

MASH et resmetirom

Présentation à l'occasion la journée des Actualités de la Société Royale Belge de Gastro-Entérologie (SRBGE) du samedi 23 novembre 2024

Auditorium des Moulins de Beez, Namur

Nicolas Lanthier, MD, PhD

Service d'Hépatogastroentérologie

Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain

Avenue Hippocrate, 10

1200 Bruxelles

Laboratoire de Gastroentérologie et d'Hépatologie (GAEN)

Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC)

Université catholique de Louvain (UCLouvain)

Avenue Mounier, 53

1200 Bruxelles

nicolas.lanthier@saintluc.uclouvain.be

Les résultats intermédiaires positifs de l'étude de phase III comparant deux doses différentes de resmetirom à un placebo (NCT03900429) ont été publiés cette année dans le prestigieux *New England Journal of Medicine* [1]. Ceci a mené à la première acceptation (accélérée) par la FDA (Food and Drug Administration) de la molécule en mars 2024 aux Etats-Unis comme traitement des formes fibrosantes de MASH [2].

Ceci constitue une avancée importante, après des années d'échecs d'autres molécules dans cette indication pour des raisons variées de bénéfice suspecté sur des marqueurs non-invasifs mais non-confirmé sur l'histologie hépatique, d'effets secondaires ou d'absence de bénéfices envisagés à long terme [3].

En Belgique, 30% de la population présentent une surcharge en graisse au niveau du foie (stéatose) et peuvent être considérés comme à risque de développer une stéatohépatite métabolique ou « MASH » (forme plus sévère qui associe graisse, inflammation et ballonnisation hépatocytaire) qui touche 5% de la population. Véritable problème de santé publique, la MASH peut en effet entraîner une cirrhose, un hépatocarcinome et participer à la survenue d'autres complications (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, diabète de type 2...).

En-dehors de la mise en place d'une meilleure hygiène de vie (alimentation moins riche en sucre et en graisse, exercice physique), il n'existait aucun traitement spécifique de la MASH jusqu'à présent. Cette étude internationale de phase III a rassemblé **245** centres dans le monde.

Les recherches ont mis en évidence que la MASH entraîne une diminution de l'activation de certains récepteurs aux hormones thyroïdiennes spécifiquement dans le foie. Le resmetirom permet justement de réactiver ces récepteurs thyroïdien beta et de favoriser la guérison de la MASH [4].

La phase III a réuni près de **1000 patients** atteints de stéatohépatite et de fibrose hépatique (identifiée au départ par biopsie) et répartis en 3 groupes : un premier avec placebo, le deuxième et le troisième groupe recevant respectivement 80 mg et 100 mg de resmetirom chaque jour pendant un an par voie orale.

Après un an de traitement, une **amélioration significative a été constatée** dans les groupes recevant 80 et 100 mg de resmetirom : une guérison de la maladie avec réduction du stade de fibrose ou sans aggravation de celle-ci a été observée chez respectivement **25%** et **30%** des patients traités. De manière générale, leur profil métabolique s'est amélioré, notamment au niveau du taux de cholestérol. Les effets secondaires notés sont une diarrhée et des nausées transitoires. Une guérison a également été constatée chez **10%** des patients recevant le placebo. Ceci peut s'expliquer par une possible amélioration des habitudes alimentaires consécutive à l'inclusion dans l'étude et à une sensibilisation accrue à la maladie.

Ces résultats sont encourageants car ils ouvrent des perspectives intéressantes pour la poursuite de l'étude dans les prochaines années. Il sera en effet indispensable de voir si cette amélioration histologique s'accompagne à long terme d'une diminution de la mortalité, d'une moindre survenue d'événements cardiovasculaires et d'une réduction du recours à la transplantation hépatique chez les personnes traitées. Une

autre étude est également en cours pour analyser l'effet du resmetirom en cas de cirrhose sur MASH (NCT05500222).

Ce médicament pourrait donc constituer le premier traitement disponible en Europe pour la MASH fibrosante. Bien entendu, ces résultats significatifs mais néanmoins modestes appellent à maintenir notre approche standard (seule ou combinée) également bénéfique des mesures hygiéno-diététiques dans cette maladie [5], à poursuivre les recherches sur d'autres molécules prometteuses [6] et à progresser sur l'identification de la physiopathologie complexe, de cibles attractives et des patients répondeurs ou non aux différentes interventions.

Références

- [1] Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497–509.
- [2] Food and Drug Administration. REZDIFFRA (resmetirom). 2024.
- [3] Lanthier N. New therapies in non-alcoholic steatohepatitis | Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. *Nutr Clin Metab* 2020;34:216–22.
- [4] Ratziu V, Scanlan TS, Bruinstroop E. Thyroid hormone receptor- β analogs for the treatment of Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis (MASH). *J Hepatol* 2024.
- [5] Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015.
- [6] Puengel T, Tacke F. Pharmacotherapeutic options for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: where are we today? *Expert Opin Pharmacother* 2024;25:1249–63.