

CONFÉRENCE 2023

10 octobre - 20h

Maladies métaboliques, quelle prise en charge ?

Rôle des triglycérides ; nouveaux traitements du diabète ;
stéatose hépatique

Avec l'intervention des :

- Dr Philippe GIRAL, Interniste
- Dr Franck PHAN, Diabétologue - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière - Institut E3M
- Dr Hélène FONTAINE, Hépatologue Gastro-entérologue

**MAIRIE DU 9EME
6 RUE DROUOT
75009 PARIS**



**CPTS Paris
NEUF**

Maladies métaboliques, quelle prise en charge ?

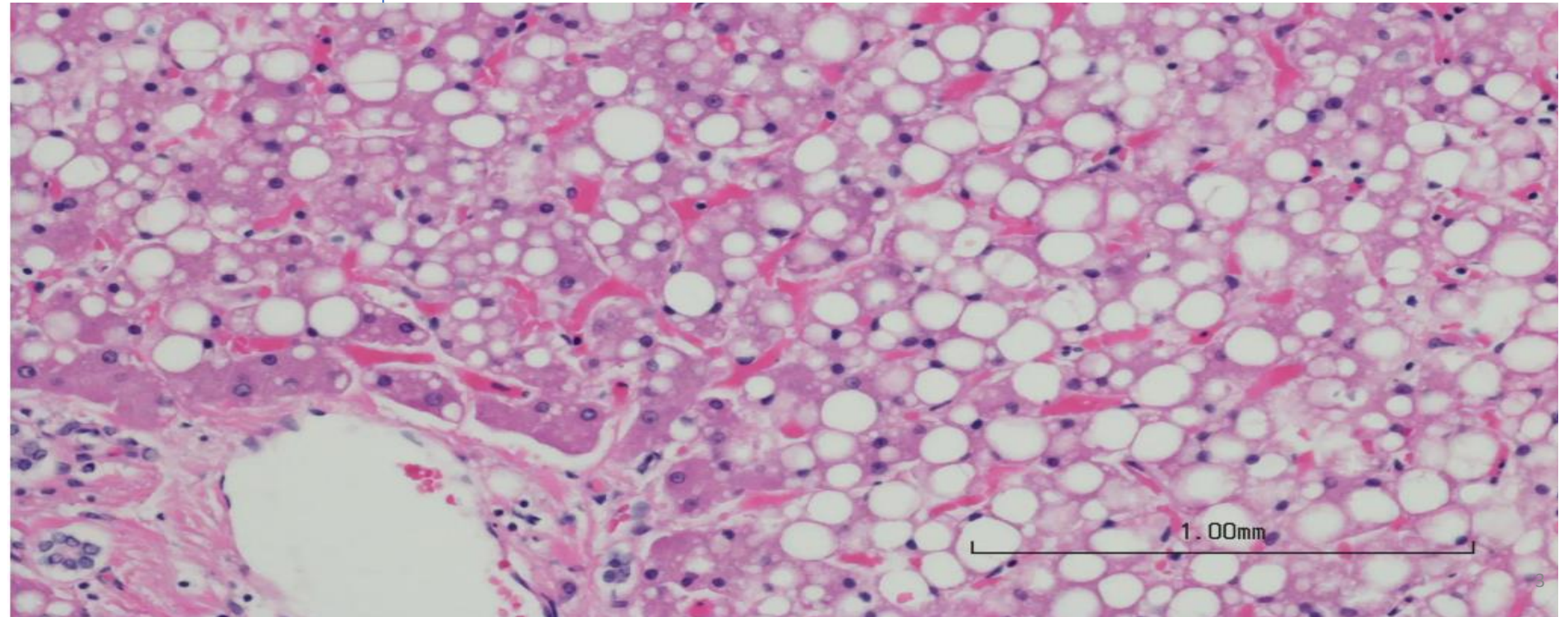
Bienvenu à tous

Lipides, glucides et foie : des relations dangereuses

Dr H. Fontaine, hépato-gastroentérologue, AP-HP
helene.fontaine@aphp.fr

Qu'est-ce que la stéatose hépatique (1) ?

Stéatose = surcharge en graisse
(normale < 5 % de la masse hépatique)



Qu'est-ce que la stéatose hépatique (2) ?

Stéatose = surcharge en graisse
(normale < 5 % de la masse hépatique)

2 grandes causes

Consommation
d'**alcool**
en excès

Surcharge **métabolique** de l'organisme

Non alcoolique si
consommation/j <
-20 g chez la femme
-30 g l'homme

?!?!?!?

- Surpoids/obésité (8 %)
- Diabète de type 2 (50 %)
- Excès en cholestérol/triglycérides
- Répartition androïde des graisses
- Infection par le VIH (20-56 %)
- Manque d'activité physique...
- + facteurs génétiques probables

Qu'est-ce que la stéatose hépatique (3) ?

Stéatose = surcharge en graisse
(normale < 5 % de la masse hépatique)

2 grandes causes

Consommation
d'**alcool**
en excès

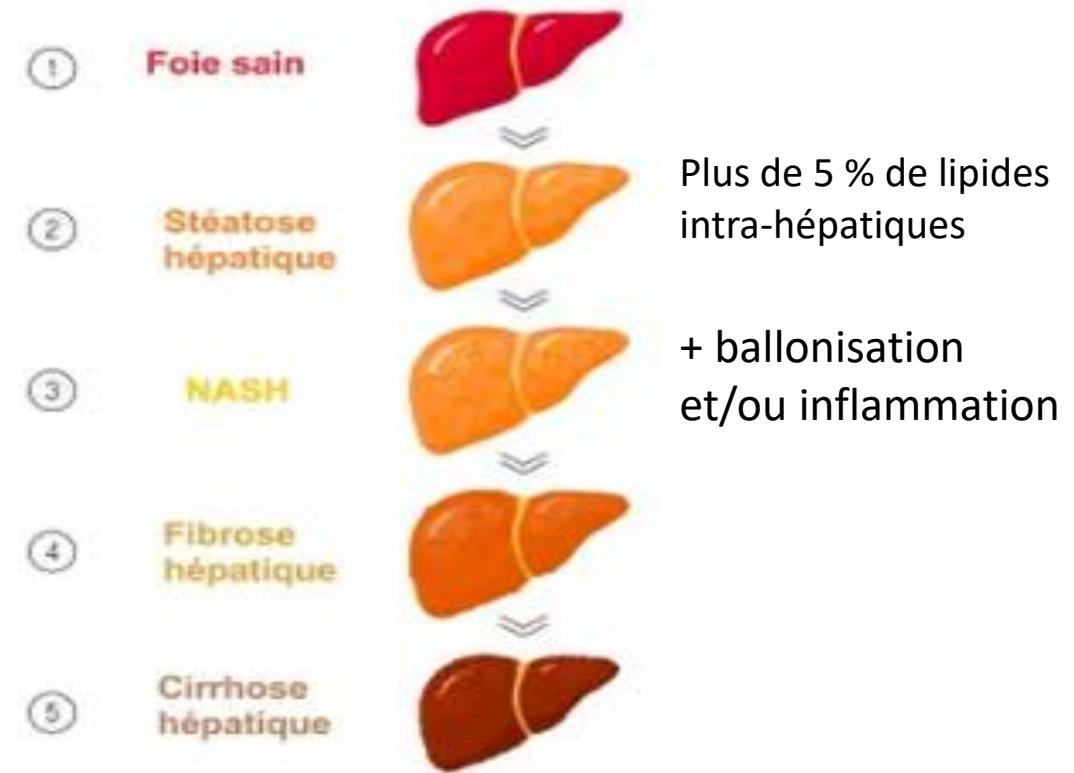
Surcharge **métabolique** de l'organisme

Non alcoolique si
consommation/j <
-20 g chez la femme
-30 g l'homme

?!?!?!?

- Surpoids/obésité (8 %)
- Diabète de type 2
- Excès en cholestérol/triglycérides
- Répartition androïde des graisses
- Manque d'activité physique...
- + facteurs génétiques probables
- Infection par le VIH (20-56 %)

Stade de sévérité de l'hépatopathie



Morbi-mortalité hépatique

En 2023, changement de dénomination

Réunion de 3 sociétés savantes internationales : méthodologie Delphi : 236 spécialistes de 56 pays
Pourquoi ? éviter les termes stigmatisants (non alcoolique, gras), distinguer des pathologies trop diverses

Stéatose hépatique (Steatosis Liver Disease = SLD)

```
graph TD; SLD[Stéatose hépatique (Steatosis Liver Disease = SLD)] --> MASLD[MASLD : Metabolic dysfunction Associated Steatotic Liver Disease]; SLD --> MetALD["MetALD : (MASLD et consommation excessive d'Alcool):<br/>-H : > 210 → 420 g/sem<br/>-F : > 140 → 350 g/sem"]; SLD --> ALD[ALD : Alcohol associated Liver Disease]; SLD --> SpecificSteatosis["Stéatose spécifique<br/>-médicamenteuse<br/>-génétique<br/>-autres : VHC, maladie coeliaque, malnutrition...."]; SLD --> CryptogenicSteatosis[Stéatose cryptogénétique];
```

MASLD :
Metabolic
dysfunction
Associated
Steatotic
Liver
Disease

MetALD :
(MASLD et
consommation excessive
d'Alcool):
-H : > 210 → 420 g/sem
-F : > 140 → 350 g/sem

ALD :
Alcohol
associated
Liver
Disease

**Stéatose
spécifique**
-médicamenteuse
-génétique
-autres : VHC,
maladie coeliaque,
malnutrition....

**Stéatose
cryptogénétique**

Définition précise des facteurs de risque métaboliques

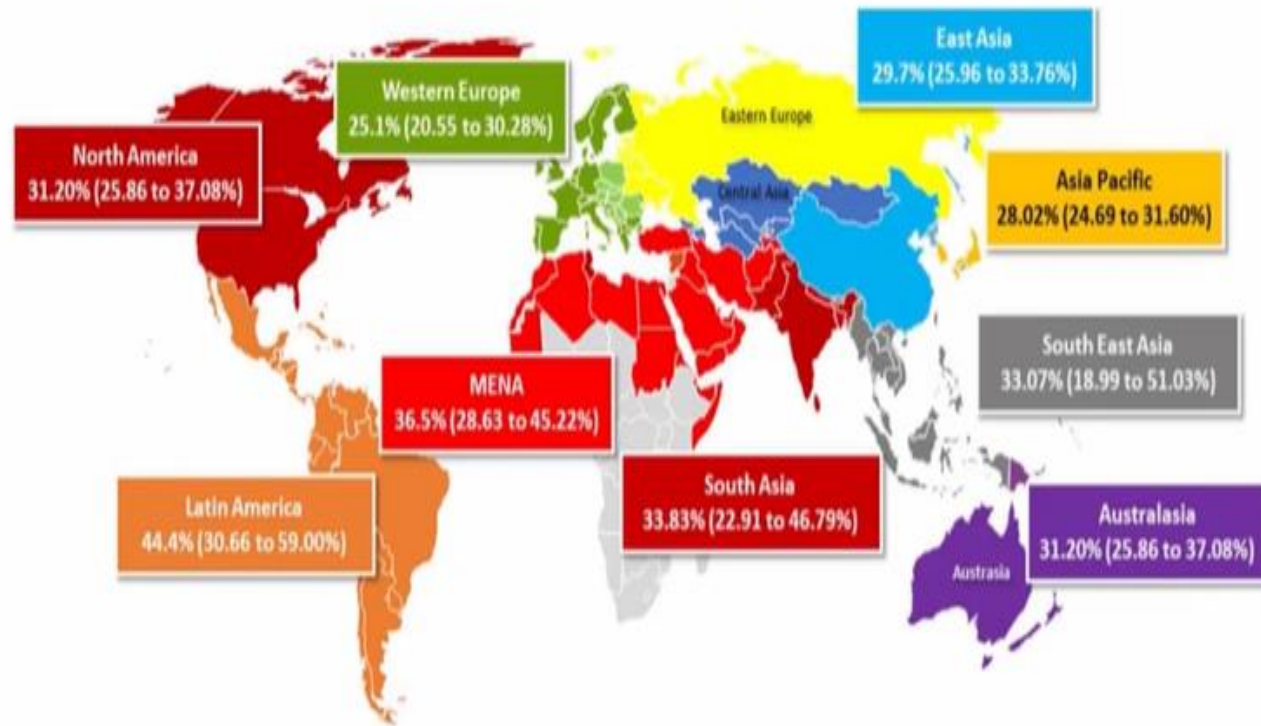
- IMC ≥ 25 kg/m² (23 si patient asiatique) ou tour de taille $> 94/80$ cm chez l'H/F
- Glycémie à jeûn $\geq 5,6$ mmol/l ou 2 h post-prandiale $\geq 7,8$ mmol/l ou Hb glyquée $\geq 5,7$ % ou diabète de type 2 ou traitement du diabète
- TA $\geq 130/85$ mm Hg ou traitement anti-hypertenseur
- Triglycéridémie $\geq 1,7$ mmol/l ou traitement hypolipémiant
- HDL-cholestérol $\leq 1/1,3$ mmol/l chez l'H/F ou traitement hypolipémiant

Bonne nouvelle !!

Ce qui est valable pour la NAFLD l'est pour la MASLD

La NAFLD est la 1^o cause d'hépatopathie chronique (1)

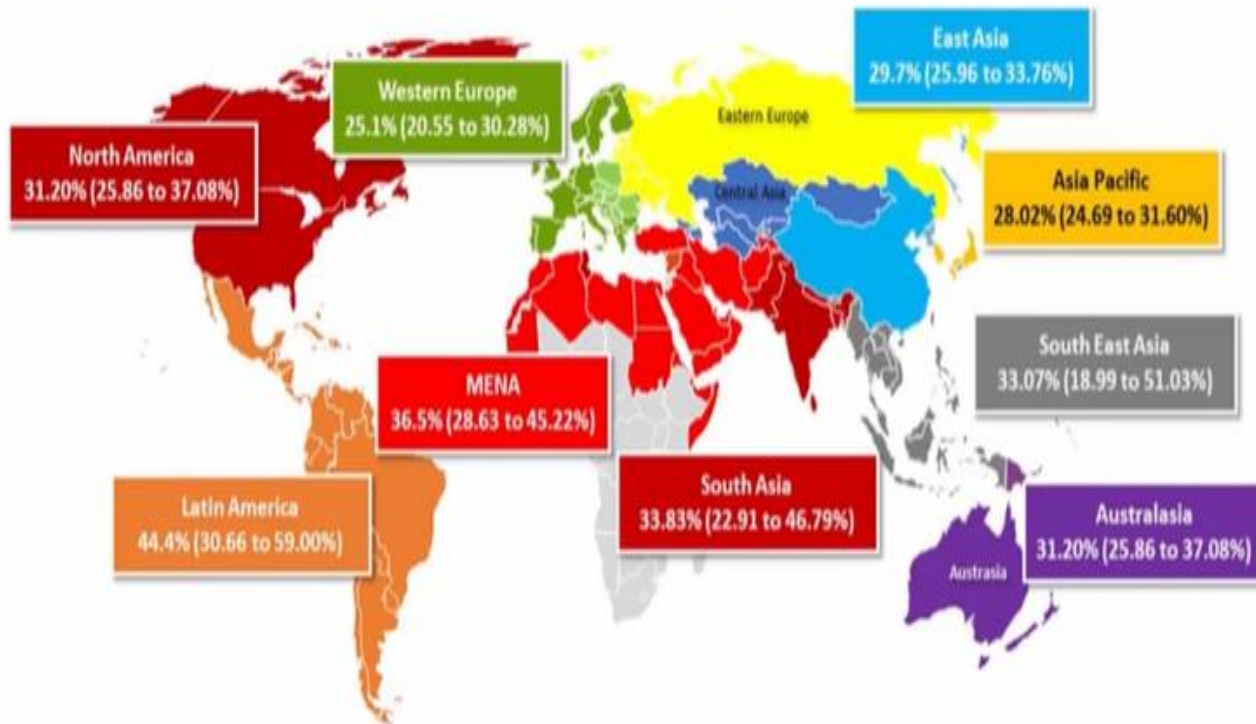
Prévalence de la NAFLD : 30,05 %



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

La NAFLD est la 1^o cause d'hépatopathie chronique (2)

Prévalence de la NAFLD : 30,05 %



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

Younossi, Hepatology 2023

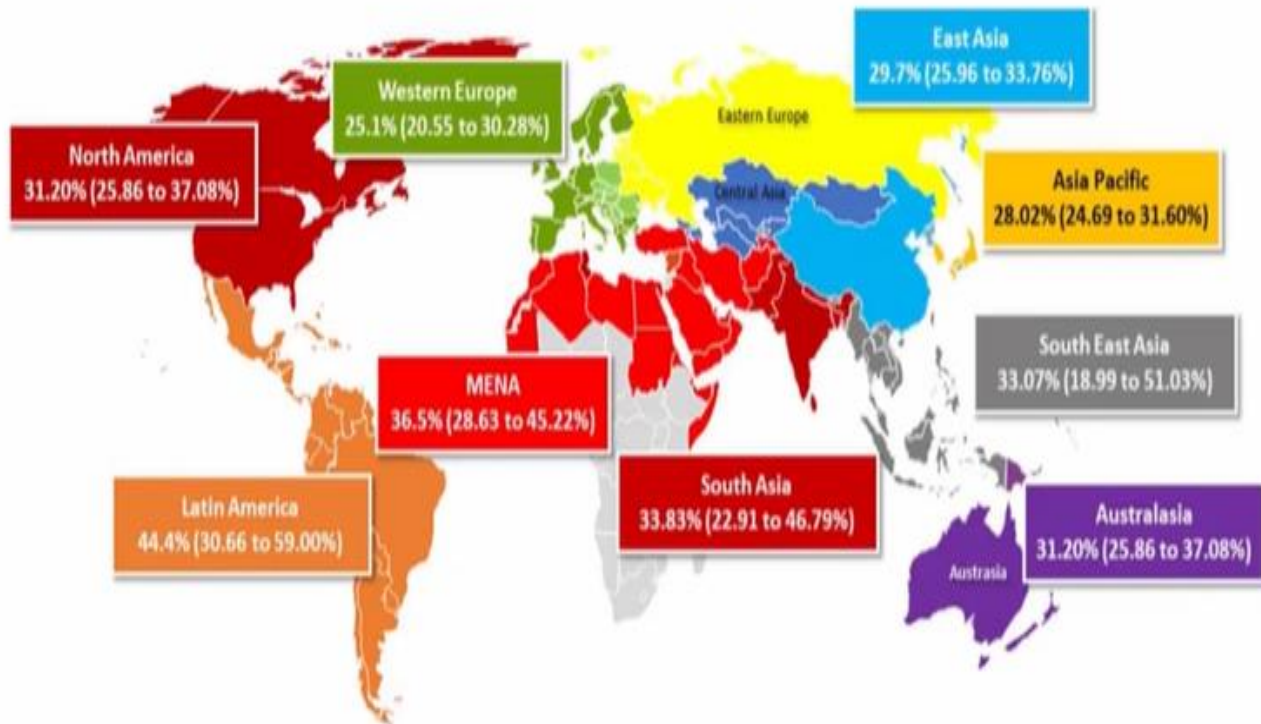
En France : résultats la cohorte CONSTANCE



- NAFLD (18,2 %) : 8,5 millions
- NASH en France :
 - 2,3 millions en 2016 > 3,4 en 2030
- NAFLD avec fibrose sévère (2,6 %) :
 - 217000 patients en 2016

La NAFLD est la 1^o cause d'hépatopathie chronique (3)

Prévalence de la NAFLD : 30,05 %



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

Younossi, Hepatology 2023

Prévalence en augmentation :

- au cours du temps (Wong J Hepatol 2023)
- chez l'enfant : 8,5 % aux USA, 7 % en Asie et 1,7 % en EU

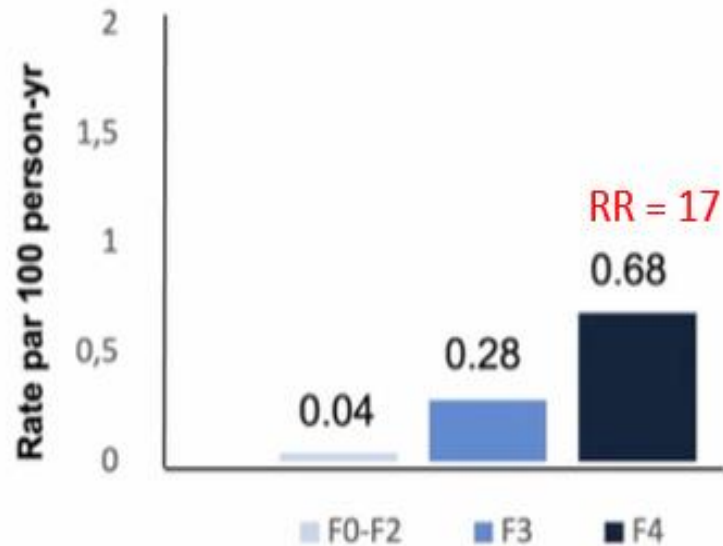
En France : résultats la cohorte CONSTANCE



- NAFLD (18,2 %) : 8,5 millions
- NASH en France :
 - 2,3 millions en 2016 > 3,4 en 2030
- NAFLD avec fibrose sévère (2,6 %) :
 - 217000 patients en 2016

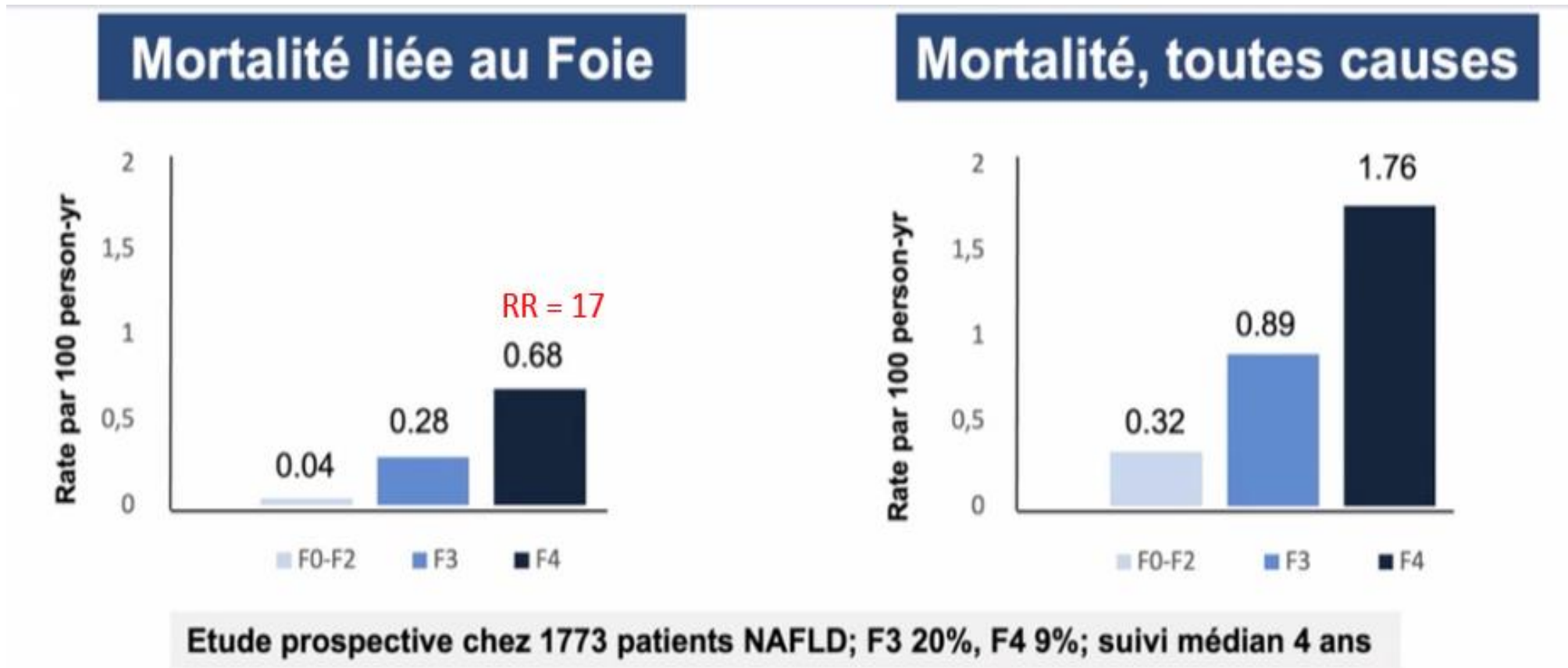
Un pronostic de la NAFLD à la fois hépatique et non hépatique

Mortalité liée au Foie



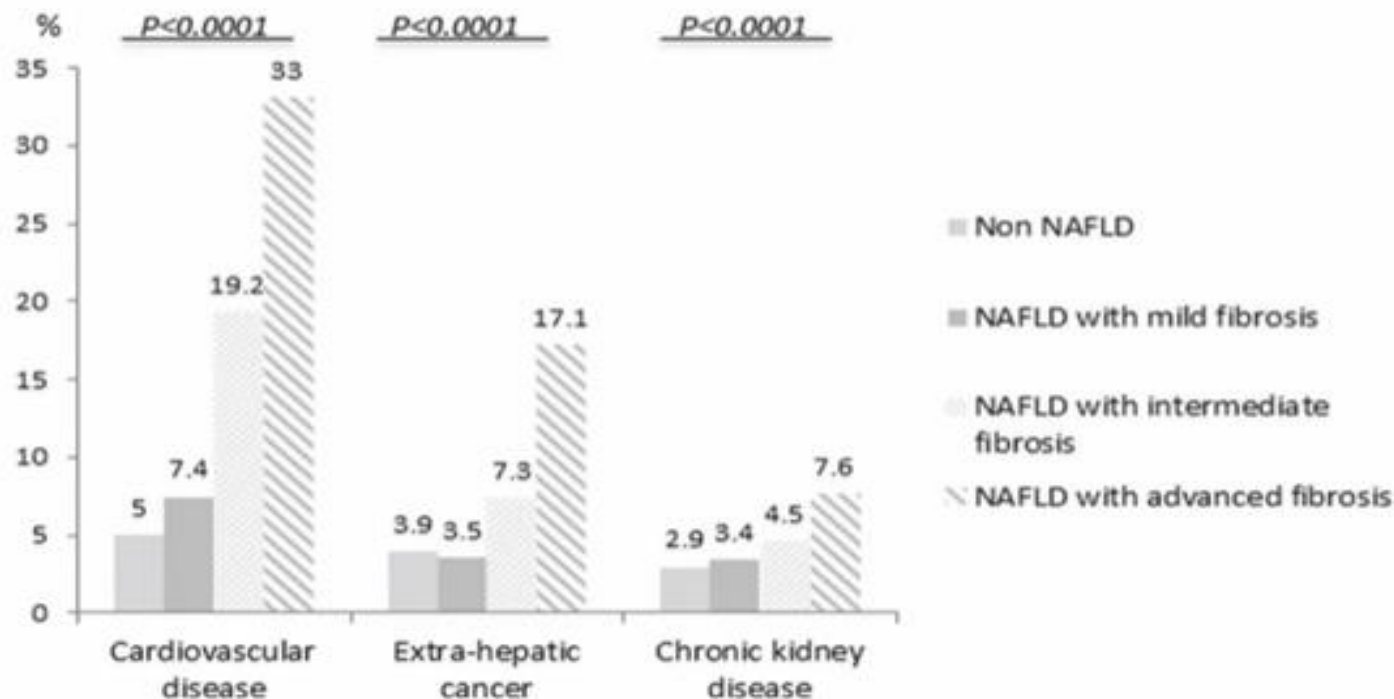
Etude prospective chez 1773 patients NAFLD; F3 20%, F4 9%; suivi médian 4 ans

Un pronostic de la NAFLD à la fois hépatique et non hépatique

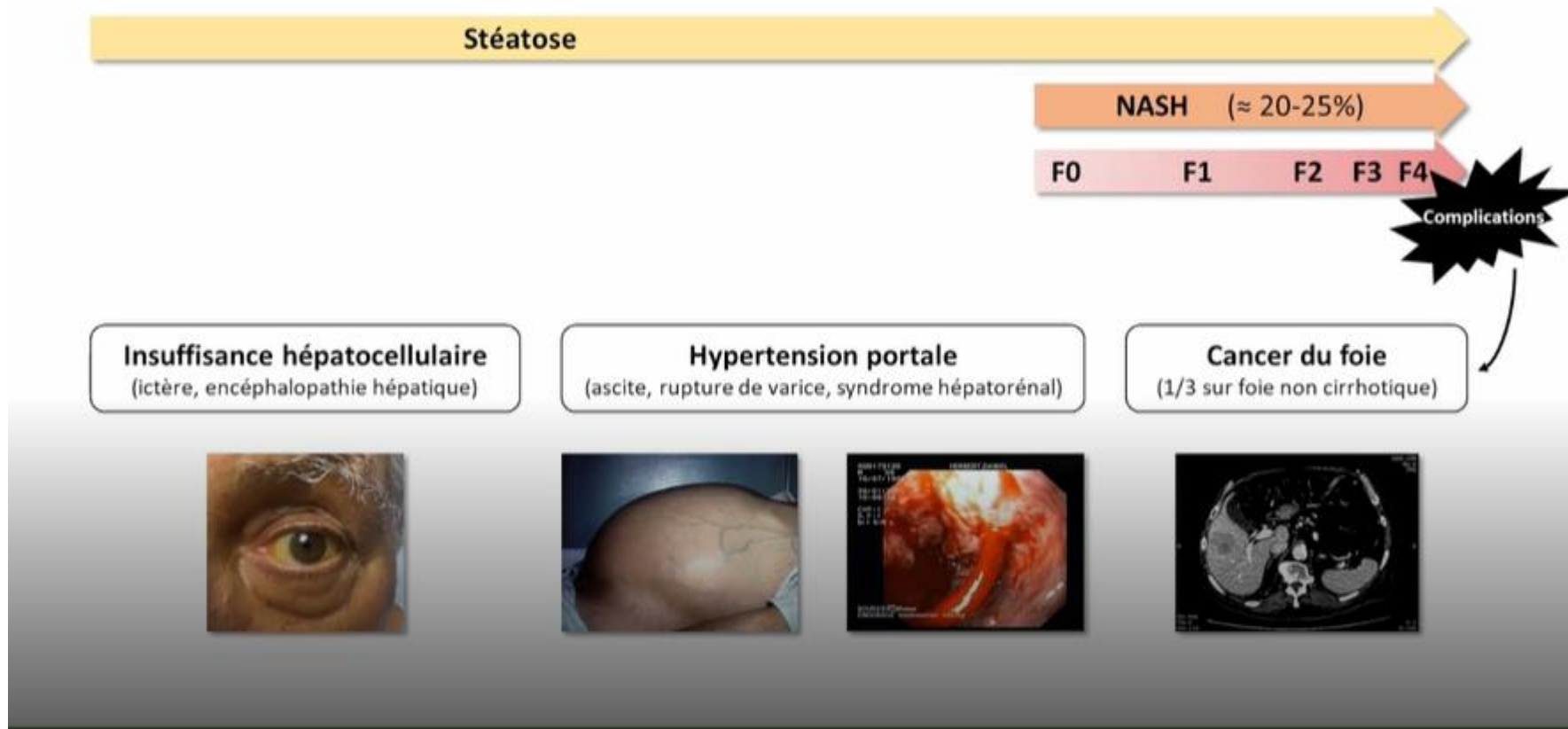


La morbidité non hépatique au cours de la NAFLD

Pronostic cardio-vasculaire, néoplasique et rénal lié à la sévérité de la fibrose hépatique

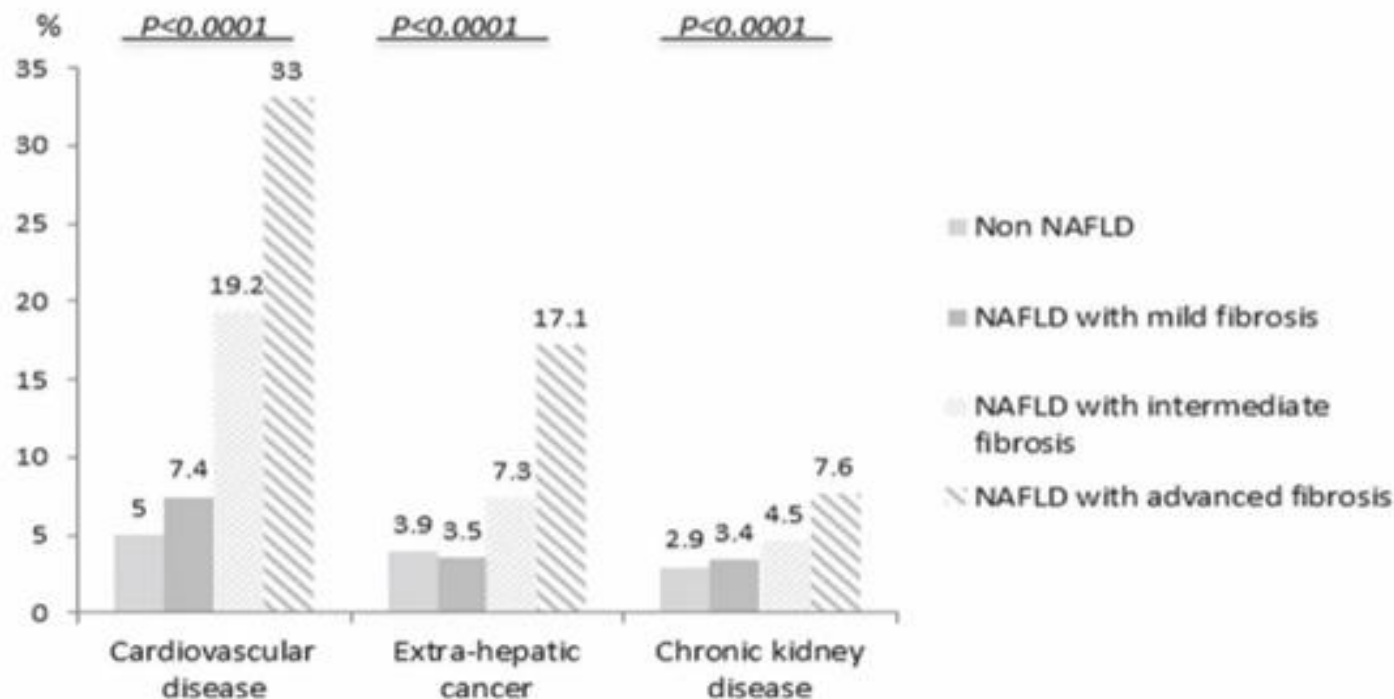


Morbi-mortalité hépatique au cours de la NAFLD



La morbidité non hépatique au cours de la NAFLD

Pronostic cardio-vasculaire, néoplasique et rénal lié à la sévérité de la fibrose hépatique

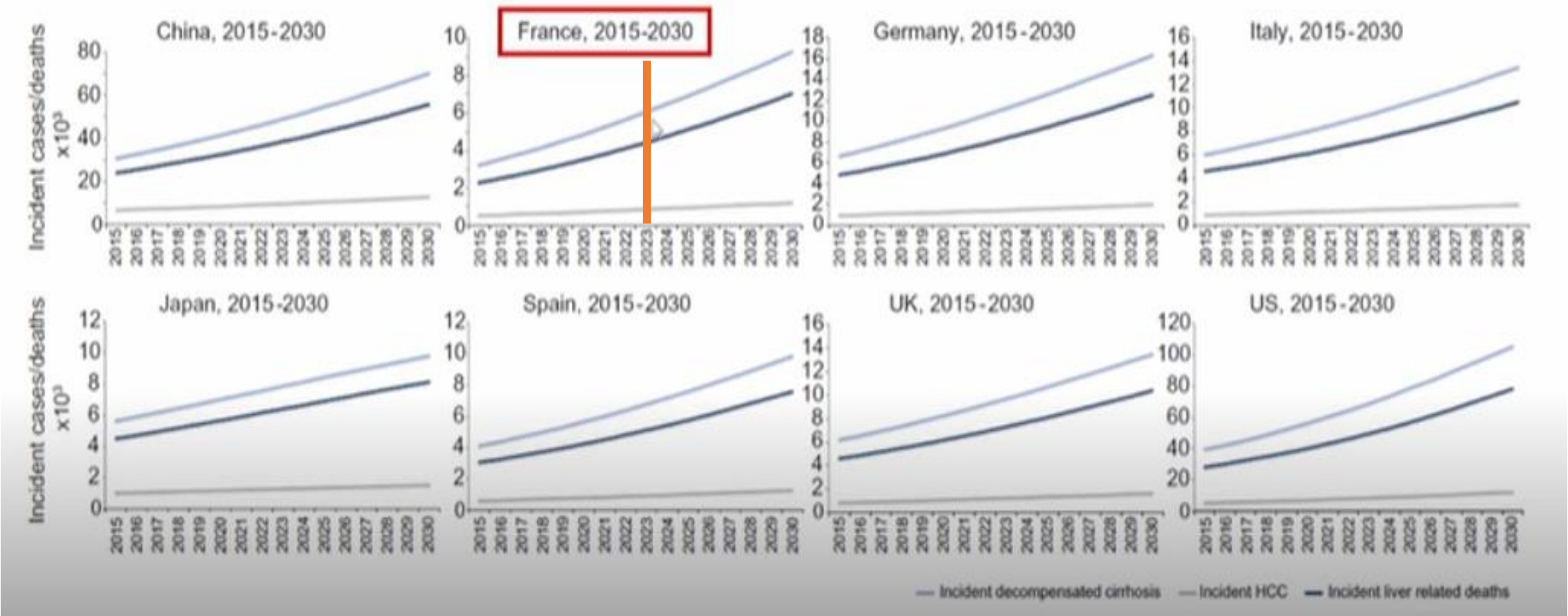


Cancers plus fréquents au cours de la NAFLD :

- Pancréas
- Sein (après la ménopause)
- Hépatique
- Colorectal
- Endomètre
- Rénal...

Augmentation progressive des complications de la cirrhose-NAFLD

NAFLD : 1° cause de cirrhose et de cancer du foie dans certaines zones géographiques (USA ET EU)
 Setiawan, Hepatology 2015 - Dyson, J Hepatol 2014



Chez qui faut-il rechercher une NAFLD ?

A dépister systématique en cas de facteurs de risque

- Surpoids/ obésité (79 %)
- Diabète de type 2 (55 à 62 %)
- Dyslipidémie
- HTA
- Hyperferritinémie
- Infection par le VIH
- Insulinorésistance : répartition androïde des graisses, activité physique insuffisante
- Chez tout patient avec une hépatopathie (52 % en cas de cytolyse)
- En population générale ? Sexe masculin +++

ATTENTION : un bilan hépatique normal n'élimine pas une stéatose hépatique

Chez qui faut-il rechercher une NAFLD ?

A dépister systématique en cas de facteurs de risque

- Surpoids/ obésité (79 %)
- Diabète de type 2 (55 à 62 %)
- Dyslipidémie
- HTA
- Hyperferritinémie
- Infection par le VIH
- Insulinorésistance : répartition androïde des graisses, activité physique insuffisante
- Chez tout patient avec une hépatopathie (52 % en cas de cytolysé)
- En population générale ? Sexe masculin +++

Facteurs de risque indépendants de NAFLD dans Constance

	Sujets avec obésité	Sujets sans obésité
Age	1,02 [95%CI : 1,01-1,03]	1,02 [95%CI: 1,01-1,04]
Sexe masculin	5,7 [95%CI: 5,0-6,6]	7,5 [95%CI: 7,0-8,1]
Diabète type 2	5,0 [95%CI: 3,1-5,3]	3,6 [95%CI: 3,2-4,1]
Hypertension artérielle	1,7 [95%CI: 1,5-2,0]	2,1 [95%CI: 2,0-2,3]
Hypercholestérolémie	1,5 [95%CI: 1,4-1,6]	1,7 [95%CI: 1,6-1,7]
ALAT >N	4,1 [95%CI: 3,4-5,0]	6,5 [95%CI: 6,2-7,0]
Origine Nord-Africaine	-	1,8 [95%CI: 1,6-2,1]
Origine Asiatique	-	0,6 [95%CI: 0,4-0,9]

Nabi Gastroenterology 2022

ATTENTION : un bilan hépatique normal n'élimine pas une stéatose hépatique

Comment rechercher une NAFLD ?

Clinique peu floride

Rechercher les facteurs de risque : TA, IMC, répartition androïde des graisses, complications d'un diabète, hépatomégalie parfois sensible, signes de cirrhose +/- décompensée rare

Comment rechercher une NAFLD ?

Clinique peu floride

Rechercher les facteurs de risque : TA, IMC, répartition androïde des graisses, complications d'un diabète, hépatomégalie parfois sensible, signes de cirrhose +/- décompensée rare

Bilan biologique

ASAT, ALAT, GGT, PAlcalines, bilirubine, bilan lipidique, glycémie, Hb glyquée (score HOMA ?), ferritinémie

Comment rechercher une NAFLD ?

Clinique peu floride

Rechercher les facteurs de risque : TA, IMC, répartition androïde des graisses, complications d'un diabète, hépatomégalie parfois sensible, signes de cirrhose +/- décompensée rare

Bilan biologique

ASAT, ALAT, GGT, PAlcalines, bilirubine, bilan lipidique, glycémie, Hb glyquée (score HOMA ?), ferritinémie

Examens radiologiques

Echographie (30 % des hépatocytes) < TDM (20 %) < IRM (5 %)

Comment rechercher une NAFLD ?

Clinique peu floride

Rechercher les facteurs de risque : TA, IMC, répartition androïde des graisses, complications d'un diabète, hépatomégalie parfois sensible, signes de cirrhose +/- décompensée rare

Bilan biologique

ASAT, ALAT, GGT, PALcalines, bilirubine, bilan lipidique, glycémie, Hb glyquée (score HOMA ?), ferritinémie

Examens radiologiques

Echographie (30 % des hépatocytes) < TDM (20 %) < IRM (5 %)

Coefficient d'atténuation CAP

Comment rechercher une NAFLD ?

Clinique peu floride

Rechercher les facteurs de risque : TA, IMC, répartition androïde des graisses, complications d'un diabète, hépatomégalie parfois sensible, signes de cirrhose +/- décompensée rare

Bilan biologique

ASAT, ALAT, GGT, PALcalines, bilirubine, bilan lipidique, glycémie, Hb glyquée (score HOMA ?), ferritinémie

Examens radiologiques

Echographie (30 % des hépatocytes) < TDM (20 %) < IRM (5 %)

Coefficient d'atténuation CAP

ATTENTION : un bilan hépatique normal n'élimine pas une stéatose hépatique, même sévère

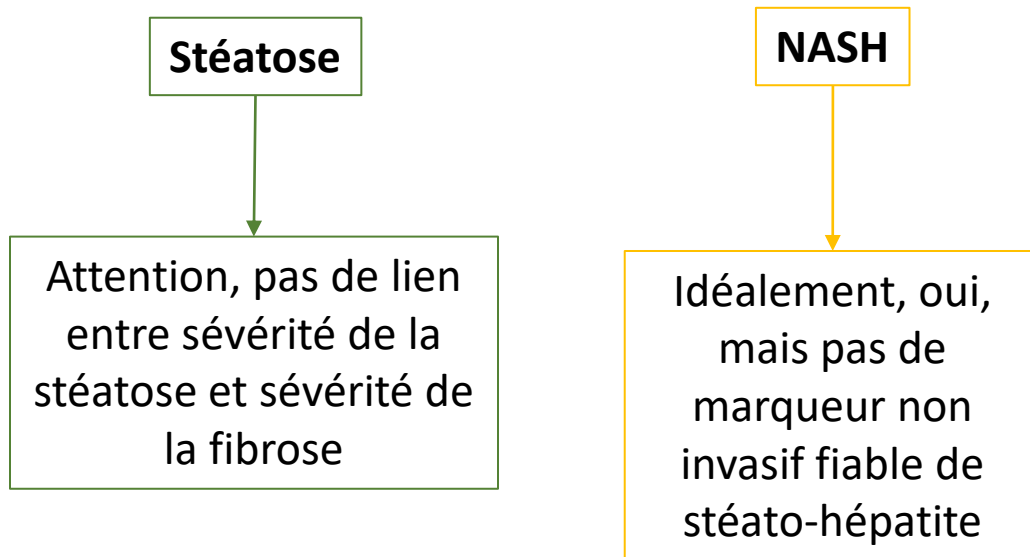
Diagnostic de sévérité de la NAFLD : pourquoi ?

Stéatose

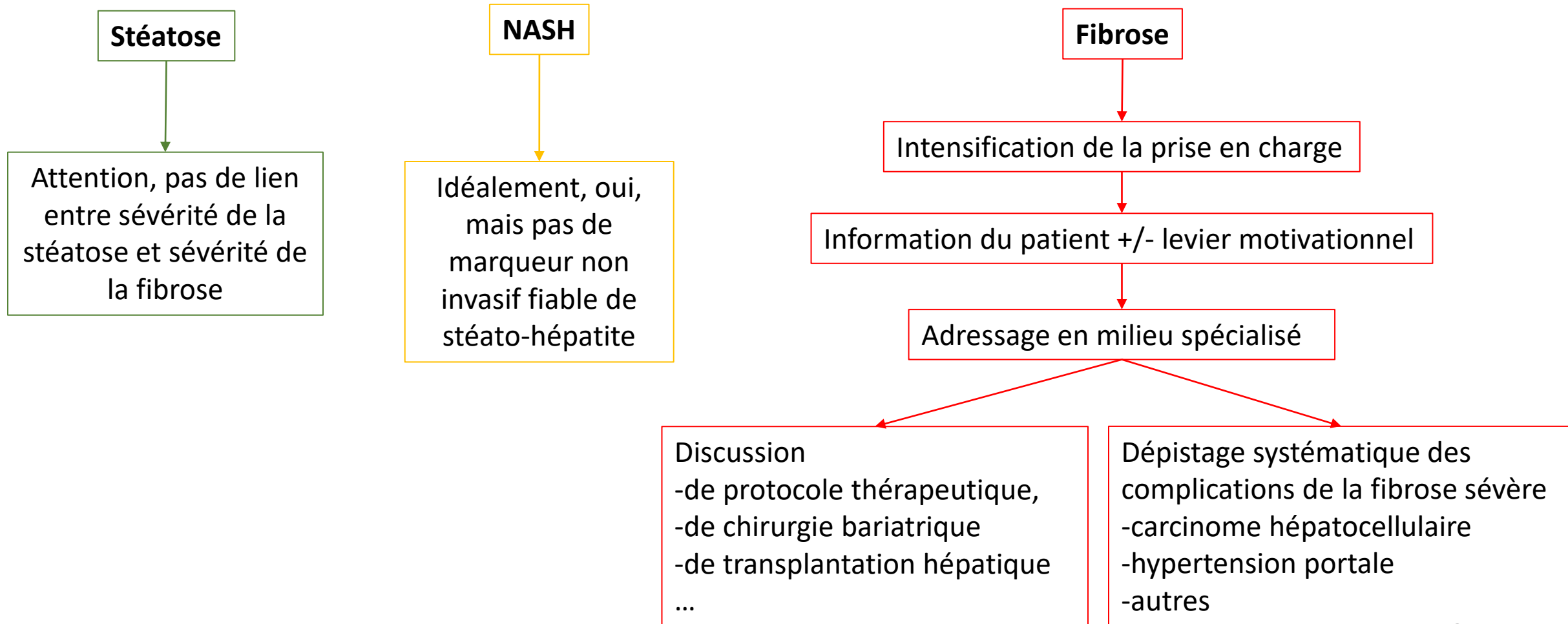


Attention, pas de lien
entre sévérité de la
stéatose et sévérité de
la fibrose

Diagnostic de sévérité de la NAFLD : pourquoi ?



Diagnostic de sévérité de la NAFLD : pourquoi ?



NAFLD/NAFLD sévère : patients à risque

Facteurs de risque de NAFLD
=
Facteurs de risque métabolique

=

- Sexe masculin
- Âge
- Obésité
- Diabète
- Hypertension artérielle
- Dyslipidémie
- Cytolyse hépatique
- Infection par le VIH

NAFLD/NAFLD sévère : patients à risque

Facteurs de risque de NAFLD
=
Facteurs de risque métabolique

- Sexe masculin
- Âge
- Obésité
- Diabète
- Hypertension artérielle
- Dyslipidémie
- Cytolyse hépatique

Facteurs de risque de NAFLD sévère

- Sexe masculin
- Âge
- Diabète
- Cytolyse hépatique
- Comorbidités métaboliques

Chez le patient diabétique de type 2 :

- Sévérité du diabète
- Complications du diabète
- Insulinorequérance

Diagnostic de la fibrose hépatique liée à la NAFLD

Valeur diagnostique médiocre des différents dosages biologiques considérés seuls
→ Utilisation des tests plus complexes

APRI : ASAT, ALAT, plaquettes

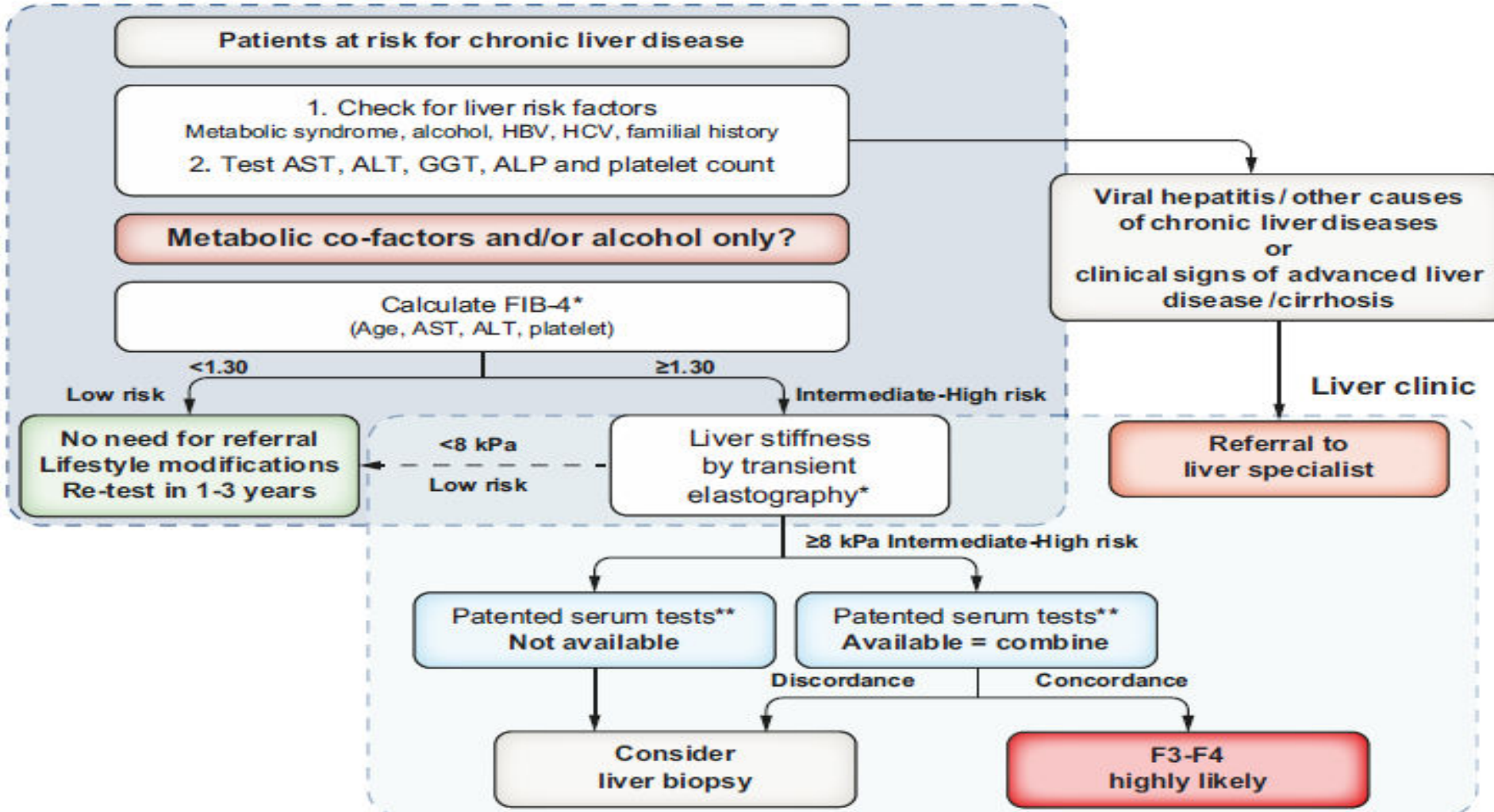
Fib-4 : âge, ASAT ALAT et plaquettes

NAFLD Fibrosis score : âge, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine, poids et taille, diabète 2



Recommendations EASL 2021

Primary care/diabetology clinic



Other non-invasive tests : cut-offs to use: ELFTM 9.8 (NAFLD/ALD); FibroMeter 0.45 (NAFLD), Fibrotest 0.48 (NAFLD)

Traitement de la NAFLD en 1^o intention

- Règles hygiéno-diététiques : perdre 10 % du poids du corps (alimentation et exercice physique)
- Analogues du GLP1 chez les sujets diabétiques

Traitement de la NAFLD en 1^o intention

- Règles hygiéno-diététiques : perdre 10 % du poids du corps (alimentation et exercice physique)
- Analogues du GLP1 chez les sujets diabétiques

- Correction des autres facteurs cardio-vasculaires et métaboliques (HTA, dyslipidémie, tabac)
- Éviter toute consommation d'alcool

Traitement de la NAFLD en 1^o intention

- Règles hygiéno-diététiques : perdre 10 % du poids du corps (alimentation et exercice physique)
- Analogues du GLP1 chez les sujets diabétiques

- Correction des autres facteurs cardio-vasculaires et métaboliques (HTA, dyslipidémie, tabac)
- Éviter toute consommation d'alcool

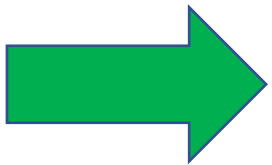
- Dépistage des complications de la fibrose sévère
- Dépistage des complications des facteurs métaboliques

Traitement de la NAFLD en 1^o intention

- Règles hygiéno-diététiques : perdre 10 % du poids du corps (alimentation et exercice physique)
- Analogues du GLP1 chez les sujets diabétiques

- Correction des autres facteurs cardio-vasculaires et métaboliques (HTA, dyslipidémie, tabac)
- Éviter toute consommation d'alcool

- Dépistage des complications de la fibrose sévère
- Dépistage des complications des facteurs métaboliques



- Ralentir l'évolution de la fibrose, voir diminuer la fibrose (au maximum, régression de cirrhose)
- Diminuer la morbi-mortalité : augmenter l'espérance de vie et la qualité de vie

Quelle prise en charge hygiéno-diététique ?

Alimentation :

- diminution des apports caloriques
- limiter les aliments stéatogènes (fructose, produits transformés comme le glutamate monosodique
- privilégier le régime méditerranéen
- favoriser la consommation de café (sans sucre)
- éviter toute consommation d'alcool

Activité physique régulière :

- idéalement 2h30 par semaine
- endurance et plus intense
- à adapter à chaque patient
(possibilité, temps, préférences)

PERSISTANCE +++

Quelle prise en charge hygiéno-diététique ?

Alimentation :

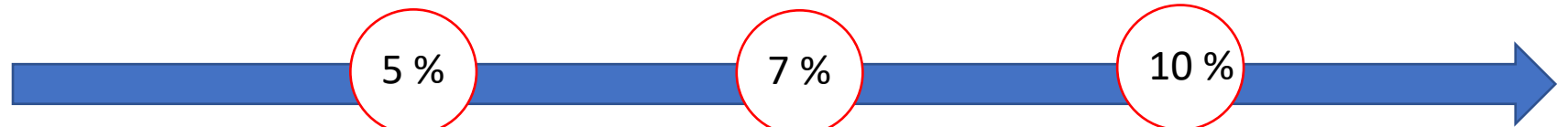
- diminution des apports caloriques
- limiter les aliments stéatogènes (fructose, produits transformés comme le glutamate monosodique
- privilégier le régime méditerranéen
- favoriser la consommation de café (sans sucre)
- éviter toute consommation d'alcool

Activité physique régulière :

- idéalement 2h30 par semaine
- endurance et plus intense
- à adapter à chaque patient (possibilité, temps, préférences)

PERSISTANCE +++

% poids perdu/initial à 52 semaines



	5 %	7 %	10 %	
Résolution de la NASH	10 %	26 %	64 %	90 %
Régression de la fibrose	45 %	38 %	50 %	81 %
Diminution de la stéatose	35 %	65 %	76 %	100 %
Atteinte de l'objectif de perte de poids	70 %	12 %	9 %	10 %

Traitement médicamenteux du surpoids : le tout début

LIRAGLUTIDE

*Indication :

- patient adulte en surpoids et en échec d'un régime hypocalorique associé à une activité physique
- IMC ≥ 30 kg/m² ou
- IMC ≥ 27 kg/m² associé à une des comorbidités suivantes
 - prédiabète ou diabète de type 2
 - HTA
 - dyslipidémie
 - SAOS

*Posologie : progressive à partir de 0,6 mg/j à augmenter par paliers hebdomadaires de 0,6 mg jusqu'à une dose optimale de 1,2 à 3 mg/j

*Arrêt à S12 en cas de perte de poids < 5 %

*Non remboursé

SEMAGLUTIDE

*Indication : accès précoce en 2° intention

- patients de 65 ans au plus
- surpoids en échec des règles hygiéno-diététiques bien suivies
- IMC ≥ 35 kg/m²

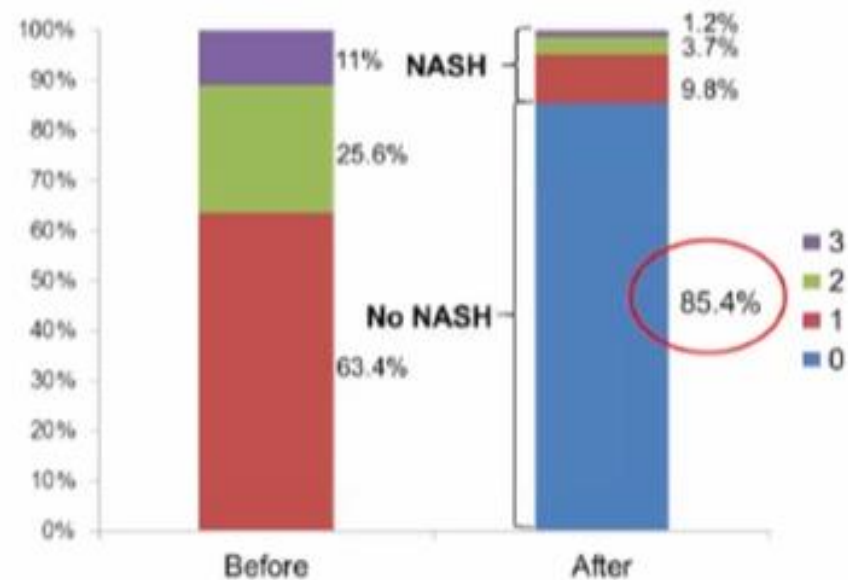
*Posologie : progressive à 2,4 mg/semaine

INDICATION APRES AVIS SPECIALISE

Les autres : tirzepatide, dulaglutide...

Traitement chirurgical en 3^e intention

82 patients avec NASH avec biopsie avant et 1 an après chirurgie bariatrique



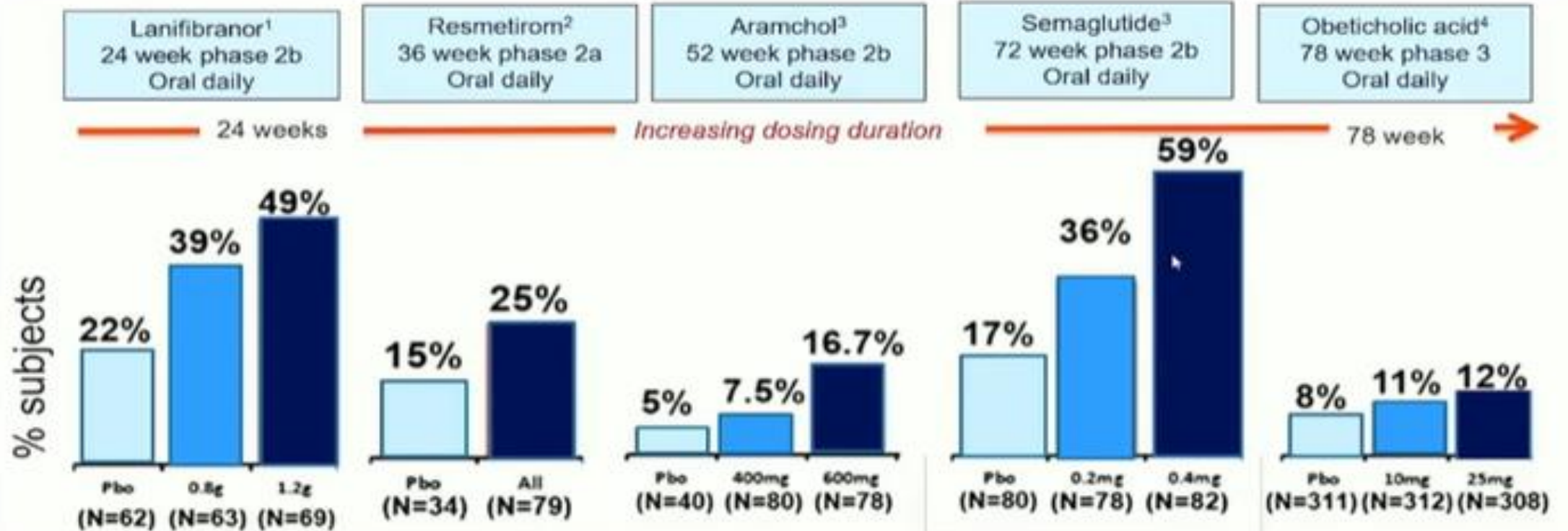
Lasailly et al. Gastroenterolgy 2015

Traitement médicamenteux spécifique de la NAFLD

Aucun en AMM pour l'instant

- Discuter de l'indication d'un traitement avec de la pioglitazone, des agonistes du récepteur du GLP1 chez les patients ayant une NASH et un diabète de type 2
- Discuter de l'indication du semaglutide ou du liraglutide chez les patients avec un IMC au moins à 27 kg/m² et une NAFLD en association avec une modification des règles hygiéno-diététiques
- Discuter de l'indication d'une chirurgie bariatrique chez les patients ayant un IMC d'au moins 35 avec une NAFLD, en fonction de la présence d'une NASH et de sa sévérité

Etudes en cours dans la NAFLD/NASH



Prise en compte actuelle du surpoids comme un enjeu de santé publique : *avis HAS 2023*

EN 1° INTENTION : TA

-prélèvements sanguins :

- glycémie, Hb glyquée, score HOMA, EAL, uricémie, créatinine, TSH, BH, sérologies virales de dépistage A, B et C et VIH, ferritinémie
- +/-cortisol, vitamine D

-échographie hépatique

-+/-impédancemétrie

Prise en compte actuelle du surpoids comme un enjeu de santé publique : *avis HAS 2023*

EN 1° INTENTION : TA

-prélèvements sanguins :

- glycémie, Hb glyquée, score HOMA, EAL, uricémie, créatinine, TSH, BH, sérologies virales de dépistage A, B et C et VIH, ferritinémie
- +/-cortisol, vitamine D

-échographie hépatique

-+/-impédancemétrie

EN 2° INTENTION :

-prise en charge diététique,

-APA

-+/ psychologue

-et assistante sociale

Prise en compte actuelle du surpoids comme un enjeu de santé publique : *avis HAS 2023*

EN 1° INTENTION : TA

-prélèvements sanguins :

- glycémie, Hb glyquée, score HOMA, EAL, uricémie, créatinine, TSH, BH, sérologies virales de dépistage A, B et C et VIH, ferritinémie
- +/-cortisol, vitamine D

-échographie hépatique

-+/-impédancemétrie

EN 2° INTENTION :

-prise en charge diététique,

-APA

-+/ psychologue

-et assistante sociale

EN 3° INTENTION, recours au cas par cas :

- Diabétologue en fonction de la glycémie et Hb glyquée
- Cardiologue en fonction des scores de risque CV
- Hépatologue systématique si diabète, stéatose échographique, anomalies cliniques ou biologiques, suspicion d'autre hépatopathie
- Pneumologue en fonction des signes cliniques
- Rhumatologue en fonction des signes cliniques
- Psychiatre en fonction des causes ou conséquences potentielles
- Gastro-entérologue en cas de RGO ou autre symptomatologie
- Dermatologue en fonction des signes cliniques
- Stomatologue à proposer systématiquement
- Ophtalmologue chez les patients diabétiques

Prise en compte actuelle du surpoids comme un enjeu de santé publique : *avis HAS 2023*

EN 1° INTENTION : TA

-prélèvements sanguins :

- glycémie, Hb glyquée, score HOMA, EAL, uricémie, créatinine, TSH, BH, sérologies virales de dépistage A, B et C et VIH, ferritinémie
- +/-cortisol, vitamine D

-échographie hépatique

-+/-impédancemétrie

EN 2° INTENTION :

-prise en charge diététique,

-APA

-+/ psychologue

-et assistante sociale

EN 3° INTENTION, recours au cas par cas :

- Diabétologue en fonction de la glycémie et Hb glyquée
- Cardiologue en fonction des scores de risque CV
- Hépatologue systématique si diabète, stéatose échographique, anomalies cliniques ou biologiques, suspicion d'autre hépatopathie
- Pneumologue en fonction des signes cliniques
- Rhumatologue en fonction des signes cliniques
- Psychiatre en fonction des causes ou conséquences potentielles
- Gastro-entérologue en cas de RGO ou autre symptomatologie
- Dermatologue en fonction des signes cliniques
- Stomatologue à proposer systématiquement
- Ophtalmologue chez les patients diabétiques

+ recherche de complications en cas d'obésité : HTA

-mécaniques : pulmonaire (SAS, dyspnée), RGO, incontinence urinaire d'effort, arthralgies, insuffisance veineuse

-métaboliques : diabète, dyslipidémie, stéatose hépatique, hyperuricémie

CONCLUSIONS (1)

- Stéatose : complication hépatique du syndrome métabolique
- Sa prévalence élevée explique la charge en terme de santé publique malgré une sévérité relativement faible
- Diagnostic positif et de sévérité difficile en raison de son caractère asymptomatique avant le stade de cirrhose évoluée
- Traitement souvent restreint aux règles hygiéno-diététiques parfois décourageantes pour les patients et les médecins
- Prévalence en augmentation chez l'adulte et l'enfant

CONCLUSIONS (2)

Il faut donc :

- Un dépistage systématique devant des facteurs de risque
- Un bilan large hépatologique et extra-hépatologique
- Un bilan de sévérité systématique
- La mise en oeuvre de mesures de prévention pour éviter l'aggravation
- Une prise en charge du patient globale y compris psycho-sociale
- Pour les formes sévères, un accès à un avis spécialisé, des protocoles thérapeutiques et si besoin la chirurgie

ET UN BON RESEAU !!!

MERCI A TOUS POUR VOTRE ATTENTION !