



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Quelle alimentation proposer aux patients présentant une stéatohépatite non-alcoolique ?



What diet can we offer to patients with non-alcoholic steatohepatitis?

Stéphanie I. André-Dumont^a, Nicolas Lanthier^{a,b,*}

^a *Laboratory of Hepatology and Gastroenterology, Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), Université catholique de Louvain, UCLouvain, 52, avenue Mounier, 1200 Bruxelles, Belgique*

^b *Service d'hépatogastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique*

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 29 septembre 2021

Reçu sous la forme révisée

le 10 novembre 2021

Accepté le 20 novembre 2021

Disponible sur Internet le 7 janvier 2022

Mots clés :

NASH

MAFLD

NAFLD

Régime méditerranéen

Jeûne intermittent

RÉSUMÉ

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MAFLD) touche un quart de la population mondiale, dont certains d'entre eux évolueront vers une forme plus sévère appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH). Le principal facteur menant à cette pathologie est une alimentation déséquilibrée. Aucun traitement médicamenteux n'est reconnu à ce jour. Seule la prise en charge hygiéno-diététique permet une amélioration des lésions histologiques de la NASH grâce à une perte de poids. Néanmoins, l'efficacité des régimes standards, la compliance des patients et la capacité à maintenir la perte de poids à long terme sont des difficultés fréquemment rencontrées. Dans cet article, nous analysons les données scientifiques récentes de différents types d'alimentation (régime méditerranéen, jeûne intermittent, régime céto-gène) permettant d'apporter des bénéfices hépatiques et parfois extra-hépatiques. Les inconvénients ou limites possibles sont également discutés. Le bénéfice éventuel d'autres stratégies nutritionnelles (café, acides gras oméga-3, polyphénols...) est finalement présenté. Le changement de mode alimentaire peut, dès lors, être adapté aux attentes du patient et occasionner des bénéfices indépendamment de la perte de poids.

© 2021 Société fran-

cophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD) affects a quarter of the world's population, some of whom will progress to a more severe form called non-alcoholic steatohepatitis (NASH). The main factor leading to this condition is an unbalanced diet. No drug treatment is approved to date and only dietary management can improve the histological lesions of NASH through weight loss. However, the efficacy of standard diets, patient compliance and the ability to maintain weight loss over the long term are common difficulties. In this review, we analyze recent scientific data on different types of diet (Mediterranean diet, intermittent fasting, ketogenic diet), which can bring benefits on general and liver health. Drawbacks or limitations are also listed. The possible benefit of other nutritional strategies (coffee consumption, omega-3, polyphenols...) is discussed. The value of dietary change could be tailored to the patient's needs without necessarily imposing an intense weight loss.

© 2021 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

NASH

MAFLD

NAFLD

Mediterranean diet

Intermittent fasting

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : nicolas.lanthier@saintluc.uclouvain.be (N. Lanthier).

1. Abréviations

MAFLD	maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique
NASH	stéatohépatite non-alcoolique
RM	régime méditerranéen
IMC	indice de masse corporelle
JI	jeûne intermittent
RC	régime cétogène
CAP	paramètre d'atténuation ultrasonore

2. Introduction

Actuellement, on observe une augmentation de la prévalence de la maladie hépatique stéatosique liée à une dysfonction métabolique (MAFLD). Plus d'un quart de la population mondiale présente, en effet, une stéatose hépatique d'origine métabolique dont 10 % à 30 % pourra évoluer vers une stéatohépatite non-alcoolique (NASH) [1,2] (Tableau 1). La NASH est considérée comme la forme sévère de la maladie, caractérisée à l'histologie par l'association de stéatose, d'inflammation lobulaire et de ballonnisation hépatocytaire [2]. Les risques de cette maladie sont ensuite l'évolution possible vers la fibrose, la cirrhose, l'hépatocarcinome (HCC) et/ou l'insuffisance hépatique. Des complications extrahépatiques sont également fréquentes comme le diabète de type 2, les événements cardiovasculaires ou un risque accru de cancer extrahépatique [1].

Une alimentation déséquilibrée est le principal facteur menant à la stéatose hépatique [3]. Suite à des apports énergétiques excessifs, de manière chronique, associés éventuellement à une vie sédentaire plus marquée, on observe une augmentation du tissu adipeux sous-cutané mais également du tissu adipeux viscéral, plus délétère, associée au développement d'insulinorésistance, d'inflammation chronique de bas grade et d'acides gras libres circulants [4]. Une accumulation ectopique de graisse est également possible dans le foie (avec la présence de gouttelettes lipidiques au sein des hépatocytes), due notamment à une lipogenèse hépatique de novo majorée [3], mais également dans le cœur, les muscles squelettiques ou le pancréas. Plusieurs études comparatives ont montré que les aliments ou nutriments jouant un rôle principal dans la physiopathologie de la MAFLD ou de la NASH sont l'excès de fructose [5], de viande rouge ou transformée [6], d'acides gras saturés, de cholestérol et d'un manque d'apport alimentaire en antioxydants (vitamine C, vitamine E, par exemple) et acides gras poly-insaturés de la série 3 (n-3 ou oméga-3) [7].

À ce jour, de nombreuses études médicamenteuses sont en cours, mais aucun traitement pharmacologique n'est reconnu et disponible dans l'indication « NASH » [2]. Seule la prise en charge hygiénodététique (alimentation équilibrée et activité physique) peut entraîner une régression des lésions histologiques de la NASH [2]. Cette amélioration histologique est, en effet, le critère accepté de traitement de la NASH [2]. Depuis la publication en 2015 d'une étude prospective non contrôlée chez des patients présentant une NASH prouvée à l'histologie, nous savons qu'une perte de 5 % du poids initial permet une réduction de la stéatose et une perte

Tableau 1

Prévalence et définition de la maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction (MAFLD) et de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH).

	MAFLD	NASH
Prévalence	25 %	3–5 %
Définition	Stéatose hépatique évaluée de manière non invasive et au moins une des conditions métaboliques ci-dessous : surpoids ou obésité ; diabète de type 2 ; syndrome métabolique	D'après l'histologie, présence de 3 critères : stéatose hépatocytaire ; inflammation lobulaire ; ballonnisation hépatocytaire

MAFLD : maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique ; NASH : stéatohépatite non-alcoolique.

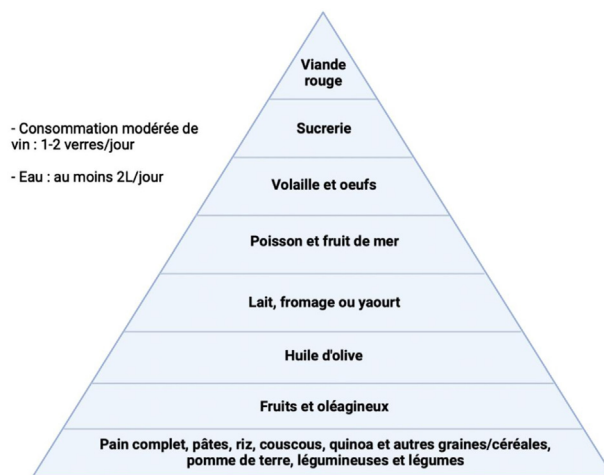


Fig. 1. Pyramide alimentaire du régime méditerranéen.

de ≥ 10 % permet une réduction de l'inflammation et de la fibrose, quantifiées sur une deuxième biopsie réalisée après une année d'intervention (Tableau 2) [8]. Il est à noter que, dans cette étude, seuls 10 % des patients parvenaient à cet objectif malgré un suivi rapproché. En effet, les patients rencontraient l'équipe diététique toutes les huit semaines pour une session individuelle comportementale et d'adhésion au régime proposé [8]. En pratique courante, ce pourcentage pourrait donc être encore plus faible, une intervention intensive ayant été démontrée comme plus efficace que la prise en charge diététique conventionnelle [9]. Le régime proposé dans cette étude était une restriction calorique de 750 Kcal par jour par rapport à la situation de base évaluée, avec le conseil de 200 minutes de marche par semaine [8]. La répartition alimentaire proposée était la suivante : glucides 64 %, lipides 22 % (avec lipides saturés < 10 %), protéines 14 %. Il n'y avait, toutefois, pas de détails supplémentaires.

Des données récentes étant désormais disponibles avec différents types de régime alimentaire, il est important de faire le point sur le sujet pour pouvoir traiter les patients selon les résultats des études et répondre adéquatement à leurs interrogations.

3. Quelles données disponibles pour quel type d'alimentation ?

3.1. Le régime méditerranéen (RM)

Celui-ci se compose d'un apport élevé en fruits et légumes, oléagineux (noix, amandes...) et céréales complètes, légumineuses, huile d'olive, assaisonnement par des herbes et épices, d'un apport modéré à élevé en poissons et fruits de mer, d'un apport faible en viandes rouges et transformées et en vin, ainsi que très peu d'autres produits transformés, de sucreries et de sodas [13] (Fig. 1). L'association de tous ces éléments crée un effet bénéfique sur la santé générale du patient. En effet, l'huile d'olive riche en acides gras mono-insaturés et en polyphénols est une protection face au

Tableau 2

Études cliniques évaluant les impacts hépatiques et extrahépatiques de différents types de régime alimentaire en cas de MAFLD ou de NASH.

Type d'étude	Intervention	Échantillon	Durée	Impact sur le foie	Effet sur le poids Autres effets métaboliques	Référence
Régime standard						
Non contrôlée	Régime pauvre en lipides et hypo-calorique (–750 Kcal par rapport aux besoins caloriques/j) + 200 min/semaine de marche	293 patients NASH prouvée à l'histologie	12 mois	Résolution de la NASH chez 25 % des patients Perte de poids \geq 5 % : \searrow stéatose (histologie) Perte de poids \geq 10 % : \searrow stéatose, inflammation et fibrose (histologie)	\searrow poids (–3,8 %)	[8]
Régime méditerranéen						
Randomisée, contrôlée	Régime méditerranéen et pauvre en glucides + 28 g de noix/jour vs régime pauvre en lipides (< 30 % et < 10 % acides gras saturés) + activité physique modérée	278 patients atteints d'obésité abdominale ou de dyslipidémie	18 mois	\searrow stéatose (IRM)	\nearrow HDL-c \searrow TG	[10]
Jeûne intermittent						
Randomisée, contrôlée	Jeûne intermittent 5:2 avec un apport < 30 % des besoins caloriques/j vs alimentation habituelle ad libitum	43 patients MAFLD	2 mois	\searrow transaminases \searrow stéatose (US) \searrow fibrose (SWE)	\searrow poids (–2,5 %)	[11]
Randomisée, contrôlée, open-label	Jeûne intermittent 5:2 vs régime standard	74 patients MAFLD	3 mois	\searrow stéatose (IRM)	\searrow poids (–7,4 %) \searrow LDL-c \searrow IR \searrow TG	[12]
Régime cétogène						
Randomisée, contrôlée, open-label	Régime cétogène vs régime standard	74 patients MAFLD	3 mois	\searrow stéatose (IRM)	\searrow poids (–7,7 %) \searrow IR \nearrow HDL-c \searrow TG	[12]

NASH : stéatohépatite non-alcoolique ; IR : insulino-résistance ; TA : tissu adipeux ; CT : cholestérol total ; HDL-c : lipoprotéine à haute densité – cholestérol ; TG : triglycérides ; GGT : gamma-glutamyl transférase ; ALT : alanine aminotransférase ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; RM : régime méditerranéen ; MAFLD : maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique ; US : échographie ; SWE : élastographie shear wave ; TE : élastographie transitoire ; JI : jeûne intermittent ; LDL-c : lipoprotéine à faible densité – cholestérol ; RC : régime cétogène.

stress oxydatif. Les aliments d'origine végétale (légumes, fruits, céréales complètes, oléagineux, graines, légumineuses) sont riches en fibres favorisant la satiété et en antioxydants (vitamines et minéraux, acide phénolique) permettant également de lutter contre le stress oxydatif. Enfin, on retrouve également une source importante d'acides gras oméga-3 (acide eicosapentaénoïque, EPA ; acide docosahexaénoïque, DHA ; acide α -linoléique, ALA) via les produits marins, les oléagineux et les graines et jouant à nouveau un rôle anti-inflammatoire [14]. Pour ces raisons, ce régime possède une place de choix dans la réduction de l'inflammation, ainsi que dans la réduction du risque d'insulino-résistance via son index glycémique faible (taux d'insuline plus faible après un repas) grâce à l'apport de céréales complètes et de fibres. Dans une étude évaluant la stéatose hépatique et le tissu adipeux viscéral par imagerie par résonance magnétique (IRM), les effets d'un régime pauvre en graisse (< 30 % des apports caloriques totaux et < 10 % d'acides gras saturés) ont été comparés à ceux d'un RM et pauvre en glucide avec l'ajout de 28 g de noix par jour (Tableau 2). Après 18 mois de RM, indépendamment des changements de tissu adipeux viscéral (et de la perte de poids), il y avait une réduction plus importante, par rapport au régime pauvre en graisse, de la stéatose hépatique évaluée par IRM et une réduction des paramètres de risque cardiométabolique (cholestérol/HDL-c, triglycéride/HDL-c). Une activité

physique modérée a également été imposée à partir du sixième mois d'intervention nutritionnelle et jusqu'à la fin de l'intervention. Une perte de poids modérée de 5,8 % après les six premiers mois et de 3,1 % après 18 mois a été relevée en moyenne pour l'entièreté de la cohorte [10]. Une méta-analyse récente portant sur plusieurs études randomisées et contrôlées dans la MAFLD avec évaluation non invasive confirme le bénéfice sur l'élasticité, l'insulino-résistance et la stéatose du RM [15]. Une seule étude récente, transversale, avec des patients MAFLD ou NASH prouvés par biopsie, évalue non pas les effets du RM, mais son adhérence [16]. Les patients devaient répondre à un questionnaire, le « 14-item mediterranean diet adherence screener », surnommé MEDAS. Les 203 patients étaient divisés en deux groupes en fonction de leur indice de masse corporelle (IMC), soit en surpoids (25–30 kg/m²) soit obèses (\geq 30 kg/m²). Les patients en surpoids étaient moins atteints de NASH et adhéraient significativement plus au RM comparés aux patients obèses [16]. Cela suggère que le RM pourrait être plus efficace et mieux suivi à des stades plus précoces de la maladie hépatique et avant le développement d'une obésité. Enfin, des auteurs italiens ont identifié la présence d'un trouble alimentaire, appelé orthorexie, parmi des patients présentant un diabète de type 2 suivant de manière stricte les recommandations du RM [17]. Ce comportement, caractérisé par une attention focalisée sur la nour-

riture saine et associée à un sentiment d'impureté, peut mener à la malnutrition. Dans cette étude, il était plus fréquent chez les jeunes femmes avec un haut niveau d'éducation et un IMC élevé [17].

3.2. Le jeûne intermittent

Ces dernières années, le jeûne intermittent (JI) s'est intercalé dans le quotidien de plus en plus de personnes. Deux schémas se démarquent principalement. Le jeûne 5:2 se définit par une restriction calorique deux jours par semaine, soit totale (pendant 24 h), soit limitée à < 25 % des besoins journaliers et consommés sur une période de 12 h. Les autres jours sont similaires à l'alimentation habituelle sans restriction [18,19]. L'autre type de JI est nommé « *time-restricted feeding* » (TRF) et impose un horaire de 4 à 6 h suivant le rythme circadien durant lequel les repas et boissons doivent être consommés [19]. Le jeûne prolongé (5:2 ou TRF) via la mise en cétose (production de corps cétoniques comme substitut énergétique) induit des modifications métaboliques (réponse au stress, modulation du métabolisme énergétique des nutriments, inflammation, renouvellement moléculaire et cellulaire) qui seront maintenues au-delà de l'interruption du JI [19]. Chez les rongeurs, proportionnellement à la durée du jeûne, il y a des effets contre l'alimentation induisant l'obésité, une résolution ou stabilisation de l'insulinorésistance et de l'obésité, une régression de la stéatose hépatique et des marqueurs inflammatoires [20,21]. Chez les patients atteints de MAFLD en situation de surpoids ou d'obésité, ce modèle alimentaire propose une alternative à la restriction intense (500–1000 Kcal/j tous les jours) recommandée dans le traitement nutritionnel traditionnel et dont la compliance peut poser problème. L'approche du JI se tourne donc principalement sur l'horaire des repas plutôt que sur leur composition. De cette manière, il n'est pas nécessaire d'imposer une restriction journalière et/ou une perte de poids. De plus, le JI est généralement associé à des effets secondaires minimes (faibles maux de têtes, étourdissements, constipation) [11]. Dans une étude randomisée contrôlée incluant 43 patients durant huit semaines, l'efficacité et l'adhérence au JI ont été comparés à une alimentation normale en tant que contrôle (Tableau 2) [11]. L'apport alimentaire les jours de jeûne était limité à 30 % des besoins journaliers suivi d'une alimentation habituelle pour les jours sans restriction. Les patients dans le groupe de JI ont eu un suivi diététique avant l'intervention et puis toutes les deux semaines pendant huit semaines tandis que les patients contrôles n'avaient pas de suivi pendant l'intervention, ce qui peut être une limitation de l'étude. Une perte de poids moyenne de 2 kg a été observée dans le groupe de JI. Après huit semaines de JI, les taux de transaminases, la stéatose (évaluée par échographie) et la fibrose (évaluée par élastographie shear wave, SWE) étaient significativement diminués comparés aux contrôles (Tableau 2). Le profil lipidique et la glycémie à jeun n'étaient pas modifiés. L'adhérence au JI a été évaluée à 75–83 % pour toute la durée de l'étude [11]. Ces résultats sont concordants avec les données reprises dans une méta-analyse récente évaluant les effets du JI sur des adultes MAFLD. Sur six études incluant un total de 417 patients MAFLD, le JI a permis des différences significatives en termes de perte de poids et de diminution des transaminases (ALT, AST) par rapport aux patients contrôles [22]. Il n'y avait pas non plus d'effet sur le profil lipidique (triglycérides, cholestérol total) [22]. Dans une autre étude plus récente, contrôlée randomisée incluant 74 patients, l'effet du JI 5:2 sur la stéatose hépatique était comparé au régime standard (SoC) et au régime cétogène (RC) (données sur le RC, voir point suivant) (Tableau 2) [12]. Après 12 semaines de régime, le JI (< 500 Kcal pour les femmes, < 600 Kcal pour les hommes) a induit une réduction de la stéatose hépatique évaluée par IRM par rapport au SoC (JI : -7,2 % ; SoC : -3,6 %) et du poids (JI : -7,4 % ; SoC : -2,6 %). L'élasticité hépatique a également été réduite, mais de manière comparable avec le régime SoC. Les taux

sériques de LDL et de cholestérol total ont été diminués significativement par rapport au SoC. Cette étude est intéressante, car l'impact du JI a été évalué sur trois mois, contrairement à l'étude précédente, ainsi qu'aux études retenues dans la méta-analyse dont la durée d'intervention ne dépassait pas deux mois. Cependant, plusieurs limitations doivent être notées. Premièrement, comme pour l'étude précédente, les patients des groupes JI et RC bénéficiaient d'un suivi diététique tout au long de l'étude, alors que les patients du groupe SoC n'ont reçu des informations que par l'hépatologue traitant, ce qui constitue à nouveau un biais dans l'analyse de l'effet observé. Les bénéfices peuvent, en effet, être liés à l'intervention du diététicien plutôt qu'au régime lui-même [23]. Deuxièmement, un risque de perte de masse musculaire et de sarcopénie existe avec le JI [24]. Dans une étude randomisée, des patients présentant un surpoids ou une obésité ont suivi soit un régime favorisant la prise de trois repas structurés (SoC), soit un jeûne de 16 heures par jour (TRF). La perte de poids et de masse grasse était similaire dans les deux groupes, mais la masse maigre appendiculaire et du tronc était significativement abaissée dans le groupe TRF par rapport au SoC [25]. La perte de masse maigre pendant un régime est également corrélée à un risque de reprise de poids plus importante [26]. Enfin, dans le domaine des maladies hépatiques, ce type de régime pourrait être particulièrement délétère chez des patients présentant une cirrhose, en raison de l'impact négatif de la perte de masse musculaire dans cette situation [27,28]. Troisièmement, nous ne connaissons pas les effets à long et très long terme du JI sur les paramètres déjà cités (poids...) ou sur d'autres (tour de taille...). Dès lors, des études cliniques randomisées avec un suivi au-delà de six mois, voire un an, seraient nécessaires, ainsi qu'une analyse histologique hépatique avant et après intervention.

3.3. Le régime cétogène

Le régime riche en lipides et pauvre en glucides, également appelé RC, a été développé à l'origine pour soigner les patients atteints d'épilepsie et résistants aux traitements pharmacologiques. Le but du RC chez le patient atteint d'épilepsie est de générer une production de corps cétoniques, comme lors d'un jeûne de longue durée. L'effet anticonvulsant proviendrait de la production d'adénosine triphosphate (ATP) par la β -oxydation des acides gras au lieu de la glycolyse. Ces modifications métaboliques minimiseraient la surexcitabilité neuronale et donc la fréquence des crises. Le rapport de consommation est de 4/1 pour les lipides/protéines + glucides [29]. Le RC se compose principalement de viande, de poisson, d'œufs, de légumes, d'huile végétale et de matière grasse d'origine laitière. Au risque de briser la cétose, la consommation de glucides ne peut dépasser 10 % des apports énergétiques journaliers, ce qui représente 20 à 50 g de glucides par jour [30], soit l'équivalent de deux à trois petites pommes de terre. Aujourd'hui, le RC a été ajouté à la longue liste des régimes amincissants grâce à son effet à long terme sur la perte de poids et sa stabilisation, comparé, par exemple, à des régimes pauvres en graisse [30], ainsi qu'à son effet sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline [12]. À ce jour, très peu d'essais cliniques étudiant l'impact du RC sur la résolution de la NASH et/ou du syndrome métabolique ont été réalisés et leurs résultats sont assez hétérogènes et controversés, notamment au niveau des effets à long terme sur le poids et le syndrome métabolique. Néanmoins, comme vu dans le point précédent sur le JI, une étude récente a comparé l'effet du RC sur la stéatose hépatique par rapport à un régime standard (SoC) et au JI 5:2 (Tableau 2) [12]. Après 12 semaines, les RC et JI ont induit de manière comparable une réduction de la stéatose hépatique évaluée par IRM par rapport au régime SoC (RC : -6,1 % ; JI : -7,2 % ; SoC : -3,6 %) et du poids (RC : -7,7 % ; JI : -7,4 % ; SoC : -2,6 %). Le JI et le RC ont permis également une réduction de l'hémoglobine glycosylée et de l'insulinorésistance. Le RC n'a pas permis de réduction de

l'élasticité hépatique et du cholestérol. Cette étude apporte beaucoup car elle compare pour la première fois ces deux régimes et ce pour une période supérieure à huit semaines. Malgré le fait que ces deux types d'alimentation soient différents dans leur application quotidienne, l'impact sur le foie et autres paramètres se rejoignent. En effet, si on pense aux mécanismes métaboliques de ces deux régimes, la finalité est identique via la mise en place d'une cétose (état de jeûne ou apport très faible de glucides). Les auteurs de l'étude soulignent que la compliance au JI ou au RC était supérieure par rapport au régime SoC [12]. Cela indique à nouveau qu'une approche moins restrictive ou plus originale pourrait être mieux acceptée et plus facilement mise en place par les patients. Toutefois, il faut mentionner un biais de l'étude, la prise en charge n'étant pas le même, car le groupe SoC ne bénéficiait pas de suivi diététique, à l'opposé des groupes JI ou RC [12,23]. Même si, contrairement au JI [25], le RC n'impacte pas le compartiment musculaire [31], un suivi diététique est cependant indispensable, également à l'arrêt du régime en vue de la réintroduction d'une alimentation équilibrée afin d'éviter notamment une reprise de poids.

4. Une perte de poids est-elle indispensable ?

On sait désormais qu'il existe des liens importants entre la composition de l'alimentation et le développement ou la régression de la pathologie hépatique indiquant que la restriction et la perte de poids ne sont pas les seules possibilités thérapeutiques [32]. Par exemple, une consommation élevée d'acides gras polyinsaturés ou saturés induit des effets distincts sur le foie et le tissu adipeux abdominal [33], ainsi que sur l'insulinosensibilité [34]. Le profil de glucides ingérés a également son importance dans le développement de la maladie hépatique stéatosique. Dans une étude de traçage du fructose, une augmentation, trois fois supérieure à l'effet du glucose, sur les triglycérides sanguins et la stéatose hépatique, une stimulation de la lipogenèse de novo et un blocage de la β -oxydation hépatique des acides gras sont observés [35]. Le fructose génère également une modification du microbiome et une altération de la perméabilité intestinale [36]. Comparé au glucose, l'oxydation du fructose induit la production d'acide urique favorisant le stress oxydatif, l'inflammation et la fibrose hépatique [35]. Une réduction de la consommation de fructose, même si elle n'entraîne pas de perte de poids, peut donc être associée à une régression de la maladie stéatosique du foie [37]. Une approche précise de chaque profil de patient est donc importante afin de cibler le type de comportement alimentaire qui pourrait être en cause dans la pathogenèse de la maladie stéatosique [37,38]. Ceci est d'autant plus important qu'il existe de nombreux cas de MAFLD chez des sujets minces ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), présentant toutefois des critères de syndrome métabolique, chez qui il ne serait pas opportun de conseiller une mesure standard de perte de 5 à 10 % du poids actuel.

5. Quelle consommation de boissons alcoolisées autoriser ?

La maladie alcoolique du foie (ALD), avec la maladie hépatique stéatosique non-alcoolique (NAFLD), sont les deux causes principales de maladie chronique hépatique. À l'origine, la NAFLD, par définition, excluait une consommation importante de boissons alcoolisées estimée à $> 30 \text{ g/j}$ (ou $> 210 \text{ g/semaine}$) pour les hommes et $> 20 \text{ g/j}$ (ou $> 140 \text{ g/semaine}$) pour les femmes. Désormais, le terme « MAFLD » est préféré, comme diagnostic positif [39,40]. Ces deux maladies ALD et MAFLD peuvent en effet coexister. Leur association est particulièrement délétère sur l'état du foie (fibrose, mortalité, HCC) [41,42]. Associée à la consommation d'alcool (fort), la consommation simultanée de boissons sucrées (sodas, « *soft drinks* »), notamment riche en fructose, peut également

poser problème et favoriser le développement d'insulinorésistance et la progression du syndrome métabolique [43]. Les deux boissons accumulent d'ailleurs un nombre élevé de calories (1 g d'alcool = 7 Kcal, 1 g de glucide = 4 Kcal). Certaines données ont suggéré qu'une faible consommation de vin pourrait être bénéfique pour la santé cardiovasculaire [44]. D'autres études suggèrent un effet anti-inflammatoire du vin rouge grâce à la présence de resvératrol (polyphénol), mais de plus amples recherches doivent être menées sur le sujet [45]. Selon une mise au point récente sur le sujet basée sur une étude épidémiologique et une large méta-analyse, les effets bénéfiques de l'alcool sur la santé vasculaire et la réduction de la mortalité n'ont pas été confirmés [46]. Au niveau hépatique, certaines données ont également suggéré un effet bénéfique d'une faible consommation de boissons alcoolisées (un verre par jour en moyenne) sur la stéatose hépatique [47]. Cependant, des facteurs confondants sont possibles, comme un IMC plus faible chez ces patients [48]. Au niveau hépatique, une faible consommation de boissons alcoolisées chez les patients MAFLD est associée à un taux plus faible de résolution de la NASH déterminée à l'histologie [49]. Les patients présentant une MAFLD doivent donc éviter de consommer une quantité importante de boissons alcoolisées mais des recommandations plus précises ne peuvent être apportées sur une consommation « optimale ». Enfin, il est utile de rappeler qu'en cas de maladie hépatique au stade de cirrhose, la consommation de boissons alcoolisées doit être nulle, pour diminuer le risque de décompensation de la fonction hépatocellulaire et d'hépatocarcinome [2].

6. Existe-t-il une place pour les suppléments nutritionnelles dans la NASH ?

6.1. La vitamine E

Une supplémentation avec de fortes doses de vitamine E est toujours considérée comme un traitement possible et disponible de la NASH [2]. Les résultats positifs proviennent d'une étude randomisée contrôlée ayant montré une efficacité sur la stéatose et l'inflammation à l'histologie (comparée au placebo) [50]. Cependant, il est à noter que les patients inclus ne présentaient ni diabète, ni cirrhose, qu'aucun effet sur la fibrose n'a été détecté malgré deux ans de traitement et que la toxicité de hautes doses de vitamine E (800 unités par jour administrées pendant deux ans dans cette étude) est suspectée, rendant problématique son application en clinique courante [2].

6.2. Le café

Le café est la boisson la plus consommée par les adultes aux États-Unis. La moitié de la population en consomme quotidiennement [51,52]. Plusieurs études ont pu associer la consommation de café à un risque réduit de syndrome métabolique et de diabète de type 2 [51]. Le café aurait aussi un rôle protecteur envers le foie (contre la stéatose, la fibrose, l'hépatocarcinome), mais les données de ces études épidémiologiques sont parfois discordantes. Pour répondre à ce problème, une récente méta-analyse a été entreprise sur 11 études épidémiologiques dans laquelle les auteurs établissent qu'une consommation régulière de café est associée à une réduction significative du risque de développer une MAFLD ou de la fibrose chez un patient déjà atteint de stéatose [51]. Ces résultats intéressants lancent un appel à la réalisation d'autres études interventionnelles sur le sujet afin de parvenir à des recommandations claires sur la durée, la quantité, le type de café qu'il serait souhaitable de consommer afin de potentiellement établir un nouveau moyen de prévention ou de traitement de la MAFLD. Dans l'attente du résultat de ces investigations, la consommation de café (toute-

fois sans sucre !) ne doit certainement pas être conseillée d'être interrompue en cas de NASH, contrairement à ce qu'imaginent certains patients.

6.3. Les acides gras poly-insaturés de la série 3

Les acides gras poly-insaturés (AGPI) de la série 3 (oméga-3 ou n-3) tels que l'EPA, le DHA et l'ALA sont majoritairement retrouvés dans les produits issus de la mer, particulièrement dans les poissons gras (saumon, thon, sardine) et un peu moins dans les poissons maigres (cabillaud, sole). Ils sont également présents dans certaines huiles végétales (lin), les graines et les noix [30,53]. Il existe aussi les AGPI de la série 6 (oméga-6 ou n-6) comme l'acide linoléique (LA) et l'acide arachidonique (AA) que l'on retrouve principalement dans les huiles végétales (arachide, tournesol, soja), les graines, et les céréales ainsi que dans les œufs, la viande et le lait animal. Ces oméga-6 sont des précurseurs de molécules inflammatoires. Aujourd'hui, notre alimentation favorise un rapport d'AGPI n-6/n-3 élevé et néfaste par l'excès d'oméga-6. Cela génère du stress au niveau du réticulum endoplasmique et des mitochondries favorisant l'évolution de la MAFLD vers la NASH [54,55]. Plusieurs études et méta-analyses reportent des effets bénéfiques de la supplémentation en oméga-3, principalement pour le DHA. Des effets sur la réduction de l'IMC, de la stéatose hépatique, des transaminases, du cholestérol et des triglycérides sanguins sont notés. Ces éléments soutiennent l'intérêt de cette supplémentation, d'autant plus que sur 15 études analysées dans une méta-analyse, peu d'effets secondaires avaient été rapportés (troubles gastro-intestinaux légers à modérés) et étaient généralement bien tolérés [56,57].

Dans une étude pilote, incluant 56 patients sur une durée de 12 mois, un groupe consommant une capsule de 1000 mg de n-3 quotidiennement a été comparé à un groupe contrôle sans supplémentation [58]. La supplémentation a permis une réduction significative des transaminases et des gamma-glutamyl transférases, des triglycérides et de la glycémie à jeun ainsi qu'une diminution de la stéatose hépatique (évaluée par atténuation de l'onde ultrasonore, CAP). Dans une étude récente en double-aveugle randomisée contrôlée, l'apport quotidien de deux œufs enrichis en n-3 chez des patients à risque de syndrome métabolique pendant trois mois a permis une réduction significative du périmètre abdominal (3 cm en moyenne), sans toutefois d'autres bénéfices sur d'autres paramètres du syndrome métabolique [59]. Ces deux études supportent l'intérêt des acides gras oméga-3 au moins pour l'amélioration de certains paramètres liés au syndrome métabolique, malgré qu'il n'y ait pas d'analyse plus poussée sur l'état hépatique. En 2014, une étude de phase 2 a évalué l'efficacité d'une molécule synthétique d'EPA (éthyl-EPA, E-EPA), déjà connue sur le marché pour l'amélioration du profil lipidique, sur l'histologie du foie de patients atteints d'une NASH [60]. Un total de 243 personnes a été divisé en trois groupes : placebo, faible dose d'E-EPA (1800 mg/j), haute dose d'E-EPA (2700 mg/j). Après 12 mois de traitement avec un suivi régulier, il n'y a eu aucun effet secondaire important et d'effet significatif sur l'histologie hépatique. Seuls les triglycérides sanguins ont été réduits dans le groupe à haute dose d'E-EPA comparé au placebo. Une étude plus récente (2016) a évalué l'impact histologique sur la NASH d'une supplémentation en n-3 (EPA, DHA, ALA) à partir d'un mélange de graines de lin et d'huile de poisson. Les patients devaient prendre chaque jour trois capsules, soit du mélange pour le groupe test, soit d'huile minérale pour le groupe placebo. Il y a eu une corrélation entre la présence élevée d'ALA et une amélioration du score histologique d'activité de la MAFLD (NAS). Une réduction significative des triglycérides a été relevée mais uniquement à trois mois d'intervention [61]. Cette dernière étude renforce l'intérêt des oméga-3 non seulement pour l'amélioration du profil lipidique, mais également pour l'amélioration histologique de la NASH. La prise d'aliments riches

en n-3 trouve donc tout son sens grâce à un effet sur le foie, mais surtout pour la réduction du risque cardiovasculaire qui est généralement très élevé chez ces patients.

6.4. Les prébiotiques et probiotiques

Le rôle du microbiote intestinal dans la pathogenèse de la MAFLD est attesté par de nombreux travaux de recherche. Une dysbiose, à savoir une altération du microbiote induisant des effets néfastes sur la santé, est décrite en cas de maladie stéatosique hépatique d'origine métabolique [62]. Bien qu'il n'existe pas de consensus sur une signature microbienne précise, probablement en raison des facteurs confondants, des stades variés de la maladie et de leurs méthodes d'évaluation, les changements les plus décrits sont une augmentation de l'abondance relative au niveau des phyla (Proteobacteria), des familles (Enterobacteriaceae) et des genres (*Escherichia*) et une diminution de l'abondance des genres *Coprococcus*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium* et des espèces *Bacteroides fragilis* [63] ou *Clostridium sensu stricto* [64,65]. Les mécanismes possibles reliant le microbiote et la MAFLD sont une perméabilité intestinale accrue avec translocation des produits microbiens dans la circulation portale, mais aussi des changements dans le métabolisme des acides biliaires et la production d'autres métabolites microbiens tels que l'éthanol, les acides gras à chaîne courte et les acides aminés aromatiques capables de moduler le métabolisme hépatique et l'inflammation. La transplantation fécale au départ d'individus « sains » a été évaluée et apporte une preuve de causalité [62]. Les résultats chez l'animal sont convaincants, montrant une régression de la stéatose et de l'inflammation après huit semaines de traitement [66]. Les résultats chez l'être humain sont issus de petites séries et sont variables [62]. Une régression de la stéatose évaluée par CAP est estimée après une infusion de trois jours comparée à l'absence de transplantation [67]. Selon une étude plus récente, le degré de stéatose estimé à l'IRM n'est pas modifié après une infusion allogénique unique comparé à la greffe autologue [68]. Il existe plusieurs études interventionnelles qui tentent de modifier le microbiote en administrant des probiotiques, des prébiotiques ou des synbiotiques, ce qui est évidemment plus simple que la transplantation de selles. Les résultats sur la maladie hépatique sont variables. Des marqueurs indirects d'amélioration sont, cependant, souvent notés, mais un impact sur l'histologie n'a pas été démontré à grande échelle [69]. En raison de la petite taille des séries, ces traitements ne sont actuellement pas recommandés en dehors des études cliniques. Il est intéressant de noter que la réponse individuelle à une intervention est variable. Certaines signatures microbiennes semblent répondre particulièrement bien à l'administration de prébiotiques par exemple [70]. La modulation du microbiote intestinal par l'administration de prébiotiques ou de probiotiques semble donc une piste prometteuse à investiguer dans le traitement de la NASH [62].

6.5. Les polyphénols

Dans une large étude observationnelle, une alimentation riche en polyphénols a été démontrée comme associée à une réduction de l'insulinorésistance, de la stéatose et de la fibrose [71]. Une supplémentation « verte » en polyphénols (thé vert et lentilles d'eau Mankai) a été testée en addition au RM sur une longue période de 18 mois [72]. Par rapport aux recommandations habituelles (conseils d'alimentation saine), les auteurs ont confirmé le bénéfice du RM sur la perte de poids et la diminution de la stéatose hépatique [72]. Le troisième bras RM + polyphénols a montré un bénéfice supplémentaire net sur la réduction de la stéatose évaluée à l'IRM après 18 mois d'intervention [72]. Le mécanisme potentiel serait une inhibition de lipogenèse, du stress oxydatif et une augmentation de l'oxydation lipidique par les polyphénols. Cette

amélioration a été associée à des modifications du microbiote intestinal [72].

7. Conclusion

À l'heure actuelle, seule l'étude d'Eduardo Vilar–Gomez [8] a l'avantage d'avoir évalué la NASH par biopsie et démontre l'impact de l'amplitude de la perte de poids sur l'histologie hépatique. Aucune étude n'évalue le bénéfice d'autres régimes (comme le RM, le JI ou le RC) sur l'évolution histologique de la NASH, rendant la comparaison des résultats plus difficile. Malgré le fait que la perte de poids semble être centrale, de nombreuses données, en particulier issues d'études de qualité avec évaluation non invasive du foie, démontrent que la composition de l'alimentation proposée (RM, RC), le rythme des repas (JI) apportent des effets bénéfiques. Le RM est le plus étudié dans ce domaine. Il s'agit d'un régime pauvre en glucides, en aliments transformés, en graisses saturées et riche en graisses polyinsaturées ayant montré un excellent bénéfice sur la santé globale, la réduction de la stéatose hépatique et de la sévérité de la MAFLD ainsi qu'une perte de poids soutenue. La composition de l'assiette, plus qu'une restriction globale, est donc primordiale. Cette stratégie trouve tout son sens, y compris chez les patients minces présentant une MAFLD. Au-delà du RM, des données récentes indiquent que les régimes populaires (RC et JI) peuvent aussi réduire la stéatose hépatique chez des individus en surpoids ou obèses [12]. Ces régimes peuvent donc être discutés avec le patient en fonction de leur préférence [12]. Ces interventions de courte durée nécessitent tout de même un suivi diététique et leur impact à long terme, ainsi que sur la santé globale restent à évaluer, notamment le risque de perte de masse musculaire lors du JI. Enfin, il existe des pistes prometteuses de supplémentation nutritionnelle (café, polyphénols, probiotiques...) qui mèneront, peut-être, dans le futur, à des recommandations précises. Il est également important de souligner que dans la plupart des études d'intervention, les régimes étaient couplés à des conseils d'intensification de l'activité physique. Même si certaines analyses n'ont pas démontré le rôle de l'activité physique dans la régression de la maladie hépatique [8,10], le bénéfice spécifique de l'activité physique demeure à évaluer de manière rigoureuse. En effet, des données récentes mettent en évidence les bénéfices de l'activité physique (indépendants de la perte de poids) sur la régression de la MAFLD [73], ainsi que l'association robuste entre la surcharge en graisse musculaire (myostéatose) et la présence d'une NASH [74] ou d'une MAFLD sévère [64,75].

Protection des droits des sujets humains et animaux

Les auteurs déclarent que les travaux décrits n'ont pas impliqué d'expérimentations sur les patients, sujets ou animaux.

Consentement éclairé et confidentialité des données

Les auteurs déclarent que les travaux décrits n'impliquent aucun patient ou sujet.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Financement

Cette étude n'a reçu aucun financement spécifique d'une agence publique, commerciale ou à but non lucratif.

Contribution et responsabilité des auteurs

L'ensemble des auteurs attestent du respect des critères de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) en ce qui concerne leur contribution à l'article.

L'ensemble des auteurs attestent du respect des critères de l'*International Committee of Medical Journal Editors* (ICMJE) en ce qui concerne leur contribution à l'article. Les contributions des auteurs se sont réparties comme suit : SAD et NL : rédaction du manuscrit, synthèse de littérature.

Références

- [1] Lanthier N. La NASH en 2018. *Louv Med* 2018;137:308–13.
- [2] Lanthier N. Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. *Nutr Clin Metab* 2020;34:216–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2020.04.003>.
- [3] Lanthier N. Physiopathologie de la NASH : de nouveaux facteurs de risque identifiés ? *Louv Med* 2020;139:405–10.
- [4] Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28:545–58, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.002>.
- [5] Abdelmalek MF, Suzuki A, Guy C, Unalp-Arida A, Colvin R, Johnson RJ, et al. Increased fructose consumption is associated with fibrosis severity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2010;51:1961–71, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23535>.
- [6] Zelber-Sagi S, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss Isakov N, Webb M, Orenstein D, Shibolet O, et al. High red and processed meat consumption is associated with non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. *J Hepatol* 2018;68:1239–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.015>.
- [7] Musso G, Gambino R, De Michieli F, Cassader M, Rizzetto M, Durazzo M, et al. Dietary habits and their relations to insulin resistance and postprandial lipemia in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2003;37:909–16, <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2003.50132>.
- [8] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of non-alcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367e5–78e5, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>.
- [9] Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51:121–9, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.23276>.
- [10] Gepner Y, Shelef I, Komy O, Cohen N, Schwarzfuchs D, Bril N, et al. The beneficial effects of Mediterranean diet over low-fat diet may be mediated by decreasing hepatic fat content. *J Hepatol* 2019;71:379–88, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.04.013>.
- [11] Johari MI, Yusoff K, Haron J, Nadarajan C, Ibrahim KN, Wong MS, et al. A randomised controlled trial on the effectiveness and adherence of modified alternate-day calorie restriction in improving activity of non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 2019;9, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-019-47763-8>.
- [12] Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, Moshtaghi-Svensson J, Tillander V, Brismar TB, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet – a randomised controlled trial. *JHEP Reports* 2021;3:100256, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100256>.
- [13] Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulos A, Dermiri S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 2011;14:2274–84, <http://dx.doi.org/10.1017/S1368980011002515>.
- [14] George ES, Tierney AC, Campbell KL, Macdonald GA, Hickman IJ. What is the optimal dietary composition for NAFLD? *Curr Hepatol Reports* 2017;16:346–55, <http://dx.doi.org/10.1007/s11901-017-0373-7>.
- [15] Kawaguchi T, Charlton M, Kawaguchi A, Yamamura S, Nakano D, Tsutsumi T, et al. Effects of mediterranean diet in patients with nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Semin Liver Dis* 2021;41:225–34, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-1723751>.
- [16] Aller R, Burgueño B, Sigüenza R, Fernández-Rodríguez C, Fernández N, Antolin B, et al. Comparative study of overweight and obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Rev Esp Enfermedades Dig* 2019;111:256–63, <http://dx.doi.org/10.17235/reed.2019.5926/2018>.
- [17] Barbanti FA, Trento M, Bruno G, Bonadonna R, Croci M, D'Eusebio C, et al. Prevalence of orthorexic traits in type 2 diabetes mellitus: at the crossroads between nutritional counseling and eating disorders. *Acta Diabetol* 2020;57:1117–9, <http://dx.doi.org/10.1007/s00592-020-01547-z>.
- [18] Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J* 2013;12, <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2891-12-146>.
- [19] Mattson MP, Allison DB, Fontana L, Harvie M, Longo VD, Malaisse WJ, et al. Meal frequency and timing in health and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:16647–53, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1413965111>.
- [20] Woodie LN, Luo Y, Wayne MJ, Graff EC, Ahmed B, O'Neill AM, et al. Restricted feeding for 9 h in the active period partially abrogates the detrimental metabolic effects of a Western diet with liquid sugar consumption in mice. *Metabolism* 2018;82:1–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2017.12.004>.

- [21] Chung H, Chou W, Sears DD, Patterson RE, Webster NJG, Ellies LG. Time-restricted feeding improves insulin resistance and hepatic steatosis in a mouse model of postmenopausal obesity. *Metabolism* 2016;65:1743–54, <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.09.006>.
- [22] Yin C, Li Z, Xiang Y, Peng H, Yang P, Yuan S, et al. Effect of intermittent fasting on non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Front Nutr* 2021;8, <http://dx.doi.org/10.3389/fnut.2021.709683>.
- [23] Trivedi HD, Lai M, Curry M. Reduced steatosis and weight as a result of specific diets or the dietitian themselves. *JHEP Rep* 2021;3:100365, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100365>.
- [24] Tinsley GM, Paoli A. Time-restricted eating and age-related muscle loss. *Aging (Albany NY)* 2019;11:8741–2, <http://dx.doi.org/10.18632/aging.102384>.
- [25] Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al. Effects of time-restricted eating on weight loss and other metabolic parameters in women and men with overweight and obesity: the treat randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2020;180, <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.4153>.
- [26] Vink RG, Roumans NJT, Arkenbosch LAJ, Mariman ECM, Van Baak MA. The effect of rate of weight loss on long-term weight regain in adults with overweight and obesity. *Obesity* 2016;24, <http://dx.doi.org/10.1002/oby.21346>.
- [27] Lanthier N, Stärkel P, Dahlqvist G. Muscle mass depletion in chronic liver diseases: an accelerated model of aging or a distinct entity? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2021;45:101721, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101721>.
- [28] Clarembau F, Bale G, Lanthier N. Cirrhosis and insulin resistance: current knowledge, pathophysiological mechanisms, complications and potential treatments. *Clin Sci* 2020;134:2117–35, <http://dx.doi.org/10.1042/CS20200022>.
- [29] Dallérac G, Moulard J, Benoist JF, Rouach S, Auvin S, Guilbot A, et al. Non-ketogenic combination of nutritional strategies provides robust protection against seizures. *Sci Rep* 2017;7:1–11, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-05542-3>.
- [30] Vancells Lujan P, Viñas Esmel E, Sacanella Meseguer E. Overview of non-alcoholic fatty liver disease (Nafld) and the role of sugary food consumption and other dietary components in its development. *Nutrients* 2021;13, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13051442>.
- [31] Casanueva FF, Castellana M, Bellido D, Trimboli P, Castro AI, Sajoux I, et al. Ketogenic diets as treatment of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 2020;21:381–97, <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-020-09580-7>.
- [32] Armandi A, Schattner JM. Beyond the paradigm of weight loss in non-alcoholic fatty liver disease: from pathophysiology to novel dietary approaches. *Nutrients* 2021;13, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13061977>.
- [33] Rosqvist F, Kullberg J, Ståhlman M, Cedernaes J, Heurling K, Johansson HE, et al. Overeating saturated fat promotes fatty liver and ceramides compared with polyunsaturated fat: a randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:6207–19, <http://dx.doi.org/10.1210/je.2019-00160>.
- [34] Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017;67:829–46, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.016>.
- [35] Jensen T, Abdelmalek MF, Sullivan S, Nadeau KJ, Green M, Roncal C, et al. Fructose and sugar: a major mediator of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;68:1063–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.01.019>.
- [36] Régnier M, van Hul M, Knauf C, Cani PD. Gut microbiome, endocrine control of gut barrier function and metabolic diseases. *J Endocrinol* 2021;248:R67–82, <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-20-0473>.
- [37] Salavrakos M, de Timary P, Ruiz-Moreno A, Thissen J-P, Lanthier N. Fructoholism in adults: the importance of personalized care in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *JHEP Reports*. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100396.
- [38] Lanthier N, Francque S. NASH: a welfare disease with emerging questions and adequate answer attempts. *Acta Gastroenterol Belg* 2020;83 [339–339].
- [39] Lanthier N, Vanuytsel T. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: a new clearer nomenclature with positive diagnostic criteria. *Acta Gastroenterol Belg* 2020;83:513–5.
- [40] Eslam M, Newsome PN, Sarin SK, Anstee QM, Targher G, Romero-Gomez M, et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statement. *J Hepatol* 2020;73:202–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>.
- [41] Ntandja Wandji LC, Gnemmi V, Mathurin P, Louvet A. Combined alcoholic and non-alcoholic steatohepatitis. *JHEP Rep* 2020;2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100101>.
- [42] Lanthier N, Stärkel P. Treatment of severe alcoholic hepatitis: past, present and future. *Eur J Clin Invest* 2017;47:531–9, <http://dx.doi.org/10.1111/eci.12767>.
- [43] Mosca A, Della Corte C, Sartorelli MR, Ferretti F, Nicita F, Vania A, et al. Beverage consumption and paediatric NAFLD. *Eat Weight Disord Stud Anorexia Bulim Obes* 2016;21:581–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-016-0315-3>.
- [44] Golan R, Shai I, Gepner Y, Harman-Boehm I, Schwarzfuchs D, Spence JD, et al. Effect of wine on carotid atherosclerosis in type 2 diabetes: a 2-year randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2018;72:871–8, <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0091-4>.
- [45] Mankowski RT, You L, Buford TW, Leeuwenburgh C, Manini TM, Schneider S, et al. Higher dose of resveratrol elevated cardiovascular disease risk biomarker levels in overweight older adults – A pilot study. *Exp Gerontol* 2020;131:110821, <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2019.110821>.
- [46] Hill C. An update on alcohol consumption in France, its consequences on health and the recommendation in terms of daily dose. *Nutr Clin Metab* 2021;35:161–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nupar.2021.03.003>.
- [47] Dunn W, Sanyal AJ, Brunt EM, Unalp-Arida A, Donohue M, McCullough AJ, et al. Modest alcohol consumption is associated with decreased prevalence of steatohepatitis in patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *J Hepatol* 2012;57:384–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2012.03.024>.
- [48] Sookoian S, Pirola CJ. How safe is moderate alcohol consumption in overweight and obese individuals? *Gastroenterology* 2016;150:1698e2–703e2, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.002>.
- [49] Åberg F, Puukka P, Salomaa V, Männistö S, Lundqvist A, Valsta L, et al. Risks of light and moderate alcohol use in fatty liver disease: follow-up of population cohorts. *Hepatology* 2020;71:835–48, <http://dx.doi.org/10.1002/hep.30864>.
- [50] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for non-alcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675–85, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa0907929>.
- [51] Hayat U, Siddiqui AA, Okut H, Afroz S, Tasleem S, Haris A. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: a meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol* 2021;20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.aohp.2020.08.071>.
- [52] Salomone F, Galvano F, Volti GL. Molecular bases underlying the hepatoprotective effects of coffee. *Nutrients* 2017;9, <http://dx.doi.org/10.3390/nu9010085>.
- [53] Eslamparast T, Tandon P, Raman M. Dietary composition independent of weight loss in the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients* 2017;9, <http://dx.doi.org/10.3390/nu9080800>.
- [54] Okada LSRR, Oliveira CP, Stefano JT, Nogueira MA, Silva IDCC, Cordeiro FB, et al. Omega-3 PUFA modulate lipogenesis, ER stress, and mitochondrial dysfunction markers in NASH – Proteomic and lipidomic insight. *Clin Nutr* 2018;37:1474–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.08.031>.
- [55] Valenzuela R, Echeverría F, Ortiz M, Rincón-Cervera MÁ, Espinosa A, Hernández-Rodas MC, et al. Hydroxytyrosol prevents reduction in liver activity of Δ -5 and Δ -6 desaturases, oxidative stress, and depletion in long chain polyunsaturated fatty acid content in different tissues of high-fat diet fed mice. *Lipids Health Dis* 2017;16:64, <http://dx.doi.org/10.1186/s12944-017-0450-5>.
- [56] Lee CH, Fu Y, Yang SJ, Chi CC. Effects of Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on non-alcoholic fatty liver: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2020;12:1–20, <http://dx.doi.org/10.3390/nu12092769>.
- [57] Guo X, fei, Yang B, Tang J, Li D. Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2018;37:113–22, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.003>.
- [58] Capanni M, Calella F, Biagini MR, Genise S, Raimondi L, Bedogni G, et al. Prolonged n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation ameliorates hepatic steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1143–51, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2006.02885.x>.
- [59] Njembe MTN, Pachikian B, Lobysheva I, Overstraeten N, Dejonghe L, Verstraelen E, et al. A three-month consumption of eggs enriched with ω -3, ω -6 and ω -7 polyunsaturated fatty acids significantly decreases the waist circumference of subjects at risk of developing metabolic syndrome: a double-blind randomized controlled trial. *Nutrients* 2021;13:1–19, <http://dx.doi.org/10.3390/nu13020663>.
- [60] Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M. No significant effects of ethyl-eicosapentaenoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology* 2014;147, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.046>.
- [61] Nogueira MA, Oliveira CP, Ferreira Alves VA, Stefano JT, Rodrigues LSR, Torrinhas RS, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in treating non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr* 2016;35:578–86, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2015.05.001>.
- [62] Knudsen C, Neyrinck AM, Lanthier N, Delzenne NM. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: promising prospects for clinical interventions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22:393–400, <http://dx.doi.org/10.1097/MCO.0000000000000584>.
- [63] Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, Verheij J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17:279–97, <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-020-0269-9>.
- [64] Lanthier N, Rodriguez J, Nachit M, Hiel S, Trefois P, Neyrinck AM, et al. Microbiota analysis and transient elastography reveal new extra-hepatic components of liver steatosis and fibrosis in obese patients. *Sci Rep* 2021;11, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-79718-9>.
- [65] Astbury S, Atallah E, Vijay A, Aithal GP, Grove JI, Valdes AM. Lower gut microbiome diversity and higher abundance of proinflammatory genus Collinsella are associated with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *Gut Microbes* 2020;11:569–80, <http://dx.doi.org/10.1080/19490976.2019.1681861>.
- [66] Zhou D, Pan Q, Shen F, Cao HX, Ding WJ, Chen YW, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep* 2017;7, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-01751-y>.
- [67] Xue L-F, Luo W-H, Wu L-H, He X-X, Xia HH-X, Chen Y. Fecal microbiota transplantation for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Explor Res Hypothesis Med* 2019;4:12–8, <http://dx.doi.org/10.14218/erhm.2018.00025>.

- [68] Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, Beaton M, Silverman J, Qumosani K, et al. Allogenic fecal microbiota transplantation in patients with nonalcoholic fatty liver disease improves abnormal small intestinal permeability: a randomized control trial. *Am J Gastroenterol* 2020;115:1055–65, <http://dx.doi.org/10.14309/ajg.0000000000000661>.
- [69] Aron-Wisniewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, Clément K. Nonalcoholic fatty liver disease: modulating gut microbiota to improve severity? *Gastroenterology* 2020;158:1881–98, <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.049>.
- [70] Rodriguez J, Hiel S, Neyrinck AM, Le Roy T, Pötgens SA, Leyrolle Q, et al. Discovery of the gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients. *Gut* 2020;69:1975–87, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319726>.
- [71] Salomone F, Ivancovsky-Wajcman D, Fliss-Isakov N, Webb M, Grosso G, Godos J, et al. Higher phenolic acid intake independently associates with lower prevalence of insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2020;2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2020.100069>.
- [72] Yaskolka Meir A, Rinott E, Tsaban G, Zelicha H, Kaplan A, Rosen P, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: the DIRECT plus randomised controlled trial. *Gut* 2021, <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2020-323106>.
- [73] Oh Sechang, Tsujimoto Takehiko, Kim Bokun, et al. Weight-loss-independent benefits of exercise on liver steatosis and stiffness in Japanese men with NAFLD. *JHEP Rep* 2021;3(3), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100253>.
- [74] Nachit M, Kwanten WJ, Thissen J-P, Op De Beeck B, Van Gaal L, Vonghia L, et al. Muscle fat content is strongly associated with NASH: a longitudinal study in patients with morbid obesity. *J Hepatol* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.02.037>.
- [75] Nachit M, Lanthier N, Rodriguez J, Neyrinck AM, Cani PD, Bindels LB, et al. A dynamic association between myosteatosis and liver stiffness: results from a prospective interventional study in obese patients. *JHEP Rep* 2021;3:100323, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100323>.