

NASH: Traitement Actuel

Pr Jérôme Boursier

Centre Hospitalier Universitaire d'Angers & Université d'Angers



Traitement de la NASH

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES



Régime méditerranéen
↑ activité physique

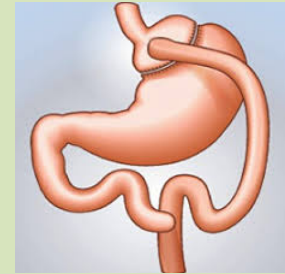
Objectif : perte de 7 à 10%
du poids corporel

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE



NASH
+
fibrose significative F \geq 2

CHIRURGIE BARIATRIQUE



HAS 2009
BMI \geq 40 kg/m²
BMI \geq 35 kg/m² + comorbidité

Traitement de la NASH

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES



Régime méditerranéen
↑ activité physique

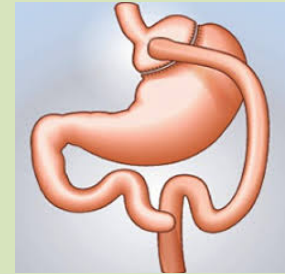
Objectif : perte de 7 à 10%
du poids corporel

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE



NASH
+
fibrose significative F ≥2

CHIRURGIE BARIATRIQUE



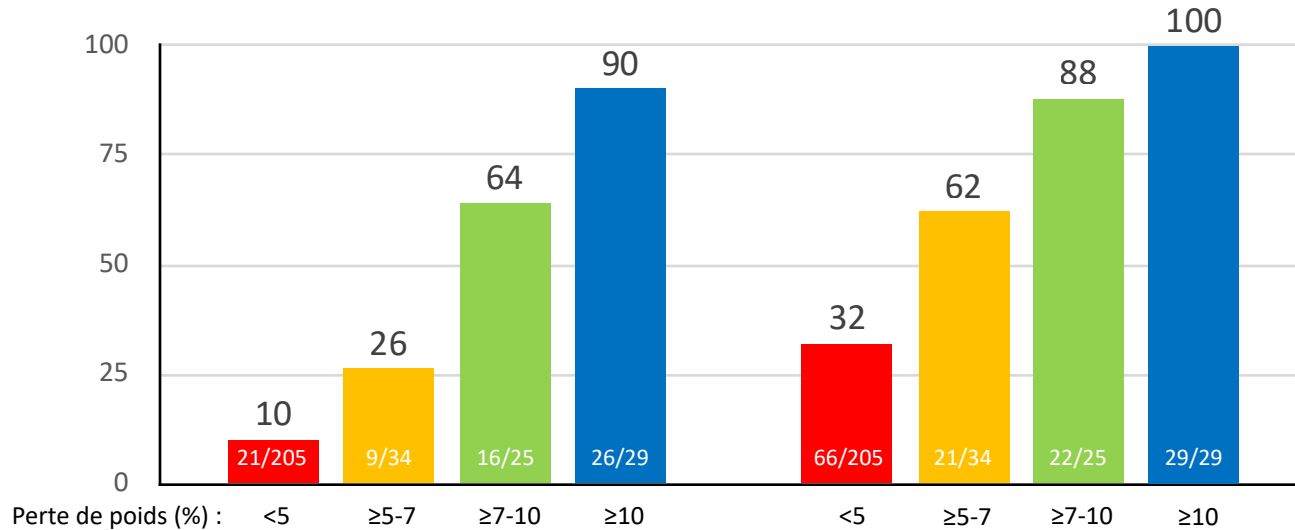
HAS 2009
BMI ≥40 kg/m²
BMI ≥35 kg/m² + comorbidité

Règles hygiéno-diététiques

293 patients NASH / 52 semaines régime + exercice, paired biopsie avant/après

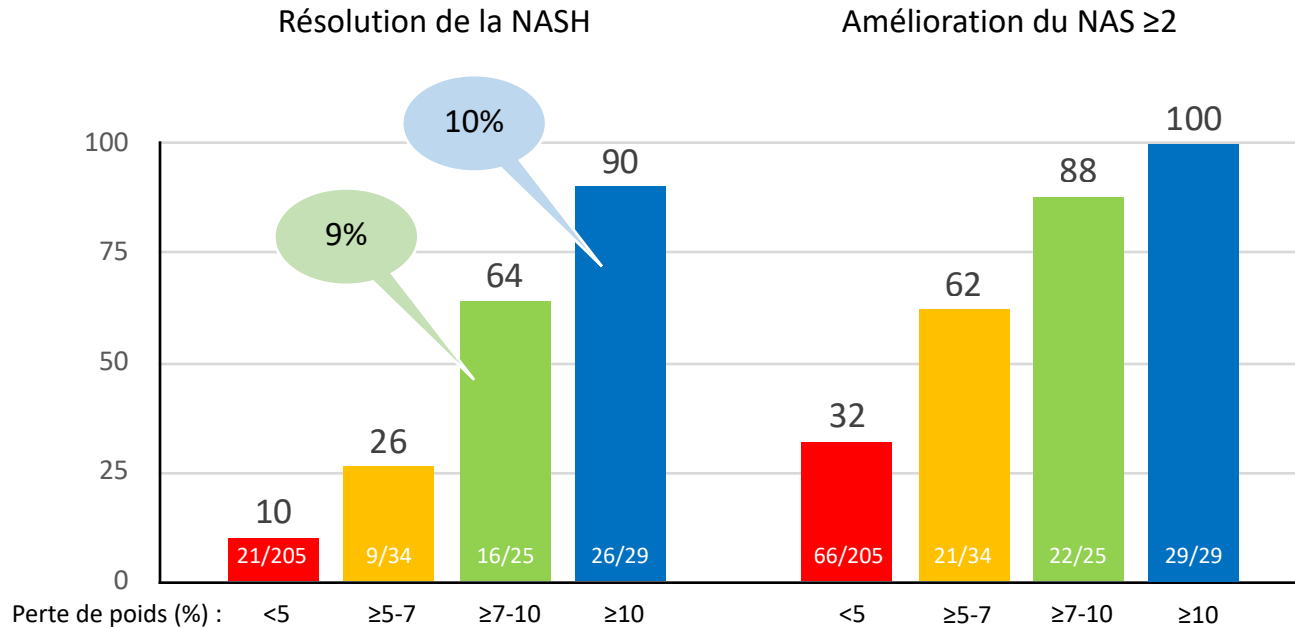
Résolution de la NASH

Amélioration du NAS ≥ 2



Règles hygiéno-diététiques

293 patients NASH / 52 semaines régime + exercice, paired biopsie avant/après



Traitement de la NASH

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES



Régime méditerranéen
↑ activité physique

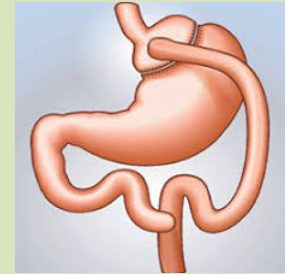
Objectif : perte de 7 à 10%
du poids corporel

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE



NASH
+
fibrose significative F ≥2

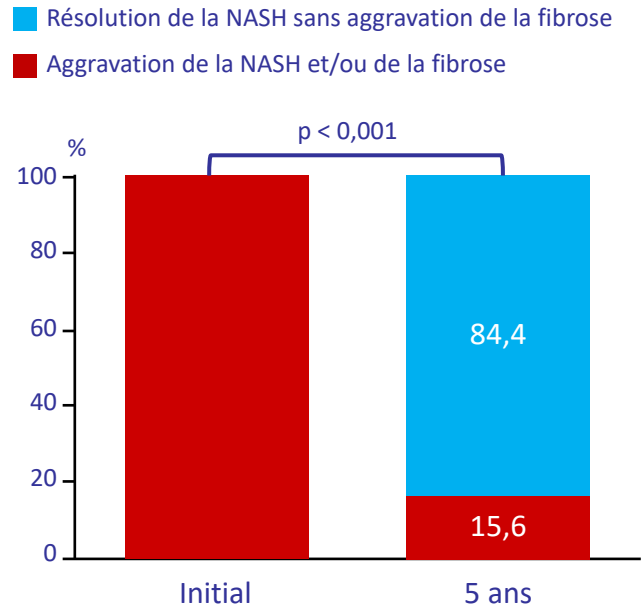
CHIRURGIE BARIATRIQUE



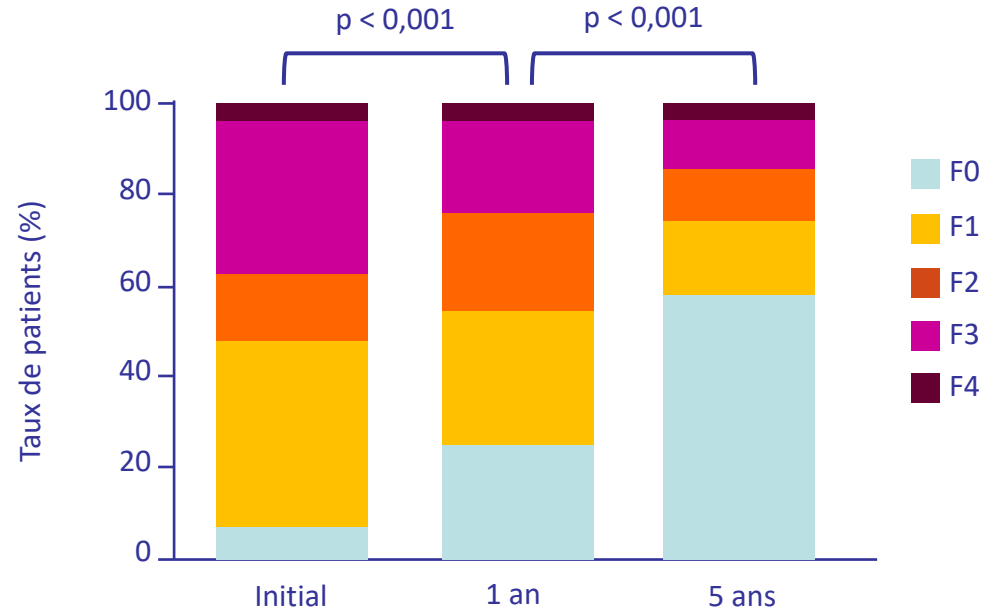
HAS 2009
BMI ≥40 kg/m²
BMI ≥35 kg/m² + comorbidité

Chirurgie bariatrique

Résolution de la NASH 5 ans après la chirurgie bariatrique (critère principal de jugement)



Score de fibrose de Brunt



Traitement de la NASH

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES



Régime méditerranéen
↑ activité physique

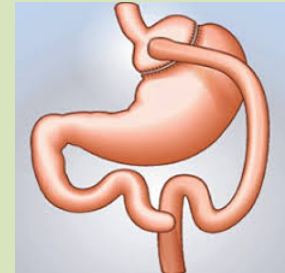
Objectif : perte de 7 à 10%
du poids corporel

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE



NASH
+
fibrose significative F ≥2

CHIRURGIE BARIATRIQUE



HAS 2009
BMI ≥40 kg/m²
BMI ≥35 kg/m² + comorbidité

Guidelines

No efficacy, limited or inconclusive data: Metformin, UCDA, PUFA, orlistat, ezetimibe, pentoxifylline, iron depletion

- While no firm recommendations can be made, pioglitazone (most efficacy data, but off-label outside T2DM) or vitamin E (better safety and tolerability in the short-term) or their combination could be used for NASH (B2)
- The optimal duration of therapy is unknown; in patients with increased ALT at baseline, treatment should be stopped if there is no reduction in aminotransferases after 6 months of therapy; in patients with normal ALT at baseline, no recommendations can be made (C2)

Treatment having shown efficacy:

- Thiazolidinediones (Pioglitazone, Rosiglitazone)
- GLP-1 receptor analogs (Liraglutide)

Metformin is not recommended for treating NASH in adult patients.

- Pioglitazone improves liver histology in patients with and without T2DM with biopsy-proven NASH. Therefore, it may be used to treat these patients. Risks and benefits should be discussed with each patient before starting therapy.
- Vitamin E (rrr α -tocopherol) administered at a daily dose of 800 IU/day improves liver histology in nondiabetic adults with biopsy-proven NASH and therefore may be considered for this patient population. Risks and benefits should be discussed with each patient before starting therapy.

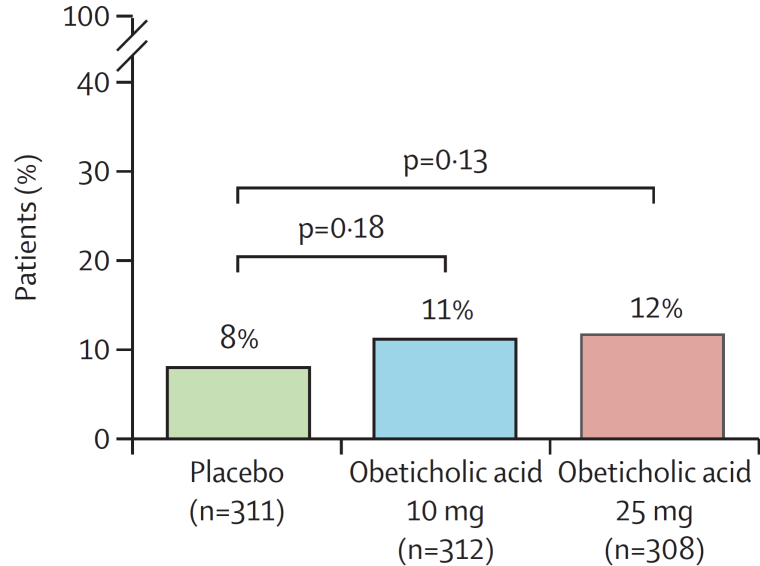
- It is premature to consider GLP-1 agonists to specifically treat liver disease in patients with NAFLD or NASH.

Etudes de phase III dans la NASH

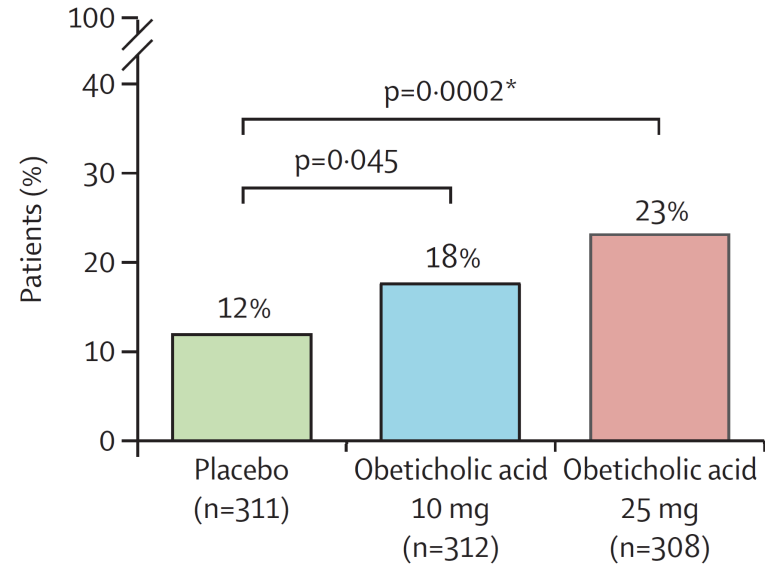
Trial	Drug	NCT	NASH	Activity	Fibrosis
REGENERATE	Obeticholic acid	NCT02548351	√	NAS ≥4	F2-3
STELLAR 3	Selonsertib	NCT03053050	√	-	F3
STELLAR 4	Selonsertib	NCT03053063	√	-	F4
RESOLVE-IT	Elafibranor	NCT02704403	√	NAS ≥4	F2-3
AURORA	Cenicriviroc	NCT03028740	√	-	F2-3
ARMOR	Aramchol	NCT04104321	√	NAS ≥4	F2-3
MAESTRO-NASH	Resmetirom	NCT03900429	√	NAS ≥4	F1-3
REVERSE	Obeticholic acid	NCT03439254	√	-	F4

Etude REGENERATE (acide obéticholique)

Résolution de la NASH sans
aggravation de la fibrose



Amélioration de la fibrose sans
aggravation de la NASH



Etudes de phase III dans la NASH

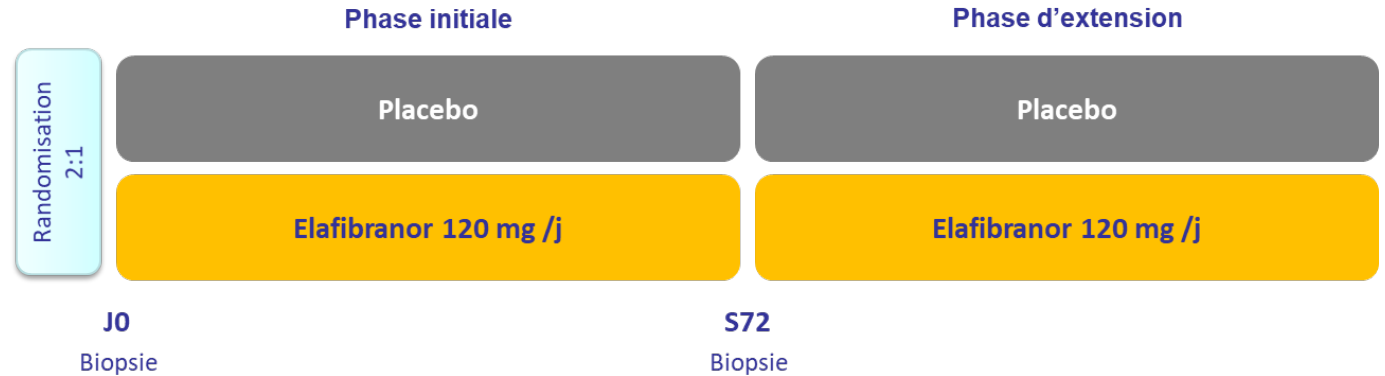
Trial	Drug	NCT	NASH	Activity	Fibrosis
REGENERATE	Obeticholic acid	NCT02548351	√	NAS ≥4	F2-3
STELLAR 3	Selonsertib	NCT03053050	√	-	F3
STELLAR 4	Selonsertib	NCT03053063	√	-	F4
RESOLVE-IT	Elafibranor	NCT02704403	√	NAS ≥4	F2-3
AURORA	Cenicriviroc	NCT03028740	√	-	F2-3
ARMOR	Aramchol	NCT04104321	√	NAS ≥4	F2-3
MAESTRO-NASH	Resmetirom	NCT03900429	√	NAS ≥4	F1-3
REVERSE	Obeticholic acid	NCT03439254	√	-	F4

Etudes de phase III dans la NASH

Trial	Drug	NCT	NASH	Activity	Fibrosis
REGENERATE	Obeticholic acid	NCT02548351	√	NAS ≥4	F2-3
STELLAR 3	Selonsertib	NCT03053050	√		F3
STELLAR 4	Selonsertib	NCT03053063	√		F4
RESOLVE-IT	Elafibranor	NCT02704403	√	NAS ≥4	F2-3
AURORA	Cenicriviroc	NCT03028740	√	-	F2-3
ARMOR	Aramchol	NCT04104321	√	NAS ≥4	F2-3
MAESTRO-NASH	Resmetirom	NCT03900429	√	NAS ≥4	F1-3
REVERSE	Obeticholic acid	NCT03439254	√	-	F4

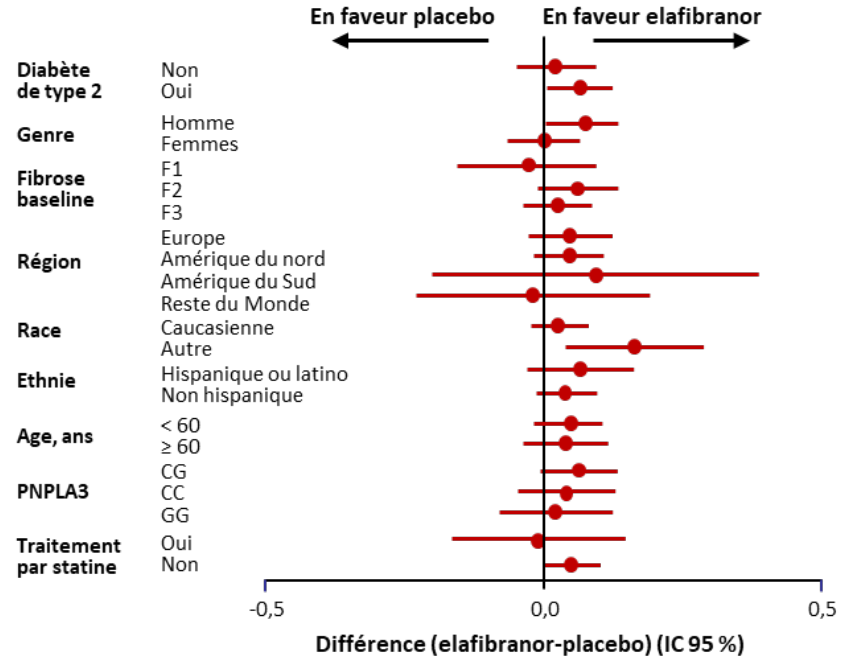
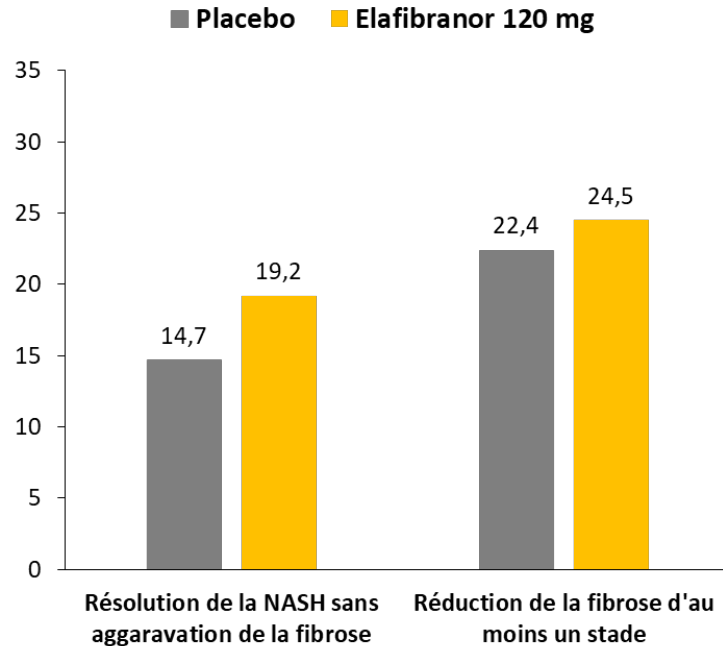
Etude RESOLVE-IT (Elafibranor)

- Biopsie:
 - NASH
 - NAS \geq 4
 - F2-3
- 18-75 ans
- HbA1c <9,0%



- Objectif principal de l'étude : Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose
- Objectif secondaire : Diminution de la fibrose d'au moins un stade
- Analyse intermédiaire de l'efficacité sur le critère histologique après 72 semaines de traitement chez les 1 070 premiers patients

Etude RESOLVE-IT (Elafibranor)



Ni l'objectif principal, ni l'objectif secondaire de l'étude n'étaient atteints

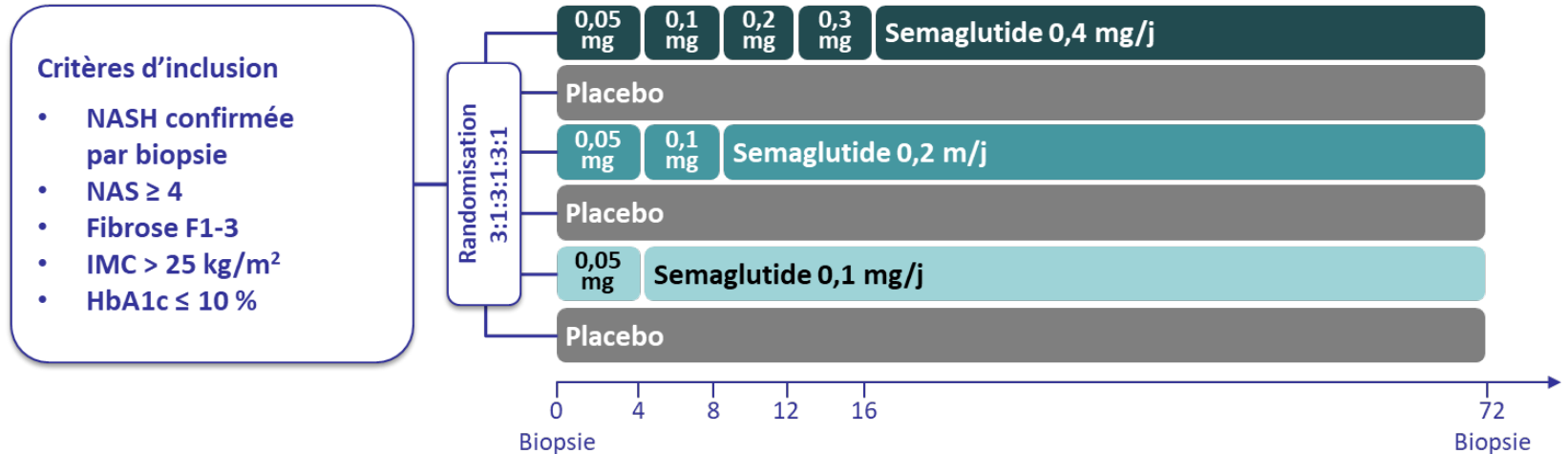
Etudes de phase III dans la NASH

Trial	Drug	NCT	NASH	Activity	Fibrosis
REGENERATE	Obeticholic acid	NCT02548351	✓	NAS \geq 4	F2-3
STELLAR 3	Selonsertib	NCT03053050	✓		F3
STELLAR 4	Selonsertib	NCT03053063	✓		F4
RESOLVE IT	Elafibranor	NCT02704403	✓	NAS \geq4	F2-3
AURORA	Cenicriviroc	NCT03028740	✓	-	F2-3
ARMOR	Aramchol	NCT04104321	✓	NAS \geq 4	F2-3
MAESTRO-NASH	Resmetirom	NCT03900429	✓	NAS \geq 4	F1-3
REVERSE	Obeticholic acid	NCT03439254	✓	-	F4

Etudes de phase III dans la NASH

Trial	Drug	NCT	NASH	Activity	Fibrosis
REGENERATE	Obeticholic acid	NCT02548351	✓	NAS \geq 4	F2-3
STELLAR 3	Selonsertib	NCT03053050	✓		F3
STELLAR 4	Selonsertib	NCT03053063	✓		F4
RESOLVE IT	Elafibranor	NCT02704403	✓	NAS \geq4	F2-3
AURORA	Cenicriviroc	NCT03028740	✓	-	F2-3
ARMOR	Aramchol	NCT04104321	✓	NAS \geq 4	F2-3
MAESTRO-NASH	Resmetirom	NCT03900429	✓	NAS \geq 4	F1-3
REVERSE	Obeticholic acid	NCT03439254	✓	-	F4

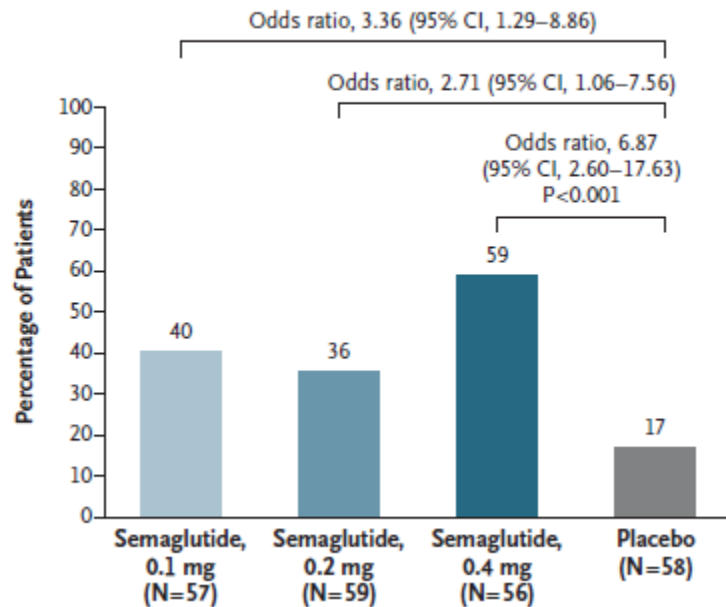
Etude phase IIb - Semaglutide



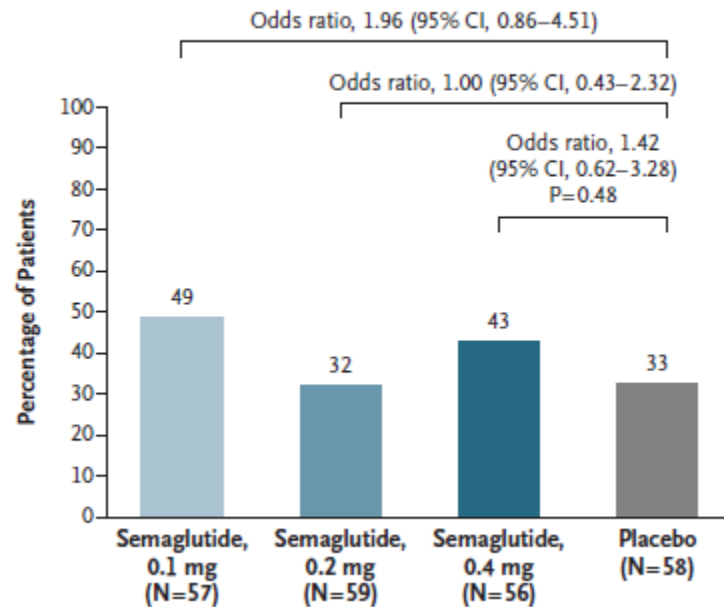
- Objectif principal : Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose chez les patients F2-3 à baseline
- Objectif secondaire : Réduction de la fibrose d'au moins un stade sans aggravation de la NASH chez les patients avec une fibrose F2-3 à baseline

Etude phase IIb - Semaglutide

A Resolution of NASH with No Worsening of Liver Fibrosis (primary end point)

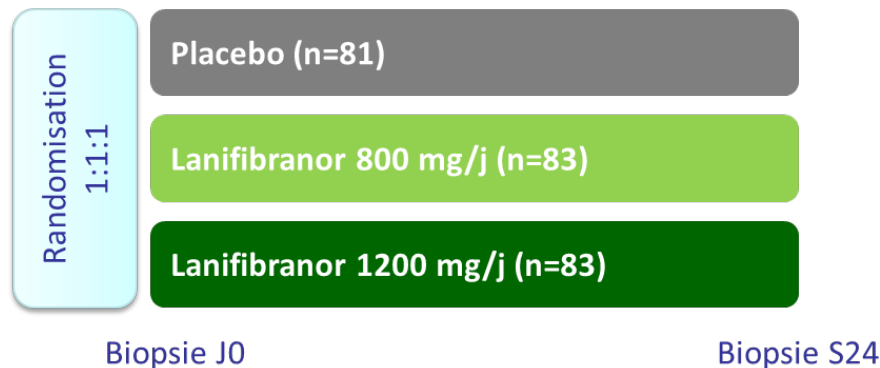


B Improvement in Liver Fibrosis Stage with No Worsening of NASH (confirmatory secondary end point)



Etude phase IIb - Lanifibranor

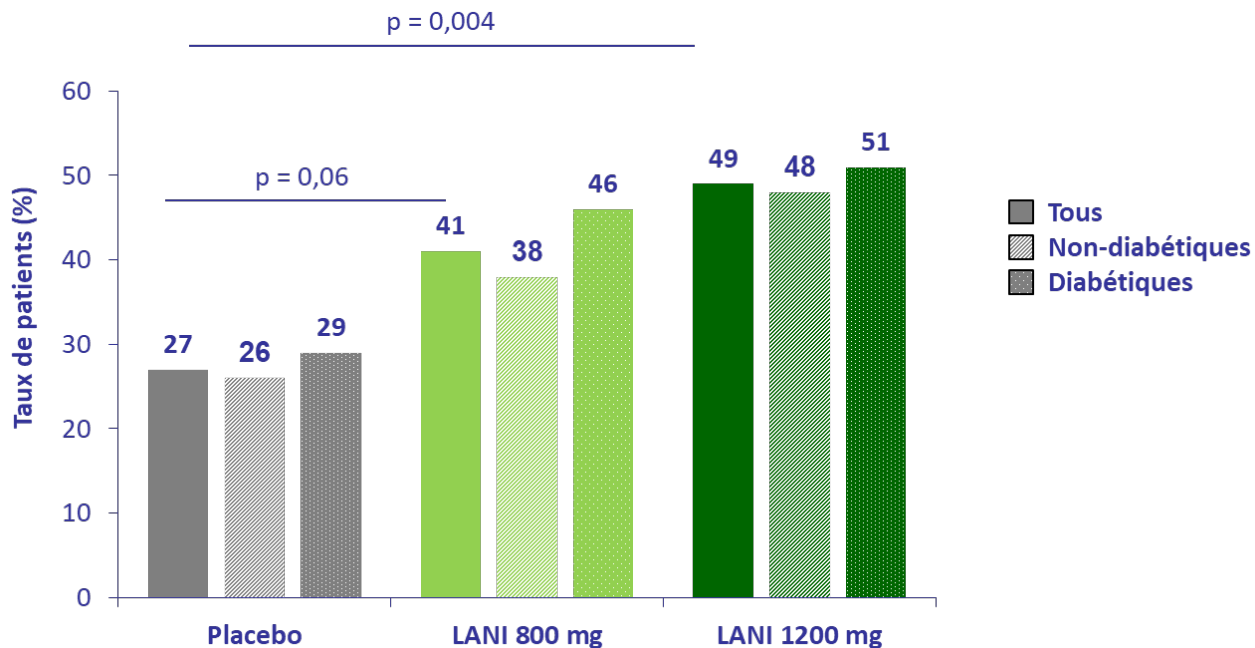
- NASH confirmée par biopsie
- Activité SAF 3-4
- Fibrose F0-3



- Objectif principal : Amélioration de la NASH évaluée par une diminution ≥ 2 points d'activité (score SAF)
- Objectif secondaires
 - Résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose
 - Amélioration de la fibrose, d'au moins un stade, sans aggravation de la NASH
 - Résolution de la NASH et amélioration de la fibrose d'au moins un stade

Etude phase IIb - Lanifibranor

Objectif principal : Amélioration de la NASH (diminution ≥ 2 points d'activité du SAF)



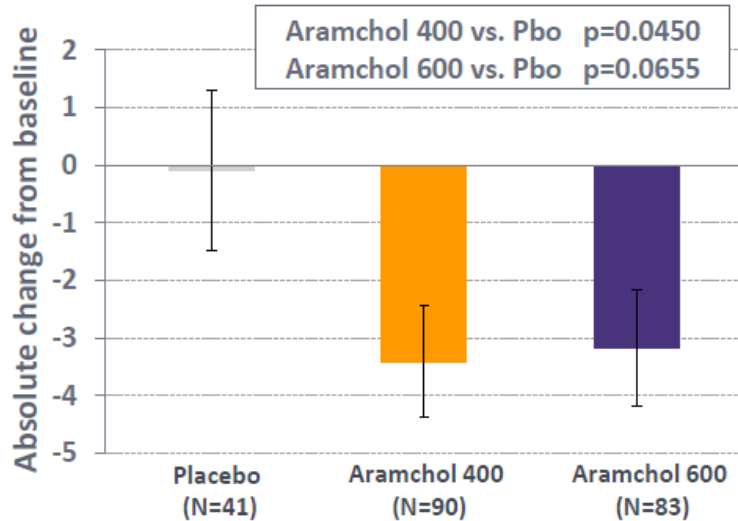
Conclusion

Traitement de la NASH:

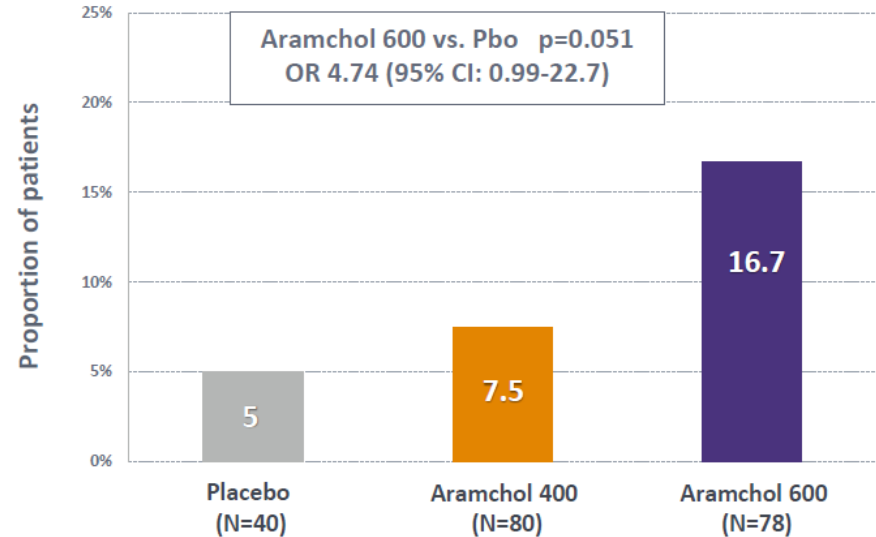
- Modification de l'hygiène de vie (régime alimentaire, exercice physique) avec pour objectif une perte d'au moins 7% du poids du corps, idéalement >10%
- Chirurgie bariatrique à envisager quand elle est possible et indiquée
- Aucun traitement pharmacologique actuellement recommandé
- Possibilité de dialoguer avec les diabétologues pour les patients NASH diabétiques : adapter le traitement antidiabétique (Thiazolidinediones, analogues récepteurs GLP1)

Etude phase IIb - Aramchol

Résolution de la stéatose
(critère de jugement principal)

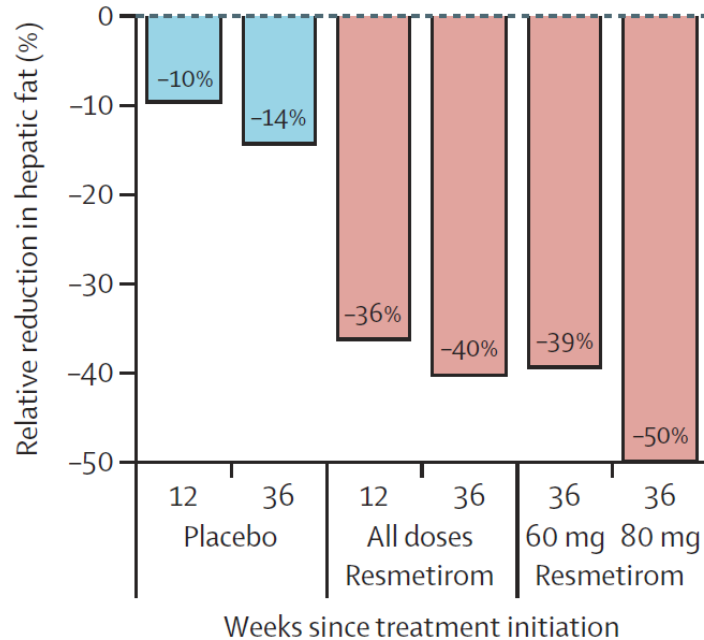


Résolution de la NASH
sans aggravation de la fibrose



Etude phase IIb - Aramchol

Résolution de la stéatose
(critère de jugement principal)



Résolution de la NASH
sans aggravation de la fibrose

