" Nash facteurs pronostiques (cirrhose et CHC) et prise en charge”

Denis OUZAN
Institut Arnault TZANCK
Saint Laurent du Var

Liens d’intérêts

- Abbvie
- Gilead
- MSD

Homme de 59 ans, adressé en 2016 par son MT pour anomalies prolongées du bilan hépatique

- ASAT/ALAT (155/313), GGT (415), Ferritine (728 ng/ml), TG (4g/L)
- ATCD: Diabète type 2 en 2010 (Metformine)
  IDM: Stents en 2013 (Aspégic/stop tabac)
- Alcool : 20 à 30 g/sem

- Examen Physique
  PA: 150/9
  IMC: 36.(185 cm /125 Kg) TT : 105 cm
  Hépatomégalie 3TDD dure

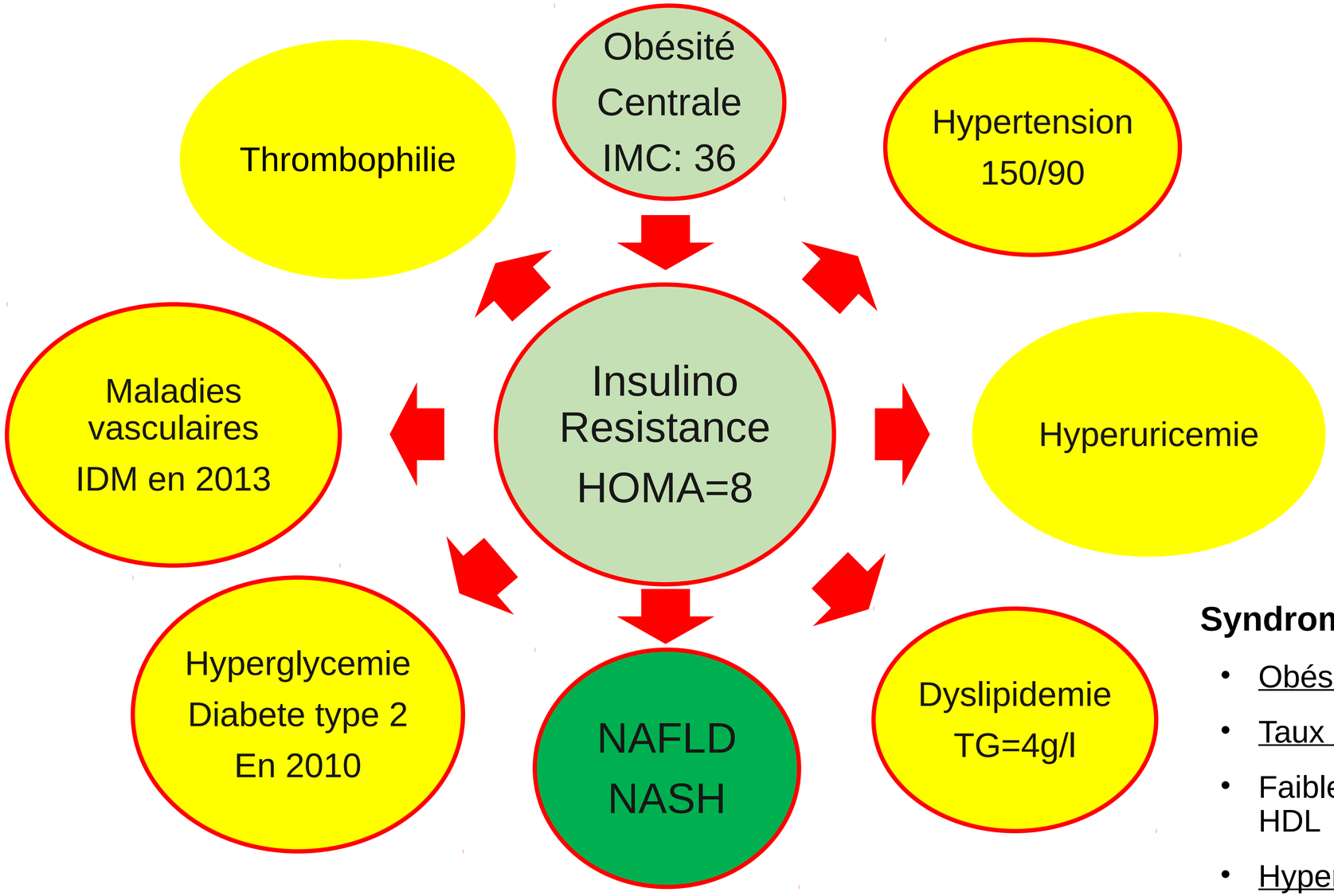
Examens complémentaires

Plaquettes 106 000 /mm3

AgHBs, antiVHC et AutoAc négatifs

Echographie: foie hyperéchogene, homogène

Obesité et insulino-résistance



Syndrome métabolique

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

L’auriez vous biopsié ?

- Oui
- Non

Hépatomégalie à 3TTD dure

ALAT: 8 à 10 N depuis plus de 6 mois

Plaquettes : 106 000/mm3

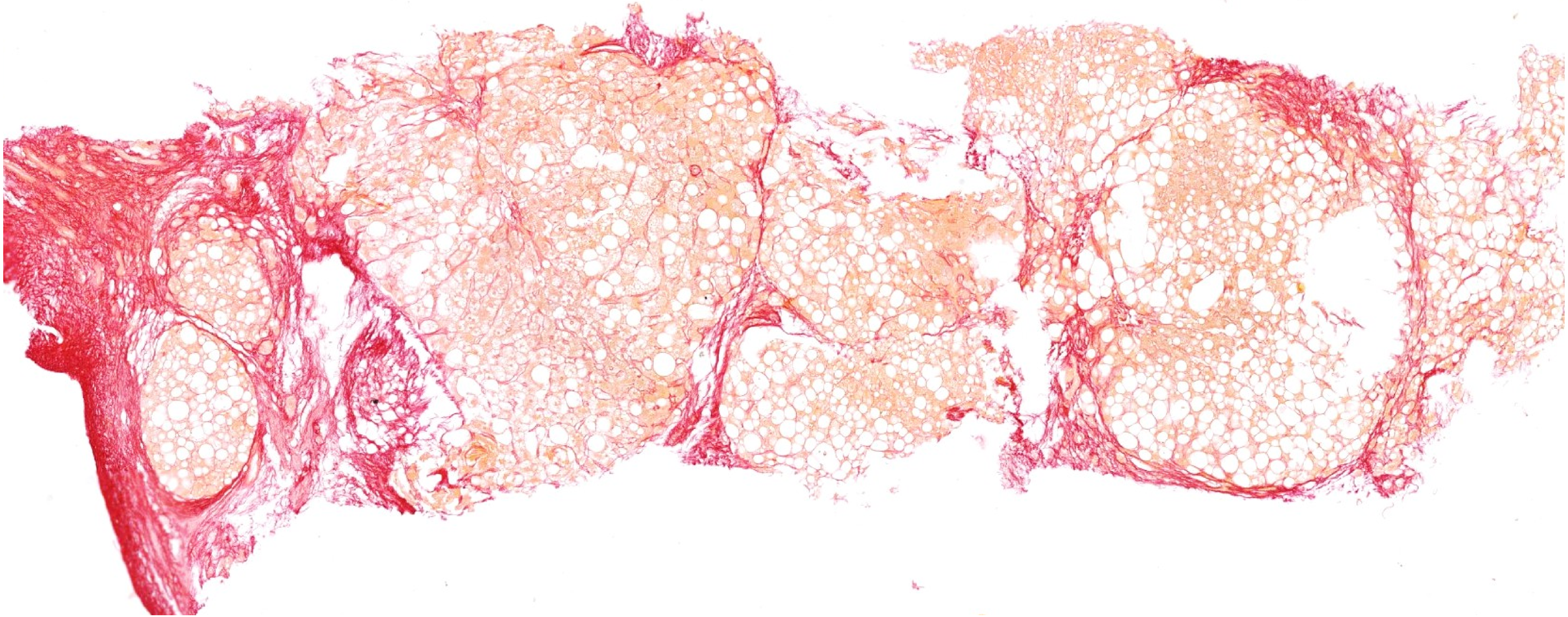
The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance 2018 From the AASLD

14. Liver biopsy should be considered in patients with NAFLD who are at increased risk of having SH and/or advanced fibrosis

Chalasani et al. Hepatology . 2018; 67; 336-357

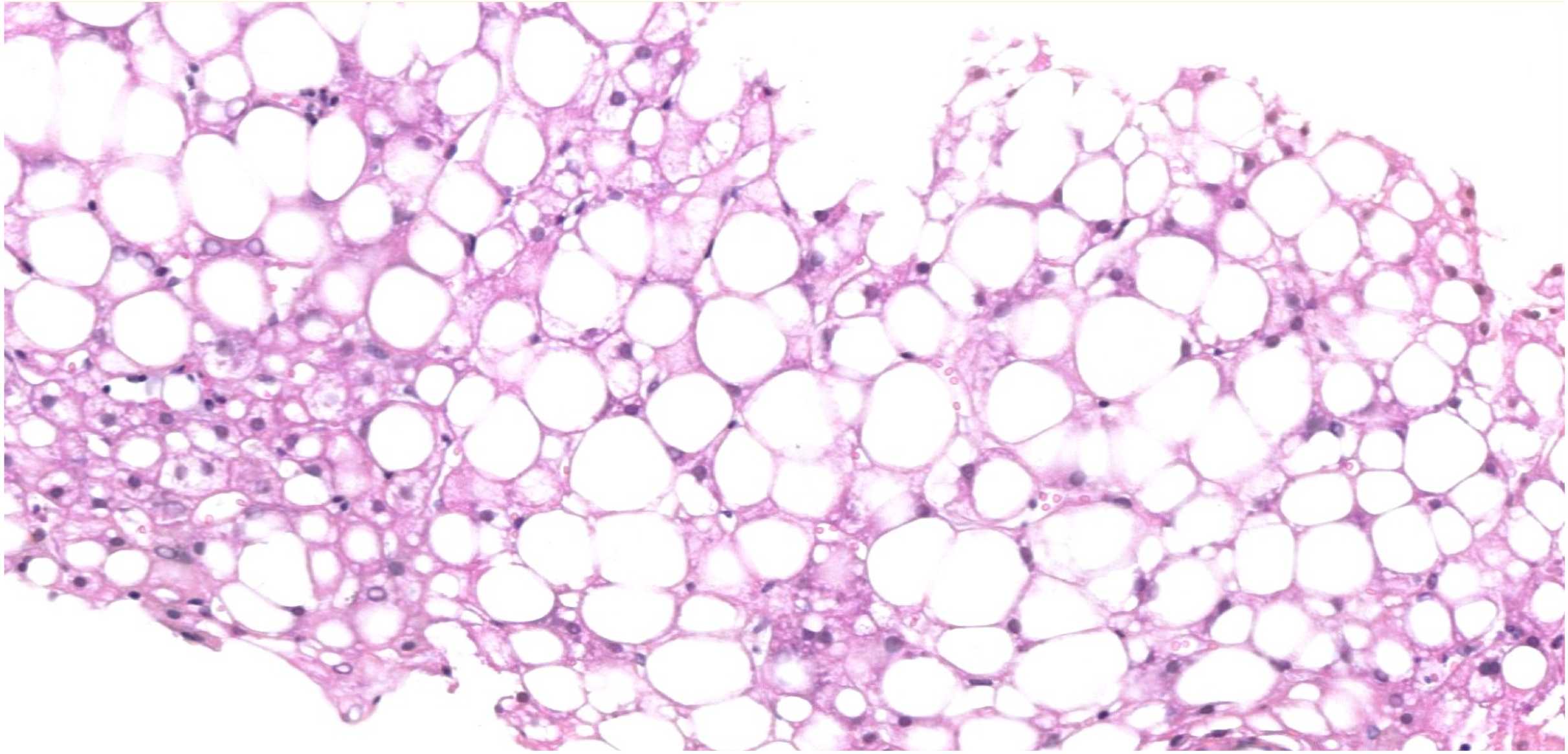
Mars 2016: Fibrose en ponts + anneaux complets

Rouge sirius x 40



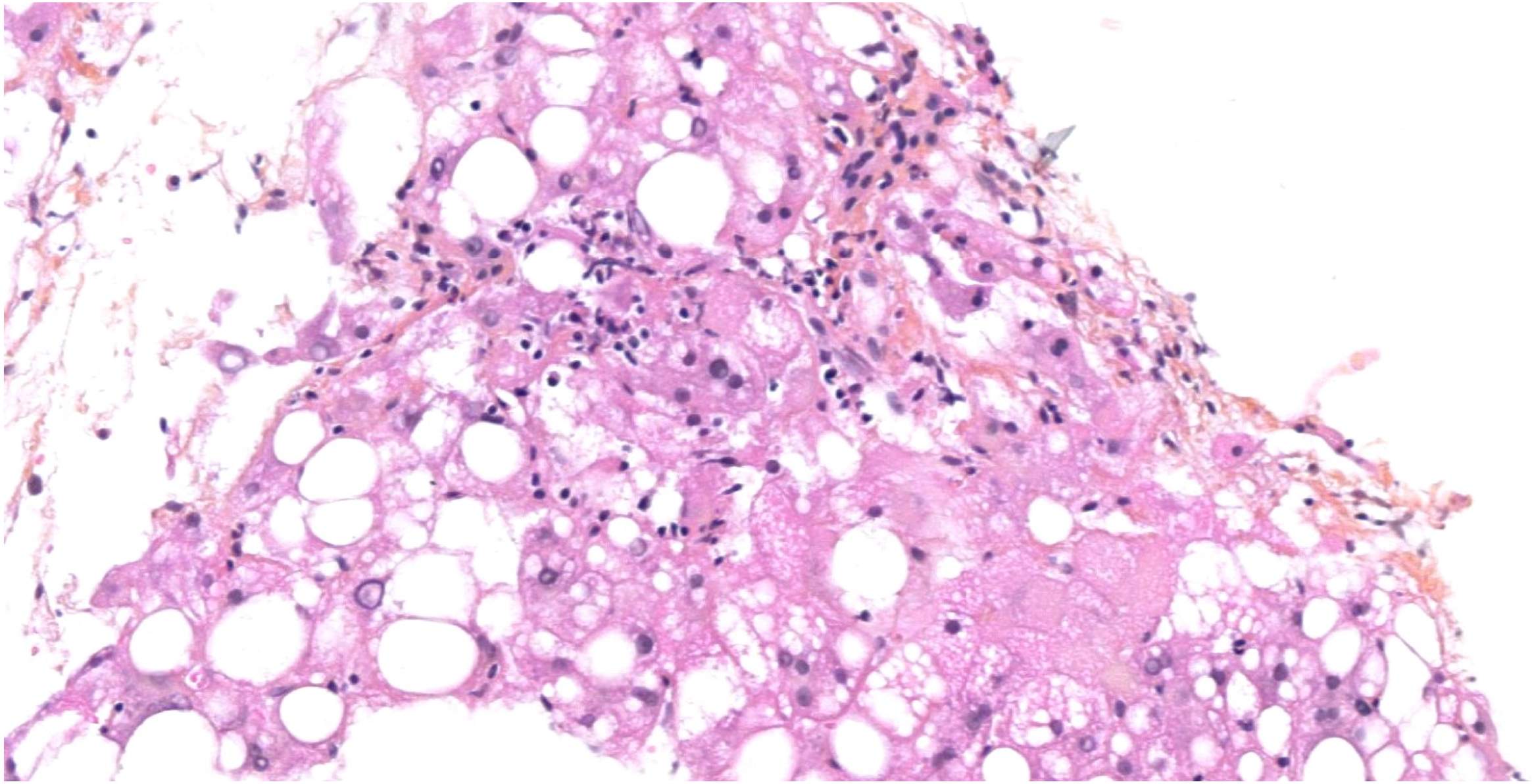
Stéatose

HES x 200



Ballonnisation + inflammation

HES x 200



NAFLD Activity Score (NAS)
NAS=6

= NASH certaine

Recommendations (EASL 2016)		
NASH has to be diagnosed by a liver biopsy showing **steatosis, hepatocyte ballooning and lobular inflammation**	A	1

Kleiner et al. Hepatology 2005, Brunt et al. Hepatology 201

The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: AASLD Practice Guidance

14. *Liver biopsy should be considered in patients with NAFLD who are at increased risk of having steatohepatitis and/or advanced fibrosis*

15. *The presence of MetS , NFS or FIB-4, or liver stiffness measured by VCTE or MRE may be used for identifying patients who are at risk for SH and/or advanced fibrosis*

Chalasani et al. Hepatology. 2018; 67: 336-357

Elastométrie

Nom
C

Prenom
GUY

Code
DIVERS

Date de naissance
25/10/1960

Opérateur

Date
02/03/16 13:49

Durée de l'examen
00:04:11

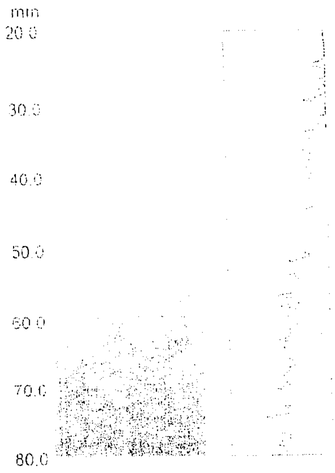
Examen
M

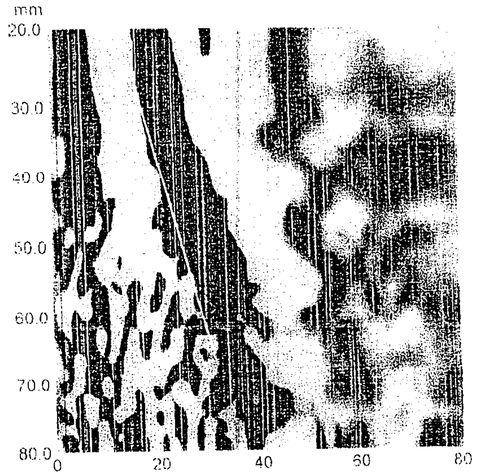
Elasticité (KPa)

21.3

IQR (KPa)	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

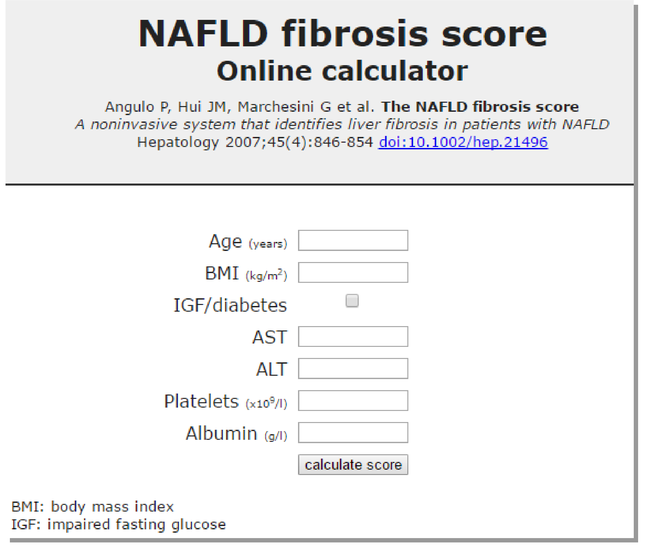
Ce Fibroscan est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et de son stade. Le nombre de mesures valides, de leur dispersion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

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

Tests sanguins

NAFLD fibrosis score: 2.06

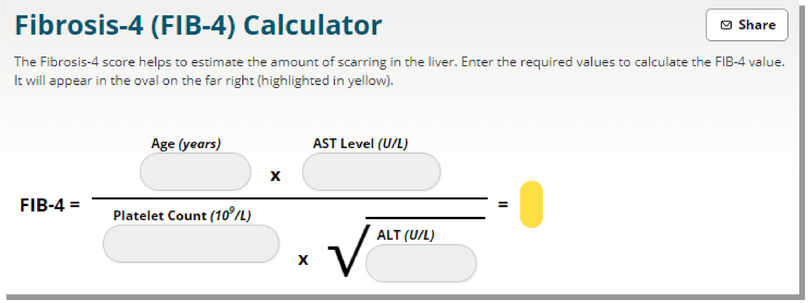
age
BMI
IFG/diabetes
AST/ALT
Platelet
albumin



< -1.45: **absence** of significant fibrosis
≤ -1.45 to ≤ 0.675: indeterminate score
> 0.675: **presence** of significant fibrosis

FIB4: 4.88

$$\frac{\text{Age} * \text{ASAT}}{\text{Plaquettes} * \text{ALAT}^{1/2}}$$



FIB-4 >3.25 would have a 97% specificity and a positive predictive value of 65% for advanced fibrosis

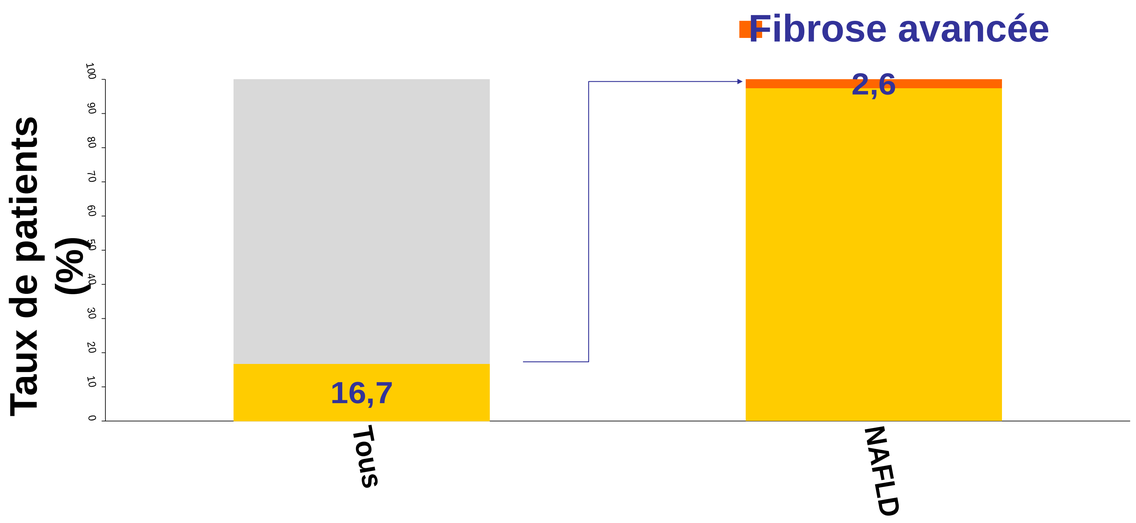
Chalasani et al. Hepatology. 2018; 67: 336-357

Prévalence de la NAFLD en France

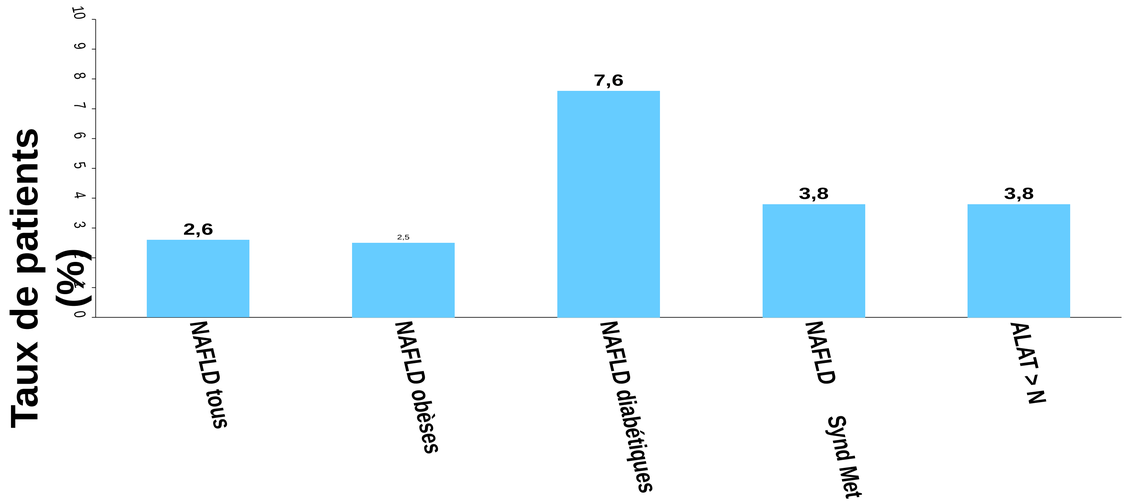
119 150 sujets retenus

Sans
- **Consommation excessive d'alcool**
- **VHB/VHC**
- **autres causes**

Prévalence de la NAFLD et de la fibrose avancée



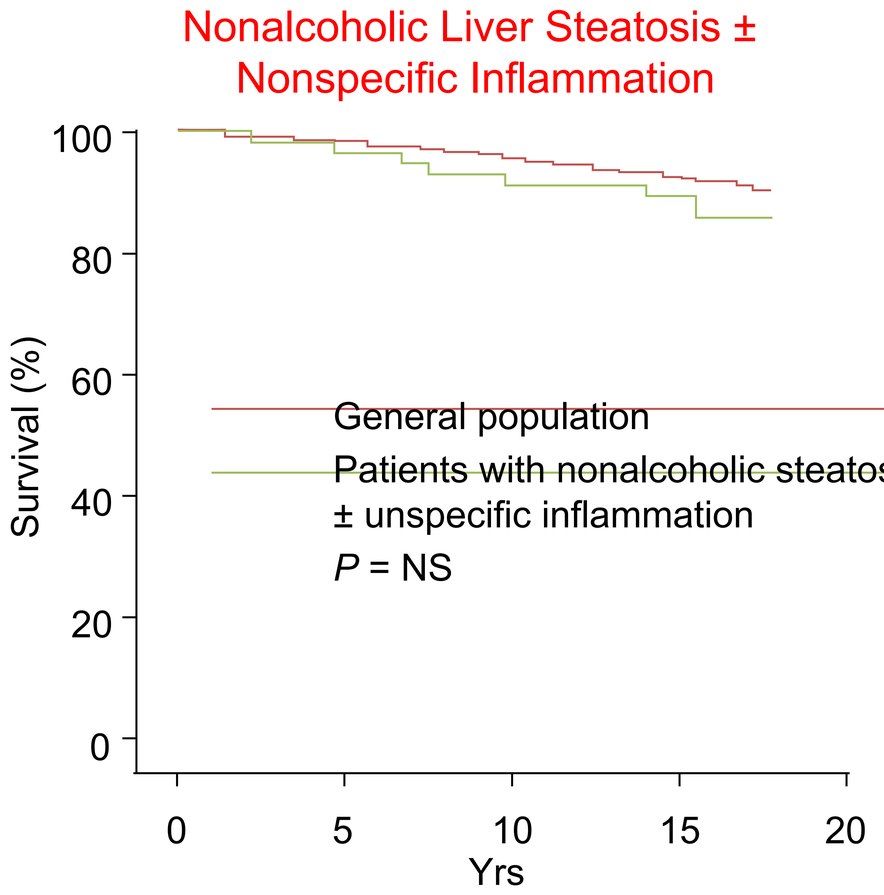
Prévalence de la fibrose avancée dans les sous-groupes à risque

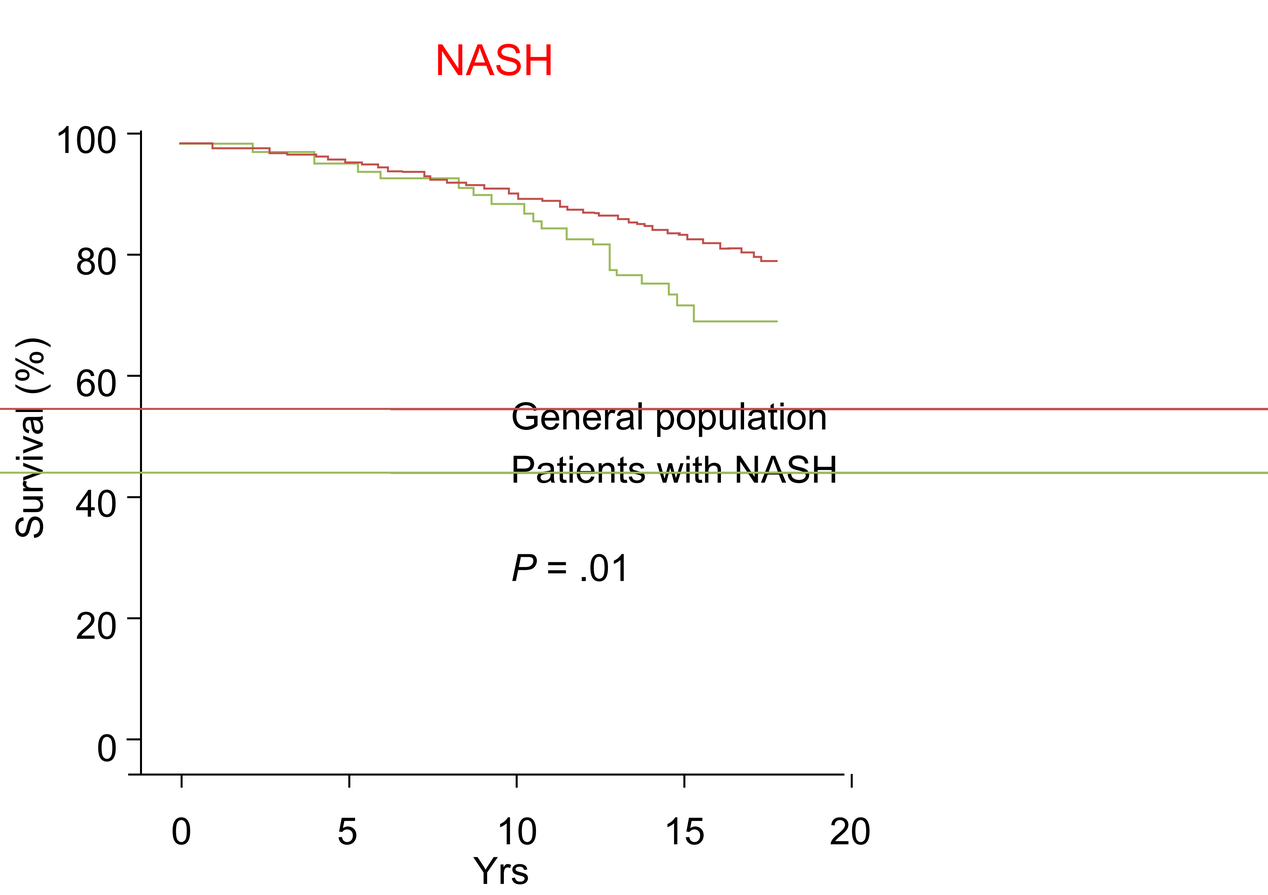


AASLD 2018 – D'après Nabi O et al., Abs. 1740, actualis

Mortality Due to NASH Among Patients With NAFLD

Patients with NAFLD (N = 129) matched by age and sex within same county in Sweden and followed for 13.7 yrs (SD: 1.3 yrs)





Ekstedt M, et al. Hepatology. 2006;44:865-873.

Transaminases normales, stéatose, et événements hépatiques (1)

- Base de données « Veterans Affairs » CIM 9-10
- Patients ayant eu au moins un bilan biologique entre 2004 et 2008
- Identification de la stéatose en imagerie

Caractéristiques des patients

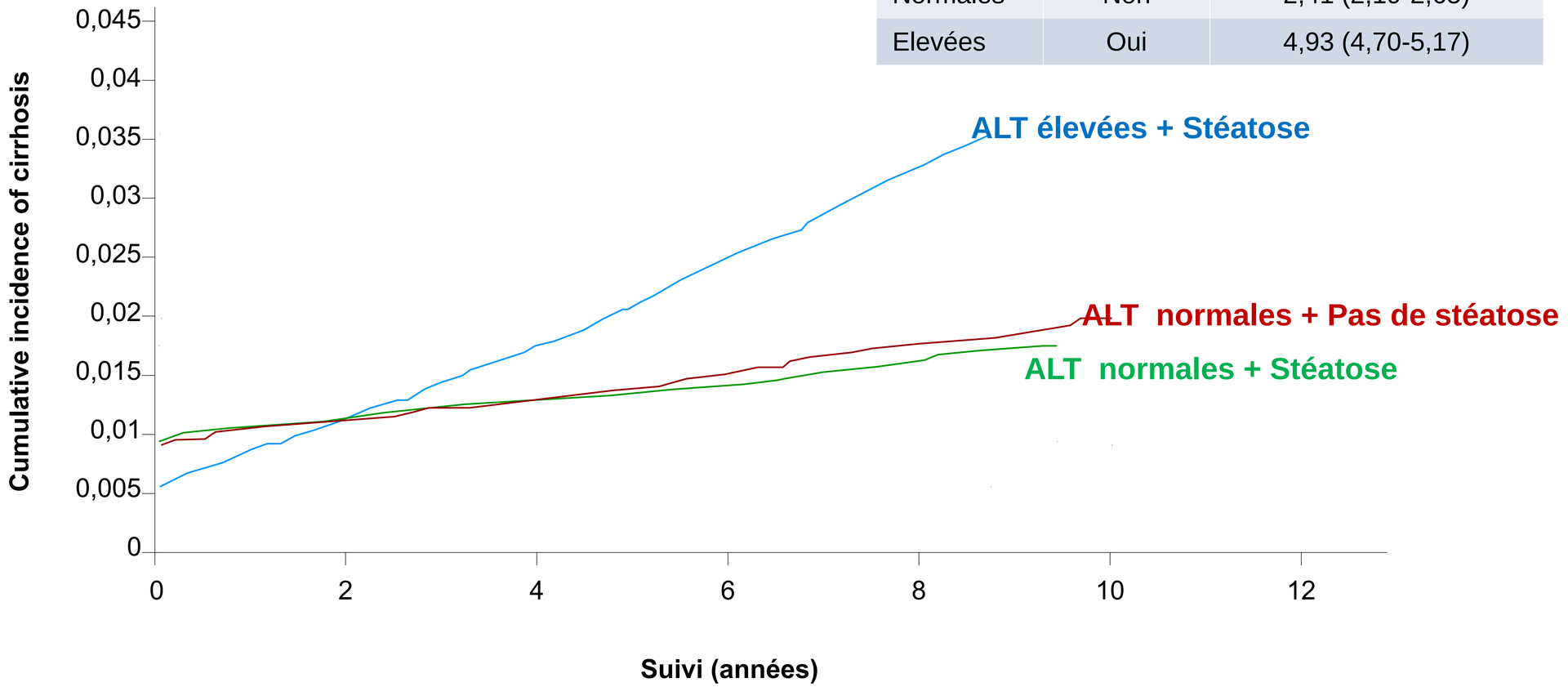
	Steatose + ALT normales	Pas de Steatose + ALT normales	Steatose + ALT élevées
BMI basal– N (%)			
BMI < 30	5188 (45,5%)	15539 (63,1%)	15298 (35,7%)
BMI ≥ 30	6221 (54,5%)	9097 (36,9%)	25748 (64,3%)
Comorbidities – N (%)			s
Diabètes	3867 (33,9%)	6363 (25,8%)	14490 (33,8%)
Hypertension	8576 (75,2%)	17794 (72,2%)	31467 (73,4%)
Dyslipidémies	8135 (71,3%)	16317 (66,2%)	30524 (71,2%)
Coronaropathies	2588 (22,7%)	5538 (22,5%)	8273 (19,3%)

AASLD 2018 – D'après Natarajan et al. résumé 143 actualisé

Transaminases normales, stéatose, et événements hépatiques (2)

ALT	Steatose	Incidence pour 1000 PY (95% CI)
Normales	Oui	2,16 (2,18-2,84)
Normales	Non	2,41 (2,19-2,65)
Elevées	Oui	4,93 (4,70-5,17)

Incidence cumulée de la cirrhose

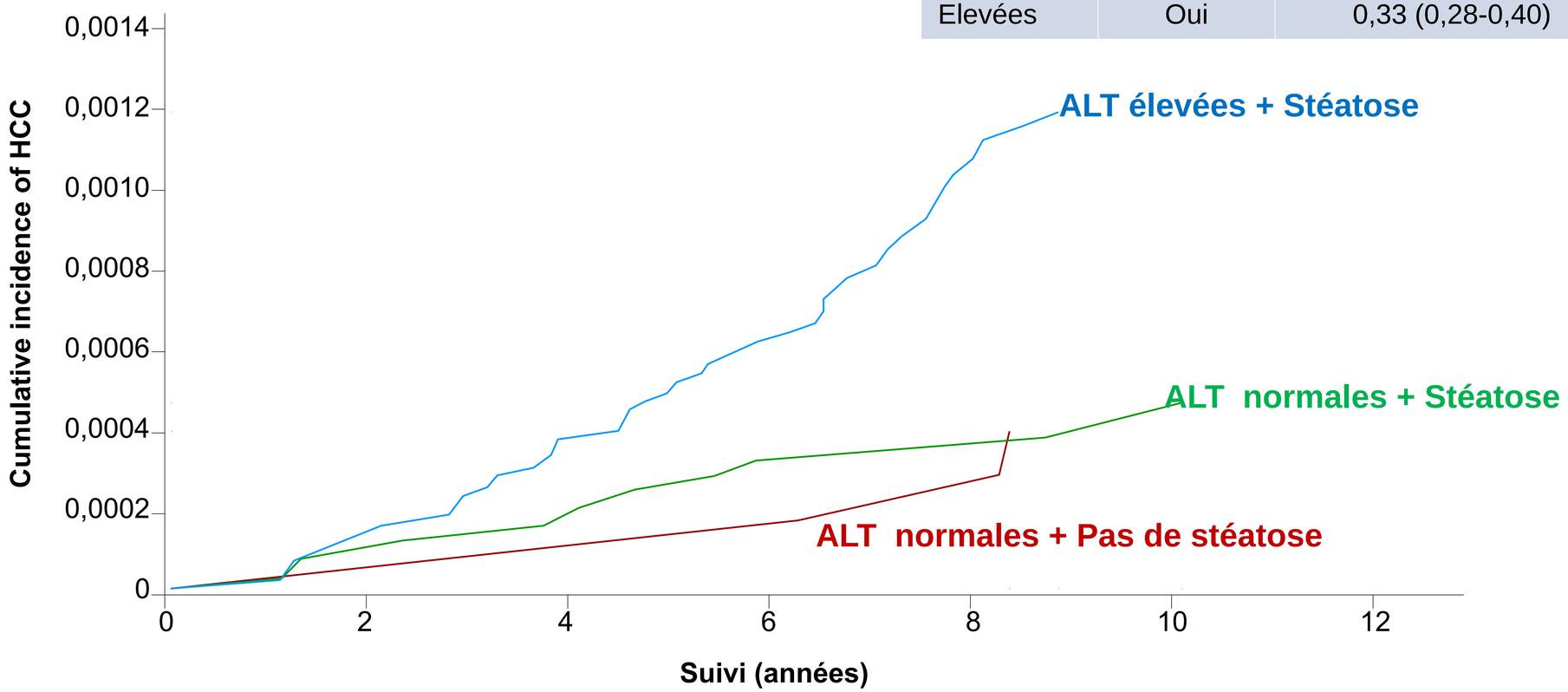


AASLD 2018 – D'après Natarajan et al. résumé 143 actualis

Transaminases normales, stéatose, et événements hépatiques (3)

ALT	Stéatose	Incidence pour 1000 PY (95% CI)
Normales	Oui	0,10 (0,05-0,19)
Normales	Non	0,10 (0,06-0,15)
Elevées	Oui	0,33 (0,28-0,40)

Incidence cumulée de CHC



AASLD 2018 – D'après Natarajan et al. résumé 143 actualis

Prescriptions

1) Régime pauvre en hydrates de carbone à absorbtion rapide et lente
2) Exercice 30mn de marche/J

High in

- Olive oil≥4 tbsp/day
- nuts handful/day
- Fish ≥3 /wk
- Legumes ≥3 /wk
- Fruits &Vegetables
- Fat - 40% /kcal, mostly MUFA and ω3 PUFA

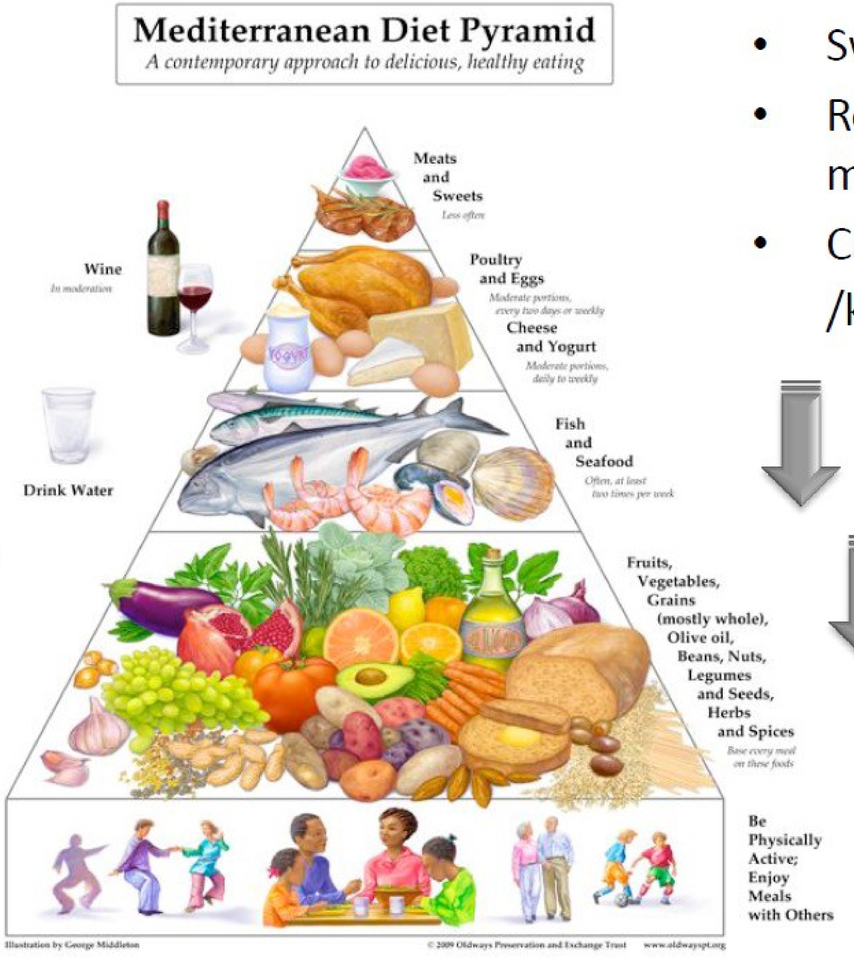
Low in

- Soda drinks
- Sweets
- Red and processed meats
- Carbohydrate- 40% /kcal

Diabetes ↓

CVD ↓

NAFLD ↓



↓ **Blood pressure**

↓ **Lipid profile**

↓ **glucose**

↓ **CRP**

Salas-Salvadó J., Ann Intern Med 2014

Ryan MC., Journal of Hepatology 2013

Nordmann AJ., The American Journal of Medicine 2011

Estruch R., N Engl J Med 2013

Evolution

	2/16	6/16	12/16
POIDS (kg)	125	105	103
ALAT (UI/L)* N<55	313	60	41
GGT (UI/L)** N<60	415	71	48
FERRITINE (ng/ml)	728	78	89
GLYCEMIE (G/L)	1.62	1.20	1.04
HOMA	8.2		3
ELASTICITE (Kpa)	21.3		9

Echo tous les 6 mois : Foie homogène

Evolution

	2/16	6/16	12/16	6/17
POIDS (kg)	125	105	103	112
ALAT (UI/L)* N<55	313	60	41	61
GGT (UI/L)** N<60	415	71	48	75
FERRITINE (ng/ml)	728	78	89	289
GLYCEMIE (G/L)	1.62	1.20	1.04	1.24
HOMA	8.2		3	6
ELASTICITE (Kpa)	21.3		9	

Echo tous les 6 mois : Foie homogène

Evolution

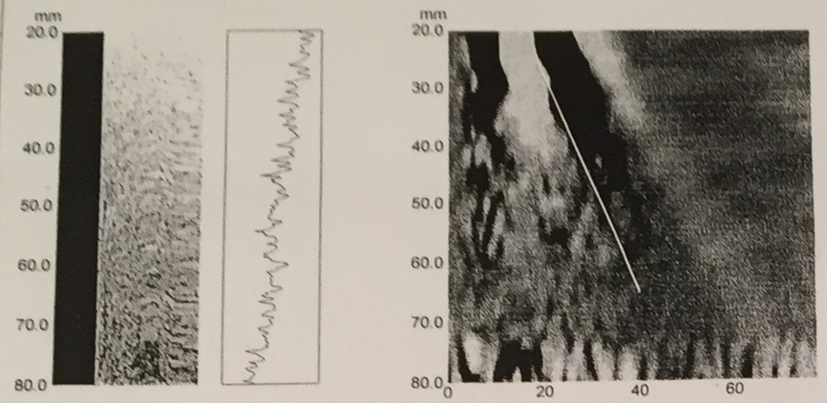
	2/16	6/16	12/16	6/17	12/17	12/18
POIDS (kg)	125	105	103	112	95	96
ALAT (UI/L)* N<55	313	60	41	61	28	32
GGT (UI/L)** N<60	415	71	48	75	51	47
FERRITINE (ng/ml)	728	78	89	289	96	126
GLYCEMIE (G/L)	1.62	1.20	1.04	1.24	1.0	1.02
HOMA	8.2		3	6	1.4	1.8
ELASTICITE (Kpa)	21.3		9			8

Echo tous les 6 mois : Foie homogène

Arrêt Metformine

Mars 2016: Elasticité hépatique 21.3Kpa

Nom
C
Prénom
GUY
Code
NASH
Date de naissance
23/10/1960
Opérateur
DR OUZAN
Date
20/09/2017
Durée de l'examen
00:02:37



(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

Elasticité (KPa)

9.0

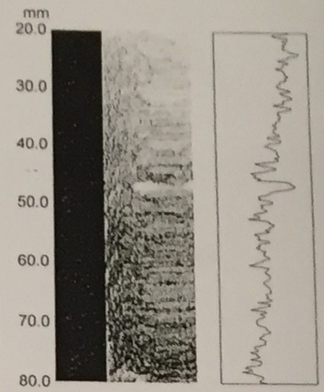
IQR (KPa)	EC (KPa)
1.2	10.4
TdR	
100%	

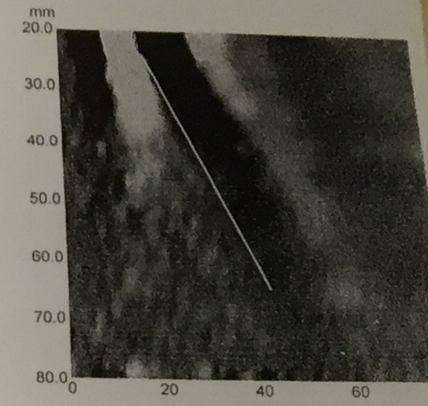
Test n° 1
Valide 10
Invalide 0

Le Fibroscan(R) 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.

2017

Nom
C
Prénom
GUY
Code
NASH
Date de naissance
25/10/1960
Opérateur
DR OUZAN
Date
20/12/18 00:27
Durée de l'examen
00:03:58
Examen
M





(01) E = 8.2 KPA
(02) E = 6.8 KPA
(03) E = 7.0 KPA
(04) E = 10.1 KPA
(05) E = 8.5 KPA
(06) E = 8.0 KPA
(07) E = 7.5 KPA
(08) E = 8.2 KPA
(09) E = 9.8 KPA
(10) E = 8.8 KPA
(11) E = 7.1 KPA
(12) E = 7.9 KPA
(13) E = 6.9 KPA
(14) E = 10.4 KPA
(15) E = 7.8 KPA

Elasticité (KPa)

8.0

IQR (KPa)	EC (KPa)
1.3	8.2
TdR	
100%	

Test n° 1
Valide 15
Invalide 0

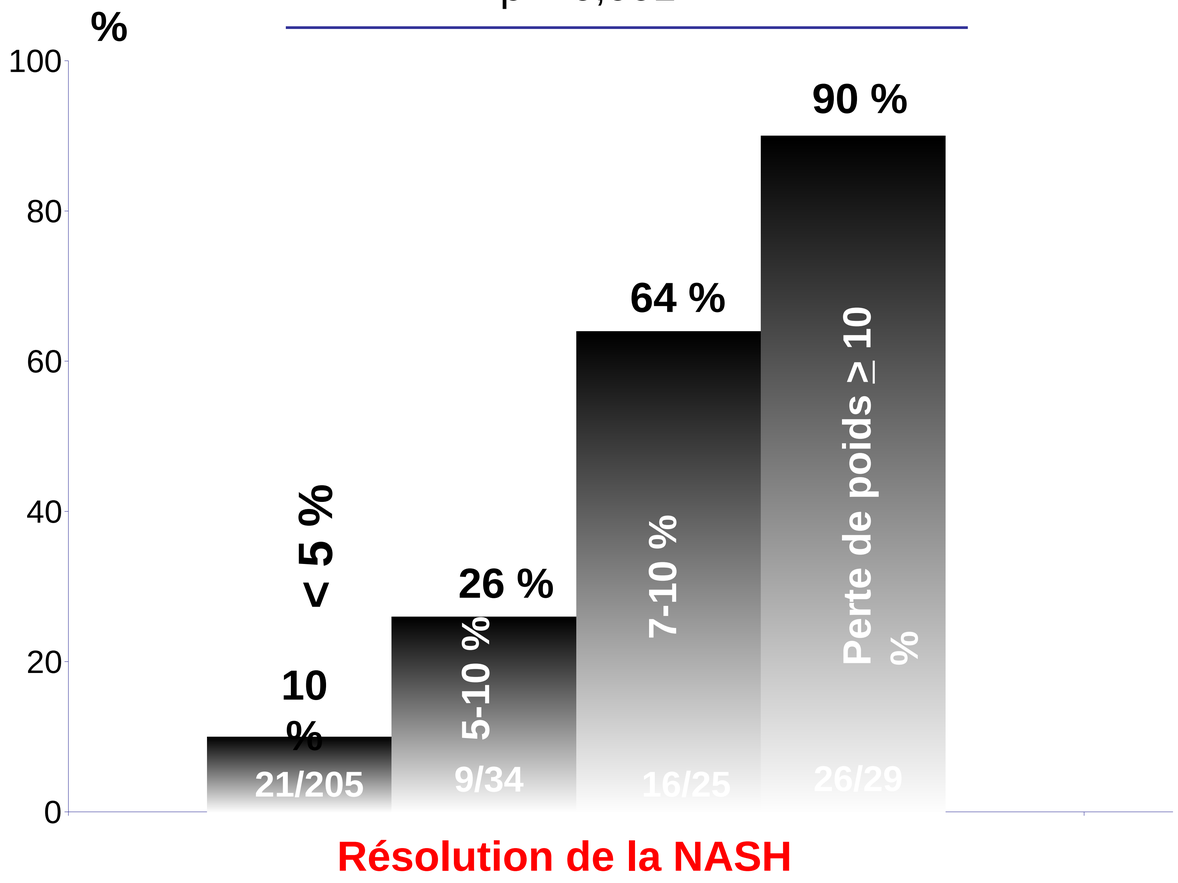
Le Fibroscan® est un dispositif médical d'aide au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être interprétés par un médecin spécialiste du foie en fonction du contexte clinique de la maladie et en tenant compte du nombre de mesures valides, de leur dispersion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

2018

Perte de poids + activité physique

Taux de résolution de la NASH en fonction de la perte de poids

p < 0,001



Résolution de la NASH

- **Perte de poids < 5 %**
- **Perte de poids 5-7 %**
- **Perte de poids 7-10 %**
- **Perte de poids ≥ 10 %**

- **293 malades non cirrhotiques**
- âge moyen : 48,5 ans
- 56 % d'obèses
- IMC moyen = 31,3

- Régime hypocalorique, pauvre en graisses
- Marche 200 mn/semaine

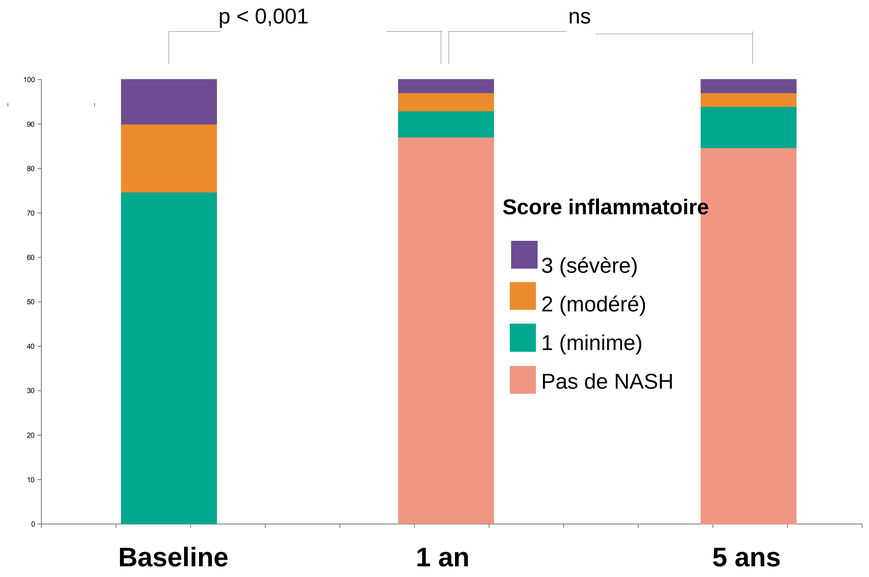
- Biopsie initiale et à S52.

Vilar-Gomez et al. Gastroenterology 2015

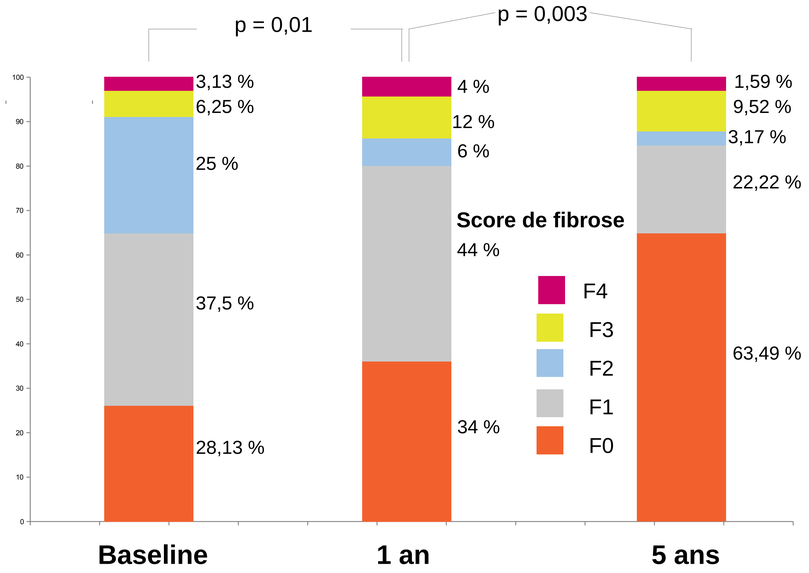
Effets de la chirurgie bariatrique à 5 ans : patients avec NASH prouvée histologiquement

- **198 patients obèses avec NASH de la cohorte bariatrique de Lille**
- **But : évaluer l'évolution des lésions histologiques de NASH 5 ans après la chirurgie**
- **Objectif primaire : disparition de la NASH**

Évolution de la NASH (%)



Évolution de la fibrose (%)



- **Disparition de la NASH chez plus de 85 % des patients après chirurgie bariatriqueà 1 an maintenue à 5 ans**
- IMC 40 kg/m2

IMC 35 kg/m2 et une comorbidité

AASLD2018 – D'après Lassailly G et al., Abs.70, actualis

Emerging Treatments in NASH: Phase III

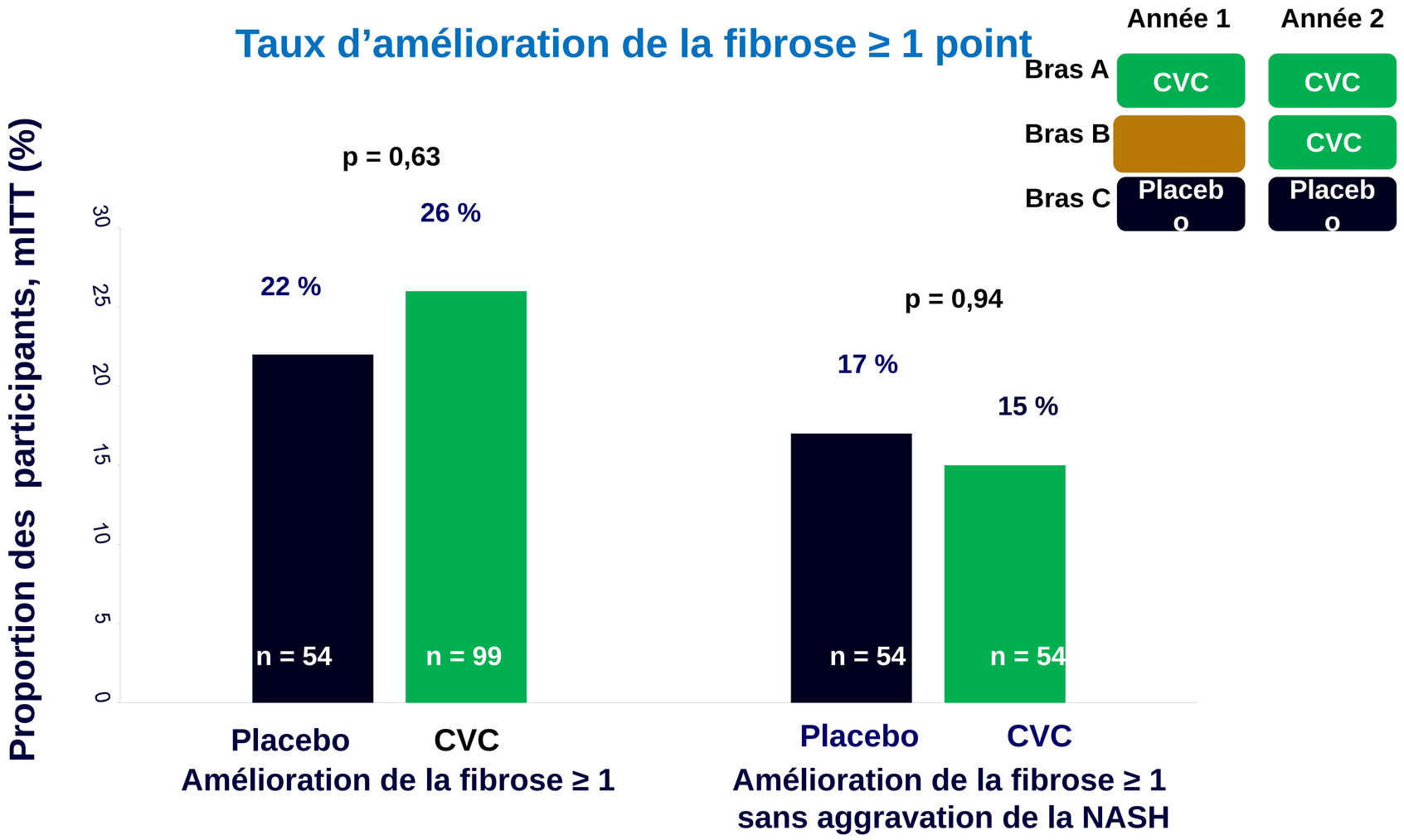
Drug(s)	Mechanism of Action	Study Population	Trial	Primary Endpoint(s)
Elafibranor	PPAR α/δ agonist[1]	NASH with fibrosis	RESOLVE-IT	Resolution of NASH w/o fibrosis worsening
Obeticholic acid	FXR agonist bile acid[2]	NASH with fibrosis	REGENERATE	Improvement in fibrosis and NASH;
Cenicriviroc	Inhibitor of CCR2/CCR5[3]	NASH with liver fibrosis	AURORA	Improvement in fibrosis w/o NASH worsening
Selonsertib	ASK1 inhibitor[4]	NASH with F2-F3 liver fibrosis	STELLAR	Improvement in fibrosis and NASH

1. Ratziu V, et al. Gastroenterology. 2016;150:1147-1159.
2. ClinicalTrials.gov. 2015;385:956-965.
3. ClinicalTrials.gov NCT03028740
4. .ClinicalTrials.gov. NCT03053063.

Perte de poids ≥ 10 %

Cenicriviroc (CVC) dans le traitement de la NASH : résultats à 2 ans

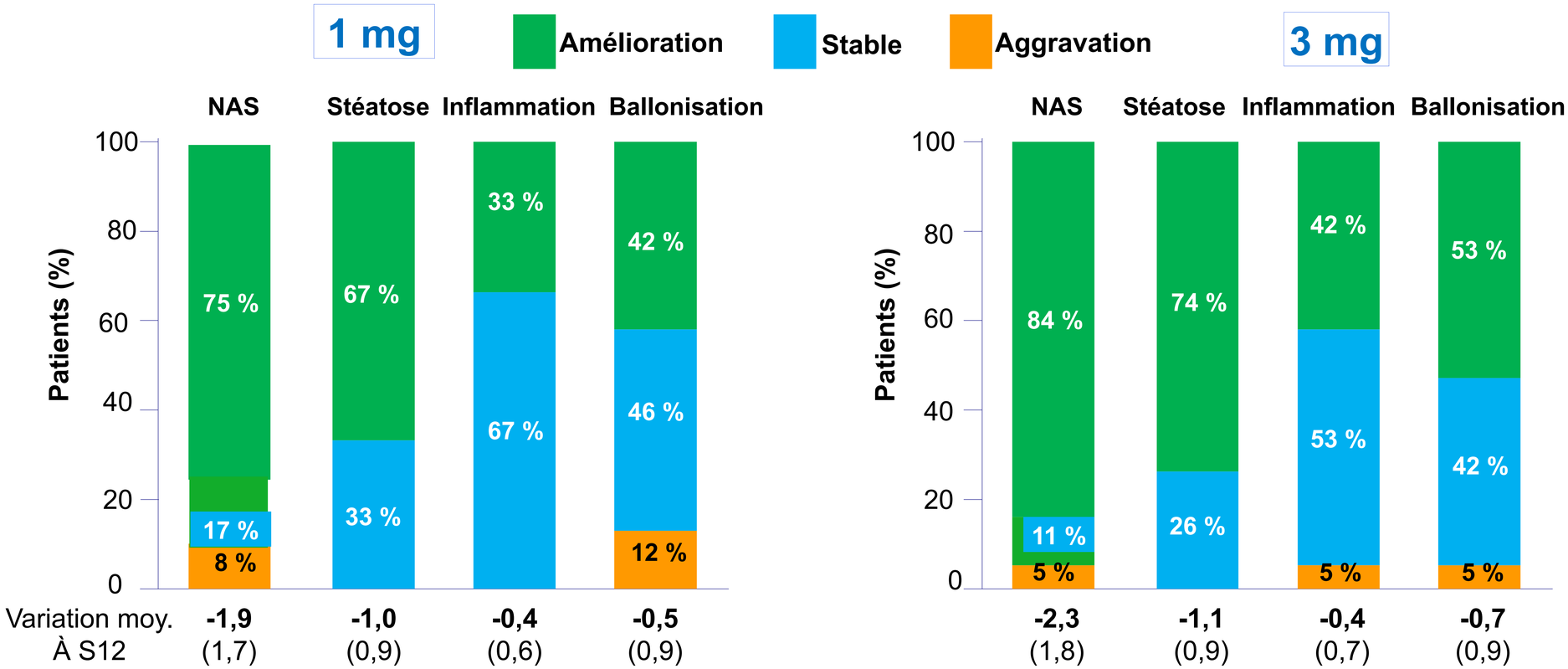
Taux d'amélioration de la fibrose ≥ 1 point



Ratziu V, Paris, EASL 2018, Abs. GS-002 actualisé

Effet bénéfique du NGM282 dans la NASH

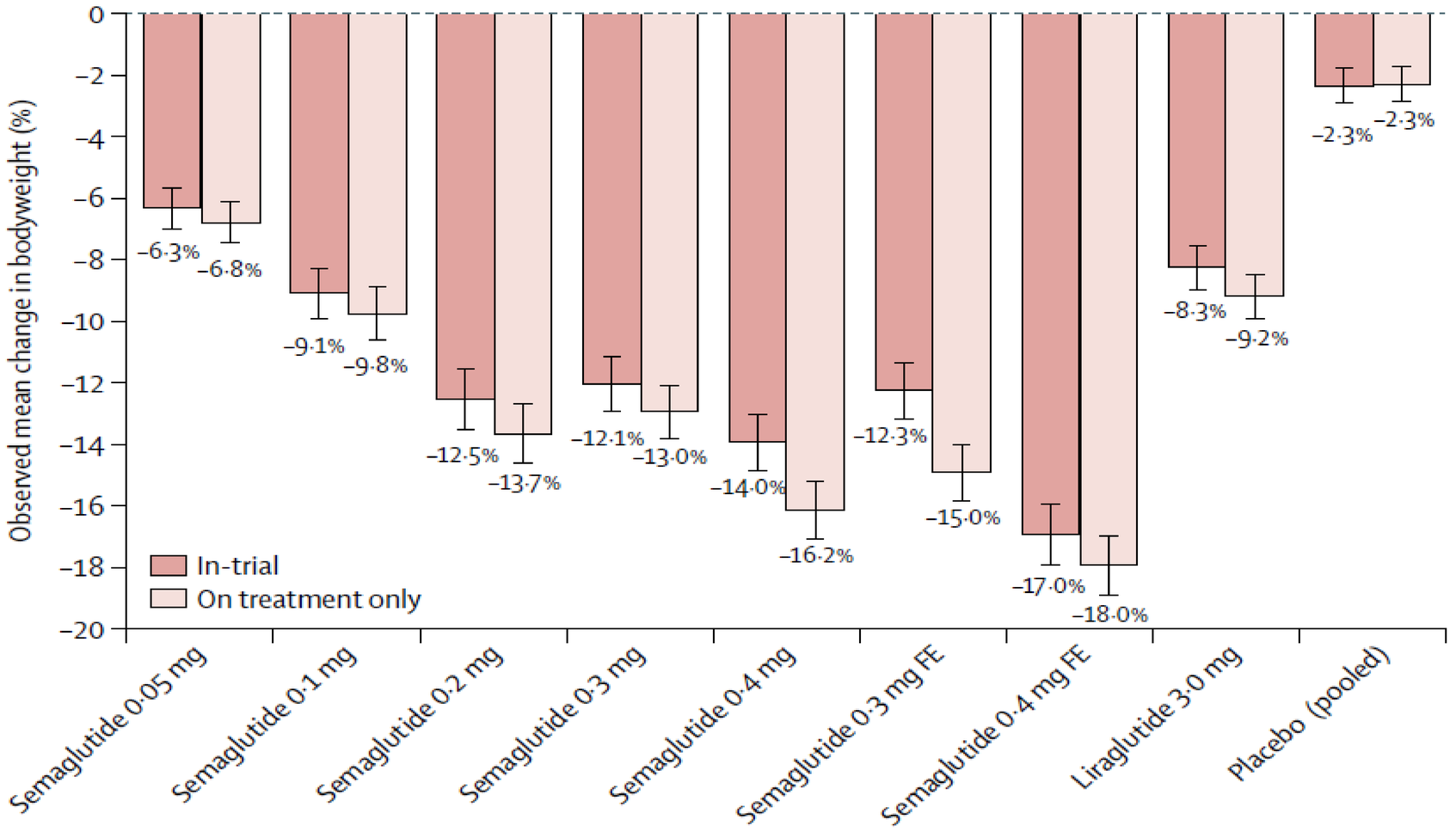
Réponse histologique à 12 sem (Score NAS)



- **Amélioration d'un point de fibrose : 25 % (1 mg) et 42 % (3 mg) des sujets**
- **Tolérance excellente (parfois nausées et diarrhée)**

AASLD 2018 – D'après Harrison et al., Abstr. 104 actualisé

Et les produits qui agissent sur le poids?



Le sémaglutide en association aux règles hygiéno-diététiques facilite la perte de poids supérieur au liraglutide

O'Neil et al. Lancet 2018

NASH: quelle prise en charge?

- Dépister et distinguer une véritable NASH d'une stéatose pure
- Expliquer et faire appliquer les règles hygiéno-diététiques (régime, exercice), et d emblée ou si échec consultation diététique.
- Revoir les patients tous les 3 mois pour s'assurer de la perte de poids et de l'évolution biologique.
- En cas d'échec, persévérer et envisager une association à un des traitements médicamenteux en cours d'évaluation ou à une chirurgie bariatrique.