

DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE D'UN PATIENT AVEC STEATOHEPATITE NON-ALCOOLIQUE (NASH)

ADRIANA POPESCU, MD, PhD

Hôpital Fundeni, Bucarest

DEFINITION DE NAFLD/NASH - LES GUIDES-

Accumulation excessive de graisse dans le foie en absence de la consommation d'alcool représente:

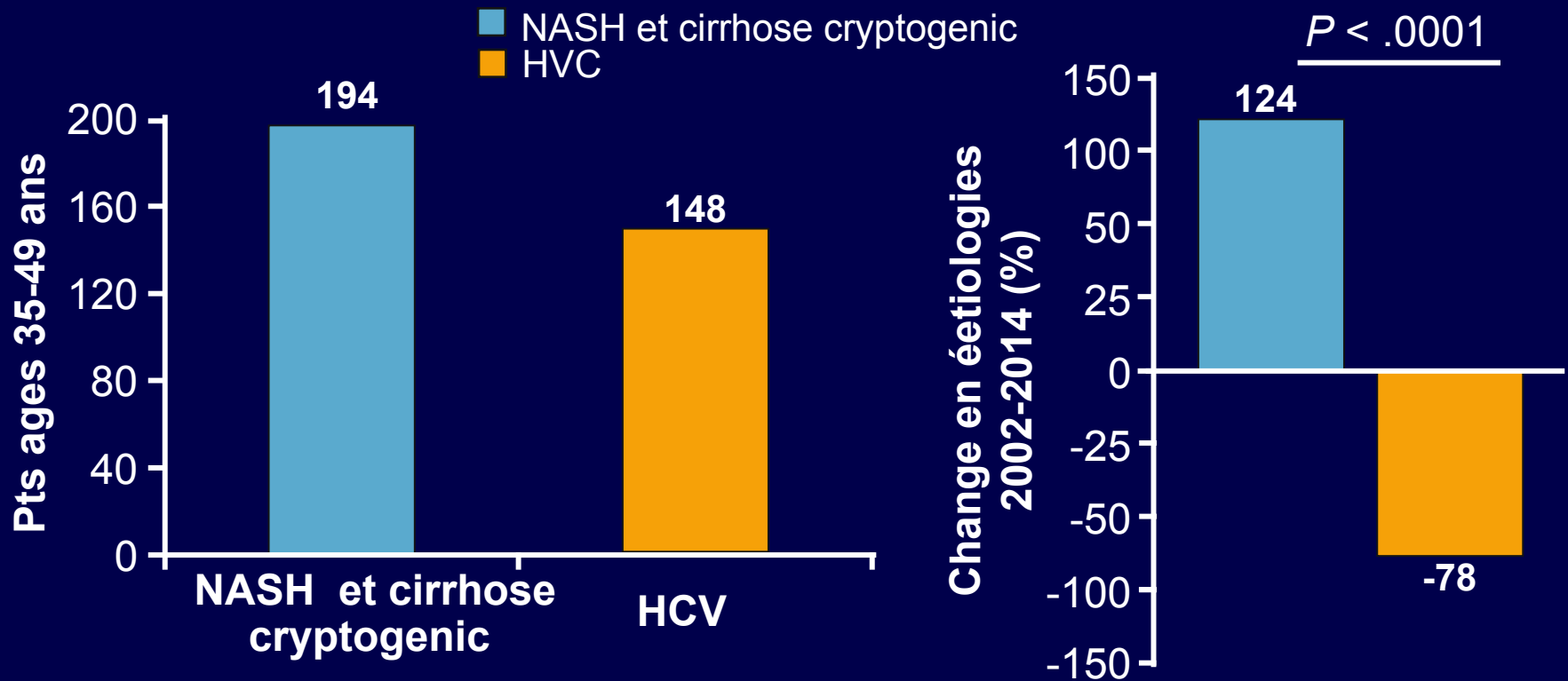
- NAFL- stéatose (S0, S1<33%, S2<66%, S3>66%)
- NASH-stéatose accompagnée par nécro-inflammation, fibrose (F0, F1 périsinusoïdal, F2 périportal, F3 bridging, F4 cirrhose)

Prévalence de la NAFLD:

- 50% de la population nord-américaine
- 15-25% des européens de l'ouest
- 28% développent cirrhose et CHC

NASH est devenu la première étiologie pour la transplantation du foie < 50 ans

En 2015 sur le registre des patients en attente pour la transplantation du foie, NASH dépasse l' HCV



PRESENTATION DU CAS -1-:

homme, âgé de 38 ans, informaticien, sans AHC et APP, 90kg/172 cm, l'IMC=30,4 kg/m², non-fumeur, non-alcool.

- Référé par le MG pour une elevation repetée des ALT=118, AST =56 (normal=10-50 UI/l)
 - Absence des VHA, VHB, VHD, VHC, VHE, HIV, EBV, CMV
 - Absence des auto-anticorps
 - HL, ferritine, transferine, fer, BT, GGT, céruloplas. normales
HbA1c=6,5%, HOMA-IR=2,8
 - Cholestérol=225mg%, TGL =181mg%, glicémie=98mg%
 - Aucun medicament drogue etc.

L'examen physique

- PA= 130/85mmHg, AV=70/min, cardio-pulmonaire normal
- Obésité centrale, CA=105cm
- Foie et rate en limites normales,
- Etat de santé apparemment normal

L' échographie: foie hiperéchogene vs. rein, avec atenuation postérieure

Quelles sont les étapes pour le diagnostic de ce patient?

1. Exclure d'autres étiologies: virale, auto-immune, alcool, hémochromatose, maladie Wilson, médicaments, malnutrition, déficit de lipase acide lysosomale, lipodistrofie, etc.
2. Identifier les facteurs de risque pour NASH
3. Déterminer la fibrose avec des moyens:
 - non-invasifs: bio markers en sérum et imagerie
 - invasifs: la ponction-biopsie du foie, "gold standard"

Le cas-2-:

cherchez les facteurs de risque pour NASH

1. ALT élevée a plusieurs reprises
2. Stéatose sur l' échographie
3. Obésité, sédentaire, type d'alimentation
4. Cholestérol=225mg%, TGL =181mg%
5. HbA1c=6,5%, HOMA-IR=2,8
6. Tolérance modifiée aux glucides(100-180-140 mg%)
7. Age et sexe masculin

Facteurs predictifs de NASH chez les patients avec NAFLD

Caracteristiques	Résultats
Age plus avancé ^[1]	Plus de fibrose
Sexe ^[2]	Evolution plus acceléré chez les femmes en post menopause
Race ^[3]	↑ Prévalence et severité chez les patients Hispaniques et Asiatiques ; ↓ Prévalence et severité chez les noirs, africains
HTA, obesité centrale, dyslipidémie (↑ TG, ↓ HDL), résistance a l'insuline/diabete ^[4]	Le risque augment dans le syndrome métabolic 66% prevalence de bridging fibrosis > 50 ans, chez les obeses ou diabétiques ^[5,6]
AST/ALT > 1, ^[7] trombocitopenie ^[8]	Indicateur de cirrose sur NASH
ALT constante élevée ^[9]	Associée avec risque de progression plus rapide

Le cas -3- Score de la fibrose

Parametres	Patient
Age, ans	38
BMI	30,4
ALT	118
AST	46
Trombocites	350 000
Glicemie, diabete	98mg%, 5,4
Albumine	4,6
GGT	29
Bilirubine	0,4mg%, 7
Haptoglobine	1,41
Apolipoproteine A1	1,23
Alpha2macroglobuline	46
Triglyceride	181mg%, 2,05
Colesterol	225mg%, 5,83

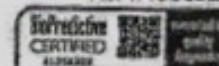
Fibro Max
0,09

FIB-4 score:
0,46

NAFLD score
-1,87

NAFLD score	Cutoff [1]	Stage
<-1,45		F0-F2
-1,45 a 0.676		indeterminé
> 0,67		F3-F4

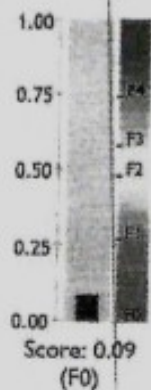
FIB-4	Cutoff [2]	Stage
<1,3- 1.45		F0-F1
1.45 - 3.25		indeterminé
>2,67- 3.25		F3-F4



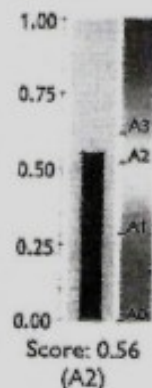
Patient		Biomarkers	
Birth date	1977-11-18	Sample date	2016-11-07
Sex	Male	Alpha2 Macroglobulin	1.33 g/l
Age	38 years old	Haptoglobin	1.41 g/l
Weight	90 kg	Apolipoprotein A1	1.26 g/l
Height	1.72 m	Bilirubin	7 µmol/l
BMI	30.4 kg/m ² (1)	Gamma GT	29 IU/l
		ALT	118 IU/l
		AST	46 IU/l
		Fasting glucose	5.4 mmol/l
		Total cholesterol	5.83 mmol/l
		Triglycerides	2.05 mmol/l

Tests results

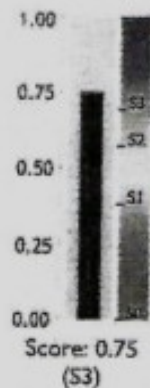
FibroTest
FibroTest assesses liver fibrosis



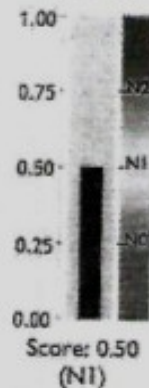
ActiTest
ActiTest assesses activity (inflammation in chronic viral hepatitis C or B)



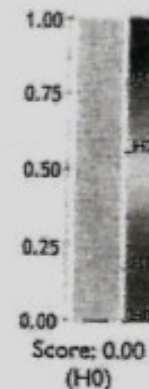
SteatoTest
SteatoTest assesses the fat overload (steatosis or fatty liver)



NashTest
NashTest assesses inflammation for metabolic diseases



AshTest
AshTest assesses inflammation for alcoholic diseases



[REDACTED]
 08/06/1969 (M)
 51076
 Indication : NASH
 Referring physician : ADRIANA
 POPESCU

E (kPa)

MEDIAN

6.4

IQR

1.8

IQR/med.

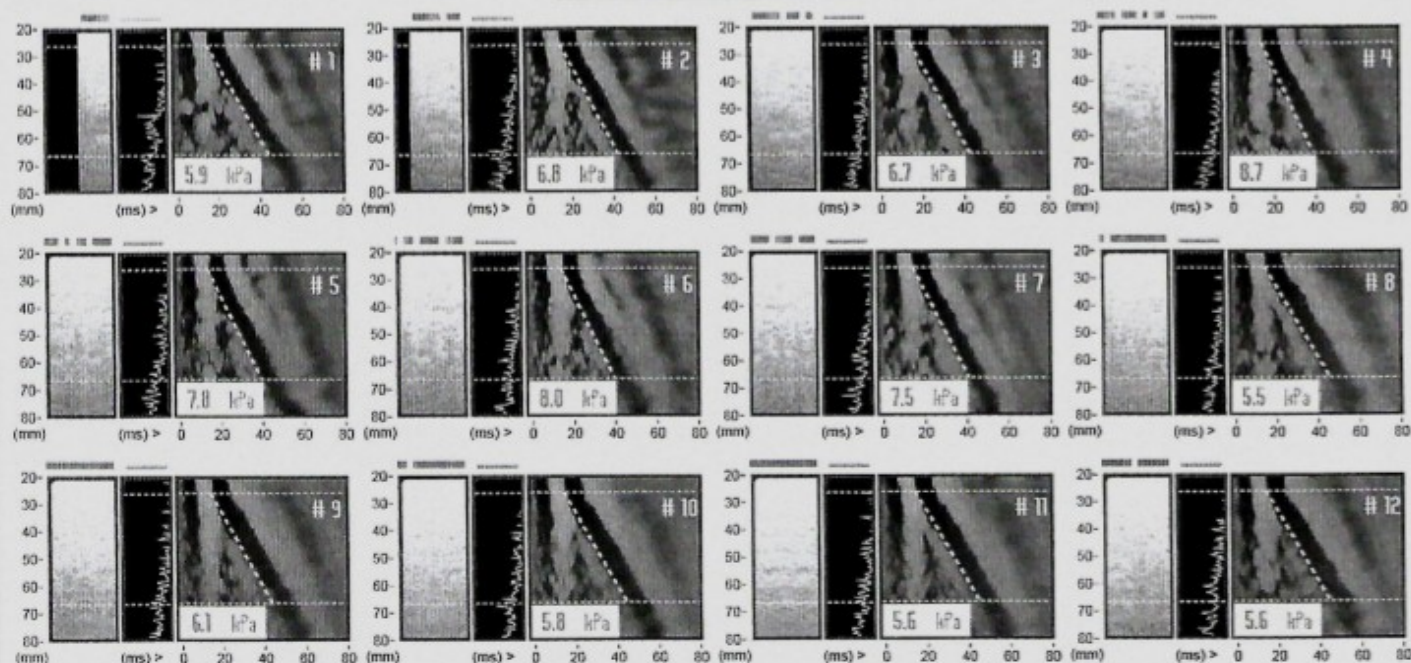
28 %

Exam M (Liver)

Operator : Operator AR

Valid measurements : 12

Total measurements : 12



Comments :

FibroScan 530 Compact (SN:F80179) - Probe M (SN:75355) - 2.0.6

FibroScan® is a medical device used to treat patients with liver disease. Measurements should be performed by a certified operator. The values obtained must be interpreted by a physician experienced in dealing with liver disease, taking into account the complete medical records of the patient, the number of valid measurements and their scatter. Probes must be calibrated according to the manufacturer's recommendations.

Méthodes noninvasives pour le diagnostic de la fibrose du foie en NAFLD/NASH

Testes cliniques ou de laboratoire

Simplees

- AST/Trombocytes
- FIB-4 (APRI)
- NAFLD fibrose score
- BARD(BMI,AST/ALT, diabete) score

Complexes

- NASH *FibroMax*
- ELF
- HepaScore

Imagerie

Elastographie

- *FibroScan*
- MR elastographie
- ARFI (acoustic radiation force impulse)
- VCTE(elasto.trans.a vibration controlée)

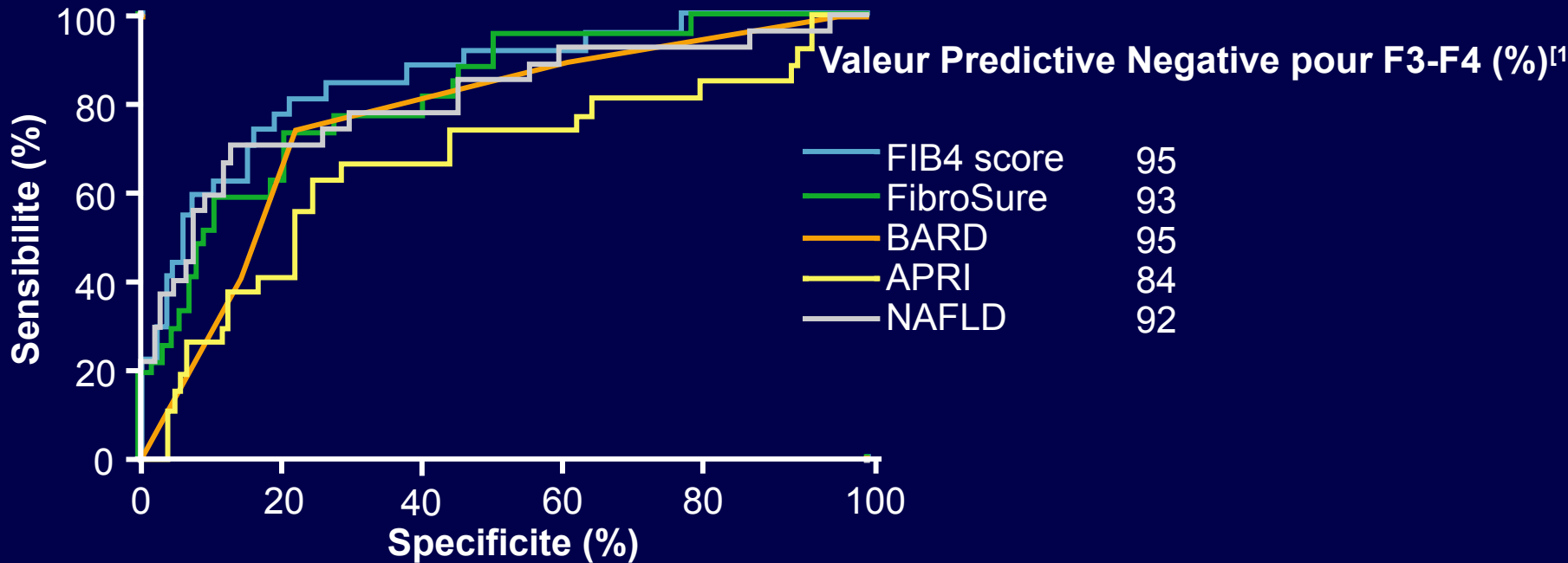
La valeur diagnostique des marqueurs biochimiques FibroTest- FibroSure pour prédire la fibrose en NAFLD

- Etude LIDO sur 170 patients avec NAFLD (dg.PBH)
- Etude multicentrique CYTOL sur 97 patients (dg. PBH)
- 954 donneurs de sang comme groupe de control

Résultats du FibroTest

- est en concordance avec la biopsie en 57% des cas
- est en discordance en 43%, surtout quand ALT élevée
- prédit les stades de fibrose avancée, pas le dg. de NASH

Est-ce que les méthodes sérologiques peuvent différencier entre les stades de fibrose 0-2 vs 3-4?



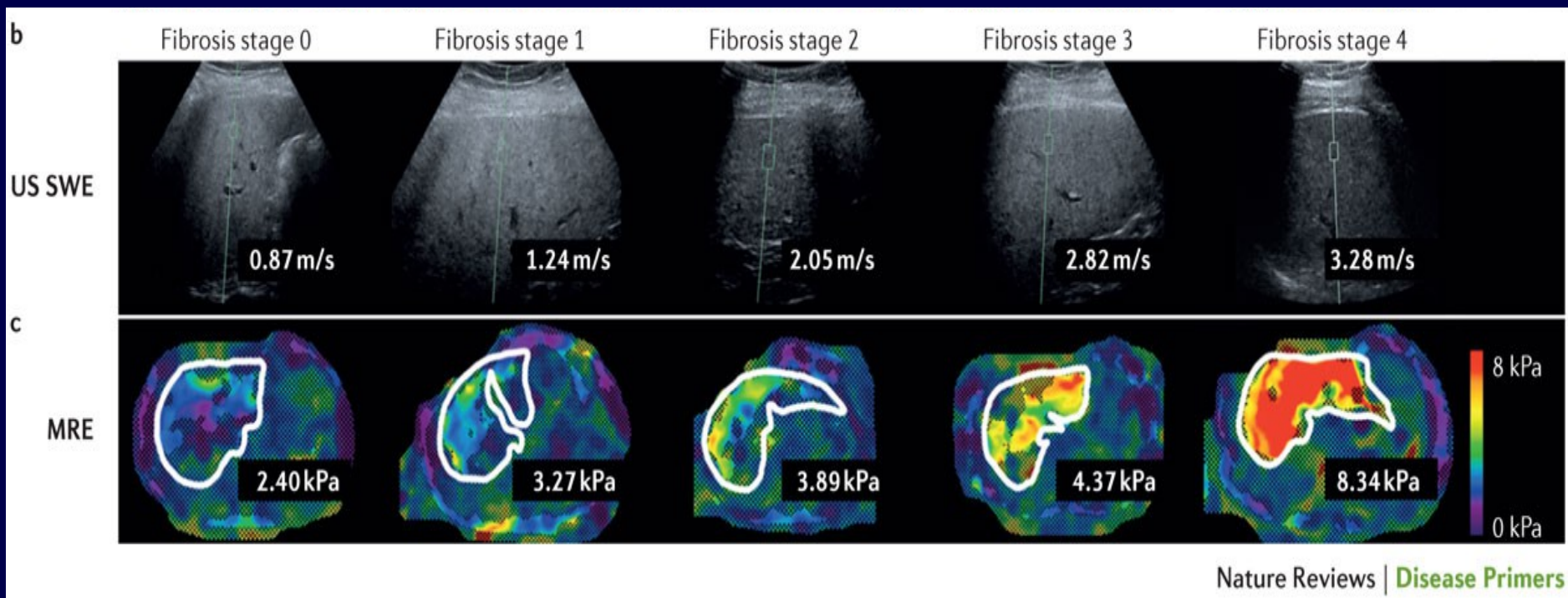
Les testes non invasives pour fibrose sont fiables pour l'exclusion d'une maladie avancée (F3-F4), mais ne peuvent pas identifier la fibrose moyenne (F2-F3)

McPherson S, et al. Gut. 2010;59:1265-1269.

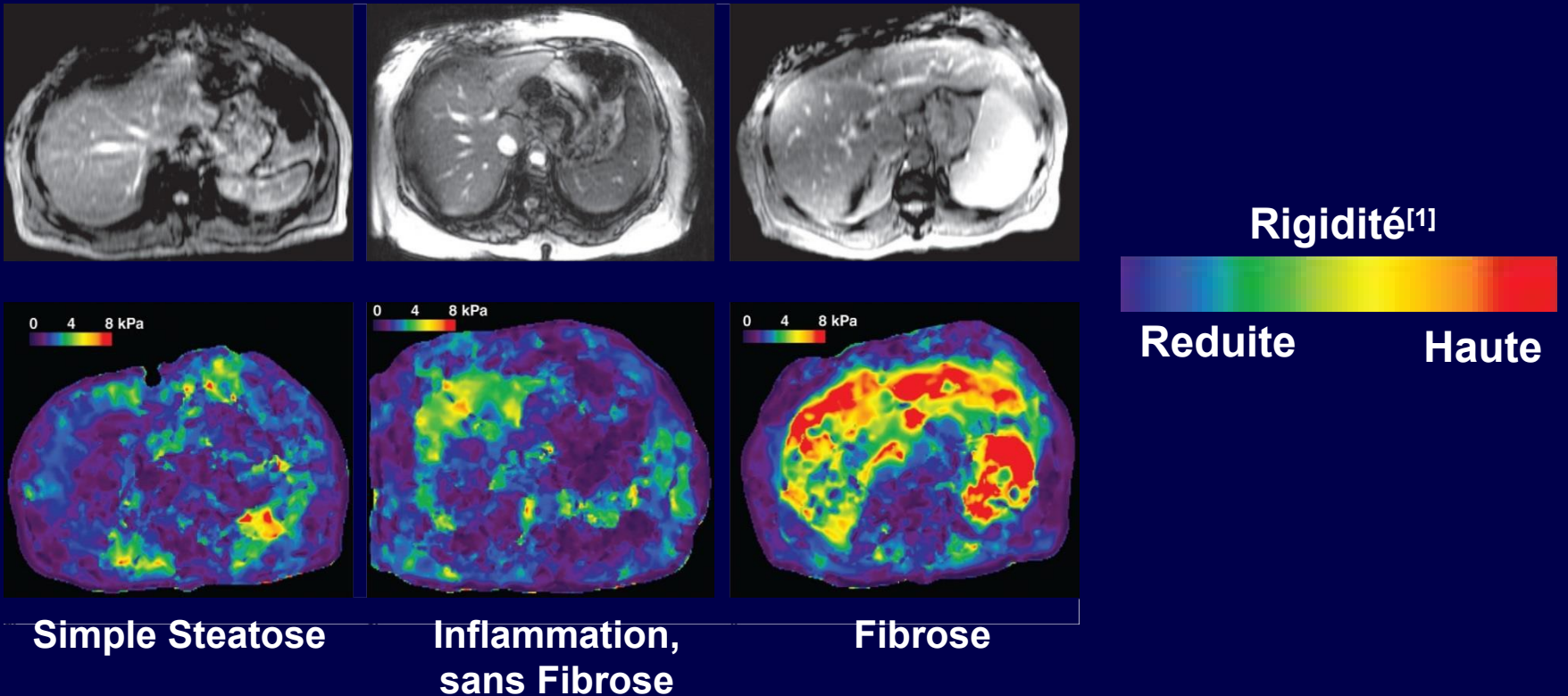
McPherson S, et al. Am J Gastroenterol. 2016

Le cas-6-

Est-ce que les méthodes d'imagerie peuvent distinguer les stades de fibrose 0-2 et 3-4?



Le cas-7- Elastographie avec résonance magnétique



Dans NAFLD un diagnostic plus précis pour la **fibrose avancée** que FibroMax et Fibroscan,^[2,3,4] L'inflammation peut augmenter la fibrose^[1]

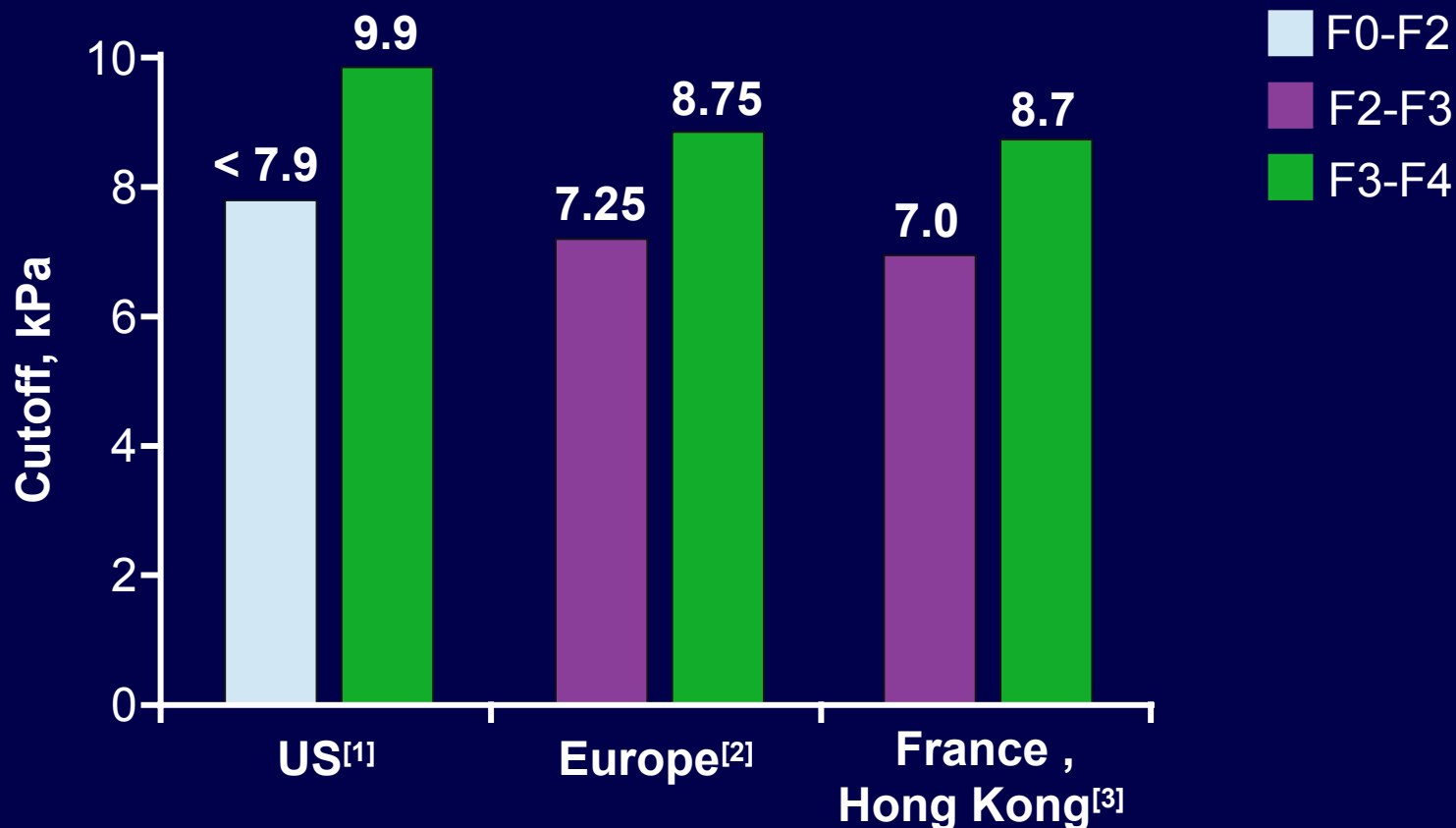
1. Chen J, et al. Radiology. 2011;259:749-756.
2. Imajo K, et al. Gastroenterology. 2016;150:626-637
3. Cui J, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015;41:1271-1280.
4. Loomba R, et al. Hepatology. 2014;60:1920-8

Méthodes de diagnostic pour NAFLD/ NASH

Methodes	Sensibilité	Spécificité	Commentaires
Enzymes du foie ▪ GGT ^[1]	63%	65%	Pas de valeur diagnostic
Echographie ^[2] ▪ tout degré ^[3] ▪ Cutoff $\geq 20\%$ ^[3]	85% 61% 100%	94% 100% 90%	Convenable, accessible, mais ne peut pas distinguer le stade de fibrose/steatose
TDM native ^[4] ▪ Cutoff $> 30\%$	79%	97%	Meilleure dans l'obésité mais affectée par le fer, la fibrose, moins bonne si peu steatose
MRI proton density fat fraction ^[5] ▪ Cutoff PDFF 6.4%, gr ≥ 1 ▪ Cutoff PDFF 17.4%, gr ≥ 2	86% 64%	83% 96%	Diagnostic de la steatose legere, précise pour quantifier la quantité de graisse hepatique
MRS ^[6] ▪ Cutoff $\geq 5\%$ ▪ Cutoff $> 33\%$	90-96% 92-100%	87-100% 92-97%	
Ponction-biopsie du foie			Gold standard, mais... sampling error

1. Alam S, et al. BSMMU J. 2015;8:61-67.
2. Hernaez R, et al. Hepatology. 2011;54:1082-1090.
3. Dasarathy S, et al. J Hepatol. 2009;51:1061-1067.
4. Rogier J, et al. Liver Transpl. 2015;21:690-695.
5. Tang A, et al. Radiology. 2015;274:416-425.
6. McPherson S, et al. J Hepatol. 2009;51:389-397.

Elastographie Transitoire a Vibrations Contrôlées (VCTE) pour stadialiser la fibrose



1. Tapper EB, et al. Am J Gastroenterol. 2016;111:677-684.
2. Petta S, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:1350-1360.
3. Wong VW, et al. Hepatology. 2010;51:454-462.

Le cas-8-

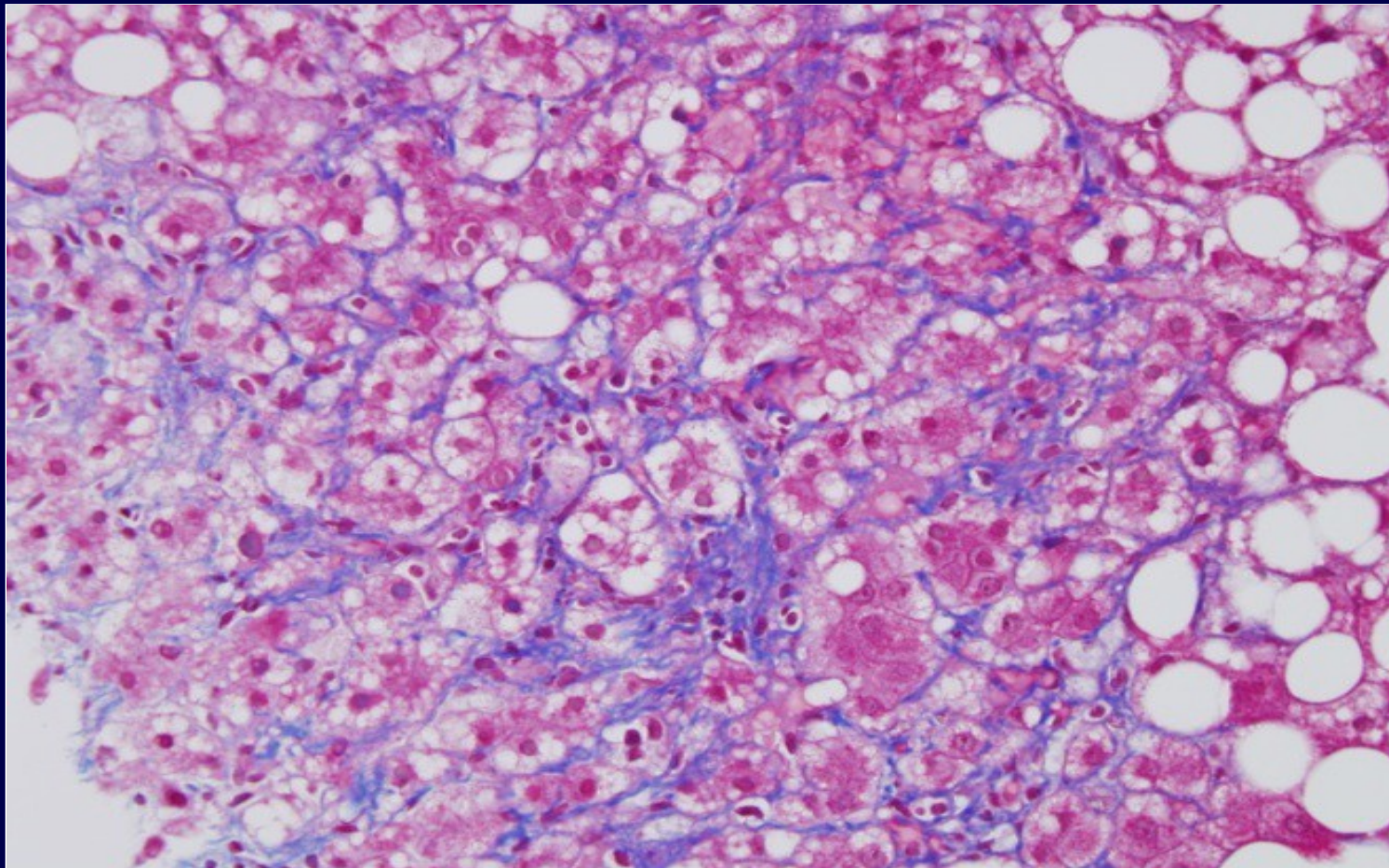
Stratégies pour la prise en charge du patient avec NAFLD/NASH

L'identification de NASH et la progression de la maladie sont suggérés par:

- Les facteurs de risques cliniques (métabolisme, AHC)
- Les méthodes non invasives
 - Correctes pour diagnostiquer la fibrose avancée
 - L' imagerie en combinaison avec des marqueurs sérologiques sont exactes pour diagnostiquer la fibrose avancée, mais plus modestes pour NASH
- Apprécier la nécessité de la PBH (traitement, évolution): biopsie en 2015

Le cas- 9- PBH du patient

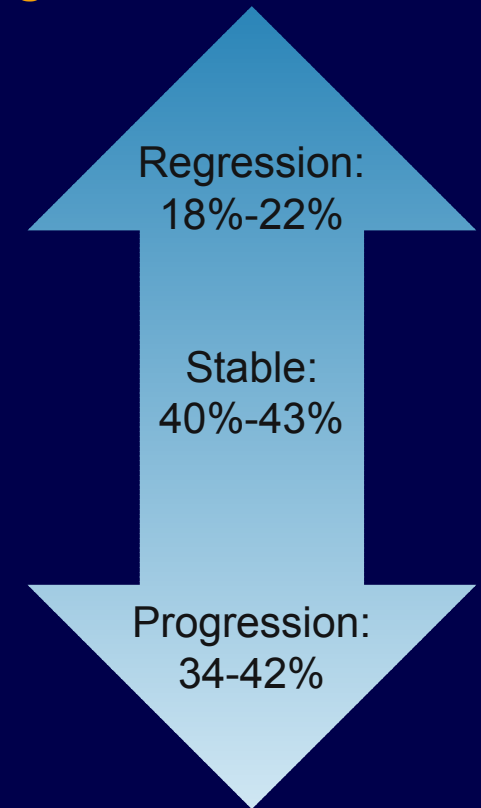
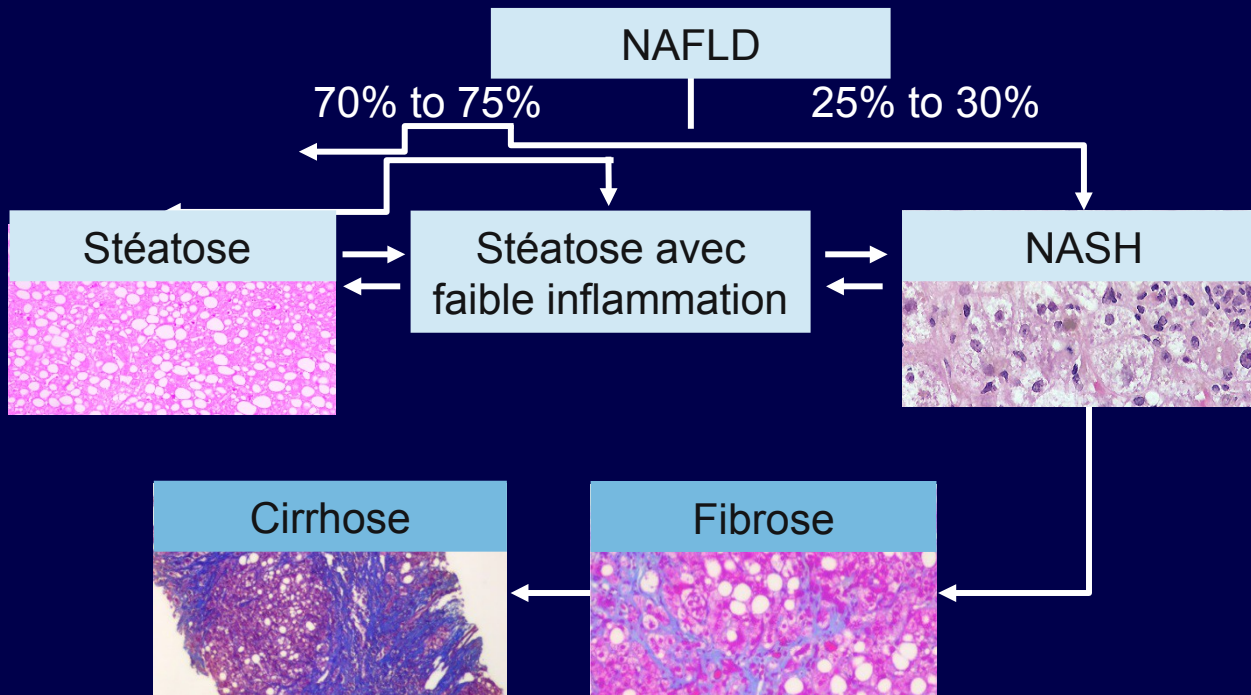
S3, A2, F1 Perisinusoidale



Role de la biopsie pour le diagnostic positif, différentiel, la progression de NAFLD/ NASH / Fibrose / Cirrhose, la surveillance et le traitement

Soustypes histologiques^[1,2]

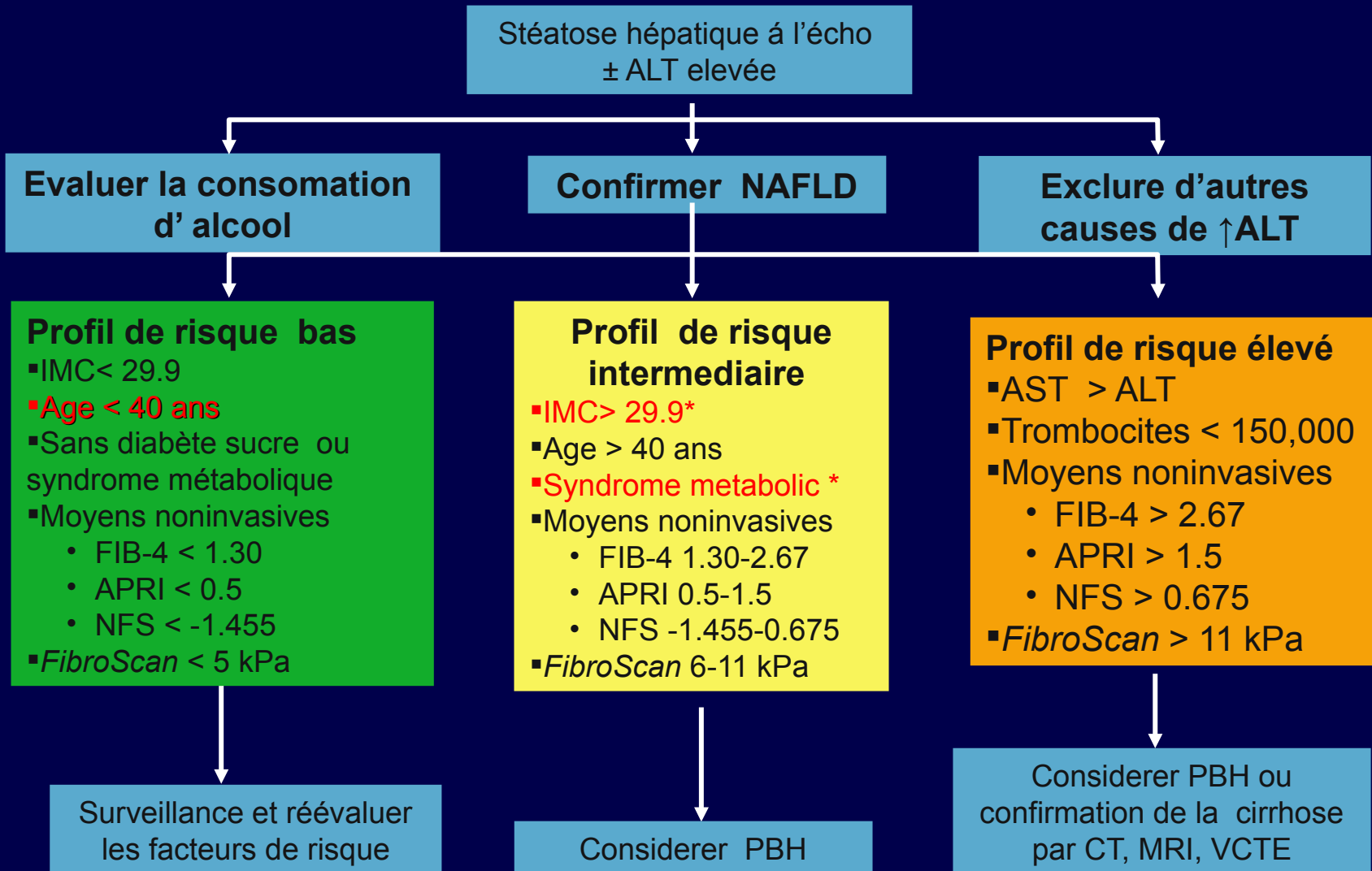
Changement en Fibrose^{*[3,4]}



*N = 108 pts avec NAFL/NASH suivis 6.6 ans
(dates des biopsies en séries)

1. Ludwig J, et al. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-438.
2. Kleiner DE, et al. Hepatology. 2005;41(6):1313-1321.
3. McPherson S, et al. J Hepatol. 2015;62:1148-1155.
4. Singh S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Apr;13(4):643-54

Le cas-9- L'algorithme de la prise en charge



Traitement du patient avec NASH - les guides de l'EASL et de l'AASL -

1. Changement de l'alimentation et du style de vie
2. Médicaments
3. Chirurgie bariatrique

Perte de poids associée avec amélioration histologique dans NAFLD

Analyses des données dans 4 études randomisées

Perte de poids $\geq 10\%$

Régression de la
fibrose
(45% des pts)

Perte de poids $\geq 7\%$

Régression de
NASH
(64% - 90% pts)*

Perte de poids $\geq 5\%$

Réduction de l'inflammation
(41% - 100% des pts)*

Perte de poids $\geq 3\%$

Amélioration de la stéatose
(35% - 100% des pts)*

*Depending on degree of weight loss.

Quelles recommandations sont correctes sur l'alimentation d'un patient avec NASH?

- Le régime hyperprotéique est le meilleur pour perdre du poids chez les obèses.
- Le régime hyperprotéique donne des résultats équivalents en perte de poids que les autres régimes, si tous sont hypocaloriques
- Le régime riche en hydrocarbonates et réduit en lipides baisse moins les TGL, HDL-C et NASH, comparé au régime hypohydrocarbonates et hyperlipidique.
- La perte de poids à 6-12 mois est plus grande avec le régime hypocalorique hypolipidique comparé au régime hypocalorique hyperlipidique

Le cas- 10- la diète recommandée

Diète méditerranéenne

- Le plus important est de réduire l'apport en calories de 500-1000 /jour et de le maintenir plus d'un an
- La recommandation est d'éviter les carbo. raffinés
 - pain et riz blanc/brun
 - pommes de terre blanc/rouge
 - tortillas, mais, farineuses
 - pizza/pattes
 - Chips, lipides saturés
 - jus et boissons gazeuses, avec fructose

Exercices physiques – MET- équivalent métabolique

Activite physique	MET
Intensité légère <ul style="list-style-type: none">▪Sommeil▪TV▪Travail de bureau▪Marche (2.7 -4 km/h) sur terrain plat, lentement	< 3
Intensité modéré <ul style="list-style-type: none">▪Bicyclette stationnaire, 50-100 watts, effort légère▪Marche(5 km/h)▪Exercices légères a la maison▪Bicyclette (16 km/h), pour le travail ou le plaisir	3 - 6
Intensité forte <ul style="list-style-type: none">▪Jogging, courses▪Effort intense, sport d'équipe▪Sauter la corde, aérobic	> 6

Le cas -11- Quelle sorte d'exercices faut-il prescrire à ce patient?

1. Les exercices vigoureux (≥ 6 METs pendant 75 min/semaine) sont associés à la réduction de NASH-OR: 0.65 (95% CI: 0.43-0.98; $p= 0,04$)
2. Les exercices réduisent la stéatose même à l'absence de la réduction du poids
3. Il y a peut d'études avec preuves histologiques sur la supériorité d'un sport de résistance envers celui aérobic pour améliorer NASH et le syndrome métabolique

Ce patient a repris le tennis et la bicyclette depuis 2 ans

il a maigri 10 kilo jusqu'à présent avec diète et exercices.

1. Kistler KD, et al. Am J Gastroenterol. 2011;106:460-468
2. Hashida R, et al. J Hepatol. 2016
3. Hannah WN, et al. Dig Dis Sci. 2016;61:1365-1374.

Le cas-12- Quels sont les options de traitement pharmacologique à ce patient?

- Médicaments approuvés par les guides, pas par FDA avec efficacité prouvée
 - La vitamine E
 - Pioglitazone (NASH+/- Diabete)
- Médicaments avec des preuves incertaines
 - Pentoxifylline
 - Liraglutide
 - Silibinine
 - Acide ursodeoxycolic
 - Autres (microbiota et NASH) : rifaximin+ symbiotic)

Pourquoi ne pas traiter tous les patients avec vitamine E ?

- ~ 50% ne répond pas à la vitamine E^[1] (ALT pas fiable)
- Risque plus élevé d'hémorragie cérébrale^[2]
- Risque de cancer de prostate?
 - Augmentation d'incidence 1.6/1000 ^[3]
 - Sans effet sur le risque de cancer de prostate (n = 11 000)^[4]
- Effets secondaires à long terme?
 - Sans, les doses > 400 IU/jour associées à mortalité plus haute^[5]

1. Sanyal AJ, et al. N Engl J Med. 2010;362:1675-1685. Etude PIVENS

2. Schürks M, et al. BMJ. 2010;341:c5702.

3. Klein EA, et al. JAMA. 2011;306:1549-1556.

4. Gaziano JM, et al. JAMA. 2009;301:52-62.

5. Miller ER III, et al. Ann Intern Med. 2005;142:37-46.

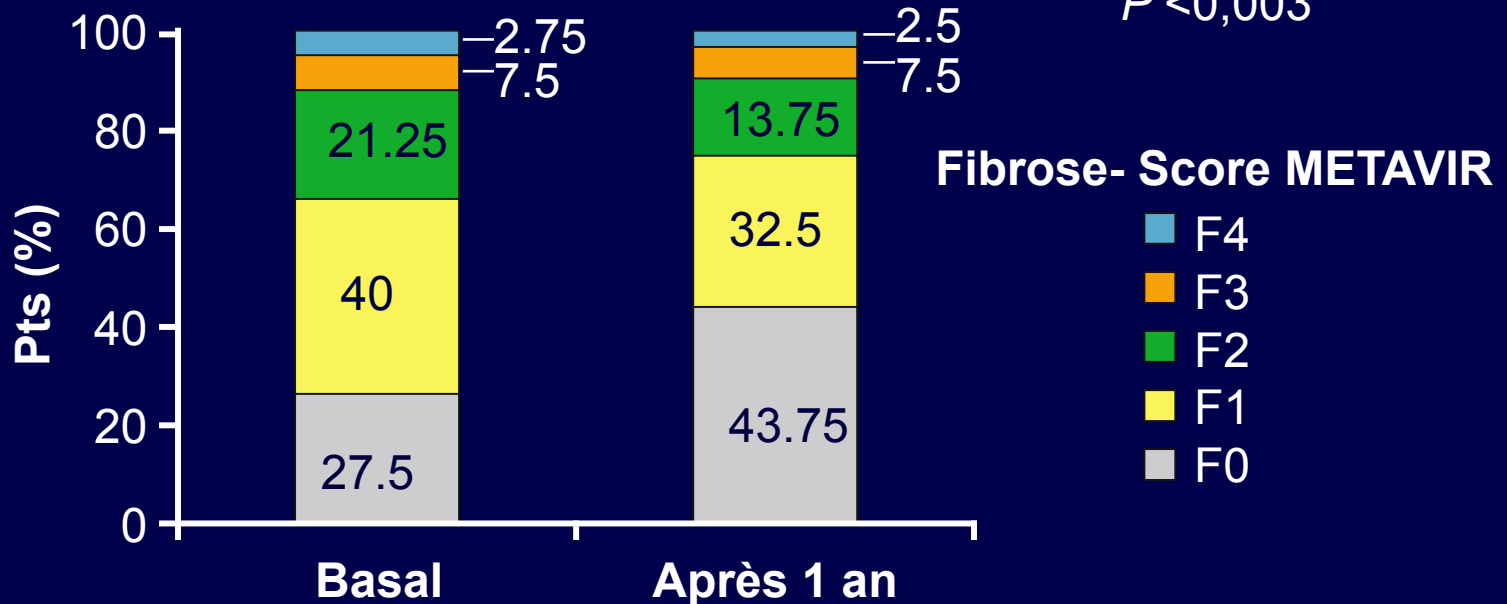
Proposez- vous la chirurgie bariatrique chez ce patient pour améliorer la fibrose dans NASH?

Non

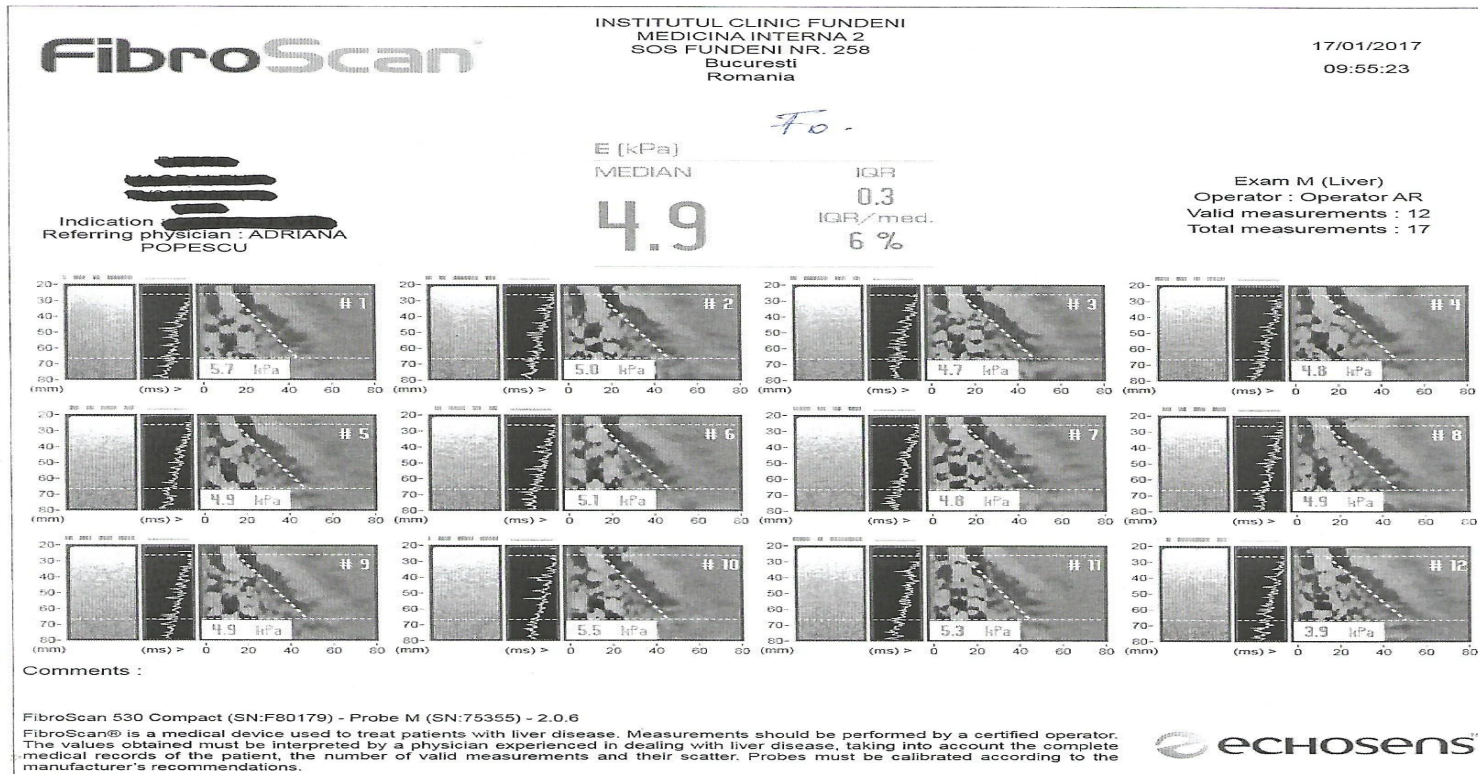
Etude prospective des obèses avec NASH sur PBH, traités avec la chirurgie bariatrique , suivis > 5 ans (N = 109)

Distribution de la Fibrose METAVIR

Wilcoxon *t* test
 $P < 0,003$



Le patient a reçu 6 mois un traitement dans un étude clinique (RFX+ ZIR), puis avec vit E , Pentoxifylline et Silimarine, avec ALT, RI, TGL, fibrose, remises à 1 an



14-Conclusions sur le diagnostic et la prise en charge du patient

NAFLD ou NASH?



NAFL+ NASH incipient

Comment differentier
NAFLD de NASH?



Utilisez les facteurs de risque cliniques, les moyens noninvasives combinés, apprécier si PBH

Sont les moyens noninvasives
fiables pour le diagnostic
de la fibrose en NAFLD?



Fiables pour exclure,
très bons pour identifier, pas
pour différentier NASH vs NAFLD

Est la PBH
nécessaire?



Oui

- moyens noninvasives imprécises
 - - persistance d'ALT élevées
- pour le traitement et l'évolution

Traitement



Efficacité pas encor prouvée