

Les futurs traitements de la NASH

The new treatments of NASH

L. Serfaty

Service d'hépatogastro-entérologie
et d'assistance nutritive,
Hôpital de Hautepierre,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg,
Strasbourg ; INSERM UMR_S938 ; UPMC,
Paris VI.

Société
francophone
du
diabète



Résumé

Hormis les thérapeutiques ayant abordé le traitement de la stéato-hépatite non alcoolique (*NonAlcoholic SteatoHepatitis*, NASH) par des antidiabétiques (pioglitazone, agonistes des récepteurs du *glucagon-like peptide-1*), les recherches s'orientent aujourd'hui vers des thérapeutiques spécifiques que nous abordons dans cette courte revue. On rappelle aussi les difficultés d'évaluation des effets, compte-tenu de la diversité des stades de la maladie, et du besoin de s'appuyer sur des critères de jugements robustes.

Mots-clés : Stéato-hépatite non alcoolique (NASH) – fibrose – cirrhose – nouveaux traitements.

Summary

Aside from the therapies that have targeted the treatment of NonAlcoholic SteatoHepatitis (NASH) with antidiabetic agents (pioglitazone, GLP-1 receptor agonists), research is now focusing on specific therapies that we discuss in this short review. The difficulties of evaluating the effects, given the diversity of the stages of the disease, and the need to rely on robust judgment criteria, are also mentioned.

Key-words: NASH – fibrosis – cirrhosis – new treatments.

Correspondance

Lawrence Serfaty

Service d'hépatogastro-entérologie
et d'assistance nutritive
Hôpital de Hautepierre
Avenue Molière
BP 49
67098 Strasbourg cedex
lawrence.serfaty@chru-strasbourg.fr

Introduction

• Le traitement optimal de la stéato-hépatite non alcoolique (*NonAlcoholic SteatoHepatitis*, NASH) devrait, non seulement réduire la morbi-mortalité hépatique, mais également métabolique et cardiovasculaire.

• La NASH ayant été reconnue par les autorités sanitaires comme un problème de santé public, la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis favorise le développement de nouvelles molécules pour le traitement de cette hépatopathie chronique [1].

Bien que les critères de jugement d'efficacité de ces nouveaux traitements reposent sur des critères histopathologiques, en particulier la régression des lésions de NASH sans aggravation de la fibrose, la FDA recommande que les essais de phase 3 soient prolongés sur plusieurs années afin de vérifier que l'amélioration histologique sous traitement est bien associée à une amélioration de la morbi-mortalité, hépatique et extra-hépatique [1]. Chez les patients ayant une NASH parvenue au stade de cirrhose non compliquée, la FDA recommande que l'efficacité des traitements soit jugée sur l'amélioration du gradient

de pression sus-hépatique et sur la morbi-mortalité hépatique à plus long terme.

• Une cinquantaine de molécules sont en cours d'évaluation dans le traitement de la NASH, et ceci dans le cadre de plus de 300 essais de phase 1, 2, ou 3, conduits dans le monde.

Schématiquement, les cibles thérapeutiques de ces nouvelles molécules sont impliquées dans la genèse des lésions de NASH par le biais de quatre grands mécanismes : métabolique, stress oxydant, inflammation, et fibrose (*figure 1*).

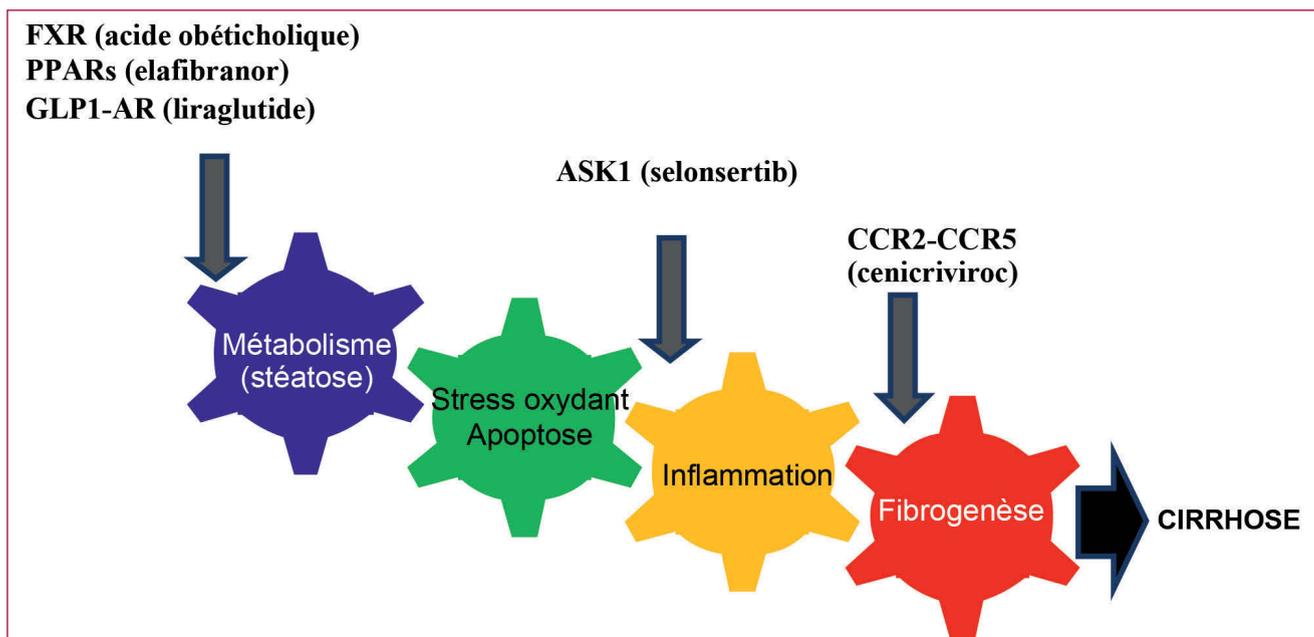
• Dans cette courte revue, seules seront discutées les molécules non utilisées dans le traitement de l'hyperglycémie du diabète et dont le développement est le plus avancé, c'est à dire dans des essais de phase 3.

Les agonistes FRX : l'acide obéticholique

• Le *Farnesoid X receptor* (FXR), récepteur nucléaire impliqué dans l'homéostasie des acides biliaires, joue également un rôle dans la régulation du métabolisme glucido-lipidique, l'inflammation, et la fibrogénèse hépatique.

Les acides biliaires, comme l'acide chénodésoxycholique, sont les ligands de FXR. L'acide obéticholique (AO) est un 6 α -éthyl dérivé de l'acide chénodésoxycholique et ayant une affinité x100 pour FXR.

• Dans l'essai de phase 2b FLINT (pour *Farnesoid X receptor Ligand obeticholic acid In NASH Treatment*), évaluant l'AO à 25 mg/j *versus* placebo pendant 72 semaines chez 283 patients ayant une NASH prouvée histologiquement, la baisse du score d'activité de la NASH (NAS score) d'au moins 2 points sans aggravation de la fibrose était observée chez, respectivement, 45 % *versus* 21 % des patients, une régression des lésions de NASH chez 22 % *versus* 13 % des patients, et une diminution du score de fibrose d'au moins 1 point chez 35 % *versus* 19 % des patients [2]. En termes métaboliques, alors que le traitement était associé à une perte pondérale significative, l'index d'insulinorésistance de l'*Homeostasis model assessment* (HOMA-IR) et, surtout, le LDL-cholestérol, augmentaient de façon significative chez les patients traités par AO *versus* placebo. En termes de tolérance, un prurit était rapporté chez 23 % (AO) *versus* 6 % (placebo) des patients.



FXR : *farnesoid X nuclear receptor* ; PPARs : *peroxisome proliferator-activated receptors* ; GLP1-AR : agoniste des récepteurs du *glucagon-like peptide-1* ; ASK1 : *apoptosis Signal-regulating Kinase 1* ; CCR2-CCR5 : récepteurs de chémokine de type 2 et 5.

Figure 1. Mécanismes et cibles thérapeutiques des nouvelles molécules dans le traitement de la stéato-hépatite non alcoolique (NASH).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8723458>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8723458>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)