



Essais thérapeutiques dans la MASH :
bien comprendre, bien analyser, bien critiquer
EASL 2026 – Younossi Z et al. Abst. OS-097

Design des essais d'enregistrement (phases 3) en « fast track »

Consensus sur les objectifs / Validation en 2 étapes

Design des essais d'enregistrement (phases 3) en « fast track »

Consensus sur les objectifs / Validation en 2 étapes

Diagnostic de MASH = biopsie hépatique

- Stéatose ET
- Ballonisation hépatocytaire ET
- Inflammation lobulaire

Inclusion dans les essais

- MASH (score NAS ≥ 4) et Fibrose $\geq$ F2

Design des essais d'enregistrement (phases 3) en « fast track »

Consensus sur les objectifs / Validation en 2 étapes

Diagnostic de MASH = biopsie hépatique

- Stéatose ET
- Ballonisation hépatocytaire ET
- Inflammation lobulaire

Inclusion dans les essais

- MASH (score NAS ≥ 4) et Fibrose $\geq$ F2

Critères histologiques de réponse FDA / EMA

NASH RESOLUTION WITHOUT FIBROSIS WORSENING

- Ballooning : grade 0
- Lobular inflammation : grade 0-1
- (steatosis grade)

AND

- No worsening of fibrosis stage

FIBROSIS IMPROVEMENT WITHOUT NASH WORSENING

- Fibrosis improvement ≥ 1 stage

AND

- No worsening of ballooning grade
- No worsening of lobular inflammation grade

Design des essais d'enregistrement (phases 3) en « fast track »

Consensus sur les objectifs / Validation en 2 étapes

Diagnostic de MASH = biopsie hépatique

- Stéatose ET
- Ballonisation hépatocytaire ET
- Inflammation lobulaire

Inclusion dans les essais

- MASH (score NAS ≥ 4) et Fibrose $\geq$ F2

Critères histologiques de réponse FDA / EMA

NASH RESOLUTION WITHOUT FIBROSIS WORSENING

- Ballooning : grade 0
- Lobular inflammation : grade 0-1
- (steatosis grade)

AND

- No worsening of fibrosis stage

FIBROSIS IMPROVEMENT WITHOUT NASH WORSENING

- Fibrosis improvement ≥ 1 stage

AND

- No worsening of ballooning grade
- No worsening of lobular inflammation grade

Approbation
précoce

Conditionnelle

Analyse
intermédiaire
12-18 mois
(Vs Placebo)

Critères de jugement FDA/EMA : anapath
Sécurité d'emploi maximale :
Pas d'EI sévère ou gênant (lipides, HbA1c, poids...)

Approbation
ultérieure
Définitive

Plusieurs
années
(5 ans)

Critères « solides » : cliniques
* Mortalités toutes causes et hépatique
* Complications / décompensation hépatique

**Liver fibrosis is the only predictor of adverse outcomes:
time to remove metabolic dysfunction associated
steatohepatitis (MASH) resolution as a clinical trial endpoint**

~



Suivi longitudinal rigoureux axé sur la mortalité et les évènements cliniques majeurs (décompensation, carcinome hépatocellulaire, transplantation)

Caractéristiques de la cohorte



Age moyen :
51 ans (± 13)



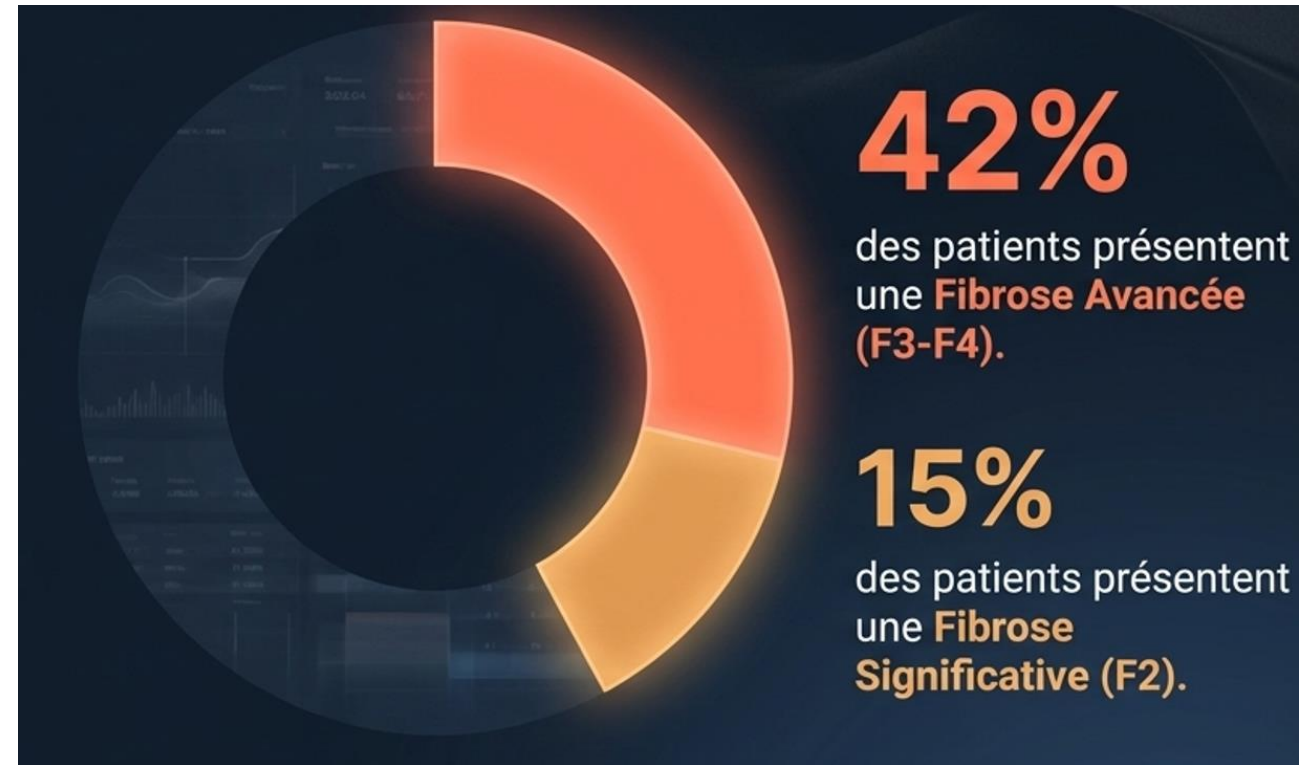
Obésité :
66%



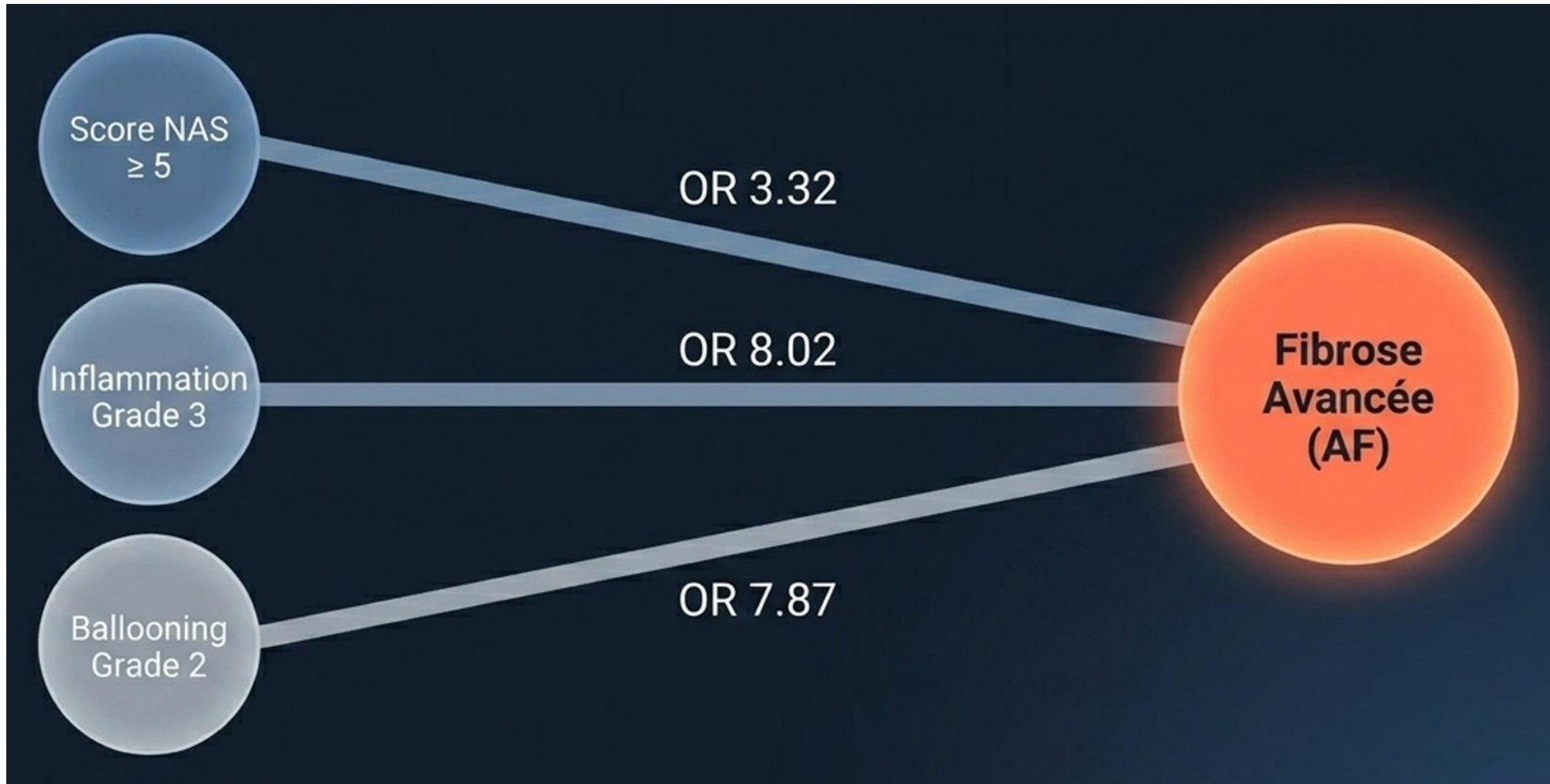
Diabète de type 2
(DT2) : 51 %



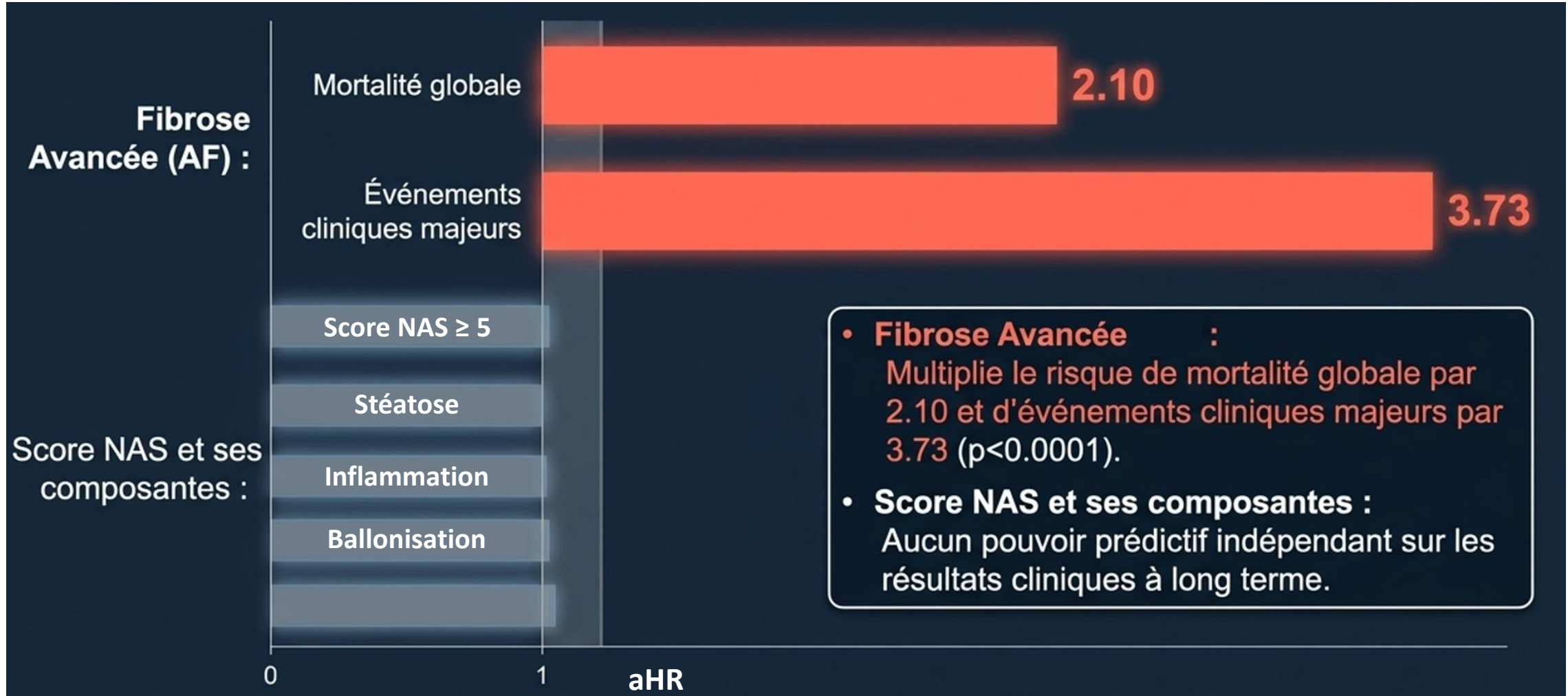
Hypertension
(HTA) : 54 %



la MASH est fortement liée à la fibrose



... mais SEULE la fibrose prédit de façon indépendante les événements cliniques et la mortalité



Résultat similaire si la fibrose histologique est remplacée par l'élasticité hépatique (modèle ajusté sur un seuil ≥ 10 kPa)

Prédiction de mortalité	aHR (95% CI)	p	Prédiction d'évènement clinique	aHR (95% CI)	p
Elasticité ≥ 10 kPa	2,27 (1,54-3,35)	< 0,0001	Elasticité ≥ 10 kPa	4,61 (3,37-6,30)	< 0,0001
Score NAS ≥ 5	0,62 (0,42-1,93)	0,91	Score NAS ≥ 5	0,93 (0,71-1,20)	0,56
Inflammation lobulaire	0,79 (0,53-1,17)	0,24	Inflammation lobulaire	1,23 (0,94-1,60)	0,13
Ballonisation hépatocytaire	1,07 (0,67-1,70)	0,78	Ballonisation hépatocytaire	1,37 (0,94-2,00)	0,10

- Les paramètres histologiques de **MASH** sont associés à la **fibrose**
- La **fibrose** est le seul facteur prédictif de mortalité et de survenue d'évènement hépatique, contrairement aux critères histologiques de MASH
- **L'élastométrie** donne des résultats de prédiction identique à la fibrose histologique.
- La MASH est donc un **mécanisme** menant à l'apparition de la fibrose, et une **cible** pour les traitements en développement, mais **sans être prédictif de l'évolution**.
- Elle pourrait être repositionnée en **critère de jugement secondaire** dans les études de phase 3 menées pour démontrer un réel bénéfice clinique et obtenir une approbation définitive.
- Des **critères d'inclusion centrés sur la fibrose** faciliteraient le développement des études, en s'appuyant ainsi sur le plus puissant facteur prédictif d'évolution hépatique.