

C3M/INSERM 1065



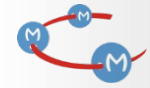
# NASH avec cirrhose et CHC

Pr Rodolphe ANTY  
CHU de Nice  
INSERM U 1065  
[anty.r@chu-nice.fr](mailto:anty.r@chu-nice.fr)



# Liens d'intérêt

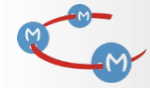
- Intercept, Gilead, MSD, Abbvie



# Monsieur A.

11/2011, patient de 61 ans consulte pour une perturbation du bilan biologique :

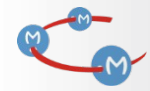
- Cytolyse à 2 N,
  - GGT 10 N,
  - thrombopénie à 50000/mm<sup>3</sup>,
- 
- Syndrome dépressif avec une TS, 8 ans avant, sous Sertraline (Zoloft) et Carbamézapine (Tégréto)l)
  - Notion de dyslipidémie
  - Tabac 40 PA stoppé depuis 16 ans
  - Ancien fonctionnaire de police, retraité
- 
- A l'examen clinique :
    - Hépatomégalie à 2 travers de doigts,
    - circulation veineuse collatérale
  - Poids = 104 kg, taille = 1,82m, IMC = 31,7 kg/m<sup>2</sup>, TT = 117 cm, PA 11/8,



# Monsieur A.

11/2011, patient de 61 ans consulte pour une perturbation du bilan biologique :

- Cytolyse à 2 N,
  - GGT 10 N,
  - thrombopénie à 50000/mm<sup>3</sup>,
- 
- Syndrome dépressif avec une TS, 8 ans avant, sous Sertraline (Zoloft) et Carbamazépine (Tégréto)l)
  - Notion de dyslipidémie
  - Tabac 40 PA arrêté depuis 16 ans
  - Ancien fonctionnaire de police, retraité
- 
- A l'examen clinique :
    - Hépatomégalie à 2 travers de doigts,
    - circulation veineuse collatérale
  - Poids = 104 kg, taille = 1,82m, IMC = 31,7 kg/m<sup>2</sup>, TT = 117 cm, PA 11/8,  
**Quels éléments étiologiques recherchez-vous à l'interrogatoire ?**

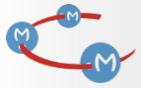


# Quels éléments étiologiques recherchez-vous à l'interrogatoire ?

- Consommation d'alcool :
  - Consommation d'alcool régulière : vin + bière (40 à 50 g/j ?)
  - Consommation majorée les 2 ans précédents : Rhum (jusqu'à une demi-bouteille /j) + 40 g de vin/j
  - Arrêt total de la consommation spontanément 1 mois avant la consultation
- Facteurs de risque des hépatites virales
- Notion d'hépatopathie familiale, terrain dysimmunitaire...

# Bilan de suspicion de cirrhose

- Child-Pugh A 5 (TP : 67 %, Albumine : 45 g/L, Bilirubine Totale : 25  $\mu\text{mol/L}$ , pas d'encéphalopathie, pas d'ascite)
- TDM abdomino-pelvien :
  - dysmorphie (hypertrophie du foie G, atrophie du foie droit),
  - contours bosselés,
  - pas de nodule suspect,
  - Tronc porte perméable
  - splénomégalie de 25 cm de grand axe,
- Gastroskopie :
  - pas de varice oesophagienne, pas de varice oeso-gastrique,
  - gastropathie d'hypertension portale



C3M/INSERM 1065

# Quelles autres anomalies doivent être recherchées chez M. A. ?

# Quelles autres anomalies doivent être recherchées chez M. A. ?

- Evaluation de l'état cardiaque :
  - Consultation de cardiologie
    - ECG : bloc de branche droit complet, quelques ESSV,
    - échocardiographie + épreuve d'effort : normales.
    - suivi annuel préconisé
- Evaluation de l'état vasculaire :
  - Pouls fémoraux atténués,
  - Consultation de chirurgie vasculaire
    - imagerie : carotides normales, sténose des artères fémorales + anévrisme de l'aorte (< 50 mm),
    - suivi annuel préconisé

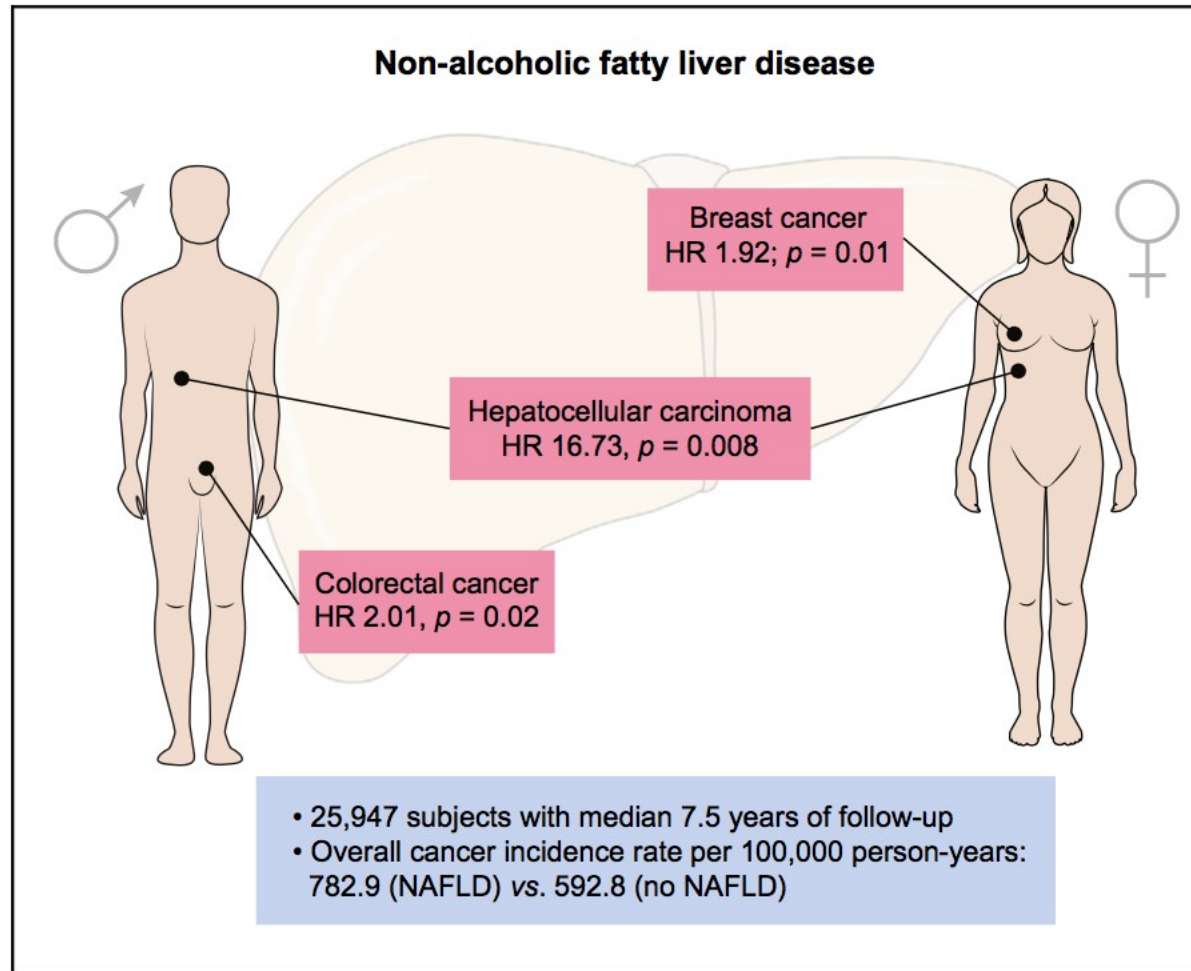


# Quelles autres anomalies doivent être recherchées chez M. A. ?

- Evaluation des facteurs de risque cardio-métabolique :
  - Trouble de la glycémie/diabète :
    - sur le bilan initial de ville : **HbA1c = 10 % !**
    - après sevrage alcoolique et régime diabétique :
      - HbA1c = 7,4 %,
      - glycémie = 1,26 g/L
  - Bilan lipidique :
    - sur le bilan initial de ville : **triglycérides = 10 g/L !**
    - après sevrage alcoolique et régime diabétique :
      - triglycérides = 1,8 g/L, HDL = 0,23 g/L, LDL = 0,81 g/L
  - Syndrome des apnées hypopnées du sommeil :
    - polysomnographie positive => appareillage nocturne

# Quelles autres anomalies doivent être recherchées chez M. A. ?

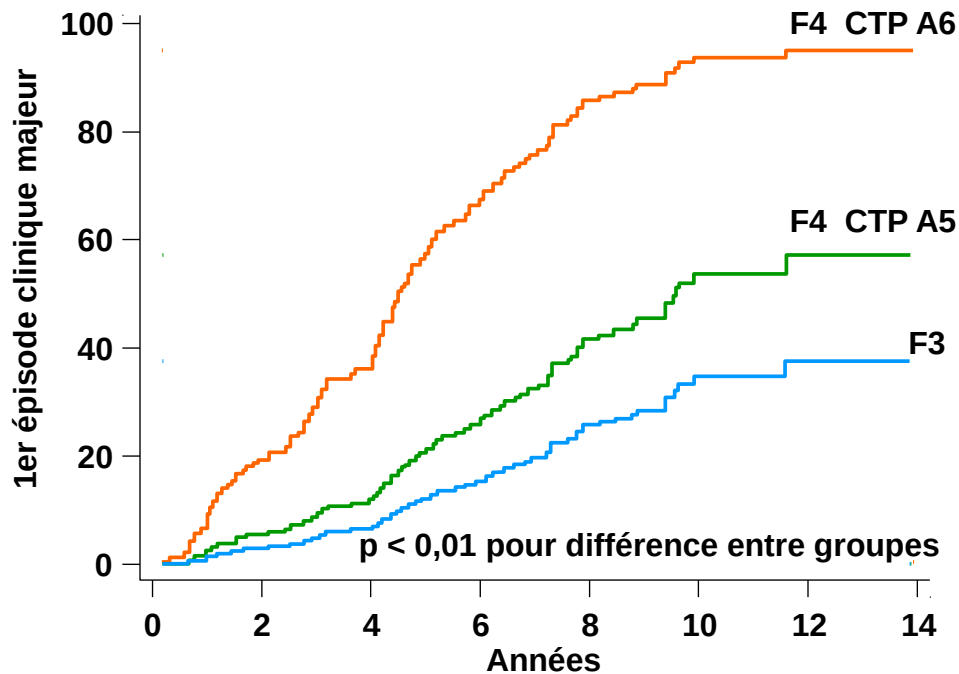
- Dépistage du cancer colo-rectal



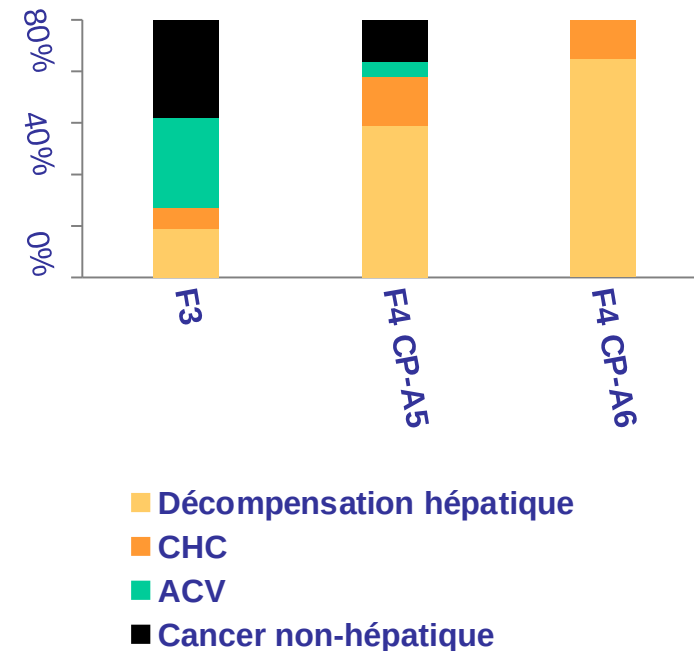
# Prédominance de la morbi-mortalité de cause hépatique chez les patients cirrhotiques

- Cohorte multicentrique internationale de 458 patients NAFLD avec fibrose avancée à la biopsie hépatique
- F3 : 35 %, F4 Child-Pugh A5 : 48 %, F4 Child-Pugh A6 : 17 %
- Suivi moyen : 5,7 années

**Incidence événements cliniques**



**141 événements cliniques au cours du suivi**



# Quelle est la maladie de M. A. ?

- Cirrhose alcoolique
- Cirrhose NASH
- Cirrhose mixte

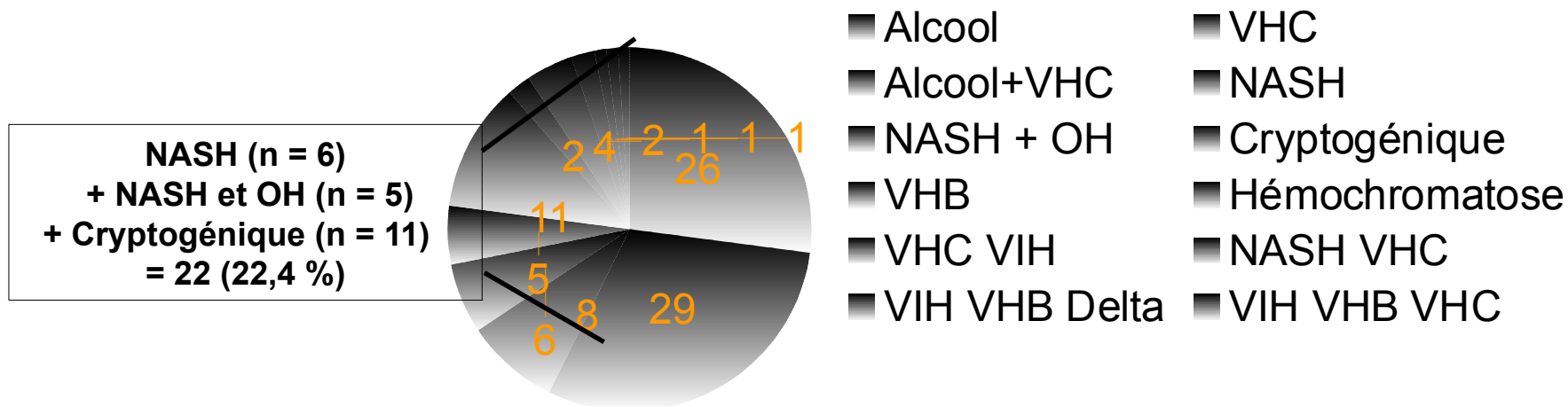
# Quelle est la maladie de M. A. ?

- Cirrhose alcoolique ✘
- Cirrhose NASH ✘
- Cirrhose mixte ✔

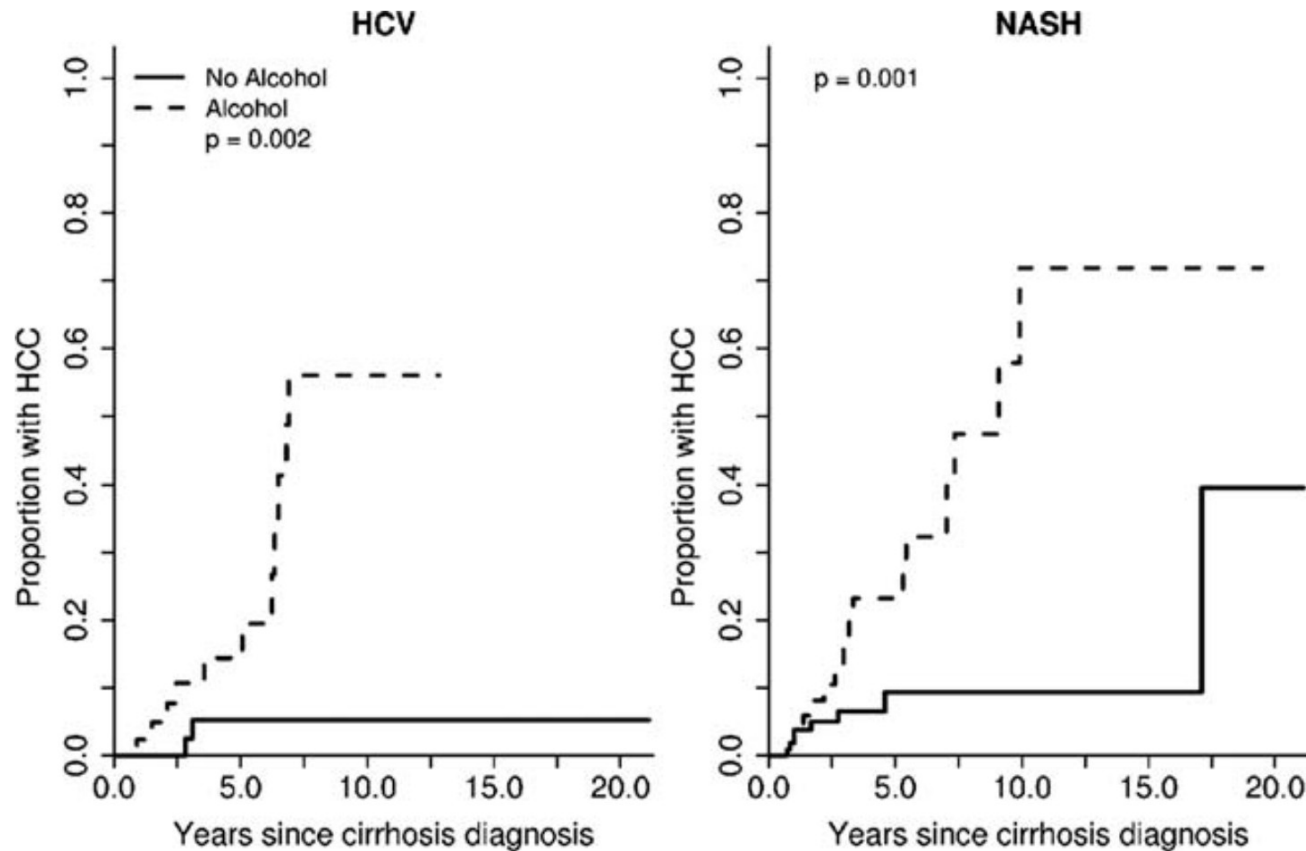
# Causes des hépatopathies chroniques associées à un CHC avancé

98 patients consécutifs, pris en charge pour un CHC avancé, au CHU de Nice, de 2011 à 2013, traités par CEL

## Causes des CHC



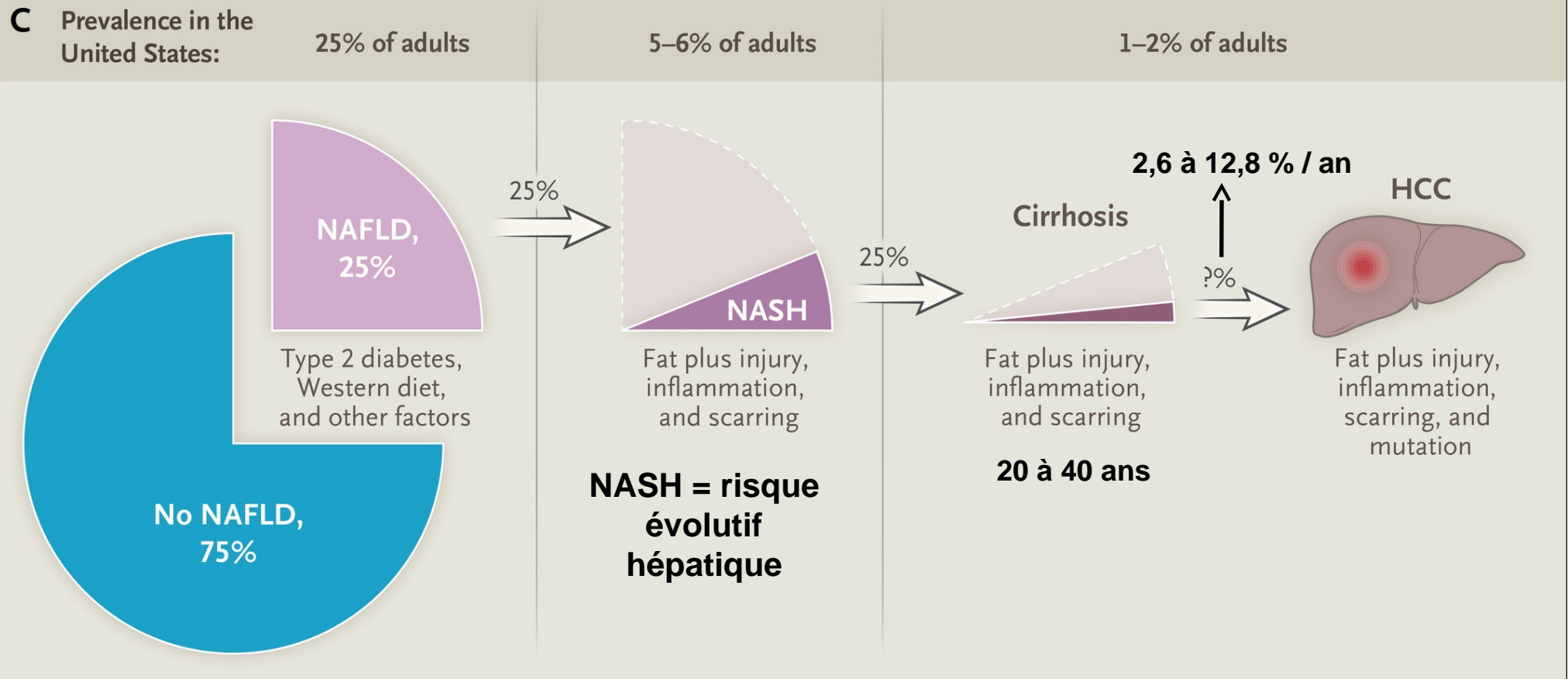
# Le rôle délétère de la consommation même modérée d'alcool chez les patients ayant une cirrhose NASH ou VHC



La consommation d'alcool modérée (maximum : 2 verres par jour ou 3 à 6 par jour le Week-end) est associée à une augmentation significative du risque d'apparition d'un CHC chez des patients ayant une cirrhose post VHC ou post NASH.

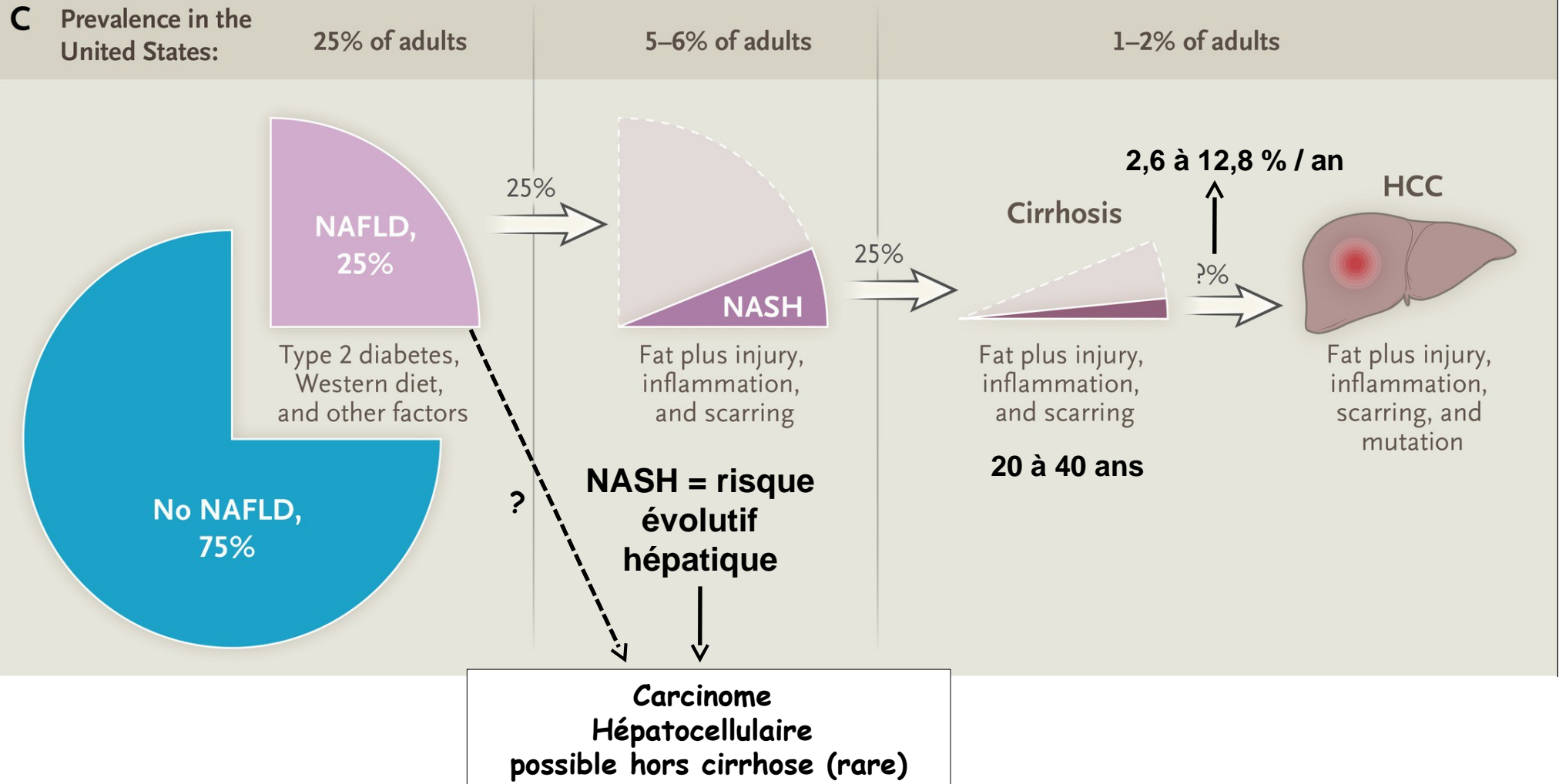
Etude américaine faite chez 315 patients cirrhotiques post VHC et 195 patients cirrhotiques post NASH.

# NAFLD : épidémiologie et histoire naturelle





# NAFLD : épidémiologie et histoire naturelle

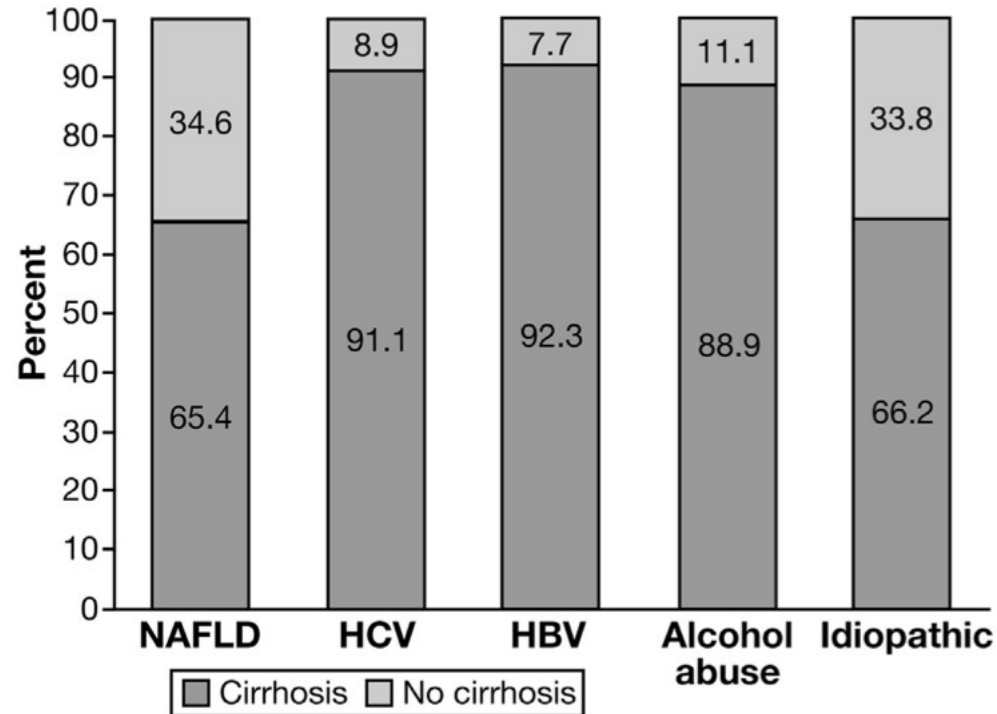




# Carcinome hépatocellulaire (CHC) et NAFLD : 1/3 sans cirrhose

Cohorte de 1500 vétérans américains ayant développé un CHC entre 2005 et 2010.

13 % de CHC hors cirrhose



Proportion des patients avec un CHC avec ou sans cirrhose selon les facteurs de risque.

Quelle stratégie de dépistage mettre en place ?



C3M/INSERM 1065

**Le patient vous demande s'il y a des facteurs protecteurs  
du CHC au cours de la NASH ?**



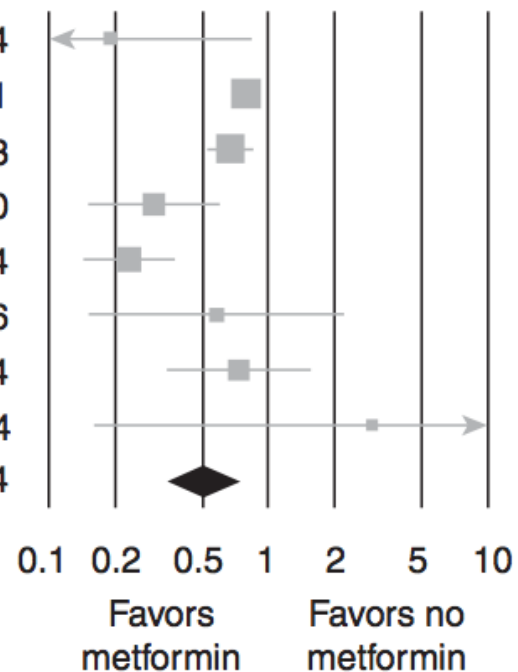
# La metformine protégerait du CHC...

## Metformin and risk of hepatocellular cancer

### Study name

### Odds ratio and 95% CI

	Odds ratio	Lower limit	Upper limit
Nkontchou <i>et al</i> (2012)	0.190	0.043	0.844
Chen <i>et al</i> (2012)	0.790	0.751	0.831
Ruiter <i>et al</i> (2012)	0.670	0.526	0.853
Hassan <i>et al</i> (2010)	0.300	0.150	0.600
Donadon <i>et al</i> (2010)	0.230	0.141	0.374
Kawaguchi <i>et al</i> (2009)	0.580	0.150	2.236
Oliveria <i>et al</i> (2008)	0.730	0.341	1.564
RECORD (2008)	2.973	0.160	55.264
	0.502	0.344	0.734



**Méta-analyse**  
10 études rapportant 22650 cas de CHC chez 334307 patients diabétiques de type 2

Réduction de 50 % du risque de CHC sous metformine surtout chez les occidentaux

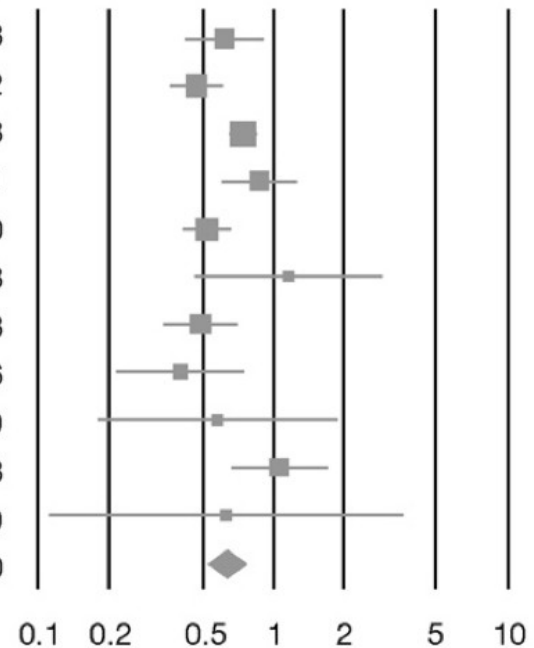
# Les statines protègeraient aussi du CHC

## Statin and risk of hepatocellular carcinoma - adjusted OR

**Study name**

**Odd ration and 95% CI**

	<b>Odds ratio</b>	<b>Lower limit</b>	<b>Upper limit</b>
Chiu 2011	0.620	0.419	0.918
Tsan 2012	0.470	0.361	0.612
El-Serag 2009	0.740	0.638	0.858
Marelli 2011	0.870	0.600	1.261
Khurana 2005	0.520	0.410	0.660
Friis 2005	1.160	0.460	2.928
Friedman - males - 2008	0.490	0.339	0.708
Friedman - females - 2008	0.400	0.212	0.756
Matsushita - 2010	0.580	0.180	1.869
CTT 2012	1.061	0.659	1.708
Sato - 2006	0.630	0.112	3.549
	0.630	0.523	0.760



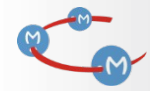
**Méta-analyse  
10 études rapportant 4298  
cas de CHC chez 1459417  
patients**

**Réduction de 37 % du  
risque de CHC sous statine  
surtout chez les asiatiques**

**Cependant, études hétérogènes :**

- **Méthodologie** (observationnelles, ou analyses post hoc d'essais thérapeutiques),
- **Origines ethniques différentes** (Occident / Asie)
- **Association des facteurs de risque** (alcool, hépatite B, C, NAFLD)
- **Présence de patients diabétiques en proportion variable voire inconnue**

Favors statins    Favors no statins



# A l'issue du bilan initial, le patient rentre à domicile avec un suivi semestriel

- 6 mois après :
  - La consommation d'alcool est nulle
  - Child A
  - Le diabète est parfaitement équilibré (HbA1c = 4,8 %)
  - le bilan lipidique retrouve un HDL cholestérol bas isolément
- L'échographie abdominale montre un foie explorable uniquement par voie intercostale
- Que proposez-vous ?

- **Recommandations AASLD 2017 : échographie abdominale ± Alpha foeto-protéine** (qualité/Certitude des preuves : faible ; force de la recommandation : conditionnelle)
- **Recommandations EASL 2012 : Echographie abdominale seule mais...**

« There are no data to support the use of multidetector CT or dynamic MR imaging for surveillance. Practical experience suggests that the rate of false-positive results that will trigger further investigation is very high and non-cost-effective. These circumstances are overcome in the setting of the waiting list for liver transplantation where CT scan or MRI are alternatives to US. **These techniques should be also considered when obesity, intestinal gas, and chest wall deformity prevent an adequate US assessment.** Even in these circumstances, radiation risk due to repeated exposure to CT scan and high cost of MR make debatable their use in long-term surveillance. »

# Une surveillance régulière est réalisée

- De 2012 à 02/2016 : RAS
- 09/2016 :
  - apparition d'une thrombose portale à l'échographie de surveillance,
  - TDM abdominale et IRM hépatique 10/2016 :
    - TP reperméabilisé sous HBPM,
    - foie hétérogène, zone hypervasculaire du segment VII avec réhaussement artériel sans lavage lésionnel « trouble vasculaire »
  - AFP : N
- Stabilité de l'imagerie à échographie de 01/2017



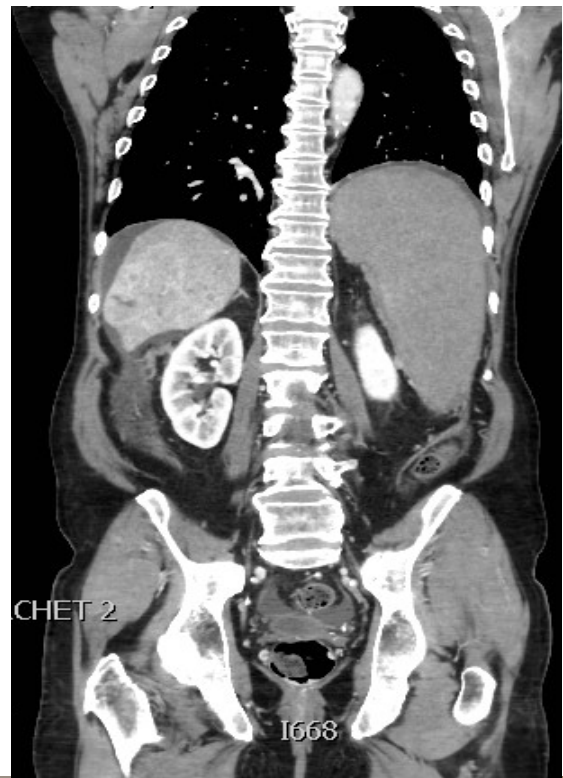


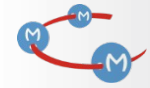
**03/2017, Echographie abdominale :**  
**modification de la lésion du dôme**

**04/2017, IRM et TDM abdominales :**

- \*lésion de 65 x 58 mm du VII ayant tous les critères d'un CHC,**
- \*thrombose des branches portales segmentaires droites,**
- \*apparition d'une ascite,**

**AFP : 35 µg/l**  
**Child A6/B7**





# Evolution défavorable

- Majoration de l'ascite, amyotrophie, ascite intraitable, ponctions d'ascite itératives, apparition d'épisodes d'encéphalopathie hépatique
- Performans status = 2 puis 3
- ILA en 09/2017 malgré une antibioprophylaxie par Noroxine
- Décès début 11/2017

# Comparaison CHC sur NASH versus sur VHC

Etude italienne multicentrique comparant CHC sur NAFLD versus CHC sur VHC

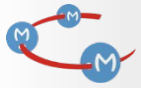
	CHC sur NAFLD (n = 145)	CHC sur VHC (n = 611)	P
Age (ans)	67,8	71,1	<0,0001
Genre M	79 %	61 %	<0,0001
IMC	29	27	NS
Alcool*	45 %	9 %	<0,0001
Tabac	61 %	24 %	<0,0001
Diabète	73 %	25 %	<0,0001
HTA	73 %	37 %	<0,0001
Cirrhose	54 %	97 %	<0,0001
Child-Pugh	5,6	5,8	NS
Programme de dépistage	48 %	63 %	0,001
Taille de la plus grosse tumeur	4,1	3,3	0,003
Dans Milan	55 %	68 %	0,005
Tumeur infiltrante	15 %	4 %	<0,0001

# Comparaison CHC sur NASH versus sur VHC

- Survie moyenne des patients CHC sur NAFLD = 25,5 mois vs 33,7 mois chez les patients CHC sur VHC ( $p = 0,015$ ).
- Survie moyenne de 30,2 mois vs 36,9 ( $p = 0,3$ ), après analyse avec un score de propension intégrant :
  - âge,
  - sexe,
  - surveillance,
  - taille du plus gros nodule,
  - score de Child-Pugh
  - type de traitement
- Survie identique dans les patients CHC sur NAFLD et CHC sur VHC après transplantation hépatique

# Take home message : CHC sur cirrhose NASH

- Agir le plus tôt possible (avant le CHC, avant la cirrhose...)
- Rechercher et traiter les co-morbidités hépatiques
- Le terrain peut limiter les possibilités thérapeutiques (âge, comorbidités vasculaires)
- Dépistage du CHC :
  - échographie abdominale / 6 mois
  - ± alternée à une imagerie en coupes
- Faut-il dépister le CHC chez les patients NASH avec une fibrose sévère voire non sévère ?



C3M/INSERM 1065

# Merci



# Méta-analyse sur le risque d'événements cardio-vasculaires associés à la NAFLD

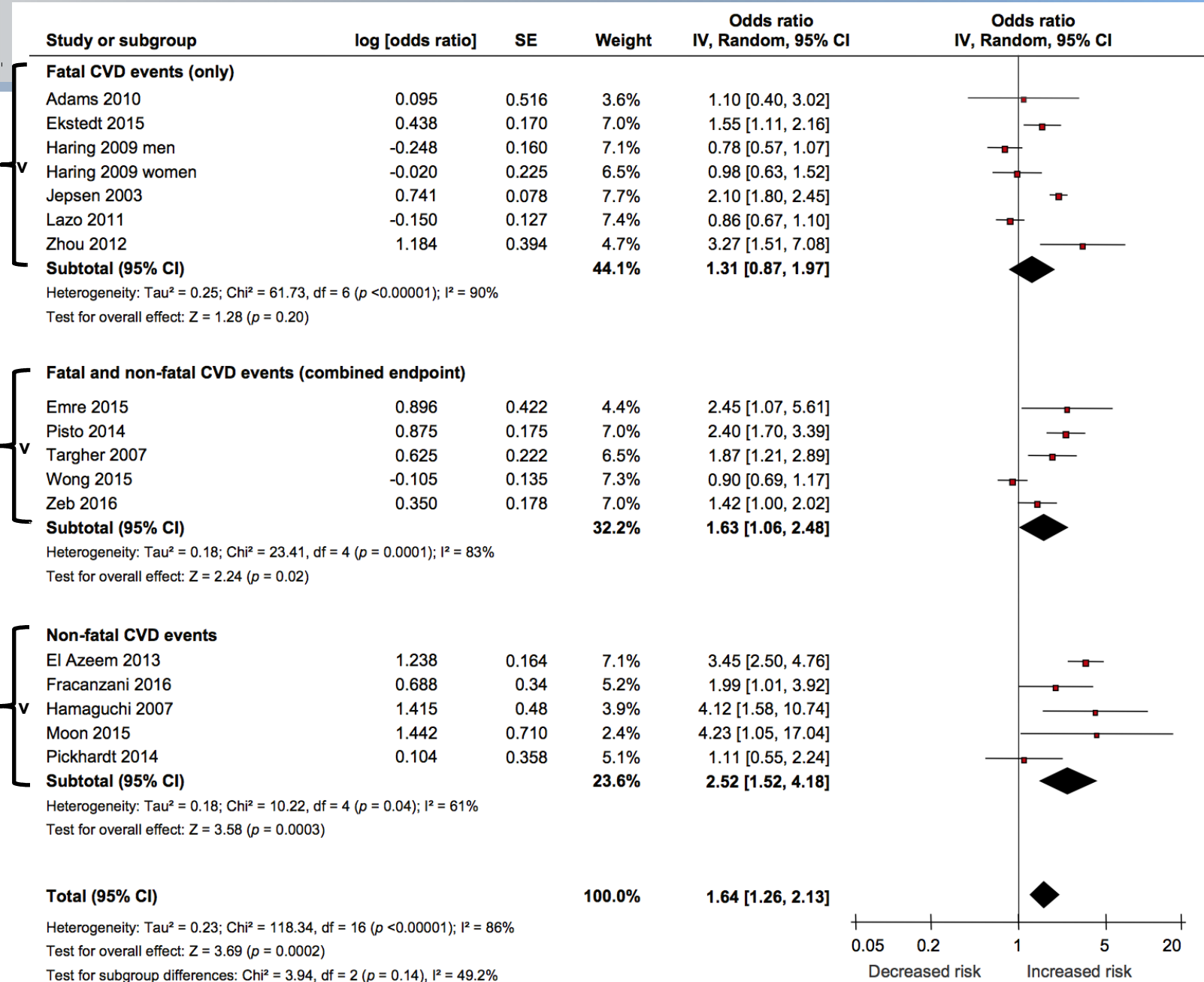
C3M/INSERM 1065

## Événements cardio-vasculaires fataux

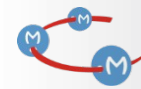
## Événements cardio-vasculaires fataux et non fataux

## Événements cardio-vasculaires non fataux

Targher et al. J Hepatol 2016

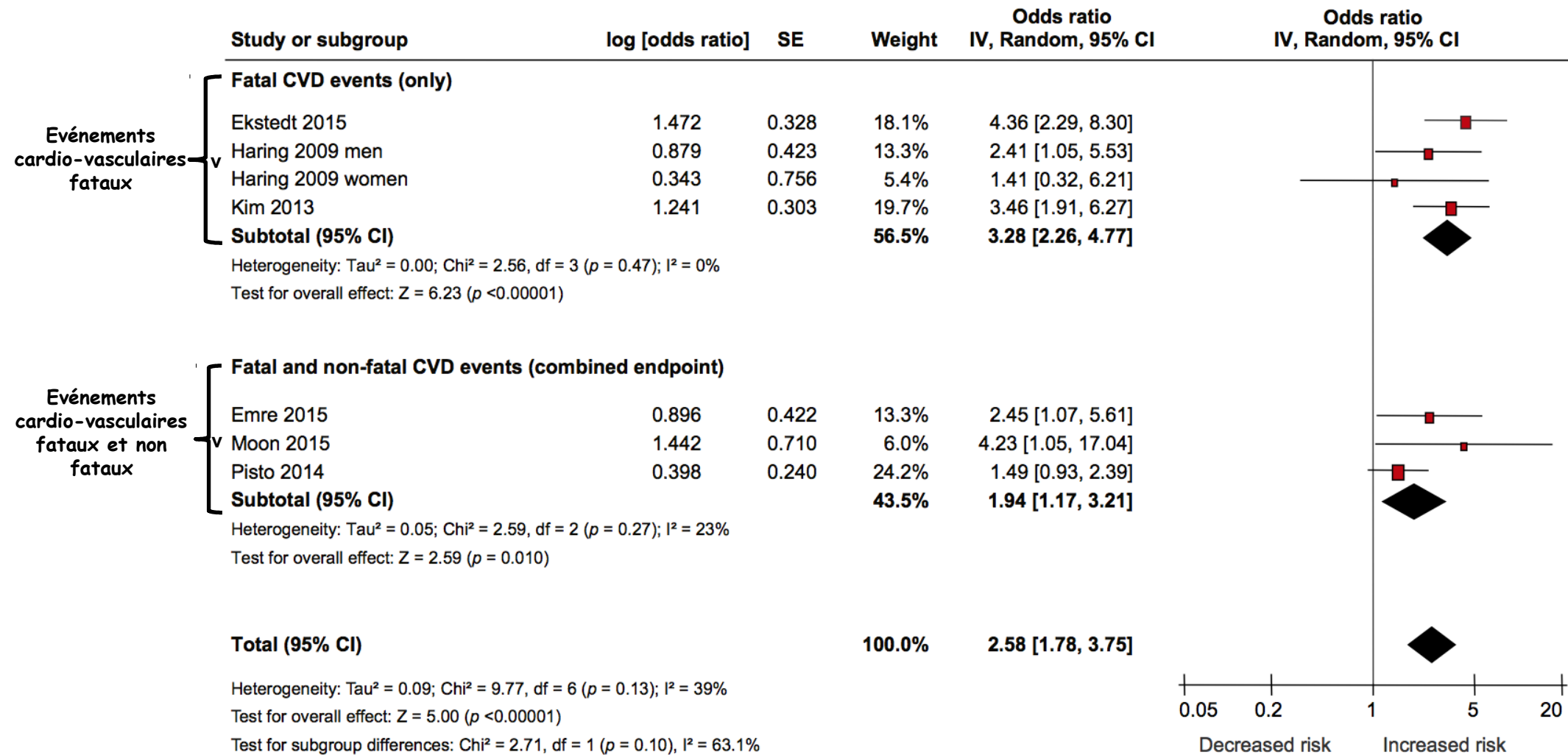


0.05 0.2 1 5 20  
Decreased risk Increased risk



# Méta-analyse sur le risque d'événements cardio-vasculaires associés à la NAFLD plus « sévère » (stéatose + hausse des GGT ou élévation NAFLD fibrosis score ou forte fixation au PET TDM ou fibrose marquée à la PBH)

C3M/INSERM 1065





# Comparaison CHC sur NASH versus sur VHC

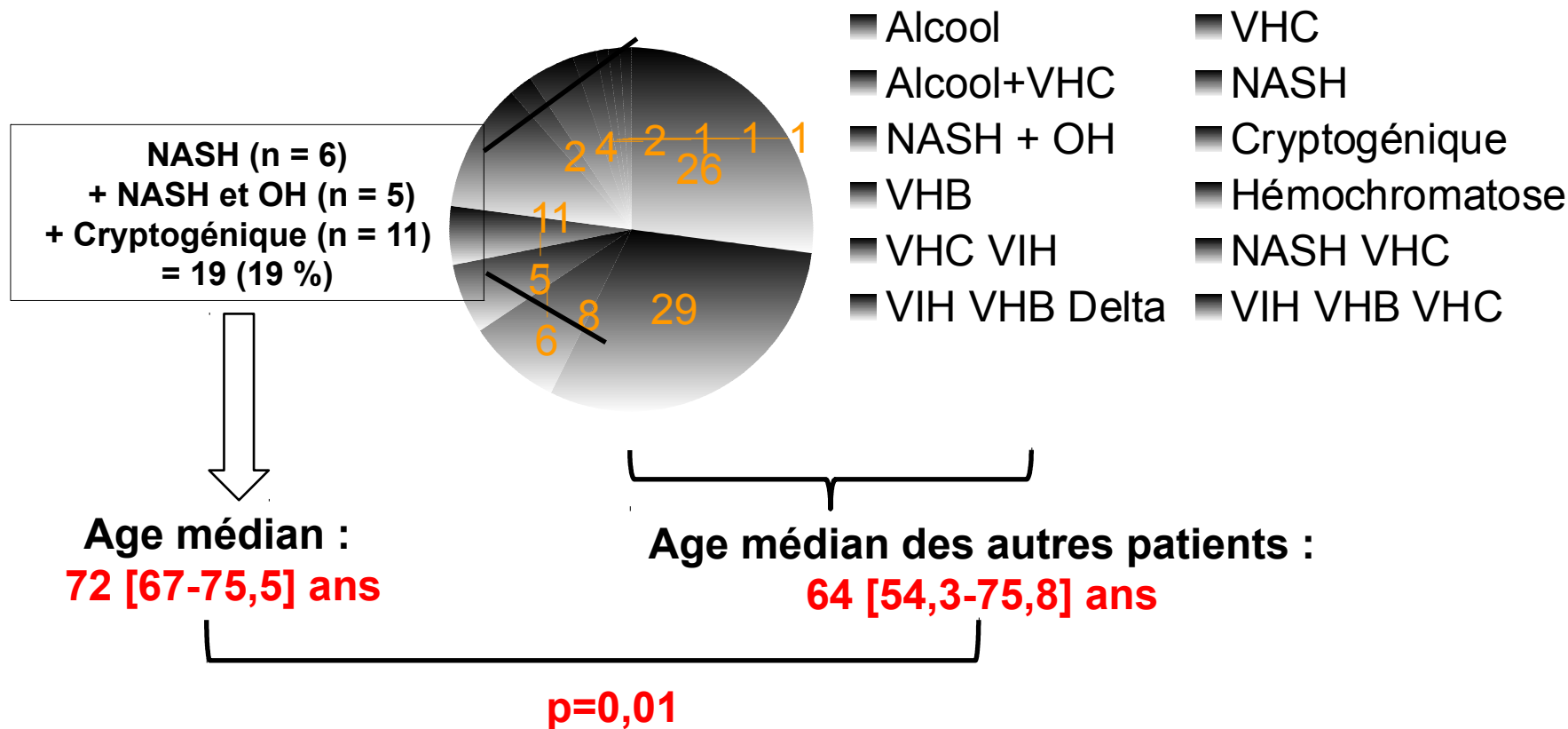
Analyse du risque compétitif du taux d'incidence cumulée de mortalité à 1, 2 et 3 ans, depuis l'inclusion, selon les causes de décès

Cause de la mort	NAFLD (n = 145) 1 ; 2 ; 3 ans	VHC (n = 611) 1 ; 2 ; 3 ans	P
CHC	10 % ; 17 % ; 26 %	10 % ; 16 % ; 22 %	NS
Insuffisance hépatique	4 % ; 10 % ; 10 %	3 % ; 7 % ; 9 %	NS
Hémorragie digestive	0 ; 0 ; 0	1 % ; 1 % ; 1 %	NS
Transplantation hépatique	1 % ; 1 % ; 1 %	0,4 % ; 1% ; 2 %	NS
Evénements cardio-vasculaires	1% ; 4 % ; 4 %	0 % ; 1 % ; 1 %	0,008
Autres	8 % ; 12 % ; 12 %	3 % ; 4 % ; 6 %	0,003

# L'âge de survenue des CHC chez les patients « NASH » pourraient être plus élevé que chez les autres patients

98 patients consécutifs, pris en charge pour un CHC avancé, au CHU de Nice, de 2011 à 2013, traités par CEL

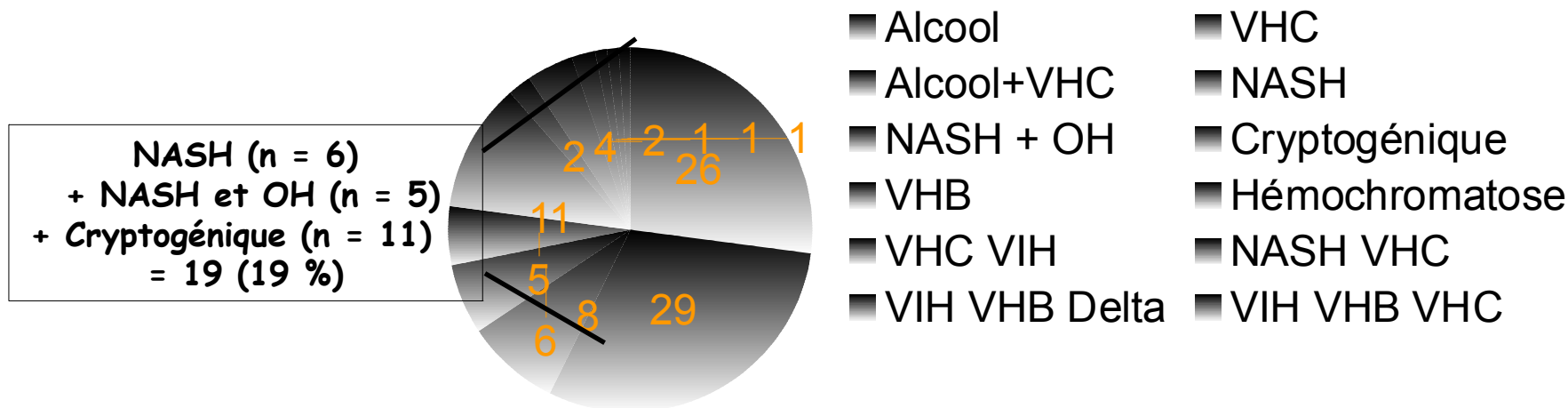
## Causes des CHC



# Causes des hépatopathies chroniques associées à un CHC avancé

98 patients consécutifs, pris en charge pour un CHC avancé, au CHU de Nice, de 2011 à 2013, traités par CEL

## Causes des CHC



9 % de CHC développé sur foie non cirrhotique, quasi exclusivement dans le groupe (NASH + NASH et OH + Cryptogénique) 1 NASH, 7 causes cryptogéniques vs 1 patient hémochromatose,  $p=0,000001$

# Physiopathologie de la NASH

