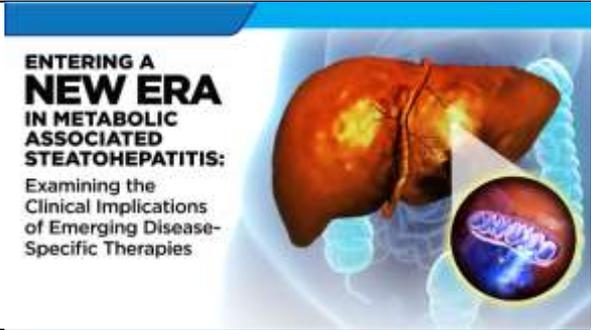
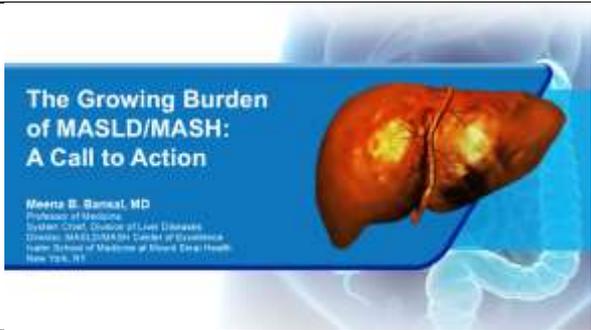
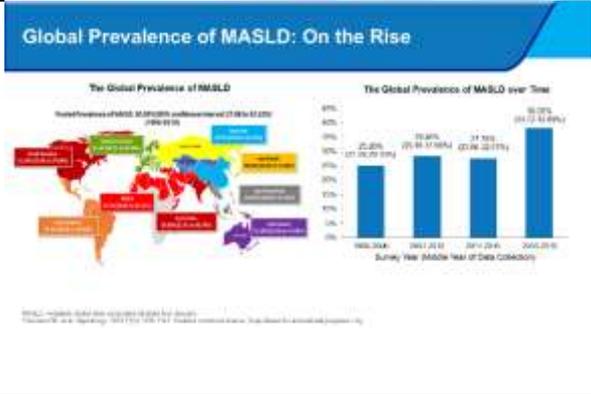


Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

1.		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD</p> <p>Je suis très heureuse de vous accueillir en ce matin très pluvieux alors que nous entrons dans une nouvelle ère de la stéatohépatite d'origine métabolique.</p>
2.		<p>Je m'appelle Meena Bansal. Je suis responsable du service des maladies hépatiques à l'hôpital Mont Sinai de New York, et je suis accompagnée de mes estimés collègues, le Dr Quentin Anstee, Doyen du département de la recherche et de l'innovation à Newcastle, et le Pr Laurent Castéra de l'Université de Paris et du service d'hépatologie.</p>
3.		<p>J'aimerais tout d'abord rendre hommage notre cher ami. Comme beaucoup d'entre vous le savent, le Dr Harrison nous a quittés en début d'année. Vous savez qu'il était un ami très généreux, qui nous consacrait son temps et nous apportait son soutien. Nous ne saurions trop insister sur la nécessité de l'inclure dans cet exposé. La plupart des diapositives reprennent les classiques de Stephen Harrison. Et je pense que la plupart des gens savent que Stephen, même s'il était un redoutable combattant, n'a jamais été en compétition et que nous avons tous apprécié notre collaboration avec lui.</p>
4.		<p>Nous commencerons donc par évoquer le problème croissant de la MASLD et de la MASH, que le public ici présent ne connaît sans doute que trop bien.</p>
5.		<p>La prévalence mondiale de la MASLD n'a cessé d'augmenter au fil du temps, notamment chez les personnes atteintes de diabète de type 2.</p>

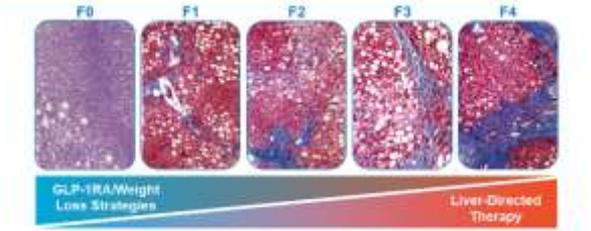
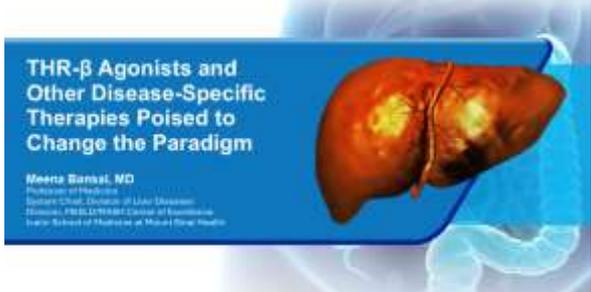
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

6.	<p>Prospective Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</p> <table border="1"> <caption>US Middle-Aged Cohort (N=664) Prevalence Data</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>NAFLD (%)</th> <th>MASH (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>All</td> <td>38</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>36</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>43</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Latino Hispanic</td> <td>58</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>BMI (30 kg/m²)</td> <td>57</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>79</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 kg/m²) and Hypertension</td> <td>76</td> <td>46</td> </tr> </tbody> </table>	Category	NAFLD (%)	MASH (%)	All	38	14	Female	36	11	Male	43	17	Latino Hispanic	58	24	BMI (30 kg/m²)	57	24	Diabetes	79	35	Arterial Hypertension	47	17	Hypercholesterolemia	44	16	Diabetes and BMI (30 kg/m²) and Hypertension	76	46	<p>Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, réalisée par Stephen Harrison, qui a porté sur des patients adressés pour une coloscopie directe, présentant des facteurs de risque métaboliques et une stéatose à l'imagerie. Une biopsie du foie leur a été proposée. Parmi ces patients, 14 % présentaient une MASH. Si l'on examine les catégories spécifiques, on constate une prévalence accrue chez les personnes d'origine latino ou hispanique, dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² et qui souffrent de diabète. Les patients diabétiques, obèses et hypertendus ont 46 % de risque d'être atteints de MASH. Il est à noter que sur l'ensemble de la cohorte, environ 35 % des patients présentaient une fibrose de stade F2 ou plus. Vous pourriez m'objecter, oui, cela concerne le Texas de Stephen, pas la France de Laurent.</p>
Category	NAFLD (%)	MASH (%)																														
All	38	14																														
Female	36	11																														
Male	43	17																														
Latino Hispanic	58	24																														
BMI (30 kg/m²)	57	24																														
Diabetes	79	35																														
Arterial Hypertension	47	17																														
Hypercholesterolemia	44	16																														
Diabetes and BMI (30 kg/m²) and Hypertension	76	46																														
7.	<p>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <table border="1"> <caption>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D Data</caption> <thead> <tr> <th>Category</th> <th>Prevalence (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MASH</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>Fibrosis Stages</td> <td></td> </tr> <tr> <td> F0</td> <td>22</td> </tr> <tr> <td> F1</td> <td>21</td> </tr> <tr> <td> F2</td> <td>19</td> </tr> <tr> <td> F3</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td> F4</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>Advanced Fibrosis</td> <td>38</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> 713 patients screened and referred to Hepatology 300 underwent liver biopsy if ALT persistently >20 IU/L in women and >30 IU/L in men 45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3) 	Category	Prevalence (%)	MASH	38	Fibrosis Stages		F0	22	F1	21	F2	19	F3	25	F4	16	Advanced Fibrosis	38	<p>Lorsque nous avons noué un partenariat avec des cliniques d'endocrinologie, les patients étaient orientés vers le service d'hépatologie lorsqu'ils avaient été sélectionnés en endocrinologie avec des enzymes hépatiques élevées ou une stéatose à l'imagerie : 713 patients ont été sélectionnés et orientés vers un service d'hépatologie ; 330 d'entre eux ont subi une biopsie du foie si le taux d'ALT était de manière constante supérieur à 20 UI/l chez les femmes et supérieur à 30 UI/l chez les hommes. Ces chiffres sont assez bas, n'est-ce pas ? Si vous receviez des patients présentant un taux de 20 et 30 UI/l, bon nombre d'entre vous ne considéreraient sans doute même pas cela comme anormal. Mais nous savons que les valeurs normales réelles sont beaucoup plus basses. Parmi les patients ayant subi une biopsie du foie, 45 % présentaient une fibrose de stade F2 ou F3 et seraient donc éligibles à un traitement pour la MASH non cirrhotique. Il est important de noter que 38 % des patients présentaient une fibrose de stade F3 ou F4.</p>												
Category	Prevalence (%)																															
MASH	38																															
Fibrosis Stages																																
F0	22																															
F1	21																															
F2	19																															
F3	25																															
F4	16																															
Advanced Fibrosis	38																															

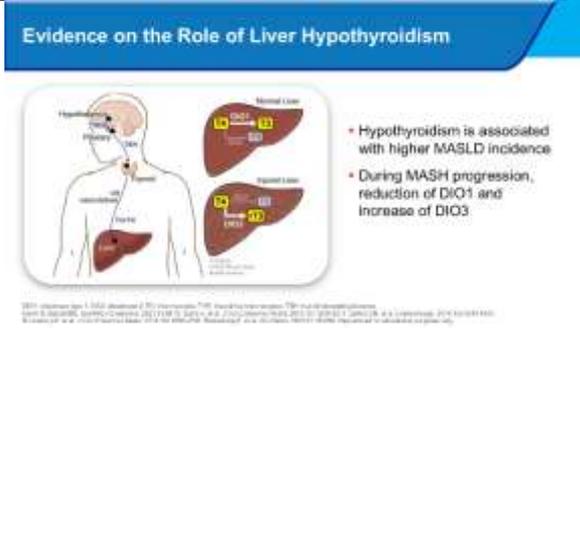
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>8.</p>		<p>Il faut aussi souligner que la première cause de décès chez ces patients est la maladie cardiovasculaire, suivie par les tumeurs malignes extra-hépatiques. Ainsi, lorsqu'on parle d'une approche thérapeutique, il faut garder à l'esprit que nous devons également prêter attention aux facteurs de risque cardiovasculaires.</p>
<p>9.</p>		<p>Voici l'une des photos classiques de Stephen. Nous devons adopter une approche centrée sur le patient, en nous concentrant sur la lutte contre le surpoids ou l'obésité par le biais de l'exercice physique et de la perte de poids. Soulignons que l'exercice physique, indépendamment de la perte de poids, est également bénéfique : pour chaque tranche de 1 000 pas supplémentaires, on observe une réduction de 15 % de la mortalité toutes causes confondues. Nous recommandons à nos patients de ne pas boire et de ne pas fumer. D'éviter les boissons contenant du fructose. De boire 2 à 3 tasses de café par jour et d'adopter un régime alimentaire de type méditerranéen. Et bien sûr, nous devons traiter agressivement chaque comorbidité, l'obésité avec des GLP-1 ou des traitements combinés, le diabète. La dyslipidémie est d'une importance capitale, car nous constatons souvent que les patients ne sont pas mis sous statine, même s'ils répondent aux critères du score de risque de maladie cardiovasculaire, en raison de la présence d'enzymes hépatiques anormales au départ.</p>
<p>10.</p>		<p>Mais c'est peut-être un autre classique. Vous pouvez faire beaucoup d'exercice, mais il ne faut pas aller trop loin.</p>
<p>11.</p>		<p>Il convient donc d'adopter une approche holistique de la prise en charge des patients atteints de MASH. En tant qu'hépatologues, nous avons sans aucun doute à cœur de trouver une solution à la MASH et d'améliorer la fibrose. Toutefois, comme les maladies cardiovasculaires sont la première cause de décès, nous devons rechercher des effets bénéfiques sur le profil lipidique. De plus, la résistance à l'insuline étant un</p>

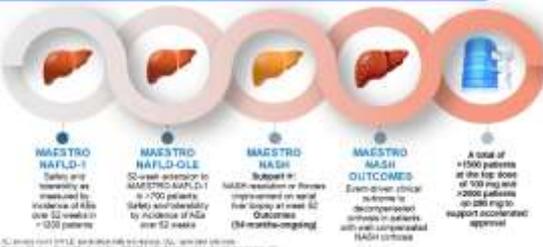
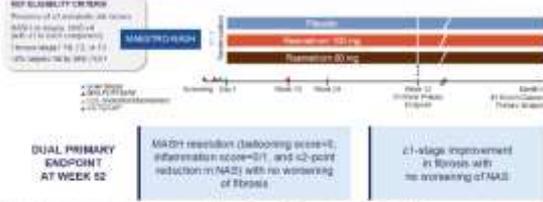
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

		<p>facteur central de la lipotoxicité dans de nombreux organes terminaux, l'idéal est d'opter pour des thérapies qui s'attaquent également à la sensibilité à l'insuline.</p>
<p>12.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)</p> 	<p>Néanmoins, les traitements ciblant le foie permettent d'obtenir l'effet le plus rapide et le plus fort sur la fibrose.</p>
<p>13.</p>	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Il faut donc considérer cela comme un processus global. Pour les patients présentant une fibrose minimale de stade F0 ou F1, la stratégie peut consister à agir en amont en utilisant des agonistes des récepteurs du GLP-1, d'autres stratégies de perte de poids ou la chirurgie bariatrique. Cependant, lorsque la fibrose progresse et que la maladie atteint un stade plus avancé (F3, F4), il est temps de mettre en place un traitement plus ciblé sur le foie.</p>
<p>14.</p>	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p> 	<p>Nous allons donc parler un peu des agonistes des récepteurs de l'hormone thyroïdienne et d'autres nouvelles thérapies en cours de développement.</p>
<p>15.</p>	<p>Regulatory Framework for Drug Approval</p> 	<p>Nous savons que pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché, il faut parvenir à réduire les principaux effets indésirables sur le foie. Ces études sont en cours. En attendant, nous disposons d'une autorisation conditionnelle basée sur un critère de substitution, raisonnablement susceptible de prédire des bénéfices cliniques. J'ai d'ailleurs découvert un nouveau terme hier : RLSE [reasonably likely surrogate endpoint] (critère de remplacement probablement raisonnable). Cette autorisation conditionnelle est donc basée sur des marqueurs de substitution. Pour la FDA, il s'agit d'une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose ou d'une amélioration d'au moins 1 stade de la fibrose, sans aggravation de la MASH par rapport à l'EMA où les deux sont nécessaires.</p>

Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

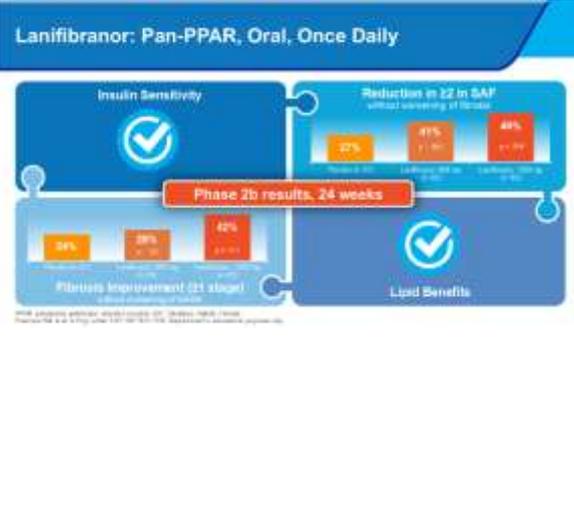
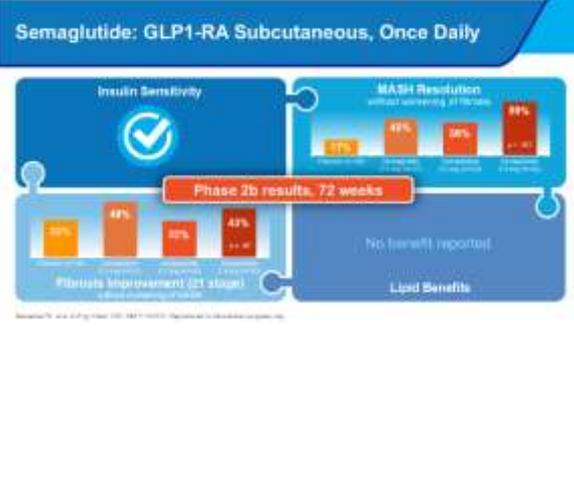
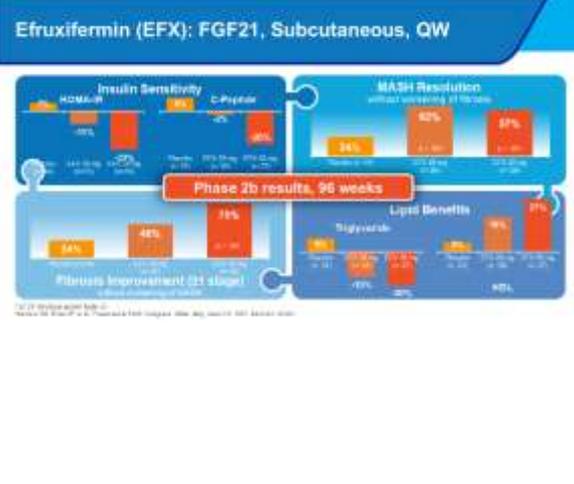
<p>16.</p>		<p>Le chemin a donc été long. Beaucoup d'entre vous dans la salle ont participé à un grand nombre de ces programmes. Certains ont échoué, d'autres ont abandonné. Mais au bout du compte, nous sommes heureux d'avoir obtenu notre première autorisation de mise sur le marché du resmétirom par la FDA le 14 mars 2024.</p>
<p>17.</p>		<p>Quelles sont les preuves concernant le rôle de l'hypothyroïdie hépatique ? Nous savons que l'hypothyroïdie globale est associée à une incidence plus élevée de MASLD. La T4 est une prohormone. Elle pénètre dans le foie et est convertie en T3 active par l'enzyme déiodinase 1. Une partie de cette T4 est convertie en T3 inverse, laquelle est inactive par la déiodinase 3. En cas de lésions hépatiques chroniques, il y a une régulation à la hausse de la déiodinase 3, de sorte qu'une quantité plus importante de cette T4 va inverser la T3, laquelle est inerte, et qu'une quantité moindre est convertie en forme active de T3. Il s'agit donc d'une hypothyroïdie intrahépatique relative.</p>
<p>18.</p>		<p>Voici une vidéo qui explique le mécanisme d'action des agonistes des récepteurs-β des hormones thyroïdiennes, et nous pourrions en parler davantage.</p> <p>Vidéo</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 par un agoniste THR-β est efficace pour réduire la teneur en graisse hépatique et la fibrose.</p>

Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

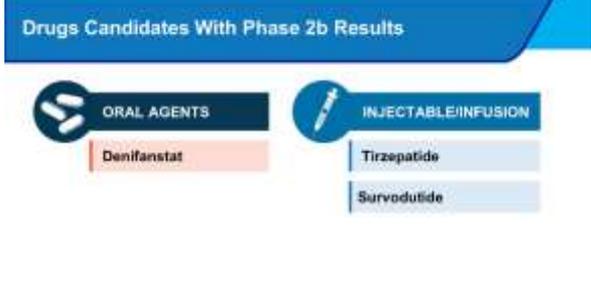
<p>19.</p>	<p>Importance of THR-β Liver Specificity</p>  <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>Meena Bansal, MD, FAASLD Il est important de disposer de cette sélectivité du récepteur de l'hormone thyroïdienne β. Le foie est l'organe dans lequel les récepteurs β sont exprimés beaucoup plus que les récepteurs α et les récepteurs α sont ceux auxquels on pense généralement, comme pour les effets secondaires de la thyrotoxicose avec la tachycardie et la perte osseuse.</p>
<p>20.</p>	<p>First FDA Approved for MASH,* a THR-β agonist</p>  <p>ORAL AGENTS Resmetirom</p>	<p>Le premier traitement approuvé par la FDA contre la MASH, un agoniste des récepteurs β de l'hormone thyroïdienne, est le resmétirom.</p>
<p>21.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>  <p>MAESTRO-NAFLD-1: Safety and tolerability in MAESTRO-NAFLD-1 (n=1000 patients) MAESTRO-NAFLD-OLE: Safety and tolerability in MAESTRO-NAFLD-OLE (n=1000 patients) MAESTRO-NASH: Support in MAESTRO-NASH (n=1000 patients) MAESTRO-NASH OUTCOMES: Support in MAESTRO-NASH OUTCOMES (n=1000 patients)</p>	<p>Comme nous l'avons vu sur cette diapositive, il s'agit d'un programme de phase 3 très complet. Tout d'abord, l'étude MAESTRO-NAFLD, qui a examiné l'innocuité et la tolérance sur 52 semaines chez plus de 1 200 patients. Parmi eux, 700 patients ont participé à une étude d'extension ouverte, qui a également permis d'évaluer l'innocuité et la tolérance. L'étude clinique réalisée en phase de demande d'AMM a comparé l'étude de biopsie du foie MAESTRO-NASH actuellement en cours, à l'inclusion et à 52 semaines, pour examiner ces résultats liés au foie. Enfin, les résultats de MAESTRO-NASH, qui sont des résultats cliniques basés sur les événements chez les patients atteints de cirrhose NASH compensée. Au total, plus de 1 500 patients ont reçu la dose maximale de 100 mg et plus de 2 000 patients ont reçu au moins 80 mg, ce qui plaide en faveur d'une autorisation de mise sur le marché accélérée.</p>
<p>22.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program (cont)</p>  <p>MAESTRO-NASH: Support in MAESTRO-NASH (n=1000 patients) MAESTRO-NASH OUTCOMES: Support in MAESTRO-NASH OUTCOMES (n=1000 patients)</p>	<p>Il s'agit des données de phase 3 qui ont étayé cette autorisation. Le groupe a été complété par des patients présentant au moins trois facteurs de risque métabolique et au moins 8 % de graisse hépatique selon l'IRM-PDFF. La randomisation était de 1:1:1, placebo, 100 ou 80 mg, avec une biopsie du foie à 52 semaines examinant soit la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose, soit une amélioration d'au moins 1 stade de la fibrose avec NAS.</p>

<p>23.</p>		<p>Les résultats ont montré qu'une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose a été observée chez 30 % des patients recevant la dose de 100 mg, par rapport au placebo. Un autre élément très important n'a pas été mentionné dans la vidéo : le resmétirom augmente également l'expression des récepteurs des LDL sur les hépatocytes et réduit donc les LDL. Encore une fois, il s'agit d'envisager les bénéfices lipidiques et les résultats cardiovasculaires potentiels. Une amélioration d'au moins 1 stade de la fibrose a été observée chez 26 % des patients par rapport au placebo et aucun rapport de bénéfice sur la sensibilité à l'insuline n'a été rapporté.</p>																																																								
<p>24.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients (n)</th> <th>Placebo (n=22)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=22)</th> <th>Resmetirom 100 mg + 100 mg (n=22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AEs</td> <td>200 (90.9%)</td> <td>200 (90.9%)</td> <td>200 (90.9%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1-2</td> <td>17 (77.3%)</td> <td>17 (77.3%)</td> <td>17 (77.3%)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3-4</td> <td>3 (13.6%)</td> <td>3 (13.6%)</td> <td>3 (13.6%)</td> </tr> <tr> <td>Discontinuation</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>AEs leading to death</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Flatulence</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>Other</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table>	Patients (n)	Placebo (n=22)	Resmetirom 100 mg (n=22)	Resmetirom 100 mg + 100 mg (n=22)	AEs	200 (90.9%)	200 (90.9%)	200 (90.9%)	Grade 1-2	17 (77.3%)	17 (77.3%)	17 (77.3%)	Grade 3-4	3 (13.6%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	Discontinuation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	AEs leading to death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Diarrhea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Nausea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Headache	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Abdominal pain	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Constipation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Flatulence	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	Other	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	<p>Lorsque l'on examine les effets indésirables de l'essai clinique, on peut voir sur la ligne du haut qu'ils étaient assez équilibrés dans les 3 groupes. Cependant, les diarrhées et les nausées étaient plus fréquentes chez les patients traités par le resmétirom. Ces symptômes sont généralement apparus au cours des 4 premières semaines de traitement et se sont résorbés à la douzième semaine.</p>
Patients (n)	Placebo (n=22)	Resmetirom 100 mg (n=22)	Resmetirom 100 mg + 100 mg (n=22)																																																							
AEs	200 (90.9%)	200 (90.9%)	200 (90.9%)																																																							
Grade 1-2	17 (77.3%)	17 (77.3%)	17 (77.3%)																																																							
Grade 3-4	3 (13.6%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)																																																							
Discontinuation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
Death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
AEs leading to death	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
Diarrhea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
Nausea	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
Headache	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
Abdominal pain	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
Constipation	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
Flatulence	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
Other	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)																																																							
<p>25.</p>		<p>Les directives de traitement de l'EASL, de l'EASD et de l'EASO sont donc orientées vers l'avenir et, même s'il n'a pas encore reçu l'autorisation de mise sur le marché et s'il n'est autorisé que localement, le resmétirom est considéré comme le traitement ciblant la MASH dans la fibrose de stade F2 et F3, sachant que nous devons également nous concentrer sur les comorbidités et les options pharmacologiques, ainsi que sur les options bariatriques dans le cas de l'obésité.</p>																																																								
<p>26.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Drug Candidate</th> <th>Study Stage</th> <th>Endpoints</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>VK2809</td> <td>Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited</td> </tr> <tr> <td>TERN-501</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=162)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Results available</td> </tr> <tr> <td>ALQ-055009</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=100)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing</td> </tr> </tbody> </table>	Drug Candidate	Study Stage	Endpoints	VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited	TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available	ALQ-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing	<p>D'autres agonistes β des récepteurs de l'hormone thyroïdienne sont en cours de développement. Le plus avancé est le médicament Viking, qui a démontré une réduction de la teneur en graisses du foie sur 12 semaines. Nous attendons maintenant les résultats de la biopsie à 52 semaines.</p>																																												
Drug Candidate	Study Stage	Endpoints																																																								
VK2809	Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248)	12-week reduction of liver fat content Recruitment completed 52-week biopsy data awaited																																																								
TERN-501	Phase 2 Presumed MASH (N=162)	12-week reduction of liver fat content Results available																																																								
ALQ-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing																																																								

Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>27.</p>	 <p>Drug Candidates in Phase 3</p> <p>ORAL AGENTS Lanifibranor</p> <p>INJECTABLE/INFUSION Semaglutide Efruxifermin Pegzofermin</p>	<p>Qu'en est-il des autres médicaments candidats en phase 3 ? Nous avons des agents oraux ainsi que des agents injectables.</p>
<p>28.</p>	 <p>Lanifibranor: Pan-PPAR, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity: ✓</p> <p>Reduction in I2 in SAF without worsening of fibrosis: 27% (placebo), 41% (1200 mg), 44% (2100 mg)</p> <p>Fibrosis Improvement (I2 stage): 24% (placebo), 28% (1200 mg), 42% (2100 mg)</p> <p>Lipid Benefits: ✓</p>	<p>Passons brièvement en revue certains d'entre eux. Le lanifibranor est un agoniste pan-PPAR. L'α affecte l'hépatocyte stéatosique. Le δ impacte les macrophages infiltrants, ce qui entraîne une diminution de la signalisation pro-inflammatoire. Enfin, le γ est la cellule stellaire directe ou l'effet antifibrotique. Une réduction du score SAF sans aggravation de la fibrose a été observée à la dose de 1 200 mg, soit 49 % contre 27 % pour le placebo. Il existe certains bénéfices lipidiques potentiels, une amélioration de la fibrose à nouveau à la dose la plus élevée de 42 semaines par rapport à 24 % du placebo, et des améliorations de la sensibilité à l'insuline.</p>
<p>29.</p>	 <p>Semaglutide: GLP1-RA Subcutaneous, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 72 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity: ✓</p> <p>MASH Resolution without worsening of fibrosis: 17% (0.1 mg), 11% (0.2 mg), 20% (0.4 mg)</p> <p>Fibrosis Improvement (I2 stage): 20% (0.1 mg), 41% (0.2 mg), 43% (0.4 mg)</p> <p>Lipid Benefits: No benefit reported</p>	<p>Qu'en est-il du sémaglutide ? Ce médicament est administré quotidiennement par voie sous-cutanée, et non pas une fois par semaine pour traiter l'obésité. Cette étude a porté sur le sémaglutide à 0,1, 0,2 et 0,4 mg. Chez les patients présentant une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose, aucun bénéfice lipidique clair n'a été rapporté et l'amélioration de la fibrose n'a pas été constatée, bien qu'il faille noter le taux élevé de réponse au placebo. Ces chiffres sont naturellement faibles. Nous attendons donc les données de la phase 3 et certainement une amélioration de la sensibilité à l'insuline.</p>
<p>30.</p>	 <p>Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 96 weeks</p> <p>Insulin Sensitivity: ✓</p> <p>MASH Resolution without worsening of fibrosis: 34% (100 mg), 20% (200 mg), 27% (400 mg)</p> <p>Fibrosis Improvement (I2 stage): 34% (100 mg), 48% (200 mg), 75% (400 mg)</p> <p>Lipid Benefits: ✓</p>	<p>Le FGF21 est une hormone qui a un certain nombre d'effets qui augmentent la dépense énergétique et diminuent le taux de graisses dans le foie, ainsi que dans les zones périphériques. Le problème tient au fait que sa demi-vie est très courte. Le traitement consiste donc en une dose hebdomadaire de FGF21 administrée par voie sous-cutanée. La résolution de la MASH a été observée aux deux doses par rapport au placebo. Les chercheurs ont constaté un bon impact sur les lipides, avec une diminution des triglycérides et une augmentation des HDL. La fibrose s'est améliorée dans 75 % des cas. L'étude ne</p>

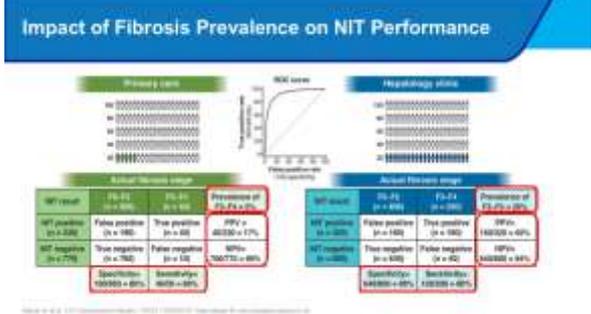
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

		<p>porte que sur 28 patients, mais elle est néanmoins très intéressante. C'est probablement le δ le plus important que nous ayons vu dans la fibrose. Et ce, à 96 semaines, contre 24 % sous placebo. On a également constaté des améliorations de la sensibilité à l'insuline, comme le montrent les taux de HOMA-IR et de peptide C.</p>
31.		<p>La pégozafermine est également un FGF21 à longue durée d'action. Une résolution de la MASH a été observée à toutes les doses par rapport au placebo. L'étude a également montré des bénéfices potentiels sur les lipides et une amélioration de la fibrose aux deux doses les plus élevées, 26 et 27 %, respectivement, par rapport à 7 % pour le placebo. Là encore, nous attendons avec impatience les données de phase 3 et une amélioration de la sensibilité à l'insuline.</p>
32.		<p>Voyons donc les candidats-médicaments ayant obtenu des résultats de phase 2b. Nous allons les passer rapidement en revue.</p>
33.		<p>Le dénifanstat est un inhibiteur de FASN qui a montré une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose dans 36 % des cas contre 13 % avec le placebo, aucun bénéfice lipidique n'a été rapporté et une amélioration de la fibrose d'au moins 1 stade sans aggravation de la MASH, et aucun bénéfice n'a été rapporté sur la sensibilité à l'insuline. Nous attendons donc de nouvelles données.</p>
34.		<p>Le tirzépate, un double GLP1/GIP, a montré une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose à toutes les doses. Aucun bénéfice n'a été rapporté et l'amélioration de la fibrose d'au moins 1 stade a été de l'ordre de 50 %, contre 30 % pour le placebo, et la sensibilité à l'insuline s'est améliorée. Là encore, nous attendons avec impatience les résultats de la phase 3.</p>

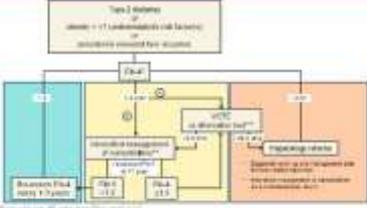
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>35.</p>		<p>Le survivodutide est un agoniste du récepteur du glucagon et un double agoniste du récepteur du GLP. Le récepteur du glucagon est principalement exprimé dans les hépatocytes. L'étude a démontré une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose à toutes les doses. Aucun bénéfice lipidique n'a été rapporté. L'étude a également démontré une amélioration de la fibrose ainsi qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline.</p>
<p>36.</p>		<p>En résumé, il s'agit de la première autorisation par la FDA d'un traitement spécifique de la MASH. Le resmétirom est un agoniste du récepteur-β de l'hormone thyroïdienne dont le mécanisme d'action est spécifique au foie. Il augmente la capacité mitochondriale d'oxydation β, non seulement par la biogenèse mitochondriale ou la création de nouvelles mitochondries, mais aussi par l'élimination des mitochondries « usées », ce qui accélère en quelque sorte l'oxydation β des graisses. En outre, il augmente la lipophagie, la clairance du cholestérol, comme je l'ai mentionné, et réduit l'inflammation et la fibrose. Avec beaucoup d'autres médicaments spécifiques en cours de développement, nous vivons une période très excitante dans notre domaine. N'oubliez pas que nous avons besoin de données de phase 3 et que nous devons être prudents en comparant les données de phase 3 avec les données de phase 2.</p>
<p>37.</p>		<p>Sur ce, je vais céder la parole à mon collègue, le professeur Laurent Castera, qui va nous parler du rôle des NIT dans l'amélioration du diagnostic en cette période passionnante.</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Merci beaucoup, Meena. Bonjour à tous.</p>
<p>38.</p>		<p>Au cours des dix prochaines minutes, je vais essayer de passer en revue les NIT. Comme vous le savez, la biopsie du foie n'est pas pratique et présente de nombreuses limites. Non seulement elle est invasive, mais elle s'accompagne d'une morbidité, même si les complications sont rares. La variabilité de l'échantillonnage coûte cher. Mais surtout, au vu de l'ampleur de l'épidémie, le nombre d'hépatologues est limité. C'est notamment le cas des pathologistes spécialisés dans le</p>

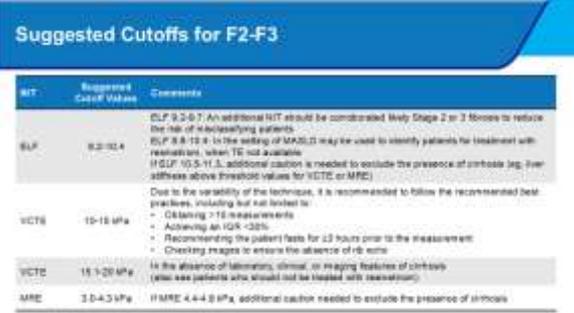
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

		<p>foie, étant donné le nombre élevé de patients ; nous ne pourrions jamais nous attaquer à l'épidémie à l'aide d'une biopsie du foie. Il s'agit d'un obstacle majeur à l'accès au traitement pour la plupart des patients.</p>
39.	<p>Available NITs</p> 	<p>Voici donc les candidats disponibles pour un biomarqueur sérique des NIT - FIB-4, ELF - et la dureté du foie par élastographie - VCTE avec une technique pionnière et, plus récemment, l'élastographie par résonance magnétique.</p>
40.	<p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Critical issues when using NITs 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Excluding patients who should <u>not</u> be treated (F4) 	<p>Voici les grandes lignes. L'utilisation des NIT pose des problèmes critiques.</p>
41.	<p>Critical Issues When Using NITs</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Availability 2. Cost 3. Context of use 	<p>La disponibilité, bien sûr. Le coût et le contexte d'utilisation. Cela peut sembler évident, mais c'est essentiel dans la pratique car vous pouvez avoir un score AUROC excellent, mais si votre test est trop coûteux ou n'est pas disponible, il ne pourra pas être utilisé.</p>
42.	<p>Availability and Cost</p> 	<p>Il en va de même pour le contexte d'utilisation. Le FIB-4 est beaucoup plus disponible et moins coûteux que l'EMR.</p>
43.	<p>Impact of Fibrosis Prevalence on NIT Performance</p> 	<p>Le contexte d'utilisation est très important. Je voudrais prendre une minute pour passer en revue cette diapositive. Supposons que vous disposiez d'un test dont la spécificité et la sensibilité sont bonnes (80 % chacune). En fonction de la prévalence, de la probabilité pré-test. En soins de première ligne, où la prévalence de la fibrose avancée est généralement inférieure à 5 %, on obtient une VPN très élevée, proche de</p>

Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

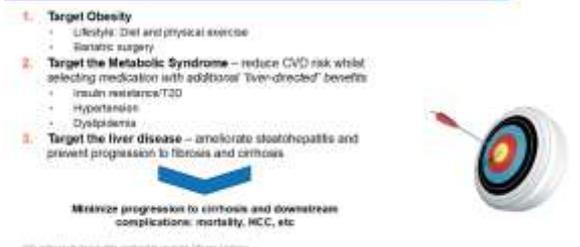
		<p>100 %, mais la VPP est médiocre. C'est le cas du FIB-4, par exemple. En revanche, en clinique pathologique avec une population enrichie présentant une prévalence de fibrose avancée d'environ 20 %, la VPN reste bonne, mais la VPP est passée de 70 % à 50 %. Il faut en tenir compte lors de l'utilisation d'un NIT.</p>
44.	<p>Context of Use: Primary Care</p> <p>Serum Biomarkers</p> <p>FIB-4</p> <ul style="list-style-type: none"> Use in populations with low prevalence of F2/F3 fibrosis Not for secondary care Useful to rule-out (<1.3) but not to diagnose F2/F3 Adapt cutoff to age (<0.5 for >65 years) <p>LSM by Elastography</p>	<p>Ainsi, par exemple, le FIB-4 est un bon test pour les soins de première ligne. Utilisé dans une population à faible prévalence, il n'est pas destiné aux soins secondaires. Il permet d'exclure, mais pas de diagnostiquer les patients atteints de F2, F3 et il faut adapter le seuil en fonction de l'âge pour les personnes âgées de plus de 65 ans.</p>
45.	<p>Context of Use: Liver Clinics</p> <p>Serum Biomarkers</p> <p>ELF</p> <p>LSM by Elastography</p> <p>VCTE</p> <p>MRE</p>	<p>Les autres tests sont destinés aux soins secondaires ou tertiaires.</p>
46.	<p>Screening for MASLD in Primary Care</p> 	<p>Vous connaissez ces diapositives. Je n'ai pas le temps d'entrer dans les détails, mais nous avons au moins quatre algorithmes différents de l'EASL, de l'AGA, de l'AACE et de l'AASLD. La bonne nouvelle, c'est qu'ils sont tous cohérents. Le principe est de commencer par un test très simple et le candidat est clairement le FIB-4, puis de passer à un second test plus spécifique avec une meilleure VPP. La VCTE est la première solution envisageable, mais elle n'est pas disponible partout. On peut donc utiliser une alternative comme l'ELF ou l'EMR.</p>
47.	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p> 	<p>Je n'ai pas le temps de discuter des seuils, car nous allons nous concentrer sur les candidats aux traitements. Très récemment, il y a 2 mois, les nouvelles directives EASL, EASD et EASO ont été présentées à l'EASL à Milan. Même approche, on peut aborder la boucle avec le test FIB-4, de la nécessité de le répéter après avoir renforcé la prise en charge des comorbidités.</p>

48.	<p>Outline</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Defining disease severity (F2/F3) 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Evaluating potential new treatment approaches (F2/F3) 	Revenons maintenant aux grandes lignes.																								
49.	<p>F2/F3 Population Treated in Resmetirom Phase 3 Trial</p> <p>Eligible Patients: CAP ≥ 280 dB/m and LSM ≥ 8.5 kPa and platelets ≥ 140 k/μL.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Baseline</th> <th>Patients (n=882)</th> <th>IQR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CAP (dB/m)</td> <td>349</td> <td>(325-378)</td> </tr> <tr> <td>ELF</td> <td>9.7</td> <td>(9.2-10.4)</td> </tr> <tr> <td>LSM-VCTE (kPa)</td> <td>12</td> <td>(10-16)</td> </tr> </tbody> </table>	Baseline	Patients (n=882)	IQR	CAP (dB/m)	349	(325-378)	ELF	9.7	(9.2-10.4)	LSM-VCTE (kPa)	12	(10-16)	Comment sélectionner les patients à traiter ? Permettez-moi de vous rappeler que dans l'essai de phase 3, les patients éligibles étaient ceux qui présentaient une PAC supérieure à 280 dB/m, un LSM supérieur à 8,5 kPa à l'aide du FibroScan et une numération plaquettaire supérieure à 140 k/ μ l. Cela a déjà été démontré par Meena, mais je voudrais juste vous rappeler que le CAP médian était d'environ 350 dB/m, l'ELF de 9,7 et le LSM de 12 kPa.												
Baseline	Patients (n=882)	IQR																								
CAP (dB/m)	349	(325-378)																								
ELF	9.7	(9.2-10.4)																								
LSM-VCTE (kPa)	12	(10-16)																								
50.	<p>NIT Performance for F2, F3, and F4</p> <p>Meta-analyses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NITs</th> <th>Studies (n)</th> <th>Patients (n)</th> <th>AUROC</th> <th>Sensitivity (%)</th> <th>Specificity (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>5</td> <td>561</td> <td>0.91</td> <td>86</td> <td>89</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>37</td> <td>2763</td> <td>0.83</td> <td>80</td> <td>73</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>5</td> <td>200</td> <td>0.95</td> <td>76</td> <td>89</td> </tr> </tbody> </table>	NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)	ELF	5	561	0.91	86	89	VCTE	37	2763	0.83	80	73	MRE	5	200	0.95	76	89	Il s'agit donc d'un résumé des méta-analyses permettant de diagnostiquer les fibrose de stades F2, F3 et F4 à l'aide de ces 3 tests. En résumé, vous pouvez voir que la VCTE présente clairement le niveau de performance le plus élevé par rapport à l'EMR et à l'ELF.
NITs	Studies (n)	Patients (n)	AUROC	Sensitivity (%)	Specificity (%)																					
ELF	5	561	0.91	86	89																					
VCTE	37	2763	0.83	80	73																					
MRE	5	200	0.95	76	89																					
51.	<p>LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results</p>	Il existe cependant des facteurs de confusion avec le risque de faux positifs. L'inflammation, bien sûr. Si les transaminases sont supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale, il ne faut pas interpréter le résultat. L'expérience de l'opérateur est également importante. Consommation d'alcool : les patients doivent être abstinents ou proches de l'abstinence. Bien entendu, ce n'est pas un facteur qui entre en ligne de compte dans le cadre de la MASLD et l'obésité a été le principal problème pendant des années.																								
52.	<p>VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>VCTE</th> <th>Accuracy</th> <th>MRE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>High (AUC 0.85-0.90)</td> <td>Accuracy</td> <td>Very high (AUC >0.80)</td> </tr> <tr> <td>High (hundreds)</td> <td>Evidence</td> <td>Lower (hundreds)</td> </tr> <tr> <td>Widespread</td> <td>Availability</td> <td>Limited</td> </tr> <tr> <td>3-75 kPa</td> <td>Range</td> <td>3-11 kPa</td> </tr> <tr> <td>BBB >45 kg/m²</td> <td>Limitations</td> <td>- ?</td> </tr> </tbody> </table>	VCTE	Accuracy	MRE	High (AUC 0.85-0.90)	Accuracy	Very high (AUC >0.80)	High (hundreds)	Evidence	Lower (hundreds)	Widespread	Availability	Limited	3-75 kPa	Range	3-11 kPa	BBB >45 kg/m ²	Limitations	- ?	Résumons brièvement les avantages et les inconvénients de la VCTE et de l'EMR. La précision est plus élevée avec l'EMR. Le niveau de preuve moins élevé avec l'EMR. Disponibilité limitée. En dehors des États-Unis. La fourchette est beaucoup plus étroite et un IMC supérieur à 40 kg/m ² limite clairement l'évaluation de la dureté du foie à l'aide du FibroScan. Dans le cas de l'EMR, nous ne savons pas vraiment ce qu'il en est.						
VCTE	Accuracy	MRE																								
High (AUC 0.85-0.90)	Accuracy	Very high (AUC >0.80)																								
High (hundreds)	Evidence	Lower (hundreds)																								
Widespread	Availability	Limited																								
3-75 kPa	Range	3-11 kPa																								
BBB >45 kg/m ²	Limitations	- ?																								

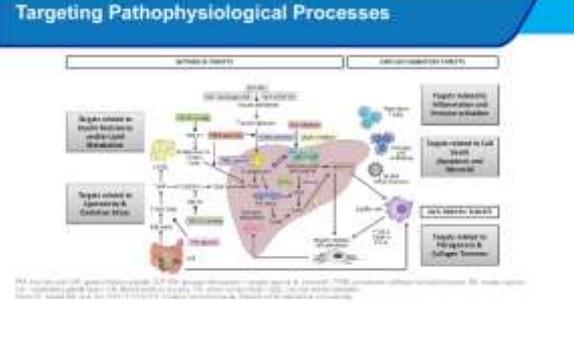
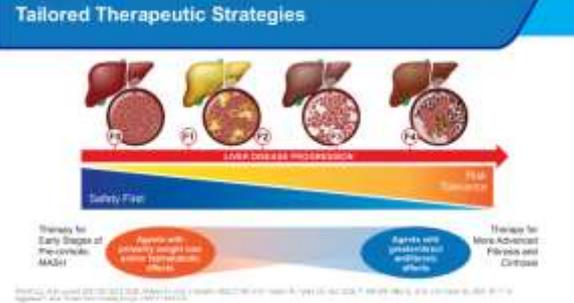
<p>53.</p>	 <p>Suggested Cutoffs for F2-F3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>BIT</th> <th>Suggested Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered. Step 2 or 3 flows to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE cut is available. If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). <p>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtaining >10 measurements • Achieving an IQR <25% • Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo </td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-16 kPa</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (none are patients who would not be treated with resmetirom). </td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.0-4.3 kPa</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> If MRE 4.4-5 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis </td> </tr> </tbody> </table>	BIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	<ul style="list-style-type: none"> ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered. Step 2 or 3 flows to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE cut is available. If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). <p>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtaining >10 measurements • Achieving an IQR <25% • Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo 	VCTE	10-16 kPa	<ul style="list-style-type: none"> In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (none are patients who would not be treated with resmetirom). 	MRE	3.0-4.3 kPa	<ul style="list-style-type: none"> If MRE 4.4-5 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis 	<p>Limite indicative à utiliser en pratique pour l'ELF : si le score passe de 9,2 à 9,7, un NIT supplémentaire doit être corroboré, probablement au stade 2 ou 3, pour réduire le risque d'erreur de classification des patients. Si le score ELF est supérieur à 9,8 et inférieur à 10,4, dans le cadre de la MASLD, il peut être utilisé pour identifier les patients pour un traitement par resmétirom lorsque l'ET n'est pas disponible. Si l'ELF est inférieur à 10,5 et 11,3, des précautions supplémentaires sont nécessaires pour exclure la présence d'une cirrhose. Quant à la VCTE, on observe 2 seuils, de 10 à 15 kPa, une situation très courante. Il faut s'assurer de disposer de 10 mesures. Le ratio d'IQR sur la médiane doit être inférieur à 30 %. C'est le critère de qualité le plus important. Comme vous le savez tous, en pratique, les patients sont à jeun. Il faut donc vérifier la qualité de l'examen. Si les valeurs sont supérieures à 15 et inférieures à 20 kPa, les patients peuvent être traités en l'absence de caractéristiques de laboratoire, cliniques ou d'imagerie de la cirrhose. Enfin, l'EMR doit être comprise entre 3 et 4,3 kPa. Si les EMR sont supérieurs à 4,4 à 4,9 kPa, des précautions supplémentaires sont nécessaires.</p>																																				
BIT	Suggested Cutoff Values	Comments																																																
ELF	9.2-10.4	<ul style="list-style-type: none"> ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be considered. Step 2 or 3 flows to reduce the risk of misclassifying patients. ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD, it may be used to identify patients for treatment with resmetirom, when TE cut is available. If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE). <p>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obtaining >10 measurements • Achieving an IQR <25% • Recommending the patient fasts for 23 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo 																																																
VCTE	10-16 kPa	<ul style="list-style-type: none"> In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (none are patients who would not be treated with resmetirom). 																																																
MRE	3.0-4.3 kPa	<ul style="list-style-type: none"> If MRE 4.4-5 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis 																																																
<p>54.</p>	 <p>Composite Scores for At-Risk MASH</p> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: ≥ 67 - Rule-out: ≤ 35 - Grey-zone: 35-67 <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: ≥ 242 - Rule-out: ≤ 165 - Grey zone: 165-242 <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rule-in: $MRE \geq 3.3 \text{ kPa} + FIB-4 \geq 1.5$ - Rule-out: $MRE < 3.3 \text{ kPa} + FIB-4 < 1.5$ - Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out 	<p>Qu'en est-il du score composite pour les patients à risque de MASH ? Là encore, je n'ai pas le temps d'entrer dans les détails, mais ils incluent FAST, MAST et MEFIB. Il s'agit d'une évaluation conjointe de la dureté du foie par VCTE ou EMR et par FIB-4 et ERM.</p>																																																
<p>55.</p>	 <p>Summary of Performance</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Score</th> <th>AUC</th> <th>N</th> <th>At-risk MASH</th> <th>Rule-out Cutoff</th> <th>Sensitivity</th> <th>NPV</th> <th>Grey-zone</th> <th>Rule-in Cutoff</th> <th>Specificity</th> <th>PPV</th> <th>CC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FAST</td> <td>0.88</td> <td>108</td> <td>27%</td> <td><35</td> <td>0.88</td> <td>0.81</td> <td>30%</td> <td>≥67</td> <td>0.88</td> <td>0.88</td> <td>80.2%</td> </tr> <tr> <td>MAST</td> <td>0.83</td> <td>244</td> <td>11.5%</td> <td><165</td> <td>0.88</td> <td>0.88</td> <td>16%</td> <td>≥242</td> <td>0.80</td> <td>0.83</td> <td>72.8%</td> </tr> <tr> <td>MEFIB</td> <td>0.77</td> <td>88</td> <td>31.4%</td> <td>MRE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5</td> <td>0.81</td> <td>0.82</td> <td>28%</td> <td>MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5</td> <td>0.76</td> <td>0.83</td> <td>87.4%</td> </tr> </tbody> </table>	Score	AUC	N	At-risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey-zone	Rule-in Cutoff	Specificity	PPV	CC	FAST	0.88	108	27%	<35	0.88	0.81	30%	≥67	0.88	0.88	80.2%	MAST	0.83	244	11.5%	<165	0.88	0.88	16%	≥242	0.80	0.83	72.8%	MEFIB	0.77	88	31.4%	MRE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5	0.81	0.82	28%	MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5	0.76	0.83	87.4%	<p>Pour résumer brièvement, il s'agit d'une stratégie à double seuil. Le seuil qui nous intéresse est de 67 pour la FAST et de 0,242 pour la MAST. Et l'EMR n'est pas linéaire. Il s'agit donc de l'association d'un seuil pour l'EMR et le FIB-4. La VPP n'est pas parfaite, comme vous pouvez le voir, passant de 0,5 à 0,70. Mais en définitive, ce qui compte vraiment, c'est le pourcentage de patients correctement catégorisés. Vous pouvez constater que ce pourcentage se situe entre 60 et 70 %. Il s'agit de l'étude initiale.</p>
Score	AUC	N	At-risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensitivity	NPV	Grey-zone	Rule-in Cutoff	Specificity	PPV	CC																																							
FAST	0.88	108	27%	<35	0.88	0.81	30%	≥67	0.88	0.88	80.2%																																							
MAST	0.83	244	11.5%	<165	0.88	0.88	16%	≥242	0.80	0.83	72.8%																																							
MEFIB	0.77	88	31.4%	MRE < 3.3 kPa and FIB-4 < 1.5	0.81	0.82	28%	MRE ≥ 3.3 kPa and FIB-4 ≥ 1.5	0.76	0.83	87.4%																																							

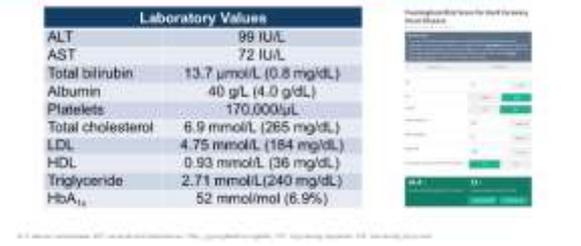
<p>56.</p>		<p>Je voudrais juste rappeler une chose. Meena l'a déjà mentionné au départ. N'oubliez pas les comorbidités et le diabète de type 2 est une comorbidité très courante. Il s'agit d'une étude que nous avons réalisée sur 20 à 45 patients qui ont subi une biopsie du foie, mais aussi une IRM et un FibroScan. Nous comparons les 4 tests sur la même population. Vous pouvez constater que la MAST et la FAST ont des performances similaires, mais qu'ils sont plus performants que la MEFIB et le FNI. En termes de classification correcte, la MAST est avantagée par rapport à la FAST si l'on utilise le seuil original, mais si l'on adapte le seuil à notre population, c'est l'inverse qui se produit. Le message à retenir est donc le suivant : « Les seuils doivent être adaptés au contexte d'utilisation, en particulier pour le diabète de type 2 ».</p>															
<p>57.</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Cutoff</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td><11.3</td> <td>ELF <11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis.</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Imaging</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>≥20 kPa</td> <td>LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, various expert cutoffs is ~8 kPa</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>≥5 kPa</td> <td>LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.</td> </tr> </tbody> </table>	NIT	Cutoff	Comments	ELF	<11.3	ELF <11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis.	Imaging			VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, various expert cutoffs is ~8 kPa	MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.	<p>Avant de conclure, rappelons qu'il faut exclure les patients pour le diagnostic de cirrhose. Les seuils que j'ai déjà mentionnés sont de 11,3 pour l'ELF, 20 kPa pour la VCTE et 5 kPa pour l'EMR.</p>
NIT	Cutoff	Comments															
ELF	<11.3	ELF <11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis.															
Imaging																	
VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, various expert cutoffs is ~8 kPa															
MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is also associated with increased risk of incident hepatic decompensation.															
<p>58.</p>	<p>MASLD Assess steatosis Rule out other causes of liver disease</p> <ul style="list-style-type: none"> Green box (Treat): VCTE <10-15 kPa OR MRE ≤3-4.2 kPa OR ELF score <3-10.4 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets >140 k/L AND no evidence of FHTs Yellow box (Consider treatment): VCTE 15, 1-19.9 kPa OR MRE 4.3-4.9 kPa OR ELF score 10.5-11.3 OR FAST, MAST, MEFIB AND platelets >140 k/L AND no evidence of FHTs Red box (Do not treat): VCTE ≥20 kPa OR MRE ≥5 kPa OR ELF ≥11.3 	<p>Pour résumer, je pense qu'il faut vraiment se concentrer sur la question qui nous préoccupe. Les patients qui ne devraient pas être traités parce qu'ils ont probablement une cirrhose. Par conséquent, les patients avec une VCTE de 20 kPa ou plus, une EMR de 5 kPa ou plus, ou un ELF supérieur à 11,3 ne doivent pas être traités. Il faut traiter la portion en vert. Là encore, je n'entrerai pas dans les détails. N'oubliez pas la numération plaquettaire. Elle doit être supérieure à 140 k/μl. Il ne doit pas y avoir de signe d'hypertension portale et on peut envisager un traitement dans une zone intermédiaire jaune. Je vous remercie de votre attention.</p>															
<p>59.</p>	<p>Integrating MASLD/MASH Therapy Into Practice Quentin M. Anstee, MBBS, PhD, FRCP Chair of Research and Innovation Professor of Experimental Hepatology Newcastle University Newcastle upon Tyne, United Kingdom</p>	<p>Je vous présente mon collègue, Quentin Anstee, qui va passer à la pratique clinique et nous demander notre avis sur différents cas.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Merci beaucoup, Laurent, et je tiens à remercier les organisateurs. C'est un immense plaisir d'être ici. Alors, tout va bien ? Le monde de l'hépatologie vit une période passionnante, n'est-ce pas ? En</p>															

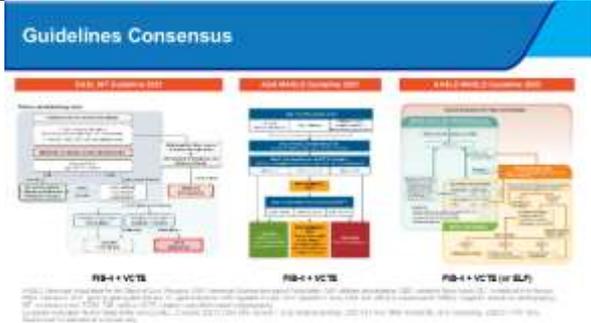
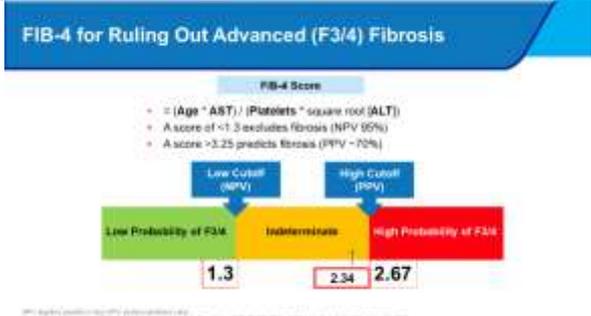
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

		<p>effet, le développement de médicaments est en plein essor. Pour la première fois, du moins en Amérique du Nord, il existe désormais un médicament dont la prescription est autorisée spécifiquement pour la MASLD/MASH, ce qui rend d'autant plus opportune la réflexion sur la manière dont nous intégrons les traitements dans notre pratique clinique actuelle.</p>
60.	<p>Barriers to Effective MASLD Patient Care¹⁻⁴</p>  <p><small>1. American Association of Clinical Endocrinologists. 2019. 2. American Association of Clinical Endocrinologists. 2019. 3. American Association of Clinical Endocrinologists. 2019. 4. American Association of Clinical Endocrinologists. 2019.</small></p>	<p>Jusqu'à présent, une série d'obstacles ont entravé notre capacité à fournir des soins efficaces à nos patients. Le manque de sensibilisation nous a posé des problèmes. Nous savons que la MASLD n'a pas de symptomatologie pathognomonique, il n'y a donc pas de symptômes spécifiques. Un travail considérable a été nécessaire pour commencer à mettre en place des parcours de soins efficaces afin de pouvoir trier les individus et identifier les personnes adéquates pour le traitement. Nous avons rencontré des obstacles au niveau des tests, notamment en ce qui concerne les tests invasifs tels que la biopsie du foie, comme vient de l'expliquer Laurent. Et jusqu'à présent, du moins aux États-Unis, l'absence de traitement homologué. Pour ce dernier point, nous disposons désormais d'options viables. Nous nous efforçons donc progressivement de résoudre ces problèmes.</p>
61.	<p>Targeting MASLD: Principles of Treatment</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Target Obesity <ul style="list-style-type: none"> - Lifestyle: Diet and physical exercise - Bariatric surgery 2. Target the Metabolic Syndrome – reduce CVD risk whilst selecting medication with additional "liver-directed" benefits <ul style="list-style-type: none"> - Insulin resistance/T2D - Hypertension - Dyslipidaemia 3. Target the liver disease – ameliorate steatohepatitis and prevent progression to fibrosis and cirrhosis <p style="text-align: center;">Minimize progression to cirrhosis and downstream complications: mortality, HCC, etc</p>  <p><small>© 2021 American Association of Clinical Endocrinologists. All rights reserved. 10/2021/01/00000000</small></p>	<p>Ainsi, lorsque nous réfléchissons à un traitement pour la MASLD, nous devons tenir compte d'un certain nombre de principes. Nous devons être conscients des caractéristiques physiopathologiques qui sont à l'origine de cette maladie. Il convient de cibler l'obésité et notamment le syndrome métabolique. Une fois que ces facteurs de risque, qui sont essentiellement de nature cardiométabolique, ont été traités, il faut cibler le foie lui-même pour nous assurer que nous améliorons la stéatohépatite et que nous empêchons la progression de la fibrose vers une cirrhose. Si nous parvenons à atteindre tous ces objectifs, nous pouvons espérer réduire le nombre de patients qui évoluent vers la cirrhose. Nous améliorons ainsi leur profil de risque cardiovasculaire et aurons donc un impact positif sur la morbidité et la mortalité de nos patients. Il s'agit donc d'une stratégie très claire. La question est de savoir comment la mettre en œuvre.</p>

Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

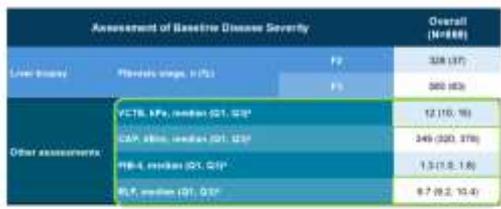
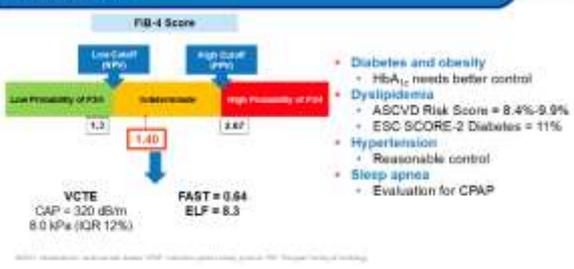
<p>62.</p>	 <p>Targeting Pathophysiological Processes</p> <p>The diagram illustrates the liver's role in metabolism, showing pathways for lipids, glucose, and bile acids. Key targets for therapy are highlighted, including: <ul style="list-style-type: none"> Targeting insulin resistance and beta-oxidation Targeting lipid synthesis and oxidation Targeting bile acid synthesis and oxidation Targeting insulin signaling and beta-oxidation Targeting bile acid synthesis and oxidation Targeting insulin signaling and beta-oxidation Targeting bile acid synthesis and oxidation </p>	<p>Comme l'a dit Meena, de nombreux traitements différents sont en cours d'évaluation. La majorité de ceux qui ont eu le plus de succès dans les essais cliniques tendent à s'attaquer à des cibles métaboliques. Il peut s'agir de la résistance à l'insuline, du métabolisme des lipides, de médicaments comme le resmétrom, qui ciblent l'axe thyroïdien - tous ces traitements se situent dans l'espace métabolique, mais les avantages peuvent également se répercuter sur le foie.</p>
<p>63.</p>	 <p>Tailored Therapeutic Strategies</p> <p>The diagram shows liver disease progression from F1 to F4. A red arrow indicates the progression, and a blue arrow below it shows the 'Safety Profile' which decreases as the disease advances. Therapeutic strategies are tailored to the stage: <ul style="list-style-type: none"> Therapy for Early Stages of Fibrosis: MASH (Metabolic Associated Steatohepatitis) Agents with potential weight loss effects (GLP-1 agonists) Agents with potential lipid-lowering effects (statins) Therapy for More Advanced Fibrosis and Cirrhosis </p>	<p>Nous vivons donc une période passionnante à cet égard. Nous devons également réfléchir à la manière dont nous sélectionnons les traitements et à la manière dont nous pouvons les utiliser au fur et à mesure qu'ils deviennent disponibles. Cela ressemble beaucoup à l'un des dessins animés que Meena a montré, je crois, avec cette idée que nous pouvons adapter les médicaments que nous sélectionnons aux différents stades de la maladie. Ainsi, dans le cas d'une maladie très bénigne, nous donnons bien sûr la priorité à la sécurité à tout moment, mais c'est d'autant plus important lorsque la maladie est un peu plus avancée. Il convient alors probablement d'envisager des agents qui peuvent être bénéfiques en termes de perte de poids ou d'effets sur les graisses et le métabolisme. Cependant, à mesure que la maladie progresse et que la fibrose est de plus en plus avancée, nous recherchons également des effets bénéfiques plus marqués sur le foie. En effet, si des agents deviennent disponibles dans la cirrhose, nous pourrions modifier notre rapport risque-bénéfice pour tolérer des agents qui sont peut-être moins bien tolérés s'ils sont très efficaces. C'est un sujet de spéculation, mais je pense que ça vaut la peine de réfléchir à la façon dont nous allons mettre tout cela en place.</p>
<p>64.</p>	<p>Case 1: Monsieur Hulot</p> <ul style="list-style-type: none"> 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD Social history: <ul style="list-style-type: none"> He exercises occasionally Mainly sedentary job Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe Prior examination: BMI 27 kg/m², BP 130/80 mm Hg Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort Medications: Glimepiride 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry 	<p>Dans cet esprit, j'aimerais prendre quelques minutes pour examiner quelques cas. Commençons par Monsieur Hulot. Il s'agit d'un homme de 55 ans qui a été adressé par son médecin traitant en raison de tests anormaux de la fonction hépatique. Je ne sais pas si vous avez tous scanné l'application Slido au début de la conférence lorsque Meena a montré le code-barres, mais si ce n'est pas le cas, nous ferons un vote à main levée, ne vous inquiétez pas. Mais la participation du public est de mise ici.</p>

		<p>Donc, un homme de 55 ans, diabétique et dyslipidémique. Il a de forts antécédents familiaux de diabète, d'hypertension et de cardiopathie ischémique. Il fait de l'exercice occasionnellement, boit un peu de vin, comme on peut s'y attendre avec Monsieur Hulot, et fume la pipe. Il est en surpoids, avec un IMC de 27 kg/m², et légèrement hypertendu. Il n'a pas de symptômes spécifiques. Il est sous gliclazide pour son diabète. Son médecin généraliste a arrêté la statine car il a remarqué que les analyses biochimiques du foie étaient légèrement anormales. C'est bien sûr une chose que l'on voit très souvent dans notre pratique.</p>
65.	<p>Case 1: Monsieur Hulot (cont)</p> 	<p>Si l'on examine ses analyses sanguines, on peut voir ce dérèglement des paramètres biochimiques du foie avec un taux d'ALT de 99 UI/l et un taux d'AST de 72 UI/l. Sa fonction hépatique semble assez bonne. Son taux de plaquettes se rapproche de la limite inférieure de la fourchette normale, mais reste tout à fait dans les limites normales. Son taux de cholestérol est un peu plus élevé, à 6,9 mmol/l, et son diabète est contrôlé de manière suboptimale, à 52 mmol/mol ou 6,9 %. Si l'on entre toutes ces données dans le calculateur du score de risque de Framingham, on obtient un risque cardiovasculaire d'environ 25 %. Il s'agit donc clairement d'une personne à laquelle nous devons penser en termes de profil de risque cardiovasculaire et de traitement de cet aspect des choses.</p>
66.	<p>Question</p> <p>• Beyond lifestyle advice, what pharmacologic agents might be added to optimize this patient's cardiovascular risk factors?</p> <p>A. Atorvastatin B. Semaglutide C. Atorvastatin + semaglutide D. No pharmacologic changes are needed at this time</p>	<p>Passons à notre première question. Au-delà des conseils sur le mode de vie, quels agents pharmacologiques pourraient être ajoutés pour optimiser le profil de risque cardiovasculaire de ce patient ? Faut-il se contenter de l'atorvastatine ? Opteriez-vous pour le sémaglutide analogue du GLP-1 ? Peut-être opteriez-vous pour les deux ou pour aucun traitement. Eh bien ! Soit il n'y a eu qu'un seul vote, soit nous avons le public le mieux informé que j'aie jamais rencontré. Ah, non. Attendez, vous avez 10 secondes. Nous allons procéder à un vote à main levée, car je pense que nous n'avons que deux personnes qui ont l'application. OK. Nous pourrions donc procéder de la manière suivante. Le public est-il d'accord avec le vote à la majorité ? Levez la main si vous êtes d'accord. OK. Levez la main si vous n'êtes pas d'accord. Parfait. Alors. Il y a peut-être un conflit d'intérêt au premier rang,</p>

		<p>mais merci. D'accord, donc je pense que la majorité de l'auditoire pense que pour améliorer le profil de risque cardiovasculaire, il faut prendre des statines. C'est bien sûr une chose que nous voyons très souvent, n'est-ce pas ? Les médecins de premier recours craignent de provoquer des anomalies dans les tests de la fonction hépatique et d'interrompre le traitement par statine chez des personnes qui en ont besoin. L'une des premières mesures que je prends chez de nombreux patients est probablement de reprendre le traitement par statine. Ensuite, il faut améliorer le contrôle du diabète, peut-être faire baisser le poids, et la prise d'un agent comme le GLP-1 pourrait être bénéfique à cet égard. Excellent. Je pense que nous sommes tous sur la même longueur d'onde sur ce point. Je vous remercie. Voyons maintenant la suite.</p>
67.	 <p>The image shows three flowcharts under the heading 'Guidelines Consensus'. Each flowchart is titled 'FIB-4 + VCTE' and details the process of using FIB-4 and VCTE (or ELF) to assess liver fibrosis risk. The flowcharts include decision points and recommended actions based on the results of these tests.</p>	<p>Après avoir abordé le profil de risque cardiovasculaire, nous devons réfléchir un peu plus à la manière dont nous pourrions réellement évaluer le risque de cette personne, car nous sommes bien sûr des hépatologues. Certes, il est essentiel que le cœur continue de battre. Mais je pense que nous sommes tous d'accord pour dire que le foie est l'organe le plus important de l'organisme. Nous devons donc veiller à ce qu'il fonctionne bien. Comme nous l'avons entendu, il existe un large consensus dans les lignes directrices en Europe et en Amérique du Nord sur la manière dont nous devrions évaluer le niveau de risque chez ces patients, à l'aide du FIB-4 et souvent du FibroScan et peut-être aussi de l'ELF.</p>
68.	 <p>The diagram is titled 'FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis'. It shows the formula: $FIB-4 = \frac{Age \times AST}{Platelets \times \sqrt{ALT}}$. Key points include: <ul style="list-style-type: none"> A score of < 1.3 excludes fibrosis (NPV 95%). A score > 3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%). The diagram also shows a scale from 1.3 to 2.67, with 1.3 labeled 'Low Probability of F3/4', 2.34 labeled 'Indeterminate', and 2.67 labeled 'High Probability of F3/4'. A 'Low Cutoff (NPV)' is indicated at 1.3 and a 'High Cutoff (PPV)' is indicated at 2.67. </p>	<p>Si l'on examine le score FIB-4 de ce patient, on constate qu'il est d'environ 2,3. Il se situe donc juste à l'extrémité supérieure de la zone indéterminée. Cela correspond à au moins 1 risque sur 20, sur la base du seul score FIB-4, d'être atteint d'une fibrose avancée. Probablement plus que ça. Nous poursuivons par un FibroScan.</p>

<p>69.</p>		<p>Dans ma pratique courante, je n'utilise pas la FAST, je me contente d'un bon vieux FibroScan, qui me donne les informations dont j'ai besoin. Le PAC de ce patient est en hausse à 390 dB/m. La dureté hépatique médiane est en hausse à 10,5 kPa. La valeur à l'ELF est de 10,6. Il s'agit donc d'un individu susceptible d'avoir une fibrose avancée, mais probablement pas cirrhotique. C'est le type de patient pour lequel j'envisage sans aucun doute un traitement.</p>
<p>70.</p>	<p>Question</p> <p>• Focusing specifically on the liver disease, would this patient be a good candidate for treatment with resmetrom if available?</p> <p>A. No B. Yes C. Unsure</p>	<p>Reprenons le vote en nous concentrant spécifiquement sur les maladies hépatiques. Ce patient serait-il un bon candidat pour un traitement au resmétirom s'il est disponible sur le territoire où vous exercez la médecine ? Vous pouvez répondre par « non », « oui » ou « incertain ». Encore une fois, j'adore ce public.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Voici Paris.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Parfait. Encore une fois, par un vote à main levée. Tout le monde est-il d'accord avec notre premier votant ?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Cela fait 14 votes.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Merci beaucoup. Très bien, nous sommes donc bien d'accord sur ce point. Une fois que l'on s'est attaqué à ces facteurs métaboliques, il faut réfléchir à ce que l'on peut faire d'autre. Il s'agit d'un individu présentant un risque élevé de stéatohépatite active. Il présente une fibrose avancée. Il est donc évident qu'il faut envisager des traitements ciblant le foie. Et pour ceux qui exercent aux États-Unis, le resmétirom est à notre disposition. C'est une option.</p>
<p>71.</p>		<p>Bien. Là encore, cela correspond tout à fait aux lignes directrices de l'EASL. Il s'agit donc d'une approche très avant-gardiste. Nous n'avons pas encore l'agent, mais s'il était approuvé localement, c'est exactement le type de patient pour lequel un agent comme celui-ci s'inscrirait dans les lignes directrices et serait recommandé pour une MASLD/MASH pré-cirrhotique.</p>

Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>72.</p>	<p>Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirum</p>  <p>Assessment of Baseline Disease Severity</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Assessment</th> <th>Overall (N=888)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver Enzymes</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALT (IU/L)</td> <td>308 (37%)</td> </tr> <tr> <td>AST (IU/L)</td> <td>380 (43%)</td> </tr> <tr> <td>Other Assessments</td> <td></td> </tr> <tr> <td>VCTE (kPa, median [Q1, Q3])</td> <td>12 (10, 16)</td> </tr> <tr> <td>CAP (dB/m, median [Q1, Q3])</td> <td>249 (200, 276)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4 (median [Q1, Q3])</td> <td>1.3 (1.0, 1.6)</td> </tr> <tr> <td>ELF (median [Q1, Q3])</td> <td>8.7 (6.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table>	Assessment	Overall (N=888)	Liver Enzymes		ALT (IU/L)	308 (37%)	AST (IU/L)	380 (43%)	Other Assessments		VCTE (kPa, median [Q1, Q3])	12 (10, 16)	CAP (dB/m, median [Q1, Q3])	249 (200, 276)	FIB-4 (median [Q1, Q3])	1.3 (1.0, 1.6)	ELF (median [Q1, Q3])	8.7 (6.2, 10.4)	<p>Si on examine les données de l'essai MAESTRO-NASH, on peut voir que cet individu se situe globalement dans cette fourchette en termes de marqueurs non invasifs. Monsieur Hulot est donc quelqu'un qui aurait pu être recruté dans l'étude MAESTRO-NASH.</p>																				
Assessment	Overall (N=888)																																							
Liver Enzymes																																								
ALT (IU/L)	308 (37%)																																							
AST (IU/L)	380 (43%)																																							
Other Assessments																																								
VCTE (kPa, median [Q1, Q3])	12 (10, 16)																																							
CAP (dB/m, median [Q1, Q3])	249 (200, 276)																																							
FIB-4 (median [Q1, Q3])	1.3 (1.0, 1.6)																																							
ELF (median [Q1, Q3])	8.7 (6.2, 10.4)																																							
<p>73.</p>	<p>Case 2: Monsieur Defarge</p>  <p>Laboratory Test</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Test</th> <th>Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liver Enzymes</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ALT (IU/L)</td> <td>110 (ULN)</td> </tr> <tr> <td>AST (IU/L)</td> <td>74 (ULN)</td> </tr> <tr> <td>Lipids</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>7.57 mmol/L (293 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HDL</td> <td>1.47 mmol/L (57 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>LDL</td> <td>4.88 mmol/L (188 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Triglycerides</td> <td>3.85 mmol/L (270 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>Glucose</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fasting glucose</td> <td>5.8 mmol/L (105 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td>5.8 (7.3%)</td> </tr> <tr> <td>WBC</td> <td>5.5 - 10⁹/L</td> </tr> <tr> <td>hematocrit</td> <td>37.8%</td> </tr> <tr> <td>platelets</td> <td>241 k⁹/L</td> </tr> <tr> <td>Medications</td> <td>Atenolol, metformin, spironolactone (50 mg)</td> </tr> <tr> <td>Viral hepatitis</td> <td>HCV: <detect>, HBeAg: <detect></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>Age 48 years BMI = 35 kg/m² WC = 100 cm BP = 130/90 mmHg</p>	Test	Value	Liver Enzymes		ALT (IU/L)	110 (ULN)	AST (IU/L)	74 (ULN)	Lipids		Total cholesterol	7.57 mmol/L (293 mg/dL)	HDL	1.47 mmol/L (57 mg/dL)	LDL	4.88 mmol/L (188 mg/dL)	Triglycerides	3.85 mmol/L (270 mg/dL)	Glucose		Fasting glucose	5.8 mmol/L (105 mg/dL)	HbA _{1c}	5.8 (7.3%)	WBC	5.5 - 10 ⁹ /L	hematocrit	37.8%	platelets	241 k ⁹ /L	Medications	Atenolol, metformin, spironolactone (50 mg)	Viral hepatitis	HCV: <detect>, HBeAg: <detect>	Medical history	T2D, sleep apnea	Social history	Denies alcohol use and smoking	<p>Bien, passons à autre chose. Je précise qu'il y aura des points bonus pour ceux qui noteront dans Slido les trois films ou livres dont nos patients sont tirés aujourd'hui, et je demanderai aux participants s'ils peuvent m'aider à le faire tout à l'heure. Le prochain patient est Monsieur Defarge. C'est un homme de 48 ans. Son indice de masse corporelle est de 35 kg/m². Il présente une légère hypertension artérielle. Son taux d'ALT est de 110 UI/l et d'AST de 74 UI/l. Son cholestérol est au plus haut avec 7,6 mmol/l. Le contrôle de son diabète est suboptimal avec un HBA_{1c} de 5,8,5 mmol/mol et 7,5 %. Il est traité par metformine, un peu de spironolactone, son bilan hépatique est par ailleurs négatif et, ne présente rien d'autre à part le diabète et une apnée du sommeil. Il affirme ne pas fumer ni consommer d'alcool, ce qui est surprenant puisqu'il tient un magasin de vins à Paris.</p>
Test	Value																																							
Liver Enzymes																																								
ALT (IU/L)	110 (ULN)																																							
AST (IU/L)	74 (ULN)																																							
Lipids																																								
Total cholesterol	7.57 mmol/L (293 mg/dL)																																							
HDL	1.47 mmol/L (57 mg/dL)																																							
LDL	4.88 mmol/L (188 mg/dL)																																							
Triglycerides	3.85 mmol/L (270 mg/dL)																																							
Glucose																																								
Fasting glucose	5.8 mmol/L (105 mg/dL)																																							
HbA _{1c}	5.8 (7.3%)																																							
WBC	5.5 - 10 ⁹ /L																																							
hematocrit	37.8%																																							
platelets	241 k ⁹ /L																																							
Medications	Atenolol, metformin, spironolactone (50 mg)																																							
Viral hepatitis	HCV: <detect>, HBeAg: <detect>																																							
Medical history	T2D, sleep apnea																																							
Social history	Denies alcohol use and smoking																																							
<p>74.</p>	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p>  <p>FIB-4 Score</p> <ul style="list-style-type: none"> Low (≤ 1.3) - Low Probability of F3+ Intermediate (1.4-1.9) - Indeterminate High (≥ 2.0) - High Probability of F3+ <p>Diabetes and obesity</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c} needs better control <p>Dyslipidemia</p> <ul style="list-style-type: none"> ASCVD Risk Score = 8.4%-9.9% ESC SCORE-2 Diabetes = 11% <p>Hypertension</p> <ul style="list-style-type: none"> Reasonable control <p>Sleep apnea</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluation for CPAP <p>VCTE CAP = 320 dB/m 8.0 kPa (IGR 12%)</p> <p>FAST = 0.64 ELF = 8.3</p>	<p>Penchons-nous sur les NIT. Si on considère tout d'abord le score FIB-4, on constate une fois de plus que l'on se situe dans la catégorie intermédiaire, mais qu'il s'agit de la partie inférieure de la catégorie intermédiaire. Seulement 1,4 au FibroScan. Le foie contient beaucoup de graisse, mais sa dureté n'est que de 8 kPa, le score FAST est faible, le score ELF est de 8,3. Si on envisage un traitement, il est clair qu'il faut améliorer le contrôle du diabète. Il faut également déterminer son profil de risque cardiovasculaire et sa dyslipidémie. Il faut aussi penser à la CPAP pour l'apnée obstructive du sommeil, mais que peut-on envisager d'autre ?</p>																																						

75.	<p>Question</p> <p>• Should we consider adding any additional therapy at this time?</p> <ul style="list-style-type: none">A. GLP-1RAB. StatinC. GLP-1RA + statinD. SGLT2 inhibitorE. SGLT2 inhibitor + statinF. Resmetrom (if available)	<p>Devons-nous envisager d'ajouter un de ces traitements à ce stade ? Peut-être un agoniste du récepteur GLP-1, peut-être le resmétirom, un inhibiteur du SGLT2, une statine, peut-être un GLP-1 et une statine ou un inhibiteur du SGLT2 et une statine. Qu'en pensez-vous ? D'accord. Oh, oh. Réfléchissons encore un peu. Jetons un coup d'œil. Il y a beaucoup de mouvement cette fois. Voyons. Je ne savais pas qu'il était possible de changer son vote. C'est très bien. OK, parfait. Encore une fois, est-ce que tout le monde est d'accord ? Levez la main si vous êtes d'accord. OK. Nous avons beaucoup de votes d'accord ici. Il s'agit donc d'un homme. Il souffre d'une maladie bénigne. Il est à un stade très précoce de la maladie. Il présente de nombreux facteurs de risque cardiométaboliques. Je suis donc d'accord. Et Meena, qu'en pensez-vous ?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Oui, je pense qu'il est clair qu'il doit prendre des statines. C'est une évidence. Il a également besoin d'un meilleur contrôle glycémique, il est en surpoids, il souffre d'apnée du sommeil. Tous ces facteurs pourraient bénéficier de l'administration d'un agoniste des récepteurs du GLP-1. Pour l'instant, heureusement, il est à un stade peu avancé de la fibrose et n'a donc pas vraiment besoin de traitement ciblant le foie. Mais sa situation peut changer.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Parfait. Laurent, êtes-vous d'accord ?</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Oui, je suis d'accord, mais Meena, faites-vous vraiment confiance aux résultats du FibroScan chez un patient dont l'IMC est de 35 kg/m² ?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Je pense que nous avons l'autre test de confirmation, n'est-ce pas ? L'ELF. Nous ne nous fions jamais à un seul test. Et comme vous le soulignez, un EMR sera beaucoup plus performant chez quelqu'un qui a cet indice de masse corporelle. Mais nous disposons d'autres données qui vont dans le bon sens et il faut continuer à suivre le patient. Si vous avez accès à un EMR, c'est tout à fait approprié.</p>
-----	--	--

		<p>Laurent Castera, MD, PhD Mais je pense qu'en pratique, il ne faut pas hésiter à répéter le FibroScan. De plus, il y a plus de faux positifs que de faux négatifs. Une valeur de 8 kPa serait donc rassurante.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Oui, tout à fait.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP D'accord.</p>
76.	<p>Case 3: Mme. Thénardier</p> <ul style="list-style-type: none"> 63-year-old woman with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD She presents for elevated FIB-4 that was calculated by her PCP <ul style="list-style-type: none"> AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 k/μL <p>FIB-4 = 3.70 (risk for cirrhosis >3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis >20) Ultrasound with splenomegaly (14 cm)</p>	<p>Bon, encore un cas. Madame Thénardier, femme d'aubergiste de 63 ans, a des antécédents de diabète de type 2, de dyslipidémie et de coronaropathie. Elle présente un score FIB-4 élevé qui a été calculé par son médecin généraliste, AST à 54 UI/l, ALT à 47 UI/l et un taux de plaquettes de 134 k/μl. Elle se situe donc sous la limite inférieure de la plage normale. Pour cette patiente, le score FIB-4 est de 3,7. Le FibroScan atteint 22 kPa. L'échographie montre une splénomégalie, ce qui fait penser à une hypertension portale. Laurent, que pensez-vous de ce cas ?</p> <p>Laurent Castera, MD, PhD Je pense que c'est assez cohérent. Compte tenu de l'âge, du cas clinique, de la numération plaquettaire, de la splénomégalie. Cela suggère donc une cirrhose.</p>
77.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this patient a good candidate for resmetirom if available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP D'accord. Merci. Compte tenu de ce qui précède, cette patiente serait-elle une bonne candidate pour un traitement au resmétirom s'il était possible de le prescrire sur votre territoire ? Non, oui ou pas sûr ? Aucun vote. Je considère que vous n'êtes pas sûrs. Que tous ceux qui ne sont pas sûrs lèvent la main. Et voilà. Nous avons un vote. Certains ne sont donc pas sûrs. Je pense que c'est une bonne question. Et il y a quelques « non » aussi. Très bien. Je pense donc qu'il est utile d'y réfléchir. Nous disposons maintenant de données probantes sur le resmétirom pour la MASH pré-cirrhotique. C'est là que nous pouvons utiliser cet agent s'il est possible de le prescrire. Des essais sont en cours dans ce domaine. Nous commencerons à examiner les résultats de MAESTRO-NASH, ainsi que ceux sur la cirrhose. Mais tant que nous n'aurons pas les résultats de ces essais, je ne pense pas</p>

		<p>que nous puissions utiliser le resmétrom chez les patients cirrhotiques. Meena, que pensez-vous ?</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD Oui, absolument, il est encore trop tôt. Nous avons besoin des données de l'étude sur les résultats. Pour l'instant, nous avons bon espoir que les choses évoluent dans ce sens. Mais on ne peut pas traiter la cirrhose pour le moment.</p> <p>Quentin Anstee, MBBS, PhD, FRCP Tout à fait. Je pense que nous pouvons interpréter l'incertitude comme un signe d'optimisme et d'espoir que l'essai se déroule comme nous le souhaitons. Mais c'est un point très important auquel il faut réfléchir.</p>
78.	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p>	<p>Ce qui nous amène à cette idée, que nous avons déjà vue, selon laquelle nous devons trier les individus, identifier le point idéal pour le traitement des personnes souffrant d'une maladie hépatique importante, mais n'ayant pas encore progressé jusqu'à la cirrhose. Je pense qu'il s'agit là d'un outil très utile pour guider notre réflexion. Mais comme l'a souligné Laurent, il s'agit d'une méthode non invasive. Il est très utile d'examiner la cohérence des résultats et de tenir compte des limites en termes d'IMC et de la manière dont cela peut affecter la surenchère des techniques d'élastographie, etc. Très bien.</p>
79.	<p>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</p>	<p>Bien sûr, lorsqu'on réfléchit au traitement, il est essentiel de se rappeler qu'il s'agit d'un processus de décision partagé et qu'il n'y a pas de réponse unique. Il est essentiel que nous collaborions avec nos patients pour adapter notre approche thérapeutique à leurs besoins. Nous savons que le changement de mode de vie est un aspect essentiel du traitement de la MASLD. Nous savons également que cela est très difficile à mettre en place, à entretenir et surtout, une fois atteint l'objectif de perte de poids, le cas échéant, de le maintenir à plus long terme. Il s'agit d'une collaboration permanente avec nos patients pour les aider à faire les bons choix en matière de mode de vie, mais aussi pour adapter leur traitement médical à leurs besoins, en adoptant une approche holistique qui s'attaque à la fois au risque cardiovasculaire et aux thérapeutiques ciblant le foie.</p>

Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

80.	 <p>Take-Home Messages</p> <p>SCREEN</p> <p>At-Risk Populations</p> <p>STAGE</p> <p>TREAT</p> <p>Numerous Agents in the pipeline</p>	<p>Voici les points à retenir. Identifier les groupes à risque. Les diabétiques de type 2 en sont un bon exemple. Mais pour toute personne présentant un risque cardiovasculaire, il faut se demander si cette personne est atteinte d'une maladie hépatique avancée. Beaucoup d'entre nous, en particulier s'ils ne travaillent pas dans le domaine des maladies hépatiques, rencontrent chaque jour des patients dont la maladie du foie n'a pas été diagnostiquée. Lors de la sélection de ces populations à haut risque, au moment d'identifier les individus, nous devons nous efforcer de les évaluer avec précision. C'est là que les NIT les plus avancés entrent en jeu. Le domaine de la MASLD connaît une période passionnante. De nombreuses possibilités de thérapies s'offrent à nous. Et nous disposons déjà, aux États-Unis, d'un agent autorisé, ce qui constitue un début fantastique dans ce processus.</p>
-----	---	--