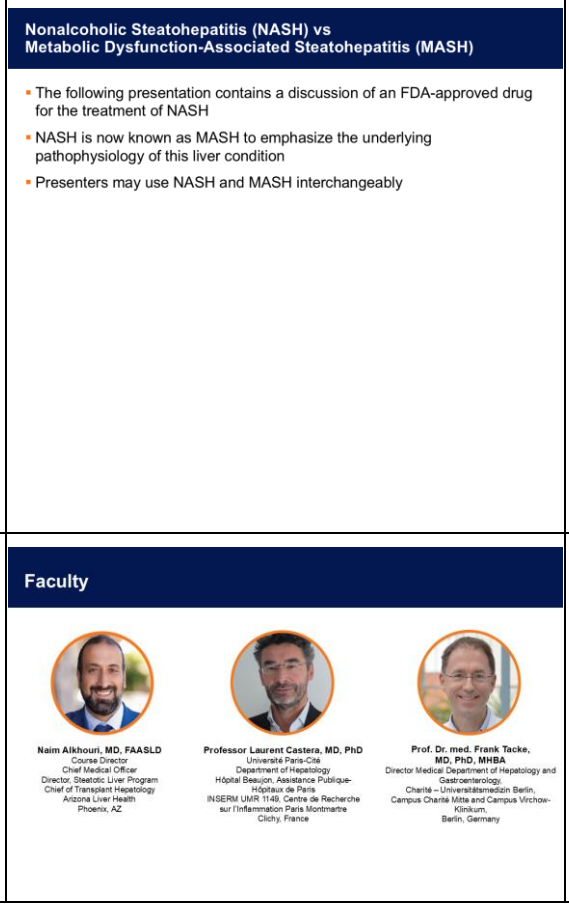
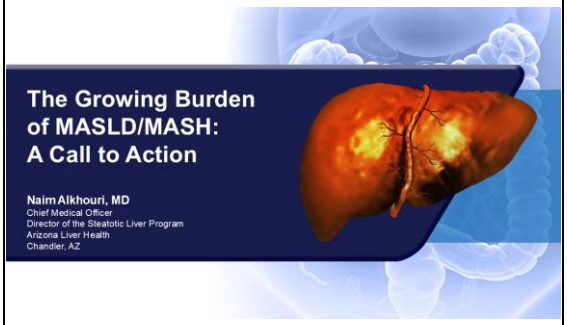
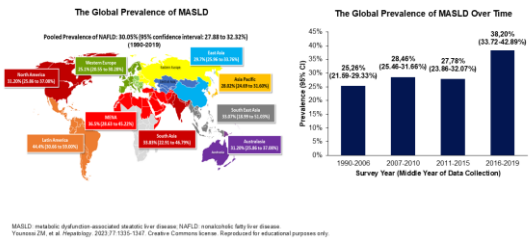
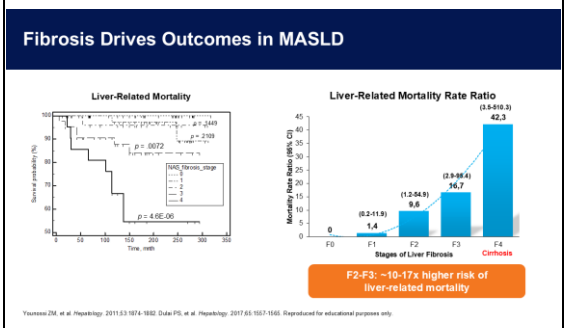
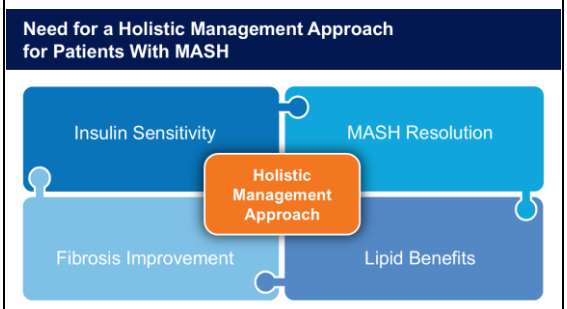
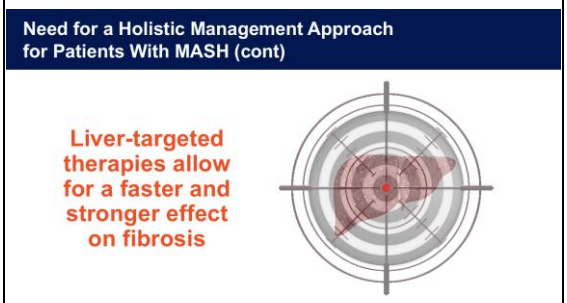
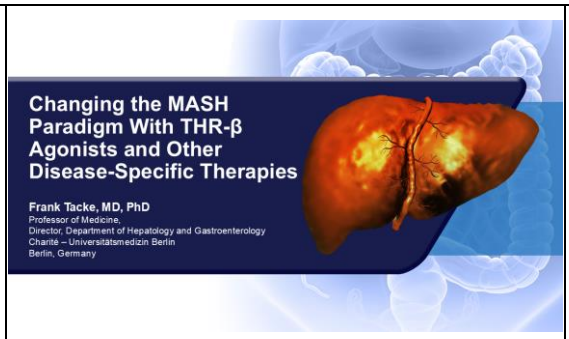
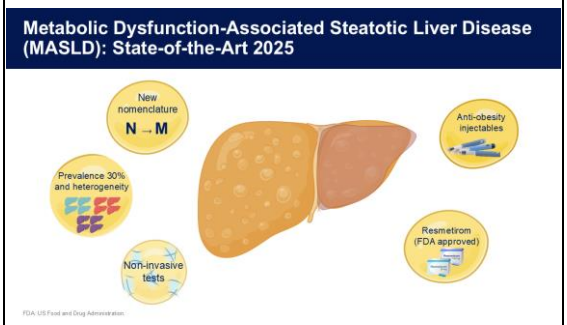
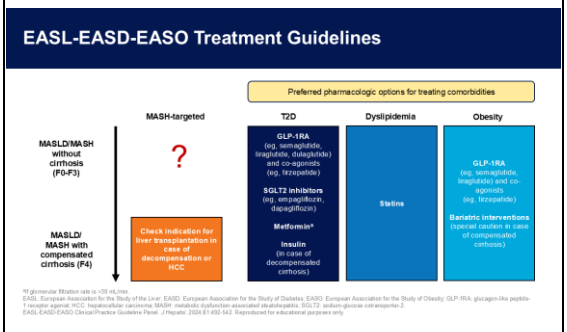
1.		**[Naim Alkhouri, MD, FAASLD]** Je suis le Dr. Naim Alkhouri, médecin en chef à la clinique Arizona Liver Health de Phoenix, aux États-Unis. La séance s'intitule « Une nouvelle ère pour le traitement de la MASH : comment les traitements spécifiques changent la donne et les bonnes pratiques pour une intégration clinique. »
2.		La présentation qui suit contient une discussion sur un médicament autorisé par la FDA pour le traitement de la NASH. Il s'agit de l'indication approuvée par la FDA aux États-Unis. Il s'agit du resmétirom. Je sais qu'il n'a pas encore reçu l'AMM en Europe, mais j'espère qu'à partir de cet été, vous pourrez l'utiliser. La NASH est désormais appelée MASH, mais lorsque nous avons conçu l'étude MAESTRO-NASH qui a conduit à l'autorisation octroyée par la FDA, nous avons utilisé l'ancienne terminologie. Par conséquent, vous verrez que les intervenants utiliseront la NASH et la MASH de manière interchangeable.
3.		

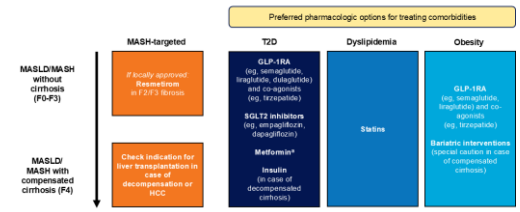
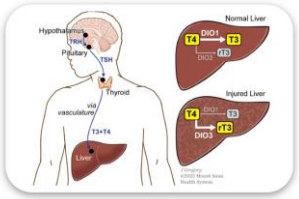
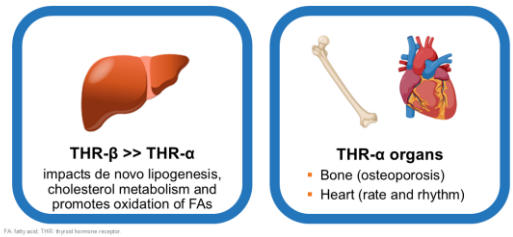
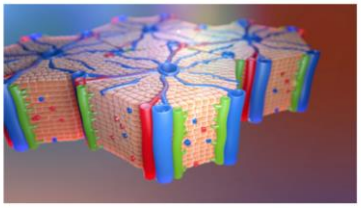
4.	**Overview and Target Audience** **This activity is jointly provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC.** **This activity is supported by an educational grant from Madrigal Pharmaceuticals.** **ACTIVITY OVERVIEW –** Mitigating disease progression in MASH has been challenging due to a lack of disease-specific therapies. With FDA approval of the first MASH-specific therapy, and several other agents in advanced stages of development comes, a new era of disease management. This activity will explore the mechanism of action and efficacy of these novel therapies, including thyroid hormone receptor-β (THR-β) agonists, along with data on late-stage investigational therapies. Experts will also focus on case-based scenarios that discuss considerations for disease staging and assessment through non-invasive tests to ensure pharmacological management is tailored to the individual needs of each patient. **TARGET AUDIENCE –** This initiative is intended for hepatology and gastroenterology healthcare providers, as well as other specialty clinicians involved in the management of patients with MASLD/MASH.	
5.	**Learning Objectives** Upon successful completion of this activity, participants should be better able to: ▪ **Describe** the mechanistic and clinical rationale for THR-β agonists as a means of treating MASLD/MASH ▪ **Evaluate** the evidence on THR-β agonists, and other disease-specific therapy classes, considering efficacy, safety/tolerability, and PROs ▪ **Identify** best practices for facilitating and documenting an accurate, non-invasive, and timely diagnosis of MASLD/MASH to support access to disease-specific therapy ▪ **Develop** guideline-aligned management paradigms for MASLD/MASH that incorporate pharmacotherapy tailored to individual clinical scenarios	
6.	**Agenda** ▪ The Growing Burden of MASLD/MASH: A Call to Action ▪ Changing the MASH Paradigm with THR-b Agonists and Other Disease-specific Therapies ▪ Rising to the Need to Improve Diagnosis in the Era of Disease-Specific Therapy ▪ Integrating MASLD/MASH-Specific Therapy into Guideline-Aligned Real-World Practice ▪ Q&A and Closing Remarks	
7.	**Accreditation & Credit Designation Statements** **Criteria for Success** Certificates of completion will be awarded based on the participant's attendance and submission of the activity evaluation/claim credit form. You must participate in the entire activity to receive credit. There is no fee to participate in this activity. If you have questions about this activity, please contact AKH Inc. at tbrignoni@akhcme.com. AKH Credit provided by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare In support of improving patient care, this activity has been planned and implemented by AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare and Catalyst Medical Education, LLC. AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare is jointly accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME), the Accreditation Council for Pharmacy Education (ACPE), and the American Nurses Credentialing Center (ANCC), to provide continuing education for the healthcare team. **Physicians** AKH Inc., Advancing Knowledge in Healthcare designates this live activity for a maximum of 1.0 *AMA PRA Category 1 Credit(s)™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. **Type of Activity:** Application-based **Fee Information:** There is no fee for this educational activity	

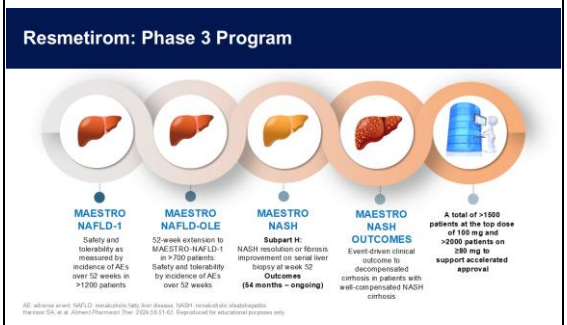
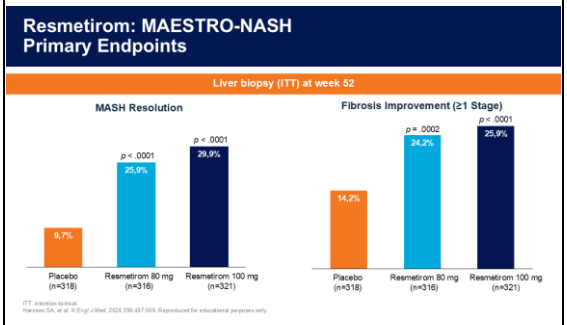
8.	**Disclosures** **Disclosure** It is the policy of AKH Inc. to ensure independence, balance, objectivity, scientific rigor, and integrity in all of its continuing education activities. The author must disclose to the participants any significant relationships with ineligible companies whose products or devices may be mentioned in the activity or with the commercial supporter of this continuing education activity. Identified conflicts of interest are mitigated by AKH prior to accreditation of the activity. AKH planners and reviewers have no relevant financial relationships to disclose. **Naim Alkhouri, MD, FAASLD**, has disclosed the following relevant financial relationships: Advisor - 89bio, Akero, Boehringer Ingelheim, Echosens, Fibronostics, Gilead Sciences, Histoindex, Intercept Pharmaceuticals, Ipsen, Madrigal Pharmaceuticals, NorthSea Therapeutics, Novo Nordisk, Perspectum, Pfizer, and Regeneron; Researcher - 89bio, Akero Therapeutics, Arbutus Biopharma, AstraZeneca, BioAge, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Corcept Therapeutics, Galectin Therapeutics, Genentech, Gilead Sciences, Healio, Hepagene Therapeutics, Intercept Pharmaceuticals, Inventiva Pharma, Ionis Pharmaceuticals, Ipsen, Lilly, Madrigal Pharmaceuticals, Merck, NGM Biopharmaceuticals, Noom, NorthSea Therapeutics, Novo Nordisk, Perspectum, Pfizer, PharmaNN, Poxel, Regeneron, Viking Therapeutics, and Zydus; Speaker - AbbVie, AstraZeneca, Echosens, Gilead Sciences, Intercept Pharmaceuticals, Ipsen, Madrigal Pharmaceuticals, and Perspectum. **Laurent Castera, MD, PhD**, has disclosed the following relevant financial relationships: Consultant - Boehringher Ingelheim, Boston Pharmaceutical, Echosens, Gilead, GSK, Madrigal, MSD, Novo Nordisk, Pfizer, Sagimet, Siemens Healthineers; Speaker - AstraZeneca, Echosens, Gilead, Inventiva, Madrigal, and Novo Nordisk. **Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA**, discloses the following financial relationships: Consultant - Intuitive **STAFF/REVIEWERS** Louis Settembrino, CHCP, Catalyst Medical Education, LLC, President and CEO: has disclosed no financial relationships. Dorothy Caputo, MA, BSN, RN, AKH Lead Nurse Planner/Reviewer, has no financial relationships to disclose. Trish Brignoni, AKH Director Operations & Compliance, has no financial relationships to disclose. Stephanie S. Wenick, MPhil, Medical Writer, has served as a consultant medical writer for REGENXBIO, Inc. AKH and Catalyst Medical Education, LLC Planners and Reviewers, has no financial relationships to disclose. All of the relevant financial relationships listed for these individuals have been mitigated.	
9.	**Disclaimer** This course is designed solely to provide the healthcare professional with information to assist in his/her practice and professional development and is not to be considered a diagnostic tool to replace professional advice or treatment. The course serves as a general guide to the healthcare professional, and therefore, cannot be considered as giving legal, nursing, medical, or other professional advice in specific cases. AKH Inc. specifically disclaim responsibility for any adverse consequences resulting directly or indirectly from information in the course, for undetected error, or through participant's misunderstanding of the content. If you would like to opt out from future communications from AKH please send an email to optout@akhcme.com with your information with "Opt Out" in the subject line. **Disclosure of Unlabeled Use and Investigational Product** This educational activity may include discussion of uses of agents that are investigational and/or unapproved by the FDA. Please refer to the official prescribing information for each product for discussion of approved indications, contraindications, and warnings.	
10.	 	Bien, commençons. « Le fardeau croissant de la MASLD et de la MASH : un appel à l'action. »
11.	**Global Prevalence of MASLD: On the Rise**  MASLD: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease; NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2023;77:1335-1347. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	La MASLD est la maladie hépatique la plus fréquente dans le monde. Elle touche environ 30 % de la population adulte, la prévalence la plus élevée se situant en Amérique latine (jusqu'à 44 % des adultes), suivie par le Moyen-Orient et l'Afrique du Nord (région MENA, jusqu'à 36 % des adultes atteints de MASLD). Malheureusement, la prévalence mondiale est en augmentation. Selon les dernières estimations, la MASLD touche 38 % de la population adulte. Nous disposons également de données sur les enfants et les adolescents. Les estimations indiquent que

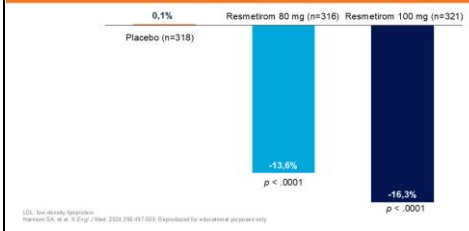
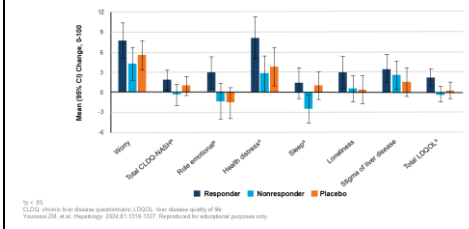
		la MASLD touche environ 10 % des enfants.
12.		La fibrose retrouvée sur l'échantillon de biopsie initiale est le facteur prédictif le plus important du devenir. Plusieurs études révèlent que les patients présentant une fibrose F2/F3 ont un risque réel de progression vers une cirrhose au cours de leur vie et de survenue de complications plus anciennes liées à la cirrhose. Le stade de la fibrose permet de prédire la mortalité globale, la mortalité hépatique et les complications hépatiques majeures. Dans une revue systématique, il a été montré que le risque de mortalité liée au foie était 10 à 17 fois plus élevé chez les patients présentant une fibrose F2/F3. Pour cette raison, lors du développement de nouveaux traitements, les études cliniques distinguent les patients atteints de MASH et ceux atteints de fibrose F2/F3 et l'un des objectifs principaux de ces études est de prévenir la progression vers la cirrhose. Les études de masse sur la cirrhose sont conduites séparément. Nous cherchons à prévenir les résultats liés au foie tels que le développement d'ascites, de saignements variqueux et d'encéphalopathie. Le principal message à retenir est que vous devez connaître le stade de la fibrose de chaque patient atteint de MASLD. La stadification est essentielle, car elle a une grande influence sur le pronostic. L'algorithme de traitement ne sera pas le même selon le stade de la fibrose.

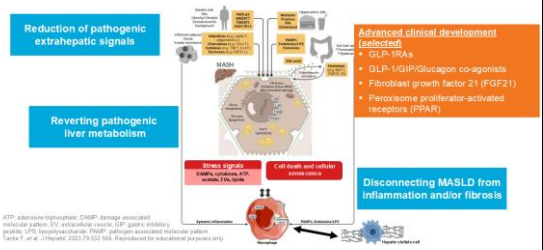
13.		Nous devons adopter une démarche holistique pour la prise en charge des patients atteints de MASH. En tant qu'hépatologues, nous nous concentrons toujours sur les effets hépatiques. Dans les études cliniques, nous rapportons la résolution de la MASH et l'amélioration d'un stade de la fibrose. Au cours de notre démarche thérapeutique, pour chaque patient, nous devons examiner chacune des composantes du syndrome métabolique et surveiller le poids. Faisons-nous perdre du poids aux patients ? Il existe des médicaments qui n'ont pas d'effet sur le poids. D'autres médicaments sont très efficaces pour induire une perte de poids. Qu'en est-il de la sensibilité à l'insuline ? Devons-nous réduire l'HbA_{1c} et ainsi contribuer à prévenir le diabète et les états prédiabétiques ? Devons-nous rechercher un bénéfice concernant le bilan lipidique ? Nous devons doser les triglycérides, le cholestérol-LDL, le cholestérol-HDL. Nous devons avoir une vision globale et ne pas nous intéresser uniquement aux effets hépatiques.
14.		Il existe un besoin réel de traitements ciblant le foie. Certains médicaments peuvent traiter plusieurs aspects du syndrome métabolique. Cependant, chez les patients présentant une fibrose F2 et F3, nous avons besoin de traitements à visée hépatique. Aux États-Unis, nous disposons d'un médicament autorisé par la FDA, qui devrait bientôt arriver en Europe. Néanmoins, nous avons besoin de plus de médicaments capables d'agir de manière indépendante en monothérapie, mais aussi potentiellement en association avec d'autres médicaments.

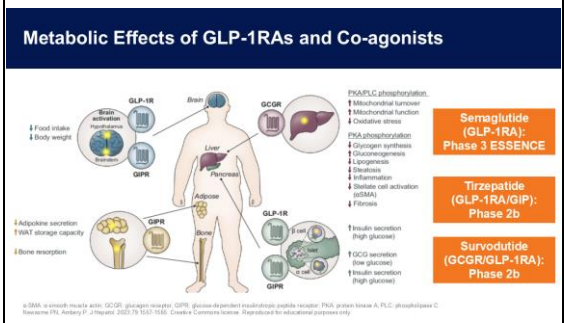
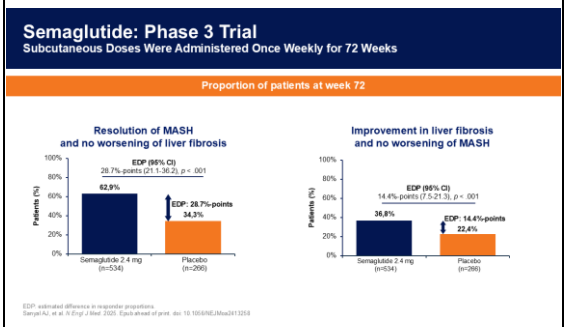
15.		**[Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Je suis heureux de discuter avec vous de la manière dont les nouveaux traitements à l'horizon peuvent modifier nos démarches spécifiques face à la MASLD et la MASH.
16.		
17.		Pour rappel, quelles sont les recommandations actuelles ? La base de toute démarche thérapeutique dans la MASLD/MASH est une intervention sur le mode de vie avec une alimentation saine, une perte de poids en cas de surpoids et d'obésité, l'arrêt de la consommation d'alcool et l'activité physique. Les comorbidités doivent être prises en charge de manière optimale. Les patients atteints d'un diabète de type 2 bénéficieront de traitements pouvant induire une perte de poids, tels que les agonistes du récepteur du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2. La dyslipidémie doit être traitée par des statines. L'obésité peut bénéficier d'une pharmacothérapie ou d'une chirurgie bariatrique. Mais la question de savoir si nous pouvons proposer, chez les patients atteints d'une maladie à risque, un traitement ciblant la MASH reste ouverte en Europe. Elle l'était aussi pour nous jusqu'à présent.

18.	**EASL-EASD-EASO Treatment Guidelines** 	Les recommandations préconisent l'utilisation (s'il est approuvé localement) du resmétirom dans la fibrose F2/F3.
19.	**Evidence on the Role of Liver Hypothyroidism** 	Pourquoi ? Au cours des dernières décennies, de nombreux éléments probants se sont accumulés indiquant la présence d'une hypothyroïdie associée à la MASLD. Il existe également un déficit local d'hormone thyroïdienne active dans le foie en raison de certains changements dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes dans le foie.
20.	**Differential Expression of THR-α and -β Receptor** 	Certaines des actions bénéfiques dans le foie sont très spécifiques à l'agonisme du récepteur-β des hormones thyroïdiennes, impliquant une augmentation de la lipogenèse de novo et du métabolisme du cholestérol ou l'activation de certains facteurs de transcription qui favorisent l'oxydation des acides gras. D'autre part, certains des effets les plus généraux tels que la tachycardie, la perte de densité osseuse, sont en fait liés aux actions du récepteur α des hormones thyroïdiennes.
21.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	C'est en quelque sorte le principe du resmétirom. Voici une petite animation que nous aimerions partager avec vous sur le mode d'action du resmétirom. **[Animation]** Les agonistes du récepteur-β des hormones thyroïdiennes, ou agonistes THR-β, sont de petites molécules destinées à agir

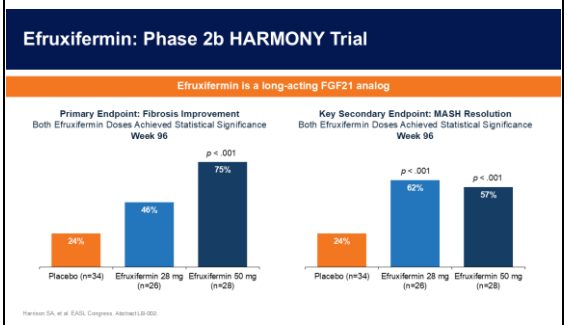
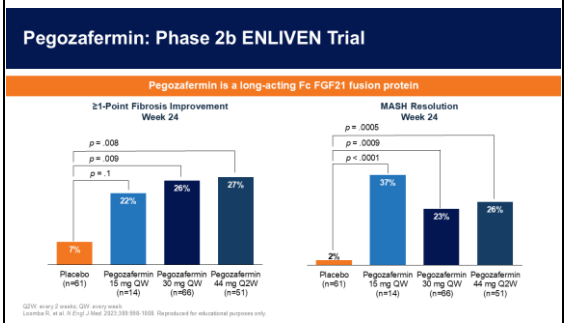
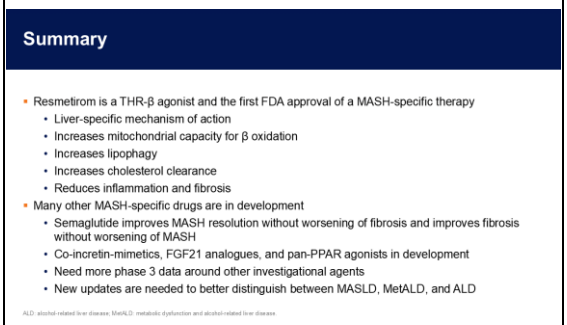
		spécifiquement dans le foie. Ces agents pénètrent dans le noyau de l'hépatocyte et se lient au THR-β pour activer l'expression du gène cible, qui intervient dans plusieurs voies métaboliques. Tout d'abord, une mitophagie accrue élimine les mitochondries endommagées, tandis qu'une biogenèse mitochondriale 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.
22.		**[Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA]** Le resmétirom cible le foie. Il s'accumule dans le foie et active spécifiquement la voie du récepteur β des hormones thyroïdiennes. Cela a été démontré dans le cadre d'études. En voici un aperçu. Plus de 1 500 patients avaient été traités à la dose plus élevée, plus de 2 000 patients à la dose plus faible. Par conséquent, nous avons accumulé de nombreuses données de sécurité et d'efficacité.
23.		Cependant, les données d'efficacité les plus pertinentes sont issues de l'étude MAESTRO-NASH, qui a testé le bénéfice histologique. Après un an sous resmétirom à 80 ou 100 mg, la résolution de la MASH était plus fréquente dans le groupe traité par resmétirom. L'amélioration de la fibrose (probablement le résultat le plus

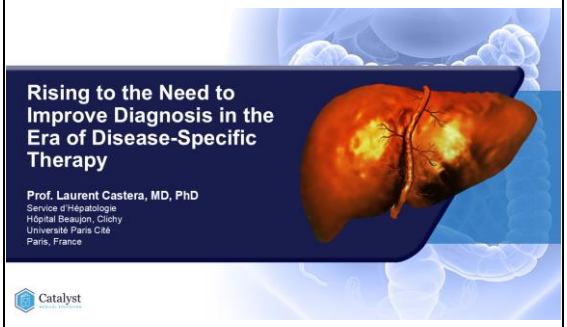
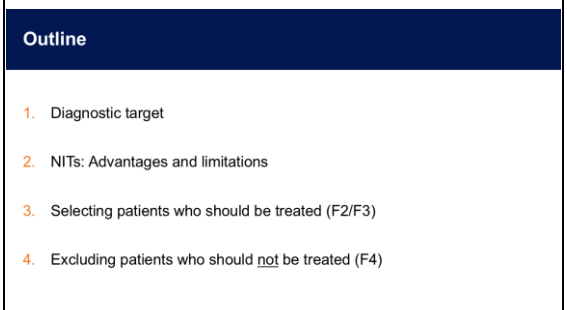
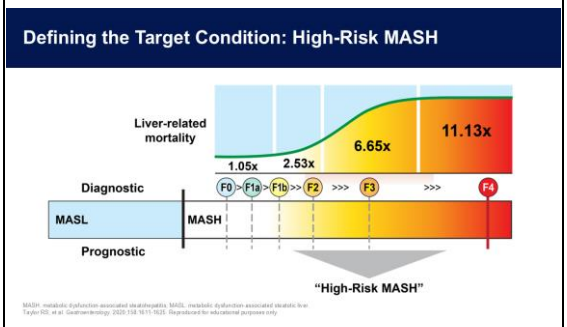
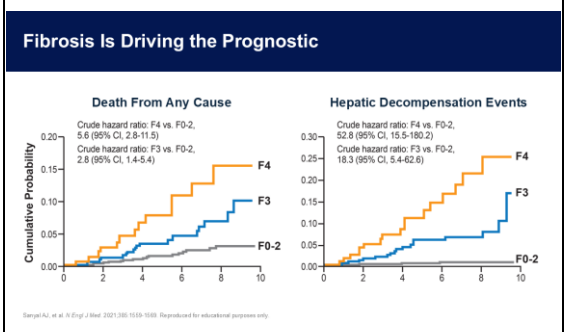
		important) était également significative chez les participants traités par resmétirom. Le delta par rapport au placebo est d'environ 14 à 18 %. Il n'est peut-être pas aussi élevé que nous l'espérions. D'autre part, nous avons beaucoup de marqueurs non invasifs qui vont dans la bonne direction.
24.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Secondary Endpoint** Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT) 	Voici un exemple. Le cholestérol-LDL diminue bien. Les valeurs de l'élastographie transitoire, des mesures non invasives de la fibrose, diminuent. De nombreuses preuves montrent que cette intervention est bénéfique pour les patients.
25.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)** Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52 	Certaines données indiquent également, chez les patients répondeurs, une amélioration de la qualité de vie liée à la santé pour différents domaines qui ont été testés dans le cadre de l'étude clinique de phase III.
26.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety** 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 ▪ 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: • Excess of generally mild and transient diarrhea • Generally mild nausea at the beginning of therapy	Qu'en est-il de l'innocuité ? Je pense que Naim nous en parlera. Les données des études cliniques sont très convaincantes. Il y a quelques effets secondaires gastro-intestinaux, très peu de sorties d'étude en raison d'effets secondaires et, dans l'ensemble, peu d'événements indésirables graves.

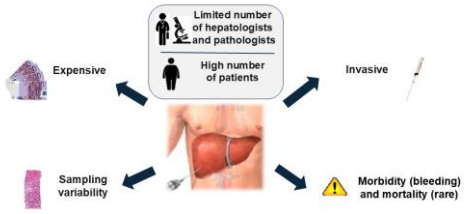
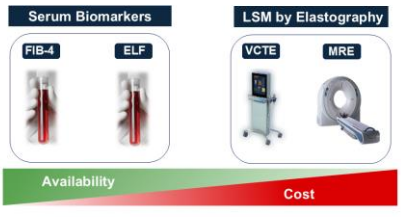
27.	**Other THR-β Agonists in Development** **Drug Candidate** / **Study Stage** / **Endpoints** **VK2809** — Phase 2 Biopsy-confirmed MASH (N=248) — 12-week reduction of liver fat content; 52-week biopsy data presented at AASLD **TERN-501** — Phase 2 Presumed MASH (N=162) — 12-week reduction of liver fat content; Results available[a] **ALG-055009** — Phase 2 Presumed MASH (N=100) — 12-week reduction of liver fat content; Data presented at AASLD TLM 2024 [a]No longer in development. AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; TLM: The Liver Meeting ClinicalTrials.gov: NCT04173585; ClinicalTrials.gov: NCT05610722; ClinicalTrials.gov: NCT06342947	Le resmétirom n'est pas le seul agoniste des récepteurs-β des hormones thyroïdiennes en développement. Plusieurs composés provenant de différentes sociétés sont à différents stades de développement. Nous pouvons nous attendre à un enrichissement de l'offre dans ce domaine à l'avenir, ce qui nous donnera davantage d'options.
28.	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis**  ATP: adenosine triphosphate; DAMP: damage associated molecular pattern; EV: extracellular vesicle; GIP: gastric inhibitory peptide; LPS: lipopolysaccharide; PAMP: pathogen-associated molecular pattern Tacke F, et al. J Hepatol. 2023;79:552-566. Reproduced for educational purposes only.	Néanmoins, si nous réfléchissons à notre manière d'appréhender la thérapie, nous constatons que beaucoup de nos efforts actuels portent surtout sur la réduction des manifestations extrahépatiques. Par exemple, la modification de l'alimentation, la perte de poids, l'utilisation d'un agoniste du récepteur du GLP-1 sont toutes des interventions qui agissent en dehors du foie. Actuellement, nous ne disposons pas de médicaments qui brisent le lien entre la MASLD et ses conséquences (inflammation et fibrose). Le resmétirom est le premier médicament qui tente d'agir directement dans le foie et d'inverser certaines des caractéristiques pathogènes du métabolisme hépatique. Mais ce n'est pas le seul. Quelques données émergentes montrent comment les agonistes du récepteur du GLP-1 incrétinomimétiques, les co-agonistes du GLP-1/GIP/glucagon peuvent agir. Le FGF21 (qui a fait l'objet d'une présentation très intéressante en conférence plénière) et les agonistes de PPAR sont également sur le tapis. Je souhaiterais parler brièvement de certains des résultats obtenus avec ces médicaments lors d'études cliniques.

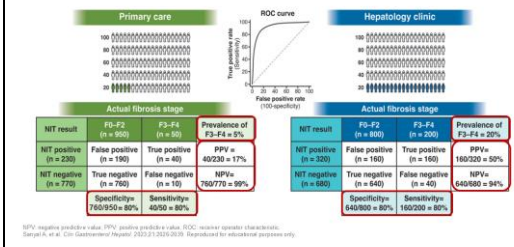
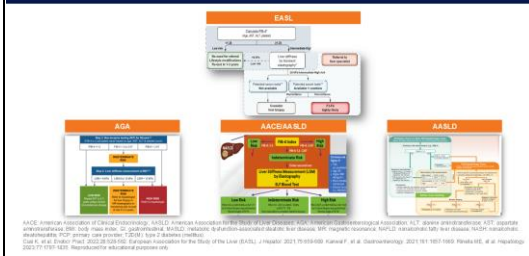
29.		Les agonistes du récepteur du GLP-1 ont déjà une AMM et sont utilisés en pratique clinique. Ils agissent sur l'intestin et ralentissent la motilité GI. Les agonistes du récepteur du GLP-1 sont également actifs dans le cerveau et dans le pancréas, ce qui explique certains des effets bénéfiques. Il est très tentant d'imaginer que l'ajout d'un agoniste du récepteur du glucagon ou d'un agoniste du récepteur du GIP, permet d'obtenir des effets plus spécifiques, observés également sur le tissu adipeux ou sur le foie. Voici comment les données se présentent actuellement. Nous avons le sémaglutide, l'agoniste classique du récepteur du GLP-1 en phase III (étude clinique de phase III donnant des résultats positifs sur la MASH) ; le tirzépatide, co-agoniste du récepteur du GLP-1 et du GIP, ayant une AMM pour le traitement de l'obésité et du DT2 (avec des données de phase IIb concernant la MASH). Et nous avons le survodutide ou d'autres, qui pourrait être le chef de file des co-agonistes du récepteur du glucagon et du GLP-1, actuellement évalué dans une étude de phase IIb.
30.		Le sémaglutide. Ces données viennent d'être publiées dans le *New England Journal of Medicine* la semaine dernière ou le 30 avril. C'est très impressionnant : 1,5 an de traitement, une population souffrant d'obésité, présentant une MASLD/MASH et une fibrose hépatique pertinente. Nous observons que le nombre de résolutions de la MASH et l'amélioration de la fibrose hépatique sont plus élevés et la différence est statistiquement significative. Cependant, le delta par rapport au placebo est d'environ 14 % pour le sémaglutide.

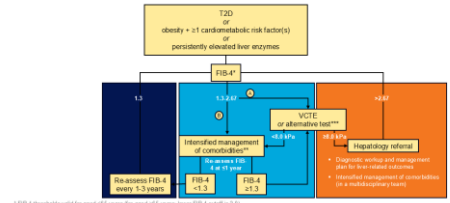
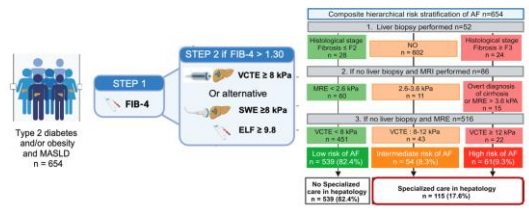
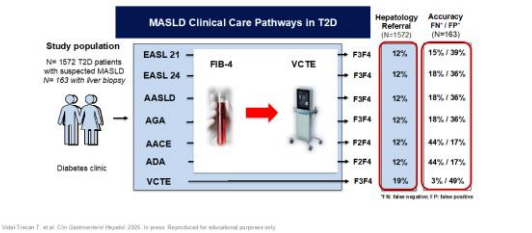
31.	**Semaglutide: Phase 3 Trial Safety** Safety Analysis Set (1195 participants) AE, n (%) / Semaglutide 2.4 mg (n=800) / Placebo (n=395) All AEs: 690 (86.2) / 315 (79.7) Fatal AEs: 3 (0.4) / 6 (1.5) Serious AEs: 107 (13.4) / 53 (13.4) AEs leading to trial discontinuation: 21 (2.6) / 13 (3.3) AEs affecting ≥10% of participants **Nausea: 290 (36.2) / 52 (13.2)** **Diarrhea: 215 (26.9) / 48 (12.2)** **Constipation: 178 (22.2) / 33 (8.4)** **Vomiting: 149 (18.6) / 22 (5.6)** COVID-19: 134 (16.8) / 74 (18.7) **Decreased appetite: 112 (14.0) / 11 (2.8)**	Avec le sémaglutide, nous avons les effets secondaires attendus : la nausée, la diarrhée, la constipation, c'est-à-dire les effets secondaires gastro-intestinaux. Ils sont soulignés ici en gras car ce sont ceux qui étaient statistiquement significatifs dans cet essai de phase III.
32.	**Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial** Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks Primary Endpoint: Resolution of MASH With No Worsening of Liver Fibrosis Risk difference 34 (95% CI: 17-50) p < .001 Risk difference 46 (95% CI: 29-62) p < .001 Risk difference 53 (95% CI: 37-69) p < .001 Patients (%): 44% / 56% / 62% / 10% Tirzepatide 5 mg (n=47) / Tirzepatide 10 mg (n=47) / Tirzepatide 15 mg (n=48) / Placebo (n=48) Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH Risk difference 25 (95% CI: 5-46) Risk difference 22 (95% CI: 1-42) Risk difference 21 (95% CI: 1-42) Patients (%): 55% / 51% / 51% / 30% Tirzepatide 5 mg (n=47) / Tirzepatide 10 mg (n=47) / Tirzepatide 15 mg (n=48) / Placebo (n=48)	Nous disposons de données sur le tirzépatide, qui bénéficie déjà d'une autorisation pour le traitement de l'obésité et du DT2. Voici les données de l'article du *New England Journal of Medicine* de l'année dernière. Vous pouvez voir que l'ajout d'un analogue du GLP-1 et du GIP semble augmenter le nombre de patients bénéficiant d'une résolution de la MASH ici (évaluée après 1 an de traitement). Pour la fibrose, le delta est d'environ 20 % par rapport au placebo.
33.	**Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial** Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks Primary Endpoint: Histologic Improvement in MASH With No Worsening of Fibrosis p < .001 for the quadratic dose–response curve as best-fitting model Patients (%): 47% / 62% / 43% / 14% Survodutide 2.4 mg (n=73) / Survodutide 4.8 mg (n=72) / Survodutide 6.0 mg (n=74) / Placebo (n=74) Secondary Endpoint: Improvement in Liver Fibrosis With No Worsening of MASH Patients (%): 34% / 36% / 34% / 22% Survodutide 2.4 mg (n=73) / Survodutide 4.8 mg (n=72) / Survodutide 6.0 mg (n=74) / Placebo (n=74)	Les données sont très similaires pour le survodutide, le co-agoniste des récepteurs du GLP-1 et du glucagon dans une étude clinique de phase IIb pendant 1 an ou 48 semaines. L'effet dose-dépendant n'est pas clair mais l'amélioration histologique de la MASH a pu être démontrée, ainsi que l'amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la MASH.
34.	**Rationale for FGF21 Analogues** efruxifermin (EFX) FGF21 Fc NASH & fibrosis/cirrhosis (F1 - F4) Inflamed adipose tissue *de novo* lipogenesis ↓ VLDL secretion ↓ lipotoxicity ↓ β-oxidation of FA ↑ insulin sensitivity ↑ ER & oxidative stress ↓ direct antifibrotic efficacy? via FGFR2c/3c via FGFR1c lipolysis ↓ glucose uptake ↑ lipid disposal ↑ thermogenesis ↑ adiponectin ↑ via FGFR1c and 3c? Heart Atherosclerosis Muscle ER & oxidative stress ↓ cardiovascular events ↓ insulin sensitivity ↑ β-oxidation of FA ↑ ER & oxidative stress ↓	Parmi les autres médicaments qui reçoivent et/ou méritent beaucoup d'attention, nous avons les analogues du FGF21. Par exemple, l'éfruxifermine, la pégozafermine. Bien qu'ils soient dérivés du foie, ils ont des effets très bénéfiques non seulement sur le métabolisme hépatique, mais aussi sur le tissu adipeux et le système cardiovasculaire.

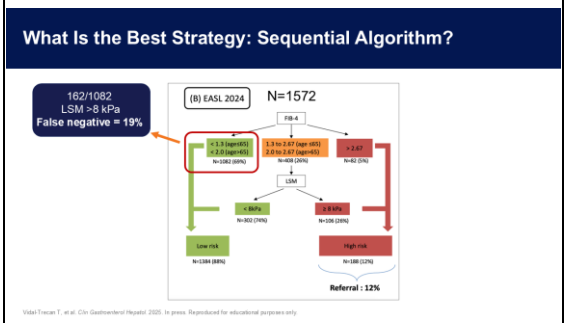
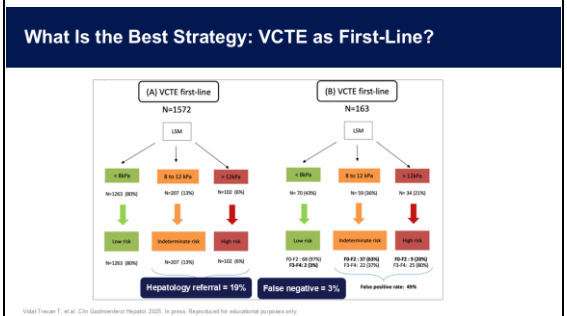
35.		Nous venons de voir en conférence plénière les données pour la population cirrhotique. Il s'agit des données à 96 semaines pour la population sans cirrhose (F2/F3) de l'étude HARMONY. Chez les quelques patients pour lesquels une biopsie a été réalisée après 2 ans de traitement, l'amélioration de la fibrose hépatique observée initialement après 24 semaines était beaucoup plus importante après 2 ans.
36.		C'est très encourageant. Pour compléter, voici également les données sur la pégozafermine, l'analogue du FGF21 à longue durée d'action. Nous avons les données après 24 semaines et seulement 0,5 an de traitement. Nous constatons une amélioration de la fibrose et une résolution de la MASH statistiquement significatives. C'est très encourageant.
37.		De nombreux médicaments sont actuellement en développement. Vos réflexions sur la façon de les combiner et de les utiliser nous intéressent beaucoup. Le resmétirom sera le premier agoniste THR-β autorisé en Europe, très prochainement, j'espère. Rappelons qu'il a d'abord été autorisé par la FDA. Il cible spécifiquement le foie. Il augmente beaucoup les caractéristiques métaboliques que nous voulons modifier dans MASLD/MASH. Cependant, il existe d'autres médicaments contre la MASH en cours de développement. Nous devons les surveiller de près. Le sémaglutide. Je crois que la demande d'extension d'indication a été soumise. Des incrétinomimétiques, des analogues du FGF21 et des agonistes pan-PPAR sont actuellement en développement. Nous attendons plus de données des études cliniques de phase III. Il serait intéressant de

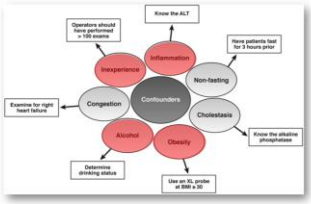
		savoir dans quelle mesure ces médicaments pourraient également apporter un bénéfice aux patients MetALD et ALD. C'est un sujet de réflexion pour une discussion ultérieure. Merci beaucoup.
38.		**[Professeur Laurent Castera, MD, PhD]** Cette salle a une signification particulière pour moi car elle porte le nom de Jean-Pierre Benhamou, le fondateur de notre centre de Beaujon à Clichy, en France.
39.		Voici le plan que je vais suivre : cible diagnostique, avantage et limites des TNI, sélection des patients à traiter (F2/F3), exclusion des patients qui ne doivent pas être traités (F4).
40.		Cibles diagnostiques. La MASL et la MASH sont un continuum observé avant le stade de cirrhose. Nous nous concentrons sur la MASH à haut risque, à savoir un score NAS supérieur ou égal à 4 et une fibrose F2/F3. Nous savons que la mortalité due aux maladies du foie va augmenter.
41.		Le stade de la fibrose conditionne le pronostic. Cela a déjà été démontré auparavant en termes de décès toutes causes confondues et d'événements de décompensation hépatique.

42.	**Liver Biopsy Is Impractical With Many Limitations** 	
43.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	Quels sont les avantages et les limites des tests non invasifs (TNI) ?
44.	**Available NITs** 	Ils sont bien connus. Parmi les biomarqueurs sériques, nous avons les scores FIB-4 et ELF. C'est un score mis au point par Siemens. En ce qui concerne la mesure de la rigidité du foie par élastographie, la technique pionnière est la VCTE (mieux connue sous le nom de FibroScan et d'élastographie RM ou MRE).
45.	**Critical Issues When Using NITs: Availability and Cost** 	L'utilisation des TNI pose des problèmes critiques, notamment, leur disponibilité, leur coût et le contexte d'utilisation. Le FIB-4 est bon marché et largement disponible par rapport à la MRE, par exemple. Mais le coût est inversement proportionnel à la disponibilité en général.

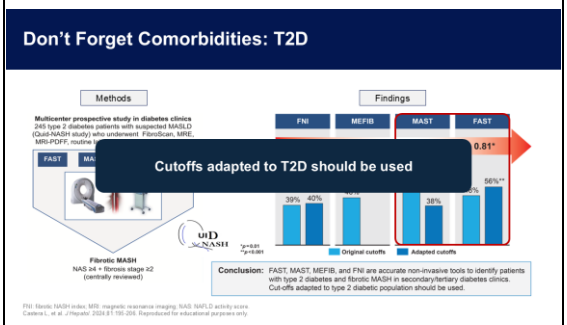
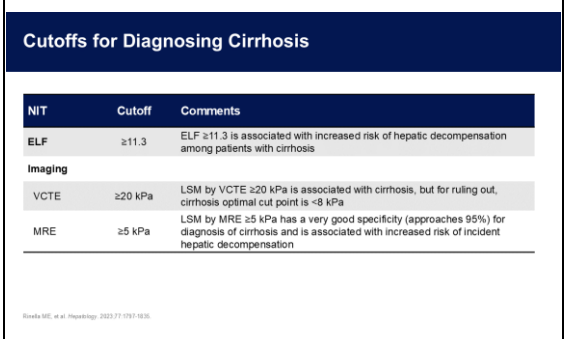
46.	**Critical Issues When Using NITs: Context of Use** 	
47.	**Context of Use: Primary Care** Serum Biomarkers LSM by Elastography FIB-4 • Use in populations with low prevalence of F2/F3 fibrosis • Not for secondary care • Useful to rule out (<1.3) but not to diagnose F2/F3 • Adapt cutoff to age (<2.0 for >65 years)	Le contexte d'utilisation. Le contexte dans lequel vous allez utiliser ce marqueur est important. Les soins primaires. C'est l'utilisation de prédilection. Le FIB-4 est utilisé dans les populations avec une faible prévalence de fibrose F2/F3. Il permet essentiellement d'exclure une fibrose F2/F3 mais pas de diagnostiquer une fibrose F2/F3. Vous devez adapter le seuil à l'âge (un paramètre inclus dans la formule). Il doit être inférieur à 2 pour les patients de plus de 65 ans.
48.	**Context of Use: Liver Clinics** Serum Biomarkers LSM by Elastography ELF VCTE MRE	Les autres tests, le VCTE et les MRE, sont pour les services d'hépatologie.
49.	**Screening for MASLD in Primary Care** 	Pour le dépistage en soins primaires, nous avons de nombreux algorithmes. Le premier a été publié en 2021, il y a 4 ans, par l'EASL. Il a été suivi par beaucoup d'autres y compris AGA, AACE/AASLD, puis AASLD et, plus récemment, l'algorithme EASL-EASD-EASO.

50.	**Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO** 	La philosophie et le concept sont d'avoir un algorithme séquentiel dans les populations à risque en commençant par le FIB-4. Vient ensuite un deuxième test que je ne vais pas détailler. Il y a la notion de seuil, bien sûr. Cela sera illustrée par un cas clinique.
51.	**Implementing Screening in Diabetology** 	Le DT2 est l'un des principaux facteurs de risque. Ce sont les nouvelles données pour effectuer un dépistage chez les personnes diabétiques. Cela concerne le service de diabétologie. Nous ne sommes pas dans un contexte de soins primaires. Il s'agit d'une étude de ma consœur Cyrielle Caussie en France, à Lyon. Elle a essayé de l'appliquer dans notre service et dans d'autres services de diabétologie en France. Le FIB-4, suivi d'un VCTE avec un seuil recommandé pour l'ELF ou l'élastographie par onde de cisaillement. Puis, les patients ont été orientés vers des soins spécialisés. Bref, cela a l'air un peu compliqué. Les patients sont finalement adressés à un spécialiste dans environ 18 % des cas. Dans un contexte de soins primaires, les patients tout venant ayant un facteur de risque zéro, sont adressés à un spécialiste dans moins de 5 % des cas environ.
52.	**Comparison of Algorithms in Diabetology** 	Ce sont des données de notre groupe qui devraient être bientôt publiées. Nous avons une grande cohorte de 1 500 patients atteints de DT2 et un sous-groupe avec biopsie du foie. Nous examinons l'efficacité de tous les algorithmes recommandés, y compris l'EASL 21/24, l'AASLD, l'AGA, l'AACE et l'ADA. Le pourcentage de patients adressés un hépatologue est d'environ 12 % pour tous les algorithmes. Ensuite, nous examinons la précision en termes de faux négatifs et de faux positifs dans le sous-

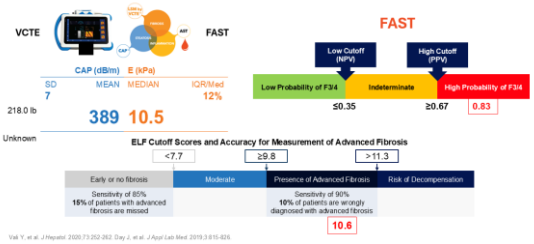
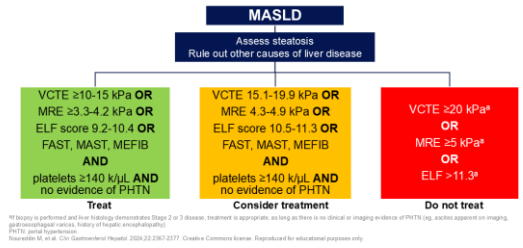
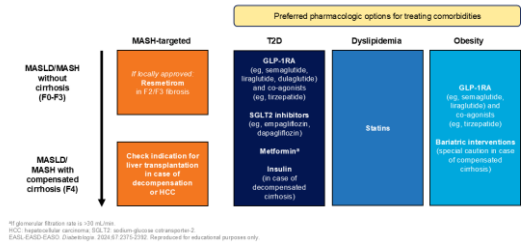
		groupe de patients pour lesquels une biopsie hépatique a été réalisée. Lorsque vous utilisez le F3/F4 comme critère d'évaluation, vous obtenez plus de faux positifs et de faux négatifs. Mais malgré tout, vous avez près de 20 % de faux négatifs en utilisant cet algorithme.
53.		Voyons maintenant ce que donne la dernière recommandation de l'EASL dans les grandes cohortes. Si votre FIB-4 est inférieur à 1,3 (ou inférieur à 2 chez les personnes de plus de 65 ans), que s'est-il passé ? Ces patients sont censés être à faible risque. Cependant, si vous regardez le résultat de la rigidité du tissu hépatique dans la sous-population, vous constatez que près de 20 % ont une mesure de la rigidité hépatique supérieure à 8 kPa. Il s'agirait d'un faux négatif et l'algorithme ne permettrait pas de détecter la fibrose dans ce contexte.
54.		Examinons une autre stratégie. La probabilité pré-test, la prévalence attendue, est beaucoup plus élevée dans cette population. Une autre possibilité consiste à utiliser un test secondaire, comme la VCTE, en première intention. C'est ce que nous avons fait. Vous voyez que le pourcentage de patients adressés à un hépatologue augmente, il passe de 12 % à près de 20 %. Les taux de faux négatifs qui étaient d'environ 20 % ont vraiment diminué et ne sont plus que de 3 %, aux dépens d'un taux de faux positifs plus élevé que nous traitons en tant que spécialistes.

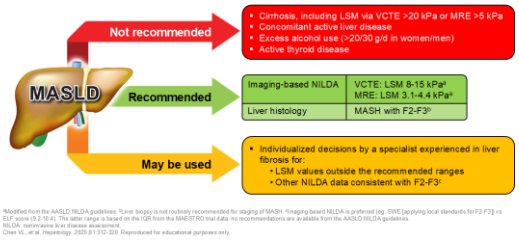
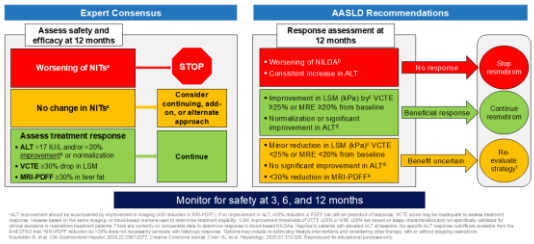
55.	**Outline** 1. Diagnostic target 2. NITs: Advantages and limitations 3. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 4. Excluding patients who should not be treated (F4)	Qu'en est-il des patients qui doivent être traités ?
56.	**Package Insert: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom** **Eligible Patients**: **CAP** ≥280 dB/m and **LSM** ≥8.5 kPa and **platelets** ≥140 k/μL 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); FIB-4, median (Q1, Q3)[a]: 1.3 (1.0, 1.8); ELF, median (Q1, Q3)[a]: 9.7 (9.2, 10.4) [a]<5% missingness in these variables is omitted. CAP: controlled attenuation parameter. Resmetirom package insert. 2024.	Je vous rappelle les caractéristiques des populations de l'étude MAESTRO-NASH. Les deux tiers des patients présentaient une fibrose F3. Pour les TNI, le CAP était d'environ 350 dB/m, le FIB-4, 1,3, l'ELF, 9,7 et la rigidité hépatique autour de 12 kPa. Ce sont des médianes. Ces patients ont été sélectionnés sur la base du CAP, de la LSM et du taux de plaquettes.
57.	**NIT Performance for F2, F3, and F4** Meta-analyses NITs — Studies (n) — Patients (n) — AUROC — Sensitivity (%) — Specificity (%) ELF — 5 — 581 — 0.81 — 69 — 80 VCTE — 37 — 2763 — 0.83 — 80 — 73 MRE — 6 — 209 — 0.91 — 78 — 89 AUROC: area under the receiver operating characteristic curve.	Une méta-analyse a examiné les performances pour déceler les fibroses F2, F3, F4. Parmi les différents marqueurs, le niveau de preuve le plus élevé concerne la VCTE. Les AUROC sont assez similaires (légèrement plus élevés avec la MRE), mais le nombre de patients est moins important.
58.	**LSM (VCTE) Confounders With Risk of False-Positive Results** 	Quelle que soit la technique que vous utilisez, la rigidité hépatique a tendance à donner des faux positifs avec des facteurs de confusion tels que l'inflammation, l'inexpérience de l'opérateur, l'alcool (qui reste le problème évident qu'on préfère ignorer) et l'obésité. C'est manifestement un problème pour les VCTE, probablement plus que pour les MRE.

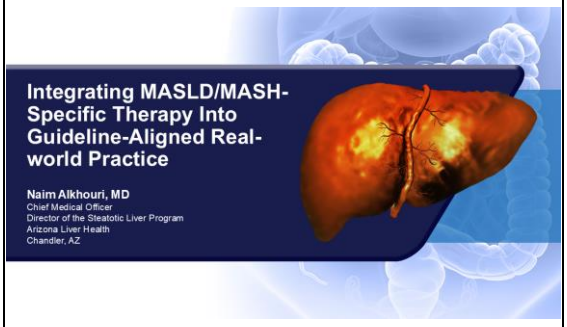
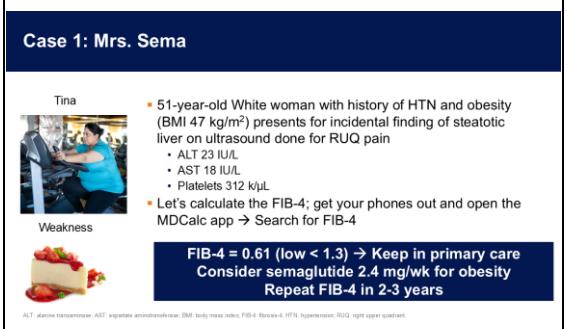
59.	**VCTE vs MRE: Advantages and Pitfalls**  AUC: area under the curve.	Rappelons les avantages et les inconvénients de la VCTE par rapport à la MRE. Précision élevée contre très élevée ; évidence inférieure pour la MRE ; disponibilité limitée ; limitation. L'IMC n'est probablement pas trop un problème pour la MRE. Le coût est intermédiaire pour la VCTE contre élevé pour la MRE.
60.	**Suggested Cutoffs for F2-F3** NIT / Suggested Cutoff Values / Comments ELF / 9.2-10.4 / ELF 9.2-9.7: An additional NIT should be corroborated 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 resmetirom, when TE is not available If ELF 10.5-11.3, additional caution is needed to exclude the presence of cirrhosis (eg, liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE) 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 IQR <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 resmetirom) MRE / 3.0-4.3 kPa / If MRE 4.4-4.9 kPa, additional caution needed to exclude the presence of cirrhosis IQR: interquartile range; TE: transient elastography Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2020;22:2367-2377.	Voici une diapositive très chargée. Vous connaissez bien dans votre pratique les seuils recommandés pour l'ELF ou la VCTE de 10 à 15 kPa ou de 15 à 20 kPa. La MRE doit être inférieure à 5 kPa. Je vais insister sur ce point.
61.	**Composite Scores for At-Risk MASH** **FAST** = CAP + AST + LSM (VCTE) $\frac{e^{-3.65+1.07\times\ln(LS)+2.66\times10^{-8}\times CAP^3-63\times AST^{-1}}}{1+e^{-3.65+1.07\times\ln(LS)+2.66\times10^{-8}\times CAP^3-63\times AST^{-1}}}$ - Rule-in: **≥0.67** - Rule-out: **≤0.35** - Grey zone: 0.35-0.67 **MAST** = PDFF + AST + LSM (MRE) $\frac{e^{-12.17+7.07\log MRE+0.037\,PDFF+3.55\log AST}}{1+e^{-12.17+7.07\log MRE+0.037\,PDFF+3.55\log AST}}$ - Rule-in: **>0.242** - Rule-out: **<0.165** - Grey zone: 0.165-0.242 **MEFIB** = LSM (MRE) + FIB-4 - Rule-in: **MRE ≥3.3 kPa + FIB-4 ≥1.6** - Rule-out: **MRE <3.3 kPa + FIB-4 <1.6** - Grey zone: Neither rule-in nor rule-out FAST: FibroScan-AST; MAST: magnetic resonance imaging AST; MEFIB: MRE combined with FIB-4; PDFF: proton density fat fraction. Newsome PN, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5:362-373. Noureddin M, et al. J Hepatol. 2022;76:781-787. Jung J, et al. Gut. 2021;70:1946-1953.	Juste quelques mots concernant les scores composites pour les patients à risque de MASH. Le FAST qui correspond à CAP + AST + LSM utilisant VCTE. Le MAST qui est un copier-coller de FAST utilisant l'IRM. Le MEFIB qui associe la MRE et le FIB-4
62.	**Summary of Performance** Score / AUC / N / At-Risk MASH / Rule-out Cutoff / Sensi-tivity / NPV / Grey Zone / Rule-in Cutoff / Speci-ficity / PPV / CC FAST / 0.85 / 1026 / 27% / <0.35 / 0.89 / 0.94 / 30% / >0.67 / 0.49 / 0.69 / 60.3% MAST / 0.93 / 244 / 11.5% / <0.165 / 0.89 / 0.98 / 18% / >0.242 / 0.90 / 0.50 / 72.5% MEFIB / 0.77 / 563 / 31.4% / MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6 / 0.91 / 0.93 / 25% / MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6 / 0.78 / 0.55 / 57.4% CC: correctly classified. Stern C, Castera L. Clin Mol Hepatol. 2023;29(suppl):S196-S206.	Voici un résumé des performances. Pour résumer, les seuils de confirmation sont de 0,67 pour FAST, 0,242 pour MAST. Pour la MRE, c'est une association, c'est légèrement différent. La VPP est comprise entre 0,5 et 0,69. Ce n'est pas formidable. Ce qui compte, c'est le pourcentage de patients correctement classés, vrais positifs et vrais négatifs. Vous pouvez voir que c'est variable.

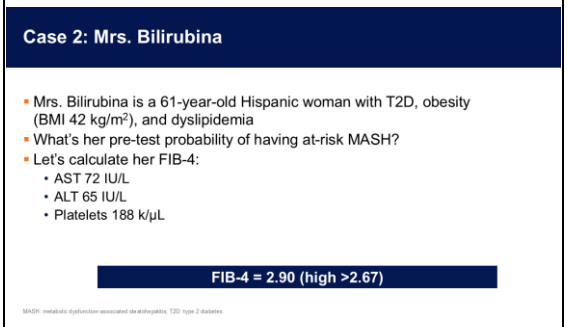
63.		Si vous utilisez le seuil d'origine, qui a été défini avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 90 % et que vous examinez la zone grise. La zone grise est importante. Voyons comment cela se traduit en pratique. La population compte près de 250 patients atteints de DT2 avec biopsie du foie, FibroScan, MRE, IRM-PDFF et analyses de routine. Des comparaisons directes des tests dans cette population montrent qu'AUROC, FAST et MAST surpassent MEFIB et FNI. Le FNI est plutôt destiné aux soins primaires. Lorsque vous regardez les patients correctement classés, ils étaient plus nombreux pour le MAST parce que la zone grise est plus petite. Mais si vous adaptez le seuil et que vous utilisez un seuil différent avec une sensibilité et une spécificité de 90 % dans cette population, vous obtenez l'inverse. FAST dépasse MAST en termes de classification correcte (56 % et 38 %). Il doit être adapté au contexte et à la population de votre étude. C'est important.
64.		
65.		Plus important encore dans la pratique, quels sont les seuils pour exclure la cirrhose ? Comme vous le savez, l'AMM concerne des fibroses F2/F3. Dans votre pratique, vous devez exclure la cirrhose. Vous pouvez confirmer une cirrhose en toute confiance si vous utilisez 11,3 pour l'ELF, 20 kPa pour la VCTE et 5 pour la

		MRE. Bien entendu, ces patients ne doivent pas recevoir le traitement.
66.	**Case 1: Dhr. Vermeer** ▪ 55-year-old man referred by his PCP due to abnormal liver biochemistry ▪ **Medical history:** T2D for 15 years, dyslipidemia for 2 years ▪ **Family history:** Mother had diabetes, and father had hypertension and IHD ▪ **Social history:** • He exercises occasionally • Mainly sedentary job • Drinks 1 glass of wine every other night, smokes a pipe ▪ **Prior examination:** BMI 27 kg/m^2, BP 130/80 mm Hg ▪ **Symptoms:** Has some right upper quadrant discomfort ▪ **Medications:** Gliclazide 80 mg by mouth twice daily and fish oil; PCP stopped statin due to abnormal liver biochemistry BP: blood pressure; IHD: ischemic heart disease; PCP: primary care physician.	Passons à un cas clinique. Il s'agit d'un homme de 50 ans adressé par son médecin généraliste en raison d'un test hépatique anormal. Il a un DT2 depuis 15 ans, une dyslipidémie depuis 2 ans et des antécédents familiaux de diabète, d'hypertension. Bien qu'il fasse de l'exercice occasionnellement, il est surtout sédentaire dans son travail. Il boit un verre de vin un soir sur deux et fume la pipe. Un IMC de 27 kg/m^2, une tension artérielle de 130/80 mmHg. Une gêne dans le quadrant supérieur droit, ce qui n'est pas très spécifique. Il prend 80 mg de gliclazide par voie orale, de l'huile de poisson. Le médecin traitant la arrêté la statine en raison du résultat pathologique du test d'exploration biochimique de la fonction hépatique. Cela vous rappelle probablement votre cabinet. C'est le genre de patients que vous voyez.
67.	**Case 1: Dhr. Vermeer (cont)** **Laboratory Values** ALT 99 IU/L AST 72 IU/L Total bilirubin 13.7 µmol/L (0.8 mg/dL) Albumin 40 g/L (4.0 g/dL) Platelets 170,000/µL Total cholesterol 6.9 mmol/L (265 mg/dL) LDL 4.75 mmol/L (184 mg/dL) HDL 0.93 mmol/L (36 mg/dL) Triglyceride 2.71 mmol/L (240 mg/dL) HbA_{1c} 52 mmol/mol (6.9%) **ASCVD Risk Score** ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin; HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein.	Les valeurs biologiques. ALAT élevées, environ 2 fois la limite supérieure de la normale. La bilirubine est correcte, l'albumine aussi. Le taux de plaquettes, le cholestérol un peu élevé, les triglycérides également élevés. L'HbA_{1c} est de 6,9 % et le score de risque cardiovasculaire est d'environ 20 %.
68.	**FIB-4 for Ruling Out Advanced (F3/4) Fibrosis** **FIB-4 Score** ▪ = (**Age** * **AST**) / (**Platelets** * square root [**ALT**]) ▪ A score of <1.3 excludes fibrosis (NPV 95%) ▪ A score >3.25 predicts fibrosis (PPV ~70%) Low Cutoff (NPV) High Cutoff (PPV) Low Probability of F3/4 Indeterminate High Probability of F3/4 1.3 2.34 2.67	Avant que vous ne passiez au vote, je vous donne le score FIB-4. Ce patient a un score de 2,34. Alors, que feriez-vous dans son cas ?

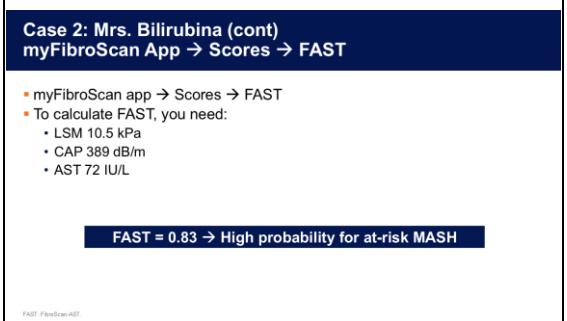
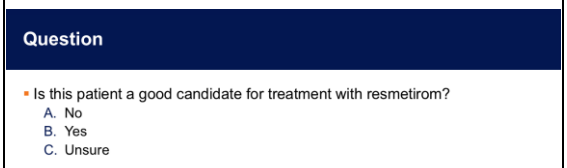
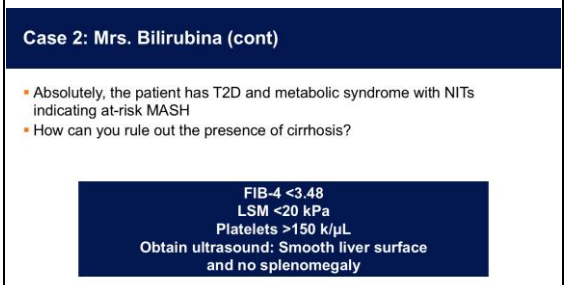
69.	**Question** ▪ What would you do next? A. Order ELF B. Perform VCTE C. Order liver biopsy D. Continue to follow the patients with annual FIB-4	Vous avez plusieurs propositions. Prescririez-vous un ELF, réaliseriez-vous une VCTE, prescririez-vous une biopsie du foie directement ou continueriez-vous à suivre le patient avec un FIB-4 annuel ? La grande majorité, 80 %, vote pour la VCTE. Quelques-uns prescrivent l'ELF.
70.	**Additional NITs to Narrow Down the Indeterminate Zone** 	Voici ce qui a été fait. Le CAP est de 390 dB/m, donc très élevé. Pour mémoire, il va de 100 à 400 dB/m. Il s'agit d'une stéatose sévère. La rigidité hépatique est supérieure à 10 kPa (10,5 kPa). Le score FAST est de 0,83 et le score ELF de 10,6. Que feriez-vous de ce patient ?
71.	**Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs** 	Si vous suivez l'algorithme de consensus, toutes les valeurs correspondent à ce à quoi vous vous attendriez pour les patients qui pourraient être éligibles au traitement. Il sera dans la case verte.
72.	**EASL-EASD-EASO MASLD Guidelines** 	Revenons aux recommandations de l'EASL-EASD-EASO déjà présentées par Frank. Ce patient est en léger surpoids (IMC à 27 kg/m^2). Il a un diabète bien contrôlé. Je pense qu'il serait un bon candidat pour le resmétirom. De plus, il était sous gliclazide pour son diabète et ne recevait pas d'agoniste du récepteur du GLP-1.

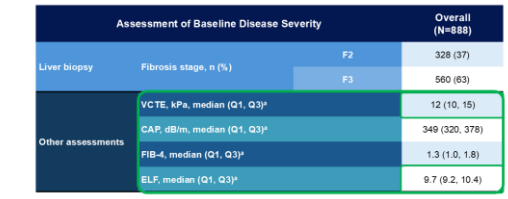
73.	**AASLD Guidance for Patient Selection** 	Rappelons les recommandations de l'AASLD pour la sélection des patients. Elles sont légèrement différentes des conseils des experts (nous pourrons y revenir). En effet, la rigidité du foie est de 8 kPa au lieu de 10 kPa comme recommandé par le groupe d'experts de la MASLD.
74.	**Patient Follow-up Using NITs** 	Si la rigidité hépatique est au-dessus de 20 kPa, vous ne pouvez pas traiter ces patients. Concernant le suivi du traitement, l'aggravation des TNI doit conduire à l'arrêt du traitement. En l'absence de changement, vous pouvez envisager de poursuivre le traitement, d'ajouter un traitement ou d'adopter une autre stratégie. La réponse au traitement. Contrôle des ALAT. Si la diminution de la LSM évaluée par VCTE est de 30 %, ou si la diminution de la fraction graisseuse à l'IRM-PDFF est de 30 %, le traitement peut être poursuivi. Les seuils sont légèrement différents entre la recommandation de l'AASLD et le consensus d'experts. Nous pouvons en discuter. N'oubliez pas de surveiller la sécurité à 3, 6 et 12 mois.
75.	**Conclusions** ▪ The biomarker field is developing rapidly • The objective assessment of biomarker performance for specific, predefined use is important for understanding their utility ▪ Staged application of available NITs helps to rule out patients who are unlikely to have significant disease • FIB-4 followed by a second NIT (eg, FibroScan, ELF, or MRE) ▪ NITs are readily available and are highly effective for identifying patients for treatment ▪ Patients with T2D might have specific features that warrant tailored appraisals to screening, referral, and monitoring	En conclusion, le champ des biomarqueurs se développe rapidement. L'évaluation objective des performances des biomarqueurs pour une utilisation spécifique et prédéfinie est importante pour comprendre leur intérêt. L'utilisation progressive des TNI disponibles permet d'exclure les patients peu susceptibles de présenter une maladie significative. Effectuer un test FIB-4 suivi d'un second TNI (FibroScan, ELF ou MRE selon la disponibilité locale). Les TNI sont facilement disponibles et très efficaces pour identifier les patients à traiter. Les patients

		atteints de DT2 peuvent présenter des caractéristiques spécifiques qui justifient des évaluations adaptées pour le dépistage, l'orientation et le suivi.
76.		**[Naim Alkhouri, MD, FAASLD]** J'ai quelques cas à vous soumettre pour finir, puis je répondrai à vos questions. Je vais parler de l'intégration du traitement spécifique de la MASH dans la pratique réelle, en ligne avec les recommandations.
77.		Je vous conseille vivement de télécharger ces applications sur votre téléphone si vous ne les avez pas. L'une d'entre elles est l'application myFibroScan. Voici ce que le professeur Castera vous montrait avec le premier score. Vous pouvez identifier les situations à risque de MASH. Je l'utilise au quotidien pour calculer le score appelé score AGILE4. Il peut s'avérer très utile pour exclure la présence d'une cirrhose. J'ai également quelques applications sur mon téléphone qui peuvent vous aider à calculer le score FIB-4, notamment l'application MDCalc.
78.		J'ai un cas pour vous, Mme Sema. Il s'agit d'une femme blanche de 51 ans avec des antécédents d'hypertension et d'obésité. Son IMC est typique aux États-Unis. Il est de 47 kg/m^2. Une échographie a révélé fortuitement une stéatose hépatique. Les taux ALAT/ASAT se situent dans les limites normales Vous me direz que le taux d'ALAT pourrait être légèrement élevé pour une femme. Mais l'augmentation n'est pas significative. Le taux de plaquettes est tout-à-fait correct. Calculons le FIB-4. Vous pouvez le faire sur votre téléphone. Sans

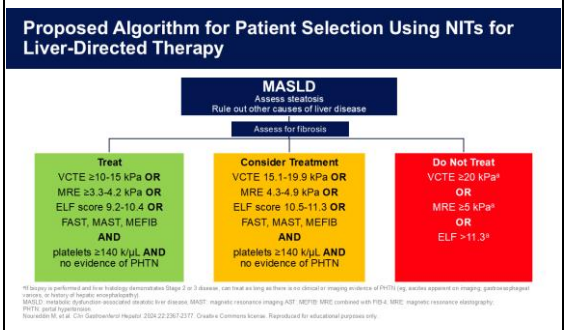
		l'application, j'évalue le score FIB-4 mentalement. Je pense qu'il sera bas, parce que le taux des ALAT est supérieur à celui des ASAT et celui des plaquettes est dans la plage normale. Si vous calculez le FIB-4, vous obtenez 0,61. C'est moins de 1,3. Conformément aux recommandations, le suivi de cette patiente doit se poursuivre en soins primaires. Il n'y a aucune raison de l'adresser à un hépatologue ou de faire une élastographie transitoire. À ce stade, l'accent doit être mis sur la perte de poids en ayant éventuellement recours à des médicaments contre l'obésité efficaces comme le sémaglutide. Ensuite, le FIB-4 doit être répété tous les 2 à 3 ans.
79.		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/m^2 et de dyslipidémie. Sa probabilité pré-test d'être à risque de MASH est très élevée, si l'on se réfère aux données que le professeur Castera vous a montrées chez des patients atteints de DT2. Nous savons tous également que la prévalence de la MASL est plus élevée chez les patients hispaniques, mais aussi que la maladie est plus évolutive. Elle a un syndrome métabolique et elle est plus âgée. Elle a 61 ans. Quant au rapport ASAT/ALAT, le taux d'ASAT est plus élevé que celui d'ALAT. C'est un signal d'alerte pour la fibrose avancée. Le taux de plaquettes, bien que normal, reste faible à 188 k/µL. Un FIB-4 évalué mentalement sera probablement élevé. Si vous faites le calcul, vous obtenez 2,9. Cette valeur est supérieure au score de 2,67.

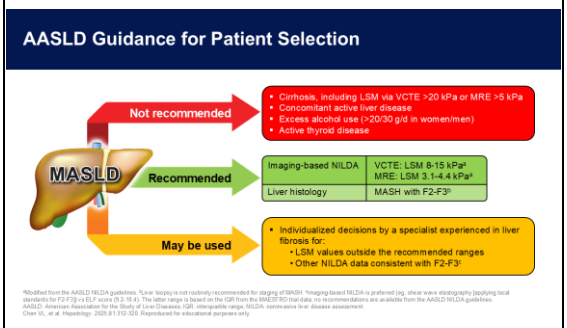
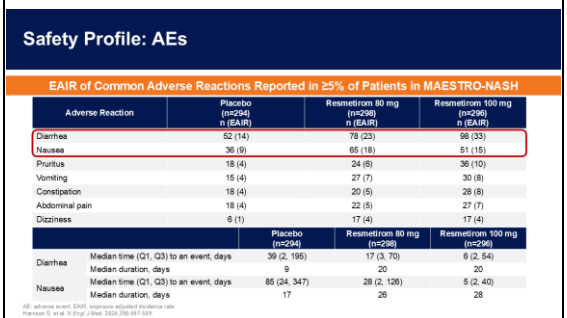
80.	**Question** ▪ What would you do next? A. Refer the patient to a specialist B. Order phosphatidylethanol (PEth) testing C. Work with the patient on weight loss strategies D. Continue to observe the patient, following up every 3 months	Question. Que feriez-vous ensuite ? Adresseriez-vous cette patiente à un spécialiste uniquement sur la base du FIB-4 ? Prescririez-vous un dosage du PEth pour évaluer la consommation d'alcool ? Parleriez-vous avec la patiente des stratégies de perte de poids ? Ou continueriez-vous une stratégie d'observation de la patiente avec un suivi tous les 3 mois ? Passons au vote. Parfait. La majorité d'entre vous, en raison du score FIB-4 de 2,9, adresserait cette patiente à un spécialiste. Dans notre service spécialisé, nous réaliserons une élastographie transitoire ou un test ELF pour affiner la stratification du risque de cette patiente. Je pense que ce n'est pas une mauvaise idée de doser le PEth. La tendance actuelle est d'en faire potentiellement un test de routine pour évaluer la consommation d'alcool, en particulier avec la nouvelle catégorie de MetALD. Et bien sûr, nous devons travailler avec tous les patients sur des stratégies de perte de poids. Nous ne souhaitons pas que ces patients restent en soins primaires, en particulier avec un score ELF de 2,9 dans un contexte de diabète. Ils doivent être vus par un spécialiste.
81.	**Case 2: Mrs. Bilirubina (cont)** ▪ Open the myFibroScan app → Interpretation ▪ FibroScan: • CAP 389 dB/m • LSM 10.5 kPa **FibroScan interpretation: S3 and F3** CAP: controlled attenuation parameter; LSM: liver stiffness measurement	Bien. Nous avons effectué la VCTE FibroScan chez cette patiente. Le score CAP était de 389 dB/m et la rigidité hépatique de 10,5 kPa. Si vous utilisez l'application myFibroScan pour interpréter ces résultats, vous obtenez une stéatose sévère et potentiellement une fibrose F3.

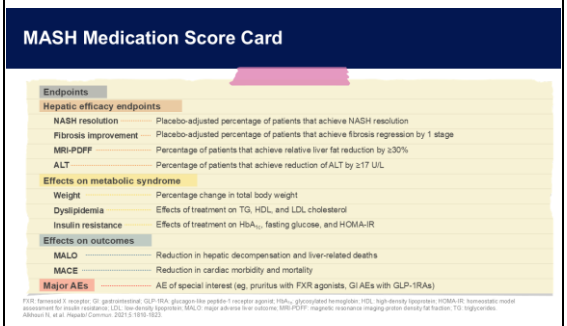
82.		Si vous calculez le score FAST sur la base de la rigidité hépatique, du CAP et de l'ASAT, votre score FAST sera de 0,83. J'insiste à nouveau sur bon nombre des points soulignés précédemment par le professeur Castera. Nous disposons maintenant de plusieurs lignes de preuves indiquant que cette patiente est à risque de MASH, notamment un FIB-4 supérieur à 2,67, une rigidité hépatique évoquant une fibrose F2/F3, un score FAST évoquant un statut à haut risque de MASH.
83.		Cette patiente est-elle une bonne candidate au traitement par resmétirom ? Passons au vote. D'accord. Pour 70 % d'entre vous, la réponse est oui, cette patiente est une bonne candidate pour le resmétirom. Les personnes qui ont dit non, quelles sont vos préoccupations ? Nous aimerions connaître votre avis à ce sujet et nous serons heureux de répondre à vos questions.
84.		Bien. Je pense que c'est une bonne candidate. Plusieurs TNI indiquent un statut à risque de MASH chez une patiente qui présente une probabilité pré-test élevée d'être à risque de MASH. Comment pouvons-nous exclure une cirrhose chez cette patiente ? C'est assez facile. Son FIB-4 est inférieur à 3,48, qui est la valeur seuil prédictive de la cirrhose. La rigidité hépatique est inférieure à 20 kPa. Le taux de plaquettes est supérieur à 150 k/µL. Je réalise une échographie de référence chez mes patients afin de m'assurer que le foie a un contour lisse et qu'il n'y a pas de splénomégalie. C'était le cas chez cette patiente.

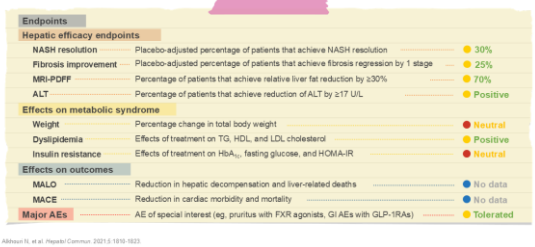
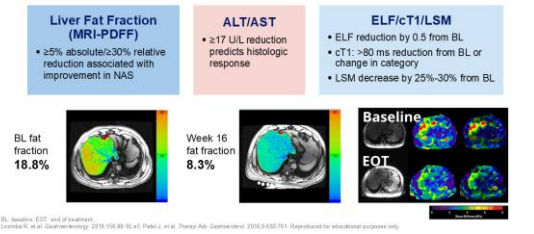
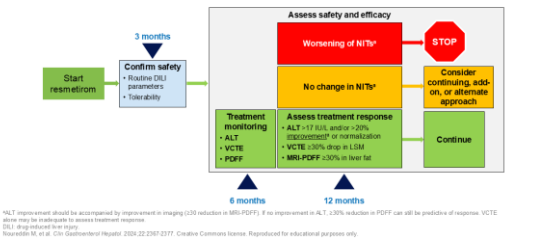
85.	**PI: Baseline Disease Characteristics From the MAESTRO-NASH Trial With Resmetirom**  [a]<5% missingness in these variables is omitted. ELF: enhanced liver fibrosis; NASH: nonalcoholic steatohepatitis; PI: prescribing information; VCTE: vibration-controlled transient elastography. Resmetirom PI. Madrigal Pharmaceuticals. 2024.	Le professeur Castera vous a montré cette diapositive, qui indique les seuils que nous utilisons. Je voudrais parler de l'expérience américaine concernant l'utilisation du resmétirom et la mise en œuvre des recommandations. Un poster était disponible lors de la réunion, mais je n'ai pas pu partager les diapositives préparées à partir de ce poster. Nous avons traité environ 650 patients par resmétirom en vie réelle depuis l'obtention de l'autorisation délivrée par la FDA. Sur 1 an environ, dans 6 centres universitaires, nous avons qualifié la majorité des patients, 86 % d'entre eux sur la base d'une élastographie transitoire. Nous avons effectué une biopsie historique chez environ 20 % des patients qui présentaient des signes de fibrose F2/F3. Un test ELF supplémentaire a été réalisé chez environ 12 % des patients. C'est ainsi que nous les avons qualifiés. Il y avait un petit chevauchement avec plus d'une méthodologie pour qualifier les patients. Nous avons constaté que près de 50 % de nos patients aux États-Unis recevaient une statine. Au début, nous avions environ 20 % des patients sous analogue du GLP-1. Maintenant nous sommes plus près des 30 % de patients diabétiques sous une dose stable d'analogue du GLP-1. Nous avons ajouté le resmétirom avec succès. Dans l'étude MAESTRO-NASH, nous avions 15 % de patients sous analogue du GLP-1 à une dose stable. Ils ont bien répondu au resmétirom. Il n'y a pas eu d'effet sur la réponse au resmétirom. Maintenant, en situation de vie réelle, nous observons jusqu'à 30 %. Dans l'étude MAESTRO-NASH, la dose la plus élevée de sémaglutide était alors de 1 mg. C'était la dose la plus élevée autorisée dans l'indication de diabète. Nous voyons maintenant en consultation des patients qui

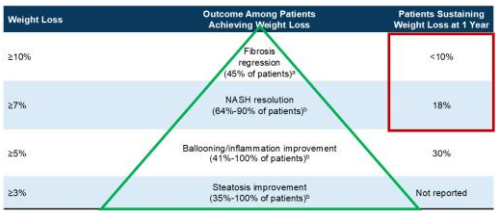
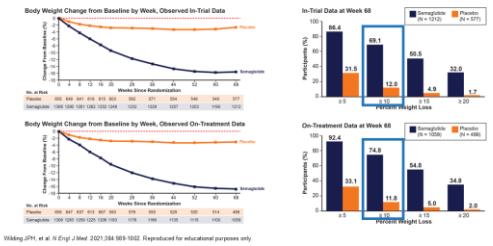
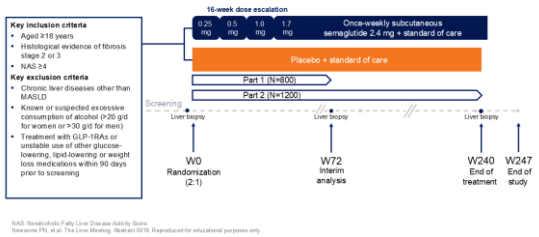
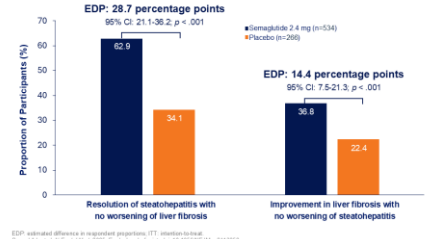
Assessment of Baseline Disease Severity		Overall (N=888)
Liver biopsy	Fibrosis stage, n (%) F2	328 (37)
	Fibrosis stage, n (%) F3	560 (63)
Other assessments	VCTE, kPa, median (Q1, Q3)[a]	12 (10, 15)
	CAP, dB/m, median (Q1, Q3)[a]	349 (320, 378)
	FIB-4, median (Q1, Q3)[a]	1.3 (1.0, 1.8)
	ELF, median (Q1, Q3)[a]	9.7 (9.2, 10.4)

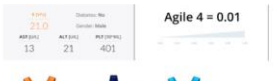
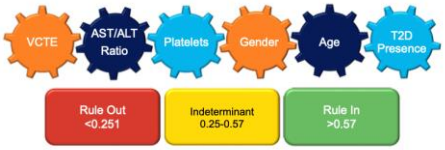
		prennent un traitement contre l'obésité à la dose de 2,4 mg, un traitement du diabète à la dose de 2 mg et d'autres co-agonistes comme le tirzépatide. Cela nous rassure sur le fait que le traitement combiné est acceptable chez les patients recevant un analogue du GLP-1 à une dose stable.
86.		Nous avons tous vu l'algorithme. Nous avons parlé de l'encadré vert correspondant à la zone de sécurité pour le traitement des patients par le resmétirom. Vous n'avez pas à trop vous soucier de la cirrhose. Concentrons-nous sur l'encadré jaune. Ce sont des cas limites pour lesquels il ne faudrait pas rater l'occasion de traiter. Avec une élastographie transitoire entre 15 et 20 kPa, des données indiquent que si vous effectuez une biopsie, environ 35 % présenteront une cirrhose, mais 60 % présenteront en fait une fibrose F3. Ils pourraient bénéficier du traitement par resmétirom. C'est la même chose pour le score ELF. Nous devons nous assurer que le taux de plaquettes est tout-à-fait normal. Nous faisons une échographie et nous vérifions l'absence de splénomégalie. En cas de doute, vous pouvez calculer d'autres scores comme le score AGILE4. S'il est inférieur à 0,25, cela peut exclure la présence d'une cirrhose. Si vous avez encore des doutes, vous pouvez aussi faire le test ELF. Par exemple, si l'élastographie transitoire est comprise entre 15 et 20 kPa. Pour la majorité de ces patients, les échantillons de biopsie ne montreront pas de cirrhose. Ne manquez pas l'occasion de traiter la F3. Mais avec prudence car nous ne sommes pas censés traiter les patients atteints de cirrhose à ce stade. L'étude MAESTRO-NASH est toujours en cours. Nous attendons les résultats d'ici 2027. Cela pourrait permettre d'étendre l'indication aux

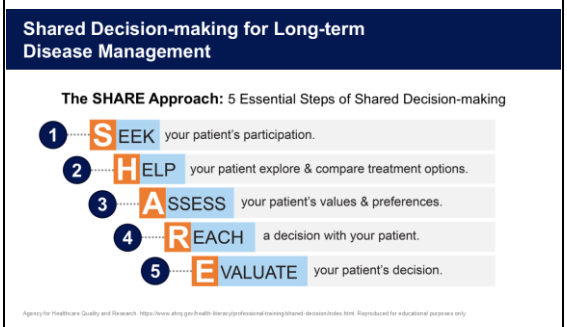
		personnes atteintes de cirrhose. Demain, lors de la session Nouveautés, je présenterai des données sur 122 patients atteints de cirrhose compensée que nous avons traités par resmétirom, à la dose de 80 mg. Restez à l'écoute. Ce sont des données très prometteuses. Le message clé est que le traitement était sûr et que les patients compenseraient la cirrhose.
87.		Il existe quelques nuances avec les algorithmes. Où commenceriez-vous ? Si vous commencez à traiter pour des valeurs comprises entre 8 et 10 kPa, vous pourriez sur-traiter quelques patients. Mais nous avons vu des patients dans l'étude MAESTRO-NASH avec une VCTE entre 8 et 10 kPa qui présentaient une fibrose de F2/F3. Non, en fait, dans l'étude MAESTRO-NASH, la valeur le plus basse qui était autorisée était de 8,5 kPa. Je dirais donc entre 8,5 et 10 kPa.
88.		En ce qui concerne les événements indésirables avec le resmétirom, les 2 événements indésirables les plus fréquents, dont j'ai parlé avec mes patients avant même qu'ils commencent le traitement, sont la diarrhée et les nausées. Ils surviennent généralement après quelques jours de traitement. Généralement, ils sont légers et auto-limités, ils durent 3 à 4 semaines. Nous avons des stratégies d'atténuation que nous pouvons mettre en œuvre. Dans la vie réelle, nous observons des événements indésirables similaires à ceux observés dans l'étude MAESTRO-NASH. D'autres événements indésirables que nous avons observés incluent le prurit. Un patient a développé une éruption cutanée. Dans la vie réelle, le taux d'abandon était légèrement supérieur à celui

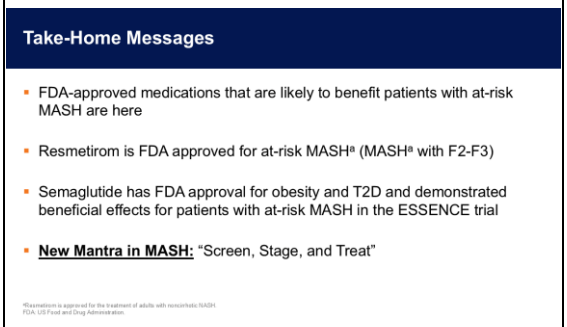
		de l'étude, mais c'est typique avec les données de la vie réelle.
89.		En ce qui concerne les différents médicaments de la MASH, le professeur Tacke a mentionné un grand nombre d'entre eux qui pourraient arriver sur le marché avant la fin de cette décennie. J'ai créé un outil que j'ai appelé la MASH Medication Score Card qui a été publiée il y a quelques années. Elle fournit un cadre permettant d'évaluer différentes études et différents médicaments. Nous allons examiner les critères d'évaluation de l'efficacité hépatique. Quel était le taux de résolution de la MASH ? Assurez-vous d'ajuster ce taux en fonction de la réponse au placebo. Quel est le taux d'amélioration d'un stade de la fibrose ? Examinez les TNI dans chaque étude, y compris l'IRM-PDFF, l'ALAT, l'ELF et le PRO-C3. Ensuite, vous devez examiner les résultats de l'étude en ce qui concerne les effets sur le poids, la dyslipidémie, l'insulinorésistance. Cela va jouer un rôle important pour la sélection des différents agents. À terme, nous souhaiterions obtenir des données sur les complications hépatiques majeures. Ces données n'existent pas à présent. La première série de données sera constituée des résultats de l'étude MAESTRO-NASH. Nous avons des données avec certains agents sur les événements indésirables cardiaques majeurs. C'est également important dans notre prise de décision. Avec toute intervention, vous devez examiner les événements indésirables. Parfois nous avons des événements indésirables d'intérêt particulier qui peuvent limiter l'utilisation dans certaines populations.

90.	**Resmetirom Score Card**  Endpoints Hepatic efficacy endpoints 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% MRI-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 Effects on metabolic syndrome 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 Effects on outcomes 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 Alkhouri N, et al. Hepatol Commun. 2021;5:1810-1823.	Voici la carte de scores pour le resmétirom. Vous pouvez voir le taux de résolution de la NASH, l'amélioration de la fibrose avec la dose plus élevée et les effets sur la dyslipidémie et d'autres paramètres du syndrome métabolique. Nous attendons toujours les données sur les effets hépatiques et cardiaques.
91.	**Biomarkers to Assess Treatment Response**  Liver Fat Fraction (MRI-PDFF) • ≥5% absolute/≥30% relative reduction associated with improvement in NAS ALT/AST • ≥17 U/L reduction predicts histologic response ELF/cT1/LSM • ELF reduction by 0.5 from BL • cT1: >80 ms reduction from BL or change in category • LSM decrease by 25%-30% from BL BL fat fraction 18.8% Week 16 fat fraction 8.3% Baseline EOT BL: baseline; EOT: end of treatment. Loomba R, et al. Gastroenterology. 2019;156:88-95.e3; Patel J, et al. Therap Adv Gastroenterol. 2016;9:652-701. Reproduced for educational purposes only.	En ce qui concerne l'évaluation des biomarqueurs de la réponse, l'IRM-PDFF est une méthode très précise d'évaluation de la réponse au resmétirom. Elle s'est également avérée être un bon moyen d'évaluer la réponse pour d'autres mécanismes d'action. La diminution de l'ALAT reste importante. Le seuil est une diminution absolue de 17 unités ou une diminution de 20 % par rapport à l'inclusion. Si vous utilisez la rigidité hépatique, le seuil est de 25 % à 30 %. Si vous utilisez l'ELF, le score devrait être supérieur à 0,5 unité. Il existe d'autres technologies comme la T1 corrigée avec un seuil de 80 ms de réduction.
92.	**Summary: Proposed Algorithm for Patient Follow-up Using NITs (cont)**  Start resmetirom 3 months Confirm safety • Routine DILI parameters • Tolerability Assess safety and efficacy Worsening of NITs* STOP No change in NITs* Consider continuing, add-on, or alternate approach Treatment monitoring • ALT • VCTE • PDFF Assess treatment response • ALT >17 IU/L and/or >20% improvement* or normalization • VCTE ≥30% drop in LSM • MRI-PDFF ≥30% in liver fat Continue 6 months 12 months *ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (≥30 reduction in MRI-PDFF). If no improvement in ALT, ≥30% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. DILI: drug-induced liver injury. Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:2367-2377. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only.	Nous avons déjà abordé les modalités de suivi des patients. Pour gagner du temps, je vais passer cette diapositive. Nous voyons certaines données de vie réelle actuellement aux États-Unis, en particulier au temps d'évaluation à 6 mois, avec une réduction significative du rapport ALAT/ASAT, de la stéatose et peut-être une légère diminution de la rigidité hépatique. Mais je pense que cela prendra plus de 6 mois.

93.	**Weight Loss Through Lifestyle Modification in MASLD** 	La perte de poids grâce à des changements du mode de vie est un aspect important de la prise en charge de la maladie. Seuls 10 % des patients sont capables d'atteindre une perte de poids de 10 % grâce aux changements de leur mode de vie. C'est pourquoi nous avons besoin de médicaments.
94.	**STEP 1: Effects of Once-Weekly Semaglutide** 	Nous disposons de données sur le sémaglutide et le tirzépatide montrant une grande efficacité dans le traitement des personnes atteintes d'obésité, avec ou sans diabète. Il s'agit des données de l'étude Step-1 qui montrent une perte de poids de 16 à 17 %. Ce seuil de 10 %, que nous essayons d'induire chez nos patients atteints de MASH, peut être atteint dans 70 % à 75 % des cas avec le sémaglutide. C'est beaucoup plus qu'avec les changements du mode de vie.
95.	**ESSENCE Phase 3 Trial: Semaglutide in At-Risk MASH** 	
96.	**ESSENCE: Primary Endpoints (ITT Population)** 	Nous avons vu les données de l'étude ESSENCE. Je ne vais pas répéter ce qui a déjà été dit, mais juste souligner que les résultats sont également très prometteurs, à la fois pour la résolution de la MASH et l'amélioration de la fibrose.

97.	**Case 3: Mr. Hefty** ▪ 29-year-old man with no significant past medical history; presents to your office for a free FibroScan test that you offer ▪ BMI is 46.3 kg/m^2 ▪ VCTE shows the following: • CAP 392 dB/m (S3) • LSM of 21 kPa (F4) with IQR of 27% ▪ You order laboratory tests: • AST 13 IU/L • ALT 21 IU/L • Platelets 401 k/µL ▪ What would you do next?	J'ai un dernier cas pour vous, M. Hefty. Il s'agit d'un homme de 29 ans sans antécédents médicaux significatifs, qui vient pour un FibroScan gratuit. Son IMC est à 46,3 kg/m^2. L'élastographie transitoire montre un score CAP de 392 dB/m et une rigidité hépatique de 21 kPa, ce qui est cohérent avec l'existence d'une cirrhose si vous allez sur l'application myFibroScan. Mais il y a plusieurs mises en garde ici. Numéro 1, il est jeune. Sa probabilité pré-test d'avoir une cirrhose est faible. Son IMC est très élevé, ce qui peut affecter la précision de la rigidité hépatique. L'écart IQR est proche de 30 %, ce qui vous indique que les mesures sur la rigidité hépatique étaient disparates. Vous prescrivez un dosage des enzymes hépatiques. Elles sont complètement normales. Le taux de plaquettes est de 400 000 /µL. Que feriez-vous ensuite ? Il s'agit d'un cas réel. Nous voyons ce genre de cas dans nos services. La dernière chose à faire est de dire à ce patient de 29 ans qu'il a une cirrhose MASH et que nous allons commencer la surveillance du CHC. Ensuite, réalisons une endoscopie œso-gastro-duodénale. En effet, la probabilité pré-test est très faible. La qualité du FibroScan n'est pas optimale. L'IMC est très élevé et le taux de plaquettes est très élevé. Cela n'a aucun sens.
98.	**Case 3: Mr. Hefty (cont)** ▪ FIB-4: 0.21 ▪ AGILE4: 0.01 ▪ ELF: 7.6   	Vous pouvez calcule le FIB-4. Si le FIB-4 est à 0,2, cela vous indique que le FibroScan n'est probablement pas précis. Mais vous pouvez calculer le score AGILE4. Vous pouvez voir que l'AGILE4 sera de 0,01. Les scores de l'AGILE4 varient entre 0 et 1. Plus vous êtes proche de 1, plus vous êtes susceptible d'avoir une cirrhose. Le seuil pour prédire la présence d'une cirrhose est de 0,57. Un seuil inférieur à 0,25 peut exclure une cirrhose. Ce patient n'a aucun

		risque d'avoir une cirrhose. Son ELF est à 7,6. Je voudrais que vous interprétiez la rigidité hépatique en fonction du contexte du patient. Examinez le tableau clinique dans sa globalité. Je réaffirme que ce patient n'a pas de cirrhose. Si je veux être sûr à 100 %, je fais une biopsie du foie. Il peut présenter un certain degré de fibrose, mais je doute fort qu'il ait une cirrhose.
99.		Je voudrais terminer avec cette diapositive sur la prise de décision partagée. C'est ce que nous avons appelé l'approche SHARE. J'aime la mettre en place dans ma clinique. Avant de décider d'instaurer le resmétirom ou d'autres interventions thérapeutiques, demandez la participation de votre patient, faites-le participer à la prise de décision, puis aidez-le à explorer et à comparer les options de traitement. Nous n'avons pas parlé de la chirurgie bariatrique, mais c'est une autre option de traitement très efficace. Ensuite, évaluez les valeurs et les préférences de votre patient et demandez-lui si les injections lui posent problème. A-t-il un problème avec les injections par rapport aux comprimés ? En matière d'intervention sur le mode de vie, à quel type de régime serait-il susceptible d'adhérer ? Puis, prenez une décision avec votre patient. Une fois que vous avez pris une décision, évaluez-la et réévaluez-la régulièrement.
100.		Je voudrais terminer avec le nouveau mantra que nous avons pour 2025 à propos de la MASH, qui est « Fais quelque chose ». Cela ressemble au slogan de Nike, « Just do it » (« Fais-le »). Mais c'est « Fais quelque chose ». Le quelque chose, c'est l'approche des 3 S. Le premier S, c'est le dépistage (screen) des MASLD, des MASH et de toutes les populations à haut risque comme

		les patients atteints de DT2. Puis, lorsque vous identifiez la MASLD, vous devez connaître le stade de la fibrose en 2025. Il n'est pas possible de dire à un patient : « Vous avez un foie gras, perdez du poids. Puis, revenez. Nous verrons ce que cela donne. » Ce n'est pas acceptable dès lors que vous posez le diagnostic. Le patient a probablement une MASLD depuis 15 ans et une MASH depuis 5 à 6 ans.
101.		Vous devez connaître le stade initial de la fibrose. Une fois que vous avez identifié le stade F2/F3, vous pouvez commencer le traitement de la MASH aux États-Unis. Il arrivera bientôt en Europe. Pour conclure, dépistez, déterminez le stade et commencez le traitement. Je vous remercie de votre attention.