

Non alcoholic steatohepatitis (NASH) : Diagnostic et traitement



Dr Rodolphe ANTY
Hépatologie, CHU de Nice

INSERM U1065, Equipe 8 : « Complications hépatiques de l'obésité »
anty.r@chu-nice.fr



Liens d'intérêt

- Déplacement en congrès : Gilead, Abbvie

Plan

- Définitions, épidémiologie
- Physiopathologie
- Démarche diagnostique
- Prise en charge en 2014

Définitions, épidémiologie

Définitions

- Les maladies du foie gras non alcoolique
- **Non Alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD)**
- ou « stéatoses hépatiques métaboliques »

Complications hépatiques du
syndrome métabolique / de l'insulinorésistance

NAFLD : complications hépatiques du syndrome métabolique

Définition du syndrome métabolique,
3 éléments parmi :

Obésité centrale

Elévation des triglycérides

Baisse du HDL-Cholestérol

Elévation de la pression artérielle

Elévation de la glycémie

Alberti et al. Circulation 2009

NAFLD : une définition anatomo-pathologique

Les maladies du foie gras non alcoolique ou « Non Alcoholic Fatty Liver Diseases (NAFLD) » ou « stéatoses hépatiques métaboliques »:

Stéatose
Accumulation de triglycérides dans les hépatocytes

Stéatohépatite (NASH)
Stéatose, Inflammation, Ballonisation

NAFLD : histoire naturelle

Stéatose pure : bon pronostic hépatique

20 à 40 ans

3 à 5 % / an

NASH : risque évolutif hépatique

Cohen et al. Science 2011

NAFLD : épidémiologie

- Première cause d'anomalies hépatiques dans le monde
 - 30% de la population américaine aurait une stéatose pure
 - 5% aurait une NASH
- Une NASH expliquerait :
 - 80% des cirrhoses cryptogéniques
 - 60 à 70% des « perturbations inexplicées » du bilan hépatique

Williams et al. Hepatology 2011
Loomba et al. Nat Rev gastroenterol hepatol 2013

NASH : la future grande cause de transplantation hépatique ?

NASH + Cirrhose Cryptogénique = 3^{ème} cause actuelle de transplantation hépatique

Data Source: SRTR
Charlton et al. Gastroenterology 2011

NAFLD : facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire

- Données du NHANES III : cohorte américaine de 6709 participants, 64 % hommes, 76 % caucasiens, 20-74 ans
- 22 % avaient une NAFLD (diagnostic échographique), dont 79 % avaient un syndrome métabolique
- 377 sont décédés durant le suivi (de 12 à 18 ans)

Younossi ZM, Etats Unis, AASLD 2012, Abs. 1472 actualisé

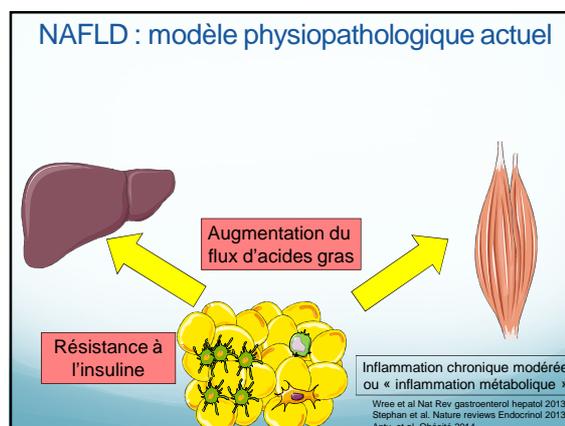
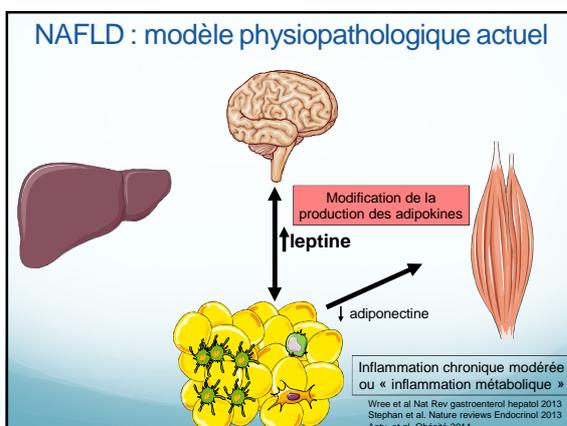
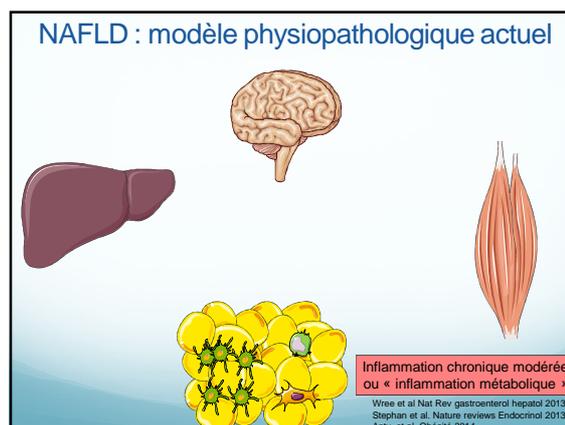
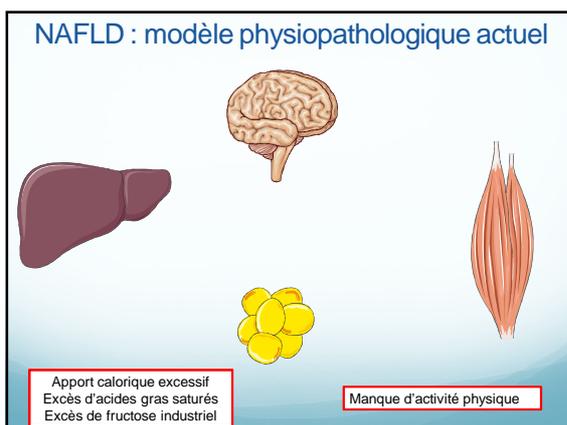
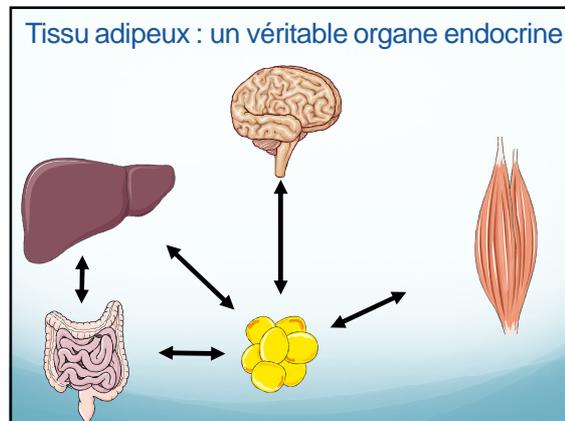
NAFLD : facteur de risque de mortalité cardio-vasculaire

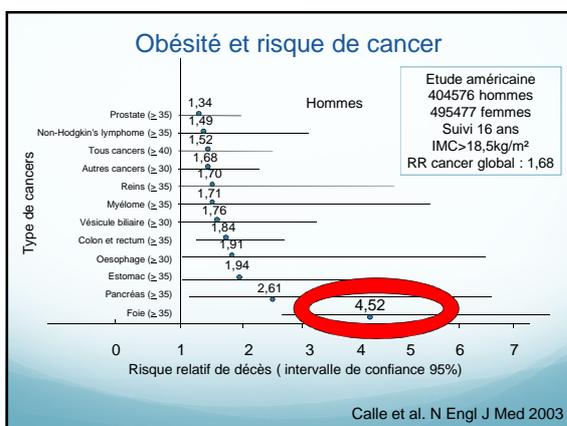
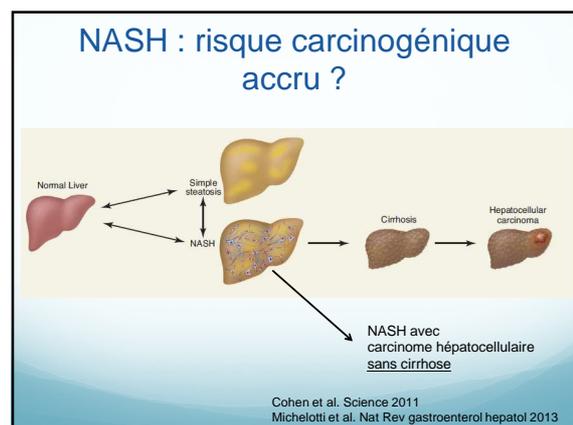
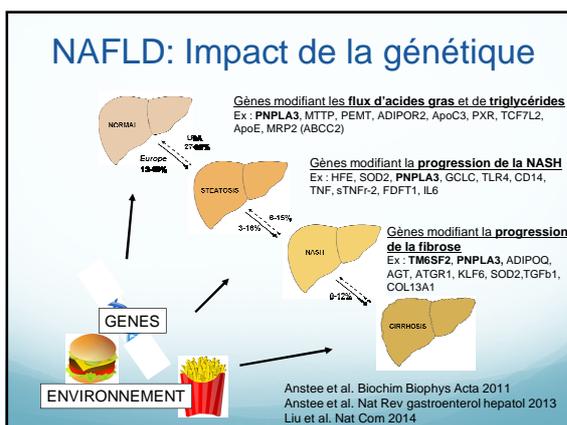
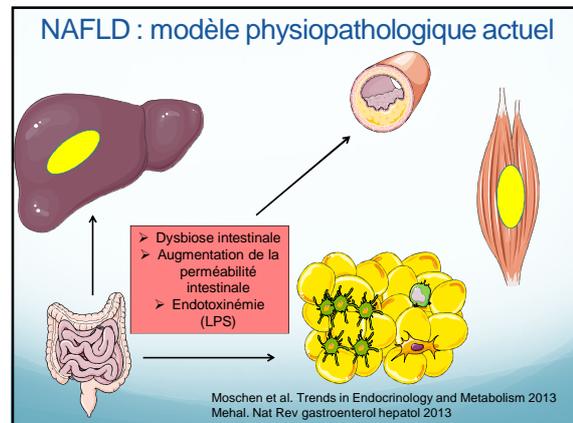
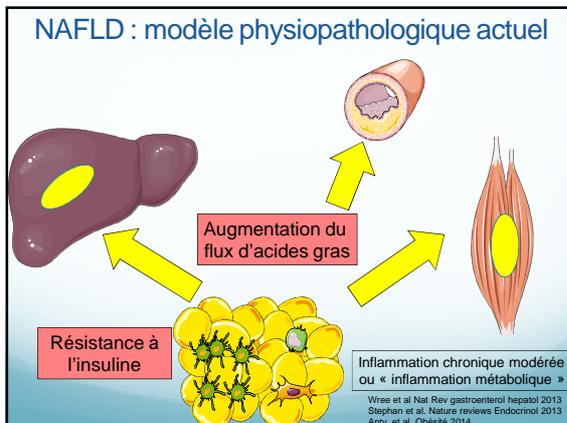
Risque de mortalité cardiaque

Variables	HR (IC 95 %)
Age	1,10 (1,07-1,13)
Stéatose échographique + syndrome métabolique	4,6 (1,5-13,8)

Younossi ZM, Etats Unis, AASLD 2012, Abs. 1472 actualisé

Physiopathologie





CHC : impact des facteurs métaboliques et des infections virales chroniques VHC ou VHB

23 820 résidents de Taïwan suivis 14 ans

	RR CHC (95% IC)
Contrôles	1
Diabète	3,5 (1,1-11,3)
Diabète + VHC	60 (23-153)
Diabète + VHB	43 (20-92)
Obésité + diabète + VHC	135 (17-1035)
Obésité + diabète + VHB	265 (35-1993)

Chen et al. Gastroenterology 2008

Démarche diagnostique

Rechercher une NAFLD

- Chez un patient ayant :
 - un diabète
 - un syndrome métabolique
 - une cytolysé inexplicquée / élévation des GGT
 - une hyperferritinémie
 - Une stéatose échographique

Diagnostics différentiels

- NAFLD :
 - fréquentes donc...
 - peuvent être associées à d'autres pathologies hépatiques
- **NAFLD = diagnostic d'élimination**

Diagnostics différentiels

- Une (d')autre(s) maladie(s) hépatique(s) chronique(s) peut(vent) être présente(s) :
 - Maladie alcoolique du foie
 - VHC (stéatose « virale » avec le génotype 3)
 - VHB
 - Hémochromatose génétique
 - Hépatite auto-immune
 - Cirrhose biliaire primitive
 - Foie cardiaque...

Diagnostics différentiels

- Recherche des causes de **stéatoses/stéatohépatites secondaires** :
 - Corticoïdes
 - Amiodarone
 - Méthotrexate
 - Pullulation microbienne
 - Nutrition parentérale exclusive au long cours
 - Syndrome de Reye
 - Stéatose aiguë gravidique...

Affirmer le diagnostic et évaluer la fibrose hépatique

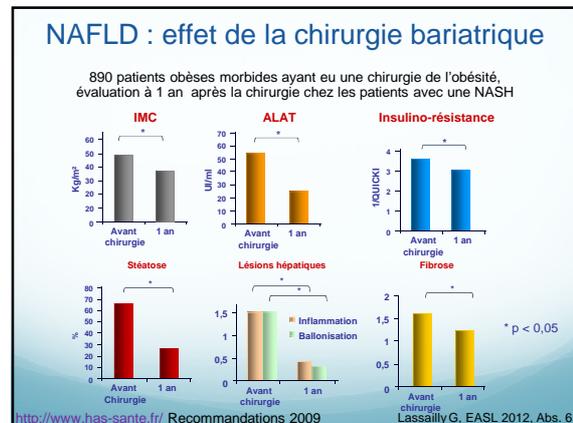
- Biopsie hépatique = gold standard
- Option : méthodes non invasives
 - Pour la stéatose : échographie, tests sériques, Controlled Attenuation Parameter (CAP)®
 - Pour l'inflammation : Tests sériques (kératine 18...)
 - Pour la fibrose :
 - Tests sériques payant
 - Fibrotest®, Fibromètre S®
 - NAFLD fibrosis score (<http://nafldscore.com/>)
 - L'élastométrie hépatique: Fibroscan®
 - <8 kPa : pas de fibrose sévère, >9,5 kPa : fibrose significative probable

Recommandations internationales pour le traitement médicamenteux de la NASH

	AGA, AASLD, ACG, 2012	CLDA, 2011	IASL, 2010	EASL, 2009	APWP, 2007
Metformine	NR	NR (1)	NR (1)	NR (1)	NR (1)
Vitamine E	R (NASH à la PBH, NON diabétique, NON cirrhotique)	R	NR	R (NASH)	NR
Acide Urso Désoxycholique	NR	R	NR	R (NASH)	NR
Oméga 3	NR (2)	R	NR (2)	NR (2)	NR (2)
Statines	NR (3)	NR (3)	NR (3)	NR (3)	NR (3)
Gliozones	Retirées du marché français				

R : Recommandé **NR : NON recommandé**
 (1) : Non contre-indiqué chez les diabétiques avec NAFLD
 (2) : Non contre-indiqué chez NAFLD avec hypertriglycéridémie
 (3) : Non contre-indiqué chez NAFLD avec dyslipidémie
 (4) : Non contre-indiqué chez les diabétiques avec NAFLD

Nascimbeni et al. J Hepatol 2013



Conclusion : la NASH

Données établies :
 Fréquente
 Risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire
 Risque cardio-vasculaire élevé
 Mesures Hygiéno-diététiques +++

Enjeux futurs :
 Physiopathologie
 Outils d'évaluation validés
 Médicaments efficaces et bien tolérés

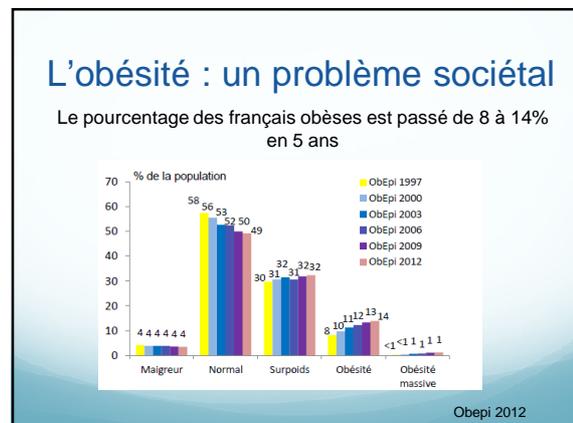
Remerciements

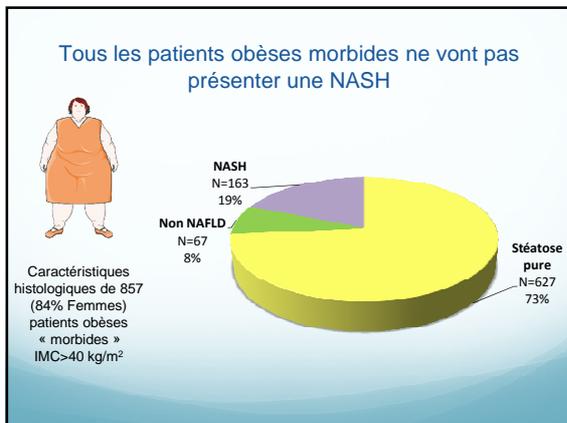
Centre de Recherche Méditerranéen de Médecine Moléculaire (C3M),
 INSERM U1065, NICE
 Equipe 8 « Complications hépatiques de l'obésité »

A Tran, P Gual
 S Bonnafous
 S Patouraux
 D Rousseau
 B Ré
 E Guouze

J Gugenheim
 A Iannelli
 AS Schneck
 I Ben Amor
 MC Saint-Paul

Contact : anty.r@chu-nice.fr



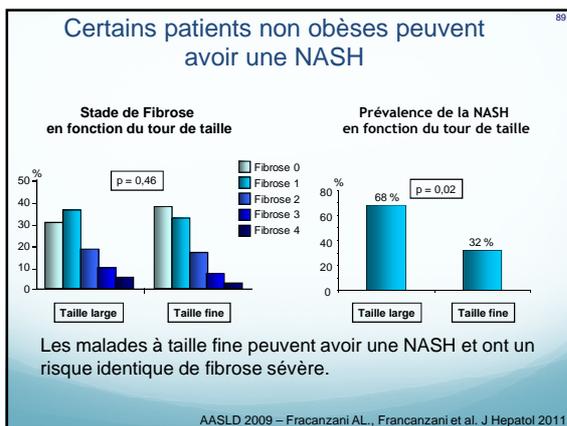


Certains patients non obèses peuvent avoir une NASH

- 431 malades (360 H / 71 F) avec NAFLD histologiquement établie
- 2 groupes en fonction du tour de taille
 - groupe A : ≥ 94 et ≥ 80 cm (n = 276)
 - groupe B : < 94 et < 80 cm (n = 155)

	Taille large (n = 276)	Taille fine (n = 155)	p
Âge (ans)	45,2	39,6	< 0,001
IMC	28,9	25	< 0,001
TG (g/l)	1,58	1,33	< 0,001
HOMA-IR	4,8	3,4	< 0,001
Diabète	12 %	5 %	0,02
HTA	44 %	21 %	0,03
S métabolique	36 %	8 %	< 0,001

AASLD 2009 – Francanzani AL., Francanzani et al. J Hepatol 2011

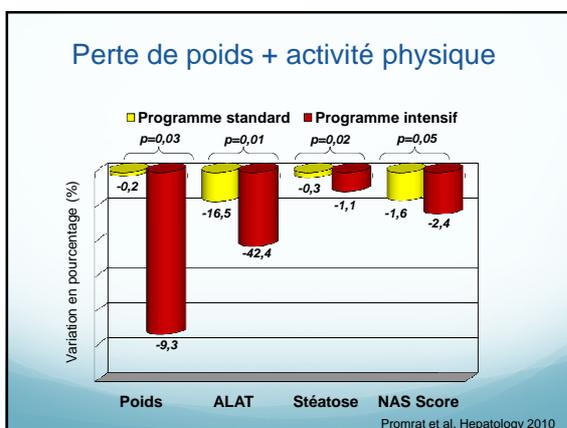


Modification du mode de vie

AASLD Guidelines 2012

- La perte de poids réduit la stéatose, soit grâce à un régime hypocalorique seul soit en association avec une augmentation de l'activité physique (1, A)
- Une perte d'au moins 3 à 5 % du poids corporel est nécessaire pour améliorer la stéatose, mais une perte de poids plus importante (jusqu'à 10%) peut être nécessaire pour améliorer la nécro-inflammation (1, B)
- L'exercice seul chez les adultes avec une NAFLD peut réduire la stéatose mais sa capacité à réduire les autres anomalies histologiques reste inconnue. (1, B)

Chalasan et al. Hepatology 2012



Agents hypolipémiants au cours des NAFLD

- Fibrate (agoniste PPARα): non efficace (1)
- Statines (2) :
 - simvastatine : non efficace
 - atorvastatine 80 mg : moins de stéatose
- Ezetimibe : moins de stéatose (3)
- Omega 3 :
 - moins de stéatose (4)
 - étude en cours acide éthyle eicosapentaénoïque (E-EPA)

(1) Basaranoglu et al. 1999, Conjeevaram et al. 2009, Fabbri et al. 2010, Korenblat et al. 2009
 (2) Nelson et al. 2009, Pramfalk et al. 2011
 (3) Takeshita et al. 2011
 (4) Caldwell et al. 2011

Autres traitements potentiels (pas d'AMM pour l'instant)

- Inhibiteurs du système rénine angiotensine (Telmisartan, Micardis®)
- Silymarine
- Bétaïne
- Pentoxyphiline
- Lévocarnitine
- Probiotiques

Putnam Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011

Traitements futurs?

- Inhibiteurs des caspases ?
- **agonistes Dual PPAR** : PPAR α/γ (Aleglitazar), **PPAR $\alpha/5$ (GFT 505)**
- Bézafigrate (pan PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ agonist)
- Nouveaux agonistes PPAR gamma (rivoglitazone, mitoglitazone, balaglitazone)
- Modulateurs sélectifs PPAR (SPPARs): INT131
- **Agonistes FXR (acide obéticholique)**
- **Analogues des Incrétines**
- Agonistes AdipoR
- **Anticorps neutralisant le Lysyl oxidase homolog 2 (Sintuzumab)**
- (ant)agonistes des cannabinoïdes
- **S Adénosyl Methionyl (SAME)**,
- Modulation du microbiote intestinal
- ...

Ratziu Nat Rev gastroenterol hepatol 2013, Tilg et al. Expert Opin. Drug Discov 2014