

## L'acide obéticholique comme traitement pharmacologique pour les patients atteints de stéatohépatite non-alcoolique fibrosante : des résultats intermédiaires prometteurs

Nicolas Lanthier, Yves Horsmans

Le nombre de personnes présentant un excès de graisse dans le foie (appelé stéatose hépatique) est en augmentation et concerne 30 % de la population en Belgique. Cette stéatose est associée principalement à la présence d'une obésité, d'un syndrome métabolique et/ou d'un diabète de type 2 malgré l'absence d'une consommation importante de boissons alcoolisées (supérieure à 3 verres par jour chez l'homme ou 2 verres chez la femme). Environ 10% de ces patients, soit 3% de la population belge, peuvent développer une maladie plus sévère, capable de détruire lentement le foie, appelée stéatohépatite non-alcoolique (NASH ou *non-alcoholic steatohepatitis*). La NASH est caractérisée à l'analyse histologique du foie par la présence d'une stéatose, d'une inflammation lobulaire et de dégâts aux cellules qui constituent le parenchyme hépatique (les hépatocytes). Suite au phénomène de souffrance ou de destruction chronique du foie, une fibrose hépatique peut se développer et mener *in fine* à la cirrhose, avec les complications associées potentielles (altération du fonctionnement du foie, cancer hépatique notamment). Il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique pour les patients atteints de NASH. Cependant, de nombreuses études sont en cours, ciblant les patients avec NASH compliquée de fibrose intermédiaire ou avancée, dont les résultats sont mitigés, en raison de la physiopathologie complexe et multi-factorielle (1, 2).

Un composé, l'acide obéticholique, a cependant montré une efficacité dans une étude de phase 2 (3) et mené à une étude de phase 3 dont les résultats intermédiaires viennent d'être analysés (4). L'acide obéticholique est un agoniste semi-synthétique du récepteur farnésioïde X (FXR) situé au niveau de l'intestin et du foie, activé physiologiquement par les acides biliaires produits par le foie (acides biliaires primaires) et jouant un rôle dans la régulation de ces acides biliaires et du métabolisme glucidique et lipidique. Les résultats récents 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). Une régression significative du taux sérique de transaminases et gamma-glutamyl transférase ( $\gamma$ -GT) ainsi que de l'inflammation et de la souffrance hépatique à la biopsie du foie est également notée avec le traitement. Des effets secondaires sont malheureusement présents, comme un prurit et une augmentation du LDL-cholestérol.

Ceux-ci sont des obstacles potentiels à un traitement au long cours d'une maladie chronique (associée déjà de base à un risque cardio-vasculaire 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 cardio-vasculaires, ...).

En conclusion, ces résultats positifs intermédiaires positionnent l'acide obéticholique comme une éventuelle option thérapeutique dans le futur chez les patients présentant une stéatohépatite non-alcoolique fibrosante. Néanmoins, l'avenir repose également sur le développement de nouvelles molécules actuellement en phase 2 ou 3 qui seront utilisées seules ou en combinaison. De nombreuses molécules de ce type sont en développement aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

### RÉFÉRENCES

1. 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;81:55-81.
2. Lanthier N. La NASH en 2018. *Louvain Med.* 2018;137:308-313.
3. 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;385:956-965.
4. Younossi ZM, Ratziu 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;394:2184-2196.