

Et ailleurs...?

Prof. Dr méd. Antoine de Torrenté

Stéato-hépatite non alcoolique: liraglutide

La question

La stéato-hépatite non alcoolique («non-alcoholic steatohepatitis», NASH en anglais) est actuellement la plus fréquente des maladies du foie et sera probablement en tête des indications pour les transplantations hépatiques en 2020. Il n'existe actuellement aucun traitement approuvé pour cette affection étroitement liée à l'épidémie d'obésité et au syndrome métabolique. Le changement de style de vie et la perte de poids seraient la thérapie idéale mais on sait que peu de patients s'y soumettent avec efficacité. Des résultats encourageants ont été publiés avec la vitamine E, la pioglitazone et l'acide obéticholique. Les peptides glucagon-like (GLP-1) sont sécrétés par l'intestin. Ils induisent la satiété, la sécrétion d'insuline et diminuent la vidange gastrique. Le liraglutide (Victoza®) est un analogue synthétique de GLP-1 de longue durée d'action indiqué dans le diabète 2. Il provoque aussi une perte de poids. Quel est son action en cas de NASH?

La méthode

L'étude «Liraglutide efficacy and action in non-alcoholic steatohepatitis (LEAN)» est une étude randomisée en double aveugle contre

placebo qui s'adresse à des patients avec une NASH confirmée par une biopsie examinée par deux pathologues, 6 mois ou moins avant l'incorporation dans l'étude, diabétiques ou non et avec un BMI >25. Un groupe a reçu le liraglutide (L) 1,8 mg s-c au maximum tous les 7 jours ou un placebo. Les patients ont alors été vus aux semaines 4, 12, 24, 36 et 48 (fin de traitement) et enfin à la semaine 60. A la fin de l'étude, une nouvelle biopsie a été pratiquée. L'issue primaire était l'amélioration de l'histologie hépatique jugée par les deux mêmes pathologues: disparition de la ballonnisation des hépatocytes sans augmentation de la fibrose (classification de Kleiner). Dans les issues secondaires, un score général de l'activité de la NASH a été établi (degré de stéatose, ballonnisation des hépatocytes, inflammation lobulaire).

Les résultats

Les patients étaient âgés de 18–70 ans avec un BMI ~35. 23/26 du gr. L ont subi les deux biopsies ainsi que 22/23 du gr. placebo. 9 patients du gr. L (39%) ont eu la résolution complète de NASH contre 2 du gr. placebo (9%), RR 4,3, p = 0,02. 2 patients du gr. L ont eu une progression de la fibrose contre 8 du gr. placebo (36%). A noter aussi une perte de poids de 5 kg du gr. L contre 0,5 kg du gr. placebo. La qualité de

vie physique s'est aussi significativement améliorée dans le gr. L.

Les problèmes

L'étude est relativement petite mais vu son caractère invasif c'est déjà un beau succès. Il n'est pas absolument clair si les effets bénéfiques de L sur NASH soient dus simplement à la perte de poids ou s'il existe un effet direct de L sur la maladie. Des manipulations statistiques (régression logistique) penchent plutôt pour un effet direct de L en plus de la perte de poids.

Commentaires

Cette étude est la première qui examine l'effet d'un analogue de GLP-1 sur l'histologie hépatique. Le message semble clair malgré la petitesse des groupes. Ne pas oublier que cette affection avance à la vitesse V dans la population et que tout progrès est le bienvenu. Cette étude évite aussi l'inclusion de patients sans NASH prouvée comme ce fut le cas dans l'étude sur la vitamine E et l'acide obéticholique. Il reste encore des points peu clairs sur la non-diminution de l'inflammation lobulaire. Bien que la diminution de la fibrose soit avérée des études plus longues devront être entreprises (peut-être en association avec la chirurgie bariatrique?).

Armstrong MJ. *Lancet*. 2016;387:679–90.

Surtraitement de l'hypertension artérielle chez les diabétiques?

Une métaanalyse de 49 études randomisées comprenant 74 000 patients diabétiques avec une TA systolique <140 mm Hg et suivis pendant environ 4 ans donne d'intéressants résultats. Les patients avec une TA >150 mm Hg ont une mortalité diminuée de 25% s'ils sont traités. Par contre, un traitement chez les patients avec une TA <140 mm Hg augmente la mortalité de 15%. Un abaissement trop important de la TA pourrait provoquer une ischémie des organes cibles dont la circulation est déjà compromise par le diabète.

Brunström M, et al. *BMJ* 2016;352:i717.

Editer des gènes grâce à l'outil CRISPR: premier vrai succès expérimental?

L'outil CRISPR («clustered regularly interspaced short palindromic repeats») permet d'éditer des gènes avec une précision jamais atteinte avec les méthodes employées jusqu'ici. Dans un mo-

dèle de souris de la myopathie de Duchenne (défaut de synthèse d'une protéine musculaire fondamentale, la dystrophine) et qui est semblable à la maladie humaine, trois équipes de chercheurs en administrant le gène sain par adéno-virus ont réussi à rétablir la synthèse d'une dystrophine fonctionnelle avec une amélioration spectaculaire de la fonction musculaire. La fin des chaises roulantes pour les myopathes?

Long C, et al. *Science*. 2016;351(6271):400–3.

Jeux olympiques d'été:

pas pour les femmes enceintes?

L'épidémie d'infections par le virus ZIKA a incité le Centers for Disease Control and Prevention (CDC) américain à conseiller aux femmes enceintes de regarder les jeux à la télévision plutôt que de se rendre à Rio. De plus, le partenaire qui se rendra aux jeux devrait utiliser un préservatif lors de rapports sexuels avec une femme enceinte. Une protection adéquate contre les piqûres de moustique doit impérati-

vement être utilisée dans les pays atteints par l'épidémie: vêtements blancs et amples couvrant les membres et utilisation de répulsifs. Rappelons que vient d'être publiée une étude montrant la présence indéniable du virus dans le cerveau d'un enfant microcéphale d'une patiente infectée par le virus. Combien de nouveaux cas encore de cette malformation gravissime avant un vaccin (mois, années)?

Physician's First Watch, 29 February 2016.

D'après le CDC News release du 26 février 2016.

Vaccination HPV: indéniable succès

6 ans après l'introduction du vaccin quadrivalent contre les papilloma virus, la prévalence des types 6, 11, 16 et 18 a chuté de 64% chez les jeunes filles de 14 à 19 ans. 51% ont reçu au moins une dose de vaccin et 35% les trois doses. On peut espérer que les cancers du col utérin vont subir la même diminution...

Markowitz LE, et al. *Pediatrics*.

2016;137(3):e20151968.