

Stéatopathies : évaluation, suivi et prise en charge

 **Guillaume LASSAILLY**

-  1. Service des maladies de l'appareil digestif, hôpital Huriez, CHU de Lille, France
 2. INFANTE : Unité INSERM 1186, France
 guillaume.lassailly@chru-lille.fr

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Savoir évaluer la gravité et connaître les facteurs pronostiques
- Savoir organiser le suivi interdisciplinaire
- Connaître la prise en charge actuelle et les traitements en développement
- Connaître les outils permettant un accès à l'activité physique

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec sa communication

MOTS-CLÉS

Stéatopathie métabolique ; NASH ; Règles hygiéno-diététiques ; Activité physique ; APA

ABRÉVIATIONS

Les abréviations sont explicitées au long du rédactionnel

Introduction

Les évolutions épidémiologiques de la stéatopathie métabolique ou de la NAFLD (Non Alcoholic Fatty liver Disease) sont à l'image des transformations profondes de notre société moderne au cours du dernier siècle (1). L'amélioration du pouvoir d'achat des classes populaires et moyennes a contribué à modifier fortement les apports caloriques et nutritionnels quotidiens tout en favorisant l'accès au transport individuel motorisé et aux loisirs sédentaires. Ces changements bénéfiques se sont accompagnés d'une modification des modes de consommations au cours des 50 dernières années marquées par l'accroissement de la consommation de sucres et de produits agro-alimentaires ultra-transformés par habitant. Ces effets ont provoqué, à l'échelle mondiale, une augmentation de près de 300 % des cas d'obésité depuis 1975. En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes étaient en surpoids et plus de 650 millions étaient obèses (2). Cette pandémie d'obésité bouleverse profondément les grands fléaux menaçant l'humanité, puisque la plupart de la population mondiale vit dans des régions où le surpoids et l'obésité font davantage de morts que la malnutrition et l'insuffisance pondérale. Ce changement de paradigme s'observe aussi bien dans les pays occidentaux que dans les pays en voie de développement (3).

La forte prévalence de l'obésité et du syndrome métabolique, à l'échelle mondiale, a fait de la stéatopathie métabolique la première cause de maladie chronique du foie. En France, selon l'étude de la cohorte CONSTANCES, la prévalence est estimée à 18,2 % de la population adulte, avec une prédominance d'homme et un effet croissant lié à l'âge (4). La stéatopathie métabolique expose à trois surrisques : cardiovasculaires, carcinologiques et hépatiques (cirrhose et carcinome hépatocellulaire – CHC –) (5,6). Les conséquences en santé de publique, sont de plus en plus significatives. Aux USA, la stéatopathie métabolique représente la seconde étiologie d'indication de transplantation pour CHC et la troisième pour insuffisance hépatocellulaire (7,8) et le nombre de transplantations hépatiques pour NASH a doublé en dix ans en France (source ABM).

Par conséquent, l'identification des sujets à risque, le diagnostic et la prise en charge de ces patients apparaît comme l'un des enjeux futurs des évolutions de notre spécialité, l'hépatogastroentérologie.

Facteurs de risque et diagnostic

Facteurs de risque

Les facteurs de risque de stéatopathie métabolique sont bien connus et gravitent dans l'espace de l'insulino-résistance

et de ses complications : sédentarité, obésité, syndrome métabolique et diabète de type 2 (9). Ainsi, une stéatopathie métabolique doit être recherchée chez tous patients présentant une insulino-résistance, un surpoids, une obésité, un syndrome métabolique ou un diabète de type 2. L'EASL propose d'inclure l'échographie et le bilan hépatique aux explorations de routine de ces sujets à risque (10).

Sédentarité

La sédentarité est associée de manière synergique aux effets d'une alimentation déséquilibrée, hypercalorique et trop riche en hydrate de carbone. Elle est favorisée par nos modes de vie et de déplacements. Son lien avec la présence d'une stéatopathie métabolique est bien démontré. Sa réduction, même modérée, avec la réalisation d'une activité physique d'une heure par semaine est associée à une diminution significative du risque de stéatopathie métabolique et d'obésité abdominale (11). Si l'activité physique se conçoit aisément, la sédentarité est souvent confondue avec l'inactivité. En effet, l'inactivité physique se définit par une activité inférieure au seuil recommandé par l'OMS d'au moins 150 minutes (2,5 h/ semaine) par semaine d'exercice d'intensité modérée. La sédentarité se caractérise comme une situation d'éveil avec dépense énergétique faible (définie comme $\leq 1,5$ MET). Le MET est une unité arbitraire « d'équivalent métabolique ». En guise d'illustration, 1 MET correspond à l'activité métabolique lorsque l'on est assis devant un écran. Des activités comme jardiner, faire du vélo (15 km/h) ou marcher correspondent à une activité métabolique modérée de 3 à 6 MET.

Selon l'étude ESTEBAN, en France, (2014-2016 de l'Agence nationale de santé publique – Santé publique France), près de 45 % des femmes et 30 % des hommes n'atteignent pas les recommandations de l'OMS. De plus, 40 % des Français accumulent une activité sédentaire supérieure à 7 heures par jour (12).

Alimentation hypercalorique/déséquilibrée

La modification du mode de vie et de consommation de la population sur le dernier siècle s'accompagne d'une révolution du contenu de nos assiettes. Ainsi, la consommation totale de sucre a augmenté de 26 kg/an/habitant en 1953 à près de 40 kg en 1974. Bien que la consommation totale semble s'être stabilisée, voire améliorée avec une moyenne de 34 kg/an/habitant à la fin du siècle, il apparaît que le « type de sucre » ingéré a profondément changé. Si le sucre de canne ou de betterave dans sa forme brute a diminué de 40 % entre 1970 à 1995, les quantités en sucres raffinés (type sirop de fructose) incorporées aux aliments ultra-transformés et aux boissons a très nettement augmenté. À titre d'illustration de 1950-60 à 1995, les boissons sucrées ont augmenté de 8 litres/an à près de 50 litres/an/habitant, et les snacks riches en sucres (gâteaux, crèmes etc.) ont augmenté de 1 kg/an/hab. à 14 kg. En parallèle, les aliments bruts laissent progressivement place aux plats préparés (en moyenne : + 4,4 % par an/habitant depuis 1960). Ainsi, le temps consacré à la confection des repas a diminué de près de 25 %, comparativement à 1986. [Données INSEE.gouv ; Étude « ASPCC » (1993-1994) (13,14) ; Étude « SU.VI.MAX » (1994-2002) ; Etude INCA (1998-99) ; Etude « Val-de-Marne » (1988)] (15,16).

Cette évolution vers une alimentation hypercalorique dite « *Western Diet* » a été démontrée comme associée à l'obésité et à la stéatopathie métabolique. En effet, la stéatopathie métabolique est favorisée par des ingestats plus importants

en fructose, en boissons sucrées et en viande avec des apports réduits en oméga-3 (15).

Obésité et graisse viscérale abdominale

L'obésité se caractérise par un excès de masse grasse de l'organisme dont la répartition prédomine au niveau de la ceinture pelvienne pour l'obésité dite gynoïde et au niveau abdominal pour l'obésité androïde. L'indice de masse corporelle (IMC) avec un seuil supérieur à 30 kg/m² correspond à un indicateur relativement fiable et simple pour la définir. Néanmoins, c'est bien le tour de taille (94 cm chez l'homme et 80 cm chez la femme) qui représente le mieux la surcharge graisseuse abdominale ou obésité abdominale, qui s'associe le plus au risque d'insulino-résistance et de syndrome métabolique. L'obésité et la graisse viscérale abdominale ont constamment été associées au risque de stéatopathie métabolique.

Syndrome d'insulino-résistance ou syndrome métabolique

La stéatopathie métabolique apparaît dans un contexte d'insulino-résistance avec ou sans diabète. Anciennement défini comme syndrome d'insulino-résistance, le syndrome métabolique connaît plusieurs révisions successives dans sa définition. Actuellement, le syndrome métabolique se définit comme la présence d'un tour de taille de plus de 94 cm chez l'homme ou 80 cm chez la femme associée à au moins deux facteurs de risque parmi les suivants :

- un taux élevé de triglycérides égal ou supérieur à 1,7 mmol/L (ou 150 mg/dL) ;
- un taux de HDL cholestérol inférieur à 1,03 mmol/L (40 mg/dL) chez un homme et à 1,29 mmol/L (50 mg/dL) chez une femme ;
- une tension artérielle systolique supérieure ou égale à 130 mmHg et ou tension artérielle diastolique à 85 mmHg ;
- une glycémie veineuse à jeun égale ou supérieure à 5,6 mmol/L (ou 1 g/L) (17).

Le syndrome métabolique s'associe fréquemment avec la stéatopathie métabolique, dont la prévalence augmente avec la présence du nombre de composantes du syndrome métabolique. **Par conséquent, il est impératif de dépister une hépatopathie sous-jacente en présence d'un syndrome métabolique. À l'inverse, la découverte d'une stéatopathie métabolique impose le dépistage du syndrome métabolique** (10).

Diabète de type 2

Il existe un lien étroit entre diabète de type 2 et stéatopathie métabolique. Certaines pistes physiopathologiques avancent que la stéatose intrahépatique constitue la première étape conduisant à la genèse de l'insulino-résistance et du diabète. Le mécanisme suggéré est une accumulation d'acide gras comme le diacylglycérol qui a comme propriété de réduire l'expression membranaire du récepteur à l'insuline (18-21). Ainsi, la présence d'une stéatopathie métabolique augmente de 2 à 5 fois le risque de développer un diabète de type 2 (22). En dehors de cause génétique comme PNPLA3 (23), la présence d'une insulino-résistance hépatique est pratiquement systématique dans la stéatopathie métabolique. Par conséquent, sa prévalence est forte chez les patients diabétiques de type 2 ou en situation de pré-diabète (1). L'évolution de l'insulino-résistance et du diabète est associée à la sévérité de la maladie hépatique que ce soit l'intensité de la fibrose ou le développement ou l'aggravation d'une NASH. **Il est donc recommandé de dépister le diabète chez les patients avec une stéatopathie métabolique. Et inversement de rechercher**

une stéatopathie chez tous les patients diabétiques quelles que soient les valeurs du bilan hépatique (10).

Diagnostic

La stéatopathie métabolique est décrite pour la première fois par Ludwig en 1980 (24). À l'échelle cellulaire, elle se caractérise par sa lésion princeps, la stéatose hépatique. Cette dernière correspond à l'accumulation de triglycérides dans le cytoplasme des hépatocytes sous forme de gouttelettes ou vacuoles lipidiques dont la morphologie peut être soit macrovésiculaire avec un refoulement périphérique du noyau cellulaire, soit microvésiculaire. Dans la stéatopathie métabolique, la stéatose s'organise principalement et majoritairement de manière macrovésiculaire. À cette lésion principale indispensable s'associe une constellation de lésions histologiques de fréquence variable et en lien avec la sévérité de la maladie telle que les mégamitochondries, les corps de Mallory ou de Councilman, l'accumulation d'agrégats inflammatoires polymorphes au niveau lobulaire et portale ainsi que la présence de ballonnisation hépatocytaire.

Les lésions retenues pour coter l'activité de la maladie dans le score histologique Nafld Activity Score ou N.A.S. sont la stéatose, l'inflammation lobulaire et la ballonnisation hépatocytaire (25). La présence de ces trois lésions est indispensable à l'établissement du diagnostic de stéatohépatite par l'anatomopathologiste.

Ces lésions activent des processus de fibrogénèse avec la constitution de bande de fibrose dont la sévérité se cote selon les échelles de Brunt/Kleiner (26). Les différents scores histologiques de la stéatopathie métabolique sont le score NAS et le score Brunt pour la fibrose ainsi que plus récemment le score SAF permettant de visualiser l'ensemble des composantes histologiques de la maladie avec la stéatose, l'activité nécrotico-inflammatoire et la fibrose. L'utilisation du score SAF est recommandé par l'AFEF et l'EASL.

Plus simplement et sans passer par l'évaluation histologique systématique, l'identification d'une stéatose permet d'évoquer le diagnostic de stéatopathie métabolique. Les circonstances de découverte de la stéatose sont le plus souvent fortuites à la suite d'une imagerie ou dans le cadre d'un bilan effectué pour des perturbations du bilan hépatique, ou dans un contexte métabolique. Les perturbations sont modérées, transaminases inférieures à 5N, prédominant sur les ALAT. Un rapport ASAT/ALAT > 1 doit faire évoquer une cirrhose. Le bilan diagnostic de stéatose doit faire réaliser un bilan initial exhaustif afin d'éliminer les causes secondaires de stéatose (alcool, médicaments, virus, maladie de Wilson, etc.). Il est toutefois important de souligner que la consommation d'alcool est souvent sous-estimée. Ainsi, dans une

cohorte récente de stéatopathie métabolique et de NASH, près de 25 % des patients diagnostiqués comme souffrant d'une stéatopathie (27) présentait des marqueurs capillaires et sanguins en faveur d'une consommation excessive d'alcool.

Le diagnostic de stéatose métabolique peut être porté grâce à l'imagerie, généralement grâce à l'échographie. Cependant, l'échographie hépatique identifie mal les stéatoses inférieures à 30 % et ses performances diminuent en cas d'obésité abdominale. L'IRM permet de quantifier la stéatose et a la même valeur diagnostique que la biopsie hépatique. Toutefois, seul l'anatomopathologiste peut porter le diagnostic de stéatohépatite.

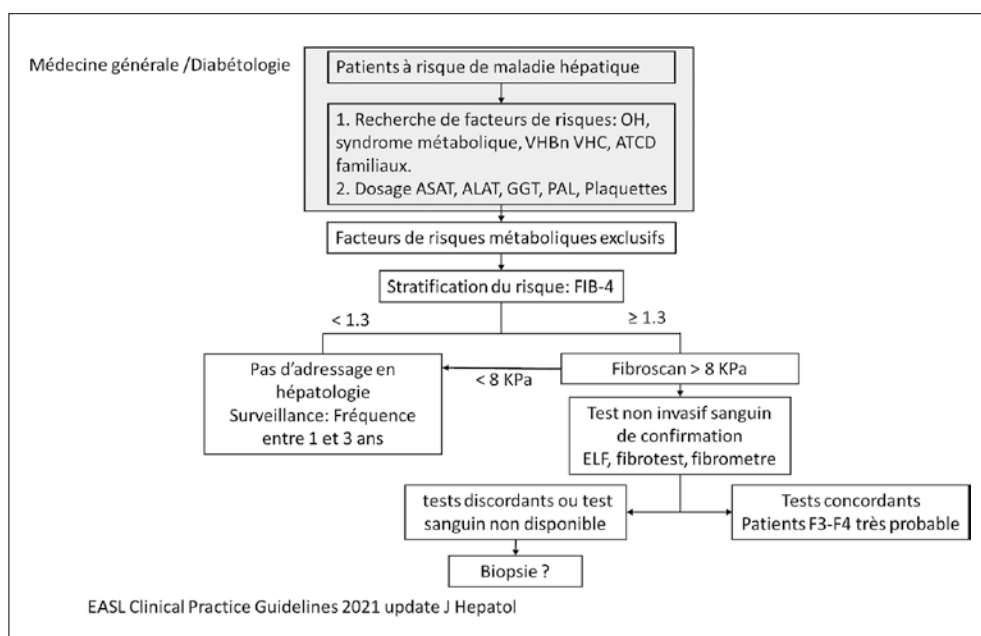
Facteurs pronostiques et évaluation de la gravité

La fibrose : principal facteur pronostique

Tous les éléments cliniques présents dans la littérature médicale associés à un risque de progression de la maladie, comme l'âge supérieur à 50 ans, un diabète déséquilibré ou la présence d'une NASH, sont en lien avec la fibrose ou la probabilité d'avoir une fibrose extensive. Toutefois, la sévérité de la fibrose constitue le principal facteur pronostique (28). Par conséquent son évaluation est le meilleur outil disponible pour stratifier le risque de morbidité hépatique et adapter le suivi.

Le recours aux outils non-invasifs sanguins ou élastométriques selon les algorithmes et recommandations des sociétés savantes doit être effectué dans la pratique clinique quotidienne (29,30). Différentes combinaisons de tests ou algorithmes utilisant le FIB-4, le NFS (Nafld Fibrosis Score), le fibroScan ou encore le Fibromètre ont été élaborés, dont un proposé par l'EASL, puis validés afin d'améliorer le suivi des patients en fonction de la stratification de leur risque hépatique (figure 1) (31).

Figure 1 : Algorithme de dépistage de la fibrose hépatique chez le patient ayant une NAFLD selon les recommandations de l'EASL 2021



La présence d'une NASH est indirectement liée au pronostic. En effet, la stéatohépatite constitue le principal moteur de fibrogénèse hépatique (32). Le contrôle de l'activité nécrotico-inflammatoire de la maladie permet de prévenir l'évolution et l'aggravation de la fibrose. Cette hypothèse a notamment été illustrée par les résultats des cohortes de chirurgie bariatrique où la disparition de la NASH survient avant l'amélioration de la fibrose (33). La disparition de la stéatohépatite en fait un critère statistiquement associé à l'amélioration de la fibrose (34).

Prise en charge

Un suivi interdisciplinaire

La prise de la stéatopathie métabolique doit prendre en compte l'ensemble des risques évolutifs de la maladie. En dehors du risque hépatique qui est directement en lien avec la sévérité de la fibrose, les patients sont exposés à un sur-risque d'événements cardiovasculaires, métaboliques (développement ou complications du diabète), rénaux et néoplasiques (35).

Le cardiologue est de plus en plus attentif et concerné par ces patients, dont le risque de maladie coronarienne et d'artériosclérose est élevée (36). Le risque d'événement cardiovasculaire fatal ou non augmente avec un HR (Hazard Ratio) de 1,45 (1,31-1,61) chez l'ensemble des patients stéatosique, indépendamment du genre, de l'âge, du diabète ou d'autres facteurs de risque cardiovasculaire. La sévérité de la stéatopathie métabolique (fibrose, présence de NASH) s'associe à une infiltration graisseuse myocardique plus importante et augmente le risque d'événement cardiovasculaire avec un HR à 2,5 (1,68-3,72) (37). Il n'existe aucune fréquence recommandée et validée pour l'organisation du suivi du dépistage cardiovasculaire. Toutefois, toutes les sociétés savantes (européenne, américaine, asiatique) recommandent et soulignent l'importance du dépistage et de la prise en charge cardiovasculaire. À titre d'exemple, les dernières recommandations asiatiques proposent la réalisation systématique d'un ECG et d'une échographie des troncs supra aortiques (38).

En absence de diabète connu ou existant au diagnostic de stéatopathie métabolique, les sociétés savantes recommandent la réalisation d'une glycémie à jeun et la surveillance du risque de survenue du diabète avec le temps. En effet sur une durée de suivi de 5 ans, les patients avec stéatopathie métabolique ont près de 2 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 (37). Par ailleurs, il existe une association forte entre l'équilibre du diabète et la progression de la maladie hépatique. Le recours à un suivi endocrinologique dans les formes inflammatoires et fibrosantes avancées est conseillé, notamment pour discuter de la mise en place de nouvelles stratégies médicamenteuses impliquant les agonistes GLP-1 voire les inhibiteurs SGLT-2 (38).

Dans ce contexte d'insulino-résistance et de risque vasculaire important, le risque d'insuffisance rénale est implicite. Les méta-analyses suggèrent une augmentation du risque (HR 1,5) d'insuffisance rénale chronique de grade 3 (clairance < 60 ml/min/1,73 m²) sur une durée de 10 ans (37). Par conséquent, si le dosage de la créatinine s'avère nécessaire, le recours à l'utilisation de traitement néphroprotecteur pour

la prise en charge de l'hypertension artérielle type IEC et ARA2 est logiquement encouragée et recommandée par les sociétés savantes de cardiologie et de néphrologie (39).

Les premières études portant sur l'histoire naturelle de la stéatopathie métabolique ont rapporté un surrisque de mortalité par cancer. Si le risque de carcinome hépatocellulaire (CHC) est bien connu et favorisé par la présence d'une cirrhose, le sexe masculin et le diabète, il existe aussi une augmentation du risque oncologique extra-hépatique. Les cohortes sont en faveur d'une association avec les cancers colorectaux, gastriques, pancréatiques et utérins (22,40). Les données les plus fines sur le risque colique proviennent de cohorte endoscopique asiatique avec un risque plus important d'adénome et de cancer colorectal indépendamment de l'âge, du sexe et du diabète. Dans une étude américaine le risque de cancer digestif était plus important que celui identifié avec l'obésité suggérant que le risque oncologique décrit avec l'obésité serait médié par la présence de la stéatopathie (40). Par conséquent, l'adhésion et la participation des patients aux stratégies de dépistage des cancers, notamment colique, est donc essentielle. Cependant la présence d'une stéatopathie métabolique ne modifie pas les recommandations actuelles de dépistage (41). Notamment, bien qu'il existe un risque de CHC en l'absence de cirrhose dans le contexte de stéatopathie métabolique, l'incidence annuelle dans cette situation est inférieure à 1,5 % par an, seuil retenu pour que le dépistage soit considéré coût-efficace (42). Aussi, le dépistage du CHC n'est pas aujourd'hui recommandé en dehors de l'existence d'une cirrhose.

Organiser le suivi

Actuellement, il n'existe pas de projet thérapeutique type pour le suivi de la stéatopathie métabolique. De plus, si quelques « cliniques de la NASH » ou structures d'hôpitaux de jour/ de semaine ont vu le jour, la vaste majorité des structures de soin, hospitalières ou libérales, nationales ne sont pas encore « dimensionnées » ou structurées pour centraliser la prise en charge de la stéatopathie métabolique à l'image de ce que proposent nos confrères diabétologues.

Ainsi, la prise en charge peut se résumer en quelques étapes successives :

- identifier le risque hépatique : sévérité de la fibrose et existence d'une NASH ; mise en place du dépistage du CHC en cas de cirrhose. Si l'échographie-Doppler n'est pas contributive en raison de l'obésité, une imagerie en coupe doit être réalisée ;
- faire le bilan des comorbidités cardiovasculaires, métaboliques et rénales ;
- information/ éducation thérapeutique et une prescription de suivi diététique et d'activité physique adaptée ;
- réévaluation de l'efficacité et discussion de stratégie médicamenteuse (protocolaire) ou chirurgicale (chirurgie bariatrique).

Une proposition de « check-list » est présentée **tableau 1**.

Prescription diététique

La perte de poids, clé de voûte de la prise en charge, doit être envisagée et reconsidérée à chaque étape, y compris en cas de traitement médicamenteux. Pour ce faire, le régime et la prise en charge diététique nécessite d'être explicités

Tableau 1 : Proposition de check-list pour la prise en charge de la NASH

Check-list	Recherche faite par MG ou HGE	Recours complémentaires avis spécialisé
RECHERCHE DE FACTEUR DE RISQUE		
Age		
ATCD familiaux CV		
Tabagisme		
Consommation alcool		
Alimentation	Habitudes alimentaires (produits ultra-transformés, soda, jus de fruit, etc...)	Dietéticien : bilan alimentaire. (* non remboursé sécu, mais prise en charge par mutuelle fréquente-vérifier les contrats)
Activité physique	Patient inactif ou sédentaire (Recommandation OMS 2,5h/semaine d'activité physique)	Prescription AP. Bilan avant médical prescription. (si Age sup 50 ans, diabète /obésité) bilan cardiologique nécessaire. Prise en charge de l'activité physique par les mutuelles (souvent ALD, parfois jusqu'à 500 euros/an)
Mesure de Tension Artérielle	Cabinet médical/pharmacie ou auto-mesure	
IMC/ tour taille & hanche		
Bilan lipidique	RHD +/- statine en fonction des risques	
Dépistage du diabète	Glycémie à jeun	
DIAGNOSTIC		
Biopsie Hépatique		
COMPLICATIONS		
Evaluation de la fibrose	FIB-4 / tests sanguins spécialisés/ évaluation de l'élasticité hépatique	
CHC	Imagerie (Echographie...)	
Vaisseaux	Echographie carotides/MI	
Cœur	Arythmie, dyspnée, douleurs thoraciques.	Bilan cardio : ECG, test d'effort ou explorations coronaires.
Rein	Dépistage IRC : créatinine.	Bilan néphrologique
VULNÉRABILITÉ		
Terrain psy/psychiatrique		Psychologue/psychiatre
Sociale		Assistante sociale

et évalués chez chaque patient. Cette étape indispensable est limitée par l'absence de remboursement par la sécurité sociale de l'évaluation diététique. Toutefois, de nombreuses mutuelles et assurances complémentaires proposent une enveloppe contractuelle forfaitaire pour les patients diabétiques et/obèses reconnus en affection de longue durée (ALD).

Le traitement de première intention recommandé repose sur une perte de poids dont le régime constitue la principale mesure correctrice associé à la majoration de l'activité physique (qui sera abordée ultérieurement). Les recommandations s'appuient sur les données des études de Promrat et Vilar-Gomez validant un seuil de 7 à 10 % de perte pondérale pour le traitement de la NASH (43,44). Aucun régime spécifique n'est recommandé (10). La prescription repose sur la restriction calorique de 500-1000 kcal/j et sur la limitation en hydrate de carbone/ fructose et en graisse animale. Toutefois, les dernières études suggèrent que l'arrêt des apports en fructose et/ ou le suivi de certains régimes type « méditerranéen » ou « green-méditerranéen » très pauvre

en glucides et en graisses animales sont associées à une réduction plus importante des marqueurs d'insulino-résistance et de stéatose intra-hépatique (45,46). Il est bien démontré que la supplémentation en oméga-3 ne présente pas d'intérêt hépatique (47). Cependant, la prise en charge nutritionnelle s'adapte au cas par cas en fonction des causes de l'obésité et doit faire l'objet d'une enquête approfondie. Malheureusement, il existe des obstacles psychologiques significatifs limitant le nombre de patients en mesure d'atteindre les objectifs fixés et à les maintenir. Ainsi près de 35 % des patients suivis pour une stéatopathie métabolique ne se considèrent pas concernés* ou dans l'intention* de mettre en place des mesures correctives (48) (* : correspond aux étapes psychologiques adaptatives formulées par Prochaska et DiClemente et utilisées dans le sevrage tabagique ou pour changer un habitus, se définissent en 6 étapes : 1/ non concerné, 2/ intention, 3/ préparation, 4/ action, 5/ maintien, 6/ rechute). Par conséquent, près d'un tiers des patients sont d'emblée inaccessibles à un

changement de régime alimentaire. Ces chiffres expliquent en partie le fait que seuls 10 % des patients seront en mesure d'atteindre un seuil de perte pondérale supérieure à 10 % (44).

Prescription d'activité physique adaptée

L'activité physique fait partie intégrante du projet thérapeutique, en maximisant les chances pour le patient d'atteindre un seuil de perte masse grasse suffisant pour contrôler la maladie hépatique, voire en permettre la rémission. Tout comme l'OMS, **les sociétés savantes recommandent 150 min d'activité physique modérée à intense par semaine**. L'incitation ne suffit pas. En effet, près de 50 % des patients n'envisagent pas d'augmenter leur activité physique sur la simple recommandation médicale émise en consultation (48,49). Dans ce contexte, la prescription d'une activité physique permet au patient de s'engager dans un programme collectif. Depuis la loi de modernisation de 2016, **tous les médecins peuvent « prescrire » de l'activité physique adaptée (APA)**. Cette prescription est soutenue par l'HAS et par les ARS. Elle aujourd'hui est théoriquement possible. **L'APA est recommandée pour les patients avec un diabète, une obésité et des antécédents cardiovasculaires (tableau 2)** (50,51). La stéatopathie métabolique n'apparaît pas à ce jour dans les recommandations. Toutefois, la plupart des patients avec une stéatopathie sévère souffrent d'au moins une des comorbidités reconnues.

Au-delà des limites en lien avec l'implication des patients, il existe cinq freins majeurs à la prescription de l'APA :

- le manque de connaissances des patients sur l'AP et ses impacts sur la santé ;
- les craintes médicales en lien avec les risques d'événements cardio-vasculaires au cours de la pratique d'une AP ;
- le flou sur les modalités de consultation et de prescription médicale de l'AP et l'absence de financement spécifique des évaluations médicales et paramédicales nécessaires à l'APA ;
- l'absence de parcours structurés pluri-professionnels centrés sur la prescription d'APA ;
- l'absence de prise en charge par la sécurité sociale de la prescription d'APA (52).

Enfin, la structuration et l'organisation par les ARS de l'APA est très hétérogène sur le territoire. Certaines régions comme la région Grand-Est ont engagé un processus ambitieux pour rendre l'APA plus simple et accessible. Mais dans la plupart des régions, l'accès à l'information concernant l'APA restent complexes.

Comment prescrire l'APA ?

La prescription d'APA se déroule en plusieurs étapes :

- orientation du patient par le médecin (site de l'ARS) ;
- prise de contact avec le réseau de professionnel sur le territoire ;
- réalisation du bilan médico-sportif ;
- validation du parcours par le médecin prescripteur et prescription de l'APA dans un des 3 parcours proposés ;
- bilan final pour appréciation et mesure des bénéfices de l'APA ;

Trois parcours sont proposés. Le premier s'adresse aux patients avec peu de comorbidités. Il s'agit de conseil en vue d'une pratique sportive en autonomie. Le second parcours s'adresse à des patients comorbides pour lesquels l'activité physique doit être encadrée et adaptée. Les séances sont alors collectives et dédiées à l'APA. Seules les structures labélisées sont en mesure de proposer ce type de programme. Les structures labélisées sont référencées par les ARS. Enfin le dernier parcours est à mi-chemin entre les parcours 1 et 2. Les patients effectuent des séances collectives et/individuelles dans une structure labélisée.

L'absence de réseau existant en lien avec les structures de soins et de formation des gastroentérologues à la prescription de l'APA est un facteur fortement limitant. Toutefois, l'obésité et le diabète de type 2 étant souvent en lien avec la défavorisation sociale, les coûts pour le patient sont un frein supplémentaire. Cependant, certaines mutuelles proposent des prises en charge financières sous certaines conditions. Généralement, les patients doivent être en ALD pour un diabète ou une obésité avec un IMC supérieur à 40 mg/m². Les prises en charge sont très hétérogènes entre les contrats et les mutuelles. Certains contrats proposent jusqu'à 500 euros par an, d'autres près de 10 fois moins. Les patients doivent se renseigner directement auprès de leur mutuelle et de leur assureur.

Traitement actuellement en cours de développement

Agoniste GLP-1

Armstrong *et al.* avait déjà ouvert la voie de cette famille thérapeutique avec son essai randomisé de phase 2, positif, sur le liraglutide il y a maintenant 8 ans (53). L'arrivée des agonistes retard avec des injections sous-cutanées hebdomadaires ont permis de généraliser leur utilisation dans le diabète,

Tableau 2 : Liste des pathologies reconnues pouvant permettre la prescription de l'activité physique (source HAS)

Surpoids et obésité	Cancer (sein, CCR, prostate)	Post-partum
Diabète de type 2	AOMI	Maladie de Parkinson
Diabète de type 1	HTA	Arthroses périphériques
Coronaropathie	Asthme	Dépression
AVC	BPCO	Etats psychologiques
Insuffisance cardiaque	Prévention risque chute	

démontré leur efficacité sur le risque cardiovasculaire et leur potentiel sur le traitement de la NASH en phase 2. Ainsi, le sémaglutide a montré près de 50 % de rémission de la NASH, associée à une perte de poids significative à la posologie de 2,4 mg/semaine. Le sémaglutide est actuellement en cours d'évaluation de phase III (54). En attendant, ces traitements ne sont à ce jour pas indiqués en l'absence de diabète.

Agoniste Pan-PPAR

Les agonistes PPAR (Peroxisome proliferator-activated Receptors) (PPARs) ont déjà été explorés de manière approfondie dans la NASH et la maladie cholestastique hépatique (55). Les agonistes PPAR α améliorent le métabolisme lipidique et l'homéostasie énergétique, les PPAR γ optimisent la réponse à l'insuline alors que les PPAR β/δ agissent sur les métabolismes des acides gras (56). La découverte des agonistes Pan-PPAR actif sur ces 3 sous-types constitue une piste d'avenir importante pour le développement thérapeutique dans la NASH. Ainsi, le lanifibranor a montré en phase IIb une rémission de la NASH dans environ 50 % des cas et une amélioration de la fibrose dans 40 % des cas (57). Il s'agit d'une molécule testée actuellement en phase III.

Autres molécules et cibles thérapeutiques en développement

De très nombreuses molécules et pistes thérapeutiques sont en cours d'évaluation. Ainsi de nombreux essais de phase II se sont avérés positifs avec des perspectives de développement futures. On soulignera le potentiel des agonistes du récepteur β de la thyroïde en qualité d'activateur métabolique qui réduisent de manière intense la stéatose intra-hépatique en 3 mois (58).

Les agonistes FXR restent une piste majeure notamment grâce à leur effet anti-fibrosant depuis l'essai sur l'acide obéticholique (59). Toutefois, l'efficacité de l'acide obéticholique sur la composante nécrotico-inflammatoire de NASH reste décevante (60). Avec sa tolérance très mitigée (prurit et asthénie) et avec son efficacité partielle sur la NASH, il est légitime de s'interroger sur les possibilités de développements futurs.

Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique, quel que soit le type d'intervention, est un élément de l'arsenal thérapeutique à considérer (61). En effet, chez l'obèse morbide et sévère (avec IMC > 35 kg/m²), la chirurgie bariatrique permet une rémission de la NASH dans près de 80 % des cas (33,62) avec une réduction de la fibrose à 5 ans dans 30 à 50 % des cas (34). La chirurgie est d'ailleurs déjà considérée comme un traitement de la NASH chez l'obèse morbide (10). Les bénéfices de la chirurgie sont nombreux que ce soit sur la rémission du diabète (63), la réduction du risque cardiovasculaire (64), l'allongement de la survie (65) et plus récemment de la réduction de la mortalité par cirrhose (66).

Toutefois, plusieurs questions subsistent sur la chirurgie bariatrique comme son applicabilité chez les patients avec un IMC inférieur à 35 kg/m² et son positionnement vis-à-vis des traitements médicamenteux (61).

L'optimisation des parcours patients avant et après chirurgie bariatrique est indispensable pour pérenniser les résultats pondéraux sur le long terme et éviter les complications nutritionnelles et carentielles.

Conclusion

L'identification des sujets à risque de stéatopathie métabolique, le diagnostic et la prise en charge de ces patients est un enjeu de santé publique et l'un des défis futurs de l'hépatogastroentérologie. La perte de poids et la lutte contre la sédentarité constituent la clé de voûte de la prise en charge, et le resteront y compris si les traitements médicamenteux en développement tiennent leurs promesses.

Références

1. Younossi ZM, Golabi P, de Avila L, Paik JM, Srishord M, Fukui N, *et al.* The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2019;71(4):793-801.
2. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *The Lancet*. 2011;378(9793):804-14.
3. Global BMI. Mortality Collaboration null, Di Angelantonio E, Bhupathiraju S, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, *et al.* Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388:776-86.
4. Nabi O, Lacombe K, Boursier J, Mathurin P, Zins M, Serfaty L. Prevalence and Risk Factors of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Advanced Fibrosis in General Population: the French Nationwide NASH-CO Study. *Gastroenterology*. août 2020;159(2):791-793.e2.
5. Adams LA, Lymp JF, Sauver JS, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, *et al.* The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129(1):113-21.
6. Teli MR, James OF, Burt AD, Bennett MK, Day CP. The natural history of nonalcoholic fatty liver: a follow-up study. *Hepatology*. 1995;22(6):1714-9.
7. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, *et al.* Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
8. Wong RJ, Cheung R, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the most rapidly growing indication for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the U.S. *Hepatology*. 2014;59(6):2188-95.
9. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AM, Caldwell SH. Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of hepatology*. 2009;51(2):371-9.
10. Liver EA for TS of T, Diabetes (EASD EA for the S of. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Obesity facts*. 2016;9(2):65-90.
11. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Goldsmith R, Webb M, Zvibel I, Goldiner I, *et al.* Role of leisure-time physical activity in nonalcoholic fatty liver disease: a population-based study. *Hepatology*. 2008;48(6):1791-8.
12. Vallee A, Gabet A, Grave C, Sorbets E, Blacher J, Olie V. Patterns of hypertension management in France in 2015: The ESTEBAN survey. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020;22(4):663-72.
13. Volatier JL, Verger P. Recent national French food and nutrient intake data. *British Journal of Nutrition*. 1999;81(S1):S57-9.
14. Couet C, Rigaud D, Volatier JL, Borys JM, Giachetti I, Cassuto DA, *et al.* French intake survey. 2. Carbohydrates: quantitative and qualitative aspects. *Cahiers de Nutrition et de Dietetique (France)*. 2000;

15. Czernichow S, Bertrais S, Oppert JM, Galan P, Blacher J, Ducimetiere P, *et al.* Body composition and fat repartition in relation to structure and function of large arteries in middle-aged adults (the SU. VI. MAX study). *International journal of obesity*. 2005;29(7):826-32.
16. Dauchet L, Kesse-Guyot E, Czernichow S, Bertrais S, Estaquio C, Péneau S, *et al.* Dietary patterns and blood pressure change over 5-y follow-up in the SU. VI. MAX cohort. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(6):1650-6.
17. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
18. Magkos F, Su X, Bradley D, Fabbrini E, Conte C, Eagon JC, *et al.* Intrahepatic diacylglycerol content is associated with hepatic insulin resistance in obese subjects. *Gastroenterology*. 2012;142(7):1444-6.
19. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiological reviews*. 2018;98(4):2133-223.
20. Perry RJ, Camporez JPG, Kursawe R, Titchenell PM, Zhang D, Perry CJ, *et al.* Hepatic acetyl CoA links adipose tissue inflammation to hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Cell*. 12 févr 2015;160(4):745-58.
21. Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*. 5 juin 2014;510(7503):84-91.
22. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014;59(3):1174-97.
23. Romeo S, Kozlitina J, Xing C, Pertsemlidis A, Cox D, Pennacchio LA, *et al.* Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease. *Nature genetics*. 2008;40(12):1461-5.
24. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. In: *Mayo Clinic Proceedings*. 1980. p. 434-8.
25. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, Cummings OW, *et al.* Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2005;41(6):1313-21.
26. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, Neuschwander-Tetri BA, Bacon BR. Nonalcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions. *The American journal of gastroenterology*. 1999;94(9):2467-74.
27. Staufer K, Huber-Schönauer U, Strebing G, Pimingstorfer P, Suesse S, Scherzer TM, *et al.* Ethyl glucuronide in hair detects a high rate of harmful alcohol consumption in presumed non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology*. 2022;
28. Angulo P, Kleiner DE, Dam-Larsen S, Adams LA, Björnsson ES, Charatcharoenwitthaya P, *et al.* Liver fibrosis, but no other histologic features, is associated with long-term outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2015;149(2):389-97.
29. Boursier J, Guillaume M, Leroy V, Irlès M, Roux M, Lannes A, *et al.* New sequential combinations of non-invasive fibrosis tests provide an accurate diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *Journal of hepatology*. 2019;71(2):389-96.
30. Boursier J, Francque S. Noninvasive Tests of Liver Fibrosis and Their Combination in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Selected Patients to Real-Life Populations. *Hepatology*. 2019;70(5):1500-2.
31. Canivet CM, Costentin C, Irvine KM, Delamarre A, Lannes A, Sturm N, *et al.* Validation of the new 2021 EASL algorithm for the noninvasive diagnosis of advanced fibrosis in NAFLD. *Hepatology*. 2022;
32. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *Journal of hepatology*. 2015;62(5):1148-55.
33. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeire M, Verkindt H, Labreuche J, *et al.* Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):379-88; quiz e15-16.
34. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, Gnemmi V, Baud G, Verkindt H, *et al.* Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology*. 2020;159(4):1290-301.
35. Targher G, Tilg H, Byrne CD. Non-alcoholic fatty liver disease: a multisystem disease requiring a multidisciplinary and holistic approach. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*. 2021;6(7):578-88.
36. Sinn DH, Kang D, Chang Y, Ryu S, Gu S, Kim H, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. *Gut*. 2017;66(2):323-9.
37. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, Beatrice G, Corey KE, Simon TG, *et al.* Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: an updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet Gastroenterology & hepatology*. 2021;6(11):903-13.
38. Eslam M, Sarin SK, Wong VW, Fan JG, Kawaguchi T, Ahn SH, *et al.* The Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines for the diagnosis and management of metabolic associated fatty liver disease. *Hepatology international*. 2020;14(6):889-919.
39. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 5 mars 2019;73(8):948-63.
40. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, Larson JJ, Therneau TM. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. *J Hepatol*. déc 2019;71(6):1229-36.
41. Blanc JF, Debaillon-Vesque A, Roth G, Barbare JC, Baumann AS, Boige V, *et al.* Hepatocellular carcinoma: French Inter-group Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, AFEF, SIAD, SFR/FRI). *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2021;45(2):101590.
42. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, *et al.* Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 21 janv 2021;7(1):6.
43. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, *et al.* Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. janv 2010;51(1):121-9.
44. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Olmas B, Gonzalez-Fabian L, *et al.* Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. *Gastroenterology*. août 2015;149(2):367-378.e5; quiz e14-15.
45. Ryan MC, Itsiopoulos C, Thodis T, Ward G, Trost N, Hofferberth S, *et al.* The Mediterranean diet improves hepatic steatosis and insulin sensitivity in individuals with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. juill 2013;59(1):138-43.
46. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, Shahar DR, Witkow S, Greenberg I, *et al.* Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med*. 17 juill 2008;359(3):229-41.
47. Sanyal AJ, Abdelmalek MF, Suzuki A, Cummings OW, Chojkier M, EPE-A Study Group. No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*. août 2014;147(2):377-384.e1.
48. Centis E, Moscattello S, Bugianesi E, Bellentani S, Fracanzani AL, Calugi S, *et al.* Stage of change and motivation to healthier lifestyle in non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology*. 2013;58(4):771-7.
49. Centis E, Marzocchi R, Suppini A, Dalle Grave R, Villanova N, J Hickman I, *et al.* The role of lifestyle change in the prevention and treatment of NAFLD. *Current pharmaceutical design*. 2013;19(29):5270-9.
50. Perrin C, Chenu C, Boiché J. L'ACTIVITÉ PHYSIQUE POUR LES MALADES CHRONIQUES: ENTRE POLITIQUES PUBLIQUES, ORGANISATIONS INNOVANTES ET PRATIQUES PROFESSIONNELLES ÉMERGENTES. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire-BEH*. 2020;(Hors Série 3 novembre 2020).

51. Rivière D, Bigard X. Prescription de l'activité physique. Médecine du sport: Pour le Praticien. 2020;228.
52. Davergne T, Foltz V, Bailly F, Gossec L. Freins et croyances en rhumatologie dans la pratique de l'activité physique. Revue du Rhumatisme Monographies. 2021;88(3):231-6.
53. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. The Lancet. 13 f vr 2016;387(10019):679-90.
54. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, Linder M, Okanoue T, Ratziu V, et al. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 25 mars 2021;384(12):1113-24.
55. Staels B, Rubenstrunk A, Noel B, Rigou G, Delataille P, Millatt LJ, et al. Hepatoprotective effects of the dual peroxisome proliferator-activated receptor alpha/delta agonist, GFT505, in rodent models of nonalcoholic fatty liver disease/nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology. d c 2013;58(6):1941-52.
56. Ratziu V, Giral P, Jacqueminet S, Charlotte F, Hartemann-Heurtier A, Serfaty L, et al. Rosiglitazone for nonalcoholic steatohepatitis: one-year results of the randomized placebo-controlled Fatty Liver Improvement with Rosiglitazone Therapy (FLIRT) Trial. Gastroenterology. juill 2008;135(1):100-10.
57. Francque SM, Bedossa P, Ratziu V, Anstee QM, Bugianesi E, Sanyal AJ, et al. A Randomized, Controlled Trial of the Pan-PPAR Agonist Lanifibranor in NASH. N Engl J Med. 21 oct 2021;385(17):1547-58.
58. Harrison SA, Bashir MR, Guy CD, Zhou R, Moylan CA, Frias JP, et al. Resmetirom (MGL-3196) for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. The Lancet. 2019;394(10213):2012-24.
59. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. The Lancet. 14 mars 2015;385(9972):956-65.
60. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, Rinella M, Anstee QM, Goodman Z, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. The Lancet. 2019;394(10215):2184-96.
61. Lassailly G, Caiazzo R, Pattou F, Mathurin P. Perspectives on Treatment for Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology. 1 juin 2016;150(8):1835-48.
62. Mathurin P, Hollebecque A, Arnalsteen L, Buob D, Leteurtre E, Caiazzo R, et al. Prospective study of the long-term effects of bariatric surgery on liver injury in patients without advanced disease. Gastroenterology. ao t 2009;137(2):532-40.
63. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. N Engl J Med. 22 mai 2014;370(21):2002-13.
64. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. The American journal of cardiology. 2011;108(10):1499-507.
65. S  str  m L, Peltonen M, Jacobson P, S  str  m CD, Karason K, Wedel H, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. Jama. 2012;307(1):56-65.
66. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, Bena J, Fayazzadeh H, Singh T, et al. Association of Bariatric Surgery With Major Adverse Liver and Cardiovascular Outcomes in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Steatohepatitis. JAMA. 23 nov 2021;326(20):2031-42.

5

Les cinq points forts

- Le pronostic de la st  topathie métabolique dépend de la sévérité de la fibrose qui peut être estimée grâce à des tests non-invasifs.
- Un suivi est recommandé, son rythme dépendant de la sévérité de la fibrose.
- La st   topathie métabolique expose à un sur-risque de morbi-mortalité cardiovasculaire, oncologique, hépatique, endocrinologique et rénale, justifiant une prise en charge.
- Le projet thérapeutique repose essentiellement sur la lutte contre la s  d  ntarit   et un régime alimentaire pauvre en hydrates de carbone favorisant la perte de poids.
- L'activité physique peut être prescrite m  dicale  ment, chez les patients diabétiques, obèses ou avec des facteurs de risques cardiovasculaires. Non remboursée par la Sécurité Sociale, certaines assurances complémentaires la prennent en charge.