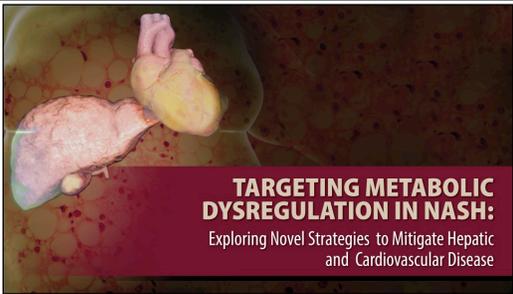
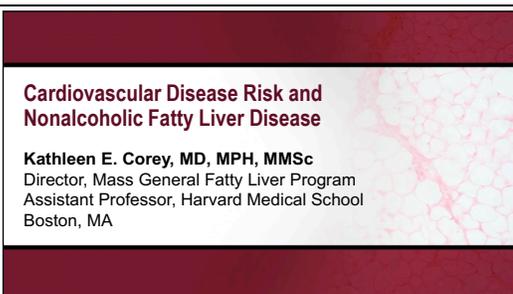
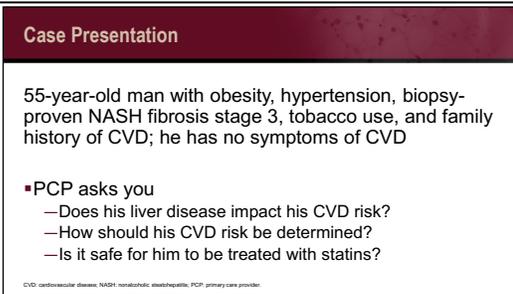


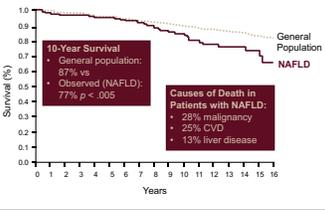
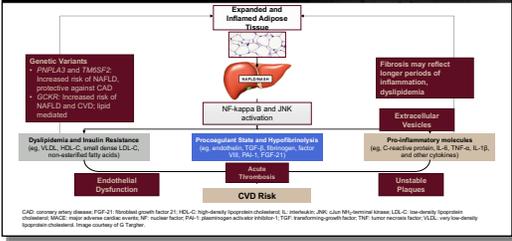
CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

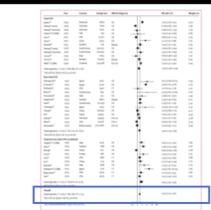
<p>1</p>		
<p>2</p>		<p>Bonjour, je m'appelle Kathleen Corey. Je suis la directrice du programme du Massachusetts General Hospital consacré à la stéatose hépatique non alcoolique. Je vais vous parler des risques de maladies cardiovasculaires associés à la stéatose hépatique non alcoolique. Si vous souhaitez avoir plus d'informations sur les traitements de la stéatose hépatique non alcoolique, en particulier les nouvelles thérapies, je vous encourage à vous référer à la présentation du Dr Younossi.</p>
<p>3</p>		<p>Je vais commencer en vous présentant un cas. Il s'agit d'un homme de 55 ans qui souffre d'obésité, d'hypertension et d'une NASH confirmée par biopsie avec une fibrose de stade trois sur quatre, qui consomme du tabac et qui a des antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires. Il ne présente aucun symptôme de maladie cardiovasculaire. Son médecin traitant vous pose plusieurs questions :</p> <p>Sa maladie hépatique a-t-elle un impact sur le risque de maladie cardiovasculaire ?</p> <p>Comment déterminer le risque de MCV auquel il est exposé ?</p>

CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

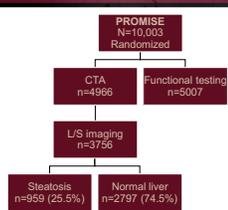
Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

		<p>Peut-il être traité avec des médicaments, tels que des statines, sans risque ?</p>
<p>4</p>	<p><b>NAFLD and Cardiovascular Disease</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with NAFLD have decreased 10-year survival compared with the general population</li> <li>CVD-related mortality accounts for 25% of deaths in individuals with NAFLD</li> </ul>  <p>10-Year Survival          • General population: 87% vs          • Observed (NAFLD): 77% <math>p &lt; .005</math></p> <p>Causes of Death in Patients with NAFLD:          • 28% malignancy          • 25% CVD          • 13% liver disease</p>	<p>Nous savons que les patients atteints d'une NAFLD ont un taux de survie réduit par rapport à la population en général. Nous savons également que cela est en partie dû aux maladies cardiovasculaires.</p> <p>Les patients atteints d'une NAFLD ont un taux de survie sur 10 ans en baisse égal à 77 % environ, tandis que le taux de survie sur 10 ans pour la population générale est de 87 %. Une grande partie de cette mortalité – plus de 25 % – est due aux maladies cardiovasculaires.</p>
<p>5</p>	<p><b>Potential Mechanisms Linking NAFLD and MACE</b></p>  <p>Expanded and Inflamed Adipose Tissue</p> <p>Genetic Variants          • PNPLA3 and TM6SF2: increased risk of NAFLD, insensitive against CVD          • GSK3B: increased risk of NAFLD and CVD; lipid mediated</p> <p>Fibrosis may reflect longer periods of inflammation, dyslipidemia</p> <p>NF-<math>\kappa</math>B and JNK activation</p> <p>Extracellular Vesicles</p> <p>Dyslipidemia and Insulin Resistance (eg. VLDL, HDL-C, small dense LDL-C, non-esterified fatty acids)</p> <p>Procoagulant State and Hypofibrinolysis (eg. prothrombin, FGF-2, homocysteine, factor VIII, PAI-1, FGF-21)</p> <p>Pro-inflammatory molecules (eg. C-reactive protein, IL-6, TNF-<math>\alpha</math>, IL-1<math>\beta</math>, and other cytokines)</p> <p>Endothelial Dysfunction</p> <p>CVD Risk</p> <p>Unstable Plaques</p> <p><small>CVD: coronary artery disease; FGF-21: fibroblast growth factor 21; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; IL: interleukin; JNK: c-Jun N-terminal kinase; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; MACE: major adverse cardiac events; NF: nuclear factor; PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1; TGF<math>\beta</math>: transforming growth factor; VLDL: very low-density lipoprotein cholesterol; triglyceride; TG: triglyceride.</small></p>	<p>Plusieurs mécanismes sont susceptibles d'associer la NAFLD à ce que nous appelons des événements cardiovasculaires indésirables majeurs, ou ECIM.</p> <p>Nous savons que les patients atteints d'une NAFLD présentent des taux plus élevés de dyslipidémie, d'insulinorésistance, d'états procoagulants et d'hypofibrinolyse, ainsi que des molécules pro-inflammatoires pouvant entraîner un dysfonctionnement endothélial, une thrombose aiguë et des plaques instables, avec un risque accru de maladie cardiovasculaire.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

6	<div style="background-color: #800000; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">IS NAFLD an Independent Risk Factor for CVD or Does Concurrent Metabolic Disease Add to CVD?</div>  <ul style="list-style-type: none"> <li>36 longitudinal studies</li> <li>Data on 5,802,226 individuals</li> <li>99,668 fatal and non-fatal CVD events over 6.5 years</li> <li>NAFLD associated with ↑ fatal and non-fatal CVD events (pooled random effects): HR, 1.4 (95% CI: 1.31-1.61)</li> <li>Risk increases as fibrosis stage increases</li> </ul> <div style="background-color: #d2b48c; padding: 5px; font-weight: bold;">Limitations of Many Studies</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>Baseline CVD/CHD not universally assessed</li> <li>Incomplete adjustment for CVD risk factors</li> <li>Lack adjudicated CVD outcomes</li> </ul> <p style="font-size: 8px; margin-top: 5px;">CVD: coronary heart disease; HR: hazard ratio; Weinstein, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021;6:903-913. Reproduced for educational purposes only.</p>	<p>Cependant, de nombreux patients atteints de NAFLD présentent d'autres facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.</p> <p>On nous demande toujours si la NAFLD est un facteur de risque indépendant des MCV, et si la maladie métabolique concomitante augmente le risque de MCV.</p> <p>Voici une étude qui a été récemment publiée dans la revue <i>Lancet Gastroenterology and Hepatology</i> ; il s'agissait d'une méta-analyse visant à répondre à cette question. Les auteurs de cette étude ont examiné 36 études longitudinales regroupant des données sur plus de 5,8 millions de personnes et près de 100 000 cas de maladies cardiovasculaires mortelles et non mortelles sur une période de 6,5 ans.</p> <p>Ils ont constaté que la NAFLD était associée à une augmentation des événements cardiovasculaires mortels et non mortels, avec un rapport de risque de 1,4, comme vous pouvez le voir ici.</p> <p>Ce risque augmente avec l'évolution du stade de fibrose, ce qui suggère que plus la NAFLD se situe à un stade avancé, plus les patients sont exposés à des risques d'événements liés à des maladies cardiovasculaires.</p> <p>Cependant, plusieurs de ces études comportent des limitations importantes que notre groupe et d'autres ont cherché à lever.</p> <p>Dans certaines études, les maladies cardiovasculaires ou coronariennes présentes initialement chez l'ensemble des patients n'ont pas été évaluées de la même manière. Les ajustements liés aux facteurs de risque de maladie cardiovasculaire n'étaient pas exhaustifs. Par ailleurs, les arbitrages sur les résultats liés aux maladies cardiovasculaires étaient insuffisants.</p>
---	--	--

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

7	<p><b>Is NAFLD an Independent Risk Factor for CVD: PROMISE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Objective: Compare rates of incident MACE by steatosis status controlling for             <ul style="list-style-type: none"> <li>– CVD risk factors</li> <li>– Baseline atherosclerotic burden</li> <li>– Using adjudicated CVD outcomes</li> </ul> </li> <li>MACE: Death, MI, or unstable angina</li> <li>Study design: Nested cohort study from PROMISE trial</li> </ul>  <p><small>CTA: computed tomography angiography; L/S: liver/spleen; MI: myocardial infarction. Douglas PS, et al. N Engl J Med. 2015;372:1291-1300. Mayesner NM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;19:1480-1488.e14.</small></p>	<p>Nous avons donc cherché à savoir si la NAFLD était réellement un facteur de risque indépendant de la maladie cardiovasculaire à l'aide de l'essai PROMISE.</p> <p>Dans le cadre de cet essai, nous avons décidé de comparer les taux d'incidence d'ECIM – comme je l'ai déjà dit, ce terme désigne les événements cardiovasculaires indésirables majeurs, c'est-à-dire ceux entraînant un décès, une insuffisance mitrale ou une angine instable. Nous les avons étudiés en fonction de l'état de la stéatose, en contrôlant certains facteurs qui n'avaient pas été pris en compte dans les essais précédents :</p> <p>les facteurs de risque de MCV relevés de manière exhaustive, l'importance/l'influence de l'athérosclérose initiale évaluée par tomographie coronarienne, et l'utilisation des résultats concernant les maladies cardiovasculaires ayant fait l'objet d'un arbitrage.</p> <p>Cette étude consistait en une étude cas-témoin réalisée à partir de l'essai PROMISE. L'essai PROMISE était une étude portant sur des personnes souffrant de douleurs thoraciques stables qui ont été réparties au hasard entre un groupe soumis à un test fonctionnel, tel qu'un test d'effort, et un groupe soumis à un test anatomique réalisé au moyen d'une tomographie coronarienne, afin de déterminer si les résultats étaient susceptibles de varier.</p> <p>Parmi les personnes pour lesquelles une tomographie coronarienne a été réalisée, environ 3 756 ont passé des examens d'imagerie du foie et de la rate afin de déterminer si ces patients présentaient une stéatose – environ 25,58 %, comme on s'y attendrait au sein de la population générale – ou un foie normal – 74,5 % – et de comparer les taux d'ECIM, ainsi que les facteurs de risques associés aux ECIM.</p>
---	--	---

CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

<p>8</p>	<p><b>NAFLD and MACE: PROMISE Trial</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Steatosis at baseline associated with higher prevalence of             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Obesity (62% vs 41%)</li> <li>– Metabolic syndrome (53% vs 30%)</li> <li>– T2D (31% vs 16%)</li> <li>– Higher CV risk factor burden by ASCVD<sup>a</sup> risk score (12.3 vs 10.7)</li> </ul> </li> </ul> <p><small><sup>a</sup>ASCVD risk score is a composite score based on age, gender, race, total cholesterol, SBP, hypertension medication, tobacco use, and T2D. ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CV: cardiovascular; SBP: systolic blood pressure; T2D: type 2 diabetes. Miyashiro NM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1485-1493.e14.</small></p>	<p>Nous avons constaté que la prévalence d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète de type 2 était plus élevée chez les personnes présentant initialement une stéatose ou de la graisse sur les images. Par ailleurs, elles étaient exposées à des facteurs de risque cardiovasculaire plus élevés, tels que définis par le score de risque ASCVD. Nous reviendrons souvent sur ce score de risque. Il a largement remplacé le score de risque de Framingham, et il est couramment utilisé par les médecins traitants et les cardiologues pour prédire le risque de maladie cardiovasculaire sur dix ans chez les patients.</p>
<p>9</p>	<p><b>NAFLD and MACE: PROMISE Trial (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ At baseline, differences in atherosclerotic burden by steatosis status were small</li> <li>▪ No difference in high-risk plaques, calcified or non-calcified plaques</li> <li>▪ Steatosis associated with higher mean Leaman score (total obstructive and non-obstructive burden) and Agatston scores (coronary artery calcification)</li> </ul> <p><small>Miyashiro NM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1485-1493.e14.</small></p>	<p>Nous avons également constaté initialement que les différences dans l'importance/l'influence de l'athérosclérose en fonction de la stéatose étaient faibles.</p> <p>Il n'existait aucune différence de prévalence en ce qui concerne les plaques à haut risque, ou les plaques calcifiées ou non calcifiées, entre les personnes atteintes d'une stéatose et celles qui ne l'étaient pas.</p> <p>Cependant, la stéatose a été associée à un score de Leaman moyen plus élevé – il s'agit d'un score composite évaluant l'importance/l'influence globale de la maladie cardiovasculaire obstructive et non obstructive – et à un score Agatston également plus élevé – ce score permet d'évaluer la calcification des artères coronaires.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

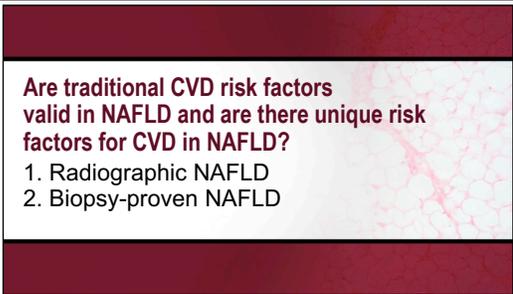
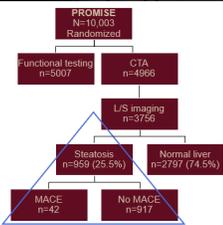
<p>10</p>	<p><b>Steatosis Associated With Higher Rates of MACE After Adjustment for Baseline CHD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Median follow-up: 25.5 months</li> <li>Overall rate of MACE: 3.1% (n=115)</li> <li>Baseline steatosis associated with significantly higher rates of MACE: 4.4% vs 2.6%</li> </ul> <p>aHR 1.72, p = .007</p> <p>Number at Risk</p> <table border="1"> <tr> <td>HS present</td> <td>350</td> <td>345</td> <td>338</td> <td>330</td> <td>320</td> <td>170</td> </tr> <tr> <td>HS absent</td> <td>2737</td> <td>2684</td> <td>2625</td> <td>2542</td> <td>2540</td> <td>882</td> </tr> </table> <p>Adjusted for significant stenosis, ASCVD risk score, obesity, and metabolic syndrome</p> <p><small>Stratified significant after adjustment for all CT measures of plaque and stenosis. aHR, adjusted hazard ratio; CT, computed tomography; HS, hepatic steatosis. Neerashi NM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1450-1458.e14. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.014 for educational purposes only.</small></p>	HS present	350	345	338	330	320	170	HS absent	2737	2684	2625	2542	2540	882	<p>Surtout, nous avons constaté que la stéatose était associée à des taux plus élevés d'ECIM après ajustement tenant compte des covariants pertinents, des facteurs de risque cardiovasculaire et de la maladie coronarienne initiale.</p> <p>Après leur tomodensitométrie coronaire, les patients ont été suivis pendant une durée médiane de 25,5 mois, et leur taux d'ECIM était d'environ 3,1 %.</p> <p>Vous pouvez voir sur cette diapositive que les personnes atteintes d'une stéatose hépatique présentaient des taux significativement plus élevés d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs, c'est-à-dire un taux de 4,4 % sur 25,5 mois, en comparaison des personnes sans stéatose dont le taux était de seulement 2,6 %.</p> <p>Ce taux reste important après ajustement tenant compte de toutes les covariables pertinentes, et de toutes les mesures de la tomodensitométrie associées aux plaques et la stéatose, dont je vous ai parlé précédemment.</p>
HS present	350	345	338	330	320	170										
HS absent	2737	2684	2625	2542	2540	882										
<p>11</p>	<p><b>Higher Rates of MACE With Steatosis and Both Obstructive and Nonobstructive CAD</b></p> <p>Legend:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No CAD and no HS</li> <li>No CAD and HS</li> <li>CAD and no HS</li> <li>CAD and HS</li> </ul> <p>Significant stenosis and no HS</p> <p>Significant stenosis and HS</p> <p>aHR 18.89, p &lt; .001</p> <p>aHR 10.24, p &lt; .001</p> <p>aHR 6.42, p &lt; .001</p> <p>aHR 3.24, p = .002</p> <p>p &lt; .001</p> <p><small>Neerashi NM, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1450-1458.e14. https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.05.014 for educational purposes only.</small></p>	<p>Il est également intéressant de noter que le cumul de la stéatose et d'une maladie coronarienne augmente également le risque d'ECIM.</p> <p>Les patients dont il est question ici souffrent d'une maladie coronarienne non obstructive. Ceux qui sont représentés par la ligne tracée en pointillé ne présentent pas de stéatose hépatique. Lorsqu'une stéatose hépatique s'ajoute à une maladie coronarienne, le taux de risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs augmente de manière significative.</p> <p>Il en est de même pour les patients présentant une maladie cardiovasculaire obstructive. Le taux de risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs est également nettement plus élevé en cas de stéatose.</p>														

CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

12	<p><b>NAFLD and MACE: PROMISE Trial Conclusion</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Baseline HS associated with a 70% increased risk of MACEs</li> <li>▪ Increased risk independent of traditional CV risk factors and presence/extent of CAD including obstructive CAD and measures of plaque burden</li> </ul> <p><small>Maynard M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1485-1493.e14.</small></p>	<p>Nous avons donc constaté que la présence initiale d'une stéatose hépatique était associée à une augmentation de 70 % du risque d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs. Ce risque accru était indépendant des facteurs de risque cardiovasculaire courants, ainsi que de la présence et de l'étendue de la maladie coronarienne, y compris la prévalence d'une maladie coronarienne obstructive et les mesures de l'importance/d'influence des plaques.</p>
13	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <p>▪ PCP asks you</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Does his liver disease impact his CVD risk?</li> <li>— How should his CVD risk be determined?</li> <li>— Is it safe for him to be treated with statins?</li> </ul>	<p>Revenons à notre cas. Le médecin traitant nous a demandé si la maladie du foie de son patient avait un impact sur le risque de maladie cardiovasculaire.</p>
14	<p><b>Case Presentation (cont)</b></p> <p>Does his liver disease impact his CVD risk?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yes, it increases his CVD risk</li> <li>▪ No, it has no impact on his CVD risk</li> <li>▪ Unsure; his NAFLD may increase his risk but unsure how his advanced fibrosis impacts his CVD risk</li> </ul>	<p>Les réponses possibles sont : oui, elle augmente le risque de MCV. Non, elle n'a pas d'impact sur le risque de MCV. Ou, nous ne sommes pas sûrs ; la NAFLD peut augmenter ce risque, mais nous ne savons pas exactement comment sa fibrose à un stade avancé de trois ou quatre impacte le risque de MCV.</p> <p>Nous savons que la NAFLD, comme je vous l'ai montré à partir des données et de la méta-analyse présentées, augmente le risque de MCV.</p> <p>Cependant, si vous répondez que vous n'êtes pas certain, ce n'est pas faux. La NAFLD augmente le risque de MCV, mais je n'ai pas encore évoqué l'impact possible de sa fibrose à un stade avancé</p>

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

		<p>sur ce risque. Nous aborderons cette question un peu plus tard.</p>
<p>15</p>	 <p><b>Are traditional CVD risk factors valid in NAFLD and are there unique risk factors for CVD in NAFLD?</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Radiographic NAFLD</li> <li>2. Biopsy-proven NAFLD</li> </ol>	<p>Les prochaines questions auxquelles nous devons répondre sont les suivantes :</p> <p>Les facteurs de risque courants de MCV sont-ils valables dans le cas de la NAFLD ? Existe-t-il des facteurs de risque uniques, y compris dans l'histologie de la NAFLD, qui peuvent être associés à la NAFLD.</p>
<p>16</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in NAFLD: PROMISE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Nested cohort study from PROMISE trial</li> <li>▪ Limited to those with steatosis on imaging</li> <li>▪ MACE: Death, MI, or unstable angina</li> </ul>  <p><small>Douglas PS et al. N Engl J Med. 2016;372:1291-1300. Kenny J, et al. Submitted for publication.</small></p>	<p>Revenons à l'essai PROMISE pour tenter de répondre à la première question, c'est-à-dire existe-t-il des facteurs de risque uniques de MCV chez les patients atteints d'une NAFLD ? Nous avons à nouveau mené une étude cas-témoin à partir de l'essai PROMISE, en nous concentrant cette fois-ci sur le triangle que vous pouvez voir ici, c'est-à-dire les patients présentant une stéatose et ayant connu un ECIM (42) et ceux n'ayant pas connu d'ECIM (917).</p> <p>Je précise à nouveau qu'un ECIM est un événement entraînant un décès, une insuffisance mitrale ou une angine instable.</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

17	<p><b>Risk Factors for Significant CAD (&gt;50% Stenosis) at Baseline in NAFLD</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dependent Variable: CAD (&gt;50% stenosis)</th> <th colspan="3">Unadjusted</th> <th colspan="3">Adjusted*</th> </tr> <tr> <th>OR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>OR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Demographics</b></td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>1.04</td> <td>1.02-1.07</td> <td>&lt;.001</td> <td>1.06</td> <td>1.04-1.09</td> <td>&lt;.001</td> </tr> <tr> <td>Gender, % (males)</td> <td>2.04</td> <td>1.40-2.97</td> <td>&lt;.001</td> <td>2.72</td> <td>1.82-4.06</td> <td>&lt;.001</td> </tr> <tr> <td>Race, % (ethnic minority)</td> <td>0.72</td> <td>0.46-1.13</td> <td>.150</td> <td>0.80</td> <td>0.50-1.26</td> <td>.326</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>CV risk factors</b></td> </tr> <tr> <td>Hypertension, %</td> <td>1.20</td> <td>0.80-1.78</td> <td>.376</td> <td>1.21</td> <td>0.80-1.82</td> <td>.364</td> </tr> <tr> <td>Diabetes, %</td> <td>1.74</td> <td>1.21-2.50</td> <td>.003</td> <td>1.92</td> <td>1.32-2.80</td> <td>.001</td> </tr> <tr> <td>Hyperlipidemia, %</td> <td>1.54</td> <td>1.02-2.33</td> <td>.042</td> <td>1.60</td> <td>1.05-2.45</td> <td>.029</td> </tr> <tr> <td>Smoker, % (current, past)</td> <td>2.39</td> <td>1.63-3.50</td> <td>&lt;.001</td> <td>2.26</td> <td>1.53-3.33</td> <td>&lt;.001</td> </tr> <tr> <td>Obese, % (BMI &gt;30 kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>0.66</td> <td>0.46-0.94</td> <td>.023</td> <td>0.76</td> <td>0.52-1.10</td> <td>.141</td> </tr> <tr> <td>Sedentary lifestyle</td> <td>1.05</td> <td>0.74-1.50</td> <td>.768</td> <td>1.14</td> <td>0.79-1.63</td> <td>.491</td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.05</td> <td>1.04-1.07</td> <td>&lt;.001</td> <td>1.05</td> <td>1.03-1.07</td> <td>&lt;.001</td> </tr> </tbody> </table> <p>* All significant risk factors here are also associated with increased plaque burden (Leaman score).  <small>* Adjusted for gender and age. BMI (kg/m<sup>2</sup>), mean values. OR, odds ratio.      Reproduced for educational purposes only.</small></p>	Dependent Variable: CAD (>50% stenosis)	Unadjusted			Adjusted*			OR	95% CI	p	OR	95% CI	p	<b>Demographics</b>							Age (years)	1.04	1.02-1.07	<.001	1.06	1.04-1.09	<.001	Gender, % (males)	2.04	1.40-2.97	<.001	2.72	1.82-4.06	<.001	Race, % (ethnic minority)	0.72	0.46-1.13	.150	0.80	0.50-1.26	.326	<b>CV risk factors</b>							Hypertension, %	1.20	0.80-1.78	.376	1.21	0.80-1.82	.364	Diabetes, %	1.74	1.21-2.50	.003	1.92	1.32-2.80	.001	Hyperlipidemia, %	1.54	1.02-2.33	.042	1.60	1.05-2.45	.029	Smoker, % (current, past)	2.39	1.63-3.50	<.001	2.26	1.53-3.33	<.001	Obese, % (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	0.66	0.46-0.94	.023	0.76	0.52-1.10	.141	Sedentary lifestyle	1.05	0.74-1.50	.768	1.14	0.79-1.63	.491	ASCVD risk score	1.05	1.04-1.07	<.001	1.05	1.03-1.07	<.001	<p>Nous avons constaté qu’il existait des facteurs de risque notables d’une maladie coronarienne majeure en cas de sténose initiale supérieure à 50 % chez les personnes atteintes d’une NAFLD.</p> <p>Nous nous attendions à ce que l’âge et le sexe, c’est-à-dire le sexe masculin, soient associés aux maladies coronariennes, et à ce que le diabète, l’hyperlipidémie et, surtout, la consommation de tabac soient associés à une prévalence significative de MCV. Nous ne pensons pas suffisamment à la consommation de tabac par les patients.</p> <p>Nous avons également constaté que le score de risque ASCVD – je précise à nouveau qu’il s’agit du score de risque le plus couramment utilisé dans la population générale, mais dont la prédictivité n’a pas été prouvée pour la NAFLD – s’est finalement avéré être un indicateur prédictif d’une maladie coronarienne importante dans une population NAFLD.</p>
Dependent Variable: CAD (>50% stenosis)	Unadjusted			Adjusted*																																																																																															
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p																																																																																													
<b>Demographics</b>																																																																																																			
Age (years)	1.04	1.02-1.07	<.001	1.06	1.04-1.09	<.001																																																																																													
Gender, % (males)	2.04	1.40-2.97	<.001	2.72	1.82-4.06	<.001																																																																																													
Race, % (ethnic minority)	0.72	0.46-1.13	.150	0.80	0.50-1.26	.326																																																																																													
<b>CV risk factors</b>																																																																																																			
Hypertension, %	1.20	0.80-1.78	.376	1.21	0.80-1.82	.364																																																																																													
Diabetes, %	1.74	1.21-2.50	.003	1.92	1.32-2.80	.001																																																																																													
Hyperlipidemia, %	1.54	1.02-2.33	.042	1.60	1.05-2.45	.029																																																																																													
Smoker, % (current, past)	2.39	1.63-3.50	<.001	2.26	1.53-3.33	<.001																																																																																													
Obese, % (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )	0.66	0.46-0.94	.023	0.76	0.52-1.10	.141																																																																																													
Sedentary lifestyle	1.05	0.74-1.50	.768	1.14	0.79-1.63	.491																																																																																													
ASCVD risk score	1.05	1.04-1.07	<.001	1.05	1.03-1.07	<.001																																																																																													

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>18</p>	<p><b>Risk Factors for Significant CAD (&gt;50% Stenosis) in NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Other risk factors identified                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Lipids: LDL, total cholesterol, triglyceride, and apolipoprotein B levels</li> <li>NT-proBNP</li> <li>High sensitivity troponin</li> </ul> </li> </ul> <p><small>NT-proBNP is terminal pro-brain natriuretic peptide. Kawada, J, et al. Submitted for publication.</small></p>	<p>Nous avons également identifié d'autres facteurs de risque de prévalence des maladies coronariennes, notamment les lipides, le NT-proBNP et la troponine de haute sensibilité.</p>																																																																																																																																				
<p>19</p>	<p><b>Risk Factors for MACE in NAFLD</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, or Hospitalization for UAP</th> <th colspan="3">Unadjusted</th> <th colspan="3">Adjusted<sup>a</sup></th> </tr> <tr> <th>HR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>HR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="7"><b>Demographics</b></td> </tr> <tr> <td>Age (years)</td> <td>1.02</td> <td>0.99-1.06</td> <td>.224</td> <td>1.03</td> <td>0.99-1.07</td> <td>.106</td> </tr> <tr> <td>Gender, % (males)</td> <td>1.45</td> <td>0.77-2.72</td> <td>.249</td> <td>1.67</td> <td>0.87-3.21</td> <td>.124</td> </tr> <tr> <td>Race, % (ethnic minority)</td> <td>1.12</td> <td>0.55-2.27</td> <td>.759</td> <td>1.18</td> <td>0.58-2.41</td> <td>.642</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>CV risk factors</b></td> </tr> <tr> <td>Hypertension, %</td> <td>1.05</td> <td>0.54-2.05</td> <td>.887</td> <td>1.04</td> <td>0.53-2.04</td> <td>.909</td> </tr> <tr> <td>Diabetes, %</td> <td>1.40</td> <td>0.79-2.60</td> <td>.295</td> <td>1.45</td> <td>0.77-2.72</td> <td>.249</td> </tr> <tr> <td>Hyperlipidemia, %</td> <td>0.77</td> <td>0.41-1.44</td> <td>.408</td> <td>0.78</td> <td>0.42-1.48</td> <td>.453</td> </tr> <tr> <td>Smoker, % (current, past)</td> <td>1.43</td> <td>0.77-2.66</td> <td>.261</td> <td>1.36</td> <td>0.78-2.35</td> <td>.335</td> </tr> <tr> <td>Obese, % (BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>0.64</td> <td>0.35-1.17</td> <td>.150</td> <td>0.69</td> <td>0.38-1.28</td> <td>.245</td> </tr> <tr> <td>Sedentary lifestyle</td> <td>2.57</td> <td>1.29-5.11</td> <td>.007</td> <td>2.68</td> <td>1.34-5.34</td> <td>.005</td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.93</td> <td>1.01-3.65</td> <td>.002</td> <td>1.93</td> <td>1.00-3.66</td> <td>.022</td> </tr> <tr> <td colspan="7"><b>CAD equivalent</b></td> </tr> <tr> <td>Positive family history, %</td> <td>0.54</td> <td>0.26-1.14</td> <td>.106</td> <td>0.58</td> <td>0.28-1.22</td> <td>.149</td> </tr> <tr> <td>PHD, % (44 past)</td> <td>0.91</td> <td>0.22-3.79</td> <td>.902</td> <td>0.82</td> <td>0.19-3.45</td> <td>.787</td> </tr> <tr> <td>Stroke, % (1 stroke)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CAD equivalent, %</td> <td>1.38</td> <td>0.71-2.45</td> <td>.371</td> <td>1.34</td> <td>0.72-2.51</td> <td>.353</td> </tr> </tbody> </table> <p><small><sup>a</sup>Adjusted for gender and age. CAD: peripheral artery disease; UAP: unstable angina pectoris. Kawada, J, et al. Submitted for publication. Reprinted for educational purposes only.</small></p>	Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, or Hospitalization for UAP	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>			HR	95% CI	p	HR	95% CI	p	<b>Demographics</b>							Age (years)	1.02	0.99-1.06	.224	1.03	0.99-1.07	.106	Gender, % (males)	1.45	0.77-2.72	.249	1.67	0.87-3.21	.124	Race, % (ethnic minority)	1.12	0.55-2.27	.759	1.18	0.58-2.41	.642	<b>CV risk factors</b>							Hypertension, %	1.05	0.54-2.05	.887	1.04	0.53-2.04	.909	Diabetes, %	1.40	0.79-2.60	.295	1.45	0.77-2.72	.249	Hyperlipidemia, %	0.77	0.41-1.44	.408	0.78	0.42-1.48	.453	Smoker, % (current, past)	1.43	0.77-2.66	.261	1.36	0.78-2.35	.335	Obese, % (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	0.64	0.35-1.17	.150	0.69	0.38-1.28	.245	Sedentary lifestyle	2.57	1.29-5.11	.007	2.68	1.34-5.34	.005	ASCVD risk score	1.93	1.01-3.65	.002	1.93	1.00-3.66	.022	<b>CAD equivalent</b>							Positive family history, %	0.54	0.26-1.14	.106	0.58	0.28-1.22	.149	PHD, % (44 past)	0.91	0.22-3.79	.902	0.82	0.19-3.45	.787	Stroke, % (1 stroke)	—	—	—	—	—	—	CAD equivalent, %	1.38	0.71-2.45	.371	1.34	0.72-2.51	.353	<p>Nous avons ensuite étudié un aspect important, à savoir les facteurs de risque d'incidence des ECIM – l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs chez les personnes atteintes d'une NAFLD.</p> <p>Bien que nous n'ayons pas identifié beaucoup de facteurs de risque courants, nous avons constaté qu'il existait deux facteurs de risque importants susceptibles de prédire les événements cardiovasculaires. Il s'agit du mode de vie sédentaire et du score de risque ASCVD.</p> <p>Nous avons montré que la sédentarité était un facteur de risque modifiable susceptible de prédire les événements cardiovasculaires, et que le score de risque ASCVD pouvait à la fois prédire la prévalence et l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs.</p>
Dependent Variable: Death, Non-fatal MI, or Hospitalization for UAP	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>																																																																																																																																		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p																																																																																																																																
<b>Demographics</b>																																																																																																																																						
Age (years)	1.02	0.99-1.06	.224	1.03	0.99-1.07	.106																																																																																																																																
Gender, % (males)	1.45	0.77-2.72	.249	1.67	0.87-3.21	.124																																																																																																																																
Race, % (ethnic minority)	1.12	0.55-2.27	.759	1.18	0.58-2.41	.642																																																																																																																																
<b>CV risk factors</b>																																																																																																																																						
Hypertension, %	1.05	0.54-2.05	.887	1.04	0.53-2.04	.909																																																																																																																																
Diabetes, %	1.40	0.79-2.60	.295	1.45	0.77-2.72	.249																																																																																																																																
Hyperlipidemia, %	0.77	0.41-1.44	.408	0.78	0.42-1.48	.453																																																																																																																																
Smoker, % (current, past)	1.43	0.77-2.66	.261	1.36	0.78-2.35	.335																																																																																																																																
Obese, % (BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	0.64	0.35-1.17	.150	0.69	0.38-1.28	.245																																																																																																																																
Sedentary lifestyle	2.57	1.29-5.11	.007	2.68	1.34-5.34	.005																																																																																																																																
ASCVD risk score	1.93	1.01-3.65	.002	1.93	1.00-3.66	.022																																																																																																																																
<b>CAD equivalent</b>																																																																																																																																						
Positive family history, %	0.54	0.26-1.14	.106	0.58	0.28-1.22	.149																																																																																																																																
PHD, % (44 past)	0.91	0.22-3.79	.902	0.82	0.19-3.45	.787																																																																																																																																
Stroke, % (1 stroke)	—	—	—	—	—	—																																																																																																																																
CAD equivalent, %	1.38	0.71-2.45	.371	1.34	0.72-2.51	.353																																																																																																																																

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

<p>20</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CAD severity and burden in NAFLD associated with             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Traditional CVD risk factors, including several modifiable risk factors</li> <li>— NT-proBNP and high-sensitivity troponin</li> </ul> </li> <li>▪ ASCVD risk score and sedentary lifestyle predict MACE in NAFLD             <ul style="list-style-type: none"> <li>— ASCVD can be used to predict MACE risk in NAFLD</li> <li>— Sedentary lifestyle is a modifiable risk factor in NAFLD</li> </ul> </li> <li>▪ Further work ongoing to assess additional biomarkers for CVD in NAFLD</li> </ul> <p><small>Ranby, J. et al. Submitted for publication.</small></p>	<p>La sévérité des maladies coronariennes et leur importance/influence dans/sur la NAFLD sont donc associées aux facteurs de risque courants qui nous viennent à l'esprit pour de nombreux patients, notamment l'âge, le sexe et la consommation de tabac, mais aussi au NT-proBNP et à la troponine haute sensibilité.</p> <p>Et surtout, le score de risque ASCVD s'avère être un score pertinent qui peut être utilisé, et je dirais même qui devrait être utilisé, pour tous nos patients atteints d'une NAFLD afin d'évaluer le risque de maladie cardiovasculaire. Si le mode de vie sédentaire constitue un facteur de risque important d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints d'une NAFLD, il peut être modifié.</p> <p>D'autres travaux sont en cours pour évaluer d'autres biomarqueurs afin de prédire les MCV chez les patients atteints d'une NAFLD.</p>
<p>21</p>	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PCP asks you             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Does his liver disease impact his CVD risk?</li> <li>— How should his CVD risk be determined?</li> <li>— Is it safe for him to be treated with statins?</li> </ul> </li> </ul>	<p>Concernant le patient pour lequel nous avons été interrogés, nous avons donc répondu à l'une des questions. Nous pensons que sa maladie du foie a un impact sur le risque de MCV. Comment déterminer le risque de MCV auquel il est exposé ?</p>

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

22	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p style="background-color: #800000; color: white; padding: 2px;">Case Presentation (cont)</p> <p>How should his CVD risk be determined?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Cardiac CTA</li> <li><input type="checkbox"/> ASCVD risk score</li> <li><input type="checkbox"/> Functional testing (ie, exercise stress test, nuclear stress, stress echocardiogram)</li> <li><input type="checkbox"/> Framingham risk score</li> </ul> <p style="text-align: center; font-size: small;">What if he has stable chest pain?</p> </div>	<p>Devrions-nous avoir recours à une TDM cardiaque, comme je l'ai montré dans l'essai PROMISE ? Le score de risque ASCVD ? Des tests fonctionnels, comme un test d'effort, une scintigraphie cardiaque avec test d'effort ou une échocardiographie avec test d'effort ? Ou encore le score de risque de Framingham ?</p> <p>Bien sûr, j'espère vous avoir convaincu que nous devrions utiliser, pour tous nos patients, le score de risque ASCVD que vous pouvez déterminer à l'aide d'un calculateur en ligne permettant de renseigner les données démographiques et les données de laboratoire des patients ; il prédit le risque sur une période de dix ans et nous avons validé son utilisation pour les patients atteints d'une NAFLD.</p> <p>Cependant, la situation est différente si le patient souffre de douleurs thoraciques stables ou présente d'autres symptômes de maladie cardiovasculaire. Pour ces patients, le risque de MCV devrait être évalué et déterminé à l'aide d'une tomographie par ordinateur coronarienne ou d'un test fonctionnel.</p> <p>Ces deux méthodes se sont avérées pertinentes pour la prédiction des événements indésirables cardiovasculaires majeurs, et elles peuvent être utilisées en parallèle d'une consultation avec un cardiologue afin de déterminer si la douleur thoracique stable est causée par une maladie cardiovasculaire.</p>
----	--	--

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

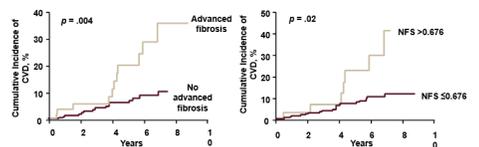
<p>23</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Still limited by lack of histology</li> <li>▪ Cannot determine impact of components of NAFLD/NASH and fibrosis on CVD risk</li> </ul> <p><small>Maynard M, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021;19:1485-1493.e14.</small></p>	<p>Le problème soulevé par les études dont je vous ai déjà parlé est lié au fait qu'elles sont limitées en raison d'une histologie insuffisante. Nous ne savons pas si les patients concernés présentaient une stéatose, une NASH ou une quelconque fibrose. Nous ne pouvons donc pas déterminer l'impact des composantes histologiques individuelles de la NAFLD et de la fibrose sur le risque de maladie cardiovasculaire.</p>
<p>24</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Objective: Identify predictors of incident CVD among adults with biopsy-proven NAFLD</li> <li>▪ Methods: 285 adults with biopsy-proven NAFLD without CVD from the Massachusetts General Hospital NAFLD cohort</li> <li>▪ Primary outcome: Incident CVD (new diagnosis of CAD, CHF, PVD, CVA/TIA, or MACE)</li> </ul> <p><small>CDF: congestive heart failure; CVA: cerebrovascular accident; PVD: peripheral vascular disease; TIA: transient ischemic attack; MACE: major adverse cardiovascular event; CHF: congestive heart failure; CVA: cerebrovascular accident; PVD: peripheral vascular disease; TIA: transient ischemic attack; MACE: major adverse cardiovascular event.</small></p>	<p>Je vais maintenant aborder une étude finale qui portait sur les facteurs de risque de MCV chez les patients atteints d'une NAFLD confirmée par biopsie.</p> <p>L'objectif consistait à identifier les facteurs prédictifs de l'incidence d'une MCV chez des adultes atteints d'une NAFLD confirmée par biopsie.</p> <p>Cette étude a porté sur 285 patients atteints d'une NAFLD confirmée par biopsie – mais ne présentant pas initialement de maladie cardiovasculaire – issus de la cohorte NAFLD du Mass General Hospital.</p> <p>Le critère d'évaluation principale était l'incidence des maladies cardiovasculaires, ce qui englobe les nouveaux diagnostics de maladie coronarienne, d'insuffisance cardiaque congestive, de maladie vasculaire périphérique, d'accident vasculaire cérébral ou d'événement cardiovasculaire indésirable majeur.</p>

## CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

### Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

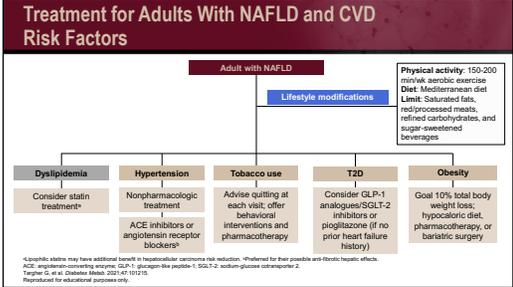
25	<div style="background-color: #4b0000; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</div> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Followed prospectively to the first incident CVD, liver transplant, death, or end of follow-up — Mean 5.2 years</li> <li>▪ Incident CV events occurred in 26 individuals (9.1%)</li> </ul> <p style="font-size: 8px; margin-top: 10px;">Henson JB, et al. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2020;51:728-736.</p>	<p>Les patients ont fait l'objet d'un suivi prospectif jusqu'au premier incident de MCV, ou jusqu'à une greffe du foie, leur décès ou la fin du suivi, soit pendant une durée moyenne de 5,2 ans.</p> <p>Au cours de cette période, 26 personnes, soit 9,1 % de la cohorte totale, ont connu un nouvel événement cardiovasculaire.</p>																																																																																															
26	<div style="background-color: #4b0000; color: white; padding: 5px; font-weight: bold;">Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</div> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: 8px;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Covariate<sup>a</sup></th> <th colspan="3">Univariable</th> <th colspan="2">Multivariable</th> </tr> <tr> <th>SHR</th> <th>95% CI</th> <th>p</th> <th>SHR</th> <th>95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years</td> <td>1.05</td> <td>1.02-1.08</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Current smoking</td> <td>2.22</td> <td>0.97-5.11</td> <td>.06</td> <td>2.40</td> <td>1.00-5.73</td> </tr> <tr> <td>Diabetes</td> <td>2.45</td> <td>1.25-4.81</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Alanine aminotransferase</td> <td>0.97</td> <td>0.96-0.99</td> <td>.01</td> <td>0.98</td> <td>0.96-1.00</td> </tr> <tr> <td>Alkaline phosphatase</td> <td>1.00</td> <td>1.00-1.01</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Total bilirubin</td> <td>1.76</td> <td>1.21-2.55</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Platelets</td> <td>0.99</td> <td>0.99-1.00</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Albumin</td> <td>0.16</td> <td>0.08-0.34</td> <td>.01</td> <td>0.36</td> <td>0.16-0.82</td> </tr> <tr> <td>Total cholesterol</td> <td>0.98</td> <td>0.98-1.00</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>LDL-C</td> <td>0.98</td> <td>0.97-0.99</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Non-HDL-C</td> <td>0.98</td> <td>0.97-0.99</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Advanced fibrosis</td> <td>4.48</td> <td>2.29-8.78</td> <td>.01</td> <td>2.86</td> <td>1.36-6.04</td> </tr> <tr> <td>Framingham risk score</td> <td>1.04</td> <td>1.01-1.08</td> <td>.02</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>ASCVD risk score</td> <td>1.05</td> <td>1.02-1.08</td> <td>.01</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: 8px; margin-top: 5px;"><sup>a</sup>Outcomes with p &lt; .10 in univariable analyses were entered and retained in the multivariable models at a p &lt; .25 level of significance using a backward selection process. SHR, standardized hazard ratio.</p> <p style="font-size: 8px; margin-top: 5px;">Henson JB, et al. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2020;51:728-736. Reproduced for educational purposes only.</p> <div style="background-color: #4b0000; color: white; padding: 5px; font-size: 8px; margin-top: 5px; width: fit-content;">Steatosis, hepatocyte ballooning, lobular inflammation, or presence of NASH were not associated with incident CVD.</div>	Covariate <sup>a</sup>	Univariable			Multivariable		SHR	95% CI	p	SHR	95% CI	Age, years	1.05	1.02-1.08	.01			Current smoking	2.22	0.97-5.11	.06	2.40	1.00-5.73	Diabetes	2.45	1.25-4.81	.01			Alanine aminotransferase	0.97	0.96-0.99	.01	0.98	0.96-1.00	Alkaline phosphatase	1.00	1.00-1.01	.01			Total bilirubin	1.76	1.21-2.55	.01			Platelets	0.99	0.99-1.00	.01			Albumin	0.16	0.08-0.34	.01	0.36	0.16-0.82	Total cholesterol	0.98	0.98-1.00	.01			LDL-C	0.98	0.97-0.99	.01			Non-HDL-C	0.98	0.97-0.99	.01			Advanced fibrosis	4.48	2.29-8.78	.01	2.86	1.36-6.04	Framingham risk score	1.04	1.01-1.08	.02			ASCVD risk score	1.05	1.02-1.08	.01			<p>Les résultats que nous avons constatés sont similaires à ceux constatés au cours de l'essai PROMISE, ce qui souligne une fois de plus l'importance d'un suivi des facteurs de risque.</p> <p>La consommation de tabac prise en compte dans l'analyse multivariée constituait un facteur prédictif important des événements cardiovasculaires.</p> <p>Un faible taux d'albumine a été associé à des événements cardiovasculaires.</p> <p>Et la fibrose à un stade avancé constituait également un facteur prédictif important.</p> <p>La stéatose, la ballonisation hépatocytaire, l'inflammation lobulaire ou la présence d'une NASH n'ont pas été associés à l'incidence des MCV.</p> <p>Seule la présence d'une fibrose de stade 3 ou 4 était fortement prédictive et elle l'est restée dans le cadre de l'analyse multivariée des événements cardiovasculaires.</p>
Covariate <sup>a</sup>	Univariable			Multivariable																																																																																													
	SHR	95% CI	p	SHR	95% CI																																																																																												
Age, years	1.05	1.02-1.08	.01																																																																																														
Current smoking	2.22	0.97-5.11	.06	2.40	1.00-5.73																																																																																												
Diabetes	2.45	1.25-4.81	.01																																																																																														
Alanine aminotransferase	0.97	0.96-0.99	.01	0.98	0.96-1.00																																																																																												
Alkaline phosphatase	1.00	1.00-1.01	.01																																																																																														
Total bilirubin	1.76	1.21-2.55	.01																																																																																														
Platelets	0.99	0.99-1.00	.01																																																																																														
Albumin	0.16	0.08-0.34	.01	0.36	0.16-0.82																																																																																												
Total cholesterol	0.98	0.98-1.00	.01																																																																																														
LDL-C	0.98	0.97-0.99	.01																																																																																														
Non-HDL-C	0.98	0.97-0.99	.01																																																																																														
Advanced fibrosis	4.48	2.29-8.78	.01	2.86	1.36-6.04																																																																																												
Framingham risk score	1.04	1.01-1.08	.02																																																																																														
ASCVD risk score	1.05	1.02-1.08	.01																																																																																														

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>27</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in Biopsy-Proven NAFLD (cont)</b></p>  <p>Incident CV Event: 19.6% fibrosis stage 3-4 vs 6.6% fibrosis stage 0-2 (p = .01) Attributable risk of advanced fibrosis for CVD: 66.6%</p> <p><small>NFS: NAFLD fibrosis score Harrison JB, et al. <i>Aliment Pharmacol Ther</i>. 2009;31:730-738. Reproduced for educational purposes only.</small></p>	<p>Comme vous pouvez le constater sur cette diapositive, les patients présentant une fibrose à un stade avancé ont connu un taux d'incidence cumulé de maladies cardiovasculaires nettement supérieur, en fonction de l'histologie. Lorsque nous avons utilisé le score de fibrose de la NAFLD pour prédire la fibrose à un stade avancé, nous avons constaté qu'il permettait également de prédire l'incidence de MCV cumulée.</p>
<p>28</p>	<p><b>Risk Factors for CVD in NAFLD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Adults with advanced fibrosis at baseline had significantly higher rates of incident CVD compared with those with fibrosis stage 0-2</li> <li>▪ Among those with biopsy-proven NASH, smoking and advanced fibrosis were strongest predictors of incident CVD</li> </ul>	<p>Chez les adultes présentant initialement une fibrose à un stade avancé, les taux d'incidence de MCV se sont révélés supérieurs à ceux constatés pour les personnes présentant une fibrose du stade 0 au stade 2.</p> <p>Par ailleurs, parmi les personnes dont la NASH avait été confirmée par biopsie, la consommation de tabac et la fibrose à un stade avancé ont constitué des facteurs prédictifs importants d'événements cardiovasculaires.</p>
<p>29</p>	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>Does his liver disease impact his CVD risk?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yes, it increases his CVD risk</li> <li>▪ No, it has no impact on his CVD risk</li> <li>▪ Unsure; his NAFLD may increase his risk but unsure how his advanced fibrosis impacts his CVD risk</li> </ul>	<p>Sa maladie hépatique a-t-elle un impact sur le risque de maladie cardiovasculaire ?</p> <p>Oui, elle augmente ce risque.</p> <p>Non, elle n'a pas d'impact sur ce risque.</p> <p>Ou, la NAFLD peut augmenter ce risque, mais nous ne savons pas exactement comment sa fibrose à un stade avancé impacte le risque de MCV.</p> <p>Comme je l'ai déjà mentionné, nous savons que la NAFLD augmente globalement ce risque. Nous savons également – et j'espère vous avoir à nouveau convaincu – que la présence d'une fibrose à un stade avancé contribue également au</p>

CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

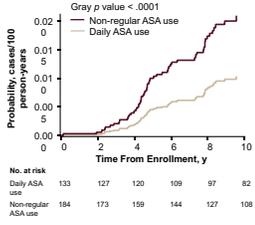
		<p>risque global de maladie cardiovasculaire auquel il est exposé.</p>										
<p>30</p>	 <p><b>Treatment for Adults With NAFLD and CVD Risk Factors</b></p> <p>Adult with NAFLD</p> <p><b>Lifestyle modifications</b></p> <p><b>Physical activity:</b> 150-200 min/wk aerobic exercise  <b>Diet:</b> Mediterranean diet  <b>Limit:</b> Saturated fats, red/processed meats, refined carbohydrates, and sugar-sweetened beverages</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dyslipidemia</th> <th>Hypertension</th> <th>Tobacco use</th> <th>T2D</th> <th>Obesity</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Consider statin treatment*</td> <td>Nonpharmacologic treatment ↓ ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers</td> <td>Advise quitting at each visit; offer behavioral interventions and pharmacotherapy</td> <td>Consider GLP-1 analogues/SGLT-2 inhibitors or pioglitazone (if no prior heart failure history)</td> <td>Goal 10% total body weight loss; hypocaloric diet, pharmacotherapy, or bariatric surgery</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>*Atorvastatin may have additional benefit in hepatocellular carcinoma risk reduction. *Pioglitazone for those with possible anti-fibrotic hepatic effects.      †ACE: angiotensin-converting enzyme; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter 2; pioglitazone: Actos; SGLT-2: sodium-glucose cotransporter 2.      ‡Fargner G, et al. Diabetes Metab. 2023;147:1012-15.      †Reprinted for educational purposes only.</small></p>	Dyslipidemia	Hypertension	Tobacco use	T2D	Obesity	Consider statin treatment*	Nonpharmacologic treatment ↓ ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers	Advise quitting at each visit; offer behavioral interventions and pharmacotherapy	Consider GLP-1 analogues/SGLT-2 inhibitors or pioglitazone (if no prior heart failure history)	Goal 10% total body weight loss; hypocaloric diet, pharmacotherapy, or bariatric surgery	<p>Que doit-on faire ? Nous voulons vraiment nous focaliser sur des méthodes et des changements similaires à ce que nous préconisons dans le traitement de la NAFLD. Nous tenons donc à insister sur les changements introduits dans le mode de vie.</p> <p>Il convient de s’assurer que nos patients fassent de l’exercice physique – 150 minutes à 200 minutes par semaine d’exercice aérobique. Pour les personnes qui ne peuvent pas faire d’exercice aérobique, nous préconisons un entraînement de résistance. En effet, comme vous avez pu le constater, la sédentarité est apparue comme un facteur prédictif indépendant d’événements cardiovasculaires.</p> <p>Le régime alimentaire doit être basé sur un régime méditerranéen, dont il a également été démontré qu’il réduisait l’incidence des événements cardiovasculaires dans la population générale. Les patients doivent également limiter leur consommation de graisses saturées, de viandes rouges ou transformées, de glucides raffinés et de boissons sucrées.</p> <p>Ensuite, il convient de s’intéresser au traitement de la dyslipidémie, y compris le traitement par statines. Le score de risque ASCVD peut nous aider à déterminer qui doit prendre un traitement à base de statines.</p>
Dyslipidemia	Hypertension	Tobacco use	T2D	Obesity								
Consider statin treatment*	Nonpharmacologic treatment ↓ ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers	Advise quitting at each visit; offer behavioral interventions and pharmacotherapy	Consider GLP-1 analogues/SGLT-2 inhibitors or pioglitazone (if no prior heart failure history)	Goal 10% total body weight loss; hypocaloric diet, pharmacotherapy, or bariatric surgery								

CIBLER LA DYSRÉGULATION MÉTABOLIQUE DANS LA NASH : EXPLORATION DES NOUVELLES STRATÉGIES POUR LUTTER CONTRE LES MALADIES HÉPATIQUES ET CARDIOVASCULAIRES

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

		<p>Le traitement de l’hypertension.</p> <p>L’arrêt du tabac.</p> <p>Le traitement du diabète de type 2 ; en considérant plus spécifiquement les analogues du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2, dont il a été démontré qu’ils diminuaient l’incidence des événements cardiovasculaires dans la population générale et qu’ils pouvaient être bénéfiques pour les patients atteints d’une NAFLD.</p> <p>Ensuite, il conviendra de traiter l’obésité en visant une perte de poids totale d’au moins 10 % à l’aide d’un régime hypocalorique, et d’une pharmacothérapie ou d’une chirurgie bariatrique, si nécessaire.</p>
31	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>55-year-old man with obesity, hypertension, biopsy-proven NASH fibrosis stage 3, tobacco use, and family history of CVD; he has no symptoms of CVD</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PCP asks you             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Does his liver disease impact his CVD risk?</li> <li>– How should his CVD risk be determined?</li> <li>– Is it safe for him to be treated with statins, ASA, or antihypertensives?</li> </ul> </li> </ul> <p><small>MDA - www.mdapublic.com</small></p>	<p>Revenons à notre patient. L’une des questions les plus fréquentes qui nous est posée en tant que gastro-entérologues et hépatologues concerne le traitement adjuvant des maladies cardiovasculaires et la possibilité d’influer sur les risques. Devrions-nous traiter nos patients avec des médicaments comme les statines et l’aspirine ?</p>

Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)

<p>32</p>	<p><b>Case Presentation</b></p> <p>Is it safe for him to be treated with statins, ASA, or antihypertensives?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Yes</li> <li>▪ No</li> <li>▪ Unsure</li> </ul> <p>Lipophilic statins include atorvastatin, simvastatin, lovastatin, fluvastatin, cerivastatin, and pitavastatin</p>	<p>Peut-il être traité sans risque avec des statines, de l'aspirine ou des antihypertenseurs ?</p>																					
<p>33</p>	<p><b>Aspirin and NASH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 361 adults with biopsy-confirmed NAFLD examined every 3-12 months for incident advanced fibrosis using NITs</li> <li>▪ Compared with non-regular use, daily ASA use associated with lower odds of             <ul style="list-style-type: none"> <li>— NASH (aOR, 0.68; 95% CI: 0.37-0.89)</li> <li>— Fibrosis (aOR, 0.54; 95% CI: 0.31-0.82)</li> </ul> </li> <li>▪ Daily ASA users had lower risk of incident advanced fibrosis vs non-regular users (aHR, 0.53; 95% CI: 0.43-0.65)</li> <li>▪ Effect was duration dependent; greatest benefit found ≥4 years of aspirin use (aHR, 0.50; 95% CI: 0.35-0.73)</li> </ul>  <table border="1" data-bbox="516 1039 771 1081"> <thead> <tr> <th></th> <th>0</th> <th>2</th> <th>4</th> <th>6</th> <th>8</th> <th>10</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Daily ASA use</td> <td>133</td> <td>127</td> <td>120</td> <td>109</td> <td>97</td> <td>82</td> </tr> <tr> <td>Nonregular ASA use</td> <td>184</td> <td>173</td> <td>159</td> <td>144</td> <td>127</td> <td>108</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>aOR, adjusted odds ratio; NIT, noninvasive test; Simon TG, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(7):2754-64. Reproduced for educational purposes only.</small></p>		0	2	4	6	8	10	Daily ASA use	133	127	120	109	97	82	Nonregular ASA use	184	173	159	144	127	108	<p>Oui, l'aspirine ne présente pas de danger pour les patients et peut leur être bénéfique.</p> <p>Cette étude a porté sur 361 adultes présentant une NAFLD confirmée par biopsie ou examinés tous les trois à douze mois pendant plusieurs années. Elle a permis de constater que les personnes qui prenaient régulièrement de l'aspirine avaient beaucoup moins de chances d'être affectées par une NASH et une fibrose. Elle a également montré que ces personnes étaient moins exposées au risque d'une fibrose à un stade avancé.</p> <p>Son effet était dépendant de la durée, et il est d'autant plus bénéfique après quatre ans.</p> <p>Nous savons déjà que l'aspirine est couramment utilisée dans la prévention des maladies cardiovasculaires et, d'après cette étude, elle pourrait s'avérer bénéfique pour le traitement de la NASH et de la fibrose.</p>
	0	2	4	6	8	10																	
Daily ASA use	133	127	120	109	97	82																	
Nonregular ASA use	184	173	159	144	127	108																	

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

<p>34</p>	<p><b>Aspirin Use</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ New US Preventative Service Task Force Draft Recommendation Statement on low-dose ASA use for CVD primary prevention</li> <li>▪ Use of aspirin for those aged 40-59 years with &gt;10% CVD risk should be individual decision             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Net benefit small, those without increased bleeding risk may benefit</li> </ul> </li> <li>▪ Do not use aspirin for adults aged ≥60 years</li> </ul> <p><small>US Preventive Services Task Force. Aspirin use to prevent CVD. <a href="https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/2018/08/recommendation/aspirin-use-to-prevent-cardiovascular-disease-preventive-mediation">https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/2018/08/recommendation/aspirin-use-to-prevent-cardiovascular-disease-preventive-mediation</a></small></p>	<p>Mais de nouvelles directives à ce sujet ont entraîné une certaine confusion. Le nouvel énoncé provisoire des recommandations de l'United States Preventive Services Task Force concernant l'aspirine administrée à faible dose indique que l'utilisation de l'aspirine chez les personnes de 40 à 59 ans présente un risque de MCV supérieur à 10 %, et qu'elle doit être décidée au cas par cas entre le patient et son médecin traitant.</p> <p>Le bénéfice final pour ce groupe de personnes est probablement faible, et l'aspirine devrait être utilisée chez les personnes qui ne présentent pas de risque accru d'hémorragie.</p> <p>Concernant les personnes de plus de 60 ans, l'aspirine ne devrait pas être utilisée en tant que méthode primaire de prévention. Celle-ci doit être distinguée des méthodes de prévention secondaires.</p> <p>Concernant nos patients ayant déjà subi un événement cardiovasculaire, nous utilisons l'aspirine qui peut être bénéfique dans le cadre du traitement de leur NASH.</p> <p>Mais pour la prévention primaire, nous préférons limiter son utilisation aux personnes de 40 à 59 ans qui présentent un risque important de maladie cardiovasculaire, et qui en connaissent les risques et les bénéfices.</p>
<p>35</p>	<p><b>Take-Home Points</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HS is associated with 70% increased risk of MACE, independent of traditional CV risk factors, compared with adults without steatosis</li> <li>▪ Among those with NAFLD             <ul style="list-style-type: none"> <li>— Baseline CAD severity and burden in NAFLD associated with traditional CVD risk factors</li> <li>— ASCVD risk score and sedentary lifestyle predict MACE in NAFLD</li> <li>— Advanced fibrosis is associated with incident CV events</li> </ul> </li> <li>▪ Further studies needed to determine mechanism/association between fibrosis and CVD</li> </ul>	<p>En résumé, la stéatose hépatique est associée à un risque d'ECIM supérieur de 70 %, indépendamment des facteurs de risque courants de MCV auquel sont exposés les adultes sans stéatose.</p> <p>Chez les personnes atteintes d'une NAFLD, la sévérité de la maladie coronarienne et son importance/influence dans/sur la NAFLD, telles que constatées initialement, sont associées à des facteurs de risques courants de MCV, ainsi qu'à un score de risque ASCVD élevé et à un mode de vie sédentaire.</p>

*Nouvelles stratégies ciblées pour lutter contre la progression de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD/NASH)*

		<p>La fibrose à un stade avancé est également associée aux événements liés aux MCV.</p> <p>D'autres études sont nécessaires pour comprendre ce mécanisme, ou l'association entre la fibrose et les maladies cardiovasculaires.</p>
36	<p><b>Take-Home Points (cont)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Treatment calculators, including the ASCVD risk calculator, can determine when and how much lipid-lowering medication to start</li> <li>▪ Lifestyle intervention with weight loss, smoking cessation, Mediterranean diet, and physical activity should be recommended to all individuals</li> </ul> <p><small>American College of Cardiology. ASCVD risk estimator plus. <a href="https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#/calculator/estimate">https://tools.acc.org/ascvd-risk-estimator-plus/#/calculator/estimate</a></small></p>	<p>Les calculateurs utilisés pour les traitements, et plus particulièrement le calculateur de risque ASCVD, peuvent permettre de déterminer la dose d'hypolipémiants à prescrire et à quel moment ce traitement doit commencer, et ils aident également à prédire le risque de maladie cardiovasculaire.</p> <p>Enfin un changement de mode de vie en perdant du poids, en cessant de fumer, en suivant un régime méditerranéen et en pratiquant une activité physique devrait être recommandé à tous les patients atteints d'une NAFLD.</p>
37		<p>Merci beaucoup de m'avoir accordé un peu de votre temps et de votre attention.</p>

