

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

<p>1.</p>		<p>Meena Bansal, MD, FAASLD J'ai le plaisir de vous accueillir à la conférence « Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite d'origine métabolique MASH: Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie ».</p>										
<p>2.</p>	<p>Faculty</p>  <p>Meena Bansal, MD, FAASLD 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> <p>Juan M. Pericàs, MD, MPH, PhD Staff, Liver Unit and Leader of the Liver, Metabolism and Infection (LMI) team Vall d'Hebron University Hospital-VHIR Universitat Autònoma de Barcelona IRIHed Barcelona, Spain</p> <p>Prof. Dr. Michael Roden, MD Scientific Executive Officer German Diabetes Center (DZD) Leibniz Center for Diabetes Research at Heinrich Heine University Düsseldorf Chair Professor, Endocrinology and Metabolic Diseases Medical Faculty, Heinrich Heine University Düsseldorf Director, Department of Endocrinology and Diabetology University Hospital Düsseldorf Düsseldorf, Germany</p>	<p>Je m'appelle Meena Bansal, je suis directrice du service des maladies hépatiques au Mount Sinai Hospital de New York. J'ai le plaisir d'être accompagnée du Dr Pericàs, hépatologue et chef de l'équipe des maladies hépatiques, métaboliques et infectieuses à Barcelone et du professeur Roden, professeur et président du département d'endocrinologie et de troubles métaboliques et directeur de la division d'endocrinologie et de diabétologie à l'hôpital universitaire de Düsseldorf.</p>										
<p>3.</p>	<p>Honoring Stephen A. Harrison, MD, FAASLD</p>  <p>We extend our deepest condolences to Dr. Harrison's family and colleagues during this difficult time.</p>	<p>J'aimerais également prendre le temps d'adresser nos condoléances à la famille du Dr Stephen Harrison. C'était un ami proche et le collègue de beaucoup d'entre nous, et il nous manque cruellement.</p>										
<p>4.</p>		<p>Bien, nous allons donc commencer.</p>										
<p>5.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD: On the Rise</p>  <p>The Global Prevalence of MASLD</p> <p>World Prevalence of MASLD: 30.8% (95% confidence interval: 27.8% to 33.8%) (1995-2019)</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Survey Year (MGAs Year of Data Collection)</th> <th>Prevalence (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1990-2006</td> <td>26.2% (21.59-29.23%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.4% (25.46-31.66%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2018</td> <td>27.7% (23.96-32.07%)</td> </tr> <tr> <td>2019-2019</td> <td>38.2% (33.72-42.89%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease The Lancet. 2023;401(10378):1347. Article in English. Copyright © 2023. Reprinted for educational purposes only.</p>	Survey Year (MGAs Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1990-2006	26.2% (21.59-29.23%)	2007-2010	28.4% (25.46-31.66%)	2011-2018	27.7% (23.96-32.07%)	2019-2019	38.2% (33.72-42.89%)	<p>Comme beaucoup d'entre nous le savent, la prévalence mondiale de la MASLD continue d'augmenter, atteignant désormais près de 38 %.</p>
Survey Year (MGAs Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1990-2006	26.2% (21.59-29.23%)											
2007-2010	28.4% (25.46-31.66%)											
2011-2018	27.7% (23.96-32.07%)											
2019-2019	38.2% (33.72-42.89%)											


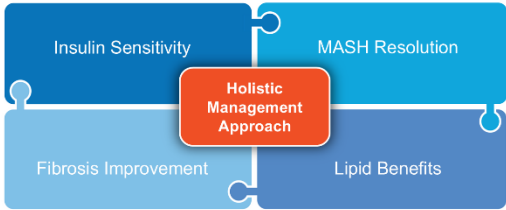

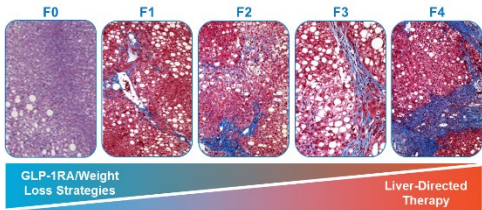
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>6.</p>	<p>Obesity and Metabolic Syndrome Are Major Drivers of the Increased Prevalence of MASLD</p> <p>Obesity Prevalence in Adults</p> <p><small>WHO Obesity Update https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight</small></p>	<p>Nous savons que cela va de pair avec les épidémies croissantes d'obésité et de syndrome métabolique.</p>
<p>7.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D</p> <p>The Global Prevalence of MASLD: T2D</p> <p>Point Prevalence of MASLD (95% confidence interval): 62.3% to 68.1%</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <p><small>T2D Type 2 Diabetes https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/type-2-diabetes</small></p>	<p>Lorsqu'on observe plus particulièrement les diabétiques, on constate que la prévalence de la MASLD ne cesse d'augmenter au fil du temps dans ce groupe à haut risque, pour atteindre près de 70 %.</p>
<p>8.</p>	<p>Fibrosis Drives Outcomes in MASLD</p> <p>Liver-Related Mortality</p> <p>Liver-Related Mortality Rate Ratio</p> <p>F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality</p> <p><small>Younossi ZM, et al. Hepatology. 2011;53:1074-1082. DOI: 10.1002/hep.21755. PMID: 21551957. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Mais le point essentiel réside dans le fait que le facteur prédictif le plus important de la mortalité liée aux maladies hépatiques est la fibrose. Le risque de mortalité liée à la fonction hépatique est multiplié par 10 lorsque la fibrose atteint le stade 2 ou F2, par 17 lorsqu'elle atteint le stade F3 et par 42 lorsqu'il s'agit d'une cirrhose.</p>
<p>9.</p>	<p>Global Prevalence of Advanced Fibrosis Among Those With T2D</p> <p>Advanced Fibrosis in MASLD Population</p> <p>Advanced Fibrosis in MASH Population</p> <p><small>Younossi ZM, et al. Hepatology. 2011;53:1074-1082. DOI: 10.1002/hep.21755. PMID: 21551957. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>La prévalence observée à l'aide de biopsies a fait l'objet d'une méta-analyse systématique récente. Sur le graphique de droite, vous pouvez voir que parmi les patients atteints d'une MASH histologique, 18 % présentent une fibrose F3 ou F4.</p>
<p>10.</p>	<p>Prospective Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</p> <p>US Middle-Aged Cohort (N=664)</p> <p><small>Reid ND, et al. Hepatology. 2021;73:204-211. DOI: 10.1002/hep.3101. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>En ce qui concerne les études prospectives, le Dr Harrison a réalisé une étude dans laquelle les patients qui venaient pour une coloscopie à accès direct, s'ils présentaient une stéatose et des facteurs de risque métaboliques, se voyaient proposer une biopsie du foie. Six cent soixante-quatre patients ont accepté cette proposition et vous pouvez constater que dans l'ensemble, la prévalence dans la population totale était de 14 % de MASH. Toutefois, lorsque l'on observe certains sous-groupes comme les patients latino-américains et hispaniques, on constate une augmentation de la prévalence chez ceux dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m² et chez les diabétiques. Parmi les diabétiques et ceux qui présentent un IMC élevé et une hypertension, la prévalence de MASH approche les 46 %. Vous</p>

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

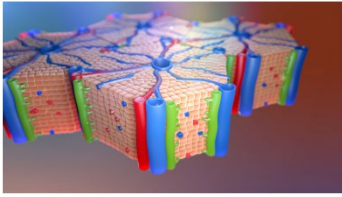
<p>11.</p>	<p>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <p> <ul style="list-style-type: none"> 713 patients screened and referred to Hepatology 330 underwent liver biopsy if ALT persistently >20 IU/L in women and >30 IU/L in men 45% eligible for therapy for non-cirrhotic MASH (F2-F3) </p>	<p>pourriez dire, ces données concernent le Texas. Sont-elles vraiment applicables à d'autres populations ?</p> <p>Il s'agissait en fait d'une étude réalisée par Laurent Castera et ses collègues en France. Les patients ont été sélectionnés dans des cliniques d'endocrinologie. Ceux qui présentaient une stéatose ou des enzymes hépatiques anormales ont été orientés vers un service d'hépatologie. Sur les 713 patients, 330 ont subi une biopsie du foie lorsque le taux d'ALT était constamment supérieur à 20 UI/l chez les femmes et à 30 UI/l chez les hommes. Il est important de souligner que, pour la plupart d'entre nous, ces chiffres représentent un taux d'ALT très bas. En fait, ces chiffres sont anormaux. Avec l'augmentation de l'obésité dans la population, la limite supérieure de la normale pour l'AST et l'ALT a elle aussi augmenté. Par conséquent, en hépatologie, des taux d'ALT supérieurs à 20 UI/l chez les femmes et à 30 UI/l chez les hommes sont considérés comme anormaux. La biopsie du foie de ces patients a révélé que 45 % d'entre eux présentaient une fibrose de type F2 ou F3 et 38 % une fibrose de type F3 ou F4.</p>
<p>12.</p>	<p>Leading Causes of Mortality in MASLD</p> <p>PRELHIN Study: 619 MASLD Cases (median follow-up 12.6 [range, 0.3-35.1] y)</p>	<p>Puisque nous abordons le sujet des maladies hépatiques, il est important de souligner que la première cause de décès chez les patients atteints de MASLD est la maladie cardiovasculaire, suivie par les tumeurs malignes extra-hépatiques. Il est donc primordial, dans toute approche thérapeutique, de s'assurer que l'on s'attaque également à ces comorbidités et que l'on n'augmente pas le risque de l'un de ces autres facteurs.</p>
<p>13.</p>	<p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p> <p> Treat Each Comorbidity <ul style="list-style-type: none"> Obesity: GLP-1RA or GLP-1RA/GIP Diabetes: Pioglitazone and/or GLP-1RA Dyslipidemia: Statin Hypertension Sleep apnea </p> <p> Tackle Overweight/Obese Status <ul style="list-style-type: none"> Weight loss Exercise Diet </p> <p> Cofactors: Dietary Modifiers Alcohol, smoking, fructose, coffee, Mediterranean diet </p>	<p>Nous savons donc que les recommandations relatives au mode de vie sont essentielles pour le traitement de la MASH. Il faut s'attaquer au problème du surpoids et de l'obésité par la perte de poids et l'exercice physique. Il est important de noter que l'exercice, même en l'absence de perte de poids, est associé à une amélioration de la mortalité toutes causes confondues ainsi qu'à une diminution de la mortalité cardiovasculaire. En termes de modifications du régime alimentaire, nous recommandons évidemment de consommer peu d'alcool, d'arrêter de fumer, d'éviter les boissons contenant du fructose, de boire 2 à 3 tasses de café par jour et de suivre un régime de type méditerranéen. Et surtout, il est important de traiter activement chaque comorbidité, y compris l'obésité, que ce soit par une voie pharmacologique ou chirurgicale ; le diabète ; la dyslipidémie (c'est très important car, dans ma pratique en tant qu'hépatologue, je rencontre souvent des personnes</p>

Une nouvelle ère s’ouvre pour la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie


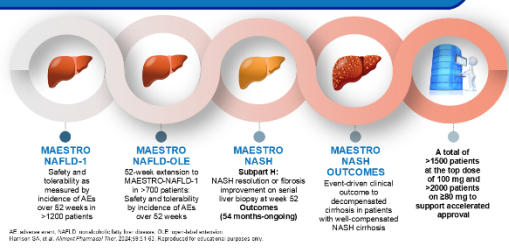
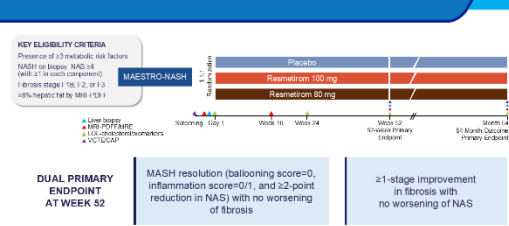
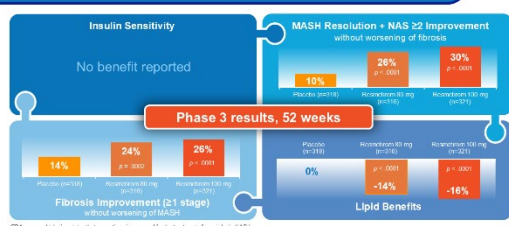
		<p>dont le taux d’enzymes hépatiques est anormal et qui ne souhaitent pas commencer à prendre des statines, alors que c’est absolument essentiel et que ces médicaments sont tout à fait sûrs) ; l’hypertension artérielle ; et l’apnée du sommeil.</p>
<p>14.</p>	<p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p> 	<p>Toutefois, il est essentiel de souligner qu’en dépit d’une pratique sportive, l’alimentation est importante et qu’il n’est pas possible de compenser la consommation calorique par de l’exercice.</p>
<p>15.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p> 	<p>Ainsi, dans le cas de ces patients, une approche holistique de la prise en charge s’impose. Encore une fois, en tant qu’hépatologue, je me concentre sur la résolution des MASH et l’amélioration de la fibrose. Mais je veux m’assurer que nous nous attaquons également à la dyslipidémie et toute approche thérapeutique, si elle a des bénéfices lipidiques supplémentaires, représenterait un bonus. Nous savons bien sûr que la résistance à l’insuline et la lipotoxicité sont des facteurs essentiels de la MASLD et de la MASH. Par conséquent, toute approche qui améliore également la sensibilité à l’insuline est un atout.</p>
<p>16.</p>	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH (cont)</p> <p>Liver-targeted therapies allow for a faster and stronger effect on fibrosis</p> 	<p>Mais des traitements ciblant le foie seront nécessaires pour obtenir un effet antifibrotique plus important.</p>
<p>17.</p>	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Ainsi, en ce qui concerne le parcours, les patients présentant une fibrose minimale, de stade F0 ou F1, doivent se concentrer sur des stratégies de perte de poids, qu’il s’agisse d’approches pharmacologiques ou chirurgicales. Mais, à mesure que la fibrose progresse et se rapproche des stades F3 et F4, un traitement plus ciblé du foie s’impose.</p>

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

<p>18.</p>		<p>Passons maintenant aux récepteurs β-agonistes de l'hormone thyroïdienne et à d'autres traitements spécifiques actuellement à l'étude.</p>
<p>19.</p>		<p>Comme beaucoup d'entre vous le savent, dans le cadre réglementaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament pour la MASH, l'AMM complète est subordonnée à la diminution des principaux effets néfastes sur le foie. Cependant, une AMM provisoire repose sur un marqueur de substitution pouvant raisonnablement prédire des bénéfices cliniques ; pour la FDA, cela implique la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose ou au moins une amélioration d'un stade de la fibrose sans aggravation de la MASH. L'EMA, a, quant à elle, défini des critères plus stricts et ces deux critères sont nécessaires à l'obtention de l'AMM.</p>
<p>20.</p>		<p>Pour beaucoup d'entre vous qui ont suivi l'évolution de ce domaine, la route a été longue. De nombreux médicaments ont tenté d'obtenir l'autorisation de la FDA. Certains ont abandonné, d'autres ont échoué. Mais au final, nous avons obtenu la première AMM du resmétirom (tout du moins aux États-Unis) le 14 mars 2024, une autorisation provisoire.</p>
<p>21.</p>		<p>Quelles sont les preuves du rôle de l'hyperthyroïdie hépatique dans le développement de la MASLD ? Nous savons que l'hypothyroïdie est associée à une incidence plus élevée de MASLD. Normalement, comme vous le savez certainement mieux que moi, la T4 agit comme une prohormone. Elle pénètre dans l'organe cible et est ensuite convertie en T3 active dans le foie par une désiodase de type 1. Une désiodase de type 3 catalyse la conversion en T3 inverse ou en forme inactive et inerte. Cependant, en cas de lésions hépatiques chroniques, il se produit une augmentation de la désiodase 3, ce qui entraîne une sorte de déviation vers la T3 inverse ou la forme inerte, provoquant une hypothyroïdie intrahépatique relative.</p>

<p>22.</p>	<p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</p>  <p><small>THR, 3D model number 1000000</small></p>	<p>Voici une vidéo expliquant le mécanisme d'action des agonistes des récepteurs-β des hormones thyroïdiennes.</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. Globalement, un traitement par un agoniste THR-β est efficace pour réduire la teneur en graisse hépatique et la fibrose.</p> <p>Meena Bansal, MD, FAASLD</p> <p>Le principal problème est donc que dans les cas de MASLD ou de MASH, la capacité des mitochondries à β-oxyder les acides gras est perturbée. Par conséquent, les récepteurs β-agonistes de l'hormone thyroïdienne agissent en se débarrassant des mitochondries épuisées par le biais d'un processus cellulaire naturel appelé mitophagie et en permettant le réapprovisionnement en nouvelles mitochondries fraîches. Ainsi, le processus de destruction des lipides est relancé.</p>
<p>23.</p>	<p>Importance of THR-β Liver Specificity</p>  <p>Potential side effects in the absence of selectivity</p>	<p>Nous savons que l'hormone thyroïdienne a un certain nombre d'effets sur différents organes. Cette sélectivité β est donc importante pour éviter certains effets connexes, par exemple dans le muscle cardiaque ou squelettique.</p>

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

<p>24.</p>	<p>First FDA-Approved Therapy for MASH, a THR-β Agonist</p>  <p>ORAL AGENTS Resmetrom</p>	<p>Nous allons donc passer en revue les données relatives au premier médicament pour le traitement de la MASH ayant reçu l'autorisation de la FDA, le resmétirom.</p>
<p>25.</p>	<p>Resmetrom: Phase 3 Program</p>  <p>MAESTRO NAFLD-1: Safety and tolerability as measured by incidence of AEs over 52 weeks in >1200 patients</p> <p>MAESTRO NAFLD-1E: 52-week, extension to MAESTRO-NAFLD-1 in >700 patients. Safety and tolerability by incidence of AEs over 52 weeks</p> <p>MAESTRO NASH Subpart H: NASH resolution or fibrosis improvement on serial liver biopsy at week 52. Outcomes (54 months-ongoing)</p> <p>MAESTRO NASH OUTCOMES: Event-driven clinical outcome for decompensated cirrhosis in patients with well-compensated NASH cirrhosis</p> <p>A total of >1000 patients at the top dose of 100 mg and >2000 patients on 80 mg to support accelerated approval</p>	<p>Les données à l'appui de cette autorisation aux États-Unis reposent sur un très vaste programme d'études de phase 3. La première fut l'essai MAESTRO NAFLD, qui incluait plus de 12 000 patients et portait sur l'innocuité et la tolérabilité du produit. 700 d'entre eux ont ensuite participé à un protocole d'extension d'étude en ouvert, qui a permis de recueillir des données sur l'innocuité et la tolérabilité du produit pendant 52 semaines supplémentaires. L'étude clinique réalisée en phase de demande et qui a conduit à la délivrance accélérée de l'AMM est l'essai MAESTRO-NASH, lors duquel les patients ont subi des biopsies au début d'essai, puis de nouvelles biopsies au bout de 52 semaines. Le fait que cet essai soit toujours en cours permet de suivre les résultats sur le plan hépatique afin d'obtenir une AMM complète. Ensuite, l'étude MAESTRO NASH OUTCOMES, axée sur les événements, a été réalisée sur des patients cirrhotiques correctement traités. Au total, 15 000 patients ont reçu la dose de 100 mg et plus de 2 000 ont reçu au moins la dose de 80 mg.</p>
<p>26.</p>	<p>Resmetrom: Phase 3 Program (cont)</p>  <p>KEY ELIGIBILITY CRITERIA</p> <ul style="list-style-type: none"> Presence of 3 metabolic risk factors NASH on biopsy (NAG ≥ 4 (all of its subtypes)) Fibrosis stage 1, 2, or F3 Not hepatically treated by MAESTRO-1 <p>DUAL PRIMARY ENDPOINT AT WEEK 52</p> <ul style="list-style-type: none"> MASH resolution (ballooning score=0, inflammation score\leq0/1, and \geq2-point reduction in NAS) with no worsening of fibrosis ≥ 1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS 	<p>Pour en revenir à l'essai en phase de demande, les patients devaient présenter au moins trois facteurs de risque métaboliques. Cette étude comportait donc de nombreux patients à haut risque, présentant au moins 8 % de graisse hépatique mesurée par IRM-PDF, une NASH à la biopsie et différents stades de fibrose allant jusqu'au stade F3. Ces patients ont été randomisés entre 80 mg, 100 mg et un placebo. Le double critère d'évaluation était la biopsie de la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose ou l'amélioration d'au moins un stade de la fibrose sans aggravation de la NASH.</p>
<p>27.</p>	<p>Resmetrom[®]: THR-β, Oral, Once Daily</p>  <p>Phase 3 results, 52 weeks</p> <ul style="list-style-type: none"> Insulin Sensitivity: No benefit reported Fibrosis Improvement (≥ 1 stage) without worsening of MASH: <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n=101): 14% (p=0.002) Resmetrom 80 mg (n=101): 24% (p<0.001) Resmetrom 100 mg (n=101): 26% (p<0.001) MASH Resolution + NAS ≥ 2 Improvement without worsening of fibrosis: <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n=101): 10% (p=0.001) Resmetrom 80 mg (n=101): 28% (p<0.001) Resmetrom 100 mg (n=101): 30% (p<0.001) Lipid Benefits: <ul style="list-style-type: none"> Placebo (n=101): 0% Resmetrom 80 mg (n=101): -14% (p<0.001) Resmetrom 100 mg (n=101): -16% (p<0.001) 	<p>Les résultats, de phase 3, rapportés dans le <i>New England Journal of Medicine</i>, montrent que 30 % des patients ayant reçu la dose supérieure de 100 mg ont obtenu une résolution de la MASH, contre 10 % des patients ayant reçu le placebo. Je n'ai pas précisé que le récepteur-β de l'hormone thyroïdienne augmente également les récepteurs LDL sur les hépatocytes et que l'on observe donc une réduction des LDL. Encore une fois, on constate donc des bénéfices potentiels</p>

		<p>sur le plan lipidique, avec une réduction de 16 % du taux de LDL chez ceux qui ont reçu la dose de 100 mg. La fibrose s'est améliorée dans environ 26 % des cas, contre 14 % pour le placebo, et aucun bénéfique n'a été rapporté quant à la sensibilité à l'insuline.</p>																																																																								
<p>28.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Safety Results</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Patients (%)</th> <th>Placebo (n=522)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=522)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=522)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥1 AE</td> <td>298 (57.3)</td> <td>296 (56.8)</td> <td>296 (56.8)</td> </tr> <tr> <td>Grade 1- mild</td> <td>17 (3.3)</td> <td>13 (2.5)</td> <td>16 (3.1)</td> </tr> <tr> <td>Grade 2- moderate</td> <td>166 (31.8)</td> <td>160 (30.8)</td> <td>163 (31.2)</td> </tr> <tr> <td>Grade 3- severe</td> <td>52 (10.0)</td> <td>43 (8.2)</td> <td>47 (9.0)</td> </tr> <tr> <td>≥1 Treatment-emergent AE</td> <td>160 (30.7)</td> <td>152 (29.1)</td> <td>156 (29.9)</td> </tr> <tr> <td>≥1 Serious AE</td> <td>37 (7.1)</td> <td>35 (6.7)</td> <td>41 (7.8)</td> </tr> <tr> <td>AE leading to discontinuation</td> <td>11 (2.1)</td> <td>9 (1.7)</td> <td>25 (4.8)</td> </tr> <tr> <td>Death</td> <td>1 (0.2)</td> <td>1 (0.2)</td> <td>2 (0.4)</td> </tr> <tr> <td>AEs affecting >10% of patients in any group</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>60 (11.5)</td> <td>67 (12.8)</td> <td>108 (20.7)</td> </tr> <tr> <td>GI/VD 19</td> <td>66 (12.6)</td> <td>69 (13.2)</td> <td>54 (10.3)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>40 (7.7)</td> <td>31 (5.9)</td> <td>61 (11.7)</td> </tr> <tr> <td>Abutalque</td> <td>10 (1.9)</td> <td>8 (1.5)</td> <td>35 (6.7)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>38 (7.3)</td> <td>35 (6.7)</td> <td>27 (5.2)</td> </tr> <tr> <td>Urinary tract infection</td> <td>17 (3.3)</td> <td>13 (2.5)</td> <td>22 (4.2)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>28 (5.4)</td> <td>13 (2.5)</td> <td>26 (5.0)</td> </tr> <tr> <td>Insomnia</td> <td>22 (4.2)</td> <td>28 (5.4)</td> <td>37 (7.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Resmetirom: NCT04170566. EASL, European Association for the Study of the Liver; EASD, European Association for the Study of Diabetes; EASO, European Association for the Study of Obesity; HCC, hepatocellular carcinoma; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.</small></p>	Patients (%)	Placebo (n=522)	Resmetirom 80 mg (n=522)	Resmetirom 100 mg (n=522)	≥1 AE	298 (57.3)	296 (56.8)	296 (56.8)	Grade 1- mild	17 (3.3)	13 (2.5)	16 (3.1)	Grade 2- moderate	166 (31.8)	160 (30.8)	163 (31.2)	Grade 3- severe	52 (10.0)	43 (8.2)	47 (9.0)	≥1 Treatment-emergent AE	160 (30.7)	152 (29.1)	156 (29.9)	≥1 Serious AE	37 (7.1)	35 (6.7)	41 (7.8)	AE leading to discontinuation	11 (2.1)	9 (1.7)	25 (4.8)	Death	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)	AEs affecting >10% of patients in any group				Diarrhea	60 (11.5)	67 (12.8)	108 (20.7)	GI/VD 19	66 (12.6)	69 (13.2)	54 (10.3)	Nausea	40 (7.7)	31 (5.9)	61 (11.7)	Abutalque	10 (1.9)	8 (1.5)	35 (6.7)	Back pain	38 (7.3)	35 (6.7)	27 (5.2)	Urinary tract infection	17 (3.3)	13 (2.5)	22 (4.2)	Fatigue	28 (5.4)	13 (2.5)	26 (5.0)	Insomnia	22 (4.2)	28 (5.4)	37 (7.1)	<p>En ce qui concerne les effets secondaires, les plus fréquents étaient la diarrhée et les nausées. Ils ont tendance à se manifester au cours des 2 à 4 premières semaines de traitement et disparaissent, en général, au bout de 12 semaines.</p>
Patients (%)	Placebo (n=522)	Resmetirom 80 mg (n=522)	Resmetirom 100 mg (n=522)																																																																							
≥1 AE	298 (57.3)	296 (56.8)	296 (56.8)																																																																							
Grade 1- mild	17 (3.3)	13 (2.5)	16 (3.1)																																																																							
Grade 2- moderate	166 (31.8)	160 (30.8)	163 (31.2)																																																																							
Grade 3- severe	52 (10.0)	43 (8.2)	47 (9.0)																																																																							
≥1 Treatment-emergent AE	160 (30.7)	152 (29.1)	156 (29.9)																																																																							
≥1 Serious AE	37 (7.1)	35 (6.7)	41 (7.8)																																																																							
AE leading to discontinuation	11 (2.1)	9 (1.7)	25 (4.8)																																																																							
Death	1 (0.2)	1 (0.2)	2 (0.4)																																																																							
AEs affecting >10% of patients in any group																																																																										
Diarrhea	60 (11.5)	67 (12.8)	108 (20.7)																																																																							
GI/VD 19	66 (12.6)	69 (13.2)	54 (10.3)																																																																							
Nausea	40 (7.7)	31 (5.9)	61 (11.7)																																																																							
Abutalque	10 (1.9)	8 (1.5)	35 (6.7)																																																																							
Back pain	38 (7.3)	35 (6.7)	27 (5.2)																																																																							
Urinary tract infection	17 (3.3)	13 (2.5)	22 (4.2)																																																																							
Fatigue	28 (5.4)	13 (2.5)	26 (5.0)																																																																							
Insomnia	22 (4.2)	28 (5.4)	37 (7.1)																																																																							
<p>29.</p>	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p> <p><small>Resmetirom: NCT04170566. EASL, European Association for the Study of the Liver; EASD, European Association for the Study of Diabetes; EASO, European Association for the Study of Obesity; HCC, hepatocellular carcinoma; SGLT2, sodium-glucose cotransporter 2.</small></p>	<p>Ainsi, la European Association for the Study of the Liver (EASL), la European Association for the Study of Diabetes (EASD) et la European Association for the Study of Obesity (EASO) ont adopté une approche très avant-gardiste. Le resmétirom n'a pas encore reçu l'AMM en Europe, mais ces associations soulignent dans leurs lignes directrices que s'il est autorisé localement, il s'agirait du premier traitement hépatique ciblant les MASH pour les fibroses de stade F2 et F3. Mais il est également important de gérer de manière agressive les comorbidités, notamment le diabète de type 2, la dyslipidémie (avec des statines) et l'obésité avec des interventions pharmacologiques ou chirurgicales. Pour l'instant, ce médicament n'est pas indiqué chez les patients cirrhotiques. Comme je l'ai mentionné précédemment, cette étude est en cours dans le cadre de l'essai MASH OUTCOMES.</p>																																																																								
<p>30.</p>	<p>Other THR-β Agonists in Development</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>ALG-055009</td> <td>Phase 2 Presumed MASH (N=100)</td> <td>12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ClinicalTrials.gov: NCT04170566, ClinicalTrials.gov: NCT04170566, ClinicalTrials.gov: NCT04170566</small></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	ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing	<p>D'autres récepteurs β-agonistes de l'hormone thyroïdienne sont également en cours de développement. Le plus avancé est le médicament Viking, qui entraîne une réduction de la graisse hépatique en 12 semaines et pour lequel nous attendons les données 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																																																																								
ALG-055009	Phase 2 Presumed MASH (N=100)	12-week reduction of liver fat content Recruitment ongoing																																																																								
<p>31.</p>	<p>Drug Candidates in Phase 3</p>	<p>Qu'en est-il des autres agents en phase 3 ? Nous allons brièvement passer en revue le lanifibranor, ainsi que certains des traitements injectables, à savoir le sémaglutide, l'efruxifermine et le pégozafermine.</p>																																																																								

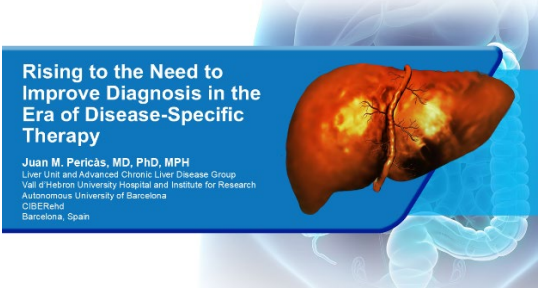
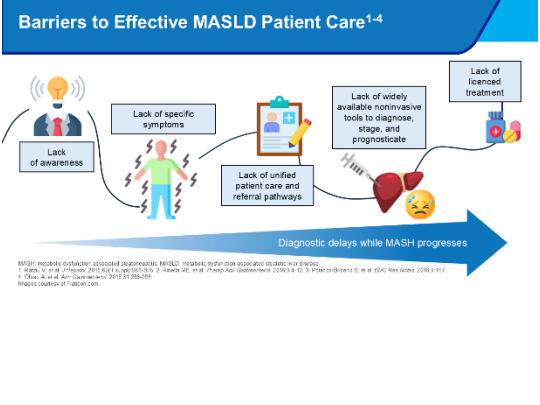
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>32.</p>	<p>Lanifibranor: Pan-PPAR, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p><small>PPAR, pan-PPAR agonist; SAF, Steatosis Activity Fibrosis; Fibrosis MFI, MFI in Digital Liver 222 (20-147, 100); Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ainsi, le lanifibranor est un agoniste pan-PPAR. Il active les isoformes α, δ et γ. L'activité de l'isoforme α cible l'hépatocyte stéatosique. L'activité de l'isoforme δ se concentre sur les macrophages infiltrants et diminue les signaux pro-inflammatoires. Enfin, l'activité de l'isoforme γ concerne davantage l'effet antifibrotique sur les cellules étoilées. Une réduction de 49 % du score SAF, qui est un autre score d'activité de la stéatose, a été observée par rapport au placebo. Le traitement est bénéfique sur le plan lipidique, avec une augmentation des HDL et une diminution des triglycérides. L'amélioration de la fibrose d'au moins un stade est de 42 % pour la dose de 1 200 mg et, bien sûr, les améliorations en termes de sensibilité à l'insuline sont plus importantes.</p>
<p>33.</p>	<p>Semaglutide: GLP1-RA Subcutaneous, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 72 weeks</p> <p><small>Revised PI, et al. N Engl J Med. 2021;384:1113-1124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Je pense que le Dr Roden reviendra sur le sémaglutide, mais en résumé, l'étude de phase 2b de 72 semaines a mis en évidence la présence d'une MASH. Remarque : avec la dose quotidienne sous-cutanée de 0,4 mg, 59 % des patients ont présenté une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose, par rapport au placebo. Aucun bénéfice n'a été rapporté sur le plan lipidique. Aucune amélioration de la fibrose n'a été observée, mais on note un taux de réponse au placebo très élevé (33 %). Nous attendons les résultats de l'essai de phase 3 ESSENCE et, bien sûr, les effets sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.</p>
<p>34.</p>	<p>Efruxifermin (EFX): FGF21, Subcutaneous, QW</p> <p>Phase 2b results, 96 weeks</p> <p><small>EFX21; Double-blind Study 21; Efruxifermin (EFX) 28 mg QW; Efruxifermin (EFX) 50 mg QW; Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Le FGF21 est une hormone métabolique qui a des effets remarquables sur la dépense énergétique et le métabolisme lipidique. Il régule également l'adiponectine, qui joue un rôle antifibrotique puissant sur les cellules étoilées. Toutefois, sa demi-vie est très courte, inférieure à 2 heures. Il s'agit donc de molécules de FGF21 à longue durée d'action. Elles sont administrées par voie sous-cutanée une fois par semaine. L'étude a montré une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose avec les doses de 28 et 50 mg, une diminution des triglycérides et une amélioration du taux de HDL. L'amélioration de la fibrose était de 75 % par rapport à 24 % dans le cas du placebo (mais il est à noter que l'échantillon n'étant que de 28 patients, il faut attendre les données de l'étude de phase 3) et des améliorations de la sensibilité à l'insuline, avec une diminution de l'indice HOMA-IR et des valeurs de peptide C.</p>

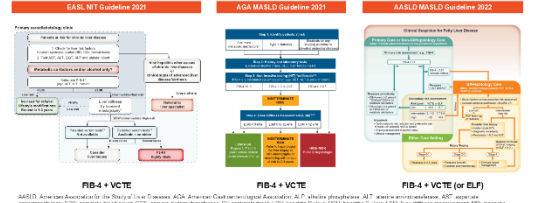
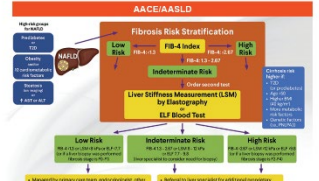
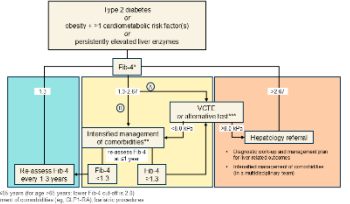
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>35.</p>	<p>Pegozafermine: FGF21, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 24 weeks</p> <p><small>Q2W, once 7 weeks, QW, every week. Linnarsson K, et al. N Engl J Med. 2023;389:999-1006. Reproduced by permission of the copyright holder.</small></p>	<p>La pégozafermine est un FGF21 pégylé, qui présente des données similaires avec une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose à toutes les doses testées. On observe également une amélioration du profil lipidique et du stade de la fibrose avec les doses de 30 mg une fois par semaine et de 44 mg toutes les deux semaines, ainsi qu'une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Voilà donc pour l'étude de phase 2b, d'une durée de 24 semaines. Nous attendons les données de l'étude de phase 3.</p>
<p>36.</p>	<p>Drugs Candidates With Phase 2b Results</p> <p>ORAL AGENTS: Denifanstat INJECTABLE/INFUSION: Tirzepatide, Survodutide</p>	<p>Voyons les autres médicaments en cours de développement : l'inhibiteur oral dénifanstat, ainsi que le tirzépate et le survodutide.</p>
<p>37.</p>	<p>Denifanstat: FASN Inhibitor, Oral, Once Daily</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p><small>Phase 2b, 52-week, double-blind, randomized, controlled trial of denifanstat in patients with MASH. Linnarsson K, et al. N Engl J Med. 2024;391:291-301.</small></p>	<p>Le dénifanstat est un inhibiteur de la FASN, administré par voie orale une fois par jour. L'étude de phase 2b a révélé une résolution de 36 % de la MASH sans aggravation de la fibrose. Aucun bénéfice n'a été rapporté sur les lipides, l'amélioration de la fibrose a été de 41 % contre 18 % avec le placebo et aucun bénéfice n'a été rapporté pour la sensibilité à l'insuline.</p>
<p>38.</p>	<p>Tirzepatide: GLP-1/GIP, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 52 weeks</p> <p><small>Phase 2b, 52-week, double-blind, randomized, controlled trial of tirzepatide in patients with MASH. Linnarsson K, et al. N Engl J Med. 2024;391:291-301.</small></p>	<p>Le tirzépate, double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP, est administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. Cette étude a été récemment publiée dans le <i>New England Journal of Medicine</i>, et l'on observe qu'à toutes les doses, le tirzépate a permis la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose, qu'il n'y a pas eu d'effet bénéfique sur les lipides et que la tendance est à l'amélioration de la fibrose, mais de manière non significative sur le plan statistique. Et bien sûr, on constate une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Là encore, nous attendons de nouvelles données de l'étude de phase 3.</p>
<p>39.</p>	<p>Survodutide: Glucagon/GLP-1 Receptor Dual Agonist, Subcutaneous, Once Weekly</p> <p>Phase 2b results, 48 weeks</p> <p><small>Phase 2b, 48-week, double-blind, randomized, controlled trial of survodutide in patients with MASH. Linnarsson K, et al. N Engl J Med. 2024;391:311-321.</small></p>	<p>Le survodutide est un double analogue du glucagon et du GLP-1, administré par voie sous-cutanée une fois par semaine. Il est à noter que les récepteurs du glucagon sont exprimés à la surface des hépatocytes, ce qui peut avoir un effet sur le foie. On a observé une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose dans tous les groupes de traitement, aucun bénéfice sur les lipides et une légère amélioration de la fibrose à toutes les doses (nous avons besoin d'ensembles de données plus importants), ainsi qu'une amélioration</p>

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

40.	<p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> First FDA approval of a MASH-specific therapy Resmetirom is a THR-β agonist <ul style="list-style-type: none"> Liver-specific mechanism of action Increases mitochondrial capacity for β oxidation <ul style="list-style-type: none"> Mitochondrial biogenesis and mitophagy Increases lipophagy Increases cholesterol clearance Reduces inflammation and fibrosis Many other MASH-specific drugs are in development <ul style="list-style-type: none"> Need phase 3 data 	<p>de la sensibilité à l'insuline. Une fois de plus, il faut attendre l'étude de phase 3.</p> <p>En résumé, c'est la première fois que la FDA délivre une AMM pour un traitement spécifique de la MASH. Nous espérons que l'EMA en fera de même. Le resmétirom est un agoniste bêta-sélectif du récepteur de l'hormone thyroïdienne dont le mécanisme d'action est spécifique au foie. Il augmente la capacité de β oxydation des mitochondries par biogenèse et mitophagie, augmente la lipophagie, augmente la clairance du cholestérol et, par conséquent, réduit l'inflammation et la fibrose. Mais de nombreux autres médicaments spécifiques à la MASH sont en cours de développement, ce qui nous donne beaucoup d'espoir. Cependant, nous avons besoin des données de l'étude de phase 3. Il est impossible de comparer les données de l'étude de phase 2 (28 patients) avec celles de l'étude de phase 3 (2 000 patients). Nous attendons donc avec impatience de disposer de tout l'arsenal nécessaire pour traiter ces patients.</p>
41.	 <p>Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy</p> <p>Juan M. Pericàs, MD, PhD, MPH Liver Unit and Advanced Chronic Liver Disease Group Vall d'Hebron University Hospital and Institute for Research Autonomous University of Barcelona 08035 Spain</p>	<p>Sur ces mots, je vous remercie. Je vous présente mon collègue, le Dr Pericàs, qui va vous parler de la nécessité croissante d'améliorer les diagnostics ou les évaluations non invasives de la fibrose hépatique à l'ère des traitements spécifiques à la maladie.</p> <p>Juan M. Pericàs, MD, PhD, MPH Bonsoir et merci, professeur Bansal, pour cette introduction. Entrons dans le vif du sujet.</p>
42.	 <p>Barriers to Effective MASLD Patient Care¹⁻⁴</p> <p>Diagnostic delays while MASH progresses</p> <p><small>MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. 1. Patel V, et al. Hepatology 2019; 69: 1502-1512. 2. Davila MJ, et al. Hepatology 2019; 69: 1513-1521. 3. Pericàs JM, et al. Hepatology 2019; 69: 1522-1531. 4. Bansal R, et al. Hepatology 2019; 69: 1532-1541.</small></p>	<p>Parmi les obstacles les plus importants auxquels nous sommes confrontés lorsque nous essayons de fournir des soins appropriés à nos patients atteints de MASLD, le plus important est probablement le diagnostic. Par diagnostic, on entend également la stadification et le pronostic. En effet, nos outils de diagnostic font le lien entre les questions épidémiologiques de santé publique et celles liées au traitement et aux défis cliniques. Nous manquons donc de tests non invasifs largement disponibles pour diagnostiquer, stadifier et pronostiquer la MASLD/MASH dans les soins cliniques réels.</p>
43.	<p>Diagnosis: Burning Questions</p> <ul style="list-style-type: none"> How does diagnosis relate to staging, prognostication, and assessment of treatment response? Can staging, prognostication, and assessment of treatment response be evaluated all with the same tool? Is liver biopsy necessary? What is the treatment priority—steatosis, steatohepatitis, or fibrosis? Is baseline information enough or is repeat testing necessary? If so, how often? 	<p>Cela soulève une série de questions, telles que le lien entre les diagnostics, la stadification, le pronostic et l'évaluation de la réponse au traitement. Peut-on réaliser tout cela avec un seul outil ? Avons-nous besoin de plusieurs outils différents ? La biopsie hépatique est-elle encore nécessaire dans les soins cliniques réels pour effectuer ce genre de tâches ? Est-il possible de la laisser de côté alors que nous tentons d'identifier nos patients et de leur fournir des soins précis ? Et quelle est la priorité de traitement si</p>

		<p>nous laissons de côté les biopsies hépatiques ? Toujours la fibrose ? Faut-il ajouter la stéatohépatite ? La stéatose est-elle encore importante ? Avons-nous seulement besoin d'informations de base ou devons-nous répéter les tests pour surveiller la réponse au traitement ? Si oui, à quelle fréquence ? Ce sont là quelques-unes des questions qui n'ont pas encore été résolues à ce jour.</p>
<p>44.</p>	<p>Diagnostic Strategies for...</p>	<p>Cette perspective pourrait correspondre à un monde idéal, dans lequel nous disposerions d'un ensemble d'outils parfaitement adaptés à notre pratique quotidienne. Cela correspond en grande partie à la manière dont les essais cliniques sont conçus et menés et, en fin de compte, nous disposons de protocoles cliniques soigneusement conçus et de traitements personnalisés. Mais telle n'est pas la situation actuelle. Comme l'a expliqué le professeur Bansal, il y a un décalage entre la façon dont nous concevons les essais et celle dont nous les réalisons. Nous dépendons fortement de la biopsie hépatique pour définir nos critères d'évaluation et pour diagnostiquer et suivre la réponse au traitement dans les essais cliniques, alors que cela n'est pas faisable dans la pratique clinique réelle. Nous devons donc trouver des stratégies non invasives plus efficaces pour identifier et traiter nos patients. Et bien que nous disposions de connaissances considérables sur ces NIT et que certains de ces outils soient disponibles, nous ne savons toujours pas comment procéder exactement dans chaque contexte épidémiologique et clinique.</p>
<p>45.</p>	<p>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</p>	<p>Nous ne savons pas non plus quelle est notre principale priorité. Nous devons identifier ces patients à haut risque atteints de MASH, à savoir ceux qui présentent une stéatohépatite suffisamment développée (modérée à sévère), ainsi qu'une fibrose importante. Car, comme l'a déjà expliqué le professeur Bansal, la fibrose est étroitement liée au pronostic (non seulement aux événements hépatiques, mais aussi à la mortalité cardiovasculaire, néoplasmiqum et globale).</p>
<p>46.</p>	<p>Setting and Goal of Diagnostic Test</p>	<p>Bien entendu, le type d'outils que nous utiliserons variera en fonction de nos priorités. Il n'est pas possible d'essayer de poser un diagnostic par le biais d'un dépistage dans un environnement à faible prévalence, comme les soins primaires, où il faut des outils très sensibles avec une valeur prédictive négative élevée pour exclure une maladie grave. À l'inverse, dans les cliniques d'hépatologie, par exemple, il s'agit de repérer les patients présentant une fibrose avancée afin de donner la priorité à leur</p>

<p>47.</p>	<p>Guidelines Consensus</p>  <p><small>AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; AGA: American Gastroenterological Association; EASL: European Association of Gastroenterology and Hepatology; VCTE: Vibration Controlled Transient Elastography; FIB-4: FIBrosis-4 score; LSM: Liver Stiffness Measurement; ELF: ELF Blood Test. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>traitement. Il faut donc des outils spécifiques et à forte valeur prédictive positive.</p> <p>La plupart des sociétés internationales s'accordent donc sur un point : le dépistage. Le dépistage se fait en deux étapes principales afin d'exclure une fibrose avancée. Après avoir identifié les patients présentant des facteurs de risque métaboliques et susceptibles d'avoir de la graisse au niveau du foie par le biais d'autres outils d'imagerie, nous procédons à une première étape en utilisant le FIB-4 dans tous les cas. Si le score FIB-4 est faible, il convient de répéter l'évaluation du FIB-4, dans certains cas une fois par an, dans d'autres tous les 2 ou 3 ans, en fonction des lignes directrices. Si le score est intermédiaire, un second test doit être effectué, c'est-à-dire, dans la plupart des lignes directrices, une élastographie transitoire ou un test ELF. Si le score FIB-4 est suffisamment élevé, supérieur à 2,67, certaines directives recommandent d'adresser directement le patient à un hépatologue. Comment le diabète de type 2 est-il pris en compte dans ces lignes directrices ? Comme vous pouvez le voir, par exemple, dans la ligne directrice de l'American Gastroenterological Association (AGA), le diabète de type 2 est considéré comme l'un des facteurs de risque distincts permettant d'identifier les patients à risque. Dans le cas de la directive 2022 de l'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), il affecte la fréquence à laquelle il convient de répéter le FIB-4 lorsque le score est faible dans le premier cas.</p>
<p>48.</p>	<p>Guidelines Consensus: AACE</p>  <p><small>AACE: American Association of Clinical Endocrinology; AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; FIB-4: FIBrosis-4 score; LSM: Liver Stiffness Measurement; ELF: ELF Blood Test. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Dans d'autres directives, telles que les directives de l'American Association of Clinical Endocrinology combinées à celles de l'AASLD, le diabète de type 2 n'est pas seulement un facteur de risque de MASLD, mais est également considéré comme un facteur de risque direct de cirrhose, et la directive propose également une approche en deux étapes de la fibrose hépatique avec le FIB-4, puis le test ELF ou l'élastographie transitoire.</p>
<p>49.</p>	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p>  <p><small>* FIB-4 threshold valid for age 40-69 years (for age 40-49 years, lower FIB-4 cutoff = 2.1) and FibroScan elastography: consistent if consistent (see 2021 EASL Liver elastography). Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Les lignes directrices conjointes mentionnées par le professeur Bansal présentent dès le départ le diabète de type 2 comme un facteur de risque de MASLD, et demandent ensuite une réévaluation tous les 1 à 3 ans. Elles ne donnent pas de détails en fonction du profil de chaque patient et indiquent que l'élastographie transitoire est le test de deuxième intention le plus important. D'autres tests alternatifs sont-ils suggérés, tels que l'élastographie par résonance magnétique, l'élastographie ultrasonique dynamique avec impulsion ultrasonographique, le test ELF et d'autres encore ?</p>

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

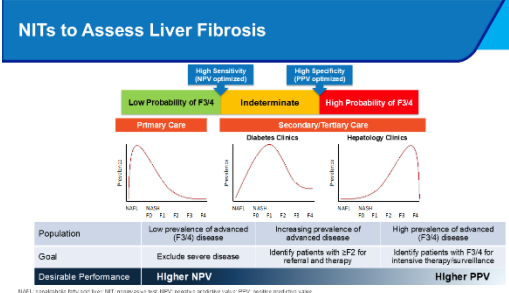
<p>54.</p>	<p>NITs Are as Accurate as Liver Biopsies for the Prediction of Clinical Events</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Prognostic Performance of NITs vs Histology</th> <th colspan="3">Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology</th> </tr> <tr> <th></th> <th>3 Years</th> <th>5 Years</th> <th>10 Years</th> <th></th> <th>Cumulative Sensitivity</th> <th>Dynamic Specificity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Histology</td> <td>0.70 (0.61-0.83; n=1816)</td> <td>0.72 (0.62-0.81; n=1193)</td> <td>0.77 (0.71-0.86; n=316)</td> <td>Histology F3-4 (vs F0-2)</td> <td>66.7% (57.75)</td> <td>72.0% (70.75)</td> </tr> <tr> <td>LSM-VCTE</td> <td>0.74 (0.65-0.83; n=1816)</td> <td>0.76 (0.70-0.83; n=1193)</td> <td>0.79 (0.73-0.85; n=316)</td> <td>Histology F4 (vs F0-3)</td> <td>33.3% (23.43)</td> <td>90.5% (89.93)</td> </tr> <tr> <td>Histology</td> <td>0.72 (0.61-0.83; n=1822)</td> <td>0.74 (0.65-0.82; n=1032)</td> <td>0.80 (0.68-0.86; n=227)</td> <td>LSM-VCTE ≥ 10.0 kPa (vs < 10.0 kPa)</td> <td>70.5% (62.79)</td> <td>66.0% (64.68)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4</td> <td>0.69 (0.60-0.80; n=1822)</td> <td>0.74 (0.64-0.82; n=1032)</td> <td>0.81 (0.72-0.88; n=227)</td> <td>LSM-VCTE ≥ 20.0 kPa (vs < 20.0 kPa)</td> <td>29.4% (19.40)</td> <td>92.0% (90.93)</td> </tr> <tr> <td>Histology</td> <td>0.71 (0.62-0.84; n=1440)</td> <td>0.73 (0.65-0.82; n=891)</td> <td>0.81 (0.72-0.88; n=188)</td> <td>FIB-4 ≥ 1.30 (vs < 1.3)</td> <td>82.6% (77.88)</td> <td>54.5% (86.90)</td> </tr> <tr> <td>NFS</td> <td>0.61 (0.49-0.75; n=1440)</td> <td>0.70 (0.63-0.80; n=891)</td> <td>0.78 (0.63-0.85; n=188)</td> <td>FIB-4 ≥ 2.67 (vs ≤ 2.67)</td> <td>41.3% (32.51)</td> <td>87.7% (86.90)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>NFS ≥ 1.455 (vs < 1.455)</td> <td>78.9% (72.84)</td> <td>46.5% (44.51)</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>NFS > 0.676 (vs ≤ 0.676)</td> <td>31.6% (22.43)</td> <td>84.6% (82.87)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>NOTE: LSM-VCTE, Liver Stiffness Measurement; VCTE, Virtual Controlled Tissue Elastography; NFS, Noninvasive Fibrosis Score; Histology, Histology; F0-F4, Fibrosis Stages; F3-4, Fibrosis Stages F3 and F4; F4, Fibrosis Stage F4; LSM, Liver Stiffness Measurement; VCTE, Virtual Controlled Tissue Elastography; NFS, Noninvasive Fibrosis Score.</small></p>	Prognostic Performance of NITs vs Histology			Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology				3 Years	5 Years	10 Years		Cumulative Sensitivity	Dynamic Specificity	Histology	0.70 (0.61-0.83; n=1816)	0.72 (0.62-0.81; n=1193)	0.77 (0.71-0.86; n=316)	Histology F3-4 (vs F0-2)	66.7% (57.75)	72.0% (70.75)	LSM-VCTE	0.74 (0.65-0.83; n=1816)	0.76 (0.70-0.83; n=1193)	0.79 (0.73-0.85; n=316)	Histology F4 (vs F0-3)	33.3% (23.43)	90.5% (89.93)	Histology	0.72 (0.61-0.83; n=1822)	0.74 (0.65-0.82; n=1032)	0.80 (0.68-0.86; n=227)	LSM-VCTE ≥ 10.0 kPa (vs < 10.0 kPa)	70.5% (62.79)	66.0% (64.68)	FIB-4	0.69 (0.60-0.80; n=1822)	0.74 (0.64-0.82; n=1032)	0.81 (0.72-0.88; n=227)	LSM-VCTE ≥ 20.0 kPa (vs < 20.0 kPa)	29.4% (19.40)	92.0% (90.93)	Histology	0.71 (0.62-0.84; n=1440)	0.73 (0.65-0.82; n=891)	0.81 (0.72-0.88; n=188)	FIB-4 ≥ 1.30 (vs < 1.3)	82.6% (77.88)	54.5% (86.90)	NFS	0.61 (0.49-0.75; n=1440)	0.70 (0.63-0.80; n=891)	0.78 (0.63-0.85; n=188)	FIB-4 ≥ 2.67 (vs ≤ 2.67)	41.3% (32.51)	87.7% (86.90)					NFS ≥ 1.455 (vs < 1.455)	78.9% (72.84)	46.5% (44.51)					NFS > 0.676 (vs ≤ 0.676)	31.6% (22.43)	84.6% (82.87)	<p>Il est également important de noter que les NIT sont aussi précis qu'une biopsie du foie. Non seulement pour le dépistage et le diagnostic, mais aussi pour le pronostic et le suivi de la réponse au traitement. La méta-analyse réalisée récemment par les chercheurs du consortium LITMUS montre également deux choses importantes. Plus la période d'évaluation est longue, plus la précision est grande pour les NIT (de même que pour la biopsie du foie, bien sûr). Mais plus nous accumulons d'informations, plus la précision augmente. En outre, et cela concerne l'une des questions que j'ai précédemment abordées, plus le nombre de déterminations disponibles est élevé, plus la spécificité dynamique est bonne. C'est ce qu'il faut garder à l'esprit chaque fois que nous devons évaluer nos patients.</p>
Prognostic Performance of NITs vs Histology			Prognostic Performance of NIT Cutoffs and Histology																																																																				
	3 Years	5 Years	10 Years		Cumulative Sensitivity	Dynamic Specificity																																																																	
Histology	0.70 (0.61-0.83; n=1816)	0.72 (0.62-0.81; n=1193)	0.77 (0.71-0.86; n=316)	Histology F3-4 (vs F0-2)	66.7% (57.75)	72.0% (70.75)																																																																	
LSM-VCTE	0.74 (0.65-0.83; n=1816)	0.76 (0.70-0.83; n=1193)	0.79 (0.73-0.85; n=316)	Histology F4 (vs F0-3)	33.3% (23.43)	90.5% (89.93)																																																																	
Histology	0.72 (0.61-0.83; n=1822)	0.74 (0.65-0.82; n=1032)	0.80 (0.68-0.86; n=227)	LSM-VCTE ≥ 10.0 kPa (vs < 10.0 kPa)	70.5% (62.79)	66.0% (64.68)																																																																	
FIB-4	0.69 (0.60-0.80; n=1822)	0.74 (0.64-0.82; n=1032)	0.81 (0.72-0.88; n=227)	LSM-VCTE ≥ 20.0 kPa (vs < 20.0 kPa)	29.4% (19.40)	92.0% (90.93)																																																																	
Histology	0.71 (0.62-0.84; n=1440)	0.73 (0.65-0.82; n=891)	0.81 (0.72-0.88; n=188)	FIB-4 ≥ 1.30 (vs < 1.3)	82.6% (77.88)	54.5% (86.90)																																																																	
NFS	0.61 (0.49-0.75; n=1440)	0.70 (0.63-0.80; n=891)	0.78 (0.63-0.85; n=188)	FIB-4 ≥ 2.67 (vs ≤ 2.67)	41.3% (32.51)	87.7% (86.90)																																																																	
				NFS ≥ 1.455 (vs < 1.455)	78.9% (72.84)	46.5% (44.51)																																																																	
				NFS > 0.676 (vs ≤ 0.676)	31.6% (22.43)	84.6% (82.87)																																																																	
<p>55.</p>	<p>Resmetrom: Noninvasive Data From MAESTRO-NASH</p> <p>Sparse Noninvasive Data in Label</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Measurement (Study Week)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 80 mg (n=21)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=22)</th> <th>LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=324)</th> <th>LS Mean % CFB Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)</th> <th>LS Mean % CFB Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LSL - cholestanol at week 24</td> <td>-13.6 (1.7)</td> <td>-16.3 (1.7)</td> <td>0.11 (1.7)</td> <td>-13.7 (-17.6, -10.0)</td> <td>-19.4 (-23.9, -12.6)</td> </tr> <tr> <td>p value</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>< .001</td> <td>< .001</td> </tr> <tr> <td>Albumin at week 24</td> <td>-18.8 (1.3)</td> <td>-18.8 (1.3)</td> <td>0.38 (1.3)</td> <td>-17.2 (-20.0, -14.4)</td> <td>-20.2 (-22.8, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>TGF-β1 at week 24</td> <td>-22.7 (4.0)</td> <td>-21.7 (4.3)</td> <td>-2.8 (4.1)</td> <td>-20.1 (-28.3, -11.8)</td> <td>-19.1 (-27.8, -10.3)</td> </tr> <tr> <td>Liponprotein (a) at week 24</td> <td>-30.4 (3.8)</td> <td>-35.9 (4.0)</td> <td>-0.84 (3.9)</td> <td>-29.5 (-37.8, -21.5)</td> <td>-35.1 (-43.5, -26.8)</td> </tr> <tr> <td>MRI-PDFF at week 52</td> <td>-35.4 (2.8)</td> <td>-48.6 (2.8)</td> <td>-8.7 (2.7)</td> <td>-26.7 (-32.9, -20.6)</td> <td>-37.9 (-44.2, -31.7)</td> </tr> <tr> <td>ALT at week 48</td> <td>-26.6 (3.7)</td> <td>-33.2 (3.9)</td> <td>-6.9 (3.8)</td> <td>-19.7 (-27.7, -11.9)</td> <td>-26.3 (-34.5, -18.1)</td> </tr> <tr> <td>AST at week 48</td> <td>-22.1 (3.8)</td> <td>-28.3 (3.9)</td> <td>-2.9 (3.8)</td> <td>-19.3 (-27.5, -11.3)</td> <td>-25.4 (-33.5, -17.4)</td> </tr> <tr> <td>GGT at week 48</td> <td>-25.0 (5.5)</td> <td>-31.8 (6.3)</td> <td>3.3 (5.4)</td> <td>-28.3 (-37.3, -19.3)</td> <td>-35.2 (-46.5, -25.0)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>LSL, cholestanol; LSL, cholestanol; CFB, Change From Baseline; SE, Standard Error; Resmetrom, Resmetrom; Placebo, Placebo; MRI, magnetic resonance imaging; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; GGT, gamma-glutamyl transaminase.</small></p>	Measurement (Study Week)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 80 mg (n=21)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=22)	LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=324)	LS Mean % CFB Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)	LS Mean % CFB Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)	LSL - cholestanol at week 24	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.6, -10.0)	-19.4 (-23.9, -12.6)	p value				< .001	< .001	Albumin at week 24	-18.8 (1.3)	-18.8 (1.3)	0.38 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.8, -17.4)	TGF- β 1 at week 24	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.8 (4.1)	-20.1 (-28.3, -11.8)	-19.1 (-27.8, -10.3)	Liponprotein (a) at week 24	-30.4 (3.8)	-35.9 (4.0)	-0.84 (3.9)	-29.5 (-37.8, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.8)	MRI-PDFF at week 52	-35.4 (2.8)	-48.6 (2.8)	-8.7 (2.7)	-26.7 (-32.9, -20.6)	-37.9 (-44.2, -31.7)	ALT at week 48	-26.6 (3.7)	-33.2 (3.9)	-6.9 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.9)	-26.3 (-34.5, -18.1)	AST at week 48	-22.1 (3.8)	-28.3 (3.9)	-2.9 (3.8)	-19.3 (-27.5, -11.3)	-25.4 (-33.5, -17.4)	GGT at week 48	-25.0 (5.5)	-31.8 (6.3)	3.3 (5.4)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-46.5, -25.0)	<p>Il existe déjà des essais cliniques qui utilisent les NIT pour corréler la réponse au traitement à des évaluations non invasives. L'étude MAESTRO-NASH a été l'une des premières à le faire, et nous nous attachons également à utiliser d'autres types de données de NIT pour d'autres essais dans le pipeline du resmétriom.</p>									
Measurement (Study Week)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 80 mg (n=21)	LS Mean % CFB (SE) Resmetrom 100 mg (n=22)	LS Mean % CFB (SE) Placebo (n=324)	LS Mean % CFB Difference Resmetrom 80 mg From Placebo (95% CI)	LS Mean % CFB Difference Resmetrom 100 mg From Placebo (95% CI)																																																																		
LSL - cholestanol at week 24	-13.6 (1.7)	-16.3 (1.7)	0.11 (1.7)	-13.7 (-17.6, -10.0)	-19.4 (-23.9, -12.6)																																																																		
p value				< .001	< .001																																																																		
Albumin at week 24	-18.8 (1.3)	-18.8 (1.3)	0.38 (1.3)	-17.2 (-20.0, -14.4)	-20.2 (-22.8, -17.4)																																																																		
TGF- β 1 at week 24	-22.7 (4.0)	-21.7 (4.3)	-2.8 (4.1)	-20.1 (-28.3, -11.8)	-19.1 (-27.8, -10.3)																																																																		
Liponprotein (a) at week 24	-30.4 (3.8)	-35.9 (4.0)	-0.84 (3.9)	-29.5 (-37.8, -21.5)	-35.1 (-43.5, -26.8)																																																																		
MRI-PDFF at week 52	-35.4 (2.8)	-48.6 (2.8)	-8.7 (2.7)	-26.7 (-32.9, -20.6)	-37.9 (-44.2, -31.7)																																																																		
ALT at week 48	-26.6 (3.7)	-33.2 (3.9)	-6.9 (3.8)	-19.7 (-27.7, -11.9)	-26.3 (-34.5, -18.1)																																																																		
AST at week 48	-22.1 (3.8)	-28.3 (3.9)	-2.9 (3.8)	-19.3 (-27.5, -11.3)	-25.4 (-33.5, -17.4)																																																																		
GGT at week 48	-25.0 (5.5)	-31.8 (6.3)	3.3 (5.4)	-28.3 (-37.3, -19.3)	-35.2 (-46.5, -25.0)																																																																		
<p>56.</p>	<p>FIB-4 Has Low NPV for Significant Fibrosis in T2D: Are More Specific Screening Tools Needed?</p> <p><small>NOTE: NPV, Negative Predictive Value; FIB-4, Fibrosis-4; VCTE, Virtual Controlled Tissue Elastography; NAFLD, Nonalcoholic Fatty Liver Disease; T2D, Type 2 Diabetes; Cirrhosis, Cirrhosis; Bariatric Surgery, Bariatric Surgery; Missing Data, Missing Data; Significant Fibrosis, Significant Fibrosis; Non-Diabetes Treatment, Non-Diabetes Treatment; Diabetes Treatment, Diabetes Treatment.</small></p>	<p>Avant de conclure, je voudrais dire quelques mots sur certaines mises en garde concernant les patients atteints de diabète de type 2. Nous avons parlé du FIB-4 dans le cadre du dépistage dans la population générale et dans les centres de diabétologie. Mais nous devons être prudents, car cette étude et d'autres ont montré que la valeur prédictive négative du FIB-4 dans des contextes de faible prévalence de la fibrose pourrait ne pas être aussi bonne que nous le souhaiterions. Dans ce cas, 600 patients dont le diagnostic de MASH a été confirmé par une biopsie du foie ont été évalués sur la base du processus en deux étapes ci-dessus et, comme vous pouvez le voir, une grande partie des patients dont le FIB-4 était inférieur au seuil présentaient des valeurs de rigidité hépatique supérieures à 8 kPa. Plus important encore, tant dans le groupe de patients non diabétiques que dans le groupe de patients diabétiques, on observe une fibrose significative dans des proportions variables. Dans le cas des patients non diabétiques, la proportion était de 10 %, mais chez les patients diabétiques, comme vous pouvez le voir, près de 25 % d'entre eux présentaient une fibrose significative malgré un FIB-4 inférieur à 1,3. Il est donc nécessaire d'obtenir des données supplémentaires.</p>																																																																					

<p>57.</p>	<p>Don't Forget Comorbidities: Type 2 Diabetes</p> <p>Methods Multicenter prospective study in diabetes clinics 245 Type 2 Diabetes patients with suspected MASLD (Data MASH study) who underwent FibroScan, MRE, MRE-PDFF, and/or FAST</p> <p>Findings</p> <p>Cutoffs adapted to T2D should be used</p> <p>Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FNI are accurate non-invasive tools to identify patients with type 2 diabetes and fibrotic MASLD in secondary diabetes clinics. Cut-offs adapted to type 2 diabetic population should be used.</p>	<p>En termes d'identification et de diagnostic de la MASH fibrotique, c'est-à-dire des patients à haut risque que nous recherchons actuellement, nous devons tenir compte du fait (je vous recommande d'ailleurs à tous l'excellente étude menée par le professeur Laurent Castera) qu'un seuil adapté pourrait être nécessaire afin d'identifier nos patients et de les traiter.</p>
<p>58.</p>	<p>Liver Health Check in T2D</p> <p>Flowchart: Patient with T2D attends annual checkup → FIB-4 done in screening bloods if patient aged ≥75 years → FIB-4 <1.3 → TE or ELF test → LSM <8 kPa or ELF <9.8 → Refer for specialist review (Diagnosis of cirrhosis, HCC surveillance, Portal hypertension screening). FIB-4 ≥1.3 → TE or ELF test → LSM <8 kPa or ELF <9.8 → Refer for specialist review.</p>	<p>Enfin, certains chercheurs préconisent déjà un dépistage universel, systématique et annuel de la fibrose hépatique chez les patients atteints de diabète de type 2. Bien entendu, ce dépistage se fait également dans les centres de diabétologie, sous la forme d'un bilan de santé hépatique dans le cas des patients atteints de diabète de type 2. Ils préconisent l'utilisation des méthodes habituelles que sont le FIB-4, l'élastographie transitoire et l'ELF, ce qui pourrait justifier d'autres études. Il s'agit d'un sujet d'étude très intéressant.</p>
<p>59.</p>	<p>Conclusions</p> <ul style="list-style-type: none"> MASLD is a highly prevalent, largely asymptomatic disease characterized by substantial inter-patient variability in disease severity and outcomes Biomarkers may be considered as: <ul style="list-style-type: none"> 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 Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring 	<p>Pour conclure, nous savons que la MASLD est une maladie très variable et difficile à diagnostiquer. La biopsie du foie est utilisée depuis longtemps, en particulier dans le cadre d'essais cliniques, mais l'ère du traitement approche à grands pas. Nous avons donc besoin de biomarqueurs qui peuvent être dérivés d'analyses sanguines et d'imagerie. Aujourd'hui, la phase de dépistage est déjà bien consolidée et nous savons que l'évaluation en deux étapes est efficace, la première étape consistant à utiliser un panel de biomarqueurs simples comme le FIB-4, suivie d'un deuxième NIT. Bien que le domaine des biomarqueurs se développe rapidement, nous avons encore besoin de certaines données prédéfinies sur le contexte d'utilisation afin de les appliquer de manière personnalisée. Même si ces données sont imparfaites, elles sont déjà disponibles et, bien employées, elles peuvent s'avérer très efficaces pour identifier les patients et commencer le traitement et le suivi. Il convient de faire preuve de prudence à l'égard des patients atteints de diabète de type 2, qui peuvent présenter des caractéristiques spécifiques justifiant des approches personnalisées en matière de dépistage, d'orientation et de suivi.</p>

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

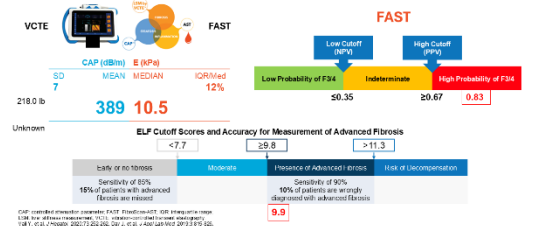
60.		Je cède maintenant la parole au professeur Roden, qui va nous parler des cas cliniques. Merci.
61.		<p>Prof. Dr Michael Roden, MD</p> <p>Chers collègues, tout d'abord, je tiens à vous remercier pour votre présence ici en fin d'après-midi, voire en soirée, après une très longue journée. Vous avez pris la peine d'entendre les points de vue très spécifiques, dans une certaine mesure, d'hépatologues sur les problèmes que nous rencontrons pour diagnostiquer correctement et identifier les cas dans le domaine de la MASLD/MASH. Je sais que nous n'avons pas encore, dans le domaine du diabète, une connaissance approfondie de la maladie hépatique stéatosique. Il nous reste encore beaucoup à apprendre. J'essaierai donc de reprendre un peu les choses à la base afin de nous aider à traiter les cas de MASLD/MASH. Avant de commencer, je tenais à préciser que j'ai participé hier à une courte session orale avec 8 présentations et que 9 définitions différentes de MASLD, MAFLD, MASH, NASH, NAFLD m'ont été proposées. Je pense donc qu'il nous reste beaucoup à apprendre sur cette maladie. Mais passons à ce qui est le plus important ici. Nous parlerons de la prise en charge de la MASLD/MASH. Et nous partagerons et discuterons ensemble de trois cas spécifiques, qui devraient couvrir ou illustrer les différents problèmes de ces personnes, ainsi que les différentes manières de traiter les personnes atteintes de MASLD/MASH, en particulier dans le contexte du diabète de type 2. Je pense qu'il est très important de souligner que nous ne nous concentrons pas ici sur la stéatose, c'est-à-dire sur la quantité de graisse dans le foie. Dans le cas présent, notre objectif principal est la fibrose. Ainsi, toutes les observations, sur lesquelles nous nous sommes mis d'accord avec les différentes associations montrent que la quantité de graisse dans le foie est une caractéristique, un élément qui, bien sûr, joue un rôle dans l'évolution de la maladie, mais qu'il ne s'agit pas de la caractéristique qui définit la progression et le risque de comorbidités. Cela signifie que même si certains patients présentent un stade de fibrose nul (F0), il est très important de prendre en charge la maladie sous-jacente, à savoir, dans la majorité des</p>

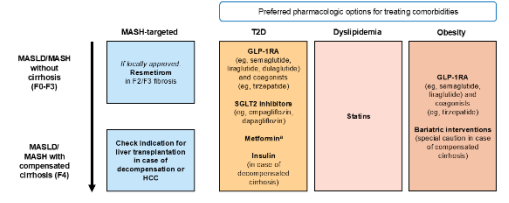
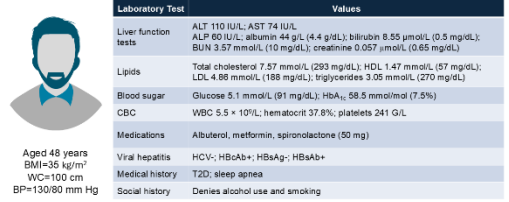
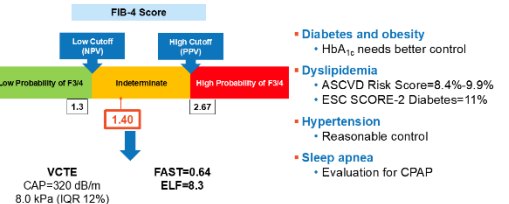
		<p>cas, l'obésité ou le diabète de type 2. Bien qu'il existe un petit groupe de patients minces atteints de MASH, dont nous ne parlerons pas directement, nos collègues hépatologues seront probablement disposés à discuter de cette question spécifique, car il s'agit d'un groupe très résistant à l'insuline et qui présente des caractéristiques spécifiques. Il y a ensuite la fibrose, pour laquelle, comme nous l'ont déjà dit les orateurs précédents, il existe déjà un premier médicament autorisé, qui, nous l'espérons, sera bientôt disponible en Europe et dans d'autres régions du monde.</p>
<p>62.</p>	<p>Liver Fibrosis Defines Outcomes</p> <p>MACE in Histologically Confirmed MASLD Natriuretic analysis N=10,422 (1998-2017)</p> <p>CVD Outcomes in T2D by Fibrosis Risk EMPA-REG OUTCOME trial</p> <p>Liver Outcomes (21 F-point rise) NASH Clinical Research Network N=447 Adjusted HR 1.69 (p = .005)</p> <p><small>ACM of cases history, CV cardiovascular, CVD Cardiovascular disease, HF Heart failure, HR Hazard ratio, MACE major adverse cardiovascular events, NASH Non-alcoholic steatohepatitis, T2D type 2 diabetes Nashum T2, et al. JAMA. 2017;317:1514-1522. doi:10.1001/jama.2017.1514.1522 Katz R, et al. Diabetes Care. 2013;36:1151-1157. doi:10.2337/131151 Katz R, et al. Diabetes Care. 2013;36:1151-1157. doi:10.2337/131151</small></p>	<p>Pourquoi la fibrose est-elle si importante ? Je pense que la principale raison pour laquelle les diabétologues ne se sont pas intéressés à la maladie hépatique stérotaxique tient au fait que lorsque vous regardez l'épidémiologie et que vous observez la mortalité et les différentes causes de mortalité chez les personnes diabétiques, la plupart meurent de complications cardiovasculaires, d'accidents vasculaires cérébraux, de maladies rénales chroniques, alors que les maladies hépatiques proprement dites, en tant que cause de décès, sont encore très rares dans notre cohorte par rapport à d'autres causes. Toutefois, le nombre de décès augmente et continuera d'augmenter au fil des ans. Ce qu'il faut retenir, c'est que la fibrose hépatique est un facteur majeur de maladie cardiovasculaire. C'est ce que montre le graphique de gauche, où figure le critère MACE, critère d'évaluation classique des essais sur les résultats cardiovasculaires, en fonction des différents stades de la MASLD confirmés par l'histologie. La ligne rouge indique la population de référence. J'espère que vous pouvez la voir. Le groupe suivant, en jaune, est celui de la stéatose simple. Le risque lié à cette maladie augmente déjà, mais de façon modérée. Mais avec l'augmentation de l'inflammation et de la fibrose, et en particulier de la cirrhose, on observe, grâce au MACE, un surplus d'événements cumulés, ce qui montre bien que la fibrose est un facteur majeur de maladie cardiovasculaire. Cette étude n'a pas été réalisée spécifiquement sur des personnes atteintes de diabète, mais sur tous les cas histologiquement prouvés de MASLD. Le graphique du milieu montre une étude que nous avons publiée il y a quelques années, basée sur l'essai EMPA-REG OUTCOME, que vous connaissez probablement tous : il s'agit du grand essai, le premier avec l'inhibiteur du SGLT2, qui a montré une réduction significative des conséquences cardiovasculaires, principalement dues à</p>

		<p>l'insuffisance cardiaque, mais aussi aux maladies rénales. Nous avons pris la population indépendante du traitement des deux groupes et nous avons calculé les NIT pour la fibrose. Les barres rouges correspondent aux personnes présentant un risque élevé de fibrose dans ce groupe de diabétiques. Et comme vous le savez, dans cette cohorte présentant un risque cardiovasculaire de base plus élevé, le risque de décès cardiovasculaire, d'insuffisance cardiaque, de décès cardiovasculaire et d'insuffisance cardiaque combinés est plus élevé. Mais bien sûr, ce n'est pas le cas pour la neuropathie, à laquelle on ne s'attendrait pas ici. La fibrose hépatique est donc spécifiquement pertinente pour les personnes atteintes de diabète de type 2 et présentant des facteurs de risque cardiovasculaire. Le graphique de droite montre également que les personnes atteintes de diabète de type 2 présentent en permanence un risque plus élevé d'aggravation de la fibrose hépatique. On voit ici l'augmentation de 1 point de fibrose (F1) sur une période de plus de 10 ans. Il ressort également de cette diapositive que la progression est probablement similaire à celle observée chez les patients non diabétiques, mais les données actuelles sont contradictoires. Certains articles montrent que la progression de la maladie est beaucoup plus rapide chez les diabétiques de type 2, mais cela n'est pas tout à fait clair. Toutefois, au fil des années, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, les personnes atteintes de diabète de type 2 présentent un risque plus élevé d'évolution de la fibrose hépatique. Cela explique en grande partie l'intérêt que nous portons à l'identification des personnes atteintes d'une fibrose hépatique.</p>												
63.	 <p>NITs to Assess Liver Fibrosis</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 Diabetes Clinics 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 sF2 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>NITs: (sensitivity) (1 - NPV) (specificity) (1 - PPV) (NPV) (sensitivity) (1 - NPV) (specificity) (1 - PPV) (NPV) (sensitivity) (1 - NPV) (specificity) (1 - PPV)</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 sF2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance	Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV	<p>Quant aux tests, les experts vous ont présenté leurs performances, leurs avantages et leurs inconvénients. Ce qui est intéressant pour nous, c'est l'utilisation de ces tests par les diabétologues et les médecins généralistes, les médecins de premier recours. Y-a-t-il des médecins de premier recours dans le public ? Je vous remercie. Et combien d'entre vous sont diabétologues ou endocrinologues ? Nous avons donc ici plus d'endocrinologues que de médecins de premier recours. Ces graphiques montrent les bénéfices que vous pouvez attendre de l'utilisation d'un NIT dans votre pratique quotidienne. Les NIT sont conçus pour permettre d'identifier ou d'exclure clairement un stade élevé de fibrose, c'est-à-dire F3/F4. Or, en soins primaires, la probabilité de recevoir des patients présentant un faible risque de fibrose est très élevée et, du fait de l'augmentation du</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 sF2 for referral and therapy	Identify patients with F3/4 for intensive therapy/surveillance											
Desirable Performance	Higher NPV		Higher PPV											

		<p>nombre de patients diabétiques souffrant d'obésité dans les cliniques de diabétologie, les patients présentant des résultats indéterminés seront probablement beaucoup plus nombreux, tandis que les patients présentant une probabilité élevée seront principalement suivis dans les cliniques d'hépatologie. Pourquoi est-ce si important ? En fait, à midi, nous avons tenu une session, une sorte d'entretien, de formation en ligne avec Amalia Gastaldelli, et l'un des médecins généralistes a posé la question suivante : « Pourquoi devrais-je préconiser le test FIB-4 ? Je pense que personne ne se présenterait. » Cette question ne se pose pas si l'on fait passer le test à tous ceux qui en ont besoin, car il faudrait malgré tout un nombre significatif ou pertinent de personnes ayant probablement une fibrose de stade F2. Nous pouvons donc nous attendre à disposer de tests qui, espérons-le, excluront ou écarteront la présence d'une fibrose de stade élevé.</p>
64.	<p>Case 1: Señora Torres</p> <ul style="list-style-type: none"> • 55-year-old Hispanic woman referred by her PCP for assessment of her liver • Medical history: T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years • Family history: Mother had diabetes, and father had hypertension • Social history: <ul style="list-style-type: none"> • She exercises occasionally • Mainly sedentary job • Drinks 1 glass of wine every other night • Prior examination: BMI 25 kg/m², BP 130/80 mm Hg • Symptoms: Has some right upper quadrant discomfort • Medications: Metformin 500 mg orally twice daily and fish oil <p><small>BMI: body mass index; BP: blood pressure; PCP: primary care physician</small></p>	<p>Bien. Le premier cas est celui de la Señora Torres, une femme hispanique de 55 ans, qui est adressée à un spécialiste par son médecin traitant pour une évaluation de sa fonction hépatique. La motivation de cette consultation n'est pas claire. Il s'agit probablement de symptômes d'inconfort dans le quadrant supérieur droit, un phénomène que nous pouvons tous ressentir de temps à autre et qui n'est pas significatif. Mais une patiente qui présente ce type de problèmes peut finalement être orientée vers un spécialiste, ce qui est le cas ici. Elle avait de nombreux antécédents de diabète de type 2 : dyslipidémie depuis deux ans, antécédents familiaux de diabète et d'hypertension chez son père. Ses antécédents sociaux : elle ne pratique l'exercice qu'occasionnellement, est principalement sédentaire dans son travail et consomme de l'alcool régulièrement, mais pas de manière intensive. L'examen a révélé un poids à la limite de la normale ou un léger surpoids, soit un IMC de 25 kg/m², une tension artérielle de 130/80 mm Hg, et elle prend 500 mg de metformine deux fois par jour ainsi qu'une préparation à base d'huile de poisson.</p>

<p>65.</p>	<p>Case 1: Señora Torres (cont)</p> <table border="1"> <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>40 g/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>Triglycende</td> <td>2.71 mmol/L (240 mg/dL)</td> </tr> <tr> <td>HbA_{1c}</td> <td>47.5 mmol/mol (6.5%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ALT, aspartate aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; HbA_{1c}, glycosylated hemoglobin; 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	40 g/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)	Triglycende	2.71 mmol/L (240 mg/dL)	HbA _{1c}	47.5 mmol/mol (6.5%)	<p>Les résultats de laboratoire montrent clairement une augmentation des transaminases : les ALT et les AST ont toutes deux augmenté, de manière significative (du moins pour un diabétologue, probablement pas pour un hépatologue. Pour nous, ces taux sont simplement élevés) et les plaquettes ne sont pas très élevées. Augmentation du taux de LDL. Le taux de HDL est bas. Les triglycérides sont également élevés. L'HbA_{1c} avec la metformine est parfaitement contrôlée avec une HbA_{1c} de 6,5 % ou 47,5 mmol/mol si l'on utilise plus fréquemment les unités SI.</p>
Laboratory Values																						
ALT	99 IU/L																					
AST	72 IU/L																					
Total bilirubin	13.7 µmol/L (0.8 mg/dL)																					
Albumin	40 g/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)																					
Triglycende	2.71 mmol/L (240 mg/dL)																					
HbA _{1c}	47.5 mmol/mol (6.5%)																					
<p>66.</p>	<p>Case Finding Instead of Untargeted Screening: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p> <p><small>Abbreviated (FIB-4) metabolic test for aged ≥65 years (or aged ≥55 years, lower FIB-4 cutoff of 2.0). *Fibrosis (single-breathless, transiently elevated aspartate aminotransferase (ALT), serum aspartate aminotransferase (AST), serum gamma-glutamyl transaminase (GGT), serum alkaline phosphatase (ALP), serum bilirubin, serum albumin, serum total protein, serum total cholesterol, serum triglycerides, serum low-density lipoprotein (LDL), and serum high-density lipoprotein (HDL)) were measured. †FIB-4 score > 2.0 predicts advanced fibrosis (PPV ~70%). ‡Cut-off of 2.0 for aged >65 years recommended. EASL: European Association for the Study of Liver; EASD: European Association for the Study of Diabetes; EASO: European Association for the Study of Obesity; VCT: Vibration Controlled Transient Elastography. Reproduced by structural permission.</small></p>	<p>Pour cette patiente, il nous faut un NIT. Voici à nouveau les directives européennes les plus récentes établies par les associations européennes spécialisée dans les affections du foie, le diabète et l'obésité. Ce que nous souhaitons en fait, c'est le score FIB-4. Et ce, même si, comme cela a été parfaitement démontré auparavant, ce score a malheureusement ses limites, en particulier dans la cohorte des diabétiques de type 2. Il s'agit néanmoins d'un test initial très intéressant, qui permet au moins de distinguer les patients dont le FIB-4 est inférieur à 1,3, pour lesquels on peut être plus ou moins restrictif et se contenter d'un nouveau test, de ceux dont le score se situe entre 1,3 et 2,6/2,7, et pour lesquels il est possible de procéder à deux tests. Ces lignes directrices ont donné lieu à de nombreuses discussions. Faut-il privilégier un seul parcours ? Au final, nous avons adopté une attitude démocratique et n'avons pas tranché, mais la majorité d'entre nous avait tendance à proposer un second test le plus tôt possible dans cette cohorte. Je préférerais suivre le groupe A, mais il existe, bien sûr, une alternative que l'on peut envisager en fonction des ressources et de l'accès aux FibroScan ou à d'autres outils et qui permet, en quelque sorte, de surveiller de près ces patients et de renforcer la prise en charge de leurs comorbidités.</p>																				
<p>67.</p>	<p>FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin-bottom: 10px;"> $\text{FIB-4} = \frac{\text{Age} \times \text{AST}}{\text{Platelets} \times \sqrt{\text{ALT}}}$ </div> <p>FIB-4 Score</p> <ul style="list-style-type: none"> A score of <1.3 excludes fibrosis (NPV 95%) A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%) Cutoff of 2.0 for aged >65 years recommended <p><small>Angulo P, et al. Hepatology. 2017;65:1498-1504. Steiner RK, et al. Hepatology. 2016;62:1717-1726. McPherson S, et al. Gut. 2015;54:1259-1265.</small></p>	<p>Voici donc la méthode de calcul du score FIB-4, qui est probablement l'un des rares messages de toutes nos conférences. Le score FIB-4 est très important et facile à obtenir si vous parvenez à convaincre votre laboratoire, puisque celui-ci peut simplement l'imprimer. Pour le calculer, il suffit de prendre en compte l'âge, la racine carrée de l'AST, l'ALT et le nombre de plaquettes. Et surtout, il ne faut pas seulement se référer à ces seuils de 1,3 et 2,67 ; l'âge est également très important. Ainsi, si vos patients ont plus de 60 ou 65 ans, le seuil ne doit pas être de 1,3, mais de 2 ; c'est très important pour les tests ultérieurs que vous souhaitez effectuer. Notre</p>																				

		<p>patiente présentait donc un score FIB-4 indéterminé de 2,34.</p>																	
<p>68.</p>	<p>Use of Additional NITs for Indeterminate FIB-4</p>  <p>ELF Cutoff Scores and Accuracy for Measurement of Advanced Fibrosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ELF Cutoff Score</th> <th>Accuracy</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><7.7</td> <td>Early or no fibrosis</td> </tr> <tr> <td>7.7 - 10.5</td> <td>Moderate</td> </tr> <tr> <td>10.5 - 11.3</td> <td>Presence of advanced fibrosis</td> </tr> <tr> <td>>11.3</td> <td>High or (de)compensation</td> </tr> </tbody> </table>	ELF Cutoff Score	Accuracy	<7.7	Early or no fibrosis	7.7 - 10.5	Moderate	10.5 - 11.3	Presence of advanced fibrosis	>11.3	High or (de)compensation	<p>Voilà où nous en sommes et, d'après les lignes directrices, cela nécessite un test supplémentaire. Il existe un certain nombre de tests différents auxquels nous pourrions peut-être nous référer plus tard au cours de la discussion, mais pour ne pas compliquer les choses, je pense que le test le plus facilement accessible est l'élastographie transitoire, basée sur les ultrasons, que la plupart des gens appellent FibroScan. Il donne un résultat pour la stéatose, une valeur CAP de 389 dB/m et une valeur de rigidité du foie de 10,5 kPa, ce qui montre déjà un risque accru de fibrose et de stéatose significative de grade 2.</p>							
ELF Cutoff Score	Accuracy																		
<7.7	Early or no fibrosis																		
7.7 - 10.5	Moderate																		
10.5 - 11.3	Presence of advanced fibrosis																		
>11.3	High or (de)compensation																		
<p>69.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for treatment with resmetirom if it were available? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>La question qui se pose maintenant est la suivante. Nous avons une patiente avec un score FIB-4 indéterminé, sans risque très élevé, mais avec un risque moyen accru. L'élastographie révèle un risque accru. Existe-t-il un traitement spécifique que nous pourrions proposer à la patiente ? Supposons que nous ayons déjà le resmétirom à notre disposition. D'après ce que nous vous avons exposé, cette personne serait-elle une bonne candidate pour un traitement par le resmétirom, s'il était disponible ? A signifie « Non », B signifie « Oui », C signifie « Incertain ». Si vous avez la réponse, veuillez scanner le QR code. Le résultat des votes est donc : réponse B : 52 % ; « Incertain » : 23 % ; et « Non » : 23 %. Cela nous donne au moins une indication, car le resmétirom est en fait celui que nous suggérons d'utiliser pour ces patients.</p>																	
<p>70.</p>	<p>PI: Baseline Features From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom</p> <table border="1"> <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>F2: 328 (37)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>F3: 560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)*</td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*</td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB-4, median (Q1, Q3)*</td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)*</td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Q1, median (Q1, Q3)†. †Resmetirom (N=444) vs. control (N=444). *P < 0.001 vs. control. †Resmetirom (N=444) vs. control (N=444).</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)*	12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*	349 (320, 378)	FIB-4, median (Q1, Q3)*	1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3)*	9.7 (9.2, 10.4)	<p>Pourquoi ? Parce que les traitements alternatifs n'agissent pas directement sur le foie et que le principal problème de cette personne est son foie. Voici les données issues de l'essai MAESTRO-NASH dont nous vous avons déjà parlé. La valeur de l'élastographie était de 12 kPa et notre patiente présente une valeur légèrement supérieure à 10 kPa. Je n'ai pas non plus parlé du test ELF. La valeur CAP était, je crois, de 380 dB/m et chez notre patiente, elle est de 349 dB/m. Toutefois, le score FIB-4 dans cette cohorte était plutôt bas. En fait, cela montre une fois de plus qu'il ne faut pas se contenter d'un seul test. Ainsi, un FIB-4 de 1,3 était plutôt faible pour cette cohorte, alors que notre patiente avait un FIB-4 plus élevé. Il s'agissait d'une cohorte de personnes présentant un risque élevé de fibrose F2 ou F3. Comme nous l'avons vu, cela fait partie des indications du resmétirom.</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)*	12 (10, 15)																	
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)*	349 (320, 378)																	
	FIB-4, median (Q1, Q3)*	1.3 (1.0, 1.8)																	
	ELF, median (Q1, Q3)*	9.7 (9.2, 10.4)																	

<p>71.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Should we consider adding any additional therapy at this time? <ol style="list-style-type: none"> GLP-1RA Statin SGLT2 inhibitor No <p><small>SGLT2 sodium glucose cotransporter 2</small></p>	<p>Cependant, la question qui se pose ensuite est la suivante : « Devrions-nous envisager d'ajouter un traitement supplémentaire à ce stade ? » Cela amène les experts présents dans la salle à discuter. Un agoniste du récepteur du GLP-1 ; une statine ; un inhibiteur du SGLT2 ; ou rien. Donc B, une statine, certainement utile pour l'hyperlipidémie. A, un agoniste du récepteur du GLP-1, le deuxième choix, qui peut faire l'objet d'une discussion. Pour un patient à très haut risque de maladie cardiovasculaire, cette option est envisageable, mais ce n'est pas le cas ici. Il serait également possible d'affirmer qu'un inhibiteur du SGLT2 pourrait être pertinent si cette patiente, par exemple, souffrait d'insuffisance cardiaque. Mais en général, je peux dire que nous sommes sur la bonne voie. Devrions-nous envisager autre chose à ce stade ?</p>
<p>72.</p>	<p>Drug Treatment Recommendations: EASL-EASD Clinical Practice Guidelines</p>  <p><small>© 2023 American Medical Association. All rights reserved. DOI: 10.1001/jama.2023.10000. Published online October 10, 2023. EASL-EASD Clinical Practice Guidelines. Copyright © 2023. doi:10.1001/jama.2023.10000. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Réfléchissons-y. Cette patiente a donc reçu du resmetirom conformément aux lignes directrices. Un traitement par statine est également en place pour la dyslipidémie. Quant au diabète, à proprement parler, avec un taux d'HbA_{1c} de 6,5 %, il n'est pas nécessaire d'en faire plus, à moins que cette patiente ne présente un risque cardiovasculaire ou rénal très élevé, auquel cas je serais d'accord avec les 20 ou 30 % d'entre vous pour envisager un agoniste du récepteur du GLP-1.</p>
<p>73.</p>	<p>Case 2: Señor Quixote</p>  <p><small>ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; BUN: blood urea nitrogen; CAP: continuous positive airway pressure; CVD: cardiovascular disease; CRP: C-reactive protein; HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c}; HBeAg: hepatitis B surface antigen; HBeAb: hepatitis B surface antibody; HDL: high-density lipoprotein; HbA_{1c}: hemoglobin A_{1c}; HbS: hemoglobin S; WBC: white blood cell; WBC: white blood cell.</small></p>	<p>Le sujet suivant est le Señor Quixote. Un nom qui convient parfaitement ici. M. Quixote présente un taux élevé de transaminases. Il est plutôt jeune, 48 ans, obèse, avec un IMC de 35 kg/m² et une tension artérielle identique à celle de notre patiente précédente. Parmi les autres données, on note également une augmentation du cholestérol, du LDL et des triglycérides. Le contrôle de la glycémie est modéré (7,5 %). Il suit un traitement à base de metformine, de spironolactone et prend un médicament à base de β-mimétique pour son asthme. Il déclare ne pas consommer d'alcool et ne pas fumer.</p>
<p>74.</p>	<p>Fibrosis Risk Stratification and Comorbidity Assessment</p>  <p><small>ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CAP: continuous positive airway pressure; ESC: European Society of Cardiology.</small></p>	<p>Dans ce cas, nous passons au score FIB-4 de 1,4, indéterminé comme pour la patiente précédente, mais beaucoup plus bas. L'élastographie nous donne une valeur de 8 kPa, ce qui reste dans la fourchette basse. En dessous de 8 ou 8 kPa, le risque de fibrose reste faible, et je n'aborde pas les autres tests. Le patient présente un certain nombre de problèmes, notamment l'HbA_{1c}, la dyslipidémie - il présente un risque cardiovasculaire modéré à élevé. L'hypertension peut être considérée comme plus ou moins bien contrôlée. L'apnée du sommeil pourrait</p>

<p>75.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Should we consider adding any additional therapy at this time? <ul style="list-style-type: none"> A. GLP-1RA B. Statin C. GLP-1RA + statin D. SGLT2 inhibitor E. SGLT2 inhibitor + statin F. Resmetirom (if available) 	<p>également nécessiter une évaluation plus poussée en vue d'un traitement intensif.</p> <p>La question est la suivante : Nous avons un patient qui souffre d'un certain nombre d'affections endocriniennes, mais aussi d'une maladie du foie avec un score FIB-4 indéterminé dans la fourchette modérée du risque de fibrose. Devrions-nous envisager un autre traitement en plus de son traitement à base de metformine ? Il faut également tenir compte du fait qu'il souffre d'une stéatose hépatique. Les choix sont les suivants : A : récepteur GLP-1 ; B : statine ; C : traitement combiné ; D : SGLT2 ; E : traitement combiné avec statine ; ou F : resmétirom, point important : s'il est disponible. Les résultats des votes sont les suivants : A, un très bon choix ; F, le resmétirom, qui n'est pas le choix idéal ; et C, le choix idéal dont ce patient a besoin. Il souffre d'obésité. Il présente une dyslipidémie. Son risque cardiovasculaire est élevé. Il doit perdre du poids et prendre un médicament actif dans ce sens, à savoir un agoniste des récepteurs du GLP-1. Et il a également besoin d'une statine pour traiter ses complications cardiovasculaires. L'agoniste des récepteurs du GLP-1 pourrait avoir une valeur supplémentaire. Pourquoi pas le resmétirom ? À l'heure actuelle, les données relatives au resmétirom concernent la fibrose, F2, F3, et non un patient souffrant très probablement d'une fibrose de stade F1, voire F2 précoce. Bien sûr, ceux d'entre vous qui ont voté F auront probablement raison à l'avenir, impossible de le savoir, mais pour l'instant, le patient a plutôt besoin d'une intensification de son contrôle métabolique. Devons-nous donc envisager un traitement supplémentaire ?</p>
<p>76.</p>	<p>Drug Treatment Recommendations: EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines</p> <p><small>*19 November 2024 www.easl.org HCC: hepatocellular carcinoma; F0-F3: non-alcoholic fatty liver disease; F4: compensated cirrhosis; GLP-1RA: GLP-1 receptor agonist; SGLT2: sodium-glucose cotransporter 2; Metformin: a biguanide; Insulin: a hormone; Statins: a class of lipid-lowering drugs; Bariatric interventions: surgical or endoscopic procedures for weight loss.</small></p>	<p>Il me semble que nous avons déjà abordé ce sujet. Agoniste du récepteur du GLP-1, statine et resmétirom (qui n'est pas le médicament idéal pour ce type de patient). Cependant, il y aurait peut-être un autre élément à prendre en compte. Je ne l'ai pas mentionné, mais vous l'avez peut-être relevé : ce patient prenait également de la spironolactone, ce qui signifie qu'il pourrait présenter des signes précoces d'insuffisance cardiaque, peut-être d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée. Par conséquent, un inhibiteur du SGLT2 pourrait s'avérer bénéfique pour ce patient, mais cela nécessite un bilan, en général effectué par un cardiologue.</p>

Une nouvelle ère s’ouvre pour la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique : Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>77.</p>	<p>RCTs of GLP-1RA Semaglutide for MASH ± Fibrosis</p> <p>RCT, N=320, 72 weeks BMI 36 kg/m²; 62% T2D, HbA_{1c} 7.3%, 50% F3</p> <p>Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis (Primary End Point)</p> <p>Improvement in Liver Fibrosis Stage With No Worsening of MASH (Composite) Secondary End Point</p> <p>RCT, N=67, 48 weeks BMI 35 kg/m²; 75% T2D, HbA_{1c} 7.2%, all F4</p> <p>NASH Resolution</p> <p>Fibrosis Improvement</p> <p>• MASH resolution: Yes • Fibrosis improvement: No</p> <p>• Loss of body weight and liver fat: Yes • MASH resolution: No • Fibrosis improvement: No</p> <p><small>OS: odds ratio; T2D: type 2 diabetes mellitus; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; BMI: body mass index; T2D: type 2 diabetes; HbA_{1c}: hemoglobin A1c; F4: fibrosis stage 4; MASH: metabolic associated steatohepatitis; FIB-4: fibrosis index 4; LSM: liver stiffness measurement; kPa: kilopascals; cm: centimeters; P: probability value.</small></p>	<p>Pourquoi un agoniste du récepteur du GLP-1 est-il bénéfique dans ces conditions ? Nous avons déjà parlé de cette étude, je vais donc la passer brièvement en revue. Une étude de phase 2 a montré qu’au moins la partie inflammatoire de la stéatose hépatique est améliorée par le sémaglutide, bien qu’il n’y ait pas d’effet significatif si l’on compare statistiquement tous les groupes de dose en ce qui concerne la fibrose. Un essai de grande envergure est en cours, mais nous n’avons pas encore les résultats. Il convient de mentionner qu’il n’est pas nécessaire de réduire la dose ou de la modifier si le patient souffre d’une fibrose. En effet, une étude portant sur les effets du médicament contre la fibrose de stade F4 n’a démontré aucun effet sur la fibrose mesurée, mais le médicament était plus ou moins bien toléré et il entraînait au moins une réduction de la graisse hépatique. Encore une fois, ce n’est pas un médicament contre la cirrhose, mais si vous l’utilisez chez les personnes souffrant d’obésité, alors il pourrait probablement être maintenu.</p>
<p>78.</p>	<p>Case 3: Señor Dali</p> <ul style="list-style-type: none"> 63-year-old Hispanic man with history of diabetes for 20 years, dyslipidemia, and CAD He presents for elevated FIB-4 that was calculated by his 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><small>CAD: coronary artery disease.</small></p>	<p>Le dernier cas, très simple, est celui du Señor Dali, un homme hispanique de 63 ans. Antécédents de diabète de type 2, dyslipidémie, maladie cardiovasculaire. Présente une augmentation marquée du score FIB-4, ce qui est facile à voir ici en raison du faible taux de plaquettes. Le score FIB-4 est de 3,7, ce qui représente un risque très élevé de fibrose. Le FibroScan révèle un risque élevé de cirrhose et l’échographie montre déjà une cirrhose en progression clinique.</p>
<p>79.</p>	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this person a good candidate for resmetirom if available? <ol style="list-style-type: none"> No Yes Unsure 	<p>La question est donc maintenant de savoir si nous disposons d’un médicament efficace pour cette maladie. Ce patient est-il un candidat pour le resmétirom ? A : « Non ». B : « Oui ». Ou C : « Incertain ». Félicitations à 50 % d’entre vous. Ce patient n’est pas un bon candidat parce qu’il souffre d’une fibrose de stade F4 et d’une cirrhose, et qu’encore une fois, il n’y a, pour l’instant, pas d’indication à utiliser le resmétirom sur la base des données actuelles et de l’AMM du médicament. Cela pourrait changer à l’avenir, mais nous ne pouvons pas le savoir. Peut-être que certains d’entre vous vivent déjà dans le futur, mais pour l’instant, le resmétirom n’est pas indiqué dans le traitement de la cirrhose.</p>

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

<p>80.</p>	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p> <p><small>*NITs are performed in liver fibrosis assessment (Stage 2 & 3 disease). Can be used to guide therapy in the absence of response to direct or indirect agents (sofosbuvir or glecaprevator or glecaprevator/pibrentasvir or buprenorphine or glecaprevator/pibrentasvir). VCTE (shear wave elastography) MRE (magnetic resonance elastography) ELF (elastography) FAST (fast shear strain imaging) MAST (magnetic resonance elastography) MEFIB (magnetic resonance elastography) platelets (platelet count) PHTN (portal hypertension)</small></p>	<p>Le présent algorithme, je ne vais pas entrer dans les détails car il vient juste d'être publié, est un avis d'expert sur la manière de sélectionner les personnes à l'aide de NIT pour un traitement orienté vers le foie, c'est-à-dire un traitement au resmétirom. Vous avez l'image générale. Vous pouvez la comprendre. Pour le moment, il s'agit d'une question qui intéresse probablement davantage les hépatologues, qui disposent de tous les tests différents existants et peuvent clairement interpréter ces tests. Mais il convient de rappeler qu'il existe déjà un moyen, sur la base de NIT, sans histologie, de sélectionner les patients auxquels administrer du resmétirom.</p>
<p>81.</p>	<p>Shared Decision-making for Long-term Disease Management</p> <p>The SHARE Approach: 5 Essential Steps of Shared Decision-making</p> <ol style="list-style-type: none"> 1 S E E K your patient's participation. 2 H E L P your patient explore & compare treatment options. 3 A S S E S S your patient's values & preferences. 4 R E A C H a decision with your patient. 5 E V A L U A T E your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. https://www.ahq.org/patient-voice/decision-making. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Bien sûr, au final, il s'agit d'une prise de décision partagée. Comme vous le savez, l'avis du patient, votre expertise et l'interaction avec le patient sont des éléments essentiels. Il va sans dire qu'au final, la décision doit être prise avec le patient, en particulier lorsqu'il s'agit de nouveaux médicaments.</p>
<p>82.</p>	<p>Take-Home Messages</p> <p><small>© 2023 International Liver Institute. All rights reserved. This document is for educational purposes only. It is not intended to be used as a substitute for professional medical advice. For more information, please contact the International Liver Institute at www.ilivestudy.com.</small></p>	<p>Messages à retenir de mon côté : Sélectionner le cas ; utiliser le test FIB-4 ; si disponible, utiliser l'élastographie, pour la stadification et pour déterminer le niveau de décision suivant ; collaborer en bonne entente avec l'hépatologue afin de parvenir ensemble à un traitement individualisé des patients. Je vous remercie de votre attention.</p>