



Maladie stéatosique du foie : enfin du nouveau !



Thomas MOUILLOT
Service d'hépatogastro-entérologie
CHU de DIJON



Déclaration de conflits d'intérêt

- Invitation à des congrès : NOVONORDISK, FRESENIUS KABI, ELIVIE, ASTEN santé,
- Interventions et séminaires : GILEAD, MSD

Objectifs pédagogiques

- Connaître la physiopathologie et identifier les cibles thérapeutiques
- Savoir optimiser la prise en charge hygiéno-diététique
- Connaître les options thérapeutiques médicamenteuses, leurs modalités d'utilisation
- Connaître les indications et les modalités de la chirurgie bariatrique
- Savoir évaluer l'efficacité de ces thérapeutiques

Concernant les maladies stéatosiques hépatiques :

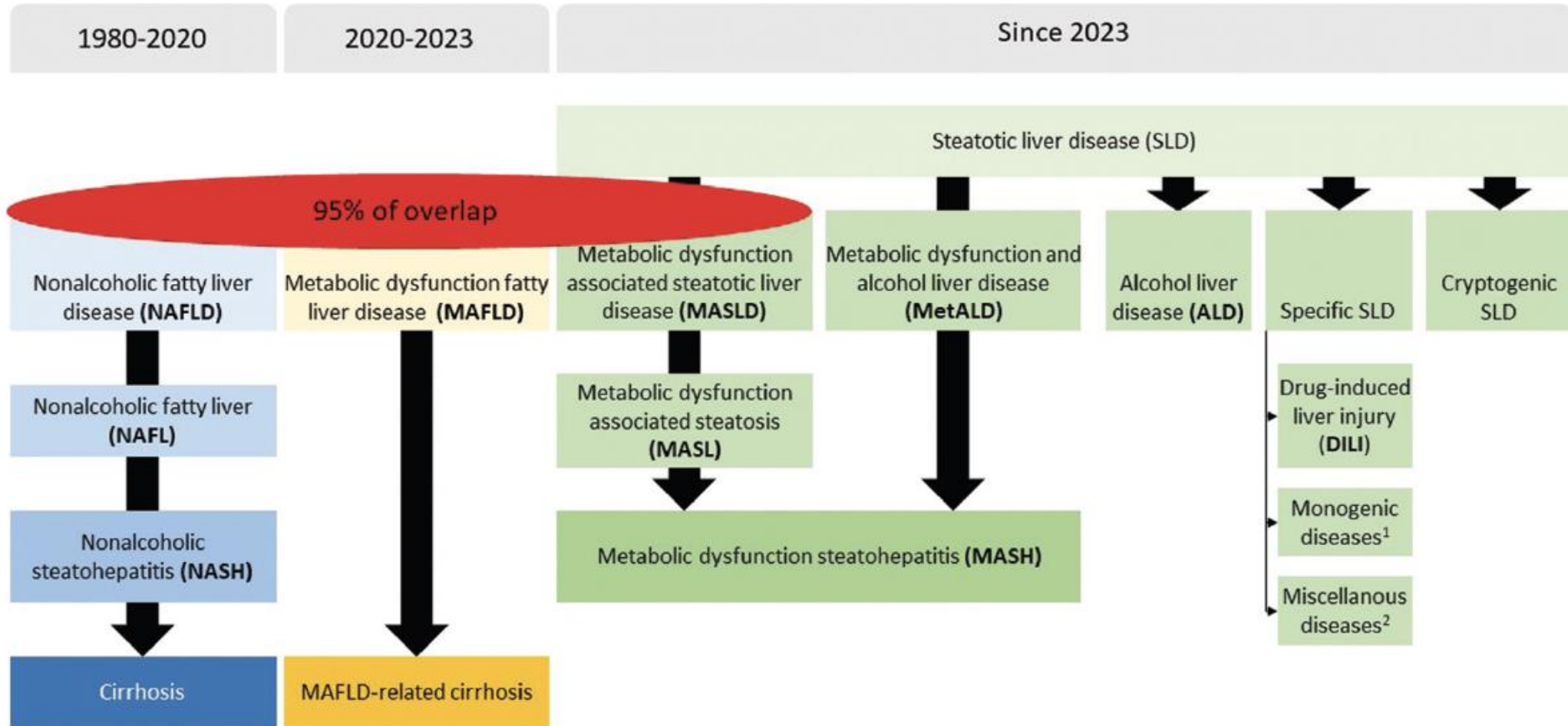
1. La MAFLD, la NAFLD et la MASLD sont des hépatopathies stéatosiques métaboliques très différentes
2. L'identification d'une stéatose par imagerie ou par biopsie est un préalable important pour le diagnostic de MASLD
3. La MetALD peut se définir par la présence d'une stéatose hépatique associée à au moins un facteur de risque cardio-vasculaire et une importante consommation d'alcool (> 60 grammes/jour)
4. Certains traitements comme le methotrexate, l'amiodarone ou l'irinotecan peuvent être responsables d'une hépatopathie stéatosique
5. La découverte fortuite d'une stéatose doit conduire à une recherche étiologique et à évaluer la sévérité de la fibrose

Réponses

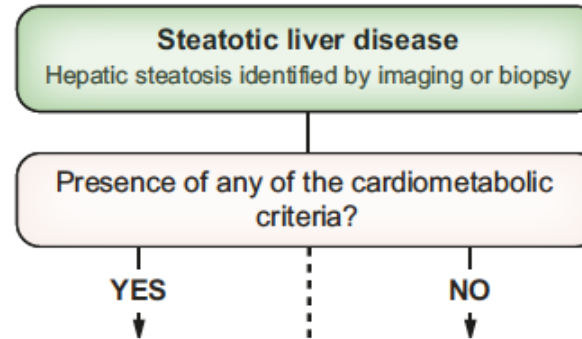
- Concernant les maladies stéatosiques hépatiques :
 1. La MAFLD, la NAFLD et la MASLD sont des hépatopathies stéatosiques métaboliques très différentes
 2. **L'identification d'une stéatose par imagerie ou par biopsie est un préalable important pour le diagnostic de MASLD**
 3. La MetALD peut se définir par la présence d'une stéatose hépatique associée à au moins un facteur de risque cardio-vasculaire et une importante consommation d'alcool (> 60 grammes/jour)
 4. **Certains traitements comme le methotrexate, l'amiodarone ou l'irinotecan peuvent être responsables d'une hépatopathie stéatosique**
 5. **La découverte fortuite d'une stéatose doit conduire à une recherche étiologique et à évaluer la sévérité de la fibrose**

Anciennes et nouvelles nomenclatures

New nomenclature for NAFLD: Understanding MASLD and its implications in practice



Hépatopathies stéatosiques



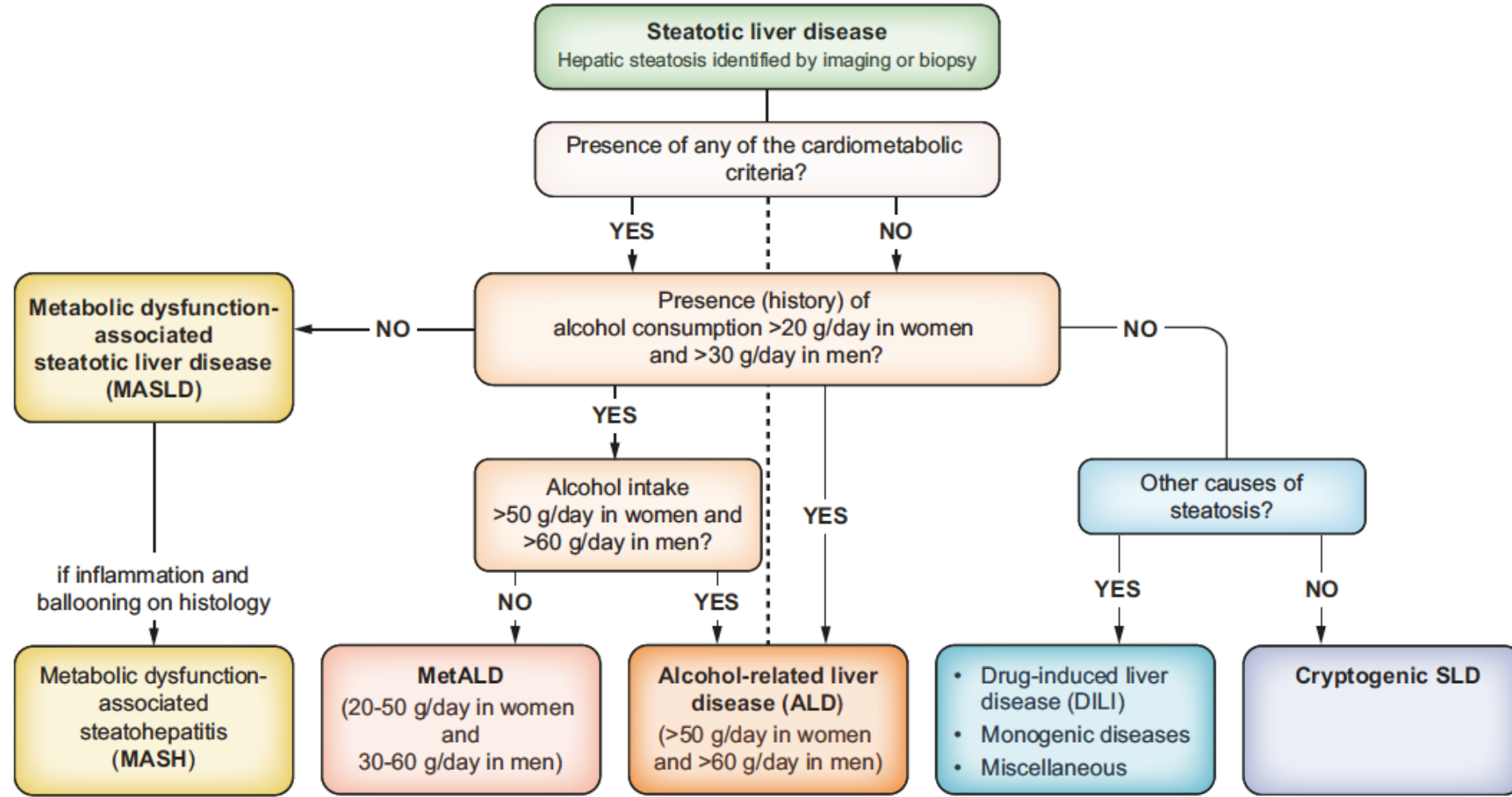
Facteurs de risque cardiovasculaire dans la MASLD

Table 3. Cardiometabolic risk factors in the definition of MASLD.²

Metabolic risk factor	Adult criteria
Overweight or Obesity	Body mass index $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ ($\geq 23 \text{ kg/m}^2$ in people of Asian ethnicity) Waist circumference <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 94 \text{ cm}$ in men and $\geq 80 \text{ cm}$ in women (Europeans) • $\geq 90 \text{ cm}$ in men and $\geq 80 \text{ cm}$ in women (South Asians and Chinese) • $\geq 85 \text{ cm}$ in men and $\geq 90 \text{ cm}$ in women (Japanese)
Dysglycaemia or type 2 diabetes	<u>Prediabetes:</u> HbA_{1c} 39-47 mmol/mol (5.7-6.4%) or fasting plasma glucose 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dl) or 2-h plasma glucose during OGTT 7.8-11 mmol/L (140-199 mg/dl) <i>or</i> <u>Type 2 diabetes:</u> HbA_{1c} $\geq 48 \text{ mmol/mol}$ ($\geq 6.5\%$) or fasting plasma glucose $\geq 7.0 \text{ mmol/L}$ ($\geq 126 \text{ mg/dl}$) or 2-h plasma glucose during OGTT $\geq 11.1 \text{ mmol/L}$ ($\geq 200 \text{ mg/dl}$) <i>or</i> <u>Treatment for type 2 diabetes</u>
Plasma triglycerides	$\geq 1.7 \text{ mmol/L}$ ($\geq 150 \text{ mg/dl}$) <i>or</i> lipid-lowering treatment
HDL-cholesterol	$\leq 1.0 \text{ mmol/L}$ ($\leq 39 \text{ mg/dl}$) in men and $\leq 1.3 \text{ mmol/L}$ ($\leq 50 \text{ mg/dl}$) in women <i>or</i> lipid-lowering treatment
Blood pressure	$\geq 130/85 \text{ mmHg}$ <i>or</i> treatment for hypertension

HbA1c, glycated haemoglobin; HDL, high-density lipoprotein; OGTT, oral glucose tolerance test.

Hépatopathies stéatosiques



Concernant l'épidémiologie de la MASLD :

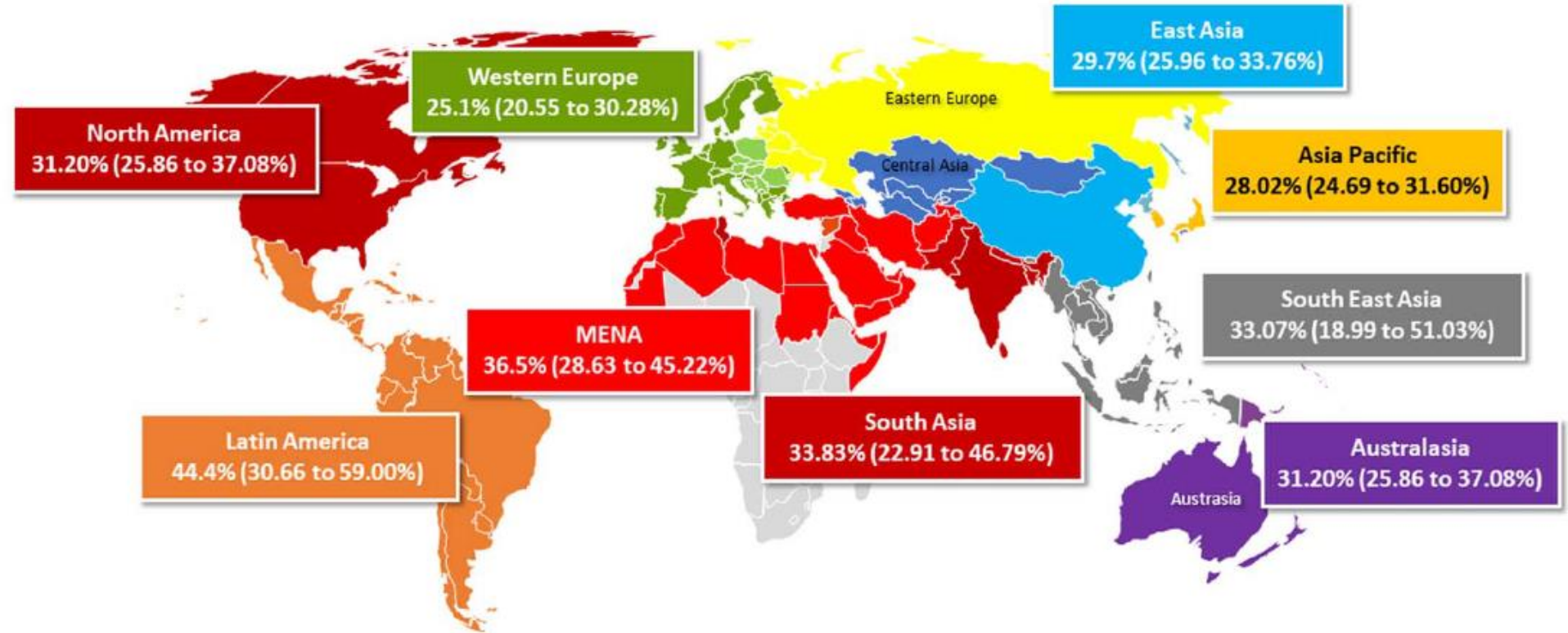
1. La prévalence de la MASLD dans le monde se situe à environ 10%
2. L'obésité et le diabète de type 2 sont les pathologies métaboliques avec le plus d'impact sur l'histoire naturelle de la MASLD
3. Environ 60% des patients diabétiques de type 2 présentent une MASLD
4. Environ 30% des patients en situation d'obésité présentent une MASLD
5. Les patients présentant une MASLD sont particulièrement à risque de maladies cardiovasculaires et de cancers extra-hépatiques

Réponses

- Concernant l'épidémiologie de la MASLD :
 1. La prévalence de la MASLD dans le monde se situe à environ 10%
 - 2. L'obésité et le diabète de type 2 sont les pathologies métaboliques avec le plus d'impact sur l'histoire naturelle de la MASLD**
 - 3. Environ 60% des patients diabétiques de type 2 présentent une MASLD**
 4. Environ 30% des patients en situation d'obésité présentent une MASLD
 - 5. Les patients présentant une MASLD sont particulièrement à risque de maladies cardiovasculaires et de cancers extra-hépatiques**

Prévalence de la MASLD

Pooled Prevalence of NAFLD: 30.05% (95% confidence interval: 27.88 to 32.32%)



Geographical regions are based on epidemiological similarities and geographical proximity from the GBD study

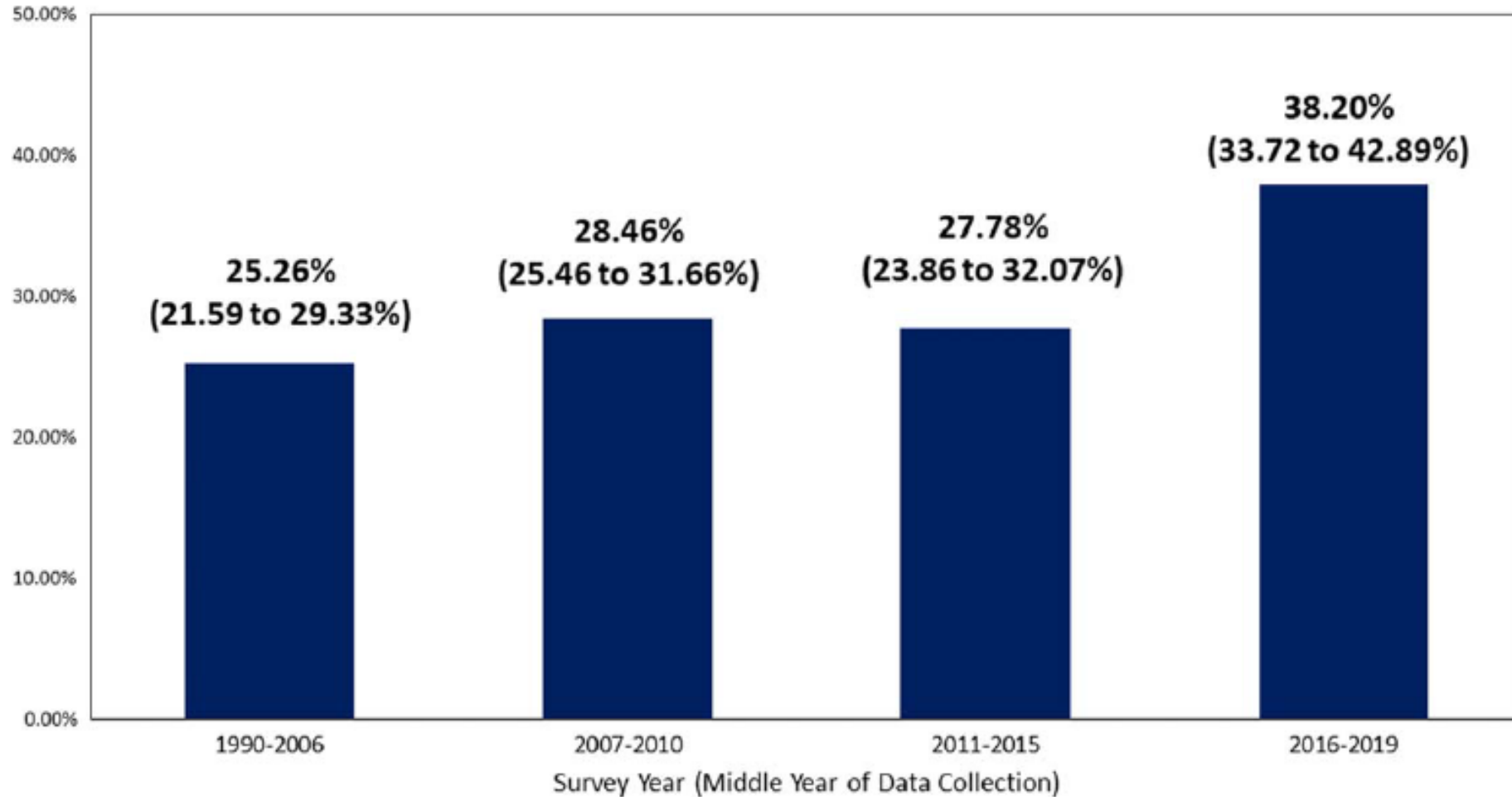
FIGURE 2 Prevalence of NAFLD According to Global Regions Data Collected 1990–2019.

Méta-analyse avec MASLD diagnostiquée soit par imageries, tests sanguins non invasif ou élastométrie (CAP)

92 études incluses soit 9 361 716 sujets (102-8 120 674)

Age moyen de 48,4 ans (38,30-59,1 ans) et IMC moyen de 25,8 kg/m² (22,3-30,4 kg/m²)

Prévalence de la MASLD



Data are displayed as prevalence (95% CI)

Prévalence de la MASH

TABLE 5 Global and regional NASH prevalence in general population (+20 y)

	NASH prevalence % (SE)
Global	5.27 (2.63)
North America and Australasia	5.00 (2.50)
Asia Pacific	4.49 (2.24)
Western Europe	4.02 (2.01)
South-East Asia	5.30 (2.65)
East Asia	4.76 (2.38)
South Asia	5.42 (2.71)
Latin America	7.11 (3.55)
North Africa and Middle East	5.85 (2.93)

Notes: NASH prevalence was calculated by multiplying the prevalence of NASH in NAFLD patients with the prevalence of NAFLD in the general population. SE was computed by delta method. If estimates are not normally distributed, it will underestimate SE.

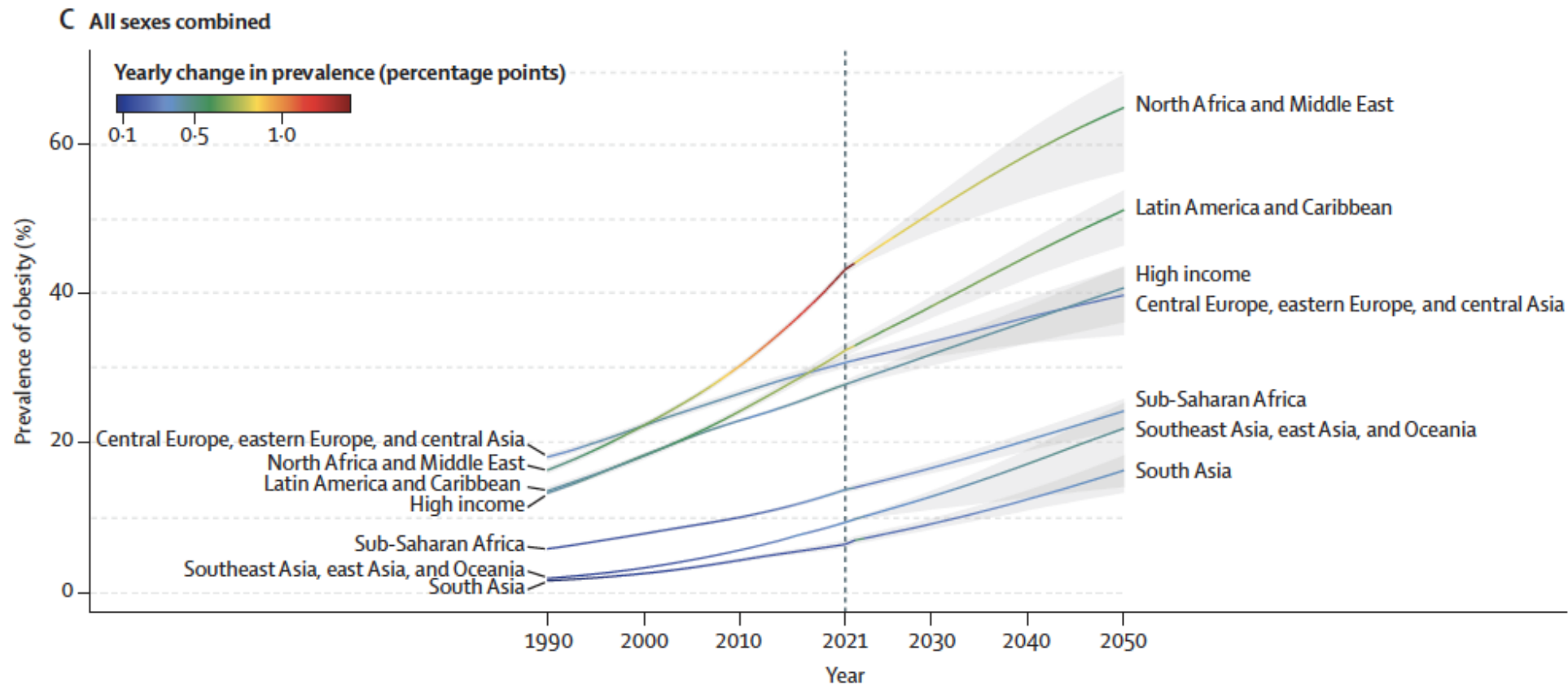
The prevalence of NASH among NAFLD patients is 16.02% (95% CI: 3.24%–52.08%).

Obésité dans le monde

Prévalence du surpoids et de l'obésité chez les personnes âgées de 25 ans et plus, par âge et par sexe, pour 204 pays et territoires, de 1990 à 2021

Surpoids : entre 25 et 30 kg/m²

Obésité : IMC > 30 kg/m²



Prévalence globale en 2021 : 45,1% (44,7–45,4)

Soit 2,11 milliards (95% UI 2,09-2,13)

Prévalence globale prévue en 2050 :

Surpoids et obésité : 3,80 milliards (95% UI 3,39-4,04)

Obésité : 1,95 milliards (1,64-2,13)

Prévalence de la MASLD en cas de surpoids ou d'obésité

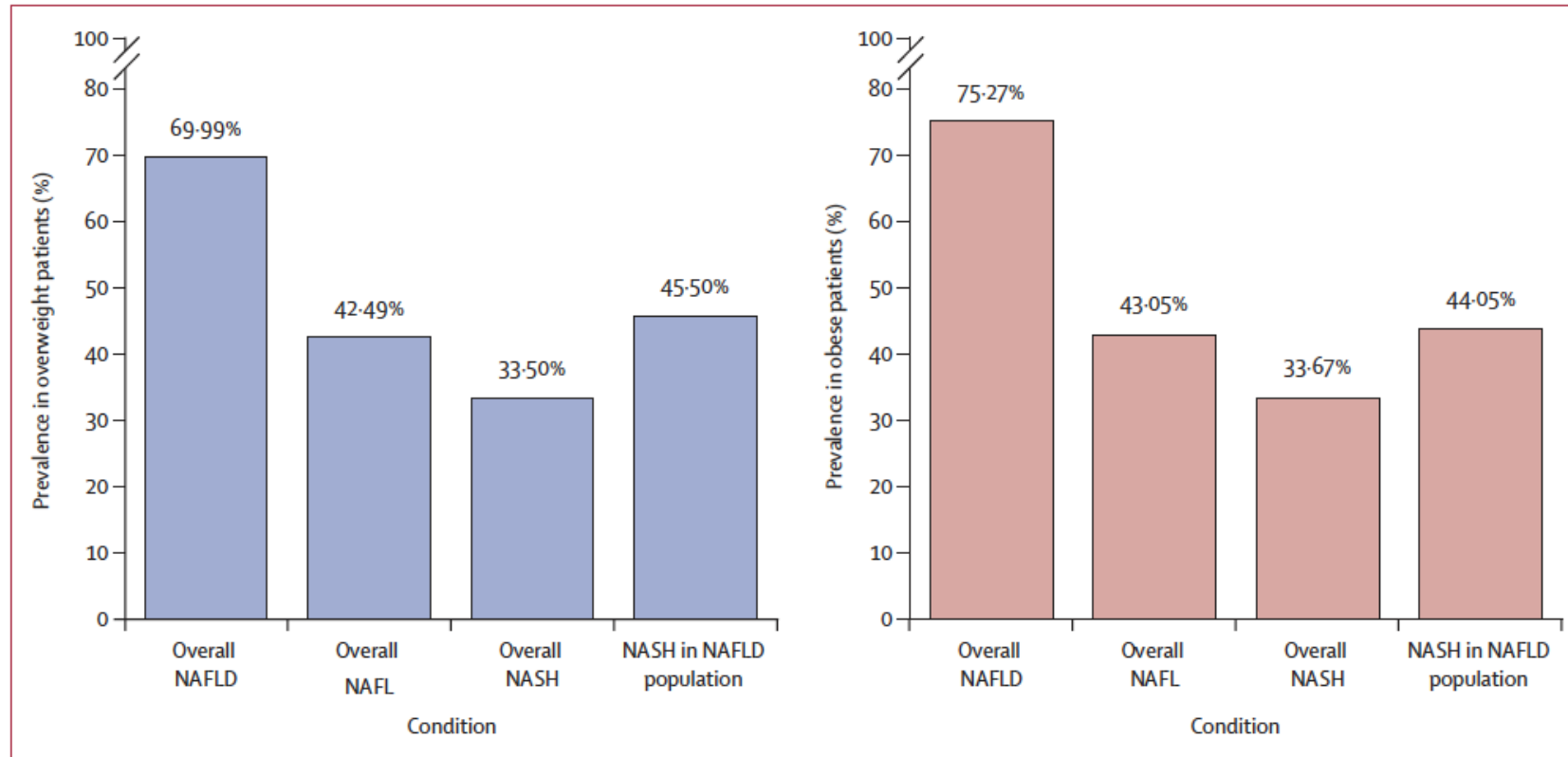


Figure 2: Prevalence of NAFLD, NAFL, and NASH in overweight and obese populations
NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease. NAFL=non-alcoholic fatty liver. NASH=non-alcoholic steatohepatitis.

Méta-analyse avec MASLD diagnostiquée soit par imageries, élastométries ou biopsies
Surpoids : entre 25 et 30 kg/m² ; Obésité : IMC > 30 kg/m²
151 études incluses soit 101 028 sujets

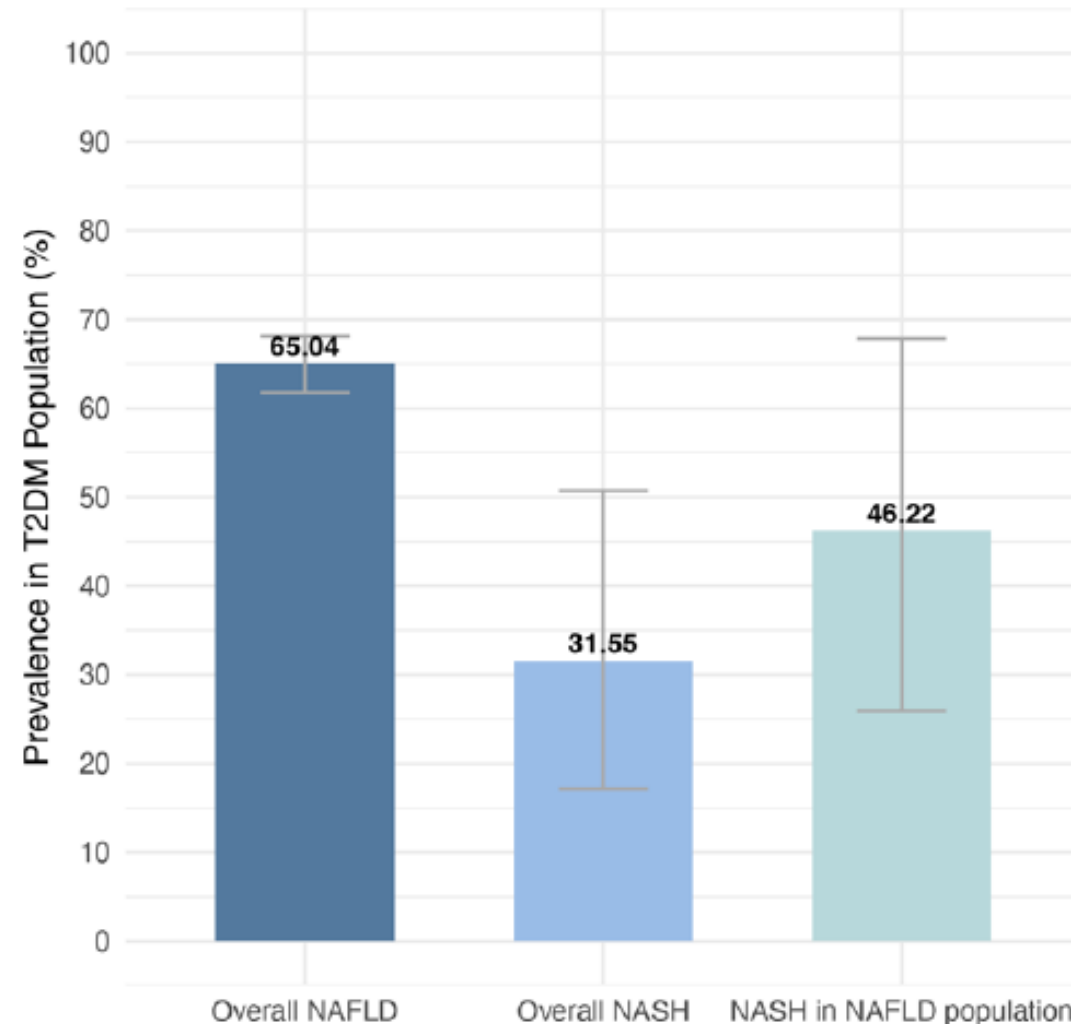
Prévalence de la MASLD en cas de diabète de type 2

Méta-analyse avec MASLD diagnostiquée soit par imageries, tests sanguins non invasifs, élastométries ou biopsies

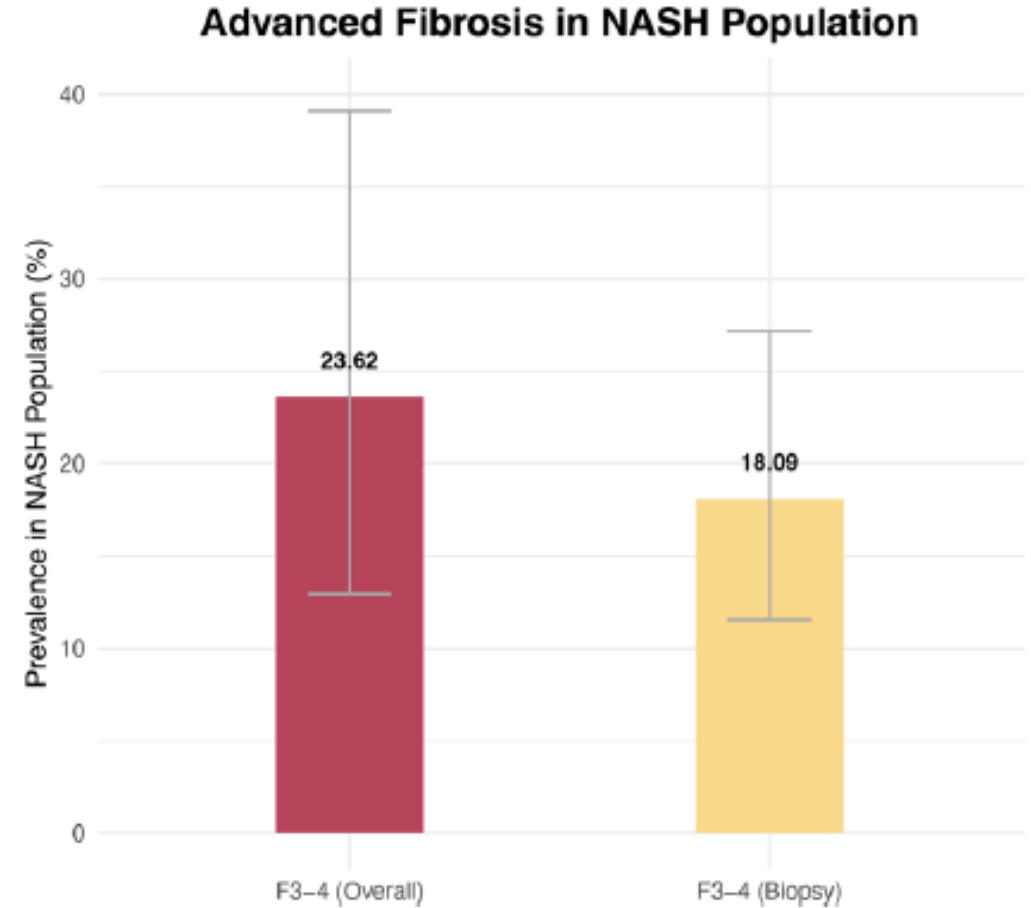
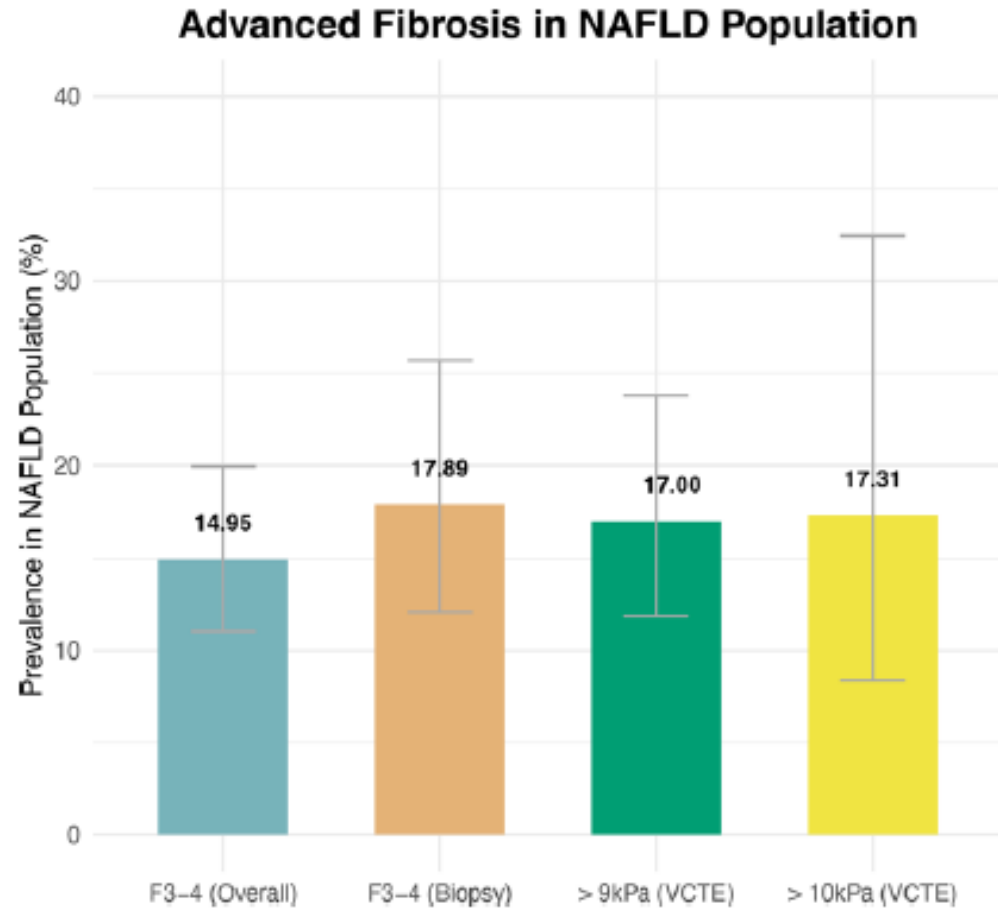
Diabète de type 2 : Hba1c \geq 6,5%, glycémie à jeun \geq 7 mmol/L, diabète déclaré ou traitements anti-diabétiques

156 études incluses soit 1 832 125 patients

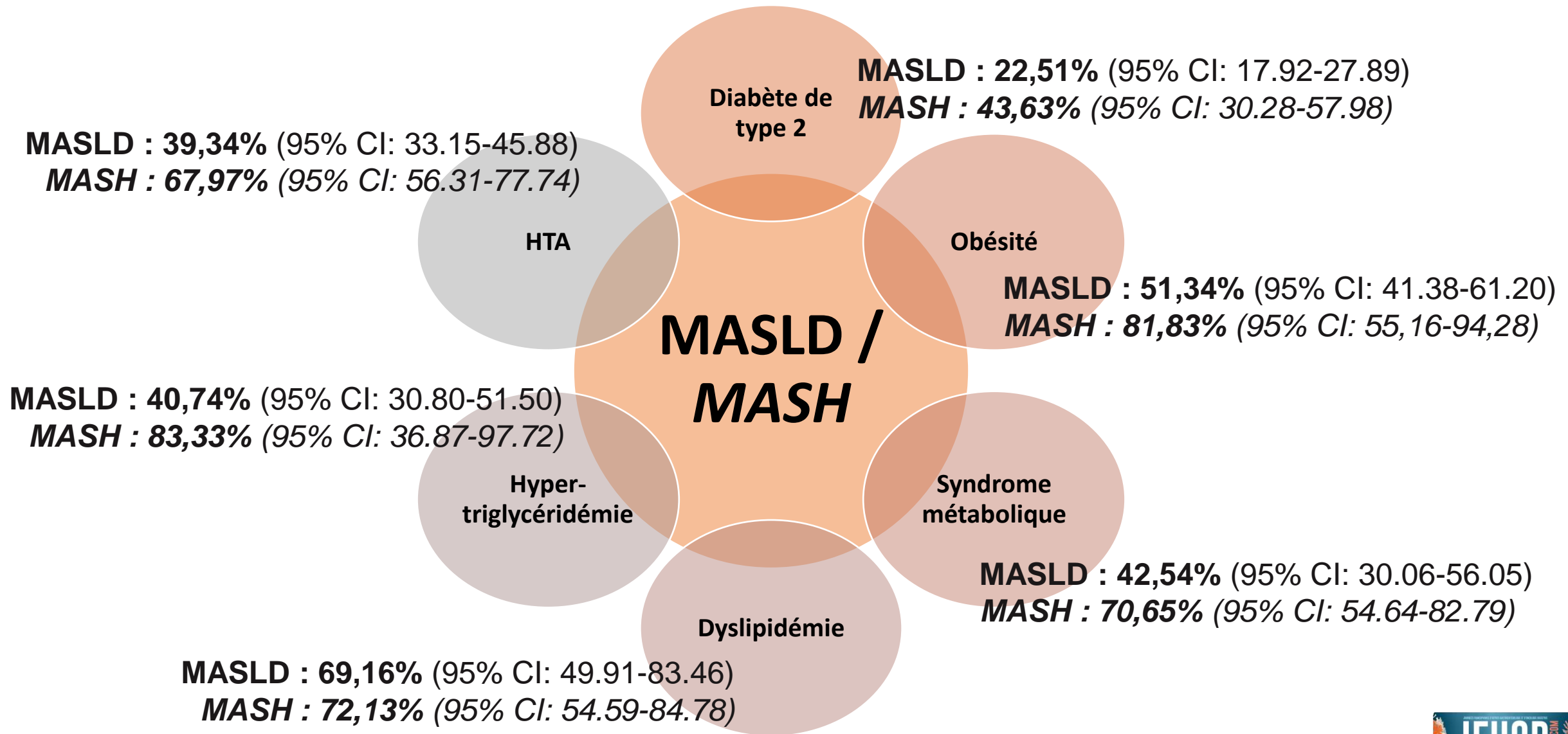
NAFLD/NASH in T2DM population



Prévalence de la MASLD en cas de diabète de type 2



Comorbidités métaboliques de la MASLD



Mortalité de la MASLD

Etude de cohorte suédoise incluant des patients avec une MASLD confirmée par biopsie (de 1966 à 2017; n = 10568)

Comparaison à la population générale sur âge, sexe, année civile et département (n = 49925)

Suivi médian des patients de 14,2 ans

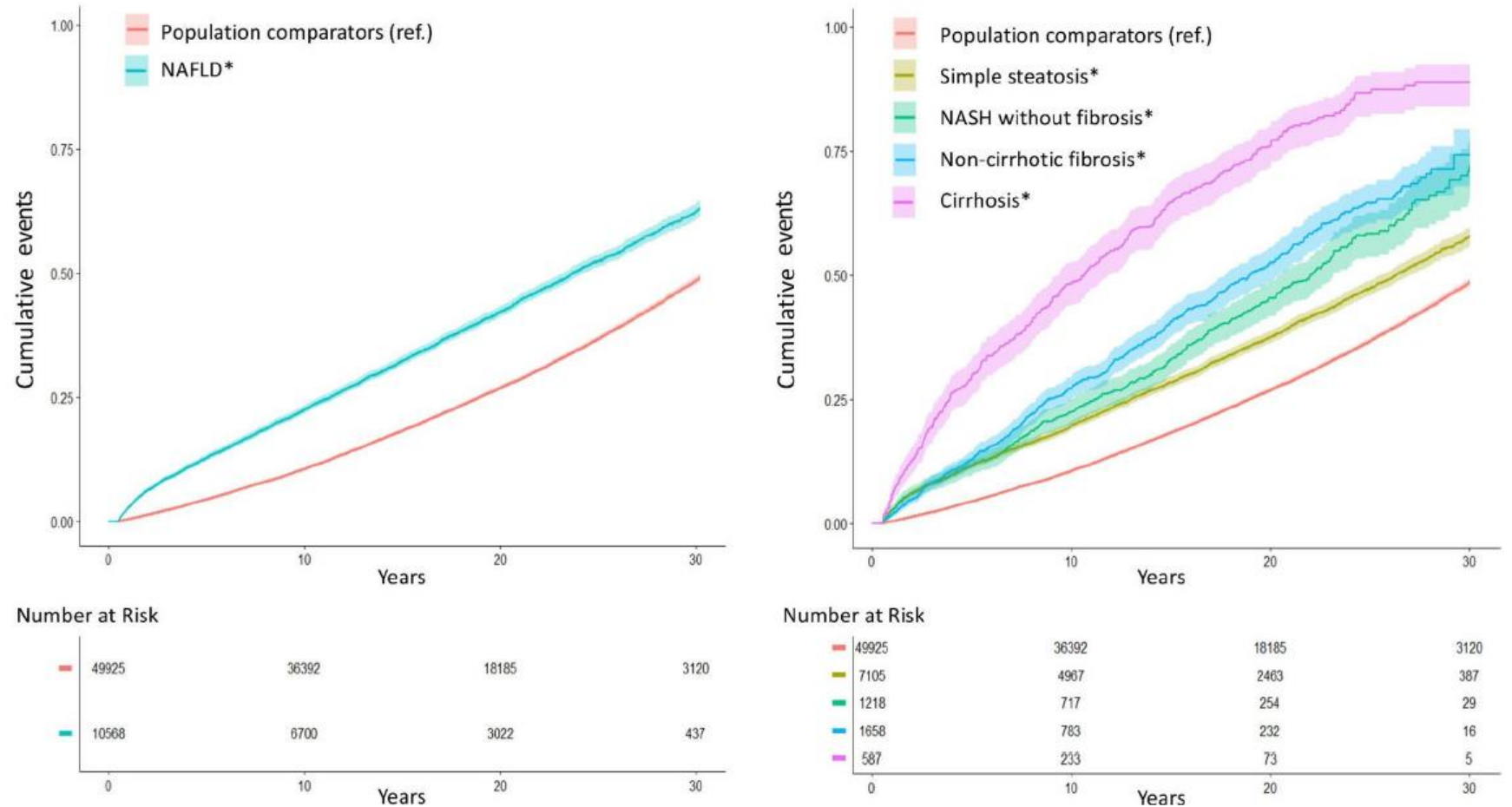


Figure 1 Cumulative incidence of all-cause mortality according to the presence and histological severity* of NAFLD. NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; NASH, non-alcoholic steatohepatitis; ref., reference group. *Histological severity of NAFLD was defined in four categories, as simple steatosis, NASH without fibrosis, non-cirrhotic fibrosis and cirrhosis (online supplemental eMethods).

Mortalité de la MASLD

TABLE 4 All-cause and cause-specific mortality rate among NAFLD patients

	Studies with ultrasound or FLI (n = 3)	Studies with ultrasound, FLI, or biopsy (n = 5)
	Rate per 1000 person-years (95% CI)	
Total NAFLD cases	8153	19,340
Total person-years	104,470	263,947
All-cause mortality	12.6 (6.68–23.67)	17.05 (10.31–28.05)
Cause-specific death		
Cardiac specific	4.20 (1.34–7.05)	5.54 (2.72–8.35)
Extrahepatic cancer specific	2.83 (0.78–4.88)	4.21 (1.94–6.48)
Liver specific	0.92 (0.00–2.21)	1.75 (0.58–2.91)

Abbreviation: FLI, fatty liver index.

Méta-analyse avec MASLD diagnostiquée soit par imageries, tests sanguins non invasif ou élastométrie (CAP)

92 études incluses soit 9 361 716 sujets (102-8 120 674)

Age moyen de 48,4 ans (38,30-59,1 ans) et IMC moyen de 25,8 kg/m² (22,3-30,4 kg/m²)

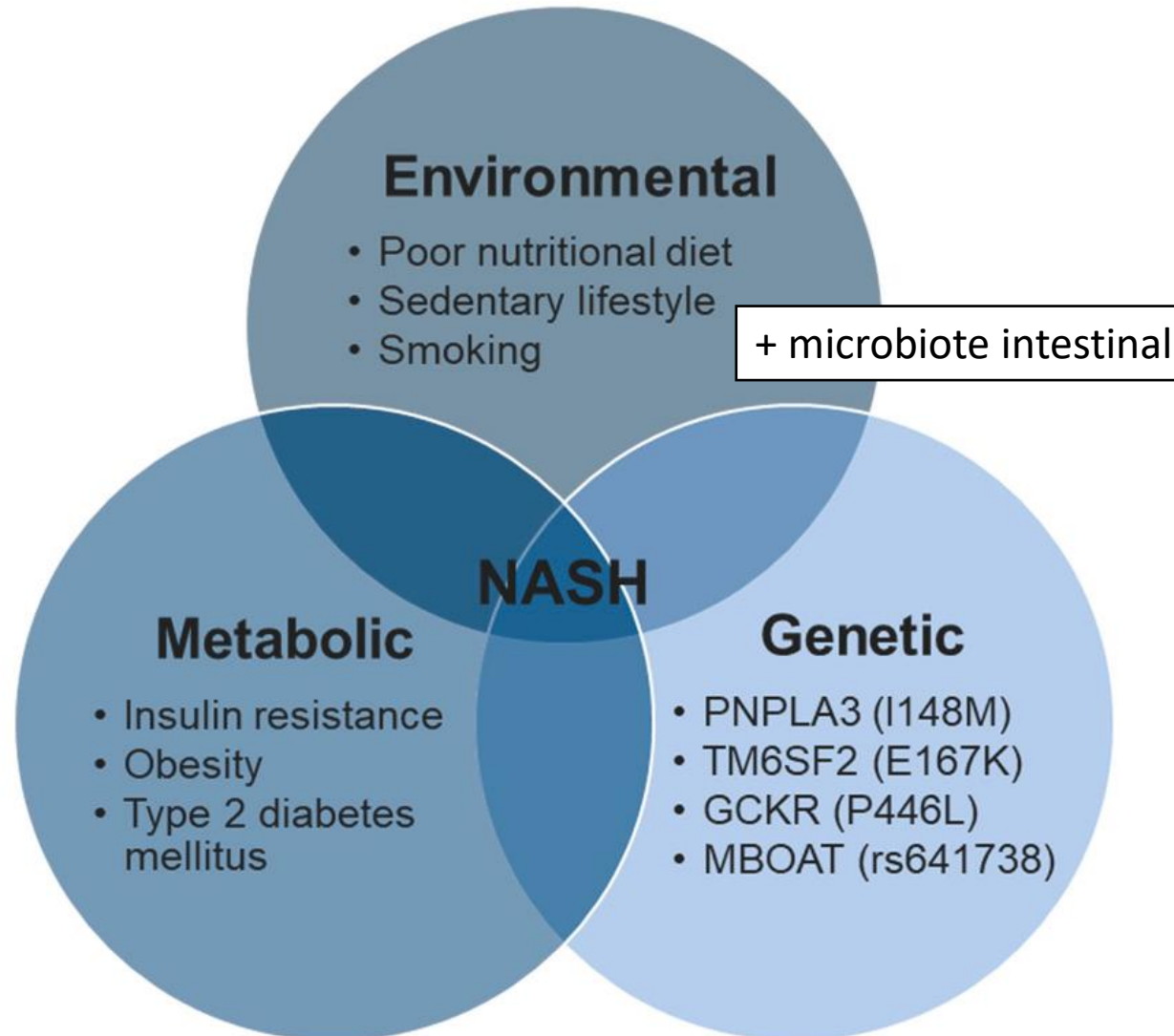
Concernant la physiopathologie de la MASLD :

1. L'insulinorésistance contribue au développement de la MASLD et favorise la progression de la maladie
2. Certains polymorphismes génétiques ont été associés à une maladie hépatique plus avancée et au développement de CHC dans la MASH
3. Une importante consommation d'acides gras saturés et de fructose semble associée à un risque plus important de développer une MASH fibrosante
4. Les modifications du microbiote intestinal peuvent être associées à la sévérité des lésions histologiques hépatiques chez les sujets ayant une MASLD
5. La sédentarité est associée à une augmentation du risque de développer une MASH

Réponses

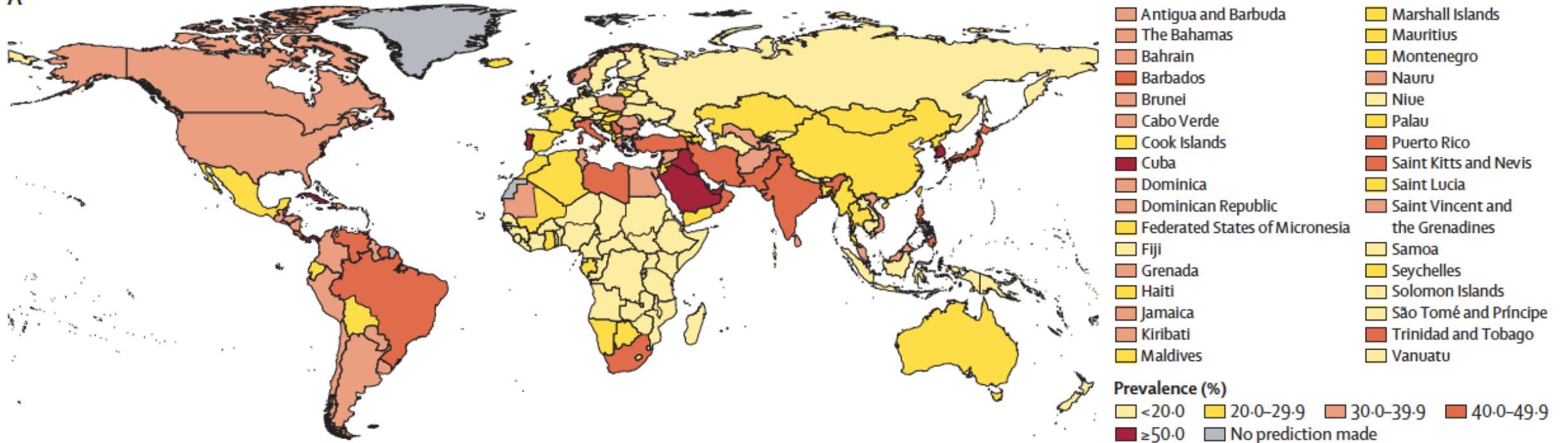
- Concernant la physiopathologie de la MASLD :
- 1. L'insulinorésistance contribue au développement de la MASLD et favorise la progression de la maladie**
 - 2. Certains polymorphismes génétiques ont été associés à une maladie hépatique plus avancée et au développement de CHC dans la MASH**
 - 3. Une importante consommation d'acides gras saturés et de fructose semble associée à un risque plus important de développer une MASH fibrosante**
 - 4. Les modifications du microbiote intestinal peuvent être associées à la sévérité des lésions histologiques hépatiques chez les sujets ayant une MASLD**
 - 5. La sédentarité est associée à une augmentation du risque de développer une MASH**

Facteurs de risque de la MASLD



Activité physique insuffisante

A



Prévalence du manque d'activité physique chez des adultes dans 197 pays, de 2000 à 2022 (basée sur des enquêtes en population)

Inactivité physique : < 150 minutes d'activité d'intensité modérée ou < 75 minutes d'activité d'intensité vigoureuse (ou une combinaison équivalente) par semaine

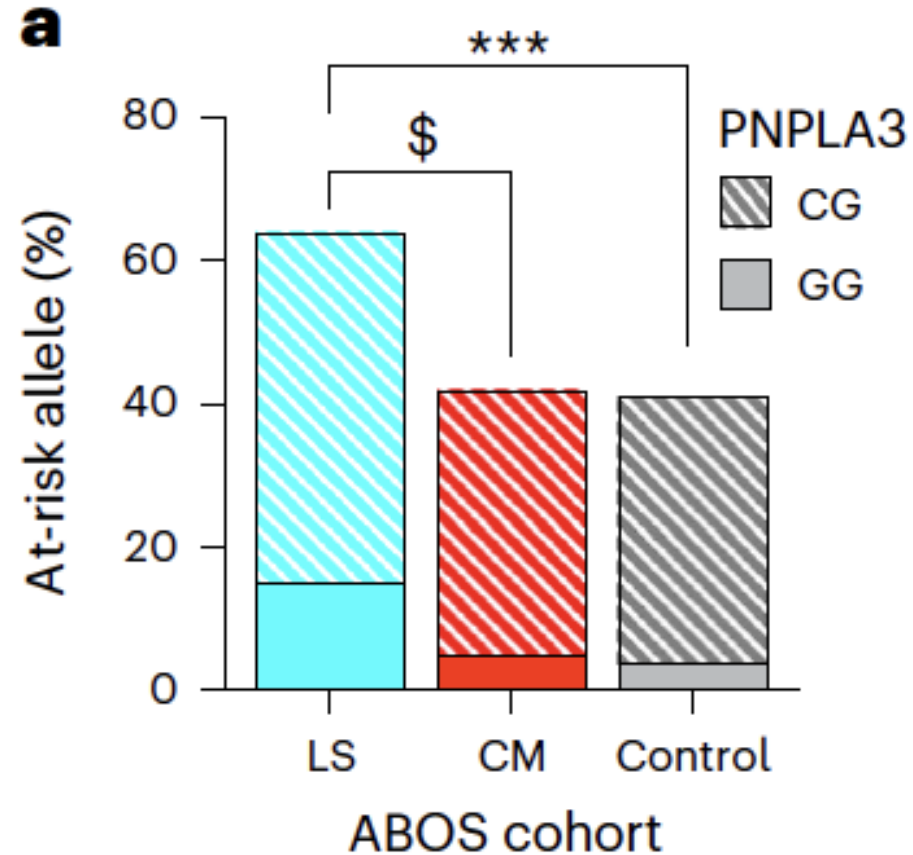
Prévalence globale en 2022 : 33,8% (29,9–37,7)

Prévalence globale prévue en 2030 : 37,5% (31,2–43,9)

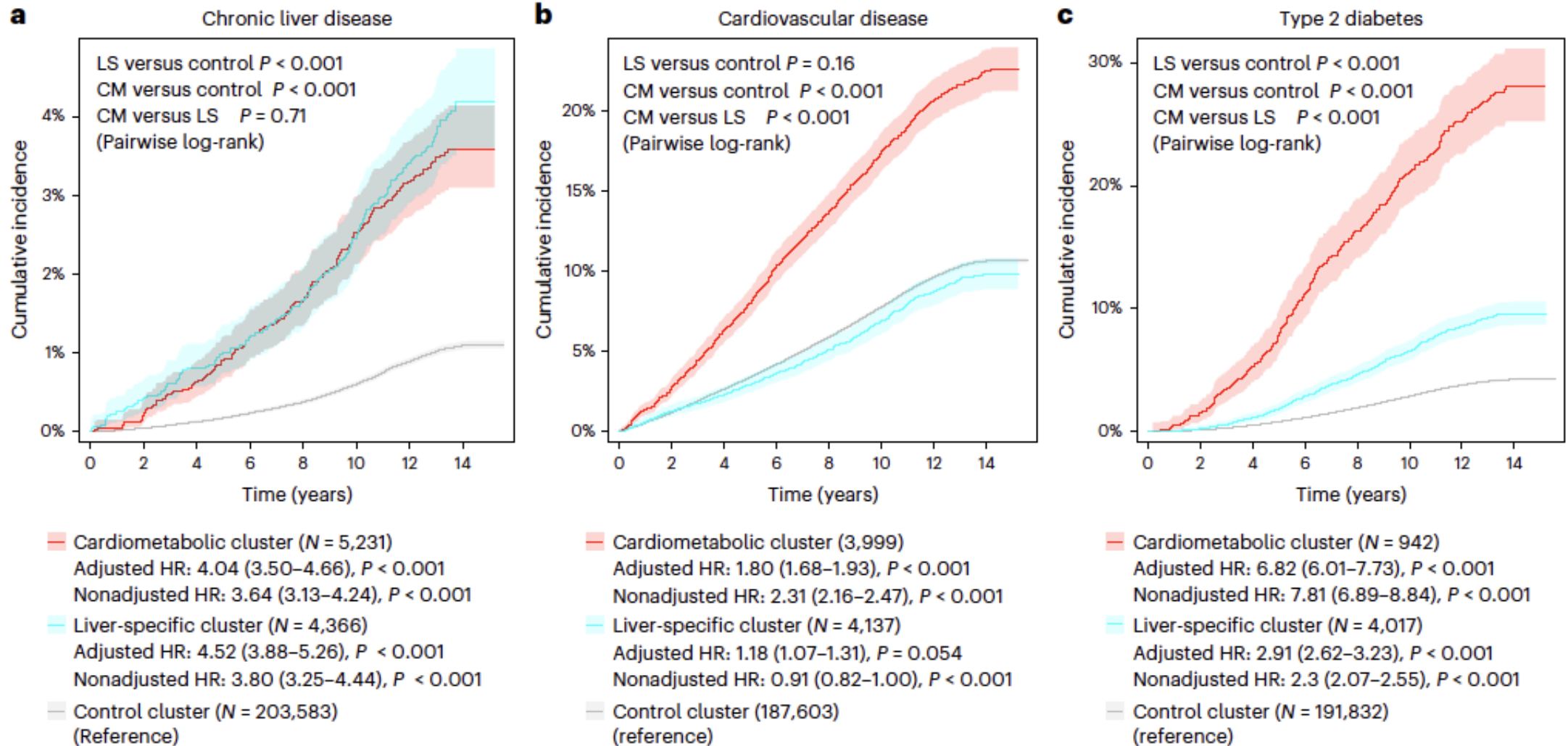
Identification de phénotypes spécifiques

Etude sur bases de données prospectives (CHU de Lille ; n = 1389) puis validation sur 3 cohortes internationales (Italie, Belgique, Finlande ; n = 1099) et la UK-Biobank (n = 6792).

Clustering sur 6 variables : IMC, âge, triglycérides, LDL cholestérol, ALAT, HbA1C



Identification de phénotypes spécifiques



Cas clinique

- Vous voyez en consultation un homme âgé de 56 ans pour une **perturbation chronique du bilan hépatique (augmentation isolée des GGT)**.
- Ses **principaux antécédents** sont marqués par :
 - Une HTA,
 - Une dyslipidémie,
 - Un diabète de type 2 depuis 5 ans
 - Pas d'antécédents familiaux de cancer.
 - Pas d'allergie connue.
- **Son traitement actuel** comprend : AMLODIPINE 5 mg, ATORVASTATINE 40 mg, METFORMINE 500 mg matin, midi et soir et PARACETAMOL si besoin.

Cas clinique

- **Mode de vie :**

- Marié, 2 enfants en bonne santé.
- Ingénieur informatique.
- Tabac : sevré depuis 10 ans. Consommation ancienne estimée à 15 paquets-année.
- Alcool : très occasionnel. Il avoue consommer un à 2 verres de vin tous les weekends.
- Drogue : aucune.
- Activité physique : très faible en ce moment car il travaille beaucoup. Moins de 3000 pas/jour. Ancien joueur de rugby.
- Alimentation : déséquilibré et plutôt gros mangeur. Il n'a jamais fait de régime alimentaire.

A l'examen clinique :

- TA : 125/75 mmHg. Pouls : 65 bpm. FR : 15 resp/min. Sat : 95%. T : 37°C.
- Poids ce jour : 115 kg. Poids habituel : 90 kg. Taille : 1,80 m. IMC : 35,5 kg/m².
- Obésité de type androïde. Tour de taille : 108 cm.
- Hépatomégalie à 3 travers de doigt.
- Pas de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire ni d'hypertension portale.

Cas clinique

- Il vous remet son **dernier bilan biologique** :
 - Hb : 15 g/dL ; leucocytes : 5,9 G/L ; plaquettes : 150 G/L. CRP < 2,9 mg/L.
 - Bilan hépatique : ASAT 34 UI/L, ALAT 40 UI/L, GGT 73 UI/L, PAL 96 UI/L.
 - Bilirubine totale : 12 μ mol/L. TP : 92%. Albumine : 42 g/L.
 - Pas de troubles ioniques. Créatinine : 53 μ mol/L.

- Il vous tend également les résultats d'**une échographie abdominale associée à un doppler** :
 - Hépatomégalie stéatosique non dysmorphique.
 - Pas de lésion suspecte intra-parenchymateuse.
 - Flux sanguins hépatiques sans particularité. Pas de thrombose.
 - Pas d'anomalie de la vésicule biliaire ni des voies biliaires.
 - Pas de splénomégalie.
 - Pas d'ascite.
 - Pas d'autres anomalies mis en évidence.

Cas clinique

- Vous constatez sur le **bilan biologique complémentaire** que vous avez prescrit :
 - **Sérologies VHB et VHC :**
 - Antigène Hbs : négatif
 - Anticorps anti-Hbc : négatif
 - Anticorps anti-Hbs : positif
 - Anticorps anti-VHC : négatif
 - **Bilan ferrique :**
 - CST : 32 %
 - Ferritine : 638 µg/L (20 – 200 µg/L)
 - **Bilan métabolique :**
 - Glycémie à jeun : 1,30 g/L
 - Hba1c : 7,3%
 - Bilan lipidique complet :
 - Cholestérol total : 2,4 g/L
 - HDL cholestérol : 0,5 g/L
 - LDL cholestérol : 1,3 g/L
 - Triglycérides : 1,9 g/L
 - **Bilan auto-immun :**
 - Électrophorèses des protéines plasmatiques : pas d'anomalie identifiée.
 - Anticorps anti-LKM1, anti-mitochondrie et anti-muscles lisses : négatifs

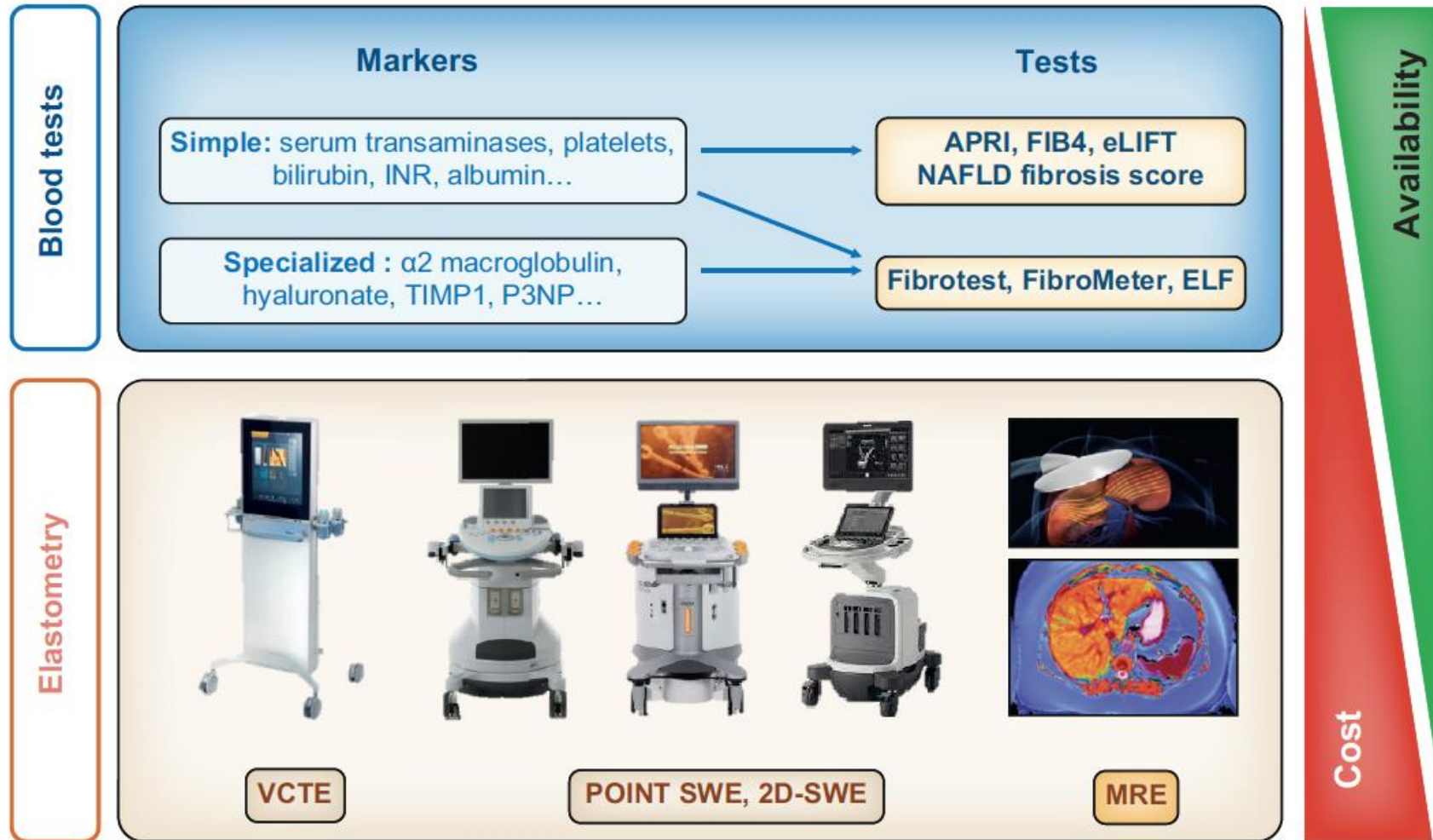
Selon les dernières recommandations de l'EASL (2024) :

1. Une évaluation non-invasive de la fibrose hépatique est préconisée chez les patients diabétiques de type 2
2. Il est préconisé d'adresser le patient en consultation auprès d'un hépato-gastro-entérologue si $FIB-4 > 2,67$
3. En cas de FIB-4 entre 1,3 et 2,67, il est préconisé d'adresser le patient en consultation auprès d'un hépato gastro-entérologue si l'élastométrie hépatique (VCTE) $\geq 8,0$ kPa
4. Une évaluation de la fibrose avec le score ELF, par élastométrie hépatique avec le système SWE ou par IRM peut être une alternative à l'élastométrie hépatique par VCTE
5. Les seuils du FIB-4 sont les mêmes quel que soit l'âge du patient

Réponses

- Selon les dernières recommandations de l'EASL (2024) :
 - 1. Une évaluation non-invasive de la fibrose hépatique est préconisée chez les patients diabétiques de type 2**
 - 2. Il est préconisé d'adresser le patient en consultation auprès d'un hépato-gastro-entérologue si FIB-4 > 2,67**
 - 3. En cas de FIB-4 entre 1,3 et 2,67, il est préconisé d'adresser le patient en consultation auprès d'un hépato gastro-entérologue si l'élastométrie hépatique (VCTE) \geq 8,0 kPa**
 - 4. Une évaluation de la fibrose avec le score ELF, par une élastométrie hépatique avec le système SWE ou par IRM peut être une alternative à l'élastométrie hépatique par VCTE**
 - 5. Les seuils du FIB-4 sont les mêmes quelques soit l'âge du patient**

Evaluation de la MASLD

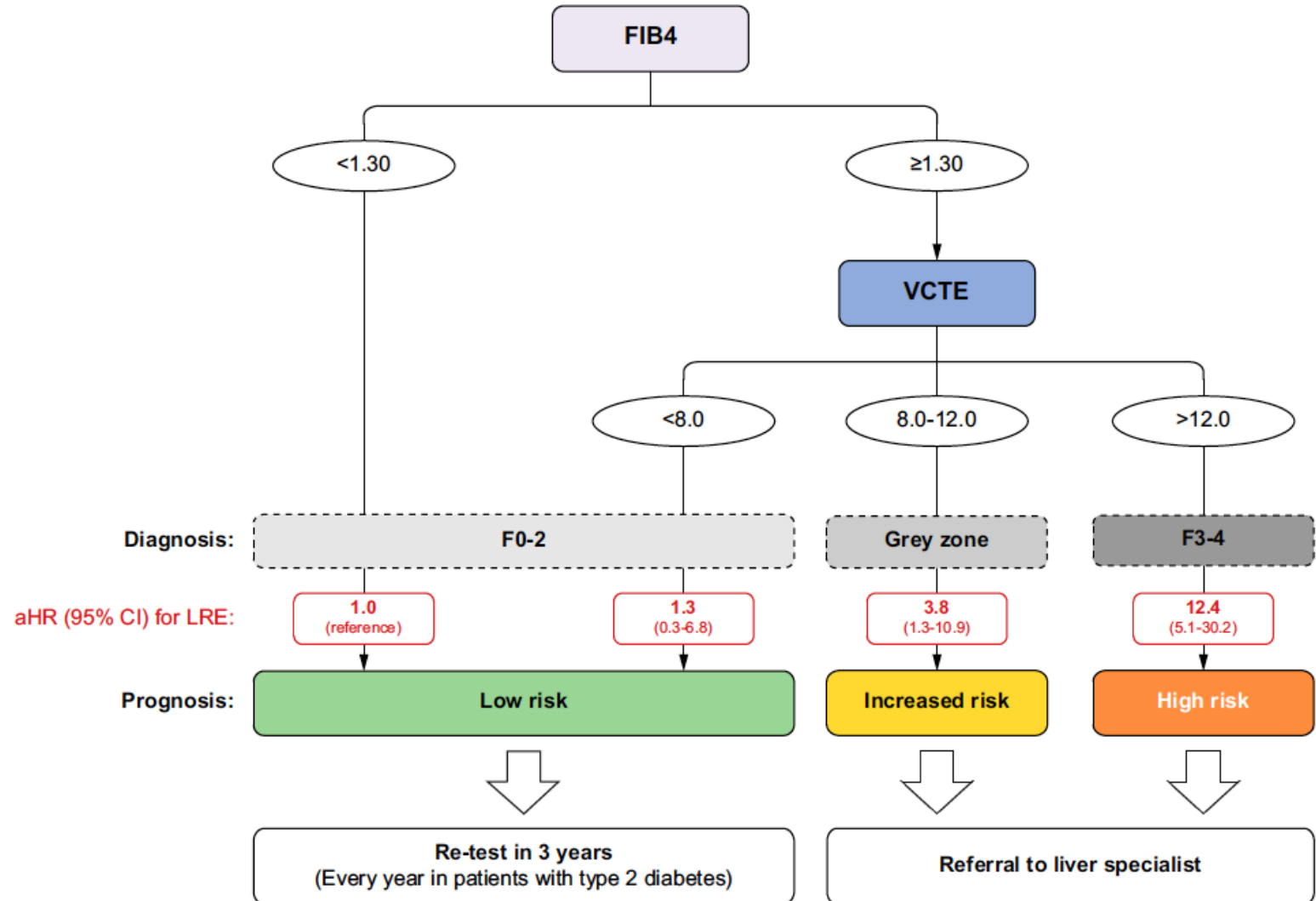


Evaluation de la MASLD

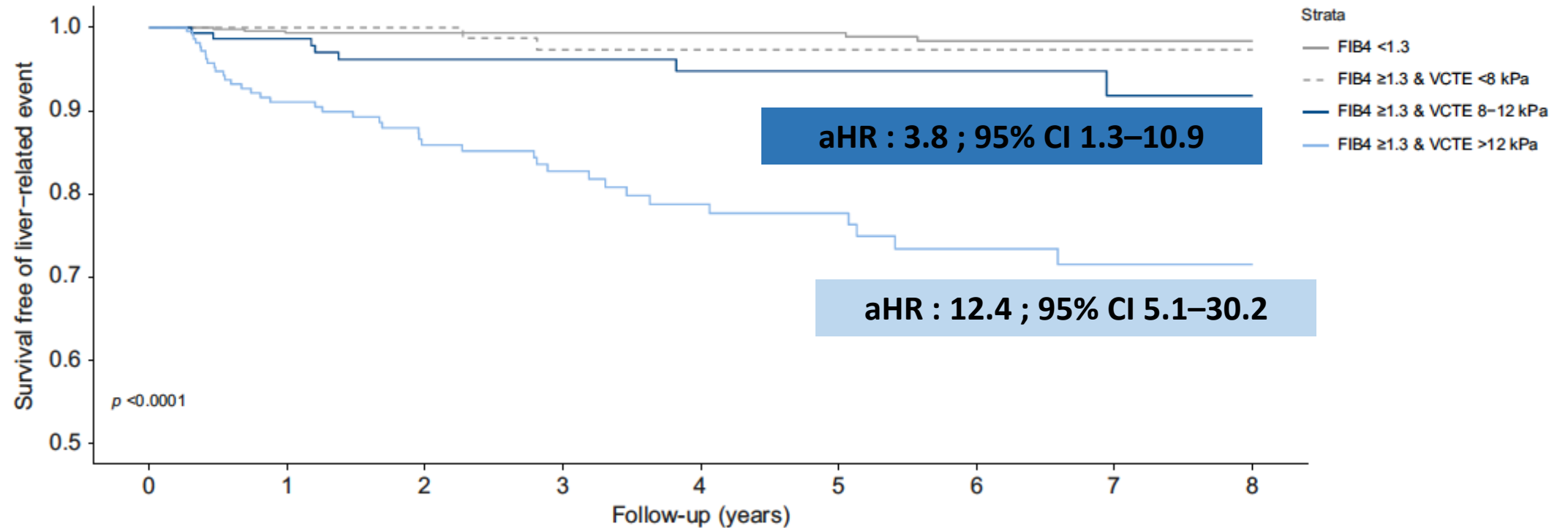
Etude de cohorte multicentrique international provenant de 5 centres tertiaires (le CHU d'Angers en France, les hôpitaux de Linköping et Stockholm en Suède, les hôpitaux de Virgen del Rocio et Valme à Séville en Espagne)

n = 1057 patients avec NAFLD dont 594 prouvées par biopsie hépatique

Suivi médian de 3,1 ans



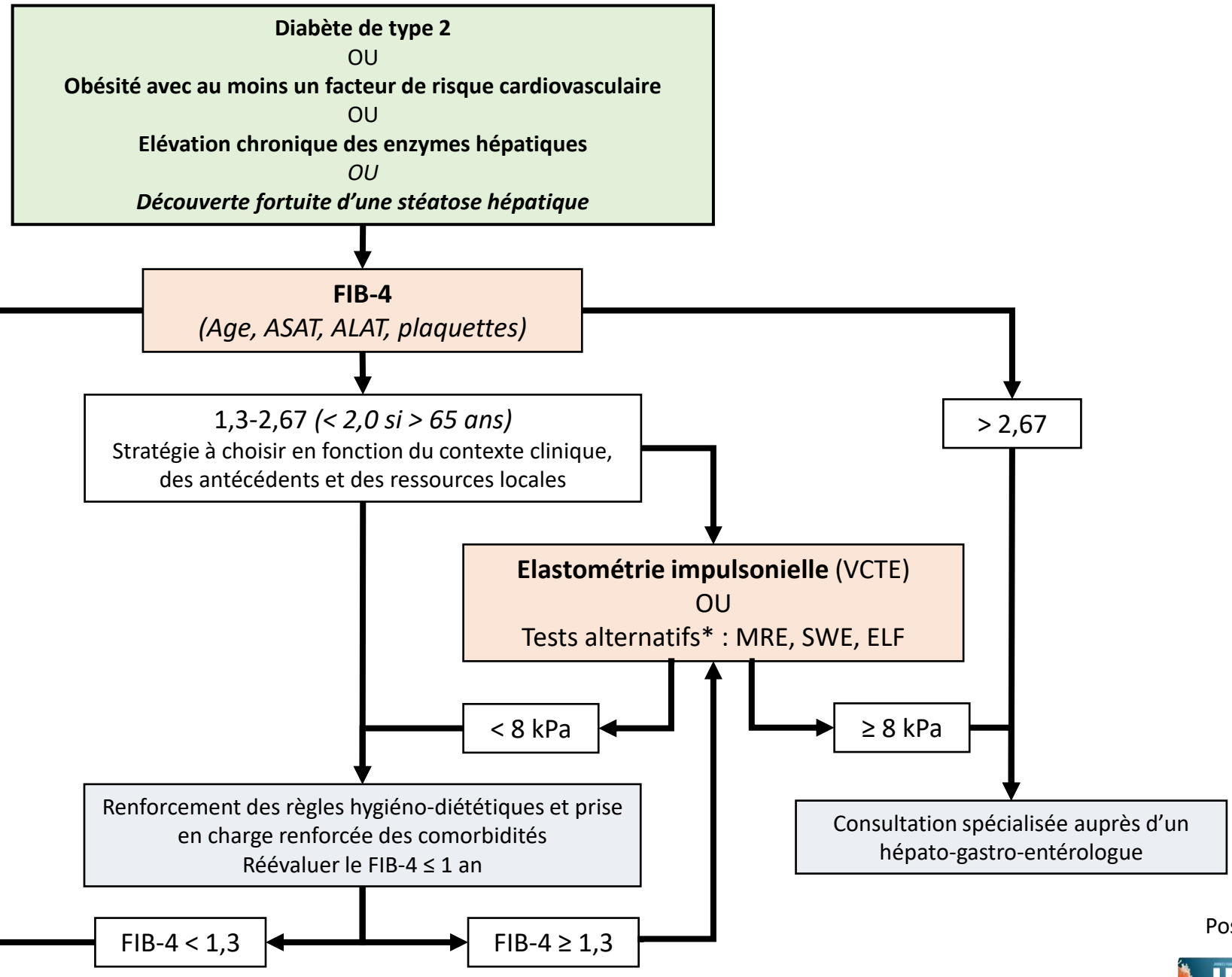
Evaluation de la MASLD



N° at risk									
	0	1	2	3	4	5	6	7	8
FIB4 <1.3	545	455	378	299	247	212	177	140	112
FIB4 ≥1.3 & VCTE <8 kPa	119	100	85	64	45	37	24	18	14
FIB4 ≥1.3 & VCTE 8-12 kPa	163	127	98	83	65	51	40	31	27
FIB4 ≥1.3 & VCTE >12 kPa	230	163	125	93	74	58	41	34	24

Fig. 3. Survival free of liver-related events according to the 4 groups defined by the FIB4-VCTE algorithm. FIB4, fibrosis-4; VCTE, vibration-controlled transient elastography.

Algorithme d'évaluation non invasive du risque de fibrose avancée chez les patients présentant des facteurs de risque métabolique ou des signes de MASLD



D'après EASL-EASD-EASO. J Hepatol. 2024 Sep;81(3):492-542

Post'U 2025



Evaluation de la MASLD

Table 6. Targets of different non-invasive techniques (selection) and suggested thresholds for ruling out/in certain features of MASLD.

Non-invasive test	Biological processes reflected	Rule-out cut-off	Rule-in cut-off	Prediction of liver-related outcomes
Primary target: Hepatic steatosis				
US scan – standard	Lipid content	N/A	N/A	+
VCTE: CAP (Controlled attenuation parameter) ¹⁶⁶	Lipid content		S1: 248 dB/m S2: 268 dB/m S3: 280 dB/m	?
MRI – MRI-PDFF ¹⁶³	Lipid content		S1: 5% S2: 11-18% S3: 16-23%	+
Primary target: Hepatic fibrosis				
AST/ALT ratio ^{152,184}	Stress to hepatocytes	F3: 0.8	F3: 1.0	+
FIB-4 ^{140,158,184}	Stress to hepatocytes, hypersplenism	F2: 0.66-0.89 F3: 1.3	F2: 2.67 F3: 2.67	++
APRI ^{158,184}	Stress to hepatocytes, hypersplenism	F3: 0.5	F3: 1.5	++
NFS ^{138,184}	Stress to hepatocytes, hypersplenism, metabolic burden	F3: -1.455	F3: 0.676	++
ELF ^{147,259}	Collagen metabolism	F3: 7.7	F3: 9.8	+++
ADAPT ¹⁴⁹	Collagen metabolism, hypersplenism, metabolic burden	F3: 4.46	F3: 7.15	?
VCTE: LSM (liver stiffness) ^{156,184,259}	Fibrosis, extracellular volume fraction	F3: 8 kPa	F3: 12 kPa	+++
US – 2D-SWE ¹⁵⁵	Fibrosis, extracellular volume fraction	F3: 8 kPa	F3: 10.5 kPa	+++
MRI – MRE ^{170,358}	Fibrosis, extracellular volume fraction		F2: 3.14 kPa F3: 3.53 kPa F4: 4.45 kPa	+++
MEFIB ^{169,170}	Stress to hepatocytes, fibrosis, hypersplenism	F2: MRE <3.3 kPa and FIB-4 <1.6	F2: MRE ≥3.3 kPa and FIB-4 ≥1.6	+++
Primary target: “At-risk MASH”				
FAST ^{168,184}	Stress to hepatocytes, fibrosis, lipid content	0.35	0.67	++
MAST ¹⁶⁷	Stress to hepatocytes, fibrosis, lipid content	0.165	0.242	++
Corrected T1 ¹⁶⁰	Extracellular volume fraction, (fibrosis)	825 ms	875 ms	++
NIS2+ ³⁵²	Stress to hepatocytes, fibrosis, extracellular matrix remodelling	0.46	0.68	?

Cas clinique

- Selon les dernières recommandations de l'EASL :

- **Score FIB-4**

$$\text{FIB - 4} = \frac{\text{Age (ans)} \times \text{ASAT (UI/L)}}{\text{Nombre de plaquettes (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALAT (UI/L)}}}$$

- Age : 56 ans. plaquettes : 150 G/L.
- Bilan hépatique : ASAT 34 UI/L, ALAT 40 UI/L, GGT 73 UI/L, PAL 96 UI/L.
- **Score FIB-4 du patient : 2,01**

Cas clinique

- Selon les dernières recommandations de l'EASL :
- **Elastométrie impulsionnelle à vibration contrôlée hépatique**
- *Vibration controlled transient elastography (VCTE)*
- Résultats obtenus (pour le patient) :
 - Rigidité hépatique (LSM) : 7 kPa
 - IQR/médian : 0,1
 - Stéatose hépatique (CAP) : 330 dB/m

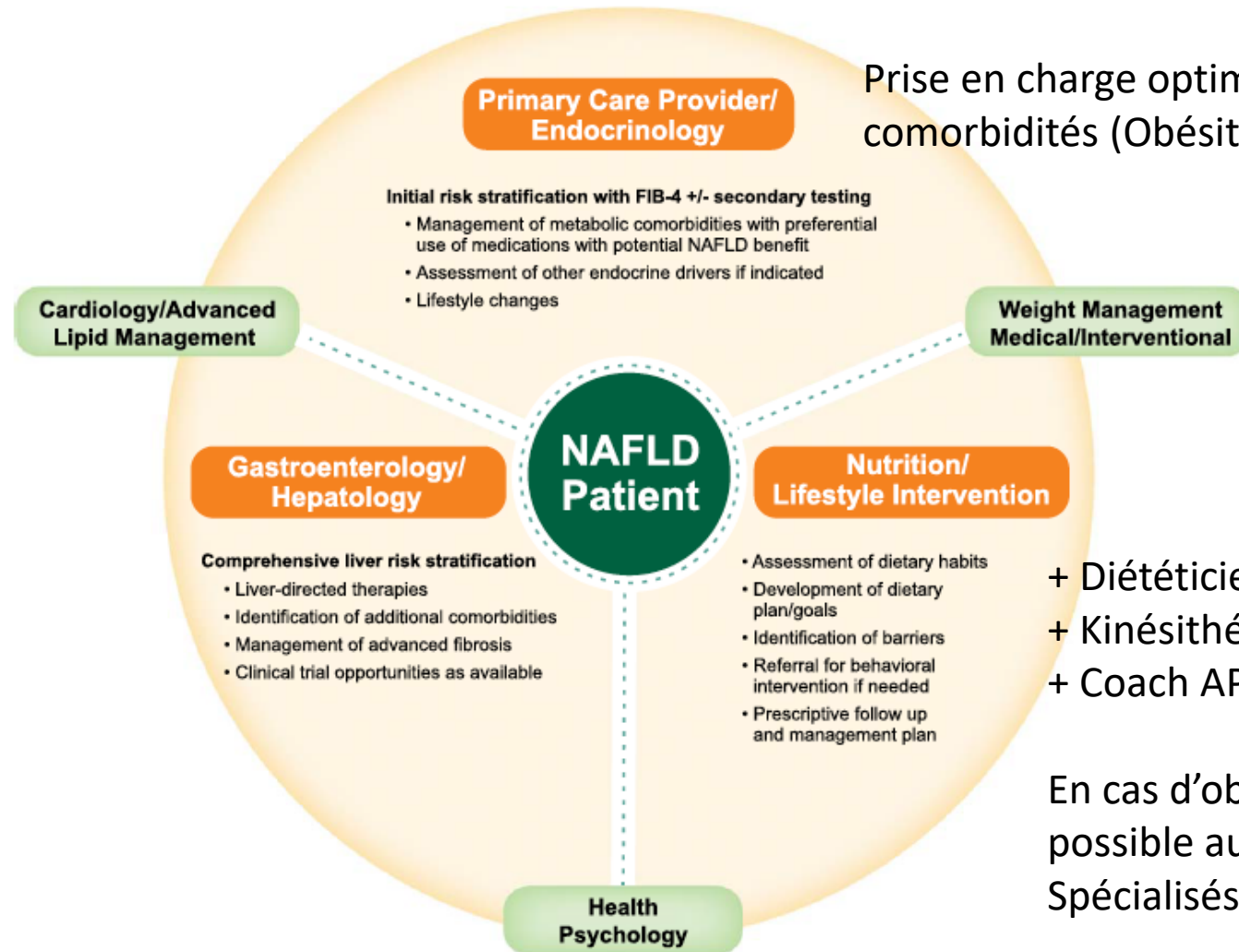
Quels conseils hygiéno-diététiques prodiguez-vous à votre patient ?

1. Perdre progressivement du poids avec un objectif si possible $\geq 10\%$
2. Privilégier un régime alimentaire de type méditerranéen
3. Réduire au minimum la consommation de viande transformée, d'aliments ultra-transformés et de boissons sucrées
4. Déconseiller et éviter la consommation d'alcool et de café
5. Encourager une activité physique régulière et adaptée d'au moins 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou 75 minutes d'intensité élevée par semaine

Réponses

- Quels conseils hygiéno-diététiques prodiguez-vous à votre patient ?
 - 1. Perdre progressivement du poids avec un objectif si possible $\geq 10\%$**
 - 2. Privilégier un régime alimentaire de type méditerranéen**
 - 3. Réduire au minimum la consommation de viande transformée, d'aliments ultra-transformés et de boissons sucrées**
 - 4. Déconseiller et éviter la consommation d'alcool et de café**
 - 5. Encourager une activité physique régulière et adaptée d'au moins 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou 75 minutes d'intensité élevée par semaine**

Prise en charge multidisciplinaire

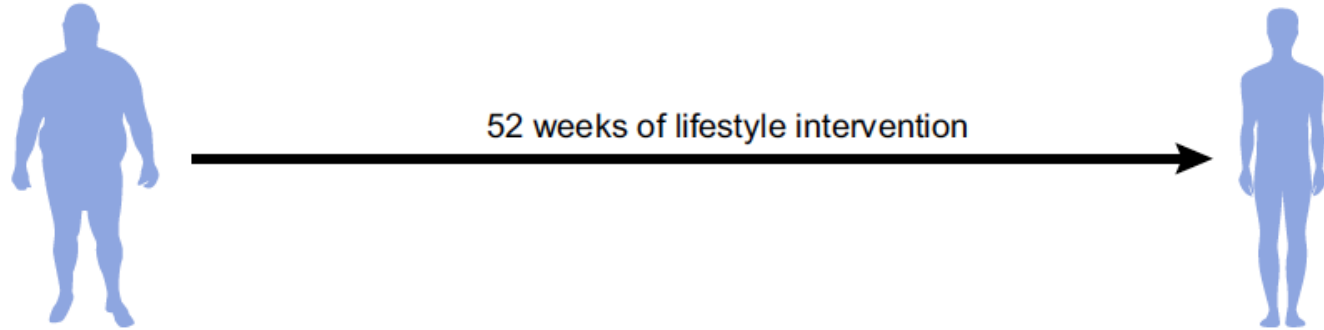


Prise en charge optimale des comorbidités (Obésité et DT2+++)

+ Diététicienne
+ Kinésithérapeute
+ Coach APA...

En cas d'obésité, prise en charge possible au sein des Centres Spécialisés de l'Obésité (CSO)

Objectifs de perte de poids



Etude prospective unicentrique cubaine
 n = 293 patients avec NASH prouvée par biopsie hépatique
 Conseils hygiéno-diététiques
 Suivi de 52 semaines

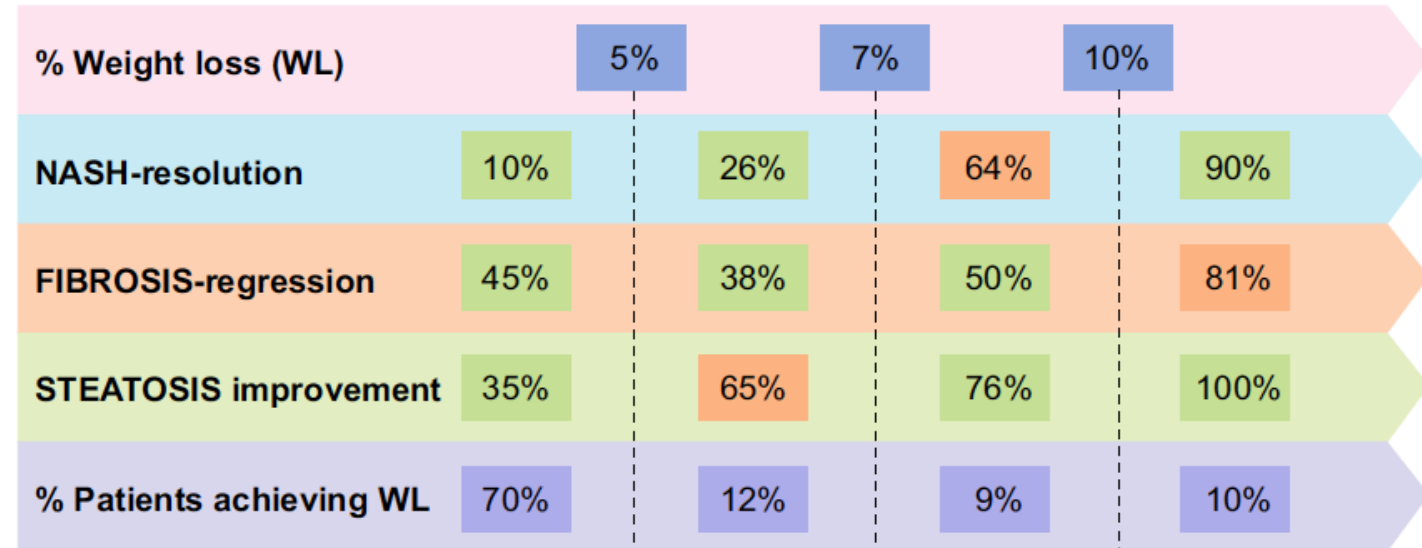


Fig. 3. Probability of reaching NASH resolution, fibrosis regression (at least one stage) and steatosis improvement in patients with NASH under lifestyle intervention according to percentage of weight loss (modified from Vilar-Gomez *et al.*¹²).

Régime méditerranéen et MASLD

Méta-analyse jusqu'à 2019 : 18 études incluses (n = 24867 participants)
 MASLD : diagnostiquée par échographie ou biopsie
 3 régimes étudiés : occidental, méditerranéen et prudent

Régime occidental (Western Diet)

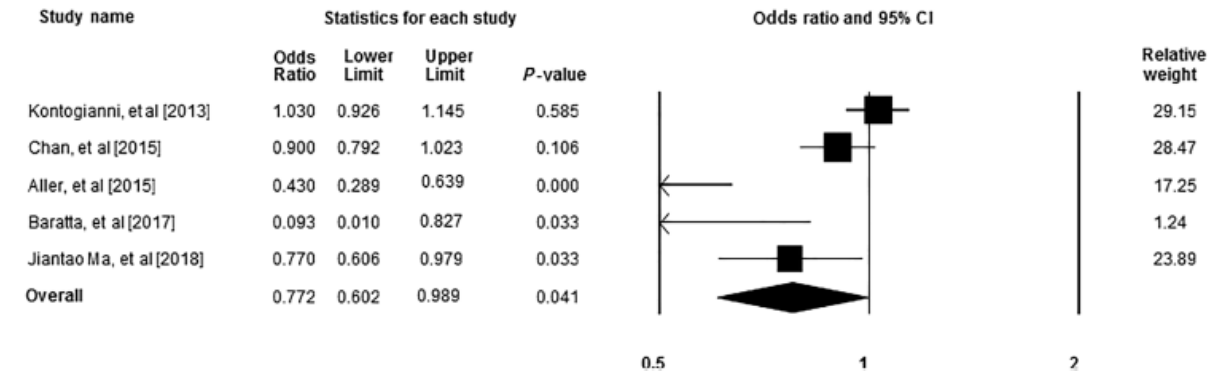
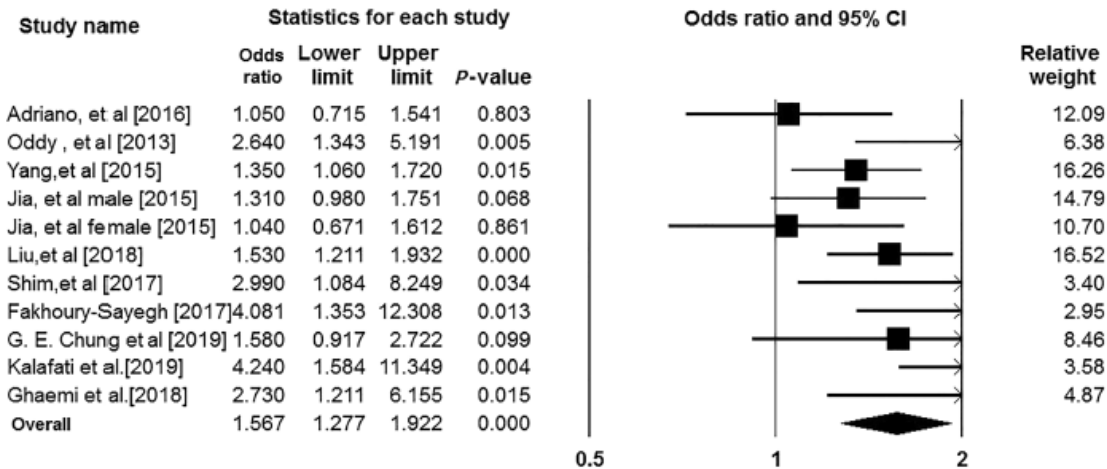
n = 8787

OR = 1.56, CI = 1.27 to 1.92; P ≤ 0.001

Régime Méditerranéen

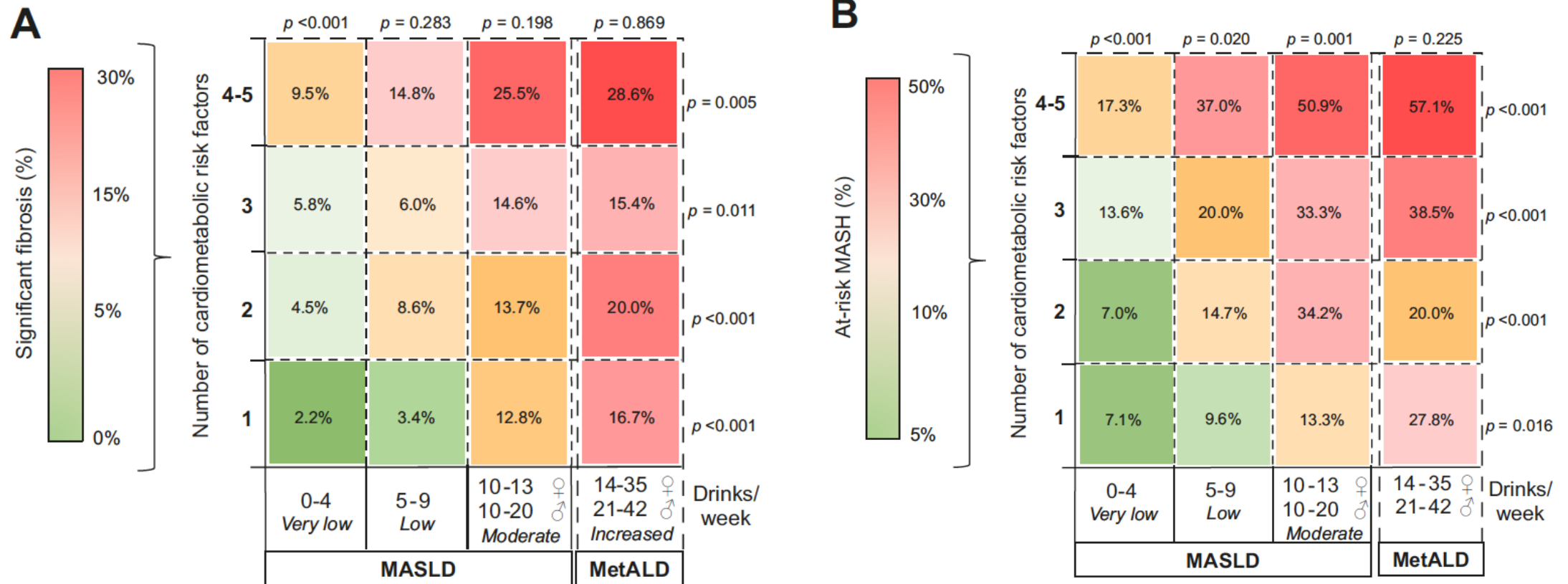
n = 3057

OR = 0.77, CI = 0.60 to 0.98; P = 0.041



Alcool dans la MASLD

Cohorte de dérivation espagnol (n = 6826) et cohorte de validation américaine (n = 4427)
 Patients avec MASLD : stéatose si CAP ≥ 275 dB/m ; MASH si FAST ≥ 0,35 ; fibrose significative ≥ 8 kPa
 Evaluation par questionnaire de la consommation d'alcool par semaine



Effets de l'exercice physique

Méta-analyse d'études randomisées contrôlées: n = 551 patients (14 études)
 Critère de jugement principal : réduction relative de >30 % de la graisse du foie mesurée par IRM

Study or Subgroup	Exercise training		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI	Year
	Events	Total	Events	Total			
Hallsworth et al (2011)	4	11	1	8	12.4%	4.00 [0.35, 45.38]	2011
Sullivan et al	1	12	0	6	6.5%	1.70 [0.06, 47.95]	2012
Pugh et al (2013)	2	6	0	5	6.8%	6.11 [0.23, 162.73]	2013
Pugh et al (2014)	2	13	0	8	7.3%	3.70 [0.16, 87.38]	2014
Hallsworth et al (2015)	4	12	1	8	12.5%	3.50 [0.31, 39.15]	2015
Cheng et al	12	22	5	18	41.2%	3.12 [0.83, 11.79]	2017
Stine et al	6	15	1	8	13.4%	4.67 [0.45, 48.26]	2021
Total (95% CI)		91		61	100.0%	3.51 [1.49, 8.23]	
Total events	31		8				
Heterogeneity: Tau ² = 0.00; Chi ² = 0.39, df = 6 (P = 1.00); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 2.88 (P = 0.004)							

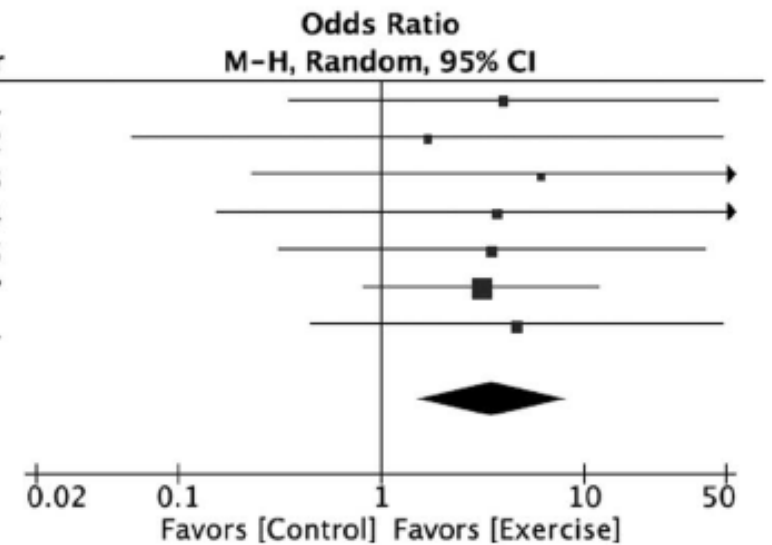


Figure 2. Exercise training achieves threshold of MRI-measured liver fat reduction that predicts histologic treatment response. Exercise training subjects had higher odds of achieving $\geq 30\%$ relative reduction in MRI-measured liver fat (pooled OR 3.51, 95% CI 1.49–8.23, $P = 0.004$) when compared with standard-of-care controls. CI, confidence interval; OR, odds ratio.

OR : 3,51, IC à 95 % 1,49-8,23, p=0,004

Effets de l'exercice physique

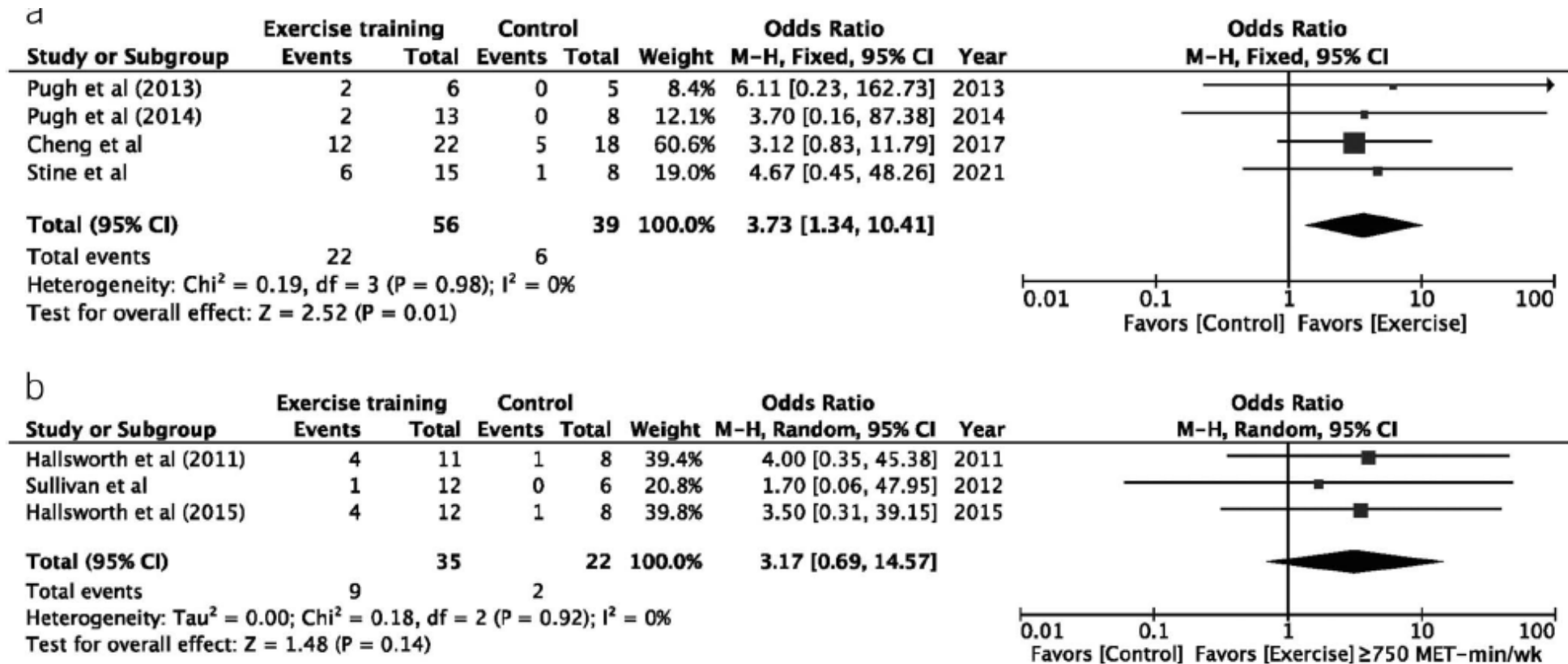


Figure 5. Exercise dose of ≥ 750 MET-min/wk leads to greater achievement of MRI-measured liver fat reduction threshold for histologic treatment response. (a) Meta-analysis showed exercise training subjects prescribed an exercise dose ≥ 750 MET-min/wk had higher odds of achieving $\geq 30\%$ relative reduction in MRI-measured liver fat (pooled OR 3.73, 95% CI 1.34–10.31, $P = 0.010$). (b) Those prescribed < 750 MET-min/wk did not achieve statistically significant rates of $\geq 30\%$ relative reduction in MRI-measured liver fat (OR 3.17, 95% CI 0.69–14.57, $P = 0.140$). CI, confidence interval; MET, metabolic equivalent of task; OR, odds ratio.

Nombre de pas par jour

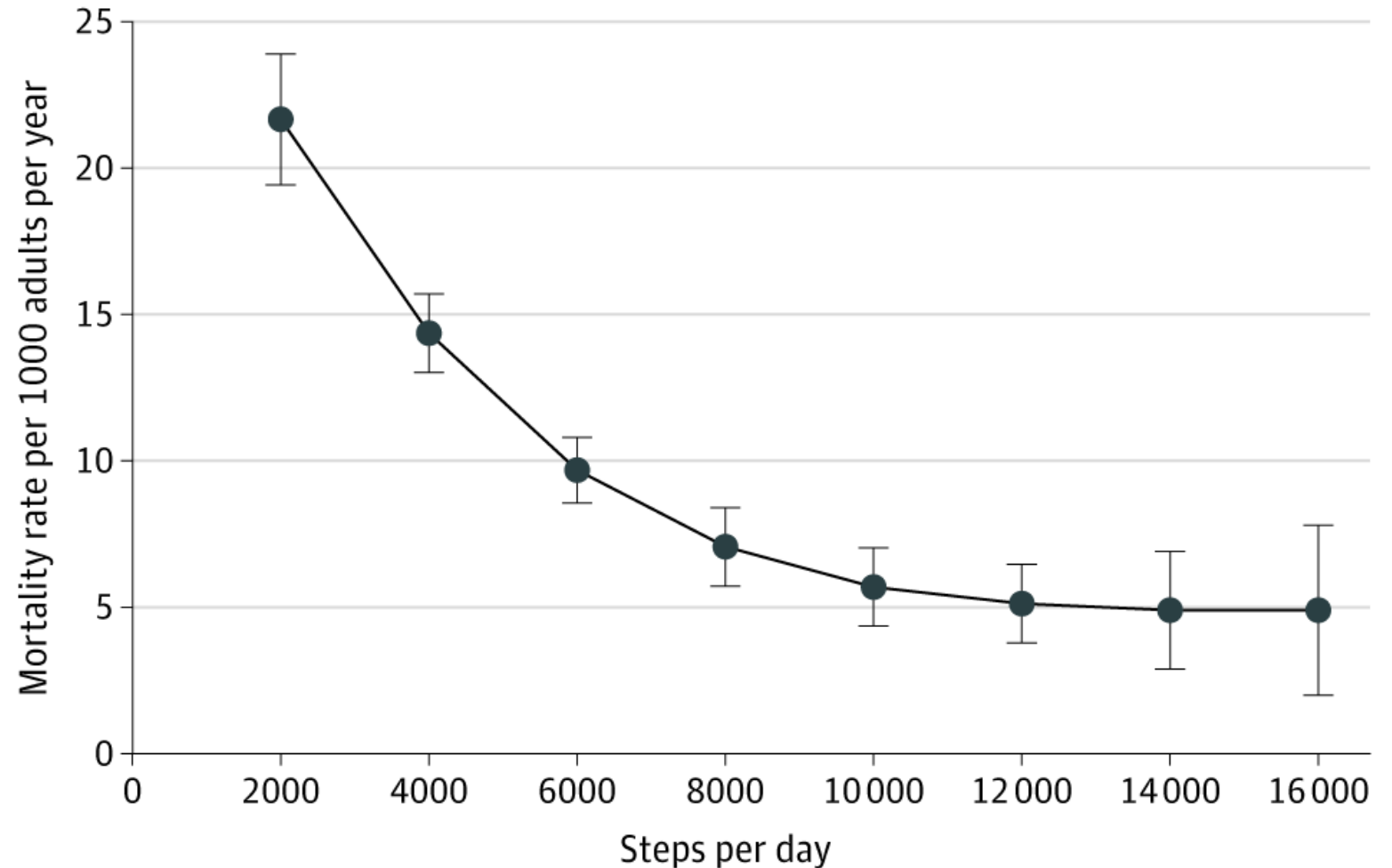
Etude de cohorte américaine représentative des plus de 40 ans (National Health and Nutrition Examination Survey)

n = 4840 participants

Exposition : Nombre de pas par accéléromètre pendant 7 jours

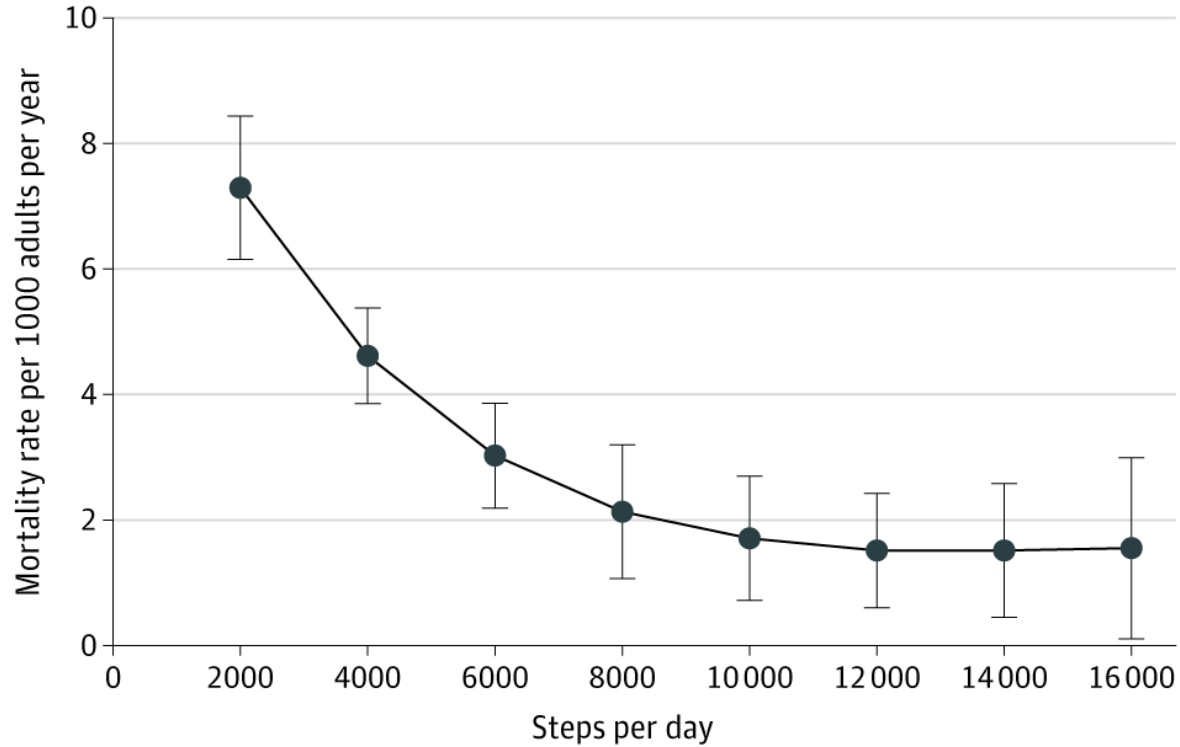
Résultats : toutes causes de mortalité, mortalité par cancer et par maladie cardiovasculaire

Médiane de suivi : 10,1 ans

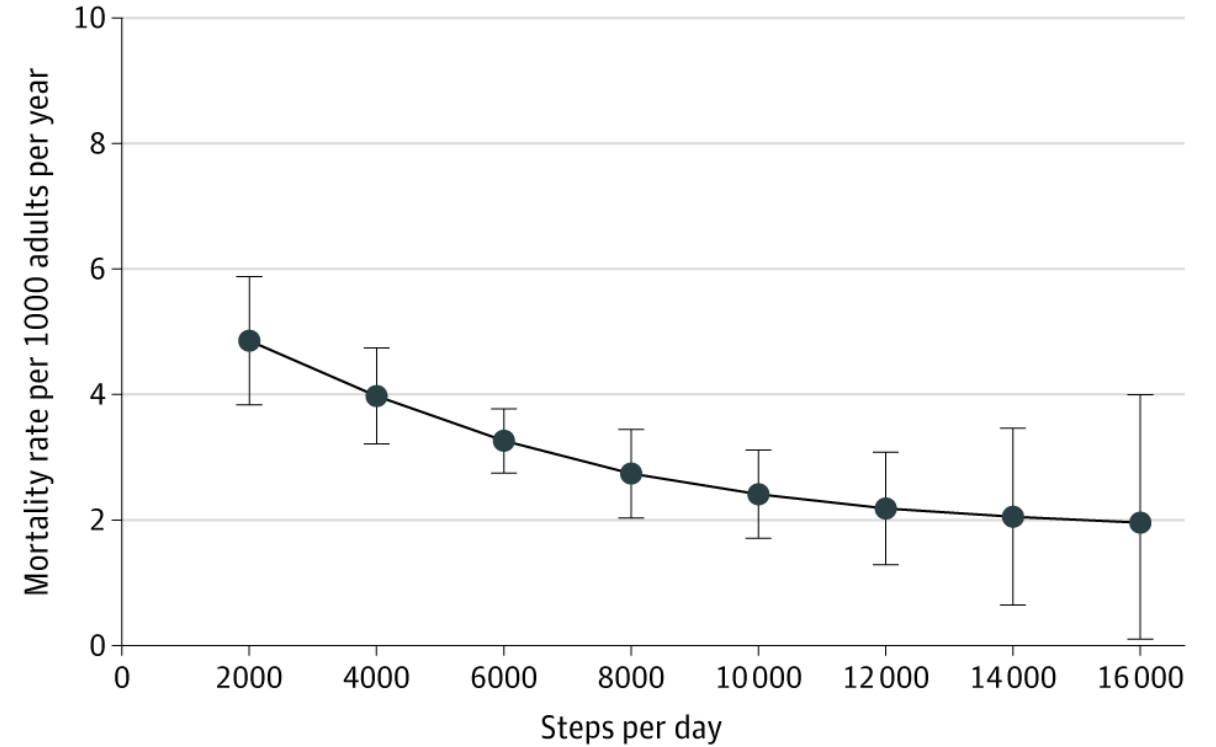


Nombre de pas par jour

A Cardiovascular disease



B Cancer



Recommandations hygiéno-diététiques

Nutrition :

- Régime Méditerranéen
- Réduire la consommation de produits ultra-transformés, de viande rouge, de fructose et de boissons sucrées
- Augmenter la consommation de légumes, de fruit et de produits non transformés
- Consommation régulière de café

Activité physique :

- Régulière et adaptée aux préférences et aux capacités de l'individu
- >150 min/semaine d'activité physique d'intensité modérée ou 75 min/semaine d'activité physique d'intensité vigoureuse
- Minimiser le temps sédentaire

Hygiène de vie :

- Sevrage tabagique
- Limiter la consommation d'alcool (sevrage complet en cas de fibrose avancée)

Au stade de cirrhose :

- *Dépistage et prise en charge de la sarcopénie et de dénutrition*
- *Adaptation des apports alimentaires et collation nocturne si besoin*

Prise en charge multidisciplinaire

Surpoids / Obésité

Objectifs :

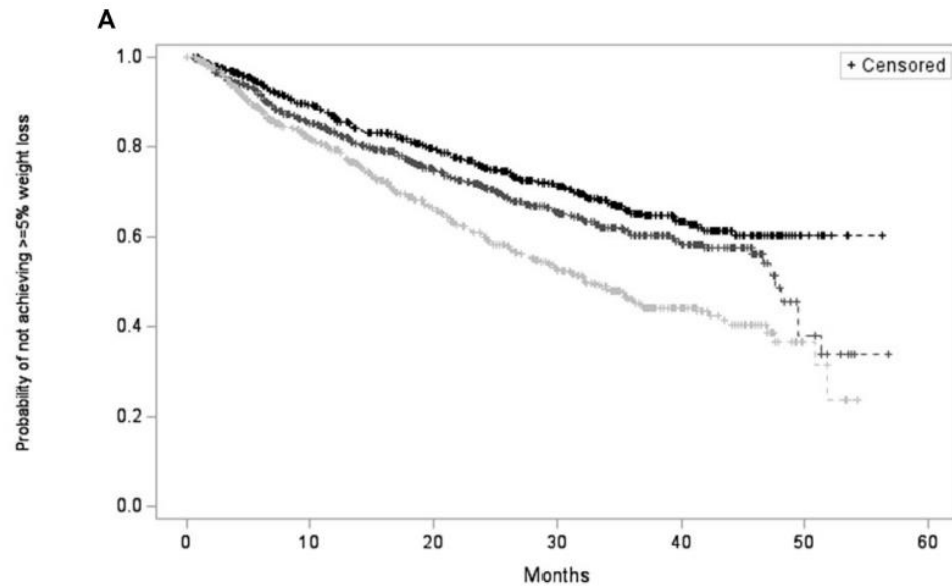
- $\geq 5\%$ de perte de poids pour une réduction de la stéatose
- $\geq 7-10\%$ de perte de poids pour une réduction de la MASH et de la fibrose

Prise en charge globale :

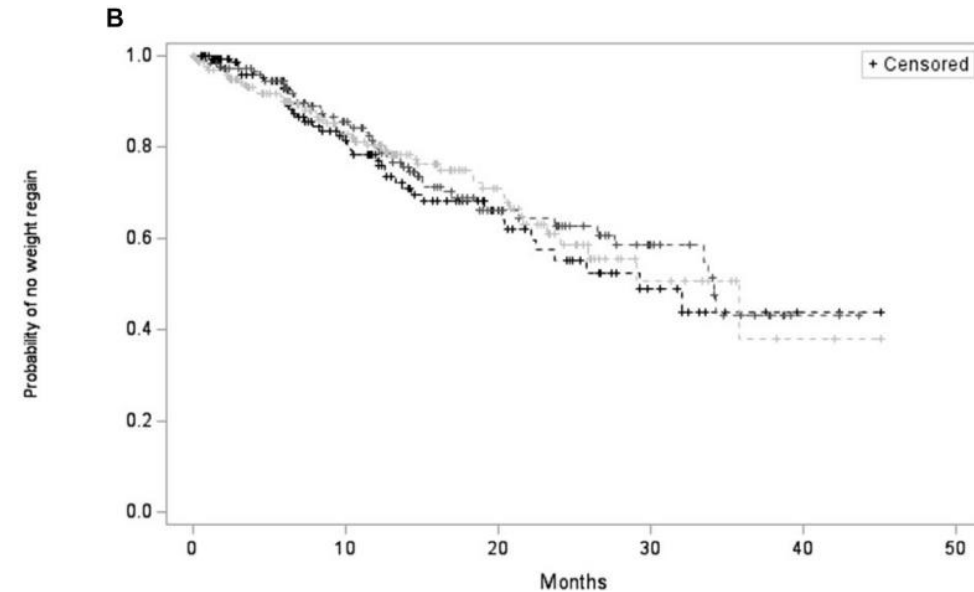
- Recommandations hygiéno-diététiques (RHD) adaptées
- Thérapies cognitivo-comportementales et psychologiques

Suivi des conseils hygiéno-diététiques

Etude prospective de cohorte aux USA (TARGET)
 n = 2019 patients avec surpoids et obésité, suivis de 1 an et 5 ans
 Suivi moyen de 39,3 mois



First BMI	Overweight	Obese 1	Obese 2 and 3
Overweight	648	487	362
Obese 1	252	112	11
Obese 2 and 3	86	10	7
	0	0	0



First BMI	Overweight	Obese 1	Obese 2 and 3
Overweight	173	79	33
Obese 1	12	20	2
Obese 2 and 3	2	2	2
	0	0	0

**Seulement 32% des patients en surpoids ou obèses ont perdu du poids (> 5%)
 Seulement 25% des patients ont maintenu une baisse de poids > 5%**

Concernant la chirurgie bariatrique dans la MASLD :

1. En cas d'IMC ≥ 35 kg/m², la stéatose hépatique isolée est une comorbidité retenue pour l'indication de chirurgie bariatrique
2. La chirurgie bariatrique peut être associée à une rémission du diabète et diminue les risques cardiovasculaires dans la MASLD
3. La chirurgie de type sleeve-gastrectomie améliore nettement plus la MASH que la chirurgie de type Roux-en-Y
4. La chirurgie bariatrique semble améliorer la fibrose dans le temps mais pas la MASH
5. La chirurgie bariatrique est formellement contre-indiquée en cas de MASH avec fibrose avancée (F4)

Réponses

- Concernant la chirurgie bariatrique dans la MASLD :
 1. En cas d'IMC ≥ 35 kg/m², la stéatose hépatique isolée est une comorbidité retenue pour l'indication de chirurgie bariatrique
 2. **La chirurgie bariatrique peut être associée à une rémission du diabète et diminue les risques cardiovasculaires dans la MASLD**
 3. La chirurgie de type sleeve-gastrectomie améliore nettement plus la MASH que la chirurgie de type Roux-en-Y
 4. La chirurgie bariatrique semble améliorer la fibrose dans le temps mais pas la MASH
 5. La chirurgie bariatrique est formellement contre-indiquée en cas de MASH avec fibrose avancée (F4)

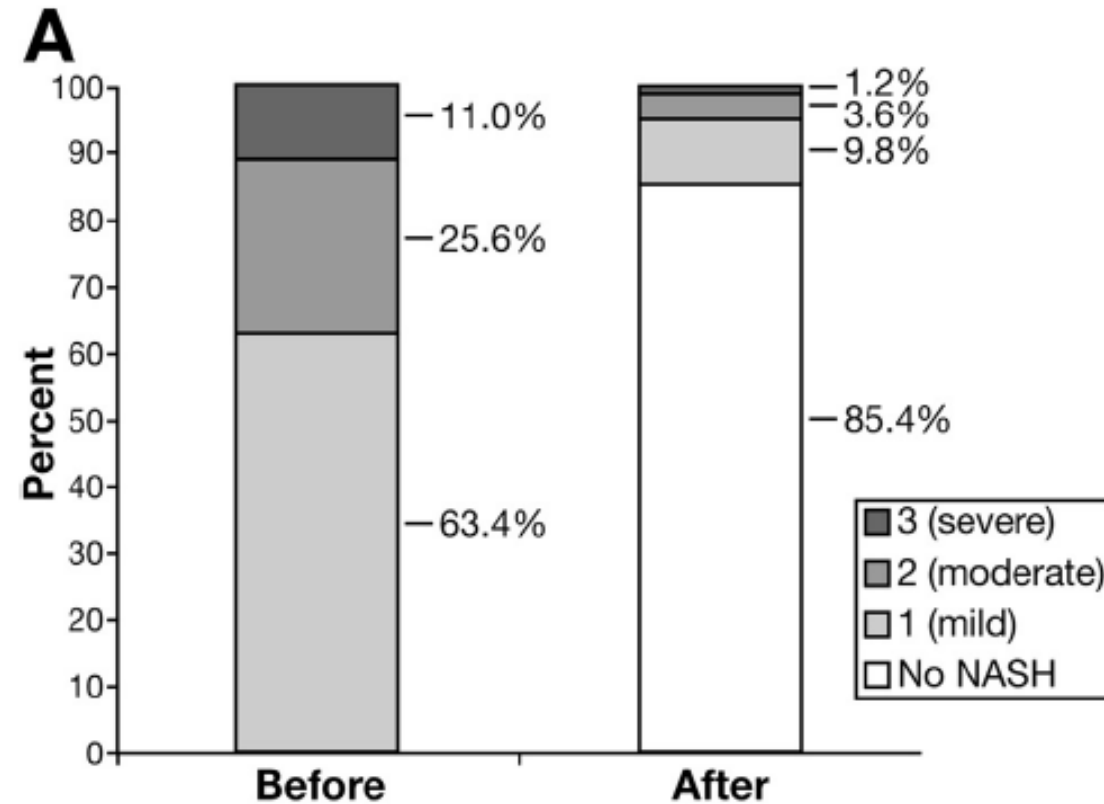
Chirurgie bariatrique dans la MASLD

Grade d'activité inflammatoire de la MASH

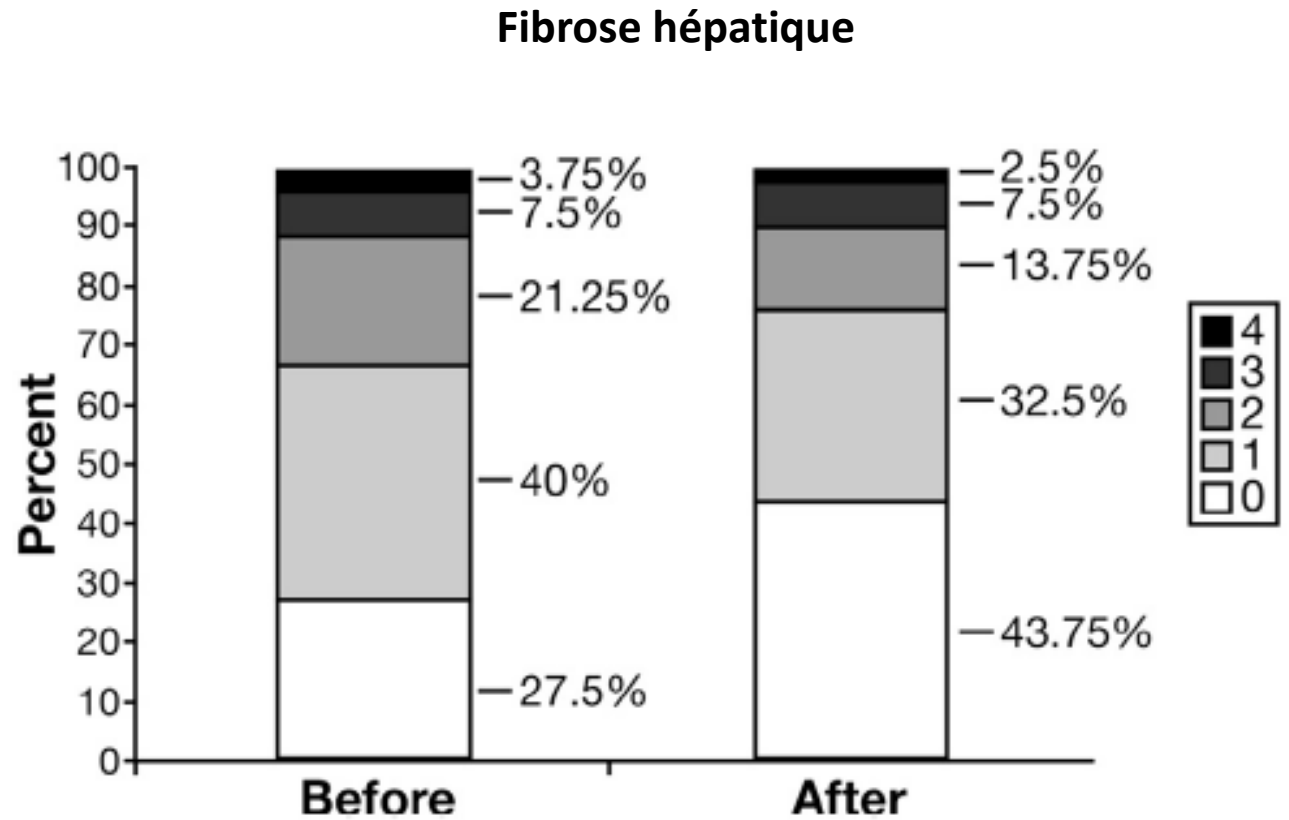
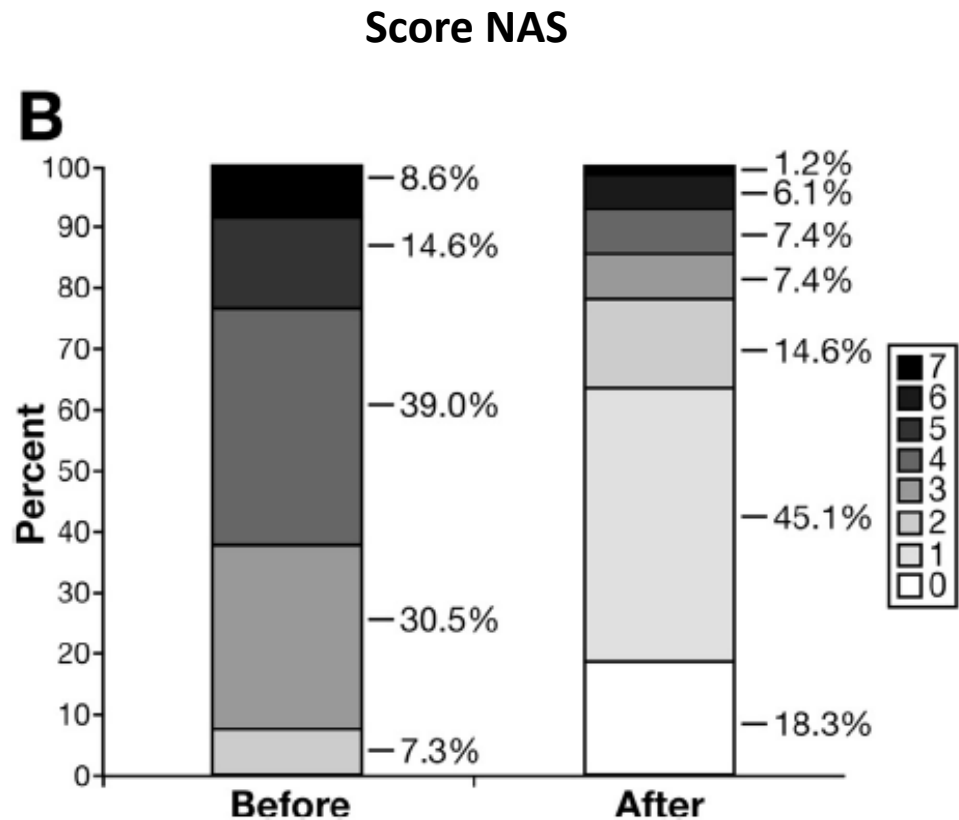
Etude prospective unicentrique
française

n = 109 patients avec obésité sévère,
chirurgie bariatrique et biopsie
hépatique

Suivi de 1 an



Chirurgie bariatrique dans la MASLD



Chirurgie bariatrique dans la MASLD

Etude prospective unicentrique
française

n = 180 patients avec obésité sévère,
chirurgie bariatrique et biopsie
hépatique

Suivi de 5 ans

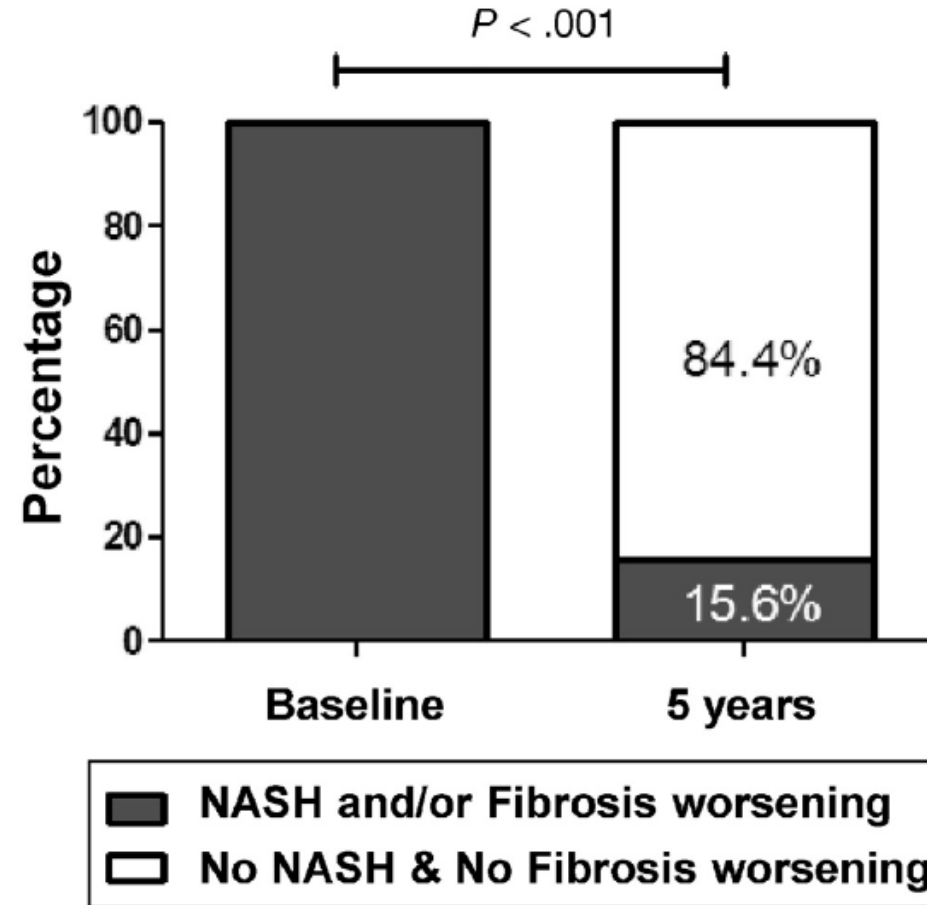
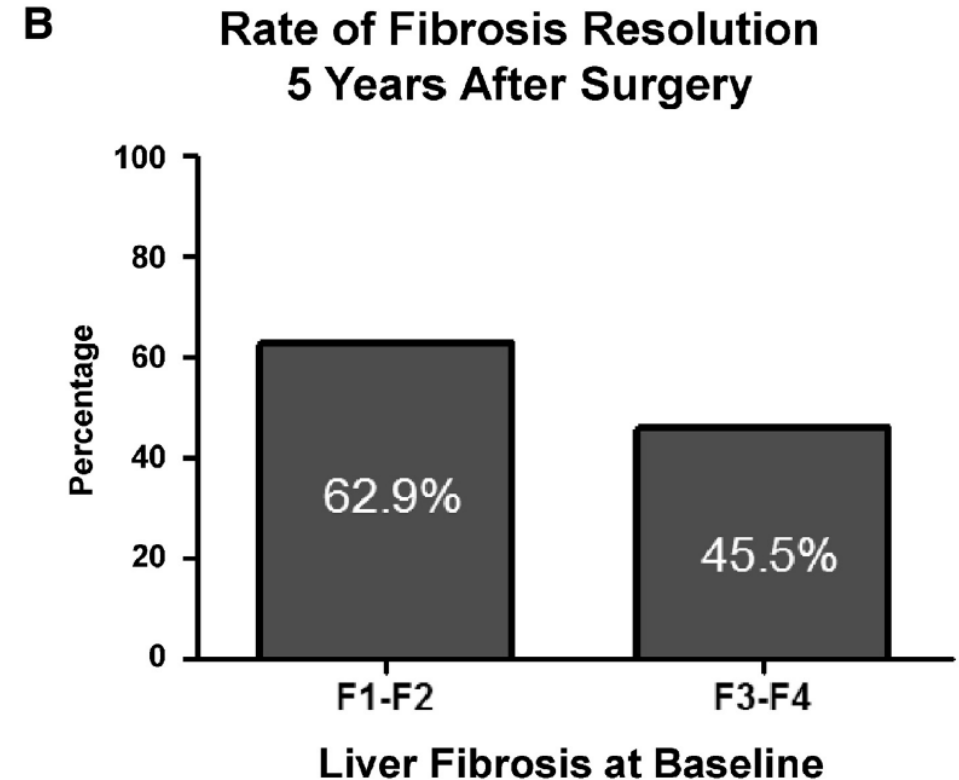
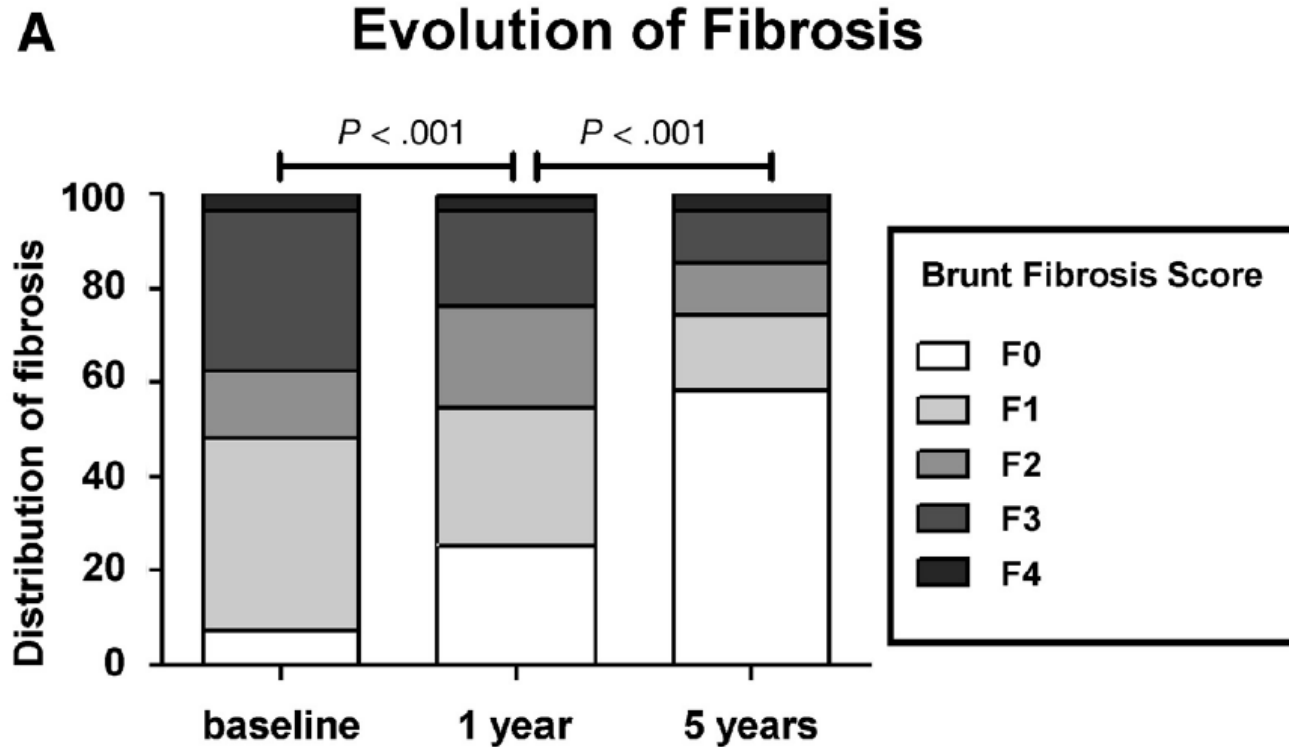


Figure 2. A histogram shows resolution of NASH without worsening of fibrosis at 5 years after bariatric surgery (n = 64 patients). Paired biopsy analysis. Statistical analysis: Paired Wilcoxon's signed rank test. Diagnosis and resolution of NASH was defined by the pathologist.

Chirurgie bariatrique dans la MASLD

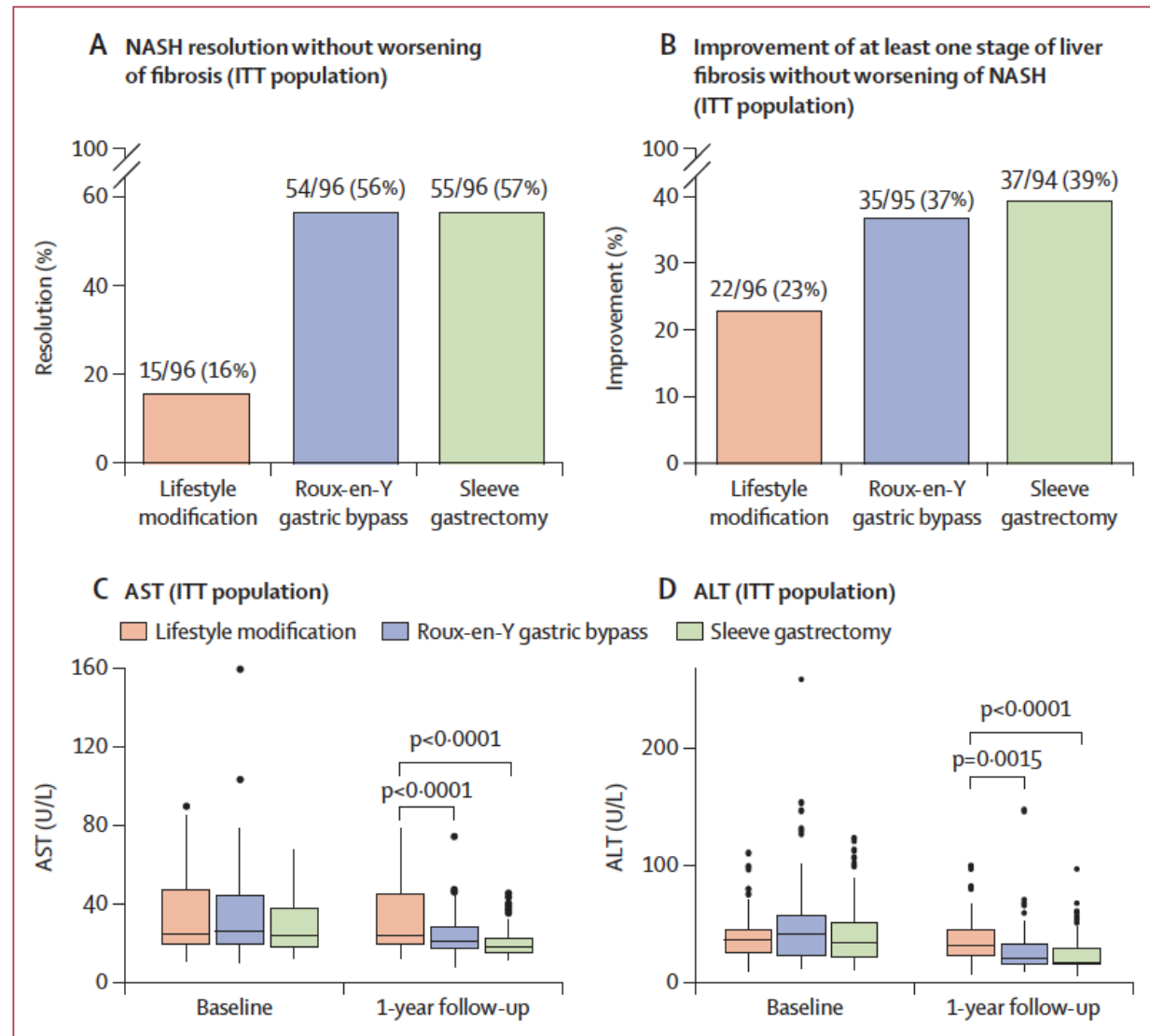


Chirurgie bariatrique dans la MASLD

Essai randomisé contrôlé multicentrique

n = 288 patients avec obésité sévère,
chirurgie bariatrique et biopsie
hépatique

Amélioration de la NASH



Chirurgie bariatrique en France

R2. La chirurgie bariatrique est indiquée par décision collégiale prise après discussion et concertation pluridisciplinaire (AE), chez des patients adultes réunissant l'ensemble des conditions suivantes :

- patients avec un IMC ≥ 40 kg/m² (IMC maximal atteint et objectivé lors d'une consultation) ou ;
- patients avec un IMC compris entre 35 et 40 kg/m² associé à au moins une comorbidité sévère susceptible d'être améliorée après la chirurgie (cf. Liste Tableau 1) ;
- la chirurgie bariatrique est un traitement de deuxième intention :
 - après échec d'un traitement médical, nutritionnel, diététique et psychothérapeutique bien conduit pendant 6-12 mois (grade B),
 - en l'absence de perte de poids suffisante ou en l'absence de maintien de la perte de poids (grade B),
 - chez des patients bien informés au préalable (AE), ayant bénéficié d'une évaluation et d'une prise en charge préopératoire pluridisciplinaire d'au moins 6 mois (les éléments de préparation étant tracés, documentés avec des objectifs précis) (grade C),
 - chez des patients ayant compris et accepté la nécessité d'un suivi médical et chirurgical à long terme (AE),
 - chez des patients ayant un risque opératoire acceptable (AE) ;
- une perte de poids avant la chirurgie n'est pas une contre-indication à la chirurgie bariatrique déjà planifiée, même si le patient a atteint un IMC inférieur au seuil requis (AE).

Chirurgie bariatrique en France

Tableau 1. Liste des comorbidités sévères susceptibles d'être améliorées après chirurgie

- un diabète de type 2 (grade B) ;
- une HTA nécessitant un traitement médicamenteux (grade C) ;
- une hypertriglycéridémie > 5 g/L (contrôlée à plusieurs reprises, en dehors de toute consommation d'alcool et en dehors du déséquilibre d'un diabète de type 2) et résistante au traitement habituel comprenant les mesures nutritionnelles (AE) ;
- une stéatohépatite non alcoolique (NASH) ou une fibrose hépatique (quel que soit le stade de la fibrose) (grade B). La stéatose isolée n'est pas une comorbidité retenue pour l'indication de chirurgie bariatrique ;
- un syndrome des ovaires polykystiques chez la patiente en âge de procréer (AE) ;
- un problème de fertilité masculine ou féminine avec un projet d'AMP, sur proposition de l'équipe d'AMP (AE) ;
- une maladie rénale chronique (jusqu'au stade d'IRC modérée : stade 3A ou 3B) après avis du néphrologue (grade C), voire une insuffisance rénale sévère ou terminale avec un projet de transplantation rénale. Dans ce dernier cas, la décision doit être discutée au cas par cas de façon collégiale avec l'équipe de transplantation et réalisée dans des centres disposant d'une structure de dialyse (AE) ;
- une cirrhose Child A, après accord avec l'hépatologue ;
- un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) avec un IAH \geq 15/h (grade C) ;
- un asthme sévère en lien avec l'obésité après avis d'un pneumologue, d'un ORL et/ou d'un allergologue (grade C) ;

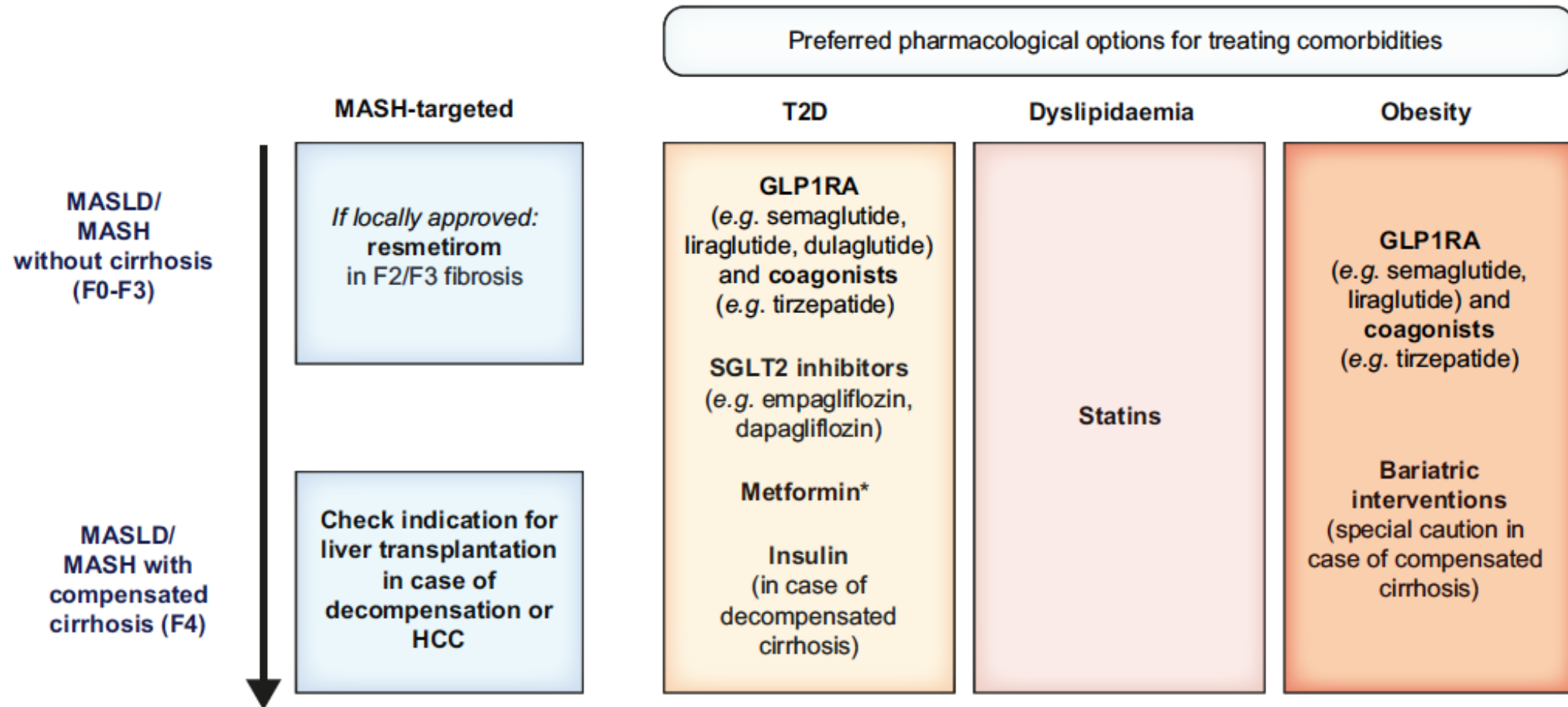
Concernant la prise en charge des comorbidités :

1. En cas de diabète de type 2 et d'IMC à 28 kg/m², il est possible de prescrire un traitement par analogue du GLP-1 en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques et après mise en place d'un traitement par METFORMINE
2. En cas de diabète de type 2, les inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont contre-indiqués en cas de MASH
3. En cas de dyslipidémie, la prescription de statines est contre-indiquée en cas de MASH avec fibrose \geq F2
4. En cas d'obésité avec un IMC \geq 35 kg/m², il est possible de prescrire un traitement par analogue du GLP-1 en seconde intention en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques
5. En cas de diabète de type 2 ou d'obésité (selon AMM), la prescription d'analogue du GLP-1 est formellement contre-indiqué en cas de cirrhose MASH compensée CHILD-PUGH A

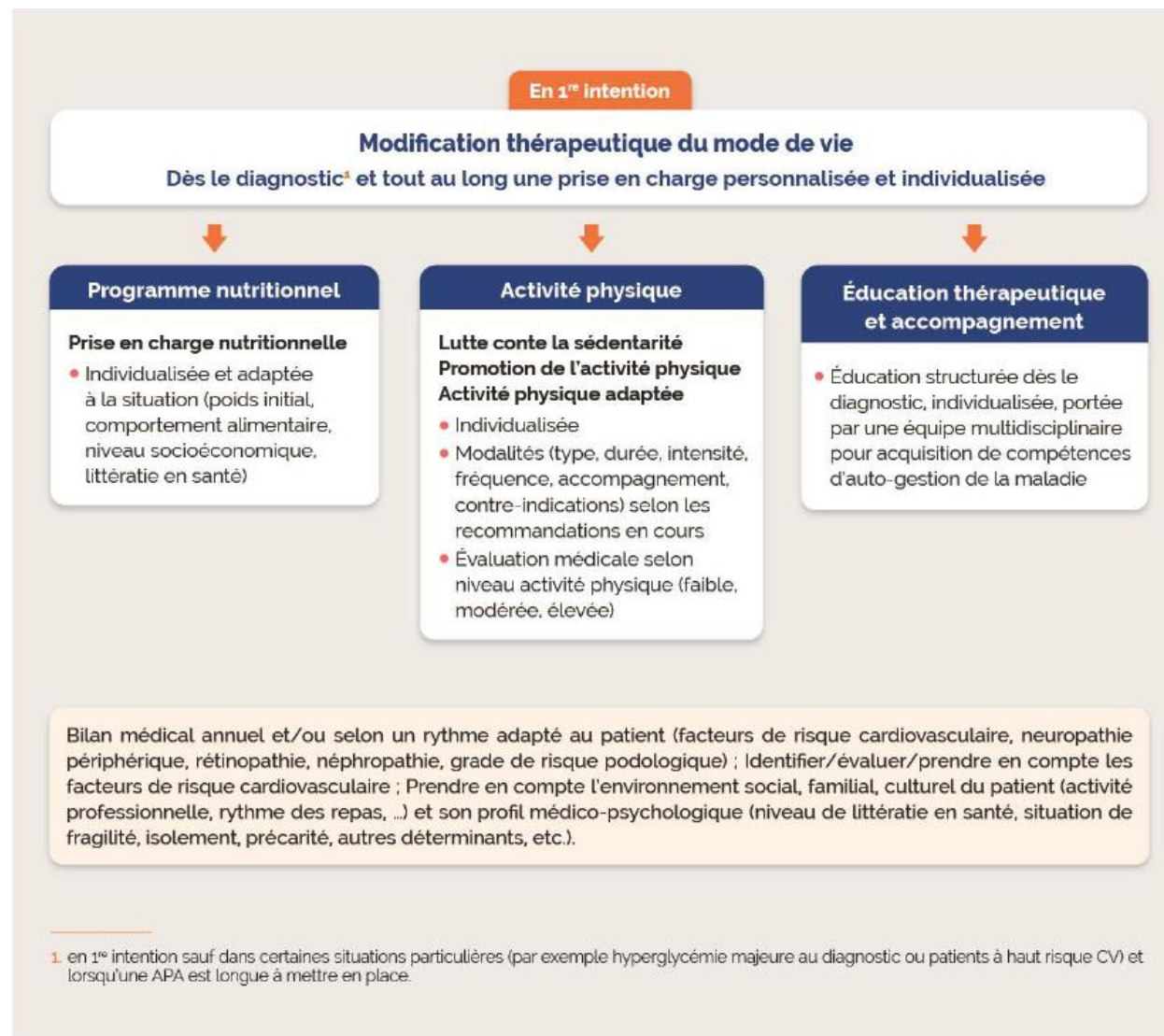
Réponses

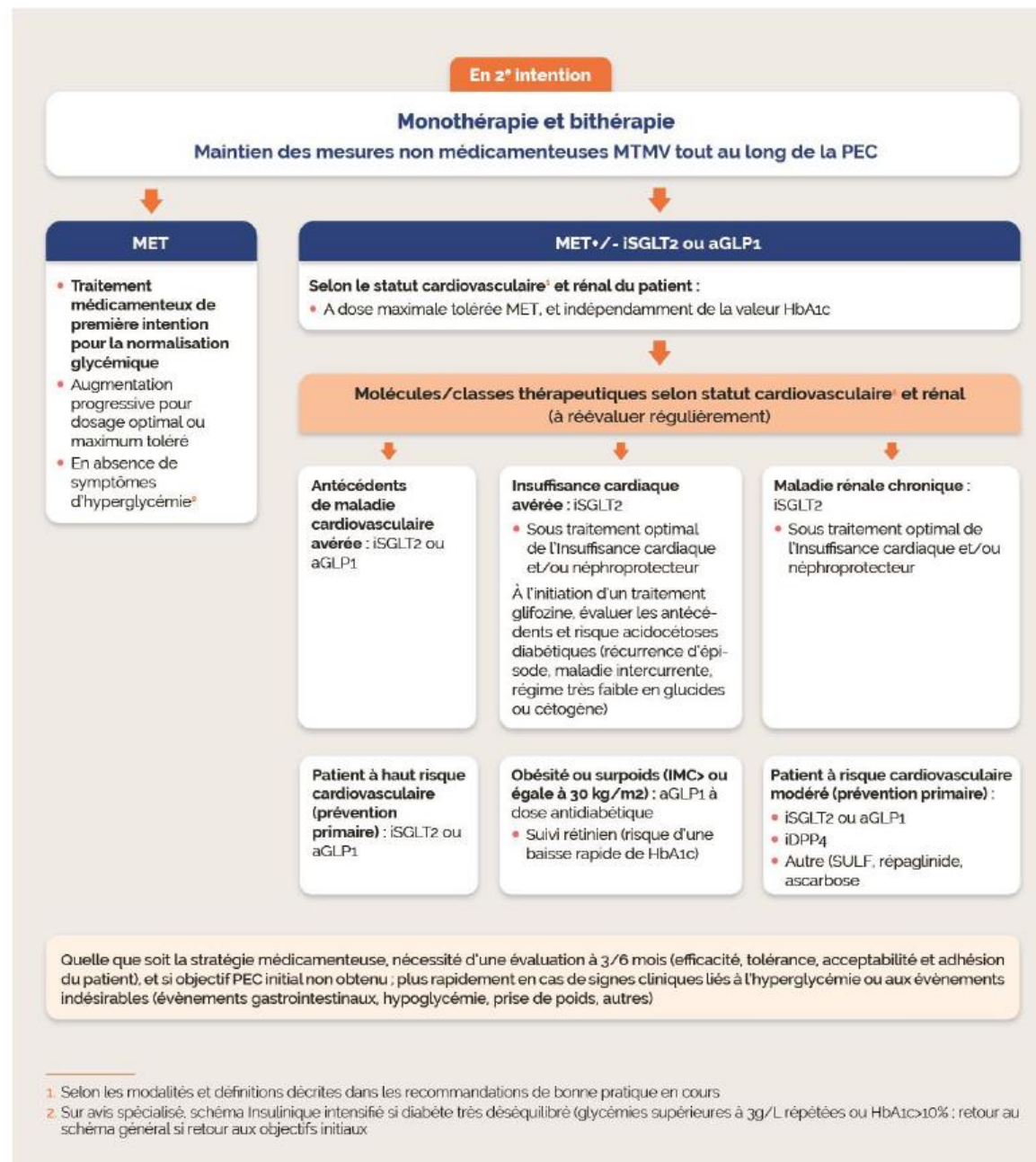
- Concernant la prise en charge des comorbidités :
 1. En cas de diabète de type 2 et d'IMC à 28 kg/m², il est possible de prescrire un traitement par analogue du GLP-1 en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques et après mise en place d'un traitement par METFORMINE
 2. En cas de diabète de type 2, les inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont contre-indiqués en cas de MASH
 3. En cas de dyslipidémie, la prescription de statines est contre-indiquée en cas de MASH avec fibrose \geq F2
 4. **En cas d'obésité avec un IMC \geq 35 kg/m², il est possible de prescrire un traitement par analogue du GLP-1 en seconde intention en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques**
 5. En cas de diabète de type 2 ou d'obésité (selon AMM), la prescription d'analogue du GLP-1 est formellement contre-indiqué en cas de cirrhose MASH compensée CHILD-PUGH A

Prise en charge des comorbidités de la MASLD

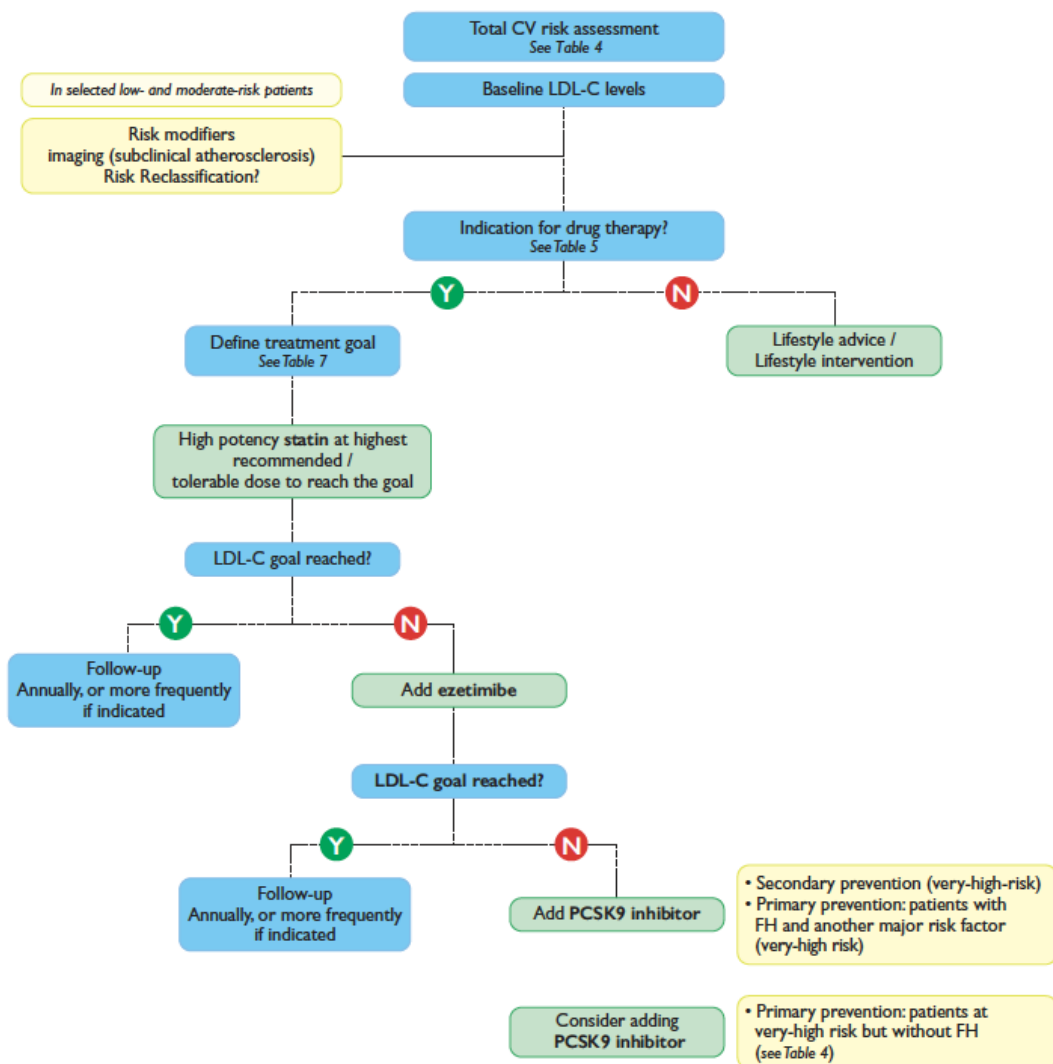


Prise en charge du diabète

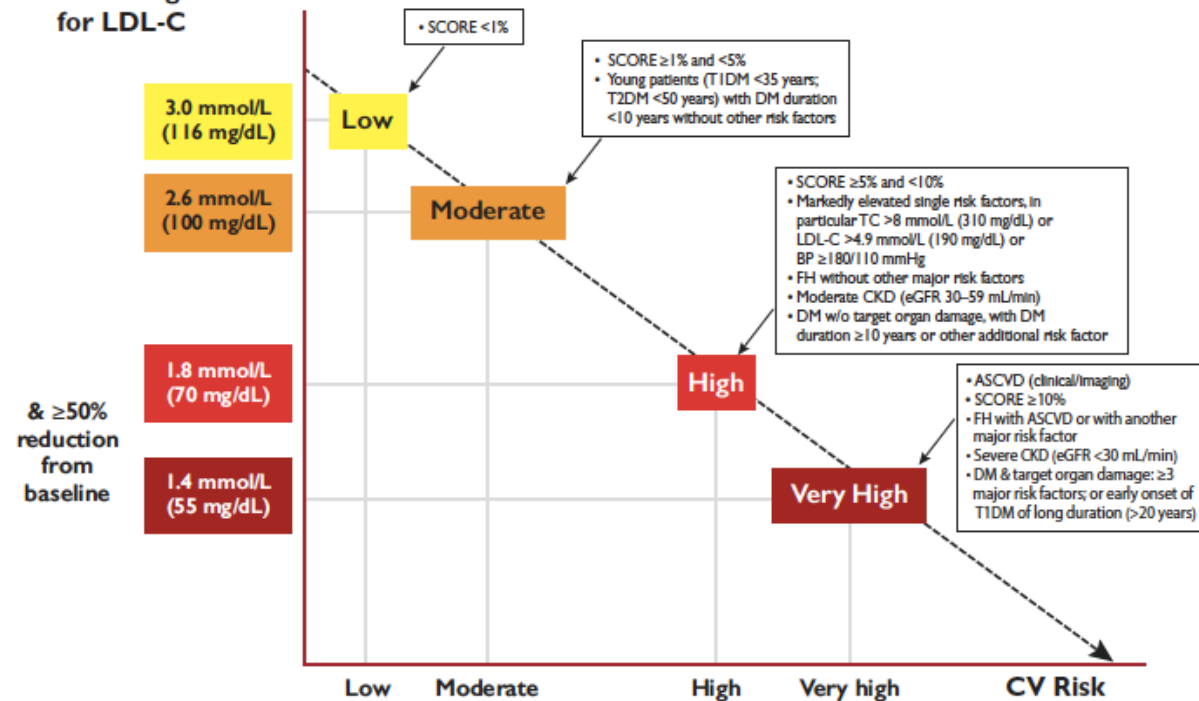




Prise en charge de la dyslipidémie



Treatment goal for LDL-C



Prise en charge de l'obésité

Liraglutide (SAXENDA®)

Sémaglutide (WEGOVY®)

Tirzepatide (MOUNJARO®)

Prescription des analogues du GLP-1 : comment cela se passe ?

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé demande que les recommandations de la Haute Autorité de santé soient appliquées :

- La prescription initiale de ces médicaments doit être réalisée par un médecin spécialiste en endocrinologie-diabétologie-nutrition ou compétent en nutrition (à savoir titulaire d'un DESC, d'une FST ou d'une VAE de nutrition) ;
- Les renouvellements peuvent être réalisés par tout médecin
- Les analogues du GLP-1 ne s'adressent qu'aux patients ayant un indice de masse corporel (IMC) initial ≥ 35 kg/m². Ils doivent être utilisés uniquement en deuxième intention, en cas d'échec de la prise en charge nutritionnelle et en association à un régime hypocalorique et à une activité physique.
- Le traitement consiste en une injection sous-cutanée par semaine, à doses croissantes.

CPAM : <https://www.ameli.fr/cote-d-or/assure/sante/themes/surpoids-obesite-adulte/traitement-medicamenteux-chirurgical>

ANSM : <https://ansm.sante.fr/actualites/analogues-du-glp-1-et-obesite-nous-prenons-des-mesures-pour-securiser-leur-utilisation-en-france>

HAS : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/reco369_recommandations_obesite_2e_3e_niveaux_preparation_mel_v4_2.pdf

Recommandations hygiéno-diététiques

Nutrition :

- Régime Méditerranéen
- Réduire la consommation de produits ultra-transformés, de viande rouge, de fructose et de boissons sucrées
- Augmenter la consommation de légumes, de fruit et de produits non transformés
- Consommation régulière de café

Activité physique :

- Régulière et adaptée aux préférences et aux capacités de l'individu
- >150 min/semaine d'activité physique d'intensité modérée ou 75 min/semaine d'activité physique d'intensité vigoureuse
- Minimiser le temps sédentaire

Hygiène de vie :

- Sevrage tabagique
- Limiter la consommation d'alcool (sevrage complet en cas de fibrose avancée)

Au stade de cirrhose :

- *Dépistage et prise en charge de la sarcopénie et de dénutrition*
- *Adaptation des apports alimentaires et collation nocturne si besoin*

Prise en charge multidisciplinaire

Surpoids / Obésité

Objectifs :

- $\geq 5\%$ de perte de poids pour une réduction de la stéatose
- $\geq 7-10\%$ de perte de poids pour une réduction de la MASH et de la fibrose

Prise en charge globale :

- Recommandations hygiéno-diététiques (RHD) adaptées
- Thérapies cognitivo-comportementales et psychologiques

Traitements possibles (si échec des RHD et $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) :

- Discuter traitement par analogues du GLP-1 et co-agonistes (dans l'AMM)
- Discuter chirurgie bariatrique (sauf si cirrhose décompensée)

Diabète de type 2

Objectif : équilibre du diabète

Prise en charge globale :

- Recommandations hygiéno-diététiques (RHD) adaptées

Traitements possibles (selon sévérité diabète et en accord avec AMM) :

- Metformine (si DFG $> 30 \text{ mL/min}$)
- Analogues du GLP-1 et co-agonistes
- Inhibiteurs du SGLT-2
- Insuline (en cas de cirrhose décompensée)

Dyslipidémie

Objectif : amélioration du profil lipidique

Traitement possible : statines

Concernant les molécules en cours de développement dans la MASLD :

1. Le resmetirom a obtenu une Autorité de Mise sur le Marché (AMM) en France dans la MASH avec fibrose F2-F3
2. Les analogues du FGF-21 ont montré une amélioration significative sur la MASH et la fibrose dans un étude de phase 3
3. Le tirzepatide, double agoniste des récepteurs au GIP et au GLP-1, a montré une amélioration significative sur la MASH et la fibrose dans un étude de phase 2
4. Le lanifibranor est un agoniste Pan-PPAR en cours d'évaluation dans une étude de phase 3 dans la MASH avec fibrose F2-F3
5. Une supplémentation par vitamine E est recommandée en cas de MASH avec fibrose avancée

Réponses

- Concernant les molécules en cours de développement dans la MASLD :
 1. Le resmetirom a obtenu une Autorité de Mise sur le Marché (AMM) en France dans la MASH avec fibrose F2-F3
 2. Les analogues du FGF-21 ont montré une amélioration significative sur la MASH et la fibrose dans un étude de phase 3
 3. **Le tirzepatide, double agoniste des récepteurs au GIP et au GLP-1, a montré une amélioration significative sur la MASH et la fibrose dans un étude de phase 2**
 4. **Le lanifibranor est un agoniste Pan-PPAR en cours d'évaluation dans une étude de phase 3 dans la MASH avec fibrose F2-F3**
 5. Une supplémentation par vitamine E est recommandée en cas de MASH avec fibrose avancée

RESMETIROM dans la MASLD

Etude de phase 3 multicentrique randomisée contrôlée traitement versus placebo

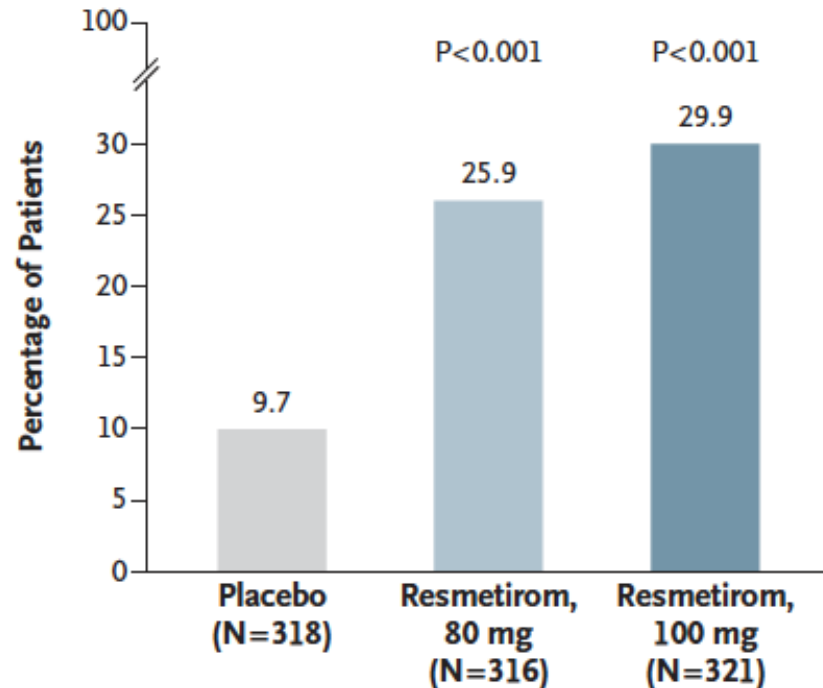
RESMETIROM : agoniste sélectif du récepteur bêta de l'hormone thyroïdienne (THR- β), administré par voie orale et dirigé vers le foie

Population : n= 966 patients avec MASH prouvée par biopsie avec fibrose F1b, F2 et F3

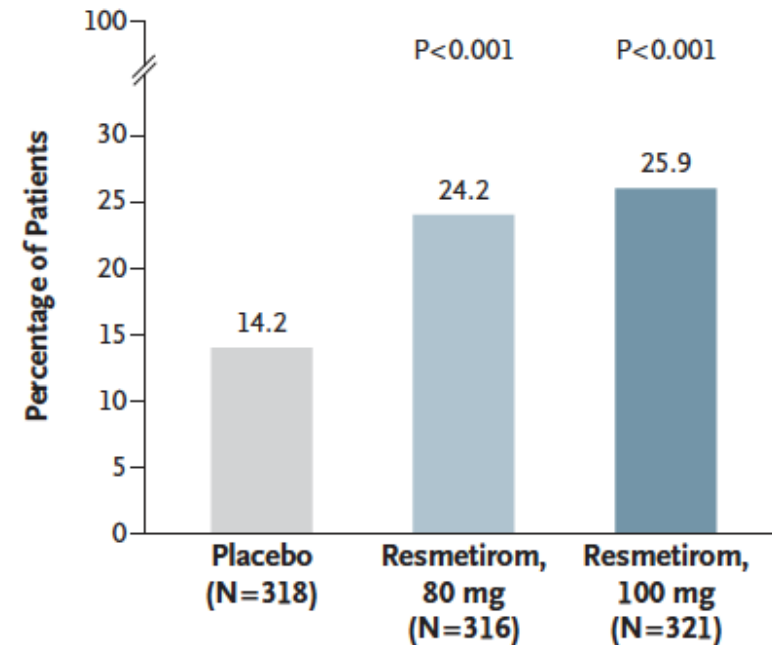
3 groupes : RESMETIROM 80 mg (n= 322), 100 mg (n= 323) et PLACEBO (n= 321)

Femme : 56% ; Age : 56,6 \pm 10,9 ans ; IMC : 35,7 \pm 6,8 kg/m²

A NASH Resolution with No Worsening of Fibrosis



B Fibrosis Improvement by ≥ 1 Stage with No Worsening of NAFLD Activity Score



RESMETIROM dans la MASLD

Table 3. Key Secondary and Other Secondary End Points (Primary Population).*

Measurement	Resmetirom, 80 mg (N=322)	Resmetirom, 100 mg (N=323)	Placebo (N=321)	Difference between Resmetirom, 80 mg, and Placebo (95% CI)†	Difference between Resmetirom, 100 mg, and Placebo (95% CI)†
	<i>least-squares mean percent change from baseline</i>			<i>percentage points</i>	
LDL cholesterol level at wk 24‡§	-13.6±1.7	-16.3±1.7	0.1±1.7	-13.7 (-17.5 to -10.0)¶	-16.4 (-20.1 to -12.6)¶
Apolipoprotein B level at wk 24§	-16.8±1.3	-19.8±1.3	0.39±1.3	-17.2 (-20.0 to -14.4)	-20.2 (-22.9 to -17.4)
Triglyceride level at wk 24§	-22.7±4.0	-21.7±4.3	-2.6±4.1	-20.1 (-28.3 to -11.8)	-19.1 (-27.8 to -10.3)
Lipoprotein(a) level at wk 24§**	-30.4±3.8	-35.9±4.0	-0.84±3.5	-29.5 (-37.6 to -21.5)	-35.1 (-43.5 to -26.6)
MRI-PDFF at wk 52	-35.4±2.8	-46.6±2.8	-8.7±2.7	-26.7 (-32.9 to -20.6)	-37.9 (-44.2 to -31.7)
Alanine aminotransferase level at wk 48††	-26.6±3.7	-33.2±3.9	-6.9±3.8	-19.7 (-27.7 to -11.6)	-26.3 (-34.5 to -18.1)
Aspartate aminotransferase level at wk 48††	-22.1±3.9	-28.3±3.9	-2.9±3.8	-19.3 (-27.2 to -11.3)	-25.4 (-33.5 to -17.4)
γ-Glutamyltransferase level at wk 48††	-25.0±5.5	-31.9±6.3	3.3±5.2	-28.3 (-37.3 to -19.3)	-35.2 (-45.5 to -25.0)

* Multiple imputation analyses were used for lipids and liver enzymes. Details on the change from baseline in levels of lipids, lipoproteins, and lipid particles at weeks 24 and 52 are provided in Table S11.

† The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and may not be used for hypothesis testing.

‡ The key secondary end point was the percent change from baseline in the LDL cholesterol level at week 24. LDL cholesterol was directly measured.

§ Data were missing for one patient in the 80-mg resmetirom group.

¶ P<0.001.

|| Data are for patients with a baseline triglyceride level of more than 150 mg per deciliter.

** Data are for patients with a baseline lipoprotein(a) level of more than 10 nmol per liter.

†† Data are for patients with a baseline alanine aminotransferase level of 30 U per liter or more.

RESMETIROM dans la MASLD

Table 4. Safety Summary (Primary Population).

Event	Resmetirom, 80 mg (N=322)	Resmetirom, 100 mg (N=323)	Placebo (N=321)
	<i>number of patients (percent)</i>		
≥1 Adverse event	296 (91.9)	296 (91.6)	298 (92.8)
Grade 1: mild	73 (22.7)	66 (20.4)	77 (24.0)
Grade 2: moderate	180 (55.9)	183 (56.7)	169 (52.6)
Grade 3 or higher: severe	43 (13.4)	47 (14.6)	52 (16.2)
≥1 Adverse event attributed to resmetirom or placebo*	124 (38.5)	134 (41.5)	88 (27.4)
≥1 Serious adverse event	35 (10.9)	41 (12.7)	37 (11.5)
≥1 Serious adverse event attributed to resmetirom or placebo*	2 (0.6)	0	1 (0.3)
Adverse event leading to trial discontinuation before wk 52†	6 (1.9)	22 (6.8)	7 (2.2)
Adverse event leading to trial discontinuation during entire treatment period†	9 (2.8)	25 (7.7)	11 (3.4)
Fatal adverse event	1 (0.3)	2 (0.6)	1 (0.3)
Major adverse cardiovascular event‡	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
Other cardiovascular event‡	0	1 (0.3)	3 (0.9)
Adverse events affecting >10% of patients in any group			
Diarrhea	87 (27.0)	108 (33.4)	50 (15.6)
Covid-19	69 (21.4)	54 (16.7)	66 (20.6)
Nausea	71 (22.0)	61 (18.9)	40 (12.5)
Arthralgia	48 (14.9)	35 (10.8)	40 (12.5)
Back pain	35 (10.9)	27 (8.4)	38 (11.8)
Urinary tract infection	33 (10.2)	27 (8.4)	27 (8.4)
Fatigue	33 (10.2)	26 (8.0)	28 (8.7)
Pruritus	26 (8.1)	37 (11.5)	22 (6.9)
Vomiting	28 (8.7)	35 (10.8)	17 (5.3)

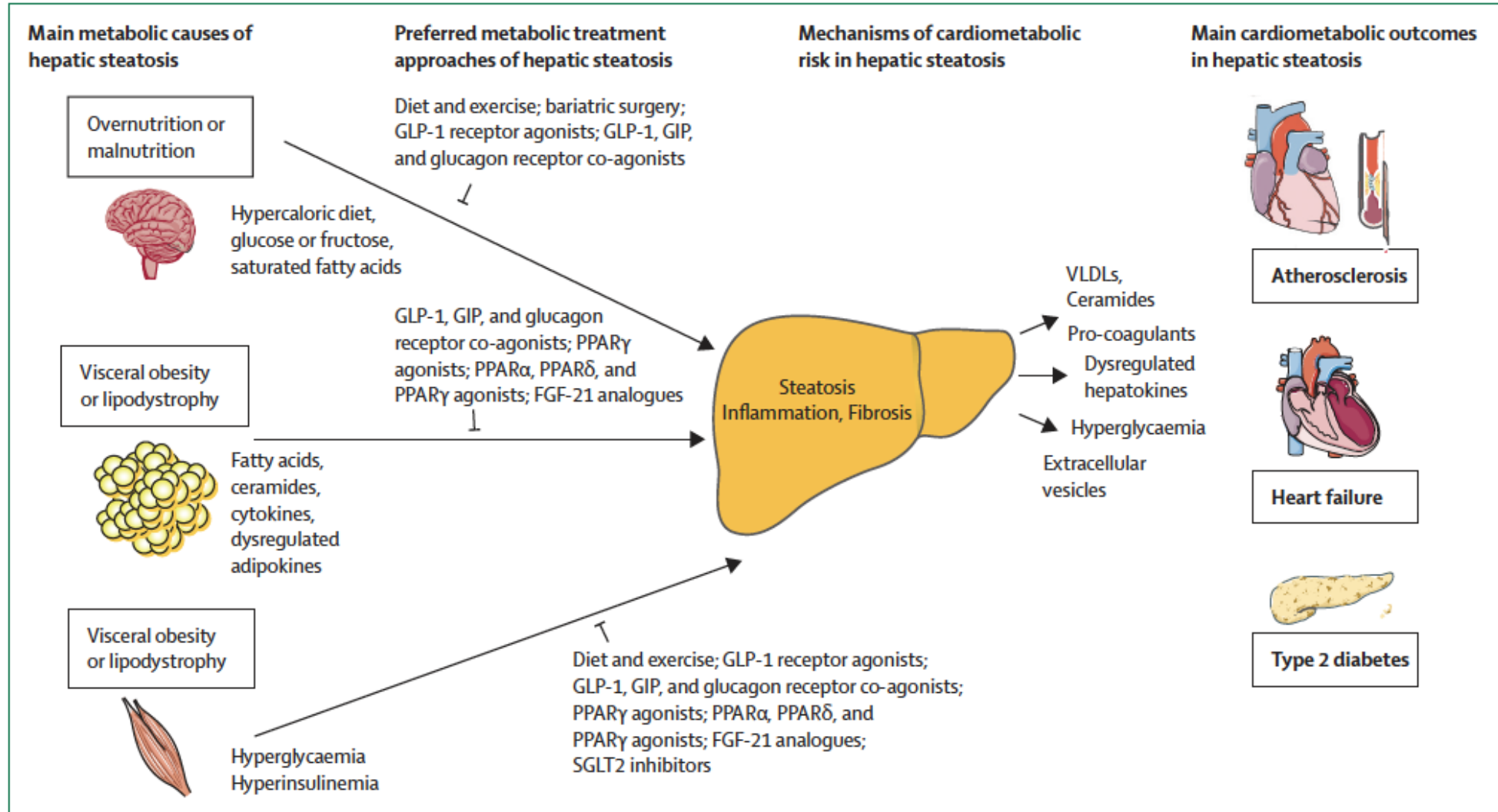
Futurs traitements dans la MASLD

Drug	Indication	Phase	Resolution of NASH or MASH	Clinical effect								
				Steatosis score	Inflammation score	Fibrosis score	Hepatic enzymes	Bodyweight	HbA _{1c}	insulin resistance		
Treatments associated with decrease in bodyweight												
SGLT2 inhibitors	Tofogliflozin vs glimepirid ⁸⁹	Biopsy-proven NAFLD	2	Yes	(↓)	(↓)	(↓)	↓	↓	↓	NA	
GLP-1 receptor agonist	Liraglutide vs placebo ⁹⁰	Biopsy-proven NASH	2	Yes	-	-	(↓)	(↓) ALT; ↓ GGT	↓	↓	-	
GLP-1 receptor agonist	Semaglutide vs placebo ⁹¹	Biopsy-proven NASH and liver fibrosis (F1-F3)	2	Yes	↓	↓	- or (↓)	↓	↓	↓	NA	
GLP-1 receptor agonist	Semaglutide vs placebo ⁹²	Biopsy-proven MASH and liver fibrosis (F2, F3)	3	Yes	NA	NA	↓	↓	↓	↓	NA	
GLP-1 receptor agonist	Semaglutide vs placebo ⁹³	Biopsy-proven NASH and liver cirrhosis	2	No	↓	-	-	↓	↓	↓	NA	
GIP and GLP-1 receptor co-agonist	Tirzepatide vs placebo ⁹⁴	Biopsy-proven MASH and liver fibrosis (F2, F3)	2	Yes	↓	↓	↓	↓	↓	↓	NA	
Glucagon and GLP-1 receptor co-agonist	Survodutide vs placebo ⁹⁵	Biopsy-proven MASH and liver fibrosis (F2, F3)	2	Yes	↓	↓	(↓)	↓	↓	↓	NA	
Treatments associated with no change in bodyweight												
Fibroblast growth factor 21	Pegozafermin vs placebo ⁹⁶	Biopsy-proven NASH + liver fibrosis (F2, F3)	2	Yes	↓	↓	↓	↓	-	-	NA	
THR-β receptor agonist	Resmetirom vs placebo ⁹⁷	Biopsy-proven NASH and liver fibrosis (F1B, F2, F3)	3	Yes	↓	↓	↓	↓	-	-	-	
Treatments associated with increase in bodyweight												
PPAR agonist	Pioglitazone (PPARγ vs control) ⁹⁶	Biopsy-proven NASH	4	Yes	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	
PPAR agonist	Lanifibranor (PPARα, PPARδ, and PPARγ, pan-PPAR) agonist vs placebo ⁹⁷	Biopsy-proven NASH (76% moderate or advanced fibrosis)	2	Yes	↓	↓	↓	↓	↑	↓	↓	

↓ or ↑=statistical difference versus comparator. (↓) or (↑)=statistical trend versus comparator (p<0.2) or no consistent effects among treatment groups. --=not altered. ALT=alanine aminotransferase. F1=mild fibrosis. F1B=moderate perisinusoidal fibrosis. F2=moderate fibrosis. F3=severe fibrosis. GGT=γ-glutamyl transferase. GIP=glucose-dependent insulinotropic polypeptide. GLP=glucagon-like peptide. MASH=metabolic dysfunction steatohepatitis. MASLD=metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. NA=not assessed. NASH=non-alcoholic steatohepatitis. NAFLD=non-alcoholic fatty liver disease. PPAR=peroxisome proliferator-activated receptor. SGLT2=sodium-glucose co-transporter 2. THR-β=thyroid hormone receptor-β.

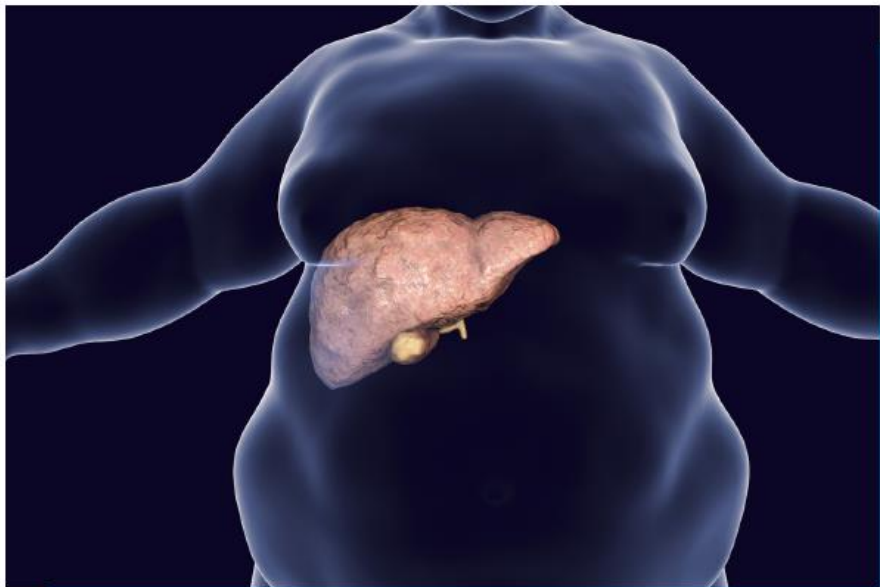
Table: Selected agents with suspected beneficial metabolic effects that were studied in active controlled clinical trials in patients with biopsy-proven MASLD or MASH

Vers une médecine personnalisée...



Points forts

- La physiopathologie de la MASLD, associe déséquilibre alimentaire, sédentarité, microbiote altéré et terrain génétique prédisposant, entraînant une accumulation de graisses dans le foie et une expansion du tissu adipeux, responsables d'une insulino-résistance et de troubles métaboliques.
- L'amélioration des règles hygiéno-diététiques représente la pierre angulaire de la prise en charge de la MASLD.
- L'optimisation du traitement des comorbidités métaboliques (diabète, dyslipidémie et obésité) est indispensable pour limiter la survenue et la progression de la MASLD.
- La chirurgie bariatrique est une option thérapeutique permettant d'obtenir une amélioration des lésions histologiques de la MASH, après échec des mesures hygiéno-diététiques
- Deux nouvelles classes thérapeutiques ont montré leur efficacité dans des études de phase 3 incluant des patients avec MASH : les analogues oraux des récepteurs béta-thyroïdiens (β TRH), et les agonistes GLP1 ; leurs demandes d'AMM sont en cours.



Responsables pédagogiques :
Pr Jérôme Boursier et Dr Thomas Mouillot



105h de formation
dont 98h en
distanciel et 1 jour
de séminaire
à Angers

En savoir plus :



Contact administratif :
sandy.cahen@univ-angers.fr
02 41 73 58 76



**FACULTÉ
DE SANTÉ**
UNIVERSITÉ D'ANGERS



D.I.U. STÉATOHÉPATITE DYSMÉTABOLIQUE
MASH (METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOHEPATITIS)

Thomas Mouillot

Hépatogastro-entérologue / Nutritionniste

MCU-PH en Physiologie

Thomas.mouillot@chu-dijon.fr / thomas.mouillot@u-bourgogne.fr



Schéma du parcours de santé centré sur la prescription d'activité physique chez l'adulte

