

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>Naim Alkhoury, docteur en médecine, FAASLD Merci beaucoup de vous joindre à nous. Je suis le Dr Naim Alkhoury, médecin en chef au Arizona Liver Health de Phoenix, en Arizona. Je suis heureux de vous accueillir ce soir pour vous présenter notre programme, <i>Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique</i> (ou MASH). Cette année 2024 est une année très excitante pour nous. Aux États-Unis, la FDA a accordé l'autorisation de mise sur le marché au resmetirom, le premier médicament destiné à traiter les patients atteints de MASH et d'une fibrose modérée à avancée. J'ai eu le privilège de traiter quelque 200 patients auxquels nous avons prescrit le resmetirom dans nos cliniques. J'espère donc que ce médicament recevra son autorisation de mise sur le marché en Europe l'année prochaine et que vous pourrez également le prescrire. Pour rendre cette séance interactive, si vous avez des questions sur le resmetirom ou sur d'autres médicaments en cours de développement, nous pourrions en discuter à la fin de la séance.</p>										
<p>2.</p>		<p>Comme je me suis déjà présenté, c'est avec grand plaisir que je souhaite la bienvenue aux éminents orateurs de ce soir. Il s'agit du Dr Elisabetta Bugianesi, professeur de médecine au service de gastro-entérologie du département des sciences médicales de l'université de Turin, et du professeur Michael Trauner. Sa réputation n'étant plus à faire, je me contenterai de dire qu'il est professeur en médecine et président de la division de gastroentérologie et d'hépatologie de l'Université de médecine de Vienne.</p>										
<p>3.</p>	 <table border="1"> <caption>The Global Prevalence of MASLD Over Time</caption> <thead> <tr> <th>Survey Year (Middle Year of Data Collection)</th> <th>Prevalence (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1996-2006</td> <td>28.26% (21.56-35.23%)</td> </tr> <tr> <td>2007-2010</td> <td>28.89% (22.86-31.65%)</td> </tr> <tr> <td>2011-2015</td> <td>27.79% (22.86-32.67%)</td> </tr> <tr> <td>2016-2019</td> <td>38.20% (33.72-42.86%)</td> </tr> </tbody> </table>	Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)	1996-2006	28.26% (21.56-35.23%)	2007-2010	28.89% (22.86-31.65%)	2011-2015	27.79% (22.86-32.67%)	2016-2019	38.20% (33.72-42.86%)	<p>Bien... Nous savons tous que la prévalence mondiale de la MASLD est en augmentation. Ainsi, les estimations actuelles indiquent qu'environ 30 % des adultes dans le monde présentent des signes de MASLD ou de MASH. C'est en Amérique du Sud que la prévalence est la plus élevée, avec 44 %, ainsi qu'au Moyen-Orient et en Afrique du Nord. Des données récentes montrent une augmentation progressive de la prévalence, les dernières données de 2016 à 2019 faisant état d'une prévalence de 38 % de MASLD.</p>
Survey Year (Middle Year of Data Collection)	Prevalence (95% CI)											
1996-2006	28.26% (21.56-35.23%)											
2007-2010	28.89% (22.86-31.65%)											
2011-2015	27.79% (22.86-32.67%)											
2016-2019	38.20% (33.72-42.86%)											

Naim Alkhoury, docteur en médecine, FAASLD
 Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
 Michael Trauner, docteur en médecine



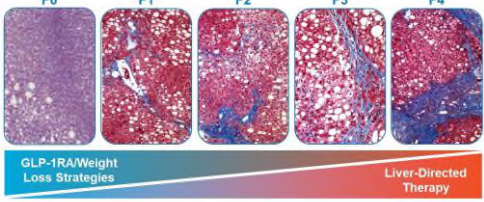


Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique :
Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

<p>4.</p>	<p>Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D</p> <p>The Global Prevalence of MASLD: T2D</p> <p>The Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <p>World Prevalence of MASLD (MASLD) 65.2% (95% confidence interval 62.24 to 68.13%)</p> <p>Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <p>1990-2004: 55.9% 2005-2009: 61.7% 2010-2015: 64.7% 2016-2021: 68.8%</p> <p>World Prevalence of MASLD (MASLD) 65.2% (95% confidence interval 62.24 to 68.13%)</p> <p>Global Prevalence of MASLD Over Time: T2D</p> <p>1990-2004: 55.9% 2005-2009: 61.7% 2010-2015: 64.7% 2016-2021: 68.8%</p>	<p>Cette prévalence est même deux fois plus élevée chez les patients atteints de diabète de type 2. Ainsi, la prévalence globale de la MASLD chez les diabétiques est de 65 %, et les données les plus récentes de 2016 à 2021 montrent une prévalence de 68 %. Les patients atteints de diabète de type 2 présentent donc un risque plus élevé de développer une MASLD. Ils sont également plus à risque de développer une MASH, la forme agressive de la MASLD, et une fibrose de stade avancé.</p>
<p>5.</p>	<p>Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks</p> <p>US Middle-Aged Cohort (N=664)</p> <p>Prevalence (%)</p> <p>MASLD MASH</p> <p>All: 38, 14 Female: 30, 11 Male: 45, 17 Latino-Hispanic: 65, 24 BMI ≥ 30 kg/m²: 67, 24 Diabetes: 70, 35 Arterial hypertension: 47, 17 Hypercholesterolemia: 44, 16 Diabetes and BMI ≥ 30 kg/m² and hypertension: 74, 48</p>	<p>Ces données proviennent d'une étude que j'ai menée avec le regretté Steven Harrison à San Antonio, au Texas, au cours de laquelle nous avons proposé à des patients venant pour une coloscopie de dépistage (des adultes d'âge moyen de San Antonio, Texas) d'en savoir plus sur leur santé hépatique. Et, pour ceux qui acceptaient, nous avons procédé à une IRM-PDF pour quantifier la graisse dans le foie et diagnostiquer une MASLD. Si l'IRM révélait la présence de plus de 5 % de graisse dans le foie, nous leur avons proposé une biopsie du foie pour diagnostiquer une MASH et déterminer le stade de fibrose. Dans cette cohorte d'Américains d'âge moyen, nous avons constaté que 38 % d'entre eux étaient atteints de MASLD. Mais surtout, 14 % de la cohorte totale présentaient des signes de MASH, qui est la forme progressive de la maladie. Chez les Latinos/Hispaniques, 55 % présentaient des signes de MASLD et 24 % des signes de MASH. Si l'on combine les facteurs diabète, obésité et origine hispanique, jusqu'à 45 % des patients présentaient des signes de MASH. Dans cette cohorte, nous avons également trouvé environ 6 % de personnes présentant des signes de fibrose de stade F2-F3.</p>
<p>6.</p>	<p>Fibrosis Drives Outcomes in MASLD</p> <p>Liver-Related Mortality</p> <p>Liver-Related Mortality Rate Ratio</p> <p>Mortality Rate Ratio (MASLD)</p> <p>Stages of Liver Fibrosis</p> <p>F2-F3: ~10-17x higher risk of liver-related mortality</p>	<p>La fibrose est le principal facteur pronostique d'une biopsie en corrélation avec les résultats cliniques. Plusieurs études montrent que lorsque la fibrose atteint les stades 2 et 3, ces patients sont susceptibles de développer une maladie hépatique grave et une mortalité liée au foie. Voici un graphique à barres qui présente une analyse systématique de plusieurs études montrant une augmentation exponentielle lorsque la fibrose atteint le stade F2. Les stades F2 et F3 présentent donc des taux plus élevés de progression vers la cirrhose, mais aussi de décès dus à une maladie du foie.</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>7.</p>	<p>High Prevalence of Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>Prospective Prevalence Study of MASH and Advanced Fibrosis in T2D</p> <p>MASH: 58%</p> <p>F3-F4: 38%</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>ALT: alanine aminotransferase Castera L, et al. Diabetes Care. 2023;46:1304-1302. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>En France, l'étude de Laurent Castera a suivi une large cohorte de plus de 700 patients atteints de diabète de type 2 et a proposé une biopsie du foie aux patients diabétiques présentant une élévation persistante de l'ALT. Cette étude a mis en évidence une très forte prévalence de MASH, jusqu'à 58 % chez les patients diabétiques. Mais surtout, elle a montré une prévalence élevée de fibrose de stade F3-F4, soit 38 %, et jusqu'à 45 % des patients diabétiques présentaient une fibrose de stade F2-F3. Ce sont ces patients que nous ciblons avec le resmetirom et d'autres agents thérapeutiques.</p>
<p>8.</p>	<p>Lifestyle Recommendations for Treating MASH</p> <p>Treat Each Comorbidity</p> <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>Tackle Overweight/Obese Status</p> <ul style="list-style-type: none"> Weight loss Exercise Diet <p>Cofactors: Dietary Modifiers</p> <p>Alcohol, smoking, fructose, coffee, Mediterranean diet</p> <p>CV cardiovascular; GLP-1RAs glucagon-like peptide-1 receptor agonists Cao X, et al. Endocr Pract. 2022;28:129-142. Borch-Johnsen K, et al. Eur J Prev Cardiol. 2022;30:1915-1961. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>En ce qui concerne les recommandations relatives au mode de vie des patients atteints de MASH, notre approche doit toujours être centrée sur le patient. Il faut commencer par modifier le mode de vie, en mettant l'accent sur l'exercice physique et une alimentation saine. Cette analyse systématique, qui porte sur 17 études de cohortes, montre une diminution de la mortalité globale et de la mortalité cardiovasculaire. Le nombre de pas effectués chaque jour est déterminant. Et il semble que le nombre idéal soit de 8 000 pas par jour. C'est donc l'objectif que doivent se fixer les patients atteints de MASLD et de MASH. Il faut également modifier le régime alimentaire, diminuer ou arrêter la consommation d'alcool et de tabac, et diminuer la consommation de sirop de maïs à haute teneur en fructose. La consommation de café est bénéfique pour le foie, mais il doit être pris noir, sans sucre ni crème. Et il faut également suivre une alimentation de type méditerranéen. Enfin, il faut traiter chaque comorbidité associée à la MASLD, notamment l'obésité et optimiser la prise en charge du diabète de type 2, de la dyslipidémie, de l'hypertension et de l'apnée obstructive du sommeil.</p>
<p>9.</p>	<p>You Cannot Out-Exercise the Fork!</p>	<p>Ce qu'il faut retenir, c'est qu'il n'est pas possible de surcompenser la prise alimentaire par l'exercice. Il est impossible d'éliminer suffisamment de calories en faisant uniquement de l'exercice. Il faut donc manger sainement.</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

10.	<p>Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH</p> 	<p>Nous devons donc adopter une approche holistique de la prise en charge des patients atteints de MASH. Et l'accent ne doit pas être mis uniquement sur les résultats hépatiques tels que la résolution de la MASH et la régression de la fibrose, il faut également améliorer les composantes du syndrome métabolique, y compris la dyslipidémie, la sensibilité à l'insuline, et induire une perte de poids.</p>
11.	<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>Il faut aussi mettre au point des thérapies ciblant le foie, en particulier chez les patients atteints de fibrose de stade F2-F3, car la priorité doit être d'essayer d'arrêter la progression de la fibrose vers la cirrhose. Mais ce qui est encore mieux, c'est de pouvoir inverser la progression de la fibrose.</p>
12.	<p>How to Manage MASLD/MASH</p> 	<p>Voici donc comment envisager la prise en charge de la MASLD et plus particulièrement de la MASH. Lorsque le patient présente une absence de fibrose significative (F0-F1), l'accent doit être mis sur la perte de poids, que ce soit par une modification du mode de vie ou par la prise de médicaments contre l'obésité, comme les agonistes des récepteurs du GLP-1. Mais lorsque le patient atteint les stades F2 et F3-F4, il est nécessaire de recourir à des thérapies hépatiques dont les effets anti-fibrotiques ont été prouvés.</p>
13.	<p>THR-β Agonists and Other Disease-Specific Therapies Poised to Change the Paradigm</p>  <p><small>Elisabetta Bugianesi, MD, PhD Professor, Division of Gastroenterology Department of Medical Sciences University of Torino Torino, Italy</small></p>	<p>Bref, tout ceci n'est qu'une introduction au sujet. J'aimerais maintenant passer la parole au Dr Bugianesi pour qu'elle nous parle des agonistes THR-β et d'autres thérapies spécifiques à la maladie.</p> <p><i>Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat</i></p> <p>Je vous remercie et je remercie également l'organisateur.</p>
14.	<p>Select Drugs With Phase 2b or Phase 3 (Interim) Results</p> 	<p>Bien, abordons tout d'abord le sujet des agents oraux en commençant par le resmetirom.</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>15.</p>	<p>Resmetirom: Mechanism of Action</p>	<p>Le resmetirom est un agoniste sélectif des récepteurs-β des hormones thyroïdiennes. Ce récepteur agit donc sur le foie et sur les reins, mais principalement dans le foie, pour moduler le métabolisme du cholestérol par lipogenèse de novo et promouvoir l'oxydation des acides gras libres. Mais le mécanisme principal du resmetirom consiste en fait à améliorer et à restaurer la santé des mitochondries, ce qui est très, très important dans toutes les maladies métaboliques induites par une résistance à l'insuline. Vous allez voir.</p>
<p>16.</p>	<p>THR-β Agonists: Mechanism of Action</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>17.</p>	<p>Resmetirom: Phase 3 Program</p>	<p>Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat</p> <p>Le programme de phase 3 du resmetirom comprend donc un grand nombre d'études portant sur un total de plus de 1 500 patients traités avec un dosage maximal de 100 mg, et plus de 2 000 patients traités avec un dosage minimal de 80 mg, afin que le médicament puisse bénéficier d'une autorisation de mise sur le marché accélérée. Parmi ces études, vous connaissez bien sûr l'étude MAESTRO-NASH, celle qui a conduit à l'autorisation de mise sur le marché conditionnelle du resmetirom en tant que thérapie ciblant le foie pour la MASH et les fibroses de stade F2 et F3.</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>Resmetirom: MAESTRO-NASH Primary Endpoints</p> <p>Liver biopsy (ITT) at week 52</p> <p>NASH Resolution</p> <p>Placebo (n=318): 9.7% Resmetirom 80 mg (n=316): 25.9% Resmetirom 100 mg (n=321): 29.9%</p> <p>Fibrosis Improvement (≥1 Stage)</p> <p>Placebo (n=318): 14.2% Resmetirom 80 mg (n=316): 24.2% Resmetirom 100 mg (n=321): 26.9%</p>	<p>Voici donc l'étude MAESTRO-NASH. Elle comprenait deux critères d'évaluation principaux. Voici les résultats de l'analyse en intention de traiter. Tout d'abord, une résolution de la NASH a été obtenue chez 30 % des patients ayant reçu des doses élevées de 100 mg de resmetirom, contre 9,7 % dans le groupe placebo. De même, une amélioration de la fibrose d'au moins un stade a été obtenue chez 26 % des patients ayant reçu la dose la plus élevée de resmetirom, contre 14 % dans le groupe placebo.</p>																				
<p>19.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint</p> <p>Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT)</p> <p>Placebo (n=318): 0.1% Resmetirom 80 mg (n=316): -13.6% Resmetirom 100 mg (n=321): -16.3%</p>	<p>Par ailleurs, le resmetirom a des effets favorables sur le profil lipidique, puisqu'il diminue le risque cardiovasculaire en réduisant le cholestérol LDL, et ce très rapidement, dès la semaine 24. Au dosage le plus élevé, le cholestérol LDL est réduit de 16 %.</p>																				
<p>20.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)</p> <p>Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52</p> <p>Mean SF36 Change (SD)</p> <p>Legend: Responder (dark blue), Nonresponder (light blue), Placebo (orange)</p>	<p>En outre, le resmetirom est également capable d'améliorer la qualité de vie liée à la santé. Si l'on compare les patients répondeurs (barre foncée) aux patients non répondeurs (barre bleue) et au placebo (barre orange), on constate une amélioration globale de la qualité de vie liée à la santé chez les répondeurs. On observe la principale amélioration dans les domaines de l'émotion, des troubles de la santé et du sommeil.</p>																				
<p>21.</p>	<p>Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AE (%)</th> <th>Resmetirom 80 mg (n=322)</th> <th>Resmetirom 100 mg (n=323)</th> <th>Placebo (n=321)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Serious AEs</td> <td>10.9</td> <td>12.7</td> <td>11.5</td> </tr> <tr> <td>Study discontinuation for AEs</td> <td>2.8</td> <td>7.7</td> <td>3.4</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>27</td> <td>33.4</td> <td>15.6</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>22.0</td> <td>18.9</td> <td>12.5</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Resmetirom was well tolerated Consistent with previous phase 2 and phase 3 data, the most common AEs reported with greater frequency in the resmetirom groups vs placebo were: <ul style="list-style-type: none"> Excess of generally mild and transient diarrhea Generally mild nausea at the beginning of therapy 	AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)	Serious AEs	10.9	12.7	11.5	Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4	Diarrhea	27	33.4	15.6	Nausea	22.0	18.9	12.5	<p>Le resmetirom est très bien toléré. Les effets indésirables les plus fréquents se produisent en début de traitement. Il s'agit généralement de diarrhées légères et passagères.</p>
AE (%)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)	Placebo (n=321)																			
Serious AEs	10.9	12.7	11.5																			
Study discontinuation for AEs	2.8	7.7	3.4																			
Diarrhea	27	33.4	15.6																			
Nausea	22.0	18.9	12.5																			
<p>22.</p>	<p>Lanifibranor: Mechanism of Action</p> <p>Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR $\alpha/\delta/\gamma$) agonist</p> <p>PPARs</p> <ul style="list-style-type: none"> Nuclear receptors with key regulatory functions in metabolism, inflammation, and fibrogenesis In clinical trial patients, lanifibranor has been found to affect: <ul style="list-style-type: none"> Steatosis Inflammation Liver fibrosis Macrophage activation (improved in preclinical models) 	<p>Passons maintenant à une autre molécule actuellement testée, le lanifibranor. Le lanifibranor est un agoniste pan-PPAR α, δ et γ. Nous savons que les PPAR sont des récepteurs nucléaires ayant des fonctions régulatrices clés dans le métabolisme, l'inflammation et la fibrogénèse. Plus précisément, les composants α améliorent la stéatose. Les composants δ diminuent l'activité des macrophages infiltrés et diminuent la production de cytokines pro-inflammatoires, et les composants γ agissent sur la fibrogénèse et diminuent le TGF-β et la production de collagène 1.</p>																				

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

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>23.</p>	<p>Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial</p> <p>Primary Endpoint: Reduction of ≥2 Points of SAF Activity Score and No Worsening of Fibrosis</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>27%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=82)</td><td>41%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>49%</td></tr> </table> <p>Secondary Endpoint: Improvement of ≥1 Stage of Fibrosis and No Worsening of NASH</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>24%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=82)</td><td>35%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>42%</td></tr> </table> <p>Secondary Endpoint: Resolution of NASH and No Worsening of Fibrosis</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th></tr> <tr><td>Placebo (n=81)</td><td>19%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 800 mg (n=82)</td><td>35%</td></tr> <tr><td>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</td><td>45%</td></tr> </table> <p><small>SAF: Steatosis Activity and Fibrosis. Ponziani M et al. J Clin Invest. 2021; Abstract 00-1044. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	27%	Lanifibranor 800 mg (n=82)	41%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	49%	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	24%	Lanifibranor 800 mg (n=82)	35%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	42%	Group	Patients (%)	Placebo (n=81)	19%	Lanifibranor 800 mg (n=82)	35%	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%	<p>Voici donc les résultats de l'essai de phase 2b NATIVE. Le critère d'évaluation principal était une réduction d'au moins 2 points du score d'activité SAF. On constate que cet objectif a été atteint pour le dosage le plus élevé, lanifibranor 1 200 mg, avec 49 % de patients réactifs contre 27 % dans le groupe placebo. Les critères d'évaluation secondaires étaient l'amélioration d'au moins un stade de fibrose. Cette amélioration a été obtenue chez 42 % des patients ayant reçu la dose élevée de lanifibranor, contre 24 % pour le groupe placebo, et la résolution de la progression de la fibrose liée à la NASH, avec des résultats similaires : 45 % des patients ayant reçu la dose la plus élevée, contre 19 % pour le groupe placebo.</p>																								
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	27%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=82)	41%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	49%																																																	
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	24%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=82)	35%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	42%																																																	
Group	Patients (%)																																																	
Placebo (n=81)	19%																																																	
Lanifibranor 800 mg (n=82)	35%																																																	
Lanifibranor 1200 mg (n=83)	45%																																																	
<p>24.</p>	<p>Lanifibranor: NATIVE Trial Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Most Frequent AEs, n (%)</th> <th>Lanifibranor 1200 mg (n=83)</th> <th>Lanifibranor 800 mg (n=82)</th> <th>Placebo (n=81)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Diarrhea</td><td>10 (12)</td><td>8 (10)</td><td>1 (1)</td></tr> <tr><td>Fatigue</td><td>11 (13)</td><td>3 (4)</td><td>8 (10)</td></tr> <tr><td>Nausea</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr><td>Weight gain</td><td>7 (8)</td><td>8 (10)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr><td>Peripheral edema</td><td>7 (8)</td><td>5 (6)</td><td>2 (2)</td></tr> <tr><td>Headache</td><td>7 (8)</td><td>4 (5)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Abdominal pain</td><td>5 (6)</td><td>4 (5)</td><td>4 (5)</td></tr> <tr><td>Dizziness</td><td>6 (7)</td><td>2 (2)</td><td>3 (4)</td></tr> <tr><td>Anemia</td><td>6 (7)</td><td>1 (1)</td><td>0 (0)</td></tr> <tr><td>Constipation</td><td>5 (6)</td><td>3 (4)</td><td>6 (7)</td></tr> <tr><td>Increase in aminotransferase levels</td><td>3 (4)</td><td>5 (6)</td><td>1 (1)</td></tr> </tbody> </table> <p><small>Ponziani M et al. N Engl J Med. 2021;385:1547-1558.</small></p>	Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=82)	Placebo (n=81)	Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)	Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)	Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)	Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)	Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)	Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)	Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)	Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)	Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)	Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)	Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)	<p>Le lanifibranor est assez bien toléré, avec quelques diarrhées et une légère fatigue. On observe une légère prise de poids, en moyenne de 2,5 kg, mais elle est néanmoins inférieure à celle observée avec la pioglitazone.</p>
Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=82)	Placebo (n=81)																																															
Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)																																															
Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)																																															
Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)																																															
Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)																																															
Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)																																															
Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)																																															
Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)																																															
Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)																																															
Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)																																															
Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)																																															
Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1)																																															
<p>25.</p>	<p>Metabolic Effects of GLP-1RAs</p> <p>Liver: ↓ Hepatic glucose production, ↑ Hepatic insulin sensitivity, ↓ De novo lipogenesis, ↑ Steatosis</p> <p>Heart and vessels: ↑ Cardioprotective, ↑ Vascular protection</p> <p>Brain: ↓ Body weight, ↑ Fasting glucose, ↑ Satiety</p> <p>Pancreas: ↓ Glucagon secretion, ↑ β-cell function, ↑ Insulin secretion</p> <p>GI tract: ↓ Gastric emptying</p> <p>Kidneys: ↑ Renin inhibition, ↑ Nephroprotection</p> <p>Muscles: ↑ Insulin sensitivity</p> <p><small>© genentech.com. GLP-1RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonist. 1. Campbell SM, Davies GJ. Cell Metab. 2015;17:1019-1027. 2. Yang J, Zhou D, Chakravarti S, et al. Diabetes. 2014;63:407-416. 3. MacDermot PE, et al. Diabetes. 2003;52:3423-3432. 4. Aronoff MB, et al. J Hepatol. 2014;60:1045-1052. 5. Aronoff MB, et al. J Hepatol. 2015;62:174-181. 6. Davies GJ, et al. Cell Metab. 2014;19:10-18. 7. Rogge L, et al. J Clin Invest. 2014;124:4227-4236. 8. Park H, et al. J Clin Invest. 1999;103:1510-1520. 9. Rossignol P, et al. Diabetes Care. 2007;30:1922-1925. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Passons maintenant aux agonistes des récepteurs du GLP-1. Nous connaissons tous maintenant les effets de ces médicaments pléiotropes. Leur mécanisme principal intervient dans le cerveau, où il modifie le comportement. De plus, ces médicaments ont également un effet cardioprotecteur et néphroprotecteur.</p>																																																
<p>26.</p>	<p>Semaglutide: Phase 2b Trial</p> <p>Primary Endpoint: Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th><th>OR (95% CI)</th></tr> <tr><td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td><td>40%</td><td>OR 2.71 (95% CI: 1.26-5.86)</td></tr> <tr><td>Semaglutide 0.2 mg (n=56)</td><td>36%</td><td>OR 4.87 (95% CI: 2.03-11.63)</td></tr> <tr><td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td><td>59%</td><td>OR 10.01 (95% CI: 4.51-22.58)</td></tr> <tr><td>Placebo (n=58)</td><td>17%</td><td></td></tr> </table> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH</p> <table border="1"> <tr><th>Group</th><th>Patients (%)</th><th>OR (95% CI)</th></tr> <tr><td>Semaglutide 0.1 mg (n=57)</td><td>49%</td><td>OR 1.96 (95% CI: 0.86-4.51)</td></tr> <tr><td>Semaglutide 0.2 mg (n=56)</td><td>32%</td><td>OR 1.42 (95% CI: 0.62-3.28)</td></tr> <tr><td>Semaglutide 0.4 mg (n=56)</td><td>43%</td><td>OR 1.42 (95% CI: 0.62-3.28)</td></tr> <tr><td>Placebo (n=58)</td><td>33%</td><td></td></tr> </table> <p><small>OR: odds ratio. Ponziani M, et al. N Engl J Med. 2021;384:1110-1124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	Patients (%)	OR (95% CI)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%	OR 2.71 (95% CI: 1.26-5.86)	Semaglutide 0.2 mg (n=56)	36%	OR 4.87 (95% CI: 2.03-11.63)	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%	OR 10.01 (95% CI: 4.51-22.58)	Placebo (n=58)	17%		Group	Patients (%)	OR (95% CI)	Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%	OR 1.96 (95% CI: 0.86-4.51)	Semaglutide 0.2 mg (n=56)	32%	OR 1.42 (95% CI: 0.62-3.28)	Semaglutide 0.4 mg (n=56)	43%	OR 1.42 (95% CI: 0.62-3.28)	Placebo (n=58)	33%		<p>Voici donc les résultats de l'essai de phase 2b sur le semaglutide, où quatre doses différentes (0,1, 0,2 et 0,4 mg administrées par voie sous-cutanée une fois par jour) ont été comparées à un placebo. Pour le critère principal de résolution de la NASH, le taux de réponse a été de 60 % pour le groupe traité à l'aide de doses élevées de semaglutide, contre 17 % pour le groupe placebo. Mais pour l'amélioration d'au moins un stade de fibrose, bien que le taux de réponse ait été assez élevé (43 %), l'étude n'a pas permis d'obtenir une différence significative avec le groupe placebo, où le taux de réponse était de 33 %.</p>																		
Group	Patients (%)	OR (95% CI)																																																
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	40%	OR 2.71 (95% CI: 1.26-5.86)																																																
Semaglutide 0.2 mg (n=56)	36%	OR 4.87 (95% CI: 2.03-11.63)																																																
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	59%	OR 10.01 (95% CI: 4.51-22.58)																																																
Placebo (n=58)	17%																																																	
Group	Patients (%)	OR (95% CI)																																																
Semaglutide 0.1 mg (n=57)	49%	OR 1.96 (95% CI: 0.86-4.51)																																																
Semaglutide 0.2 mg (n=56)	32%	OR 1.42 (95% CI: 0.62-3.28)																																																
Semaglutide 0.4 mg (n=56)	43%	OR 1.42 (95% CI: 0.62-3.28)																																																
Placebo (n=58)	33%																																																	

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

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>27.</p>	<p>Semaglutide: Phase 2b Trial Safety</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AES, n (%)</th> <th>Semaglutide 0.1 mg (n=22)</th> <th>Semaglutide 0.2 mg (n=22)</th> <th>Semaglutide 0.4 mg (n=22)</th> <th>Placebo (n=22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AE from any SOC</td> <td>24 (33)</td> <td>29 (37)</td> <td>34 (45)</td> <td>9 (11)</td> </tr> <tr> <td>AE from any SOC</td> <td>17 (20)</td> <td>18 (21)</td> <td>20 (24)</td> <td>9 (14)</td> </tr> <tr> <td>AE from any SOC</td> <td>51 (64)</td> <td>66 (77)</td> <td>55 (66)</td> <td>36 (45)</td> </tr> <tr> <td>AE from any SOC</td> <td>24 (33)</td> <td>29 (37)</td> <td>34 (45)</td> <td>9 (11)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>12 (15)</td> <td>13 (15)</td> <td>15 (18)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>13 (16)</td> <td>17 (21)</td> <td>18 (22)</td> <td>10 (12)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>16 (20)</td> <td>18 (22)</td> <td>18 (22)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Diarhea</td> <td>23 (29)</td> <td>22 (28)</td> <td>16 (20)</td> <td>11 (14)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>14 (18)</td> <td>17 (21)</td> <td>12 (15)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Back pain</td> <td>7 (9)</td> <td>5 (6)</td> <td>10 (12)</td> <td>2 (3)</td> </tr> <tr> <td>Headache</td> <td>7 (9)</td> <td>10 (13)</td> <td>10 (12)</td> <td>8 (10)</td> </tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td> <td>15 (14)</td> <td>15 (19)</td> <td>10 (12)</td> <td>12 (15)</td> </tr> <tr> <td>Arthralgia</td> <td>8 (10)</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (11)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>7 (9)</td> <td>8 (10)</td> <td>7 (9)</td> <td>7 (9)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>9 (11)</td> <td>8 (10)</td> <td>6 (7)</td> <td>3 (4)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal distension</td> <td>8 (11)</td> <td>8 (10)</td> <td>4 (5)</td> <td>4 (5)</td> </tr> <tr> <td>Orchitis</td> <td>4 (5)</td> <td>9 (12)</td> <td>4 (5)</td> <td>5 (6)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>SOC: System Organ Class Source: Pitt J, et al. N Engl J Med. 2021;384:1119-1129. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	AES, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=22)	Semaglutide 0.2 mg (n=22)	Semaglutide 0.4 mg (n=22)	Placebo (n=22)	AE from any SOC	24 (33)	29 (37)	34 (45)	9 (11)	AE from any SOC	17 (20)	18 (21)	20 (24)	9 (14)	AE from any SOC	51 (64)	66 (77)	55 (66)	36 (45)	AE from any SOC	24 (33)	29 (37)	34 (45)	9 (11)	Nausea	12 (15)	13 (15)	15 (18)	2 (3)	Constipation	13 (16)	17 (21)	18 (22)	10 (12)	Decreased appetite	16 (20)	18 (22)	18 (22)	4 (5)	Diarhea	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)	Vomiting	14 (18)	17 (21)	12 (15)	2 (3)	Back pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	2 (3)	Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)	Nasopharyngitis	15 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)	Arthralgia	8 (10)	4 (5)	9 (11)	7 (9)	Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (9)	7 (9)	Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)	Abdominal distension	8 (11)	8 (10)	4 (5)	4 (5)	Orchitis	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)	<p>Nous connaissons tous les effets secondaires de ce médicament. Il s'agit notamment de nausées et de troubles gastro-intestinaux. Mais quoi qu'il en soit, ce médicament est assez bien toléré et son utilisation est très répandue.</p>
AES, n (%)	Semaglutide 0.1 mg (n=22)	Semaglutide 0.2 mg (n=22)	Semaglutide 0.4 mg (n=22)	Placebo (n=22)																																																																																								
AE from any SOC	24 (33)	29 (37)	34 (45)	9 (11)																																																																																								
AE from any SOC	17 (20)	18 (21)	20 (24)	9 (14)																																																																																								
AE from any SOC	51 (64)	66 (77)	55 (66)	36 (45)																																																																																								
AE from any SOC	24 (33)	29 (37)	34 (45)	9 (11)																																																																																								
Nausea	12 (15)	13 (15)	15 (18)	2 (3)																																																																																								
Constipation	13 (16)	17 (21)	18 (22)	10 (12)																																																																																								
Decreased appetite	16 (20)	18 (22)	18 (22)	4 (5)																																																																																								
Diarhea	23 (29)	22 (28)	16 (20)	11 (14)																																																																																								
Vomiting	14 (18)	17 (21)	12 (15)	2 (3)																																																																																								
Back pain	7 (9)	5 (6)	10 (12)	2 (3)																																																																																								
Headache	7 (9)	10 (13)	10 (12)	8 (10)																																																																																								
Nasopharyngitis	15 (14)	15 (19)	10 (12)	12 (15)																																																																																								
Arthralgia	8 (10)	4 (5)	9 (11)	7 (9)																																																																																								
Fatigue	7 (9)	8 (10)	7 (9)	7 (9)																																																																																								
Abdominal pain	9 (11)	8 (10)	6 (7)	3 (4)																																																																																								
Abdominal distension	8 (11)	8 (10)	4 (5)	4 (5)																																																																																								
Orchitis	4 (5)	9 (12)	4 (5)	5 (6)																																																																																								
<p>28.</p>	<p>Twincrin as a Potential Therapeutic for Management of MASLD</p> <p><small>GLP-1 agonist effects Source: Pitt J, et al. N Engl J Med. 2021;384:1119-1129. Reproduced for educational purposes only. GLP-1 agonist effects Source: Pitt J, et al. N Engl J Med. 2021;384:1119-1129. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Passons maintenant à la twincrétine. Les twincrétines présentent un potentiel thérapeutique pour la prise en charge de la MASLD. Jusqu'à présent, deux types de twincrétine ont été testés : les effets combinés du GLP-1 et du GIP, qui forment un agoniste des récepteurs du GIP plus puissant, et les effets du GLP-glucagon, dont les effets sur le foie en termes de réduction de la stéatose graisseuse sont plus importants que ceux de la perte de poids.</p>																																																																																										
<p>29.</p>	<p>Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial Subcutaneous doses were administered once weekly for 52 weeks</p> <p>Primary Endpoint: Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis</p> <p>Risk difference 34 (95% CI 17-50) p < .001</p> <p>Risk difference 40 (95% CI 29-42) p < .001</p> <p>Risk difference 53 (95% CI 37-69) p < .001</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH</p> <p>Risk difference 25 (95% CI 1-42) p = .001</p> <p>Risk difference 21 (95% CI 1-42) p = .001</p> <p><small>All data pertain to participants without use of treatment-naïve who were considered as nonresponders. Source: Pitt J, et al. N Engl J Med. 2021;384:1119-1129. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Voici donc les résultats de l'essai contrôlé randomisé de phase 2b portant sur le tirzepatide en double agoniste du GIP et du GLP-1. On observe un taux de réponse de 62 % pour la résolution de la MASH à la dose la plus élevée (15 mg) administrée une fois par semaine par voie sous-cutanée, contre 10 % pour le placebo, et un taux de réponse de 51 % pour l'amélioration de la fibrose hépatique. Mais encore une fois, cela n'était pas suffisant car le taux de réponse dans le groupe placebo était de 30 %, de sorte qu'il n'y a pas eu de différence significative dans l'analyse en intention de traiter.</p>																																																																																										
<p>30.</p>	<p>Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial Subcutaneous doses were administered once weekly for 48 weeks</p> <p>Primary Endpoint: Histologic Improvement in MASH With No Worsening of Fibrosis</p> <p>Risk difference 34 (95% CI 17-50) p < .001</p> <p>Risk difference 40 (95% CI 29-42) p < .001</p> <p>Risk difference 53 (95% CI 37-69) p < .001</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH</p> <p>Risk difference 25 (95% CI 1-42) p = .001</p> <p>Risk difference 21 (95% CI 1-42) p = .001</p> <p><small>All data pertain to participants without use of treatment-naïve who were considered as nonresponders. Source: Pitt J, et al. N Engl J Med. 2021;384:1119-1129. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Des résultats similaires ont été observés pour l'essai de phase 2b portant sur le survodutide, un agoniste des récepteurs du GLP du glucagon, avec un taux de réponse allant jusqu'à 62 % pour l'amélioration histologique de la MASH, contre 14 % pour le placebo, et jusqu'à 36 % pour l'amélioration de la fibrose hépatique, contre 22 % pour le placebo. Là encore, le résultat n'est pas significatif.</p>																																																																																										
<p>31.</p>	<p>FGF21 Has Potential to Be Mainstay of Therapy in MASH</p> <p>FGF21-Mediated Interorgan Communication</p> <ul style="list-style-type: none"> Endogenous metabolic hormone that regulates energy expenditure and glucose and lipid metabolism! Reduces liver fat by action within liver and from periphery! Impacts liver fibrosis via metabolic pathway and upregulation of adiponectin! Native FGF21 has a short half-life of <2 hours! <p><small>Source: Pitt J, et al. N Engl J Med. 2021;384:1119-1129. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Mais une autre molécule occupe le devant de la scène pour cette maladie, à savoir le facteur de croissance des fibroblastes 21, qui a le potentiel d'être un pilier du traitement dans la MASH. Il s'agit d'une hormone métabolique endogène qui régule la dépense énergétique, le métabolisme du glucose et des lipides, et qui est capable de réduire le taux de graisse dans le foie, de diminuer la fibrose hépatique par voie</p>																																																																																										


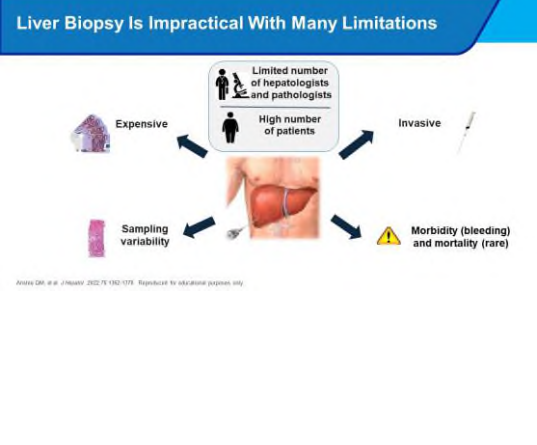
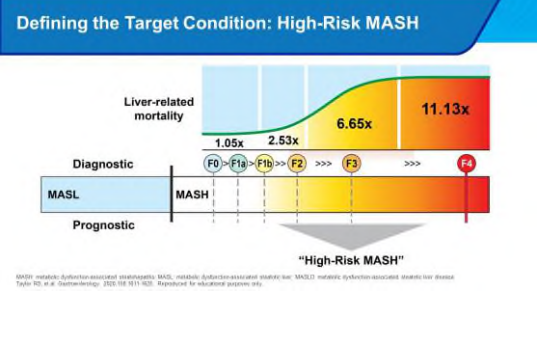
Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

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>métabolique et de réguler à la hausse l'adiponectine. Le seul problème est que le FGF21 natif a une demi-vie courte de moins de 2 heures.</p>
32.	<p>Efruxifermin: Phase 2b HARMONY Trial</p> <p>Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog</p> <p>Primary Endpoint: Fibrosis Improvement Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <p>Key Secondary Endpoint: NASH Resolution Both Efruxifermin Doses Achieved Statistical Significance Week 96</p> <p>Source: Sarkar et al. <i>Gastroenterology</i>. 2023;164(1):10-20.</p>	<p>C'est pourquoi des analogues du FGF21 à longue durée d'action sont actuellement testés. C'est le cas de l'éfruxifermine, qui a fait l'objet de l'essai de phase 2b HARMONY. Le résultat est un taux de réponse élevé, jusqu'à 75 % pour le critère d'évaluation principal, à savoir une amélioration de la fibrose, ce qui est significativement différent du taux de réponse de 24 % obtenu avec le placebo. Le critère d'évaluation secondaire était la résolution de la NASH. Là encore, le taux de réponse a atteint 62 % dans le groupe éfruxifermine 28 mg, contre 24 % dans le groupe placebo.</p>
33.	<p>Pegzofermin: Phase 2b ENLIVEN Trial</p> <p>Pegzofermin is a long-acting Fc FGF21 fusion protein</p> <p>21-Point Fibrosis Improvement Week 24</p> <p>NASH Resolution Week 24</p> <p>Source: Gao et al. <i>Hepatology</i>. 2023;77(4):1100-1110.</p>	<p>Des données similaires ont également été observées pour la pégozafermine. On constate ici que pour l'amélioration de la fibrose, le taux de réponse est de 27 %, contre 7 % pour le placebo, et pour la résolution de la NASH, il atteint 37 %, contre 2 % pour le placebo.</p>
34.	<p>EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines</p> <p>Preferred pharmacologic options for treating comorbidities:</p> <ul style="list-style-type: none"> T2D: GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide, dulaglutide) and coagonists (eg, tirzepatide); SGLT2 inhibitors (eg, empagliflozin, dapagliflozin); Metformin^a; Insulin (in case of decompensated cirrhosis) Dyslipidemia: Statins Obesity: GLP-1RA (eg, semaglutide, tirzepatide) and coagonists (eg, tirzepatide); Bariatric interventions (special caution in case of compensated cirrhosis) <p>^a Metformin: Metformin 1000 to 2550 mg/d.</p> <p>^b GLP-1: 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.</p> <p>EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines Panel. <i>Hepatology</i>. 2023; doi:10.1093/ajcp/ckad019.1. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Voyons maintenant ce que les directives européennes suggèrent pour le traitement des patients atteints de MASH. Des médicaments ciblant le foie ne devraient être administrés qu'aux patients atteints de MASH et d'une fibrose de stade F2 à F3. Ainsi, s'il obtient une autorisation de mise sur le marché locale, le resmetirom constituera le traitement ciblant le foie pour les patients atteints de MASH et de fibrose de stade F2 ou F3. Mais ce médicament n'ayant pas été testé pour la cirrhose, il ne devrait pas encore être administré à des patients atteints de cette maladie. Il faut ensuite optimiser le traitement des comorbidités. Commençons par le diabète de type 2. Nous avons donc ici un agoniste et un coagoniste du récepteur du GLP-1. Nous disposons d'inhibiteurs du SGLT2. Mais nous n'avons aucune preuve histologique que ces médicaments peuvent améliorer les lésions hépatiques. La metformine et l'insuline ne doivent être administrées qu'en cas de cirrhose décompensée. Des statines contre la dyslipidémie devraient être administrées à tous les patients sans problème. Pour l'obésité, nous disposons bien sûr d'agonistes et de coagonistes du récepteur GLP-1. Et</p>

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
 Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
 Michael Trauner, docteur en médecine

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

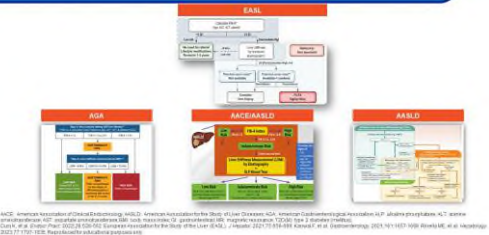
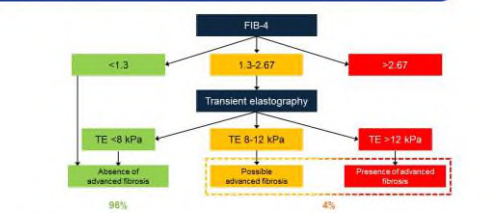
		<p>pour les cas sélectionnés, nous avons l'intervention bariatrique, qui doit être utilisée avec une grande prudence dans les cas de cirrhose compensée.</p>
<p>35.</p>		<p>Je passe maintenant la parole à mon coprésident, le professeur Michael Trauner, pour une présentation sur la nécessité d'améliorer le diagnostic à l'ère des thérapies spécifiques à la maladie. Michael.</p> <p>Michael Trauner, docteur en médecine Merci beaucoup, Elisabetta.</p>
<p>36.</p>	<p>Outline: Rising to the Need to Improve Diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy ▪ Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy ▪ Selecting patients who should be treated (F2/F3) ▪ Excluding patients who should not be treated (F4) 	<p>Comme vous le savez, nous ciblons les patients présentant une fibrose de stade F2 ou F3. Alors, comment diagnostiquer ces patients de manière non invasive ? Je souhaiterais vous faire découvrir les nouveaux tests non invasifs qui sont désormais disponibles pour sélectionner les patients atteints de fibrose F2, F3 et identifier ceux que nous ne voulons pas traiter pour l'instant avec le resmetimor, parce que les études sont encore en cours et parce que des ajustements de dosage peuvent être nécessaires, c'est-à-dire les patients atteints de cirrhose.</p>
<p>37.</p>	<p>Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations</p> 	<p>Je pense que nous sommes tous conscients que la biopsie du foie n'est pas réalisable pour une maladie qui est aussi fréquente que ce qui a été dit. Une biopsie du foie est invasive, elle présente un certain degré de morbidité et même de mortalité. Et je dirais que l'acceptation par les patients et les médecins traitants est limitée. La variabilité de l'échantillonnage, le problème du coût et, peut-être le plus important, le nombre limité d'hépatologues qui interprètent ces biopsies et de pathologistes et d'hépatologues qui les pratiquent, sont autant d'éléments à prendre en compte.</p>
<p>38.</p>	<p>Defining the Target Condition: High-Risk MASH</p> 	<p>Il est donc clair que nous devons passer à une stratégie non invasive. Et c'est là qu'il est intéressant de savoir que la fibrose est en fait le facteur pronostique le plus important et le plus déterminant, comme cela a été dit. Le pronostic des patients change lorsque la fibrose atteint les stades F2 et F3, la mortalité liée au foie étant multipliée par 6 dans le cas d'une fibrose de stade F3. Et les patients atteints d'une fibrose de stade F4 et d'une cirrhose du foie présentent des événements liés au foie.</p>

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

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

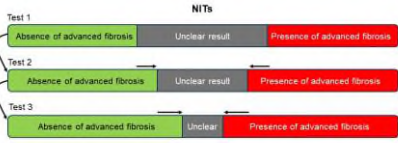
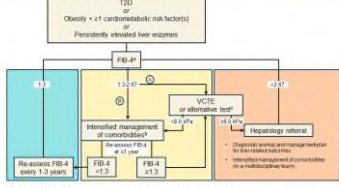
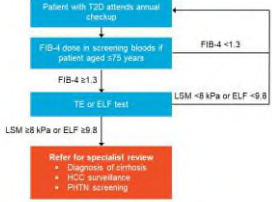
39.	<p>Clinical Outcomes Related to Fibrosis: What to Expect</p> <p>Crude hazard ratio: F4 vs. F0-2, 5.6 (95% CI, 2.8-11.5) Crude hazard ratio: F3 vs. F0-2, 2.9 (95% CI, 1.4-5.4)</p> <p>Crude hazard ratio: F4 vs. F0-2, 52.8 (95% CI, 15.5-180.2) Crude hazard ratio: F3 vs. F0-2, 18.3 (95% CI, 5.4-62.6)</p>	<p>Cette étude illustre bien ce phénomène. À droite, vous pouvez voir les événements de décompensation hépatique qui, bien sûr, sont plus fréquents dans les fibroses de stade F3 et F4. On observe peu ou pas d'événements chez les patients atteints de fibrose de stade F0-F2. Mais à gauche, on constate que le décès, quelle qu'en soit la cause, est également influencé par le stade de fibrose. Il semble que la fibrose du foie soit un élément central, qui détermine également les conséquences extra-hépatiques. Il est également très important de garder cela à l'esprit en termes de diaphonie interorganique dans cette maladie systémique.</p>
40.	<p>Stepwise Progression vs Continuous Spectrum of MASLD/MASH</p>	<p>Ainsi, nous avons maintenant une nouvelle vision de la MASLD/MASH que nous ne pouvons plus catégoriser. Vous le savez, il existe différentes catégories de MASH et de non-MASH pour lesquelles nous demandons une biopsie du foie. Nous surveillons en permanence la fibrose hépatique comme nous le faisons pour d'autres maladies. Cette surveillance peut être effectuée de manière non invasive à l'aide du FibroScan ou de tests non invasifs pour aider à déterminer quels patients ont réellement besoin d'une thérapie intensifiée, telle que la pharmacothérapie, qui commence avec le stade F2, F3.</p>
41.	<p>Availability and Cost</p> <p>Serum Biomarkers: FIB-4, ELF</p> <p>LSM by Elastography: VCTE, MRE</p> <p>Availability: High for Serum Biomarkers, Low for LSM by Elastography</p> <p>Cost: Low for Serum Biomarkers, High for LSM by Elastography</p>	<p>Alors, de quels outils disposons-nous ? D'une part, nous disposons de biomarqueurs sériques, de marqueurs indirects de la fibrose tels que le FIB-4, ou de marqueurs directs de la fibrose tels que l'ELF. Nous disposons également de solutions pour mesurer la rigidité du foie à l'aide de l'élastographie. Soit le FibroScan, soit d'autres méthodes basées sur les ultrasons comme l'ARFI (acoustic radiation force impulse) ou l'élastographie par résonance magnétique, plus coûteuse. La disponibilité de ces tests est bien sûr inversement proportionnelle à leur coût, mais les biomarqueurs sériques et, de plus en plus, le FibroScan sont largement disponibles.</p>
42.	<p>Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis</p> <p>Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis^{1,2}</p> <ul style="list-style-type: none"> Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe <p>LSM (kPa)</p> <p>Fibrosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Moves slowly in healthy liver, quickly in a cirrhotic liver Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages³ <p>CAP (dB/m)</p> <p>Steatosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m) 	<p>Avec le FibroScan, il est non seulement possible de mesurer la rigidité du foie, qui correspond bien aux stades de la fibrose histologique, mais aussi, dans une certaine mesure, d'évaluer la stéatose par CAP, qui correspond également au grade de stéatose.</p>

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

<p>43.</p>	<p>Evaluation of MASLD in Primary Care</p> 	<p>Ainsi, les algorithmes d'évaluation de la MASLD dans le cadre des soins primaires se ressemblent à peu près tous, qu'il s'agisse des lignes directrices de l'EASL, de l'AGA ou de l'AASLD. On en revient toujours au même paradigme, à savoir que nous voulons écarter ou exclure une fibrose avancée, c'est-à-dire une fibrose de stade F3 ou une fibrose importante de stade F2. Ici, d'une part, nous avons le FIB-4, où les patients dont le score est inférieur à 1,3 se trouvent essentiellement dans la zone verte. Il s'agit des patients qui peuvent être pris en charge dans le cadre des soins primaires et qui ont besoin d'un changement de mode de vie et de thérapies métaboliques. D'autre part, la zone rouge correspond aux patients dont le score FIB-4 est supérieur à 2,67. Il s'agit des patients qui présentent un risque très élevé de fibrose avancée. Entre les deux, on trouve cette zone intermédiaire, à savoir les patients dont le score se situe entre 1,3 et 2,67, et pour lesquels un second test est nécessaire, par exemple une élastographie transitoire, afin de déterminer s'il est possible d'exclure ou d'induire une fibrose avancée. Mais il reste toujours cette population indéterminée présentant un risque de fibrose avancée. En utilisant cette stratégie de deux tests consécutifs, il est en fait possible de limiter le nombre de patients nécessitant une évaluation hépatologique spécialisée à 4 %. Avec cet algorithme, 95 % des patients peuvent donc être pris en charge dans le cadre des soins primaires.</p>
<p>44.</p>	<p>Diagnostic Algorithm for Prediction of Fibrosis Risk in MASLD</p> 	<p>On en revient toujours au même paradigme, à savoir que nous voulons écarter ou exclure une fibrose avancée, c'est-à-dire une fibrose de stade F3 ou une fibrose importante de stade F2. Ici, d'une part, nous avons le FIB-4, où les patients dont le score est inférieur à 1,3 se trouvent essentiellement dans la zone verte. Il s'agit des patients qui peuvent être pris en charge dans le cadre des soins primaires et qui ont besoin d'un changement de mode de vie et de thérapies métaboliques. D'autre part, la zone rouge correspond aux patients dont le score FIB-4 est supérieur à 2,67. Il s'agit des patients qui présentent un risque très élevé de fibrose avancée. Entre les deux, on trouve cette zone intermédiaire, à savoir les patients dont le score se situe entre 1,3 et 2,67, et pour lesquels un second test est nécessaire, par exemple une élastographie transitoire, afin de déterminer s'il est possible d'exclure ou d'induire une</p>

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

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>fibrose avancée. Mais il reste toujours cette population indéterminée présentant un risque de fibrose avancée. En utilisant cette stratégie de deux tests consécutifs, il est en fait possible de limiter le nombre de patients nécessitant une évaluation hépatologique spécialisée à 4 %. Avec cet algorithme, 95 % des patients peuvent donc être pris en charge dans le cadre des soins primaires.</p>
<p>45.</p>	<p>Diagnostic Algorithm for Prediction of Fibrosis Risk in MASLD (cont)</p>  <p><small>Flanagan 2016 et al. JHEP. Sep. 2013;13(9):2022. Reproduced by educational program only.</small></p>	<p>Le principe est simplement que l'application consécutive de tests non invasifs permet de limiter le nombre de patients situés dans la zone intermédiaire grise ou la zone orange, comme sur la diapositive précédente.</p>
<p>46.</p>	<p>Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO</p>  <p><small>*FIB-4 threshold used for aged 65 years (the aged <65 years have FIB-4 cut-off < 2.0). *Example: Lifestyle intervention, treatment of comorbidities (eg, glycaemic control) if needed (eg, insulin). HSA: HSA refers to HSA, HCC, or both. HCC: HCC surveillance. HSA: HSA refers to HSA, HCC, or both. HCC: HCC surveillance. EASL: European Association for the Study of Liver. EASD: European Association for the Study of Diabetes. EASO: European Association for the Study of Obesity. Reproduced by educational program only.</small></p>	<p>Le même principe est appliqué dans les récentes directives de l'EASL, à savoir que nous devons nous concentrer sur les populations à haut risque, les patients diabétiques, les facteurs de risque cardiométaboliques et les enzymes hépatiques constamment élevées pour évaluer la fibrose à l'aide du FIB-4. Ensuite, on retrouve les mêmes scores (1,3 et 2,67) dans les catégories mentionnées, ou le deuxième test pour les patients situés dans la zone intermédiaire via le contrôle des vibrations, l'élastographie transitoire, le FibroScan ou d'autres tests tels que l'ELF pour une évaluation plus poussée.</p>
<p>47.</p>	<p>Liver Health Check in T2D</p>  <p><small>PHV: annual hypertension. Reproduced by educational program only.</small></p>	<p>Qu'en est-il du diabète ? Il semble que la prévalence de la MASH et de la fibrose avancée soit encore plus élevée chez les diabétiques. Les lignes directrices actuelles de l'EASD recommandent de dépister ou d'évaluer la fibrose chez les patients diabétiques, mais elles ne précisent pas à quelle fréquence il faut le faire. En fait, cette publication contient une recommandation très intrigante qui préconise des examens annuels avec les seuils que nous avons mentionnés, à savoir le FIB-4 ou le test ELF, qui est peut-être plus largement disponible en tant que test de laboratoire. Fondamentalement, les patients présentant un score ELF de 9,8 ou plus et une rigidité hépatique supérieure à 8 kPa doivent être orientés vers un service d'hépatologie spécialisé pour le dépistage du CHC et de l'hypertension portale.</p>

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

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

		Ajoutons que l'on peut également appliquer les critères de Baveno VII.															
48.	<p>Rising to the Need to Improve Diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy Selecting patients who should be treated (F2/F3) Excluding patients who should not be treated (F4) 	Comment sélectionner les patients atteints de fibrose de stade F2, F3 ?															
49.	<p>Suggested Cutoffs for F2-F3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Suggested Cutoff Values</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>9.2-10.4</td> <td>ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetrom, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>10-15 kPa</td> <td>Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining ≥10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for ≥3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>15.1-20 kPa</td> <td>In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetrom)</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>3.0-4.3 kPa</td> <td>If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Readele M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;31(2):350-357. Reproduced by educational purpose only.</small></p>	NIT	Suggested Cutoff Values	Comments	ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetrom, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)	VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining ≥10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for ≥3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo	VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetrom)	MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis	Quelles sont les valeurs limites ? Dans le cas du FibroScan, la plage de valeurs limites est comprise entre 10 et 15 kPa. Il est important de disposer de mesures de qualité suffisante. Pour l'ELF, la plage est comprise entre 9,2 et 10,4. Ainsi, lorsque les valeurs se situent dans la plage inférieure, 9,7, 9,2 à 9,7, il peut être nécessaire d'effectuer un autre test de confirmation, tel que le FibroScan. Ces données proviennent de l'essai MAESTRO. Ajoutons que, dans cet essai, le FIB-4 n'a pas donné de très bons résultats pour catégoriser les fibroses de stade F2 et F3. Des tests supplémentaires sont donc nécessaires pour évaluer la population cible. Et cela peut être fait avec l'ELF et le FibroScan.
NIT	Suggested Cutoff Values	Comments															
ELF	9.2-10.4	ELF 9.2-9.7: An additional NIT should corroborate likely stage 2 or 3 fibrosis to reduce the risk of misclassifying patients ELF 9.8-10.4: In the setting of MASLD may be used to identify patients for treatment with resmetrom, when TE not available ELF 10.5-11.3: Additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, LSM above threshold values for VCTE or MRE)															
VCTE	10-15 kPa	Due to the variability of the technique, it is recommended to follow the recommended best practices, including but not limited to: • Obtaining ≥10 measurements • Achieving an interquartile range <30% • Recommending the patient fasts for ≥3 hours prior to the measurement • Checking images to ensure the absence of rib echo															
VCTE	15.1-20 kPa	In the absence of laboratory, clinical, or imaging features of cirrhosis (also see patients who should not be treated with resmetrom)															
MRE	3.0-4.3 kPa	If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis															
50.	<p>Composite Scores for At-Risk MASH</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>FAST = CAP + AST + LSM (VCTE)</p> <p>$y = 1.6x + 1.01 \ln(\text{AST}) - 0.0007x^2 - 0.001x \ln(\text{AST})^2$</p> <p>- Rule-in: ≥0.67</p> <p>- Rule-out: ≤0.35</p> <p>- Grey-zone: 0.35-0.67</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>MAST = PDFF + AST + LSM (MRE)</p> <p>$y = 12.51 + 7.07 \ln(\text{MRE}) + 0.037 \text{PDFF} + 3.55 \ln(\text{AST})$</p> <p>$z = 1.4e^{-0.251z} + 0.07 \ln(\text{MRE}) + 0.037 \text{PDFF} + 3.55 \ln(\text{AST})$</p> <p>- Rule-in: >0.242</p> <p>- Rule-out: <0.165</p> <p>- Grey zone: 0.165-0.242</p> </div> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;"> <p>MEFIB = LSM (MRE) + FIB-4</p> <p>- Rule-in: MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6</p> <p>- Rule-out: MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6</p> <p>- Grey-zone: Neither rule-in nor rule-out</p> </div> <p><small>FAST, FibroScan AST; MAST, magnetic resonance imaging AST; MRE, combined with FIB-4; PDFF, proton density fat fraction. Readele M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;31(2):350-357. Reproduced by educational purpose only.</small></p>	Il existe également d'autres scores composites pour l'identification des personnes à risque de MASH avancée avec une activité élevée et une fibrose avancée, tels que le score FAST, qui associe le FibroScan à l'AST, combinant ainsi à la fois la rigidité et le CAP. Suivant un principe similaire, le score MAST utilise le IRM-PDFF pour la stéatose et l'élastographie MR avec l'AST, ou encore un score MRE FIB-4. Par ailleurs, des seuils d'inclusion et d'exclusion ont été définis, ce qui peut permettre d'identifier la population à risque. Ces seuils ne figurent pas encore dans les lignes directrices. Mais il est probable que ces scores soient plus performants que le FIB-4 et le FibroScan conventionnel.															
51.	<p>Rising to the Need to Improve Diagnosis</p> <ul style="list-style-type: none"> Urgency to improve noninvasive diagnosis to promote access to disease-specific therapy Practical strategies to diagnose and stratify liver disease without biopsy Selecting patients who should be treated (F2/F3) Excluding patients who should not be treated (F4) 	Alors, comment exclure les patients atteints de fibrose hépatique ?															

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

52.	<p>Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>NIT</th> <th>Cutoff</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ELF</td> <td>≥11.3</td> <td>ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Imaging</td> </tr> <tr> <td>VCTE</td> <td>≥20 kPa</td> <td>LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa</td> </tr> <tr> <td>MRE</td> <td>≥5 kPa</td> <td>LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Rivoli ME, et al. Hepatology. 2021;77:1197-1203.</small></p>	NIT	Cutoff	Comments	ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis	Imaging			VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa	MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation	<p>Il s'agit essentiellement des patients dont le score est supérieur à 11,3. Ces données proviennent également de l'essai MAESTRO. Il s'agit essentiellement de patients présentant un risque accru de décompensation hépatique. Ce sont des patients que nous ne voulons pas traiter pour le moment ou qui présentent un FibroScan supérieur à 20 kPa. Je pense que l'élastographie par RM n'est pas très répandue, mais nous disposons également des seuils.</p>
NIT	Cutoff	Comments															
ELF	≥11.3	ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis															
Imaging																	
VCTE	≥20 kPa	LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point is <8 kPa															
MRE	≥5 kPa	LSM by MRE ≥5 kPa has a very good specificity (approaches 95%) for diagnosis of cirrhosis and is associated with increased risk of incident hepatic decompensation															
53.	<p>Summary: Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs</p> <p><small>* NITs in green and blue indicate identification stage 1 or 2 disease, respectively, and are not to be used for imaging evidence of PHTN (eg, ascites) or imaging evidence of advanced disease. History of hepatic encephalopathy. Rivoli ME, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(12):2023-2032. © 2021 Elsevier. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Il est donc possible de proposer un algorithme de sélection des patients. Là encore, cet algorithme utilise le code des feux tricolores. Les patients dont le seuil FibroScan est de 10 à 15 kPa sont dans la zone verte et devraient être traités. La valeur peut atteindre 19,9, c'est-à-dire près de 20 kPa. Au-delà de 20 kPa, il s'agit de valeurs qui correspondent à des patients cirrhotiques. Si l'on en est sûr, ou si l'on dispose d'autres indices tels que la numération plaquettaire et l'absence de signes d'hypertension portale à l'imagerie ou à l'endoscopie pour exclure une cirrhose, ces patients peuvent être traités. La zone verte correspond aux patients qui doivent être traités et c'est peut-être là que le FAST et le nouveau traitement, que j'ai brièvement présenté, peuvent entrer en ligne de compte.</p>															
54.	<p>Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs (cont)</p> <p><small>* ALT response should be accompanied by improvement in imaging (20% reduction in LSM/PDFF). If no improvement in ALT, 20% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE data only for patients in green treatment scheme. Rivoli ME, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19(12):2023-2032. © 2021 Elsevier. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ces tests non invasifs peuvent également être utilisés pour surveiller les patients. En cas de dégradation de leur état, il faut envisager d'interrompre le traitement. Par ailleurs, d'autres études sur les maladies hépatiques chroniques avancées ont démontré que l'amélioration du FibroScan, par exemple une baisse de 25 à 30 %, est associée à une réduction du risque de 50 % pour les résultats cliniques. Il est donc utile de suivre la progression des résultats de ces tests non invasifs en plus des enzymes hépatiques.</p>															
55.	<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 that may be considered include: <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>Bien, sans plus attendre, je récapitule. Vous savez, il s'agit d'un domaine complexe. Il existe de nouveaux biomarqueurs. Tout évolue rapidement. De nouvelles données nous parviennent. Les besoins actuels évoluent. Ces données ne sont pas parfaites, mais elles peuvent déjà être utilisées dans la pratique clinique et probablement pour le diabète. Nous avons également tiré une leçon de cette expérience. Il se peut que nous devions non seulement ajuster nos valeurs, mais aussi mettre au point des tests</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

		supplémentaires pour mieux évaluer les risques de cette population.
56.		<p>Sans plus attendre, Naim, je vous cède la parole et je pense que vous allez nous présenter des cas passionnants. Je compte sur vous pour nous mettre un peu au défi, ou mettre le public au défi. D'accord ?</p> <p>Naim Alkhoury, docteur en médecine, FAASLD</p> <p>Merci beaucoup pour cette excellente présentation. C'est parti, on va s'amuser un peu. J'aimerais vous demander, à main levée, combien d'entre vous calculent systématiquement le FIB-4 dans leur clinique ? Voyons voir. Seulement 2 personnes. Bien. Je sens que nous allons nous amuser. Peut-être 4 ou 5 personnes donc. Est-ce que vous utilisez des calculatrices en ligne ou sur votre téléphone pour calculer le FIB-4 ? Si vous n'en avez pas, il existe une application appelée MDCalc qui permet de calculer le FIB-4. Tout ce dont vous avez besoin, c'est de l'AST, de l'ALT, de la numération plaquettaire et de l'âge. Voyons voir, levez la main ceux qui utilisent l'application MyFibroScan, qui permet de calculer le score FAST. D'accord, quelques personnes l'ont déjà. Voici une autre application que je vous encourage vivement à télécharger sur votre téléphone. Il s'agit donc de l'application MyFibroScan, qui permet d'obtenir certains des résultats que le professeur Trauner vous a montrés. Très bien. Prenons quelques cas. Nous allons vous poser des questions interactives.</p>
57.	<p>Case 1: Mrs. Sema</p> <p>Tina</p>  <ul style="list-style-type: none"> • 51-year-old White woman with history of HTN and obesity (BMI 47 kg/m²) presents for incidental finding of steatotic liver on ultrasound done for RUQ pain <ul style="list-style-type: none"> • ALT 23 IU/L • AST 18 IU/L • Platelets 312 k/μL • Let's calculate the FIB4; get your phones out and open the MDCalc app → Search for FIB4 <p>Weakness</p>  <p>FIB4 = 0.61 (low < 1.3) → Keep in primary care Consider semaglutide 2.4 mg/wk for obesity Repeat FIB4 in 2-3 years</p> <p><small>ALT: alanine transaminase, AST: aspartate aminotransferase, BMI: body mass index, FIB4: Fibrosis-4, HTN: hypertension, RUQ: right upper quadrant</small></p>	<p>Nous vous demanderons de voter pour certaines de ces questions à l'aide du code QR et de l'application UEG. Commençons par le premier cas. Voici Mme Sema, une femme caucasienne de 51 ans. Elle présente des antécédents d'hypertension et d'obésité. Elle adore les cheesecakes et a malheureusement pris du poids au fil des ans. En outre, une échographie a révélé qu'elle souffrait d'une stéatose hépatique. Ses taux d'ALT et d'AST sont relativement normaux et sa numération plaquettaire (312 k/μL) est tout à fait correcte. Calculons donc le score FIB-4. Si quelqu'un peut le faire sur son téléphone et me donner la réponse rapidement, ce serait super. J'ai calculé le score FIB-4 de tête, donc quand je vois des taux d'ALT et d'AST normaux, une numération plaquettaire normale, une patiente relativement jeune, je sais que le score sera probablement bas. Après calcul, il est de 0,61. Donc</p>

Naim Alkhoury, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine


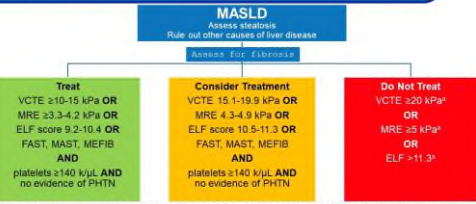
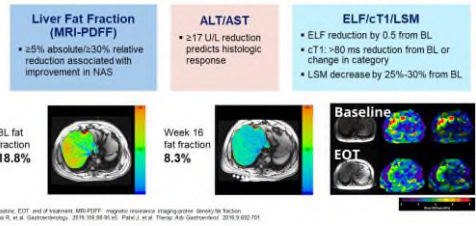
Une nouvelle ère s'ouvre pour la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique :
Examen des implications cliniques des traitements émergents spécifiques à la maladie

		<p>inférieur à 1,3. Cette patiente est donc considérée comme étant dans la zone verte, avec une faible probabilité de fibrose significative. Il convient donc de la maintenir en soins primaires ou dans un service d'endocrinologie. Il n'est pas nécessaire de la transférer dans un service d'hépatologie. Il faut envisager des solutions pour perdre du poids, y compris des médicaments contre l'obésité. Il faut ensuite répéter le FIB-4 tous les deux ans pour évaluer l'évolution de la maladie.</p>
58.	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mrs. Bilirubina is a 61-year-old Hispanic woman with T2D, obesity (BMI 42 kg/m²), and dyslipidemia ▪ What's her pre-test probability of having at-risk MASH? ▪ Let's calculate her FIB4: <ul style="list-style-type: none"> • AST 72 IU/L • ALT 65 IU/L • Platelets 188 k/μL <p style="text-align: center;">FIB4 = 2.90 (high >2.67)</p> <p><small>MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; T2D: type 2 diabetes.</small></p>	<p>Le deuxième cas est celui de Mme Bilirubina. Il s'agit d'une femme hispanique de 61 ans qui souffre de diabète de type 2, d'obésité avec un IMC élevé de 42 kg/m² et de dyslipidémie. Quelle est donc la probabilité prétest qu'elle présente un risque de MASH ? Je dirais qu'elle est élevée, d'après les données que je vous ai montrées, du fait que cette femme est d'origine hispanique, qu'elle souffre d'un diabète de type 2, d'une obésité de classe 3 et d'un syndrome métabolique. Voyons ses taux d'AST et d'ALT. En règle générale, dans les cas de MASLD, l'ALT est plus élevée que l'AST. Lorsque l'AST est plus élevée que l'ALT, cela indique soit une fibrose avancée, soit que le patient vous ment et qu'il boit de l'alcool sans le dire. La numération plaquettaire est un peu plus basse, à 188 k/μL. Calculons donc le score FIB-4. Et lorsque nous calculons le score FIB-4, le résultat est de 2,9 Cette valeur est donc supérieure au score de 2,67. Cette patiente présente un risque élevé et je conseillerais de l'adresser à un hépatologue. Il n'est pas nécessaire de faire un test supplémentaire. Encore une fois, elle a une probabilité prétest élevée de développer une MASH avec une fibrose importante. Le calcul du FIB-4 donne un score supérieur à 2,67.</p>
59.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ What would you do next? <ol style="list-style-type: none"> A. Refer the patient to a specialist B. Order phosphatidylethanol (PEth) testing C. Work with the patient on weight loss strategies D. Continue to observe the patient, following up every 3 months 	<p>Que feriez-vous ensuite ? Adresser la patiente à un spécialiste ; demander un test PEth pour évaluer la consommation d'alcool ; travailler avec la patiente sur des stratégies de perte de poids ; ou continuer à observer la patiente, en effectuant un suivi tous les trois mois. Je vous ai donné la réponse, mais voyons si le système de vote fonctionne. Très bien, je pense qu'il n'y a pas qu'une seule bonne réponse, mais j'aurais choisi la première, qui est d'envoyer la patiente chez un spécialiste en raison du score FIB-4 de 2,9. Mais, comme vous le savez, certains d'entre nous effectuent systématiquement des tests PEth sur les patients atteints de MASLD. Nous avons d'ailleurs</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

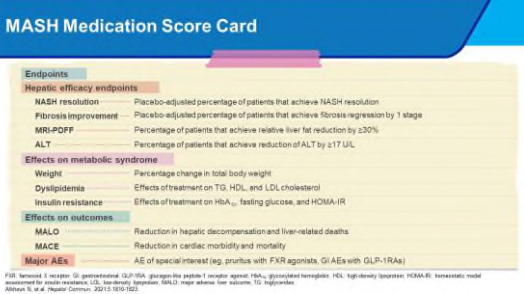
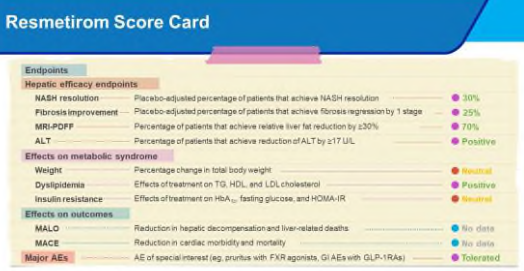
		<p>partagé des données plus tôt dans la journée, selon lesquelles 10 % des patients participant à des essais cliniques pour la MASH présentent des signes de consommation importante d'alcool. Bien sûr, une perte de poids est toujours une bonne idée.</p>
60.	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Open the myFibroScan app → Interpretation FibroScan: <ul style="list-style-type: none"> CAP 389 dB/m LSM 10.5 kPa <p>FibroScan interpretation: S3 and F3</p> <p><small>CAP: controlled attenuation parameter; LSM: liver stiffness measurement</small></p>	<p>Très bien. Si vous avez l'application MyFibroScan, vous pouvez vous en servir. Nous avons effectué un FibroScan sur cette patiente. Le score CAP pour la stéatose était de 389. Et la rigidité du foie de 10,5 kPa. Comment interpréter cela ? Si vous entrez ces chiffres dans l'application MyFibroScan, vous obtenez une stéatose de grade 3, c'est-à-dire une stéatose sévère et une fibrose de stade 3.</p>
61.	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont) myFibroScan App → Scores → FAST</p> <ul style="list-style-type: none"> myFibroScan app → Scores → FAST To calculate FAST, you need: <ul style="list-style-type: none"> LSM 10.5 kPa CAP 389 dB/m AST 72 IU/L <p>FAST = 0.83 → High probability for at-risk MASH</p> <p><small>FAST: FibroScan/AST</small></p>	<p>Si vous voulez améliorer votre valeur prédictive positive et vérifier que cette patiente souffre d'une fibrose de stade F2 ou plus, vous pouvez calculer le score FAST, comme l'a expliqué le professeur Trauner plus tôt. Ce score comprend le score CAP pour la stéatose, la rigidité du foie pour la fibrose et l'enzyme hépatique AST pour l'activité de la maladie. Vous avez donc besoin des trois variables suivantes. Le score FAST est de 0,83. Tout résultat supérieur à 0,67 est compatible avec une MASH et au moins une fibrose significative de stade F2 ou plus. Cette patiente est donc clairement atteinte d'une MASH et d'une fibrose de stade F2 ou plus.</p>
62.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this patient a good candidate for treatment with resmetirom? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Cette patiente est-elle une bonne candidate au traitement par le resmetirom ? Voici les trois options qui s'offrent à vous : non, oui ou incertain : Votons à nouveau. Nous vous laissons quelques secondes. Très bien. Voyons les résultats s'ils sont disponibles. Très bien. Ouah ! Je crois que nous avons bien réussi à vous convaincre que les patients pour lesquels les NIT indiquent une MASH avec une fibrose de stade F2 ou plus sont de bons candidats, donc 100 % des participants ont répondu « oui ».</p>
63.	<p>Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Absolutely, the patient has T2D and metabolic syndrome with NITs indicating at-risk MASH How can you rule out the presence of cirrhosis? <p>FIB4 <3.48 LSM <20 kPa Platelets >150 k/μL Obtain ultrasound: Smooth liver surface and no splenomegaly</p> <p><small>NIT: noninvasive test(s)</small></p>	<p>Très bien, la réponse est donc « oui ». Le patient présente un diabète de type 2, un syndrome métabolique, avec des NIT indiquant une MASH à risque. Mais comment pouvez-vous exclure la présence d'une cirrhose chez cette patiente, car il ne faut pas utiliser le resmetirom chez les patients atteints de cirrhose. Voici les NIT qui ont été montrés plus tôt. Un score FIB-4 inférieur à 3,48 indique généralement une cirrhose ; la rigidité du foie est inférieure à 20 kPa. La numération plaquettaire doit être supérieure à 150 k/μL. Ensuite, je réalise</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>généralement une échographie de référence chez mes patients atteints de MASLD, si cela n'a pas déjà été fait. Je m'assure que le contour du foie est lisse et qu'il n'y a pas de splénomégalie. En cas de signes d'hypertension portale ou de tout autre signe évocateur d'une cirrhose, il faudra attendre d'autres données sur le resmetrom en tant que traitement de la MASH cirrhotique.</p>																								
64.	<p>PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetrom</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">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</td> <td>328 (37)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>F3</td> <td>560 (63)</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Other assessments</td> <td>VCTE, kPa, median (Q1, Q3)^a</td> <td></td> <td>12 (10, 15)</td> </tr> <tr> <td>CAP, dB/m, median (Q1, Q3)^a</td> <td></td> <td>349 (320, 378)</td> </tr> <tr> <td>FIB4, median (Q1, Q3)^a</td> <td></td> <td>1.3 (1.0, 1.8)</td> </tr> <tr> <td>ELF, median (Q1, Q3)^a</td> <td></td> <td>9.7 (9.2, 10.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>^aQ1, median; ^bQ3, upper quartile; ^cQ4, lower quartile. VCTE, vibration-controlled transient elastography; CAP, controlled attenuation parameter; FIB4, fibrosis index; ELF, elastography liver function test; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography.</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) ^a		12 (10, 15)	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) ^a		349 (320, 378)	FIB4, median (Q1, Q3) ^a		1.3 (1.0, 1.8)	ELF, median (Q1, Q3) ^a		9.7 (9.2, 10.4)	<p>Très bien. Voici donc quelques-unes des données issues de l'essai MAESTRO-NASH qui nous ont aidés à établir les seuils pour les NIT afin de sélectionner les patients atteints de fibrose de stade F2 et F3. En ce qui concerne la rigidité du foie, la médiane se situe à 12 kPa et l'intervalle interquartile entre 10 et 15. Voilà pourquoi la zone verte entre 10 et 15 kPa est le point idéal pour le traitement des patients par le resmetrom. Quant au score ELF, la médiane était de 9,7 et l'intervalle interquartile entre 9,2 et 10,4. Il convient de souligner que, dans l'essai MAESTRO-NASH, la médiane du score FIB-4 était de 1,3. Ainsi, si on utilise le FIB-4 pour sélectionner les patients à traiter, on risque de passer à côté de 50 % des patients dont le FIB-4 est inférieur à 1,3. Le score FIB-4 est très utile aux cliniques de soins primaires pour sélectionner les patients à référer. Mais pas dans le cas présent. Ce n'est pas la bonne façon de sélectionner les patients pour le traitement et [pour les patients reçus en consultation] dans les cliniques de gastro-entérologie et d'hépatologie.</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) ^a		12 (10, 15)																							
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3) ^a		349 (320, 378)																							
	FIB4, median (Q1, Q3) ^a		1.3 (1.0, 1.8)																							
	ELF, median (Q1, Q3) ^a		9.7 (9.2, 10.4)																							
65.	<p>Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs for Liver-Directed Therapy</p>  <p><small>^aQ1, median; ^bQ3, upper quartile; ^cQ4, lower quartile. VCTE, vibration-controlled transient elastography; CAP, controlled attenuation parameter; FIB4, fibrosis index; ELF, elastography liver function test; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography.</small></p>	<p>Il s'agit du même algorithme que celui présenté par le professeur Trauner. Je ne vais donc pas y revenir. Toutefois, il convient de noter que le système comporte une zone verte, une zone jaune et une zone rouge. Il est possible de sélectionner différents biomarqueurs, notamment l'élastographie transitoire, l'élastographie par résonance magnétique ou le score ELF. On peut aussi utiliser des biomarqueurs combinés comme le FAST et le MAST.</p>																								
66.	<p>Biomarkers to Assess Treatment Response</p>  <p><small>BL, baseline; cT1, controlled attenuation parameter; ELF, elastography liver function test; LSM, liver stiffness measurement; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography; MRE, magnetic resonance elastography.</small></p>	<p>Nous disposons également de biomarqueurs pour évaluer la réponse au traitement. Les essais cliniques ont apporté des éléments d'information. Cela a été validé dans plusieurs études : une réduction de 30 % du taux de graisse hépatique par rapport à la valeur de référence (IRM-PDFF) permet de prédire la réponse histologique en termes de résolution de la MASH et, potentiellement, de régression de la fibrose. En ce qui concerne l'amélioration de l'ALT, couramment utilisée dans nos cliniques, une</p>																								

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

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>réduction de l'ALT de 17 points ou plus par rapport à la valeur de référence correspond généralement à une amélioration histologique. Une réduction du score ELF de 0,5 par rapport à la valeur initiale peut également prédire une amélioration histologique et une réduction de la rigidité du foie. Une élastographie transitoire de 25 à 30 % par rapport à la valeur initiale peut prédire une réponse histologique. Ainsi, si un patient présente au départ une rigidité hépatique de 10 kPa et qu'il est traité par le resmetirom pendant un an, le résultat idéal sera une réduction de la rigidité hépatique à une valeur inférieure à 7,5 kPa ou plus. Il s'agirait d'un bon répondeur. Généralement, il est souhaitable de voir une réduction de l'ALT, puis une réduction de la graisse hépatique sur le score CAP ou l'IRM-PDF.</p>
67.	 <p>MASH Medication Score Card</p> <p>Endpoints</p> <p>Hepatic efficacy endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> NASH resolution: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve NASH resolution Fibrosis improvement: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve fibrosis regression by 1 stage MRP-PDFF: Percentage of patients that achieve relative liver fat reduction by ≥30% ALT: Percentage of patients that achieve reduction of ALT by ≥17 U/L <p>Effects on metabolic syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> Weight: Percentage change in total body weight Dyslipidemia: Effects of treatment on TG, HDL, and LDL cholesterol Insulin resistance: Effects of treatment on HbA_{1c}, fasting glucose, and HOMA-IR <p>Effects on outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> MALO: Reduction in hepatic decompensation and liver-related deaths MACE: Reduction in cardiac morbidity and mortality Major AEs: AE of special interest (eg, pruritus with FXR agonists, GI AEs with GLP-1RAs) <p><small>FIB, fibrosis; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; ALT, alanine aminotransferase; U/L, units per liter; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; HOMA-IR, homeostatic model assessment for insulin resistance; LDL, low-density lipoprotein; MACE, major adverse cardiovascular events; TG, triglycerides. Alkhouri N, et al. Hepatol Commun. 2021;15(10):1623</small></p>	<p>Il y a quelques années, j'ai rédigé un article sur la manière dont il fallait comparer les traitements MASH, étant donné que de plus en plus de traitements sont approuvés par la FDA et l'EMA. C'est ce que j'appelle le tableau de bord des médicaments MASH. Il est donc très important, lorsque l'on étudie ces médicaments, de tenir compte des paramètres d'efficacité hépatique. Quel est le taux de résolution de la MASH, d'amélioration de la fibrose, de réduction de la graisse hépatique et d'amélioration de l'ALT ? Mais il ne faut pas se contenter de regarder les paramètres d'efficacité hépatique. Nous devons examiner les effets de chaque médicament sur chaque composante du syndrome métabolique. Le médicament idéal devrait également aider à perdre du poids et à améliorer les taux de lipides et la résistance à l'insuline. Enfin, il faudrait voir les effets des médicaments sur les résultats hépatiques, ce que nous appelons les principaux effets indésirables sur le foie, comme la progression de la cirrhose, la décompensation avec ascite, l'encéphalopathie, ainsi que les résultats cardiovasculaires, la mortalité globale. Et bien sûr, il faut prendre en compte les effets indésirables de chaque médicament.</p>
68.	 <p>Resmetirom Score Card</p> <p>Endpoints</p> <p>Hepatic efficacy endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> NASH resolution: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve NASH resolution (30%) Fibrosis improvement: Placebo-adjusted percentage of patients that achieve fibrosis regression by 1 stage (25%) MRP-PDFF: Percentage of patients that achieve relative liver fat reduction by ≥30% (70%) ALT: Percentage of patients that achieve reduction of ALT by ≥17 U/L (Positive) <p>Effects on metabolic syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> Weight: Percentage change in total body weight (Neutral) Dyslipidemia: Effects of treatment on TG, HDL, and LDL cholesterol (Positive) Insulin resistance: Effects of treatment on HbA_{1c}, fasting glucose, and HOMA-IR (Neutral) <p>Effects on outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> MALO: Reduction in hepatic decompensation and liver-related deaths (No data) MACE: Reduction in cardiac morbidity and mortality (No data) Major AEs: AE of special interest (eg, pruritus with FXR agonists, GI AEs with GLP-1RAs) (Tolerated) <p><small>Alkhouri N, et al. Hepatol Commun. 2021;15(10):1623</small></p>	<p>Voici donc le bilan du resmetirom calculé sur la base de mon tableau de bord. On observe les taux de résolution de la NASH, d'amélioration de la fibrose et de réduction de la graisse hépatique. Ce médicament ne modifie pas le poids et n'a pas d'effet sur le taux d'HbA_{1c}. Mais il aide à lutter contre la dyslipidémie. Les données que nous avons présentées montrent une réduction de 16 % du cholestérol LDL et de 22 %</p>

Naim Alkhouri, docteur en médecine, FAASLD
Elisabetta Bugianesi, docteur en médecine, titulaire d'un doctorat
Michael Trauner, docteur en médecine

		<p>des triglycérides par rapport aux valeurs de référence. Nous ne disposons pas encore de données sur les effets hépatiques ou cardiaques, mais le médicament a été très bien toléré lors des essais cliniques.</p>
69.	<p>Weight Loss Through Lifestyle Modification in MASLD</p> <p>Weight Loss</p> <p>Outcome Among Patients Achieving Weight Loss</p> <p>Patients Sustaining Weight Loss at 1 Year</p> <p>≥10% Fibrosis regression (45% of patients)^a <10%</p> <p>≥7% NASH resolution (64% of patients)^b 18%</p> <p>≥5% Ballooning/inflammation improvement (41%-100% of patients)^c 30%</p> <p>≥3% Steatosis improvement (35%-100% of patients)^d Not reported</p> <p><small>^a Regression defined as a decrease of 1 point in the fibrosis score. ^b Depending on the degree of weight loss. ^c ^d ^e ^f ^g ^h ⁱ ^j ^k ^l ^m ⁿ ^o ^p ^q ^r ^s ^t ^u ^v ^w ^x ^y ^z</small></p>	<p>La perte de poids reste très importante. D’ailleurs, la FDA recommande d’utiliser le resmetrom en même temps qu’une modification complète du mode de vie. L’objectif pour nos patients devrait être de perdre 10 % de leur poids corporel total ou plus. Il a été démontré que cet objectif est associé à une résolution de la NASH et à une régression de la fibrose. Ainsi, un patient pesant 113 kg doit perdre 11 kg. Malheureusement, même dans les essais cliniques, seuls 10 % des patients sont capables de perdre ces 10 % de poids total, ce qui fait que 90 % des patients ont besoin d’aide pour perdre du poids autrement qu’en changeant leur mode de vie.</p>
70.	<p>STEP1: Effects of Once-Weekly Semaglutide</p> <p>Body Weight Change from Baseline by Week, Observed in-Trial Data</p> <p>On-Treatment Data at Week 68</p> <p>On-Treatment Data at Week 88</p>	<p>En ce qui concerne le semaglutide, les données présentées ici proviennent de l’essai STEP1, et sont à l’origine de l’indication pour l’obésité. Je tiens à souligner qu’avec le semaglutide et le tirzepatide, environ 70 à 75 % des patients perdent effectivement ces 10 % de poids, ce qui est très bien.</p>
71.	<p>Semaglutide: MASH Phase 2 Results</p> <p>Primary Endpoint: Resolution of NASH With No Worsening of Liver Fibrosis</p> <p>Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of NASH</p>	<p>Mais comme le Dr Bugianesi vous l’a montré tout à l’heure, ce médicament n’a eu aucun effet sur la fibrose. Ainsi, seule la résolution de la MASH a été améliorée par le semaglutide. Mais dans l’essai de phase 2b au moins, nous n’avons pas constaté d’effet clair sur la fibrose. Le semaglutide permet donc de perdre 10 % du poids corporel total chez la majorité des patients, ce qui est paradoxal. Et, du moins à ce stade, nous ne disposons pas de données convaincantes montrant que le semaglutide aide à réduire la fibrose hépatique.</p>
72.	<p>Case 3: Mr. O’Liver Hardy</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 FIB4 that was calculated by his PCP <ul style="list-style-type: none"> AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 k/μL Let’s calculate the FIB4 <p>FIB4 = 3.70 (risk for cirrhosis >3.48) FibroScan LSM 22 kPa (risk for cirrhosis >20)</p> <p><small>CAD coronary artery disease, PCP primary care physician</small></p>	<p>Le dernier cas est celui de M. O’Liver Hardy. Il s’agit d’un homme hispanique de 63 ans qui a des antécédents de diabète depuis 20 ans, de dyslipidémie et de maladie coronarienne, ce qui fait qu’il présente déjà un risque élevé. Il présente un score FIB-4 élevé (calculé par son médecin traitant). Son taux d’AST est plus élevé que son taux d’ALT et sa numération plaquettaire est basse. Je crains donc déjà qu’il ne soit atteint d’une maladie à un stade très avancé. Le score FIB-4 s’élève à 3,7. Il est donc supérieur à 3,48, qui est la valeur prédictive seuil pour</p>

		<p>la cirrhose. Nous avons effectué une élastographie transitoire par FibroScan. Elle a montré une rigidité du foie de 22 kPa. Cette valeur est donc supérieure à 20 kPa, c'est-à-dire la valeur prédictive seuil pour la cirrhose. C'est donc un patient pour lequel je peux diagnostiquer sans problème une cirrhose due à une MASH. Je n'ai pas besoin de faire une biopsie du foie.</p>
73.	<p>Case 3: Mr. O'Liver Hardy (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> myFibroScan app → Scores → AGILE4 To calculate the AGILE4 score, you need: <ul style="list-style-type: none"> LSM 22 kPa AST 54 IU/L ALT 47 IU/L Platelets 134 k/μL Diabetes Yes Sex M <p>AGILE4 = 0.74 → High probability for cirrhosis Ultrasound shows nodular liver with splenomegaly (16.6 cm)</p>	<p>Il est également possible de calculer le score AGILE4. Il s'agit d'un autre score que vous pouvez calculer dans l'application MyFibroScan. Il combine FIB-4 et rigidité du foie, ce qui permet d'obtenir la valeur de rigidité du foie, les plaquettes, l'AST, l'ALT, la présence de diabète et le sexe (homme ou femme). Le score AGILE4 est très élevé (0,74). La valeur prédictive seuil pour la cirrhose est de 0,58. Cela augmente donc la valeur prédictive positive de la cirrhose chez ce patient. Nous avons également réalisé une échographie. Elle montre un foie nodulaire avec une splénomégalie.</p>
74.	<p>Question</p> <ul style="list-style-type: none"> Is this patient a good candidate for resmetrom? <ul style="list-style-type: none"> A. No B. Yes C. Unsure 	<p>Ce patient est-il un bon candidat pour un traitement au resmetrom ? Votons. « Non ». « Oui ». « Incertain ». Bien, je crois qu'il y a une personne qui préfère encore traiter. J'aimerais que vous me disiez, qui que vous soyez, pourquoi vous pensez qu'il est indiqué de traiter à ce stade ? Encore une fois, nous ne disons pas que nous savons avec certitude que le resmetrom est une mauvaise idée pour les patients atteints de cirrhose, mais l'essai de phase 3 appelé MAESTRO-NASH est actuellement en cours. La réponse pourrait donc changer dans quelques années. Mais, à ce stade tout du moins, la FDA ne le conseille pas et l'EMA non plus.</p>
75.	<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"> SEEEK your patient's participation. HELP your patient explore & compare treatment options. ASSESS your patient's values & preferences. REACH a decision with your patient. EVALUATE your patient's decision. <p><small>Agency for Healthcare Quality and Research. http://www.ahrq.gov/health-literacy/professional/communication/decision-making.html. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Très bien. La dernière diapositive porte sur la prise de décision SHARE pour assurer le succès à long terme de la prise en charge de nos patients. Il s'agit de l'approche SHARE en cinq étapes que nous utilisons dans nos cliniques. Tout d'abord, il faut solliciter la participation du/de la patient(e). Il faut l'impliquer. Il faut l'aider à explorer et à comparer les options thérapeutiques et ce qui fonctionne pour lui/elle. Il faut évaluer ses critères et ses préférences. Si le/la patient(e) a du mal à supporter les injections, il est probable que le semaglutide ne soit pas la bonne solution. Si le/la patient(e) ne mange pas de viande, un régime cétoène n'est probablement pas la bonne solution. Il faut donc évaluer ses critères et ses préférences, puis prendre une décision avec lui/elle. Encore une fois, il faut l'impliquer dans la prise de</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>décision. Enfin, il faut évaluer la décision du/de la patient(e).</p>
76.	<p>Take-Home Messages</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ FDA-approved medications that are likely to benefit patients with at-risk MASH are here ▪ Resmetirom is FDA-approved for at-risk MASH^a (MASH^a with F2-F3) ▪ Semaglutide has FDA approval for obesity and T2D and may have beneficial effects for patients with at-risk MASH, especially those with earlier stage disease (F2 specifically) ▪ New Mantra in MASH: "Screen, Stage, and Treat" <p><small>^aResmetirom is approved for the treatment of adults with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with liver fibrosis (F2-F3).</small></p>	<p>Le message à retenir est donc que les médicaments approuvés par la FDA qui sont susceptibles de bénéficier aux patients atteints de MASH à risque sont disponibles sur le marché, du moins aux États-Unis, et devraient l'être en Europe l'année prochaine. Le resmetirom est approuvé par la FDA pour la MASH à risque, c'est-à-dire la MASH avec une fibrose de stade F2, F3 ; le semaglutide est approuvé par la FDA pour l'obésité et le diabète de type 2, deux comorbidités courantes chez les patients atteints de MASH. Il faut donc l'utiliser à bon escient. Mon nouveau mantra pour la MASH en 2024 est le suivant : « Agissez, c'est tout ». Et cela devrait inclure le dépistage de tous les patients à haut risque, de tous les patients diabétiques et des patients présentant un syndrome métabolique. Et si vous identifiez une stéatose hépatique ou une MASLD, il faut déterminer le stade de la maladie. Il n'est pas acceptable de simplement dire au patient qu'il a une MASLD, qu'il doit perdre du poids et que nous le surveillerons. Il faut connaître le stade de fibrose. Ensuite, pour les patients atteints de MASH et de F2 ou plus, il faut commencer le traitement, car il existe aujourd'hui des traitements efficaces.</p>