

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

Université Abderrahmane Mira – Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-Chimique



Mémoire de fin de cycle

En vue de l'obtention du diplôme de master

En Génétique Fondamentale et Appliqué

Thème

**Nouvelles perspectives dans le domaine des maladies stéato-hépatite
métabolique : Epidémiologie et génétique**

Réalisé par

Sara Kerdja

Sylia Kemiche

Encadré par

Mr. Adel Amirouche

Membre du jury

Mme Hania Ouahmed (Présidente)

Mme Meriem Rahmani-Berboucha (Examinatrice)

Année universitaire : 2020/2021

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

A ma très chère mère, je ne saurai point te remercier comme il se doit, ta présence me manque qu'Allah t'accueille dans son vaste paradis, ta bienveillance me guide et tu as toujours été ma source de force, ce travail est le reflet de ma promesse a ton égard.

A mon cher père, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager tout le long de mon cursus, que ce travail traduit ma gratitude pour tous tes sacrifices.

A mes très chers frères et sœurs : Akila, Anissa et Sonia, Sofiane et Noureddine, merci de votre soutiens et amour et à mes septes petits neveux et nièces, ainsi qu'à mes beaux-frères Nabil et Maher et ma belle-sœur Chanez.

A ma belle-mère Djohra pour sa gentillesse et sa patience

Et à mes très chères cousines : Tiziri, Lydia, Hania qui m'ont soutenu et me soutiennent sans modération, je leurs serais à jamais reconnaissant.

Et a toute ma grande famille aussi nombreuse qu'elle soit.

A ma binôme et chère amie Kemiche Sylia, pour notre amitié et notre parcours universitaire tout au long de ses cinq années pleines de hauts et de bas.

A mes amis Sandra, Ikram, Yanis, Youcef, Dima, merci de votre aide et encouragement.

Enfin, à tous ceux qui sont chères à mon cœur et ceux qui me connaissent de près ou de loin.

Kerdja Sara

Je dédie ce modeste travail accompagné d'un profond amour :

A ma très chère mère, quoi que je fasse quoi que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mon cher père, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, que ce travail traduit ma gratitude, je ne te remercierai jamais assez.

A mes très chères sœurs : Ounissa, Zahra et à mon petit neveu, ainsi qu'à mon beau-frère Ghani merci de votre soutiens et encouragement.

A mes chers frères : Syfax, Salim et Yacine merci d'avoir toujours été à mes côtés.

Et a toute ma grande famille aussi nombreuse qu'elle soit.

A ma binôme et chère amie KERDJA Sara, pour notre amitié et notre parcours universitaire tout au long de ses cinq années pleines de hauts et de bas.

A mes amis Djidji, Dima qui sont présente pour moi

Enfin, a tous ceux qui sont chères à mon cœur et ceux qui me connaissent de près ou de loin.

Kemiche Syla

Remerciements

Au terme de ce modeste travail, nous tenons à remercier ALLAH tout puissant de nous avoir donné la force, le courage et la volonté de pouvoir accomplir ce travail.

La réalisation de ce mémoire de fin d'étude a été une aventure très enrichissante, mais elle n'aurait jamais abouti sans l'appui et l'aide de certaines personnes.

Nous tenons à remercier très sincèrement Mr. AMIROUCHE Adel qui nous a honorés en acceptant d'être notre encadreur, pour les précieux conseils qui nous a prodigués tout au long de notre travail, nous lui exprimons notre profonde reconnaissance.

Nous remercions sincèrement les membre de jury qui vont juger notre mémoire :

Mme. OUAHMED Hania qui nous a fait l'honneur de présider ce jury

Mme. RAHMANI-BERBOUCHA Meriem qui a bien voulu examiner ce travail.

Par ailleurs, Nous témoignons notre reconnaissance à tous les enseignants du département de Biologie Physico-Chimique de l'université de Bejaia qui ont contribué à notre formation durant tout notre cursus universitaire. Ainsi que les employés qui travaillent à la bibliothèque et à l'administration.

Enfin, Il nous est particulièrement agréable d'exprimer notre reconnaissance envers tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.

Sommaire

Introduction.....	1
Chapitre 01 : L'épidémiologie	7
I.1 Définition d'épidémiologie.....	7
I.2 Prévalence de NAFLD dans le monde	7
I.3 Prévalence de la NASH	9
I.4 Comorbidités métaboliques	9
I.5 Incidence de la fibrose et du carcinome hépatocellulaire	9
Chapitre 02 : Les facteurs génétiques	11
II.1 Notions de bases en génétique	11
II.2 L'adiponutrine PNPLA3.....	11
II.3 TM6SF2.....	14
II.4 MBOAT7.....	15
II.5 GCKR.....	17
Chapitre 03 : Les microARNs	20
III.1 Les microARNs.....	20
III.2 La biogenèse et le mode d'action des microARNs.....	20
III.2.1 Biogenèse.....	20
III.2.2 Mode d'action	21
III.3 Les miARNs dans la NAFLD	23
Chapitre 04 : Traitements et perspectives pour la stéatose hépatique non alcoolique	30
IV.1 Cibles pharmacologiques.....	30
IV.2 La thérapie génique	31
IV.2.1 Traitement avec les miARNs.....	31
IV.3 Régulation des niveaux de miARN par des produits naturels	34
IV.4 Les nouveaux traitements	34
IV.4.1 Médecines personnalisée (médicaments multicâbles).....	34
IV.4.2 Modulation du microbiote	35
IV.4.3 Resurfaçage duodéal par la voie endoscopique	35
Conclusion	36

Liste des tableaux

Tableau I : Les niveaux de miARN dans le sérum et le foie dans la NAFLD/ NASH	27
Tableau II : Les niveaux de miARN dans le sérum et le foie dans le CHC	27

Liste des figures

Figure 1: Anatomie du foie	2
Figure 2: Structure des lobules hépatiques.....	2
Figure 3: Prévalence globale de NAFLD	8
Figure 4 : Prévalence de NAFLD stratifié par régions.....	9
Figure 5 : Prévalence de NAFLD par tranche d'âge.....	9
Figure 6 : Localisation de la séquence du gène PNPLA3	12
Figure 7 : Mécanisme d'induction de PNPLA3.	14
Figure 8 : Mécanismes moléculaires de PNPLA3I148M.....	14
Figure 9 : Effets du TM6SF2	15
Figure 10 : Cycle de lands.....	16
Figure 11 : Fonction du MBOAT7	17
Figure 12 : Gène lié au métabolisme et la régulation du glucose	18
Figure 13 : Fréquence des allèles mineurs des quatre variantes identifiées par GWAS	19
Figure 14 : la biogenèse des mirARNs	20
Figure 15 : Les miARNs comme cibles diagnostiques et thérapeutiques vers la médecine personnalisée	22
Figure 16 : modèle d'expression de miRNA différent lié aux différents stades de la stéatose hépatique.....	23
Figure 17 : miARNs qui ont été décrits pour favoriser le développement et/ou la progression de la stéatose hépatique non alcoolique et leur effet dans les voies impliquées dans ce processus.....	24
Figure 18 : mécanismes épigénétiques impliqués dans le développement de la NAFLD	28
Figure 19 : thérapie pharmacologique « Principaux résultats des molécules testées en phase 2 avec analyse histologique hépatique »	30
Figure 20 : Rôles des microARN (miARN) dans la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD)	33
Figure 21 : Produits naturels ayant des effets préventifs/thérapeutiques sur la NAFLD, agissant via des microARN	35

Abréviations

ABC : ATP Binding Cassette

ACC : AcétylCoA Carboxylase

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

AG : Acide Gras

AGO 2: Protein Argonaute-2

AGPI: Acides Gras Poly-Insaturés

ALAT et ASAT : Amino Transférases

AMPK: AMP-Activated Protein Kinase

AP-1: Activator Protein1

ApoB: Apolipoprotein B

ARFI : Acoustic Radiation Force Impulse

ATG4B : Autophagy Related 4 B cysteine peptidase

ATP: Adenosine Tri Phosphate

CETP: Cholesteryl Ester Transfer Protein

chREBP : Carbohydrate Response Element Binding Protein

CSH : Cellules souches hématopoïétiques

DGCR8 : DiGeorge Critical Region 8

DT2 : diabète de type 2

EXPERA: EXPanded EBP superfamilly

FAS: Fatty Acid Synthase

FFA: Free Fatty Acid

G6PC2: Glucose-6-Phosphatase 2

GCK: GlucoKinase

GCKR: Glucokinase Regulator

GLUT1: Transporteur de Glucose 1

HCC: Hepato Cellular Carcinoma

HDL: High Density Lipoprotein

HDL: High Density Lipoprotein

HNF4a : Hepatocyte Nuclear Factor 4

IL-8: Interleukin-8

IMC : Indice de Masse Corporel

iPLA2- ϵ : Phospholipase A2 indépendante du calcium

IRM : Imagerie par résonance magnétique

JNK: c-Jun activated kinase

LXR: Liver X Receptor

MBOAT7: Membrane Bound O-Acyltransferase domain containing 7

MCV : Maladies Cardio-Vasculaires

MTTP : Microsomal Triglyceride Transfer Protein

NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH: Non-Alcoholic Steato Hepatitis

NF- κ B: Nuclear Factor-kappa B

OCT3 : Organic Cation Transporter 3

PNPLA2 : Patatin Like Phospholipase Domain Containing 2

PNPLA3 : Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3

Ppara : Peroxysome Proliferator Activated Receptor Alpha

RE : Réticulum Endoplasmique

RISC: RNA Induced Silencing Complex

RXR: Retinoid X Receptor

SCD: Stéaroyl-CoA Désaturase

SIRT: Selective Internal Radio Therapy

SREBP-1c : Sterol Regulatory Element-Binding Protein-1c

SRM : Supplier Relationship Management

TAG: Tri Acyl Glycerol

TG: Triglycerides

TLRT: Technology Readiness Level

TM6SF2: Transmembrane 6 Superfamily Member 2

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

TRBP : TAR Binding element Protein

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

Introduction

Le foie est un organe volumineux interne, localisé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, divisé en deux lobes majeurs ; un lobe droit volumineux et un lobe gauche étroit, on distingue entre ces deux lobes le lobe carré et le lobe caudé, la vésicule biliaire est attachée au foie à la limite du lobe carré et du lobe droit hépatique (Figure 01), le foie est perfusé par le système artériel et par le système veineux via l'artère hépatique et la veine porte respectivement (Benhamou and Erlinger, 2008).

Il a des fonctions de : stockage et de répartitions des nutriments issus de la digestion ; métabolisme des glucides et lipides, La synthèse des protéines sanguines et facteurs de coagulation, La dégradation des substances toxiques (Bessaguet and Desmoulière, 2021).

Il intervient dans le métabolisme lipidique ; formation des lipoprotéines, synthèse du cholestérol, triglycérides et des phospholipides grâce aux lipides alimentaire, il permet la conversion des hydrates de carbone des protéines en graisses (Bessaguet and Desmoulière, 2021). Il joue aussi un rôle important dans le métabolisme glucidique ou il va capter les hydrates de carbone issu de l'alimentation ; le glucose sera transformé en glycogène pour le stocker sous l'action de l'insuline et le glucagon secréter par le pancréas, le foie va ensuite retransformer le glycogène en glucose afin de le libérer dans le sang ou au contraire transformer plus de glucose en glycogène en fonction de la glycémie (Eyquem, de Saint Martin and Vignon, 1983). Ainsi, le foie est capable de synthétiser du sucre à partir des acides aminés de lactate ou de glycérol c'est ce qu'on appelle la néoglucogénèse (Eyquem, de Saint Martin and Vignon, 1983).

Il possède d'autre fonctions métaboliques telle que le stockage des vitamines A, D et B12, ainsi que la ferritine, la formation de la vitamine K, la dégradation d'hormone telle que la cortisol, l'aldostérone et l'œstrogènes (Bessaguet and Desmoulière, 2021).

Son rôle le plus important est la détoxification, les produits toxiques pour le corps humain sont transformés en produit non toxique à leurs arriver dans le foie, il dégrade l'éthanol (alcool) en acétate qui vas être reversé dans le sang et éliminé par voie rénale (Paquot, 2019). Cet organe participe également à l'élimination des produits actifs des médicaments (Paquot, 2019).

Le foie est composé de plusieurs types cellulaire en grande majorité des hépatocytes, aussi on retrouve des cellules endothéliales sinusoidales, les cellules de Kupffer, les cellules stellaires ou de Ito, les cholangiocytes (cellules épithéliales constituant le canal biliaire) et les cellules dendritiques hépatiques (Figure 02) (Ploton, 2018). Plusieurs maladies hépatiques peuvent se déclarer lorsque l'une de ces fonctions se détériorent, l'hépatite représente une inflammation diffuse du foie, cette inflammation résulte de la réponse de l'organisme a une infection ou une lésion tissulaire à travers la libération de certaines substances ou le recrutement de plusieurs

Introduction

cellules de défense afin d'éliminer l'agent pathogène ou même de réparer les tissus endommagés (Houchi and Nguyen-Khac, 2018).

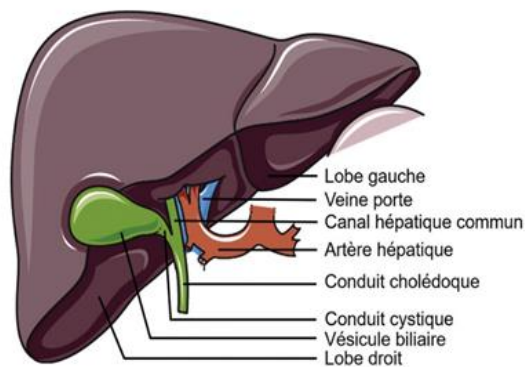


Figure 1: Anatomie du foie

(Bessaguet and Desmoulière, 2021)

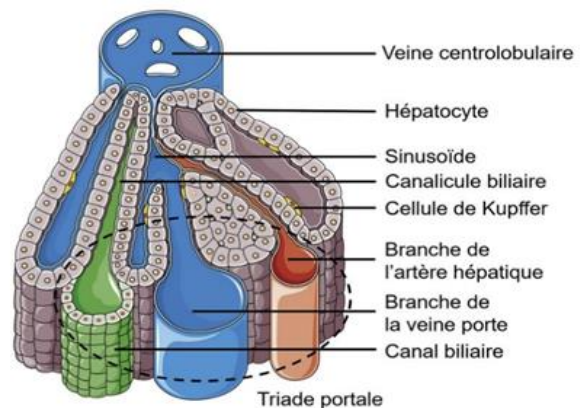


Figure 2: Structure des lobules hépatiques

(Bessaguet and Desmoulière, 2021)

Les hépatites sont réparties en deux grandes catégories (Endougou Effa, 2015) les virales qui sont causées par des virus de l'hépatite A, B, C, D ou E (Benhamou and Erlinger, 2008), (seul les hépatite B et C peuvent évoluer vers une forme chronique), ce sont des infections virales qui par l'action des lymphocytes cytotoxiques sur les hépatocytes infectés engendrent la lyse de ces derniers et si la réponse cytotoxique est trop importante elle pourrait conduire à une hépatite fulminante, contrairement à une réponse cytotoxique trop faible qui ne pourra pas éliminer le virus et conduira à une hépatite chronique avec réplication virale (Eugene, Constantin and Beaulieu, 2004).

Les maladies hépatiques d'origine non virale, regroupent les maladies hépatiques alcooliques et les maladies hépatiques non alcooliques. L'hépatite alcoolique est considérée comme une maladie grave qui se manifeste chez le patient en conséquence d'une consommation d'alcool à partir de 20 g/jour pour les femmes et 30 g/jour pour les hommes (Marchisello *et al.*, 2019). La stéatose hépatique non alcoolique est une maladie résultant de l'accumulation excessive de graisse au niveau du foie sous forme de triglycérides, les causes des NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) sont multifactorielles mais aussi associées à un syndrome métabolique causé par un déséquilibre au niveau du plan nutritionnel et dérèglement de l'appétit causant l'obésité, l'hyperlipémie, l'hypertension artérielle et le diabète de type 2, la résistance à l'insuline semble être le facteur clé pour développer une hépatite non alcoolique (Benhamou and Erlinger, 2008). La différence entre la stéatose hépatique alcoolique ou non alcoolique peut se résumer dans le fait que la stéatose hépatique est tout simplement une accumulation de graisse dans le foie, tandis que l'hépatite est une accumulation de graisse associée à une lésion directe des cellules hépatocytaires, donc une évolution de la stéatose hépatique (Benhamou and Erlinger, 2008).

Introduction

La maladie alcoolique du foie et la NAFLD sont histologiquement similaires et ne sont pas discernables par une simple biopsie. En effet, il n'existe pas encore de marqueurs fiables pour reconnaître le pourcentage de dommages dus à des facteurs métaboliques et dus à d'autres toxines (telle que l'éthanol). En plus de ça, dans la NAFLD, la consommation d'alcool peut agir comme un cofacteur du développement de la cirrhose (Marchisello *et al.*, 2019).

Les maladies hépatiques se manifestent tardivement et peuvent sembler asymptomatique, les symptômes des personnes atteintes d'une maladie hépatique sont habituellement : l'ictère (la jaunisse), l'ascite (épanchement de liquide dans la cavité péritonéale), le prurit (une sensation de démangeaison de la peau), l'hypertension portale (augmentation de la pression dans la veine porte), des hémorragies digestives et l'encéphalopathie hépatique (une complication de la cirrhose caractérisée par des manifestations neuropsychiatriques), ainsi qu'une augmentation au niveau du tour de taille, de l'hypertriglycéridémie, hyperglycémie à jeun et un faible taux de HDL (High Density Lipoprotein) (Lubetzki, Duprey and Warnet, 1993).

Les maladies hépatiques non alcoolique (NAFLD) sont connues pour leurs mécanismes complexes systémiques et la difficulté rencontrer lors du diagnostic, dû à une interaction entre un dysfonctionnement du foie, favorisé par une mauvaise alimentation, des modifications du tissu adipeux, et une association au syndrome métabolique, c'est pour cela que les scientifiques ont supposés que la présence des acide gras libres introduisent une toxicité au niveau du foie par augmentation du stress oxydatif et par activation des voies inflammatoires (Benhamou and Erlinger, 2008). Le diagnostic de la NAFLD repose sur l'identification de la stéatose hépatique, qui peut être réalisée de manière non invasive. Bien que tous les cas de stéatose hépatique ne progressent pas, la détection précoce de la NASH (Non-Alcoholic Steato Hepatitis) et de la fibrose hépatique avancée est néanmoins importante car ces patients risquent de développer une cirrhose du foie et ses complications associées telles que le HCC (Hepato Cellular Carcinoma). Cependant, la détection précoce peut être difficile car les patients sont souvent asymptomatiques au moment du diagnostic (Huang, Behary and Zekry, 2020). Les marqueurs sériques de la fonction hépatique tels que les aminotransférases (ALAT et ASAT) et la ferritine peuvent être élevés dans la NASH mais ne sont ni sensibles ni spécifiques à la progression de la fibrose ou au développement d'une maladie hépatique avancée (Huang, Behary and Zekry, 2020).

La plupart des diagnostics de NAFLD sont posés radiologiquement. La méthode d'imagerie la plus courante pour le diagnostic est l'échographie abdominale qui peut mettre en évidence à l'échographie une infiltration graisseuse du foie. La sensibilité et la spécificité de l'échographie sont d'environ 85 % et 90 % respectivement, mais la fiabilité est dépendante de l'opérateur et

Introduction

limitée chez les patients présentant une obésité centrale. L'élastographie transitoire à vibration contrôlée telle que Fibroscan ou ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) peut être utilisée pour quantifier par échographie le degré de fibrose afin de faciliter la détection précoce de la cirrhose, mais est moins fiable chez les personnes présentant une sévérité de fibrose intermédiaire (F2, F3). Une méthode de diagnostic alternative est la spectroscopie par résonance magnétique (SRM), qui est une modalité d'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettant la quantification de la stéatose hépatique et est très sensible pour de petites quantités de stéatose isolée, mais cette modalité n'est pas facilement disponible ou rentable. L'étalon-or pour le diagnostic et la quantification de la fibrose hépatique chez les patients atteints de NAFLD est la biopsie hépatique. Les biopsies hépatiques percutanées ou Transjugulaires sont des procédures invasives avec des taux de complications faibles, mais non négligeables (Huang, Behary and Zekry, 2020). Bravo et al ont signalé un taux d'hospitalisation allant jusqu'à 1 à 3 % après une biopsie hépatique percutanée avec des complications telles que la douleur, l'hypotension vasovagale et, moins fréquemment, des saignements, une septicémie et des lésions des organes environnants (Bravo, Sheth and Chopra, 2001).

Pour cette raison, les méthodes non invasives sont préférées comme investigations de première intention. La biopsie hépatique est finalement réservée aux patients pour lesquels une clarification supplémentaire de l'étiologie de la maladie hépatique chronique est nécessaire ou lorsque le degré de fibrose hépatique ou un diagnostic de cirrhose ne peut être clairement établi avec des mesures non invasives. La NASH est caractérisée par la détection histologique de la stéatose, du gonflement des hépatocytes et de l'inflammation lobulaire avec ou sans fibrose. La gravité de la fibrose peut être classée histologiquement de F1 (légère) à F4 (cirrhose) (Huang, Behary and Zekry, 2020). Plusieurs évaluations de notation non invasives ont été développées pour quantifier le degré de fibrose hépatique dans le cadre de la stratification du risque de cirrhose et/ou de CHC. Ceux-ci incluent le score de fibrose NAFLD, qui intègre des données cliniques et de laboratoire non invasif telles que l'âge, l'IMC (Indice de Masse Corporel), les taux de glucose, le rapport AST/ALT, la numération plaquettaire et l'albumine (Huang, Behary and Zekry, 2020). Une étude de validation d'Angulo et al a montré qu'un score seuil bas (-1,455) avait une valeur prédictive négative élevée de 93 % en excluant la fibrose avancée, tandis qu'un score seuil élevé (0,676) avait une valeur prédictive positive élevée pour la fibrose avancée (Angulo *et al.*, 2007).

Certains facteurs génétiques sont plus susceptibles que d'autre d'intervenir dans l'apparition ou l'aggravation de la stéatose hépatique :

Introduction

La PNPLA3 domaine phospholipase de type palatin contenant 3 allèles variants, La PNPLA3 est impliqué dans l'hydrolyse des triglycérides dans les hépatocytes et elle stimule la libération d'esters de rétinyle par les CSH (cellules souches hématopoïétiques). La PNPLA3 connu aussi sous le nom de phospholipase A2 indépendante du calcium (iPLA2-ε) ou d'adiponutrin et elle fait partie d'une famille d'enzymes métabolisant les lipides. Une forte association a été trouvée entre la stéatose hépatique et le variant PNPLA3 rs738409 C>G p.I148M, qui provoque une perte de fonction, la variante I148M, n'influencer pas la sensibilité à l'insuline. La présence de ce variant implique également un risque majeur de progression des lésions hépatiques, Une interaction entre différents variants alléliques du PNPLA3 (E434K/434E/148I/148M) peut déterminer les lésions hépatiques, influençant probablement la libération de TG par les gouttelettes lipidiques (Bruschi *et al.*, 2017).

Le TM6SF2, membre 2 de la superfamille transmembranaire 6 est impliqué dans la sécrétion de VLDL (Very Low Density Lipoprotein), une perte de fonction due à un seul polymorphisme nucléotidique (rs58542926) a été liée à la stéatose hépatique, l'inflammation et la fibrose (Marchisello *et al.*, 2019).

Le régulateur de la glucokinase (GCKR) est un modulateur de la glucokinase hépatique, et le variant rs1260326-T entraîne une absorption incontrôlée du glucose par les hépatocytes, avec une augmentation de la glycolyse, une diminution de la bêta-oxydation et une accumulation de lipides hépatiques (Li *et al.*, 2020).

La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) est impliquée dans le transport inverse du cholestérol, en particulier dans les esters de cholestérol et l'échange de TG entre les lipoprotéines contenant les HDL et l'ApoB. Le variant rs1800777 de ce gène a récemment été associé à une stéatose hépatique et à une inflammation lobulaire chez des patients atteints de NAFLD prouvée par biopsie (Marchisello *et al.*, 2019).

La protéine de liaison à l'élément régulateur 1c (SREBP-1c), est le principal inducteur de la DNL hépatique sous stimulation par l'insuline. Des études ont démontré qu'un seul polymorphisme nucléotidique de ce gène (rs11868035 A/G) est associé au développement de la NAFLD, ainsi qu'à la résistance à l'insuline et à la dyslipidémie athérogène (Marchisello *et al.*, 2019).

Le MBOAT7 est une lysophosphatidyl-inositol acyltransférase impliquée dans le métabolisme de l'acide arachidonique et le variant du gène rs641738 C>T contenant le domaine de l'O-

Introduction

acyltransférase 7 (MBOAT7) lié à la membrane a été associé au développement et à la gravité de la stéatose hépatique, mais pas à la résistance à l'insuline (Meroni *et al.*, 2020).

La protéine de transfert des triglycérides microsomaux (MTTP) agit comme un chaperon impliqué dans l'assemblage des lipoprotéines de l'apolipoprotéine B (ApoB), Le polymorphisme 493 G/T a été associé au développement de la NAFLD et au syndrome métabolique (Marchisello *et al.*, 2019).

Le but de cette étude est de mettre en évidence les facteurs qui aboutissent à une hépatite non alcoolique en donnant de nouvelles perspectives sur cette maladie ainsi que les facteurs qui contribuent à son apparition et son développement et les meilleurs moyens pour la diagnostiquer sans mettre en péril l'état des sujets, tout cela en rassemblant les données des études récentes regroupant les différents aspects de la stéatose hépatique non alcoolique.

Chapitre 01 : L'épidémiologie

I.1 Définition d'épidémiologie :

L'épidémiologie est définie comme l'étude de la distribution et des facteurs étiologiques des états ou phénomènes liés à la santé dans une population déterminée et l'application de cette étude à la prévention et à la maîtrise des problèmes de santé (Last, 2001).

I.2 Prévalence de NAFLD dans le monde :

Plusieurs études épidémiologiques ont été faites sur la NAFLD. Il a été estimé que 25% de la population adulte dans le monde a un NAFLD, les taux de prévalence les plus élevés ont été signalés dans l'Amérique du Sud (31%) et au Moyen-Orient (32 %) alors que la prévalence la plus faible a été signalée en Afrique (14%). Ces résultats confirment la similitude dans la prévalence de la NAFLD entre les États-Unis et l'Europe. Malgré tout, une prévalence relativement élevée a été trouvée dans la population asiatique (27%) (Figure 3) (Younossi *et al.*, 2019).

La prévalence de la NAFLD en Afrique semble varier considérablement, bien qu'il soit difficile de trouver des données précises. Contrairement à l'Amérique du Nord, l'Europe et l'Asie, il existe très peu d'études sur l'épidémiologie de la NAFLD en Afrique. Une méta-analyse a estimé sa prévalence en Afrique à 13,48 %. Étant donné la rareté des données et la nécessité de collecter des informations supplémentaires sur la NAFLD, un membre du Forum mondial a envoyé des sondages à 37 prestataires de soins dans 21 Pays d'Afrique et du Moyen-Orient. Sur la base des résultats de l'enquête, la prévalence de la NAFLD semble aller de 5 % (en Éthiopie) à 30 % (en Arabie saoudite) (Younossi *et al.*, 2019).

Actuellement, il n'existe aucun programme établi pour fournir une approche systématique pour étudier la NAFLD en Afrique. Néanmoins, le problème de la NAFLD en Afrique peut être important non seulement pour son propre risque de maladie hépatique progressive, mais aussi parce qu'elle pourrait potentiellement aggraver l'évolution de l'hépatite virale, qui est assez répandue dans ce continent. De futurs programmes de recherche pour mieux comprendre cette maladie dans ces différentes régions sont nécessaires (Younossi *et al.*, 2019).

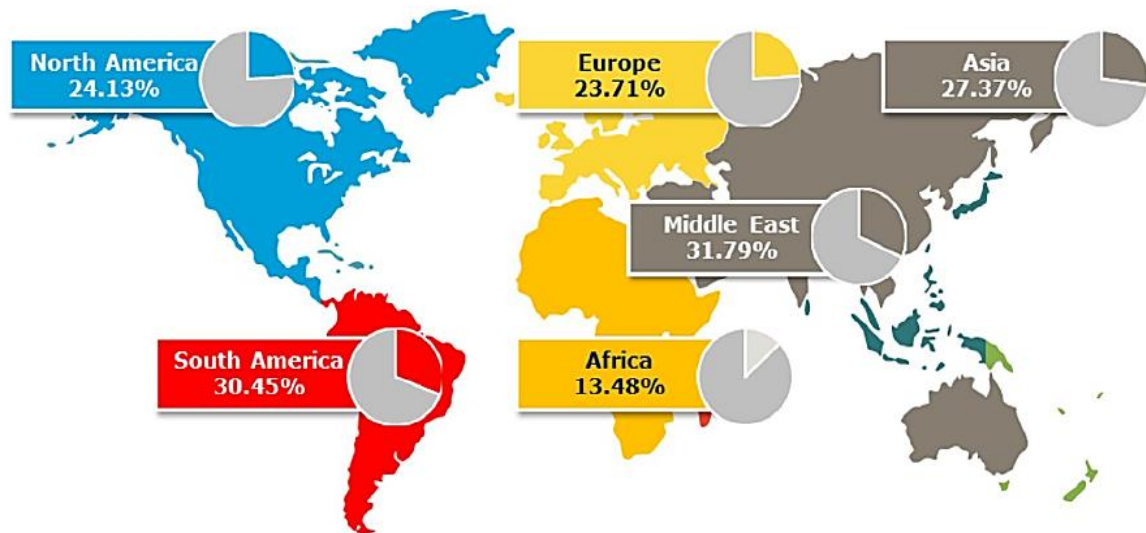


Figure 3: Prévalence globale de NAFLD (Younossi et al., 2019).

Bien que la NAFLD soit une maladie hépatique bénigne relative avec un risque minime de progression de la maladie hépatique, les patients atteints ont une mortalité globale accrue par rapport à la population générale, principalement en raison de maladies cardiovasculaires (MCV). En revanche, la NASH est une maladie hépatique progressive, avec un risque accru de mortalité liée au foie en raison du développement d'une cirrhose du foie et d'un carcinome hépatocellulaire (Fiorucci, Biagioli and Distrutti, 2018).

Les caractéristiques histologiques de la NAFLD vont de la stéatose isolée à la stéatohépatite non alcoolique (NASH), cette dernière étant caractérisée par une stéatose hépatique, une inflammation lobulaire et des signes de lésion hépatocytaire (ballonnement) avec ou sans fibrose (Angulo *et al.*, 2007).

Certains patients atteints de NAFLD développent progressivement fibrose et cirrhose subséquente avec un risque accru de carcinome hépatocellulaire. La prévalence de la cirrhose parmi les patients atteints est d'environ 5 %, et les patients atteints de NAFLD ont une mortalité accrue par rapport aux populations témoins. Aujourd'hui, cette maladie est la deuxième principale étiologie chez les patients adultes en attente d'une greffe du foie aux États-Unis (Nasr *et al.*, 2018).

La NASH a longtemps été associée à un pronostic plus défavorable, supposée catalyser la progression de la fibrose et augmenter la mortalité. Cependant, des études longitudinales récentes ont montré que seule la fibrose et aucune autre caractéristique histologique prédit la mortalité chez les patients atteints de NAFLD (Angulo *et al.*, 2007).

Chapitre 01

La prévalence globale regroupée de la NAFLD diagnostiquée par imagerie a été estimée à 25,24% (intervalle de confiance à 95 % [IC] : 22,10-28,65). Les estimations de prévalence ont été stratifiées par région et par âge, sa prévalence la plus élevée a été signalée en l'Amérique du Sud et le Moyen-Orient, tandis que le plus bas taux a été signalé en Afrique (Figure 4) (Younossi *et al.*, 2016).

En outre, la prévalence de la NAFLD augmente avec l'âge (Figure 5), bien que le nombre d'études pour les sujets > 70 ans est très limité (Younossi *et al.*, 2016).

Region	N	Prevalence (%)	95% CI (%)	I ² (%)	Mean Age	N	Prevalence (%)	95% CI (%)	I ² (%)
Africa	2	13.48	(5.69-28.69)	84.37	30-39	3	22.43	(15.38-31.52)	96.36
Asia	14	27.37	(23.29-31.88)	99.17	40-49	14	26.53	(22.37-31.16)	99.24
Europe	11	23.71	(16.12-33.45)	98.78	50-59	11	27.40	(19.56-36.93)	98.29
Middle East	3	31.79	(13.48-58.23)	99.14	60-69	4	28.90	(19.25-40.94)	99.04
North America	13	24.13	(19.73-29.15)	99.19	70-79	1	33.99	(32.08-35.95)	NA
South America	2	30.45	(22.74-39.44)	69.10	Overall	41	24.29	(20.96-27.96)	99.52
Overall	45	25.24	(22.1-28.65)	99.07					

Figure 4 : Prévalence de NAFLD stratifié par régions
(Younossi *et al.*, 2016)

Figure 5 : Prévalence de NAFLD par tranche d'âge
(Younossi *et al.*, 2016)

I.3 Prévalence de la NASH :

L'estimation globale de la prévalence de la NASH parmi les patients dont la biopsie révélait une NAFLD était de 59,10 % (95 % IC : 47,55-69,73) (Younossi *et al.*, 2016). L'estimations de la prévalence de la NASH parmi les patients NAFLD a également été stratifiée par région et sur l'état de l'indication de la biopsie. Les estimations régionales regroupées de cette prévalence avec une indication de biopsie étaient 63,45 % (IC à 95 % : 47,68-76,79) pour l'Asie, 69,25 % (95 % IC : 55,93-79,98) pour l'Europe, et 60,64 % (IC 95 % :49,56-70,72) pour l'Amérique du Nord. D'autre part, l'estimation de la prévalence de la NASH chez les patients NAFLD sans indication de biopsie étaient de 6,67 % (IC à 95 % : 2,17-18,73) pour l'Asie et 29,85 % (IC 95 % : 22,72- 38.12) pour l'Amérique du Nord (Younossi *et al.*, 2018).

I.4 Comorbidités métaboliques :

Les comorbidités métaboliques associées à la NAFLD comprenaient l'obésité (51,34 %), le diabète de type II (22,51 %), l'hyperlipidémie (69,16 %), hypertension (39,34 %) et syndrome métabolique (42,54%) (Huang, Behary and Zekry, 2020).

I.5 Incidence de la fibrose et du carcinome hépatocellulaire :

L'incidence de la fibrose avancée dans la NASH était de 67,95 pour 1 000 personnes/années (IC à 95 % :46.84-98.59). Environ 41 % (IC à 95 % : 34,69-47,13) des patients NASH présente une progression de la fibrose, soit un taux de progression annuel moyen de 0,09 % (IC à 95 % : 0,06-0,12). L'incidence annuelle du CHC chez les patients NAFLD était de 0,44 pour 1 000

Chapitre 01

personnes/années (IC à 95 % : 0,29-0,66), alors que pour la NASH, l'incidence annuelle du CHC était de 5,29 pour 1 000 personnes/années (IC à 95 % : 0,75-37,56) (Younossi *et al.*, 2016). Les variations inter-ethniques et l'agrégation familiale, associées au fait que la NAFLD n'est pas toujours suffisamment soutenue par la présence de facteurs environnementaux et métaboliques, ont convaincu la communauté scientifique que les facteurs génétiques peuvent jouer un rôle clé dans la stéatose hépatique. Des études d'association à l'échelle du génome et de profilage d'expression génique ont associé plusieurs gènes au développement et à la progression de la NAFLD (Nasr *et al.*, 2018). Ces séquences jouent un rôle central dans différentes voies : lipogenèse, oxydation des AG, transport des lipoprotéines, homéostasie du glucose, détoxification et inflammation. La pathogenèse de la NAFLD étant multifactorielle, l'interaction avec l'environnement est toujours cruciale (Marchisello *et al.*, 2019).

Chapitre 02 : Les facteurs génétiques

II.1 Notions de bases en génétique :

Le corps humain est constitué de milliards de cellules comportant chacune un noyau qui renferme l'information génétique, contenue dans nos chromosomes qui contiennent eux-mêmes notre ADN. L'information génétique est répartie sur les 46 chromosomes (23 paires), pour chaque paire, il y a un chromosome d'origine paternelle et un chromosome d'origine maternelle, l'ADN constituée dans les chromosomes, porte 20 000 gènes environ présents en 2 copies (maternelle/paternelle) (Strachan *et al.*, 2012).

La molécule d'ADN (Acide Désoxyribo Nucléique) est constituée de quatre éléments complémentaires, les nucléotides : l'adénine, la thymine, la guanine et la cytosine : A, T, G, C (Strachan *et al.*, 2012). Un gène est un morceau de cet ADN qui correspond à une information génétique particulière codant pour une protéine unique, chaque chromosome étant présent en double, chaque gène est également présent en double dans les cellules. Les deux copies du même gène, sont donc appelées « allèles », qui sont le plus souvent différentes : une d'origine paternelle et une d'origine maternelle (Strachan *et al.*, 2012).

Dans la stéatose hépatique non alcoolique plusieurs de ces gènes ont été identifié comme étant des facteurs de développement de cette maladie, parmi ces gènes nous retrouvons :

II.2 L'adiponutrine PNPLA3 (Patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) :

L'adiponutrine, identifié en 2001, est une protéine, contenant 413 acides aminés, ainsi que quatre domaines transmembranaires putatifs. Le gène de l'adiponutrine est localisé sur le chromosome 22 chez l'homme et sur le chromosome 15 chez la souris (Bruschi *et al.*, 2017). La PNPLA3 aussi dénommer l'adiponutrin-ADPN et la phospholipase A2 indépendante du calcium epsilon, appartient à un groupe d'enzymes métabolisant les lipides, ayant une activité de type lipase/transacylase qui favorise la synthèse des triglycérides par transfert d'acides gras (Figure 07), identifiée pour la première fois dans les tubercules de pomme de terre, connue sous le nom de patatin-like phospholipase contenant un domaine (PNPLA). Contrairement aux autres membres de la famille PNPLA, présentant une activité lipidique acyl hydrolase non spécifique. La séquence du gène de l'adiponutrine humaine est située dans le bras long (q) du chromosome 22 à la position 13, elle code pour un transcrit de longueur 481 acides aminés (Figure 06), avec un poids moléculaire prédit de 52,8 kDa (Romeo *et al.*, 2008).

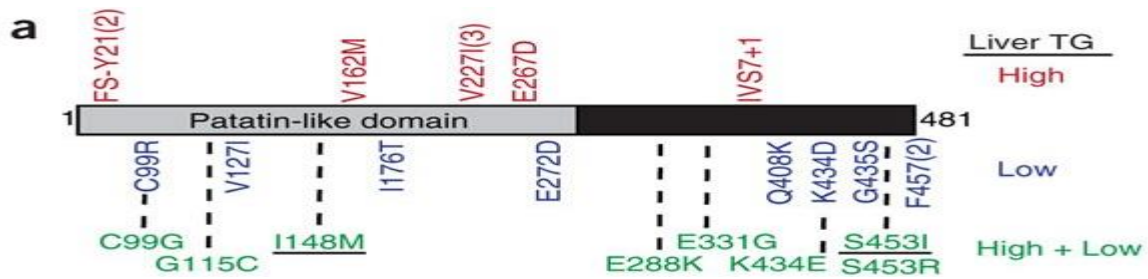


Figure 6 : Localisation de la séquence du gène PNPLA3 (Romeo et al., 2008).

Parmi les neuf membres de la famille PNPLA, le PNPLA3 présente l'homologie la plus élevée avec le PNPLA2, également connu sous le nom de triglycéride adipeux (TG) lipase, l'analyse de l'expression génique a indiqué que le PNPLA3 humain est exprimé dans une multitude de tissus avec des niveaux plus élevés retrouvés dans le foie, suivi de la rétine, de la peau, du tissu adipeux, des reins, du cerveau et de la rate (Bruschi *et al.*, 2017).

Localisée au niveau des structures membranaires du RE étant le site principal de la synthèse des lipides, ainsi qu'à la surface des gouttelettes lipidiques représentant le lieu de stockage des lipides (Dubuquoy, 2012).

L'expression de ce gène est régulée par les conditions nutritionnelles notamment l'insuline et le glucose, désigner telle un marqueur de l'état nutritionnel, son expression étant indétectable à jeun, il est très fortement induit en réponse à une prise alimentaire, son expression s'avère très perturbée dans un contexte physiopathologique d'obésité et d'insulino-résistance. Son mode de régulation dans le tissu adipeux est semblable à celui d'enzymes impliqués dans la voie anabolique de synthèse des triglycérides comme l'acétylcoA carboxylase (ACC), la fatty acid synthase (FAS) ou encore la stéaroyl-coA désaturase (SCD) (Bruschi *et al.*, 2017).

Ce gène a aussi été mis en évidence dans le foie en plus du tissu adipeux ; ces deux tissus sont les principaux organes lipogéniques de l'organisme. La découverte d'une association génétique entre l'adiponutrine et la stéatose hépatique renforce l'hypothèse d'une implication de l'enzyme dans le métabolisme des triglycérides (Dubuquoy, 2012).

Le variant PNPLA3 (I148M) est un polymorphisme à base unique, qui conduit au passage d'une cytosine (C) à une guanine (G), entraînant une substitution d'acide aminé d'une isoleucine (I) à une méthionine (M) à la position 148 de la séquence codante (Jonas and Schürmann, 2021).

Dans les hépatocytes l'expression du gène PNPLA3 est induit par l'alimentation glucidique et l'insuline, l'apport en glucides augmente la sécrétion d'insuline par le pancréas, entraînant une hétérodimérisation de LXR (Liver X Receptor) avec RXR (Retinoid X Receptor) dans le foie, induisant l'expression du gène SREBP-1c (sterol regulatory element-binding protein) qui est le

Chapitre 02

principal isoforme du foie responsable de la régulation de la réponse a jeune, et son clivage protéique favorise sa liaison aux éléments de réponse aux stérols dans le promoteur du gène cible, SREBP-1c va augmenter l'expression des gènes liés à la synthèse des acides gras et PNPLA3, l'accumulation des acides gras à longue chaîne va empêcher la dégradation de PNPLA3 via le protéasome et stabilise la protéine, augmentant ainsi son abondance (Figure 07) (Bruschi *et al.*, 2017).

Dans les CSH (cellules stellaires hépatiques) l'activation et l'augmentation des FFA (free fatty acids) pro-inflammatoires activent directement la voie JNK (c-Jun activated kinase) /AP-1 (activator protein 1), augmentant la prolifération des CSH et la sécrétion de médiateurs inflammatoires. En ce qui concerne les hépatocytes : l'ubiquitination du PNPLA3 n'a pas lieu à cause du variant I148M, et cela se traduit par une augmentation de la teneur en PNPLA3 et en FFA, car le protéasome n'est pas capable de dégrader la protéine PNPLA3 efficacement. La quantité accrue de FFA ne peut pas être libérée sous forme de VLDL à partir des hépatocytes vers la circulation sanguine (Figure 08) (Bruschi *et al.*, 2017).

Les patients obèses non résistants à l'insuline expriment une expression de l'adiponutrine légèrement augmentée à celle chez des personnes saines, mais le développement d'une résistance à l'insuline diminue son expression. L'expression de l'adiponutrine est fortement induite chez des patients diabétiques de type 1 non traités par l'insuline, elle est diminuée dans le tissu adipeux sous-cutané de sujets diabétiques de type 2, la régulation de l'expression de l'adiponutrine Humaine repose sur l'association entre le SNP I148M (rs738409G) présent sur le gène de l'adiponutrine et les différents stades de NAFLD (Jonas and Schürmann, 2021).

Ce polymorphisme est situé dans le site actif de l'enzyme, ce qui pourrait altérer l'accès au substrat de la dyade catalytique et entraîner consécutivement une perte de fonction de la protéine native (Baulande, 2009).

In vitro ; l'utilisation des protéines recombinantes ont rapporté que l'accumulation d'acides gras augmentait proportionnellement à l'augmentation des TAG, et que l'activité hydrolase était réduite dans les cellules exprimant le I148M PNPLA3 (Bruschi *et al.*, 2017).

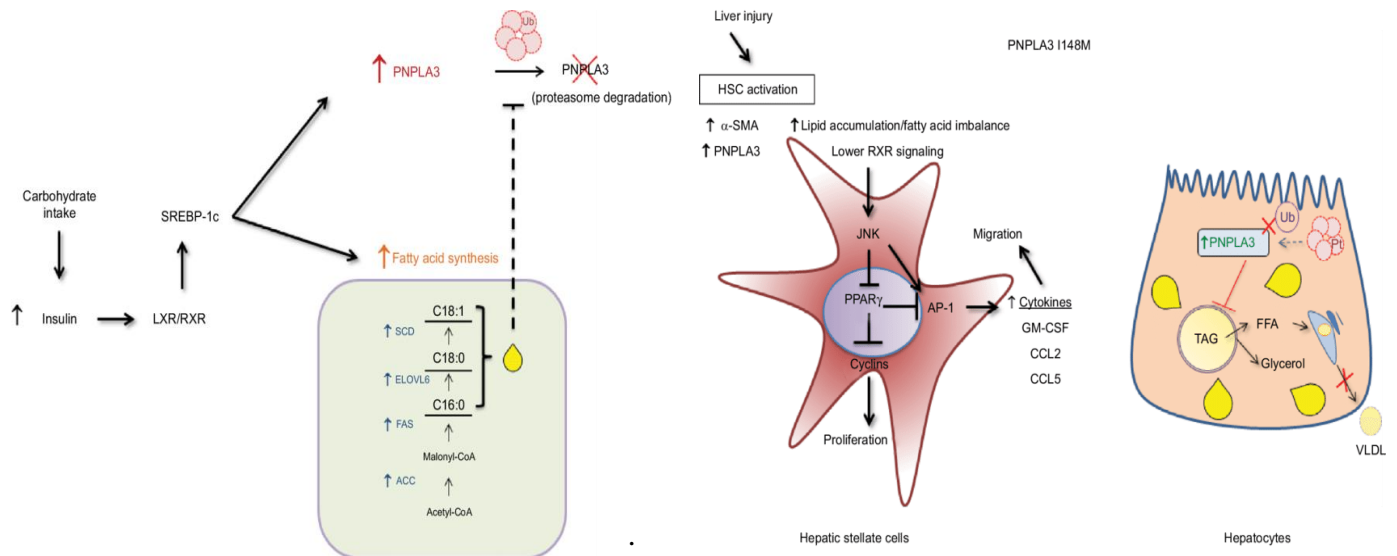


Figure 7 : Mécanisme d'induction de PNPLA3 Figure 8 : Mécanismes moléculaires de PNPLA3I148M

(Bruschi *et al.*, 2017)

(Bruschi *et al.*, 2017)

II.3 TM6SF2 (Transmembrane 6 superfamily 2) :

TM6SF2 est localisé sur le chromosome 19 au locus 19p13.3-p12. La protéine TM6SF2 contient 377 acides aminés et mesure 42 554 Da, c'est une protéine transmembranaire située dans l'intestine et le réticulum endoplasmique (RE) et le compartiment intermédiaire ER-Golgi des cellules hépatiques humaines, elle permet la sécrétion et l'export des VLDL (Very Low Density Lipoprotein) dans la circulation sanguine, il est principalement impliqué dans la mobilisation des lipides neutres dans l'assemblage des VLDL et dans la synthèse du cholestérol via son domaine EXPERA (EXPanded EBP superfamily) qui contient quatre régions transmembranaires et est susceptible de posséder une activité catalytique de stérol isomérase (Xu *et al.*, 2019).

TM6SF2 serait exprimé de manière prééminente dans les tissus impliqués dans la sécrétion des TRLs avec un rôle dans l'apport de lipides pour la synthèse de ces derniers, TM6SF2 serait impliqué dans les premiers stades de la synthèse de TRL et aurait un rôle clé dans le métabolisme des lipides, ces observations suggèrent que le TM6SF2 est principalement impliqué dans la régulation de la synthèse et de la sécrétion de TRL, avec des effets secondaires sur la teneur en gouttelettes lipidiques (Mahdessian *et al.*, 2014).

L'allèle T de TM6SF2 rs58542926 a été associé à une diminution des niveaux de phosphatase alcaline, la suppression de l'expression hépatique de TM6SF2 n'a pas entraîné de modifications de la phosphatase alcaline sérique (Kahali *et al.*, 2015). Étant donné que TM6SF2 est exprimé non seulement dans le foie mais aussi dans l'intestin où la phosphatase alcaline est également présente à des niveaux élevés, l'intestin peut être l'endroit où le E167K peut exercer son effet pour provoquer des niveaux inférieurs de phosphatase alcaline. Même s'il existe des preuves

que la mutation E167K de TM6SF2 entraîne moins de VLDL dans le sérum, le mécanisme exact par lequel cela se produit n'est pas connu. Parce que la formation de VLDL nécessite un processus en plusieurs étapes où les TG sont combinés avec des apolipoprotéines qui sont ensuite sécrétées, modifiées et finalement reprises par le foie en tant que restes de VLDL. Le TM6SF2 joue un rôle dans l'exportation des VLDL du foie vers le sérum, ce qui entraîne une augmentation des lipides sériques et de l'infarctus du myocarde, ainsi qu'une diminution du risque de stéatose hépatique (Figure 9) (Kahali *et al.*, 2015).

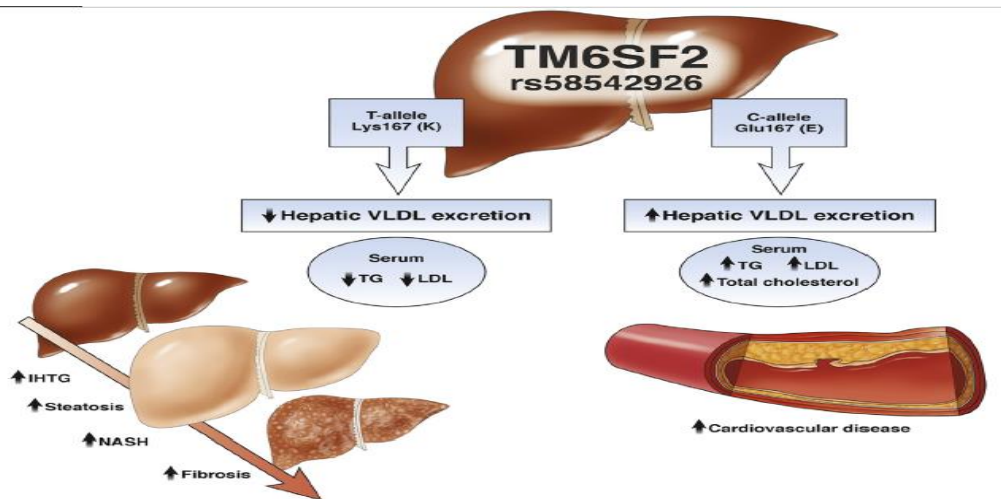


Figure 9 : Effets du TM6SF2 (Kahali *et al.*, 2015).

II.4 MBOAT7 (Membrane-Bound O-Acyl Transferase Domain Containing 7) :

Le gène MBOAT7 est localisé sur le chromosome 19q13.42 et code pour une enzyme qui est membre du « Lands'Cycle » (Figure 10) du remodelage des chaînes acyl phospholipidiques des membranes, par des réactions séquentielles de désacylation et de réacylation. Il catalyse une désaturation de la deuxième chaîne acyle des phospholipides et transfère spécifiquement un AGPI (Acides Gras Poly-Insaturés), sous forme d'acyl CoA au lysoPI et autres lysophospholipides, en utilisant comme substrat préférentiel l'arachidonoyl-CoA, c'est un régulateur de la quantité d'acide arachidonique libre, qui est un puissant déclencheur de l'inflammation hépatique et de la fibrose, en raison de sa conversion en eicosanoïdes (Meroni *et al.*, 2020).

Chapitre 02

MBOAT7 est principalement exprimé dans le foie, y compris dans les cellules sinusoidales hépatiques, les cellules étoilées hépatiques et les hépatocytes, les hépatocytes acquièrent une propriété d'autonomie cellulaire pour accumuler des gouttelettes lipidiques géantes lorsque l'expression de MBOAT7 est altérée, elles accumulent des phospholipides saturés, principalement des PI, qui peuvent être délivrés à la synthèse de DAG (Di Acyl Glycerol) et TAG (Tri Acyl Glycerol) saturés et mono-insaturés, exacerbant le dépôt de graisse, quand MBOAT7 est fortement exprimé, il se localise dans les membranes, où il conjugue l'arachidonoyl-CoA à la deuxième chaîne acyl de Lyso-PI, garantissant ainsi leur fluidité physiologique et le dynamisme qui permet l'échange des métabolites des membranes vers les compartiments intracellulaires. Au cours de l'hyperinsulinémie ou chez les porteurs de l'allèle à risque T, MBOAT7 est réduit, favorisant l'augmentation des IP saturés, qui sont accumulés et livrés à la synthèse de TAG, ce processus nécessite la régulation à la hausse de FATP1 et s'associe in vitro à une lipogenèse de novo améliorée (Figure 11) (Jonas and Schürmann, 2021).

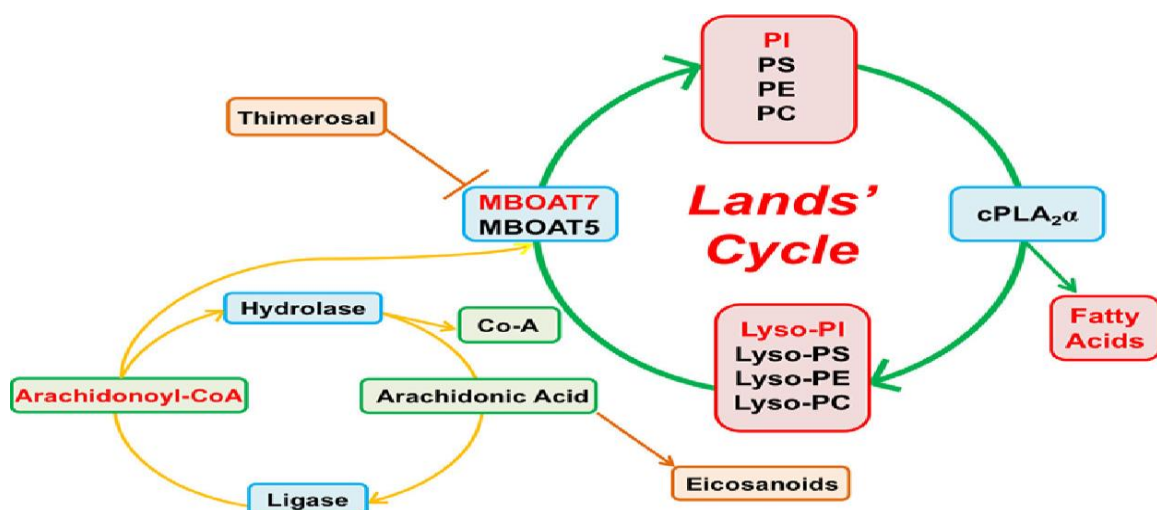


Figure 10 : Cycle de lands (Meroni et al., 2020).

Il a été démontré que la variante rs641738C>T est associée à une augmentation de la teneur en graisse hépatique et à la sévérité de la fibrose chez les personnes d'origine européenne et les données de spectroscopie par résonance magnétique des protons de 2 736 individus ont montré une augmentation modeste de la graisse hépatique chez les personnes ayant un génotype TT (4,1 %) par rapport à celles ayant un génotype CT (3,6 %) ou CC (3,5 %, $p = 0,005$) (Teo *et al.*, 2021). Le rs641738 n'est pas associé à la consommation moyenne d'alcool ou à la prévalence de la consommation excessive d'alcool, et l'association du rs641738 à la stéatose hépatique était inchangée après un ajustement pour la consommation d'alcool ($p=0,005$) ou après avoir retiré les gros buveurs de l'analyse ($p=0,004$) (Mancina *et al.*, 2016).

Une méta-analyse de 42 études (> 1 million de participants) pour évaluer le rôle de rs641738C>T près de MBOAT7 dans NAFLD a démontré que rs641738C>T est positivement associé à la graisse du foie, ALT (alanine aminotransferase), fibrose et HCC et négativement associé aux triglycérides sériques (Teo *et al.*, 2021).

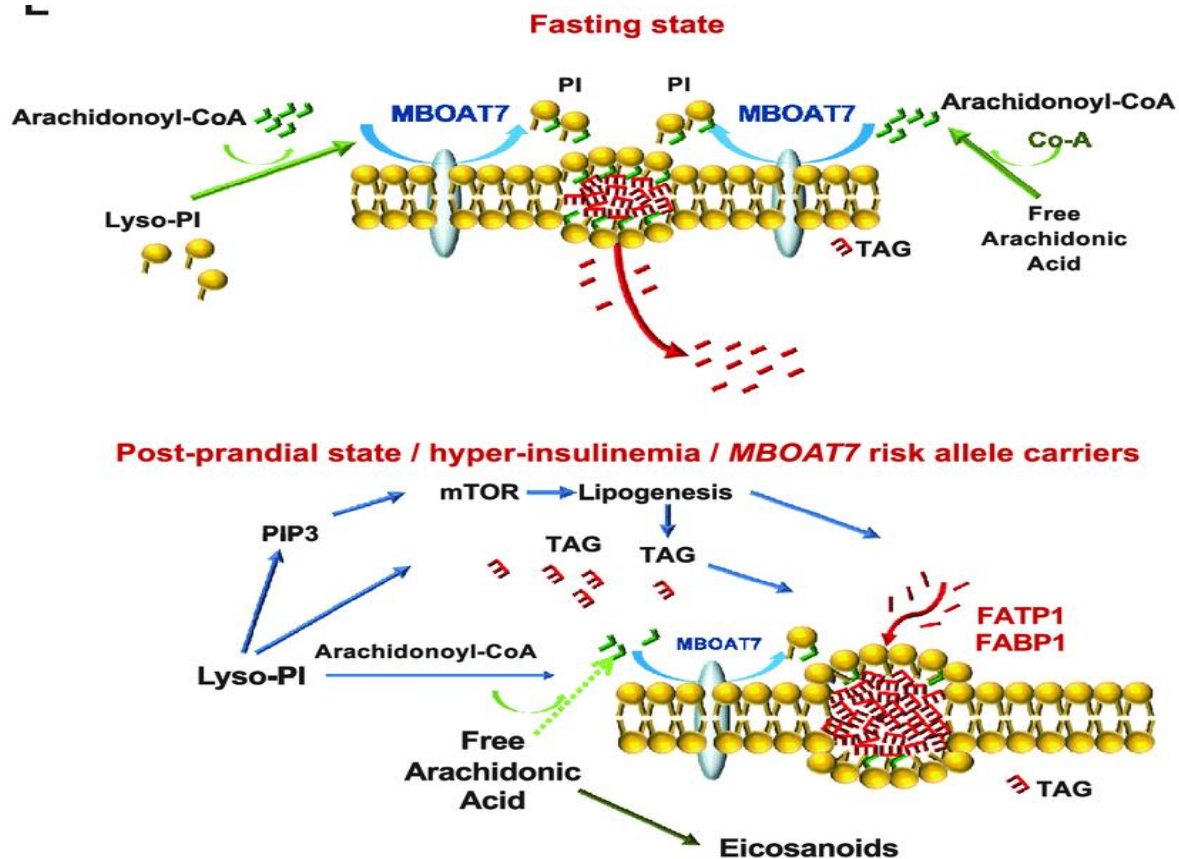


Figure 11 : Fonction du MBOAT7 (Meroni *et al.*, 2020).

II.5 GCKR (Glu-Co-Kinase Regulator) :

Le régulateur de la glucokinase (GCKR) contrôle la lipogénèse de novo en régulant l'afflux de glucose dans les hépatocytes, ce qui stimule la voie lipogénique en fournissant un substrat supplémentaire pour la biosynthèse hépatique. Il code pour la protéine régulatrice de la glucokinase (GKRP), qui module l'activité de l'hexokinase hépatique et ainsi régule l'entrée du glucose dans les voies de synthèse glycolytique et glycogène (il n'est pas présent dans les cellules β) (Jonas and Schürmann, 2021). Le glucose est absorbé dans la cellule hépatique via les transporteurs de glucose 1 (GLUT1). Au cours du processus de glycogénolyse, le glycogène hépatique est hydrolysé et isomérisé en glucose-6-phosphatase (G-6-P), par la suite, la sous-unité catalytique de glucose-6-phosphatase 2 (G6PC2) catalyse la production de glucose libre pour maintenir l'équilibre glycémique, ce processus est l'étape clé de la néoglucogénèse. Dans le processus d'activation du glucose, la glucokinase (GCK) et le régulateur de la glucokinase (GCKR) sont les enzymes clé pour réguler la phosphorylation du glucose, suivie de la glycolyse

Chapitre 02

et de l'oxydation aérobie. Le transporteur de cations organiques 3 (OCT3) est un transporteur de metformine, qui participe à la régulation des taux d'HbA1c et de glucose (Figure 12) (Li *et al.*, 2020).

Son gène est localisé sur le chromosome 2p23.3-p23.2. La variation génétique de GCKR est associée à des paramètres métaboliques tels que les taux de triglycérides (TG), la glycémie à jeun (FBS), l'insuline et/ ou des troubles métaboliques comme le diabète de type 2 (DT2), la dyslipidémie (taux élevé de triglycérides et faible taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité). Plusieurs variantes du gène GCKR seraient associées à la NAFLD, la variante rs1260326 (chr2:27508073, C>T) codant pour P446L a été considérée comme une variante causale de cette association (Drescher, Weiskirchen and Weiskirchen, 2019). Chez les patients NAFLD, l'allèle T de rs1260326 est significativement associé au stade de fibrose hépatique par rapport au stade F1 [OR : 2,06 (1,02-1,14), P = 0,0008]. L'allèle à risque T de rs1260326 est associé à une expression plus élevée de GCKR. Contrairement à la protéine GCKR de type sauvage, la protéine GCKR P446L n'est pas soutenue par le fructose-6-phosphate, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption hépatique du glucose, de l'activité de la glucokinase et de la lipogenèse de novo, l'allèle à risque de rs1260326 est également associé à une diminution des taux de glucose sérique et à une réduction du risque de DT2 (Kim and Park, 2020).

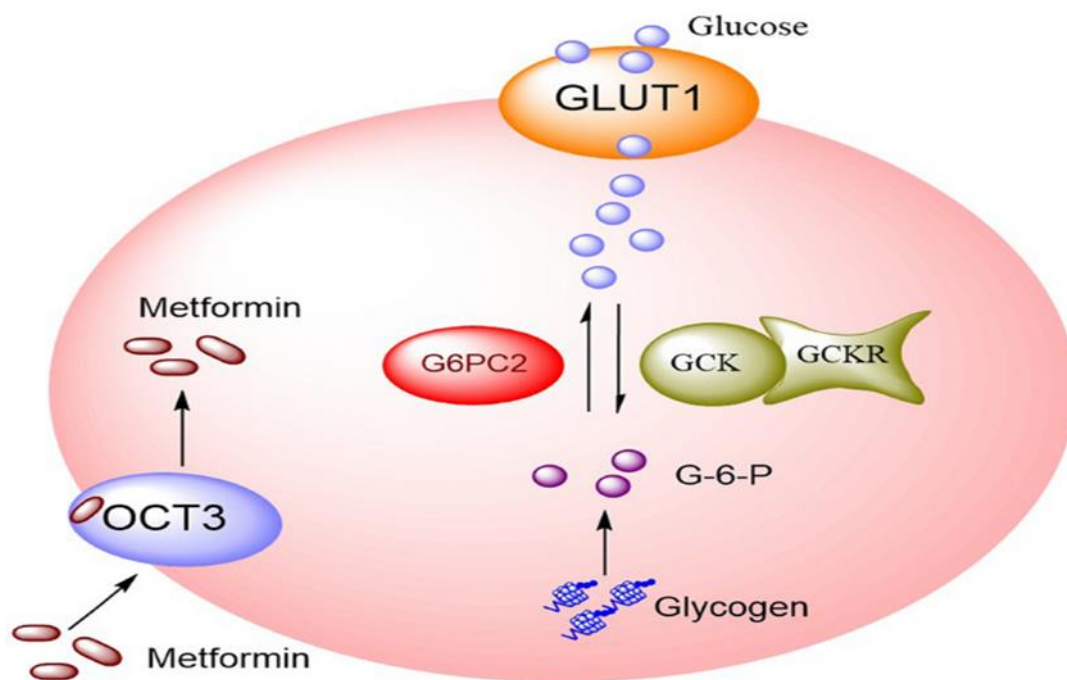


Figure 12 : Gène lié au métabolisme et la régulation du glucose (Li *et al.*, 2020).

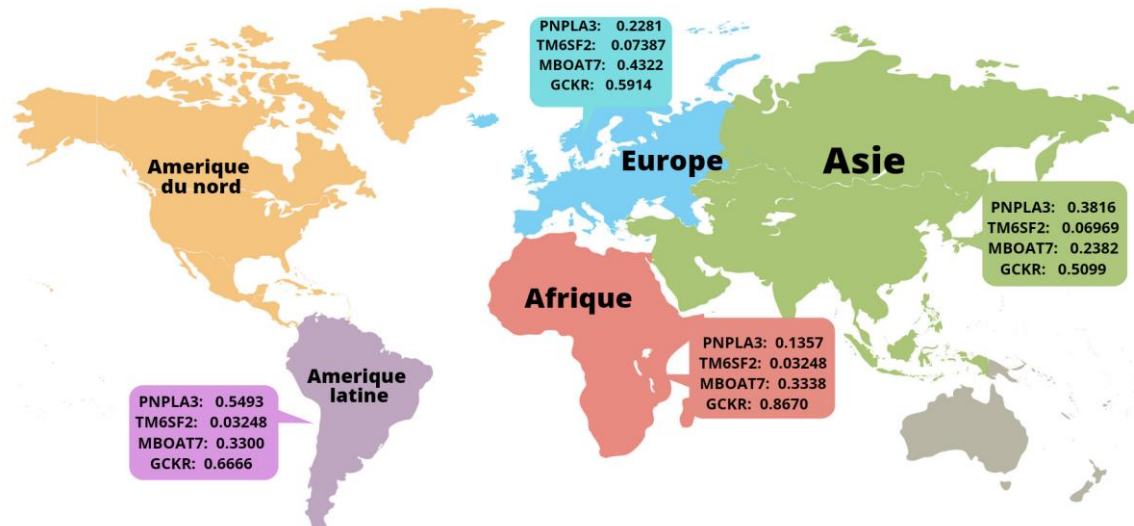


Figure 13 : Fréquence des allèles mineurs des quatre variantes identifiées par GWAS (Kim and Park, 2020).

Les quatre variantes (PNPLA3 « rs738409 », TM6SF2 « rs58542926 », MBOAT7 « rs641738 », GCKR « rs1260326 ») de risque identifiées par GWAS (Genome-Wide Association Studies) qui présentent les associations les plus établies avec la NAFLD dans les différentes populations d'Europe, d'Amérique latine, d'Asie et d'Afrique (Figure 13) (Kim and Park, 2020).

L'identification des gènes associés au développement et à la progression de la NAFLD devrait fournir des informations importantes sur sa physiopathologie, ainsi que pour guider la stratification du risque de maladie et de nouvelles opportunités pour une intervention thérapeutique rapide. Plusieurs variantes génétiques ont été impliquées dans le développement et la progression de la NAFLD, quatre de ces gènes dont les associations avec la NAFLD ont été le plus largement répliquées sont le PNPLA3, TM6SF2, MBOAT7, GCKR. Ces variantes de risque génétique peuvent améliorer la précision du diagnostic de la NAFLD et peuvent également être utiles pour l'identification des patients NAFLD à haut risque dont le pronostic est défavorable. Une compréhension de ces facteurs de risque génétiques associés à la NAFLD aidera à identifier les individus à risque et potentiellement orienter la fourniture de traitements appropriés en fonction du risque d'un individu et de la probabilité de progression de la maladie (Kim and Park, 2020).

Chapitre 03 : Les microARNs

III.1 Les microARNs :

Les microARN sont des ARN non codants constitués d'environ 22 à 25 nucléotides, ils jouent un rôle dans la post-transcription et la régulation de l'expression des gènes, d'après des études récentes les miARNs jouent également un rôle dans la régulation de l'autophagie ; en particulier, ils régulent l'expression de plusieurs protéines clés dans les différentes étapes de la voie de l'autophagie qui peut inhiber l'inflammation et favoriser la dégradation des gouttelettes lipidiques (Kim *et al.*, 2021). Les miARN exercent leur activité en interférant avec les ARNm cibles, ils sont indispensables à de nombreux processus biologiques, tels que la prolifération, l'apoptose, le développement, la différenciation, le métabolisme et la cancérogenèse. Les études ont indiqué que la dérégulation des miARN est impliquée dans l'apparition et le développement de la NAFLD, principalement par ses effets sur le métabolisme des lipides, l'inflammation, l'apoptose, la fibrose, la résistance à l'insuline et le stress oxydatif (Fang, Dou and Wang, 2021).

III.2 La biogenèse et le mode d'action des microARNs

III.2.1 Biogenèse

Les miARNs sont une classe d'ARN courts non codants transcrits par l'ARN polymérase, ils sont conservés au cours de l'évolution et peuvent être localisés dans les introns ou les exons, codant pour des protéines ou dans des zones inter-géniques (Figure 14) (Lao and Le, 2020). La plupart d'entre eux sont orientés en parallèle avec leur gène hôte, ce qui suggère qu'il est transcrit simultanément, tandis que le groupe restant est transcrit à partir de régions inter-géniques ou de gènes qui constituent des unités de transcription indépendantes (López-Sánchez *et al.*, 2021).

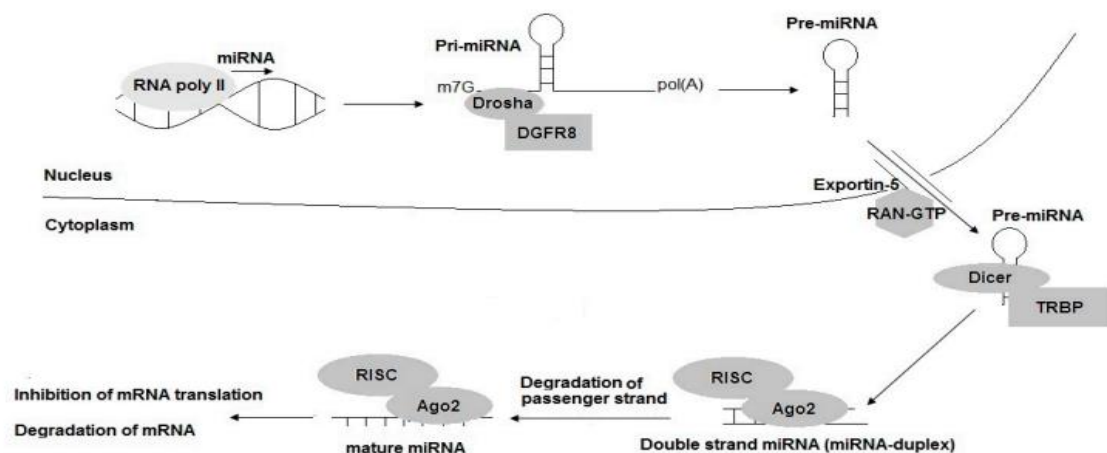


Figure 14 : la biogenèse des mirARNs (Lao and Le, 2020).

Chapitre 03

Les miARNs proviennent d'un transcrite beaucoup plus gros d'environ 70 à 90 nucléotides qui subissent de nombreuses étapes de maturation. Un miARN primaire classique (pri-miARN) se compose d'une structure en épingle à cheveux avec une séquence nucléotidique complémentaire imparfaite, un ARN simple brin qui forme une double hélice si l'énergie du système lui permet de se replier, et une extrémité libre 5' protégée par un 7-méthylguanosine, et à l'opposé une queue polyadénine (Lao and Le, 2020). Le pri-miARN est modifié à l'intérieur du noyau par la RNase III Drosha en conjonction avec la protéine de liaison à l'ARN double brin DiGeorge Critical Region 8 (DGCR8), dont l'action catalytique est de donner naissance à une chaîne plus courte que ~70 nucléotides de long, appelée miARN précurseur (pré-miARN) qui est transporté vers le cytoplasme à travers le complexe d'exportation nucléaire exportine 5 avec la protéine nucléaire de liaison au GTP RAN. Déjà dans le cytoplasme, le pré-miARN est traité par Dicer et la protéine de liaison à l'ARN TAR (TRBP) près de la boucle de terminaison, libérant un miARN mature double brin de 17 à 25 paires de bases. Par la suite, le miARN double brin est clivé par une protéine argonaute (AGO 2), laissant un miARN monocaténaire appelé brin guide (le deuxième brin se dégrade), pour créer le complexe effecteur appelé complexe de silençage induit par l'ARN (RISC) (Figure 14) (López-Sánchez *et al.*, 2021).

III.2.2 Mode d'action :

En se liant à la région non traduite 3' de l'ARNm cible (3'-UTR) les mirARNs régulent l'expression génique de divers processus cellulaires, tels que la différenciation, l'invasion et la mort cellulaire en se liant à un ARNm dont la fonction est d'inhiber la traduction ou d'induire la dégradation d'une protéine (Lao and Le, 2020).

Si la liaison est moins forte, la traduction sera inhibée, certains miARN sont partiellement complémentaires à un ou plusieurs ARNm. En effet, la spécificité des miARN est donnée par la séquence de complémentarité entre les sites d'interaction des ARNm et la séquence nucléotidique en position 2-8 à l'extrémité 5', connue sous le nom de « région de graine », de plus au rôle crucial que joue les miARNs dans la régulations post-transcriptionnel, ils apparaissent comme des cibles thérapeutiques critiques vers la médecine personnalisée, où la recherche sur les puces d'ADN a permis l'identification de nombreux miARN en tant que biomarqueurs, Il a été démontré que les miARNs jouent un rôle important dans le développement et la progression de diverses pathologies, dont la NAFLD, ce qui les positionne comme potentiels cibles diagnostiques et thérapeutiques vers une médecine personnalisée (Figure 15) (López-Sánchez *et al.*, 2021).

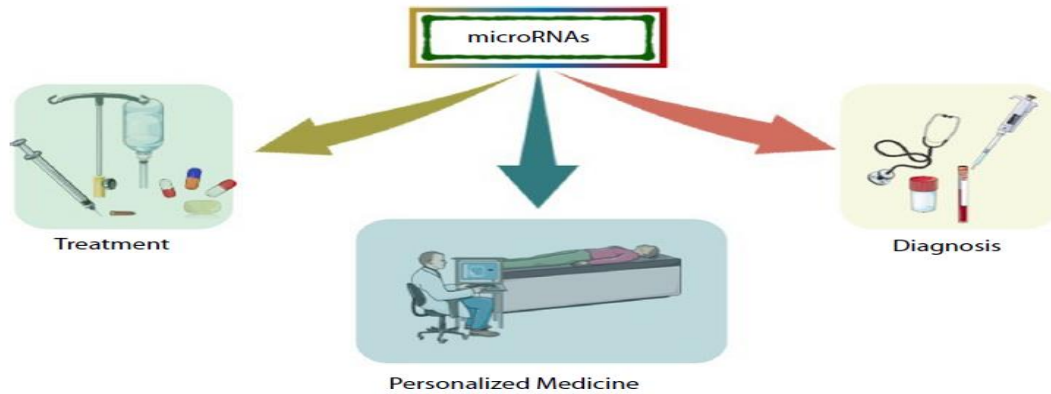


Figure 15 : Les miARNs comme cibles diagnostiques et thérapeutiques vers la médecine personnalisée (López-Sánchez et al., 2021).

Les cibles reconnues par les miARN peuvent être monogéniques, polygéniques (multifonctionnelles) ou même plusieurs miARN peuvent cibler un seul gène (redondance), démontrant qu'ils ont une capacité de régulation importante et un impact profond sur la santé et la maladie. De plus, des miARN ont été identifiés dans le sérum, le plasma, la salive, l'urine et des tissus spécifiques, et sont associés à des protéines, des lipides et des lipoprotéines qui les rendent plus stables dans la circulation (Lao and Le, 2020).

Généralement, les miARN sont liés aux protéines, principalement AGO 2 ou au sein des exosomes, où ils évitent la dégradation par l'action des ARN circulants. La libération dans la circulation peut se produire par un processus passif pendant la mort cellulaire ou par la libération active des microvésicules cellulaires. Par exemple, il a été démontré que le miR-122 spécifique du foie se trouve principalement dans les exosomes des lésions hépatiques alcooliques et non alcooliques, tandis que dans les lésions hépatiques toxiques induites par le paracétamol, la majeure partie du miR-122 est liée aux protéines (López-Sánchez *et al.*, 2021).

III.3 Les miARNs dans la NAFLD :

D'après plusieurs recherches il a été démontré que l'expression aberrante des miARN est une caractéristique principale des maladies du foie, notamment la NAFLD. De plus, les changements dans l'expression des miARNs sont bien corrélés avec la progression de NAFLD (Figure16) (López-Sánchez et al., 2021).

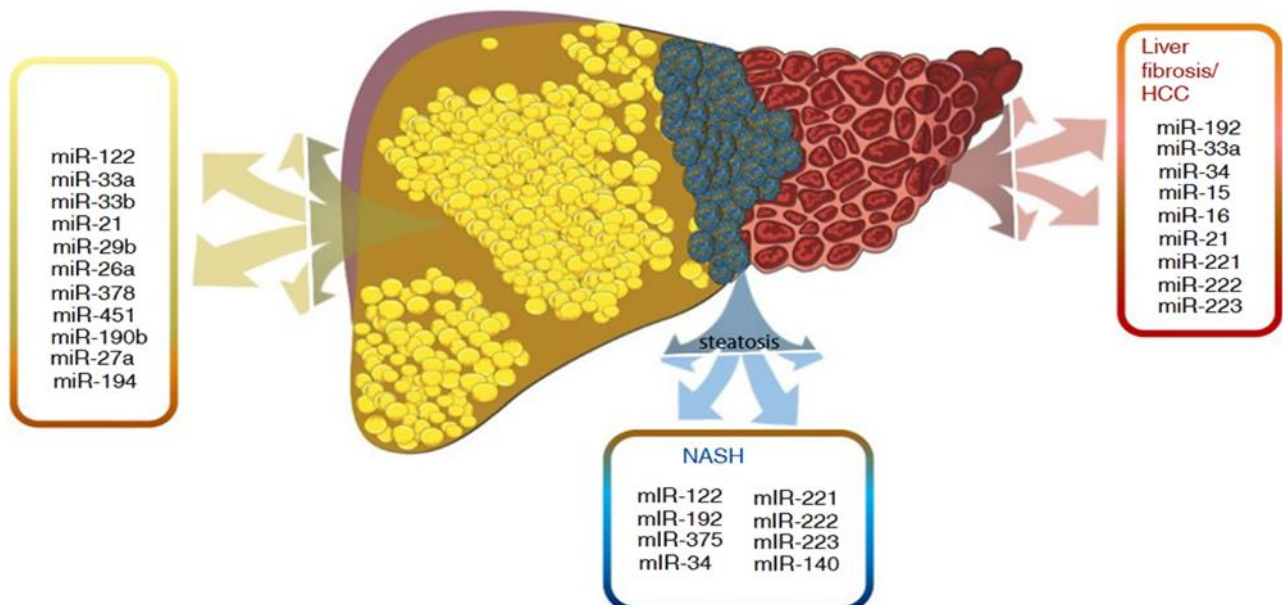


Figure 16 : modèle d'expression de miRNA différent lié aux différents stades de la stéatose hépatique (López-Sánchez et al., 2021)

Les micro-RNA (miRNAs) ont été impliqués dans un certain nombre de maladies, notamment des maladies métaboliques telles que T2D et l'obésité. Chaque miRNA agit post-transcriptionnellement pour contrôler l'expression de plusieurs gènes par répression de translation ou interférence avec la stabilité de l'ARN, donc les miRNAs participent à la réglementation du développement du foie, des fonctions métaboliques et de la régénération. Certaines modifications des réseaux intrahépatiques miRNA ont été associées à l'hépatostéatose et à NASH (Figure 16) (López-Sánchez *et al.*, 2021). Et comme les miRNAs sont également libérés dans la circulation, les signatures de miRNA spécifiques dans le sang peuvent servir de biomarqueurs non invasifs pour l'état et la progression des maladies et pourraient être similaires ou légèrement supérieurs par rapport aux biomarqueurs établis. Les candidats (miR-122, miR-33a/b, miR-34a et miR-192) sont importants pour la pathogenèse de NAFLD (Jonas and Schürmann, 2021).

miR-122 se distingue car il représente environ 70% de tous miRNAs exprimé dans le foie, ciblant d'importants facteurs de transcription, il est impliqué dans le développement du foie et sa physiologie et joue un rôle fondamental dans le métabolisme lipidique en ciblant ACC2 et

Chapitre 03

SREBP (Figure 17) (López-Pastor *et al.*, 2020). L'expression réduite de miR-122 est associée au foie gras en raison d'une diminution du métabolisme d'acides gras et d'une expression modifiée des facteurs de transcription chREBP, PPARG, PPARA et LXRA. Dans le sérum des patients atteints de NAFLD, les niveaux miR-122 étaient supérieurs à ceux des contrôles sains et ont encore augmenté dans l'état de NASH (Tableau I) (Tableau II) (Wang *et al.*, 2021).

MiR-192 est principalement exprimé dans le foie, en particulier dans les hépatocytes, des quantités inférieures sont détectées dans la plupart des autres tissus. De nombreux membres de la famille des facteurs nucléaires de l'hépatocyte jouent des rôles importants dans le métabolisme du foie, miR-192 est spécifiquement régulé dans les hépatocytes lors d'une blessure au foie en réponse à l'induction des dommages causés par le foie ischémique (Figure 17) (Jonas and Schürmann, 2021).

MiR-122 et miR-192 ont été réglementés de 2 fois plus dans le sérum de la stéatose simple par rapport aux contrôles (Tableau I), la différence était plus élevée entre le contrôle et la NASH (Gjorgjieva *et al.*, 2019).

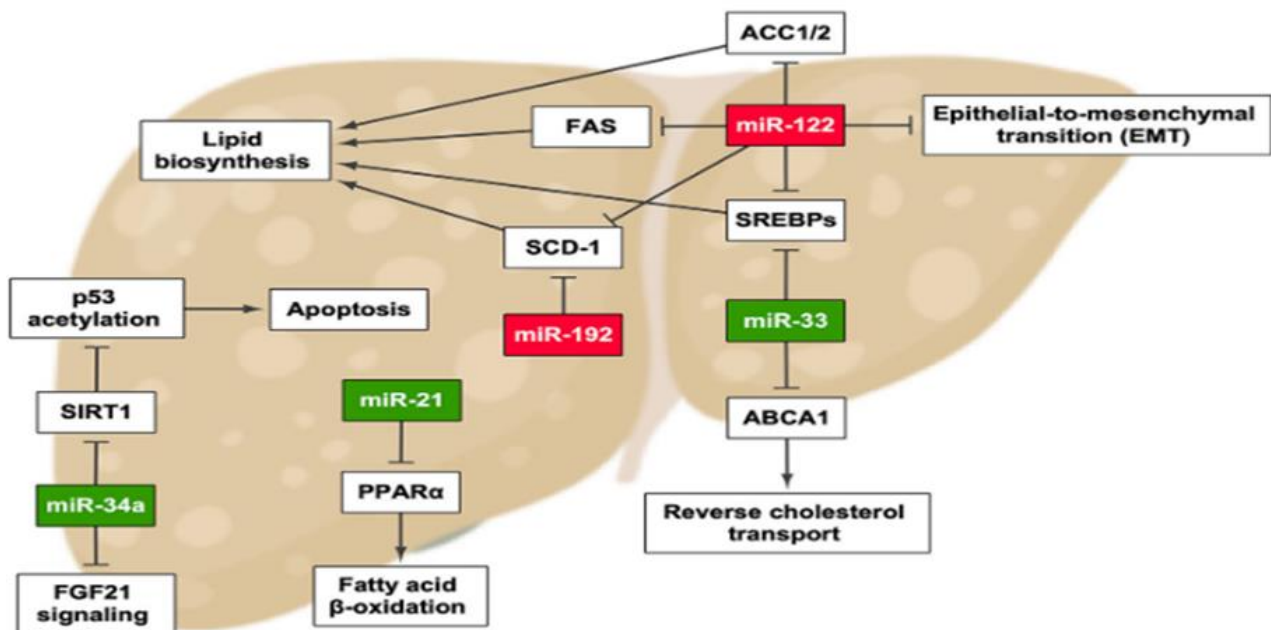


Figure 17 : miARNs qui ont été décrits pour favoriser le développement et/ou la progression de la stéatose hépatique non alcoolique et leur effet dans les voies impliquées dans ce processus (López-Pastor *et al.*, 2020).

MiR-33A et miR-33B sont deux miRNAs importants supplémentaires impliqués dans la maladie du foie gras, le métabolisme des lipides et l'homéostasie d'énergie. Ils ne diffèrent que par deux nucléotides de leur forme mature mais sont identiques dans leur séquence de graines. Les deux miRNAs sont situés dans des introns de SREBP-2 et SREBP-1, respectivement et sont co-transcrits avec ces gènes. SREBP-1 régule les gènes requis pour la biosynthèse des

Chapitre 03

acides gras et SREBP-2 est impliqué dans le métabolisme du cholestérol (Figure 17) (López-Pastor *et al.*, 2020), des taux circulants élevés de miR-33a et de miR-33b ont été détectés chez les enfants hypercholestérolémiques familiaux par rapport aux témoins du même âge (Tableau I). Pour les deux miARNs, il a été observé une corrélation positive avec le cholestérol total, le cholestérol LDL, le rapport cholestérol LDL/cholestérol HDL, APOB, la protéine C réactive et la glycémie (Wang *et al.*, 2021).

MiR-34 joue un rôle fondamental dans le dérèglement du métabolisme lipidique associé à la NAFLD. L'expression de miR-34 a été induite par le récepteur X hépatique-a (LXRa), qui était lui-même 4 et 7 fois plus élevé dans la NAFLD et la NASH que chez les témoins, respectivement (Tableau I). MiR-34 joue un rôle dans la régulation de l'autophagie/lipophagie en ciblant ATG4B et Rab-8B, qui sont responsables de la formation d'autophagosome et d'autolysosome. Ainsi, après activation de LXRa, les lipides s'accumulent dans le foie en raison de l'induction de miR-34, qui supprime l'autophagie (Figure 17) (López-Pastor *et al.*, 2020). Une autre cible importante de miR-34 est la sirtuine 1 (SIRT1), qui est régulée à la baisse dans le foie des patients NAFLD. SIRT1 est un régulateur de l'homéostasie énergétique, qui lui-même active PPARa et LXR et inhibe l'expression de PGC1-a (Wang *et al.*, 2021).

Plusieurs miARN sont libérés par les cellules emballés dans des exosomes ou circulant dans un complexe avec l'argonaute2, qui protège les miARN de la dégradation via les RNases plasmatiques. Les miR-122, -192, -34a, -16 et -21 ont été touchés dans la NAFLD. De plus, miR-27b, miR-22, miR-197 et miR-30c étaient significativement modifiés chez les patients NAFLD plus sévères (Gjorgjieva *et al.*, 2019).

Il a également été confirmé que les taux sériques de miR-192, miR-34a et miR-22 augmentaient et que miR-197 diminuait chez les patients NASH (Tableau I). Le potentiel diagnostique des miARN a permis d'observer des performances de classification similaires des miARN par rapport aux marqueurs sériques conventionnels tels que les transaminases, et lorsque différents rapports entre les miARN induits et réprimés ont été pris en compte (pour miR-34a, miR-122, miR-192, miR-375 et miR-21), la prédiction était meilleure que l'utilisation de marqueurs sériques. Il a été rapporté que la détection de miR-122, miR-192 et miR-375 dans le sérum a le potentiel de distinguer la NASH de la simple stéatose (Wang *et al.*, 2021).

L'expression de miR-122 est régulée à la baisse dans les tissus hépatiques des patients atteints de NAFLD/NASH, les niveaux circulants de ce miARN sont augmentés (Tableau I). Le miR-122 apparaît comme un régulateur important du métabolisme des lipides hépatiques et illustre

bien le principe que la circulation des niveaux de miARN ne reflète pas toujours leur expression et/ou activité tissulaire, comme le montrent les patients atteints de NAFLD (Gjorgjieva *et al.*, 2019).

Bien que miR-34a soit faiblement exprimé dans les hépatocytes, il semble régulé étroitement le métabolisme des lipides. Ce miARN est également régulé positivement de manière significative dans le plasma et le foie des patients atteints de NASH, le qualifiant de bon et fiable biomarqueur de cette maladie de stade 4 (Tableau I) (Lee *et al.*, 2017).

MiR-33 est également régulé à la hausse dans les tissus hépatiques et la circulation sanguine des patients atteints de NAFLD, et en particulier de NASH (Tableau I). Sur la base de ces études, miR-33 sont considérés comme des armes thérapeutiques potentielles contre les maladies cardiovasculaires et l'athérosclérose (Jonas and Schürmann, 2021).

MiR-21 est fortement augmenté dans le foie et le plasma des patients atteints de NASH (Tableau I) et (Tableau II). Ce miARN est un représentant typique des miARNs induits par le stress, fortement exprimés dans le foie, mais restant inactivés dans des conditions physiologiques normales. Il a un rôle oncogène et des fonctions clés dans métabolisme hépatique et inflammatoire. Dans les cellules hépatiques, miR-21 cible des facteurs importants limitant le développement de la stéatose hépatique et la régulation à la hausse de plusieurs cibles miR-21 impliquées dans le métabolisme des lipides (Gjorgjieva *et al.*, 2019).

Les taux sériques de miR-20 et miR-29a chez les patients atteints de NAFLD sont respectivement régulés à la hausse et à la baisse de manière significative, indiquant également que ces miARN spécifiques sont des biomarqueurs potentiels (Wang *et al.*, 2021).

Le miR-375 qui est régulé à la hausse dans le foie et le sérum des patients atteints de NAFLD (Tableau I) et (Tableau II) s'est avéré un inhibiteur important de l'autophagie dans les cellules HCC en ciblant la protéine 7 liée à l'autophagie (ATG7). Autre, Il a été rapporté que les miARNs modulent l'autophagie, tels que miR-224, qui régule à la baisse ATG5, ou miR-101 et miR-199, qui ciblent la kinase mTOR, un effecteur de signalisation clé réprimant l'autophagie (Kim *et al.*, 2021).

NAFLD	Niveau hépatique	Niveau circulant	Références (PMID)
miR-122	↓	↑	19030170, 24973316, 21886843, 27956809, 26565986, 29848284
miR-34a	↑	↑	19030170, 30142428, 21886843, 23727030, 27956809
miR-33	↑	↑	27669236
miR-21	↑	↑	19030170, 26338827, 23727030
miR-192	↑	↑	24973316, 30142428, 27956809, 26565986
miR-375	↓	↑	19030170, 30142428, 26874844, 24973316
miR-146b	↑	↓	19030170, 28119530, 25232454, 27493762
miR-221/222	↑	↑	19030170, 22267590, 30544653
miR-132	↑	↓	28381526, 27493762
miR-181b	↑		19030170
miR-181d	↓		25232454
miR-422	↓		28119530
miR-139	↓		28119530
miR-197	↓		25232454
miR-29a	↓		29848284

Tableau I : Les niveaux de miARN dans le sérum et le foie dans la NAFLD/ NASH (Gjorgjieva et al., 2019).

CHC	Niveau hépatique	Niveau circulant	Références (PMID)
miR-122	↓	↑	23689081, 25308172
miR-192	↓	↑	22105822, 30530815, 29848019
miR-194	↓	↑	22105822, 21887698, 20979124
miR-223	↓	↑	22105822, 23689081, 18555017
miR-21	↑	↑	22105822, 17681183, 21749846
miR-155		↑	19711427, 22610915
miR-29	↓	miR-29a / miR-29c ↑ ↓	29848019, 24798303, 20041405

Tableau II : Les niveaux de miARN dans le sérum et le foie dans le CHC (Wang et al., 2021).

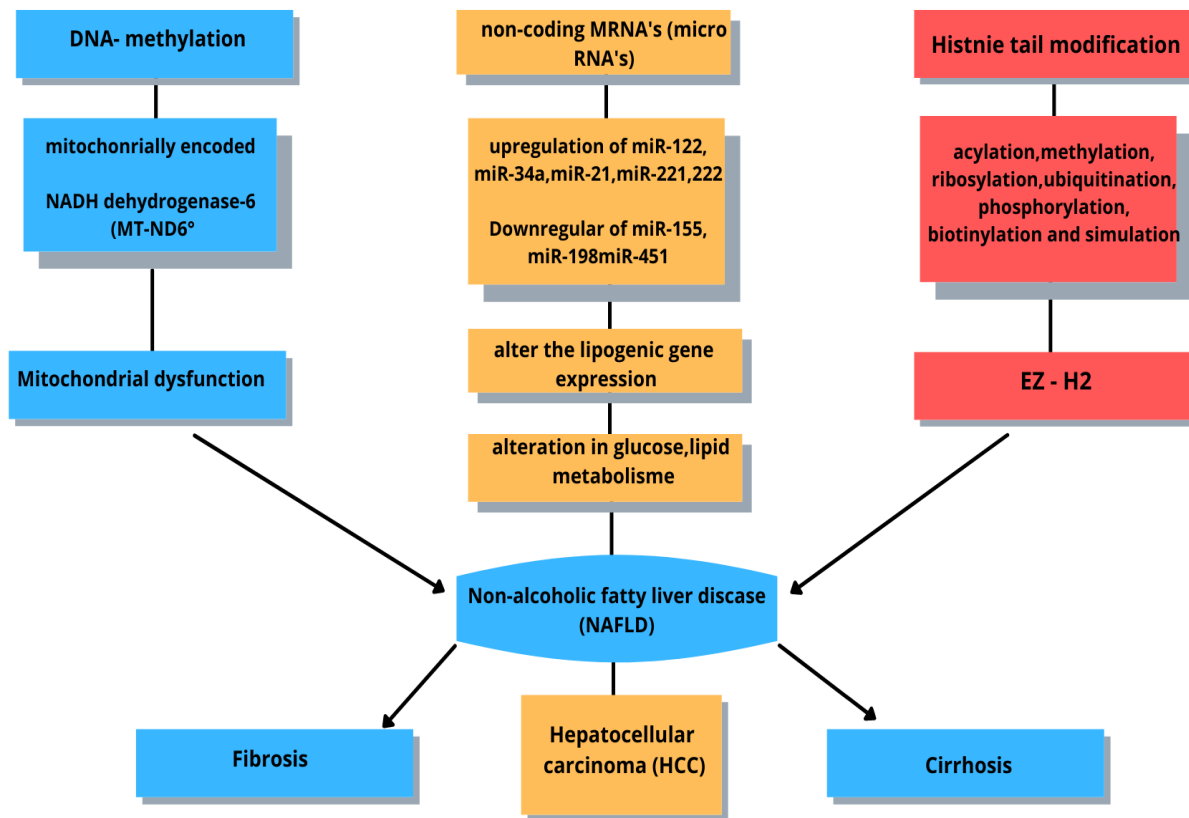


Figure 18 : mécanismes épigénétiques impliqués dans le développement de la NAFLD (Sodum et al., 2021).

L'épigénétique est caractérisée par des changements héréditaires et encore réversibles dans l'expression des gènes, il affecte le phénotype en régulant la transcription des gènes sans pour autant affecter la séquence primaire d'ADN, les changements épigénétiques modulés par des signaux environnementaux tels que l'alimentation, la maladie ou le mode de vie façonnent l'expression des gènes en les activant et désactivant (Sodum *et al.*, 2021).

Trois mécanismes affectent la modulation épigénétique de la structure de la chromatine

- a) méthylation de l'ADN
- b) modifications des histones
- c) microARN non codants (miARN) (figure 18).

Les protéines histones subissent diverses réactions, notamment l'acétylation, la phosphorylation, la méthylation, l'ubiquitination, la sumoylasyon et la ribosylation, parmi lesquelles les acétylations ont été largement documentées (Bannister and Kouzarides, 2011).

Chapitre 03

L'acétylation des histones catalysée par l'histone acétyltransférase (HAT) favorise la transcription du gène, tandis que la désacétylation des histones catalysée par l'histone désacétylase (HDAC) est responsable de l'extinction du gène (figure 18) (Sodum *et al.*, 2021).

Les maladies du foie gras associées au métabolisme, y compris la NAFLD, se développent progressivement et évoluent lentement vers des formes plus sévères telles que la fibrose et le CHC. Les mécanismes épigénétiques jouent un rôle très critique dans cette progression car ils sont actifs et dynamiques, et culminent en fonction du mode de vie, de l'environnement et des facteurs de risque persistants (Lee *et al.*, 2017). L'avantage principale de l'étude du paysage épigénétique est qu'ils sont réversibles contrairement aux changements génétiques et peuvent donc être déterminants pour arrêter la progression de la maladie et inverser les changements dérogatoires, cependant, la compréhension de l'épigénétique de la NAFLD, en est encore qu'au début, la plupart des informations collecter sont de simples observations, donc développer des biomarqueurs et des thérapies pour arrêter cette maladie nécessite une recherche beaucoup plus ciblée des voies épigénétiques (Sodum *et al.*, 2021).

Chapitre 04 : Traitements et perspectives pour la stéatose hépatique non alcoolique

IV.1 Cibles pharmacologiques :

Généralement la NAFLD est asymptomatique surtout dans les stades primitifs, pour cela des analyses sanguines (AST, ALT) sont demandées afin de confirmer la présence de la maladie (Baillargeon, 2015). Cependant la biopsie hépatique reste le seul moyen qui peut aider à poser un diagnostic fiable tout en localisant la stéatose hépatique non alcoolique, son coût élevé laisse place au recours à d'autres techniques (Lanthier, 2020). Récemment une nouvelle technique s'est avérée efficace dans la détection de la stéatose hépatique non alcoolique c'est l'élastométrie impulsionnelle (fibroscan) à base d'ultrasons (Baillargeon, 2015).

Un traitement idéal est nécessaire afin d'éviter le stade de la cirrhose dans la NAFLD, son traitement doit réduire la mortalité et l'apparition d'événements cardiovasculaires, hépatiques et les néoplasies (tumeurs coliques), ainsi que le recours à la transplantation hépatique et diminuer les comorbidités métaboliques et il devrait aussi favoriser la régression de la stéatose, l'inflammation hépatique et la fibrose (Lanthier, 2020).

S'il y a un risque de développer une NAFLD ou NASH :

a)- un changement du mode de vie est recommandé afin de gérer la progression de la maladie et améliorer les niveaux d'enzymes et la graisse du foie, dans ce cas le traitement le plus efficace c'est la perte de poids grâce à une alimentation saine associée à une activité physique (Hachemi *et al.*, 2016).

Molécule	Mécanisme	Stéatose	Inflammation	Fibrose	Bilan lipidique	Poids	Insulino-résistance
Pioglitazone	Agoniste PPAR γ	↘	↘	-	-	↗	↘
Vitamine E	Antioxydant	↘	↘	-	-	-	-
Acide obéticholique	Agoniste FXR	↘	↘	↘	↗	↘	↗
Elafibranor	Agoniste PPAR α/δ	↘	↘	-	↘	-	↘
Cenicriviroc	Antagoniste CCR2/5	-	-	↘	-	-	-
Selonsertib	Inhibiteur ASK-1	-	-	↘	-	-	↗
Liraglutide	Agoniste GLP-1	↘	-	-	-	↘	↘
Resmetirom	Agoniste TRH β -1	↘	↘	-	↘	-	-
Aramchol	Inhibiteur SCD-1	↘	↘	-	-	-	↘

Figure 19 : thérapie pharmacologique « Principaux résultats des molécules testées en phase 2 avec analyse histologique hépatique » (Lanthier, 2020).

Chapitre 04

b)- la thérapie pharmacologique recommandé après avoir effectué une biopsie hépatiques (figure 19), est la prise de suppléments de vitamine E qui donnent une efficacité sur la stéatose et l'inflammation mais seulement en cas de NASH sans diabète et sans cirrhose ; la pioglitazone qui est un médicament qui traite l'hyperglycémie des diabétiques de type 2 c'est aussi un agoniste du récepteur activé par les proliférateurs de peroxydases gamma (PPAR γ) localise au niveau du tissu adipeux, celui-ci joue un rôle important dans le métabolisme lipidique énergétique et glucidique (Lanthier, 2020).

c)- la chirurgie bariatrique afin de changer la structure anatomique de l'estomac et l'intestin, elle est recommandée en cas d'un patient obèse ce qui va réduire la stéatose et l'inflammation et la fibrose.

d)- la transplantation hépatique.

Il n'existe actuellement aucun médicament vraiment capable de guérir et traiter la NAFLD, la recherche pharmacologique dans le domaine de la NAFLD est extrêmement active et différentes selon les voies ciblées : l'insulinorésistance et la néoglucogenèse, le transport lipidique et la lipogenèse, l'apoptose, le stress oxydatif et l'inflammation, le dépôt de matrice extracellulaire et la fibrose. Les molécules actuellement étudiées pour la NASH sont innombrables (Hachemi *et al.*, 2016).

IV.2 La thérapie génique :

IV.2.1 Traitement avec les miARNs :

La biopsie hépatique est la méthode standard pour le diagnostic de la NAFLD, cette méthode est une procédure invasive qui peut causer de nombreux problèmes et inconfort pour les patients, en particulier les enfants et les personnes âgées, Des preuves récentes indiquent que les taux de miARN spécifiques dans le sérum des patients atteints de NAFLD/NASH peuvent être considérablement modifiés, selon le stade de la maladie. En particulier, les taux sériques de miR-122 et miR-34a corrélent avec les enzymes hépatiques et les lipides associés aux dommages dans le sérum, ainsi qu'avec l'inflammation hépatique et le stade de la fibrose, confirmant la pertinence des miARNs en tant que biomarqueurs circulants capables de discriminer avec précision la NAFLD de la NASH chez les patients (Gjorgjieva *et al.*, 2019).

Les miRs peuvent influencer un large éventail de processus biologiques, y compris les métabolismes du glucose et des lipides, qui sont connus pour être épi-génétiquement dérégulés dans la NAFLD, ils peuvent affecter simultanément plusieurs gènes de différentes voies de

signalisation ce qui leur donnent cette importance en tant que biomarqueurs thérapeutiques cibles (Wang *et al.*, 2021).

l'injection de miR-223 3p est une thérapie efficace dans des modèles murins d'hépatite aiguë et de NASH (Wang *et al.*, 2021), ils sont présents de manière significative dans les fluides tels que la salive sérique, le plasma et l'urine ce qui permet leurs utilisation dans le pronostic de détection précoce ou le suivi du traitement des maladies (Zobeiri *et al.*, 2021).

Le miR-122 a été signalé comme étant associé au métabolisme des lipides et à l'homéostasie, c'est le miR le plus abondant dans le foie humain adulte, (70 % du miR total exprimé dans ce tissu). Il a été démontré que l'extinction de miR-122 à l'aide d'antagomirs (oligonucléotides modifiés chimiquement qui sont des silencieux spécifiques des miR endogènes), entraîne une réduction de 25 % à 30 % des taux de cholestérol plasmatique ainsi qu'une altération de l'expression de plusieurs gènes associée à la biosynthèse des lipides hépatiques (Wang *et al.*, 2021). De plus, l'inhibition anti-sens de miR-122 a significativement diminué la biosynthèse des acides gras hépatiques et du cholestérol et a augmenté la b-oxydation des acides gras ainsi qu'une réduction de l'accumulation de TG dans le foie de souris nourries avec un régime riche en graisses (Fang, Dou and Wang, 2021).

Le miR-33a et miR-33b sont aussi impliqué dans la régulation du cholestérol et la biosynthèse des acides gras, ils sont tous deux des miRs introniques situés dans les gènes du facteur de transcription de liaison aux éléments régulateurs des stérols (SREBF2 et SREBF1), ils inhibent les gènes associés au métabolisme des acides gras et à la signalisation de l'insuline dans les hépatocytes pour favoriser la lipogenèse hépatique, les miR-33a/b sont co-transcrits avec leurs gènes hôtes humains SREBF2 et SREBF1, qui sont tous deux des régulateurs clés de la biosynthèse des acides gras et du cholestérol, miR-33a et miR-33b agissent également sur la sous-unité α de la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), l'un des régulateurs centraux du métabolisme cellulaire et organique chez les eucaryotes (Gjorgjieva *et al.*, 2019).

A des faibles niveaux d'énergie, l'AMPK diminue les processus consommateurs d'énergie tels que la biogenèse des acides gras pour favoriser la synthèse d'ATP, tandis que l'inhibition de l'expression de l'AMPK via miR-33 augmente les niveaux intracellulaires de TG et de cholestérol. En revanche, l'inhibition de miR-33a/b améliore l'oxydation des acides gras et la sensibilité à l'insuline, ce qui suggère que miR-33a/b pourrait être une cible moléculaire potentielle dans la gestion du syndrome métabolique et de la NAFLD (López-Pastor *et al.*, 2020).

Chapitre 04

Le miR-34a est fortement exprimé chez les patients atteints de NAFLD et de diabète de type 2, c'est l'un des miRs hépatiques les plus sensibles aux lipides, les niveaux d'expression hépatique de miR-34a sont corrélées à la sévérité de la NASH, MiR-34a inhibe l'expression de SIRT1 et réprime l'activation de PPARα et du récepteur X du foie (LXR), un régulateur clé de l'homéostasie énergétique (Zobeiri *et al.*, 2021).

Il a été démontré que la voie miR-34a/SIRT1/p53 peut être supprimée par l'acide ursodésoxycholique dans le foie du rat et activée par le processus NAFLD chez l'homme, Étant donné que l'activation transcriptionnelle de miR-34a est initiée par la protéine suppresseur de tumeur p53, l'inhibition de p53 atténue la surexpression de miR-34a induite par un régime riche en graisses et active le SIRT1/Ppara axis, qui diminue la stéatose hépatique. Récemment, il a été rapporté que la régulation à la hausse de miR-34a réduit l'expression hépatique de Ppara et de SIRT1 chez des souris nourries avec un régime riche en graisses, tandis que le silence de miR-34a récupère l'expression de SIRT1 et Ppara avec l'activation des gènes en aval de l'AMPK et du Ppara dans l'ensemble, la régulation à la baisse de miR-34a pourrait être une stratégie thérapeutique potentielle contre la NAFLD, qui cible Ppara et SIRT. In vitro il a été démontré que miR-451 régule négativement la production d'IL-8, de TNF-α et de NF-κB induite par le palmitate (Wang *et al.*, 2021).

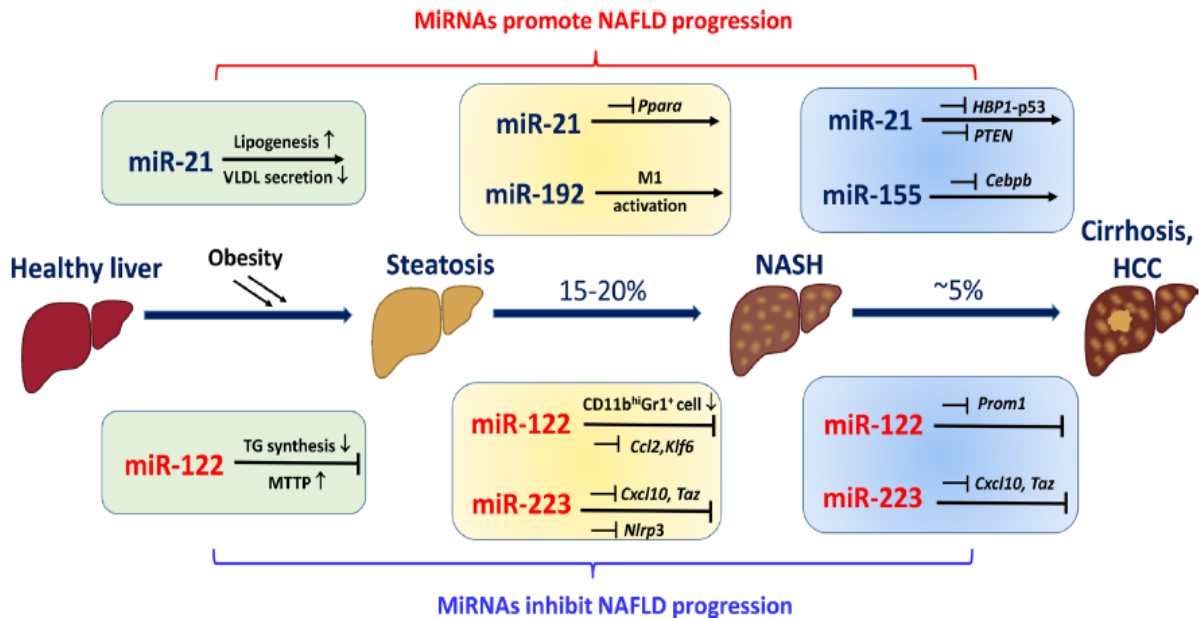


Figure 20 : Rôles des microARN (miARN) dans la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) (Wang *et al.*, 2021).

Le miR-21 accélère la progression de la NAFLD, tandis que miR-122 et miR-223 l'améliorent, miR-21 et miR-122 contrôlent la stéatose hépatique en régulant les gènes impliqués dans la synthèse et la sécrétion des triglycérides. miR-21 favorise l'inflammation et la fibrose du foie

via l'inhibition de Ppara dans les cellules inflammatoires (Figure 20) (Fang, Dou and Wang, 2021).

Le miR-192 exosomal dérivé des hépatocytes lipotoxiques active les macrophages et conduit ainsi à la progression de la stéatohépatite non alcoolique (NASH) (Figure 20) (Wang *et al.*, 2021).

Le miR-122 atténue l'inflammation et la fibrose du foie en réduisant l'infiltration des cellules inflammatoires CD11bhiGr1+ et en ciblant Ccl2 et Klf6 dans les hépatocytes (Figure 20) (Tadokoro, Morishita and Masaki, 2021).

Le miR-223 inhibe la progression de la NASH en ciblant Cxcl10 et Taz dans les hépatocytes et Nlrp3 dans les macrophages. miR-21 et miR-155 agissent comme des oncomiR dans le carcinome hépatocellulaire (CHC) lié à la NASH, tandis que miR-122 et miR-223 protègent contre le développement du HCC (figure 20) (Wang *et al.*, 2021).

De nouvelles informations sur la régulation négative de miR-451 dans l'inflammation induite par les acides gras démontrent ces applications thérapeutiques potentielles dans la prévention et la progression de la fibrose dans la NASH (Lee *et al.*, 2017). Les transporteurs de cassettes de liaison à l'ATP (ABC), ABCA1, ABCC1, ABCC5, ABCC10 et ABCE1, qui sont responsables de la résistance à la chimiothérapie dans le CHC, ont été identifiés comme les cibles de plusieurs miARN. Ainsi, il est possible que la thérapie à base de miARN puisse aider à surmonter la résistance clinique aux médicaments (Wang *et al.*, 2021)

IV.3 Régulation des niveaux de miARN par des produits naturels :

Les études ont montré que les plantes sont des métabolites secondaires qui peuvent aider dans traitement des maladies avec une pathogénèse complexe en régulant l'expression des gènes, ces produits naturels (les substances produites naturellement par les organismes vivants) possèdent des effets protecteurs ou thérapeutiques contre la NAFLD en régulant l'expression de divers microARN (Figure 21) (Zobeiri et al., 2021).

IV.4 Les nouveaux traitements :

IV.4.1 Médecines personnalisée (médicaments multicâbles) :

Etant donné que le profil des patients n'est pas le même et que la maladie possède une physiopathologie complexe qui fait intervenir plusieurs mécanismes (lipotoxicité, insulino-résistance, prédisposition génétique, sédentarité, défaut de thermogénèse, stress oxydatif...), il serait envisageable qu'à l'avenir la médecine cible le mécanisme physiopathologique souhaiter chez un patient médecine personnalisée ou un traitement multi-

Chapitre 04

cibles, donc le traitement de la NASH serait dans ce cas composé de plusieurs molécules, Certaines études avec des combinaisons de médicaments sont en cours ce qui primordialise la compréhension de l'effet isolé de chaque médicament (Lanthier, 2020).

IV.4.2 Modulation du microbiote :

Elle est définie par une transplantation d'un microbiote dans un patient atteint de NAFLD (Lanthier, 2020).

IV.4.3 Resurfaçage duodénal par la voie endoscopique :

C'est une technique d'endoscopie bariatrique, elle est basée sur l'ablation de la muqueuse duodénale à l'aide de la chaleur d'un ballon qui dispose d'un cathéter placé sous contrôle endoscopique à son extrémité, cette technique permet une perte de poids et la réduction du taux de la glycémie ce qui en fait un traitement idéal vu qu'il engendre moins d'effets secondaires en comparaison aux autres traitements (Lanthier, 2020).

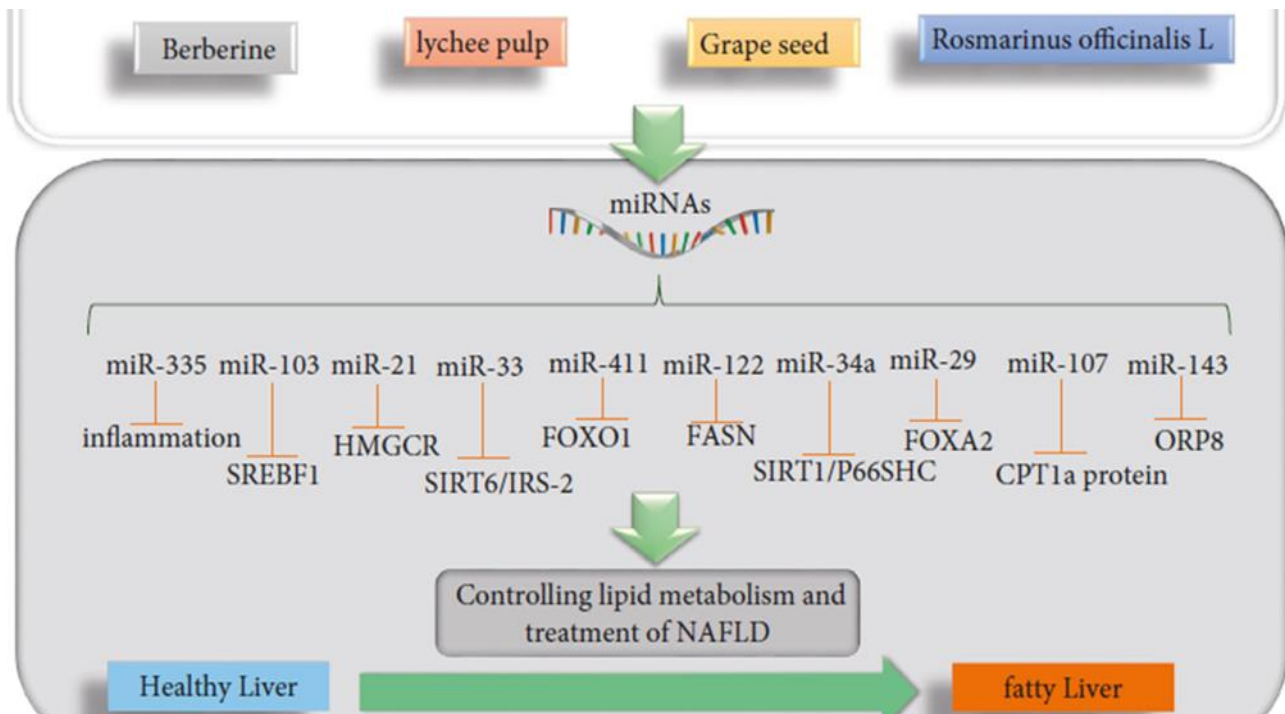


Figure 21 : Produits naturels ayant des effets préventifs/thérapeutiques sur la NAFLD, agissant via des microARN (Zobeiri et al., 2021).

Conclusion

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est caractérisé par l'accumulation des acides gras dans le foie sous forme de triglycérides résultant d'un dysfonctionnement au niveau du foie favorisé par une association à un syndrome métabolique et l'hygiène de vie.

Les études épidémiologiques concernant la NAFLD ont pu démontrer les prévalences de NAFLD au niveau mondial (taux de prévalence les plus élevés de NAFLD ont été signalés dans l'Amérique du Sud (31%) et du Moyen-Orient (32 %)) en s'appuyant sur les données de patients de différentes ethnies permettant de comparer les variations au niveau métabolique et génétique ce qui a abouti à la mise en évidence de facteurs génétiques impliqués dans l'apparition de NAFLD et influençant son développement vers des stades plus graves, parmi ces facteurs génétiques les variantes les plus recensées sont PNPLA3 « rs738409 », TM6SF2 « rs58542926 », MBOAT7 « rs641738 », GCKR « rs1260326 ».

Le diagnostic de la NAFLD repose sur l'identification de toutes les causes de la stéatose hépatique et la biopsie hépatique reste la meilleure méthode pour diagnostiquer et évaluer sa sévérité et définir son stade d'avancement (NASH, fibrose, cirrhose et carcinome hépatocellulaire).

Le traitement de la NAFLD est basé dans les premiers stades sur le changement de l'hygiène de vie afin de réduire la masse grasseuse (perte de poids). Divers médicaments, tels que les thiazolidinediones, les acides gras polyinsaturés et les statines sont proposés comme des traitements, leur effet reste cependant insatisfaisant.

Divers fruits diététiques ou sources d'herbes médicinales ont reçu une attention mondiale par rapport au développement de la NAFLD. Ainsi, les composés naturels peuvent guérir diverses maladies, dont la NAFLD, en affectant l'expression du microARN et les gènes liés.

Dernièrement les microRNAs se sont avérés être impliqués dans la post-transcription et la régulation de l'expression des gènes, l'expression altérée de ces miRNAs est associée à une dérégulation des métabolismes et à plusieurs processus allant du développement à la formation de tumeurs, plusieurs miRNAs étaient recensés comme étant acteurs dans le dérèglement du métabolisme hépatique plus particulièrement dans la NAFLD.

Les microRNAs remplissent des fonctions critiques au cours du développement et de l'homéostasie cellulaire en modulant l'expression de divers gènes impliqués dans des processus

Conclusion

biologiques critiques, tels que la différenciation, la prolifération et la mort cellulaire. Le rôle des miRNAs en tant que molécules régulatrices de différents mécanismes est critiques pour le développement de la NAFLD, tels que la sensibilisation à l'insuline et les altérations post-récepteurs que cela implique, ainsi que la régulation de l'expression de protéines cruciales à la fois dans la synthèse de novo et dans l'exportation d'acides gras intrahépatiques.

Les études futures devraient chercher des moyens de déterminer les signatures génétiques des différents stades de la NAFLD, parmi elles les miRNAs telle que le miR-122 qui a une expression hépatique diminuer dans le tissus hépatique alors que son taux circulant augment, le miR-33 qui est impliqué dans la régulation du cholestérol, miR-34 qui a une expression hépatique augmentée dans la NAFLD, miR-192 qui aide dans la propagation de la stéatose hépatique et le miR-21 qui favorise l'inflammation et la fibrose.

Les signatures d'expression de microARNs ont des niveaux et une stabilité cohérente et reproductible dans le sang périphérique humain qui les rendent quantifiables, ce qui en fait des biomarqueurs potentiels pour le diagnostic clinique et des cibles thérapeutiques potentielles. Ses micro RNAs sont désormais considérés en tant que marqueurs pour le diagnostic et cibles thérapeutiques dans le traitement des maladies du foie et du NAFLD, vu leur rôle crucial dans le métabolisme lipidique, l'inflammation, l'apoptose, la fibrose, l'activation des cellules étoilées hépatiques, l'insulino-résistance et le stress oxydatif.

Les microARNs offrent une nouvelle perspective de thérapie génique pour la stéatose hépatique non alcoolique, considérant que les traitements actuels ne permettent pas d'éradiquer la NAFLD totalement, la médecine personnalisée qui s'adapte à chaque patient, la modulation du microbiote, le resurfaçage duodénal et pleine d'autre traitements innovateurs voient le jour dans le but de mieux traiter cette maladie.

REFERENCES

- Angulo, P. *et al.* (2007) 'The NAFLD fibrosis score: A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD', *Hepatology*, 45(4), pp. 846–854. doi:10.1002/hep.21496.
- Baillargeon, J.-D. (2015) 'PAS QUE DU FOIE GRAS !', *Le Médecin du Québec*, volume 50(numéro 4), p. 6.
- Bannister, A.J. and Kouzarides, T. (2011) 'Regulation of chromatin by histone modifications', *Cell Research*, 21(3), pp. 381–395. doi:10.1038/cr.2011.22.
- Baulande, S. (2009) 'Polymorphismes génétiques de l'adiponutrine et stéatose hépatique', *médecine/sciences*, 25(2), pp. 130–132. doi:10.1051/medsci/2009252130.
- Benhamou, J.-P. and Erlinger, S. (2008) *Maladies du foie et des voies biliaires*. 5e éd. Paris: Médecine-sciences Flammarion (Formation permanente).
- Bessaguet, F. and Desmoulière, A. (2021) 'Le foie', *Actualités Pharmaceutiques*, 60(605), pp. 57–61. doi:10.1016/j.actpha.2021.02.013.
- Bravo, A.A., Sheth, S.G. and Chopra, S. (2001) 'LIVER BIOPSY', *the New England Journal of Medicine*, pp. 495–600. doi:10.1056/NEJM200102153440706.
- Bruschi, F.V. *et al.* (2017) 'PNPLA3 expression and its impact on the liver: current perspectives', *Hepatic Medicine: Evidence and Research*, Volume 9, pp. 55–66. doi:10.2147/HMER.S125718.
- Drescher, H., Weiskirchen, S. and Weiskirchen, R. (2019) 'Current Status in Testing for Nonalcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH)', *Cells*, 8(8), p. 845. doi:10.3390/cells8080845.
- Dubuquoy, C. (2012) *Expression et fonction de l'adiponutrine/PNPLA3 dans le foie: Relation entre la voie Wnt/-caténine, la sensibilité à l'insuline et la stéatose hépatique*. Université René Descartes.
- Endougou Effa, A.M. (2015) *Neoboutonia melleri var velutina (Prain) Pax & K. Hoffm (Euphorbiaceae): évaluation des propriétés hépatoprotectrice et antioxydante*. These de doctorat. Lille 2. Available at: <http://www.theses.fr/2015LIL2S050> (Accessed: 27 September 2021).

Références

- Eugene, C., Constantin, L. and Beaulieu, S. (2004) *les hépatites virales*. 2e éd. Maloine S.A. éditeur.
- Eyquem, A., de Saint Martin, J. and Vignon, D. (1983) *IMMUNO-HEPATOLOGIE, hépatites, ictères, cirrhoses*. Paris: Maloine S.A. éditeur.
- Fang, Z., Dou, G. and Wang, L. (2021) 'MicroRNAs in the Pathogenesis of Nonalcoholic Fatty Liver Disease', *International Journal of Biological Sciences*, 17(7), pp. 1851–1863. doi:10.7150/ijbs.59588.
- Fiorucci, S., Biagioli, M. and Distrutti, E. (2018) 'Future trends in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis', *Pharmacological Research*, 134, pp. 289–298. doi:10.1016/j.phrs.2018.07.014.
- Gjorgjieva, M. *et al.* (2019) 'miRNAs and NAFLD: from pathophysiology to therapy', *Gut*, 68(11), pp. 2065–2079. doi:10.1136/gutjnl-2018-318146.
- Hachemi, M. *et al.* (2016) 'La Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) et la Non Alcoholic Steato-Hepatitis (NASH) des pathologies de système : revue pour le réanimateur', *Médecine Intensive Réanimation* [Preprint]. doi:10.1007/s13546-016-1253-9.
- Houchi, H. and Nguyen-Khac, E. (2018) 'Hépatite alcoolique aiguë sévère', *La Presse Médicale*, 47(7–8), pp. 655–666. doi:10.1016/j.lpm.2018.05.013.
- Huang, T. (Dazhong), Behary, J. and Zekry, A. (2020) 'Non-alcoholic fatty liver disease: a review of epidemiology, risk factors, diagnosis and management', *Internal Medicine Journal*, 50(9), pp. 1038–1047. doi:10.1111/imj.14709.
- Jonas, W. and Schürmann, A. (2021) 'Genetic and epigenetic factors determining NAFLD risk', *Molecular Metabolism*, 50, p. 101111. doi:10.1016/j.molmet.2020.101111.
- Kahali, B. *et al.* (2015) 'TM6SF2: Catch-22 in the Fight Against Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Disease?', *Gastroenterology*, 148(4), pp. 679–684. doi:10.1053/j.gastro.2015.01.038.
- Kim, D.Y. and Park, J.Y. (2020) 'Genetic risk factors associated with NAFLD', *Hepatoma Research*, 2020. doi:10.20517/2394-5079.2020.96.

Références

- Kim, Y. *et al.* (2021) 'The interplay of microRNAs and transcription factors in autophagy regulation in nonalcoholic fatty liver disease', *Experimental & Molecular Medicine*, 53(4), pp. 548–559. doi:10.1038/s12276-021-00611-0.
- Lanthier, N. (2020) 'Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique', *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 34(3), pp. 216–222. doi:10.1016/j.nupar.2020.04.003.
- Lao, T.D. and Le, T.A.H. (2020) 'MicroRNAs: Biogenesis, Functions and Potential Biomarkers for Early Screening, Prognosis and Therapeutic Molecular Monitoring of Nasopharyngeal Carcinoma', *Processes*, 8(8), p. 966. doi:10.3390/pr8080966.
- Last, J.M. (ed.) (2001) *A dictionary of epidemiology*. 4th ed. New York: Oxford University Press.
- Lee, J. *et al.* (2017) 'Epigenetics in non-alcoholic fatty liver disease', *Molecular Aspects of Medicine*, 54, pp. 78–88. doi:10.1016/j.mam.2016.11.008.
- Li, C. *et al.* (2020) 'Glucose metabolism-related gene polymorphisms as the risk predictors of type 2 diabetes', *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 12(1), p. 97. doi:10.1186/s13098-020-00604-5.
- López-Pastor, A.R. *et al.* (2020) 'miRNA Dysregulation in the Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and the Related Disorders Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease', *Frontiers in Medicine*, 7, p. 527059. doi:10.3389/fmed.2020.527059.
- López-Sánchez, G.N. *et al.* (2021) 'Non-alcoholic fatty liver disease and microRNAs expression, how it affects the development and progression of the disease', *Annals of Hepatology*, 21, p. 100212. doi:10.1016/j.aohep.2020.04.012.
- Lubetzki, Jean, Duprey, J. and Warnet, A. (1993) *Maladies métaboliques et de la nutrition - physiopathologie clinique*. TECHNIQUE & DOC.
- Mahdessian, H. *et al.* (2014) 'TM6SF2 is a regulator of liver fat metabolism influencing triglyceride secretion and hepatic lipid droplet content', *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(24), pp. 8913–8918. doi:10.1073/pnas.1323785111.

Références

- Mancina, R.M. *et al.* (2016) 'The MBOAT7-TMC4 Variant rs641738 Increases Risk of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Individuals of European Descent', *Gastroenterology*, 150(5), pp. 1219-1230.e6. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.032.
- Marchisello, S. *et al.* (2019) 'Pathophysiological, Molecular and Therapeutic Issues of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: An Overview', *International Journal of Molecular Sciences*, 20(8), p. 1948. doi:10.3390/ijms20081948.
- Meroni, M. *et al.* (2020) 'MBOAT7 down-regulation by genetic and environmental factors predisposes to MAFLD', *EBioMedicine*, 57, p. 102866. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102866.
- Nasr, P. *et al.* (2018) 'Natural history of nonalcoholic fatty liver disease: A prospective follow-up study with serial biopsies', *Hepatology Communications*, 2(2), pp. 199–210. doi:10.1002/hep4.1134.
- Paquot, N. (2019) 'Le métabolisme de l'alcool', *Rev Med Liege*, 74, p. 1.
- Ploton, M. (2018) *IMPACT DE LA PHOSPHORYLATION DE FXR PAR LA PKA SUR SON ACTIVITÉ TRANSCRIPTIONNELLE ET SUR LA RÉGULATION DE LA NÉOGLUCOGENÈSE HÉPATIQUE*. Université de Lille.
- Romeo, S. *et al.* (2008) 'Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease', *Nature Genetics*, 40(12), pp. 1461–1465. doi:10.1038/ng.257.
- Sodum, N. *et al.* (2021) 'Epigenetics in NAFLD/NASH: Targets and therapy', *Pharmacological Research*, 167, p. 105484. doi:10.1016/j.phrs.2021.105484.
- Strachan, T. *et al.* (2012) *Génétique moléculaire humaine*. 4e éd. Paris: Médecine sciences publications-[Lavoisier].
- Tadokoro, T., Morishita, A. and Masaki, T. (2021) 'Diagnosis and Therapeutic Management of Liver Fibrosis by MicroRNA', *International Journal of Molecular Sciences*, 22(15), p. 8139. doi:10.3390/ijms22158139.
- Teo, K. *et al.* (2021) 'rs641738C>T near MBOAT7 is associated with liver fat, ALT and fibrosis in NAFLD: A meta-analysis', *Journal of Hepatology*, 74(1), pp. 20–30. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.027.

Références

Wang, X. *et al.* (2021) 'MicroRNAs as regulators, biomarkers and therapeutic targets in liver diseases', *Gut*, 70(4), pp. 784–795. doi:10.1136/gutjnl-2020-322526.

Xu, M. *et al.* (2019) 'Interaction of TM6SF2 E167K and PNPLA3 I148M variants in NAFLD in northeast China', *Annals of Hepatology*, 18(3), pp. 456–460. doi:10.1016/j.aohep.2018.10.005.

Younossi, Z. *et al.* (2018) 'Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention', *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 15(1), pp. 11–20. doi:10.1038/nrgastro.2017.109.

Younossi, Z. *et al.* (2019) 'Global Perspectives on Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Nonalcoholic Steatohepatitis: Hepatology', *Hepatology*, 69(6), pp. 2672–2682. doi:10.1002/hep.30251.

Younossi, Z.M. *et al.* (2016) 'Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes: HEPATOLOGY, Vol. XX, No. X 2016', *Hepatology*, 64(1), pp. 73–84. doi:10.1002/hep.28431.

Zobeiri, M. *et al.* (2021) 'Targeting miRNA by Natural Products: A Novel Therapeutic Approach for Nonalcoholic Fatty Liver', *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Edited by M. Oliveira, 2021, pp. 1–16. doi:10.1155/2021/6641031.

Résumé

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) est une maladie avec une pathogenèse complexe associée à d'autres maladies telles que les maladies cardiovasculaires, l'obésité et le diabète de type 2, elle est définie par l'accumulation des acides gras dans le foie sous forme de triglycérides, généralement elle est asymptomatique lors des premiers stades de son développement, rendant son diagnostic difficile. L'ictère, l'hyperglycémie, l'hypertension et l'augmentation au niveau du tour de taille sont les principaux symptômes qui se manifestent chez les personnes ayant une NAFLD.

La NAFLD est le résultat d'un dysfonctionnement au niveau du foie favorisé par une mauvaise alimentation, associée à un syndrome métabolique. Les études épidémiologiques ont démontré une prévalence de NAFLD de 25% dans la population mondiale. Plusieurs variantes de facteurs génétiques ont été identifiées comme favorisant le développement de la NAFLD, les plus recensées sont PNPLA3, TMS6SF2, MBOAT7 et GCKR. L'expression altérée des miARNs est associée à une dérégulation du métabolisme hépatique, des lésions et de la fibrose hépatique et au développement de tumeurs, ce qui en fait des cibles thérapeutiques pour le diagnostic et le traitement des maladies du foie vu leur rôle crucial dans le métabolisme lipidique, l'inflammation, l'apoptose, la fibrose, l'activation des cellules étoilées hépatiques, l'insulino-résistance et le stress oxydatif.

Actuellement, aucun traitement pharmacologique ne permet d'éradiquer la maladie de manière définitive mais les microARNs offrent une nouvelle perspective de thérapie génique pour la stéatose hépatique non alcoolique.

Mots clé : NAFLD ; PNPLA3 ; TMS6SF2 ; MBOAT7 ; GCKR ; miARN ; thérapie génique ; syndrome métabolique ; épidémiologie.

Abstract

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a disease with a complex pathogenesis associated with other diseases such as cardiovascular disease, obesity and type 2 diabetes, it is defined by the accumulation of fatty acids in the liver as triglycerides, it is usually asymptomatic in the early stages of its development, making diagnosis difficult. Jaundice, high blood sugar, high blood pressure and increased waist circumference are the main symptoms that appear in people with NAFLD.

NAFLD is the result of liver dysfunction promoted by poor diet, associated with metabolic syndrome, epidemiological studies have shown a prevalence of NAFLD of 25% in the global population. Several variants of genetic factors have been identified as promoting the development of NAFLD, the most identified are PNPLA3, TMS6SF2, MBOAT7 and GCKR. Altered expression of miRNAs is associated with deregulation of hepatic metabolism, liver damage, fibrosis, and tumor development, making them therapeutic targets for the diagnosis and treatment of liver disease given their crucial role in lipid metabolism, inflammation, apoptosis, fibrosis, activation of hepatic stellate cells, insulin resistance and oxidative stress.

Currently, no pharmacological treatment can permanently eradicate the disease, but microRNAs offer a new perspective of gene therapy for non-alcoholic fatty liver disease.

Key words: NAFLD; PNPLA3; TMS6SF2; MBOAT7; GCKR; miRNA; genetical therapy; metabolic syndrome; epidemiology.