

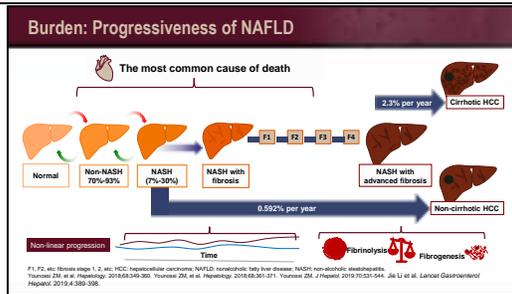
CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

1		<p>Bonjour, je m'appelle Zobair Younossi. Je suis le président d'Inova Medicine. Je suis ravi de vous accueillir à ce symposium sur le traitement ciblé de la dysrégulation métabolique associée à la NASH. J'évoquerai principalement les nouvelles stratégies de traitement des maladies du foie et de la stéatose hépatique non alcoolique. Je vous invite également à assister à la présentation du Dr Kathleen Corey qui abordera les stratégies visant à lutter contre les maladies cardiovasculaires chez les patients atteints d'une NASH.</p>
2		<p>Au cours des quarante prochaines minutes environ, je vous parlerai des nouvelles stratégies ciblées visant à lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NASH). Comme je l'ai mentionné, je travaille chez Inova Health System à Falls Church, en Virginie.</p>
3	<p>Disclosures</p> <p>Research funding and/or consultant:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abbott, AbbVie, BMS, Gilead Sciences, Intercept, Madrigal, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Quest, Siemens, Terns, and Viking 	<p>Voici quelques informations que je me dois de divulguer.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

4



Commençons par étudier la progression de la stéatose hépatique non alcoolique. Il est important de rappeler que la stéatose hépatique non alcoolique est caractérisée par une accumulation de graisse dans le foie sans aucun signe de lésion des cellules hépatiques ; c'est ce que l'on appelle la NAFL, sans la lettre « D », ou la NAFLD non-NASH. Cela implique la présence d'au moins 5 % de hépatocytes en surcharge de graisse sans aucun signe de lésion des cellules hépatiques.

Bien sûr, il convient d'exclure toutes les autres causes de maladies hépatiques susceptibles de ressembler à une stéatose hépatique – les maladies hépatiques alcooliques, la périhépatite et d'autres causes de maladies hépatiques.

La stéatose hépatique non alcoolique est une sous-catégorie de la NAFLD. Elle est non seulement caractérisée par la présence de 5 % de graisse dans les hépatocytes, mais également par des signes de lésion des cellules hépatiques. Son diagnostic repose sur des critères pathologiques spécifiques.

Concrètement, les patients atteints d'une NASH sont ceux qui sont le plus susceptibles de développer une fibrose à différents stades.

Quelques patients atteints d'une NAFLD non-NASH sont susceptibles d'être concernés, mais la plupart de ces patients auront une NASH histologique.

Les patients atteints d'une fibrose à un stade avancé, c'est-à-dire F3 et F4, peuvent non seulement développer une cirrhose, mais aussi une cirrhose décompensée et un carcinome hépatocellulaire.

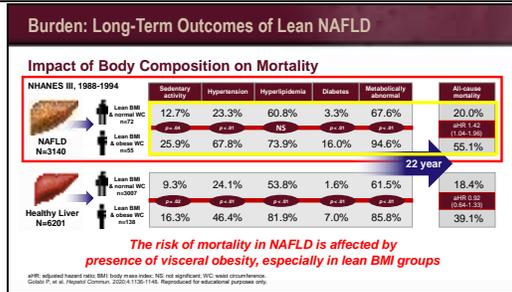
Dans ce cas, le taux d'incidence du CHC cirrhotique est d'environ 2,3 %. Il est important d'en avoir conscience, car les patients concernés remplissent

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

		<p>les conditions associées au dépistage du cancer du foie.</p> <p>La NAFLD présente une particularité que l'on ne retrouve pas dans d'autres maladies du foie, comme l'hépatite B, etc. : la possibilité de développer un CHC (un carcinome hépatocellulaire), même en l'absence de cirrhose. Cependant, le taux d'incidence du CHC dans ces conditions est beaucoup plus faible. Il conviendra de rester attentif, mais le taux est plus faible et un test de dépistage du CHC n'est pas nécessaire pour ces patients.</p> <p>La seconde particularité de cette maladie concerne sa progression et sa régression au fil du temps. Cette maladie du foie est caractérisée par une progression non linéaire. Pendant certaines périodes, elle progressera. À d'autres moments, elle se stabilisera. Et pendant d'autres périodes, elle régressera. Il s'agit donc d'une maladie relativement difficile à cerner.</p> <p>On peut d'ailleurs constater un taux de placebo de 10 à 20 % chez les patients participant à des essais cliniques liés à la NASH, ce qui peut s'expliquer par cette évolution irrégulière et non linéaire de la maladie.</p> <p>Il est également important de rappeler que la première cause de mortalité chez les patients atteints d'une NAFLD est liée à des maladies cardiovasculaires, même si la cirrhose est une cause courante de mortalité liée au foie. À cet égard, la présentation du Dr Corey sera importante.</p>
--	--	---

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

5



Ainsi, la cause de décès la plus courante est liée à des maladies cardiovasculaires. Les autres causes sont le cancer non hépatique, puis les maladies du foie.

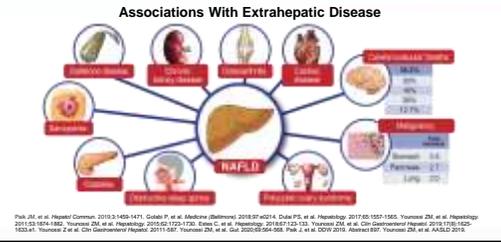
Ensuite, concernant les composantes métaboliques, qui sont des facteurs de risque associés à la stéatose hépatique non alcoolique chez les patients atteints d'une NASH, il est vraiment important de se rappeler que la composition corporelle a un impact sur la mortalité.

Cette composition corporelle n'est pas uniquement liée à l'indice de masse corporelle et tient compte également du tour de taille. Plus le nombre de composantes du syndrome métabolique est élevé, plus le taux de mortalité sera important.

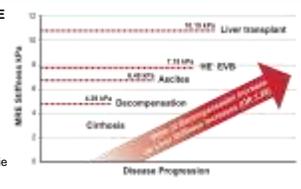
Par ailleurs, concernant les patients de corpulence mince, avec un indice de masse corporelle et un tour de taille normal, et les patients également considérés comme minces selon leur indice de masse corporelle, mais obèses en raison d'un tour de taille important, on constate que la mortalité est significativement plus élevée chez les patients ayant une obésité abdominale caractérisée par leur tour de taille.

L'obésité abdominale est la véritable cause de la mortalité chez ces patients.

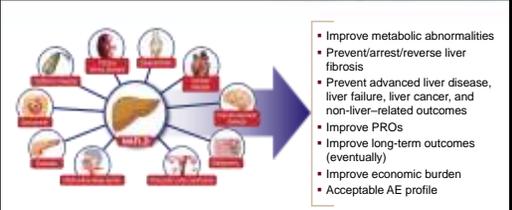
Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>6</p>	<p>Burden: Extrahepatic Outcomes</p>  <p><small>Park JJ, et al. Hepatology. 2015;61:1455-1471. Galati P, et al. Metabolism (Berl). 2014;63:1021-1024. Dale PS, et al. Hepatology. 2017;65:1557-1565. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2011;53:1874-1882. Younossi ZM, et al. Hepatology. 2015;61:1227-1233. Eraci C, et al. Hepatology. 2015;61:1227-1233. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015;13:1925-1932. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:987. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9:987. Park JJ, et al. COVD. 2015;10:100. Younossi ZM, et al. JGIM. 2014;29:1000-1005.</small></p>	<p>Penchons-nous maintenant sur l'autre composante de cette complication métabolique qui n'a pas de lien avec le foie.</p> <p>Comme je l'ai mentionné, les maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires sont très fréquentes chez ces patients. Les tumeurs malignes non hépatiques, le cancer de l'estomac, le cancer du pancréas et le cancer du poumon sont courants.</p> <p>La sarcopénie fait probablement partie des maladies les moins mises en avant, mais que l'on retrouve souvent chez les patients atteints d'une stéatose hépatique non alcoolique.</p>
<p>7</p>	<p>Interactive Question</p> <p>For every 1-kPa increase in liver stiffness, how much more likely are patients with cirrhosis NASH likely to develop decompensation and/or die in 5 years?</p> <p>A. 8% B. 21% C. 32% D. 46%</p>	<p>Permettez-moi de vous poser une question liée à l'évaluation des résultats chez ces patients.</p> <p>Parmi les patients atteints d'une stéatose hépatique non alcoolique, ou d'une NASH, en particulier une NASH avec une cirrhose, et qui ont été examinés par ERM, c'est-à-dire une élastographie par résonance magnétique, pour chaque augmentation d'un kilopascal de la rigidité du foie, quelle est la probabilité que le patient développe une décompensation ou décède dans les cinq ans ?</p> <p>8 %, 21 %, 32 % ou 46 % ?</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>8</p>	<p>Transient Elastography and MRE: Threshold and Outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cumulative probability of death correlates with TE • For each 1-kPa increase in liver stiffness by MRE: <ul style="list-style-type: none"> – Patients with non-cirrhotic NAFLD are 3x more likely to develop cirrhosis in the future. – Patients with NASH cirrhosis are 32% more likely to develop decompensation and/or die in 5 years  <p><small>E10: hepatogal venous flow; HE: hepatic encephalopathy; MRE: magnetic resonance elastography; CR: child-pugh; TE: transient elastography. Bonner J. et al. J Hepatol. 2016;65:570-578. Hoshino S. et al. Gastroenterology. 2021;160:1620-1631.e13. Han MAT. et al. Liver Int. 2020;40:2240-2251. Coleman T. et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1621-1624.e6.</small></p>	<p>Observons maintenant l'élastographie permettant de mesurer la rigidité du foie associée à la fibrose qui constitue un facteur prédictif de mortalité.</p> <p>Cette étude, publiée aux environs de l'année dernière, portait sur les différentes augmentations constatées au fil du temps dans les ERM.</p> <p>Comme vous pouvez le constater sur le graphique à droite, lorsque la maladie évolue depuis une cirrhose vers le développement d'une décompensation hépatique, la mesure de la rigidité du foie évaluée par kilopascal augmente de presque deux points – de 4,39 à 6,48 – en cas d'ascite liée à la décompensation.</p> <p>La greffe du foie doit être envisagée lorsque l'ERM indique une valeur d'environ 10 kilopascals.</p> <p>Concernant les patients atteints d'une NAFLD non cirrhotique, pour chaque augmentation d'un kilopascal mesuré par l'ERM, le risque de développer une cirrhose devient trois plus élevé.</p> <p>D'autre part, concernant les patients atteints d'une cirrhose due à la NASH, pour chaque augmentation d'un kilopascal mesuré par l'ERM, le risque de décompensation ou de décès dans les cinq ans augmente d'environ 32 %.</p> <p>Ainsi, la bonne réponse à la question précédemment posée est 32 %.</p>
----------	---	--

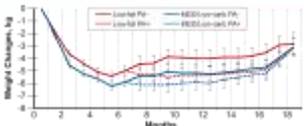
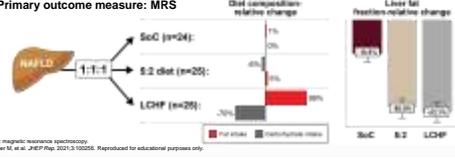
Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>9</p>	<p>Goals of Treatment for NAFLD and NASH</p>  <ul style="list-style-type: none"> ▪ Improve metabolic abnormalities ▪ Prevent/arrrest/reverse liver fibrosis ▪ Prevent advanced liver disease, liver failure, liver cancer, and non-liver-related outcomes ▪ Improve PROs ▪ Improve long-term outcomes (eventually) ▪ Improve economic burden ▪ Acceptable AE profile <p><small>AE, adverse event; PRO, patient-reported outcome. Pillai, 2014, et al. Hepatol Commun. 2015;3:1453-1471. Galati P, et al. Metabolic (Baltimore) 2016;37:e2014. Dalek PS, et al. Hepatology 2017;65:1551-1555. Younossi ZM, et al. Hepatology 2017;65:1574-1582. Younossi ZM, et al. Hepatology 2016;62:1722-1730. Ezzam, C, et al. Hepatology 2017;65:123-133. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2016. Younossi Z, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:1267. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:1267-1273. Younossi ZM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:1267-1273. Younossi ZM, et al. JAMA 2009;301:1691-1697. Younossi ZM, et al. JAMA 2009;301:1691-1697.</small></p>	<p>Nous allons maintenant examiner les objectifs du traitement de la stéatose hépatique non alcoolique. Il est évident que les objectifs les plus importants consistent à remédier aux anomalies métaboliques puisque ces anomalies sont à l'origine non seulement de la maladie, mais également de la mortalité chez les patients atteints d'une stéatose hépatique non alcoolique.</p> <p>En second lieu, le traitement a pour objectif de prévenir, arrêter ou inverser la fibrose hépatique pour empêcher le développement d'une maladie hépatique à un stade avancé. Par ailleurs, du point de vue du patient, il est également important d'améliorer le confort, comme l'indiquent les mesures de résultat rapportées par les patients. Enfin, il est évident que le traitement a finalement pour objectif d'améliorer les résultats à long terme.</p> <p>Ces résultats doivent être obtenus dans des conditions économiques satisfaisantes, c'est-à-dire en faisant en sorte que la NAFLD pèse moins économiquement.</p> <p>J'ai tendance à penser que la NAFLD sera traitée comme le diabète ou d'autres composantes du syndrome métabolique, ce qui signifie que les patients devront être traités sur une longue durée. Dans ces conditions, il est important de disposer de médicaments dont les risques en termes d'effets indésirables sont acceptables.</p>
----------	--	---

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>10</p>	<p>Interactive Question</p> <p>What do you feel is the biggest challenge that you face in managing patients with NAFLD/NASH?</p> <p>A. Few approved pharmacologic treatments B. Patients adhering to diet recommendations C. Patients adhering to exercise recommendations D. Managing comorbidities</p>	<p>J'aimerais vous poser une autre question qui peut avoir une certaine importance par rapport à vos pratiques :</p> <p>Quelle est la principale difficulté que vous rencontrez dans la gestion des patients atteints d'une NAFLD et d'une NASH ?</p> <p>Le peu de traitements pharmacologiques approuvés disponibles ? Le respect par les patients de vos recommandations diététiques ? Le respect par les patients de vos recommandations en matière d'exercice ? La gestion des comorbidités ?</p> <p>Observons les données présentées ici.</p>																				
<p>11</p>	<p>Old Regimens: Weight Loss—Diet and Exercise</p> <p>Probability of Improvement Based on Weight Loss</p> <p>52 weeks of lifestyle intervention</p> <ul style="list-style-type: none"> • Caloric intake reduction • Exercise • No heavy alcohol • <2 cups of coffee <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%</th> <th>7%</th> <th>10%</th> <th>10%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NASH Resolution</td> <td>10%</td> <td>20%</td> <td>64%</td> <td>90%</td> </tr> <tr> <td>Fibrosis Regression</td> <td>48%</td> <td>38%</td> <td>56%</td> <td>81%</td> </tr> <tr> <td>% Patients Achieving WL</td> <td>78%</td> <td>12%</td> <td>9%</td> <td>10%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>Romero-Gomez M, et al. J Hepatol. 2017;67:820-830. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		5%	7%	10%	10%	NASH Resolution	10%	20%	64%	90%	Fibrosis Regression	48%	38%	56%	81%	% Patients Achieving WL	78%	12%	9%	10%	<p>Cette étude importante conduite par Romero-Gomez et publiée en 2017 porte sur un programme de 52 semaines de changement de mode de vie avec réduction de l'apport calorifique et exercice physique. Si vous observez la perte de poids obtenue à l'aide d'un régime et de la pratique d'exercice, vous constaterez que 70 % des patients ont réussi à perdre 5 % de leur poids de départ. Mais seulement 10 % de ces patients ont connu une résorption de leur NASH et environ 50 % ont connu une régression de leur fibrose.</p> <p>Par ailleurs, pour constater des résultats significatifs et une amélioration concernant le nombre de patients ayant à la fois connu une résorption de leur NASH et une régression de leur fibrose, la perte de poids doit être au moins égale à 10 %.</p> <p>Malheureusement, cela ne concerne que 10 % des patients.</p> <p>Il est donc important de garder à l'esprit qu'il sera difficile d'obtenir une amélioration au niveau de la fibrose à l'aide d'une perte importante de poids.</p>
	5%	7%	10%	10%																		
NASH Resolution	10%	20%	64%	90%																		
Fibrosis Regression	48%	38%	56%	81%																		
% Patients Achieving WL	78%	12%	9%	10%																		

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>12</p>	<p>Old Regimens: Weight Loss—Diet and Exercise (cont)</p> <p>RCT of 278 sedentary adults with obesity (75%) or dyslipidemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomized to 18 weeks of isocaloric low-fat or Mediterranean/low-carbohydrate diet + 28 g of walnuts/day ± moderate PA (80% aerobic)  <table border="1" data-bbox="451 487 755 577"> <thead> <tr> <th rowspan="2">18-Month Changes</th> <th colspan="2">Low-Fat Diet</th> <th colspan="2">Mediterranean/ Low-Carbohydrate Diet</th> </tr> <tr> <th>PA- (Ref)</th> <th>PA+</th> <th>PA-</th> <th>PA+</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Visceral adipose tissue, cm²</td> <td>-32.9 ± 33.5</td> <td>-48.9 ± 43.0</td> <td>-51.1 ± 32.7</td> <td>-47.3 ± 36.6</td> </tr> <tr> <td>Intrahepatic fat, %, absolute units</td> <td>-3.72 ± 7.12</td> <td>-3.89 ± 6.32</td> <td>-3.67 ± 6.51</td> <td>-4.74 ± 7.65</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>PA, physical activity; RCT, randomized controlled trial; Ref, reference group; Simpson et al., <i>Clinical Diabetes</i>, 2018, 37:1143-1157. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	18-Month Changes	Low-Fat Diet		Mediterranean/ Low-Carbohydrate Diet		PA- (Ref)	PA+	PA-	PA+	Visceral adipose tissue, cm ²	-32.9 ± 33.5	-48.9 ± 43.0	-51.1 ± 32.7	-47.3 ± 36.6	Intrahepatic fat, %, absolute units	-3.72 ± 7.12	-3.89 ± 6.32	-3.67 ± 6.51	-4.74 ± 7.65	<p>Une autre étude a été menée sur des patients adultes sédentaires, atteints d'obésité ou de dyslipidémie, et répartis au hasard entre un régime isocalorique pauvre en graisses et un régime méditerranéen accompagné d'une activité physique modérée pendant 18 semaines.</p> <p>Observons maintenant les courbes de ce graphique. Comme vous pouvez le voir, ces deux types de changements introduits dans le mode de vie ont entraîné une perte de poids importante. Cependant, sur le tableau ci-dessous, on s'aperçoit que le régime méditerranéen a non seulement facilité la perte de poids à l'aide de l'exercice physique, mais il a également réduit l'adiposité abdominale, ainsi que la graisse intrahépatique.</p> <p>Le régime que nous recommandons, du moins aux États-Unis, consiste à associer une activité physique modérée à un régime alimentaire méditerranéen.</p>
18-Month Changes	Low-Fat Diet		Mediterranean/ Low-Carbohydrate Diet																		
	PA- (Ref)	PA+	PA-	PA+																	
Visceral adipose tissue, cm ²	-32.9 ± 33.5	-48.9 ± 43.0	-51.1 ± 32.7	-47.3 ± 36.6																	
Intrahepatic fat, %, absolute units	-3.72 ± 7.12	-3.89 ± 6.32	-3.67 ± 6.51	-4.74 ± 7.65																	
<p>13</p>	<p>Old Regimens: The Impact of Diet on NAFLD</p> <ul style="list-style-type: none"> Open-label RCT in 74 subjects with NAFLD Study groups <ul style="list-style-type: none"> Standard of care (SoC) Intermittent caloric restriction 5:2 Low-carbohydrate high fat (LCHF) Primary outcome measure: MRS  <p><small>MRS, magnetic resonance spectroscopy; Hollier M, et al., <i>JHEP</i> [http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2019.05.026]. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Les dernières données que je souhaite vous montrer ont été publiées, et donc présentées et rédigées, très récemment. Ces données sont issues d'un essai clinique randomisé en ouvert portant sur 74 participants atteints d'une NAFLD. Ils ont été répartis au hasard entre un traitement standard, un régime de limitation intermittente de l'apport en calories, un régime dit de jeûne, et un régime pauvre en glucides et riche en graisses.</p> <p>Les résultats primaires ont été obtenus à partir de l'observation de la graisse hépatique à l'aide d'une SRM.</p> <p>Vous constaterez que la composition du régime en termes d'apport en graisses et en glucides est indiquée, mais le plus important concerne la fraction de graisse du foie pour les deux types de régimes – le régime par intermittence et le régime pauvre en glucides/riche en graisses – par rapport au traitement standard.</p>																			

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

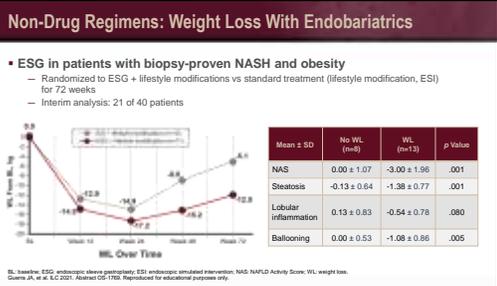
14	<p>Old Regimens: The Impact of Diet on NAFLD (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5:2 and LCHF diets were superior to SoC on short-term reduction of steatosis, weight, and insulin resistance ▪ 5:2 and LCHF have similar short-term efficacy ▪ Weight reduction is more important than composition of macronutrients ▪ Close monitoring and support was crucial for a successful diet treatment ▪ Sustainability and impact on long-term outcomes are unknown <p><small>Hollier M, et al. JHEP Rep. 2021;3:100295.</small></p>	<p>Les auteurs de cette étude ont conclu que ces deux régimes étaient plus efficaces que le traitement standard en ce qui concerne la réduction à court terme de la stéatose, du poids et de la résistance à l'insuline. En outre, leur efficacité à court terme s'est révélée similaire.</p> <p>Par ailleurs, la perte de poids était plus importante par rapport à la composition réelle des macronutriments du régime.</p> <p>Bien sûr, dans le cadre de cette étude, une surveillance et un soutien attentifs ont été mis en place afin de s'assurer que le régime soit respecté.</p> <p>Enfin, il est important de garder à l'esprit que le maintien de la perte de poids, ainsi que l'impact à long terme des résultats obtenus grâce à ces changements ne sont pas encore connus à ce stade.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

15	<p>Non-Drug Regimens: Weight Loss With Bariatric Surgery</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patients with severe obesity and biopsy-proven NASH followed for 5 years after bariatric surgery (N=180) <ul style="list-style-type: none"> – NASH resolved without worsening fibrosis in 84% of patients (n=65) – Fibrosis decreased in 70.2% of patients (n=57) • Mortality risk <ul style="list-style-type: none"> – Slightly higher risk in compensated cirrhosis vs those without cirrhosis (0.9% vs 0.3%) – Significantly higher risk in decompensated cirrhosis (16.3% vs 0.3%) • Alcohol use disorder may be an issue <p><small>Leasady G, et al. Gastroenterology. 2020;158:1200-1201.e5. Patten H, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:436-446. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Je tiens également à évoquer une autre approche privilégiant une perte de poids extrêmement importante. Celle-ci est obtenue grâce à la chirurgie bariatrique. Cette étude concerne des patients souffrant d'une obésité sévère et d'une NASH confirmée par biopsie, et ayant fait l'objet d'un suivi pendant cinq ans. Elle porte sur une cohorte française étudiée cinq ans après une chirurgie bariatrique. La NASH s'est résorbée sans aggravation de la fibrose chez 84 % de ces patients. La fibrose a diminué chez environ 70 % des patients.</p> <p>Et vous pouvez également le constater sur cette diapositive, en fonction des différentes pertes d'IMC, mais aussi en fonction de la résorption de la NASH sans fibrose (en beige), et de l'aggravation de la NASH ou de la fibrose (en bordeaux). Les chiffres indiqués dans les zones beiges sont plus élevés. Il en va de même pour la fibrose.</p> <p>Il convient néanmoins de garder à l'esprit que la chirurgie bariatrique présente un risque légèrement plus élevé chez les patients atteints de cirrhose compensée. Ce risque doit donc être pris en considération.</p> <p>En second lieu, la consommation d'alcool peut naturellement constituer un problème.</p> <p>Si le risque est plus élevé en cas de cirrhose compensée, de 0,9 à 0,3 %, il est réellement important en cas de cirrhose décompensée.</p> <p>Il conviendra de prendre en considération le stade de la maladie hépatique chez les patients avant de recommander une chirurgie bariatrique.</p>
----	---	--

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

16



Enfin, plutôt que d’avoir recours à la chirurgie bariatrique, on cherche souvent à utiliser l’endoscopie bariatrique pour gérer la perte de poids.

Voici une étude qui a été présentée lors de notre conférence sur le foie au cours de l’ILC 2021. Dans le cadre de cette étude, les patients ont été répartis au hasard entre un groupe soumis à un traitement endoscopique, plus précisément une gastrectomie en manchon, et un groupe soumis à une intervention fictive, c’est-à-dire une intervention endoscopique simulée.

Comme vous pouvez le voir, une perte de poids similaire a été observée à la douzième semaine au sein de ces deux groupes. Bien sûr, ces résultats peuvent être liés aux changements introduits dans le mode de vie, étant donné que les deux groupes ont modifié leur mode de vie.

Au fil du temps, et jusqu’à la semaine 72, on constate que les patients traités par endoscopie bariatrique ont maintenu leur perte de poids, tandis que les patients du groupe d’intervention fictive n’y sont pas parvenus.

Par ailleurs, si l’on examine les composantes de la stéatose hépatique, qu’il s’agisse du score d’activité NAFLD, de la stéatose, de l’inflammation lobulaire ou de la ballonnisation, les personnes ayant perdu du poids présentaient une amélioration significative en termes d’évolution histologique.

Bien sûr, cette étude ne concerne qu’un nombre réduit de patients et s’étend sur une période relativement courte. Il s’agissait d’une analyse intermédiaire. Nous avons besoin de plus de données.

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

17

Old Regimens: Current Medications

- AASLD supported, but not approved: vitamin E (800 IU/day)
- Evidence supported, but not approved

Pioglitazone in pre-DM or DM (N=101)

- 30 mg/day titrated to 45 mg/day after 2 months for total of 18 months
- In combination with 500-kcal/day deficit diet

Saroglitazar

- 102 adults from 10 centers in India with biopsy-proven NASH
- Randomized 2:1 saroglitazar 4 mg vs placebo
- At 52 weeks — proportion of patient
 - Decrease in NAS ≥ 2
 - Spread across 2 of NAS components
 - Without worsening of fibrosis

AASLD: American Association for the Study of Liver Diseases; DM: diabetes mellitus; Pioglitazone 25, et al. Hepatology. 2018;67(5):171-171; Clark K, et al. Liver Internat. 2016;105:305-315; Saini SK, et al. APASL 2020 Abstract 1427. Reproduced for educational purposes only.

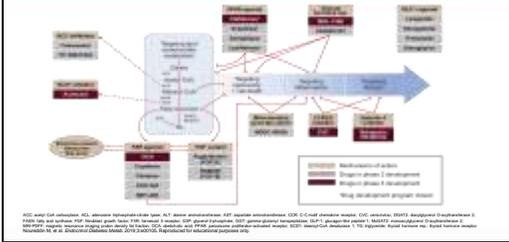
Les autres types de traitements disponibles pour la stéatose hépatique non alcoolique sont des schémas vraiment anciens, et ils ont été incorporés dans le guide de l’American Association for the Study of Liver Disease qui a été publié en 2018.

De nombreux médicaments ont été testés chez les patients atteints d’une NASH. L’un de ces médicaments emploie de la vitamine E. Cette vitamine a été utilisée au cours de l’essai PIVENS en tant que second supposé placebo, mais les investigateurs se sont aperçus avec surprise que la vitamine E dosée à 800 unités internationales fonctionnait mieux que le placebo chez les patients non-diabétiques sans cirrhose. Ainsi, pour les patients atteints d’une NASH sans cirrhose ni diabète, la vitamine E peut être envisagée comme option.

La pioglitazone utilisée initialement dans l’étude PIVENS n’a pas vraiment répondu aux critères de résultat préétablis. Cependant, plusieurs études ont montré plus tard que la pioglitazone utilisée chez les personnes en prédiabète ou diabétiques pouvait améliorer l’histologie en termes de résorption de la NASH. Par ailleurs, certaines études suggèrent une amélioration concernant la fibrose.

Le saroglitazar, un autre agoniste PPAR, a été testé en Inde. Il n’est pas disponible aux États-Unis. Cette étude a été à l’origine de l’approbation de ce médicament en Inde. D’autres études sont nécessaires afin que nous envisagions d’utiliser ce médicament.

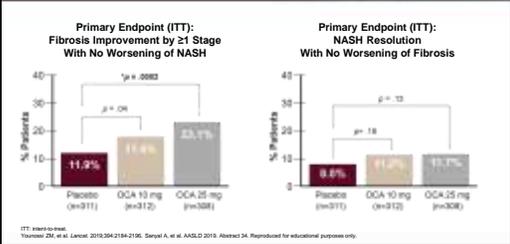
Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>18</p>	<p>Old Regimens: Current Medications (cont)</p> <p>▪ Not supported</p> <ul style="list-style-type: none"> - Caspase inhibitors - Ursodeoxycholic acid - Anti-obesity medications - Betaine - N-acetyl-cysteine - Silymarin - Beta-carotene - Omega 3 fatty acid (PUFA, "fish oil") - Anti-TNF agents (pentoxifyline) - ACE inhibitors/ARBs - Probiotics (VSL#3) - Lipid-lowering agents (statins) <p><small>ACE: angiotensin-converting enzyme; ARB: angiotensin receptor blocker; PUFA: polyunsaturated fatty acids; TNF: tumor necrosis factor; Ursodeoxycholic acid: ursodeoxycholic acid; VSL#3: Viable Lactobacillus and Streptococcus</small></p>	<p>Les médicaments utilisés qui se sont révélés insuffisamment efficaces sont énumérés à gauche : acide ursodésoxycholique ; NAC ; silymarine ; acide gras oméga-3 ; inhibiteurs de l'ECA.</p> <p>Les probiotiques présentent un certain intérêt pour des raisons pathogéniques liées au fait que la dysbiose est courante chez les patients atteints d'une NAFLD. Mais jusqu'à présent, les schémas utilisés n'ont pas prouvé leur efficacité.</p> <p>Les hypolipémiants en association avec les statines peuvent jouer un rôle important compte tenu du nombre conséquent de patients ayant besoin de statines. Je peux affirmer que les statines sont sûres et efficaces pour diminuer les taux de lipides, mais elles ne sont pas efficaces si elles sont utilisées uniquement pour traiter la NASH. Néanmoins, j'utilise volontiers les statines pour nos patients atteints d'une NASH.</p>
<p>19</p>	<p>Future Treatment Regimens: Drugs in Phase 2 and 3</p> 	<p>Voici quelques-uns des traitements envisagés pour l'avenir. Nous allons en examiner quelques-uns.</p> <p>Comme vous pouvez le voir, certains sont en rapport avec l'inhibiteur du SCD1.</p> <p>D'autres sont en rapport avec des produits bactériens – la dysbiose. L'agoniste du FXR en fait partie.</p> <p>Nous en avons déjà parlé des agonistes du PPAR ; le lanifibranor en fait partie et je le mentionnerai.</p> <p>Les récepteurs des hormones thyroïdes. Et d'autres mécanismes médicamenteux.</p> <p>Les agonistes du GLP-1 sont probablement les plus prometteurs, et je vous en parlerai également.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>20</p>	<p>New Regimens: Drugs in Phase 3</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>AGENT</th> <th>MECHANISM</th> <th>STUDY</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Elafibranor</td> <td>Lipotoxicity/oxidative stress (PPARα/δ agonist)</td> <td>GOLDEN-505 (n=276, F0-F3) — Reversal of NASH without worsening the fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Cenicriviroc</td> <td>Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)</td> <td>CENTAUR (n=289, F1-F3) — Improvement in NAS by 52 points and 21-point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1</td> </tr> <tr> <td>Selonsertib</td> <td>Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)</td> <td>STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) — Fibrosis improvement \geq1 stage without NASH worsening — Event-free survival</td> </tr> <tr> <td>Semaglutide</td> <td>GLP-1</td> <td>Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) — Improvement of fibrosis without worsening NASH — Reversal of NASH without worsening of fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Resmetirom (MGL-3196)</td> <td>Lipotoxicity (TRβ agonist)</td> <td>MAESTRO-NASH (n=2000, F2-F3) — NASH resolution with 2.5-point improvement in NAS without worsening of fibrosis</td> </tr> <tr> <td>Obeticholic acid</td> <td>Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)</td> <td>REGENERATE (n=2370, F1-F3) — Fibrosis improvement \geq1 stage without NASH worsening</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ClinicalTrials.gov: NCT01984849, NCT02174175, NCT03003063, NCT04622811, NCT03800426, NCT02946391</small></p>	AGENT	MECHANISM	STUDY	Elafibranor	Lipotoxicity/oxidative stress (PPAR α / δ agonist)	GOLDEN-505 (n=276, F0-F3) — Reversal of NASH without worsening the fibrosis	Cenicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAUR (n=289, F1-F3) — Improvement in NAS by 52 points and 21-point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1	Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) — Fibrosis improvement \geq 1 stage without NASH worsening — Event-free survival	Semaglutide	GLP-1	Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) — Improvement of fibrosis without worsening NASH — Reversal of NASH without worsening of fibrosis	Resmetirom (MGL-3196)	Lipotoxicity (TR β agonist)	MAESTRO-NASH (n=2000, F2-F3) — NASH resolution with 2.5-point improvement in NAS without worsening of fibrosis	Obeticholic acid	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2370, F1-F3) — Fibrosis improvement \geq 1 stage without NASH worsening	<p>Les médicaments dont l'efficacité n'a pas été concrètement prouvée au cours d'essais cliniques de phase 3 figurent dans le haut de ce tableau. Le premier est l'elafibranor, un double agoniste du PPAR. L'essai clinique GOLDEN-505 était susceptible de démontrer son efficacité, mais cela n'a pas été le cas par la suite.</p> <p>Le cenicriviroc, qui ciblait essentiellement l'inflammation et l'activation immunitaire. Il s'agissait d'un antagoniste du CCR2 et du CCR5. Malheureusement, l'essai clinique de phase 3 n'a pas démontré son efficacité.</p> <p>Le selonsertib, un inhibiteur de l'ASK1 a fait l'objet d'un essai clinique en phase 3, STELLAR-3 et STELLAR-4, mais son efficacité n'a pas été démontrée.</p> <p>Nous allons consacrer quelques minutes au sémaglutide, au resmetirom et à l'acide obéticholique.</p>
AGENT	MECHANISM	STUDY																					
Elafibranor	Lipotoxicity/oxidative stress (PPAR α / δ agonist)	GOLDEN-505 (n=276, F0-F3) — Reversal of NASH without worsening the fibrosis																					
Cenicriviroc	Inflammation/immune activation (CCR2/5 antagonist)	CENTAUR (n=289, F1-F3) — Improvement in NAS by 52 points and 21-point decrease in lobular inflammation or hepatocellular ballooning without worsening of fibrosis at year 1																					
Selonsertib	Apoptosis/necrosis (ASK1 inhibitor)	STELLAR-4 (n=883, compensated cirrhosis) — Fibrosis improvement \geq 1 stage without NASH worsening — Event-free survival																					
Semaglutide	GLP-1	Phase 3 SEMA (n=1200, F2-F3) — Improvement of fibrosis without worsening NASH — Reversal of NASH without worsening of fibrosis																					
Resmetirom (MGL-3196)	Lipotoxicity (TR β agonist)	MAESTRO-NASH (n=2000, F2-F3) — NASH resolution with 2.5-point improvement in NAS without worsening of fibrosis																					
Obeticholic acid	Lipotoxicity/oxidative stress (FXR agonist)	REGENERATE (n=2370, F1-F3) — Fibrosis improvement \geq 1 stage without NASH worsening																					
<p>21</p>	<p>REGENERATE: Obeticholic Acid in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> Global phase 3 study Patients with biopsy-confirmed NASH and F2-F3 Randomized 1:1:1 <ul style="list-style-type: none"> OCA 10 mg, OCA 25 mg, vs placebo End of study analyses <ul style="list-style-type: none"> Progression to cirrhosis Complications secondary to cirrhosis Liver transplant All-cause mortality ~7.5 years in total study duration <ul style="list-style-type: none"> Minimum 4 years of follow-up <p><small>Thurman JH, et al. Lancet. 2019;394:2194-2196.</small></p>	<p>Commençons par l'acide obéticholique qui est un agoniste du FXR. L'étude que j'ai présentée et qui a ensuite été publiée dans la revue <i>The Lancet</i> était un essai clinique mondial de phase 3 pour des patients atteints d'une NASH confirmée par biopsie et présentant une fibrose de stade deux et trois.</p> <p>Ces patients ont été répartis au hasard entre les groupes 10 mg, 25 mg et placebo.</p> <p>La fin de cette étude portait sur l'évolution vers la cirrhose et différents autres types de résultats, mais gardez surtout à l'esprit qu'il s'agissait d'une étude d'évaluation des résultats. L'analyse intermédiaire qui a été publiée devait prendre en compte deux critères d'évaluation histologique : la résorption de la NASH sans aggravation de la fibrose ou une amélioration de la fibrose</p>																					

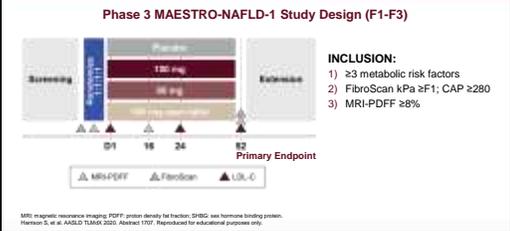
Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

		<p>caractérisée par le franchissement d'un stade sans aggravation de la NASH.</p>																
<p>22</p>	<p>REGENERATE: Obeticholic Acid Improves Fibrosis in NASH</p>  <table border="1"> <caption>Primary Endpoint (ITT): Fibrosis Improvement by ≥1 Stage With No Worsening of NASH</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>% Patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=311)</td> <td>11.9%</td> </tr> <tr> <td>OCA 10 mg (n=312)</td> <td>17.4%</td> </tr> <tr> <td>OCA 25 mg (n=308)</td> <td>23.7%</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <caption>Primary Endpoint (ITT): NASH Resolution With No Worsening of Fibrosis</caption> <thead> <tr> <th>Group</th> <th>% Patients</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Placebo (n=311)</td> <td>9.6%</td> </tr> <tr> <td>OCA 10 mg (n=312)</td> <td>11.9%</td> </tr> <tr> <td>OCA 25 mg (n=308)</td> <td>13.7%</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>ITT, intent-to-treat. *p < .05. **p < .01. ***p < .001. Source: 28. doi: 10.1016/j.jhep.2015.04.014. Copyright © 2015, Elsevier B.V. All rights reserved. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Group	% Patients	Placebo (n=311)	11.9%	OCA 10 mg (n=312)	17.4%	OCA 25 mg (n=308)	23.7%	Group	% Patients	Placebo (n=311)	9.6%	OCA 10 mg (n=312)	11.9%	OCA 25 mg (n=308)	13.7%	<p>Voici l'analyse intermédiaire. l'ITT, c'est-à-dire le pourcentage de sujets retenus au début de l'essai, se trouve à gauche. Concernant les améliorations constatées au niveau de la fibrose, comme vous pouvez le constater, la branche 25 mg d'OCA a respecté le critère d'évaluation. Avec cette seule amélioration, ce médicament est considéré comme étant susceptible d'être approuvé, bien qu'il existe d'autres sujets de préoccupation.</p> <p>Malheureusement, dans l'ITT étudiée, la branche 25 mg n'a pas respecté le critère fixé pour la résorption de la NASH sans aggravation de la fibrose.</p>
Group	% Patients																	
Placebo (n=311)	11.9%																	
OCA 10 mg (n=312)	17.4%																	
OCA 25 mg (n=308)	23.7%																	
Group	% Patients																	
Placebo (n=311)	9.6%																	
OCA 10 mg (n=312)	11.9%																	
OCA 25 mg (n=308)	13.7%																	

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>23</p>	<p>REGENERATE: Safety of Obeticholic Acid</p> <ul style="list-style-type: none"> • SAEs similar across groups (11%-14%) • Pruritus was the most frequent AE (19% placebo, 28% OCA 10 mg, 51% OCA 25 mg) • In patients receiving OCA, LDL-C increased by month 1 and decreased thereafter, approaching baseline by month 18 • Statin therapy was initiated in 10% of placebo patients and 24% of patients in each OCA treatment arm • Among patients receiving OCA who initiated statins, LDL-C increases reversed and fell to below baseline levels by month 6 <p><small>LDL-C low severity (grade) observed: 51%; serious adverse event: 10/2019; 231; et al. Lancet. 2019;394:2194-2196.</small></p>	<p>Au cours des analyses suivantes portant sur un groupe plus large incluant le stade 1 avec un certain facteur de risque, l'amélioration constatée au niveau de la NASH, en termes de résorption, a été confirmée.</p> <p>Un certain nombre de questions liées à l'innocuité doivent toutefois être discutées. Premièrement, les événements indésirables sévères ont été similaires parmi les trois groupes. Les prurits étaient plus fréquents dans le groupe 25 mg que dans le groupe placebo. Ils étaient généralement légers et faciles à gérer.</p> <p>Naturellement, une dyslipidémie, en particulier une augmentation du LDL, a été observée chez les patients traités avec l'OCA.</p> <p>Mais le traitement avec des statines s'est révélé très efficace chez ces patients. Dans le cas des patients traités avec des statines, les augmentations du LDL ont été inversées, et celui-ci a retrouvé son niveau initial ou un niveau inférieur à celui constaté initialement au bout de six mois.</p>
<p>24</p>	<p>Resmetirom: A Thyroid Receptor β Agonist</p> <ul style="list-style-type: none"> • Phase 2 placebo-controlled study (N=125) lasting 36 weeks • Randomized 2:1 resmetirom 80 mg \pm 20-mg dose adjustment at week 4 <p><small>Harrison SA, et al. Lancet. 2019;394:2012-2024; Harrison SA, et al. Hepatology. 2018;68(1):suppl S4. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Le resmetirom est une autre famille de médicaments et un agoniste des récepteurs bêta des hormones thyroïdiennes. Le mécanisme est très différent de celui des agonistes du FXR que je vous ai présenté. Voici les données issues de l'essai contrôlé par placebo de phase 2 qui a duré 36 semaines.</p> <p>Comme vous pouvez le voir, une réduction des graisses a été mise en évidence, avec une réduction des graisses supérieure à 30 % chez les patients ayant reçu le médicament actif par rapport à ceux ayant reçu le placebo.</p> <p>Une biopsie hépatique a également été pratiquée chez certains de ces patients. Une amélioration significative de la réponse de la fibrose et de la résorption de la NASH a été constatée.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

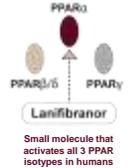
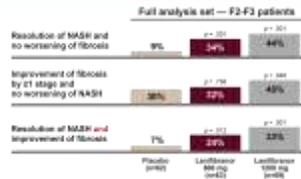
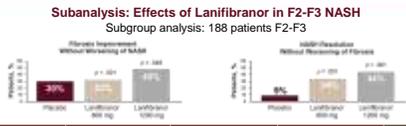
25	<p>MAESTRO-NAFLD-1: Resmetirom in NASH</p>  <p>INCLUSION:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) ≥3 metabolic risk factors 2) FibroScan kPa ≥F1; CAP ≥280 3) MRI-PDFF ≥8% <p><small>MRI: magnetic resonance imaging; PDFF: proton density fat fraction; SIBG: see hormone binding protein; Hanson S, et al. AASLD TUMOR 2020. Abstract 1107. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Ce médicament a consécutivement fait l'objet d'un essai clinique de phase 3 appelé MAESTRO-NAFLD-1. Certaines données préliminaires indiquent que les résultats des examens non invasifs, tels que les ERM, les élastographies par RM et les FGDP-IRM, s'amélioreront avec ce schéma de traitement.</p>																																																																																			
26	<p>MAESTRO-NAFLD-1: Resmetirom in NASH (cont)</p> <p>Week 16 MRI-PDFF (%) and MRE (kPa) Changes From BL</p> <table border="1" data-bbox="282 1457 776 1604"> <thead> <tr> <th></th> <th>All</th> <th>SIBG (high)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MRI-PDFF, %</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>BL, %</td> <td>17.6</td> <td>17.9</td> </tr> <tr> <td>Relative % change</td> <td>-53%</td> <td>-62%</td> </tr> <tr> <td>p value</td> <td>< .0001</td> <td>< .0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>MRE</p> <table border="1" data-bbox="282 1541 396 1604"> <thead> <tr> <th></th> <th>All</th> <th>SIBG (high)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BL, (±2.5, P1-P3)</td> <td>3.5</td> <td>3.5</td> </tr> <tr> <td>Relative % change</td> <td>-0.34</td> <td>-0.46</td> </tr> <tr> <td>p value</td> <td>.003</td> <td>.003</td> </tr> </tbody> </table> <p>Hepatic and Inflammatory Biomarker Effects</p> <table border="1" data-bbox="412 1457 776 1604"> <thead> <tr> <th>Biomarker</th> <th>BL</th> <th>SD</th> <th>Post-BL¹</th> <th>SD</th> <th>CFB</th> <th>p Value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (BL >34 U/L)</td> <td>58.3</td> <td>47.4</td> <td>38.9</td> <td>16.1</td> <td>-17.7</td> <td>< .0001</td> </tr> <tr> <td>AST (BL >26 U/L)</td> <td>39.3</td> <td>12.2</td> <td>31.8</td> <td>11.3</td> <td>-6.9</td> <td>.0060</td> </tr> <tr> <td>GGT (BL >30 U/L)</td> <td>70.2</td> <td>58.3</td> <td>54.6</td> <td>47.8</td> <td>-16.2</td> <td>.0015</td> </tr> <tr> <td>Adiponectin, µg/ml</td> <td>5.0</td> <td>3.5</td> <td>5.9</td> <td>1.6</td> <td>0.9</td> <td>< .0001</td> </tr> <tr> <td>Reverse T3, ng/dL</td> <td>17.7</td> <td>5.4</td> <td>12.4</td> <td>4.8</td> <td>-5.3</td> <td>< .0001</td> </tr> <tr> <td>PRO-C3 (BL ≥14), ng/L</td> <td>19.2</td> <td>4.9</td> <td>16.0</td> <td>3.5</td> <td>-3.4</td> <td>.019</td> </tr> <tr> <td>hs-CRP, mg/L</td> <td>4.9</td> <td>(1.9-8.4)</td> <td>3.3</td> <td>(1.5-6.2)</td> <td>-1.1</td> <td>.027</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>¹Biomarkers were assessed at weeks 12 or 24. CFB: comparison between BL to CFB; SD: standard deviation; SIBG: see hormone binding protein; T3: triiodothyronine; Hanson S, et al. AASLD TUMOR 2020. Abstract 1107. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		All	SIBG (high)	MRI-PDFF, %			BL, %	17.6	17.9	Relative % change	-53%	-62%	p value	< .0001	< .0001		All	SIBG (high)	BL, (±2.5, P1-P3)	3.5	3.5	Relative % change	-0.34	-0.46	p value	.003	.003	Biomarker	BL	SD	Post-BL ¹	SD	CFB	p Value	ALT (BL >34 U/L)	58.3	47.4	38.9	16.1	-17.7	< .0001	AST (BL >26 U/L)	39.3	12.2	31.8	11.3	-6.9	.0060	GGT (BL >30 U/L)	70.2	58.3	54.6	47.8	-16.2	.0015	Adiponectin, µg/ml	5.0	3.5	5.9	1.6	0.9	< .0001	Reverse T3, ng/dL	17.7	5.4	12.4	4.8	-5.3	< .0001	PRO-C3 (BL ≥14), ng/L	19.2	4.9	16.0	3.5	-3.4	.019	hs-CRP, mg/L	4.9	(1.9-8.4)	3.3	(1.5-6.2)	-1.1	.027	<p>Voici les données dont je vous parlais. Comme vous pouvez le constater, les résultats des FGDP-IRM se sont améliorés chez les patients ayant reçu une dose élevée de resmetirom. Et si vous observez certains résultats des examens non invasifs, concernant notamment les enzymes hépatiques, l'adiponectine, le PRO-C3, qui est un marqueur de fibrose, un certain nombre de ces médicaments ont présenté des schémas de réponse favorables.</p>
	All	SIBG (high)																																																																																			
MRI-PDFF, %																																																																																					
BL, %	17.6	17.9																																																																																			
Relative % change	-53%	-62%																																																																																			
p value	< .0001	< .0001																																																																																			
	All	SIBG (high)																																																																																			
BL, (±2.5, P1-P3)	3.5	3.5																																																																																			
Relative % change	-0.34	-0.46																																																																																			
p value	.003	.003																																																																																			
Biomarker	BL	SD	Post-BL ¹	SD	CFB	p Value																																																																															
ALT (BL >34 U/L)	58.3	47.4	38.9	16.1	-17.7	< .0001																																																																															
AST (BL >26 U/L)	39.3	12.2	31.8	11.3	-6.9	.0060																																																																															
GGT (BL >30 U/L)	70.2	58.3	54.6	47.8	-16.2	.0015																																																																															
Adiponectin, µg/ml	5.0	3.5	5.9	1.6	0.9	< .0001																																																																															
Reverse T3, ng/dL	17.7	5.4	12.4	4.8	-5.3	< .0001																																																																															
PRO-C3 (BL ≥14), ng/L	19.2	4.9	16.0	3.5	-3.4	.019																																																																															
hs-CRP, mg/L	4.9	(1.9-8.4)	3.3	(1.5-6.2)	-1.1	.027																																																																															

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>27</p>	<p>VK2809 (Thyroid Receptor Agonist) in NAFLD</p> <p>Multi-arm, dose-ranging, 12-week phase 2a trial</p> <ul style="list-style-type: none"> Primary endpoint: change in LDL-C vs placebo Secondary endpoint: change in liver fat by MRI-PDFF Exploratory endpoints: changes in atherogenic proteins <p><small>©2020 Viking Therapeutics, Inc. All rights reserved. Loomis R, et al. EASD, 45:12, 2020. Abstract A0073. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Le VK2809 est un autre agoniste des récepteurs thyroïdiens pour la NAFLD conçu par l'entreprise Viking. Il a été présenté en 2020 dans le cadre d'un essai de phase 2a à plusieurs branches et à doses variables d'une durée de 12 semaines.</p>																						
<p>28</p>	<p>VK2809 (Thyroid Receptor Agonist) in NAFLD (cont)</p> <p><small>Encouraging safety and tolerability, no dose-related trends. Loomis R, et al. EASD, 45:12, 2020. Abstract A0073. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Voici la conception de cette étude. Dans ce cas également, lorsque des doses élevées ont été utilisées, ce nouveau médicament a entraîné une amélioration significative des taux de graisse ou une réduction relative des graisses d'au moins 30 % après 12 semaines.</p> <p>Cette amélioration s'est en partie poursuivie pendant 12 semaines après le traitement pour les personnes traitées avec le médicament actif.</p>																						
<p>29</p>	<p>Elafibranor in NASH: RESOLVE-IT</p> <ul style="list-style-type: none"> Elafibranor: a dual PPARα/PPARδ agonist Phase 3 study: randomized 2:1 elafibranor 120 mg vs placebo Initial 72-week treatment period + extension <p>Results</p> <p>Surrogate Efficacy Results (ITT Set): Histological Endpoints</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Histological endpoints</th> <th colspan="2">Elafibranor (n=717)</th> <th colspan="2">Placebo (n=353)</th> <th rowspan="2">Raw p Value</th> </tr> <tr> <th>n</th> <th>%</th> <th>n</th> <th>%</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primary endpoint</td> <td>138/717</td> <td>19.2</td> <td>52/353</td> <td>14.7</td> <td>.0659</td> </tr> <tr> <td>Key secondary endpoint</td> <td>176/717</td> <td>24.5</td> <td>79/353</td> <td>22.4</td> <td>.4457</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> No differences in treatment-emergent AEs compared with placebo Significantly reduced non-HDL cholesterol, TG, ALT, and GGT, suggesting target engagement Improvement in some surrogate markers (YKL-40, A2M, FibroTest) No improvement in others (FIB-4, ELF, NFS, CK18, FibroMeter) Development discontinued due to lack of efficacy of surrogate endpoints <p><small>©2020 AstraZeneca. All rights reserved. Loomis R, et al. EASD, 45:12, 2020. Abstract A0073. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Histological endpoints	Elafibranor (n=717)		Placebo (n=353)		Raw p Value	n	%	n	%	Primary endpoint	138/717	19.2	52/353	14.7	.0659	Key secondary endpoint	176/717	24.5	79/353	22.4	.4457	<p>L'elafibranor est un autre médicament, un double agoniste du PPR ayant fait l'objet d'un essai clinique de phase 3, comme je l'ai déjà mentionné. Malheureusement, le critère d'évaluation principal fixé dans le cadre de cette étude n'a pas été respecté, tout comme le critère d'évaluation secondaire. Pour cette raison, le développement de l'elafibranor a été arrêté.</p>
Histological endpoints	Elafibranor (n=717)		Placebo (n=353)		Raw p Value																			
	n	%	n	%																				
Primary endpoint	138/717	19.2	52/353	14.7	.0659																			
Key secondary endpoint	176/717	24.5	79/353	22.4	.4457																			

CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>30</p>	<p>Lanifibranor in NASH: NATIVE</p> <p>PANPPAR (PPARα/δ/γ) agonist</p> <ul style="list-style-type: none"> Phase 2b study of 247 patients, randomization 1:1:1 24 weeks treatment + 4 weeks of follow-up Stratification on T2D Once-daily oral administration Main inclusion criteria: patients with biopsy-proven NASH confirmed by central reader having SAF scores of 1-3 for steatosis, 3-4 for activity, and <4 for fibrosis  <p>Small molecule that activates all 3 PPAR isotypes in humans</p> <p><small>By using SAF Activity score 3 as an inclusion criterion rather than NASH 14, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis although not a pre-specified fibrosis criterion was met. SAF: Steatosis, Activity and Fibrosis; 100: 100x2; 2: steatosis. Francisque S, et al. AASLD TMAP 2020; Abstract 12.</small></p>	<p>Le lanifibranor est un triple agoniste du PPR. Voici quelques données issues de l'étude de phase 2b portant sur 247 patients. Il s'agit d'un médicament administré oralement une fois par jour.</p>																									
<p>31</p>	<p>Lanifibranor in NASH: NATIVE (cont)</p> <ul style="list-style-type: none"> Statistically significant decrease of ALT, AST, and GGT in both lanifibranor groups by week 4 Statistically significant increase in HDL-C at week 4 Statistically significant decrease in triglycerides at week 14 No change in LDL-C Statistically significant decrease of HbA_{1c} Beneficial metabolic profile and well tolerated  <p><small>Data are mean \pm SD or \pm SE. By using SAF Activity score 3 as an inclusion criterion rather than NASH 14, NATIVE selected a higher percentage of patients with severely active steatohepatitis associated with advanced fibrosis although not a pre-specified fibrosis criterion was met. HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; HbA_{1c}: glycosylated hemoglobin. Francisque S, et al. AASLD TMAP 2020; Abstract 12. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Comme vous pouvez le voir, les résultats histologiques font état d'une nette amélioration, que ce soit pour la résorption de la NASH sans aggravation de la fibrose, l'amélioration de la fibrose caractérisée par le franchissement d'un stade ou la résorption de la NASH avec une amélioration au niveau de la fibrose, en utilisant la dose élevée de lanifibranor qui ne dépasse pas 1 200 mg par jour.</p> <p>Il existe de réelles chances que ce médicament soit développé à l'avenir. Ce médicament a également présenté un profil métabolique bénéfique qui a été bien toléré.</p>																									
<p>32</p>	<p>Phase 2b NATIVE Study</p> <p>Subanalysis: Effects of Lanifibranor in F2-F3 NASH Subgroup analysis: 188 patients F2-F3</p>  <table border="1"> <thead> <tr> <th>Mean SSE (95% CI) vs (Placebo)</th> <th>Lanifibranor 800 mg</th> <th>Lanifibranor 1200 mg</th> <th>Lanifibranor Pooled</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ApoB/ApoA1</td> <td>-0.09 \pm 0.02 (.001)</td> <td>-0.07 \pm 0.02 (.01)</td> <td>-0.08 \pm 0.01 (.001)</td> <td>0.01 \pm 0.02</td> </tr> <tr> <td>hs-CRP, mg/L</td> <td>-2.01 \pm 0.50 (.02)</td> <td>-1.00 \pm 0.52 (.31)</td> <td>-1.53 \pm 0.36 (.003)</td> <td>-0.23 \pm 0.55</td> </tr> <tr> <td>MACK-3</td> <td>-0.32 \pm 0.03 (<.001)</td> <td>-0.28 \pm 0.03 (<.001)</td> <td>-0.30 \pm 0.02 (<.001)</td> <td>-0.01 \pm 0.03</td> </tr> <tr> <td>TMP-1MMP-2</td> <td>-0.79 \pm 0.10 (<.001)</td> <td>-0.88 \pm 0.10 (<.001)</td> <td>-0.83 \pm 0.07 (<.001)</td> <td>-0.07 \pm 0.11</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*From mixed-effects model for repeated measures including baseline change from BL at endpoint, time, treatment, BL, diabetic status, interaction treatment*time and BL, value is fixed effects, time, randomized patient, each subject, time, post-treatment (NASH); 2: combination of fibrosis score, treatment (800mg, 1200, and Pooled); MMP2: matrix metalloproteinase 2; TMP: tissue inhibitor of metalloproteinase 1. Francisque S, et al. AASLD 2021; Abstract GS-1046. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Mean SSE (95% CI) vs (Placebo)	Lanifibranor 800 mg	Lanifibranor 1200 mg	Lanifibranor Pooled	Placebo	ApoB/ApoA1	-0.09 \pm 0.02 (.001)	-0.07 \pm 0.02 (.01)	-0.08 \pm 0.01 (.001)	0.01 \pm 0.02	hs-CRP, mg/L	-2.01 \pm 0.50 (.02)	-1.00 \pm 0.52 (.31)	-1.53 \pm 0.36 (.003)	-0.23 \pm 0.55	MACK-3	-0.32 \pm 0.03 (<.001)	-0.28 \pm 0.03 (<.001)	-0.30 \pm 0.02 (<.001)	-0.01 \pm 0.03	TMP-1MMP-2	-0.79 \pm 0.10 (<.001)	-0.88 \pm 0.10 (<.001)	-0.83 \pm 0.07 (<.001)	-0.07 \pm 0.11	<p>Une analyse secondaire de ce médicament portant sur un sous-groupe a été récemment présentée, il y a quelques semaines, pour les patients au stade F2 et F3. Les marqueurs de fibrose indiqués sont des marqueurs sériques de fibrose et certains paramètres métaboliques, l'ApoB et l'ApoA1. Comme vous pouvez le constater, le lanifibranor a permis d'obtenir une nette amélioration de ces profils métaboliques et de fibrose par rapport au placebo.</p>
Mean SSE (95% CI) vs (Placebo)	Lanifibranor 800 mg	Lanifibranor 1200 mg	Lanifibranor Pooled	Placebo																							
ApoB/ApoA1	-0.09 \pm 0.02 (.001)	-0.07 \pm 0.02 (.01)	-0.08 \pm 0.01 (.001)	0.01 \pm 0.02																							
hs-CRP, mg/L	-2.01 \pm 0.50 (.02)	-1.00 \pm 0.52 (.31)	-1.53 \pm 0.36 (.003)	-0.23 \pm 0.55																							
MACK-3	-0.32 \pm 0.03 (<.001)	-0.28 \pm 0.03 (<.001)	-0.30 \pm 0.02 (<.001)	-0.01 \pm 0.03																							
TMP-1MMP-2	-0.79 \pm 0.10 (<.001)	-0.88 \pm 0.10 (<.001)	-0.83 \pm 0.07 (<.001)	-0.07 \pm 0.11																							

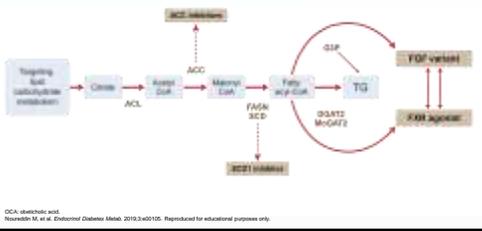
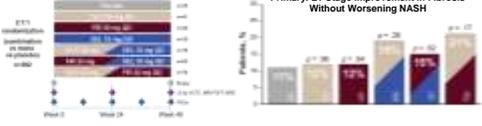
Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>33</p>	<p>Aldafermin (NGM282) in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aldafermin – FGF19 analog • 78 patients randomized 2:1 aldafermin 1 mg subcutaneous daily vs placebo • 1-mg aldafermin for 24 weeks led to significant reduction in LFC vs placebo • Clinically significant improvements in histologic endpoints were noted <p><small>LFC: liver fat content. Harrison SA, et al. Gastroenterology. 2021;160:219-231.e1. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>L’aldafermin, un analogue du FGF19, appartient à une autre famille de médicaments. L’étude portait sur des patients atteints d’une NASH ; 78 patients répartis au hasard selon un rapport de 2 pour 1 entre une dose en sous-cutané quotidienne d’un milligramme d’aldafermin et un placebo.</p> <p>L’administration d’un milligramme pendant 24 semaines a entraîné une réduction significative du niveau de graisse dans le foie.</p> <p>On peut voir ici le résultat pour le placebo, ainsi que le résultat de 66 % pour le médicament actif. Une amélioration au niveau de la fibrose et de la résorption de la NASH a également été constatée pour un sous-groupe de ces patients.</p>
<p>34</p>	<p>Aldafermin (NGM282) in NASH (cont)</p> <p><small>ALT, AST, PRO-C3. *p < .05, **p < .01, ***p < .001 vs placebo. Legend: Placebo, Aldafermin.</small></p> <p>Safety:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No increase in GI AEs • No increase in pruritus (4% aldafermin vs 6% placebo) • Generally well tolerated and appears to be safe up to 24 weeks <p><small>GI: gastrointestinal. Harrison SA, et al. NAFLD TIGER 2020 Abstract 72. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Le niveau d’enzymes hépatiques a aussi été amélioré, tout comme le niveau de PRO-C3 qui est un marqueur de fibrose utilisé pour l’aldafermin. Aucune augmentation du nombre d’événements indésirables gastro-intestinaux n’a été constatée. Il n’y a pas eu de hausse significative des prurits. Ainsi, ce traitement a généralement été bien toléré pendant 24 semaines.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>35</p>	<p>GLP-1a in NASH</p> <p>GLP-1a Liraglutide Semaglutide Tirzepatide Danuglipron</p> <p><small>FFC, New York, NY Ghauch et al., et al. Curc. 2021;13(4):15141. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Pour terminer, je souhaite vous rappeler le mécanisme du médicament de type GLP-1. Il existe un certain nombre de mécanismes différents entraînant une diminution de l'appétit et une augmentation de la satiété, qui sont probablement davantage liés à des facteurs sensoriels. Le tissu adipeux est également affecté dans le sens d'une amélioration de la lipolyse insulino-résistante. Ces médicaments ont un impact sur le foie avec une diminution de la lipogénèse de novo. Ils ont également un impact sur le tractus gastro-intestinal, avec une diminution de la vidange gastrique, des graisses alimentaires, etc.</p> <p>Il existe une multitude de mécanismes sur lesquels les agonistes du GLP-1 peuvent agir.</p>
<p>36</p>	<p>Phase 2 Study: Semaglutide in NASH</p> <p><small>AE are nausea, constipation, and vomiting. Serious AEs are hypokalemia. Hewitt et al., et al. Dig. J. 2022;34(1):113-124. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Voici les données pour le semaglutide. Elles sont tirées d'un essai clinique de phase 2. Elles ont été publiées dans la revue <i>New England Journal of Medicine</i> plus tôt cette année. Trois doses différentes de semaglutide ont été comparées au placebo.</p> <p>Comme vous pouvez le voir, les meilleurs résultats en termes de résolution de la NASH ont été obtenus avec la dose de 0,4 milligramme de semaglutide, et le résultat pour les patients ayant reçu le placebo n'est que de 17 %.</p> <p>Malheureusement, concernant les améliorations au niveau de la fibrose du foie, on constate un résultat très élevé de 33 % pour le placebo. Même si une amélioration statistiquement significative a été constatée dans les branches semaglutide, elle ne peut pas être prise en compte en raison de ce taux très élevé obtenu avec le placebo.</p> <p>À présent, ce médicament fait également l'objet d'un essai clinique de Phase 3.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>37</p>	<p>New Regimens: Monotherapy Landscape in NASH</p> <ul style="list-style-type: none"> • Resolution of NASH without worsening fibrosis • 21-stage improvements in fibrosis without worsening NASH <ul style="list-style-type: none"> — Efruxifermin — Lanifibranor — Aldafermin — Resmetrom — Seladelpar — Semaglutide — Obeticholic acid 	<p>Si l'on considère la portée de la monothérapie pour le traitement de la NASH, il convient de garder à l'esprit deux résultats importants : la résorption de la NASH sans aggravation de la fibrose ; ou l'amélioration au niveau de la fibrose caractérisée par le franchissement d'un stade ou plus sans aggravation de la NASH. Voici quelques-uns des médicaments actuellement envisagés pour le traitement de la NASH.</p>
<p>38</p>	<p>Targeting Lipid Carbohydrate Metabolism</p>  <p><small>CCA, obeticholic acid. Neuman M, et al. Endocrinol Diabetes Metab. 2019;3:e0105. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Il existe d'autres schémas thérapeutiques qui ciblent le métabolisme des glucides et des lipides, et nous allons en examiner quelques-uns sur les prochaines diapositives. Les inhibiteurs de l'ACC en font naturellement partie. Parmi les défis à relever en raison de la complexité de la pathogenèse de la maladie, nous devons déterminer si plusieurs schémas thérapeutiques différents peuvent être combinés.</p>
<p>39</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH</p> <p>Regimens With Cilofexor (FXRα), Firsocostat (ACCI), and Semaglutide (GLP-1α)</p>  <ul style="list-style-type: none"> • Most common AE: pruritus, majority of cases mild in severity • GI AE more common in FXR-containing groups, majority mild in severity • Increased TGs in FXR-containing arms, no significant increases in LDL <p><small>ACCI: novel oral cholesterol absorption inhibitor; FXR: farnesoid X receptor; ACC: acetyl-CoA:cholesterol acyltransferase; VCTE: vibration-controlled transient elastography; Loomis R, et al. EASL 2020. Abstract LB04. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Voici une combinaison thérapeutique issue de la collaboration entre Gilead Sciences et Novo Nordisk. Elle inclut un agoniste du FXR, le cilofexor, un inhibiteur de l'ACC, le firsocostat, et un agoniste du GLP-1, le semaglutide.</p> <p>Voici quelques données issues d'un essai clinique de phase 2. La conception de l'étude décrivant les schémas thérapeutiques est indiquée à gauche. Concernant le résultat primaire de cette étude, c'est-à-dire l'amélioration au niveau de la fibrose caractérisée par le franchissement d'un stade sans aggravation de la NASH, vous pouvez constater que nombre de ces schémas thérapeutiques, en</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

		<p>particulier ceux incluant l'inhibiteur ACC firsocostat, ont montré la meilleure efficacité lorsqu'ils étaient spécifiquement combinés avec le cilofexor.</p> <p>Bien sûr aucun de ces résultats n'est significatif et cette étude doit être reproduite en Phase 3 sachant qu'un essai clinique de phase 3 est en cours.</p>
40	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>Regimens With Cilofexor (FXRa), Firsocostat (ACCI), and Semaglutide (GLP-1a)</p>	<p>Une analyse portant sur un sous-groupe de la même étude sera présentée ultérieurement.</p>
41	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>Regimens With Cilofexor (FXRa), Firsocostat (ACCI), and Semaglutide (GLP-1a)</p> <ul style="list-style-type: none"> • There were similar relative reductions in body weight across groups • Most common AEs were GI • Minimal pruritus in CLO • Greatest reductions in PDFF in FIR groups • Similar findings observed with CAP 	<p>Si vous regardez maintenant les résultats de ces schémas concernant la rigidité du foie, vous constaterez que celle-ci évolue au fil du temps. Une amélioration significative au niveau de la rigidité du foie a été constatée avec certains de ces schémas thérapeutiques.</p> <p>La diminution la plus importante constatée sur les FGDP-IRM concerne le groupe firsocostat. Des résultats similaires ont été observés dans les groupes pour lesquels un changement du CAP a été observé à partir d'un FibroScan ou d'une élastographie par RM. CAP signifie paramètre d'atténuation contrôlée.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>42</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi ± DGAT2 inhibitor</p> <p>• 2 studies in patients with NFALD</p> <ul style="list-style-type: none"> - PF-05221304 (ACCi, clesacostat) daily dose escalation (2-50 mg) vs placebo for 16 weeks - PF-05221304 (ACCi, clesacostat) 15 mg twice daily + PF-0686571 (DGAT2 inhibitor, evogastat) vs placebo for 6 weeks - Primary endpoint % change in liver fat <p><small>CGAT2: development and clinical use Calle RA, et al. Nat Med 2021;27:1535-1545</small></p>	<p>Voici un autre schéma thérapeutique associant un inhibiteur de l'ACC et un inhibiteur de la DGAT2. Deux médicaments sont développés par Pfizer. L'un d'eux, consistant en une monothérapie employant un inhibiteur de l'ACC, a fait l'objet d'une étude comparative avec un placebo pendant 16 semaines. L'autre, une combinaison d'un inhibiteur de l'ACC et d'un inhibiteur de la DGAT2, a fait l'objet d'une étude pendant six semaines. Le critère d'évaluation principal portait sur les changements observés dans les graisses du foie.</p>
<p>43</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi Without DGAT2i</p> <p>PF-05221304 ≥10 mg 50%-65% dose-dependent reductions in liver fat</p> <p><small>AE: 8% experienced dose-dependent elevations in serum TG; 4% of patient withdrew from treatment (n=305) Calle RA, et al. Nat Med 2021;27:1535-1545. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Examinons cette première diapositive qui concerne l'inhibiteur de l'ACC sans inhibiteur de la DGAT2. À gauche, on constate une diminution de la rigidité du foie, en particulier avec la dose de 50 mg.</p> <p>Concernant l'amélioration de 30 % au niveau des graisses du foie, vous pouvez également constater que les meilleurs résultats par rapport au placebo ont été obtenus avec la dose la plus élevée.</p>
<p>44</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCi With DGAT2i</p> <p>PF-05221304 + PF-0686571 reduced liver fat by 45%</p> <p><small>AE: No discontinuation due (n=28) Calle RA, et al. Nat Med 2021;27:1535-1545. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Observons maintenant les résultats obtenus avec l'inhibiteur de l'ACC combiné à l'inhibiteur de la DGAT2. On peut constater que les schémas thérapeutiques actifs ont été très efficaces par rapport au placebo en ce qui concerne la rigidité du foie dont les résultats figurent à gauche et la réduction des graisses indiquée à droite.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>45</p>	<p>New Regimens: Combinations in NASH (cont)</p> <p>ACCI ± DGAT2</p> <p>DGAT2 inhibitor mitigates adverse serum TG effect due to ACCi</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Fasting Serum TG</th> <th colspan="3">PF-05221304 (ACCI) Monotherapy Study</th> <th colspan="4">PF-05221304 (ACCI) + PF-06865571 (DGAT2) Study</th> </tr> <tr> <th>Placebo (n=61)</th> <th>PF 1304 QD 10 mg (n=62)</th> <th>PF 1304 QD 25 mg (n=58)</th> <th>Placebo (n=61)</th> <th>PF 1304 BID 15 mg (n=14)</th> <th>PF 5571 BID 300 mg (n=27)</th> <th>PF 1304 + PF 5571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥400 mg/dL</td> <td>6 (10%)</td> <td>22 (36%)</td> <td>24 (41%)</td> <td>37 (61%)</td> <td>2 (14%)</td> <td>11 (38%)</td> <td>2 (7%)</td> <td>3 (12%)</td> </tr> <tr> <td>≥600 mg/dL</td> <td>2 (3%)</td> <td>11 (18%)</td> <td>11 (19%)</td> <td>20 (33%)</td> <td>1 (7%)</td> <td>4 (14%)</td> <td>1 (4%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>≥800 mg/dL</td> <td>1 (2%)</td> <td>5 (8%)</td> <td>6 (10%)</td> <td>12 (20%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>3 (10%)</td> <td>0 (0%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>BDI Health Media Cahn RA, et al. Nat Med 2021;27:1535-1546. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Fasting Serum TG	PF-05221304 (ACCI) Monotherapy Study			PF-05221304 (ACCI) + PF-06865571 (DGAT2) Study				Placebo (n=61)	PF 1304 QD 10 mg (n=62)	PF 1304 QD 25 mg (n=58)	Placebo (n=61)	PF 1304 BID 15 mg (n=14)	PF 5571 BID 300 mg (n=27)	PF 1304 + PF 5571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)	≥400 mg/dL	6 (10%)	22 (36%)	24 (41%)	37 (61%)	2 (14%)	11 (38%)	2 (7%)	3 (12%)	≥600 mg/dL	2 (3%)	11 (18%)	11 (19%)	20 (33%)	1 (7%)	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)	≥800 mg/dL	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	<p>Bien sûr, il est important de se rappeler qu’une augmentation des triglycérides sériques à jeun de plus de 400, 600 ou 800 milligrammes a été observée dans le cas de la monothérapie. Ce problème est résolu lorsqu’un inhibiteur de la DGAT2 est ajouté, comme cela a été constaté dans l’autre groupe de cette étude figurant à droite.</p> <p>Dans le cadre d’une monothérapie, l’inhibiteur de l’ACC peut entraîner des effets indésirables au niveau des triglycérides, mais l’ajout d’un inhibiteur de la DGAT2 y remédie.</p> <p>Voici la monothérapie. Et voici la combinaison avec une amélioration significative. Avec la dose la plus élevée d’inhibiteur de la DGAT2, l’augmentation des triglycérides sériques à jeun est quasiment éliminée.</p>
Fasting Serum TG	PF-05221304 (ACCI) Monotherapy Study			PF-05221304 (ACCI) + PF-06865571 (DGAT2) Study																																								
	Placebo (n=61)	PF 1304 QD 10 mg (n=62)	PF 1304 QD 25 mg (n=58)	Placebo (n=61)	PF 1304 BID 15 mg (n=14)	PF 5571 BID 300 mg (n=27)	PF 1304 + PF 5571 BID 15 mg + 300 mg (n=26)																																					
≥400 mg/dL	6 (10%)	22 (36%)	24 (41%)	37 (61%)	2 (14%)	11 (38%)	2 (7%)	3 (12%)																																				
≥600 mg/dL	2 (3%)	11 (18%)	11 (19%)	20 (33%)	1 (7%)	4 (14%)	1 (4%)	0 (0%)																																				
≥800 mg/dL	1 (2%)	5 (8%)	6 (10%)	12 (20%)	0 (0%)	3 (10%)	0 (0%)	0 (0%)																																				
<p>46</p>	<p>Emerging Targeted Strategies to Mitigate Disease Progression in NAFLD/NASH</p> <p>Summary</p> <ul style="list-style-type: none"> • NASH and its global burden are growing • NASH is a part of multisystemic disease • Stage of fibrosis is important predictor of long-term outcomes • Lifestyle modification should be carried out by a multidisciplinary team • Few pharmacologic options are currently available to treat NASH • A large number of new agents are being developed 	<p>En résumé, voici ce que l’on peut dire concernant le traitement de la stéatose hépatique non alcoolique.</p> <p>De manière générale, comme je l’ai montré sur les premières diapositives que je vous ai présentées, la NASH et le fardeau qu’elle représente à l’échelle mondiale sont en croissance.</p> <p>Il est important de se rappeler que la NASH est une maladie multisystémique.</p> <p>Il existe une multitude de données, que je ne vous ai pas montrées, suggérant que le stade de fibrose est le facteur prédictif le plus important du résultat à long terme.</p> <p>Un changement du mode de vie devrait être recommandé par toutes les personnes concernées. Il doit être encadré par une équipe multidisciplinaire. Il est important de garder à l’esprit qu’il est difficile de perdre de poids et de ne pas en reprendre, mais tout le monde devrait essayer.</p>																																										

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

		<p>Actuellement, il existe peu de solutions pharmacologiques pour le traitement de la NASH.</p> <p>De nombreux essais cliniques ont été réalisés.</p> <p>Nous recommandons que les patients atteints d'une NASH suivent un parcours de soin pris en charge à la fois par un hépatologue, un gastro-entérologue, un médecin traitant, un diabétologue, un spécialiste de l'exercice physique et un nutritionniste.</p> <p>Je tenais à conclure en évoquant ce point. Je vous remercie à nouveau de votre attention.</p>
--	--	--