



HAL
open science

Stéatose hépatique non-alcoolique: essais cliniques en cours, grandes pistes thérapeutiques et diagnostiques

Faezeh Hosseini Sadrabadi

► **To cite this version:**

Faezeh Hosseini Sadrabadi. Stéatose hépatique non-alcoolique: essais cliniques en cours, grandes pistes thérapeutiques et diagnostiques. Sciences pharmaceutiques. 2023. dumas-04079978

HAL Id: dumas-04079978

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04079978>

Submitted on 24 Apr 2023

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.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2023

STÉATOSE HÉPATIQUE NON-ALCOOLIQUE :
ESSAIS CLINIQUES EN COURS, GRANDES PISTES
THÉRAPEUTIQUES ET DIAGNOSTIQUES

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : RECHERCHE

Par Mme Faezeh HOSSEINI SADRABADI

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 21/04/2023

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

Mme le Pr Raphaële GERMI

Membres :

M. le Dr Alexandre MALOUVIER (directeur de thèse)

Mme le Dr Delphine ALDEBERT (tutrice universitaire)

M. le Dr Jean BRETON

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble



ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2022 / 2023

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
 Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
 Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	LBFA – INSERM U1055	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	LRB /INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
MCU-PH	BUSSER	BENOÎT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
ATER	DARRACQ GHITALLA CLOCK	MARIE		
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
MCF	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR5063	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui

Mise à jour le 23/11/2022 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÉZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR 51042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
AHU	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	OZCAN	BILGEHAN		
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWE	DENIS	-	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR: Unité Mixte de Recherche
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Table des matières

Liste des abréviations.....	6
Liste des figures, tableaux et annexes.....	9
Introduction.....	12
1. La stéatose hépatique non-alcoolique.....	14
1. 1. Définition et physiopathologie de la maladie.....	14
1. 2. Etiologie innée et acquise.....	21
1. 3. Épidémiologie mondiale.....	25
1. 4. Recommandations actuelles.....	28
2. Essais cliniques en cours et grandes pistes thérapeutiques.....	33
2. 1. Agonistes des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors.....	37
2. 2. Ligands des récepteurs aux acides biliaires.....	43
2. 3. Analogues des facteurs de croissance des fibroblastes.....	47
2. 4. Antidiabétiques : incrétines, gliptines et gliflozines.....	50
2. 5. Agonistes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes.....	56
2. 6. Anti-inflammatoires et inhibiteurs de l'apoptose.....	58
2. 7. Inhibiteurs de la lipogenèse de novo.....	64
3. Nouvelles méthodes de diagnostic non-invasives.....	68
3. 1. Biopsie hépatique, le gold standard réglementaire.....	69
3. 2. Tests sanguins.....	71
3. 3. Scores de risque composites.....	77
3. 4. Imagerie médicale.....	80
3. 5. Utilisations de l'intelligence artificielle.....	90
4. NASH et changements de société.....	92
4. 1. Maladie nouvelle, issue des changements de mode de vie.....	92
4. 2. Les règles hygiéno-diététiques comme principales thérapies.....	95
4. 3. Des décisions politiques et sociétales au cœur du changement.....	98
4. 4. Une prise de conscience collective.....	104
Conclusion.....	107
Bibliographie.....	109
Annexes.....	125

Liste des abréviations

A2M	<i>Alpha-2 Macroglobulin</i>
ACC	Acétyl-coenzyme A carboxylase
AG	Acide Gras
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
ALAT	Alanine Aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
ASAT	Aspartate Aminotransférase
ASK	<i>Apoptosis Signal-regulating Kinase</i>
ATP	Adénosine Triphosphate
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CAP	<i>Controlled Attenuation Parameter</i>
cCK18	<i>Caspase-Cleaved Keratin 18</i>
CCR	<i>C-C Chemokine Receptor</i>
CHC	Carcinome Hépato-cellulaire
ChREBP	<i>Carbohydrate Response Element Binding Protein</i>
CK18	Cytokératine 18
CRP	Protéine C Réactive
DT2	Diabète de type 2
ELF	<i>Enhanced Liver Fibrosis</i>
EMA	Agence Européenne du Médicament
FAS	<i>Fatty Acid Synthase</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
FXR	<i>Farnesoid X Receptor</i>

GCKR	<i>Glucokinase Regulator</i>
GGT	<i>Gamma-Glutamyl Transpeptidase</i>
GIP	<i>Glucose-dependent Insulinotropic Peptide</i>
GLP-1	<i>Glucagon-like peptide-1</i>
GMS	Grande et Moyenne Surface
HA	Acide Hyaluronique
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HFCS	<i>High Fructose Corn Syrup</i>
IA	Intelligence Artificielle
iDPP-4	<i>Inhibiteurs de la Dipeptidyl Peptidase 4</i>
IL	Interleukine
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
JNK	<i>c-Jun N-terminal Kinases</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MAP3K	<i>Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase</i>
MAPK	<i>Mitogen-Activated Protein Kinases</i>
MBOAT7	<i>Membrane Bound O-Acyltransferase domain containing protein 7</i>
ML	<i>Machine Learning</i>
mpMRI	IRM multiparamétrique
MRE	<i>Magnetic Resonance Elastography</i>
MRS	<i>Magnetic Resonance Spectroscopy</i>
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i>
NAS	<i>NAFLD Activity Score</i>
NASH	<i>Non-Alcoholic SteatoHepatitis</i>
OCA	Acide Obéticholique

OCDE	Organisation de Coopération et de Développement Économiques
PAL	Phosphatase Alcaline
PDFF	<i>Proton Density Fat Fraction</i>
PIIINP	<i>Procollagen Peptide type III</i>
PNN	Polynucléaire Neutrophile
PPAR	<i>Peroxisome Proliferator-Activated Receptor</i>
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SCD1	<i>Stéaroyl-CoA Désaturase 1</i>
SGLT	<i>Sodium-dependent Glucose cotransporters</i>
SPECT	<i>Single Photon Emission Computed Tomography</i>
SREBP	<i>Sterol Regulatory Element Binding Protein</i>
TDM	Tomodensitométrie
THR	Récepteur de l'Hormone Thyroïdienne
TIMP1	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-1</i>
TM6SF2	<i>Transmembrane 6 Superfamily Member 2</i>
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i>
UDCA	<i>Ursodeoxycholic acid</i>
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>
YKL-40	<i>Chitinase-3-Like protein 1</i>

Liste des figures, tableaux et annexes

● Figures

Figure 1	Distribution du tissu adipeux sous-cutané et viscéral	18
Figure 2	Évolution des stéatoses hépatiques métaboliques	20
Figure 3	Le dialogue inter-organes dans la physiopathologie de la NAFLD/NASH	21
Figure 4	Classification OMS de l'Indice de Masse Corporelle	22
Figure 5	Évolution de la prévalence des cas de NASH et leurs stades de fibrose aux États-Unis en 2015 et 2020	26
Figure 6	Incidence des cirrhoses décompensées, CHC et décès reliés aux défaillances hépatiques liées à la NASH aux États-Unis entre 2015 et 2020	26
Figure 7	Prévalence des cas de NAFLD, stéatose simple et NASH en 2016 et 2030 dans différents pays développés	27
Figure 8	Score d'activité NAS (<i>NAFLD Activity Score</i>) et score de fibrose NASH	29
Figure 9	Recommandations de prise en charge hygiéno-diététique des patients NAFLD	32
Figure 10	Récapitulatif des modes d'actions des principaux nouveaux médicaments expérimentaux en essais cliniques NASH	33
Figure 11	Paysage des molécules en développement clinique	36
Figure 12	Mode d'action des agonistes PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ	40
Figure 13	Effets des récepteurs aux acides biliaires FXR et TGR5	44
Figure 14	Effets et modes d'actions du FGF19 et FGF21	47
Figure 15	Effets et modes d'actions de GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4	51
Figure 16	Mécanisme d'action des inhibiteurs de SGLT2	55
Figure 17	Rôle de CCR2 et CCR5 dans la physiopathologie de la NASH et sa fibrose	59
Figure 18	Déclenchement et cascade d'action d'ASK-1	61
Figure 19	Rôle des caspases dans l'apoptose hépatocytaire	63
Figure 20	Rôle de la lipogenèse de novo dans le développement de la stéatose hépatique	64

Figure 21	Méthodes de diagnostic de NAFLD, NASH et cirrhose	68
Figure 22	Biopsie hépatique transpariétale	70
Figure 23	Vues histologiques de biopsies de foie sain, en stéatose et au stade NASH	71
Figure 24	Le procollagène C3 en tant que biomarqueur de fibrose hépatique	73
Figure 25	Association de biomarqueurs pour le test NIS-4	74
Figure 26	Diagnostics in vitro de biomarqueurs hépatiques par Nordic Biosciences	77
Figure 27	Scores de probabilité de fibrose NFS et FIB-4	78
Figure 28	Interprétation du score NFS	79
Figure 29	Calcul du score FIB-4	79
Figure 30	Interprétation du score FIB-4	79
Figure 31	Composition des tests du NASH-FibroTest™	80
Figure 32	Fonctionnement du FibroScan	82
Figure 33	Fonctionnement de l'élastographie ARFI	83
Figure 34	Imagerie de foie sain et foie NAFLD par IRM cT1 et PDFF	86
Figure 35	Imagerie du foie obtenue par MRE	86
Figure 36	Le LiverMultiScan®, une méthode d'IRM multiparamétrique	87
Figure 37	Évolution de la consommation de sucres raffinés et HFCS (<i>high fructose corn syrup</i>) parallèlement à l'augmentation de l'obésité aux États-Unis depuis 1850	93
Figure 38	Evolution du temps d'activité physique et du temps sédentaire au fil des décennies au Royaume-Uni	94
Figure 39	Exemple de repas équilibré recommandé par la <i>Harvard Medical School</i>	95
Figure 40	Bénéfices sur la santé du sport à court terme et à long terme	97
Figure 41	Évolution de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 en fonction des revenus des ménages américains de 1990 à 2015	98
Figure 42	Pays ayant instauré une taxation sur le soda à travers le monde	102
Figure 43	Répartition des classes du NutriScore chez les GMS et marques nationales	103
Figure 44	Évolution du nombre d'utilisateurs de Yuka de 2018 à 2021	105

● **Tableaux**

Tableau 1	Critères diagnostiques du syndrome métabolique	23
Tableau 2	Cause de décès par maladies non transmissibles en 2019	25
Tableau 3	Liste des molécules abordées dans la partie 2	35
Tableau 4	Seuils d'interprétation de l'ELF test par le fabricant	76

● **Annexes**

Annexe 1	Liste des médicaments en développement clinique pour la NAFLD/NASH	125
Annexe 2	Méthodes de diagnostic non-invasif de la NASH, de la stéatose et de la fibrose hépatique	126
Annexe 3	Apports alimentaires standardisé selon l'âge chez les adultes de 25 ans et plus au niveau régional et mondial en 2017	128
Annexe 4	Recommandations hygiéno-diététiques de guidelines de différentes sociétés savantes	129

Introduction

La stéatose hépatique non-alcoolique (*NASH – Non-Alcoholic Steatohepatitis*) est une forme de maladie du foie qui se développe lorsque celui-ci est exposé à de grandes quantités de graisses, ce qui peut entraîner une inflammation et des dommages aux cellules hépatiques. Elle est souvent associée à l'obésité, au diabète de type 2 et à un taux élevé de cholestérol. La NASH est considérée comme un problème de santé publique majeur, particulièrement dans les années à venir. En effet, sa prévalence est en hausse dans de nombreux pays, et elle peut conduire à des complications graves, telles que la cirrhose et le cancer du foie, qui sont associées à un taux de mortalité élevé.

Il n'existe à ce jour aucun traitement médicamenteux approuvé pour la NASH, bien que des recherches soient en cours dans ce domaine, notamment en raison de la complexité de la maladie et de ses mécanismes sous-jacents. Il existe de nombreux facteurs qui peuvent contribuer à l'apparition de la NASH : l'obésité, le diabète de type 2, l'hypercholestérolémie, le vieillissement ou certains médicaments. En l'absence de traitement médicamenteux approuvé, le traitement de la NASH consiste principalement en des modifications de mode de vie, comme l'adoption d'une alimentation saine et l'exercice régulier, qui peuvent aider à réduire les facteurs de risque. La perte de poids et le contrôle de la glycémie peuvent également être bénéfiques pour ces patients. Nous aborderons les traitements médicamenteux en cours de développement clinique avancé afin d'avoir une vue sur les potentiels futurs médicaments mis sur le marché dans les années à venir.

Un des principaux enjeux de la maladie est qu'elle peut être difficile à détecter, car elle ne cause habituellement aucun symptôme jusqu'à ce qu'elle soit à un stade avancé. Cela peut entraîner un retard dans le diagnostic, idéalement précoce, et dans le traitement de la maladie. Il n'existe pas de test de dépistage spécifique, le diagnostic reposant généralement

sur l'évaluation des antécédents médicaux et des examens de laboratoire, tels que les tests de la fonction hépatique et la tomodensitométrie (TDM) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) du foie. Étant souvent associée à d'autres comorbidités, le diagnostic n'en est que plus compliqué à établir. Plusieurs pistes de recherche et de développement visant à améliorer la détection et le diagnostic de la NASH à l'avenir seront également détaillées. Des marqueurs biologiques spécifiques pourraient aider à identifier les patients à risque de développer la maladie, et des outils de dépistage non invasifs ou des technologies d'imagerie de haute définition pourraient être utilisées de manière plus fréquente pour détecter les signes précoces de la maladie.

Enfin, les changements sociétaux comme la sédentarité, l'alimentation, l'environnement et les habitudes de vie à l'échelle mondiale jouent un rôle dans l'augmentation rapide de l'incidence de la NASH et des comorbidités associées. Ces questions seront abordées dans la dernière partie.

1. La stéatose hépatique non-alcoolique

1. 1. Définition et physiopathologie de la maladie

Les **NAFLD** (*Non-Alcoholic Fatty Liver Diseases*) sont des stéatoses hépatiques métaboliques qui regroupent plusieurs types d'anomalies du foie : la stéatose simple (80 %), la stéatose hépatique non-alcoolique (20 %) dite NASH (*Non-Alcoholic Steato-Hepatitis*), et ses complications telles que la fibrose, la cirrhose et le Carcinome Hépatocellulaire (CHC) qui est un cancer du foie [1].

Une **stéatose** est une lésion du foie correspondant à la surcharge de graisses dans le cytoplasme des hépatocytes. Elle est définie par la présence de vacuoles lipidiques, généralement macrovésiculaires, de manière significative (>5 % à l'histologie ou >5,6 % en quantification par spectroscopie ou IRM), et composées principalement de triglycérides [2]. Elle est essentiellement due à l'alcool, à l'alimentation, à la sédentarité, et occasionnellement de cause iatrogène.

La **NASH**, également appelée "maladie du foie gras" ou "maladie du soda" dans les médias, est une stéatose hépatique sans rapport avec la prise d'alcool. Elle est définie par l'association d'une stéatose avec une inflammation lobulaire et une ballonnisation des hépatocytes (altération cellulaire par gonflement, visible par la biopsie) [3]. Elle est associée à des signes de souffrance hépatocytaire, et peut évoluer chez certains patients vers une fibrose, puis une cirrhose pouvant nécessiter une transplantation, et parfois un cancer du foie. La morbidité et la mortalité sont nettement augmentées chez ces patients.

La fibrose hépatique, qui y est associée ou non selon des raisons détaillées ensuite, est un facteur d'augmentation de la mortalité chez ces patients via l'insuffisance hépatique. On distingue plusieurs catégories de patients :

- NASH précoce avec une fibrose absente ou minime,

- NASH fibrosante,
- NASH avec une fibrose en pont dite sévère,
- cirrhose NASH, stade le plus sévère car cause de transplantation hépatique [4].

Il existe un continuum de ces lésions hépatiques, qui peuvent s'aggraver ou régresser au cours du temps selon l'exposition aux facteurs étiologiques [5].

À la base des maladies qui vont en découler, les stéatoses métaboliques NAFLD sont dues à un apport alimentaire déséquilibré de manière chronique, associant excès calorique et déséquilibre nutritionnel. Par exemple, les excès de consommation en acides gras saturés, en acides gras polyinsaturés oméga 6 et le fructose industriel sont impliqués. À cela s'ajoutent un manque d'activité physique régulière et une sédentarité accrue qui participent à une balance énergétique entrée/sortie excédentaire. Il y a alors une augmentation du stockage du surplus d'énergie, sous forme de triglycérides, dans le tissu adipeux essentiellement sous-cutané. Au-delà d'une certaine quantité, le tissu adipeux viscéral augmente et avec elle le surpoids et l'obésité, en lien avec le syndrome métabolique [6].

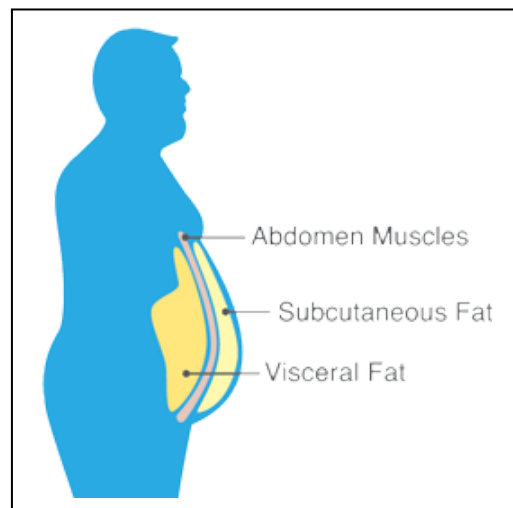


Figure 1 : Distribution du tissu adipeux sous-cutané et viscéral [7]

L'augmentation de ces tissus adipeux s'accompagne d'une inflammation chronique : les adipokines favorisent l'inflammation, l'insulinorésistance et la fibrogenèse hépatique. L'inflammation chronique locale facilite de son côté la lipolyse, qui cause un relargage massif d'acides gras libres dans la circulation. Ceux-ci, disponibles en masse, inondent le foie et participent à l'apparition de la stéatose hépatique.

La stéatose hépatique est le résultat d'un excès d'apport en lipides au foie et d'un défaut d'utilisation de ces lipides, impliquant un surstockage. Ces acides gras hépatiques sont majoritairement issus du relargage d'AG du tissu adipeux sous-cutané, mais les autres apports de lipides sont fournis par l'alimentation, sous forme de chylomicrons, et par la lipogenèse *de novo*, cette dernière étant activée par l'excès de glucose circulant. Cette lipogenèse est contrôlée par différents enzymes clefs comme la Stearoyl-CoA desaturase 1 ou l'Acétyl-CoA Carboxylase qui sont par la suite utilisés en tant que cibles thérapeutiques.

Les lipides accumulés au niveau du foie peuvent être consommés de plusieurs manières. La bêta-oxydation dans les mitochondries est une première voie, mais celle-ci favorise l'augmentation de la production de radicaux hydrogénés. Lorsque les défenses antioxydantes sont dépassées, le stress oxydatif induit par les radicaux devient délétère pour l'organe. L'export de VLDL, qui est la deuxième voie d'évacuation des lipides, augmente afin de pallier la bêta-oxydation, pour l'usage des lipides hépatiques. Ce mécanisme contribue à l'augmentation des triglycérides sanguins et à la baisse du HDL-cholestérol ; ces deux éléments sont impliqués dans le syndrome métabolique [8].

La présence d'une stéatose pure, isolée et mesurée n'est pas le principal problème médical. Chez certains patients, une accumulation de lipides intermédiaires intervient (acides gras libres, diacylglycérols, oxysterols, cholestérols, phospholipides, céramides...) et induit

une **lipotoxicité** pour le foie. Ces lipides toxiques peuvent également s'accumuler lors de l'altération de la bêta-oxydation, présente lors de la dysfonction mitochondriale. La lipotoxicité est particulièrement impliquée dans l'apparition de la NASH en induisant différents stress cellulaires incluant le stress oxydatif du réticulum endoplasmique.

La stéatose est souvent associée à une insulino-résistance hépatique et une augmentation de la production endogène de glucose. L'hyperglycémie à jeun augmente, et peut mener à l'apparition d'un diabète de type 2, partie prenante du syndrome métabolique, par épuisement des cellules pancréatiques insulino-sécrétrices des îlots de Langerhans, et par l'insulino-résistance périphérique. C'est pourquoi la stéatose hépatique est considérée comme étant à la fois un résultat et une cause de l'insulino-résistance, intimement liée au diabète de type 2.

Les grands mécanismes physiopathologiques retrouvés au cours de la NASH sont intercorrélés, et forment un continuum d'inflammation, de mort hépatocytaire, et de fibrogenèse.

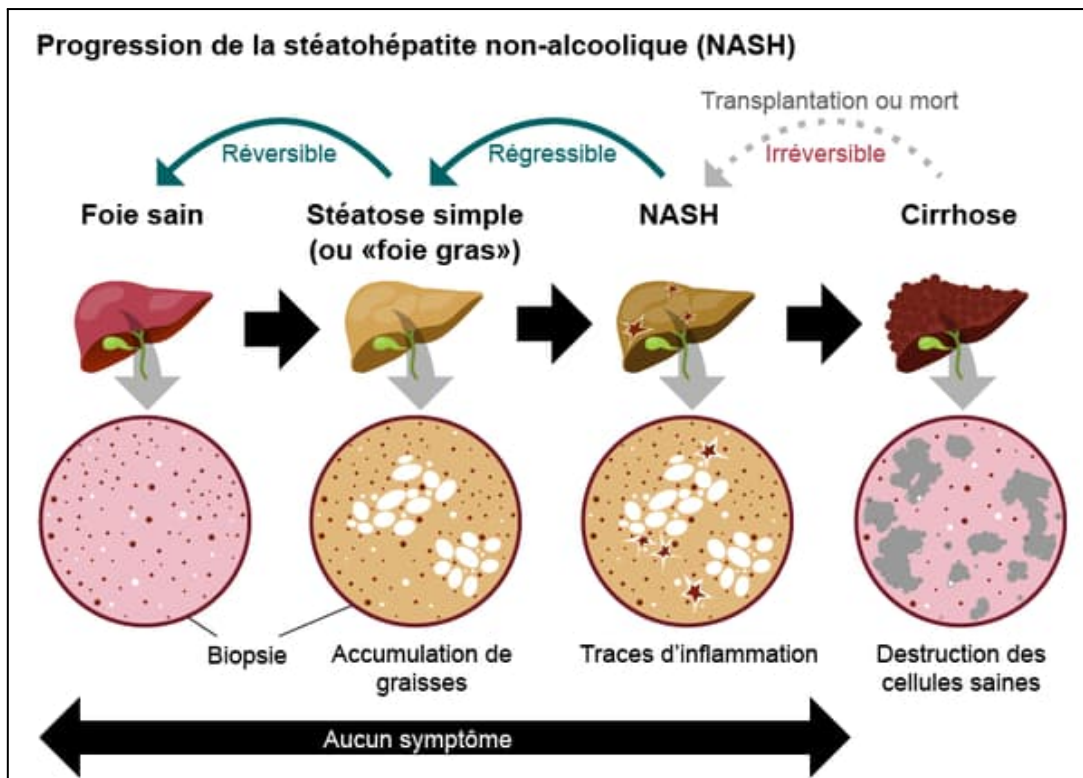


Figure 1 : Évolution du foie sain vers la NASH [9]

Le stress oxydatif et la dysfonction mitochondriale vus précédemment jouent un rôle essentiel dans l'apparition des lésions de NASH ; en effet, la dysfonction mitochondriale se manifeste par des anomalies de la chaîne respiratoire. La lipotoxicité participe en parallèle à une augmentation du stress du réticulum endoplasmique. En conséquence, des signaux de mort cellulaire liés à la souffrance cellulaire peuvent survenir. Ils conduisent à l'apoptose hépatocytaire, en lien avec les caspases apoptotiques et les cytokines pro-inflammatoires telles que les $IL1\beta$. L'inflammation aggrave cette souffrance hépatocytaire via $TNF\alpha$, Fas, entre autres. La souffrance hépatocytaire libère des *danger-associated molecular patterns*, qui, via leurs effets autocrines et paracrines, peuvent activer les cellules inflammatoires hépatiques, et ainsi aggraver l'inflammation locale. En parallèle, ces signaux cellulaires activent les cellules stellaires et leur différenciation en myofibroblastes, initiant la

fibrogenèse. Enfin, les signaux cellulaires vont aussi activer les cellules progénitrices, qui peuvent participer à la carcinogénèse, et donc à l'apparition de CHC.

Plusieurs voies potentielles de cibles thérapeutiques ont été identifiées, telle que la voie *Farnesoid X Receptor (FXR)* qui participe au métabolisme normal des acides biliaires, ayant des propriétés anti-inflammatoires au niveau hépatique et intestinal. Les récepteurs nucléaires *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR)* alpha et delta sont quant à eux impliqués au niveau hépatique, pour l'un dans le métabolisme lipidique hépatique en favorisant la bêta-oxydation et l'export de VLDL, pour l'autre par les macrophages diminuant l'activité pro-inflammatoire. La modulation des chemokines est impliquée de son côté dans la diminution de la fibrose.

Parmi les conséquences de la NASH, la fibrogenèse est un mécanisme de cicatrisation déclenché par des signaux liés aux hépatocytes stressés ou nécrosés et par les cellules de Kupffer qui sont les macrophages du foie. Le foie peut se retrouver dans l'incapacité à dégrader cette accumulation ; la fibrose apparaît ensuite via le déséquilibre entre la fibrogenèse et la fibrolyse et empêche alors le fonctionnement de l'organe.

La cirrhose est l'étape tardive de la fibrose hépatique qui a entraîné une distorsion diffuse de l'architecture hépatique, et est caractérisée par des nodules de régénération entourés par un tissu fibreux dense. Cette étape, irréversible contrairement aux états précédents, se manifeste par une hypertension portale, une ascite, une encéphalopathie hépatique, et lorsque la décompensation se produit, une insuffisance hépatique sévère nécessitant une transplantation de toute urgence.

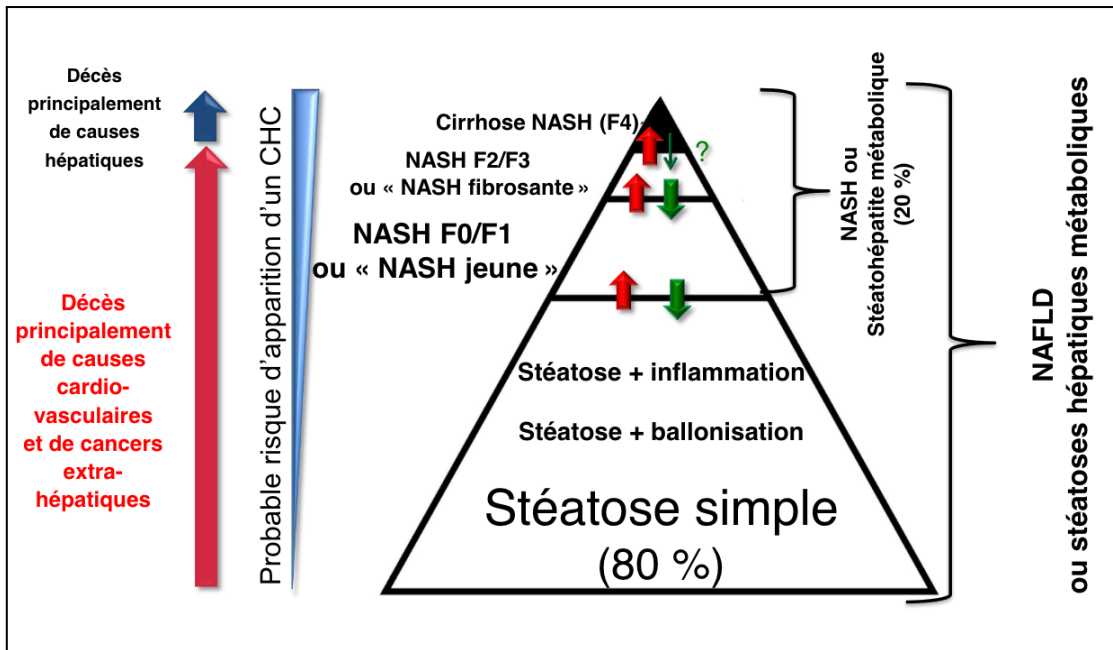


Figure 2 : Évolution des stéatoses hépatiques métaboliques [3]

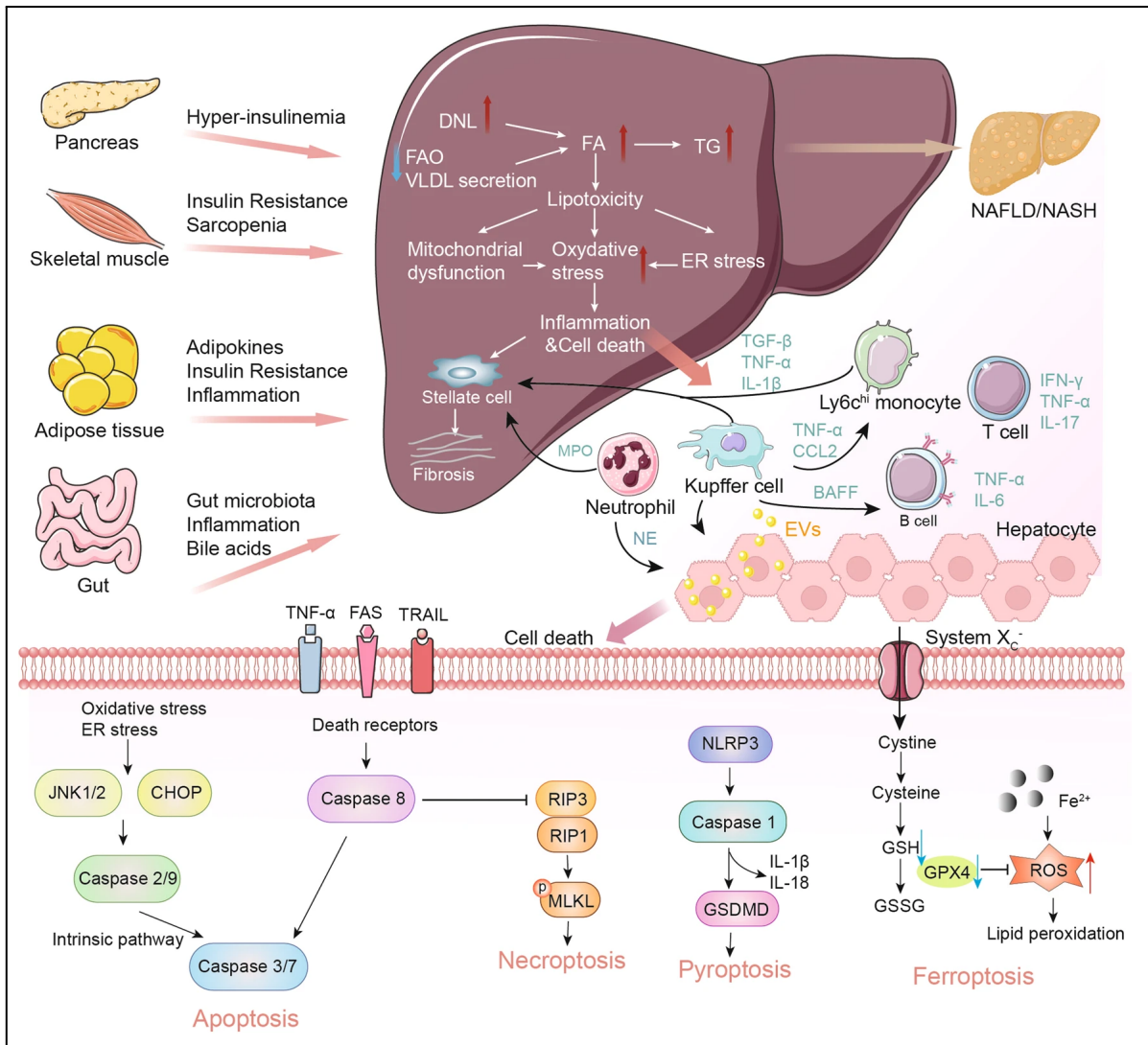


Figure 3 : Le dialogue inter-organes dans la physiopathologie de la NAFLD/NASH [10]

DNL de novo lipogenesis, FA fatty acid, FAO fatty acid oxidation, TG triglyceride, VLDL very-low-density lipoprotein, ER endoplasmic reticulum, MPO myeloperoxidase, NE neutrophil elastase, BAFF B cell-activating factor, TGF-β transforming growth factor beta, TNF-α tumor necrosis factor-alpha, IL interleukin, IFN interferon, CCL2 C-C motif ligand 2, TRAIL tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, CHOP C/EBP homologous protein, RIP receptor-interacting serine-threonine kinase, MLKL mixed lineage kinase domain-like protein, NLRP3 NACHT, LRR, and PYD domains-containing protein 3, GSDMD gasdermin D, GSH glutathione, GSSG glutathione disulfide, GPX4 glutathione peroxidase 4, ROS reactive oxygen species, NAFL nonalcoholic fatty liver, EVs extracellular vesicles

1. 2. Etiologie innée et acquise

Causes métaboliques

La NASH est communément considérée comme étant une manifestation hépatique du syndrome métabolique, lié aux maladies suivantes : diabète de type 2, insulino-résistance, obésité, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie et hypertension artérielle. Parmi eux,

trois troubles métaboliques et nutritionnels sont les plus associés à la survenue de la NASH : l'obésité, l'hypertriglycéridémie et le diabète sucré mal contrôlé, en général non insulino-dépendant de type 2.

Il existe actuellement une pandémie de diabète et d'obésité. D'après les données sur l'obésité de 2017 de l'OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques, comprenant principalement des pays développés), plus d'un adulte sur deux est en surpoids ou obèse, cette proportion étant chez les enfants d'un sur six. Ces taux devraient continuer de grimper encore au moins jusqu'en 2030, où il est estimé qu'un américain sur 2 et 1 français sur 5 seront obèses [11].

WHO CLASSIFICATION OF WEIGHT STATUS	
WEIGHT STATUS	BODY MASS INDEX (BMI), kg/m ²
Underweight	<18.5
Normal range	18.5 – 24.9
Overweight	25.0 – 29.9
Obese	≥ 30
Obese class I	30.0 – 34.9
Obese class II	35.0 – 39.9
Obese class III	≥ 40

Figure 4 : Classification OMS de l'Indice de Masse Corporelle [12]

Une méta-analyse de 12 études observationnelles et transversales, sur un total de 1 620 patients souffrant d'obésité sévère (définie par une IMC > 40), montre que 91 % d'entre eux souffrent de NAFLD (CI : 85-98 %) et que 37 % souffrent de NASH (CI : 24-98 %) [13], mais les chiffres exacts demeurent difficiles à estimer de manière certaine. Une autre étude indique que 80,2 % des individus obèses de classe I (IMC > 35) sont affectés par une pathologie hépatique [14] telles que la stéatose simple, ou NASH avec ou sans fibrose [15].

L'**hypertriglycéridémie** est une dyslipidémie caractérisée par la présence d'un taux anormalement élevé de triglycérides dans le sang (>1,5 g/L); cette hypertriglycéridémie peut être pure ou mixte avec d'autres dyslipidémies. Elles sont généralement reliées au syndrome métabolique et à une alimentation hypercalorique déséquilibrée [16]. Le **syndrome métabolique** est défini par un tour de taille important (par excès de graisse abdominale), une hypertension artérielle, une glycémie à jeun anormale et/ou une résistance à l'insuline et une dyslipidémie. L'étiologie, les complications, le diagnostic et les traitements sont semblables à ceux de l'obésité.

Facteurs de risque	Seuil retenu
Syndrome métabolique défini comme la présence d'au moins 3 des critères suivants :	
Tour de taille	> 102 cm chez l'homme > 88 cm chez la femme
Triglycérides	≥ 1,50 g/L
HDL-cholestérol	< 0,40 g/L chez les hommes < 0,50 g/L chez les femmes
Pression artérielle	≥ 130/85 mm Hg
Glycémie à jeun	≥ 1,10 g/L

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome métabolique [17]

Les **triglycérides** sont des assemblages lipidiques, constituants principaux des graisses animales, de l'huile végétale et des produits laitiers, se retrouvant dans tout le monde vivant. Ils constituent une forme de réserve et sont source d'ATP, donc d'énergie, par la libération des acides gras. Ils sont produits par le foie en résultat direct de l'alimentation, et sont ensuite stockés dans les cellules du tissu adipeux. L'hypertriglycéridémie est une des causes directes de la NASH.

Enfin, le **diabète de type 2** est une conséquence de la diminution de la sécrétion d'insuline par le pancréas, associée à une insulino-résistance des tissus périphériques, aboutissant ainsi à une hyperglycémie chronique et pathologique. Les facteurs métaboliques

liés au diabète de type 2 entraînent alors l'accumulation d'acides gras dans les hépatocytes du malade, et de ce fait favorisent la stéatose à des degrés élevés. Ces patients présentent par ailleurs souvent des facteurs du syndrome métabolique et donc cumulent les facteurs de risque. Toutes les causes métaboliques sont étroitement liées à l'alimentation et au mode de vie des patients. Celles-ci sont détaillées dans la partie 4 consacrée aux habitudes de vie.

Causes iatrogènes

Les causes iatrogènes de toxicité hépatique et de stéatoses sont, de leur côté, plus rares, mais elles existent. Entre autres : le tamoxifène, modulateur sélectif des récepteurs des œstrogènes et un des médicaments les plus utilisés contre le cancer du sein ; l'amiodarone, antiarythmique de classe III, utilisé dans le traitement de nombreux troubles du rythme cardiaque ; les corticothérapies et AINS, notamment lorsqu'ils sont pris au long cours ; les œstrogènes de synthèse ; les antirétroviraux utilisés dans le cadre du VIH ; les chimiothérapies telles que le méthotrexate ou le 5-FU ; l'acide valproïque, un antiépileptique et thymorégulateur ; mais également un régime mal équilibré après une chirurgie bariatrique. Du côté des substances illégales, la prise de cocaïne est par ailleurs hépatotoxique.

Génétique et épigénétique

À l'heure actuelle, aucun génotypage n'est recommandé en pratique clinique habituelle. En effet, seul un faible nombre de facteurs prédisposant à la NAFLD/NASH et à son éventuelle sévérité ont été identifiés et validés. L'association génétique la mieux caractérisée est celle du variant I148M du gène PNPLA3, associé à des formes plus sévères de la maladie, mais également le variant E167K du gène TM6SF2, qui pourrait stratifier les risques hépatique et cardiovasculaire de ces patients [18]. Des variants avec des associations modérées ont par ailleurs été identifiés tels que MBOAT7, GCKR [19].

1. 3. Épidémiologie mondiale

D'après les données de la Banque Mondiale, les maladies non transmissibles représentent dans le monde près de 3/4 des causes de décès. Ce taux monte à 90 % dans les pays de l'Union Européenne.

Monde	2019	74	*
Faible revenu	2019	41	*
Revenu élevé	2019	88	*
Revenu faible et intermédiaire	2019	70	*
Pays les moins avancés: classement de l'ONU	2019	46	*
Pays membres de l'OCDE	2019	87	*
Union européenne	2019	90	*

Tableau 2 : Cause de décès par maladies non transmissibles en 2019 (% du total) [20]

Parmi ces maladies non transmissibles, on y retrouve le diabète de type 2, l'obésité, les troubles métaboliques et les maladies cardio-vasculaires, cancers et cirrhoses qui en résultent. Dans une étude de 2018, un modèle basé sur les données passées et estimations futures de ces maladies ont permis d'établir ce à quoi ressembleraient les États-Unis en 2030, pour ce qui concerne la NAFLD et la NASH. La prévalence de NAFLD grimperait de 21 %, passant de 83,1 millions (2015) à 100,9 millions (2030) de patients. En parallèle, la prévalence de NASH qui en résulte grimperait également de 63 %, passant de 16,5 millions à 27 millions de cas, rien qu'aux États-Unis.

Parmi la population adulte de plus de 15 ans, cela signifie que 33,5 % d'entre eux seraient atteints de NAFLD en 2030, avec une médiane d'âge passant de 50 à 55 ans, reflet d'une population vieillissante. En 2015, 20 % des NAFLD sont classifiées NASH, mais d'ici à 2030 elles seraient 27 %. Ce qui signifie que non seulement le nombre de patients

présentant une NAFLD augmente, mais qu'en plus, la part de NASH parmi eux est plus élevée, donc avec plus de risques de fibrose, cirrhose et CHC.

En effet, l'incidence des cirrhoses est globalement amenée à grossir de 168 %, pour atteindre 105 430 cas en 2030. L'incidence des carcinomes hépato-cellulaires, quant à elle, augmentera de 137 %, soit 12 240 cas. Tout ceci aura une conséquence sur la hausse de mortalité liée aux défaillances hépatiques : 178 % de hausse, soit 78 300 morts en 2030. Cela représente un excès de mortalité de 800 000 personnes en l'espace de 15 ans avec pour cause cette pandémie silencieuse [21]. Les données de cette étude sont détaillées dans les figures suivantes.

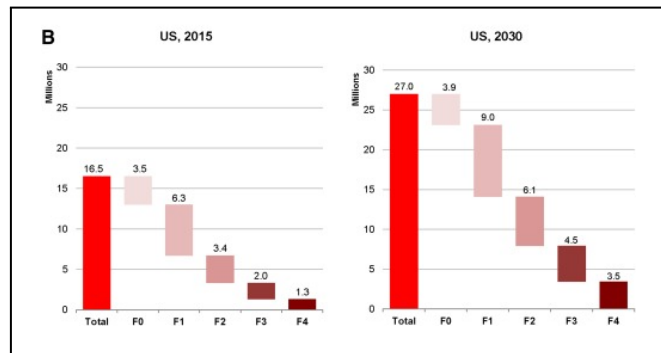


Figure 5 : Évolution de la prévalence des cas de NASH et leurs stades de fibrose aux États-Unis en 2015 et 2020 [22]

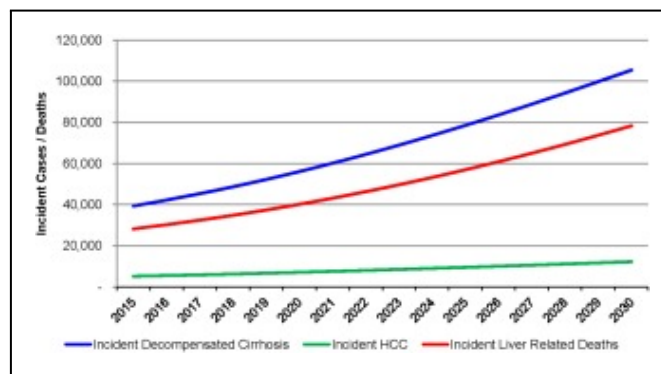


Figure 6 : Incidence des cirrhoses décompensées, CHC et décès reliés aux défaillances hépatiques liées à la NASH aux États-Unis entre 2015 et 2020 [22]

Cette hausse de cas de NAFLD, de stéatose simple et de NASH, s'observera également sur plusieurs continents d'ici à 2030 :

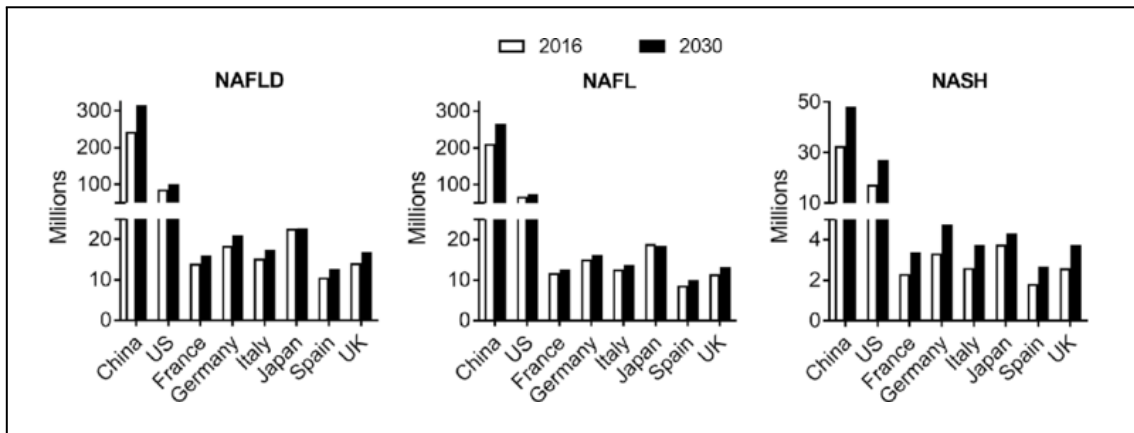


Figure 7 : Prévalence des cas de NAFLD, stéatose simple et NASH en 2016 et 2030 dans différents pays développés [22]

Une méta-analyse de 2021 met en évidence une prévalence de NAFLD dans la population mondiale de 11,2 % à 37,2 %, selon les études. Parmi les biopsies effectuées chez des patients NAFLD, le stade NASH a été confirmé dans 15,9 % à 68,3 % des cas. La prévalence de NAFLD et NASH est encore plus élevée chez les patients diabétiques de type 2, avec respectivement 54 % et 65,26 % des patients concernés. Chez les patients obèses, la fréquence de NASH oscille quant à elle entre 12,6 % et 30,4 %. Cependant, une forte disparité existe entre les données disponibles et généralisables entre les pays développés et les pays en développement. Par exemple, l'obésité est un facteur différenciant ces pays, bien qu'une proportion non négligeable de patients asiatiques non-obèses se trouvent avoir une NAFLD [23]. Généralement, peu de chiffres existent dans les bases de données, cela étant dû entre autres à un dépistage inégal. Ce sont également les causes les plus fréquentes d'hépatopathies chroniques chez les enfants et adolescents dans les pays industrialisés développés.

Une méta-analyse parue en juillet 2022 dans *The Lancet Hepatology* a mis à jour les données de prévalence et d'incidence des NAFLD. Pour la prévalence, plus d'un million de patients répartis sur 72 publications et 17 pays ont été analysés : la prévalence globale des NAFLD est estimée à 32,4 % (95 % CI : 29,9-34,9) de la population. Cette prévalence a significativement grimpé en l'espace d'une dizaine d'années, en effet, avant 2005, celle-ci était de 25,5 % (20,1–31,0) et est passée à 37,8 % (32,4–43,3) après 2016 (p=0,013). Elle a également mis en évidence une prévalence bien plus élevée chez les hommes que chez les femmes (39,7 % [36,6–42,8] vs 25,6 % [22,3–28,8] ; p<0,0001). En ce qui concerne l'incidence, plus de 380 000 patients répartis sur 16 publications ont été analysés. L'incidence globale de NAFLD est de 46,9 cas pour 1000 personnes-années (36,4–57,5), 70,8 chez les hommes et 29,6 chez les femmes. Cependant, l'hétérogénéité pour ces 2 analyses était très grande, dû une nouvelle fois aux méthodes de diagnostic [24].

1. 4. Recommandations actuelles

Différentes sociétés savantes ont émis des recommandations de diagnostic, traitement et suivi pour ces patients, dont l'*European Association for the Study of the Liver* qui en a fait un livret récapitulatif à destination des soignants impliqués de près ou de loin avec des patients NAFLD/NASH.

Le diagnostic, en général fortuit, est détaillé dans la partie 3. Celui-ci est accompagné d'une évaluation de la sévérité via différents scores, tels que le NAS et le score de fibrose.

NAFLD activity score	NASH fibrosis stage
Steatosis < 5%: 0 5–33%: 1 34–66%: 2 > 66%: 3	Stage 0 No fibrosis
Lobular inflammation None: 0 < 2: 1 2–4: 3 > 4: 4	Stage 1 Zone 3 perisinusoidal fibrosis • Mild – 1a • Moderate – 1b • Portal/periportal – 1c
Ballooning of hepatocytes None: 0 Few ballooned: 1 Many ballooned: 2	Stage 2 Perisinusoidal and portal/periportal fibrosis
NAS score (0–8) < 3: not NASH ≥ 5: NASH	Stage 3 Bridging fibrosis
	Stage 4 Cirrhosis

Figure 8 : Score d'activité NAS (*NAFLD Activity Score*) et score de fibrose NASH [37]

Surveillance de la maladie

La progression des NAFLD est globalement lente et multifactorielle, ce qui explique que son histoire naturelle reste encore mal connue. Comparés aux patients avec une simple stéatose, les patients NASH ont une progression de la fibrose plus rapide, donc un stade cirrhotique arrivant plus rapidement, avec plus de complications hépatiques et, au final, une mortalité plus élevée. Dans une méta-analyse d'études avec biopsies répétées, le taux de progression de la fibrose hépatique était d'un stade tous les 14 ans chez les patients avec stéatose simple et tous les 7 ans chez les patients NASH, avec une progression plus importante chez les patients ayant une HTA [25]. Le risque d'événement cardiovasculaire est significativement augmenté chez les patients concernés par les NAFLD et leurs complications. En effet, les accidents cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité, suivis par les cancers extra-hépatiques, et enfin les complications hépatiques (cirrhose, carcinome hépato-cellulaire). Une évaluation du risque cardiovasculaire est de ce fait recommandée.

Traitements actuels

L'objectif du traitement est de réduire la mortalité liée à la NASH et de réduire la progression vers la cirrhose et le carcinome hépato-cellulaire, afin d'améliorer le pronostic du patient. Un des premiers objectifs est la résolution histologique de la NASH, c'est-à-dire la disparition de la ballonnisation hépatocytaire et la diminution de l'inflammation lobulaire, qui sont des critères qui séparent une stéatose simple d'une NASH.

Traitements pharmacologiques

À l'heure actuelle, aucun traitement n'est approuvé par les agences de médicaments pour le traitement de la NASH. De nombreux essais thérapeutiques évaluant de nouvelles molécules sont en cours, dont certains ont atteint la phase III. Ces médicaments expérimentaux sont détaillés dans la Partie 2.

Cependant, certains médicaments sont recommandés, notamment chez les patients NASH ayant un risque d'évolution vers une fibrose ou ayant déjà une fibrose significative [26]. Pour le moment, ce qui est indiqué dans les recommandations est que la metformine n'améliore pas les lésions de NASH ; les thiazolidinediones (glitazones, agonistes PPAR γ) diminueraient la stéatose, la ballonnisation hépatocytaire et l'activité inflammatoire dans la NASH, mais ces traitements ne sont plus disponibles en France pour des raisons de balance bénéfice-risque. Les analogues GLP-1 sont en cours d'essai car ils favoriseraient la résolution de la NASH et la réduction de la progression de la fibrose hépatique. Ils sont détaillés dans la partie suivante. Les statines sont par ailleurs parfois utilisées en parallèle pour traiter la dyslipidémie, bien qu'elles ne soient pas recommandées si le patient est à un stade de fibrose très avancé, proche de la cirrhose, du fait de l'élimination hépatique.

La vitamine E est également une piste thérapeutique actuelle. Produit déjà sur le marché, la vitamine E est une vitamine liposoluble recouvrant 8 molécules organiques : 4 tocophérols et 4 tocotriénols. Ces molécules, présentes en grande quantité dans les huiles végétales, agissent principalement comme antioxydants contre les dérivés réactifs de l'oxygène (produits notamment par l'oxydation des acides gras). La vitamine E serait efficace pour diminuer certaines transaminases, en améliorant la NAFLD au niveau biochimique et histologique [27]. Elle pourrait guérir la NASH au niveau histopathologique, mais sans amélioration de la fibrose [28]. À 800 UI/j, elle améliore la ballonnisation hépatocytaire et la stéatose chez les patients NASH [29]. Toutefois, l'innocuité du traitement par vitamine E n'est pas encore établie en regard des autres options thérapeutiques recommandées : les règles hygiéno-diététiques. Les recommandations de l'*European Association for the Study of the Liver* indiquent que la vitamine E peut être utilisée comme traitement de la NASH, mais doit être stoppée au bout de 6 mois s'il n'y a pas d'amélioration des transaminases sériques. Aucune recommandation n'est faite si les transaminases sont normales au début du traitement [30].

La chirurgie bariatrique est également une autre option thérapeutique. C'est une intervention portant sur l'anatomie de l'estomac et de l'intestin dans une perspective de réduction du poids pour le patient. Cela peut être par exemple un anneau gastrique, une gastroplastie ou un *by-pass*. Chez les patients en état d'obésité à risque (IMC > 40 ou IMC > 35 avec comorbidité), la HAS recommande la chirurgie bariatrique pour ceux pouvant en bénéficier d'un point de vue médical, tels que les patients ayant des maladies cardio-vasculaires, syndrome d'apnée du sommeil et autres troubles respiratoires sévères, diabète de type 2 et NASH [31]. En effet, une étude française publiée en 2020, portant sur 64 patients suivis à long terme, a prouvé que chez les patients NASH ayant eu une chirurgie bariatrique, 84 % d'entre eux ont bénéficié d'une résolution histologique de la NASH, avec

une réduction progressive de la fibrose dès la première année et continuellement pendant les 5 années du suivi [32].

En dehors de toute considération pharmacologique et chirurgicale, la NAFLD est étroitement liée à l'excès calorique alimentaire et à la sédentarité. La base du traitement devrait donc reposer sur l'amélioration hygiéno-diététique incluant :

- l'augmentation de l'activité physique
- une meilleure alimentation : sur le plan quantitatif et qualitatif, tel que l'adoption d'un régime "méditerranéen"
- un objectif global de perte de 7 à 10 % de poids corporel

Les considérations portant sur l'hygiène de vie et les modes de consommation sont détaillés dans la partie 4.

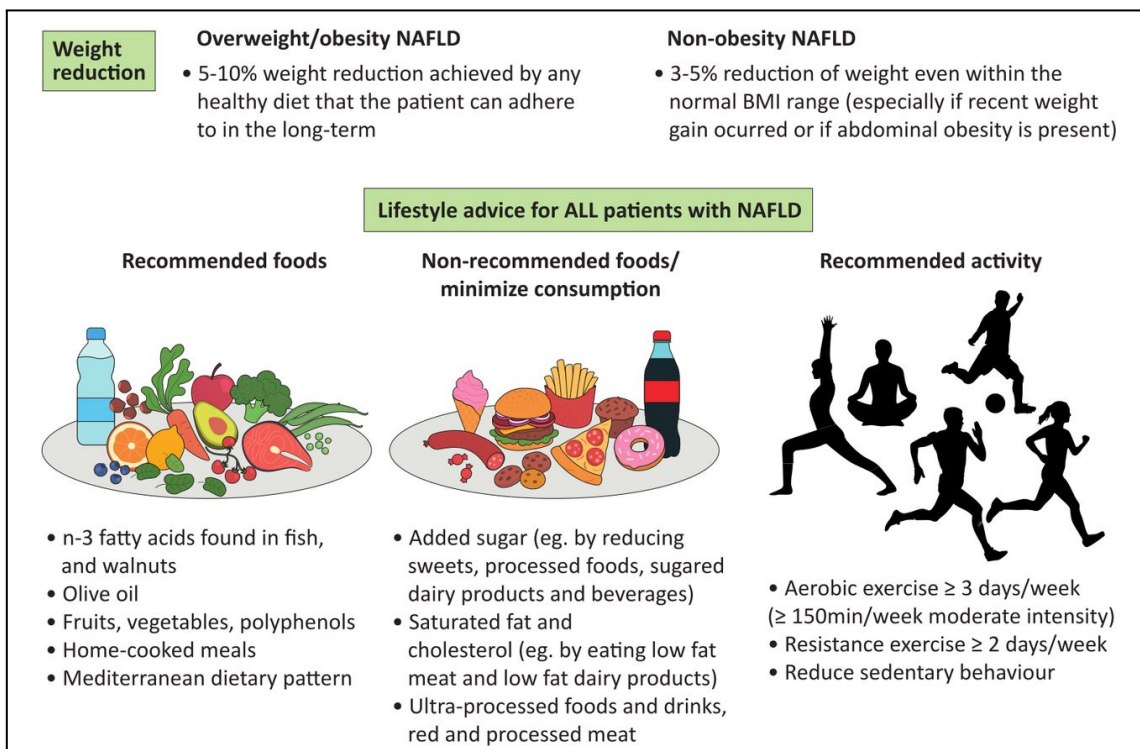


Figure 9 : Recommandations de prise en charge hygiéno-diététique des patients NAFLD [33]

2. Essais cliniques en cours et grandes pistes thérapeutiques

La NASH étant une maladie qui est le résultat de l'accumulation lipidique, d'un métabolisme glucidique perturbé, de fibrogenèse, d'inflammation et de processus apoptotiques, différentes pistes thérapeutiques ont été développées. Celles-ci sont, de manière non-exhaustive, regroupées dans plusieurs grandes classes de "stratégies" thérapeutiques, basées sur un ou plusieurs de ces processus physiopathologiques, et développées séparément.

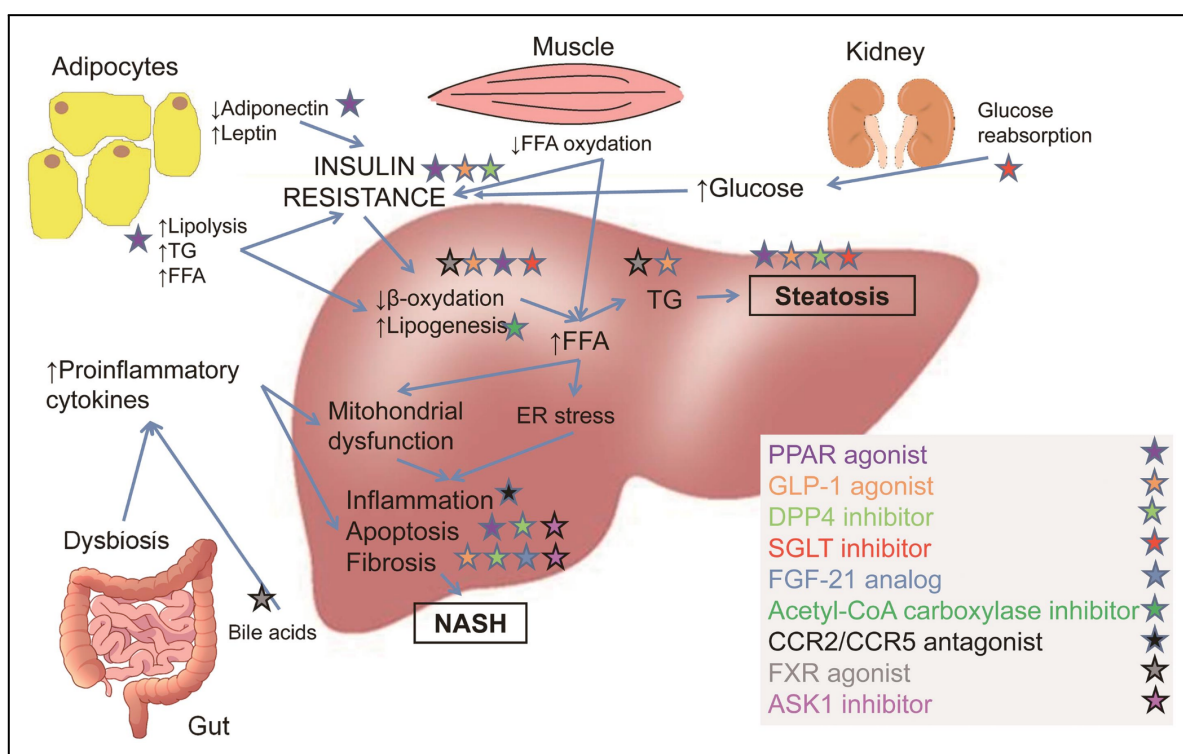


Figure 10 : Récapitulatif des modes d'actions des principaux nouveaux médicaments expérimentaux en essais cliniques NASH [34]

ASK-1, apoptosis signal-regulating kinase 1 ; CCR2/CCR5, C-C chemokine ligand types 2 and 5 ; DPP4, dipeptidyl peptidase 4 ; ER, endoplasmic reticulum ; FFA, free fatty acids ; FGF21, fibroblast growth factor-21 ; FXR, farnesoid X receptor ; GLP-1, glucagon-like peptide-1 ; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor ; SGLT, sodium-glucose co-transporter ; TG, triglycerides.

En annexe 1 et sur la figure suivante se trouvent le détail des molécules en développement clinique pour cette maladie.

Mode d'action pharmacologique	Molécule	Sponsor
Agonistes des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPAR)	Elafibranor (GFT505)	Genfit
	Lanifibranor (IVA337)	Inventiva
	Gemcabene	NeuroBo Pharmaceuticals
	Seladelpar (MBX-8025)	CymaBay Therapeutics
	Pioglitazone	Takeda
	PXL065	Poxel
	Azemiglitazone (MSDC-0602K)	Cirius Therapeutics
	Saroglitazar	Zydus Therapeutics
	Chiglitazar	Chipscreen Biosciences
Ligands des récepteurs aux acides biliaires	Cilofexor (GS-9674)	Gilead
	Tropifexor (LJN-452)	Novartis
	Linafexor (CS0159)	Cascade Pharmaceuticals
	Acide obéticholique (OCA)	Intercept Pharmaceuticals
	Acide ursodésoxycholique (UDCA)	Dr Falk Pharma
	Acide norursodésoxycholique (norUDCA)	Dr Falk Pharma
	MET642	Metacrine
Analogues des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF)	Aldafermin (NGM 282)	NGM Biopharmaceuticals
	Efruxifermin	Akero Therapeutics
	Pegozafermin (BIO89-100)	89bio
Antidiabétiques : incrétines, gliptines et gliflozines	Liraglutide	Novo Nordisk
	Semaglutide	Novo Nordisk
	Tirzepatide (LY3298176)	Eli Lilly

	Cotadutide	AstraZeneca
	Sitagliptine	MSD
	Dapagliflozin	AstraZeneca
	Empagliflozin	Boehringer Ingelheim
	Licogliflozin	Novartis
Agonistes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes	Resmetirom	Madrigal Pharmaceuticals
	VK2809	Viking Therapeutics
Anti-inflammatoires et inhibiteurs de l'apoptose	Cenicriviroc	AbbVie
	Selonsertib	Gilead
	Emricasan	Novartis
Inhibiteurs de la lipogenèse <i>de novo</i>	Firsocostat	Gilead
	Aramchol	Galmed Pharmaceuticals

Tableau 3 : Liste des molécules abordées dans la partie 2

Près de 80 médicaments expérimentaux sont dans le *pipeline* pour le traitement de la NASH. La frénésie actuelle et la course au premier médicament mis sur le marché s'expliquent par des enjeux financiers forts ; d'ici à 2028, le marché devrait représenter un montant colossal de 25 milliard de dollars [36]. Cette croissance est le fruit de la prévalence grandissante de NASH et il en résulte un grand nombre d'études cliniques, parfois avec des combinaisons de médicaments. De fait, le paysage concurrentiel est très fourni. Énormément de laboratoires se lancent dans l'aventure tels que Pfizer, AstraZeneca, Gilead, Novo Nordisk, BMS, Novartis, Abbvie, Ascleris, Boehringer Ingelheim et Genextra, par ordre d'importance en terme d'implication. L'Amérique du Nord détient la plus grande part du marché, les États-Unis étant le principal contributeur. C'est aussi aux États-Unis et en Europe de l'Ouest que se passent la majorité des études cliniques et où sont basées les industries développant ces thérapies. Seront détaillées dans cette partie une part importante des molécules aux stades les plus avancés de développement clinique, soit les phases 2 et 3, sous forme de groupe de molécules ayant des modes d'actions similaires. Seront aussi ajoutées certaines études de phase avancée ayant échoué.

2. 1. Agonistes des Peroxisome Proliferator-Activated Receptors

Les *Peroxisome Proliferator-Activated Receptors* (PPAR), ou Récepteur Activé par les Proliférateurs de Peroxysomes, sont des récepteurs nucléaires liant naturellement les lipides et agissant comme facteur de transcription des gènes impliqués dans l'adipogenèse et le métabolisme. Il en existe 3 isotypes, encodés par différents gènes : PPAR α , PPAR β/δ , et PPAR γ . Ils sont exprimés différemment selon les tissus, ont leurs propres ligands, et des fonctions biologiques distinctes. Cependant, elles ont en commun leur rôle régulateur du métabolisme énergétique, des lipides et des glucides principalement, mais également dans la modulation de l'inflammation et de la fibrogenèse. Ils sont exprimés dans le foie, mais aussi

dans les tissus adipeux, le cœur, les reins, et les cellules immunitaires telles que les macrophages et cellules de Kupffer. Les molécules agonistes de PPAR constituent donc des pistes potentielles pour le traitement pharmacologique de la NASH. En effet, l'activation des PPAR a un rôle sur plusieurs composantes de la NASH :

- Métabolisme : l'activation des PPAR α et PPAR δ réduit la triglycéridémie et augmente les taux de HDL cholestérol, et l'activation de PPAR γ augmente la sensibilisation à l'insuline. Ces trois effets sont des marqueurs métaboliques clés chez les patients atteints de la NASH.
- Stéatose : PPAR α et PPAR γ , lorsqu'ils sont activés, stimulent le métabolisme des acides gras, diminuant ainsi à terme la lipogenèse, élément clé de la stéatose.
- Inflammation et ballonnisation : l'activation de PPAR α , de PPAR δ et de PPAR γ est associée à des réductions statistiquement significatives des signes de stéatose qui devient NASH, l'inflammation et la ballonnisation.
- Fibrose : l'activation de PPAR γ a des effets anti-fibrotiques tout au long de la fibrogenèse, depuis la production de cellules stellaires jusqu'à la production des protéines impliquées dans la fibrose, tels que le collagène et la fibronectine.

L'**elafibranor** (GFT505) est un agoniste PPAR α et PPAR β/δ développé par Genfit, société biotechnologique française, ayant des effets hépato-protecteurs, notamment par une action sur la stéatose, l'inflammation et la fibrose, dans les études pré-cliniques animales. L'étude de phase 2b montrait que, en comparaison avec le placebo, l'elafibranor à 120 mg par jour permettait une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose. Néanmoins, l'étude pivot est ressortie négative. L'étude de phase 3 RESOLVE-IT était une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, visant à évaluer l'elafibranor 120 mg en une prise par jour vs placebo, chez plus de 2000 patients NASH avec fibrose (NAS 4 ou plus, fibrose stade 2 ou

stade 3). L'efficacité était évaluée au niveau de la résolution histologique principalement, sur la mortalité toutes causes, et sur l'évolution hépatique. À la 72ème semaine de traitement, une biopsie permettait de suivre l'évolution histologique de la NASH : résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose ou amélioration de la fibrose d'au moins un grade. Malheureusement, l'étude a été discontinuée car le critère de jugement principal d'efficacité n'a pas été atteint lors de l'analyse intermédiaire sur 100 patients (analyse en ITT), mais sans risques de sécurité dus aux EI [37]. L'elafibranor n'a pas montré d'efficacité statistiquement significative sur la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose vis-à-vis du placebo. Une autre étude de phase 2 évaluant la PK et la sécurité de l'utilisation de l'elafibranor chez des enfants de 8 à 17 ans ayant une NASH a également été discontinuée faute d'efficacité (*lack of efficacy*) [38].

Le **lanifibranor** (IVA337) est une molécule agoniste pan-PPAR, c'est-à-dire qui cible les 3 types de récepteurs PPAR α , PPAR β/δ , et PPAR γ . La molécule est développée par une autre entreprise française, Inventiva, et est actuellement en essai clinique pivotale. L'étude de phase IIb NATIVE, randomisée contrôlée en double aveugle, dont les résultats ont été publiés dans le *New England Journal of Medicine*, montrent qu'après 6 mois de traitement, lanifibranor à 1200 mg/jour permettait la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose hépatique, via une baisse du score SAF (*Steatosis Activity Fibrosis*) d'au moins 2 points [39]. Une étude de phase III, NATiV3 (*NASH lanifibranor Phase 3 trial*), a été initiée à la suite de la publication et de la désignation de lanifibranor comme *Breakthrough Therapy* par la FDA en octobre 2020 [40]. Les résultats intermédiaires sont attendus courant 2024 [41]. Il est prévu que cette molécule agoniste multiple ait des effets sur la rémission de NASH et sur l'amélioration de la fibrose. D'autres études cliniques la comparent à

l'empagliflozin [42] ou en monothérapie dans le cadre du diabète de type 2 en parallèle de la NASH [43].

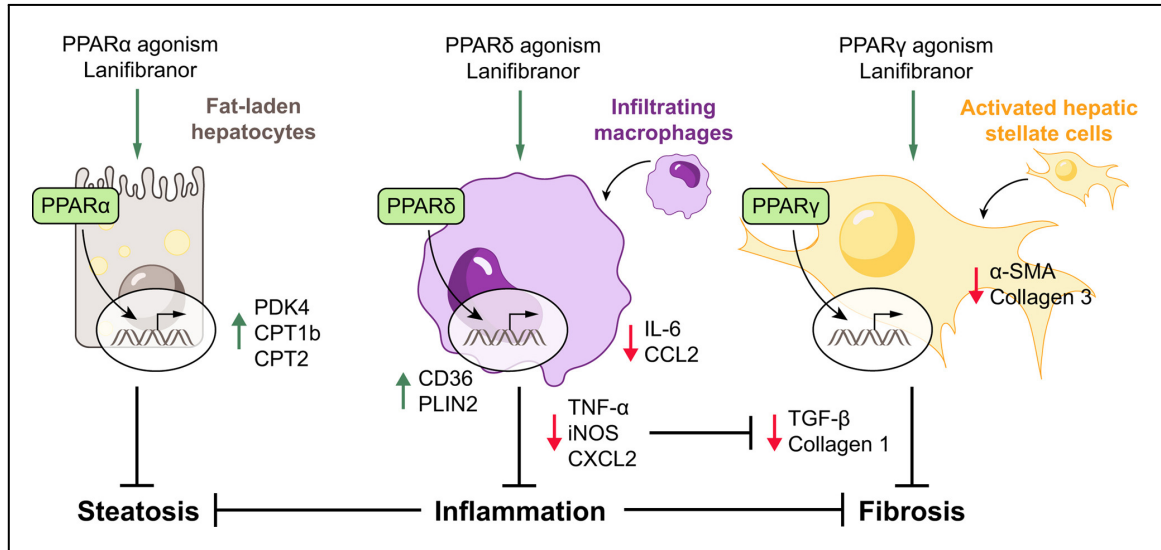


Figure 12 : Mode d'action des agonistes PPAR α , PPAR β/δ et PPAR γ [44]

Le **gemcabene**, agoniste PPAR α , est un médicament expérimental en prise unique quotidienne par voie orale, inhibant les mécanismes de stéatose hépatique, d'inflammation, de fibrose, et ayant un effet hypotriglycéridémiant. Elle agit en diminuant les VLDL-C plasmatiques, LDL-C, triglycérides et CRP. La molécule a montré dans des études cliniques des effets positifs sur l'hypertriglycéridémie sévère chez les sujets obèses et patients diabétiques, notamment sur la réduction des triglycérides, cholestérol et marqueurs de l'inflammation. Dans des études précliniques, le gemcabene montrait une amélioration significative de la NAFLD et de la fibrose, mais également sur la régulation de l'inflammation. Actuellement en phase 2 de développement clinique pour les dyslipidémies chez l'adulte [45], l'évaluation de la NASH en phase 2a chez l'enfant a conduit à un arrêt de l'étude dû à un manque d'efficacité et de sécurité (*lack of efficacy and safety concerns*) [46].

Le **seladelpar** (MBX-8025) est quant à lui un agoniste PPAR δ développée par l'entreprise californienne CymaBay Therapeutics, testé dans le traitement des dyslipidémies, syndrome métabolique, diabète de type 2, cholangite biliaire primitive, et la NASH. Dans le cadre de cette dernière maladie, la phase 2b a été stoppée en raison de biopsies montrant une inflammation et nécrose cellulaire chez les patients traités par seladelpar [47]. Cependant, des réserves ont depuis été émises quant à la manière d'évaluer ces paramètres par biopsie [48]. Ces réflexions quant aux biopsies comme diagnostic sont développées dans la partie 4.

La **pioglitazone** est un médicament antidiabétique déjà sur le marché, en association ou non avec la metformine, mais retiré de la vente en France en 2011 en raison de l'incidence plus élevée de cancers de la vessie après son usage. Elle fait partie de la classe des thiazolidinediones ou glitazones, qui agissent en se liant aux PPAR γ , augmentant ainsi l'insulino-sensibilité cellulaire [49]. Des études cliniques de phase 4 démontrent le bénéfice et la sécurité sur 3 ans d'un traitement prolongé de pioglitazone dans la NASH associée au prédiabète ou au diabète, mais ne permettent pas pour le moment d'identifier les facteurs prédictifs d'une réponse thérapeutique et ainsi de pondérer les risques liés à ce traitement. La pioglitazone ne devrait donc être envisagée qu'en association avec les mesures hygiéno-diététiques, qui sont la base de la prise en charge [50].

Le **PXL065** est un stéréoisomère R de pioglitazone stabilisé par deutérium, testé par l'entreprise française Poxel, dans le but de réduire les risques et augmenter les bénéfices de pioglitazone. Les résultats de la phase II ont montré que 39 % des patients des bras de traitement présentaient une amélioration de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH, contre 17 % des patients ayant reçu le placebo après 36 semaines. Une réduction de la stéatose hépatique allant jusqu'à 25 % par rapport au placebo a été observée, ainsi que des améliorations sur le contrôle glycémique. Bien que généralement tolérés, les patients sous

PXL065 ont pris un poids moyen de 0,7 kg par rapport au groupe placebo, mais l'incidence des œdèmes était faible.

L'**azemigli tazone** (MSDC-0602K) est une thiazolidinedione de deuxième génération. Dans une étude de phase IIb, le critère principal d'efficacité d'une amélioration ≥ 2 points du score d'activité NAFLD avec une réduction ≥ 1 point du ballonnement ou de l'inflammation lobulaire sans augmentation de la fibrose à 12 mois a été atteint par 29,7 %, 29,8 %, 32,9 % et 39,5 % des patients dans les bras placebo ; 62,5 mg, 125 mg et 250 mg, respectivement. Un essai de phase III chez des patients atteints de NASH et de prédiabète ou de diabète de type 2 a été lancé, mais le critère d'évaluation est le changement de l'hémoglobine glycosylée, ce qui suggère qu'une indication de NASH pourrait ne plus être au centre du développement.

D'autres agonistes PPAR sont à l'essai, tels que le **saroglitazar**, agoniste α et γ , ayant une action respectivement hypotriglycéridémiant et insulino-sensibilisant, et le **chiglitazar**, agoniste pan-PPAR [51]. Le premier, développé par l'indien Zydus, a été approuvé pour la NAFLD et NASH en Inde, après des résultats de phase 2 indiquant un effet modeste mais significatif sur la stéatose à 16 semaines (19,7 % vs 5,6 %) et sur les marqueurs de souffrance hépatique. Cependant, la prise de poids est un frein à la prescription généralisée dans ce pays.

Le challenge de cette classe de molécules est de modérer les effets indésirables gastro-intestinaux assez fréquents, aux prises de poids et à l'œdème caractéristiques des PPAR, à des doses restant efficaces et ciblées sur les bons patients.

2. 2. Ligands des récepteurs aux acides biliaires

Les acides biliaires ou sels biliaires sont une classe diversifiée de molécules amphiphiles solubles dérivées du cholestérol qui se forment dans le foie, avec une transformation intestinale. Ils sont conjugués avec de la taurine ou de la glycine principalement, et se retrouvent ainsi dans la bile. Ils permettent la fragmentation et l'émulsion des lipides alimentaires, conduisant ainsi à la formation de microgouttelettes, et facilitant la digestion des lipides par la lipase pancréatique. Leur fonction principale est alors de faciliter la formation de micelles, ce qui favorise l'absorption des graisses alimentaires, qui sont de lourdes molécules difficiles à digérer autrement [52].

Le récepteur nucléaire intracellulaire *Farnesoid X Receptor* (FXR) et le récepteur TGR5 répondent à la sécrétion des acides biliaires en activant des réseaux transcriptionnels et/ou des cascades de signalisation [53]. Ces voies affectent l'expression d'un grand nombre de gènes cibles concernant le métabolisme des acides biliaires, du cholestérol, des lipides et des glucides, ainsi que des gènes impliqués dans l'inflammation, la fibrogenèse et la carcinogenèse. Ils sont globalement gluco-régulateurs et anti-inflammatoires [54]. En agissant sur FXR, une molécule peut agir sur la régulation de la stéatose hépatique et son inflammation.

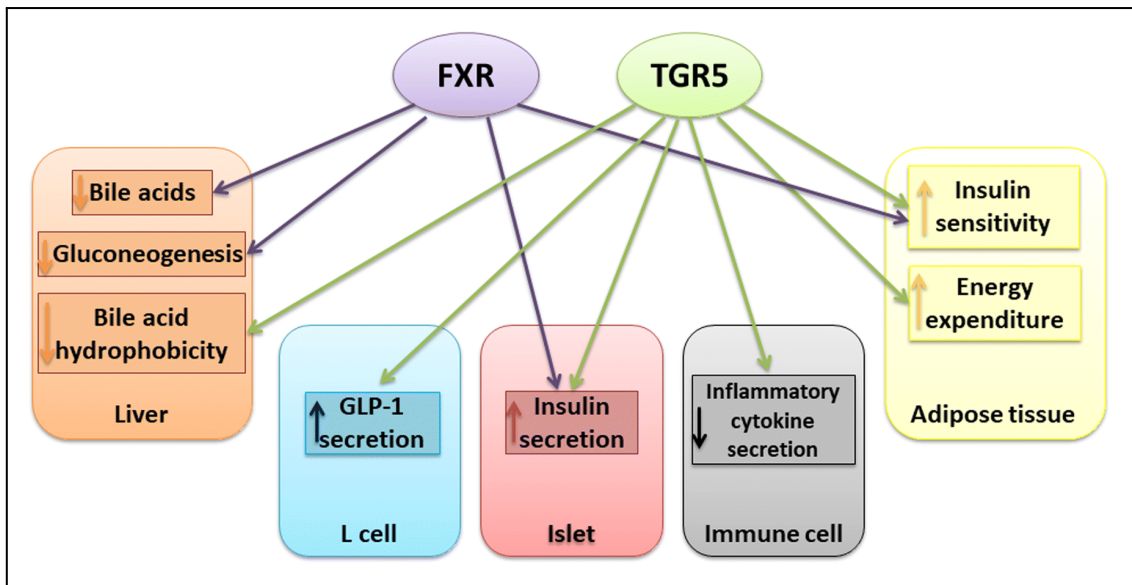


Figure 13 : Effets des récepteurs aux acides biliaires FXR et TGR5 [55]

Le Récepteur Farnésoïde X (FXR) est un récepteur nucléaire codé par le gène FXR situé sur le chromosome 12. Ses ligands endogènes sont les acides biliaires, synthétisés dans le foie à partir du cholestérol afin de faciliter la digestion des lipides alimentaires. L'activation de ce récepteur permet ainsi la diminution de la glycémie et de la triglycéridémie [56].

Le **cilofexor** (GS-9674) est un analogue de FXR développé par l'entreprise américaine Gilead, testé en études cliniques avec le selonsertib, le firsocostat ou le semaglutide dans le cadre de la NASH. En 2019, les résultats de l'étude de phase 2 ATLAS montraient que ni la monothérapie de cilofexor, ni l'association avec d'autres thérapies médicamenteuses, ne permettaient d'atteindre le critère de jugement principal de cette étude : l'amélioration de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH [57]. Les patients sélectionnés étaient dans un état de maladie avancée, avec une fibrose stade 3 (fibrose en ponts) ou stade 4 (cirrhose compensée). Ceux-ci recevaient une monothérapie de cilofexor ou de firsocostat, ou une combinaison selonsertib/firsocostat, selonsertib/cilofexor

ou firsocostat/cilofexor, ou du placebo. Aucun de ces bras ne montrait de résultats positifs pour les critères principaux. Une association avec le semaglutide est également testée de manière exploratoire : une étude de phase 2, en ouvert, de preuve de concept (*proof-of-concept*), avec des patients atteints de NASH stade F2-F3 traités par différentes associations de semaglutide, firsocostat et cilofexor [58]. Le critère de jugement principal est la sécurité, tous les critères d'efficacité sont exploratoires. Des résultats sont attendus pour fin 2023.

Le **tropifexor** (LJN-452) est un acide non biliaire agoniste de FXR développé par Novartis, actuellement en étude de phase 3 sans résultat concluant pour le moment. Une étude de phase 2 avec le **linafexor** (CS0159) contre la NASH devrait commencer au premier semestre 2023 [59].

L'**acide obéticholique** (OCA), vendu sous le nom d'Ocaliva[®], est le premier ligand de FXR à avoir été testé en études cliniques, initialement pour la cholangite biliaire primitive, développé par Intercept Pharmaceuticals. En tant qu'acide biliaire synthétique proche de l'acide chénodésoxycholique endogène, il est en cours de test dans la NASH. L'étude de phase 3 REGENERATE est une étude internationale randomisée contrôlée en double aveugle visant à évaluer l'efficacité et la sécurité de l'OCA chez 2500 patients ayant une fibrose NASH pré-cirrotique [60], faisant suite à l'étude de phase 2 REVERSE. Les analyses intermédiaires de cette étude pivotale montrent que le traitement à 25 mg permettrait une amélioration significative de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH, amélioration qui était encore plus marquée chez les patients ayant une fibrose très avancée initialement. Cependant, le fait que l'OCA n'ait pas atteint les deux cocritères principaux d'évaluation à la plus haute dose testée, couplée à des effets indésirables importants tels que

du prurit et une hausse de LDL-cholestérol, ont motivé un premier rejet de la demande de mise sur le marché aux États-Unis. Des investigations supplémentaires sont en cours, et une deuxième demande de mise sur le marché pourrait potentiellement être approuvée mi-2023, se basant sur des critères secondaires et sur une population de patients à des stades moins avancés que le stade F4 (cirrhose compensée).

L'**acide ursodésoxycholique (UDCA)** et l'**acide norursodésoxycholique (norUDCA)** sont des analogues d'acides biliaires, ligands aux FXR. Suite à des résultats décevants au début des années 2010, l'UDCA n'est pas développée actuellement dans le cadre de la NAFLD/NASH. Une étude de phase 2b est en cours pour le norUDCA, développé par l'entreprise allemande Dr Falk Pharma. C'est une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, visant à évaluer le norUDCA à 1000 mg ou 1500 mg par jour chez des patients NASH fibrosante, comparativement à un placebo. Elle vise à évaluer la résolution histologique de la NASH sans aggravation de la fibrose [61].

MET642 est un autre agoniste FXR développé par l'américain Metacrine. Celui-ci a été lancé en étude de phase 2a après des résultats de phase 1 prometteurs. MET642 a échoué à 16 semaines dans la réduction de la stéatose hépatique chez des patients NASH comparativement au placebo [62].

Alors que certains agonistes de FXR ont montré des premiers résultats prometteurs dans le traitement des patients atteints de NASH, presque toutes les molécules de cette classe ont provoqué des effets indésirables, tels que le prurit et la détérioration du rapport HDL-C/LDL-C [63].

2. 3. Analogues des facteurs de croissance des fibroblastes

Les *Fibroblast Growth Factor* (FGF), ou facteurs de croissance des fibroblastes, sont une famille de 23 protéines qui activent la migration et la multiplication de cellules cibles, généralement sécrétées par des fibroblastes. Le rôle principal des fibroblastes, cellules du tissu conjonctif, est de maintenir la matrice extracellulaire des tissus conjonctifs et de réparer les lésions dues aux traumatismes. Ils servent également à réguler l'organisation et la différenciation des cellules des tissus environnants. Dans le cadre du développement de nouvelles thérapies pour le traitement de la NASH, différents analogues de FGF19 et FGF21 sont à l'essai. FGF19 et FGF21 sont exprimés de manière différente, ont des tissus cibles et des fonctions physiologiques distinctes.

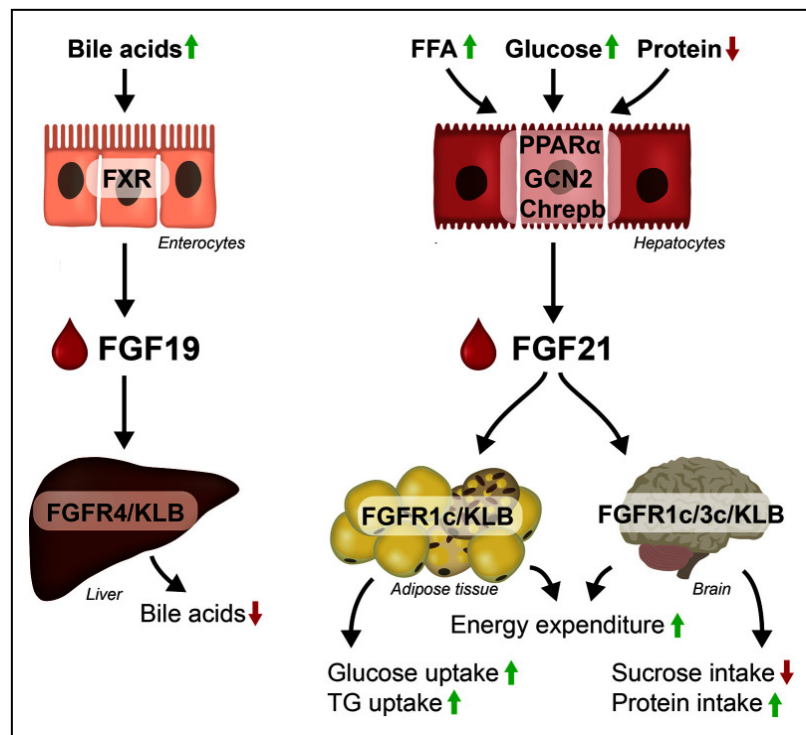


Figure 14 : Effets et modes d'actions du FGF19 et FGF21 [64]

Le FGF19 module le métabolisme lipidique hépatique, protégeant ainsi le foie de la stéatose. En effet, le FGF19 est exprimé dans les entérocytes iléaux et est libéré en réponse aux stimulus des acides biliaires et dans le foie, l'hormone inhibe la synthèse des acides biliaires hépatiques par régulation transcriptionnelle de Cyp7A1, qui est l'enzyme limitante du processus.

L'**aldafermin** (NGM 282) est un analogue de FGF19, développé par l'entreprise californienne NGM Biopharmaceuticals, et ayant été développé jusqu'en phase 2b [65]. L'étude ALPINE 2/3 visait à évaluer cette hormone chez des patients NASH ayant une fibrose au stade 2 ou 3, sur 171 patients ayant un diagnostic confirmé par biopsie. Les patients recevaient différentes doses d'aldafermin quotidiennement en injection sous-cutanée ou du placebo. Malheureusement, le critère de jugement principal n'a pas été atteint. Ce dernier consistait en une régression de la fibrose hépatique d'un stade au moins, et ce sans aggravation de la NASH à la 24^e semaine [66]. Cependant, certains critères secondaires ont été atteints de manière significative comparé au placebo, pour certaines doses : résolution de la NASH et réduction de la stéatose. Les effets secondaires étaient toutefois relativement importants, tels que des diarrhées, douleurs abdominales et nausées. Des conclusions similaires ont été retrouvées dans l'étude ALPINE 4 chez des patients NASH avec une fibrose stade 4 [67].

Le FGF21, quant à lui, est exprimé dans le foie et relargué sous l'effet d'un apport élevé en glucose et en acides gras libres. Il régule ainsi l'homéostasie énergétique, glycémique et lipidique par des actions sur le système nerveux central et dans le tissu adipeux. Malheureusement, de nombreux analogues de FGF21 ont subi des échecs lors du passage de la préclinique à la clinique.

L'**efruxifermin** est un analogue synthétique de FGF21 développé par l'entreprise américaine Akero Therapeutics. Après des résultats prometteurs de la phase 2a [68], les résultats de la phase 2b HARMONY confirment ces derniers. Parmi les patients atteints de NASH pré-cirrhotique et de fibrose de stade supérieur ou égal à 1, 41 % de ceux qui ont reçu de l'efruxifermin 50 mg et 39 % de ceux qui ont reçu de l'efruxifermin 28 mg ont atteint le critère de jugement principal : l'amélioration de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH à 24 semaines, comparativement à 20 % de ceux qui ont reçu le placebo ($p < 0,05$). De plus, un nombre significativement plus élevé de patients ayant reçu de l'efruxifermin ont obtenu une résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose, tandis que le critère composite de résolution de la NASH et l'amélioration de la fibrose a également été atteint. Malgré des effets indésirables ayant fait sortir de l'étude quelques patients, l'étude pivot de phase 3 devrait voir le jour dans les mois à venir [69] en ayant eu un statut *Fast Track* de la FDA et un *Priority Medicine* de l'EMA. Cependant, sa forme injectable en sous-cutané est un frein à son potentiel d'usage accessible à grande échelle.

Le **pegozafermin** (BIO89-100) est un autre analogue de FGF21 actuellement en étude de phase 2 ENLIVEN, avec des résultats attendus mi-2023 [70].

Étant développée par des sponsors de petite taille, cette famille de traitement a un désavantage compétitif sur la mise sur le marché rapide.

Certaines études ont suggéré que les FGF pourraient avoir un rôle dans le développement de la NASH, mais leur fonction exacte et leur mode d'action dans cette maladie ne sont pas encore entièrement compris. D'un côté, ils peuvent stimuler la croissance des cellules hépatiques et favoriser la réparation du tissu endommagé, mais d'autres études

suggèrent qu'ils peuvent augmenter la stéatose et la dyslipidémie. Il est difficile de déterminer avec certitude quel impact le FGF peut avoir sur la NASH. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre leurs rôles dans la maladie et évaluer son potentiel en tant que cible thérapeutique.

2. 4. Antidiabétiques : incrétines, gliptines et gliflozines

Dans cette partie seront abordées plusieurs classes de médicaments utilisés dans le cadre du diabète de type 2, potentiellement repositionnables pour la NASH. En effet, le métabolisme glucidique, lipidique, et donc le diabète de type 2 et la NASH, sont étroitement liés entre eux. Seront abordés les médicaments du système incrétine, ainsi que les gliflozines.

Les **incrétines** sont des hormones potentialisant l'effet du glucose sur la sécrétion d'insuline et libérées par les cellules intestinales endocrines lors du passage alimentaire. Il en existe 2 types, dont l'un est le Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1), sécrété par les cellules L au niveau de l'iléon. L'autre hormone incrétine GIP ne présente pas d'intérêt thérapeutique à l'heure actuelle. Le GLP-1, quant à lui, et bien que ses effets soient recherchés, est physiologiquement et très rapidement dégradé en métabolites inactifs par la DiPeptidyl-Peptidase-4 (DPP-4), ce qui réduit sa fenêtre d'action.

Le GLP-1 stimule la synthèse et la sécrétion d'insuline via les cellules β des îlots de Langerhans, qui sont eux-mêmes proliférés en parallèle. Le GLP-1 inhibe également la sécrétion de glucagon, une hormone hyperglycémiant, ralentit la vidange gastrique et la sécrétion acide, et donc modère la prise alimentaire du sujet. De plus, la néoglucogenèse est diminuée, et l'insulino-sensibilité est augmentée ; autant de mécanismes qui participent à réduire la glycémie, un des facteurs de stéatose. Il a en outre été observé chez les patients NAFLD/NASH une diminution des niveaux de GLP-1.

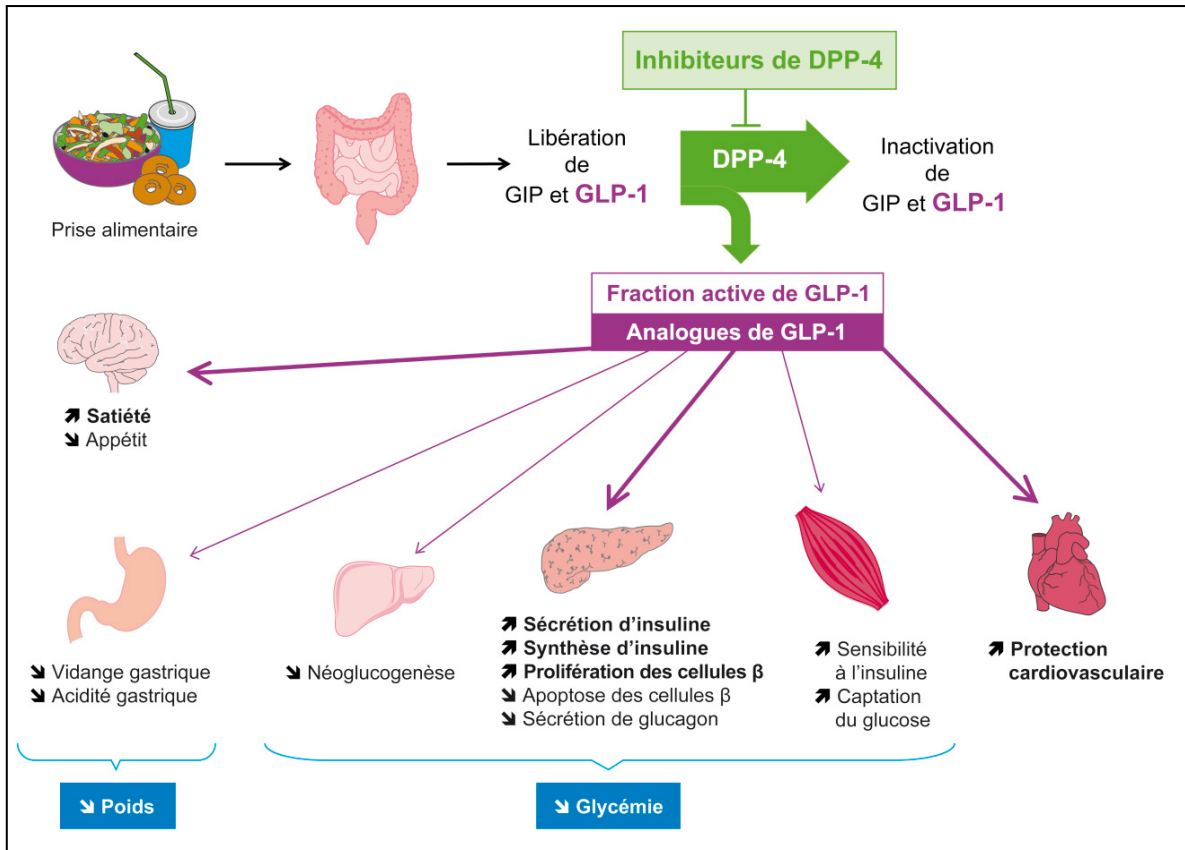


Figure 15 : Effets et modes d’actions de GLP-1 et inhibiteurs de DPP-4 [71]

Plusieurs stratégies pharmacologiques sont actuellement en cours de développement dans le diabète de type 2 et la NASH : les analogues de GLP-1 et les inhibiteurs de DPP-4 (iDPP-4). Cependant, des questions relatives à l’efficacité mais surtout à la sécurité à long terme de ces médicaments sont encore posées. Il reste encore, par exemple, à mieux définir leurs rôles dans la stratégie thérapeutique.

Les analogues et agonistes de GLP-1

Le **liraglutide** est un analogue de GLP-1 déjà commercialisé dans le cadre du diabète de type 2, notamment par le laboratoire danois Novo Nordisk sous le nom de Victoza® en stylo pour injections sous-cutanées. Dans l’étude randomisée contrôlée en double aveugle de phase 2 LEAN, 39 % des patients traités par liraglutide vs 9 % des patients placebo

présentaient une régression histologique de la NASH, une différence significative. Tout en tolérant bien le traitement, 9 % des patients du groupe liraglutide vs 36 % du groupe placebo ont développé une fibrose [72]. Une autre étude de phase 2, l'étude LIRAINS, visait à évaluer l'évolution de la stéatose hépatique chez des patients diabétiques mal contrôlés avec de la metformine. Ils recevaient en supplément soit de l'insuline, soit du liraglutide [73]. Malheureusement, le liraglutide n'a modifié de manière significative ni l'indice de graisse hépatique, ni le volume.

Le **semaglutide** est un agoniste des récepteurs GLP-1, utilisé comme antidiabétique en stylo à injection sous-cutanée, commercialisé par Novo Nordisk sous le nom d'Ozempic®. Celui-ci est développé avec les mêmes objectifs que le liraglutide. Dans une étude de phase 2, la molécule s'est montrée efficace à toutes doses au niveau de la perte de poids face au placebo chez le sujet obèse, mais également dans la résolution histologique de la NASH sans aggravation de la fibrose [74]. Dans une autre étude de phase 2 chez des patients NASH ayant une fibrose, le semaglutide à 0,4 mg s'est montré efficace sur l'amélioration de la fibrose par rapport au placebo, mais avec une différence moins significative que la première étude [75]. Au vu des premiers résultats prometteurs, différentes études cliniques testent l'efficacité de la molécule dans plusieurs cadres d'associations de traitements pharmacologiques [76–81]. Toutefois, il reste inefficace chez les patients au stade de cirrhose après une étude de phase 2 chez ces patients.

Récemment, un double agoniste GIP / GLP-1 le **tirzepatide** (LY3298176) a réduit de manière significative la NASH et la fibrose chez les patients atteints de diabète de type 2 [82]. Un autre agoniste glucagon/GLP-1, le **cotadutide**, est étudié cliniquement chez des

patients diabétiques de type 2 contrôlés par la metformine [83]. Le but est d'améliorer le profil lipidique, la fonction hépatique et les marqueurs de fibrose.

Les événements indésirables les plus courants des agonistes GLP-1 pour la NASH sont des effets secondaires gastro-intestinaux, des nausées, de la diarrhée et des vomissements. Ils se manifestent de manière dose-dépendante et sont souvent transitoires, s'arrêtant à l'arrêt du traitement. En plus des effets gastro-intestinaux, le liraglutide augmenterait les taux sériques de lipase et d'amylase ; le risque de pancréatite aiguë induite par ce médicament serait plus élevé en comparaison avec le placebo. Le liraglutide peut également contribuer à un risque au niveau de la vésicule biliaire ou des voies biliaires. Globalement, ces effets indésirables, qui peuvent être importants, sont un frein au développement des médicaments de cette classe, mais leurs caractéristiques cardio-protectrices et leur aide à la perte de poids sont des arguments phares pour la continuité de la recherche.

Les inhibiteurs de DPP-4 ou gliptines

La **sitagliptine** est une des principales iDDP-4 utilisées en pratique clinique dans le cadre du diabète de type 2, notamment commercialisée en comprimés de JANUVIA par le laboratoire américain MSD. C'est la seule molécule de cette classe à avoir été testée en étude clinique de phase avancée. En effet, une étude randomisée contrôlée en double aveugle de phase 2 portant sur 50 patients NASH a été menée en 2016. Ceux-ci recevaient soit de la sitagliptine à 100 mg/jour, soit du placebo pendant 24 semaines. L'équipe a utilisé la méthode de l'IRM-PDFP pour mesurer les niveaux de stéatose hépatique, sans la biopsie, commune dans la plupart de ces études [84]. Les chercheurs n'ont trouvé aucune différence significative entre la sitagliptine et le placebo sur la stéatose, la molécule s'est avérée sûre, mais pas plus efficace que le placebo chez les patients NAFLD. Les auteurs ont toutefois prédit que les

méthodes de diagnostic non invasives, alors très rares en 2013, feront partie des soins cliniques standard d'ici à quelques années et faciliteront les études cliniques NASH.

Les inhibiteurs de SGLT2 ou gliflozines

Les inhibiteurs de la protéine de *Transport Sodium-Glucose 2* (SGLT2), également appelés gliflozines, sont une classe de médicaments hypoglycémifiants, déjà commercialisés pour quelques-uns dans le traitement du diabète de type 2. Ils apporteraient en outre un bénéfice cardiovasculaire. Les cotransporteurs SGLT sont des protéines essentiellement rénales qui jouent un rôle important dans le maintien de l'équilibre du glucose sanguin.

Les plus connus de cette classe sont les SGLT1 et SGLT2. Le SGLT2 est la principale protéine de transport et de réabsorption du glucose en filtration glomérulaire, étant exprimé sur le premier segment du tube contourné proximal du néphron, et serait responsable de 90 % de la réabsorption rénale de glucose. Les gliflozines agissent en inhibant SGLT2, empêchant ainsi la recapture du glucose, donc abaissant la glycémie et favorisant la glycosurie.

Quelques médicaments de cette classe sont testés dans le cadre de la NASH. Ils ont en commun d'avoir un effet indésirable fréquent qui est la survenue d'infections urinaires à cause de la glycosurie.

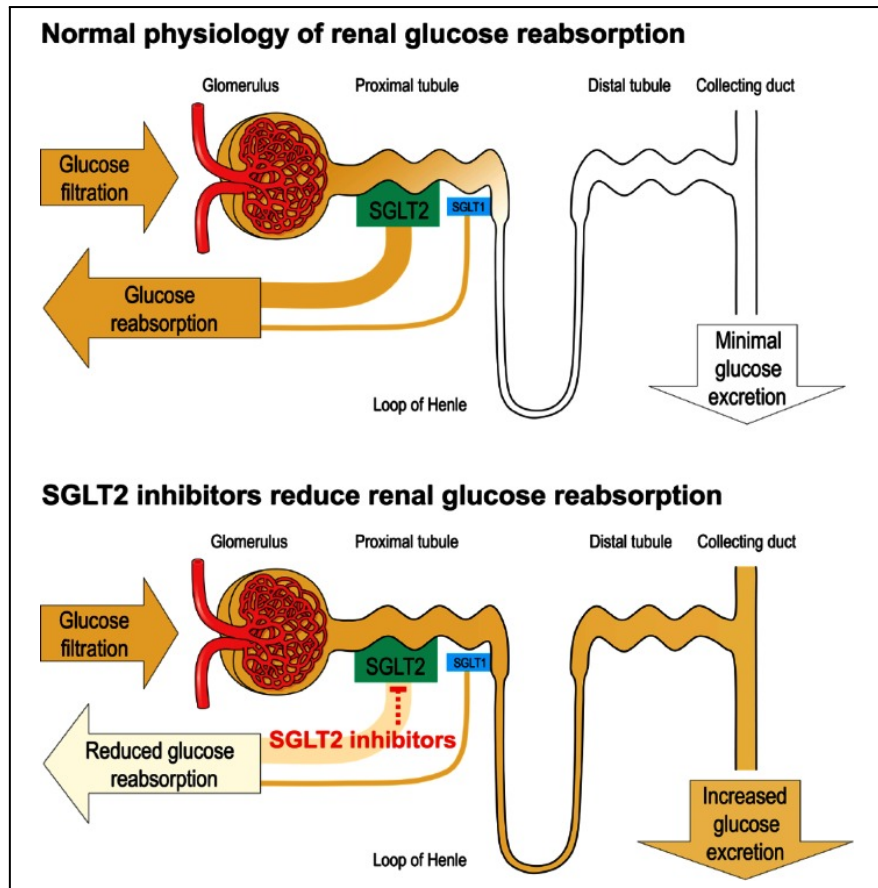


Figure 16 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de SGLT2 [85]

Le **dapagliflozin** est un inhibiteur SGLT2, commercialisé comme antidiabétique en comprimés par voie orale sous le nom de FORXIGA par l'entreprise suédo-britannique AstraZeneca. Une étude de phase 2, EFFECT-II, a été menée sur 84 patients diabétiques de type 2 avec une NAFLD [86]. Les résultats montrent que le dapagliflozin en monothérapie et combiné avec l'oméga 3 permettait un contrôle efficace de la glycémie, une réduction du poids corporel et des volumes de graisse abdominale, tout en n'ayant pas de problèmes importants de sécurité en terme d'effets indésirables. La dapagliflozine en monothérapie, sans association avec l'OM-3CA, a réduit les taux de biomarqueurs de lésions hépatocytaires. Deux études de phase 3 contrôlées randomisées vs placebo sont en cours chez des patients NAFLD [87] et NASH [88], mais sans être menées par AstraZeneca cette fois-ci.

L'**empagliflozin** est un autre inhibiteur de SGLT2, mis sur le marché en Europe sous le nom de JARDIANCE par la compagnie allemande Boehringer Ingelheim. Des premières données cliniques suggèrent qu'un traitement à long terme par empagliflozin améliorerait la stéatose et la fibrose hépatiques chez les patients atteints de NAFLD/NASH et de DT2, entraînant des effets bénéfiques annexes, telles que la perte de poids et une réduction de la stéatose, des transaminases et GGT. D'autres études cliniques comparatives sont en cours, notamment avec le pioglitazone [89] ou le lanifibranor [90].

Le **licogliflozin** est lui un inhibiteur de SGLT1 et SGLT2 à la fois. Dans une étude de phase 2a, 107 patients NASH ont reçu le licogliflozin quotidiennement à 30 mg, 150 mg ou le placebo (2 : 2 : 1) pendant 12 semaines. Le licogliflozin à 150 mg a montré une réduction significative face au placebo des ALAT sériques, le critère principal de l'étude, mais pas à 30 mg. Des diarrhées et problèmes intestinaux sont survenus chez la majorité des patients inclus ayant pris le médicament à l'essai, mais sans problème de sécurité majeur [91].

Pour ce médicament, comme pour les autres de cette classe, des études de plus longue durée et avec des associations de médicaments aux mécanismes d'action différents sont nécessaires afin de valider ces résultats, mais également dans le but de définir le rôle de ces molécules dans la stratégie thérapeutique pour la NASH, au vu des critères de sécurité et d'efficacité.

2. 5. Agonistes des récepteurs aux hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle central dans de nombreuses fonctions physiologiques et métaboliques, ainsi que dans la fonction hépatique via l'activation des récepteurs *Thyroid Hormone Receptor β* , la voie THR- β . Celle-ci participe à réguler la cholestérolémie, la triglycéridémie, et l'accumulation d'acides gras hépatiques qui mènent à

la stéatose. THR- β est notamment impliquée dans la régulation de la fonction mitochondriale, qui, comme détaillée dans la partie 1, est impliquée dans un processus pathologique lorsqu'elle est dérégulée ou surchargée. La voie THR- β joue de ce fait un rôle central dans la fonction hépatique normale, et les patients NASH ont une activité liée à ces récepteurs qui est diminuée au niveau du foie. La voie THR- α quant à elle n'est pas intéressante dans le cadre de la NASH, car elle concentre les principales fonctions thyroïdiennes agissant en dehors du foie : sur le cœur, les os, etc. Elle est donc à éviter dans le cadre des thérapies ciblant le foie.

Le **resmetirom** est une molécule développée par Madrigal Pharmaceuticals, une entreprise américaine spécialisée dans le développement de thérapies pour la NAFLD. Le resmetirom est une molécule agoniste sélective sur THR- β , prise par voie orale, essentiellement ciblée sur le foie. Dans les études précliniques et cliniques de phase 1 et 2, elle est globalement bien tolérée, car assez sélective et peu active sur l'autre voie THR- α (qui aurait alors impacté des fonctions osseuses et cardiaques, et qui auraient été des raisons d'arrêt du développement). Cette sélectivité reste encore à démontrer sur le long terme, puisqu'autrement, les effets indésirables seraient trop lourds.

Les résultats de la phase 2 parus dans *The Lancet* montrent que sur 78 patients traités par resmetirom vs 38 patients placebo, on observe chez les premiers une réduction significative du taux de graisses hépatiques de plus de 30 % à 12 semaines et à 36 semaines, tout en ayant des effets secondaires modérés et cloisonnés à la diarrhée et à la nausée [92]. Cette diminution est associée à une résolution de la NASH et à une réduction de la fibrose hépatique plus importante, mesurée par biopsie. En outre, le traitement par resmetirom permettait la réduction du LDL-cholestérol, apolipoprotéine B, triglycérides entre autres, induisant une réduction du risque athérogène et cardiovasculaire. Pour rappel, le risque cardiovasculaire est accru chez les patients NASH. Plusieurs études de phase 3 sont

actuellement en cours afin de confirmer ces résultats, chez des patients NAFLD, NASH, dont certains au stade cirrrose. Les premiers résultats de phase 3 indiquent une amélioration du stade de fibrose, un facteur clé de l'évolution des patients NASH. L'*Institute for Clinical and Economic Review* prévoit de publier une évaluation médico-économique du resmetirom de Madrigal Pharmaceuticals et de l'acide obéticholique d'Intercept Pharmaceuticals pour la NASH en 2023.

Le **VK2809** est un autre agoniste THR- β développé par l'américain Viking Therapeutics. Des essais de phase 2 chez des patients NAFLD ayant une dyslipidémie ont produit des résultats prometteurs et significatifs au niveau de la stéatose hépatique à 16 semaines, mesuré par IRM-PDF. Cependant, ces résultats sont à mettre en regard d'une population plus large et à des stades moins avancés que les études resmetirom. L'étude de phase 2b VOYAGE est en cours chez des patients NASH confirmés par biopsie, avec une fin de recrutement fin 2022 et des résultats devant arriver courant 2023 [93].

2. 6. Anti-inflammatoires et inhibiteurs de l'apoptose

L'inflammation du foie est principalement régulée par des chimiokines qui contrôlent les activités et la migration de diverses cellules hépatiques et immunitaires impliquées dans ces processus.

Récepteurs CCR2/CCR5

Les récepteurs de chimiokine CCR2 et CCR5, et leurs ligands respectifs, sont impliqués dans la pathogenèse de l'inflammation et de la fibrose hépatique, contribuant au développement de la NAFLD et de la NASH. Le couple ligand/récepteur CCR2 est régulé positivement dans le foie, favorisant l'accumulation de macrophages, l'inflammation, la

fibrose et la stéatose, tandis que le couple ligand/récepteur CCR5 présente une activité profibrotique et induit également une stéatose et des facteurs pro-inflammatoires dans les hépatocytes [94].

Le **cenicriviroc** est un médicament expérimental développé par Takeda puis Tobira Therapeutics, ces derniers ayant été rachetés par Allergan, qui font eux-mêmes désormais partie du groupe américain AbbVie. Cette molécule est un antagoniste puissant des récepteurs CCR2 et CCR5, administré par voie orale, en développement clinique initialement pour le VIH, puis pour le traitement de la fibrose hépatique chez les adultes atteints de NASH. Malgré des premiers résultats prometteurs en phase 2b chez les patients au stade de fibrose 2 et 3 [95–97], l'étude de phase 3 AURORA a été interrompue prématurément en raison d'un manque d'efficacité sur la base des résultats de l'analyse intermédiaire des premières données [98].

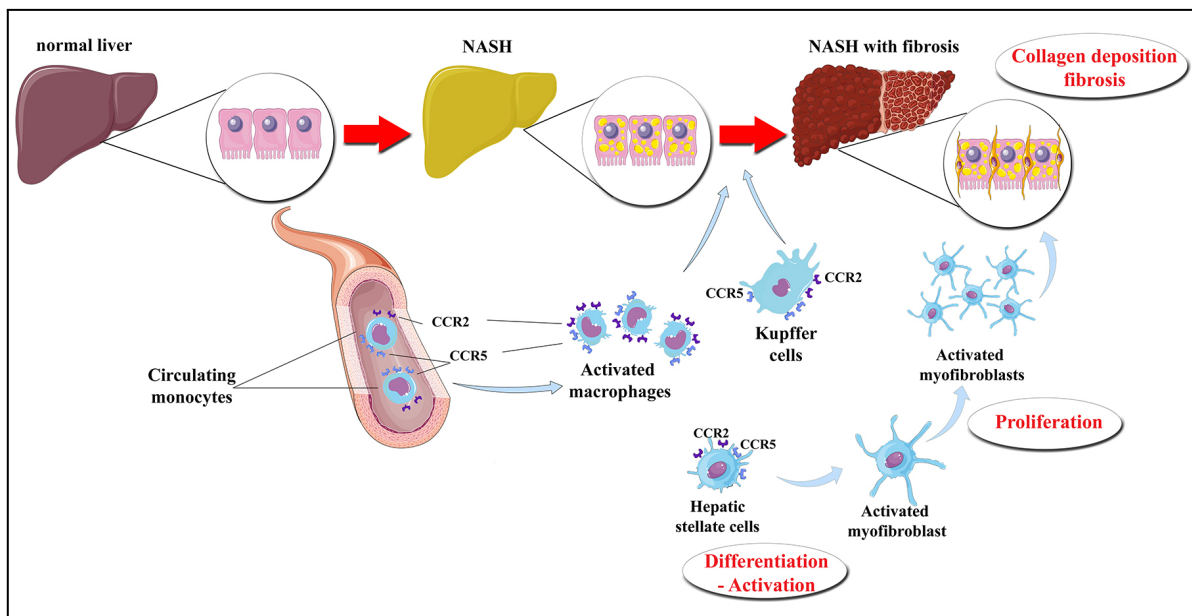


Figure 17 : Rôle de CCR2 et CCR5 dans la physiopathologie de la NASH et sa fibrose [99]

ASK-1

L'*Apoptosis Signal-regulating Kinase 1* (ASK-1) est un membre de la famille des *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase* (MAP3K), modulant diverses réponses au stress oxydatif, du réticulum endoplasmique et à l'influx de calcium. En tant que "capteur du stress cellulaire", ASK-1 active les kinases JNK et les MAPK p38 ; leur activation excessive et soutenue entraîne la mort cellulaire et divers processus inflammatoires et fibrogènes. ASK-1 est donc impliqué dans plusieurs tissus dans le développement de diverses pathologies neurologiques, cardiovasculaires, mais également hépatiques. Actuellement, les inhibiteurs de JNK et p38 sont soit inefficaces, soit montrent des effets indésirables très importants. Par conséquent, l'inhibition ciblée de leur activateur en amont, l'ASK-1, s'impose comme une stratégie thérapeutique prometteuse [100].

Le **selonsertib** est un inhibiteur sélectif d'ASK-1 développé par le laboratoire américain Gilead. Bien qu'ayant eu des résultats pré-cliniques et des essais préliminaires laissant présager un traitement prometteur de la fibrose NASH, le programme d'essais de phase 3 STELLAR est considéré comme un des plus grands échecs dans la course au développement clinique dans cette maladie.

STELLAR-3 et STELLAR-4 sont des études de phase 3 contrôlées randomisées et en double aveugle, visant respectivement des patients ayant une fibrose de stade F3 (fibrose en pont) [101] et F4 (cirrhose compensée) [102]. Les patients étaient randomisés 2 : 2 : 1 pour recevoir du selonsertib 18 mg, 6 mg ou un placebo une fois par jour pendant 48 semaines. Des biopsies hépatiques ont été réalisées pour le diagnostic et à la semaine 48, et des tests non invasifs de fibrose ont été évalués. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était la proportion de patients présentant une amélioration de la fibrose d'un stade ou plus sans aggravation de la NASH à la semaine 48. Les critères d'évaluation supplémentaires

comprenaient les modifications des tests non invasifs de fibrose, la progression vers la cirrhose (dans STELLAR-3) et divers événements cliniques liés au foie. Aucun des essais n'a atteint le critère de jugement principal d'efficacité, sur près de 1700 patients au total pour ce programme d'études. Bien que le selonsertib ait entraîné des réductions dose-dépendantes de l'expression hépatique de p38 indiquant une activité pharmacodynamique, il n'a eu aucun effet significatif sur la biochimie du foie, la progression vers la cirrhose, ou les événements cliniques jugés. Les taux et les types d'événements indésirables étaient similaires entre les groupes selonsertib et le groupe placebo [103].

Le selonsertib est également testé dans d'autres études comparatives à d'autres médicaments expérimentaux, sans résultat significatif pour le moment [104,105].

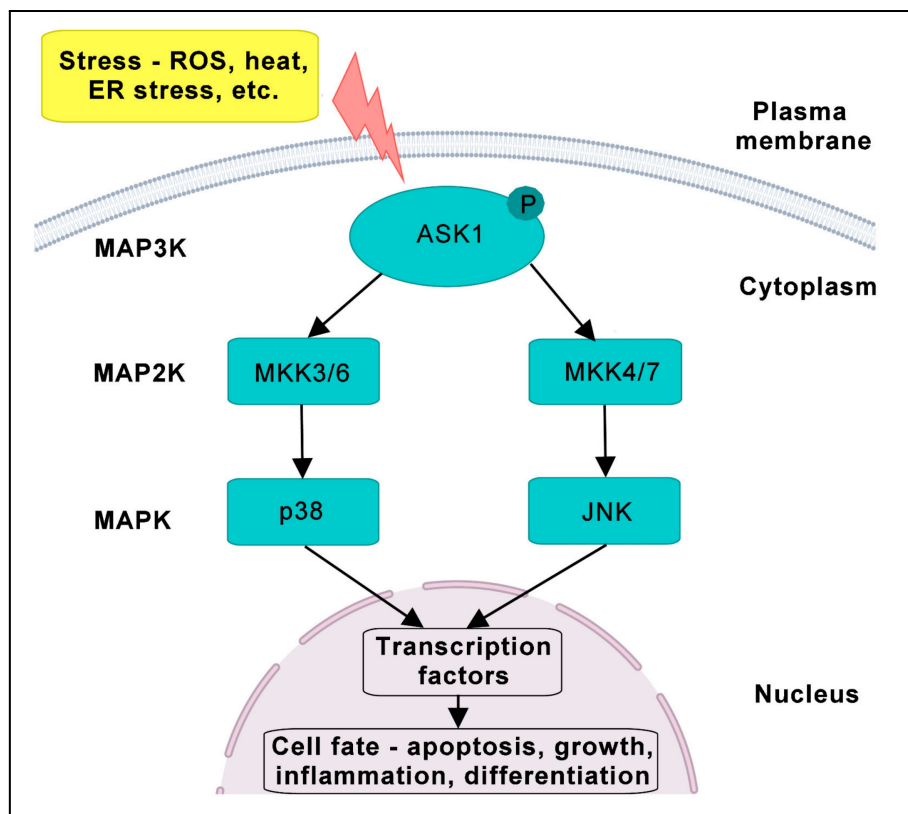


Figure 18 : Déclenchement et cascade d'action d'ASK-1 [106]

Caspases

Les caspases sont une famille de protéases à cystéines intracellulaires qui interviennent dans l'apoptose et l'inflammation à travers l'activation et la médiation des cytokines pro-inflammatoires, telles que IL-1 β , IL-18 et IL-33. Les lésions cellulaires activent les caspases qui clivent un certain nombre de protéines cellulaires, notamment les CK18 qui deviennent cCK18. Les marqueurs hépatiques associées à l'inflammation (ALAT, ASAT) et les biomarqueurs associés à l'activation de la caspase et à l'apoptose, tels que la cCK18, sont généralement élevés chez les patients atteints de NASH. L'ampleur de l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire, mesurée par les niveaux de cCK18 dans le sérum, est en corrélation avec le stade de fibrose chez les patients NASH. De plus, des études ont révélé que les diminutions d'ALT et de cCK18 étaient associées à des améliorations de la résolution de la NASH, de la stéatose, de l'inflammation lobulaire, du ballonnement des hépatocytes et le stade de fibrose. C'est pourquoi l'inhibition de ces caspases est une piste thérapeutique intéressante pour ces patients.

L'**emricasan** est un inhibiteur irréversible pan-caspases, pris par voie orale, développé par l'entreprise américaine Conatus Pharmaceuticals en collaboration avec Novartis. Des études préliminaires montraient que l'emricasan abaisserait l'ALAT et aurait des effets anti-apoptotiques et anti-inflammatoires, notamment chez les patients atteints de cirrhoses d'étiologies variées [107]. Le programme de plusieurs études de phase 2b nommées ENCORE, randomisées contrôlées en double aveugle, visait à évaluer l'emricasan chez des patients NASH :

- ENCORE-NF sur 318 patients NASH sans cirrhose, avec fibrose F1 à F3 [108]
- ENCORE-LF sur 210 patients NASH ayant une cirrhose décompensée [109]

- ENCORE-PH sur 263 patients NASH au stade cirrhose avec hypertension portale sévère [110]

Malgré un effet sur les biomarqueurs, qui ont été abaissés, aucune des études n'a eu d'effet statistiquement significatif sur les critères principaux cliniques tels que les évènements hépatiques, l'amélioration de la fibrose, ou l'abaissement de la tension portale.

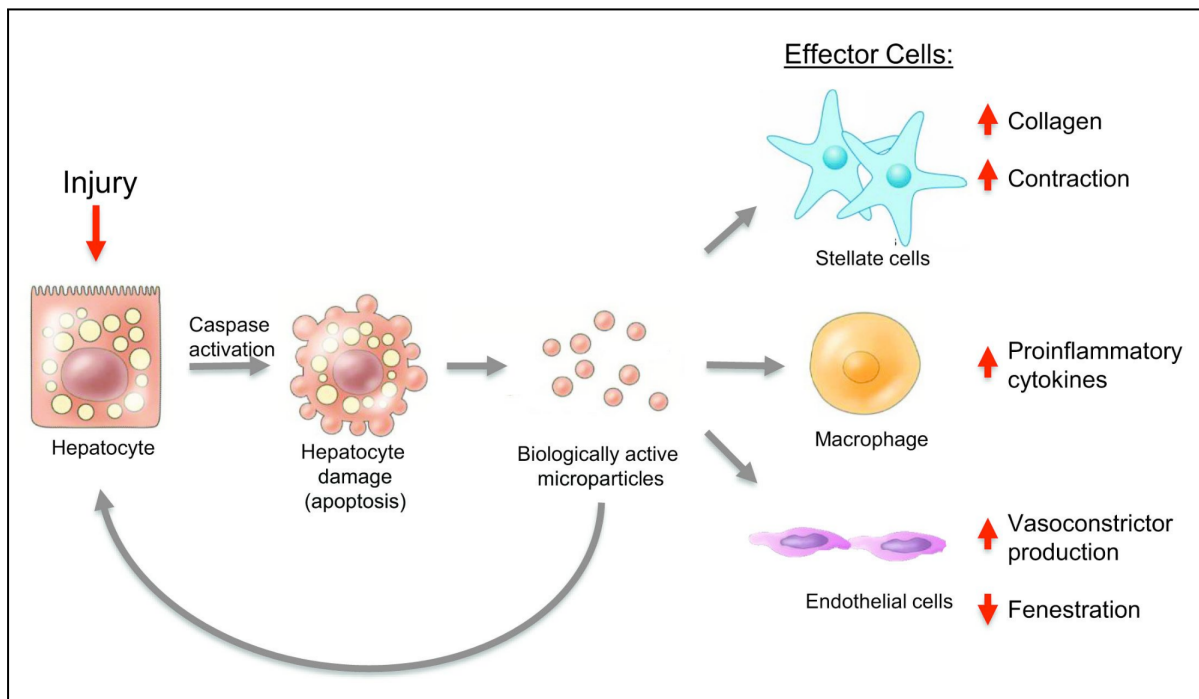


Figure 19 : Rôle des caspases dans l'apoptose hépatocytaire [111]

Pour le moment, aucun médicament anti-inflammatoire ou anti-apoptotique n'a prouvé cliniquement, dans des études de phases avancées, son efficacité et sa sécurité dans le traitement de la NASH. Mais celles-ci sont à mettre en regard du large effet qu'ont ces molécules sur le corps humain.

2. 7. Inhibiteurs de la lipogenèse *de novo*

La lipogenèse *de novo* est une des principales causes de stéatose hépatique, pouvant être augmentée de 20 à 30 % chez le sujet NAFLD/NASH. La lipogenèse *de novo* est une synthèse endogène d'acides gras, l'allongement et l'insaturation de ceux-ci et leur assemblage en triglycérides. Ces mécanismes sont principalement régulés par deux facteurs de transcription clé : SREBP-1c, activée par l'insuline, et ChREBP, activée par une glycémie élevée. Deux enzymes participent également à la régulation de ce processus : l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et la *Fatty Acid Synthase* (FAS). L'ACC introduit un groupe carboxyle dans l'acétyl-CoA pour produire du malonylCoA, et le FAS est responsable de la conversion du malonyl-CoA en chaînes d'acides gras.

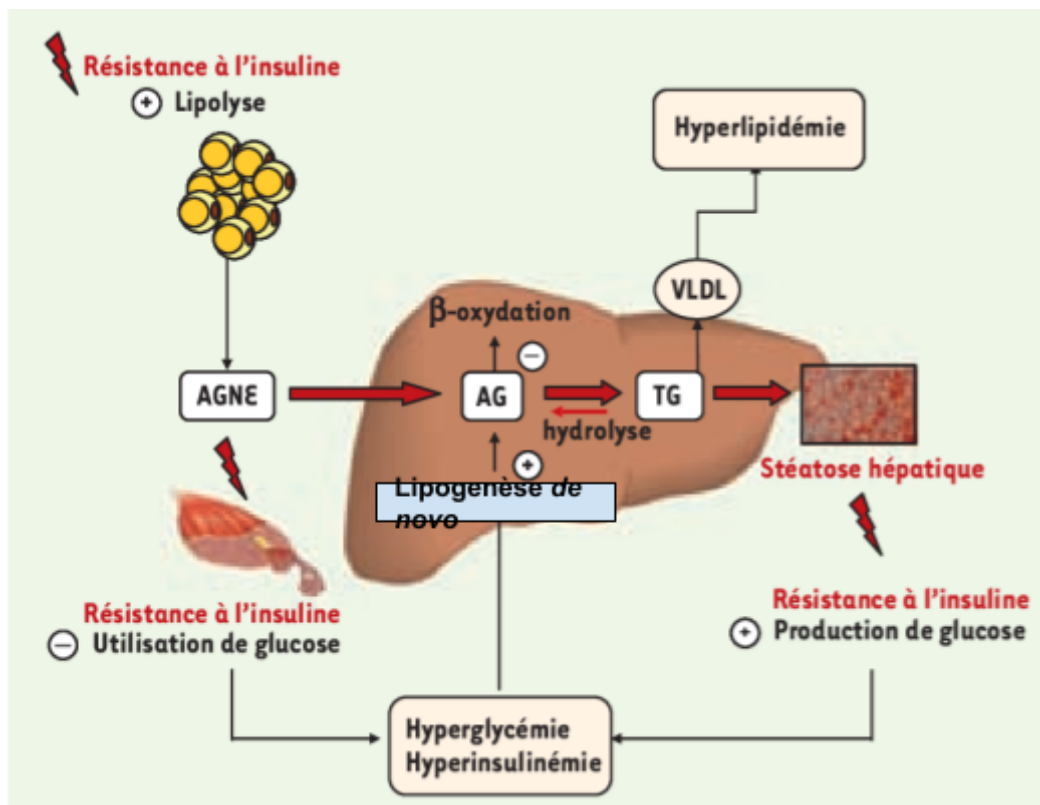


Figure 20 : Rôle de la lipogenèse *de novo* dans le développement de la stéatose hépatique [112]

Le **firsocostat** est un inhibiteur d'acétyl-CoA carboxylase, développé par une filiale de Gilead dans le cadre de l'obésité, du diabète, du syndrome métabolique et de la NASH, au stade expérimental. Inefficace seul, il est actuellement en phase finale d'évaluation. En combinaisons (sémaglutide, sémaglutide + cilofexor, sémaglutide + firsocostat, sémaglutide + cilofexor + firsocostat) à différentes doses pour des patients NASH au stade F4, cette phase 2 évalue la sécurité en critère principal et devrait donner des résultats dans les mois à venir [113].

L'**aramchol** est une molécule de synthèse au stade de recherche, première de sa classe, développée par l'entreprise israélienne Galmed Pharmaceuticals dans le cadre de la NASH et de sa fibrose. L'aramchol cible la stéaroyl-CoA désaturase 1 (SCD1), l'étape limitant la vitesse de synthèse des acides gras monoinsaturés, le principal acide gras des triglycérides, des esters de cholestérol et des phospholipides membranaires. L'aramchol préserverait également les niveaux d'antioxydants cellulaires et le statut redox intracellulaire. Les études précliniques ont ainsi montré chez l'animal une baisse de 3 paramètres importants de la NASH : la stéatose, l'inflammation et la fibrose.

L'étude de phase 2b ARAMCHOL_005, randomisée, contrôlée et en double aveugle, visait à évaluer l'aramchol chez des patients NASH confirmés par biopsie, en surpoids ou obésité, ou en pré-diabète ou diabète de type 2. Près de 250 patients ont ainsi été évalués sur 52 semaines [114]. L'aramchol a amélioré la résolution de la fibrose NASH de manière dose-dépendante, avec un bon profil de sécurité. Une étude de phase 3 est actuellement en cours chez des patients ayant une fibrose NASH avancée, dont une partie est en ouvert et conçue pour explorer la cinétique des mesures des résultats histologiques et des tests non-invasifs en fonction de la durée du traitement [115]. Des résultats intermédiaires de

l'étude ARMOR ont pour le moment montré des résultats encourageants sur la fibrose et sur la sécurité d'emploi du médicament chez les patients au stade F2-F3.

Les inhibiteurs de la lipogenèse de novo sont des médicaments qui peuvent être efficaces pour réduire la stéatose et améliorer la fonction hépatique chez les personnes atteintes de NASH. Cependant, ils peuvent également entraîner des effets secondaires importants tels que des nausées, des vomissements et des troubles de l'appétit. De plus, ils ne sont pas encore disponibles sur le marché du fait de questions d'efficacité et de sécurité qui ne sont pas encore élucidés. Cette classe de médicament ne peut être une espérance de solution unique pour le traitement de cette maladie.

En conclusion, il est clair que le développement clinique d'un médicament sûr et efficace contre la NASH est un parcours périlleux. En effet, la physiopathologie de cette maladie est complexe, multifactorielle, pas encore totalement élucidée et personne-dépendante. Pour toutes ces raisons, des associations pharmacologiques pourraient être plus efficaces que des monothérapies, et la question des thérapies médicamenteuses associées à des mesures hygiéno-diététiques se pose. En conséquence, une pipeline immense et compétitive est en cours, avec des modes d'actions, des critères de jugement et des combinaisons variées. Les patients au stade F4, en état de cirrhose, sont ceux pour lesquels des approbations de médicaments dans les années à suivre sont les moins probables. Les sponsors sont assez réticents à investir sur ce créneau du fait du caractère irréversible de ce stade, et préfèrent les patients au stade F2 voire F3.

Un des freins majeurs aux essais cliniques, mais également au diagnostic précoce efficace, est le diagnostic du patient. La biopsie hépatique est considérée comme la seule méthode de diagnostic complètement fiable de la NASH, ce qui en fait un *gold standard* au niveau du développement clinique. Bien que d'autres méthodes de diagnostic non invasives, telles que l'IRM et les tests sanguins, puissent être utiles pour détecter la présence de stéatose, elles ne sont pas toujours capables de différencier la NASH de la stéatose simple, ou même de l'hépatite alcoolique. Seule une biopsie hépatique permet de visualiser directement les lésions du foie et de déterminer si elles sont causées par la NASH ou par une autre maladie. En outre, la biopsie hépatique est souvent utilisée pour évaluer l'étendue et la gravité des différentes lésions hépatiques, mais beaucoup de patients peuvent être réticents à subir une biopsie hépatique, même s'ils sont intéressés par la participation à un essai clinique.

3. Nouvelles méthodes de diagnostic non-invasives

La NASH reste généralement asymptomatique chez les patients touchés avant des stades très avancés, mais il peut parfois arriver que la personne ressente de vagues symptômes de fatigue, des malaises ou une gêne abdominale. La maladie est alors recherchée chez les personnes présentant un diabète de type 2, une obésité, un syndrome métabolique, des apnées du sommeil, une élévation chronique des ASAT/ALAT, ou une hyperferritinémie, notamment lorsqu'ils sont peu consommateurs d'alcool.

L'enjeu principal chez les patients NAFLD est de pouvoir différencier une stéatose simple d'une NASH, et l'avancement d'une fibrose hépatique dans le temps. Pour le moment, le *gold standard* est la biopsie. D'autres méthodes peu ou non invasives sont en cours de développement et d'utilisation à plus grande échelle afin de faciliter le diagnostic, le suivi régulier, et les inclusions en essais cliniques des patients concernés. L'enjeu est de taille, dans un contexte de pandémie de NASH et de recherche d'efficacité dans les dépenses de santé.

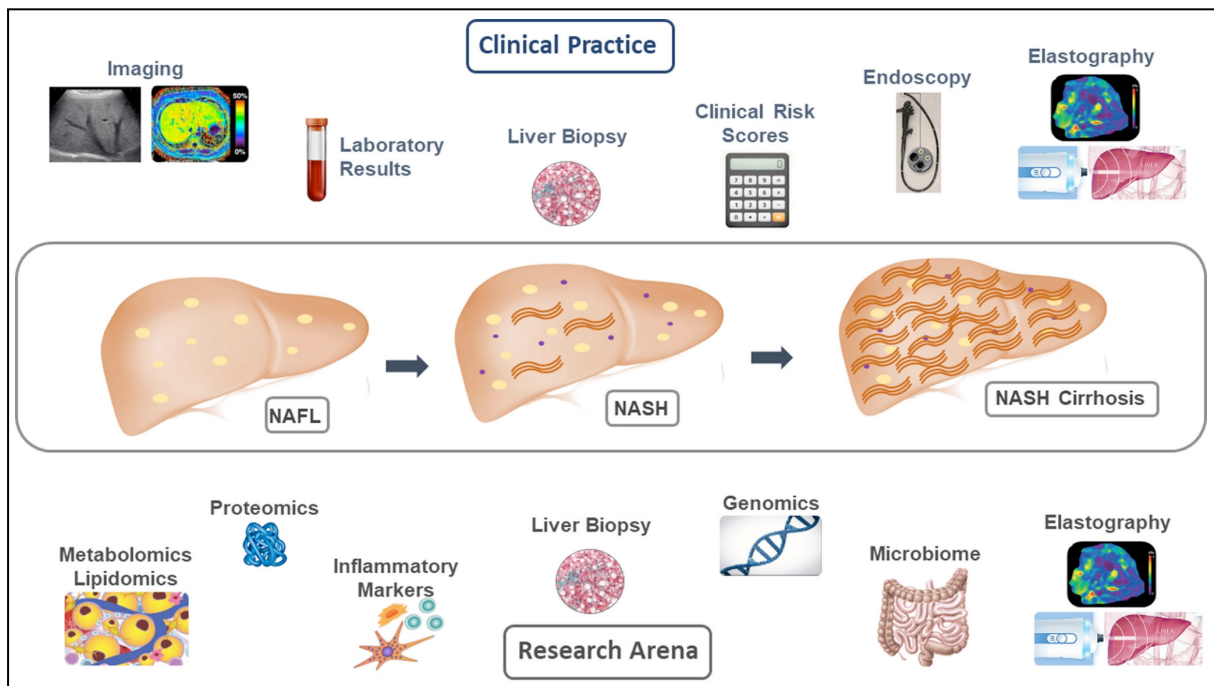


Figure 21 : Méthodes de diagnostic de NAFLD, NASH et cirrhose [116]

En annexe 2 se trouve une liste détaillée des méthodes de diagnostic, celles qui sont les plus utilisées et les plus innovantes sont détaillées dans cette partie.

3. 1. Biopsie hépatique, le *gold standard* réglementaire

La biopsie hépatique consiste à prélever un fragment de foie au moyen d'une aiguille fine introduite à travers la peau après une anesthésie locale. Ce fragment, d'une taille maximum de 20 mm de longueur, est ensuite analysé au microscope par un médecin anatomopathologiste. La biopsie est la méthode de choix pour déterminer le stade de stéatose, la présence d'inflammation, de ballonnisation, et l'étendue de l'éventuelle fibrose, qui sont des critères indispensables au diagnostic de la NASH ainsi qu'à la différenciation entre une stéatose simple et l'identification des patients les plus à risque. À ce jour, c'est le seul examen permettant de faire le diagnostic de certitude pour la NASH et d'apprécier la gravité de l'atteinte du foie ; on parle alors de diagnostic histologique. Elle est recommandée en tant que *gold standard* par les sociétés savantes américaine, européenne et japonaise, et c'est une obligation réglementaire dans le diagnostic et l'évaluation en développement clinique, notamment dans les essais pivots de phase 3, pour obtenir l'AMM.

Les limites de cette technique sont nombreuses : la douleur, le coût de l'intervention, l'acceptabilité pour le patient, le caractère invasif, les complications potentielles (hémorragies, infections), et les variations inter-échantillons ou la variation de lecture. De nombreux médecins et patients sont en conséquence frileux à l'idée de faire une biopsie, d'autant plus que le diagnostic par exclusion (maladie virale, alcoolisme, ...) est parfois le seul qui est fait. Le coût est un facteur important du fait de la prévalence de plus en plus élevée en population générale. De plus, elle ne peut être effectuée dans tous les centres de

santé, ni dans toutes les régions du monde pour des raisons de degré de sécurité sanitaire. La biopsie est donc limitée aux patients dont l'état de santé est incertain, à ceux dont l'évolution de la maladie est la plus probable, ainsi qu'aux patients impliqués dans les études cliniques, pour des questions de validité des résultats. En pratique clinique courante, les risques sont quantifiés par probabilité, en intégrant le mode de vie du patient, les résultats sanguins et l'imagerie, avant d'avoir besoin du diagnostic histologique.

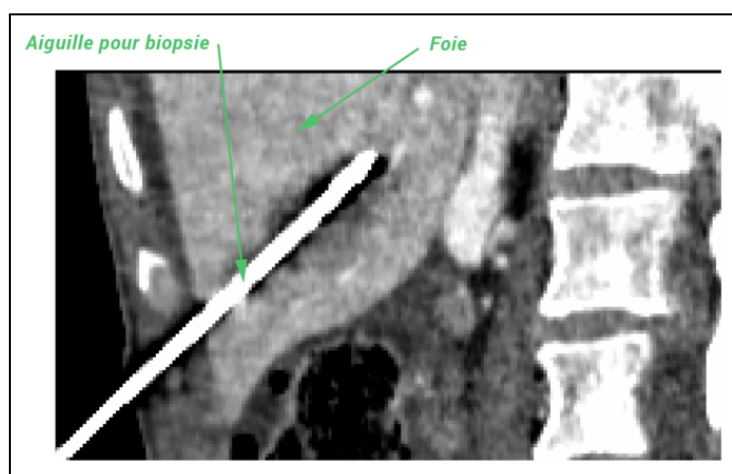


Figure 22 : Biopsie hépatique transpariétale [117]

Ces limitations ont un impact direct sur la conception des essais cliniques car la précision du diagnostic, la fiabilité et la réponse aux critères d'évaluation du traitement sont des déterminants clés des exigences, de la faisabilité et des coûts de la taille de l'essai en nombre de patients et en durée. En outre, l'extension des résultats des essais cliniques à la pratique clinique de routine reste un obstacle majeur en raison des biopsies hépatiques répétées pour la surveillance du traitement et le suivi de ces patients. Par conséquent, des biomarqueurs non invasifs, fiables, précis, sûrs et quantitatifs sont nécessaires comme alternative à la biopsie hépatique dans les essais cliniques, et pour étendre la pratique des essais cliniques à la pratique de routine [118].

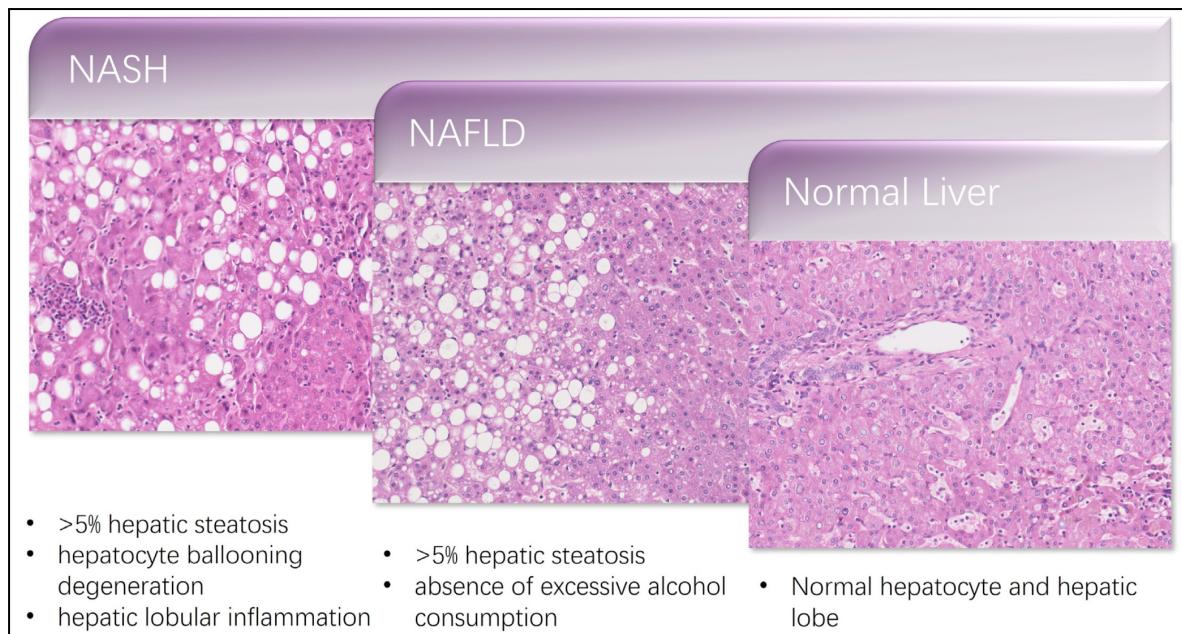


Figure 23 : Vues histologiques de biopsies de foie sain, en stéatose et au stade NASH [119]

3. 2. Tests sanguins

Les tests sanguins sont une première piste de diagnostic semi-invasif permettant de répondre à ces besoins. Une cellule hépatique comporte au niveau de sa paroi les enzymes GGT, la PAL et au niveau du cytosol l'ALAT et l'ASAT. Quand le foie est altéré et qu'il ne peut fonctionner correctement, certains marqueurs biologiques peuvent ainsi être détectés dans une analyse sanguine, moins invasive qu'une biopsie :

- Les transaminases ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanine aminotransférase) sont des enzymes qui se trouvent dans le foie, mais également dans certains muscles. Elles sont relâchées dans le sang lorsqu'il existe une altération des cellules hépatiques ou musculaires ; une élévation des transaminases est donc un indice de souffrance hépatique.
- La gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) est, en cas d'élévation, un autre indice de maladie du foie, spécialement lorsqu'elle est associée aux hausses d'ASAT et ALAT.

- La bilirubine est un produit de dégradation de l'hémoglobine libérée lors de la destruction des globules rouges, mais aussi d'autres hémoprotéines. Le catabolisme de ce produit est assuré par le foie, et son taux est mesurable par analyse sanguine : un taux élevé est signe de détresse. De couleur jaune, son accumulation anormale peut déclencher un ictère (dit « jaunisse »), qui révèle une atteinte hépatique avancée.
- L'albumine est une protéine plasmatique produite par le foie, essentielle pour le maintien de la pression osmotique qui conditionne la bonne répartition des liquides entre les vaisseaux sanguins, les tissus et le milieu interstitiel. Lorsque son taux est abaissé, elle révèle une altération et une difficulté du foie à produire cette protéine.
- Les lipides, notamment les triglycérides et les cholestérols, sont également des marqueurs pouvant être évalués grâce à une prise de sang. Une dyslipidémie peut ainsi révéler un syndrome métabolique, un diabète ou une NASH.

Malheureusement, ces biomarqueurs sanguins ne sont pas assez spécifiques et donc ne suffisent pas à eux seuls à fournir un diagnostic fiable pour la NASH et la fibrose. Leur corrélation ne peut être établie de manière reproductible. En effet, les taux d'ALAT et d'ASAT peuvent être normaux chez les patients souffrant de NAFLD et NASH (pour plus d'un tiers d'entre eux), et anormaux pour d'autres raisons que ces maladies. Le même problème existe pour les autres biomarqueurs cités. Leur avantage réside dans leur meilleure accessibilité et leur moindre caractère invasif.

D'autres biomarqueurs sanguins sont alors nécessaires de manière urgente. S'ils étaient validés et utilisés pour remplacer la biopsie hépatique, ceux-ci pourraient accélérer de manière significative les essais cliniques et le développement de nouveaux médicaments. Les agences de santé européenne et américaine encouragent le développement de tels biomarqueurs [120]. Certains tests de fibrose se basent sur des analyses sanguines et sont développés ci-dessous.

D'autres tests tels que FibroTest et HepaScore utilisent des échantillons de sérum et se basent sur certaines protéines matricielles. Ce sont des moyens peu coûteux d'évaluer la fibrose. Ils sont utiles pour orienter le diagnostic, mais ne forment pas de diagnostic fiable à eux seuls, car ces composants sériques ne sont pas directement corrélés avec la fibrose.

Pro-C3

Le procollagène C3 (Pro-C3) est un précurseur de la protéine de la matrice extracellulaire collagène de type III, produit par les hépatocytes et les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins. Des niveaux élevés de ce biomarqueur indiquent alors une activité accrue de la fibrose hépatique. C'est donc un marqueur sanguin corrélé à la fibrogenèse, un des mécanismes de la NASH [121]. Le Pro-C3 permettrait de ce fait de différencier une stéatose simple d'une NASH et de différencier les stades de fibrose afin de déterminer les patients à risque.

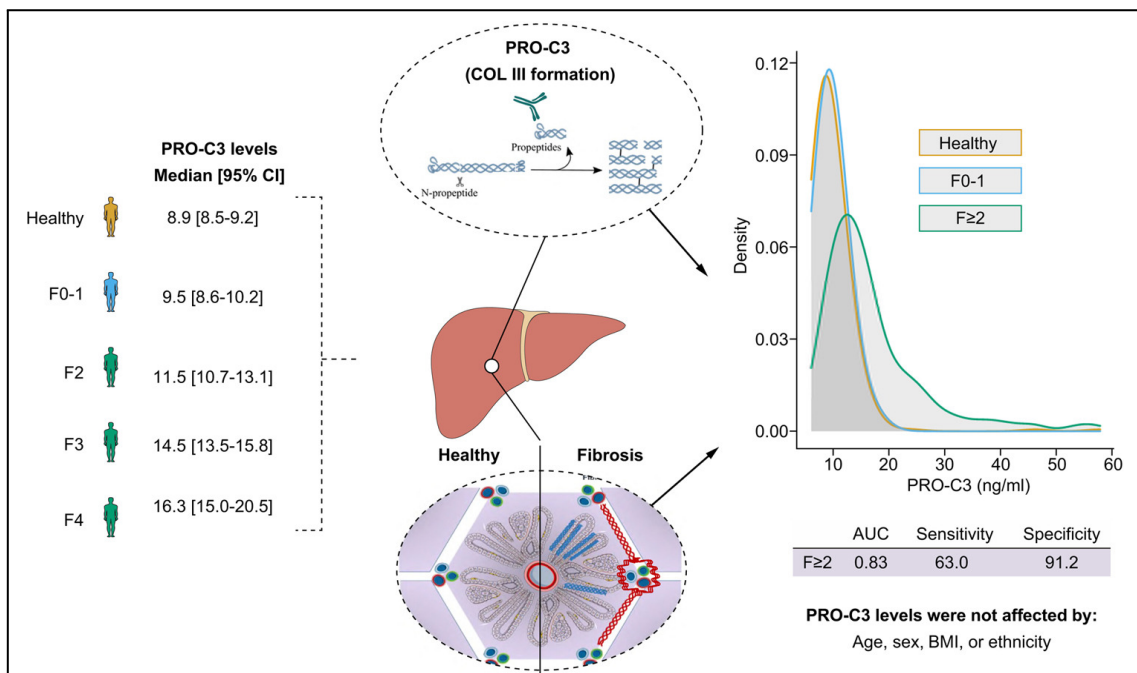


Figure 24 : Le procollagène C3 en tant que biomarqueur de fibrose hépatique [122]

Cependant, d'autres maladies du foie impliquant un mécanisme fibrogène peuvent avoir des taux élevés de pro-C3 sanguin, et il est ainsi compliqué de repérer des stades précoces avec ce seul test. En effet, un foie sain et un foie au stade F1 ont des taux similaires indifférenciables. Il est donc indispensable de combiner les résultats du test de pro-C3 avec d'autres tests.

NIS-4

Le NIS-4 (ou NASHNext) est un test diagnostique développé par l'entreprise biotechnologique française Genfit. Elle consiste à prendre les valeurs de 4 biomarqueurs sanguins, l'*alpha2 macroglobulin* (A2M), la *chitinase-3-like protein 1* (YKL-40), l'HbA1c (également utilisé dans le suivi du diabète de type 2) et le microRNA-34a-5p. Ces valeurs sont rentrées dans l'algorithme NIS-4 qui attribue alors au patient un score allant de 0 à 1, reflet de son niveau de risque.

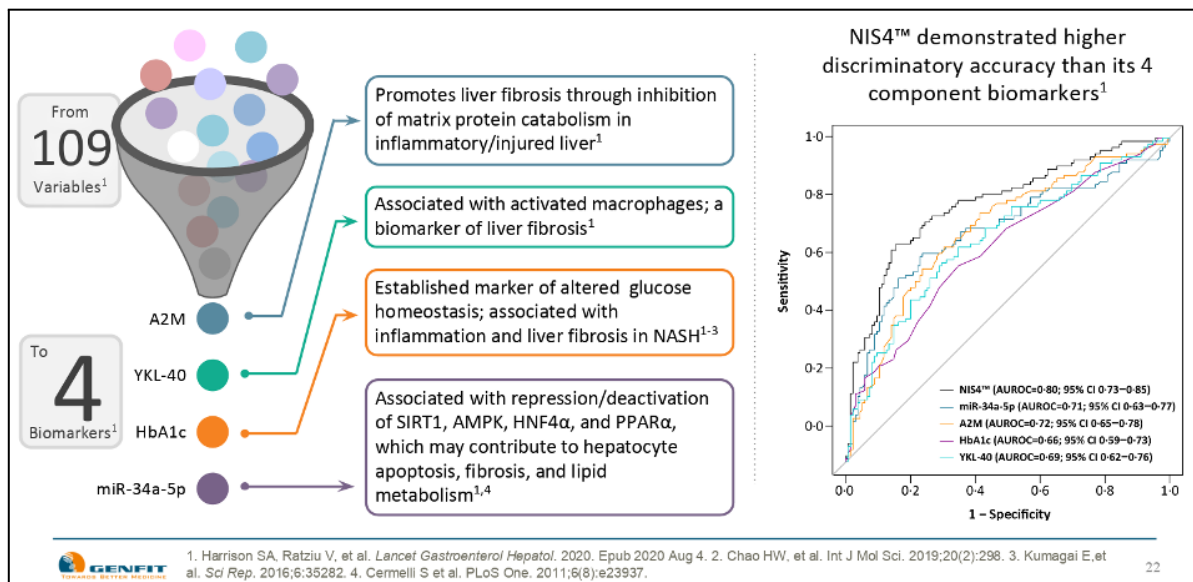


Figure 25 : Association de biomarqueurs pour le test NIS-4 [123]

Utilisé dans le cadre de certains essais cliniques, les patients ayant un score inférieur à 0,36 sont classés comme n'ayant pas de NASH à risque, tandis que les patients avec un score supérieur à 0,63 sont classés comme ayant une NASH à risque. Ceux ayant des scores intermédiaires sont indéterminés, nécessitant des tests supplémentaires. En tant que test excluant la NASH à risque, NIS-4 a une valeur prédictive négative de 77,9 % (c'est-à-dire que 77,9 % des personnes identifiées comme n'ayant pas de NASH à risque n'ont vraiment pas de NASH à risque, tandis que les 22,1 % restants sont des faux négatifs nécessitant une validation supplémentaire). En tant que test validant une NASH à risque, NIS4 a une valeur prédictive positive de 79,2 % (donc que 79,2 % des personnes identifiées comme ayant une NASH à risque ont réellement une NASH à risque, tandis que les 20,8 % restants sont des faux positifs nécessitant une validation supplémentaire). La validité du test n'est de ce fait pas maximale. De plus, ce test n'est pas largement accessible pour les patients car ces biomarqueurs sont rarement étudiés en laboratoire classique, et il est relativement cher et non-remboursé dans la plupart des pays. Genfit travaille avec certaines firmes pour augmenter la disponibilité de la collecte de ces biomarqueurs dans leurs laboratoires.

ELF

Le *Enhanced Liver Fibrosis panel* (ELF) est un test sanguin développé par Siemens Healthineers permettant de mesurer l'étendue de la fibrose via des marqueurs du sérum, principalement chez les patients F2 et plus. Il se base sur 3 composants : le *procollagen peptide type III* (PIIINP), l'acide hyaluronique (HA), et le *tissue inhibitor of metalloproteinase-1* (TIMP1), qui sont inclus dans l'algorithme afin d'attribuer un score au patient. Les seuils recommandés par Siemens sont de 7,7 pour le seuil bas et de 9,8 pour le seuil haut ; le seuil bas garantit que davantage de personnes atteintes de fibrose avancée seront identifiées, au détriment de l'identification de celles sans fibrose avancée [124,125]. En

Angleterre, le seuil utilisé est de 10,51, basé sur des choix de seuils de sensibilité et de spécificité [126].

ELF Test Score	Interpretation	Action plan
>9.8	Likely severe fibrosis	Biopsy may not be required for liver fibrosis assessment.
7.7-9.8	Uncertain; may be moderate fibrosis	Biopsy may be recommended.
<7.7	Likely no or mild fibrosis	Biopsy may not be required for liver fibrosis assessment.

Tableau 4 : Seuils d'interprétation de l'ELF test par le fabricant [127]

Globalement, un certain nombre de tests sanguins peuvent donner une information sur la présence ou non de processus fibrogènes, mais elles ne peuvent déterminer le stade de fibrose hépatique de manière précise. De plus, l'inflammation locale est rarement détectée avec certitude.

De nouvelles entreprises de biotechnologies, telles que le danois Nordic Biosciences, se spécialisent dans la détection d'un panel très large de biomarqueurs, notamment de biomarqueurs de fibrose hépatique.

Hepatic diseases		
Hepatic Fibrosis Outcome		
Biomarker name	Assay description	Function
C3M	A fragment of type III collagen released by MMP	ECM degradation
C4M	A fragment of type IV collagen released by MMP	Basement membrane degradation, ECM degradation
C6M	A fragment of type VIa1 collagen released by MMP-2	Interface matrix degradation
PRO-C3	A fragment of N-terminal type III collagen	Fibrogenesis, ECM formation
PRO-C4	A fragment of the internal 7S domain of type IV collagen	Basement membrane synthesis, ECM formation
PRO-C5	A fragment of C-terminal type V collagen	ECM formation

Figure 26 : Diagnostics *in vitro* de biomarqueurs hépatiques par Nordic Biosciences [128]

D'autres entreprises telles que l'américain Glympse Bio se basent sur l'évolution des niveaux de certaines protéases pour établir une corrélation avec l'avancement de la NASH et sa fibrose [129].

3. 3. Scores de risque composites

Certains tests de fibrose se basent sur des analyses sanguines, mais également des données cliniques telles que l'âge ou le poids. Le score combiné donne un indice sur la sévérité de la NASH.

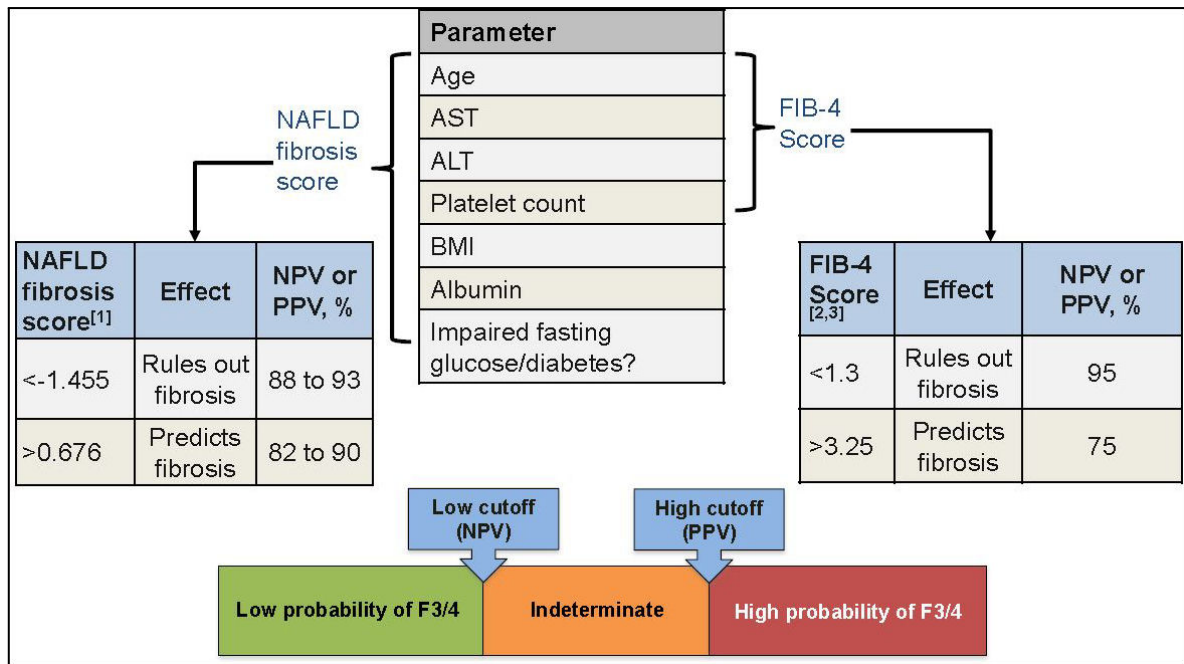


Figure 27 : Scores de probabilité de fibrose NFS et FIB-4 [130]

NFS - NAFLD Fibrosis Score

Le score de fibrose NAFLD (NFS) est un score composite de l'âge, de l'hyperglycémie, de l'IMC, de la numération plaquettaire, de l'albumine et du rapport ASAT/ALAT. Il s'est avéré efficace pour identifier indépendamment les patients NAFLD avec et sans fibrose avancée lors du diagnostic initial de NAFLD [131]. Un autre score clinique composé seulement de l'IMC, d'un rapport ASAT/ALAT et du diabète sucré, le score BARD, peut être utilisé pour prédire un risque accru de fibrose hépatique [133]. Cependant, le score BARD n'a pas la capacité de différencier la sévérité de la fibrose hépatique chez les patients ayant un IMC plus élevé ou un rapport ASAT/ALAT plus élevé, alors que le NFS prend en considération les différentes plages d'IMC ou de rapports ASAT/ALAT. Une étude japonaise a validé le NFS et a trouvé qu'il avait une sensibilité, une spécificité et des valeurs prédictives positives et négatives acceptables pour la fibrose hépatique avancée (100 %, 83 %, 63 % et 100 %, respectivement) [132]. Néanmoins, il est utile principalement pour des stades F3 et F4, les stades moins sévères sont moins différenciables.

NAFLD fibrosis score	Correlated fibrosis severity
< -1.455	F0-F2
-1.455 to 0.675	Indeterminate score/fibrosis
> 0.675	F3-F4

Figure 28 : Interprétation du score NFS [133]

FIB-4

L'indice FIB-4 est un indice de mesure de la NASH, développé initialement pour mesurer la fibrose hépatique chez les patients ayant une hépatite C ou le VIH. Ce système de notation combine l'âge du patient, la numération plaquettaire et les valeurs d'ASAT et d'ALAT. Le résultat oriente alors sur la nécessité ou non d'un parcours de soin.

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}}$$

Figure 29 : Calcul du score FIB-4 [134]


Résultat < 1,3	Résultat entre 1,3 et 2,67	Résultat > 2,67
Valeur prédictive négative (VPN) >90 %	Incertitude	Valeur prédictive positive (VPP) > 65 %
Risque négligeable, pas de fibrose sévère, pas de suivi particulier	Surveillance, contrôle à un an.	Parcours de soins

Figure 30 : Interprétation du score FIB-4 [135]

La méthode des scores, bien qu'utile pour l'orientation diagnostique, souffre de l'imprécision des paramètres utilisés, influençables par d'autres comorbidités, mais également des seuils retenus qui sont variables en fonction des pays et des sociétés savantes.

La validation en parallèle de la biopsie est encore à effectuer. Ces méthodes sont alors pertinentes pour une première orientation du patient.

L'entreprise française BioPredictive développe actuellement plusieurs tests combinant jusqu'à 10 biomarqueurs associés aux données cliniques du patient. Le NASH-FibroTest™ permet ainsi d'évaluer la stéatose, la fibrose et la NASH [136].



NASH-FibroTest
 Estimating NASH, Steatosis and Fibrosis in NAFLD (non-alcoholic liver disease) patients
 NASH-FibroTest is a liver panel including 3 non-invasive tests: NashTest 2, SteatoTest 2 and FibroTest, along with 2 additional tests: ActiTest and AshTest.

CE

<p>NashTest 2</p> <p>NashTest 2 is constructed using updated histological consensus on NASH definition.⁹ It is a quantitative test, assessing the severity of the liver inflammation (NASH), without the need of BMI.</p> <p>The absence of glucose assay makes NashTest 2 more robust in patients with type 2 diabetes.</p>	<p>SteatoTest 2</p> <p>Hepatic steatosis, which is assessed by the SteatoTest 2, is a build-up of fat in the liver, which frequently causes elevated levels of gamma-GT and transaminases.¹⁰ SteatoTest is recommended by EASL, EASD and EASO for the management of non-alcoholic liver disease.¹¹ SteatoTest 2 is equivalent to the SteatoTest (non-inferiority) but is more convenient (no BMI).³</p>	<p>FibroTest:</p> <p>Reference test</p> <p>FibroTest is recommended by the EASL, EASD and EASO for the management of non-alcoholic liver disease.¹¹ FibroTest is the reference test for liver fibrosis and cirrhosis (recommended by AASLD¹⁰, EASL-ALEH¹², CASL¹³, APASL¹⁴ and WHO¹⁵ in chronic liver diseases).</p>
--	---	--

Figure 31 : Composition des tests du NASH-FibroTest™ [137]

3. 4. Imagerie médicale

En dehors des gestes semi-invasifs tels que les prises de sang, une des manières de poser un diagnostic fiable des NAFLD est de passer par l'imagerie, que ce soit par ultrasons ou IRM, entre autres. L'enjeu est de pouvoir faire des gestes de manière répétée dans le temps afin d'avoir un suivi régulier, et l'imagerie pourrait répondre à cette demande avec des contraintes minimales pour le patient.

Techniques d'images conventionnelles (échographie, tomodensitométrie)

L'échographie est une technique d'imagerie employant des ultrasons, utilisée de manière courante dans le suivi de la grossesse, et surtout très accessible. La tomodensitométrie (TDM ou CT-scan) est une technique d'imagerie médicale consistant à mesurer l'absorption des rayons X par les tissus puis, par traitement informatique, à numériser et reconstruire des images 2D ou 3D des tissus ciblés.

L'échographie conventionnelle et la tomodensitométrie ont une faible sensibilité pour détecter des niveaux légers de stéatose dans la NAFLD. Étant donné que la stéatose relative diminue avec l'avancée de la fibrose et la cirrhose, ces modalités peuvent sous-diagnostiquer la population qui a le plus besoin de suivi et de traitement. La tomodensitométrie expose quant à elle les patients aux rayonnements ionisants, augmentant ainsi le risque associé à son utilisation comme mesure répétée de la stéatose hépatique. Les modalités d'imagerie de base peuvent donc mesurer les niveaux de stéatose hépatique, mais ne fournissent pas assez d'information sur l'inflammation ou la fibrose, qui sont des informations essentielles pour caractériser et suivre la NASH.

Fibroscan - *Vibration-Controlled Transient Elastography*

Le FibroScan est une technique d'imagerie par ultrasons, développée et commercialisée par l'entreprise parisienne Echosens. Le FibroScan est basé sur l'élastographie transitoire qui fournit des mesures rapides de la rigidité hépatique au chevet du patient, corrélée à la fibrose. L'appareil, collé à la surface de la peau au niveau du foie, émet des ultrasons directement sur l'organe, et par le *Liver Stiffness Measurement* mesure la fibrose. Le paramètre d'atténuation contrôlée CAP (*Controlled Attenuation Parameter*) permet au FibroScan d'évaluer la stéatose en parallèle [138]. Les avantages de cette méthode sont l'accessibilité assez répandue et bon marché de l'appareil, une méthode d'évaluation

point of care, c'est-à-dire au chevet du patient, et également son utilisation dans d'autres maladies hépatiques telles les hépatites B et C.

Cependant, un taux d'échec élevé est constaté chez les patients souffrant d'ascite, de graisse abdominale importante, et chez les patients obèses. De plus, la présence de graisse hépatocytaire inférieure à 30 % est difficilement détectée, alors qu'idéalement le test devrait détecter une présence dès 5 %. Les points d'interprétation ne sont pas universellement désignés. Le FibroScan est globalement accessible mais moins efficace que les méthodes d'IRM.

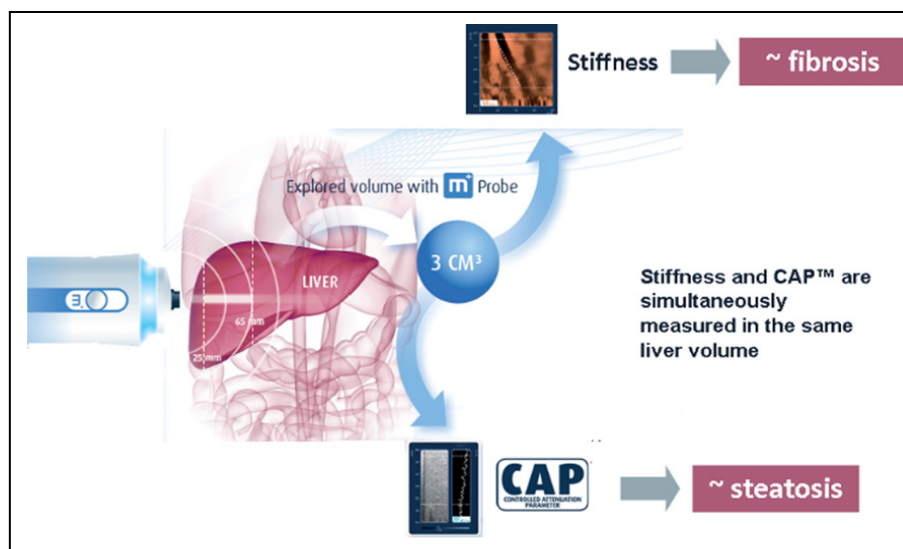


Figure 32 : Fonctionnement du FibroScan [139]

ARFI - Acoustic Radiation Force Impulse Elastography

L'*Acoustic Radiation Force Impulse elastography* ou ARFI est un système d'imagerie par ultrasons commercialisée par Siemens. Le principe de cette méthode est d'envoyer des ultrasons sur le tissu examiné, qui induit une contrainte plus ou moins élevée selon que les tissus soient durs ou mous. La sonde à ultrasons produit automatiquement une impulsion acoustique de « poussée » qui génère des ondes de cisaillement et se propagent alors dans les tissus. Leur vitesse est mesurée en mètre/seconde. Plus la vitesse de propagation augmente,

plus la fibrose est étendue. En utilisant la localisation et une analyse par la technologie ARFI, la vitesse des ondes de cisaillement peut être quantifiée dans une région anatomique précise, avec une taille prédéfinie. La valeur de mesure et la profondeur sont également rapportées, et les résultats de l'élasticité sont exprimés en m/s [140]. C'est une méthode d'élastographie ayant les mêmes limites que le FibroScan, mais déjà très utilisée en oncologie notamment.

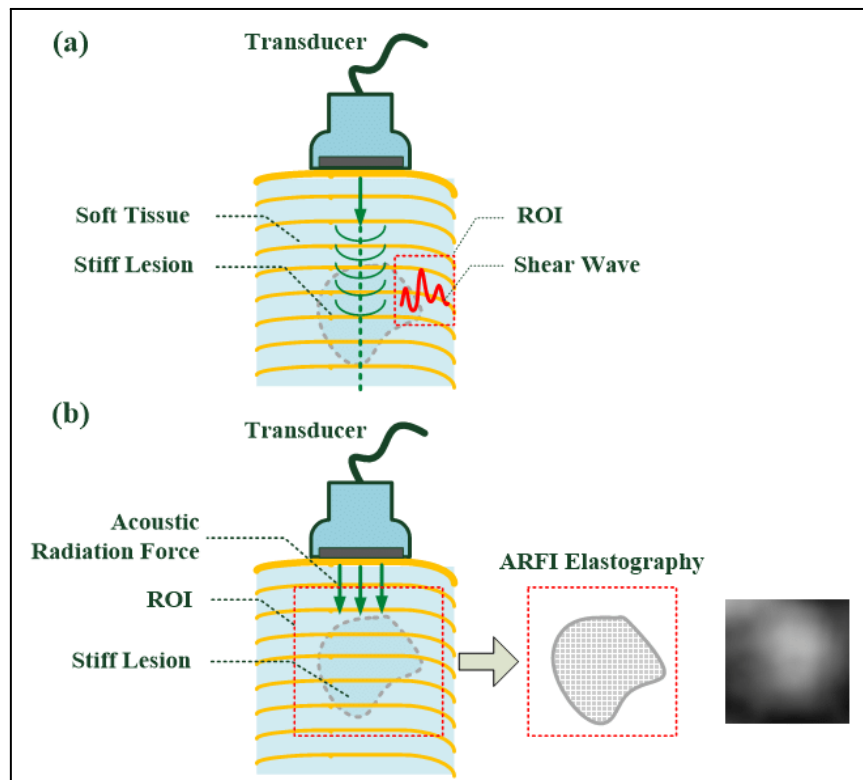


Figure 33 : Fonctionnement de l'élastographie ARFI [141]

IRM

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une méthode d'imagerie médicale non invasive permettant d'obtenir des images de haut contraste en 2D ou 3D. L'IRM nécessite un champ magnétique puissant et stable produit par un aimant, et repose sur le principe de la Résonance Magnétique Nucléaire (RMN). Elle est surtout dédiée à l'étude du système nerveux central, des muscles, du cœur, des tumeurs et autres tissus mous ; elle est

moins adaptée aux tissus durs tels que les os. De plus, l'IRM conventionnelle ne permet pas de distinguer précisément les tissus lipidiques.

MRS

La MRS (*Magnetic Resonance Spectroscopy*), connue sous le nom de spectroscopie RMN, est une technique d'imagerie associée à l'IRM. Elle permet de différencier des signaux liés à l'eau et des signaux liés à des lipides de manière localisée. Elle permet donc de détecter de petites quantités de graisse hépatique. Elle est considérée comme une méthode non invasive précise pour quantifier la stéatose hépatique. Cependant, la MRS présente des limites importantes qui empêchent son utilisation généralisée, notamment la nécessité d'une expertise spécialisée pour effectuer et analyser la MRS, ainsi que les éventuelles erreurs d'échantillonnage liées à une couverture spatiale restreinte. L'évaluation par IRM de la stéatose hépatique utilise également la différence de fréquences de résonance entre les lipides et l'eau. L'IRM-PDFF corrige alors les facteurs de confusion d'imagerie qui peuvent affecter la mesure de la stéatose par cette technique.

IRM-PDFF

L'**IRM-PDFF** (*Proton Density Fat Fraction*) est une technique d'IRM qui permet de mesurer la quantité de graisse dans le foie et est très utile pour l'évaluation de la NAFLD/NASH. Elle permet de quantifier la stéatose hépatique en mesurant la fraction de densité de protons de la graisse par rapport à celle de l'eau, et ainsi en suivre l'évolution [142]. Comme toutes les méthodes d'IRM, elle nécessite un équipement spécialisé et est souvent coûteuse et pas toujours accessible dans toutes les régions du monde, mais c'est une méthode considérée comme précise, fiable, et avec une lecture constante. Commercialisées par GE Healthcare, Siemens et Philips, ces méthodes ont déjà été utilisées dans plusieurs

essais cliniques en complément de la biopsie, dans un bras séparé du reste de l'étude. Cette méthode est intéressante pour mesurer l'évolution de la stéatose plutôt que la fibrose.

L'IRM-PDFF est parfois plus efficace dans la détection des évolutions des niveaux de stéatose que la biopsie, et a été validée dans de multiples études [143]. C'est l'une des raisons pour lesquelles plusieurs essais cliniques de phase 2 l'ont déjà utilisée en tant que critère de jugement, particulièrement lorsque le produit testé est censé avoir un effet anti-stéatosique plutôt qu'anti-fibrotique [144,145]. L'IRM-PDFF pallie également aux limites de la MRS en étant plus répandue dans les systèmes vendus. Elle peut évaluer de multiples zones à la fois, de manière répétée dans le temps. Ainsi, elle pallie également au biais de l'inégale répartition de la graisse hépatique.

cT1-IRM

Le **cT1-IRM**, dit *iron-corrected T1 mapping*, est un biomarqueur en imagerie qui se base sur l'IRM en cartographie T1, c'est-à-dire le temps de relâchement T1, qui est la durée nécessaire pour que les noyaux des atomes d'un tissu retournent à leur alignement normal après avoir été exposés à un champ magnétique. Chaque type de tissu a un temps de relâchement T1 différent, qui peut donc être utilisé pour les distinguer, et corrigé par le fer pour une meilleure imagerie. Le cT1 s'est avéré corrélé avec la fibrose et l'inflammation. Il contribue à la prédiction de l'évolution clinique, présente une faible variabilité interobservateur et une répétabilité élevée dans le temps et entre les rendez-vous. Cependant, elle ne permet pas de différencier la fibrose de l'inflammation.

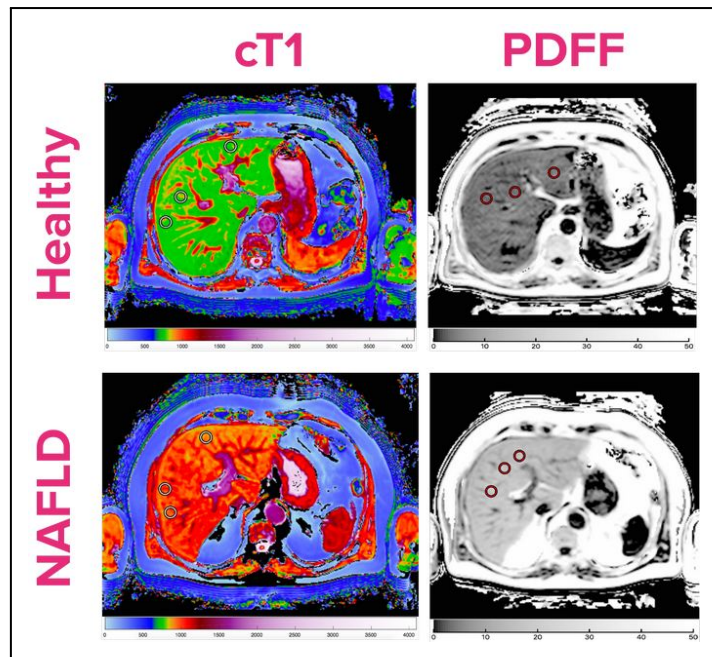


Figure 34 : Imagerie de foie sain et foie NAFLD par IRM cT1 et PDFF [143]

MRE

La **MRE** (*Magnetic Resonance Elastography*) est une autre technique d'IRM qui combine l'imagerie IRM avec des vibrations à basse fréquence pour créer une carte visuelle dite "élastogramme", qui montre zone par zone la rigidité des tissus. Elle est alors utilisée pour détecter une raideur au niveau hépatique, causée par la fibrose et l'inflammation dans différentes maladies chroniques du foie.

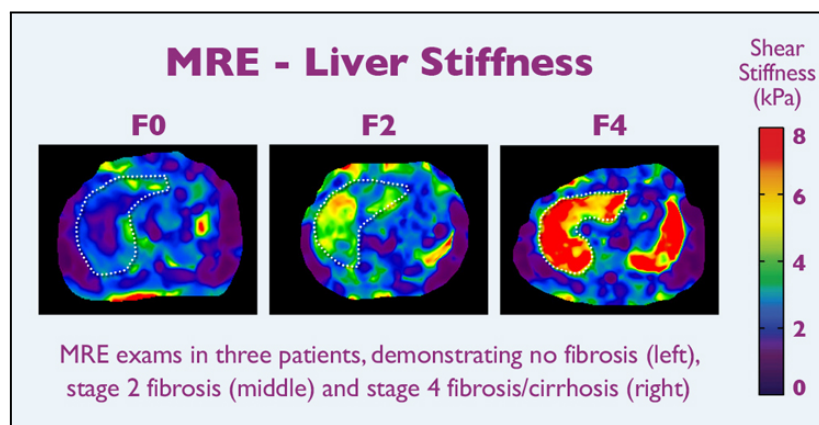


Figure 35 : Imagerie du foie obtenue par MRE [143]

Cette méthode présente les mêmes inconvénients que pour l'IRM, elle ne permet pas non plus de différencier une stéatose simple d'une NASH, mais est plus efficace pour détecter les cas de fibrose avancée ou de cirrhose.

mpMRI

Enfin, le LiverMultiScan[®], développé par la société britannique Perspectum, est une technologie de diagnostic par imagerie non invasive ne nécessitant pas l'achat d'un kit supplémentaire, qui post-traite les scans d'IRM multiparamétrique (mpMR) et interprète les imageries combinées. Elle quantifie à la fois la stéatose hépatique (grâce à PDFF), la teneur en fer (grâce à la cartographie T2*), et la fibroinflammation (grâce à cT1) pour une évaluation la plus complète possible [146].

Cette méthode permettrait, via le “tout-en-un”, d'accélérer le diagnostic précis et la prise de décision pour le parcours de soin du patient. Une étude médico-économique du *National Health Service* en Angleterre montre des économies significatives, par rapport à la biopsie, pour le suivi annuel des patients ayant des maladies hépatiques[147].

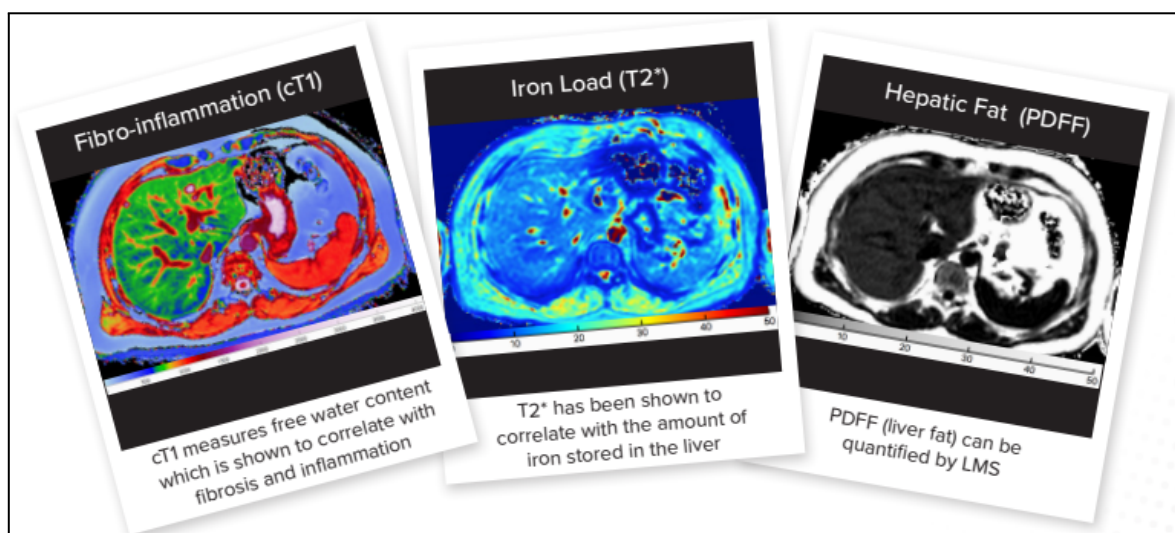


Figure 36 : Le LiverMultiScan[®], une méthode d'IRM multiparamétrique [148]

Malgré une efficacité certaine, la question du partage de données médicales avec une entreprise privée étrangère pose encore des problèmes de confidentialité.

Des méthodes plus confidentielles et au stade de recherche fondamentale, comme la médecine nucléaire, sont testées, afin de permettre un diagnostic plus précis de l'inflammation hépatocytaire. Par exemple, le radiomarquage d'anticorps ciblés sur des zones inflammatoires, associés à du Technétium 99m, permet de visualiser ces zones d'intérêt plus précisément par imagerie SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) [149].

En conclusion, bien que la NAFLD soit la maladie hépatique chronique la plus répandue dans le monde, la biopsie reste la référence pour le diagnostic, l'évaluation de la gravité et le suivi. Compte tenu de l'augmentation prévue de l'incidence de ces maladies et des options thérapeutiques émergentes, l'identification et le suivi non invasifs de cette population constituent un besoin majeur non satisfait, dits *unmet need*. Les biomarqueurs d'imagerie actuels pour le diagnostic de la NAFLD et la quantification de la stéatose sont précis et, dans le cas de l'IRM-PDFF, peuvent être plus informatifs que la biopsie hépatique. Cependant, les biomarqueurs d'imagerie pour le diagnostic de la NASH restent limités. L'élastographie peut diagnostiquer avec précision la fibrose avancée et, dans le cas de la MRE, fournit une précision diagnostique élevée sur les stades précoces de la fibrose.

Des études supplémentaires sur l'impact des changements dans les biomarqueurs d'imagerie non invasive sur l'histologie et les événements liés au foie sont nécessaires pour minimiser le recours à la biopsie hépatique. Enfin, des stratégies visant à combiner plusieurs biomarqueurs d'imagerie, de tests sanguins et d'établissements de scores de probabilité seront nécessaires pour guider la prise en charge des patients. Ces outils doivent être disponibles pour l'ensemble du corps médical prenant en charge ces patients, tels que les médecins

généralistes, les endocrinologues/diabétologues, hépato-gastro-entérologues, cardiologues et pédiatres. En outre, les praticiens doivent également être informés et convaincus de la fiabilité de ces outils pour remplacer la biopsie. Enfin, l'enjeu principal est l'adoption de ces nouvelles méthodes dans les *guidelines* des autorités compétentes en matière de mise sur le marché, afin de permettre aux essais cliniques de les utiliser.

3. 5. Utilisations de l'intelligence artificielle

Récemment, l'intelligence artificielle (IA) connaît un développement rapide dans de nombreux aspects de la médecine. L'application de l'IA dans les données cliniques peut avoir le potentiel de faciliter le diagnostic, le pronostic et le suivi de la NAFLD/NASH [150].

L'intelligence artificielle est un vaste domaine de la science transdisciplinaire comprenant la logique, les statistiques, la psychologie cognitive, les neurosciences, la linguistique et l'ingénierie informatique, entre autres. L'apprentissage automatique, ou *Machine Learning* (ML), est une sous-discipline de l'IA qui permet aux ordinateurs d'apprendre à partir des données préexistantes. Le ML est le principal moteur de la croissance des applications commerciales d'IA, par exemple pour faire des prédictions et soutenir la prise de décision par un ordinateur. Le ML représente une rupture avec les méthodes d'IA antérieures qui fonctionnaient en utilisant un ensemble de règles logiques, codées dans un logiciel, qui tentaient d'anticiper tous les résultats possibles d'un problème.

Avec le ML, les ordinateurs peuvent déduire leurs propres règles et se développer “en autonomie guidée”. Il peut être divisé en trois catégories : le *supervised learning* (la machine génère des résultats en apprenant à partir des données d'entrée et de sortie), le *unsupervised learning* (la machine produit des résultats sans apprentissage des données étiquetées) et le *deep learning* (la machine apprend à partir d'un ensemble de données d'apprentissage et prédit les résultats pour les nouvelles données) [151].

Une IA peut effectuer ce travail de détection sur de larges bases de données cliniques et médicales de patients. Les dossiers de santé électroniques enregistrent les informations sur les patients, telles que le sexe, l'IMC, les résultats des tests de laboratoire et les comorbidités. Ces grands ensembles de données permettent alors à l'IA de détecter les facteurs de risque de patients NASH individuels, même si ceux-ci n'ont jamais consulté pour cette raison.

Une IA peut également faire un travail d'analyse complète d'images sorties de différents types d'imageries médicales telles que les IRM ou l'élastographie, afin de comparer ces images à une banque de données pouvant contenir des dizaines de milliers d'images préexistantes. L'objectif ici est d'assister l'anatomopathologiste dans l'analyse complète et rapide des résultats d'imagerie. La problématique est la même pour la biopsie hépatique, c'est-à-dire assister l'observateur pour réduire cette variabilité inter-individuelle de lecture, mais aussi prédire quelles zones sont les plus pertinentes à prélever et/ou analyser, pour réduire la variabilité intra-individuelle.

À l'heure actuelle, il est encore relativement difficile d'obtenir des données d'imagerie médicale de haute qualité par rapport aux mégadonnées d'autres industries. Les données accumulées par un seul centre médical sont généralement insuffisantes pour former un modèle d'apprentissage efficace, tandis que celles de différentes institutions médicales sont généralement rarement interopérables et partagées. Cela implique également des problèmes éthiques, tels que la protection de la vie privée des patients. Par conséquent, il existe une marge d'amélioration considérable dans les algorithmes liés au diagnostic de la NASH.

L'IA nécessite la participation d'institutions médicales, d'experts médicaux, d'organisations universitaires, d'entreprises et d'opérateurs tiers pour poursuivre son développement et son application effective. À l'avenir, l'intelligence artificielle peut être un moyen d'améliorer notre capacité à identifier les patients atteints de NASH et ceux à risque de fibrose avancée en évaluant objectivement les images du foie et en améliorant les lacunes dans l'évaluation histologique du foie. Sur la base de cohortes plus importantes, un système de diagnostic NASH par IA est susceptible d'être développé et appliqué dans la pratique clinique. L'intelligence artificielle sera, dans le futur, intégrée aux soins cliniques pour aider à la prise en charge et au suivi de ces malades.

4. NASH et changements de société

4. 1. Maladie nouvelle, issue des changements de mode de vie

Comment cette maladie, qui n'existait pas il y a encore un siècle, est devenue en quelques dizaines d'années une épidémie qui devrait prendre une ampleur inattendue dans les prochaines années, au point d'occuper la première place des causes de transplantations hépatiques ? La NASH fait partie d'un paysage varié de maladies intriquées entre elles, en symbiose, dont fait partie le syndrome métabolique comprenant les dyslipidémies, le diabète sucré, en lien étroit avec les problématiques d'obésité. Des changements durables de modes de vie sont responsables de cette explosion de maladies non transmissibles et chroniques [152]. La prévalence de l'obésité et du diabète, deux des facteurs de risque les plus importants, a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. La consommation accrue de graisses saturées et de sucres ajoutés dans l'alimentation moderne, même dans des produits à l'apparence non sucrée (plats préparés, sauces, pain, charcuterie, ...) joue un grand rôle dans cette augmentation [153,154]. En effet, en plus des sucres classiques, des sucres cachés tels que les sirops de maïs (HFCS ou *high fructose corn sirup*) gagnent tous les produits disponibles dans la plupart des grandes surfaces. En annexe 3 sont détaillés tous les apports alimentaires, les excès et les carences selon les régions du monde.

Les aliments transformés, ceux les plus concernés par cette richesse en graisses et en sucres, sont souvent moins chers, prêts à consommer, et plus facilement disponibles que les aliments frais et sains, tout en ayant une teneur plus élevée en composants raffinés et eux-mêmes transformés [155]. Ces aliments sont alors conçus pour être plus appétissants et satisfaisants, en jouant sur le circuit de la récompense du cerveau, qui est ainsi sur-sollicité [156]. Ils agissent sur cet organe comme une « drogue ». Le stress et l'anxiété étant “le mal du siècle”, ces troubles peuvent entraîner une consommation excessive d'aliments riches, car ces

aliments fournissent une sensation de satisfaction à court terme [157–159]. Les publicités et le marketing des entreprises agro-alimentaires peuvent en parallèle inciter, notamment les plus jeunes qui sont plus influençables, à acheter ces aliments [160,161].

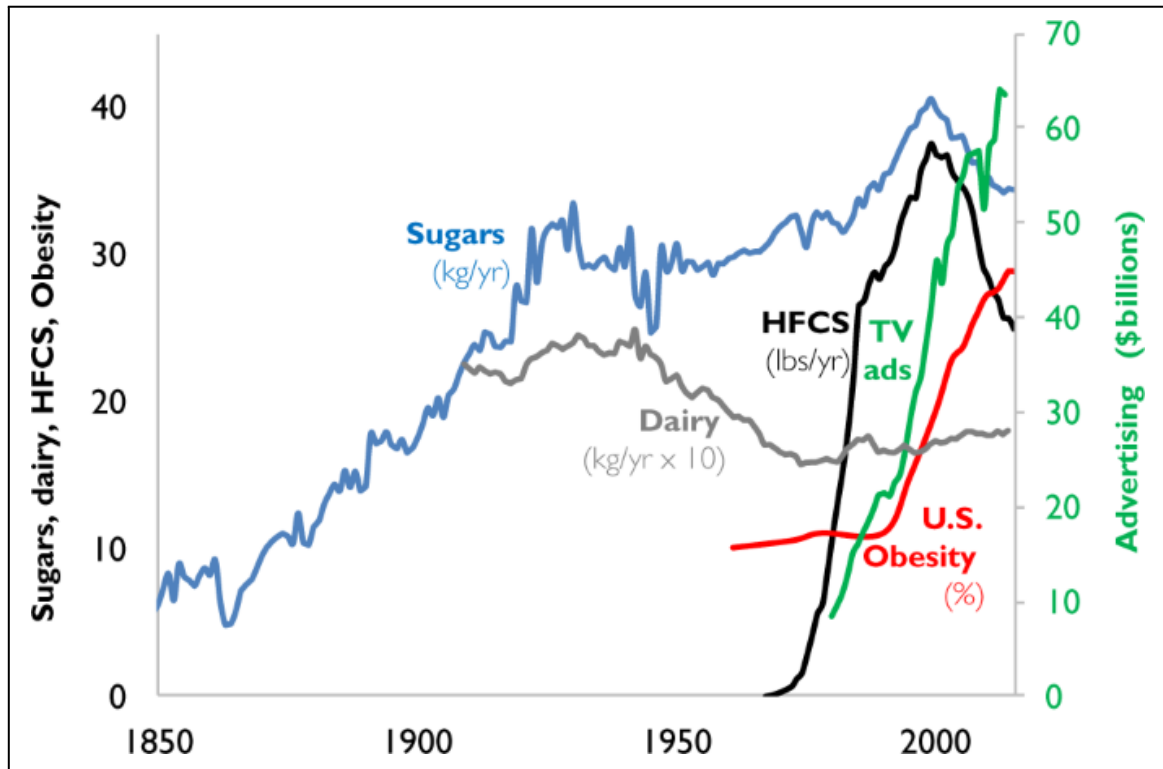


Figure 37 : Évolution de la consommation de sucres raffinés et HFCS (*high fructose corn syrup*) parallèlement à l’augmentation de l’obésité aux États-Unis depuis 1850 [162]

En parallèle, les avancées technologiques, l’automatisation et l’urbanisation ont entraîné une diminution de l’activité physique globale quotidienne [163] ; le surstockage des graisses prend alors forme dans le corps. De plus, une combinaison de facteurs environnementaux, sociaux et comportementaux contribue à la diminution de l’activité physique dans la société moderne, et le choix de l’activité physique ne tient pas seulement du pur choix individuel.

Les modes de vie modernes sont souvent plus sédentaires, avec des emplois de bureau et des loisirs plus orientés vers l'utilisation d'appareils électroniques. Les niveaux de stress et de fatigue, physique et mentale, peuvent par ailleurs rendre difficile l'engagement dans une activité sportive régulière. Certaines villes modernes sont conçues principalement pour les voitures, ce qui, à l'inverse des villes orientées vers la marche, le vélo ou les transports en communs pour se déplacer, incite moins à l'activité physique quotidienne [164]. Cette différence est dépendante du pays et des politiques d'urbanisme.

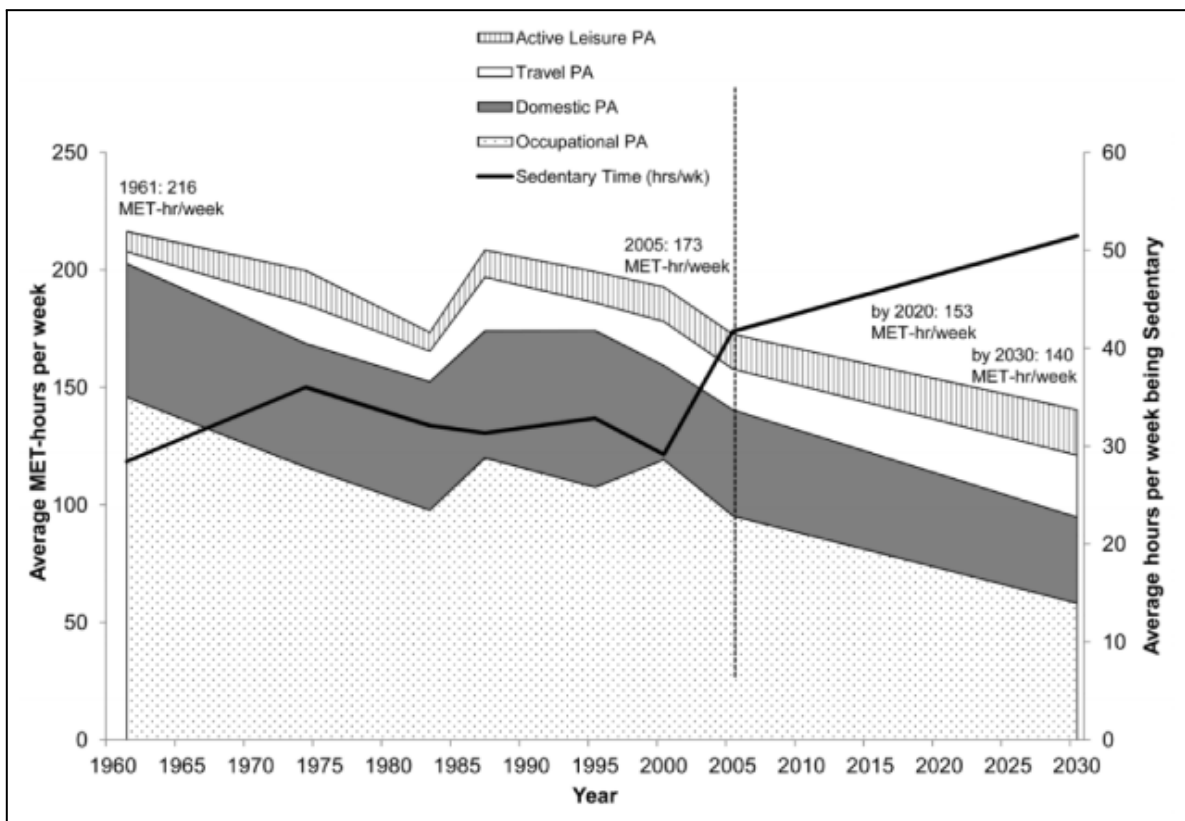


Figure 38 : Evolution du temps d'activité physique et du temps sédentaire au fil des décennies au Royaume-Uni [165]

4. 2. Les règles hygiéno-diététiques comme principales thérapies

Le mode de vie, c'est-à-dire l'alimentation et l'exercice physique, représente le facteur le plus pertinent pour la NASH en tant que manifestation hépatique du syndrome métabolique.

Le repas comme médicament

Bien qu'il existe un énorme corpus de données cliniques et précliniques sur l'efficacité des interventions sur l'alimentation et le mode de vie, la complexité de ce sujet rend difficiles les recommandations cliniques précises. En annexe 4 se trouve le détail des recommandations de chaque société savante, bien que celles-ci soient globalement similaires. Des études récentes ont souligné l'importance de la restriction calorique, quelle que soit la composition alimentaire, et que les régimes pauvres en glucides étaient les plus prometteurs pour réduire la dérégulation métabolique et la gravité de la maladie [166].

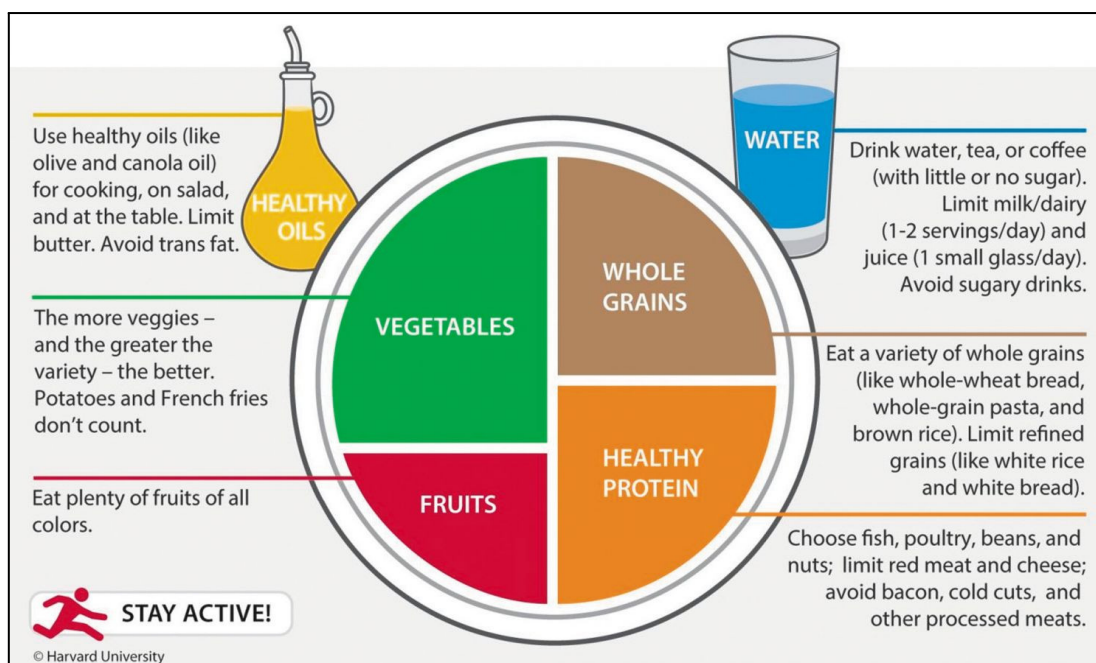


Figure 39 : Exemple de repas équilibré recommandé par la *Harvard Medical School* [167]

Les interactions de l'alimentation et de l'exercice avec le microbiote intestinal et le patrimoine génétique individuel sont des pistes de développement de concepts diététiques personnalisés et des stratégies individualisées pour les patients. À l'avenir, cette démarche holistique et prenant le patient dans son ensemble sera la base des traitements de la maladie, peut-être même sur prescription médicale.

Un problème rappelant l'obésité

D'un autre côté, le développement de médicaments contre la NASH est complexe et difficile, pour des raisons qui rappellent l'échec du développement de médicaments contre l'obésité. La plupart d'entre eux sont en effet peu efficaces ou sont retirés du marché. L'obésité est un état complexe qui implique de nombreux facteurs, notamment la génétique, l'environnement, le comportement et le style de vie, il est donc difficile de développer des médicaments qui agissent efficacement sur tous ces facteurs. C'est une problématique similaire à la NAFLD/NASH, d'autant plus qu'elle est souvent associée à d'autres problèmes de santé, ce qui peut rendre difficile la mise sur le marché de médicaments sûrs, efficaces, et qui présentent peu d'effets indésirables. Les critères de sécurité et d'efficacité de ces classes de médicaments sont très stricts et réglementés, leurs essais cliniques sont d'autant plus complexes à réaliser en raison de la variabilité des facteurs impliqués, ainsi que de la difficulté à maintenir les participants à long terme. En effet, les effets secondaires comme des problèmes gastro-intestinaux, des troubles du sommeil et des problèmes cardiovasculaires peuvent limiter l'adhérence durable et la satisfaction [168].

Ce développement pharmaceutique complexe, qui rencontre déjà les mêmes problématiques que pour l'obésité, rend la solution du changement de mode de vie plus souhaitable, autant en termes de confort pour le patient, d'efficacité au niveau

médico-économique, mais également pour tous les apports sur d'autres aspects de la santé (tension artérielle, glycémie, santé mentale, etc.).

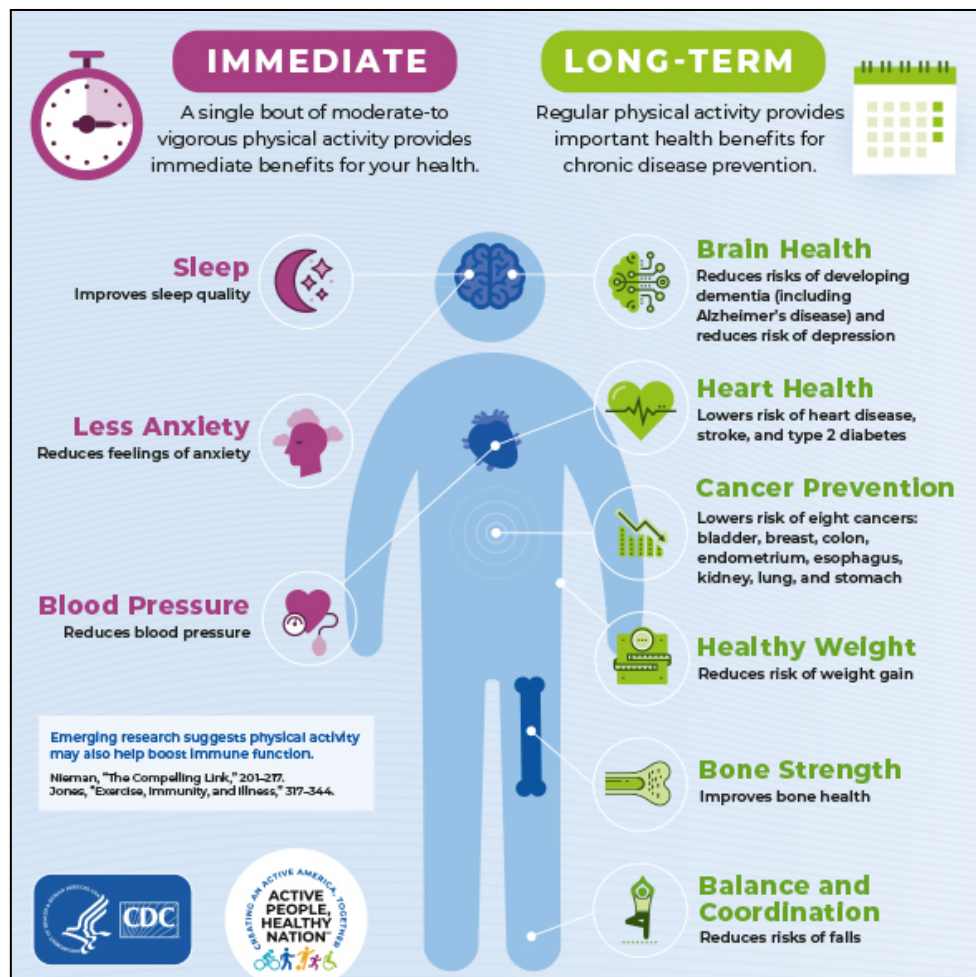


Figure 40 : Bénéfices sur la santé du sport à court terme et à long terme [169]

Paradoxalement, la plus récente des maladies du foie est ainsi celle qui impose à la médecine moderne de revenir aux bases : une prise en charge à la fois globale et individualisée de chaque patient, en prenant son quotidien comme source de remède. Avec la NASH, les professionnels de santé du monde entier doivent réapprendre que, autour du foie, il y a un individu et une vie unique.

4. 3. Des décisions politiques et sociétales au cœur du changement

La solution, si tant est qu'elle existe, ne passera pas uniquement par la simple responsabilisation de chaque individu et par sa liberté de choisir son alimentation.

Pas tous égaux face à la NASH

Une étude parue dans Nature comparait la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 en fonction du temps, mais surtout en fonction des revenus des ménages. Cette étude met en lumière une différence d'évolution significative de ces 2 maladies entre différentes catégories socio-économiques, et laisse donc deviner que la NASH passera par les mêmes évolutions, touchant d'abord et principalement les populations les plus pauvres.

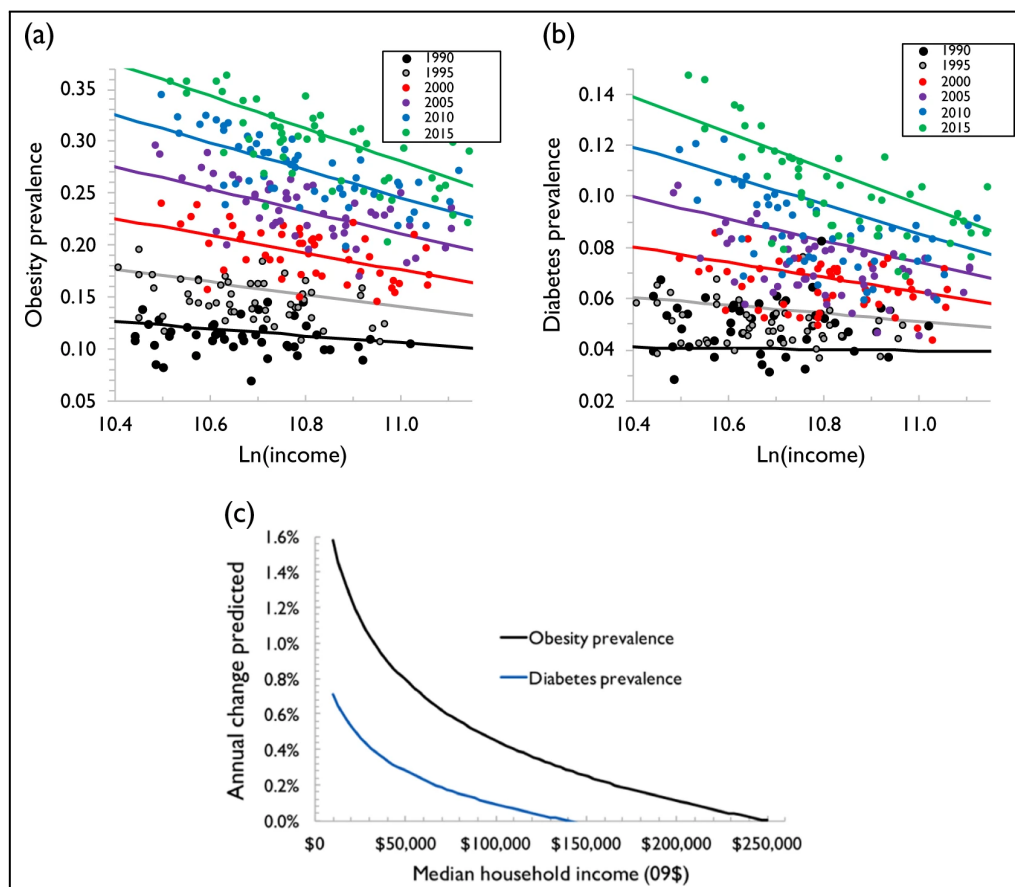


Figure 41 : Évolution de la prévalence de l'obésité et du diabète de type 2 en fonction des revenus des ménages américains de 1990 à 2015 [170]

Lorsque les produits largement disponibles en supermarchés, principaux lieux d'achat alimentaire des ménages, ont une chaîne de fabrication si complexe que seul un journaliste d'investigation peut correctement déchiffrer et remonter à la source des composants, la notion de "décision personnelle et éclairée" à l'alimentation est entravée. Par exemple, lors d'un essai clinique, le consentement éclairé implique obligatoirement que le patient a une information claire, compréhensible et honnête des interventions qu'il va subir. Le consentement éclairé alimentaire est, en conséquence, une nécessité au niveau collectif, via des réglementations et des régulations dans le domaine de l'agro-alimentaire. L'éducation alimentaire seule des populations est une simple pierre à un édifice qui nécessite une participation accrue des politiques.

L'accès à des aliments sains est inégal en fonction des catégories socio-économiques ; dans des communautés à faible revenu, l'accès aux aliments frais, sains et peu transformés est limité [171,172]. Ils sont souvent plus chers et moins disponibles que les aliments transformés riches en matières grasses et en sucre, ou moins bien indiqués via un marketing excessif ou "*health-washing*", ou bien encore à cause d'une instruction alimentaire incomplète. Les typologies de magasins alimentaires ne sont pas les mêmes en fonction des quartiers ou des villes, notamment les magasins dits "bio" et "hard-discounter" répartis inégalement sur le territoire [173].

Les personnes vivant dans des quartiers urbains moins favorisés ont en outre moins d'opportunités pour l'activité physique, en raison d'un manque d'infrastructures ou d'espaces verts agréables [174]. Des niveaux élevés de stress et de discrimination sont également des facteurs facilitant le développement des maladies métaboliques [175,176]. Enfin, les facteurs environnementaux, professionnels ou d'habitation, peuvent induire des expositions à des produits chimiques, métaux lourds et perturbateurs endocriniens [177]. En résumé, les

inégalités sociales et économiques peuvent, via leurs répercussions, contribuer à l'augmentation de la prévalence de maladies métaboliques telles que la NASH et l'obésité.

Les États s'emparent du problème : exemple du Chili, du Mexique et de l'Union Européenne

Certains pays ont alors introduit diverses lois et réglementations visant à faciliter les décisions alimentaires. Celles-ci vont de contraintes financières sur les produits transformés très riches, à des messages de prévention et d'incitation, et une éducation alimentaire poussée pour les enfants.

Au Chili, en 2019, près d'un quart des enfants de 4 à 14 ans est obèse, et un autre tiers de ces enfants est en surpoids, ce qui représente un problème de santé publique majeur dans ce pays, sachant les difficultés pour ces enfants à l'âge adulte et les comorbidités qui peuvent s'y ajouter. Comme dans d'autres régions du monde, mais notamment en Amérique du Sud, les taux élevés de surpoids et d'obésité sont la conséquence d'une transition nutritionnelle trop rapide et d'un comportement de plus en plus sédentaire de la population chilienne. Le gouvernement chilien a donc ratifié des lois pionnières en 2012, entrées en vigueur en 2016, concernant l'étiquetage et la publicité des aliments. Elles couvrent plusieurs aspects :

- Les aliments et les boissons riches en calories, en sucres, en sodium et en graisses saturées doivent porter une étiquette sur le devant de l'emballage dès qu'elles dépassent une certaine limite, limite qui s'abaisse au fil des années.
- Ces produits sont soumis à une publicité et à un marketing restreints, avec spécifiquement une interdiction de cibler des enfants de moins de 14 ans. Ceux-ci ne peuvent en outre plus être vendus dans les écoles, emballés ou non.
- Les écoles doivent en parallèle fournir une éducation nutritionnelle et promouvoir l'activité physique.

Les premiers résultats suggèrent une réduction significative (jusqu'à 30 %) des ventes de produits riches en sucre/sodium/grasses saturées, et de la consommation de boissons sucrées dans les zones urbaines [178]. Ceux-ci sont seulement les premiers pas d'un changement important vers des habitudes alimentaires plus saines.

Le Mexique a l'un des taux d'obésité les plus élevés des pays de l'OCDE [179]. En effet, près d'un adulte sur trois est obèse, alors qu'ils n'étaient qu'un adulte sur cinq en 1996. De plus, 34 % de ces personnes obèses sont obèses morbides, soit le degré d'obésité le plus avancé. L'obésité infantile a quant à elle doublé, passant de 7,5 % en 1996 à 15 % en 2016.

Pour lutter contre l'épidémie d'obésité, le Mexique a mis en place un certain nombre de lois, telles que des réglementations sur l'étiquetage des emballages, et des taxes sur les boissons sucrées comme le soda, et certains aliments riches en calories "non essentiels". À cette période, les sodas étaient pour la plupart moins chers que l'eau en bouteille. Ils ont été suivis par plusieurs pays qui ont également instauré ce type de taxe, tels que la France et le Royaume-Uni. Cependant, la prévalence de l'obésité continue d'augmenter compte tenu de l'ampleur du problème. D'autres avancées significatives sont encore nécessaires pour endiguer ce fardeau sanitaire et économique, afin de libérer les ressources du système de santé [180].

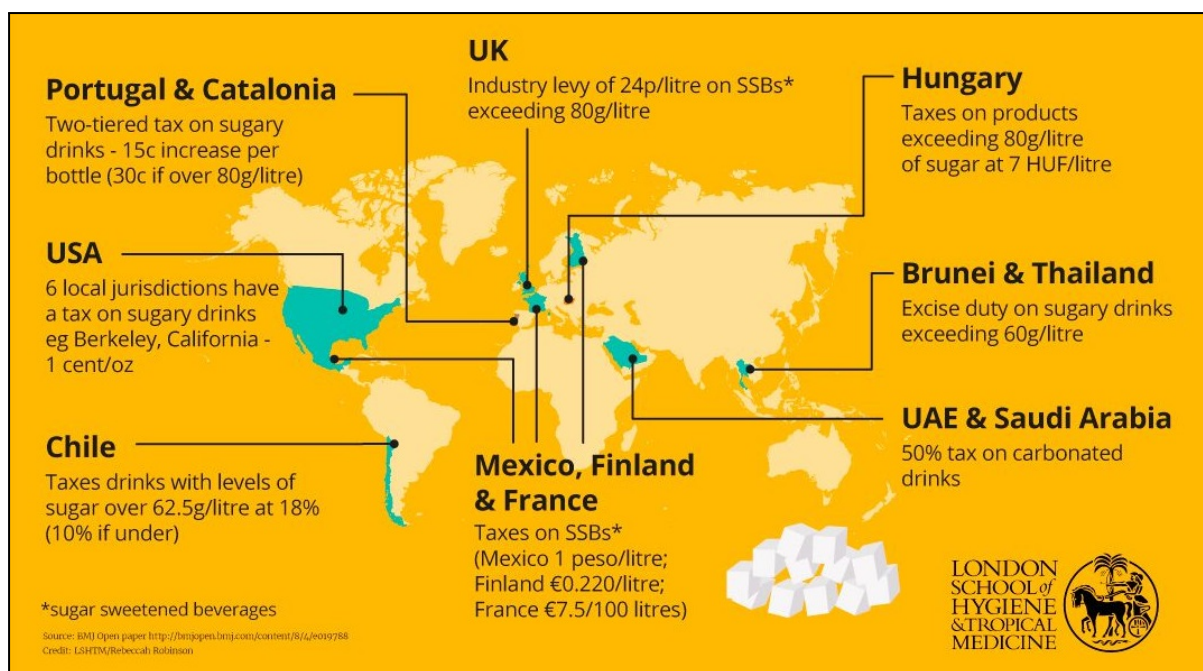


Figure 42 : Pays ayant instauré une taxation sur le soda à travers le monde [181]

Le règlement européen EU n°1169/2011 établit les règles quant à l'information de base des consommateurs, leur permettant d'accéder à des informations telles que la déclaration nutritionnelle ou la liste des ingrédients d'un produit [182]. Afin de faciliter la compréhension de ces informations, elles peuvent être fournies sous d'autres formes, en complément de la déclaration nutritionnelle obligatoire, pour aider au choix éclairé du consommateur.

Le **NutriScore** est un système de notation des aliments, introduit par la France en 2017 et suivi par plusieurs autres pays européens tels que la Belgique, la Suisse, l'Allemagne, l'Espagne, les Pays-Bas et le Luxembourg. Son utilisation est recommandée, mais non obligatoire [183]. Le NutriScore consiste en un logo apposé sur les emballages informant sur la qualité nutritionnelle des produits, sur une échelle de 5 couleurs du vert foncé au rouge, allant de A à E, pour optimiser son accessibilité et sa compréhension par le consommateur.

Le score est attribué sur la base de la teneur pour 100 gr ou 100 mL de produit en nutriments et aliments à favoriser (fibres, protéines, fruits, légumes, légumineuses, fruits à coques, huile de colza, de noix et d'olive) et en nutriments à limiter (énergie, acides gras saturés, sucres, sel) [184]. Cet algorithme évolue chaque année afin de répondre aux besoins d'améliorations et d'affinement du calcul.

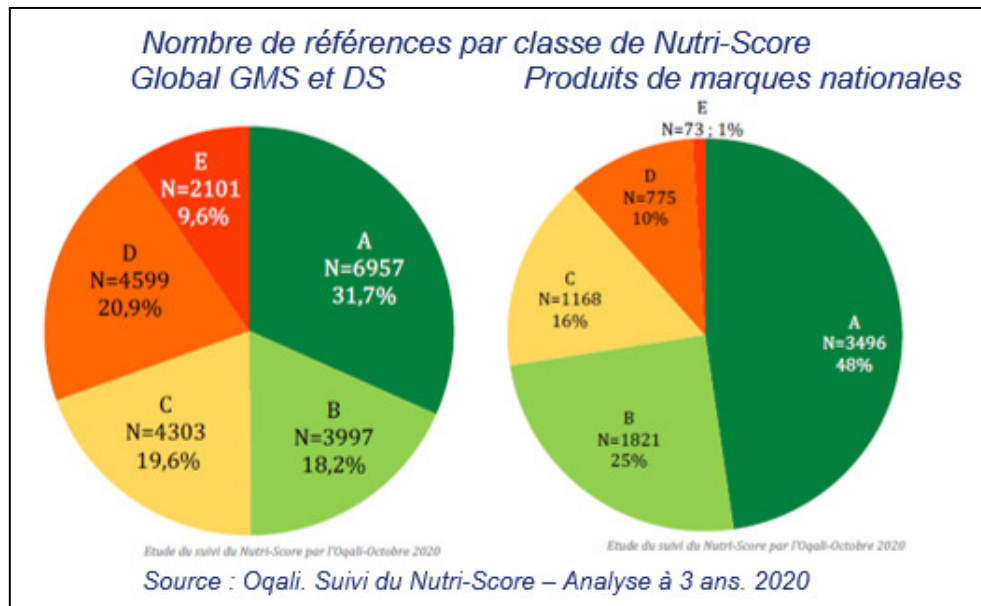


Figure 43 : Répartition des classes du NutriScore chez les GMS et marques nationales [185]

Le caractère volontaire de l'apposition du NutriScore induit un biais : en effet, les marques proposant des produits classés A ou B sont plus enclines à s'engager dans la démarche. Le consommateur se retrouve donc face à un choix entre un NutriScore A ou face à un produit sans NutriScore, la comparaison n'est alors plus possible. Au contraire, les distributeurs engagent l'ensemble de leurs produits, ce qui explique la répartition plus homogène des produits entre les différentes classes.

La majorité des études sur les étiquettes d'information *Front-Of-Package* indiquent qu'elles aident les consommateurs à faire globalement la distinction entre les aliments sains et

moins sains. Des études ont également rapporté que les acheteurs exposés à ces étiquettes avaient une intention accrue d'acheter des aliments plus sains, le paramètre de qualité nutritionnelle rentrant plus fréquemment en compte dans leurs décisions d'achat [186]. De fortes oppositions des industries agro-alimentaires ralentissent cependant leur généralisation [187].

4. 4. Une prise de conscience collective

Une part de plus en plus grande de la population prend part à une prise de conscience généralisée sur l'activité physique et l'alimentation [188]. Cette tendance est soutenue par une plus grande disponibilité de l'information sur la nutrition et les aliments, et les conséquences de la négligence à long terme. Les articles de recherche scientifique qui mettent en évidence les avantages pour la santé d'un mode de vie plus sain sont de plus en plus accessibles et vulgarisés pour le grand public, sur différents supports tels que des articles, vidéos, TikTok...

Une plus grande attention est également portée aux produits alimentaires pour comprendre leur composition et leur valeur nutritionnelle [189], l'objectif étant de privilégier les aliments riches en nutriments de qualité tels que les fruits, les légumes, les céréales complètes et les protéines maigres.

L'usage des nouvelles technologies a en outre contribué à répondre à cette demande, notamment par l'essor de l'utilisation de Yuka, application indépendante. Yuka est une application permettant de voir en un coup d'œil, après avoir scanné le code-barre d'un aliment ou d'un cosmétique, un score allant de 0 (vert) à 100 (rouge). En plus du score, les avantages et inconvénients du produit sont expliqués, accompagnés de détails sur les additifs, les études prouvant leurs notations, ainsi que des recommandations de produits similaires ayant un

meilleur score. Une rapide croissance de l'usage régulier de ces applications met en lumière l'appétence du public à en savoir plus sur ce qu'ils mangent.

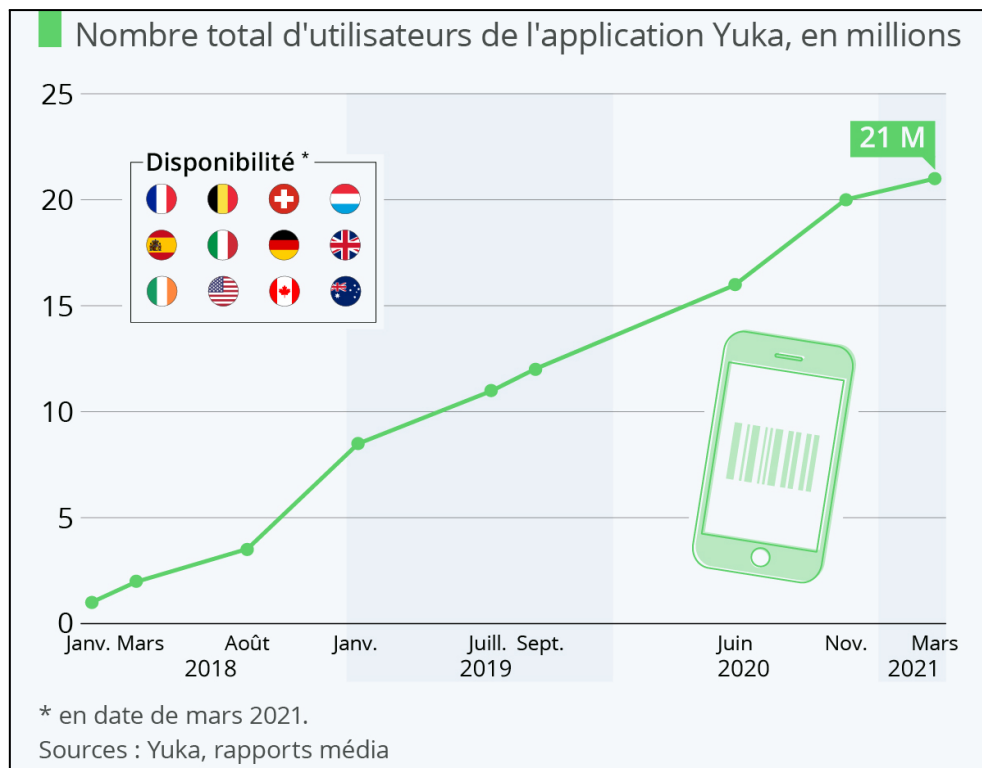


Figure 44 : Évolution du nombre d'utilisateurs de Yuka de 2018 à 2021 [190]

De plus en plus de gens préparent leurs propres repas à la maison pour avoir un meilleur contrôle sur leur alimentation, tendance qui s'est accentuée depuis les différents confinements [191]. La cuisine faite maison a pu reprendre un grand souffle, notamment grâce aux nouveaux outils Internet et sur les réseaux sociaux, donnant accès à une infinité de recettes, pour tous les goûts, régimes alimentaires et présentés par différents chefs ou influenceurs cuisine, sans frais d'accès de base [192].

Cette prise de conscience se traduit en outre par une augmentation de la demande de produits frais, biologiques et locaux, en lien avec un commerce plus équitable [188], et un éveil général sur les questions portant sur l'environnement, la santé globale et la justice

sociale. Le militant brésilien Chico Mendes, récompensé par les Nations-Unies pour son engagement, déclarait dans les années 1970 “l’environnementalisme sans lutte des classes, c’est du jardinage” [193]. Une cinquantaine d’années plus tard, ses déclarations restent plus que jamais d’actualité et encore régulièrement citées par nos dirigeants.

Conclusion

La NASH est une maladie multifactorielle métabolique, en lien avec le diabète et l'obésité, mais dont les mécanismes ne sont pas entièrement élucidés à ce jour. Bien qu'aucun traitement spécifique ne soit actuellement disponible sur le marché, différentes classes de médicaments sont en cours d'étude clinique, pour certaines très avancées. Ce sujet suscite un intérêt financier majeur pour de nombreux laboratoires. Comme pour l'obésité, la NAFLD/NASH subit les mêmes contraintes et problématiques pour le développement de médicaments ayant une balance bénéfice-risque avantageuse, les comorbidités rendant la tâche d'autant plus complexe. Le problème du diagnostic est un obstacle pour les essais cliniques et le diagnostic précoce à large échelle, la biopsie étant trop invasive. Cependant, on peut espérer que de nouvelles technologies permettront de pallier certaines de ces limites. La seule thérapie efficace pour le moment est un changement de mode de vie, comprenant une alimentation de meilleure qualité et plus d'activité physique. En fin de compte, le problème de la NASH est un problème de société qui nécessite des changements comportementaux et sociétaux à plus large échelle plutôt que des solutions médicamenteuses pour tous les individus. Des changements dans les modes de vie peuvent ainsi aider à réduire le risque de développer la NASH et améliorer la santé globale des populations, dans une démarche holistique et préventive.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mme Faezeh HOSSEINI SADRABADI

TITRE : Stéatose Hépatique Non-Alcoolique : essais cliniques en cours, grandes pistes thérapeutiques et diagnostiques

CONCLUSION :

La NASH est une maladie multifactorielle métabolique, en lien avec le diabète et l'obésité, mais dont les mécanismes ne sont pas entièrement élucidés à ce jour. Bien qu'aucun traitement spécifique ne soit actuellement disponible sur le marché, différentes classes de médicaments sont en cours d'étude clinique, pour certaines très avancées. Ce sujet suscite un intérêt financier majeur pour de nombreux laboratoires. Comme pour l'obésité, la NAFLD/NASH subit les mêmes contraintes et problématiques pour le développement de médicaments ayant une balance bénéfico-risque avantageuse, les comorbidités rendant la tâche d'autant plus complexe. Le problème du diagnostic est un obstacle pour les essais cliniques et le diagnostic précoce à large échelle, la biopsie étant trop invasive. Cependant, on peut espérer que de nouvelles technologies permettront de pallier certaines de ces limites. La seule thérapie efficace pour le moment est un changement de mode de vie, comprenant une alimentation de meilleure qualité et plus d'activité physique. En fin de compte, le problème de la NASH est un problème de société qui nécessite des changements comportementaux et sociétaux à plus large échelle plutôt que des solutions médicamenteuses pour tous les individus. Des changements dans les modes de vie peuvent ainsi aider à réduire le risque de développer la NASH et améliorer la santé globale des populations, dans une démarche holistique et préventive.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

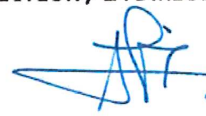
Grenoble, le : 6/04/23

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**



Pr Michel SÈVE

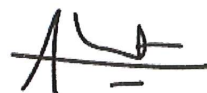
LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE



26 mars 2023

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE



Bibliographie

- 1 Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, *et al.* Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018;**24**:908–22. doi:10.1038/s41591-018-0104-9
- 2 Demir M, Lang S, Steffen H-M. Nonalcoholic fatty liver disease - current status and future directions. *J Dig Dis* 2015;**16**:541–57. doi:10.1111/1751-2980.12291
- 3 Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *La Presse Médicale* 2019;**48**:1468–83. doi:10.1016/j.lpm.2019.09.051
- 4 Stefan N, Häring H-U, Cusi K. Non-alcoholic fatty liver disease: causes, diagnosis, cardiometabolic consequences, and treatment strategies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;**7**:313–24. doi:10.1016/S2213-8587(18)30154-2
- 5 Carr RM, Oranu A, Khungar V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathophysiology and Management. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;**45**:639–52. doi:10.1016/j.gtc.2016.07.003
- 6 Stefan N, Schick F, Häring H-U. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab* 2017;**26**:292–300. doi:10.1016/j.cmet.2017.07.008
- 7 Visceral Fat Calculator » Luxembourg Institute of Health. Luxembourg Institute of Health. <https://www.lih.lu/en/visceral-fat-calculator/> (accessed 19 Mar 2023).
- 8 Machado MV, Diehl AM. Pathogenesis of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology* 2016;**150**:1769–77. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.066
- 9 Infographie – Qu’est-ce que la NASH ou “maladie du soda”? bfmtv. https://www.bfmtv.com/sante/infographie-qu-est-ce-que-la-nash-ou-maladie-du-soda_AN-201804130048.html (accessed 26 Nov 2022).
- 10 Xu X, Poulsen KL, Wu L, *et al.* Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). *Sig Transduct Target Ther* 2022;**7**:1–39. doi:10.1038/s41392-022-01119-3
- 11 Obesity Update - OECD. <https://www.oecd.org/health/obesity-update.htm> (accessed 29 Nov 2022).
- 12 Iqbal A, Rehman A. [Figure, BMI chart with obesity classifications...]. 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551660/figure/article-35266.image.f1/> (accessed 29 Nov 2022).
- 13 Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. *J Hepatol* 2006;**45**:600–6. doi:10.1016/j.jhep.2006.06.013
- 14 Subichin M, Clanton J, Makuszewski M, *et al.* Liver disease in the morbidly obese: a review of 1000 consecutive patients undergoing weight loss surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2015;**11**:137–41. doi:10.1016/j.soard.2014.06.015

- 15 Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, *et al.* The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;**67**:328–57. doi:10.1002/hep.29367
- 16 Cugnet-Anceau C, Moret M, Moulin P. [Hypertriglyceridemia: therapeutic strategy]. *Rev Prat* 2011;**61**:1110–6.
- 17 Syndrome métabolique • Le Quotidien du Patient. Le Quotidien du Patient. <https://le-quotidien-du-patient.fr/article/demain/medecine/2018/11/27/syndrome-metabolique/attachment/syndrome-metabolique-2/> (accessed 26 Jan 2023).
- 18 Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018;**68**:268–79. doi:10.1016/j.jhep.2017.09.003
- 19 Liu Y-L, Patman GL, Leathart JBS, *et al.* Carriage of the PNPLA3 rs738409 C >G polymorphism confers an increased risk of non-alcoholic fatty liver disease associated hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2014;**61**:75–81. doi:10.1016/j.jhep.2014.02.030
- 20 Cause de décès, par maladies non transmissibles (% du total) | Data. https://donnees.banquemondiale.org/indicateur/SH.DTH.NCOM.ZS?end=2019&name_esc=false&start=2000&view=chart (accessed 27 Nov 2022).
- 21 Estes C, Razavi H, Loomba R, *et al.* Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology* 2018;**67**:123–33. doi:10.1002/hep.29466
- 22 Pydyn N, Miekus K, Jura J, *et al.* New therapeutic strategies in nonalcoholic fatty liver disease: a focus on promising drugs for nonalcoholic steatohepatitis. *Pharmacological Reports* 2020;**72**. doi:10.1007/s43440-019-00020-1
- 23 Dufour J-F, Scherer R, Balp M-M, *et al.* The global epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) and associated risk factors—A targeted literature review. *Endocrine and Metabolic Science* 2021;**3**:100089. doi:10.1016/j.endmts.2021.100089
- 24 Riazi K, Azhari H, Charette JH, *et al.* The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology* 2022;**7**:851–61. doi:10.1016/S2468-1253(22)00165-0
- 25 Singh S, Allen AM, Wang Z, *et al.* Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;**13**:643-654.e1-9; quiz e39-40. doi:10.1016/j.cgh.2014.04.014
- 26 Boursier J. NASH (recommandations EASL). ;:8.
- 27 Amanullah I, Khan YH, Anwar I, *et al.* Effect of vitamin E in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Postgrad Med J* 2019;**95**:601–11. doi:10.1136/postgradmedj-2018-136364
- 28 Sumida Y, Yoneda M, Seko Y, *et al.* Role of vitamin E in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis. *Free Radic Biol Med* 2021;**177**:391–403. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.10.017

- 29 Singh S, Khera R, Allen AM, *et al.* Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* 2015;**62**:1417–32. doi:10.1002/hep.27999
- 30 Boursier J. NASH (recommandations EASL). ;:8.
- 31 Obésité : prise en charge chirurgicale chez l’adulte. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/c_765529/fr/obesite-prise-en-charge-chirurgicale-chez-l-adulte (accessed 30 Nov 2022).
- 32 Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji L-C, *et al.* Bariatric Surgery Provides Long-term Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis and Regression of Fibrosis. *Gastroenterology* 2020;**159**:1290-1301.e5. doi:10.1053/j.gastro.2020.06.006
- 33 Dufour J-F, Anstee QM, Bugianesi E, *et al.* Current therapies and new developments in NASH. *Gut* 2022;**71**:2123–34. doi:10.1136/gutjnl-2021-326874
- 34 Stojisavljevic-Shapeski S, Duvnjak M, Virovic-Jukic L, *et al.* New Drugs on the Block—Emerging Treatments for Nonalcoholic Steatohepatitis. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2021;**9**:51–9. doi:10.14218/JCTH.2020.00057
- 35 Fraile JM, Palliyil S, Barelle C, *et al.* Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) – A Review of a Crowded Clinical Landscape, Driven by a Complex Disease. *Drug Des Devel Ther* 2021;**15**:3997–4009. doi:10.2147/DDDT.S315724
- 36 Partners TI. Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Market Worth \$24.26Bn, Globally, by 2028 at 47.1% CAGR - Exclusive Report by The Insight Partners. GlobeNewswire News Room. 2022.<https://www.globenewswire.com/en/news-release/2022/05/04/2435709/0/en/Non-Alcoholic-Steatohepatitis-NASH-Market-Worth-24-26Bn-Globally-by-2028-at-47-1-CAGR-Exclusive-Report-by-The-Insight-Partners.html> (accessed 26 Jan 2023).
- 37 Genfit. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Elafibranor in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02704403> (accessed 21 Dec 2022).
- 38 Genfit. An Open Label, Randomized, Multicenter Study to Assess the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile and the Safety and Tolerability of Two Dose Levels of Elafibranor (80 mg and 120 mg) in Children and Adolescents, 8 to 17 Years of Age, With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *clinicaltrials.gov* 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03883607> (accessed 21 Dec 2022).
- 39 Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, *et al.* A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;**385**:1547–58. doi:10.1056/NEJMoa2036205
- 40 Inventiva Pharma. A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre, Phase 3 Study Evaluating Long-term Efficacy and Safety of Lanifibranor in Adult Patients With Non-cirrhotic Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) and Fibrosis 2 (F2)/Fibrosis 3 (F3) Stage of Liver Fibrosis. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04849728> (accessed 21 Dec 2022).

- 41 Essais Cliniques. Inventiva Pharma.
<https://inventivapharma.com/fr/pipeline-fr/essais-cliniques/> (accessed 23 Dec 2022).
- 42 Inventiva Pharma. A Placebo-controlled, Proof-of-concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lanifibranor Alone and in Combination With the Sodium-glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitor EmpaGliflozin in patiEnts With Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) and type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05232071) 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05232071> (accessed 21 Dec 2022).
- 43 University of Florida. Efficacy, Safety and Mechanism of Action of Lanifibranor (IVA337) in Patients With type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03459079) 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03459079> (accessed 21 Dec 2022).
- 44 Lefere S, Puengel T, Hundertmark J, *et al.* Differential effects of selective- and pan-PPAR agonists on experimental steatohepatitis and hepatic macrophages☆. *Journal of Hepatology* 2020;**73**:757–70. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.025
- 45 Oral E. An Investigator-Initiated Open-Label, Randomized Study of Gemcabene in Adults With Familial Partial Lipodystrophy Disease (FPLD). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03508687) 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03508687> (accessed 21 Dec 2022).
- 46 MD MV. Gemcabene for the Treatment of Pediatric NAFLD: A Phase 2a Study. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03436420) 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03436420> (accessed 21 Dec 2022).
- 47 CymaBay Therapeutics, Inc. A Phase 2, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study Followed by an Open-Label Extension Period to Evaluate the Activity of Seladelpar in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03551522) 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03551522> (accessed 22 Dec 2022).
- 48 Idrus AA. CymaBay resurrects seladelpar 8 months after NASH flop. Fierce Biotech. 2020.<https://www.fiercebiotech.com/biotech/cymbabay-resurrects-seladelpar-8-months-after-nash-flop> (accessed 23 Dec 2022).
- 49 Lian J, Fu J. Pioglitazone for NAFLD Patients With Prediabetes or type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2021;**12**:615409. doi:10.3389/fendo.2021.615409
- 50 Pioglitazone safe, effective in NASH treatment. <https://www.healio.com/news/hepatology/20210920/pioglitazone-safe-effective-in-nash-treatment> (accessed 23 Dec 2022).
- 51 Chipscreen Biosciences, Ltd. A Multi-Center, Randomised, Double-blind, Placebo Controlled Phase II Clinical Study of Chiglitazar in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis Accompanied by Elevated Triglycerides and Insulin Resistance. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05193916) 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05193916> (accessed 22 Dec 2022).
- 52 Schaap F, Trauner M, Jansen P. Bile acid receptors as targets for drug development. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology* 2013;**11**. doi:10.1038/nrgastro.2013.151
- 53 Iracheta-Vellve A, Calenda CD, Petrasek J, *et al.* FXR and TGR5 Agonists Ameliorate

- Liver Injury, Steatosis, and Inflammation After Binge or Prolonged Alcohol Feeding in Mice. *Hepatology* 2018;**2**:1379–91. doi:10.1002/hep4.1256
- 54 Shen H, Ding L, Baig M, *et al.* Improving glucose and lipids metabolism: drug development based on bile acid related targets. *Cell Stress* 2021;**5**:1–17. doi:10.15698/cst2021.01.239
- 55 Zaborska KE, Cummings BP. Rethinking Bile Acid Metabolism and Signaling for type 2 Diabetes Treatment. *Curr Diab Rep* 2018;**18**:109. doi:10.1007/s11892-018-1092-3
- 56 Picalausa C. *Rôle des acides biliaires et de leur signalisation via FXR et TGR5 dans le développement de la stéatohépatite non alcoolique.* 2022.
- 57 Gilead Sciences. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Selonsertib, GS-0976, GS-9674, and Combinations in Subjects With Bridging (F3) Fibrosis or Compensated Cirrhosis (F4) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). clinicaltrials.gov 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03449446> (accessed 29 Dec 2022).
- 58 Gilead Sciences. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Semaglutide, and the Fixed-Dose Combination of Cilofexor and Firsocostat, Alone and in Combination, in Subjects With Compensated Cirrhosis (F4) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). clinicaltrials.gov 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971785> (accessed 29 Dec 2022).
- 59 Cascade Pharmaceuticals, Inc. A Phase II, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Multicenter Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of CS0159 in the Treatment of Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). clinicaltrials.gov 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05591079> (accessed 29 Dec 2022).
- 60 Intercept Pharmaceuticals. A Phase 3, Double-Blind, Randomized, Long-Term, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Safety and Efficacy of Obeticholic Acid in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. clinicaltrials.gov 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02548351> (accessed 29 Dec 2022).
- 61 Clinical Trial on Nonalcoholic Steatohepatitis: norUrsodeoxycholic acid - Clinical Trials Registry - ICH GCP. <https://ichgcp.net/clinical-trials-registry/NCT05083390> (accessed 4 Jan 2023).
- 62 Metacrine, Inc. Phase 2a Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of MET642 in Patients With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). clinicaltrials.gov 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04773964> (accessed 24 Jan 2023).
- 63 Xu X, Poulsen KL, Wu L, *et al.* Targeted therapeutics and novel signaling pathways in non-alcohol-associated fatty liver/steatohepatitis (NAFL/NASH). *Sig Transduct Target Ther* 2022;**7**:1–39. doi:10.1038/s41392-022-01119-3
- 64 Henriksson E, Andersen B. FGF19 and FGF21 for the Treatment of NASH—Two Sides of the Same Coin? Differential and Overlapping Effects of FGF19 and FGF21 From Mice to Human. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;**11**:601349.

doi:10.3389/fendo.2020.601349

- 65 NGM Biopharmaceuticals, Inc. A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Three Doses of NGM282 Administered for 24 Weeks for the Treatment of Histologically Confirmed Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03912532> (accessed 22 Dec 2022).
- 66 NGM's Aldafermin Becomes Latest NASH Failure as it Misses Mark in Phase IIB. BioSpace. <https://www.biospace.com/article/ngm-s-nash-drug-misses-mark-in-phase-iib-alpine-trial/> (accessed 30 Dec 2022).
- 67 NGM Biopharmaceuticals, Inc. Evaluation of Efficacy, Safety and Tolerability of NGM282 (Aldafermin) in a Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multi-center Study in Subjects With Compensated Cirrhosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (ALPINE 4). *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04210245> (accessed 29 Dec 2022).
- 68 Harrison SA, Ruane PJ, Freilich BL, *et al.* Efruxifermin in non-alcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Nat Med* 2021;**27**:1262–71. doi:10.1038/s41591-021-01425-3
- 69 In Akero Therapeutics' Phase 2b HARMONY Study, Both the 50mg and 28mg EFX Doses Achieved Statistical Significance on Primary and Secondary Histology Endpoints after 24 Weeks - Akero Therapeutics, Inc. <https://ir.akerotx.com/news-releases/news-release-details/akero-therapeutics-phase-2b-harmony-study-both-50mg-and-28mg-efx/> (accessed 30 Dec 2022).
- 70 89bio, Inc. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of BIO89-100 in Subjects With Biopsy-Confirmed Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04929483> (accessed 24 Jan 2023).
- 71 Faure S. Les incrétines. *Actualités Pharmaceutiques* 2017;**56**:13–7. doi:10.1016/j.actpha.2017.09.020
- 72 University of Birmingham. 48-week Phase II, Randomised, Double Blinded Placebo Controlled Multicentre Trial on Liraglutide's Safety, Efficacy and Action on Liver Histology and Metabolism in Overweight Patients With NASH +/- Type II Diabetes. *clinicaltrials.gov* 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01237119> (accessed 29 Dec 2022).
- 73 Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Randomized Trial of Liraglutide and Insulin Therapy on Hepatic Steatosis as Measured by MRI and MRS in Metformin-treated Patients With type 2 Diabetes: an Open Pilot Study. *clinicaltrials.gov* 2014. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01399645> (accessed 29 Dec 2022).
- 74 Novo Nordisk A/S. Investigation of Safety and Efficacy of Once-daily Semaglutide in Obese Subjects Without Diabetes Mellitus. *clinicaltrials.gov* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02453711> (accessed 29 Dec 2022).
- 75 Novo Nordisk A/S. This Trial is Conducted Globally. The Aim of This Trial is to

- Investigate Efficacy and Safety of Three Dose Levels of Subcutaneous Semaglutide Once Daily Versus Placebo in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis. *clinicaltrials.gov* 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02970942> (accessed 29 Dec 2022).
- 76 Merck Sharp & Dohme LLC. A Phase 2a, Randomized, Active-Comparator-Controlled, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Efinopegdutide (MK-6024) in Individuals With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04944992> (accessed 3 Jan 2023).
- 77 The Deutsche Diabetes Forschungsgesellschaft e.V. Combined Active Treatment in type 2 Diabetes With NASH. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04639414> (accessed 3 Jan 2023).
- 78 University Health Network, Toronto. The GLP-1 Agonist Semaglutide for the Treatment of Metabolic Disease in Liver Transplant Recipients: A Phase IV, Randomized Trial. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05195944> (accessed 3 Jan 2023).
- 79 Gilead Sciences. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Semaglutide, and the Fixed-Dose Combination of Cilofexor and Firsocostat, Alone and in Combination, in Subjects With Compensated Cirrhosis (F4) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971785> (accessed 3 Jan 2023).
- 80 Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety Investigation of NNC0194-0499 Co-administered With Semaglutide in Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis: a Dose-ranging, Placebo Controlled Trial. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05016882> (accessed 3 Jan 2023).
- 81 Novo Nordisk A/S. The Effect of Semaglutide in Subjects With Non-cirrhotic Non-alcoholic Steatohepatitis. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04822181> (accessed 3 Jan 2023).
- 82 Hartman ML, Sanyal AJ, Loomba R, *et al.* Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2020;**43**:1352–5. doi:10.2337/dc19-1892
- 83 Nahra R, Wang T, Gadde KM, *et al.* Effects of Cotadutide on Metabolic and Hepatic Parameters in Adults With Overweight or Obesity and type 2 Diabetes: A 54-Week Randomized Phase 2b Study. *Diabetes Care* 2021;**44**:1433–42. doi:10.2337/dc20-2151
- 84 Loomba R. Sitagliptin Versus Placebo in the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease. *clinicaltrials.gov* 2016. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01963845> (accessed 29 Dec 2022).
- 85 Hinnen D. Glucuretic effects and renal safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2015;**6**:92–102. doi:10.1177/2042018815575273
- 86 Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson P-A, *et al.* Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018;**61**:1923–34. doi:10.1007/s00125-018-4675-2

- 87 National Taiwan University Hospital. A Single Center, Randomized, Open Label, Parallel Group, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy of Dapagliflozin in Subjects With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05308160> (accessed 29 Dec 2022).
- 88 Zhang H. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Non-alcoholic Steatohepatitis: a Multicentre, Randomized, Placebo-controlled Trial. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03723252> (accessed 29 Dec 2022).
- 89 Elnawasany AKM. Comparative Clinical Study to Evaluate the Possible Beneficial Effect of Empagliflozin Versus Pioglitazone on Non-diabetic Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05605158> (accessed 29 Dec 2022).
- 90 Inventiva Pharma. A Placebo-controlled, Proof-of-concept Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Lanifibranor Alone and in Combination With the Sodium-glucose Transport Protein 2 (SGLT2) Inhibitor EmpaGliflozin in patiEnts With Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) and type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05232071> (accessed 29 Dec 2022).
- 91 Harrison SA, Manghi FP, Smith WB, *et al.* Licogliflozin for nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2a study. *Nat Med* 2022;**28**:1432–8. doi:10.1038/s41591-022-01861-9
- 92 Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, *et al.* Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet* 2019;**394**:2012–24. doi:10.1016/S0140-6736(19)32517-6
- 93 Viking Therapeutics, Inc. VK2809 A Phase 2B, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of VK2809 Administered for 52 Weeks Followed by a 4-Week Off-Drug Phase in Subjects With Biopsy Proven Non-Alcoholic Steatohepatitis With Fibrosis. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04173065> (accessed 24 Jan 2023).
- 94 Anstee QM, Neuschwander-Tetri BA, Wong VW-S, *et al.* Cenicriviroc for the treatment of liver fibrosis in adults with nonalcoholic steatohepatitis: AURORA Phase 3 study design. *Contemporary Clinical Trials* 2020;**89**:105922. doi:10.1016/j.cct.2019.105922
- 95 Tobira Therapeutics, Inc. CENTAUR: Efficacy and Safety Study of Cenicriviroc for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) in Adult Subjects With Liver Fibrosis. *clinicaltrials.gov* 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02217475> (accessed 29 Dec 2022).
- 96 Tobira Therapeutics, Inc. ORION - Effect of CCR2 and CCR5 Antagonism by Cenicriviroc on Peripheral and Adipose Tissue Insulin Sensitivity in Adult Obese Subjects With Prediabetes or type 2 Diabetes Mellitus and Suspected Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD). *clinicaltrials.gov* 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02330549> (accessed 29 Dec 2022).
- 97 Tobira Therapeutics, Inc. Open-label Rollover Study of Cenicriviroc for the Treatment of Liver Fibrosis in Adult Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH).

- clinicaltrials.gov 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03059446> (accessed 29 Dec 2022).
- 98 Tobira Therapeutics, Inc. AURORA: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Cenicriviroc for the Treatment of Liver Fibrosis in Adult Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis. *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03028740> (accessed 29 Dec 2022).
- 99 Doulberis M, Papadimitriou K, Papaefthymiou A, *et al.* The therapeutic potential of C-C chemokine receptor antagonists in nonalcoholic steatohepatitis. *Explor Med* 2020;**1**:170–83. doi:10.37349/emed.2020.00012
- 100 Obsilova V, Honzejkova K, Obsil T. Structural Insights Support Targeting ASK1 Kinase for Therapeutic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;**22**:13395. doi:10.3390/ijms222413395
- 101 Gilead Sciences. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Selonsertib in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) and Bridging (F3) Fibrosis. *clinicaltrials.gov* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03053050> (accessed 29 Dec 2022).
- 102 Gilead Sciences. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Selonsertib in Subjects With Compensated Cirrhosis Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *clinicaltrials.gov* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03053063> (accessed 29 Dec 2022).
- 103 Harrison SA, Wong VW-S, Okanoue T, *et al.* Selonsertib for patients with bridging fibrosis or compensated cirrhosis due to NASH: Results from randomized phase III STELLAR trials. *J Hepatol* 2020;**73**:26–39. doi:10.1016/j.jhep.2020.02.027
- 104 Gilead Sciences. A Proof of Concept, Open-Label Study Evaluating the Safety, Tolerability, and Efficacy of Regimens in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *clinicaltrials.gov* 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02781584> (accessed 29 Dec 2022).
- 105 Gilead Sciences. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Selonsertib, GS-0976, GS-9674, and Combinations in Subjects With Bridging (F3) Fibrosis or Compensated Cirrhosis (F4) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). *clinicaltrials.gov* 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03449446> (accessed 29 Dec 2022).
- 106 Obsilova V, Honzejkova K, Obsil T. Structural Insights Support Targeting ASK1 Kinase for Therapeutic Interventions. *International Journal of Molecular Sciences* 2021;**22**:13395. doi:10.3390/ijms222413395
- 107 Shiffman M, Freilich B, Vuppalanchi R, *et al.* Randomised clinical trial: emricasan versus placebo significantly decreases ALT and caspase 3/7 activation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;**49**:64–73. doi:10.1111/apt.15030
- 108 Conatus Pharmaceuticals Inc. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Trial of Emricasan (IDN-6556-12), an Oral Caspase Inhibitor, in

- Subjects With Non-alcoholic Steatohepatitis (NASH) Fibrosis. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02686762) 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02686762> (accessed 29 Dec 2022).
- 109 Conatus Pharmaceuticals Inc. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Emricasan, an Oral Caspase Inhibitor, in Subjects With Decompensated Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205345) 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03205345> (accessed 29 Dec 2022).
- 110 Histogen. A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Emricasan, an Oral Caspase Inhibitor, in Subjects With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) Cirrhosis and Severe Portal Hypertension. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02960204) 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02960204> (accessed 29 Dec 2022).
- 111 Conatus Pharmaceuticals: Emricasan And Severe Portal Hypertension (NASDAQ:HSTO) | Seeking Alpha. <https://seekingalpha.com/article/4213804-conatus-pharmaceuticals-emricasan-and-severe-portal-hypertension>, <https://seekingalpha.com/article/4213804-conatus-pharmaceuticals-emricasan-and-severe-portal-hypertension> (accessed 30 Dec 2022).
- 112 Robichon C, Girard J, Postic C. L'hyperactivité de la lipogenèse peut-elle conduire à la stéatose hépatique ? : Implication du facteur de transcription ChREBP. *Med Sci (Paris)* 2008;**24**:841–6. doi:10.1051/medsci/20082410841
- 113 Gilead Sciences. A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Placebo-Controlled Study Evaluating the Safety and Efficacy of Semaglutide, and the Fixed-Dose Combination of Cilofexor and Firsocostat, Alone and in Combination, in Subjects With Compensated Cirrhosis (F4) Due to Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH). [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971785) 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04971785> (accessed 2 Jan 2023).
- 114 Galmed Research and Development, Ltd. A Phase IIb, Double Blind Randomized, Controlled Clinical Trial, to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Aramchol Doses Versus Placebo in Patients With Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) - Aramchol 005 Study. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279524) 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279524> (accessed 29 Dec 2022).
- 115 Galmed Research and Development, Ltd. A Phase 3, Multinational, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Aramchol in Subjects With Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) With Open-Label Part to Evaluate the Safety, PK and Treatment Response Kinetics of Aramchol. The ARMOR Study. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04104321) 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04104321> (accessed 29 Dec 2022).
- 116 Tincopa MA. Diagnostic and interventional circulating biomarkers in nonalcoholic steatohepatitis. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* 2020;**3**:e00177. doi:10.1002/edm2.177
- 117 La biopsie hépatique. AFEF - Société Française d'Hépatologie. <https://afef.asso.fr/la-maladie/les-examens-specifiques/la-biopsie-hepatique/> (accessed 22 Jan 2023).

- 118 Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, *et al.* Non-invasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFE as an endpoint in NASH trials. *Hepatology* 2018;**68**:763–72. doi:10.1002/hep.29797
- 119 Zhang L, Mao Y. Artificial Intelligence in NAFLD: Will Liver Biopsy Still Be Necessary in the Future? *Healthcare* 2023;**11**:117. doi:10.3390/healthcare11010117
- 120 Comment diagnostiquer la NASH ? | The NASH Education Program™. The NASH Education Program. <https://www.the-nash-education-program.com/fr/quest-ce-que-la-nash/comment-diagnostiquer-la-nash/> (accessed 22 Jan 2023).
- 121 Boyle M, Tiniakos D, Schattenberg JM, *et al.* Performance of the PRO-C3 collagen neo-epitope biomarker in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Reports* 2019;**1**:188–98. doi:10.1016/j.jhepr.2019.06.004
- 122 Erhardtson E, Rasmussen DGK, Frederiksen P, *et al.* Determining a healthy reference range and factors potentially influencing PRO-C3 – A biomarker of liver fibrosis. *JHEP Report* 2021;**3**. doi:10.1016/j.jhepr.2021.100317
- 123 NIS4. Fatty Liver Foundation. <https://www.fattyLiverFoundation.org/nis4> (accessed 24 Jan 2023).
- 124 Vali Y, Lee J, Boursier J, *et al.* Enhanced liver fibrosis test for the non-invasive diagnosis of fibrosis in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;**73**:252–62. doi:10.1016/j.jhep.2020.03.036
- 125 Day JW, Rosenberg WM. The enhanced liver fibrosis (ELF) test in diagnosis and management of liver fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2018;**79**:694–9. doi:10.12968/hmed.2018.79.12.694
- 126 ELF. Fatty Liver Foundation. <https://www.fattyLiverFoundation.org/elf> (accessed 22 Jan 2023).
- 127 Enhanced Liver Fibrosis - The Best Way to Test Liver Fibrosis Severity. Dr Lal PathLabs Blog. 2016. <https://www.lalpathlabs.com/blog/enhanced-liver-fibrosis/> (accessed 22 Jan 2023).
- 128 Bioscience N. Biomarker portfolio - Nordic Bioscience. https://www.nordicbioscience.com/products/biomarkers?therapeutic_areas=19&panels=hepatic-fibrosis-outcome&usage=&sample_type= (accessed 26 Jan 2023).
- 129 Glympse | Disease Diagnosis & Monitoring | Technology. Glympse Bio. <https://glympsebio.com/technology/> (accessed 26 Jan 2023).
- 130 Fib-4 at Fatty Liver Foundation. Fatty Liver Foundation. https://www.fattyLiverFoundation.org/tags/fib_4 (accessed 22 Jan 2023).
- 131 Treeprasertsuk S, Björnsson E, Enders F, *et al.* NAFLD fibrosis score: A prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol* 2013;**19**:1219–29. doi:10.3748/wjg.v19.i8.1219
- 132 Nakano M, Murohisa T, Imai Y, *et al.* [Validity of the NAFLD fibrosis score in a

- Japanese population]. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi* 2012;**109**:751–9.
- 133 Kumar R, Teo E, How C, *et al.* A practical clinical approach to liver fibrosis. *smedj* 2018;**59**:628–33. doi:10.11622/smedj.2018145
- 134 FIB-4 Index. Fatty Liver Foundation.
https://www.fattyliverfoundation.org/fib_4_index (accessed 22 Jan 2023).
- 135 Le Fib-4. Un nouvel outil de dépistage des maladies chroniques du foie. | SEALAB.
<https://www.sealab.fr/node/356> (accessed 22 Jan 2023).
- 136 Poynard T, Lassailly G, Diaz E, *et al.* Performance of Biomarkers FibroTest, ActiTest, SteatoTest, and NashTest in Patients with Severe Obesity: Meta Analysis of Individual Patient Data. *PLoS ONE* 2012;**7**:e30325. doi:10.1371/journal.pone.0030325
- 137 Poynard T, Ratziu V, Naveau S, *et al.* The diagnostic value of biomarkers (SteatoTest) for the prediction of liver steatosis. *Comp Hepatol* 2005;**4**:10.
doi:10.1186/1476-5926-4-10
- 138 Siddiqui MS, Vuppalanchi R, Van Natta ML, *et al.* Vibration-Controlled Transient Elastography to Assess Fibrosis and Steatosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;**17**:156-163.e2. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.043
- 139 Sasso M, Miette V, Sandrin L, *et al.* The controlled attenuation parameter (CAP): A novel tool for the non-invasive evaluation of steatosis using Fibroscan®. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 2012;**36**:13–20.
doi:10.1016/j.clinre.2011.08.001
- 140 Bota S, Herkner H, Sporea I, *et al.* Meta-analysis: ARFI elastography versus transient elastography for the evaluation of liver fibrosis. *Liver International* 2013;**33**:1138–47.
doi:10.1111/liv.12240
- 141 Wu J-X, Chen P-Y, Lin C-H, *et al.* Breast Benign and Malignant Tumors Rapidly Screening by ARFI-VTI Elastography and Random Decision Forests Based Classifier. *IEEE Access* 2020;**PP**:1–1. doi:10.1109/ACCESS.2020.2980292
- 142 Caussy C, Reeder SB, Sirlin CB, *et al.* Non-invasive, quantitative assessment of liver fat by MRI-PDFF as an endpoint in NASH trials. *Hepatology* 2018;**68**:763–72.
doi:10.1002/hep.29797
- 143 Nouredin M, Lam J, Peterson MR, *et al.* Utility of magnetic resonance imaging versus histology for quantifying changes in liver fat in nonalcoholic fatty liver disease trials. *Hepatology* 2013;**58**:1930–40. doi:10.1002/hep.26455
- 144 Cui J, Philo L, Nguyen P, *et al.* Sitagliptin vs. placebo for non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Journal of Hepatology* 2016;**65**:369–76.
doi:10.1016/j.jhep.2016.04.021
- 145 Loomba R, Sirlin CB, Ang B, *et al.* Ezetimibe for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis: Assessment by novel magnetic resonance imaging and magnetic resonance elastography in a randomized trial (MOZART trial). *Hepatology* 2015;**61**:1239–50. doi:10.1002/hep.27647

- 146 Bajre M, Moawad M, Shumbayawonda E, *et al.* LiverMultiScan as an alternative to liver biopsy to monitor autoimmune hepatitis in the National Health Service in England: an economic evaluation. *BMJ Open* 2022;**12**:e058999. doi:10.1136/bmjopen-2021-058999
- 147 Bajre M, Moawad M, Shumbayawonda E, *et al.* LiverMultiScan as an alternative to liver biopsy to monitor autoimmune hepatitis in the National Health Service in England: an economic evaluation. *BMJ Open* 2022;**12**:e058999. doi:10.1136/bmjopen-2021-058999
- 148 LiverMultiScan Testing | Vista Health. <https://www.vista-health.co.uk/services/livermultiscan> (accessed 25 Jan 2023).
- 149 Nachit M, Montemagno C, Clerc R, *et al.* Molecular imaging of liver inflammation using an anti-VCAM-1 nanobody. *Nat Commun* 2023;**14**:1062. doi:10.1038/s41467-023-36776-7
- 150 Heinemann F, Gross P, Zeveleva S, *et al.* Deep learning-based quantification of NAFLD/NASH progression in human liver biopsies. *Sci Rep* 2022;**12**:19236. doi:10.1038/s41598-022-23905-3
- 151 Zhang L, Mao Y. Artificial Intelligence in NAFLD: Will Liver Biopsy Still Be Necessary in the Future? *Healthcare* 2023;**11**:117. doi:10.3390/healthcare11010117
- 152 Maladies non transmissibles. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (accessed 21 Mar 2023).
- 153 Sucres dans l'alimentation. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. 2018.<https://www.anses.fr/fr/content/sucres-dans-l%E2%80%99alimentation> (accessed 21 Mar 2023).
- 154 adminligne25. Les aliments porteurs de sucres cachés. Observatoire des aliments. 2018.<https://observatoire-des-aliments.fr/qualite/aliments-porteurs-de-sucres-cachees> (accessed 21 Mar 2023).
- 155 Hall KD. Ultra-processed diets cause excess calorie intake and weight gain: A one-month inpatient randomized controlled trial of ad libitum food intake. 2019. doi:10.31232/osf.io/w3zh2
- 156 @NatGeoFrance. Les effets du sucre et du gras sur notre cerveau : ce que dit la science. National Geographic. 2023.<https://www.nationalgeographic.fr/sciences/2023/01/les-effets-du-sucre-et-du-gras-sur-notre-cerveau-ce-que-dit-la-science> (accessed 21 Mar 2023).
- 157 Stress and eating. <https://www.apa.org>. <https://www.apa.org/news/press/releases/stress/2013/eating> (accessed 21 Mar 2023).
- 158 Yau YHC, Potenza MN. Stress and Eating Behaviors. *Minerva Endocrinol* 2013;**38**:255–67.
- 159 Why stress causes people to overeat. Harvard Health.

- 2012.<https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/why-stress-causes-people-to-overeat> (accessed 21 Mar 2023).
- 160 Brée J. Marketing, alimentation et obésité infantile. *Management & Avenir* 2010;**37**:92–6. doi:10.3917/mav.037.0092
- 161 Marketing alimentaire – La publicité contre-attaque. <https://www.quechoisir.org/actualite-marketing-alimentaire-la-publicite-contre-attaque-n84391/> (accessed 21 Mar 2023).
- 162 Bentley RA, Ormerod P, Ruck DJ. Recent origin and evolution of obesity-income correlation across the United States. *Palgrave Commun* 2018;**4**:1–14. doi:10.1057/s41599-018-0201-x
- 163 Progrès technique et mutations du travail : hier et aujourd’hui. vie-publique.fr. 2019.<http://www.vie-publique.fr/parole-dexpert/268368-progres-technique-et-mutations-du-travail-hier-et-aujourd'hui> (accessed 21 Mar 2023).
- 164 Weil M. Urbanisme, santé et activités sportives. *Cahiers de l’INSEP* 2008;**41**:156–60. doi:10.3406/insep.2008.971
- 165 Physical Activity And Health. <https://www.eufic.org/en/healthy-living/article/physical-activity-and-health> (accessed 12 Feb 2023).
- 166 Semmler G, Datz C, Reiberger T, *et al.* Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver Int* 2021;**41**:2249–68. doi:10.1111/liv.15024
- 167 New thinking on daily food goals. Harvard Health. 2019.<https://www.health.harvard.edu/staying-healthy/new-thinking-on-daily-food-goals> (accessed 12 Feb 2023).
- 168 Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, *et al.* Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2022;**21**:201–23. doi:10.1038/s41573-021-00337-8
- 169 CDC. Benefits of Physical Activity. Centers for Disease Control and Prevention. 2022.<https://www.cdc.gov/physicalactivity/basics/pa-health/index.htm> (accessed 12 Feb 2023).
- 170 Bentley RA, Ormerod P, Ruck DJ. Recent origin and evolution of obesity-income correlation across the United States. *Palgrave Commun* 2018;**4**:1–14. doi:10.1057/s41599-018-0201-x
- 171 Lutter contre les inégalités sociales d’accès à une alimentation saine et durable. INRAE Institutionnel. <https://www.inrae.fr/actualites/lutter-contre-inegalites-sociales-dacces-alimentation-saine-durable> (accessed 21 Mar 2023).
- 172 L’alimentation, grand marqueur des inégalités sociales en France. Le Monde.fr. 2017.https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2017/07/18/l-alimentation-grand-marqueur-des-inegalites-sociales-en-france_5161988_4355770.html (accessed 21 Mar 2023).
- 173 Le bio concerne surtout les foyers aisés. LEFIGARO.

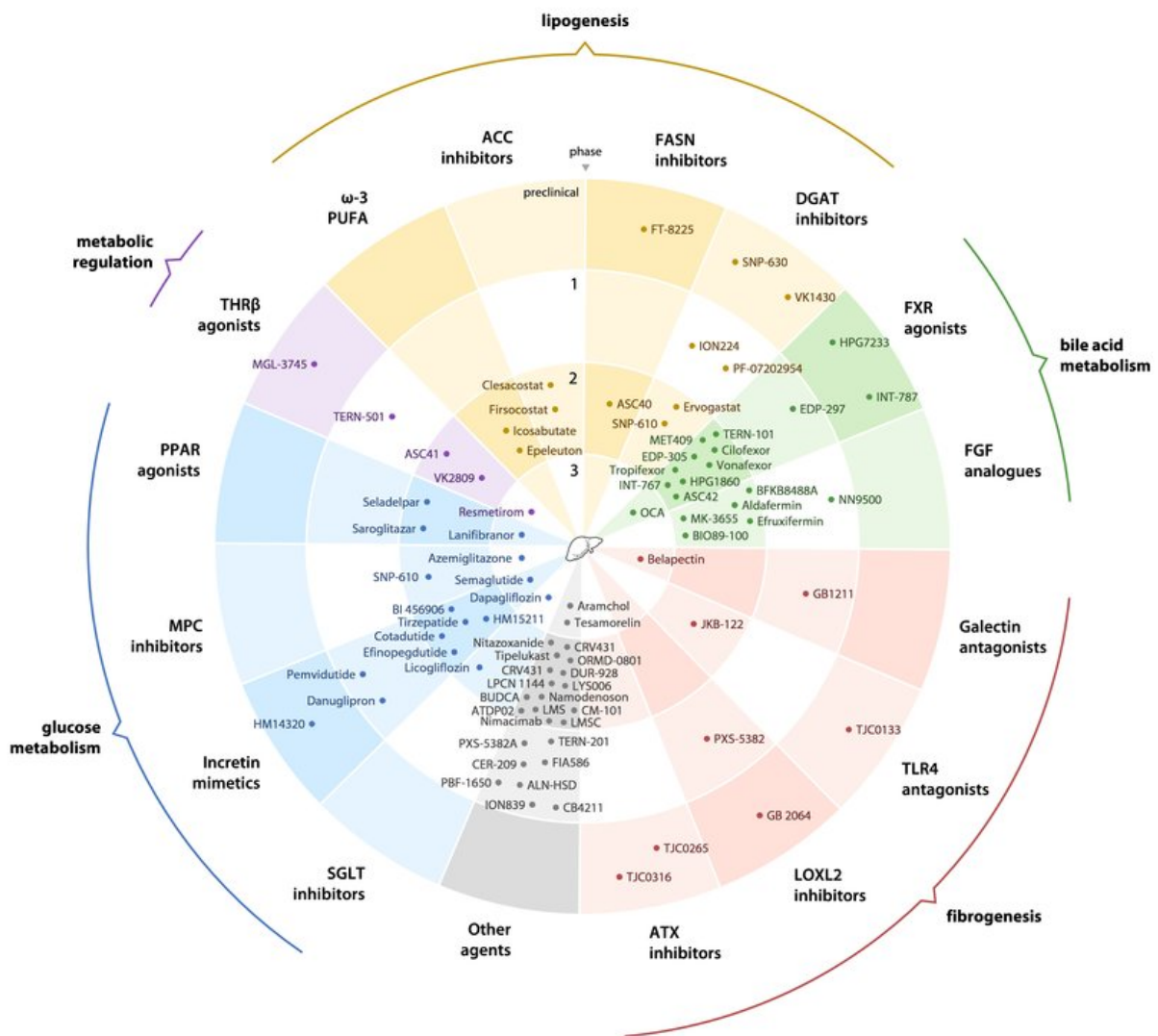
- 2019.<https://www.lefigaro.fr/conso/le-bio-concerne-surtout-les-foyers-aises-20190905> (accessed 21 Mar 2023).
- 174 Aquatias S, Arnal J-F, Rivière D, *et al.* *Activité physique : contextes et effets sur la santé - Synthèse et recommandations*. 2008;:168 pages, références bibliographiques disséminées. Le rapport intégral dénombre 832 pages, les conditions pour se le procurer sont précisées page 165 de la synthèse.<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570655> (accessed 21 Mar 2023).
- 175 Pastorelli B. Les conséquences de la discrimination sur la santé. LaborAgora. 2020.<https://laboragora.com/index.php/2020/08/06/les-consequences-de-la-discrimination-sur-la-sante/> (accessed 21 Mar 2023).
- 176 Aroke EN, Jackson P, Meng L, *et al.* Differential DNA methylation in Black and White individuals with chronic low back pain enrich different genomic pathways. *Neurobiology of Pain* 2022;**11**:100086. doi:10.1016/j.nypai.2022.100086
- 177 Perturbateurs endocriniens et effets sur la santé • Cancer Environnement. Cancer Environnement. <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/perturbateurs-endocriniens/> (accessed 21 Mar 2023).
- 178 Pfister F, Pozas C. The influence of Chile's food labeling and advertising law and other factors on dietary and physical activity behavior of elementary students in a peripheral region: a qualitative study. *BMC Nutrition* 2023;**9**:11. doi:10.1186/s40795-023-00671-7
- 179 *L'obésité et l'économie de la prévention*. Éditions OCDE 2010. doi:10.1787/9789264084889-fr
- 180 OECD. *The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention*. Paris: : Organisation for Economic Co-operation and Development 2019. https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-heavy-burden-of-obesity_67450d67-en (accessed 12 Feb 2023).
- 181 The UK has introduced a sugar tax, but will it work? LSHTM. <https://www.lshtm.ac.uk/research/research-action/features/uk-sugar-tax-will-it-work> (accessed 12 Feb 2023).
- 182 Règlement (UE) n o 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, modifiant les règlements (CE) n o 1924/2006 et (CE) n o 1925/2006 du Parlement européen et du Conseil et abrogeant la directive 87/250/CEE de la Commission, la directive 90/496/CEE du Conseil, la directive 1999/10/CE de la Commission, la directive 2000/13/CE du Parlement européen et du Conseil, les directives 2002/67/CE et 2008/5/CE de la Commission et le règlement (CE) n o 608/2004 de la Commission Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE. 2011. <http://data.europa.eu/eli/reg/2011/1169/oj/fra> (accessed 21 Mar 2023).
- 183 Hercberg S, Touvier M, Salas-Salvado J, *et al.* The Nutri-Score nutrition label. *Int J Vitam Nutr Res* 2022;**92**:147–57. doi:10.1024/0300-9831/a000722
- 184 Nutri-Score.

- <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/nutri-score> (accessed 14 Feb 2023).
- 185 Nutri-Score : où en est-on 3 ans plus tard ? - Culture Nutrition. 2021.<https://www.culture-nutrition.com/2021/05/12/le-nutri-score-ou-en-est-on/> (accessed 14 Feb 2023).
- 186 Temple NJ. Front-of-package food labels: A narrative review. *Appetite* 2020;**144**:104485. doi:10.1016/j.appet.2019.104485
- 187 Quentin A. L'industrie agroalimentaire à son Nutriscore défendant. Libération. https://www.liberation.fr/economie/lindustrie-agroalimentaire-a-son-nutriscore-defendant-20210925_ULK5TH23R5GBBNPOCE5B424MWI/ (accessed 21 Mar 2023).
- 188 Alimentation et responsabilité : la prise de conscience s'accélère, selon une étude. LEFIGARO. 2021.<https://www.lefigaro.fr/social/alimentation-et-responsabilite-la-prise-de-conscience-s-accelere-selon-une-etude-20211118> (accessed 14 Feb 2023).
- 189 Baromètres. Max Havelaar France. <http://maxhavelaarfrance.org/publications/barometres> (accessed 14 Feb 2023).
- 190 Infographie: La success story de Yuka. Statista Infographies. 2021.<https://fr.statista.com/infographie/19700/nombre-utilisateurs-disponibilite-application-yuka> (accessed 14 Feb 2023).
- 191 Confinement : les Français ont davantage cuisiné chez eux. Franceinfo. 2021.https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/confinement/confinement-les-francais-ont-davantage-cuisine-chez-eux_4300967.html (accessed 14 Feb 2023).
- 192 Martin M. Le retour du fait maison dans nos cuisines. Comme des Chefs. 2021.<https://commedeschefs.fr/retour-fait-maison/> (accessed 21 Mar 2023).
- 193 CPCP | L'écologie sans lutte des classes, c'est du jardinage *. CPCP. <http://www.cpcp.be/education-permanente/ecologie-sans-lutte-classes-cest-jardinage/> (accessed 21 Mar 2023).

Annexes

Annexe 1 : Liste des médicaments en développement clinique pour la NAFLD/NASH (01/2022)

Source : Prikhodko, Veronika & Bezborodkina, Natalia & Okovityi, Sergey. (2022). Pharmacotherapy for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Emerging Targets and Drug Candidates. Biomedicines. 10. 10.3390/biomedicines10020274.



Annexe 2 : Méthodes de diagnostic non-invasif de la NASH, de la stéatose et de la fibrose hépatique

Source : Paul, J. Recent advances in non-invasive diagnosis and medical management of non-alcoholic fatty liver disease in adult. Egypt Liver Journal 10, 37 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43066-020-00043-x>

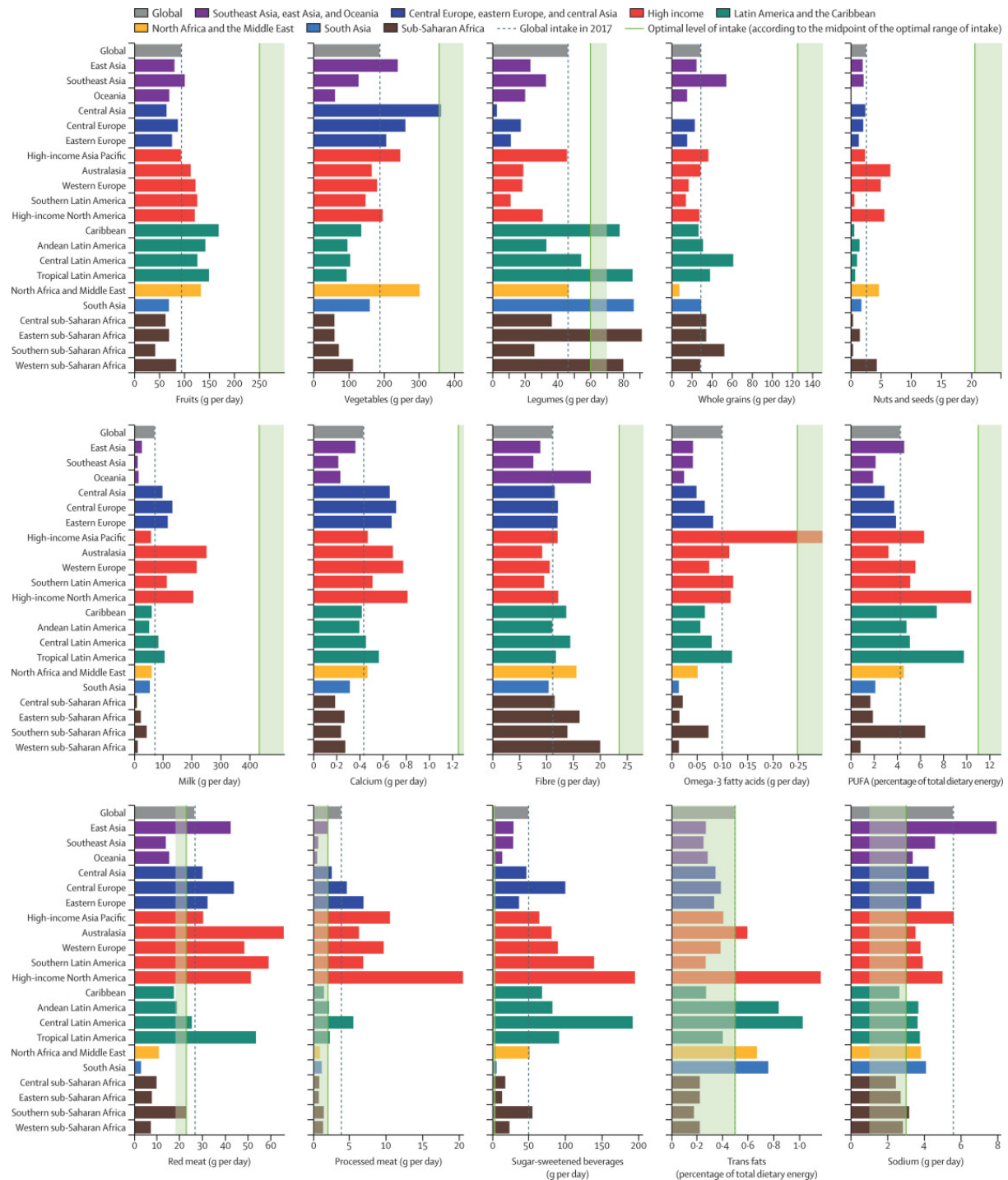
Non Invasive tests for diagnosis of Hepatic steatosis	
Imagings	Scoring Systems
<p>Abdominal ultrasonography</p> <ol style="list-style-type: none"> USG has sensitivity from 60 to 94% and specificity from 84 to 95%. Sensitivity is > 90% when liver biopsy shows > 20% steatosis. Hepatorenal index of 1.34 or higher has sensitivity of 92% and specificity of 85% for identifying steatosis \geq 5%. Ultrasonographic Fatty Liver Indicator score \geq 2 indicates NAFLD. 	<p>NAFLD liver fat score (NLFS)</p> <ol style="list-style-type: none"> NLFS value > - 0.640 has a sensitivity of 86% and specificity of 71% to identify hepatic steatosis > 5.56%. Different stages of NAFLD cannot be distinguished. Higher NLFS is associated with increased liver disease mortality.
<p>Controlled Attenuation Parameter</p> <p>The optimal cut-off value of CAP to estimate hepatic steatosis grades:</p> <ol style="list-style-type: none"> CAP value \geq238 dB/m : S1 (Grade 1) CAP value \geq260 dB/m : S2 (Grade 2) CAP value \geq293 dB/m : S3 (Grade 3) 	<p>Fatty liver index (FLI)</p> <ol style="list-style-type: none"> Fatty liver index: < 30 rules out fatty liver and value \geq 60 rules in fatty liver (sensitivity: 86% and specificity 87%)
<p>Computed tomography scan (CT Scan)</p> <p>Moderate-to-severe hepatic steatosis can be identified when--</p> <ol style="list-style-type: none"> liver attenuation value <40-42 HU or Hepatic-splenic attenuation ratio is < 0.8. 	<p>Hepatic steatosis Index (HSI)</p> <ol style="list-style-type: none"> HSI (value < 30) excludes hepatic steatosis with 93.1% sensitivity or HSI (value > 36) detects hepatic steatosis with a specificity of 92.4%.
<p>Magnetic resonance imaging (MRI)</p> <ol style="list-style-type: none"> MRI to detect histologically confirmed hepatic steatosis: Sensitivity (76.7 to 90.0%) and Specificity (87.1 to 91%) Can detect liver fat as low as 5%-10%. Hydrogen-1 MR spectroscopy (H-MHS) is a non-invasive technique which can diagnose and quantify hepatic steatosis into three grades. Proton density fat fraction (PDFF) with MRI: It is an accurate biomarker of hepatic steatosis and can discriminate different grades of hepatic steatosis with a good diagnostic accuracy. Hepatic phosphorus-31 MRS (31P MRS) shows promise in the differentiation of NAFLD stages. 	<p>Lipid accumulation product (LPA)</p> <ol style="list-style-type: none"> Cut-off value of LAP for detection of hepatic steatosis in men is 30.5 (sensitivity: 77%, specificity: 75%). Cut-off value of LAP for detection of hepatic steatosis in women is 23.0 (sensitivity: 82%, specificity: 79%).
<p>Xenon-133 liver scan</p> <ol style="list-style-type: none"> It is superior to ultrasound with a sensitivity of 94.3% and specificity of 87.5%. More accurate to detect mild grade of steatosis. It is not expected to distinguish between different subtypes of NAFLD. It does not provide information of liver morphology. 	<p>SteatoTest</p> <ol style="list-style-type: none"> A cut-off value of 0.30 has 90% sensitivity to detect hepatic steatosis. A cut-off of 0.72 has 90% specificity to diagnose hepatic steatosis
	<p>NAFL screening score</p> <ol style="list-style-type: none"> The lower cut-off value with a sensitivity of 92% and negative predictive value of 95% is 0.24 The high cut-off value with 90% specificity and positive predictive value of 84% is 0.44

Non invasive tests for diagnosis of steatohepatitis (NASH)		
Serum Biomarkers	Non-invasive scoring systems	Imagings
Serum cytokeratin (CK)-18	NASH test	Proton magnetic resonance (1H-MRS)
<ol style="list-style-type: none"> Cut-off value of CK-18 is >240 U/L for diagnosis of NASH (sensitivity: 76.7% and specificity: 95.0%). Most consistent single parameter for differentiating steatosis from NASH. 	<p>It divides NASH into three categories:</p> <ol style="list-style-type: none"> NASH (AUROC of 0.79), Borderline NASH (AUROC of 0.69) No-NASH (AUROC of 0.77-0.83) 	<ol style="list-style-type: none"> This method is studied in detecting NASH with a sensitivity of 87.4% and specificity of 74.3%
Serum aminotransferases	NASH diagnostic index (NDI)	Magnetic resonance elastography (MRE)
<ol style="list-style-type: none"> Serum alanine aminotransferase (ALT) value > 2 times the upper limit of normal (>70 U/L) has a sensitivity of 50% and specificity of 61% for NASH detection. ~ 80% of patients with fatty liver have shown ALT levels within normal limits. Aminotransferase levels do not correlate with the degree of hepatic fibrosis. Liver enzymes should not be used for detection of NASH 	<ol style="list-style-type: none"> NDI value ≥ 22 has a specificity of 82% for identifying a diagnosis of simple steatosis NDI value ≥ 50 has a specificity of 86% for diagnosing histologically confirmed NASH 	<ol style="list-style-type: none"> Can accurately identify NASH prior to fibrosis. Differentiate NASH from NAFL with a sensitivity of 94% and specificity 73% by using a threshold of 2.74 kPa
Serum Adiponectin	HAIR score	Breath test
<ol style="list-style-type: none"> Cut-off negative predictor for NASH is 29.16 $\mu\text{g/L}$. 	<ol style="list-style-type: none"> The presence of ≥ 2 parameters predict NASH (sensitivity of 80% and specificity of 89%) 	
Fibroblast growth factor 21 (FGF21)	Nice model	
<ol style="list-style-type: none"> Its level correlates with severity of steatohepatitis in patients with NASH. FGF21 level may help to identify patients who is having highest risk of disease progression. 	<ol style="list-style-type: none"> Cut off value is 0.14 for diagnosis of NASH (84% sensitivity, 86% specificity) 	
Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)	Palekar score	
<ol style="list-style-type: none"> Circulating PCSK9 increases with hepatic fat accumulation. Correlates with the severity of steatosis. 	<ol style="list-style-type: none"> ≥ 3 risk factors distinguishes NASH from steatosis (73.7% sensitivity, 65.7% specificity) 	<ol style="list-style-type: none"> Analyzing three volatile organic compounds (n-tridecane, 3-methylbutanonitrile, and 1-propanol) in the exhaled breath Distinguishes patients with NASH from without NASH Negative predictive value of 82% and positive predictive value 81%
Plasma pentraxin 3(PTX3)	NASH ClinLipMet score	
<ol style="list-style-type: none"> Higher serum concentration is seen in patients with more advanced stages of NAFLD. 	<ol style="list-style-type: none"> The sensitivity of this scoring system is 75%. This test is usually is used in research because of high cost. 	
Malondialdehyde (MDA)	NASH predictive index (NPI)	
<ol style="list-style-type: none"> High serum level is seen in patients with NASH than without NASH 	<ol style="list-style-type: none"> Predicting the presence of NASH, this index is promising (AUROC of 0.87 to 0.90) 	
Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-α)	NAFIC score	
<ol style="list-style-type: none"> It is elevated in patients with NASH. High level of TNF-α has increased higher adverse hepatic events risk compared to patients with low level of TNF-α 	<ol style="list-style-type: none"> This score includes ferritin, fasting insulin, and type IV collagen 7S. 	
Interleukin-6 (IL-6)	Gholam score	
<ol style="list-style-type: none"> IL-6 is positively correlated with severity of hepatocyte inflammation, stage of fibrosis in patients with NASH. 	NASH Score	
	oxNASH score	
	<ol style="list-style-type: none"> Score > 72 were 10 times more likely to have NASH 	

Non invasive tests for diagnosis of Hepatic fibrosis	
Scoring systems	Imagings
AST/Platelet Ratio Index (APRI)	Transient Elastography (Fibroscan)
<ol style="list-style-type: none"> Cut-off value is ≥ 0.7 to detect significant hepatic fibrosis (\geq F2 by Metavir) Has an sensitivity of 77% and specificity of 72% 	<ol style="list-style-type: none"> Cut-off value of < 8 kPa has a 94%–100% negative predictive value to exclude significant hepatic fibrosis Cut-off values used to identify stages of hepatic fibrosis F ≥ 2: 7.1 kPa F ≥ 3: 9.5 kPa F4: 12.5 kPa
FIB-4 score	
<ol style="list-style-type: none"> Score > 3.25 has a positive predictive value of 82.1% with a specificity of 98.2% to confirm the existence of a significant fibrosis (F3-F4 by Metavir) 	
BARD score	Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) elastography
<ol style="list-style-type: none"> Score ≥ 2 is associated with advanced fibrosis Low positive predictive value (42%) limits its utility in clinical practice 	<ol style="list-style-type: none"> Using a predictive shear stiffness of 4.24kpa, it distinguishes low (fibrosis stage 0-2) from high (fibrosis stage 3-4) fibrosis stages (sensitivity of 90% and a specificity of 90%)
NAFLD fibrosis score (NFS)	Shear wave elastography (SWE)
<ol style="list-style-type: none"> By using low cut-off score of -1.455, advanced hepatic fibrosis could be excluded with high negative predictive value of 93% By applying the high cut-off score of 0.676, advanced hepatic fibrosis could be diagnosed with high positive predictive value of 90% 	<ol style="list-style-type: none"> In healthy population, liver stiffness value ranges in between 4.5-5.5 kPa By using cut-off values of 7.10kpa and 9.1kpa to detect F ≥ 2 and F ≥ 3 have sensitivity and specificity of 93.8% and 52%, and 93.1% and 80.8% respectively When 13kpa and 15.73 kpa are used to detect F4 fibrosis, the sensitivity and specificity are 75.3 and 87.8, and 100% and 82 % respectively
King's score	
<ol style="list-style-type: none"> Score ≥ 16.7 predicts cirrhosis with sensitivity 86%, specificity 80% and a high negative predictive value of 96% 	
Fibrosis Index score (FI)	Magnetic Resonance Elastography (MRE)
<ol style="list-style-type: none"> Sensitivity and positive predictive value of FI score ≥ 3.30 for the prediction of F4 is 70.8% and 81.0% respectively 	<ol style="list-style-type: none"> Cut-off value of > 3.63 kPa has a sensitivity of 86%, specificity of 91%, NPV of 97% and PPV of 68% to discriminate advanced fibrosis (F3–F4) from stage F0–F2 fibrosis.
Enhanced Liver Fibrosis (ELF) panel	
<ol style="list-style-type: none"> It has 3 cut-off values: (1) value 7.7 for exclusion of fibrosis, (2) value 9.8 for identification of fibrosis with sensitivity of 69%, specificity of 98% for moderate fibrosis, (3) value 11.3 to discriminate cirrhosis with 83% sensitivity and specificity of 97% 	
FibroTest	
<ol style="list-style-type: none"> Cut-off value of 0.30 has 90% negative predictive value for advanced fibrosis with sensitivity of 77% Cut-off value of 0.70 has a 73% positive predictive value for advanced fibrosis with specificity of 98%. 	
Fibroindex	
Forns Index	
Fibrospect II	
<ol style="list-style-type: none"> Score > 0.42 indicates presence of stage F2 to F4 fibrosis with sensitivity of 80.6% and specificity of 71.4% 	

Annexe 3 : Apports alimentaires standardisé selon l'âge chez les adultes de 25 ans et plus au niveau régional et mondial en 2017

Source : GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet. 2019 May 11;393(10184):1958-1972. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30041-8. Epub 2019 Apr 4. Erratum in: Lancet. 2021 Jun 26;397(10293):2466. PMID: 30954305; PMCID: PMC6899507.



Annexe 4 : Recommandations hygiéno-diététiques de guidelines de différentes sociétés savantes

Source : Semmler G, Datz C, Reiberger T, Trauner M. Diet and exercise in NAFLD/NASH: Beyond the obvious. *Liver Int.* 2021 Oct;41(10):2249-2268. doi: 10.1111/liv.15024. Epub 2021 Aug 21. PMID: 34328248; PMCID: PMC9292198.

TABLE 1 Comparison of guideline recommendations of the EASL-EASD-EASO guideline 2016, AASLD guidance 2018, ESPEN guideline 2019 and APASL guideline 2020. Modified after Miller (2020)¹

Recommendations	EASL-EASD-EASO 2016 ⁸	AASLD 2018 ⁹	ESPEN 2019 ¹⁰	APASL 2020 ¹¹
	<ul style="list-style-type: none"> In overweight/obese NAFLD, a 7%-10% weight loss is the target of most lifestyle interventions, and results in improvement of liver enzymes and histology (B1). Dietary recommendations should consider energy restriction and exclusion of NAFLD-promoting components (processed food, and food and beverages high in added fructose). The macronutrient composition should be adjusted according to the Mediterranean diet (B1). Both aerobic exercise and resistance training effectively reduce liver fat. The choice of training should be tailored based on patients' preferences to be maintained in the long-term (B2). 	<ul style="list-style-type: none"> Weight loss generally reduces hepatic steatosis, achieved either by hypocaloric diet alone or in conjunction with increased physical activity. A combination of a hypocaloric diet (daily reduction by 500-1,000 kcal) and moderate-intensity exercise is likely to provide the best likelihood of sustaining weight loss over time. Weight loss of at least 3%-5% of body weight appears necessary to improve steatosis, but a greater weight loss (7%-10%) is needed to improve the majority of the histopathological features of NASH, including fibrosis. Exercise alone in adults with NAFLD may prevent or reduce hepatic steatosis, but its ability to improve other aspects of liver histology remains unknown. Patients with NAFLD should not consume heavy amounts of alcohol. There are insufficient data to make recommendations with regard to nonheavy consumption of alcohol by individuals with NAFLD. 	<ul style="list-style-type: none"> In overweight/obese NAFL/NASH patients a 7%-10% weight loss shall be aimed for to improve steatosis and liver biochemistry, a weight loss of >10% shall be aimed for in order to improve fibrosis. (A) In overweight/obese NASH patients, intensive lifestyle intervention leading to weight loss in conjunction with increased physical activity shall be used as first-line treatment. (A). In normal weight NAFL/NASH patients, increased physical activity to improve insulin resistance and steatosis can be recommended (GPP). Overweight and obese NAFL/NASH patients shall follow a weight reducing diet to reduce the risk of comorbidity and to improve liver enzymes and histology (necroinflammation) (A) In order to achieve weight loss, a hypocaloric diet shall be followed according to current obesity guidelines irrespective of the macronutrient composition (A) A Mediterranean diet should be advised to improve steatosis and insulin sensitivity. (B) NAFL/NASH patients shall be advised to exercise in order to reduce hepatic fat content, but there are no data regarding the efficacy of exercise in improving necroinflammation. (A) NAFL/NASH patients shall be encouraged to abstain from alcohol in order to reduce risk for comorbidity and to improve liver biochemistry and histology. (A) 	<ul style="list-style-type: none"> Lifestyle change towards a healthy diet and physical activity norms via structured programs are recommended for MAFLD (C2). Patients without steatohepatitis or fibrosis should receive counselling for a healthy diet and physical activity and no pharmacotherapy for their liver disease (B2). Both overweight/obese and nonobese MAFLD can benefit from weight loss. In the former, a 7%-10% weight loss is the target of most lifestyle interventions and results in improvement of liver enzymes and histology (B1). Dietary recommendations should consider energy restriction and exclusion of MAFLD-mediating components (processed food, food and beverages high in added fructose). A Mediterranean type diet is advisable (B1). Combined diet/exercise strategies are more effective in normalization of liver enzymes levels and reducing liver fat and improving histology (B1). Both aerobic exercise and resistance training effectively reduce liver fat and should be tailored based on patient preferences to ensure long-term adherence. Resistance exercise may be more feasible than aerobic exercise for MAFLD patients with poor fitness (B2).

TABLE 1 (Continued)

	EASL-EASD-EASO 2016 ⁸	AASLD 2018 ⁹	ESPEN 2019 ¹⁰	APASL 2020 ¹¹
Energy restriction	500-1000 kcal energy deficit/day to induce a weight loss of 500-1000 g/week	Decrease caloric intake by at least 30% or by approximately 750-1000 kcal/day	Hypocaloric diet	Hypocaloric diet (500-1000 kcal deficit/day).
Weight loss	7%-10% total weight loss target	≥5% for steatosis improvement, ≥7% for histological improvement	7%-10% in overweight/obese patients >10% to improve fibrosis	7%-10% weight loss, gradual weight loss (up to 1 kg/week)
Macronutrient composition	<ul style="list-style-type: none"> • Low-to-moderate fat and moderate-to-high carbohydrate intake • Low-carbohydrate ketogenic diets or high-protein 	NS	<ul style="list-style-type: none"> • Irrespective of macronutrient composition • Mediterranean diet to improve steatosis and insulin sensitivity 	<ul style="list-style-type: none"> • No strong evidence to support a particular dietary approach. • Plans should encourage low-carbohydrate, low-fat and Mediterranean-type diets
Fructose	Avoid fructose-containing beverages and foods	NS	NS	Exclusion of beverages high in added fructose
Alcohol	<ul style="list-style-type: none"> • Strictly keep alcohol below the risk threshold (30 g, men; 20 g, women) • Moderate alcohol intake (namely, wine) below the risk threshold is associated with lower prevalence of NAFLD, NASH and even lower fibrosis 	<ul style="list-style-type: none"> • Should not consume heavy amounts of alcohol. • Insufficient data on nonheavy consumption of alcohol 	Abstain	<ul style="list-style-type: none"> • The "cut-off" values of alcohol intake in MAFLD should be set lower than the apparent "threshold levels". • Patients with MAFLD should be advised to avoid alcohol and if that is not possible, to consume the lowest amount possible.
Coffee	No liver-related limitations.	NS	More likely to benefit health than harm	NS
Physical activity	<ul style="list-style-type: none"> • 150-200 min/week of moderate intensity aerobic physical activities in 3-5 sessions are generally preferred (brisk walking, stationary cycling) • Resistance training is also effective and promotes musculoskeletal fitness, with effects on metabolic risk factors • High rates of inactivity-promoting fatigue and daytime sleepiness reduce compliance with exercise 	<ul style="list-style-type: none"> • Physical activity more than 150 minutes/week • Moderate intensity exercise 	Increase physical activity	<ul style="list-style-type: none"> • Aerobic exercise and resistance training effectively should be tailored based on patient preferences to ensure long-term adherence. • Resistance exercise may be more feasible than aerobic exercise for patients with poor fitness.

Note: Bold-letters indicate the grade of evidence according to the respective guidelines.

Abbreviations: MAFLD, metabolic dysfunction-associated fatty liver disease; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; NS, not specified.

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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 ».

STÉATOSE HÉPATIQUE NON-ALCOOLIQUE : ESSAIS CLINIQUES EN COURS,
GRANDES PISTES THÉRAPEUTIQUES ET DIAGNOSTIQUES

RÉSUMÉ :

La NASH est une maladie multifactorielle métabolique, en lien avec le diabète et l'obésité, mais dont les mécanismes ne sont pas entièrement élucidés à ce jour. Bien qu'aucun traitement spécifique ne soit actuellement disponible sur le marché, différentes classes de médicaments sont en cours d'étude clinique, pour certaines très avancées. Ce sujet suscite un intérêt financier majeur pour de nombreux laboratoires. Comme pour l'obésité, la NAFLD/NASH subit les mêmes contraintes et problématiques pour le développement de médicaments ayant une balance bénéfice-risque avantageuse, les comorbidités rendant la tâche d'autant plus complexe. Le problème du diagnostic est un obstacle pour les essais cliniques et le diagnostic précoce à large échelle, la biopsie étant trop invasive. Cependant, on peut espérer que de nouvelles technologies permettront de pallier certaines de ces limites. La seule thérapie efficace pour le moment est un changement de mode de vie, comprenant une alimentation de meilleure qualité et plus d'activité physique. En fin de compte, le problème de la NASH est un problème de société qui nécessite des changements comportementaux et sociétaux à plus large échelle plutôt que des solutions médicamenteuses pour tous les individus. Des changements dans les modes de vie peuvent ainsi aider à réduire le risque de développer la NASH et améliorer la santé globale des populations, dans une démarche holistique et préventive.

MOTS CLÉS : NASH, NAFLD, stéatose, essais cliniques, diagnostic

SPÉCIALITÉ : Recherche