

# ***PRISE EN CHARGE OPTIMALE DE LA NASH***

***ADRIANA POPESCU***

***Institute Clinique Fundeni Bucharest***

***Département de Médecine Interne***

Je déclare aucuns liens d'intérêts en rapport avec les compagnies pharma.

## CAS CLINIQUE

- Femme âgée de 63 ans, dans les AHC le père avec diabète et la mère avec obésité, APP : HTA à 52 ans, dyslipidémie (cholestérol =300mg%, TGL=350mg% , LDL- c =160 mg%, HDL-c= 32 mg%), glycémie=140mg%, AST=35 ui, ALT=41 ui, Plq=135000/mmc, PA= 170/100 mmHg, obésité (171 cm/105 kg).
- A l'examen clinique sans hépato-splénomégalie, sans ascite , elle a depuis 3 ans des transaminases un peu élevées , bilirubine, GGT, Fe, ferritine, IG, HL, ceruloplasmine normales, AgHBs, anti VHC, ANA, SMA, ANCA, AMA, LKM1 négatives , peu de consommation d'alcool (1 boisson/ semaine)
- Echographie: foie hyper echogène avec atténuation postérieure, homogène, suggérant stéatose, sans signes de HTP
- Elle reçoit un traitement avec BEC (candesartane), statine et régime alimentaire. Elle est resté obèse, IMC environ 36 kg/m<sup>2</sup>.

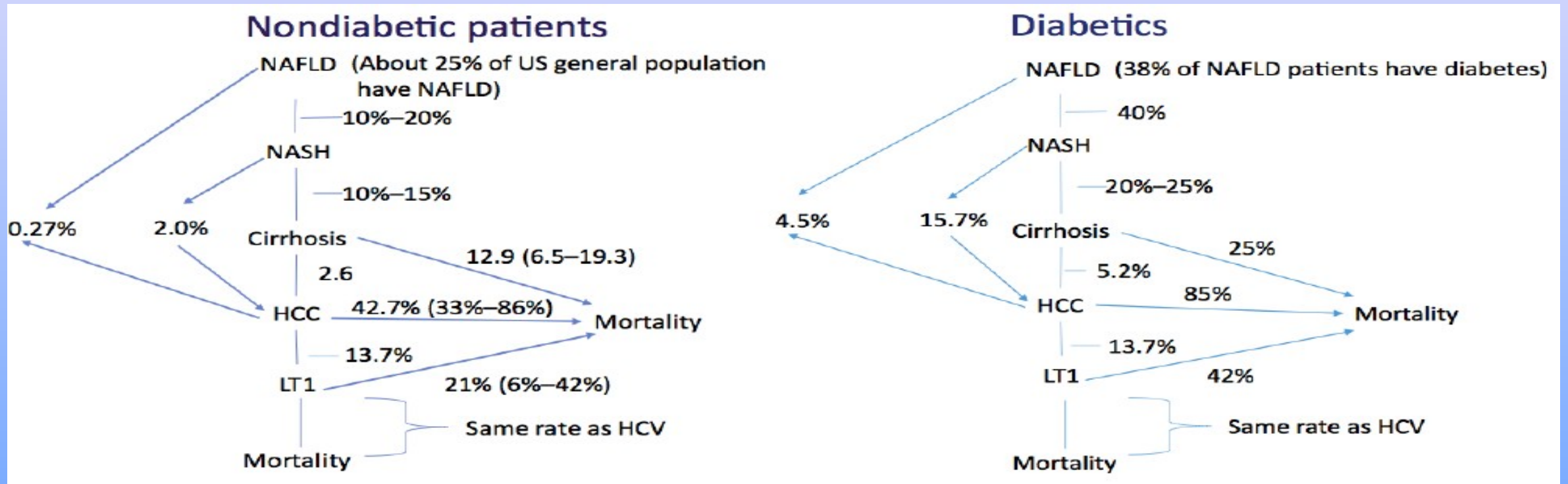
# Dg.: NAFLD/ NASH

## Quels sont les facteurs de risque pour cette patiente ?

Facteurs de risque	Evolution
Age <sup>[1]</sup>	Durée prolongée de la maladie, âge > 50 ans
Sexe <sup>[2]</sup>	Progression accélérée chez les femmes en post ménopause
Race <sup>[3,4]</sup>	↑ Prévalence, sévérité chez les asiatiques, espagnoles ↓ prévalence, sévérité chez les noirs
HTA, obésité, dyslipidémie (↑TG, ↓ HDL), résistance à l'insuline / diabète, ↑Fe, <b>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>
AST/ALT > 1, <sup>[8]</sup> ALT <sup>[10]</sup> élevées thrombopénie <sup>[9]</sup>	Indicateurs de progression, fibrose avancée/cirrhose en NASH
Génétiques, alcool, aflatoxines	Risque élevé de progression et de CHC

# L'évolution de NAFLD/NASH chez les diabétiques montre une incidence, gravité, complications et mortalité doubles.

Diabète ↔ NAFLD



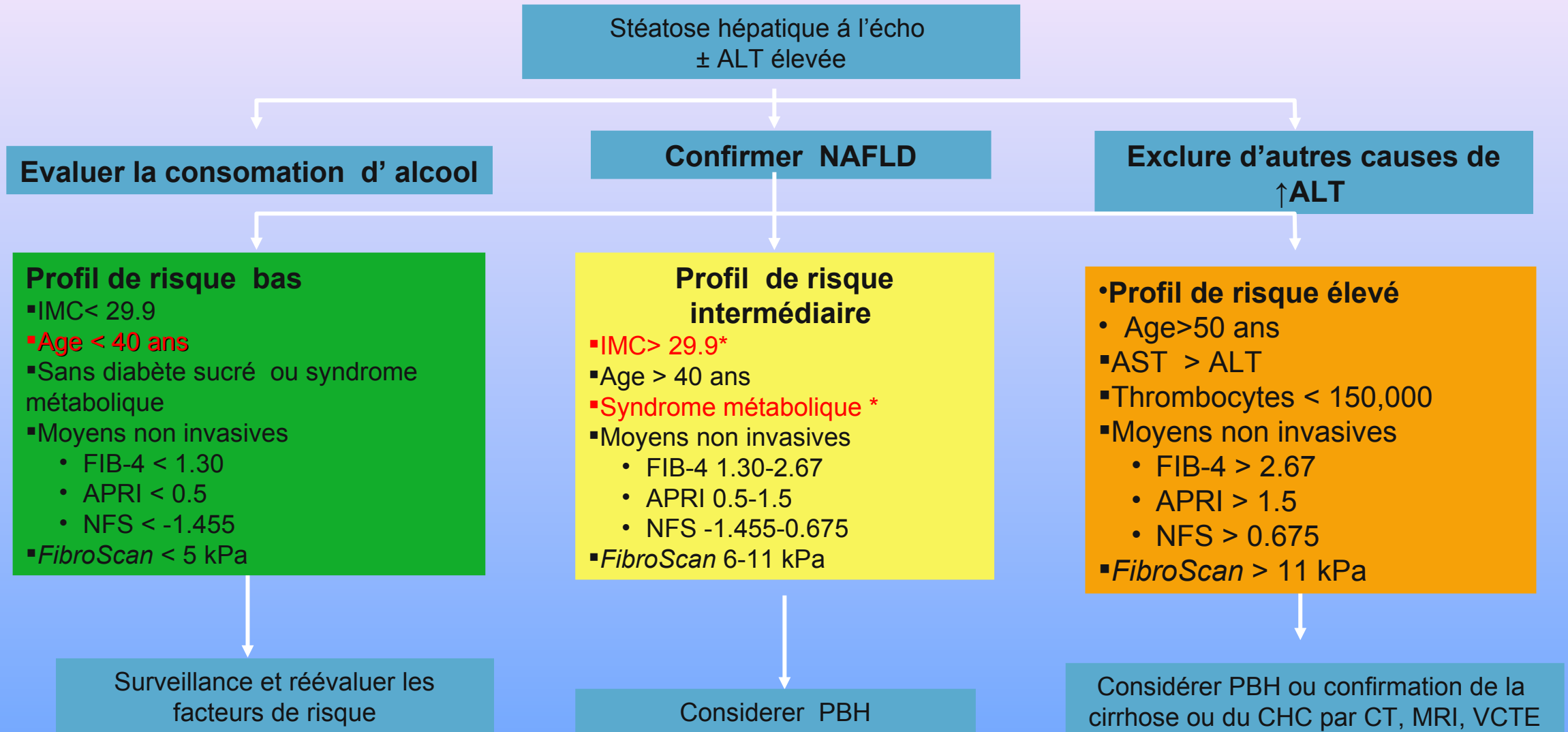
## Est-ce que les transaminases ont-elles une valeur pronostique d'évolution de NAFLD a NASH?

1. *ALT normale élimine le dg. de NAFLD*
2. *L'élévation d'ALT prédit la fibrose*
3. *L' élévation AST/ALT prédit l'inflammation/activité*
4. *ALT et AST normales ou élevées ne prédit pas la progression en NAFLD*

## Les transaminases ne sont pas un facteur prédictif de progression de NAFLD à NASH

- *ALT élevée de façon permanent peut- être associée à la progression de la maladie de NAFL à NASH<sup>[1]</sup> , mais en >50% des cas de NAFLD avec ALT élevée, il n'y a pas d'évolution vers NASH.*
- *Patients avec ALT normale peuvent développer une maladie progressive de NAFL à NASH<sup>[2-4]</sup>*
- *Jusqu' à 80% des patients avec NAFLD et 50% avec NASH 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>*

# L'algorithme de la prise en charge





# Testes non-invasives (TNI) utilisés pour cette patiente

## Sérologiques

- FIB-4: 2.26
- NFS: 0.56
- Fibromax: F2, A1, S2, NASH1, A0

## Imagerie

- CAP: 350 dB/m  
CAP cut offs 100-400 dB/m  
> 250 dB/m = stéatose importante<sup>[3]</sup>
- VCTE (LSM) **FibroScan** : 10, 1 kPa  
Valeur < 10 kPa élimine F3/F4<sup>[4]</sup>

Cutoff inf. (VPN)<sup>[1,2]</sup>  
FIB-4:  $\leq 1.3$   
NFS:  $< -1.455$

Cutoff sup. (VPP)<sup>[1,2]</sup>  
FIB-4:  $\geq 2.67$   
NFS:  $> 0.675$

Faible Probabilité  
de F3/F4

Indéterminé

Grande Probabilité  
de F3/F4

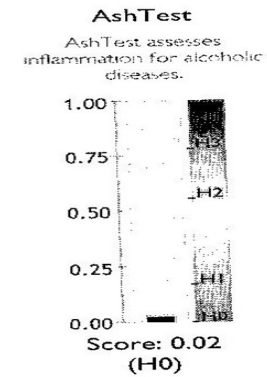
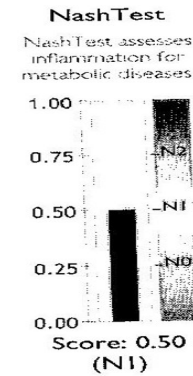
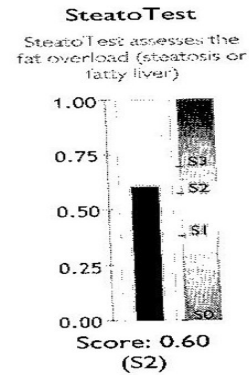
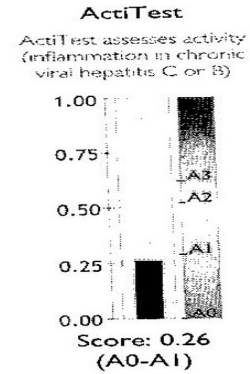
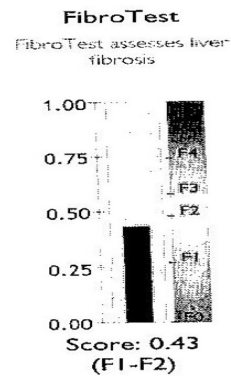
1. Alkhoury. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2012;8:661. 2. Shah. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7:1104.

3. Castera. Gastroenterol. 2019;156:1264. 4. Bonder. Current Gastroenterology Rep. 2014;16:372.

**Patient**  
 Birth date 1956-07-14  
 Sex Female  
 Age 61 years old  
 Weight 105 kg  
 Height 1.70 m  
 BMI 36.3 kg/m<sup>2</sup> (1)

**Biomarkers**  
 Sample date 2018-03-05  
 Alpha2 Macroglobulin 2.92 g/l  
 Haptoglobin 1.31 g/l  
 Apolipoprotein A1 1.46 g/l  
 Bilirubin 11 µmol/l  
 Gamma GT 34 IU/l  
 ALT 41 IU/l  
 AST 34 IU/l  
 Fasting glucose 6.1 mmol/l  
 Total cholesterol 4.92 mmol/l  
 Triglycerides 1.42 mmol/l

**Tests results**



**Precautions of use and interpretability**

- The reliability of results is dependent on compliance with the preanalytical and analytical conditions recommended by BioPredictive.
- The tests have to be deferred for: acute hemolysis, acute hepatitis, acute inflammation, extra hepatic cholestasis.
- The advice of a specialist should be sought for interpretation in chronic hemolysis and Gilbert's syndrome.
- The test interpretation is not validated in liver transplant patients.
- Isolated extreme values of one of the components should lead to caution in interpreting the results.
- In case of discordance between a biopsy result and a test, it is recommended to seek the advice of a specialist. The causes of these discordances could be due to a flaw of the test or to a flaw in the biopsy: i.e. a liver biopsy has a 33% variability rate for one fibrosis stage
- FibroTest is interpretable for chronic hepatitis B and C, alcoholic and non alcoholic steatosis.
- ActiTest is interpretable for chronic hepatitis B and C.
- SteatoTest is interpretable for chronic hepatitis B and C, alcoholic and non alcoholic steatosis.
- NashTest is interpretable for non alcoholic steatosis.
- AshTest is interpretable for alcoholic steatosis.

(1) Body mass index (BMI) is very high. Tests were calculated with an adjusted BMI of 30.0 kg/m<sup>2</sup>.



E (kPa)

MEDIA:

10.1

IQR

0.8

IQR/med

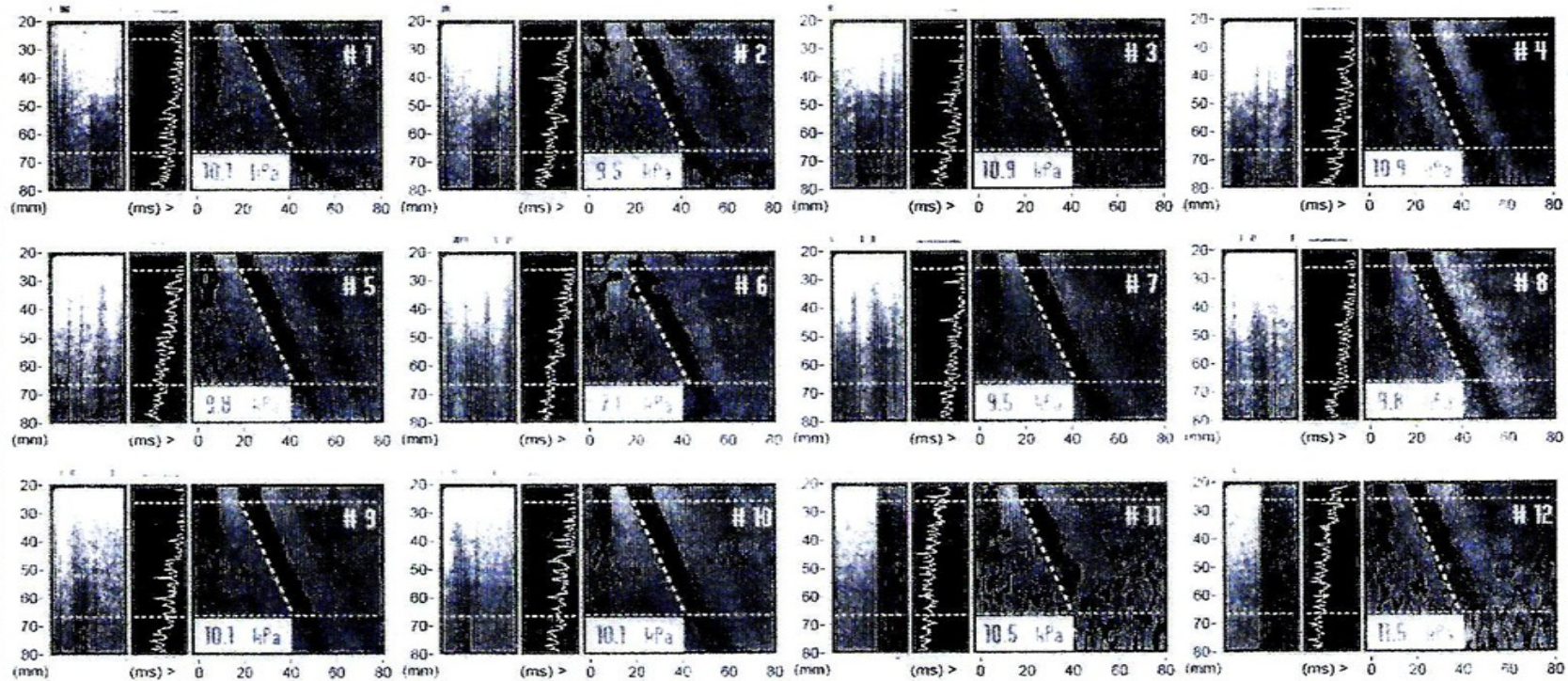
8 %

Exam M (Liver)

Operator : Operator

Valid measurements : 15

Total measurements : 31



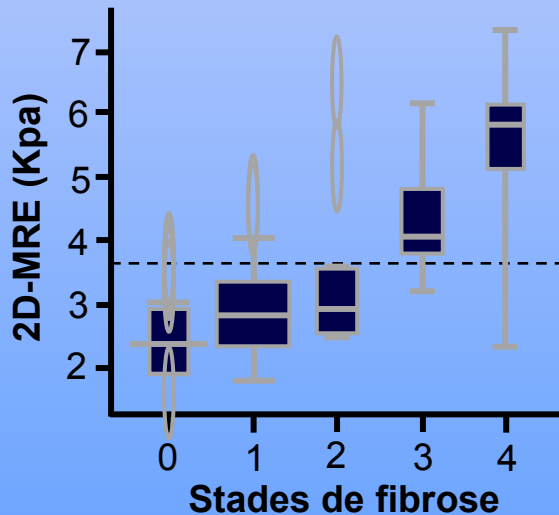
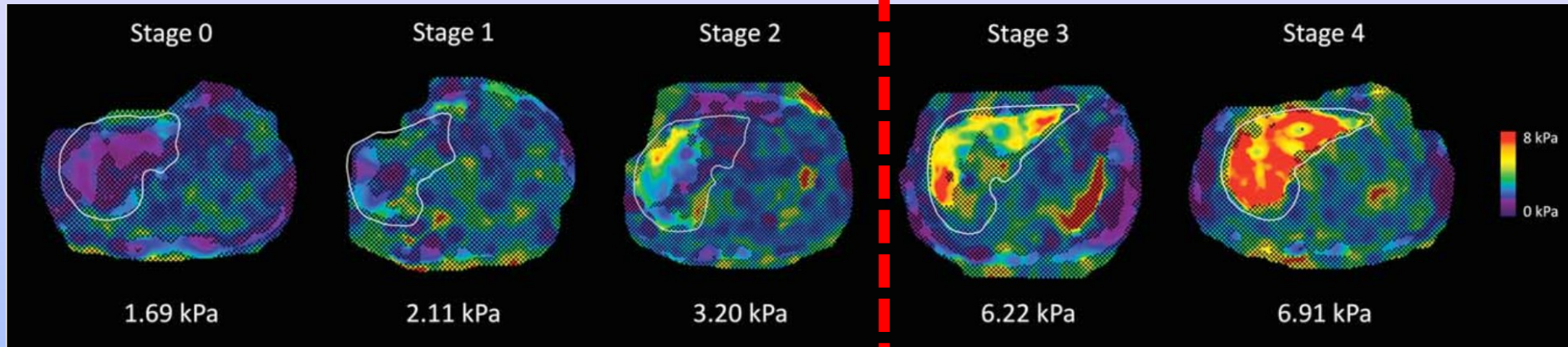
Comments :

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.



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



Cutoff pour fibrose avancée F3-F4	Sensitivité	Spécificité
MRE stiffness > 3.63 kPa	.86	.91

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

# Autres TNI qui font la différence entre fibrose légère et avancée:

**NIS 4** (miR-34a, alpha2MG, YKL-40) - Hanf, AASLD2018, abs.142, Diabete, NASH, >F2.

**FIBROSpect** (alpha2-macrog., TIMP1, Ac.Hial.) - Loomba, Clin Gastro. Hepatol 2019;17:1867

**ADAPT/Pro-C III** (âge, diabète, pro-C3, plaquettes) - Daniels, Hepatol.2018;69: 1075

**ELF TESTE** (Ac. Hial, TIMP1, ProC III NP) - Harrison AASLD 2019 abs.2122. >9,76 prédit F3-4

**FAST-score** (VCTE+CAP+AST) -Sasso AASLD 2018, abs.140- Harrison EASL 2019, abs.SAT 301

## TNI #1



Absence d'une fibrose avancée

Indéterminé

Présence d'une fibrose avancée

## TNI #1 + TNI #2+ ...

Absence d'une fibrose avancée

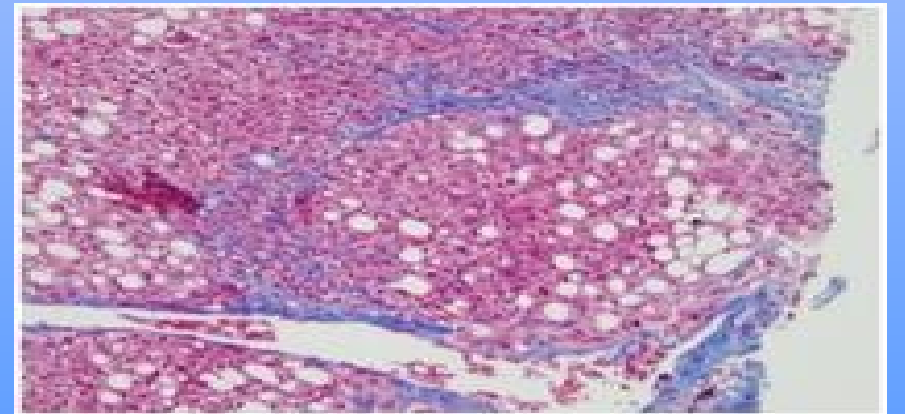
Indéterminé

Présence d'une fibrose avancée

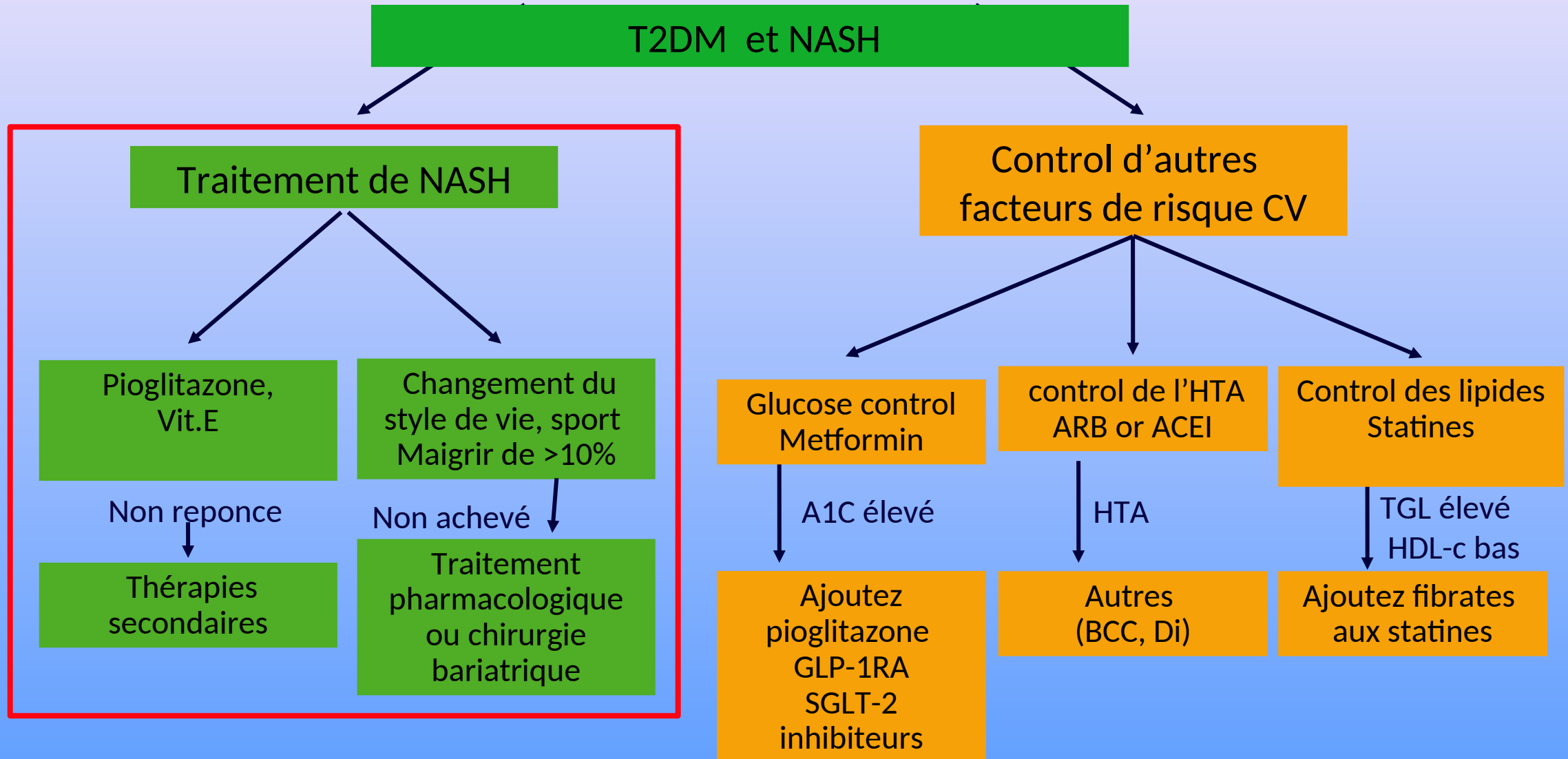
Utiliser des TNI séquentiels (FIB4 puis ELF, VCTE puis ELF) maintient une bonne sensibilité et spécificité et permettent la classification d'une plus large proportion de patients, de 50% indéterminé à 25%. ELF score >11,3 prédit mieux que la biopsie la cirrhose, complications des traitements; screening pour dg. NAFLD, NASH, du syn. métab.

## Quand indiquez-vous la biopsie du foie?

- Syndrome métabolique pour dg. et risque de progression
- Exclusion d'autres étiologies (auto-immune, alpha1AT, hémochromatose)
- élévation des transaminases sans cause apparente
- Scores de fibrose avancés, confirmer NASH
- AHC de diabète, pré diabète, HOMA-IR > pour découvrir une fibrose
- Avant certains traitements : Pioglitazone, vit.E, SGLT2, GLP1RA
- Avant chirurgie bariatrique
- Etudes cliniques



# Traitement de NASH



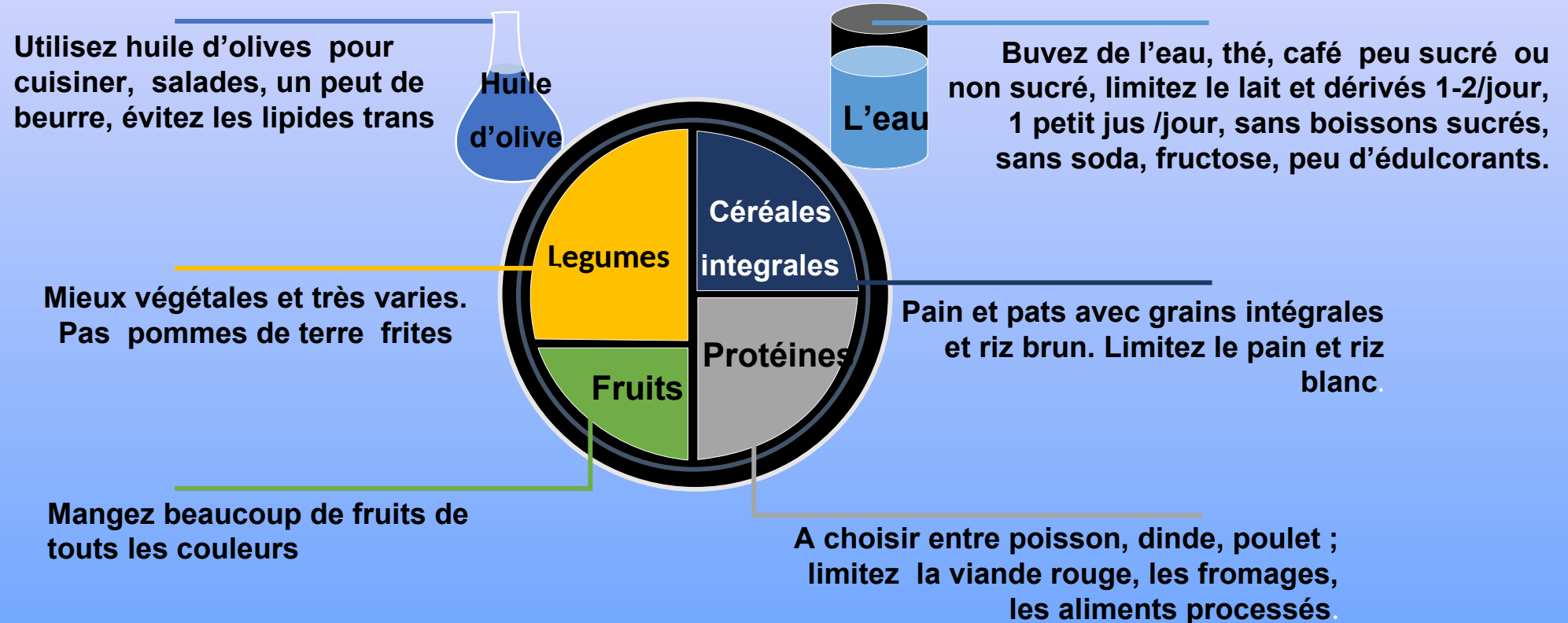
# La diète recommandée

- 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 carbohydrates, plus que les lipides, car ils sont plus stéatogènes (neolipogénèse) et tous les aliments processés industriels:
  - pain et riz blanc/brun
  - pommes de terre blanc/rouge
  - Tortillas, mais, farineuses
  - pizza/pattes, chips
  - jus et boissons gazeuses, surtout avec sucre ou fructose; édulcorants permis.

Recommandez la diète méditerranéenne, hypocalorique, mais équilibrée en quantité et principes alimentaires de long durée et celles dissociée, Atkins, Ketogene etc. pour des périodes courtes.

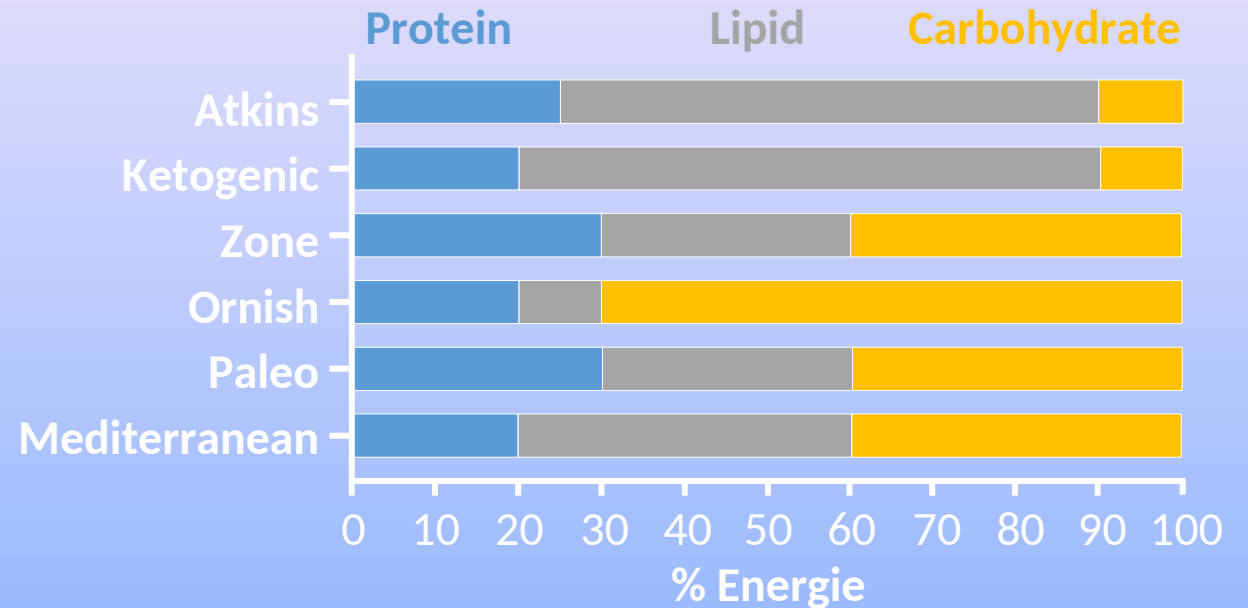


# L'assiette de la nutrition sain (Harvard)



# Strategies des diètes

- Manipuler des **Macronutriments**
  - Hyperprotéique et hypoglucidique
- Manipuler le **Temps**
  - Intermittent a jeuner
- Restrictions sur certains aliments
  - Type fast-food,
  - Combiner Carbo-Hidrates avec Proteines



- Facteurs pour réussir a perdre du poids
  - Adhérence au régime
  - Balance négative énergétique
  - Aliments de très bon qualité

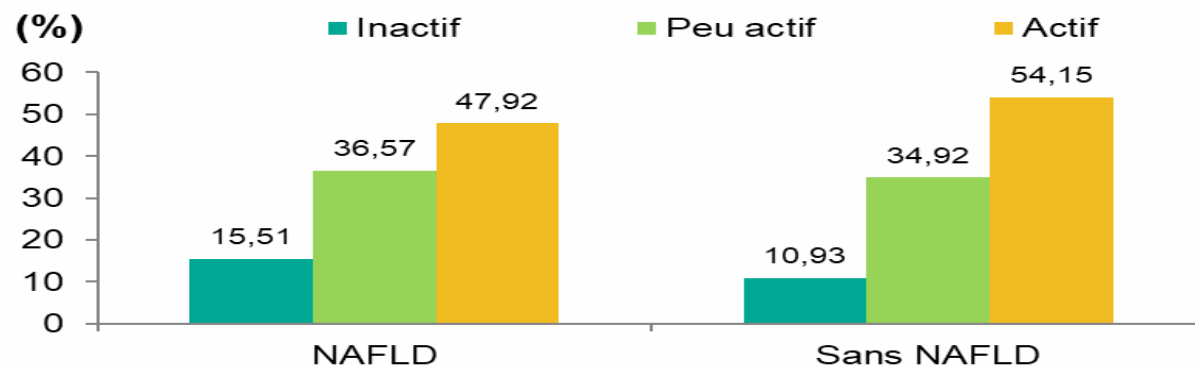
# Exercices physiques – MET = équivalent métabolique

## Réduction de la stéatose

Activité physique	MET
Intensité légère <ul style="list-style-type: none"><li>▪Sommeil</li><li>▪TV</li><li>▪Travail de bureau</li><li>▪Marche (2.7 -4 km/h) sur terrain plat, lentement</li></ul>	< 3
Intensité modéré <ul style="list-style-type: none"><li>▪Bicyclette stationnaire, 50-100 watts, effort légère</li><li>▪Marche(5 km/h)</li><li>▪Exercices légères a la maison</li><li>▪Bicyclette (16 km/h), pour le travail ou le plaisir</li></ul>	3 - 6
<b>Intensité forte</b> ≥ 6 METs pendant 75min /semaine sont associes a la réduction de NASH <ul style="list-style-type: none"><li>▪Jogging, courses</li><li>▪Effort intense, sport d'équipe</li><li>▪Sauter la corde, aérobic</li></ul>	> 6

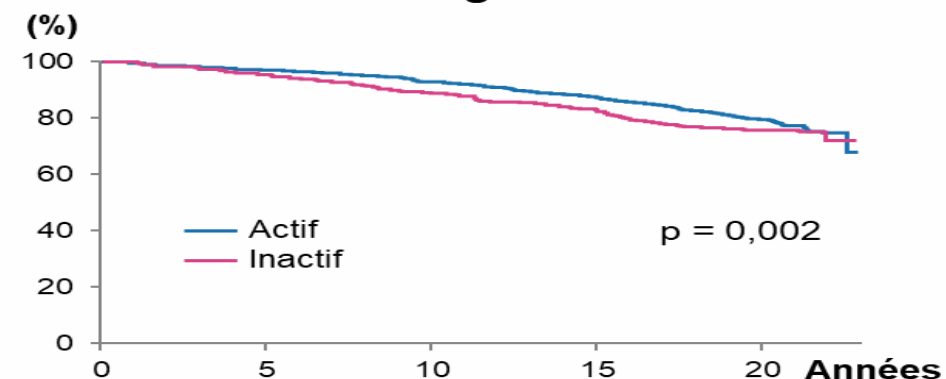
- Étude de cohorte américaine : 2 701 patients avec NAFLD
- **Objectifs :**
  - Prévalence de l'activité physique chez les adultes avec NAFLD
  - Impact de l'activité physique sur la mortalité dans la NAFLD

### Activité physique selon la présence d'une NAFLD

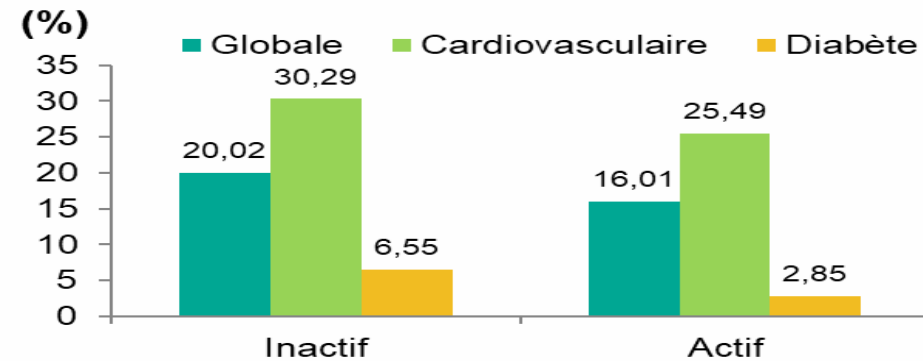


- Les patients atteints de NAFLD ont une activité physique insuffisante et moins importante que les sujet sans NAFLD
- Chez les patients avec NAFLD, la pratique d'une activité physique ( $\geq 15$  MET/sem.) est associée à une réduction de la mortalité globale, cardiovasculaire et liée au diabète

### Survie globale



### Mortalité cumulée



# Perte de poids associée avec amélioration histologique dans NAFLD

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

Perte de poids  $\geq 10\%$   
10% des patients

Régression  
de la fibrose  
(45% - 50%)

Perte de poids  $\geq 7\%$   
9% des patients

Régression de NASH  
(64% - 90% pts)\*

Perte de poids  $\geq 5\%$   
11% des patients

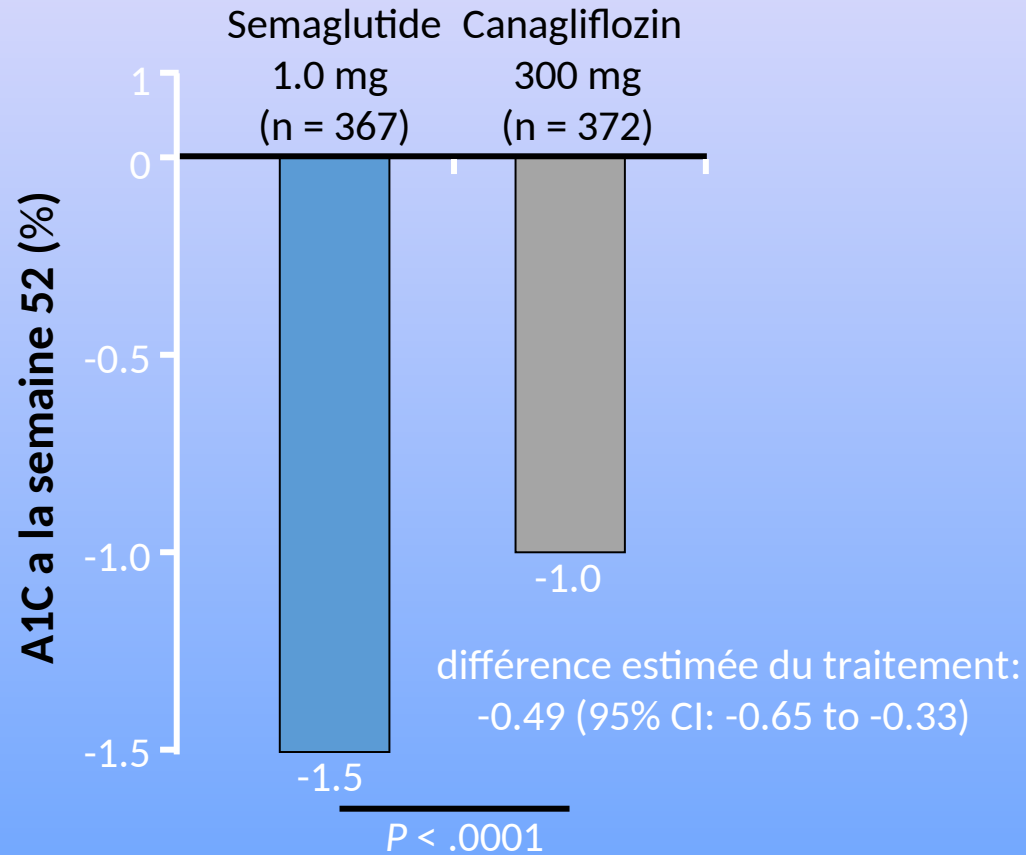
Réduction de l'inflammation  
(41% - 100% des pts)\*

Perte de poids  $\geq 3\%$   
70% des patients

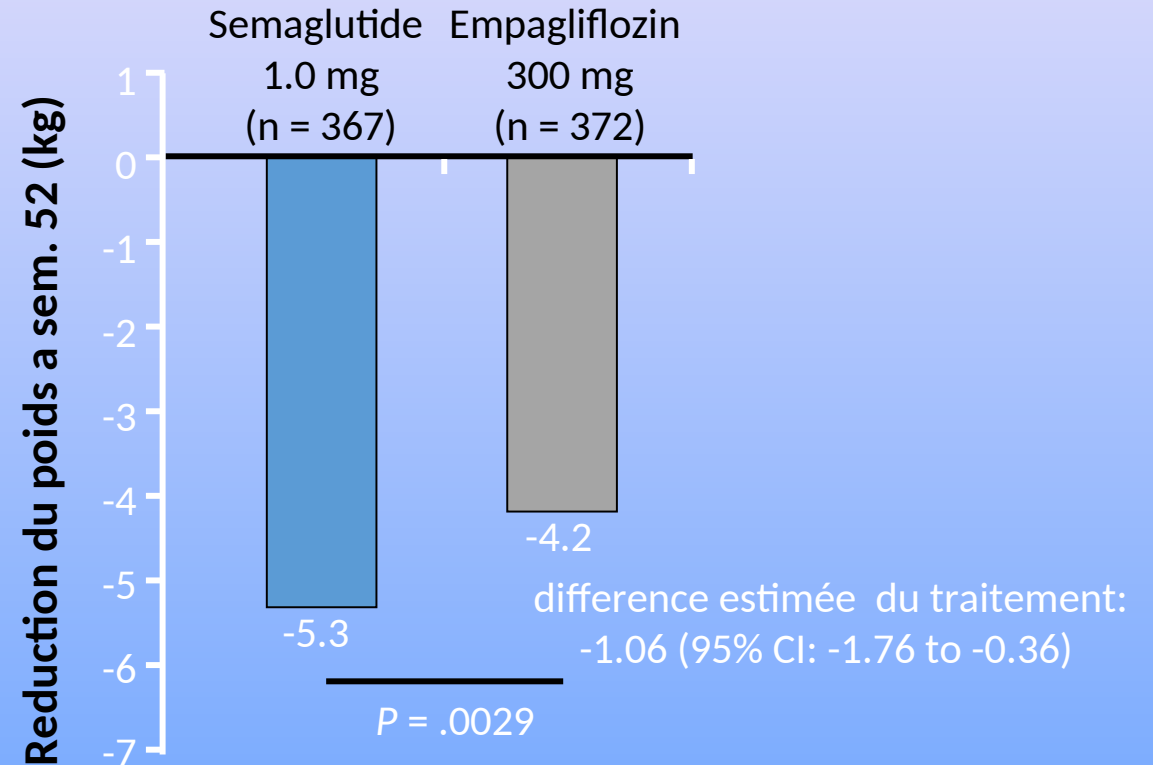
Amélioration de la stéatose  
(35%-65%-76% -100% des pts)\*

# SUSTAIN 8: Amélioration de la glycémie et de la perte de poids avec Semaglutide vs Empagliflozine chez les patients avec diabète type II

- Etude randomisé, placebo, multi centre, de phase III b



A1C < 7.0%: 66% semaglutide, 45% canagliflozin



Perte de poids  $\geq$  10%: 22% semaglutide, 9% canagliflozin

## Vitamin D et NAFLD

- Les patients avec NAFLD, plutôt obèse, ont un grand risque de déficit de vitamine D (ostéoporose, ef. sec. de Pioglitazone )
  - Le guide de la Société d'Endocrinologie: screening pour le déficit de vitamine D (vitamine D < 20 ng/mL<sup>[1]</sup> ) traitez si IMC ≥ 30 mg/m<sup>2</sup>
- Le récepteur de la Vitamine D est largement exprimé sur les fibroblastes avec action antifibrogénique
- La patiente a ostéoporose (vitD=15ng, DEXA=-2,7 )
  - En NAFLD/fibrose il y a des études en cours<sup>[2]</sup>
  - Etude randomisée placebo-controlée avec vit D (N = 40) pour 3 mois<sup>[3]</sup>
  - Réduction d'ALT, amélioration de la fibrose

# Est-ce que vous indiquez des statines chez un malade avec risque CV et NASH?

Guide AASLD pour les patients avec risque CV

“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.”

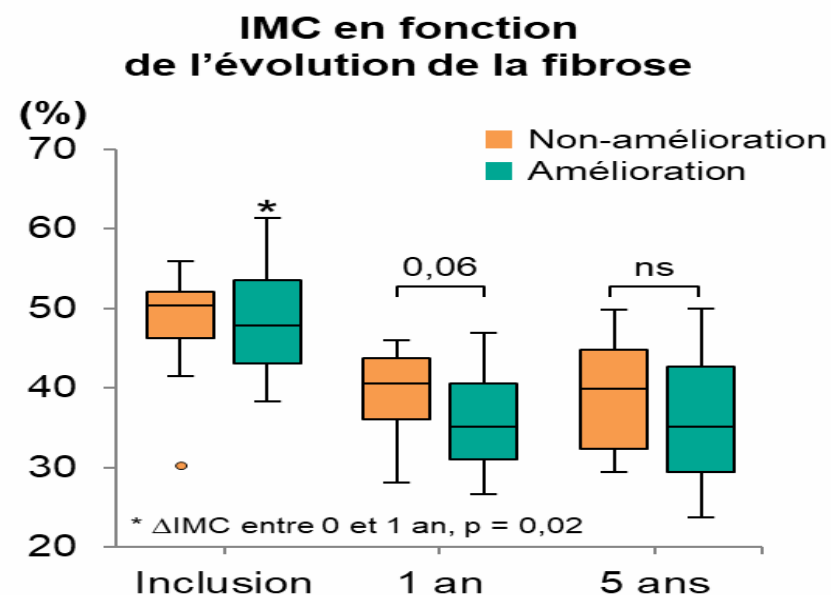
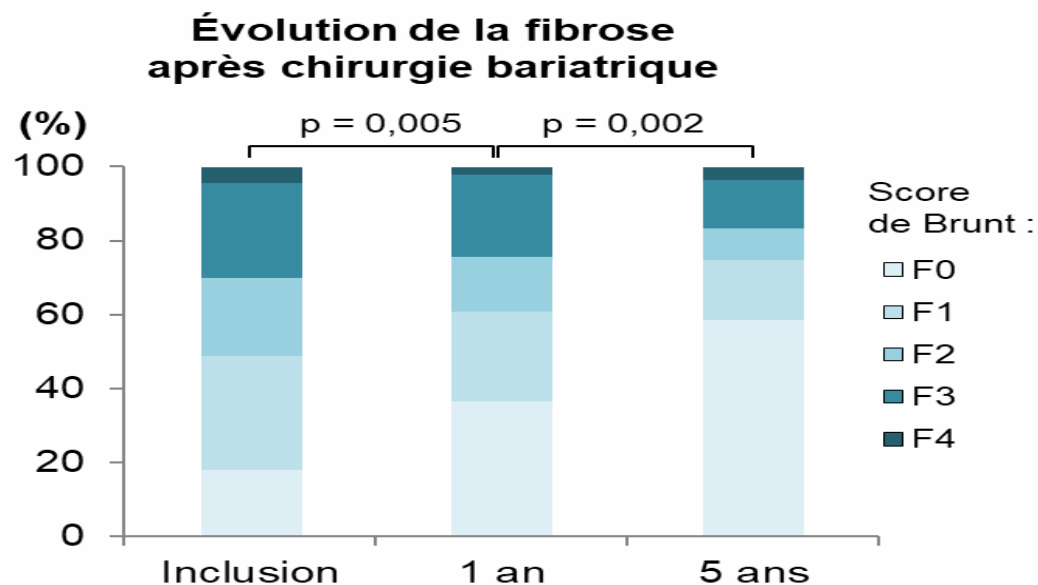


“Patients avec NAFLD ou NASH n’ont pas un risque plus élevé de lésions hépatiques après les statines, en conséquence les statines peuvent être utilisées pour traiter la dyslipidémie chez les patients avec NAFLD/NASH”

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



- La chirurgie bariatrique entraîne la disparition de la NASH chez près de 85 % des patients à 1 an
- **Objectif** : évaluer l'effet à 5 ans dans une cohorte monocentrique française de 190 patients



→ **Le taux de disparition de la NASH de 85 % après chirurgie bariatrique est maintenu jusqu'à 5 ans. L'amélioration de la fibrose à 5 ans est associée à un meilleur contrôle de la maladie et à une perte de poids plus importante à 1 an**

## Histological Evolution After Bariatric Surgery (2004-2016)

Fibrosis Stage, n (%)	Patients With Fibrosis Stage 3/4 (n = 36)	
	Baseline	Follow-up
0-2	0	19 (52.8)
3	26 (72.2)	10 (27.8)
4	10 (27.8)	7 (19.4)

Activity Grade, n	Patients With Activity Score 3/4 (n = 30)	
	Baseline	Follow-up
0-2	0	29
3	22	1
4	8	0

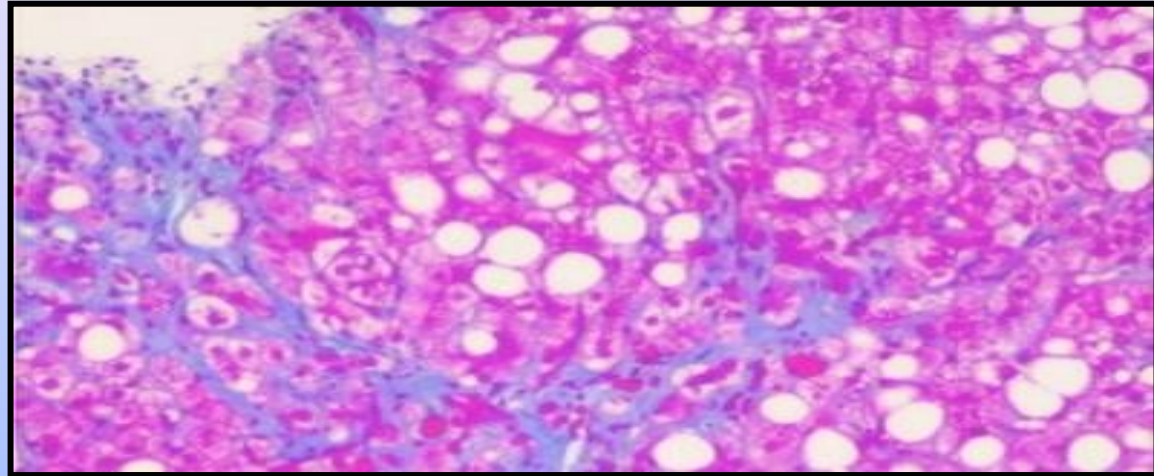
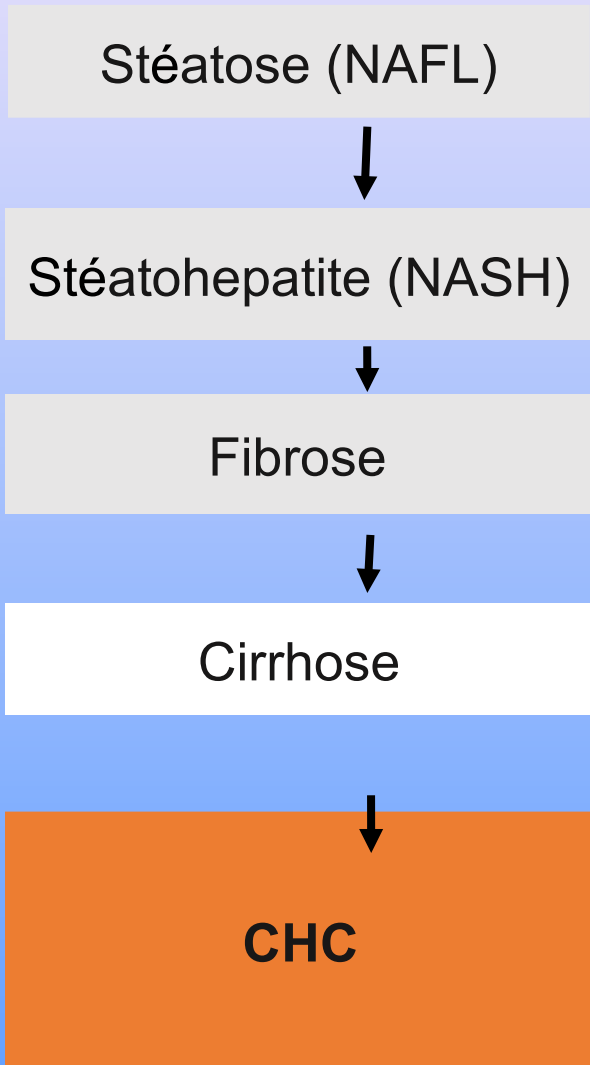
- In patients with advanced fibrosis:
  - 86% improved steatosis by  $\geq 1$  grade and 83% improved activity score by  $\geq 1$  grade
  - 69% had resolution of NASH and 11% had a normal liver at follow-up
- **Nonresponders: Advanced fibrosis persisted in 47% of patients**

- In patients with a high activity score:
  - 86% improved steatosis by  $\geq 1$  grade
  - 80% had resolution of NASH and 50% had a normal liver at follow-up

**Suite de l'évolution:** a 2 ans IMC=37, ALT=58 UI, AST=72 UI, GGT=25 UI, AFP=18 UI, PL=130000/mmc, FIB4=2,5, Fibroscan=10KPa  
EDS: sans varices œsophagiennes. Bilan avant chirurgie bariatrique(sleeve)

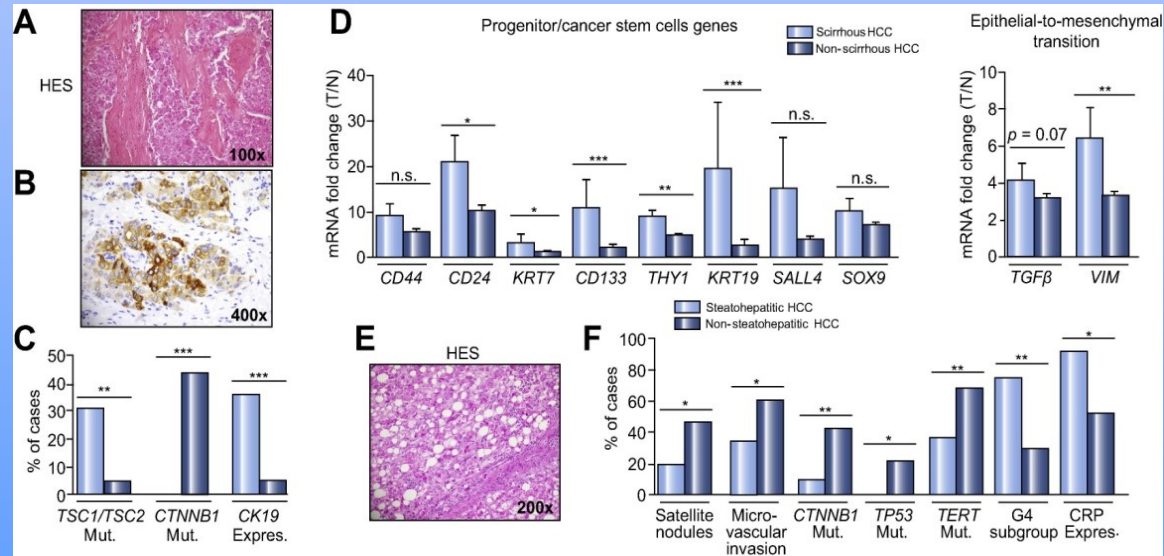
- Découverte sur la TC avec contraste iv, dans le segment 6 du foie, d'un nodule de 2 cm, hyper vascularisé dans le temps artériel avec lavage rapide en temps veineux - comportement de CHC
- Bilan complet par CT de tête a pieds, scintigraphie osseuse, ne trouve pas de métastases.
- Le chirurgien décide de faire la résection du nodule, en vue de la transplantation. L'examen histologique confirme le carcinome, le foie présentait une importante stéatose, fibrose avancée avec ponts, mais sans nodules de régénération, peu d'inflammation dans la zone 3.

# Stéatofibrose/ et CHC

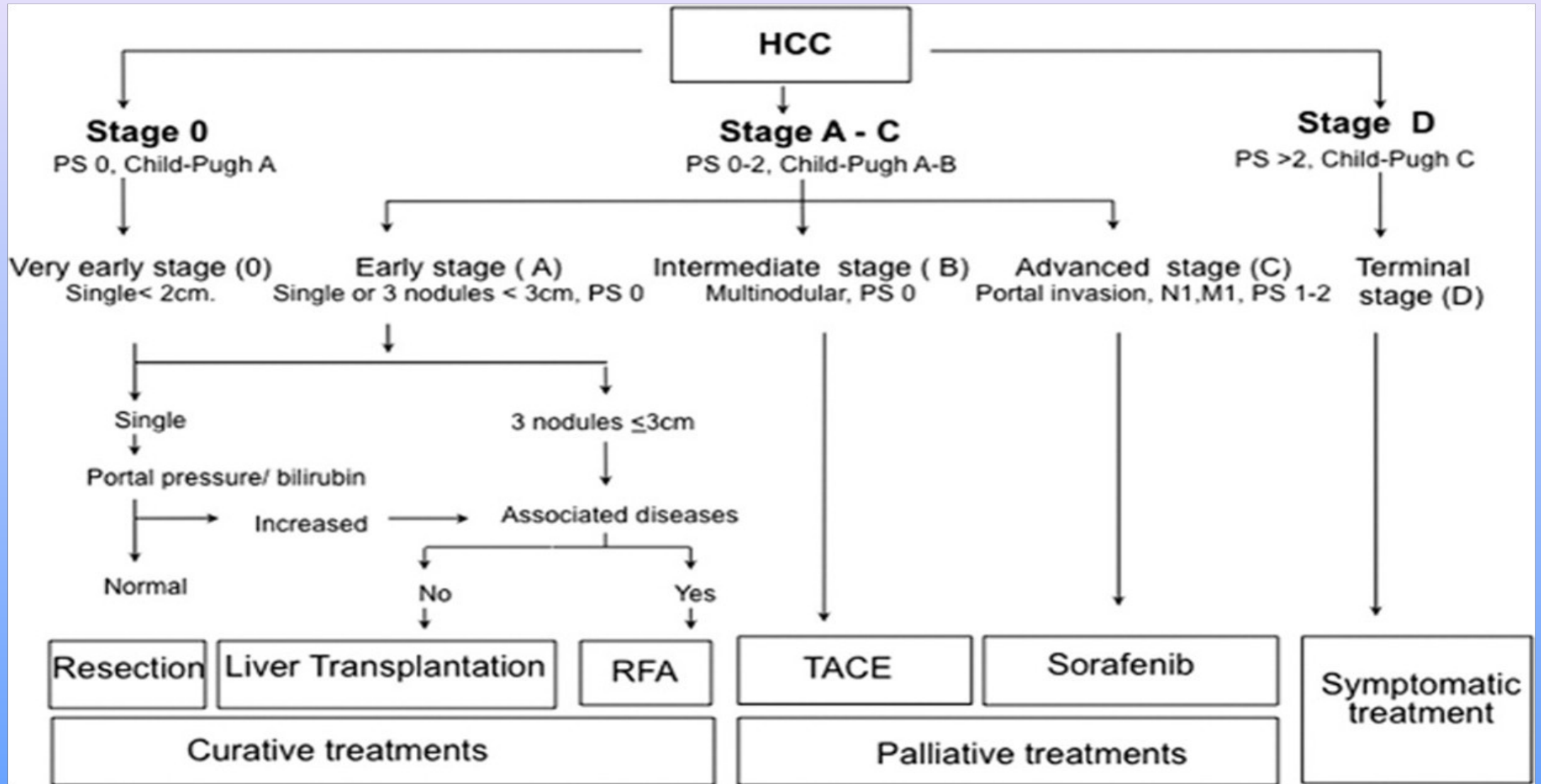


**NASH**  
 Fibrose avancée, F3, avec ponts, stéatose, nécro-inflammation, ballonnisation, sans cirrhose

**Carcinome hépatocellulaires sur NASH**



# Le système BCLC pour les stades du CHC



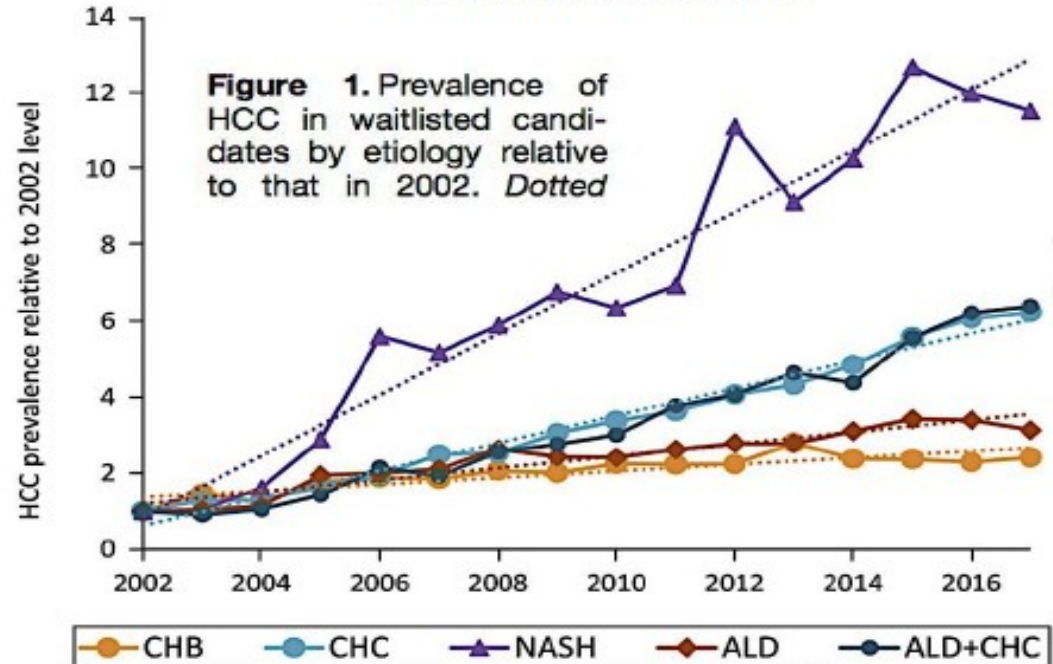


# Le CHC sur NAFLD/NASH est devenu la cause la plus fréquente de la transplantation du foie

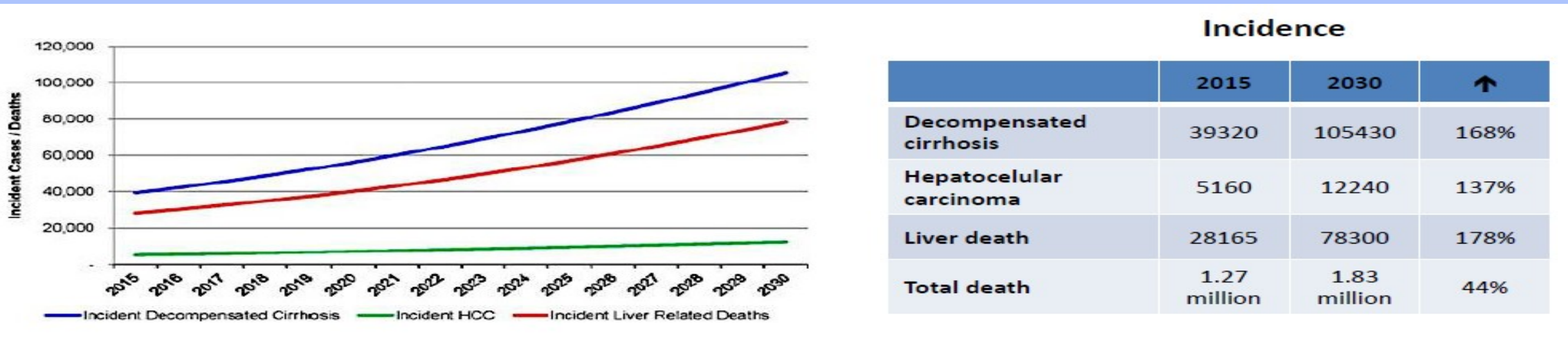
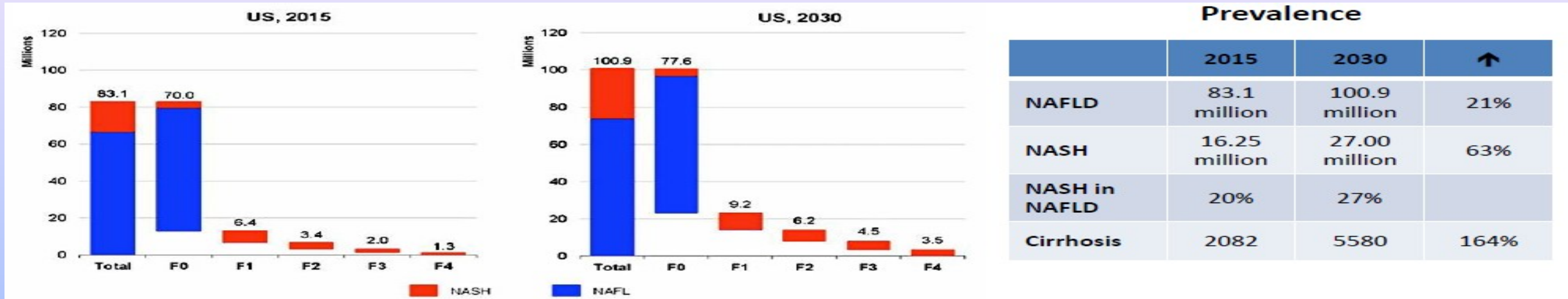
Age-standardized HCC-related mortality rate and annual percentage change among adults  $\geq 20$  years of age in the USA from 2007 to 2016

	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



# Dans la décade suivante on prévoit une croissance exponentielle de NAFLD!





# Algorithme de la prise en charge optimale des obèses et diabétiques type 2 avec NAFLD/ NASH par:

les MG et les spécialistes en endocrinologie, maladies de la nutrition, cardiovasculaires, rénales et surtout par les gastro-entéro- et hépatologues.

