

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

ADRIANA POPESCU, MD, PhD

Hôpital Fundeni, Bucarest

PRESENTATION DU CAS :

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

- Référé par le MG pour une **légère et répétée élévation des transaminases**: ALT=118, AST =56 UI/l (normal=10-50 UI/l)
 - Absence des VHA, VHB, VHD, VHC, VHE, HIV, EBV, CMV
 - Absence des auto-anticorps
 - HL, ferritine, transferrine, fer, GGT, HbA1, HOMA-IR, BT, FA, céruloplasmine normales
 - Cholestérol=583mg%, TGL =205mg%, glycémie=98mg%

L'examen physique

- PA= 130/85mmHg, AV=70/min, cardio-pulmonaire normal
- Obésité centrale
- Foie et rate en limites normales,
- Etat de santé apparemment normal
- Aucun médicament, drogue etc.

L' échographie: foie hiperéchogène vs. rein, avec atténuation

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-invasives: bio markers en sérum et imagerie
 - invasives: la ponction-biopsie du foie, "gold standard"

Quels sont les facteurs de risque pour NASH de ce patient?

1. ALT élevée a plusieurs reprises
2. Stéatose sur l' échographie
3. Obésité, sédentaire, type d'alimentation
4. HbA1=5,5%, HOMA-IR=2,2
5. Tolérance modifiée aux glucides(100-180-140 mg%)
6. 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 constant élevée[9]	Associée avec risque de progression plus rapide

ALT légèrement élevée ou même normale exclut-elle la progression de NAFL à NASH?

NON

- ALT élevée de façon permanent peut- être associée à la progression de la maladie de NAFL à NASH[1]
- Patients avec ALT normale peuvent développer une maladie progressive de NAFL à NASH[2-4]
- Jusqu' à 80% des patients avec NAFLD ont ALT normale[5]
- Il n'y a pas un niveau établi de l' ALT pour prédire NASH ou fibrose avancée en NAFLD [6]

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

Testes cliniques ou de laboratoire

Simplex

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

Complexes

- NASH *FibroMax*
- ELF
- HepaScore
- M30 Apoptosense ELISA (caspase 18) et M65 ELISA

Imagerie

Elastographie

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

Score de la fibrose

Parametres	Patient
Age, ans	38
BMI	30,4
ALT	118
AST	46
Trombocites	350 000
Glicemie, diabete	98mg%
Albumine	4,6
GGT	29
Bilirubine	0,7mg%
Haptoglobine	1,41
Apolipoproteine A1	1,23
Alpha2macroglobuline	46
Triglycéride	205mg%
Cholestérol	583mg%

FIB-4 score:
0,46

NAFLD score
-1,87

Fibro Max
0,09

NAFLD score	Cut-off [1]	Stage
<-1,45		F0-F2
-1,45 a 0.676		indéfini
> 0,67		F3-F4

FIB-4	Cut-off [2]	Stage
<1,3- 1.45		F0-F1
1.45 - 3.25		indéfini
>2,67- 3.25		F3-F4

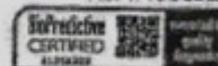


<http://www.biopredictive.com/>

FibroMax

Internal reference : I6807U0417

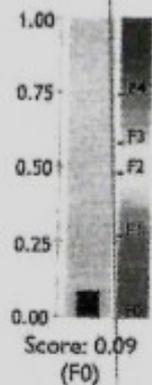
Ref #1358322



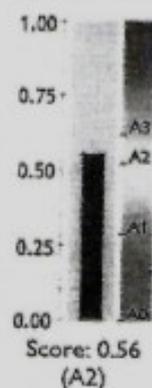
Patient	Biomarkers
Birth date 1977-11-18	Sample date 2016-11-07
Sex Male	Alpha2 Macroglobulin 1.33 g/l
Age 38 years old	Haptoglobin 1.41 g/l
Weight 90 kg	Apolipoprotein A1 1.26 g/l
Height 1.72 m	Bilirubin 7 µmol/l
BMI 30.4 kg/m ² (1)	Gamma GT 29 IU/l
	ALT 118 IU/l
	AST 46 IU/l
	Fasting glucose 5.4 mmol/l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

Tests results

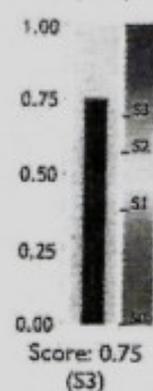
FibroTest
FibroTest assesses liver fibrosis



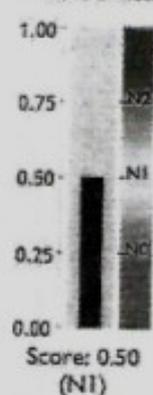
ActiTest
ActiTest assesses acuity (inflammation in chronic viral hepatitis C or B)



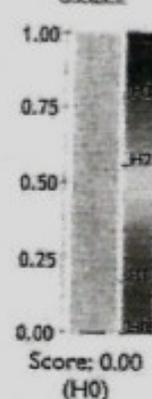
SteatoTest
SteatoTest assesses the fat overload (steatosis or fatty liver)



NashTest
NashTest assesses inflammation for metabolic diseases.



AshTest
AshTest assesses inflammation for alcoholic diseases.



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

E (kPa)

MEDIAN

6.4

IQR

1.8

IQR/med.

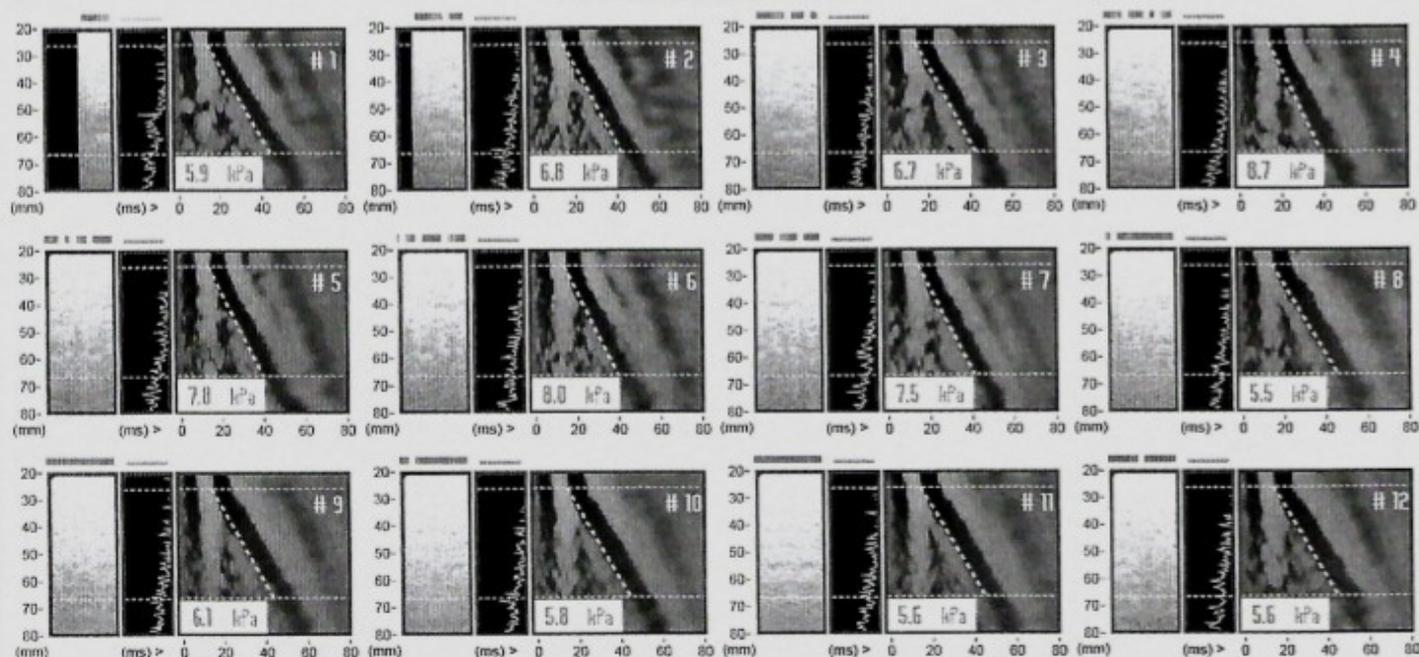
28 %

Exam M (Liver)

Operator : Operator AR

Valid measurements : 12

Total measurements : 12

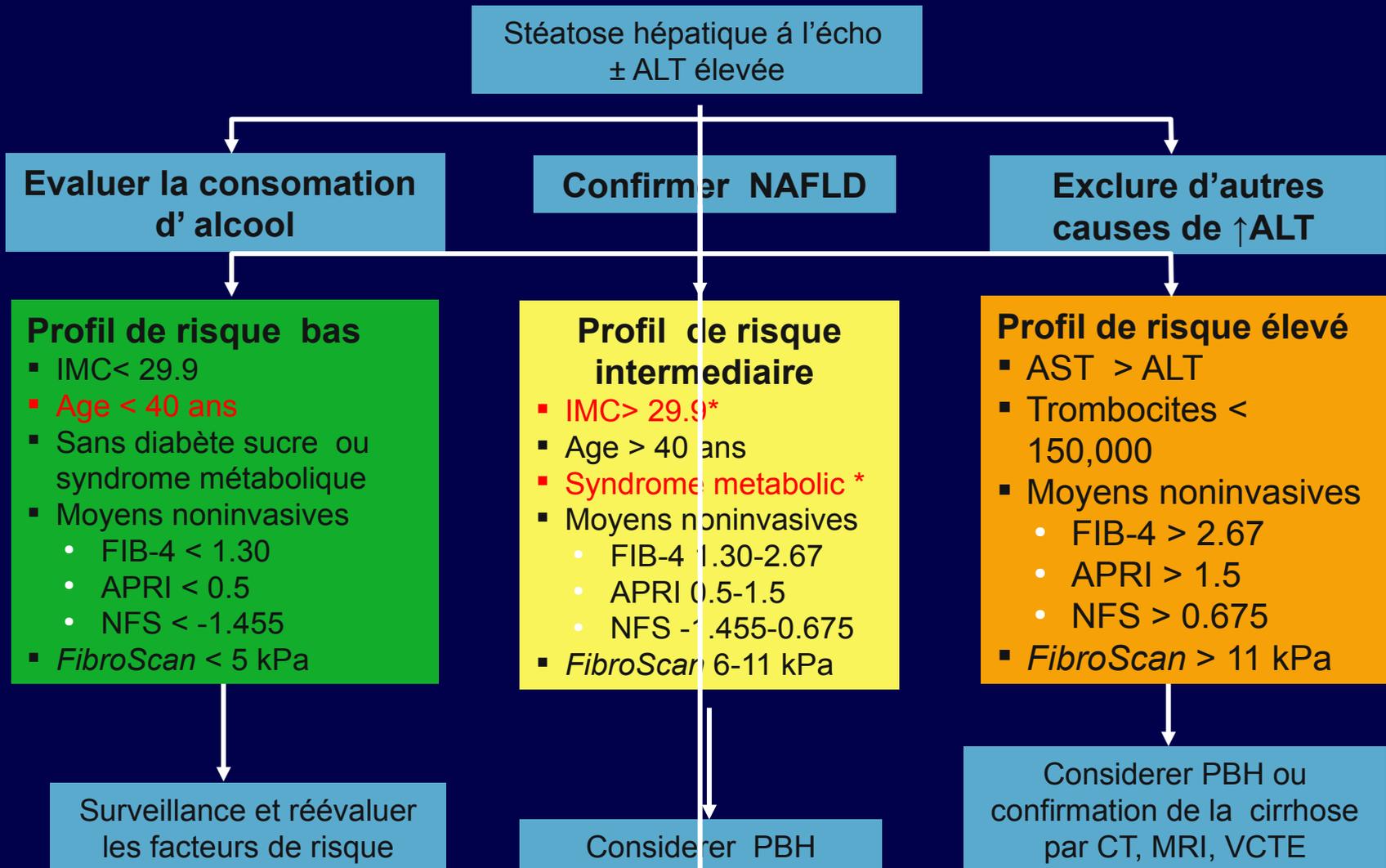


Comments :

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.

L'algorithme de la prise en charge



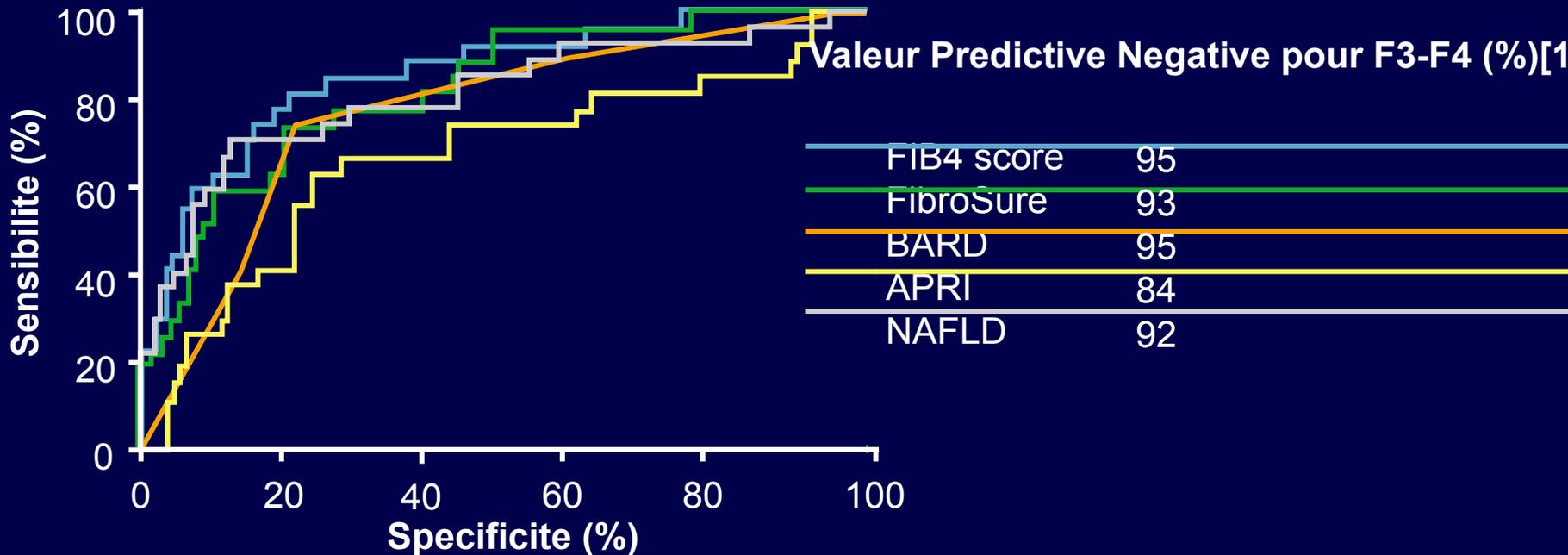
La valeur diagnostique des marqueurs biochimiques FibroTest- FibroSure pour prédire la fibrose en NAFLD

- 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

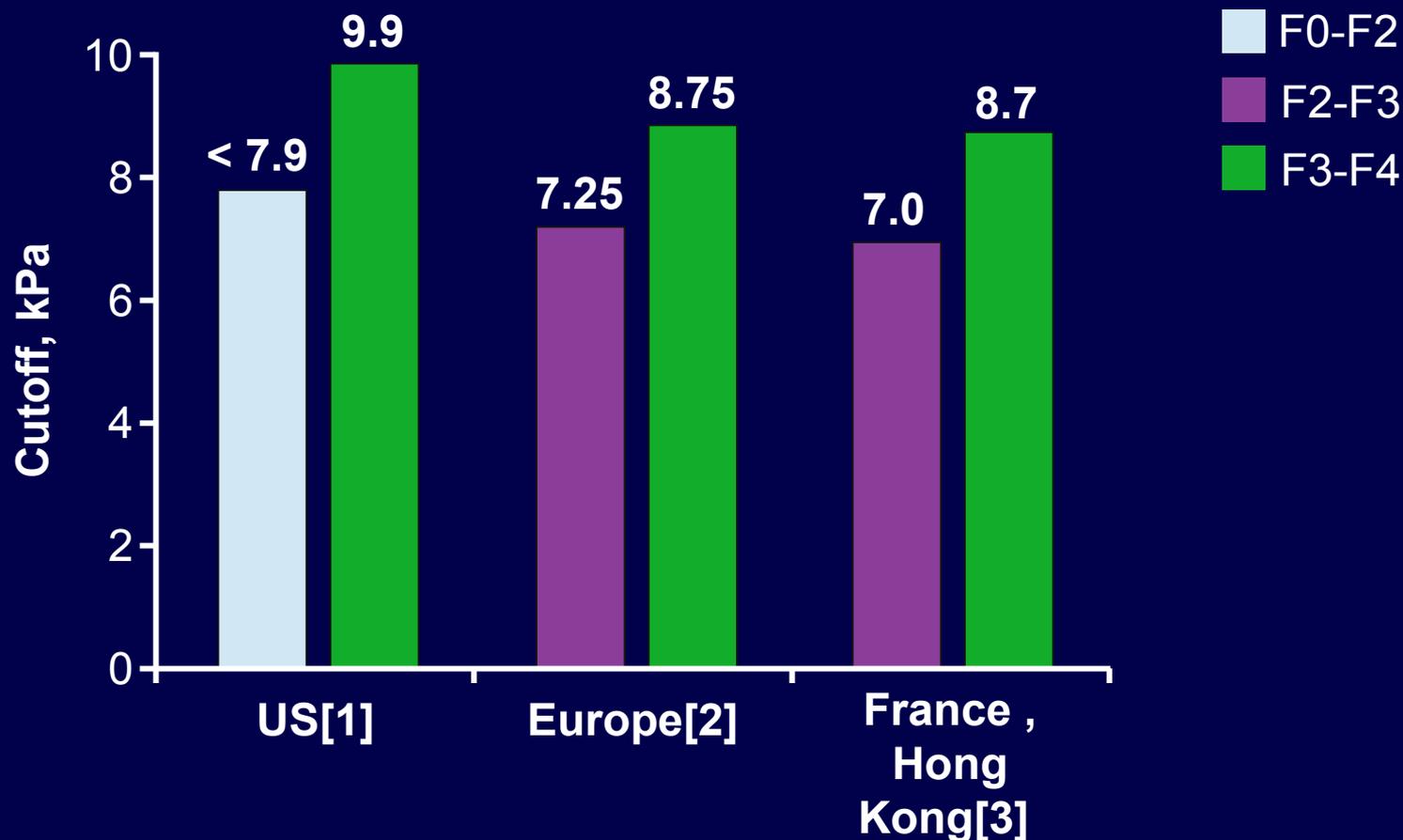
Est-ce que les méthodes sérologiques peuvent différencier entre les stades de fibrose 0-2 vs 3-4?



Les tests non invasifs pour fibrose sont fiables pour l'exclusion d'une maladie avancée (F3-F4), mais ne peuvent pas identifier la fibrose légère de celle moyenne (F1-F2). Meta-analyse sur 66 études : 13046 patients (Xiao et al - Hepatology 2017;66:1486).

1. McPherson S, et al. Gut. 2010;59:1265-1269.
2. McPherson S, et al. Am J Gastroenterol. 2016

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.

Projet européen de 34 million d'euro pour développer de meilleurs tests pour stéatohepatite sous l'égide de l'EASL (projet LITMUS prof. Quentin Anstee).
www.easl.eu/discover/news/ground-breaking-eu-34-million-project-to-develop-better-test-for-liver-disease

L' échographie est-elle fiable pour le diagnostic de NAFLD/NASH?

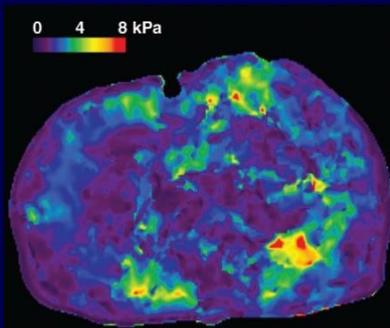
- Changements caractéristiques pour NAFLD/NASH sont détectables si > 20% - 30% du foie contient de la graisse.
- L'aspect échographique du foie gras ne peut pas être différencier de celui de la cirrhose à ces débuts.

L'échographie ne donne pas d'indications sur l'étiologie.
Hernaez R, et al. Hepatology. 2011;54:1080-1091.
Dasarathy S, et al. J Hepatol. 2009;51:1061-1067.
Hannah WN Jr, Harrison SA. Hepatology. 2016;

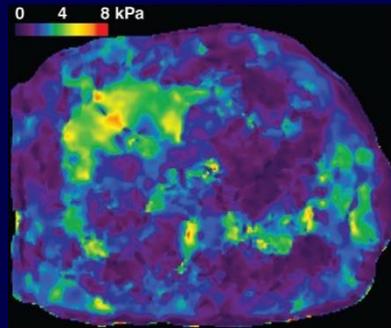
Elastographie par résonance magnétique (MRE)



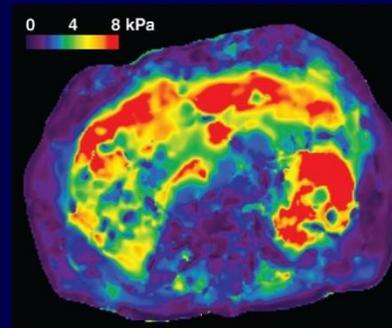
Rigidité[1]



Simple Steatose



Inflammation,
sans Fibrose



Fibrose

Reduite

Haute

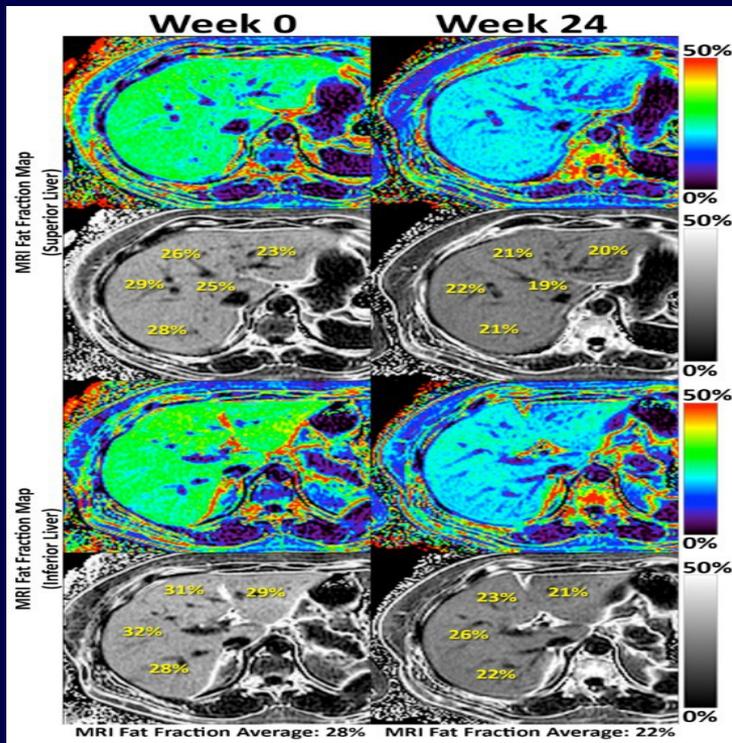
MRE plus précis pour le dg. de **fibrose avancée** que FibroMax et Fibroscan,[2,3,4] L'inflammation peut augmenter la fibrose[1]

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

Trial de phase II MOZART : Carte de la graisse et rigidité avant et après traitement avec MRE

- Etude randomisée, double-aveugle, placebo-contrôlé, étude phase II
- Première étude avec 2D et 3D MRE dans NASH

Carte de la graisse



Distribution hétérogène

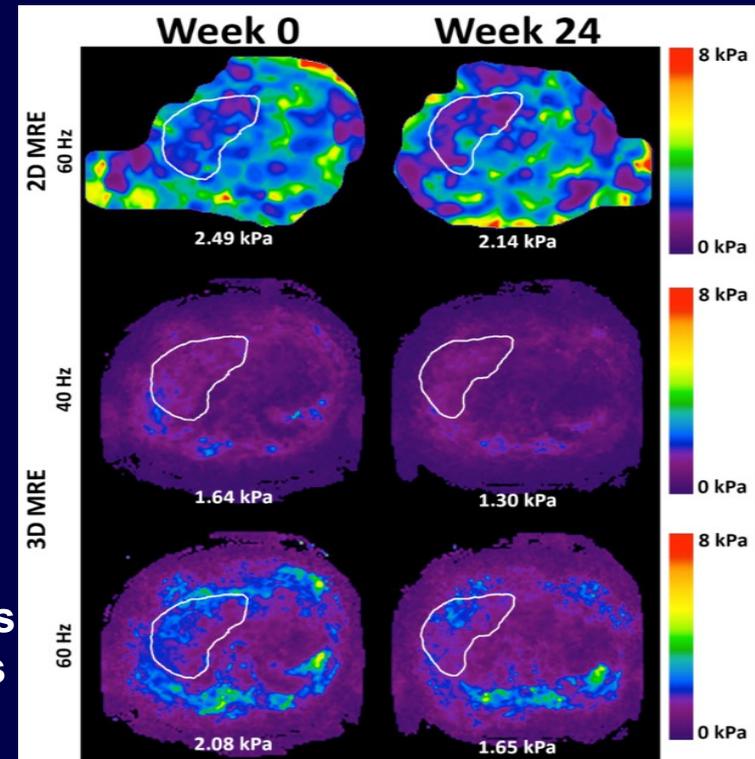


Plus haute précision



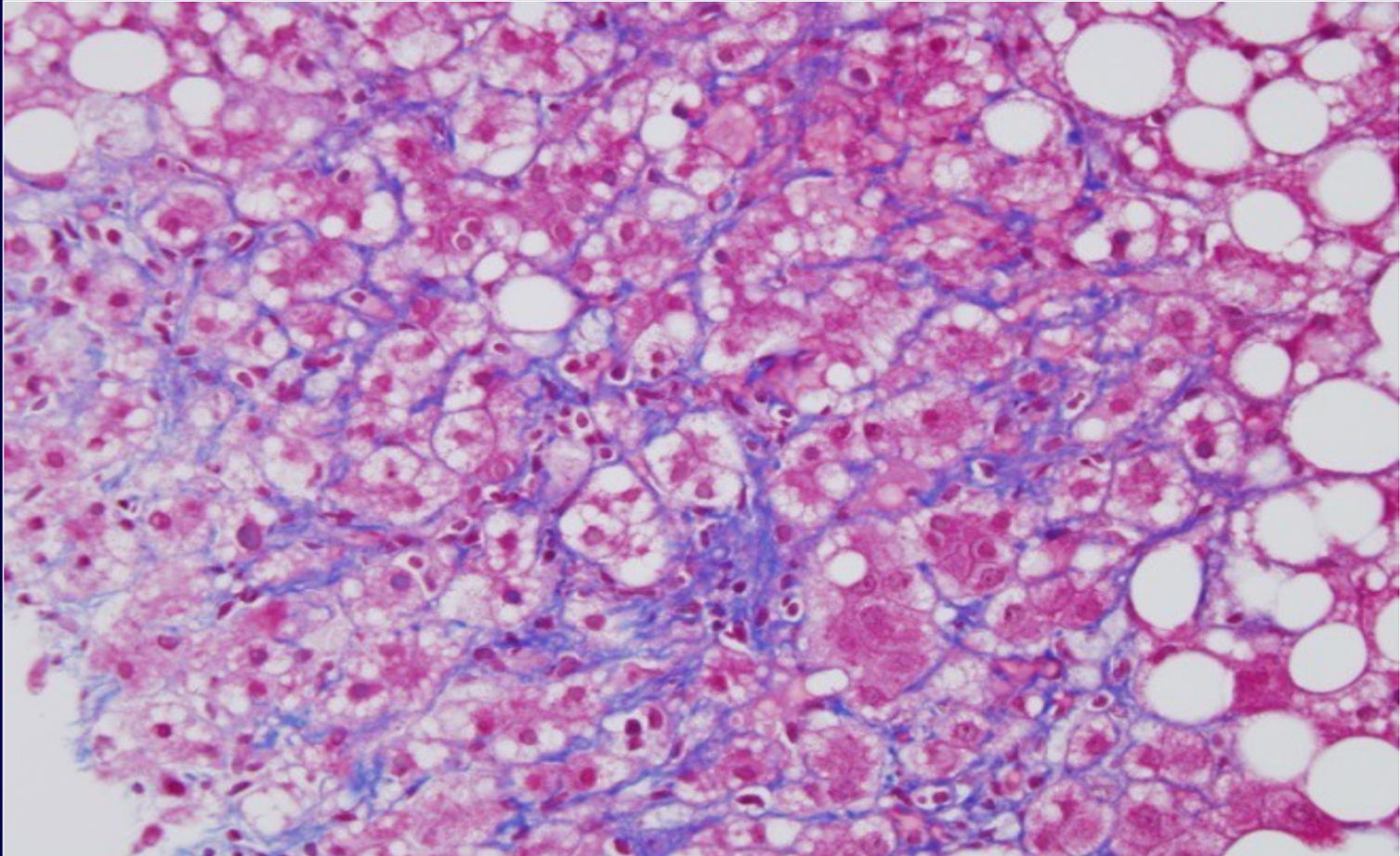
Efficace dans les essais cliniques

Carte de la rigidité



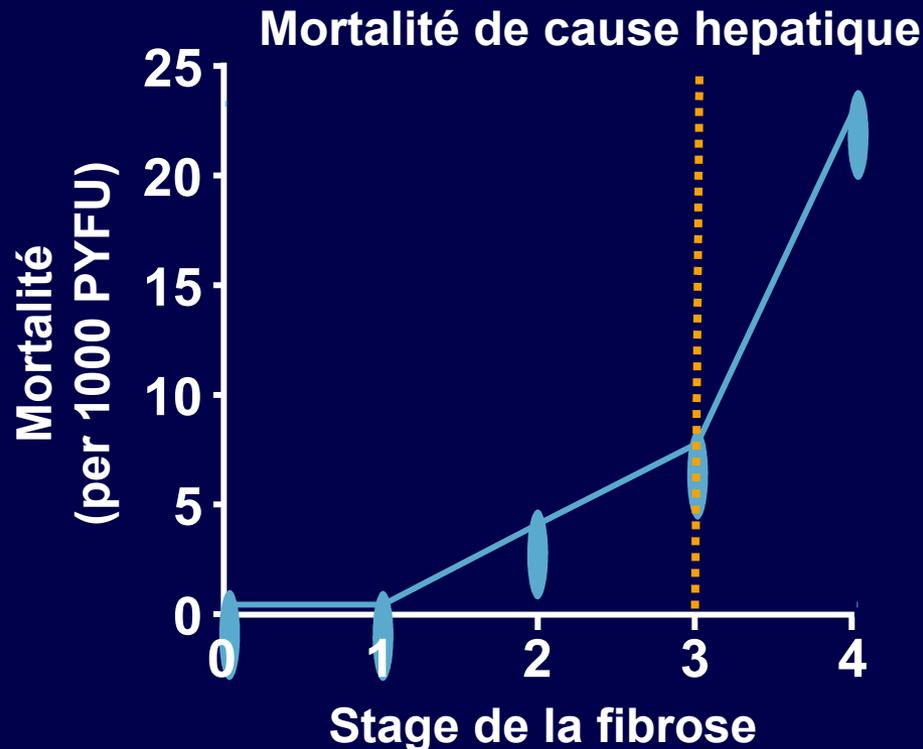
PBH du patient

S3, A2, F1 (steatose=3, ballonnement=1, inflammation zone 3= 1, fibrose périsinusoidale=1); **NAS-score=6**



L'évolution et la mortalité sont liées au stade de la fibrose

- Meta-analyse de 5 études de cohorte sur 1495 pts avec NAFLD surveillés pendant 17,452 pt-ans
- La mortalité augmente exponentiellement d'après le stade de fibrose



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

- 1. Perte de poids par changement de l'alimentation et du style de vie**
- 2. Médicaments**
- 3. Chirurgie bariatrique**

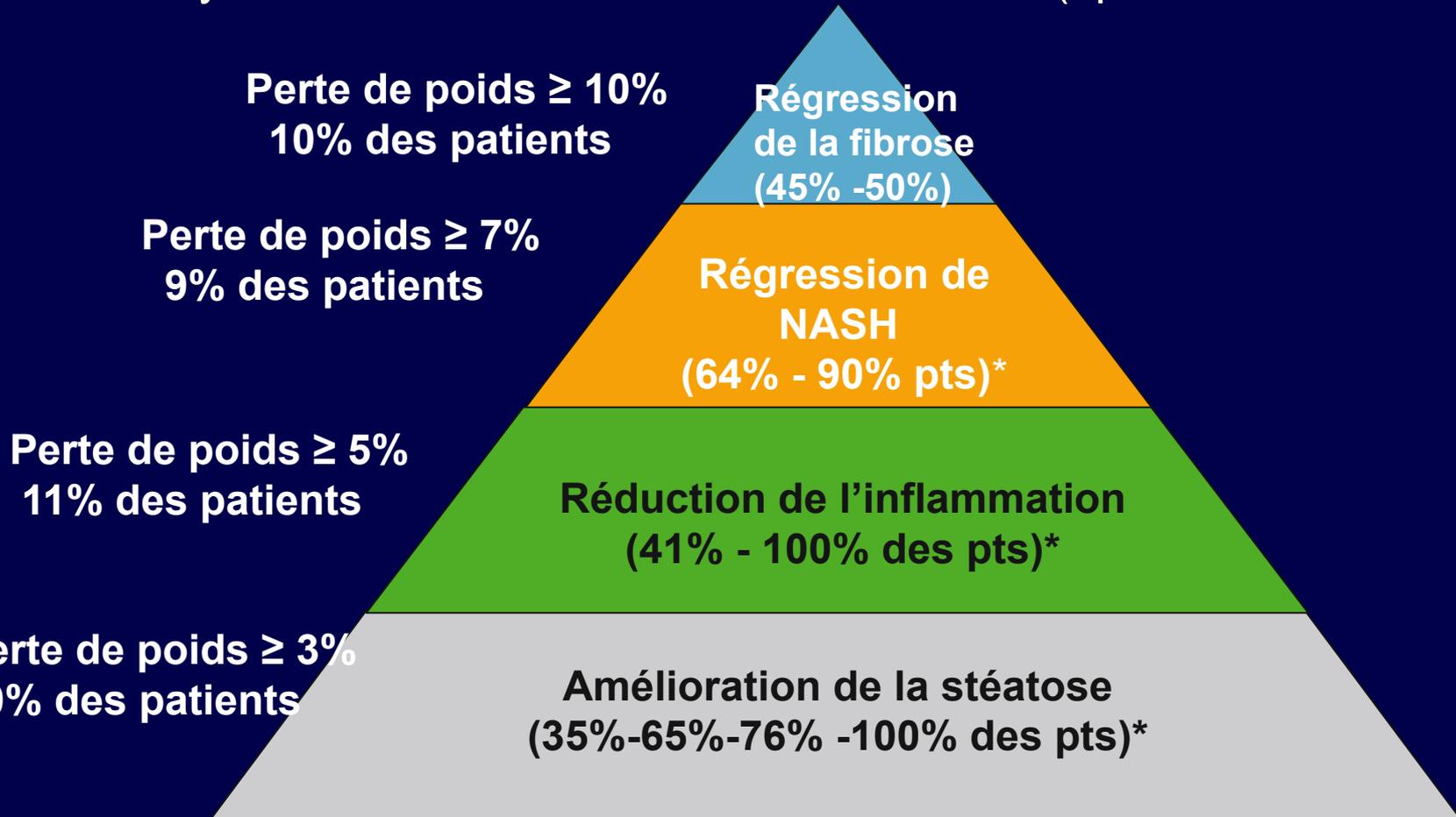
La diète recommandée

- 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. processés
 - pain et riz blanc/brun
 - pommes de terre blanc/rouge
 - Tortillas, mais, farineuses
 - pizza/pattes, chips
 - jus et boissons gazeuses, surtout avec fructose

Recommandez la diète méditerranéenne, hypocalorique, mais équilibrée en quantité et principes alimentaires

Perte de poids associée avec amélioration histologique dans NAFLD

Analyses des données de 4 études randomisées (après 52 semaines)



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

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

1. Les exercices vigoureux (≥ 6 METs pendant 75min par 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 peu 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.

Quels sont les options de traitement pharmacologique d'après les études?

Medicament	Efficacité prouvée[1]	Efficacité incertaine[1]	AASLD Recommande[2]
Vitamin E	NASH sans diabète	NASH avec diabète ou cirrhose	NASH sans diabète
Pioglitazone	NASH avec ou sans diabète	NASH avec cirrhose	Peut être utilisé
Metformin +/-synbiotic Ac.ursodeoxycolic	NASH avec ou sans diabète	Amélioration ALT, BMI, RI, steatose, pas l'histologie[2]	Pas recommandé
Aspirin, ticagrelor	NASH, cancer du foie	Réduit ALT, stéatose, volume du foie, fibrose	

1. Rinella ME, et al. Gastroenterol Hepatol. 2014;10:2157-61; Chittaganvali N, et al. Hepatology. 2012;55:2005

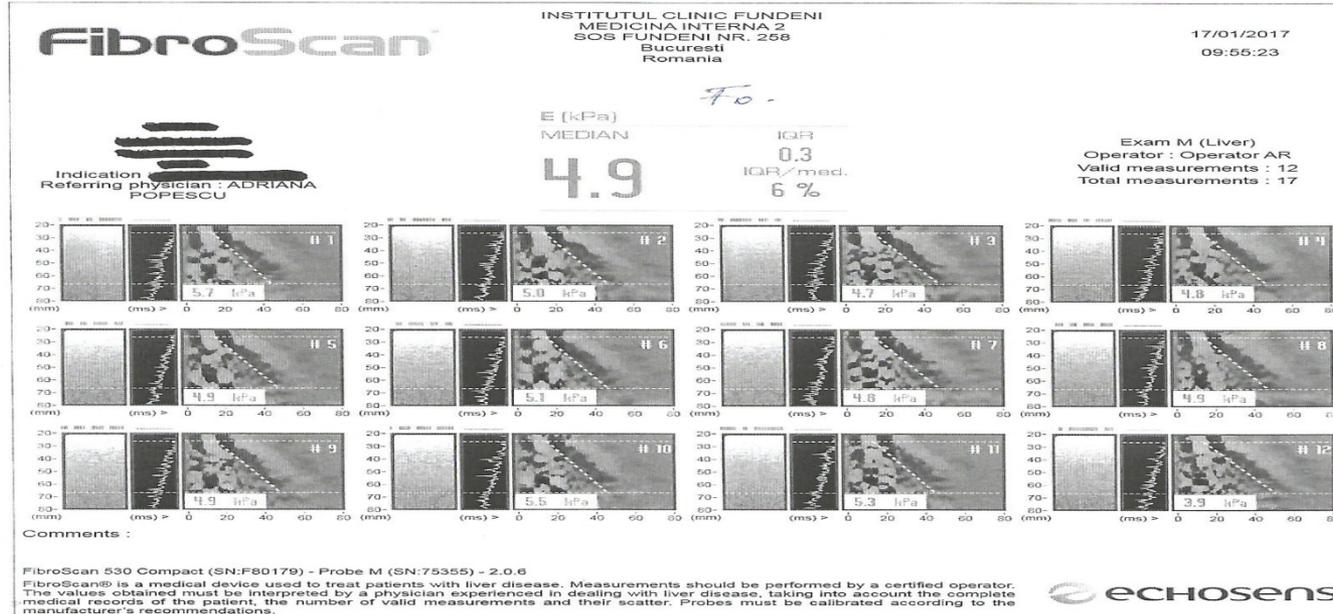
3. Metabolism. 2017;6:1041 4. J Diabetes, Metabolic Dis@Control 2016

Statines +/-Ezetimibe

NASH +/-
dyslipidémie

Amélioration ALT, TGL, histologie, RI, HDL-

Le patient a reçu un traitement avec vit E 400mg/j + Atorvastatine 40mg/j, pendant 1 an, avec rémission de: ALT, cholestérol, TGL, stéatose, inflammation et fibrose.



Conclusions sur le diagnostic et la prise en charge du patient

NAFLD ou NASH?



NAFL+ NASH au début

Comment différentier
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 NAFL

Est la PBH
nécessaire?



Oui, dans certains cas

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

Traitement



Efficacité pas encor prouvée

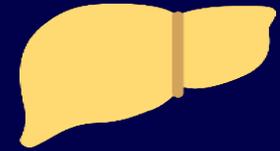
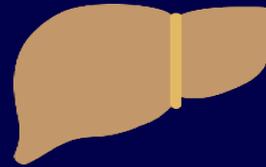
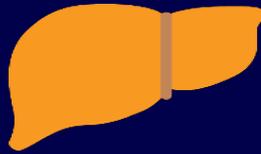
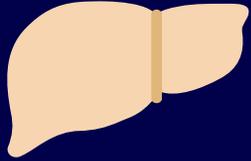
Les nouveaux essais thérapeutiques visant vers le processus pathophysiologique

Normal Liver

NAFL

NASH

Cirrhose



Cibles:
résistance à l'insuline+/_
métabolisme lipidique

Cibles:
lipotoxicité et stress oxydative

Cibles:
inflammation et activité immune

Cibles:
apoptose et nécrose cellulaire

Cibles:
fibrogenese et turnover du collagen

CCR2/5:

ASK1: Selonsertib

Caspases: Emricasan

LOXL2: Simtuzumab

Galectin: GR-MD-02

PPAR γ : Pioglitazon

GLP-1: Liraglutide, Semaglutide

ACC: GS-0976, PF-05221304

SCD1: Aramchol

SGLT1/2: LIK066

FGF21: BMS-986036

THR- β : MGL-3196

PPAR α/δ : Elafibranor

PPAR $\alpha/\delta/\gamma$: IVA337

PPAR α/γ : Saroglitazar

mTOT: MSDC-0602K

FXR: OCA, GS-9674, LJA-452, LMB-763

TGR5: INT-767, INT-777

ASBT: Volixibat

FGF19: NGM282

Vitamin E

AOC3:

C
e
n
i
r
o
c

B
I

1
4
6