Ref FR-NAS-MED-00084

DOSSIER DE PRESSE
WEB CONFÉRENCE DU 2 JUIN 2020

La NASH... au-delà des idées reçues
Une maladie évolutive grave, insidieuse et silencieuse

Journée mondiale de la NASH –12 juin 2020

Contacts presse
Agence PRPA
Isabelle Closet – Anne Pezet – Danielle Maloubier
Tel : 01 77 35 60 95 – Tel : 01 46 99 69 60
isabelle.closet@prpa.fr - anne.pezet@prpa.fr - danielle.maloubier@prpa.fr

Sommaire

FICHE 1 : De la NAFLD à la NASH - une définition souvent floue et une progression Insidieuse Page 3

FICHE 2 : Diagnostic et traitement de la NASH avec fibrose avancée Pages 4-5

FICHE 3 : Les profils patients les plus à risque de développer une NASH Page 6

FICHE 4 : Un parcours de soins spécifique à construire. Pages 7- 8

FICHE 5 : La NASH, vue par les patients

- Premiers résultats d'une enquête auprès des patients NASH dans le cadre de la Journée internationale de la NASH, le 12 juin Pages 9 -13

FICHE 6 : Des associations de patients mobilisées :

- L'association SOS Hépatites
- Le CNAO - Collectif National des Associations d'Obèses

Pages 14 -16

FICHE 7 : Une recherche très active Page 17

FICHE 8 : La mission d'Intercept Pharmaceuticals : lutter contre les maladies hépatiques non virales progressives Page 18

- A propos de
- Références

FICHE 1 // De la NAFLD à la NASH - une définition souvent floue et une progression insidieuse

NAFLD ou NASH ?

La NAFLD, stéatose hépatique non alcoolique, est une affection caractérisée par une accumulation excessive de graisses dans le foie sous forme de triglycérides (stéatose) (> 5% des hépatocytes sont atteints à l'histologie). Sa prise en charge principale repose sur la modification et le suivi au long cours de mesures hygiéno-diététiques, ainsi que par la prise en charge des facteurs de risque parmi lesquels le diabète de type 2 et le syndrome métabolique figurent en première place.

Selon l'OMS, 1,5 milliard de personnes sont atteintes de maladies chronique du foie dont 60 % dus à la NAFLD, 29 % à l'hépatite B, 9 % à l'hépatite C et 2 % à la consommation d'alcool [1]. La prévalence de la NAFLD est de 25,24 % dans la population mondiale, près de 51 % des patients sont obèses et 22,5 % sont diabétiques [2]. La prévalence de la NAFLD a augmenté de 15 à 25 % au cours de la période 2005-2010.

Pour une partie des patients, la NAFLD peut progresser vers une NASH (steatohépatite non alcoolique), où l'accumulation de graisse intra-hépatique (stéatose) est associée à une inflammation, une destruction des hépatocytes et à une fibrose.
Lorsque l'accumulation de gras dans les cellules du foie devient trop importante, survient une lésion inflammatoire qui provoque la création de cicatrices que l'on appelle **fibrose**. Lorsque la fibrose s'étend, le foie devient cirrhotique. A partir d'un certain stade de la maladie (stade avancé de la fibrose – F3/ F4), les patients sont exposés à un risque de progression rapide de la maladie et à un risque de mortalité important si une transplantation n'est pas possible.

La prévalence de la NASH en France a été établie grâce à la cohorte "Constance" de l'INSERM qui suit 200 000 Français, avec des marqueurs indirects non invasifs : le Fatty Liver Index, qui est calculé à partir de l'indice de masse corporelle (IMC), la circonférence de la taille, le taux de gamma GT et de triglycérides et l'indice de Forns (plaquettes, gamma GT, âge et cholestérol total).

Près de 7,8 millions de Français, soit 18,2% de la population adulte seraient ainsi concernée par une stéatose métabolique, dont 2,6% avec une maladie hépatite avancée[3]. Ainsi, 200 000 personnes seraient à haut risque de développer une cirrhose, dont une des évolutions est le cancer du foie. 20 % des patients souffrant d'une fibrose de niveau 3 développent une cirrhose (fibrose de niveau 4) en moins de deux ans, multipliant leur risque de mortalité lié au foie par 3.

D'ici 2030, la prévalence globale de la NASH devrait augmenter de 63 %, tandis que celle de la fibrose avancée devrait plus que doubler.

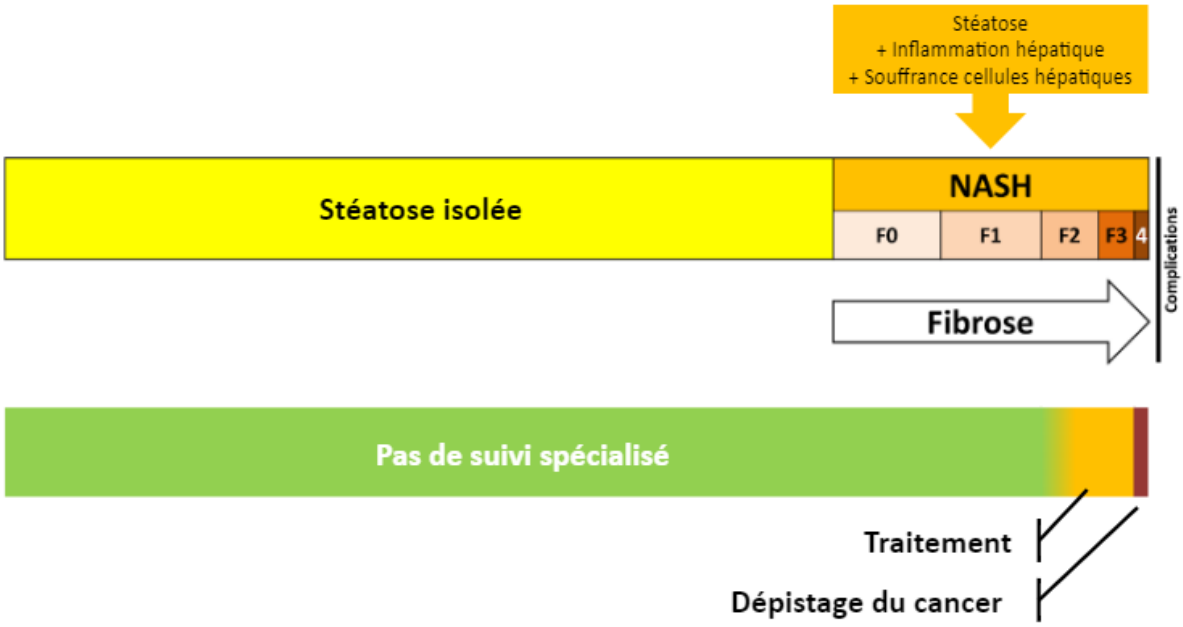
Les symptômes

Généralement, la NASH est une maladie silencieuse avec peu ou pas de symptôme [4]. Par conséquent, elle peut progresser pendant des années, voire des décennies, sans être jamais détectée.
Les symptômes sont observés au stade de la cirrhose avancée, lorsque le foie a perdu toute souplesse et qu'il ne peut plus remplir ses fonctions essentielles. Les symptômes de la cirrhose décompensée sont notamment l'ascite (épanchement intra-abdominal de liquide), les saignements dus aux varices œsophagiennes…). Dans ce cas, la maladie est très avancée et il est impossible de revenir en arrière.

La résistance à l'insuline, le stress oxydatif et l'inflammation jouent un rôle majeur dans la pathogenèse de la NAFLD et sa progression vers la NASH, (pouvant inclure le développement d'une fibrose, d'une cirrhose, d'une insuffisance hépatique aiguë ou d'un carcinome hépatocellulaire).

FICHE 2 // Diagnostic et traitement de la NASH avec fibrose avancée

Aujourd'hui, l'examen de référence pour le diagnostic de la NASH et l'évaluation de la fibrose est la biopsie du foie. La sévérité de la fibrose sera mesurée sur une échelle allant de F0 à F4 en fonction du stade de fibrose constaté - F3 (pré-cirrhose) et F4 (cirrhose) signalant une détérioration plus avancée du foie [5,6].



Source : Professeur Jérôme Boursier

L'arrivée attendue des tests non invasifs

Des technologies de dépistage non invasives (prise de sang accompagnée d'une mesure de l'élasticité du foie par exemple) sont en cours de développement, afin d'améliorer le suivi de la maladie. Peu coûteux et facilement reproductibles, ces tests non invasifs sont désormais recommandés par de nombreuses sociétés savantes, dont l'EASL (The European Association for the Study of the liver).

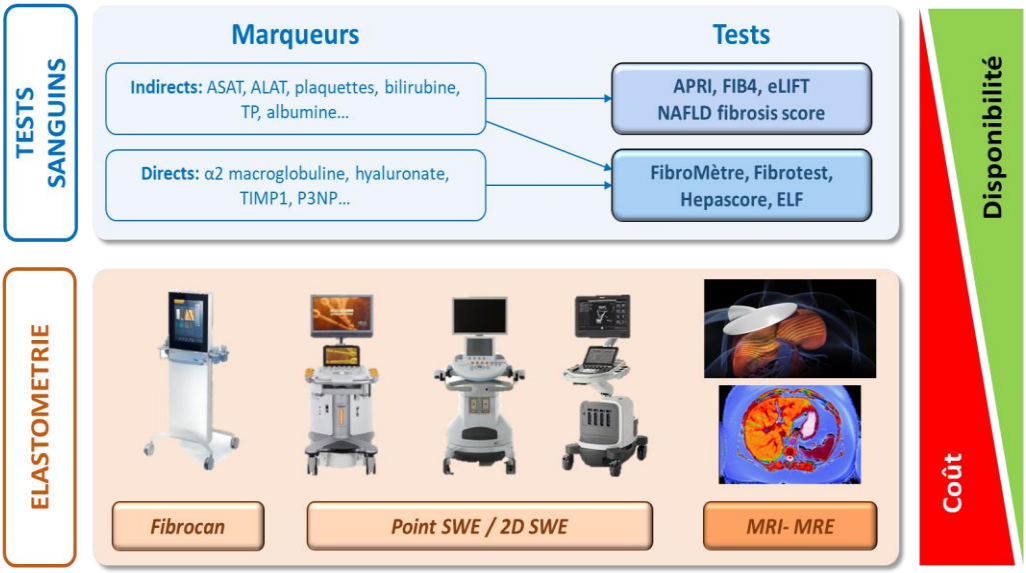
Les tests les plus utilisés pour l'instant sont l'élastographie transitoire et des biomarqueurs sanguins tels FIB-4 et le NFS (NAFLD Fibrosis Score) [7]. Pour une utilisation grande échelle, se posent pour ces tests des questions de disponibilité, de coûts et de faisabilité. Avec le besoin de construire des liens entre des services médicaux généralistes et des services d'hépatologie, comme l'illustre la figure de la publication de Laurent Castera dans la revue Liver International en 2020 [7] :

L'enjeu est de définir quels sont les patients à risque sur lesquels réaliser ces tests. La société savante AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie) publiera sur son site fin mai des recommandations dans ce sens afin de pouvoir dépister les patients à risque sur la base de leur fibrose.

Les tests sanguins simples permettent d'éliminer la présence d'une fibrose hépatique avancée et pourraient être utilisés par les médecins généralistes pour sélectionner les patients à envoyer en consultation d'hépato-gastroentérologie. Les tests sanguins spécialisés et les techniques l'élastométrie hépatique permettent aux spécialistes d'identifier le petit sous-groupe de patients ayant une forme avancée de la maladie qui nécessite une prise en charge spécifique [8].

Intercept contribue au développement de ces technologies non invasives, en soutenant plusieurs collaborations scientifiques à leur sujet (LITMUS, NIMBLE) et en apportant des données utiles à leur compréhension par le biais de l'essai clinique REGENERATE.

Étant donné que le risque de complications et de progression quand les patients atteignent le stade de la cirrhose est très important, il est urgent de traiter les patients avant qu'ils ne soient au stade F4.

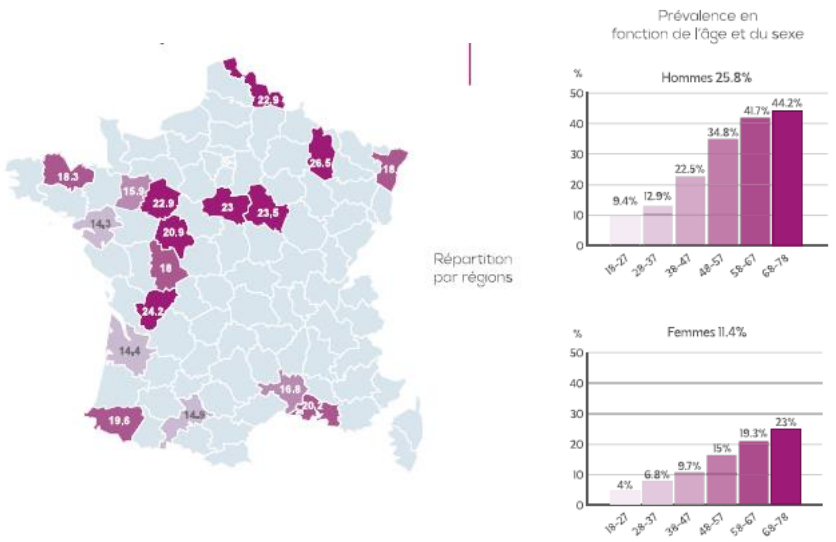


Source : Professeur Jérôme Boursier

FICHE 3 // Les profils des patients les plus à risque de développer une NASH

La NASH apparaît deux fois plus fréquente chez l'homme (25,8%) que chez la femme (11,4%) et elle augmente avec l'âge [3].
De nombreuses personnes atteintes de NASH sont concernées par d'autres problèmes de santé, notamment le diabète de type 2 ou souvent au moins 3 des 5 composantes du syndrome métabolique (obésité, la résistance à l'insuline, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle et des triglycérides élevés [9]).

Huit patients obèses sur 10 sont concernés (79,1%) ; de même que plus de 6 patients diabétiques sur 10 (62,4%). Comme pour l'obésité et le diabète, il existe un impact socio-économique important, les sujets ayant un faible niveau socio-économique étant le plus à risque. Un gradient nord/sud est aussi observé[3].



En dehors de l'âge, du sexe et d'anomalies métaboliques, le style de vie est le moteur principal de la NASH.
Une attention particulière pour les patients atteints de NASH dans le contexte COVID-19
Le foie semble être un organe de localisation du virus SARS-CoV-2. Les populations supposées à risque de forme sévère de COVID-19 comprennent notamment les patients atteints de cirrhose, les personnes obèses et diabétiques. La Société française d'hépatologie (AFEF) a donc émis un certains nombres de recommandations pour la prise en charge de patients atteints de maladie du foie, et notamment par la NASH, avec des conseils de confinement stricts et de gestes barrières chez les patients avec des éléments de syndrome métabolique, et une adaptation des consultations de suivi.
Pour plus d'informations :
https://afef.asso.fr/wp-content/uploads/2020/04/Propostions-de-Prise-en-charge-des-Maladies-du-Foiea%CC%80-loccasion-de-la-pande%CC%81mie-de-Coronavirus_8.04.20.pdf

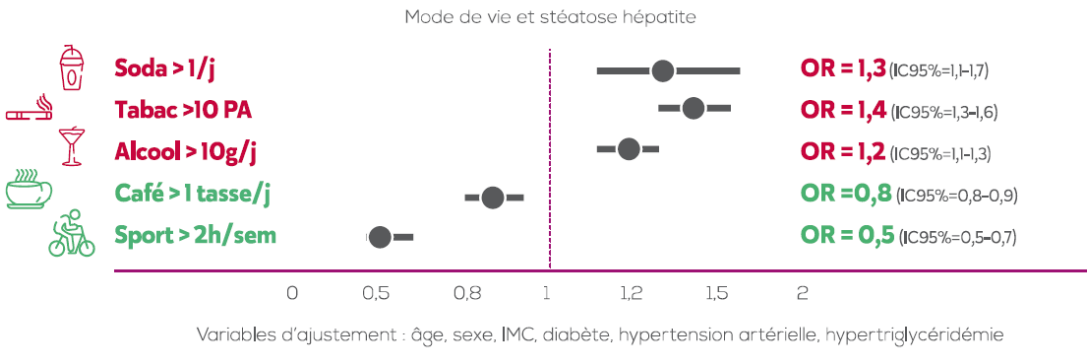
FICHE 4 // Un parcours de soins spécifique à construire.

L'augmentation de l'obésité dans le monde a non seulement quadruplé le nombre d'individus diabétiques de type 2 dans les trois dernières décennies mais a également depuis 10 ans entraîné une épidémie de NASH. On estime que la prévalence de NAFLD est au moins de 55% chez les patients diabétiques de type 2 [10]. Chez ces patients, près de 8 % ont une fibrose avancée. Chez ces patients, près de 12,7 % ont une fibrose avancée [11].

La prévalence de la NAFLD est en lien étroit avec celle de l'obésité et du diabète de type 2. La prévalence de la NAFLD chez les sujets en surpoids est d'environ 60% mais atteint 98% chez les obèses morbides [1].

La NASH est particulièrement sévère pour les patients diabétiques de type 2. Dans les 20 prochaines années, la NASH pourrait être responsable de 29% des greffes de foie et de 812 000 décès [11] dans cette seule sous population.

Impact du mode de vie analysé dans la cohorte Constance :



Le diagnostic de la NASH est d'autant plus important à poser qu'un changement de mode de vie peut permettre de réduire l'impact de la maladie.

Pas ou peu de symptômes avant les stades avancés de la maladie

Mettre en place un parcours de soins très ciblé

La prise en charge du patient diabétique et/ou obèse et NASH doit être multifactorielle. En complément d'une thérapeutique médicamenteuse, il faut accompagner le patient dans une perte de poids/un rééquilibre nutritionnel.

Une étude sur 293 patients atteints de NASH a montré qu'une perte de poids de 10% améliorait les caractéristiques histologiques de la NASH avec notamment une régression de la fibrose [12].

Un besoin de formation des médecins

Ce risque est de plus en plus reconnu par les diabétologues, qui doivent désormais intégrer la NASH dans la gestion en routine du diabète de type 2 et de l'obésité.

Une étude publiée en 2018 a été menée pour évaluer la prévalence et la gravité de la maladie hépatique fibreuse non alcoolique avancée chez les personnes diabétiques à l'aide d'un questionnaire en ligne auprès de 133 spécialistes du diabète [13]. Moins de 5 % des répondants les ont correctement évalués. Alors que la plupart des cliniciens ont effectué des tests de la fonction hépatique, seuls 5,7 % ont répondu qu'ils utiliseraient ou avaient utilisé un test non invasif pour déterminer la gravité des maladies hépatiques grasses non alcooliques. Même chez les spécialistes du diabète, la prévalence et la gravité de la maladie hépatique grasse non alcoolique sont sous-estimées chez leurs patients. Pour une prise en charge efficace de la NASH chez ces patients, le parcours de soins doit être revu, avec l'intégration de test tel que l'index Fib-4 pour détecter les personnes à risque de fibrose avancée afin qu'elles bénéficient une approche multidisciplinaire pour gérer cette maladie.

Mais cette question ne se pose pas uniquement pour les spécialistes. Près de 80% des personnes diabétiques de type 2 sont suivies par des médecins généralistes, encore peu formés à la NASH ou à la fibrose, avec un risque de passer à côté du diagnostic. Une sensibilisation plus importante de ces médecins à ces problématiques serait nécessaire afin de permettre une identification plus rapide des patients diabétiques atteints de NASH.

Pour un accompagnement et une prise en charge adaptée, les collaborations entre médecin généraliste, diabétologues et hépatologues prennent tout leur sens. Or aujourd'hui, ces collaborations existent peu.

L'un des enjeux pour les médecins est de mieux comprendre comment utiliser les traitements du diabète à la fois pour traiter l'hyperglycémie et la NASH. Plusieurs molécules sont actuellement testées mais une seule est pour l'instant intégrée dans les recommandations de traitement de la NASH, le pioglitazone[10]. Il est important également de tester les combinaisons entre les traitements antidiabétiques et les nouvelles molécules en développement dans la NASH.

FICHE 5 // La NASH vue par les patients

Pour la première fois, une étude auprès des patients diagnostiqués donne des informations sur le profil de ces patients, leurs parcours, leurs attentes.

Une étude sur les attentes et les parcours des patients*

Profil des patients

- *161 répondants (40 % hommes – 60 % femmes) avec une moyenne d'âge de 51 ans*
- *41 % atteints de la NAFLD*
- *32 % atteints de la NASH*
- *Et 27 % ne savent pas*

Certains patients ayant déclaré être atteints de NAFLD indiquent présenter une fibrose, une cirrhose, ou avoir subi une transplantation du foie. La présence de ces symptômes/interventions chez ces patients pourrait révéler un manque de connaissances sur la forme de leur pathologie.

**Etude Carenity faite entre février et avril 2020*

Les objectifs de cette étude sont :

- **Comprendre l'expérience patient vis-à-vis de la NASH / NAFLD tout au long du parcours de soins**
- **Mieux appréhender la connaissance de la maladie ainsi que son niveau de sévérité chez les patients atteints de NASH / NAFLD**
- **Identifier les besoins non satisfaits dans la prise en charge de la maladie afin d'optimiser la communication auprès des patients**

Résultats de l'enquête :

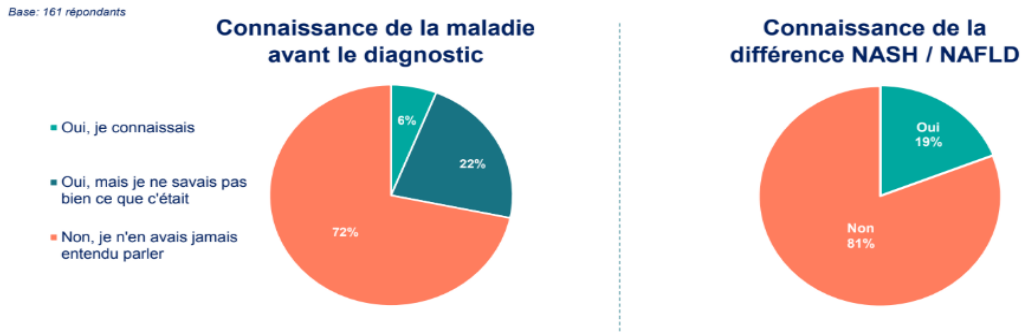
L'enquête a permis d'appréhender la **connaissance de la maladie** ainsi que son niveau de sévérité chez les patients atteints de NASH/NAFLD et aussi leurs attentes dans la prise en charge et le suivi.

Dans sa deuxième partie, l'étude révèle **le parcours de soins :** des symptômes au diagnostic et le suivi avec les professionnels de santé.
D'autres résultats sont en cours d'analyse.

1ère partie : connaissance de la maladie

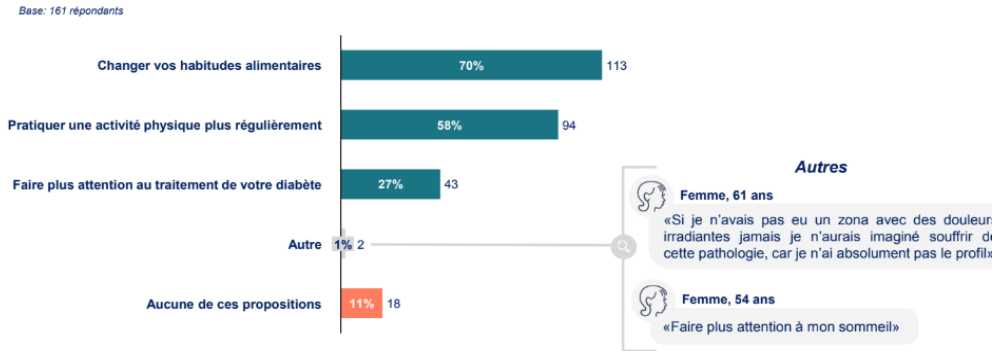
1/ CONNAISSANCE DE LA MALADIE

La majorité des patients (72%) ne connaissaient pas la maladie avant leur diagnostic, et 22% ne savaient pas bien ce dont il s'agissait. Aujourd'hui seul 1 patient sur 5 déclare connaître la différence entre NASH et NAFLD.



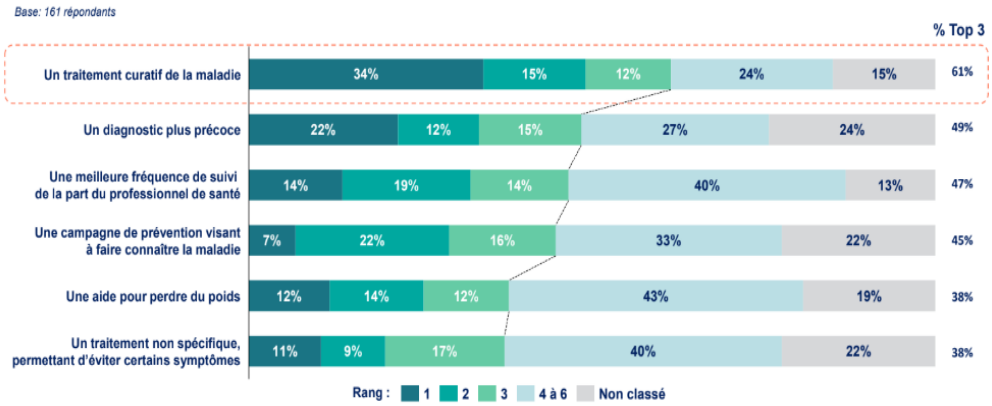
2/CONSÉQUENCES D'UNE MEILLEURE CONNAISSANCE DE LA MALADIE

Près de 9 patients sur 10 pensent qu'une meilleure connaissance de la maladie avant le diagnostic leur aurait permis de modifier leurs comportements pour la prévenir. 7 patients sur 10 auraient pu changer leurs habitudes alimentaires et 6 patients sur 10 pratiquer une activité physique plus régulière.



3/ ATTENTES CONCERNANT LA MALADIE

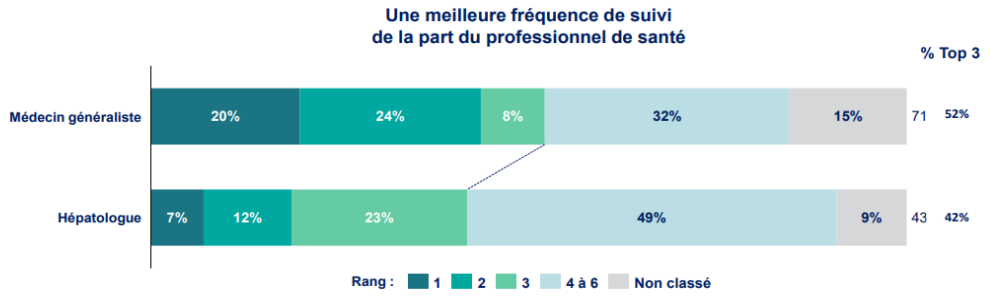
Les patients attendent principalement un nouveau traitement curatif pour la NASH / NAFLD (top 3 = 61%) ainsi qu'une amélioration du parcours de soins, avec notamment un diagnostic plus précoce (49%) et une meilleure fréquence de suivi (47%). Une campagne de prévention pour faire connaître la maladie est également une attente importante pour 45% des patients.



4/ ATTENTES LIÉES A LA FREQUENCE DU SUIVI

Une meilleure fréquence de suivi est une des principales attentes pour les 52% des patients suivis par un médecin généraliste vs. 42% de ceux suivis par un hépatologue.

Base: 114 répondants ayant indiqué le médecin généraliste ou l'hépatologie comme étant le plus impliqué dans le suivi de la maladie

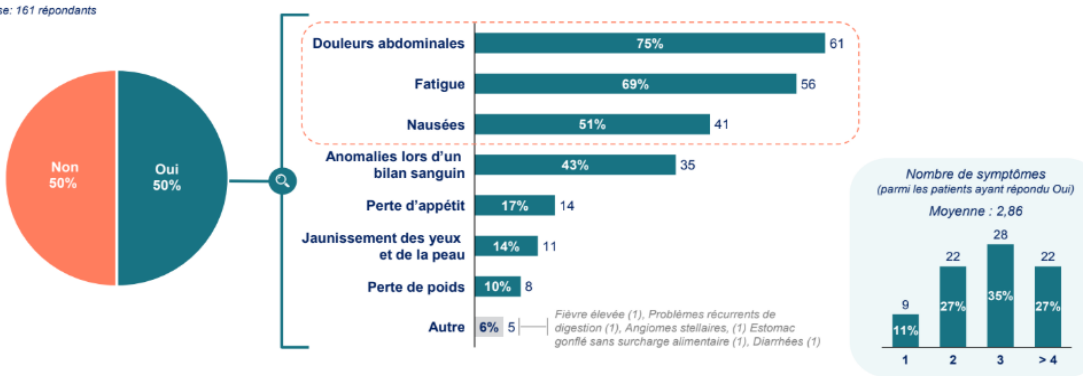


2ème partie : Le parcours de soin

1/ SIGNES OU SYMPTÔMES RESSENTIS AVANT LE DIAGNOSTIC

Seule la moitié des patients ont ressenti des symptômes avant leur diagnostic. Les symptômes les plus fréquemment évoqués sont les douleurs abdominales (75%), la fatigue (69%) et les nausées (51%). Lorsqu'ils ont présenté des symptômes avant le diagnostic, la très grande majorité des patients a ressenti au moins 2 symptômes.

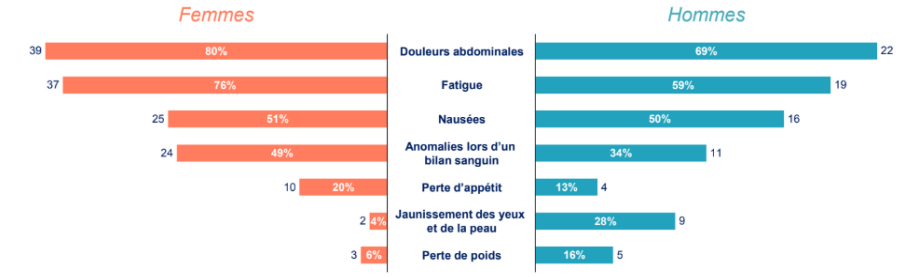
Base: 161 répondants



2/ SIGNES OU SYMPTÔMES RESSENTIS AVANT LE DIAGNOSTIC EN FONCTION DU GENRE

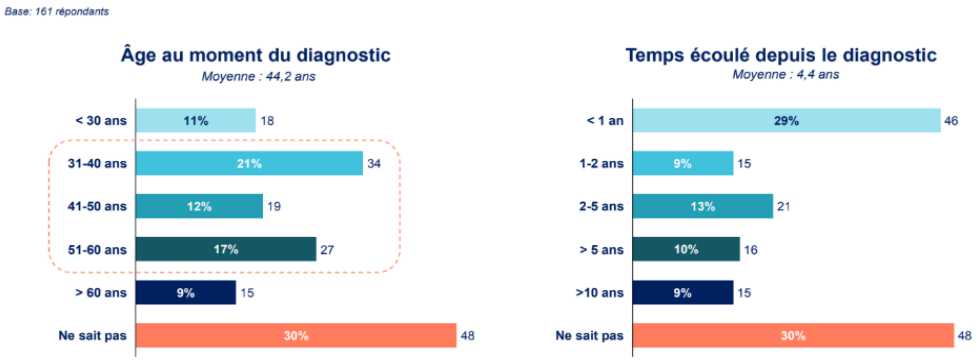
De façon générale, les femmes reportent plus de signes / symptômes ressentis avant leur diagnostic que les hommes, particulièrement concernant les douleurs abdominales (80% vs. 69), la fatigue (76% vs. 59%) et les anomalies sanguines (49% vs. 34%). Quant aux hommes, ceux-ci ont manifesté plus de jaunissement des yeux et de la peau (28% vs. 4%) et plus de perte de poids (16% vs. 6%).

Base: 81 répondants ayant ressenti des symptômes avant le diagnostic



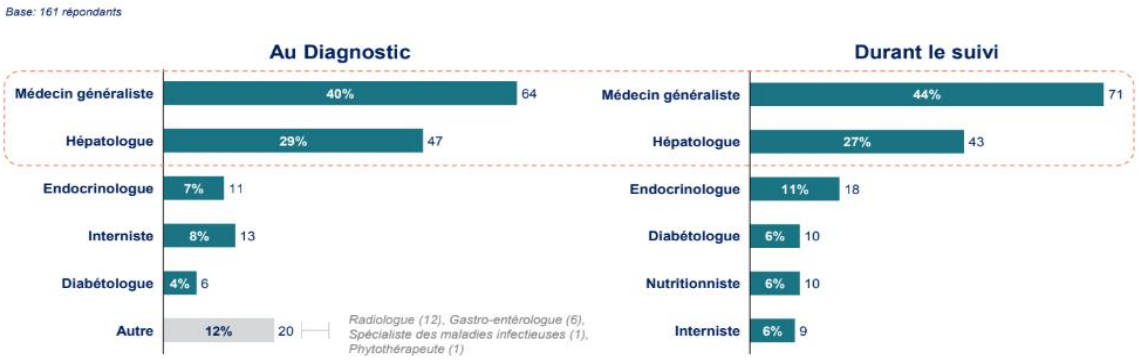
3/ AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC ET TEMPS ÉCOULÉ DEPUIS

La majorité des patients ont été diagnostiqués entre 30 et 60 ans (50%). Près d'un tiers des patients ont été diagnostiqués il y a moins d'un an, pour une durée moyenne de maladie de 4,4 ans.



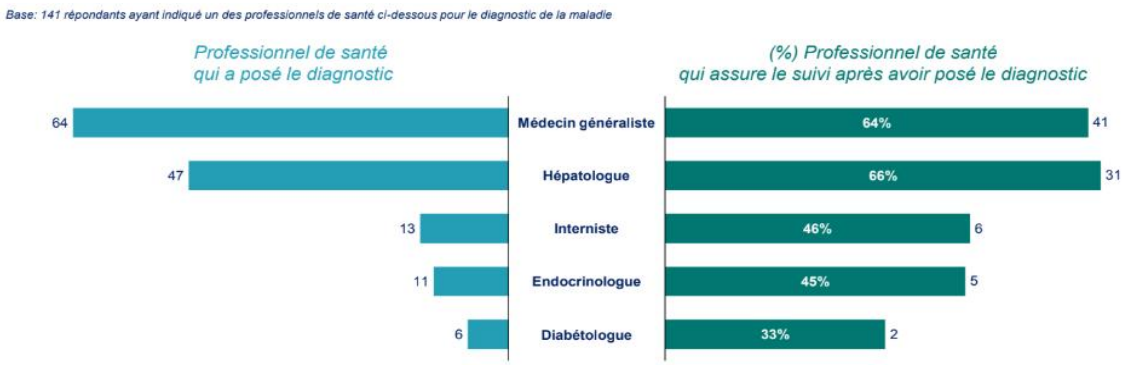
4/ PROFESSIONNELS DE SANTÉ IMPLIQUÉS DANS LE DIAGNOSTIC ET LE SUIVI DE LA MALADIE

Le médecin généraliste, suivi par l'hépatologue, sont les principaux acteurs impliqués au moment du diagnostic, mais également pour le suivi de la maladie.



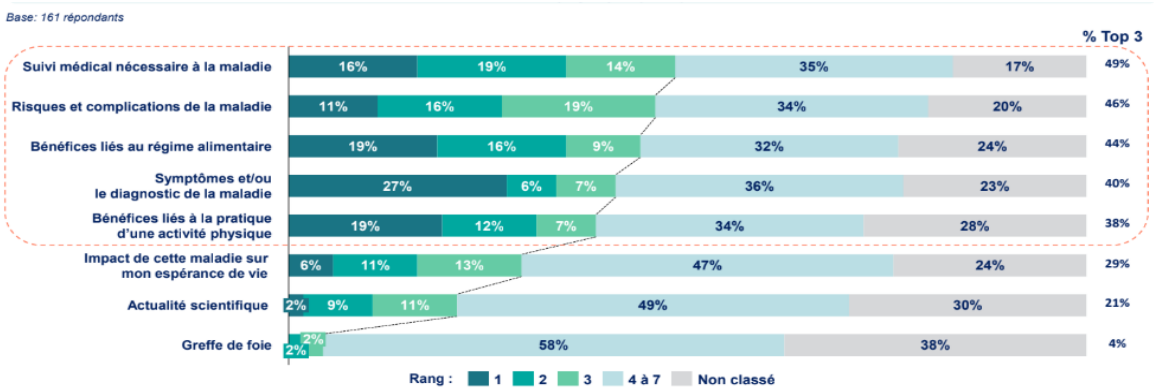
5/ PROFESSIONNEL DE SANTÉ QUI A RÉALISÉ LE DIAGNOSTIC vs LE PROFESSIONNEL DE SANTÉ LE PLUS IMPLIQUÉ

Lorsque le diagnostic a été réalisé par un hépatologue, le suivi de la maladie est également assuré par l'hépatologue dans 66% des cas. Il s'agit des 64% des cas lorsque le médecin généraliste a posé le diagnostic.



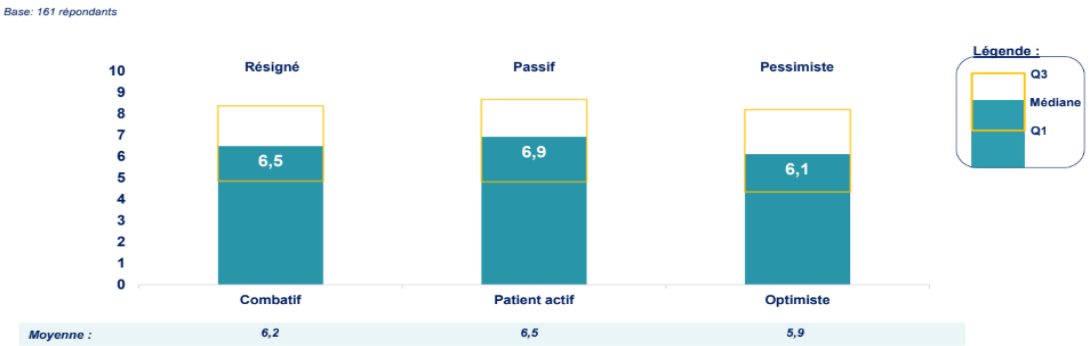
6/ BESOIN D'INFORMATION

Les patients ont besoin de plus d'information sur les différentes étapes de la maladie : le suivi (top 3 = 49%), les complications (46%) ainsi que le diagnostic (40%). Par ailleurs, ils ont également besoin d'information concernant les bénéfices liés au régime alimentaire (44%) et à l'activité physique (38%).



7/ ATTITUDE DU PATIENT FACE À LA MALADIE

Généralement, les patients se considèrent comme passifs face à la maladie, résignés et pessimistes (médiane supérieure à 5).



FICHE 6// Des associations de patients mobilisées

3ème édition de la Journée mondiale de la NASH - 12 juin 2020

La Journée internationale de la NASH - le 12 juin - est consacrée à l'information et la sensibilisation à la stéato-hépatite non alcoolique, ou NASH, auprès du grand public, des patients à risque, la communauté médicale, les autorités de santé publique et les médias.

INTERNATIONAL NASH DAY JUNE 12, 2020

Par le biais d'événements organisés localement dans le monde entier, les défenseurs de la santé sensibilisent et promouvoir une intervention précoce pour traiter la maladie hépatique grasse et sa forme plus avancée, la NASH,
Pour plus d'informations : https://www.international-nash-day.com/

SOS Hépatite mobilisée pour informer – Le foie au cœur des préoccupations

La prévention, l'information, la solidarité, la défense de toutes les personnes concernées par les hépatites virales, les maladies du foie, quels que soient les virus et les modes de contamination, ainsi que **la promotion de la recherche** sont les missions de SOS hépatites et maladies du foie.

Qu'il s'agisse de la NASH, des hépatites virales et autres maladies du foie, nos valeurs restent les mêmes depuis bientôt 25 ans :

- **Personne ne "mérite" d'être malade** : la maladie n'est pas une punition infligée à ceux qui ont fauté. Il n'y a pas de "bons" et de "mauvais" malades, il y a des personnes avec des histoires singulières, confrontées à une même maladie. **Rappelons que 20 millions de personnes sont atteintes de maladies chroniques en France en 2016, soit 35 % de la population(a).**

- **La solidarité entre malades est une nécessité**, au niveau individuel et collectif. Au niveau individuel, il est important de pouvoir échanger avec ses pairs, pour se sentir moins seul et pour mieux comprendre la maladie. Au niveau collectif, une stratégie efficace de lutte contre la maladie ne peut se concevoir qu'avec la participation des malades.

- **Les maladies chroniques du foie n'impactent pas un organe, mais l'individu dans son ensemble.** Leur suivi ne se résume pas au bilan hépatique, si complet soit-il, et leur traitement ne se résume pas aux seuls médicaments, si efficaces soient-ils. Les maladies du foie sont trop sérieuses pour être confiées aux seuls spécialistes : elles imposent une approche globale de la médecine, faisant appel à l'éducation thérapeutique, aux patients experts, etc.

Pour le 12 juin, 3ème édition de la Journée mondiale de lutte contre la NASH, SOS hépatites et maladies du foie poursuit ses actions pour que les personnes concernées n'ignorent plus leur foie et pour faire reconnaître la NASH comme la nouvelle menace mondiale de santé publique.

Pour que l'individu puisse être acteur de sa santé, il est fondamental que lui ainsi que son entourage comprennent et s'approprient sa maladie.

Parlons de définition dans la NASH : d'une part, le nom de la maladie est un acronyme anglais, Non-Alcoholic SteatoHepatitis, qui désigne une stéatose hépatite non alcoolique. D'autre part, la maladie est actuellement définie par ce qu'elle n'est pas, c'est-à-dire une stéatose avec inflammation du foie (hépatite) alcoolique !

SOS hépatites et maladies du foie tient à saluer les travaux (c) des chercheurs de l'institut de Westmead pour la recherche médicale (WIMR) (d) qui ont mis en avant la nécessité de redéfinir la stéatose hépatique non alcoolique(NAFLD). Ils sont allés jusqu'à la renommer **stéatose hépatique associée au métabolisme** (Metabolic Associated Fatty Liver Disease en anglais, MAFLD). Cette nouvelle terminologie plus concrète, mais toujours technique pourrait aider les Hépatant.e.s à mieux se saisir de maladie.

En attendant que les patients proposent un acronyme français, facile à retenir et surtout non stigmatisant comme le sont la "maladie de la malbouffe" ou la "maladie du soda", SOS hépatites et maladies du foie continue d'utiliser l'acronyme NASH !

SOS hépatites et maladies du foie rappelle que les traitements efficaces contre la NASH arrivent mais **avant tout la NASH se prévient et se traite par le changement des habitudes alimentaires et la lutte contre la sédentarité.**

Nous, associations de patients, portons l'amélioration de la prise en soins et de la qualité de vie des personnes concernées, qui passent notamment par :

- Le développement de programmes d'accompagnement et d'éducation spécifiques à la NASH,
- Une stratégie de santé publique de la NASH à la hauteur des enjeux de prévention, dépistage et d'accès aux traitements.

SOS hépatites et maladies du foie prône la santé du foie ! Chaque Français, citoyen du monde, atteint d'une NASH doit être acteur de sa santé. Chaque Français, citoyen du monde, non concerné par la NASH doit se dire : « La NASH ne passera pas par moi !».

a/ Rapport « charges et produits » de la Caisse nationale de l'assurance maladie 2016
b/ Cohorte Constance, INSERM
c Eslam, M., et al. (2020) MAFLD: A consensus-driven proposed nomenclature for metabolic associated fatty liver disease. GastroenterologyThe Lancet Gastroenterology & Hepatology. Redefining non-alcoholic fatty liver disease: what's in a name? April 16, 2020
d/ Westmead Institute for Medical Research

Le CNAO - Collectif National des Associations d'Obèses

Les derniers chiffres de l'étude OBEPI datant de 2012 montrent qu'en France le surpoids et l'obésité représenter 50 % de la population française, 8 millions de patient souffre d'obésité sévère.

Plus le poids est important plus la personne sera à risque de déclencher 18 pathologies associées sont liées à la problématique dont fait partie la NASH. La 19e étant le coronavirus. Les études européennes (1) montrent que 83 % des personnes allant en réanimation avaient des problèmes de poids, et que 50 % des décès liés au Covid étaient des hommes ayant des problématiques liées à leur surpoid.

'L'arrivée des pathologies chroniques en lien avec l'obésité s'explique par l'accumulation de graisses dans les tissus dues entre autres aux régimes non encadrés par le corps médical, aux polluants, à la sédentarité, à une alimentation transformée... Cela abîme les cellules qui ne peuvent plus réaliser le travail demandé et retiennent les toxines au lieu de les évacuer" : rappelle Anne-Sophie Joly - Présidente du CNAO

Le surpoids et l'obésité font le nid propice pour déclencher d'autres maladies : hypertension artérielle, apnée du sommeil, problèmes cardiaques, infertilité... Et la NASH.

Pour pouvoir avancer, les patients ont besoin :

- de pouvoir bénéficier d'une formation claire, accessible, non anxiogène et réaliste

- d'être en capacité de pouvoir connaître exactement les signes d'alerte et pouvoir devenir acteur de leur état de santé.

Comment pouvoir réagir :

- Connaître les aliments nutritionnellement nécessaires au bon fonctionnement métabolique tout en conservant le plaisir du goût. Privilégier une alimentation riche en fibres, des fruits et légumes, limiter l'apport de sucre, de graisse et de sel

- Adapter une activité physique régulière : se balader, marcher, promener son chien, danser, faire du sport, nager, faire le ménage, faire les courses… et le faire aussi avec du plaisir.

- Enfin éviter les polluants

« Nous avons besoin de développer une prévention qui est un enjeu mondial de santé publique, je terminerai sur ces trois mots : prévention, dépistage, soin » - Anne-Sophie Joly.

(1) étude européenne à retrouver sur le site de la SOFFCOMM et l'AFERO

FICHE 7 // Une recherche très active

Aucun traitement pharmacologique n'a été approuvé pour traiter spécifiquement les personnes atteintes de NASH [4]. Aujourd'hui, la NASH est en grande partie traitée par des modifications de mode de vie ayant pour objectif d'accentuer la perte de poids, par le biais d'un régime alimentaire et la pratique de l'exercice physique [9].

La NASH est la principale cause de carcinome hépatocellulaire (CHC) et devrait dépasser l'hépatite C en tant que principale cause d'insuffisance hépatique au stade terminal nécessitant une greffe dans un délai relativement court [9]. Au rythme où la NASH progresse et au vu de la pénurie actuelle de greffons il est à craindre que le nombre d'organes de donneurs ne sera pas en mesure de répondre à la demande croissante de transplantation pour la NASH.

Il y a un besoin urgent de nouveaux traitements stabilisant la fibrose ou l'état du malade et traitant les composantes physiopathologiques sous-jacentes de la NASH [14]. Une étude publiée en 2020 répertorie 196 molécules en cours d'évaluation pour le traitement de la NASH. [15]

Liste des candidats médicaments actuellement en essais cliniques de phase 2 et 3 [15]

Drug(s)	Mechanism of action	Phase in clinical trial	Trial identification
Obeticholic acid	FXR agonist	III	NCT02548351
Elafibranor	PPAR-α/δ agonist	III	NCT02704403
Cenicriviroc	CCR2/CCR5 inhibitor	III	NCT03028740
MSDC-0602K	MPC inhibitor	IIb	NCT02784444
NGM282	FGF19 analogue	IIb	NCT03912532
Saroglitazar	PPAR-α/γ agonists	II	NCT03061721
Resmetirom	THR-ß agonist	III	NCT03900429
Tropifexor	FXR agonist	IIb	NCT02855164
Aramchol	SCD1 inhibitor	III	3rd quarter 2019
Selonsertib	ASK1 inhibitor	III	NCT03053050

Abbreviations: ASK1, apoptosis signal-regulating kinase 1; CCR, C-C chemokine receptor; FGF, fibroblast growth factor; FXR, farnesoid X receptor; MPC, mitochondrial pyruvate carrier; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; SCD-1, Stearoyl-CoA desaturase 1; THR-ß, thyroid hormone receptor ß.

Ces candidats médicaments ciblent l'inflammation et la fibrose, la plupart sont des agonistes ou des inhibiteurs de récepteurs spécifiques. Afin d'augmenter l'efficacité du traitement, ces nouvelles molécules pourraient être utilisées en combinaison. Certaines combinaisons sont actuellement évaluées dans le cadre d'études de phase 1 et 2.

La recherche fondamentale a également exploré les pistes de nouveaux modèles expérimentaux pour les études pré-cliniques (avant les essais chez l'homme). Deux nouvelles approches sont particulièrement étudiées : les modèles de culture en 3D ou organoïdes et les coupes de foie prélevées chez des patients obèses atteints de NASH. De nouveaux modèles animaux de souris reproduisant des lésions de NASH ont également été développés [16].

FICHE 8 // La mission d'Intercept Pharmaceuticals

Lutter contre les maladies hépatiques non virales progressives

Intercept Pharmaceuticals est une société biopharmaceutique spécialisée dans le développement et la commercialisation de traitements innovants des maladies hépatiques chroniques et évolutives non virales, telles que la cholangite biliaire primitive (CBP), qui est une maladie rare, et la stéato-hépatite non alcoolique (NASH). Intercept est le seul laboratoire pharmaceutique à concentrer tous ses efforts sur ces pathologies.

Le traitement développé par Intercept, l'acide obéticholique, est un analogue de l'acide chénodésoxycholique, le ligand naturel du récepteur FXR, qui joue un rôle clé dans la régulation de la santé du foie. Le FXR régule de nombreux processus biologiques essentiels (métabolisme des acides biliaires, du glucose, des lipides, contrôle des inflammations, de la fibrose, etc.). L'acide obéticholique est aujourd'hui commercialisé dans la CBP aux Etats-Unis et en Europe en monothérapie ou en association ([17]).

L'acide obéticholique est la première, et à ce jour, la seule molécule ayant démontré une efficacité sur la diminution de la fibrose, dont le niveau de gravité est le facteur pronostic le plus important dans la NASH et dans la CBP.

Intercept dispose du programme de développement clinique le plus important et le plus avancé existant dans la NASH, avec plus de 3 000 patients inclus dans les études de phase 3 REGENERATE et REVERSE. REGENERATE a été la première étude de phase 3 portant sur la NASH à obtenir des résultats positifs dans le cadre de son analyse intermédiaire à 18 mois et REVERSE demeure aujourd'hui le seul essai conduit sur les patients atteints d'une cirrhose due à la NASH. Un dossier de demande d'AMM a été déposé en décembre 2019 à l'EMA (European Medicines Agency) pour OCA dans le traitement de la fibrose due à la NASH. Des discussions sont en cours également avec la FDA aux Etats-Unis. L'épidémie liée au COVID-19 a ralenti les process réglementaires [17].

Améliorer le parcours de soin et la prise en charge

Il n'existe actuellement pas de parcours de soins standardisé pour les patients atteints de fibrose avancée due à la NASH. Pour cette raison, Intercept a toujours cherché à travailler avec l'ensemble des acteurs du parcours de soin à améliorer la prise en charge des patients dans les aires thérapeutiques ou Intercept est présent

Ainsi Intercept France a initié plusieurs projets pour mieux comprendre la maladie, le vécu des patients et soutenir les professionnels de santé du dépistage, au diagnostic, à la prise en charge et au suivi dans la NASH.

Collaboration avec la communauté impliquée dans les maladies du foie au niveau mondial

A propos d'Intercept Pharmaceuticals

Fondée en 2002 à New York par le Dr Mark Pruzanski, Intercept est aujourd'hui implantée aux États-Unis, en Europe et au Canada, avec un effectif de près de 500 personnes. Le siège international d'Intercept est situé à Londres. Intercept est toujours dans une phase intense de recherche et développement, avec des dépenses en R&D supérieures au chiffre d'affaires réalisé. La filiale française a été créée en 2015.
Pour plus d'informations : www.interceptpharma.com

A propos de SOS hépatites et maladies du foie

A propos de SOS Hépatites Fondée en 1996 à Saint Dizier, SOS hépatites et maladies du foie est un réseau d'associations de patients et de délégations dont les missions sont la prévention, l'information, la solidarité, la défense de toutes les personnes concernées par les hépatites virales, les maladies du foie, quels que soient les virus et les modes de contamination, ainsi que la promotion de la recherche.
Pour plus d'informations : www.soshepatites.org

A propos de CNAO

Créé en 2003, le CNAO regroupe des associations en France métropolitaine et aux Dom-Tom.
Les principales actions du CNAO :

- transmettre l'information aux associations et au grand public,
- d'être l'interlocuteur privilégié des Instances de tutelle,
- de lutter contre la progression de la pathologie,
- de travailler en totale adéquation avec les différentes sociétés scientifiques (SOFFCO-MM, AFERO, etc.).

Ce, afin de mieux comprendre et de mieux venir en aide aux patients, pour aider les pouvoirs publics à prendre les meilleures décisions qui soient pour enrayer la progression, (Ministère de la Santé, Ministère de l'Education Nationale, Ministère de la Jeunesse & des Sports, Haute Autorité de Santé, ...) et pour responsabiliser les industries agro-alimentaires quant aux choix des composants de leurs produits et des messages publicitaires qu'ils véhiculent.
Plus d'informations : www.cnao.fr

Références

1. R. Pais. Epidemiologie de la NAFLD. La lettre de l'hépato-gastroentérologue, vol XXII, n°6, novembre-décembre 2019, pages 276-280.
2. Francesco Negro. Natural history of NASH et HCC. Liver International, 2020;40(Suppl.1):72-76.
3. https://www.constances.fr/docs/2019_NABI_POSTER1_MARSE.pdf
   https://paris-nash.org/data-2019/Dossier_Paris_Nash_Meeting_2019_FR.pdf
4. National Institutes of Health. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Nonalcoholic Fatty Liver Disease & NASH. Symptoms & Causes of NAFLD & NASH. https://www.niddk.nih.gov/health-information/liver-disease/nafld-nash/symptoms-causes. [Consulté le 7 septembre 2018].
5. Axley, Page et al. "Patients with stage 3 compared to stage 4 liver fibrosis have lower frequency of and longer time to liver disease complications" PloS one vol. 13,5 e0197117. 10 May. 2018, doi:10.1371/journal.pone.0197117
6. Garcia-Tsao G, et al. Hepatology. 2010;51(4):1445–1449.
7. Laurent Castera. Non-invasive tests for liver fibrosis in NAFLD: Creating pathways between primary healthcare and liver clinics. Liver International, 2020;40(Suppl.1):77-81.
8. F. Zuberbuhler et J. Boursier. Diagnostic non invasif dans la NASH. La lettre de l'hépato-gastroentérologue, vol XXII, n°6, novembre-décembre 2019, pages 282-286.
9. Oseini A and Sanyal AJ. (2017). Therapies In Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). Liver International [online] 31[Suppl 1], 97-103. Available at: https://europepmc.org/articles/pmc5492893 [Consulté en janvier 2019].
10. Kenneth Cusi. A diabetologist's perspective of non-alcoholic steatohepatitis (NASH):knowledge gaps and future directions. Liver International 2020;40(Suppl.1):82-88.
11. Dominique Roulot et al. Concomitant screening for liver fibrosis and steatosis in French type 2 diabetic patients using Fibroscan. Liver International. 2017;37:1897-1906.
12. Eduardo Vilar-Gomez et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367–378.
13. T. Marjot et al. Prevalence and severity of non-alcoholic fatty liver disease are underestimated in clinical practice: impact of a dedicated screening approach at a large university teaching hospital. Diabet. Med. 35, 89–98 (2018).
14. Ratziu V, et al. J Hepatol 2015 vol. 62 j S65–S75.
    https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S01688278(15)00157-9/pdf. [Accessed January 2019].
15. Ana-Carolina Cardoso et al., New drugs for non-alcoholic steatohepatitis. Liver International, 2020;40(Suppl.1):96-101.
16. L. Serfaty.Traitement pharmacologique : les pistes du futur . La lettre de l'hépato-gastroentérologue Nov.2019 P.294 -298
17. Intercept Pharmaceuticals provides regulatory and business update. http://ir.interceptpharma.com/news-releases/news-release-details/intercept-pharmaceuticals-provides-regulatory-and-business