

***NAFLD/NASH –facteurs  
pronostiques de cirrhose et CHC et  
prise en charge  
SCREENING – est-il nécessaire ?***

***ADRIANA POPESCU***

***Institute Clinique Fundeni Bucharest***

***Département de Médecine interne***

## CAS CLINIQUE

- Homme âgé de 65 ans , dans les APP un infarctus myocardique à 52 ans, (angioplastie pc.), dyslipidémie ( cholestérol =380mg%, TGL=450mg% , LDL- c=320, HDL-c= 20), HTA (maximum 170/100mmHg, obésité (IMC=30).
- Il y a 10 ans a été diagnostiqué avec stéatose hépatique sur l'échographie, à l'examen clinique sans hépato-splénomégalie, sans ascite , il a eu toujours des transaminases normales, bilirubine, GGT, ferritine, ceruloplasmine normales, AgHBs, anti VHC négatives, HL+Tr. normales, glycémie normale, Hb A1=6,5%, peu de consommation d'alcool ( 1-2 boissons/ semaine)
- Depuis 15 ans il reçoit un traitement avec IEC, BEC, statines, aspirine et régime alimentaire. Il est resté obèse, IMC environ 30.

**Il n'a jamais été adressé à un service d'hépatogastro ou médecine interne pour être pris en charge et traiter pour NAFLD!**

- Pendant la décade suivante à l'infarctus il a été correctement surveillé dans des services de Cardiologie, en lui répétant : bilan sanguin, EKG, échographies du cœur et traitement conforme.
- A l'occasion d'une échocardiogramme on trouve une formation tumorale de 5 cm. au niveau du foie dans le segment IV - dg confirmé à l'examen CT avec contraste comme CHC sur foie avec stéatose et fibrose, sans signes de cirrhose. EDS: sans varices œsophagiennes. Fibroscan=18 Kpa=F4, Fibromax: A1, S3, F2, NASH 3.
- Il est stadialisé avec le système TNM: T2, N0, M0, et BCLC: A.
- Après 1 mois il reçoit un transplant orthotrope du foie et à 4 ans l'évolution est favorable, sans métastases et avec un mieux control du poids et de la dyslipidémie, sur immunosuppressives/cyclosporine, statines, BEC, aspirine.

# Stéatofibrose/ et CHC

Stéatose (NAFL)



Stéatohepatite (NASH)



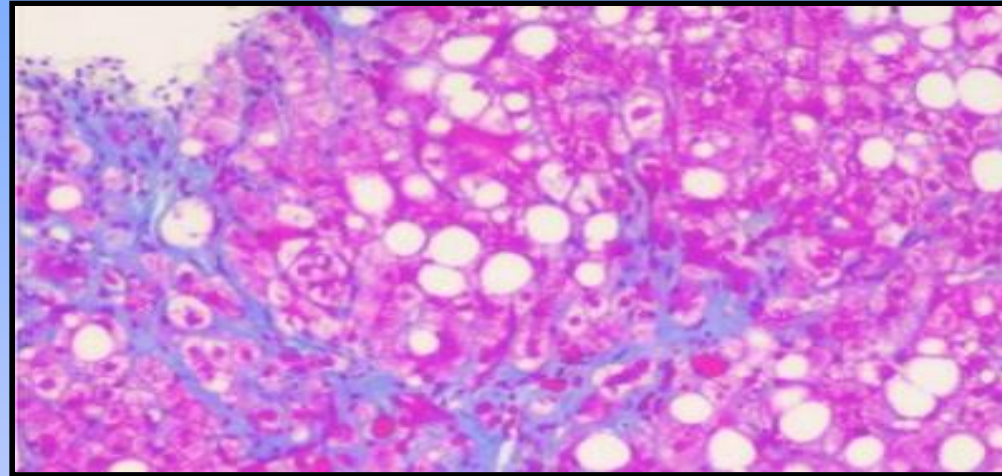
Fibrose



Cirrhose

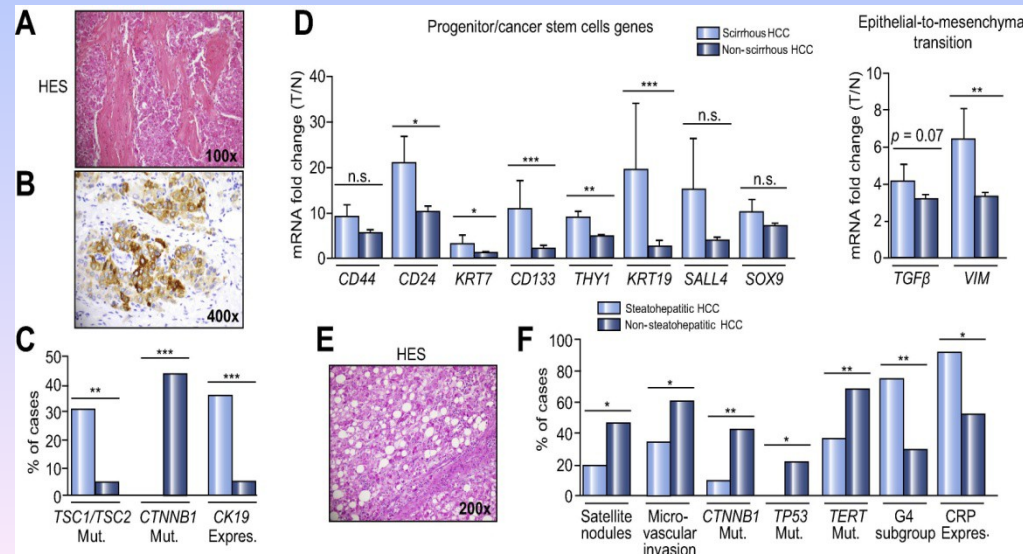


CHC



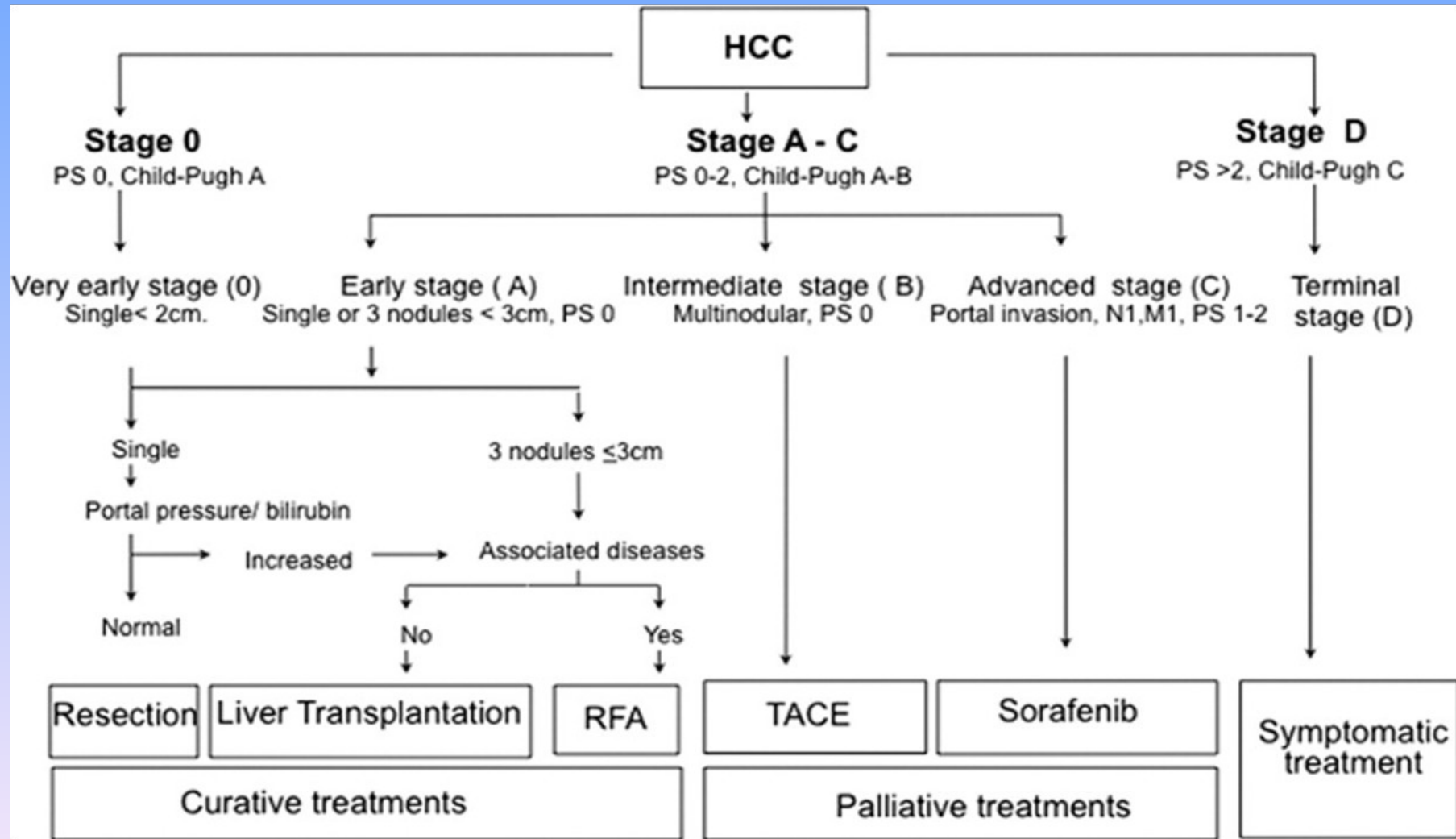
## Explant:

Stéatose S3, ballons, nécro-inflammation A2, corps Mallory, fibrose F3, incomplète, sans cirrhose ; sans thrombose de la v. porte, sans extension gg., ou locale.

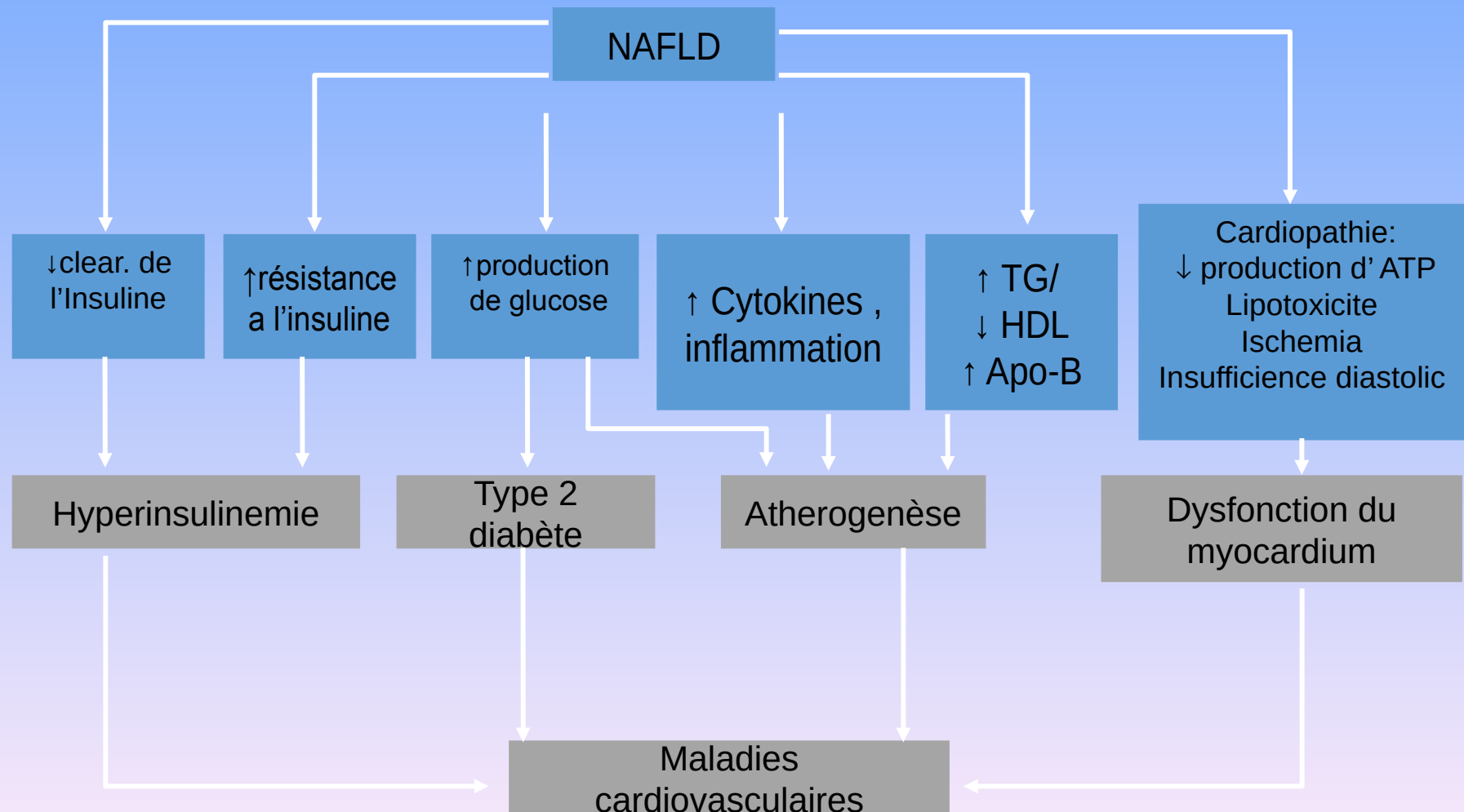


**Carcinome  
hépatocellulaires  
lamellaire sur NASH**  
St. TNM: T3, No, M0  
St. BCLC: A

# Le système BCLC pour les stades du CHC



# Connexions pathophysiologiques entre NAFLD et maladies cardiovasculaires

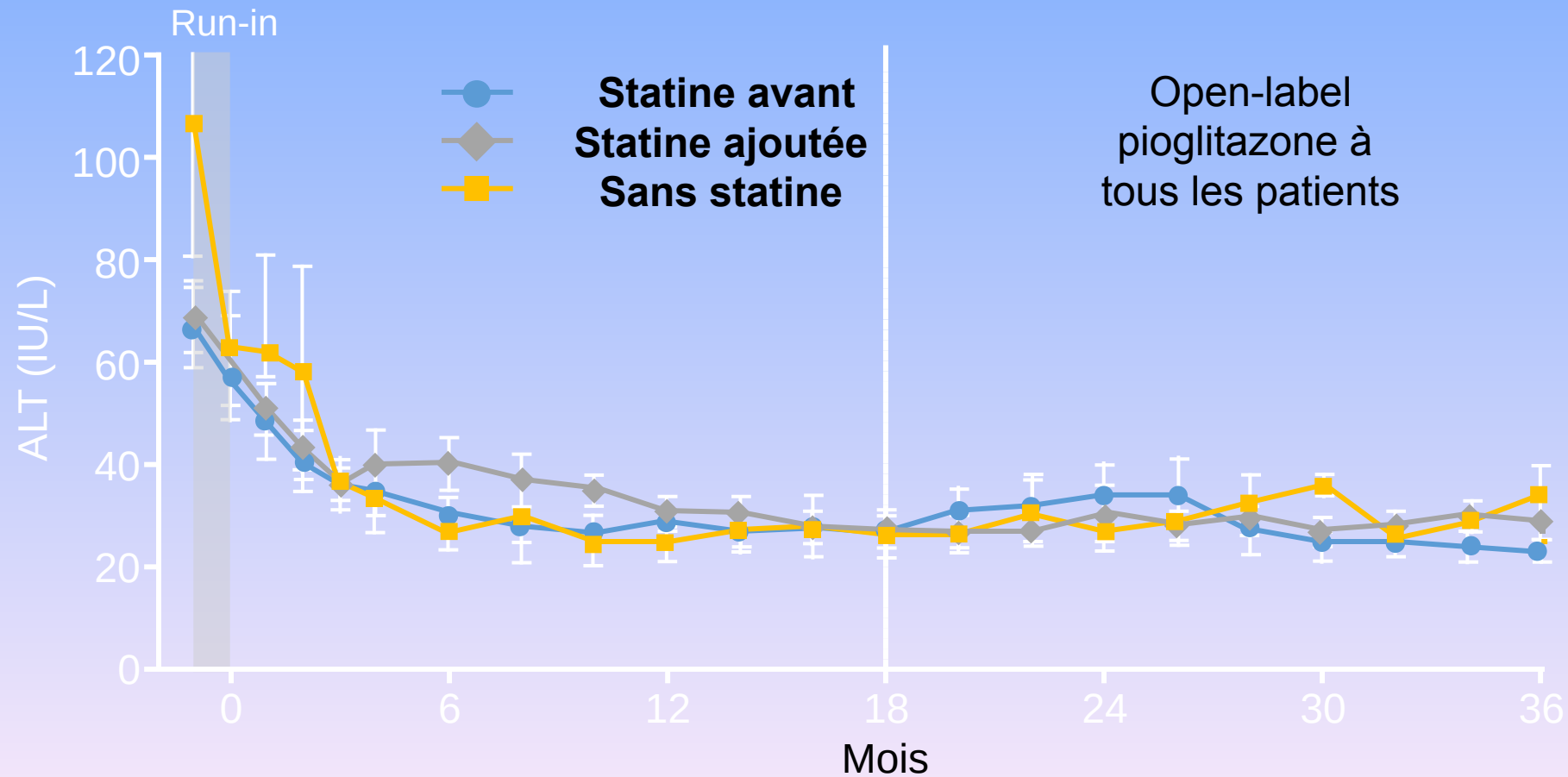


## Questions/commentaires

1. Quelle est la relation entre élévation des transaminases, statines et NASH?
2. Est-ce qu'on peut recommander le traitement à long terme avec statines chez les patients avec maladies cardiovasculaires?
3. Qu'est ce que vous répondez à la question sur la permission de la consommation d'alcool?
4. Quelles recommandations de diète, exercices, médicaments?
5. Quels facteurs de risque d'évolution depuis la stéatose au CHC a eu ce malade et y-a-t-il un risque de récidence( CHC, NASH) ?

# 1. Statines, élévation des transaminases et NASH

## Etude PIO





## 2. Guide AASLD pour les patients avec risque CV: Statines dans NASH

- “Patients avec NAFLD ont un grand risque pour la mortalité cardiovasculaire, en conséquence les statines sont recommandées pour réduire ce risque et pas pour traiter NASH, chez tous les patients avec NAFLD.”
- 
- “Patients avec NAFLD ou NASH n’ont pas un risque plus élevé de lésions hépatiques après les statines, en conséquence les statines peuvent être utilisées pour traiter la dyslipidémie chez les patients avec NAFLD/NASH”

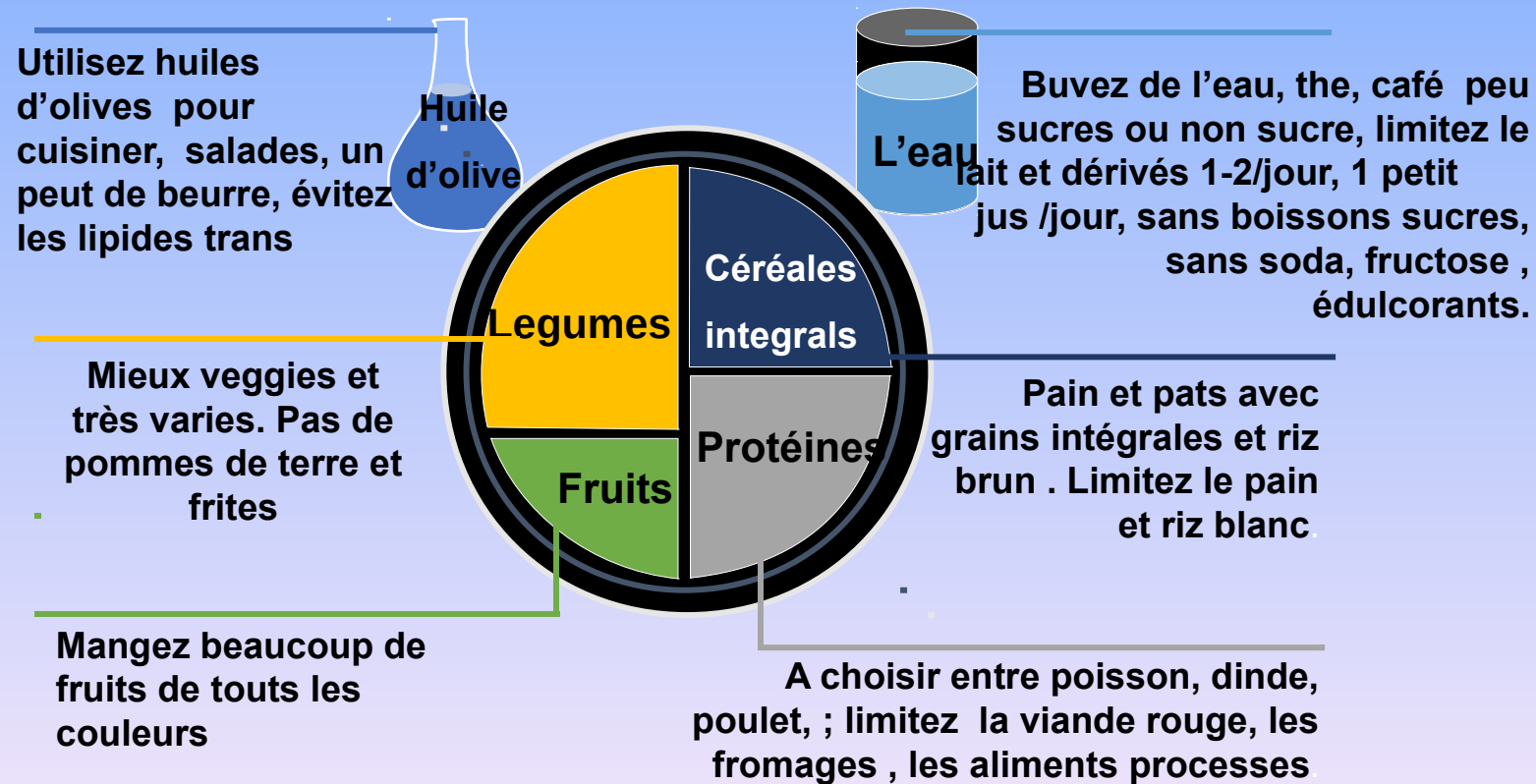
**“Les études cliniques sur statines pour traiter NASH sont limitées et avec des résultats inconsistants ”**

### 3. Alcool et NASH

- D'après les études longitudinales de NAFLD, la consommation d'alcool, pas du tout vs modérât, apporte des dates contradictoires:
  - Evolution vers steatohepatite et fibrose<sup>[1]</sup>
  - NASH résolution (l'amélioration de la stéatose et ALT)<sup>[2]</sup>
- Quoi recommandez-vous?
  - Conservative: une seule boisson occasionnelle est OK
  - Maximum: 1 boisson/jour pour femmes, 2 /jour pour hommes
  - Eviter l' excès (ex: 7 boissons les vendredis/samedis, pas du tout le reste)

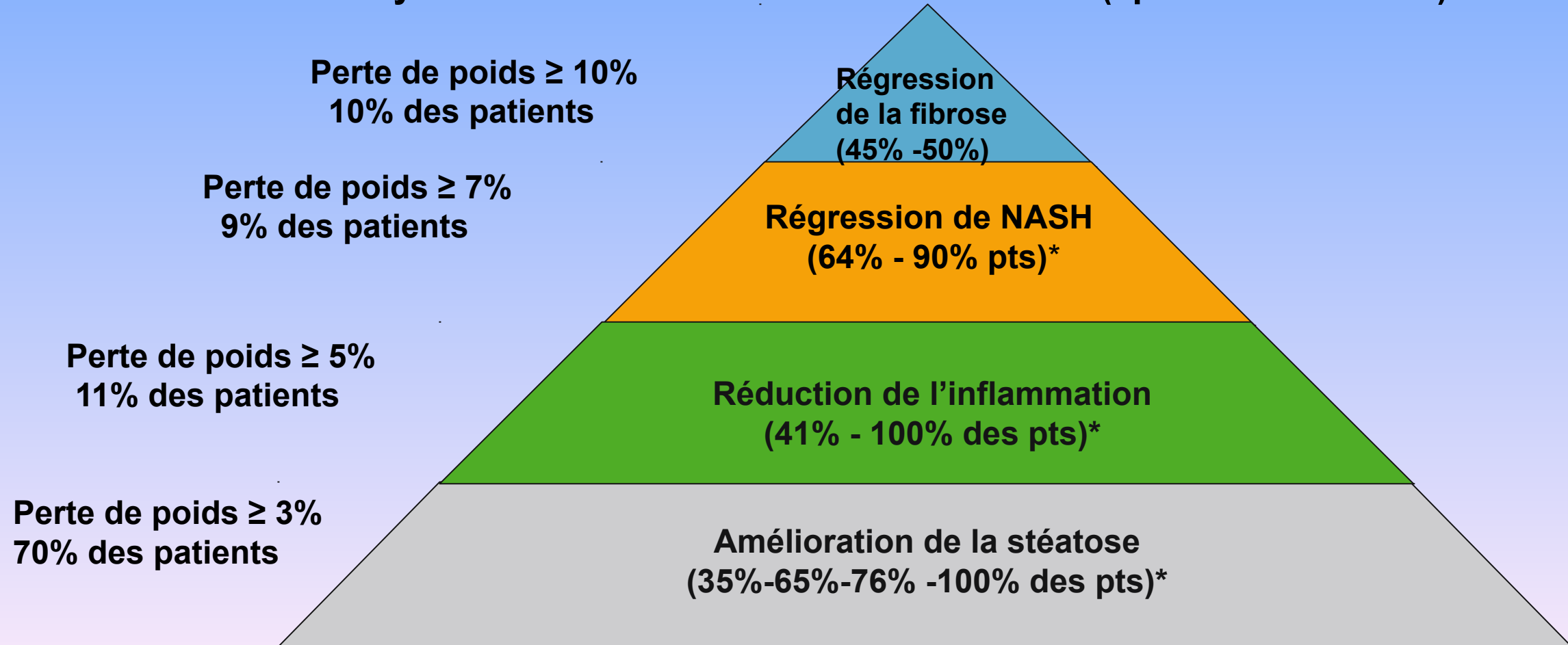
“On peut pas recommander une quantité modérée d'alcool comme bénéfique pour NAFLD .”<sup>[3]</sup>

## 4. L'assiette de la nutrition sain (Harvard)



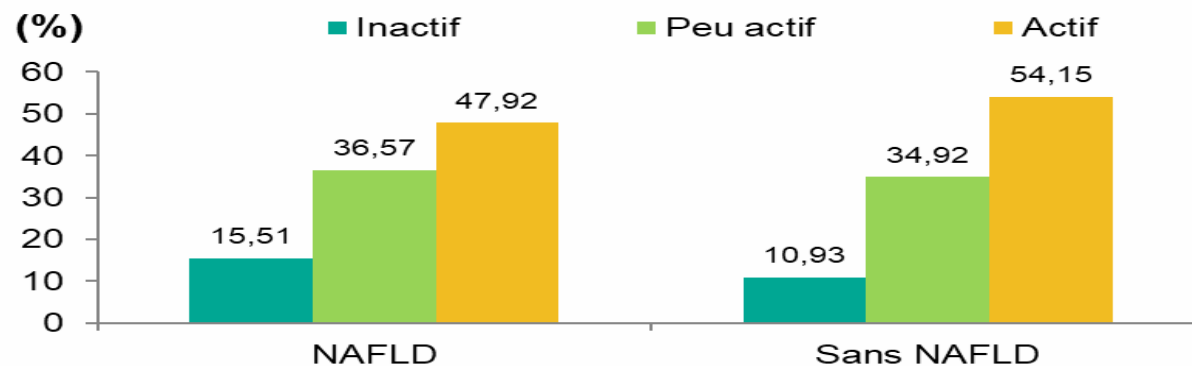
# Perte de poids associée avec amélioration histologique dans NAFLD

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



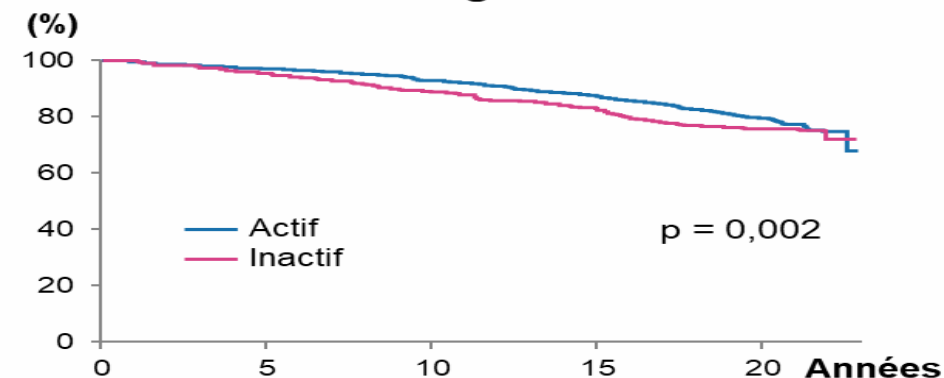
- Étude de cohorte américaine : 2 701 patients avec NAFLD
- **Objectifs :**
  - Prévalence de l'activité physique chez les adultes avec NAFLD
  - Impact de l'activité physique sur la mortalité dans la NAFLD

## Activité physique selon la présence d'une NAFLD

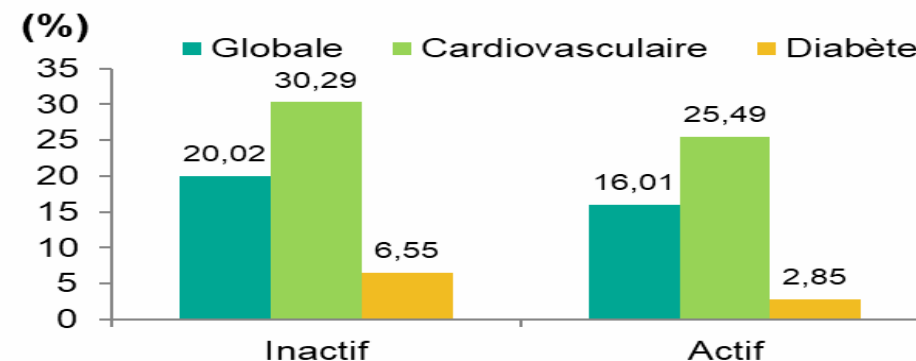


- Les patients atteints de NAFLD ont une activité physique insuffisante et moins importante que les sujet sans NAFLD
- Chez les patients avec NAFLD, la pratique d'une activité physique ( $\geq 15$  MET/sem.) est associée à une réduction de la mortalité globale, cardiovasculaire et liée au diabète

## Survie globale



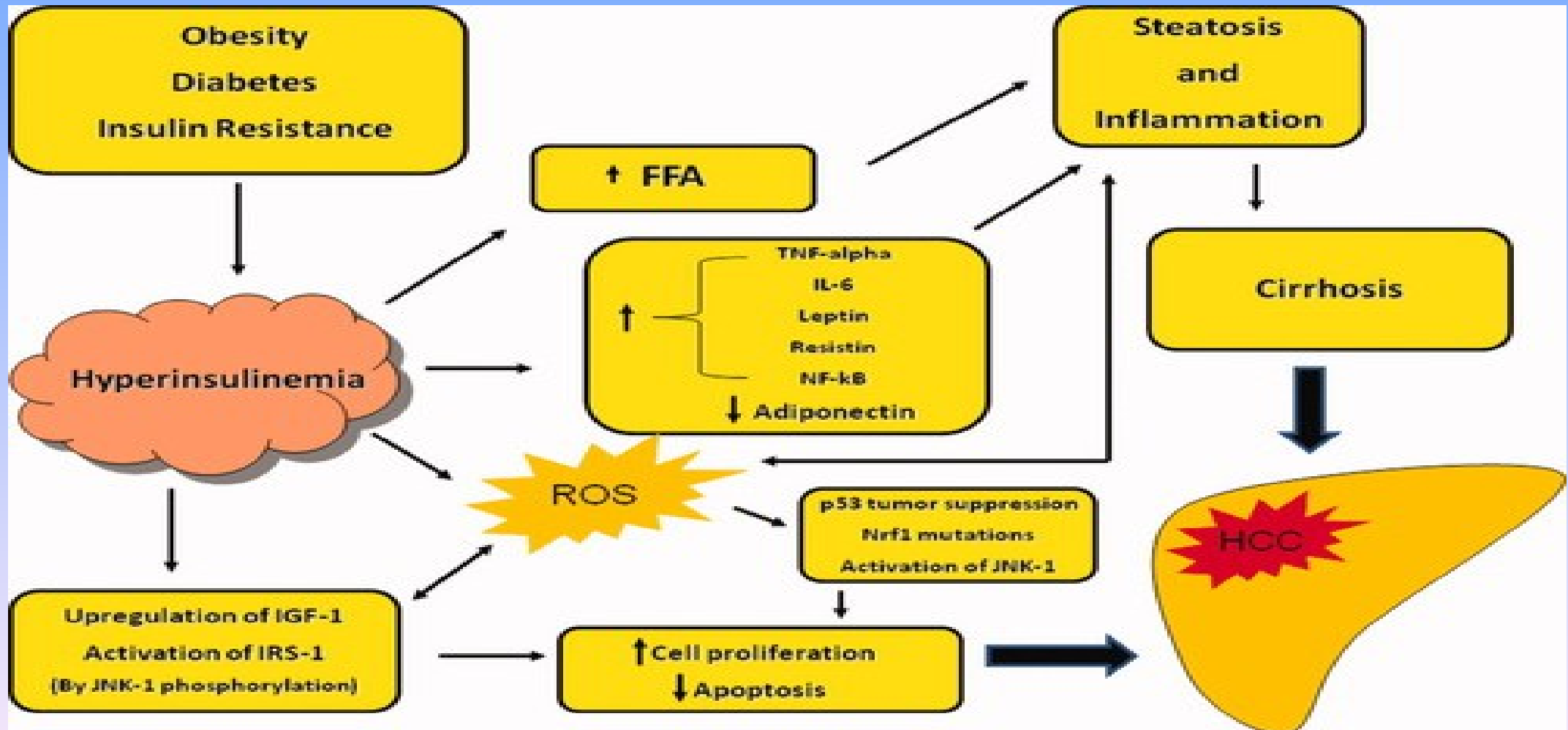
## Mortalité cumulée



## 5. Facteurs de risque d'évolution de NAFLD à NASH et CHC

| Facteurs de risque                                                                                                     | Evolution                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Age</b> <sup>[1]</sup>                                                                                              | Durée prolongée de la maladie                                                                                                                 |
| <b>Sexe</b> <sup>[2]</sup>                                                                                             | Progression accélérée chez les femmes en post ménopause                                                                                       |
| <b>Race</b> <sup>[3,4]</sup>                                                                                           | ↑ Prévalence, sévérité chez les asiatiques, espagnoles<br>↓ prévalence, sévérité chez les noirs                                               |
| <b>HTA, obésité, dyslipidémie (↑TG, ↓ HDL), résistance à l'insuline / diabète, ↑Fe, maladies cardiovasculaires</b>     | Le risque augmente dans le syndrome métabolique, 66% prévalence de bridging fibrosis si âgé > 50 ans, obèses, ou diabétiques <sup>[6,7]</sup> |
| <b>AST/ALT &gt; 1</b> , <sup>[8]</sup> <b>ALT</b> <sup>[10]</sup> <b>élevées</b><br><b>thrombopénie</b> <sup>[9]</sup> | Indicateurs de progression, fibrose avancée/cirrhose en NASH                                                                                  |
| <b>Génétiques, alcool, aflatoxines</b>                                                                                 | Risque élevé de progression et de CHC                                                                                                         |

## 5. NASH et CHC

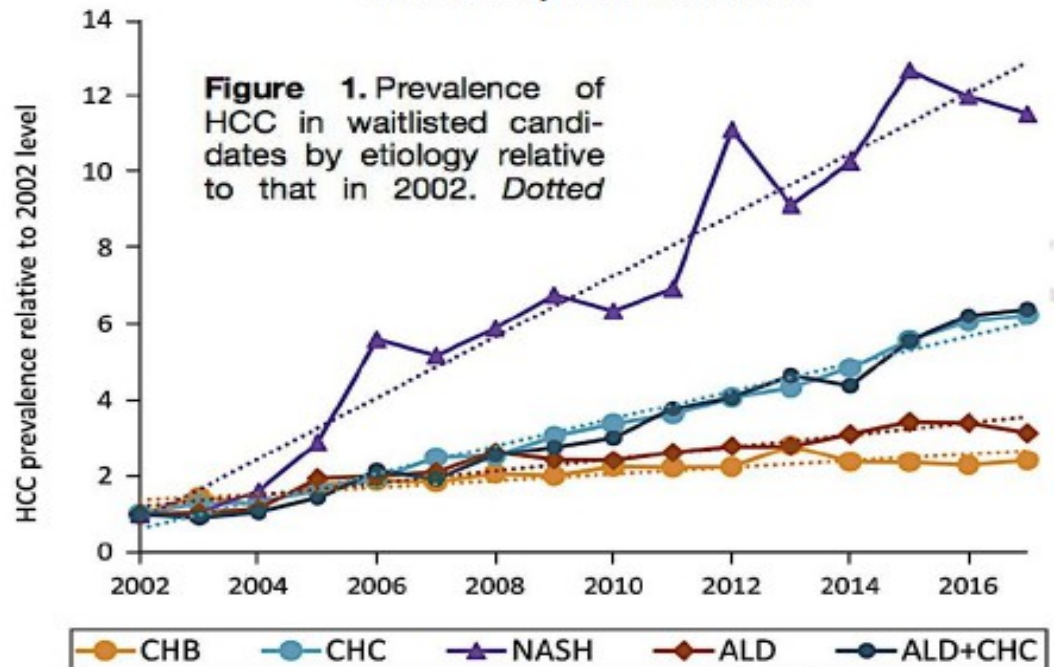


# Le CHC sur NAFLD/NASH est devenu la cause la plus fréquente de la transplantation du foie

Age-standardized HCC-related mortality rate and annual percentage change among adults  $\geq 20$  years of age in the USA from 2007 to 2016

|                          | Age-standardized rate |      | Average APC (95% CI) |
|--------------------------|-----------------------|------|----------------------|
|                          | 2007                  | 2016 | 2007-2016            |
| Hepatocellular carcinoma | 3.48                  | 4.41 | 2.0 (1.3, 2.6)*      |
| <b>Etiology</b>          |                       |      |                      |
| Hepatitis C              | 0.72                  | 1.03 | 4.0 (3.1, 5.0)*      |
| Alcoholic liver disease  | 0.18                  | 0.35 | 7.4 (6.1, 8.7)*      |
| Hepatitis B              | 0.12                  | 0.12 | 0.5 (-2.1, 3.2)      |
| NAFLD                    | 0.012                 | 0.06 | 19.1 (14.0, 24.5)*   |

NAFLD is the fastest growing cause of HCC in liver transplant candidates



Kim D, Hepatol 2018, PMID 30014489

Younossi Z, CGH 2018, PMID 29908364



## Screening- Questions

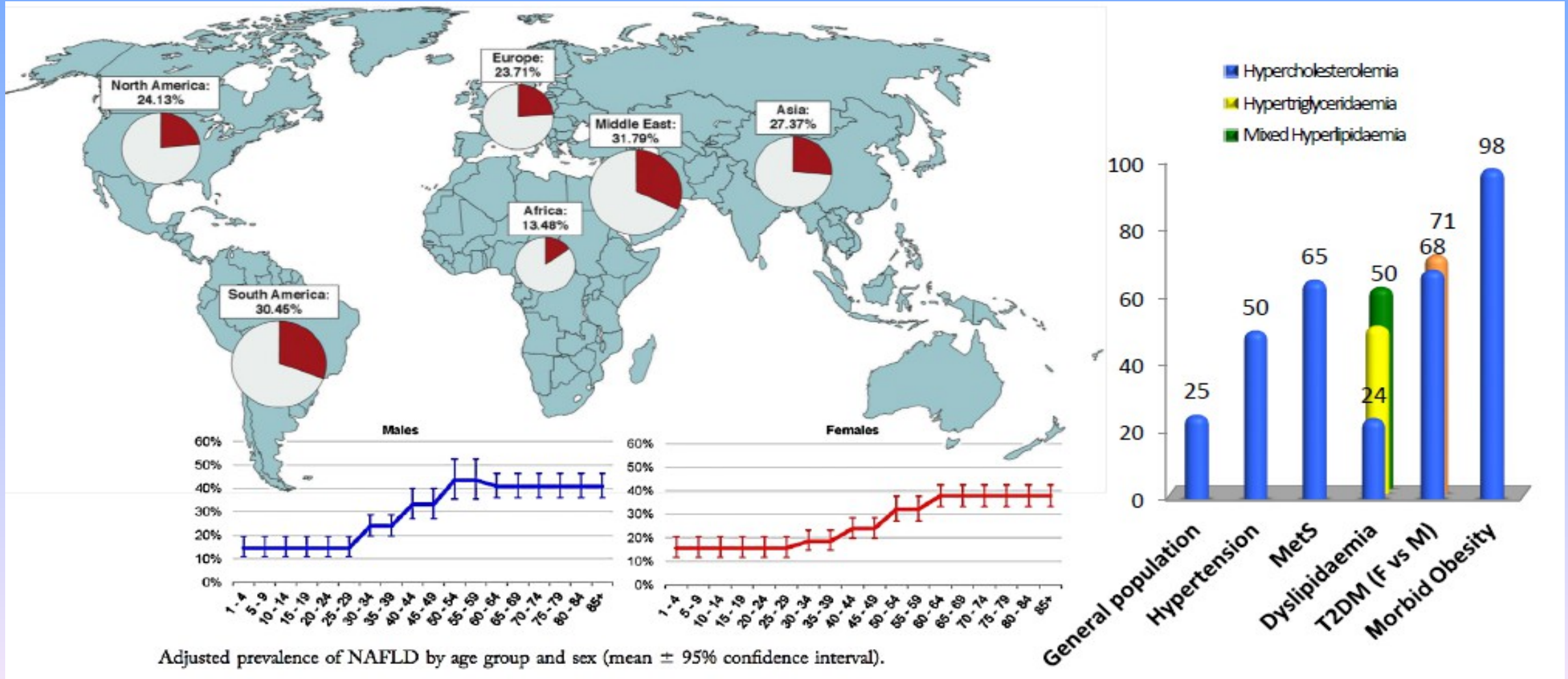
1. Le problème de screening est-il important, en vue de la répandue épidémique de NAFLD/NASH?
2. Que disent les guides?
3. Quelles moyens utiliser pour faire screening de NAFLD/NASH?
4. Sommes-nous **a l'heure des conclusions?**

## Screening

*Les critères classiques de Wilson et Jungner demandés pour faire screening d'une maladie*

1. La maladie doit représenter un important problème de santé
2. Il y a un traitement recommandé pour les patients avec cette maladie.
3. Les possibilités pour faire le dg.et trait. sont accessibles.
4. Il y a un stade précoce ou latent qu'on peut reconnaître.
5. On doit avoir un test ou examen spécifique.
6. Le test doit être acceptable par les malades.
7. L'histoire naturel de la maladie est connue.
8. Il faut avoir un accord envers qui traitera le patient.
9. Le cout pour le management d'un patient (dg.et traitement inclus) est équilibré en relation avec le cout de la maladie compliquée.
10. Screening doit être continuum et pas un projet « d'un fois pour tous ».

# Prévalence de NAFLD/NASH dans le monde



# Prévalence de NAFLD dans la population générale

Dans un échantillon en USA (n = 328)<sup>[1]</sup>:

- NAFLD a l'écho. 46%
- NASH 12.2% (29.9% d'entre NAFLD)

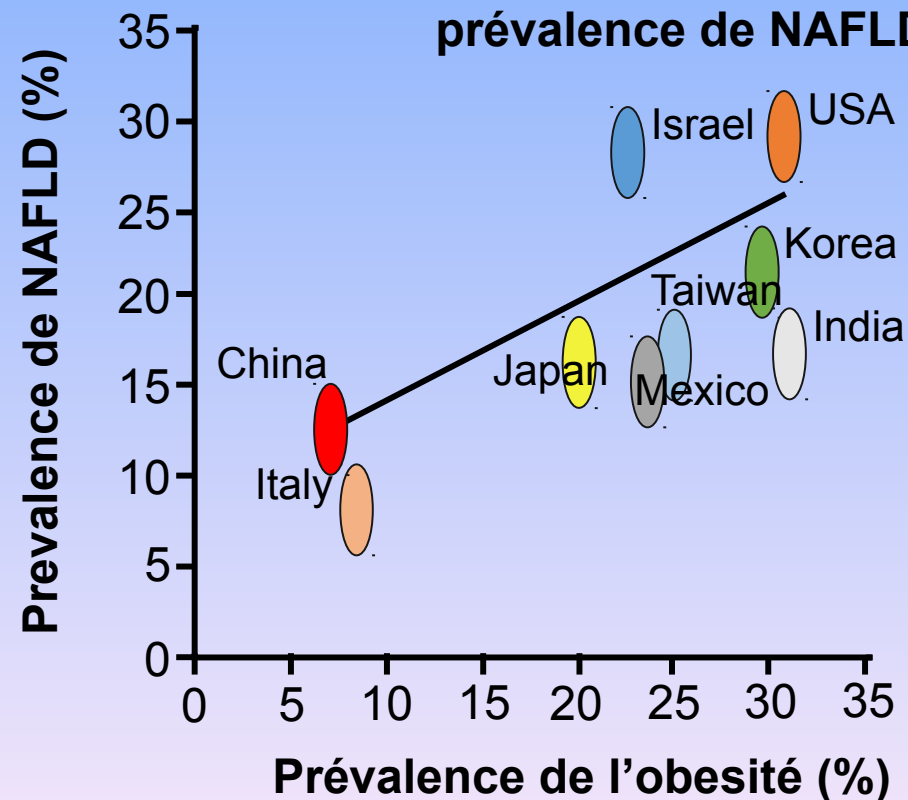
Dans l'étude Dionysos NAFLD présent en<sup>[2]</sup>:

- Obeses (BMI > 30), 94%
- Sur pondérales (BMI > 25), 67%
- Poids normal 25%

Chez les donneurs du foie apparemment normals, histologie de NASH en<sup>[3]</sup>:

- Europe 3% - 16%
- USA, 6% - 15%

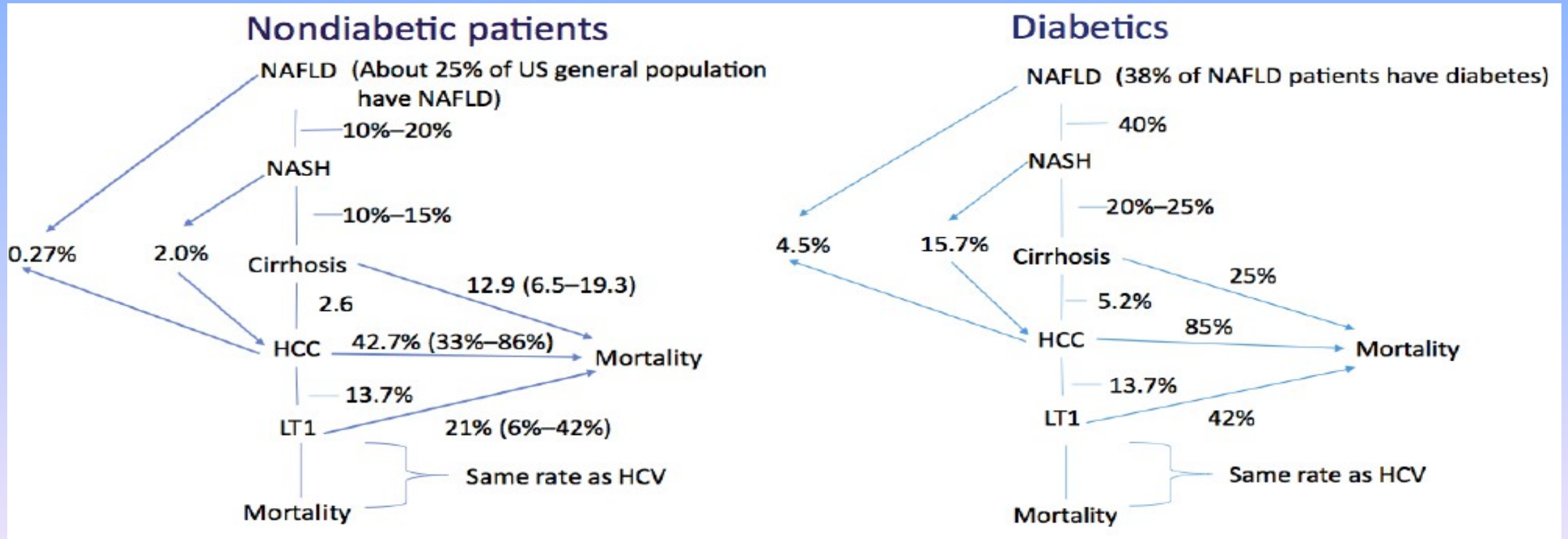
La prévalence augmentée de l'obésité est en concordance avec l'augmentation de la prévalence de NAFLD<sup>[4]</sup>



1. Williams CD, et al. Gastro. 2011;140:124-31. 2. Bellentani S, et al. E J Gastro Hep. 2004; 1087-1093

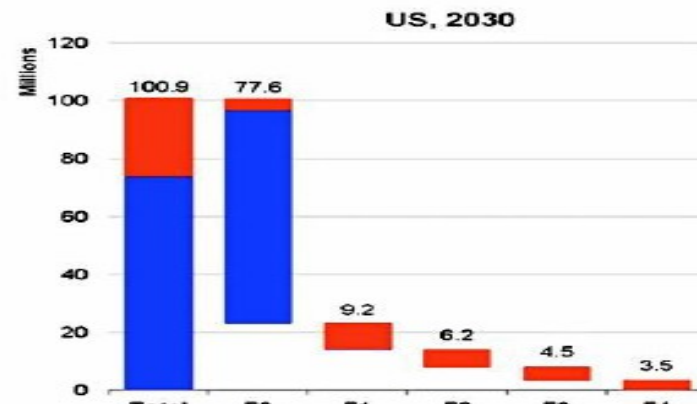
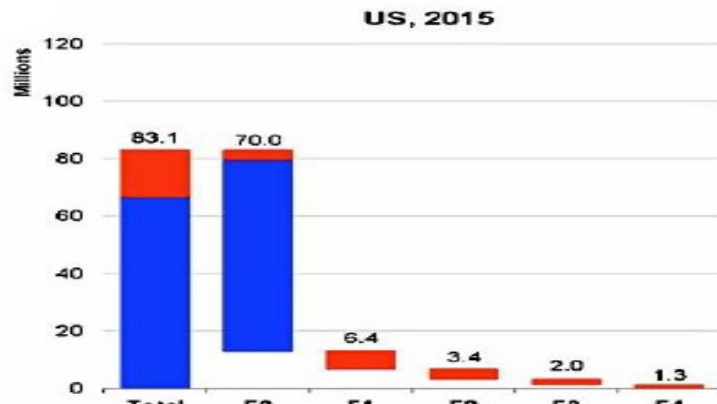
3. Anstee et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:330-344. 4. Loomba R, et al. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013;10:686-690.

# L'évolution de NAFLD/NASH dans les populations avec risque élevé montre une incidence , gravité et mortalité doubles



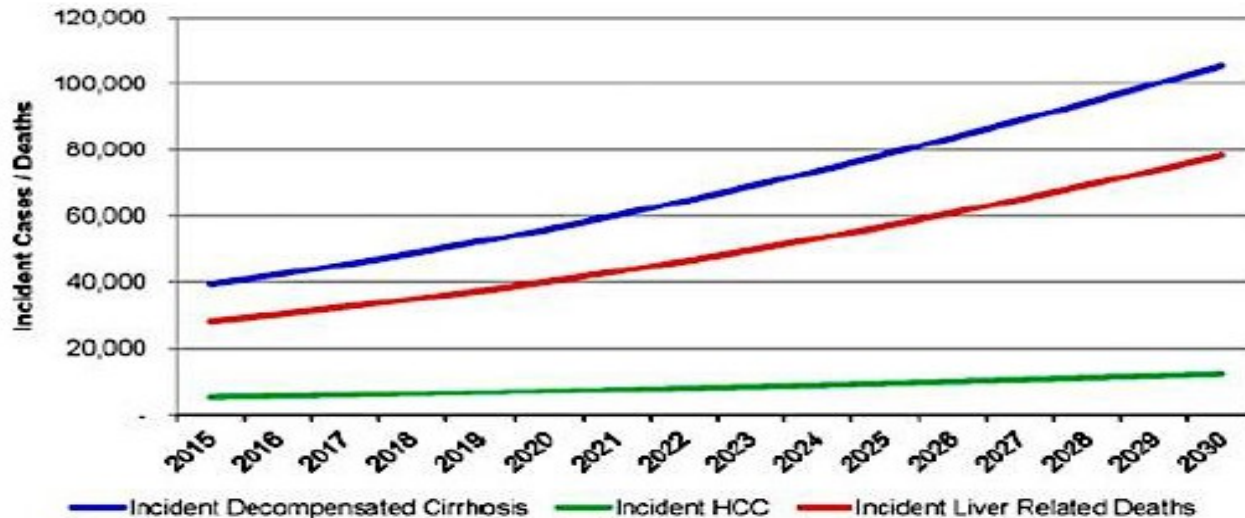


# Dans la décade suivante on prévoit une croissance exponentielle de NAFLD, NASH, cirrhose et CHC! **Screening est nécessaire**



## Prevalence

|               | 2015          | 2030          | ↑    |
|---------------|---------------|---------------|------|
| NAFLD         | 83.1 million  | 100.9 million | 21%  |
| NASH          | 16.25 million | 27.00 million | 63%  |
| NASH in NAFLD | 20%           | 27%           |      |
| Cirrhosis     | 2082          | 5580          | 164% |



## Incidence

|                          | 2015         | 2030         | ↑    |
|--------------------------|--------------|--------------|------|
| Decompensated cirrhosis  | 39320        | 105430       | 168% |
| Hepatocellular carcinoma | 5160         | 12240        | 137% |
| Liver death              | 28165        | 78300        | 178% |
| Total death              | 1.27 million | 1.83 million | 44%  |

## Strategies de screening conforme aux guides

|                                              | EASL                                                     | NICE                                  | APASL                                                    | AISF              | AASLD |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------|-------|
| <b>Screening systématique</b>                | non                                                      | non                                   | non                                                      | non               | non   |
| <b>Screening chez ceux avec risque élevé</b> | oui<br>Obésité,<br>syndrome<br>métabolique,<br>↑ALT, AST | oui<br><br>Obésité<br>Type II diabète | oui<br><br>Obésité<br>Type II diabète                    | pas mentionné     | non   |
| <b>Modalité de screening</b>                 | oui : ALT, AST                                           | non: ALT, AST<br>oui : échographie    | non : ALT, AST<br>oui: échographie<br>oui: elastographie | Leoni S, WJG 2018 |       |

## **ALT légèrement élevée ou même normale n'exclut pas la progression de NAFLD à NASH**

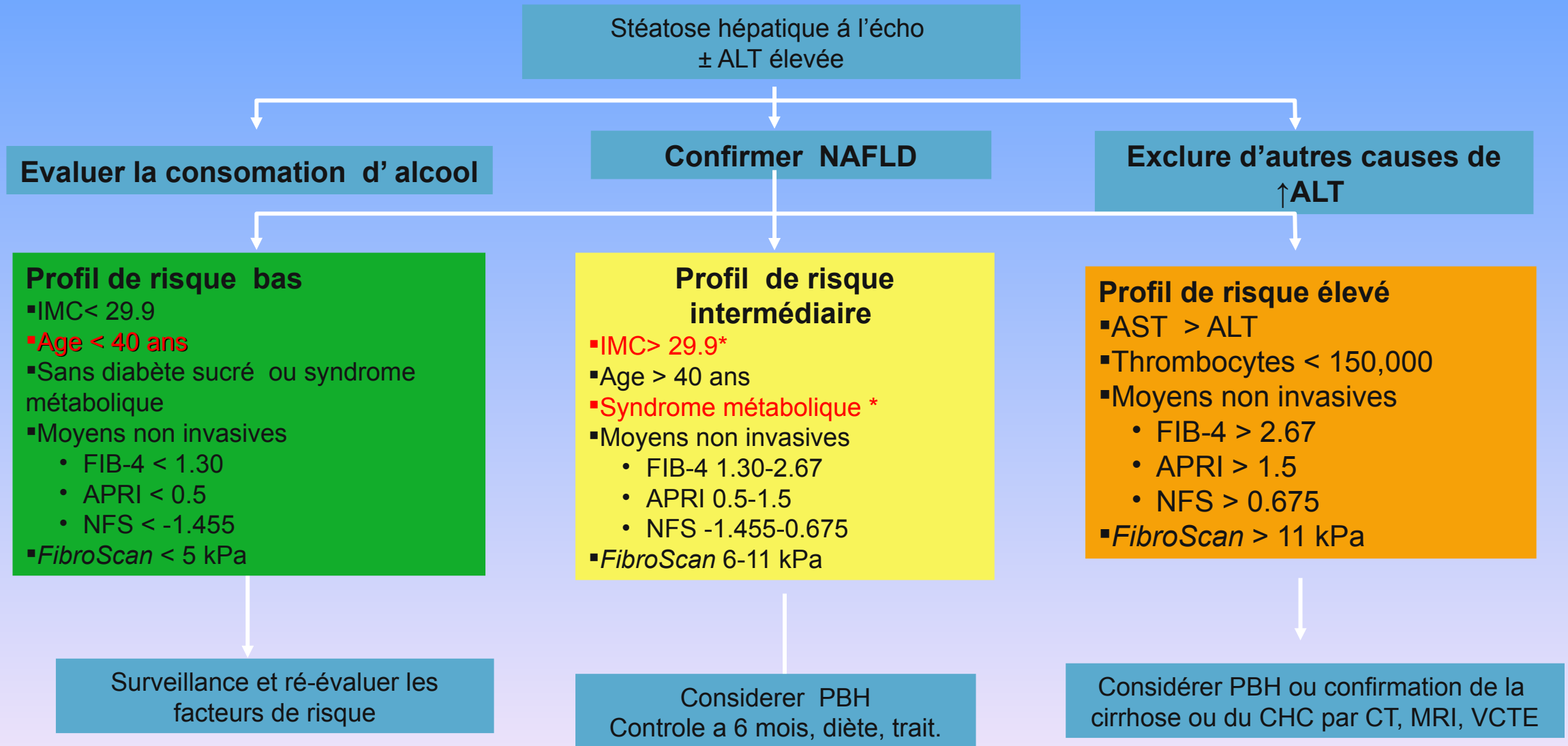
**Déterminer l'AFP pour screening du CHC à 6 mois n'est plus recommander-/+**

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

1. Ekstedt M, et al. Hepatology. 2006;44:865-873. 2. Maximos M, et al. Hepatology. 2015;61:153-160. 3. Mofrad P, et al. Hepatology. 2003;37:1286-1292. 4. Amarapurkar DN, Patel ND. Trop Gastroenterol. 2004;25:130-134. 5. Dyson JK, et al. Frontline Gastroenterol. 2014;5:211-218. 6. Verma S, et al. Liver Int. 2013;33:1398-1405.



# L'algorithme de la prise en charge



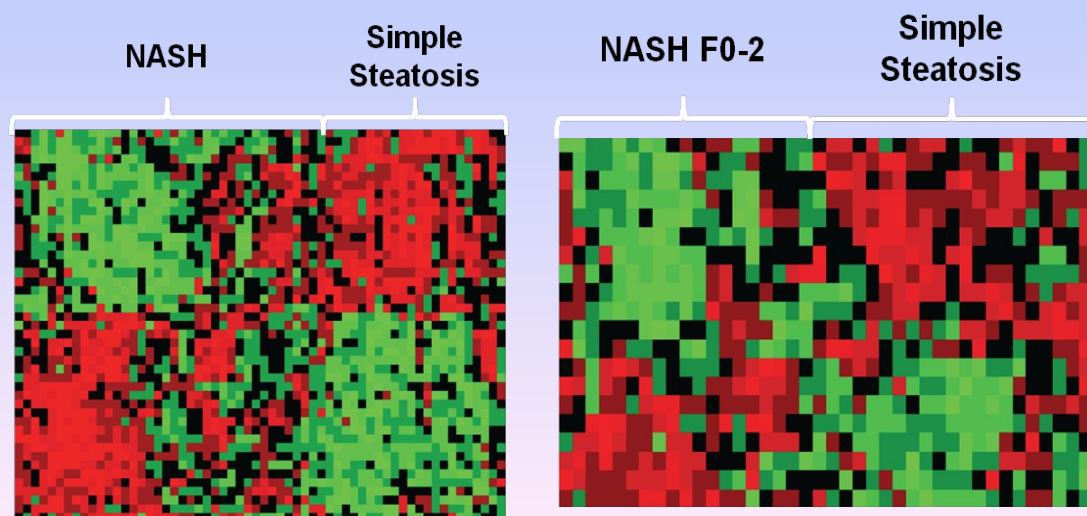
# SOMAscan: Analyse des biomarqueurs sériques pour différencier entre stéatose et NASH

Un complexe de multiples protéines est utilisé pour examiner les bio marqueurs du sérum :

Simple stéatose, n = 20  
avec F0-2 fibrose, m=20  
avec F3-4 fibrose, n = 20

NASH  
NASH

Objectifs: Développer un teste simple, non invasive, de screening pour différencier entre NASH et simple stéatose et entre les stades de fibrose. Identifier des nouveaux cibles de trait.



## Comparaison

L10XV  
précision %

NASH vs simple stéatose  
▪5-protéines sont  
prédictives pour NASH

91.7

NASH F0-2 vs F3-4

▪43-protéines principales  
analysées

95

▪6-protéines qui prédisent  
la fibrose

97.5

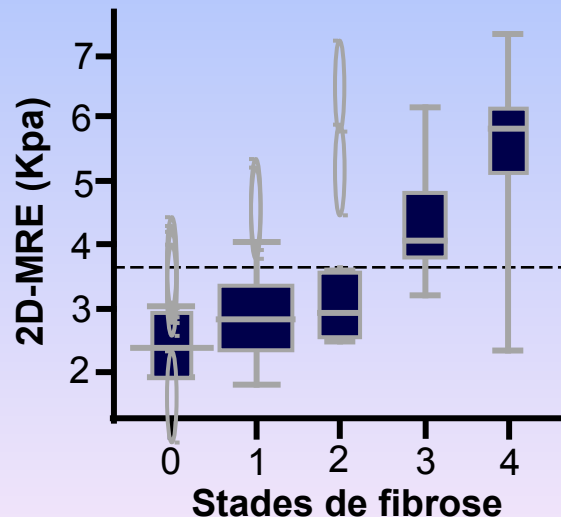
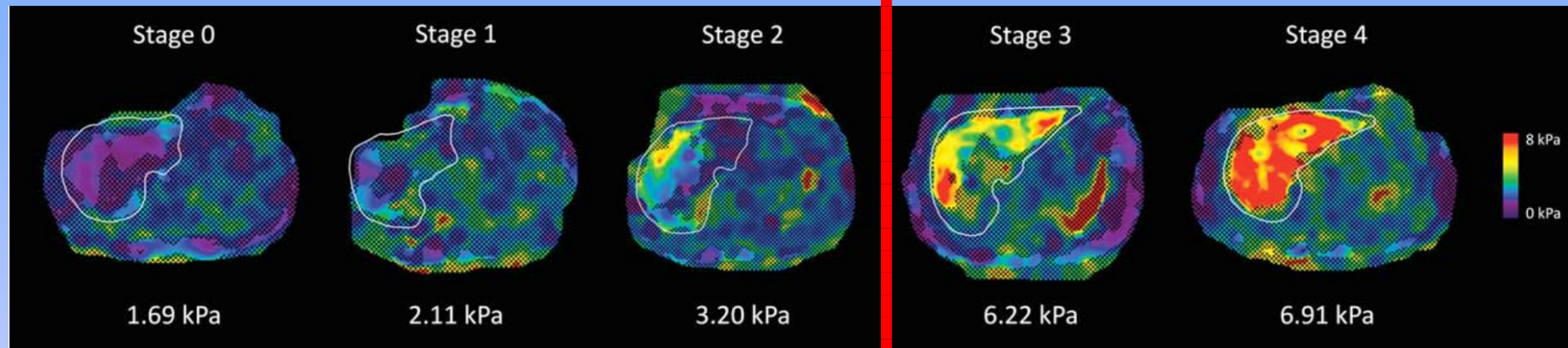
▪ biomarqueurs seriques ( THBS2, COLEC11) -  
ELISA

▪ Suprareglées

▪ Sousreglées

Lai M, et al. EASL 2018. Abstract PS-181.

# MRI avec PDFFF (proton density fat fraction) pour etudier NAFLD (1 st.-) MRI multi parametriques (Liver Multi Scan) pour NASH +/- MRE: Diagnostique de la fibrose- mieux que le Fibroscan



**Cutoff pour fibrose avancée**

MRE stiffness  
> 3.63 kPa

**Sensitivité**

.86

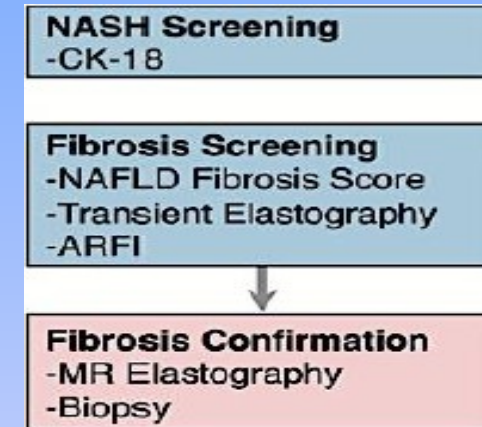
**Spécificité**

.91

**AUC pour le diagnostique de fibrose avancée: 0.924**

## 4. Etudes cout efficacité pour le screening dans NASH

- Faire screening général annuel non-invasif vs. screening de la population à risque élevé
- Patients avec NASH ± fibrose traités avec vitamine E ou pioglitazone
- Cout- efficace si ICER ≤ 50000 \$



| Population Type            | Screening Strategies                                        | Cost (CAD) | QALYs   | Incremental Cost (CAD) | Incremental Benefits (QALYs) | S/QALY (ICER) |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------|------------|---------|------------------------|------------------------------|---------------|
| General Population         | No Surveillance                                             | \$6,561    | 42.0422 | —                      | —                            | —             |
|                            | Screening* with MRE confirmation and vitamin E treatment    | \$9,697    | 42.1622 | \$3,136                | 0.1200                       | \$26,143      |
|                            | Screening* with MRE confirmation and pioglitazone treatment | \$10,563   | 42.1665 | \$866                  | 0.0043                       | \$199,870     |
| Obese Population           | No Surveillance                                             | \$13,703   | 38.7285 | —                      | —                            | —             |
|                            | Screening* with MRE confirmation and vitamin E treatment    | \$17,197   | 39.1145 | \$3,494                | 0.3861                       | \$9,051       |
|                            | Screening* with MRE confirmation and pioglitazone treatment | \$19,809   | 39.1289 | \$2,613                | 0.0143                       | \$182,364     |
| Type 2 Diabetes Population | No Surveillance                                             | \$15,049   | 38.1394 | —                      | —                            | —             |
|                            | Screening* with MRE confirmation and vitamin E treatment    | \$18,608   | 38.5848 | \$3,559                | 0.4454                       | \$7,991       |
|                            | Screening* with MRE confirmation and pioglitazone treatment | \$21,576   | 38.6015 | \$2,968                | 0.0167                       | \$178,210     |

## **Comme conclusion ... Attention !**

- NAFLD/NASH est une maladie avec évolution et développement épidémique dans les derniers 20 ans et les décades suivantes, qu'on peut envisager de mieux diagnostiquer par un screening actif, non-invasif , des malades qui se trouvent dans des services de Diabète et troubles de la Nutrition et de Cardiologie.
- Reste un problème non résolu en ce qui concerne le traitement spécifique, même si on voit les nombreuses études en cours et il faut mieux définir les populations à risque pour une prise en charge adéquate .
- Screening de NAFLD/NASH/CHC n'est pas précisément recommandé avec toutes les moyens par tous les guides, attention car c'est l'unique mesure de prévention du carcinome hépatocellulaire et de réduire la mortalité par un traitement curatif précoce.

Je declare ne pas avoir de conflicts d'interets.