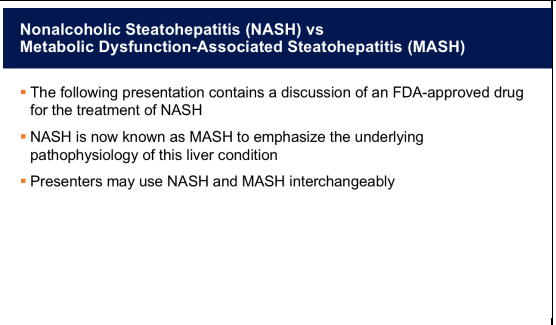
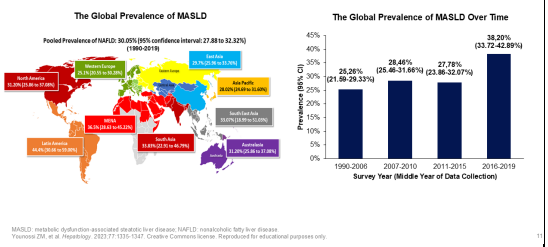
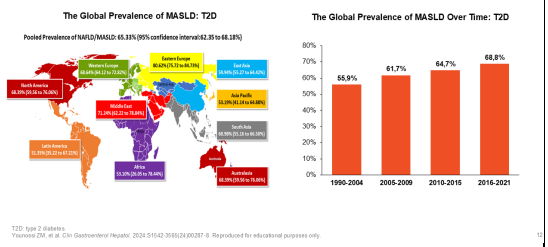
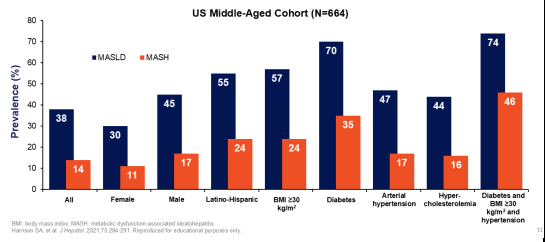
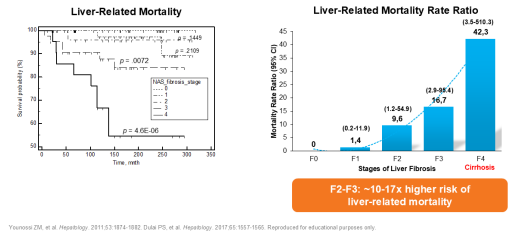
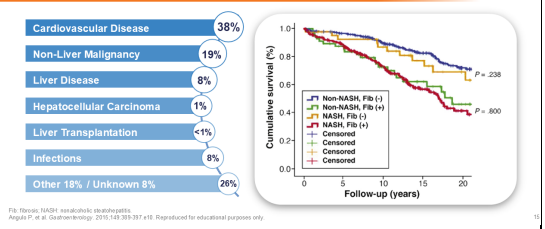
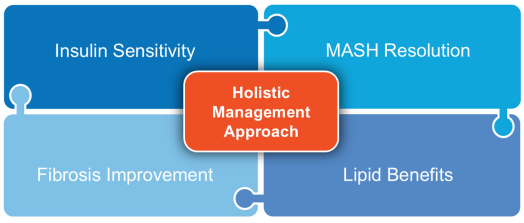
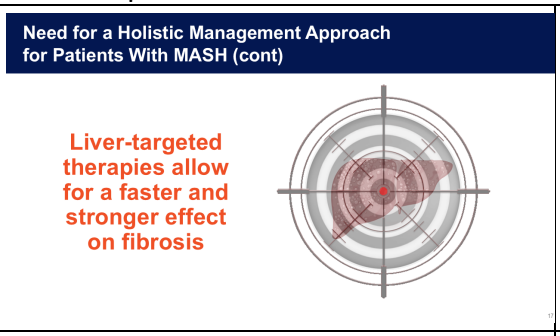
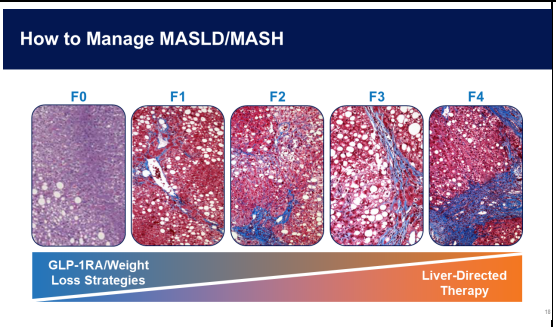
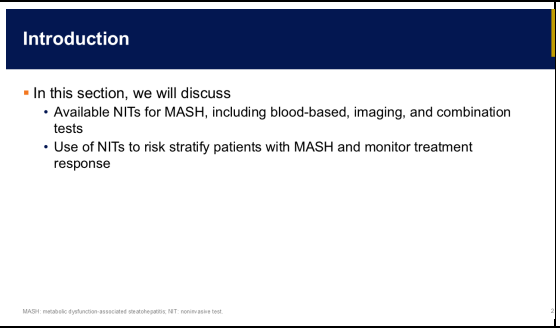
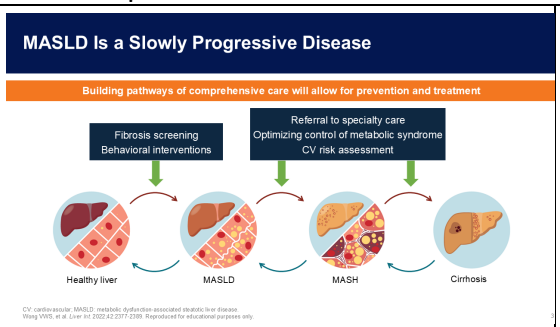
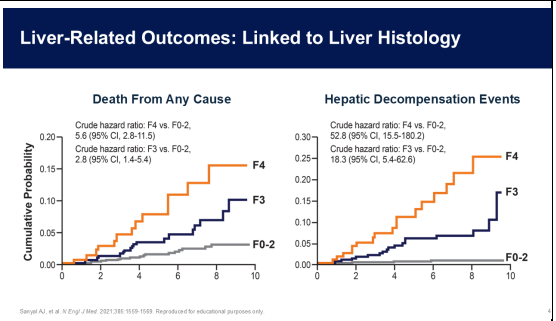
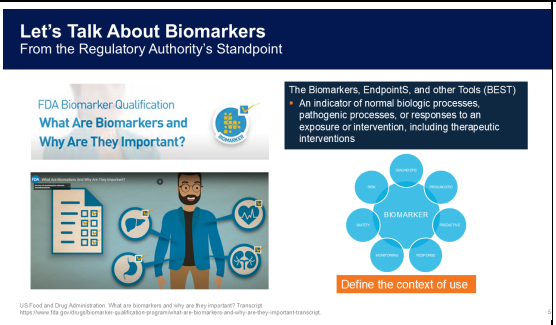
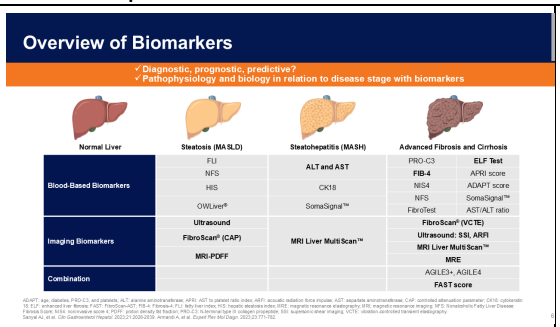
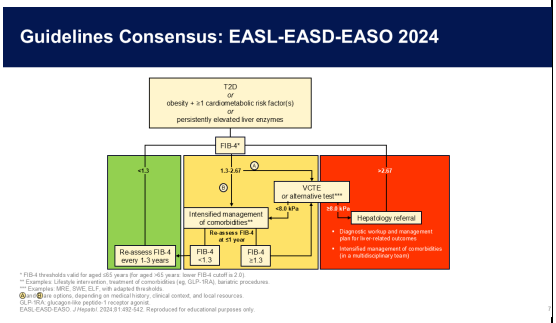
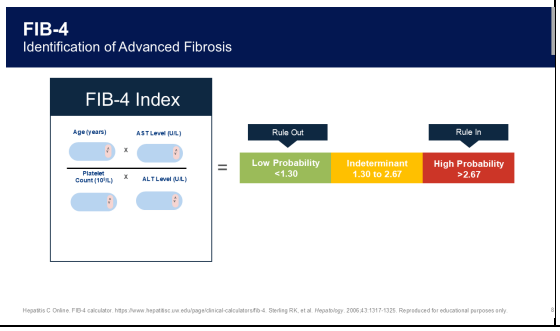
1		**[Dr Naïm Alkhouri, FAASLD]** Je vous souhaite la bienvenue à tous. Je suis le Dr Naïm Alkhouri, directeur médical de l'institut Summit Clinical Research à San Antonio, au Texas, et je vous rends visite ici en Europe. Bienvenus à notre symposium « Une nouvelle ère pour le traitement de la MASH : en quoi les traitements spécifiques à certaines maladies changent-ils la donne ? ». Je suis ravi d'être ici à Berlin avec vous dans le cadre de la conférence de l'UEG. Vous avez dû entendre parler du thème de la stéatose hépatique tout au long de cette conférence, de la nécessité de dépister les patients à haut risque, de repérer les patients au stade de fibrose significative et de leur prescrire un traitement médicamenteux adapté. Ce sera donc le thème principal d'aujourd'hui.
2		J'imagine que tout le monde est au courant du changement de nomenclature. On utilise désormais les noms « maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique » et « stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique » – MASLD et MASH en anglais.
3		Je suis accompagné aujourd'hui de deux éminents professeurs et bons amis, le professeur Jörn M. Schattenberg, professeur de médecine et directeur du service de médecine, chef du service de gastro-entérologie à l'hôpital universitaire de la Sarre, et le professeur Frank Tacke, directeur du service d'hépatologie et de gastro-entérologie à l'hôpital universitaire de la Charité ici, à Berlin. Merci de vous être joints à moi.
4		Bien, commençons. « Le fardeau croissant de la MASLD et de la MASH : un appel à l'action ».

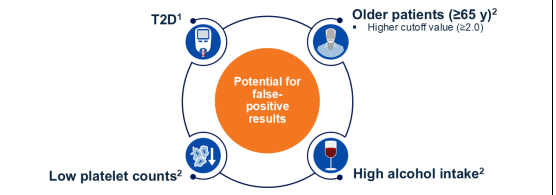
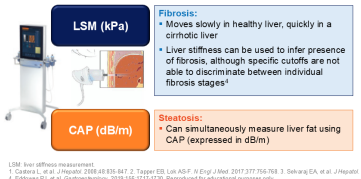
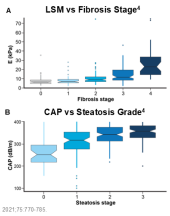
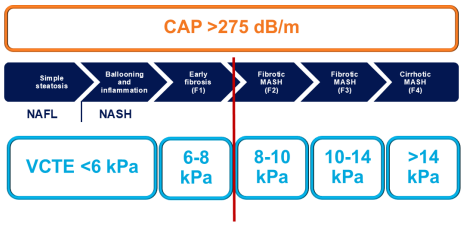
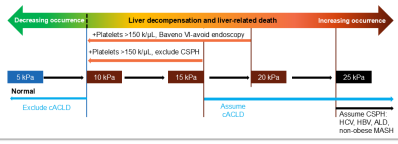
5	**Global Prevalence of MASLD: On the Rise** 	On sait que la MASLD est la maladie hépatique chronique la plus fréquente dans le monde. Selon les estimations, 30 % de la population mondiale étaient atteints de MASLD ou de MASH entre 1990 et 2019. On dispose effectivement de données témoignant d'une augmentation progressive de la prévalence. Ainsi, en 1990, la prévalence mondiale était d'environ 25 %. Pour la période 2016-2019, on estime ce chiffre à environ 38 %. Les régions du monde marquées par la plus forte prévalence de MASLD sont la région MENA (Moyen-Orient et Afrique du Nord) et l'Amérique latine. Jusqu'à 44 % des Latino-Américains pourraient présenter une MASLD ou une MASH.
6	**Global Prevalence of MASLD Among Those With T2D** 	On sait que le problème est encore plus marqué chez les patients atteints de diabète de type 2. Ainsi, les estimations mondiales de la prévalence de la MASLD chez les diabétiques sont d'environ 65 %. Là encore, il y a une augmentation progressive de la prévalence de la MASLD chez les diabétiques. Les estimations les plus récentes tablent sur 68 %. Deux tiers des diabétiques sont ainsi atteints de MASLD et doivent absolument être dépistés. Il s'agit donc de procéder à la recherche des cas de fibrose au stade significatif et avancé.
7	**Prevalence of MASH Among US Middle-Aged Cohorts: Compounding Risks** 	Voici une étude que j'ai menée à San Antonio, avec le regretté Stephen Harrison. Nous avons examiné la cohorte d'âge moyen arrivant à l'hôpital militaire de San Antonio, très enrichie en patients hispaniques. Ils étaient là pour une simple coloscopie de dépistage, n'avaient aucun antécédent connu de MASLD et ne présentaient pas d'élévation des enzymes hépatiques. Nous leur avons proposé de passer un IRM-PDFF de pointe pour diagnostiquer tout cas de MASLD. Ensuite, en cas de MASLD détectée à l'IRM, nous leur avons proposé de passer une biopsie du foie pour déterminer de manière prospective la prévalence de la MASH et le stade de fibrose. Dans le cadre de cette étude, nous avons constaté que 38 % des patients de l'ensemble de la cohorte avaient une MASLD. Mais, plus important encore, 14 % présentaient une MASH, la forme agressive de la maladie, qui peut évoluer vers une cirrhose et ses complications. En ce qui concerne les patients atteints de diabète de type 2, jusqu'à 35 % d'entre eux développeront une MASH. S'agissant des patients atteints d'obésité, diabétiques de type 2 et d'origine hispanique, jusqu'à 46 % présentent la MASH, la forme agressive de la maladie.

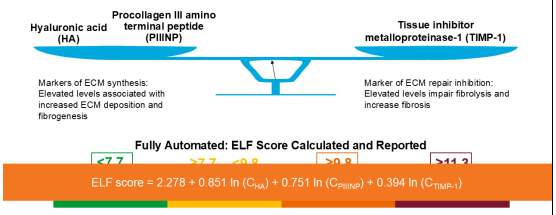
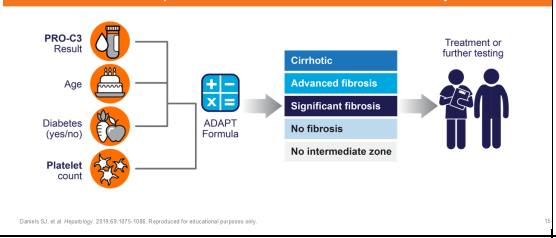
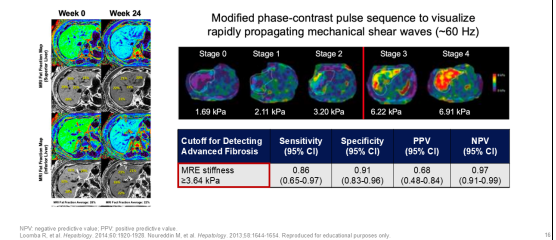
8	**Fibrosis Drives Outcomes in MASLD** 	Plusieurs études ont par ailleurs révélé que le stade de fibrose, déterminé par biopsie ou par des tests non invasifs, était le facteur pronostique le plus important. Celui-ci permet de savoir quels patients développeront une cirrhose et quels patients seront à risque de développer des complications hépatiques majeures. Il s'agit de symptômes de décompensation tels que l'ascite, l'encéphalopathie et les saignements variqueux. Ce point d'inflexion commence au stade de fibrose F2. Notre objectif est donc de repérer les patients au stade F2 et F3 et de leur prescrire un traitement adapté pour prévenir toute progression vers une cirrhose. En effet, la cirrhose s'accompagne d'une augmentation exponentielle des complications hépatiques et d'une majoration du risque de carcinome hépatocellulaire.
9	**Leading Causes of Mortality in MASLD** PRELHIN study: 619 MASLD cases (median follow-up 12.6 [range, 0.3-35.1] y) 	Voici des données issues de l'étude PRELHIN menée par le regretté Paum Angulo de la Mayo Clinic sur les causes de mortalité dans une population MASLD. Comme dans la population générale, la cause de mortalité numéro 1 est la maladie cardiovasculaire, suivie par les tumeurs malignes non hépatiques. On observe ici avant tout chez les patients atteints de MASLD et de MASH que la maladie hépatique est la troisième cause de mortalité. Dans la population américaine générale, la maladie hépatique tend à être la neuvième cause de mortalité. Ces patients présentent donc un taux de progression plus élevé et beaucoup d'entre eux décèdent malheureusement d'une maladie hépatique ou peuvent nécessiter une greffe du foie. Par ailleurs, l'étude a clairement montré que le stade de fibrose était le facteur pronostique le plus déterminant.
10	**Need for a Holistic Management Approach for Patients With MASH** 	Maintenant, en matière de prise en charge de la MASH, l'approche doit vraiment être globale. Il faut se préoccuper des complications hépatiques pour pouvoir traiter la MASH et diminuer la fibrose, mais il convient également d'examiner le syndrome métabolique et d'évaluer le bénéfice lipidique. Peut-on améliorer la sensibilité à l'insuline ? C'est très important au début de la maladie.

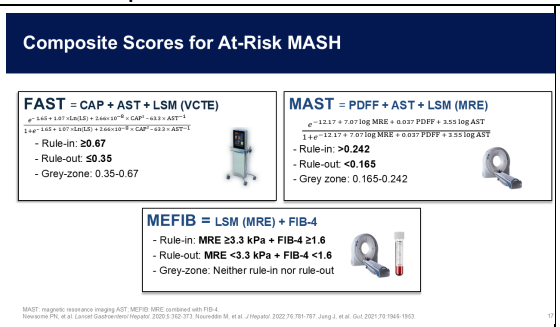
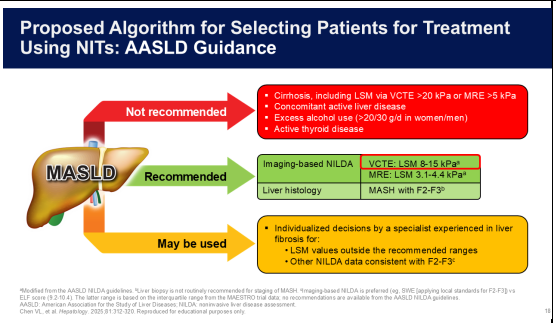
11		Mais il faut également souligner la nécessité d'un traitement ciblant le foie. Cela devient d'autant plus important à mesure que la fibrose évolue vers un stade plus avancé. Il s'agit vraiment de cibler directement le foie pour inverser l'évolution de la fibrose et, éventuellement, d'instaurer ce traitement en y associant d'autres médicaments et des changements de mode de vie pour renforcer l'effet dirigé sur le foie.
12		Ainsi, le spectre de la MASH comprend quatre stades de fibrose, le stade 4 correspondant à la cirrhose. Il est certain que les changements de mode de vie et que la prise d'un traitement amaigrissant et ciblant la résistance à l'insuline sont essentiels au début de la maladie. Mais au fur et à mesure que la fibrose progresse vers le stade de fibrose significative et avancée (espérons qu'on disposera également à l'avenir d'un traitement ciblant le foie au stade de cirrhose), il faut mettre l'accent sur les agents ciblant la fibrose et pouvant agir en conjonction avec des changements de mode de vie pour inverser l'évolution de la fibrose. C'est donc mon appel à l'action et j'aimerais maintenant inviter le professeur Schattenberg qui va nous parler du recours aux tests non invasifs pour repérer les patients à haut risque.
13		**[Dr Jörn M. Schattenberg]** Merci, Naïm, et merci, chers confrères et consœurs, de prendre du temps sur votre pause déjeuner. C'est en effet un sujet majeur et je suis très heureux de prendre le relais sur ce thème. Vous avez montré à quel point la prévalence de la maladie était élevée. Évidemment, il ne s'agit pas de recevoir tous les patients en gastro-entérologie. Nous devons préciser ce point et peaufiner le dépistage des patients à risque afin de pouvoir prévenir les complications d'intérêt, à savoir le développement d'une cirrhose, d'un carcinome et d'une décompensation. Ainsi, ma mission est l'amélioration du dépistage et de l'établissement des diagnostics. C'est ce dont je vais vous parler.
14		J'aborderai les tests non invasifs, ou NIT, actuels – les analyses sanguines et les examens d'imagerie. On combine ces techniques pour augmenter la précision. Ensuite, je vous présenterai quelques données. En effet, on dispose d'un traitement autorisé. L'EMA a donné une réponse favorable. Un médicament est disponible en Allemagne depuis 2 semaines et devrait bientôt l'être dans les autres pays européens.

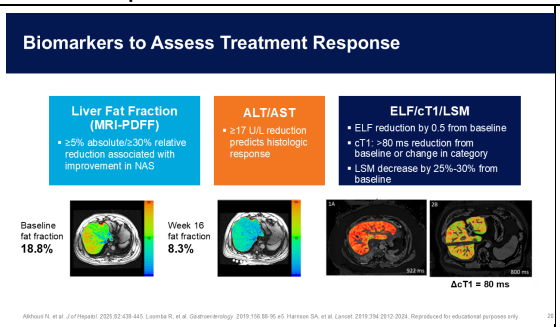
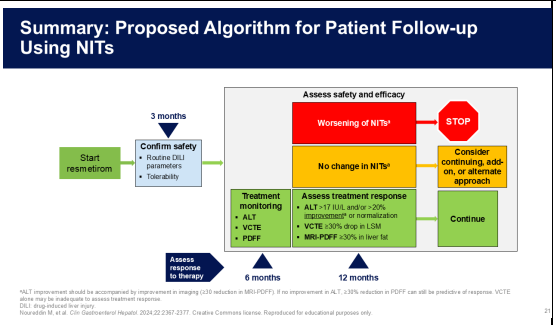
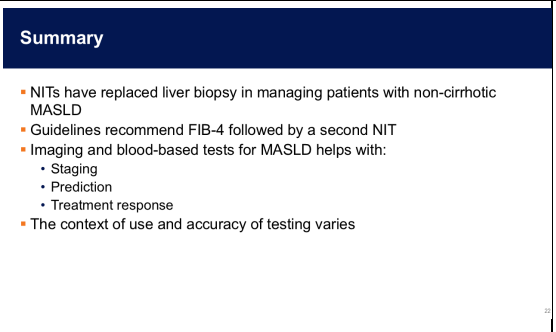
15		Penchons-nous à nouveau sur la MASLD. C'est une maladie qui ne va pas tuer le patient du jour au lendemain. Il s'agit d'une maladie à progression lente, mais comme pour toutes les maladies métaboliques elle aboutit à des lésions d'organe, en l'occurrence, des lésions du foie. C'est le sous-type de stéatohépatite qui déterminera la formation de tissu cicatriciel jusqu'à la dégradation terminale du tissu hépatique en fibres, à l'origine de la perte de la fonction hépatique. On dépiste la fibrose et on prescrit des changements de mode de vie. Il s'agit plutôt d'une approche préventive aux stades précoces, mais il faudrait utiliser les systèmes d'orientation des patients dans les pays concernés pour repérer les cas de stéatohépatite et déterminer le sous-type de fibrose inflammatoire afin de prendre en charge les patients et les traiter. Même en ce qui concerne la cirrhose, des recommandations existent pour le dépistage et le suivi de ces patients.
16		Comme l'a montré le professeur Alkhouri, le stade de fibrose, comme pour de nombreuses maladies du foie, mais aussi dans le cas de la MASLD, constitue le facteur prédictif de mortalité le plus puissant chez nos patients. Il s'agit de données générées dans le cadre d'études prospectives menées chez des patients aux États-Unis et publiées dans l'une des revues médicales les plus renommées qui existe. On voit à quel point les stades histologiques de fibrose F3 et F4 se distinguent en termes de nombre accru de décès toutes causes confondues. Cela vaut également pour les événements hépatiques. Cependant, ces patients présentent d'autres causes de décès comme les maladies cardiovasculaires, mais aussi le cancer, même en dehors du foie. Nous avons réussi à dépasser le domaine de l'histologie hépatique pour la stadification de la maladie chez ces patients.
17		Il y a ainsi eu beaucoup d'échanges avec les autorités réglementaires comme la FDA, et des directives existent sur la façon d'utiliser les biomarqueurs pour diagnostiquer la maladie et stratifier cette population de patients. En ce qui concerne le champ des biomarqueurs, il en existe une grand variété. En tant que cliniciens, nous avons tendance à simplifier leur contexte d'utilisation. Ainsi un biomarqueur donné aura été développé pour une population précise. Cela ne signifie pas que le même biomarqueur sera utilisé pour mesurer la réponse au traitement. Je vous recommande d'examiner les critères BEST. La FDA s'y est attelée. Je vais parler aujourd'hui des biomarqueurs diagnostiques et pronostiques.

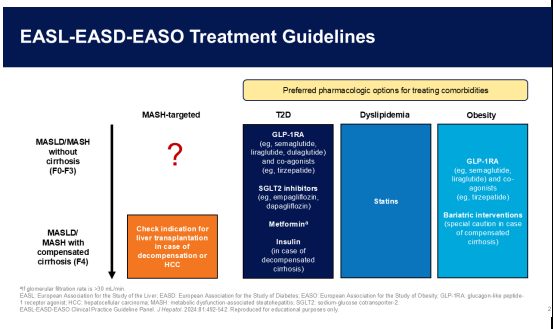
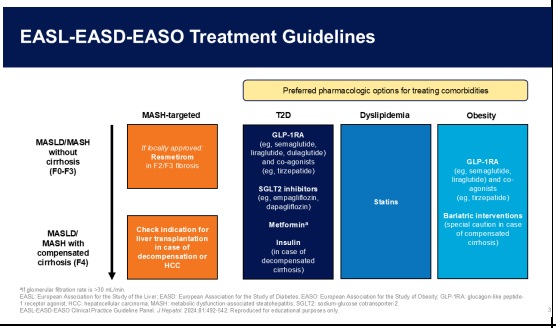
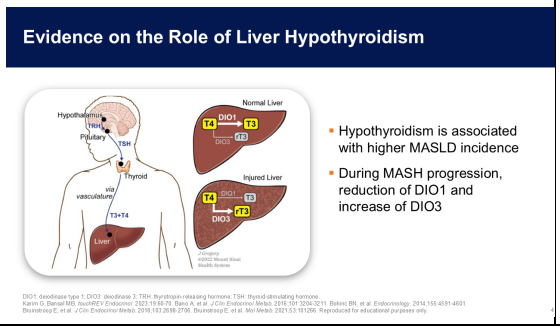
18		Voici un schéma illustrant les différents contextes d'utilisation ou différents états cibles pouvant servir à dépister les patients. Il existe certains biomarqueurs de la stéatose et nous avons recours à l'échographie en tant que cliniciens dans notre pratique quotidienne. C'est une technique fiable. Il existe des méthodes de quantification de la graisse plus avancées. Le développement d'un biomarqueur permettant de détecter en particulier le degré d'inflammation hépatique dans le cas de la MASH s'est révélé compliqué. Les taux de transaminases montrent une certaine corrélation, mais imparfaite. Compte tenu de la pertinence du stade de fibrose dans la détermination de la survie globale de nos patients, je pense que l'accent a été mis principalement sur les marqueurs de fibrose. Je discuterai brièvement de ceux qui sont en caractères gras ici.
19		Les directives sont très strictes quant à la recommandation de tests séquentiels. Le professeur Tacke, ici présent, a joué un rôle crucial dans l'élaboration des directives de l'EASL notamment. Nous repérons les patients en fonction du risque métabolique, par exemple diabète de type 2 ou obésité et facteurs de risque de développer une maladie cardiométabolique. Nous avons recours à un test très simple appelé FIB-4. Celui-ci permet de stratifier le risque de maladie du foie dans l'ensemble de la population pour obtenir un score de faible prévalence ou de risque élevé ainsi qu'un score de stade intermédiaire ou indéterminé pour lequel une prise en charge supplémentaire pourrait être utile.
20		Le FIB-4 est un test qui date. Il donne des résultats solides et plausibles sur le plan biologique, il est bon marché, n'est pas parfait, mais il permet la stratification des risques. On peut s'en servir en tenant compte de l'âge, des taux d'ASAT, d'ALAT et de plaquettes pour exclure une grande partie de la population ou un grand groupe de patients ne présentant pas de maladie avancée. Sa capacité à confirmer un diagnostic est plus faible, mais il sert à stratifier les risques.

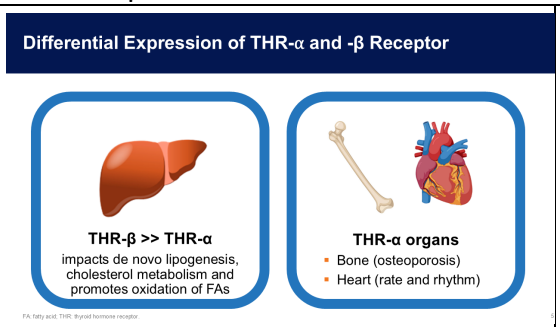
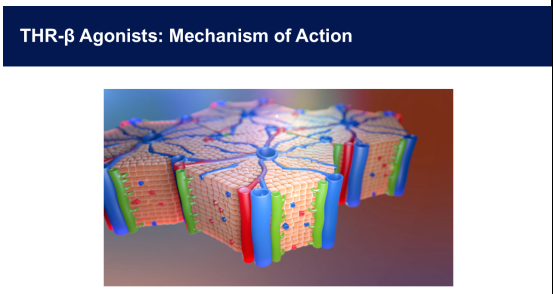
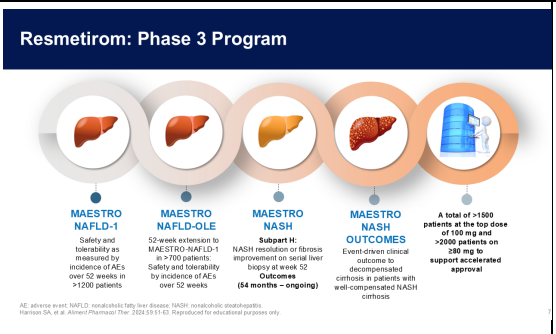
21	**Limitations of FIB-4 in Certain Populations** 	Certaines des faiblesses du test FIB-4 sont liées à l'âge. Il est important de tenir compte de l'âge, car la durée d'exposition à l'agent nocif, à savoir l'inflammation dans le foie due à un métabolisme défaillant, est déterminante. Mais il faut tenir compte de la nécessité éventuelle d'utiliser des seuils différents dans le cas des patients âgés. Les patients diabétiques de type 2 présentent une prévalence plus élevée de la maladie et sont à risque accru de la développer. Ce test est par ailleurs un peu moins précis d'où le recours à des tests séquentiels.
22	**Imaging Techniques Can Assess Both Fibrosis and Steatosis** Ultrasound-based imaging (VCTE, FibroScan™) can assess both steatosis and fibrosis[1-4] ▪ Designed to explore a 3-cm³ volume of liver tissue ▪ 50-Hz shear wave induced from tip of FibroScan probe  Fibrosis: ▪ Moves slowly in healthy liver, quickly in a cirrhotic liver ▪ Liver stiffness can be used to infer presence of fibrosis, although specific cutoffs are not able to discriminate between individual fibrosis stages[1] Steatosis: ▪ Can simultaneously measure liver fat using CAP (expressed in dB/m) 	Un test de deuxième étape est disponible et nécessaire, et les directives recommandent l'élastographie pour cela. L'une des méthodes d'élastographie que je vous présente ici est la VCTE, ou FibroScan. Il s'agit d'un simple examen réalisé en cabinet médical qui permet de quantifier la fibrose en fonction de la rigidité hépatique. On voit dans la partie supérieure que la stadification de la fibrose, en particulier aux stades avancés, se déroule bien. Par ailleurs, le paramètre d'atténuation de l'échographie peut être utilisé pour quantifier la stéatose hépatique.
23	**FibroScan: Identification of Significant Fibrosis** 	Si l'on décompose et simplifie un peu la méthode, elle pourrait ressembler à ceci : un spectre continu de stades de la maladie métabolique du foie, jusqu'à la cirrhose, correspondant à différents seuils. Ils ne sont pas identiques. La maladie du foie évolue sans cesse, tout comme ces tests. Je vous mets donc en garde de ne pas reproduire un seuil donné à un stade histologique précis, mais cela vous donne un bon outil de stratification des risques, en particulier lorsqu'il est utilisé de façon séquentielle.
24	**Algorithm for Noninvasive Assessment of Clinically Significant PHTN** Baveno VII consensus in PHTN ▪ HVPG values >5 mm Hg indicate sinusoidal PHTN ▪ In patients with MASH-related cirrhosis, HVPG ≥10 mm Hg is strongly associated with the presence of clinical signs of PHTN[a] 	Des études prospectives ont été menées sur la valeur de ces élastographies. Les critères de Baveno pour la stratification des risques d'hypertension portale ou le concept de maladie hépatique chronique avancée – la maladie hépatique chronique avancée compensée – par strates de 5 kPa tiennent, et la mortalité commence à augmenter avec un seuil de 10 kPa. Nous avons vu les données publiées. Nous sommes donc absolument certains que le recours aux élastographes permet de stratifier le risque chez nos patients et d'exprimer des valeurs pronostiques.

25	**Available Ultrasound-Based Radiologic Tests**  SSW: supersonic shear wave	Je vous ai présenté la VCTE. Il existe un certain nombre d'échographes qui peuvent servir à évaluer cette rigidité hépatique, le phénomène physique sous-tendant l'évolution de l'élastographie, notamment le FibroScan. Mais il y en a d'autres – le Velacur, ou l'élastographie ARFI et ShearWave – que l'on pourrait intégrer à un échographe déjà installé. C'est donc à mon avis un message important. Tout gastro-entérologue peut aller dans ce sens pour la stratification des risques dans cette population.
26	**ELF Test**  ECM: extracellular matrix	Voilà pour l'imagerie. Passons maintenant aux biomarqueurs sanguins potentiels. Le Royaume-Uni a établi le test ELF en deuxième intention pour orienter les patients vers un hépato-gastro-entérologue. Il permet de mesurer un ensemble de trois peptides étroitement liés à la fibrose. Cette formule est un peu compliquée, mais on obtient un résultat de test ELF. Ne vous souciez pas de la formule. Comme les autres tests, il permet de stratifier le risque chez les patients selon un score de maladie bénigne, voire de risque élevé de décompensation future. Il est par ailleurs très pratique, alors utilisez-le si vous y avez accès. Les stades avancés de la maladie, les stades sévères, sont observés avec un score ELF supérieur à 9,8.
27	**ADAPT: Age, Presence of Diabetes, PRO-C3, Platelet Count**  Daniels SJ, et al. *Hepatology*. 2019;69:1075-1086. Reproduced for educational purposes only.	La bonne nouvelle c'est que d'autres développeurs encore ont répertorié des marqueurs directs de la fibrose. Je voudrais citer ici un autre exemple – le score ADAPT, qui tient compte du collagène PRO-C3 ainsi que de l'âge, du statut diabétique et de la numération plaquettaire. Tous les facteurs biologiques liés à une maladie hépatique avancée ont donc la même fonction, à savoir permettre de repérer les patients atteints de fibrose avancée.
28	**MRI-PDFF (Steatosis) and MRE (Fibrosis)**  NPV: negative predictive value; PPV: positive predictive value Loomba R, et al. *Hepatology*. 2014;60:1920-1928. Noureddin M, et al. *Hepatology*. 2013;58:1644-1654. Reproduced for educational purposes only.	Quant aux tests de pointe basés sur la technologie RM, le professeur Alkhouri a indiqué qu'une étude de population avait été menée à l'aide de cette technologie. Cette technologie est facile à mettre en œuvre dans le cadre de la recherche, mais s'avère plus difficile dans la pratique clinique. Mais l'IRM-PDFF, qui permet de quantifier la graisse dans le foie – comme on le voit sur le côté droit de cette image – ou l'ERM, l'élastographie qui permet de mesurer la rigidité à l'aide de la technologie RM, sont des examens disponibles et notamment utilisés dans les études de phase 2a et 2b.

29		Il est possible d'augmenter la précision de chaque test en combinant par exemple une élastographie ultrasonore avec la mesure des enzymes hépatiques, à savoir le score FAST. Ou encore, si une unité d'ERM est accessible, il est possible d'utiliser les mêmes paramètres – quantification de la graisse par RM et de la rigidité par RM avec les ASAT – et d'obtenir ainsi un score MAST. Il en existe un troisième, le MEFIB. Je vais arrêter de vous parler en sigles après celui-ci. Ils combinent tous les technologies d'imagerie et les biomarqueurs sanguins pour repérer les patients présentant une inflammation et une fibrose du foie, ce qui est particulièrement utile dans un contexte d'enrichissement des populations pour les études cliniques, mais aussi éventuellement pour le suivi et le repérage des patients à traiter.
30		Comment repérer les patients à traiter ? Voici ici les recommandations de l'AASLD. J'insiste sur le fait que l'Association allemande de gastro-entérologie a également publié une déclaration de consensus sur le recours aux tests non invasifs pour repérer les patients éligibles au traitement. Le seul traitement disponible en Allemagne est le resmétirom. Selon sa notice, il n'est pas recommandé pour traiter la cirrhose. Il convient donc d'exclure toute éventualité de cirrhose. Il est recommandé chez les patients présentant un stade histologique F2 ou F3. Au début, j'ai précisé qu'on ne parlait plus en termes de stade histologique pour nos patients. L'accent est mis sur les tests NIT mesurant la rigidité hépatique. On peut avoir recours aux ERM. Les directives le prévoient. Dans la pratique, la plupart des services semblent disposer d'un appareil d'élastographie transitoire. On essaye de l'utiliser aux maximum chez les patients qui ne présentent pas seulement une cirrhose parce que c'est dans cette population que le bénéfice pourrait être le plus élevé, mais il faut exclure l'éventualité de cirrhose.
31		Par ailleurs, la durée du traitement est un point important. On utilise actuellement certains tests NIT pour évaluer la réponse au traitement médicamenteux.

32		Il y a des données disponibles. L'étude MAESTRO-NASH a suivi des patients pendant un an pour déterminer la réponse au traitement. Il s'agit donc d'un aspect important. À partir de cette étude et d'autres encore, il a été démontré que les changements observés à l'IRM-PDFF au-delà de 30 % de réduction relative, soit une diminution de la stéatose hépatique, étaient corrélés à une amélioration histologique. On voit si les transaminases diminuent – ASAT et ALAT. Il existe d'autres biomarqueurs. J'ai mentionné le test ELF, certaines technologies d'imagerie par résonance magnétique, cT1 par exemple, ou les mesures de la rigidité. Je pense que nous allons en apprendre davantage au cours de cette séance avec le professeur Alkhouri, qui nous fera part de son expérience en vie réelle.
33		C'est pourquoi je vais sauter cette diapositive récapitulative ici. En gros, il est indiqué d'arrêter le traitement en l'absence de bénéfice pour le patient. Cependant, même en l'absence d'évolution aux tests NIT, il peut y avoir des bénéfices pour chaque patient. Il me semble que nous en discuterons avec le professeur Alkhouri dans un instant.
34		En résumé, je pense qu'il est important de reconnaître que les tests NIT ont remplacé la biopsie du foie. Nous recommandons des tests séquentiels très bon marché ayant recours à la stratification des risques diagnostiques, comme le FIB-4 avec des tests séquentiels. Il peut s'agir d'examens d'imagerie ou d'analyses sanguines. Par ailleurs, il est important de se rappeler que ces tests ont été élaborés pour un usage précis et qu'ils permettent aujourd'hui de mieux repérer les patients. Merci pour votre attention. Maintenant, nous allons passer à la prochaine présentation, et c'est un honneur et un plaisir d'inviter ici Frank Tacke, à l'origine des directives, qui va parler des hormones et des différentes options de traitement actuellement disponibles. Frank, c'est à vous.

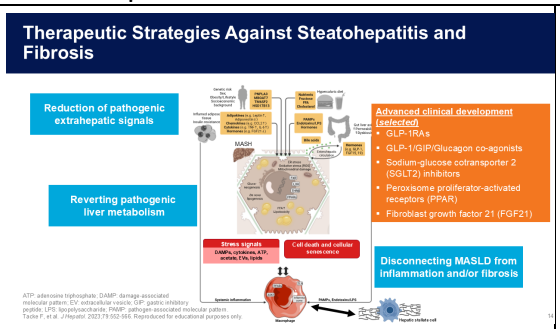
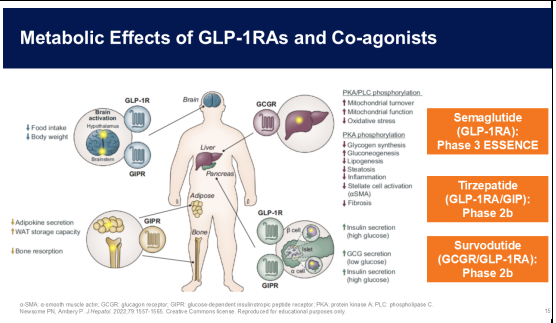
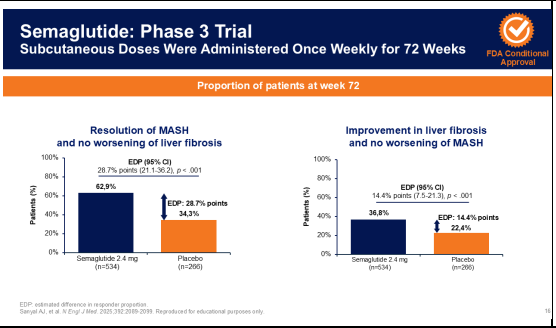
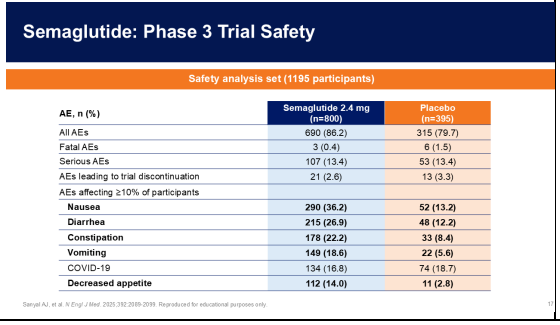
35		**[Dr Frank Tacke, PhD, MHBA]** Merci beaucoup. Je m'appelle Frank Tacke. Je vous souhaite à tous la bienvenue à Berlin. Mais permettez-moi de vous rappeler que nous ne sommes pas vraiment au centre de Berlin. Donc prenez aussi le temps de visiter Berlin la nuit. J'aimerais vous parler des données scientifiques dont on dispose aujourd'hui concernant les différentes options de traitement de la MASLD et de la MASH. Le professeur Schattenberg a parlé de la nécessité de repérer les patients présentant une stéatohépatite et une fibrose marquée. Bien sûr, le mode de vie est un facteur essentiel. Il faut avoir des habitudes de vie saines, mais on dispose aujourd'hui de différentes options de traitement.
36		C'est ce que recommandent les directives. Les directives européennes ont été élaborées par trois associations : l'EASL (association européenne pour l'étude du foie), l'EASD (association européenne pour l'étude du diabète) et l'EASO (association européenne pour l'étude de l'obésité). On voit ici que le choix préférentiel d'un traitement concomitant pour traiter les comorbidités est très important. Il convient par exemple de traiter le diabète ou l'obésité par des agonistes du récepteur du GLP-1 parce qu'ils sont également bénéfiques dans le cas de la MASLD ou de la MASH, probablement en raison de leur efficacité en termes de perte de poids. Mais jusqu'à présent on n'avait rien de réellement spécifique en tant que traitement ciblant la MASH.
37		Cela a changé en Allemagne il y a 2 semaines, car nous avons désormais le resmétirom, un agoniste spécifique du récepteur β aux hormones thyroïdiennes, que nous pouvons utiliser pour la fibrose F2 et F3.
38		Alors, qu'essaye-t-on de faire avec cela ? On sait que l'hypothyroïdie est associée à une incidence plus élevée de MASLD, mais il existe également un phénomène d'hypothyroïdie locale dans le foie.

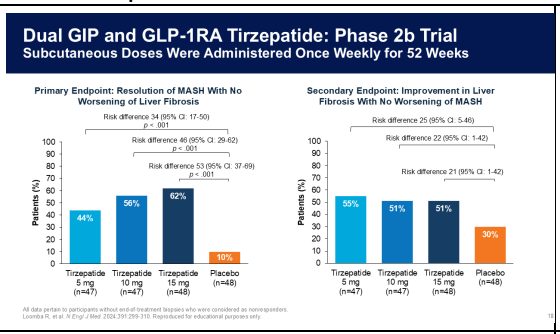
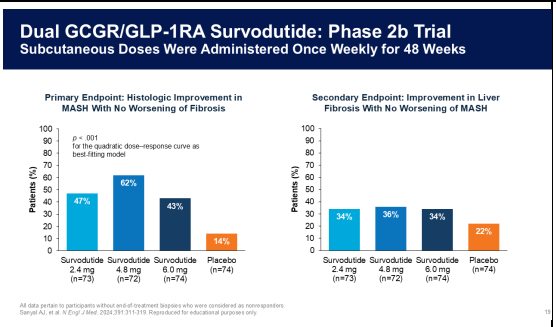
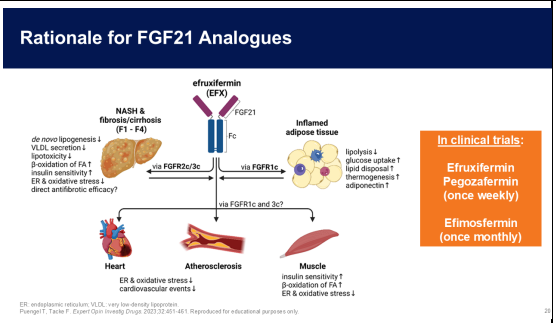
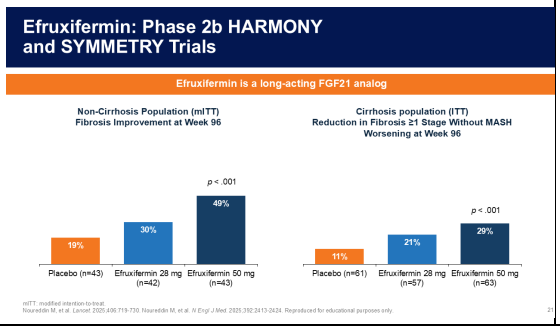
39		Dans le foie, les hormones thyroïdiennes fonctionnent par l'intermédiaire d'un récepteur appelé récepteur β aux hormones thyroïdiennes, alors que beaucoup des effets systémiques associés aux effets thyroïdiens comme la transpiration, la tachycardie ou la perte osseuse sont en réalité régulés par le récepteur α aux hormones thyroïdiennes. Quelle est donc l'action du resmétirom en tant qu'agoniste du récepteur β aux hormones thyroïdiennes spécifique du foie ? Pour le savoir, nous vous avons préparé une petite vidéo. Elle pourra probablement expliquer cela bien mieux que chacun d'entre nous. Intéressons-nous au foie.
40		Les agonistes du récepteur β aux hormones thyroïdiennes, ou agonistes du 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 envoyés vers les mitochondries pour produire de l'ATP par β oxydation. Globalement, un traitement par un agoniste du THR-β est efficace pour réduire la teneur en graisse hépatique et la fibrose.
41		Tout cela semble formidable, mais regardons les données. Confirment-elles les arguments scientifiques sous-tendant cela ? On voit ici le vaste programme d'étude ayant abouti à l'autorisation du resmétirom pour le traitement de la MASH avec fibrose F2 et F3. L'étude la plus importante a probablement été l'étude MAESTRO-NASH, car les patients ont subi deux biopsies du foie, une avant le début du traitement par resmétirom et l'autre un an après le début du traitement.

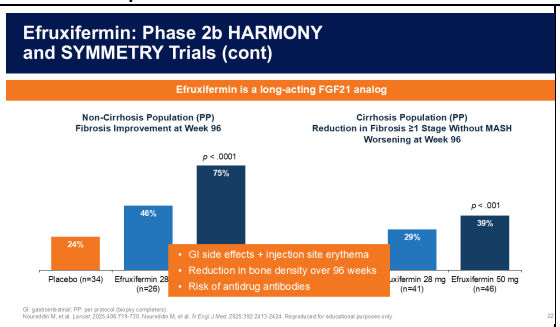
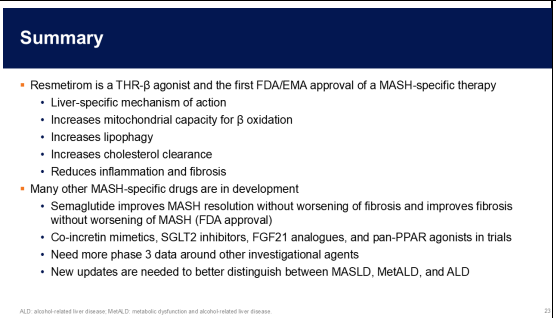
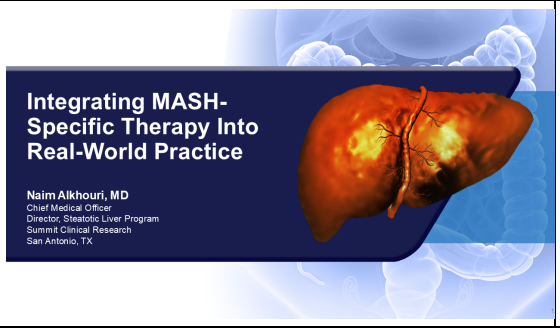
42	**Resmetirom: MAESTRO-NASH** **Primary Endpoints** Liver biopsy (ITT) at week 52 MASH Resolution Placebo (n=318): 9,7% Resmetirom 80 mg (n=316): 25,9%, p < .0001 Resmetirom 100 mg (n=321): 29,9%, p < .0001 Fibrosis Improvement (≥1 Stage) Placebo (n=318): 14,2% Resmetirom 80 mg (n=316): 24,2%, p = .0002 Resmetirom 100 mg (n=321): 25,9%, p < .0001 ITT, intention-to-treat. Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.	On a constaté une augmentation significative de la proportion de patients obtenant une résolution de la MASH après un an, ainsi qu'une diminution de la fibrose. Cela est bien sûr très important pour un hépato-gastro-entérologue – une diminution supérieure ou égale à un stade de fibrose. On voit ici des différences significatives entre les deux doses étudiées.
43	**Resmetirom: MAESTRO-NASH** **Secondary Endpoint** Key secondary endpoint LDL cholesterol at week 24 (ITT) Placebo (n=318): 0,1% Resmetirom 80 mg (n=316): -13,6%, p < .0001 Resmetirom 100 mg (n=321): -16,3%, p < .0001 LDL, low-density lipoprotein. Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.	Il convient de noter que le resmétirom a également des effets bénéfiques sur les taux de cholestérol. On constate donc ici une baisse du cholestérol LDL.

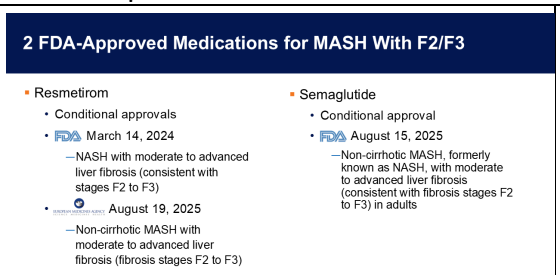
44	**Resmetirom: MAESTRO-NASH Safety**
	AE (%) / Resmetirom 80 mg (n=322) / Resmetirom 100 mg (n=323) / Placebo (n=321)
	Serious AEs: 10.9 / 12.7 / 11.5
	Study discontinuation for AEs: 2.8 / 7.7 / 3.4
	Diarrhea: 27 / 33.4 / 15.6
	Nausea: 22.0 / 18.9 / 12.5
	• Resmetirom was well tolerated
	• Consistent 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
	Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Reproduced for educational purposes only.
		Et d'après les données de sécurité du programme d'étude de phase 3, il s'agit dans les faits d'un médicament assez bien toléré. On voit donc ici un nombre relativement faible d'effets indésirables graves, très similaire au nombre d'effets indésirables liés au placebo. Les effets indésirables les plus importants sont la diarrhée et les nausées, lesquels ont été rapportés dans ces études. Nous avons hâte d'entendre Naïm Alkhouri sur son utilisation aux États-Unis jusqu'à présent.

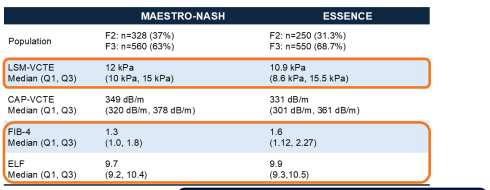
45	**Current Utilization of Disease-Directed Therapy in the United States** ~7% of eligible patients with MASH are receiving treatment with resmetirom 25 000 20 000 15 000 10 000 5 000 0 > 2000 > 23 000 2Q 2024 2Q 2025 Resmetirom 9,000,000 : Adult MASH population 3,100,000 : Individuals with MASH F2/F3 315,000 : Patients diagnosed with MASH F2/F3 ~7% patients on resmetirom 2Q 2025 Fotan Claims Data; Clearview Analysis; figure adapted for educational purposes only from Fishman J, et al. *Adv Ther*. 2024;41:4172-4190.	Passons de l'Europe aux États-Unis. On constate qu'aux États-Unis l'exposition au médicament est assez élevée. Il n'y a encore qu'une petite fraction des patients éligibles qui prennent actuellement ce médicament. Naïm nous présentera la situation dans quelques instants.
46	**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. NCT04177056. ClinicalTrials.gov. NCT05415722. ClinicalTrials.gov. NCT06342947.	Le resmétirom n'est pas le seul agoniste du THR-β en développement. Il existe un programme complet mené par d'autres sociétés dont le médicament n'est pas encore autorisé, mais je pense qu'on en apprendra davantage sur l'utilisation des agonistes du récepteur β aux hormones thyroïdiennes ainsi que sur les bénéfices éventuels de certains médicaments par rapport à d'autres.

47		En ce qui concerne l'intégration de ces nouveaux médicaments dans le traitement de la stéatohépatite et de la fibrose, certains médicaments et certaines approches à mon avis ciblent des signaux pathogènes en dehors du foie. À mon avis, la perte de poids, soit par des interventions nutritionnelles soit par la prise d'un agoniste du récepteur du GLP-1, serait l'un des moyens très efficaces de traiter la MASLD et la MASH. Avec les agonistes du récepteur β aux hormones thyroïdiennes, on a le premier médicament ciblant réellement le métabolisme hépatique. On ne dispose pas vraiment de beaucoup de médicaments agissant sur l'inflammation ou la fibrose. On ne peut donc pas pour le moment améliorer le métabolisme afin d'obtenir les effets bénéfiques sur les conséquences métaboliques des lésions, c'est-à-dire sur la stéatohépatite et la fibrose.
48		Bien sûr, je voudrais préciser que les agonistes du récepteur du GLP-1, les médicaments contre l'obésité, sont également importants dans la prise en charge des patients atteints de MASLD ou de MASH. On dispose de données cliniques de phase 3 sur le sémaglutide, un médicament contre l'obésité, pour le traitement de la MASH. On dispose également de données issues d'une étude de phase 2 sur le tirzépatide, un agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP, et l'approche visant à utiliser un agoniste des récepteurs du GLP-1 et du glucagon, par exemple du survodutide, est actuellement évaluée.
49		Pour le sémaglutide, les données cliniques de phase 3 ont conduit à l'autorisation par la FDA du sémaglutide pour le traitement de la MASH. On voit ici que la résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose hépatique a été obtenue significativement plus souvent après un an et demi. Les études sur le resmétirom portaient sur une histologie à un an, alors que celle-ci portait sur un an et demi. Une diminution de la fibrose hépatique a également été obtenue.
50		Le sémaglutide présente bien sûr des effets indésirables gastro-intestinaux connus, en particulier nausées, diarrhée, constipation et vomissements. Ceux-ci ont été plus fréquemment observés dans ce groupe à dose élevée que dans le groupe placebo.

51		S'agissant du tirzépatide, qui a été autorisé pour le traitement de l'obésité en Europe et aux États-Unis, les données après un an de traitement indiquent que l'on est significativement plus souvent parvenu à une résolution de la MASH et à une diminution de la fibrose dans le cadre de cette étude clinique de phase précoce avec différentes doses de tirzépatide.
52		On dispose de données similaires pour ce double agoniste des récepteurs du glucagon et du GLP-1, le survodutide, issues d'une étude clinique de phase 2. Aucune dépendance manifeste à la dose n'a été observée. Cependant, cela peut être dû au fait qu'après des doses plus élevées, certains participants sont revenus à la dose la plus faible, ce qui a pu avoir un impact sur les résultats, mais aussi des effets significatifs sur la résolution de la MASH et une nette tendance à la diminution de la fibrose.
53		Un médicament ou une classe de médicaments que je souhaite mentionner sont les agonistes des récepteurs du FGF21 ou les analogues du FGF21. Le FGF21 est une hormone produite par le foie. Il a de nombreux effets métaboliques bénéfiques dans l'organisme, notamment sur le système cardiovasculaire. Plusieurs composés font actuellement l'objet d'études cliniques. Ils sont vraiment prometteurs. En effet, les nouveaux composants ou les nouvelles formulations médicamenteuses permettent une injection hebdomadaire voire mensuelle. De plus, et c'est encourageant, non seulement certaines études nous ont permis d'obtenir des données après 24 semaines de traitement, lesquelles ont montré un delta d'environ 20 % de diminution de la fibrose,
54		Mais on dispose désormais également de données après 96 semaines, soit correspondant à deux ans de traitement. On voit ici à gauche une étude sur l'utilisation de l'éfruxifermine dans la population non atteinte de cirrhose. On voit à droite les données à 96 semaines qui montrent une diminution de la fibrose dans la population atteinte de cirrhose, la cirrhose revenant au stade de fibrose. C'est assez impressionnant.

55		Il s'agit ici de l'analyse ITT. Si l'on examine les protocoles (réalisation des deux biopsies), on constate un effet sur la fibrose avec une diminution de plus en plus marquée au fil du temps. Il y a beaucoup d'espoir quant à l'utilisation de médicaments antifibrotiques ou de médicaments ayant un effet sur la fibrose. En traitement prolongé, les bénéfices pourraient être encore plus nombreux. Parmi les effets indésirables particuliers des analogues du FGF21 figurent les effets indésirables gastro-intestinaux et la perte de densité osseuse. Ils doivent doit donc être étroitement surveillés.
56		Je vais résumer. Le resmétirom est le premier médicament autorisé par la FDA et l'EMA. Il est désormais également disponible en Europe dans le traitement ciblant la MASH et a de nombreuses actions bénéfiques dans le foie : il augmente la capacité mitochondriale de β-oxydation, la lipophagie, la clairance du cholestérol et réduit l'inflammation et la fibrose. De nombreux autres médicaments sont actuellement en cours de développement. On a passé en revue quelques données d'études cliniques sur le sémaglutide et les incrétino-mimétiques. On a besoin d'une plus grande quantité de données de phase 3 concernant ces agents. Bien sûr, on sait bien que certains patients ne présentent pas de MASLD simple, mais une MASLD avec consommation modérée d'alcool (MetALD). On doit également comprendre quels médicaments sont très importants pour ce sous-groupe de patients. À ce titre, je suis très heureux que Naïm Alkhouri nous présente quelques cas sur la façon d'utiliser tous ces médicaments dans la pratique clinique. Merci.
57		**[Dr Naïm Alkhouri, FAASLD]** Merci beaucoup. C'était là un très bel aperçu de l'ensemble des soins thérapeutiques. Au cours des prochaines minutes, je vais essayer de vous aider à intégrer dans votre pratique tout ce que vous avez entendu. Nous allons rendre cela interactif. Nous aurons quelques questions pour vous, merci de bien vouloir y répondre.

58		Tout a changé pour nous en mars 2024 lorsque la FDA a autorisé le resmétirom comme premier traitement ciblant le foie pour les patients atteints de MASH et de fibrose F2 ou F3. Cela a vraiment changé l'ensemble de l'activité des centres médicaux, le dialogue avec les patients et la capacité à leur donner espoir en leur assurant qu'il s'agit d'une maladie réversible et qu'il est tout à fait possible de ralentir sa progression, du moins d'après les données issues de l'étude MAESTRO-NASH dont on dispose aujourd'hui. Bien sûr, le resmétirom a été récemment autorisé en Europe. Il est désormais disponible en Allemagne. D'après ce que j'ai compris il peut être prescrit. Le sémaglutide a en outre été autorisé aux États-Unis le 15 août dernier. Ainsi, aux États-Unis, on a maintenant deux médicaments autorisés par la FDA. Ils sont tous les deux indiqués pour les patients atteints de MASH et de fibrose F2 ou F3.

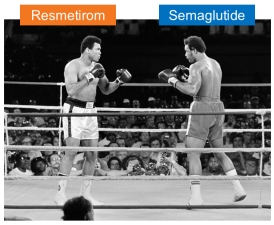
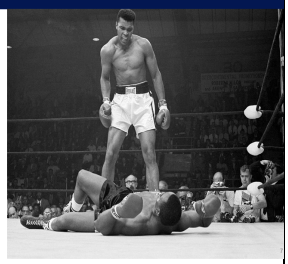
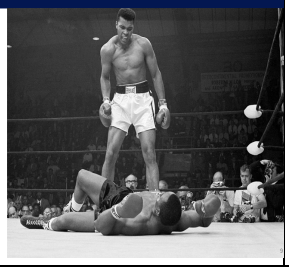
59	**Comparison of Overall Baseline NITs**  Use of quarterlies: Q1 to Q3 represents 50% of the overall data Use of mean/SD: [mean-SD] to [mean+SD] represents ~68% of the data	On sélectionne les patients au centre médical à partir des résultats de tests non invasifs. On ne pratique pas de biopsie bien que toutes les données d'étude que vous avez vues reposent sur deux biopsies, l'une à l'inclusion et l'autre après 52 à 72 semaines de traitement. Je résume donc ici les données NIT de l'étude MAESTRO-NASH et de l'étude ESSENCE pour vous montrer que les données communiquées par le professeur Schattenberg vous aideront à sélectionner la même population de patients que celle qui a été traitée dans l'étude clinique. Intéressons-nous maintenant à l'élastographie transitoire et aux mesures de la rigidité hépatique. On voit dans l'étude MAESTRO-NASH une médiane de 12 kPa et un intervalle interquartile compris entre 10 et 15 kPa. Dans l'étude MAESTRO-NASH, tous les patients devaient présenter une rigidité hépatique d'au moins 8,5 kPa. C'est pourquoi le seuil inférieur était un peu plus élevé. Si l'on observe l'étude ESSENCE, la rigidité médiane du foie était de 10,9 et la plage était comprise entre 8,5 et 15,5. C'est ce qui est recommandé dans les directives. La plage idéale est comprise entre 8 et 15 kPa. Je tiens également à souligner que dans les deux études, le score FIB-4 était en fait dans la tranche inférieure. Cela signifie qu'on passe outre bon nombre de patients si on s'appuie uniquement sur le score FIB-4. Ainsi, dans l'étude MAESTRO-NASH, le score FIB-4 médian était de 1,3. Cela signifie que 50 % des patients présentant une MASH confirmée par biopsie avec fibrose F2 ou F3 avaient un score FIB-4 inférieur à 1,3. Alors gardez cela à l'esprit. Dans l'étude ESSENCE, la médiane était de 1,6. Enfin, le score ELF (Enhanced Liver Fibrosis Test) est un outil qu'on utilise couramment aux États-Unis. La médiane était d'environ 9,7 à 9,9, et l'intervalle était compris entre 9 et 10,5. Il est donc possible que le seuil de 7,7 recommandé par certaines directives soit trop bas. J'instaure donc un traitement lorsque le score ELF est supérieur ou égal à 9.

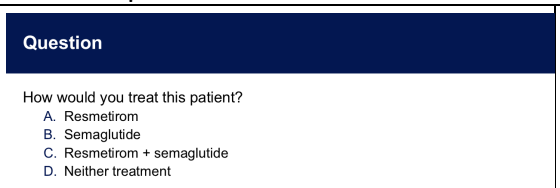
	MAESTRO-NASH	ESSENCE
Population	F2: n=328 (37%) F3: n=560 (63%)	F2: n=250 (31.3%) F3: n=550 (68.7%)
LSM-VCTE Median (Q1, Q3)	12 kPa (10 kPa, 15 kPa)	10.9 kPa (8.6 kPa, 15.5 kPa)
CAP-VCTE Median (Q1, Q3)	349 dB/m (320 dB/m, 378 dB/m)	331 dB/m (301 dB/m, 361 dB/m)
FIB-4 Median (Q1, Q3)	1.3 (1.0, 1.8)	1.6 (1.12, 2.27)
ELF Median (Q1, Q3)	9.7 (9.2, 10.4)	9.9 (9.3,10.5)

CAP: controlled attenuation parameter; ELF: enhanced liver fibrosis; FIB-4: Fibrosis-4; LSM: liver stiffness measurement; NIT: noninvasive test; VCTE: vibration-controlled transient elastography.
Harrison SA, et al. *N Engl J Med*. 2024;390:497-509. Newsome PN, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024;60:1525-1533.

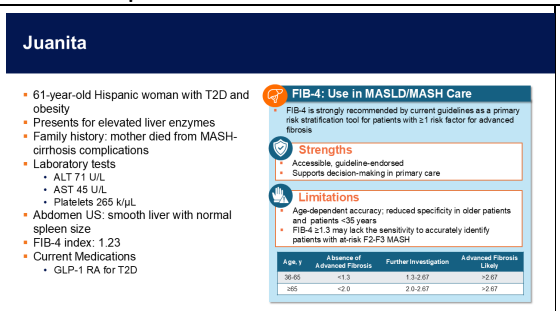
60	**Proposed Algorithm for Patient Selection Using NITs**  Red Light: DO NOT TREAT VCTE ≥20 kPa[a] OR MRE ≥5 kPa[a] OR ELF >11.3[a] Yellow Light: TREAT with CAUTION VCTE 15.1-19.9 kPa OR MRE 4.3-4.9 kPa OR ELF score 10.5-11.3 OR AND no evidence of PHTN Green Light: TREAT VCTE ≥8-15 kPa OR MRE ≥3.1-4.2 kPa OR ELF score 9.2-10.4 OR FAST, MAST, MEFIB AND no evidence of PHTN [a]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). FAST, FibroScan-AST; MAST, magnetic resonance imaging-AST; MEFIB, MRE combined with FIB-4; MRE, magnetic resonance elastography; PHTN, portal hypertension. Noureddin M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024;22:2197-2207. Chen YL, et al. Hepatology. 2025;81:712-720. Image from jingzhe.com	Je pense que nous avons vu un chiffre similaire à celui-ci. Il s'agit en quelque sorte du concept du feu tricolore appliqué à la sélection des patients pour un traitement médicamenteux. On a la zone verte qui correspond à une rigidité hépatique comprise entre 8 et 15 kPa. On a également des seuils pour l'élastographie RM et le test ELF. On a la zone rouge qui correspond aux cas pour lesquels un traitement au resmétirom ou au sémaglutide n'est pas indiqué, ces patients étant susceptibles de présenter une cirrhose si la rigidité hépatique est supérieure à 20 kPa ou si l'élastographie RM donne un résultat supérieur à 5 kPa. Puis on a la zone jaune. Là, par exemple, la rigidité hépatique est comprise entre 15 et 20 kPa. Beaucoup de ces patients auront en réalité une fibrose F3, mais certains d'entre eux présenteront une cirrhose. Il est donc vraiment utile de faire une échographie complète de l'abdomen pour s'assurer que le foie est lisse, qu'il n'y a pas de splénomégalie, que la numération plaquettaire est tout à fait normale. C'est ensuite que l'on peut également instaurer un traitement ciblant le foie.
61	**Real-World Evidence With Resmetirom (N=669): Baseline Characteristics/NITs** ▪ A total of 97 patients (14.5%) were diagnosed via liver biopsy ▪ The majority 608 (90.9%) were assessed using transient elastography ▪ 111 (16.6%) had ELF testing ▪ **38% on statin, 18% of GLP-1RA** AST, aspartate aminotransferase; HDL, high-density lipoprotein; IQR, interquartile range. Alkhouri N, et al. EASL Congress 2025. Poster SAT-418.	Voici les données en vie réelle générées aux États-Unis dans six centres universitaires où 669 patients ont été réellement traités après autorisation de la FDA. Dans cette population, environ 14 % d'entre eux ont subi une biopsie historique. Nous sommes remontés trois ans en arrière et toutes les personnes dont la biopsie montrait une fibrose F2 ou un F3 étaient éligibles au traitement. Si vous êtes en Allemagne, je vous encourage aujourd'hui à revenir vers les patients chez qui vous aviez réalisé une biopsie ces quelques dernières années et qui avaient présenté une fibrose F2 et F3. Mais la grande majorité des patients que nous avons traités, qui étaient éligibles au traitement et qui ont reçu l'accord de l'assurance, avaient passé une élastographie transitoire. Ainsi, 91 % répondaient au critère 8-15 kPa à l'élastographie et environ 15 % avaient également passé un test ELF. Je tiens en outre à souligner que le resmétirom peut être associé sans problème à des statines. Il convient de bien respecter la posologie de la statine, mais 38 % des patients de cette cohorte en vie réelle prenaient une statine et 18 % d'entre eux étaient sous dose stable de GLP-1 à leur arrivée. Et ils présentaient toujours une MASH avec fibrose F2 ou F3. Puis nous avons ajouté du resmétirom au GLP-1. Le tableau présente les caractéristiques des patients. J'ai été surpris de voir des similarités avec l'étude MAESTRO-NASH, notamment concernant les mesures de la rigidité hépatique et les résultats du test ELF. Cela valide donc ces seuils pour les NIT en vie réelle.

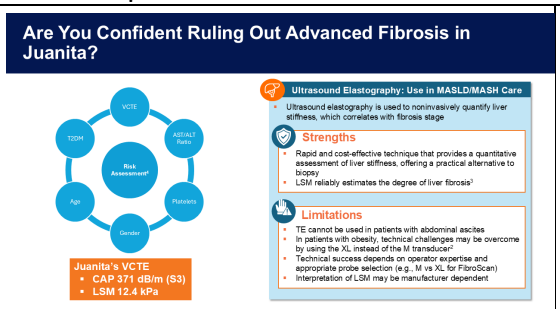
Parameter	
Age, median (IQR), years	57 (47-67)
Sex (male), n (%)	242 (41.6)
T2D (yes), n (%)	335 (50.1)
Hypertension (yes), n (%)	340 (50.8)
Low HDL	219 (55.6)
Elevated triglycerides	209 (47.2)
Obesity, n (%)	476 (82.4)
BMI, kg/m^2	36 (32-41)
LSM, median (IQR), kPa	10.9 (8.9-13.6)
CAP, dB/m	322 (296-352)
ELF score, median (IQR)	9.9 (9.5-10.6)
FIB-4 Index	1.27 (0.82-1.87)
AST, U/L	35 [24-52]
ALT, U/L	42 [27-66]
Platelet, x10^3/µL	241 (198-301)

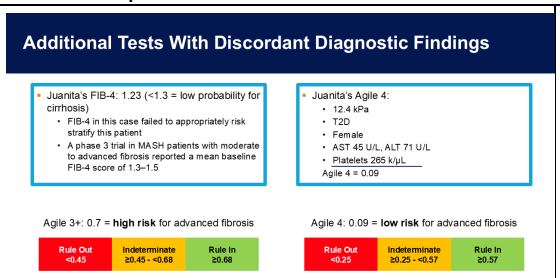
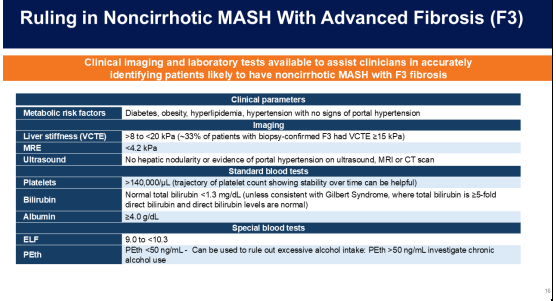
62	**The Big Fight/The Rumble in the Jungle** Resmetirom Semaglutide 	On a désormais d'importants combats à mener aux États-Unis. On dispose de deux médicaments autorisés par la FDA, le resmétirom et le sémaglutide. En tant que cliniciens, nous devons prendre des décisions et déterminer le bon agent dès le début. Et bien sûr, comme je vous l'ai montré, on peut très bien ajouter du resmétirom à du GLP-1 à dose stable. Je vais vous présenter quelques cas de figure. Nous allons vous poser quelques questions. Il n'y a pas de bonne réponse. Je suis donc très curieux de connaître vos réponses.
63	**Fight 1** ▪ 56-year-old woman ▪ Past medical history of T2D for 12 years • Treated with dulaglutide for the past 5 years ▪ BMI 29.1 kg/m^2 ▪ HbA_{1c} 6.4% ▪ FibroScan • **LSM 11.3 kPa c/w F3** fibrosis • CAP 362 dB/m c/w S3 steatosis 	Voici le combat numéro 1, ou plutôt la patiente numéro 1. il s'agit d'une femme de 56 ans, diabétique de type 2 depuis 12 ans. Elle a été traitée par GLP-1, en particulier du dulaglutide, au cours des 5 dernières années. Elle a bien perdu du poids. Son IMC est descendu à 29,1 kg/m^2. Son HbA_{1c} est contrôlée compte tenu de son diabète. Mais ensuite, si on mesure la rigidité de son foie, on obtient 11,3 kPa. Cela correspond donc à une fibrose de stade F2-F3 et son score CAP correspond à une stéatose significative. Pour récapituler, il s'agit d'une patiente diabétique sous GLP-1, au diabète bien contrôlé, avec un IMC dans la plage du surpoids, mais sans obésité.
64	**Question** How would you treat this patient? A. Resmetirom B. Semaglutide C. Resmetirom + semaglutide D. Neither treatment	Voici la question : Comment traiteriez-vous cette patiente ? La mettriez-vous sous resmétirom ? Remplaceriez-vous le dulaglutide par du sémaglutide ? Associerez-vous le resmétirom au sémaglutide ou n'utiliseriez-vous aucun des deux ? Passons au vote. Je vois donc que la majorité d'entre vous a choisi de mettre cette patiente sous resmétirom. Je suis d'accord, car elle est sous GLP-1. Le diabète est bien contrôlé et la patiente pourrait présenter une fibrose F3. Je commencerais donc par un traitement ciblant le foie ici étant donné qu'elle est sous GLP-1, puis on pourrait réévaluer son traitement et envisager éventuellement de changer de GLP-1.
65	**Fight 2** ▪ 53-year-old man ▪ Past medical history of HTN, OSA, and obesity (BMI 39.2 kg/m^2) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan • **LSM 8.6 kPa** c/w F2 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis 	Passons maintenant au cas numéro 2 : un homme de 53 ans présentant des antécédents d'hypertension, des apnées obstructives du sommeil et une obésité de classe II avec un IMC de 39,2 kg/m^2. Il a reçu un diagnostic incident d'hépatosplénomégalie lors d'une échographie. La rigidité hépatique est de 8,6 kPa, ce qui indique une fibrose F2 potentiellement précoce, et le score CAP est élevé, à 371 dB/m.

66		Voici la question Comment traiteriez-vous ce patient ? Resmétirom, sémaglutide, les deux agents ou aucun des deux ? **[Dr Jörn M. Schattenberg]** Je suis perplexe face à cette hépatosplénomégalie dans ce cas-ci. S'agirait-il simplement d'un foie dilaté ? **[Dr Naïm Alkhouri, FAASLD]** Vous savez, on voit parfois ce cas, et la splénomégalie est de l'ordre d'environ 12,5 cm. Mais vous avez raison, quand est face à un cas de splénomégalie, on craint toujours que cela soit une cirrhose. Mais avec cette rigidité, si la splénomégalie est de 12,5 cm, je ne m'inquiète pas. Mais si elle fait plus de 14 cm, on doit toujours craindre une splénomégalie. Donc vous avez bien vu, mais parfois on surinterprète. Voyons vos réponses pour ce cas. Bien, je vois donc que compte tenu de la charge métabolique très élevée, de l'IMC très élevé et du stade précoce de la maladie, beaucoup d'entre vous ont choisi de mettre le patient sous sémaglutide, mais vous êtes aussi nombreux à estimer que le resmétirom pourrait être une bonne option. Et certains d'entre vous souhaitent combiner les deux médicaments. Là encore, il n'y a pas de bonne réponse. Il faut à mon avis tenir compte de la préférence du patient – injection ou comprimé – et de toute exposition antérieure à un GLP-1. Voilà donc tous les critères à prendre en compte. Mais je suis d'accord avec ce choix.

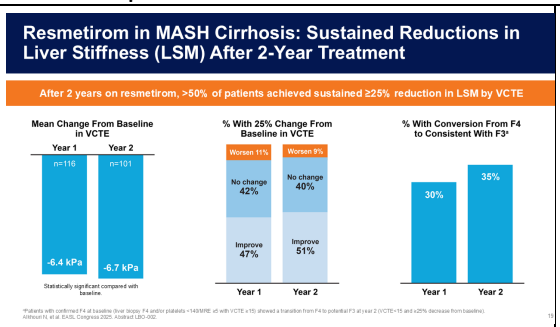
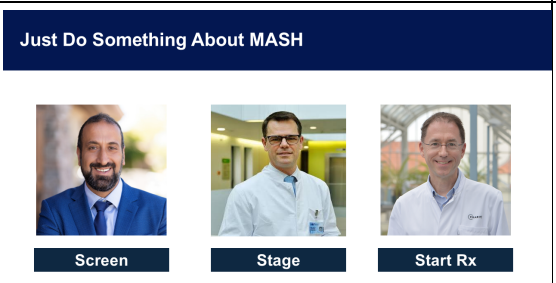
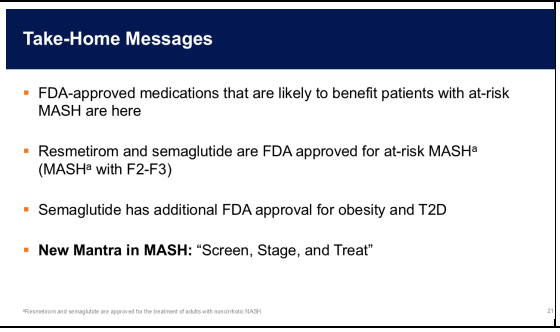
67	**Fight 3** ▪ 53-year-old man ▪ Past medical history of T2D (HbA_{1c} 7.4% on metformin) and obesity (BMI 34.2 kg/m²) ▪ Presents with incidental finding of hepatosplenomegaly on ultrasound ▪ FibroScan at baseline: • LSM 10.9 kPa c/w F3 fibrosis • CAP 371 dB/m c/w S3 steatosis ▪ After 1 year of treatment with semaglutide: BMI 32.8 kg/m² and HbA_{1c} 6.1% ▪ **VCTE** • **LSM 13.6 kPa** • CAP 326 dB/m • Add resmetirom 	Passons au cas numéro 3 : homme de 53 ans ayant des antécédents de diabète de type 2. Son HbA_{1c} est de 7,4 %, il est uniquement sous metformine et son diabète n'est pas parfaitement contrôlé. Il présente toujours une obésité et son IMC est de 34,2 kg/m². Il présente, pour le Dr Schattenberg, une hépatomégalie – là encore, il devrait bien s'agir d'une hépatomégalie – ainsi qu'une rigidité hépatique au FibroScan de 10,9 kPa, donc peut-être au stade précoce F3, et un score CAP de 371 dB/m. Son endocrinologue l'a mis sous sémaglutide. Après un an de traitement, son IMC a baissé et la HbA_{1c} est très bien contrôlée. Mais voici l'un des messages à retenir aujourd'hui : en cas d'instauration d'un traitement par GLP-1, tel que du sémaglutide, une réévaluation est nécessaire après un an. Même en cas de perte de poids et de diabète mieux contrôlé, tous les patients n'obtiendront pas de réponse au niveau de la fibrose. L'élastographie transitoire de ce patient a montré une aggravation de la rigidité hépatique, de 10,9 à 13,6 kPa ainsi qu'une diminution du score CAP. Il pourrait donc y avoir une diminution de la stéatose. Cela est important parce qu'on constate une perte de poids ici, l'IMC a diminué, mais très légèrement, donc il n'a pas obtenu de réponse optimale.
68	**Question** How would you treat this patient? A. Add resmetirom B. Add resmetirom and continue semaglutide C. Neither treatment	Voici la question Comment traiteriez-vous ce patient ? Ajouteriez-vous du resmétirom et arrêteriez-vous complètement le sémaglutide en raison de l'aggravation de la fibrose hépatique, ou ajouteriez-vous du resmétirom au sémaglutide et mettriez-vous le patient sous traitement combiné ? Ou aucun des deux. Passons au vote. Très bien, excellent. Personne ne souhaite arrêter le sémaglutide parce qu'on a obtenu un meilleur contrôle glycémique. Cependant, je pense que pour ce patient il convient tout à fait d'ajouter du resmétirom au sémaglutide, car la fibrose n'a pas répondu au sémaglutide et il faut utiliser un traitement ciblant le foie.

69		Pour terminer, voici un cas plus long. Il s'agit de surveiller la réponse au traitement. Il s'agit de Juanita, femme hispanique de 61 ans, atteinte de diabète de type 2 et d'obésité. Elle présente une élévation des enzymes hépatiques et a des antécédents familiaux notables, sa mère étant décédée de complications d'une cirrhose associée à une MASLD. Ses analyses biologiques indiquent une élévation des ALAT à 71 U/l, des ASAT à 45 U/l et une numération plaquettaire normale à 265 k/µl. On procède à une échographie abdominale complète. Celle-ci montre un foie lisse de la taille normale de la rate, et si on calcule le score FIB-4, on obtient 1,23, donc moins de 1,3. Elle est sous GLP-1 pour traiter son diabète. Que feriez-vous ensuite ? Diriez-vous « Je vais rassurer cette patiente, car son score FIB-4 est inférieur à 1,3 et lui dire de revenir dans deux ans. » ? Ici, j'insiste bien sur le fait que ce n'est pas ce qu'il faut faire. Cette patiente présente avant les tests une probabilité très élevée d'être atteinte d'une maladie significative. Elle est hispanique et présente un diabète de type 2. Ses enzymes hépatiques sont élevées. Et elle a des antécédents familiaux de cirrhose associée à une MASH. Là encore, c'est une patiente pour laquelle je vais questionner le score FIB-4. Et je lui ferais quand même passer un autre test. En effet, le seuil de 1,3 a été initialement établi pour exclure tout cas de fibrose avancée, non significative, non F2, F3. On voit dans les directives de l'EASL, élaborées par le professeur Tacke, un seuil moins élevé pour le score FIB-4, entre 0,7 et 0,9, pour pouvoir exclure le stade F2 ou supérieur. Il s'agit donc d'une patiente pour laquelle, là encore, je vais réaliser un autre test. Je ne m'en tiendrai pas au score FIB-4. Gardez à l'esprit que ce score FIB-4 peut par ailleurs être un cas limite.

70		Chez ce type de patients, il s'agit d'observer le cas dans son ensemble. Quel est leur âge ? Sont-ils diabétiques ou non ? Quel est le ratio ASAT/ALAT ? Quelle est leur numération plaquettaire ? Présentent-ils des antécédents familiaux de cirrhose associée à une MASH ? Je vous encourage, dans les centres de soins spécialisés et d'hépato-gastro-entérologie, à réaliser une élastographie transitoire chez ces patients. L'élastographie transitoire n'est pas un examen parfait. Elle a ses limites. Si les ASAT et les ALAT sont très élevées, au-dessus de 200 U/l, on n'est pas censé réaliser d'élastographie transitoire. Un IMC très élevé, supérieur à 40 kg/m^2, peut avoir un impact sur la précision de l'élastographie transitoire. Le message à retenir ici est celui-ci : les résultats de ces NIT ne doivent pas être interprétés hors contexte. Il faut examiner le tableau clinique, la probabilité avant les tests NIT, puis interpréter les résultats. Mais, chez cette patiente, je ne m'en tiendrais pas au score FIB-4. Je procéderais à une élastographie transitoire. C'est ce qui s'est passé dans le cas de Juanita. L'élastographie transitoire a donc permis de déceler une rigidité hépatique de 12,4 kPa. Le cas de cette patiente aurait échappé au diagnostic si on avait suivi les directives et si on s'en était tenu au score FIB-4. Ce cas relève donc bien d'une fibrose F3.

71		Certes, vous allez me dire que vous n'êtes pas convaincu parce que le score FIB-4 est trop bas. Maintenant, j'ai un NIT au résultat discordant, donc j'ai besoin d'un autre examen. On peut envisager une biopsie du foie, mais il existe d'autres tests qui permettent d'augmenter la valeur prédictive positive de la rigidité hépatique. L'un de ces tests est appelé Agile 3+. Il a été développé pour prédire la fibrose F3 et F4. Il tient compte de la rigidité hépatique ainsi que des ASAT et ALAT, de la numération plaquettaire, de l'âge, du statut diabétique et donne une valeur de 0 à 1. Plus on est proche de 1, plus la probabilité d'une fibrose F3 ou de stade supérieur est grande. Donc, dans ce cas, nous avons calculé le score Agile 3+. Il était à 0,7, au-dessus du seuil de 0,6. Ce score renforce la valeur prédictive positive. Par ailleurs, on peut être inquiet, car cette patiente pourrait présenter une cirrhose, surtout compte tenu de ses antécédents familiaux. On doit donc exclure l'éventualité d'une cirrhose. Je vous ai indiqué que sa numération plaquettaire était normale. Il n'y a pas de splénomégalie, son foie est lisse. Mais il existe un autre score, appelé Agile 4, qui a été développé pour exclure également les cas de cirrhose en tenant compte de deux seuils différents. Si on calcule le score Agile 4 chez cette patiente, on obtient une valeur très faible de 0,09. Il s'agit donc d'une patiente au stade F3 sans cirrhose qui pourrait tout à fait suivre un traitement ciblant le foie.
72		Là encore, pour confirmer une fibrose F3 et exclure toute cirrhose, regardez le tableau clinique. Quel âge a la patiente ? Quels sont les facteurs de risque métaboliques ? Le diabète est le critère le plus important. Ensuite, il faut regarder le résultat de l'examen d'imagerie. Quelle est la rigidité hépatique ? Une échographie a-t-elle été réalisée ? Une splénomégalie est-elle présente ? Le foie est-il nodulaire ou non ? On examine donc les résultats des examens d'imagerie, puis les résultats d'analyses de laboratoire de routine. Quelle est la numération plaquettaire ? Il s'agit du facteur le plus important. Mais il faut aussi vérifier la bilirubine et l'albumine, car il ne s'agit pas de traiter les patients cirrhotiques à l'heure actuelle avec du resmétirom ou du sémaglutide. On n'a pas encore d'autorisation pour cette indication. Le score ELF peut également vous éclairer dans les cas problématiques. Il est obtenu à l'aide d'un test sanguin. De plus, aux États-Unis, on a souvent recours aux examens TEP pour exclure les cas d'abus d'alcool. Veillez donc à traiter la bonne population de patients, à savoir ceux atteints de MASLD et de MASH, et non les patients atteints d'hépatopathie alcoolique.

73	**Juanita (cont)** ▪ Based on Juanita's high pre-test probability of having at-risk MASH (Hispanic woman with obesity and T2D + family history of MASH cirrhosis) + VCTE showing LSM of 12.4 kPa + high AGILE3+ score + lack of evidence for cirrhosis • She is started on resmetirom 80 mg daily —Weight 179 lbs	Ainsi, concernant Juanita, compte tenu de la forte probabilité avant les tests de maladie avancée en raison de son diabète, des antécédents familiaux, du stade F3 à la VCTE, d'un score Agile 3+ élevé et de l'absence de cirrhose, un traitement par resmétirom, à raison de 80 mg/jour, a été instauré. La posologie dépend du poids, donc à moins de 100 kg, on commence à 80 mg/jour.
74	**Question** Juanita's primary care physician (PCP) checks her liver enzymes 4 weeks after starting resmetirom. The PCP observes that ALT has increased from 71 U/L to 91 U/L. What should you do next? A. Stop resmetirom due to lack of efficacy B. Increase resmetirom to 100 mg daily C. Order a PEth test D. Continue therapy	Le médecin traitant de Juanita a décidé de vérifier les enzymes hépatiques quatre semaines après le début du traitement par resmétirom. Il a observé une augmentation des ALAT de 71 à 91 U/l. Bon. Que faire ensuite ? Faut-il arrêter la resmétirom en raison de l'augmentation des enzymes hépatiques ? Faut-il augmenter le resmétirom à 100 mg/jour ? Faut-il prescrire un examen TEP pour voir si elle boit trop d'alcool ? Ou faut-il poursuivre le traitement et mesurer les enzymes hépatiques après plus ou moins trois mois ? Passons au vote. **[Dr Jörn M. Schattenberg]** Merci, Naïm. En attendant, pouvez-vous nous faire un récapitulatif ? Il y a deux doses, et les recommandations sont de combien ? **[Dr Naïm Alkhouri, FAASLD]** Pour un poids inférieur à 100 kg, la dose sera de 80 mg. Pour un poids supérieur à 100 kg, la dose sera de 100 mg. C'est la posologie du resmétirom. Très bien, voyons vos réponses. Bon, il convient de poursuivre le traitement. J'ai donc évoqué cette question pour souligner qu'une légère augmentation des ALAT et ASAT est attendue en début de traitement par resmétirom lors du bilan à 4 semaines. Celle-ci pourrait être liée à la mort des hépatocytes malades, à la libération de ces enzymes et à un certain remodelage dans le foie. Généralement, après huit semaines, on constate un retour des enzymes à leur valeur initiale. À 12 semaines, on observe une diminution des enzymes hépatiques. Mais cette augmentation est généralement inférieure à 1,5 fois la valeur de référence. Donc pour une valeur initiale de 60 U/l, on peut aller jusqu'à 90 U/l. On ne va pas passer de 60 à 500 U/l. Dans ce cas de figure, il faut immédiatement arrêter le traitement. Ce scénario peut être très inquiétant, très peu probable, mais c'est pourquoi on surveille les enzymes hépatiques.

75		Enfin, je vais vous laisser avec cette diapositive d'annonce. J'ai dit de ne pas traiter les patients atteints de cirrhose, mais on a des données sur ces patients. Celles-ci proviennent d'une étude ouverte menée chez 122 patients atteints d'une cirrhose associée à une MASH, de cirrhose compensée, traités par resmétirom 80 mg pendant une durée maximale de deux ans. La rigidité hépatique a été mesurée. L'étude a montré une réduction cliniquement significative de la rigidité hépatique jusqu'à 6,7 kPa par rapport à l'inclusion. On sait qu'une réduction de la rigidité hépatique de 5 kPa est cliniquement significative. Par ailleurs, l'étude a montré une réduction de la rigidité hépatique de 30 % ou plus par rapport à l'inclusion chez plus de 50 % des patients ainsi qu'une inversion éventuelle de la cirrhose chez près d'un tiers des patients en obtenant une rigidité hépatique inférieure à 15 kPa et une réduction de celle-ci de 30 % ou plus.
76		Le message à retenir est donc celui-ci : il faut tout simplement traiter la MASH. Je parle depuis un an de l'approche que j'ai nommée « les trois S » en anglais. Le premier S pour « Screen » : dépistez tous les patients à haut risque. Cela concerne l'ensemble des patients diabétiques, atteints d'obésité et présentant d'autres facteurs de risque métaboliques. Une fois le diagnostic de MASLD établi, on doit déterminer le stade de la maladie (« Stage » en anglais). Dès le premier jour, on doit savoir s'il s'agit d'un stade F2 ou F3, car le patient peut alors être traité et la maladie peut éventuellement être inversée ou ralentie. Dès que vous repérez un patient au stade F2 ou F3, démarrez le traitement (« Start » en anglais). En Allemagne, un médicament a été autorisé par l'EMA, le resmétirom. Alors repérez ces patients et prescrivez-leur un traitement.
77		Pour conclure, on dispose aujourd'hui de médicaments autorisés par la FDA pour traiter la MASH à risque, définie comme une MASH avec fibrose F2 ou F3. Le resmétirom est le seul médicament autorisé en Europe. La FDA a récemment autorisé le sémaglutide. En Europe, le sémaglutide a bien sûr d'autres indications comme l'obésité et le diabète. La procédure à suivre consiste à dépister la maladie, à la stadifier et à la traiter. Merci infiniment pour votre attention.