

Traitements de la stéatohépatite non-alcoolique

Treatments of non-alcoholic steatohepatitis

T. Gustot

Service de Gastroentérologie et d'Hépatopancréatologie, Hôpital Erasme, ULB - Laboratoire de Gastroentérologie expérimentale, ULB - Inserm Unité 1149, Centre de Recherche sur l'Inflammation (CRI), Paris

RESUME

L'hépatopathie dysmétabolique (NAFLD pour non-alcoholic fatty liver disease) est épidémique dans nos sociétés occidentales et étroitement liée à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. La stéatohépatite non alcoolique (NASH) est caractérisée par une inflammation lobulaire et un ballonnement hépatocytaire, parfois associée à de la fibrose conduisant à la cirrhose et ses complications comme le carcinome hépatocellulaire. La présence d'une obésité, d'un diabète de type 2 ou d'altération des tests hépatiques chez un patient ayant un syndrome métabolique devrait justifier un dépistage non invasif de la NAFLD (échographie hépatique, marqueurs sériques, élastographie pulsée) pour mettre en évidence la forme progressive de la maladie. Des programmes structurés visant à des modifications de style de vie (régime adéquat et activité physique quotidienne) restent les pierres angulaires du traitement des patients ayant une NASH. Actuellement, aucun médicament n'a démontré une efficacité définitive dans la NASH. Donc, aucun traitement spécifique ne peut formellement être recommandé. De nombreuses molécules ciblant des voies métaboliques, l'inflammation, la fibrose et l'apoptose sont en cours d'évaluation dans de grandes études cliniques de phase II et III.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 369-73

ABSTRACT

Non-alcoholic fatty liver diseases are highly prevalent in Western countries and associated with insulin resistance and metabolic syndrome. Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is characterized by lobular inflammation and hepatocellular ballooning, and may be associated with liver fibrosis leading to cirrhosis and its complications as hepatocarcinoma. The presence of obesity, type 2 diabetes mellitus or increased liver enzymes in patients with metabolic syndrome should prompt non-invasive screening (liver ultrasound, serum markers and/or transient elastography) to predict steatosis, NASH and fibrosis. Structured programmes aimed at lifestyle changes towards healthy diet and habitual physical activity are essential in patients with NASH. Currently, no drug is recognized definitively as efficient therapy in NASH and can be firmly recommended. Several emerging therapies targeting metabolic pathways, inflammation, fibrosis and apoptosis are evaluating in clinical phase II and III studies.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 369-73

Key words : insulin resistance, metabolic syndrome, fibrosis, screening

INTRODUCTION ET DEFINITIONS

La stéatopathie métabolique (NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease*) correspond à une accumulation de graisses au sein d'au moins 5 % des hépatocytes à l'analyse histologique de la biopsie hépatique dans le cadre du syndrome métabolique. La NAFLD englobe deux entités histologiques différentes avec des pronostics différents : la stéatose non alcoolique (NAFL) et la stéatohépatite non alcoolique (NASH). La NASH correspond à la forme progressive conduisant à des degrés variables la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). La NAFLD reste un diagnostic d'exclusion. Il requiert l'exclusion des causes secondaires de stéatose (infections virales, toxicité médicamenteuse) et d'une consommation alcoolique quotidienne ≥ 30 g chez les hommes et ≥ 20 g chez les femmes¹. La prévalence exacte de la stéatose métabolique n'est pas connue. Selon une large étude prospective américaine, la prévalence de la NAFLD est estimée entre 10 et 46 % et celle de la NASH entre 3 et 5 %². Elle est directement liée la prévalence du syndrome métabolique et de ses composantes (obésité, diabète de type 2). Néanmoins, la NAFLD peut être diagnostiquée chez 7 % des individus sans surpoids³. La justification de pratiquer un dépistage de la NAFLD dans la population générale reste controversée au regard de la pauvreté des options thérapeutiques et le coût de la mise au point⁴.

LE DIAGNOSTIC

La biopsie hépatique

La biopsie hépatique reste la méthode de référence pour diagnostiquer la NASH et la différencier de la NAFL. Le diagnostic de NASH nécessite la présence conjointe d'une stéatose, d'une ballonnisation et d'une inflammation lobulaire⁵. La NAFL correspond à une stéatose associée à un des deux autres éléments, mais sans la combinaison des deux. Le score d'activité de la NAFLD (NAS) selon Brunt sert à évaluer la sévérité de la maladie hépatique une fois que le diagnostic est posé⁶.

L'évaluation non invasive

Les marqueurs non invasifs ont pour objectif : de dépister la NAFLD chez les patients présentant des facteurs de risque métaboliques ; de tenter d'isoler ceux qui ont une NASH pouvant progresser ; de surveiller potentiellement la progression de la maladie. L'échographie hépatique reste l'examen radiologique de première intention pour mettre en évidence une stéatose modérée à sévère (une stéatose de < 20 % n'est pas détectée de manière fiable). Actuellement, nous ne possédons pas de tests non invasifs robustes permettant de mettre en évidence ou d'exclure la NASH. Par contre, de nombreux marqueurs sériques (NAFLD *fibrosis score*, FIB-4, *Enhanced Liver Fibrosis*, Fibrotest®) ont une performance diagnostique acceptable (AUROC $> 0,8$) pour la détection de fibrose hépatique extensive⁷. Néanmoins, ces tests sont moins

discriminants pour mettre en évidence une fibrose débutante. L'élastographie impulsionnelle (Fibroscan®) permet de mettre en évidence ou d'exclure la cirrhose. Dans 20 % des cas (essentiellement due à l'épaisseur de la graisse cutanée), ses résultats sont non fiables. Il semblerait que la combinaison du Fibroscan et des marqueurs sériques augmenterait la performance de chaque méthode utilisée isolément⁸.

Chez qui la NAFLD doit être dépistée ?

Comme décrit précédemment, le dépistage de la population générale n'est pas recommandé. Il est plutôt suggéré de réserver ce dépistage aux patients présentant une stéatose, une élévation des enzymes hépatiques dans le cadre d'un syndrome métabolique, une obésité ou un diabète de type 2. Ce dépistage comporte une échographie hépatique, les marqueurs sériques et une élastographie impulsionnelle. Des résultats suggérant une fibrose hépatique significative devrait conduire à une consultation spécialisée en hépatologie.

PROGRESSION ET COMPLICATIONS

La stéatose mise en évidence par l'échographie n'est pas associée à une surmortalité, vraisemblablement parce que la progression vers la NASH et la fibrose est rare⁹. La fibrose progresse rapidement dans 20 % des cas de NAFLD. La maladie cardiovasculaire est une cause de mortalité plus fréquente que la pathologie hépatique dans la NAFLD¹⁰. Dans la population générale, la NAFLD mise en évidence par échographie et les marqueurs non-invasifs est associé à un risque augmenté de mortalité cardiovasculaire à long terme et ce risque augmente davantage en cas de NASH et de fibrose avancée. En conclusion, les maladies cardiovasculaires doivent être dépistées en cas de NAFLD indépendamment de la présence des facteurs de risque classiques.

Le risque de CHC ne se limite pas comme classiquement au stade de cirrhose (comme pour les autres étiologies de maladie du foie) mais peut s'observer dans des fibroses avancées. Le risque est estimé à 7,6 % à 5 ans en présence d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose¹¹.

LE TRAITEMENT SPECIFIQUE DE LA NASH

La première étape de la prise en charge des patients est de réduire au maximum les facteurs de risque associés : contrôle du diabète, de l'hyperlipémie et des autres comorbidités. Le but du traitement spécifique dans la NASH est de diminuer la progression vers la cirrhose ou le CHC responsables de la morbi/mortalité.

Le régime alimentaire et les modifications du style de vie

Bien que le régime hypocalorique et la stimulation de l'activité physique soient des stratégies

thérapeutiques bien démontrées dans le diabète et les maladies cardiovasculaires, les évidences scientifiques dans la NASH sont nettement moins nombreuses. Une réduction pondérale même modeste diminue la stéatose et améliore l'insulinorésistance hépatique. Dans une étude contrôlée randomisée (ECR) sur une thérapie cognitivo-comportementale visant à réduire le poids via un régime et une activité physique, il a été observé que cette thérapie aboutissait à une perte pondérale plus importante, une résolution plus fréquente de la NASH¹². Dans cette étude, une réduction pondérale d'au moins 7 % était associée à une amélioration histologique (stéatose, ballonnisation et inflammation). Les effets sur la fibrose hépatique semblent plus controversés. Il est donc justifié de mettre en place des programmes de modifications de style de vie (un régime alimentaire sain et la pratique d'une activité physique de type aérobie et de résistance) pour tenter d'améliorer ou de ralentir la progression de la NASH. Une réduction de poids, ciblant une perte de 0,5 à 1 kg par semaine, est recommandée chez les patients obèses ou en surpoids.

La chirurgie bariatrique

Chez les patients obèses ayant une NASH et en échec de perte de poids par modifications de style de vie, la chirurgie bariatrique est une option thérapeutique envisageable. Dans une revue systématique qui reprenait 21 études observationnelles sur la chirurgie bariatrique chez des patients avec NASH, une réduction de l'inflammation hépatique était observée dans la majorité des études ; par contre, une amélioration de la fibrose n'était pas systématiquement retrouvée et même certaines retrouvaient une progression de cette dernière¹³.

La déplétion en fer

L'accumulation hépatique en fer est associée à une insulinorésistance et la déplétion en fer l'améliore. Dans la NAFLD, les taux de ferritine sont fréquemment élevés avec une saturation de la transferrine variable, indépendamment des polymorphismes génétiques de l'hémochromatose familiale. Chez ces patients, un programme de phlébotomies pour réduire la quantité de fer améliorait le score NAS sans aggravation de la fibrose, mais d'autres études suggèrent une absence d'effet^{14,15}. En conclusion, actuellement, une normalisation de la ferritine par phlébotomies n'est pas recommandée dans la NASH.

Le traitement médicamenteux

Malgré de nombreux essais thérapeutiques, aucun médicament n'a définitivement montré son efficacité à ce jour dans le traitement spécifique de la NASH. Donc, aucun de ces traitements ne peut formellement être recommandé.

Les médicaments insulinosensibilisants

La metformine

Utilisée dans le traitement du diabète de type 2, ce médicament insulinosensibilisant pourrait améliorer la NASH. Néanmoins, les preuves démontrant l'efficacité histologique de la metformine dans la NASH sont rares. Une méta-analyse suggère que la metformine n'a pas d'effet sur la stéatose, l'inflammation ou la fibrose¹⁶. Certaines données précliniques suggèrent une activité anti-tumorale de la metformine dans le CHC mais les évidences sont faibles.

Les agonistes de Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)

- 1) Agonistes PPAR γ : les thiazolidinediones (glitazones)
Les glitazones diminuent l'insulinorésistance au niveau des adipocytes, des cellules musculaires et des hépatocytes et sont prescrites dans le diabète de type 2. Des études pilotes avaient démontrés des effets favorables d'un traitement par pioglitazone ou rosiglitazone pendant 48 semaines dans la NASH. L'étude PIVENS multicentrique avait pour but de comparer l'efficacité de la pioglitazone à celle de la vitamine E et du placebo pendant 2 ans chez des patients non-diabétiques avec NASH¹⁷. Les investigateurs ont observé que la pioglitazone améliorait les paramètres histologiques de la NASH (à l'exception de la fibrose) et une régression de la NASH était plus souvent obtenue qu'avec le placebo. Dans une autre étude, un traitement de 2 ans par rosiglitazone n'avait pas entraîné davantage d'amélioration histologique¹⁸. Malheureusement, Les glitazones présentent des effets secondaires significatifs : un gain de poids corporel, des fractures osseuses chez les femmes et de rares cas d'insuffisance cardiaque congestive.
- 2) Agonistes PPAR α/δ
Dans une large ECR de phase IIb (n=274), l'administration d'un agoniste PPAR α/δ , elafibranol (GFT-505), pendant 52 semaines induisait une résolution de la NASH dans 19 % contre 12 % pour le placebo¹⁹. Une réduction de la fibrose était observée chez les patients présentant une résolution de la NASH. De plus, la dyslipidémie et l'insulinorésistance étaient partiellement corrigées par elafibranol. L'efficacité et le profil de sécurité de cette molécule sont actuellement évalués dans une large ECR de phase III (NCT02704403).

Analogues du Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) : Le liraglutide

Dans une petite ECR (52 patients avec NASH), les injections quotidiennes de liraglutide pendant 48 semaines induisaient une régression histologique de la NASH sans aggravation de la fibrose par rapport au placebo²⁰. De nouvelles études sont nécessaires pour fixer son indication.

Autres médicaments

La vitamine E

La vitamine E possède des propriétés antioxydantes. Dans l'étude PIVENS, le traitement par la vitamine E (800 UI/jour) entraînait une amélioration histologique de la NASH et une régression de celle-ci dans 36 % des cas comparée à 21 % au groupe placebo¹⁷. Des doutes persistent sur le profil de sécurité de la vitamine E. En effet, des études de grande ampleur ont suggéré une augmentation de la mortalité globale, du risque d'accident vasculaire hémorragique et du cancer de la prostate chez les hommes de plus de 50 ans²¹.

L'acide ursodésoxycholique (AUDC)

L'AUDC possède des propriétés hépatoprotectrices et anti-apoptotiques. Plusieurs ECRs ont évalué un traitement par AUDC à des posologies différentes (13 à 30 mg/kg) et pendant des durées variables (jusqu'à 2 ans) et ont démontré quelques améliorations biochimiques sous ce traitement mais sans réelle amélioration histologique. Donc, la place de l'AUDC dans le traitement de la NASH reste débattue.

L'acide obéticholique (AOC)

L'AOC est un agoniste du récepteur farnésioïde X (FXR) qui améliore l'insulinorésistance et le diabète de type 2. Dans une ECR de phase IIb (FLINT) sur une large cohorte de patients (n=283), un traitement par AOC (25 mg par jour) pendant 72 semaines réduisait toutes les lésions de NASH (y compris la fibrose) comparé au placebo²². Néanmoins, l'AOC induit une augmentation du LDL-cholestérol et une apparition de prurit significatif dans 23 % des cas. Actuellement, une large ECR de phase III (NCT02548351) sur 2.000 patients présentant une NASH sans cirrhose est en cours.

De plus, des nouveaux agonistes synthétiques du FXR (GS-9674, LJM452 et EDP-305) sont en cours d'évaluation dans la NASH dans des études de phase I et II.

Inhibiteur de lysyl oxidase et lysyl oxidase like inhibitor protein-2 (LOXL2)

Simtuzumab, un anticorps monoclonal humanisé inhibant LOXL2 qui est impliqué dans le dépôt de collagène et la progression de la fibrose, est actuellement investigué dans 2 ECRs de phase II (l'une chez les patients non-cirrhotiques et l'autre chez les patients cirrhotiques, NCT01672866 et NCT01672879).

CONCLUSION

La NAFLD, en particulier la NASH, est une pathologie hépatique fréquente associée à l'insulinorésistance et au syndrome métabolique. Son

évolution est frustrante et les patients sont le plus souvent asymptomatiques pendant une longue partie de l'évolution de la maladie. La NASH est responsable de l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Un dépistage au moyen de tests non-invasifs devrait être réalisé dans les groupes de patients à risque (diabète de type 2, syndrome métabolique). La biopsie hépatique reste la technique de référence pour diagnostiquer la NASH. Malheureusement, aucun médicament n'a été approuvé dans le traitement de la NASH par les autorités régulatrices et aucun traitement spécifique ne peut formellement être recommandé. Les modifications de l'hygiène de vie (régime, perte de poids et activité physique) restent les pierres angulaires de la prise en charge des patients ayant une NASH. De nombreuses molécules ciblant des voies métaboliques, l'inflammation, la fibrose et l'apoptose sont en cours d'évaluation dans de grandes études cliniques.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol.* 2010;53(2):372-84.
2. Williams CD, Stengel J, Asike MI, Torres DM, Shaw J, Contreras M *et al.* Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis among a largely middle-aged population utilizing ultrasound and liver biopsy: a prospective study. *Gastroenterology.* 2011;140(1):124-31.
3. Younossi ZM, Stepanova M, Negro F, Hallaji S, Younossi Y, Lam B *et al.* Nonalcoholic fatty liver disease in lean individuals in the United States. *Medicine (Baltimore).* 2012;91(6):319-27.
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K *et al.* The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology.* 2012;142(7):1592-609.
5. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41(6):1313-21.
6. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, Belt P, Neuschwander-Tetri BA, NASH Clinical Research Network (CRN). Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score and the histopathologic diagnosis in NAFLD: distinct clinicopathologic meanings. *Hepatology.* 2011;53(3):810-20.
7. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol.* 2015;63(1):237-64.
8. Petta S, Vanni E, Bugianesi E, Di Marco V, Cammà C, Cabibi D *et al.* The combination of liver stiffness measurement and NAFLD fibrosis score improves the noninvasive diagnostic accuracy for severe liver fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* 2015;35(5):1566-73.
9. Kim D, Kim WR, Kim HJ, Therneau TM. Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology.* 2013;57(4):1357-65.

10. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010; 363(14):1341-50.
11. Dyson J, Jaques B, Chattopadhyay D, Lochan R, Graham J, Das D *et al.* Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014;60(1):110-7.
12. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR *et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;51(1):121-9.
13. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(9):CD002907.
14. Valenti L, Fracanzani AL, Dongiovanni P, Rovida S, Rametta R, Fatta E *et al.* A randomized trial of iron depletion in patients with nonalcoholic fatty liver disease and hyperferritinemia. *World J Gastroenterol.* 2014;20(11):3002-10.
15. Adams LA, Crawford DH, Stuart K, House MJ, St Pierre TG, Webb M *et al.* The impact of phlebotomy in nonalcoholic fatty liver disease: A prospective, randomized, controlled trial. *Hepatology.* 2015;61(5):1555-64.
16. Musso G, Gambino R, Cassader M, Pagano G. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2010;52(1):79-104.
17. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM *et al.* Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010;362(18):1675-85.
18. Ratziu V, Charlotte F, Bernhardt C, Giral P, Halbron M, Lenaour G *et al.* Long-term efficacy of rosiglitazone in nonalcoholic steatohepatitis : results of the fatty liver improvement by rosiglitazone therapy (FLIRT 2) extension trial. *Hepatology.* 2010;51(2):445-53.
19. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L *et al.* Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α and β , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology.* 2016;150(5):1147-1159.e5.
20. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R *et al.* Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Lond Engl.* 2016;387(10019):679-90.
21. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007;297(8):842-57.
22. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF *et al.* Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;385(9972):956-65.

Correspondance et tirés à part :

T. GUSTOT
 Hôpital Erasme
 Service de Gastroentérologie et d'Hépatopancréatologie
 Route de Lennik, 808
 1070 Bruxelles
 E-mail : thierry.gustot@erasme.ulb.ac.be

Travail reçu le 23 mai 2017, accepté dans sa version définitive le 20 juin 2017.