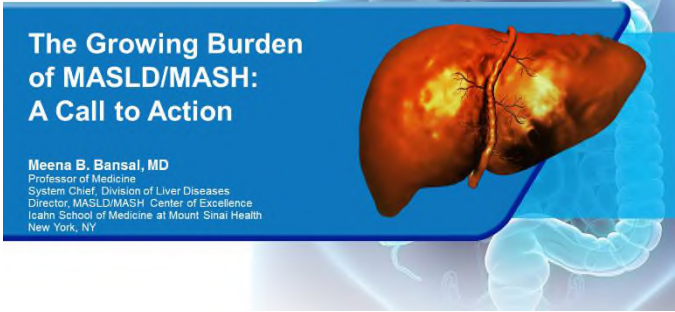
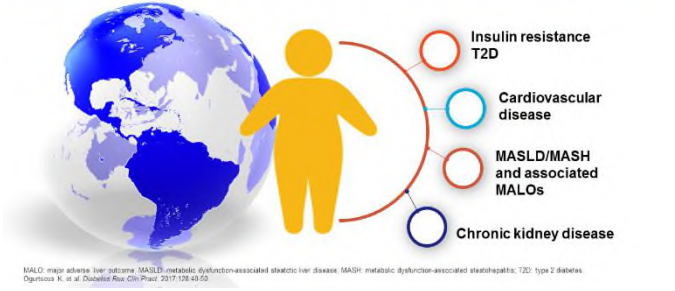
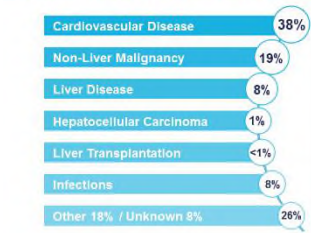
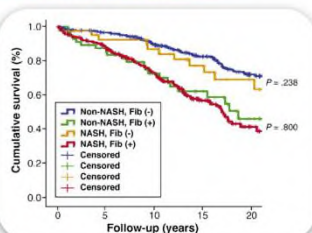


Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>1.</p>		<p><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></p> <p>Bienvenue à tous pour cette session intitulée « Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie. »</p>
<p>2.</p>	<p><b>Faculty</b></p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p><b>Meena Bansal, MD, FAASLD</b> Course Director Professor of Medicine System Chief, Division of Liver Diseases Director, MASLD/MASH Center of Excellence Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, NY</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Quentin Anstee, PhD, FRCP</b> Dean of Research &amp; Innovation Professor of Experimental Hepatology Newcastle University Newcastle upon Tyne, England</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p><b>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</b> Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Turin, Italy</p> </div> </div>	<p>Je m'appelle Meena Bansal. Je suis professeure de médecine et responsable du service des maladies du foie à l'hôpital Mont Sinai de New York. Je suis ravie d'accueillir le Dr Anstee, doyen du département pour la recherche et l'innovation et professeur d'hépatologie expérimentale à l'université de Newcastle ainsi que le Dr. Elisabetta Bugianesi, professeure du service de gastroentérologie à l'Université de Turin.</p>
<p>3.</p>	<p><b>Honoring Stephen A. Harrison, MD, FAASLD</b></p> <div style="display: flex; align-items: center;">  <div> <p>We extend our deepest condolences to Dr. Harrison's family and colleagues during this difficult time.</p> </div> </div>	<p>Mais je suis très triste et j'ai le cœur brisé de voir qu'il nous manque un membre très important de notre famille : le Docteur Stephen Harrison. Pour ceux d'entre vous qui l'ont connu, c'était un féroce compétiteur, mais pas un rival. Il faisait en sorte que tous ceux qui l'entouraient se sentent à leur aise, et il savait se montrer extrêmement généreux en donnant de son temps et en offrant son amitié. Nous avons délibérément conservé quelques diapositives de Stephen Harrison pour lui rendre hommage, mais il nous manque beaucoup.</p>

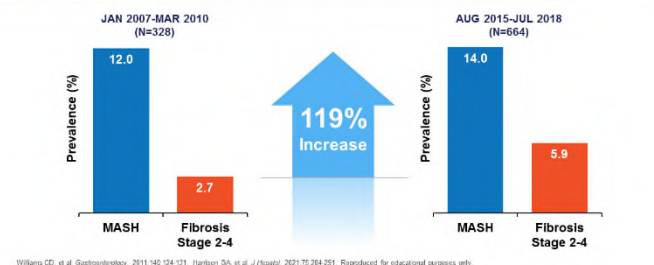
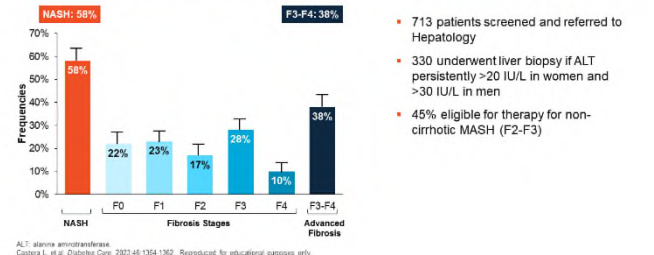
Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>4.</p>		<p>Je vais donc commencer par planter le décor.</p>
<p>5.</p>	<p><b>Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH) vs Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ The following presentation contains a discussion of an FDA-approved drug for the treatment of NASH</li> <li>▪ NASH is now known as MASH to emphasize the underlying pathophysiology of this liver condition</li> <li>▪ Presenters may use NASH and MASH interchangeably</li> </ul>	<p>Je pense que beaucoup d'entre nous en ont entendu parler depuis la cérémonie d'ouverture, et il faut garder à l'esprit que la présentation qui suit porte sur un médicament approuvé par la FDA pour le traitement de la NASH, même si les nomenclatures MASH et NASH seront utilisées indifféremment tout au long de la discussion.</p>
<p>6.</p>	<p><b>A Worldwide Epidemic</b></p>  <p><small>MALOs: major adverse liver outcome; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; T2D: type 2 diabetes. Ojima K, et al. <i>Diabetes Res Clin Pract</i>. 2017;126:40-50.</small></p>	<p>Ainsi, comme nous le savons, l'obésité est une épidémie mondiale associée à une insulino-résistance, au diabète de type 2, à des maladies cardiovasculaires, à la MASLD/MASH, ainsi qu'à des événements indésirables hépatiques majeurs et à une IRC.</p>
<p>7.</p>	<p><b>Leading Causes of Mortality in MASLD</b></p> <p>PRELHIN Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [0.3-35.1] years)</p>   <p><small>Fig. 10. NASH: nonalcoholic steatohepatitis. Angulo P, et al. <i>Gastroenterology</i>. 2016;148:308-316. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Il est important de noter que les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès dans cette population, suivies par les tumeurs malignes non hépatiques et les maladies du foie.</p>

Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

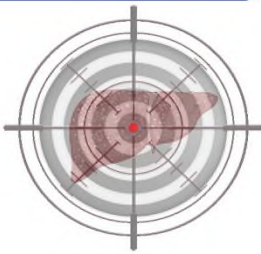
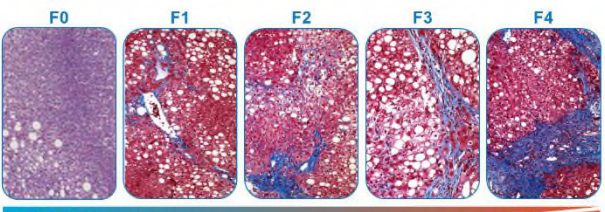


<p>8.</p>	<p><b>Etiology Trends Among Adult Liver Transplantation Waiting List</b></p> <p>Lack of effective therapies for ALD and MASH contribute to increasing disease severity, leading to cirrhosis and end-stage liver disease requiring liver transplantation</p> <p>ALD: alcoholic liver disease; HCV: hepatitis C virus Wang, R.J., Singal, A.C., Jha, A.K., Kudo, M., Gores, G.J. <i>Hepatology</i>. 2020;71:1023-1034. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Aux États-Unis, la MASH est désormais l'une des principales indications pour la greffe, en particulier chez les femmes.</p>																														
<p>9.</p>	<p><b>Obesity and Metabolic Syndrome Are Major Drivers of the Increased Prevalence of MASLD</b></p> <p>Obesity Prevalence in Adults</p> <p>World Obesity Federation <a href="https://data.worldobesity.org">https://data.worldobesity.org</a>. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Et, comme nous l'avons entendu dès le discours d'ouverture, la prévalence de l'obésité est un problème mondial, et les régions indiquées en bleu représentent les zones où la prévalence est supérieure à 30 %.</p>																														
<p>10.</p>	<p><b>Global Prevalence of MASLD Worldwide</b></p> <p><b>2023 Meta-Analysis MASLD Among T2D*</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>62.25% have MASLD</li> <li>37.3% have MASH</li> <li>17.0% have advanced fibrosis</li> </ul> <p>*Sun Li, Che B, et al. <i>Gut</i>. 2023;72:2156-2165. MENA: Middle East, Northern Africa Youniss ZH, et al. <i>Hepatology</i>. 2016;64:73-84. Youniss ZH, et al. <i>Hepatology</i>. 2019;71:753-801. Polycos SA, et al. <i>Hepatology</i>. 2019;52:82-97. Youniss ZH, et al. <i>Hepatology</i>. 2022;77:1335-1347. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>De plus, la prévalence globale de la MASLD dans le monde n'est pas discriminatoire. Vous pouvez voir le nombre de cas de MASLD, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 2. Une méta-analyse récente (2023) a révélé qu'environ 62 % des patients diabétiques sont atteints de MASLD, 37 % de MASH et environ 17 % de fibrose avancée.</p>																														
<p>11.</p>	<p><b>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts</b></p> <p>US Middle-Aged Cohort (N=664)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Cohort</th> <th>MASLD (%)</th> <th>MASH (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>38</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>30</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>45</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Latino-Hispanic</td> <td>55</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>BMI ≥30</td> <td>57</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>70</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>Arterial hypertension</td> <td>47</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Hypercholesterolemia</td> <td>44</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Diabetes and BMI ≥30 and hypertension</td> <td>74</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table> <p>BMI: body mass index Harrison SA, et al. <i>J Hepatol</i>. 2021;75:254-261. Reproduced for educational purposes only.</p>	Cohort	MASLD (%)	MASH (%)	All	38	14	Female	30	11	Male	45	17	Latino-Hispanic	55	24	BMI ≥30	57	24	Diabetes	70	35	Arterial hypertension	47	17	Hypercholesterolemia	44	16	Diabetes and BMI ≥30 and hypertension	74	46	<p>Il s'agit d'une étude réalisée par Stephen Harrison, qui a examiné de manière prospective la prévalence de la MASH dans la population générale. Ces patients, venus pour une coloscopie de dépistage, présentaient des facteurs de risque métaboliques et se sont vus proposer une biopsie. Vous pouvez voir que 38 % souffraient d'une MASLD, dont 14 % présentaient une MASH, et que cette prévalence était plus élevée chez les personnes d'origine latino-hispanique, obèses ou diabétiques. Et à droite, on constate qu'en cas de diabète,</p>
Cohort	MASLD (%)	MASH (%)																														
All	38	14																														
Female	30	11																														
Male	45	17																														
Latino-Hispanic	55	24																														
BMI ≥30	57	24																														
Diabetes	70	35																														
Arterial hypertension	47	17																														
Hypercholesterolemia	44	16																														
Diabetes and BMI ≥30 and hypertension	74	46																														



		<p>d'obésité et d'hypertension, la prévalence de la MASLD est de 74 % et celle de la MASH de 46 %.</p>
<p>12.</p>	<p><b>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts (cont)</b></p> <p>2 Prospective MASH Prevalence Studies</p>  <p>Walters CD, et al. <i>Gastroenterology</i>. 2011;140:124-131. Harrison SA, et al. <i>J Hepatol</i>. 2021;75:264-291. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Si l'on compare avec une cohorte datant d'une dizaine d'années, on constate une augmentation, non seulement de la prévalence de la MASH, mais surtout une multiplication par deux du nombre de personnes atteintes de fibrose de stade 2 ou 4.</p>
<p>13.</p>	<p><b>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</b></p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>713 patients screened and referred to Hepatology</li> <li>330 underwent liver biopsy if ALT persistently &gt;20 IU/L in women and &gt;30 IU/L in men</li> <li>45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3)</li> </ul> <p>ALT: alanine aminotransferase Castera L, et al. <i>Diabetes Care</i>. 2022;45:1324-1332. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Alors, on pourrait dire « Oh, mais, ça, c'est le Texas, Stephen. Les choses ne se passent pas forcément comme ça dans le reste du monde. » Voici donc une étude réalisée par le Dr Castera et ses collègues du groupe de recherche QUID-NASH en France. Il s'agit d'une étude prospective portant spécifiquement sur les patients diabétiques : 713 patients ont fait l'objet d'un dépistage dans une clinique spécialisée dans le diabète, puis ont été orientés vers un service d'hépatologie. 330 d'entre eux, chez qui le taux d'ALAT était systématiquement supérieur à 20 UI/l pour les femmes et à 30 UI/l pour les hommes, ont subi une biopsie du foie. Ces chiffres sont très bas, me direz-vous. C'est un point important à souligner. Le taux normal d'ALAT ne se limite pas à la fourchette indiquée dans les rapports de laboratoire. Au fur et à mesure que l'épidémie d'obésité progresse, l'ALAT moyen a également augmenté. Il convient donc de se préoccuper même à un niveau inférieur à cette fourchette. Parmi les patients ayant subi une biopsie du foie, 58 % présentaient une MASH, dont 38 % une fibrose avancée, correspondant aux stades F3 et F4 ; 45 % seraient éligibles à un traitement pour la MASH non cirrhotique.</p>

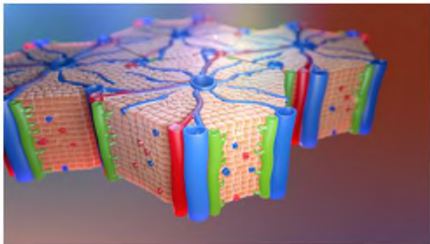
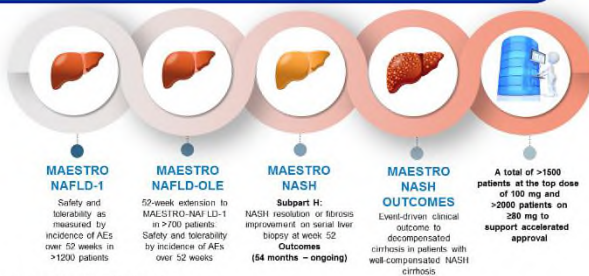


Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>17.</p>	<p><b>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)</b></p> <p>Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis</p> 	<p>Ainsi, en ce qui concerne la fibrose, un traitement ciblant le foie permet d'obtenir un effet plus rapide et plus efficace.</p>
<p>18.</p>	<p><b>How to Manage MASLD/MASH</b></p>  <p>GLP-1RA/Weight Loss Strategies</p> <p>Liver-Directed Therapy</p>	<p>Dans le cas des patients qui ne présentent pas de signes importants de fibrose (et il faut se rappeler que la fibrose est le facteur prédictif le plus important des résultats cliniquement significatifs liés au foie), il est nécessaire d'aborder rapidement les stratégies de perte de poids en amont, qu'elles soient pharmacologiques ou chirurgicales. Mais au fur et à mesure que les stades de fibrose augmentent, il est nécessaire de mettre en place des thérapies plus ciblées sur le foie.</p>
<p>19.</p>	<p><b>MASH Development</b> A Climb to the Goal</p> 	<p>Voici peut-être la diapositive la plus célèbre de Stephen, où il parle de toutes les personnes qui ont échoué et de celles qui sont encore en train de progresser. Heureusement, il aura pu voir la première approbation du resmélirom par la FDA le 14 mars 2024.</p>
<p>20.</p>	<p><b>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</b></p> <p>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Torino, Italy</p> 	<p>Sur ce, je vais passer la parole à ma collègue, le Dr Bugianesi, pour qu'elle nous présente brièvement les agonistes des récepteurs-β des hormones thyroïdiennes et d'autres thérapies spécifiques à la maladie.</p> <p><i>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</i></p> <p>Merci. Bonjour à tous. Merci pour cette aimable présentation et merci au commanditaire de m'avoir invitée.</p>





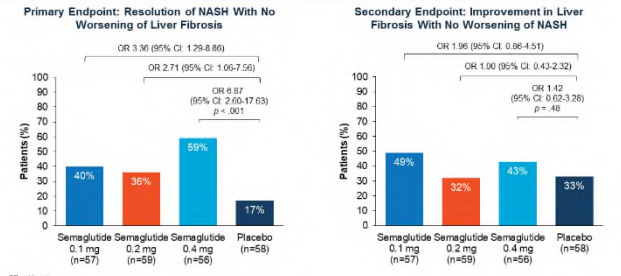
<p>24.</p>	<p><b>Resmetirom: Mechanism of Action</b></p> 	<p>Mais je vais plutôt vous montrer le mécanisme d'action.</p> <p>Les agonistes des récepteurs-β des hormones thyroïdiennes, ou agonistes THR-β, sont de petites molécules destinées à agir spécifiquement dans le foie. Ces agents pénètrent dans le noyau de l'hépatocyte et se lient au THR-β pour activer l'expression du gène cible, qui intervient dans plusieurs voies métaboliques. Tout d'abord, une mitophagie accrue élimine les mitochondries endommagées, tandis qu'une biogenèse mitochondriale génère de nouveaux organites. Dans le même temps, la réduction des espèces réactives de l'oxygène (ERO) limite les lésions mitochondriales et l'accumulation de lipides toxiques à longue chaîne. Enfin, l'augmentation de la lipophagie génère des acides gras libres qui sont ensuite transportés vers les mitochondries pour produire de l'ATP via la β-oxydation. Dans l'ensemble, le traitement avec un agoniste THR-β est efficace pour réduire la teneur en graisse hépatique et la fibrose.</p>
<p>25.</p>	<p><b>Resmetirom: Phase 3 Program</b></p>  <p><b>MAESTRO NAFLD-1</b> Safety and tolerability as measured by incidence of AEs over 52 weeks in &gt;1200 patients</p> <p><b>MAESTRO NAFLD-OLE</b> 52-week extension to MAESTRO-NAFLD-1 in &gt;700 patients. Safety and tolerability by incidence of AEs over 52 weeks</p> <p><b>MAESTRO NASH</b> Subpart H: NASH resolution or fibrosis improvement on serial liver biopsy at week 52 <b>Outcomes</b> (54 months - ongoing)</p> <p><b>MAESTRO NASH OUTCOMES</b> Event-driven clinical outcome to decomensated cirrhosis in patients with well-compensated NASH cirrhosis</p> <p>A total of &gt;1600 patients at the top dose of 100 mg and &gt;2000 patients on 280 mg to support accelerated approval</p> <p><small>AE adverse event; NAFLD nonalcoholic fatty liver disease; Harrison SA, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2024;58(1):13. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>C'est un mécanisme très important pour la fonction mitochondriale. Le resmétirom a également un effet anti-fibrogène direct. Comme nous le savons, le programme d'étude de phase 3 du resmétirom est un programme très complet, car il a commencé par l'évaluation de l'innocuité et de la tolérance sur près de 2 000 patients et s'est poursuivi avec l'essai MAESTRO NASH, qui a conduit à l'approbation de ce médicament par la FDA. Le programme se poursuivra également avec l'essai MAESTRO NASH OUTCOMES, qui porte sur des patients atteints de cirrhose NASH bien compensée. Il s'agit d'un essai clinique guidé par les événements portant sur la cirrhose compensée. Au final, plus de 1 500 patients</p>



		<p>traités à la dose maximale de 100 mg et plus de 2 000 patients traités à une dose supérieure à 18 mg ont été évalués pour justifier l'approbation accélérée du produit.</p>																				
26.	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Primary Endpoints</b></p> <p>Liver biopsy (ITT) at week 52</p> <p>ITT: intention-to-treat Horowitz S, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Les résultats présentés ici sont ceux de l'analyse intermédiaire de l'étude de phase 3 qui a conduit à l'approbation de la FDA. Le resmétirom a donc permis d'obtenir à la fois une résolution de la NASH et une amélioration de la fibrose d'au moins un stade. On constate que la réponse liée à la dose peut atteindre 30 % chez les patients du groupe resmétirom 100 mg pour la résolution de la NASH et 26 % chez les patients du même groupe pour l'amélioration de la fibrose d'au moins un stade.</p>																				
27.	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint</b></p> <p>Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT)</p> <p>ITT: intention-to-treat Horowitz S, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>En outre, le resmétirom permet également de protéger contre les maladies cardiovasculaires en réduisant le taux de cholestérol LDL. En comparaison avec le groupe traité par placebo, on observe une diminution de 13,6 % pour la dose de 80 mg de resmétirom et une diminution moindre de 16,3 % pour la dose la plus élevée de 100 mg.</p>																				
28.	<p><b>Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE (%)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Serious AEs</td> <td>10.9</td> <td>12.7</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Study discontinuation for AEs</td> <td>2.8</td> <td>7.7</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>27</td> <td>33.4</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>22.0</td> <td>18.9</td> <td>12.5</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>Resmetirom was well tolerated</li> <li>Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were             <ul style="list-style-type: none"> <li>Excess of generally mild and transient diarrhea</li> <li>Generally mild nausea at the beginning of therapy</li> </ul> </li> </ul> <p>ITT: intention-to-treat Horowitz S, et al. <i>N Engl J Med</i>. 2024;390:487-509. Reproduced for educational purposes only.</p>	AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Serious AEs	10.9	12.7	11.5	Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4	Diarrhea	27	33.4	15.6	Nausea	22.0	18.9	12.5	<p>Le resmétirom est également très bien toléré. En général, les patients souffrent d'une diarrhée légère et passagère au début du traitement, qui disparaît ensuite.</p>
AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)																			
Serious AEs	10.9	12.7	11.5																			
Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4																			
Diarrhea	27	33.4	15.6																			
Nausea	22.0	18.9	12.5																			

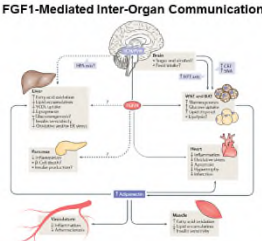
<p>29.</p>	<h3>Lanifibranor: Mechanism of Action</h3> <p>Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR <math>\alpha/\delta/\gamma</math>) agonist</p> <p><b>Lanifibranor Mechanism of Action<sup>1</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PPARs<sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nuclear receptors with key regulatory functions in metabolism, inflammation, and fibrogenesis</li> </ul> </li> <li>In clinical trial patients, lanifibranor has been found to affect<sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Steatosis</li> <li>Inflammation</li> <li>Liver fibrosis</li> <li>Macrophage activation (improved in preclinical models)</li> </ul> </li> </ul> <p><small><sup>1</sup> Lefter S et al. J Hepatol. 2020;73:187-190. <sup>2</sup> Francque SM et al. N Engl J Med. 2021;385:1547-1558. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Passons maintenant à un autre médicament oral, le lanifibranor. Le lanifibranor est un agoniste pan-PPAR (alpha, delta et gamma). Agissant sur les pan-PPAR alpha, il augmente l'oxydation des acides gras libres. Agissant sur les pan-PPAR delta, il permet de diminuer l'activité des macrophages infiltrés. Il en résulte une diminution des cytokines pro-inflammatoires et, grâce à son action sur les pan-PPAR gamma, outre le fait qu'il détourne les lipides du foie vers le tissu lésé, il permet également d'inhiber la production de collagène dans les cellules stellaires hépatiques activées.</p>																																																
<p>30.</p>	<h3>Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial</h3> <p><b>Primary Endpoint: Reduction of <math>\geq 2</math> Points of SAF Activity Score and No Worsening of Fibrosis</b></p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>27%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=83)</td><td>41%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>49%</td></tr> </table> <p><b>Secondary Endpoint: Improvement of <math>\geq 1</math> Stage of Fibrosis and No Worsening of NASH</b></p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>24%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=83)</td><td>28%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>42%</td></tr> </table> <p><b>Secondary Endpoint: Resolution of NASH and No Worsening of Fibrosis</b></p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>19%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=83)</td><td>33%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>45%</td></tr> </table> <p><small>SAF: Steatosis, Activity, and Fibrosis. Francque SM et al. EASD, International Liver Congress 2021. Abstract 05.1044. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	27%	Lanifibranor 800 mg (n=83)	41%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	49%	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	24%	Lanifibranor 800 mg (n=83)	28%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	42%	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	19%	Lanifibranor 800 mg (n=83)	33%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%	<p>Voici les résultats de l'essai de phase 2b NATIVE, où les deux critères d'évaluation de la résolution de la NASH et de l'amélioration fibreuse ont été atteints. Dans ce cas, le critère d'évaluation particulier est la réduction d'au moins 2 points du score SAF. Cette réduction a été obtenue chez près de 50 % des patients, sans aggravation de la fibrose. Il en va de même pour la résolution de la NASH sans aggravation de la fibrose chez près de 45 % des patients traités par lanifibranor 1 200 mg. Et un critère secondaire d'amélioration d'au moins un stade de fibrose a été atteint chez 42 % des patients. Et ce, toujours avec le dosage le plus élevé.</p>																								
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	27%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=83)	41%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	49%																																																	
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	24%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=83)	28%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	42%																																																	
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	19%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=83)	33%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%																																																	
<p>31.</p>	<h3>Lanifibranor: NATIVE Trial Safety</h3> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Most Frequent AEs, n (%)</th> <th>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</th> <th>Lanifibranor 800 mg (n=83)</th> <th>Placebo (n=81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Diarrhea</td><td>10 (12)</td><td>8 (10)</td><td>1 (1)</td></tr> <tr><td>Fatigue</td><td>11 (13)</td><td>3 (4)</td><td>8 (10)</td></tr> <tr><td>Nausea</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr><td>Weight gain</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr><td>Peripheral edema</td><td>7 (8)</td><td>5 (6)</td><td>2 (2)</td></tr> <tr><td>Headache</td><td>7 (8)</td><td>4 (5)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Abdominal pain</td><td>5 (6)</td><td>4 (5)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Dizziness</td><td>6 (7)</td><td>2 (2)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr><td>Anemia</td><td>6 (7)</td><td>1 (1)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr><td>Constipation</td><td>5 (6)</td><td>3 (4)</td><td>6 (7)</td></tr> <tr><td>Increase in aminotransferase levels</td><td>3 (4)</td><td>5 (6)</td><td>1 (1)</td></tr> </tbody> </table> <p><small>Francque SM et al. N Engl J Med. 2021;385:1547-1558.</small></p>	Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)	Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)	Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)	Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)	Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)	Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)	Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)	Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)	Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)	Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)	Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)	Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)	<p>L'activité des pan-PPAR gamma entraîne généralement une augmentation du poids corporel. Ici, l'augmentation du poids corporel a été plus faible qu'avec la pioglitazone, mais elle est toujours là, de 2 à 3 kg. On observe également quelques diarrhées, de la fatigue, des nausées, mais aucun effet indésirable grave pour ce médicament.</p>
Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)																																															
Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)																																															
Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)																																															
Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)																																															
Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)																																															
Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)																																															
Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)																																															
Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)																																															
Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)																																															
Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)																																															
Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)																																															
Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)																																															

Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>32.</p>	<p><b>Drugs With Phase 2b or Phase 3 (Interim) Results</b></p> 	<p>Passons maintenant aux médicaments injectables.</p>																				
<p>33.</p>	<p><b>Metabolic Effects of GLP-1 Receptor Agonists</b></p>  <p><b>Liver</b>          ↓ Hepatic glucose production<sup>1</sup>          ↑ Hepatic insulin sensitivity<sup>1</sup>          ↓ De novo lipogenesis<sup>1</sup>          ↓ Steatosis<sup>1</sup></p> <p><b>Heart and vessels</b>          ↑ Cardioprotection<sup>2</sup>          ↑ Vascular protection<sup>2</sup></p> <p><b>Brain</b>          ↓ Body weight<sup>3</sup>          ↓ Food intake<sup>3</sup>          ↑ Satiety<sup>3,4</sup></p> <p><b>Pancreas</b>          ↓ Glucagon secretion<sup>5</sup>          ↑ β-cell function<sup>5</sup>          ↑ Insulin biosynthesis<sup>5</sup></p> <p><b>GI tract</b>          ↓ Gastric emptying<sup>6</sup></p> <p><b>Kidneys</b>          ↑ Natriuresis<sup>7</sup>          ↑ Nephroprotection<sup>7</sup></p> <p><b>Muscles</b>          ↑ Insulin sensitivity<sup>8</sup></p> <p><small>OR: galbraith2014; 64 P-1; glucagon-like peptide-1          1. Campbell SM, Decker DJ. <i>Cell Metab</i>. 2015;17:819-837. 2. Teng J, D'Alessio D. <i>Diabetes</i>. 2014;63:407-409. 3. MacDonald PE, et al. <i>Diabetes</i>. 2002;51(suppl 3):S434-S442. 4. Armstrong MJ, et al. <i>J Hepatol</i>. 2015;64:395-405. 5. Amarnung MJ, et al. <i>Lancet</i>. 2016;387:574-580. 6. Duckler DJ. <i>Cell Metab</i>. 2016;24:16-20. 7. Bagge LL, Decker DJ. <i>J Clin Invest</i>. 2014;124:4225-4232. 8. Pitt A, et al. <i>J Clin Invest</i>. 1988;101:515-520. 9. Bhatti J, et al. <i>Diabetes Care Metab</i>. 2017;18:1261-1271. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Bien sûr, vous le savez tous maintenant, l'agoniste du récepteur GLP-1 est un médicament pléiotrope qui améliore d'abord la sensibilité à l'insuline en augmentant la fonction des cellules β, mais qui agit aussi sur le cerveau pour réduire le poids corporel en augmentant la satiété et en diminuant la vidange gastrique. De plus, ce médicament a également un effet cardioprotecteur et néphroprotecteur.</p>																				
<p>34.</p>	<p><b>Semaglutide: Phase 2b Trial</b></p>  <p><b>Primary Endpoint: Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td> <td>40%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=58)</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td> <td>59%</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=58)</td> <td>17%</td> </tr> </tbody> </table> <p>OR 3.30 (95% CI: 1.29-8.86)          OR 2.71 (95% CI: 1.06-7.56)          OR 6.97 (95% CI: 2.60-17.03)          p &lt; .001</p> <p><b>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>Patients (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td> <td>49%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.2 mg (n=59)</td> <td>32%</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td> <td>43%</td> </tr> <tr> <td>Placebo (n=58)</td> <td>33%</td> </tr> </tbody> </table> <p>OR 1.98 (95% CI: 0.86-4.51)          OR 1.00 (95% CI: 0.43-2.32)          OR 1.42 (95% CI: 0.62-3.28)          p = .46</p> <p><small>OR: editor; 1000000; 2021; 204; 1113; 1124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Treatment	Patients (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%	Semaglutide 0.2 mg (n=58)	35%	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%	Placebo (n=58)	17%	Treatment	Patients (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%	Semaglutide 0.2 mg (n=59)	32%	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	43%	Placebo (n=58)	33%	<p>Voici donc les résultats de l'essai de phase 2 sur le sémaglutide. Le critère d'évaluation principal était la résolution de NASH sans aggravation de la fibrose hépatique. Cet objectif a été atteint chez 59 % des patients traités par 0,4 mg de sémaglutide par voie sous-cutanée une fois par jour. Cependant, le critère d'évaluation secondaire, à savoir l'amélioration de la fibrose hépatique, était relativement élevé, mais pas suffisamment pour être significativement différent de celui du groupe placebo. Le taux de réponse le plus élevé a été observé avec le sémaglutide 0,1 mg par jour (49 %), contre 33 % dans le groupe placebo.</p>
Treatment	Patients (%)																					
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%																					
Semaglutide 0.2 mg (n=58)	35%																					
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%																					
Placebo (n=58)	17%																					
Treatment	Patients (%)																					
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%																					
Semaglutide 0.2 mg (n=59)	32%																					
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	43%																					
Placebo (n=58)	33%																					

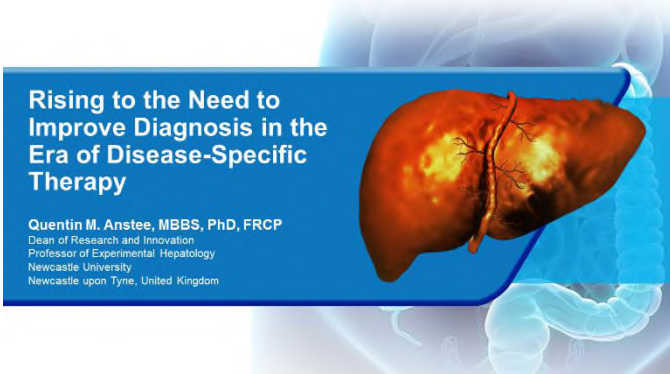


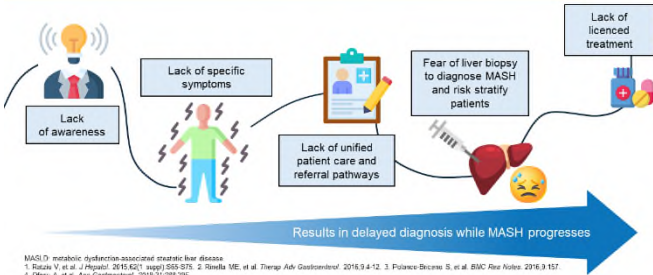


		<p>plus importante que dans le cas d'un agoniste des récepteurs du GLP-1. Ainsi, les résultats d'essais contrôlés randomisés de phase 2b chez les patients atteints de fibrose de stade F1, F2 et F3 ont été présentés ce matin en assemblée générale. La dose la plus élevée de survodutide a permis d'améliorer la MASH sans aggravation de la fibrose chez 83 % des patients, et on a également constaté ce matin une amélioration, une perte d'au moins un stade de la fibrose chez 65 % des patients.</p>																
<p>38.</p>	<p><b>FGF21 Has Potential to Be Mainstay of Therapy in MASH</b></p>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• Endogenous metabolic hormone that regulates energy expenditure and glucose and lipid metabolism<sup>1</sup></li> <li>• Reduces liver fat by action within liver and from periphery<sup>1</sup></li> <li>• Impacts liver fibrosis via metabolic pathway and upregulation of adiponectin<sup>1</sup></li> <li>• Native FGF21 has a short half-life of &lt;2 hours<sup>2</sup></li> </ul> <p><small>BAT, brown adipose tissue; CRP, c-reactive protein; HPA, hypothalamic-pituitary-adrenal; HPT, hypothalamic-pituitary-thyroid; SCN/PMN, suprachiasmatic nucleus/paraventricular nucleus; SNA, sympathetic nerve; VAT, white adipose tissue.  <sup>1</sup> Georgi, et al. <i>Nat Rev Endocrinol</i>. 2020;16:654-667. <sup>2</sup> Chen Z, et al. <i>Front Pharmacol</i>. 2022;13:1188214. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Le FGF21 a le potentiel pour devenir un pilier du traitement de la MASH. Il s'agit d'une hormone métabolique endogène qui régule la dépense énergétique et le métabolisme du glucose et des lipides. Il agit directement sur le foie en augmentant l'oxydation des acides gras, en diminuant l'accumulation de lipides et en diminuant le stress oxydatif et le stress du réticulum endoplasmique. Il agit également sur le cœur où il réduit l'inflammation, le stress oxydatif et l'apoptose. Le seul problème du FGF21 natif est qu'il a une demi-vie courte, inférieure à 2 heures.</p>																
<p>39.</p>	<p><b>Efruxifermin: Phase 2b HARMONY Trial</b></p> <p><b>Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog</b></p> <p><b>Primary Endpoint: Fibrosis Improvement</b> Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <table border="1"> <tr> <th>Treatment</th> <th>Statistical Significance</th> </tr> <tr> <td>Placebo (n=34)</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 28 mg (n=26)</td> <td>46%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 50 mg (n=28)</td> <td>75% (p &lt; .001)</td> </tr> </table> <p><b>Key Secondary Endpoint: NASH Resolution</b> Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <table border="1"> <tr> <th>Treatment</th> <th>Statistical Significance</th> </tr> <tr> <td>Placebo (n=34)</td> <td>24%</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 28 mg (n=26)</td> <td>62% (p &lt; .001)</td> </tr> <tr> <td>Efruxifermin 50 mg (n=28)</td> <td>57% (p &lt; .001)</td> </tr> </table> <p><small>Phase 2b HARMONY study. <a href="https://www.biogen.com/clinical-trials/clinical-trials-reports-statistically-significant-histological-improvements-at-week-96-in-phase-2b-harmony-study/">https://www.biogen.com/clinical-trials/clinical-trials-reports-statistically-significant-histological-improvements-at-week-96-in-phase-2b-harmony-study/</a></small></p>	Treatment	Statistical Significance	Placebo (n=34)	24%	Efruxifermin 28 mg (n=26)	46%	Efruxifermin 50 mg (n=28)	75% (p < .001)	Treatment	Statistical Significance	Placebo (n=34)	24%	Efruxifermin 28 mg (n=26)	62% (p < .001)	Efruxifermin 50 mg (n=28)	57% (p < .001)	<p>C'est la raison pour laquelle des composés à longue durée d'action ont été synthétisés, et c'est l'éfruxifermine. Voici les résultats de l'essai de phase 2b HARMONY. Le critère d'évaluation principal était l'amélioration de la fibrose, qui a été obtenue chez jusqu'à 75 % des patients à la dose sous-cutanée la plus élevée (50 mg). Le critère d'évaluation secondaire était la résolution naturelle, qui a également été atteinte chez 62 % [28 mg] et 57 % [50 mg] des patients, sans différence entre les doses de 28 mg et de 50 mg.</p>
Treatment	Statistical Significance																	
Placebo (n=34)	24%																	
Efruxifermin 28 mg (n=26)	46%																	
Efruxifermin 50 mg (n=28)	75% (p < .001)																	
Treatment	Statistical Significance																	
Placebo (n=34)	24%																	
Efruxifermin 28 mg (n=26)	62% (p < .001)																	
Efruxifermin 50 mg (n=28)	57% (p < .001)																	

<p>40.</p>	<p><b>Pegzofermin: Phase 2b ENLIVEN Trial</b></p> <p>Pegzofermin is a long-acting Fc FGF21 fusion protein</p> <p><b>≥1-Point Fibrosis Improvement Week 24</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Improvement (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>81</td> <td>7%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 15 mg QW</td> <td>14</td> <td>22%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 30 mg QW</td> <td>66</td> <td>26%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 44 mg Q2W</td> <td>51</td> <td>27%</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>NASH Resolution Week 24</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>n</th> <th>Resolution (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo</td> <td>81</td> <td>2%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 15 mg QW</td> <td>14</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 30 mg QW</td> <td>66</td> <td>23%</td> </tr> <tr> <td>Pegzofermin 44 mg Q2W</td> <td>51</td> <td>26%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Q2W every 2 weeks Lecroix R, et al. N Engl J Med. 2023;389:1038-1048. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Treatment	n	Improvement (%)	Placebo	81	7%	Pegzofermin 15 mg QW	14	22%	Pegzofermin 30 mg QW	66	26%	Pegzofermin 44 mg Q2W	51	27%	Treatment	n	Resolution (%)	Placebo	81	2%	Pegzofermin 15 mg QW	14	37%	Pegzofermin 30 mg QW	66	23%	Pegzofermin 44 mg Q2W	51	26%	<p>La pégozafermine est une autre protéine de fusion du FGF21 à longue durée d'action. Là encore, on a observé une amélioration de la fibrose chez 26 % [30 mg QW] et 27 % [44 mg Q2W] à la dose la plus élevée de pégozafermine et une résolution naturelle à la semaine 24. Par rapport à l'essai précédent, cette amélioration est donc plus précoce, puisqu'elle concerne jusqu'à 37 % des patients dans la dose la plus faible de 50 mg QW, bien que les chiffres soient encore faibles.</p>
Treatment	n	Improvement (%)																														
Placebo	81	7%																														
Pegzofermin 15 mg QW	14	22%																														
Pegzofermin 30 mg QW	66	26%																														
Pegzofermin 44 mg Q2W	51	27%																														
Treatment	n	Resolution (%)																														
Placebo	81	2%																														
Pegzofermin 15 mg QW	14	37%																														
Pegzofermin 30 mg QW	66	23%																														
Pegzofermin 44 mg Q2W	51	26%																														
<p>41.</p>	<p><b>Suggested Therapeutic Approaches for MASLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Healthy liver</b>: Current therapeutic approaches for MASLD or MASH (with beneficial or neutral effects on cardiovascular risk profile)</li> <li><b>Isolated steatosis</b>: Hepatic liver fat reduction. Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, incretin receptor agonists, SGLT2 inhibitors, THR-β agonists</li> <li><b>Steatohepatitis</b>: NASH improvement/resolution. Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, incretin receptor agonists, THR-β agonists</li> <li><b>Fibrosis/Cirrhosis</b>: Fibrosis improvement. Lifestyle modification/bariatric surgery, PPAR receptor agonists, THR-β agonists</li> </ul> <p><small>SGLT2 sodium-glucose cotransporter-2 Tangher G, et al. Gut. 2024;73:1291-1300. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>En fin de compte, pour les patients atteints de MASH, il faut bien sûr personnaliser le traitement en fonction du degré d'atteinte hépatique. Ainsi, pour réduire la stéatose, il est possible de modifier le mode de vie, de faire de la chirurgie bariatrique selon les indications actuelles. Nous disposons d'agonistes des récepteurs PPAR, d'incrétines et de twinincrétines, d'inhibiteurs du SGLT2, mais uniquement pour le diabète de type 2, et bien sûr du resmélirom. Pour améliorer la NASH ou enrayer la NASH, il faut à nouveau modifier le mode de vie, mais il est un peu plus difficile de maintenir cette amélioration. Il est également possible d'avoir recours à la chirurgie bariatrique, mais dans un nombre limité de patients, aux agonistes des récepteurs pan-PPAR, à l'incrétine et aux twinincrétines, ainsi qu'au resmélirom. Pour obtenir une amélioration de la fibrose, la modification du mode de vie doit viser l'objectif le plus ambitieux. Il est préférable d'avoir recours à la chirurgie bariatrique, aux agonistes des récepteurs pan-PPAR, au resmélirom, et désormais aux twinincrétines. C'est un point que nous devons également éclaircir lors de la présentation de la session de clôture de demain.</p> <p>Approches thérapeutiques actuelles pour la</p>																														



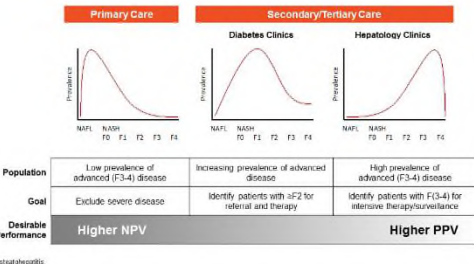
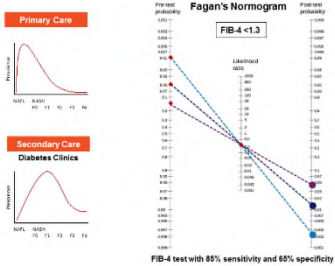
		<p>MASLD ou la MASH ayant des effets bénéfiques ou neutres sur le profil de risque cardiovasculaire – il n'existe actuellement aucun traitement homologué pour la MASLD ou la MASH. La figure résume les preuves issues principalement d'essais randomisés de phase 2 ou de phase 3 contrôlés versus placebo portant sur des approches thérapeutiques actuelles prometteuses dans le traitement de cette maladie hépatique courante et lourde, en termes d'amélioration de la stéatose hépatique, de la stéatohépatite ou de la fibrose. Les traitements homologués pour le diabète de type 2 (par exemple, agonistes des récepteurs du GLP-1, pioglitazone ou inhibiteurs du SGLT2) font partie des options thérapeutiques les plus prometteuses pour la MASLD ou la MASH et réduisent efficacement le risque futur d'événements cardiovasculaires mortels et non mortels.</p>
42.		<p>Je vous remercie de votre attention. J'ai le plaisir de vous présenter le professeur Quentin Anstee, qui nous parlera de la nécessité croissante d'améliorer le diagnostic à l'ère des thérapies spécifiques à la maladie.</p> <p><i>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</i></p> <p>Merci beaucoup. C'est un immense plaisir d'être ici. Je pense que nous sommes tous d'accord pour dire qu'il s'agit d'un tournant passionnant dans l'histoire de la MASLD, car pour la première fois, nous commençons à voir, comme l'a démontré le professeur Bugianesi, un nombre croissant de nouveaux médicaments, ce qui donne un réel espoir à nos patients que des traitements seront disponibles dans un avenir assez proche en Europe, comme c'est déjà le cas en Amérique du Nord. Mais bien sûr, tout cela est théorique si nous ne repérons pas les patients</p>

		<p>qui ont besoin d'être traités et si nous ne les identifions pas.</p>
<p>43.</p>	<p><b>Barriers to Effective MASLD Patient Care<sup>1-4</sup></b></p>  <p><small>MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease  <sup>1</sup> Kralins V, et al. J Hepatol. 2015;62(1):suppl S50-S53. <sup>2</sup> Rinella ME, et al. Therap Adv Gastroenterol. 2016;9:4-12. <sup>3</sup> Polanco-Briceno S, et al. BMC Adv Online. 2016;3:157.  <sup>4</sup> Olson A, et al. Ann Gastroenterol. 2016;31:238-250.      Image: Pictacare.com</small></p>	<p>Les informations que j'ai communiquées ont été, je crois, présentées au début, mais elles sont disponibles en ligne. Nous devons donc réfléchir aux obstacles, à ce qui nous empêche de traiter les patients atteints de MASLD à l'heure actuelle. Il existe un certain nombre de points de contrôle en cours de route qui nous empêchent d'avancer. Et il existe des problèmes de méconnaissance. Nous savons que la MASLD ne présente pas beaucoup de symptômes pathognomoniques spécifiques. Nous savons que dans de nombreux pays à l'heure actuelle, il n'existe pas de parcours de soins unifiés ou de parcours d'orientation pour cibler les personnes à haut risque et les amener à consulter les spécialistes nécessaires. Il existe également d'autres problèmes systématiques, comme, par exemple, la peur de la biopsie du foie. Nous sommes nombreux dans cette salle à être hépatologues et à pratiquer des biopsies du foie. Je pense que nous sommes tous d'accord pour dire qu'il s'agit d'un outil de diagnostic très utile et important, mais nous préférons probablement ne pas y avoir recours nous-mêmes. Je pense que c'est sur ce point que nous devons nous appuyer. Et puis, bien sûr, nous avons besoin de traitements homologués que nous pouvons utiliser. Nous devons donc réfléchir à la manière dont nous pouvons faire tomber ces barrières et les surmonter.</p>

<p>44.</p>	<p><b>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</b></p> <p>MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; MASL: metabolic dysfunction-associated steatotic liver. Taylor RC, et al. Gastroenterology. 2020;158:911-922. Reproduced by educational purposes only.</p>	<p>La première étape consiste à déterminer les patients visés. Quelle est la pathologie cible ? La pathologie cible ici est la MASH à haut risque. En d'autres termes, les patients pré-cirrhotiques présentant une fibrose de stade F2 ou F3 et une stéatohépatite active. Et la raison pour laquelle nous voulons cibler ces individus est très bien résumée ici. La raison en est que lorsque la fibrose du foie augmente pour passer du stade F2 au stade F3, le risque accru de mortalité liée au foie apparaît. C'est donc à ce moment-là que nous pouvons commencer à changer les choses. Nous devons donc nous efforcer de repérer des patients dans cette situation.</p>														
<p>45.</p>	<p><b>Step 1: Identify Metabolic Risk Factors and Conditions Associated With MASLD</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Common Conditions With Established Association With MASLD</th> <th>Other Conditions Associated With MASLD</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MetS</td> <td>Polycystic ovary syndrome</td> </tr> <tr> <td>Obesity</td> <td>Hypothyroidism</td> </tr> <tr> <td>T2D</td> <td>Obstructive sleep apnea</td> </tr> <tr> <td>Dyslipidemia</td> <td>Hypopituitarism</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>Hypogonadism</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Psoriasis</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> <li>MetS is defined by the presence of <math>\geq 3</math> of the following features or established conditions:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Obesity or waist circumference <math>&gt;102</math> cm (men) or <math>&gt;88</math> cm (women)</li> <li>Triglyceride level <math>\geq 150</math> mg/dL</li> <li>HDL-C <math>&lt;40</math> mg/dL (men) or <math>&lt;50</math> mg/dL (women)</li> <li>SBP <math>\geq 130</math> mm Hg, DBP <math>\geq 85</math> mm Hg, or on treatment for hypertension</li> <li>Fasting plasma glucose <math>\geq 110</math> mg/dL</li> </ul> </li> </ul> <p><small>DBP: diastolic blood pressure; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; MetS: metabolic syndrome; SBP: systolic blood pressure; T2D: type 2 diabetes. Chaturvedi N, et al. Hepatology. 2016;61:326-337</small></p>	Common Conditions With Established Association With MASLD	Other Conditions Associated With MASLD	MetS	Polycystic ovary syndrome	Obesity	Hypothyroidism	T2D	Obstructive sleep apnea	Dyslipidemia	Hypopituitarism	Hypertension	Hypogonadism		Psoriasis	<p>La première étape consiste à évaluer les facteurs de risque qui déterminent la MASLD en termes de caractéristiques du syndrome métabolique. Je dis toujours que ces facteurs se comptent sur les doigts de la main. Obésité, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension. Lorsque j'arrive à deux doigts, je me dis que ce patient a une très forte probabilité d'être atteint de MASLD et qu'il est également très probable qu'il soit atteint de MASH, la forme inflammatoire et progressive de la maladie. Mais il existe également un certain nombre d'autres pathologies associées pertinentes.</p>
Common Conditions With Established Association With MASLD	Other Conditions Associated With MASLD															
MetS	Polycystic ovary syndrome															
Obesity	Hypothyroidism															
T2D	Obstructive sleep apnea															
Dyslipidemia	Hypopituitarism															
Hypertension	Hypogonadism															
	Psoriasis															
<p>46.</p>	<p><b>Diagnostic Strategies for...</b></p> <p>The reality is that we already have the necessary knowledge and tools available to diagnose and risk stratify...</p>	<p>La question qui se pose alors est la suivante : quelle est notre approche pour le dépistage de ces patients ? Comment allons-nous trouver et diagnostiquer les patients ? En bref, nous disposons aujourd'hui d'outils efficaces. Oui, nous pouvons parler de ce qui nous attend demain et du futur de la médecine personnalisée, mais en réalité, nous disposons aujourd'hui des outils et des connaissances nécessaires. Il suffit de les mettre en pratique et de les utiliser. Alors... comment dit-on, déjà ?</p>														

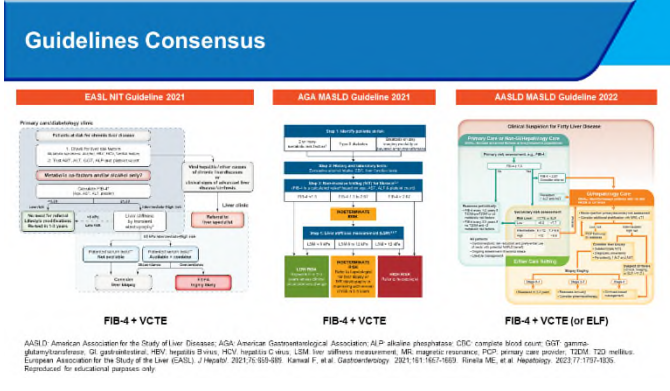


		<p>Le mieux est l'ennemi du bien. Nous avons les bons outils, commençons à les utiliser maintenant.</p>																												
<p>47.</p>	<p><b>Step 2: NIT to Diagnose and Risk Stratify</b></p> <p><small>APRI: aspartate aminotransferase to platelet ratio index; FIB4: FIBrosis-4; eLFT: enhanced liver fibrosis test; INR: international normalized ratio; MRE: magnetic resonance elastography; NIT: non-invasive testing; P3NP: procollagen type III N-terminal propeptide; 2D-SWE: 2-dimensional shear wave elastography; TE: transient elastography; TIMP1: tissue inhibitor of metalloproteinase-1; VCTE: vibration-controlled transient elastography. Dessiner: J. Trecheville, MD, eLFT Reg. 2020, 3 100118. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Voici un résumé très rapide des outils dont nous disposons. Nous avons donc les tests sanguins, des analyses sanguines non invasives. Ces tests peuvent être tout simplement la mesure du score FIB-4. J'y reviendrai plus en détail dans un instant. Nous disposons également de tests non invasifs plus avancés, tels que le test ELF, PRO-C3, FibroMeter, etc. Ainsi que l'élastométrie, qu'il s'agisse du FibroScan ou de toute autre technologie désormais disponible, jusqu'à l'ERM. Nous disposons donc d'un large éventail d'options, mais nous pouvons en choisir quelques-unes qui nous conviennent vraiment.</p>																												
<p>48.</p>	<p><b>Step 2: NIT to Diagnose and Risk Stratify (cont)</b></p> <p><small>ALT: alanine aminotransferase; AUC: area under the curve; BMI: body mass index; MASLD: metabolic dysfunction associated fatty liver disease; NPV: non-predictive value; PPV: positive predictive value; McPherson S, et al. Am J Gastroenterol. 2017;112:760-761. Staring BK, et al. Hepatology. 2006;43:1317-1325. Angulo P, et al. Hepatology. 2007;45:844-854. McPherson S, et al. Gut. 2016;55:1265-1269. Trecheville JM, et al. AASLD 2016. Poster 101. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Permettez-moi de commencer par le score FIB-4. La raison pour laquelle je suis un tel partisan de ce score est qu'il est bon marché et fiable. Sa valeur prédictive négative est très élevée, ce qui lui permet de rassurer nos patients en leur montrant qu'ils ne sont pas atteints d'une fibrose avancée. Le seuil est de 1,3 pour les personnes âgées de moins de 65 ans. Des données de notre groupe démontrent un seuil de 2 pour les personnes âgées de plus de 65 ans.</p>																												
<p>49.</p>	<p><b>FIB4 Predicts Long-term Outcome</b></p> <p>Longitudinal Non-interventional Observational Cohort Study Based in UK Primary Care: 44,481 Individuals</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Endpoint</th> <th>High FIB4</th> <th>Intermediate FIB4</th> <th>Low FIB4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><b>Liver events</b></td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td> <td>2.91 (2.43-3.26)</td> <td>2.46 (2.07-2.99)</td> <td>1.00 (0.85-1.17)</td> </tr> <tr> <td><b>CV events</b></td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td> <td>4.72 (4.22-5.21)</td> <td>1.34 (1.21-1.48)</td> <td>1.00 (0.85-1.17)</td> </tr> <tr> <td><b>All-cause mortality</b></td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>HR (95% CI)</td> <td>3.44 (3.25-3.58)</td> <td>0.97 (0.83-1.12)</td> <td>1.00 (0.85-1.17)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CPDR: Clinical Practice Research Datalink; CV: cardiovascular; Anstee QM, et al. Lancet Reg Health Eur. 2024;36:100780. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Endpoint	High FIB4	Intermediate FIB4	Low FIB4	<b>Liver events</b>	100	100	100	HR (95% CI)	2.91 (2.43-3.26)	2.46 (2.07-2.99)	1.00 (0.85-1.17)	<b>CV events</b>	100	100	100	HR (95% CI)	4.72 (4.22-5.21)	1.34 (1.21-1.48)	1.00 (0.85-1.17)	<b>All-cause mortality</b>	100	100	100	HR (95% CI)	3.44 (3.25-3.58)	0.97 (0.83-1.12)	1.00 (0.85-1.17)	<p>Au-delà de son efficacité en tant que test diagnostique, nous savons également que le FIB-4 est un outil de pronostic. Voici des données européennes, issues d'une vaste base de données de soins primaires au Royaume-Uni, qui démontrent que la stratification du FIB-4 en catégories faible, intermédiaire ou élevée est un outil de pronostic non seulement pour les événements liés au foie, mais aussi pour les événements cardiovasculaires. Et plus encore. Et surtout, il ne s'agit pas d'un test unique. Il est possible de le répéter 12 mois plus tard, ce qui</p>
Endpoint	High FIB4	Intermediate FIB4	Low FIB4																											
<b>Liver events</b>	100	100	100																											
HR (95% CI)	2.91 (2.43-3.26)	2.46 (2.07-2.99)	1.00 (0.85-1.17)																											
<b>CV events</b>	100	100	100																											
HR (95% CI)	4.72 (4.22-5.21)	1.34 (1.21-1.48)	1.00 (0.85-1.17)																											
<b>All-cause mortality</b>	100	100	100																											
HR (95% CI)	3.44 (3.25-3.58)	0.97 (0.83-1.12)	1.00 (0.85-1.17)																											

		<p>permet d'affiner et d'ajuster les rapports de risque afin d'améliorer le pronostic. Il s'agit donc d'un outil de suivi dont le coût est dérisoire. C'est donc un élément très utile à garder à l'esprit.</p>																
<p>50.</p>	<p><b>Setting and Goal of Diagnostic Test</b></p>  <table border="1" data-bbox="316 661 787 745"> <thead> <tr> <th></th> <th>Primary Care</th> <th>Diabetes Clinics</th> <th>Hepatology Clinics</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Population</td> <td>Low prevalence of advanced (F3-4) disease</td> <td>Increasing prevalence of advanced disease</td> <td>High prevalence of advanced (F3-4) disease</td> </tr> <tr> <td>Goal</td> <td>Exclude severe disease</td> <td>Identify patients with ≥F2 for referral and therapy</td> <td>Identify patients with F(3-4) for intensive therapy/surveillance</td> </tr> <tr> <td>Desirable Performance</td> <td>Higher NPV</td> <td></td> <td>Higher PPV</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>NASH: nonalcoholic steatohepatitis</small></p>		Primary Care	Diabetes Clinics	Hepatology Clinics	Population	Low prevalence of advanced (F3-4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3-4) disease	Goal	Exclude severe disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Identify patients with F(3-4) for intensive therapy/surveillance	Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV	<p>La prochaine chose à laquelle nous devons penser est la destination du test, car la prévalence de la maladie changera radicalement si nous sommes dans un contexte de soins primaires, de soins secondaires, de soins tertiaires, si nous sommes dans un centre de soins pour diabétiques, etc. Ce facteur doit être pris en compte car cela influe sur les performances du test. Cela modifie également les questions auxquelles nous voulons répondre. Dans les soins primaires, nous recherchons généralement une valeur prédictive négative. Nous voulons pouvoir rassurer les gens. Dans la pratique des soins secondaires et tertiaires, nous voulons sélectionner les personnes sur lesquelles nous nous concentrons spécifiquement. En fait, il s'agit là d'une caractéristique essentielle à laquelle il faut réfléchir.</p>
	Primary Care	Diabetes Clinics	Hepatology Clinics															
Population	Low prevalence of advanced (F3-4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3-4) disease															
Goal	Exclude severe disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Identify patients with F(3-4) for intensive therapy/surveillance															
Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV															
<p>51.</p>	<p><b>Pre-Test and Post-Test Probability</b></p>  <p><small>FIB-4 test with 85% sensitivity and 85% specificity</small></p>	<p>Permettez-moi d'illustrer ce que je veux dire. Voici le nomogramme de Fagan qui convertit votre probabilité de pré-test (en d'autres termes, la prévalence dans une population particulière) grâce à la performance d'un biomarqueur spécifique, en probabilité de post-test (en d'autres termes, qui vous permet de savoir ce que cela signifie pour un patient individuel). Et si nous regardons le côté gauche de ce tableau, plus nous allons vers le haut... Voilà, le chiffre augmente à mesure que la prévalence augmente. Ici, vous voyez une probabilité de pré-test comprise entre 1 % et 15 %. Et on constate que les performances augmentent de manière réciproque. Ainsi, plus la maladie est répandue</p>																

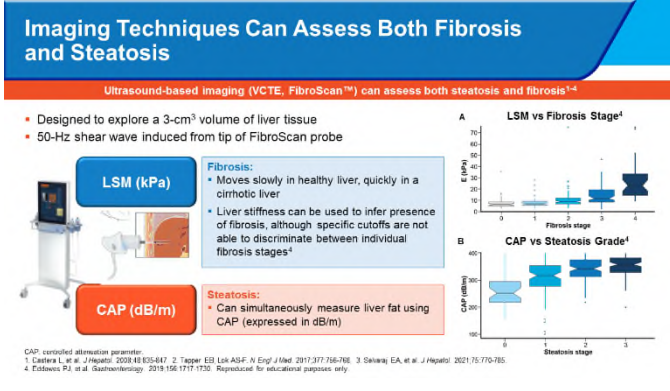
dans la population échantillonnée, plus le test sera performant en termes de probabilité de pré-test. Cela ressemble un peu à un autre concept. Lorsque j'emmenais mon fils à la pêche, il y a de nombreuses années, je l'emmenais dans l'un de ces étangs très poissonneux (on pouvait pratiquement marcher sur l'eau tant il y avait de poissons). Eh bien, c'est ce que nous faisons ici. Nous augmentons la population.

52.



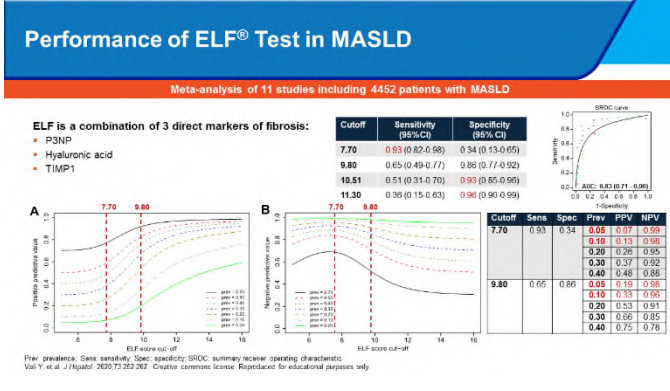
Je reviendrai sur ce point, car il est crucial. Toutes les lignes directrices, que ce soit en Europe ou en Amérique du Nord, utilisent une probabilité à deux tests, en commençant par le FIB-4, simplement parce que cela permet au test suivant d'être performant.

53.



Et quel est le prochain test que nous pouvons utiliser ? Eh bien, nous avons à nouveau quelques options. Parmi les plus couramment utilisés, citons la rigidité du foie. Voici les données du FibroScan, qui nous donnent, une fois encore, des informations diagnostiques et pronostiques.

54.



L'autre test, également très utile, est le test ELF, un biomarqueur circulant, dont les données sont à la fois diagnostiques et pronostiques. Il s'agit donc d'excellents tests de deuxième intention. Ces graphiques montrent exactement les mêmes caractéristiques que celles que j'ai décrites. Au fur et à mesure que la probabilité de pré-test augmente, la valeur prédictive négative commence à diminuer et la valeur prédictive positive à augmenter. Regardez la colonne de prévalence en rouge sur le côté droit : il est



		<p>important de noter que nous devons atteindre un niveau de prévalence de 20 à 30 % avant que la valeur prédictive positive d'un test, qu'il s'agisse de l'ELF ou du FibroScan, n'atteigne son maximum.</p>
<p>55.</p>	<p><b>Comparative Analysis of Biomarkers for Advanced Fibrosis</b></p> <p>LITMUS Metacohort Analysis of Histologically Characterised MASLD</p> <p>Val Y et al. <i>Lancet Gastroenterol Hepatol</i> 2023;8:714-725. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Il s'agit là d'un principe important, car que vous examiniez les données de LITMUS en Europe ou de NIMBLE en Amérique du Nord, la réalité est que la plupart des biomarqueurs de la fibrose dont nous disposons présentent des performances relativement similaires par rapport à l'histologie. L'important n'est pas que l'un d'entre eux soit meilleur que l'autre, c'est la façon dont nous l'utilisons. Nous devons travailler plus intelligemment et mieux.</p>
<p>56.</p>	<p><b>Sequential NIT Testing Delivers Improved Diagnostic Accuracy to Guide Patient Management</b></p> <p>FIB-4 test with 85% sensitivity and 65% specificity</p> <p>ELF test with 81% sensitivity and 93% specificity</p>	<p>C'est pourquoi un processus en deux étapes fonctionne si bien, ce qui est démontré ici, car il s'agit de voir ce qui se passerait si nous appliquions le FIB-4, suivi du test ELF, en commençant peut-être par une population de patients atteints de diabète de type 2, dans laquelle, disons de manière prudente, 15 % d'entre eux souffrent d'une maladie hépatique à un stade avancé. Le FIB-4 permet d'atteindre une probabilité post-test d'environ 30 %, ce qui, comme je l'ai démontré, est le point de déviation clé à partir duquel le test suivant fonctionne si bien. Et en passant par le test ELF, nous voyons que nous arrivons à une probabilité post-test de près de 80 %. C'est ainsi que l'on peut faire jouer les statistiques pour rendre ce principe de diagnostic plus efficace, ce que nous recherchons ici.</p>

Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

57. **EASL Screening Algorithm for Advanced Fibrosis Related to Liver Diseases, Including NAFLD**

- Proposed use of screening algorithm in patients observed in primary care or outside the liver clinic
- As shown, FIB-4 can be used in patients with metabolic co-factors to identify patients requiring referral to the specialist liver clinic

\*TE or FIB-4 may be performed before or after referral to liver specialist according to local availability and pathways.  
 \*\*Cutoffs to use: ELF 9.8 (NAFLD), FibroMeter 0.45 (NAFLD), FibroTest 0.48 (NAFLD).  
 ALD: alcoholic liver disease. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2021;75:658-683. Reproduced for educational purposes only.

Voici les lignes directrices de l'EASL sur l'acceptation du risque métabolique, le passage au FIB-4, et l'utilisation de ces lignes directrices pour mettre au point un test de deuxième intention très performant pour stratifier les risques chez les individus.

58. **Identifying Patients With At-Risk NASH: Are We Doing Enough?**

Risk Stratification	Referred (%)
<F5	49
6-2b	28
2b-5b	13
5b-7b	8
7b-10b	3

- Lack of local guidelines
  - Data from over 102 countries revealed that only 32 countries had national NAFLD clinical guidelines<sup>2</sup>
  - NAFLD was rarely mentioned in the strategies of related conditions such as diabetes<sup>2</sup>
- Disconnect between EASL-EASD-EASO guidelines and real-world clinical practice across multiple regions/specialties<sup>1,3</sup>
  - Suboptimal use of liver function tests, NITs (eg. ultrasound and TE), and tests to exclude other conditions<sup>2</sup>
  - Use of NITs for patients with NAFLD in primary care is infrequent<sup>2</sup>

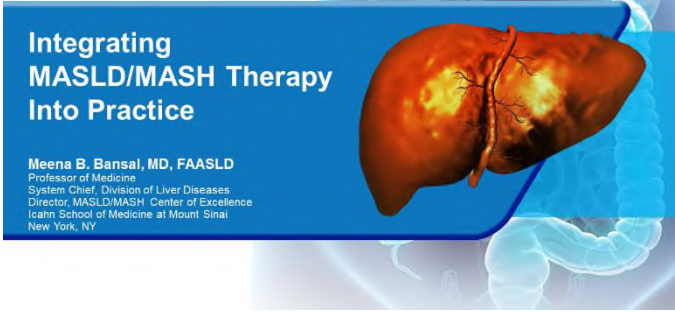
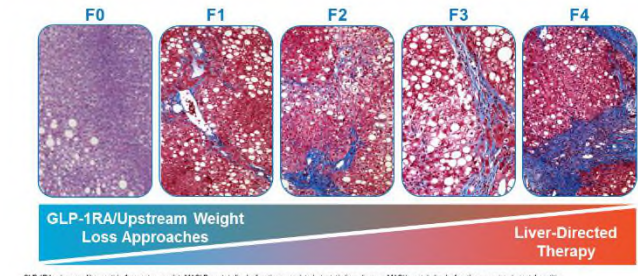
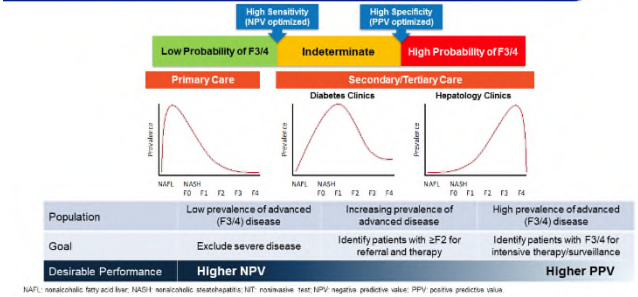
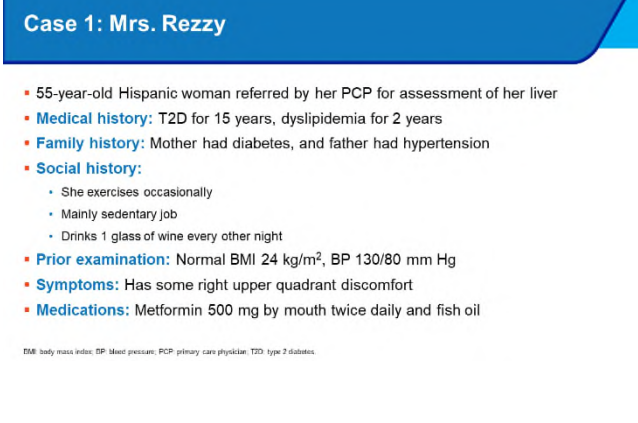
EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity.  
 1. Rätzke V, et al. *Hepatology*. 2022;76:1756-1777. 2. Lazarus JV, et al. *J Hepatol*. 2022;76:771-789. 3. Anstee QJM, et al. *JHEP Rev*. 2021;6:1984-11.  
 Creative Commons License. Reproduced for educational purposes only.

Le dernier point que je souhaite aborder en quelques secondes est, bien sûr, que nous avons besoin non seulement des bons outils, mais aussi du bon écosystème et de la bonne infrastructure pour nous soutenir. Il s'agit d'un travail que nous avons effectué avec Jeff Lazarus il y a quelques années, au cours duquel nous avons d'abord sondé les pays européens pour savoir s'ils étaient prêts à relever les défis de la MASLD, puis nous avons procédé à une enquête à l'échelle mondiale. L'une des choses essentielles – et nous devons tous rentrer chez nous après cette réunion et défendre notre cause auprès de nos collègues – est de veiller à ce que nous ayons les bons parcours de soins en place, ainsi que la bonne infrastructure régionale et nationale pour permettre d'offrir les meilleurs soins possibles à nos patients.

59. **Conclusions**

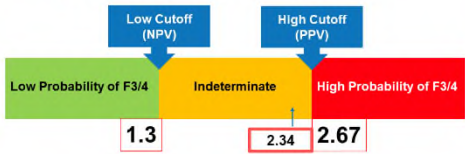
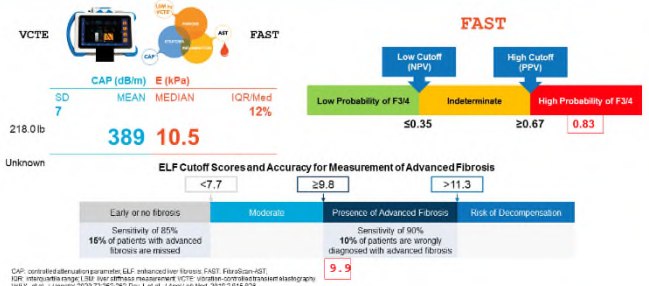
- MASLD is a highly prevalent, largely asymptomatic disease characterized by substantial inter-patient variability in disease severity and outcome
- Biomarkers may be considered as:
  - Indirect and direct serum biomarkers
  - Imaging biomarkers
- At present, the staged application of available "simple panel" biomarkers (NFS, FIB-4) followed by a second NIT (eg. FibroScan, ELF, or MRE) helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease
- The biomarker field is developing rapidly; thus, the objective assessment of biomarker performance for specific predefined contexts of use is important to understanding their utility
- Whilst the current NITs are imperfect, they are readily available and, if used correctly, are highly effective for identifying patients for treatment

Je vais donc m'arrêter là et conclure sur le fait que nous disposons des bons outils. Nous devons simplement les utiliser à bon escient. Je vous remercie tous pour votre attention.


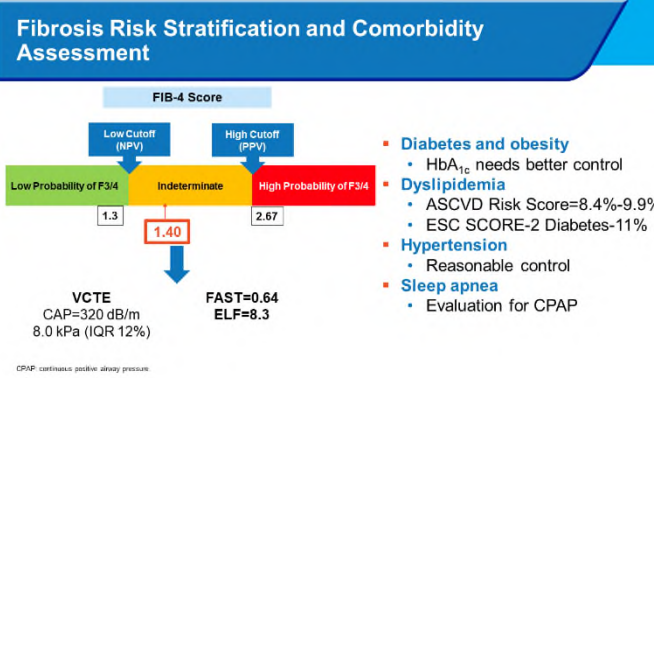
<p>60.</p>	 <p><b>Integrating MASLD/MASH Therapy Into Practice</b></p> <p>Meena B. Bansal, MD, FAASLD          Professor of Medicine          System Chief, Division of Liver Diseases          Director, MASLD/MASH Center of Excellence          Icahn School of Medicine at Mount Sinai          New York, NY</p>	<p>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</p> <p>Nous allons maintenant vous faire participer un peu. Je sais que tout le monde a mangé, que vous êtes probablement en train de vous installer, mais nous voulons que vous participiez avec nous maintenant. Nous allons donc vous proposer quelques cas où vous pourrez scanner le code QR et voter, et nous aurons une discussion sur la prise en charge des patients.</p>												
<p>61.</p>	 <p><b>How to Manage MASLD/MASH</b></p> <p>F0 F1 F2 F3 F4</p> <p>GLP-1RA/Upstream Weight Loss Approaches Liver-Directed Therapy</p> <p><small>GLP-1RA: glucagon-like peptide 1 receptor agonist; MASLD: metabolic dysfunction associated steatotic liver disease; MASH: metabolic dysfunction associated steatohepatitis.</small></p>	<p>Souvenez-vous, certains des concepts clés étaient que, dès le début, nous devons intervenir en amont en nous concentrant sur les approches de perte de poids, qu'elles soient pharmacologiques ou chirurgicales. Mais au fur et à mesure de l'étude de la progression de la fibrose, nous devons penser à une thérapie ciblant le foie, car la fibrose du foie est le principal facteur prédictif des résultats liés au foie.</p>												
<p>62.</p>	 <p><b>NITs: Context of Use Critical</b></p> <p>High Sensitivity (NPV optimized) High Specificity (PPV optimized)</p> <p>Low Probability of F3/4 Indeterminate High Probability of F3/4</p> <p>Primary Care Secondary/Tertiary Care Hepatology Clinics</p> <table border="1"> <tr> <td>Population</td> <td>Low prevalence of advanced (F3/4) disease</td> <td>Increasing prevalence of advanced disease</td> <td>High prevalence of advanced (F3/4) disease</td> </tr> <tr> <td>Goal</td> <td>Exclude severe disease</td> <td>Identify patients with ≥F2 for referral and therapy</td> <td>Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance</td> </tr> <tr> <td>Desirable Performance</td> <td>Higher NPV</td> <td></td> <td>Higher PPV</td> </tr> </table> <p><small>NAFL: nonalcoholic fatty acid liver; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; NIT: noninvasive test; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value.</small></p>	Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease	Goal	Exclude severe disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance	Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV	<p>Et comme le Dr Anstee vient de le souligner, le contexte d'utilisation est absolument essentiel. Il faut donc savoir à quelle population on s'adresse lorsqu'on procède à un test. Je pense que ce qu'il faut retenir aussi, c'est que les tests séquentiels sont le meilleur moyen d'identifier, avec une valeur prédictive positive plus élevée, les personnes susceptibles d'être atteintes d'une maladie à un stade avancé.</p>
Population	Low prevalence of advanced (F3/4) disease	Increasing prevalence of advanced disease	High prevalence of advanced (F3/4) disease											
Goal	Exclude severe disease	Identify patients with ≥F2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance											
Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV											
<p>63.</p>	 <p><b>Case 1: Mrs. Rezzy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>55-year-old Hispanic woman referred by her PCP for assessment of her liver</li> <li><b>Medical history:</b> T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years</li> <li><b>Family history:</b> Mother had diabetes, and father had hypertension</li> <li><b>Social history:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>She exercises occasionally</li> <li>Mainly sedentary job</li> <li>Drinks 1 glass of wine every other night</li> </ul> </li> <li><b>Prior examination:</b> Normal BMI 24 kg/m<sup>2</sup>, BP 130/80 mm Hg</li> <li><b>Symptoms:</b> Has some right upper quadrant discomfort</li> <li><b>Medications:</b> Metformin 500 mg by mouth twice daily and fish oil</li> </ul> <p><small>BMI: body mass index; BP: blood pressure; PCP: primary care physician; T2D: type 2 diabetes.</small></p>	<p>Commençons donc par le premier cas. Il s'agit de Mme Rezzy. Cette femme hispanique de 55 ans a été adressée par son médecin traitant pour un examen de son foie. Elle souffre de diabète de type 2 depuis 15 ans, de dyslipidémie depuis 2 ans, sa mère était diabétique et son père souffrait d'hypertension. Elle fait du sport de temps en temps, elle boit occasionnellement, a surtout un travail sédentaire, un IMC normal, une tension artérielle de 130 sur 80, et signale une légère gêne dans le quadrant supérieur. Elle</p>												



Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

		<p>prend 500 mg de metformine deux fois par jour et consomme de l'huile de poisson.</p>																				
<p>64.</p>	<p><b>Case 1: Mrs. Rezyy (cont)</b></p> <table border="1" data-bbox="402 373 771 583"> <thead> <tr> <th colspan="2">Laboratory Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT</td> <td>99 IU/L</td> </tr> <tr> <td>AST</td> <td>72 IU/L</td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>40g/L (4.0 g/dL)</td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>170,000/µL</td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>4.75 mmol/L (184 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>0.93 mmol/L (36 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Triglyceride</td> <td>2.71 mmol/L (240 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HbA<sub>1c</sub></td> <td>39.9 mmol/mol (5.8%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>A<sub>1c</sub>: glycosylated hemoglobin; ALT: alanine transaminase; AST: aspartate aminotransferase; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein</small></p>	Laboratory Values		ALT	99 IU/L	AST	72 IU/L	Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)	Albumin	40g/L (4.0 g/dL)	Platelets	170,000/µL	LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)	HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)	Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)	HbA <sub>1c</sub>	39.9 mmol/mol (5.8%)	<p>Si l'on examine ses enzymes hépatiques, on constate que ses taux d'ASAT et d'ALAT sont élevés. Sa fonction synthétique est assez bien préservée. Elle présente des taux élevés de LDL et de triglycérides, un faible taux de HDL et son hémoglobine A<sub>1c</sub> est raisonnablement bien contrôlée.</p>
Laboratory Values																						
ALT	99 IU/L																					
AST	72 IU/L																					
Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)																					
Albumin	40g/L (4.0 g/dL)																					
Platelets	170,000/µL																					
LDL	4.75 mmol/L (184 mg/dL)																					
HDL	0.93 mmol/L (36 mg/dL)																					
Triglyceride	2.71 mmol/L (240 mg/dL)																					
HbA <sub>1c</sub>	39.9 mmol/mol (5.8%)																					
<p>65.</p>	<p><b>FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis</b></p> <p><b>FIB-4 Score</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>= (Age * AST) / (Platelets * square root [ALT])</li> <li>A score of &lt;1.3 excludes fibrosis (NPV 95%)</li> <li>A score &gt;3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%)</li> </ul>  <p><small>FIB-4: Fibrosis-4; Argalis F, et al. Hepatology. 2007;45:846-854; Sterling RK, et al. Hepatology. 2006;43:1317-1325; McPherson S, et al. Gut. 2010;59:1055-1058</small></p>	<p>Quel est donc le premier test à effectuer ? Évidemment, nous commençons par un test FIB-4. Chez elle, la valeur du FIB-4 est de 2,35. C'est-à-dire toujours dans la zone grise, mais à un niveau plus élevé.</p>																				
<p>66.</p>	<p><b>Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone</b></p>  <p><b>ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis</b></p> <table border="1" data-bbox="316 1354 808 1417"> <thead> <tr> <th>Early or no fibrosis</th> <th>Moderate</th> <th>Presence of Advanced Fibrosis</th> <th>Risk of Decompensation</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensitivity of 85%</td> <td></td> <td>Sensitivity of 90%</td> <td></td> </tr> <tr> <td>16% of patients with advanced fibrosis are missed</td> <td></td> <td>10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>9.9</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; ELF: enhanced liver fibrosis; FAST: FibroScan-FAST; IQR: interquartile range; IQR/Med: IQR divided by median; VCTE: vibration-controlled transient elastography; Vals Y, et al. J Hepatol. 2020;73:252-262; Dai J, et al. Asian Lab Med. 2018;3:1515-1524</small></p>	Early or no fibrosis	Moderate	Presence of Advanced Fibrosis	Risk of Decompensation	Sensitivity of 85%		Sensitivity of 90%		16% of patients with advanced fibrosis are missed		10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis				9.9		<p>La prochaine chose à faire est le test séquentiel. Le Dr Anstee a dit qu'il fallait utiliser ce que l'on avait à disposition. Ce que nous voyons le plus souvent, c'est la VCTE et l'ELF. Dans ce cas, sa VCTE était donc de 10,5 kPa. Il est important de vérifier que l'IQR est inférieur à 20 % pour s'assurer de la qualité de l'étude. Son score CAP est à 389 dB/m, ce qui correspond à une stéatose importante. Si vous utilisez l'application FibroScan, d'autres scores sont également disponibles. L'un d'entre eux est le score FAST, qui intègre désormais l'inflammation ou la composante MASH à risque. Le score FAST a un seuil d'environ 0,67. Dans le cas de Mme Rezyy, le score était de 0,83. Et le score ELF de 9,9. N'oublions pas que ce score est à la fois un outil de diagnostic, mais aussi de pronostic, ce qui est plus important. Ainsi, un score supérieur à 9,8</p>				
Early or no fibrosis	Moderate	Presence of Advanced Fibrosis	Risk of Decompensation																			
Sensitivity of 85%		Sensitivity of 90%																				
16% of patients with advanced fibrosis are missed		10% of patients are wrongly diagnosed with advanced fibrosis																				
		9.9																				

		<p>signale un risque de progression vers la cirrhose et reflète la présence d'une fibrose avancée.</p>																				
<p>67.</p>	<p><b>Question</b></p> <p>Is this patient a good candidate for treatment with resmetirom if it were available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p>	<p>Cette patiente serait-elle donc une bonne candidate pour un traitement au resmétirom, s'il était disponible ? Nous avons donc 64 % qui pensent que c'est un bon choix, 28 % qui pensent que non et 8 % qui sont incertains. Qu'en pense mon groupe ? Ses indices glycémiques sont corrects, elle n'est pas obèse. Elle présente des signes de fibrose avancée. Il s'agit donc de quelqu'un qui bénéficierait d'une thérapie ciblant le foie.</p>																				
<p>68.</p>	<p><b>PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</b></p> <table border="1" data-bbox="282 814 846 1041"> <thead> <tr> <th colspan="2">Assessment of Baseline Disease Severity</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Liver biopsy</td> <td>Fibrosis stage, n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>F2</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)<sup>a</sup></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>a</sup>Less than 5% missingness in these variables is omitted. PI, package insert. Resmetirom [Ezetimibe/Resmetirom] West Coast/Chockchen, PA: Madrigal Pharmaceuticals; 2024</small></p>	Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)	Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)		F2	328 (37)		F3	560 (63)	Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	9.7 (9.2, 10.4)	<p>Examinons maintenant les caractéristiques de base des patients qui ont participé à l'essai d'enregistrement ou à l'essai MASH, MAESTRO NASH. Oui, désolée. 63 % d'entre eux présentaient une fibrose de stade F3. La fourchette du kPa est de 10 à 15 kPa. Le kPa médian était de 12. Elle se situe donc dans cette fourchette. Cela correspond à l'intervalle interquartile, CAP élevé. Le score ELF était de 9,9. Et la médiane de l'ELF dans l'étude était de 9,7.</p>
Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)																				
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%)																					
	F2	328 (37)																				
	F3	560 (63)																				
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	12 (10, 15)																				
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	349 (320, 378)																				
	FIB-4, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	1.3 (1.0, 1.8)																				
	ELF, median (Q1, Q3) <sup>a</sup>	9.7 (9.2, 10.4)																				
<p>69.</p>	<p><b>Question</b></p> <p>Should we consider adding any additional therapy at this time?</p> <p>A. GLP-1RA B. Statin C. SGLT2 inhibitor D. No</p> <p><small>SGLT2 sodium-glucose cotransporter?</small></p>	<p>Donc, devrions-nous envisager un traitement supplémentaire à ce stade ? 27 % des répondants commenceraient avec un agoniste du récepteur du GLP-1. Mais qu'est-ce qu'on traite ? Vous parlez donc de... Elle n'est pas obèse. Son diabète est bien contrôlé. Alors, qu'est-ce qu'on traite avec ça ? Nous avons parlé de l'importance d'examiner la dyslipidémie chez ces patients, et l'une des raisons, y compris chez cette patiente qui n'a pas été mise sous statine en raison d'enzymes hépatiques élevées au départ, et nous voyons cela tout le temps, il ne faut pas avoir peur d'employer des enzymes hépatiques. Ces patients se portent bien sous statine et devraient en prendre. La décision de commencer un traitement par statine doit être</p>																				

		<p>prise en fonction de leur score de risque cardiovasculaire. Il existe donc un certain nombre de calculateurs. Aux États-Unis, il y a le score de risque ASCVD, et en Europe, il y a le score de la Société européenne de cardiologie, qui est en fait spécifique à chaque région, comme vous le savez peut-être. Il faut donc calculer le risque de survenue d'un événement cardiovasculaire au cours des dix prochaines années, puis déterminer la nécessité d'un traitement par statines en fonction de l'inhibiteur de SGL2. Encore une fois, son diabète est bien contrôlé, et nous pourrions également en discuter à la fin.</p>																		
<p>70.</p>	<div data-bbox="235 777 885 1155"> <h3>Case 2: Mr. Semastat</h3>  <p>Aged 48 years BMI=35 kg/m<sup>2</sup> WC=100 cm BP=130/80 mm Hg</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Laboratory Test</th> <th>Values</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver function tests</td> <td>ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Lipids</td> <td>Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Blood sugar</td> <td>Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA<sub>1c</sub> 58.5 mmol/mol (7.5%)</td> </tr> <tr> <td>CBC</td> <td>WBC 5.5 × 10<sup>9</sup>/L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L</td> </tr> <tr> <td>Medications</td> <td>Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)</td> </tr> <tr> <td>Viral hepatitis</td> <td>HCV-; HBcAb+; HBsAg-; HBsAb+</td> </tr> <tr> <td>Medical history</td> <td>T2D; sleep apnea</td> </tr> <tr> <td>Social history</td> <td>Denies alcohol use and smoking</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ALP: alkaline phosphatase; BUN: blood urea nitrogen; CBC: complete blood count; CRP: C-reactive protein; HBsAb: hepatitis B core antibody; HBeAb: hepatitis B surface antibody; HBeAg: hepatitis B surface antigen; HCV: hepatitis C virus; WBC: white blood cell; WC: waist circumference.</small></p> </div>	Laboratory Test	Values	Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)	Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)	Blood sugar	Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA <sub>1c</sub> 58.5 mmol/mol (7.5%)	CBC	WBC 5.5 × 10 <sup>9</sup> /L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L	Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)	Viral hepatitis	HCV-; HBcAb+; HBsAg-; HBsAb+	Medical history	T2D; sleep apnea	Social history	Denies alcohol use and smoking	<p>Passons au deuxième cas, M. Semastat. Il est âgé de 48 ans, a un IMC de 35 kg/m<sup>2</sup>, un taux des enzymes hépatiques élevé. Il souffre de dyslipidémie. Son hémoglobine A<sub>1c</sub> n'est pas suffisamment contrôlée. Il est sous metformine. Parmi les autres comorbidités, citons l'apnée du sommeil.</p>
Laboratory Test	Values																			
Liver function tests	ALT 110 IU/L; AST 74 IU/L ALP 60 IU/L; albumin 44 g/L (4.4 g/dL); bilirubin 8.55 µmol/L (0.5 mg/dL); BUN 3.57 mmol/L (10 mg/dL); creatinine 0.057 µmol/L (0.65 mg/dL)																			
Lipids	Total cholesterol 7.57 mmol/L (293 mg/dL); HDL 1.47 mmol/L (57 mg/dL); LDL 4.86 mmol/L (188 mg/dL); triglycerides 3.05 mmol/L (270 mg/dL)																			
Blood sugar	Glucose 5.1 mmol/L (91 mg/dL); HbA <sub>1c</sub> 58.5 mmol/mol (7.5%)																			
CBC	WBC 5.5 × 10 <sup>9</sup> /L; hematocrit 37.8%; platelets 241 G/L																			
Medications	Albuterol, metformin, spironolactone (50 mg)																			
Viral hepatitis	HCV-; HBcAb+; HBsAg-; HBsAb+																			
Medical history	T2D; sleep apnea																			
Social history	Denies alcohol use and smoking																			
<p>71.</p>	<div data-bbox="235 1176 885 1827"> <h3>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</h3>  <p><b>FIB-4 Score</b></p> <p>Low Cutoff (NPV)   High Cutoff (PPV)</p> <p>Low Probability of F3/4 (1.3)   Indeterminate (1.40)   High Probability of F3/4 (2.67)</p> <p>VCTE: CAP=320 dB/m, 8.0 kPa (IQR 12%) FAST=0.64, ELF=8.3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diabetes and obesity             <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA<sub>1c</sub> needs better control</li> </ul> </li> <li>Dyslipidemia             <ul style="list-style-type: none"> <li>ASCVD Risk Score=8.4%-9.9%</li> <li>ESC SCORE-2 Diabetes-11%</li> </ul> </li> <li>Hypertension             <ul style="list-style-type: none"> <li>Reasonable control</li> </ul> </li> <li>Sleep apnea             <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluation for CPAP</li> </ul> </li> </ul> <p><small>CPAP: continuous positive airway pressure.</small></p> </div>	<p>Parlons d'abord de la fibrose et de l'évaluation du risque de fibrose hépatique. Dans le cas de ce patient, le score FIB-4 est de 1,4, encore une fois dans la plage indéterminée. Test séquentiel, VCTE de 8 kPa, correspondant à F0/F1. Le score FAST est inférieur au seuil et l'ELF est inférieur à la valeur prédictive positive élevée. Du point de vue du foie, il se situe donc du côté gauche du spectre, n'est-ce pas ? Maintenant, voyons ce qu'il en est des autres comorbidités. Il souffre de diabète et d'obésité. Son hémoglobine A<sub>1c</sub> doit être mieux contrôlée. En calculant son score de risque cardiovasculaire, il se situe entre 8,5 % et 10 % sur le score de risque ASCVD. Pour le score européen, j'ai utilisé l'Italie comme zone de prévalence ici. Il</p>																		



		<p>a donc 11 % de chances de souffrir d'un événement cardiovasculaire dans les 10 prochaines années. Un contrôle raisonnable de l'hypertension doit être mis en place, puis, un contrôle de l'apnée du sommeil est à envisager pour la PPC, bien que si le patient perd beaucoup de poids, la situation pourrait s'améliorer d'elle-même.</p>
72.	<p><b>Question</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Should we consider adding any additional therapy at this time?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. GLP-1RA</li> <li>B. Statin</li> <li>C. GLP-1RA + statin</li> <li>D. SGLT2 inhibitor</li> <li>E. SGLT2 inhibitor + statin</li> <li>F. Resmetirom (if available)</li> </ul> </li> </ul>	<p>Nous allons donc commencer à voter. Devrions-nous envisager d'ajouter une thérapie supplémentaire à ce stade ? Oui. Donc, 70 % d'entre vous ont voté pour un agoniste des récepteurs du GLP et une statine. C'est presque un exemple type, n'est-ce pas ? Il souffre d'obésité, a besoin d'un meilleur contrôle de la glycémie, n'a pas de fibrose avancée et bénéficierait donc d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 ; il souffre également d'apnée du sommeil. Encore une fois, un candidat idéal pour le GLP-1. En outre, il présente un risque élevé de maladie cardiovasculaire et il serait donc souhaitable qu'il reçoive un traitement par statines.</p>
73.	<p><b>Case 3: Mr. O'Liver Hardy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD</li> <li>▪ He presents for elevated FIB-4 that was calculated by his PCP             <ul style="list-style-type: none"> <li>• AST 54 IU/L</li> <li>• ALT 47 IU/L</li> <li>• Platelets 134 k/μL</li> </ul> </li> </ul> <div style="background-color: black; color: white; padding: 5px; text-align: center;"> <p>FIB-4 = 3.70 (risk for cirrhosis &gt;3.48)              FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis &gt;20)              Ultrasound with splenomegaly (14 cm)</p> </div> <p><small>CAD: coronary artery disease</small></p>	<p>M. O'Liver Hardy, un homme hispanique de 63 ans avec des antécédents de diabète depuis 20 ans, de dyslipidémie et de maladie coronarienne. Il présente un score FIB-4 élevé calculé par son médecin traitant, ASAT 54 UI/l, ALAT 47 UI/l et plaquettes de 134 k/μl. On peut dire que tous les critères du FIB-4 sont réunis, n'est-ce pas ? Regardez ce patient. La clé, c'est que dans le calcul du FIB-4, l'ASAT pèse plus lourd que l'ALAT. Donc lorsque l'ASAT est supérieur à l'ALAT, vous savez que le FIB-4 de cette personne sera probablement plus élevé. Deuxièmement, des plaquettes à 134 k/μl est un signe très inquiétant.</p> <p>Tous les marqueurs de la cirrhose sont réunis. Son calcul FIB-4 est de 3,7 et le risque de</p>

Entrer dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

		<p>fibrose de 3,48 a une valeur prédictive positive élevée. La valeur du FibroScan est de 22 kPa. Là encore, une valeur supérieure à 20 est hautement prédictive d'une cirrhose. Et puis on voit qu'il présente un faible taux de plaquettes, n'est-ce pas ? Cela peut faire penser à une hypertension portale. Il doit donc subir une échographie pour détecter une splénomégalie. Il souffre de splénomégalie. Tout ceci est donc préoccupant pour l'hypertension portale.</p>
<p>74.</p>	<p><b>Question</b></p> <p>Is this patient a good candidate for resmetirom if available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p>	<p>Ce patient est-il un bon candidat pour le resmétirom, s'il est disponible ? Non, Oui et Je ne sais pas.</p>
<p>75.</p>	<p><b>Question</b></p> <p>Is this patient a good candidate for resmetirom if available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p> <p><b>NO, this patient has cirrhosis and will not be a candidate for resmetirom until the results of MAESTRO-NASH demonstrate good safety and efficacy</b></p>	<p>Non, ce patient souffre d'une cirrhose et ne pourra pas être candidat au resmétirom tant que les résultats de l'étude MAESTRO NASH n'auront pas démontré une bonne innocuité et une bonne efficacité. Il faut garder à l'esprit que ce traitement est destiné à une MASH non cirrhotique de stade F2 et F3, et qu'il n'est pas indiqué pour l'instant chez les patients atteints de cirrhose.</p>
<p>76.</p>	<p><b>Proposed Algorithm for Patient Selection using NITs for Liver-Directed Therapy</b></p> <p><small>* If biopsy is performed and liver histology demonstrates Stage 2 or 3 disease, can treat as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites apparent on imaging, gastroesophageal varices, or history of hepatic decompensation). MAST: magnetic resonance imaging AST; MEFIB: MRE combined with FE-4; MRE: magnetic resonance elastography; PHTN: portal hypertension.</small></p>	<p>Cela étant dit, un groupe tente d'élaborer des lignes directrices pour les thérapies ciblant le foie et les tests non-invasifs. Ce document est encore à l'état de projet, mais je vous le présente aujourd'hui. L'encadré vert indique les critères de sélection adéquats, idéaux pour le traitement de la MASH non cirrhotique. Le traitement ne doit pas être trop précoce. Des traitements en amont sont nécessaires. Donc, une VCTE entre 10 et 15 kPa, ou si cela est possible, comme c'est le cas aux États-Unis, une ERM de 3,3 à</p>

		<p>4,2 kPa (ici, il me semble qu'il s'agit principalement d'essais cliniques et de recherche), ou un score ELF compris entre 9,2 et 10,4. Il est également possible de combiner plusieurs tests. Nous avons parlé du score FAST, mais certains tests combinés peuvent être effectués si vous en avez la possibilité. Et aucun signe d'hypertension portale. Donc un nombre de plaquettes supérieur à 140 k/<math>\mu</math>l et aucun signe clinique d'hypertension portale, de splénomégalie, etc. Voyons maintenant l'encadré du milieu, qui correspond en quelque sorte à ce que vous pourriez vouloir mettre en place. Pour certains patients, il peut être utile de pousser un peu plus loin les limites. Nous savons que chez les patients souffrant d'obésité, la VCTE peut être plus élevée. On peut donc envisager un traitement ciblant le foie entre 15 et 20 kPa ou une ERM entre 4,3 et 4,9 kPa. Score ELF compris entre 10,5 et 11,3. Et là encore, aucun signe d'hypertension portale. Ne traitez aucun patient atteint de cirrhose ou présentant des signes d'hypertension portale.</p> <p>Chez les patients atteints de MASLD (stéatose confirmée par imagerie ou suspectée par la présence de facteurs de risque cardiométaboliques et l'exclusion d'autres causes de maladie hépatique), la charge de fibrose doit être évaluée approximativement à l'aide de tests non-invasifs, dans le but de cibler ceux qui présentent une fibrose cliniquement significative (F2 ou F3) et d'exclure ceux qui sont susceptibles de souffrir de cirrhose ou d'hypertension portale. Une mesure du phosphatidyléthanol (PEth) doit être envisagée pour identifier les personnes susceptibles d'être atteintes d'une MetALD ou d'une ALD. Si une biopsie du foie est disponible et démontre une fibrose de stade 2 ou 3, les paramètres basés sur le test non invasif peuvent être ignorés, à</p>
--	--	---



		condition qu'il n'y ait pas de signe clinique ou de preuve par imagerie d'une hypertension portale.
77.	<p><b>Case 4 Panel Discussion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 56-year-old patient with history of T2D for 12 years, who has been on dulaglutide for the past 5 years             <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI 29.1 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 46 mmol/mol (6.4%)</li> </ul> </li> <li>▪ FibroScan:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• LSM 11.3 kPa c/w F3 fibrosis</li> <li>• CAP 362 dB/m c/w S3 steatosis</li> </ul> </li> </ul> <p>How would you treat this patient?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Resmetirom (if available)</li> <li>B. Semaglutide</li> <li>C. Change dulaglutide to semaglutide and consider resmetirom (if available)</li> <li>D. No change</li> </ul> <p><small>click continue with</small></p>	<p>Je vais à présent interroger mon groupe d'experts. Je vais leur demander d'apporter leur contribution. Vous voilà donc tirés d'affaire. Vous pouvez vous reposer. Plus de QR codes. Il s'agira de cas rapides qui alimenteront la discussion. Nous invitons également toute personne du public qui souhaite nous faire part de ses commentaires ou poser une question à le faire. Voici donc un patient de 56 ans avec des antécédents de diabète de type 2 depuis 12 ans. Il est traité par dulaglutide depuis 5 ans. Il se trouve toujours dans le groupe des personnes en surpoids. IMC à 29 kg/m<sup>2</sup>, contrôle glycémique raisonnable. FibroScan, la rigidité hépatique est de 11,3 kPa, ce qui correspond à une fibrose F3 et à une stéatose importante. Comment traiteriez-vous ce patient ? Très bien, Dr Anstee, dites-nous ce que vous en pensez.</p> <p><b><i>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</i></b></p> <p>La tension est à son comble. Je vous remercie.</p> <p>Nous avons donc un homme d'âge moyen, diabétique, en surpoids et dont le diabète n'est pas contrôlé de manière optimale. Les examens non invasifs par FibroScan suggèrent une fibrose modérée ou avancée. Nous ne savons pas si ses statines et ses lipides sont contrôlés, mais je dirais que je procéderais sans aucun doute à leur contrôle. Je pense que c'est un message vraiment important. La plupart de nos patients risquent de mourir d'une maladie cardiovasculaire, et nous devons donc faire preuve d'efficacité dans ce domaine. C'est donc la première chose à laquelle je réfléchirais en termes d'options. Je remplacerais le dulaglutide par le semaglutide sur la base des preuves</p>

		<p>actuelles, bien qu'il soit très important de rappeler qu'il n'existe pas de médicaments autorisés pour la stéatose hépatique en Europe, et que nous sortons donc du cadre de l'AMM si nous procédons à ce changement (par ce biais, nous cherchons vraiment à traiter son diabète). Je chercherais donc à optimiser le contrôle du diabète pour ces raisons. Je pense que si je disposais de traitements ciblant le foie, comme le resmétirom, je l'envisagerais également. Je chercherais donc probablement à faire quelque chose dans ce sens. Mais la raison principale pour laquelle j'opterais pour le semaglutide serait d'améliorer le diabète, même si ce produit présente un avantage supplémentaire.</p> <p><b><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></b></p> <p>Et peut-être qu'une perte de poids supplémentaire est encore possible. Elisabetta, quelque chose à ajouter ? Et si une personne du public a un commentaire à faire, qu'il ou elle s'avance vers le micro.</p> <p><b><i>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</i></b></p> <p>Voici une question pour vous. Envisageriez-vous une chirurgie bariatrique pour ces personnes ?</p> <p><b><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></b></p> <p>IMC de 29 kg/m<sup>2</sup> ? Je n'ai pas de données à ce sujet. Par exemple, s'il souffrait d'apnée du sommeil, le nombre de comorbidités étant limité, il faut en tenir compte et en discuter avec le patient, mais je pourrais penser qu'il se situe à l'extrémité inférieure du spectre pour la chirurgie bariatrique.</p> <p><b><i>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</i></b></p>
--	--	---

		<p>En fait, oui, s'il est en surpoids, mais avec deux comorbidités au moins, parce qu'il souffre de MASH et de diabète de type 2 et que le dulaglutide est insuffisant pour lui faire perdre du poids. Le problème est de savoir combien de signes d'hypertension portale ce patient peut présenter. Quoiqu'il en soit, il convient de réaliser une endoscopie digestive haute, avant la chirurgie bariatrique pour s'assurer qu'il ne présente pas de signes d'hypertension portale. Il ne faut pas sous-évaluer la fibrose par LSM (mesure de l'élasticité du foie), car cela peut parfois se produire. Donc, oui, c'est quelque chose qui pourrait être envisagé.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>D'accord. D'accord. D'autres questions ou commentaires sur la réponse ? Je pense donc qu'il s'agit ici de gérer les comorbidités, et nous verrons dans quelle mesure, si vous avez reçu une thérapie ciblant le foie et si celle-ci n'a pas généré l'effet désiré sur la fibrose hépatique, vous pourriez, disons, après un an, envisager un traitement supplémentaire. D'accord.</p>
78.	<p><b>Case 5 Panel Discussion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 58-year-old man with history of hypertension, OSA, and obesity (BMI 45.2 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound</li> <li>▪ FibroScan:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• LSM 7.8 kPa c/w F1 fibrosis</li> <li>• CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis</li> </ul> </li> </ul> <p>OSA obstructive sleep apnea</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How would you treat this patient?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Resmetirom (if available)</li> <li>B. Semaglutide</li> <li>C. Semaglutide + resmetirom (if available)</li> <li>D. Neither treatment</li> </ul> </li> </ul>	<p>Très bien, le cas suivant est celui d'un homme de 58 ans ayant des antécédents d'hypertension, d'apnée du sommeil, d'obésité, avec un IMC de 45 kg/m<sup>2</sup>, chez qui vient d'être diagnostiquée de manière fortuite une hépatosplénomégalie à l'échographie. Le FibroScan corrobore une fibrose de stade F0 ou F1 et une stéatose significative. Ce patient semble être un candidat parfait pour une chirurgie bariatrique. La chirurgie bariatrique est donc une option. Mais beaucoup de gens ne veulent pas de chirurgie bariatrique, n'est-ce pas ? C'est le choix du patient. La chirurgie bariatrique est donc envisageable. Je dirais qu'il ne présente pas de fibrose significative, n'est-ce pas ? Dans le cas</p>



		<p>de la fibrose F1, nous devons nous concentrer sur la prise en charge de l'apnée du sommeil, de l'hypertension et de l'obésité. Il s'agit donc d'une personne qui se prête parfaitement à une stratégie de perte de poids. Agoniste pharmacologique du récepteur GLP-1. Quentin, quelque chose à ajouter ?</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Oui, juste une idée. Comme vous l'avez dit à juste titre, ce patient présente de multiples facteurs de risque métaboliques. Il présente également une surcharge pondérale importante. Nous savons que l'élastographie peut en être affectée. Et je crains, compte tenu notamment de la présence d'une hépatosplénomégalie, que la rigidité du foie ne soit un facteur faussement rassurant. Donc je devrais probablement...</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Quel serait donc le prochain test à envisager pour lui ?</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>J'envisagerais fortement, je veux dire qu'il faut avoir une vision holistique du patient, mais j'envisagerais fortement une biopsie du foie ou quelque chose d'autre à ce stade. Je n'ai pas d'ERM à ma disposition. L'ERM est moins subjective ou sujette à l'influence de l'IMC. Donc, oui, l'autre option serait d'utiliser un biomarqueur circulant comme l'ELF et d'obtenir une triangulation. Mais je pense que j'aurais besoin de plus d'informations avant d'être complètement rassuré sur la rigidité hépatique de ce patient.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>Je suis d'accord avec Quentin parce que la</p>
--	--	--

		<p>splénomégalie ne correspond pas très bien à une LSM de 7,8 kPa.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Oui, et je pense que parfois, il s'agit de personnes assez obèses, et on voit parfois des rates élargies chez les personnes simplement de forte corpulence. Mais il faut absolument procéder à d'autres évaluations et peut-être aussi à des évaluations à long terme au fil du temps. Je pense, Quentin, que vous avez beaucoup insisté sur le fait qu'il n'y a pas de moment précis pour évaluer un patient. Donc, évidemment, des tests répétés, différentes modalités de tests qui ne sont peut-être pas sensibles à son statut pondéral seraient tous d'excellentes procédures à envisager. D'accord.</p>
79.	<p><b>Case 6 Panel Discussion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 55-year-old Asian woman with history of dyslipidemia and BMI of 21 kg/m<sup>2</sup></li> <li>▪ Presents with mild elevation in AST and ALT</li> <li>▪ FibroScan:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• LSM 10.8 kPa c/w F2 fibrosis</li> <li>• CAP 325 dB/m c/w S2 steatosis</li> </ul> </li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ How would you treat this patient?             <ul style="list-style-type: none"> <li>A. Resmetirom (if available)</li> <li>B. Semaglutide</li> <li>C. Semaglutide + resmetirom (if available)</li> <li>D. Neither treatment</li> </ul> </li> </ul>	<p>Penchons-nous à présent sur le cas d'une femme asiatique de 55 ans, avec des antécédents de dyslipidémie et un IMC de 21 kg/m<sup>2</sup> et qui présente une légère élévation des taux d'ASAT et d'ALAT. Le FibroScan révèle une rigidité hépatique de 10,8 kPa correspondant à F2 et une stéatose modérée. Dr Anstee, que feriez-vous dans ce cas ?</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Vous continuez par ordre alphabétique. C'est très difficile.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Je vais changer d'ordre pour le dernier cas.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>C'est intéressant parce que cette patiente est asiatique. Donc, bien que son IMC soit de 21 kg/m<sup>2</sup>, au Royaume-Uni, nous sommes formés pour ajouter 3 à ce chiffre afin de</p>

l'ajuster légèrement en fonction de l'origine ethnique. Elle se situe toujours dans ce que l'on considère comme la fourchette de poids sain. Cela dit, nous devons tenir compte d'autres détails. Comme vous le savez, il y a ce concept formidable de seuil de graisse personnel. Je pense que ce facteur est très important. Vous pouvez avoir ce que l'on pourrait considérer comme un poids approprié, mais qui peut être trop élevé pour votre cas personnel, du fait de votre constitution génétique, etc. Je ne suis pas particulièrement préoccupé par ce point, il n'y a que peu de changements dans la biochimie. Je ne pense pas que ce soit particulièrement pertinent ici. Cela ne cadre pas bien. La rigidité du foie est élevée et il y a certainement une augmentation de l'accumulation de graisse dans le foie. Nous avons donc affaire à un certain degré de fibrose. Je voudrais m'assurer que le bilan hépatique est parfaitement clair et que la patiente est traitée de manière adéquate pour sa dyslipidémie. À partir de là, il est difficile de savoir ce que l'on fait.

**[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]**

Donc, si vous avez une thérapie ciblant le foie...

**[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]**

Si je disposais d'une thérapie ciblant le foie, je l'envisagerais certainement, mais je voudrais peut-être savoir s'il faut essayer de ramener le poids de cette patiente à un niveau qui lui convienne. On peut donc combiner plusieurs approches, par étapes.

**[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]**

D'accord.

		<p><b>[<i>Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP</i>]</b></p> <p>Elisabetta ?</p> <p><b>[<i>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</i>]</b></p> <p>En fait, j'aimerais en savoir un peu plus sur les facteurs de risque de cette femme parce que, d'accord, elle a des antécédents de dyslipidémie, mais à quel point, depuis combien de temps, a-t-elle été traitée ou non ? Ensuite, je ferais un test d'alcoolémie, juste pour être sûr, parce qu'on ne sait jamais.</p> <p><b>[<i>Meena B. Bansal, MD, FAASLD</i>]</b></p> <p>Je n'ai pas bien compris. Un test d'ALAT ? Vous feriez un test d'ALAT ?</p> <p><b>[<i>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</i>]</b></p> <p>Un test d'alcoolémie.</p> <p><b>[<i>Meena B. Bansal, MD, FAASLD</i>]</b></p> <p>Oh, alcoolémie.</p> <p><b>[<i>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</i>]</b></p> <p>Un questionnaire sur la consommation d'alcool.</p> <p><b>[<i>Meena B. Bansal, MD, FAASLD</i>]</b></p> <p>D'accord.</p> <p><b>[<i>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD</i>]</b></p> <p>Et en troisième lieu, je ferais un test génétique pour rechercher le <i>PNPLA3</i>.</p> <p><b>[<i>Meena B. Bansal, MD, FAASLD</i>]</b></p> <p>C'est intéressant. D'accord. On observe une forte prévalence de <i>PNPLA3</i> chez les patients</p>
--	--	---



		<p>asiatiques.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>En effet. La prévalence est significative, 30 %.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>C'est intéressant. D'accord. Vous voulez donc en savoir un peu plus sur la patiente, peut-être une thérapie ciblant le foie, en supposant que ses comorbidités soient contrôlées en termes de dyslipidémie. Mais, Quentin, vous pensez toujours qu'une perte de poids supplémentaire pourrait être importante avec un IMC de 21 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Je pense qu'il faut reconnaître qu'il s'agit d'une personne à haut risque de maladie cardiovasculaire, et que nous voulons donc optimiser la prise en charge dans ce cas également.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Tout à fait.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Il n'y a pas de bon ou de mauvais choix, n'est-ce pas ?</p>
--	--	---

80.

### Case 7 Panel Discussion

- 53-year-old man with history of:
  - Hypertension
  - T2D (HbA<sub>1c</sub> 70.5 mmol/mol; 8.6%)
  - Obesity (BMI 39.2 kg/m<sup>2</sup>)
- Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound
- FibroScan:
  - LSM 13.6 kPa c/w F3 fibrosis
  - CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis
- How would you treat this patient?
  - A. Resmetirom (if available)
  - B. Semaglutide
  - C. Semaglutide + resmetirom (if available)
  - D. Neither treatment

**[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]**

C'est exact. Non, non, non. Mais c'est un jeu, c'est tout. Très bien. Bien. Un dernier cas, et puis nous passerons aux éventuelles questions pressantes. Voici un homme de 53 ans, avec des antécédents d'hypertension, de diabète de type 2 et d'obésité non contrôlée à 8,6 %, chez qui une hépatosplénomégalie a été fortuitement diagnostiquée lors d'une échographie. Vous voyez, nous recevons ce genre de cas tout le temps. Presque tous les patients souffrent d'une hépatosplénomégalie. Je ne sais pas s'il s'agit juste une interprétation excessive du radiologue, et ensuite un FibroScan de 13,6 kPa correspondant à une fibrose de stade F3 et une stéatose significative. Alors, Elisabetta, qu'en pensez-vous ?

**[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]**

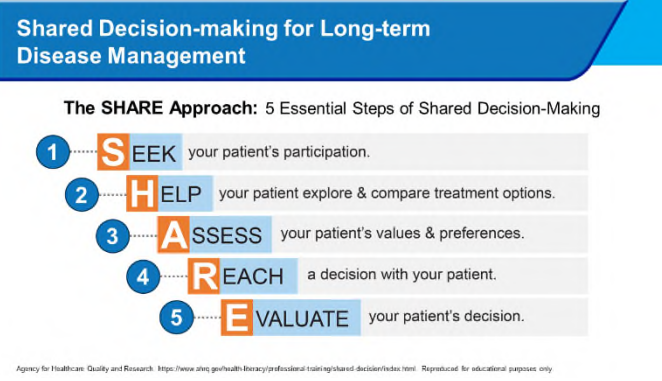
Eh bien, tout d'abord, il est évident que cet homme n'a jamais vu un médecin de sa vie parce que, je veux dire, il présente un taux de 8,6 % de diabète de type 2, donc presque 40 kg/m<sup>2</sup> d'IMC et on lui a diagnostiqué par hasard un cas d'hépatosplénomégalie. La première échographie qu'il a faite était donc trop tardive. Et, je veux dire, il est déjà cirrhotique ou très proche de l'être. Et comment le traiter ? En fait, pour contrôler le diabète de type 2 et l'obésité, on opte bien sûr pour le semaglutide, le resmétirom. Oui. Je devrais m'assurer qu'il n'est pas cirrhotique. Quel est son nombre de plaquettes ? Je veux dire, soit...

**[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]**

D'un côté. Pas de signe d'hypertension portale.

		<p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>D'accord. Pas d'hypertension portale.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Pas d'hypertension portale.</p> <p><b>[Elisabetta Bugianesi, MD, PhD]</b></p> <p>Pas d'hypertension portale, donc resmétirom.</p> <p><b>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</b></p> <p>Très bien. Quelque chose à ajouter, Quentin ? Il s'agit donc d'un patient qui a clairement besoin d'un meilleur contrôle glycémique, qui doit perdre du poids et qui tirerait avantage d'un GLP-1. Le sémaglutide est une évidence. Peut-être qu'étant donné qu'il a une fibrose avancée, de stade F3, peut-être même plus si nous n'arrivons pas à résoudre ou améliorer sa fibrose... il faudrait ajouter une autre thérapie.</p> <p><b>[Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP]</b></p> <p>Je suis donc tout à fait d'accord avec Elisabetta. Nous devons repartir de zéro. Nous avons beaucoup de travail à faire en termes de soins au patient, de changement de mode de vie, et nous n'en avons même pas encore parlé. Nous devrions en parler. Il faudrait qu'il consulte mon diététicien, mon physiologiste, pour optimiser ses lipides, contrôler certainement son diabète, en suivant les directives. Je pense qu'il ne faut pas oublier qu'il n'est pas nécessaire de tout faire en une seule fois. Il faut commencer quelque part. Nous nous appuyerons sur ces éléments. Ensuite, nous nous appuyerons sur le fait qu'il s'agit d'une personne pré-cirrotique. Si le resmétirom est disponible, il pourrait être envisagé dans ce cas. Mais j'ai plusieurs étapes</p>
--	--	---



		à franchir pour y parvenir.
81.	 <p><b>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</b></p> <p><b>The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-Making</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1 <b>S</b>EEK your patient's participation.</li> <li>2 <b>H</b>ELP your patient explore &amp; compare treatment options.</li> <li>3 <b>A</b>SSESS your patient's values &amp; preferences.</li> <li>4 <b>R</b>EACH a decision with your patient.</li> <li>5 <b>E</b>VALUATE your patient's decision.</li> </ol> <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. <a href="https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-training/shared-decision/index.html">https://www.ahrq.gov/health-literacy/professional-training/shared-decision/index.html</a>. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p><i>[Meena B. Bansal, MD, FAASLD]</i></p> <p>D'accord. Je pense que nous sommes exactement dans les temps. S'il n'y a pas d'autres questions brûlantes, nous vous remercions de votre participation et de votre présence parmi nous.</p>