

---

## **Stéato-hépatite non alcoolique : perspectives thérapeutiques**

---

**VLAD RATZIU**

*Hôpital Lariboisière - Paris*

La stéatohépatite non alcoolique affection dont la prévalence en Europe est estimée à 3% de la population générale (1) constitue avec l'hypertension artérielle, l'obésité, le diabète et la dyslipidémie l'un des éléments du syndrome dysmétabolique. L'insulinorésistance et le stress oxydatif sont les principaux mécanismes lésionnels dont la conjonction conduit à la réaction inflammatoire et à la fibrogenèse.

Les stratégies thérapeutiques actuelles sont essentiellement orientées sur le traitement de l'insulinorésistance à titre curatif ou sur l'hépatoprotection à titre symptomatique.

#### 1. Traitement de insulinorésistance

- Régime hygiéno-diététique

En dépit de l'évidence de cette approche basée sur l'association d'une restriction calorique et d'une activité physique, il n'existe actuellement que 3 études de faibles effectifs (2-4) dont une contrôlée (4). Dans cette étude, à 3 mois, la réduction pondérale, s'accompagnait d'une diminution significative des transaminases, de la glycémie, sans effet significatif sur la stéatose. A 12 mois, sur 23 patients, en dépit d'un problème d'observance (30% d'abandon), l'amélioration des tests hépatiques, de insulinorésistance se poursuivait avec une diminution de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose, de façon proportionnelle à la réduction pondérale (3).

- Agonistes PPAR ?

Les PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) ? ? ou ? ) et ? ? constituent une famille de récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation de nombreuses fonctions cellulaires, et notamment le métabolisme glucido-lipique. Les récepteurs PPAR ? contrôlent l'expression hépatocytaire des gènes de la lipolyse, les récepteurs PPAR ? sont principalement impliqués dans la différenciation adipocytaire et la sensibilité à l'insuline. En outre, les PPAR ? et ? sont impliqués dans le contrôle de la réponse inflammatoire (5). Contrairement au clofibrate (agoniste PPAR ? n'ayant aucun effet sur les tests hépatiques (6), les agonistes pharmacologiques PPAR ? ?(thazolidionediones) sont plus intéressants. Deux études ouvertes de 48 semaines de traitement par la pioglitazone (30 mg/j) (7) ou rosiglitazone (8 mg/j) (8) incluant respectivement 25 et 30 patients ont montré un effet bénéfique sur les tests hépatiques, insulinorésistance (insulinémie, lipolyse) et les lésions hépatiques (stéatose, inflammation, fibrose). Cependant, au cours de l'étude une prise pondérale d'environ 3 Kg était observé dans 72 % des cas. Bien qu'il s'agissait d'une augmentation de la masse grasse, ne concernant pas l'obésité viscérale (7) de nombreuses interrogations persistent sur les risques à long terme.

- Metformine

En dépit d'un mécanisme d'action encore mal compris, l'efficacité thérapeutique de la metformine (1,5 g/j) sur les tests hépatiques et insulino-résistance a été initialement rapporté dans une étude ouverte de 4 mois portant sur 20 patients, avec un effet comparable au régime seul (9). Des résultats similaires viennent d'être rapporté dans une étude randomisée contrôlée avec 2 g/j durant 12 mois, 69 % des patients avaient des transaminases normales en fin d'étude (10). Comparé au régime seul, le traitement par metformine conférait un avantage significatif sur la baisse des transaminases et la correction de insulino-résistance. En dépit d'un biais sur la sélection des patients ayant eu une seconde biopsie (absence de normalisation des transaminases), l'analyse comparative des 17 couples de biopsies montrait une réduction significative de la stéatose du score d'inflammation et de fibrose.

## 2. Cytoprotecteurs

- Acide ursodésoxycholique (AUDC)

L'acide ursodésoxycholique est un acide biliaire hydrophile doué de nombreux effets biologiques, en particulier un effet cytoprotecteur résultant de la conjonction d'un effet anti-oxydant et anti-apoptotique auquel s'associe un effet anti-inflammatoire. Dans une étude non randomisée, incluant 24 patients sous AUDC (15 mg/Kg/j) et 16 patients sous clofibrate, le traitement par AUDC était associé à une diminution des transaminases, des gGT et de la stéatose (6). En revanche, la seconde étude randomisée contre placebo sur 2 ans à la même posologie ne montrait aucune différence ni biochimique ni histologique (11). Compte tenu de la possibilité d'obtenir un enrichissement supplémentaire du pool d'acides biliaires avec des posologies de 20 à 25 mg/Kg/j d'AUDC (12), des études sont en cours avec ces nouvelles posologies.

- Pentoxyphilline

Le TNF ? constitue la principale cytokine impliquée dans l'insulino-résistance, dont le taux plasmatique est augmenté au cours de la stéatohépatite. Deux études pilotes à 400 mg/j de pentoxyphilline (inhibiteur de production de TNF) pour 6 et 12 mois avec des effectifs respectifs de 18 et 20 patients (13, 14) ont montré une diminution des transaminases. Dans la première étude, où les patients avaient une atteinte hépatique moins sévère, il existait une diminution du TNF plasmatique et du score d'insulino-résistance

- Bétaine

Dans une étude ouverte de 12 mois sur 10 patients, l'utilisation de la bétaine comme donneur de groupements méthyles et précurseur de synthèse de la S adénosyl méthionine, a montré une diminution des transaminases (15), avec une diminution de la stéatose et de l'inflammation sur 6 couples de biopsies.

- Vitamine C et ? tocophérol

Une étude randomisée en double aveugle contre placebo incluant 49 patients sur 6 mois, a montré un bénéfice histologique (inflammation, fibrose) sans effet sur les transaminases (16).

### Conclusion

Dans l'état actuel des connaissances, il paraît raisonnable d'instaurer en premier lieu un traitement hygiéno-diététiques (restriction calorique, exercice physique), dont le principal problème concerne l'observance au long cours. Le traitement pharmacologique de l'insulinorésistance par les thiazolidinediones ou la metformine permet d'obtenir une réponse biochimique et histologique à 12 mois. Le bénéfice thérapeutique des thiazolidinediones doit cependant être vérifié à long terme compte tenu de la prise de poids observé sous traitement. La metformine apparaît efficace et bien tolérée sans risque d'acidose. L'efficacité des approches complémentaires doit être validée.

Cette analyse de la littérature concernant le traitement de la stéatohépatite non alcoolique montre clairement l'intérêt de mettre en place des études contrôlées.

## Références

1. Bellentani S, Bedogni G, Miglioli L, Tiribelli C. The epidemiology of fatty liver. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1087-1093.
2. Kugelmas M, Hill DB, Vivian B, Marsano L, McClain CJ. Cytokines and NASH: a pilot study of the effects of lifestyle modification and vitamin E. *Hepatology* 2003;38:413-419.
3. Huang MA, Greenson JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, Emick D, et al. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1072-1081.
4. Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, et al. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 1997;27:103-107.
5. Vamecq J, Latruffe N. Medical significance of peroxisome proliferator-activated receptors. *Lancet* 1999;354:141-148.
6. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-1467.
7. Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, et al. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2004;39:188-196.
8. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-1017.
9. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-894.
10. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N, David E, et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1082-1090.
11. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, Lymp JF, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.
12. Rost D, Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Stiehl A. Effect of high-dose ursodeoxycholic acid on its biliary enrichment in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2004;40:693-698.
13. Adams LA, Zein CO, Angulo P, Lindor KD. A pilot trial of pentoxifylline in nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2365-2368.

14. Satapathy SK, Garg S, Chauhan R, Sakhuja P, Malhotra V, Sharma BC, Sarin SK. Beneficial effects of tumor necrosis factor-alpha inhibition by pentoxifylline on clinical, biochemical, and metabolic parameters of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1946-1952.
15. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA, Sylvestre PB, Lindor KD. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711-2717.
16. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-2490.