

Evaluation de la pertinence et de la faisabilité de l'utilisation d'un outil de dépistage de la maladie stéatosique non alcoolique du foie en consultation de médecine générale.

Une étude mixte de type protocole explicatif réalisée au sein d'une maison médicale saint-gilloise.

Travail de fin d'étude réalisé par DUPONCHEEL Thomas en vue de l'obtention du master de spécialisation en médecine générale

Promoteur TFE : Dr CRESPIER Pauline
Année académique 2020-2021

Introduction

La maladie stéatosique non alcoolique du foie (ou NAFLD en anglais) est l'affection hépatique la plus répandue dans de nombreuses régions du globe et notamment en Europe. Elle reprend plusieurs stades d'involution du foie par la graisse associés pour certains à l'inflammation et à la fibrose. La prévalence de cette maladie insidieuse ne cesse encore à ce jour d'augmenter alors qu'il n'existe toujours aucun consensus sur les moyens diagnostiques à utiliser pour la dépister plus largement en première ligne.

Méthodologie

Après révision de la littérature la plus pertinente et validée sur le sujet, un outil de screening m'a été rapporté par le guide de recommandation de la prise en charge de la NAFLD rédigé par les spécialistes de la Belgian Association for the study of the liver⁽¹⁾ en 2018. Il s'agit d'un algorithme dynamique articulant 3 scores clinico-biologiques à la fois accessibles pour les médecins généralistes et déjà bien connus des hépatologues. Cet algorithme dont il existe une version automatisée via l'application web développée par l'UZ Anvers permet d'identifier nos patients les plus susceptibles d'être atteints d'une NAFLD en plus de dresser leur profil de risque fibrotique. Afin d'étudier la pertinence et la faisabilité de l'utilisation d'un tel outil en pratique de médecine générale, une méthode d'investigation mixte au moyen d'un protocole explicatif a été imaginée. L'étude quantitative a expérimenté la mise en application du screening par 4 médecins sur leur patientèle (maison médicale ASaSo à Saint-Gilles) pendant 6 mois. Les données récoltées ont ensuite été comparées à des données rétrospectives pour évaluer les procédés et la puissance diagnostique avant et après introduction du dépistage. L'étude qualitative a été développée à partir des chiffres quantitatifs et viendra potentialiser les résultats tout en apportant un complément d'information sur la faisabilité d'un tel screening.

Résultats

Médiane d'1 diagnostic de NAFLD tout stade confondu réalisé tous les 6 mois sans introduction d'un dépistage à comparer à 17 diagnostics de NAFLD tout stade confondu établis en 6 mois de dépistage sur la même patientèle de 1800 patients. L'incidence diagnostique se retrouve dès lors bien plus élevée avec l'utilisation du screening avec des résultats d'autant plus significatifs pour le dépistage de la stéatose simple chez les patients ne présentant aucune

altération de leurs enzymes hépatiques. L'évaluation de la faisabilité du screening en consultation de médecine générale révèle elle un caractère très opérateur-dépendant.

Discussion

Au vu des résultats quantitatifs, le dépistage semble se montrer particulièrement performant par rapport aux données rétrospectives pour diagnostiquer la NAFLD stéatosique simple chez les patients qui n'ont pas d'altération biologique des enzymes hépatiques. Il convient aussi de pointer du doigt des procédés diagnostiques très aléatoires avant l'introduction du screening. Il est dès lors assez interpellant de laisser un tel problème de santé publique dépendre de démarches diagnostiques aussi hasardeuses que celle du fortuitome à l'échographie abdominale. Argument qui plaide là encore pour un protocole de screening plus établi de la maladie. Les résultats quantitatifs ne permettent par contre pas de tirer une réelle conclusion concernant la comparaison des résultats pré- et post-screening traitant de l'incidence diagnostique de l'entité NASH/fibrose. Enfin, il semble important d'informer et de sensibiliser les médecins traitants avant d'introduire l'algorithme dont l'utilisation sera plus pertinente dans la mains d'un soignant averti.

Conclusion

Même si la validité de cette étude est relative au vu des biais qui seront énoncés, certains résultats semblent significatifs et révèlent des tendances dont nous pouvons déjà tirer les premières conclusions. Ainsi le screening NAFLD étudié pourrait améliorer significativement notre couverture diagnostique de la maladie en médecine générale. L'évaluation de la faisabilité de l'outil rapporte des discours divergents mais mis en balance de sa puissance diagnostique, tous les intervenants s'accordent à affirmer qu'il pourrait s'avérer être un allié de choix dans la prise en charge de cette maladie. Les autres alternatives non invasives de diagnostic NAFLD ne sont pas toujours plus performantes, bien moins accessibles et coutent trop cher pour un dépistage à large échelle. Par ce travail nous espérons ouvrir la voie à une plus grande diffusion en médecine générale du dépistage NAFLD via les scores clinico-biologiques et ainsi pouvoir recueillir dans le futur des données plus validées quant au bénéfice à réaliser un tel screening.

MOTS CLÉS & MESH FRANÇAIS

NAFLD, NASH, stéatose hépatique non alcoolique, stéatohépatite non alcoolique, fibrose hépatique, syndrome métabolique, obésité, diabète de type 2, cytolysse hépatique, dépistage non-invasif, screening, score clinico-biologique, diagnostic, règles hygiéno-diététiques

INDEXATION MESH

D97 maladie du foie non classée ailleurs [CISP-2], - 34 analyse de sang [Procédure CISP-2], T82 obésité [CISP-2], QS41 médecin de famille [Q-code], QS1 établissement de soins primaires [Q-code], QD4 prévention clinique [Q-code], QD42 prévention secondaire [Q-code], QR52 échelle de mesure [Q-code]

ABRÉVIATIONS

| | |
|---------|---|
| ALT | Alanine Amino-Transférase |
| AST | Aspartate Amino-Transférase |
| AUROC | Area Under ROC |
| BASL | Belgian Association for Study of the Liver |
| BMI | Body Mass Index |
| (FR)CV | (Facteur de Risque) Cardio-Vasculaire |
| DM(2) | Diabète Mellitus (2) |
| DSI | Dossier de Santé Informatisé |
| FIB-4 | Fibrosis-4 score |
| FLI | Fatty Liver Index score |
| FN | Faux Négatif |
| FP | Faux Positif |
| GGT | Gamma Glutamyl-Transférase |
| Hb(A1c) | Hémoglobine (glycquée) |
| CHC | Carcinome Hépatocellulaire |
| HD | Hygiéno-Diététique |
| PA | Périmètre Abdominal |
| PPT | PowerPoint |
| MAFLD | Metabolic Associated Fatty Liver disease |
| MAP | Mise Au Point |
| MDS | Maître De Stage |
| MT | Médecin Traitant |
| NAFLD | Non-Alcoholic Fatty Liver Disease En français : maladie stéatosique non-alcoolique du foie |
| NASH | Non-Alcoholic SteatoHepatitis |
| NFS | NAFLD Fibrosis Score |
| ROC | Receiver Operating Characteristic curves |
| SAS | Syndrome d'Apnées du Sommeil |
| SOPK | Syndrome des Ovaires Polykystiques |
| TFE | Travail de fin d'Etude |
| VPP | Valeur Prédictive Positive |
| VPN | Valeur Prédictive Négative |

TABLES DES MATIÈRES

| | |
|---|-----------|
| Résumé | 1 |
| Mots clés & MESH français | 3 |
| Indexation MEGE | 3 |
| Abréviations | 3 |
| Tables des matières | 4 |
| Introduction | 5 |
| 1. Motivations | 5 |
| 2. Rappels des connaissances | 7 |
| 2.1 Epidémiologie | 7 |
| 2.2 Physiopathologie..... | 8 |
| Méthodologie | 9 |
| 1. Recherche de la littérature | 9 |
| 2. Choix méthode d'investigation | 11 |
| 3. Phase quantitative | 12 |
| 3.1 Généralités | 12 |
| 3.2 L'outil de screening | 14 |
| 3.3 L'application WEB de l'UZA..... | 15 |
| 3.4 Protections des données patients et Comité d'éthique..... | 16 |
| 4. Phase qualitative | 17 |
| Résultats | 18 |
| 1. Phase quantitative | 18 |
| 1.1 Partie rétrospective / Extraction données anciennes | 18 |
| 1.2 Partie prospective / Collecte nouvelles données..... | 21 |
| 1.3 Comparaison | 24 |
| 2. Phase qualitative | 25 |
| 2.1 Synthèse horizontale..... | 25 |
| 2.2 Synthèse verticale | 27 |
| Discussion | 29 |
| 1. Interprétation des résultats quantitatifs | 29 |
| 2. Interprétation des résultats qualitatifs | 31 |
| 3. Biais aux études | 31 |
| 4. Points non abordés | 32 |
| 5. Points non élucidés | 34 |
| Conclusion | 36 |
| Remerciements | 37 |
| Références | 37 |
| Annexes | 39 |

| | |
|-------------------|----|
| 1. Annexe 1 | 39 |
| 2. Annexe 2..... | 41 |
| 3. Annexe 3..... | 42 |
| 4. Annexe 4 | 43 |
| 5. Annexe 5..... | 45 |
| 6. Annexe 6 | 46 |
| 7. Annexe 7..... | 46 |

INTRODUCTION

1. MOTIVATIONS

La prévalence de NAFLD est en constante augmentation dans notre société depuis ces dernières décennies, principalement avec l'essor de l'industrialisation alimentaire et son lot de sucres/grasses ajoutés. L'histoire naturelle de la maladie regroupant plusieurs sous-entités d'évolution différente, son diagnostic et sa prise en charge sont donc logiquement l'objet de plus en plus d'articles et d'études scientifiques de hauts niveaux de preuve. Malgré cela, pour une grande partie du corps médical, le diagnostic de stéatose hépatique semble encore souvent banalisé alors qu'il est déjà à considérer en soit comme une comorbidité en tant que telle (puisqu'associé à d'autres risques notamment CV) dès les stades les plus précoces. Si on ajoute à cela, une évolution histologique potentielle associée à des complications intrahépatiques graves pouvant impacter directement le pronostic de nos patients (déjà la 2ème principale indication de transplantation hépatique et la première dans certaines régions du globe!), nous aurons déjà une meilleure idée de l'ampleur des conséquences de santé publique de cette pandémie bien particulière.

Pour illustrer ces propos, laissez moi vous rapporter brièvement le cas de Mr H qui m'a par ailleurs inspiré cette thématique de TFE. Mr H est un patient d'une cinquantaine d'année "étiqueté" depuis longtemps dans le DSI comme ayant une stéatose hépatique. Le bilan hépatique de ce patient était redemandé en même temps que chaque prise de sang de contrôle de son diabète II plutôt bien équilibré sous monothérapie par metformine. Par conséquent, nous avons un historique de valeurs de transaminases +/- 1,5x plus élevées que les normes mais globalement stables dans le temps depuis plusieurs années et continuellement recontrôlées 1 à 2 fois par an. Une échographie du foie objectivant effectivement une stéatose hépatique modérée avait également été demandée et datait désormais d'il y a 4 ans. Puisque les autres

causes de cytolysse hépatique et stéatose hépatique avaient bien été exclues, le diagnostic de maladie stéatosique non-alcoolique du foie fut retenu. Ces dernières années, les transaminases s'élevèrent quelques peu et ma MDS adjointe eut la judicieuse idée de programmer une élastométrie... qui révéla une fibrose F4 probablement sous la forme la plus agressive de NAFLD : la NASH. Le patient est désormais suivi en hépatologie, a pu rapidement bénéficier d'une biopsie hépatique confirmant l'atteinte structurelle sévère de son foie et a été admis dans une aile d'étude pour l'une des nouvelles molécules prometteuses à l'essai dans le traitement de la NASH.

Ce cas clinique témoigne bien d'une partie du problème : la banalisation à tort et la sous-estimation de la sévérité de processus NAFLD déjà en cours chez nombreux patients qui ne sont dès lors pas correctement pris en charge ou réorientés. Le 2^{ème} challenge, peut-être encore plus gros, est le net sous-diagnostic de maladies stéatosiques non-alcoolique du foie par rapport à sa prévalence dans nos populations, ce qui est d'autant plus dommageable qu'un suivi en première ligne avec simple conscientisation et application de mesures HD peut aboutir à la résolution des stades précoces/modérés s'ils sont identifiés à temps⁽²⁾. Pour les cas malheureusement déjà plus avancés, comme celui de Mr H, en corrélation avec les règles HD qui restent la pierre angulaire thérapeutique, certains traitements médicamenteux ont récemment démontré des résultats significatifs en phase 3. Une partie de la problématique réside enfin dans le fait établi que quasiment tous les diagnostics de NAFLD sont pour le moment réalisés sur base d'incidentalome radiologique (principalement à l'échographie abdominale demandée pour une autre indication) ou découverte +/- fortuite d'une altération des enzymes hépatiques (AST, ALT et GGT) inexplicée qui conduit à la demande d'une imagerie du foie. Ainsi quasiment toutes les critères nécessaires et mentionnés par l'OMS à l'évaluation de la nécessité d'un dépistage d'une entité pathologique sont déjà réunis : prévalence significative, mauvaise couverture diagnostique, histoire naturelle connue et caractère insidieux, morbi-mortalité importante et thérapie existante avec résultats supérieurs si diagnostiqué précocement. Un critère majeure semble néanmoins encore manquer à l'appel : une technique diagnostique permettant d'identifier les stades précoces avec des bonnes valeurs de sensibilité et spécificité, acceptable pour la population, pouvant être répété facilement si nécessaire et dont le coût économique de l'éventuel programme de dépistage doit être compensé par les bénéfices attendus⁽⁴⁾.

Parallèlement à cela en 2018, un groupe de médecin- experts belges a validé des scores clinico-biologiques permettant le dépistage et une première stadification de cette pathologie d'installation insidieuse et ceux-ci sont articulés via un algorithme que l'on peut retrouver dans

leur guide de recommandations exhaustif de la prise en charge de la NAFLD⁽¹⁾. Ces outils sont particulièrement adaptés à la pratique de la médecine générale puisque réalisables au chevet du patient mais leur utilisation reste anecdotique voire inexistante dans notre pratique quotidienne. En effet, malgré sa mention régulière désormais dans la littérature, ce guide de recommandations a été établi par des spécialistes et reprend de nombreux aspects donc très spécialisés de la prise en charge des stades les plus avancés de NAFLD, le volet de dépistage nous concernant ne semble dès lors pas avoir diffusé jusqu'à la médecine générale. Pourtant, sans dépistage, la maladie n'est généralement suspectée qu'à des stades déjà très avancés alors qu'il existe désormais des moyens diagnostiques à plus large échelle qui peuvent être associés à des prises en charge préventives et curatives. Persuadé pour ces raisons, de la nécessité d'un meilleur screening de première ligne de la stéatose hépatique non alcoolique chez nos patients, j'ai donc décidé par la rédaction de ce TFE d'évaluer la faisabilité et la pertinence de l'utilisation de l'un des outils actuellement le plus validé pour ce fait.

2. RAPPELS DES CONNAISSANCES

Par soucis de bonne compréhension de la suite de ce TFE, je pense qu'il est nécessaire, à ce stade, de faire le point sur les principales données épidémiologiques de la maladie stéatosique non alcoolique du foie. Un résumé physiopathologique sera également dressé dans un deuxième temps. Une meilleure connaissance de cette maladie en terme de santé publique et d'histoire naturelle me semble d'ailleurs être l'une des clés pour pouvoir mieux organiser sa prise en charge en première ligne. Nous y reviendrons dans le volet « DISCUSSION ».

2.1 EPIDÉMIOLOGIE

Si la NAFLD devient l'objet de nombreuses recherches c'est en partie en raison de sa prévalence importante et d'ailleurs tjs en croissance. Elle est ainsi devenue la maladie du foie la plus répandue dans nombreuses régions du globe (surtout dans les pays « développés ») et notamment en occident (record pour l'Amérique du sud avec 31%, Afrique relativement plus épargné avec 14%)⁽⁵⁾. On parle en effet dernièrement d'une affection qui toucherait 25% de la population mondiale avec une atteinte de 80% chez les diabétiques ! Il s'agit donc logiquement du 1^{er} motif de consultation chez l'hépatologue pour MAP de tests hépatiques perturbés en plus d'être en passe de devenir la première indication de transplantation hépatique⁽³⁾. Parmi ces

25% de NAFLD, 10% (càd 2,5-5% pop tot) vont évoluer vers la forme inflammatoire NASH et parmi ceux-là, 40% (càd 1-2% pop tot) vont développer une fibrose progressive amenant à une incidence élevée de cirrhose entraînant elle-même un risque important d'insuffisance hépatique et même de dégénérescence en CHC (figure 1). A ce propos, la NAFLD est également désormais la 3^{ème} cause de CHC (derrière l'éthylisme et les formes chroniques d'hépatites virales) qui est le 6^e cancer le plus répandu dans le monde et le 3^{ème} plus mortel ⁽¹⁾⁽¹¹⁾.

2.2 PHYSIOPATHOLOGIE

La NAFLD regroupe tous les stades de sévérité d'une affection caractérisée par un excès de graisse au sein du foie non lié à l'alcool mais le plus souvent à la présence d'un syndrome métabolique (conséquence d'un déséquilibre entre l'entrée de mauvaises graisses et leur consommation). La stéatose hépatique est la voie d'entrée dans la maladie et est définie par un seuil d'accumulation de graisses au sein du parenchyme hépatique, à savoir plus de 5% du poids du foie ou des hépatocytes chargés en gouttelettes lipidiques. La stéatohépatite ou NASH est une forme plus agressive et potentiellement fibrosante, se rapportant à une définition histologique précise et capable d'évoluer relativement rapidement vers les complications intra-hépatiques déjà mentionnées précédemment. Néanmoins, la majorité des décès des patients présentant une NAFLD est liée à l'impact CV dont la stéatose constitue déjà un facteur de risque indépendant, au-delà des FRCV habituels. Il est essentiel donc de comprendre ici que la morbi-mortalité de cause hépatique liée à la NAFLD est toujours associée à des stades de NASH fibrosante avancée mais que même en cas de maladie stéatosique sans fibrose, la morbi-mortalité toutes causes confondues se retrouve déjà majorée en raison principalement d'évènements CV secondaires. D'autres maladies sont par ailleurs associées à la présence d'une NAFLD comme le diabète (l'œuf ou la poule...), le SOPK, le SAS, les CCR, certaines maladies rénales chroniques et l'OP. Etablir un diagnostic de NAFLD même au stade de stéatose simple n'est donc jamais anodin.

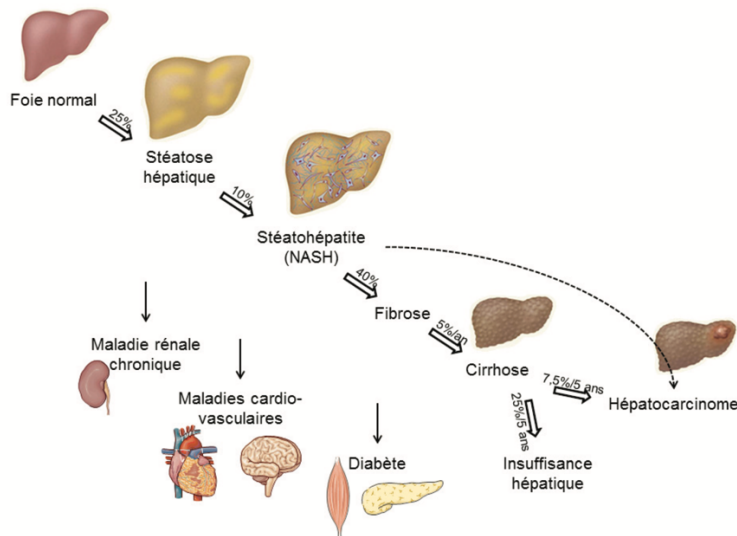


Figure 1 – extrait de l'article du Pf Lanthier N. La NASH en 2018 paru dans le Louvain Med ⁽³⁾

MÉTHODOLOGIE

1. RECHERCHE DE LA LITTÉRATURE

J'ai du procéder en plusieurs étapes pour pouvoir sélectionner la meilleure littérature disponible qui me servirait de référence pour préciser les aspects les plus pointilleux de ma présentation. Ainsi en me fiant aux conseils de MGTFE, j'ai tout d'abord tenter de dresser ma question de recherche au moyen de l'acronyme PICO pour pouvoir ensuite mieux utiliser les différents moteurs de recherche de la littérature scientifique médicale.

- Population : patientèle en consultation de médecine générale
- Intervention : dépistage ciblée de la maladie stéatosique non-alcoolique du foie
- Comparaison : couverture diagnostique avant introduction d'un tel dépistage
- Outcome : évaluation de l'efficacité et de la faisabilité de ce screening

« L'introduction d'un dépistage ciblé de la NAFLD (I) dans une patientèle de médecine générale (P) améliore-t-elle significativement l'identification des malades (O)(et par extension on pourrait supposer leur prise en charge)? Quelles sont les contraintes à la mise en place d'un tel screening en médecine générale ?»

Dans un premier temps, afin de mettre à jour mes connaissances sur la NAFLD, j'ai voulu balayer les articles du plus haut niveau de preuve pouvant me ramener à ma thématique. J'ai donc consulté premièrement la bibliothèque virtuelle « Libellule » de l'UCL qui m'a

rapidement orienté notamment vers la publication du Pf Lanthier paru dans le Louvain Médicale de mai 2018⁽³⁾ et qui constitue une belle synthèse clinique reprenant l'état des connaissances de nombreux aspects de la pathologie. C'est également par ce moyen que j'ai pu me mettre à jour sur les avancés thérapeutiques en consultant une autre synthèse clinique ciblant cette fois plus précisément les dernières mises à jours thérapeutiques concernant la NAFLD⁽⁶⁾, toujours rédigé par le Pf Lanthier, expert du domaine.

Je suis ensuite descendu d'un niveau dans la pyramide en consultant les guides de pratique clinique notamment via la plateforme CEBAM. C'est ainsi que j'ai pu prendre connaissance de la fiche EBM practice au sujet de la NAFLD et de la NASH⁽⁸⁾ ainsi que celle d'infosanté.

J'ai continué de descendre vers la base de la pyramide pour avoir accès aux revues systématiques les plus pertinentes se rapportant plus exactement à ma question de TFE. Ainsi en réduisant parfois quelques peu le niveaux de preuve, j'ai pu dénicher une littérature plus proche encore de ma question PICO et ainsi avoir accès à des informations plus détaillées sur certains points précis de ce travail universitaire. Pour mener à bien cette recherche plus périlleuse, je me suis à nouveau référé aux recommandations du guide de rédaction MGTFE en identifiant dans un premier temps les descripteurs MeSH puis les codes CISP-2 et Q-codes pour pouvoir filtrer mes recherches vers les articles relatant d'un lien avec la médecine de première ligne. Concrètement, après avoir identifié mes mots clés et codes, j'ai créé une recherche sur pubmed en utilisant les MeSH relatifs à ma thématique puis en introduisant des filtres relatifs à la médecine générale, au dépistage/prévention secondaire ou encore aux scores. J'ai également limité ma recherche à la limite temporelle de la dernière décennie vue la récente floraison de nouveaux articles sur le sujet (sauf pour l'article concernant l'analyse plus détaillée du score FLI dont le plus pertinent était plus ancien⁽⁹⁾). C'est par cette voie que je suis tombé sur mon article de référence phare pour la rédaction de ce TFE et qui est en réalité un guide de recommandation de la prise en charge de la NAFLD rédigé par les spécialistes de la Belgian Association for the Study of the Liver ⁽¹⁾.

Enfin, je me suis permis de faire référence à un texte scientifique provenant de la littérature grise mais qui m'a semblé apporter de nouveaux éléments en plus d'être de relativement bonne qualité. Ainsi en consultant la banque de données des TFE, je suis tombé sur celui tout récemment posté de l'une de mes collègues de l'ULB que j'ai aussi tôt contactée pour échanger quelques peu sur les points communs de nos thématiques de TFE et la prévenir ainsi de la

mention de son travail dans le mien. Le TFE concerné est celui du Dr MASSIN Camille dont le titre exacte est « Quelle est l'attitude des médecins généralistes de Charleroi face à une perturbation des enzymes hépatiques ? »⁽¹⁰⁾.

Même si cela ne s'inscrit pas tout à fait dans ma recherche de la littérature, j'ai finalement pris la peine de contacter le Prof Lanthier puisque j'ai été soumis à son nom dans nombreux des articles scientifiques que j'ai pu lire et que nous sommes tous les 2 issus de la même université. J'ai aussi pu avoir accès à son podcast réalisé dans le cadre de la formation en nutrition clinique grâce à ma promotrice. Après quelques échanges par mail très galvanisants pour la réalisation de ce travail de fin d'étude, nous avons prévu une rencontre à Saint-Luc pour discuter de certains points restés en suspens. Il n'est pas intervenu dans la confection méthodologique de ce TFE qui a plutôt été discutée avec ma promotrice mais a pu teinter de son expertise nombreux points de ma discussion.

2. CHOIX MÉTHODE D'INVESTIGATION

La méthodologie choisie est celle du protocole explicatif qui débute par une étude quantitative qui sera décrite dans le prochain paragraphe. S'ensuit alors une étape qualitative construite à partir des résultats chiffrés obtenus et débouchant sur une interview des médecins participants à l'étude. Cela dans le but d'ajouter un complément d'informations plus subjectif qui aidera à l'interprétation des résultats quantitatifs. Le choix d'une méthode mixte permet ainsi la synergie entre les 2 étapes. Le but de ce TFE de médecine générale n'est pas de tendre vers l'étude quantitative la plus irréprochable et significative possible ce qui pourrait vite être un frein lorsqu'on n'est pas étudiant-chercheur et qu'on ne travaille qu'avec nos ressources et celles de notre promoteur. Il s'agit plutôt de s'appuyer sur des chiffres concrets pour dresser ensuite un bilan de pertinence et de faisabilité de l'utilisation en première ligne de soins d'un outil de dépistage ciblé de la NAFLD. On ouvrira ainsi plus facilement la discussion qualitative pour souligner les bénéfices mais aussi les freins à un tel dépistage. Dans le but idéalement à moyen-long terme, d'ouvrir la marche à une plus grande diffusion de ce screening pour permettre d'autres résultats quantitatifs à plus grandes échelles et donc plus validés.

3. PHASE QUANTITATIVE

3.1 GÉNÉRALITÉS

Dans un premier temps, nous avons mené donc l'étude quantitative qui, durant 6 mois, a expérimenté la mise en application par 4 médecins sur leur patientèle commune d'un outil de dépistage de la NAFLD. Après avoir brassé largement la littérature à ce sujet, l'algorithme de dépistage qui m'a semblé allier de la meilleure façon une large validation par la communauté scientifique et un bon degré de faisabilité en consultation de médecine générale est celui proné dans le guide de prise en charge de la NAFLD chez l'adulte et l'enfant publié en 2018 par le groupe d'expert belge de la Belgian Association for Study of the Liver (BASL)⁽¹⁾. Ce guide a été rédigé notamment par des spécialistes anversois mais aussi des professeurs de nos universités bruxelloises dont le Prof Lanthier. Il répertorie dans sa bibliographie près de 170 références témoignant de son haut niveau de preuve en plus d'avoir l'avantage donc d'être adapté à notre réalité belge. Concrètement, les experts belges concluent en plaidant pour un programme de dépistage ciblé des patients dits à risque (syndrome métabolique, DM2, obésité, antécédents CV ischémiques ou altération non-expliquée des enzymes hépatiques) en excluant les autres causes secondaires d'hépatopathie de surcharge. On pense ici principalement à une consommation hépatotoxique d'alcool, une hépatite virale chronicisée ou encore certains médicaments (détails annexe 2). Ils n'hésitent pas à mentionner la nécessité de l'implication des généralistes dans ce processus. Tandis que l'American Association for the Study of Liver Diseases s'abstient encore de recommander un tel dépistage de masse en raison de certaines réalités économiques et de santé publique qui ne sont pas encore suffisamment clarifiées à ce stade. Le guide belge lui le justifie notamment par l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique, de l'obésité et du diabète 2 couplé à l'avènement de nouvelles médications dans le traitement de la NAFLD. Le but du screening serait double : identifier et sensibiliser les patients atteints de NAFLD dans la population à risque et trier ceux qui ont une importante probabilité d'être touchés par la forme NASH plus sévère et fibrosante nécessitant un suivi rapproché et spécialisé. Nous reviendrons plus en détails sur les scores utilisés et le fonctionnement de l'algorithme dans le point 3.2.

Pour revenir sur la méthodologie de l'étape quantitative de ce TFE, il a donc été convenu que le screening pourrait être proposé au cours d'une consultation de médecine générale dont le motif pouvait s'y prêter (suivi chronique, renouvellement de traitement, ...) et qui pourrait s'accompagner d'une demande d'analyse biologique nécessaire au screening. Les médecins

conviés à l'étude sont ceux de la maison médicale ASaSo à Saint-Gilles qui est une structure de soins de première ligne drainant +/- 1800 inscrits actifs. Je me suis moi-même inclus dans l'étude au même titre que ma promotrice puisque nous constituons tous les 2 la moitié de l'équipe médicale d'ASaSo constituée de 4 médecins. Ce afin notamment d'obtenir une couverture homogène des consultations à la maison médicale tout le long des 6 mois d'étude. Les remplaçants de plus de 2 semaines ont même été briefés et conviés à participer à l'étude pour garantir encore une fois une régularité dans la proposition éventuelle du screening à notre patientèle ASaSo. Nous n'avons par contre jamais programmé de consultations ou réalisé de prises de sang exclusivement pour le dépistage. Le médecin participant à l'étude a toujours été libre de réaliser ou non le protocole de dépistage chez les patients à risque venus à sa consultation (selon sa disponibilité, ses oublis, sa motivation, son aisance...). En effet, le but n'était pas d'en faire une campagne mais bien d'étudier la mise en place en pratique de routine d'un tel outil de dépistage avec tout ce que cela comporte. Pratiquement, lorsqu'un patient à risque était face à nous en consultation, qu'il ne présentait pas d'autre cause évidente d'hépatopathie et qu'il avait >35 ans nécessaire à la validation du dépistage visant ici la NAFLD adulte (compléments d'explications en 3.2), la demande de screening pouvait être réalisée et devait être introduite d'explications préalables sur l'histoire naturelle de la maladie, les bénéfices au diagnostic le plus précoce possible et les informations RGPD (voir paragraphe 3.3). Le consentement oral était ensuite recueilli et un feuillet d'information accompagnait également notre démarche (annexe 1). Pour juger de la faisabilité et la pertinence de cet outil en médecine de première ligne, nous rapportions ensuite tous les résultats obtenus sous forme d'un tableau excel commun sur un drive sécurisé (réseau interne de la maison médicale) pour comptabiliser alors le nombre de diagnostics suspectés de NAFLD stéatose simple et ceux de fibrose durant ces 6 mois. Dans les parties « résultats » et « discussion », nous comparerons alors ces chiffres par rapport à la médiane sur 4 périodes postérieures (juil-déc 2020/janv-juin 2020/juil-déc 2019/janv-juin 2019) du nombre de diagnostics réalisés en 6 mois sans l'introduction de l'outil de screening afin de tenter d'avoir une idée objective de la différentielle de puissance diagnostique lié à notre démarche. Bien entendu les diagnostics établis hors-screening durant la période de l'étude ont également été rapportés et seront également pris en compte par soucis de précision statistique évidente. Les refus-patients et leurs raisons ont également été listés pour obtenir un complément d'informations non négligeable sur les contraintes à l'utilisation des scores clinico-biologiques. Finalement, le secteur médecin de la maison médicale intervenant dans l'étude a pu bénéficier au préalable d'une présentation PPT rappelant l'épidémiologie, la physiopathologie et les bénéfices attendus d'une meilleure

couverture diagnostique de la NAFLD. Chaque médecin a accepté d'intégrer le screening dans sa pratique de mi-février à mi-août 2021 et le secteur a approuvé la mise en place de l'étude quantitative au sein de la maison médicale ASaSO. A noter que l'algorithme suggère également la prise en charge la plus recommandée en fonction du résultat du screening mais ce n'est pas l'objet de l'étude et libre donc au soignant de l'appliquer ou non.

3.2 L'OUTIL DE SCREENING

Prenons désormais le temps de décortiquer plus en détails l'algorithme de screening proposé notamment par la Belgian Association for Study of the Liver (BASL). Le processus algorithmique articule 3 scores clinico-biologiques largement validés et bien connus des hépatologues. Le premier est le FLI (Fatty Liver Index) calculant à partir du BMI, du PA, de la triglycéridémie et du taux de GGT un score de prédilection de la stéatose hépatique. Les 2 autres travaillent finalement ensemble pour prédire au mieux le risque de processus fibrotique associé à la NAFLD. Le NFS (NAFLD Fibrosis Score) use pour cela de l'âge, du BMI, de la présence ou non d'une intolérance au glucose ou d'un DM2, du ratio AST/ALT, du taux de plaquettes et de l'albuminémie tandis que le FIB-4 développé initialement pour le suivi des patients HCV est basé sur moins de marqueurs (âge, transaminases mais prises indépendamment et le taux de plaquettes). Les 3 scores présentent une surface AUROC $>0,8^{(1)}$ témoin d'une bonne qualité discriminante de ces tests en plus d'une sensibilité élevée pour le seuil d'exclusion (le plus bas) ce qui constitue une caractéristique nécessaire pour l'usage en screening. En effet, comme la plupart des scores clinico-biologiques ceux-ci fonctionnent avec 2 seuils différents, l'un en-dessous duquel la maladie doit être fort probablement exclue, l'autre au-dessus duquel la maladie doit être fort probablement incluse. Entre ces 2 valeurs, réside une zone grise de probabilité intermédiaire. Pour mieux intégrer cela, reprenons rapidement l'exemple du score FLI dont le seuil d'exclusion est <30 avec une sensibilité de 87% et celui d'inclusion >60 avec une spécificité donc de 86% pour la stéatose hépatique. On peut donc exclure de manière quasi-certaine la stéatose hépatique chez le patient présentant un score FLI de 12 (peu de FN) et considérer de manière quasi-certaine une affection stéatosique du foie chez le patient présentant un score FLI de 93 (peu de FP).

NFS et FIB-4 sont plus performants pour exclure des stades de fibroses avancées et cirrhoses (F3-F4) avec alors une bonne sensibilité et une VPN $>90\%$. Les 2 scores se potentialisent néanmoins pour augmenter leur sensibilité pour F1 et F2 mais il convient tout de même de

pointer ici l'une des principale limite de cet algorithme. Pour pallier à cela, l'algorithme proposera en cas de résultat mitigé (zone grise) de l'un des 2 scores, un re-screening rapide à 6 mois. S'il n'y a pas de cinétique de progression des scores fibrotiques, on peut espacer le suivi. Au contraire si l'algorithme objective une péjoration de ces scores, il demandera une référence rapide au spécialiste. Dépendant fortement de l'âge du patient, ils ne sont valables qu'à partir de 35 ans car la sensibilité chute en deçà révélant alors un trop gros nombre de FN. Au-delà de 65 ans leurs seuils doivent au contraire être revus à la hausse car ils perdent en spécificité avec un taux trop important de FP. Cette revision à la hausse des seuils a été validée⁽¹²⁾ et est incluse dans l'algorithme.

Afin d'éviter d'explicitier toutes les sorties possibles de l'algorithme en fonction de chaque possibilité d'association de résultats des 3 scores, je vous joins en annexe la représentation schématique de l'algorithme utilisé. Il est important de préciser ici que c'est un algorithme dynamique avec en l'occurrence 2 entrées ainsi le 1^{er} screening n'est pas équivalent au 2^{ème} et un patient sera généralement plus rapidement référé vers l'hépatologue s'il s'agit déjà d'un 2^{ème} screening revenant avec des résultats tendancieux concernant une éventuelle fibrose (annexe 3).

A noter qu'il n'existe pas de score non invasif pour détecter l'entité NASH. En effet, le gold standard reste la biopsie hépatique puisque le diagnostic se fait exclusivement par le prisme histologique de l'image de stéatose mais également d'inflammation lobulaire et de souffrance hépatocytaire (avec ballonnisation caractéristique à l'anapath). Or on se rend bien compte qu'un tel examen complémentaire est trop invasif, contraignant et couteux que pour être implanté dans un large processus de dépistage. On compte dès lors sur l'éventuel processus fibrotique secondaire couvert lui par les scores de screening pour détecter ces patients tandis que certains cas NAFLD de NASH sans fibrose pourraient rester en errance.

3.3 L'APPLICATION WEB DE L'UZA

La mise en œuvre d'un tel algorithme en consultation avec le patient paraît effectivement très complexe mais c'est sans compter le travail en amont effectué par l'UZ Anvers qui en a fait une application facile d'utilisation et recommandée directement par le guide de la Belgian Association for Study of the Liver⁽¹⁾. J'ai donc pris contact plusieurs fois avec le pôle studies de l'UZ Anvers pour les renseigner à propos de mon TFE et obtenir les renseignements RGPD concernant leur application web. L'application est disponible via l'adresse

<https://www.antwerpnafldguide.com> et nécessite une inscription et la création d'un compte en tant que soignant au préalable. Le numéro inami est notamment réclamé. Une fois les formalités réalisées, on peut commencer à encoder nos fiches patients avec les données cliniques et biologiques nécessaires aux 3 scores dans le calculateur algorithmique automatisé qui nous révèle ensuite instantanément le profil de probabilité NAFLD stéatosique et fibrotique. Associé à ce profil, la sortie de l'algorithme propose une prise en charge avec par exemple une révision des mesures HD et un re-screening à 6 mois. L'annexe 4 vous montre la présentation d'un exemple de fiche patient établie sur l'application avec ses débouchés algorithmiques. A noter que l'algorithme utilisé par l'application web est identique en tout point à celui représenté dans le schéma du guide de la BASL si ce n'est que l'échographie hépatique est moins rapidement proposée dans les embranchements finaux pour confirmer la stéatose. L'application dédiée avant tout à la première ligne et à un screening plus large renforce encore l'implication des scores clinico-biologiques dans la prise en charge du patient. Elle prend en compte ainsi la délocalisation nécessaire à la réalisation d'un tel examen complémentaire qui même si non invasif peut se montrer contraignant pour le patient et occasionner un coût pour la société en plus d'apporter le plus souvent peu de complément d'information et aucune modulation de la prise en charge. Ainsi dans de nombreux cas on pourrait se permettre dans un premier temps de ne pas systématiquement confirmer une stéatose simple par imagerie.

3.4 PROTECTIONS DES DONNÉES PATIENTS ET COMITÉ D'ÉTHIQUE

Comme précisé déjà au préalable, un consentement éclairé a été demandé pour chaque patient screené lors de l'étude. Un feuillet d'information reprenant les objectifs et la description de l'étude ainsi que les explications relatives à l'utilisation des données personnelles du patient était également fourni.

Aucune donnée administrative n'est rapportée dans l'étude. Nous avons réalisé une pseudonymisation complète des tableaux excel de récolte des données pour le rapport des résultats.

Une donnée administrative doit être rentrée dans l'application de l'UZ Anvers qui utilise le numéro de registre national du patient pour pouvoir faire fonctionner l'algorithme dynamique qui a donc besoin d'étiqueter le patient afin de le retrouver dans la base de données s'il y a nécessité de re-screening à distance. On pourrait comparer cela finalement à la présentation de la carte d'identité et la confection d'un bracelet lors d'une admission à l'hôpital. Ces formalités

sont nécessaires pour s'assurer que le système algorithmique puisse vous reconnaître et établir des liens entre vos données accumulées. L'UZ Anvers m'informe également qu'ils récupèrent de leur côté des données qui sont ici totalement anonymisées puisque ils ne savent pas remonter eux-même jusqu'au patient. Le but est simplement de récolter des données à visée épidémiologique et macrostatistique pour le pôles studies de leur hopital universitaire.

Nous rappelons également qu'il est nécessaire de s'inscrire et de créer au préalable un compte nécessitant un numéro inami pour pouvoir utiliser l'application NAFLD et pouvoir screener ses patients. Ainsi les 4 médecins de l'étude ont du créer un compte personnel et protégé d'un nom d'utilisateur et d'un mot de passe.

J'ai finalement présenté mon dossier et ma méthodologie au groupe d'éthique interuniversitaire pour la médecine générale (GEIMG) . Contrairement à leur homologue de l'ULG, les membre de l'UCL et l'ULB ont estimé qu'il était nécessaire de soumettre ce projet TFE au comité d'éthique de mon université. J'ai donc pris contact avec le secrétariat du comité d'éthique hospitalo-facultaire de l'UCL (CEHF) et ceux-ci m'ont précisé le complément de documents à remplir et réunir. Requête qui n'a pas été une mince à faire et fut très chronophage avec finalement un envoi tardif qui me laisse encore jusqu'à présent sans réponse.

4. PHASE QUALITATIVE

La phase qualitative a été menée sous forme d'entretiens individuels de type directifs. L'interview a été introduite par la présentation des premiers résultats quantitatifs (cfr annexe 5) en émettant le moins possible d'interprétation subjective pour commencer. Sur base de ces premières données comparatives chiffrées, nous cherchions à ouvrir d'abord la discussion quant à la pertinence de ce nouveau dépistage ciblé et ensuite à repertorier les éventuelles entraves à sa mise en place. Enfin, la dernière partie du questionnaire cherchait à remettre ces freins en perspective par rapport au bénéfice diagnostique objectivé et ainsi interroger l'interviewé sur cette balance.

Les 3 autres médecins ayant participé à l'étude quantitative se sont donc soumis à une interview orale et enregistrée comprenant 7 questions ouvertes (2 fermées mais réouvertes par la sous-question) :

- Avez-vous l'impression que les résultats de la phase quantitative sont représentatifs de votre utilisation de l'algorithme pendant 6 mois?

- Quels sont les éventuels freins techniques/logistiques que vous identifiez pour la mise en application du screening proposé?
- Quels sont les éventuels freins plus théoriques/médicaux que vous identifiez pour la mise en application du screening proposé?
- L'utilisation de l'algorithme vous a-t-elle permis de mieux cerner l'entité NAFLD? Si OUI, pourriez-vous expliciter comment?
- Etes-vous à l'aise avec l'idée d'établir un diagnostic d'une altération morphologique voire anatomopathologique d'un organe sur base d'un score clinico-biologique (par rapport à l'imagerie/biopsie) ?
- Utilisez-vous d'autres scores diagnostiques cliniques ou clinico-biologiques dans votre pratique ?
- Allez-vous continuer à utiliser l'algorithme de screening NAFLD dans votre pratique? OUI-NON. Pourquoi ?

Les interviews n'ont pas été retranscrites en totalité mais la première étape de l'analyse qualitative résidait à en extraire les verbatims et les organiser dans un tableau à 2 entrées reprenant les questions et l'interlocuteur. Ainsi, la 2^{ème} étape d'analyse et de synthèse horizontale et verticale s'en retrouvait facilitée. L'influence de mon interprétation propre est à considérer ici comme un complément d'information qualitative plutôt qu'un biais puisqu'ayant également personnellement participé à l'étude quantitative, il manquait l'apport qualitatif d'un intervenant. En effet, l'auto-interview étant un exercice peu intéressant et d'une validité très relative, cette analyse interprétative des verbatims, si correctement menée, m'a semblé être une solution adéquate pour combler ce manquement. Je me suis donc d'abord référé aux éléments verbatims rapportés par mes collègues puis par approximations successives et recherche des liens qui les unissent, ces données brutes ont été classées par thématique. J'ai finalement pu établir et teinter de ma propre expérience de réalisation du screening les synthèses horizontales de cette phase qualitative. Ceci fut moins vrai pour les synthèses verticales qui constituent plutôt le résumé du ressenti d'un individu.

RÉSULTATS

1. PHASE QUANTITATIVE

1.1 PARTIE RÉTROSPECTIVE / EXTRACTION DONNÉES ANCIENNES

Dans un premier temps, il a fallu extraire certaines données dans notre ancien logiciel médical puisque la maison médicale a migré vers un nouveau système d'exploitation au tout début de l'année 2021. Avec l'aide de ma promotrice qui a un certain background dans

l'extraction de données sur Pricare en l'occurrence, nous avons identifié le code D97 dans le thésaurus CISP-2 utilisé par ce logiciel labélisé. Ce code correspond à « maladie du foie non classée ailleurs » puisqu'il n'y a pas d'intitulé précis pour la NAFLD et encore moins pour ses versants NASH/fibrotique. Nous avons ainsi pu dresser une liste des patients dont au moins un élément de santé a été relié au code D97. Etant donné le caractère « fourre-tout » de ce code qui le relie à de nombreux éléments de santé très différents, un gros travail manuel a ensuite dû être effectué pour récupérer les patients avec un diagnostic de maladie stéatosique non alcoolique du foie. Nous les avons dès lors classés en 2 catégories : stéatose simple et NASH/fibrose (avec le grade si présent). Ont été pris en compte dans cette partie rétrospective de l'étude, seulement les patients dont un diagnostic de NAFLD a été établi entre janvier 2019 et décembre 2020 afin de limiter la quantité de travail de cette étape rétrospective. Nous n'avons pas appliqué de filtre d'âge même si en comparaison l'algorithme de dépistage n'est réalisable qu'à partir de 35 ans. En effet, l'affection NAFLD existe également chez les plus jeunes même si en pédiatrie l'histoire de la maladie n'est pas tout à fait la même (1 cas pédiatrique répertorié dans notre patientèle mais dont le diagnostic a été réalisé en 2018 donc n'interférant pas dans l'étude TFE). Nous avons pu ainsi mieux mettre en perspective certaines éventuelles limitations (notamment d'âge) du screening proposé. Nous n'avons pas exclu non plus les patients consommateurs d'une dose hépatotoxique d'alcool pour pouvoir à nouveau pointer les potentiels manquements à l'algorithme puisque désormais l'entité MAFLD est de plus en plus validée par la communauté scientifique et sera évoquée dans la partie « discussion ». Les patients retenus pour l'étude et appartenant à ces populations hors-screening (<35a ou/et consommation hépatotoxique d'alcool) seront dès lors toujours mentionnés dans les chiffres globaux puis éventuellement soustraits à ceux-ci à titre de comparaison plus « équitable » par rapport aux résultats du dépistage.

Durant la période de Janvier 2019 à Décembre 2020, une liste de 9 patients ayant reçu un diagnostic de NAFLD préalablement encodé dans leur DSI a ainsi pu être extraite. Comme explicité déjà dans le chapitre concernant la méthodologie, cet intervalle temporel a été scindé en 4 périodes de 6 mois dans le but de pouvoir comparer plus précisément l'incidence diagnostic avec celle résultant du screening réalisé durant le même laps de temps pour la phase prospective.

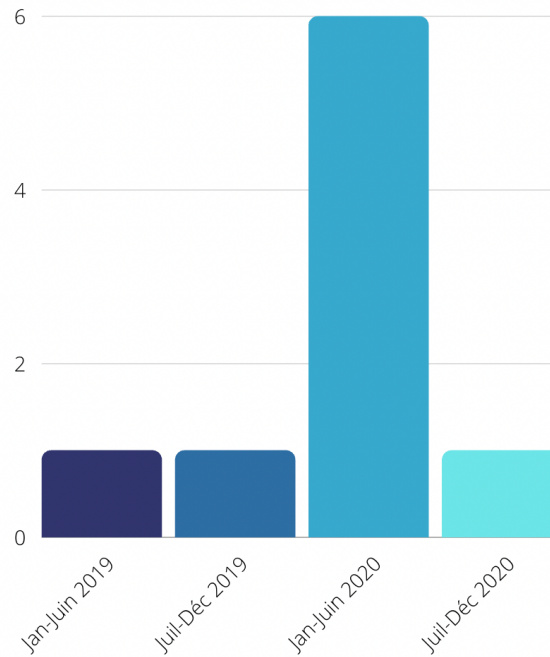


Figure 2 – Incidence diagnostique NAFLD à ASaSo sans introduction du screening

La valeur extrême d’incidence diagnostique de la période de Jan-Juin 2020 saute directement aux yeux (figure 2) et pourrait être expliqué au moins en partie par l’initiation à la formation en nutrition clinique de ma collègue et promotrice. Elle a sans doute été sensibilisée précocément à la NAFLD durant cette période avec une répercussion sur sa pratique et ses demandes de bilan. Quoiqu’il en soit cette valeur extrême influence de manière trop importante le calcul d’une moyenne de 2,25 diagnostics de NAFLD en 6 mois sur ces 4 périodes. La rigueur statistique veut alors qu’on utilise plutôt la médiane comme valeur de référence calculée ici à 1 diagnostic de NAFLD en 6 mois.

Analysons désormais en détails les 9 diagnostics établis durant ces 2 années précédant l’introduction du dépistage relatif à ce TFE. Concernant les procédés utilisés, 4 diagnostics ont été établis en réalité en tant que fortuitome sur une échographie de l’abdomen réalisée pour une autre indication (suspicion colique hépatique, bilan de douleur abdominale chronicisée chez patient présentant abdomen non péthorique, ...) tandis que les 5 autres ont été révélés par une demande de bilan échographique cette fois ciblant la NAFLD dans un contexte à chaque fois d’altération inexplicquée des enzymes hépatiques. Finalement, 3 diagnostics de NAFLD sur 9 ont conduit à la découverte d’un processus NASH avec réalisation d’un fibroscan et découverte d’une fibrose (2x fibrose modérée et 1x fibrose avancée). Les 3 diagnostics sont une nouvelle fois centrés sur la période de Janvier à Juin 2020 avec le biais déjà mentionné plus haut. Si on garde la même logique statistique que précédemment, la médiane calculée à titre de

comparaison est donc de 0 diagnostic de NASH/fibrose hépatique réalisé sur une période de 6 mois. Pour ces 3 patients, la porte d'entrée au diagnostic NAFLD et ensuite au fibroscan/élastométrie a toujours été une altération inexplicée des enzymes hépatiques qui a poussé le soignant à demander la réalisation d'une échographie abdominale qu'il a ensuite complété par une imagerie supérieure au vue d'un profil très à risque de complication métabolique de son patient. Dans cette liste extraite de 9 patients, il est à noter qu'aucun n'aurait été exclu du screening pour son âge, par contre 2 patients l'aurait été en raison de leur consommation excessive d'alcool.

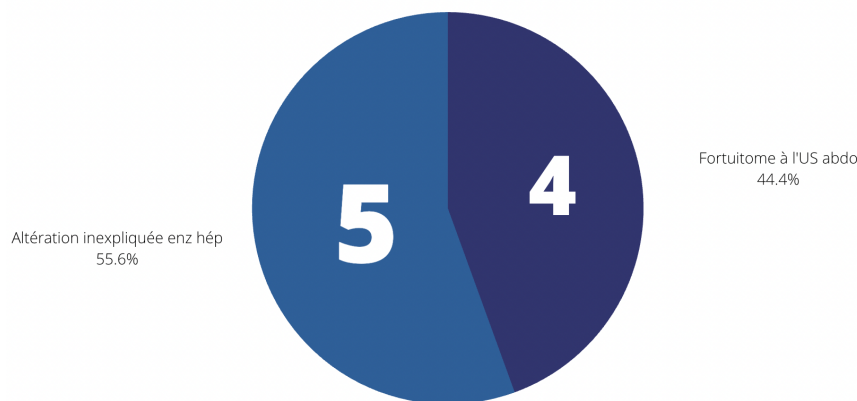


Figure 3 – Proportion des différents procédés diagnostiques NAFLD à ASaSo sans introduction du screening

1.2 PARTIE PROSPECTIVE / COLLECTE NOUVELLES DONNÉES

Dans un deuxième temps, nous avons procédé à la collecte des données résultantes de l'étape prospective de dépistage ciblée de la même patientèle ASaSo sur la période convenue du 15/02/2021 au 15/08/2021. On peut constater que 20 patients ont pu être screenés au total dont 16 ont obtenu un score FLI positif témoignant d'une probabilité élevée d'atteinte NAFLD au moins de type stéatose hépatique simple. Aucun patient n'a présenté de score NFS ou FIB-4 réellement pathologique pour un diagnostic de NASH/fibrose hépatique mais 9 ont au moins l'un des 2 scores dans la zone grise (très souvent le NFS) ce qui pousse l'algorithme à demander un rescreening rapide (6 mois), le versant NASH/fibrose ne pouvant être exclu à ce stade. Il est intéressant par ailleurs de constater que ces 9 patients ne sont pas forcément tous inclus dans les 16 ayant obtenu un score FLI clairement positif ce qui témoigne de profils à risque parfois hétérogènes entre stéatose et fibrose. Les détails des résultats obtenus sont consultables via

l'annexe 6 reprenant le tableau excel commun et pseudonymisé encodé par les 4 médecins ayant participé à l'étude. Durant la période de l'étude prospective, 2 diagnostics de NAFLD ont été réalisés indépendamment du screening organisé. Tous les 2 dans un contexte de fortuitome à l'échographie abdominale. Bien sur nous les prendrons en considération pour la comparaison aux données retrospectives par soucis de précision statistique. Notons également que nous avons eu 3 refus de screening : 2 concernant le caractère supposé dégradant ou en tout cas non conventionnel de la prise du PA tandis que l'autre était plutôt lié à un désintérêt de l'investigation NAFLD. Une troisième remarque concerne enfin une patiente déjà diagnostiquée NAFLD mais qui a été rescreenée dans le but de réaliser les scores diagnostiques NFS/FIB-4 afin d'établir son risque de complication NASH/Fibrose. Son score NFS revenue dans l'intervalle gris +/- nécessite dès lors une réévaluation rapprochée qui débouchera peut-être prochainement vers une référence hépatologue/fibroscan.

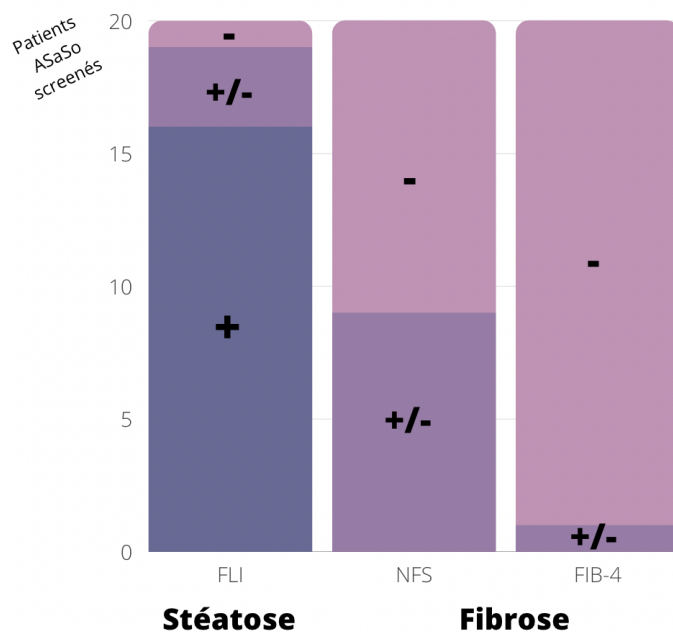


Figure 4 – Proportions des résultats obtenus pour chaque score clinico-biologique lors de la phase prospective

Il est par ailleurs intéressant également de jeter un œil sur le relevé des indications retenues pour réaliser ces 20 screening (figure 5). Pour rappel, voici la liste des critères de sélection des patients à risque NAFLD candidats pour le dépistage ciblé (un seul suffit) : syndrome

métabolique, DM2, obésité, antécédent de maladie CV ischémique et élévation des tests hépatiques non expliquée. Sans surprise ce sont les patients obèses et diabétiques 2 qui ont été le plus facilement dépistés alors qu'un syndrome métabolique non associé à une obésité ou un DM2 paraît plus difficilement identifiable par le soignant et donc moins inclus dans le screening.

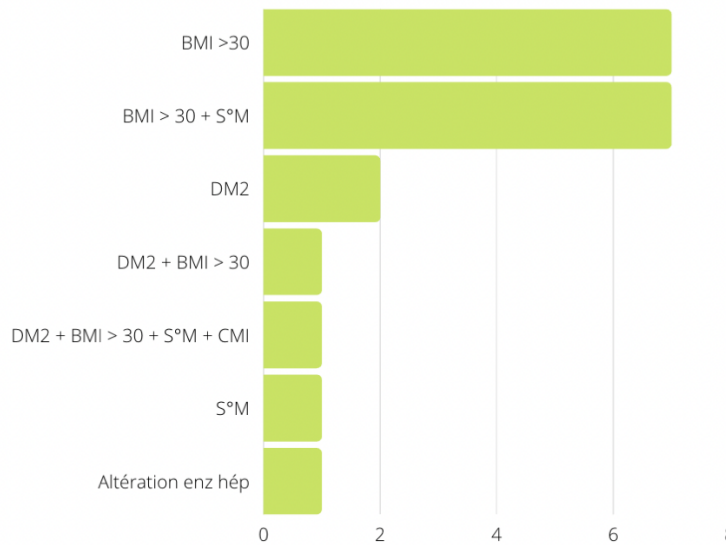


Figure 5 - Répartition des indications de screening NAFLD retenues lors de la phase prospective

BMI = Body Mass Index ; S°M = syndrome métabolique; DM2 = diabète mellitus 2 ;

CMI = cardiomyopathie ischémique ; enz hép = enzymes hépatiques

Les dernières données quantitatives concernent le nombre de patients screenés par médecin lors de cette période de 6 mois d'étude (figure 6). On peut constater de manière assez évidente un biais de motivation puisque l'investigateur principal et participant de l'étude que je suis a réalisé 8 screening sur les 20 au total.

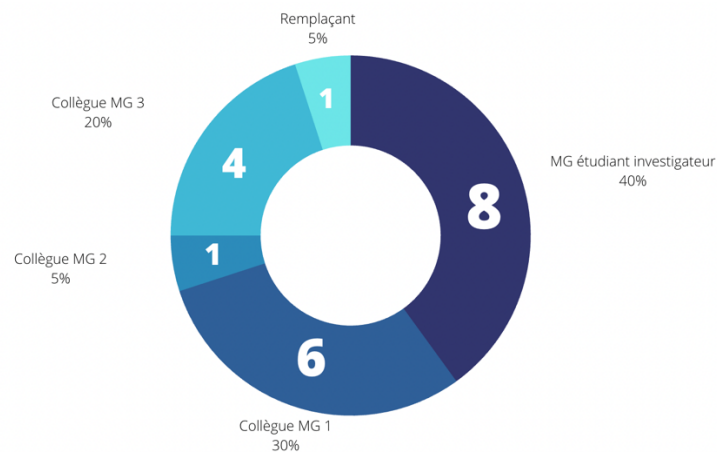


Figure 6 - Performance de screening par soignant participant à la phase prospective

1.3 COMPARAISON

Même si cette étude est imparfaite de par son échelle et de par certains biais évidents dont quelques-uns ont déjà été mentionnés (se référer à la « discussion » pour les autres), il est intéressant de constater que même dans ces circonstances certaines tendances se révèlent de manière assez évidente :

- Médiane d'1 diagnostic de NAFLD tout stade confondu réalisé tous les 6 mois sans introduction d'un dépistage à comparer à 17 diagnostics de NAFLD tout stade confondu établis en 6 mois de dépistage (16 diagnostics réalisés via le screening au moyen de l'application algorithmique de l'UZ Anvers dont celui de la patiente déjà connue NAFLD qui a donc été soustrait, à cela il faut ajouter les 2 fortuitomes qui portent bien notre chiffre d'incidence diagnostique à 17).
- Taux de positivité du score FLI et donc de diagnostic très probable de stéatose métabolique simple chez les patients screenés très important (16 résultats positifs, 3 résultats gris et 1 seul négatif sur les 20 patients dépistés)
- 9 patients ayant bénéficié du dépistage se retrouvent dans la zone grise d'au moins un score d'évaluation de la fibrose ce qui leur confère une probabilité non négligeable de complication NASH/fibrotique. Un rescreening rapproché après intensification des mesures HD est donc nécessaire pour finalement pouvoir exclure ou référer si le doute persiste. On ne les considère donc pas comme des diagnostics établis de NASH/fibrose ce qui porte à 0 le nombre de diagnostic de NASH/fibrose résultant du screening de 6

mois, à remettre en perspective par rapport à ce qui vient d'être explicité plus haut. En comparaison, la médiane de l'incidence diagnostique de fibrose hépatique en 6 mois avant l'introduction du dépistage était de ...0. En réalité, 3 diagnostics avaient été réalisés en 2 ans mais durant la même période de 6 mois.

- Le dépistage semble se montrer particulièrement performant par rapport aux données préalables pour diagnostiquer la NAFLD chez les patients qui n'ont pas d'altération biologique des enzymes hépatiques. Seul 1 patient sur 17 a été dépisté sur base d'une altération de ses enzymes hépatiques là où avant le screening 5 sur 9 des diagnostics réalisés démarraient d'une prise de sang altérée.
- Nous remarquons que le soignant semble avoir plus de facilités à proposer le screening aux obèses et aux diabétiques 2.
- Finalement aucun diagnostic <35a n'a été rapporté par l'analyse rétrospective des données extraites sur 2 ans de notre ancien logiciel médical.
- La tendance à la découverte de NAFLD par fortuitome n'a logiquement pas été influencé par l'introduction du screening .
- Une différence flagrante de sensibilité entre les 2 scores de fibrose en faveur du NFS a été mise en évidence.

2. PHASE QUALITATIVE

Après avoir identifier les verbatims en réécoutant les enregistrements des entretiens directs, je les ai donc organisés dans un tableau à 2 entrées les rapportant à leur question et leur émetteur (annexe 7). Après soumission à un processus d'analyse horizontale et verticale, j'en ai tiré les éléments de synthèse suivants présentés par orientation d'analyse :

2.1 SYNTHÈSE HORIZONTALE

Dans l'ordre d'apparition des questions de l'interview :

- Taux de positivité au score FLI / incidence diagnostique de stéatose a interpellé chaque médecin intervenant dans l'étude même si certains se sont montrés plus étonnés que d'autres.

- La plupart semblait être conscient du sous-diagnostic ambiant de la NAFLD avant l'introduction de screening.
- Aucun intervenant ne s'est montré par contre étonné du peu de résultats probants pour les scores NFS/FIB-4 et l'évaluation des stades NASH/fibrose.
- 1 médecin a relevé spontanément que la sensibilité du NFS était plus accrue pour la fibrose que celle du score FIB-4.
- Application de l'UZ Anvers en elle-même facile d'utilisation mais difficultés rapportées à manier à la fois les paramètres à prélever dans le dossier informatisé, les résultats de prise de sang et l'encodage dans l'application web. L'idéal serait une intégration de l'algorithme de dépistage dans le logiciel médical labellisé avec une importation directe des paramètres cliniques et marqueurs biologiques.
- Pas habitué à prendre le périmètre abdominal des patients en tant que soignant mais les patients eux aussi n'ont pas forcément l'habitude de cette prise de paramètre, si bien que la procédure est parfois à l'origine d'un refus de screening.
- Ont tous les 3 toujours profité d'une prise de sang déjà indiquée le plus souvent dans un contexte de suivi de maladie chronique mais parfois aussi pour un bilan de plainte plus aiguë pour introduire le screening auprès du patient et cocher les éventuels marqueurs biologiques nécessaires à ajouter.
- Contrainte de la prise de sang datant de maximum 3 mois entraine un report et futur oubli potentiel du screening de certains patients chroniques ayant été prélevés juste au-delà des 3 mois. Complicé pour une étude de 6 mois d'exiger une prise de sang à la fois non-exclusive mais aussi récente de 3 mois.
- Difficultés émises à cocher l'albumine et l'hémoglobine glycosylée chez les patients non diabétiques. Les autres marqueurs biologiques sont demandés de manière plus instinctive.
- Jamais simple de questionner et surtout d'avoir une réponse objective du patient concernant sa consommation en alcool par jour.
- 1 collègue n'était pas tout à fait à l'aise avec ses connaissances épidémiologiques et physiopathologiques de la NAFLD pour pouvoir introduire correctement le screening et répondre à toutes les interrogations du patient tandis que les 2 autres n'ont pas éprouvé de grosses difficultés à ce niveau.
- L'outil de dépistage permet une meilleure appréciation par le soignant des facteurs de risque de la NAFLD et au fur et à mesure une identification quasi-spontanée des patients

cibles. Les intervenants semblent également d'accord pour affirmer qu'il sensibilise à l'importance de l'aspect préventif dans l'histoire naturelle de la maladie.

- La plupart des intervenants avaient une grande confiance en la validation des scores clinico-biologiques au vu de la qualité discriminante en plus des valeurs de sensibilité et VPN démontrées pour ces tests. La mention de l'algorithme dans un guide de recommandation publié par la Belgian Association for Study of the Liver (BASL) est venu encore renforcer ce sentiment. 1 collègue restait encore néanmoins dubitatif par rapport au fait d'établir un diagnostic uniquement sur un score dans un premier temps mais il avoue ne plus avoir en tête les valeurs de VPN et VPP.
- Tous pensent parfois faire tout de même appel à l'échographie abdominale, qui reste un examen non invasif et accessible, même quand l'algorithme ne le recommande pas particulièrement, pour conforter leur diagnostic d'autant plus s'il y a une altération des enzymes hépatiques.
- Tous mes collègues utilisent quelques autres scores cliniques ou clinico-biologiques pour orienter leurs diagnostics ou leurs prises en charge. Sont les plus mentionnés les scores de Genève, de Wells, le questionnaire DN4 sur les douleurs neuropathiques et l'index SCORE évaluant le risque CV.
- Tous semblent vouloir continuer à appliquer l'algorithme dans leur pratique de généraliste et pensent qu'il pourrait constituer un important futur outil de première ligne qui pourrait s'intégrer dans nos logiciels.

2.2 SYNTHÈSE VERTICALE

Par ordre d'interview des intervenants :

Collègue MG 1 :

- A été plutôt impliqué dans le screening probablement aussi de par son tropisme pour les maladies métaboliques et sa formation en nutrition clinique. Connaissance d'ailleurs des régimes à proposer. Inciste sur la nécessité de faire du cas par cas, souligne aussi l'importance de connaître son patient lors de l'instauration de règles HD.
- Mentionne le manque de temps pour introduire le dépistage en consultation face à un patient logorrhéique ou nécessitant une longue anamnèse et/ou examen clinique approfondi.

- Me fait remarquer l'avantage des scores clinico-biologiques par rapport à une imagerie réalisée chez un patient le plus souvent asymptomatique et pas toujours réceptif à l'idée de devoir se déplacer jusqu'à l'hôpital. De plus, les imageries intempestives peuvent nous soumettre au phénomène de surdiagnostic.
- Continuera le screening de manière certaine en tout cas chez ses patients diabétiques au vu de la prévalence extrême de la NAFLD dans cette population.

Collègue MG 2 :

- Reconnaît son manque de compliance à l'utilisation de l'algorithme durant ces 6 mois malgré un intérêt initial et persistant pour la prise en charge NAFLD et une conscience du problème de santé publique associé. Souligne le mauvais timing de l'étude, impactée non seulement par le changement de logiciel mais aussi par la crise sanitaire/gestion covid qui perturbe nos pratiques jusque dans nos cabinets. Mentionne d'ailleurs l'impact de ce mauvais combo sur ses démarches de prévention en général.
- Persuadé malgré tout de l'utilité d'un tel outil de dépistage accessible en première ligne même si l'échographie abdominale restera certainement toujours son premier réflexe.

Collègue MG 3 :

- Manifeste l'envie d'être mieux équipé en consultation face au patient et de pouvoir ainsi mieux appréhender ce screening. Pour ce fait, souhaite renforcer ses connaissances théoriques sur le sujet plutôt que de miser uniquement sur l'acquisition de réflexes expérimentaux et dérivant de l'utilisation du protocole de dépistage.
- Avoue avoir longtemps banalisé le stade de stéatose simple de la NAFLD et renseigne une certaine prise de conscience par rapport à la réelle comorbidité qu'elle constitue déjà en plus d'exposer potentiellement le patient aux complications hépatiques.
- Curieux des débouchés proposés par l'algorithme lors des re-screening que nous n'avons pas vraiment pu explorer vu le court délais d'étude imposé.
- Va donc au moins continuer le suivi des screening déjà entrepris de son côté et appliquer très certainement les propositions de prise en charge suivantes
- Interpellé par le taux de positivité du score de stéatose et cela même chez des patients relativement jeunes, ce qui pourrait le pousser à continuer d'entreprendre un check-up biologique avec screening NAFLD particulièrement chez les patients identifiés à risque au sein de cette population

- Intéressé par le concept de diagnostic positif MAFLD (contrairement à la NAFLD qui est un diagnostic négatif puisque d'abord réalisé sur base de l'exclusion des patients alcooliques) incluant la consommation d'alcool et aimerait voir fleurir un algorithme incorporant cette donnée pour investiguer cette nouvelle terminologie.

DISCUSSION

1. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS QUANTITATIFS

Au vu des résultats quantitatifs le dépistage semble se montrer particulièrement performant par rapport aux données rétrospectives pour diagnostiquer la NAFLD stéatosique simple chez les patients qui n'ont pas d'altération biologique des enzymes hépatiques. En effet, seul 1 patient sur 17 a été dépisté sur base d'une altération de ses enzymes hépatiques là où avant l'introduction du screening 5 sur 9 des diagnostics réalisés avaient été initiés à partir d'une prise de sang altérée. Il convient aussi de pointer du doigt des procédés diagnostiques très aléatoires avant l'introduction du screening. 2 ont été identifiés dans la partie rétrospective de l'étude quantitative : le fortuitisme à l'échographie abdominale et la perturbation des enzymes hépatiques découverte le plus souvent lors d'un check-up non orienté (avec donc là aussi une part de diagnostic à la chance ou malchance selon comment on voit les choses...) menant donc à l'échographie voire au fibroscan. Il est dès lors assez interpellant de laisser un tel problème de santé publique dépendre de démarches diagnostiques aussi hasardeuses, ce qui plaide là encore pour un protocole de screening plus établi.

Face à un taux de positivité aussi élevé pour le score de stéatose parmi la population à risque NAFLD (16 sur 20 patients screenés), on pourrait presque se poser la question de l'utilité de passer par ce filtre pour les dépister et imaginer de considérer tous les patients >35a avec un diabète, un syndrome métabolique, une obésité, un antécédent CV ischémique ou une altération inexpliquée des enzymes hépatiques comme étant déjà atteint d'au moins une NAFLD stéatosique simple. Néanmoins, l'échelle de l'étude ne permet pas de conclure à un tel taux de positivité dans la population générale. Même si c'était le cas, penser que le score FLI d'entrée dans l'algorithme ne servirait plus à rien serait très réducteur. En effet, l'algorithme se calque sur l'histoire naturelle de la maladie en commençant par le filtre de stéatose pour ensuite

pouvoir mieux évaluer le risque de fibrose et la prise en charge globale (annexe 3). Pour exemple, 2 patients ayant obtenu des résultats gris à au moins un des scores de fibrose ne présentaient pas pour autant un score FLI/stéatose clairement pathologique puisque dans la zone grise également. Autrement dit, l'algorithme considère également la situation particulière de ne pas avoir pu exclure un NASH chez un patient alors même que la probabilité de présenter une simple stéatose n'était que modérée.

Les résultats quantitatifs ne permettent par contre pas de tirer une réelle conclusion concernant la comparaison des résultats rétro- et prospectifs traitant de l'incidence diagnostique de la NASH/fibrose. En effet, il est très difficile d'émettre une comparaison statistique significative entre une médiane d'incidence diagnostique de 0 diagnostic en 6 mois sans le screening et une incidence diagnostique de 0 diagnostic en 6 mois avec le screening... On perçoit ici toute la limite de l'échelle de l'échantillon de l'étude ainsi que de ses restrictions de temps. Notons également que les 3 cas de NASH diagnostiqués dans les 2 années précédant le screening ont toujours été bilantés à partir de la découverte d'une cytolysé. Pourtant il serait erroné de croire pour autant que la forme stéatohépatite est toujours associée à une perturbation des enzymes hépatiques⁽³⁾. D'ailleurs dans ses formes les plus sévères avec désorganisation architecturale totale du parenchyme hépatique, les enzymes ont même tendance à plutôt se normaliser du fait de la sidération des hépatocytes.

Aucun diagnostic <35a n'a été rapporté par l'analyse rétrospective des données extraites de notre ancien logiciel médical, ce qui pondère l'une des limites que l'on peut reprocher à l'algorithme de dépistage qui ne fonctionne qu'à partir de 35ans (pour rappel la sensibilité des tests NFS et FIB-4 diminuent nettement en deçà).

Le reporting des refus de screening et leurs motifs a mis en évidence le caractère dégradant perçu par certains patients (ou patientes en l'occurrence) de la prise du « tour de taille » en consultation. En effet, la mesure du PA reste une prise de paramètre non conventionnelle et ne semble pas être encore entrée dans les mœurs des patients (ni dans celles des soignants vu le peu de données encodées en pré-screening à ce sujet). On connaît pourtant l'importance de ce paramètre clinique qui le plus spécifique de la maladie NAFLD puisqu'il témoigne de la graisse viscérale qui est plus inflammatoire et plus hépatotoxique.

2. INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS QUALITATIFS

L'évaluation de la faisabilité de l'outil rapporte des résultats très opérateur-dépendant mais mis en balance de sa puissance diagnostique, tous les intervenants s'accordent à affirmer qu'il pourrait s'avérer être un allié de choix dans la prise en charge de cette maladie. Un complément d'informations et de diffusion des connaissances au sujet de la NAFLD via la formation continue (GLEM, séminaires accrédités, formations en ligne,...) serait nécessaire puisque la formation universitaire ne semble pas avoir suffisamment éclairé les intervenants sur les aspects notamment de santé publique de la maladie. Il semble effectivement important d'informer et de sensibiliser les médecins traitants avant d'introduire l'algorithme dont l'utilisation sera plus pertinente dans la main d'un soignant averti.

3. BIAIS AUX ÉTUDES

Voici une liste non exhaustive des biais identifiés pour cette étude mixte :

- L'intervenant ayant participé le plus activement au screening est aussi l'investigateur de l'étude.
- Les autres intervenants sont les collègues depuis bientôt 2 ans de l'investigateur de l'étude.
- Même si l'investigateur s'est efforcé de ne pas réaliser de propagande du screening pour garder les conditions d'une mise en situation réelle, il y a sans doute eu une certaine pression relative au TFE exercée sur les intervenants.
- Un médecin-intervenant en plus d'être promoteur du TFE est formé en nutrition clinique
- Étroitesse de la période d'étude
- Taille de l'échantillon au niveau des intervenants comme de la patientèle soumise au screening
- Le changement de logiciel entre les phases rétro- et prospective pourrait être responsable d'une perte de données.
- Les 2 phases de l'étude ont été réalisées sur quasiment la même patientèle (même si patientèle dynamique et turn-over constant en maison médicale) et ce à à peine quelques

semaines d'intervalle. Pour une pathologie d'évolution plutôt lente, les diagnostics plus évidents avaient dès lors déjà été réalisés et ont échappé pour la plupart au screening. Ainsi la grande majorité des patients avec une altération des enzymes hépatiques inexpliquée avaient déjà été envoyés à l'échographie pour suspicion de NAFLD. Cela pourrait avoir engendré une certaine sous-estimation de la puissance diagnostique du screening.

- Influence de la patientèle ASaSo dont la moyenne d'âge est particulièrement jeune avec une grande proportion de patients issus de la communauté latino-américaine représentative de certains quartiers de Saint-Gilles. Comme précisé en début d'exposé, les problèmes d'obésité et de syndrome métabolique sont plus représentés en Amérique Latine⁽⁵⁾ qu'ailleurs du fait d'une consommation alimentaire industrielle hypercalorique encore plus ancrée dans les habitudes HD.

4. POINTS NON ABORDÉS

Un énorme avantage d'un tel screening qui n'a pourtant pas encore été abordé est l'enrichissement des logiciels médicaux au moyen de l'encodage requis du PA, du BMI, des valeurs d'Hb glyquée,... En plus, bien entendu de la création d'éléments de soin dans le logiciel médical en cas de résultat(s) positif(s) aux scores clinico-biologiques. Le logiciel reprendra ainsi la NAFLD comme une comorbidité constituant un FRCV notifié dans le dossier médical informatisé.

Nous n'avons pas non plus réellement évoqué les autres méthodes diagnostiques non invasives de la NAFLD. Pour la stéatose, il s'agit principalement de l'échographie, la « Resonance Imaging Proteon Density Fat Fraction » qui est en fait une IRM spécialisée et la CAP pour Controlled Attenuation Parameter qui mesure l'atténuation de l'onde ultrasonore par l'accumulation de graisses. L'échographie souvent mentionnée en première ligne n'est d'ailleurs pas si sensible que cela puisque nécessite +/- l'involution de 20% du foie par la graisse pour la détection de la NAFLD en plus d'être très opérateur-dépendant. Les autres examens sont donc souvent plus performants pour le diagnostic de stéatose mais malheureusement moins accessibles. La méthode non invasive principale pour le diagnostic de la fibrose est bien entendu l'élastométrie qui étudie la propagation d'une onde de choc de faible amplitude à travers le parenchyme hépatique. Plus l'onde diffuse rapidement, plus le

foie est dure/fibrosé. L'élastométrie est comprise dans l'analyse réalisée par le Fibroscan tout comme la CAP.

Les solutions thérapeutiques ont également été trop peu abordées dans cet exposé jusqu'ici. Il faut retenir que toute prise en charge de la NAFLD quel que soit son stade s'articulera autour de la pierre angulaire du traitement qui est la révision scrupuleuse des règles HD. Dans l'étude de Vilar-Gomez and co⁽²⁾ réalisée sur 293 patients avec biopsies répétées, quelques mois de régime hypocalorique et d'exercices physiques, ont réussi à faire régresser histologiquement la NASH chez 64% des patients ayant réussi à perdre 7 à 10% de leur poids et chez 90% des patients ayant réussi à perdre >10% de leur poids. Il est d'autant plus intéressant de parler d'habitudes alimentaires et d'hygiène de vie en médecine générale puisque les MT connaissent les réalités de vie de leurs patients ! En ce qui concerne les molécules médicamenteuses arrivées en phase 3, il s'agit clairement d'un domaine pour le moment réservé aux spécialistes. Aucune molécule n'est à conseiller en ambulatoire même pas la vitamine E qui doit être administrée à haut dosage pour cette indication avec des risques de toxicité non négligeables. A titre d'exemple, Mr H dont l'histoire a été résumée dans la partie « introduction » se voit recevoir pour le moment (s'il n'est pas dans le bras placebo ...) un agoniste sélectif des récepteurs thyroïdiens notamment hépatiques et qui a pour but d'augmenter la dépense énergétique et la consommation des graisses au niveau du foie.

La principale question résiduelle en suspend est enfin de savoir si le coût d'un large dépistage NAFLD et son organisation est justifiée. L'analyse coût-utilité du dépistage de la NAFLD est entravée par le manque de données sur l'efficacité des traitements chez les patients atteints. L'algorithme n'est dès lors pas encore recommandé à large échelle par le comité des directives NAFLD du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)⁽⁵⁾ du Royaume-Uni ni par l' American Association for the Study of Liver Disease (AASLD)⁽¹⁾ en raison principalement de cette incertitude par rapport à la rentabilité finale de ces tests. D'autre part, les directives EASL–EASO–EASD 2016 et le UK NAFLD Guideline Committee recommandent les biomarqueurs (NFS et FIB4) et une élastographie pour dépister les patients atteints de NAFLD avec fibrose ou cirrhose avancée. En fin de compte les outils sont clairement validés par toutes les instances mais le dépistage plus étendu de la NAFLD/NASH le sera seulement lorsque sa rentabilité sera plus évidente. Cela devrait arriver lorsque les médicaments ayant une efficacité et des effets indésirables raisonnables seront disponibles⁽⁵⁾ en dehors des études. Néanmoins, la base du traitement restera toujours la restriction calorique couplée à une activité physique régulière ce qui constitue une prise en charge de très bas coût donc pour notre

société par rapport aux frais qui seraient liés à une évolution d'une NAFLD qui se complique. Dans l'étude de Vilar-Gomez and co⁽²⁾ il est par ailleurs mentionné que seuls 10% des patients atteignent leur objectif de perte de poids et c'est en parti probablement parce qu'il n'y a pas eu de cadre de première ligne soutenant à ce niveau. Face à cette prévalence grandissante, l'impact en santé publique liée à une morbi-mortalité importante et une base thérapeutique efficace déjà accessible, il me semble dès lors important de déjà sensibiliser la médecine générale à réaliser ce screening auprès de ses patients.

Quant au lien que j'ai pu établir avec le TFE de ma collègue le Dr MASSIN Camille dont l'intitulé est « Quelle est l'attitude des médecins généralistes de Charleroi face à une perturbation des enzymes hépatiques ? », je souhaitais mettre en exergue un point de son analyse qualitative réalisée à partir des entretiens semi-dirigés qu'elle a réalisés. En effet, les réponses obtenus à la question concernant l'utilisation éventuelle d'un score (notamment ceux de stéatose et fibrose qui étaient attendus) lors de la découverte d'une « touche hépatique » à la prise de sang étaient assez interpellantes. En effet, 14 médecins sur 15 ont répondu un franc « non » tandis qu'un seul a répondu un timide « rarement ». J'établis donc un lien avec mon travail puisqu'il me semble encore plus nécessaire après ce complément d'information de sensibiliser notre profession à l'utilisation de ces scores clinico-biologiques. Je me permets un aparté concernant un constat personnel que j'ai pu faire en cotoyant divers collègues médecins. J'ai l'impression que ce sont plus souvent les jeunes générations qui aiment se fier aux scores tandis que les médecins plus expérimentés préfèrent miser sur la part d'intuition dans leur approche de la médecine. Il y a là tout un débat à considérer mais qui sort du sujet de ce TFE. Néanmoins, concernant une maladie aussi insidieuse que la NAFLD, il me semble tout à fait nécessaire d'intégrer ces scores dans nos pratiques.

5. POINTS NON ÉLUCIDÉS

Quid des stéatohépatites NASH purement inflammatoires sans remodelage architectural fibrotique, entité qui semble échapper aux méthodes non invasives puisque n'appartenant qu'à une approche anatomopathologique. Celles-ci nécessitent donc une biopsie hépatique avec le degré d'invasivité qu'on lui connaît. Ces stéatohépatites non fibrosantes pourraient être ainsi classées à tort dans les stéatoses « simples » par l'algorithme alors que le risque de

complications extra- et intrahépatiques est bien plus important... Par contre, concernant le manque de sensibilité de NFS et FIB-4 pour la détection des fibroses débutantes F1-F2, l'association des 2 scores et le re-screening à court terme (réassurance si pas de cinétique de progression ou au contraire référence si péjoration des scores) semblent palier au déficit.

Le Pf Lanthier m'avait suggéré de tenter d'établir un rapport du nombre de patients candidats au screening, vus en consultation mais non dépistés par les intervenants. Cela afin de mieux considérer la compliance des intervenants à la réalisation de l'algorithme. Néanmoins le travail de reporting à partir des différents horaires des médecins pour trier tous les patients venus en consultation avec un facteur de risque NAFLD mais chez qui nous n'avons pas proposé le dépistage m'a semblé très compliqué et trop technique. D'autant plus qu'il n'y pas que la compliance du médecin à l'étude qui rentre ici en jeux mais aussi par exemple le fil de la consultation qui ne se prête pas toujours à un exercice de prévention secondaire. Une autre de ses suggestions qui avait d'ailleurs déjà été émise plus tôt dans le processus par mes animateurs de séminaire (Dr DEJONGHE M. et BOUTTEFEUX J-M.) concernait le suivi de la mise en place des règles HD préconisées par le généraliste sur base du résultat de l'algorithme à son patient. Puisque la finalité diagnostique n'est rien sans répercussion objectivée sur le prise en charge. Néanmoins, encore une fois faute de temps et de moyens cette nouvelle étape semblait me demander trop d'investissement pour une étude que nous menons en très petit comité.

Enfin, comment terminer ce TFE sans évoquer l'émergence de la nouvelle terminologie MAFLD et le récent consensus scientifique qui est en train d'être établi à son égard⁽¹²⁾. L'acronyme MAFLD pour Metabolic Associated Fatty Liver Disease permet d'établir un diagnostic positif plutôt que de se référer d'abord à l'exclusion d'une partie des patients comme on le fait en utilisant la terminologie NAFLD. Le terme de NAFLD démontre ainsi ses limites sémantiques puisqu'il est bien sur tout à fait possible d'être atteint d'une NAFLD tout en ayant une consommation trop importante d'alcool. L'inclusion des patients qui consomment une dose hépatotoxique d'alcool est d'autant plus importante qu'on connaît également la synergie entre l'alcool et le syndrome métabolique pour désorganiser les structures du parenchyme hépatique. De manière plus générale, les pourvoyeurs de l'article justifient un consensus autour de la redéfinition inclusive MAFLD. Ils dénoncent le terme NAFLD comme réducteur et affirment qu'une nouvelle classification en sous-types prenant en compte l'hétérogénéité de la maladie est nécessaire afin d'améliorer les initiatives en santé publique et de lever certains obstacles au développement des traitements médicamenteux. Il est possible dès lors qu'une complexification

de notre algorithme soit nécessaire pour la prise en considération de cette mise à jour. Cette nouvelle approche de la maladie viserait un nombre total encore plus important de malades sous-diagnostiqués et serait donc encore plus à même d'être l'objet d'un large screening.

CONCLUSION

Même si la validité de cette étude est relative au vu des biais énoncés, certains résultats semblent significatifs et révèlent des tendances dont nous pouvons déjà retirer les premières conclusions. Ainsi le screening NAFLD étudié pourrait améliorer significativement notre couverture diagnostique de la maladie en médecine générale notamment en dépistant plus efficacement les NAFLD chez les patients ne présentant pas d'altération des enzymes hépatiques. L'évaluation de la faisabilité de l'outil rapporte des résultats très opérateur-dépendant mais mis en balance de sa puissance diagnostique, tous les intervenants s'accordent à affirmer qu'il pourrait s'avérer être un allié de choix dans la prise en charge de cette maladie en médecine générale. Les autres alternatives non invasives de diagnostic NAFLD ne sont d'ailleurs pas toujours plus performantes, souvent bien moins accessibles et coutent trop cher pour un dépistage à large échelle. Pour le reste, la diffusion plus large d'un tel screening semble dépendre surtout d'éléments de politique de santé. Par ce travail, nous espérons néanmoins ouvrir la voie à une plus grand diffusion du dépistage NAFLD via les scores clinico-biologiques en médecine de première ligne et ainsi pouvoir recueillir dans le futur des données plus validées quant au bénéfice à réaliser un tel screening.

REMERCIEMENTS

Je voulais simplement remercier la promotrice de ce TFE, le Dr **Pauline CRESPIN**, pour son soutien assidu et ses bons conseils ainsi que mes autres collègues intervenants et toute l'équipe de la **maison médicale ASaSo** qui ont accepté de se plier aux règles du « jeux » même si la période n'était pas tout à fait propice à la mise en place d'une étude mixte au sein de notre structure. Merci également au Pf **Nicolas LANTHIER** qui a pris de son temps pour m'épauler dans la dernière ligne droite. Merci également aux Dr **Jean-Michel DEJONGHE** et **Jean-Marc BOUTTEFEUX** non seulement pour leur encadrement particulièrement bienveillant en séminaire loco-régional mais plus particulièrement ici pour leur critique de mon exposé initial de ce TFE. Un remerciement plus général aussi à mon entourage pour leur présence et leur écoute tout au long de ce périple de travail de fin d'étude.

RÉFÉRENCES

- (1) *Francque S, Lanthier N, Verbeke L, Reynaert H, Van Steenkiste C, Vonghia L, et al. The Belgian Association for Study of the Liver guidance document on the management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Acta Gastroenterol Belg. 2018 February;81(1):55-81*
- (2) *Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367-78 e5; quiz e14-5*
- (3) *Lanthier N. La NASH en 2018. Louvain Med de mai 2018 ; 308-313*
- (4) *Guessous, I., Gaspoz, J., Paccaud, F., Cornuz, J. (2010). 'Dépistage : principes et méthodes', Rev Med Suisse 2010; volume -4. no. 256, 1390 - 1394*
- (5) *Zobair Younossi, Quentin M. Anstee, Milena Marietti, Timothy Hardy, Linda Henry, Mohammed Eslam, Jacob George and Elisabetta Bugianesi. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 15, 11–20 (2018)*
- (6) *Lanthier, N. Les nouveaux traitements de la stéatohépatite non-alcoolique. In: Nutrition Clinique et Métabolisme, Vol. 34, no.3, p. 216-222 (2020)*

- (7) Lin S, Huang J, Wang M, Kumar R, Liu Y, Liu S, Wu Y, Wang X, Zhu Y. Comparison of MAFLD and NAFLD diagnostic criteria in real world. *Liver Int.* 2020 Sep;40(9):2082-2089.
- (8) *Maladie stéatosique non alcoolique du foie (NAFLD) et stéatohépatite non alcoolique du foie (NASH). EBM practice. Guide de pratique clinique étranger adapté au contexte belge.*
- (9) Bedogni G, Bellentani S, Miglioli L, Masutti F, Passalacqua M, Castiglione A, Tiribelli C. The Fatty Liver Index: a simple and accurate predictor of hepatic steatosis in the general population. *BMC Gastroenterol.* 2006 Nov 2 ; 6:33.
- (10) Massin C. « Quelle est l'attitude des médecins généralistes de Charleroi face à une perturbation des enzymes hépatiques ? ». TFE médecine générale, ULB année académique 2020-2021.
- (11) Volet information de la plateforme <https://www.antwerpnaflguide.com/about>
- (12) McPherson S, Hardy T, Dufour JF, Petta S, Romero-Gomez M, Allison M, Oliveira CP, Francque S, Van Gaal L, Schattenberg JM, Tiniakos D, Burt A, Bugianesi E, Ratziu V, Day CP, Anstee QM. Age as a Confounding Factor for the Accurate Non-Invasive Diagnosis of Advanced NAFLD Fibrosis. *Am J Gastroenterol.* 2017 May;112(5):740-751.
- (13) Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2020 May;158(7):1999-2014
- (14) Gilot N. Dépistage non invasif de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Mars 2019. INSTITUT DE BIOLOGIE CLINIQUE UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES
- (15) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of Hepatology* 2016 vol. 64, 1388-1402
- (16) Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4.
- (17) McPherson S, Stewart SF, Henderson E, Burt AD, Day CP. Simple non-invasive fibrosis scoring systems can reliably exclude advanced fibrosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2010 Sep;59(9):1265-9
- (18) Castera L. Noninvasive Evaluation of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Semin Liver Dis.* 2015 Aug;35(3):291-303
- (19) Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. *Curr Pharm Des.* 2018;24(38):4574-4586.

1. ANNEXE 1

Feuillet d'information patient

ETUDE UNIVERSITAIRE DEPISTAGE STEATOSE HEPATIQUE NON-ALCOOLIQUE

Objectifs de l'étude

Si vous êtes en possession de ce document, c'est que l'un de nos médecins de la maison médicale vous a proposé de réaliser un test de dépistage de la stéatose hépatique, vous considérant à risque selon des critères objectifs prédéfinis. La stéatose hépatique non-alcoolique est l'envahissement du foie par les graisses sans intervention d'une consommation toxique d'alcool qui peut aussi mimer ce processus. On l'appelle parfois la « maladie du soda » mais ce terme est réducteur puisque c'est en réalité une alimentation hypercalorique plus générale qui peut causer cette pathologie. La stéatose hépatique est devenue la maladie du foie la plus fréquente dans nos pays et est en passe de devenir la première cause de transplantation hépatique. Elle est de plus en plus étudiée et on lui connaît désormais différentes formes et différents stades dont les plus sévères peuvent être irréversibles et impacter fortement la vie du patient. A contrario, nous savons également que diagnostiqués à temps, la plupart des cas peuvent être rapidement régressifs voire guéris avec une simple révision diététique, une reconsidération des activités physiques et un suivi par le médecin traitant. Le frein à tout cela est l'identification et la pose du diagnostic puisque cette maladie évolue d'abord longtemps sans symptôme ne laissant que trop peu d'indices au soignant. Un outil récemment validé et mis à la disposition des médecins généralistes permet de dépister plus efficacement ces « foies gras ». L'objectif de cette étude est donc d'évaluer l'utilisation et l'impact de cet outil sur la prise en charge de la stéatose hépatique dans la patientèle ASaSo.

Description de l'étude

Durant la période de février à août 2021, nous allons donc proposer un dépistage à nos patients qui selon des critères de sélection (âge, poids, intolérance glucidique, diabète, taux de cholestérol,...) pourraient être en train de développer cette maladie. L'outil de dépistage requière simplement une prise de paramètres et une prise de sang récente, ensuite ces données seront introduites dans une application développée par l'université d'Anvers. Un algorithme validé scientifiquement calculera alors votre probabilité d'être atteint d'un foie envahi par les graisses. Nous avons alors une réponse de type diagnostic quasi-certain, probable ou exclu avec également une indication sur le risque de développer une forme plus sévère et irréversible. En fonction de ce score de prédilection, l'outil proposera une prise en charge à votre médecin qui avec vous décidera de l'appliquer totalement, partiellement ou pas du tout. Nous comparerons ensuite le nombre de diagnostics établis à ASaSo durant les 6 mois d'utilisation de l'application par rapport aux 6 mois précédents pour tenter d'objectiver une amélioration dans notre capacité à dépister cette maladie du 21^è siècle.

Récupération de données

Cette étude est réalisée dans le cadre du TFE de notre assistant, le Dr DUPONCHEEL Thomas, sous la supervision de sa promotrice également médecin à la maison médicale, le Dr CRESPIN Pauline. Les résultats seront présentés à un jury de l'Université Catholique de Louvain sous une forme statistique anonymisée. En ce qui concerne l'utilisation de vos données par l'UZ Anvers, votre numéro de registre national doit être fourni mais n'est utilisé que par le logiciel de l'application pour pouvoir vous identifier comme patient et pouvoir vous retrouver si un nouveau score diagnostique comparatif devrait être réalisé à distance. En effet, l'algorithme est dynamique et peut proposer de comparer vos résultats dans le temps pour nous informer sur la régression ou l'éventuelle évolution de votre hypothétique « foie gras ». Quant au pôle « studies » de l'hôpital universitaire d'Anvers, il ne récupère lui aussi via son application que des données chiffrées dans le but de réaliser des statistiques épidémiologiques de plus grande échelle.

Qu'implique votre participation ?

Si vous consentez oralement et acceptez la proposition de votre médecin, la réalisation du test de dépistage se fera directement au cabinet. Il vous sera simplement demandé de vous soumettre à la prise de quelques paramètres comme votre BMI et votre périmètre abdominal. Une prise de sang vous sera également demandée sauf si des analyses ont déjà été réalisées dans les 3 derniers mois et comprennent tous les marqueurs nécessaires à l'algorithme. Le coût de cette prise de sang varie entre 12 et 16 euros maximum, soit le coût d'une prise de sang « classique ». La transmission de vos résultats se fera selon les modalités décidées avec votre médecin. La suite de la prise en charge sera également discutée directement avec vous. Dans certains cas si le test de dépistage révèle la possibilité d'une maladie déjà avancée, il est possible que l'on vous propose vivement de réaliser une imagerie de votre foie ou de prendre rendez-vous en hépatologie.

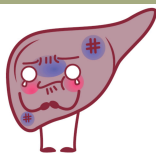
Si d'autres questions vous viennent à l'esprit, votre médecin traitant reste à votre disposition tout comme les responsables de cette étude.

NAFLD'



UCLouvain
BRUXELLES

PROCEDURE PROJET TFE NAFLD ASASO



CONCERNE LA PERIODE DU 15/02/21 au 15/08/21

1. J'identifie au cours de ma consultation un patient potentiellement éligible au **dépistage/screening NAFLD** visant une certaine **population cible**.
2. Je vérifie dès lors les critères de sélection :

- **>35a**

ET

- **Patient à risque NAFLD** (≥1 critère)

> **Syndrôme métabolique**

| Facteurs de risque | Seuil retenu |
|---|--|
| Syndrôme métabolique défini comme la présence d'au moins 3 des critères suivants: | |
| Tour de taille | > 102 cm chez l'homme > 88 cm chez la femme |
| Triglycérides | ≥ 1,50 g/L |
| HDL-cholestérol | < 0,40 g/L chez les hommes < 0,50 g/L chez les femmes |
| Pression artérielle | ≥ 130/85 mm Hg |
| Glycémie à jeun | ≥ 1,10 g/L |

EU

Obésité abdominale (tour de taille ≥ 94 cm ♂ et ≥ 80 cm ♀)

Hyperglycémie à jeun (≥ 100 mg/dL)

- > **Diabète II**
- > **Obésité**
- > **Accdt maladie CV ischémique**
- > **Élévation des tests hépatiques non expliquée**

ET

- **Pas de consommation hépatotoxique d'alcool** (≥3u/j chez hôte et ≥2u/j chez fe)

NI

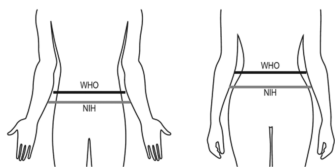
- **Autre cause non-métabolique évidente d'une éventuelle atteinte stéatose-like ou fibrose-like dans le dossier** (principalement HBV, HCV, médocs*)

*corticoides, MTX, amiodarone, tamoxifène, ac valproïque et antiviraux

3. Je **propose** le screening NAFLD via l'**algorithme** à mon patient présélectionné et demande **autorisation** pour partage de ses données médicales avec l'hôpital universitaire d'Anvers.
4. J'effectue la prise des **paramètres cliniques** nécessaires (TA, PA selon critères WHO** et BMI) et j'organise la réalisation à jeun de la **prise de sang** « BON TYPE NAFLD » (sauf si PS endéans les 3m avec déjà toutes les données biologiques nécessaires à l'algorithme***).

**

Figure 1
Waist circumference measurement sites for men and women based on World Health Organization (WHO) and National Institutes of Health (NIH) protocols



Note: Following the WHO protocol, the measure is taken midway between the highest point of the iliac crest and the bottom of the iliac fossa. Following the NIH protocol, the measure is taken at the highest point of the iliac crest.

- Plaquettes
- Glucose à jeun
- Hb glyquée
- HDL Cholestérol
- Triglycérides
- Albumine
- AST/GOT
- ALT/GPT
- + Anti-HBc
- + Anti-HCV

= 12,20€ vs 15,90€ (si patient non-diab) à charge du patient

5. Après réception des **résultats**, je crée ma fiche patient et encode les **données clinico-biologiques** recueillies sur <https://www.antwerpnaflguide.com>
6. Libre à moi d'appliquer ou d'ajuster les **recommandations** proposées par l'algorithme à la prise en charge de mon patient.
7. J'encode dans l'excel prévu à cet effet le **nom du patient** ainsi que le **diagnostic suspecté** et je le fais éventuellement évoluer si un reconrôle à distance est nécessaire : **non-NAFLD OU stéatose OU fibrose**.
→ sur le drive (Site d'équipe > COMMUN > SECTEUR SOINS > MEDECINS > NAFLD > EXCEL TFE)

3. ANNEXE 3

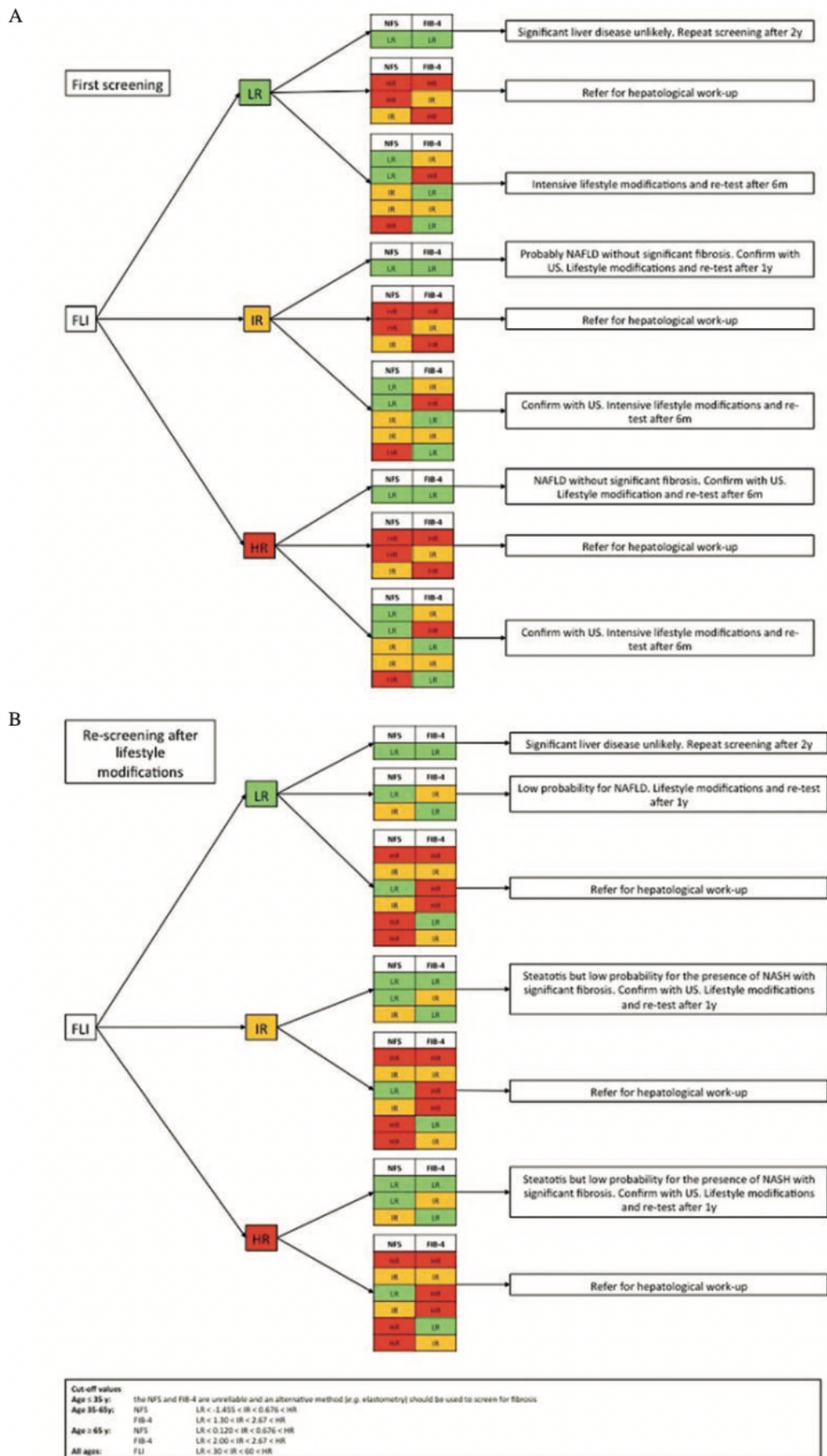


Figure 1. — Flow chart of the screening algorithm for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. 1A : First screening ; 1B : Re-screening after life style modifications. FIB-4 : Fibrosis 4 index ; FLI : Fatty Liver Index ; HR : High Risk ; IR : Intermediate Risk ; LR: Low Risk ; m : month ; NAFLD : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease ; NASH : Non-Alcoholic Steatohepatitis ; NFS: NAFLD Fibrosis Score ; y : year.



- The recommendations provided in this web-application are based on current guidelines and literature concerning noninvasive scoring for Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. These recommendations are non-binding and the interpretation of these results remain the responsibility of the treating physician.

Patient Record

National registration number: Age:

Sex: Male Female

Length (cm): Weight (kg): Waist (cm):

Diabetes IGT Ischemic cardiovascular disease

Blood pressure systolic (mmHg): Blood pressure diastolic (mmHg):

Anti hypertensiva Therapy to treat low HDL-C Triglycerides lowering therapy

Type of screening: Therapy to treat other lipid disorders

Is there a recent blood analyses? (max 3 months old)

Blood analysis

Date blood analyses (dd/mm/yyyy): Fasted:

Thrombocytes (10⁹/L):

AST (IU/L): ALT (IU/L): γ GT (IU/L):

Triglycerides (mg/dL): HDL-C (mg/dL):

Glucose (mg/dL): HbA1c (%):

Albumin (g/L):

Risk profile:

Patient risk profile: patient has elevated liver enzymes, the metabolic syndrome, obesity, an impaired glucose tolerance.

Score:

Fatty liver index

76

NAFLD Fibrosis score

-1.657

FIB-4

0.48

Interpretation of the scores:

Steatosis is likely to be present but the likelihood of clinically significant NASH (\pm significant fibrosis) is low.

Recommendation:

We recommend to counsel the patient on life style modification (healthy diet, exercise and avoid the use of alcohol). We suggest to repeat the screening after 1 year. Please provide after 1 year a new blood analysis (including: ALT, AST, γ GT, ALP, platelet count, albumin, triglycerides, HDL, LDL, Total Cholesterol, Total bilirubin, Glucose, Insulin and HbA1c) and re-screen using the 1-year re-screen option from the scroll-bar.

Restart 

Print/Save as PDF 

5. ANNEXE 5

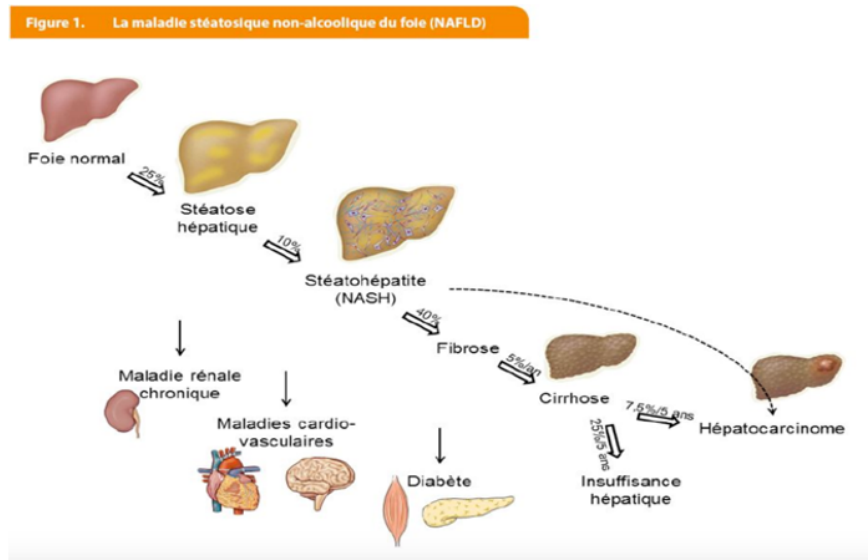
Phase qualitative TFE screening NALFD: premiers résultats chiffrés

EXPOSITION DES RESULTATS SCREENING CIBLE NAFLD SUR 6M (15/02/2021 au 15/08/21)

- 20 patients **screenés** (patientèle totale +- 1800 patients)
- 16 D. de **stéatose hépatique** « simple » sur NAFLD établis
- 0 D. de **NASH/fibrose hépatique** sur NAFLD établi
- 9 patients dont processus **NASH/fibrose ne peut être exclu** et devant être rescreenés rapidement (6 mois)
- 3 **refus de screening** : 2x refus % prise PA et 1x refus car désintéret
- 2 **stéatoses découvertes sans screening** : 2x fortuitome via écho abdo

A COMPARER A EXTRACTION DE DONNEES DES 4 DERNIERES PERIODES DE 6M PRECEDENT L'ETUDE (jan-juin 2019, juil-déc 2019, jan-juin 2020 et juil-déc 2020)

- Médiane d'**1 D. de stéatose hépatique** sur NAFLD établi sur période de 6m
 - En réalité, 9 D. établis en 2a (avec 6 D. concentrés sur la période de janvier à juin 2020 !)
 - 4 fortuitomes découverts à l'écho abdo pour bilan autre et 5 bilans ciblés par écho hépatique demandée pour altération non-expliquée des enzymes hépatiques
 - 2 patients hors-critères screening car consommation alcoolique hépatotoxique
- Médiane de **0 D. de NASH/fibrose hépatique** sur NAFLD réalisé sur période de 6m
 - En réalité, 3 D. établis en 2a, compris dans les 9 D. de stéatose (tous les 3 centrés sur la période de janvier à juin 2020 !)
 - 2 patients hors-critères screening car consommation alcoolique hépatotoxique
 - Tous sur base d'une altération non-expliquée des enzymes hépatiques !!



TFE MEGE UCL "Evaluation de la pertinence et de la faisabilité de l'utilisation d'un outil de screening de la NAFLD en médecine générale" ; DUPONCHEEL Thomas

6. ANNEXE 6

| B | C | D | E |
|--------------|-------------|---------------|--|
| Stéatose FLI | Fibrose NFS | Fibrose FIB-4 | prise en charge |
| + | - | - | life style modification + screening 12m |
| + | - | - | life style modification + screening 12m ; NB : ancienne HBV guérie (ACs anti-HBc et anti-HBs positifs) |
| + | - | - | life style modification + screening 12m |
| +/- | +/- | +/- | life style modification + screening 6m |
| + | +/- | - | life style modification + screening 6m |
| + | - | - | life style modification + screening 12m |
| + | - | - | life style modification + screening 6m |
| + | - | - | life style modification + screening 12m |
| + | +/- | - | life style modification + screening 6m |
| + | +/- | - | life style modification + screening 6m |
| - | - | - | no évidence of NAFLD + screening 2a |
| + | +/- | - | life style modification+ screening 6 m (*valeur GPT datant d'une PS ultérieure à 3m) |
| + | +/- | - | life style modification + screening 6m |
| + | - | - | life style modification + screening 12m |
| +/- | - | - | life style modification + screening 12m |
| + | - | - | life style modification + screening 12m |
| +/- | +/- | - | life style modification + screening 6m |
| + | - | - | life style modification + screening 12m |
| + | - | - | life style modification + screening 12m |
| + | +/- | - | life style modification + screening 6m |

7. ANNEXE 7

| | Collègue MG 1 | Collègue MG 2 | Collègue MG 3 |
|--|---|--|---|
| <p>➤ <i>Avez-vous l'impression que les résultats de la phase quantitative sont représentatifs de votre utilisation de l'algorithme pendant 6m?</i></p> | <p>Conscient importante des stéatoses (FLI+) découverte, sous-diagnostiquées de base</p> <p>A retenu son patient +/- au score de fibrose à retester à 6m cat sortait du lot</p> <p>Constat Sen NFS > Sen FIB-4</p> | <p>Peu de résultats perso à comparer à l'ensemble car difficulté ++ à introduire dépistage dans sa pratique</p> <p>Résultats néanmoins non étonnants puisque consciente de la sous-estimation NAFLD</p> | <p>Impression d'avoir eu personnellement moins de proportion de stéatose dans ses patients screenés</p> <p>Assez interpellé par le nb de stéatose +</p> |
| <p>➤ <i>Quels sont les éventuels freins techniques/logistiques que vous identifiez pour la mise en application du screening proposé?</i></p> | <p>Dispo matos ok et notamment ruban mesure PA</p> <p>Fastidieux de « voyager » entre l'appli, la prise de sang et le DSI</p> <p>Intégration directe dans le logiciel médical serait top</p> <p>PS tjs déjà prévue pour une autre raison, pfs seulement avancée</p> <p>Très compliqué d'avoir le temps si patient déjà logorrhérique en consultation</p> | <p>Mesure PA pas dans les habitudes</p> <p>Refroidi par nécessité de faire un compte avec un énième mdp</p> <p>Peu pratique d'encoder à la main dans l'appli à pd DSI</p> <p>A intégrer au logiciel médical ou compte itsme</p> <p>PS tjs déjà prévue pour autre indication</p> <p>Soulève mauvais timing pour l'étude, prévention générale moins bonne</p> | <p>Contrainte de la prise de sang datant de max 3m donc si réalisée juste >3m, on remet à + tard et on risque ensuite d'oublier de screener ce patient. Compliqué pour une étude de 6m de nécessité une PS endéans les 3m, nombreux patient à risque NAFLD avait eu leur check up sanguin classique >3m et il était trop tôt pour reprélever</p> <p>Toutes les PS étaient déjà organisées pour autre indication</p> |

➤ *Quels sont les éventuels freins plus théoriques/médicaux que vous identifiez pour la mise en application du screening proposé?*

| | | | |
|---|---|---|---|
| | depuis contexte covid et changement de logiciel médical | | |
| <p>Bcp de temps d'explication de la m+ puisque totalement inconnue de la patientèle</p> <p>Penser à l'HbA1c chez non diab et albumine !</p> <p>A exclu systématiquement HBV et HCV, pfs compliqué de savoir quand faire ces sérologies</p> <p>Nb d'unités d'alcool/j pas simple à évaluer avec le patient</p> <p>Connaissance des régimes appropriés puisque sensibilisée par formation en nutrition clinique</p> | <p>Penser à l'HbA1c chez non-diab (le faisait déjà pfs chez pré-diab persistant) et albumine, pas dans nos habitudes de MEGE.</p> <p>Relative aisance avec l'histoire naturelle de la maladie</p> | <p>Ne pense pas instinctivement à cocher l'HbA1c et l'albumine.</p> <p>N'a pas encore tous les marqueurs biologiques nécessaire en tête</p> <p>Pas tout à fait à l'aise devant le patient avec l'histoire naturelle et l'impact en santé publique de la NAFLD, compliqué de tout retenir avec juste une présentation PPT, manque de formation universitaire puis continue à ce sujet, demandeur de GLEM ou séminaire accrédité réabordant la thématique NAFLD</p> <p>Marqué par les anciennes idées de banalisation de la stéatose.</p> <p>Pas tjs simple d'avoir une idée objective du nb d'unités d'alcool consommées/j</p> | |
| <p>➤ <i>L'utilisation de l'algorithme vous a-t-elle permis de mieux cerner l'entité NAFLD? Si OUI, pourriez-vous expliciter comment?</i></p> | <p>Mise en place de l'outil peut faire prendre conscience de l'aspect préventif dans la gestion de la NAFLD et des profil-patients à risque</p> | <p>Renforce sensibilisation et débanalisation nécessaire de la NAFLD</p> <p>Pas de gros acquis de connaissances théoriques sur base de la simple utilisation de l'algorithme</p> | <p>Conscientisation % à la prévalence de NAFLD chez les patients jeunes juste au-dessus de 35a et qui ont pourtant souvent des scores + ! Pensera désormais à réaliser check up chez jeune patient avec syndrome métabolique.</p> <p>Prise de conscience des FR de NAFLD</p> <p>Préfère comprendre la maladie avant d'appliquer plutôt que l'inverse !</p> |

| | | | |
|---|---|--|--|
| <p>➤ <i>Etes-vous à l'aise avec l'idée d'établir un diagnostic d'une altération morphologique voire anatomopathologique d'un organe sur base d'un score clinico-biologique (% imagerie/biopsie) ?</i></p> | <p>Confiance en la validation de l'outil et les diagnostics établis sans imagerie si stéatose SANS cytolyse. Si altération des enzymes hépatiques, demande systématiquement échographie en +, non invasif et accessible</p> <p>Confiance à la sensibilité étudié % aux images</p> <p>L'avantage réside dans le fait qu'il s'agit de patient m+ mais le plus souvent asympto et pas tjs réceptif à l'idée de devoir aller à l'hôpital faire une imagerie. De +, ces scores nous évitent aussi certains surdiagnostics à l'imagerie</p> | <p>Confiance en la validation de l'outil et des scores</p> <p>Néanmoins, pour la stéatose, écho abdo reste un examen non invasif pour lequel on obtient souvent un rdv rapide</p> | <p>Pas tout à fait à l'aise avec le fait d'établir un diagnostic essentiellement sur base d'un score (>< score de Genève p ex qui oriente simplement la suite du bilan). N'a d'ailleurs pas encodé les éléments de soins qd score stéatose + (biais aussi de récent changement de logiciel informatique).</p> <p>Pas assez briefé sur la suite de l'utilisation du score</p> <p>N'avait plus les chiffres de VPN et VPP comparé aux gold standard pour le rassurer</p> |
| <p>➤ <i>Utilisez-vous d'autres scores diagnostiques clinico-biologiques dans votre pratique ?</i></p> | <p>Genève, Wells</p> <p>Score Dépression Echelle</p> <p>Index SCORE risque CV</p> <p>Test MoCA</p> | <p>Index SCORE risque CV</p> <p>Ottawa par les entorses</p> <p>Genève, Wells</p> <p>Questionnaire DN4 douleur neuropathique</p> | <p>Pas très adepte des scores de manière générale, aime se référer à une part d'intuition/d'expérience propre</p> <p>Index SCORE risque CV</p> <p>Questionnaire DN4 douleur neuropathique</p> <p>Genève, Wells</p> <p>Test et formule de Ruffier</p> |
| <p><i>Allez-vous continuer à utiliser l'algorithme de screening NAFLD dans votre pratique? OUI-NON. Pourquoi ?</i></p> | <p>Oui et en tout cas de manière certaine de façon intégré dans le suivi des diabétique vue prévalence extrême dans cette population</p> <p>Intéressant d'autant + pour les cas sans cytolysé hépatique, totalement insidieux</p> <p>Néanmoins difficulté logistique à intégrer dans la routine de consultation Démarche d'encodage reste trop fastidieuse si non-intégrée directement dans le logiciel médical</p> <p>Écho abdo reste un bon moyen de diagnostic de la stéatose, non invasif et rdv rapide</p> | <p>Persuadé malgré son peu de compliance à l'étude du au contexte évoqué de l'utilité d'un tel screening</p> <p>Intéressé par l'entité MAFLD et l'inclusion de la conso d'alcool dans l'algorithme</p> | <p>Va tenter d'au moins finaliser les screening déjà entrepris avec la proposition de suivi Impression générale tout de même d'un bon outil de 1^{ère} ligne.</p> <p>Étonné du taux de positivité à la stéatose et donc va essayer de persévérer dans l'utilisation de cet outil</p> |