

Et ailleurs...?

Antoine de Torrenté

Stéatohépatite non alcoolique (NASH): une piste?

La question

NASH est une maladie hépatique grave dont la prévalence augmente partout. 15 à 20% des patients évoluent vers la cirrhose. L'obésité, la résistance à l'insuline et le diabète contribuent très certainement à la pathogénie de cette affection. Malheureusement peu de patients s'astreignent aux modifications du style de vie (perte de poids essentiellement) capables d'influencer favorablement le cours de la maladie. Les acides biliaires lipophiles sont de modulateurs importants du métabolisme et de la sensibilité à l'insuline par activation du récepteur farnésioïde X (membre de la famille des super-récepteurs nucléaires, actifs sur le métabolisme des acides biliaires, du cholestérol, des triglycérides [baisse] et du glucose). L'acide obéticholique, un sel biliaire synthétique, est un puissant activateur du farnésioïde X, bien plus que les acides biliaires naturels. Quel est son effet sur des patients souffrant d'un NASH prouvé par biopsie hépatique?

La méthode

L'étude FLINT (Farnesoid X receptor Ligand obeticholic acid in NASH Treatment) est une étude randomisée de 72 semaines d'acide

obéticholique contre placebo qui s'est déroulée dans 8 centres aux Etats-Unis. Les patients inclus avaient >18 ans souffrant tous d'un NASH avéré ou borderline certifié par biopsie pratiquée dans les 90 jours précédant l'inclusion dans l'étude. Les patients cirrhotiques ont été exclus. 141 patients ont reçu 25 mg d'acide obéticholique et 142 un placebo. Les contrôles ont eu lieu aux semaines 2, 4, 12 puis toutes les 12 semaines jusqu'à la semaine 72. Les biopsies ont été évaluées d'abord dans chaque centre par des pathologues spécialisés dans le NASH. La seconde biopsie a été examinée et jugée par consensus dans un seul centre. L'issue primaire était une amélioration de l'histologie hépatique de 2 points au moins selon un score admis (stéatose 0 à 3 points, inflammation lobulaire 0 à 3, ballonnement hépatocytaire 0 à 2) en l'absence de fibrose.

Les résultats

Pour éviter des secondes biopsies, un comité a jugé inutile la répétition de celles-ci après que 50% des patients eurent été biopsiés. Des 141 patients du groupe acide obéticholique, 102 ont eu une seconde biopsie de fin de traitement et 98 dans le gr. placebo. 45% des patients du groupe acide obéticholique ont eu une amélioration significative d'au moins 2 points contre 21% des patients du groupe placebo (RR 1,9; p < 0,0002). Une amélioration significative des ALAT, ASAT, γ -GT et phosphatase

alcaline est survenue dans le groupe acide obéticholique. Un prurit léger à sévère a été mentionné chez 10% des patients sous acide obéticholique. Une augmentation modeste du cholestérol total et du LDL cholestérol a été constatée dans le groupe acide obéticholique.

Les problèmes

Il est dommage que les premières biopsies n'aient pas été évaluées dans un seul centre par des pathologues dédiés à l'étude contrairement à l'évaluation des deuxième biopsies.

Commentaire

L'acide obéticholique s'ajoute à la pioglitazone et à la vitamine E pour le traitement de NASH. Dans l'étude FLINT, une résolution complète de l'hépatite n'atteint juste pas le seuil de signification (p = 0,08), mais la décision de ne pas faire subir une deuxième biopsie chez une trentaine de patients par groupe en est peut être responsable. Il semble donc bien que l'acide obéticholique soit une arme supplémentaire dans le traitement de NASH qui, il faut le rappeler est une indication importante de transplantation hépatique et qui augmente constamment. D'autres études sont en cours avec d'autres molécules, en particulier des agents antifibrotiques. A noter aussi un BMI de 35 en moyenne chez les participants... Neuschwander BA, et al. *Lancet*. 2015;385:956.

Etre en bonne forme diminue-t-il le risque de cancer?

Près de 14 000 hommes ont subi des tests d'appétit physique vers la cinquantaine (tapis roulant). A 65 ans, grâce à cette banque de données, 1300 cas de cancers de la prostate, 200 cas de cancers du poumon et 180 cas de cancers colorectaux ont été répertoriés. Les hommes les plus «en forme» ont 50% de moins de cancers colorectaux et du poumon que les moins «en forme». Le cancer de la prostate n'est pas influencé favorablement. La mortalité cardiovasculaire est aussi significativement plus basse. Pour le cancer du poumon, on peut présumer que les plus en forme fument le moins... *Physician's First Watch*. 2015; March 27.

Traitements hormonaux de la ménopause: cancer de l'ovaire?

Une métaanalyse d'études prospectives sur les effets des traitements hormonaux de la ménopause

est assez inquiétante. Durant un suivi d'au moins quatre ans, le risque relatif de développer un cancer de l'ovaire chez les patientes traitées est de 1,37, même si le traitement a duré <5 ans. C'est un décès supplémentaire sur 1700 femmes traitées. C'est peu mais si c'est votre épouse?...

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Lancet. 2015; February 12. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61687-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61687-1).

Traitement de l'hypertension artérielle des patients coronariens

Les associations américaines de cardiologie (AHA, ACC) et d'hypertension ont produit un «pavé» de 37 pages traitant de ce sujet (que bien peu de médecins liront...). En résumé: chez les patients avec une maladie coronaire avérée, le but reste <140/90 mm Hg. Chez ceux qui ont déjà eu un événement cardiovasculaire, des valeurs <130/80 semblent plus ap-

propriées. Ne pas faire descendre la pression trop vite et éviter les diastoliques <60 (la circulation coronaire se passe pendant la diastole...). On peut vivre avec ces recommandations.

Physician's First Watch. 2015; April 1.

Tabac: une image saisissante

Les vendeurs de mort tabagique paraissent avoir des moyens financiers illimités et s'en réjouissent comme l'a fait Nicando Durante, CEO de la British American Tobacco, qui claironnait: «En 2014, nous pouvons nous réjouir des excellents progrès accomplis»... Parfois des données choc peuvent être utiles pour faire saisir la problématique. Aux USA, les morts par tabac correspondent au crash tous les jours de 4 Boeing 747 (Jumbo Jet). Après le crash de Germanwings et les images qui l'ont accompagné c'est un message plutôt percutant...

Procter RN, et al. Lancet. 2015;385:938.