Stéatopathie, évaluation et prise en charge.

Lassailly Guillaume

CHU de Lille

LIENS D’INTERET

- Pas de conflit d’intérêt.

OBJECTIFS PEDAGOGIQUES

- 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

Définition

- **Stéatopathie métabolique ou NAFLD:**

  Stéatose sans lésions hépatocytaires.

  La stéatose se définit par:

  - Plus de 5% d'hépatocytes stéatosique (biopsie)
  - IRM ou spectroscopie (1H-MRS) avec fraction graisseuse > 5,6%

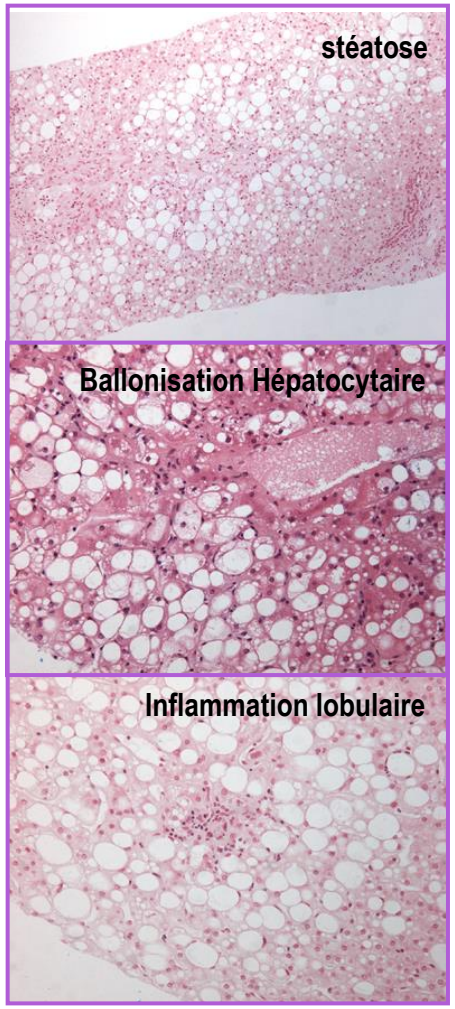
- **Stéatohépatite ou NASH: Non-Alcoholic Steatohepatitis**

  Stéatose

  + Inflammation lobulaire,

  + lésions de souffrance hépatocytaire (ballonisation)

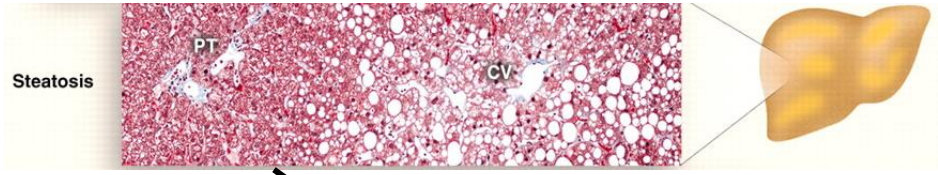
  +/- Fibrose

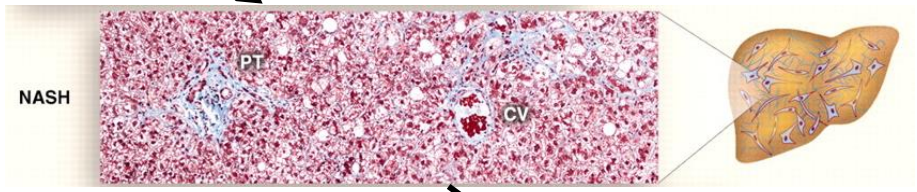


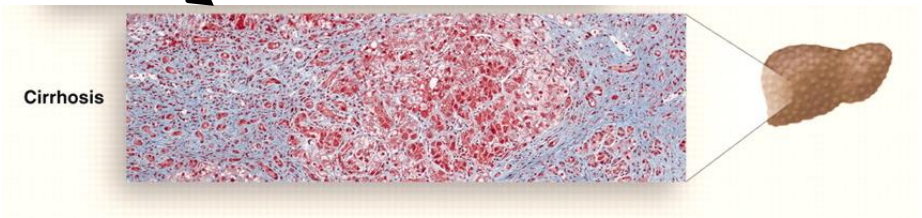
En l'absence de:
- Consommation d'alcool (30 g/jour chez l'homme et 20g/jour chez la femme
- Autres causes d'hépatopathies: Médicaments (corticostéroïde, methotrexate, amiodarone, tamoxifène…) Génétique (Wilson, lipodystrophie congénitale …), etc

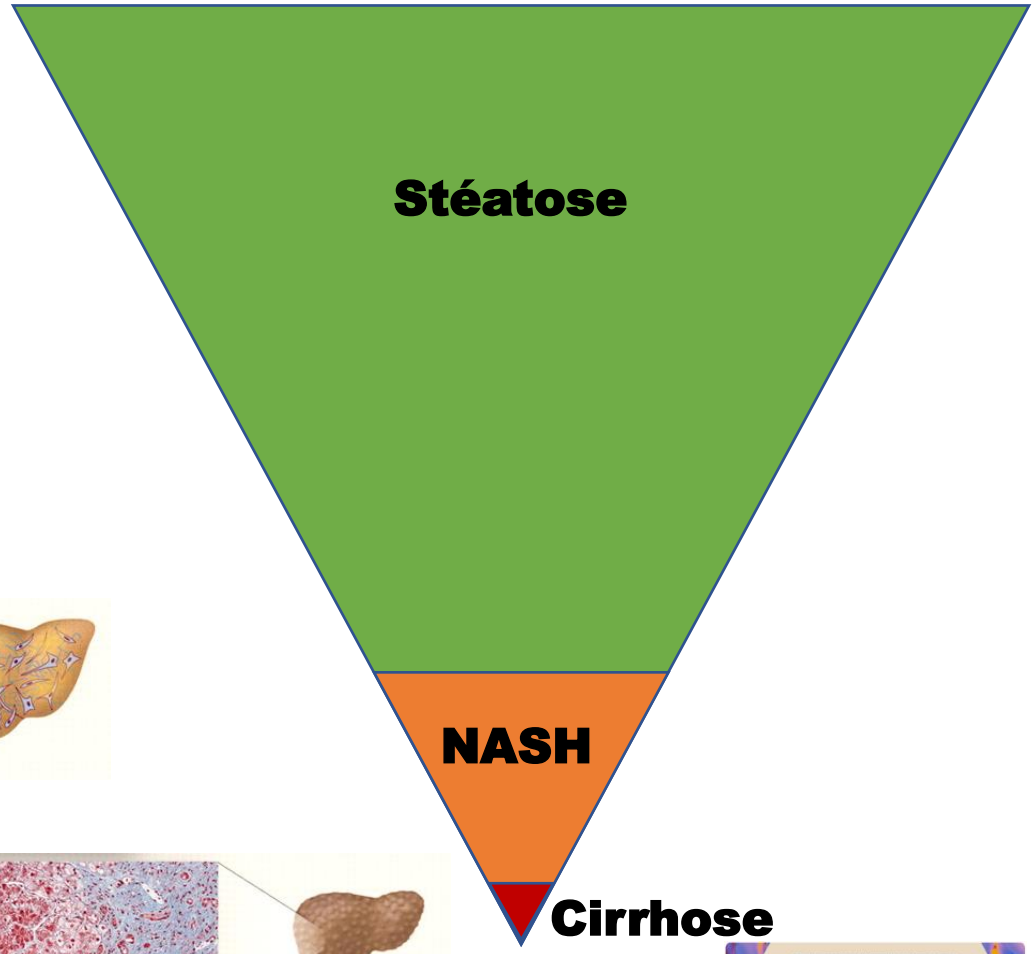
JFHOD
16-19 MARS 2023
PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS

Nosologie des stéatopathies métaboliques









NAFLD: Non Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH: Non Alcoholic Steatohepatitis

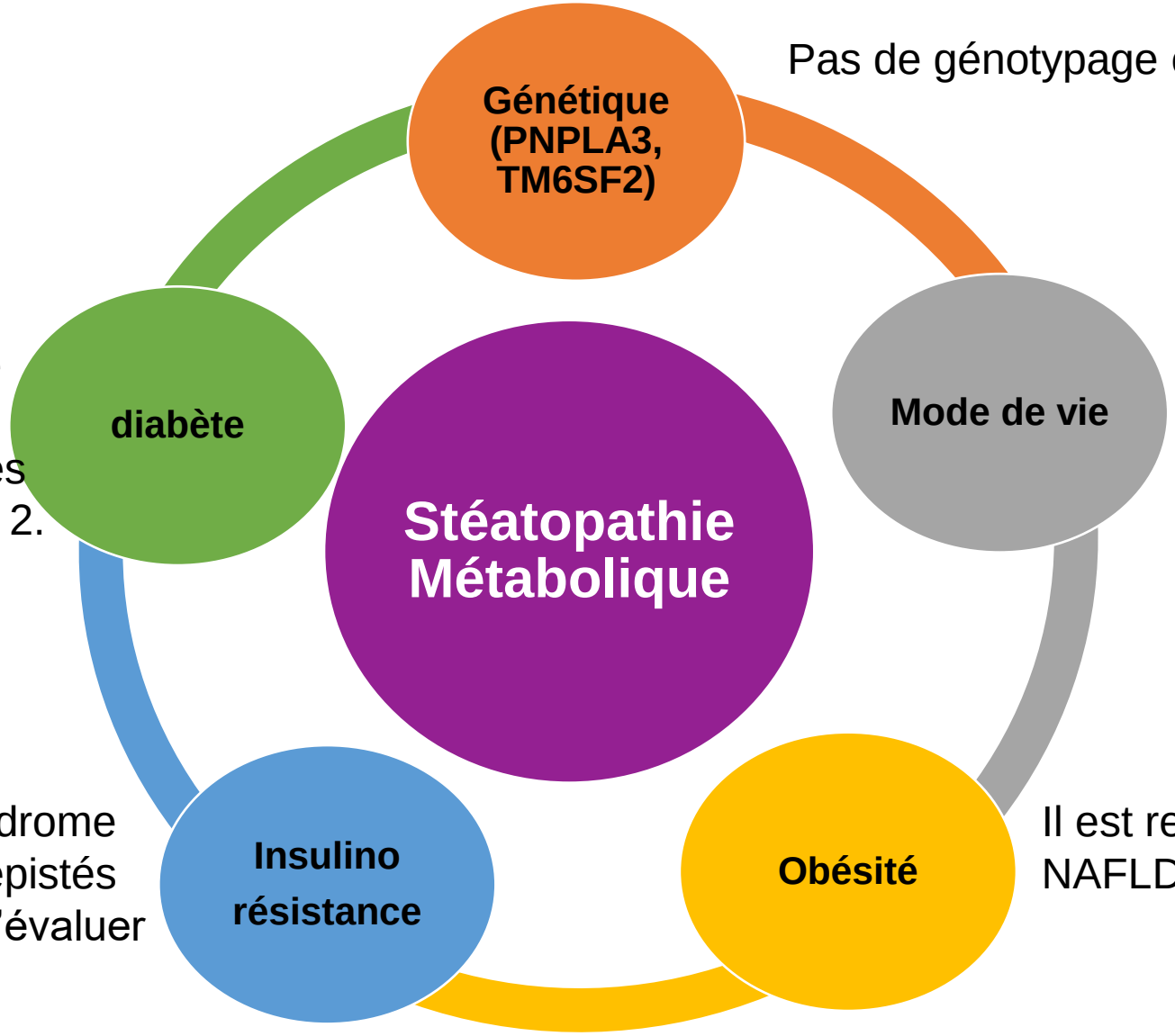
Facteurs de risque

Recommandations EASL

Pas de génotypage en routine

La stéatopathie métabolique et notamment la fibrose doit être recherchée chez tous les patients diabétiques de type 2.

Evaluer l'habitus alimentaire et la sédentarité

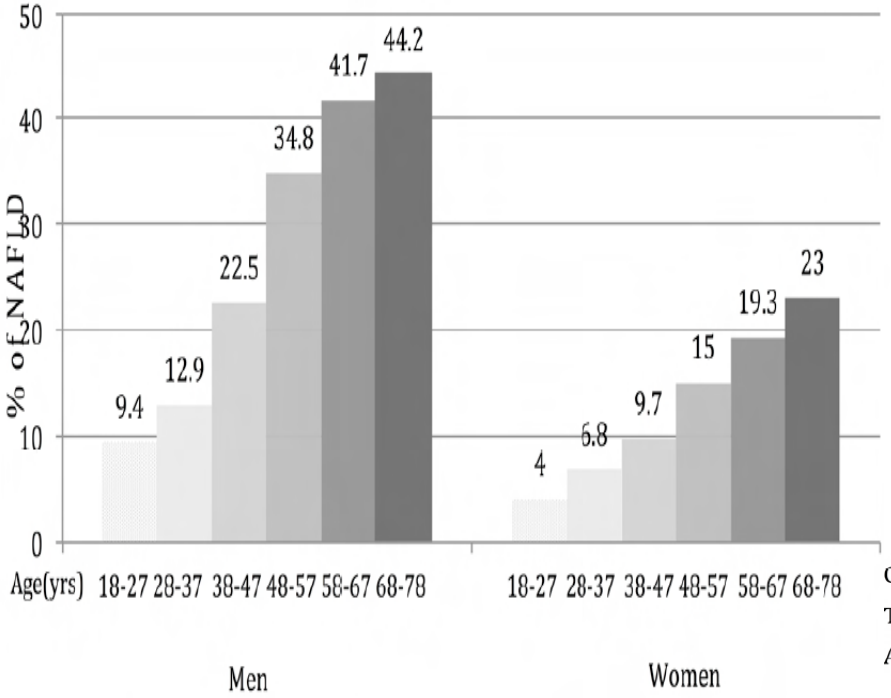


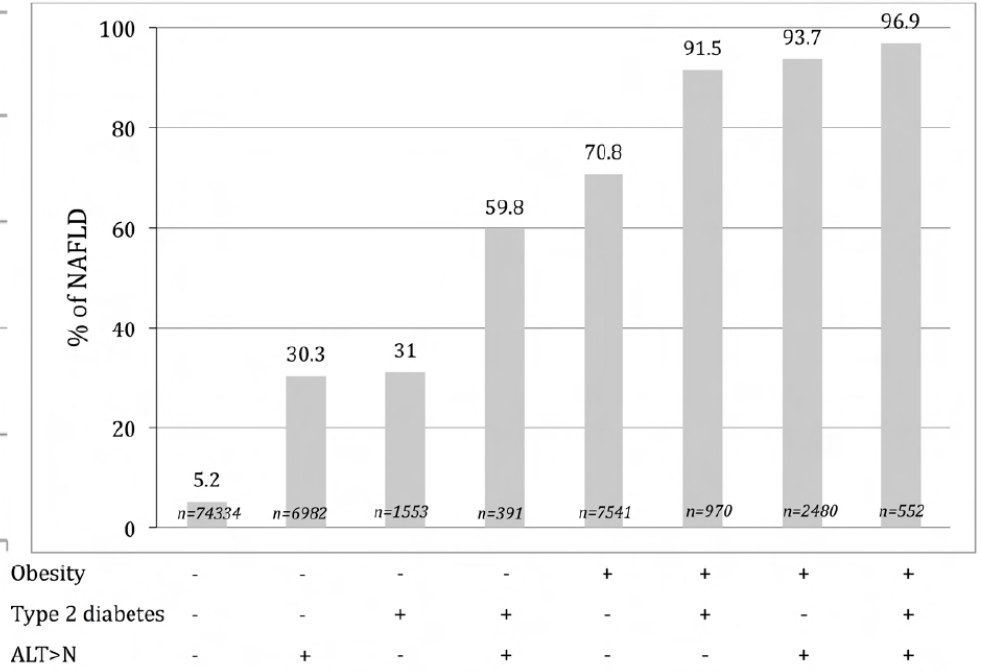
1. Les patients avec un syndrome métabolique doivent être dépistés
2.Le score HOMA permet d'évaluer l'IR et d'aider au diagnostic.

Il est recommandé de dépister la NAFLD chez les sujets obèses

Epidémiologie de la stéatopathie en France

Prévalence française : 18% (estimée sur le Fatty Liver Index)





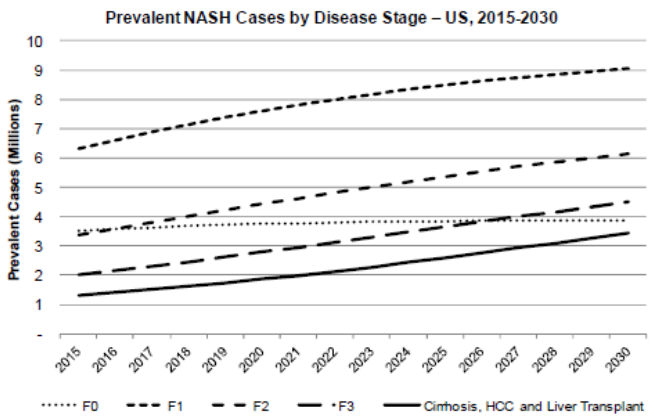
La prévalence de NAFLD augmente avec la présence du diabète et de l'obésité

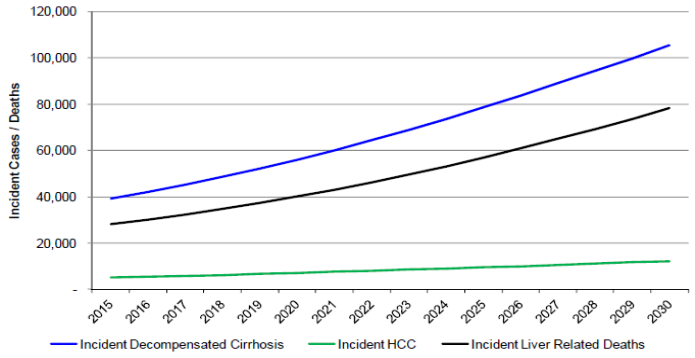
Nabi O et al, Gastroenterology 2020

- *Première cause d'hépatopathie dans le monde(Younossi et al, CGH 2011).*
- *Première cause de cirrhose aux USA (Setiawan et al, Hepatology 2017)*

Epidémiologie: projections & modélisation

Evolution épidémiologique de la NASH aux USA entre 2015-2030





Augmentation de la prévalence de la NASH

↑ 63%, soit 16,5 millions à 27 millions de patients.

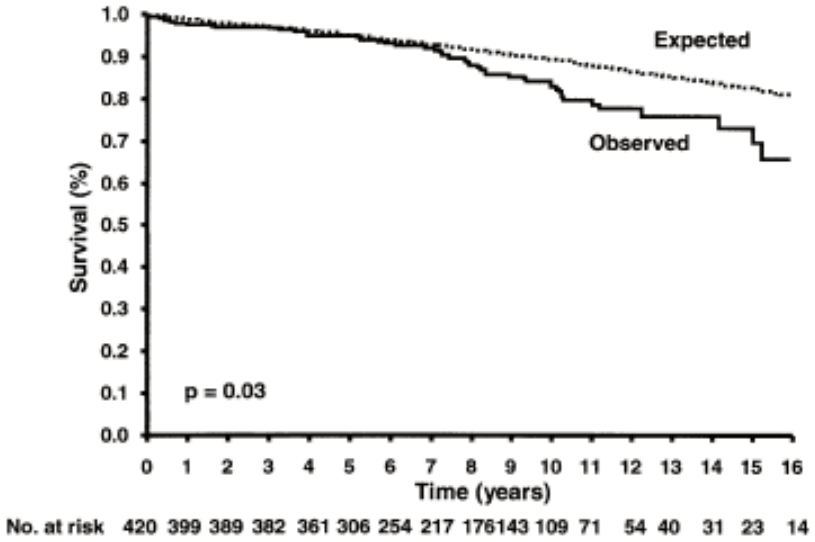
Augmentation de la morbi-mortalité

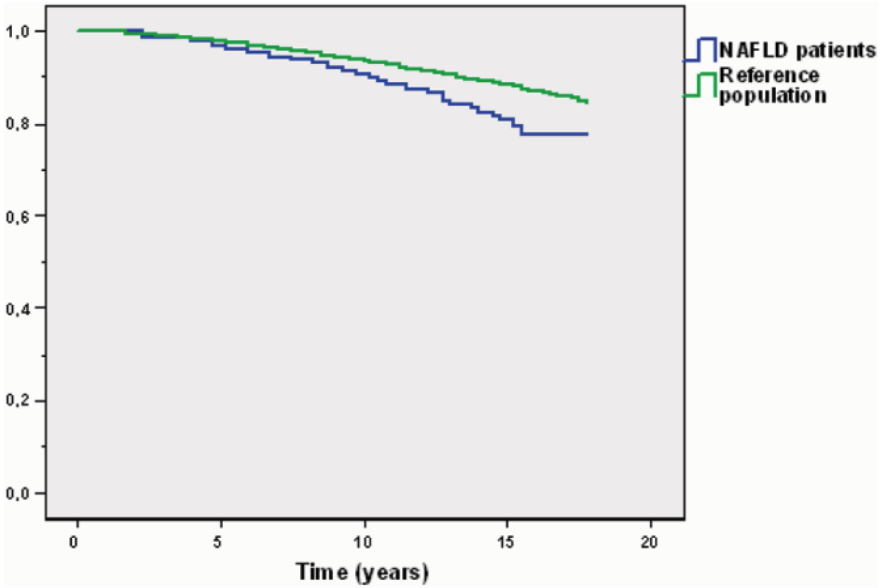
- **Cirrhose décompensée : + 168%**
- **CHC : + 137%**
- **Décès de cause hépatique : + 178%**

Estes C et al, Hepatology 2018

Quels risques pour le patient ?

- Histoire naturelle de la stéatopathie métabolique.





Causes des décès:
1) Cancer (28%)
2) Cardiaque (25%)
3) Foie (13%)

Causes des décès:
1) Cardio-vasculaire
2) Cancer
3) Foie

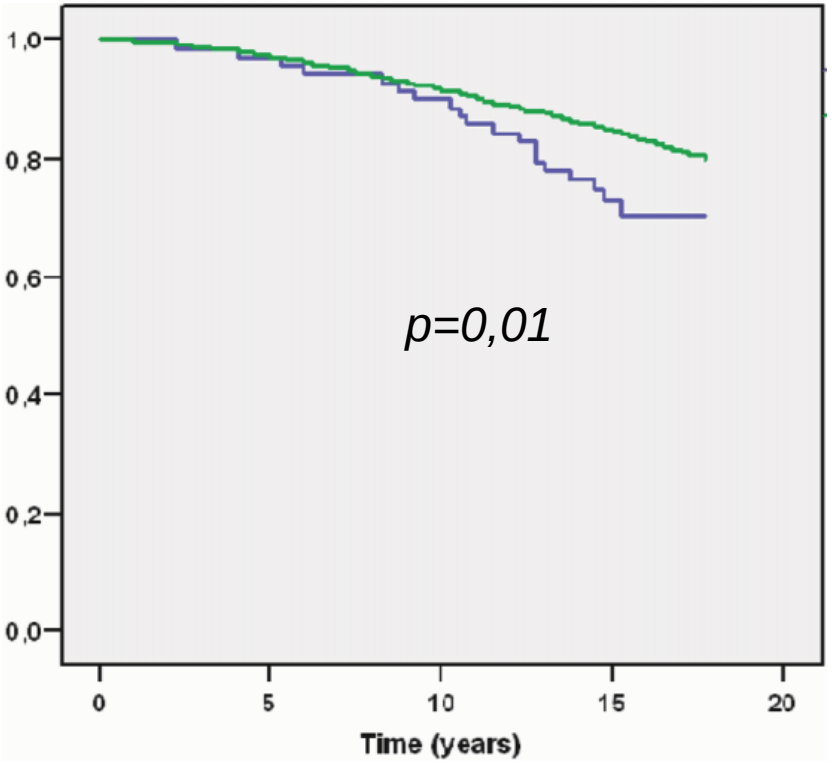
Adams LA et al, Gastroenterology 2005

Ekstedt M et al, Hepatology 2006

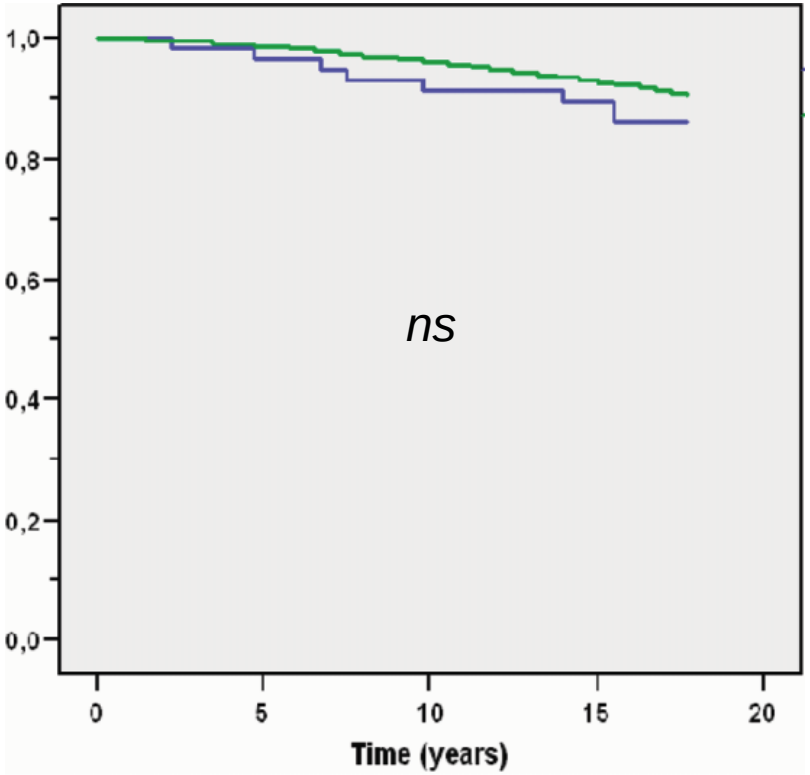
Histoire Naturelle de la stéatohépatite

Stéatohépatite et mortalité hépatique

NASH



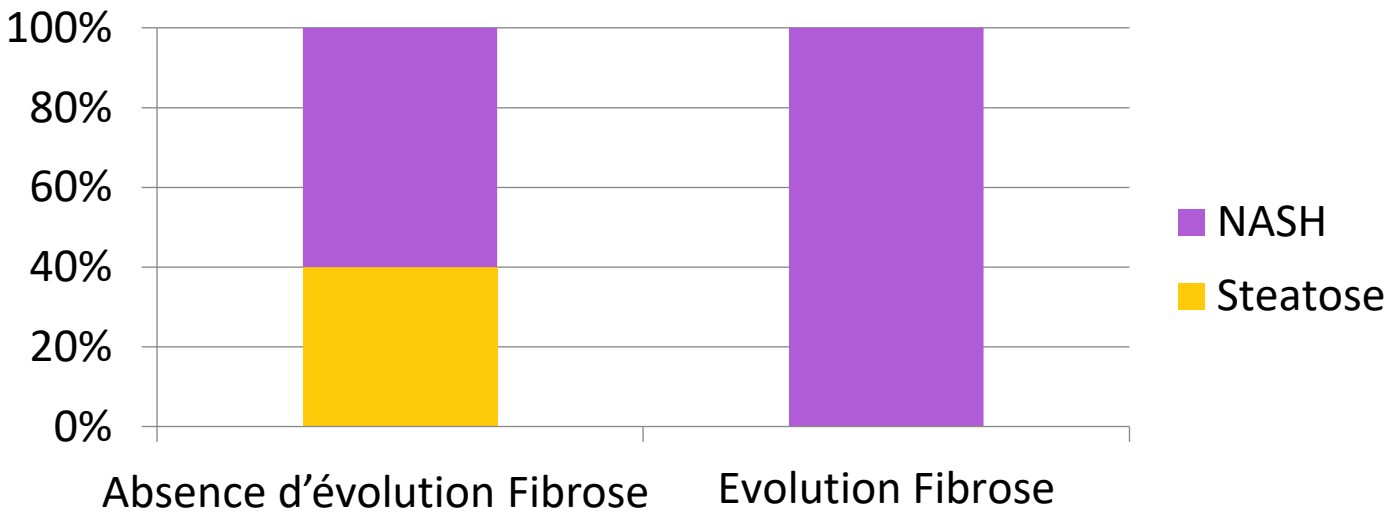
Stéatose pure



Ekstedt M et al, Hepatology 2006

Histoire naturelle: progression de la maladie

NASH = Principale cause de progression rapide de la fibrose



Stéatose SANS Fibrose —Inflammation NASH→ Fibrose —Inflammation NASH→ Cirrhose

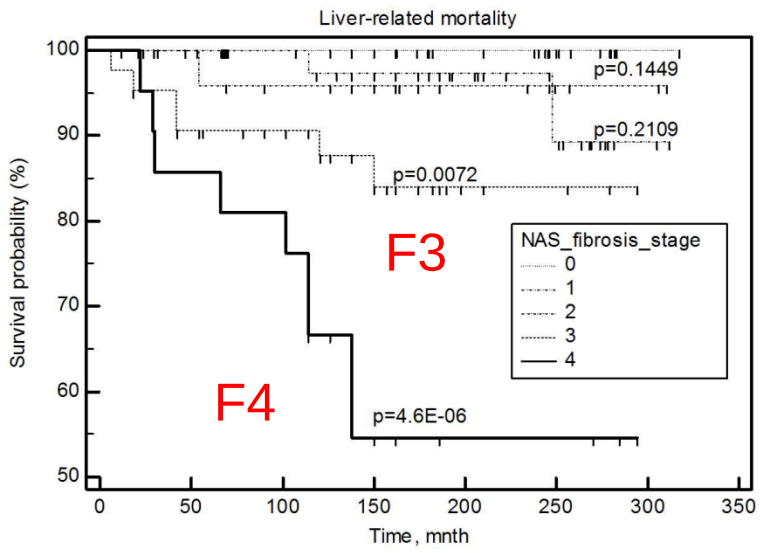
McPherson et al, J Hepatol 2015

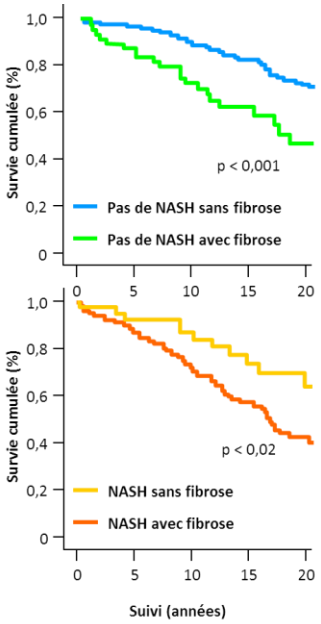
JFHOD 16-19 MARS 2023 PALAIS DES CONGRÈS DE PARIS

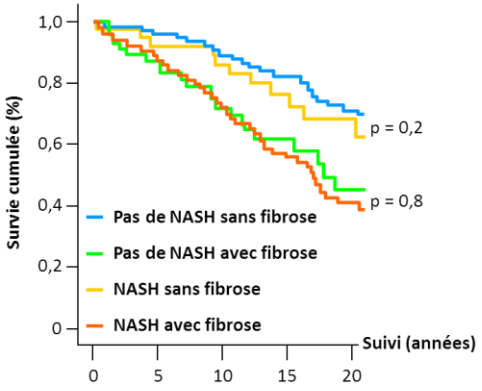
Histoire naturelle: impact de la fibrose

Fibrose et mortalité hépatique

La fibrose est le seul facteur prédictif indépendant de mortalité liée au foie.







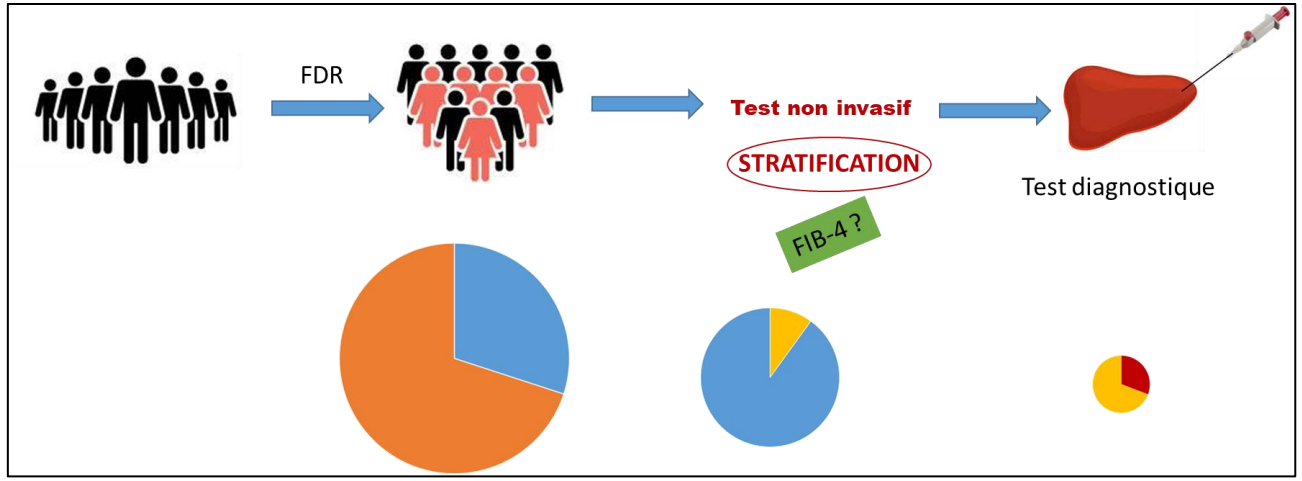
La Fibrose semble être le facteur pronostic
Le plus important dans la NAFLD

Younossi Z et al, Hepatology 2011

Angulo P et al, Gastroenterology 2015

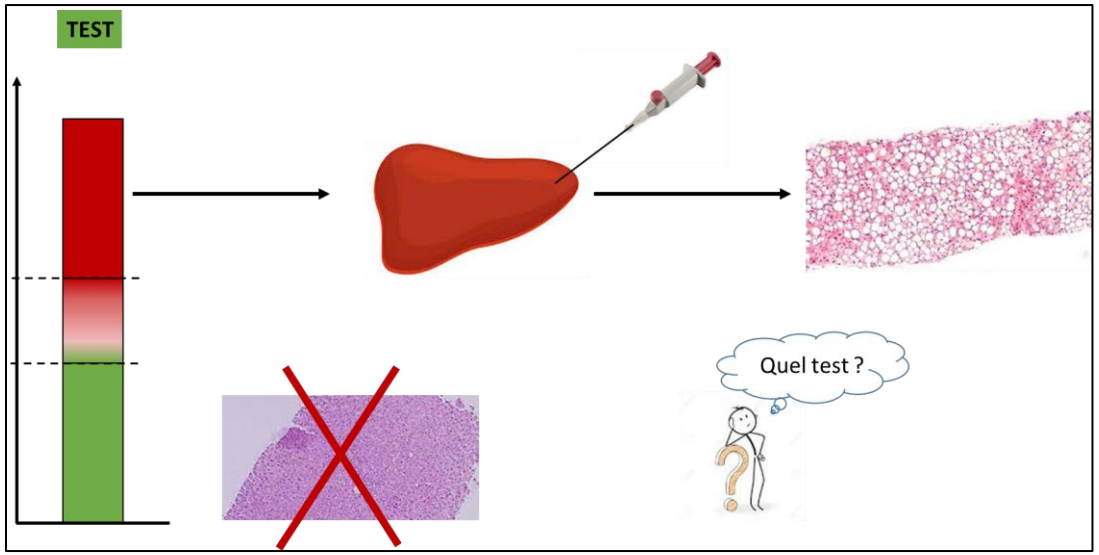
Identifier les formes hépatiques graves

Stratégie d'identification des sujets à risque



Optimisation du diagnostic
Cibler la population à dépister (PREVALENCE)
Acceptabilité/ Facilité de réalisation du test
Performance du test de dépistage

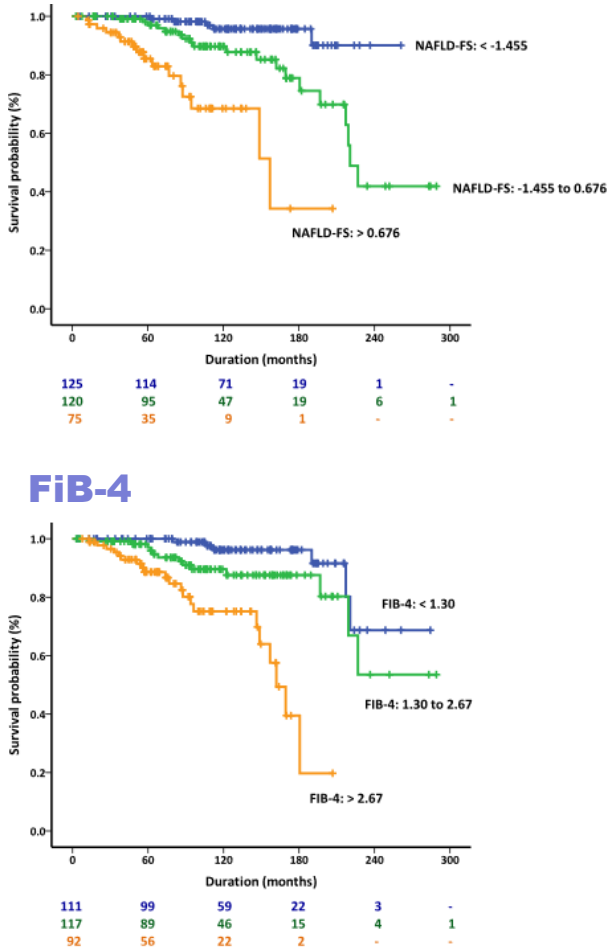
STRATIFICATION



Identifier les formes hépatiques graves

Tests non-invasifs de fibrose

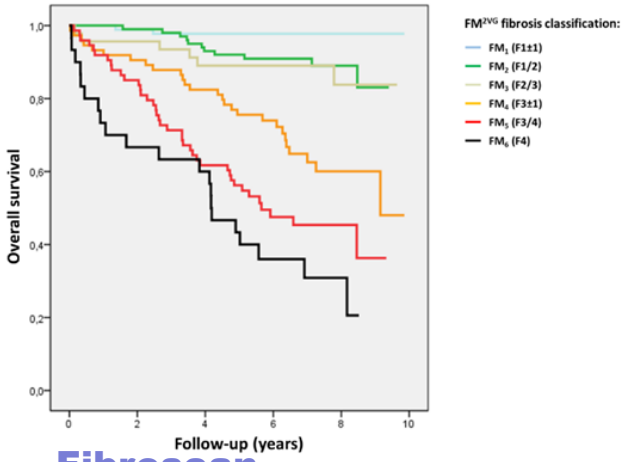
Nafld Fibrosis Score



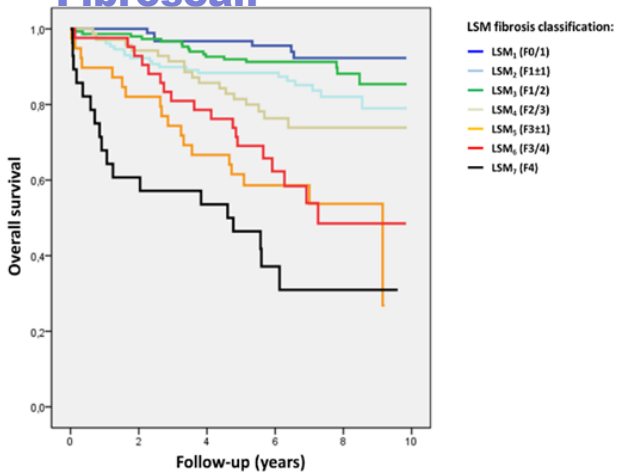
FiB-4

Angulo P et al, Gastroenterology 2013

Fibrometre^{2VG}



Fibroscan



Boursier J et al, J Hepatol 2016

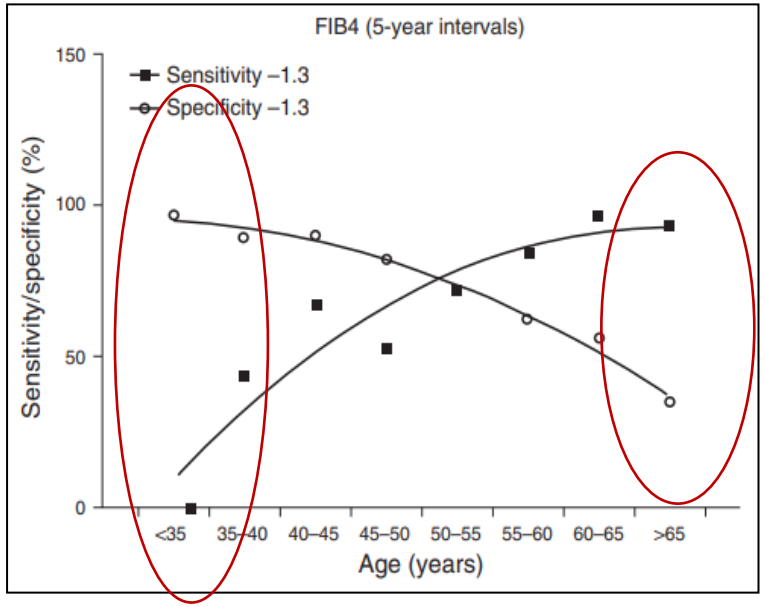
Focus sur le FIB-4 (utilisation en pratique)

Le FIB4

Seuil d'exclusion < 1,3

Zone « grise » : 1,3-2,67

Zone de haute prévalence de la fibrose extensive > 2,67



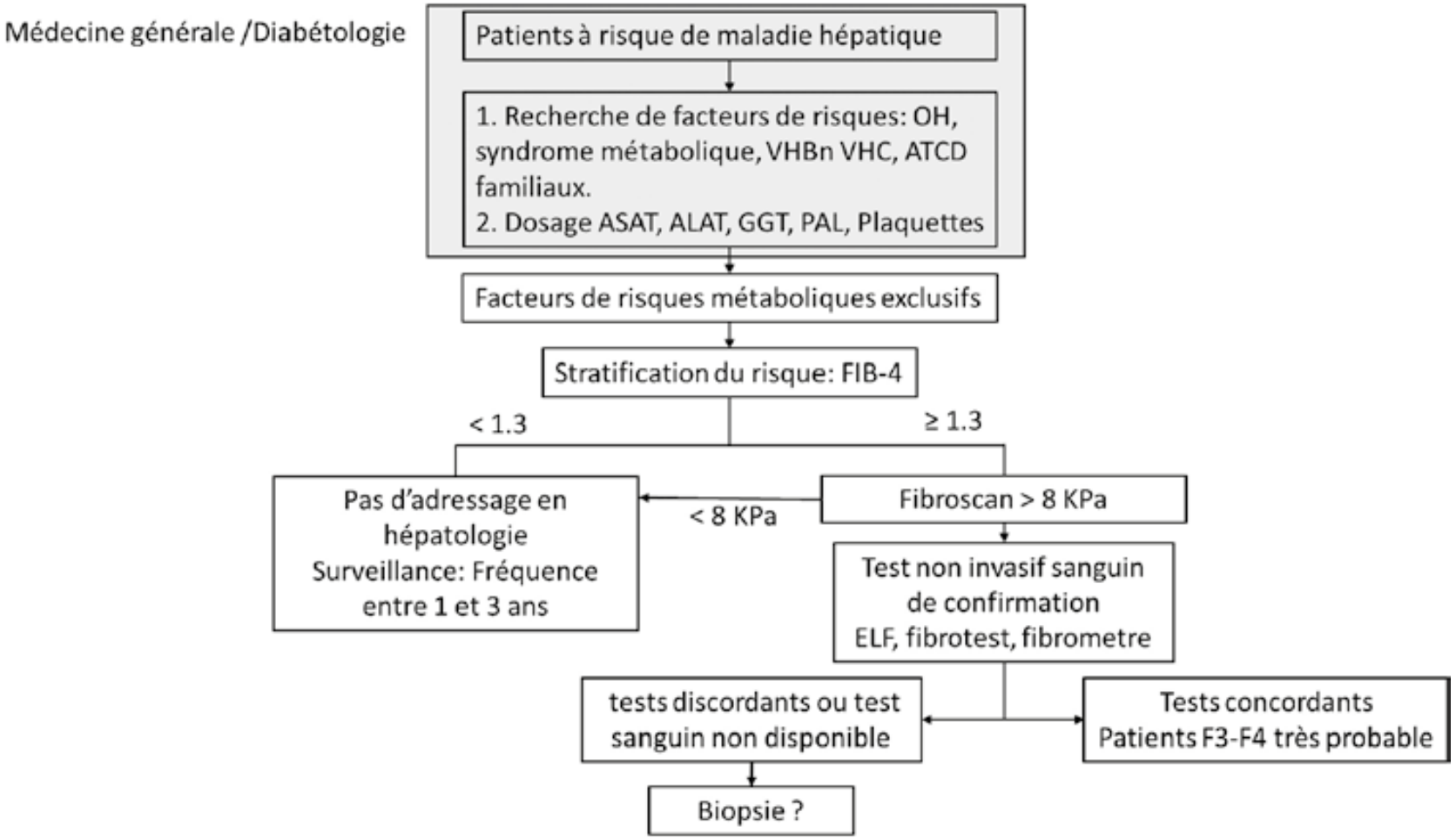
Question du seuil d'exclusion après 65 ans ?

Les mauvaises performances du FIB4 le rendent difficilement applicable chez les moins de 35-40 ans

Mc Pherson, Am J Gastroenterol 2017

Comment utiliser les marqueurs non-invasifs ?

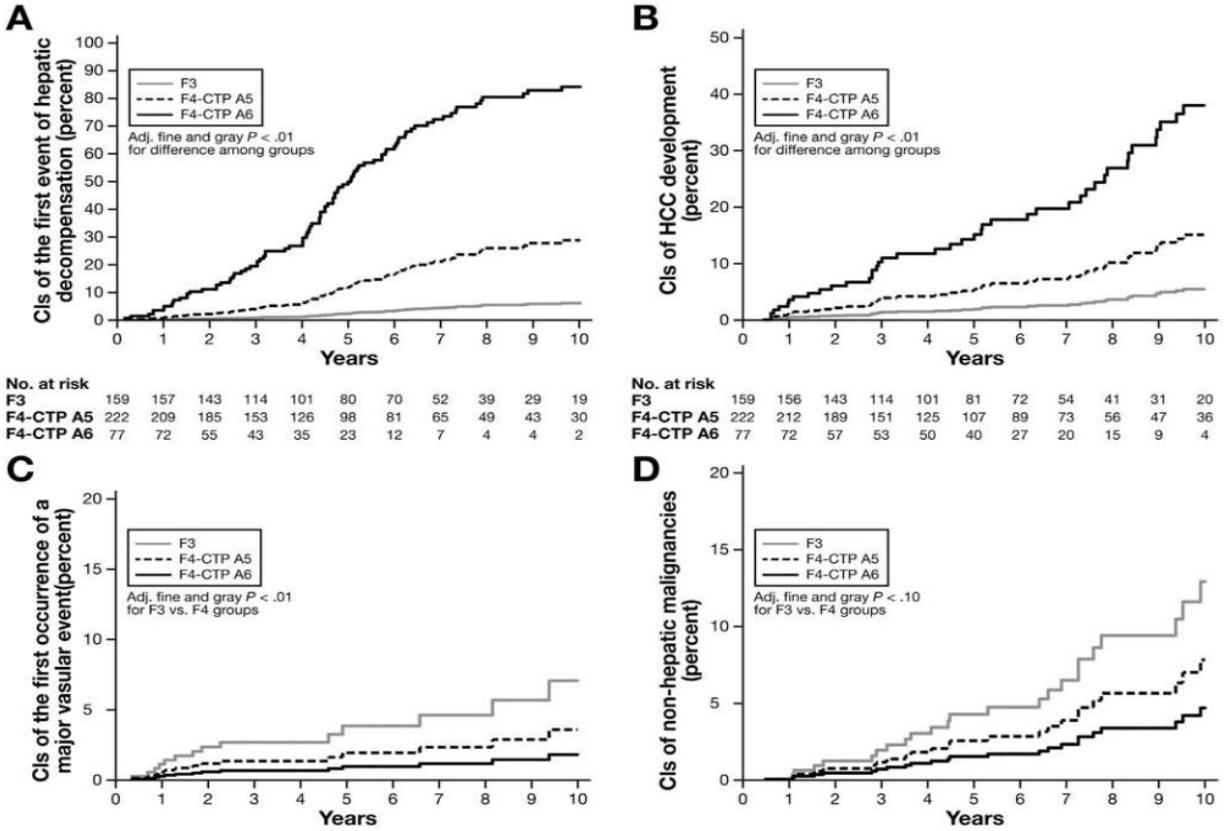
Association de tests: FIB4 + Fibroscan



EASL Clinical Practice Guidelines 2021 update J Hepatol

Organiser le suivi hépatique

Le risque de morbi-mortalité hépatique est le plus important en cas de cirrhose



Vilar-Gomez Gastroenterology 2018

NAFLD & fibrose < F2: suivi tous les 2-3 ans
NASH ou Fibrose avancée= suivi annuel

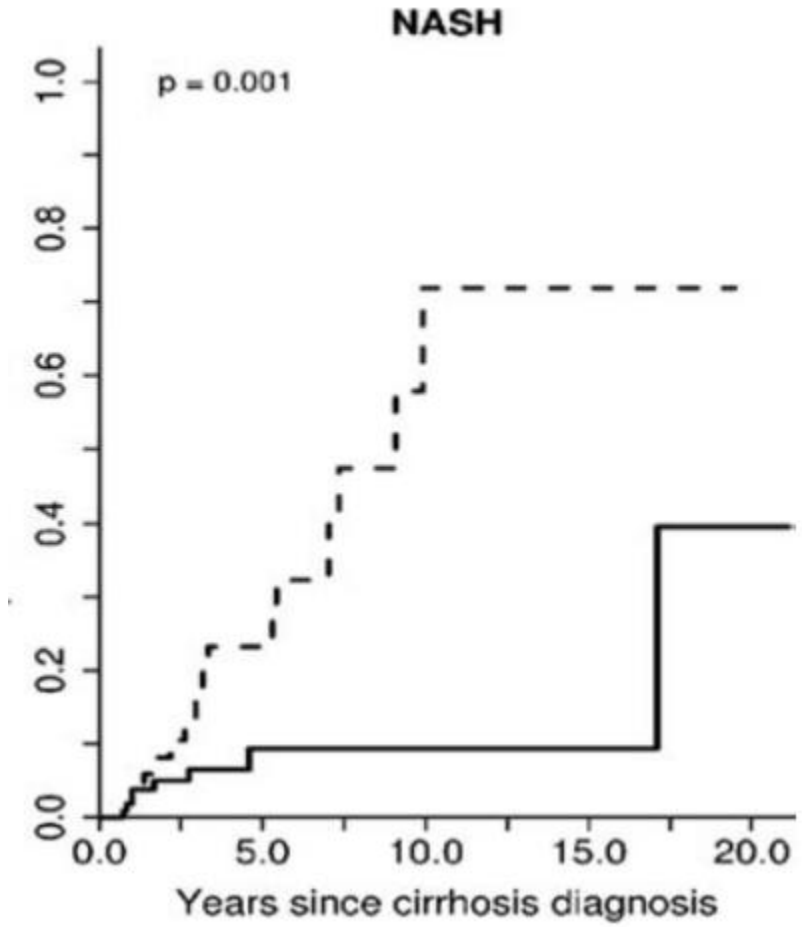
Stade de fibrose évalué par les tests non-invasifs	Facteur de risque de progression de la fibrose hépatique *	Rythme de surveillance
F0-F1	Non	Tous les 3 ans
	Oui	Tous les 2 ans
F2	Non	Tous les 1-2 ans
	Oui	Annuel
F3		Annuel
F4		Semestriel

* FDR de risque de progression: âge > 50 ans, diabète, HTA, cytolyse, syndrome métabolique

Recommandation EASL

Le suivi hépatique

Effet consommation d'alcool modérée chez les patients atteints de cirrhose NASH



Ascha et al. Hepatology 2010

Arrêter la consommation d'alcool même modérée chez les patients au stade de cirrhose

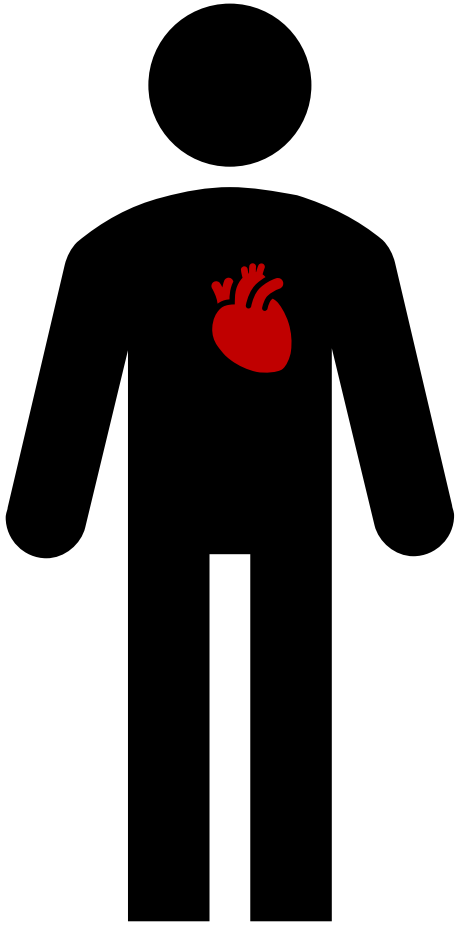
Risques extra-hépatiques: Cardiaque

Sur-risque d'évènement cardiovasculaire après ajustement sur l'âge, diabète et autre FDR CV

HR 1,45 (1,31-1,61)

En cas de NASH et fibrose
HR 2,5 (1,68-3,72)

Pas de recommandation spécifique de suivi, mais **dépistage CV**



- ECG
- Echo des TSA
- Dépistage des autres FDR CV

Mantovani A, et al. The lancet Gastroenterology &Hepatology. 2021

Risques extra-hépatiques: Métabolique

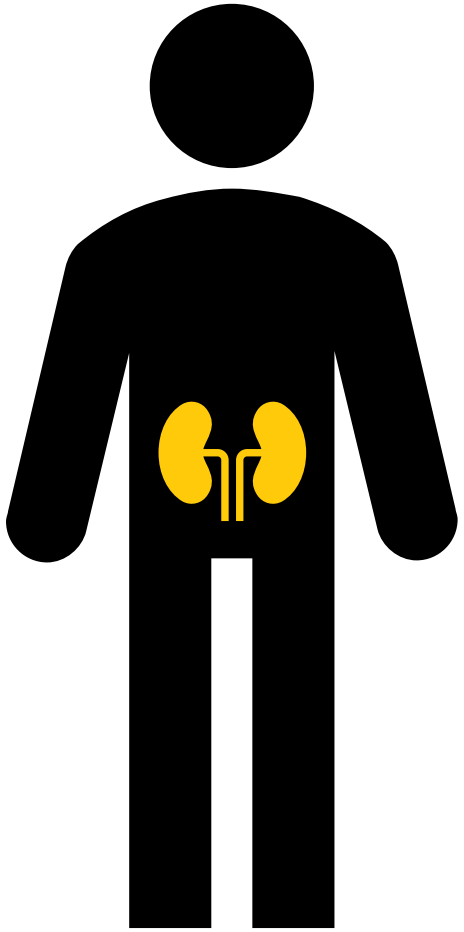
le risque de développer un diabète dans les 5 ans suivant le diagnostic est 2 fois plus élevée que le reste de la population

En absence de diabète au diagnostic de stéatopathie métabolique, un suivi glycémique est recommandé.

Discuter un suivi par un endocrinologue en cas de NASH et fibrose avancée pour discuter de la mise en place des agonistes GLP-1 voire les inhibiteurs SGLT-2.

Mantovani A, et al. The lancet Gastroenterology & Hepatology 2021, Eslam M,et al. Hepatology international. 2020

Risques extra-hépatiques: Rénal



Contexte de syndrome métabolique
=> Risque rénal

risque
(HR 1,5) d'insuffisance rénale chronique de grade 3 (clairance
< 60 ml/min/1,73 m²) à 10 ans

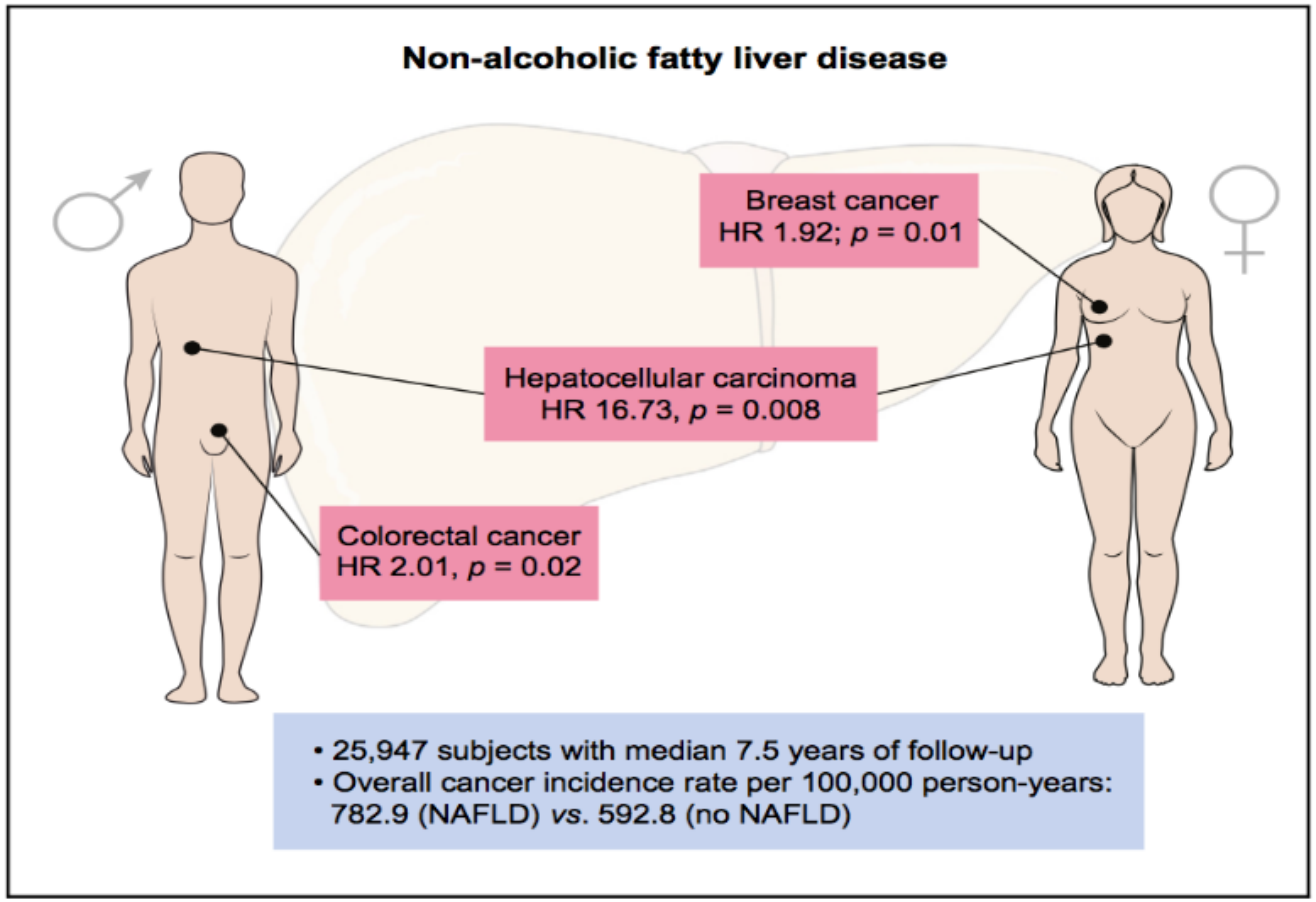
Si indiqué, la prescription des IEC ou ARA-II est conseillée

Mantovani A, et al. The lancet Gastroenterology & Hepatology. 2021

Risques extra-hépatiques: Oncologique

DEPISTAGE

Cancer colo-rectal
Cancer du sein
CHC en cas de cirrhose



Kim et al, J Hepatol 2018

Prise en charge thérapeutique

3 axes thérapeutiques

Règles hygiéno-diététiques

Pharmacologique

Chirurgical

Prise en charge thérapeutique

3 axes thérapeutiques

Règles hygiéno-diététiques

Pharmacologique

Chirurgical

Traitement diététique: Points importants

Peu d'études randomisées avec analyse histologique

1. Il n'existe pas de régime dédié pour le traitement de la stéatopathie métabolique

2. Très peu d'études analysant l'effet « exclusif » de l'activité physique.

« En vrai vie » Seulement 30% des patients sont convaincus qu'il faut changer leur mode de vie

Objectif: Diminution de la masse grasse hépatique.

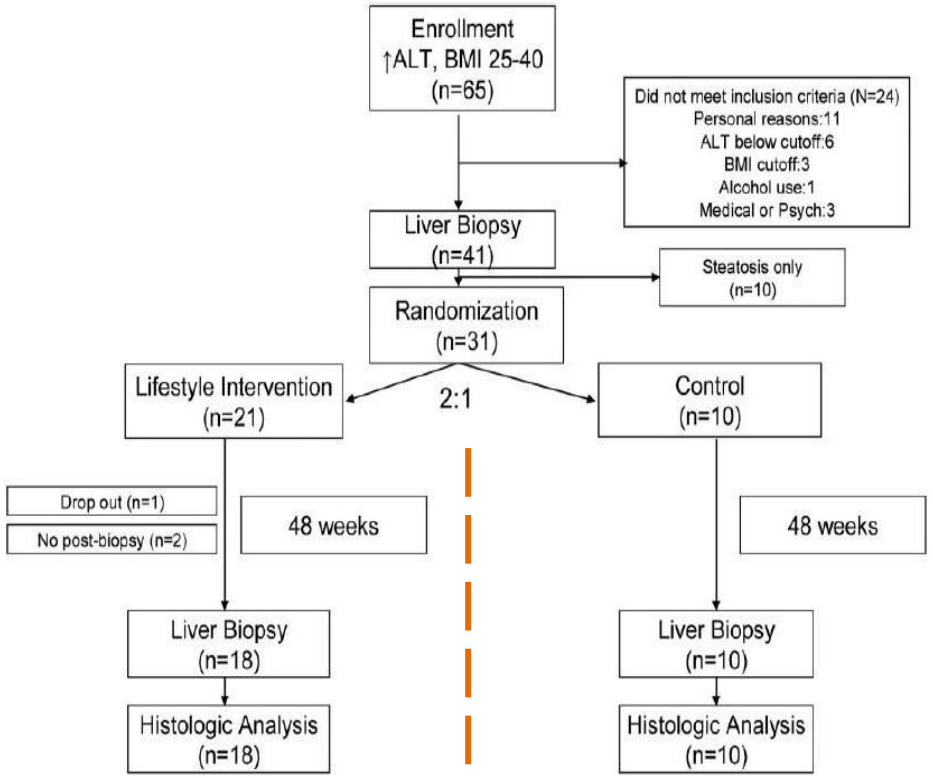
La perte de poids réduit la masse grasse.
AP transforme la masse grasse en masse maigre et favorise l'amaigrissement

Méta-analyse
C. Thoma et al, J hepatol 2012

Diminution de la stéatose.
Amaigrissement : - 80%
Activité physique: -20%

Traitement hygiéno-diététique

Effet de la perte de poids

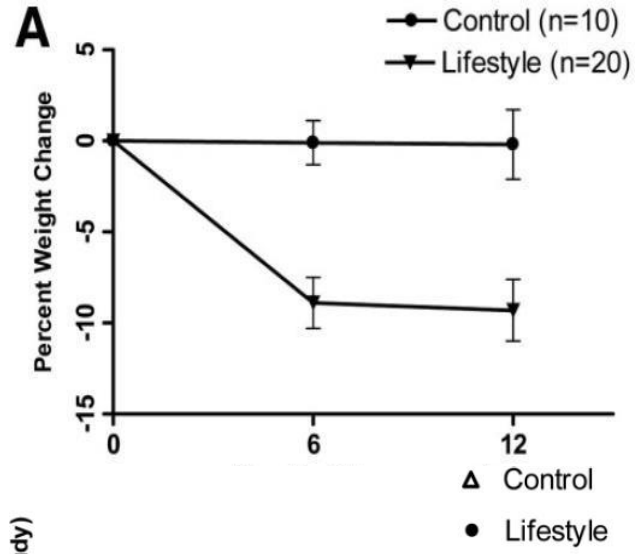


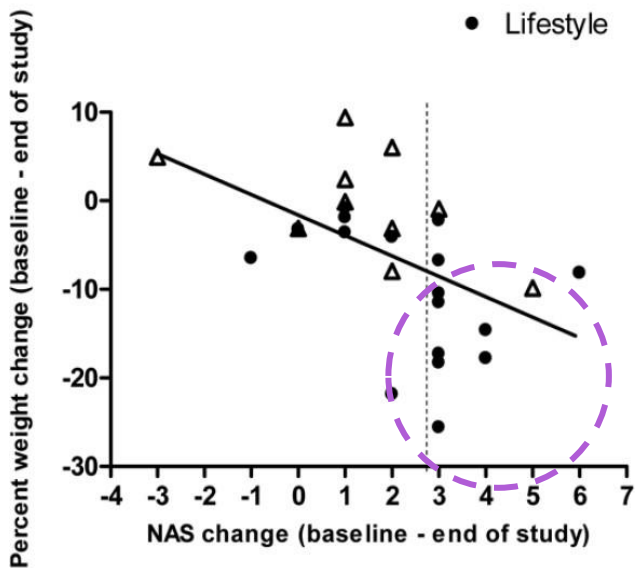
Groupe :
Régime +
Activité physique +
Thérapie comportementale

Groupe : Information

Groupe : Information

Promrat et al, hepatology 2010

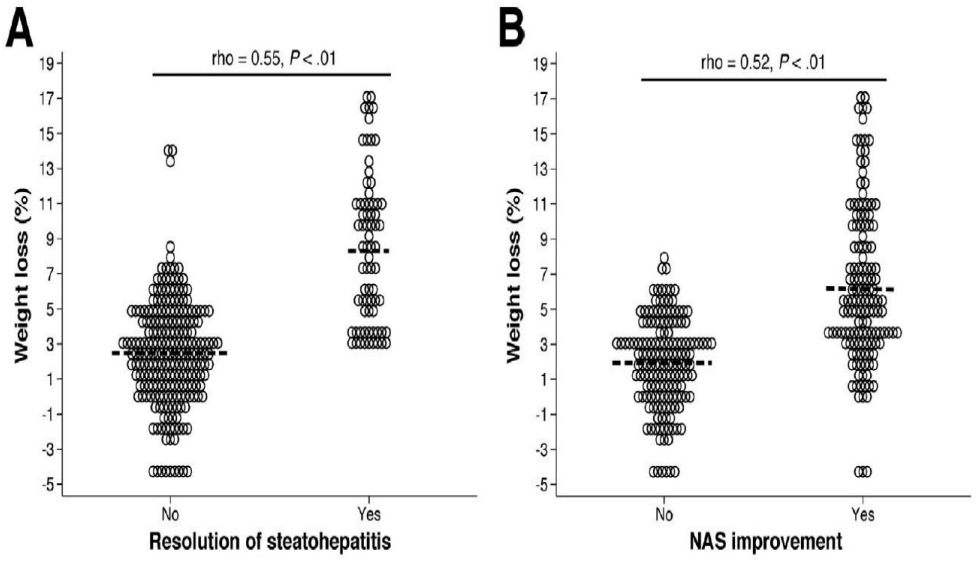




Amaigrissement > 10%
Permet une amélioration du NAS ≥ 3

Traitement hygiéno-diététique

Perte de poids & NASH



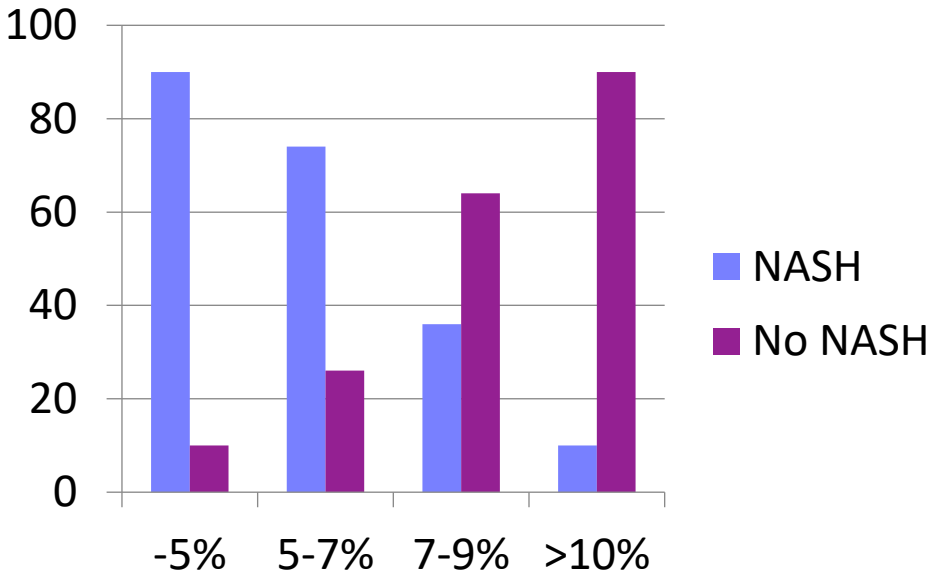


Table 2. Improvement of Histologic Outcomes Across Different Categories of Weight Loss at the End of Treatment

Variables	Overall (n = 293)	WL <5 (n = 205)	WL = 5–6.99 (n = 34)	WL = 7–9.99 (n = 25)	WL ≥10 (n = 29)	*P* value
Weight loss, %	3.8 ± 2.7	1.78 ± 0.16	5.86 ± 0.09	8.16 ± 0.22	13.04 ± 6.6	—
Resolution of steatohepatitis[a]	72 (25)	21 (10)	9 (26)	16 (64)	26 (90)	<.01

Les règles hygiéno-diététiques ne sont efficaces que chez 10-20% des patients.

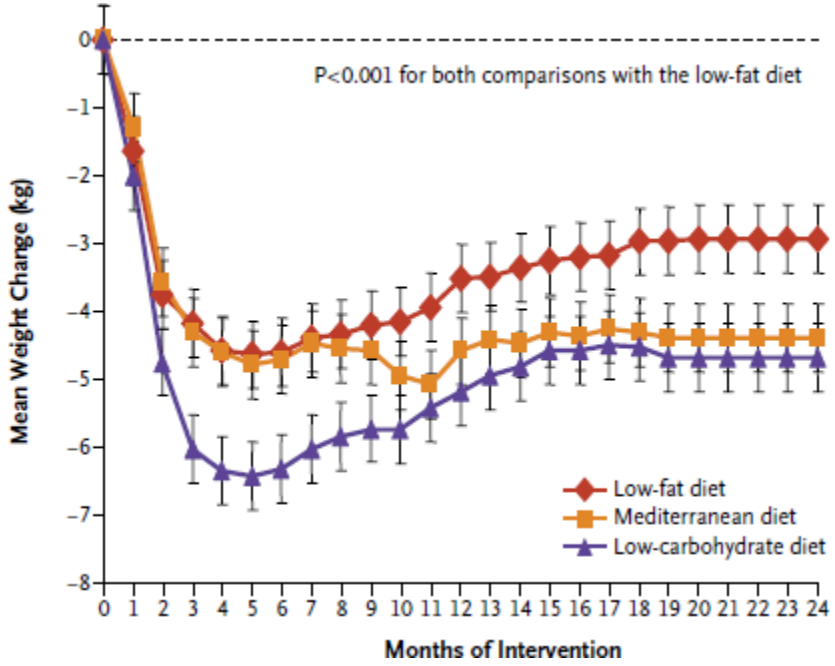
Villar-Gomez E et al, Gastroenterology 2015

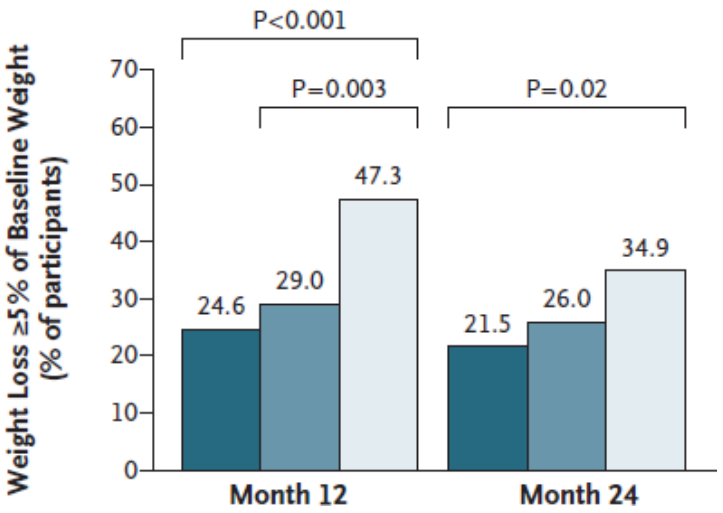
Quel régime ?

Le régime doit toujours être adapté au profil du patient

(hyperphagie, anxiété, exces d'hydrate de carbone, cause mixte ...)

Poids 90 kg.
IMC 30 kg/m²





A: Usual Care
B: Brief counseling
C: Enhanced brief counseling

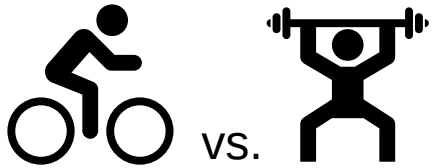
Régime: entre - 3 et - 5 kg à 2 ans

Shai I et al, nejm 2008

De 6 à 17% de patients avec plus de 10% de perte de poids

Wadden et al, nejm 2011

Activité physique: Aérobie ou Résistance ?



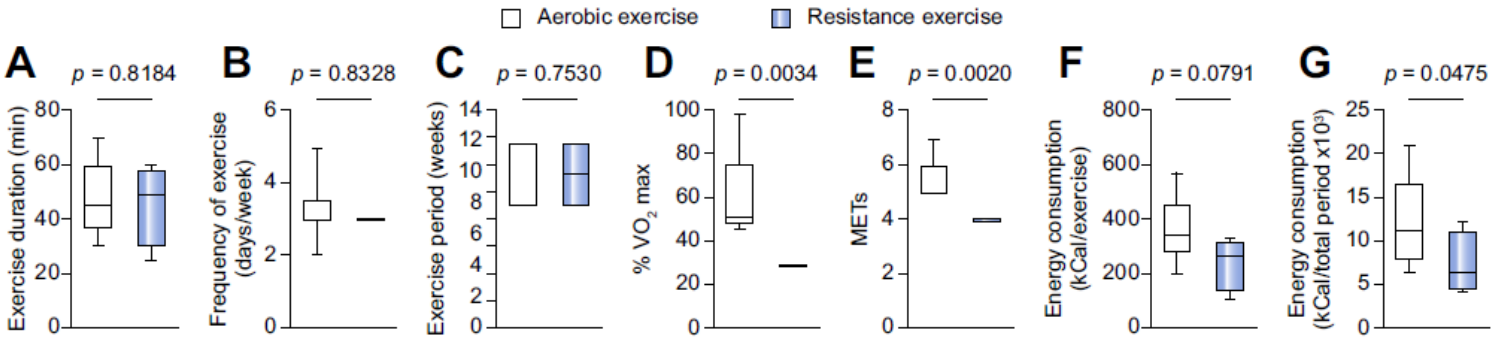


Fig. 3. Comparisons of exercise protocol and energy consumption between aerobic and resistance exercise. (A) Exercise duration, (B) frequency of exercise, (C) exercise period, (D) %VO_2max (E) METs, (F) energy consumption/exercise, and (G) energy consumption/total period. Data are expressed as median (range). Nonparametric comparisons were made using the Wilcoxon signed-rank test. The level of statistical significance was set at $p < 0.05$. METs, metabolic equivalents.

	Aerobic exercise	Resistance exercise	*p* value
Number of protocols (number of articles)	13 (9)	4 (4)	
Number of enrolled subjects	314	68	
Age (years old)	44.2 (15.2-61)	52.0 (45.9-55.5)	0.1064
Sex (Male; %)	63.45	100	0.6018
BMI	31 (27-36)	32 (29-25)	0.4190
Body weight (kg)	85 (69-107)	94 (72-98)	0.4953
Dietary counseling (Yes)	46.2% (6/13)	25.0% (1/4)	0.4522
Changes in BMI	-1 (-4 to 1)	-0.5 (-1 to 0)	0.4106
Changes in ALT level	-12 (-56 to 4)	-15 (-19 to 0)	0.5325
Changes in Intrahepatic lipids (%)	-2 (-3 to 0)	-7.5 (-13 to -2)	0.3150

	poids (kg)	BMI	Steatose (IRM)
Aérobie (cardio)	-1,6 (-10; 0,2)	-0,7 (3,7; 0,6)	-2,65 % (-21; -0,7)
Résistance (force)	-1,35 (-2,6; -0,6)	- 0,35 (-0,7; 0)	-12% (-2; -13)

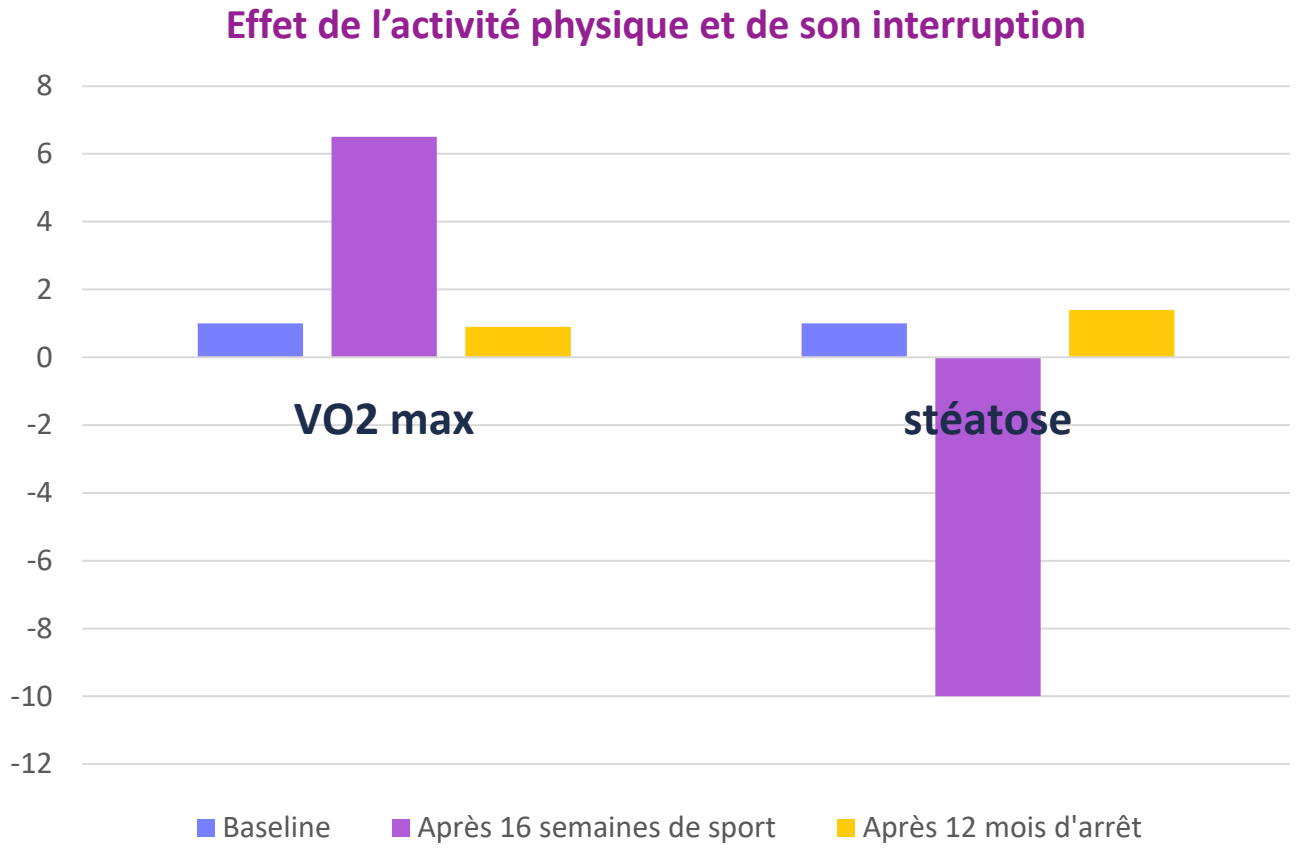
Pas de différence hépatique en fonction du la nature du sport pratiqué

Hashida R et al, J Hepatol 2017

Activité physique: un effet rémanent ?

N=10

Poids stable durant le suivi



Objectif: modification durable du mode de vie et notamment lutter contre la sédentarité

C.J. Pugh, V.S. Sprung, H. Jones, P. Richardson, 2016 Int J Obes

Prescrire l'activité physique

motivation → Evaluation médicale → Structures et réseaux existants → Evaluation du bénéfice → Aide à la prise en charge

motivation

Processus initial indispensable.

La prescription vient renforcer et consolidation la volonté du patient

Evaluation médicale

Evaluation:

Du risque CV adaptée au type d'activité souhaitée

Certificat médical

Structures et réseaux existants

Dépend de la structuration régionale.

Référencement ARS.

Evaluation du bénéfice

Visite médicale pour évaluer le bénéfice

Aide à la prise en charge

Aide financière:

Aucune aide sécurité sociale

Mutuelles & Assurances

Activité physique adaptée (APA)

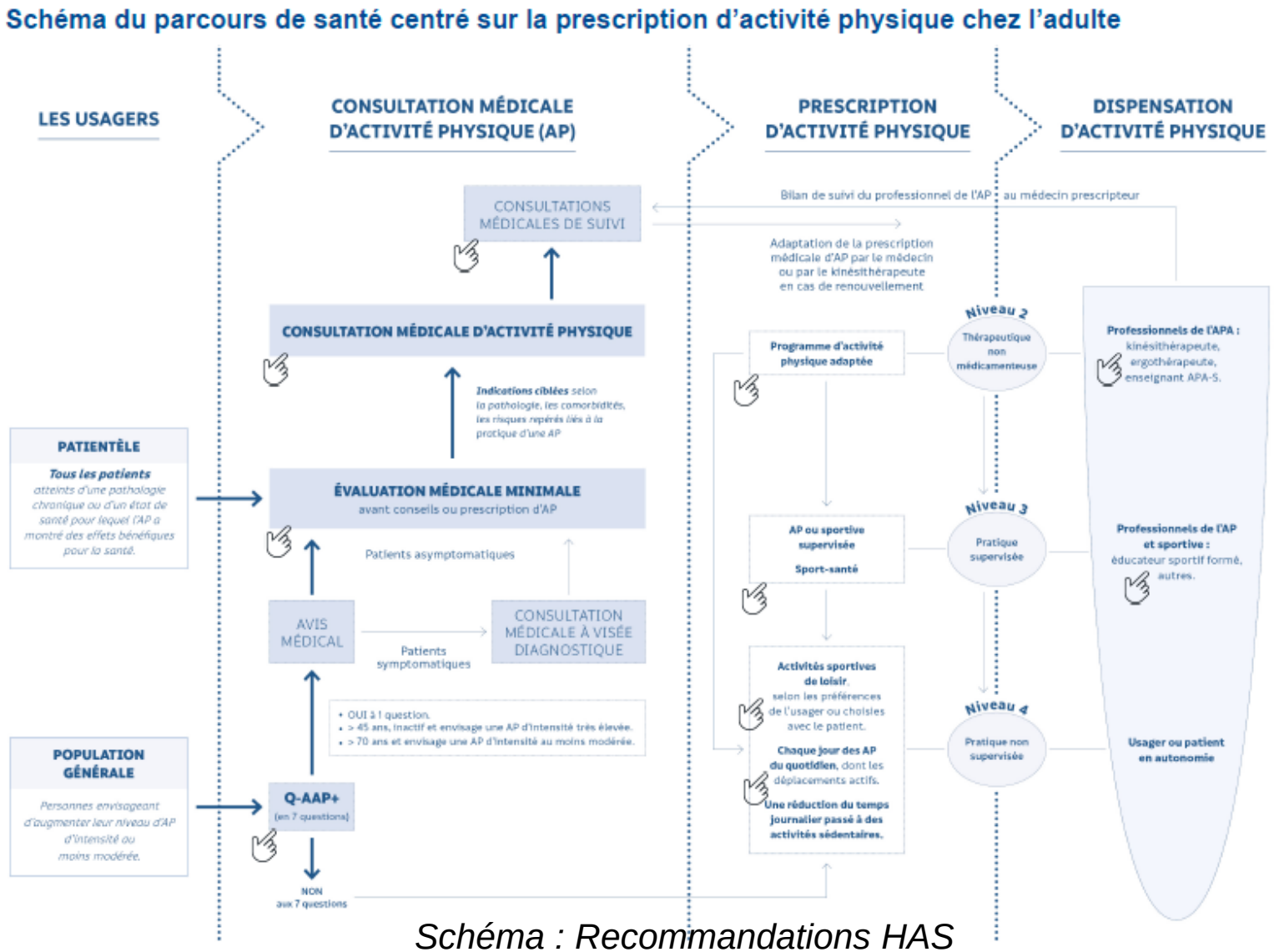


Schéma : Recommandations HAS

Activité physique adaptée (APA)

Pathologies identifiés HAS:

- **Diabète**
- **Obésité**
- **ATCD CV**
- Néoplasie
- Respi: BPCO/Asthme
- Maladie neurologique
- Post-partum...

N.B. : La steatopathie métabolique ne fait pas partie de la liste des pathologies reconnues

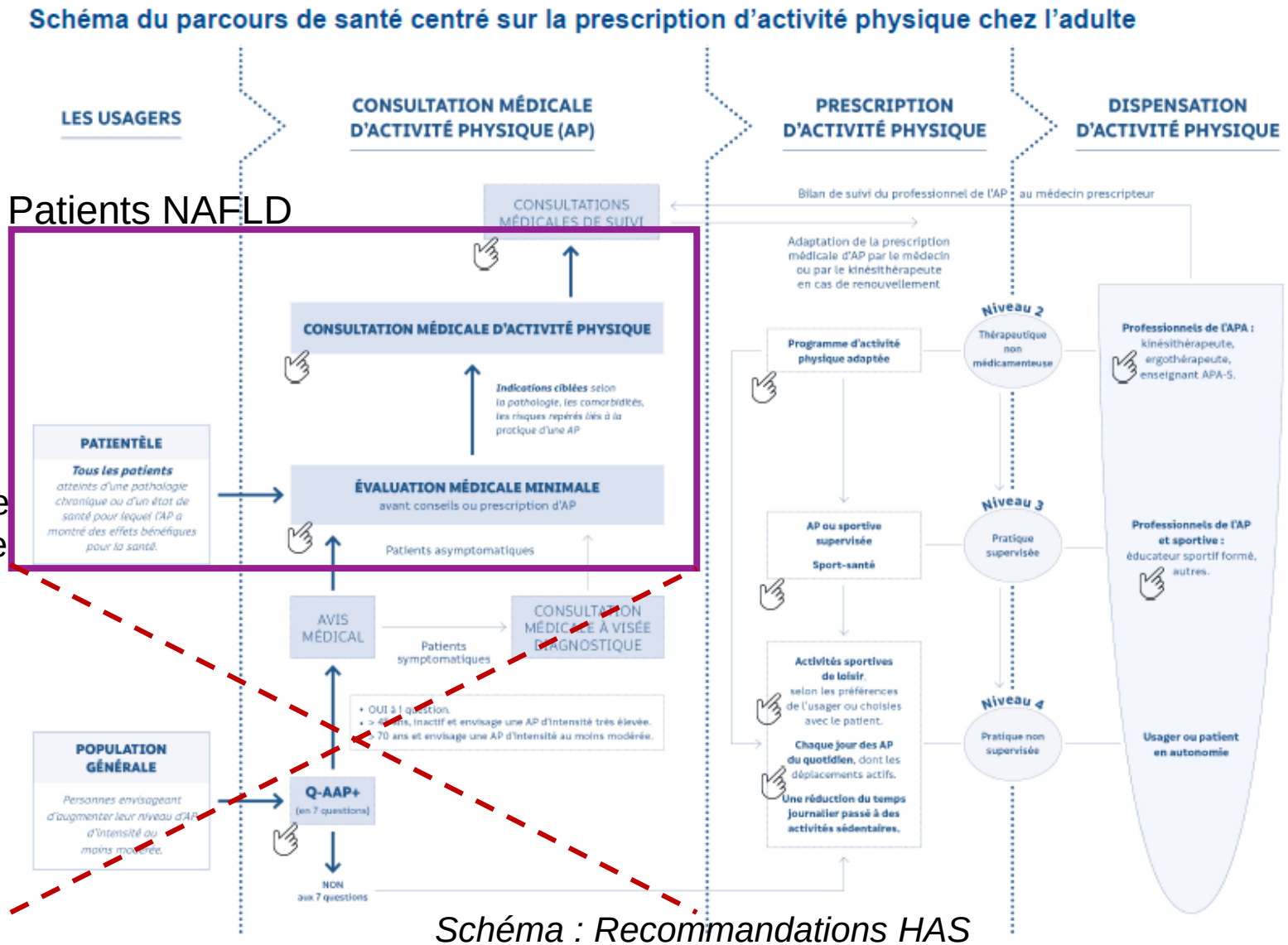


Schéma : Recommandations HAS

APA: Evaluation médicale.

- 1/ Effectuée par le médecin traitant ou le médecin du sport.
- 2/ Etapes:
  - Consultation médicale “minimale” (30 min…):
  - Prescription d’examens complémentaires (ex: épreuve d’effort, ECG) et consultation spécialisée (cardiologique)
  - Etablissement d’un certificat de non contre-indication.

La consultation minimale initiale

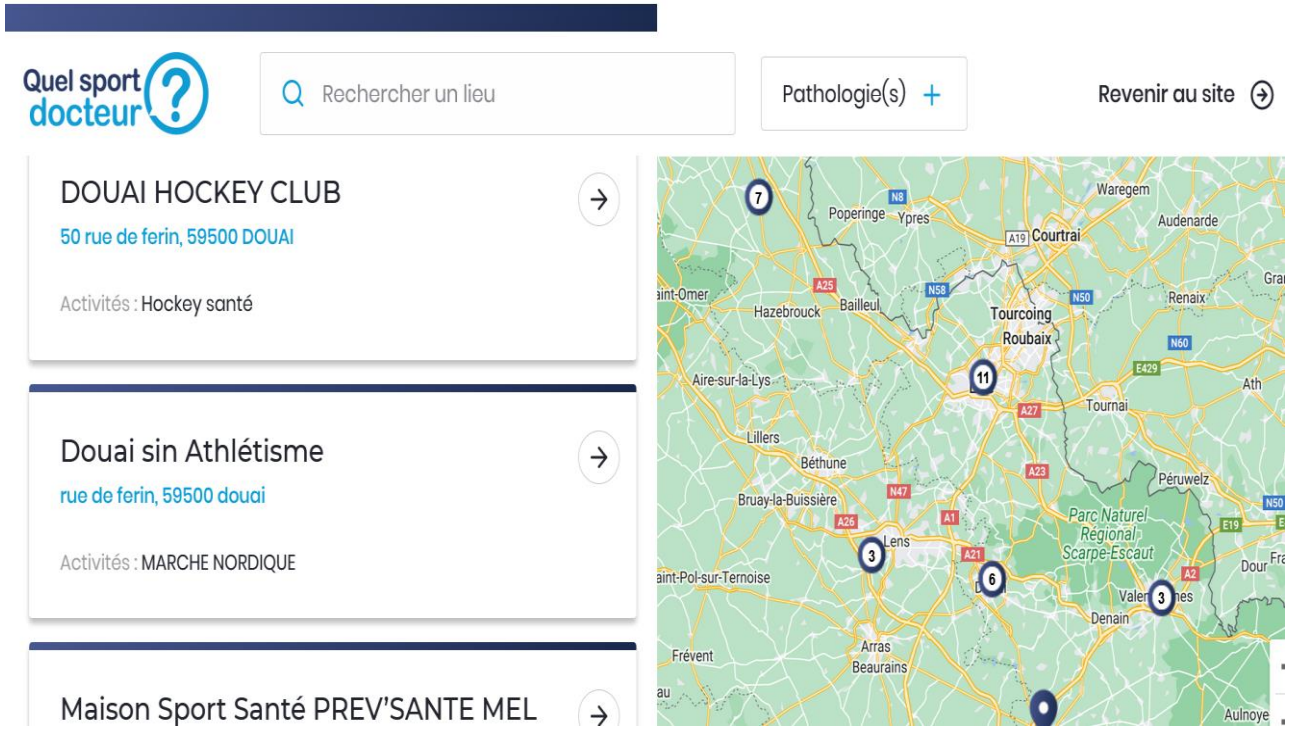
Éléments de la Cs minimale	outils
Evaluation de la sédentarité/ activité physique habituelle du patient	Questionnaire GPAQ Questionnaire Marshal
Estimation de l’intensité d’AP	Tableau HAS
Evaluation du risque CV	patient et de l’AP
Recherche de CI à l’AP	
Evaluation de la motivation du patient	

Intensité d’activité physique

Intensité AP	MET (unité métabolique)	Type d’activité
Sédentaire	<1,5	
Faible	1,5-3	
Modérée	3-6	
Elevée	6-9	
Très élevée	> 9	

Activité physique adaptée (APA)

Site ARS haut de France: département Nord et Pas-de-Calais



Site ARS Grand Est: département Ardenne

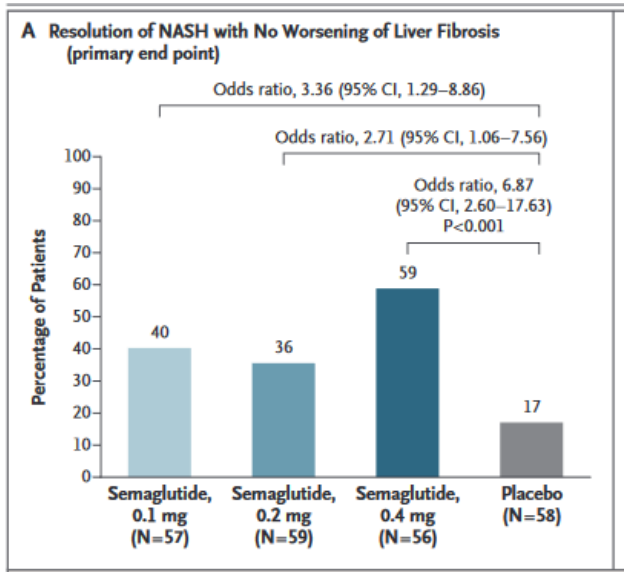
Aide à la prise en charge: Assurance santé et les mutuelles.
Fortait dépendant des contrats de 0 à 500 euros
Problématique des patients CMU

Prise en charge allopathique

Pas de traitement pharmacologique ayant l'AMM pour le traitement de la NASH

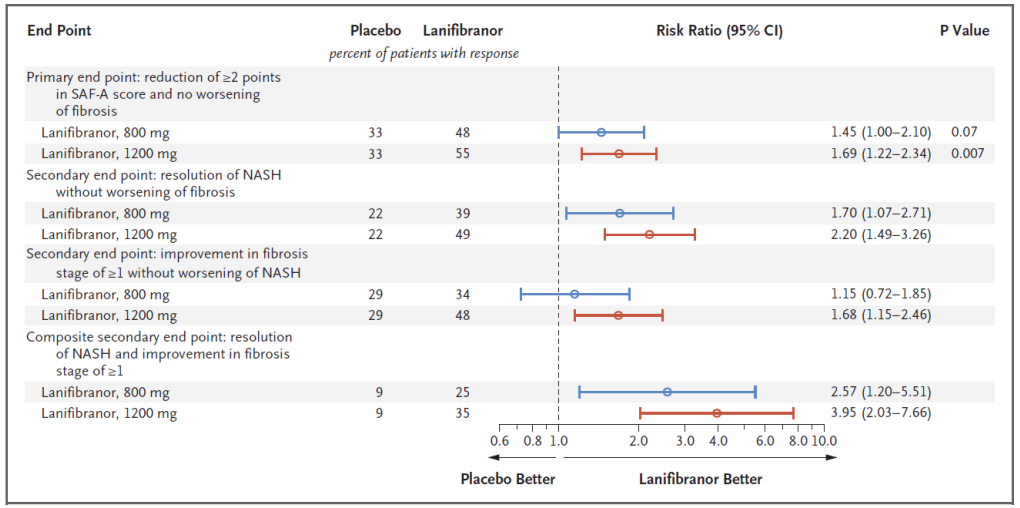
Agoniste GLP-1
SEMAGLUTIDE

Newsome et al, nejm 2021



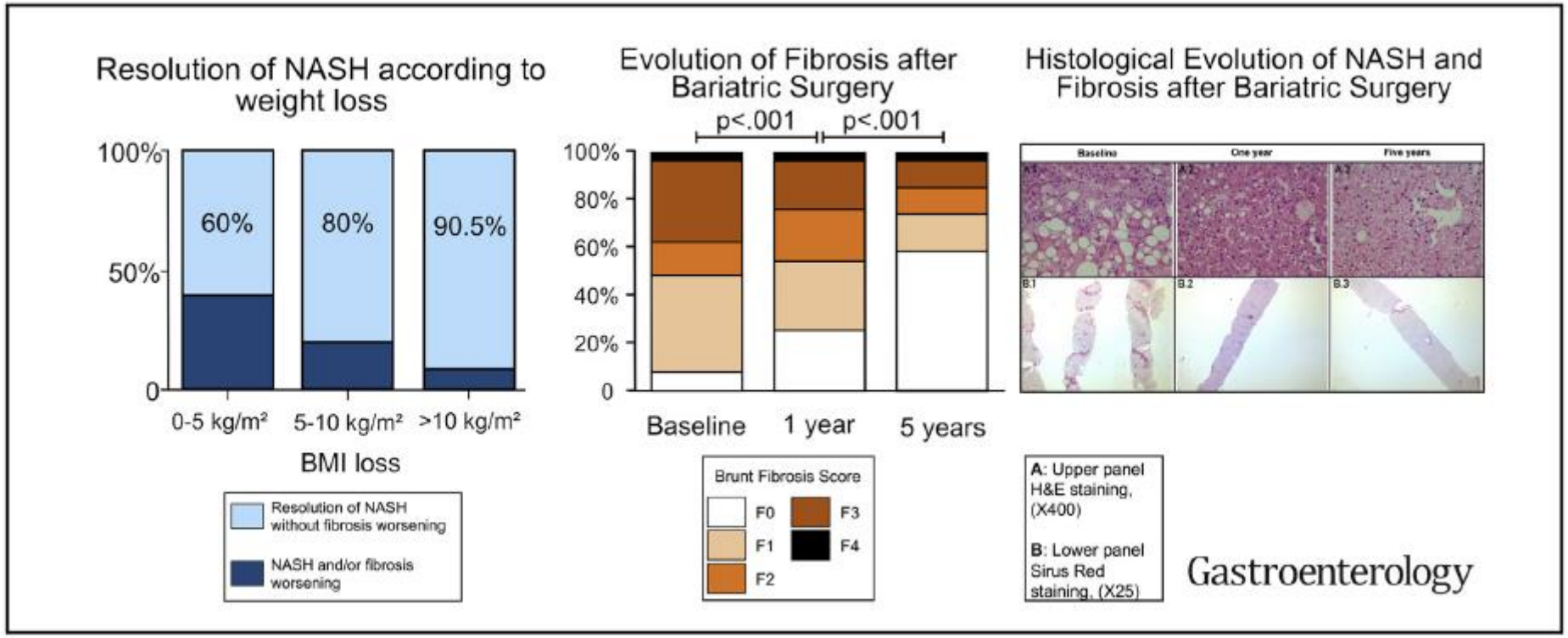
Sven Francque et al, nejm 2021

LANIFIBRANOR
PAN-PPAR



Traitement chirurgical: chirurgie bariatrique

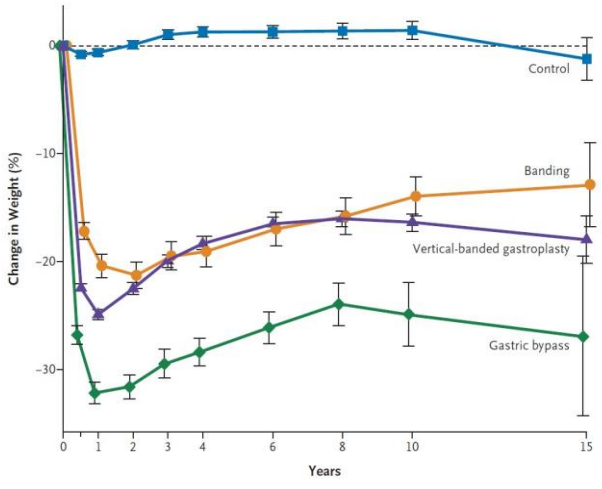
- Recommandation HAS 2009 & Recommandation EASL
  - En cas de NASH chez les sujets avec un IMC > 35 kg/m²



Lassailly G et al, Gastroenterology 2020

Chirurgie bariatrique

Permet une perte de poids importante et durable



No. Examined									
Control	2037	1768	1660	1553	1490	1281	982	886	190
Banding	376	363	357	328	333	298	267	237	52
Vertical-banded gastroplasty	1369	1298	1244	1121	1086	1004	899	746	108
Gastric bypass	265	245	245	211	209	166	92	58	10

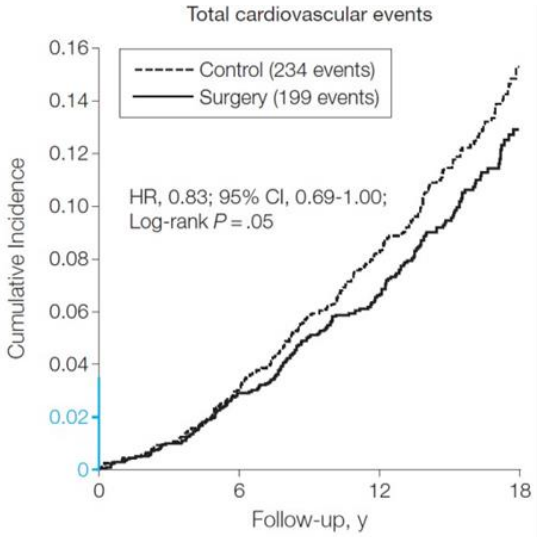
Sjöström L et al, nejm 2007

Réduit la mortalité globale

No. at Risk									
Surgery	2010	2001	1987	1821	1590	1260	760	422	169
Control	2037	2027	2016	1842	1455	1174	749	422	156

Sjöström L et al, nejm 2007

Réduit les évènements CV



No. at risk				
Control	2037	1945	1326	361
Surgery	2010	1921	1468	375

Sjöström L et al, JAMA 2012

Anneau: 10-20% WL
Sleeve : 15-20% WL
Bypass: 20-35 WL

POINTS FORTS

- Le pronostic de la stéatopathie 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 stéatopathie 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 sédentarité et un régime alimentaire pauvre en hydrates de carbone favorisant la perte de poids.
- L’activité physique peut être prescrite médicalement, 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.