



**HAL**  
open science

## La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) : essais cliniques de 2016 à 2018

Marine Valentin

► **To cite this version:**

Marine Valentin. La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) : essais cliniques de 2016 à 2018. Sciences pharmaceutiques. 2019. hal-03297976

**HAL Id: hal-03297976**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297976v1>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ  
DE LORRAINE



FACULTÉ  
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE  
2019

---

## FACULTE DE PHARMACIE

### THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 27 novembre 2019, sur un sujet dédié à :

La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) : essais cliniques de 2016 à 2018

pour obtenir

### **le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par Marine VALENTIN

née le 20 septembre 1992

### **Membres du Jury**

Président : Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences et praticien hospitalier

Juges : Brigitte LEININGER, Professeur des universités

Olivier JOUBERT, Maître de Conférences

Bénédicte CASSAGNOU, pharmacien d'officine

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2019-2020**

***DOYEN***

Raphaël DUVAL

***Vice-Doyen***

Julien PERRIN

***Directrice des études***

Marie SOCHA

***Conseil de la Pédagogie***

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

***Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier***

Présidente, Béatrice DEMORE

***Commission Prospective Facultaire***

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

***Commission de la Recherche***

Présidente, Caroline GAUCHER

***Chargés de Mission***

***Communication***

Marie-Paule SAUDER

***Innovation pédagogique***

Alexandrine LAMBERT

***Référente ADE***

Virginie PICHON

***Référente dotation sur projet (DSP)***

Marie-Paule SAUDER

***Responsabilités***

***Filière Officine***

Caroline PERRIN-SARRADO

***Filière Industrie***

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Filière Hôpital***

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

***Pharma Plus ENSIC***

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

***Pharma Plus ENSAIA***

Xavier BELLANGER

***Pharma Plus ENSGSI***

Igor CLAROT

***Cellule de Formation Continue et Individuelle***

Luc FERRARI

***Commission d'agrément des maîtres de stage***

François DUPUIS

***ERASMUS***

Mihayl VARBANOV

***DOYENS HONORAIRES***

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

***PROFESSEURS EMERITES***

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Pierre LEROY

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Jean-Claude BLOCK  
 Pierre DIXNEUF  
 Chantal FINANCE  
 Marie-Madeleine GALTEAU  
 Thérèse GIRARD  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Philippe MAINCENT  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
 Mariette BEAUD  
 François BONNEAUX  
 Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 CNU \**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZERO-WICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Ariane BOUDIER <sup>3</sup>	85	<i>Chimie Physique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>

Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPÉL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

### **MAITRES DE CONFÉRENCES**

Xavier BELLANGER <sup>H</sup>	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT <sup>H</sup>	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Cédric BOURA <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie</i>
Sandrine CAPIZZI BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Antoine CAROF <sup>3</sup>	85	<i>Informatique</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Natacha DREUMONT <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY <sup>H</sup>	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacologie</i>
Reine EL OMAR	86	<i>Physiologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER <sup>H</sup>	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD <sup>H</sup>	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT <sup>H</sup>	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU *</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN <sup>H</sup>	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Arnaud PALLOTTA	86	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Marianne PARENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL <sup>H</sup>	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET <sup>H</sup>	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>

Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT <sup>H</sup>	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU <sup>H</sup>	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

### **PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	<i>Pharmacie clinique</i>
------------------	----	---------------------------

### **PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

<sup>3</sup> *En attente de nomination*

<sup>H</sup> *Maître de conférences titulaire*

*HDR*

\* *Disciplines du Conseil National des*

*Universités* :

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

### **Remerciements**

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de thèse Mr Stéphane GIBAUD pour ses précieux conseils, sa patience et sa disponibilité.

Je remercie ensuite l'équipe pédagogique de la Faculté de Pharmacie de Nancy pour la richesse et la qualité des enseignements qu'ils m'ont prodigué, tout comme les membres du jury qui sont venus pour ma soutenance.

Je remercie également ma mère Jacqueline et ma tante Frédérique pour leur soutien moral et financier et leurs encouragements.

# SERMENT DE GALIEN

**En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession**

**De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens**

**De coopérer avec les autres professionnels de santé**

**Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.**

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».



## Liste des abréviations

ABLP = abetalipoprotéinémie

Ag = antigène

AL(A)T = alanine aminotransférase

AS(A)T = aspartate aminotransférase

ASK1 = *apoptosis signal regulating kinase 1*

BSEP = *bile salt export pump*

CPT1 = carnitine palmitoyl-CoA transferase 1

EAL = évaluation des anomalies lipidiques (taux de cholestérol total, LDL cholestérol, HDL cholestérol et triglycérides)

EI = effets indésirables

FXR = farnesoid X receptor

GGT = gamma glutamyl transférase

HbA1c = hémoglobine glyquée

HDL cholestérol = *high density lipoprotein*

HOMA-IR = *Homeostasis model assessment of insuline resistance*, calcul utilisé pour connaître l'insulinorésistance du patient.  $HOMA-IR = (insuline \times glucose) / 22,5$  : plus il est élevé, moins l'insulinorésistance est bonne

HBLP = hypobetalipoprotéinémie

IC = indice de confiance

Ig = immunoglobuline

IRM = imagerie à résonance magnétique

JNK = c-Jun N-terminal kinases

LDL cholestérol = *low density lipoprotein*

MAPK(KK) = *mitogen-activated protein kinase (kinase kinase)*

MELD = *Model for End-stage Liver Disease*

MIP-1 $\alpha$  = *macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$*

NAFLD = *non-alcoholic fatty liver disease (stéatose hépatique simple)*

NASH = *non-alcoholic steatohepatitis (stéatose hépatique avec inflammation, ballonnisation et/ou fibrose)*

NTCP = Na<sup>+</sup>-Taurocholate cotransporting polypeptide

PBC = *primary biliary cholangitis* ou cholangite (ou cirrhose) biliaire primitive

PSC = *primary sclerosing cholangitis* ou cholangite sclérosante primitive

PPAR = *peroxysome proliferator activated receptor*

RCM = retention de chylomicrons

THR= *thyroid hormone receptor*

TRAF = *TNFR-associated factor*

I	Introduction.....	1
II	La stéatose hépatique non alcoolique.....	2
II.1	Diagnostic.....	2
II.2	Les différents types de NASH.....	5
II.2.1	Causes médicamenteuses .....	5
II.2.2	Causes métaboliques .....	9
II.3	Pathogenèse.....	10
II.4	Conséquences .....	12
II.5	Épidémiologie .....	12
II.6	Conseils possibles à l'officine.....	14
II.7	Traitement.....	15
III	L'elafibranor.....	16
III.1	Récepteurs.....	16
III.2	Essais cliniques.....	17
IV	L'OCA.....	20
IV.1	Récepteurs .....	20
IV.2	Essais cliniques.....	21
V	Le cenicriviroc .....	26
V.1	Récepteurs .....	26
V.2	Essais cliniques.....	27
VI	L'aramchol.....	28
VI.1	Récepteurs.....	28
VI.2	Essais cliniques.....	29
VII	Resmetirom ou MGL-3196.....	30
VII.1	Récepteurs.....	31
VII.2	Essais cliniques.....	31
VIII	Belapectine ou GR-MD-02 .....	32
VIII.1	Récepteurs.....	33
VIII.2	Essais cliniques.....	33
IX	Firsocostat ou NDI-01976.....	34
IX.1	Récepteurs.....	35
IX.2	Essais cliniques.....	35
X	Emricasan.....	37
X.1	Récepteurs .....	37

X.2	Essais cliniques.....	39
XI	Semaglutide.....	41
XI.1	Récepteurs.....	41
XI.2	Essais cliniques.....	42
XII	Conclusion .....	45
XIII	Nota bene ou annexe .....	46
XIV	Bibliographie.....	47

## Tables des illustrations et des tableaux

Figure 1:	Le processus physiologique de la stéatose .....	1
Figure 2:	Causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance et rôle de l'alimentation [18].	11
Figure 3:	Implication du stress oxydant et des principaux facteurs impliqués dans l'évolution de la stéatose vers la NASH [18].....	11
Figure 4:	Structure de la molécule d'elafibranor .....	16
Figure 5:	Structure de la molécule d'acide obéticholique .....	20
Figure 6 :	Taux plasmatique de cholestérol LDL en fonction de l'expression de CYP7A1 chez l'homme (*P = 0,007 et +P = 0,002) par ANOVA [83] .....	21
Figure 7:	Structure de la molécule de cenicriviroc .....	26
Figure 8 :	Structure de la molécule d'aramchol .....	28
Figure 9:	Structure de la molécule de resmetirom .....	31
Figure 10:	Structure de la molécule de firsocostat.....	34
Figure 11 :	Structure de la molécule d'emricasan .....	37
Figure 12 :	Structure du semaglutide .....	41
Tableau I :	Gradation du stade de fibrose du Fibrotest .....	3
Tableau II :	Gradation d'activité de l'Actitest.....	3
Tableau III :	Scores de SAF (Stéatose, Activité NAS et Fibrose) dans le cadre d'une ponction hépatique Sx Ay Fz.....	4
Tableau IV :	Prévalence de la NAFLD par tranche d'âge .....	13
Tableau V :	Prévalence de la NAFLD dans le monde par continent.....	13
Tableau VI :	Analyse descriptive de l'amélioration des lésions histologiques par rapport à la sévérité du score NAS du traitement.....	18

Tableau VII : Modifications histologiques chez les 120 patients randomisés au score NAS $\geq$ 2 [42]	19
Tableau VIII : Variations biologiques sur les patients de chaque groupe selon le nombre de patients après 24 semaines.....	22
Tableau IX : Variations relatives entre les groupes de patients après 24 semaines.....	22
Tableau X : Comparaisons biologiques entre le groupe sous OCA et le groupe placebo .....	23
Tableau XI : Diminution du score NAS selon les groupes de patients et leurs états pathologiques..	24
Tableau XII : Amélioration de la fibrose dans chaque groupe de patients.....	25
Tableau XIII : Evolution de la fibrose des patients à la fin de l'étude (GS0976 = firsocostat).....	35
Tableau XIV : Le score de NAS et ses composantes par groupe de souris .....	38
Tableau XV : Composantes du syndrome métabolique pour chaque groupe de souris .....	38
Tableau XVI : Effets bénéfiques et indésirables du liraglutide les plus fréquents chez les 2 groupes .....	42
Tableau XVII : Diminution en moyenne de l'HbA1c à la fin de l'étude dans chaque groupe .....	43
Tableau XVIII : Nombre de patients ayant ressenti des EI pendant l'étude.....	44

# I Introduction

La cirrhose alcoolique et les hépatites sont connues pour être à l'origine de nombreuses greffes de foie. Pourtant, il y'a une autre maladie tout aussi dangereuse et de plus en plus répandue dans les pays développés : la stéatose hépatique non alcoolique ou NASH dont la cause n'est pas virale ou alcoolique mais alimentaire car elle est due, le plus souvent, à un régime alimentaire trop riche ou à des médicaments qui peuvent aggraver les lésions hépatiques. On appelle également cette maladie « la maladie du soda » ou « maladie du foie gras ».

Cette stéatose hépatique non alcoolique a pu être classée en 2 formes distinctes : la NAFLD (*non alcoholic fatty liver disease*) qui est une stéatose pure du tissu hépatique sans inflammation ni fibrose et la NASH (stéatose hépatique non alcoolique ou *non-alcoholic steatohepatitis*) proprement dite qui est une stéatose hépatique inflammatoire avec éventuellement une fibrose. En fait, ce ne sont pas 2 maladies mais plutôt 2 stades d'une même maladie, comme nous l'indique la figure 1 :

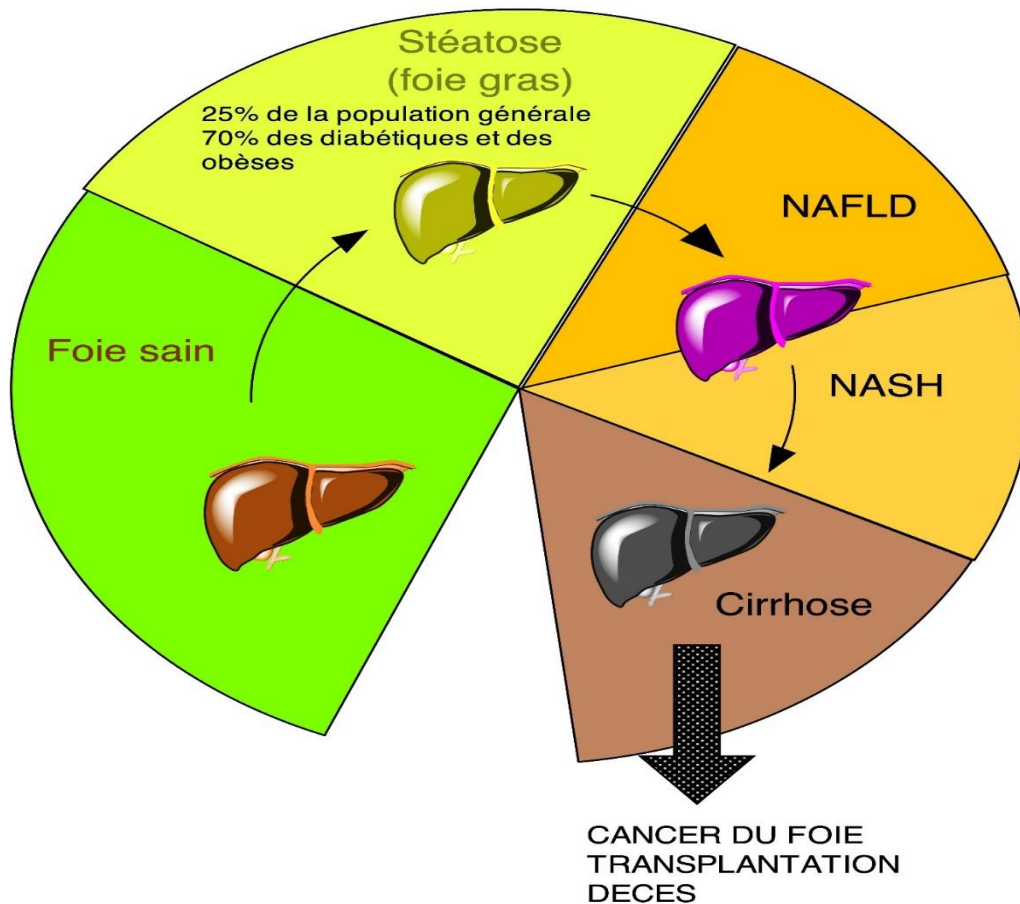


Figure 1: Le processus physiologique de la stéatose

Au stade débutant de la NAFLD, il est possible d'avoir recours à de simples méthodes hygiéno-diététiques : un régime et une activité physique régulière peuvent alors suffire à réduire les risques d'évolution vers une NASH ; certains antioxydants comme la vitamine E peuvent aussi être recommandés. Pour les stades plus sévères, certains médicaments sont utilisés mais ils visent avant tout à traiter les troubles associés (hypertension artérielle, diabète de type 2, hypercholestérolémie) et ne traitent pas la NASH elle-même.

Certains médicaments mis au point pour traiter spécifiquement la stéatose hépatique sont actuellement en essais cliniques mais avant de les présenter, nous allons faire le point sur les connaissances actuelles relatives à la NASH.

## **II La stéatose hépatique non alcoolique**

### ***II.1 Diagnostic***

La stéatose hépatique non alcoolique est une maladie à évolution silencieuse qui est souvent remarquée après un bilan sanguin de routine. Le médecin peut prescrire ce type de bilan en cas de symptômes cliniques non spécifiques (ictère, nausées, fatigue) ou tout simplement lorsqu'il considère que le patient est à risque (obésité, diabète, hépatites B ou C).

Le médecin interroge généralement le patient sur sa consommation en alcool mais lorsque cette étiologie peut être écartée et que le patient a d'autres risques (patient obèse, diabétique ou ayant une hypercholestérolémie), le diagnostic de la NASH doit être évoqué. Le médecin traitant fera un suivi sur plusieurs mois et enverra le patient faire d'autres examens biologiques hépatiques chez un spécialiste.

Lors de ces examens complémentaires, le Fibrotest® est un examen sanguin non invasif commercialisé sous forme de kit. Il nécessite le dosage des taux d' $\alpha$ 2 macroglobuline, d'haptoglobine, d'apolipoprotéine A1, de bilirubine totale et de gamma glutamyl transférase (GGT). L'Actitest®, quant à lui, permettra de doser les transaminases (notamment ALAT) pour avoir un score METAVIR complet. Le score METAVIR fluctue entre 0 et 1 et permet de mesurer l'inflammation et la fibrose hépatique : plus ce score est haut, plus la fibrose et l'activité inflammatoire sont importantes. Il est très utilisé pour le suivi des hépatites chroniques.

Les tableaux 1 et 2 précisent la gradation du score METAVIR à l'aide du Fibrotest® et de

l'Actitest®, permettant de définir les stades respectifs de la fibrose et de l'activité inflammatoire. Attention, ces 2 paramètres sont quantifiés séparément.

Tableau I : Gradation du stade de fibrose du Fibrotest

Fibrotest® (score)	0-0,21	0,22-0,27	0,28-0,31	0,32 à 0,48	0,49-0,58	0,59-0,72	0,73-0,74	0,75-1
Stade de fibrose	F0	F0-F1	F1	F1-F2	F2	F3	F3-F4	F4

Les stades de fibrose sont classés de F0 (pas de fibrose) à F4 (fibrose très sévère), la cirrhose apparaît à partir du stade F4.

Les stades d'activité sont classés de A0 (pas d'activité) à A3 (activité sévère).

Tableau II : Gradation d'activité de l'Actitest

Actitest® (score)	0-0,17	0,18-0,29	0,30-0,36	0,37-0,52	0,53-0,60	0,61-0,63	0,64-1
Grade d'activité	A0	A0-A1	A1	A1-A2	A2	A2-A3	A3

Un sérum pathologique sera plus riche en  $\alpha 2$  macroglobuline, bilirubine totale et GGT surproduits en cas d'inflammation et plus pauvre en haptoglobine transportant l'hémoglobine extraglobulaire et en apolipoprotéine transportant le cholestérol HDL.

Il faut ensuite faire des examens biologiques pour exclure toute cause virale (hépatite A, B, etc.) ou auto-immune (hépatite auto-immune, cirrhose biliaire primitive) ou de surcharge (maladie de Wilson, hémochromatose) ou alcoolique (interroger le patient ou antécédents connus).

Après avoir réalisé tous ces examens, une ponction-biopsie hépatique (PBH) peut être réalisée. La biopsie doit toutefois être réservée aux sujets à risque, c'est-à-dire aux patients atteints d'une maladie génétique avancée à risque comme la maladie de Wilson, l'hémochromatose et les hépatopathies auto-immunes et les patients > 45 ans ayant au moins 2 symptômes propres au syndrome métabolique : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité abdominale, diabète de type 2. Une échographie par IRM est également possible.

La différence entre les 2 stades se fera par le NAS (NAFLD Activity Score) qui permet de savoir, en fonction de la stéatose (de 0 à 3), de la ballonisation (de 0 à 2) et de l'inflammation lobulaire, si la stéatose hépatique est inflammatoire (NASH) ou non (NAFLD) ; il peut être complété par le score SAF (Stéatose Activité Fibrose) qui évalue le pourcentage de stéatose, le NAS et le taux de fibrose selon Kleiner et al. La présence simultanée d'une ballonisation et d'une inflammation lobulaire signifie que la maladie est désormais au stade NASH. Un score NAS < 3 exclut le diagnostic de NASH, la NASH est probable si le score NAS est entre 3 et 5 et un score NAS > 5 correspond à une NASH certaine.

Cette ponction permettra de montrer une **stéatose** (infiltrat intracellulaire de triglycérides) macro vésiculaire ou micro vésiculaire, des lésions hépatocytaires, un infiltrat inflammatoire lobulaire (présent dans la NASH mais pas dans la NAFLD) et éventuellement une fibrose. Le score de NAS est évalué d'après la stéatose, la ballonisation (augmentation du volume cellulaire) et l'inflammation hépatocytaires ; il est une composante du score de SAF qui mesure la stéatose, le score de NAS et la fibrose.

Le score SAF s'exprime sous la forme  $S_x A_y F_z$  (voir tableau 3) : un score  $S_2 A_4(2+2) F_4$  correspond par exemple à une stéatose de 34 à 66 % avec ballonisation, inflammation et cirrhose.

*Tableau III : Scores de SAF (Stéatose, Activité NAS et Fibrose) dans le cadre d'une ponction hépatique  $S_x A_y F_z$*

Stéatose (%)	Activité (score de NAS)	Fibrose selon Kleiner et al
<b>X = 0-3</b>	<b>Y = 0-8</b>	<b>Z = 0-4</b>
0 : < 5%	Stéatose : 0-3	0 : normal
1 : 5-33 %	+ Ballonisation : 0-2	1 : central (1a,b) ou portal (1c)
2 : 34-66 %	+ Inflammation : 0-3	2 : central + portal
3 : 67-100 %		3 : septa fibreux
		4 : cirrhose

### **Marche à suivre diagnostique en cas de suspicion de stéatohépatite non alcoolique (NASH).**

- Anamnèse :
  - Quantification d'une consommation d'alcool excessive (<140 g par semaine) ou exclusion d'une hépatopathie alcoolique
  - Recherche des manifestations d'un syndrome métabolique : obésité, diabète,



- hyperlipidémie,
- Hypertension
- Présence de facteurs de risque d'hépatite virale (B et C)
- Prise de médicaments au cours des 6 derniers mois ou exclusion d'une hépatite médicamenteuse
- Anamnèse familiale d'hémochromatose, de maladie de Wilson ou de carence en  $\alpha$ 1-antitrypsine
- Examens de laboratoire pour exclure d'autres hépatopathies connues :
  - Hépatites B et C : HBs Ag, anti-HBc, anti-HCV
  - Hémochromatose : saturation de la transferrine, ferritine, examens génétiques (C282Y, H63D)
  - Hépatopathies auto-immunes (hépatite auto-immune, cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive) : ANA, ASM, LKM1, AMA, ASLA, ANCA. Recherches d'IgG et d'IgM nécessaires.
  - Maladie de Wilson : céruloplasmine, excrétion quantitative de cuivre dans l'urine de 24h
  - Carence en  $\alpha$ 1-antitrypsine :  $\alpha$ 1-AT
- Echographie hépatique :
  - Suspicion d'une stéatose hépatique
  - Exclusion de lésions focales
  - Biopsie hépatique indispensable pour pouvoir poser le diagnostic.

## ***II.2 Les différents types de NASH***

### **II.2.1 Causes médicamenteuses**

Les stéatopathies non alcooliques peuvent être causées par certains médicaments comme la cordarone, l'acide valproïque, le méthotrexate, le tamoxifène, etc. Il y'en a 3 sortes : les stéatoses macro et microvésiculaires (souvent réversibles) et la stéatohépatite [28].

La **stéatose macrovésiculaire** se caractérise par des gouttelettes lipidiques de diverses tailles présentes dans le cytoplasme des hépatocytes avec déplacement périphérique de leurs noyaux. Elle peut être causée par les glucocorticoïdes, l'amiodarone, la nutrition parentérale totale ainsi que des par des molécules utilisées en chimiothérapie (5-fluorouracile, tamoxifène, irinotecan, cisplatine, asparaginase et méthotrexate). Ce genre de stéatose est la plus fréquente et la plus bénigne.

La **stéatose microvésiculaire** se caractérise par de très nombreuses microgouttelettes lipidiques qui envahissent le cytoplasme et entourent complètement le noyau des hépatocytes. Cette forme de stéatose est plus grave que la précédente et menace davantage le pronostic vital. Elle peut être causée par l'acide valproïque, les tétracyclines en forte dose IV, les transcriptases inverses, les glucocorticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (en particulier l'aspirine dans le cas du syndrome de Reye).

La **stéatohépatite** (c'est-à-dire la NASH elle-même) est, quant à elle, causée par l'amiodarone, le méthotrexate, le tamoxifène et l'irinotecan. Toutefois, la NASH étant généralement précédée par la stéatose, les médicaments favorisant les stéatoses macro et microvésiculaires sont aussi susceptibles de causer une stéatohépatite.

Voici quelques exemples de médicaments en cause :

**L'amiodarone** peut être hépatotoxique dans les traitements aigus (perfusion IV en hospitalisation) et dans les traitements chroniques (traitement oral de 1 ou 2 comprimés par jour après des arythmies cardiaques). Dans le cas d'une intoxication aigue, des anomalies des enzymes hépatiques apparaissent quelques heures après le début du traitement. Néanmoins, des insuffisances hépatiques graves et même des décès ont été rapportés. L'hépatotoxicité s'estompe quelques heures après l'arrêt du traitement.

Dans le cas d'un traitement chronique, les transaminases s'élèvent jusqu'à des taux 3 fois supérieurs à la normale de façon asymptomatique après plusieurs semaines voire années. La North American Society of Pacing and Electrophysiology et la Heart Rhythm Society recommandent de doser les enzymes hépatiques avant le début du traitement puis tous les 6 mois. L'atteinte hépatique est généralement réversible et se normalise après plusieurs mois voire années. Toutefois, des symptômes de dysfonctionnement hépatiques peuvent survenir chez 1 à 3% des patients traités et progresser malgré l'arrêt du traitement. Dans ces cas-là, les 3 stéatopathies précédemment décrites peuvent survenir, tout comme la cirrhose hépatique. L'amiodarone et son métabolite le déséthylamiodarone sont davantage concentrés dans le foie que dans le plasma, ce qui cause une phospholipidose soit par inhibition de la phospholipase soit par complexation des phospholipides avec l'amiodarone ou son métabolite qui est non métabolisable. Ils s'accumuleraient également dans les mitochondries et empêcheraient le fonctionnement de la chaîne respiratoire (stress oxydatif). Le **dronedarone**, un antiarythmique de la même famille mais très peu utilisé, a le même mécanisme de fonctionnement et une toxicité similaire [28].

Le **tamoxifène** inhibe fortement la  $\beta$ -oxydation des acides gras dans le foie. Toutefois, cette même étude montre que les fibrates, en agissant sur les ligands PPAR  $\alpha$ , sont assez puissants pour stimuler la consommation de graisse neutre par l'activation des peroxysomes de  $\beta$ -oxydation des acides gras et ainsi atténuer les blessures mitochondriales [28]. Il inhibe également les topoisomérases, appauvrissant ainsi l'ADN mitochondrial hépatique, et entraîne une accumulation de glutathion oxydé ainsi qu'une diminution d'enzymes protectrices (glutathion réductase, glutathion peroxydase, superoxyde dismutase, etc.). Une augmentation des enzymes hépatiques a été relevée chez 43 % des patients étudiées, les cas les plus fréquents étant des stéatoses macrovésiculaires et des stéatohépatites légères à modérées (la cirrhose est plus rare). Les enzymes se normalisent toutefois 6 mois après l'arrêt du traitement chez la majorité des patientes et l'atteinte hépatique est généralement réversible.

Le **méthotrexate** est métabolisé en une forme polyglutaminée qui va s'accumuler dans le parenchyme hépatique et causer une cytolysse hépatique observée plus ou moins fréquemment selon les maladies traitées (de 20% des cas de maladie de Crohn jusqu'à 73% des patients atteints de psoriasis) [20] et [28]. Bien qu'une hépatite aigüe puisse apparaître lors d'administrations de doses élevées, les symptômes hépatiques apparaissent surtout lors des thérapies chroniques. Ils sont plutôt modérés : on relève une augmentation légère à modérée des transaminases chez la moitié des patients traités. Pour les patients ayant subi une biopsie du foie, 70 à 88 % d'entre eux avaient une histologie normale ou très peu modifiée.

Cette hépatotoxicité, souvent peu ou asymptomatique, est causée par un stress oxydatif avec d'une part une augmentation des radicaux libres oxygénés et d'autre part une réduction des niveaux de glutathion antioxydant. Elle peut mener jusqu'à la fibrose ou la cirrhose mais seuls 4 à 5 % des patients seraient touchés. Cela est toutefois plus fréquent chez les patients déjà à risque (présence d'une NAFLD ou d'une hépatite virale préexistante, diabète, obésité, hypercholestérolémie, etc).

Il faudra alors surveiller la fonction hépatique avant l'instauration puis pendant tout le traitement. De forts taux de transaminases (ASAT et ALAT) et de GGT pendant plus de 6 mois signe une hépatopathie chronique. Ces cas sont la plupart du temps réversibles et s'arrêtent après la fin du traitement ou une diminution de la posologie administrée.

**L'acide valproïque** peut causer une légère élévation des transaminases (jusqu'à 3 fois la normale) avec des symptômes peu spécifiques (malaise, léthargie et anorexie). Cela peut donner une stéatose

micro vésiculaire et une stéatohépatite. Elle est généralement réversible après l'arrêt ou la réduction de la dose du médicament, elle est plus fréquente chez les enfants < 2 ans et les patients qui ont d'autres traitements hépatotoxiques associés. L'acide valproïque inhibe la  $\beta$ -oxydation des acides gras au niveau mitochondrial. Il se conjugue avec l'acide glucuronique et le glutathion [28].

**Les molécules antirétrovirales contre le VIH** sont également hépatotoxiques : les enzymes hépatiques s'élèvent de 20 à 40 % chez les patients atteints du VIH seul et de 60 % chez les patients coinfecteds par l'hépatite B ou C. Ces molécules sont la zidovudine, la didanosine, la stavudine, la lamivudine, l'emtricitabine, l'abacavir et le tenofovir.

En plus d'inhiber la transcriptase inverse virale (ce qui empêche l'ADN viral de s'insérer dans l'ADN cellulaire et la réplication virale), ces molécules inhibent également la  $\beta$ -oxydation des acides gras et l'ADN polymérase humaine. Des lésions mitochondriales ont été observées à cause de cette inhibition. Ces composés peuvent engendrer des stéatoses macro et micro vésiculaires [28].

Les molécules utilisées dans les chimiothérapies sont également hépatotoxiques, notamment le 5-fluorouracile (5-FU) et l'irinotecan qui causent des stéatoses macro vésiculaires. Les études menées incluait toutefois des patients nécessitant de la chirurgie.

Pour le **5-FU**, une stéatose hépatique a été observée chez 35 à 47 % des patients indépendamment de la dose reçue. Cela pourrait être dû à une faible expression de la dihydropyrimidine déshydrogénase chez certains patients avec une accumulation de catabolites produits par cette enzyme qui satureraient les hépatocytes et leur fonctionnement longtemps après l'arrêt du traitement. Cette molécule entraînerait aussi un effondrement du potentiel membranaire mitochondriale avec une altération de la  $\beta$ -oxydation des acides gras et une surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène [28].

Pour l'**irinotecan**, le risque de stéatohépatite est 5 fois plus élevé chez 20 % des patients et le risque de mortalité par insuffisance hépatique est 10 fois plus élevé en post-opératoire. Cette molécule causerait également un dysfonctionnement mitochondrial [28].

Toutefois, la stéatose préopératoire induite par la chimiothérapie n'aurait pas d'incidence sur la survie. En effet, une étude a été réalisée sur 5853 patients subissant une résection du foie pour un cancer colorectal, 1793 (soit 30.6 %) avaient une stéatose hépatique. La mortalité post-opératoire a été mesurée 90 jours après leurs opérations mais sans qu'il y ait de chimiothérapie préopératoire. Sur les 5853 patients, seulement 160 sont morts : 97 patients avaient un foie normal, 37 autres une stéatose simple et les 26 derniers une autre pathologie non précisée. Les résultats sont similaires en cas de

résection mineure (33 patients avec un foie sain, 9 avec une stéatose et 7 avec une autre pathologie) et majeure (59 avec un foie sain, 21 avec une stéatose et 15 avec une autre pathologie). La stéatose isolée aurait donc davantage un effet protecteur et améliorerait la survie globale et la survie spécifique au cancer.

Une autre étude réalisée entre 2002 et 2010 sur 119 patients traités par chimiothérapie révélait que la morbidité post-opératoire était associée à une NASH responsable d'une inflammation hépatique mais jamais à une stéatose isolée.

D'autres médicaments plus fréquemment utilisés peuvent également être hépatotoxiques : c'est le cas des **AINS**, en particulier de l'aspirine, qui peuvent causer le syndrome de Reye. Ce syndrome, plus fréquent en pédiatrie, arrive généralement lors d'une pathologie souvent virale (varicelle, influenza, gastro-entérite). Le syndrome de Reye entraîne une léthargie, une hyperventilation avec tachycardie, des pupilles dilatées et des hallucinations. S'il n'est pas soigné à temps, il entraîne des dommages hépatiques, rénaux et cérébraux pouvant entraîner un coma avec paralysie flasque et arrêt respiratoire.

D'après une étude, **l'aspirine** peut entraîner des dommages mitochondriaux qui inhibent l'oxydation des acides gras peroxysomiaux, augmentent l'oxydation des acides gras et l'acétylation des protéines mitochondriales. Cette acétylation protéinique engendre une hyperammoniémie responsable d'une hypertension intracrânienne et d'œdèmes cérébraux ainsi qu'une élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, bilirubine) [58].

Une autre étude faite sur 19 enfants a révélé que chez 9 d'entre eux, une stéatose pan lobulaire diffuse est apparue : 4 de ces patients avaient une stéatose micro vésiculaire, 2 autres une stéatose macro vésiculaire et il était impossible de définir quel type de stéatose avaient les 4 derniers. Sur les 10 patients restants, 5 d'entre eux étaient arrivés à des stades plus graves (1 hépatite médicamenteuse, 1 kyste cholédoctal inflammatoire, 2 nécroses multifocales et 1 nécrose centro lobulaire multiple) laissant présager une NASH. Les 5 derniers patients avaient des résultats normaux.

Enfin, la cocaïne peut causer des stéatoses micro vésiculaires et a été rapportée chez des patients toxicomanes.

## **II.2.2 Causes métaboliques**

Mais le plus souvent, les stéatoses non alcooliques (NAFLD) apparaissent chez les patients obèses et/ou diabétiques de type 2 (70 % des diabétiques et obèses) et peuvent devenir des NASH. Ces patients sont le plus souvent atteints de syndrome métabolique avec au moins 3 de ces critères :

- Obésité abdominale avec tour de taille > 102 cm pour l'homme et 88 cm pour la femme
- Triglycérides > 1,50 g/l ou 1,7 mmol/L
- HDL < 0,5g/L (1,3 mmol/L) chez l'homme et 0,4 g/L (1 mmol/L) chez la femme
- Tension artérielle > 135/85 mmHg ou traitement antihypertenseur
- Glycémie à jeun >1.10 g/L ou 6.1 mmol/L, signe d'un prédiabète

C'est également la cause la plus fréquente d'hépatopathie chronique chez les enfants et adolescents en pays industrialisés.

La NAFLD peut également être causée par des maladies « cumulatives » : l'hémochromatose et la maladie de Wilson, par les accumulations excessives qu'elles engendrent (le fer pour la première et le cuivre pour la seconde), entraînent des NAFLD voire des NASH parmi leurs nombreux effets indésirables.

### **II.3 Pathogenèse**

L'insulinorésistance constitue l'élément clé de la pathogenèse de la NAFLD (figure 2) : l'insuline, alors en excès dans l'organisme, va favoriser la migration des triglycérides adipocytaires vers le foie. Ces triglycérides vont s'y accumuler et causer la stéatose hépatique. Ils ne sont pas évacués via la  $\beta$ -oxydation en acides gras et produisent des métabolites oxygénés toxiques responsables d'un stress oxydatif aux niveaux mitochondrial et peroxysomal. Souvent, un apport excessif en graisses alimentaires et/ou déficitaire en antioxydants (fruits et légumes) amplifie et entretient le phénomène.

Certains médicaments ou certaines maladies peuvent, comme nous l'avons vu, amplifier encore ce phénomène : l'amiodarone et le tamoxifène inhibent également la  $\beta$ -oxydation de ces acides gras et d'autres mécanismes comme l'hémochromatose, les hépatopathies auto-immunes ou les métabolites du méthotrexate qui provoquent une accumulation d'acides gras et un stress oxydatif.

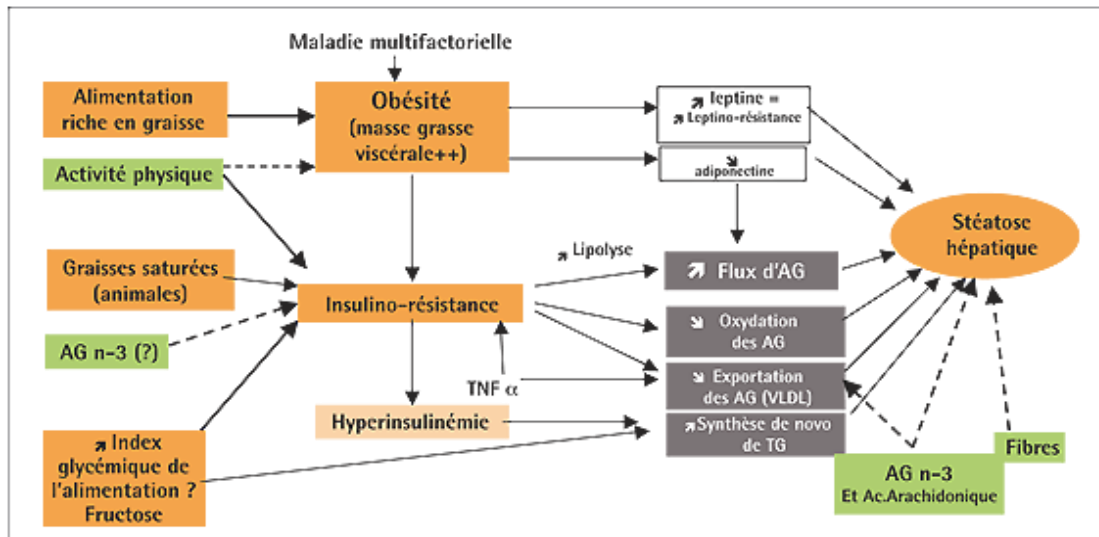


Figure 2: Causes et conséquences hépatiques de l'insulinorésistance et rôle de l'alimentation [18]

Ce stress oxydatif va entraîner la libération de cytokines, interleukines et molécules d'adhésion (dont  $TNF\alpha$  et  $IL-6$ ) qui vont déclencher, via une infiltration leucocytaire, une réaction inflammatoire chronique engendrant une apoptose puis une nécrose cellulaire. Les cellules stellaires peuvent ensuite être attirées par ce phénomène et produire du collagène, responsable de la fibrose hépatique [18].

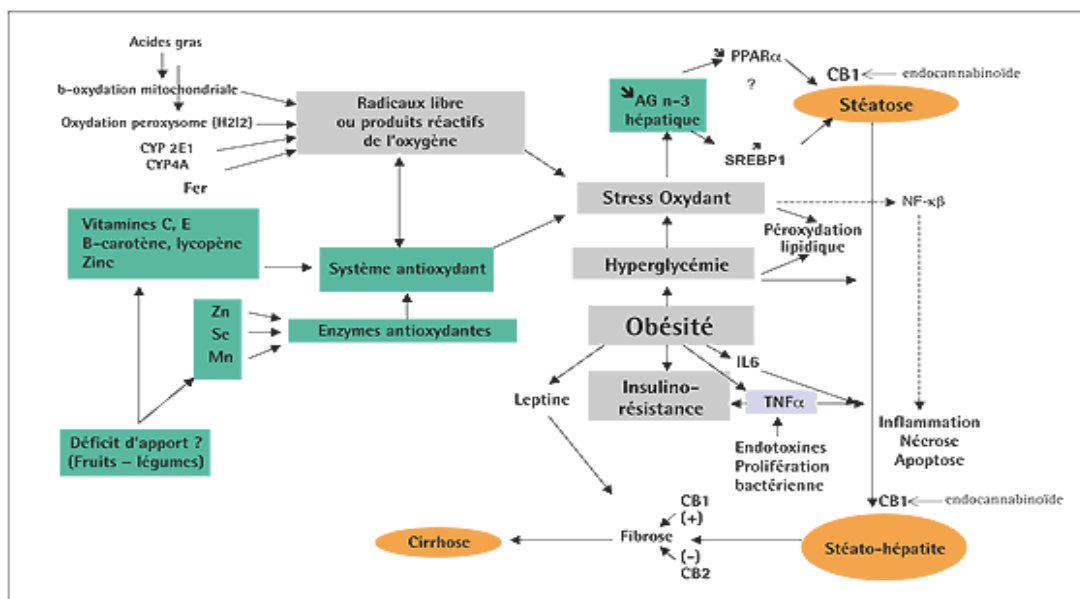


Figure 3: Implication du stress oxydatif et des principaux facteurs impliqués dans l'évolution de la stéatose vers la NASH [18]

D'autres causes sont également possibles : les maladies de surcharge hépatique comme la maladie de Wilson ou l'hémochromatose à un stade avancé peuvent également favoriser une NASH car la surcharge hépatique (en cuivre dans le premier cas et en fer dans le deuxième) empêche le

métabolisme hépatique de bien se faire. Les hépatopathies auto-immunes créent quant à elles une inflammation hépatique chronique. Il peut également y avoir des causes chirurgicales (anse borgne intestinale, diverticule duodéal) ou toxiques (hydrocarbures, bisphénol) mais elles sont plus rares.

## **II.4 Conséquences**

La NAFLD est une maladie insidieuse dont les symptômes, s'ils sont présents, restent peu spécifiques : fatigue, gêne ou douleurs abdominales, hépatomégalie dans 50 % des cas voire splénomégalie.

Mais elle peut malheureusement évoluer en NASH, bien plus grave. La NASH entraîne une surmortalité et peut, comme une hépatite classique, induire une cirrhose nécessitant une greffe de foie ou un cancer hépatocellulaire.

La NASH associée à une cirrhose cryptogénique est la 3ème cause actuelle de transplantation hépatique derrière l'hépatite C (première cause avec 45 à 50% de transplantation) et le cancer du foie.

Les stéatoses non alcooliques vont souvent de pair avec le syndrome métabolique qui regroupe HTA, dyslipidémie, diabète de type 2 et obésité et amplifie les risques déjà existants : le risque de décès par maladies cardiovasculaires est doublé chez les patients ayant une NAFLD/NASH, tout comme le risque d'avoir un diabète est multiplié par 2,5.

L'étude [109] menée en 2006 sur 800 patients diabétiques de type 2 montrait en effet un risque coronaire à 23,0%, cérébrovasculaire à 17,2% et périphérique à 12,8% chez les patients avec stéatose contre des risques respectivement à 15,5%, 10,2% et 7,0% chez les patients sans stéatose.

La stéatose hépatique est donc un facteur de risque cardiovasculaire supplémentaire, au même titre que l'hypertension artérielle et l'hypercholestérolémie.

## **II.5 Épidémiologie**

Une étude transversale [31] sur 12 cliniques pédiatriques a été réalisée aux Etats-Unis sur 675 enfants de 12,5 ans en moyenne dont 480 garçons. La prévalence de la NAFLD, confirmée par biopsie, était de 43,2% chez les diabétiques de type 2 et de 34,2 % chez les prédiabétiques. Les filles atteintes de NAFLD avaient également 1,6 fois plus de risques d'être en prédiabète et 5 fois plus de risque d'avoir le diabète de type 2 que les garçons.



En 2012, la stéatose hépatique touchait environ 1 tiers de la population et 10 % des enfants et adolescents aux Etats-Unis et en Asie et 10 à 20 % des adultes en France. La NASH elle-même toucherait 3 à 5 % des Américains et jusqu'à 25 % des obèses candidats à la chirurgie bariatrique (chirurgie permettant de restreindre les apports caloriques chez les patients en obésité morbide, l'anneau gastrique ou le by-pass en sont les méthodes les plus courantes).

*Tableau IV : Prévalence de la NAFLD par tranche d'âge*

<b>Age</b>	<b>N</b>	<b>Prévalence (%)</b>	<b>IC (%)</b>
30-39	3	22,43	15,38-31,52
40-49	14	26,53	22,37-31,16
50-59	11	27,4	19,56-36,93
60-69	4	28,9	19,25-40,94
70-79	1	33,99	32,08-35,95
Au-delà	41	24,29	20,96-27,96

*Tableau V : Prévalence de la NAFLD dans le monde par continent*

<b>Continent</b>	<b>N</b>	<b>Prévalence (%)</b>	<b>IC (%)</b>
Afrique	2	13,48	5,69-28,69
Asie	14	27,37	23,29-31,88
Europe	11	23,71	16,12-33,45
Moyen Orient	3	31,79	13,48-58,23
Amérique du Nord	13	24,13	19,73-29,15
Amérique du Sud	2	30,45	22,74-39,44
Autre	45	25,24	22,1-28,65

D'après les tableaux 5 et 6 de la bibliothèque en ligne de la prévalence de la NASH, la NAFLD semble toucher préférentiellement les sujets âgés (jusqu'à 34% des sujets de 70 à 79 ans selon le tableau 5) et surtout au Moyen Orient (31,79%), en Amérique du Sud (30,45%) et en Asie (27,37%). Comparons plus précisément les résultats entre un pays développé et un pays en développement ou émergent :

En 2007, une étude a été réalisée en Inde [50] sur des adultes : 1230 autopsies ont été pratiquées sur une période de 4 ans et 195 d'entre eux avaient une NAFLD. Les causes majeures de stéatose hépatique sont essentiellement l'alcool et la tuberculose suivie par le syndrome métabolique et les maladies chroniques (VIH, hépatites B et C), la prévalence de la stéatose dans des pays pauvres ou

émergents comme l'Inde est plutôt faible (15,8%) et n'a pas les mêmes causes que dans les pays riches.

En 2010, une étude a été réalisée en Espagne [52] sur 766 individus âgés de 15 à 85 ans. 198 d'entre eux avaient une NAFLD confirmée par échographie hépatique, la prévalence moyenne est de 25,8%. Les hommes sont davantage atteints que les femmes (prévalence de 33,4% et de 20,3% respectivement). D'autres analyses ont été faites et *l'odd ratio* de NAFLD était de 2 en cas de syndrome métabolique et de 6 en cas d'insulino-résistance, l'âge augmentait également le risque (*l'odd ratio* était de 1,04 par année).

## **II.6 Conseils possibles à l'officine**

La NASH étant souvent une pathologie secondaire à une autre, la prévention qu'il faut y associer correspond à celle de la maladie primaire.

Dans le cas du syndrome métabolique (le plus fréquent), il est recommandé de modifier son mode de vie. Cela passe notamment par une modification du mode de vie en général et de l'alimentation en particulier.

Le régime crétois est à favoriser, c'est-à-dire un régime riche en fruits et légumes avec de l'huile d'olive et du poisson. Il y a très peu de produits laitiers dans ce régime et les aliments à index glycémique élevé (céréales raffinées, pain et riz blancs, sucreries) sont remplacés par des céréales complètes et des fruits. Les graisses saturées sont peu présentes et remplacées par des graisses insaturées plus saines présentes dans les huiles végétales, les fruits à coque (noix par exemple) et les poissons gras (saumon, thon, etc.). Privilégier les cuissons douces (vapeur, papillote).

Il faut également limiter le sel en le remplaçant par d'autres épices (poivre, herbes aromatiques) et manger au moins 5 fruits et légumes par jour. Il faut également arrêter de fumer (ou au moins ne pas commencer), limiter autant que possible les boissons alcoolisées et la viande (surtout rouge).

Une perte de poids est souvent conseillée mais elle ne doit pas être trop rapide : perdre 1 à 2 kg/semaine est un bon rythme. Enfin, il est nécessaire d'avoir une activité physique même faible, 30 minutes de marche rapide par jour peuvent suffire. Équilibrer les autres comorbidités (hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète de type 2) via les conseils précédents est également nécessaire. Limiter autant que possible l'automédication car la grande majorité des médicaments est métabolisée par le foie (le paracétamol est par exemple bien connu pour causer des hépatopathies en cas de surdosage).

Dans le cas d'une origine virale ou auto-immune, la bonne observance au traitement en cours s'ajoute aux conseils précédemment cités.

Boire 1.5 à 2 litres d'eau par jour est un bon début pour stimuler le travail rénal et éliminer certaines toxines. Certaines plantes peuvent être utilisées lors des stades débutants : les feuilles d'artichaut et le boldo sont utilisables sous forme de tisanes, le radis noir sous forme d'ampoules (sans alcool) et le desmodium sous forme d'ampoules ou de gélules sont vendus en officine [95, 96].

## **II.7 Traitement**

Maintenant que nous avons décrit la NASH, nous allons présenter les traitements envisageables.

Il existe des médicaments en essais cliniques qui ne peuvent être prescrits qu'aux patients avec une fibrose voire une cirrhose avancée chez qui ni les règles hygiéno-diététiques ni les autres traitements (antidiabétiques, hypocholestérolémiants, etc.) ne suffisent. Toutefois, les patients avec une stéatose isolée ou une inflammation non spécifique ne sont pas des candidats à la prise de ces médicaments.

Ils auront plutôt de l'intérêt dans les pays développés, les patients des pays émergents ayant souvent une stéatose secondaire à une autre pathologie comme nous l'avons vu plus tôt. Ils ne seront disponibles qu'après leur mise sur le marché.

L'AUC (*area under curve*) représente la surface sous la courbe des concentrations dans le sang en fonction du temps. Ce paramètre permet de calculer la biodisponibilité. Sauf mention spécifique, les patients atteints de NASH dans les études n'ont pas d'atteintes alcoolique, virales ou parasitaires hépatiques qui pourraient fausser les résultats.

Nous allons étudier ici neuf candidats médicaments parmi les plus avancés en décrivant notamment les phases cliniques les plus récentes :

- L'elafibranor développé par Genfit Pharmaceutical
- L'OCA (acide obéticholique) développé par Intercept Pharmaceutical
- Le cenicriviroc développé par Tobira Therapeutics
- L'aramchol développé par Galmed Pharmaceutical
- Le resmetirom développé par Madrigal Pharmaceuticals
- La belapectine développé par Galectin Therapeutics
- Le firsocostat développé par Gilead Sciences

- L'emricasan développé par Conatus Pharmaceuticals
- Le semaglutide développé par NovoNordisk

## III L'elafibranor

L'elafibranor est le médicament dont les résultats sont considérés comme les plus prometteurs et avancés. Ce médicament en étude depuis octobre 2012 est actuellement en phase 3. Il est également appelé GFT-505 et appartient à Genfit Pharmaceuticals. Voici sa formule développée [77] :

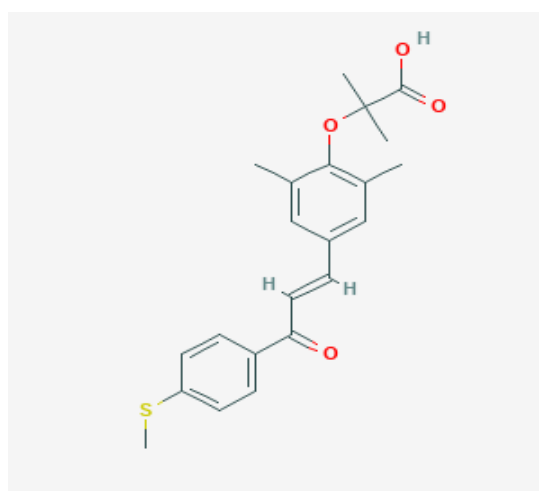


Figure 4: Structure de la molécule d'elafibranor

### III.1 Récepteurs

L'elafibranor est un double agoniste PPAR  $\alpha/\delta$ . Les récepteurs PPAR sont des récepteurs nucléaires qui influent sur la régulation métabolique des lipides et des glucides [7].

Le PPAR  $\alpha$ , découvert en 1990 chez la souris, est présent dans le foie, le cœur, les reins, les intestins et les îlots pancréatiques. Ses ligands naturels sont les acides gras, avec une plus grande affinité pour les acides gras polyinsaturés. Il est un régulateur majeur de la bêta-oxydation des acides gras aux niveaux peroxysomal, microsomial et mitochondrial et permet l'utilisation de ces acides gras par les hépatocytes [5].

Il permet également la dégradation de certains médiateurs lipidiques de l'inflammation comme les prostaglandines et les leucotriènes : son expression hépatique va induire l'expression hépatique d'I- $\kappa$ b qui bloque la translocation nucléaire de NF- $\kappa$ B et qui va inhiber l'expression des gènes en aval

de cette voie (IL2, IL6, IL8, TNF $\alpha$ , les métalloprotéases et COX-2).

Le PPAR  $\beta/\delta$  est présent dans le foie, les muscles squelettiques, les macrophages et le long de la muqueuse intestinale et a les mêmes ligands (les acides gras comme le PPAR  $\alpha$ ). Il augmente l'oxydation des acides gras hépatiques et supprime l'inflammation aiguë due aux macrophages [47].

L'activation des PPAR  $\delta$  entraîne une « augmentation des activités enzymatiques oxydatives telles que celles de la citrate synthase, de la  $\beta$ -hydroxyacyl CoA déshydrogénase ainsi que la stimulation de gènes impliqués dans le catabolisme des acides gras tel que UCP2 ».

En augmentant la consommation de glucose par les muscles et sa sortie hépatique, il va diminuer la glycémie et augmenter ainsi la sensibilité à l'insuline. Comme dit précédemment, son activation va également augmenter le taux de HDL cholestérol, faisant ainsi baisser le taux de VLDL et LDL cholestérol.

Son activation dans les macrophages et monocytes va diminuer l'expression des chémokines et facteurs pro-apoptotiques et diminuer leur adhésion cellulaire, ce qui va réduire l'oxydation, l'inflammation et l'apoptose des cellules endothéliales et ainsi diminuer la progression de l'athérosclérose et de la stéatose hépatique.

### **III.2 Essais cliniques**

La phase clinique 2b nommée GOLDEN [39] se déroulait sur 52 semaines et comportait 274 patients : 92 patients recevaient un placebo, 93 de l'elafibranor *per os* à 80 mg/jour et les 91 derniers recevaient de l'elafibranor *per os* à 120 mg/jour. L'étude était randomisée et multicentree dans 19 centres aux USA et 37 dans 8 pays européens. Le critère principal de cette étude était la réversion de la NASH sans aggravation de la fibrose et les critères secondaires étaient l'impact sur le score NAS du traitement.

Tableau VI : Analyse descriptive de l'amélioration des lésions histologiques par rapport à la sévérité du score NAS du traitement

Variable	Sévérité NAS, n au départ	Placebo, % d'amélioration	Elafibranor 80 mg, % d'amélioration	Elafibranor 120 mg, % d'amélioration
<b>Réduction NAS <math>\geq 2</math></b>				
	Sévère (6-8), 90	23	28	40
	Modérée (4-5), 144	20	20	27
	Bénin (3), 40	31	20	14
<b>Stéatose</b>				
	Sévère (6-8), 90	10	10	33
	Modérée (4-5), 144	27	24	22
	Bénin (3), 40	0	10	7
<b>Ballonisation hépatocytaire</b>				
	Sévère (6-8), 90	16	34	40
	Modérée (4-5), 144	29	31	33
	Bénin (3), 40	38	40	21
<b>Inflammation lobulaire</b>				
	Sévère (6-8), 90	39	48	53
	Modérée (4-5), 144	18	19	24
	Bénin (3), 40	44	10	14

On peut remarquer une amélioration du score de NAS pour le groupe sous elafibranor 120 mg, surtout dans les cas sévères (score de 6 à 8) : 40 % des patients ont vu leur score de NAS diminuer d'au moins 2 points contre 23 % des patients sous placebo et 28 % des patients sous elafibranor 80 mg. L'efficacité était toutefois moins nette pour les scores modérés (entre 4 et 5) : 20 % des patients sous placebo et elafibranor 80 mg et 27 % des patients sous elafibranor 120 mg. Quant aux scores très bas à 3, l'effet était inversé avec un score amélioré chez 31 % des patients sous placebo contre 14 % des patients sous elafibranor 120 mg. Il en est de même pour les composantes du score de NAS que sont la stéatose, la ballonnisation hépatique et l'inflammation lobulaire.

Les résultats n'ont pas permis d'atteindre le critère de jugement principal car l'étude incluait des patients avec un score de NAS entre 3 et 8 (certains patients étaient donc parfois très peu atteints et guérissaient grâce à une simple amélioration de l'hygiène de vie). L'étude a donc été retraitée en excluant les patients avec un score de NAS < 4 et en corrigeant les éventuels biais de répartition. 120 patients ont été retenus et leurs résultats apparaissent dans le tableau 7.

*Tableau VII : Modifications histologiques chez les 120 patients randomisés au score NAS  $\geq$  2 [42]*

Variable	Placebo (n=39)	Elafibranor 80 mg (n=50)	Elafibranor 120 mg (n=31)	Valeur P (120 mg vs placebo)
Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose, %	5	8	26	0,02
Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose, %	5	18	29	0,01
Diminution du score de NAS $\geq$ 2, %	21	18	48	0,01
Changement moyen du score de NAS	-0,38	-0,38	-1,1	0,02

La première ligne correspond aux résultats après modification de la définition de l'objectif et la deuxième aux résultats des premiers essais. On observe une meilleure résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose dans le groupe sous 120 mg d'elafibranor (résolution chez 26 % des patients contre 5 et 8 % des patients sous placebo et elafibranor 80 mg) et une plus grande amélioration du

score de NAS (diminution d'environ 1 point chez 48 % des patients sous elafibranor 120 mg contre 0,38 point chez respectivement 21 et 18 % des patients sous placebo et sous elafibranor 80 mg).

La phase 3 dénommée RESOLVE-IT a commencé depuis février 2016 et est toujours en cours. Cette étude, randomisée et en double aveugle elle aussi, évaluera l'efficacité et l'innocuité de l'elafibranor à 120 mg par rapport au placebo. L'étude devrait bientôt aboutir, elle comporte 2000 patients de 18 à 75 ans avec un score NAS > ou égal à 4 et une fibrose au stade F2 ou F3 [74]. Les résultats de cette étude ne paraîtront qu'en 2020.

## IV L'OCA

L'acide obéticholique (ou OCA) est un médicament développé par Intercept Pharmaceuticals. Ce principe actif est déjà commercialisé sous le nom d'OCALIVA® dans le traitement de la cholangite biliaire primitive mais nous allons nous intéresser au traitement qu'il peut apporter dans la NASH.

L'OCA est un acide biliaire synthétique aussi appelé l'acide 6 $\alpha$ -éthylchenodeoxycholique. Voici sa formule développée [80] :

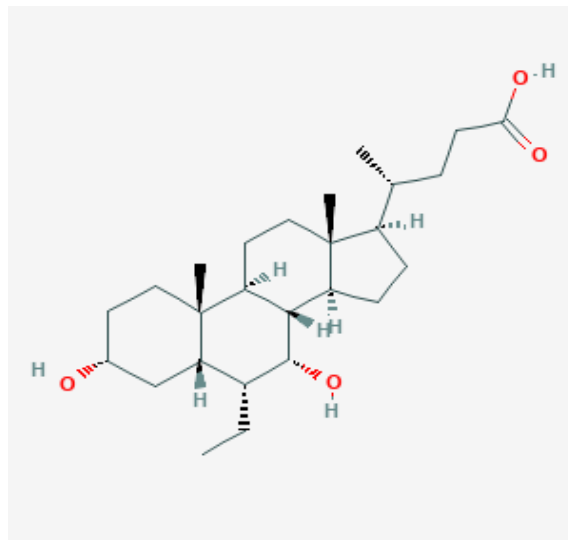


Figure 5: Structure de la molécule d'acide obéticholique

### IV.1 Récepteurs

L'OCA est un agoniste du FXR (*Farnesoid X Receptor*). Ce récepteur nucléaire va inhiber la lipogenèse en inhibant l'expression de SREBP-1c et CYP7A1, diminuant ainsi les taux de triglycérides et de VLDL plasmatiques ainsi que le risque de stéatose.

SREBP-1c favorise la voie de biosynthèse des acides gras, sa surexpression engendre une accumulation de triglycérides sans augmentation du cholestérol. Il est régulé par l'insuline et le



glucagon ainsi que les récepteurs LXR (*liver X activated receptors*) : l'insuline augmente la quantité d'ARNm ainsi que l'expression du récepteur SREBP-1c tandis que le glucagon le diminue. Les fortes quantités d'insuline sécrétées en raison de l'insulinorésistance chez les sujets atteints du syndrome métabolique vont ainsi augmenter l'expression de SREBP-1c et donc la stéatose hépatique.

CYP7A1 va être inhibé via l'induction de facteurs de croissance (FGF19 puis FGFR4 dans les hépatocytes), ce qui va permettre une diminution du cholestérol dans le foie. CYP7A1 est en effet hypercholestérolémiant, comme nous l'indique la figure 6.

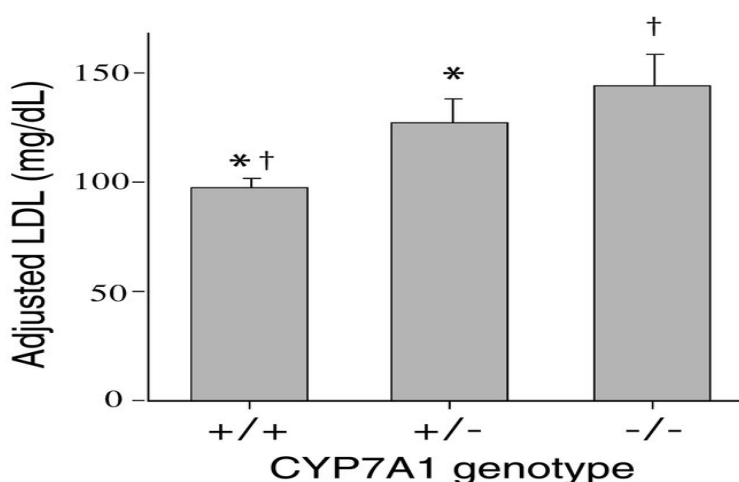


Figure 6 : Taux plasmatique de cholestérol LDL en fonction de l'expression de CYP7A1 chez l'homme (\* $P = 0,007$  et + $P = 0,002$ ) par ANOVA [83]

L'expression de FXR va également inhiber l'expression d'un transporteur assurant la fonction biliaire de Ntcp et induire l'expression d'une pompe, la BSEP (*Bile Salt Export Pump*), ce qui va d'une part diminuer l'absorption des acides biliaires et d'autre part favoriser leur excrétion.

Les ligands du FXR sont les acides biliaires. L'OCA supprime donc la production de nouveaux acides biliaires et favorise leur excrétion et leur transport vers les fèces, permettant de diminuer la cholestérolémie via les mécanismes précédemment cités. Le FXR s'exprime dans le foie, les intestins, les reins et les glandes surrénales et est activé par certains acides biliaires dont l'acide chénodésoxycholique et les AGPI (*acides gras polyinsaturés*) comme les acides arachidonique et linoléique. Il stimule également le récepteur PPAR  $\alpha$  mais pas PPAR  $\delta$ .

## IV.2 Essais cliniques

L'OCA est actuellement en phase 3.

Pour la phase 2b, il y'a eu 2 études : FLINT qui a déterminé l'impact de l'OCA sur le score de NAS et CONTROL qui a déterminé son impact sur le LDL cholestérol.

L'étude dénommée FLINT de 72 semaines intégrait 283 patients dans 8 centres étatsuniens avec un groupe sous placebo et un groupe sous OCA à 24 mg/jour depuis mars 2011. Intercept avait délégué cette étude au NIDDK (National Institutes of Diabetes, Digestives and Kidney Diseases) où il a été observé une diminution moyenne du score de NAS de 2 points sans aggravation de la fibrose (qui était d'ailleurs le critère principal de cette étude) mais une petite partie des patients avaient vu leur NASH revenir après 24 semaines (certains des patients étant sous statines) [31]. En 2014, INTERCEPT avait annoncé que le NIDDK avait proposé d'interrompre l'étude sur la base de ces résultats positifs.

Sur les 283 patients initiaux, seuls 200 d'entre eux ont eu une biopsie au début et à la fin de l'étude. 102 patients du groupe sous OCA et 98 patients du groupe placebo ont donc été pris en compte

En moyenne, les facteurs s'améliorent chez 2 fois plus de patients sous OCA.

*Tableau VIII : Variations biologiques sur les patients de chaque groupe selon le nombre de patients après 24 semaines*

Facteurs / Nombre de patients	Groupe sous OCA	Groupe sous placebo
Patients pris en compte	102	98
Résolution de la NASH (diagnostic)	22	13
Amélioration de la fibrose	36	19
Amélioration de la ballonisation hépatique	47	30
Amélioration de la stéatose	62	37
Amélioration de l'inflammation lobulaire	54	34
Amélioration de l'inflammation portale	12	13

*Tableau IX : Variations relatives entre les groupes de patients après 24 semaines*

Facteurs / UI de score	Groupe sous OCA	Groupe sous placebo
Patients pris en compte	102	98
Score de fibrose	-0,2 (1,0)	+0,1 (0,9)
Score de NAS	-1,7 (1,8)	-0,7 (1,8)
Score de ballonisation hépatique	-0,5 (0,9)	-0,2 (0,9)
Score de stéatose	-0,8 (1,0)	-0,4 (0,8)
Score d'inflammation lobulaire	-0,5 (0,8)	-0,2 (0,9)
Score d'inflammation portale	0,2 (0,7)	0,2 (0,7)

Les tableaux 8 et 9 nous indiquent les variations moyennes des divers scores (valeurs négatives

= diminution, valeurs positives = augmentation pour le tableau 9) servant à mesurer la NASH, les nombres entre parenthèses indiquent les écarts-types. Le score de NAS et toutes ses composantes (stéatose, inflammation lobulaire et ballonnisation hépatique) ainsi que la fibrose ont été diminués chez davantage de patients traités que de patients placebo dans le tableau 8. Le tableau 9 nous montre des améliorations de la NASH et de ses critères chez le groupe sous OCA supérieures à celle du groupe placebo (l'amélioration de la ballonnisation et de la fibrose est même doublée par rapport au groupe placebo). Le critère principal de cette étude a donc été atteint avec succès et l'acide obéticholique serait efficace dans le traitement de la NASH à des stades précoces.

Les critères secondaires étaient la diminution des enzymes hépatiques et l'amélioration de l'insulinorésistance, comme l'indique le tableau 10.

*Tableau X : Comparaisons biologiques entre le groupe sous OCA et le groupe placebo*

	Groupe sous OCA	Groupe sous placebo
Patients pris en compte	126	131
ALAT	-38 (47) UI/L	-18 (44) UI/L
ASAT	-27 (37) UI/L	-10 (31) UI/L
Phosphatase alcaline	12 (26) UI/L	-6 (20) UI/L
GGT	-37 (70) UI/L	-6 (48) UI/L
Bilirubine totale	-1,0 (4,1) µmol/L	0,6 (3,7) µmol/L
Cholestérol total	0,16 (1,07) mmol/L	-0,19 (0,96) mmol/L
HDL cholestérol	-0,02 (0,20) mmol/L	0,03 (0,19) mmol/L
LDL cholestérol	0,22 (0,90) mmol/L	-0,22 (0,80) mmol/L
Triglycérides	-0,22 (1,27) mmol/L	-0,08 (1,74) mmol/L
Hémoglobine	0,6 (9,6) g/L	0,3 (9,5) g/L
Hématocrite	0,00 (0,03)	0,00 (0,03)
Volume globulaire moyen	-0,8 (2,6)	0,3 (3,5)
Leucocytémie	0,0 (1,5) milliard/L	0,0 (1,1) milliard/L
Thrombocytémie	12 (33) milliards/L	-4 (46) milliards/L
Bicarbonatémie	-0,7 (3,2) mmol/L	-0,1 (2,7) mmol/L
Calcémie	0,01 (0,10)	-0,01 (0,11)
Phosphatémie	0,01 (0,18)	0,02 (0,16)
Créatininémie	1,5 (11,3) µmol/L	-1,1 (9,6) µmol/L
Uricémie	2 (68) µmol/L	-11 (56) µmol/L
Albuminémie	-0,2 (3,1) g/L	0,3 (3,1) g/L
Protéinémie totale	0,2 (4,5) g/L	-0,5 (4,5) g/L
Temps de prothrombine	-0,1 (2,4) s	0,0 (2,2) s

INR	-0,03 (0,07)	0,00 (0,08)
Glycémie	0,4 (2,1) mmol/L	0,2 (2,3) mmol/L
Insulinémie	29 (159) pmol/L	10 (111) pmol/L
Score d'HOMA-IR	15 (50)	4 (29)

Le tableau 10 sert à visualiser l'efficacité sur l'inflammation hépatique (diminution double des transaminases pour groupe OCA) et une éventuelle toxicité hématologique ou rénale de l'OCA sur le long terme. Les variations les plus notables sont celles des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, GGT) car les diminutions sont doublées par rapport au groupe placebo.

Une étude japonaise dénommée DSP-1747, randomisée et en double aveugle, est publiée en décembre 2015. Elle inclut des branches de 50 patients sous placebo, OCA 10, 20 ou 40 mg pendant 72 semaines. Cette étude financée par Sumitomo Dainippon Pharma a démontré les résultats suivants :

*Tableau XI : Diminution du score NAS selon les groupes de patients et leurs états pathologiques*

Groupes	Placebo (N=50)	10 mg/jour (N=50)	20 mg/jour (N=50)	40 mg/jour (N=50)
Pas de NASH selon classification Matteoni	0 (0%)	1 (2%)	3 (6%)	3 (6%)
Résolution de la ballonisation hépatique avec inflammation résiduelle	2 (4%)	2 (4%)	4 (8%)	7 (14%)
Résolution de la ballonisation hépatique sans inflammation	3 (6%)	4 (8%)	7 (14%)	9 (18%)

Le tableau 11 montre une diminution du score de NAS assez médiocre, seul le groupe traité sous OCA 40 mg montre des résultats dénotant une efficacité : de 6 à 18% des patients de ce groupe ont vu leur score NAS diminuer contre moins de 10% pour la majorité des patients des autres groupes.

Tableau XII : Amélioration de la fibrose dans chaque groupe de patients

Groupes	Placebo	10 mg/jour	20 mg/jour	40 mg/jour
Sans aggravation de la fibrose	31/50 (62%)	30/50 (60%)	29/50 (58%)	28/50 (56%)
Amélioration de la fibrose (au moins un stade)	12/50 (24%)	12/44 (27,3%)	15/49 (30,6%)	10/49 (20,4%)

Quant au tableau 12, il montre une régression de la fibrose chez moins de 30% des patients de tous les groupes mais elle n'empire pas dans 60% des cas, c'est ici l'OCA à 20 mg qui semble le plus efficace. A cause de ces résultats médiocres, une autre étude a été lancée en novembre 2015 par Intercept Pharmaceuticals.

L'étude dénommée CONTROL et financée par Intercept Pharmaceuticals vise à combiner l'OCA et l'atorvastatine pour connaître la meilleure combinaison OCA/atorvastatine chez les patients atteints de NASH. Cette étude de phase 2 dure 16 semaines. Elle se déroule dans 14 centres aux Etats-Unis sur 80 patients de 18 à 85 ans divisés en 4 groupes. Chaque groupe prend 5, 10 ou 25 mg d'acide obéticholique per os (ou le placebo) 1 fois/jour *per os* avec de l'atorvastatine augmenté de 10 mg 1 fois/mois (si toléré) *per os* jusqu'à 12 semaines. La grande majorité des patients étaient blancs et âgés de 50 à 60 ans, 60 % de ces patients étaient des femmes [6]. Son critère principal est d'évaluer l'efficacité de l'association OCA + statine sur les lipoprotéines LDL par rapport à une statine seule.

L'étude a révélé une certaine efficacité de l'OCA dans la diminution du cholestérol LDL mais le groupe avec l'atorvastatine seule (patient sous placebo) avaient de meilleurs résultats que les autres groupes : 336.22 nmol/L pour le groupe sous 25 mg d'OCA contre 439.84 nmol/L pour le groupe placebo. Les résultats étaient toutefois meilleurs dans le groupe sous 25 mg que les 2 autres (224.79 et 325.04 nmol/L pour les patients sous OCA 5 et 10 mg). Les effets indésirables sont peu fréquents : les plus graves (cholécystite, cancer du sein stade 4, angioedème et crise hypertensive) n'ont touché qu'un patient par groupe tandis que les plus bénins (fatigue, troubles digestifs, prurit, etc.) n'ont touché que 3 ou 4 patients. L'événement indésirable le plus fréquent était chez le groupe sous 25 mg d'OCA où 12 patients ont eu un prurit peu sévère.

La phase 3 est constituée de 2 études randomisées, multi centrées, en double aveugle et sous contrôle placebo. Elles s'intitulent REVERSE et REGENERATE mais ne seront terminées qu'à partir de 2021 pour REVERSE et 2022 pour REGENERATE.

REVERSE durera 12 mois et compte 900 patients avec une cirrhose compensée due à la NASH. Ils sont divisés en 3 groupes : le groupe sous placebo, le groupe sous 10 mg d'OCA pendant 12 mois et le groupe sous 10 mg d'OCA pendant 3 mois qui verra sa dose augmentée à 25 mg pendant les 9 mois restants de l'étude.

REGENERATE durera 18 mois et compte 2370 patients non cirrhotiques avec une fibrose hépatique due à la NASH. Ils sont divisés en 3 groupes : le groupe sous placebo, le groupe sous 10 mg d'OCA pendant 12 mois et le groupe sous 25 mg d'OCA. Cette étude est randomisée, en double aveugle et sous contrôle placebo. Des résultats intermédiaires positifs ont été obtenus et devraient permettre de réaliser un dossier d'AMM. Néanmoins, des effets indésirables ainsi que des cas de prurit sévère pourraient beaucoup l'utilisation de ce médicament.

## V Le cenicriviroc

Le cenicriviroc (ou CVC), financé par Tobira Therapeutics, est actuellement en phase 2b. Il était au départ étudié comme potentiel agent anti-VIH car il bloquait le récepteur CCR5, empêchant les autres macrophages de venir vers la cellule infectée par le VIH. Voici sa formule développée [76] :

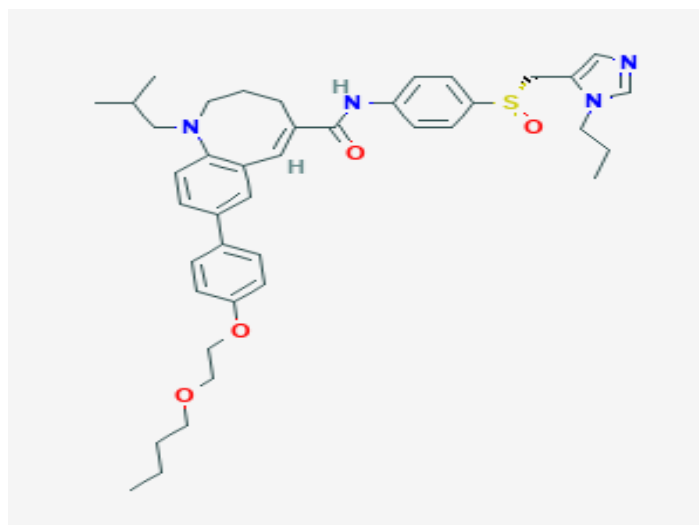


Figure 7: Structure de la molécule de cenicriviroc

### V.1 Récepteurs

Le CVC est un inhibiteur sélectif de CCR2 et CCR5 à des doses nanomolaires. Ces 2 récepteurs de chemokines reçoivent respectivement des signaux de CCL2 (dit MCP-1) à CCR2 et CCL2 et MIP-1 $\alpha$  (*macrophage inflammatory protein- 1 $\alpha$* , aussi appelé CCL5 ou RANTES) et MIP-1 $\beta$  à CCR5.

Le foie possède naturellement des cellules de Kupffer, des macrophages chargés de le protéger contre les nombreuses substances (aliments, médicaments, etc.) avec lesquelles il est en contact sans

toutefois causer une réaction inflammatoire excessive : elles participent ainsi à la tolérance du foie envers ces substances.

Lors d'une inflammation, ces macrophages vont produire des cytokines pro-inflammatoires dont CCL2 et CCL5. Ces cytokines vont se fixer sur les récepteurs CCR2 et CCR5 et ainsi recruter des cellules étoilées, des lymphocytes T et NK, des PNE et PNB. Ces cellules étoilées vont alors produire le collagène impliqué dans la fibrose hépatique et des cytokines profibrotiques comme TGF- $\beta$  et PGDF. Des monocytes pro-inflammatoires comme le Ly-6Chi trouvés chez la souris vont aussi s'accumuler dans le foie.

L'inhibition des récepteurs CCR2 et CCR5 inhibe ainsi l'infiltration de toutes ces cellules immunitaires dans le foie responsables de la sur-inflammation et à terme de la fibrose hépatique.

Le but du cenicriviroc n'est donc pas de faire régresser la stéatose hépatique ni même d'améliorer le syndrome métabolique mais bien d'éviter que la fibrose ne se forme ou progresse : le patient resterait ainsi au stade de NAFLD, moins grave.

## **V.2 Essais cliniques**

La phase 2b dénommée CENTAUR est randomisée et en double aveugle depuis septembre 2014, elle se fait dans 81 centres pendant 2 ans. Elle porte sur l'efficacité et la sécurité du CVC sur 289 patients obèses, diabétiques (type 2) et/ou avec score NAS > ou égal à 4 répartis en 3 groupes. Le groupe concerné prendra soit 150 mg de cenicriviroc pendant 2 ans, soit du placebo pendant 2 ans, soit du placebo pendant 1 an puis 150 mg de cenicriviroc pendant 1 an [99,100].

En cours de route, certains patients ont arrêté l'étude, ce qui fait qu'au final, il ne reste que 242 patients à la fin de l'étude : 121 patients étaient sous cenicriviroc pendant ces 2 ans, 60 autres étaient uniquement sous placebo pendant 2 ans et les 61 derniers ont été sous placebo pendant 1 an puis sous cenicriviroc l'année suivante. Les critères principaux sont l'efficacité du cenicriviroc par rapport au placebo et son innocuité.

A la fin de l'étude, une amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH ou une amélioration du score NAS ont été observés chez 24 % des patients du groupe 3 contre 17 % des patients du groupe 2 alors que leurs résultats à la fin de la première année étaient peu significatifs chez ces 2 groupes sous placebo. Une amélioration du score NAS ou de la fibrose ont également été observés chez 39 % des patients du groupe 1 contre 29 % des patients du groupe 2.

Quant aux effets indésirables, ceux-ci sont plutôt minimes : parmi les patients sous CVC, 2.8 % ont été fatigués et 2.1 % ont eu une diarrhée et parmi les patients sous placebo, 3.5 % ont eu quelques céphalées. Si l'innocuité du cenicriviroc a bien été établie, son efficacité, bien que réelle, est néanmoins assez minime.

L'étude de phase 3 dénommée AURORA concerne 2000 patients et durera 5 ans. Elle est randomisée et en double aveugle, les résultats ne sont pas encore parus.

## VI L'aramchol

L'aramchol est un médicament en essai clinique par le laboratoire Galmed, il est actuellement en phase 2b. Il fait partie de la famille conjuguée d'acide biliaire-acide gras (FABAC en anglais) et inhibe l'enzyme stéaroyl-CoA désaturase. Voici sa formule développée [75] :

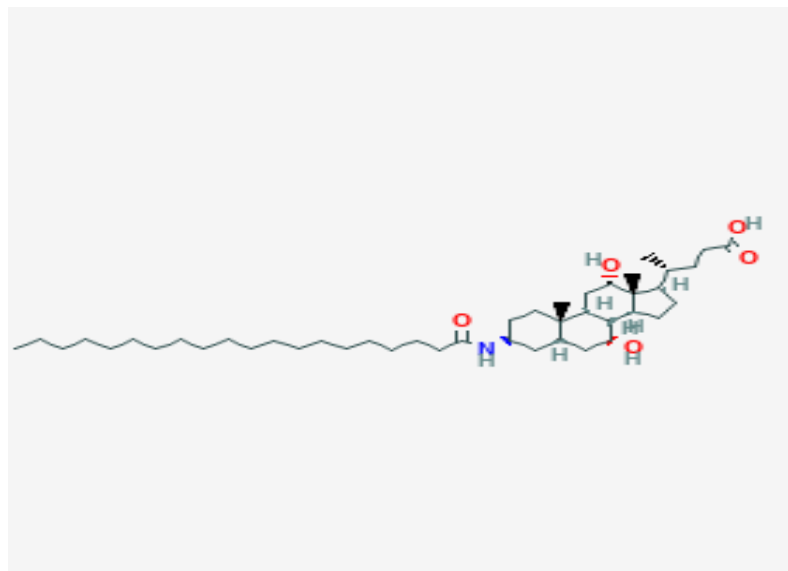


Figure 8 : Structure de la molécule d'aramchol

### VI.1 Récepteurs

L'enzyme stéaroyl-CoA désaturase (SCD) est une  $\delta$ -9 désaturase qui coupe les acides gras de 12 à 19 carbones saturés en acides gras mono-insaturés (AGMI) qui permettront notamment de fabriquer des phospholipides, des triglycérides et des esters de cholestérol. Elle est essentiellement présente dans le foie et est induite par le glucose, le fructose et les acides gras post-prandiaux ainsi que l'insuline. Il en existe plusieurs isoformes (SCD1, SCD2 et SCD3), nous n'allons présenter que SCD1 qui est la forme la plus fréquente.

Elle conduit à l'accumulation de triglycérides dans le foie. L'activité de la SCD est augmentée en cas de syndrome métabolique. L'administration de fortes doses d'aramchol, inhibiteur de l'enzyme



SCD, permet de limiter l'accumulation de triglycérides hépatiques.

La protéine SCD n'agit pas que sur le métabolisme lipidique, elle agit également sur l'insulino-résistance.

## **VI.2 Essais cliniques**

Il n'y a pas eu de phase 1 à proprement parler dans l'étude clinique. Les études pharmacocinétiques ont eu lieu à la phase 2a, une étude de sécurité et de tolérance du médicament qui n'ont été faite que sur des souris et des hamsters.

On a constaté une nette diminution de l'activité SCD sous aramchol, davantage encore que chez les inhibiteurs naturels, ce qui prouve son efficacité par rapport à eux. L'aramchol fait également diminuer les lésions athéroscléreuses de 15 % et ne les fait que peu augmenter (+8.6% chez vieux sujets sous diète grasse). L'augmentation dans le dernier groupe peut être due à l'augmentation des triglycérides mais cette augmentation n'est pas très forte et permet de conclure à l'innocuité suffisante de l'aramchol.

Toutes ces études ont mis en évidence une protection contre l'obésité mais aussi contre l'hypertriglycéridémie et l'insulino-résistance chez les sujets déficitaires en SCD1 car les lipides étaient davantage oxydés chez eux, notamment au niveau hépatique.

Cette oxydation accrue est causée par les mitochondries : la carnitine palmitoyl transférase 1 (CPT1), qui est une enzyme de transport des acides gras vers les mitochondries, voit son activité ré-augmenter grâce à l'inhibition de SCD1 et facilite ainsi la  $\beta$ -oxydation mitochondriale, déficitaire en cas de stéatose hépatique.

La phase 2a est une étude randomisée et en double aveugle de novembre 2010 à janvier 2012. Elle a été réalisée sur 60 patients atteints de NAFLD ou de NASH sans autre pathologie avérée et divisés en 3 groupes : le groupe 1 reçoit 300 mg d'aramchol/jour, le groupe 2 en reçoit 100 mg et le groupe 3 reçoit le placebo. Les patients prenaient le traitement per os au petit-déjeuner [40].

Le critère principal était de déceler les modifications de triglycérides hépatiques entre le début et la fin de l'étude dans chaque groupe. Les critères secondaires concernaient les différences entre les niveaux d'enzymes hépatiques et d'adiponectine.

Après 12 semaines d'étude, les triglycérides ont augmenté (6,39%) chez les patients du groupe placebo mais ont diminué de 2,89% dans le groupe sous aramchol 100 mg et de 12,57% dans le

groupe sous aramchol 300 mg.

L'effet dose-dépendant entre les groupes sous aramchol 300 et 100 mg est également observable avec bien moins de stagnations et de plus fortes diminutions des triglycérides. On peut donc en déduire que cette étude est concluante.

La phase 2b est en cours et regroupe 240 patients non cirrhotiques répartis en 3 groupes : 101 patients sous aramchol 400 mg, 98 sous aramchol 600 mg et 48 sous placebo. L'étude dure 1 an et les patients sont en surpoids ou obèses avec un diabète de type 2 et un score de NAS  $\geq 4$ . [86].

Le critère principal était, comme pour la phase 2a, de déceler des modifications des triglycérides hépatiques par rapport au début de l'étude. A la fin de l'étude, une réduction relative  $\geq 30$  % par rapport aux valeurs de départ a été constatée chez 14.6 % des patients sous placebo, 25.6 % des patients sous aramchol 400 mg et 30.1 % des patients sous aramchol 600 mg.

Les critères secondaires étaient la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose (respectivement de 5 %, 7.5 % et 16.7 % des patients pour les groupes sous placebo, aramchol 400 et aramchol 600 mg) et l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la NASH (17.5 %, 21.3 % et 29.5 % des patients pour les groupes sous placebo, aramchol 400 et aramchol 600 mg). L'étude est donc concluante et la phase 3 va pouvoir commencer.

La phase 3 nommée ARMOR commence en 2019, elle est randomisée, en double aveugle et sous contrôle placebo.

## **VII Resmetirom ou MGL-3196**

Le resmetirom, anciennement appelé MGL-3196, est un médicament en essai clinique utilisé contre la NASH, il est actuellement en phase 3. Il appartient au laboratoire Madrigal Pharmaceuticals.

Voici sa formule développée [79] :

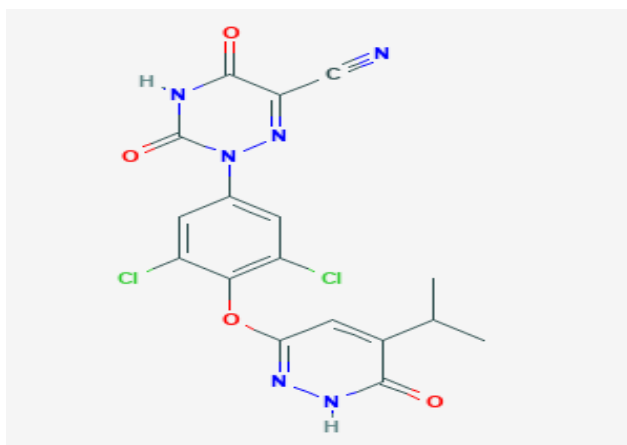


Figure 9: Structure de la molécule de resmetirom

## VII.1 Récepteurs

C'est un agoniste des récepteurs THR- $\beta$  hépatiques faisant partie des récepteurs thyroïdiens. Ils diffèrent des récepteurs THR- $\alpha$  dont l'activité est extra-hépatique (cœur, poumon, cerveau). Le resmetirom ne cause donc pas de thyrotoxicose et agit essentiellement au niveau hépatique (d'autres récepteurs THR- $\beta$  existent (dans les reins et la glande pituitaire par exemple) mais ils agissent alors en synergie avec les récepteurs THR- $\alpha$ ).

Des études faites sur des souris et des lapins ont montré que le resmetirom diminue le cholestérol non HDL et les triglycérides hépatiques sans modifier les taux de TSH, la taille du cœur ou la densité minérale osseuse. Les tests faits sur les humains vont dans ce sens et ne révèlent aucun effet indésirable extra-hépatique ni d'élévation d'enzymes hépatiques.

## VII.2 Essais cliniques

La phase 1 était composée de 2 études : une étude en unidose et une étude en multidoses randomisées, en double aveugle et sous contrôle placebo. L'étude en unidose regroupait 72 patients pendant 7 jours, aucun sujet n'a eu de problème [56]. L'étude multidoses regroupait 48 participants pendant 14 jours qui recevaient le placebo ou une dose (5, 20, 50, 80, 100 ou 200 mg) de resmetirom. Les doses étaient là aussi bien tolérées et on observait chez les patients recevant au moins 50 mg de resmetirom des diminutions de 30 % de LDL-cholestérol, 28 % de cholestérol non-HDL, 24 % d'apolipoprotéine B et jusqu'à 60 % de triglycérides [55].

La phase 2 incluait 125 patients sur 18 sites, cette étude était randomisée et en double aveugle. Elle a commencé en octobre 2016 et a duré 36 semaines. Les patients avaient un score de NAS  $\geq 4$  avec une fibrose de stade 1 à 3 et ils recevaient une fois par jour soit du placebo, soit 80 mg de

resmetirom par voie orale pendant toute l'étude, soit 80 mg de resmetirom pendant les 4 premières semaines puis 100 mg pendant le reste de l'étude. Ils sont blancs (92 % des patients), obèses (IMC moyen à 35) et 35 % d'entre eux sont diabétiques [62].

Le critère principal était une réduction décelable de la stéatose hépatique au bout de 12 puis de 36 semaines par IRM. Au bout de 12 semaines, l'effet est déjà décelable avec une diminution de 36 % chez les sujets sous 80 mg et de 42 % chez les sujets sous 100 mg alors que le placebo n'a permis qu'une diminution de 10 % de la stéatose. A la fin de l'étude, ces résultats ont peu varié sauf pour les patients sous forte dose de resmetirom où il y'a une diminution de 49 % de la stéatose hépatique.

Les critères secondaires étaient plus courants et se basent sur la biopsie : diminution d'au moins 2 points du score de NAS ainsi que des lipides, enzymes hépatiques et marqueurs de fibrose. Les GGT diminuent de 10 % à la fin de l'étude pour les sujets traités tandis qu'ils augmentent de 10 % dans le groupe placebo, les ASAT changent peu (30 UI/L pour le placebo et 40 UI/L pour les sujets traités) tandis que les ALAT sont davantage impactés (70 UI/L pour le placebo et 40 UI/L pour les sujets traités). La réduction d'au moins 2 points de NAS concerne 32 % des patients sous placebo, 51 % des patients traités et 65 % des patients sous resmetirom 80 mg.

Il y'a également eu un essai clinique de phase 2 sur l'hypercholestérolémie familiale sur 116 patients sous statine et qui recevaient soit du placebo, soit du resmetirom où il fallait tester l'efficacité du resmetirom et son innocuité. Une diminution de 21 % de cholestérol LDL a été observé chez le groupe sous resmetirom tandis qu'elle n'était que de 18.8 % pour les groupes sous placebo (les patients étaient tous sous statine). Moins de 7 % des patients n'ont pas terminé l'étude à cause d'effets indésirables bénins répartis entre tous les groupes [68].

La phase 3, nommée MAESTRO-NASH, a commencé il y'a peu de temps. Elle est randomisée, en double aveugle, multi centrée et compte 2000 participants soit sous placebo, soit sous resmetirom 80 mg, soit sous resmetirom 100 mg. Elle durera 1 an et ses résultats seront publiés en 2021.

## **VIII Belapectine ou GR-MD-02**

La belapectine est un médicament en essai clinique appartenant au laboratoire Galectin Therapeutics, il est actuellement en phase 3. Il est étudié dans le but de traiter la fibrose et la cirrhose hépatique ainsi que le cancer du poumon (auquel on ne s'intéressera pas ici). Contrairement à d'autres médicaments que nous avons étudié, il s'administre par perfusion IV.

## **VIII.1 Récepteurs**

C'est un inhibiteur de la galectine-3. Les galectines sont des glycoprotéines qui se lient aux  $\beta$ -galactosides, elles ont des rôles pro ou anti-inflammatoires selon les tissus où elles s'expriment et influent également sur la multiplication cellulaire. Ces protéines peuvent se trouver dans la membrane, le cytoplasme ou le noyau cellulaires, ils peuvent aussi se trouver dans la circulation sanguine. Elles auraient également un rôle dans le recrutement leucocytaire (des galectines 3 ont en effet été repérées sur les exosomes de cellules dendritiques) et favoriseraient la nécrose puis la fibrose hépatique, la belapeptine est étudiée pour arrêter ces phénomènes [112].

Lorsque les souris privées de galectine-3 étaient obèses, les lésions et la fibrose hépatique étaient plus faibles avec des monocytes pro-inflammatoires moins nombreux que chez les souris normales obèses. Les résultats sont toutefois contrastés car une stéatose apparaît dès 6 mois chez les souris privées de galectine-3 : la galectine-3 peut en effet participer à la détoxification des produits finaux de glycation et a un rôle protecteur vis-à-vis du diabète et de l'athérosclérose [72].

## **VIII.2 Essais cliniques**

La phase 1 regroupait 30 patients atteints de NAFLD ou de NASH avec une fibrose avancée. Ils recevaient 2, 4 ou 8 mg/kg de belapeptine selon le groupe, ils ont reçu 4 doses au total pendant 1 semaine. Le médicament a été bien toléré chez tous les sujets et ceux qui étaient à la plus forte dose (8 mg/kg) ont vu leur FibroTest® et leur FibroScan® s'améliorer [60].

La phase 2a, baptisée NASH-FX, concernait 30 patients âgés de 58 ans en moyenne avec une fibrose de stade 3, l'étude a duré 4 mois. Les patients recevaient soit du placebo, soit 8 mg/kg de belapeptine toutes les 2 semaines. Le LMS (LiverMultiScan) est une sorte d'IRM permettant de quantifier l'inflammation et la fibrose hépatique, le critère principal était d'observer les variations de ces paramètres. Aucune différence significative n'a été décelée entre les deux groupes [63].

La phase 2b, baptisée NASH-CX, concernait 162 patients atteints de NASH fibrotique répartis en 3 groupes recevant du placebo, 2 mg/kg ou 8 mg/kg de belapeptine toutes les 2 semaines pendant 1 an. Ces patients avaient une NASH cirrhotique et une hypertension portale (c'est-à-dire une pression  $\geq 6$  mm Hg), étaient obèses (IMC à 34) et âgés d'environ 59 ans avec 62 % de diabétiques.

Le critère principal était une diminution de l'hypertension portale (pression sanguine dans la veine porte), que la tension portale soit très haute ( $\geq 10$  mm Hg) ou non (entre 6 et 10 mm Hg) au début de l'étude. Une légère diminution a en effet été observée chez les groupes traités de l'ordre de 2 % peu importe la dose de substance active et la tension portale de base tandis que cette même tension portale augmentait de 8 % chez le groupe placebo (elle pouvait augmenter jusqu'à 26 % chez les patients  $< 10$  mm Hg au début de l'étude).

Les critères secondaires concernaient l'état du foie mesurés par biopsie et FibroScan® et quelques complications (varices œsophagiennes, transplantation, décès). Un seul patient de l'étude est mort et certains patients (39 au total, 16 d'entre eux étaient sous haute dose) ont eu une attaque ischémique transitoire (AIT) ou une hyponatrémie. La belapectine n'a pas entraîné l'apparition de varices œsophagiennes car il y'a peu de différences entre les 3 groupes. La ballonnisation hépatocytaire a légèrement diminué (0.1 unité) chez les patients ayant 2 mg/kg de belapectine et a moins augmenté chez le groupe traité à 8 mg/kg (0.1 unité) que chez le groupe placebo (0.2 unité) [58].

La phase 3 NASH-RX a débuté en 2019 et ses résultats ne sont pas encore publiés.

## IX Firsocostat ou NDI-01976

Gilead Sciences a proposé plusieurs médicaments antifibrotiques : le simtuzumab, Px104, GS4997 et NDI-010976 renommé maintenant firsocostat. Le simtuzumab a été son principal candidat mais ce programme a été arrêté en novembre 2016. Px104 et GS4997 ont également été des échecs. Le firsocostat sera donc le seul médicament étudié ici. Voici sa formule développée [83] :

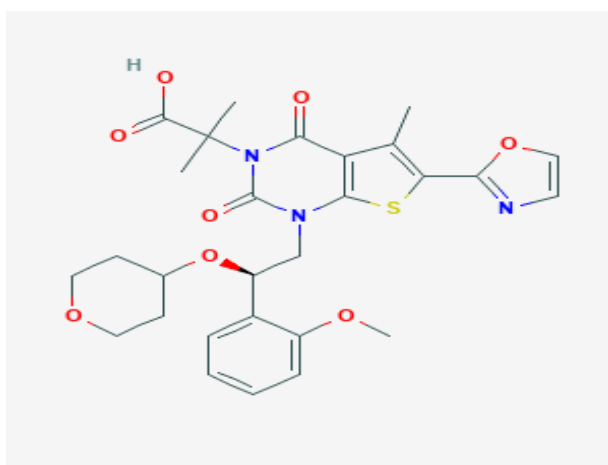


Figure 10: Structure de la molécule de firsocostat

## **IX.1 Récepteurs**

C'est un inhibiteur d'acétyl CoA carboxylase. L'acétyl-CoA carboxylase existe sous 2 formes : ACC1 présente dans le foie, le tissu adipeux et les glandes mammaires et ACC2 présente dans le cœur et les muscles squelettiques.

ACC1 a 3 isoformes (PI, PII et PIII) et ACC2 en a 2 (PI et PII), ce sont les isoformes PI et PII qui s'expriment le plus au niveau hépatique. ACC1 est dans le cytoplasme et ACC2 près de la paroi externe des mitochondries.

ACC1 transforme l'acétyl-CoA en malonyl-CoA grâce à l'action de la biotine carboxylase et la carboxyltransférase. Elle est activée par l'insuline tandis que le glucagon et l'AMPK la désactivent. Le malonyl-CoA déclenche la synthèse d'acides gras à longue chaîne et l'inhibition de CPT1 qui grâce à ACC2, va inhiber la  $\beta$ -oxydation des acides gras mitochondriaux. L'insuline a un effet anabolique dans la synthèse lipidique en stimulant les activités transcriptionnelles des récepteurs ACC1 et ACC2. Le firsocostat a donc pour effet de diminuer cette synthèse [99], améliore la sensibilité à l'insuline et réduit la stéatose hépatique.

## **IX.2 Essais cliniques**

La phase 2a s'est terminée en octobre 2017. Cette étude randomisée, sous contrôle placebo et en double aveugle s'est effectuée sur 126 patients répartis en 3 groupes : le premier groupe prenait du placebo, le deuxième 5 mg de firsocostat et le troisième 20 mg de firsocostat. Elle visait à évaluer l'efficacité et l'innocuité de firsocostat. Les deux derniers groupes comptent 49 et 51 patients tandis que le premier (groupe placebo) n'en compte que 26. La substance active et le placebo ont été administrés par voie orale une fois par jour pendant 12 semaines.

Tous les sujets ont une NASH et/ou une fibrose de stade F1 à F3 démontrée par biopsie, IRM ou élastographie par résonance magnétique (ERM). TIMP-1 est un marqueur sérique de fibrose hépatique et PIII-NP est un marqueur sérique de fibrogenèse. Les résultats sont présentés dans le tableau 13 :

*Tableau XIII : Evolution de la fibrose des patients à la fin de l'étude (GS0976 = firsocostat)*

Semaine 12 (fin d'étude)	GS0976 20 mg	GS0976 5 mg	Placebo
--------------------------	--------------	-------------	---------

IRM (%)	-28,9	-13	-8,4
> 30% de réduction par IRM en %	48 % (22/46)	23 % (11/47)	15 % (4/26)
Imagerie ERM (%)	-5,5	-9,6	-12,5
Fibroscan du foie (%)	-11,1	-8,4	-3,1
ALAT (%)	-20,5	-9,8	-6,7
TIMP-1 (%)	-7,9	-2,9	-1,5
PIII-NP (%)	-13,9	-7	-0,5

Les valeurs en pourcentage de l'imagerie indiquent la perte de fibrose et de triglycérides hépatiques. L'IRM et le fibroscan montrent une nette amélioration de la NASH et de la fibrose pour les patients sous firsocostat par rapport au groupe placebo (respectivement 8,4 et 3,1 % pour le groupe placebo contre 13 et 9,6% pour les patients sous firsocostat 5 mg), l'effet est également dose-dépendant (valeurs doublées pour l'IRM). L'imagerie ERM affirmerait plutôt le contraire (5,5% pour 20 mg de PA contre 12,5% pour le placebo). Pour trancher sur la question, des dosages des ALAT, de TIMP-1 et de PIII-NP ont été faits. Une légère diminution est observable pour le placebo (6,7, 1,5 et 0,5% pour le placebo contre 9,8, 2,9 et 7% pour 5 mg de PA), l'effet est également dose-dépendant car les valeurs doublent pour le firsocostat à 20 mg par rapport au dosage à 5 mg. Pour TIMP-1 et PIII-NP, la diminution est très peu perceptible sous placebo (1.5 % et 0.5 % respectivement) et bien plus nette chez les sujets traités (2.9 % et 7 % pour le groupe à 5 mg, 7.9 % et 13.9 % pour le groupe à 20 mg).

On peut donc en déduire que le firsocostat a une action anti-inflammatoire (action sur les ALAT) et anti-fibrotique (action sur TIMP-1 ET PIII-NP) sur le foie et que cette efficacité est dose-dépendante. Il aurait été toutefois pertinent de doser aussi les autres hormones hépatiques inflammatoires (ASAT, GGT).



# X Emricasan

Cette molécule de Pfizer a été achetée par Conatus Pharmaceuticals et entre actuellement en phase 2b. Voici sa formule développée [78] :

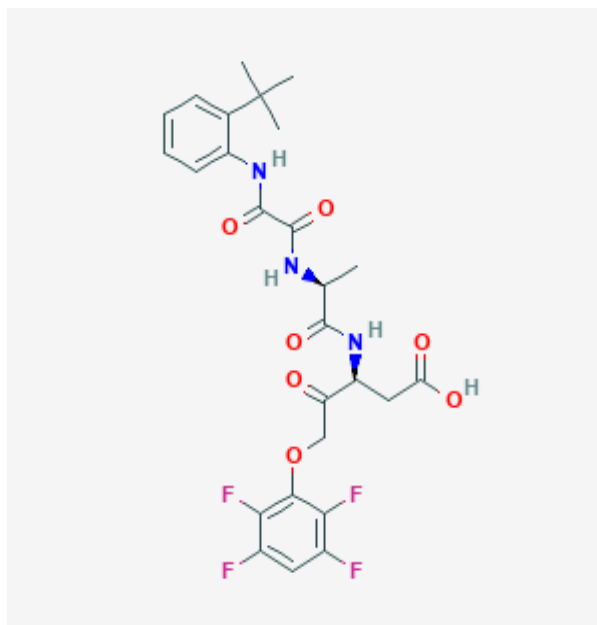


Figure 11 : Structure de la molécule d'emricasan

## X.1 Récepteurs

L'emricasan est un inhibiteur de la protéine pan-caspase. Cette protéase est de la famille de l'interleukin-1 convertant enzyme (ICE). Il existe trois sous-familles : la caspase 1 (ICE), la caspase 2 (ICH1) et la caspase 3 (CPP32) ; elles présentent une aspartate en P1 qui va permettre d'activer la protéase (par auto-activation ou clivage) et déclencher son activité apoptotique. Les caspases peuvent être activées soit par contact avec des récepteurs membranaires, soit par des protéines relarguées par des mitochondries endommagées [110].

Ces protéines pro-apoptotiques (notamment la caspase 1) auraient un rôle dans la maturation de l'interleukine 1 bêta lors des processus inflammatoires. Cette cytokine pro-inflammatoire favorise le recrutement de divers leucocytes (PNN, lymphocytes B et T) ainsi que la sécrétion d'autres cytokines comme IL-6 impliquées dans l'apoptose et la nécrose au niveau hépatique. C'est ce mécanisme, inhibé grâce à l'emricasan, qui nous intéresse ici : l'emricasan ne sera donc intéressant qu'à l'apparition d'une inflammation hépatique ou d'une fibrose [113].

L'étude TUNEL a été faite sur 60 souris divisées en 4 groupes et nourries en diète maigre ou

grasse pendant 20 semaines. Les groupes 1 et 3 étaient nourris normalement (diète maigre), les groupes 2 et 4 en diète grasse avec du sucrose 50 g/l ; les groupes 3 et 4 recevaient de l'emricasan à 0,3 mg/kg per os, les autres recevaient le placebo. Les souris nourries sous diète grasse avaient une augmentation des activités des caspases 3 et 8 et une plus forte apoptose hépatocytaire mais les souris du groupe 4 avaient une apoptose hépatocytaire amoindrie par rapport à celles du groupe 2 [98].

Tableau XIV : Le score de NAS et ses composantes par groupe de souris

Score/Groupe	Groupes 1 et 3 (diète maigre)	Groupe 2 (diète grasse)	Groupe 4 (diète grasse + emricasan)
Stéatose	0,2 +/- 0,1	2,7 +/- 0,1	2,4 +/- 0,1
Inflammation	0,3 +/- 0,1	2,2 +/- 0,2	0,6 +/- 0,2
Ballonnement	0	1,2 +/- 0,2	0,2 +/- 0,1
NAS	0,5 +/- 0,1	6,1 +/- 0,3	3,2 +/- 0,4

On peut voir que l'inflammation, le ballonnement et le score de NAS sont réduits de moitié dans le groupe 4 traité que dans le groupe 2 sous placebo. Même pour la stéatose, qui semble peu modifiée, on observe quand même une légère diminution de 0,3 unités dans le groupe traité. On peut donc en déduire que s'il ne vaut pas un régime diététique, l'emricasan peut réduire les symptômes de la NASH chez la souris.

Tableau XV : Composantes du syndrome métabolique pour chaque groupe de souris

	Groupes 1 et 3 (diète maigre)	Groupe 2 (diète grasse)	Groupe 4 (diète grasse + emricasan)
Poids final (g)	31 +/- 1	43 +/- 2	42 +/- 2
Glucose (mg/dl)	208 +/- 16	302 +/- 30	281 +/- 23
Insuline (mUI/ml)	17 +/- 3	37 +/- 4	35 +/- 5
HOMA-IR	8 +/- 3	28 +/- 10	24 +/- 8
Cholestérol sérique (mg/dl)	68 +/- 10	183 +/- 25	141 +/- 7
Triglycérides hépatiques (mg/g)	50 +/- 5	89 +/- 11	96 +/- 11
Cholestérol hépatique (mg/g)	5 +/- 2	12 +/- 2	9 +/- 2

Les souris sous diète grasse ont grossi et sont sujettes à plus de troubles (hypercholestérolémie, hyperglycémie et hyperinsulinémie due à une moins bonne insulino-résistance, hausse des taux de cholestérol et de triglycérides hépatiques) où toutes les valeurs sont doublées sauf la glycémie. On observe toutefois des différences entre les groupes 2 et 4 : l'insulino-résistance est un peu meilleure avec une glycémie et une insulino-résistance qui sont amoindries par rapport au groupe 2,

l'hypercholestérolémie est amoindrie et les valeurs de triglycérides et de cholestérol hépatiques sont moins élevées. On peut donc en déduire que s'il ne vaut pas un régime diététique, l'emricasan peut limiter certains troubles du syndrome métabolique chez la souris.

## **X.2 Essais cliniques**

La phase 2a a commencé en mars 2014, c'est une étude sous contrôle placebo, randomisée et en double aveugle sur 38 patients atteints de NAFLD aux ALAT élevées. Les patients recevaient alors du placebo ou 25 mg d'emricasan deux fois par jour par voie orale pendant 28 jours. Les patients sous statines, fibrates, sulfonylurée et/ou metformine devaient avoir des doses stables depuis 3 mois pour entrer dans l'étude. Les données biologiques ont été mesurées les jours 1, 7, 28 et 56 (en suivi). La réduction médiane des ALAT est, par rapport au groupe placebo, de 38,65 vs 8,65 UI/L le 7ème jour et de 25,80 vs 9,40 UI/L le 28ème jour. Quant à celle des ASAT, elle est de 6,7 vs 5,2 UI/L pour le groupe placebo. La diminution des ALAT est plus marquée (trois fois moins d'ALAT chez le groupe traité que chez le groupe placebo) que celle des ASAT (1 seul UI/L de différence), l'action hépatoprotectrice de l'emricasan n'est pas pleinement déterminée.

La phase 2b va se faire en plusieurs études : ENCORE-NF sur 330 patients atteints de NASH fibrotique mais sans cirrhose, ENCORE-PH sur 240 patients atteints de NASH cirrhotique (compensée ou non) et d'hypertension portale sévère ( $\geq 12$  mmHg) et ENCORE-LF sur 210 patients atteints de NASH cirrhotique décompensée.

L'étude ENCORE-NF est une étude randomisée, multicentree, en double aveugle et sous contrôle placebo. Les patients reçoivent 2 fois par jour soit du placebo, soit 5 ou 50 mg d'emricasan par voie orale pendant 72 semaines. Son critère principal est une amélioration du stade fibrose selon le score SAF  $\geq 1$  point sans aggravation de la NASH chez les patients traités mais ce critère n'a pas été atteint, l'emricasan était toutefois bien toléré par les patients de cette étude [104].

L'étude ENCORE-PH est aussi une étude randomisée, multicentree, en double aveugle et sous contrôle placebo. Les patients répartis en 4 groupes reçoivent 2 fois par jour soit du placebo, soit 5, 25 ou 50 mg d'emricasan par voie orale pendant 24 semaines. Son critère principal est d'observer un changement de la pression veineuse portale entre les patients traités et les patients sous placebo. Ce critère n'a pas été atteint car la différence entre les groupes était peu significative mais les patients sont autorisés à poursuivre le traitement pendant encore 24 semaines afin d'en vérifier l'innocuité et les effets cliniques à long terme [103].

L'étude ENCORE-LF se fait dans les mêmes conditions que les 2 autres études. Les patients reçoivent soit du placebo, soit 5 ou 25 mg d'emricasan par voie orale pendant 48 semaines. Son critère principal est la survie sans nouveaux éléments de décompensation ni progression  $\geq 4$  points au score MELD (Model for End-stage Liver Disease) pour les patients traités, les patients étudiés ici ayant un score MELD compris entre 15 et 20 [103].

Le score MELD permet d'évaluer la gravité d'une maladie chronique du foie : plus ce score est élevé, moins la survie à 3 mois est importante. Une greffe hépatique est nécessaire à un score  $\geq 15$  et la survie à 3 mois est de 50 % dès que le score atteint 30, le score peut atteindre un maximum de 40 [107].

L'objectif n'a pas été atteint car aucune différence significative n'a été décelée entre les groupes sous emricasan et le groupe sous placebo donc l'étude ENCORE-LF a été arrêté.

# XI Semaglutide

Ce peptide, développée par NovoNordisk, entre actuellement en phase 2a. Bien qu'une forme orale de cette molécule soit étudiée chez des patients diabétiques, les patients testés pour le traitement contre la NASH le reçoivent en injection SC. Cette molécule intervient principalement dans le traitement du diabète de type 2 mais pourrait être utilisée pour traiter la NASH. Voici sa formule développée [81] :

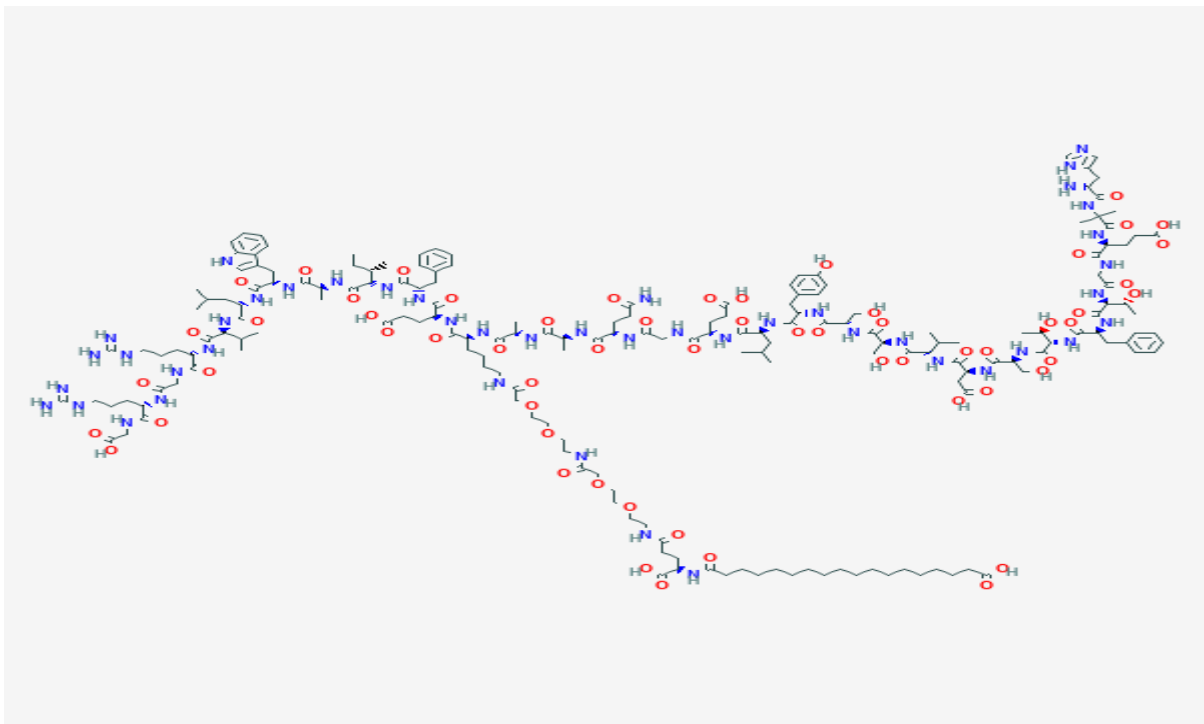


Figure 12 : Structure du semaglutide

## XI.1 Récepteurs

Le semaglutide est, tout comme le liraglutide (Victoza) et le dulaglutide (Trulicity) de la même famille, un agoniste du *Glucagon Like Peptide-1* (GLP-1).

Les récepteurs GLP-1 sont essentiellement localisés dans les cellules  $\beta$  pancréatiques et le système nerveux central. Les agonistes de GLP-1 augmentent la sécrétion d'insuline et la prolifération des cellules  $\beta$  pancréatiques tout en diminuant leur apoptose, améliorant ainsi l'insulinorésistance des patients. Ils induisent également l'autophagie, un mécanisme permettant de diminuer la stéatose hépatocytaire et donc également l'inflammation et la fibrose hépatique. Ils ont également un effet

coupe-faim, qui peut être très intéressant pour les patients en surpoids [109].

Cette famille de peptides est donc intéressante non seulement pour les diabétiques de type 2 pour qui la metformine ne suffit plus mais également pour les patients atteints de NAFLD voire de NASH (souvent atteints du syndrome métabolique) ayant développé des signes d'insulinorésistance.

## **XI.2 Essais cliniques**

Au départ, NovoNordisk voulait utiliser le liraglutide contre la NASH. L'étude de phase 2 en multicentre, randomisée, sous contrôle placebo et en double aveugle est sur 52 patients répartis en 2 groupes pendant 48 semaines :

*Tableau XVI : Effets bénéfiques et indésirables du liraglutide les plus fréquents chez les 2 groupes*

Effets bénéfiques/indésirables	Groupe traité	Groupe placebo
Résolution de la NASH	39%	9%
Amélioration de la stéatose	83%	45%
Amélioration de l'inflammation lobulaire	48%	55%
Amélioration de la fibrose	26%	14%
Progression de la fibrose	9%	36%
Diarrhées	38%	19%
Constipation	27%	0%
Perte d'appétit	31%	8%

Chez le groupe traité, la NASH s'est résolue chez 4 fois plus de patients que le groupe placebo et la fibrose a progressé chez 4 fois plus de patients sous placebo que de patients traités. Des effets indésirables sont bien plus apparus dans le groupe traité que dans le groupe placebo mais ils sont plutôt bénins (légers à modérés). Les résultats sont donc assez prometteurs.

Deux études ont toutefois prouvé que le semaglutide était plus efficace que le liraglutide face à l'obésité et au diabète de type 2, comorbidités qui affectent très souvent les patients ayant une NASH.

La première incluait 957 patients obèses (IMC > 30) mais non diabétiques de > 40 ans, elle était en double aveugle et sous contrôle placebo sur 1 an. Le critère principal était une perte de poids significative selon la dose qui allait de 0.05 mg à 0.4 mg/jour de semaglutide par rapport au placebo et comparativement à un groupe recevant 3 mg/jour de liraglutide. Les traitements étaient initiés à 0.05 mg de semaglutide/jour et 0.6 mg de liraglutide/jour puis augmentés petit à petit [108].

La perte de poids moyenne était de 6% (groupe à 0,05 mg), 8.6% (0,1 mg) et dépassait les 11%

pour les groupes à 0,2, 0,3 et 0,4 mg. Les patients sous placebo ne perdaient que 2.3% de leur poids et le groupe sous liraglutide en a perdu 7,8% L'objectif était donc atteint et l'effet dose-dépendant même à faibles doses, une faible dose (0,1 mg) surpassait même le liraglutide.

La seconde incluait 705 patients diabétiques de type 2 avec une HbA1c entre 7 et 10 % sur 26 semaines. Cette étude, plus conséquente, était en double aveugle et sous contrôle placebo aussi. Elle comportait 10 groupes : 4 sous semaglutide (doses de 0,05, 0,1, 0,2 ou 0,3 mg), 4 sous liraglutide (doses de 0,3, 0,6, 1,2 ou 1,8 mg), 1 groupe placebo et 1 groupe sous semaglutide dont la dose augmentait peu à peu. Le dernier groupe permet d'évaluer la tolérance aux effets indésirables des patients après un changement rapide de dosage [105]. Le critère principal était d'évaluer l'efficacité (via la diminution de l'hémoglobine glyquée) du semaglutide et son innocuité par rapport au placebo et au liraglutide.

L'hémoglobine glyquée est un paramètre permettant de visualiser la stabilité du diabète au cours des 3 derniers mois : elle doit se situer < 6,5 % chez un patient diabétique, une trop grande valeur indique des hyperglycémies répétées dans le temps et un traitement peu efficace.

*Tableau XVII : Diminution en moyenne de l'HbA1c à la fin de l'étude dans chaque groupe*

	HbA1c, %
Semaglutide 0,05 mg	-1,1
Semaglutide 0,1 mg	-1,4
Semaglutide 0,2 mg	-1,7
Semaglutide 0,3 mg	-1,9
Semaglutide dose croissante	-1,7
Liraglutide 0,3 mg	-0,5
Liraglutide 0,6 mg	-0,9
Liraglutide 1,2 mg	-0,8
Liraglutide 1,8 mg	-1,3

Placebo	-0,02
---------	-------

Le tableau 17 ci-dessus prouve l'efficacité supérieure du semaglutide face au liraglutide et surtout au placebo : même la dose de semaglutide (0.05 mg) est plus efficace qu'une dose à 1.2 mg de liraglutide sur le long terme.

*Tableau XVIII : Nombre de patients ayant ressenti des EI pendant l'étude*

	Nausées	Diarrhées	Vomissements	Constipation	Dyspepsie
Semaglutide 0,05 mg, n = 64	16	10	10	2	6
Semaglutide 0,1 mg, n = 63	20	13	13	4	7
Semaglutide 0,2 mg, n = 65	22	15	9	11	8
Semaglutide 0,3 mg, n = 63	22	29	8	7	6
Semaglutide dose croissante, n = 64	34	22	8	6	4
Liraglutide 0,3 mg, n = 64	7	5	1	0	2
Liraglutide 0,6 mg, n = 64	11	9	10	3	3
Liraglutide 1,2 mg, n = 64	11	8	1	2	1
Liraglutide 1,8 mg, n = 65	18	15	8	7	3
Placebo, n = 129	7	18	3	4	1



Le tableau 18 liste les EI les plus fréquents rencontrés par les patients tout au long de l'étude. Si le liraglutide avait prouvé son efficacité auparavant, il semble qu'il cause bien plus d'effets indésirables. A partir de 0,1 mg de semaglutide/jour, plus de 20 patients ont ressenti des nausées et plus de 10 ont ressenti des diarrhées, quelques-uns ont également eu des vomissements qui semblent un peu s'estomper quand les doses augmentent. Si ces effets indésirables sont bénins, ils risquent tout de même d'entamer l'observance des patients à leur traitement. Le liraglutide en cause bien moins : seuls les patients à la dose maximale ont ressenti autant d'effets indésirables que les patients sous semaglutide. Il faut toutefois nuancer car les patients traités ici n'ont pas de NASH présumée (ils ne sont que diabétiques) et que le semaglutide a une durée d'action de 1 semaine.

Ces études ont servi de phase 1 et expliquent en partie pourquoi Novonordisk a privilégié le semaglutide pour ses essais cliniques sur la NASH malgré les résultats prometteurs du liraglutide. Une autre étude, PIONEER 4, est en cours et vise à comparer également le liraglutide et le semaglutide avec du placebo chez des patients diabétiques de type 2. Ses résultats ne sont pas publiés.

La phase 2a est une étude multi centre, randomisée, sous contrôle placebo et en double aveugle. Elle se fera sur 288 patients divisés en 6 groupes : le premier reçoit 0,1 mg de semaglutide, le deuxième en reçoit 0,2 mg, le troisième en reçoit 0,4 mg et les 3 autres groupes sont sous placebo. Tous reçoivent une fois par jour une administration sous-cutanée de PA ou de placebo. Les résultats paraîtront en 2019 voire 2020. Son critère principal est la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose.

## **XII Conclusion**

Il a été démontré précédemment que la NASH progressait de plus en plus et touchera plus d'1 personne sur 4 en 2030. Nous n'avons étudié ici que les médicaments les plus avancés.

Heureusement, les essais cliniques développés précédemment sont en bonne voie puisque beaucoup de médicaments (elafibranor, acide obéticholique, cenicriviroc, aramchol) vont bientôt entrer en phase 3 et seront normalement commercialisés vers 2025.

Certains médicaments agissent directement sur le métabolisme hépatique en limitant la biosynthèse d'acides gras (OCA, aramchol et resmetirom) ou leur  $\beta$ -oxydation (elafibranor).

D'autres vont plutôt diminuer l'insulinorésistance qui joue un rôle clé dans la pathogenèse de la NAFLD (et par extension de la NASH) comme nous l'avons vu dans la sous-partie Pathogenèse. Le semaglutide agit essentiellement sur l'insuline et sera plutôt prescrit aux patients diabétiques tandis que le firsocostat agit à la fois sur le métabolisme lipidique et l'insulinorésistance.

Certains traitements comme l'emricasan, le cenicriviroc et la belapectine seront réservés aux patients chez qui la fibrose est déjà installée par exemple, ce mécanisme a déjà été vu aussi dans la sous-partie Pathogenèse.

Mais comme il a été dit dans la sous-partie Traitement, seuls certains patients pourront en profiter car les patients atteints de NASH d'origine auto-immune ou virale (hépatites) doivent d'abord recevoir un traitement pour la pathologie primaire, la NASH n'étant qu'une conséquence. De même, les patients atteints de syndrome métabolique doivent d'abord agir sur d'autres facteurs comme perdre du poids ou (ré)équilibrer leur diabète, tension artérielle et cholestérolémie avant tout.

Certains essais cliniques, en revanche, ont été abandonnés : le simtuzumab a été écarté de la liste des candidats médicaments, tout comme le selonsertib. Les études de phase 2b de l'emricasan sont également peu concluantes.

## **XIII Nota bene ou annexe**

Intérêt possible des oméga 3 et de la vitamine E

Il existe également 3 maladies génétiques entrainer une hypocholestérolémie : l'abetalipoprotéinémie (ABLP), l'hypobetalipoprotéinémie (HBLP) et la rétention de chylomicrons (RCM dite aussi maladie d'Anderson). Paradoxalement, les patients atteints d'hypocholestérolémie familiale ont des taux de transaminases 2 à 3 fois supérieurs à la normale et dans le cas des patients atteints d'HBLP, les analyses par IRM révèlent jusqu'à 5 fois plus de lipides intra-hépatocytaires. Toutefois, ces complications hépatiques sont probablement dues à une malabsorption des vitamines liposolubles, notamment les vitamines A et E connues pour leurs effets antioxydants [73].

La vitamine E, par son action antioxydante et son effet inhibiteur sur le TGF, pourrait en effet réduire le taux de transaminases et les lésions hépatiques. Une étude avait été réalisée en 2011 afin d'évaluer l'efficacité de la vitamine E (400 UI/jour) et de la pioglitazone (30 mg/jour). Il était apparu que les 2 groupes traités (10 patients/groupe) avaient un taux de transaminases, une stéatose hépatique

et une fibrose diminuée par rapport au groupe placebo après 6 mois de traitement. Toutefois, ces 2 groupes ont retrouvé leurs scores de NAS initiaux, ce qui suggère une efficacité seulement à long terme. De plus, l'association vitamine E-pioglitazone était beaucoup plus efficace que la vitamine E seule [18].

Chez l'homme (étude sur 42 sujets), 1g/jour d'oméga 3 pendant 12 mois aurait permis une diminution des taux de transaminases (marqueurs inflammatoires) et de la stéatose hépatique. Leur intérêt n'est pas certain sur tous les stades de la NASH, les AGPI (acides gras polyinsaturés) augmentant le stress oxydant hépatique par rapport aux AGS (acides gras saturés). Ils seraient davantage recommandés en préventif [18].

## XIV Bibliographie

- [1] Albano, E, E Mottaran, M Vidali, E Reale, S Saksena, G Occhino, A D Burt, et C P Day. « Immune response towards lipid peroxidation products as a predictor of progression of non-alcoholic fatty liver disease to advanced fibrosis ». *Gut* 54, n° 7 (juillet 2005) : 987-93. doi:10.1136/gut.2004.057968.
- [2] Bedossa, Pierre. « ASPECTS HISTOLOGIQUES et CELLULAIRES - 9h30-histopathologie-de-la-nash.pdf ». Hôpital Beaujon. Consulté le 8 février 2017. <http://www.afef.asso.fr/BIBLIOTHEQUE/docs/9h30-histopathologie-de-la-nash.pdf>.
- [3] « Le traitement de la NASH ». Clinique de la sauvegarde Lyon, 2016. [http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/ppt-2016/Hepatologie\\_NASH\\_SB\\_2016\\_def.pdf](http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/ppt-2016/Hepatologie_NASH_SB_2016_def.pdf).
- [4] Berg, Jeremy M., John L. Tymoczko, et Lubert Stryer. « Acetyl Coenzyme A Carboxylase Plays a Key Role in Controlling Fatty Acid Metabolism », 2002. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK22381/>.
- [5] Blanquart, C., J.C Fruchart, B. Staels, et C. Glineur. « PPAR  $\alpha$  (PEROXISOME PROLIFERATOR- ACTIVATED RECEPTOR ALPHA) UN RÉCEPTEUR NUCLÉAIRE IMPLIQUÉ DANS LA RÉGULATION DU MÉTABOLISME DES LIPIDES ET DES LIPOPROTÉINES AINSI QUE DANS LA RÉPONSE INFLAMMATOIRE ». Consulté le 8 février 2017. [http://www.sfnfdt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2004/2004\\_03.pdf](http://www.sfnfdt.org/sn/PDF/enephro/publications/actualites/2004/2004_03.pdf).
- [6] « Combination OCA and Statins for Monitoring of Lipids (CONTROL) - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». *Clinicaltrials.gov*, 9 novembre 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02633956?term=%22OCA%22+and+%22NASH%22&rank=1>.
- [7] « Elafibranor, médicament en développement contre la NASH ». *Genfit*. Consulté le 8 février 2017. <http://www.genfit.fr/pipeline/elafibranor-gft505/>.

- [8] Eslami, Layli, Shahin Merat, Reza Malekzadeh, Siavosh Nasser-Moghaddam, et Herminch Aramin. « Statins for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Non-Alcoholic Steatohepatitis ». In *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd, 2013. doi:10.1002/14651858.CD008623.pub2.
- [9] Eugène, Claude. « NASH Hépatite Stéatosique Non Alcoolique ». *angh.org*, 1 septembre 2001. <http://www.angh.org/nash/hepatite-steatosique-non-alcoolique.html>.
- [10] European Medicines Agency. « EudraCT Number 2013-002984-24 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register ». *EU Clinical Trials Register*, 23 juin 2016. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-002984-24/results>.
- [11] Ferguson, Jessica, Anne-Isabelle Dubé, et Catherine Ouellet. « Hépatotoxicité à la suite de l'utilisation à court terme d'amiodarone pour une personne âgée : un rapport de cas ». *The Can. J. Hosp. Pharm.* 66, n° 3 (2013): 190-93.
- [12] Friedman, Scott, Arun Sanyal, Zachary Goodman, Eric Lefebvre, Mildred Gottwald, Laurent Fischer, et Vlad Ratziu. « Efficacy and Safety Study of Cenicriviroc for the Treatment of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Adult Subjects with Liver Fibrosis: CENTAUR Phase 2b Study Design ». *Contemp. Clin. Trials* 47 (mars 2016): 356-65. doi:10.1016/j.cct.2016.02.012.
- [13] Fromenty, Bernard, et Dominique Pessayre. « Inhibition of Mitochondrial Beta-Oxidation as a Mechanism of Hepatotoxicity ». *Pharm Ther* 67, n° 1 (janvier 1995): 101-54. doi:10.1016/0163-7258(95)00012-6.
- [14] « GILEAD's POSSIBLE STRATEGIES IN NASH (updated nov 2016) | NASH BIOTECHS | [www.nashbiotechs.com](http://www.nashbiotechs.com) ». Consulté le 31 janvier 2017. <http://www.nashbiotechs.com/nash-biotech-analysis/point-of-view/gileads-possibles-strategie.html>.
- [15] Gottwald, Mildred. « Cenicriviroc and Pioglitazone Co-Administration Shows Favorable Pharmacokinetics and Safety in Healthy Subjects ». Consulté le 8 janvier 2017. [http://www.tobiratx.com/file.cfm/58/docs/TOB1519\\_AASLD\\_poster\\_Study\\_122\\_Final\\_26\\_Oct2015.pdf](http://www.tobiratx.com/file.cfm/58/docs/TOB1519_AASLD_poster_Study_122_Final_26_Oct2015.pdf).
- [16] HAYAKAWA, Ryoichi, Teruyuki HAYAKAWA, Kohsuke TAKEDA, et Hidenori ICHIJO. « Therapeutic targets in the ASK1-dependent stress signaling pathways ». *Proc. Jap. Acad. Series B, Physical and Biological Sciences* 88, n° 8 (11 octobre 2012): 434-53. doi:10.2183/pjab.88.434.
- [17] Jones, Jessica E. C., William P. Esler, Rushi Patel, Adhiraj Lanba, Nicholas B. Vera, Jeffrey A. Pfefferkorn, et Cecile Vernochet. « Inhibition of Acetyl-CoA Carboxylase 1 (ACC1) and 2 (ACC2) Reduces Proliferation and De Novo Lipogenesis of EGFRvIII Human Glioblastoma Cells ». *PLoS One* 12, n° 1 (2017): e0169566. doi:10.1371/journal.pone.0169566.
- [18] « La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement ». *FMC-HGE*, 20 mai 2011. <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/la-steato-hepatite-non-alcoolique-influence-de-la-nutrition-de-la-physiopathologie-au-traitement/>.
- [19] Labrecque, Douglas, Zaigham Abbas, et Peter Ferenci. « Stéatose hépatique non alcoolique et

stéato-hépatite non alcoolique ». *WGO*, juin 2012.

<http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/naflid-nash-french-2012.pdf>.

- [20] Laharie, D., E. Terrebbonne, J. Vergniol, E. Chanteloup, E. Chabrun, P. Couzigou, et V. de Lédighen. « Foie et méthotrexate ». */data/revues/03998320/00320002/08000286/*, 23 avril 2008. <http://www.em-consulte.com/en/article/150706>.
- [21] Langman, Gerald, Pauline De La M Hall, et Gail Todd. « Role of Non-Alcoholic Steatohepatitis in Methotrexate-Induced Liver Injury ». *J. Gastro. Hepatol.* 16, n° 12 (1 décembre 2001): 1395-1401. doi:10.1046/j.1440-1746.2001.02644.x.
- [22] Larrey, D. « Complications hépatiques du traitement des MICI ». *FMC-HGE*, 22 novembre 2009. <http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2009-paris/complications-hepatiques-du-traitement-des-mici-2/>.
- [23] « Hépatotoxicité des immunosuppresseurs. Conduite diagnostique ». */data/revues/03998320/003205P2/08002200/*, 19 juin 2008. <http://www.em-consulte.com/en/article/173780>.
- [24] Lefebvre, Eric, Graeme Moyle, Ran Reshef, Lee P. Richman, Melanie Thompson, Feng Hong, Hsin-l Chou, et al. « Antifibrotic Effects of the Dual CCR2/CCR5 Antagonist Cenicriviroc in Animal Models of Liver and Kidney Fibrosis ». *Plos One* 11, n° 6 (27 juin 2016): e0158156. doi:10.1371/journal.pone.0158156.
- [25] Leikin-Frenkel, Alicia, Ilana Goldiner, Diana Leikin-Gobbi, Ruth Rosenberg, Hamutal Bonen, Alex Litvak, Joelle Bernheim, Fred M. Konikoff, et Tuvia Gilat. « Treatment of Preestablished Diet-Induced Fatty Liver by Oral Fatty Acid-Bile Acid Conjugates in Rodents ». *Eur. J. Gastro. Hepatol.* 20, n° 12 (décembre 2008): 1205-13. doi:10.1097/MEG.0b013e3282fc9743.
- [26] Leikin-Frenkel, Alicia, Ayelet Gonen, Aviv Shaish, Ilana Goldiner, Diana Leikin-Gobbi, Fred M. Konikoff, Dror Harats, et Tuvia Gilat. « Fatty Acid Bile Acid Conjugate Inhibits Hepatic Stearoyl Coenzyme A Desaturase and Is Non-atherogenic ». *Arch. Med. Res.* 41, n° 6 (août 2010): 397-404. doi:10.1016/j.arcmed.2010.09.001.
- [27] Levin, Jules. « GS-4997, an Inhibitor of Apoptosis Signal-Regulating Kinase (ASK1), Alone or in Combination with Simtuzumab for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Randomized, Phase 2 Trial ». présenté à Conference Reports for NATAP, Boston MA, 15 novembre 2016. [http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD\\_68.htm](http://www.natap.org/2016/AASLD/AASLD_68.htm).
- [28] Miyamura, Mitsuhiko, Junko Yokota, et Toshiji Saibara. « [Drug-induced Nonalcoholic Steatohepatitis] ». *J. Pharm. Soc. Jap.* 136, n° 4 (2016): 579-82. doi:10.1248/yakushi.15-00264-3.
- [29] « NASH LES PRINCIPAUX ACTEURS EN 2015 -1 par pwelcome | NASH BIOTECHS | [www.nashbiotech.com](http://www.nashbiotech.com) ». Consulté le 8 février 2017. <http://www.nashbiotech.com/analyse-des-biotechs-dans/points-de-vue/nash-les-principaux-acteurs.html>.
- [30] Nelson, Ch, L Wang, L Fang, W Weng, F Cheng, M Hepner, J Lin, C Garnett, et S Ramanathan. « A Quantitative Framework to Evaluate Proarrhythmic Risk in a First-in-Human Study to Support Waiver of a Thorough QT Study ». *Clin. Pharm. Ther.* 98, n° 6 (1

décembre 2015): 630-38. doi:10.1002/cpt.204.

- [31] Neuschwander-Tetri, Brent A, Rohit Loomba, Arun J Sanyal, Joel E Lavine, Mark L Van Natta, Manal F Abdelmalek, Naga Chalasani, et al. « Farnesoid X Nuclear Receptor Ligand Obeticholic Acid for Non-Cirrhotic, Non-Alcoholic Steatohepatitis (FLINT): A Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled Trial ». *Lancet* 385, n° 9972 (mars 2015): 956-65. doi:10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
- [32] Newton, Kimberly P., Jiayi Hou, Nancy A. Crimmins, Joel E. Lavine, Sarah E. Barlow, Stavra A. Xanthakos, Jonathan Africa, et al. « Prevalence of Prediabetes and Type 2 Diabetes in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *JAMA Pediatrics* 170, n° 10 (1 octobre 2016): e161971-e161971. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.1971.
- [33] « ORION: Effects of Cenicriviroc on Insulin Sensitivity in Subjects With Prediabetes or T2DM and Suspected NAFLD - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». *Clinicaltrials.gov*, 3 mai 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02330549?term=cenicriviroc&rank=8>.
- [34] « Pharmacokinetic and Safety Study of Cenicriviroc and Pioglitazone, When Dosed Alone or in Combination - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». *Clinicaltrials.gov*, 11 mai 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02342067?term=cenicriviroc&rank=6>.
- [35] « Phase I Study to Evaluate the Effect of GFT505 on QT/QTc Interval in Healthy Volunteers - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». *Clinicaltrials.gov*, 9 mars 2015. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02091310?term=gft505&rank=8>.
- [36] « Phase IIb Study to Evaluate the Efficacy and Safety of GFT505 Versus Placebo in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». *Clinicaltrials.gov*, 13 janvier 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01694849?term=elafibranor&rank=6>.
- [37] Pinnamaneni, S. K., R. J. Southgate, M. A. Febbraio, et M. J. Watt. « Stearoyl CoA Desaturase 1 Is Elevated in Obesity but Protects against Fatty Acid-Induced Skeletal Muscle Insulin Resistance in Vitro ». *Diabetologia* 49, n° 12 (1 décembre 2006): 3027. doi:10.1007/s00125-006-0427-9.
- [38] Ratziu, Vlad. « Novel Pharmacotherapy Options for NASH ». *Dig. Dis. Sci.* 61, n° 5 (1 mai 2016): 1398-1405. doi:10.1007/s10620-016-4128-z.
- [39] Ratziu, Vlad, Stephen A. Harrison, Sven Francque, Pierre Bedossa, Philippe Leheret, Lawrence Serfaty, Manuel Romero-Gomez, et al. « Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  and - $\delta$ , Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening ». *Gastroenterology* 150, n° 5 (1 mai 2016): 1147-1159.e5. doi:10.1053/j.gastro.2016.01.038.
- [40] Safadi, Rifaat, Fred M. Konikoff, Mahmud Mahamid, Shira Zelber-Sagi, Maya Halpern, Tuvia Gilat, Ran Oren, et al. « The Fatty Acid-Bile Acid Conjugate Aramchol Reduces Liver Fat Content in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Clin. Gastro. Hepatol.* 12, n° 12 (1 décembre 2014): 2085-2091.e1. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.038.
- [41] « Safety Pilot Study of Farnesoid X Receptor (FXR) Agonist in Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». Consulté le 1 février 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999101?term=px-104&rank=1>.

- [42] « Safety, Tolerability, and Efficacy of GS-4997 Alone or in Combination With Simtuzumab (SIM) in Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis Stages F2-F3 - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». Consulté le 5 février 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02466516?term=gs-4997&rank=2>.
- [43] Sampath, Harini, et James M. Ntambi. « The Role of Stearoyl-CoA Desaturase in Obesity, Insulin Resistance, and Inflammation ». *Ann. New York Acad. Sci.* 1243, n° 1 (1 décembre 2011): 47-53. doi:10.1111/j.1749-6632.2011.06303.x.
- [44] Sanyal, Arun J., Pouneh S. Mofrad, Melissa J. Contos, Carol Sargeant, Velimir A. Luketic, Richard K. Sterling, R. Todd Stravitz, Mitchell L. Shiffman, John Clore, et Alan S. Mills. « A Pilot Study of Vitamin E versus Vitamin E and Pioglitazone for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis ». *Clin. Gastro. Hepatol.* 2, n° 12 (décembre 2004): 1107-15.
- [45] Sdiri, Wissem, Hayfa Romdhane, et Dorra Mbarek. « Article medicale Tunisie, Article medicale Stéatose hépatique non alcoolique, risque cardio-vasculaire, syndrome métabolique » 91, n° 3 (2013): 171-74.
- [46] « Stéatohépatite non-alcoolique (NASH) : maladie sans traitement ». *Genfit*. Consulté le 4 janvier 2017. <http://www.genfit.fr/aires-therapeutiques/nash/>.
- [47] Tailleux, Anne, Kristiaan Wouters, et Bart Staels. « Roles of PPARs in NAFLD : Potential therapeutic targets ». *Biochim. Biophys. Acta (BBA) - Triglyceride Metabolism and Disease*, 1821, n° 5 (mai 2012): 809-18. doi:10.1016/j.bbalip.2011.10.016.
- [48] « THE FUTURE OF INTERCEPT PHARMACEUTICAL IN NASH ? (by Gery DIVRY) | NASH BIOTECHS | www.nashbiotech.com ». Consulté le 8 février 2017. <http://www.nashbiotech.com/nash-biotech-analysis/point-of-view/the-future-of-intercept.html>.
- [49] Völzke, Henry, Daniel M. Robinson, Volker Kleine, Roland Deutscher, Wolfgang Hoffmann, Jan Lüdemann, Ulf Schminke, Christof Kessler, et Ulrich John. « Hepatic steatosis is associated with an increased risk of carotid atherosclerosis ». *World J. Gastro. : WJG* 11, n° 12 (28 mars 2005): 1848-53. doi:10.3748/wjg.v11.i12.1848.
- [50] Amarapurkar, Anjali, et Tanveer Ghansar. « Fatty Liver: Experience from Western India ». *Annals of Hepatology* 6, n° 1 (mars 2007): 37-40.
- [51] Bernsmeier, Christine, et Markus Heim. « Stéatose hépatique non alcoolique et stéatohépatite non alcoolique - 2011-04-280.pdf » 11, n° 4 (2011): 53-57.
- [52] Caballería, Llorenç, Guillem Pera, Maria Antònia Auladell, Pere Torán, Laura Muñoz, Dolores Miranda, Alba Alumà, et al. « Prevalence and Factors Associated with the Presence of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in an Adult Population in Spain ». *Eur. J. Gastro. Hepatol.* 22, n° 1 (janvier 2010) : 24-32. doi:10.1097/MEG.0b013e32832fcd0.
- [53] Nogushi, Hiroshi, Hara Nobuyuki, et J.Li Chiang. « R&D Meeting ». présenté à Today's Agenda, Sumitomo Dainippon Pharma, 9 décembre 2015. <http://www.ds-pharma.com/ir/library/presentation/pdf/eir20151209.pdf>.



- [54] « A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MGL-3196 (Resmetirom) in Patients With NASH and Fibrosis - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». Consulté le 14 mai 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03900429>.
- [55] « Ascending Multiple-Dose Study to Evaluate VIA-3196 in Healthy Subjects - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». Consulté le 16 mai 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01519531>.
- [56] « Ascending Single-Dose Study to Evaluate VIA-3196 in Healthy Subjects - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». Consulté le 16 mai 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01367873>.
- [57] Chalasani, Naga, Guadalupe Garcia-Tsao, Zachary Goodman, Eric Lawitz, Manal Abdelmalek, Mary Rinella, Michael Ryan, et al. « A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Galectin-3 Inhibitor (GR-MD-02) for One Year in Patients with NASH Cirrhosis and Portal Hypertension The NASH-CX Trial », s. d., 19.
- [58] Chapman, Jennifer, et Justin K. Arnold. « Reye Syndrome ». In *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2018. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526101/>.
- [59] Dibba, Pratima, Andrew A. Li, Brandon J. Perumpail, Nimy John, Sandy Sallam, Neha D. Shah, Waiyee Kwong, George Cholankeril, Donghee Kim, et Aijaz Ahmed. « Emerging Therapeutic Targets and Experimental Drugs for the Treatment of NAFLD ». *Diseases* 6, n° 3 (19 septembre 2018). <https://doi.org/10.3390/diseases6030083>.
- [60] « Final Phase 1 Trial Results Demonstrate Galectin Therapeutics' GR-MD-02 Is Safe With Potential for Therapeutic Effect on Fibrosis in NASH Patients With Advanced Fibrosis ». Galectin Therapeutics Inc. Consulté le 16 mai 2019. <http://investor.galectintherapeutics.com/news-releases/news-release-details/final-phase-1-trial-results-demonstrate-galectin-therapeutics-gr>.
- [61] Friedman, Scott L., Vlad Ratziu, Stephen A. Harrison, Manal F. Abdelmalek, Guruprasad P. Aithal, Juan Caballeria, Sven Francque, et al. « A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Cenicriviroc for Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis with Fibrosis ». *Hepatology* 67, n° 5 (2018): 1754-67. <https://doi.org/10.1002/hep.29477>.
- [62] Harrison, S., S. Moussa, M. Bashir, N. Alkhoury, J. Frias, S. Baum, B. Tetri, M. Bansal, et R. Taub. « MGL-3196, a Selective Thyroid Hormone Receptor-Beta Agonist Significantly Decreases Hepatic Fat in NASH Patients at 12 Weeks, the Primary Endpoint in a 36 Week Serial Liver Biopsy Study ». *Journal of Hepatology* 68 (1 avril 2018): S38. [https://doi.org/10.1016/S0168-8278\(18\)30292-7](https://doi.org/10.1016/S0168-8278(18)30292-7).
- [63] Harrison, Stephen A., Andrea Dennis, Martine M. Fiore, Matt D. Kelly, Catherine J. Kelly, Angelo H. Paredes, Jennifer M. Whitehead, Stefan Neubauer, Peter G. Traber, et Rajarshi Banerjee. « Utility and variability of three non-invasive liver fibrosis imaging modalities to evaluate efficacy of GR-MD-02 in subjects with NASH and bridging fibrosis during a phase-2 randomized clinical trial ». *PLoS ONE* 13, n° 9 (7 septembre 2018). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0203054>.
- [64] Jakobsson, Tomas, Lise-Lotte Vedin, et Paolo Parini. « Potential Role of Thyroid Receptor  $\beta$  Agonists in the Treatment of Hyperlipidemia ». *Drugs* 77, n° 15 (2017): 1613-21. <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0791-4>.



- [65] Kimura, Seiji, Takuya Kobayashi, Yukichi Tanaka, et Yoshirou Sasaki. « Liver Histopathology in Clinical Reye Syndrome ». *Brain Dev.* 13, n° 2 (1 mars 1991): 95-100. [https://doi.org/10.1016/S0387-7604\(12\)80114-8](https://doi.org/10.1016/S0387-7604(12)80114-8).
- [66] Krenkel, Oliver, Tobias Puengel, Olivier Govaere, Ali T. Abdallah, Jana C. Mossanen, Marlene Kohlhepp, Anke Liepelt, et al. « Therapeutic Inhibition of Inflammatory Monocyte Recruitment Reduces Steatohepatitis and Liver Fibrosis ». *Hepatology* 67, n° 4 (2018): 1270-83. <https://doi.org/10.1002/hep.29544>.
- [67] « La détoxification hépatique ». Consulté le 4 mars 2019. <http://delta-medecine.org/cancers/outil-3-la-delta-detoxification/la-detoxification-hepatique.html>.
- [68] « Madrigal's MGL-3196 Achieves Primary Endpoint in Patients with Heterozygous Familial Hypercholesterolemia (HeFH) ». Madrigal Pharmaceuticals, Inc. Consulté le 16 mai 2019. <https://ir.madrigalpharma.com/news-releases/news-release-details/madrigals-mgl-3196-achieves-primary-endpoint-patients>.
- [69] Martino, Aurore. « Évaluation de techniques ultrasonores innovantes pour le diagnostic non invasif de fibrose chez les patients atteints d'une hépatite chronique B ou C », s. d., 170.
- [70] « Nutrition, micronutrition et détoxification hépatique ». Sante et nutrition, 14 octobre 2014. <http://www.sante-et-nutrition.com/nutrition-et-detoxication/>.
- [71] Parkin, Ed, Derek A. O'Reilly, Rene Adam, Gernot M. Kaiser, Christophe Laurent, Dominique Elias, Lorenzo Capussotti, et Andrew G. Renehan. « The effect of hepatic steatosis on survival following resection of colorectal liver metastases in patients without preoperative chemotherapy ». *HPB* 15, n° 6 (1 juin 2013): 463-72. <https://doi.org/10.1111/hpb.12007>.
- [72] Pejnovic, Nada, Ilija Jeftic, Nemanja Jovicic, Nebojsa Arsenijevic, et Miodrag L Lukic. « Galectin-3 and IL-33/ST2 axis roles and interplay in diet-induced steatohepatitis ». *World J. Gastro.* 22, n° 44 (28 novembre 2016): 9706-17. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i44.9706>.
- [73] Peretti, Noël. « Conséquences métaboliques des malabsorptions lipidiques : apports de l'étude des hypocholestérolémies familiales ». *Oléagineux, Corps gras, Lipides* 19, n° 4 (juillet 2012) : 228-31. <https://doi.org/10.1051/ocl.2012.0463>.
- [74] « Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor Versus Placebo in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) - Full Text View - ClinicalTrials.gov ». Consulté le 5 mars 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704403>.
- [75] PubChem. « Aramchol ». Consulté le 4 avril 2019. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/18738120>.
- [76] PubChem. « Cenicriviroc ». Consulté le 4 avril 2019. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/11285792>.
- [77] PubChem. « Elafibranor ». Consulté le 4 avril 2019. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9864881>.

- [78] PubChem. « Emricasan ». Consulté le 7 avril 2019. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/12000240>.
- [79] PubChem. « Resmetirom ». Consulté le 14 mai 2019. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15981237>.
- [80] PubChem. « Obeticholic Acid ». Consulté le 4 avril 2019. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/447715>.
- [81] PubChem. « Semaglutide ». Consulté le 7 avril 2019. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/56843331>.
- [82] PubChem. « Firsocostat ». Consulté le 7 avril 2019. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71528744>.
- [83] Pullinger, Clive R., Celeste Eng, Gerald Salen, Sarah Shefer, Ashok K. Batta, Sandra K. Erickson, Andrea Verhagen, et al. « Human Cholesterol 7 $\alpha$ -Hydroxylase (CYP7A1) Deficiency Has a Hypercholesterolemic Phenotype ». *J. Clin. Invest.* 110, n<sup>o</sup> 1 (juillet 2002): 109-17. <https://doi.org/10.1172/JCI15387>.
- [84] Rabinowich, Liane, et Oren Shibolet. « Drug Induced Steatohepatitis: An Uncommon Culprit of a Common Disease ». Research article. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/168905>.
- [85] « Randomized Global Phase 3 Study to Evaluate the Impact on NASH With Fibrosis of Obeticholic Acid Treatment - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». Consulté le 5 mars 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02548351>.
- [86] Ratziu, V, L de Guevara, R Safadi, F Poordad, F Fuster, J Flores-Figueroa, S A Harrison, et al. « One-Year Results of the Global Phase 2b Randomized Placebo- Controlled ARREST Trial of Aramchol, a Stearoyl CoA Desaturase Modulator in NASH Patients », s. d., 19.
- [87] Reissfelder, Christoph, Karsten Brand, Julia Sobiegalla, Nuh N. Rahbari, Ulrich Bork, Peter Schirmacher, Markus W. Büchler, Jürgen Weitz, et Moritz Koch. « Chemotherapy-associated liver injury and its influence on outcome after resection of colorectal liver metastases ». *Surgery* 155, n<sup>o</sup> 2 (1 février 2014): 245-54. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2013.07.022>.
- [88] « Safety and Efficacy of Selonsertib in Adults With Compensated Cirrhosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». Consulté le 6 mars 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053063>.
- [89] « Safety and Efficacy of Selonsertib in Adults With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Bridging (F3) Fibrosis - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». Consulté le 6 mars 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03053050>.
- [90] Stanek, Jessica. « CORPORATE PRESENTATION », 2018, 22. « Study Evaluating the Efficacy and Safety of Obeticholic Acid in Subjects With Compensated Cirrhosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis - Full Text View - ClinicalTrials.Gov ». Consulté le 5 mars 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03439254>.
- [91] Tacke, Frank, et Henning W. Zimmermann. « Macrophage Heterogeneity in Liver Injury and

Fibrosis ». *J. Hepatol.* 60, n° 5 (1 mai 2014): 1090-96.

<https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.12.025>.

- [92] Taub, Rebecca, Edward Chiang, Malorie Chabot-Blanchet, Martha J. Kelly, Richard A. Reeves, Marie-Claude Guertin, et Jean-Claude Tardif. « Lipid Lowering in Healthy Volunteers Treated with Multiple Doses of MGL-3196, a Liver-Targeted Thyroid Hormone Receptor- $\beta$  Agonist ». *Atherosclerosis* 230, n° 2 (octobre 2013): 373-80.  
<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.07.056>.
- [93] « Transaminases : définition, examens et résultats ». <https://www.passeportsante.net/>, 5 août 2015. <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-transaminases-sang>.
- [94] Uppala, Radha, Brianne Dudiak, Megan E. Beck, Sivakama S. Bharathi, Yuxun Zhang, Donna B. Stolz, et Eric S. Goetzman. « Aspirin Increases Mitochondrial Fatty Acid Oxidation ». *Biochem. Biophys. Res. Com.* 482, n° 2 (8 janvier 2017): 346-51.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.11.066>.
- [95] Utilisateur, Super. « Conseils en alimentations contre la Nash ». Ensemble contre la Nash. Consulté le 22 février 2019. <https://www.ensemblecontrelanash.org/conseils-alimentation-contre-la-nash.html>.
- [96] « Éviter la Nash en adoptant un mode de vie sain. » Ensemble contre la Nash. Consulté le 22 février 2019. <https://www.ensemblecontrelanash.org/conseils-mode-de-vie-contre-la-nash.html>.
- [97] Zhao, Li Feng, Yasumasa Iwasaki, Wang Zhe, Mitsuru Nishiyama, Takafumi Taguchi, Makoto Tsugita, Machiko Kambayashi, Kozo Hashimoto, et Yoshio Terada. « Hormonal Regulation of Acetyl-CoA Carboxylase Isoenzyme Gene Transcription ». *Endocr. J.* 57, n° 4 (2010): 317-24. <https://doi.org/10.1507/endocrj.K09E-298>.
- [98] « The pan-caspase inhibitor Emricasan (IDN-6556) decreases liver injury and fibrosis in a murine model of non-alcoholic steatohepatitis - Barreyro - 2015 - Liver International - Wiley Online Library ». Consulté le 14 septembre 2019. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.12570>.
- [99] « Cenicriviroc improves fibrosis, does not worsen steatohepatitis ». Consulté le 12 septembre 2019. <https://www.healio.com/hepatology/steatohepatitis-metabolic-liver-disease/news/online/%7becf453f3-ff8f-40d2-9119-3cda88c4e71c%7d/cenicriviroc-improves-fibrosis-does-not-worsen-steatohepatitis>.
- [100] « Cenicriviroc shows safe long-term antifibrotic activity in adults with NASH ». Consulté le 12 septembre 2019. <https://www.healio.com/hepatology/steatohepatitis-metabolic-liver-disease/news/online/%7Bc6e37a9f-d728-487f-9ba6-602602cda762%7D/cenicriviroc-shows-safe-long-term-antifibrotic-activity-in-adults-with-nash>.
- [101] Drucker, Daniel J. « Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1 ». *Cell Metab.* 27, n° 4 (3 avril 2018): 740-56.  
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
- [102] « GLP-1 receptor agonists in NAFLD.: Lorraine-clic ». Consulté le 13 septembre 2019.

<http://resolver.ebscohost.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/openurl?sid=Entrez%3aPubMed&id=pmid%3a28431668&site=ftf-live>.

- [103] Inc, Conatus Pharmaceuticals. « Conatus Announces Results from ENCORE-LF and ENCORE-PH Phase 2b Clinical Trials in NASH Cirrhosis ». GlobeNewswire News Room, 24 juin 2019. <http://www.globenewswire.com/news-release/2019/06/24/1873299/0/en/Conatus-Announces-Results-from-ENCORE-LF-and-ENCORE-PH-Phase-2b-Clinical-Trials-in-NASH-Cirrhosis.html>.
- [104] « Conatus Announces Top-line Results from ENCORE-NF Phase 2b Clinical Trial in NASH Fibrosis ». GlobeNewswire News Room, 21 mars 2019. <http://www.globenewswire.com/news-release/2019/03/21/1758961/0/en/Conatus-Announces-Top-line-Results-from-ENCORE-NF-Phase-2b-Clinical-Trial-in-NASH-Fibrosis.html>.
- [105] Lingvay, Ildiko, Cyrus V. Desouza, Katarina S. Lalic, Ludger Rose, Thomas Hansen, Jeppe Zacho, et Thomas R. Pieber. « A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin ». *Diab. Care* 41, n° 9 (1 septembre 2018): 1926-37. <https://doi.org/10.2337/dc17-2381>.
- [106] « Liraglutide safety and efficacy in patients with n...: Lorraine-clic ». Consulté le 13 septembre 2019. <http://resolver.ebscohost.com.bases-doc.univ-lorraine.fr/openurl?sid=Entrez%3aPubMed&id=pmid%3a26608256&site=ftf-live>.
- [107] Netgen. « Scores en hépatologie : Child-Pugh, MELD et Maddrey ». *Revue Médicale Suisse*. Consulté le 12 septembre 2019. <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-264/Scores-en-hepatologie-Child-Pugh-MELD-et-Maddrey>.
- [108] O'Neil, Patrick M., Andreas L. Birkenfeld, Barbara McGowan, Ofri Mosenzon, Sue D. Pedersen, Sean Wharton, Charlotte Giwercman Carson, Cecilie Heerdegen Jepsen, Maria Kabisch, et John P. H. Wilding. « Efficacy and Safety of Semaglutide Compared with Liraglutide and Placebo for Weight Loss in Patients with Obesity: A Randomised, Double-Blind, Placebo and Active Controlled, Dose-Ranging, Phase 2 Trial ». *Lancet (London, England)* 392, n° 10148 (25 2018): 637-49. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31773-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31773-2).
- [109] Sharma, Shvetank, Jamie E. Mells, Ping P. Fu, Neeraj K. Saxena, et Frank A. Anania. « GLP-1 Analogs Reduce Hepatocyte Steatosis and Improve Survival by Enhancing the Unfolded Protein Response and Promoting Macroautophagy ». *Plos One* 6, n° 9 (21 septembre 2011): e25269. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025269>.
- [110] Couzinet, Arnaud, Zoltán Hérincs, et Anne-Odile Hueber. « Régulation de la mort cellulaire programmée : vers une conception plus dynamique ». *médecine/sciences* 18, n° 8-9 (août 2002): 841-52. <https://doi.org/10.1051/medsci/20021889841>.
- [111] « Increased prevalence of cardiovascular disease in Type 2 diabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease. - PubMed - NCBI ». Consulté le 14 septembre 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16620269>.
- [112] « Les galectines - Des lectines pas comme les autres | médecine/sciences ». Consulté le 14 septembre 2019. [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2015/06/medsci20153105p499/medsci20153105p499.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2015/06/medsci20153105p499/medsci20153105p499.html).

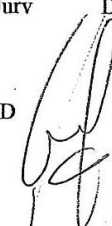


[113] « Quel est le rôle de l'interleukine 1 bêta au sein de l'immunité ? | Notre expérience en Micro-Immunothérapie ». Consulté le 14 septembre 2019. <http://www.monssystemeimmunitaire.fr/quel-est-le-role-de-linterleukine-1-beta-au-sein-de-limmunité/>.

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

**DEMANDE D'IMPRIMATUR**

Date de soutenance : 27 novembre 2019

<p><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : VALENTIN Marine</p> <p><u>Sujet :</u> La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) : essais cliniques de 2016 à 2018</p> <p><u>Jury :</u> Président : Mr Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Directeur : Mr Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences Juges : Mr Olivier Joubert, Maître de Conférences Mme Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur Mme Bénédicte CASSAGNOU, Pharmacienne</p>	<p>Vu, Nancy, le 4.11.2019</p> <p>Le Président du Jury      Directeur de Thèse M. Stéphane GIBAUD      M. Stéphane GIBAUD</p> 
<p>Vu et approuvé, Nancy, le 12.11.2019</p> <p>Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Pr. Raphaël DUVAL</p>	<p>Vu, Nancy, le 19 NOV. 2019</p> <p>Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p>Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : 11006</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**La stéatose hépatique non alcoolique (NASH) : essais cliniques de 2016 à 2018**

Thèse soutenue le 27 novembre 2019

Par Marine VALENTIN

**RESUME :**

Une pathologie fait de plus en plus parler d'elle : il s'agit de la stéatose hépatique non alcoolique. Également appelée NASH, elle devient de plus en plus fréquente et touchera 1 personne sur 4 d'ici 2030. Nous parlerons ici des médicaments en essais cliniques visant à la traiter.

La NASH va d'abord être présentée dans son ensemble : diagnostic, causes, conséquences, épidémiologie et conseils officinaux possibles seront détaillés ainsi que ses 2 phases « NAFLD » (stéatose simple) et « NASH » (stéatose avec inflammation voire fibrose ou cirrhose).

Ensuite, 9 de ses traitements les plus prometteurs et leurs phases cliniques les plus récentes seront traités. Ceux qui ont été abandonnés en cours de route ne seront pas étudiés.

Ils ont des modes d'action différents et agissent sur les conséquences de la NASH (stéatose hépatique, inflammation ou fibrose) ou ses causes comme l'insulinorésistance.

**MOTS CLES :**

NASH, stéatose hépatique non alcoolique, stéatohépatite, médicaments, essais cliniques.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Stéphane GIBAUD, Maître de conférences et praticien hospitalier</u>	<u>Faculté de Pharmacie de Nancy-Université de Lorraine</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle