

Le lanifibranor, un activateur des trois isoformes de PPAR, entraîne une régression de l'inflammation et de la fibrose hépatique dans la NASH ainsi que des effets métaboliques bénéfiques

Nicolas Lanthier

La maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MAFLD) concerne 20 à 30% de la population et est donc devenue la maladie hépatique chronique la plus courante dans le monde. Sa forme inflammatoire, la stéatohépatite non-alcoolique/métabolique (NASH), affecte environ 10% de ces patients (donc 3% de la population générale) et peut évoluer vers une fibrose hépatique, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement pharmacologique approuvé dans son indication (1). Des résultats intermédiaires positifs avaient été publiés concernant un acide biliaire semi-synthétique dans cette maladie (l'acide obéticholique), mais ce traitement était associé toutefois à des effets secondaires (prurit et hypercholestérolémie notamment) (2).

Des résultats solides prometteurs viennent désormais d'être présentés chez des patients présentant une NASH compliquée de fibrose (3).

Le lanifibranor est un agoniste des trois isoformes du récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR), à savoir alpha (α), delta (δ) et gamma (γ). Les résultats de ce traitement étaient très attendus en raison des résultats positifs connus PPAR α / δ et des résultats de la pioglitazone (agoniste PPAR γ) dans la maladie (1). Les 3 isoformes de PPAR ont des distributions et des fonctions tissulaires différentes. PPAR α inhibe principalement la β -oxydation dans le foie. Les fibrates en sont un agoniste disponible. PPAR δ favorise aussi l'oxydation des acides gras hépatiques et limite l'inflammation. PPAR γ ,

prédominant dans le tissu adipeux, régule l'adiponectine, contrôle le métabolisme du glucose, la lipogenèse et la différenciation des adipocytes (4).

L'étude, à laquelle les Cliniques universitaires Saint-Luc ont participé, a consisté en un traitement de 6 mois. Par rapport au placebo, le traitement par lanifibranor a induit une diminution significative des transaminases, ainsi qu'une guérison de la NASH et une diminution significative du score de fibrose à l'histologie. De plus, le traitement par lanifibranor est associé à une amélioration du profil glycémique et lipidique (3). Comme les agonistes PPAR γ , il est cependant associé à une légère prise de poids, inhérente à son mécanisme d'action, favorisant le stockage « sain » de graisse au niveau du tissu adipeux sous-cutané.

Au niveau mécanistique, d'importantes données provenant de modèles animaux ont été publiées également en 2020 concernant ce traitement et montrant un effet synergique bénéfique, comparé à chacun de ses composés (4).

Ces résultats très prometteurs permettent désormais de progresser vers une étude de phase 3. Ils soulignent le fait qu'un traitement multi-cibles en connaissant bien les effets de chaque composé est probablement nécessaire pour traiter la NASH (1), en raison des multiples mécanismes physiopathologiques en cause (5). D'autres études sont également en cours aux Cliniques universitaires Saint-Luc pour cette maladie.

RÉFÉRENCES

1. Lanthier N. Les nouveaux traitements de la stéato-hépatite non-alcoolique. *Nutr Clin Métabolisme*. 2020;34:216-22.
2. 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.
3. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, *et al*. The pan-PPAR agonist lanifibranor induces both resolution of NASH and regression of fibrosis after 24 weeks of treatment in non-cirrhotic NASH: results of the NATIVE phase 2b TRIAL. *Hepatology*. 2020;72(S1):9A-11A.
4. Lefere S, Puengel T, Hundertmark J, *et al*. Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages. *J Hepatol*. 2020;73(4):757-70.
5. Lanthier N. Physiopathologie de la NASH: de nouveaux facteurs de risque identifiés ? *Louvain Med*. 2020;139(7):405-10.