

Stéatose hépatique : nouveautés diagnostiques et thérapeutiques

Dr N. Goossens

Les maladies du foie sont la 2ème cause d'années actives perdues dans le monde, selon l'OMS, juste derrière les infarctus mais avant les AVC, ce qui n'est pas très connu.

La prise en charge actuelle repose principalement sur le traitement des formes graves, avec des thérapies coûteuses et relativement efficaces... Un travail en santé publique avec de la prévention, une détection précoce et un sensibilisation au sujet, est nécessaire.

La stéatose hépatique non-alcoolique (ou NAFLD en anglais)

Elle est définie par une stéatose dans >5% des hépatocytes, ainsi que par l'exclusion d'autres hépatopathies (hépatites, OH, ...)

Les facteurs de progression sont similaires à ceux du syndrome métabolique: résistance à l'insuline, surpoids, alimentation, sexe, facteurs génétiques et ethniques..

L'évolution passe de la stéatose simple avec du gras dans les cellules du foie, vers la stéatohépatite (NASH) où s'ajoute de l'inflammation et de la fibrose, puis vers la cirrhose.

Chacun de ses stades sont à risque d'une complication redoutée: le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Nouveau concept: MAFLD - *metabolic-associated fatty liver disease*

Changer le nom permet de dé-stigmatiser la maladie et d'amener un diagnostic plus positif.

A l'identification de la stéatose, d'autres critères doivent être remplis: surpoids ou diabète confirment le diagnostic et pour les autres, une série de critères est disponible ci-dessous.

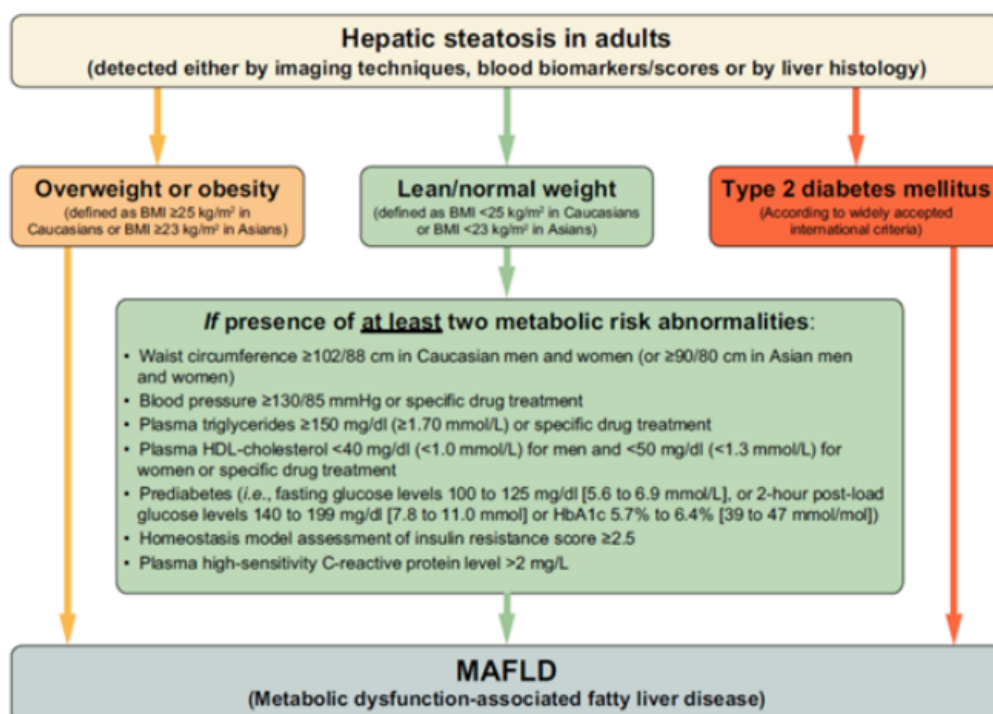


Fig. 1. Flowchart for the proposed "positive" diagnostic criteria for MAFLD.

La prévalence est élevée en Europe avec 25% de MAFLD dans la population générale, 80% chez les obèses et 65% chez les personnes avec un diabète de type 2.

On dénote déjà des conséquences à l'épidémie récente de diabète et d'obésité à Genève, avec une augmentation de l'incidence de CHC entre 2004 et 2014, tous sexes confondus.

Il existe 4 stades de fibrose du foie, de F1 à F4. La mortalité liée au foie augmente dès le stade F3, et la mortalité globale dès le premier stade, due aux comorbidités.

Une étude sur 1770 patients MAFLD biopsiés, montre que les patients F0-F2 ont peu d'événements hépatiques (varices, ascites, encéphalopathie, CHC...), alors que les patients F3-F4 voient leur mortalité doubler, et les complications hépatiques augmenter fortement.

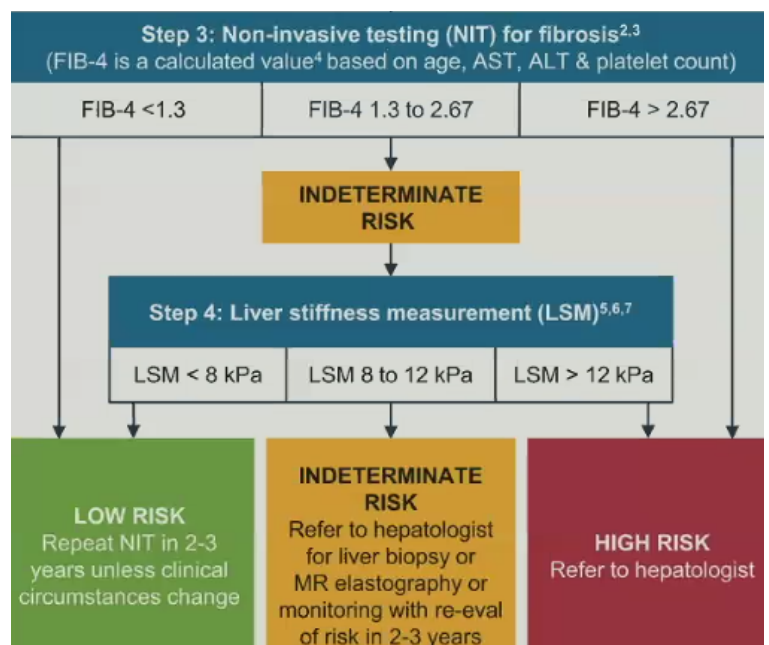
Le facteur pronostic principal des patients MAFLD est donc le stade de fibrose. Celle-ci est évaluable par le score FIB-4 qui comporte 4 variables: âge, ASAT, ALAT et plaquettes. Il est surtout intéressant aux scores extrêmes, < 1.3 et > 2.67 points et classe le patient entre 3 groupes: risque bas, intermédiaire et élevé.

Au risque intermédiaire, un fibroscan (mesure de l'élasticité du foie) permet d'avancer le diagnostic.

Si le résultat du fibroscan reste indéterminé sur plusieurs contrôles de suite, la biopsie a toute sa place.

Les patients à haut risque peuvent être référés ou traités comme des patients avec une fibrose avancée.

(article de l'[algorithme](#))



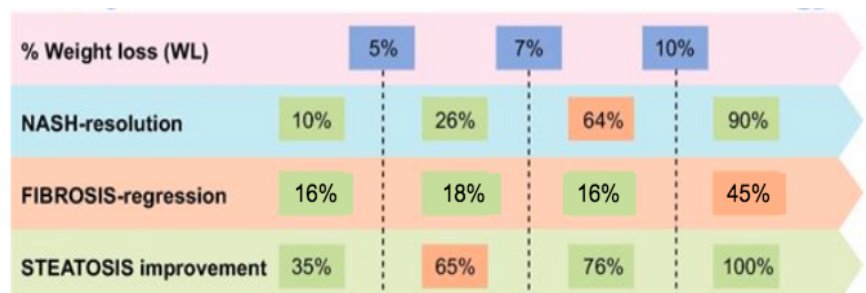
Approche thérapeutique

La stéatose hépatique, le MAFLD et la fibrose sont des maladies réversibles, comme le montre [cette étude](#):

Chez ceux qui perdent plus de 10 points de BMI 5 ans après une chirurgie bariatrique, 90% ont résolu leur MAFLD. La régression de la fibrose est également nette, même pour un patient cirrhotique.

Mesures d'hygiène de vie

Une étude cubaine avec 293 patients détermine le % de poids corporel à perdre pour diminuer la stéatose.



Le souci c'est que le changement d'habitudes est très difficile à suivre, et dans cette étude, 70% des patients ont perdu moins de 3% de leur poids corporel.

Mesures hygiéno-diététiques à instaurer - ([recommandations pour patients](#))

- en surpoids: perdre du poids, selon stade de la maladie
- non obèse: perdre 3-5% de poids
- avec stéatose hépatique: régime méditerranéen, activité physique 3x/semaine, éviter les aliments transformés et l'alcool.

Acide obeticholique

Ce médicament est un agoniste des sels biliaires, qui permet de fluidifier la bile.

[L'étude de phase 3](#) montre qu'avec 10 ou 25 mg il y a une amélioration de la stéatohépatite, mais l'amélioration de la fibrose reste non-significative.

De plus, cela vient avec des effets secondaires significatifs, dont une augmentation du LDL cholestérol, néanmoins contrôlable par des statines, ainsi qu'un prurit et parfois des calculs biliaires et les potentielles pancréatites qui en découlent.

Analogues de GLP-1

De plus en plus utilisés pour le diabète et l'obésité, ils agissent sur les centres de la satiété, au niveau digestif et du pancréas (↑ relargage insuline), et hépatique (↓ lipogénèse).

Semaglutide

C'est un analogue de GLP-1. L'étude de phase 2 sur 300 patients montre que l'effet est significatif sur l'amélioration de la NASH, sans aggravation de la fibrose. 60% des patients sont diabétiques. A noter une perte de poids de 13% sous traitement vs 0.6% placebo.

Les effets secondaires sont principalement présents en début de traitement, avec des effets gastro-intestinaux qui peuvent mener à un arrêt de traitement. Il y a 10-20% d'effets secondaires sérieux.

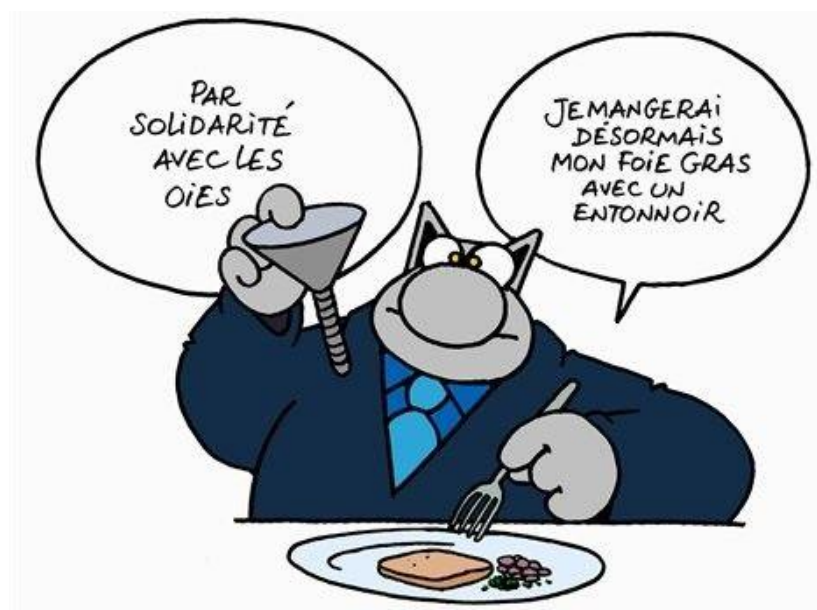
PPAR - peroxisome-proliférateur-activés-récepteurs

Ce sont des récepteurs intra-nucléaires qui permettent la modulation de différents gènes. Le lanifibranor est un agoniste pan-PPAR, il agit sur toutes les isoformes.

[L'étude de phase 2](#), sur 247 patients avec un NASH avancé mais non-cirrhotique, teste sur 24 semaines un dosage de 800mg/jour, un autre à 1200mg/jour, le tout contrôlé par placebo.

Le critère primaire de diminution de l'inflammation sans aggravation de la fibrose est atteint pour le dosage à 1200mg/jour. Pour le critère secondaire, avec résolution de la NASH et de la fibrose, l'effet est net avec 35% des patients dans le groupe 1200mg vs 9% dans le groupe placebo.

Les effets secondaires sont faibles, avec des symptômes digestifs, des oedèmes et une prise de poids à surveiller.



Compte-rendu de Valentine Borcic
valentine.borcic@gmail.com
Transmis par le laboratoire MGD
colloque@labomgd.ch