



HAL
open science

Traitements pharmacologiques de la NASH

Lawrence Serfaty

► **To cite this version:**

Lawrence Serfaty. Traitements pharmacologiques de la NASH. La Presse Médicale, 2019, 48, pp.1489 - 1495. 10.1016/j.lpm.2019.09.015 . hal-03488813

HAL Id: hal-03488813

<https://hal.science/hal-03488813>

Submitted on 21 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Traitements pharmacologiques de la NASH

Lawrence Serfaty

Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Hautepierre, Strasbourg

Inserm UMR-S938, Hôpital Saint-Antoine, Université Paris Sorbonne

Nombre de pages : 21

Nombre de figure : 1

Correspondance

TEL: (33) 3 88 12 88 02

E MAIL: lawrence.serfaty@chru-strasbourg.fr

SERVICE D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE

HOPITAL HAUTEPIERRE

1 AVENUE MOLIERE

67200 – STRASBOURG - FRANCE

Points clés

Les règles hygiéno-diététiques, en particulier la perte pondérale, sont efficaces sur les lésions de NASH mais rarement suivies chez les patients en pratique clinique

La population cible des traitements pharmacologiques est représentée par les patients ayant une NASH avec fibrose.

Outre l'amélioration histologique, l'efficacité des traitements doit être jugée sur la morbi-mortalité hépatique mais également extrahépatique, en particulier cardiovasculaire.

Parmi les traitements du diabète de type 2, les glitazones et les agonistes GLP-1 ont montré une efficacité sur les lésions histologiques.

La vitamine E est efficace sur les lésions histologiques mais au prix d'un sur-risque de cancer de la prostate et d'AVC.

Une soixantaine de nouvelles molécules sont en cours d'évaluation dans la NASH et ont 4 types de mécanisme d'action : métabolique, anti-stress oxydant/apoptose, anti inflammatoire et anti fibrosant.

Un essai de phase 3 évaluant l'acide obéticholique a montré qu'un traitement de 72 semaines améliorerait significativement les lésions de fibrose.

Key points

Lifestyle modifications, especially weight loss, are efficient on NASH liver injury, however rarely followed in clinical practice.

The target population of pharmacologic treatments is represented by patients with NASH and significant fibrosis.

Out of histological improvement, efficacy of treatments should be assessed though liver morbi-mortality benefit, but also on extrahepatic events, such as cardiovascular.

Among anti-diabetic treatments, glitazones et GLP-1 agonists have shown efficacy on histological liver injury.

Vitamin E is efficient on liver injury but at the cost of prostate cancer and stroke over risk.

About 60 new molecules are under investigation in NASH and have 4 different types of mechanism of action : metabolic, oxidative stress/apoptosis, anti inflammatory and anti fibrotic.

A phase 3 trial evaluating obeticholic acid have shown a 72 weeks duration treatment improved significantly fibrosis.

INTRODUCTION

A l'heure actuelle, aucun traitement pharmacologique de la NASH n'a reçu l'approbation des autorités de santé. Les règles hygiéno-diététiques, en particulier la perte pondérale, sont efficaces sur les lésions hépatiques mais rarement suivies chez les patients en pratique clinique (1). De nombreux agents pharmacologiques disponibles dans d'autres indications, en particulier le diabète de type 2, ont été évaluées dans le traitement de la NASH avec des résultats contradictoires et parfois une certaine toxicité. L'identification de nouvelles cibles thérapeutiques devrait bouleverser le paysage thérapeutique de la NASH dans un futur proche, les premiers résultats des essais de phase 3 ayant été présentés en 2019. Dans cette revue, nous discuterons l'efficacité potentielle des agents pharmacologiques actuels, puis les nouveaux traitements en cours d'évaluation.

QUELS PATIENTS TRAITER ?

Il est maintenant établi que parmi les patients ayant une stéatopathie métabolique, ceux ayant une NASH sont les plus susceptibles de progresser vers la cirrhose et ses complications, la stéatose simple étant le plus souvent d'évolution bénigne (2). Ainsi, l'AASLD recommande de ne traiter que les

patients ayant une NASH (3). Il a également été démontré que le stade de fibrose était associé à la morbi-mortalité hépatique et globale, indépendamment des autres facteurs de risque (4). Dans ce cadre, la population cible des essais évaluant les nouvelles molécules correspond aux patients ayant une NASH avec fibrose.

QUELS OBJECTIFS DU TRAITEMENT

La prise en charge thérapeutique des patients ayant une NASH repose sur le traitement de la maladie hépatique et sur le contrôle des comorbidités métaboliques comme l'obésité, l'hyperlipémie et le diabète de type 2. Le traitement optimal de la NASH devrait non seulement réduire la morbi-mortalité hépatique, mais également métabolique et cardiovasculaire. Les critères d'efficacité des traitements reposent actuellement sur des critères histopathologiques comme la régression des lésions de NASH sans aggravation de la fibrose ou l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH. La FDA recommande cependant que les essais de phase 3 soient prolongés sur plusieurs années afin de vérifier que l'amélioration histologique sous traitement est bien associée à une amélioration de la morbi-mortalité, hépatique et extra hépatique à plus long termes (5).

LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES ACTUELS

Le rôle central attribué à l'insulino-résistance au cours de la NASH justifie le recours à des traitements visant à corriger l'insulinorésistance et les anomalies métaboliques qui lui sont associées, c'est-à-dire le surpoids, l'hypertension artérielle, le diabète et la dyslipidémie. Les traitements antioxydant et/ou cytoprotecteurs ont également été proposés.

1. Traitements pharmacologiques de l'obésité

Ces traitements ne doivent être envisagés qu'en cas d'échec des mesures hygiéno-diététiques et chez des patients ayant une obésité définie par un IMC \geq 30 kg/m². Deux molécules pour le traitement de l'obésité sont actuellement disponibles en France : l'orlistat (Xenical[®], Alli[®]) et la sibutramine (Sibutrol[®]). L'orlistat est un inhibiteur des lipases intestinales qui induit une malabsorption des graisses alimentaires. Cette molécule a été évaluée dans une étude randomisée chez 41 patients ayant une NASH prouvée histologiquement et un surpoids (6). Tous les malades étaient traités par régime hypocalorique et vitamine E ; 23 recevaient un traitement supplémentaire par Orlistat (120 mg 3 fois par jour) pendant 36 semaines. La perte de poids ainsi que l'amélioration des paramètres biochimiques et histologiques n'était pas significativement différente entre les deux groupes. L'amélioration des transaminases, de l'insulino-résistance et du NAS score était associée à une perte de poids de plus de 9 % avec ou sans Orlistat. La perte de poids est donc un élément essentiel de la prise en charge de la NASH.

Le système endocannabinoïde contribue à la régulation de la prise alimentaire et du métabolisme glucido-lipidique et serait hyperactivé au cours de l'obésité.

Antagoniste des récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), le rimonabant (Acomplia[®]) a été commercialisé en 2007 pour le traitement de l'obésité (7).

Toutefois, compte tenu de la survenue d'épisodes anxio-dépressifs sévères chez les patients traités, la commercialisation de cette molécule a été suspendue. Des molécules ne passant pas la barrière méningée seraient en cours d'évaluation.

2. Agents insulino-sensibilisants

2.1 La metformine

Utilisée dans le traitement du diabète de type 2, la metformine a des effets insulino-sensibilisants dont pourraient bénéficier les patients ayant une stéatose métabolique. Dans des modèles de souris obèses, l'administration de metformine améliore les transaminases, la stéatose hépatique et l'insulinorésistance par un effet anti-TNF α (8). Chez l'homme, les études menées sont décevantes portant le plus souvent sur des petites séries de patients avec des résultats contradictoires. Finalement, une méta-analyse a montré l'absence d'effet significatif de la metformine sur les lésions histologiques, que ce soit en termes de stéatose, d'inflammation ou de fibrose (9). Ces résultats ne permettent donc pas de recommander l'utilisation de la metformine dans le traitement de la NASH.

2.2 Les thiazolidiones (glitazones)

Les thiazolidiones (TZD), agonistes de PPAR α , en diminuant l'insulinorésistance adipocytaire, musculaire et hépatique, sont prescrites au cours du diabète de type 2. Outre leurs effets sur l'insulinorésistance, ces molécules ont des propriétés intéressantes pour le traitement de la NASH : un effet anti-stéatosique direct et un effet anti-fibrosant en induisant un état quiescent des cellules étoilées (10). La troglitazone a été la première TZD testée dans le traitement de la NASH, mais elle a été abandonnée compte tenu de son risque d'hépatotoxicité sévère. Par la suite, la pioglitazone (Actos \square) et la rosiglitazone (Avandia \square), sans les risques d'hépatotoxicité de la troglitazone, ont été évaluées dans le cadre d'essais randomisés avec des résultats contradictoires. Une étude contrôlée réalisée chez 55 patients ayant une NASH histologiquement prouvée, a comparé l'efficacité d'un traitement de 6 mois par 45 mg/j de pioglitazone associé à un

régime hypocalorique par rapport au régime seul (11). En termes de réponse histologique, les pourcentages de patients dans le groupe pioglitazone et dans le groupe placebo ayant une amélioration d'au moins 2 points des scores de stéatose, d'inflammation et de fibrose étaient respectivement de 43% vs 0%, 46% vs 14% and 42% vs 17%. L'amélioration de la stéatose était associée à une amélioration de l'insulinorésistance et à une correction de l'hypoadiponectinémie. Le traitement était bien toléré malgré une prise de poids significative en fin de suivi chez les patients sous pioglitazone. Aucune élévation des transaminases sous traitement n'était observée. L'efficacité de la rosiglitazone a été évaluée chez 63 patients ayant une NASH prouvée histologiquement, randomisés entre rosiglitazone (8mg/jour) et placebo (12). Un traitement de 12 mois par rosiglitazone permettait une normalisation des transaminases, une amélioration de l'insulinorésistance et de la stéatose alors que la nécrose, l'inflammation et la fibrose n'étaient pas significativement modifiées par rapport au placebo. L'étude PIVENS randomisée contre placebo a évalué la pioglitazone à la posologie de 30 mg/j versus la vitamine E 800 UI/j pendant 96 semaines chez 247 patients non diabétiques ayant une NASH prouvée histologiquement (13). Le critère de jugement principal était un critère composite associant la diminution du NAS score d'au moins 2 points avec diminution du score de ballonisation d'au moins 1 point sans aggravation de la fibrose. Alors que ce critère était atteint avec la Vit E, la pioglitazone ne montrait pas de bénéfice par rapport au placebo. Une nouvelle analyse rétrospective de l'essai avec comme critère principal l'amélioration du score de fibrose montrait cette fois ci un effet bénéfique de la pioglitazone par rapport au placebo (14). Cependant cet effet sur la fibrose n'était pas retrouvé dans une méta-analyse récente (15).

Ces résultats doivent être tempérés par les effets secondaires des glitazones. En effet, les glitazones induisent une prolifération adipocytaire et une rétention hydrosodée aboutissant à une prise de poids et une possible insuffisance cardiaque chez les patients à risque. Ainsi, l'analyse rétrospective des essais évaluant la rosiglitazone chez les patients diabétiques suggèrent un sur risque cardio-vasculaire par rapport au placebo (16). Concernant la pioglitazone, un sur-risque de cancer de la vessie observé chez l'animal a conduit à la suspension de l'utilisation de la molécule en France depuis 2011. Elle continue à être utilisée dans d'autres pays européens.

2.3 Agonistes *Glucagon-like peptide (GLP-1)*

Les agonistes du récepteur GLP-1 représentent une nouvelle classe thérapeutique potentiellement intéressante dans le traitement de la NASH. GLP-1 est une incrétine sécrétée par les cellules-L intestinales et qui cible les cellules beta pancréatiques favorisant la libération l'insuline et réduisant la production de glucagon en réponse à l'ingestion alimentaire. Les agonistes du récepteur GLP-1 ont obtenu une AMM dans le traitement du diabète de type 2 et l'obésité. Ils induisent une réduction pondérale par une baisse de la satiété et de l'ingestion alimentaire. Ils auraient également un effet anti-inflammatoire et anti-fibrosant. Bien que la présence de récepteurs GLP-1 dans le foie reste débattu, il a été montré in vitro que GLP-1 diminue la lipogénèse de novo et réduit la toxicité des acides gras libres (17). Parmi les différents agonistes GLP-1, seul le liraglutide a fait l'objet d'un essai randomisé dans le cadre de la NASH. Sur un effectif de 50 patients ayant une NASH prouvée histologiquement, il a été montré qu'un traitement de 52 semaines versus placebo était associé à une amélioration

significative des lésions hépatiques en termes de stéatose et de régression des lésions de NASH sans aggravation de la fibrose (18). Il était également observé une perte pondérale associée à une amélioration des paramètres glucidolipidiques. Ces résultats doivent être confirmés dans un essai de phase 2 évaluant le sémaglutide chez les patients ayant une NASH fibrosante. Les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), enzyme impliquée dans la dégradation de GLP-1, ont également été évalués dans la NASH. Cependant, un essai randomisé évaluant la sitagliptine versus placebo pendant 24 semaines chez 50 patients ayant une stéatose métabolique n'a pas montré d'effet significatif sur la graisse intra hépatique mesurée par IRM (19).

3. Hépatoprotecteurs et antioxydants

3.1 L'acide urso-désoxycholique (AUDC)

Les propriétés hépatoprotectrices et anti-apoptotiques de l'acide ursodésoxycholique (AUDC) justifient les études menées dans le traitement de la NASH. L'AUDC a fait l'objet de 12 essais randomisés (dont 6 chinois) dans cette indication, à la posologie standard de 13 à 15 mg/kg/j ou à une posologie plus élevée de 20-30 mg/kg/j, seul ou en association à un agent antioxydant type vitamine E, avec des durées de traitement variant de 3 à 24 mois (20). En monothérapie, l'AUDC améliorait significativement les tests hépatiques dans 5/7 études alors qu'une amélioration de la stéatose et de la fibrose était observée dans 2 études. En traitement combiné, l'AUDC améliorait significativement les tests hépatiques dans 5/5 études alors qu'une amélioration de la stéatose et de l'inflammation était observée dans 2 études. Une amélioration des tests glucido lipidiques était également observée, en particulier dans une étude évaluant l'AUDC à forte dose. Ces résultats ne permettent pas de recommander l'utilisation de l'AUDC dans la NASH.

3.2 Les fibrates et les statines

Les fibrates sont des agents hypolipémiants dont les propriétés agonistes de PPAR α devraient théoriquement aboutir à un effet anti-stéatosique et antiinflammatoire. Cependant une étude pilote a montré l'absence d'effet biochimique ou histologique d'un traitement de 12 mois par clofibrate chez des patients hypertriglycéridémiques ayant une NASH (21). L'utilisation des statines chez les patients ayant une stéatose métabolique est limitée en raison de la crainte d'une hépatotoxicité, alors que leur utilisation est considérée comme sûre dans les recommandations européennes (22). Dans les modèles animaux, il a été montré que la rovastatine et l'atorvastatine diminuait l'expression intra hépatique des cytokines pro inflammatoires associée à une amélioration des lésions de NASH et de fibrose (22). Plusieurs études post hoc chez l'homme ont suggéré que l'utilisation de statines était associée à une amélioration des tests hépatiques chez les patients ayant une stéatose métabolique mais sans effet significatif sur les lésions histologiques (22). Dans toutes les études de survie, l'utilisation de statine était associée à une baisse significative des événements cardio-vasculaires (22). Ainsi, l'utilisation de statine est recommandée chez les patients ayant un risque cardio vasculaire élevé, indépendamment de la présence ou non d'une stéatose métabolique.

3.3 Antioxydants : la vitamine E (alpha-tocopherol)

La peroxydation lipidique est un des mécanismes incriminés dans le développement des lésions de stéatohépatite métabolique. Des études expérimentales de stéatopathie métabolique chez l'animal ont suggéré un rôle central de l'anion superoxyde dismutase dans le développement des lésions hépatiques suggérant l'utilisation d'antioxydants pour le traitement de la NASH chez l'homme (25). La S-adénosyl-méthionine, la N-acétylcystéine et la bétaine

ont fait l'objet d'études pilotes rapportant une amélioration des tests hépatiques pour les 2 premiers, et des lésions histologiques pour la dernière (23). Depuis l'essai PIVENS, d'autres études contrôlées ont montré un effet bénéfiques de la vitamine E (alpha-tocopherol) chez les patients ayant une NASH, adultes et enfants. Une méta analyse incluant 5 essais randomisés chez des patients ayant une NASH et traités par vitamine E a utilisé une analyse d'effet aléatoire pour évaluer l'effet thérapeutique de la vitamine E (24). Cette méta analyse a montré que la vitamine E diminuait significativement les transaminases, la stéatose et la ballonnisation hépatocytaire, ainsi que la fibrose chez les adultes. Ainsi, les recommandations actuelles sont de traiter les patients ayant une NASH prouvée histologiquement et non diabétiques. Cependant, il faut prendre en compte la toxicité potentielle d'un traitement au long cours par la vitamine E, les études de cohorte ayant suggéré un sur risque de cancer de la prostate et d'accident vasculaire cérébral (25)

3.4 Pentoxifylline

Les effets anti-TNF α de la pentoxifylline ont fourni un rationnel pour son évaluation dans le traitement de la NASH. Un essai randomisé versus placebo chez 55 patients ayant une NASH prouvée histologiquement a montré que la pentoxifylline 400mg/j pendant 52 semaines était associé à une amélioration significative des transaminases (57 vs 23%) de la stéatose, de l'inflammation lobulaire et de la fibrose, mais pas de la ballonnisation hépatocytaire. Cet effet bénéfique n'était pas associé à une modification significative du TNF α sérique, l'insulinorésistance ou de l'adiponectinémie. Ces résultats ont été confirmés depuis par une méta-analyse incluant 5 essais versus placebo, cependant tous de petite taille (total n=147) et justifiant un grand essai avant de recommander la pentoxifylline dans le traitement de la NASH (27).

3.5 Saignées

L'hépatosidérose observée dans la NASH fournit un rationnel pour un traitement par déplétion martiale. Bien qu'une étude pilote non contrôlée ait suggéré que les saignées étaient associées à une amélioration des lésions histologiques, une méta-analyse incluant 9 études (820 patients) n'a pas montré d'effet bénéfique des saignées sur les transaminases, l'insulinorésistance ou les lésions histologiques, et ceci en dépit d'une baisse significative de la ferritinémie (28).

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS

Une soixantaine de molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement de la NASH et ceci dans le cadre de plus de 300 essais de phase 1, 2 ou 3 conduits dans le monde. Schématiquement, les cibles thérapeutiques de ces nouvelles molécules sont impliquées dans la genèse des lésions de NASH par le biais de 4 grands mécanismes : métabolique, stress oxydant/apoptose, inflammation et fibrose (Figure 1). Dans cette courte revue, seules seront discutées les molécules dont le développement est le plus avancé, c'est à dire dans des essais de phase 3.

1. Les agonistes FRX: l'acide obéticholique

Le Farnesoid X receptor (FXR), récepteur nucléaire impliqué dans l'homéostasie des acides biliaires, joue également un rôle dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique, l'inflammation et la fibrogénèse hépatique. Les acides biliaires comme l'acide chenodesoxycholique sont les ligands de FXR. L'acide obéticholique (AO) est un 6alpha-ethyl dérivé de l'acide cheno et ayant une affinité x100 pour FXR. Dans l'essai de phase 2b FLINT évaluant l'AO à 25mg/j vs

placebo pendant 72 semaines chez 283 patients ayant une NASH prouvée histologiquement, la baisse du NAS score d'au moins 2 points sans aggravation de la fibrose était observée chez 45 vs 21%, une régression des lésions de NASH chez 22 vs 13% et une diminution du score de fibrose d'au moins 1 point chez 35 vs 19% (29). En termes métaboliques, alors que le traitement était associé à une perte pondérale significative, l'index HOMA et surtout le LDL cholestérol augmentaient de façon significative chez les patients traités par AO vs placebo. En termes de tolérance un prurit était rapporté chez 23% vs 6% des patients. Ces résultats ont été confirmés dans l'essai pivot de phase 3 (REGENERATE) évaluant 2 doses d'AO (10 et 25mg/j) vs placebo chez plus de 2400 patients ayant une NASH F1-F3 traités pendant 5 ans et dont les résultats intermédiaires ont été présentés à l'EASL 2019 (ref). Le critère de jugement principal de cette analyse intermédiaire à 72 semaines chez les 931 premiers patients traités et ayant une NASH F2-F3 était un critère histologique, à savoir la régression de la NASH sans aggravation de la fibrose ou la diminution d'au moins un point du stade de fibrose sans aggravation de la NASH. Seul ce dernier critère a été atteint chez 23,1 vs 17,6 vs 11,9% des patients traités par AO 25mg/j, AO 10 mg/j ou placebo respectivement ($p=0,0002$ et $p=0,004$). En per protocole, les pourcentages atteignaient 27,5 vs 20,8 vs 12,9%. En termes de tolérance, un prurit était présent chez 51 vs 28 vs 19% des patients respectivement. Le traitement était stoppé en raison d'un évènement indésirable grave, pour prurit dans un cas sur deux, chez 13 vs 6 vs 6% des patients respectivement. Enfin l'augmentation du LDL cholestérol était observé chez 17 vs 17 vs 7% des patients respectivement. Quarante pourcent des patients étaient sous statine. Une AMM, à titre transitoire sous condition que l'amélioration histologique soit bien associée à un bénéfice clinique à moyen termes, est attendue pour 2020.

Les termes de cette AMM et du remboursement ne sont pas connus (biopsie hépatique obligatoire ?, uniquement patients F3 ?). Un second essai pivot de phase 3 (REVERSE) évaluant l'AO chez les patients ayant une NASH cirrhotique est en cours. D'autres agonistes FXR sont en cours d'évaluation dans des essais de phase 1 ou 2.

2. Les agonistes PPAR : l'elafibranor

L'elafibranor (GFT505) est un double agoniste PPAR-alfa et PPAR-delta ayant des propriétés insulino-sensibilisatrices, hypolipémiantes et anti-inflammatoires.

Dans un essai de phase 2b (GOLDEN) évaluant EF 120 mg vs 80 mg vs placebo pendant 72 semaines chez 274 patients ayant une NASH prouvée

histologiquement, le critère de jugement primaire, à savoir régression de la NASH sans aggravation de la fibrose, n'était pas atteint (21 vs 23 vs 17%) (30). Cependant, l'analyse du sous-groupe des patients ayant une NASH plus sévère avec un NAS score ≥ 4 , montrait un effet significatif du traitement (20 vs 20 vs 11%, $p=0,018$). Le profil métabolique de la molécule était bon avec une amélioration significative de l'insulino-sensibilité et une baisse significative des paramètres glucido-lipidiques. Un essai pivot de phase 3 (RESOLVE-IT) du même type que l'AO est en cours chez les patients ayant un NAS score > 4 . Le critère de jugement primaire intermédiaire est la régression de la NASH sans aggravation de la fibrose. D'autres agonistes, en particulier pan PPAR, sont en cours d'évaluation.

3. Inhibiteur de ASK1 : le selonsertib

Le selonsertib est un inhibiteur de l'enzyme ASK1 (Activation of apoptosis Signal-regulating Kinase 1) qui joue un rôle essentiel dans l'apoptose induite par le stress oxydatif, et aboutissant à l'amélioration de l'inflammation et de la fibrose dans les modèles animaux de NASH. Dans une étude de phase 2b, 72 patients (diabète chez 71%) ayant une NASH prouvée histologiquement avec un score de fibrose F2 ou F3, ont été randomisés entre selonsertib 18mg/j ± simtuzumab (n=32) vs selonsertib 6mg/j ± simtuzumab (n=30) vs simtuzumab (n=10) pendant 24 semaines (31). Le simtuzumab, inhibiteur de LOX2 inefficace sur les lésions de NASH dans 2 essais de phase 3, a été considéré comme placebo. Une biopsie de contrôle était réalisée en fin de traitement. En termes de fibrose, une diminution de 1 point du score histologique était rapportée chez 43 vs 30 vs 20% des patients respectivement. Il existait également un effet sur la stéatose histologique et mesurée par IRM. En revanche, l'évolution des lésions inflammatoire était peu ou pas influencée par le traitement. Enfin en termes de progression vers la cirrhose, les taux étaient respectivement de 3 vs 7 vs 20% ($p < 0,05$). Cependant, le développement du selonsertib a été stoppé en raison des résultats négatifs des 2 essais pivots de phase 3 (STELLAR 3 chez les patients F2-F3 et STELLAR 4 chez les patients F4) communiqués récemment par le biais d'un communiqué de presse.

4. Inhibiteur de CCR2/CCR5 : le cenicriviroc

Le cenicriviroc (CVC) est un double antagoniste du motif C-C du récepteur de chemokine de type 2 et 5 (CCR2 et CCR5), utilisé dans le traitement de l'infection VIH. Les études précliniques et cliniques ont montré un effet anti

inflammatoire et antifibrotique du cenicriviroc par le biais de l'inhibition des récepteurs CCR2 et CCR5. Dans une étude de phase 2b (CENTAUR), 289 patients ayant une NASH prouvée histologiquement ont été traités par CVC 150mg/j vs placebo pendant 52 semaines (32). En intention de traiter, le critère de jugement principal, la baisse du score NAS ≥ 2 sans aggravation de la fibrose, n'était pas atteint (16 vs 19%), ni en termes de régression des lésions de NASH (8 vs 6%). En revanche, une diminution du score de fibrose ≥ 1 sans aggravation de la NASH était observée chez une proportion significativement plus élevée de patients traités par CVC (20 vs 10%, $p=0,02$). Ces résultats ont conduit le laboratoire à débiter un essai de phase 3 (AURORA) du même type que l'AO avec comme critère de jugement principal intermédiaire la diminution d'au moins un point du stade de fibrose sans aggravation de la NASH.

En conclusion, les essais évaluant les nouvelles molécules dans le traitement de la NASH suggèrent qu'une amélioration des lésions histo-pathologiques peut être observée chez 20 à 30% des patients, que ce soit en termes de régression des lésions de NASH ou d'amélioration du grade de fibrose. Ces résultats doivent être confirmés dans les essais de phase 3 en cours. A plus long terme, le bénéfice de ces molécules sur la morbi mortalité hépatique et extrahépatique doit être évalué. Enfin, la réponse histologique observée chez moins de un patient sur trois suggère la nécessité de traitements combinés multi-cibles. Ces combinaisons sont actuellement évaluées dans le cadre d'études de phase 1 et 2. En attendant la mise sur le marché des nouvelles molécules, le praticien dispose d'agents pharmacologiques potentiellement efficaces, en particulier chez les patients NASH diabétiques, comme les agoniste GLP-1. Le choix de ce type de traitement devra être discuté en concertation avec le diabétologue en charge du patient. Chez le patient NASH non diabétique, l'utilisation de la vitamine E peut

être une option thérapeutique avec la réserve d'une possible toxicité à long termes, justifiant la réalisation d'une PBH pré thérapeutique afin de ne pas exposer inutilement les patients ayant une stéatose simple.

REFERENCES

1. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017; 67: 829-846.
2. Ekstedt M, Franzen LE, Mathiesen UL, et al. Long term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006; 44: 865-73.
3. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the american association for the study of liver disease. *Hepatology* 2018; 67: 328-357.
4. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic **fatty liver disease**: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017; 65: 1557-1565.
5. Sanyal AJ, Friedman SL, McCullough AJ, et al. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases- U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. *Hepatology* 2015; 61:1392-405.
6. Zelber-Sagi S, Kessler A, Brazowsky E et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of orlistat for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 639-44.
7. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
8. Lin HZ, Yang SQ, Chuckaree C et al. Metformin reverses fatty liver disease in obese, leptin-deficient mice. *Nature medicine* 2000; 6: 998-1003.
9. Musso G, Gambino R, Cassader M, et al. A meta-analysis of randomized trials for the treatment of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2010; 52: 79-104.
10. Marra F, Efsen E, Romanelli RG et al. Ligands of peroxisome proliferator-activated receptor gamma modulate profibrogenic and proinflammatory actions in hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000; 119: 466-78.

11. Belfort R, Harrison SA, Brown K et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006; **355**: 2297-307.
12. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. *Gastroenterology* 2008; **135**: 100-10.
13. Sanyal A, Chalasani N, Kowdley K et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; **362**: 1675-85.
14. Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis: Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. *Hepatology*. 2018 Dec 14. doi: 10.1002/hep.30418. [Epub ahead of print]
15. He L, Liu X, Wang L, et al. Thiazolidine diones for nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis of randomized trials. *Medicine* 2016; 95: 42
16. Henriksen JH, Ring-Larsen H. Rosiglitazone: possible complications and treatment of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Journal of hepatology* 2008; **48**: 174-6.
17. Seghieri M, Christensen AS, Andersen A, et al. Future Perspectives on GLP-1 Receptor Agonists and GLP-1/glucagon Receptor Co-agonists in the Treatment of NAFLD. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Nov 6;9:649
18. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with nonalcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet*. 2016 Feb 13;387(10019):679-90.
19. Cui J, Philo L, Nguyen P, et al. **Sitagliptin** vs. placebo for **non-alcoholic fatty liver disease**: A randomized controlled trial. *J Hepatol*. 2016 Aug;65(2):369-76.
20. Xiang Z, Chen Y, Ma K, et al. The role of ursodoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterology* 2013; 13: 140.
21. Laurin J, Lindor KD, Crippin JS et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of nonalcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology (Baltimore, Md)* 1996; **23**: 1464-7.
22. Athyros VG, Alexandrides TK, Bilianou H, et al. The use of statins alone, or in combination with pioglitazone and other drugs, for the treatment of **non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholic steatohepatitis** and related cardiovascular risk. An Expert Panel Statement. *Metabolism*. 2017 Jun;71:17-32.
23. Abdelmalek MF, Angulo P, Jorgensen RA et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *The American journal of gastroenterology* 2001; **96**: 2711-7.

24. Sato K., Gosho M., Yamamoto T., et al. Vitamin E has a beneficial effect on nonalcoholic fatty liver disease: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition*. 2015;31:923–930
25. Perumpail BJ, Li AA, John N, et al. The role of vitamin E in the treatment of NAFLD. *Diseases* 2018; 6: 86.
26. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2011 Nov;54(5):1610-9.
27. Du J, Ma YY, Yu CH, et al. Effects of pentoxifylline on nonalcoholic fatty liver disease: a metaanalysis. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 14;20(2):569-77
28. Murali AR, Gupta A, Brown K . Systematic review and meta-analysis to determine the impact of iron depletion in dysmetabolic iron overload syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Hepatol Res*. 2018 Feb;48(3):E30-E41
29. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, 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: 956-65.
30. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, 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: 1147-1159.
31. Loomba R, Lawitz E, Mantry PS, et al. The ASK1 Inhibitor Selonsertib in Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis: A Randomized, Phase 2 Trial. *Hepatology* 2017
32. Friedman SL, Ratziu V, Harrison SA, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cenicriviroc for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Fibrosis. *Hepatology* 2017

Figure : Mécanismes et cibles thérapeutiques des nouvelles molécules dans le traitement de la NASH

FXR (acide obeticholique)
PPARs (elafibranor)
GLP-1 (liraglutide)

