



HEPATITIS

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).

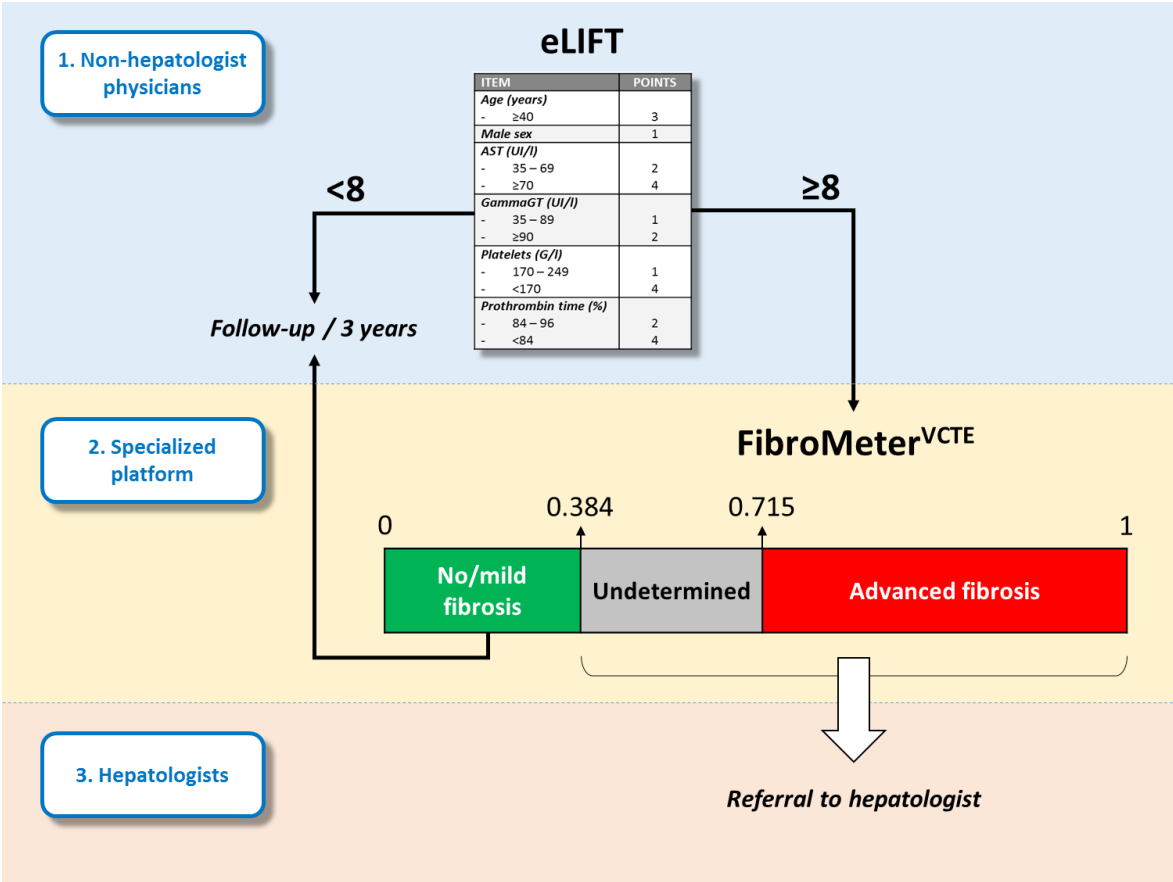
$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = \text{2.1}$$

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

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



Les autres tests sanguins gratuits

NAFLD fibrosis score (NFS)

age
BMI
IFG/diabetes
AST/ALT
Platelet
albumin

NFS = - 1.240

APRI

$\frac{\text{ASAT (taux)}/\text{ASAT(VSN)}}{\text{Plaquettes}^*}$

APRI= 0.93

> 1.5 Fibrose avancée

NAFLD fibrosis score
Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 doi:10.1002/hep.21496

Age (years)
BMI (kg/m²)
IGF/diabetes
AST
ALT
Platelets (x10⁹/l)
Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

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

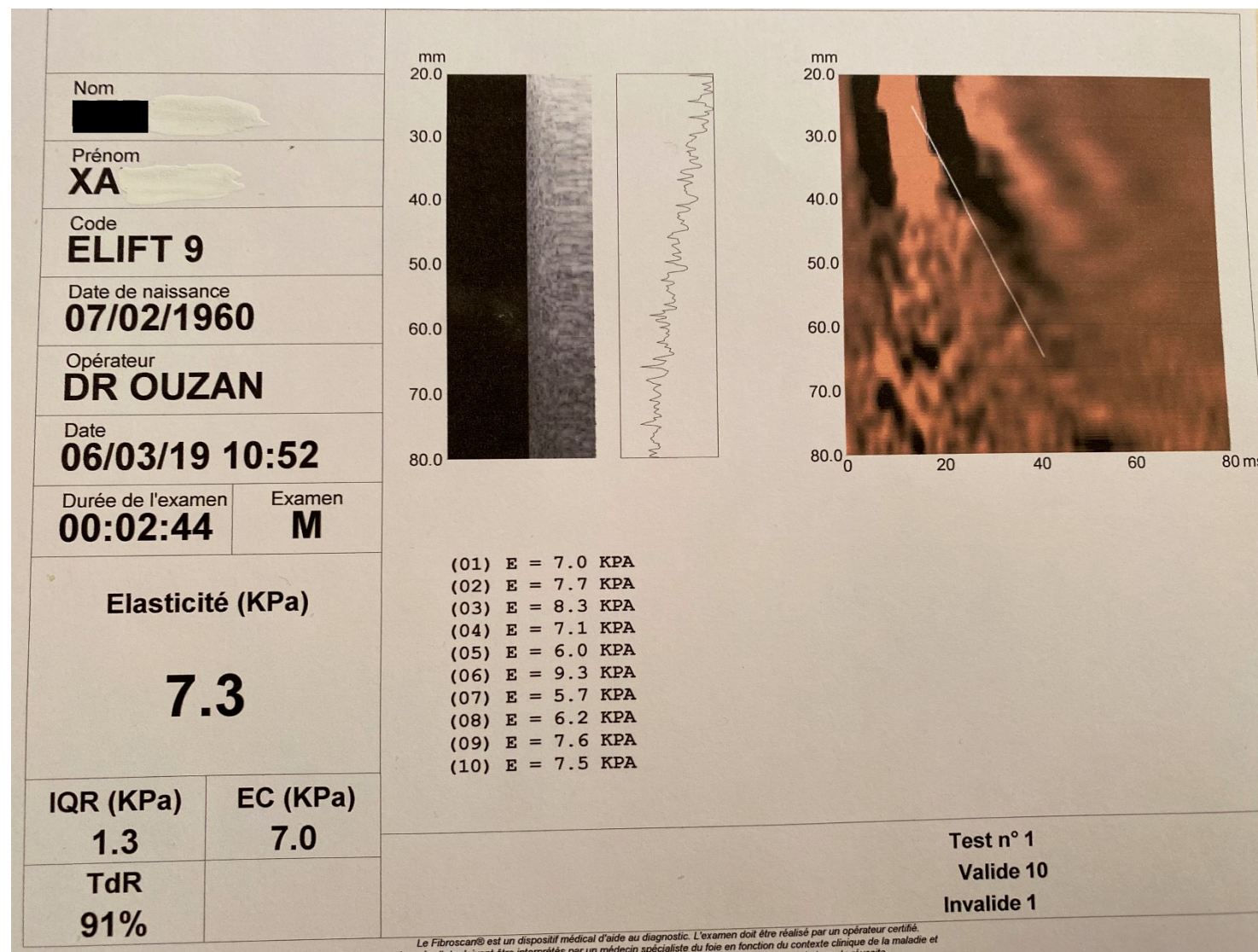
Mc Pherson et al AM J Hepatogastroenterol 2017

Echographie hépatique : foie hyperéchogène



86 kg pour 1m75 IMC: 28

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

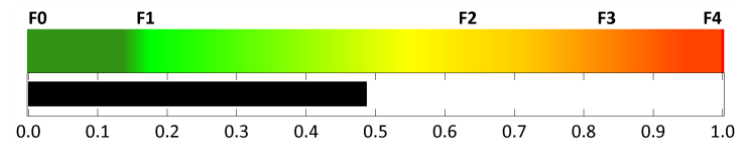


EASL Clinical Practice
Non invasive tests
for evaluation liver
disease severity

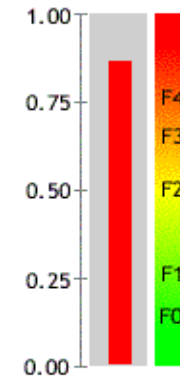
J of Hepatol 2015,63,237-64

Tests sanguins « spécialisés »

Test sanguin	Clinique	Marqueurs indirects	Marqueurs directs
Fibrotest	Age, sexe	GGT, bilirubine, haptoglobine, apoA1	α 2macroglobuline
FibroMètre	Age, sexe	ASAT, plaquettes, taux de prothrombine	α 2macroglobuline, hyaluronate



FibroMètre V3G
0.58 : F2(F1-F3)

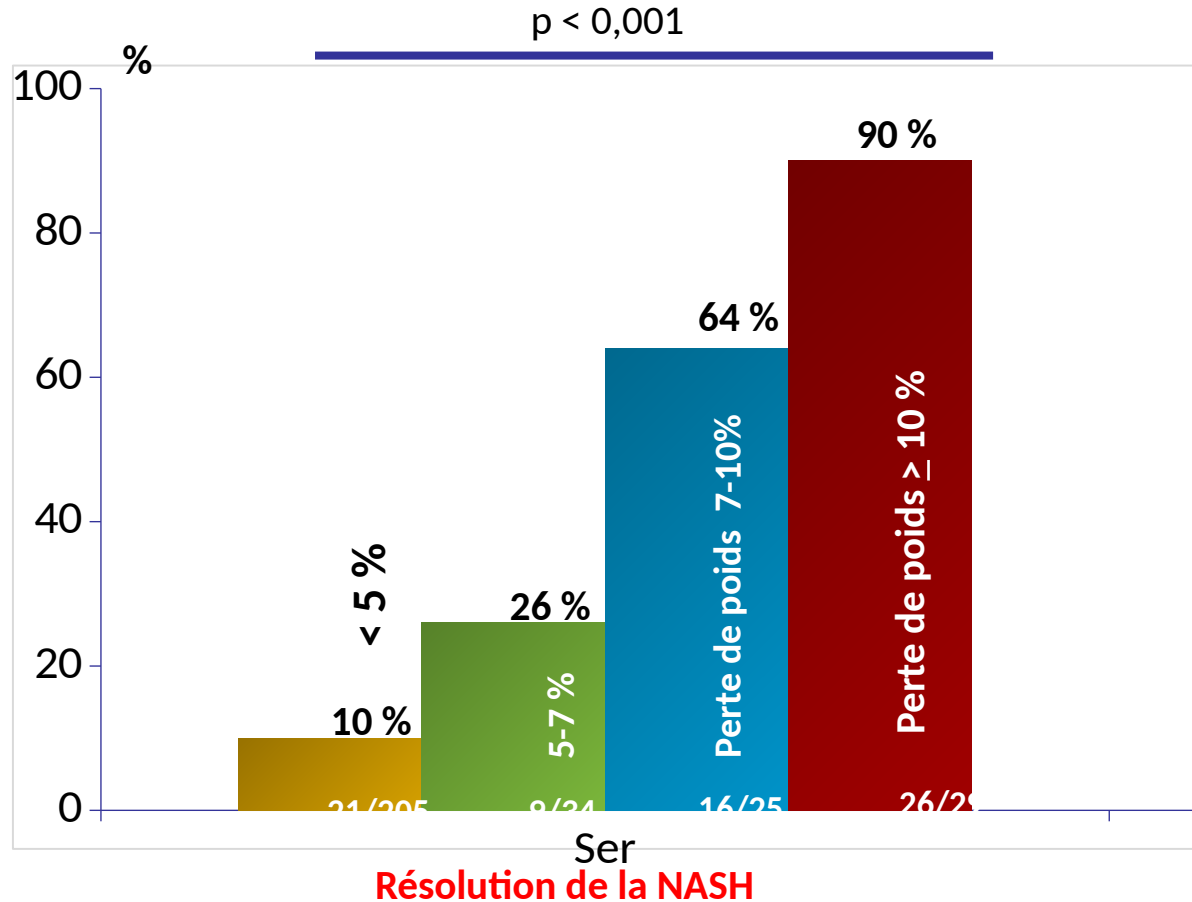


Fibrotest

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



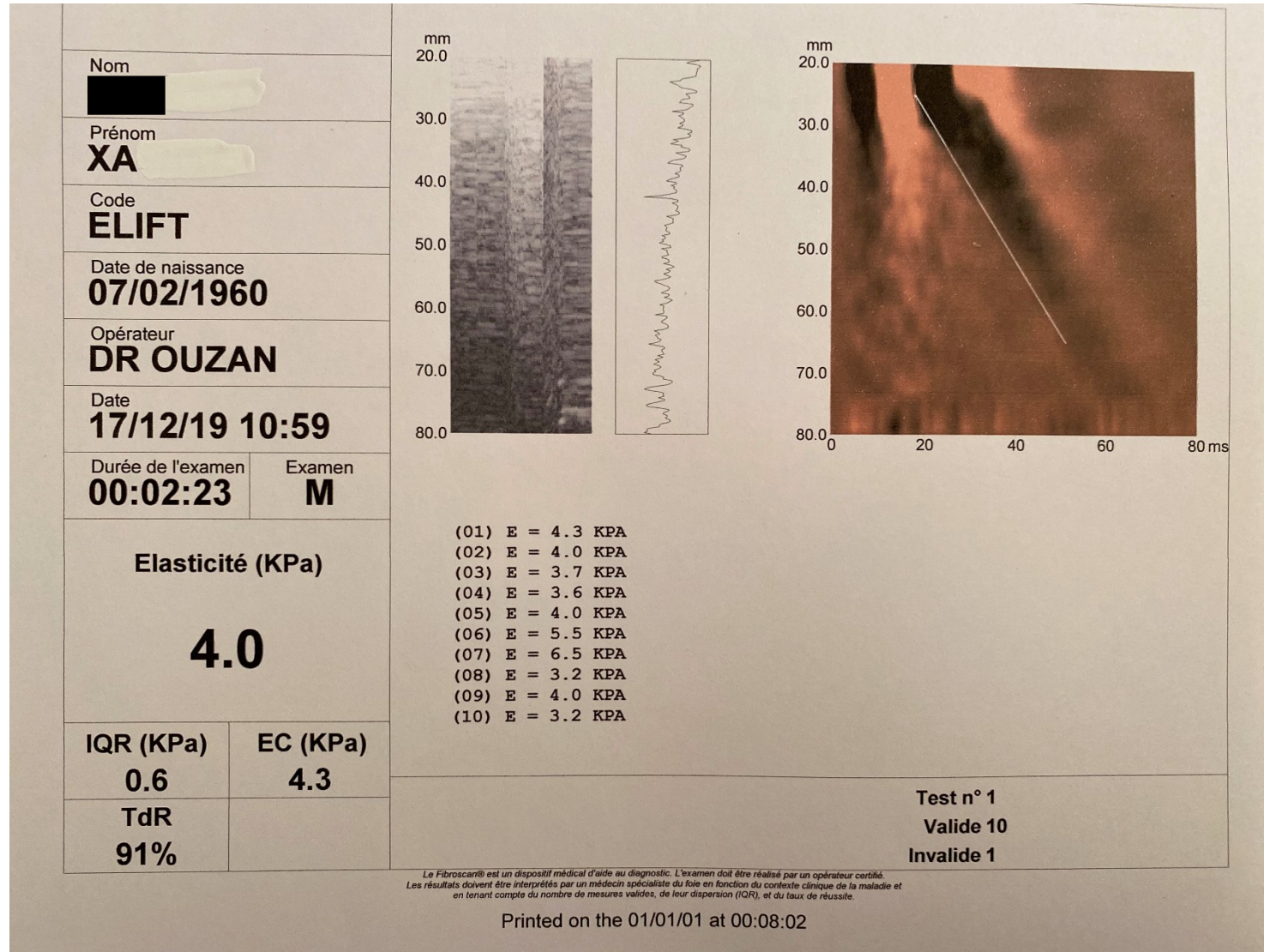
- Perte de poids < 5 %
- Perte de poids 5-7 %
- Perte de poids 7-10 %
- Perte de poids ≥ 10 %

- 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.

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



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

for

		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

La combinaison des scores ?

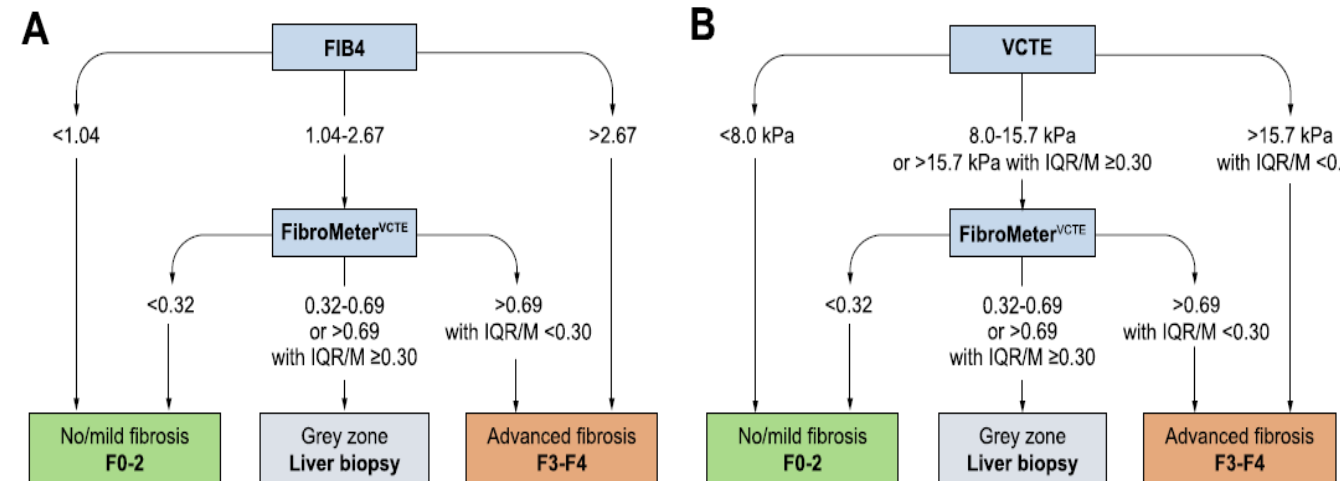
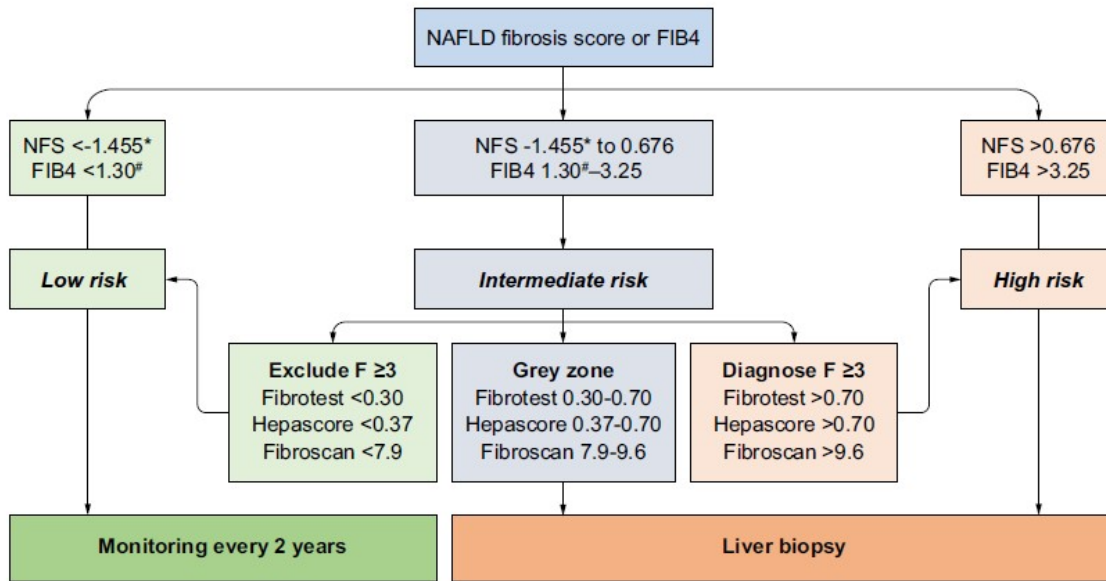


Fig. 2. FIB4-FM^{VCTE} and VCTE-FM^{VCTE} algorithms. FIB4, Fibrosis-4; FM^{VCTE}, FibroMeter^{VCTE}.

Vilar-Gomez et al, J hepatol 2018

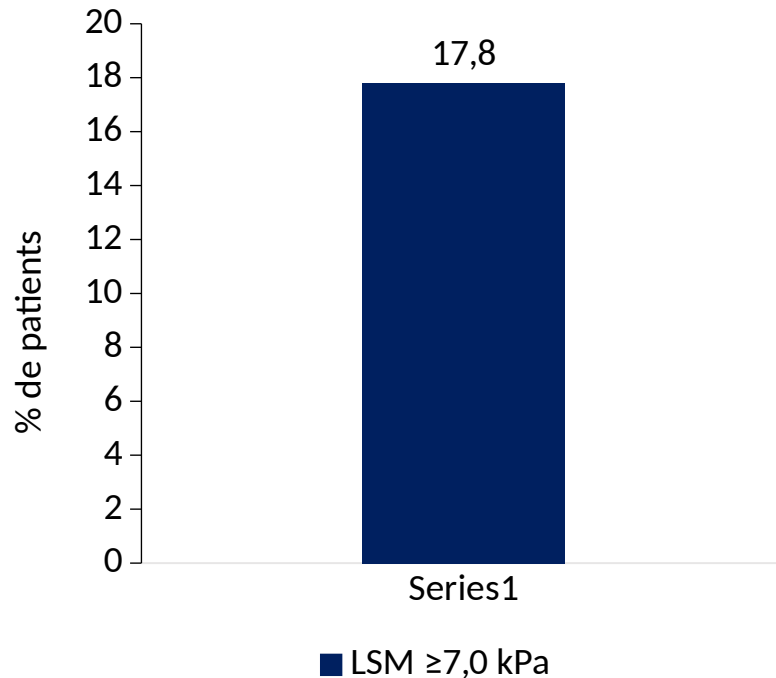
Boursier J et al, J hepatol 2019

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

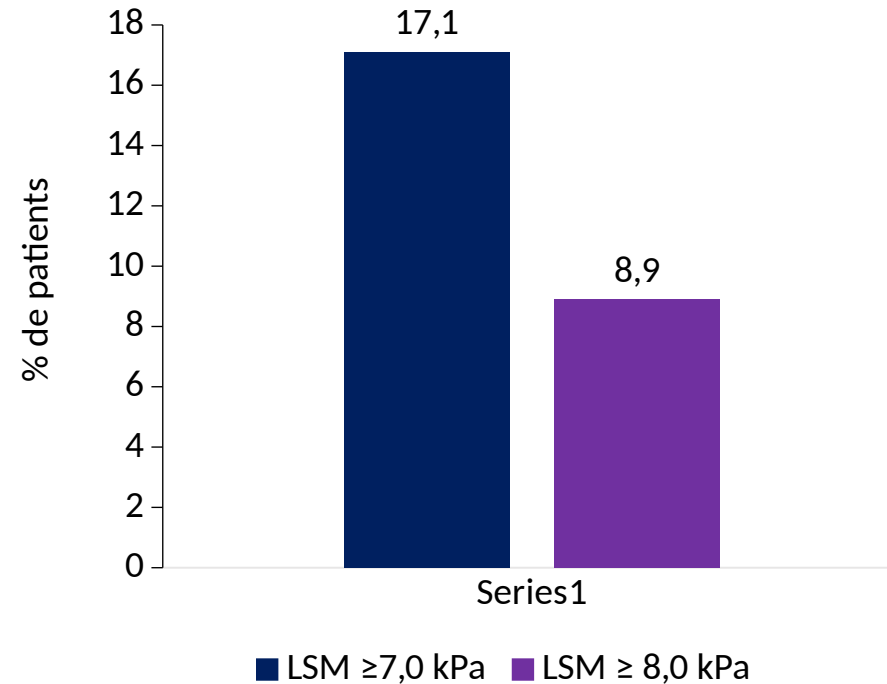
Dépistage de la fibrose

avec le Fibroscan en soins primaires

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



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



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).

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

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

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 %

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)

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 %)*

Fibroscan exploitable chez 62/65 patients avec FIB4+

Elasticité > 7 Kpa : 12 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 : 47 patients (F0/F1)

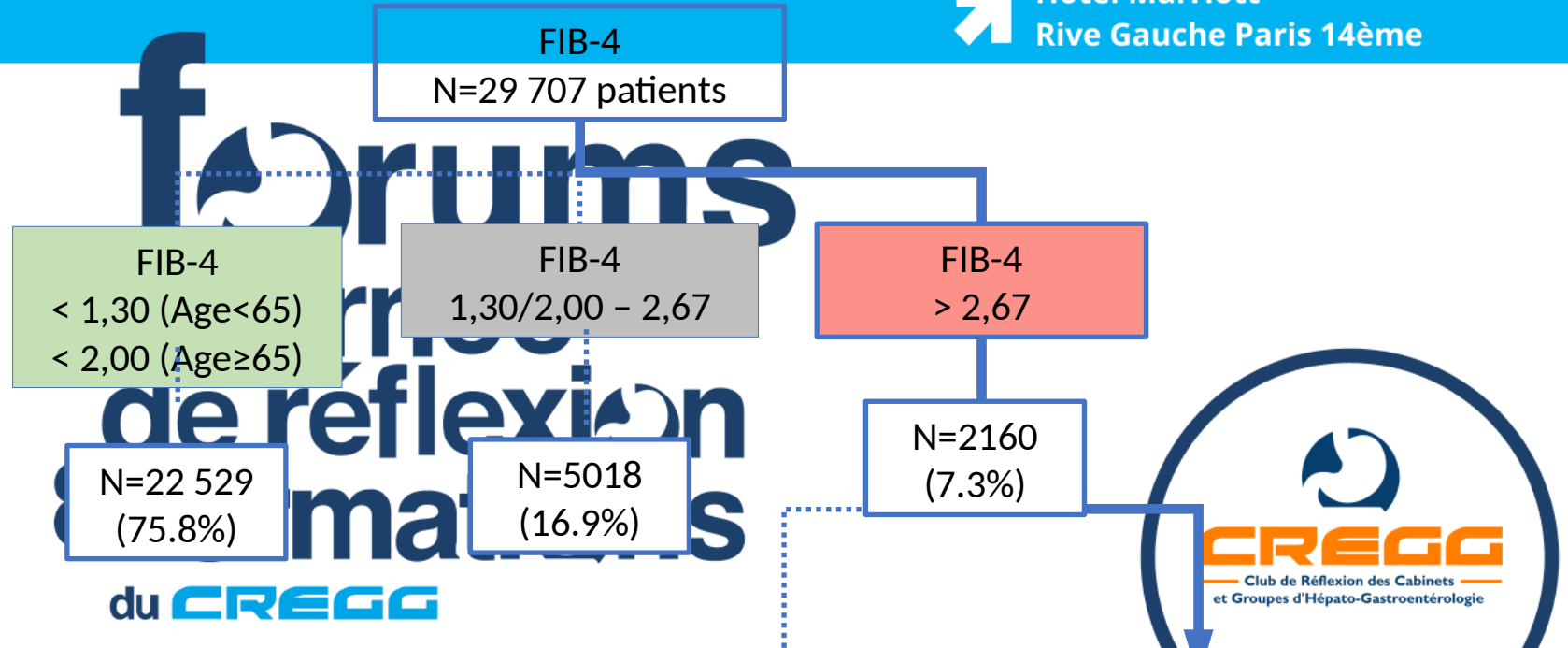
FIB4 > 2,6 3/49

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

p = 0,05

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).



Hépatologie

N=75 réponses de médecin pour 135 patients
Prise en charge par HGE dans 1 cas sur 2

Conclusions

Le score FIB4 peut être généré automatiquement dès lors que les ALAT/ASAT et plaquettes sont demandées, et pourrait permettre de reconnaître 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