASAT), de la phosphatase alcaline et de la bilirubine totale constituent les tests sanguins les plus communs dans un bilan hépatique (Russo et Zacks 2011). Ceux de la  $\gamma$ -glutamyl transférase (GGT) et de la 5'-nucléotidase sont généralement utilisés pour vérifier si, en cas d'augmentation de la phosphatase alcaline, celle-ci provient du foie ou des os (Russo et Zacks 2011). Ces dosages sont appelés à tort « tests de fonction hépatique ». En effet, les ALAT, ASAT, GGT et phosphatases alcalines sont des enzymes et non des marqueurs de la fonction synthétique du foie (Russo et Zacks 2011). Les taux d'albumine et de prothrombine, qui sont des protéines produites par le foie, peuvent fournir une estimation de la fonction hépatique de synthèse (Russo et Zacks 2011). Une élévation des transaminases (ALAT) et (ASAT) (Pratt et Kaplan 2000)(Adams et Feldstein 2011) est présente chez environ 50% des patients atteints de stéatose simple et chez 80% des patients ayant une NASH (Yan et al. 2007). Néanmoins une proportion significative des sujets peut avoir des transaminases normales (Adams, Angulo, et Lindor 2005). De même il a été suggéré qu'un rapport ASAT/ALAT supérieur à 1,0 était évocateur d'une fibrose avancée (Angulo et al. 1999).

Le Fibrotest : est un test non invasif d'évaluation de la fibrose hépatique qui a été développé à l'Assistance Publique de Paris (AP-HP) par le Professeur Thierry Poynard (brevet AP-HP), il est un marqueur universel, entièrement validé pour fournir une estimation quantitative de la fibrose qui survient dans les maladies hépatiques les plus fréquentes : NAFLD, maladie alcoolique du foie (ALD) et hépatite virale chronique (HBV, VHC et co-infection par le VIH)(Poynard et al. 2007). Il est déterminé à partir du dosage sanguin de 5 marqueurs indirects de la fibrose hépatique (alpha-2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéine A1, bilirubine totale, gamma-glutamyl-transférase ou gamma-GT) et d'un ajustement à l'âge et au sexe du patient (Tableau 1). Le résultat obtenu est réparti de 0 à 1 avec des correspondances pour les différents stades de fibrose du score Metavir allant de F0 à F4 et s'accompagne d'un graphique en couleurs pour faciliter l'interprétation visuelle. La performance diagnostique du Fibrotest® est meilleure pour une fibrose avancée avec une AUROC (Aire sous la courbe ROC) se situant entre 0,73 et 0,86 (Castéra et al. 2005). Les performances diagnostiques du Fibrotest® rapportées pour d'autres hépatopathies telles que la stéatohépatite non alcoolique semblent similaires à celles observées pour l'hépatite virale C (Ratziu et al. 2006).

**Tableau I. Conversion entre le score du Fibrotest et les stades de fibrose**

Indication du Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0,75 - 1,00	F4
0,73 - 0,74	F3 - F4
0,59 - 0,72	F3
0,49 - 0,48	F2
0,32 - 0,48	F1 - F2
0,28 - 0,31	F1
0,22 - 0,27	F0 - F1
0,00 - 0,21	F0

F0 : absence de fibrose ; F1 = fibrose minimale ; F2 = fibrose modérée ; F3 = fibrose importante ; F4 = état de cirrhose.

## 2. L'imagerie :

### L'échographie

L'échographie est une technique bon marché et facilement disponible (Hodoul 2012). Elle permet de mesurer l'hépatomégalie qui une augmentation anormale du volume du foie, et oriente vers le diagnostic par son aspect brillant hyperéchogène. Cette hyperéchogénéité

(Structure qui en échographie apparaît plus échogène que les structures avoisinantes) est le plus souvent homogène, mais se présente parfois sous forme de plages irrégulières pouvant prêter à confusion avec le diagnostic de métastases hépatiques. Cela quand il apparaît des lésions focales hyperéchogènes (stéatose isolée dans un foie sain) ou hypoéchogène (foie sain résiduel entouré de stéatose) (Pariante et al. 1983). Une méta-analyse a montré que la sensibilité et la spécificité de l'échographie de contraste pour le diagnostic des lésions focales hépatiques (respectivement 87% et 89%) n'étaient pas significativement différentes de celles du scanner (86% et 82%) ou de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (85% et 87%) (Xie et al. 2011).

#### **La mesure de l'élasticité hépatique (FibroScan).**

La mesure de l'élasticité du foie chez les malades avec NAFLD permet l'évaluation du stade de fibrose avec un niveau de performance proche de celui retrouvé dans l'hépatite chronique C (Yoneda et al. 2008) et supérieur de celui des scores cliniques (FIB-4, BARD, APRI) (Wong et al. 2010). Toutefois, certains aspects doivent être pris en compte dans la mesure de l'élasticité hépatique chez les malades avec NAFLD. La stéatose tout comme l'inflammation augmente modérément l'élasticité hépatique d'environ 1 kPa (Petta et al. 2015). Enfin, la variabilité inter-observateur entre 2 mesures de l'élasticité hépatique peut être responsable d'une discordance de 31% pour 1 stade de fibrose et 10% pour  $\geq 2$  stades (Nascimbeni et al. 2015). Probablement la combinaison de la mesure de l'élasticité hépatique avec un marqueur sérique permettrait d'augmenter les performances diagnostiques et de restreindre l'indication de la biopsie hépatique.

#### **La tomодensitométrie (Scanner)**

Le scanner (TDM) est la technique offrant la meilleure résolution spatiale et la plus grande vitesse d'acquisition. L'amélioration technique des machines et des méthodes de reconstruction et de post-traitement permet une meilleure sensibilité dans la détection des lésions de petite taille ou de localisations difficiles d'accès en échographie. L'acquisition rapide en quelques secondes permet l'exploration de l'ensemble du foie en une apnée (Hodoul 2012). A la tomодensitométrie, l'hypodensité diffuse du foie par rapport à la rate avec une différence de densité de 5 UH (Unité de Hounsfield, unité définissant, en tomодensitométrie, l'absorption du faisceau de rayons X par les divers tissus qu'il traverse.) et le respect de l'architecture vasculaire hépatique permet de faire le diagnostic de stéatose hépatique avec une sensibilité de 89% et une spécificité de 97% (Kawashima et al. 1986)(Sallebert, Flejou, et Degott 1988).

## **L'imagerie par résonance magnétique (I.R.M).**

L'IRM est la technique qui donne les meilleurs résultats en termes de détection et de caractérisation des lésions hépatiques. La sensibilité et la spécificité sont supérieures à celles du scanner sans utilisation de rayonnements ionisants (Hodoul 2012). Elle permet de reconnaître sans ambiguïté les dépôts lipidiques et la quantification de la surcharge lipidique et aussi le plus souvent elle permet d'éviter la biopsie (Andersen et Gluud 1984) (GOLLI et al. 1996).

### **3. La biopsie :**

L'examen anatomopathologique d'un fragment du foie obtenu par ponction biopsie hépatique (PBH) reste aujourd'hui un élément essentiel pour le diagnostic de nombreuses maladies chroniques du foie (Degos, Degott, et Benhamou 1993) (Rockey et al. 2009). La ponction biopsie hépatique reste le seul moyen d'affirmer le diagnostic et d'évaluer les lésions de fibrose au cours de l'hépatite auto-immune et pour différencier entre stéatose simple et stéatohépatite au cours du syndrome métabolique, pour affirmer une hépatite alcoolique aiguë lorsqu'un traitement par corticoïdes s'avère indiqué notamment (Cadranet et Nousbaum 2012). Il existe différentes techniques permettant d'obtenir un échantillon de tissu hépatique dont : la biopsie percutanée (Menghini 1958), la biopsie transjugulaire, la biopsie chirurgicale et l'aspiration à l'aiguille fine (Hodoul 2012).

Généralement la biopsie hépatique par voie transjugulaire est la plus utilisée, c'est une méthode permettant de prélever un fragment de foie à travers une veine à l'intérieur du foie sans traverser la paroi abdominale et la capsule du foie ce qui permet de diminuer le risque hémorragique.

### **4. Les biomarqueurs :**

Les bio-marqueurs sont largement utilisés en médecine, ils permettent d'identifier les patients à risque de présenter une pathologie et de suivre son évolution suite à la mise en place d'une stratégie correctrice. Les microARNs (acides ribonucléiques) constituent une classe de petits ARN non-codants, de 20 à 23 nucléotides de long. Ils sont dépourvus de coiffe protectrice en 3' (cap) et de queue poly (A) contrairement aux ARN messagers (ARNm). Ils sont exprimés de manière endogène et servent généralement de régulateurs négatifs post-transcriptionnels de l'expression génique (Bartel 2009).

**Tableau II. Principaux microARN associés à l'apparition et à l'aggravation de la NAFLD**

miRNA	Niveau intra hépatique	Niveau circulant	Références
miR-122	↓	↑	(Cheung et al. 2008) (Pirola et al. 2015) (Jampoka et al. 2018)
miR-155	↓	↓	(Wang et al. 2016)
miR-21	↑	↑	(Cheung et al. 2008)  (Loyer et al. 2016)
miR-34a	↑	↑	(Cheung et al. 2008) (C.-H. Liu et al. 2018)
miR-33	↑	↑	(Auguet et al. 2016)
miR-192	↓	↑	(Becker et al. 2015)

## II. Le métabolisme lipidique :

### 1. La lipolyse :

La lipolyse correspond au catabolisme des triglycérides stockés dans les adipocytes c'est-à-dire leur dégradation en acides gras non estérifiés et en glycérol. Les molécules ainsi libérées dans le flux sanguin peuvent être utilisées par d'autres tissus comme substrat énergétique (acides gras) ou servir de précurseurs néoglucogéniques (glycérol). Elle consiste en l'hydrolyse séquentielle du triacylglycérol (TAG) en ses molécules constitutives, le glycérol et trois acides gras, catalysée par trois enzymes différentes. Initialement, le (TAG) est hydrolysé en diacylglycérol (DAG) et une molécule d'acide gras. Cette réaction est principalement catalysée par l'enzyme adipose triglycéride lipase (ATGL). DAG est ainsi converti en monoacylglycérol (MAG) et en acide gras sous l'action de l'HSL. Enfin, MGL hydrolyse MAG, produisant ainsi du glycérol et un dernier acide gras (Lafontan et Langin 2009)(Ahmadian, Wang, et Sul 2010) (Figure 3).

Les acides gras dérivés de la lipolyse sont, la plupart du temps, libérés dans la circulation sanguine et liés à l'albumine pour être utilisés comme substrats énergétiques par d'autres tissus. Cependant, une partie de ces molécules est conservée à l'intérieur des adipocytes, agissant comme médiateurs de signalisation intracellulaire et servant de substrats pour la synthèse d'autres acides gras et de lipides (y compris les lipides membranaires et d'autres lipides impliqués dans le métabolisme cellulaire), des régulateurs de la transcription génique, substrats d'oxydation ou subissant une ré-estérification pour reconstituer le TAG (Zechner et al. 2012). En ce qui concerne le glycérol produit dans le processus lipolytique, la plus grande partie est libérée dans la circulation sanguine et fonctionne principalement comme substrat pour la production de glucose dans gluconéogenèse hépatique (Bolsoni-Lopes et Alonso-Vale 2015).

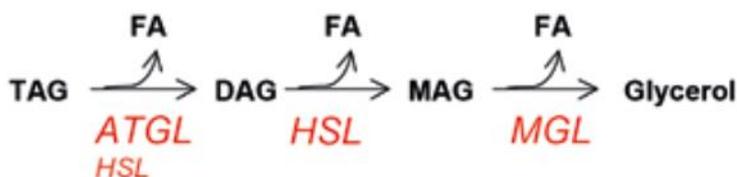


Figure 1. Hydrolyse séquentielle du triacylglycérol

FA: fatty acid; ATGL: adipose triglyceride lipase; DAG: diacylglycerol; HSL: hormone-sensitive lipase; MGL: monoacylglycerol lipase; MAG: monoacylglycerol; TAG: triacylglycerol (Bolsoni-Lopes et Alonso-Vale 2015).

## 2. La lipogénèse :

### a. Définition

La lipogénèse désigne l'ensemble des processus qui mènent à la synthèse des acides gras et des lipides en général (Figure 4). La néosynthèse des acides gras (lipogénèse) est un processus qui permet de convertir les excès de glucides en acides gras. Une grande partie du glucose absorbé par l'intestin grêle est acheminée vers les hépatocytes qui le convertissent en glycogène. Cependant, lorsque le foie est saturé en glycogène (environ 5% du poids du foie), le glucose restant récupéré par les hépatocytes est acheminé vers les voies métaboliques de synthèse des acides gras. Les acides gras libres ainsi formés (sous forme d'acyl-CoA) sont par la suite estérifiés avec du glycérol 3-phosphate (G3P) pour donner des TG et être exportés vers les tissus périphériques sous forme de lipoprotéines (VLDL) (Postic et Girard 2008).

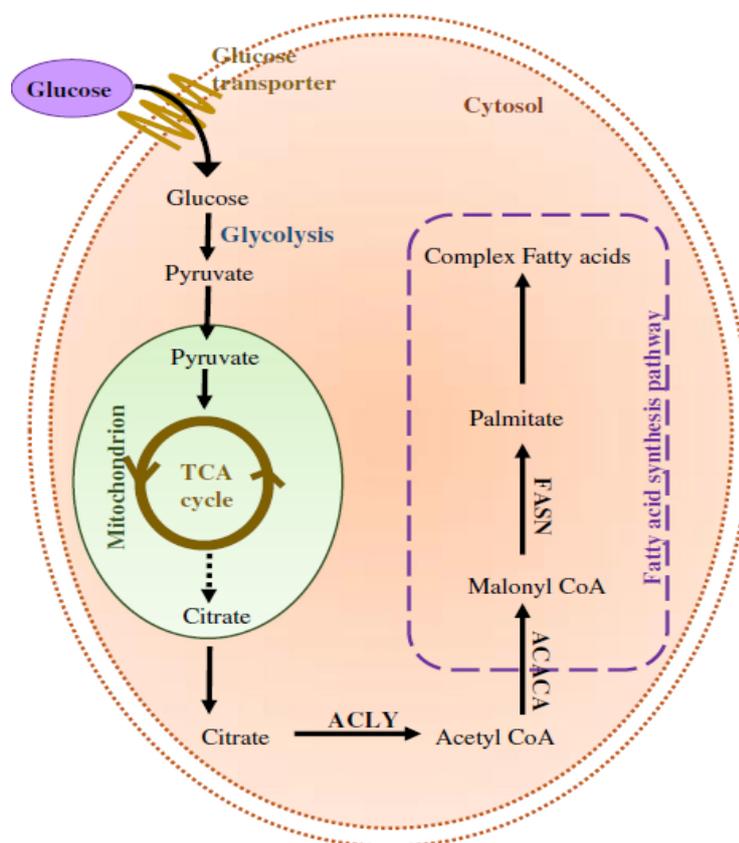


Figure 2. Lipogénèse de novo

Le glucose, absorbé par le transporteur de glucose entre dans la voie glycolytique et génère du pyruvate. Ce pyruvate est converti en acétyl-CoA qui alimente le cycle de l'acide tricarboxylique (TCA). Le citrate produit sort de la mitochondrie est reconverti en acétyl-CoA par l'enzyme ATP-citrate lyase (ACLY). L'acétyl-CoA carboxylase (ACACA) agit sur cet acétyl-CoA en produisant du

malonyl-CoA qui est ensuite utilisé comme substrat pour la production de palmitate saturé à 16 atomes de carbone par la principale enzyme biosynthétique, l'acide gras synthase (FASN). (Ameer et al. 2014).

#### **b. Lieu de la lipogenèse :**

La lipogenèse a lieu principalement dans le foie et le tissu adipeux. L'importance relative du tissu adipeux et du foie dans la lipogenèse varie selon les espèces, ainsi le foie est le siège principal de la lipogenèse chez l'Homme (Hillgartner, Salati, et Goodridge 1995)(Shrago, Glennon, et Gordon 1971) alors qu'elle est aussi importante dans le foie que dans le tissu adipeux chez le rat (Clarke, Romsos, et Leveille 1977) et la souris (Baker, Learn, et Bruckdorfer 1978). La lipogenèse ne représente qu'une faible partie de l'utilisation des TG hépatiques, comparée à l'apport de TG alimentaires (Seulement 1g issus de la lipogenèse pour 80g d'apport alimentaire par jour). Un régime riche en glucides induit une forte lipogenèse (2 à 4 fois supérieure comparée à un régime standard) mais relativement faible par rapport à l'apport de lipides alimentaires (Large et al. 2004).

#### **c. Rôle de la lipogenèse**

La lipogenèse répond à deux impératifs dans l'organisme : fournir les cellules en acides gras nécessaires à la synthèse des lipides de structure, et permettre la mise en réserve de l'énergie lorsque les aliments excèdent les besoins de l'organisme (stockage). Les voies métaboliques qui peuvent conduire au stockage excessif de lipides dans le foie (principalement sous la forme de TG) sont multiples et peuvent être liées à : une forte augmentation de la lipolyse adipocytaire par action de la lipoprotéine lipase (LpL); une augmentation de la synthèse de novo des acides gras par la lipogenèse; une réduction de la  $\beta$ -oxydation des acides gras (Postic et Girard 2008).

Le substrat indispensable de la lipogenèse est le citrate, issu du cycle de Krebs dans la mitochondrie qui, une fois sorti de la mitochondrie, subit un clivage par l'enzyme ATP citratéylase (ACL), relargant d'une part une molécule d'acétyl-CoA et d'autre part une molécule d'oxaloacétate. La molécule d'acétyl-CoA subit l'action de plusieurs enzymes telles que l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) qui transforme l'acétyl-CoA en malonyl-CoA, lui-même transformé en palmitoyl-CoA par l'enzyme fatty acid synthase (FAS) puis en palmitoleyl-CoA par l'enzyme stearoyl CoA desaturase (SCD). Les différents acyl-CoA ainsi formés sont ensuite estérifiés avec une molécule de glycérol dont le processus est assuré par l'enzyme glycérophosphate acyltransférase (GPAT).

#### **d. Régulation de la lipogenèse**

L'accumulation de lipides est déterminée par l'équilibre entre la synthèse lipidique (lipogenèse) et la dégradation lipidique (lipolyse ou oxydation des acides gras). Elle peut être régulée par de multiples facteurs divisés en 3 groupes : les facteurs nutritionnels, les facteurs hormonaux, les facteurs transcriptionnels.

##### **➤ Les facteurs nutritionnels régulant la lipogenèse :**

L'activité de la lipogenèse est dépendante des conditions nutritives, et il a été démontré que la transcription des enzymes impliquées dans la lipogenèse nécessitait la présence de glucose et d'insuline pour être pleinement induite (Puigserver et al. 2003). Les conditions associées à une forte lipogenèse telles qu'une alimentation pauvre en graisse et riche en glucides, une hyperglycémie ou une hyperinsulinémie, sont associées à une modification du métabolisme cellulaire, allant de l'oxydation lipidique à l'estérification des TG (Sanders et Griffin 2016).

Les acides gras poly insaturés ont la capacité de diminuer la lipogenèse à travers la suppression de l'expression de certains gènes hépatiques tels que les gènes impliqués dans la synthèse des acides gras, *spot14* et *stearyl-CoA desaturase (SCD)* (Jump et al. 1994). Inversement, une alimentation hyperglucidique provoque la stimulation de la lipogenèse hépatique et adipeuse (Kersten 2001). Les taux de TG plasmatiques sont donc plus élevés lors d'une lipogenèse activée (Kersten 2001). Les périodes de jeun réduisent la lipogenèse dans le tissu adipeux, ce qui, combiné avec une augmentation du taux de lipolyse, mène à une perte importante des TG adipocytaires. Les acides gras venant du tissu adipeux affluent massivement au foie et augmentent la synthèse de TG hépatiques, aboutissant à une légère stéatose hépatique (Kersten et al. 1999) (Figure 5). Le glucose étant un substrat essentiel pour la synthèse hépatocytaire des acides gras, la prise alimentaire régule cet apport en glucose et de ce fait influence la lipogenèse. De plus, le glucose induit l'expression des gènes lipogéniques, stimule le relargage d'insuline et inhibe celui du glucagon du pancréas.

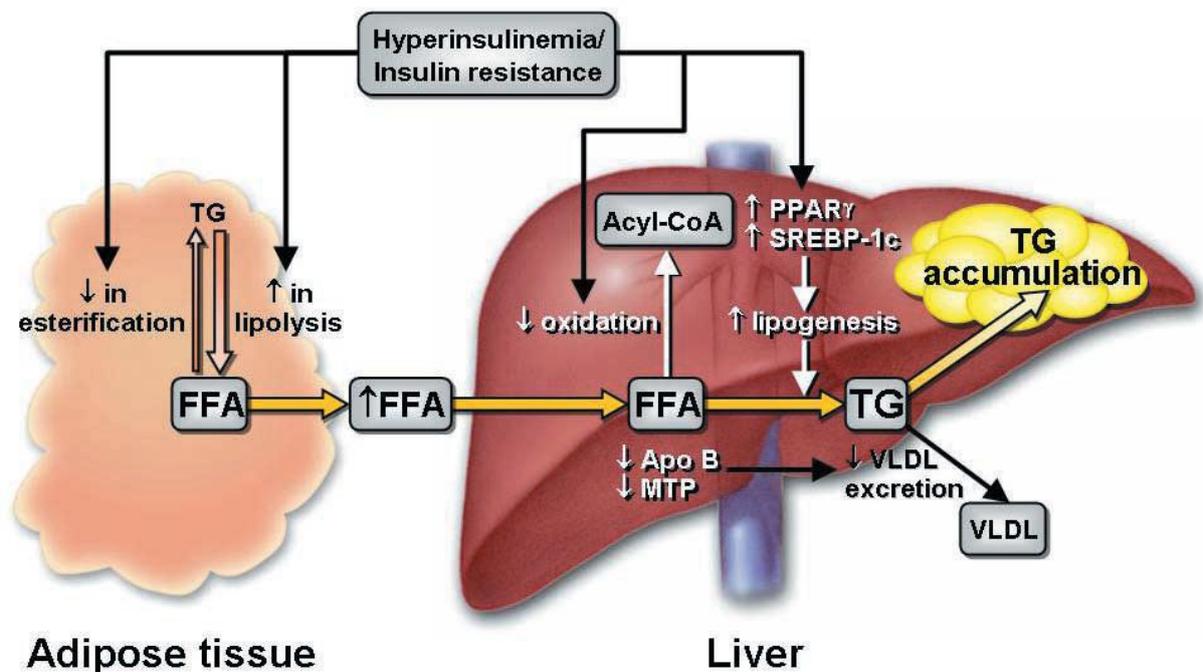


Figure 3. Rôle des acides gras libres dans le développement de la stéatose hépatique non alcoolique (Adams, Angulo, et Lindor 2005)

#### ➤ Régulation hormonale de la lipogenèse :

Lors d'une période de jeûne, des modifications hormonales sont observées au niveau plasmatique (diminution des taux d'insuline et de leptine, augmentation du glucagon et des facteurs de croissance). L'insuline est largement connue pour augmenter la capture de glucose au niveau du tissu adipeux en recrutant les transporteurs de glucose (GLUT 4) à la membrane, c'est le facteur hormonal ayant le plus d'impact sur la lipogenèse. De plus, l'insuline influence la transcription de SREBP-1 (Sterol regulatory element-binding proteins-1) ayant pour conséquence l'induction de l'expression et de l'activité de la glucokinase (Masik 2017). Cette induction a pour effet l'augmentation de la concentration des métabolites du glucose qui sont supposés influencer les effets du glucose sur l'expression des gènes lipogéniques (Foretz et al. 1999).

Les hormones de croissance (GH) sont aussi considérées comme des facteurs importants influençant la lipogenèse puisqu'elles ont été montrées comme diminuant la lipogenèse dans le tissu adipeux, qui mène à une perte de poids significative accompagnée d'un gain de masse musculaire (Etherton 2000). Cette implication peut être liée à l'interférence avec les voies de signalisation de l'insuline réduisant la sensibilité à l'insuline qui résulte en une diminution de l'expression de FAS dans le tissu adipeux (Yin et al. 1998). De plus, la GH permet la phosphorylation des facteurs de transcription Stat5a/b, impliqués dans l'accumulation de lipides dans le tissu adipeux (Teglund et al. 1998).

### ➤ Régulation transcriptionnelle de la lipogénèse :

Les facteurs de transcription SREBP (Sterol regulatory element-binding proteins) sont fortement impliqués dans la régulation de l'expression des gènes en relation avec le métabolisme du cholestérol et des triglycérides (Briggs et al. 1993)(Dentin, Girard, et Postic 2005)(XIAODONG Wang et al. 1993). Ces facteurs de transcription se divisent en 3 groupes : SREBP-2, SREBP-1a et SREBP-1c. Ces deux derniers sont produits à partir d'un seul gène et ne diffèrent que d'un seul exon, SREBP-1c étant le facteur le plus important physiologiquement (Horton, Goldstein, et Brown 2002). Les taux de cholestérol libre cellulaire sont positivement corrélés à la présence des précurseurs immatures de SREBP-2 (Sanchez, Yieh, et Osborne 1995). La surexpression de SREBP-1a ou SREBP-1c hépatique, augmente l'expression des gènes lipogéniques et les taux de TG hépatique (Horton et Shimomura 1999).

De nombreuses études tendent à montrer que le glucose et l'insuline ont un impact important sur l'expression des gènes lipogéniques à travers plusieurs mécanismes influençant l'action de SREBP-1. Tout d'abord, l'insuline est connue pour stimuler l'expression de l'ARNm de SREBP-1 dans les adipocytes (J. B. Kim et al. 1998) et les hépatocytes (Foretz et al. 1999). De plus, l'insuline augmente l'activation transcriptionnelle de SREBP-1 à travers la cascade de phosphorylations des voies de signalisation de MAP kinase (Lohaus et al. 2000). Cependant, certains facteurs peuvent réguler négativement l'expression des gènes lipogéniques tels que les acides gras poly-insaturés par l'inhibition de l'expression de l'ARNm de SREBP-1 (H.-J. Kim, Takahashi, et Ezaki 1999) ainsi que par l'inhibition du clivage du précurseur de SREBP-1 (Takeuchi et al. 2010). Le facteur de transcription PPAR $\gamma$ (Peroxisome Proliferator-activated Receptor gamma) principalement exprimé dans le tissu adipeux (Braissant et al. 1996), où il a été démontré qu'il est un composant essentiel du programme de différenciation des adipocytes (Tontonoz, Hu, et Spiegelman 1994). PPAR $\gamma$  est un facteur de transcription connu pour réguler l'expression de certains gènes dans le tissu adipeux incluant FABP adipocytaire (Adipocyte fatty acid binding protein), LpL, et FATP. Cependant, l'expression de PPAR $\gamma$  est stimulée par l'insuline et SREBP-1, cela suggère donc que son action n'est pas seulement adipogénique mais aussi lipogénique (Kersten 2001).

### III. Les voies de signalisation :

#### 1. La voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR

La fixation de l'IGF-1 (insulin-like growth factor 1) sur son récepteur entraîne son autophosphorylation, le recrutement et la phosphorylation d'IRS-1 (insulin receptor substrate-1) (Sun et al. 1991). Ces événements vont ensuite permettre l'activation de la signalisation PI3K/Akt/mTOR. PI3K (phosphoinositide 3-kinase) phosphoryle PIP2 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate) pour produire PIP3 (phosphatidylinositol-3, 4,5-trisphosphate). Cette production de PIP3 entraîne le recrutement au niveau de la membrane de PDK1 (phosphoinositide dependent kinase 1) et son activation (Vivanco et Sawyers 2002). L'activation de PDK1 active Akt par la phosphorylation du résidu Thr308 (Guertin et al. 2006). Akt va ensuite phosphoryler la protéine TSC2 (tuberous sclerosis complex 2) du complexe TSC1/TSC2. En phosphorylant TSC2, Akt inactive le complexe TSC1/TSC2 (Inoki, Zhu, et Guan 2003), ce qui permet à Rheb (Ras homolog enriched in brain), une GTPase de la famille de Ras, d'activer mTOR (mammalian target of rapamycin) (H. Zhang et al. 2003) (Inoki, Corradetti, et Guan 2005). mTOR est à l'origine de l'activation de la protéine kinase de la protéine ribosomale S6 (S6K) (Bolster, Jefferson, et Kimball 2004) et de l'inhibition de 4E-BP1, un régulateur négatif de l'initiation de la traduction (Peterson et al. 1999) (Hay et Sonenberg 2004). L'activation d'Akt stimule aussi la phosphorylation de GSK3- $\beta$  (Glycogen synthase kinase) au niveau du résidu Ser9 (Cross et al. 1995). GSK3- $\beta$  inhibe la traduction en phosphorylant la sous-unité  $\epsilon$  d'eIF-2B, facteur d'initiation de la traduction (eukaryotic translation initiation factor-2B) (Welsh et Proud 1993) (Kubica et al. 2005).

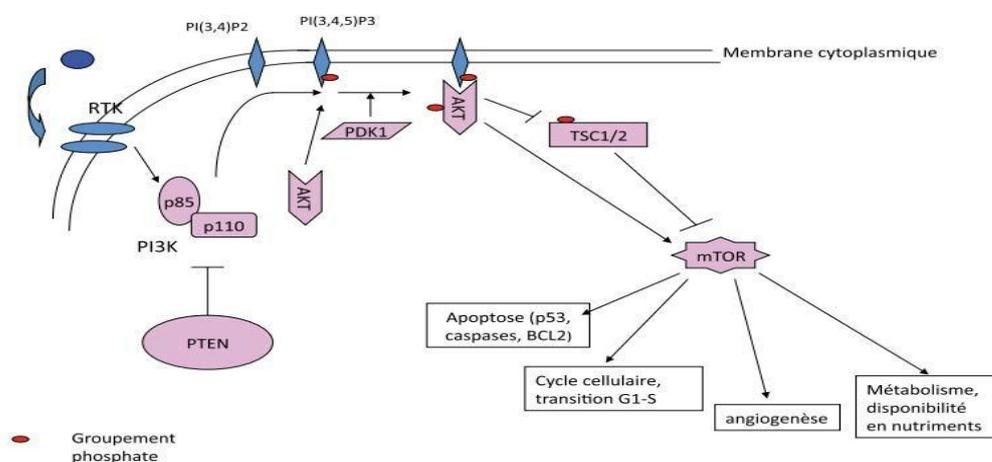


Figure 4. Voie de signalisation PI3K/AKT/Mtor

RTK : récepteur à tyrosine-kinase ; PIP2 : phosphatidylinositol 3, 4,5-diphosphate PIP3 : phosphatidylinositol-3, 4,5-triphosphate; PDK1 et 2 : 3-phosphoinositide dependent tyrosine kinase 1 et 2 ; PTEN : phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10; TSC1 : Tuberous sclerosis complex-1 ; TSC2 : Tuberous sclerosis complex-2 ; PI3K: phosphatidyl inositol 3-OH-kinase ; mTOR : Mammalian Target Of Rapamycin (Therkildsen et al. 2014).

La résistance à l'insuline est considérée une étape clé dans l'accumulation des lipides au niveau hépatique et donc dans l'initiation de la NAFLD. Dans des conditions d'insulino-résistance, le tissu adipeux et le muscle oxydent de préférence les lipides, ce qui a pour conséquence d'augmenter la quantité d'acides gras libres dans la circulation sanguine (Leclercq et Sempoux 2006) (Lewis et Mohanty 2010). Le tissu adipeux joue un rôle important dans l'homéostasie systémique des lipides et du glucose. Dès que sa capacité à estérifier les acides gras provenant de la circulation sanguine et à les stocker au sein des adipocytes est dépassée (ce qui se produit en cas d'excès alimentaire riche en graisses et sucres et en cas d'insulinorésistance), les acides gras libres sont délivrés au foie, provoquant une stéatose.

En effet, rappelons que chez un sujet en bonne santé, la stimulation de l'IRS par l'insuline dans les cellules musculaires va induire l'activation de la PI3K (phosphoinositide 3 kinase) qui en retour va induire l'activation du GLUT- 4 permettant l'entrée du glucose (Preiss et Sattar 2008). En revanche, lors de stéatose hépatique rencontrée dans les NAFLD, le foie est exposé à une grande quantité d'acides gras non estérifiés provenant du tissu adipeux périphérique et viscéral. Un mécanisme analogue à celui rencontré en situation physiologique dans les cellules musculaires est décrit pour les cellules hépatiques : en situation de stéatose, la mise en circulation d'acides gras va mener à l'accumulation de diacylglycérol et d'acyl-CoA (principaux métabolites des acides gras) qui en retour vont activer un certain type d'isoforme de protéine kinase C (isoforme theta) qui favoriserait la phosphorylation de l'IRS-1 et IRS-2 aux résidus sérine 312 et thréonine 960 causant ainsi un dysfonctionnement dans la synthèse cellulaire de glucose potentiellement augmentée et donc une diminution de la réponse à l'insuline (Jansen 2004) (Das et Kar 2005).

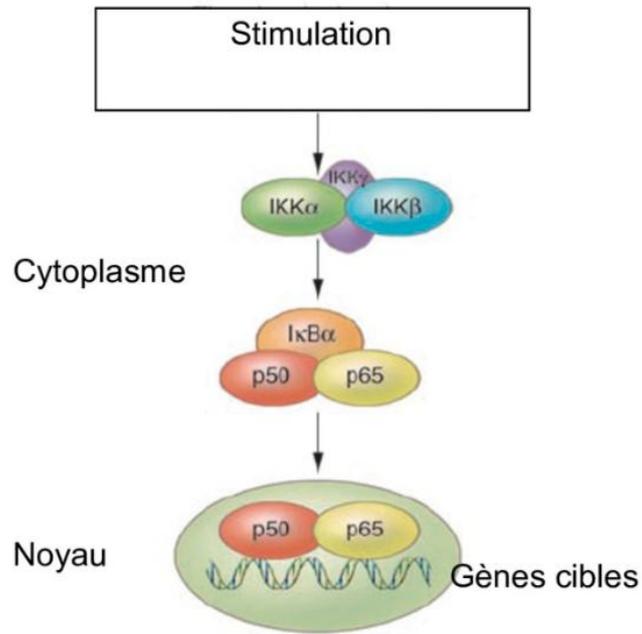
La résistance à l'insuline est une caractéristique importante de la NAFLD et elle est causée par une variété de facteurs, y compris des médiateurs solubles dérivés des cellules immunitaires et/ou du tissu adipeux (Tilg et Moschen 2008). La résistance à l'insuline peut augmenter l'inflammation dans la NASH parce que les patients atteints de diabète sucré de type 2 sont souvent pires en termes de changements histopathologiques tels que ballonnement, apoptose et inflammation lobulaire et/ou portale (Tiniakos, Vos, et Brunt

2010). La phosphorylation de la sérine 312 du substrat du récepteur de l'insuline par des transducteurs de signaux inflammatoires tels que la protéine kinase 1 N-terminale c-jun (JNK1) ou l'inhibiteur du facteur nucléaire- $\kappa$ B kinase- $\beta$  (IKK $\beta$ ) est considérée comme l'un des aspects clés qui perturbent la signalisation de l'insuline. Sabio et al., ont rapporté que la signalisation JNK1 spécifiquement dans le tissu adipeux résultant d'un régime riche en graisses provoque une hyperinsulinémie, une stéatose hépatique et une résistance à l'insuline hépatique (Sabio et al. 2008).

## **2. Voie de signalisation de l'inflammation NF $\kappa$ B :**

### **a. Définition :**

Il existe différentes voies d'activation du NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B), dépendant de l'inducteur en cause, qui induit une multitude de cibles parmi ses voies on trouve la voie classique dite la voie canonique. La voie canonique peut être induite par les cytokines pro-inflammatoires TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) , l'IL-1 $\beta$  (L'interleukine 1 bêta) , par les produits bactériens et viraux le LPS (Lipopolysaccharide) ou induite par le mitogène PMA (Phorbol 12-Myristate 13-Acetate), bien qu'initiée à partir de récepteurs différents, converge vers le complexe IKK (I $\kappa$ B Kinase), composé d'un hétérodimère d'IKK $\alpha$  et IKK $\beta$  et d'un homodimère de NEMO. Dans les cellules non induites, I $\kappa$ B $\alpha$  séquestre NF- $\kappa$ B dans le cytoplasme en masquant son NLS (signal de localisation nucléaire). Dans les minutes qui suivent la stimulation par ces inducteurs, le complexe IKK est activé par phosphorylation de sérines 312 dans les domaines catalytiques de ses sous-unités IKK $\alpha$  et IKK $\beta$  (Figure 7). Il s'en suit une phosphorylation spécifique d'I $\kappa$ B $\alpha$  sur les sérines 32 et 36 par le complexe IKK qui permet sa polyubiquitination sur les lysines 21 et 22 (Traenckner et al. 1995) (Rodriguez et al. 1996). I $\kappa$ B $\alpha$  est alors dégradé par le protéasome 26S. Le NF- $\kappa$ B libéré se dirige vers le noyau pour activer la transcription de ses gènes cibles. Parmi ceux-ci, on retrouve le gène codant pour la protéine I $\kappa$ B $\alpha$ , qui lorsqu'elle est nouvellement synthétisée, retourne dans le noyau afin de décrocher NF- $\kappa$ B de l'ADN. En effet, l'affinité du NF- $\kappa$ B pour I $\kappa$ B $\alpha$  est plus forte que pour l'ADN. Ce processus entraîne la terminaison du signal en exportant du noyau le complexe I $\kappa$ B $\alpha$ /NF- $\kappa$ B. En outre, un mécanisme de dégradation du p65 lié à l'ADN a été mis en évidence favorisant la terminaison de la transcription (Karin et Ben-Neriah 2000) (Hayden et Ghosh 2004) (Saccani et al. 2004).



**Figure 5. Voies de signalisation classique impliquant nuclear factor-κB (NF-κB)**

En l'absence de stimulation, les isoformes p50 et p65 de NF-κB sont séquestrées dans le cytoplasme par l'inhibiteur-κB (IκB). Un stimulus va activer les complexes IκB Kinases (IKK) qui phosphorylent IκB, libérant p50 et p65. Ces derniers entrent alors dans le noyau, forment des dimères et se fixent sur les promoteurs de leurs gènes cibles (Viatour 2005).

#### **b. Rôle de l'Inflammation dans la NAFLD**

L'inflammation est une étape importante dans la pathogenèse de la NAFLD. En effet, c'est au cours de cette étape et avec le recrutement et l'activation de cellules immunitaires, que se passe la progression de la stéatose pure à la stéatohépatite. Cependant, les mécanismes exacts impliqués dans cette progression, restent à élucider. Plusieurs facteurs peuvent intervenir dans l'activation et la production de cytokines pro inflammatoires, notamment l'excès d'acides gras libres et des produits issus de la lipotoxicité (diacylglycerol, céramides), l'insulinorésistance, la dysfonction du tissu adipeux périphérique, et enfin le microbiote intestinal via les endotoxines bactériennes (Buzzetti, Pinzani, et Tsochatzis 2016). Cette inflammation est à la fois, systémique et hépatique, elle fait intervenir deux voies principales, JNK-AP1 et IKK-NF-κB.

Le TNFα est au centre de cette réaction inflammatoire. Cette cytokine pléiotrope est produite principalement par les macrophages mais aussi par d'autres cellules lymphoïdes, les mastocytes, les cellules endothéliales, les fibroblastes et les cellules neuronales (Schwabe et Brenner 2006). Au niveau hépatique, et selon le récepteur (TNF-R1, TNF-R2) auquel il sera fixé, TNFα peut promouvoir soit la mort par apoptose, soit la survie d'une cellule (prolifération et régénération), (Schwabe et Brenner 2006). L'un de ces récepteurs permet la prolifération à

travers l'action du facteur de transcription nucléaire NFκB qui lui, requiert l'action de la sous unité IKK2 lors d'une réponse inflammatoire aiguë (Buzzetti, Pinzani, et Tsochatzis 2016). La liaison du TNFα avec l'autre récepteur, active rapidement la kinase JNK (médiateur central des signaux pro-apoptotique) dont la durée d'activité est dépendante de la voie NFκB (Schwabe et Brenner 2006). Une activité persistante de la NFκB a été montrée chez l'animal et aussi chez les patients avec NASH (Ribeiro et al. 2004). Une sécrétion élevée de TNFα et par conséquent l'activation NFκB lors de la lipolyse, a été relevée dans le tissu adipeux, dans les hépatocytes (Cai et al. 2005). Le TNFα a aussi un rôle lipogénique, induisant la SREBP-1.

Chez des patients avec NASH ; Crespo et al, ont montré une corrélation entre l'expression génétique du TNFα, et la sévérité des lésions histologiques. Cet ensemble de dérégulations immunitaires au niveau du foie stéatosique et les cytokines pro-inflammatoires produites, concourent probablement au développement de la NASH. En effet, chez la souris, l'exposition du foie à des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires, provoque des lésions similaires à celles observées dans la NASH (Tomita et al. 2006). Le rôle de l'interleukine 6 (IL-6) dans la pathogenèse de la NASH est encore controversé. La production de cette cytokine à effets pléiotropes, est souvent élevée en cas d'obésité et d'inflammation chronique silencieuse. Plusieurs études *in vitro et in vivo*, ont démontré que l'IL6 est capable, d'induire une insulino-résistance hépatique et d'augmenter la néoglucogénèse dans des cultures d'hépatocytes (Blumberg et al. 1995). Il s'agit selon certaines études, d'un médiateur de l'adiponectine dans son action sur l'insulinosensibilité (Buechler, Wanninger, et Neumeier 2011).

Chez les personnes en surpoids ou obèses, l'IL6 (L'interleukine 6) est produite principalement par le tissu adipeux périphérique et les monocytes, expliquant sa concentration plasmatique élevée (2 à 4 fois supérieure par rapport aux contrôles). Cependant, chez les patients avec stéatose ou en cas d'ischémie/ reperfusion, certains travaux, ont montré un effet hépatoprotecteur de cette cytokine, grâce à son action antioxydante (El-Assal et al. 2004)(Teoh, Field, et Farrell 2006). Un autre travail, a montré que l'exposition chronique à l'IL6, rend le foie plus sensible à la mort apoptotique (Jin et al. 2006). Ces résultats différents, témoignent probablement d'un effet plus complexe de l'IL6 sur le foie stéatosique, d'autant plus que son activité est influencée par d'autres paramètres comme l'exercice physique, d'autres cytokines et hormones.

### **3. La voie de signalisation Mitochondriale :**

La β-oxydation des acides gras en acétyl-coenzyme A(CoA), et son oxydation par le cycle de Krebs, conduisent à des formes réduites de nicotinamide adénine dinucléotide

(NADH) réduite et flavine-adénine dinucléotide, qui transfèrent leurs électrons à la MRC (Fromenty et Pessayre 1995). Ce transfert d'électrons est couplé à l'extrusion de protons de la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire, créant un grand gradient électrochimique à travers la membrane interne de la mitochondrie (MIM) (Pessayre et al. 2012). L'énergie libérée, lorsque ces protons rentrent dans la matrice par l'ATP synthase, entraîne la synthèse d'ATP (Pessayre et al. 2001)(Pessayre, Mansouri, et Fromenty 2002)(Pessayre 2007).

**a. La voie AMPK :**

L'AMPK (AMP-activated protein kinase) a été, pour la première fois, caractérisée en 1975 comme étant la protéine kinase phosphorylant et inhibant la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A réductase, une enzyme impliquée dans la synthèse du cholestérol. Puis, en 1980, une protéine kinase également dépendante de l'AMP et inhibant l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), enzyme contrôlant la synthèse des acides gras, a été découverte. Ce n'est, cependant, qu'en 1987 que l'AMPK est formellement identifiée comme étant l'unique enzyme responsable de l'inhibition conjointe de la synthèse du cholestérol et des acides gras. Grâce à son clonage en 1994, les rôles de l'AMPK ont pu être mieux définis (Foretz et al. 2006). L'AMPK est alors apparue comme un senseur métabolique incontournable permettant l'ajustement précis des besoins et disponibilités énergétiques cellulaires (Foretz et al. 2006).

**Structure :**

L'AMPK existe sous la forme d'un complexe hétérotrimérique composé d'une sous-unité catalytique ( $\alpha$ ) et de deux sous-unités régulatrices ( $\beta$  et  $\gamma$ ), chacune représentée par différentes isoformes ( $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ,  $\gamma 1$ ,  $\gamma 2$  et  $\gamma 3$ ) codées par des gènes distincts (CHEUNG et al. 2000).

**Régulation et activation :**

L'activité du complexe hétérotrimérique de l'AMPK est contrôlée de manière extrêmement sensible en réponse à de faibles variations des concentrations en nucléotides intracellulaires et plus particulièrement de l'AMP. La régulation de l'activité AMPK par l'AMP est complexe car elle implique différents niveaux de régulation (Figure 8 A et B). Tout d'abord, l'activité de l'AMPK est activée de façon allostérique par l'AMP et inhibée par l'ATP par compétition pour un même site de fixation sur la sous-unité régulatrice  $\gamma$  de l'AMPK. La liaison de l'AMP favorise la phosphorylation de la sous-unité catalytique  $\alpha$  par les AMPK kinases LKB1 (Liver kinase B1) (Woods et al. 2003) (Shaw et al. 2004) et CaMKK $\beta$  (Woods et al. 2005) (Hawley et al. 2005), essentielle pour assurer l'activation de l'AMPK, et empêche également sa déphosphorylation par les protéines phosphatases (Foretz et al. 2006).

C'est l'augmentation du rapport AMP/ATP qui détermine l'activation de l'AMPK en réponse aux épisodes de stress énergétique comme l'absence de glucose, l'exercice physique, l'ischémie ou l'hypoxie (Foretz et al. 2006). Lorsque la balance énergétique cellulaire est perturbée, les rapports ATP/ADP (adénosine diphosphate) et ATP/AMP (adénosine monophosphate) sont alors automatiquement modifiés par l'intervention de l'adénylate kinase. Une fois activée, l'AMPK favorise les réactions métaboliques génératrices d'ATP et réduit les voies anaboliques consommatrices d'ATP (Foretz et al. 2006).

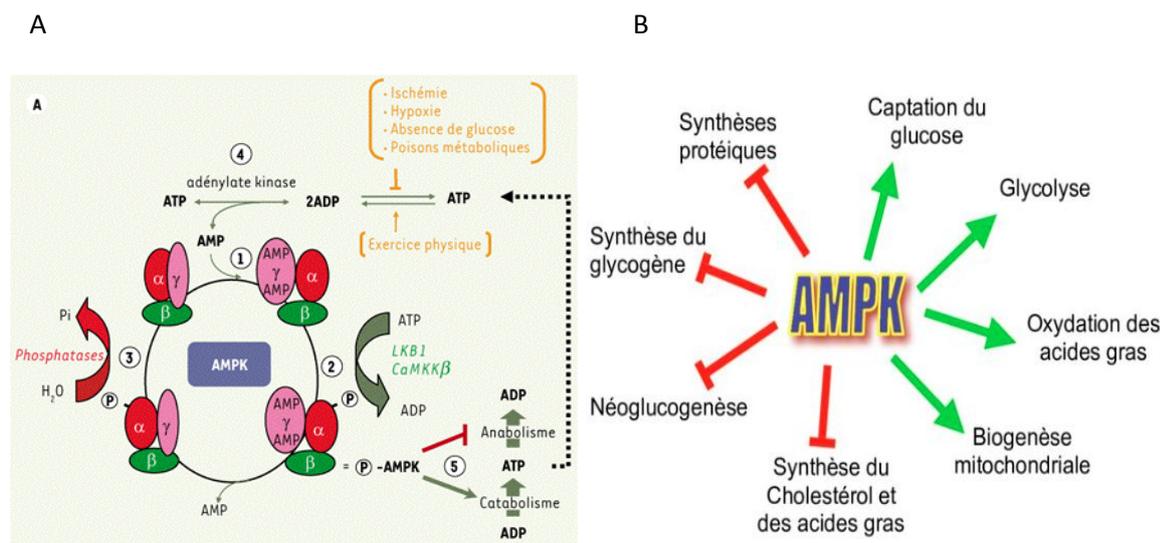


Figure 6. Structure et activation de l'AMPK

**A.** Structure de l'AMPKs. **B.** Processus majeurs du métabolisme énergétique contrôlés par AMPK. Une fleche verte symbolise une activation, une flèche rouge symbolise une inhibition (Foretz et al. 2006).

**b. AMPK et NAFLD :**

L'activation de l'AMPK peut réduire la NAFLD par 1) la suppression de la lipogénèse de novo (DNL) dans le foie. 2) une augmentation de l'oxydation des gras dans le foie, et 3) la promotion de la fonction/intégration des fonction/intégrité mitochondriale dans le tissu adipeux (Smith, Ford, et al. 2016) :

**Lipogénèse de novo :** L'activation de l'AMPK peut être un moyen prometteur de cibler et d'atténuer les effets de la NAFLD en raison de sa capacité à inhiber la DNL. La phosphorylation par l'AMPK de l'ACC1 à Ser79 et de l'ACC2 à Ser221 bloque la dimérisation de l'ACC, entraînant une réduction de l'activité de l'ACC qui diminue le malonyl-CoA et entraîne l'inhibition de la DNL et l'augmentation de l'oxydation mitochondriale des acides gras (Cho et al. 2010)(MUNDAY et al. 1988). En outre, l'AMPK régule à la baisse

l'expression des gènes lipogéniques en phosphorylant directement le régulateur transcriptionnel principal de la lipoprolifération, régulateur transcriptionnel principal de la lipogénèse, la protéine-1c de liaison à l'élément de régulation des (SREBP-1c) à Ser372 (Y. U. Li et al. 2011). L'élimination de la phosphorylation de l'ACC par l'AMPK entraîne une plus grande navette des glucides via le DNL, ce qui entraînant une augmentation du dépôt de TG dans le foie, et suggèrent que les stratégies pharmaceutiques pour augmenter l'activité AMPK et/ou réduire l'activité ACC dans le foie peuvent améliorer la NAFLD en supprimant la DNL.

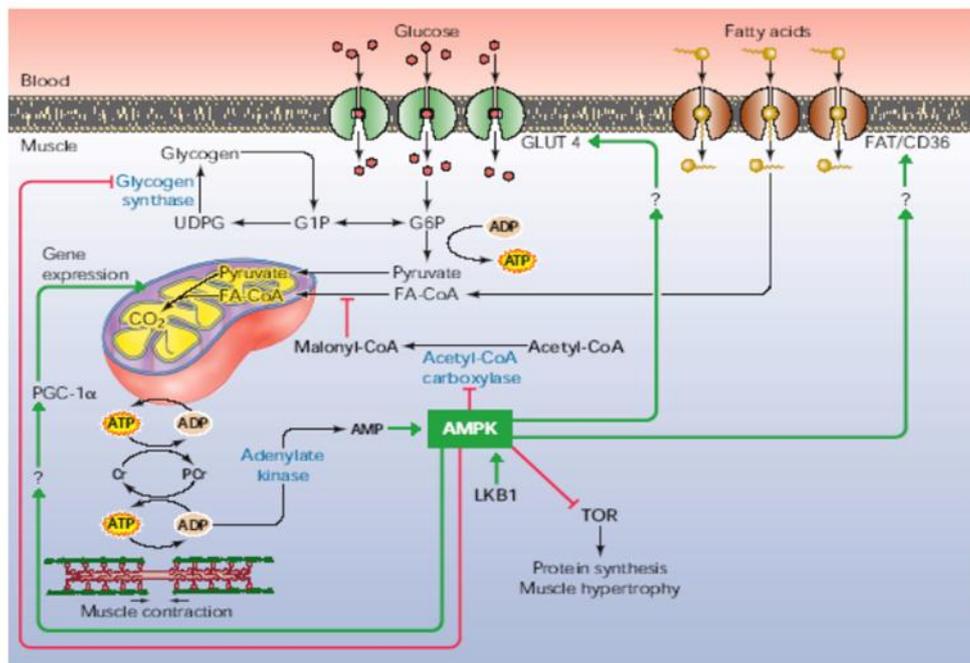


Figure 7. Changements métaboliques induits par l'activation d'AMPK

Le schéma comprend les effets aigus tels que l'augmentation de la captation du glucose, des acides gras, oxydation de ces derniers, et les effets adaptatifs à long terme comme la biogenèse mitochondriale (Hardie et Sakamoto 2006).

**Oxydation d'acides gras :** L'AMPK phosphoryle et inactive l'ACC, ce qui conduit à une réduction du malonyl-CoA, qui est un inhibiteur de l'enzyme limitant le taux d'oxydation des acides gras mitochondriaux, la carnitine palmitoyltransférase I (CPT I) (J. Denis McGarry, Takabayashi, et Foster 1978). Par conséquent, l'activation de l'AMPK augmente l'oxydation des acides gras en augmentant le flux de la CPT I et l'apport subséquent d'acides gras dans la matrice mitochondriale (J. D. McGarry et Foster 1980). L'activation de l'AMPK peut améliorer la NAFLD en augmentant l'oxydation des acides gras du foie. La NAFLD est améliorée lorsque l'oxydation des acides gras du foie est augmentée (Smith, Marcinko, et al.

2016), alors que les symptômes de la NAFLD se développent lorsque l'oxydation des acides gras du foie est déprimée (D. Zhang et al. 2007).

**Fonction/intégrité des mitochondries dans le tissu adipeux :** Les acides gras libres dans le plasma sont élevés dans les conditions de la NAFLD, ce sont le principal facteur contribuant à la teneur en lipides du foie (Donnelly et al. 2005).

La mitophagie est une voie de contrôle de qualité conservée au cours de l'évolution, par laquelle les mitochondries endommagées dans un autophagosome et dégradées par fusion avec un lysosome (Youle et Narendra 2011). L'AMPK augmente la mitophagie par un mécanisme à plusieurs volets. Ainsi, les réductions de l'AMPK du tissu adipeux réduisent la mitophagie, ce qui conduisant à une compromission de la fonction mitochondriale des tissus adipeux blancs et bruns. Dans le tissu adipeux blanc, cet effet compromet la synthèse de l'ATP et réduit les capacités de stockage de ce tissu. Les acides gras sont redirigés vers des tissus périphériques tels que le foie. Dans le tissu adipeux brun, le dysfonctionnement des mitochondries entraîne une dépression de l'oxydation des acides gras, ce qui, là encore conduisant à la réorientation des acides gras vers les tissus périphériques. Ces données sont cohérentes avec d'autres études montrant que le maintien de la fonction mitochondriale dans le tissu adipeux peut protéger contre le développement de la résistance à l'insuline et de la NAFLD (Kusminski et Scherer 2012) et que l'activation du tissu adipeux brun/beige peut prévenir la NAFLD (Crane et al. 2015). A la lumière de ces données récentes (Mottillo et al. 2016), les stratégies visant à augmenter l'AMPK et la fonction mitochondriale du tissu adipeux peuvent réduire la NAFLD.

### c. La voie PGC1 $\alpha$ :

#### *Définition et régulation :*

La régulation du métabolisme cellulaire et mitochondrial est contrôlée par de nombreux réseaux transcriptionnels. Ces dernières années, le Co-activateur 1 du récepteur  $\gamma$  activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PGC1) famille de Co-activateurs transcriptionnels est apparue comme un régulateur central du métabolisme. La famille PGC1 est composée de trois membres, à savoir PGC1 $\alpha$ , PGC1 $\beta$  et le Co-activateur lié à PGC (PRC), qui interagissent avec des facteurs de transcription et des récepteurs nucléaires pour exercer leurs fonctions biologiques (Handschin et Spiegelman 2006). Le membre le plus connu et le plus étudié de la famille des PGC1 est le PGC1 $\alpha$  (codé par le gène PPARGC1A). PGC1 $\alpha$  est un régulateur positif de la biogénèse et de la respiration des mitochondries, de la thermogénèse adaptative, de la gluconéogenèse ainsi que de nombreux autres processus métaboliques (Handschin et Spiegelman 2006). Fait important, l'expression de PGC1 $\alpha$  est

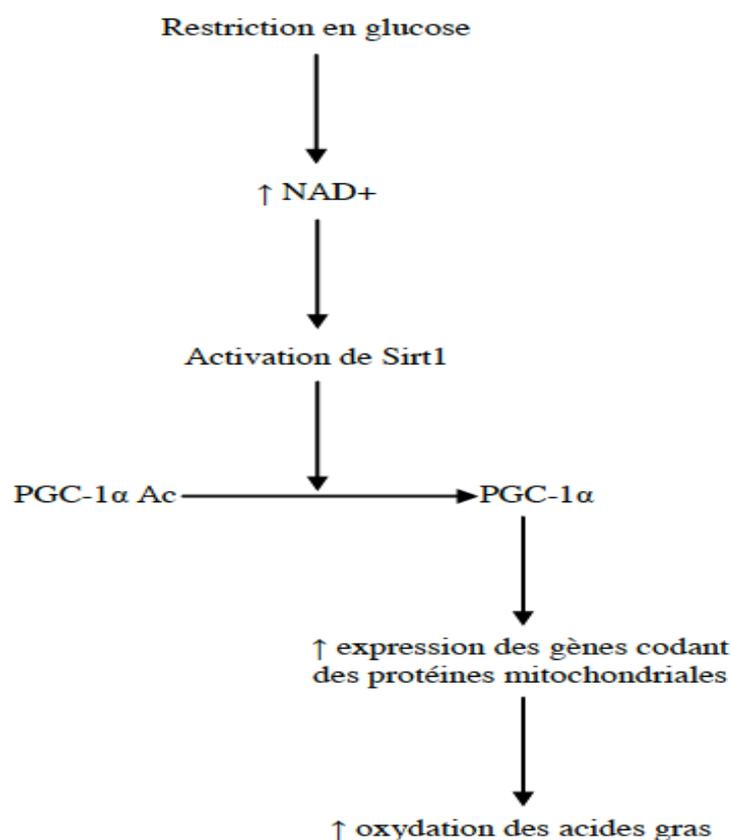
hautement inductible par des signaux physiologiques, y compris l'exercice, le froid et le jeûne (Handschin et Spiegelman 2006). Une fonction centrale de PGC1 $\alpha$ , intimement liée à la biogenèse mitochondriale est la détoxification des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (St-Pierre et al. 2003)(St-Pierre et al. 2006)(Valle et al. 2005). En effet, les ROS sont générées lors de la respiration mitochondriale, et PGC1 $\alpha$  est apparu comme un acteur clé, contrôlant leur élimination en régulant l'expression de nombreuses enzymes détoxifiantes des ROS. Par conséquent, il semble que PGC1 $\alpha$  augmente les fonctions mitochondriales et minimise l'accumulation de ses sous-produits, assurant ainsi un impact positif global sur le métabolisme oxydatif.

#### **d. PGC1 $\alpha$ et NAFLD :**

Des preuves de plus en plus nombreuses montrent que les mitochondries jouent un rôle clé dans la NAFLD (Ibdah et al. 2005)(D. Zhang et al. 2007). Les mitochondries ont de nombreuses fonctions dans la cellule, notamment la  $\beta$ -oxydation, la régulation de la viabilité et de la mort cellulaire, et la création d'ATP dans le mécanisme de phosphorylation oxydative (Bernardi et al. 2001). Les radicaux superoxydes, générés dans la mitochondrie en tant que processus de la chaîne respiratoire, peuvent être transformés en différentes espèces réactives de l'oxygène (ROS)(Bonawitz, Rodeheffer, et Shadel 2006). Les anomalies mitochondriales liées à une augmentation de la génération de ROS ont été décrites dans le rapport de l'OMS. Une génération accrue de ROS ont été décrites dans stéatose humaine d'étiologie diverse et dans plusieurs modèles expérimentaux de stéatose hépatique, y compris l'administration d'alcool et la toxicité des médicaments (Serviddio et al. 2008).

Un coactivateur important dans la biologie du foie est le peroxisome proliferator-activé par le récepteur-g coactivateur 1 $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ) (Staudinger et Lichti 2008). L'induction de ce coactivateur a été documentée dans des modèles expérimentaux d'obésité et de diabète (Estall et al. 2009). Il entraîne une augmentation de l'expression de gènes importants pour la gluconéogenèse, l'oxydation des acides gras, le transport des lipides et de la biogenèse mitochondriale (Finck et Kelly 2006)(W. J. Lee et al. 2006). Le processus de biogenèse mitochondriale implique l'expression de protéines nucléaires codées qui sont essentielles à la réplication de l'ADN mitochondrial (ADNmt) et l'expression de gènes codés par l'ADNmt (Mantena et al. 2008). PGC1 $\alpha$  joue également un rôle dans cette voie métabolique en activant le facteur 1 de respiration nucléaire mitochondrial (NRF-1) et le NRF-1 et NRF-2 pour induire l'expression du facteur de transcription A (TFAM). Le TFAM est important pour la stabilité et la transcription de l'ADNmt (Rantanen et al. 2001)(Wu et al. 1999). En effet, des souris soumises à un régime gras et à un traitement au resveratrol, présentaient une augmentation de la capacité aérobie avec une augmentation du nombre et de la taille des

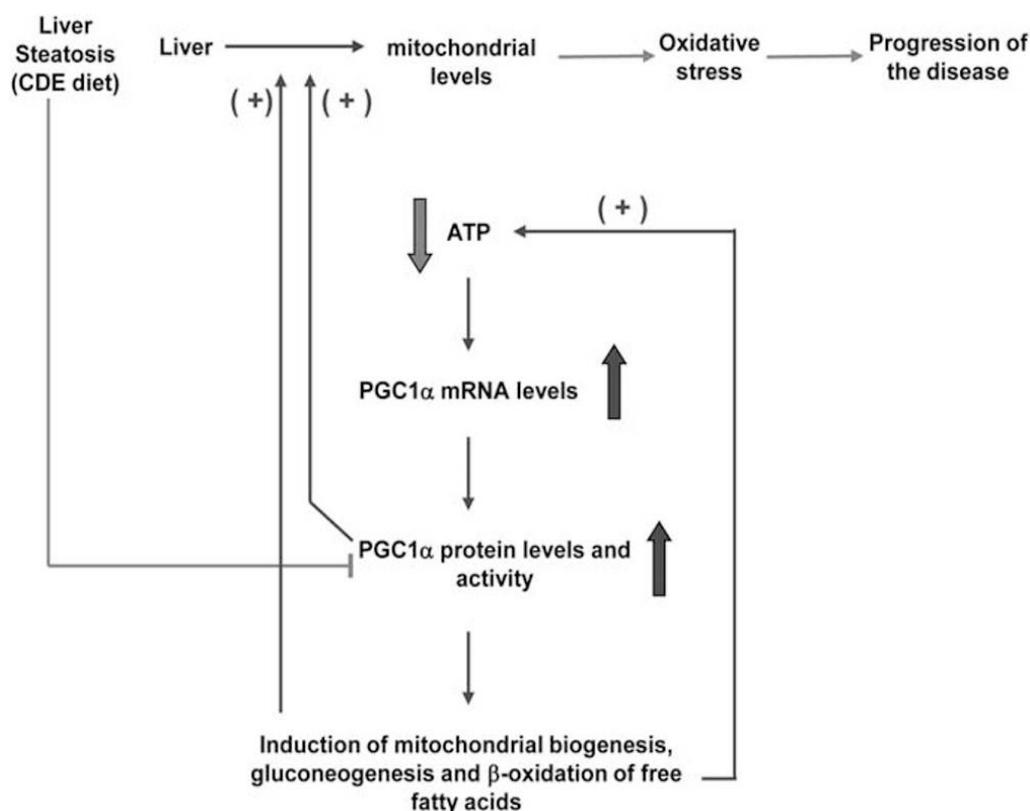
mitochondries (Lagouge et al. 2006). Cette amélioration proviendrait d'une diminution du niveau d'acétylation de PGC-1 $\alpha$  et donc d'une augmentation de son activité, qui est associée à une induction des gènes stimulant la biogenèse mitochondriale comme NRF (nuclear respiratory factor-1), ERR (estrogen-related receptor- $\alpha$ ) ou TFAM (facteur de transcription mitochondrial A)(Lagouge et al. 2006).



**Figure 8. Modèle du contrôle de l'oxydation des acides gras via la voie Sirt1/PGC-1 $\alpha$**

Ac : groupement acétyl ; NAD<sup>+</sup> : nicotinamide adenine dinucléotide ; PGC-1 $\alpha$ : peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 $\alpha$  ; Sirt1 : sirtuine (Gerhart-Hines et al. 2007).

Une altération du processus de biogénèse mitochondriale a été constatée dans les foies stéatosiques. Cependant, l'augmentation de l'expression de l'ARNm de la PGC1 $\alpha$ , qui est très probablement une tentative des hépatocytes de compenser la diminution du nombre de mitochondries, n'a pas permis d'augmenter la masse mitochondriale par la voie de la biogénèse mitochondriale ou l'activité de PGC1 $\alpha$ . Un dysfonctionnement prolongé du processus de biogénèse mitochondriale peut entraîner une augmentation du stress oxydatif et modifier la fonction cellulaire globale, ce qui peut contribuer à la progression de la NAFLD vers la NASH (Figure 11) pour expliquer les conséquences de l'accumulation de graisse dans le foie et de l'activité altérée de PGC1 $\alpha$  dans la progression de la NAFLD (Aharoni-Simon et al. 2011).



**Figure 9.** Mécanisme par lequel une biogénèse mitochondriale altérée et la progression de la NAFLD peuvent être développées dans la stéatose hépatique induite par le régime CDE (régime pauvre en choline et complété par de l'éthionine) (Aharoni-Simon et al. 2011).

La diminution du nombre de mitochondries dans le foie gras entraîne une diminution de la production d'ATP après un jeûne. Cela s'accompagne d'une augmentation compensatoire de l'expression et de l'activation de PGC1 $\alpha$  afin d'induire la biogénèse mitochondriale, la gluconéogenèse et la  $\beta$ -oxydation des acides gras libres. Le régime CDE (régime pauvre en

choline et complété par de l'éthionine), en réduisant les niveaux de protéines PGC1 $\alpha$  altère son activité biologique, inhibant ainsi l'effet régénérateur de la PGC1 $\alpha$ . En conséquence, on observe une accumulation supplémentaire de graisse dans le foie, des dommages accrus aux mitochondries, ce qui entraîne des niveaux élevés de ROS et peut contribuer à la progression de la maladie (Aharoni-Simon et al. 2011).

#### **4. MicroRNA et NAFLD :**

##### **a. Définition :**

Les microARNs (acides ribonucléiques) constituent une classe de petits ARN non-codants, de 20 à 23 nucléotides de long. Ils sont dépourvus de coiffe protectrice en 3' (cap) et de queue poly (A) contrairement aux ARN messagers (ARNm). Leur découverte est récente puisque c'est en 1993 qu'une équipe qui travaillait à la description des mécanismes moléculaires de régulation du développement du nématode *Caenorhabditis elegans* a pu les mettre en évidence (R. C. Lee, Feinbaum, et Ambros 1993). La fixation d'un microARN à sa cible, l'ARN messenger (ARNm), conduit à l'inhibition de la traduction ou à la dégradation de cet ARNm, et joue un rôle sur la synthèse protéique. Exprimés de manière stable en conditions physiologiques, leur profil d'expression est modifié en conditions pathologiques (augmentation ou diminution) (Flynt et Lai 2008). Ces variations du niveau des microARN vont donc avoir des conséquences sur le fonctionnement de l'organe dont dépend le microARN. Par conséquent, les microARNs offrent la possibilité d'exercer un rôle potentiel en tant que bio-marqueur (Chen et al. 2008). Les niveaux circulants (sang, urine, salive) de nombreux microARNs sont en cours d'évaluation pour le diagnostic et/ ou la surveillance de diverses maladies telles que le cancer (Zheng et al. 2013), le diabète (Xiao Wang et al. 2014), les maladies cardio-vasculaires (Sayed et al. 2014) et la broncho-pneumopathie chronique obstructive (Donaldson et al. 2013).

##### **b. Biogénèse :**

Les microARNs sont transcrits depuis l'ADN au niveau du noyau par une ARN polymérase donnant un microARN primaire (pri-miRNA) de 500 à 3000 nucléotides caractérisé par une queue poly-A à l'extrémité 3', une cap en 5' et une boucle. Le pri-miRNA est ensuite clivé en pre-miRNA de 70 à 80 nucléotides par le complexe Drosha-DGCR8 puis transféré vers le cytoplasme par une exportine. Dans le cytoplasme il est pris en charge par la RNase III Dicer puis transformé en un complexe de 20 à 24 nucléotides. Ce microARN est enfin intégré à un complexe appelé RISC (RNA-induced Silencing Complex) qui va se fixer sur des parties non codantes de l'ARNm cible induisant soit l'inhibition de sa traduction soit sa destruction (Y. Lee et al. 2002).

### c. Les microARNs les plus abondants dans le foie :

Les abondances de nombreux microARN sont altérées dans le foie et/ou la circulation chez l'homme avec la NAFLD ou des modèles de culture animale/cellulaire de la maladie, et plusieurs miARN sériques ont été examinés comme biomarqueurs potentiels (Willeit et al. 2016)(Yu et al. 2019)(Lin et al. 2020). Nous nous concentrons ici sur quelques microARN avec des preuves pour soutenir leurs rôles régulateurs dans les processus lipogénique, gluconéogène ou d'oxydation au cœur du développement et de la progression de la NAFLD (Figure 12). Il est important de noter que la plupart des preuves disponibles sur l'implication des microARNs dans la NAFLD proviennent d'études sur des adultes ou des animaux.

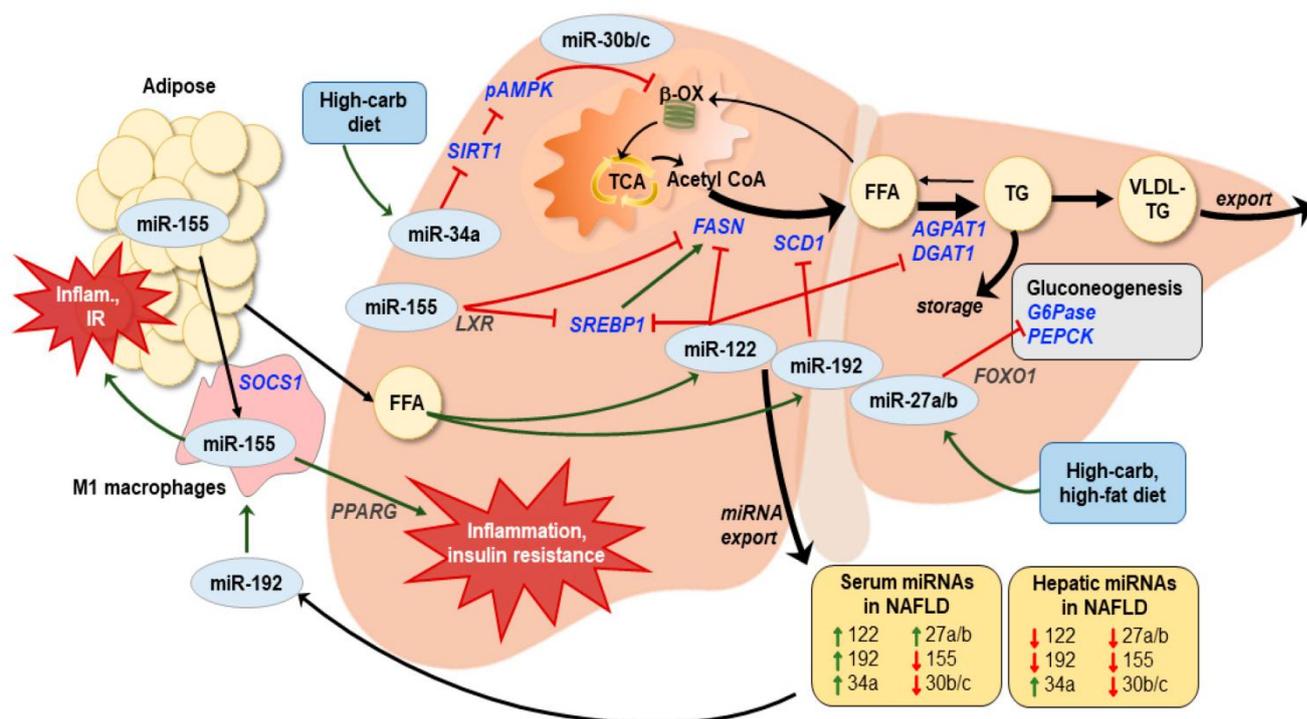


Figure 10. Les micros-ARN les plus abondants dans le foie

Dans le foie normal, miR-122, -155 et -192 agissent comme suppresseurs de la biosynthèse des lipides, tandis que miR-27a/b supprime la gluconéogenèse (S. Wang et al. 2019). Dans le contexte d'un excès d'acides gras et de glucides, comme cela se produit lors du développement de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)/stéatohépatite non alcoolique (NASH), chacun de ces microARNs se trouve en abondance réduite dans le foie, probablement en raison de excédent d'exportation. La perte des actions inhibitrices permet un changement métabolique en faveur de la production de lipides et de glucose et loin de l'oxydation des lipides. L'augmentation de miR-34a, agissant par l'intermédiaire de l'axe sirtuine 1 (SIRT1)/AMP-activated protein kinase (AMPK), contribue également à une réduction de l'oxydation des lipides. MiR-155 et -192 jouent des rôles supplémentaires dans l'activation des macrophages M1, contribuant au milieu inflammatoire et résistant à l'insuline dans le tissu

adipeux et le foie. Les flèches vertes reflètent des actions stimulantes et les flèches rouges émoussées représentent des actions inhibitrices. -OX, bêta-oxydation ; FFA, acides gras libres ; High-carb, glucides élevés ; Inflam, inflammation ; IR, résistance à l'insuline ; miR, microARN ; miRNA, microARN ; TCA, acide tricarboxylique ; TG, triglycérides ; VLDL, lipoprotéines de très basse densité (Mandala et al. 2020).

Le miR-122 est le microARN le plus étudié en rapport avec la NAFLD et est le plus prometteur en tant que biomarqueur car il est très abondant dans le foie et la circulation.(Chang et al. 2004)(Iguchi et al. 2017). Initialement, un foie sain réagit à l'augmentation des niveaux d'acides gras en augmentant la production de miR-122, qui réprime ensuite les enzymes lipogéniques et les facteurs de transcription tels que SREBP1, acide gras synthase (FASN), HMG-CoA réductase (HMGCR), et deux enzymes nécessaires à la synthèse des triglycérides, la 1-acyl-sn-glycérol-3-phosphate acyltransférase alpha 1 (AGPAT1) et diacylglycérol-acyltransférase 1 (DGAT1) (Chai et al. 2017)(Cheung et al. 2008). Cela entraîne une réduction de la production de lipides hépatiques et une augmentation de l'oxydation des graisses dans le foie normal(Chai et al. 2017)(Cheung et al. 2008). Cependant, l'exportation hépatique de miR-122 de surcharge nutritionnelle à plus long terme s'accélère et la perte de ses actions inhibitrices peut contribuer à exacerber la production de lipides à mesure que la NAFLD progresse vers la NASH et le carcinome hépatique (Chai et al. 2017)(Povero et al. 2014). La raison de l'exportation excessive de miR-122 dans la NAFLD n'est pas encore établie, bien qu'il existe des preuves que le stress nutritionnel entraîne la régulation à la hausse d'une protéine qui stabilise miR-122 et le dirige vers l'exportation cellulaire (Mukherjee et al. 2016). Des stratégies pour maintenir l'abondance de miR-122 dans le foie sont actuellement explorées pour le traitement du carcinome hépatocellulaire (H. Guo et al. 2019)(Ning et al. 2019).

MiR-192 est également fortement exprimé dans le foie, a une teneur élevée en sérum et est prometteur en tant que biomarqueur de la NAFLD chez l'adulte (Becker et al. 2015)(Pirola et al. 2015)(Tan et al. 2014)(X.-L. Liu et al. 2020). Étant donné que le miR-192 est également abondamment produit dans l'intestin, un changement dans la concentration sérique de miR-192 peut ne pas toujours être le résultat d'un changement dans la santé du foie (Iguchi et al. 2017).

Néanmoins, miR-192 est augmenté jusqu'à six fois chez les patients atteints de NAFLD par rapport aux groupes de comparaison sains (Becker et al. 2015)(Pirola et al. 2015)(Tan et al. 2014)(X.-L. Liu et al. 2020). Chez les animaux et les cultures de cellules hépatiques, la teneur en hépatocytes de miR-192 a diminué en réponse à l'exposition au HFD

(High density lipoprotein) ou aux acides gras, entraînant la régulation à la hausse de l'une de ses cibles lipogéniques, la stéaroyl-CoA désaturase (SCD1) (Povero et al. 2014)(X.-L. Liu et al. 2017). De plus, les rats nourris avec un HFD présentaient une exportation hépatique accrue de miR-192, ce qui activait les macrophages M1 et résultait en une augmentation de l'inflammation du foie (X.-L. Liu et al. 2020). Chez les humains atteints de NAFLD, la teneur en miR-192 était positivement corrélée avec le score d'activité d'inflammation et le stade de la maladie (X.-L. Liu et al. 2020).

D'autres microARNs sont des régulateurs putatifs de la lipogenèse hépatique, de la néoglucogenèse et de l'oxydation des graisses. miR-155 réprime SREBP1 et FASN dans les hépatocytes en agissant par l'intermédiaire du récepteur X du foie (LXR), ce qui entraîne une baisse de la production de triglycérides (Wang et al. 2016). Les adultes atteints de NAFLD avaient une teneur en miR-155 sérique et hépatique inférieure à celle des témoins sains, tandis que les transcrits hépatiques pour SREBP1 et FASN étaient plus élevés (Wang et al. 2016). La génération de miR-155 dans le tissu adipeux est également impliquée dans l'activation des macrophages via le suppresseur de la signalisation des cytokines 1 (SOCS1) (Mori et al. 2019), conduisant à une inflammation du foie et à une résistance à l'insuline dans les hépatocytes et les adipocytes en ciblant PPAR $\gamma$  (Mori et al. 2019), miR-30a favorise le passage de l'oxydation en DNL par la voie sirtuine 1 (SIRT1)/AMP-activated protein kinase (AMPK), et miR-30b/30c est un co-régulateur important de cette action (X. Li et al. 2015)(Latorre et al. 2020), miR-34a est augmenté dans le sérum et le foie des patients atteints de NAFLD (Cheung et al. 2008)(Y. Guo et al. 2016)(Zarrinpar et al. 2016), tandis que miR-30b/-30c est réduit dans le foie et le sérum (Latorre et al. 2020)(Zarrinpar et al. 2016). MiR-29a est impliqué dans l'oxydation des lipides par son action sur le transporteur de graisse mitochondrial, CD-36, conduisant à des dommages mitochondriaux dans des modèles murins (Lin et al. 2020). Chez les adultes atteints de NAFLD, le sérum miR-29a est augmenté et peut être un biomarqueur de la fibrose et de la cirrhose (Lin et al. 2020).

MiR-27a et b régulent la gluconéogenèse chez la souris en supprimant la glucose-6-phosphatase (G6Pase) et la phosphoénolpyruvate carboxykinase (PEPCK), deux enzymes clés responsables de la gluconéogenèse hépatique (S. Wang et al. 2019). Cette action s'effectue via le boîtier de fourche O1 (FOXO1). Avec une suralimentation chronique, les rongeurs présentent une teneur réduite en miR-27a/b dans le foie tandis que le niveau sérique est augmenté (S. Wang et al. 2019)(Alisi et al. 2011). Le sérum miR-27a/b est également augmenté chez les adultes atteints de NAFLD ou de DT2 et les enfants obèses (Tan et al. 2014)(S. Wang et al. 2019)(Can, Buyukinan, et Yerlikaya 2016).

Enfin, miR-26a régule plusieurs membres de la néoglucogenèse hépatique, l'oxydation et les voies de signalisation de l'insuline chez la souris (Fu et al. 2015). Chez les adultes obèses (IMC>25) et les souris obèses, la teneur en miR-26a du foie est réduite et la restauration du miR-26a du foie sauve une partie du phénotype indésirable associé à l'obésité (Fu et al. 2015). Des travaux récents ont montré que la réduction du miR-26a hépatique chez les souris obèses, entraîne également une réponse au stress du réticulum endoplasmique, qui peut également être restaurée avec le remplacement du miR-26a (Xu et al. 2021). Ainsi, une image émergente est qu'une offre excédentaire du foie entraîne une augmentation du contenu de plusieurs miARN, comme ceux décrits ci-dessus. Cette réponse initiale aide à supprimer les voies lipogéniques et gluconéogènes. Cependant, avec la surnutrition chronique, plusieurs microARNs sont réduits dans le foie, permettant aux voies qu'ils modulent de se dérouler sans contrôle. On pense que la diminution d'expression d'ARNm spécifiques dans le foie est due à des taux d'exportation plus élevés vers la circulation, c'est pourquoi les mesures des microARNs sériques ont été testées en tant que biomarqueurs potentiels de la santé du foie chez les patients atteints de NAFLD.

## **IV. Traitement :**

L'objectif des traitements thérapeutiques sera d'éviter la progression de la maladie vers la fibrose ou la cirrhose, 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.

### **1. Traitement non pharmacologique :**

Les règles hygiéno-diététiques, par le biais d'un régime hypocalorique et d'une augmentation de l'activité physique, font partie du premier traitement à instaurer chez les patients présentant une NAFLD (EASL-EASD-EASO.2016), la nutrition et l'équilibre alimentaire sont des points clés de la prise en charge. En effet, de plus en plus de personnes consomment régulièrement des fast-foods ou des repas riches en glucides. Or plusieurs études ont montré que ce type d'alimentation augmente de façon considérable le poids et le taux des transaminases et joue un rôle important dans l'obésité, le développement et la progression de la NASH (Musso et al. 2003)(Toshimitsu et al. 2007).

Bien que les modifications diététiques puissent être bénéfiques indépendamment de la perte de poids, il existe une corrélation forte entre amaigrissement et amélioration de la stéatose, du syndrome métabolique, de l'insulinorésistance et donc du diabète. Dans la littérature, une perte de poids de 1% permettrait de diminuer le niveau des transaminases (Palmer et Schaffner 1990), mais une perte de poids > 7% serait nécessaire pour améliorer les lésions histologiques de la stéatose hépatique (Promrat et al. 2010). En effet, une perte de poids modeste d'environ 3 % peut réduire la stéatose hépatique. Alors que 10 % ou plus sont nécessaires pour une diminution de l'inflammation et la progression de la fibrose chez les patients atteints de NASH (Promrat et al. 2010).

D'autre part, l'activité physique fait également partie des règles hygiéno-diététiques à adopter dans le cadre du traitement de la NASH. Il a été démontré qu'une perte de poids supérieure à 7 % du poids initial a un important effet sur la NASH et permet de réduire les scores portant sur la stéatose, les lésions inflammatoires et la ballonnisation hépatocytaires (Vilar-Gomez et al. 2015)(Promrat et al. 2010). Une perte de 10 % du poids initial a conduit à une disparition des signes histologiques de NASH dans 90 % des cas. En effet, alors qu'une perte de poids modeste d'environ 3 % peut réduire la stéatose hépatique, jusqu'à 10 % ou plus sont nécessaires pour réduire l'inflammation et pour la régression de la fibrose chez les patients atteints de NASH (Promrat et al. 2010).

## **2. Traitements pharmacologiques :**

### **a. Antidiabétiques :**

Le lien établi entre le NAFLD, le diabète et l'insulino-résistance a mené à l'étude de plusieurs médicaments antidiabétiques pour son traitement.

### **b. Metformine**

La metformine est un traitement efficace de l'hyperglycémie à jeun chez les patients diabétiques de type II. Elle agit en réduisant la libération de glucose hépatique via l'inhibition de la néoglucogenèse. Son principal site d'action semble être la mitochondrie où elle agit en stimulant la pyruvate-kinase et l'oxydation des acides gras libres (AGL) ainsi qu'en inhibant la respiration mitochondriale et l'expression des enzymes lipogéniques (Carvalho et al. 2008)(Zhou et al. 2001). Son potentiel bénéfique dans le contexte des maladies hépatiques est de plus en plus étudié.

La metformine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère. Mais on trouve désormais dans la littérature, de nombreuses études qui montrent que des patients traités par Metformine ont un risque de mortalité moindre par cirrhose et un meilleur pronostic en cas de carcinome hépatocellulaire que les autres sans augmentation du risque d'acidose lactique (Hasegawa et al. 1997).

Pour conclure, la Metformine n'est pas recommandée dans la stéatose hépatique en dehors des patients diabétiques.

### **c. Thiazolidinediones**

Les thiazolidinediones (TZDs), incluant la troglitazone, la rosiglitazone et la pioglitazone, améliorent la sensibilité à l'insuline en activant les récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  chez les adipocytes périphériques. Les thiazolidinediones font l'objet de nombreuses publications à la fois sur le diabète et sur la stéatose hépatique. Ce traitement insulino-sensibilisateur agit par l'intermédiaire de PPAR $\gamma$ . Il a pour effet principal la redistribution des graisses hépatiques et musculaires vers le tissu adipeux périphérique et améliore la stéatose hépatique par stimulation de la re-estérification des acides gras. Par ailleurs, des études ont montré une surexpression de PPAR $\gamma$  chez les patients présentant une stéatose hépatique, rendant les thiazolidinediones encore plus intéressantes (Hazlehurst et al. 2016)(Pettinelli et Videla 2011).

Plusieurs essais cliniques ont été publiés s'intéressant à la pioglitazone versus placebo chez les diabétiques traités pendant 6 mois : on obtient un effet sur la stéatose, la ballonnisation

et l'inflammation mais pas sur la fibrose (Belfort et al. 2006). La pioglitazone est également étudiée chez des patients non diabétiques ne présentant qu'une stéatose hépatique.

L'étude PIVENS a comparé chez 247 patients pendant 96 semaines l'utilisation de la pioglitazone versus vitamine E versus placebo sur l'amélioration de la fibrose. Il n'est pas démontré d'amélioration significative du score NAS, mais une amélioration du score NAFLD (Sanyal et al. 2010). Ces effets seraient notamment expliqués par l'augmentation de l'adiponectine, responsable de réduction de l'influx d'acides gras libres et de la néoglucoénèse hépatique (Hazlehurst et al. 2016). La rosiglitazone a également été étudiée, avec les conclusions similaires : amélioration de la stéatose sans amélioration significative de la fibrose (Hazlehurst et al. 2016).

### **3. Traitement chirurgical**

Pour les patients ne répondant pas à la modification du style de vie (activité sportive et règles hygiéno-diététiques), la chirurgie bariatrique est une option permettant une réduction pondérale, une diminution des complications métaboliques et des résultats stables à long terme. Cette chirurgie doit être réalisée avant le stade de cirrhose au risque sinon de complications (décompensation brutale, insuffisance hépatocellulaire voire décès). Selon une étude de 2015, la chirurgie bariatrique a permis une réduction pondérale et une disparition de la NASH chez 85 % des patients à 1 an ainsi qu'une amélioration de la fibrose selon le score METAVIR chez 34 % d'entre eux (Lassailly et al. 2015).

Une autre étude de 2010 a évalué la NAFLD chez 116 patients avant et après chirurgie bariatrique. Une biopsie était réalisée avant la chirurgie et 18 mois plus tard. Cette étude a montré après la chirurgie une régression complète de l'activité nécro-inflammatoire chez 108 patients (93,1 %). La deuxième biopsie a révélé une régression complète de la NAFLD chez 89 patients (82,8 %) (Weiner 2010).

La chirurgie bariatrique améliore donc la stéatose, l'activité nécro-inflammatoire et la fibrose hépatique chez les patients souffrant d'obésité morbide et de NASH. L'amélioration de toutes les comorbidités liées à l'obésité peut être confirmée (Mattar et al. 2005).

### **4. Transplantation hépatique**

La première TH a été réalisée le 1er mars 1963 par Thomas Starzl à Denver (Starzl et al. 1963) c'est un traitement pour les patients ayant une hépatopathie grave menaçant la vie et elle mérite une plus large application (Duvoux et Samuel 2009). Elle permet de traiter les formes les plus graves de cirrhose, ainsi que certaines tumeurs malignes du foie (carcinomes hépatocellulaires de petite taille), avec une espérance de vie dépassant respectivement 70% et

60% à cinq ans. Les traitements immunosuppresseurs actuels permettent à la fois de prévenir le rejet chronique dans plus de 90% des cas et d'assurer le plus souvent une excellente qualité de vie (Durand et Belghiti 2005).

Il existe plusieurs techniques, La transplantation orthotopique totale, technique la plus courante, consiste à transplanter un greffon entier, prélevé chez un sujet en état de mort cérébrale (donneur cadavérique) à la place du foie natif. Au cours des dernières années, le manque de donneurs a conduit à développer des techniques alternatives: le partage du greffon cadavérique pour deux receveurs (split) et la transplantation par donneur vivant.

La transplantation par donneur vivant est fondée sur les quatre principes suivants: chez la plupart des individus, le foie peut être séparé chirurgicalement en deux parties autonomes, droite et gauche; chez un individu normal, on peut réséquer une partie importante du parenchyme hépatique (jusqu'aux deux tiers environ), la partie restante se régénérant rapidement; lors qu'on transplante un greffon partiel de petite taille, celui-ci se régénère pour atteindre une taille proche de celle d'un greffon complet; enfin, des équipes expérimentées peuvent réaliser une hépatectomie chez un sujet sain avec une morbidité faible et une mortalité inférieure à 1%. Paradoxalement, le fait que le donneur soit génétiquement apparenté ne semble pas modifier l'incidence du rejet. Globalement, les résultats pour le receveur sont comparables à ceux de la transplantation par donneur en état de mort cérébrale. Toutefois, il s'agit d'une intervention chirurgicale lourde pour le donneur, avec un taux de complications sévères de l'ordre de 15% à 20% (Trotter et al. 2001). Par analogie avec la transplantation par donneur vivant, la technique du foie partagé (ou split) consiste à séparer le foie d'un donneur cadavérique en deux parties autonomes (Toso et al. 2002). Cette technique nécessite de réaliser les deux transplantations hépatiques en même temps. En raison de ces difficultés, les greffons ne peuvent être partagés que dans moins de 25% des cas (Durand et Belghiti 2005).

La transplantation hépatique, bien qu'elle représente une intervention chirurgicale lourde, améliore notablement le pronostic des cirrhoses décompensées, des CHC de petite taille et des formes les plus graves d'insuffisance hépatique aiguë. Elle permet, dans la majorité des cas, la restauration d'une qualité de vie proche de la normale avec des contraintes médicales réduites. Le principal facteur limitant est l'accès à la transplantation, en raison du déséquilibre entre le nombre de candidats potentiels et le nombre de donneurs. Ces résultats justifient les efforts pour tenter d'augmenter le taux de prélèvement chez les sujets en état de mort cérébrale et d'optimiser l'attribution des greffons aux malades qui ont le plus de chances d'en tirer un bénéfice (Durand et Belghiti 2005).

## 5. Thérapie MicroRNA :

Les avancées sur les micros ARN (miARNs) et leurs actions moléculaires donnent lieu à des applications industrielles innovantes. Parmi les perspectives les plus prometteuses figurent l'utilisation des miARNs en thérapie médicale et leur potentiel en tant que nouveaux biomarqueurs (Hayes, Peruzzi, et Lawler 2014). Il est bien décrit que les microARNs présents dans les liquides biologiques (sang, urine, salive) évoluent dans des conditions pathologiques telles que l'obésité, les cancers ou des maladies chroniques comme le diabète de type 2 ou maladies du foie (Arrese, Eguchi, et Feldstein 2015)(Mitchell et al. 2008)(Ortega et al. 2013)(Z. Yang et al. 2014). Cela fait des microARNs d'excellents candidats en tant que biomarqueurs de certaines maladies. Les avantages de l'utilisation des microARNs comme biomarqueurs incluent à la fois la sensibilité de leur détection et leur spécificité accrue qui font des microARNs des outils de diagnostic très intéressants et prometteurs.

Les microARNs peuvent être manipulés par des analogues de nucléotides complémentaires afin de diminuer leur activité effective : on parle alors d'antagonistes (antagomiRs) (Stenvang et al. 2012), par exemple, le miR-122 est nécessaire à la réplication du virus de l'hépatite C (VHC) : l'administration de l'antagomiR a permis de supprimer l'expression de miR-122 et d'empêcher la réplication du VHC (Ottosen et al. 2015). Les antagomiRs se lient aux microARNs ou leurs précurseurs et les éliminent ainsi du pool biologiquement disponible. Ainsi, l'utilisation d'un antagomiR ciblant le miR-122 a montré la possibilité d'inhiber son activité et donc son utilisation prometteuse dans un cadre thérapeutique.). En ce qui concerne le métabolisme, seuls quelques inhibiteurs de miARNs sont en cours de développement, dont un anti-miR-103/107 pour le traitement de la NASH chez des patients atteints du diabète de type 2 (Regulus Therapeutics 2015). Le traitement repose sur sa capacité à inhiber l'activité du miR-103/107, dont la régulation entraîne une résistance à l'insuline (Trajkovski et al. 2011).

## **CONCLUSION :**

La NAFLD occupe actuellement le devant de la scène en termes de recherche et de développement thérapeutique dans le domaine des maladies du foie en raison de sa prévalence croissante. Malgré les avancées dans la compréhension des mécanismes responsables du développement de la NAFLD et de sa progression vers la NASH, de nombreux aspects doivent encore être clarifiés, elle est associée à l'insulinorésistance, le syndrome métabolique, l'obésité, les maladies cardiovasculaires...etc. sa physiopathologie est complexe et comprend notamment une accumulation lipidique intra-hépatocytaire, des phénomènes inflammatoires et une dysfonction de la capacité oxydative mitochondriale. Le manque de connaissances concernant de tels mécanismes peut également expliquer le manque de disponibilité de thérapies efficaces jusqu'à présent.

## **Références:**

- Adams, Leon A., Paul Angulo, et Keith D. Lindor. 2005. « Nonalcoholic fatty liver disease ». *Cmaj* 172 (7): 899-905.
- Adams, Leon A., et Ariel E. Feldstein. 2011. « Non-invasive diagnosis of nonalcoholic fatty liver and nonalcoholic steatohepatitis ». *Journal of digestive diseases* 12 (1): 10-16.
- Aharoni-Simon, Michal, Michal Hann-Obercyger, Svetlana Pen, Zecharia Madar, et Oren Tirosh. 2011. « Fatty liver is associated with impaired activity of PPAR  $\gamma$ -coactivator 1  $\alpha$  (PGC1  $\alpha$ ) and mitochondrial biogenesis in mice ». *Laboratory Investigation* 91 (7): 1018-28.
- Ahmadian, Maryam, Yuhui Wang, et Hei Sook Sul. 2010. « Lipolysis in adipocytes ». *The international journal of biochemistry & cell biology* 42 (5): 555-59.
- Ahsan, Rajib, Km Monirul Islam, A. Musaddik, et E. Haque. 2009. « Hepatoprotective activity of methanol extract of some medicinal plants against carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in albino rats ». *Global Journal of Pharmacology* 3 (3): 116-22.
- Alisi, Anna, Letizia Da Sacco, Giovannella Bruscalupi, Fiorella Piemonte, Nadia Panera, Rita De Vito, Silvia Leoni, Gian Franco Bottazzo, Andrea Masotti, et Valerio Nobili. 2011. « Mirnome analysis reveals novel molecular determinants in the pathogenesis of diet-induced nonalcoholic fatty liver disease ». *Laboratory investigation* 91 (2): 283-93.
- Ameer, Fatima, Lisa Scanduzzi, Shahida Hasnain, Hubert Kalbacher, et Nousheen Zaidi. 2014. « De novo lipogenesis in health and disease ». *Metabolism* 63 (7): 895-902.
- Andersen, Teis, et Christian Gluud. 1984. « Liver morphology in morbid obesity: a literature study. » *International journal of obesity* 8 (2): 97-106.
- Angelico, F1, M. Del Ben, R. Conti, S. Francioso, K. Feole, S. Fiorello, M. G. Cavallo, B. Zalunardo, F. Lirussi, et C. Alessandri. 2005. « Insulin resistance, the metabolic syndrome, and nonalcoholic fatty liver disease ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90 (3): 1578-82.
- Angulo, Paul, Jill C. Keach, Kenneth P. Batts, et Keith D. Lindor. 1999. « Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis ». *Hepatology* 30 (6): 1356-62.
- Arrese, Marco, Akiko Eguchi, et Ariel E. Feldstein. 2015. « Circulating microRNAs: emerging biomarkers of liver disease ». In *Seminars in liver disease*, 35:043-054. Thieme Medical Publishers.
- Auguet, Teresa, Gemma Aragonès, Alba Berlanga, Esther Guiu-Jurado, Andreu Martí, Salomé Martínez, Fàtima Sabench, Mercé Hernández, Carmen Aguilar, et Joan Josep Sirvent. 2016. « miR33a/miR33b\* and miR122 as possible contributors to hepatic lipid metabolism in obese women with nonalcoholic fatty liver disease ». *International journal of molecular sciences* 17 (10): 1620.
- Baker, Nome, David B. Learn, et K. Richard Bruckdorfer. 1978. « Re-evaluation of lipogenesis from dietary glucose carbon in liver and carcass of mice. » *Journal of lipid research* 19 (7): 879-93.
- Bartel, David P. 2009. « MicroRNAs: target recognition and regulatory functions ». *cell* 136 (2): 215-33.
- Bataller, Ramón, et David A. Brenner. 2005. « Liver fibrosis ». *The Journal of clinical investigation* 115 (2): 209-18.
- Becker, Philip P., Monika Rau, Johannes Schmitt, Carolin Malsch, Christian Hammer, Heike Bantel, Beat Müllhaupt, et Andreas Geier. 2015. « Performance of serum microRNAs-122,-192 and-21 as biomarkers in patients with non-alcoholic steatohepatitis ». *PLoS one* 10 (11): e0142661.
- Bedossa, Pierre, Joan Tordjman, Judith Aron-Wisniewsky, Christine Poitou, Jean-Michel Oppert, Adriana Torcivia, Jean-Luc Bouillot, Valerie Paradis, Vlad Ratziu, et Karine Clément. 2017. « Systematic Review of Bariatric Surgery Liver Biopsies Clarifies the Natural History of Liver Disease in Patients with Severe Obesity ». *Gut* 66 (9): 1688-96. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312238>.
- Belfort, Renata, Stephen A. Harrison, Kenneth Brown, Celia Darland, Joan Finch, Jean Hardies, Bogdan Balas, Amalia Gastaldelli, Fermin Tio, et Joseph Pulcini. 2006. « A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis ». *New England Journal of Medicine* 355 (22): 2297-2307.
- Bernardi, Paolo, Valeria Petronilli, Fabio Di Lisa, et Michael Forte. 2001. « A mitochondrial perspective on cell death ». *Trends in biochemical sciences* 26 (2): 112-17.

- Blumberg, David, Steven Hochwald, Murray F. Brennan, et Michael Burt. 1995. « Interleukin-6 stimulates gluconeogenesis in primary cultures of rat hepatocytes ». *Metabolism* 44 (2): 145-46.
- Bolsoni-Lopes, Andressa, et Maria Isabel C. Alonso-Vale. 2015. « Lipolysis and Lipases in White Adipose Tissue - An Update ». *Archives of Endocrinology and Metabolism* 59 (4): 335-42.  
<https://doi.org/10.1590/2359-3997000000067>.
- Bolster, Douglas R., Leonard S. Jefferson, et Scot R. Kimball. 2004. « Regulation of protein synthesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acid- and exercise-induced signalling ». *Proceedings of the Nutrition Society* 63 (2): 351-56.
- Bonawitz, Nicholas D., Matthew S. Rodeheffer, et Gerald S. Shadel. 2006. « Defective mitochondrial gene expression results in reactive oxygen species-mediated inhibition of respiration and reduction of yeast life span ». *Molecular and cellular biology* 26 (13): 4818-29.
- Braissant, OLIVIER, Fabianne Foufelle, CHRISTIAN Scotto, MICHEL Dauça, et WALTER Wahli. 1996. « Differential expression of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): tissue distribution of PPAR-alpha, -beta, and -gamma in the adult rat ». *Endocrinology* 137 (1): 354-66.
- Briggs, Michael R., Chieko Yokoyama, XBMS Wang, Michael S. Brown, et Joseph L. Goldstein. 1993. « Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. I. Identification of the protein and delineation of its target nucleotide sequence ». *Journal of Biological Chemistry* 268 (19): 14490-96.
- Buechler, Christa, Josef Wanninger, et Markus Neumeier. 2011. « Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases ». *World journal of gastroenterology: WJG* 17 (23): 2801.
- Buzzetti, Elena, Massimo Pinzani, et Emmanuel A. Tsochatzis. 2016. « The multiple-hit pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ». *Metabolism* 65 (8): 1038-48.
- Cabrae, Régine. 2014. « Influence de l'insuline et des lipides sur l'activité de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine dans le foie ». PhD Thesis, Paris 5.
- Cadranel, Jean-François, et Jean-Baptiste Nourbaoum. 2012. « Indications de la ponction biopsie hépatique au cours des maladies parenchymateuses diffuses du foie ». *La Presse Médicale* 41 (11): 1064-70.
- Cai, Dongsheng, Minsheng Yuan, Daniel F. Frantz, Peter A. Melendez, Lone Hansen, Jongsoon Lee, et Steven E. Shoelson. 2005. « Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- $\beta$  and NF- $\kappa$ B ». *Nature medicine* 11 (2): 183-90.
- Can, U., M. Buyukinan, et F. H. Yerlikaya. 2016. « The investigation of circulating micro RNAs associated with lipid metabolism in childhood obesity ». *Pediatric obesity* 11 (3): 228-34.
- Carvalho, Cristina, Sónia Correia, Maria S. Santos, Raquel Seica, Catarina R. Oliveira, et Paula I. Moreira. 2008. « Metformin promotes isolated rat liver mitochondria impairment ». *Molecular and cellular biochemistry* 308 (1): 75-83.
- Castéra, Laurent, Julien Vergniol, Juliette Foucher, Brigitte Le Bail, Elise Chanteloup, Maud Haaser, Monique Darriet, Patrice Couzigou, et Victor De Lédinghen. 2005. « Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C ». *Gastroenterology* 128 (2): 343-50.
- Chai, Chofit, Mila Rivkin, Liav Berkovits, Alina Simerzin, Elina Zorde-Khvalevsky, Nofar Rosenberg, Shiri Klein, Dayana Yaish, Ronen Durst, et Shoshana Shpitzen. 2017. « Metabolic circuit involving free fatty acids, microRNA 122, and triglyceride synthesis in liver and muscle tissues ». *Gastroenterology* 153 (5): 1404-15.
- Chang, Jinhong, Emmanuelle Nicolas, Debora Marks, Chris Sander, Anthony Lerro, Marie Annick Buendia, Chunxiao Xu, William S. Mason, Thomas Moloshok, et Roque Bort. 2004. « miR-122, a mammalian liver-specific microRNA, is processed from hcr mRNA and may downregulate the high affinity cationic amino acid transporter CAT-1 ». *RNA biology* 1 (2): 106-13.
- Chen, Xi, Yi Ba, Lijia Ma, Xing Cai, Yuan Yin, Kehui Wang, Jigang Guo, Yujing Zhang, Jiangning Chen, et Xing Guo. 2008. « Characterization of microRNAs in serum: a novel class of biomarkers for diagnosis of cancer and other diseases ». *Cell research* 18 (10): 997-1006.
- Cheung, Onpan, Puneet Puri, Christoph Eicken, Melissa J. Contos, Faridoddin Mirshahi, James W. Maher, John M. Kellum, Haeki Min, Velimir A. Luketic, et Arun J. Sanyal. 2008. « Nonalcoholic steatohepatitis is associated with altered hepatic MicroRNA expression ». *Hepatology* 48 (6): 1810-20.

- CHEUNG, Peter CF, Ian P. SALT, Stephen P. DAVIES, D. Grahame HARDIE, et David CARLING. 2000. « Characterization of AMP-activated protein kinase  $\gamma$ -subunit isoforms and their role in AMP binding ». *Biochemical Journal* 346 (3): 659-69.
- Cho, Yong Soon, Jae Il Lee, Dongkyu Shin, Hyun Tae Kim, Ha Yun Jung, Tae Gyu Lee, Lin-Woo Kang, Yeh-Jin Ahn, Hyun-Soo Cho, et Yong-Seok Heo. 2010. « Molecular mechanism for the regulation of human ACC2 through phosphorylation by AMPK ». *Biochemical and biophysical research communications* 391 (1): 187-92.
- Clarke, Steven D., Dale R. Romsos, et Gilbert A. Leveille. 1977. « Influence of dietary fatty acids on liver and adipose tissue lipogenesis and on liver metabolites in meal-fed rats ». *The Journal of nutrition* 107 (7): 1277-87.
- Cohen, Jonathan C., Jay D. Horton, et Helen H. Hobbs. 2011. « Human fatty liver disease: old questions and new insights ». *Science* 332 (6037): 1519-23.
- Crane, Justin D., Rengasamy Palanivel, Emilio P. Mottillo, Adam L. Bujak, Huaqing Wang, Rebecca J. Ford, Andrew Collins, Regje M. Blümer, Morgan D. Fullerton, et Julian M. Yabut. 2015. « Inhibiting peripheral serotonin synthesis reduces obesity and metabolic dysfunction by promoting brown adipose tissue thermogenesis ». *Nature medicine* 21 (2): 166-72.
- Cross, Darren AE, Dario R. Alessi, Philip Cohen, Mirjana Andjerkovich, et Brian A. Hemmings. 1995. « Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B ». *Nature* 378 (6559): 785-89.
- Das, K., et P. Kar. 2005. « Non-alcoholic steatohepatitis. » *The Journal of the Association of Physicians of India* 53: 195-99.
- Day, Christopher P. 2011. « Non-alcoholic fatty liver disease: a massive problem ». *Clinical medicine* 11 (2): 176.
- Degos, F., C. Degott, et J. P. Benhamou. 1993. « Biopsie hépatique ». *Hépatologie clinique, JP Benhamou, J Bricher, N McIntyre, M Rizzeto, J Rodès. Flammarion Médecine Sciences*, 320-23.
- Dentin, Renaud, Jean Girard, et Catherine Postic. 2005. « Carbohydrate responsive element binding protein (ChREBP) and sterol regulatory element binding protein-1c (SREBP-1c): two key regulators of glucose metabolism and lipid synthesis in liver ». *Biochimie* 87 (1): 81-86.
- Donaldson, Anna, Samantha A. Natanek, Amy Lewis, William DC Man, Nicholas S. Hopkinson, Michael I. Polkey, et Paul R. Kemp. 2013. « Increased skeletal muscle-specific microRNA in the blood of patients with COPD ». *Thorax* 68 (12): 1140-49.
- Donati, G., B. Stagni, F. Piscaglia, N. Venturoli, A. M. Morselli-Labate, L. Rasciti, et L. Bolondi. 2004. « Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance ». *Gut* 53 (7): 1020-23.
- Donnelly, Kerry L., Coleman I. Smith, Sarah J. Schwarzenberg, Jose Jessurun, Mark D. Boldt, et Elizabeth J. Parks. 2005a. « Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease ». *The Journal of clinical investigation* 115 (5): 1343-51.
- . 2005b. « Sources of fatty acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease ». *The Journal of clinical investigation* 115 (5): 1343-51.
- Dowman, Joanna K., J. W. Tomlinson, et P. N. Newsome. 2011. « Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis ». *Alimentary pharmacology & therapeutics* 33 (5): 525-40.
- Durand, François, et Jacques Belghiti. 2005. « Transplantation hépatique chez l'adulte ». *M/S: médecine sciences* 21 (1): 89-94.
- Duvoux, C., et D. Samuel. 2009. « La transplantation hépatique ». *Gastroentérologie clinique et biologique* 33 (8-9): 868-81.
- Effa, Anne Marie Endougou. 2015. « Neoboutonia melleri var velutina (Prain) Pax & K. Hoffm (Euphorbiaceae): évaluation des propriétés hépatoprotectrice et antioxydante ». PhD Thesis, Université du Droit et de la Santé-Lille II.
- Ekstedt, Mattias, Hannes Hagström, Patrik Nasr, Mats Fredrikson, Per Ståal, Stergios Kechagias, et Rolf Hultcrantz. 2015. « Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up ». *Hepatology* 61 (5): 1547-54.

- El-Assal, Osama, Feng Hong, Won-Ho Kim, Svetlana Radaeva, et Bin Gao. 2004. « IL-6-deficient mice are susceptible to ethanol-induced hepatic steatosis: IL-6 protects against ethanol-induced oxidative stress and mitochondrial permeability transition in the liver ». *Cell Mol Immunol* 1 (3): 205-11.
- El-Serag, Hashem B., Thomas Tran, et James E. Everhart. 2004. « Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma ». *Gastroenterology* 126 (2): 460-68.
- ERIKSSON, STEN, KARL-FREDRIK ERIKSSON, et LENNART BONDESSON. 1986. « Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition ». *Acta Medica Scandinavica* 220 (1): 83-88.
- Erlinger, S., et J. P. Benhamou. 2002. « Cirrhose: aspects cliniques ». In *Hépatologie clinique*, 629-41. Flammarion Médecine-Sciences Paris.
- Estall, Jennifer L., Mario Kahn, Marcus P. Cooper, Michele K. Wu, Dina Laznik, Lishu Qu, David E. Cohen, Gerald I. Shulman, et Bruce M. Spiegelman. 2009. « Sensitivity of lipid metabolism and insulin signaling to genetic alterations in hepatic peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  coactivator-1 $\alpha$  expression ». *Diabetes* 58 (7): 1499-1508.
- Etherton, Terry D. 2000. « The biology of somatotropin in adipose tissue growth and nutrient partitioning ». *The Journal of nutrition* 130 (11): 2623-25.
- Finck, Brian N., et Daniel P. Kelly. 2006. « PGC-1 coactivators: inducible regulators of energy metabolism in health and disease ». *The Journal of clinical investigation* 116 (3): 615-22.
- Flynt, Alex S., et Eric C. Lai. 2008. « Biological principles of microRNA-mediated regulation: shared themes amid diversity ». *Nature Reviews Genetics* 9 (11): 831-42.
- Foretz, Marc, Corinne Pacot, Isabelle Dugail, Patricia Lemarchand, Colette Guichard, Xavier Le Lièvre, Cécile Berthelier-Lubrano, Bruce Spiegelman, Jae Bum Kim, et Pascal Ferré. 1999. « ADD1/SREBP-1c is required in the activation of hepatic lipogenic gene expression by glucose ». *Molecular and cellular biology* 19 (5): 3760-68.
- Foretz, Marc, Nellie Taleux, Bruno Guigas, Sandrine Horman, Christophe Beauvoys, Fabrizio Andreelli, Luc Bertrand, et Benoît Viollet. 2006. « Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK-Une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques et cardiaques ». *médecine/sciences* 22 (4): 381-88.
- Friedman, Scott L. 2003. « Liver fibrosis—from bench to bedside ». *Journal of hepatology* 38: 38-53.
- Friedman, Scott L., Brent A. Neuschwander-Tetri, Mary Rinella, et Arun J. Sanyal. 2018. « Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies ». *Nature medicine* 24 (7): 908-22.
- Fromenty, Bernard, et Dominique Pessayre. 1995. « Inhibition of mitochondrial beta-oxidation as a mechanism of hepatotoxicity ». *Pharmacology & therapeutics* 67 (1): 101-54.
- Fu, Xianghui, Bingning Dong, Yan Tian, Philippe Lefebvre, Zhipeng Meng, Xichun Wang, François Pattou, Weidong Han, Xiaoqiong Wang, et Fang Lou. 2015. « MicroRNA-26a regulates insulin sensitivity and metabolism of glucose and lipids ». *The Journal of clinical investigation* 125 (6): 2497-2509.
- Gerhart-Hines, Zachary, Joseph T. Rodgers, Olivia Bare, Carles Lerin, Seung-Hee Kim, Raul Mostoslavsky, Frederick W. Alt, Zhidan Wu, et Pere Puigserver. 2007. « Metabolic control of muscle mitochondrial function and fatty acid oxidation through SIRT1/PGC-1 $\alpha$  ». *The EMBO journal* 26 (7): 1913-23.
- GOLLI, M., A. RAHMOUNI, D. MATHIEU, C. ADRIEN, et N. JAZAERLI. 1996. « L'imagerie de la stéatose hépatique focale: Rôle de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ». *Feuillets de radiologie* 36 (4): 300-308.
- Guertin, David A., Deanna M. Stevens, Carson C. Thoreen, Aurora A. Burds, Nada Y. Kalaany, Jason Moffat, Michael Brown, Kevin J. Fitzgerald, et David M. Sabatini. 2006. « Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKC $\alpha$ , but not S6K1 ». *Developmental cell* 11 (6): 859-71.
- Guo, Huanling, Ming Xu, Zhong Cao, Wei Li, Lida Chen, Xiaoyan Xie, Wei Wang, et Jie Liu. 2019. « Ultrasound-assisted miR-122-loaded polymeric nanodroplets for hepatocellular carcinoma gene therapy ». *Molecular pharmaceutics* 17 (2): 541-53.
- Guo, Yan, Yanhua Xiong, Quanghu Sheng, Shilin Zhao, Julia Wattacheril, et Charles Robb Flynn. 2016. « A micro-RNA expression signature for human NAFLD progression ». *Journal of gastroenterology* 51 (10): 1022-30.
- Hamaguchi, Masahide, Takao Kojima, Noriyuki Takeda, Takayuki Nakagawa, Hiroya Taniguchi, Kota Fujii, Tatsushi Omatsu, Tomoaki Nakajima, Hiroshi Sarui, et Makoto Shimazaki. 2005. « The metabolic

- syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease ». *Annals of internal medicine* 143 (10): 722-28.
- Handschin, Christoph, et Bruce M. Spiegelman. 2006. « Peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivator 1 coactivators, energy homeostasis, and metabolism ». *Endocrine reviews* 27 (7): 728-35.
- Hardie, D. Grahame, et Kei Sakamoto. 2006. « AMPK: a key sensor of fuel and energy status in skeletal muscle ». *Physiology* 21 (1): 48-60.
- Hasegawa, Toshimichi, Yuichi Fukui, Hirofumi Tanano, Takashi Kobayashi, Masahiro Fukuzawa, et Akira Okada. 1997. « Factors influencing the outcome of liver transplantation for biliary atresia ». *Journal of pediatric surgery* 32 (11): 1548-51.
- Hawley, Simon A., David A. Pan, Kirsty J. Mustard, Louise Ross, Jenny Bain, Arthur M. Edelman, Bruno G. Frenguelli, et D. Grahame Hardie. 2005. « Calmodulin-dependent protein kinase kinase- $\beta$  is an alternative upstream kinase for AMP-activated protein kinase ». *Cell metabolism* 2 (1): 9-19.
- Hay, Nissim, et Nahum Sonenberg. 2004. « Upstream and downstream of mTOR ». *Genes & development* 18 (16): 1926-45.
- Hayden, Matthew S., et Sankar Ghosh. 2004. « Signaling to NF- $\kappa$ B ». *Genes & development* 18 (18): 2195-2224.
- Hayes, Josie, Pier Paolo Peruzzi, et Sean Lawler. 2014. « MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy ». *Trends in molecular medicine* 20 (8): 460-69.
- Hazlehurst, Jonathan M., Conor Woods, Thomas Marjot, Jeremy F. Cobbold, et Jeremy W. Tomlinson. 2016. « Non-alcoholic fatty liver disease and diabetes ». *Metabolism* 65 (8): 1096-1108.
- Hillgartner, F. Bradley, Lisa M. Salati, et Alan G. Goodridge. 1995. « Physiological and molecular mechanisms involved in nutritional regulation of fatty acid synthesis ». *Physiological reviews* 75 (1): 47-76.
- Hodoul, Marriane. 2012. « apport de la ponction biopsie échoguidée au diagnostic des lésions focales hépatiques ».
- Horton, Jay D., Joseph L. Goldstein, et Michael S. Brown. 2002. « SREBPs: activators of the complete program of cholesterol and fatty acid synthesis in the liver ». *The Journal of clinical investigation* 109 (9): 1125-31.
- Horton, Jay D., et Ichihiro Shimomura. 1999. « Sterol regulatory element-binding proteins: activators of cholesterol and fatty acid biosynthesis. ». *Current opinion in lipidology* 10 (2): 143-50.
- Ibdah, Jamal A., Peter Perlegas, Yiwen Zhao, Jerry Angdisen, Hermina Borgerink, Melanie K. Shadoan, Janice D. Wagner, Dietrich Matern, Piero Rinaldo, et J. Mark Cline. 2005. « Mice heterozygous for a defect in mitochondrial trifunctional protein develop hepatic steatosis and insulin resistance ». *Gastroenterology* 128 (5): 1381-90.
- Iguchi, Takuma, Noriyo Niino, Satoshi Tamai, Ken Sakurai, et Kazuhiko Mori. 2017. « Comprehensive analysis of circulating microRNA specific to the liver, heart, and skeletal muscle of cynomolgus monkeys ». *International journal of toxicology* 36 (3): 220-28.
- Inoki, Ken, Michael N. Corradetti, et Kun-Liang Guan. 2005. « Dysregulation of the TSC-mTOR pathway in human disease ». *Nature genetics* 37 (1): 19-24.
- Inoki, Ken, Tianqing Zhu, et Kun-Liang Guan. 2003. « TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival ». *Cell* 115 (5): 577-90.
- Jampoka, Kanisa, Puth Muangpaisarn, Kritsada Khongnomnan, Sombat Treeprasertsuk, Pisit Tangkijvanich, et Sunchai Payungporn. 2018. « Serum miR-29a and miR-122 as potential biomarkers for non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ». *Microna* 7 (3): 215-22.
- Jansen, Peter LM. 2004. « Non-alcoholic steatohepatitis ». *European journal of gastroenterology & hepatology* 16 (11): 1079-85.
- Jin, Xiaoling, Teresa A. Zimmers, Eduardo A. Perez, Robert H. Pierce, Zongxiu Zhang, et Leonidas G. Koniaris. 2006. « Paradoxical effects of short-and long-term interleukin-6 exposure on liver injury and repair ». *Hepatology* 43 (3): 474-84.
- Jump, Donald B., Steven D. Clarke, Annette Thelen, et Marya Liimatta. 1994. « Coordinate regulation of glycolytic and lipogenic gene expression by polyunsaturated fatty acids. ». *Journal of lipid research* 35 (6): 1076-84.

- Karin, Michael, et Yinon Ben-Neriah. 2000. « Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF- $\kappa$ B activity ». *Annual review of immunology* 18 (1): 621-63.
- Kawashima, Akira, Shinichi Suehiro, Sadayuki Murayama, et Walter J. Russell. 1986. « Focal fatty infiltration of the liver mimicking a tumor: sonographic and CT features. » *Journal of computer assisted tomography* 10 (2): 329-31.
- Kersten, Sander. 2001. « Mechanisms of nutritional and hormonal regulation of lipogenesis ». *EMBO reports* 2 (4): 282-86.
- Kersten, Sander, Josiane Seydoux, Jeffrey M. Peters, Frank J. Gonzalez, Béatrice Desvergne, et Walter Wahli. 1999. « Peroxisome proliferator-activated receptor  $\alpha$  mediates the adaptive response to fasting ». *The Journal of clinical investigation* 103 (11): 1489-98.
- Kim, Hyoun-Ju, Mayumi Takahashi, et Osamu Ezaki. 1999. « Fish oil feeding decreases mature sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) by down-regulation of SREBP-1c mRNA in mouse liver: a possible mechanism for down-regulation of lipogenic enzyme mRNAs ». *Journal of Biological Chemistry* 274 (36): 25892-98.
- Kim, Jae Bum, Pasha Sarraf, Margaret Wright, Kwok M. Yao, Elisabetta Mueller, Gemma Solanes, Bradford B. Lowell, et Bruce M. Spiegelman. 1998. « Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. » *The Journal of clinical investigation* 101 (1): 1-9.
- Kohjima, Motoyuki, Munechika Enjoji, Nobito Higuchi, Masaki Kato, Kazuhiro Kotoh, Tsuyoshi Yoshimoto, Tatsuya Fujino, Masayoshi Yada, Ryoko Yada, et Naohiko Harada. 2007. « Re-evaluation of fatty acid metabolism-related gene expression in nonalcoholic fatty liver disease ». *International journal of molecular medicine* 20 (3): 351-58.
- Kubica, Neil, Douglas R. Bolster, Peter A. Farrell, Scot R. Kimball, et Leonard S. Jefferson. 2005. « Resistance exercise increases muscle protein synthesis and translation of eukaryotic initiation factor 2Be mRNA in a mammalian target of rapamycin-dependent manner ». *Journal of Biological Chemistry* 280 (9): 7570-80.
- Kusminski, Christine M., et Philipp E. Scherer. 2012. « Mitochondrial dysfunction in white adipose tissue ». *Trends in endocrinology & metabolism* 23 (9): 435-43.
- Lafontan, Max, et Dominique Langin. 2009. « Lipolysis and lipid mobilization in human adipose tissue ». *Progress in lipid research* 48 (5): 275-97.
- Lagouge, Marie, Carmen Argmann, Zachary Gerhart-Hines, Hamid Meziane, Carles Lerin, Frederic Daussin, Nadia Messadeq, Jill Milne, Philip Lambert, et Peter Elliott. 2006. « Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 $\alpha$  ». *Cell* 127 (6): 1109-22.
- Lambert, Jennifer E., Maria A. Ramos-Roman, Jeffrey D. Browning, et Elizabeth J. Parks. 2014. « Increased de novo lipogenesis is a distinct characteristic of individuals with nonalcoholic fatty liver disease ». *Gastroenterology* 146 (3): 726-35.
- Large, V., O. Peroni, D. Letexier, H. Ray, et M. Beylot. 2004. « Metabolism of lipids in human white adipocyte ». *Diabetes & metabolism* 30 (4): 294-309.
- Lassailly, Guillaume, Robert Caiazzo, David Buob, Marie Pigeyre, Hélène Verkindt, Julien Labreuche, Violeta Raverdy, Emmanuelle Leteurtre, Sébastien Dharancy, et Alexandre Louvet. 2015. « Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients ». *Gastroenterology* 149 (2): 379-88.
- Latorre, Jessica, Francisco J. Ortega, Laura Linares-Pose, José M. Moreno-Navarrete, Aina Lluch, Ferran Comas, Núria Oliveras-Cañellas, Wifredo Ricart, Marcus Höring, et You Zhou. 2020. « Compounds that modulate AMPK activity and hepatic steatosis impact the biosynthesis of microRNAs required to maintain lipid homeostasis in hepatocytes ». *EBioMedicine* 53: 102697.
- Leclercq, Isabelle, et Christine Sempoux. 2006. « Hépatopathie non alcoolique: de la stéatose à la cirrhose ». *Acta endoscopica* 36 (3): 299-314.
- Lee, Rosalind C., Rhonda L. Feinbaum, et Victor Ambros. 1993. « The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* ». *cell* 75 (5): 843-54.
- Lee, Woo Je, Mina Kim, Hye-Sun Park, Hyoun Sik Kim, Min Jae Jeon, Ki Sook Oh, Eun Hee Koh, Jong Chul Won, Min-Seon Kim, et Goo Taeg Oh. 2006. « AMPK activation increases fatty acid oxidation in

- skeletal muscle by activating PPAR $\alpha$  and PGC-1 ». *Biochemical and biophysical research communications* 340 (1): 291-95.
- Lee, Yoontae, Kipyong Jeon, Jun-Tae Lee, Sunyoung Kim, et V. Narry Kim. 2002. « MicroRNA maturation: stepwise processing and subcellular localization ». *The EMBO journal* 21 (17): 4663-70.
- Lewis, Jeffrey R., et Smruti R. Mohanty. 2010. « Nonalcoholic fatty liver disease: a review and update ». *Digestive diseases and sciences* 55 (3): 560-78.
- Li, Xinli, Fuzhi Lian, Chun Liu, Kang-Quan Hu, et Xiang-Dong Wang. 2015. « Isocaloric pair-fed high-carbohydrate diet induced more hepatic steatosis and inflammation than high-fat diet mediated by miR-34a/SIRT1 axis in mice ». *Scientific reports* 5 (1): 1-12.
- Li, Y. U., Shanqin Xu, Maria M. Mihaylova, Bin Zheng, Xiuyun Hou, Bingbing Jiang, Ogyi Park, Zhijun Luo, Etienne Lefai, et John Y.-J. Shyy. 2011. « AMPK phosphorylates and inhibits SREBP activity to attenuate hepatic steatosis and atherosclerosis in diet-induced insulin-resistant mice ». *Cell metabolism* 13 (4): 376-88.
- Lin, Hung-Yu, Ya-Ling Yang, Pei-Wen Wang, Feng-Sheng Wang, et Ying-Hsien Huang. 2020. « The emerging role of microRNAs in NAFLD: Highlight of microRNA-29a in modulating oxidative stress, inflammation, and beyond ». *Cells* 9 (4): 1041.
- Liu, Chang-Hai, Javier Ampuero, Antonio Gil-Gómez, Rocío Montero-Vallejo, Ángela Rojas, Rocío Muñoz-Hernández, Rocío Gallego-Durán, et Manuel Romero-Gómez. 2018. « MiRNAs in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Journal of Hepatology* 69 (6): 1335-48. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.08.008>.
- Liu, Xiao-Lin, Hai-Xia Cao, Bao-Can Wang, Feng-Zhi Xin, Rui-Nan Zhang, Da Zhou, Rui-Xu Yang, Ze-Hua Zhao, Qin Pan, et Jian-Gao Fan. 2017. « miR-192-5p regulates lipid synthesis in non-alcoholic fatty liver disease through SCD-1 ». *World journal of gastroenterology* 23 (46): 8140.
- Liu, Xiao-Lin, Qin Pan, Hai-Xia Cao, Feng-Zhi Xin, Ze-Hua Zhao, Rui-Xu Yang, Jing Zeng, Huiping Zhou, et Jian-Gao Fan. 2020. « Lipotoxic Hepatocyte-Derived Exosomal MicroRNA 192-5p Activates Macrophages Through Rictor/Akt/Forkhead Box Transcription Factor O1 Signaling in Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Hepatology* 72 (2): 454-69.
- Lohaus, Christiane, Helmut E. Meyer, Gunther Roth, Jörg Kotzka, Lorena Kremer, Stefan Lehr, Wilhelm Krone, et Dirk Müller-Wieland. 2000. « MAP kinases Erk1/2 phosphorylate sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1a at serine 117 in vitro ». *Journal of Biological Chemistry* 275 (43): 33302-7.
- Loyer, Xavier, Valérie Paradis, Carole Hénique, Anne-Clémence Vion, Nathalie Colnot, Coralie L. Guerin, Cécile Devue, Sissi On, Jérémy Scetbun, et Mélissa Romain. 2016. « Liver microRNA-21 is overexpressed in non-alcoholic steatohepatitis and contributes to the disease in experimental models by inhibiting PPAR $\alpha$  expression ». *Gut* 65 (11): 1882-94.
- Mandala, Ashok, Rachel C. Janssen, Sirish Palle, Kevin R. Short, et Jacob E. Friedman. 2020. « Pediatric Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Nutritional Origins and Potential Molecular Mechanisms ». *Nutrients* 12 (10): 3166.
- Mantena, Sudheer K., Adrienne L. King, Kelly K. Andringa, Heather B. Eccleston, et Shannon M. Bailey. 2008. « Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in the pathogenesis of alcohol-and obesity-induced fatty liver diseases ». *Free Radical Biology and Medicine* 44 (7): 1259-72.
- Marchesini, Giulio, Mara Brizi, Giampaolo Bianchi, Sara Tomassetti, Elisabetta Bugianesi, Marco Lenzi, Arthur J. McCullough, Stefania Natale, Gabriele Forlani, et Nazario Melchionda. 2001. « Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome ». *Diabetes* 50 (8): 1844-50.
- Marchesini, Giulio, Elisabetta Bugianesi, Gabriele Forlani, Fernanda Cerrelli, Marco Lenzi, Rita Manini, Stefania Natale, Ester Vanni, Nicola Villanova, et Nazario Melchionda. 2003. « Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome ». *Hepatology* 37 (4): 917-23.
- Masik, Camille. 2017. « Le rôle des mesures hygiéno-diététiques dans la prévention et le traitement du diabète de type 2 ». PhD Thesis, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- Mattar, Samer G., Laura M. Velcu, Mordechai Rabinovitz, A. J. Demetris, A. M. Krasinskas, Emma Barinas-Mitchell, George M. Eid, Ramesh Ramanathan, Debra S. Taylor, et Philip R. Schauer. 2005. « Surgically-induced weight loss significantly improves nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome ». *Annals of surgery* 242 (4): 610.

- McGarry, J. D., et D. W. Foster. 1980. « Regulation of hepatic fatty acid oxidation and ketone body production ». *Annual review of biochemistry* 49 (1): 395-420.
- McGarry, J. Denis, Yoichi Takabayashi, et Daniel W. Foster. 1978. « The role of malonyl-coa in the coordination of fatty acid synthesis and oxidation in isolated rat hepatocytes. » *Journal of Biological Chemistry* 253 (22): 8294-8300.
- Menghini, Giorgio. 1958. « One-second needle biopsy of the liver. » *Gastroenterology* 35: 190-99.
- Mitchell, Patrick S., Rachael K. Parkin, Evan M. Kroh, Brian R. Fritz, Stacia K. Wyman, Era L. Pogosova-Agadjanian, Amelia Peterson, Jennifer Noteboom, Kathy C. O'Briant, et April Allen. 2008. « Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105 (30): 10513-18.
- Mori, Marcelo A., Raissa G. Ludwig, Ruben Garcia-Martin, Bruna B. Brandão, et C. Ronald Kahn. 2019. « Extracellular miRNAs: from biomarkers to mediators of physiology and disease ». *Cell metabolism* 30 (4): 656-73.
- Mottillo, Emilio P., Eric M. Desjardins, Justin D. Crane, Brennan K. Smith, Alex E. Green, Serge Ducommun, Tora I. Henriksen, Irena A. Rebalka, Aida Razi, et Kei Sakamoto. 2016. « Lack of adipocyte AMPK exacerbates insulin resistance and hepatic steatosis through brown and beige adipose tissue function ». *Cell metabolism* 24 (1): 118-29.
- Mouzat, Kevin. 2007. « Etude du rôle des récepteurs nucléaires des oxystérols LXR alpha et LXR bêta dans la physiologie de la reproduction chez la souris femelle ». PhD Thesis, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II.
- Mukherjee, Kamalika, Bartika Ghoshal, Souvik Ghosh, Yogaditya Chakrabarty, Shivaprasad Shwetha, Saumitra Das, et Suvendra N. Bhattacharyya. 2016. « Reversible HuR-micro RNA binding controls extracellular export of miR-122 and augments stress response ». *EMBO reports* 17 (8): 1184-1203.
- MUNDAY, Michael R., David G. CAMPBELL, David CARLING, et D. Grahame HARDIE. 1988. « Identification by amino acid sequencing of three major regulatory phosphorylation sites on rat acetyl-CoA carboxylase ». *European journal of biochemistry* 175 (2): 331-38.
- Musso, Giovanni, Roberto Gambino, Franco De Michieli, Maurizio Cassader, Mario Rizzetto, Marilena Durazzo, Emanuela Fagà, Barbara Silli, et Gianfranco Pagano. 2003. « Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis ». *Hepatology* 37 (4): 909-16.
- Nascimbeni, Fabio, Pascal Lebray, Larysa Fedchuk, Claudia P. Oliveira, Mario Reis Alvares-da-Silva, Anne Varault, Patrick Ingiliz, Yen Ngo, Mercedes de Torres, et Mona Munteanu. 2015. « Significant variations in elastometry measurements made within short-term in patients with chronic liver diseases ». *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13 (4): 763-71.
- Neuschwander-Tetri, Brent A., et Stephen H. Caldwell. 2003. « Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference ». *Hepatology* 37 (5): 1202-19.
- Ning, Qian, Yu-Feng Liu, Peng-Ju Ye, Pei Gao, Zhi-Ping Li, Si-Yue Tang, Dong-Xiu He, Sheng-Song Tang, Hua Wei, et Cui-Yun Yu. 2019. « Delivery of liver-specific miRNA-122 using a targeted macromolecular prodrug toward synergistic therapy for hepatocellular carcinoma ». *ACS applied materials & interfaces* 11 (11): 10578-88.
- Ong, Janus P., Angela Pitts, et Zobair M. Younossi. 2008. « Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease ». *Journal of hepatology* 49 (4): 608-12.
- Ortega, Francisco José, Josep María Mercader, Victoria Catalan, José María Moreno-Navarrete, Neus Pueyo, Monica Sabater, Javier Gomez-Ambrosi, Roger Anglada, José Antonio Fernández-Formoso, et Wifredo Ricart. 2013. « Targeting the circulating microRNA signature of obesity ». *Clinical chemistry* 59 (5): 781-92.
- Ottosen, Søren, Todd B. Parsley, Lu Yang, Karin Zeh, Leen-Jan van Doorn, Eva van der Veer, Anneke K. Raney, Michael R. Hodges, et Amy K. Patick. 2015. « In vitro antiviral activity and preclinical and clinical resistance profile of miravirsin, a novel anti-hepatitis C virus therapeutic targeting the human factor miR-122 ». *Antimicrobial agents and chemotherapy* 59 (1): 599-608.
- Palmer, Melissa, et Fenton Schaffner. 1990. « Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients ». *Gastroenterology* 99 (5): 1408-13.

- Pariante, E. A., A. Scherrer, Y. Menu, D. Larde, L. Bettan, et J. P. Benhamou. 1983. « Irregular hepatic steatosis. Ultrasonic and computed x-ray tomographic aspects ». *Gastroenterologie clinique et biologique* 7 (11): 911-14.
- Pessayre, Dominique. 2007. « Role of mitochondria in non-alcoholic fatty liver disease ». *Journal of gastroenterology and hepatology* 22: S20-27.
- Pessayre, Dominique, Alain Berson, Bernard Fromenty, et Abdellah Mansouri. 2001. « Mitochondria in steatohepatitis ». In *Seminars in liver disease*, 21:057-070. Copyright\copyright 2001 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New ...
- Pessayre, Dominique, Bernard Fromenty, Alain Berson, Marie-Anne Robin, Philippe Lettéron, Richard Moreau, et Abdellah Mansouri. 2012. « Central role of mitochondria in drug-induced liver injury ». *Drug metabolism reviews* 44 (1): 34-87.
- Pessayre, Dominique, Abdellah Mansouri, et Bernard Fromenty. 2002. « V. Mitochondrial dysfunction in steatohepatitis ». *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 282 (2): G193-99.
- Peterson, Randall T., Bimal N. Desai, James S. Hardwick, et Stuart L. Schreiber. 1999. « Protein phosphatase 2A interacts with the 70-kDa S6 kinase and is activated by inhibition of FKBP12–rapamycin-associated protein ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (8): 4438-42.
- Petta, Salvatore, Marcello Maida, Fabio Salvatore Macaluso, Vito Di Marco, Calogero Camma, Daniela Cabibi, et Antonio Craxì. 2015. « The severity of steatosis influences liver stiffness measurement in patients with nonalcoholic fatty liver disease ». *Hepatology* 62 (4): 1101-10.
- Pettinelli, Paulina, et Luis A. Videla. 2011. « Up-regulation of PPAR- $\gamma$  mRNA expression in the liver of obese patients: an additional reinforcing lipogenic mechanism to SREBP-1c induction ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 96 (5): 1424-30.
- Pirola, Carlos J., Tomas Fernández Gianotti, Gustavo O. Castaño, Pablo Mallardi, Julio San Martino, María Mora Gonzalez Lopez Ledesma, Diego Flichman, Faridodin Mirshahi, Arun J. Sanyal, et Silvia Sookoian. 2015. « Circulating microRNA signature in non-alcoholic fatty liver disease: from serum non-coding RNAs to liver histology and disease pathogenesis ». *Gut* 64 (5): 800-812.
- Postic, C., et J. Girard. 2008. « The role of the lipogenic pathway in the development of hepatic steatosis ». *Diabetes & metabolism* 34 (6): 643-48.
- Povero, Davide, Akiko Eguchi, Hongying Li, Casey D. Johnson, Bettina G. Papouchado, Alexander Wree, Karen Messer, et Ariel E. Feldstein. 2014. « Circulating extracellular vesicles with specific proteome and liver microRNAs are potential biomarkers for liver injury in experimental fatty liver disease ». *PloS one* 9 (12): e113651.
- Poynard, Thierry, Philippe Halfon, Laurent Castera, Mona Munteanu, Françoise Imbert-Bismut, Vlad Ratziu, Yves Benhamou, Marc Bourliere, Victor de Ledinghen, et FibroPaca Group. 2007. « Standardization of ROC curve areas for diagnostic evaluation of liver fibrosis markers based on prevalences of fibrosis stages ». *Clinical chemistry* 53 (9): 1615-22.
- Pratt, Daniel S., et Marshall M. Kaplan. 2000. « Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients ». *New England Journal of Medicine* 342 (17): 1266-71.
- Preiss, David, et Naveed Sattar. 2008. « Non-alcoholic fatty liver disease: an overview of prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment considerations ». *Clinical science* 115 (5): 141-50.
- Promrat, Kittichai, David E. Kleiner, Heather M. Niemeier, Elizabeth Jackvony, Marie Kearns, Jack R. Wands, Joseph L. Fava, et Rena R. Wing. 2010. « Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis ». *Hepatology* 51 (1): 121-29.
- Puigserver, Pere, James Rhee, Jerry Donovan, Christopher J. Walkey, J. Cliff Yoon, Francesco Oriente, Yukari Kitamura, Jennifer Altomonte, Hengjiang Dong, et Domenico Accili. 2003. « Insulin-regulated hepatic gluconeogenesis through FOXO1–PGC-1 $\alpha$  interaction ». *Nature* 423 (6939): 550-55.
- Rantanen, Anja, Monica Jansson, Anders Oldfors, et Nils-Göran Larsson. 2001. « Downregulation of Tfam and mtDNA copy number during mammalian spermatogenesis ». *Mammalian genome* 12 (10): 787-92.
- Ratziu, Vlad, Julien Massard, Frederic Charlotte, Djamilia Messous, Françoise Imbert-Bismut, Luninita Bonyhay, Mohamed Tahiri, Mona Munteanu, Dominique Thabut, et Jean François Cadranel. 2006. « Diagnostic value of biochemical markers (FibroTest-FibroSURE) for the prediction of liver fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease ». *BMC gastroenterology* 6 (1): 1-13.

- Reaven, Gerald M. 1988. « Role of insulin resistance in human disease ». *Diabetes* 37 (12): 1595-1607.
- Regulus Therapeutics, I. 2015. « RG-125 (AZD4076), a microRNA therapeutic targeting microRNA 103/107 for the treatment of NASH in patients with type 2 diabetes/Pre-Diabetes, selected as clinical candidate by AstraZeneca ». *Press release*.
- Ribeiro, Paulo S., Helena Cortez-Pinto, Susana Solá, Rui E. Castro, Rita M. Ramalho, Amélia Baptista, Miguel C. Moura, Maria E. Camilo, et Cecília MP Rodrigues. 2004. « Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF- $\kappa$  B in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients ». *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG* 99 (9): 1708-17.
- Rockey, Don C., Stephen H. Caldwell, Zachary D. Goodman, Rendon C. Nelson, et Alastair D. Smith. 2009. « Liver biopsy ». *Hepatology* 49 (3): 1017-44.
- Rodriguez, Manuel S., Jane Wright, Jill Thompson, Dominique Thomas, Françoise Baleux, Jean-Louis Virelizier, Ronald T. Hay, et Fernando Arenzana-Seisdedos. 1996. « Identification of lysine residues required for signal-induced ubiquitination and degradation of I kappa B-alpha in vivo. » *Oncogene* 12 (11): 2425-35.
- Rosenbaum, Jean, Ariane Mallat, et Philippe Mavrier. 1994. « La fibrose hépatique, une itopathie? » *MS. Médecine sciences* 10 (12): 1245-52.
- Russo, Mark, et Steven Zacks. 2011. « Maladies du foie: tests fonctionnels hépatiques anormaux, stéatose hépatique non alcoolique, atteinte hépatique d'origine médicamenteuse ». In *Médecine interne de Netter*, 487-94. Elsevier.
- Sabio, Guadalupe, Madhumita Das, Alfonso Mora, Zhiyou Zhang, John Y. Jun, Hwi Jin Ko, Tamera Barrett, Jason K. Kim, et Roger J. Davis. 2008. « A stress signaling pathway in adipose tissue regulates hepatic insulin resistance ». *Science* 322 (5907): 1539-43.
- Saccani, Simona, Ivan Marazzi, Amer A. Beg, et Gioacchino Natoli. 2004. « Degradation of promoter-bound p65/RelA is essential for the prompt termination of the nuclear factor  $\kappa$ B response ». *The Journal of experimental medicine* 200 (1): 107-13.
- Sallebert, S., J. F. Flejou, et C. Degott. 1988. « Capron JP, Stéatoses hépatiques non alcooliques ». *Encyclopédie Médico. Chir., Foie-pancréas* 3: 7040.
- Sanchez, Hugo B., Lynn Yieh, et Timothy F. Osborne. 1995. « Cooperation by Sterol Regulatory Element-binding Protein and Sp1 in Sterol Regulation of Low Density Lipoprotein Receptor Gene (\*) ». *Journal of Biological Chemistry* 270 (3): 1161-69.
- Sanders, Francis WB, et Julian L. Griffin. 2016. « De novo lipogenesis in the liver in health and disease: more than just a shunting yard for glucose ». *Biological Reviews* 91 (2): 452-68.
- Sanyal, Arun J., Elizabeth M. Brunt, David E. Kleiner, Kris V. Kowdley, Naga Chalasani, Joel E. Lavine, Vlad Ratziu, et Arthur McCullough. 2011. « Endpoints and Clinical Trial Design for Nonalcoholic Steatohepatitis ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 54 (1): 344-53. <https://doi.org/10.1002/hep.24376>.
- Sanyal, Arun J., Naga Chalasani, Kris V. Kowdley, Arthur McCullough, Anna Mae Diehl, Nathan M. Bass, Brent A. Neuschwander-Tetri, Joel E. Lavine, James Tonascia, et Aynur Unalp. 2010. « Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis ». *New England Journal of Medicine* 362 (18): 1675-85.
- Sayed, Ali Sheikh Md, Ke Xia, Umme Salma, Tianlun Yang, et Jun Peng. 2014. « Diagnosis, prognosis and therapeutic role of circulating miRNAs in cardiovascular diseases ». *Heart, Lung and Circulation* 23 (6): 503-10.
- Schwabe, Robert F., et David A. Brenner. 2006. « Mechanisms of liver injury. I. TNF- $\alpha$ -induced liver injury: role of IKK, JNK, and ROS pathways ». *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology* 290 (4): G583-89.
- Serviddio, Gaetano, Juan Sastre, Francesco Bellanti, José Viña, Gianluigi Vendemiale, et Emanuele Altomare. 2008. « Mitochondrial involvement in non-alcoholic steatohepatitis ». *Molecular aspects of medicine* 29 (1-2): 22-35.
- Shaw, Reuben J., Monica Kosmatka, Nabeel Bardeesy, Rebecca L. Hurley, Lee A. Witters, Ronald A. DePinho, et Lewis C. Cantley. 2004. « The tumor suppressor LKB1 kinase directly activates AMP-activated kinase and regulates apoptosis in response to energy stress ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101 (10): 3329-35.
- Shrago, Earl, Joseph A. Glennon, et Edgar S. Gordon. 1971. « Comparative aspects of lipogenesis in mammalian tissues ». *Metabolism* 20 (1): 54-62.

- Smith, Brennan K., Rebecca J. Ford, Eric M. Desjardins, Alex E. Green, Meghan C. Hughes, Vanessa P. Houde, Emily A. Day, Katarina Marcinko, Justin D. Crane, et Emilio P. Mottillo. 2016. « Salsalate (salicylate) uncouples mitochondria, improves glucose homeostasis, and reduces liver lipids independent of AMPK- $\beta$ 1 ». *Diabetes* 65 (11): 3352-61.
- Smith, Brennan K., Katarina Marcinko, Eric M. Desjardins, James S. Lally, Rebecca J. Ford, et Gregory R. Steinberg. 2016. « Treatment of nonalcoholic fatty liver disease: role of AMPK ». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 311 (4): E730-40.
- Söderberg, Cecilia, Per Ståal, Johan Askling, Hans Glaumann, Greger Lindberg, Joel Marmur, et Rolf Hultcrantz. 2010. « Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up ». *Hepatology* 51 (2): 595-602.
- Starzl, T. E., T. L. Marchioro, K. von Kaulla, G. Hermann, R. Brittain, et W. Waddell. 1963. « homotransplantation of the liver in humans. surg. gynecol. obstet. 117: 659 ». *PubMed| CAS| Web of Science® Times Cited* 522.
- Staudinger, Jeff L., et Kristin Lichti. 2008. « Cell signaling and nuclear receptors: new opportunities for molecular pharmaceuticals in liver disease ». *Molecular pharmaceuticals* 5 (1): 17-34.
- Stenvang, Jan, Andreas Petri, Morten Lindow, Susanna Obad, et Sakari Kauppinen. 2012. « Inhibition of microRNA function by anti-miR oligonucleotides ». *Silence* 3 (1): 1-17.
- Stols-Gonçalves, Daniela, G. Kees Hovingh, Max Nieuwdorp, et Adriaan G. Holleboom. 2019. « NAFLD and atherosclerosis: two sides of the same dysmetabolic coin? ». *Trends in Endocrinology & Metabolism* 30 (12): 891-902.
- St-Pierre, Julie, Stavit Drori, Marc Uldry, Jessica M. Silvaggi, James Rhee, Sibylle Jäger, Christoph Handschin, Kangni Zheng, Jiandie Lin, et Wenli Yang. 2006. « Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators ». *Cell* 127 (2): 397-408.
- St-Pierre, Julie, Jiandie Lin, Stefan Krauss, Paul T. Tarr, Ruoqing Yang, Christopher B. Newgard, et Bruce M. Spiegelman. 2003. « Bioenergetic analysis of peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  coactivators 1 $\alpha$  and 1 $\beta$  (PGC-1 $\alpha$  and PGC-1 $\beta$ ) in muscle cells ». *Journal of Biological Chemistry* 278 (29): 26597-603.
- Sun, Xiao Jian, Paul Rothenberg, C. Ronald Kahn, Jonathan M. Backer, Eiichi Araki, Peter A. Wilden, Deborah A. Cahill, Barry J. Goldstein, et Morris F. White. 1991. « Structure of the insulin receptor substrate IRS-1 defines a unique signal transduction protein ». *Nature* 352 (6330): 73-77.
- Sung, Hyuna, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, Mathieu Laversanne, Isabelle Soerjomataram, Ahmedin Jemal, et Freddie Bray. 2021. « Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries ». *CA: a cancer journal for clinicians* 71 (3): 209-49.
- Takeuchi, Yoshinori, Naoya Yahagi, Yoshihiko Izumida, Makiko Nishi, Midori Kubota, Yuji Teraoka, Takashi Yamamoto, Takashi Matsuzaka, Yoshimi Nakagawa, et Motohiro Sekiya. 2010. « Polyunsaturated fatty acids selectively suppress sterol regulatory element-binding protein-1 through proteolytic processing and autoloop regulatory circuit ». *Journal of Biological Chemistry* 285 (15): 11681-91.
- Tan, Youwen, Guohong Ge, Tengli Pan, Danfeng Wen, et Jianhe Gan. 2014. « A pilot study of serum microRNAs panel as potential biomarkers for diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease ». *PLoS one* 9 (8): e105192.
- Targher, Giovanni, Christopher D. Byrne, Amedeo Lonardo, Giacomo Zoppini, et Corrado Barbui. 2016. « Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: a meta-analysis ». *Journal of hepatology* 65 (3): 589-600.
- Teglund, Stephan, Catriona McKay, Erin Schuetz, Jan M. Van Deursen, Dimitrios Stravopodis, Demin Wang, Michael Brown, Sara Bodner, Gerard Grosveld, et James N. Ihle. 1998. « Stat5a and Stat5b proteins have essential and nonessential, or redundant, roles in cytokine responses ». *Cell* 93 (5): 841-50.
- Teoh, Narci, Jacqueline Field, et Geoffrey Farrell. 2006. « Interleukin-6 is a key mediator of the hepatoprotective and pro-proliferative effects of ischaemic preconditioning in mice ». *Journal of hepatology* 45 (1): 20-27.
- Therkildsen, Christina, Troels K. Bergmann, Tine Henriksen-Schnack, Steen Ladelund, et Mef Nilbert. 2014. « The predictive value of KRAS, NRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN for anti-EGFR treatment in metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis ». *Acta oncologica* 53 (7): 852-64.

- Tilig, Herbert, et Alexander R. Moschen. 2008. « Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance ». *Molecular medicine* 14 (3): 222-31.
- Tiniakos, Dina G., Miriam B. Vos, et Elizabeth M. Brunt. 2010. « Nonalcoholic fatty liver disease: pathology and pathogenesis ». *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 5: 145-71.
- Tomita, Kengo, Gen Tamiya, Satoshi Ando, Kayoko Ohsumi, Tomoko Chiyo, Akiko Mizutani, Naoto Kitamura, Kyoko Toda, Takehiko Kaneko, et Yoshinori Horie. 2006. « Tumour necrosis factor  $\alpha$  signalling through activation of Kupffer cells plays an essential role in liver fibrosis of non-alcoholic steatohepatitis in mice ». *Gut* 55 (3): 415-24.
- Tontonoz, Peter, Erding Hu, et Bruce M. Spiegelman. 1994. « Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR $\gamma$ 2, a lipid-activated transcription factor ». *Cell* 79 (7): 1147-56.
- Toshimitsu, Kumiko, Bunzo Matsuura, Ikuko Ohkubo, Tetsuji Niiya, Shinya Furukawa, Yoichi Hiasa, Mieko Kawamura, Kiyoshi Ebihara, et Morikazu Onji. 2007. « Dietary habits and nutrient intake in non-alcoholic steatohepatitis ». *Nutrition* 23 (1): 46-52.
- Toso, Christian, Frédéric Ris, Gilles Mentha, José Oberholzer, Philippe Morel, P. Majno, et Oliver Farges. 2002. « Potential Impact of in Situ Liver Splitting on the Number of Available Grafts. Transplantation 2002; 74: 222. » *Transplantation* 74 (2): 156-57.
- Traenckner, EB-M., Heike L. Pahl, T. Henkel, K. N. Schmidt, S. Wilk, et P. A. Baeuerle. 1995. « Phosphorylation of human I kappa B-alpha on serines 32 and 36 controls I kappa B-alpha proteolysis and NF-kappa B activation in response to diverse stimuli. » *The EMBO journal* 14 (12): 2876-83.
- Trajkovski, Mirko, Jean Hausser, Jürgen Soutschek, Bal Bhat, Akinc Akin, Mihaela Zavolan, Markus H. Heim, et Markus Stoffel. 2011. « MicroRNAs 103 and 107 regulate insulin sensitivity ». *Nature* 474 (7353): 649-53.
- Trotter, James F., Michael Talamantes, Mary McClure, Michael Wachs, Thomas Bak, Thomas Trouillot, Marcelo Kugelmas, Gregory T. Everson, et Igal Kam. 2001. « Right hepatic lobe donation for living donor liver transplantation: impact on donor quality of life ». *Liver Transplantation* 7 (6): 485-93.
- Valle, Inmaculada, Alberto Álvarez-Barrientos, Elvira Arza, Santiago Lamas, et María Monsalve. 2005. « PGC-1 $\alpha$  regulates the mitochondrial antioxidant defense system in vascular endothelial cells ». *Cardiovascular research* 66 (3): 562-73.
- Vernon, G., A. Baranova, et Z. M. Younossi. 2011. « Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults ». *Alimentary pharmacology & therapeutics* 34 (3): 274-85.
- Viatour, P. 2005. « Merville MP, Bours V, Chariot A ». *Phosphorylation of NF-kappaB and IkappaB proteins: implications in cancer and inflammation. Trends Biochem Sci* 30: 43-52.
- Vilar-Gomez, Eduardo, Yadina Martinez-Perez, Luis Calzadilla-Bertot, Ana Torres-Gonzalez, Bienvenido Gra-Oramas, Licet Gonzalez-Fabian, Scott L. Friedman, Moises Diago, et Manuel Romero-Gomez. 2015. « Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis ». *Gastroenterology* 149 (2): 367-78.
- Vivanco, Igor, et Charles L. Sawyers. 2002. « The phosphatidylinositol 3-kinase–AKT pathway in human cancer ». *Nature Reviews Cancer* 2 (7): 489-501.
- Wang, Lei, Ning Zhang, Zun Wang, Dong-mei Ai, Zhen-yu Cao, et Hua-ping Pan. 2016a. « Decreased MiR-155 level in the peripheral blood of non-alcoholic fatty liver disease patients may serve as a biomarker and may influence LXR activity ». *Cellular Physiology and Biochemistry* 39 (6): 2239-48.
- . 2016b. « Decreased MiR-155 level in the peripheral blood of non-alcoholic fatty liver disease patients may serve as a biomarker and may influence LXR activity ». *Cellular Physiology and Biochemistry* 39 (6): 2239-48.
- Wang, Shuyue, Huihan Ai, Lei Liu, Xiaojun Zhang, Feng Gao, Lihua Zheng, Jingwen Yi, Luguo Sun, Chunlei Yu, et Huiying Zhao. 2019. « Micro-RNA-27a/b negatively regulates hepatic gluconeogenesis by targeting FOXO1 ». *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* 317 (5): E911-24.
- Wang, Xiao, Jan Sundquist, Bengt Zöller, Ashfaque A. Memon, Karolina Palmér, Kristina Sundquist, et Louise Bennet. 2014. « Determination of 14 circulating microRNAs in Swedes and Iraqis with and without diabetes mellitus type 2 ». *PloS one* 9 (1): e86792.

- Wang, XIAODONG, Michael R. Briggs, XIANXIN Hua, Chieko Yokoyama, Joseph L. Goldstein, et Michael S. Brown. 1993. « Nuclear protein that binds sterol regulatory element of low density lipoprotein receptor promoter. II. Purification and characterization ». *Journal of Biological Chemistry* 268 (19): 14497-504.
- Weiner, R. A. 2010. « Surgical treatment of non-alcoholic steatohepatitis and non-alcoholic fatty liver disease ». *Digestive Diseases* 28 (1): 274-79.
- Welsh, Gavin I., et C. G. Proud. 1993. « Glycogen synthase kinase-3 is rapidly inactivated in response to insulin and phosphorylates eukaryotic initiation factor eIF-2B ». *Biochemical Journal* 294 (3): 625-29.
- Werner, C., et E. Giostra. 2013. « Elévation des tests hépatiques ». *Elévation des tests hépatiques—HUG-DMCPRU—Service de médecine de premier recours* 1.
- Willeit, Peter, Philipp Skrobilin, Stefan Kiechl, Carlos Fernandez-Hernando, et Manuel Mayr. 2016. « Liver microRNAs: potential mediators and biomarkers for metabolic and cardiovascular disease? ». *European heart journal* 37 (43): 3260-66.
- Wong, Vincent Wai-Sun, Julien Vergniol, Grace Lai-Hung Wong, Juliette Foucher, Henry Lik-Yuen Chan, Brigitte Le Bail, Paul Cheung-Lung Choi, Mathurin Kowo, Anthony Wing-Hung Chan, et Wassil Merrouche. 2010. « Diagnosis of fibrosis and cirrhosis using liver stiffness measurement in nonalcoholic fatty liver disease ». *Hepatology* 51 (2): 454-62.
- Woods, Angela, Kristina Dickerson, Richard Heath, Seung-Pyo Hong, Milica Momcilovic, Stephen R. Johnstone, Marian Carlson, et David Carling. 2005. « Ca<sup>2+</sup>/calmodulin-dependent protein kinase kinase- $\beta$  acts upstream of AMP-activated protein kinase in mammalian cells ». *Cell metabolism* 2 (1): 21-33.
- Woods, Angela, Stephen R. Johnstone, Kristina Dickerson, Fiona C. Leiper, Lee GD Fryer, Dietbert Neumann, Uwe Schlattner, Theo Wallimann, Marian Carlson, et David Carling. 2003. « LKB1 is the upstream kinase in the AMP-activated protein kinase cascade ». *Current biology* 13 (22): 2004-8.
- Wu, Zhidan, Pere Puigserver, Ulf Andersson, Chenyu Zhang, Guillaume Adelmant, Vamsi Mootha, Amy Troy, Saverio Cinti, Bradford Lowell, et Richard C. Scarpulla. 1999. « Mechanisms controlling mitochondrial biogenesis and respiration through the thermogenic coactivator PGC-1 ». *Cell* 98 (1): 115-24.
- Xie, Limei, Yang Guang, Hailong Ding, Ailu Cai, et Ying Huang. 2011. « Diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging for focal liver lesions: a meta-analysis ». *Ultrasound in medicine & biology* 37 (6): 854-61.
- Xu, Haixia, Yan Tian, Dongmei Tang, Sailan Zou, Geng Liu, Jiulin Song, Guixiang Zhang, Xiao Du, Wei Huang, et Bin He. 2021. « An Endoplasmic Reticulum Stress—Micro RNA-26a Feedback Circuit in NAFLD ». *Hepatology* 73 (4): 1327-45.
- Yan, Eric, Francisco Durazo, Myron Tong, et Kurt Hong. 2007. « Nonalcoholic fatty liver disease: pathogenesis, identification, progression, and management ». *Nutrition reviews* 65 (8): 376-84.
- Yang, Ju Dong, Fowsiyo Ahmed, Kristin C. Mara, Benyam D. Addissie, Alina M. Allen, Gregory J. Gores, et Lewis R. Roberts. 2020. « Diabetes is associated with increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis from nonalcoholic fatty liver disease ». *Hepatology* 71 (3): 907-16.
- Yang, Zhangping, Haimin Chen, Hongqiang Si, Xuan Li, Xianfeng Ding, Qing Sheng, Ping Chen, et Hongqiang Zhang. 2014. « Serum miR-23a, a potential biomarker for diagnosis of pre-diabetes and type 2 diabetes ». *Acta diabetologica* 51 (5): 823-31.
- Yin, Dezhong, Steven D. Clarke, Jana L. Peters, et Terry D. Etherton. 1998. « Somatotropin-dependent decrease in fatty acid synthase mRNA abundance in 3T3-F442A adipocytes is the result of a decrease in both gene transcription and mRNA stability ». *Biochemical journal* 331 (3): 815-20.
- Yoneda, M., H. Mawatari, K. Fujita, H. Endo, H. Iida, Y. Nozaki, K. Yonemitsu, T. Higurashi, H. Takahashi, et N. Kobayashi. 2008. « Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) ». *Digestive and Liver Disease* 40 (5): 371-78.
- Youle, Richard J., et Derek P. Narendra. 2011. « Mechanisms of mitophagy ». *Nature reviews Molecular cell biology* 12 (1): 9-14.
- Younossi, Zobair M., Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry, et Mark Wymer. 2016. « Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes ». *Hepatology* 64 (1): 73-84.

- Younossi, Zobair M., Munkhzul Otgonsuren, Linda Henry, Chapy Venkatesan, Alita Mishra, Madeline Erario, et Sharon Hunt. 2015. « Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HCC) in the United States from 2004 to 2009 ». *Hepatology* 62 (6): 1723-30.
- Younossi, Zobair, Frank Tacke, Marco Arrese, Barjesh Chander Sharma, Ibrahim Mostafa, Elisabetta Bugianesi, Vincent Wai-Sun Wong, Yusuf Yilmaz, Jacob George, et Jiangao Fan. 2019. « Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis ». *Hepatology* 69 (6): 2672-82.
- Yu, Jingwei, Jun Peng, Zhilin Luan, Feng Zheng, et Wen Su. 2019. « MicroRNAs as a novel tool in the diagnosis of liver lipid dysregulation and fatty liver disease ». *Molecules* 24 (2): 230.
- Zarrinpar, Amir, Shakti Gupta, Mano R. Maurya, Shankar Subramaniam, et Rohit Loomba. 2016. « Serum microRNAs explain discordance of non-alcoholic fatty liver disease in monozygotic and dizygotic twins: a prospective study ». *Gut* 65 (9): 1546-54.
- Zechner, Rudolf, Robert Zimmermann, Thomas O. Eichmann, Sepp D. Kohlwein, Guenter Haemmerle, Achim Lass, et Frank Madeo. 2012. « FAT SIGNALS-lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling ». *Cell metabolism* 15 (3): 279-91.
- Zhang, Dongyan, Zhen-Xiang Liu, Cheol Soo Choi, Liqun Tian, Richard Kibbey, Jianying Dong, Gary W. Cline, Philip A. Wood, et Gerald I. Shulman. 2007. « Mitochondrial dysfunction due to long-chain Acyl-CoA dehydrogenase deficiency causes hepatic steatosis and hepatic insulin resistance ». *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104 (43): 17075-80.
- Zhang, Hailong, Zhiru Yang, Yang Shen, et Liang Tong. 2003. « Crystal structure of the carboxyltransferase domain of acetyl-coenzyme A carboxylase ». *Science* 299 (5615): 2064-67.
- Zheng, Hong, Jia-Yu Liu, Feng-Ju Song, et Ke-Xin Chen. 2013. « Advances in circulating microRNAs as diagnostic and prognostic markers for ovarian cancer ». *Cancer biology & medicine* 10 (3): 123.
- Zhou, Gaochao, Robert Myers, Ying Li, Yuli Chen, Xiaolan Shen, Judy Fenyk-Melody, Margaret Wu, John Ventre, Thomas Doebber, et Nobuharu Fujii. 2001. « Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action ». *The Journal of clinical investigation* 108 (8): 1167-74.

## ***Résumé***

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) représente une cause croissante de lésions hépatiques chroniques, notamment dans les pays occidentaux. La stéatose hépatique non alcoolique englobe un spectre de maladies qui, à partir d'une simple stéatose (NAFLD pure), peut évoluer vers une stéatohépatite non alcoolique (NASH), une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire.

Dans ce mémoire, nous avons abordé les processus pathogéniques les plus importants impliqués dans le développement de la NAFLD qu'est associée à une reprogrammation complète du métabolisme hépatique et l'accumulation de lipides intrahépatocytaires suivie de l'apparition d'inflammation et de fibrose. Il est admis que l'accumulation de lipides au niveau des hépatocytes est due à un déséquilibre entre un afflux important d'acides gras par l'alimentation, la lipolyse des tissus graisseux et la lipogénèse hépatique, et une diminution de l'élimination et de l'oxydation des acides gras. L'accumulation de triglycérides intrahépatiques va interférer avec les voies de signalisation intracellulaires de l'insuline et donc provoquer une résistance à l'action de l'insuline sur le foie. Un autre mécanisme physiopathologique observé dans le NAFLD est la dérégulation de la biogenèse et du fonctionnement des mitochondries, causant ainsi une baisse de leur capacité oxydative et participant au développement de la résistance à l'insuline, puis on s'est intéressés aux microARNs (miRNA), qui jouent un rôle majeur dans les troubles métaboliques associés à la NAFLD et leur progression vers des stades plus sévères de la maladie.

Enfin, Le traitement de cette maladie consiste plusieurs méthodes mais il reste encore d'autres traitements qui sont à l'étude.

***Mots clés*** : NAFLD, Acides gras, Lipogénèse de novo, foie, MicroARN.

## ***Summary***

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a growing cause of chronic liver injury, particularly in Western countries. Non-alcoholic fatty liver disease encompasses a spectrum of diseases which, starting from simple steatosis (pure NAFLD), can progress to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

In this dissertation we have discussed the most important pathogenic processes involved in the development of NAFLD, which is associated with a complete reprogramming of liver metabolism and the accumulation of intrahepatocyte lipids followed by the development of inflammation and fibrosis. It is accepted that lipid accumulation in hepatocytes is due to an imbalance between a high influx of fatty acids from the diet, lipolysis of fatty tissue and hepatic lipogenesis, and a decrease in fatty acid elimination and oxidation. The accumulation of intrahepatic triglycerides will interfere with intracellular insulin signalling pathways and thus cause resistance to insulin action on the liver. Another pathophysiological mechanism observed in NAFLD is the deregulation of mitochondrial biogenesis and function, thus causing a decrease in their oxidative capacity and participating in the development of insulin resistance, followed by a focus on microRNAs, which play a major role in the metabolic disorders associated with NAFLD and its progression to more severe stages of the disease.

Finally, the treatment of this disease consists of several methods but other treatments are still under investigation.

***Key words***: NAFLD, Fatty acids, De novo lipogenesis, Liver, MicroRNA.