

# **Stéato-hépatite métabolique : Approches Thérapeutiques**

Docteur Vanessa Polin et Docteur Vlad Ratziu  
Université Pierre et Marie Curie et  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
Paris

Parmi les stéatopathies métaboliques, on distingue la stéatose et la stéatohépatite (ou NASH). L'insulinorésistance joue un rôle déterminant dans la pathogenèse de cette affection. Etant données la grande fréquence de la stéatohépatite dans la population générale et la morbi-mortalité hépatique qui en résulte, les enjeux thérapeutiques sont considérables.

Les traitements des conditions associées à l'insulinorésistance (le surpoids, l'obésité, l'adiposité viscérale, le diabète, les dyslipidémies et l'hypertension artérielle) est une première étape indispensable. L'exercice physique, en augmentant la captation du glucose, la glycogénèse et l'insulino-sensibilité musculaire, corrige de nombreux paramètres associés à l'insulinorésistance. De nombreux arguments plaident en faveur d'une efficacité biochimique et histologique des régimes amaigrissants [1, 2] mais la démonstration dans le cadre d'essais contrôlés n'a pas encore été apportée. Les études futures devront également préciser si certaines approches diététiques sont plus efficaces sur les lésions hépatiques que d'autres (régime pauvre en carbohydrates vs pauvre en graisses). Il a été suggéré que l'efficacité de la perte de poids sur la stéatohépatite apparaît dès le seuil de 5% [2] et qu'elle est proportionnelle à l'importance de l'amaigrissement [3]. La perte de poids recommandée est <1.6 kg/semaine car une perte trop rapide peut provoquer une aggravation des lésions hépatiques [4]. Des travaux récents suggèrent que les composantes des graisses pourraient avoir un effet spécifique puisque les acides gras poly-insaturés semblent améliorer la stéatose et l'insulinorésistance [5]. Malheureusement l'observance des régimes diététiques et des programmes d'exercice physique est souvent très insuffisante, d'où la nécessité d'approches pharmacologiques spécifiques.

Les médicaments entraînant une perte de poids et la correction de l'insulinorésistance et de ces conséquences métaboliques constituent une approche thérapeutique séduisante.

Malheureusement peu d'études méthodologiquement satisfaisantes sont disponibles. Une étude randomisée de l'orlistat a montré son efficacité sur la diminution des transaminases et de la stéatose radiologique mais n'a pas été assez puissante pour montrer une efficacité histologique [6].

La chirurgie de l'obésité tels la gastroplastie, l'anneau gastrique ou le « by-pass » gastrique permet une perte de poids de 61% en moyenne et une amélioration du diabète, des dyslipidémies et de l'apnée du sommeil. Une étude portant sur 36 malades opérés ayant perdu 34 kg en moyenne a montré la disparition des lésions de stéatohépatite chez 82% d'entre eux [7]. Néanmoins l'amélioration de la stéatose semble d'avantage corrélée à la réduction de l'insulinorésistance qu'à la perte de poids [8]. D'autres travaux ont confirmé une baisse de l'expression hépatique de facteurs pro-fibrosants et pro-inflammatoires après chirurgie anti-obésité [9].

L'insulinorésistance jouant un rôle central dans la stéatohépatite, on s'attend à une efficacité des agents insulinosensibilisants tels la metformine et les thiazolidinediones (ou glitazones). La metformine agit en activant l'AMPK (responsable de la baisse de la surcharge tissulaire en graisses) et la diminution de l'expression de PAI-1 (plasminogen activator inhibitor) [10]. Bien que certaines études aient montré l'efficacité de la metformine chez la souris insulinorésistante ob/ob [11], les données sur la stéatohépatite chez l'homme sont discordantes ou insuffisantes. Les glitazones sont une piste intéressante car ils agissent d'une part en augmentant l'insulinosensibilité et d'autre part en inhibant la fibrogénèse hépatique et en inactivant des cellules étoilées du foie. Deux essais non contrôlés utilisant respectivement la rosiglitazone et la pioglitazone ont montré leur efficacité biologique, histologique et sur les marqueurs de l'insulinorésistance [12, 13].

Une autre approche thérapeutique est celle des agents hépatoprotecteurs. L'acide ursodésoxycholique (AUDC) est anti-apoptotique (dans la stéatohépatite, l'apoptose observée est corrélée au degré de fibrose et d'inflammation), anti-oxydant (le stress oxydatif joue un rôle majeur dans la stéatohépatite) et il diminue la production de TNF $\alpha$  (cytokine connue pour favoriser la progression des lésions). Cependant, les études montrent des résultats discordants [14,15]. D'autres études en cours tentent de démontrer l'efficacité de l'AUDC à de plus fortes doses. Un autre hépatoprotecteur, la phosphatidylcholine, connu pour son effet réparateur des membranes hépatocytaires, a été testé sur des modèles animaux sur lesquels il a montré des effets anti-oxydant, anti-apoptotique et antifibrosant [16].

La vitamine E et d'autres anti-oxydants, paraissaient également intéressants, mais ils n'ont pas montré une efficacité dans des essais contrôlés.

D'autres molécules, tels les hypolipémiants, la pentoxyfilline et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ont fait l'objet de quelques essais non contrôlés de faibles effectifs.

Les indications thérapeutiques sont mal définies. Les règles hygiéno-diététiques doivent être recommandées quelque soit le stade. Il est difficile de définir à quel stade de la maladie le traitement doit être instauré. La présence de fibrose septale constituant comme pour d'autres hépatopathies un tournant évolutif. Aucun traitement médicamenteux ne peut faire l'objet de recommandation en raison du manque d'étude randomisée et de grand effectif. Les agents insulinosensibilisants pourraient avoir une place de choix, en particulier les glitazones. Mais leurs effets secondaires (prise de poids) rendent leur maniement difficile. Enfin, en raison des phénomènes de résistance au traitement observés chez certains patients, on se dirige probablement vers des schémas thérapeutiques personnalisés à chaque patient.

## **RÉFÉRENCES**

**[1]:** Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol.* 1997 Jul;27(1):103-7.

**[2]:** Huang MA, Greenon JK, Chao C, Anderson L, Peterman D, Jacobson J, Emick D, Lok AS, Conjeevaram HS. One-year intense nutritional counseling results in histological improvement in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a pilot study. *Am J Gastroenterol.* 2005 May;100(5):1072-81.

**[3]:** Palmer M, Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology.* 1990 Nov;99(5):1408-13.

**[4]:** Wang RT, Koretz RL, Yee HF Jr. Is weight reduction an effective therapy for nonalcoholic fatty liver? A systematic review. *Am J Med.* 2003 Nov;115(7):554-9.

**[5]:** Sekiya M, Yahagi N, Matsuzaka T, Najima Y, Nakakuki M, Nagai R, Ishibashi S, Osuga J, Yamada N, Shimano H. Polyunsaturated fatty acids ameliorate hepatic steatosis in obese mice by SREBP-1 suppression. *Hepatology.* 2003 Dec;38(6):1529-39.

- [6]:** Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E, Webb M, Lurie Y, Santo M, Leshno M, Blendis L, Halpern Z, Oren R. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 May;4(5):639-44. Epub 2006 Apr 17.
- [7]:** Dixon JB, Bhathal PS, Hughes NR, O'Brien PE. Nonalcoholic fatty liver disease: Improvement in liver histological analysis with weight loss. *Hepatology*. 2004 Jun;39(6):1647-54.
- [8]:** Mathurin P, Gonzales F, Kerdraon O, Leteurtre E, Arnalsteen L, Hollebecque A, Louvet A, et al. The evolution of severe steatosis after bariatric surgery is related to insulin resistance. *Gastroenterology* 2006;130:1617-1624
- [9]:** Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, Patterson B, Grant L, Feirt N, Seki E, Brenner D, Korenblat K, McCrea J.  
Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2006 May;130(6):1564-72.
- [10]:** Bergheim I, Guo L, Davis MA, Lambert JC, Beier JI, Duveau I, Luyendyk JP, Roth RA, Arteel GE. Metformin prevents alcohol-induced liver injury in the mouse: Critical role of plasminogen activator inhibitor-1. *Gastroenterology*. 2006 Jun;130(7):2099-112.
- [11]:** Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C, Kuhajda F, Ronnet G, Diehl AM. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nat Med*. 2000 Sep;6(9):998-1003.
- [12]:** Promrat K, Lutchman G, Uwaifo GI, Freedman RJ, Soza A, Heller T, Doo E, Ghany M, Premkumar A, Park Y, Liang TJ, Yanovski JA, Kleiner DE, Hoofnagle JH. A pilot study of pioglitazone treatment for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):188-96.
- [13]:** 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 Oct;38(4):1008-17.
- [14]:** Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, Gossard A, Gores GJ, Ludwig J, Rakela J, McGill DB. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology*. 1996 Jun;23(6):1464-7.
- [15]:** Dufour JF, Oneta CM, Gonvers JJ, Bihl F, Cerny A, Cereda JM, Zala JF, et al. Randomized placebo-controlled trial testing ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastro Hepatol* 2006;in press

**[16]**: Lieber CS, Robins SJ, Li J, DeCarli LM, Mak KM, Fasulo JM, Leo MA. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology*. 1994 Jan;106(1):152-9.