

Traitement médicamenteux des stéato-hépatites non alcooliques

Catherine BUFFET,
Le Kremlin Bicêtre

TAP : Catherine Buffet - Hôpital de Bicêtre, 78, rue du Général-Leclerc - 94270 Kremlin- Bicêtre.

Depuis une vingtaine d'années, les hépatologues ont appris à reconnaître des lésions hépatiques survenant surtout chez l'obèse, qualifiées de NALF (nonalcoholic fatty liver), les formes bénignes caractérisées par une stéatose isolée, les plus graves marquées par une inflammation hépatique, une fibrose appelées NASH (nonalcoholic steatohepatitis) ou hépatite pseudo alcoolique aiguë pouvant évoluer vers la cirrhose, voire se compliquer de carcinome hépatocellulaire. Les deux défis concernant ces maladies sont les suivants Comment distinguer les lésions bénignes des lésions sévères? Comment traiter les lésions hépatiques de ces malades? C'est ce deuxième thème qui va être traité.

Pourquoi s'intéresser
au traitement de l'hépatite pseudo alcoolique aiguë?

Parce que ces atteintes sont fréquentes et potentiellement graves. La stéatose est une lésion bénigne mais la NASH peut être grave. La prévalence de la NASH n'est pas facile à estimer car il s'agit d'une affection asymptomatique dont le diagnostic nécessite le recours à la biopsie de foie et après exclusion des autres causes d'hépatopathie et en particulier l'alcool. Les lésions histologiques de l'hépatite alcoolique ne pouvant être distinguées de la NASH, l'élimination d'une cause alcoolique ne repose que sur l'interrogatoire. Certes, au cours de la NASH, le taux des ALAT est habituellement supérieur à celui des ASAT, contrairement à ce qui est observé au cours de l'hépatite alcoolique, mais ceci n'est pas constant. La prévalence de la NASH peut être estimée à partir d'études autopsiques ou histologiques, les examens morphologiques pouvant détecter la stéatose mais non la NASH. Une étude autopsique portant sur des sujets apparemment non-alcooliques a estimé la prévalence de la NASH à 18,5% des obèses. Elle peut également s'observer chez les sujets non obèses avec une prévalence de 2,7% [1]. Les études histologiques portent soit sur des obèses, soit sur des séries de malades ayant eu une biopsie de foie en raison d'une élévation chronique et inexpliquée des transaminases. Avec des résultats variables d'une série à l'autre, en moyenne, 25% des obèses biopsiés ont une NASH [2]. Environ, 25% également des malades biopsiés pour une élévation inexpliquée des transaminases ont une NASH. Les études longitudinales portant sur des séries de malades atteints de NASH ayant une nouvelle biopsie hépatique et/ou suivis jusqu'au décès sont peu fréquentes. Les études les plus récentes remettent en cause la faible mortalité des NASH (< 5%) [3]. Ainsi, dans une série portant sur 54 NASH suivies en moyenne 8 ans, la mortalité d'origine hépatique est de 13% [4]. Plusieurs études suggèrent que la NASH est une cause fréquente de cirrhose cryptogénétique. Lorsque la cirrhose se constitue, les signes de NASH diminuent ou disparaissent, en sorte que cette étiologie peut être difficile à prouver.

Les traitements de cette pathologie pour l'hépatologue «de terrain» sont encore limités. Cependant, les avancées thérapeutiques viendront très certainement de la compréhension physiopathologique de cette maladie et ici les études sont nombreuses. Dans quelles directions peut-on agir efficacement? Bien sûr, on peut traiter les désordres métaboliques souvent associés à la NASH, l'obésité, le diabète, l'hyperlipidémie, éviter l'alcool..., éviter les médicaments hépatotoxiques qui donnent des lésions histologiques de NAFL, utiliser des molécules agissant sur un ou plusieurs des mécanismes physiopathologiques de la NASH, enfin lutter contre la surcharge en fer souvent associée.

Parmi les thérapeutiques les plus prometteuses, il est possible de corriger le syndrome d'insulinorésistance, de lutter contre le stress oxydatif, la peroxydation lipidique, la libération excessive de cytokines, l'augmentation de l'expression du cytochrome P2E1 microsomal du foie, la dysfonction mitochondriale.

Traiter les désordres métaboliques associés à la NASH

L'obésité, définie par un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 30 kg/m² et le surpoids par un IMC supérieur à 25 kg/m² doit être combattue par une nutrition appropriée. Élément encourageant pour les malades est la constatation qu'il n'est pas absolument indispensable de corriger complètement l'obésité pour obtenir une normalisation des transaminases et une régression de l'hépatomégalie. Une réduction de 10% du poids du corps suffit. Un régime conventionnel à 1200 calories jour doit d'abord être prescrit. En cas d'échec, une formule à 600-800 calories jour avec 45-100 g de protéines animales, moins de 100 g d'hydrates de carbone et moins de 10 g de graisses est le régime conseillé pour les adultes, en particulier ceux qui ont un surpoids de 30%. La prise en charge diététique doit être associée à l'exercice physique. Les mesures diététiques peuvent être éventuellement accompagnées par d'autres moyens dont les effets secondaires à long terme sont mal connus, en particulier sur la NASH tels les médicaments ou la mise en place de ballon intragastrique. Deux médicaments ont l'AMM dans cette indication après échec des mesures diététiques l'Orlistat (Xénical®) inhibiteur des lipases gastrointestinales; le Sibutramine (Sibutral®) à action centrale. Ces médicaments peuvent être prescrits en association à un programme d'amaigrissement pour les patients souffrant d'obésité avec un IMC supérieur à 30 kg/m² ou un IMC > 27 kg/m² associé à d'autres facteurs de risque tels le diabète ou la dyslipidémie. En cas d'obésité morbide (IMC > 35 kg/m²) après échec des mesures nutritionnelles, la pose d'un ballon intragastrique peut être discutée. Dans tous les cas, un élément important à respecter est que la perte de poids doit être progressive, graduelle. Ainsi, dans une série de 41 malades présentant une obésité morbide et ayant perdu en moyenne 34 kg avec un apport calorique quotidien de 388 kcal, si la stéatose s'améliore, chez un malade sur 5, surtout chez ceux qui ont maigri le plus vite, il apparaît un infiltrat inflammatoire portal et une fibrose. Aucun de ceux qui maigrissent de 1,6 kg par semaine ne développe de fibrose [5]. Le jeûne entraîne une lipolyse mais aussi une induction du cytochrome P2E1 et une déplétion en glutathion hépatique, facteurs prédisposant au stress oxydatif.

Le diabète de type 2 qui se caractérise par une insulino résistance doit être traité par régime et la metformine. Tout à fait intéressante est la constatation que la plupart des patients ayant une NASH, présentent des *signes d'insulinorésistance indépendamment du surpoids et de l'hyperglycémie*. Le syndrome de résistance à l'insuline se caractérise par une réponse plus faible qu'attendu à une dose donnée d'insuline. Il est associé à des maladies très fréquentes; outre le diabète, l'obésité, l'hyperlipidémie, il s'observe dans le syndrome X, la maladie ovarienne polykystique, le cancer, sa prévalence augmente avec l'âge et il est un élément essentiel de la NASH. Ainsi, 54 des 55 (98%) patients ayant une NASH ont une insulinorésistance calculée par la méthode de HOMA (homeostasis model assessment) = insuline sérique à jeun / 22,5 (e^{-Ln} glucose). Cette insulinorésistance s'observe chez les sujets minces et est indépendante du poids [6]. L'hyperinsulinisme est dû à une augmentation de la sécrétion d'insuline et n'est pas une conséquence de la diminution de l'extraction hépatique de l'insuline par le foie malade. Dans ce domaine, les avancées thérapeutiques sont intéressantes. La metformine, une biguanide qui réduit l'hyperinsulinisme et améliore la résistance hépatique à l'insuline a été utilisée chez la souris et chez l'homme. La souris ob/ob est une souris déficiente en leptine, hormone qui supprime la satiété; ces souris ob/ob développent un modèle de NALF avec augmentation de l'insuline, insulinorésistance et stéatose. Ces souris sont soumises à une alimentation très contrôlée et à un traitement par metformine. La metformine améliore l'hépatomégalie, la stéatose et la valeur des transaminases [7]. Chez l'homme, la metformine a été testée chez 20 patients ayant une NASH, les patients ayant un diabète ou une obésité sévère étant exclus, à la dose de 500 mg 3 fois par jour pendant 4 mois. Dans cette étude pilote, les 14 patients qui terminent le protocole, présentent une diminution des transaminases, de l'hépatomégalie et une amélioration de la sensibilité à l'insuline [8].

La nouvelle classe d'antidiabétiques, les thiazolidinediones, qui agissent via l'activation des PPAR γ (peroxysome proliferator activated receptor) et augmentent sélectivement certaines actions de l'insuline avec réduction des taux d'insuline circulants pourraient être des molécules intéressantes. Le troglitazone (Rezuline[®]) est hépatotoxique, mais d'autres molécules de cette famille (darglitazone, rosiglitazone, pioglitazone) sont à l'étude [9, 10]. Ces traitements doivent cependant être utilisés avec prudence. Les essais thérapeutiques avec la metformine et les thiazolidinediones doivent être réservés aux malades ayant une résistance prouvée à l'insuline.

Les médications qui corrigent l'hyperlipémie ont été utilisées avec des résultats variables. Dans une de ces études déjà ancienne [11], le clofibrate prescrit à la dose de 2 g/j pendant 12 mois aux patients ayant une NASH et une hypertriglycéridémie n'entraîne aucune modification des enzymes hépatiques, de la stéatose, de l'inflammation ou de la fibrose.

Le gemfibrozil (Lipur[®]) prescrit à la dose de 600 mg/j pendant 4 semaines entraîne une amélioration des transaminases indépendante des valeurs des triglycérides [12].

Il a été montré récemment que *le syndrome de l'apnée du sommeil* pouvait majorer les lésions de NASH de l'obèse [13], la sévérité de la fibrose dépendant essentiellement de la sévérité du syndrome de l'apnée du sommeil. Il convient donc d'en faire le diagnostic et de le traiter.

Eviter les médicaments hépatotoxiques responsables de NALF

Certains médicaments peuvent entraîner une NASH; parmi les plus fréquemment prescrits, citons l'amiodarone, les corticoïdes, les œstrogènes de synthèse et la nifédipine, le diltiazem et le tamoxifène.

Les progrès thérapeutiques vont venir de la physiopathologie de cette maladie

Rappelons brièvement que l'hypothèse qui rend le mieux compte actuellement de la NASH est celle des «deux coups» (Fig. 1). Le premier est la stéatose. Le stimulus qui déclenche la progression de la stéatose vers l'inflammation et la fibrose est très probablement le stress oxydatif et la peroxydation lipidique. Le syndrome de résistance à l'insuline est très fortement associé à la NASH. Les taux élevés d'insuline bloquent l'oxydation mitochondriale des acides gras, qui peuvent eux-mêmes provoquer un stress oxydatif. La leptine, hormone produite par les adipocytes de la graisse, exerce un contrôle négatif sur l'appétit. Cette hormone a probablement un rôle essentiel dans le développement de la fibrose hépatique. Ainsi, chez les souris déficientes en leptine, il n'y a pas de fibrose. Le rôle fibrogène de la leptine est médié en partie par le TGF β , cytokine entraînant une fibrose. La leptine pourrait être le second «coup», contribuant au passage d'une forme bénigne, la stéatose à la NASH.

Les médicaments qui protègent du stress oxydatif ou médicaments antioxydants (acide ursodésoxycholique, vitamine E, bétaine, sélénium, lécithine, N-Acetylcystéine) sont proposés pour lutter contre la NASH. L'*acide ursodésoxycholique*, à côté de ses effets immunomodulateurs, a un effet cytoprotecteur. Plusieurs études [14-16] ont testé l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique à une dose variant entre 10 et 15 mg/kg et ont constaté une amélioration des enzymes hépatiques et de la stéatose. Par ailleurs, lorsqu'un régime hypocalorique est associé et en particulier lorsque la perte de poids est trop rapide, il existe un risque lithogène vésiculaire et la prescription d'acide ursodésoxycholique est recommandée, ne serait ce que pour cette indication. *La vitamine E ou alpha-tocophérol*, puissant anti-oxydant, particulièrement efficace contre la peroxydation lipidique membranaire, et agissant aussi en supprimant le TNF alpha, le TGF- β 1, les interleukines 1, 6 et 8 et inhibant l'expression du collagène hépatique alpha 1, a été prescrit chez 11 enfants atteints de NASH à la dose de 400 à 1200 UI par jour pendant 4 à 10 mois avec amélioration des tests fonctionnels hépatiques [17]. La vitamine E a également été testée chez 22 adultes, 12 ayant une NASH et 10 ayant une stéatose optiquement isolée sans lésions inflammatoires, ni fibrose. La prescription de vitamine E à la dose de 300 mg/j pendant un an a été précédée par un régime. Le régime suffit à normaliser les transaminases en cas de stéatose isolée, mais pas en cas de NASH. Après une année de vitamine E, les enzymes hépatiques s'améliorent en cas de NASH et histologiquement, il y a une amélioration de la fibrose et de l'inflammation chez 5 des 9 malades qui ont eu une nouvelle biopsie [18]. *La bétaine* a été donnée à la dose de 20 g/j à 8 patients ayant une NASH avec amélioration du taux des transaminases et des lésions histologiques hépatiques [19]. Une étude randomisée a comparé l'efficacité de la bétaine versus placebo sans régime associé chez 191 patients dont le diagnostic de stéatose avait été posé à l'échographie. Après 8 semaines de bétaine, il a été constaté dans le groupe traité une amélioration du score de stéatose échographique et une discrète diminution des enzymes hépatiques [20]. *La N-Acetylcystéine*, qui augmente le taux de glutathion intrahépatique et protège également du stress oxydatif, a été prescrit à la dose de 1 g/j pendant 3 mois à 11 patients atteints de NASH avec amélioration significative des transaminases [21]. La silymarine, flavonoïde ayant des propriétés antioxydantes, antifibrosantes et des effets stabilisant les membranes pourrait être testée dans cette indication.

Un autre mécanisme physiopathologique important sur lequel les thérapeutiques pourraient être efficaces est l'inflammation avec libération de cytokines proinflammatoires pouvant avoir un rôle néfaste. On sait depuis longtemps que la dérivation jéjuno-iléale peut provoquer une NASH, par l'absorption de toxines bactériennes, en particulier des liposaccharides et des endotoxines, qui stimulent la libération de TNF (tumor necrosis factor). Il existe un faisceau d'arguments en faveur de l'augmentation du TNF chez ces malades et de son rôle néfaste. Le tissu adipeux est une source importante de TNF. Chez les diabétiques, la pullulation microbienne du grêle peut contribuer à l'augmentation du TNF. On connaît l'efficacité du *métronidazole* dans la décontamination bactérienne et dans la prévention des lésions hépatiques de la nutrition parentérale totale. Il existe, chez les diabétiques, une possible dysfonction macrophagique, rendant les hépatocytes plus sensibles à l'action des endotoxines. Par ailleurs, le TNF pourrait avoir un rôle dans la résistance à l'insuline, en l'aggravant [22]. L'expression du TNF diminue sous metformine. Ainsi, *un médicament ayant une activité anti-TNF telle le pentoxifylline* pourrait être testé dans cette indication. Cependant, l'action du TNF sur la résistance à l'insuline est discutée. Ainsi, dans une étude contrôlée, portant sur une cohorte d'obèses diabétiques de type 2, la perfusion d'anticorps anti-TNF a échoué à modifier la sensibilité à l'insuline et le taux de glucose.

Le dilinoleoyl phosphatidylcholine (DLPC) extrait purifié de phospholipides polyinsaturés utilisé dans l'hypertension artérielle a une action antifibrosante. Il est proposé dans le traitement de l'hépatite alcoolique aiguë car il diminue l'induction par l'alcool du cytochrome P450 2E1 et la production de radicaux libres. Il n'a cependant pas été testé dans la NASH.

A côté de l'élévation des transaminases et/ou de la gammaglutamyltransférase, le deuxième motif de consultation des malades ayant une NASH, est une élévation de la ferritine. La question est de savoir s'il faut *saigner* ces malades? Habituellement, la surcharge en fer est modérée, l'index hépatique fer/âge est presque toujours < 1,9. Cependant, on sait que le fer hépatique peut aggraver la fibrose dans d'autres maladies du foie telles les hépatopathies d'origine alcoolique ou virale C. Les saignées peuvent également améliorer les malades ayant une NASH, l'amélioration portant sur les valeurs des transaminases et la concentration d'insuline plasmatique [23].

Enfin, la NASH au stade de cirrhose décompensée tend à devenir une indication fréquente de la *transplantation hépatique*.

En résumé, quels traitements proposer à nos malades atteints de NALF?

Idealement, le traitement devrait être réservé aux malades à risque de développer une maladie sévère [24].

Un régime hypocalorique aboutissant à une perte de poids hebdomadaire qui ne doit pas excéder 1,6 kg doit être prescrit. Il faut y associer la metformine chez les malades ayant un diabète de type 2 et peut-être aussi chez les malades atteints de NASH sans diabète ni obésité sévère, avec des arguments pour un hyperinsulinisme. Les thiazolidinediones non hépatotoxiques vont arriver sur le marché dans cette même indication. Il est possible de prescrire en fonction du profil individuel des malades du lipur®, de l'acide ursodésoxycholique, de la vitamine E, bétaine, N acétylcystéine, pour certains le pentoxifylline, de diagnostiquer l'apnée du sommeil et la traiter, enfin éviter les molécules qui entraînent des lésions histologiques de NALF.

REFERENCES

1. WANLESS IR, LENTZ JS. – Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990; 11 74-80.
2. DIXON JB, BHATHAL PS, O'BRIEN PE. – Nonalcoholic fatty liver disease predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese. *Gastroenterology* 2001; 121 91-100.
3. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 123 1705-1725.
4. MATTEONI CA, YOUNOSSI ZM, GRAMLICH T *et al.* – Nonalcoholic fatty liver disease a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999; 116 1413-1419.
5. ANDERSEN T, GLUUD C, FRANZMANN MB *et al.* – Hepatic effects of dietary weight loss in morbidly obese patients. *J Hepatol* 1991; 12 224-229.
6. CHITTURI S, ABEYGUNASEKERA S, FARRELL GC *et al.* – NASH and insulin resistance insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002; 35 373-379.
7. LIN HZ, YANG SQ, CHUCKAREE C *et al.* – Metformine reverses fatty liver disease in obese leptin-deficient mice. *Nature Medicine* 2000; 6 998-1003.
8. MARCHESINI G, BRIZI M, BIANCHI G *et al.* – Metformin in nonalcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001; 358 893-894.
9. SANYAL AJ, CONTOS MJ, SARGEANT C *et al.* – A randomized controlled pilot study of pioglitazone and vitamin E for nonalcoholic steato-hepatitis. *Hepatology* 2002; 36 382 A.
10. NEUSCHWANDER-TETRI BA, BRUNT EM, BACON BR *et al.* – Histological improvement in NASH following reduction in insulin resistance with 48-week treatment with the PPAR γ agonist rosiglitazone. *Hepatology* 2002; 36 379 A.
11. LAURIN J, LINDOR KD, CRIPPIN JS *et al.* – Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol- induced steatohepatitis a pilot study. *Hepatology* 1996; 23 1464-1467.
12. BASARANOGLU M, ACBAY O, SONSUZ A. – A controlled trial of gemfibrozil in the treatment of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 1999; 31 384.
13. TANNE F, SERFATY L, GAGNADOUX F *et al.* – Lésions hépatiques au cours du syndrome de l'apnée du sommeil. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26 759.
14. LAURIN J, LINDOR KD, CRIPPIN JS *et al.* – Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis a pilot study. *Hepatology* 1996; 23 1464-1467.
15. GUMA G, VIOLA L, THOME M *et al.* – Ursodeoxycholic in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis results of a prospective clinical controlled trial. *Hepatology* 1997; 26 387 A.
16. CERIANI R, BUNATI S, MORINI L *et al.* – Effect of ursodeoxycholic acid plus diet in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1998; 28 386 A.
17. LAVINE JE. – Vitamine E treatment of nonalcoholic steatohepatitis in children. *J Pediatrics* 2000; 136 734-738.
18. HASEGAWA T, YONEDA M, NAKAMURA K, MAKINO I, TERANO A. – Plasma transforming growth factor-b1 level and efficacy of a-tocopherol in patients with nonalcoholic steatohepatitis a pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 1667-1672.
19. ABDELMALEK M, ANGULO P, JORGENSEN RA *et al.* – Betaine for patients with nonalcoholic steatohepatitis a promising new agent. *Gastroenterology* 2000; 118 A1444.

20. MIGLIO F, ROVATI LC, SANTORO A, SETNIKAR I – Efficacy and safety of oral betaine glucuronate in nonalcoholic steatohepatitis. A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled prospective clinical study. *Arzneim-Forsch/Drug. Res* 2000; 50 722-727.
21. GULBAHAR O, KARASU ZA, ERSOZ G *et al.* – Treatment of nonalcoholic steatohepatitis with N-acetylcysteine (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118 A1444.
22. MOLLER DE. – Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insuline resistance and type 2 diabetes. *TEM* 2000; 11 212-217.
23. FACCHINI FS, HUA NW, STOOHS RA. – Effect of iron depletion in carbohydrate-intolerant patients with clinical evidence of nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002; 122 931-939.
24. ANGULO P, LINDOR KD. – Treatment of nonalcoholic fatty liver present and emerging therapies. *Seminars in liver disease* 2001; 21 81-88.

Figure 1. - hépatite pseudo-alcoolique : hypothèse des « deux coups ».

les lésions se développent en deux étapes : l'accumulation hépatique de triglycérides explique la stéatose puis, survient la peroxydation lipidique qui explique les lésions d'hépatite avec inflammation, nécrose puis fibrose.