



CLINICAL CARE OPTIONS®
HEPATITIS

Diagnostic et prise en charge d'un patient avec NASH

Denis OUZAN MD

Institut Arnault Tzanck
Saint Laurent du Var
denis.ouzan@wanadoo.fr



Cas n°2 : Homme de 57 ans adressé en mars 2016 par son HGE pour suspicion de cirrhose

- ASAT/ALAT (145/303), GGT (715), Ferritine (828 ng/ml)
TG (3g/L)
- ATCD: Diabète type 2 (Metformine)

IDM Stents en 2013 (Aspégic)

- Alcool : 50g/J
- Examen Physique
PA: 150/85
IMC: 36.5 (185 cm /125 Kg) TT : 105 cm
Hépatomégalie 3TDD dure

Syndrome métabolique + alcool

- Obésité centrale
- Taux élevé de triglycérides
- Faibles taux de cholestérol HDL
- Hypertension artérielle
- Diabète et/ou insulinoresistance

Examens complémentaires (mars 2016)

Plaquettes 116 000 /mm³

AgHBs, antiVHC et AutoAc négatif

Fibroscan 21.3 KPa (15 mesures, IQR: 4,1 TDR :100%)

Gastroscopie: absence de VO

Echographie: foie hyperéchogène, homogène

Evoqueriez vous ?

- 1) Une maladie alcoolique du foie
- 2) Une Nash
- 3) Les 2

Evoqueriez vous ?

- 1) Une maladie alcoolique du foie
- 2) Une Nash
- 3) Les 2

Proposeriez vous une PBH ?

- Oui
- Non

Plaquettes 116 000/mm³

Fibroscan 23 KPa (15 mesures, IQR: 4,1 TDR :100%)

Nom

C

Prénom

GUY

Code

DIVERS

Date de naissance

25/10/1960

Opérateur

Date

02/03/16 13:49

Durée de l'examen

00:04:11

Examen

M

Elasticité (KPa)

21.3

IQR (KPa)

4.9

TdR

100%

EC (KPa)

21.3

mm
20.0

30.0

40.0

50.0

60.0

70.0

80.0



mm

20.0

30.0

40.0

50.0

60.0

70.0

80.0



- (01) E = 21.3 KPA
- (02) E = 21.3 KPA
- (03) E = 20.9 KPA
- (04) E = 17.3 KPA
- (05) E = 28.4 KPA
- (06) E = 18.4 KPA
- (07) E = 24.5 KPA
- (08) E = 21.3 KPA
- (09) E = 23.9 KPA
- (10) E = 14.3 KPA
- (11) E = 16.0 KPA

- (12) E = 27.0 KPA
- (13) E = 19.6 KPA
- (14) E = 23.9 KPA
- (15) E = 21.8 KPA

Test n° 1

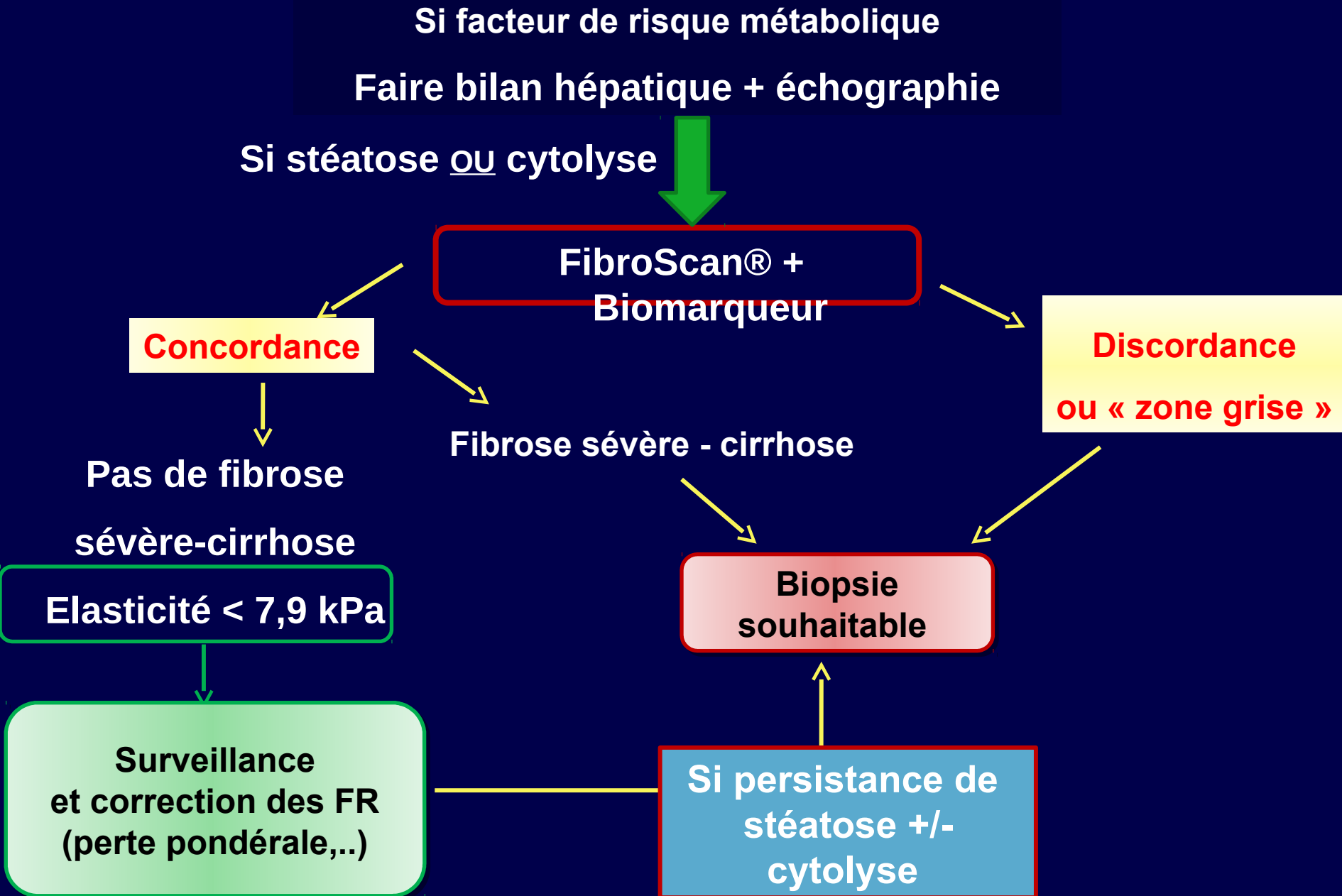
Valide 15

Invalide 0

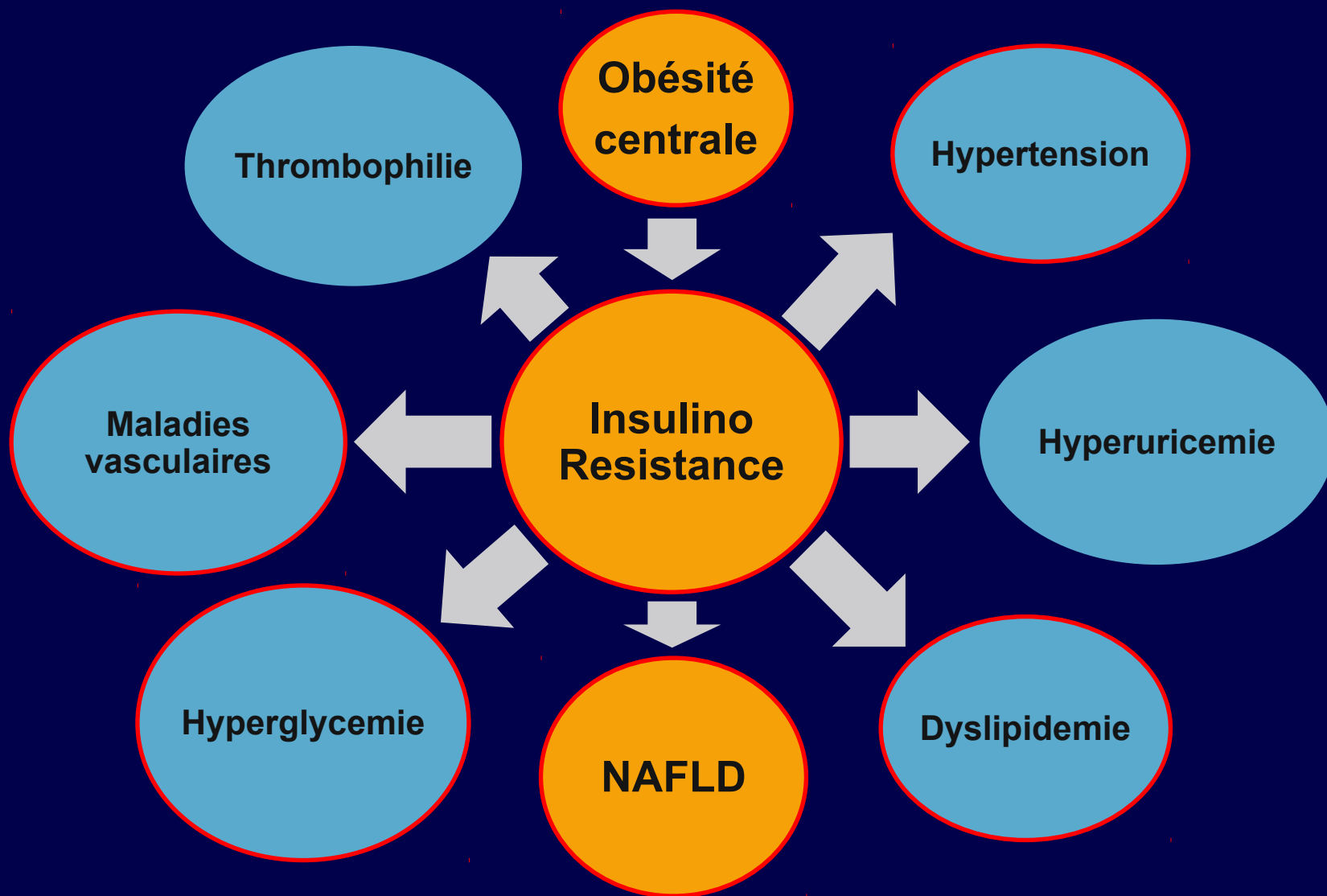
Le résultat est un résultat médical valide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié.
Ces résultats peuvent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et
de son état. Le nombre de mesures valides, de leur dispersion (IQR), et du taux de réussite.

Printed on the 02/03/16 at 13:56:03

NAFLD: Recommandations françaises (AFEF et



Obésité et insulino-résistance



Prescriptions

- 1) Suppression de toutes boissons alcoolisées
- 2) Régime pauvre en hydrates de carbone à absorption rapide et lente
- 3) Exercice 30mn de marche/J
- 4) Vitamine E: 1000 mg/J

Evolution

	3/16	4/16	6/16	9/16	12/16
POIDS (kg)	120	110	105	103	105
ALAT (UI/L)* N<55	303	178	60	41	56
GGT (UI/L)** N<60	715	185	71	48	81
FERRITINE (ng/ml)	828	605	78	89	96
GLYCEMIE (G/L)	1.62	1.48	1.20	1.04	1.08
HOMA	8.2			3	
ELASTICITE (Kpa)	21.3			9	

ECHO

ECHO

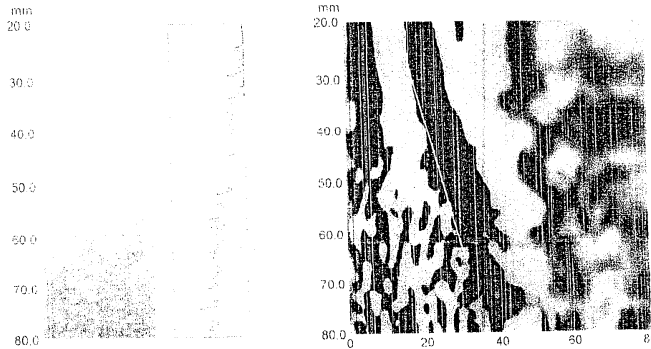
Nom
C
Prénom
GUY
Code
DIVERS
Date de naissance
25/10/1960
Opérateur

Date
02/03/16 13:49
Durée de l'examen Examen
00:04:11 M

Elasticité (KPa)

21.3

IQR (KPa) EC (KPa)
4.9 21.3
TdR
100%



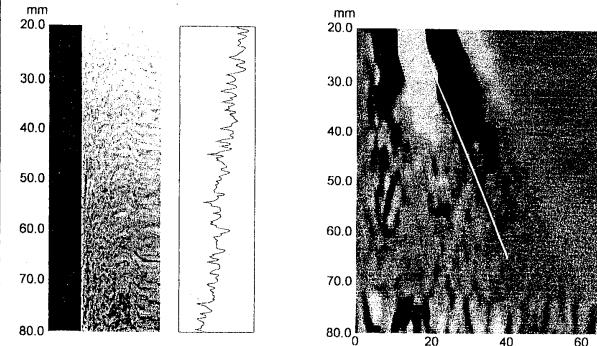
- (01) E = 21.3 KPa
- (02) E = 21.3 KPa
- (03) E = 20.9 KPa
- (04) E = 17.3 KPa
- (05) E = 28.4 KPa
- (06) E = 18.4 KPa
- (07) E = 24.5 KPa
- (08) E = 21.3 KPa
- (09) E = 23.9 KPa
- (10) E = 14.3 KPa
- (11) E = 16.0 KPa
- (12) E = 27.0 KPa
- (13) E = 19.6 KPa
- (14) E = 23.9 KPa
- (15) E = 21.8 KPa

Test n° 1
Valide 15
Invalide 0

Le Fibroscan® est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides, de leur dispersion (IQR), et du taux de réussite.

Printed on the 02/03/16 at 13:56:03

Nom C	
Prénom GUY	
Code NASH	
Date de naissance 23/10/1960	
Opérateur DR OUZAN	
Date 20/09/2016	
Durée de l'examen 00:02:37	
Elasticité (KPa)	
9.0	
IQR (KPa) 1.2	EC (KPa) 10.4
TdR 100%	



- (01) E = 10.4 KPa
- (02) E = 9.1 KPa
- (03) E = 8.3 KPa
- (04) E = 8.6 KPa
- (05) E = 11.6 KPa
- (06) E = 9.9 KPa
- (07) E = 8.7 KPa
- (08) E = 9.5 KPa
- (09) E = 8.1 KPa
- (10) E = 8.8 KPa

Test n° 1
Valide 10
Invalide 0

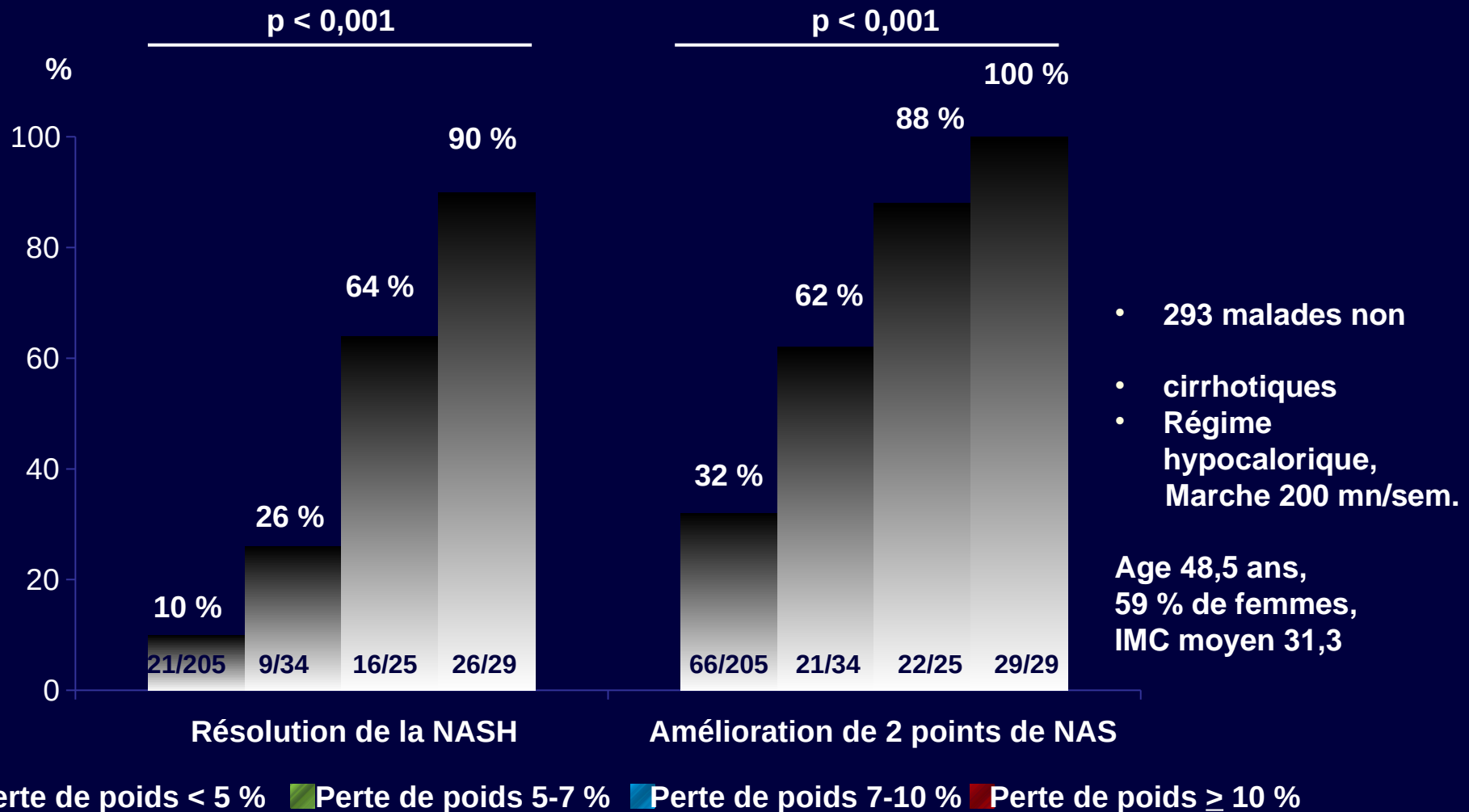
Le Fibroscan® est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides, de leur dispersion (IQR), et du taux de réussite.

Printed on the 01/01/01 at 00:50:29

Importance de la perte de poids sur l'amélioration de la NASH

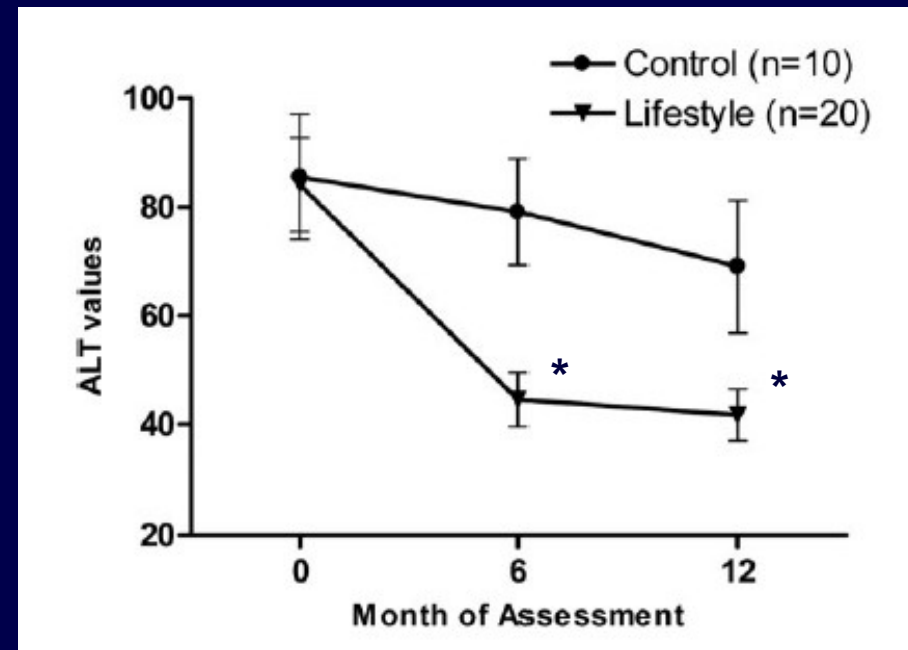
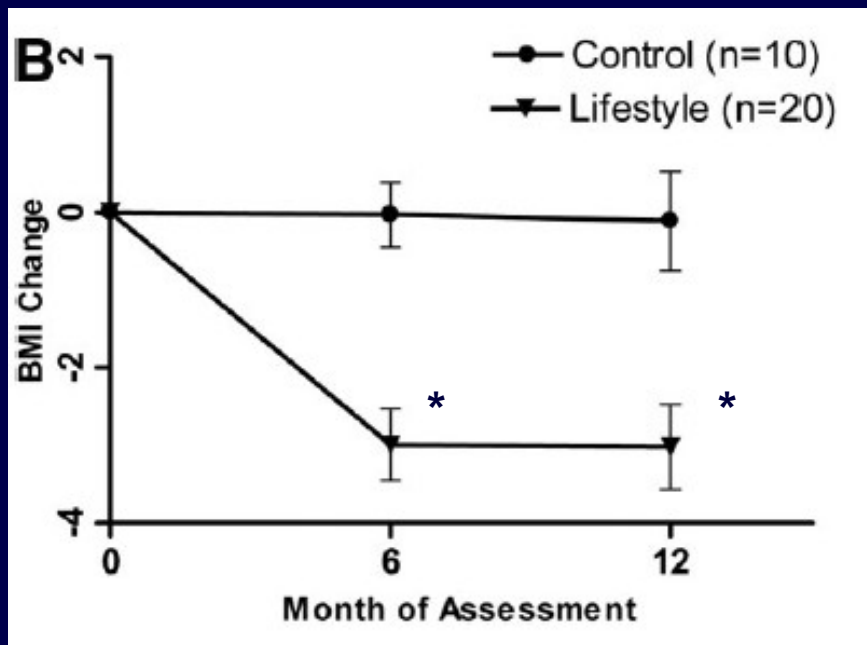
sur

Taux de résolution de la NASH et d'amélioration du score NAS en fonction de l'importance de la perte de poids



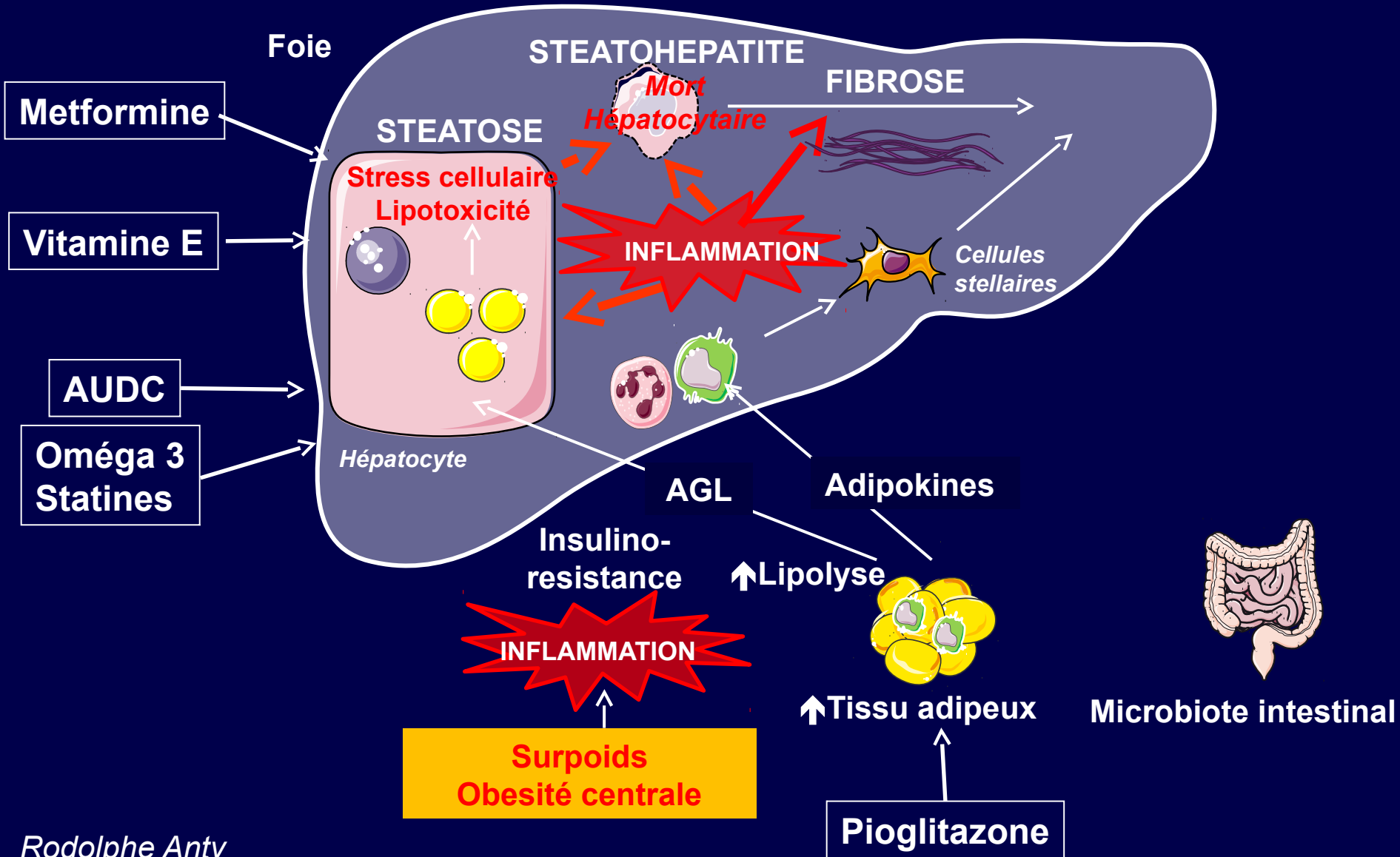
Ces mesures sont-elles efficaces?

Etude randomisée contrôlée comparant des mesures hygiéno-diététiques suivies renforcées (Lifestyle, n=20) versus des mesures standards (control, n=10), chez des adultes obèses (Syndrome Métabolique 70%, diabète 45%),



* $p < 0,05$ vs control

NASH : les médicaments « classiques »



Recommandations internationales pour le traitement médicamenteux de la NASH

	AGA, AASLD, ACG, 2012	EASL-EASD-EASO, 2016
Metformine	NR (1)	NR (1)
Vitamine E	R (NASH à la PBH)	R (NASH, ≥F2)
AUDC	NR	NR
Oméga 3	NR (2)	NR (2)
Statines	NR (3)	NR (3)
Pioglitazone	Non utilisable en France	

R : Recommandé,

NR : NON recommandé

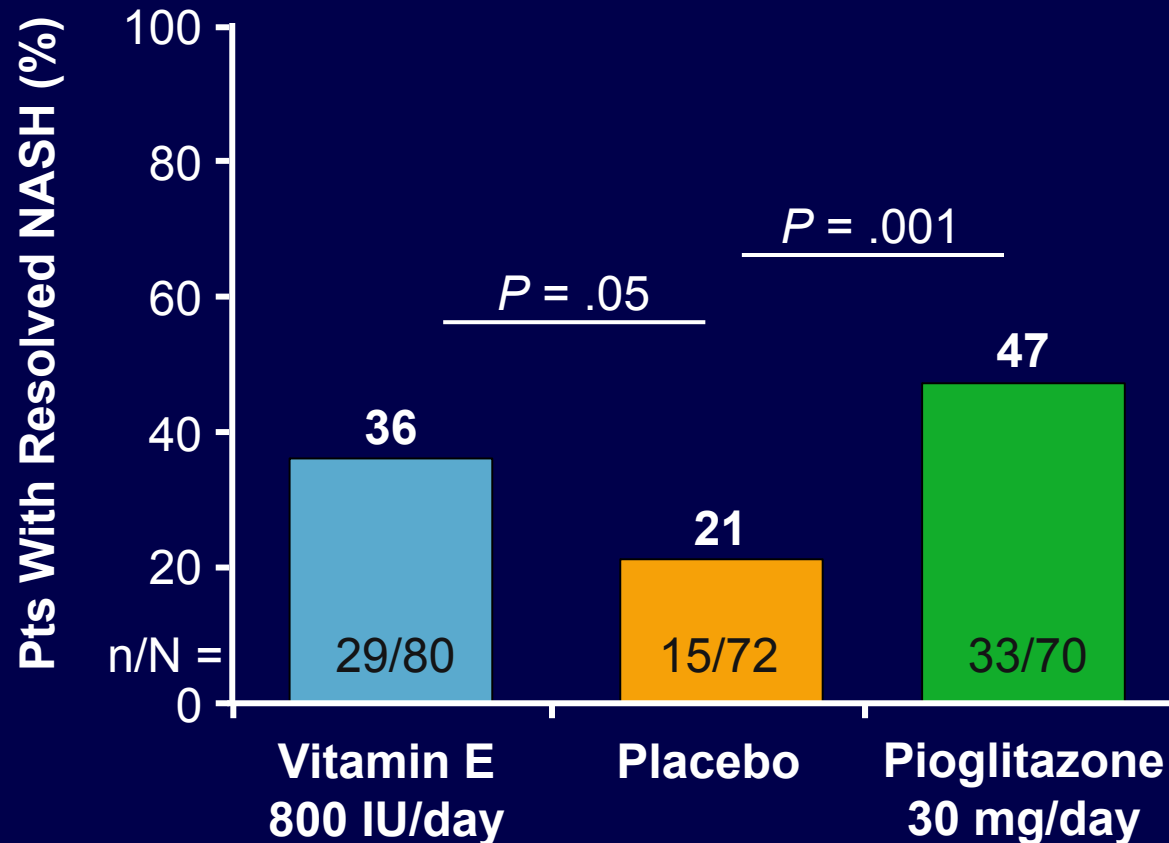
(1) : Non contre-indiqué chez les diabétiques avec NAFLD

(2) : Non contre-indiqué chez NAFLD avec hypertriglycémie

(3) : Non contre-indiqué chez NAFLD avec dyslipidémie

PIVENS: Histologic Resolution of NASH at Wk 96 With Vitamin E vs Pioglitazone

- Double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III trial in adults with biopsy-proven NASH and no diabetes or cirrhosis (N = 247)

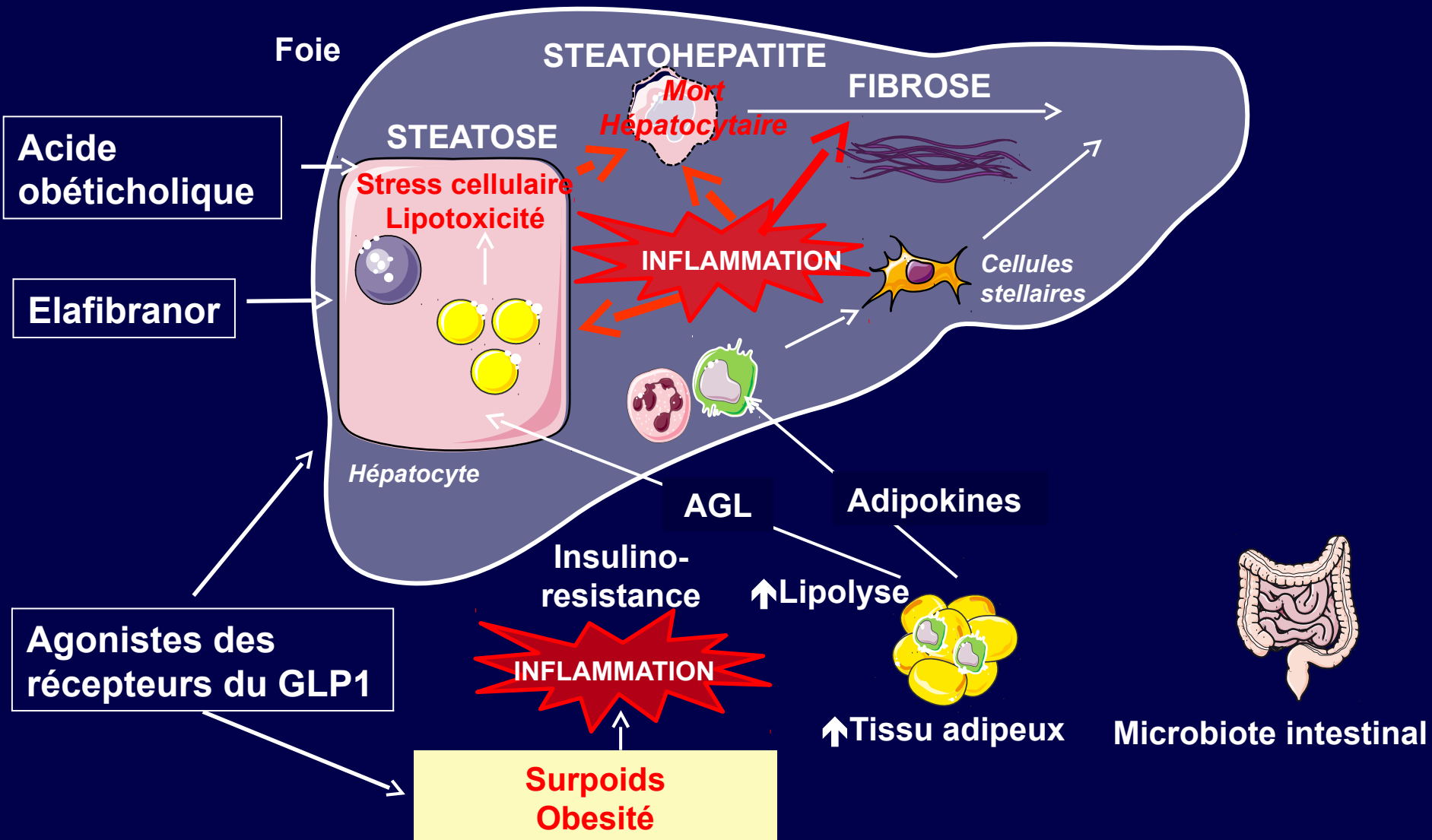


Why Not Empirically Treat Suspected NASH With Vitamin E?

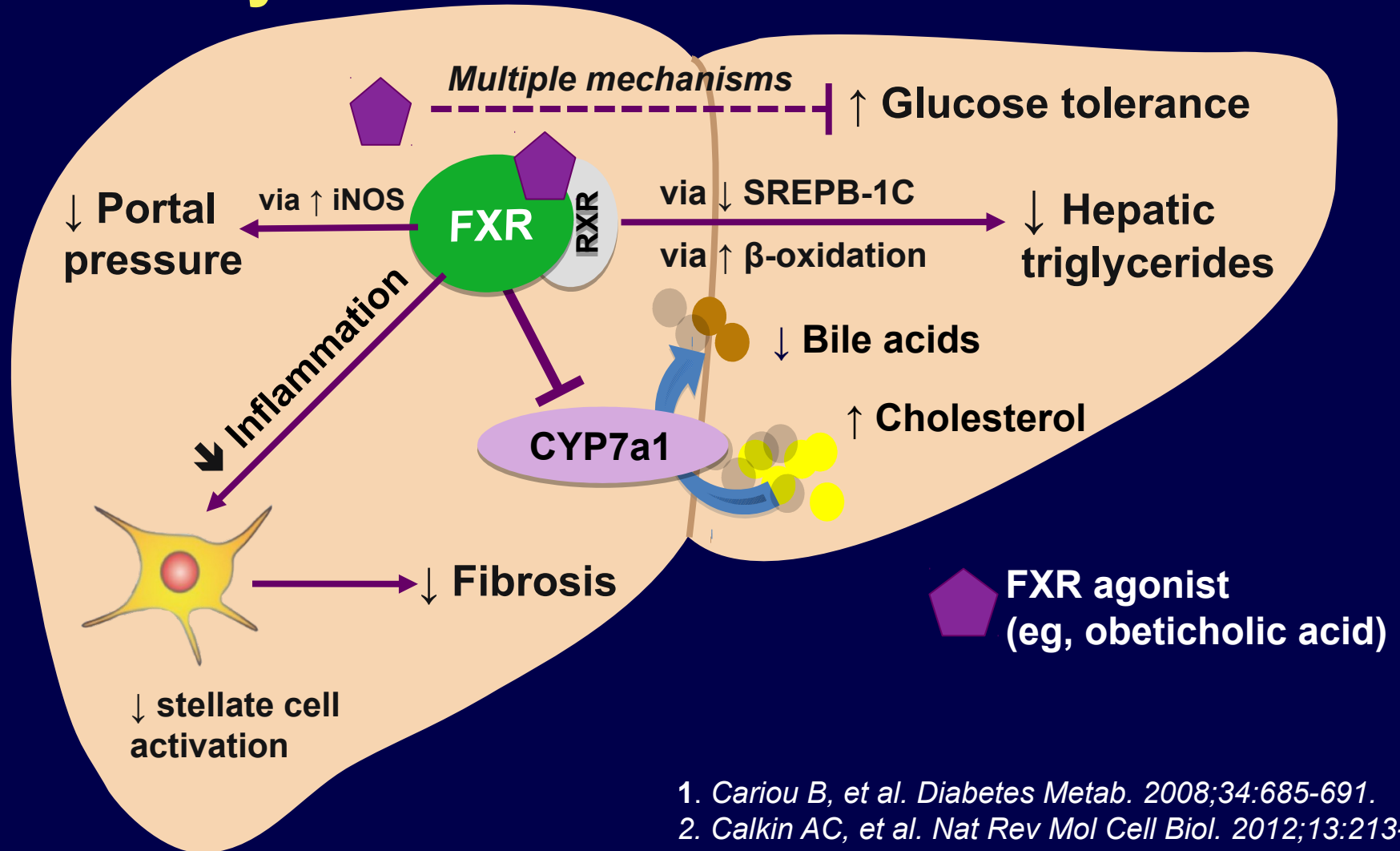
- Increased risk of hemorrhagic stroke[1]
- Prostate cancer risk?
 - Absolute increase 1.6/1000 PY; synthetic form[2]
 - No effect on prostate cancer risk (n = 11,000)[3]
- Long-term safety?
 - Remains unknown though likely safe

1. Schürks M, et al. *BMJ*. 2010;341:c5702.
2. Klein EA, et al. *JAMA*. 2011;306:1549-1556.
3. Gaziano JM, et al. *JAMA*. 2009;301:52-62

Les médicaments futurs ? (1ère vague)



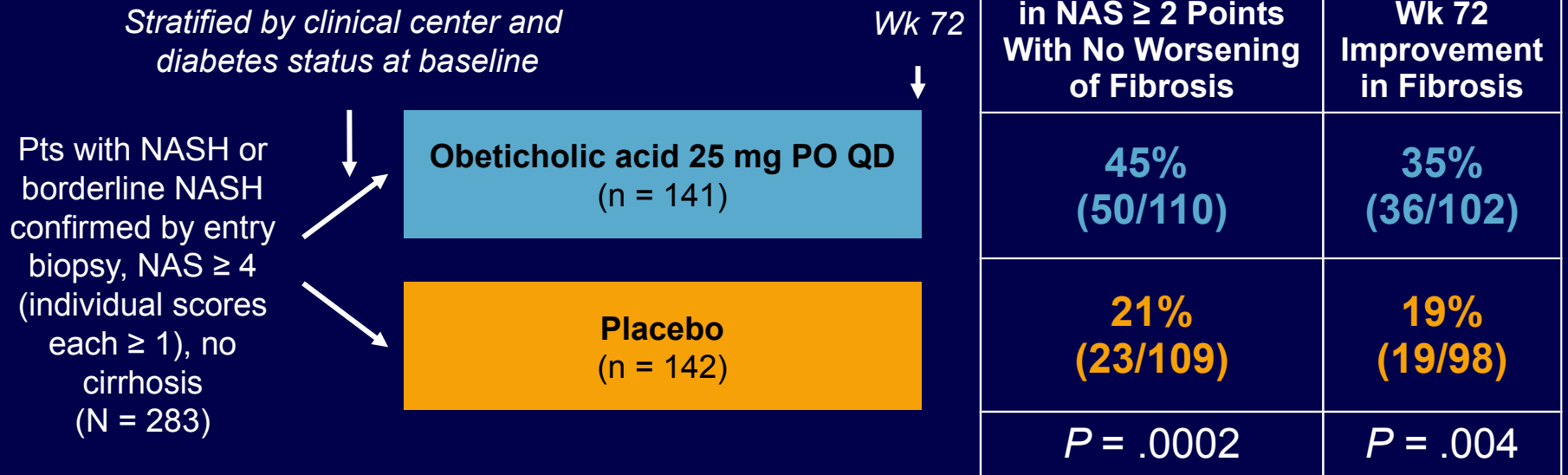
FXR Central to a Multitude of Key Pathways in Animal Models



1. Cariou B, et al. *Diabetes Metab.* 2008;34:685-691.
2. Calkin AC, et al. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2012;13:213-224.
3. Verbeke L, et al. *Hepatology.* 2014. 59:2286-98.

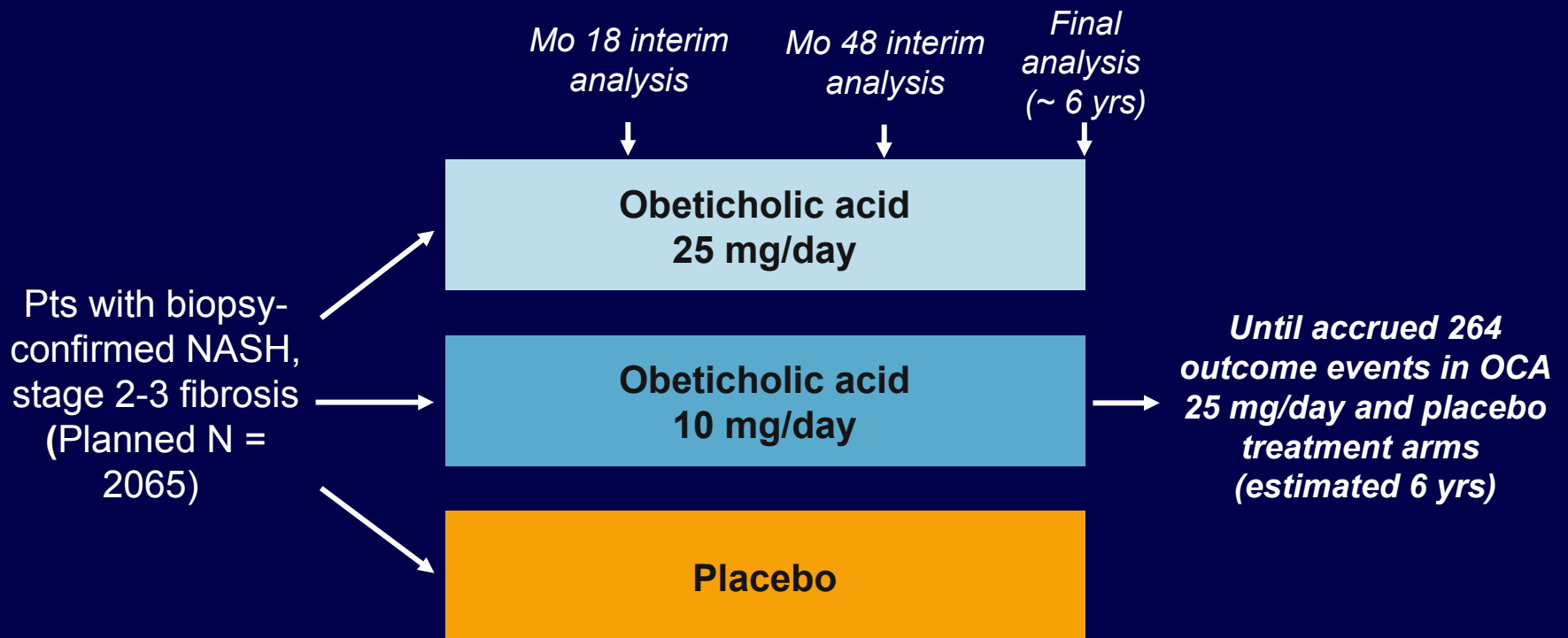
FLINT: Obeticholic Acid in Noncirrhotic Pts With NASH

- Double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase IIb trial



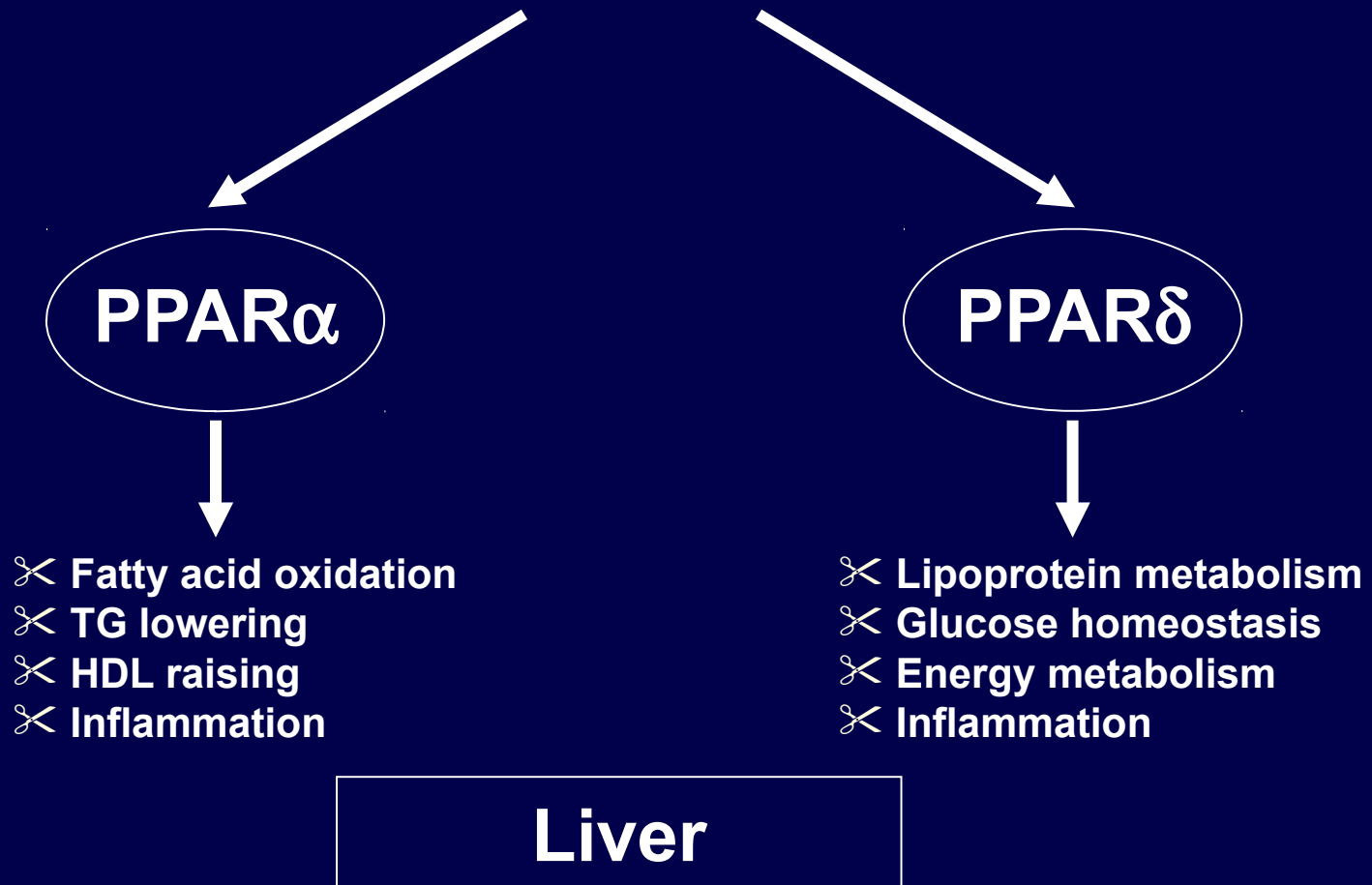
REGENERATE: Long-term Evaluation of Obeticholic Acid for NASH and Fibrosis

- Double-blind, placebo-controlled, randomized, multicenter phase III trial



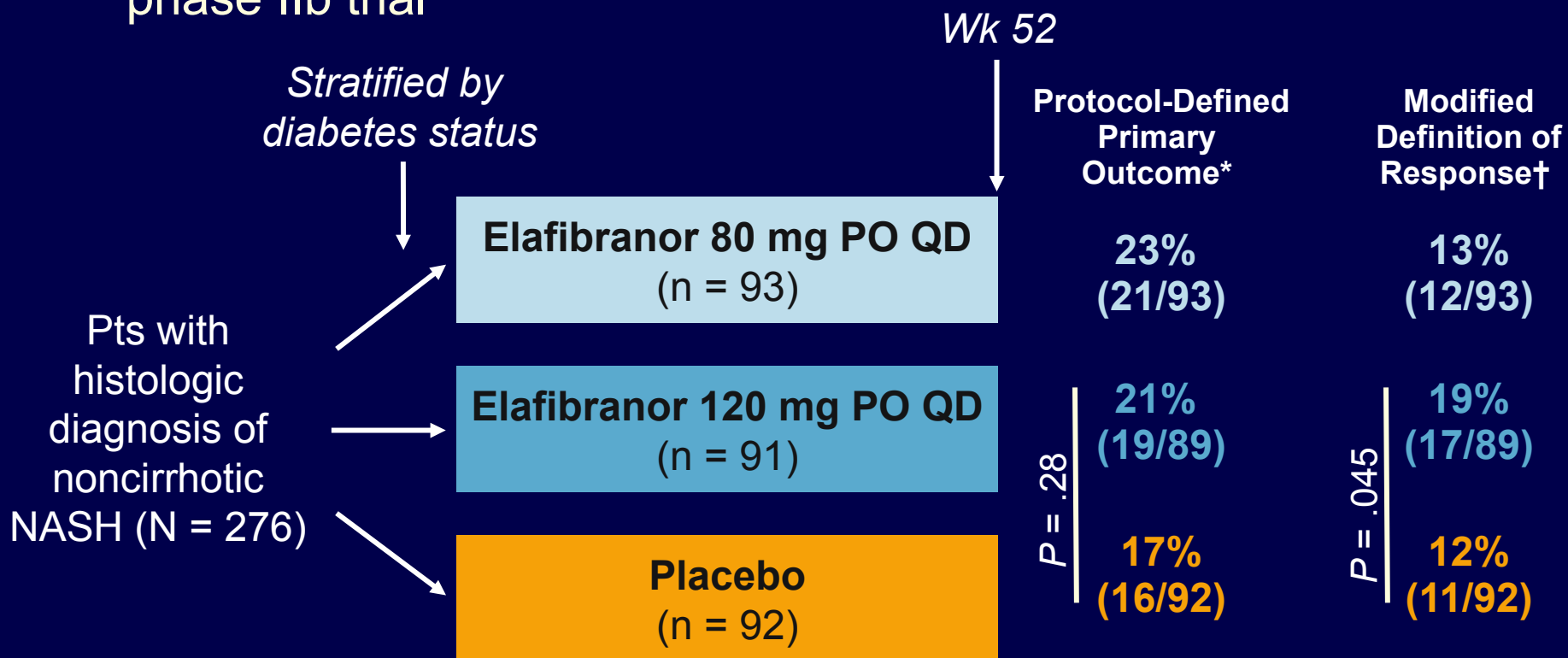
Dual PPAR α / δ Agonist

Elafibranor



GOLDEN-505: Elafibranor for 52 Wks

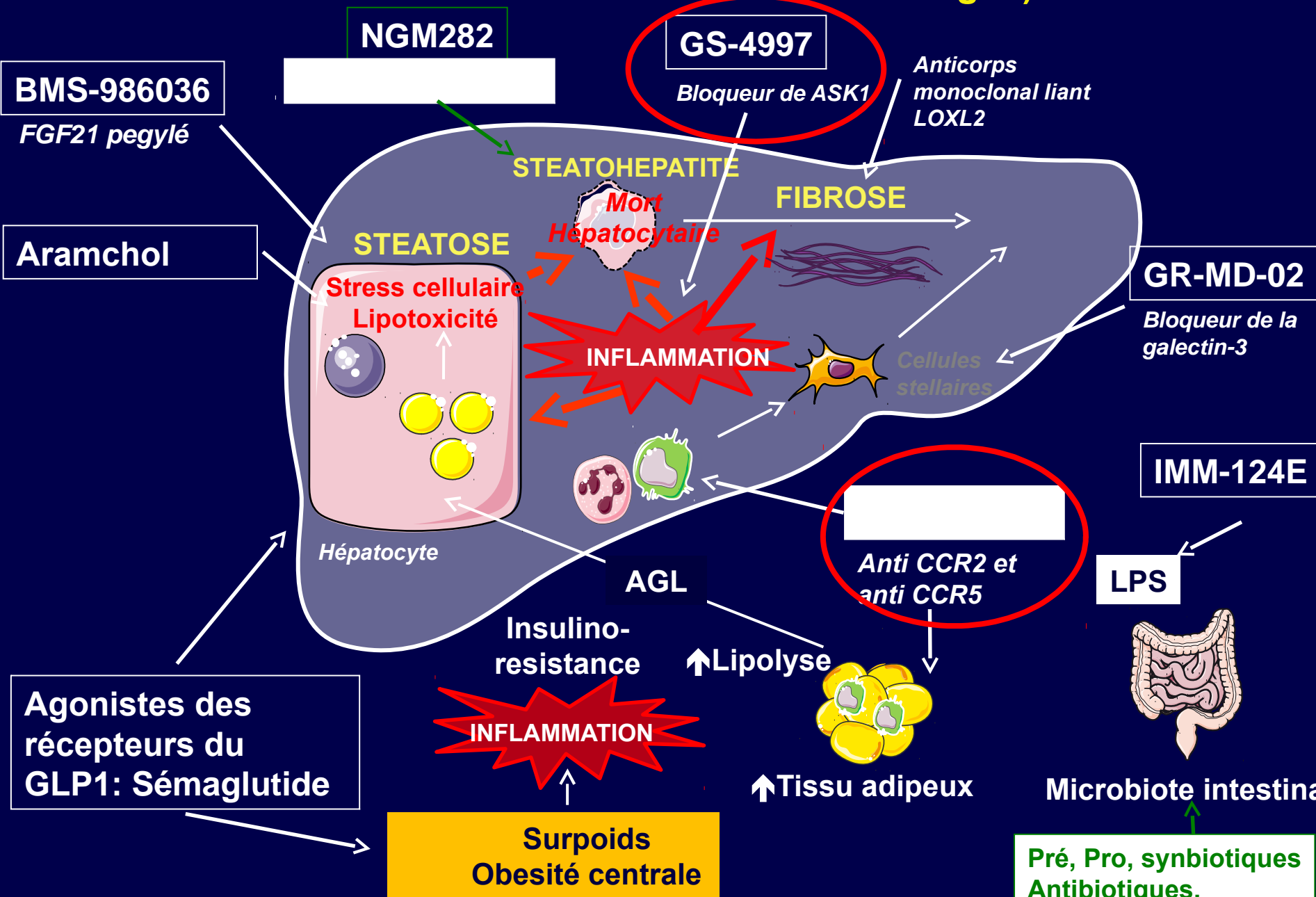
- Double-blind, placebo-controlled, randomized, international phase IIb trial



*Disappearance of steatosis, ballooning, or lobular inflammation.

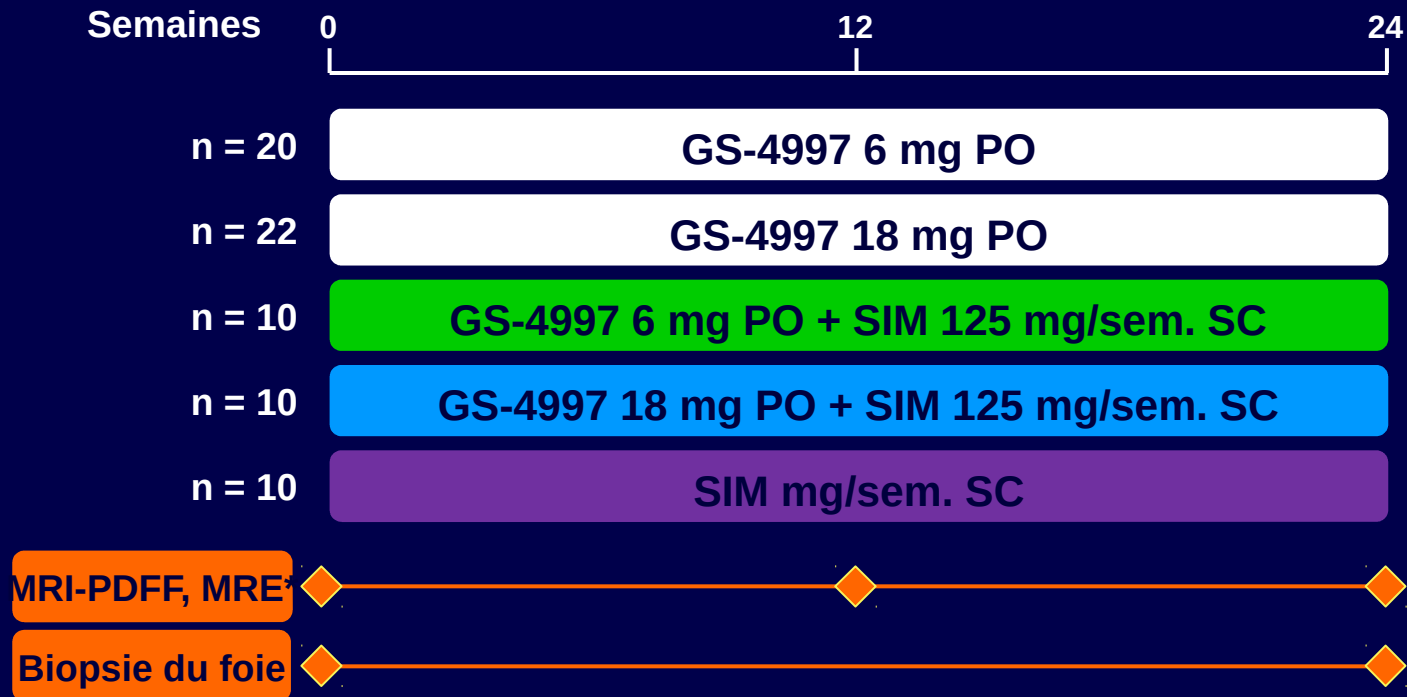
†Disappearance of ballooning and disappearance or mild persistence of lobular inflammation.

Les médicaments futurs ? (2ème vague)



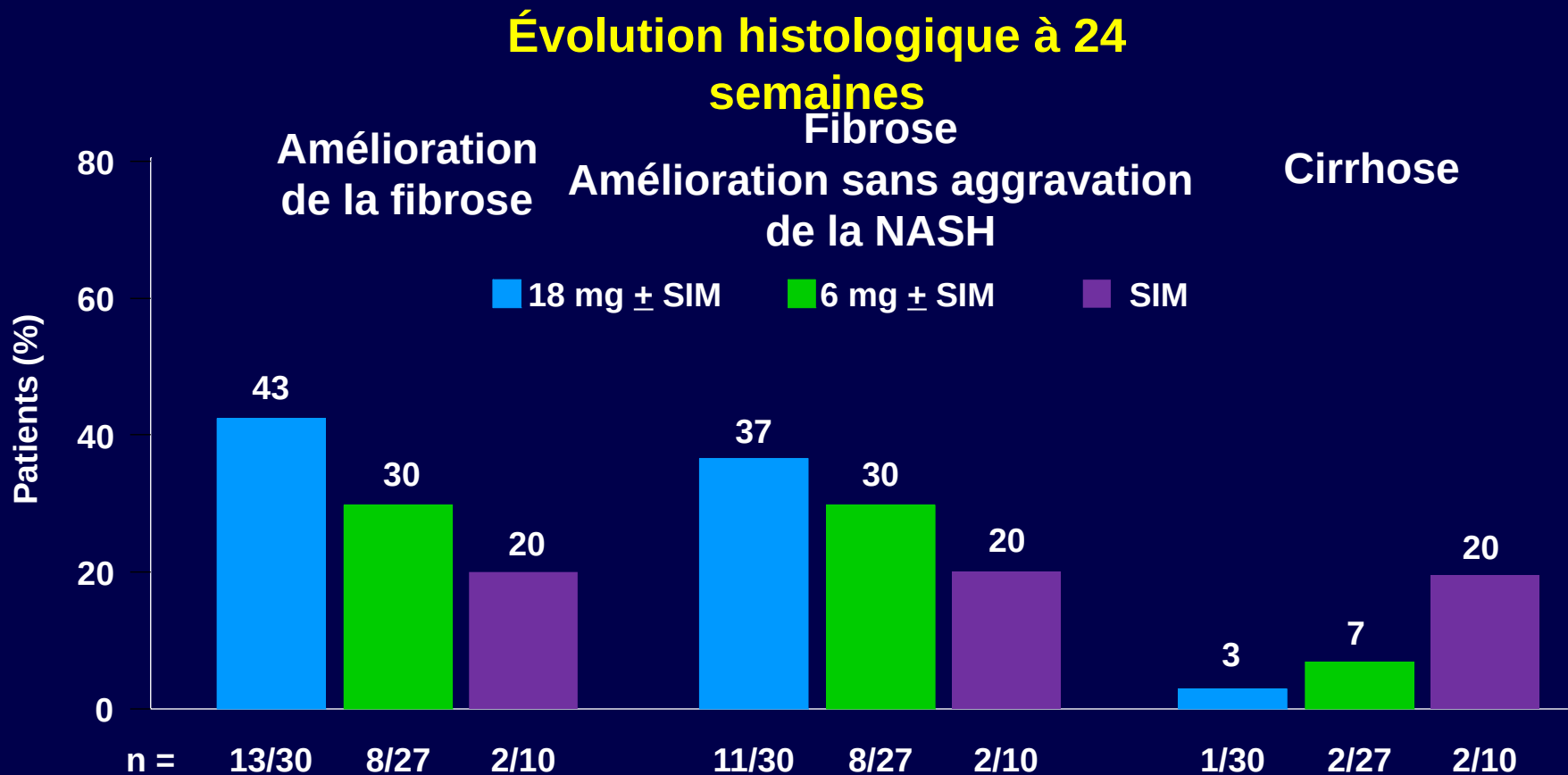
Inhibiteur de la voie d'apoptose ASK1 : un nouveau traitement de la NASH ?

- Étude randomisée de phase II
- 72 patients randomisés (2:2:1:1:1) : GS-4997 (selonsertib, 2 doses) ± simtuzumab (SIM) comparé à SIM seul
- NASH prouvée histologiquement avec score NAS ≥ 5 et fibrose 2-3



MRI-PDFF : mesure de la stéatose par IRM/MRE : mesure de l'élasticité hépatique par IRM

Inhibiteur de la voie d'apoptose ASK1 : un nouveau traitement de la NASH ?



Conclusions

- Pathologie du XXI siècle
- Appliquer les règles hygiéno-diététiques (régime ,exercice) systématiquement, de façon personnalisée et continue
- Efficacité prouvée
- En cas d'échec, persévérer et envisager une association à un/des traitements médicamenteux en cours d'évaluation