



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue générale

Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique

New therapies in non-alcoholic steatohepatitis

Nicolas Lanthier^{a,b}^a Service d'hépatogastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique^b Laboratory of Hepatology and Gastroenterology, Institut de recherche expérimentale et clinique (IREC), Université catholique de Louvain, UCLouvain, 52, avenue Mounier, 1200 Bruxelles, Belgique

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 13 avril 2020

Accepté le 22 avril 2020

Disponible sur Internet le 27 avril 2020

Mots clés :

NASH

NAFLD

Traitement

Acide obéticholique

Foie

R É S U M É

La stéatohépatite non-alcoolique (NASH) est une maladie du foie responsable de complications et de mortalité de causes hépatique (fibrose, cirrhose, hépatocarcinome) et extra-hépatique (insulinorésistance, maladies cardiovasculaires). Actuellement, il n'existe pas de traitement approuvé dans cette indication. Toutefois, une perte de poids de 5 à 10 % du poids initial permet d'améliorer l'histologie hépatique. Cet objectif est cependant, soit difficile à atteindre chez tous les patients, soit peu efficace ou pas indiqué en cas de diagnostic de la maladie à un stade de cirrhose irréversible. Différents médicaments, à notre disposition dans le contexte dysmétabolique, sont présentés (statines, metformine...) avec leur impact sur la maladie hépatique. Récemment, de nombreux traitements à l'étude ont donné des résultats modestes mais encourageants. Plusieurs composés testés en phase 2 sont expliqués dans cet article, dont les agonistes FXR et TGR5, agonistes PPAR $\alpha/\delta/\gamma$, le FGF21 recombinant, l'analogue du FGF19, l'agoniste du récepteur thyroïdien β 1, les agonistes GLP-1, les inhibiteurs de la lipogenèse, l'antagoniste CCR2/5... Les résultats les plus avancés concernent l'évaluation intermédiaire de l'étude de phase 3 de l'acide obéticholique (agoniste FXR) qui a notamment confirmé une régression de la fibrose hépatique avec ce traitement. Quatre autres composés sont actuellement également testés en phase 3. L'article fait également le point sur le bénéfice potentiel d'une combinaison de traitements. D'autres pistes thérapeutiques, comme la chirurgie de l'obésité, la modulation du microbiote et l'endoscopie bariatrique, sont exposés.

© 2020 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

A B S T R A C T

Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) is a liver disease responsible for complications and mortality from hepatic (fibrosis, cirrhosis, hepatocellular carcinoma) and extrahepatic (insulin resistance, cardiovascular diseases) causes. Currently, there is no approved treatment for this indication. However, a weight loss of 5 to 10 % of the initial body weight is able to improve liver histology. However, it is difficult to achieve in all patients or ineffective/not indicated if the disease is diagnosed at an irreversible cirrhosis stage. Different drugs available in the dysmetabolic context are presented (statins, metformin, etc.) with their impact on liver disease. Recently, numerous agents have shown modest but positive results. Several compounds tested in phase 2 trials are explained in this article, including FXR or TGR5 agonists, PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ agonists, recombinant FGF21, FGF19 analog, thyroid receptor agonist β 1, GLP-1 agonists, inhibitors of lipogenesis, CCR2/5 antagonist... The most advanced results concern the interim analysis of the phase 3 study on obeticholic acid (FXR agonist) which notably confirmed a regression of hepatic fibrosis with this treatment. Four other compounds are also currently tested in phase 3 trials. The multi-mechanistic strategy of a combination therapy is also discussed. Other therapeutic approaches such as obesity surgery, microbiota modulation and bariatric endoscopy are exposed.

© 2020 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

NASH

NAFLD

Treatment

Obeticholic acid

Liver

Adresse e-mail : nicolas.lanthier@uclouvain.be

<https://doi.org/10.1016/j.nupar.2020.04.003>

0985-0562/© 2020 Société francophone nutrition clinique et métabolisme (SFNCM). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

La maladie stéatosique non-alcoolique du foie (NAFLD), liée au surpoids et au syndrome métabolique, est présente chez 25 à 30 % de la population. Dix pour cent de ces personnes présentant une NAFLD développent une maladie plus agressive, la stéatohépatite non-alcoolique (NASH) caractérisée à l'analyse histologique par une stéatose, une inflammation lobulaire et une souffrance hépatocytaire appelée ballonisation. La NASH deviendra bientôt la première cause de transplantation hépatique [1], en raison de sa prévalence croissante et des nouveaux traitements antiviraux très efficaces de l'hépatite C [2]. En effet, la prévalence de l'obésité croît dans le monde, y compris chez les enfants [3]. L'infection chronique par le virus de l'hépatite C était, quant à elle, auparavant difficile à traiter et représentait une cause importante de maladie du foie, menant donc à une cirrhose chez de nombreux patients, potentiels candidats à la transplantation hépatique. Ce n'est heureusement plus qu'exceptionnel désormais grâce à l'efficacité et à la bonne tolérance des traitements actuels [4]. Ce progrès dans le traitement de l'hépatite C n'aurait pas été imaginé il y a une vingtaine d'années quand les taux de réponse étaient de 40 % [5]. Les études analysaient notamment un bénéfice du traitement antiviral sur l'histologie hépatique, la réduction du taux de transaminases sanguines... [5]. Nous vivons actuellement une période de développement similaire avec les traitements de la NASH. Il existe, en effet, quelques résultats positifs d'études interventionnelles avec des médicaments, mais ces résultats restent modestes et les critères d'évaluation ne sont pas toujours faciles à interpréter. À l'heure actuelle, il n'existe donc pas de thérapie approuvée par la *Food and Drug Administration* (FDA) ou l'Agence européenne des médicaments (EMA). Cependant, lors du congrès annuel de l'*American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) ont été présentées les premières données intermédiaires positives d'une étude de phase 3, qui a ensuite été publiée au mois de décembre 2019 dans le *Lancet* [6], démontrant un effet bénéfique d'une molécule (l'acide obéticholique) dans la NASH compliquée de fibrose. Suite à la communication de ces résultats, une demande d'approbation de la molécule auprès de la FDA a été introduite par la firme qui produit la molécule, ce qui pourrait mener à l'apparition du premier traitement médicamenteux dans l'indication NASH dans un futur proche [7].

De nombreux autres traitements sont aussi à l'essai actuellement dans la NASH, ciblant également la maladie à un stade de fibrose débutant ou avancé. Le but de cet article est de montrer l'intérêt de trouver un traitement dans cette maladie et de présenter ensuite leurs résultats en les classant par mécanisme d'action.

2. La NASH : de quoi s'agit-il et pourquoi la traiter ?

La maladie stéatosique non-alcoolique du foie (NAFLD) est définie comme un excès de graisse au niveau hépatique (≥ 5 % d'hépatocytes chargés de gouttelettes lipidiques à l'analyse histologique) et concerne, comme mentionné plus haut, 25 % de la population en France et en Belgique (Tableau 1) [2,8]. Cette maladie regroupe plusieurs stades de sévérité qui partagent ce point commun de stéatose hépatique. Dix pour cent de ces patients développent une maladie hépatique plus sévère caractérisée par une inflammation et une souffrance des hépatocytes (appelée « ballonisation hépatocytaire »), pouvant mener à une fibrose progressive et à la cirrhose. Cette sous-entité sévère de la NAFLD, appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH), touche donc 2,5 à 5 % de la population (Tableau 1) [2,8].

Le mot « épidémie » est fréquemment utilisé pour caractériser la NASH. Il peut paraître mal choisi, surtout en cette période de contagion par le coronavirus, car il se définit comme la propagation

Tableau 1

Définition et prévalence de la maladie stéatosique non-alcoolique du foie (NAFLD) et de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH).

	NAFLD	NASH
Critère(s)	≥ 5 % d'hépatocytes stéatosiques	≥ 5 % d'hépatocytes stéatosiques + Inflammation lobulaire + Ballonisation hépatocytaire \pm Fibrose
Prévalence dans la population générale	25 %	2,5–5 %

Tableau 2

L'évaluation histologique de la sévérité de la stéatohépatite non-alcoolique (NASH).

Score	Item	Points
Beaujon	Stéatose	0–3 points
	Ballonisation	0–2 points
	Inflammation lobulaire	0–2 points
NAFLD activity score (NAS)	Stéatose	0–3 points
	Ballonisation	0–2 points
Fibrose (Kleiner)	Inflammation lobulaire	0–3 points
	Périsinusoidale ou portale	1 point
	Périsinusoidale et portale	2 points
	Ponts	3 points
	Cirrhose	4 points

NAFLD : maladie stéatosique non-alcoolique du foie.

rapide d'une maladie contagieuse infectieuse. Or, même si le rôle de certains microbes, et en particulier d'une dysbiose intestinale, est désormais décrit dans la pathogenèse de nombreuses maladies, y compris de la NASH, et sera discuté plus loin [9], ceci reste toutefois à interpréter avec prudence, la maladie étant multifactorielle et l'alimentation y jouant un rôle primordial. Toutefois, dans le sens où le mot « épidémie » fait référence également à une maladie qui se propage de manière insidieuse et nuisible pour un grand nombre de personnes, il trouve tout son sens pour caractériser la NASH.

Les risques de la NASH sont en effet doubles. D'une part, au niveau du foie lui-même, la destruction progressive du parenchyme hépatique peut mener à l'apparition de fibrose au sein de celui-ci et *in fine* de cirrhose, entraînant les complications associées, à savoir une insuffisance hépatique (ictère, œdèmes, ascite...) et/ou un cancer du foie (hépatocarcinome). D'autre part, la présence d'une NASH constitue un facteur indépendant de risque de développement de complications en dehors du foie, à savoir principalement des événements cardiovasculaires (infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral) et un diabète de type 2. En raison de la prévalence croissante de l'obésité, la NASH deviendra bientôt la première cause de transplantation hépatique [2]. Pour éviter d'arriver au stade de cirrhose avec les complications qui y sont liées, mais également pour tenter de réduire d'autres complications extra-hépatiques liées à la NASH, un traitement est nécessaire.

3. Les objectifs idéaux d'un traitement de la NASH

La biopsie hépatique constitue, à l'heure actuelle, la seule technique permettant de donner un diagnostic de certitude quant à la maladie et sa sévérité (Tableau 2). La stéatohépatite est évaluée selon le degré de stéatose, d'inflammation lobulaire et de ballonisation hépatocytaire (Tableau 2). Le degré de fibrose est également évalué sur la biopsie considérée comme la technique de référence par rapport à d'autres indicateurs comme des méthodes radiologiques ou de biologie clinique [10]. En pratique clinique courante toutefois, la réalisation d'une biopsie est habituellement réservée aux diagnostics incertains ou aux patients candidats à un

traitement expérimental en raison de son caractère invasif. En effet, selon les consensus d'expert et les autorités réglementaires, le but d'un traitement de la NASH consiste en la guérison de la maladie hépatique, à savoir la disparition de la ballonnisation hépatocytaire, avec disparition également de l'inflammation ou persistance d'une inflammation minimale, ce qui n'est évaluable que sur une analyse histologique d'une biopsie hépatique [11]. Bien entendu, le stade de fibrose devrait également au minimum être inchangé et au mieux être diminué également par le traitement [11]. Concrètement, ce qui est donc visé avec les molécules en test actuellement est une régression ou une disparition de la ballonnisation et de l'inflammation sans aggravation du stade de fibrose, évalués sur une biopsie hépatique réalisée après traitement et comparée à la biopsie initiale de sélection. Cette amélioration doit être significativement plus importante que l'évolution de la situation observée dans le bras placebo.

Il est important, comme clinicien, de souligner que ce but d'amélioration histologique n'a de sens que s'il est associé avec une diminution du développement de cirrhose, d'hépatocarcinome et aussi de mortalité. En raison des liens entre la NASH, le diabète et les maladies cardiovasculaires, il serait également intéressant de prouver qu'un traitement spécifique de la NASH entraîne une diminution des événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ou de l'apparition du diabète. Ces bénéfices potentiels sont d'ailleurs désormais évalués dans les larges études de phase 3 abordées ici.

D'autres bénéfices potentiels, en raison de la population ciblée présentant fréquemment un syndrome métabolique, seraient l'amélioration de l'insulinosensibilité, du profil lipidique, de la pression artérielle voire une perte pondérale.

Enfin, comme il s'agit d'un traitement d'une maladie chronique sans risque vital à court terme, le traitement idéal devrait être dénué d'effets secondaires.

4. Des options thérapeutiques disponibles actuellement ?

Même si, comme expliqué dans l'introduction, il n'existe, à l'heure actuelle, pas de traitement approuvé par la FDA ou l'EMA, certaines options thérapeutiques sont possibles.

4.1. Quelques traitements testés et disponibles sans preuve d'efficacité sur la NASH

De nombreuses options thérapeutiques ont déjà été testées à ce jour. Plusieurs traitements disponibles sur le marché dans d'autres indications figurent parmi elles et n'ont pas montré de bénéfice. La metformine utilisée dans le traitement de l'hyperglycémie liée au diabète de type 2 n'est pas efficace sur la NASH. Elle entraîne toutefois une réduction du nombre de cancers et en particulier d'hépatocarcinome. L'acide ursodéoxycholique, un acide biliaire utilisé dans les maladies hépatiques cholestatiques, a montré des bénéfices dans certaines études principalement sur l'inflammation, non reproduits dans d'autres à long terme. Les saignées entraînent une baisse du taux de ferritine, sans impact sur les lésions hépatiques et l'insulinorésistance en cas de NASH. Les fibrates, agonistes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes alpha (PPAR α), sont utilisés dans le traitement de l'hypertriglycéridémie. Ils n'ont pas d'effet sur la NASH. Les statines, utilisées dans le traitement de l'hypercholestérolémie, n'ont pas d'impact sur l'histologie hépatique mais réduisent les événements cardiovasculaires si le risque vasculaire est élevé. Un bénéfice sur le risque d'hépatocarcinome et la progression vers une cirrhose existe également. À ce jour, cette médication est indiquée selon le risque cardiovasculaire du patient. La présence d'une NASH n'intervient pas dans l'instauration du traitement [2].

4.2. Les modifications de l'hygiène de vie

La restriction calorique couplée à une activité physique régulière peut améliorer les lésions histologiques de la NASH si ces modifications de l'hygiène de vie mènent à une perte de poids soutenue [12]. En effet, après un an de mesures hygiéno-diététiques, une perte de poids de 5 % du poids initial est associée à une régression de la stéatose, de l'inflammation et de la ballonnisation. Une perte de poids de plus de 10 % du poids initial entraîne une guérison de la NASH chez 90 % des patients et une réduction du stade de fibrose chez 45 % d'entre eux [12]. Malheureusement, seuls 10 % des patients atteignent cet objectif [12].

4.3. Les suppléments de vitamine E

Chez des patients présentant une NASH sans diabète et sans cirrhose, de fortes doses de vitamine E (800 unités par jour administrées pendant 2 ans) ont montré une efficacité sur la stéatose et l'inflammation mais pas sur la fibrose (Tableau 3) [13]. D'autres études en cours évaluent des doses plus faibles, ce qui trouve tout son sens en raison de la toxicité suspectée de hautes doses de vitamine E.

4.4. La pioglitazone

La pioglitazone est un médicament approuvé dans le traitement de l'hyperglycémie du patient diabétique de type 2. C'est un agoniste du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes gamma (PPAR γ), un récepteur nucléaire exprimé principalement dans le tissu adipeux et jouant des rôles variés comme la régulation du métabolisme lipidique, énergétique et glucidique ainsi que des effets anti-inflammatoires. La pioglitazone améliore la stéatose et l'inflammation [13] (ainsi que la fibrose dans les méta-analyses) hépatiques en cas de NASH (Tableau 3). Elle procure également un bénéfice cardiovasculaire chez les patients diabétiques. Les effets indésirables sont, cependant, le gain pondéral (inhérent à son mécanisme d'action favorisant le stockage « sain » de lipides au sein du tissu adipeux sous-cutané par opposition au stockage délétère dans le foie ou le tissu adipeux viscéral [14]), le risque de cancer de la vessie ou d'ostéoporose à long terme.

4.5. La chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique peut mener à une diminution de la stéatose, de l'inflammation et de la fibrose en cas de NASH présente chez un sujet obèse morbide qui en bénéficie [15]. Cette chirurgie est toutefois associée à un risque opératoire et postopératoire (avec certains cas d'insuffisance hépatique sur stéatose massive). Elle est contre-indiquée en cas de cirrhose décompensée ou avec hypertension portale significative. Une évaluation correcte de la sévérité de la maladie du foie est donc conseillée avant une chirurgie éventuelle chez un patient souhaitant en bénéficier pour une indication classique (indice de masse corporelle ≥ 40 ou ≥ 35 avec comorbidités, accord multidisciplinaire...). Les conséquences à long terme de ce type d'opération sont également variables et mal étudiées, y compris pour le foie. La fréquente apparition de troubles de la consommation d'alcool après chirurgie bariatrique constitue un signal d'alarme récent [16], avec des conséquences néfastes pour le foie déjà fragilisé dans le contexte d'obésité (risque accru de cirrhose et de décompensation de la fonction hépatique).

4.6. La transplantation hépatique

Les indications de transplantation hépatique sont les mêmes que pour les autres maladies chroniques du foie (maladie sévère décompensée avec score de *Model for End stage Liver*

Tableau 3
Principaux résultats des molécules testées en phase 2 avec analyse histologique hépatique.

Molécule	Mécanisme	Stéatose	Inflammation	Fibrose	Bilan lipidique	Poids	Insulino-résistance
Pioglitazone	Agoniste PPAR γ	↘	↘	-	-	↗	↘
Vitamine E	Antioxydant	↘	↘	-	-	-	-
Acide obéticholique	Agoniste FXR	↘	↘	↘	↗	↘	↗
Elafibranor	Agoniste PPAR α/δ	↘	↘	-	↘	-	↘
Cenicriviroc	Antagoniste CCR2/5	-	-	↘	-	-	-
Selonsertib	Inhibiteur ASK-1	-	-	↘	-	-	↗
Liraglutide	Agoniste GLP-1	↘	↘	-	-	↘	↘
Resmetirom	Agoniste TRH β -1	↘	↘	-	↘	-	-
Aramchol	Inhibiteur SCD-1	↘	↘	-	-	-	↘

PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyssomes ; FXR : récepteur farnésoïde X ; CCR : récepteur aux chémokines C-C ; ASK : protéine kinase régulant l'apoptose ; GLP : *glucagon-like peptide* ; SCD : stéaroyl-CoA désaturase ; TRH : récepteur aux hormones thyroïdiennes.

Disease > 15 points ou présence d'un hépatocarcinome). La difficulté de la gestion de la transplantation dans cette indication est liée aux complications fréquentes cardiovasculaires et à l'obésité associées à la maladie ainsi qu'à l'éventuelle récurrence de la NASH en post-greffe [1,2,17].

5. Les cinq classes de traitements pharmacologiques en cours d'essai

Voici les 5 grandes classes de traitements testés dans le cadre d'études cliniques actuellement.

5.1. Les ligands des récepteurs aux acides biliaires

Les acides biliaires sont les ligands principaux des récepteurs farnésoïdes X (FXR) et membranaires couplés à une protéine G (TGR5), jouant un rôle non seulement dans l'absorption des lipides mais également dans le métabolisme lipidique et glucidique.

L'acide obéticholique (OCA) est un acide biliaire semi-synthétique (variant de l'acide chénodésoxycholique), activateur du FXR, inhibant la synthèse des acides biliaires endogènes et la lipogenèse. L'étude « FLINT » a montré l'efficacité de l'OCA (25 mg/j versus placebo) dans la réduction de l'activité histologique de la maladie (stéatose, inflammation et fibrose) (Tableau 3). Malheureusement, des effets indésirables sont notés (prurit, augmentation du taux de cholestérol et du score d'insulinorésistance HOMA-IR) [18]. L'étude de phase 3 (« REGENERATE ») est actuellement en cours (Tableau 4). Les résultats récents de l'analyse intermédiaire de cette phase 3 confirment que cette molécule diminue significativement la fibrose hépatique chez les patients traités (23 % de patients avec régression de la fibrose dans le bras traité versus 12 % dans le bras placebo) [6]. Une régression significative du taux sérique de transaminases et gamma-glutamyl transférase (γ -GT) ainsi que de l'inflammation et de la ballonnisation à la biopsie du foie est également notée avec le traitement. Les effets secondaires sont malheureusement confirmés. Ceux-ci sont des obstacles potentiels à un traitement au long cours d'une maladie chronique (associée déjà de base à un risque cardiovasculaire accru), bien qu'ils puissent être contrôlés par l'administration concomitante de colestyramine et/ou de statine. Le suivi des patients dans l'étude se poursuit et permettra d'analyser notamment d'autres bénéfices cliniques éventuels à long terme (mortalité globale, survenue de cirrhose, cancer du foie, événements cardiovasculaires...) [7].

Les résultats modestes (sur les transaminases) d'une phase 2a sur l'acide norursodésoxycholique (norUDCA) dans la NASH ont été présentés au congrès de l'AASLD en 2017. Une phase 2b comprenant une analyse histologique était prévue pour approfondir cette analyse. D'autres agonistes FXR sont en cours d'investigation (GS-9674 ou cilofexor, LMB763 ou nidufexor). Le LjN452 ou tropifexor entraîne une diminution de la stéatose, du poids et de l'insulinorésistance. Les résultats ont été présentés au congrès de

l'AASLD en 2019. Un prurit et une élévation du LDL-cholestérol sont notés comme effets secondaires. L'INT-767 est un agoniste double FXR et TGR5, en cours de développement.

5.2. Les agonistes des PPAR

Les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyssomes (PPAR) sont des récepteurs nucléaires jouant des rôles variés, comme la régulation du métabolisme lipidique, énergétique et glucidique, ainsi que des effets anti-inflammatoires.

La pioglitazone, agoniste PPAR γ , a été exposée plus haut. Des molécules similaires avec effet PPAR γ moins marqué (comme le MSDC-0602) sont en cours d'évaluation.

L'elafibranor (ou GFT505) est un agoniste double PPAR α/δ qui a montré son efficacité dans une étude de phase 2b contrôlée menant à la disparition de NASH (chez 19 % des patients traités avec 120 mg/j versus 9 % des patients sous placebo) mais sans impact sur la fibrose (Tableau 3) [19]. L'étude de phase 3 (« RESOLVE-IT ») est actuellement en cours (Tableau 4).

Le lanifibranor (ou IVA-337) est un agoniste triple PPAR $\alpha/\delta/\gamma$, séduisant en raison des effets connus PPAR α/δ (cf. supra) et des résultats de la pioglitazone (agoniste PPAR γ). L'étude de phase 2 (traitement de 6 mois) est clôturée. Les résultats seront disponibles prochainement.

Le saroglitazar est un agoniste PPAR α/γ . Les résultats d'une étude de phase 2 dans la NASH ont été présentés au congrès de l'AASLD en novembre 2019. Le traitement est associé à une régression de la stéatose (mesurée en imagerie par résonance magnétique), de l'insulinorésistance et une amélioration du profil lipidique. Il n'y avait pas de biopsie hépatique pour évaluer l'impact sur la NASH.

5.3. Les hépatokines, incrétines et agonistes de récepteurs thyroïdiens

Le facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) est une hormone sécrétée principalement par le foie (hépatokine) améliorant l'insulinosensibilité, diminuant le taux de triglycérides et induisant une perte pondérale. Les résultats prometteurs (sur la stéatose mesurée par imagerie par résonance magnétique) de la phase 2a avec le BMS-986036 ou pegbelfermin (FGF21 pégylé), présentés au congrès de l'AASLD et désormais publiés [20] mènent à une étude de phase 2b randomisée contrôlée avec évaluation histologique.

Le *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) est une incrétine sécrétée par les cellules L iléales en réponse à un repas, induisant la satiété, l'insulinosensibilité et la sécrétion d'insuline (en diminuant la sécrétion de glucagon). Dans une étude de phase 2 (« LEAN »), le liraglutide, un analogue GLP-1, s'est révélé plus efficace que le placebo pour traiter la NASH, sans toutefois d'impact sur la fibrose [21]. Il induit, cependant, une perte significative de poids (5 %) qui participe certainement à son effet bénéfique sur le foie. Il existe des

Tableau 4
Études médicamenteuses de phase 3 actuellement en cours dans la NASH.

Nom de l'étude	Molécule testée	Mécanisme d'action	Date d'initiation
REGENERATE	Acide obéticholique	Agoniste FXR	2015
RESOLVE-IT	Elafibranor	Agoniste PPAR α/δ	2016
AURORA	Cenicriviroc	Antagoniste CCR2-5	2017
MAESTRO-NASH	Resmetirom	Agoniste TRH β	2019
ARMOR	Aramchol	Inhibiteur SCD-1	2019

NASH : stéatohépatite non-alcoolique ; FXR : récepteur farnésoïde X ; PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes ; CCR : récepteur aux chémokines C-C ; TRH : récepteur aux hormones thyroïdiennes ; SCD : stéaoyl-CoA désaturase.

désagrément gastro-intestinaux (diarrhée, nausées). Également délivré par voie sous-cutanée, la forme biologiquement plus active, le semaglutide, est actuellement testé en phase 2 dans la NASH. Le cotadutide est un agoniste double GLP-1 et récepteur au glucagon. Cette coadministration permet de diminuer les effets hyperglycémiques indésirables du glucagon tout en permettant son action lipolytique et de dépense énergétique.

Les gliptines sont des inhibiteurs de la *dipeptyl-peptidase-4* (DPP-4) inhibant la dégradation des incrétones. Cependant, ils ne procurent pas de perte pondérale et leurs résultats dans la NASH sont décevants.

Sans être une incrétoïne mais pour rester dans le domaine des médicaments hypoglycémisants, la licoglifozine (inhibiteur du cotransporteur rénal de réabsorption du glucose SGLT1/2) vient également d'être testée et a montré un effet sur le taux de transaminases, le poids et l'homéostasie glucidique. L'apparition de diarrhée constitue un effet secondaire possible.

Le facteur de croissance des fibroblastes 19 (FGF19) est sécrété par l'intestin en réponse à la réabsorption d'acides biliaires. Il diminue la synthèse d'acides biliaires et la gluconéogenèse. Le NGM282 ou aldafermin (analogue du FGF19) a montré une régression rapide de la stéatose. Les effets secondaires sont des réactions au site d'injection, des problèmes abdominaux et une augmentation du LDL cholestérol [22].

Enfin, les hormones thyroïdiennes entraînent une augmentation de la dépense énergétique en agissant sur leurs récepteurs. Le récepteur aux hormones thyroïdiennes β 1 est principalement exprimé au niveau du foie et du rein, jouant un rôle dans le métabolisme des lipides et du cholestérol. Le MGL-3196 ou resmetirom en est un agoniste sélectif. L'étude de phase 2 a montré une réduction rapide de la stéatose (dès 12 semaines de traitement) ainsi qu'une régression de la NASH à 36 semaines et une amélioration du profil lipidique (Tableau 3). Le resmetirom est actuellement testé en phase 3 (étude « MAESTRO-NASH ») (Tableau 4) [23].

5.4. Les anti-inflammatoires et inhibiteurs de l'apoptose

Le cenicriviroc est un antagoniste des récepteurs aux chémokines C-C 2 et 5 (CCR2/5) réduisant le recrutement des monocytes-macrophages au niveau du foie ainsi que l'activation des cellules stellaires. Les résultats intermédiaires de l'étude de phase 2 (« CENTAUR ») (après un an de traitement) ont montré un effet sur la fibrose mais pas sur la NASH [24]. L'analyse finale après deux ans de traitement a confirmé ces résultats intermédiaires (Tableau 3) [25]. L'étude de phase 3 (« AURORA ») est en cours.

Le selonsertib inhibe la protéine kinase-1 régulant l'apoptose (ASK-1). Il a été testé en phase 2 en combinaison avec le simtuzumab, une molécule sensée réduire la fibrose. Alors que le simtuzumab seul ne procure aucun effet dans la NASH, l'association des deux molécules a induit une réduction de la fibrose (Tableau 3) [26]. Le selonsertib seul a ensuite été testé dans une étude de phase 3 (« STELLAR »), arrêtée précocement suite à l'absence d'efficacité démontrée à l'analyse intermédiaire.

L'emricasan est un inhibiteur de caspases interférant avec le processus d'apoptose. Malgré une bonne tolérance et diminution du taux de transaminases à la prise de sang, l'étude n'a pas mis en évidence d'amélioration histologique avec cette molécule.

5.5. Les inhibiteurs de la lipogenèse de novo

L'aramchol est un conjugué d'acide arachidonique et cholique inhibant la stéaoyl-CoA désaturase-1 (SCD-1). Le firsocostat ou GS-0976 et le PF-05221304 inhibent l'acétyl-CoA carboxylase (ACC). SCD-1 et ACC sont deux enzymes de la lipogenèse de novo. Il s'agit donc d'une approche métabolique visant à traiter la NASH en ciblant un des mécanismes pouvant mener à la stéatose. Les résultats de la phase 2 concernant l'aramchol, pas encore publiés, ont mis en évidence une diminution de la stéatose notamment (Tableau 3) et mènent à une étude de phase 3 (« ARMOR ») (Tableau 4). Le PF-05221304 a également montré une nette régression de la stéatose et une amélioration de l'insulinorésistance. Cependant, il induit également une majoration des triglycérides sanguins et une majoration transitoire des transaminases.

6. De nouvelles pistes de traitement ?

À côté de ces approches classiques (mesures diététiques, molécules disponibles ou en test ciblant un des mécanismes exposés ci-dessus), il existe également de nombreuses autres voies de recherche.

6.1. Médecine personnalisée ou médicament multicible ?

La physiopathologie de la maladie est complexe et fait intervenir de nombreux mécanismes (lipotoxicité, insulinorésistance, prédisposition génétique, sédentarité, défaut de thermogénèse, stress oxydatif. . .) [27] chez des patients qui n'ont donc pas tous le même profil. À l'avenir, on peut imaginer une médecine ciblant le mécanisme physiopathologique en cause chez un patient pour autant que celui-ci puisse être identifié (médecine personnalisée) ou un traitement multi-cibles, certaines médications ayant montré un impact sur la fibrose par exemple comme le cenicriviroc, d'autres sur l'activité inflammatoire de la maladie, comme l'elafibranor (Tableau 3). Le traitement de la NASH serait alors composé de plusieurs molécules [28], comme c'est le cas pour certains traitements de l'hypertension, de l'hyperglycémie dans le diabète de type 2 ou de l'hépatite virale C. Certaines études avec des combinaisons de médicaments sont en cours [28]. À ce stade, il semble cependant primordial de bien comprendre l'effet isolé de chaque médicament.

6.2. La modulation du microbiote

Plusieurs études suggèrent l'implication de certains microbes dans le développement de la NAFLD et de sa progression. Une dysbiose, définie comme des changements qualitatifs ou fonctionnels du microbiote intestinal associés à une altération de la santé, est observée chez les patients NAFLD/NASH, indépendamment de l'indice de masse corporelle, de l'insulinorésistance ou de l'apport

énergétique, sans toutefois de signature claire en raison du nombre important d'études et des techniques variables d'évaluation de celui-ci [9]. L'endotoxémie liée à une translocation bactérienne suite à une perméabilité intestinale accrue, la modification des acides biliaires (secondaires) par la flore intestinale, les métabolites issus de la fermentation de fibres et d'hydrates de carbone dans le côlon... constituent plusieurs hypothèses qui sous-tendent cette association [9].

Le rôle causal de la dysbiose a toutefois été démontré par des expériences de transplantation de microbiote de patients présentant une NAFLD qui entraînait une stéatose chez la souris [29]. De manière intéressante, lorsqu'on s'intéresse aux traitements et à une médecine éventuellement personnalisée, une réponse différente à l'action de prébiotiques (inuline) est observée selon le type de microbiote transplanté, mimant la réponse chez l'être humain [29]. Il existe donc des patients répondeurs et des non-répondeurs à certaines actions ciblant le microbiote. Des études interventionnelles chez l'être humain ont été réalisées ou sont en cours utilisant des antibiotiques, une transplantation de flore, des prébiotiques ou probiotiques, avec des résultats parfois positifs mais à considérer comme préliminaires pour le traitement de la NAFLD/NASH en raison du faible nombre de patients étudiés, de leur hétérogénéité et des marqueurs indirects utilisés pour représenter l'état du foie [9].

6.3. Le resurfaçage duodénal par voie endoscopique

Parmi les techniques d'endoscopie bariatrique [30], le resurfaçage duodénal pourrait être la technique comportant le moins d'effets secondaires et les meilleurs résultats à long terme en terme de contrôle métabolique. Il s'agit de l'ablation de la muqueuse duodénale sur une dizaine de centimètres par la chaleur d'un ballon disposé à l'extrémité d'un cathéter placé sous contrôle endoscopique. Dans une cohorte d'une cinquantaine de patients présentant une NAFLD, cette technique a permis une perte de poids modeste, une réduction du taux de transaminases, de la glycémie à jeun et de l'hémoglobine glycosylée à 6 mois [31] et un an [32] par rapport aux valeurs initiales. Son impact sur l'histologie de la NASH reste à investiguer.

7. Conclusion

L'obésité et la NAFLD sont en pleine expansion. Pour des raisons encore peu claires et probablement interconnectées, certains patients développent une NASH, à savoir une forme agressive de la maladie devenant la cause la plus fréquente de greffe hépatique pour cirrhose, soit décompensée, soit associée au développement d'un hépatocarcinome. Pour éviter d'en arriver à cette situation, plusieurs traitements sont à notre disposition. La perte de poids, obtenue par des mesures hygiéno-diététiques, en fait partie. Bien que le médicament idéal n'existe pas à ce jour, les pistes de recherche et les molécules en test, seules ou en association, sont nombreuses. Les premiers résultats intermédiaires prometteurs d'une étude de phase 3 viennent d'ailleurs d'être publiés. Il est possible qu'un traitement ciblant la NASH permette également de diminuer le risque de diabète et de maladies cardiovasculaires. Ceci est également en cours d'investigation et trouve tout son sens en raison du rôle suspecté du foie dans la pathogenèse de complications extra-hépatiques.

Protection des droits des sujets humains et animaux

Les auteurs déclarent que la conduite de la recherche décrite dans cet article est en accord avec la Déclaration d'Helsinki de l'Association médicale mondiale révisée en 2013 concernant les expérimentations sur les patients ou sujets, ainsi qu'avec la

directive européenne 2010/63/EU concernant les expérimentations animales.

Consentement éclairé et confidentialité des données

Les auteurs déclarent que l'article ne contient aucune donnée personnelle pouvant identifier le patient ou le sujet.

Déclaration de liens d'intérêts

N.L. : essais cliniques : en qualité d'investigateur principal de plusieurs études cliniques dans le domaine de la NASH pour Allergan, Genfit, Inventiva, Promethera biosciences, Tobira et en qualité de co-investigateur pour Gilead, Intercept.

Financement

Cette étude n'a reçu aucun financement spécifique d'une agence publique, commerciale ou à but non lucratif.

Contribution et responsabilité des auteurs

L'ensemble des auteurs attestent du respect des critères de l'*International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)* en ce qui concerne leur contribution à l'article.

Références

- [1] Haldar D, Kern B, Hodson J, Armstrong MJ, Adam R, Berlakovich G, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: a European Liver Transplant Registry study. *J Hepatol* 2019;71(2):313–22.
- [2] Francque S, Lanthier N, Verbeke L, Reynaert H, van Steenkiste C, Vonghia L, et al. The Belgian Association for Study of the Liver guidance document on the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Acta Gastroenterol Belg* 2018;81(1):55–81.
- [3] Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377(1):13–27.
- [4] Belli LS, Perricone G, Adam R, Cortesi PA, Strazzabosco M, Facchetti R, et al. Impact of DAAs on liver transplantation: major effects on the evolution of indications and results. An ELITA study based on the ELTR registry. *J Hepatol* 2018;69(4):810–7.
- [5] Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)*. *Lancet* 1998;352(9138):1426–32.
- [6] Younossi ZM, Ratzin V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;394(10215):2184–96.
- [7] Lanthier N, Horsmans Y. L'acide obéticholique comme traitement pharmacologique pour les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique fibrosante : des résultats intermédiaires prometteurs. *Louvain Med* 2020;139(2):107.
- [8] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, Bantel H, Bellentani S, Caballeria J, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016–2030. *J Hepatol* 2018;69(4):896–904.
- [9] Knudsen C, Neyrinck AM, Lanthier N, Delzenne NM. Microbiota and nonalcoholic fatty liver disease: promising prospects for clinical interventions? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019;22(5):393–400.
- [10] Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic fatty liver disease 2020: the state of the disease. *Gastroenterology* 2020. Epub ahead of print.
- [11] Cheung A, Neuschwander-Tetri BA, Kleiner DE, Schabel E, Rinella M, Harrison S, et al. Defining improvement in nonalcoholic steatohepatitis for treatment trial endpoints: recommendations from the liver forum. *Hepatology* 2019;70(5):1841–55.
- [12] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367–78.
- [13] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362(18):1675–85.
- [14] Lanthier N, Leclercq IA. Adipose tissues as endocrine target organs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014;28(4):545–58.

- [15] Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149(2):379–88.
- [16] King WC, Chen JY, Courcoulas AP, Dakin GF, Engel SG, Flum DR, et al. Alcohol and other substance use after bariatric surgery: prospective evidence from a U.S. multicenter cohort study. *Surg Obes Relat Dis* 2017;13(8):1392–402.
- [17] Khan RS, Newsome PN. Non-alcoholic fatty liver disease and liver transplantation. *Metabolism* 2016;65(8):1208–23.
- [18] Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385(9972):956–65.
- [19] Ratzliff V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, et al. Elafibranor, an Agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150(5):1147–59.
- [20] Sanyal A, Charles ED, Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al. Pegbelfermin (BMS-986036), a PEGylated fibroblast growth factor 21 analogue, in patients with non-alcoholic steatohepatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet* 2019;392(10165):2705–17.
- [21] Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387(10019):679–90.
- [22] Harrison SA, Rinella ME, Abdelmalek MF, Trotter JF, Paredes AH, Arnold HL, et al. NGM282 for treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2018;391(10126):1174–85.
- [23] Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2019;394(10213):2012–24.
- [24] Friedman SL, Ratzliff V, Harrison SA, Abdelmalek MF, Aithal GP, Caballeria J, et al. A Randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis. *Hepatology* 2018;67(5):1754–67.
- [25] Ratzliff V, Sanyal A, Harrison SA, Wong VW, Francque S, Goodman Z, et al. Cenicriviroc treatment for adults with nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis: final analysis of the phase 2b CENTAUR study. *Hepatology* 2020. Epub ahead of print.
- [26] Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, Jayakumar S, Caldwell SH, Arnold H, et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial. *Hepatology* 2018;67(2):549–59.
- [27] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018;24(7):908–22.
- [28] Johnston MP, Patel J, Byrne CD. Multi-drug approaches to NASH: what's in the development pipeline? *Expert Opin Investig Drugs* 2020;29(2):143–50.
- [29] Rodriguez J, Hiel S, Neyrinck AM, Le RT, Potgens SA, Leyrolle Q, et al. Discovery of the gut microbial signature driving the efficacy of prebiotic intervention in obese patients. *Gut* 2020. Epub ahead of print.
- [30] Salomone F, Shariha RZ, Boskoski I. Endoscopic bariatric and metabolic therapies for non-alcoholic fatty liver disease: evidence and perspectives. *Liver Int* 2020. Epub ahead of print.
- [31] van Baar ACG, Beuers U, Wong K, Haidry R, Costamagna G, Hafedi A, et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing improves glycaemic and hepatic indices in type 2 diabetes: 6-month multicentre results. *JHEP Rep* 2019;1(6):429–37.
- [32] van Baar ACG, Holleman F, Crenier L, Haidry R, Magee C, Hopkins D, et al. Endoscopic duodenal mucosal resurfacing for the treatment of type 2 diabetes mellitus: one year results from the first international, open-label, prospective, multicentre study. *Gut* 2020;69(2):295–303.