



Romina Isip, RPh, Pharm. D.
Pharmacienne clinicienne
Express Scripts Canada

SÉRIE D'ARTICLES SUR LE LEADERSHIP ÉCLAIRÉ

De nombreuses difficultés ont été rencontrées lors du développement de traitements efficaces contre la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique, mais la découverte récente de médicaments prometteurs pourrait modifier le cours de la maladie et améliorer l'état des patients. Il existe un lien entre la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique et la hausse des maladies cardiovasculaires. Cependant, malgré que cette maladie touche des millions de Canadiens, aucun médicament n'a encore été approuvé pour la traiter.

Changement de terminologie pour refléter l'évolution des connaissances : « stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique » remplace « stéatohépatite non alcoolique »

La présence de gras à l'intérieur du foie non causée par une consommation excessive d'alcool était désignée « stéatose hépatique non alcoolique » et « stéatohépatite non alcoolique ». Ces dénominations n'étaient toutefois plus appropriées, puisque des études récentes ont montré que le dysfonctionnement métabolique joue un rôle clé dans la progression de la maladie. Par conséquent, plusieurs associations internationales dans le domaine de l'hépatologie ont remplacé « non alcoolique » par « associée au dysfonctionnement métabolique ».

De plus, la dénomination anglaise *non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD)* était stigmatisante, à cause de l'utilisation du mot *fatty* (gras). Cette stigmatisation pouvait nuire à la sensibilisation des patients et des professionnels de la santé relativement à cette maladie et dissuader les patients d'obtenir des soins¹. Le remplacement de *fatty* par *steatotic*, qui signifie « accumulation de graisse dans le foie », reflète une meilleure compréhension de la maladie. Ces changements favorisent une approche moins subjective qui améliorera le diagnostic et le traitement de la maladie. La « stéatose hépatique non alcoolique » porte désormais le nom de « maladie stéatosique du foie associée au dysfonctionnement métabolique », alors que la « stéatohépatite non alcoolique » est maintenant connue sous le nom de « stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique »².

Augmentation de la prévalence de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique

La maladie stéatosique du foie associée au dysfonctionnement métabolique comprend un ensemble d'affections hépatiques évolutives. Elle va de la stéatose légère à des formes plus sévères, y compris l'inflammation hépatique et la fibrose (symptômes de la stéatose

SÉRIE D'ARTICLES SUR LE LEADERSHIP ÉCLAIRÉ

hépatique associée au dysfonctionnement métabolique) et la cirrhose (formation de tissu cicatriciel dans le foie), jusqu'à l'insuffisance hépatique en phase terminale.

La maladie stéatosique du foie associée au dysfonctionnement métabolique est une des principales maladies du foie, et elle touche environ 30 % de la population mondiale³. Parmi les personnes touchées par la maladie stéatosique du foie associée au dysfonctionnement métabolique, environ 5 % sont atteintes de stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique⁴. Au Canada, il y avait environ 2 millions de cas de stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique en 2019, mais on s'attend à ce que ce nombre augmente de 35 % en 2030⁵. Le nombre de patients atteints de formes sévères de stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique devrait augmenter de 65 %, passant de 349 000 cas en 2019 à 578 000 cas en 2030⁶.

Les patients atteints de troubles métaboliques sont plus à risque de développer une maladie stéatosique du foie associée au dysfonctionnement métabolique. Cette dernière touche plus de 90 % des patients atteints d'obésité sévère et environ 70 % des patients atteints de diabète de type 2⁷. La stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique comporte un risque élevé de mortalité, qui n'est pas seulement une conséquence de la maladie hépatique, mais aussi d'une maladie cardiovasculaire, une des causes principales de décès chez les patients atteints. Les patients atteints de stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique sont 2,5 fois plus susceptibles de subir un événement cardiovasculaire mortel ou non mortel, comme une crise cardiaque ou un accident vasculaire cérébral⁸. Le lien entre les maladies cardiovasculaires et la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique existe aussi dans la relation entre la cardi diabésité et les autres troubles métaboliques, comme on le voit chez les personnes qui métabolisent mal les lipides et qui présentent une résistance à l'insuline.

Défis relatifs au développement de médicaments

Les traitements contre la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique ont échoué pendant plusieurs dizaines d'années à cause de la complexité de la maladie. Malgré cela, des médicaments sont en voie de développement. En effet, plus de 400 médicaments font l'objet d'études précliniques et cliniques et presque 20 % d'entre eux sont rendus aux phases II et III de leur développement. D'importantes lacunes existent dans la prise en charge de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique, car aucun médicament n'a encore été approuvé au Canada.

Les trois principales composantes qui ont été décelées dans l'évolution de la maladie sont le dysfonctionnement métabolique, l'inflammation et la fibrose. Idéalement, un médicament contre la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique devrait pouvoir traiter ces trois composantes et avoir un profil d'innocuité acceptable à long terme dans le cadre d'un traitement prolongé⁹.

Les médicaments utilisés hors indication qui sont le plus souvent prescrits pour traiter cette maladie sont la vitamine E et la pioglitazone. Il y a très peu de données relatives à l'utilisation de la vitamine E et certaines préoccupations ont été soulevées quant à l'innocuité de la pioglitazone à long terme, qui est associée depuis longtemps à la prise de poids, à l'insuffisance cardiaque et aux fractures lorsqu'elle est utilisée pour le traitement du diabète de type 2.



SÉRIE D'ARTICLES SUR LE LEADERSHIP ÉCLAIRÉ

Plusieurs autres traitements ont échoué à cause des mêmes raisons. Initialement approuvé pour le traitement de la cholangite biliaire primitive, l'acide obéticholique (OCALIVA^{MD}) a été l'un des deux médicaments soumis aux fins d'approbation l'année dernière. Malheureusement, en juin 2023, la FDA a rejeté OCALIVA^{MD}, car il a été établi que les bienfaits ne dépassaient pas les risques. Cette décision repose sur le fait que le médicament n'a pas répondu au critère d'évaluation principal. De plus, le médicament présente les effets secondaires suivants : démangeaisons intenses, taux anormaux de lipides et de sucre dans le sang et développement de calculs biliaires. D'autres médicaments expérimentaux dans différentes classes thérapeutiques semblaient prometteurs au cours des essais cliniques préliminaires, mais ne se sont pas révélés efficaces dans les dernières phases de leur développement.

Médicaments en voie de développement pour le traitement de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique

Le resmétirom est le premier médicament qui pourrait se montrer efficace dans le traitement de la maladie. En mars 2024, la FDA a approuvé le resmétirom (REZDIFFRA^{MD}) comme premier médicament indiqué pour traiter la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique. Le resmétirom est un agoniste du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes administré par voie orale et conçu pour améliorer la capacité du foie de métaboliser les lipides. Les dernières phases de développement clinique sont en cours, mais les résultats préliminaires montrent que le resmétirom pourrait permettre de traiter la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique sans entraîner une aggravation de la fibrose chez environ 25 % à 35 % des patients. De plus, contrairement à l'acide obéticholique, le resmétirom a un profil d'innocuité favorable¹⁰.

Il est toutefois essentiel de développer de meilleurs traitements, car le resmétirom n'a été efficace que chez 30 % des patients. Les analystes du secteur pharmaceutique avancent que les fabricants de médicaments pourraient établir des partenariats visant à développer des traitements d'association qui cibleraient les différentes étapes de la progression de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique afin d'augmenter les chances que les médicaments soient approuvés. Lorsqu'ils seront lancés sur le marché canadien, les traitements d'association contre la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique pourraient être coûteux, ce qui aurait de fortes répercussions financières sur les régimes privés. À l'heure actuelle, le coût annuel du resmétirom est estimé à près de 60 000 \$ US et son approbation dépendra des résultats finaux de l'étude. Au moment de rédiger ce rapport, aucune demande d'examen n'avait été soumise à Santé Canada relativement au resmétirom.

Plusieurs médicaments ciblent les récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes, le facteur 21 de croissance des fibroblastes ainsi que les agonistes des récepteurs du GLP-1. Ces médicaments agissent sur des régulateurs clés du métabolisme, de l'inflammation et de la fibrose hépatique.

SÉRIE D'ARTICLES SUR LE LEADERSHIP ÉCLAIRÉ

Tableau 1 : Médicaments en voie de développement pour le traitement de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique

Nom du médicament	Voie d'administration	Étape de développement	Mode d'action	Résultats
Resmétirom	Orale	Approuvé par la FDA en mars 2024	Agoniste du récepteur bêta des hormones thyroïdiennes	<ul style="list-style-type: none"> • Premier médicament approuvé pour le traitement de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique. • Disparition des symptômes et réduction du tissu cicatriciel dans le foie.
Lanifibranor	Orale	Phase III	Activateur de toutes les formes de récepteurs activés par les proliférateurs de peroxysomes	<ul style="list-style-type: none"> • Premier traitement. • Atténuation des symptômes de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique. Préoccupations relatives à la prise de poids.
Éfruxifermine	Sous-cutanée	Phase III	Analogue du facteur 21 de croissance des fibroblastes	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction du tissu cicatriciel dans le foie et inversion possible du cours de la cirrhose.
Pégozafermine	Sous-cutanée	Phase III	Analogue du facteur 21 de croissance des fibroblastes	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction du tissu cicatriciel dans le foie et inversion possible du cours de la cirrhose.
Sémaglutide	Sous-cutanée	Phase III	Agoniste des récepteurs du GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> • Prévalence élevée de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique chez les patients atteints d'obésité et de diabète de type 2. • Approbation du sémaglutide pour le traitement du diabète (OZEMPIC^{MD}) et pour la gestion du poids (WEGOVY^{MD}). • Si les essais sont concluants, le sémaglutide pourrait permettre de traiter ces trois maladies.
Survodutide	Sous-cutanée	Phase III	Agoniste des récepteurs du GLP-1 et du glucagon	<ul style="list-style-type: none"> • Pourrait être le meilleur médicament pour traiter la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique. • Le survodutide fait également l'objet d'études pour le traitement du diabète de type 2 et de l'obésité.
Tirzépatide	Sous-cutanée	Phase II	Agoniste des récepteurs du GLP-1 et du peptide insulinothéropé dépendant du glucose	<ul style="list-style-type: none"> • Approbation du tirzépatide pour le traitement du diabète (MOUNJARO^{MD}). Cependant, ZEPBOUND^{MD}, le médicament utilisé pour le traitement de l'obésité, n'est approuvé qu'aux États-Unis. • Si les essais sont concluants, le tirzépatide pourrait suivre la même voie que le sémaglutide.

SÉRIE D'ARTICLES SUR LE LEADERSHIP ÉCLAIRÉ

Le lanifibranor agit sur les trois formes de récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes et fait l'objet d'études de phase III. Les résultats préliminaires indiquent que l'innocuité et l'efficacité du lanifibranor ont été établies dans le traitement de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique. Cependant, puisque son mécanisme d'action est similaire à celui de la pioglitazone, des préoccupations relatives à une prise de poids allant de 2,4 kg à 2,7 kg ont été exprimées. Cela pourrait avoir d'importantes répercussions sur la réussite du traitement, surtout chez les patients atteints d'obésité.

L'éfruxifermine et la pégozafermine sont les deux principaux analogues du facteur 21 de croissance des fibroblastes qui sont rendus dans les dernières phases de développement pour le traitement de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique. Les deux médicaments ont montré la résolution de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique et la réduction de la fibrose hépatique modérée ou grave. Selon les études préliminaires, ces médicaments semblent inverser le cours de la cirrhose, maladie qui était considérée comme irréversible précédemment.

Les agonistes qui ciblent le récepteur du GLP-1 font également l'objet d'études pour le traitement de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique en raison de leur efficacité pour traiter les troubles métaboliques, comme le diabète et l'obésité. Le sémaglutide (OZEMPIC^{MD}/WEGOVY^{MD}) et le survodutide font l'objet d'études de phase III. Le tirzépate (MOUNJARO^{MD}/ZEPBOUND^{MD}), lui, fait l'objet d'une étude de phase II. Le survodutide et le tirzépate sont des agonistes qui ciblent respectivement les récepteurs du glucagon et les récepteurs du peptide insulino-trope dépendant du glucose en plus de cibler les récepteurs du GLP-1. Le sémaglutide n'a pas répondu au critère secondaire d'évaluation relatif à la réduction de la fibrose hépatique lors d'une étude de phase II. Cependant, cela pourrait changer dans l'étude de phase III, la durée du traitement étant prolongée. Le survodutide pourrait devenir le meilleur médicament pour traiter la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique, car les résultats préliminaires montrent une guérison importante des tissus hépatiques ainsi qu'une réduction de la fibrose.

Conclusion

Avant l'approbation récente du resmétirom par la FDA, les traitements de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique ont échoué. Depuis, plusieurs médicaments expérimentaux semblent prometteurs dans le traitement de cette maladie complexe. S'ils sont approuvés, ces médicaments pourraient révolutionner les soins de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique alors qu'on s'attend à ce que la prévalence de cette maladie augmente. Les administrateurs de régimes privés doivent connaître les médicaments en voie de développement, savoir lesquels combleront une lacune importante et être au courant des répercussions financières relatives à l'utilisation des traitements d'association indiqués pour la prise en charge de la stéatose hépatique associée au dysfonctionnement métabolique.



SÉRIE D'ARTICLES SUR LE LEADERSHIP ÉCLAIRÉ

¹ American Association for the Study of Liver Diseases, Latin American Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of the Liver. A call for unity: The path towards a more precise and patient-centric nomenclature for NAFLD. *Hepatology* (Baltimore, Md.) vol. 78,1 (2023): 3-5. doi:10.1097/HEP.0000000000000412

² Ibid.

³ Younossi, Zobair M et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology* (Baltimore, Md.) vol. 77,4 (2023): 1335-1347. doi:10.1097/HEP.0000000000000004

⁴ Ibid.

⁵ Swain, Mark G et al. Burden of nonalcoholic fatty liver disease in Canada, 2019-2030: a modelling study. *CMAJ open* vol. 8,2 E429-E436. 9 juin 2020, doi:10.9778/cmajo.20190212

⁶ Ibid.

⁷ Tilg, Herbert et al. NASH drug treatment development: challenges and lessons. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* vol. 8,10 (2023): 943-954. doi:10.1016/S2468-1253(23)00159-0

⁸ Mantovani, Alessandro et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *The lancet. Gastroenterology & hepatology* vol. 6,11 (2021): 903-913. doi:10.1016/S2468-1253(21)00308-3

⁹ Kingwell, Katie. NASH field celebrates 'hurrah moment' with a first FDA drug approval for the liver disease. *Nature reviews. Drug discovery* vol. 23,4 (2024): 235-237. doi:10.1038/d41573-024-00051-1

¹⁰ Harrison, Stephen A et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *The New England journal of medicine* vol. 390,6 (2024): 497-509. doi:10.1056/NEJMoa2309000

