

La NASH : quelles armes face à l'épidémie ?

Prof. Nicolas Lanthier, MD, PhD

Service d'Hépatogastroentérologie

Cliniques universitaires Saint-Luc

Avenue Hippocrate, 10

1200 Bruxelles

Laboratoire de Gastroentérologie et Hépatologie

Institut de Recherche Expérimentale et Clinique

Avenue Mounier, 52

1200 Bruxelles

Nicolas.Lanthier@uclouvain.be

Exposé pour la Journée du Président de la Société Royale Belge de Gastro-Entérologie (SRBGE)

Namur, samedi 11 mai 2019

La *maladie stéatosique non-alcoolique du foie* (NAFLD), liée au surpoids et au syndrome métabolique, est définie par un excès de graisse au niveau hépatique et affecte 30% de la population en Belgique. Dix pour cent de ces patients développent une maladie hépatique plus sévère caractérisée par une inflammation et une souffrance des hépatocytes, pouvant mener à une fibrose progressive et à la cirrhose. Cette sous-entité de la NAFLD, appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH) toucherait donc 3 à 5% de la population. En raison de la prévalence croissante de l'obésité, la NASH deviendrait bientôt la première cause de transplantation hépatique ¹.

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 (comme les événements cardio-vasculaires, le diabète, l'augmentation de la mortalité globale), il est indispensable d'agir. Voici quelques armes à notre disposition face à cette nouvelle maladie :

1. Une meilleure connaissance de l'affection par la population et le milieu médical pour la prévenir et la dépister

Des campagnes d'information pour le grand public et la population générale ont débuté. La première journée mondiale de la NASH a eu lieu le 12 juin 2018. Une information dès l'école quant à l'importance d'une alimentation saine (et aux risques liées à la consommation de sodas notamment ²) est également primordiale. Les pouvoirs publics doivent également être informés. Une première conférence parlementaire a eu lieu en avril 2019.

Par ailleurs, jusqu'il y a une quinzaine d'années, cette maladie n'était pas développée dans les cours de médecine. De plus, l'évaluation et la recherche de cette maladie de manière non-invasive (sans avoir recours à une biopsie du foie) n'est possible que depuis quelques années avec de nouvelles techniques de quantification de la stéatose et de la fibrose hépatiques. Il est donc de notre devoir d'informer nos collègues médecins (généralistes, endocrinologues, cardiologues,...) de l'importance du foie dans la genèse de complications extra-hépatiques, des risques de complications hépatiques liées à la maladie et des possibilités de dépistage et de traitement. C'est en ce sens qu'un document de guidance belge a été rédigé par plusieurs spécialités médicales concernées ¹.

2. Une meilleure connaissance de la maladie pour l'identification et le traitement des personnes à risque

Même si on sait que le surpoids, l'obésité et le syndrome métabolique prédisposent à cette maladie hépatique, il existe une grande disparité dans la sévérité des lésions entre des personnes de même (sur)poids. Des facteurs génétiques, environnementaux, alimentaires connus entrent en ligne de compte ; mais ils ne permettent pas à l'heure actuelle d'identifier correctement les personnes à risque et de les traiter de manière adéquate, probablement en raison des multiples causes interconnectées. La recherche fondamentale et translationnelle

reste donc capitale dans le but de mieux comprendre la maladie, d'identifier les personnes à risque afin de pouvoir les traiter de manière plus ciblée.

3. Une utilisation des traitements disponibles

A l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) ou l'Agence européenne des médicaments (EMA) avec le label NASH.

Cependant, certaines options sont disponibles. Parmi elles, la perte de poids (de 5 à 10% par rapport au poids initial), des hauts suppléments de vitamine E, certains médicaments utilisés en diabétologie (comme les agonistes GLP-1, les agonistes PPAR γ et les inhibiteurs SGLT2) et enfin la chirurgie bariatrique ³.

4. Des molécules spécifiques en cours de développement

De nombreux traitements sont à l'essai actuellement, ciblant les patients présentant une NASH, avec un stade de fibrose débutant ou avancé (F2 à F4) ⁴.

Quatre molécules sont actuellement testées en phase 3, ce qui signifie qu'elles ont montré des résultats encourageants lors des études de phase 2 :

- l'acide obéticholique, un acide biliaire agoniste du farnesoid X receptor (FXR),
- le ceniciviroc, un antagoniste des récepteurs aux chémokines C-C 2 et 5 (CCR2/5),
- le selonsertib, un inhibiteur de la protéine apoptosis signal-kinase 1 (ASK-1),
- l'elafibranor, un agoniste double peroxisome proliferator-activated receptor alpha et delta (PPAR α/δ).

D'autres molécules prometteuses sont également en cours de développement, comme le semaglutide (un agoniste du récepteur glucagon-like peptide 1), le lanifibranor (un agoniste triple PPAR $\alpha/\delta/\gamma$), le MGL-3196 (un agoniste des récepteurs thyroïdiens beta au niveau du foie), le GS-9674 (un agoniste FXR induisant la production intestinale de FGF19) et le NGM282 (un agoniste FGF19),...

En annexe, une table reprend les principaux résultats hépatiques histologiques et extra-hépatiques pour les molécules qui ont été testées en phase 2.

Quelques références suggérées :

1. Francque S, Lanthier N, Verbeke L, Reynaert H, van Steenkiste C, Vonghia L, Kwanten WL, Weyler J, Trépo E, Cassiman D, Smets F, Komuta M, Driessen A, Dirinck E, Danse E, Op de Beeck B, van Creanenbroeck E, Van Nieuwenhove Y, Hubens G, Geerts A, Moreno C. *The Belgian Association for Study of the Liver guidance document on the management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. Acta Gastroenterol Belg 2018;81:55-81.
2. Ribeiro A, Igual-Perez MJ, Santos SE, Sokal EM. *Childhood Fructoholism and Fructoholic Liver Disease*. Hepatol Commun 2019;3:44-51.
3. Lanthier N. *La NASH en 2018*. Louvain Médical 2018;137:308-313.
4. Konerman MA, Jones JC, Harrison SA. *Pharmacotherapy for NASH: Current and emerging*. J Hepatol 2018;68:362-375.

Table :

Hepatic and extra-hepatic benefits for potential NASH therapies (phase 2 clinical trials)

Drug	Steatosis	Inflammation	Fibrosis	Lipids	Weight	Insulin resistance
Pioglitazone	↘	↘	-	-	↗	↘
Vitamin E	↘	↘	-	-	-	-
Obeticholic acid	↘	↘	↘	↗	↘	↗
Elafibranor	↘	↘	-	↘	-	↘
Cenicriviroc	-	-	↘	-	-	-
Liraglutide	↘	-	-	-	↘	↘
Selonsertib	-	-	↘	-	-	↗
MGL-3196	↘	↘	-	↘	-	-
Aramchol	-	↘	↘	-	-	↘

