Hôtel Marriott
Rive Gauche Paris 14ème

forums
Journée de réflexion & formations
du CREGG

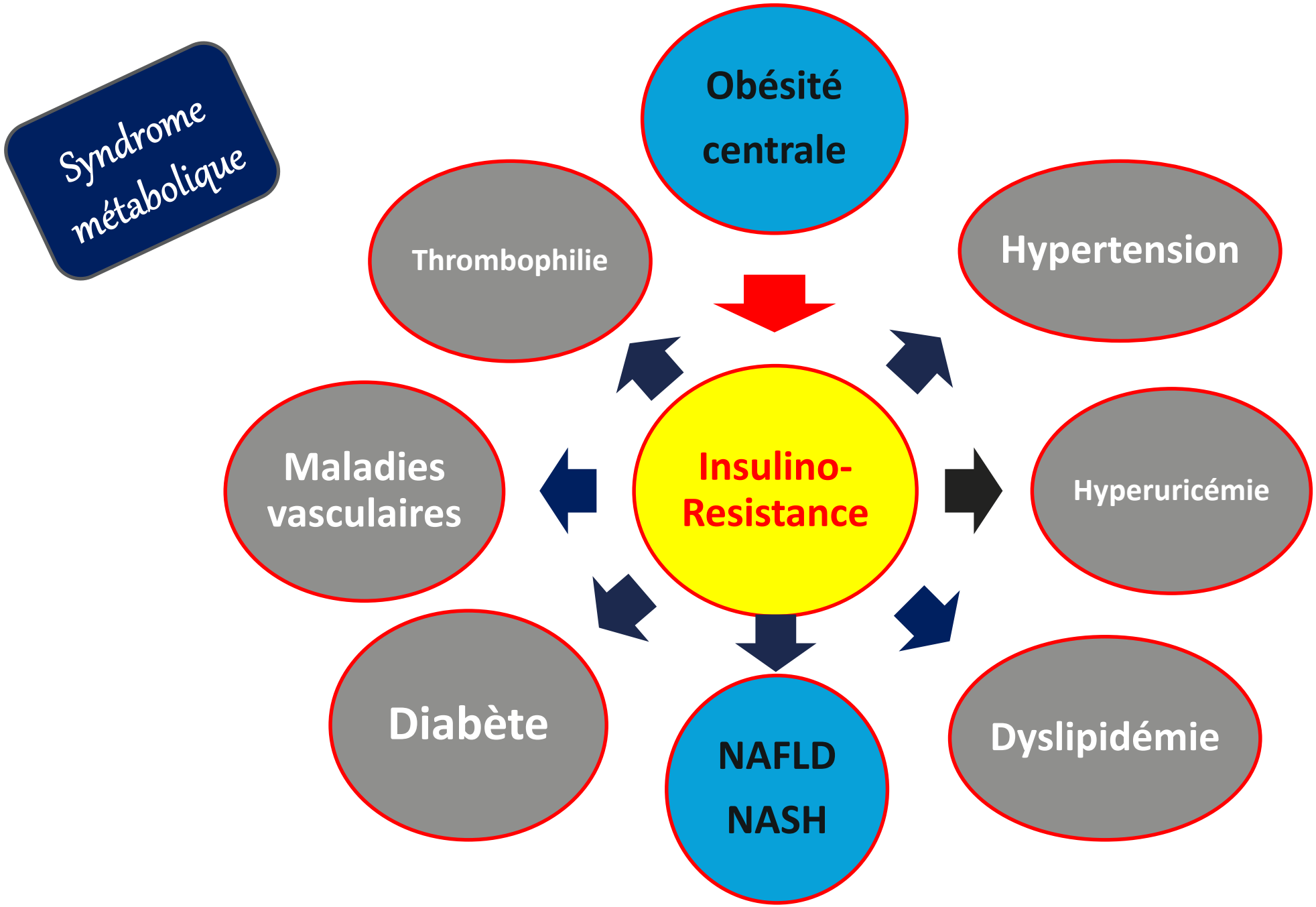
CREGG
Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

Hépatologie

# NAFLD-NASH : Un peu de physiopathologie pour mieux comprendre les perspectives thérapeutiques

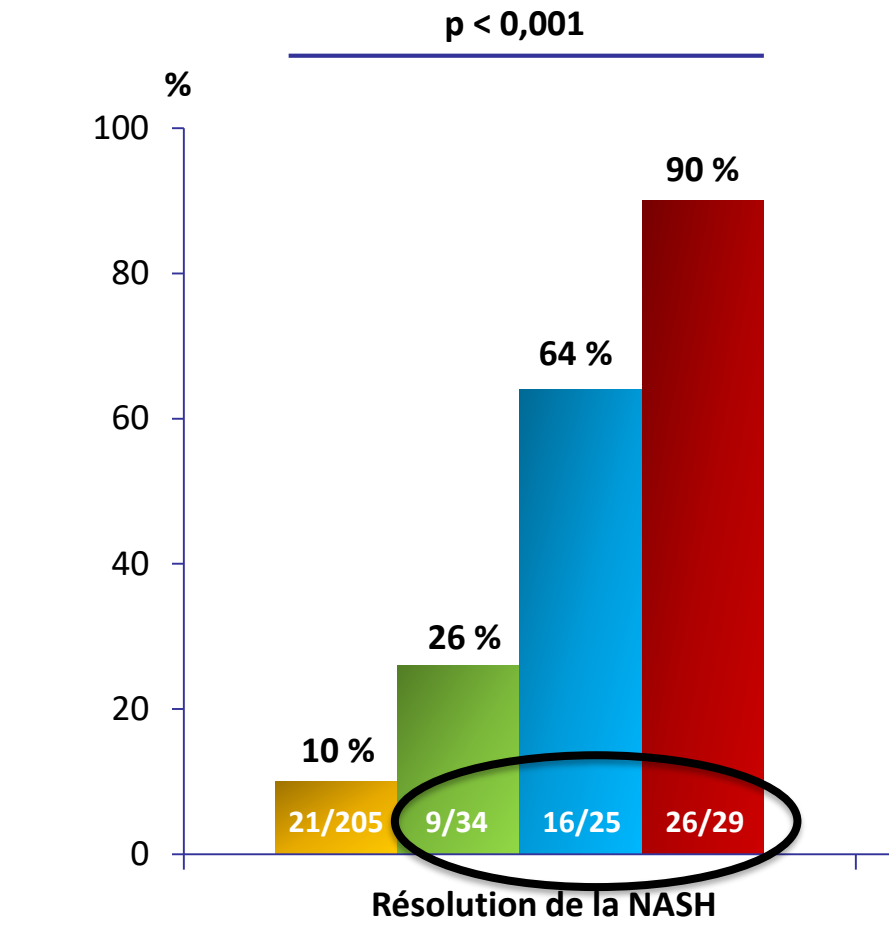
Bertrand HANSLIK, Montpellier

le BOURDON


Syndrome métabolique
Obésité centrale
Thrombophilie
Hypertension
Maladies vasculaires
Insulino-Resistance
Hyperuricémie
Diabète
NAFLD
NASH
Dyslipidémie

# Perte de poids + activité physique : oui mais...

## Taux de résolution de la NASH selon l'importance de la perte de poids




- 293 malades non cirrhotiques
- NASH (biopsie)
  - âge moyen : 48,5 ans
  - 59 % de femmes
  - 56 % d'obèses
  - 44 % de surpoids
  - IMC moyen = 31,3

- Régime hypocalorique, pauvre en graisses
- Marche 200 min/semaine

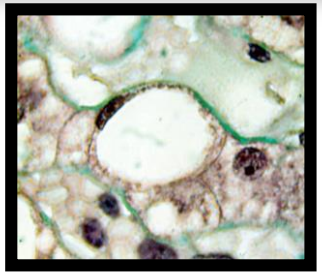
- Biopsie initiale et à 1 an

Perte de poids < 5 % | Perte de poids 5-7 % | Perte de poids 7-10 % | Perte de poids ≥ 10 %

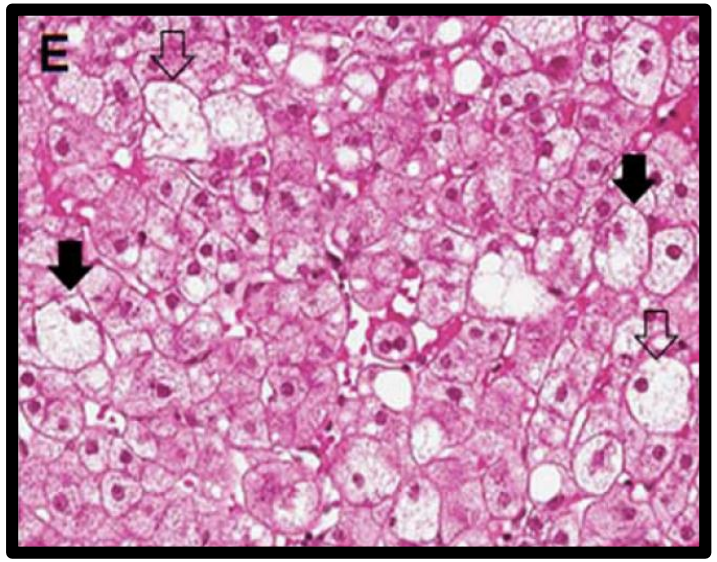
*Vilar-Gomez et al. Gastroenterology 2015*

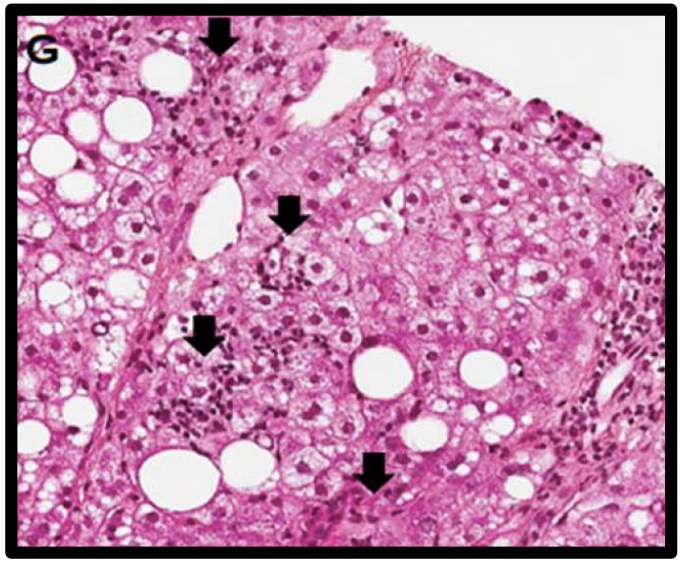
# Stéatopathies métaboliques, stéatohépatite, NAFLD, NASH...

1. **Stéatose (±pure)** **NAFLD**



2. **NASH** = stéatose ⊕ ballonisation ⊕ inflammation lobulaire



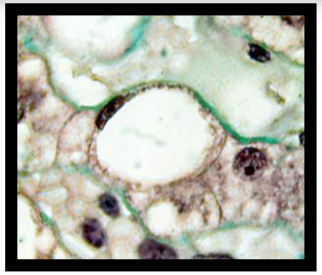




3. **Fibrose**

*Bedossa et al, Hepatology 2014*

# Stéatopathies métaboliques, stéatohépatite, NAFLD, NASH...

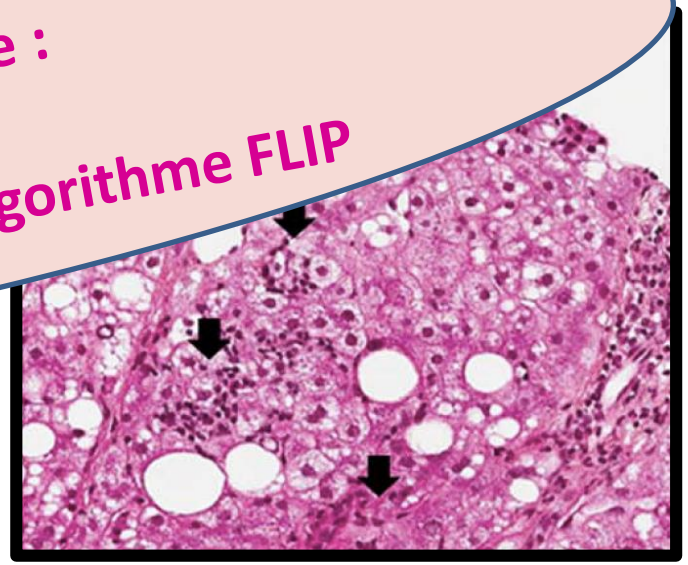
1. **Stéatose (±pure)** NAFLD



2. **NASH** = stéatose ⊕ ballonisation ⊕ inflammation lobulaire

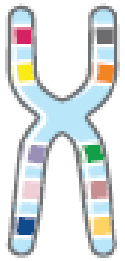
2 Scores histologiques en pratique :

- NAS (Nafld Activity Score)
- SAF (Stéatose, Activité, Fibrose) avec l'algorithme FLIP



3. **Fibrose**

*Bedossa et al, Hepatology 2014*

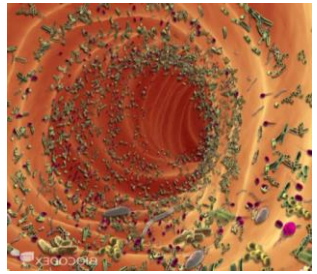


**Génétique**

**Excès calories, AGS, fructose**

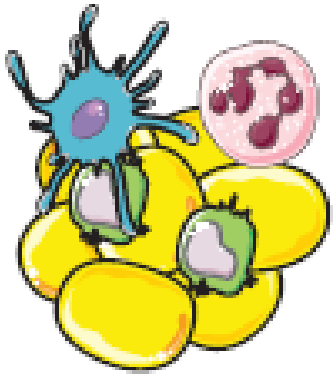


**Sédentarité**



**Microbiote**

**↑ Tissu adipeux, surpoids, obésité centrale**



**Apparition d'une maladie du tissu adipeux en excès : inflammation métabolique locale et systémique**

- **Modif. de la production et la secrétion des adipokines :**
  ***↑leptine, IL6... (insulino-résistance)***
  ***↓adiponectine (insulino-sensibilité)***

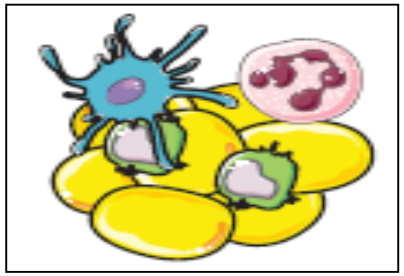
- **Insulino-résistance du tissu adipeux :**
  ***lipolyse ↑ et relargage d'acides gras libres***

**Stockage ectopique : foie, muscle**

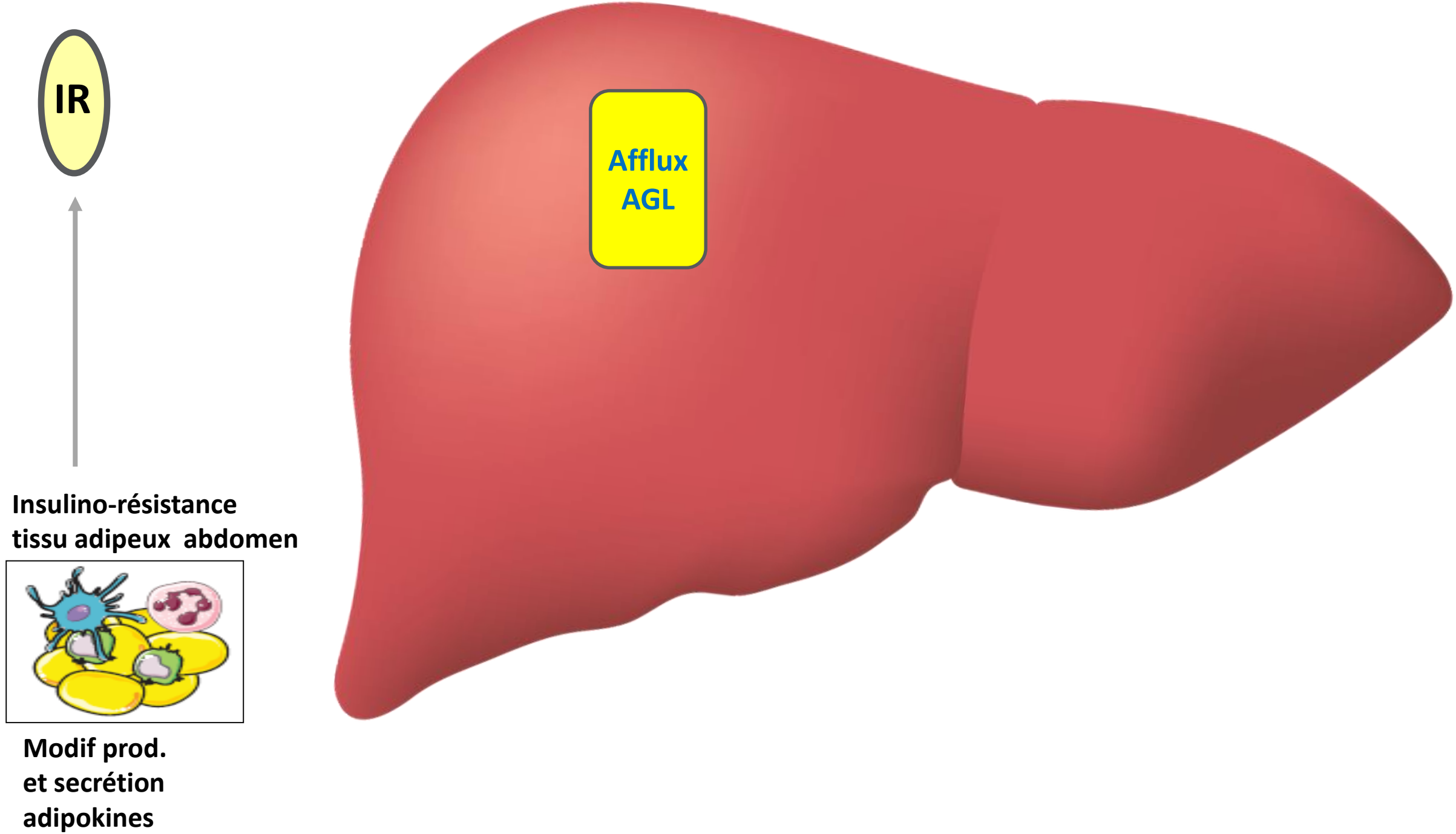
*Anty R et al. Hépatogastro 2017*

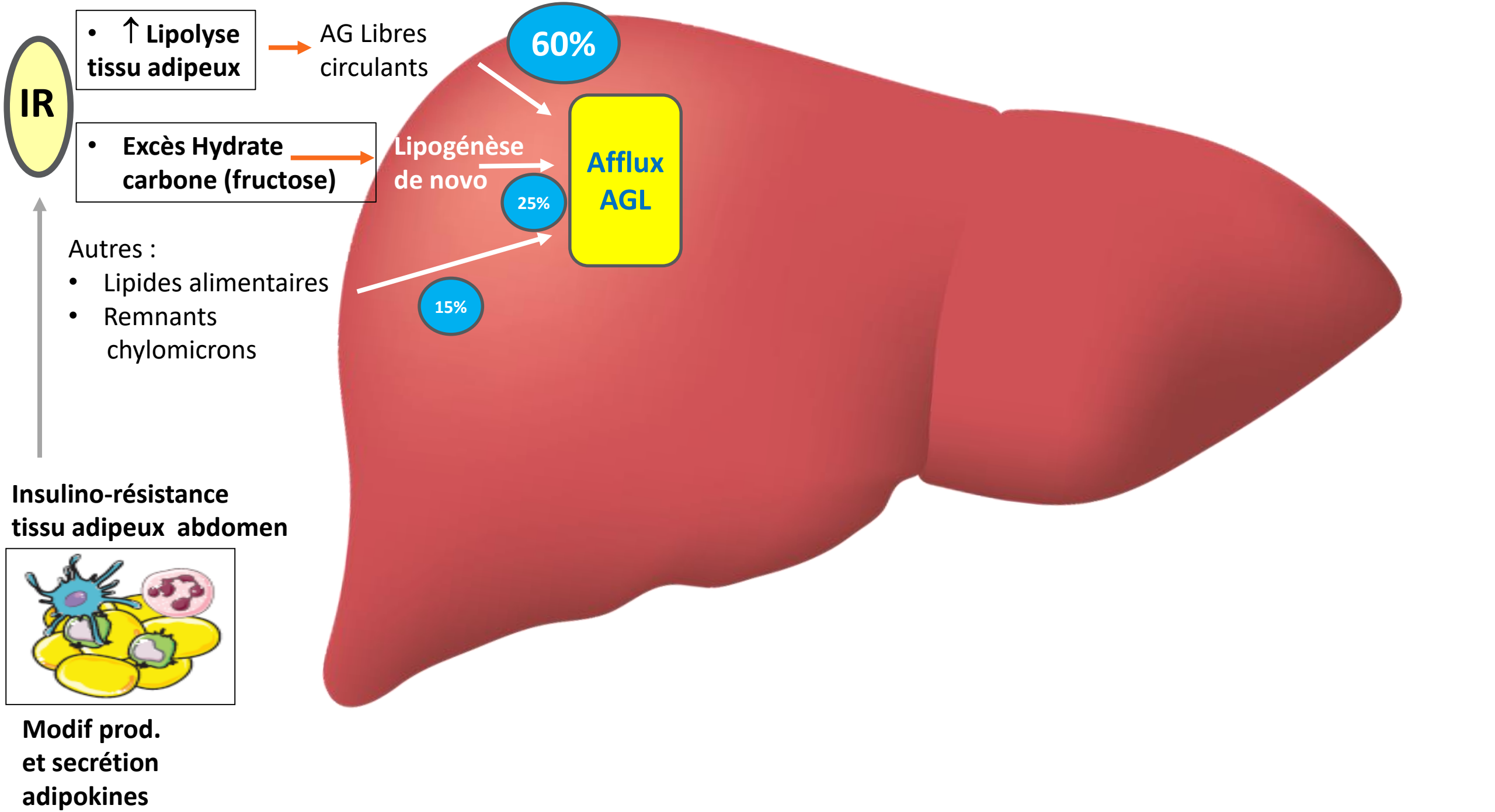
IR

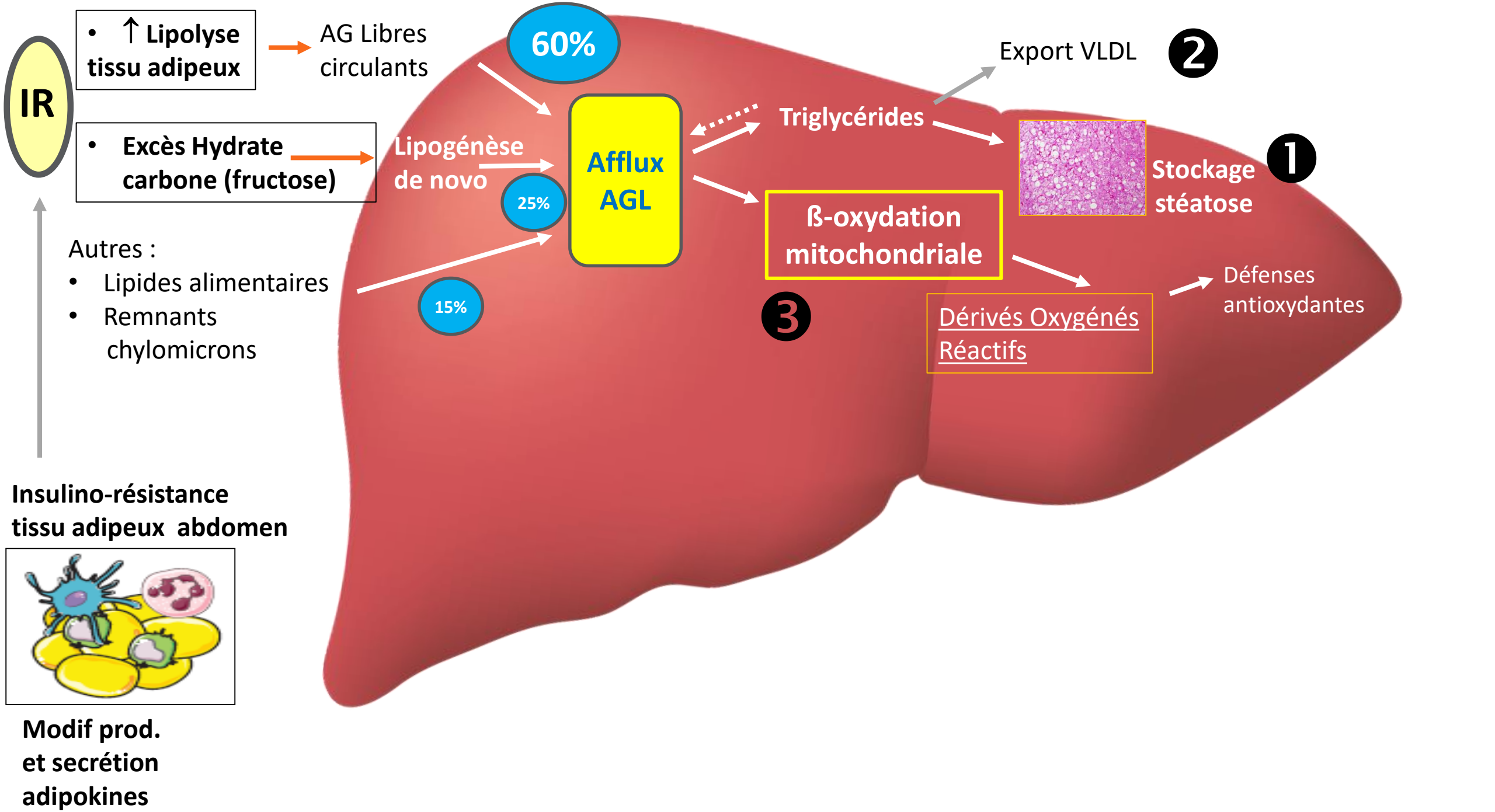
Insulino-résistance
tissu adipeux  abdomen

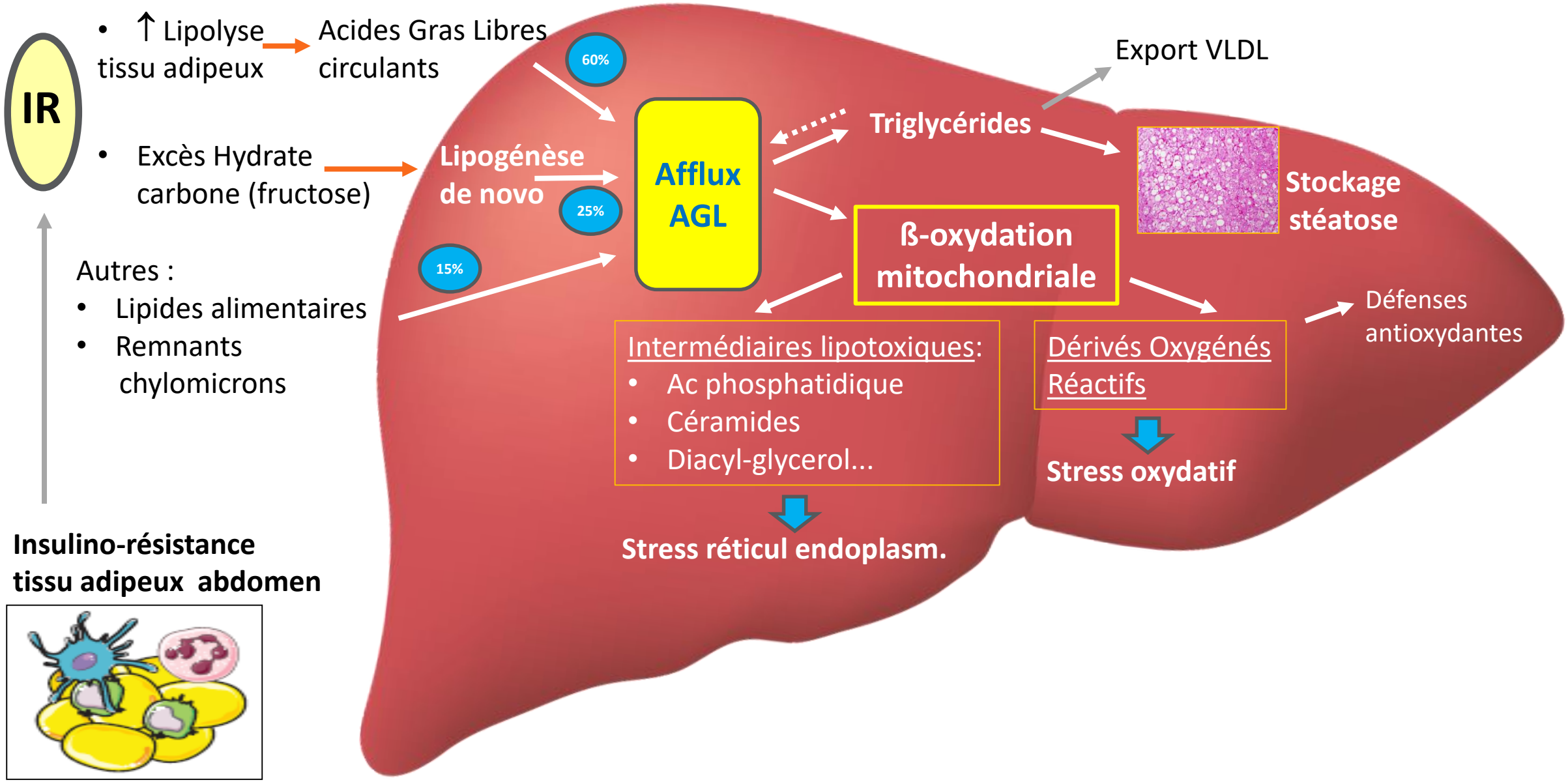


Modif prod.
et secrétion
adipokines


IR
Afflux
AGL
Insulino-résistance
tissu adipeux abdomen
Modif prod.
et secrétion
adipokines

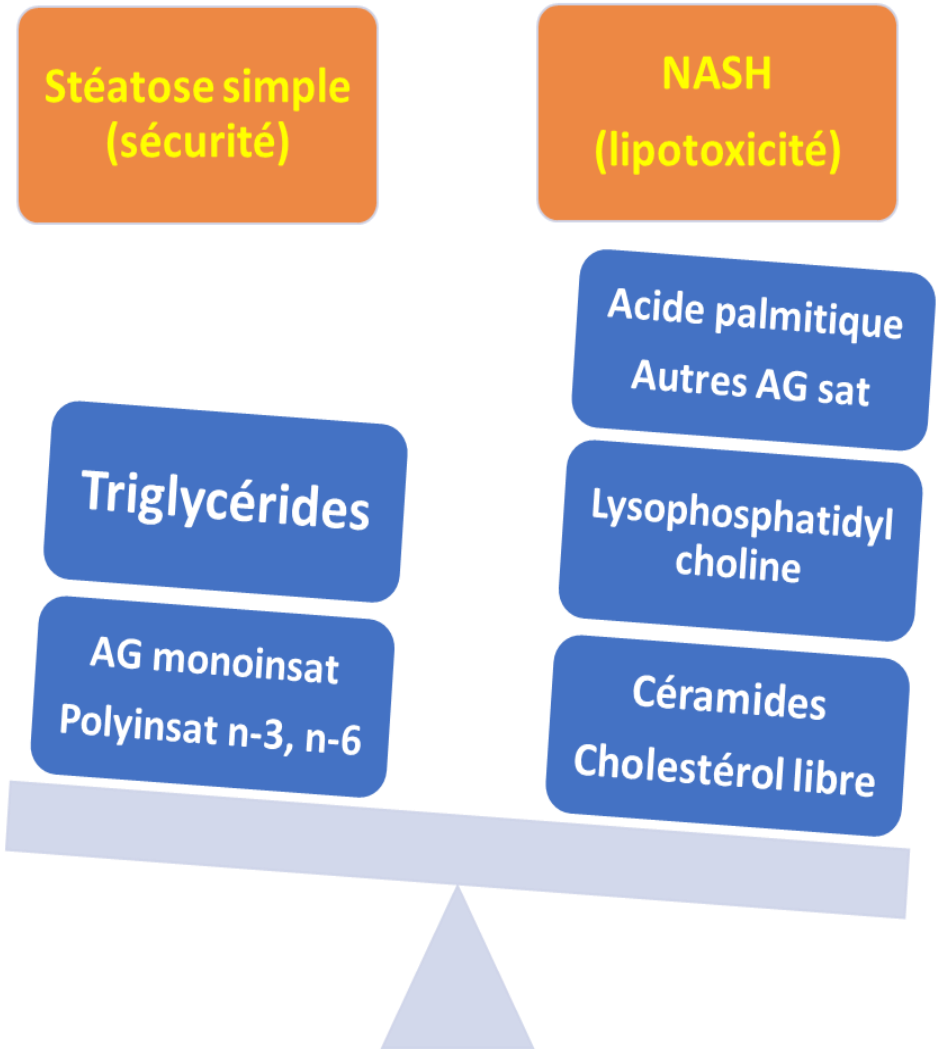

IR
• ↑ Lipolyse tissu adipeux
AG Libres circulants
60%
• Excès Hydrate carbone (fructose)
Lipogénèse de novo
25%
Afflux AGL
Autres :
• Lipides alimentaires
• Remnants chylomicrons
15%
Insulino-résistance tissu adipeux abdomen
Modif prod. et secrétion adipokines

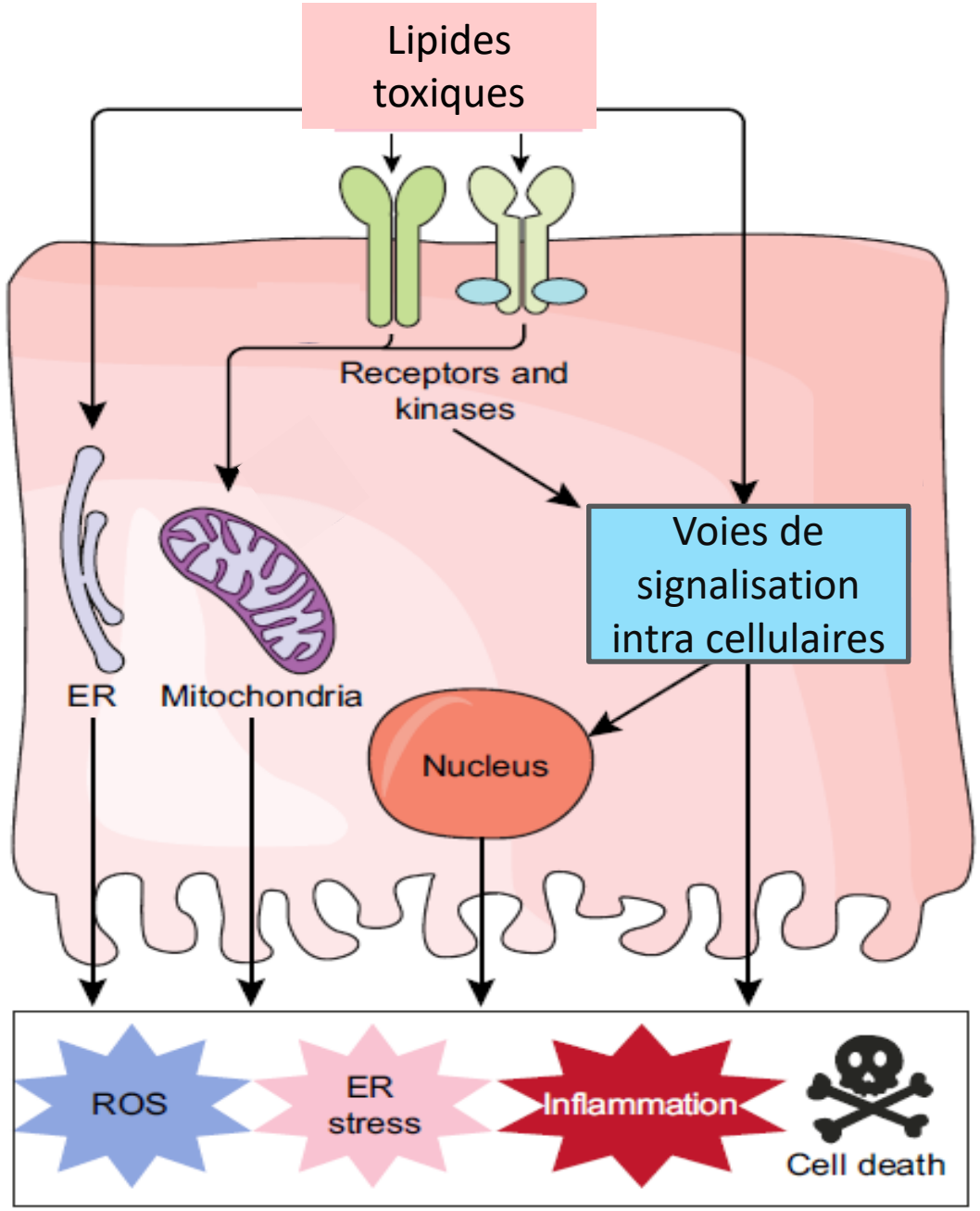

IR
• ↑ Lipolyse tissu adipeux
AG Libres circulants
• Excès Hydrate carbone (fructose)
Autres :
• Lipides alimentaires
• Remnants chylomicrons
Insulino-résistance tissu adipeux abdomen
Modif prod. et secrétion adipokines
60%
Lipogénèse de novo
25%
15%
Afflux AGL
Triglycérides
Export VLDL
2
Stockage stéatose
1
ß-oxydation mitochondriale
3
Dérivés Oxygénés Réactifs
Défenses antioxydantes



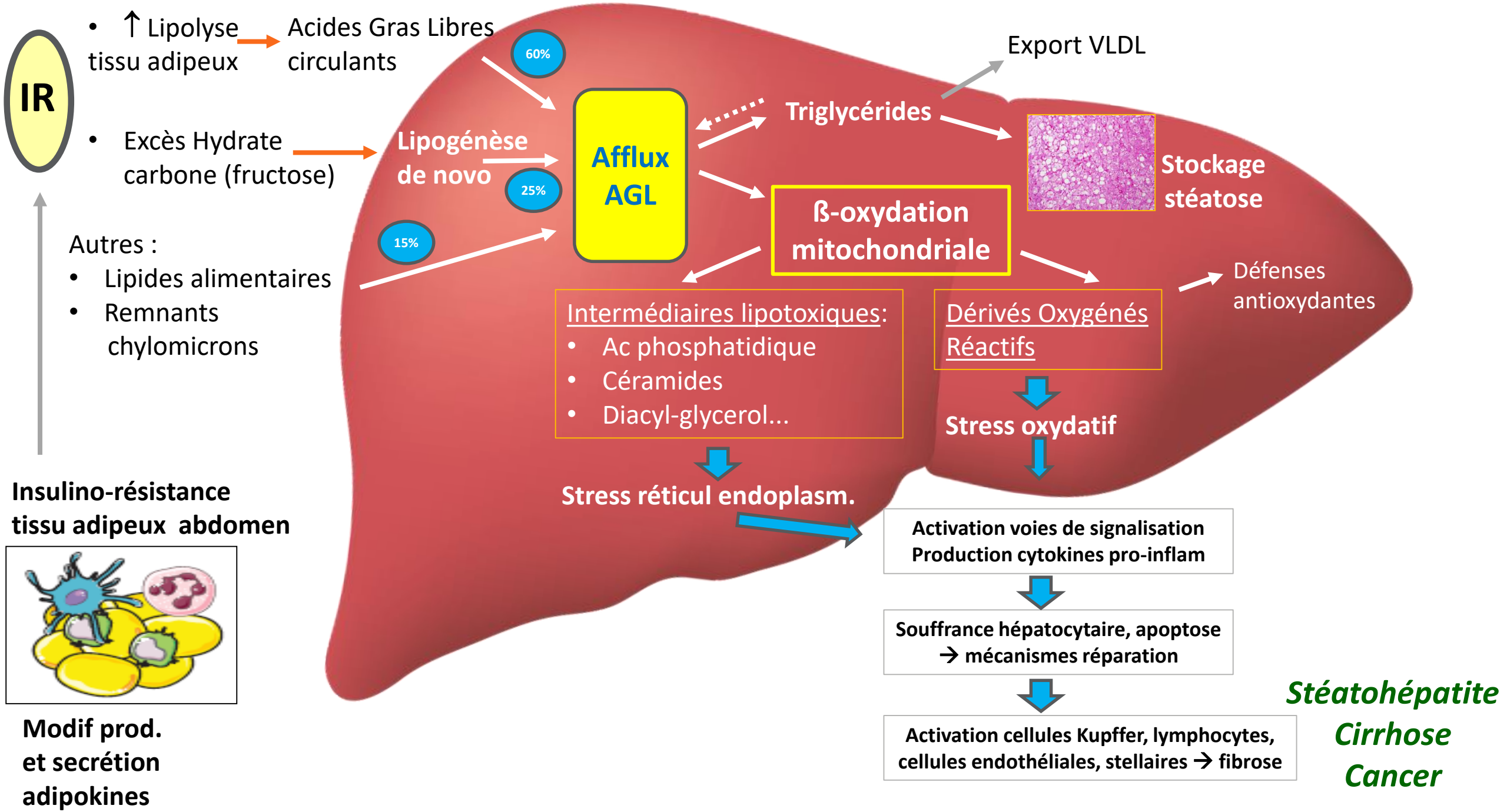

**Insulino-résistance tissu adipeux abdomen**

**Modif prod. et secrétion adipokines**



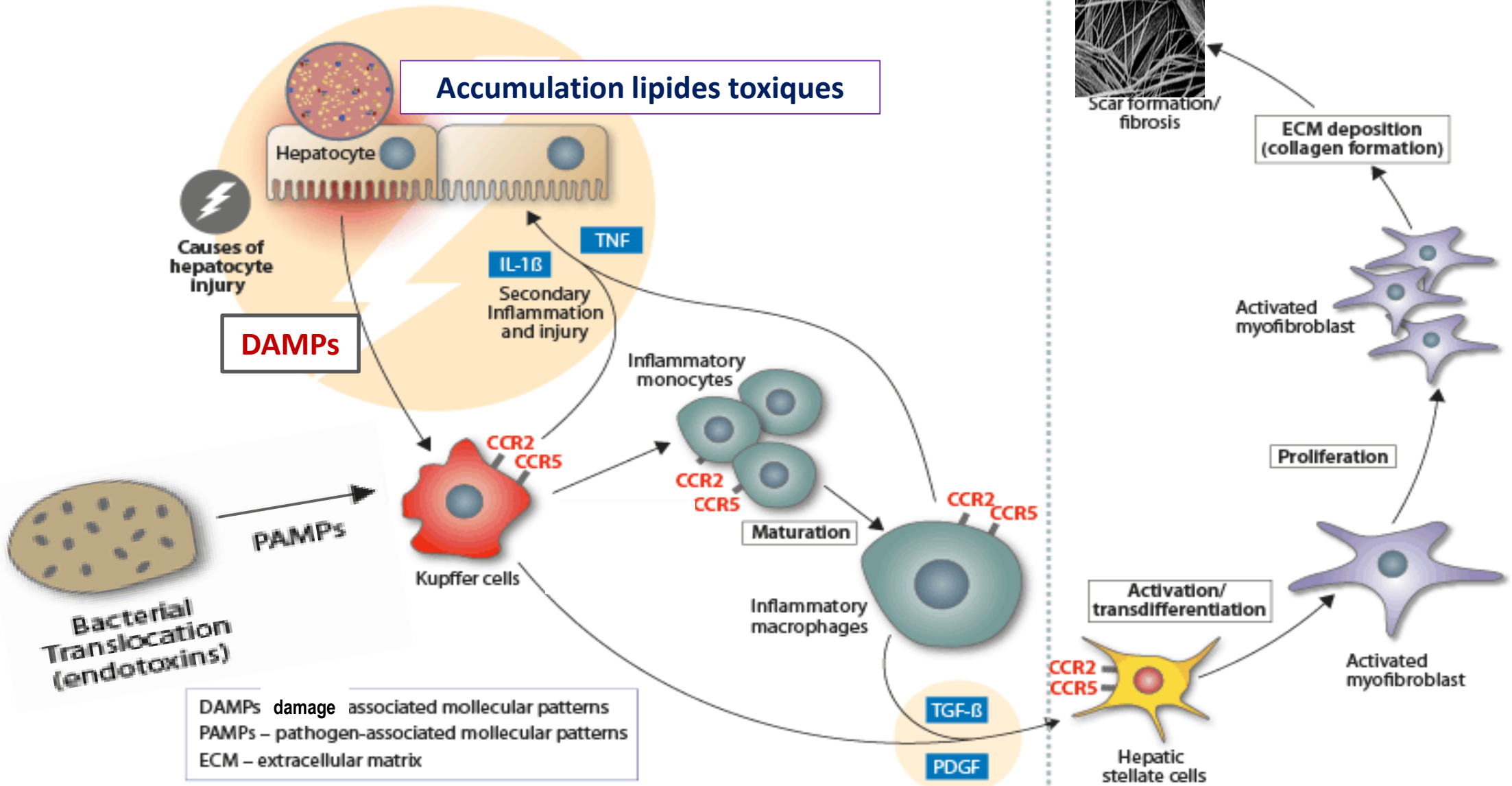




Marra F, J Hepatol 2018


IR
• ↑ Lipolyse tissu adipeux
Acides Gras Libres circulants
• Excès Hydrate carbone (fructose)
Autres :
• Lipides alimentaires
• Remnants chylomicrons
60%
25%
15%
Lipogénèse de novo
Afflux AGL
Triglycérides
Export VLDL
Stockage stéatose
ß-oxydation mitochondriale
Défenses antioxydantes
Intermédiaires lipotoxiques:
• Ac phosphatidique
• Céramides
• Diacyl-glycerol...
Dérivés Oxygénés Réactifs
Stress oxydatif
Stress réticul endoplasm.
Activation voies de signalisation
Production cytokines pro-inflam
Souffrance hépatocytaire, apoptose
→ mécanismes réparation
Activation cellules Kupffer, lymphocytes, cellules endothéliales, stellaires → fibrose
Insulino-résistance tissu adipeux abdomen
Modif prod. et secrétion adipokines
Stéatohépatite
Cirrhose
Cancer

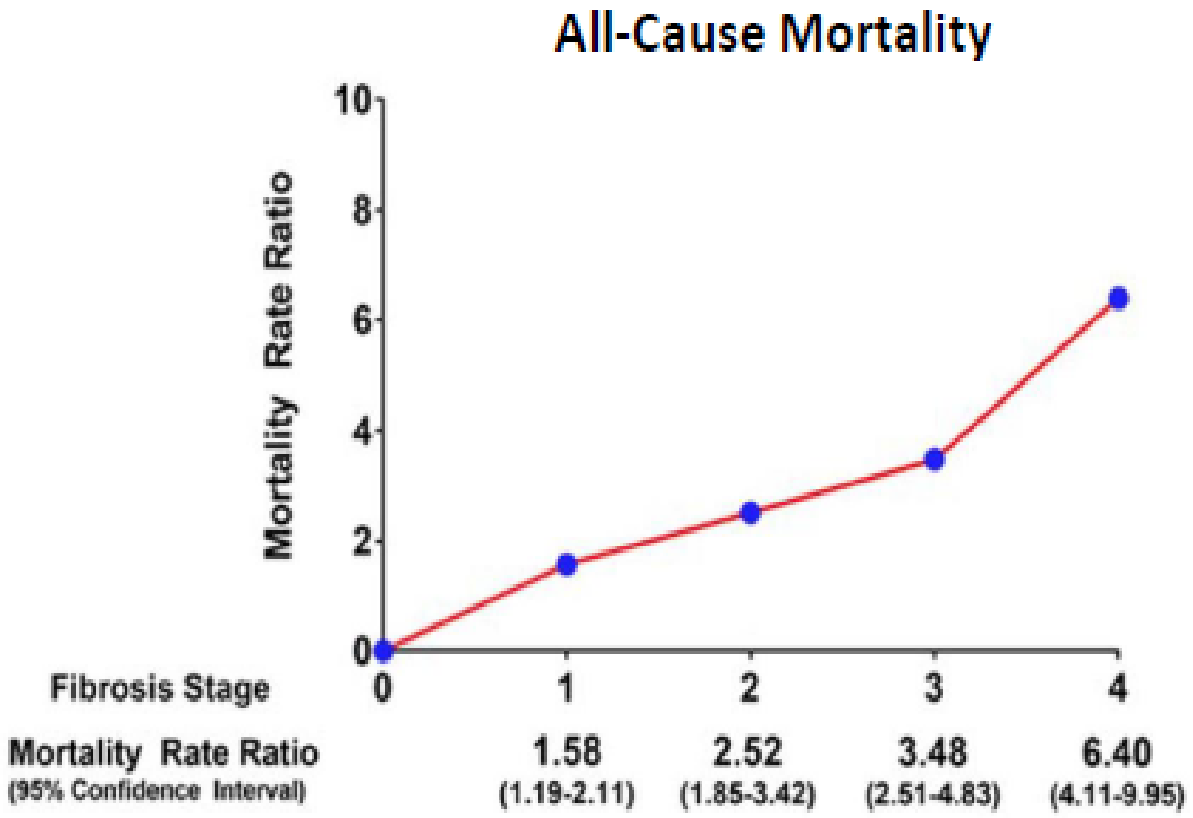
## Réponse inflammatoire à la souffrance hépatocytaire

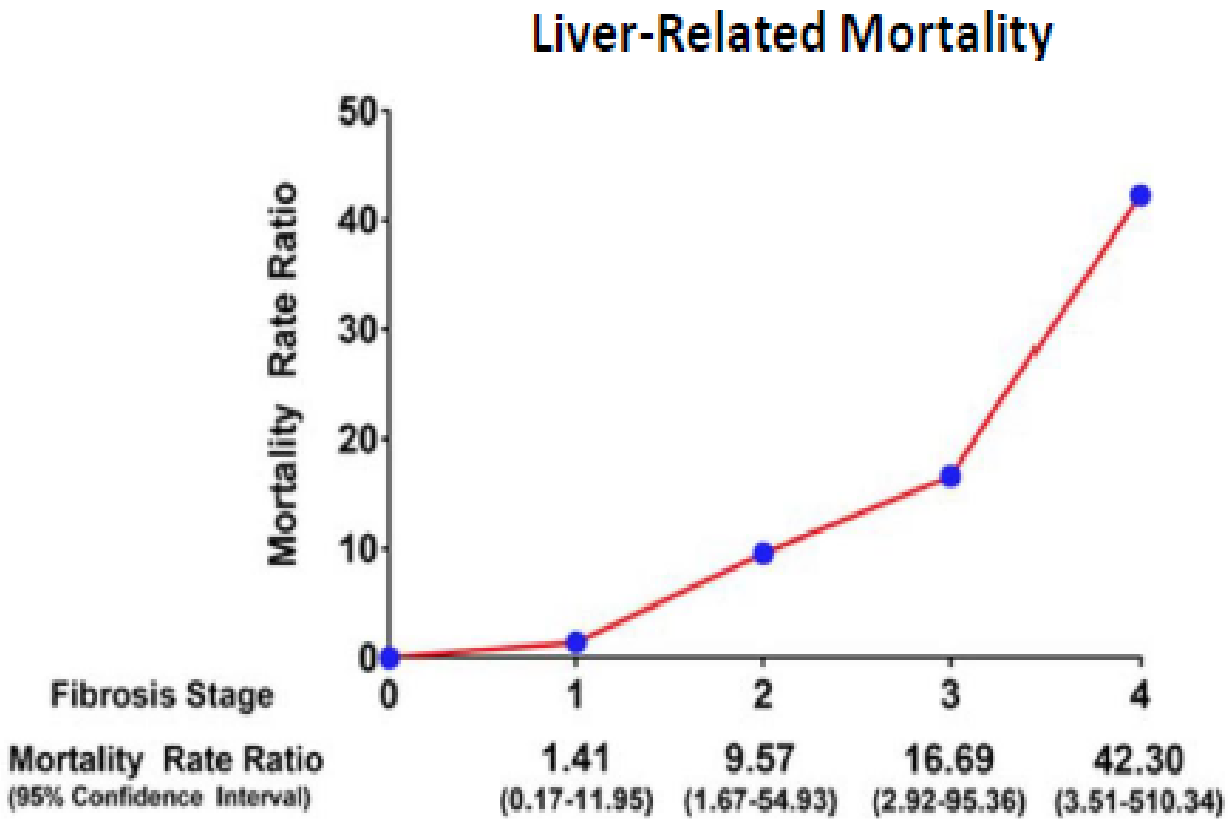
## Fibrogénèse



# NAFLD : la fibrose est responsable de la mortalité

Systematic review and meta-analysis of 5 studies 1,495 NAFLD patients with 17,452 patient-years follow-up.




*Dulai, Hepatology 2017*

# PNPLA3 : Patatin-like phospholipase domain-containing 3

Rs 738409 [C > G] : I148M

1er SNP identifié, associé :

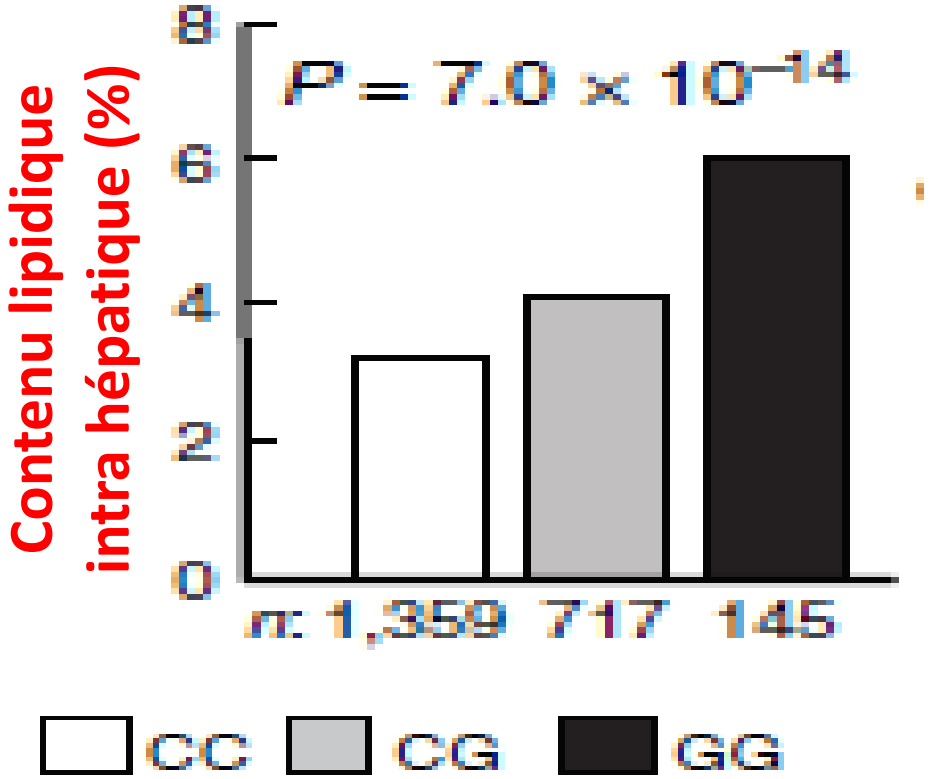
- **à la stéatose** ($p=7{,}0 \times 10^{-14}$)
- **à la stéatohépatite** OR = 3,48
- **à la fibrose** OR = 3,2

**sans association**

- **avec insulino-résistance**
- **diabète**

Également associé

- au risque de CHC OR=2,26 (p = 0,0082)



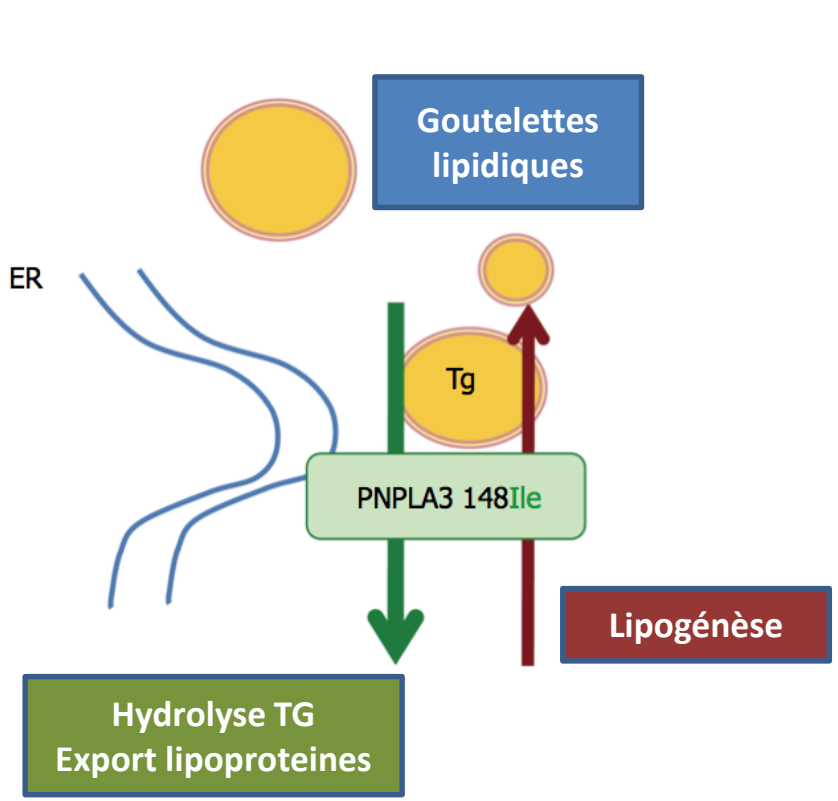

**Influence du PNPLA3**
**2218 patients avec NAFLD (diagnostic : spectro-IRM)**

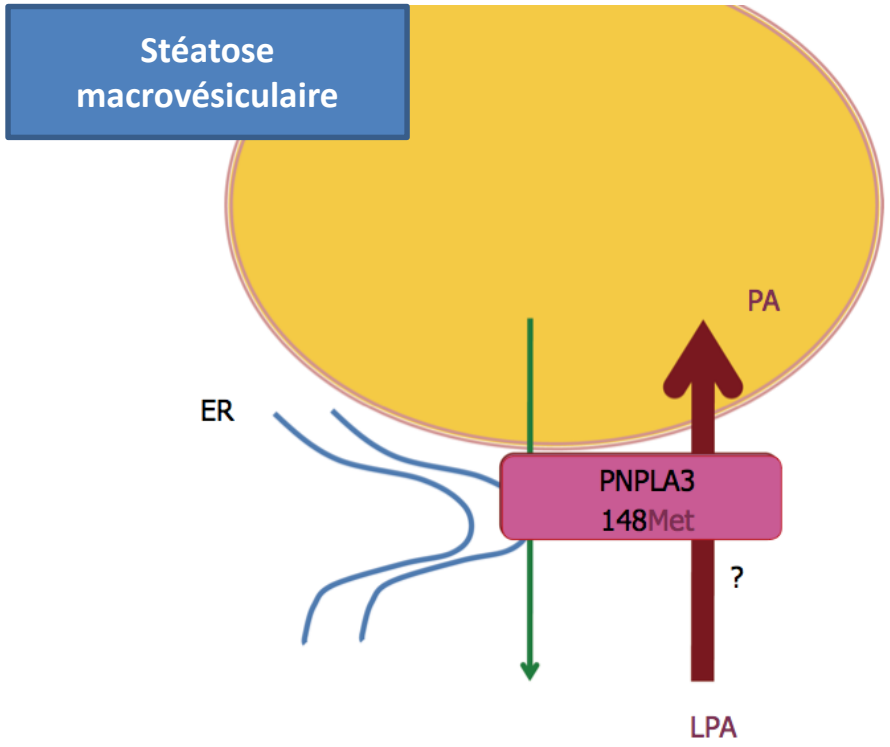
*Romeo et al. Nat genet 2008 ; Speliotes et al. Hepatology 2010 ; Sookoian et al. Hepatology 2011*
*Liu YL et al. J Hepatol 2014 ; Trepo E et al. J Hepatol 2016*

# Rôle physiopathologique de PNPLA3

- **Protéine transmembranaire au niveau de la gouttelette lipidique dans les hépatocytes**
  **Rôle dans le catabolisme des triglycérides**

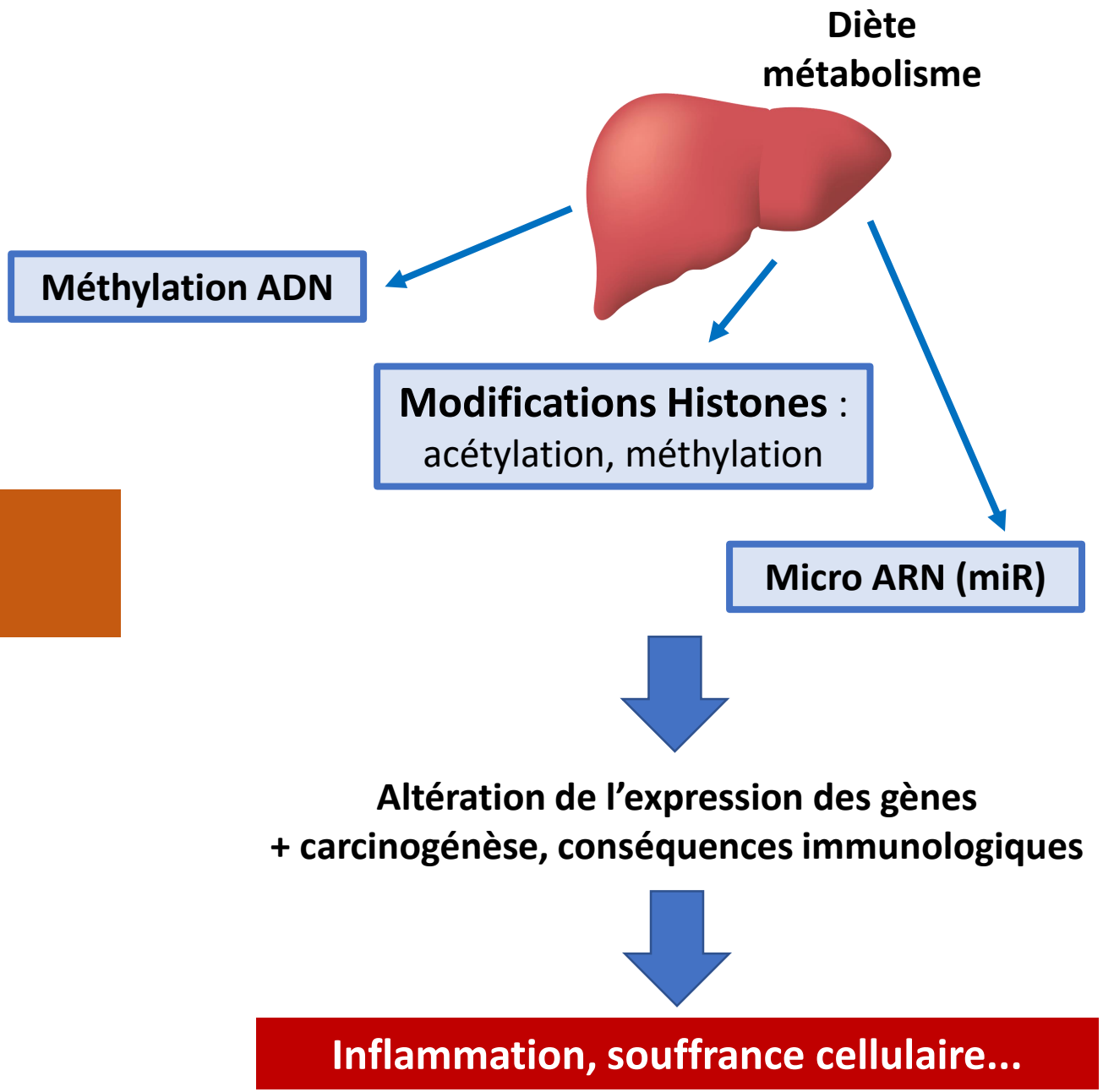
- **I148M : modification proche du site catalytique => accumulation de triglycérides**



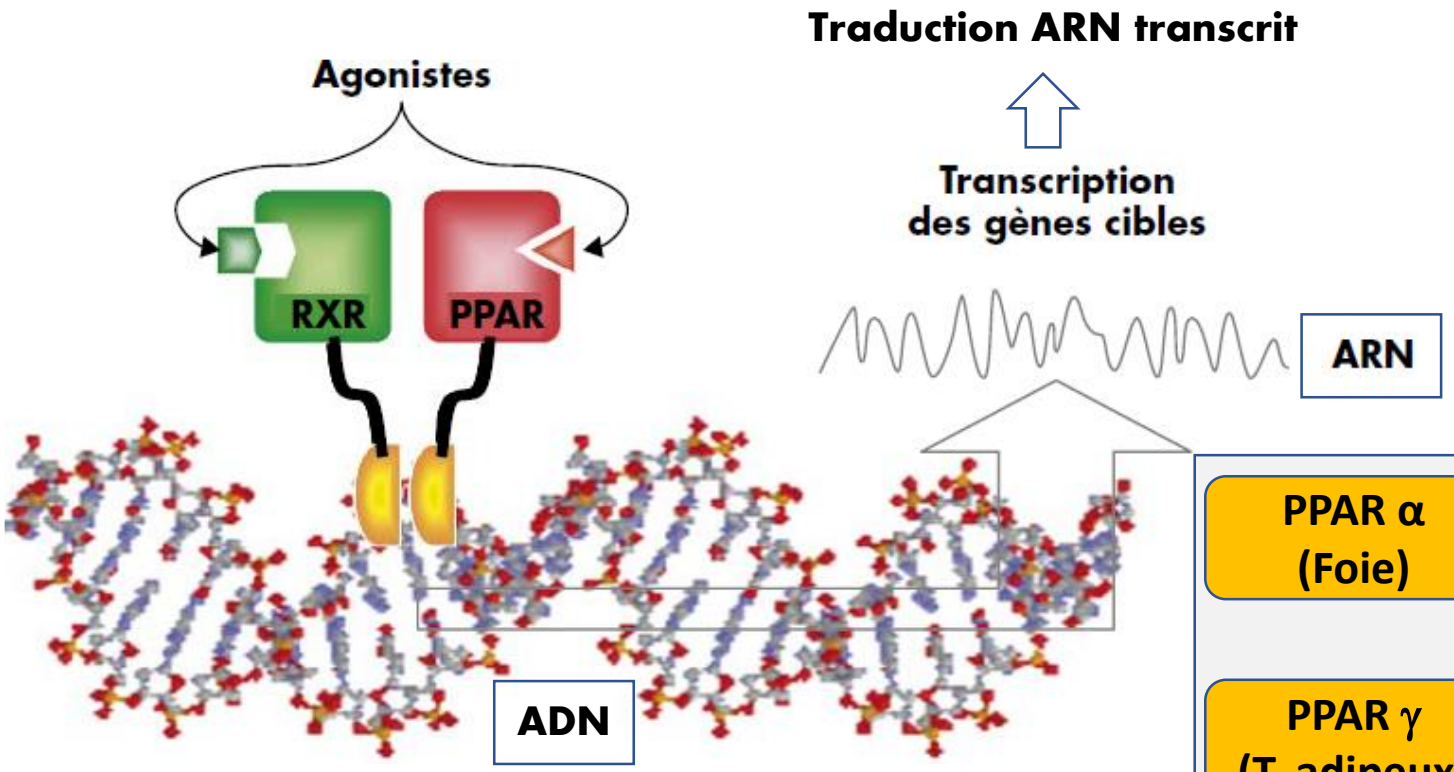



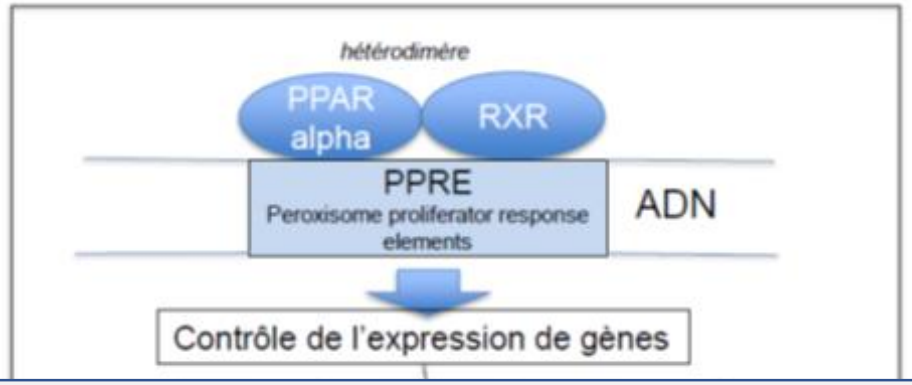

*Dongiovanni et al. World J Gastroenterol 2013*

# MECANISMES EPIGENETIQUES



# PPAR (PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED RECEPTOR) et NAFLD




**Récepteurs nucléaires contrôlant l'expression de multiples gènes au niveau transcriptionnel.**

- Plusieurs isotypes.
- Plusieurs agonistes connus.

**PPAR α (Foie)**

Métabolisme lipidique : ↑ capture et catabol AG
↓ VLDL ↑ HDL
Inflammation : ↓ voie NF-kB ↓ cytokines pro-infl.

**PPAR γ (T. adipeux)**

Tissu adipeux : adipogénèse
Métabolisme glucidique : ↑ sensibilité insuline
Inflammation : ↓ cytokines pro-inflammatoire
Fibrose : ↓ activation cellules étoilées

**PPAR ß/δ (ubiquitaire)**

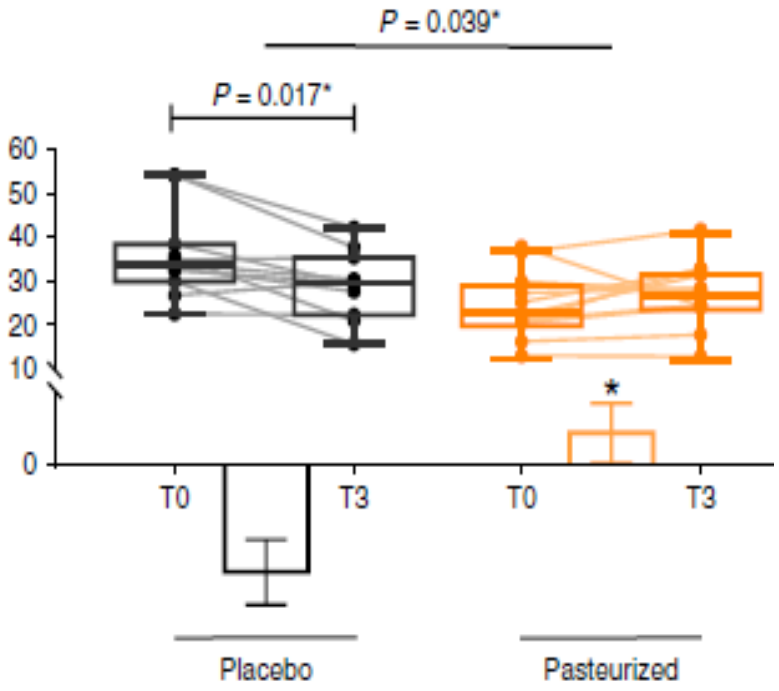
Métabolisme glucido-lipidique : ↓ insulino-résist
Muscle : : ↑ capture et ß-oxydation des AG
Inflammation : ↓ voie NF-kB
Fibrose : effet controversé

LETTERS
https://doi.org/10.1038/s41591-019-0495-2
nature medicine

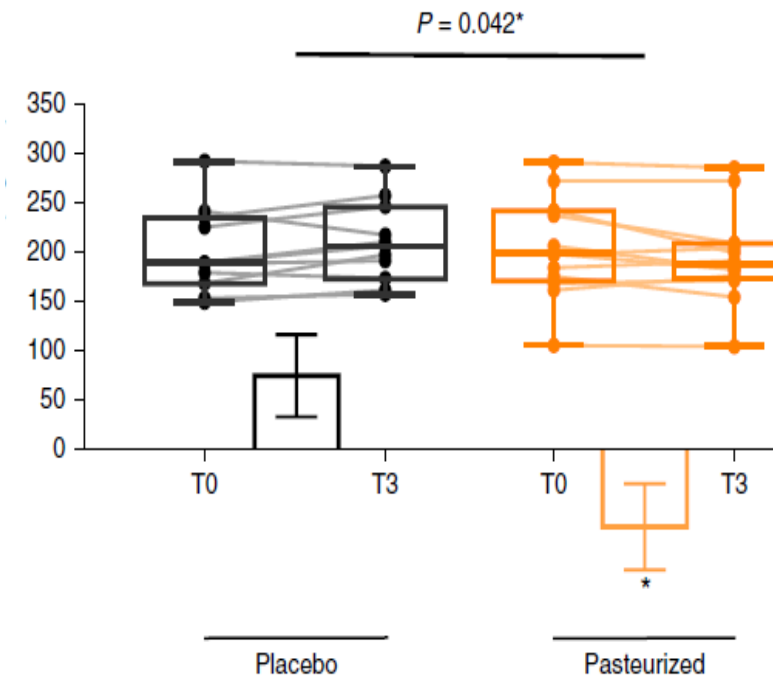
# Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study

- 40 sujets obèses insulino-résistants
- $10^{10}$ A. muciniphila/j, voie orale, 3 mois
- Objectif primaire : tolérance, sécurité, paramètres métaboliques

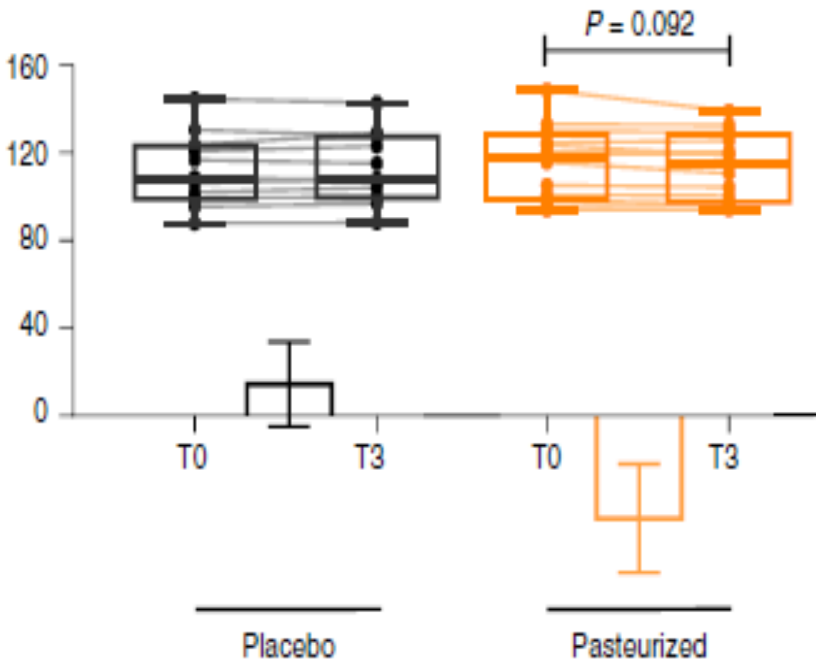
**Insulino-sensibilité (%)**




**Cholestérol total**



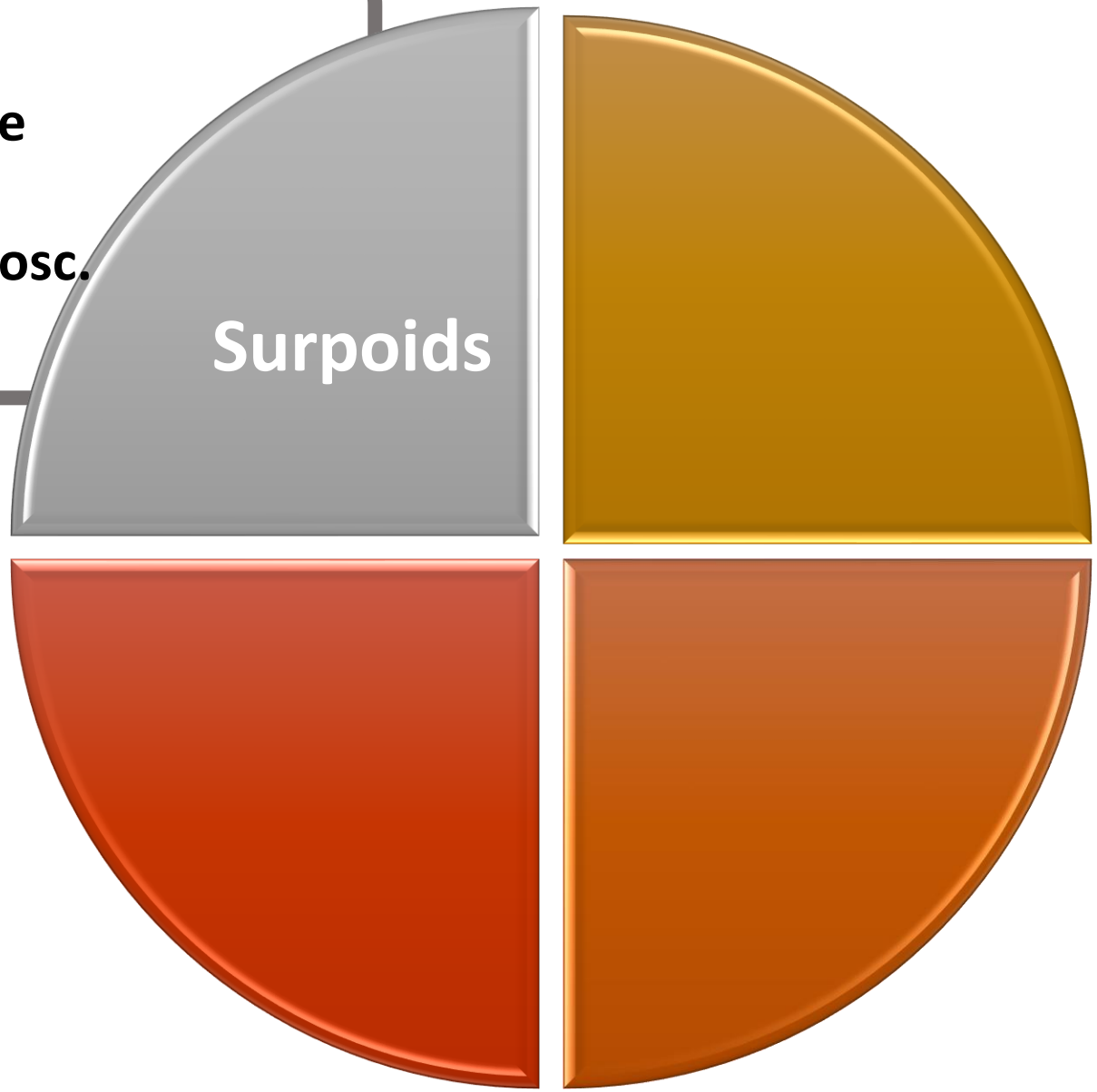

**Poids corporel (kg)**




Depommier C, Nature Medicine | VOL 25 | JULY 2019 | 1096–1103

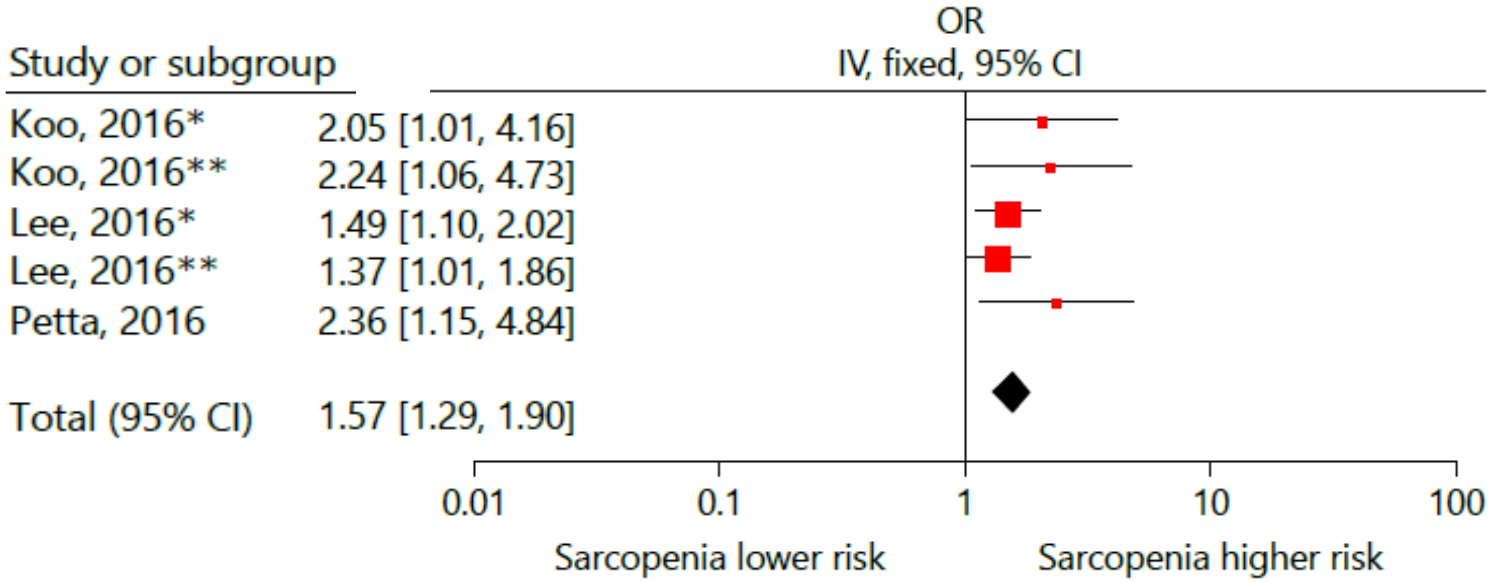
# QUE FAIRE EN 2020 ?

- Régime
- Activité Physique
- Chirurgie et endosc. bariatrique



# Sarcopénie : favorise la NASH et la fibrose

**Risque de fibrose significative chez les patients avec NAFLD**

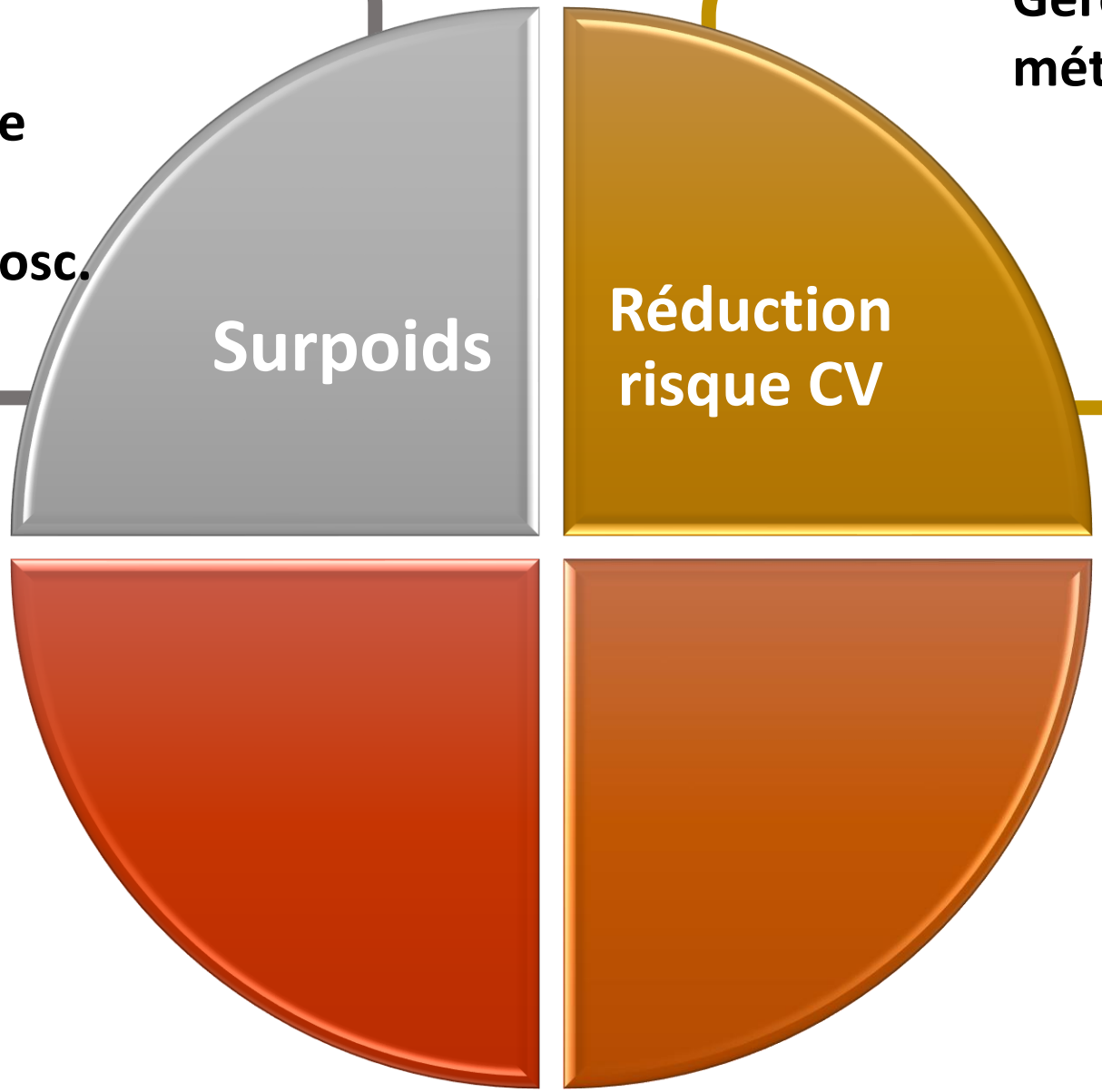



***Muscle*** :

- **Acteur principal de la captation de glucose induite par insuline**
- **Séquestre des AG non estérifiés, limitant l'afflux vers le foie**
- **Produit des « myokines », limitant les effets inflammatoires des adipokines**

*Pan X, Dig Dis 2018*

- Régime
- Activité Physique
- Chirurgie et endosc. bariatrique




Gérer syndrome métabolique

- HTA
- Dyslipidémie
- Diabète

- Régime
- Activité Physique
- Chirurgie et endosc. bariatrique

**Surpoids**

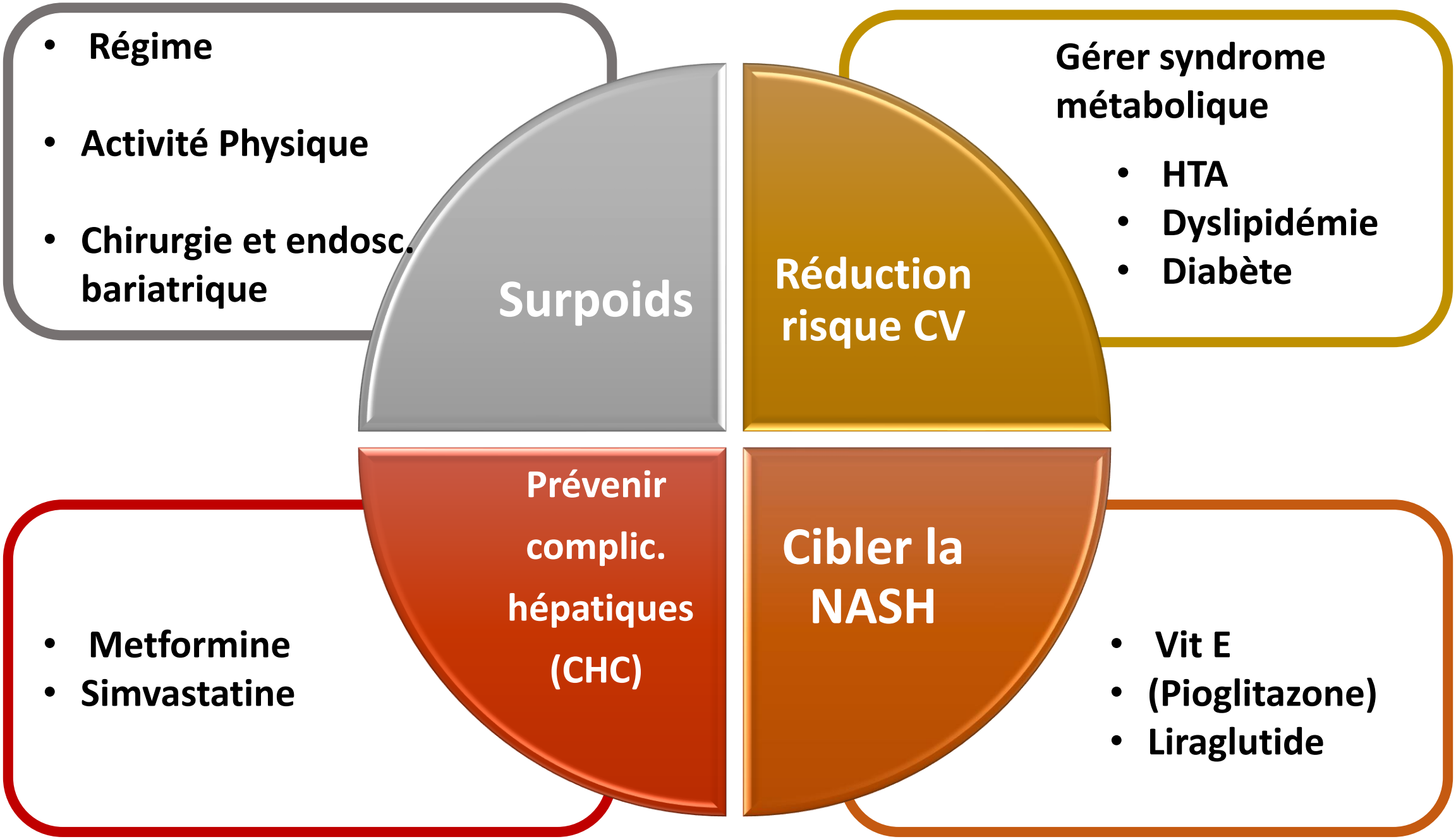
**Réduction risque CV**

Gérer syndrome métabolique

- HTA
- Dyslipidémie
- Diabète

**Prévenir complic. hépatiques (CHC)**

- Metformine
- Simvastatine


Régime
Activité Physique
Chirurgie et endosc. bariatrique
Surpoids
Réduction risque CV
Gérer syndrome métabolique
HTA
Dyslipidémie
Diabète
Prévenir complic. hépatiques (CHC)
Metformine
Simvastatine
Cibler la NASH
Vit E
(Pioglitazone)
Liraglutide

# Traitements disponibles

- Vitamine E : prudence; traitement court
- Analogue du GLP 1 : pour les diabétiques
- Statines et metformine : ne pas les arrêter
- AUDC et saignées : non recommandés

EASL
European Associ
for the Study

- Pioglitazone (most efficacy data, but off-label outside T2DM)
- or vitamin E (better safety and tolerability in the short-term)
- or their combination could be used for NASH

ASLD

- Pioglitazone may be used: it improves histology in patients with and without T2D <u>with biopsy-proven NASH</u>. Risks and benefits should be discussed
- Vitamin E may be considered: it improves histology in nondiabetic with biopsy-proven NASH. Risks and benefits should be discussed. Vitamin E is not recommended in diabetic patients, NAFLD without biopsy, NASH cirrhosis, or cryptogenic cirrhosis.

CPG EASL. J Hepatol 2016

Chalasani N, CPG AASLDHepatology 2018

# Traitements disponibles

- Vitamine E : prudence; traitement

- **Progressive NASH** (bridging fibrosis and cirrhosis)
- **Early-stage NASH with increased risk of fibrosis** progression (age >50 years; diabetes, MetS, increased ALT )
- **Active NASH** with high necroinflammatory activity

- Pharmacological treatments aimed primarily at improving liver disease should generally be limited to those with **biopsy-proven NASH and fibrosis**.

EASL European Association for the Study

ASLD

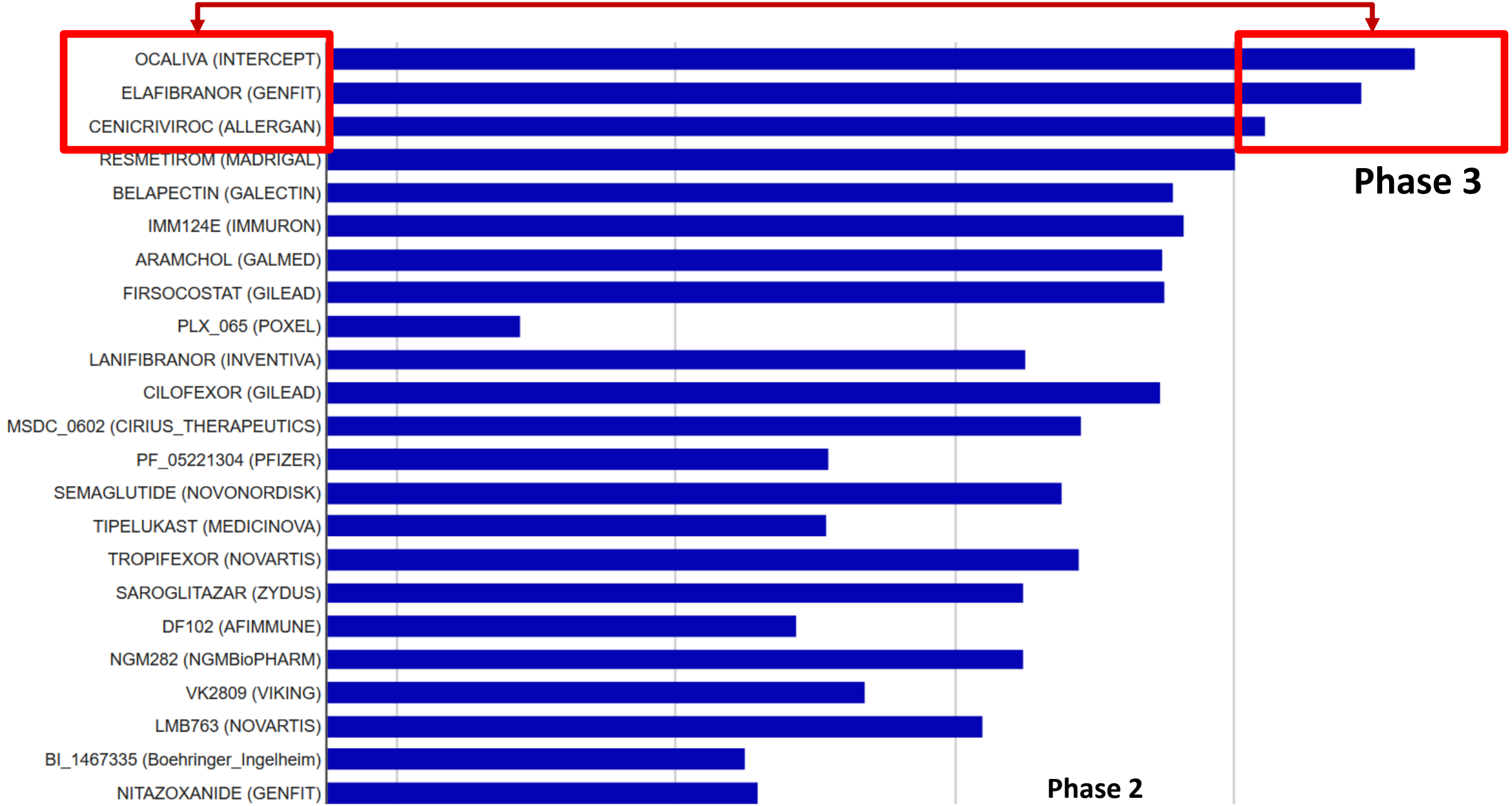
NASH

**NASH. Risks and benefits should be discussed. Vitamin E is not recommended in diabetic patients, NAFLD without biopsy, NASH cirrhosis, or cryptogenic cirrhosis.**

CPG EASL. J Hepatol 2016

Chalasani N, CPG AASLDHepatology 2018

# DRUGS CLINICAL TRIAL CURRENT PHASES (nashbiotechs.com)



# Difficultés des essais cliniques dans les stéatopathies

- Evolution lente → Objectifs optimaux compliqués; durée des essais
- Interférences de mécanismes différents : métabolisme, inflammation, fibrose
- Les marqueurs non invasifs (y compris pour la fibrose) : non validés
- Beaucoup d'objectifs des interventions concernent des paramètres histologiques
  → PBH : risques / concordance inter observ / échantillonnage
- Difficulté à inclure des patients : conscience de la maladie, biopsies multiples... Fréquence des « screening failure »
- Importance des phases IV pour confirmer l'efficacité et repérer des EI

# Essais d'enregistrement (phase 3) en « fast track » : Un consensus sur les objectifs et un design d'étude pour une validation accélérée en 2 étapes

**Early Conditional Approval**

**Analyse intérim. 12-18 mois**

**Critères de jugement « acceptables » :**

* Résolution de la Nash sans aggravation de la fibrose
* Réduction (≥ 1pt) de la fibrose sans aggravation de la Nash

**Subsequent Definitive Approval**

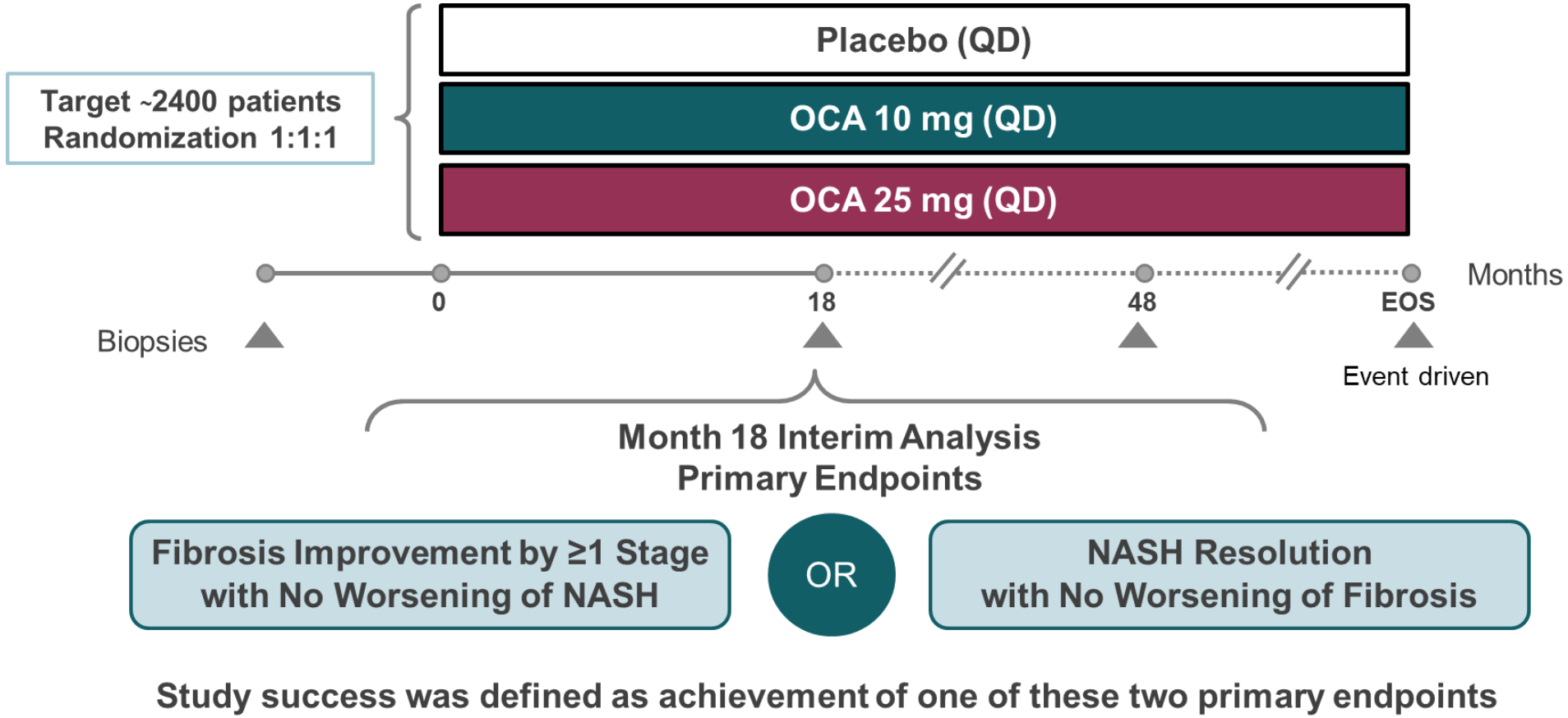
**Plusieurs années**

**Critères « solides » :**

* Mortalités toutes causes et hépatique
* Complications/ décompensation hépatique

**Sécurité d'emploi maximale : ttt au long cours pour pathologie asymptomatique**
**Pas d'effet indésirable sévère ou gênant, en particulier cardio-vasculaire**

# REGENERATE : phase 3 Acide Obeticholique

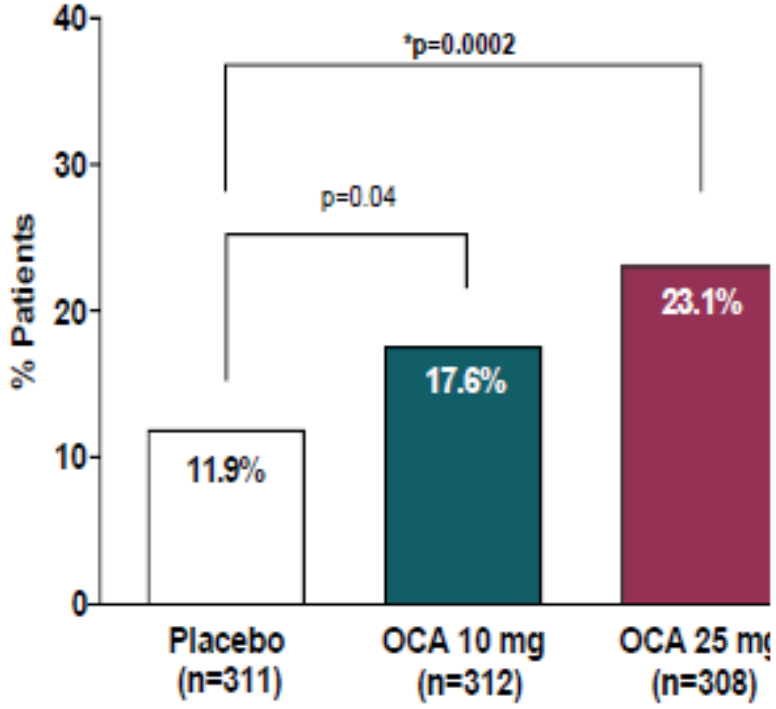



**Study success was defined as achievement of one of these two primary endpoints**

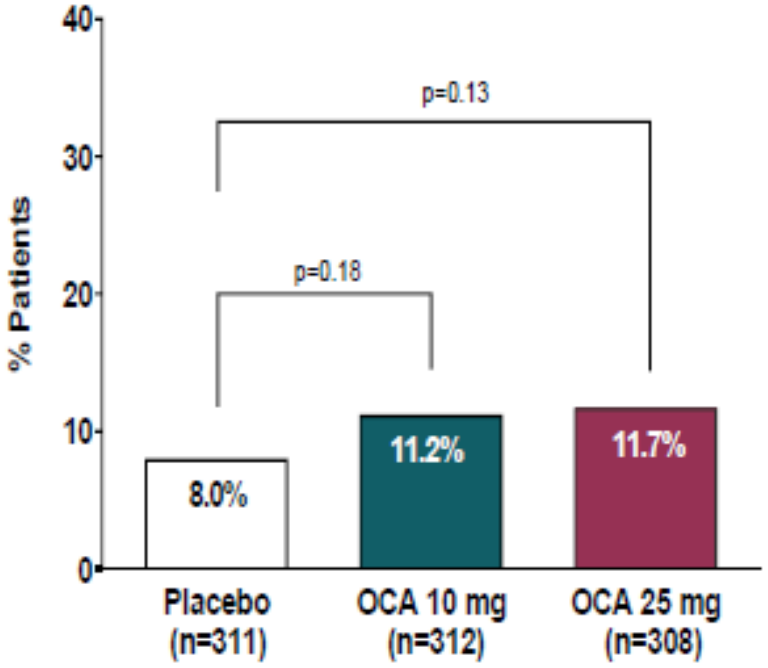
EASL 2019- D'après Younossi et al., GS06, actualisé

# REGENERATE : phase 3 Acide Obeticholique

**Amélioration fibrose**



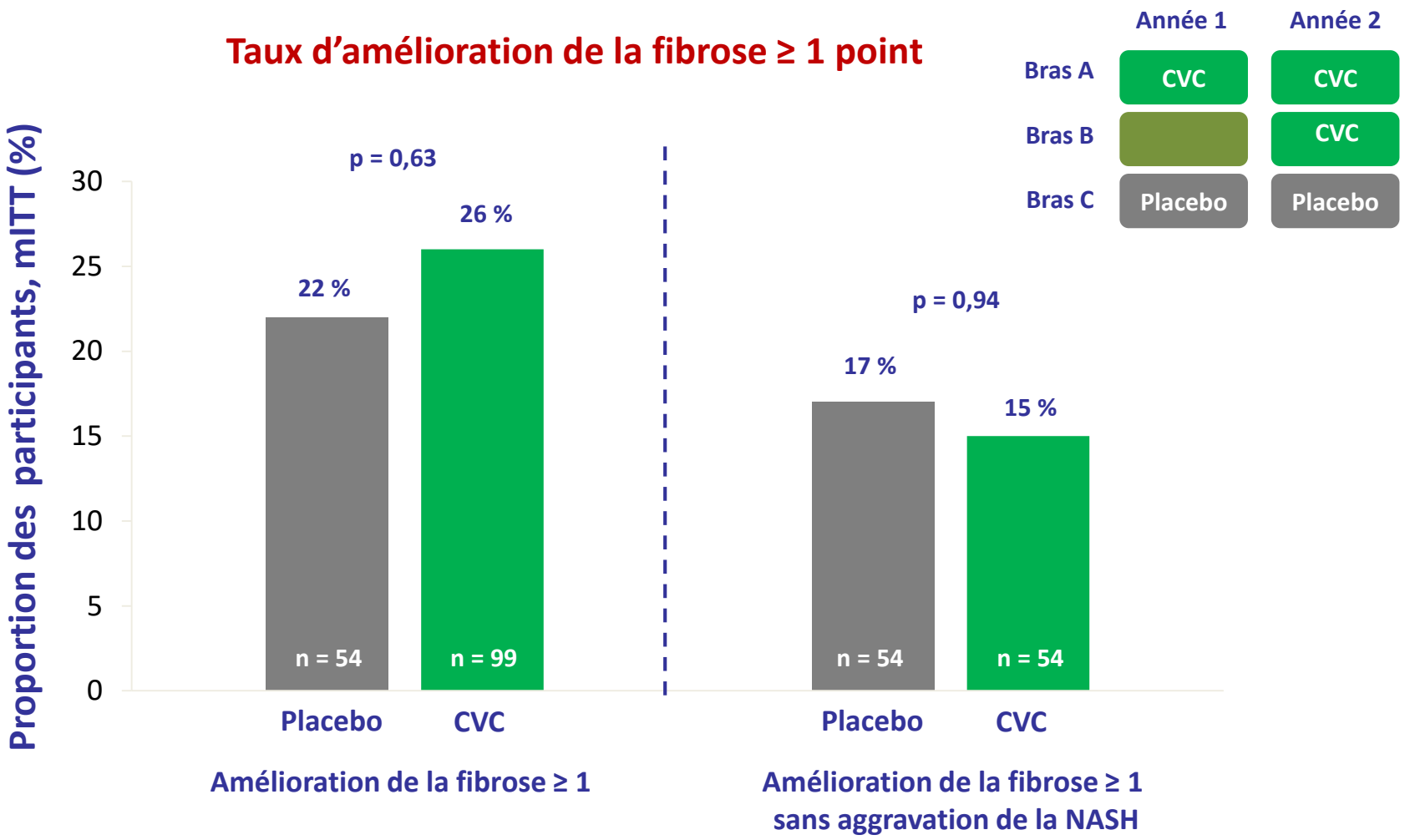

**Résolution NASH**




**Bras 25 mg** : prurit 51%, arrêt de traitement pour EI 13%, ↑ LDL 17%

EASL 2019- D'après Younossi et al., GS06, actualisé

# Cenicriviroc (CVC) dans le traitement de la NASH : résultats à 2 ans

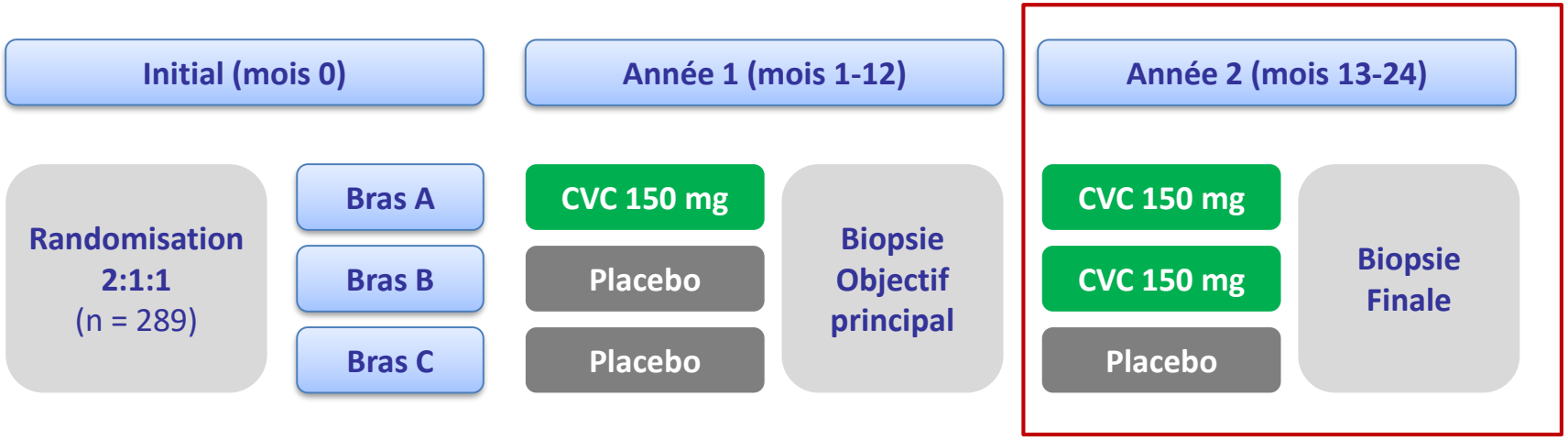



*Ratziu V, Paris, EASL 2018, Abs. GS-002 actualisé*

# Cenicriviroc dans le traitement de la NASH : des résultats décevants à 2 ans *(1)*

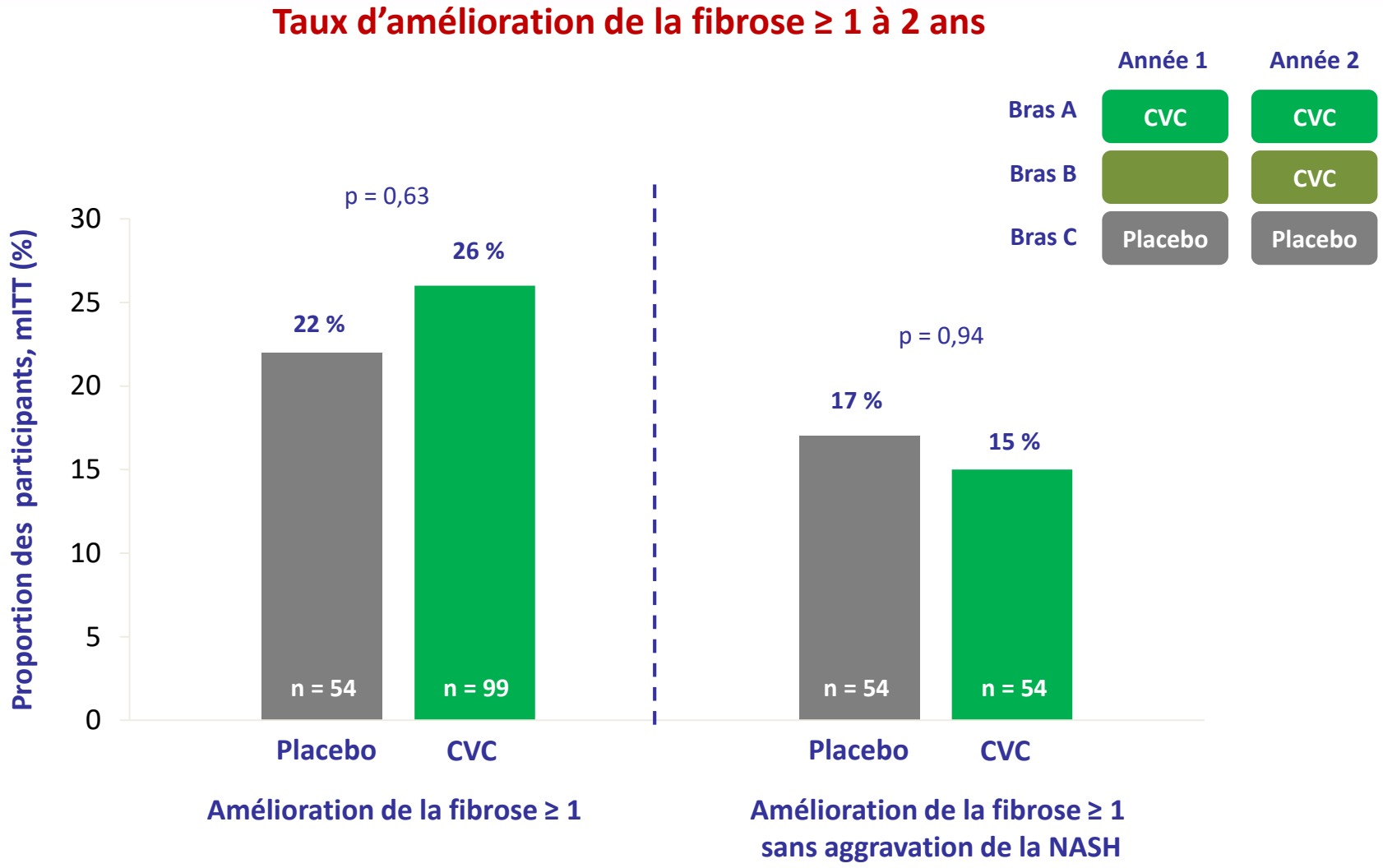
CREGG
Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

- Étude de phase 2b randomisée en double aveugle
- 289 patients avec NASH (NAS ≥ 4 et fibrose 1-3) traités par cenicriviroc (CVC, antagoniste CCR2 et CCR5) ou placebo
- Stratification sur NAS (4 ou ≥ 5) et sur le stade de fibrose (≤ 2 ou > 2)




*Ratziu V, Paris, EASL 2018, Abs. GS-002 actualisé*

# Cenicriviroc dans le traitement de la NASH : des résultats décevants à 2 ans *(2)*




*Ratziu V, Paris, EASL 2018, Abs. GS-002 actualisé*

# Evaluation d'un agoniste PPAR α/δ (Elafibranor) dans la NASH : une bonne piste ? *(1)*

CREGG
Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

**Etude randomisée en double aveugle**

| | Placebo (n = 92) | Elafibranor 80 mg (n = 93) | Elafibranor 120 mg (n = 89) |
|---|---|---|---|
| **Score NAS moyen** | 5 ± 1,3 | 5 ± 1,2 | 4,9 ± 1,3 |
| **Score NAS 3 (%)** | 17 | 11 | 16 |
| **Score NAS 4-5 (%)** | 49 | 58 | 51 |
| **Score NAS 6-8 (%)** | 34 | 31 | 34 |

- **Traitement administré pendant 1 an**
- **Biopsie à l'inclusion et à l'issue du traitement**
- **Critère de jugement principal = résolution de la NASH en l'absence de progression de la fibrose**
- **Analyse statistique avec modification *a posteriori* du jugement principal**

*Ratziu V, Paris, AASLD 2015, Abs. 105, actualisé*

# Evaluation d'un agoniste PPAR α/δ (Elafibranor) dans la NASH : une bonne piste ? *(2)*

CREGG
Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

## Analyse sur le critère de jugement principal

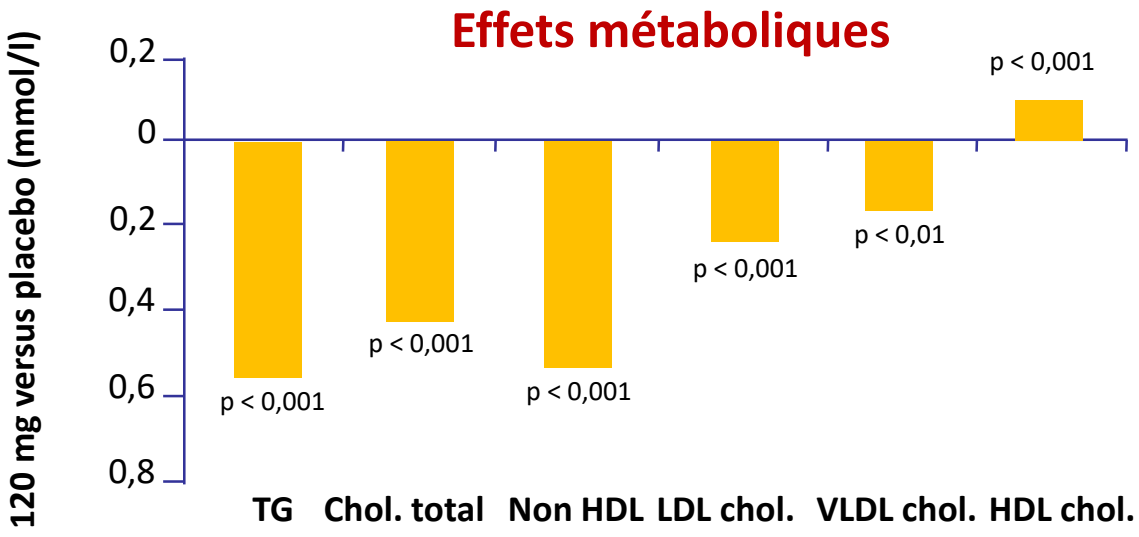
| | Placebo (n = 92) | Elafibranor 80 mg (n = 93) | Elafibranor 120 mg (n = 89) | p (120 mg vs placebo) |
|---|---|---|---|---|
| **Résolution de la NASH** | 17 % | 23 % | 21 % | 0,28 |

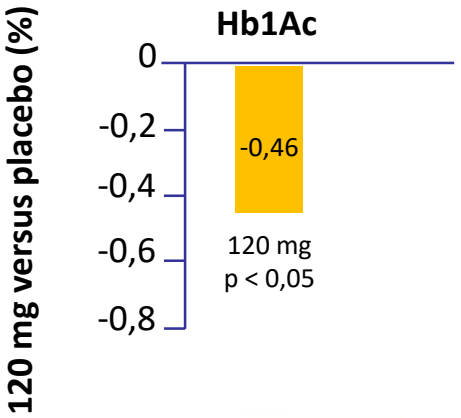
## Analyses post-hoc

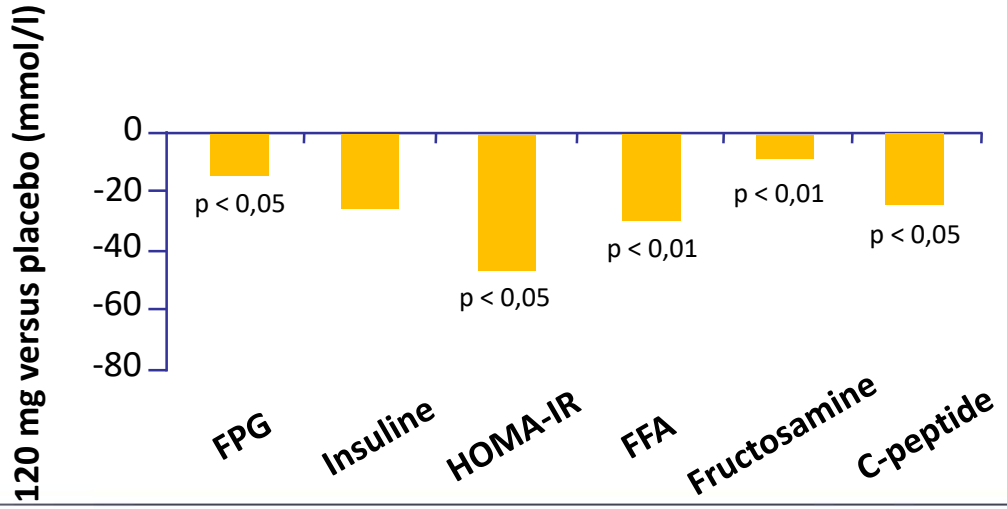
| | Placebo (n = 76) | Elafibranor 80 mg (n = 83) | Elafibranor 120 mg (n = 75) | p (120 mg vs placebo) |
|---|---|---|---|---|
| **Analyse restreinte NAS ≥ 4** | 11 % | 20 % | 20 % | 0,018 |

*Ratziu V, Paris, AASLD 2015, Abs. 105, actualisé*

# Evaluation d'un agoniste PPAR α/δ (Elafibranor) dans la NASH : une bonne piste ? *(3)*



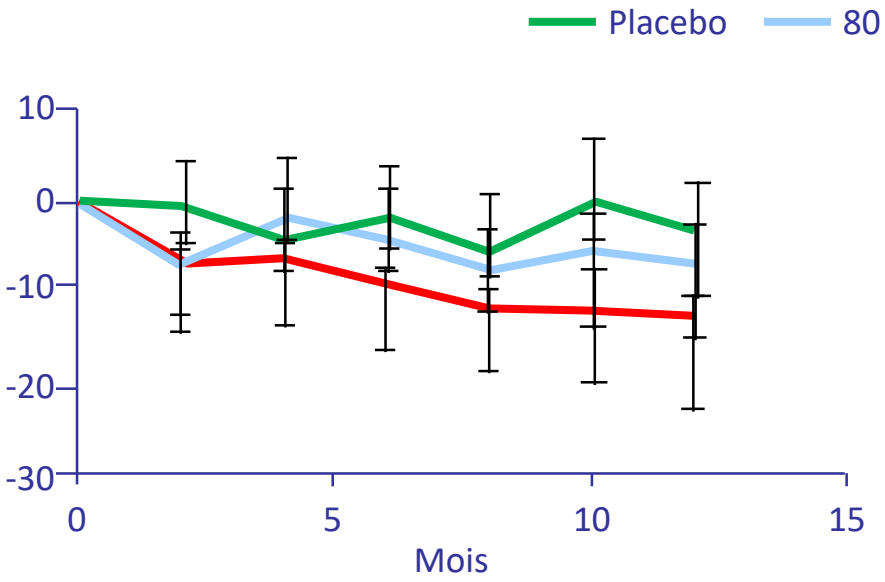




*Harrison SA, Etats-Unis, AASLD 2015, Abs. 162, actualisé*

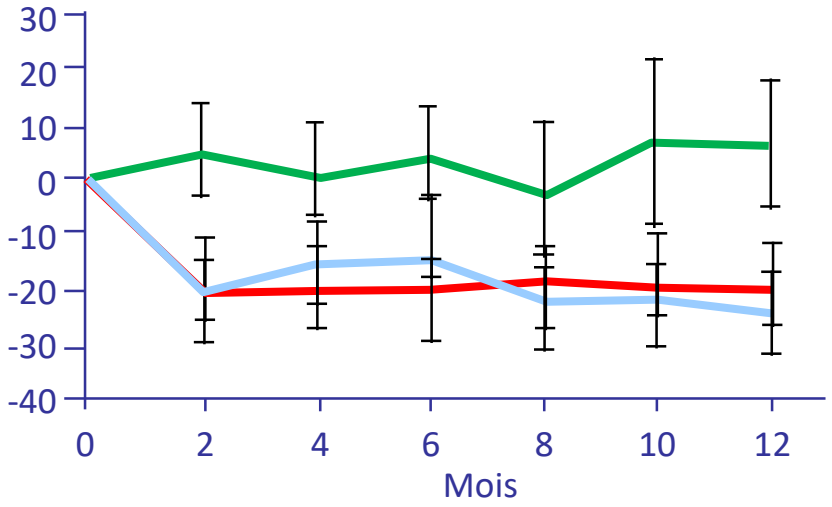
# Evaluation d'un agoniste PPAR α/δ (Elafibranor) dans la NASH : une bonne piste ? *(4)*

CREGG
Club de Réflexion des Cabinets et Groupes d'Hépato-Gastroentérologie

## Evolution du taux d'ALAT



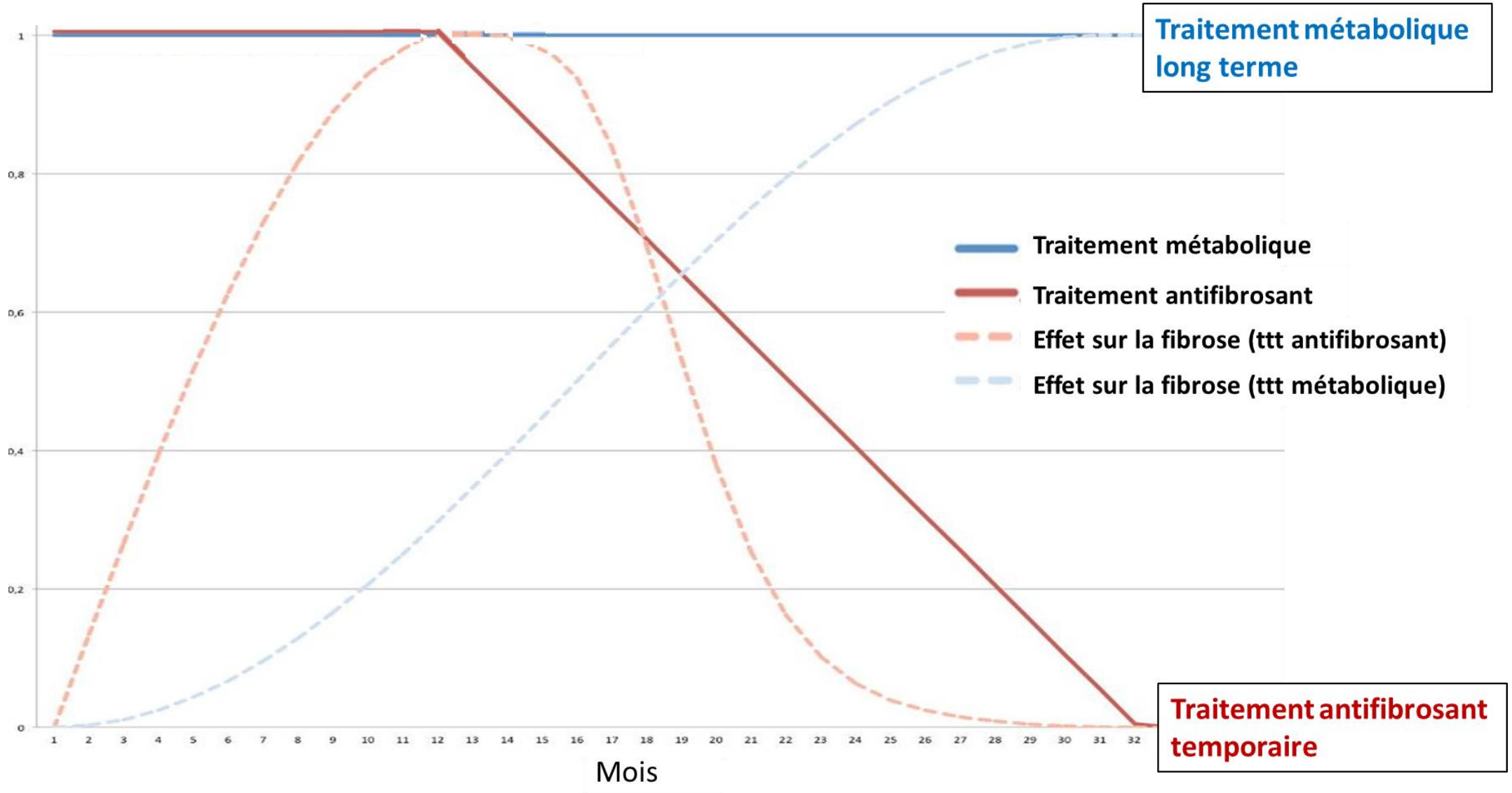

## Evolution du taux de GammaGT

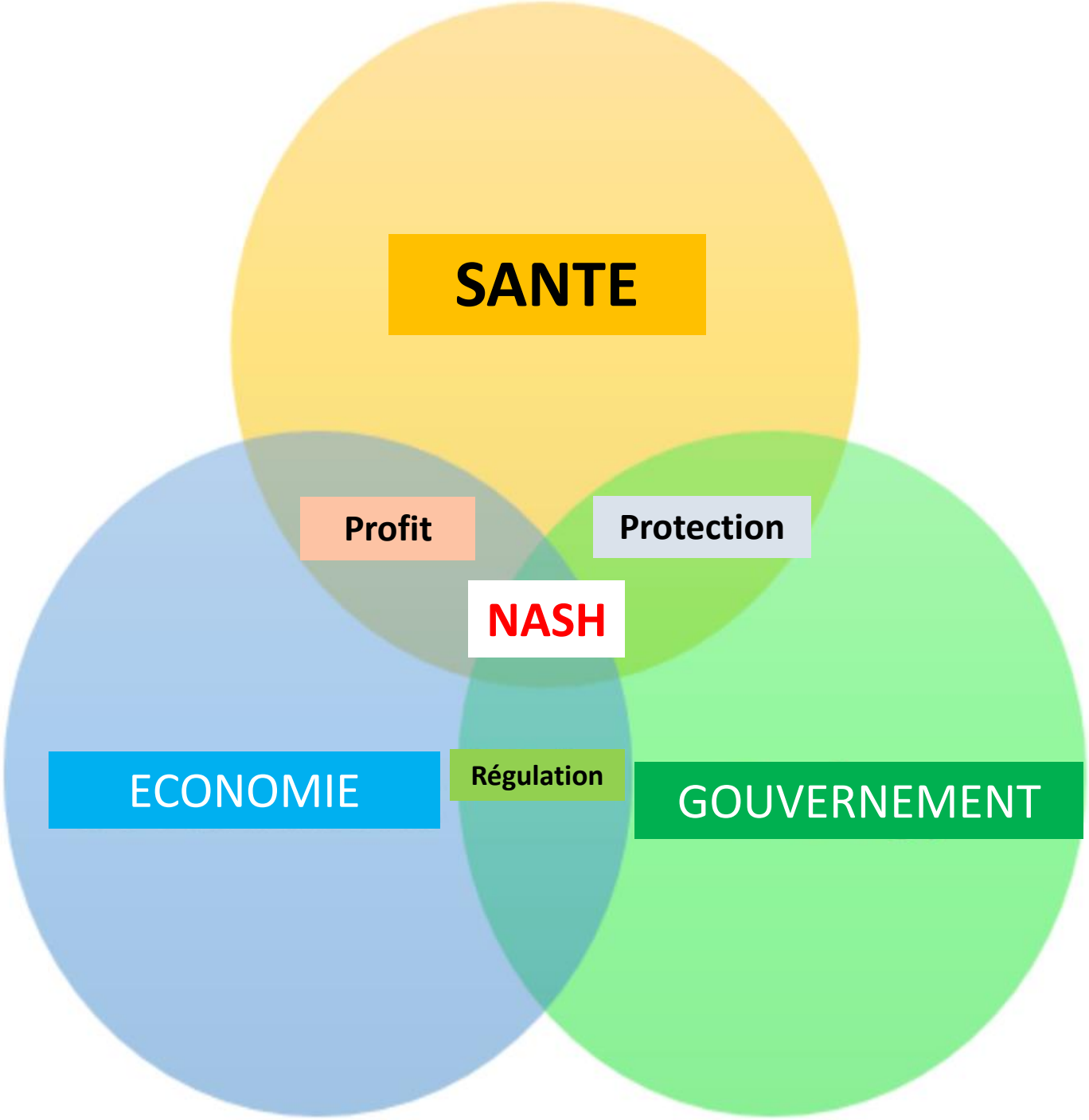



- L'analyse sur le critère de jugement principal ne montre pas de différence significative en faveur de l'elafibranor
- Sur le plan métabolique, l'elafibranor induit une amélioration des paramètres métaboliques
- Dans une analyse post-hoc, les auteurs observent que l'elafibranor induirait une amélioration de la NASH, en particulier, dans le groupe des patients ayant un score de NAS ≥ 4
- Il faut cependant souligner que ces analyses post-hoc sont classiquement non recommandées dans une étude ayant un plan statistique prédéfini
- L'évolution du taux d'ALAT ne différait pas entre les groupes

*Ratziu V, Paris, AASLD 2015, Abs. 105, actualisé*

# QUELLE(S) STRATEGIE(S) pour demain ?




SANTE
Profit
Protection
NASH
ECONOMIE
Régulation
GOUVERNEMENT