Prise en charge optimale de la NASH

Denis OUZAN MD
Institut Arnault Tzanck
Saint Laurent du Var
denis.ouzan@wanadoo.fr

Liens d’intérêts

Abbvie

Gilead

MSD

Cas : Homme de 59 ans adressé par son MT en mars 2019 pour FIB4 = 2.1 (dans le cadre une étude sur le dépistage systématique de la fibrose hépatique en médecine générale)

- ATCD: 0 /Alcool= 0/ Medicaments: 0
- Examen normal en dehors d'un IMC à 28 (175 cm/86 Kg)
- FIB4: 2.1
- ASAT/ALAT/GGT (58/83/237), PAL (NL)
- AgHBs, antiVHC, antiVIH négatifs
- HOMA: 3.5 N<2

Etude sur le dépistage de la fibrose hépatique en médecine générale chez 2121 patients sans maladie hépatique connue

Facteurs de risque (IMC, Diabète, Alcool, HTA)

Données biologiques nécessaires au calcul des scores FIB4, eLIFT, APRI, NFS, Fibromètre V3G

- GGT,
- Transaminases (AST, ALAT),
- Plaquettes,
- TP
- Urée
- Alpha 2 macroglobuline
- Albumine

FIB-4 : 2.1 / test simple, gratuit, automatisable...

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

Share

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count } (10^9/L) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} =$$

FIB4 = 2.1

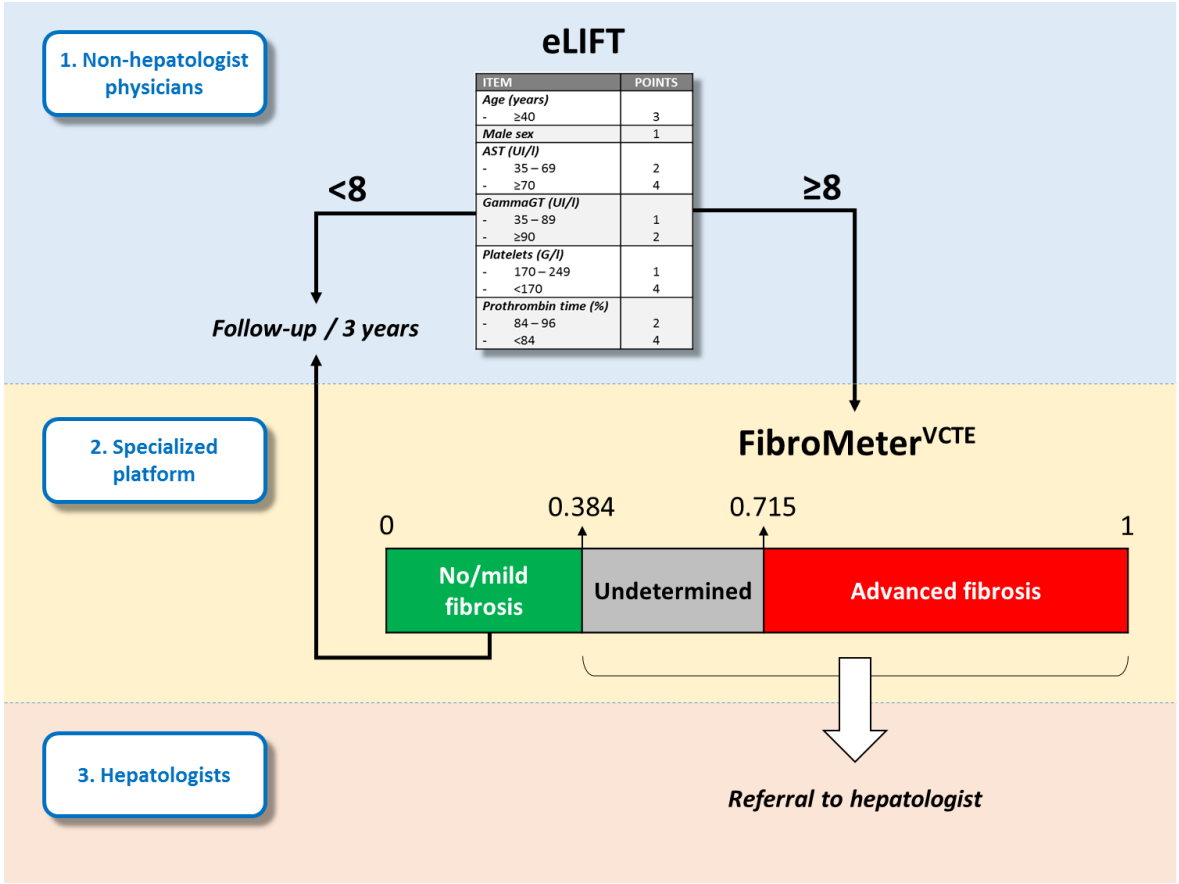
<1.3 Pas de fibrose
>1.3 (<65 ans) risque intermédiaire
>2 (>65 ans) risque intermédiaire
>2.67 haut risque de fibrose

www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4

Mc Pherson et al AM J Hepatogastroenterol 2017

eLIFT = 9

ITEM	POINTS
Age (years)	
- <40	**0**
- ≥40	**3**
Sex	
- Female	**0**
- Male	**1**
AST (UI/L)	
- <35	**0**
- 35 – 69	**2**
- ≥70	**4**
Gamma-GT (UI/L)	
- <35	**0**
- 35 – 89	**1**
- ≥90	**2**
Platelets (G/L)	
- 250 ≤	**0**
- 170 – 249	**1**
- <170	**4**
Prothrombin time (%)	
- 97 ≤	**0**
- 84 – 96	**2**
- <84	**4**



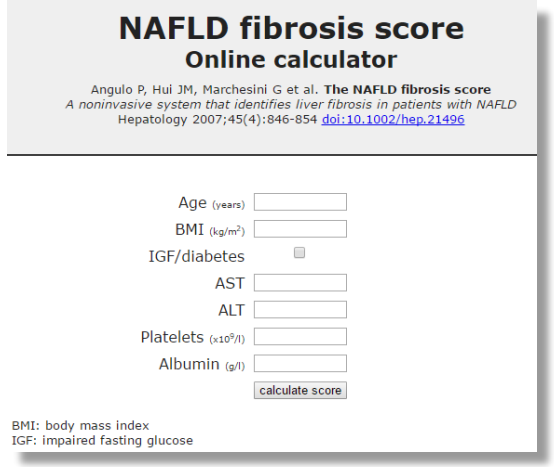
Boursier, J Hepatol 2017

Les autres tests sanguins gratuits

NAFLD fibrosis score (NFS)

age
BMI
IFG/diabetes
AST/ALT
Platelet
albumin

NFS = - 1.240



- 1.455 à 0.675 (<65 ans) : risque intermèdiaire
1.12 à 0.675 (>65 ans) : risque intermédiaire
> 0.675: haut risque de fibrose

Mc Pherson et al AM J Hepatogastroenterol 2017

APRI

ASAT (taux)/ASAT(VSN)
Plaquettes *

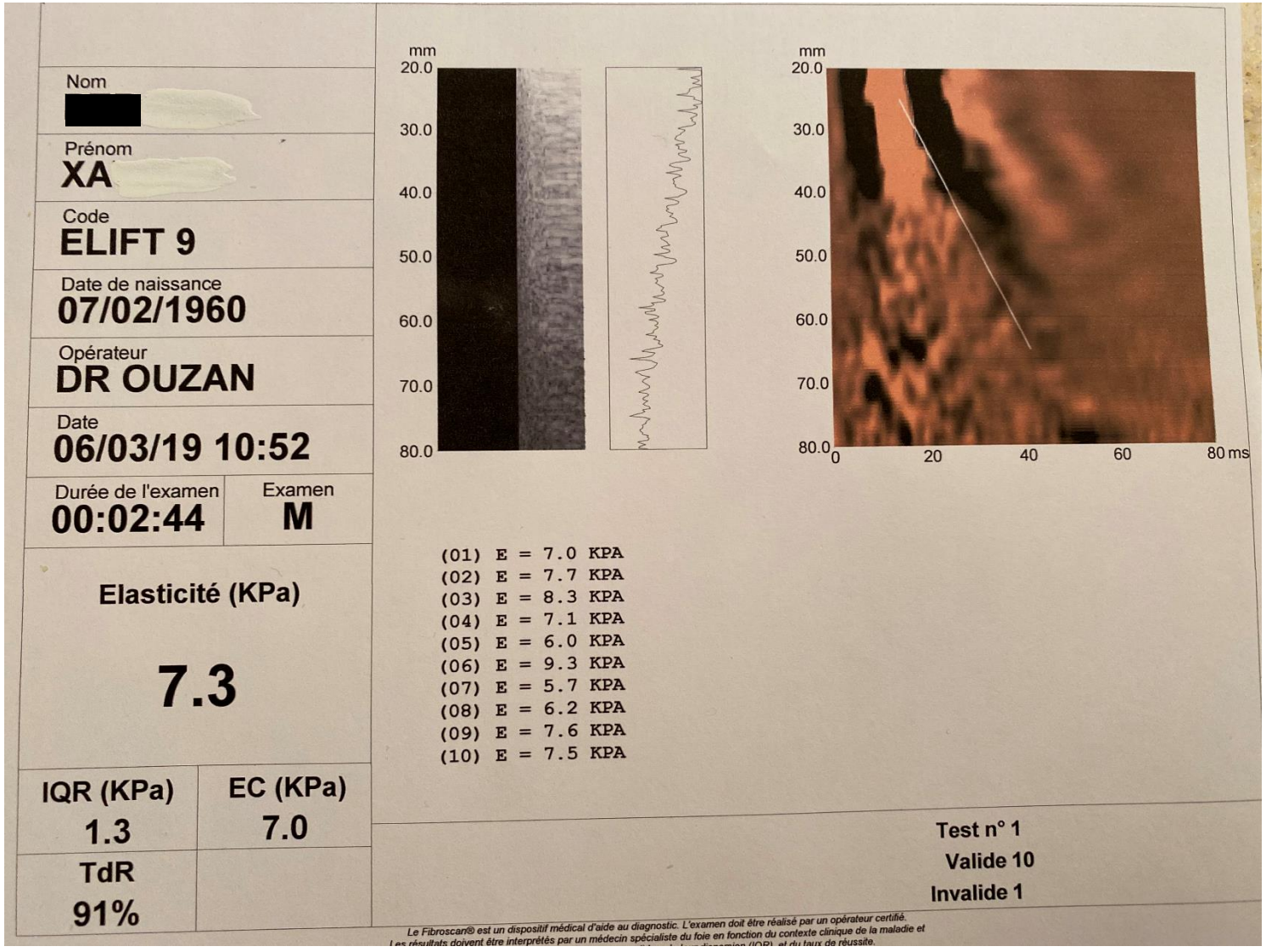
APRI= 0.93

> 1.5 Fibrose avancée

Echographie hépatique : foie hyperéchogene

86 kg pour 1m75 IMC: 28

FIB4: 2.1 ELIFT: 9 NFS + ASAT/ALAT/GGT ((58 /83/237)



Nom [redacted]

Prénom
XA

Code
ELIFT 9

Date de naissance
07/02/1960

Opérateur
DR OUZAN

Date
06/03/19 10:52

Durée de l'examen
00:02:44

Examen
M

Elasticité (KPa)

7.3

IQR (KPa)
1.3

EC (KPa)
7.0

TdR
91%

(01) E = 7.0 KPA
(02) E = 7.7 KPA
(03) E = 8.3 KPA
(04) E = 7.1 KPA
(05) E = 6.0 KPA
(06) E = 9.3 KPA
(07) E = 5.7 KPA
(08) E = 6.2 KPA
(09) E = 7.6 KPA
(10) E = 7.5 KPA

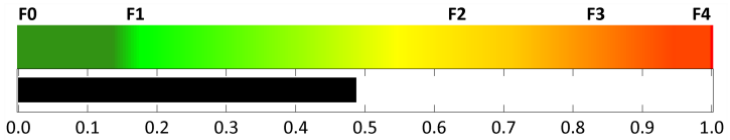
Test n° 1
Valide 10
Invalide 1

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

EASL Clinical Practice
Non invasive tests
for evaluation liver
disease severity
J of Hepatol 2015,63,237-64

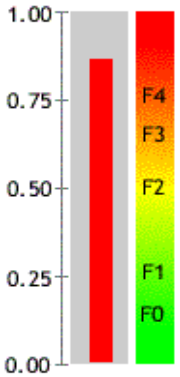
Tests sanguins « spécialisés »

Test sanguin	Clinique	Marqueurs indirects	Marqueurs directs
Fibrotest	Age, sexe	GGT, bilirubine, haptoglobine, apoA1	α2macroglobuline
FibroMètre	Age, sexe	ASAT, plaquettes, taux de prothrombine	α2macroglobuline, hyaluronate



FibroMètre V3G

0.58 : F2(F1-F3)

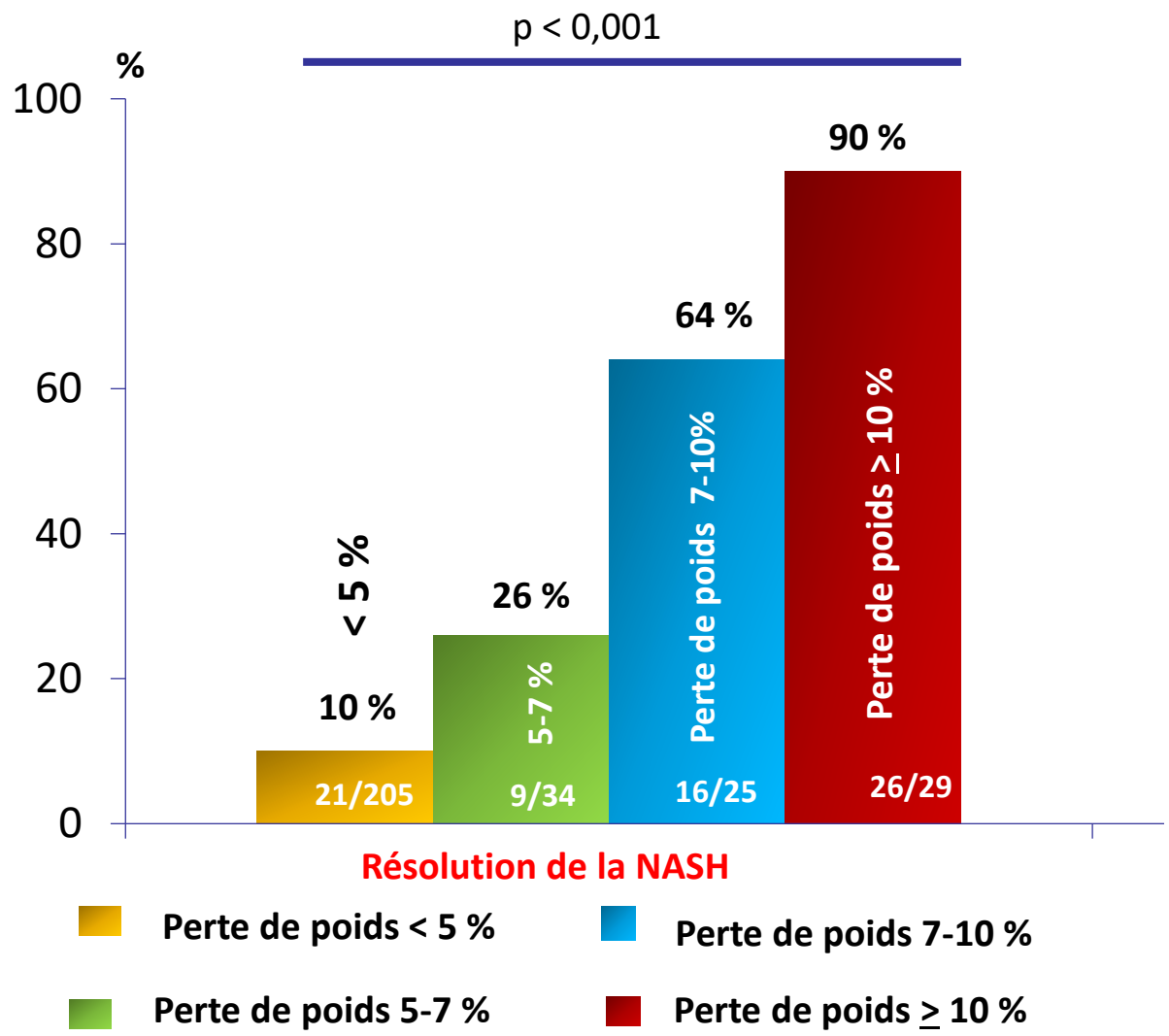


Fibrotest

Hepascore		**Total bilirubin, GGT, α_2-macroglobulin, hyaluronic acid,**
ELF	Blood test	Hyaluronic acid, TIMP-1, PIIINP

Perte de poids + activité physique

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



- **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

Que ton alimentation soit ton médicament (Hippocrate)

6 mois plus tard a perdu 10 kg BMI 24.8
FIB4: 1.32 ELIFT: 7 ASAT/ALAT/GGT 27/26/112

Nom
[redacted]

Prénom
XA

Code
ELIFT

Date de naissance
07/02/1960

Opérateur
DR OUZAN

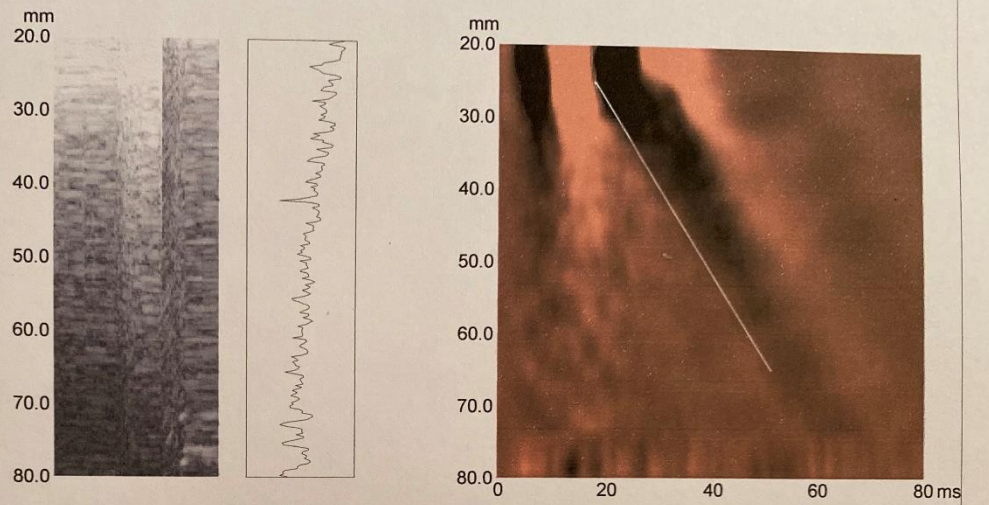
Date
17/12/19 10:59

Durée de l'examen	Examen
00:02:23	**M**

Elasticité (KPa)

4.0

IQR (KPa)	EC (KPa)
0.6	**4.3**
TdR	
91%	



(01) E = 4.3 KPA
(02) E = 4.0 KPA
(03) E = 3.7 KPA
(04) E = 3.6 KPA
(05) E = 4.0 KPA
(06) E = 5.5 KPA
(07) E = 6.5 KPA
(08) E = 3.2 KPA
(09) E = 4.0 KPA
(10) E = 3.2 KPA

Test n° 1
Valide 10
Invalide 1

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.

Printed on the 01/01/01 at 00:08:02

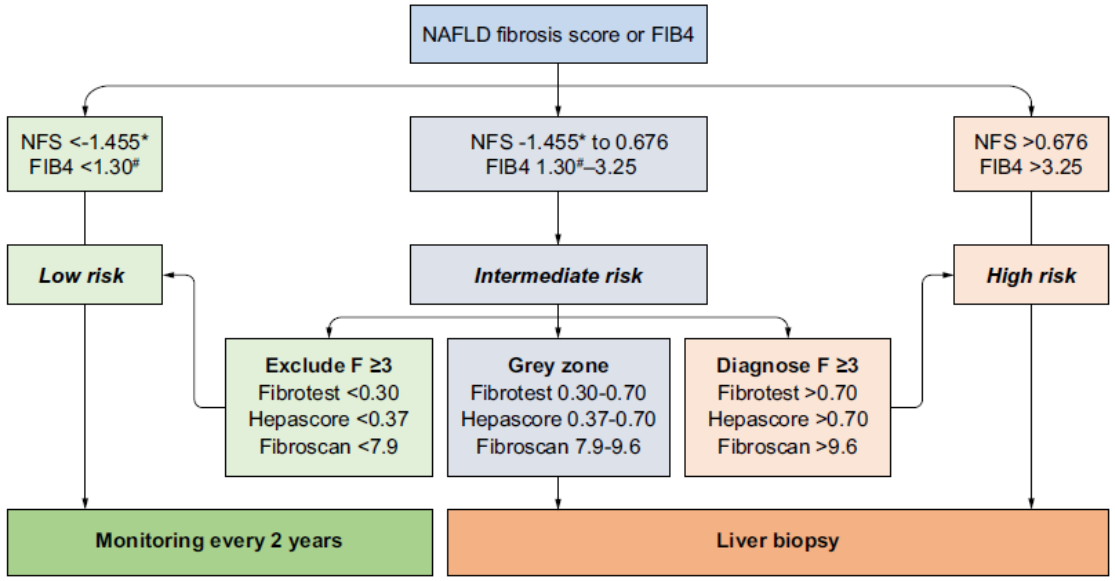
Comparison of APRI, FIB-4, BARD Score, NAFLD Score, Fibroscan, SWE, and MRE for detecting significant , advanced fibrosis in patients with NASH : a Meta-Analysis

		No. of Studies (No. of Patients)	AUC Value (Mean)	95% CI	AUC Value (range)
• **APRI**	SF	11 (2352)	0.70	0.64-0.76	0.54-0.87
	AF	29 (6746)	0.75	0.72-0.77	0.60-0.92
• **FIB4**	SF	12 (2330)	0.75	0.70-0.79	0.59-0.84
	AF	34 (8245)	0.80	0.77-0.84	0.37-0.95
• **BARD score**	SF	5 (1330)	0.64	0.53-0.75	0.50-0.73
	AF	30 (7791)	0.73	0.71-0.75	0.64-0.87
• **NAFLD score**	SF	11 (2098)	0.72	0.65-0.79	0.55-0.88
	AF	38 (9245)	0.78	0.75-0.81	0.52-0.96
• **Fibroscan M probe**	SF	15 (2207)	0.83	0.79-0.86	0.67-1.00
	AF	16 (2495)	0.87	0.83-0.90	0.75-0.98
• **SWE**	SF	2 (233)	0.89	0.46-1.00	0.85-0.92
	AF	3 (429)	0.91	0.82-1.00	0.88-0.95
• **MRE**	SF	3 (384)	0.88	0.83-0.92	0.86-0.89
	AF	5 (628)	0.93	0.90-0.97	0.89-0.96

F0-FI : 56% F2: 19% F3: 16 % F4: 9%

Xiao G et al, HEPATOLOGY, VOL. 2017

La combinaison des scores ?



Vilar-Gomez et al, J hepatol 2018

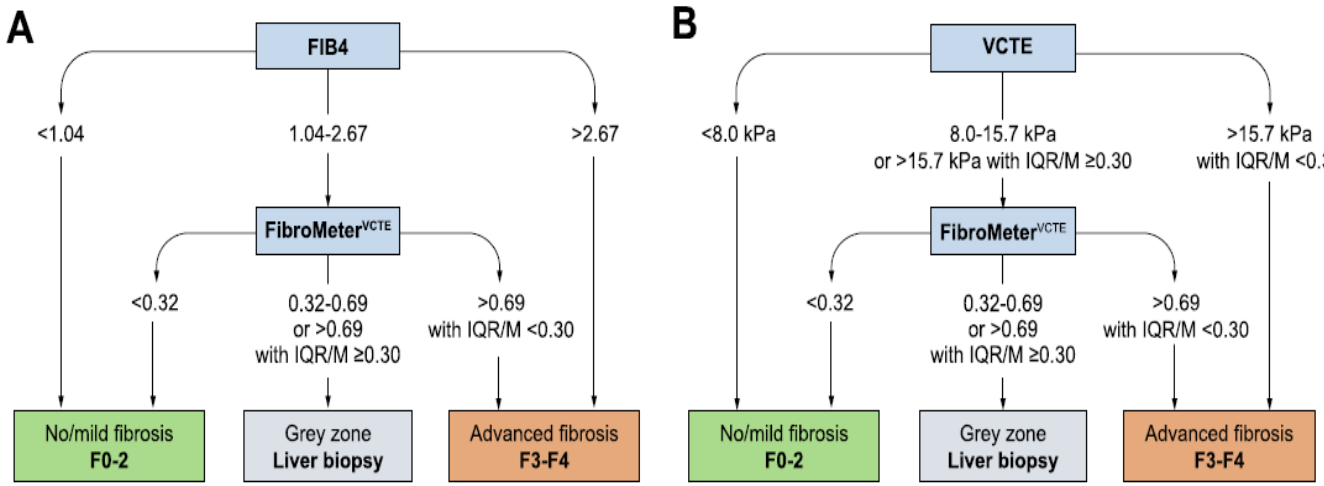


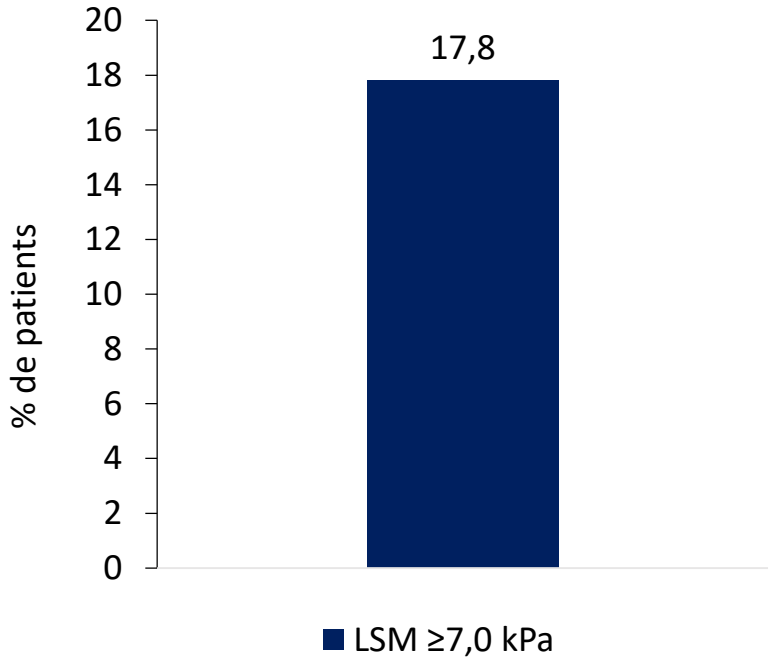
Fig. 2. FIB4-FM^{VCTE} and VCTE-FM^{VCTE} algorithms. FIB4, Fibrosis-4; FM^{VCTE}, FibroMeter^{VCTE}.

Boursier J et al, J hepatol 2019

FIB4 puis ELF 18.3 % de sujets avec Fibrose avancée F≥ F3 *Srivastava et al, J of hépatol 2019*

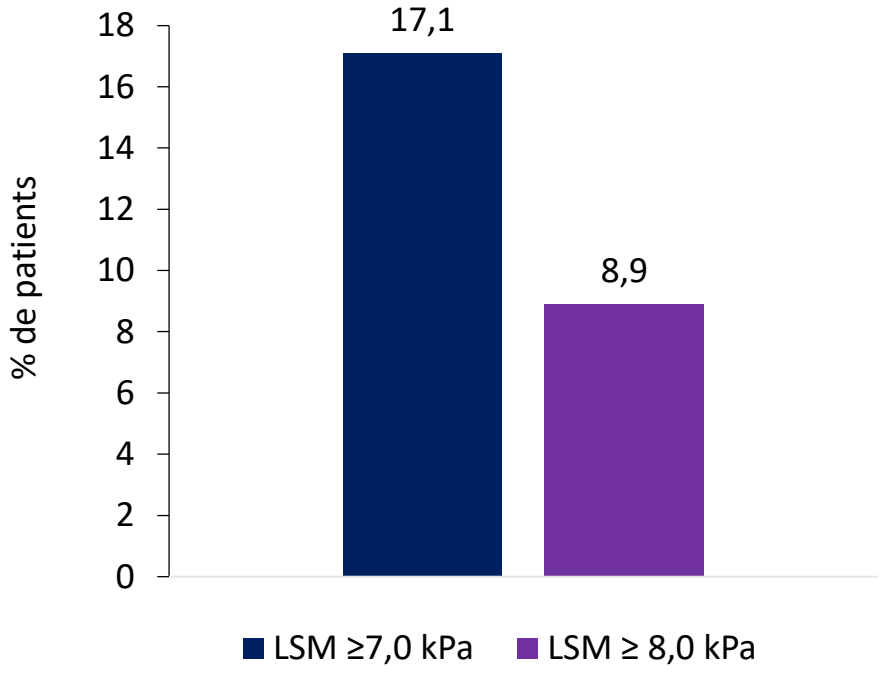
Dépistage de la fibrose avec le Fibroscan en soins primaires

Fibroscan réalisé chez 972 patients
Centre de soins primaires (Californie)



Tarek IH, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 58 actualisé

Fibroscan réalisé chez 1 367 patients
3e génération de la cohorte Framingham



Long TM, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 2109 actualisé

FIB-4 : simple, gratuit, automatisable...

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator

Share

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count } (10^9/L) \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} =$$

<1.3 Pas de fibrose
>1.3 (<65 ans) risque intermédiaire
>2 (>65 ans) risque intermédiaire
>2.67 haut risque de fibrose

www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4

Mc Pherson et al AM J Hepatogastroenterol 2017

Objectifs de l'étude dépistage de la fibrose en médecine générale dans les Alpes Maritimes

1. mesurer la prévalence d'une fibrose hépatique significative par FIB4 en médecine générale, chez les adultes sans pathologie hépatique connue
2. explorer les autres tests APRI, NAFLD Fibrosis score, eLIFT, Fibromètre V3G
3. définir la prévalence et le lien avec facteurs de risque : surpoids, diabète, alcool et HTA
4. décrire les causes d'une éventuelle atteinte hépatique chez les patient FIB4 positifs

2 121 consultants en médecine générale octobre 2018 –mars 2019 Facteurs de risque

- Hépatique

IMC >25 : 54% (>30: 20%)

Alcool > 100g/sem : 13%

Diabète : 10%

- Cardiovasculaire

HTA : 29%

Age moyen 62 ans

1/3H, 2/3F

2 121 consultants en médecine générale sans maladie du foie connue octobre 2018 –mars 2019

- FIB4 > 1,3/2 406/2121 = 19,1 %
- FIB4 > 2,67 37/2121 = 1,7 %

Ouzan D. et al, AFEF Marseille 2019

2 121 consultants en médecine générale sans maladie hépatique connue

- ASAT/ALAT = 6.8
- APRI = 4.9
- FIB 4 = 19.1 Analyse multivariée (Alcool)
- eLIFT≥ 8 = 11.6 (IMC,Alcool)
- NAFLD Fibrosis Score = 16.8 (HTA)
- Fibrometer V3G = 8.2 (Diabete,HTA,IMC,Alccol)

Ouzan D. et al, AFEF Marseille 2019

Etiologies définies par le médecin traitant chez 295/406 patients FIB-4 positifs

Etiologies	FIB-4 (n = 295/406)
NASH	97 (33 %)
Alcool	48 (16 %)
NASH + Alcool	24 (8 %)
Autres	24 (8 %)
Aucune	102 (35 %)*

Ouzan D. et al, AFEF Marseille 2019

Fibroscan exploitable chez 62/65 patients avec FIB4+

Elasticité > 7 Kpa : **13 patients** (F2 : 9 F3 : 2 F4 : 2)

FIB4 > 2,6 8/13

NASH : 7, Alcool : 4, N+A : 1, Aucune : 0 (0 %)

Elasticité < 7 Kpa : **49 patients** (F0/F1)

FIB4 > 2,6 3/49

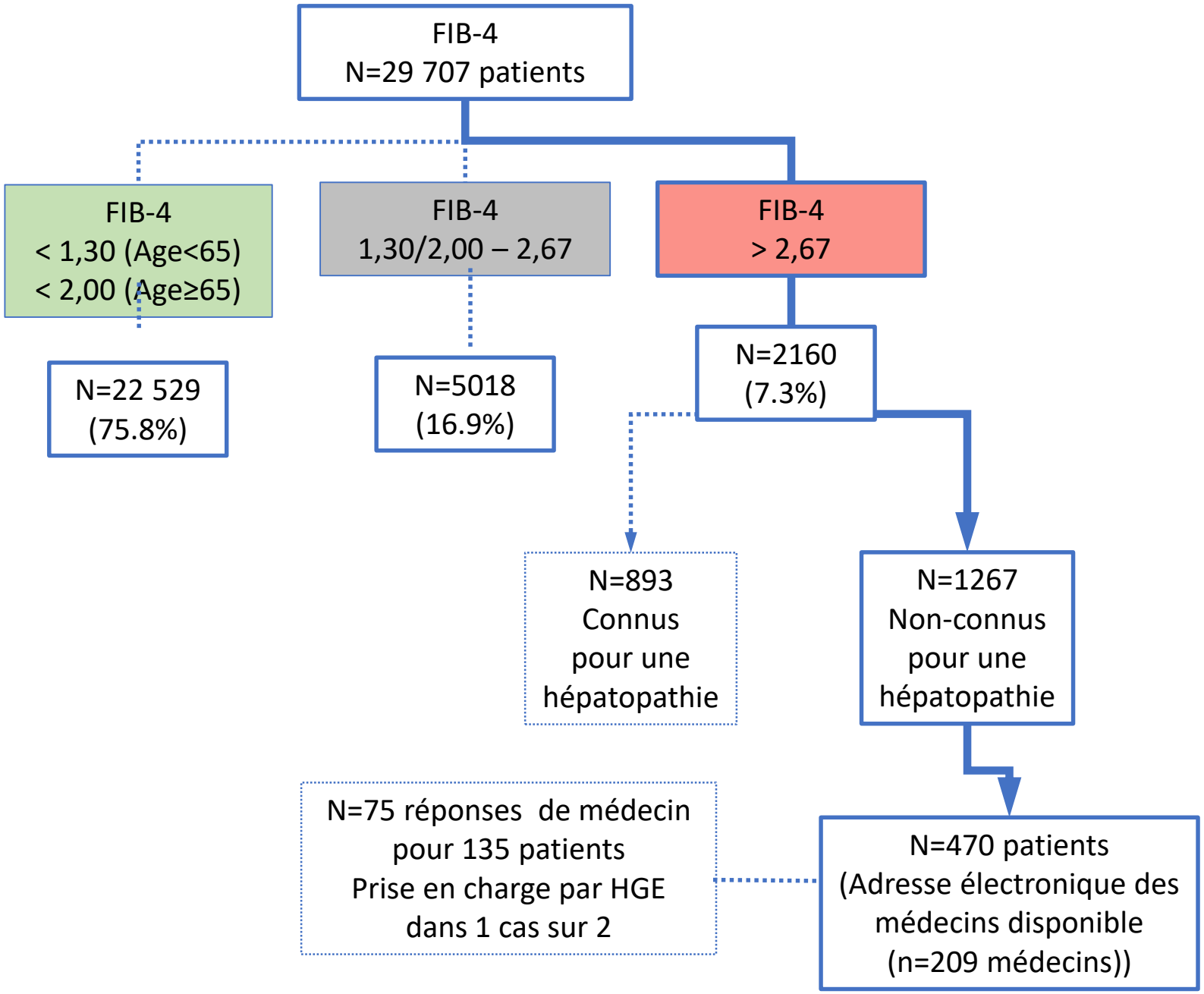
NAFLD : 15, Alcool : 4, N+A : 1, Aucune : 29 (58%)

p = 0,05

Ouzan D. et al, AFEF Marseille 2019

Conclusions

- Une fibrose hépatique significative est repérée par le test FIB4 chez 19.1% des 2121 patients, sans maladie hépatique connue, qui ont consulté pendant 6 mois en médecine générale.
- Une élasticité > 7 Kpa a été observée chez 21% des patients FIB4 positifs, tous avec un ou plusieurs facteurs de risque.
- La mise en évidence d'une fibrose significative par un test sanguin a permis au MG de repérer une maladie du foie et de préciser sa cause dans 2/3 des cas (et d'intervenir sur cette cause).



M. Bourliere, G. Penaranda, C. Ansaldi,, P. Halfon AFEF /AASLD 2019

Conclusions

Le score FIB4 peut être généré automatiquement dès lors que les ALAT/ASAT et plaquettes sont demandées, et pourrait permettre de reconnaitre et de prendre en charge une maladie chronique du foie et une NASH en particulier avant le développement de complications.

Remerciements

Open Rome

Anne Mosnier

Françoise Barat

Isabelle Daviaud

Jean Marie Cohen

Jérôme Boursier

Echosens

Anne Llorca

RHECCA

Albert Tran

Sylvia Rollin

Helene JOLY

Monelle Muntlack

Alpha Bio

Guillaume Penaranda

Les 40 MG du 06 et les 2121 sujets

Le soutien financier de l'étude en médecine générale
a été assuré par le laboratoire Gilead