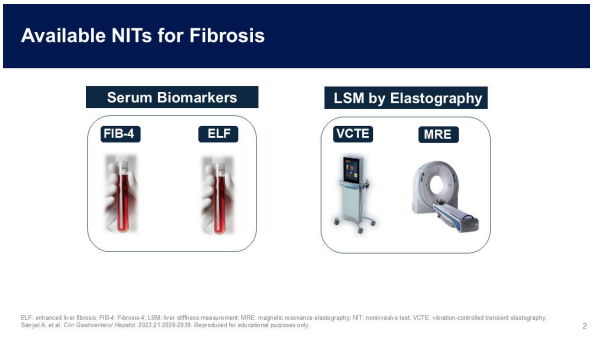
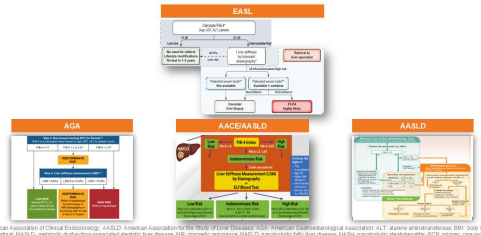
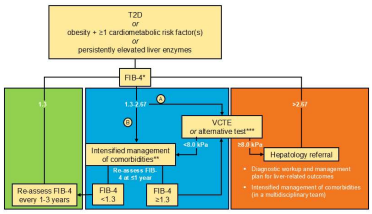
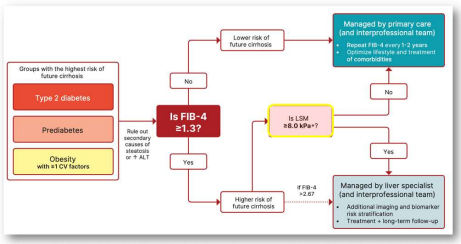
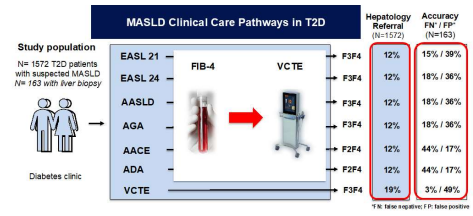
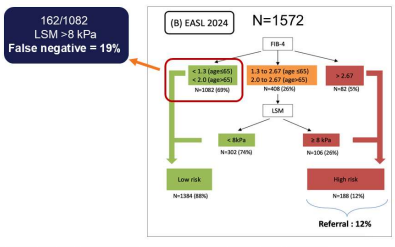
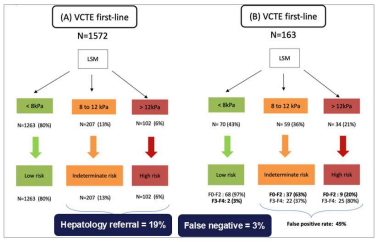
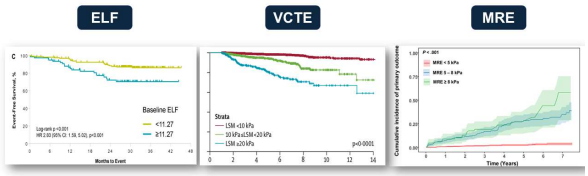
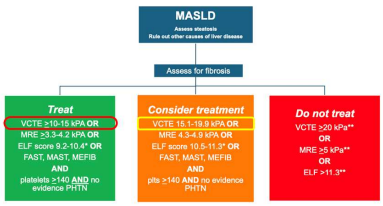
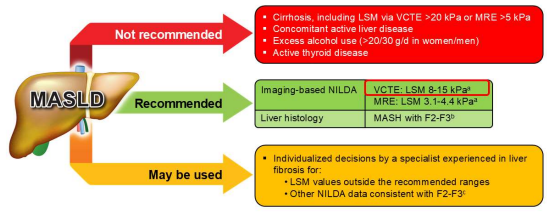
Une nouvelle ère pour le traitement de la MASH : comment les traitements spécifiques changent la donne et les bonnes pratiques d'intégration clinique

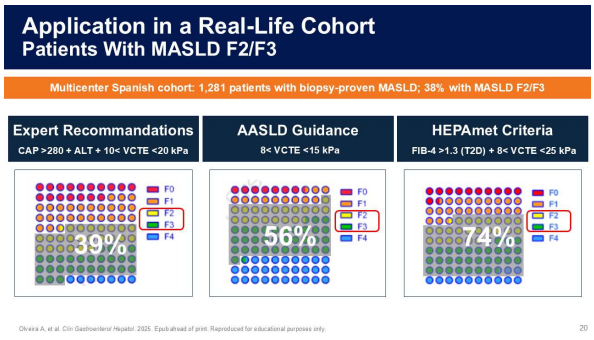
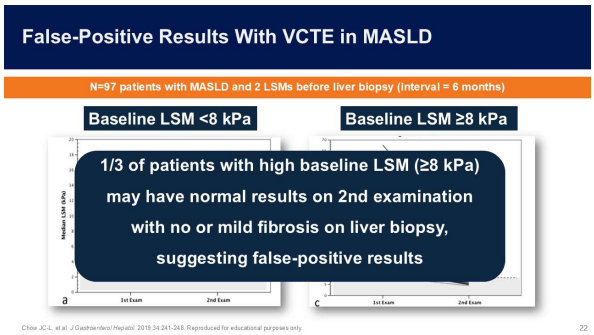
1.		**Meena Bansal, MD, FAASLD** Nous sommes heureux de vous accueillir dans le cadre de ce symposium, « Une nouvelle ère pour la MASH : comment les traitements spécifiques changent la donne et les bonnes pratiques pour une intégration clinique. »
2.		Je suis en compagnie de mes amis Lauren, qui habite la région, et Frank, venu d'Allemagne. Je m'appelle Mina Bansal, je travaille à l'hôpital Mount Sinai à New York.
3.		Je vais céder la parole à mon collègue, le Dr Laurent Castera, qui va nous parler des tests non invasifs, ou TNI. **Professeur Laurent Castera, MD, PhD** Bonjour. Bonjour.
4.		Merci beaucoup, Meena, pour cette aimable présentation.
5.		Vous êtes donc un public très expert et familiarisé avec les TNI disponibles pour la fibrose. Ils sont nombreux et c'est un sujet important. Je résume donc brièvement les plus populaires et les plus validés qui existent pour les biomarqueurs sériques FIB-4 et ELF et pour la mesure de la rigidité du foie par élastographie, VCTE, mieux connue sous le nom de FibroScan, et élastographie RM.

6.	**Composite Scores for At-Risk MASH** **FAST** = CAP + AST + LSM (VCTE) - Rule-in: ≥0.67 - Rule-out: ≤0.35 - Gray zone: 0.35-0.67 **MAST** = PDFF + AST + LSM (MRE) - Rule-in: >0.242 - Rule-out: <0.165 - Gray 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 - Gray zone: Neither rule-in nor rule-out	Il existe également des scores composites pour la MASH à risque car les scores précédents concernent la mesure de la fibrose avancée, le FAST, le MAST qui est un copier-coller du FAST en utilisant des MRE au lieu de la VCTE, et la méthode FIB-4 et MRE (MEFIB).
7.	**Outline** 1. Improving screening strategies to promote access to disease-specific therapy 2. Selecting patients who should be treated (F2/F3) 3. Excluding patients who should not be treated (F4)	Voici les grandes lignes. améliorer la stratégie de dépistage pour favoriser l'accès au traitement spécifique de la maladie, en sélectionnant les patients qui doivent être traités et en excluant les patients qui ne doivent pas être traités.
8.	**Screening for MASLD With Fibrosis in Primary Care** 	Comme vous pouvez le voir sur cette diapositive, cela a commencé avec les directives de l'EASL en 2021, il y a donc 4 ans, avec un algorithme séquentiel commençant avec des tests simples comme le FIB-4 et un second test spécialisé, la VCTE ou l'ELF. Beaucoup d'autres sociétés, ce qui est un très bon signe, ont produit des algorithmes similaires dont l'AGA, l'AASLD/AACE. Enfin et surtout, l'AASLD.
9.	**Guidelines Consensus: EASL-EASD-EASO** 	Voici les directives EASL-EASD-EASO bien connues qui ont été publiées il y a maintenant 1 an. Fondamentalement, pour la population à risque, vous commencez par un test simple, le FIB-4. Si le score est inférieur à 1,3, vous ne présentez pas de risque et n'avez pas besoin d'une évaluation plus poussée. Si votre score est supérieur à 1,3, deux situations sont possibles : soit vous vous situez à un niveau intermédiaire et vous répétez le test, soit vous passez directement à la VCTE. Si votre score est supérieur à 2,67, ce qui représente une faible proportion de patients dans la population générale (3 % à 5 %), vous pouvez alors vous adresser directement à l'hépatologie pour le second test.

10.	**6 International Guidelines Aligned!** 	La bonne nouvelle, c'est que vous avez 6 directives internationales qui s'alignent. Cela signifie simplement que le secteur a accepté d'utiliser les TNI dans la pratique clinique.
11.	**Simplifying Screening: Single FIB-4 Cutoff Strategy** 	Je pense que nous devrions probablement opter pour la facilité, en particulier lorsque vous discutez avec les médecins généralistes qui ne sont pas familiers avec les TNI et qui ne connaissent pas très bien, comme nous l'avons entendu ce matin, la MASLD. Le plus simple est d'utiliser un seuil unique dans les soins généralistes en utilisant le test FIB-4 et, si vous utillisez le test FIB-4, ce sont les lignes directrices de l'ADA, dans leur toute dernière version, et que le résultat du FIB-4 est supérieur à 1,3, vous pouvez passer directement à un second test. Le plus populaire est la VCTE.
12.	**Comparison of 6 Algorithms in Diabetology Clinics** 	Je voudrais juste partager ce récent article paru dans *CGH* à partir de notre groupe. Dans une vaste cohorte de patients atteints de diabète de type 2 reçus à la clinique du diabète, nous examinons et comparons les différents algorithmes, comme vous pouvez le voir, avec des critères d'évaluation différents. Globalement, dans cette population, les orientations représenteraient environ 12 % des patients dans les soins généraux et seraient d'environ 5 %. Dans un sous-groupe avec biopsie du foie, nous avons également testé les taux de faux négatifs et de faux positifs. Comme vous pouvez le voir, les faux positifs sont plus nombreux que de faux négatifs, quel que soit l'algorithme utilisé.
13.	**What Is the Best Strategy: Sequential Algorithm?** 	Maintenant, si nous regardons l'algorithme EASD-EASL dans la population générale, ce qui est intéressant, on constate qu'environ 20 % de patients sont de faux négatifs lorsqu'on utilise seulement le test FIB-4. Si vous regardez le LSM, 20 % des patients ne sont pas détectés, ce qui n'est pas surprenant dans cette population où la probabilité pré-test est élevée.

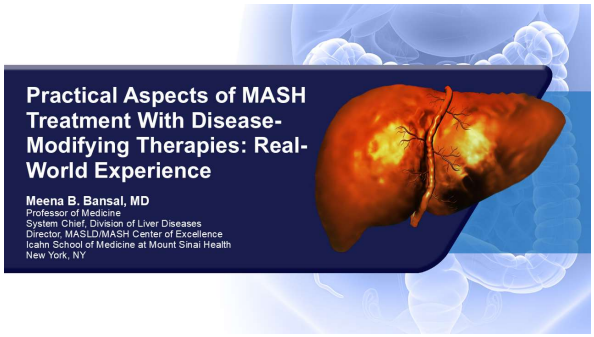
14.	**What Is the Best Strategy: VCTE as First-Line?** 	La stratégie que nous avons testée consiste à utiliser directement la rigidité du foie en première intention, et vous pouvez voir que les recommandations passent de 12 % à 19 % et que le taux de faux négatifs diminue au détriment d'un plus grand nombre de résultats faux positifs.
15.	**Target Population to Be Treated** Eligible Patients for MAESTRO-NASH: **CAP** ≥280 dB/m and **LSM** ≥8.5 kPa and **platelets** ≥140 k/µL IQR: interquartile range Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099.	Comment sélectionner les patients à traiter avec une MASH de stade F2 ou F3 ? Je tiens simplement à vous rappeler la population cible à traiter dans les deux études de phase 3 qui ont été publiées. Vous pouvez voir que les populations sont très similaires en termes d'âge, de sexe et d'IMC. Donc, entre 34 % et 35 %, la proportion de stades F3 représente environ deux tiers des patients. Le score de FIB-4 est légèrement plus élevé dans l'étude ESSENCE. L'ELF est très similaire et les scores CAP et LSM sont de l'ordre de 12 à 13 kPa. Ce sont des valeurs moyennes. Et la CAP se situe autour de 330 à 350 dB/m. Permettez-moi de vous rappeler que les patients éligibles à l'étude MAESTRO-NASH devaient présenter une CAP supérieure à 280 dB/m et une rigidité hépatique. Ils ont donc déjà été sélectionnés pour une rigidité hépatique supérieure à 8,5 kPa. Et la numération plaquettaire doit être supérieure à 140 k/µL.

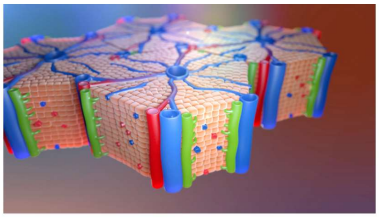
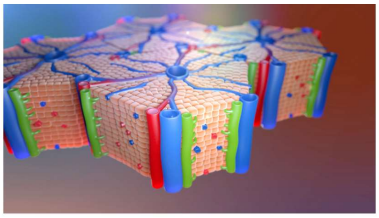
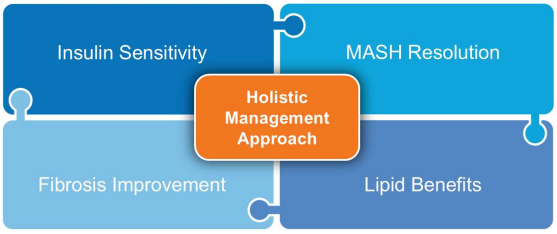
18.	**NITs Have Suboptimal Performance for MASH but High Performance for Fibrosis** | NIT	Endpoint	Studies, n	Patients, n	AUROC (95% CI) | |---|---|---|---|---| | VCTE | MASH | 2 | 192 | 0.65-0.74[a] | | MRE | | 4 | 224 | 0.83[a] | | cT1 | | 5 | 543 | 0.78 | | VCTE | F2F3F4 | 37 | 2763 | 0.85 (0.80-0.87) | | MRE | | 7 | 798 | 0.92 (0.90-0.94) | | VCTE | F3F4 | 44 | 4219 | 0.85 (0.83-0.87) | | MRE | | 7 | 798 | 0.92 (0.90-0.94) | [a]Unreliable. AUROC: area under the receiver operating characteristic Boursier O, et al. *Liver Int*. 2019;39:1521-1534. Andersson A, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20:2451-2461.e3. Selvaraj EA, et al. *J Hepatol*. 2021;75:770-785. Liang J-Y, et al. *J Hepatol*. 2023;79:592-604. 16	Ce tableau résume le fait que les TNI émergents ne sont pas optimaux pour la MASH, mais nettement plus performants pour la fibrose. Et vous pouvez voir que pour les stades F2/F3/F4 et F3/F4, nous avons un grand nombre d'études et de patients et de bons AUROC.
19.	**ELF, VCTE, and MRE Predict Liver-Related Outcomes**  HR: hazard ratio. Sanyal AJ, et al. *Hepatology*. 2019;70:1913-1927. Mózes FE, et al. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8:794-713. Ajmera V, et al. *Gastroenterology*. 2022;163:1075-1089.e5. Reproduced for educational purposes only. 17	Un autre point important tient au fait que tous ces tests prédisent les résultats liés au foie. Nous disposons maintenant de plusieurs études, y compris une méta-analyse pour chacun des tests.
20.	**Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: Expert Consensus**  *To reduce false-positive results, we propose that there be 2 concordant blood-based or liver stiffness above threshold values for VCTE or MRE that suggest the presence of significant/advanced fibrosis and not cirrhosis. In scenarios where only ELF is available in isolation, either a liver biopsy or a cutoff of 9.8 and higher is warranted. **If biopsy is performed and liver histology demonstrates Stage 2 or 3 disease, treatment is appropriate, as long as there is no clinical or imaging evidence of PHTN (eg, ascites apparent on imaging, gastroesophageal varices, history of hepatic encephalopathy). PHTN: portal hypertension; plts: platelets. Noureddin M, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2024;22:2357-2377. Creative Commons license. Reproduced for educational purposes only. 18	Voici donc la diapositive maintenant bien connue concernant le consensus des experts et l'algorithme proposé pour la sélection des patients pour un traitement à l'aide de TNI. Je suppose que vous le connaissez tous très bien, je ne vais donc pas trop entrer dans les détails. Je vais prendre plus de temps pour décrire les toutes nouvelles données. Examinons l'application dans la pratique réelle. Ainsi, la population à traiter, selon les experts dirigés par Mazen Noureddin, est composée de patients présentant une rigidité hépatique supérieure à 10 à 15 kPa. Mais vous pourriez envisager un traitement jusqu'à 20 kPa, à l'exclusion des cirrhoses. Vous pouvez utiliser MRE ainsi que le score ELF et le FAST.
21.	**Proposed Algorithm for Selecting Patients for Treatment Using NITs: AASLD Guidance**  [a]Modified from the AASLD NILDA guidelines. [b]Liver biopsy is not routinely recommended for staging of MASH. [c]Imaging-based NILDA is preferred (eg, SWE [applying local standards for F2-F3] vs ELF score (9.2-10.4). The latter range is based on the IQR from the MAESTRO trial data; no recommendations are available from the AASLD NILDA guidelines. NILDA: noninvasive liver disease assessment. Chen VL, et al. *Hepatology*. 2025;81:312-320. Reproduced for educational purposes only. 19	Voici les directives de l'AASLD. Permettez-moi d'attirer votre attention sur la partie en vert. Les valeurs seuils sont légèrement différentes, de 8 à 15 kPa. En fait, vous pouvez traiter jusqu'à 20 kPa comme cela a été mentionné par le consensus d'experts.

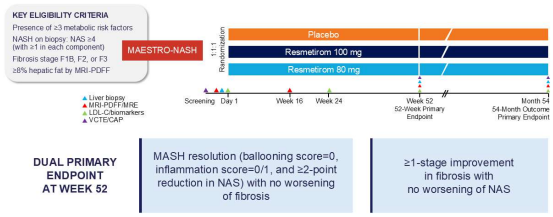
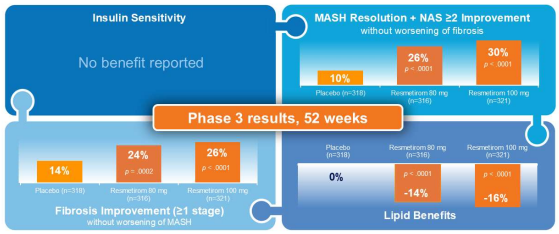
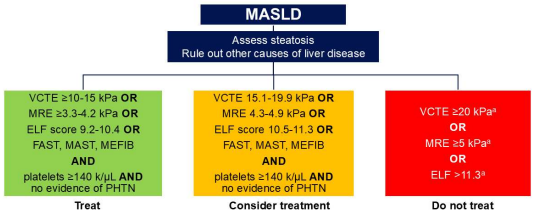
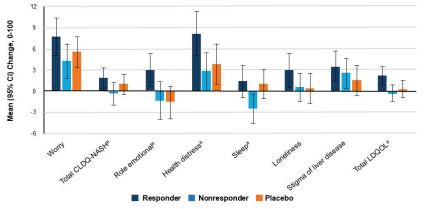
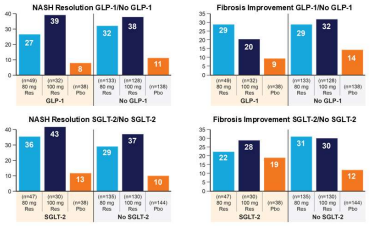
22.		Voyons maintenant comment cela se passe dans une cohorte de la vie réelle. Il s'agit d'un article publié dans *CGH*. Il a été mis en ligne il y a quelques jours. C'est intéressant, car il s'agit d'une grande cohorte espagnole multicentrique dirigée par Manuel Romero Gomez. Près de 1 300 patients présentant une MASLD prouvée par biopsie, dont 38 % présentaient une MASLD avec F2/F3. Attention, le critère d'évaluation n'est pas la MASH, mais la MASLD avec F2/F3. Si vous considérez seulement la MASH, vous perdrez environ 10 % de ces patients et passerez à 25 %. Si on regarde la recommandation des experts, ce que je n'ai pas mentionné, ces derniers utilisent les critères de l'étude MAESTRO-NASH. CAP supérieure à 280 dB/m, ALT supérieure à 20 UI/L chez les hommes et 17 UI/L chez les femmes et VCTE entre 10 et 20 kPa. Donc, si vous regardez la répartition de la fibrose et le nombre de patients que vous pouvez récupérer par ce moyen, vous obtenez 40 %, donc moins de 50 % de patients qui seraient éligibles. Maintenant, si on regarde les recommandations de l'AASLD, qui utilisent 15 et non 20 kPa, vous passez à 56 %. Les auteurs du groupe HEPAmet proposent de combiner le FIB-4 et la présence, non pas du diabète et de la VCTE, mais d'une expansion. Ils passent de 8 à 25 kPa et finissent à 74 %. N'oubliez pas que cela représente 74 % des 38 %. Donc en fin de compte, ce nombre n'est pas si considérable. Le message est donc intéressant, mais ce n'est pas optimal.
23.		Je souhaite également attirer votre attention sur les résultats faussement positifs obtenus avec la VCTE dans la MASLD, en particulier lorsque vous êtes au-dessus de 8 kPa. Il s'agit d'une étude du groupe de Vincent Wong, portant sur 100 patients avec MASLD et deux biopsies du foie. Avant et après la biopsie du foie. L'intervalle était de six mois. Et ce que vous pouvez voir, ceux dont la valeur de base est supérieure à 8 kPa présentent une baisse sur la deuxième mesure. Le message est qu'un groupe de patients présentant une rigidité du foie supérieure à 8 kPa peut avoir des résultats normaux au deuxième examen, sans fibrose ou avec une légère fibrose à la biopsie du foie, ce qui suggère des résultats faussement positifs.

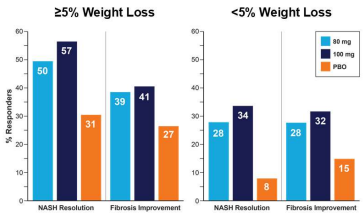
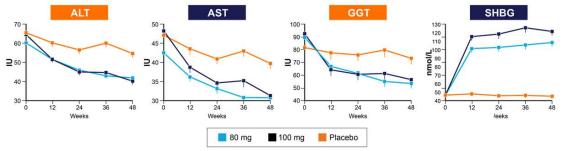
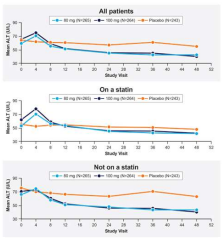
24.	**False-Positive Results With VCTE in MASLD** N=97 patients with MASLD and 2 LSMs before liver biopsy (interval = 6 months) Baseline LSM <8 kPa / Baseline LSM ≥8 kPa 1/3 of patients with high baseline LSM (≥8 kPa) may have normal results on 2nd examination with no or mild fibrosis on liver biopsy, suggesting false-positive results Chow JC-L, et al. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34:241-248. Reproduced for educational purposes only. 22	Il s'agit d'une étude ancienne, mais qui montre l'ampleur du problème. C'est la plus grande étude jamais réalisée, comptant plus de 10 000 examens. L'obésité est associée à un taux élevé de défaillances et à un taux fiable de rigidité du foie. Vous le savez.
25.	**Risk of LRE Begins to Rise at LSM (VCTE) >10 kPa** Prospective: 1403 patients with MASLD (NASH-CRN; BL LSM 7.7 kPa); mean follow-up 4.4 y; 89 LRE (6.3%) Log-transformed HRs for LRE LSM cut-offs kPa Log (HR) 95% CI BL, baseline; LRE: liver-related event. Gawrieh S, et al. *J Hepatol*. 2024;81:600-609. Reproduced for educational purposes only. 24	Un autre point important concernant le seuil est que nous savons que 10 kPa est vraiment le point tournant pour la survenue d'événements hépatiques.
26.	**Composite Scores for At-Risk MASH: Summary of Performance** AUC: area under the curve; CC: correctly classified; NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value. Stern C, Castera L. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(suppl):S196-S206. 25	D'où le score composite. Je serai bref. Il ne s'agit que d'un tableau résumant les preuves du test initial et vous pouvez voir que 57 % à 70 % des patients sont correctement classés à l'aide de ces tests.
27.	**FAST Is the Most Validated** Meta-analysis N=12 studies: 5835 patients with biopsy-proven NAFLD Rule-out FAST ≤0.35 sROC = 0.81 Sum sensitivity = 89% Sum specificity = 55% Gray zone 29.3% (12%-47%) Rule-in FAST ≥0.67 sROC = 0.73 Sum sensitivity = 46% Sum specificity = 89% sROC: summary receiver operating characteristic. Ravaioli F, et al. *Gut*. 2023;72:1359-1459. Reproduced for educational purposes only. 26	Le FAST est de loin le plus validé. Il s'agit d'une méta-analyse montrant une zone grise aux environs de 30 %.
28.	**Don't Forget Comorbidities: T2D** Methods Findings Multicenter prospective study in diabetes clinics 245 type 2 diabetes patients with suspected MASLD (Quid-NASH study) who underwent: FibroScan, MRE, MRI-PDFF, routine l... FNI / MEFIB / MAST / FAST Cutoffs adapted to T2D should be used 0.81* 56%** 39% 40% 38% Original cutoffs / Adapted cutoffs Fibrotic MASH NAS ≥4 + fibrosis stage ≥2 (centrally reviewed) Conclusion: FAST, MAST, MEFIB, and FNI are accurate non-invasive tools to identify patients with type 2 diabetes and fibrotic MASH in secondary/tertiary diabetes clinics. Cut-offs adapted to type 2 diabetic population should be used. FNI: fibrotic NASH index; MRI: magnetic resonance imaging. Castera L, et al. *J Hepatol*. 2024;81:195-206. Reproduced for educational purposes only. 27	N'oubliez pas non plus le contexte d'utilisation et les comorbidités. Cela concerne les patients atteints de diabète de type 2 de la cohorte QUID-NASH. Et vous pouvez voir, si vous regardez le pourcentage de classifications correctes selon le seuil initial, que MAST a surpassé FAST. Si vous utilisez le seuil adapté à la population, vous vous retrouvez avec une surperformance rapide de FAST par rapport à MAST.

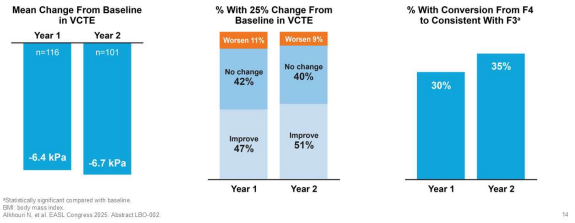
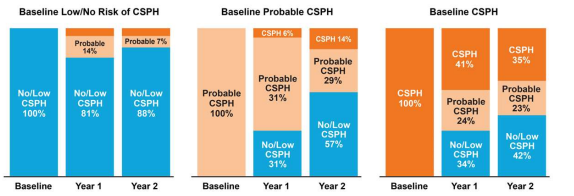
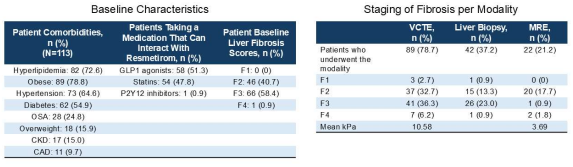
Score	AUC	N	At-Risk MASH	Rule-out Cutoff	Sensi-tivity	NPV	Gray Zone	Rule-in Cutoff	Speci-ficity	PPV	CC
FAST	0.85	1026	27%	<0.35	0.89	0.94	30%	>0.67	0.49	0.69	60.3%
MAST	0.93	244	11.5%	<0.165	0.89	0.98	18%	>0.242	0.90	0.50	72.5%
MEFIB	0.77	563	31.4%	MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	0.91	0.93	25%	MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	0.78	0.55	57.4%

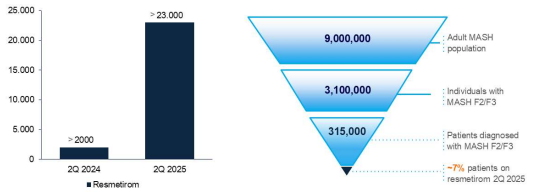
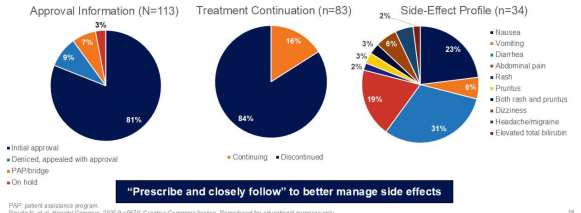
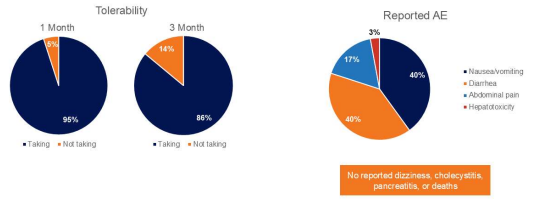
29.	**Cutoffs for Diagnosing Cirrhosis** NIT / Cutoff / Comments ELF / ≥11.3 / ELF ≥11.3 is associated with increased risk of hepatic decompensation among patients with cirrhosis Imaging VCTE / ≥20 kPa / LSM by VCTE ≥20 kPa is associated with cirrhosis, but for ruling out, cirrhosis optimal cut point 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 Rinella ME, et al. Hepatology. 2023;77:1797-1835. 29	Qui ne devrait donc pas être traité ? Nous avons un seuil bien établi avec ELF VCTE que j'ai déjà mentionné et 5 kPa pour les EMR, 11,3 pour ELF.
30.	**Patient Follow-Up Using NITs** Expert Consensus: Assess safety and efficacy at 12 months; Worsening of NITs[a] → STOP; No change in NITs[b] → Consider continuing, add-on, or alternate approach; Assess treatment response: • ALT >17 IU/L and/or >20% improvement[b] or normalization • VCTE ≥30% drop in LSM • MRI-PDFF ≥30% in liver fat → Continue AASLD Recommendations: Response assessment at 12 months; • Worsening of NILDA[a] • Consistent increase in ALT → No response → Stop resmetirom; • Improvement in LSM (kPa) by[c] VCTE ≥25% or MRE ≥20% from baseline • Normalization or significant improvement in ALT[d] → Beneficial response → Continue resmetirom; • Minor reduction in LSM (kPa)[c] VCTE <25% or MRE <20% from baseline • No significant improvement in ALT[d] • <30% reduction in MRI-PDFF[e] → Benefit uncertain → Re-evaluate strategy[f] Monitor for safety at 3, 6, and 12 months [a]ALT improvement should be accompanied by improvement in imaging (≥30 reduction in MRI-PDFF). [b]No improvement in ALT, ≥30% reduction in PDFF can still be predictive of response. VCTE alone may be inadequate to assess treatment response. [c]Assess based on the same imaging- or blood-based markers used to determine treatment eligibility. LSM improvement thresholds of VCTE ≥25% or MRE ≥20% are based on assay characteristics and not specifically validated for clinical decisions of resmetirom treated patients. There are currently no comparable data to determine response in blood-based NILDA. [d]Applies to patients with elevated ALT at baseline. No specific ALT response cutoffs are available from the MAESTRO trial. [e]MRI-PDFF reduction by <30% does not necessarily correlate with histologic response. [f]Options may include re-optimizing lifestyle interventions and considering other therapy, with or without stopping resmetirom. Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:2397-2377. Creative Commons license. Chen VL, et al. Hepatology. 2025;81:312-328. Reproduced for educational purposes only. 30	Et bien sûr, nous en apprendrons plus dans les prochaines discussions sur l'utilisation du traitement dans la pratique clinique. Mais en cas d'aggravation d'un TNI, vous devez arrêter le traitement. Sinon, on le poursuit.
31.	**Conclusions** ▪ 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) • 6 international guidelines aligned ▪ NITs are the new standard for selecting patients with non-cirrhotic MASLD (F2-F3) for pharmacologic therapies • VCTE is most widely available and validated NIT • Optimal lower cutoff requires further validation in real-life cohorts • Patients with VCTE >20 kPa should not be treated • Do not hesitate to repeat VCTE if the patient has a high BMI (false-positive results) 31	En conclusion, l'utilisation progressive des TNI disponibles permet d'exclure les patients peu susceptibles de présenter une maladie significative. FIB-4 suivi d'un second TNI, 6 directives internationales s'alignent. Les TNI sont la nouvelle norme de sélection des patients atteints de MASLD non cirrhotique pour le traitement. La VCTE est le TNI le plus largement disponible et validé. Le seuil inférieur optimal nécessite une validation supplémentaire dans les cohortes de la vie réelle. Les patients présentant une rigidité du foie par VCTE supérieure à 20 kPa ne doivent pas être traités, et n'hésitez pas à répéter si le patient présente un IMC élevé, ce qui est un facteur majeur de faux positifs. Je vous remercie de votre attention.
32.		**Meena Bansal, MD, FAASLD** Je vais donc me concentrer sur les aspects pratiques du traitement de la MASH avec des traitements modificateurs de la maladie dans l'expérience du monde réel dont nous disposons maintenant aux États-Unis.

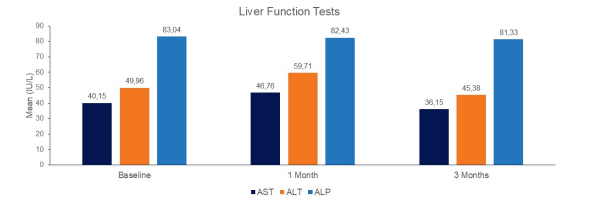
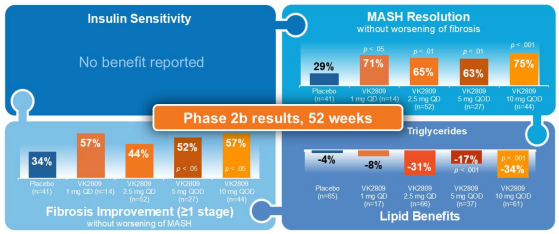
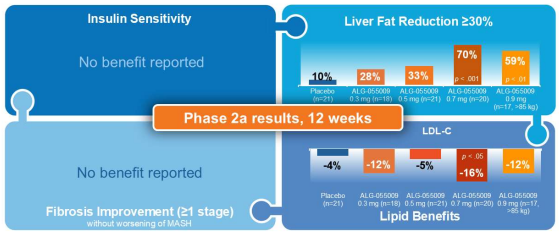
33.	**Current and Emerging THR-β Agonists** **Drug** / **Study Stage** / **Endpoints** **Resmetirom** — FDA conditional approval, Phase 3, Biopsy-confirmed MASH (N=966) — Dual primary endpoint at 52-week: • MASH resolution with no worsening of fibrosis • ≥1-stage improvement in fibrosis with no worsening of NAS **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; FDA: US Food and Drug Administration; MASH: metabolic dysfunction-associated steatohepatitis; NAS: nonalcoholic fatty liver disease activity score; THR: thyroid hormone receptor; TLM: The Liver Meeting; Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509; Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 5016; ClinicalTrials.gov. NCT04173065. ClinicalTrials.gov. NCT05415722. ClinicalTrials.gov. NCT06342947.	Comme nous le savons, un certain nombre d'agonistes β des récepteurs de l'hormone thyroïdienne sont à l'étude. Le resmétirom est évidemment le premier et le seul traitement approuvé par la FDA. Mais nous savons qu'il y a d'autres agents comme Viking et Aligos et je vais maintenant parler de leurs données qui ont été présentées lors de la réunion sur le foie à l'automne dernier.
34.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	Ceci est une simple vidéo qui présente le mécanisme sous-jacent du fonctionnement des bêta-agonistes des hormones
35.	**THR-β Agonists: Mechanism of Action** 	**[Vidéo]** 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.
36.	**Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH** 	**Meena Bansal, MD, FAASLD** Parfait. Ainsi, lorsque nous pensons à la prise en charge des patients atteints de MASH, nous devons adopter une approche holistique. Même si en tant qu'hépatologues, nous sommes très intéressés par la résolution de la MASH et l'amélioration de la fibrose, nous devons reconnaître que la cause numéro 1 de décès chez ces patients est cardiovasculaire. Donc, dans l'idéal, on aimerait également voir des bénéfices lipidiques et une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

37.	**Resmetirom: Phase 3 Program** 	Je pense donc que tout le monde connaît très bien le programme d'enregistrement du resmétirom, l'étude de phase 3 qui comprenait une biopsie à 52 semaines. Le double critère d'évaluation principal était la biopsie de la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose ou l'amélioration d'au moins un stade de la fibrose sans aggravation de la MASH.
38.	**Resmetirom[a]: THR-β, Oral, Once Daily** 	Les données ont révélé une amélioration de la MASH chez environ 38 % des patients, contre 10 % dans le groupe placebo. Réduction d'environ 16 % du LDL. Une amélioration de la fibrose de 26 % contre 14 % sous placebo, et aucun impact sur la sensibilité à l'insuline.
39.	**Expert Consensus Algorithm for Patient Selection Using NITs** 	Lauren l'a déjà montré. Il s'agissait du consensus des experts. Fondamentalement, ces critères étaient basés sur les critères des patients effectivement inclus dans l'étude MAESTRO-NASH. C'est à partir de cela que nous avons défini ces plages. La kPa médiane était d'environ 12 avec un IQR de 10 à 15.
40.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Health-Related Quality of Life (HRQOL)** Improved HRQOL with improvement of fibrosis or resolution of MASH with resmetirom at week 52 	La FDA, ainsi que l'EMA, s'intéressent donc également au ressenti des patients. Très bien. Comment se sentent-ils ? Voici une étude de qualité de vie réalisée par le groupe Zobair, qui a montré qu'essentiellement, l'amélioration de nombreux paramètres de qualité de vie augmentait chez ceux qui présentaient une amélioration histologique, avec une résolution soit de la fibrose, soit de la MASH.
41.	**GLP-1RA and SGLT-2 Inhibitor Therapy: No Impact on Biopsy Responses to Resmetirom**  ▪ Patients with T2D on resmetirom + SGLT-2 inhibitor or GLP-1RA therapy had equivalent liver biopsy responses to patients with T2D not on these therapies ▪ There were no differences in safety or tolerability in patients with T2D treated with a combination of GLP-1RA + resmetirom	Dans l'étude MAESTRO-NASH, les patients étaient autorisés à prendre un GLP-1. Il s'agissait d'une dose de 1 mg, mais ils n'avaient pas réussi à perdre du poids de manière significative au cours des six mois précédant cette biopsie initiale. Cela démontre que les patients, qu'ils soient sous AR GLP-1 ou SGLT2, ne présentaient aucune différence dans leurs réponses à la biopsie. Il n'y avait pas non plus de différence en termes d'innocuité ou de tolérance.

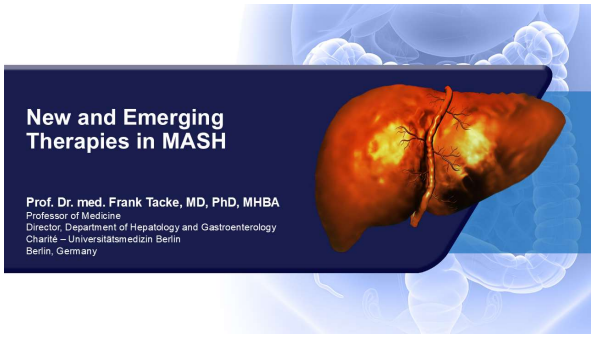
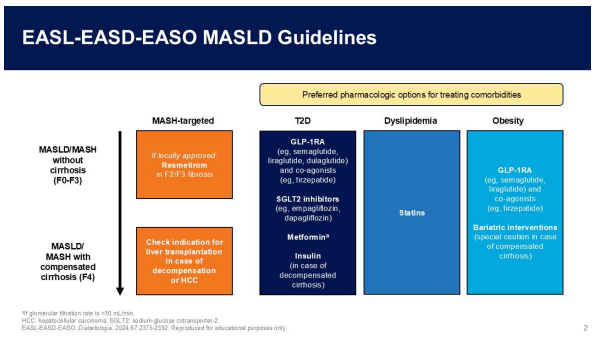
42.	**Liver Biopsy Responses: Impact of Weight Loss**  ▪ Weight loss ≥5% observed in about 22% of patients on resmetirom (12% on placebo) increased the percentage of patients with fibrosis improvement (41%) and NASH resolution (57%) on liver biopsy and maintained the difference from placebo with similar weight loss Noureddin M, et al. The Liver Meeting. Abstract 0112. Reproduced for educational purposes only. 10	En revanche, une fois que les patients ont été inclus dans l'étude, ils ont subi une biopsie initiale s'ils avaient perdu du poids. Cela était indépendant du GLP-1, s'ils avaient perdu plus de 5 % de leur poids initial, ce qui a été observé chez environ 22 patients sous resmétirom, contre 12 % sous placebo. Le pourcentage de patients présentant une amélioration de la fibrose a augmenté, passant désormais à 41 % et la résolution de la MASH à 57 %. Cela démontre en quelque sorte que les changements apportés au régime alimentaire et au mode de vie lors du traitement entraînent malgré tout un effet bénéfique ou supplémentaire.
43.	**Change From Baseline in Liver Enzymes[a] and SHBG** ▪ Significant reduction of liver enzymes relative to placebo, both percentage change and absolute reduction ▪ Associated with the biomarker SHBG that increases in proportion to resmetirom reflecting target engagement (exposure)  [a]Evaluated in patients with baseline ALT >30 IU. ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; GGT: gamma-glutamyl transferase; SHBG: sex hormone-binding globulin. Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only. 11	Chez les patients qui présentaient des taux d'ALAT élevés à l'inclusion, vous pouvez voir que ceux qui débutent sous resmétirom présentaient des réductions des taux d'ALAT, d'ASAT et de GGT, et que la globuline liant les hormones sexuelles reflète simplement l'observance et l'engagement de la cible.
44.	**Initial Transient Increases in ALT Associated With Statin Use** ▪ 49% statin use ▪ 98% in current recommended dose • Rosuvastatin 20 mg • Atorvastatin 40 mg ▪ Patients taking a statin had lower baseline ALT levels than patients not taking a statin • Transient increases to approximately 1.3x baseline in week 4 were observed in patients taking resmetirom and a statin • No significant elevations were observed in patients taking resmetirom but no statin • ALT levels improved relative to baseline over time in patients on resmetirom vs placebo, independent of statin use  Baum S, et al. The Liver Meeting. Abstract 3213. Reproduced for educational purposes only. 12	Environ la moitié des patients qui participaient à l'étude prenaient une statine. Ils recevaient les doses recommandées. Environ 98 % prenaient les doses recommandées de rosuvastatine 20 mg et d'atorvastatine 40 mg. Lorsqu'on regarde le graphique supérieur et que l'on observe tous les patients, on constate une légère hausse des enzymes du foie à la semaine 4. Ensuite, elles descendent toutes même sous le niveau du placebo. Toutefois, lorsqu'on examine s'ils prenaient une statine ou non, on peut voir que cette variation n'apparaît que chez les patients qui prenaient une statine à l'origine. C'est important parce que vous voulez informer les patients à l'avance que ces chiffres peuvent augmenter et qu'ils ne doivent pas croire prématurément qu'il s'agit d'un phénomène inquiétant, car les chiffres vont baisser.
45.	**Resmetirom: Phase 3 Safety Results** | Patients (%)	Placebo (n=321)	Resmetirom 80 mg (n=322)	Resmetirom 100 mg (n=323)
---	---	---	---
≥1 AE	298 (92.8)	296 (91.9)	296 (91.6)
Grade 1: mild	77 (24.0)	73 (22.7)	66 (20.4)
Grade 2: moderate	169 (52.6)	180 (55.9)	183 (56.7)
Grade ≥3: severe	52 (16.2)	43 (13.4)	47 (14.6)
≥1 TEAE	88 (27.4)	124 (38.5)	134 (41.5)
≥1 Serious AE	37 (11.5)	35 (10.9)	41 (12.7)
AE leading to discontinuation	11 (3.4)	9 (2.8)	25 (7.7)
Death	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.6)
AEs affecting >10% of patients in any group			
Diarrhea	**50 (15.6)**	**87 (27.0)**	**108 (33.4)**
COVID-19	66 (20.6)	69 (21.4)	54 (16.7)
Nausea	**40 (12.5)**	**71 (22.0)**	**61 (18.9)**
Arthralgia	40 (12.5)	48 (14.9)	35 (10.8)
Back pain	38 (11.8)	35 (10.9)	27 (8.4)
Urinary tract infection	27 (8.4)	33 (10.2)	27 (8.4)
Fatigue	28 (8.7)	33 (10.2)	26 (8.0)
Pruritus	22 (6.9)	26 (8.1)	37 (11.5)
Vomiting	17 (5.3)	28 (8.7)	35 (10.8) | AE: adverse event; TEAE: treatment-emergent adverse event. Harrison S, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only. 13	Nous savons que la diarrhée et les nausées étaient les principaux effets secondaires. Ils ont tendance à se manifester au cours des quatre premières semaines, puis à disparaître au bout de 12 semaines.

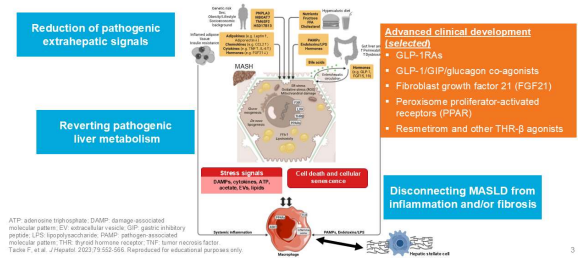
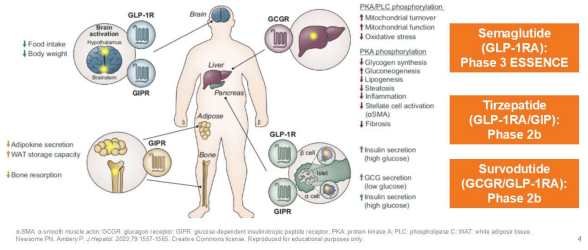
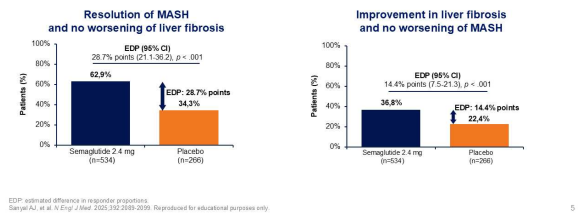
46.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH** **Compensated Cirrhosis 2-Year Results** Open-label 80-mg resmetirom in cirrhosis; N=180 compensated MASH-cirrhosis (n=122 at year 2) ~62 years, BMI ~34 kg/m², platelets ~125 x 10⁹/L  ᵃStatistically significant compared with baseline. BMI: body mass index. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Voici les données qui ont été présentées à l'EASL. Il s'agissait de patients présentant une cirrhose compensée. Ils participaient à l'étude ouverte à 80 mg. Vous pouvez voir que l'IMC moyen était d'environ 34 kg/m ^{2} et que la numération plaquettaire était d'environ 125 k/µL. Donc un groupe assez avancé. Lorsqu'on regarde la variation moyenne de la VCTE par rapport à l'inclusion, on constate qu'il y a eu une réduction d'environ 6,5 kPa. Et lorsqu'on examine ce type de paramètre chez ceux qui présentent une variation d'au moins 25 % par rapport à leur VCTE de référence, ce que suggèrent les recommandations de l'ASLD en termes de réponse au traitement, on peut voir que près de la moitié ont présenté une amélioration de leur VCTE de référence, atteignant ce seuil de 25 %, alors qu'environ 40 % n'ont présenté aucune variation. Lorsqu'on observe le pourcentage qui est passé du stade F4 à F3 (ayant maintenant un kPa cohérent avec le stade F3, qui était défini comme inférieur à 15 kPa), on constate que 30 % et jusqu'à 35 % des patients atteignent ce paramètre.
47.	**Resmetirom: MAESTRO-NASH (cont)** **Compensated Cirrhosis 2-Year Results**  CSPH: clinically significant portal hypertension. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Abstract LBO-002.	Maintenant, en regardant sur la droite, ceux qui avaient une hypertension portale cliniquement significative sur la base des critères de Baveno à l'inclusion, vous pouvez voir qu'il y a un changement. Maintenant, seuls 41 % des patients, puis 35 %, présentent une hypertension portale cliniquement significative, alors que de nombreux patients, plus de la moitié, sont passés dans un groupe de risque inférieur. En attendant les résultats de ces études, ces données me semblent très encourageantes.
48.	**Real-World Experience With Resmetirom** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment Baseline Characteristics Staging of Fibrosis per Modality  CAD: coronary artery disease; CKD: chronic kidney disease; GLP: glucagon-like peptide; OSA: obstructive sleep apnea. Shuaib S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only.	Les effets secondaires et le profil de sécurité des personnes atteintes de cirrhose n'étaient pas vraiment différents de ce que nous avons vu chez ceux qui présentaient une fibrose F2 et F3. Aucun événement indésirable grave lié au médicament n'a été enregistré.

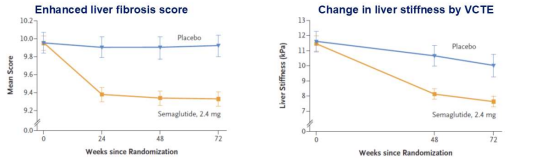
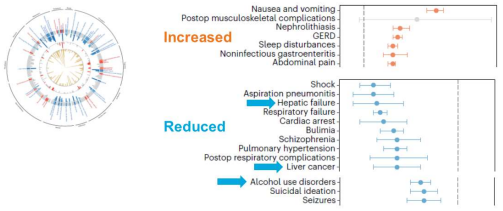
49.	**Current Utilization of Disease-Directed Therapy in the United States** ~7% of eligible patients with MASH are receiving treatment with resmetirom 	Maintenant, quelle est notre expérience jusqu'à présent aux États-Unis ? Nous savons que nous avons obtenu l'approbation au 2e trimestre 2024. Plus de 23 000 patients sont actuellement sous traitement aux États-Unis. Si vous regardez les patients éligibles diagnostiqués avec une MASH à environ 300 000, environ 7 % sont maintenant sous resmétirom.
50.	**Early Experience With Resmetirom** "Prescribe and forget" is associated with a high discontinuation rate due to side effects  "Prescribe and closely follow" to better manage side effects	Comment s'est passée notre expérience pour obtenir ces autorisations ? Voici une étude en situation réelle dans le groupe UI où vous pouvez voir que l'approbation initiale était de 81 %, celles qui ont ensuite été refusées et avant de recevoir l'approbation représentant environ 9 %. En fait, environ 90 % des patients auxquels une prescription avait été délivrée ont pu obtenir cette ordonnance. En termes de poursuite du traitement à 3 mois, vous pouvez voir que 84 % poursuivent le traitement, tandis que 16 % arrêtent le traitement avec le profil d'effets secondaires affiché à droite, principalement. Nausées, vomissements, diarrhée et douleurs abdominales. Une partie du problème consiste en quelque sorte à éduquer le patient pour qu'il s'attende à ces effets secondaires et qu'il persévère et franchisse ce cap, car nous savons que s'ils y parviennent, leur état s'améliorera avec le temps.
51.	**Real-World Experience With Resmetirom** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment Baseline Characteristics Staging of Fibrosis per Modality	Voici une autre étude rétrospective en situation réelle portant sur 113 patients. Vous pouvez voir qu'environ 50 % d'entre eux étaient sous GLP-1. Environ 50 % prenaient une statine et étaient stadifiés [F2-F3]. Leur fibrose hépatique avait été stadifiée par VCTE, biopsie du foie ou MRE. Vous pouvez voir que la moyenne des kPa pour la VCTE était d'environ 10,5, pour la MRE d'environ 3,7.
52.	**Real-World Experience With Resmetirom (cont)** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment  No reported dizziness, cholecystitis, pancreatitis, or deaths	Comme dans l'autre étude, 95 % prenaient encore le médicament à 1 mois et ce chiffre est tombé à 86 %. Ce type de taux d'interruption du traitement de 14 à 15 % est donc très similaire. Encore une fois, l'éducation du patient est la clé pour minimiser ce problème. Les effets secondaires, encore une fois, étaient principalement gastro-intestinaux.

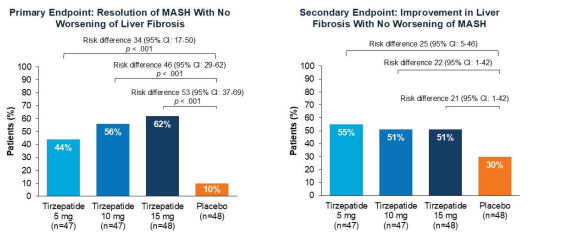
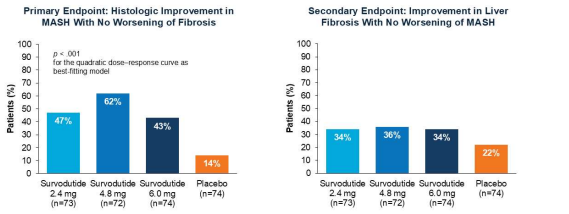
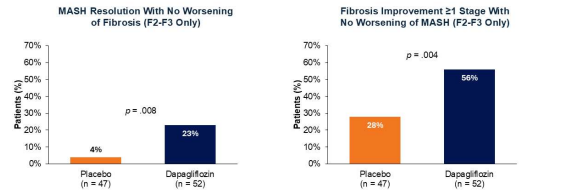
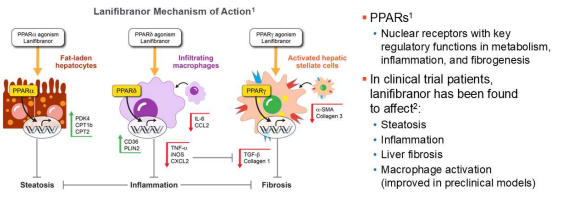
53.	**Real-World Experience With Resmetirom (cont)** Retrospective observational study of 113 patients who completed 3 months of treatment  ALP: alkaline phosphatase. Shuaib S, et al. *Gastro Hep Adv*. 2025;4:100709. Creative Commons licenses. Reproduced for educational purposes only. 21	Lorsque vous regardez les tests de la fonction hépatique au début de l'étude, puis jusqu'à 3 mois, on constate une réduction des ASAT et ALAT.
54.	**VK2809: THR-β Oral, Once Daily or Once Every Other Day**  QD: once daily; QOD: once every other day. Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 5016. 22	En ce qui concerne les autres agonistes β des récepteurs de l'hormone thyroïdienne étudiés. Il s'agissait de données Viking qui ont été présentées lors de la conférence sur le foie. Vous pouvez voir à nouveau une résolution globale de la MASH, un taux de réponse au placebo un peu plus élevé, une amélioration des bénéfices lipidiques et une amélioration de la fibrose aux doses de 5 mg et 10 mg tous les deux jours.
55.	**ALG-055009: THR-β Oral, Once Daily**  Loomba R, et al. The Liver Meeting 2024. Abstract 3226. 23	Il ne s'agit que des données de phase 2a, à 12 semaines, où nous constatons une réduction de la graisse hépatique supérieure à ce seuil de 30 %, qui est associée à une amélioration de la réponse histologique des lipides. Et nous n'avons pas encore les données sur la fibrose.
56.	**Case: 56-Year-Old Hispanic Woman** ▪ **Clinical status** • BMI 27 kg/m^2 • BP 128/95 mm Hg • HbA$_{1c}$ 37.7 mmol/mol (5.6%) • AST 58 U/L • ALT 40 U/L • Platelets 170 k/µL • LDL-C 1.55 mmol/L (60 mg/dL) • HDL-C 1.01 mmol/L (39 mg/dL) ▪ **Medications** • Metformin • Atorvastatin 80 mg ▪ **NITs** • FIB-4 3.02 • VCTE 11 kPa BP: blood pressure; FIB-4: Fibrosis-4; HbA$_{1c}$: hemoglobin A$_{1c}$; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol. 24	Nous allons évoquer rapidement deux cas qui illustrent la situation. Voici une femme hispanique de 56 ans dont l'IMC est de 27 kg/m^2. Hémoglobine A$_{1c}$ bien contrôlée, ASAT 58 UI/L, ALAT 40 UI/L, plaquettes à 170 k/µL. LDL et HDL dans de bonnes plages. Sous metformine et atorvastatine 80 mg. En termes de TNI, le FIB-4 est de 3,02 et le VCT de 11 kPa.
57.	**Question** Is this patient a candidate for treatment with resmetirom? A. Yes B. No C. Unsure 25	Je pense que vous devrez scanner un QR code ou quelque chose de ce genre si vous nous rejoignez pour nous indiquer si cette patiente est candidate à un traitement, si c'est préférable ? Nous allons en parler. Nous pourrons y revenir un peu plus tard. Je ne sais pas comment faire avancer cela. Bien. Donc, vous savez, la patiente répond certainement aux critères du point de vue de la fibrose F2/F3. Son IMC est de 27 kg/m^2. Je pense que certains d'entre vous savent... très bien, tout le monde est d'accord. Très bien. C'est parfait.

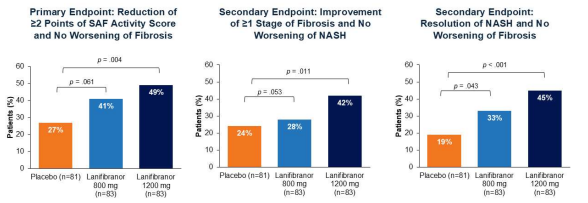
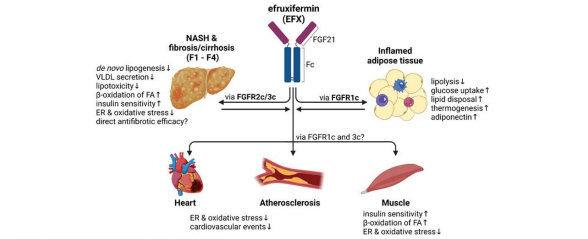
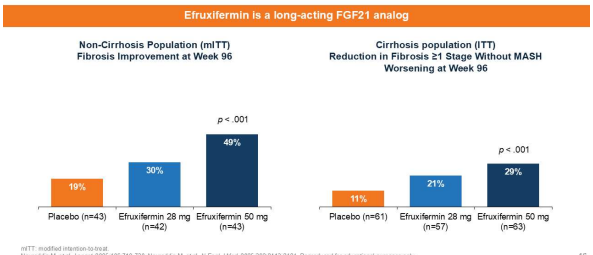
		Supposons donc que vous preniez simplement la décision de commencer le resmétirom... et nous pourrons discuter plus tard des autres traitements qui pourraient être importants.
58.	**Question** What is the next best step for the management of this patient? A. Switch to pravastatin 80 mg once daily B. Begin dapagliflozin 5 mg once daily C. Reduce atorvastatin to 40 mg once daily D. Begin lisinopril 5 mg once daily 26	Mais je pense qu'il faut souligner ici que la dose actuelle de statine de la patiente est supérieure à la dose recommandée, de sorte que la patiente est sous 80 mg d'atorvastatine. Par conséquent, votre objectif est de la ramener à 40 mg. Comme nous savons que le resmétirom a également un effet sur le LDL, on peut alors surveiller pour voir si le LDL reste dans la plage souhaitée en termes de risque cardiovasculaire.
59.	**Question** The patient's PCP orders laboratory testing after 4 weeks on treatment with resmetirom. The PCP notes that the patient's liver enzymes have increased: | | Baseline | Current | |---|---|---| | AST (U/L) | 58 | 87 | | ALT (U/L) | 40 | 60 | What should do you do next? A. Reduce resmetirom to 60 mg every other day B. Reassure the PCP and continue therapy C. Order a PEth test D. Repeat VCTE imaging PEth: phosphatidylethanol; PCP: primary care physician. 27	Maintenant, le médecin généraliste de la patiente ordonne des tests de laboratoire après 4 semaines de traitement. Vous pouvez voir ici la ligne de base. ASAT à 58 UI/L, ALAT à 40 UI/L. Maintenant, ses enzymes hépatiques augmentent un peu et la patiente vous appelle : « Oh mon Dieu. dois-je arrêter le traitement ? » Que feriez-vous ensuite ? Très bien. Tout à fait. Rassurer le médecin généraliste et poursuivre le traitement. Je dis aux gens de ne pas vérifier. Pourquoi vérifier ? Mais s'ils le font, dites-leur que si quelqu'un vérifie et constate une légère hausse des enzymes hépatiques, il n'y a pas lieu de s'inquiéter. Ils doivent poursuivre le traitement et nous ferons un nouveau contrôle dans trois mois. Le seul cas dans lequel vous réduiriez la dose de resmétirom... en réalité, pour cette dose de 60 mg, c'est en raison d'une interaction médicamenteuse avec le clopidogrel. C'est la cause de cet arrêt. Vous pouvez certainement réduire la dose si c'est nécessaire. Mais c'est généralement la raison pour laquelle la dose de 60 mg existe. On pourrait répéter la VCTE car nous avons entendu dire que les fluctuations sont fréquentes. Une analyse du PEth serait raisonnable. L'ASAT est supérieur à l'ALAT, donc tous ces choix sont raisonnables.
60.	**Summary** ▪ Resmetirom is a THR-β agonist and the first FDA-approved MASH-specific therapy • Liver-specific mechanism of action • Increases mitochondrial capacity for β oxidation – Mitochondrial biogenesis and mitophagy • Increases lipophagy • Increases cholesterol clearance • Reduces inflammation and fibrosis ▪ Current utilization of MASH-specific therapy in the United States remains low ▪ Real-world experience with resmetirom has shown: • Patients need support to manage side effects when beginning treatment • Temporary increases in liver enzymes are common within the first months of treatment 29	Bien. En résumé, nous savons que le resmétirom est le premier agoniste des récepteurs β de l'hormone thyroïdienne approuvé par la FDA contre la MASH. Son mécanisme d'action est dirigé sur le foie et spécifique au foie, augmente la capacité mitochondriale de β-oxydation à la fois par biogenèse mitochondriale et par motophagie, ce qui augmente également la lipophagie. Il augmente l'élimination du cholestérol, réduisant ainsi l'inflammation et la

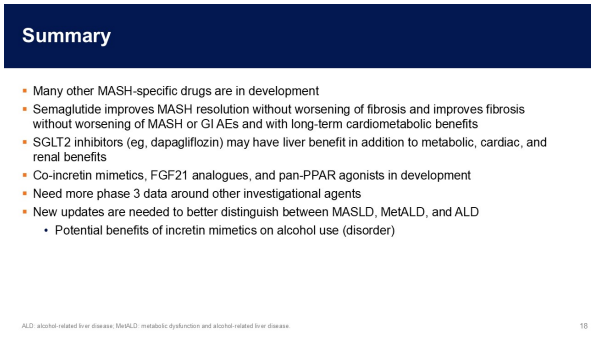
		fibrose L'utilisation actuelle aux États-Unis reste faible, mais elle est en croissance. L'expérience concrète avec le resmétirom a montré que les patients devraient avoir un peu de soutien pour gérer les effets secondaires au début du traitement, bien qu'il s'agisse d'un taux d'arrêt assez faible. Une augmentation temporaire des enzymes hépatiques est fréquente au cours du premier mois de traitement, donc ne la contrôlez pas et ne surveillez pas les patients à 3, 6 et 12 mois comme l'a montré Laurent. Je cède maintenant la parole à mon collègue. Merci.
61.		**Prof. Dr. med. Frank Tacke, MD, PhD, MHBA** Merci beaucoup, Meena. Je m'appelle Frank Tacke, je travaille à l'Hôpital universitaire de la Charité à Berlin, en Allemagne. Nous sommes très enthousiastes car lundi, le resmétirom sera disponible en Allemagne. Je sais maintenant quoi faire. Voyons donc ce que nous pouvons gérer avec ce médicament. Ma tâche est en quelque sorte, et c'est bien sûr assez difficile ici, d'expliquer les thérapies nouvelles et émergentes, le sujet de cette conférence. Vous êtes donc tous très bien informés à ce sujet. Mais il serait probablement bien de décider comment traiter les patients en sachant ce que leur réserve l'avenir proche.
62.		Je suppose qu'un aspect que vous avez déjà souligné est que nous devons traiter les comorbidités de manière optimale avant de commencer à prescrire des traitements dirigés contre la MASH. Cela signifie que pour l'obésité ou le diabète de type 2, il faut choisir des médicaments, par exemple, comme les agonistes du récepteur du GLP-1, qui devraient également améliorer la MASH. Comme les inhibiteurs du SGLT2 ont déjà été mentionnés un peu dans la diapositive, j'ai vu que beaucoup d'entre vous ont essayé d'ajouter 5 mg de dapagliflozine, ce qui est probablement utile dans ce cas, mais les directives EASL-EASD-EASO MASLD mentionnaient déjà que le resmétirom devait être envisagé dans la fibrose F2/F3 s'il est approuvé et disponible localement.

63.	**Therapeutic Strategies Against Steatohepatitis and Fibrosis** 	Quel type d'objectifs avons-nous dans un avenir proche ? Donc je suppose que beaucoup de recherches se sont concentrées sur la réduction des signaux qui arrivent au foie en réduisant le poids, en modifiant peut-être un peu la génétique ou les probiotiques. Nous avons très peu de médicaments qui ciblent vraiment le métabolisme du foie et inversent certains des mécanismes pathogènes, et je pense que le resmétirom est peut-être le premier candidat à le démontrer, mais peut-être que la modification de certaines incrétines avec l'ajout de glucagon ou le ciblage de FGF21 pourrait soutenir ce concept. Et nous disposons de relativement peu de données étayant les médicaments qui déconnecteraient la stéatose de l'inflammation et de la fibrose. Il s'agit probablement d'une tâche difficile.
64.	**Metabolic Effects of GLP-1RAs and Co-Agonists** 	Concentrons-nous brièvement sur les incrétinomimétiques, les agonistes du récepteur du GLP-1, puis sur le co-agoniste. Nous avons appris au fil des ans que le GLP-1 n'agit pas seulement sur l'intestin et produit la motilité intestinale et la résorption alimentaire, mais qu'il a également un impact sur le cerveau, sur le pancréas. Si nous combinons l'agoniste du récepteur du GLP-1 avec le GIP qui agit sur le tissu adipeux, ou peut-être aussi avec les agonistes du glucagon qui ciblent directement les voies dans le foie, cela pourrait être bénéfique. Nous avons beaucoup d'études qui viennent étayer ce concept. Les plus avancées sont disponibles pour le sémaglutide. Comme vous le savez, l'essai de phase 3 sur le tirzépatide, déjà approuvé pour l'obésité et le diabète de type 2, et le survodutide avec des données de phase 2b ciblant les agonistes du récepteur du GLP-1 dans le glucagon.
65.	**Semaglutide: Phase 3 Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks** FDA Conditional Approval Proportion of patients at week 72 	Et le sémaglutide a été approuvé aux États-Unis pour le traitement de la MASH avec fibrose, sur la base des données des essais cliniques de phase 3 montrant une nette différence par rapport au placebo pour la résolution de la MASH après 1,5 ans, soit un peu plus longtemps que pour le resmétirom, et une amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la MASH.

66.	**Semaglutide: Phase 3 Trial (cont)** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 72 Weeks** Changes in noninvasive tests over time  Weight reduction: -10.5% vs -2% (Δ -8.5%) VCTE: vibration-controlled transient elastography. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. Reproduced for educational purposes only. 6	Un aspect que Lauren nous a appris, le chiffre magique est celui de 10 kPa. Nous devons donc descendre sous 10 kPa avec notre traitement. Voici les données de l'article du *New England Journal of Medicine* sur le sémaglutide, qui montrent qu'en moyenne nous réduisons de >10 à <10kPa. Nous espérons donc également des effets bénéfiques à long terme sur le foie et pour le score ELF. Je pense que 9,8 est l'un de ces nombres magiques. Et on passe sous 9,8. La réduction de poids est un peu inférieure à celle que nous avions vue dans l'essai de phase 3 auparavant dans les populations non diabétiques, mais il y avait néanmoins une perte de poids supérieure à 10 %.
67.	**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)** AE: adverse event. Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2089-2099. 7	Je pense que tout le monde connaît bien les effets secondaires du sémaglutide. Les effets gastro-intestinaux en particulier. Nausées, diarrhée, douleurs abdominales.
68.	**Semaglutide: Long-Term Effects in Real-World Settings** VA database (T2D): GLP-1RA (n=215,970) vs several controls (>1,500,000), 7,239,854 person-years  GERD: gastroesophageal reflux disease; VA: Veterans Affairs. Xie Y, et al. *Nat Med*. 2025;31:951-962. Reproduced for educational purposes only. 8	Qu'en est-il des effets à long terme ? Essayons-nous ou accumulons-nous des données maintenant pour une utilisation à long terme de cette classe de médicaments contre le diabète de type 2 ? Je pense qu'un aspect de la base de données sur les AV est vraiment intéressant à examiner avec de nombreux patients et contrôles MASH dans le contexte du diabète de type 2, et nous constatons une incidence accrue de tous les effets secondaires gastro-intestinaux, comme prévu. Par ailleurs, la néphrologie comme dans ce cas, par exemple, est augmentée. On constate aussi que tous les résultats cardiovasculaires dans ces données du monde réel sont réduits, ainsi que nos résultats hépatiques. Le cancer du foie et l'insuffisance hépatique ont été réduits dans ces bases de données volumineuses. Un autre aspect intéressant que nous voyons concerne certains résultats bénéfiques sur les troubles de la dépendance, les troubles de la consommation d'alcool. Le nombre de suicides a également diminué, ce qui nous fait penser que peut-être le MetALD, ALD pourrait également bénéficier potentiellement des agonistes du récepteur du GLP-1. J'ai vu que certains d'entre vous ont cliqué sur le test PEth pour le resmétirom et l'augmentation des transaminases. C'est peut-être aussi quelque chose à considérer. Et peut-être y

		a-t-il une place pour les agonistes du récepteur du GLP-1.
69.	**Dual GIP and GLP-1RA Tirzepatide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 52 Weeks**  All data pertain to participants without end-of-treatment biopsies who were considered as nonresponders: Loomba R, et al. *N Engl J Med*. 2024;391:299-310. Reproduced for educational purposes only. 9	Pour le tirzépatide, les données de phase 2b après 1 an de traitement : résolution significative de la MASH et amélioration de la fibrose hépatique. Le tirzépatide est déjà disponible pour traiter l'obésité et le diabète de type 2.
70.	**Dual GCGR/GLP-1RA Survodutide: Phase 2b Trial** **Subcutaneous Doses Were Administered Once Weekly for 48 Weeks**  All data pertain to participants without end-of-treatment biopsies who were considered as nonresponders: Sanyal AJ, et al. *N Engl J Med*. 2024;391:311-319. Reproduced for educational purposes only. 10	Le survodutide est maintenant dans un essai clinique de phase 3. Le critère d'évaluation était un peu différent. Il s'agit de l'amélioration de la MASH, qui a été atteinte. Toutefois, les différentes doses de survodutide et le critère d'évaluation de l'amélioration de la fibrose hépatique, si on regarde les sous-groupes, étaient également assez impressionnants dans la population F2/F3. Voici les données d'origine de l'article du *New England Journal of Medicine*.
71.	**SGLT2 Inhibitor Dapagliflozin for the Treatment of MASH: Phase 2b Trial** RCT from China (6 centers), n=78 dapagliflozin 10 mg vs n= 76 placebo, biopsy at 48 weeks (2% F0, 33% F1, 45% F2, 19% F3, 1% F4; aged 35 years; 85% male; BMI 29 kg/m²)  BMI: body mass index; RCT: randomized controlled trial. Lin J, et al. *BMJ*. 2025;389:e083735. Reproduced for educational purposes only. 11	Je l'ai déjà dit, certains d'entre vous l'ont dit, pourquoi ne pas ajouter la dapagliflozine à notre traitement ? Quand vous avez eu le cas du resmétirom présenté par Meena, nous avons un RCT de Chine. Un peu étrange parce que cela incluait aussi certains cas de fibrose F0/F1. Toutefois, si on se concentre sur la population de fibrose F2/F3 de cet essai de phase 2b relativement limité, on peut voir que l'amélioration de la fibrose était en fait assez impressionnante avec les inhibiteurs du SGLT2. C'est donc peut-être quelque chose à considérer et à suivre.
72.	**Lanifibranor: Mechanism of Action** Lanifibranor is a pan-PPAR (PPAR α/δ/γ) agonist  α-SMA: α-smooth muscle actin; IL: interleukin; iNOS: inducible NO synthase; PDK: pyruvate dehydrogenase kinase; PLIN2: perilipin-2; TGF: transforming growth factor. 1. Lefere S, et al. *J Hepatol*. 2023;73:757-770. 2. Francque SM, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558. Reproduced for educational purposes only. 12	Certains des nouveaux médicaments que nous attendons : les données sur le lanifibranor, probablement l'année prochaine, puis les résultats de l'essai clinique de phase 3. Lanifibranor, agoniste pan-PPAR, qui cible plus d'un isotype des PPAR, les PPAR α, β, δ et γ.

73.	**Lanifibranor: Phase 2b NATIVE Trial**  NASH: nonalcoholic steatohepatitis; SAF: Steatosis, Activity, and Fibrosis. Francque SM, et al. EASL International Liver Congress 2021; Abstract OS-1644. Reproduced for educational purposes only. 13	Les données de l'essai de phase 2 après 24 semaines de traitement, donc seulement six mois. C'est assez significatif dans les critères d'évaluation de la résolution de la MASH ainsi que sur l'amélioration de la fibrose.
74.	**Lanifibranor: NATIVE Trial Safety** | Most Frequent AEs, n (%)	Lanifibranor 1200 mg (n=83)	Lanifibranor 800 mg (n=83)	Placebo (n=81)
---	---	---	---
Diarrhea	10 (12)	8 (10)	1 (1)
Fatigue	11 (13)	3 (4)	8 (10)
Nausea	7 (8)	8 (10)	3 (4)
Weight gain	7 (8)	8 (10)	0 (0)
Peripheral edema	7 (8)	5 (6)	2 (2)
Headache	7 (8)	4 (5)	4 (5)
Abdominal pain	5 (6)	4 (5)	4 (5)
Dizziness	6 (7)	2 (2)	3 (4)
Anemia	6 (7)	1 (1)	0 (0)
Constipation	5 (6)	3 (4)	6 (7)
Increase in aminotransferase levels	3 (4)	5 (6)	1 (1) | Francque SM, et al. *N Engl J Med*. 2021;385:1547-1558. 14	Les effets secondaires dont vous avez entendu parler sont probablement un peu mieux tolérés au niveau gastro-intestinal, mais nous avons constaté un léger gain de poids. Nous devrons donc surveiller cela de près.
75.	**Rationale for FGF21 Analogues**  FA: fatty acid; ER: endoplasmic reticulum; VLDL: very low-density lipoprotein. Puengel T, Tacke F. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023;32:451-461. Reproduced for educational purposes only. 15	Bien sûr, l'un des groupes de médicaments émergents les plus prometteurs est probablement celui des analogues de FGF21, une hormone produite par le foie, mais qui a également des effets bénéfiques sur d'autres tissus adipeux, ainsi que sur le système cardiovasculaire. Je pense que ce qui est très impressionnant, ce sont les données que nous avons maintenant, par exemple, pour l'éfruxifermine après 2 ans, et qui viennent d'être publiées pour la population non cerrhotique sur le côté gauche dans Lancet et pour la population cerrhotique à l'EASL dans le *New England Journal of Medicine*. Voici l'analyse en intention de traiter au bout de deux ans. En réalité, nous constatons un écart beaucoup plus important entre le placebo et l'éfruxifermine en ce qui concerne l'amélioration de la fibrose.
76.	**Efruxifermin: Phase 2b HARMONY and SYMMETRY Trials** Efruxifermin is a long-acting FGF21 analog  mITT: modified intention-to-treat. Noureddin M, et al. *Lancet*. 2025;406:719-730; Noureddin M, et al. *N Engl J Med*. 2025;392:2413-2424. Reproduced for educational purposes only. 16	Et si on examine simplement le petit sous-ensemble de patients qui avaient réellement des biopsies disponibles aux deux repères chronologiques et qui pouvaient être lues, on voit vraiment une différence nette qui apparaît après 2 ans de traitement pour l'éfruxifermine dans la population non cirrhotique et cirrhotique. Ces données sont donc plutôt encourageantes. Mais peut-être que pour cette classe de médicaments encore plus importante à surveiller, les effets secondaires gastro-intestinaux de sécurité à long terme ont également été notés. Un érythème au site d'injection, qui, je pense, est gérable, mais aussi une réduction de la densité osseuse ont été mentionnés. Le risque d'anticorps anti-

		médicament semble important pour cette classe de médicaments.
77.		Je pense donc que nous aurons de nombreuses réunions sur la MASH à Paris prochainement, car de nombreux médicaments sont en préparation, émergents, au-delà du premier médicament, le resmétirom, qui est maintenant approuvé. De nombreux autres médicaments sont en cours de développement. Je pense que les données sont très encourageantes au sujet du sémaglutide, désormais approuvé aux États-Unis également pour le traitement de la MASH, car il améliore la fibrose et la résolution de la MASH. Les inhibiteurs du SGLT2, par exemple la dapagliflozine, peuvent également présenter des bénéfices autres que les avantages métaboliques, cardiaques et rénaux qui sont déjà bien documentés. Les analogues de FGF21 sont des agonistes pan-PPAR très prometteurs. Ces données devraient nous parvenir bientôt. Nous avons bien sûr besoin d'autres données à long terme sur l'innocuité, en particulier pour les nouvelles classes de médicaments que nous allons utiliser. Et bien sûr, la MASLD, l'ALD et qui en bénéficie : c'est aussi un domaine émergent. Peut-être que les incrétinomimétiques ont leur place ici. Merci beaucoup.