

**Faculté de pharmacie
et des sciences biomédicales**

**Quel est l'intérêt des composés
d'origine naturelle dans la prise
en charge de la stéatose
hépatique non alcoolique ?**

Auteur : MERENDA Théodora
Promoteur : NACHTERGAËL Amandine
Année académique 2020-2021
Master en Sciences Pharmaceutiques, à finalité spécialisée

Table des matières

1. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE	3
1.1 Sources consultées et mots-clés	3
1.2 Sélection des articles.....	3
2. TABLEAU DES ABRÉVIATIONS.....	4
3. INTRODUCTION	6
4. OBJECTIFS.....	7
5. STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE	8
5.1 Généralités	8
5.1.1 <i>Définition.....</i>	8
5.1.2 <i>Spectre histologique</i>	8
5.2 Incidence, prévalence et facteurs de risque.....	9
5.3 Diagnostic	10
5.3.1 <i>Méthodes de diagnostic</i>	10
5.3.2 <i>Algorithme et suivi des patients.....</i>	14
5.4 Pathogenèse.....	15
5.4.1 <i>Accumulation des triglycérides dans le foie.....</i>	15
5.4.2 <i>Microbiote intestinal</i>	16
5.4.3 <i>Facteurs génétiques.....</i>	18
5.4.4 <i>Implications physiopathologiques de la NASH par rapport à la NAFL</i>	18
5.5 Complications	19
5.6 Prise en charge.....	21
6. MOLÉCULES D'ORIGINE NATURELLE	23
6.1 Quelles cibles ?.....	23
6.1.1 <i>Stress oxydatif</i>	23
6.1.2 <i>Inflammation cellulaire</i>	25
6.1.3 <i>Insulinorésistance.....</i>	26
6.1 Molécules intéressantes pour la prise en charge de la NAFLD.....	29
6.2.1 <i>Acide oléanolique</i>	29
6.2.2 <i>Biochanine A</i>	30
6.2.3 <i>Curcumine</i>	32
6.2.4 <i>6-Gingérol</i>	33
6.2.5 <i>Ginsénosides.....</i>	34
6.2.6 <i>Hespéridine</i>	36
6.2.7 <i>Naringérine</i>	37
6.2.8 <i>Silymarine.....</i>	38

7	RÉSULTATS ET ANALYSE CRITIQUE	39
7.1	Y a-t-il une efficacité prouvée de ces molécules dans la NAFLD ?	39
7.2	Comparaison	44
8	ÉLABORATION D'UNE « FICHE CONSEILS » POUR LES PHARMACIENS .	45
9	CONCLUSION.....	47
10	APPORTS PERSONNELS.....	47
11	REMERCIEMENTS.....	48
12	BIBLIOGRAPHIE	49

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations, et d'exploration de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave ».

1. APPROCHE MÉTHODOLOGIQUE

1.1 Sources consultées et mots-clés

Une recherche large et exhaustive de différents documents et d'articles pertinents par rapport au thème du mémoire a été effectuée (Tableau 1). Tous les articles rédigés en anglais et en français, dont le titre et l'abstract correspondaient au sujet traité, ont été inclus pour la réalisation de ce mémoire.

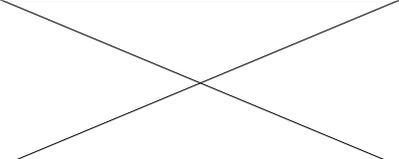
Ouvrage		
Williamson, Elizabeth M., Samuel Driver, et Karen Baxter, éd. <i>Stockley's Herbal Medicines Interactions: A Guide to the Interactions of Herbal Medicines, Dietary Supplements and Nutraceuticals with Conventional Medicines</i> . London ; Chicago : Pharmaceutical Press, 2009. → Constituants des plantes médicinales, leurs indications et interactions		
Bases de données et autres sites internet		
Pubmed <i>Non-alcoholic fatty liver disease, oxidative stress, antioxidant, dietary supplements, genetics, curcumin, flavonoids, ...</i> → Généralités sur la NAFLD, pathogenèse, études <i>in vitro</i> , <i>in vivo</i> et essais cliniques sur les molécules agissant sur la NAFLD	Cochranelibrary.com <i>Non-alcoholic fatty liver disease, curcumin, flavonoids, ...</i> → Meta-analyses sur l'incidence et la prévalence de la NAFLD et sur les molécules agissant sur la NAFLD	Tripdatabase.com <i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> → Guidances avec généralités sur la NAFLD et recommandations
Ema.europa.eu (HMPC) → Monographies sur les plantes médicinales, leurs indications, interactions, ...	EASL.eu → Généralités sur la NAFLD et recommandations	PubChem.ncbi.nlm.nih.gov → Structures chimiques des molécules d'origine naturelle
Breakthroughs.com → Diagnostic de la NAFLD	Références trouvées via les sources citées → Généralités sur la NAFLD, études sur les molécules agissant sur la NAFLD	

Tableau 1 : Sources consultées, mots-clés et types d'informations.

1.2 Sélection des articles

Divers critères ont permis la sélection des articles issus des bases de données :

- L'impact factor du journal afin d'assurer que l'article provienne d'un journal de qualité ;
- Le contenu de l'article afin d'assurer que celui-ci aborde les items désirés ;
- Le type d'article en fonction du type d'information recherché ainsi que la qualité méthodologique de l'article ;
- La date, souvent les 5 dernières années, afin de trouver les informations les plus récentes possibles sans exclure les articles plus anciens pouvant aussi apporter des informations intéressantes.

2. TABLEAU DES ABRÉVIATIONS

Abréviations	Significations
ACC	Acétyl-coenzyme A carboxylase
AFLD	<i>Alcoholic fatty liver disease</i> (Stéatose hépatique alcoolique)
AGL	Acide gras libre
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASAT	Aspartate aminotransférase
BCM95	BIO-CURCUMIN®
CAT	Catalase
CHC	Carcinome hépatocellulaire
ChREBP	<i>Carbohydrate responsive element binding protein</i> (Protéine de liaison aux éléments sensibles aux glucides)
COX2	Cyclo-oxygénase 2
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i> (Association européenne pour l'étude du foie)
ELF test	<i>Enhanced liver fibrosis test</i> (Test sur l'augmentation de la fibrose hépatique)
ERC	Étude randomisée contrôlée
FAS	<i>Fatty acid synthase</i> (Synthase des acides gras)
FIB-4 index	<i>Fibrosis-4 index</i> (index fibrose-4)
FLI	<i>Fatty liver index</i> (Index de stéatose)
FXR	<i>Farnesoid X receptor</i> (Récepteur X aux farnésoïdes)
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidase
GK	Glucokinase
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i> (Peptide 1 de type glucagon)
GPAT	Glyceraldehyde 3-phosphate acyltransférase
GPX	Glutathion peroxidase
GSH	Glutathion sous forme réduite
GST	Glutathion-S-transférase
HDL	<i>High density lipoprotein</i> (Lipoprotéine de haute densité)
HMPC-EMA	<i>Committee on Herbal Medicinal Products of European Medicines Agency</i> (Comité des médicaments à base de plantes de l'agence européenne des médicaments)
¹ H-SRM	Spectroscopie du proton par résonance magnétique
IκB	Inhibiteur κB
IKK	Kinase κB
IL	Interleukine
IMC	Indice de masse corporelle
IR	Insulinorésistance
IRM	Imagerie par résonance magnétique
ISI	Indice de sensibilité à l'insuline
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> (Lipoprotéine de faible densité)
L-PK	L-pyruvate kinase
LPS	Lipopolysaccharide
MCV	Maladie cardiovasculaire
MRC	Maladie rénale chronique

MRE	<i>Magnetic resonance elastography</i> (Élastographie à résonance magnétique)
NAFL	<i>Non-alcoholic fatty liver</i> (Stéatose simple)
NAFLD	<i>Non-alcoholic fatty liver disease</i> (Stéatose hépatique non alcoolique)
NASH	<i>Non-alcoholic steatohepatitis</i> (Stéatohépatite non alcoolique)
NCBI	<i>National Center of Biotechnology Informations</i> (Centre national pour l'information de la biotechnologie)
NF-κB	Facteur nucléaire κB
NFS	<i>NAFLD fibrosis score</i> (Score de fibrose de la NAFLD)
Nrf2	<i>Nuclear erythroid 2-related factor</i> (Facteur nucléaire érythroïde dérivé 2)
PAMPs	<i>Pathogen associated molecular patterns</i> (Modèles moléculaires associés aux agents pathogènes)
pARNi	Petit acide ribonucléique interférent
PNPLA-3	<i>Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3</i> (Protéine 3 contenant le domaine phospholipase type patatine)
PPAR-γ	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor γ</i> (Récepteur γ activé par les proliférateurs des peroxysomes)
PPRE	Élément de réponse du proliférateur de peroxysomes
ROS	<i>Reactive oxygen species</i> (Espèce réactive de l'oxygène)
RXR	<i>Retinoid X receptor</i> (Récepteur X aux rétinoïdes)
SCD1	Stéaroyl-coenzyme A désaturase 1
Smet	Syndrome métabolique
SOD	Superoxyde dismutase
SREBP-1c	<i>Sterol regulatory element binding protein</i> (Protéine de liaison de l'élément régulateur des stérols)
T2DM	<i>Type 2 diabetes mellitus</i> (Diabète sucré de type 2)
TLR	<i>Toll like receptor</i> (Récepteur Toll like)
TG	Triglycérides
TGR5	<i>G protein-coupled receptor 5</i> (Récepteur 5 couplé aux protéines G)
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor α</i> (Facteur de nécrose tumoral α)
TZD	Thiazolidinedione
VCTE	<i>Vibration-controlled transient elastography</i> (Élastographie impulsionnelle à vibrations contrôlées)
VLDL	<i>Very low density lipoprotein</i> (Lipoprotéine de très faible densité)

Tableau 2 : Abréviations et significations.

3. INTRODUCTION

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est une maladie hépatique chronique et évolutive qui touche environ 1 adulte sur 4 dans les pays industrialisés et qui tend à devenir prédominante pour les années à venir (George et al., 2018 ; Pappachan et al., 2017 ; Younossi et al., 2016). En outre, cette maladie est généralement associée à des troubles métaboliques tels que l'obésité ou le diabète (Younossi et al., 2016). Il a d'ailleurs été observé que l'augmentation de la prévalence de la NAFLD allait de pair avec l'augmentation de la prévalence de ces maladies métaboliques (Younossi et al., 2016). De cette manière, la NAFLD se place au cœur des préoccupations des hépatologues devant les hépatites virales et évolue dès lors vers la 1^{ère} cause de transplantation hépatique (EASL et al., 2016 ; George et al., 2018). Par ailleurs, il n'existe pas encore de médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour cette indication (EASL et al., 2016). Ainsi, non traitée, cette pathologie peut évoluer vers la stéatohépatite non alcoolique (NASH) et, via son caractère multisystémique, peut mener à d'autres complications graves, hépatiques ou extrahépatiques, parmi lesquelles figurent le carcinome hépatocellulaire (CHC), le diabète sucré de type 2 (T2DM) ou encore les maladies cardiovasculaires (MCV) (Anty et al., 2019 ; EASL et al., 2016).

Bien que cette maladie suscite l'attention des firmes pharmaceutiques pour le développement d'un nouveau médicament, sa prise en charge se base actuellement sur la mise en place d'un régime alimentaire approprié, d'une activité physique régulière et d'un traitement étiologique (EASL et al., 2016 ; Pappachan et al., 2017). Cependant, beaucoup d'études visent à analyser l'efficacité de différents composés d'origine naturelle pour le traitement de la NAFLD. A cet effet, plusieurs molécules d'origine naturelle agissant sur diverses cibles clés de la physiopathologie de la maladie ont été identifiées.

L'objectif de ce mémoire est donc de faire le point sur différents composés d'origine naturelle disponibles pour limiter la progression de la stéatose simple (NAFL) vers la NASH, en se basant sur 3 cibles : le stress oxydatif, l'inflammation cellulaire et l'insulinorésistance (IR). La première partie du manuscrit sera consacrée à la description de la NAFLD de manière générale. La deuxième partie s'intéressera aux différentes molécules d'origine naturelle pouvant être utilisées dans la prise en charge de la NAFLD. Dans un premier temps, elle définira les 3 cibles qui seront étudiées dans ce cadre et décrira par quels mécanismes les molécules vont agir sur ces cibles. Dans un second temps, elle identifiera différentes molécules pouvant agir sur ces cibles et déterminera si elles exercent un effet thérapeutique bénéfique sur la NAFLD en se basant sur les niveaux de preuve (*in vitro*, *in vivo* et essais cliniques).

La troisième partie impliquera la présentation des résultats et leur analyse d'un point de vue critique afin de déterminer s'il y a une efficacité prouvée de ces différentes molécules. Une comparaison entre ces molécules vis-à-vis de leur action sur les différentes cibles sera également établie.

La quatrième partie visera à l'élaboration d'une fiche de conseils dans le but d'orienter les patients d'un point de vue pratique officinale, une fois le diagnostic médical établi. Elle fera le point sur les différentes spécialités OTC et les plantes dont nous disposons et que nous pourrions délivrer aux patients dans le cadre de cette pathologie.

4. OBJECTIFS

Les différents objectifs traités tout au long de ce mémoire sont les suivants :

- A. Comprendre les différents stades de la NAFLD, les mécanismes physiopathologiques et les complications sous-jacents ;
- B. Faire le point sur les différentes thérapies pharmacologiques existantes à ce jour ;
- C. Identifier des molécules d'origine naturelle intéressantes pour améliorer la prise en charge de la NAFLD ;
- D. Transposer ces connaissances à la pratique officinale et élaborer des conseils afin d'aider les pharmaciens à orienter leurs patients.

5. STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE

5.1 Généralités

5.1.1 Définition

La NAFLD est une maladie du foie caractérisée par une accumulation anormale et excessive de triglycérides (TG) dans les hépatocytes (Anty et al., 2019 ; Chalasani et al., 2018 ; EASL et al., 2016). Elle est considérée comme étant significative lorsque ces TG occupent plus de 5 % des hépatocytes et survient en l'absence de facteurs secondaires de stéatose tels qu'une consommation abusive d'alcool, des infections virales ou encore la prise de médicaments pouvant induire des maladies hépatiques (Anty et al., 2019 ; Chalasani et al., 2018). La NAFLD est souvent associée à des troubles métaboliques comme l'IR, le syndrome métabolique (Smet) et l'obésité ; de ce fait, elle est aussi appelée stéatose hépatique métabolique (Anty et al., 2019 ; Chalasani et al., 2018).

5.1.2 Spectre histologique

Le spectre histologique de la NAFLD s'étend de la stéatose simple à la stéatohépatite non alcoolique (Figure 1). La NAFL correspond au foie gras, c'est-à-dire à une stéatose dans plus de 5 % des hépatocytes sans lésions. La NASH est la forme progressive et sévère de la NAFLD. Elle correspond à une stéatose accompagnée d'une ballonnisation hépatocyttaire¹ et d'une inflammation lobulaire, avec ou sans fibrose et, à un stade très avancé, une cirrhose. Elle est également susceptible d'évoluer vers un CHC. (Anty et al., 2019 ; Chalasani et al., 2018 ; EASL et al., 2016).

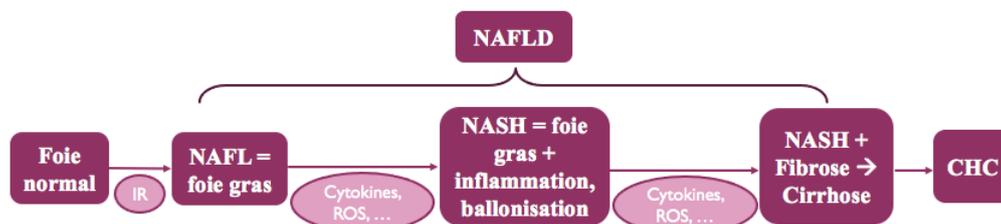


Figure 1 : Spectre histologique de la NAFLD (Chalasani et al., 2018 ; EASL et al., 2016).

¹ La ballonnisation hépatocyttaire correspond à l'augmentation de la taille des hépatocytes ainsi qu'à leur clarification. Le terme clarification correspond à une lésion élémentaire aspécifique de l'hépatocyte qui apparaît tuméfié avec un cytoplasme clair alors que leur noyau conserve une taille normale et une position centrale. Cette lésion est un signe réversible de souffrance cellulaire.

Sources :

Pierre Bedossa. Hepatoweb. « NASH. Quels sont les critères anatomopathologiques du diagnostic ? ». *Journée d'hépatologie de l'hôpital de Beaujon*. [En ligne]. (2006). <http://hepatoweb.com/congres/beaujon2006/hepatobeaujon2006/BEDOSSA.pdf> (page consultée le 07 septembre 2020)

Claude-Pierre Giudicelli, Jacques Hureau. « Le vocabulaire médical du XXIème siècle ». *Dictionnaire médical de l'Académie Nationale de Médecine*. [En ligne]. (2020). <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=clarification+> (page consultée le 07 septembre 2020)

5.2 Incidence, prévalence et facteurs de risque

L'incidence et la prévalence de la NAFLD ont augmenté de façon significative au cours du XX^{ème} siècle et tendent encore à croître pour les années à venir, principalement dans les pays occidentaux mais aussi dans les pays en développement. Cependant, en raison des variations liées aux différentes méthodes de diagnostic, il est compliqué d'estimer avec précision ces 2 paramètres. (Anti et al., 2019 ; Elsheikh et al., 2013).

Bien qu'il existe un manque de données concernant l'incidence de la NAFLD, la prévalence de la maladie dans la population adulte est évaluée entre 13,48 et 31,79 % en fonction de l'origine ethnique (Younossi et al., 2016). Des auteurs ont réalisé une méta-analyse regroupant plusieurs études avec évaluation de la prévalence par imagerie, par analyses sanguines ou par une combinaison des 2 (Younossi et al., 2016). Toutes les études utilisant des tests sanguins ont été exclues en raison de leur tendance à sous-estimer la prévalence de la maladie puisqu'un patient atteint de NAFLD peut avoir un taux normal de transaminases (Younossi et al., 2016). Une stratification en fonction de la région et de l'âge a également été réalisée (Younossi et al., 2016). En effectuant une moyenne des prévalences de la NAFLD des différentes régions, les auteurs ont montré que celle-ci est de 25,24 % dans la population adulte mondiale pour toutes les origines ethniques confondues et pour des patients ayant été diagnostiqués par imagerie (Chalasanani et al., 2018 ; Younossi et al., 2016).

Il a également été estimé que 7 à 30 % des personnes atteintes de cette maladie et ayant été diagnostiquées par une biopsie du foie volontaire ont développé une NASH, ce qui représente 1,5 à 6,45 % à l'échelle de la population. Dans ce cas, l'évaluation directe de la prévalence est impossible car la biopsie hépatique n'est pas réalisable chez l'ensemble des patients (cf. point 5.3.1). Les auteurs ont donc évalué la prévalence sur base d'une stratification en fonction des régions et d'une indication de biopsie. (Chalasanani et al., 2018 ; Younossi et al., 2016).

En outre, il faut noter que 9 % des patients présentant une NASH sont également atteints de fibrose avancée, ce qui augmente considérablement leur risque de développer une cirrhose pouvant mener au CHC. En effet, l'incidence annuelle du CHC est de 2,6 % chez les patients présentant une cirrhose suite à la NASH. En ce sens, le CHC représente une complication rare de la NAFLD mais le nombre de patients atteints de ce cancer continuera à croître au cours des prochaines années en raison d'une augmentation de la prévalence de la NAFLD et de la NASH. (Younossi et al., 2016).

Plusieurs facteurs augmentent le risque de développer une NAFLD. En effet, la méta-analyse brièvement expliquée ci-dessus a permis de montrer que la prévalence est plus élevée

au Moyen-Orient et en Amérique du Sud, qu'elle est plus faible en Afrique et qu'elle augmente avec l'âge. En outre, les auteurs ont pu remarquer dans les différentes études que l'augmentation de la prévalence de la NAFLD au cours des années allait de pair avec l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans le monde. Ils ont aussi relevé que dans l'ensemble des patients atteints de la maladie, un plus grand pourcentage d'entre eux présentait une obésité, un Smet ou un T2DM, ce qui prouve que ces éléments sont des facteurs associés au développement de la pathologie et de sa progression vers la NASH. (Chalasanani et al., 2018 ; EASL et al., 2016 ; Younossi et al., 2016).

Le tableau ci-dessous reprend les facteurs de risque principaux de cette maladie (Tableau 3).

Facteurs de risque	Prévalence NAFLD
Obésité (IMC + graisse viscérale)	> 95 % des patients obèses
Dyslipidémie (↑ TG et ↓ HDL)	50 % des patients atteints de dyslipidémie
Smet	↑ si nombre de critères du Smet est important
Syndrome des ovaires polykystiques	Maladie associée à l'obésité qui ↑ la prévalence
T2DM	33 à 66 % des patients diabétiques
Hygiène de vie	↑ si apport calorique élevé, alimentation riche en graisses saturées et en fructose ↑ si sédentarité
Age	↑ chez les personnes > 50 ans
Origine ethnique et génétique	Élevée chez les Américains hispaniques et au Moyen-Orient Faible chez les Africains → Rôle du polymorphisme du gène PNPLA-3

Tableau 3 : Principaux facteurs de risque de la NAFLD (Chalasanani et al., 2018 ; EASL et al., 2016)

T2DM = diabète sucré de type 2, HDL = lipoprotéines de haute densité, IMC = indice de masse corporelle, PNPLA-3 = protéine 3 contenant le domaine phospholipase type patatine, Smet = syndrome métabolique et TG = triglycérides.

5.3 Diagnostic

5.3.1 Méthodes de diagnostic

Le diagnostic de la NAFLD nécessite en premier lieu l'exclusion d'une stéatose due à une consommation abusive d'alcool, la stéatose hépatique alcoolique (AFLD) (Boursier, 2017 ; Chalasanani et al., 2018 ; EASL et al., 2016). En ce sens, il faut s'assurer que la consommation d'alcool du patient ne dépasse pas 14 verres par semaine chez la femme (< 20 g/jour) et 21 verres par semaine chez l'homme (< 30 g/jour) (EASL et al., 2016). Il faut tout de même noter qu'un patient possédant des facteurs de risque métaboliques (IR, Smet et obésité) peut développer une NAFLD avec une consommation modérée d'alcool. De plus, il faut vérifier l'absence des autres causes secondaires de stéatose, comme mentionnées dans la figure ci-dessous (Figure 2). (Anty et al., 2019 ; Boursier, 2017 ; Chalasanani et al., 2018).

Médicaments
- Corticostéroïdes
- Tamoxifène
- Inhibiteurs calciques
- Amiodarone
- Estrogènes
- Tétracyclines
- Anti-rétroviraux anti-VIH
Nutritionnelles/Chirurgicales
- Bypass Jéjuno-iléal
- Nutrition parentérale totale
- Jeune prolongé
- Malnutrition protéique
Maladies génétiques ou métaboliques
- Maladie de Wilson
- Hypo-bétalipoprotéïnémie
- Syndromes lipodystrophiques
- Maladie de Weber- Christian
- Maladie de Wolman
- Maladie de dépôt des esters de cholestérol
Toxines industrielles

Figure 2 : Causes secondaires de stéatose (Boursier, 2017).

La méthode de référence pour effectuer le diagnostic de la NAFLD est la biopsie hépatique (EASL et al., 2016). Celle-ci consiste à réaliser un prélèvement d'un fragment de foie à l'aide d'une fine aiguille pour détecter au microscope des lésions au niveau de l'organe ; il s'agit d'un diagnostic histologique. Cependant, en raison de son caractère invasif et douloureux, de certaines complications rares qu'elle peut entraîner (hématome, hémorragie à l'endroit du prélèvement et saignement des voies biliaires) et de la prévalence élevée de la maladie, cette technique ne peut pas être pratiquée chez tous les patients. (Boursier, 2017 ; Dehnavi et al., 2018).

Les taux sériques de certains biomarqueurs peuvent varier sans certifier la présence d'une pathologie hépatique. Par exemple, les patients atteints de NAFLD ont souvent un taux de ferritine élevé favorisant la progression de la maladie et qui n'indique pas pour autant une surcharge en fer. De même, des taux élevés en alanine aminotransférase (ALAT) et gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), 2 enzymes présentes dans de nombreux tissus notamment le foie, peuvent montrer une atteinte hépatique. Cependant, beaucoup de patients atteints de la NAFLD peuvent aussi présenter un taux normal en ALAT. Les taux de ces marqueurs sérologiques seuls ne sont donc pas suffisants pour poser un diagnostic. (Chalasanani et al., 2018).

Des méthodes non invasives basées sur des marqueurs sériques, des tests sanguins et l'imagerie ont donc été développées.

Pour diagnostiquer la stéatose, l'**index de stéatose** (FLI) est un index simple qui permet de détecter et de confirmer la stéatose mais aussi d'identifier les personnes plus à risque de développer une NAFLD (Dehnavi et al., 2018). Il est calculé à partir de paramètres biologiques facilement accessibles en routine tels que l'IMC, le tour de taille, le taux sérique

de TG et le taux sérique de GGT (Dehnavi et al., 2018 ; Saponaro et al., 2015). Un FLI inférieur à 30 permet d'exclure la stéatose alors qu'un FLI supérieur à 60 indique la présence d'une stéatose (Dehnavi et al., 2018 ; Saponaro et al., 2015). En termes d'**imagerie**, la spectroscopie du proton par résonance magnétique (¹H-SRM) constitue la méthode de référence mais, étant donné son coût élevé et le temps qu'elle nécessite, la méthode recommandée en première intention est une échographie radiologique basée sur les ultrasons (EASL et al., 2016). En effet, elle donne une appréciation de la structure du foie et montre les lésions hépatiques. Ses avantages résident dans son caractère non invasif, l'absence de radiation mais aussi son accessibilité et son faible coût (EASL et al., 2016 ; Jennison et al., 2019).

D'autres méthodes non invasives de diagnostic permettent d'identifier les patients qui présentent un faible risque de fibrose avancée et de cirrhose (cf. point 5.3.2) (EASL et al., 2016). Il est effectivement primordial de détecter une éventuelle fibrose puisqu'elle constitue le facteur de pronostic le plus important de la maladie (EASL et al., 2016).

Les **tests sanguins** sont classés en 2 groupes : les tests simples et spécialisés. Les tests sanguins simples comprennent le score de fibrose de la NAFLD (NFS) et l'index fibrose-4 (Fib-4 index). Des scores sont établis à partir de différents paramètres facilement accessibles en routine. En effet, le NFS est calculé grâce à 7 variables (âge, IMC, ALAT et aspartate aminotransférase ASAT, hyperglycémie, plaquettes et albumine) (Saponaro et al., 2015). Un NFS inférieur à - 1,455 permet d'exclure le stade de fibrose avancée F3/F4 alors qu'un score supérieur à 0,676 le confirme (Figure 3, p 14). Le Fib-4 index est quant à lui calculé sur base de 4 variables (âge, ASAT, ALAT et plaquettes) (Saponaro et al., 2015). Un Fib-4 index inférieur à 1,30 permet d'exclure le stade de fibrose avancée F3/F4 alors qu'un score supérieur à 2,67 le confirme (Figure 3, p 14). Ces tests sont donc recommandés en première intention pour les populations à risque (Boursier, 2017 ; Saponaro et al., 2015). Les tests sanguins spécialisés offrent une meilleure valeur diagnostic et comprennent le Fibrotest (score calculé via des marqueurs sériques comme la GGT, la bilirubine totale, l' α 2-macroglobuline, l'Haptoglobine et l'apolipoprotéine A1), le Fibromètre (score calculé via des marqueurs sériques comme le glucose, les taux sériques en ALAT et ASAT, le taux de ferritine, les plaquettes, le poids et l'âge), l'hépascore (score calculé via des marqueurs sériques comme la GGT, l'acide hyaluronique, la bilirubine totale et l' α 2-macroglobuline) et le test sur l'augmentation de la fibrose hépatique (ELF test). L'ELF test est basé sur un algorithme qui regroupe la mesure de 3 marqueurs sériques intervenant dans le processus de fibrogenèse et de remodelage de la matrice extracellulaire (acide hyaluronique, propeptide amino-terminal du procollagène de type III, inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 1) et permet de générer un score donnant une

indication sur la gravité de la fibrose. (Boursier, 2017 ; Jennison et al., 2019 ; Saponaro et al., 2015).

L'**élastographie impulsionnelle** (Fibroscan) est une technique qui permet de mesurer le durcissement du foie via la propagation d'une onde de faible amplitude à travers cet organe et fournit des informations sur la rigidité du foie, l'inflammation et la graisse hépatiques (Jennison et al, 2019). Un groupe de recherche travaille actuellement sur le développement d'un nouvel outil d'élastographie 3D basé sur l'envoi d'une onde sonore dans plusieurs directions. Cela permettrait de récolter des informations sur l'organe entier et ainsi de diagnostiquer la maladie.

L'**élastographie par résonance magnétique** (MRE) est une autre technique de diagnostic visant à identifier la fibrose hépatique de l'organe entier en utilisant une image produite par résonance magnétique (IRM). (Breakthroughs.com, 2020 ; Jennison et al, 2019).

L'association d'un test sanguin et du Fibroscan permet d'augmenter la précision du diagnostic et limite ainsi le taux de confirmation par biopsie hépatique (Boursier, 2017).

En ce qui concerne la **NASH**, le taux de transaminase n'ayant pas une bonne valeur prédictive de l'évolution de la maladie, la **biopsie hépatique** reste la méthode de référence pour identifier la fibrose et l'inflammation (EASL et al., 2016). De plus, seule une biopsie permet de distinguer la NASH de la NAFL (Tableaux 4 et 5) (EASL et al., 2016).

Niveau de preuve			Force de la preuve		
A	Elevé	« Il est peu probable que cette conclusion soit fortement affectée par les conclusions d'études futures » (EASL.eu, 2016)	1	Forte	« Les facteurs influençant la force de la recommandation incluent la qualité de la preuve, les résultats présumés importants pour le patient et le coût » (EASL.eu, 2016)
			2	Faible	« Variabilité en termes de préférences ou de valeurs, ou plus grande incertitude : une recommandation faible est probablement justifiée. Une recommandation est faite avec moins de certitude ; coûts élevés ou moins de ressources » (EASL.eu, 2016)

Tableau 4 : Niveau de preuve et force de la preuve utilisés pour les recommandations (EASL et al., 2016).

Recommandations	
« L'échographie est l'examen radiologique de première intention à visée diagnostique de la NAFLD et apporte des informations diagnostiques supplémentaires » (EASL.eu, 2016)	A1
« Les biomarqueurs et les scores de fibrose ainsi que l'élastographie impulsionnelle sont des procédures non invasives acceptables pour identifier les patients à faible risque de fibrose avancée/cirrhose » (EASL.eu, 2016)	A2
« Le diagnostic de la NASH est posé par la biopsie hépatique montrant une stéatose, une ballonnisation hépatocytaire et une inflammation lobulaire » (EASL.eu, 2016)	A1

Tableau 5 : Recommandations pour le diagnostic de la NAFLD (EASL et al., 2016).

5.3.2 Algorithme et suivi des patients

Un algorithme a été établi afin de faciliter le diagnostic des patients (Figure 3). Lorsqu'un patient est atteint d'un trouble métabolique (IR, Smet, obésité), le suivi est obligatoire. En outre, il faut déterminer si le patient présente ou non une fibrose associée. Il existe alors différents stades de fibrose en fonction de la localisation des lésions et de leur gravité (Tableau 6). (Boursier, 2017 ; EASL et al., 2016).

L'algorithme propose donc la réalisation des scores de fibrose (NFS et Fib-4 index) pour l'exclusion du stade F3 de fibrose. En fonction du stade de la maladie et du score obtenu, le risque est considéré comme étant faible, intermédiaire ou élevé (Tableau 7). Grâce à cela, il est plus aisé de choisir la méthode de diagnostic et la fréquence du suivi des patients. (Boursier, 2017 ; EASL et al., 2016).

Stade de la maladie	Fréquence du suivi
Patients présentant une NAFL sans facteurs de risque	Tous les 2 à 3 ans
Patients présentant une NASH	Tous les ans
Diagnostic du CHC	Tous les 6 mois

Tableau 6 : Fréquence du suivi en fonction du stade de la maladie (Boursier, 2017 ; EASL et al., 2016).
NAFL = stéatose simple, NASH = stéatohépatite non alcoolique et CHC = carcinome hépatocellulaire.

Valeur du risque	Méthode de diagnostic
Faible	Score de fibrose tous les 2 ans
Intermédiaire	Tests sanguins spécialisés + VCTE/MRE
Elevé	Biopsie hépatique

Tableau 7 : Méthode de diagnostic de choix en fonction du risque (Boursier, 2017 ; EASL et al., 2016).
MRE = élastographie par résonance magnétique et VCTE = élastographie impulsionnelle à vibrations contrôlées.

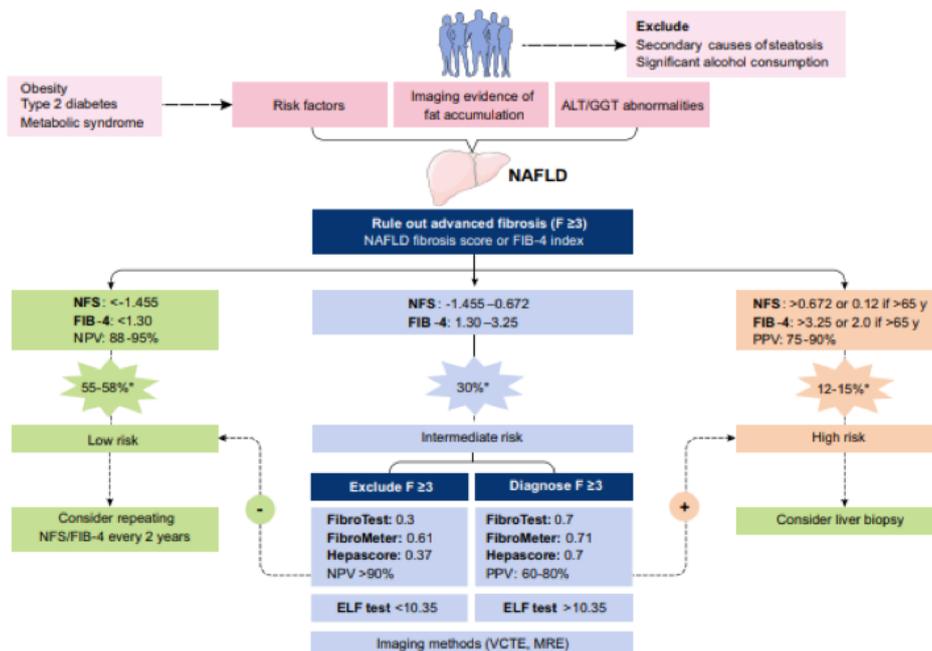


Figure 3 : Algorithme pour le diagnostic de la NAFLD (EASL.eu, 2016).

5.4 Pathogenèse

5.4.1 Accumulation des triglycérides dans le foie

Complexe et encore mal connue, la pathogenèse de la NAFLD fait intervenir plusieurs voies métaboliques différentes et serait le résultat de « multiples coups »² (Figure 4, p 19) (Kupčová et al., 2019 ; Pappachan et al., 2017). Comme précisé ci-dessus, la maladie est caractérisée par une accumulation ectopique de graisses. Cela engendre alors des phénomènes d'IR, de stress oxydatif, d'inflammation et de fibrose et mène finalement à la progression de la maladie vers la NASH (Anty et al., 2019 ; Elsheikh et al., 2013).

Lors d'un repas trop riche en graisses ou de la consommation abusive de boissons à base de fructose, il y a un stockage des acides gras sous forme de TG dans le tissu adipeux, essentiellement sous-cutané (Anty et al., 2019 ; EASL et al., 2016). Dans des conditions physiologiques normales, l'insuline est une hormone dont les rôles sont l'absorption du glucose en postprandial, l'estérification des acides gras libres (AGL) dans les adipocytes et la diminution de l'activité de la lipase hépatique hormonosensible (Elsheikh et al., 2013). En cas d'IR, l'augmentation de l'activité de la lipase hépatique permet l'augmentation de la lipolyse des TG du tissu adipeux en AGL ensuite relargués dans la circulation sanguine (Anty et al., 2019 ; Elsheikh et al., 2013). Il en résulte donc une élévation du taux d'AGL dans la circulation veineuse systémique (AGL provenant du tissu adipeux sous cutané) et dans la circulation portale (AGL provenant du tissu adipeux viscéral), ce qui entraîne leur captation par le foie, le pancréas, les muscles, le cœur et les reins sous forme de gouttelettes lipidiques, d'où le terme « accumulation ectopique ». (Anty et al., 2019 ; Elsheikh et al., 2013 ; Van de Wier et al., 2017).

La lipogenèse hépatique est la voie métabolique qui permet de synthétiser des AGL à partir du fructose via la protéine de liaison de l'élément régulateur des stérols (SREBP-1c) et la protéine de liaison aux éléments sensibles aux glucides (ChREBP) (Robichon et al., 2008). Une lipogenèse hépatique élevée engendre l'accumulation des AGL sous forme de TG dans le foie. Cette accumulation de TG dans le foie qu'on appelle la stéatose simple rend les cellules hépatiques propices aux lésions cellulaires et aux phénomènes d'inflammation, de nécrose, de fibrose et de cirrhose (Elsheikh et al., 2013 ; Kupčová et al., 2019 ; Van de Wier et al., 2017). En effet, la quantité d'AGL qui n'est pas stockée sous forme de TG dans les gouttelettes

² « Multiples coups » provient de l'anglais « multiple hits theory », une théorie selon laquelle une cellule unique doit recevoir une série d'événements métaboliques pour mener au développement de la maladie.

Source : Kupčová, Viera, Michaela Fedelešová, Jozef Bulas, Petra Kozmonová, et Ladislav Turecký. « Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16, n° 19 (2019): 3570.

lipidiques subit la β -oxydation afin de fournir de l'énergie. Ce phénomène se déroule principalement dans les mitochondries et, lorsqu'il est trop important (lors d'un dysfonctionnement mitochondrial), mène à la formation de radicaux libres et donc d'un stress oxydatif qui entraîne une inhibition de la β -oxydation. Par ailleurs, l'accumulation des AGL dans les hépatocytes stéatosés induit une apoptose en générant un stress accru de certains organites tels que les mitochondries ou les lysosomes (Elsheikh et al., 2013). Cela est rendu possible grâce à la capacité des AGL à activer en suffisance certaines voies intracellulaires (induction de Bim, la protéine pro-apoptotique Bax, le récepteur toll like TLR4, ...) afin de favoriser la perméabilisation mitochondriale et lysosomale, le stress oxydatif, l'expression de gènes inflammatoires et l'apoptose des hépatocytes (Elsheikh et al., 2013). Ce phénomène appelé « l'hypotoxicité de la lipotoxicité » est l'un des moteurs de la progression de la maladie mais également l'une des cibles pour son traitement. (Anty et al., 2019 ; Elsheikh et al., 2013 ; George et al., 2018 ; Kupčová et al., 2019).

Tous ces éléments favorisent donc la fibrogenèse et la progression de la maladie vers la NASH. En effet, l'activation des macrophages résidents du foie par des cristaux de cholestérol, les cellules de Kupffer, permet l'activation des cellules stellaires (Kupčová et al., 2019 ; Saponaro et al., 2015). Ces dernières sont aussi activées par les ROS produits au cours de la NAFLD. Il existe également un phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse, c'est-à-dire la capacité de certaines cellules à se transformer en d'autres cellules afin d'en acquérir les fonctions ; c'est le cas des cellules épithéliales biliaires qui peuvent se transformer en cellules stellaires. Ces dernières permettent d'augmenter la synthèse de collagène pour aboutir au développement de la fibrose hépatique, puis au développement de la cirrhose. (Anty et al., 2019 ; Farzanegi et al., 2016 ; Kupčová et al., 2019 ; Saponaro et al., 2015 ; Van de Wier et al., 2017).

Enfin, l'activation des cellules progénitrices favorise quant à elle l'évolution de la maladie vers le CHC (Kupčová et al., 2019).

5.4.2 Microbiote intestinal

Le microbiote intestinal joue également un rôle important dans le développement de la NAFLD (Anty et al., 2019 ; Kupčová et al., 2019 ; Pappachan et al., 2017 ; Saponaro et al., 2015).

En effet, les repas riches en graisses et la consommation excessive de boissons riches en fructose entraînent une dysbiose³ du microbiote intestinal augmentant la perméabilité de la membrane intestinale (Anty et al., 2019). Cela favorise le passage des bactéries de l'intestin et la libération dans la circulation portale de modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMPs) dont le lipopolysaccharide (LPS), produit par des bactéries à gram négatif. Cet élément participe à l'activation de récepteurs membranaires spécifiques, les TLR4 qui activent les macrophages hépatiques. La libération de cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines (IL-6 et IL-12) et le facteur de nécrose tumoral α (TNF- α) par ces macrophages engendre ainsi une réaction inflammatoire. (Anty et al., 2019 ; Kupčová et al, 2019 ; Saponaro et al. 2015).

Par ailleurs, la dysbiose altère une autre fonction métabolique des bactéries de la flore intestinale, à savoir leur capacité à produire des acides gras à chaîne courte (acétate, propionate et butyrate) à partir des fibres alimentaires. Des dommages liés à la diminution de cette production apparaissent donc, comme l'augmentation de la glycémie, l'IR, l'inflammation mais également une diminution de la production de l'hormone protectrice peptide 1 de type glucagon (GLP-1). (Giudicelli et al., 2020 ; Saponaro et al., 2015).

Enfin, les bactéries de la flore intestinale exercent un rôle au niveau des acides biliaires⁴. En ce sens, elles interviennent dans la métabolisation des acides biliaires primaires non réabsorbés en acides biliaires secondaires. Normalement, les acides biliaires primaires suivent un cycle entéro-hépatique, c'est-à-dire qu'après réabsorption dans la veine porte, ils sont à nouveau captés par le foie afin d'exercer leurs fonctions dans le tractus digestif (Giudicelli et al., 2020). En effet, les acides biliaires permettent la solubilisation des lipides alimentaires et des vitamines liposolubles sous forme de micelles ainsi que leur digestion et leur absorption (Giudicelli et al., 2020). Cependant, une petite quantité de ces acides biliaires reste dans le sang et a la capacité de perturber l'activité de différents récepteurs : le récepteur 5 couplé aux protéines G (TGR5) impliqué dans le métabolisme des glucides et le récepteur X aux farnésoïdes (FXR) impliqué dans le métabolisme des lipides et le transport des acides

³ La dysbiose est un terme désignant une modification durable de la flore bactérienne présente dans et sur le corps d'un organisme.

Source : Anty, Rodolphe, et Philippe Gual. « Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques ». *La Presse Médicale* 48, n° 12 (2019) : 1468-83.

⁴ Les acides biliaires sont des molécules de structure stéroïdienne produites dans le foie. On distingue d'une part les acides biliaires primaires, c'est-à-dire ceux qui sont biosynthétisés dans les hépatocytes, conjugués par un lien amide à des acides aminés et sécrétés par un transport actif dans les canalicules. D'autre part, il y a les acides biliaires secondaires qui proviennent d'une déconjugaison et d'une déhydroxylation des acides biliaires primaires non réabsorbés par les bactéries coliques.

Source : Claude-Pierre Giudicelli, Jacques Hureau. « Le vocabulaire médical du XXIème siècle ». *Dictionnaire médical de l'Académie Nationale de Médecine*. [En ligne]. (2020). <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=clarification+> (page consultée le 07 septembre 2020)

biliaires (Anty et al., 2019). Une altération du métabolisme et de la composition des acides biliaires crée donc des dommages favorisant le développement de la NAFLD. (Anty et al., 2019 ; Giudicelli et al., 2020).

5.4.3 Facteurs génétiques

Il existe une relation entre les facteurs génétiques et le développement de la NAFLD (Anti et al., 2019 ; Chalasani et al., 2018). En effet, l'origine ethnique est l'une des causes principales de l'accumulation des graisses au niveau hépatique (Anti et al., 2019 ; Chalasani et al., 2018). L'un des gènes le plus décrit est le gène PNPLA-3 et son variant PNPLA-3 I148M qui comprend le remplacement d'une isoleucine par une méthionine au niveau de l'acide aminé 148 (Anty et al. 2019 ; Basu Ray., 2019 ; Chalasani et al., 2018). Le gène PNPLA-3 code pour une protéine à activité estérase des TG et des rétinyl-esters (Basu Ray et al., 2019). Celle-ci s'accumule dans les gouttelettes lipidiques et se retrouve fréquemment chez les Hispaniques et plus faiblement chez les Africains (Basu Ray et al., 2019). Cela coïncide donc bien avec la prévalence de la maladie, beaucoup plus élevée chez les Hispaniques. Cette protéine patatine est fortement exprimée dans le foie et dans la rétine alors que le gène est régulé par des facteurs nutritionnels (Basu Ray et al., 2019). En ce qui concerne le variant I148M, son activité estérase de lipide (lipase) serait altérée, ce qui induirait une diminution de l'hydrolyse des TG et donc une séquestration des graisses dans les hépatocytes et dans les cellules stellaires avec une augmentation de la taille des gouttelettes favorable au développement de la maladie (Anti et al., 2019 ; BasuRay, 2019). Il faut également noter que ce variant n'est pas associé à des changements de sensibilité à l'insuline (BasuRay, 2019).

5.4.4 Implications physiopathologiques de la NASH par rapport à la NAFL

Par rapport à la NAFL caractérisée par des gouttelettes lipidiques visibles au microscope, la NASH présente quant à elle certaines lésions qui marquent l'inflammation et la souffrance des hépatocytes. En effet, elle est tout d'abord caractérisée par une ballonnisation hépatocytaire correspondant à l'augmentation de la taille des hépatocytes et leur clarification comme expliqué ci-dessus (cf. point 5.1.2). Elle présente également un infiltrat inflammatoire comprenant des cellules inflammatoires mononuclées (lymphocytes ou macrophages) et des neutrophiles. Enfin, elle est caractérisée par une nécrose focale des hépatocytes. (Bedossa, 2006 ; Elsheikh et al., 2013).

En outre, la NASH est marquée par la fibrose et ses différents stades : le stade F1 est défini par la présence d'une fibrose dans la région péri-sinusoïdale ou portale/péri-portale du foie ; le stade F2 est caractérisé par la présence d'une fibrose dans les régions péri-sinusoïdale et portale/péri-portale du foie ; le stade F3 est désigné comme étant septa fibreux ; le stade F4 correspond à la cirrhose. La fibrose hépatique avancée est alors qualifiée par les stades F3/F4. (Bedossa, 2006 ; Boursier, 2017).

Tous ces éléments entraînent des lésions progressives des hépatocytes comme une peroxydation lipidique accrue en présence d'un stress oxydatif, un déséquilibre des cytokines intensifiant le milieu inflammatoire et une augmentation de l'IR suite à des perturbations du métabolisme des graisses (Elsheikh et al., 2013).

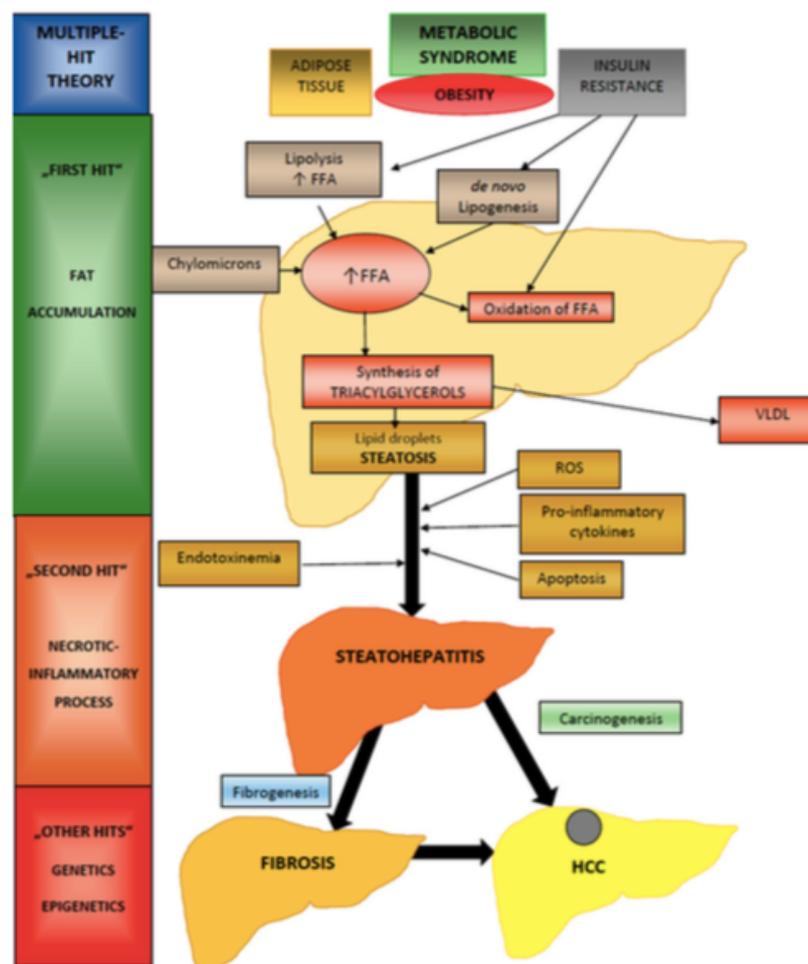


Figure 4 : Pathogenèse de la NAFLD (Kupčová et al, 2019).

5.5 Complications

La NAFLD est une maladie multisystémique à progression lente, ce qui signifie qu'elle peut aboutir à maintes complications hépatiques mais aussi extrahépatiques (Anty et al., 2019 ; Pappachan et al., 2017).

La première complication hépatique à relever est l'évolution de la maladie vers la NASH. Il n'a pas encore été clairement identifié pourquoi un certain nombre de patients seulement développe une NASH, mais l'environnement et la génétique seraient 2 facteurs impliqués dans cette évolution (Elsheikh et al., 2013 ; Pappachan et al., 2017).

Le CHC est une autre complication hépatique liée à la NAFLD. Dans ce cas, la probabilité de développer un CHC est plus élevée chez les patients atteints de NASH avec cirrhose que chez les patients présentant une NAFL (EASL et al., 2016). L'augmentation de la prévalence du CHC pourrait être liée à la génétique, notamment au variant I148M du gène PNPLA-3 (EASL et al., 2016). Il représente également une cause de mortalité importante chez les patients atteints de la NAFLD (EASL et al., 2016).

Les complications extrahépatiques les plus graves de la NAFLD correspondent aux MCV. En effet, la présence d'une NAFLD augmente la prévalence des MCV et les MCV sont d'ailleurs la première cause de mortalité chez ces patients. Il est donc primordial de réaliser un diagnostic de la NAFLD chez tout patient ayant des antécédents cardiovasculaires (EASL et al., 2016). Ceci peut se justifier par l'accumulation ectopique des graisses au niveau du myocarde, ce qui entraînerait une dérégulation du fonctionnement du cœur. De plus, en raison de l'IR du tissu adipeux qui augmente le taux d'AGL dans le sang, il peut y avoir une sécrétion de lipoprotéines de très faible densité (VLDL) qui se déchargent des TG pour former les lipoprotéines de faible densité (LDL) ; il y a donc une augmentation des LDL ainsi qu'une diminution des HDL. Les LDL sont des lipoprotéines contenant une grande proportion de cholestérol et se logeant dans l'espace sous-endothélial. Cela rend leur oxydation plus facile par la grande quantité de ROS générée durant la NAFLD et favorise la transformation des macrophages en cellules spumeuses responsables de la première étape dans la formation de la plaque d'athérome. De la même façon, via une accumulation ectopique de graisses au niveau des reins, les maladies rénales chroniques (MRC) sont aussi à compter parmi les principales complications de la NAFLD. Il faut également noter que les cancers extrahépatiques font partie des trois premières causes de mortalité chez un patient présentant une NAFLD. (Farzanegi et al., 2019 ; Oza et al., 2018 ; Saponaro et al., 2015).

De plus, cette maladie est associée à un risque plus important de développer un T2DM, c'est pourquoi il est obligatoire de dépister le diabète chez un patient atteint de la maladie (EASL et al., 2016). Inversement, un patient diabétique de type 2 peut plus facilement développer une NAFLD en lien avec la présence de l'IR (EASL et al., 2016).

De manière générale, le développement d'une NAFLD augmente donc la mortalité cardiovasculaire ainsi que la mortalité liée au foie.

5.6 Prise en charge

La base de la prise en charge de la NAFLD repose sur 2 éléments phares. D'une part, l'adoption d'un régime alimentaire approprié (EASL et al., 2016 ; Pappachan et al., 2018). En effet, il est conseillé de promouvoir une alimentation avec des restrictions énergétiques, c'est-à-dire l'éviction des repas riches en graisses, ainsi qu'une élimination des aliments favorables au développement de la maladie tels que les aliments riches en fructose. D'autre part, la pratique d'une activité physique régulière (EASL et al., 2016 ; Pappachan et al., 2018). Lors d'un exercice physique, les fibres musculaires produisent un ensemble de molécules solubles appelées myokines (Elsheikh et al., 2013). Parmi celles-ci, l'irisine est la plus étudiée puisqu'il a été démontré qu'une augmentation du taux d'irisine est associée à l'initiation de la thermogenèse avec une amélioration des troubles métaboliques. De plus, l'activité physique permet une diminution de l'inflammation (Farzanegi et al., 2019). Il est bon de noter que la combinaison de la modification du régime alimentaire et de l'augmentation de l'activité physique serait plus efficace. (EASL et al., 2016 ; Elsheikh et al., 2013 ; Pappachan et al., 2017).

Les traitements utilisés dans la prise en charge de la NAFLD visent à améliorer la stéatose et à prévenir la progression de la maladie vers la NASH (Pappachan et al., 2017). Cependant, il faut garder en vue tous les effets secondaires liés à ces différentes thérapies (Pappachan et al., 2017). Voici un tableau reprenant les différentes molécules utilisées, leur niveau de preuve et leurs effets bénéfiques (Tableau 8).

Molécules	Preuves sur l'efficacité	Effets bénéfiques
Thiazolidinediones dont Pioglitazone (= agonistes PPAR- γ)	<u>Essais cliniques</u> : preuves d'efficacité modérée montrant une amélioration des paramètres hépatiques histologiques SAUF fibrose → L'étude PIVENS (ERC), a montré que la Pioglitazone permet une régression de la NASH par rapport au placebo	Amélioration de la sensibilité hépatique à l'insuline, inhibition de la lipogenèse → Intéressant chez les patients T2DM
Incrétinomimétiques dont Liraglutide (= analogues du GLP-1)	<u>Essais cliniques</u> : données montrant un effet favorable sur les enzymes hépatiques (réduction du taux de transaminases) → Une étude pilote (ERC en double aveugle) a montré une régression histologique de la NASH sans aggravation de la fibrose	Action sur l'interaction glucose-insuline et augmentation de la sécrétion d'insuline liée au repas → Intéressant chez les patients T2DM, en surpoids ou obèses

<p>Statines (= hypo-cholestérolémiants)</p>	<p><u>Essais cliniques</u> : amélioration des enzymes hépatiques (aminotransférases), de la graisse hépatique, et amélioration de la NASH → Preuve d'efficacité par biopsie MAIS les statines n'ont pas été suffisamment évaluées. Les études (ERC) sont de petite taille, il y a un risque élevé de biais et un manque d'essais bien conçus</p>	<p>Réduction de la stéatose hépatique et inhibition de la progression de la stéatose vers la NASH → Intéressant chez les patients avec risque cardiovasculaire élevé pour traiter l'hyperlipidémie associée à la NAFLD ou pour traiter la NASH elle-même</p>
<p>Acide obétiholique (= agoniste FXR)</p>	<p><u>Essais cliniques</u> : effets sur la gestion de la NAFLD → L'étude FLINT de phase IIb (ERC multicentrique) a montré une amélioration de toutes les lésions de la NASH</p>	<p>Amélioration de l'IR et amélioration de la NASH en termes d'inflammation, de ballonisation ET de fibrose</p>
<p>Vitamine E (= antioxydant)</p>	<p><u>Essais cliniques</u> : amélioration significative de la NASH chez les patients non diabétiques MAIS pas d'évaluation approfondie chez les patients diabétiques → Une ERC a montré une association entre la réduction du taux sérique de l'ALAT et l'amélioration histologique</p>	<p>Amélioration de la stéatose, de l'inflammation et de la ballonisation et régression de la NASH → Le plus efficace chez les patients non T2DM et peut être administrée chez les patients NASH en stade non cirrhotique</p>
<p>Acides gras polyinsaturés dont omégas 3</p>	<p><u>Essais cliniques</u> : preuves contradictoires quant aux effets des acides gras polyinsaturés → Une étude de petite taille (ERC) a montré la réduction de la quantité en graisses du foie MAIS d'autres études (ERC) ont montré des effets négatifs quant à l'amélioration des paramètres histologiques</p>	<p>Diminution du taux de lipides dans le foie et dans le sang</p>

Tableau 8 : Molécules utilisées pour la prise en charge de la NAFLD (Boursier, 2017 ; EASL et al., 2016 ; Elsheikh et al., 2013 ; Pappachan et al., 2017).

ALAT = alanine aminotransférase, T2DM = diabète sucré de type 2, ERC = étude contrôlée randomisée, FXR = récepteur X aux farnésoïdes, GLP-1 = peptide 1 de type glucagon, IR = insulino-résistance, NAFLD = stéatose hépatique non alcoolique, NASH = stéatohépatite non alcoolique, PPAR- γ = récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxyosomes.

La chirurgie bariatrique peut quant à elle être utilisée chez les patients pour lesquels les modifications des habitudes de vie et les traitements médicamenteux sont inefficaces mais également chez les patients ayant un IMC \geq à 40 kg/m² (obésité morbide) ou un IMC \geq à 35 kg/m² avec au moins une comorbidité. Elle consiste à diminuer la taille du tube digestif pour limiter la résorption des aliments et de ce fait favoriser la perte de poids et prévenir le

développement de complications métaboliques (Giudicelli et al., 2020). Plusieurs données montrent une réduction de la nécrose et de l'inflammation de la maladie ainsi qu'une amélioration de la fibrose. Il est tout de même nécessaire de garder à l'esprit les complications que cette chirurgie peut entraîner (complications chirurgicales comme des fistules, des hémorragies ou une sténose et complications médicales comme des déficits nutritionnels, vitaminiques et en oligoéléments pouvant induire des complications neurologiques sévères, des hypoglycémies fonctionnelles, une lithiase biliaire et une néphrolithiase) (Giudicelli et al., 2020). (EASL et al, 2016 ; Elsheikh et al., 2013 ; Giudicelli et al., 2020 ; Pappachan et al., 2017).

Enfin, la transplantation hépatique représente l'option principale de traitement chez des patients atteints d'une NASH en stade terminal (EASL et al., 2016 ; Pappachan et al., 2017). La NALFD avec cirrhose fait notamment partie des principales pathologies nécessitant une transplantation hépatique (EASL et al., 2016).

6. MOLÉCULES D'ORIGINE NATURELLE

6.1 Quelles cibles ?

Bien que la physiopathologie de la NAFLD soit complexe, 3 cibles liées les unes aux autres semblent jouer un rôle déterminant dans le développement de la maladie et sa progression vers la NASH ; il s'agit du stress oxydatif, de l'inflammation cellulaire et de l'insulinorésistance (Figure 6, p 29). Ce sont donc ces 3 cibles qui seront exploitées dans la suite de ce manuscrit.

6.1.1 Stress oxydatif

Le stress oxydatif représente un processus crucial dans le développement de la NAFLD (Van de Wier et al., 2017). Il correspond à un déséquilibre existant entre la production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les antioxydants des cellules, menant à une défaillance de leurs fonctions et finalement à leur apoptose. Le stress oxydatif est également dû à la libération de cytokines pro-inflammatoires par le tissu adipeux (Bhatti et al., 2016 ; Chen et al., 2016 ; Van de Wier et al., 2017). Les ROS sont, quant à eux, des composés instables et très réactifs produits par tous les organismes vivants au cours du métabolisme intracellulaire normal (β -oxydation des AGL dans les mitochondries et les lysosomes et métabolisme des AGL par les cytochromes P450 2E1 et 4A) et qui exercent un rôle physiologique important à faible concentration (acteurs des voies de signalisation cellulaire). Cependant, lorsqu'ils sont produits à plus forte concentration, ils peuvent réagir avec les composants cellulaires, notamment les

lipides, les protéines et l'ADN. (Bhatti et al., 2016 ; Farzanegi et al., 2019 ; Van de Wier et al., 2017).

Dans le cadre de la NAFLD, le dysfonctionnement des mitochondries du foie est induit par la production excessive de ROS qui favorisent la peroxydation lipidique et inhibent la β -oxydation des acides gras. Cela participe à l'accumulation de TG dans le foie et au développement de l'IR. De plus, la NAFLD se traduit par une diminution des antioxydants intracellulaires, qui sont normalement l'un des mécanismes de défense permettant de lutter contre la production de ROS. C'est notamment la surproduction de ROS qui est à l'origine de la baisse d'antioxydants en épuisant les taux sériques en glutathion réduit (GSH) et en inhibant les enzymes antioxydantes. En effet, cette pathologie s'accompagne d'une diminution du taux sérique de GSH, un antioxydant non enzymatique qui joue un rôle clé pour piéger les radicaux libres et pour le fonctionnement de certaines enzymes antioxydantes comme la glutathion-S-transférase (GST) ou la glutathion peroxydase (GPX). Elle présente également une réduction de l'activité de la catalase (CAT) et de la superoxyde dismutase (SOD). La diminution des taux d'antioxydants a d'ailleurs été mise en évidence dans la NASH et semble être corrélée avec la gravité de la maladie (Van de Wier et al., 2017). Il faut également noter qu'un taux hépatique élevé en fer a été mis en évidence chez les patients atteints de la NAFLD et que le fer est capable d'augmenter le stress oxydatif, notamment par sa capacité à produire des radicaux hydroxyles via la réaction de Fenton. (Bhatti et al., 2016 ; Farzanegi et al., 2019 ; Van de Wier et al., 2017). La surproduction de ROS, la diminution de certains antioxydants et l'inflammation justifient donc la présence d'un stress oxydatif qui favorise l'aggravation des lésions aux hépatocytes et la progression de la NAFL vers la NASH, le développement de la fibrose et l'apoptose (Farzanegi et al., 2019 ; Van de Wier et al., 2017).

L'usage de composés d'origine naturelle dans la prise en charge de la NAFLD permettrait ainsi de diminuer le stress oxydatif, d'éviter la réaction inflammatoire qui s'en suit et d'exercer un effet préventif sur la stéatose hépatique en limitant sa progression vers la NASH. La diminution du stress oxydatif peut se faire par 2 mécanismes principaux différents : d'une part en réduisant la production des radicaux libres, et d'autre part en restaurant le statut en antioxydants des hépatocytes, notamment en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes. (Farzanegi et al., 2019 ; Van de Wier et al., 2017).

Certains composés d'origine naturelle sont capables de **piéger les radicaux libres**. En effet, la molécule naturelle est oxydée par le radical libre pour donner un radical moins réactif et plus stable (Van de Wier et al., 2017). Dans la NAFLD, les radicaux libres produits peuvent être éliminés par des composés de type flavonoïde afin de réduire le stress oxydatif (Van de Wier

et al., 2017). La capacité des flavonoïdes (Figure 5) à piéger les radicaux libres dépend de la présence de plusieurs structures dont le principal déterminant de cette activité est la structure dihydroxy du cycle B. En effet, les groupements hydroxyles du cycles B donnent l'hydrogène et 1 électron aux radicaux hydroxyle, peroxyde et peroxyne afin de les stabiliser en donnant naissance à un radical flavonoïde. L'oxydation du flavonoïde par le radical se fait au niveau du cathéchol du cycle B pour générer un radical ortho-semiquinone assez stable. De plus, la présence de l'hydroxyle en position 3 rendant la structure plane et la conjugaison des cycles aromatiques est importante. Ceci permet la délocalisation des électrons π et l'augmentation de la stabilité du radical flavonoïde. Enfin, la double liaison en $C_2=C_3$ conjuguée à la fonction oxo en position 4 joue un rôle déterminant puisqu'elle renforce l'effet antioxydant. (Heim et al., 2002).

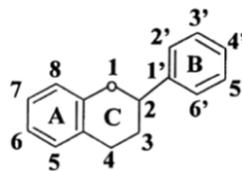


Figure 5 : Structure d'un flavonoïde et numérotation des cycles et des carbonnes (Heim et al., 2002)

Le renforcement de la défense antioxydante endogène est due à l'**induction de diverses enzymes antioxydantes**, notamment la SOD et la CAT qui permettent d'éviter les effets néfastes du peroxyde d'hydrogène au niveau des cellules. En effet, certains composés d'origine naturelle peuvent **stimuler le facteur nucléaire érythroïde dérivé 2 (nrf2)** qui est un facteur de transcription capable de se fixer aux éléments de réponse antioxydante afin d'activer la transcription de gènes codant pour des enzymes antioxydantes. Le renforcement de la défense antioxydante peut donc être bénéfique chez les patients atteints de la NAFLD. (Farzanegi et al., 2019 ; Van de Wier et al., 2017).

6.1.2 Inflammation cellulaire

L'inflammation des cellules hépatiques est un autre évènement clé dans la progression de la NAFLD. Le développement des adipocytes est à l'origine d'une augmentation de l'infiltration des hépatocytes par des cellules du système immunitaire, les macrophages. Les macrophages à polarisation M1 sécrètent dans le foie des protéines telles que les IL-6, les IL-12 ou le TNF- α qui mènent à une phase inflammatoire chronique locale. De plus, une diminution du taux en IL-10, des cytokines anti-inflammatoires, aboutit à une augmentation de l'inflammation. Il faut noter que cette inflammation favorise également le développement de l'IR du tissu adipeux. En outre, une IR du tissu adipeux engendre la réduction du taux sérique

d'adiponectine, une adipokine qui augmente la sensibilité à l'insuline et diminue l'inflammation. Cela mène donc à l'élévation de l'inflammation du tissu adipeux. Il faut également noter que l'inflammation peut être induite par les ROS via la libération de cytokines pro-inflammatoires et que, inversement, l'inflammation est propice au développement d'un stress oxydatif. (Anty et al., 2018 ; Farzanegi et al., 2016 ; Saponaro et al., 2015).

L'usage de composés d'origine naturelle permettrait ainsi de diminuer l'inflammation pour éviter la progression de la NAFL vers la NASH. La diminution de l'inflammation se fait principalement via une inhibition de la voie classique du facteur nucléaire κ B (NF- κ B) qui est activée par des molécules pro-inflammatoires comme les cytokines et par le stress oxydatif. En effet, le NF- κ B est présent dans le cytosol sous la forme d'un complexe lié à l'inhibiteur κ B (I κ B), un inhibiteur du NF- κ B. En présence de signaux pro-inflammatoires, il y a une phosphorylation de la kinase κ B (IKK) qui devient active pour phosphoryler à son tour l'I κ B. Ce dernier phosphorylé devient inactif, se dissocie du NF- κ B et est dégradé dans le protéasome. Le NF- κ B subit quant à lui une translocation dans le noyau en vue de la transcription de gènes inflammatoires, comme ceux codant pour les cytokines ou la cyclo-oxygénase 2 (COX2). Certains composés d'origine naturelle vont donc inhiber l'IKK et la phosphorylation de l'I κ B pour empêcher la translocation du NF- κ B dans le noyau. De plus, ils peuvent inhiber la production de diverses cytokines pro-inflammatoires. (Van de Wier et al., 2017).

6.1.3 Insulinorésistance

L'IR est l'un des phénomènes importants de la physiopathologie de la NAFLD qui se manifeste dans le tissu adipeux, dans le foie ou encore dans les muscles squelettiques. En effet, l'accumulation ectopique des graisses perturbe le signal à l'insuline en diminuant sa sensibilité et un cercle vicieux s'installe puisque la stéatose peut elle-même favoriser l'IR dans ces divers organes. De plus, l'IR peut aussi être induite par la production excessive de ROS dans le foie. (Anty et al., 2019 ; Christensen et al., 2009 ; Elsheikh et al., 2013 ; Farzanegi et al., 2019 ; Saponaro et al., 2015).

L'IR du tissu adipeux induit la libération dans la circulation sanguine d'AGL captés par le pancréas. La dysfonction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui s'en suit stimule la sécrétion d'insuline. Un paradoxe peut alors être mis en avant ; même si la sensibilité à l'insuline diminue, le rôle de l'insuline sur les glucides n'est pas compromis. L'insuline initie donc la synthèse *de novo* des acides gras, notamment à partir du fructose et favorise leur stockage sous forme de TG dans le foie. L'IR du foie stimule quant à elle les voies biochimiques

de la glycolyse et de la néoglucogenèse afin d'augmenter le taux de glucose sanguin. Enfin, en raison de l'IR des muscles, le glucose sanguin ne peut plus être résorbé, ce qui favorise la glucotoxicité puisque l'hyperglycémie est associée au développement du diabète. (Anty et al., 2019 ; Elsheikh et al., 2013 ; Saponaro et al., 2015).

L'usage de composés d'origine naturelle agissant sur l'IR permettrait ainsi de restaurer la sensibilité de l'insuline dans ces différents organes afin de rétablir l'hydrolyse des TG mais aussi d'éviter l'accumulation du glucose sanguin et le développement d'un diabète. La diminution de l'IR peut alors se faire par 3 mécanismes principaux différents : via une action sur le récepteur PPAR- γ , via une action sur le SREBP-1c et sur le ChREBP ou en stimulant la libération de l'hormone GLP-1 via une action sur le récepteur TGR5.

Le récepteur γ activé par les proliférateurs des peroxysomes (PPAR- γ) est un récepteur nucléaire composé de 4 domaines formant un facteur de transcription après dimérisation, c'est-à-dire après combinaison du récepteur PPAR- γ avec le récepteur X aux rétinoïdes (RXR) tous deux activés par liaison d'un ligand. Cet hétérodimère peut se fixer sur l'élément de réponse du proliférateur de peroxysomes (PPRE) de la région promotrice du gène correspondant en vue d'initier la transcription de ces gènes grâce à un recrutement de cofacteurs transcriptionnels. En général, il possède une fonction régulatrice des signaux nutritionnels à réponse métabolique. Il existe plusieurs isoformes du récepteur PPAR : l'isoforme PPAR- α qui se trouve dans le foie où elle limite l'inflammation par l'inhibition du NF- κ B, l'isoforme PPAR- δ qui est très active dans les muscles squelettiques et l'isoforme PPAR- γ , notamment PPAR- γ 2 qui est exprimée exclusivement dans le tissu adipeux où elle permet la régulation de la différenciation des adipocytes. De plus, le récepteur PPAR- γ joue un rôle important dans la régulation des gènes impliqués dans l'homéostasie des métabolismes glucidique et lipidique ainsi que dans l'inflammation et dans l'activation des gènes exerçant une activité sur la régulation de la sensibilité à l'insuline. (Christensen et al., 2009 ; Van de Wier et al., 2017 ; Wang et al., 2014 ; Wang et al., 2017 ; Wu et al., 2019).

Le mécanisme d'action de certains composés d'origine naturelle est très similaire à celui qu'exercent les thiazolidinediones (TZD). En effet, leur action réside dans leur capacité à se fixer sur le récepteur PPAR- γ afin d'entraîner un changement de conformation du domaine de liaison au ligand, le domaine E/F. Cela permet ainsi de modifier la transcription des gènes impliqués dans la régulation des métabolismes glucidique et lipidique en facilitant l'absorption des glucides et des lipides, en améliorant la résistance à l'insuline et en diminuant le taux d'AGL. Les composés d'origine naturelle sont donc une alternative à ces traitements chroniques

qui présentent un effet limité dans le temps et qui sont coûteux, surtout dans les pays en voie de développement. (El-Houri et al., 2015 ; Harini et al., 2012 ; Wang et al., 2014 ; Wu et al., 2019).

Le **SREBP-1c** est un facteur de transcription nécessaire à la glycolyse et à la lipogénèse. En effet, en cas d'IR, l'élévation du taux de glucose sanguin induit une augmentation de l'expression du SREBP-1c afin de stimuler les enzymes de ces 2 voies métaboliques : la glucokinase (GK) pour la glycolyse et l'acétyl-coenzyme A carboxylase (ACC), la synthase des acides gras (FAS), la stéaroyl-coenzyme A désaturase 1 (SCD1) et la glycéraldéhyde 3-phosphate acyltransférase (GPAT) pour la lipogénèse. Le **ChREBP** est, quant à lui, un facteur de transcription qui permet de relayer l'action du glucose en stimulant l'expression des gènes d'une enzyme de la glycolyse, la L-pyruvate kinase (L-PK), et en agissant en synergie avec le SREBP-1c via une induction des gènes des enzymes intervenant dans la lipogénèse. Le SREBP-1c et le ChREBP permettent la synthèse des TG hépatiques au départ du glucose et jouent donc un rôle dans le développement de la stéatose hépatique. L'usage de certains composés d'origine naturelle diminuant l'expression de ces 2 facteurs de transcription exercerait un effet bénéfique dans la prise en charge de la NAFLD. (Robichon et al., 2008).

Le GLP-1 est une hormone qui appartient à la classe des incrétines et qui est sécrétée par les cellules L entéroendocrines de l'iléon distal et du colon (Giudicelli et al. 2020). Lorsque la glycémie est élevée, l'induction de la synthèse du GLP-1 et sa libération dans la circulation sanguine lui permettent d'exercer son puissant effet insulinosécréteur. Le GLP-1 stimule également la prolifération des cellules β en inhibant leur apoptose ainsi que la prolifération des gènes pro-insuline. De plus, il présente un effet inhibiteur de la production de glucagon, un effet saciétogène et ralentit la résorption des aliments en diminuant le temps de vidange gastrique. La stimulation de la sécrétion du GLP-1 est médiée par le récepteur couplé aux protéines G, le **TGR5** qui est notamment activé par les acides biliaires. (Bala et al., 2014 ; Giudicelli et al. 2020 ; Kim et al., 2014).

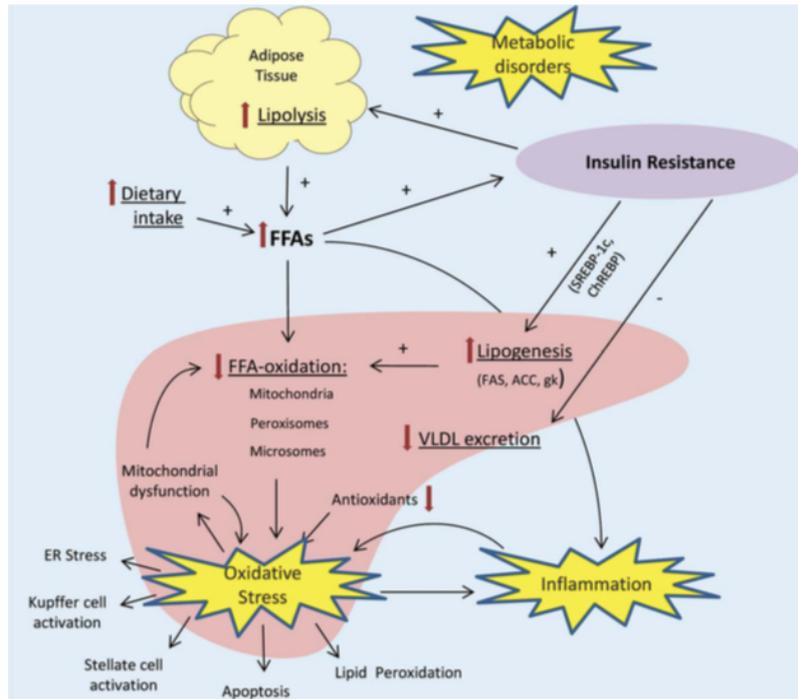


Figure 6 : Cibles jouant un rôle important dans le développement de la NAFLD (Van de Wier et al., 2017).

6.1 Molécules intéressantes pour la prise en charge de la NAFLD

6.2.1 Acide oléanolique

L'acide oléanolique (Figure 7) est une molécule faisant partie de la classe phytochimique des triterpénoïdes pentacycliques. Cette molécule possède une structure proche des acides biliaires avec son noyau stéroïde, ce qui lui permet d'activer le récepteur TGR5. En effet, une étude réalisée sur des cellules entéroendocrines murines a mis en évidence la capacité de l'acide oléanolique à stimuler de façon significative la sécrétion du GLP-1 via une activation du récepteur TGR5 (Bala et al., 2014). La suppression de l'expression du TGR5 dans les cellules transfectées⁵ avec un petit acide ribonucléique interférent (pARNi⁶) du TGR5 a permis de montrer une inhibition de la sécrétion du GLP-1, ce qui prouve que la sécrétion du GLP-1 induite par l'acide oléanolique est médiée par le récepteur TGR5. (Bala et al., 2014).

⁵ La transfection est une technique de biologie moléculaire qui consiste à transférer, dans ce cas-ci, un ARN étranger dans une cellule eucaryote cultivée *in vitro*.

⁶ Le petit ARN interférent est un ARN simple brin constitué de 21 à 25 nucléotides dont l'interférence avec son ARN messager complémentaire conduit à sa dégradation et à la diminution de sa traduction en protéine. Il permet donc d'empêcher l'expression d'un gène cible.

Source : Claude-Pierre Giudicelli, Jacques Hureau. « Le vocabulaire médical du XXIème siècle ». *Dictionnaire médical de l'Académie Nationale de Médecine*. [En ligne]. (2020). <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=clarification+> (page consultée le 07 septembre 2020)

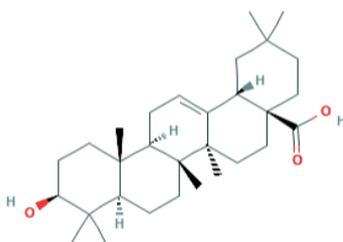


Figure 7 : Structure chimique de l'acide oléanolique (NCBI, 2021).

L'acide oléanolique est notamment présent dans les feuilles d'olivier (*Olea europaea* L.). Cette plante de la famille des oléacées compte plusieurs indications dont son utilisation en tant qu'adjuvant dans les formes légères de diabète. (HMPC, 2018).

6.2.2 Biochanine A

La biochanine A (Figure 8) est une isoflavone o-méthylée faisant partie de la classe phytochimique des flavonoïdes (métabolites secondaires polyphénoliques naturels). Cette molécule possède plusieurs effets pharmacologiques parmi lesquelles figurent des effets anti-inflammatoires, hypolipémiants et hypocholestérolémiants ainsi qu'une inhibition de l'action des carcinogènes avec un effet chimiopréventif. Cependant, plusieurs études visant à étudier les effets hypoglycémiant de la biochanine A ont montré que celle-ci est prometteuse et intéressante pour diminuer le taux de glucose sanguin et améliorer la sensibilité à l'insuline. (Harini et al., 2012 ; Oza et al., 2018).

Il a également été démontré que cette molécule est capable de se lier aux récepteurs PPAR- γ et PPAR- α humains purifiés. C'est donc en exerçant son rôle d'agoniste partiel que la biochanine A pourrait induire les effets antidiabétiques recherchés. La notion d'agoniste partiel de cette molécule a été déterminée sur base de modèles cellulaires réagissant à l'activation de PPAR- γ et dans des essais de liaison *in vitro* utilisant la protéine PPAR- γ purifiée. Ces tests ont pu montrer que la biochanine A se lie au récepteur PPAR- γ et permet d'induire la transcription de gènes cibles via des interactions sélectives entre les cofacteurs et le récepteur (Wang et al., 2014). En outre, l'intérêt de cette molécule par rapport aux TZD se trouve dans la notion d'agoniste partiel/agoniste complet. La biochanine A (agoniste partiel) présente donc moins d'effets secondaires (décompensation cardiaque avec risque d'œdème, rétention d'eau, prise de poids et toxicité hépatique) que les TZD (agonistes complets). (El-Houri et al., 2015 ; Harini et al., 2012 ; Wang et al., 2014 ; Wu et al., 2019).

Deux études ont analysé l'effet de la biochanine A sur des rats en induisant un diabète sucré avec de la streptozotocine⁷. Elles ont montré dans un premier temps que la prise de biochanine A par voie orale augmente le poids corporel des animaux identiquement à un contrôle non diabétique. En outre, la biochanine A permet d'accroître le niveau d'insuline et d'augmenter la sensibilité de ses récepteurs. Celle-ci permet alors l'activation de la glycolyse et de la glycogénogenèse en augmentant l'activité des enzymes telle que la glucokinase ou la glycogène synthase, favorisant l'utilisation et le stockage du glucose par les tissus périphériques. Cela a permis l'observation d'une augmentation significative de l'indice de sensibilité à l'insuline (ISI) et d'une diminution significative du taux de glucose sanguin par rapport à un contrôle non diabétique et à un contrôle diabétique traité par un antidiabétique oral. Même si les effets de la biochanine A sont inférieurs à ceux des TZD, les résultats sont nettement supérieurs par rapport au contrôle diabétique non traité. (Harini et al., 2012 ; Oza et al., 2018).

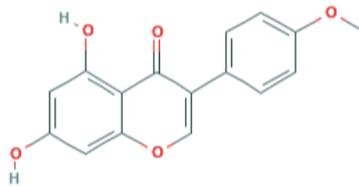


Figure 8 : Structure chimique de la biochanine A (NCBI, 2021).

La biochanine A se retrouve notamment dans l'origan (*Origanum vulgare* L.) et dans le trèfle rouge (*Trifolium pratense* L.) (Christensen et al., 2009 ; Harini et al., 2012 ; Oza et al., 2018 ; Wang et al. 2014).

L'origan est une plante faisant partie de la famille des lamiacées qui est traditionnellement utilisée pour atténuer les fermentations intestinales et pour le traitement du T2DM (Lemhardi et al., 2004). Une étude effectuée sur des rats dont le diabète a été induit par la streptozotocine a démontré qu'un extrait aqueux d'*Origanum vulgare* (20 mg/kg) présentait des effets hypoglycémisants importants (Lemhardi et al., 2004).

Le trèfle rouge est une plante faisant partie de la famille des fabacées et qui est utilisée dans la médecine traditionnelle dans le traitement du psoriasis et de l'eczéma, et pour atténuer les symptômes de la ménopause. Cette plante posséderait également des effets antidiabétiques. (Williamson et al., 2009 ; Oza et al., 2018).

⁷ La streptozotocine est une substance qui induit une toxicité des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas et de ce fait, permet une diminution du poids corporel par une perte ou une dégradation des protéines de structure et une réduction importante de la libération de l'insuline.

Source : Harini, Ranganathan, Muthukrishnan Ezhumalai, et Kodukkur Viswanathan Pugalendi. « Antihyperglycemic Effect of Biochanin A, a Soy Isoflavone, on Streptozotocin-Diabetic Rats ». *European Journal of Pharmacology* 676, n° 1-3 (2012): 89-94.

6.2.3 Curcumine

La curcumine (Figure 9) est une molécule faisant partie de la classe phytochimique des polyphénols. Cette molécule possède plusieurs activités biologiques parmi lesquelles figurent une réduction de l'inflammation, une modification du profil lipidique et une augmentation de la sensibilité à l'insuline, mais aussi des propriétés antioxydantes et anti-carcinogènes. Ces propriétés sont notamment dues à l'interaction de la curcumine avec diverses cibles moléculaires comme des facteurs de transcription (NF- κ B), des enzymes (COX2), des récepteurs (PPAR- γ) ou des cytokines (IL-6, TNF- α). Plusieurs études réalisées sur des modèles de NASH ont permis de mettre en évidence les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de la curcumine. De plus, des essais cliniques effectués chez l'homme ont quant à eux tenté d'élucider les effets de la curcumine sur la sensibilité à l'insuline et sur l'inflammation. En effet, un premier essai clinique a mis en évidence les effets anti-inflammatoires de la curcumine via une inhibition du NF- κ B et une diminution significative du taux sérique de TNF- α (Saadati et al., 2019). Un autre essai clinique a montré une diminution significative du taux en ASAT ainsi qu'une réduction significative du taux de glucose sanguin et une augmentation du taux en insuline (Saadati et al., 2019). Dans ces études, les patients ont reçu du BCM95 (BIO-CURCUMIN[®]), une combinaison brevetée contenant 95 % de curcuminoïdes et assurant une meilleure biodisponibilité de la curcumine. Ces 2 études ont mis en évidence la sécurité d'utilisation de la curcumine et ses effets bénéfiques dans le traitement de la NAFLD. Cependant, ces auteurs ont aussi démontré que la curcumine associée à une modification du style de vie n'avait pas d'effet supérieur par rapport à une modification du style de vie uniquement. En effet, il faut prendre en compte la faible biodisponibilité orale de la molécule naturelle utilisée dans ces études. Des études précédentes ont rapporté que des formes modifiées de la curcumine, par exemple des micelles micronisées, permettent d'optimiser la biodisponibilité orale de cette molécule. Il serait donc judicieux de comparer ces formes galéniques de curcumine avec la forme non modifiée. (Cicero et al., 2018 ; Saadati et al., 2019).

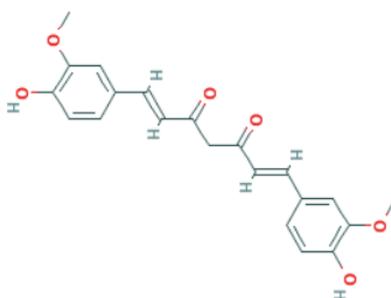


Figure 9 : Structure chimique de la curcumine (NCBI, 2021).

La curcumine est extraite des rhizomes du curcuma (*Curcuma longa* L.), une plante herbacée faisant partie de la famille des zingibéracées. Le curcuma présente de nombreuses activités biologiques dues aux curcuminoïdes qu'il contient, notamment la curcumine. En effet, il est employé dans la médecine traditionnelle comme protecteur du foie et pour ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes. Il est généralement recommandé dans les troubles de la digestion d'origine hépatobiliaire. Selon les conclusions du comité des médicaments à base de plantes de l'Agence Européenne des Médicaments (HMPC-EMA), le curcuma peut induire de légers effets secondaires tels qu'une sécheresse buccale ainsi qu'une flatulence et une irritation gastrique. Il est déconseillé en cas d'obstruction biliaire, chez les enfants de moins de 18 ans et chez les femmes enceintes et allaitantes. (HMPC, 2018 ; Williamson et al., 2009).

6.2.4 6-Gingérol

Le 6-gingérol (Figure 10) est une molécule faisant partie de la classe phytochimique des composés phénoliques. Cette molécule présente divers effets pharmacologiques parmi lesquels figurent la réduction des facteurs inflammatoires et du stress oxydatif, l'amélioration du profil lipidique ou encore la diminution du taux de glucose sanguin. Plusieurs études récentes ont démontré que les effets hypolipémiants et antidiabétiques du 6-gingérol sont médiés par les récepteurs PPARs. En effet, le 6-gingérol agirait comme un agoniste du récepteur PPAR- α lui permettant d'exercer ses effets bénéfiques sur le profil lipidique et comme un agoniste du récepteur PPAR- γ lui permettant d'exercer ses effets bénéfiques sur le profil glucidique via une diminution de l'expression du SREBP-1c et du ChREBP. Une étude réalisée *in vivo* sur des rats présentant une IR et nourris avec un régime à haute teneur en graisses et en glucides a montré une réduction significative du taux de glucose sanguin ainsi qu'une élévation de la sensibilité à l'insuline après administration d'une forte dose d'extrait total de gingembre (200 mg/kg) (Li et al., 2014). De plus, les effets anti-inflammatoires du 6-gingérol sont médiés par une inhibition de la voie classique du NF- κ B. Des auteurs ont mené une étude *in vitro* sur des cellules d'hépatome et ont montré une réduction significative des taux de TNF- α et d'IL-6 (Tzeng et al., 2015). Ces mêmes auteurs ont effectué une étude *in vivo* sur des hamsters nourris avec un régime riche en graisses et ont démontré une réduction de la dégradation du I κ B (100 mg/kg) (Tzeng et al., 2015). Enfin, une autre étude a mis en évidence la baisse du taux de glucose sanguin et l'amélioration du profil en TG de façon dose-dépendante chez des rats diabétiques induits à la streptozotocine (Kota et al., 2012). Cette même étude a également démontré les propriétés antioxydantes de cette molécule via une augmentation significative de l'activité de

la CAT, de la GPX et de la SOD chez les rats diabétiques induits à la streptozotocine après administration de la poudre de gingembre (1 à 5 % de poudre de gingembre dans la nourriture des rats) (Kota et al., 2012). (Kota et al., 2012 ; Li et al., 2014 ; Tzeng et al., 2015 ; Wang et al., 2017).

Tous ces effets ont d'ailleurs été confirmés par la réalisation de diverses études cliniques randomisées en double aveugle chez l'homme dans différentes pathologies, notamment chez des patients atteints d'un diabète et d'une NAFLD. Ces études ont été menées avec une administration de poudre de gingembre ou de suppléments de gingembre (1 à 2 g/jour). Elles permettent aussi d'assurer la sécurité de l'administration du gingembre chez l'homme. (Wang et al., 2017).



Figure 10 : Structure chimique du 6-gingérol (NCBI, 2021).

Le 6-gingérol est présent dans les rhizomes de gingembre (*Zingiber officinale* Roscoe), une herbe médicinale très utilisée faisant partie de la famille des zingiberacées. Elle est consommée en grande quantité dans le monde entier et est utilisée depuis longtemps pour traiter diverses maladies, notamment certains troubles digestifs (nausées et vomissements), les rhumatismes ou les migraines. De plus, le gingembre est connu pour diminuer les taux d'AGL, de TG et de cholestérol dans le sang. Selon les conclusions du HMPC-EMA, le gingembre induit à faible fréquence des troubles gastro-intestinaux (maux et brûlures de l'estomac, éructations et nausées) légers à modérés. Il peut être administré à partir de l'âge de 6 ans mais est déconseillé chez les femmes enceintes au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse. (HMPC, 2012 ; Wang et al., 2017 ; Williamson et al., 2009).

6.2.5 Ginsénosides

Les ginsénosides sont des molécules actives faisant partie de la classe phytochimique des saponosides triterpéniques. Une fois ingérés par voie orale, les ginsénosides sont métabolisés en ginsénoside K (Figure 11) par la microflore de l'intestin. C'est ce métabolite actif qui est le principal métabolite résorbé dans la circulation sanguine en vue d'exercer un effet thérapeutique. En effet, plusieurs études réalisées *in vitro* et *in vivo* ont rapporté que le

ginsénoside K présente des effets antidiabétiques, d'une part via sa capacité à inhiber l'apoptose des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas et d'autre part, en stimulant la sécrétion d'insuline (Bessell et al., 2019 ; Kim et al., 2014). En outre, une étude menée sur des lignées de cellules entéroendocrines humaines a évalué l'effet du ginsénoside K sur la sécrétion de GLP-1 à diverses concentrations (Kim et al., 2014). Le traitement des lignées cellulaires par cette molécule a donné une augmentation significative de la sécrétion de GLP-1 pour chaque concentration étudiée, mais c'est à 100 μM que l'effet est le plus important (Kim et al., 2014). Cette étude a également démontré que le ginsénoside K est un agoniste du récepteur TGR5 en utilisant des cellules transfectées avec le TGR5 (Kim et al., 2014). Cela a permis de prouver que la stimulation de la sécrétion de GLP-1 induite par le ginsénoside K est médiée par le TGR5 (Kim et al., 2014). De plus, un essai clinique randomisé a étudié les effets du GINSK15 sur des patients pré-diabétiques (Bessell et al., 2019). Le GINSK15 correspond à du ginseng fermenté produit en laboratoire : la fermentation du ginseng permet la conversion de la majorité des ginsénosides en ginsénoside K et évite la dépendance des bactéries intestinales. En effet, cette étude a tout d'abord montré que le ginseng fermenté est résorbé plus rapidement et à concentration plus élevée que le ginseng non fermenté (Bessell et al., 2019). De plus, la dose (2 x 160 mg) administrée dans cet essai a induit quelques cas de diarrhées légères mais un essai réalisé ultérieurement a prouvé que des doses plus faibles étaient bien tolérées pendant 8 semaines (Bessell et al., 2019). Cet essai clinique ainsi que d'autres études ont démontré une réduction du taux de glucose sanguin à jeun et une augmentation de la concentration en insuline postprandiale, ce qui permet de considérer le ginseng comme une alternative naturelle dans le traitement du diabète et de la NAFLD (Bessell et al., 2019).

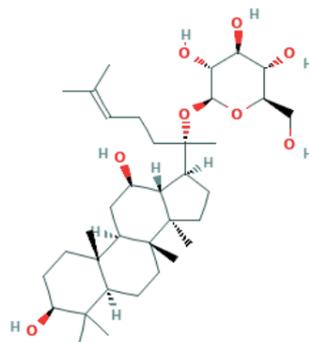


Figure 11 : Structure chimique du ginsénoside K (NCBI, 2021).

Les ginsénosides sont présents dans les racines du ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer), une plante faisant partie de la famille des Araliacées (Kim et al., 2014). Le ginseng est un élément de base de la médecine traditionnelle chinoise. Il est généralement employé pour

combattre les états de stress psychique et physiologique et pour traiter les états de fatigue sans cause organique. De plus, il est utilisé dans le traitement du diabète pour faire baisser le taux de glucose sanguin. Selon le HMPC-EMA, le ginseng peut générer de légers effets secondaires réversibles comme des troubles gastro-intestinaux, des réactions d'hypersensibilité et des troubles du sommeil. Cette plante est également déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes. (Bessell et al., 2019 ; HMPC, 2014 ; Williamson et al., 2009).

6.2.6 Hespéridine

L'hespéridine (Figure 12) est une molécule faisant partie de la classe phytochimique des flavonoïdes et présente dans le *Citrus aurantium* L. Cet arbre contient en fait un ensemble de flavonoïdes possédant diverses propriétés pharmacologiques qui peuvent s'avérer bénéfiques pour le traitement de la NAFLD, notamment via leurs effets antioxydants et anti-inflammatoires. Il a également été rapporté que l'hespéridine est l'un des flavonoïdes hépatoprotecteurs les plus puissants de la plante contre les lésions hépatiques et qu'elle contribue aux effets pharmacologiques du *Citrus aurantium* dans le traitement des maladies du foie (Wu et al., 2020). Des études rapportent que les effets antioxydants de l'hespéridine se manifestent par une augmentation du niveau en GSH et une augmentation de l'activité de la CAT, de la GPX et de la SOD. Une étude réalisée sur des rats albinos a notamment mis en évidence ces effets antioxydants (Pari et al., 2015). Les effets anti-inflammatoires sont quant à eux dus à une diminution des taux en cytokines et une inhibition de la voie classique du NFκB. Les propriétés anti-inflammatoires de cette molécule dépendent de la réduction du stress oxydatif car l'inhibition des gènes codant pour des molécules inflammatoires va de pair avec une activation des voies antioxydantes. En outre, le récepteur PPAR-γ joue un rôle important dans la protection contre l'inflammation et le stress oxydatif. Un essai clinique randomisé a également été investigué dans le but de montrer les effets bénéfiques de l'hespéridine dans le traitement de la NAFLD chez l'homme (Cheraghpour et al., 2019). Cela a permis de démontrer une diminution significativement plus importante des facteurs de l'inflammation dans le groupe hespéridine par rapport au groupe placebo (Cheraghpour et al., 2019). De même, cette étude a mis en évidence une réduction significative de la glycémie (Cheraghpour et al., 2019). Cependant, la durée de cette étude est relativement courte pour refléter les effets de l'hespéridine sur le long terme. (Cheraghpour et al., 2019 ; Pari et al., 2015 ; Wu et al., 2020).

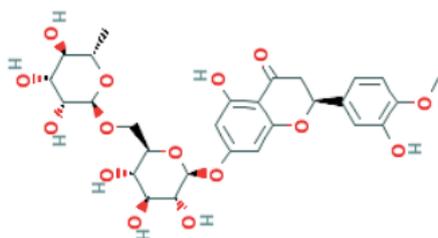


Figure 12 : Structure chimique de l'hespéridine (NCBI, 2021).

L'hespéridine se retrouve dans les feuilles, la fleur et le zeste de l'oranger amer (*Citrus aurantium* L.), un petit arbre originaire d'Inde et appartenant à la famille des rutacées. Il a été démontré que l'orange amère possède des propriétés hépatoprotectrices par sa capacité à diminuer le stress oxydatif, à améliorer le métabolisme lipidique hépatique et à réduire les lésions hépatiques. Elle est utilisée dans la médecine traditionnelle en tant que carminatif ainsi que pour traiter d'autres troubles digestifs, et pour prévenir l'inflammation et l'obésité. Il y a également un gain d'intérêt à utiliser l'orange amère dans le traitement des maladies hépatiques grasses. Il faut tout de même noter que ce composé est associé à des troubles cardiovasculaires indésirables. (Williamson et al., 2009 ; Wu et al., 2020).

6.2.7 Naringéline

La naringéline (Figure 13) est une molécule faisant partie de la classe phytochimique des flavonoïdes et présente dans le *Citrus aurantium* L. Elle possède les mêmes propriétés pharmacologiques que l'hespéridine et est également l'un des flavonoïdes hépatoprotecteurs les plus puissants de la plante contre les lésions hépatiques. Cette molécule contribue donc aussi aux effets pharmacologiques du *Citrus aurantium* dans le traitement des maladies du foie. Beaucoup d'études réalisées *in vivo* ont montré que l'administration de naringéline (50 mg/kg) exerce ses effets antioxydants via une élévation de la teneur en GSH et une augmentation de la régulation des enzymes antioxydantes (CAT, GPX et SOD). Une étude menée sur des rats pour lesquels des lésions hépatiques ont été induites par l'arsenic justifie ces propriétés antioxydantes dues à l'augmentation de l'expression du nrf2 (Jain et al., 2011). Les effets anti-inflammatoires de cette molécule se manifestent quant à eux via une diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α et IL-6 notamment), via une inhibition de la voie classique du NF- κ B et une diminution de l'expression des COX. Ces effets ont d'ailleurs été démontrés dans une étude réalisée sur des rats dont les lésions hépatiques ont été induites par l'éthanol (Jayachitra et al., 2012). (Jain et al., 2011 ; Jayachitra et al., 2012 ; Wu et al., 2020).

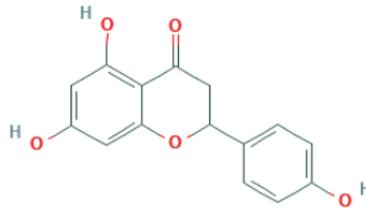


Figure 13 : Structure chimique de la naringérine (NCBI, 2021).

La naringérine est un composé d'origine naturelle qu'on retrouve dans les feuilles, la fleur et le zeste de l'oranger amer (*Citrus aurantium* L.) (cf. point 6.2.6) (Williamson et al., 2009 ; Wu et al., 2020).

6.2.8 Silymarine

L'extrait méthanolique du Chardon-Marie (*Silybum marianum* L. Gaertner), appelé silymarine, est un mélange d'au moins 8 substances antioxydantes faisant partie de la classe phytochimique des flavolignanes. Une seule de ces substances est un flavonoïde (taxifoline). La substance présente à la concentration la plus élevée (50 à 70 %) et notamment responsable des effets biologiques de la plante est la silybine (Figure 14) (Cicero et al., 2018 ; Van de Wier et al., 2017). La biodisponibilité orale des flavolignanes de la silymarine est relativement faible principalement à cause de leur mauvaise résorption intestinale, de leur faible solubilité aqueuse, de leur effet de premier passage hépatique important et de leur excrétion rapide dans la bile et dans les urines (Cicero et al., 2018). Cependant, un procédé de galénique permet la formation d'un complexe avec la phosphatidylcholine appelé phytosome afin d'augmenter sa solubilité (Cicero et al., 2018 ; Van de Wier et al., 2017). La silybine est une molécule capable d'agir sur les 3 cibles décrites ci-dessus. En effet, plusieurs études effectuées *in vivo* sur des modèles de NAFLD ont mis en évidence les effets de la silybine. Ces études ont montré une diminution du taux sérique de lipides grâce à une stimulation de la β -oxydation des AGL et du récepteur PPAR- α . Elles ont également montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline suite à une activation du récepteur PPAR- γ et une diminution du stress oxydatif via une stimulation des antioxydants endogènes (GSH et SOD). Enfin, elles ont rapporté une diminution de l'inflammation suite à une inhibition du NF- κ B et une réduction du taux de TNF- α . Les effets métaboliques, antioxydants et anti-inflammatoires de la silybine entraînent donc une grande amélioration de l'inflammation et de la NAFL dans ces modèles *in vivo* de NAFLD (Cicero et al., 2018 ; Van de Wier et al., 2017). Une autre étude réalisée sur des rats avec des lésions hépatiques induites par l'arsenic prouve l'effet de la silymarine sur les enzymes antioxydantes et montre donc son activité anti-hépatotoxique (Jain et al., 2011). Une méta-analyse menée chez

l'homme a quant à elle démontré une diminution du taux sérique d'ASAT chez les patients atteints de NAFLD (Zhong et al., 2017). Il a été prouvé qu'une amélioration des transaminases permet une réactivation de la fonction hépatique chez ces patients (Zhong et al., 2017). De plus, la dose et la durée d'administration de cette molécule sont 2 paramètres importants à prendre en compte (Zhong et al., 2017). Parmi les 8 ERC incluses dans cette méta-analyse, celle ayant montré l'effet le plus significatif administrait aux patients 280 mg/jour de silymarine pendant 24 semaines (Zhong et al., 2017). Cette méta-analyse a également permis de montrer que la silymarine est bien tolérée et est donc très intéressante dans le traitement des patients atteints de la NAFLD, en particulier de la NASH (Zhong et al., 2017).

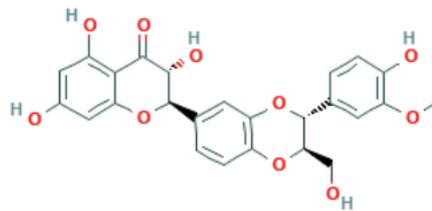


Figure 14 : Structure chimique de la silybine (NCBI, 2021).

La silymarine est présente dans les fruits et les feuilles du Chardon-Marie (*Silybum marianum* L. Gaertner), une plante herbacée faisant partie de la famille des astéracées. Il s'agit d'un excellent hépatoprotecteur utilisé depuis longtemps pour détoxifier le foie et pour traiter les troubles digestifs légers et les troubles de la fonction biliaire. A ce jour, aucune interaction médicamenteuse ou toxicité n'a été rapportée, mais cette plante est tout de même déconseillée en cas de grossesse ou d'allaitement ainsi qu'en cas d'obstruction des voies biliaires. (Cicero et al., 2018 ; HMPC, 2018).

7 RÉSULTATS ET ANALYSE CRITIQUE

7.1 Y a-t-il une efficacité prouvée de ces molécules dans la NAFLD ?

Le tableau ci-dessous résume les résultats obtenus pour les différentes molécules d'origine naturelle exploitées (Tableau 9). Celui-ci reprend également les plantes dans lesquelles se trouvent ces molécules ainsi que les niveaux de preuve et les cibles pharmacologiques sur lesquelles elles exercent leurs effets bénéfiques.

Molécules d'origine naturelle	Plantes	Niveaux de preuve/Modèles étudiés	Cibles pharmacologiques	Doses	Résultats	Références
Acide oléanolique	<i>Olea europaea</i> L.	<i>In vitro</i> : lignées STC-1 de cellules entéroendocrines murines	TGR5	Acide oléanolique à 10 µM	Augmentation de la sécrétion de GLP-1 de (4,1±0,6) fois par rapport aux niveaux basaux	Bala et al., 2014
		<i>In vitro</i> : lignées STC-1 de cellules entéroendocrines murines transfectées avec le pARNi du TGR5			Inhibition de la sécrétion de GLP-1 de (78±10) % par rapport aux cellules transfectées avec un pARNi témoin	
Biochanine A	<i>Origanum vulgare</i> L.	<i>In vivo</i> : rats diabétiques streptozotocine après un jeûne	PPAR-γ	10 mg/kg/jour de biochanine A	Diminution du taux de glucose sanguin de 49,72 % après 45 jours	Harini et al., 2012
	<i>Trifolium pratense</i> L.	<i>In vivo</i> : rats diabétiques streptozotocine après une alimentation enrichie en graisses		10, 20 et 40 mg/kg/jour de biochanine A	Diminution du taux de glucose sanguin de façon dose-dépendante	Oza et al., 2018
Curcumine	<i>Curcuma longa</i> L.	<u>Essai clinique</u> : ERC en double aveugle sur 50 patients NAFLD ≥ 18 ans	PPAR-γ NF-κB TNF-α	3 gélules de 500 mg/jour de BCM95 pendant 12 semaines	Inhibition de NF-κB et diminution statistiquement significative du taux sérique de TNF-α mais pas de différence par rapport au groupe contrôle (modification du style de vie)	Saadati et al., 2019
		<u>Essai clinique</u> : ERC en double aveugle sur 50 patients NAFLD ≥ 18 ans	PPAR-γ	3 gélules de 500 mg/jour de BCM95 pendant 12 semaines	Diminution statistiquement significative du taux sérique d'ASAT et du taux de glucose sanguin mais pas de différence par rapport au groupe contrôle (modification du style de vie)	Saadati et al., 2019

6-Gingérol	<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	<i>In vivo</i> : rats avec IR nourris par un régime à haute teneur en lipides et glucides	PPAR- γ SREBP-1c ChREBP	100 ou 200 mg/kg d'extrait total de gingembre pendant 10 semaines	Diminution du taux de glucose sanguin et augmentation de la concentration en insuline à 200 mg/kg	Li et al., 2014
		<i>In vitro</i> : cellules d'hépatome humain HepG2	NF- κ B TNF- α IL-6	25, 50 et 100 mg/kg de 6-gingérol pendant 8 semaines	Diminution des taux sériques de TNF- α et d'IL-6 à 100 mg/kg	Tzeng et al., 2015
		<i>In vivo</i> : hamsters nourris avec un régime riche en graisses	I κ B	100 mg/kg de 6-gingérol pendant 8 semaines	Réduction de la dégradation du I κ B de façon dose-dépendante	
		<i>In vivo</i> : rats diabétiques streptozotocine	CAT GPX SOD	0,5, 1 et 5 % de poudre de gingembre dans la nourriture des rats pendant 4 semaines	Augmentation de l'activité de la CAT, de la GPX et de la SOD à une dose de 5 %	Kota et al., 2012
		<u>Essai clinique</u> : ERC en double aveugle sur 44 patients NAFLD	/	2 g/jour de supplément de gingembre pendant 12 semaines	Diminution des taux sériques d'ASAT et des cytokines, diminution de l'ISI et du grade NAFLD par rapport au groupe contrôle	Wang et al., 2017
Ginsénoside K	<i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	<i>In vitro</i> : lignées NCI-H716 de cellules entéroendocrines humaines	TGR5	Ginsénoside K à 10, 50 et 100 μ M	Augmentation de la sécrétion de GLP-1 à 100 μ M	Kim et al., 2014
		<u>Essai clinique</u> : ERC en double aveugle sur 400 patients pré-diabétiques et obèses \geq 18 ans	/	2 gélules de GINST15 à 160 mg de ginseng hydrolysé (dont \geq 5 mg/g ginsénoside K) pendant 12 mois	Réduction du taux de glucose sanguin à jeun et augmentation de la concentration en insuline postprandiale par rapport au groupe contrôle	Bessell et al., 2019

Hespéridine	<i>Citrus aurantium</i> L.	<i>In vivo</i> : rats albinos mâles de la souche Wistar	CAT, GPX, GST, SOD, GSH	20, 40 et 80 mg/kg d'hespéridine pendant 10 jours	Augmentation de l'activité de la CAT, de la GPX, de la GST et de la SOD et augmentation de la teneur en GSH	Pari et al., 2015
		<u>Essai clinique</u> : ERC en double aveugle sur 50 patients NAFLD entre 18 et 70 ans	NF-κB, TNF-α	2 gélules d'hespéridine à 500 mg pendant 12 semaines	Réduction des marqueurs inflammatoires et du taux de glucose sanguin par rapport au groupe contrôle	Cheraghpour et al., 2019
Naringéline	<i>Citrus aurantium</i> L.	<i>In vivo</i> : rats avec lésions hépatiques induites par l'arsenic	CAT, GPX, SOD	50 mg/kg de naringéline pendant 2 semaines	Augmentation de l'activité de la CAT, de la GPX et de la SOD	Jain et al., 2011
		<i>In vivo</i> : rats albinos de la souche Wistar avec lésions hépatiques induites par l'éthanol	NF-κB, TNF-α, IL-6, COX2	50 mg/kg de naringéline pendant 60 jours	Inhibition de NF-κB et diminution des taux sériques en TNF-α, en IL-6 et en COX2	Jayachitra et al., 2012
Silymarine	<i>Silybum Marianum</i> L. Gaertner	<i>In vivo</i> : rats avec lésions hépatiques induites par l'arsenic	CAT, GPX, SOD	50 mg/kg de silymarine pendant 2 semaines	Augmentation de l'activité de la CAT, de la GPX et de la SOD	Jain et al., 2011
		<u>Méta-analyse</u> sur 8 ERC : patients NAFLD > 18 ans	/	De 70 à 540 mg/jour de silymarine pendant 8 à 24 semaines selon les ERC	Diminution du taux sérique d'ASAT de 6,57 %	Zhong et al., 2017

Tableau 9 : Récapitulatif des résultats pour les différentes molécules d'origine naturelle exploitée.

ASAT = aspartate aminotransférase, CAT = catalase, ChREBP = protéine de liaison aux éléments sensibles aux glucides, COX2 = cyclo-oxygénase 2, ERC = étude contrôlée randomisée, GLP-1 = peptide 1 de type glucagon, GPX = glutathion peroxydase, GSH = glutathion sous forme réduite, GST = glutathion-S-transférase, IL-6 = interleukine 6, IR = insulino-résistance, NAFLD = stéatose hépatique non alcoolique, NF-κB = facteur nucléaire κB, pARNi = petit ARN interférent, SOD = superoxyde dismutase, SREBP-1c = protéine de liaison de l'élément régulateur des stérols, TGR5 = récepteur 5 couplé aux protéines G, TNF-α = facteur de nécrose tumorale α.

Toutes les études décrites ci-dessus (point 7.1.1) démontrent les effets bénéfiques de diverses molécules d'origine naturelle sur les 3 cibles étudiées : le stress oxydatif, l'inflammation cellulaire et l'IR. Cependant, chaque étude décrite présente ses points forts et ses points faibles.

L'étude utilisée pour analyser les effets hypoglycémisants intéressants de l'**acide oléanolique** a été réalisée *in vitro* (Tableau 9). Malgré l'effet bénéfique démontré, il convient de réaliser des études supplémentaires afin de déterminer si la molécule atteindra effectivement la cible souhaitée dans des modèles *in vivo* et si la concentration active sera atteinte dans la circulation sanguine après résorption. De plus, une seule dose a été testée, ce qui rend difficile les conclusions quant aux effets de l'acide oléanolique sur les résultats de l'étude.

Les études utilisées pour décrire les effets de la **biochanine A** et de la **naringérine** ont été effectuées sur des rats (Tableau 9). Il faut donc interpréter les résultats avec prudence étant donné que cette espèce présente des différences avec l'espèce humaine.

Pour la **biochanine A**, une étude a testé uniquement une dose de 10 mg/kg en considérant que cette dose était la plus efficace, alors que l'autre étude a testé pour chaque paramètre 3 doses. De cette manière, les auteurs ont pu remarquer que l'augmentation du taux de glycogène dans le foie nécessite des doses supérieures à 10 mg/kg. Cependant, les plantes contenant de la biochanine A, l'origan et le trèfle rouge, sont des plantes qui poussent en Europe du Nord et qu'on emploie dans la médecine traditionnelle. Cela permet alors d'offrir des soins à l'aide de plantes de nos régions qui sont déjà bien connues (Christensen et al., 2009). Étant donné qu'il s'agit d'études *in vivo*, la prise de ces plantes dans le traitement de la NAFLD pourrait être suggérée après réalisation d'essais cliniques générant des preuves solides quant à leur efficacité et leur innocuité.

En ce qui concerne la **naringérine**, les lésions hépatiques des rats ont été induites par de l'arsenic et de l'éthanol, ce qui permet de prouver les effets bénéfiques de cette molécule mais l'investigation d'études dans des modèles proches de la NAFLD et d'essais cliniques chez l'homme est également nécessaire pour renforcer ces preuves.

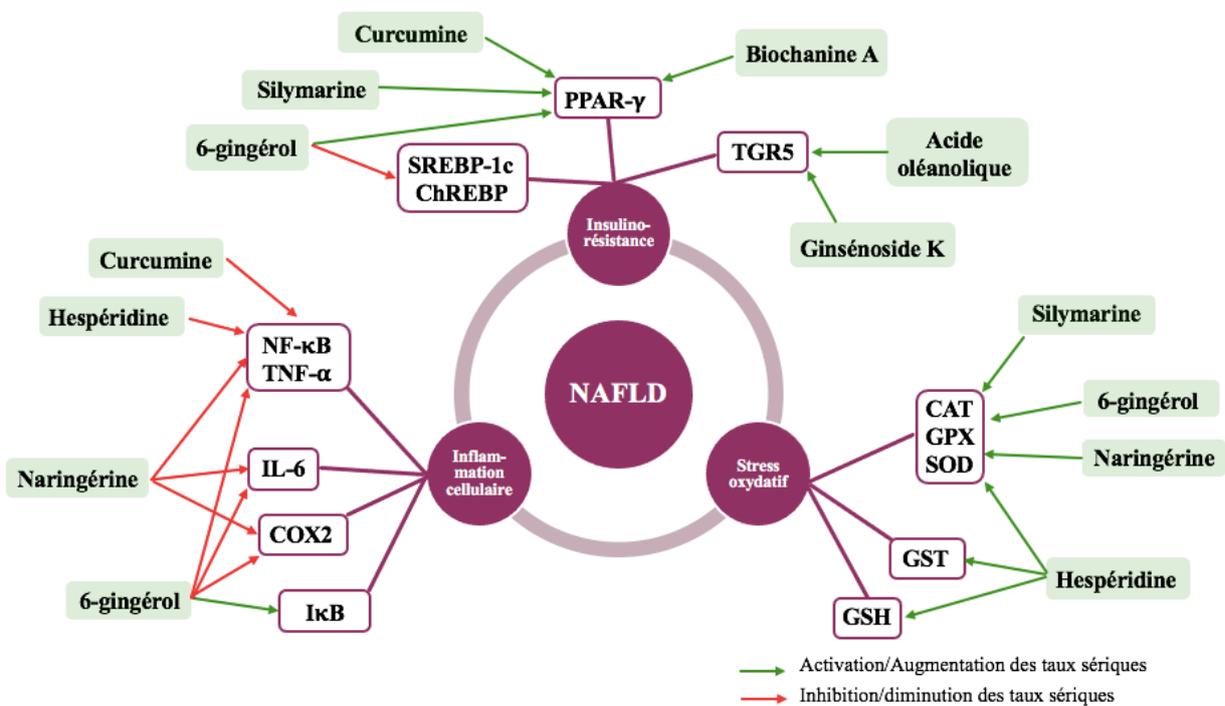
Toutes les autres molécules (**curcumine**, **6-gingérol**, **ginsénoside K**, **hespéridine** et **silymarine**) ont été testées dans des études *in vitro* et/ou *in vivo* ainsi que dans des essais cliniques (Tableau 9). Les essais cliniques permettent donc de montrer l'efficacité de ces molécules en confirmant les résultats des études *in vitro* et *in vivo* mais aussi de prouver leur innocuité. Aucun composé d'origine naturelle n'a présenté d'effets indésirables au cours de la réalisation de ces études cliniques et les plantes dont sont issues ces molécules sont couramment utilisées dans la médecine traditionnelle, ce qui est encourageant pour une administration chez

l'homme. Cependant, certaines études ont été réalisées à une seule dose, ce qui rend une fois de plus difficile les conclusions quant aux effets de ces molécules sur les résultats des études. En outre, il faut prendre en compte la faible biodisponibilité de la curcumine et de la silymarine. Des études menées avec des formes modifiées ont pu démontrer de meilleurs effets grâce à une concentration plus élevée de ces molécules.

Les résultats extraits de ces études offrent donc des perspectives encourageantes pour la prise en charge de la NAFLD par les composés d'origine naturelle. Ainsi la **curcumine**, le **6-gingérol**, le **ginsénoside K** et la **silymarine** disposent de preuves suffisantes pour pouvoir être conseillées dans la prise en charge de cette maladie. Il faudra tout de même garder à l'esprit que les résultats obtenus dans les essais cliniques ne sont pas toujours extrapolables à ce qui est disponible en officine. En effet, il existe différentes formes d'administration de ces plantes (extraits, poudres de plante, etc.) ainsi que différents dosages, ce qui implique que la composition est susceptible de changer. A ce titre, il convient d'effectuer davantage d'essais cliniques pour générer des preuves plus solides d'indication de ces composés dans la NAFLD.

7.2 Comparaison

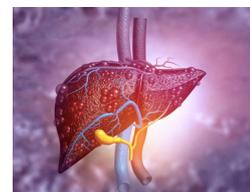
Le schéma ci-dessous résume les effets des molécules d'origine naturelle exploitées sur les 3 cibles étudiées (Figure 15).



LES CONSEILS DU PHARMACIEN

LA STÉATOSE HÉPATIQUE NON ALCOOLIQUE (NAFLD) ET LES PLANTES

La NAFLD est une maladie chronique hépatique qui se caractérise par une accumulation excessive de triglycérides dans le foie associée à une **insulinorésistance** et qui s'étend de la stéatose simple (NAFL) à la stéatohépatite non alcoolique (NASH). Le **stress oxydatif** et l'**inflammation cellulaire** jouent un rôle important dans la progression de la maladie. Le diabète et l'obésité sont 2 facteurs importants prédisposant au développement de la maladie. Parmi les complications de cette maladie figurent le carcinome hépatocellulaire, les maladies cardiovasculaires, les maladies rénales chroniques ainsi que le diabète sucré de type 2.



Malgré le manque d'informations sur les composés d'origine naturelle, des pistes peuvent être données et les plantes pour lesquelles il existe des preuves suffisantes peuvent être conseillées. Par ailleurs, il est important de prendre en compte que les formes et les doses utilisées dans les essais cliniques et disponibles en officine sont différentes et que la composition est donc susceptible de changer.

Les mesures hygiéno-diététiques

- La **perte de poids** permet d'éviter la présence de facteurs de risque tel que l'obésité.
- La pratique d'une **activité physique régulière** permet de diminuer l'inflammation cellulaire.
- Une **alimentation saine et équilibrée** riche en fibres et pauvre en aliments gras et à base de fructose est conseillée.
- Le pharmacien peut référer le patient vers un **diététicien/nutritionniste**.

Les spécialités OTC

La vitamine E

- La vitamine E permet une amélioration de la stéatose, de l'inflammation et une régression de la NASH.
- Elle est conseillée chez les patients atteints de NASH à un stade non cirrhotique.
- Posologie : 1 gélule de 200 UI 3 fois par jour à prendre avec un verre d'eau après le repas.

Les oméga 3

- Les oméga 3 permettent une diminution du taux de lipides dans le foie et dans le sang.
- Ils peuvent être conseillés chez les patients atteints de NAFLD.
- Posologie : 2 capsules molles de 1g par jour après le repas.



Le Curcuma

- Le curcuma contient de la *curcumine*, une molécule aux propriétés **sensibilisantes à l'insuline**, **antioxydantes** et **anti-inflammatoires**. Il s'agit d'un hépatoprotecteur.
- Le curcuma peut être conseillé pour des patients atteints d'une NAFL ou d'une NASH.
- Posologie minimale : 500 mg de poudre de plante* 3 fois par jour.
- Le curcuma peut induire de légers effets secondaires tels qu'une sécheresse buccale, une flatulence et une irritation gastrique.
- Il est déconseillé en cas d'obstruction biliaire, chez les enfants de moins de 18 ans et chez les femmes enceintes et allaitantes
- L'association curcumine/pipérine est contre-indiquée chez les patients sous anticoagulants.



Le Chardon-Marie

- Le chardon-marie contient de la *sylibine* aux propriétés **sensibilisantes à l'insuline, anti-inflammatoires et antioxydantes**. Il s'agit d'un excellent hépatoprotecteur.
- Le chardon-marie peut être conseillé pour des patients atteints d'une NAFL ou d'une NASH.
- Posologie minimale : 300 mg de poudre de plante* 3 fois par jour avant le repas.
- Cette plante est déconseillée en cas de grossesse ou d'allaitement, ainsi qu'en cas d'obstruction des voies biliaires.



Le Ginseng

- Le ginseng contient des *ginsénosides* aux propriétés **sensibilisantes à l'insuline**.
- Le ginseng peut être conseillé pour des patients ayant une NAFL et présentant un diabète sucré de type 2.
- Posologie minimale : 300 mg de poudre de plante* 2 à 3 fois par jour.
- Cette plante peut générer de légers effets secondaires réversibles comme des troubles gastro-intestinaux, des réactions d'hypersensibilité et des troubles du sommeil.
- Le ginseng est déconseillé en cas de grossesse et d'allaitement.



Le Gingembre

- Le gingembre contient du *6-gingérol* aux propriétés **sensibilisantes à l'insuline, anti-inflammatoires et anti-oxydantes**. Le gingembre exerce également un effet bénéfique sur le **profil lipidique**.
- Le gingembre peut être conseillé pour des patients atteints d'une NAFL ou d'une NASH, surtout chez les patients présentant une obésité.
- Posologie minimale : 1 g de poudre de plante* 2 fois par jour.
- Cette plante induit à faible fréquence des troubles gastro-intestinaux (maux et brûlures de l'estomac, éructations et nausées) légers à modérés.
- Le gingembre peut être administré à partir de l'âge de 6 ans mais est déconseillé chez les femmes enceintes au cours du 3^{ème} trimestre de grossesse.

* Les posologies minimales indiquées sont valables pour la poudre de plante. Les extraits ne sont pas détaillés pour le moment ; pour connaître la posologie à administrer sous forme d'extrait, il convient de se référer aux monographies du HMPC de chacune de ces plantes.

9 CONCLUSION

Face à la prévalence élevée de la NAFLD et aux complications graves que cette maladie peut engendrer, le pharmacien d'officine peut jouer un rôle important à 2 points de vue. Connaissant les facteurs de risque de cette maladie, le pharmacien d'officine doit dans un premier temps encourager le patient à se faire diagnostiquer. Une fois qu'un diagnostic médical a été établi, il peut alors aider le patient dans la prise en charge de sa maladie. Étant donné qu'il n'existe pas encore de médicaments disposant d'une AMM pour cette indication, les composés d'origine naturelle constituent une alternative pour traiter la NAFLD. Ce mémoire s'est donc penché sur l'identification de composés d'origine naturelle pouvant être conseillés dans cette maladie. A ce titre, la curcumine et la silymarine, deux excellents hépatoprotecteurs, ainsi que le 6-gingérol agissent sur les 3 cibles étudiées de la maladie. Le ginsénoside K a quant à lui montré un effet sur l'insulinorésistance, l'une des cibles étudiées. L'usage courant dans la médecine traditionnelle des plantes dont sont issues ces molécules, l'absence d'effets indésirables graves de ces plantes et les essais cliniques réalisés constituent des preuves suffisantes pour les conseiller dans la prise en charge de la NAFLD.

Dans ce contexte, les composés d'origine naturelle offrent une perspective intéressante dans la prise en charge de la NAFLD. Il est donc nécessaire de réaliser des études supplémentaires visant à étudier les effets bénéfiques de ceux-ci dans cette maladie afin de fournir davantage de preuves solides d'indication de ces composés dans la NAFLD et d'agrandir l'arsenal phytothérapeutique disponible pour le traitement de cette maladie.

10 APPORTS PERSONNELS

Tout d'abord, mes multiples recherches et la rédaction de mon mémoire m'ont permis de découvrir plus en profondeur une pathologie que je ne connaissais pas et de comprendre les différents mécanismes physiopathologiques complexes qui émergent de cette maladie.

Par ailleurs, le sujet de mon mémoire m'a donné l'occasion de me plonger dans la phytothérapie et d'acquérir des connaissances quant aux propriétés pharmacologiques et aux usages de certaines plantes.

Enfin, face à une demande croissante de soins basés sur l'emploi des composés d'origine naturelle, je trouve très intéressant et enrichissant d'effectuer une formation visant à développer l'usage des plantes dans le cadre de différentes pathologies afin de mieux orienter les patients. La réalisation de mon mémoire pourrait donc bien laisser une empreinte dans ma vie professionnelle future.

11 REMERCIEMENTS

Ce mémoire est le fruit d'un long travail de recherche bibliographique réalisé de février 2020 à janvier 2021.

Tout d'abord, je tiens à remercier ma promotrice, Amandine Nachtergaël, pour son accompagnement tout au long de la réalisation de mon mémoire, pour sa disponibilité, ses multiples relectures et ses précieux conseils.

Je remercie le comité d'évaluation pour le temps qu'il a consacré à la lecture de mon mémoire.

Je voudrais également remercier tous les professeurs rencontrés au cours de mon cursus universitaire pour les connaissances très enrichissantes qu'ils m'ont inculquées.

Enfin, je souhaite remercier ma famille et surtout mes parents pour tout leur soutien et leurs encouragements durant mes 5 années d'étude.

12 BIBLIOGRAPHIE

Ouvrage

Williamson, Elizabeth M., Samuel Driver, et Karen Baxter, éd. *Stockley's Herbal Medicines Interactions: A Guide to the Interactions of Herbal Medicines, Dietary Supplements and Nutraceuticals with Conventional Medicines*. London ; Chicago : Pharmaceutical Press, 2009.

Articles

- Anty, Rodolphe, et Philippe Gual. « Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques ». *La Presse Médicale* 48, n° 12 (2019): 1468-83.
- Bala, Vanitha, Senthilkumar Rajagopal, Divya P. Kumar, Ancy D. Nalli, Sunila Mahavadi, Arun J. Sanyal, John R. Grider, et Karnam S. Murthy. « Release of GLP-1 and PYY in Response to the Activation of G Protein-Coupled Bile Acid Receptor TGR5 Is Mediated by Epac/PLC- $\hat{\mu}$ Pathway and Modulated by Endogenous H₂S ». *Frontiers in Physiology* 5, n°8 (2014): 292-304.
- Basu Ray, Soumik. « PNPLA3-I148M: A Problem of Plenty in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ». *Adipocyte* 8, n° 1 (2019): 201-8.
- Bessell, Erica, Nicholas R. Fuller, Tania P. Markovic, Jessica Burk, Tegan Picone, Chelsea Hendy, Michelle M. C. Tan, et Ian D. Caterson. « Effects of Alpha-cyclodextrin on Cholesterol Control and Compound K on Glycaemic Control in People with Pre-diabetes: Protocol for a Phase III Randomized Controlled Trial ». *Clinical Obesity* 9, n° 4 (2019).
- Bhatti, Jasvinder Singh, Gurjit Kaur Bhatti, et P. Hemachandra Reddy. « Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in Metabolic Disorders — A Step towards Mitochondria Based Therapeutic Strategies ». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1863, n° 5 (2017): 1066-77.
- Chalasani, Naga, Zobair Younossi, Joel E. Lavine, Michael Charlton, Kenneth Cusi, Mary Rinella, Stephen A. Harrison, Elizabeth M. Brunt, et Arun J. Sanyal. « The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases: Hepatology, Vol. XX, No. X, 2017 ». *Hepatology* 67, n° 1 (2018): 328-57.
- Chen, Guanliang, Yinhua Ni, Naoto Nagata, Liang Xu, et Tsuguhito Ota. « Micronutrient Antioxidants and Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *International Journal of Molecular Sciences* 17, n° 9 (2016): 1379.
- Cheraghpour, Makan, Hossein Imani, Shahrzad Omidi, Seyed Moayed Alavian, Elahe Karimi-Shahrabak, Mehdi Hedayati, Zahra Yari, et Azita Hekmatdoost. « Hesperidin Improves Hepatic Steatosis, Hepatic Enzymes, and Metabolic and Inflammatory Parameters in Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Clinical Trial ». *Phytotherapy Research* 33, n° 8 (2019): 2118-25.
- Christensen, Kathrine B., Ariane Minet, Henrik Svenstrup, Kai Grevsen, Hongbin Zhang, Eva Schrader, Gerald Rimbach, et al. « Identification of Plant Extracts with Potential Antidiabetic Properties: Effect on Human Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR), Adipocyte Differentiation and Insulin-Stimulated Glucose Uptake ». *Phytotherapy Research* 23, n° 9 (2009): 1316-25.
- Cicero, Arrigo, Alessandro Colletti, et Stefano Bellentani. « Nutraceutical Approach to Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): The Available Clinical Evidence ». *Nutrients* 10, n° 9 (2018): 1153.

- Dehnavi, Zahra, Farkhonde Razmpour, Mahmoud Belghaisi Naseri, Mohsen Nematy, Seyed Ali Alamdaran, Hassan Ali Vatanparast, Mohsen Azimi Nezhad, Bitra Abbasi, et Azita Ganji. « Fatty Liver Index (FLI) in Predicting Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) ». *Hepatitis Monthly* 18, n° 2 (2018).
- EASL, EASD, et EASO. « EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease ». *Journal of Hepatology* 64 (2016): 16; 1388-1402.
- El-Houri, Rime, Jérémie Mortier, Manuela Murgueitio, Gerhard Wolber, et Lars Christensen. « Identification of PPAR γ Agonists from Natural Sources Using Different In Silico Approaches ». *Planta Medica* 81, n° 06 (2014): 488-94.
- Elsheikh, Elzafir, Linda L Henry, et Zobair M Younossi. « Current Management of Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Expert Review of Endocrinology & Metabolism* 8, n° 6 (2013): 549-58.
- Farzanegi, Parvin, Amir Dana, Zeynab Ebrahimpoor, Mahdiah Asadi, et Mohammad Ali Azarbayjani. « Mechanisms of Beneficial Effects of Exercise Training on Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Roles of Oxidative Stress and Inflammation ». *European Journal of Sport Science* 19, n° 7 (2019): 994-1003.
- George, Jacob, Quentin Anstee, Vlad Ratziu, et Arun Sanyal. « NAFLD: The Evolving Landscape ». *Journal of Hepatology* 68, n° 2 (2018): 227-29.
- Harini, Ranganathan, Muthukrishnan Ezhumalai, et Kodukkur Viswanathan Pugalendi. « Antihyperglycemic Effect of Biochanin A, a Soy Isoflavone, on Streptozotocin-Diabetic Rats ». *European Journal of Pharmacology* 676, n° 1-3 (2012): 89-94.
- Heim, Kelly E, Anthony R Tagliaferro, et Dennis J Bobilya. « Flavonoid Antioxidants: Chemistry, Metabolism and Structure-Activity Relationships ». *The Journal of Nutritional Biochemistry* 13, n° 10 (2002): 572-84.
- Jain, Anshu, Abhishek Yadav, A.I. Bozhkov, V.I. Padalko, et S.J.S. Flora. « Therapeutic Efficacy of Silymarin and Naringenin in Reducing Arsenic-Induced Hepatic Damage in Young Rats ». *Ecotoxicology and Environmental Safety* 74, n° 4 (2011): 607-14.
- Jayaraman, Jayachitra, Victor Antony Santiago Jesudoss, Venugopal P. Menon, et Nalini Namasivayam. « Anti-Inflammatory Role of Naringenin in Rats with Ethanol Induced Liver Injury ». *Toxicology Mechanisms and Methods* 22, n° 7 (2012): 568-76.
- Jennison, Erica, Janisha Patel, Eleonora Scorletti, et Christopher D Byrne. « Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ». *Postgraduate Medical Journal* 95, n° 1124 (2019): 314-22.
- Kim, Kyong, Min Park, Yu Mi Lee, Mee Ra Rhyu, et Hye Young Kim. « Ginsenoside Metabolite Compound K Stimulates Glucagon-like Peptide-1 Secretion in NCI-H716 Cells via Bile Acid Receptor Activation ». *Archives of Pharmacal Research* 37, n° 9 (2014): 1193-1200.
- Kota, Nirmala, Virendra Vasant Panpatil, Rajakumar Kaleb, Bhaskar Varanasi, et Kalpagam Polasa. « Dose-Dependent Effect in the Inhibition of Oxidative Stress and Anticlastogenic Potential of Ginger in STZ Induced Diabetic Rats ». *Food Chemistry* 135, n° 4 (2012): 2954-59.
- Kupčová, Viera, Michaela Fedelešová, Jozef Bulas, Petra Kozmonová, et Ladislav Turecký. « Overview of the Pathogenesis, Genetic, and Non-Invasive Clinical, Biochemical, and Scoring Methods in the Assessment of NAFLD ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16, n° 19 (2019): 3570.
- Lemhadri, A, N.-A Zeggwagh, M Maghrani, H Jouad, et M Eddouks. « Anti-Hyperglycaemic Activity of the Aqueous Extract of Origanum Vulgare Growing Wild in Tafilalet Region ». *Journal of Ethnopharmacology* 92, n° 2-3 (2004): 251-56.

- Li, Yiming, Van H. Tran, Bhavani P. Kota, Srinivas Nammi, Colin C. Duke, et Basil D. Roufogalis. « Preventative Effect of *Zingiber Officinale* on Insulin Resistance in a High-Fat High-Carbohydrate Diet-Fed Rat Model and Its Mechanism of Action ». *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 115, n° 2 (2014): 209-15.
- Oza, Manisha J., et Yogesh A. Kulkarni. « Biochanin A Improves Insulin Sensitivity and Controls Hyperglycemia in Type 2 Diabetes ». *Biomedicine & Pharmacotherapy* 107 (2018): 1119-27.
- Pappachan, Joseph M, Shithu Babu, Babu Krishnan, et Nishal C Ravindran. « Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Clinical Update ». *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 5 (2017): 384-93.
- Pari, Leelavinothan, Asaithambi Karthikeyan, Paramasivam Karthika, et Ayyasamy Rathinam. « Protective Effects of Hesperidin on Oxidative Stress, Dyslipidaemia and Histological Changes in Iron-Induced Hepatic and Renal Toxicity in Rats ». *Toxicology Reports* 2 (2015): 46-55.
- Robichon, Céline, Jean Girard, et Catherine Postic. « L'hyperactivité de la lipogenèse peut-elle conduire à la stéatose hépatique ? : Implication du facteur de transcription ChREBP ». *médecine/sciences* 24, n° 10 (2008): 841-46.
- Saadati, Saeede, Behzad Hatami, Zahra Yari, Mohammad Amin Shahrabaf, Sareh Eghtesad, Asieh Mansour, Hossein Poustchi, et al. « The Effects of Curcumin Supplementation on Liver Enzymes, Lipid Profile, Glucose Homeostasis, and Hepatic Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ». *European Journal of Clinical Nutrition* 73, n° 3 (2019): 441-49.
- Saadati, Saeede, Amir Sadeghi, Asieh Mansour, Zahra Yari, Hossein Poustchi, Mehdi Hedayati, Behzad Hatami, et Azita Hekmatdoost. « Curcumin and Inflammation in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized, Placebo Controlled Clinical Trial ». *BMC Gastroenterology* 19, n° 1 (2019): 133.
- Saponaro, Chiara, Melania Gaggini, et Amalia Gastaldelli. « Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: Common Pathophysiologic Mechanisms ». *Current Diabetes Reports* 15, n° 6 (2015): 34.
- Tzeng, Thing-Fong, Shorong-Shii Liou, Chia Ju Chang, et I-Min Liu. « [6]-Gingerol Dampens Hepatic Steatosis and Inflammation in Experimental Nonalcoholic Steatohepatitis ». *Phytomedicine* 22, n° 4 (2015): 452-61.
- Van De Wier, Bregje, Ger H. Koek, Aalt Bast, et Guido R. M. M. Haenen. « The Potential of Flavonoids in the Treatment of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ». *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57, n° 4 (2017): 834-55.
- Wang, Jing, Weixin Ke, Rui Bao, Xiaosong Hu, et Fang Chen. « Beneficial Effects of Ginger *Zingiber Officinale Roscoe* on Obesity and Metabolic Syndrome: A Review: Beneficial Effects of Ginger in Metabolic Syndrome ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1398, n° 1 (2017): 83-98.
- Wang, Limei, Birgit Waltenberger, Eva-Maria Pferschy-Wenzig, Martina Blunder, Xin Liu, Clemens Malainer, Tina Blazevic, et al. « Natural Product Agonists of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma (PPAR γ): A Review ». *Biochemical Pharmacology* 92, n° 1 (2014): 73-89.
- Wu, Jianzhi, Guangrui Huang, Yajing Li, et Xiaojiaoyang Li. « Flavonoids from *Aurantii Fructus Immaturus* and *Aurantii Fructus*: Promising Phytomedicines for the Treatment of Liver Diseases ». *Chinese Medicine* 15, n° 1 (2020): 89.
- Wu, Liwei, Chuanyong Guo, et Jianye Wu. « Therapeutic Potential of PPAR γ Natural Agonists in Liver Diseases ». *Journal of Cellular and Molecular Medicine* 24, n° 5 (2020): 2736-48.

- Younossi, Zobair M., Aaron B. Koenig, Dinan Abdelatif, Yousef Fazel, Linda Henry, et Mark Wymer. « Global Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease-Meta-Analytic Assessment of Prevalence, Incidence, and Outcomes ». *Hepatology* 64, n° 1 (2016): 73-84.
- Zhong, Sheng, Yuxiang Fan, Qi Yan, Xingyu Fan, Bo Wu, Yujuan Han, Ying Zhang, Yong Chen, Huimao Zhang, et Junqi Niu. « The Therapeutic Effect of Silymarin in the Treatment of Nonalcoholic Fatty Disease: A Meta-Analysis (PRISMA) of Randomized Control Trials ». *Medicine* 96, n° 49 (2017): e9061.

Sites internet

- Breakthrough. « Riding the wave to non-invasive NASH diagnosis ». [En ligne]. (2020). <https://www.breakthroughs.com/health-tomorrow/riding-wave-non-invasive-nash-diagnosis?linkId=85157587> (page consultée le 10 juillet 2020)
- EASL. « Non-alcoholic fatty liver disease ». *EASL Guideline*. [En ligne]. (2016). <https://easl.eu/publication/the-management-of-non-alcoholic-fatty-liver-disease-naflld/> (page consultée le 08 juillet 2020)
- HMPC. « Assessment report on *Olea europaea* L., folium ». [En ligne]. (2018). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-olea-europaea-l-folium-first-version_en.pdf (page consultée le 06 janvier 2021)
- HMPC. « Assessment report on *Curcuma longa* L., rhizoma ». [En ligne]. (2018). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-curcuma-longa-l-rhizoma-revision-1_en.pdf (page consultée le 06 janvier 2021)
- HMPC. « Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizoma ». [En ligne]. (2012). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-zingiber-officinale-roscoe-rhizoma_en.pdf (page consultée le 06 janvier 2021)
- HMPC. « Assessment report on *Panax ginseng* C.A. Meyer, radix ». [En ligne]. (2014). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-panax-ginseng-ca-meyer-radix_en.pdf (page consultée le 06 janvier 2021)
- HMPC. « Assessment report on *Silybum marianum* (L.) Gaertner, fructus ». [En ligne]. (2018). https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-silybum-marianum-l-gaertn-fructus_en.pdf (page consultée le 06 janvier 2021)
- Jérôme Boursier. « NASH Recommendations EASL ». [En ligne]. (2017). <https://www.fmcgastro.org/texte-postu/postu-2019-paris/nash-recommandations-easl-2017/> (page consultée le 08 juillet 2020)
- National Center for Biotechnology Information. « PubChem Compound Summary ». [En ligne]. (2021). <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (page consultée le 05 janvier 2021)
- Pierre Bedossa. Hepatoweb. « NASH. Quels sont les critères anatomopathologiques du diagnostic ? ». *Journée d'hépatologie de l'hôpital de Beaujon*. [En ligne]. (2006). <http://hepatoweb.com/congres/beaujon2006/hepatobeaupon2006/BEDOSSA.pdf> (page consultée le 07 septembre 2020)
- Claude-Pierre Giudicelli, Jacques Hureau. « Le vocabulaire médical du XXIème siècle ». *Dictionnaire médical de l'Académie Nationale de Médecine*. [En ligne]. (2020). <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=clarification+> (page consultée le 07 septembre 2020)

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est une maladie complexe et peu connue dont la prévalence ne cesse d'augmenter et pour laquelle il n'existe pas encore de médicaments disposant d'une autorisation de mise sur le marché.

Ce mémoire a pour but d'explorer l'intérêt de l'arsenal phytothérapeutique pour la prise en charge de cette maladie. Nous nous attacherons tout d'abord à décrire cette pathologie et à comprendre les différents mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Ensuite, nous ferons le point sur l'étude des niveaux de preuve disponibles concernant l'utilisation des composés d'origine naturelle dans la prise en charge de la NAFLD. Enfin, nous établirons une fiche conseils afin de proposer un outil aux pharmaciens d'officine pour orienter leurs patients.

Pour ce faire, les 3 cibles jouant un rôle important dans la maladie seront détaillées. Ensuite, les effets des différentes molécules identifiées seront décrits sur base de preuves *in vitro*, *in vivo* ou d'essais cliniques. Après analyse critique des résultats, les informations les plus pertinentes seront utilisées pour la réalisation de la fiche conseils.

Parmi les différentes molécules d'origine naturelle étudiées, la curcumine, le 6-gingérol, le ginsénoside K et la silymarine présentent des effets bénéfiques qui ont été démontrés par plusieurs études. Ces molécules couramment utilisées dans la médecine traditionnelle et dont la toxicité a été étudiée disposent de preuves suffisantes pour être conseillées à des patients atteints de cette maladie.

En conclusion, les composés d'origine naturelle offrent une perspective intéressante pour la prise en charge de la NAFLD. Il convient donc d'encourager la réalisation d'essais cliniques supplémentaires sur ces composés afin de générer des preuves plus solides d'indication de ces composés dans la NAFLD.

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a complex and little-known disease whose prevalence is constantly increasing and for which there are no medicines with a marketing authorization available.

This dissertation explores the value of the phytotherapeutic arsenal for the management of this disease. First, we will aim to describe this pathology and to understand the different underlying physiopathological mechanisms. Then, we will review the various levels of evidence available on the use of natural compounds for the management of NAFLD. Finally, we will establish an advice sheet in order to offer a dispensing tool helping pharmacist to guide their patients.

To this end, the 3 targets playing an important role in the disease will be detailed. The beneficial effects of the different molecules identified will then be described on the basis of *in vitro*, *in vivo* or clinical trials evidence. After critical analysis of the results, the most relevant informations will be used to produce the advice sheet.

Among the different natural compounds studied, curcumin, 6-gingerol, ginsenoside K and silymarin have shown beneficial effects that have been demonstrated by several studies. These molecules, which are commonly used in traditional medicine and whose toxicity has been studied, have sufficient evidence to be recommended to patients suffering from this disease.

In conclusion, natural compounds offer an interesting perspective for the management of NAFLD. Additional clinical trials should therefore be encouraged to generate stronger evidence of indication of these compounds in NAFLD.

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté de pharmacie et des sciences biomédicales

Avenue Mounier, 73 bte B1.73.06, 1200 Woluwe-Saint-Lambert, Belgique | www.uclouvain.be/fasb