

*67e JOURNÉE FRANÇAISE DE MÉDECINE, 15 Octobre 2010*

# Stéatose non alcoolique

## (NASH)

Lawrence Serfaty

Service d'Hépatologie,

INSERM UMR\_S 938

Hôpital Saint-Antoine

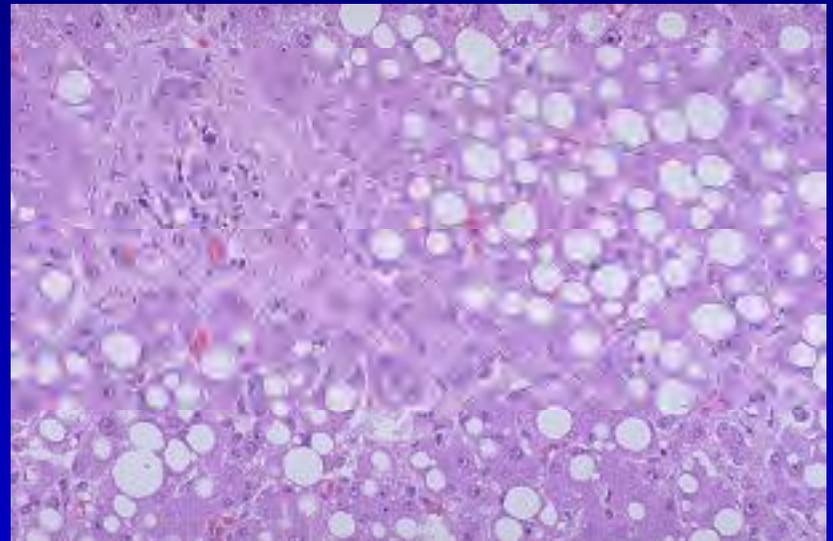
Paris



# Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) - Définition

---

- Stéatose hépatique :  
accumulation intrahépatocytaire  
de triglycérides
- Stéato-hépatite Non Alcoolique  
(NASH) : Stéatose + lésions  
nécrotico-inflammatoire  
(10 à 20 % des cas)
- 1<sup>ère</sup> cause : obésité
- Élément du syndrome d'insulino-  
résistance

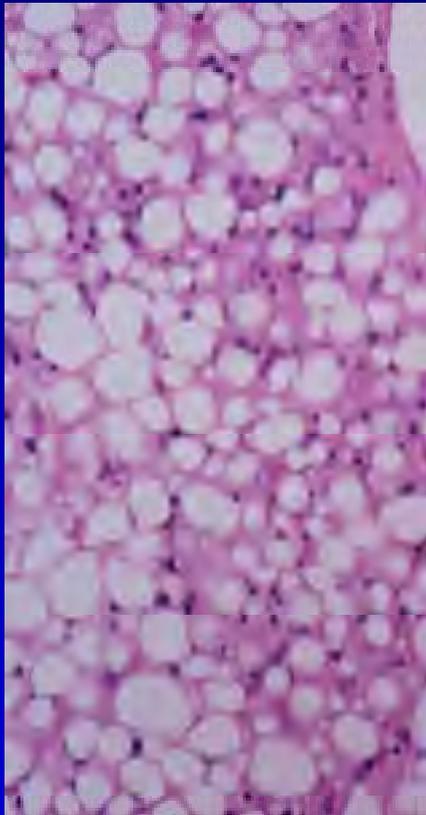


# Stéatose non alcoolique

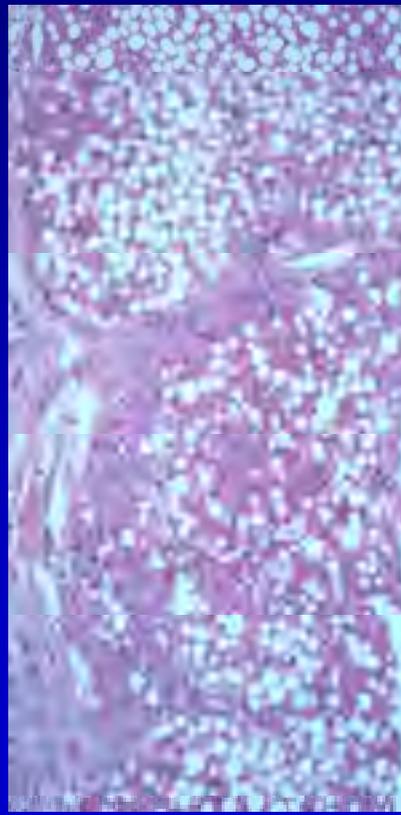
## Un large spectre d'atteinte hépatique

---

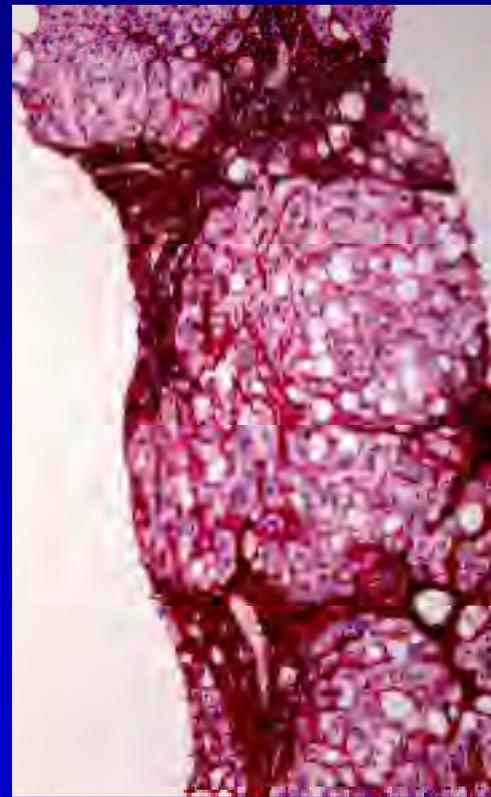
Stéatose



Stéato-hépatite



Cirrhose



CHC



# Stéatose non alcoolique

## Etiologies

### Causes métaboliques et nutritionnelles

Principales	Obésité (70 à 75 %) Diabète (40 à 50 %)	Hypertriglycémie (40 à 50 %)
Autres	Dénutrition prolongée Alimentation parentérale Courts circuits digestifs	Gastroplastie pour obésité morbide Résection étendue du grêle

### Causes non métaboliques

Médicaments	Corticoïdes, méthotrexate Tamoxifène	Amiodarone, perhexiline, nifédipine Diltiazem, chloroquine, hycanphone
Agents toxiques	Huiles toxiques	Diméthylformamide
Divers	Lipodystrophie VHC A-betalyoprotéïnémie	Maladie de Weber -Christian Diverticulose avec pullulation microbienne

# **Stéatose métabolique : fréquence et impact clinique**

# Prévalence de la stéatose métabolique

---

- 10-24 % de la population
- 30 % des élévations des transaminases
- 10% des cirrhoses
- 10 % des PBH

*Clark JM et al. Am J gastroenterol 2003  
Angulo P. N Engl J Med 2002  
Larrey D. Gastroenterol Clin Biol 2003*

# Prevalence des lésions hépatiques en fonction des groupes à risque

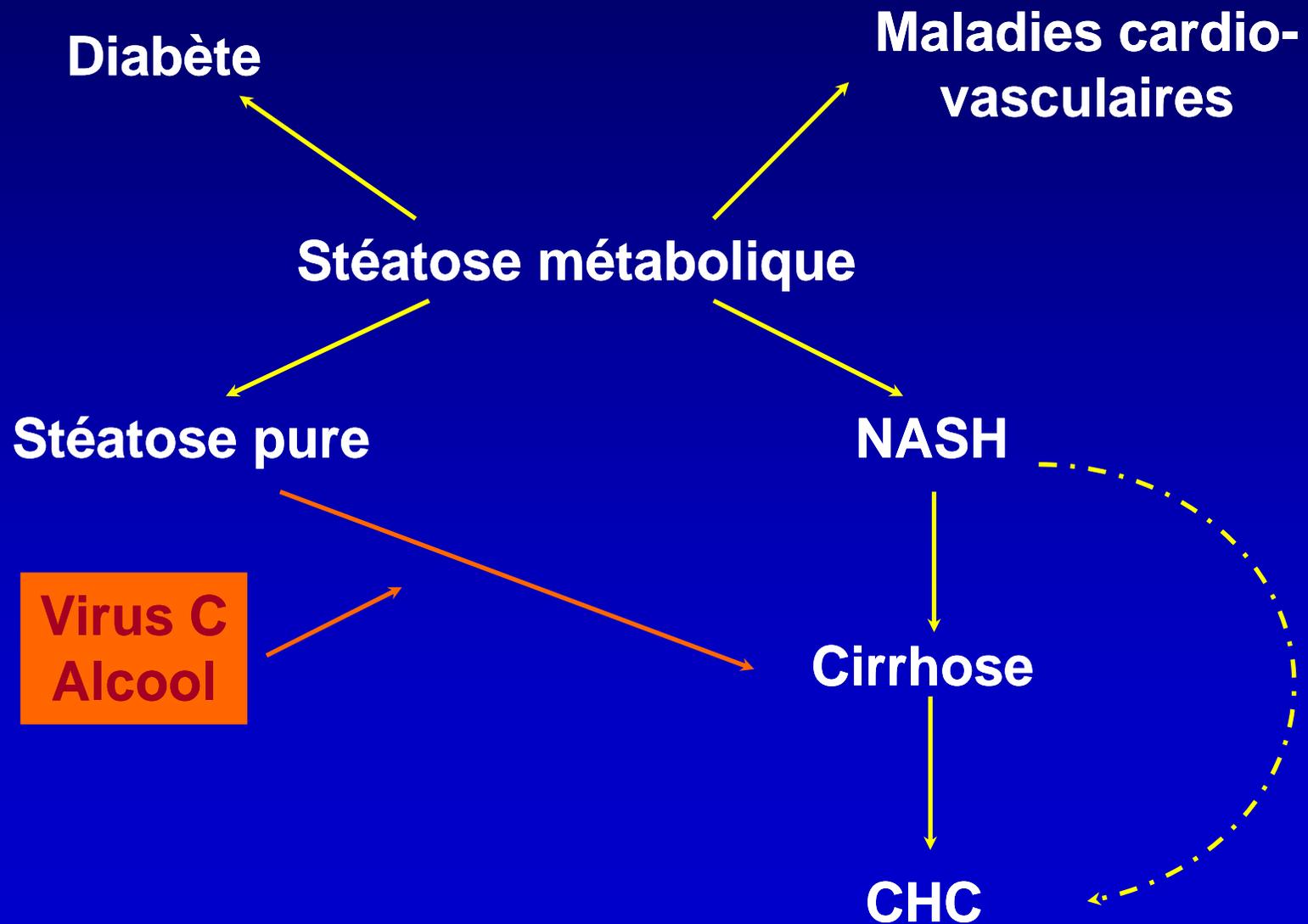
---

	Stéatose	NASH	Fibrose
• Obésité morbide:	83%	27%	33%
• Cytolyse inexpliquée:	59%	32%	70%
• Suspicion SNA:	87%	66%	55%
• VIH sous HAART:	57%	57%	30%

*Mathurin P et al, Gastroenterology 2008  
Deledinghen et al J Hepatol 2006  
Ratziu V et al. BMC Gastro 2006  
Lemoine et al AIDS 2006*

# Stéatose métabolique: impact clinique

---



# Le risque d'insuffisance hépatique terminale augmente avec le stade initial de fibrose

---

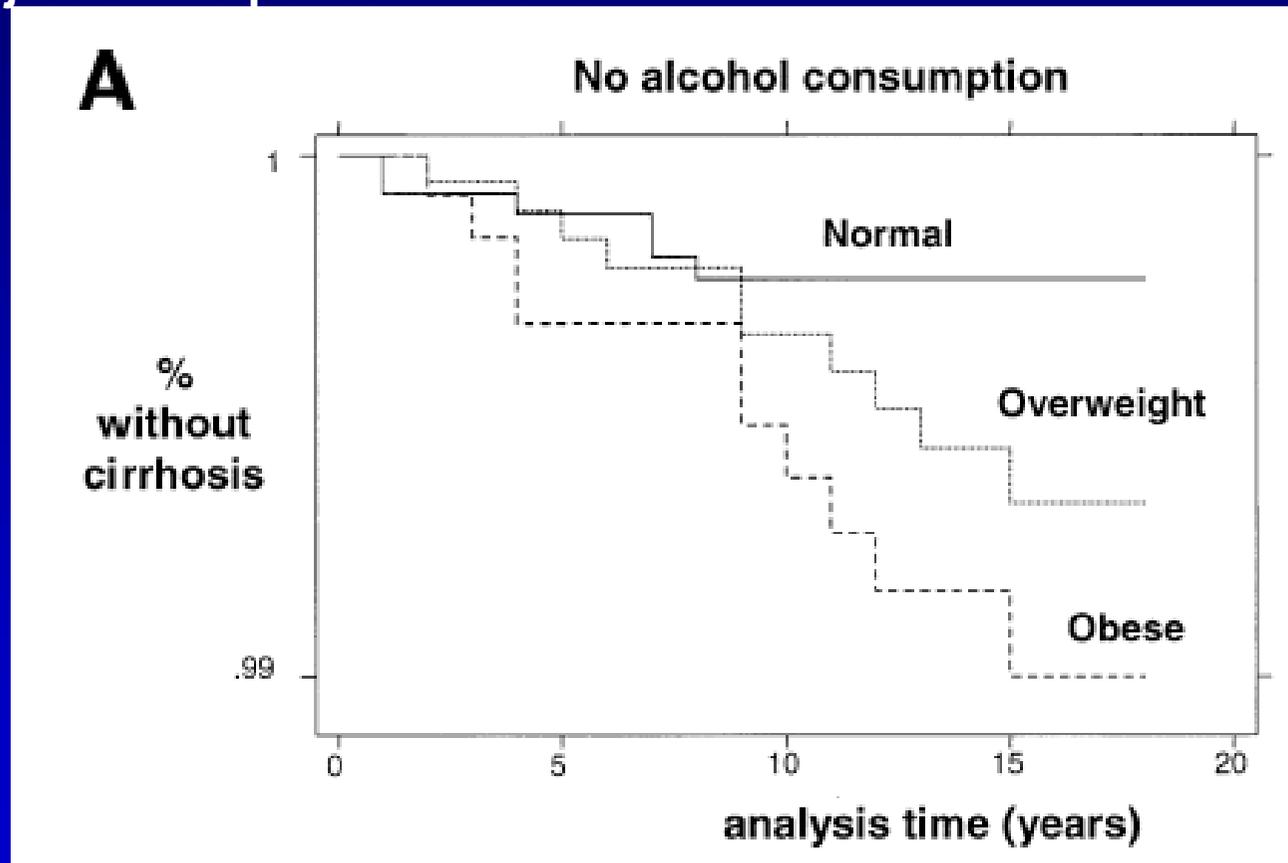
- End-stage liver disease according to fibrosis stage at baseline in 129 patients with biopsy-proven NAFLD (mean follow-up 13.7 yrs)
  - Stage 0/1 ( $n=91$ ) : 0%
  - Stage 2 ( $n=22$ ) : 14%
  - Stage 3 ( $n=12$ ) : 25%
  - Stage 4 ( $n=4$ ) : 25%

# Etudes longitudinales avec biopsies répétées évaluant la progression de la fibrose au cours de la stéatose métabolique

Etude	Suivi moyen (ans) (écart type)	Nombre patients	% de NASH	Fibrose, n (%)		
				Régression	Stabilisation	Progression
Adams	3,2 (0,7-21,3)	103	93	30 (29)	35 (34)	38 (37)
Ekstedt	13,8 (10,3-16,3)	68	55	11 (16)	30 (43)	29 (41)
Fassio	4,3 (3-14,3)	22	100	3 (14)	14 (64)	5 (23)
Harrison	5,7 (1,4-15,7)	22	86	4 (18)	11 (50)	7 (32)

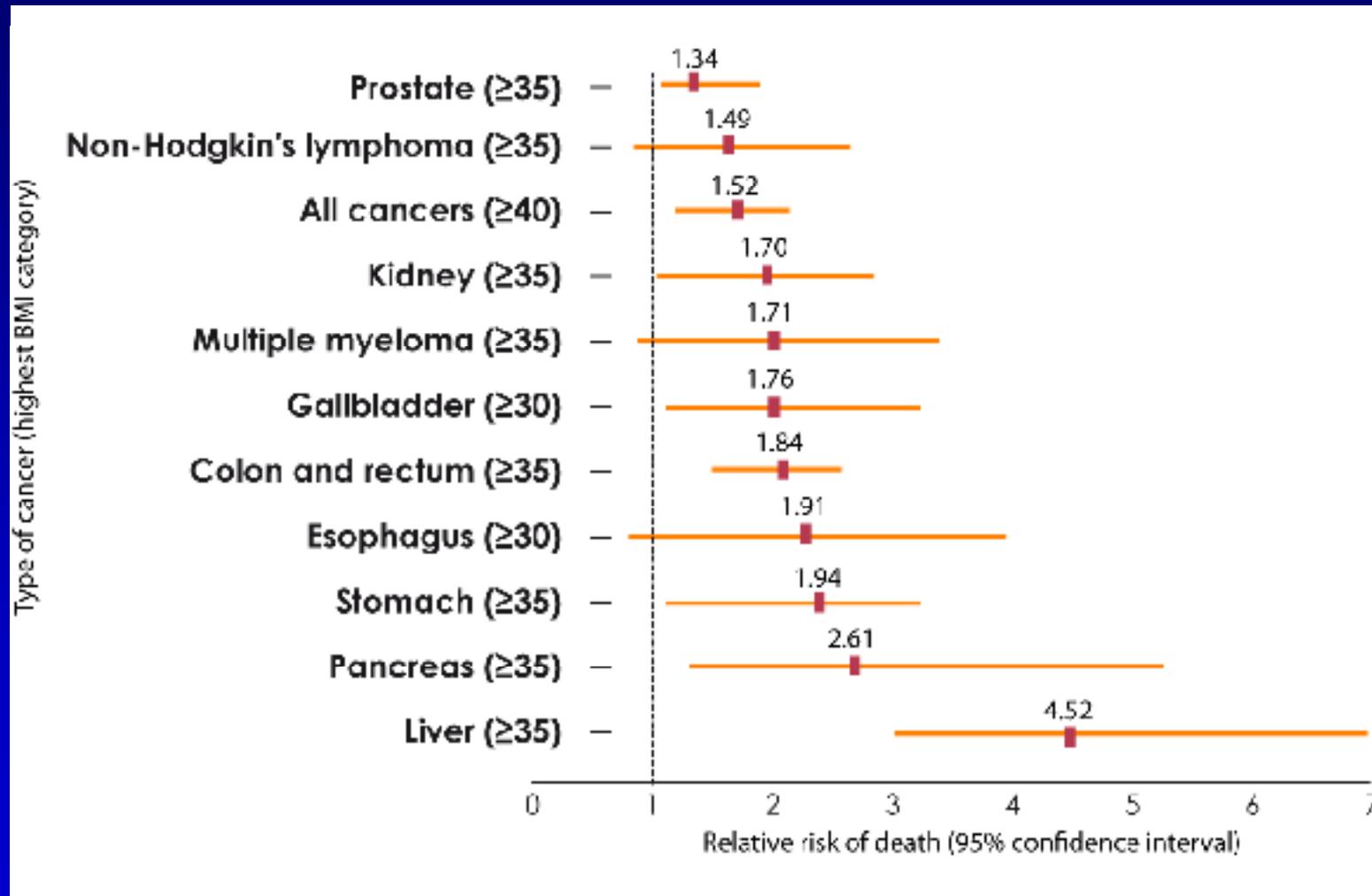
# L'obésité est un facteur de risque de cirrhose

11465 sujets suivis pendant 13 ans



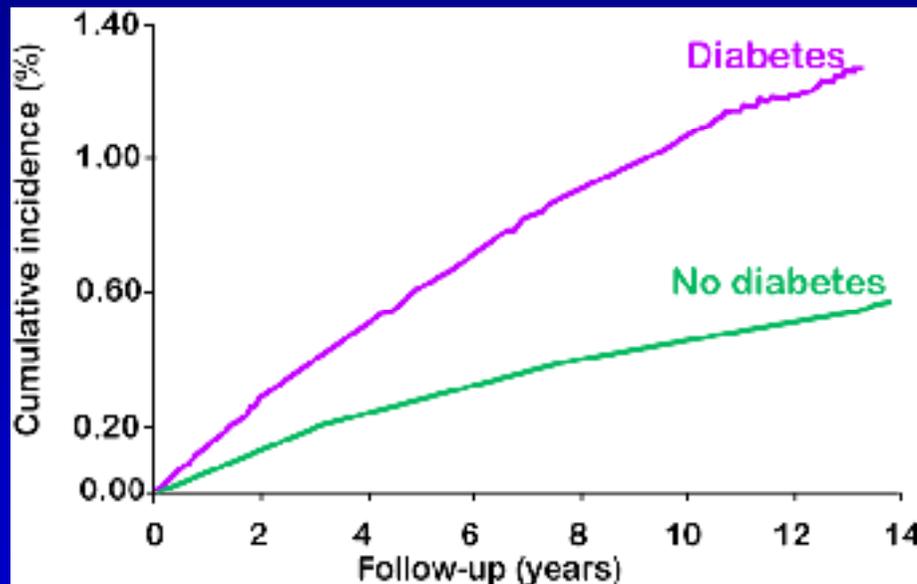
*Ioanou et al. Gastroenterology 2003*

# Risque relatif de cancer chez les hommes ayant un BMI > 35

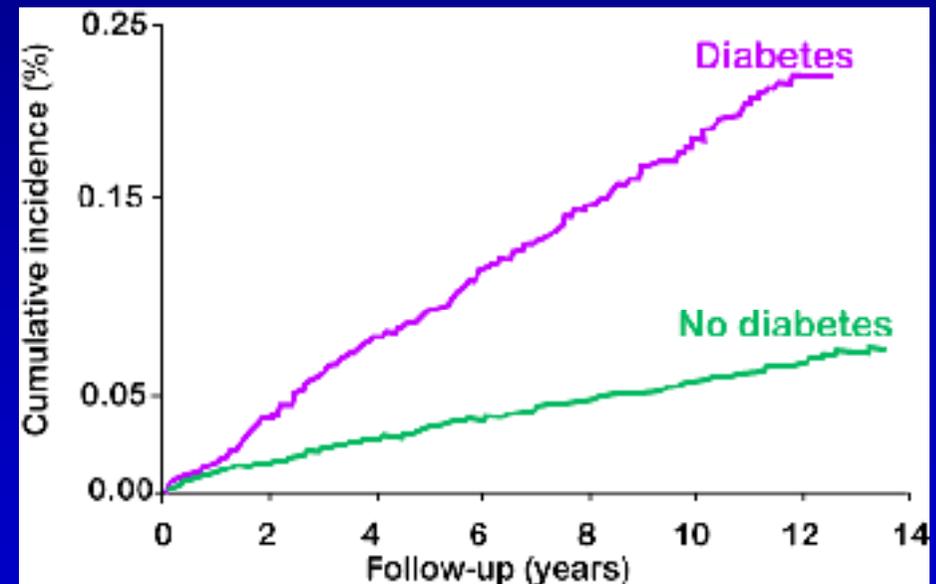


# Risque cumulatif de stéatopathie non alcoolique et de carcinome hépatocellulaire chez les diabétiques

n = 173 643 VA diabetics  
n = 650 620 VA non-diabetics



**Chronic non-alcoholic liver disease**



**Hepatocellular carcinoma**

# Fréquence du syndrome métabolique au cours de la cirrhose cryptogénétique

	Cirrhose crypto <i>n</i> = 70	NASH <i>n</i> = 50	Cirrhose C <i>n</i> = 39	CBP <i>n</i> = 33
Diabète (%)	53	42	25	15
Obésité (%)	47	64	3	15
Diabète et/ou obésité (%)	73	70	28	33

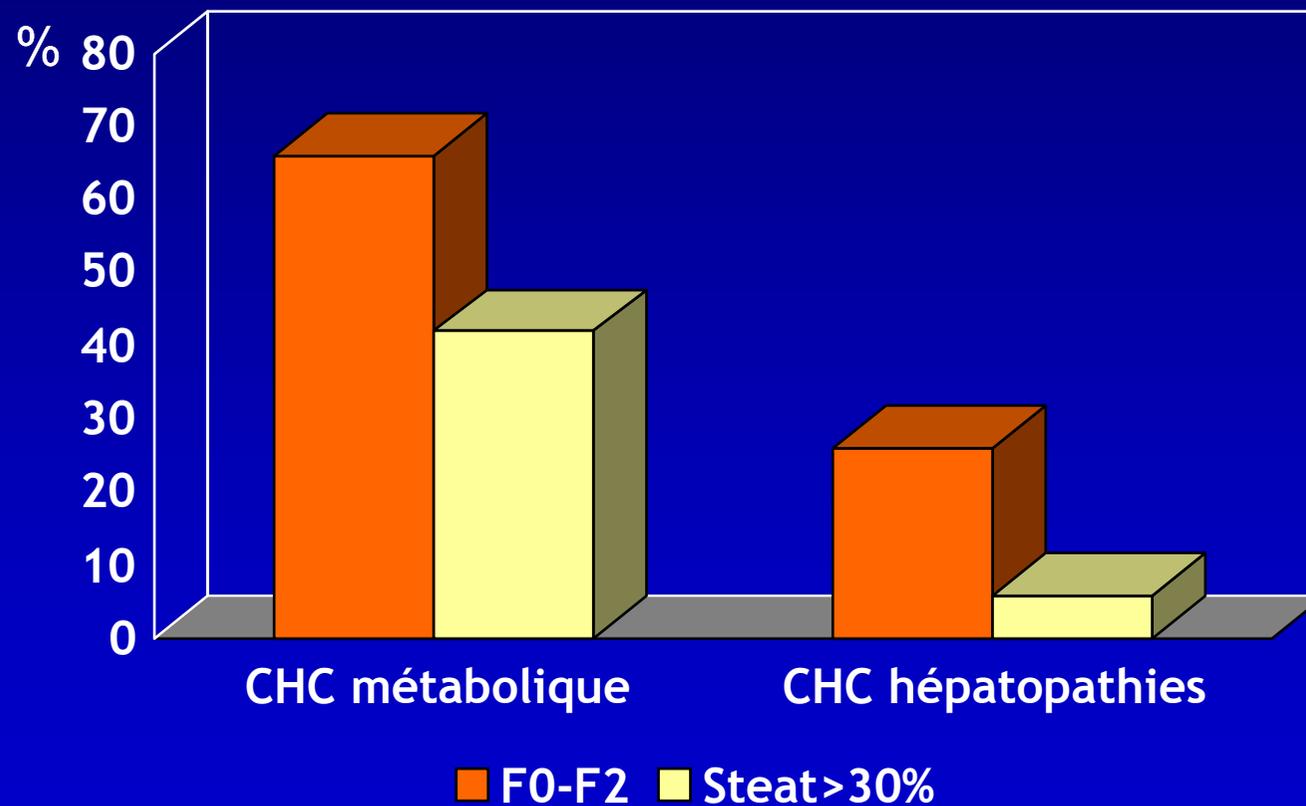
# Epidémiologie du CHC au cours de la cirrhose cryptogénétique

---

	n	Prévalence	Facteurs de risque
<b>Bugianesi</b> <i>(Italie)</i>	23/641	6,9 %	Obésité Diabète Dyslipidémie
<b>Marrero</b> <i>(US)</i>	29/105	29 %	Obésité Diabète Dyslipidémie

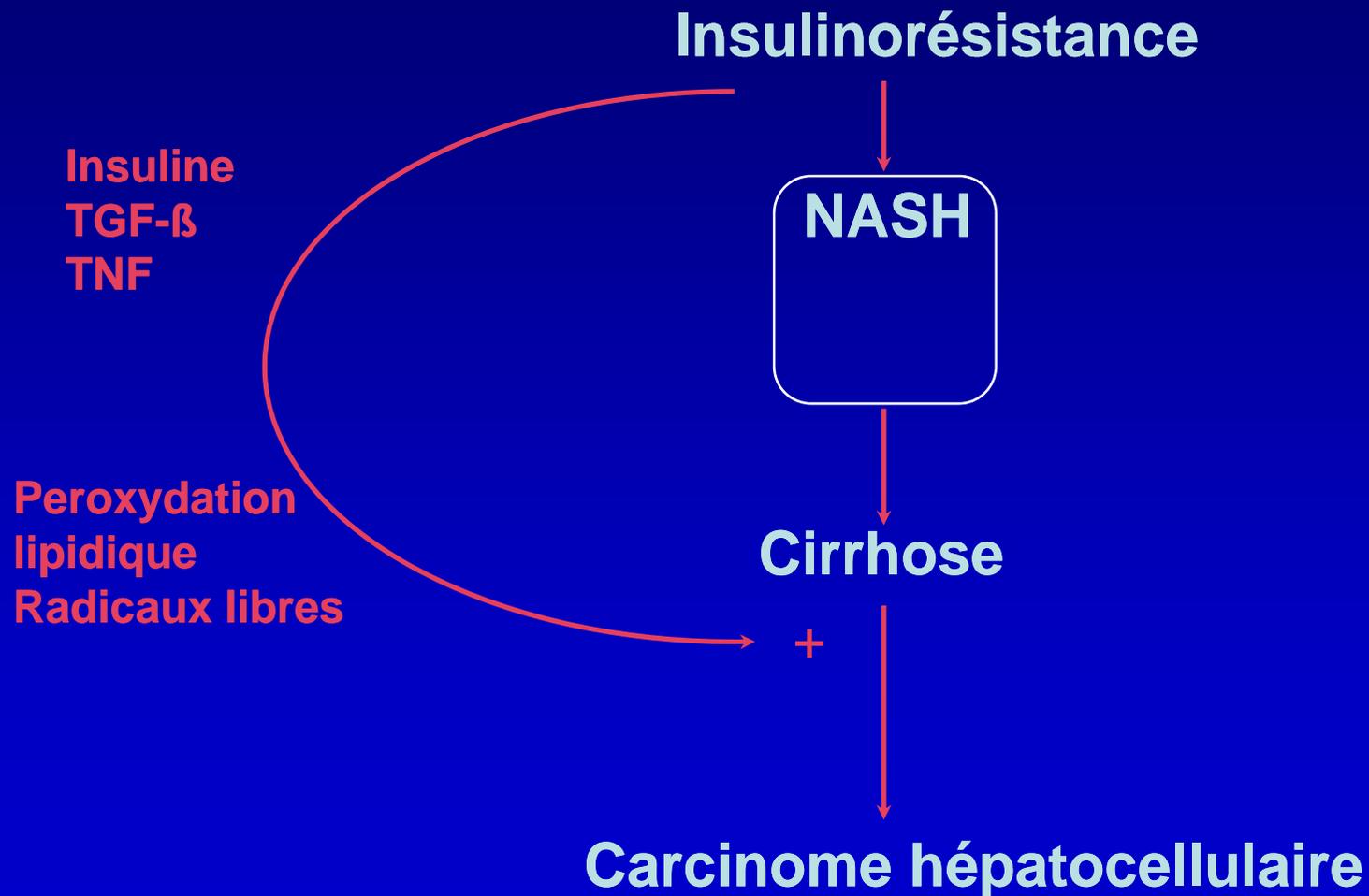
# Le CHC métabolique survient plus souvent sur foie non cirrhotique

112 patients avec CHC réséqué

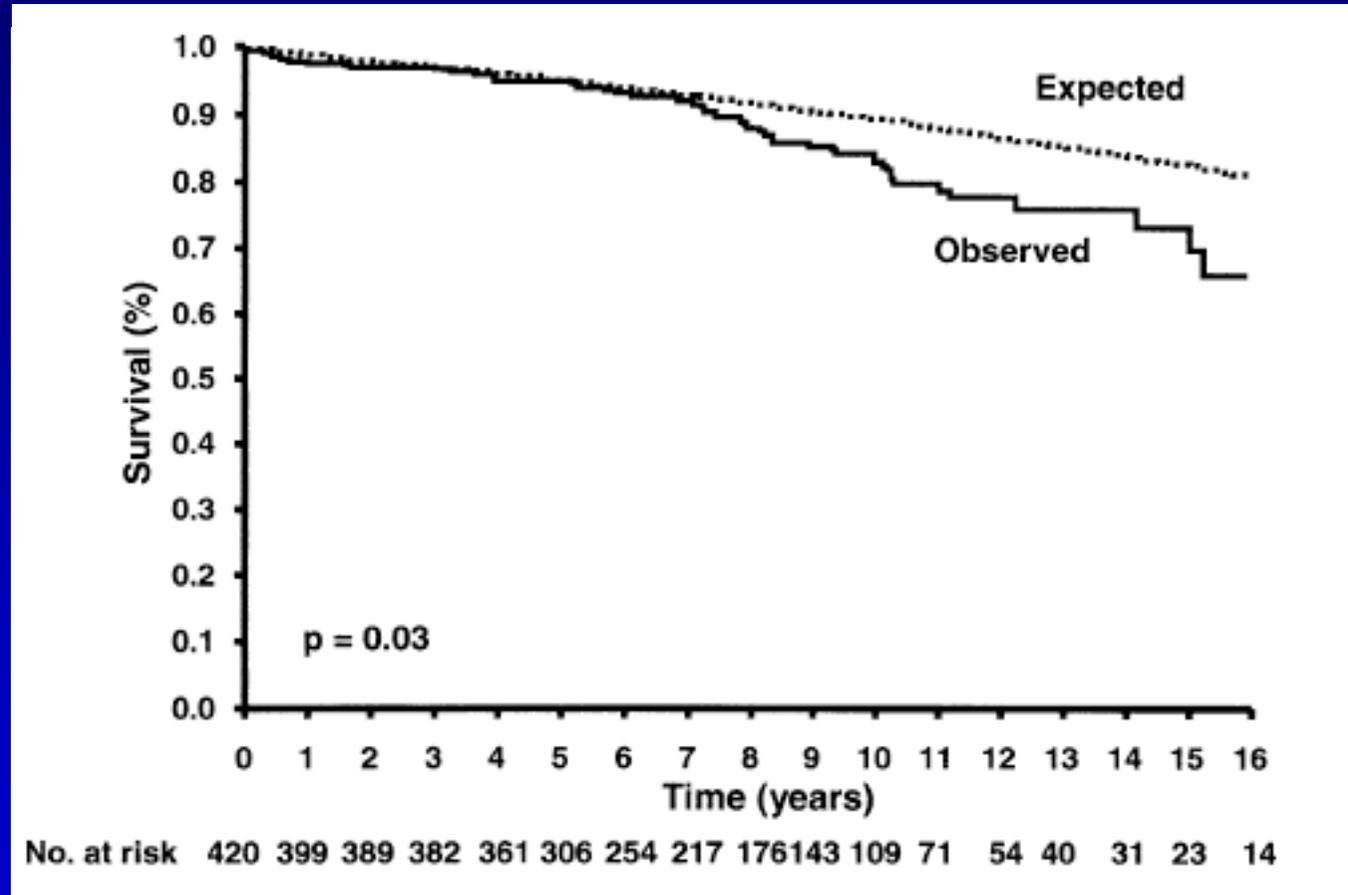


# L'insulinorésistance favorise la carcinogenèse hépatique ?

---



# Survie des NAFLD



Causes DC: Cancer (28%), Cardiaque (25%), Foie (13%)

# L'activité ALAT est prédictive d'accident coronarien

---

ALAT > 21 UI/l  
Exclusion OH  
Ajusté sur FDR

HR=1,72 (1,02-2,9)

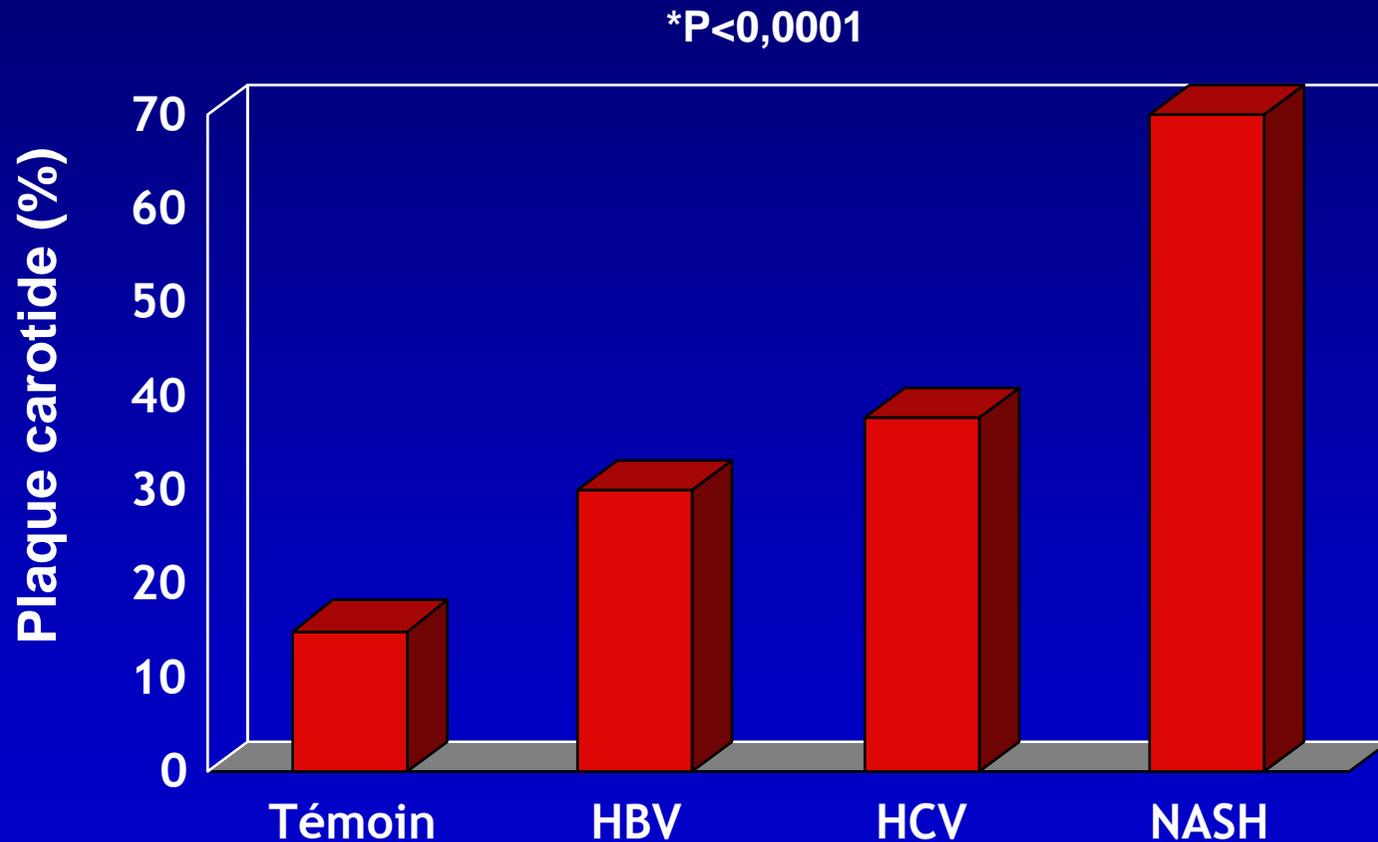
n=1439 sujets (cohorte Horn)



10 ans

129 accidents coronariens

# NASH: facteur de risque d'athérosclérose

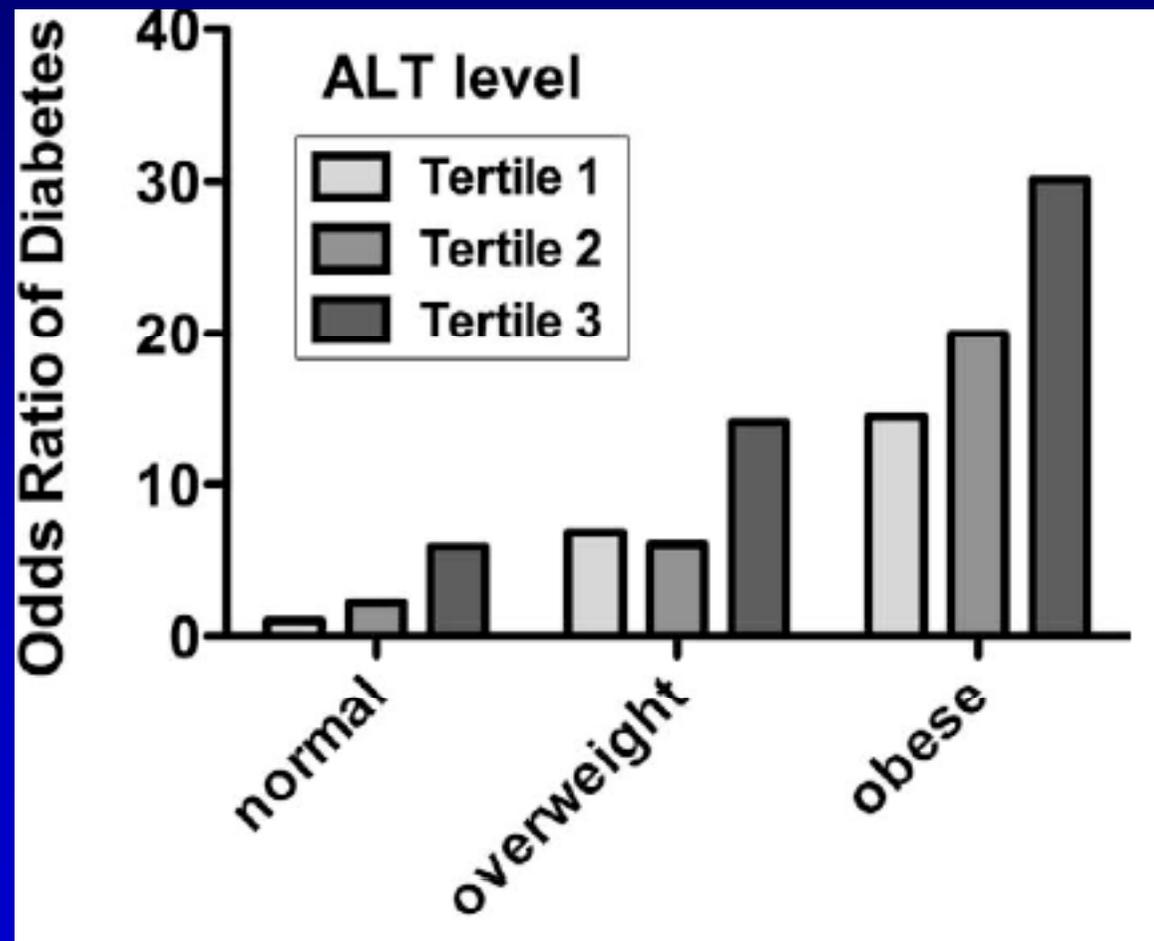


\* Ajusté sur age, sexe, IMC, tabac, LDL cholestérol, HOMA et critères syndrome métabolique

*Targher G et al, J Hepatol 2007*

# Effet combiné du poids et du niveau d'ALAT sur le risque de diabète

2812 sujets, non diabète, non alcool, suivi 20 ans



*Framingham Offspring Study*

# **Stéatose métabolique : diagnostic**

# La NASH : un diagnostic histologique

## Score diagnostic

### Stéatose

< 5 %	0
5-33 %	1
> 33-66 %	2
> 66 %	3

### Ballonisation

absente	0
un peu	1
beaucoup	2

### Inflammation lobulaire

absente	0
< 2 foyers / champ x 200	1
2-4 foyers / champ x 200	2
> 4 foyers / champ x 200	3

**score  $\geq 5$  : NASH**  
**score 3-4 : borderline**  
**score  $< 3$  : pas de NASH**

# Circonstances diagnostiques

---

- Cytolyse et/ou GGT chronique inexpliquée (alcool, virus...)
- Terrain : obésité, diabète
- Recherche d'un syndrome métabolique
- Echographie hépatique : stéatose (> 30 %)
- PBH : distinction entre stéatose pure, d'évolution bénigne, et NASH d'évolution potentiellement cirrhogène

→ intérêt des marqueurs non invasifs

# Les transaminases sont-elles un bon marqueur de NASH ?

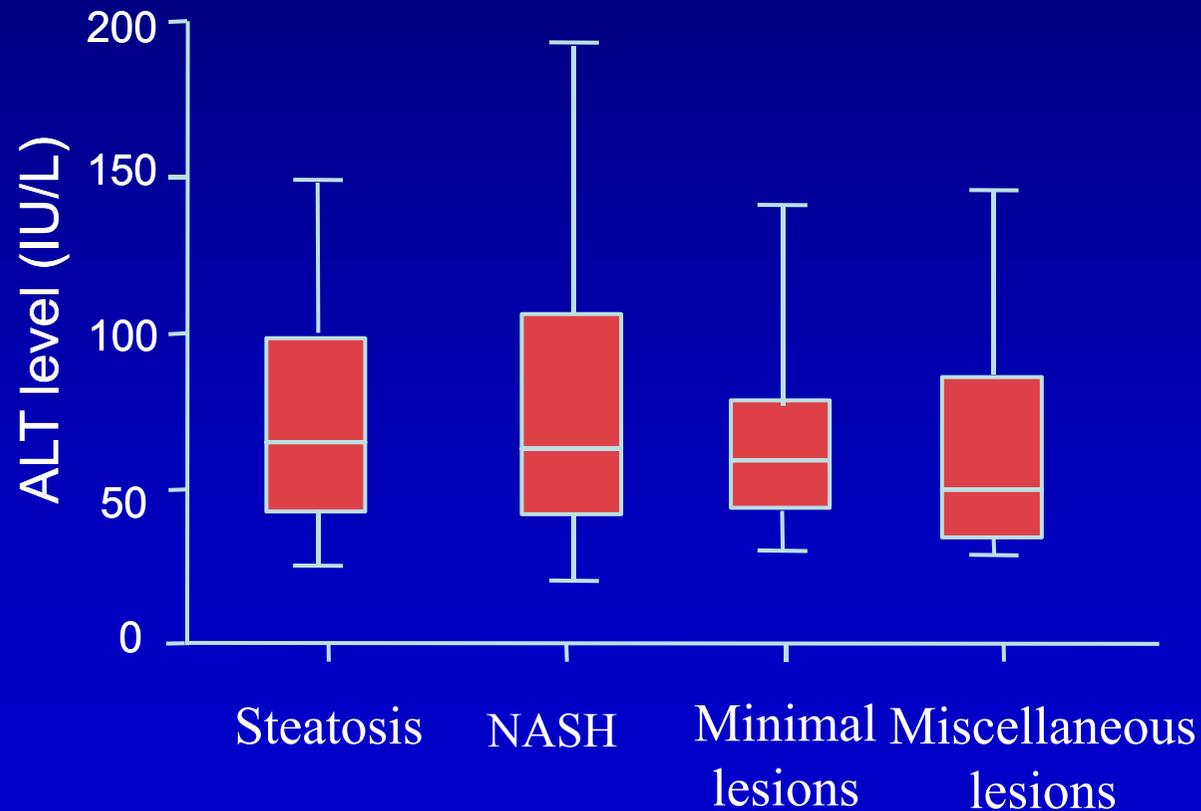
---

- Une NASH peut être présente chez des patients à transaminases normales (59%\*).
- Chez les patients ayant une cytolysse inexpliquée, la PBH révèle une NASH dans seulement 1/3 des cas.

*\*Fracanzani AL et al. Hepatology 2008  
Deledinghen et al J Hepatol 2006*

# Le niveau d'ALAT n'est pas prédictif de NASH

273 liver biopsed patients for unexplained elevated transaminases



# Marqueurs indirects

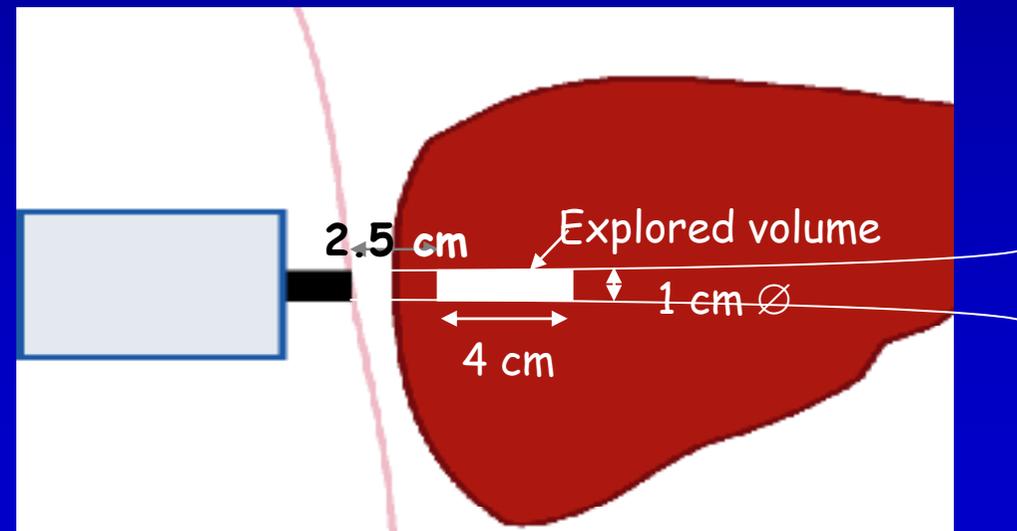
---

- Stéatose
  - Echographie, scanner (F/R), IRM, spectroscopie
  - Steatotest
- NASH
  - NASH test: age, sexe, BMI, ASAT, ALAT,  $\alpha$ 2 macroglobuline, haptoglobine, apoA1, bilirubine
  - Cytokératine 18
  - Palekar index: age, sexe, BMI, ASAT, ASAT/ALAT, Ac hyal
  - Shimada index: adiponectine, HOMA, collagène IV
  - Adiponectine/leptine
- Fibrose
  - Scores clinico-biologiques
  - Marqueurs sériques de fibrose
  - Fibroscan

# Scores et marqueurs sériques de fibrose

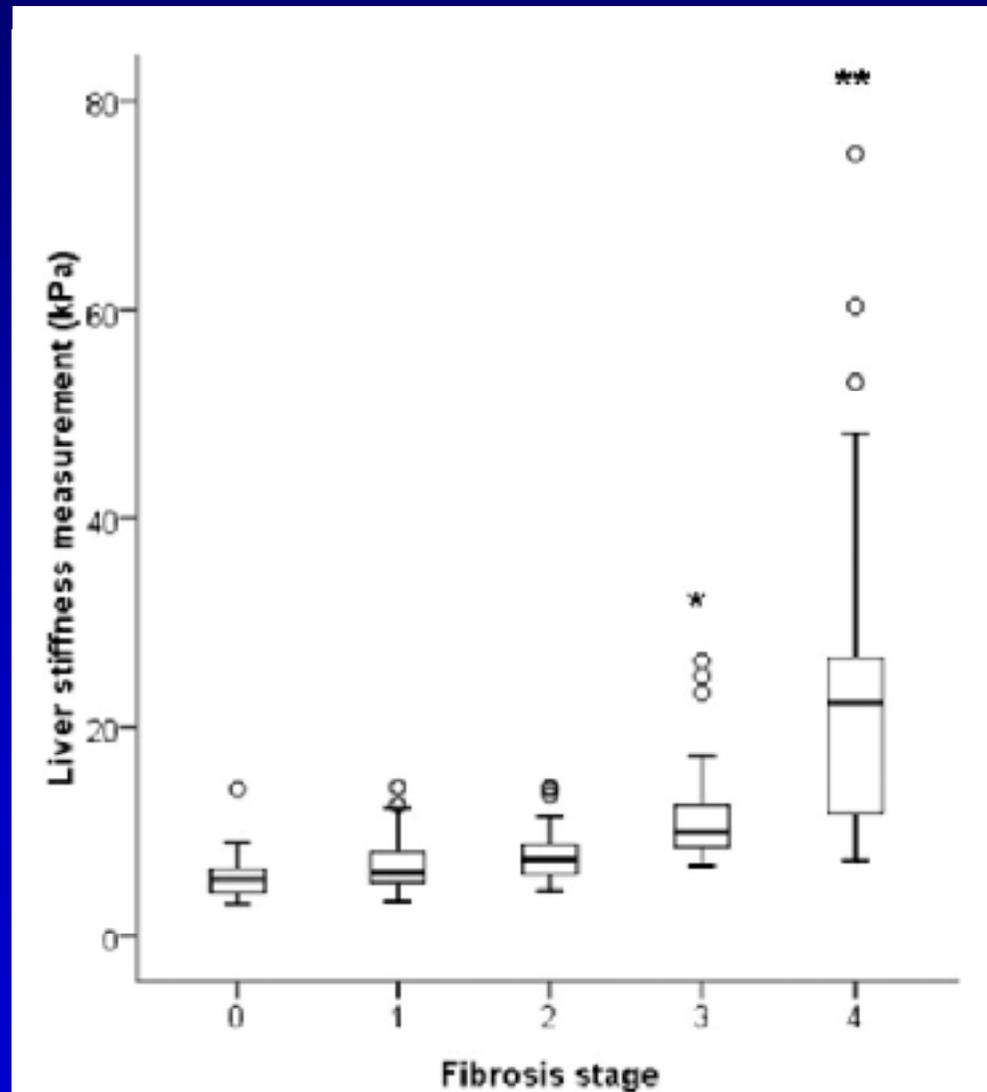
Tests	N	Scoring	Fibrosis stage	Cut-off	AUC	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)
BAAT	93	Metavir	$F \geq 2$	2	0.84	71	80	61	86
NAFLD	733 253*	Brunt	$F \geq 3$	<-1,455 >0,676	0.82*	77 43	71 96	52 82	88 80
		Scheuer	$F \geq 3$	0,375 0,462		89 78	96 98	80 87	98 96
ELF	61	Kleiner	$F \geq 1$						
	192		$F \geq 2$	-0,207	0.76	61	80	81	79
			$F \geq 3$	-0,1068 0,3576	0.82 0.90	70 80	80 90	70 71	80 94
Fibrometres	235 114*	Metavir	$F \geq 2$	ND	0.94	78,5	95,9	87,9	92,1
FibroTest	170 97	Brunt/ kleiner	$F \geq 2$	0,3	0.81	77	77	54	90
			$F \geq 3$	0,7		15	98	73	76
	79	Brunt	$F \geq 3$	0,3	0.88	92	71	33	98
			$F \geq 3$	0,7		25	97	60	89
Hyaluronan	112	Brunt	$F \geq 3$	46,1	0.92	85	80	51	96
			$F \geq 3$	Coll $\geq$ 5 or HA $\geq$ 50 Coll $\geq$ 5 and HA $\geq$ 50	ND	96 54	63 92	66 84	95 73

# Fibroscan: élastographie

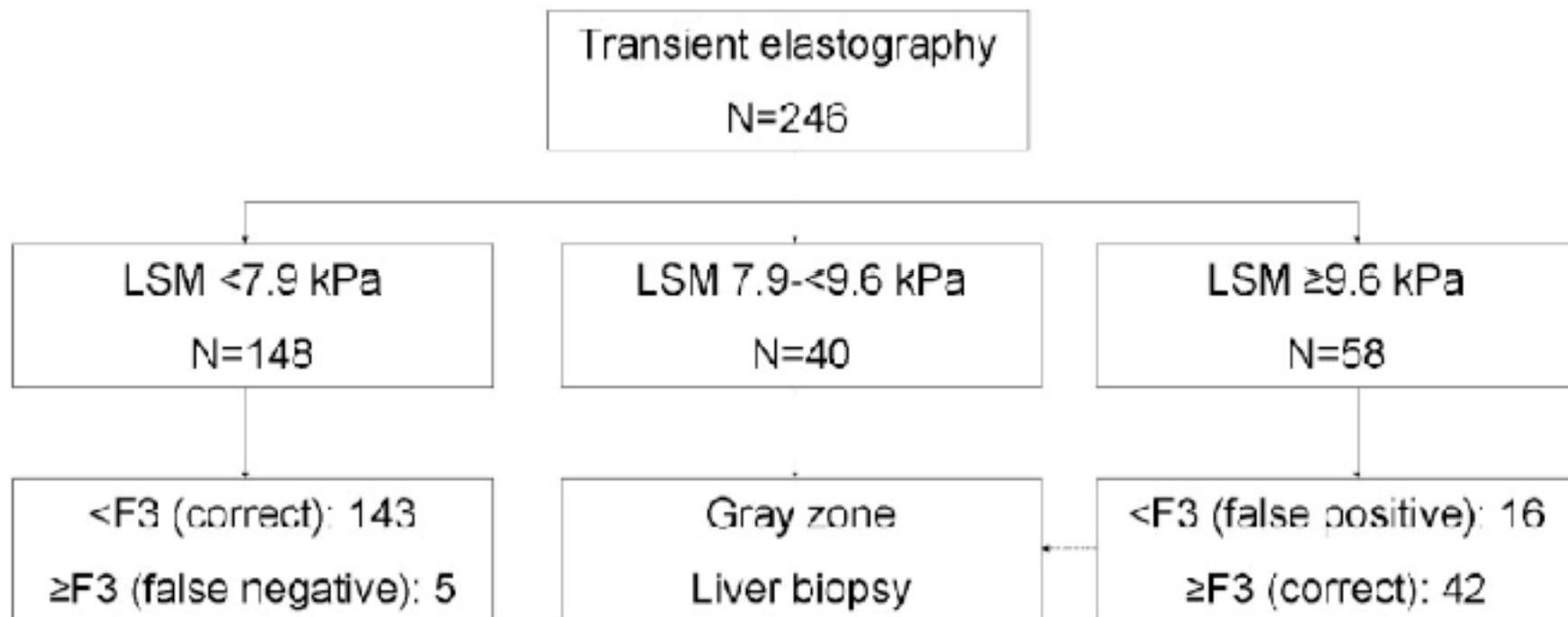


# Fibroscan chez les patients ayant une NAFLD

N=246 NAFLD patients with LB specimen > 15mm and valid LSM (10% excluded)



# Fibroscan chez les patients ayant une NAFLD



# Limites du fibroscan au cours de la stéatose métabolique

n=13369 LSM

LSM Failure

3.1%

- Operator Experience
- BMI > 30

Unreliable LSM results

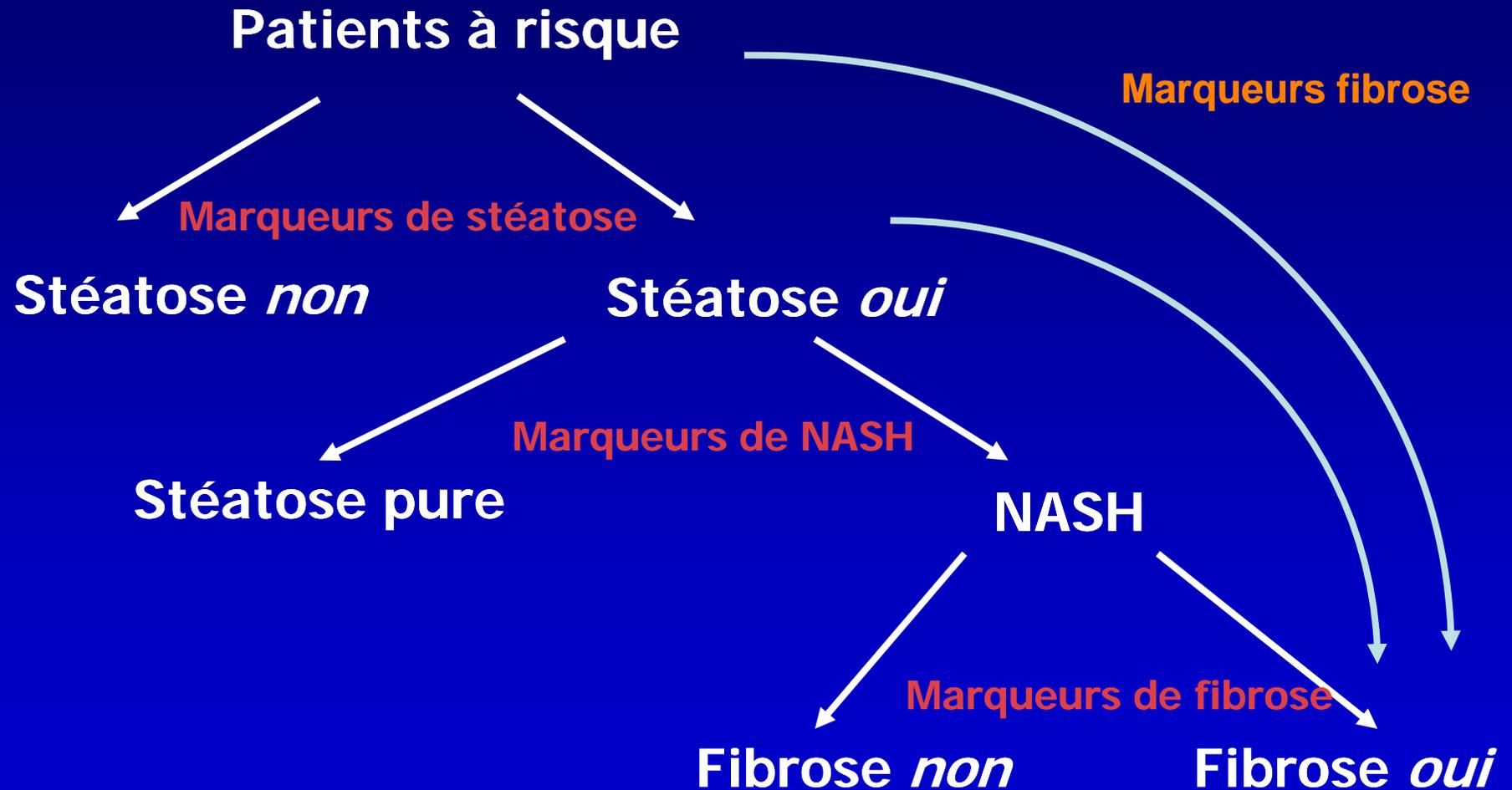
15.8%

60.4%



# NASH

## Un diagnostic pas à pas



# Traitement de la NASH

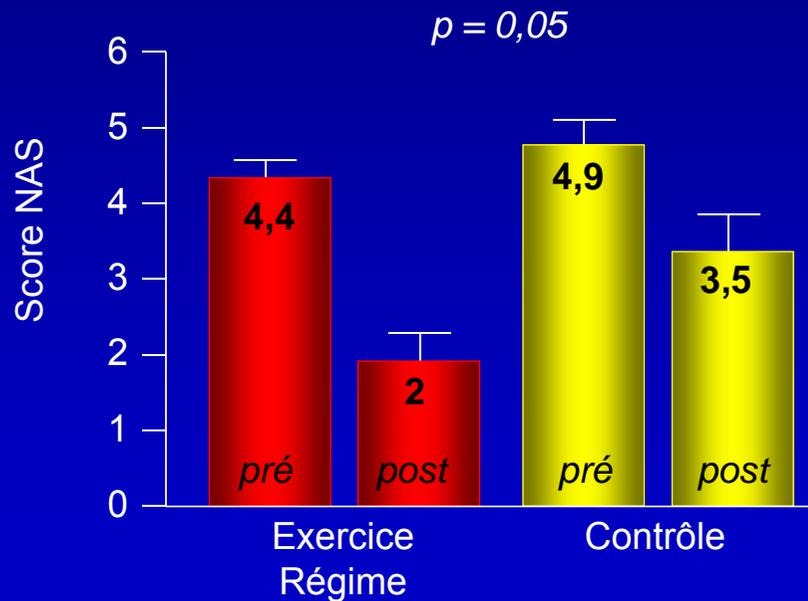
---

- **Perte pondérale**
  - Régime + exercice physique,
  - chirurgie bariatrique (BMI > 35)
  - Orlistat
- **Molécules insulinosensibilisantes**
  - Metformine
  - Agonistes PPAR $\gamma$  (glitazones)
  - Inhibiteur de CB1
  - Agonistes FXR
- **Traitement hépatoprotecteur/antioxydant**
  - Acide ursodésoxycholique
  - Vitamine E, bétaine, pentoxyphilline
  - Silymarine, fibrates, statines
- **Autres**
  - Inhibiteur de caspase
  - Inhibiteurs de l'angiotensine II

# L'association régime-exercice

31 patients NASH avec surpoids

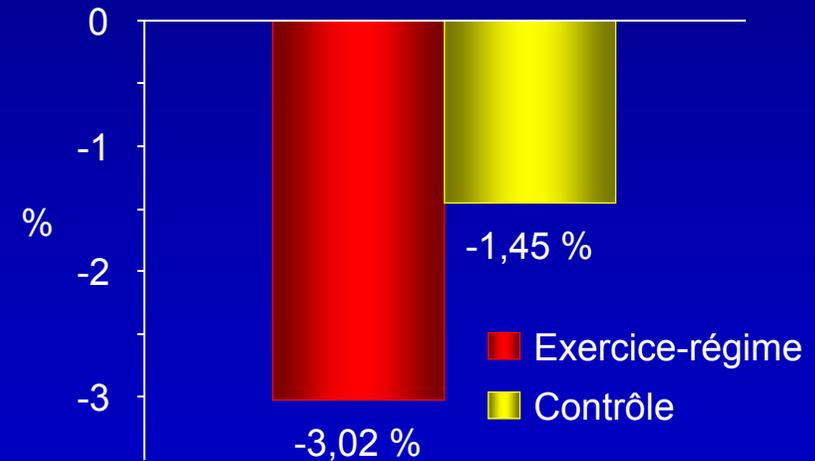
Évolution du score NAS  
(PBH)



*Promrat K, Abstract 1111*

103 sujets obèses et diabétiques

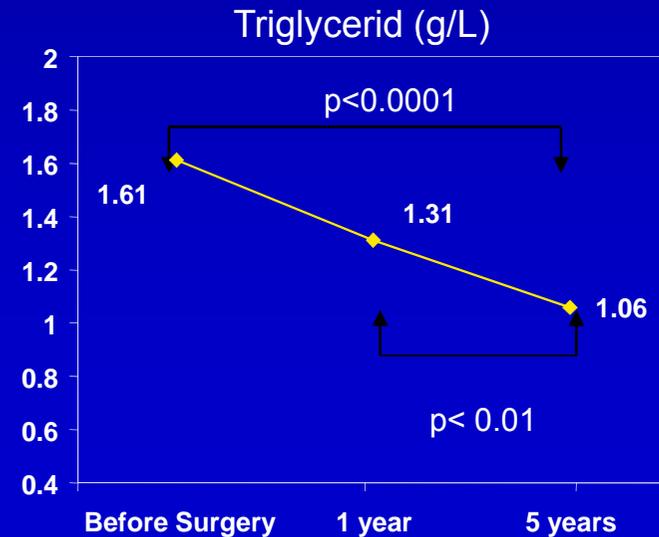
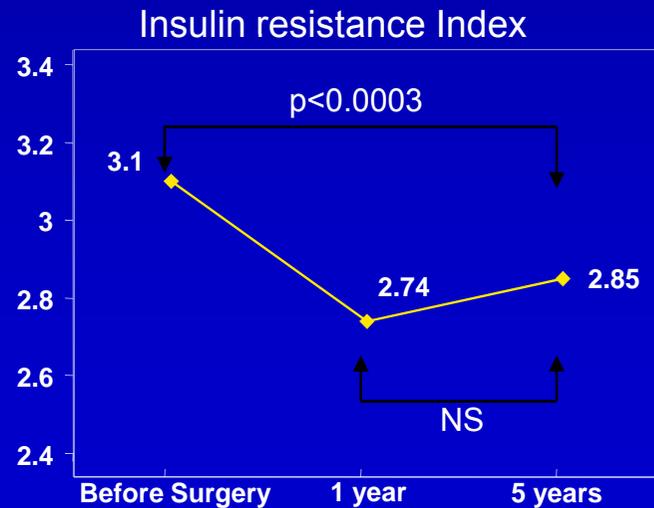
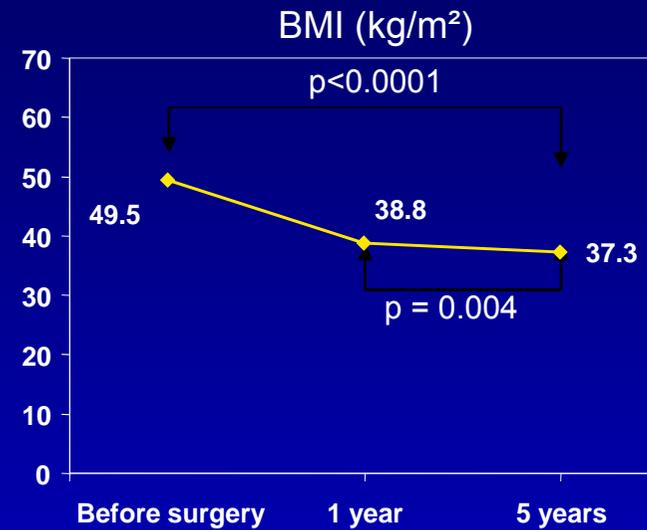
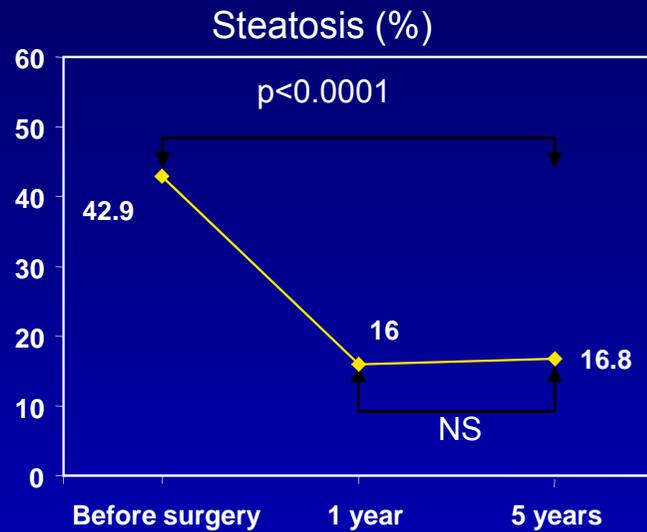
Évolution de la stéatose  
(spectrométrie)



*Lazo M, Abstract 1132*

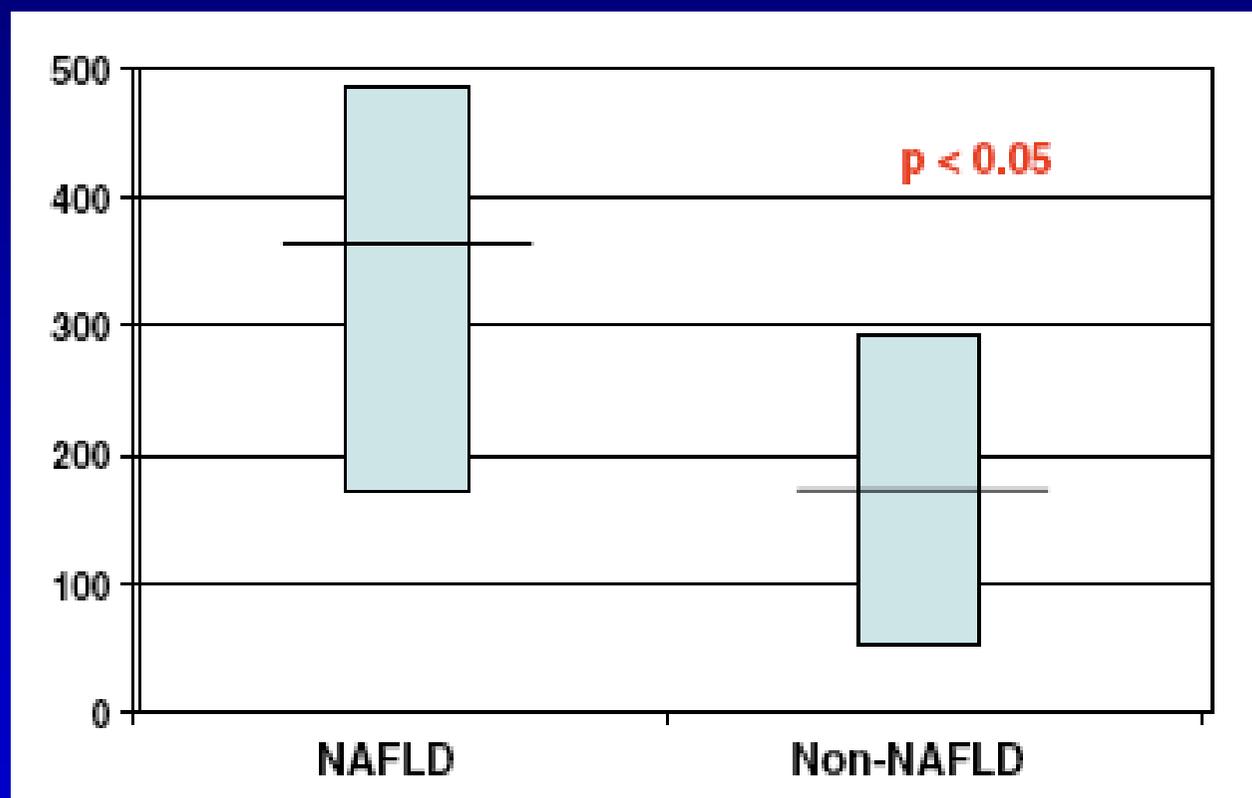
# La chirurgie bariatrique

108 obèses morbides (IMC  $\geq 40$ ) traités par anneau gastrique ou bypass, suivis 5 ans.



# NAFLD et consommation de fructose

---



# Les agonistes PPAR $\gamma$

---

## NASH

**Glitazones  
(TZD)**

**Insulinorésistance**

**Lipogénèse**

**Inflammation**

**Fibrose**

## Glitazones : Etudes contrôlées

---

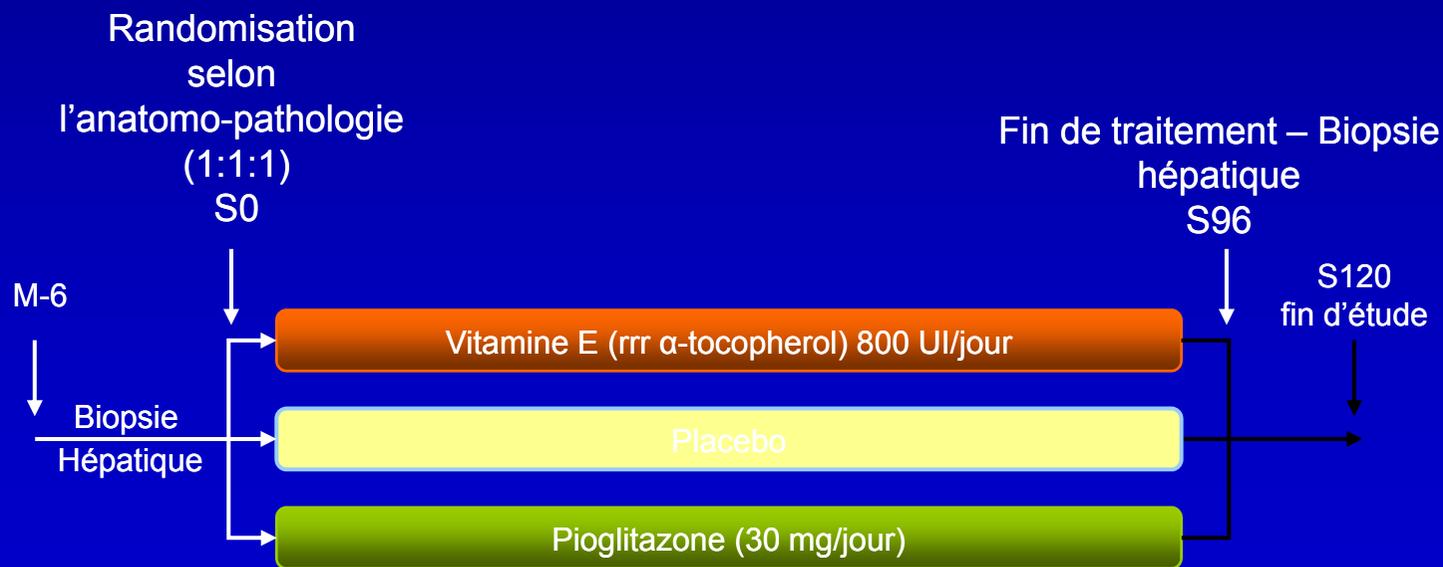
	Molécules	n	Durée	Biol	Stéat	Inflam	Fibrose
Belford 2006	Pioglitazone vs placebo	28 27	6 mois	+	+	+	NS
Ratziu 2008	Rosiglitazone vs placebo	32 31	12 mois	+	+	NS	NS
Laury 2008	Pioglitazone vs placebo	34 35	12 mois	+	+	+	NS

---

# Pioglitazone versus vitamine E

## Essai PIVENS

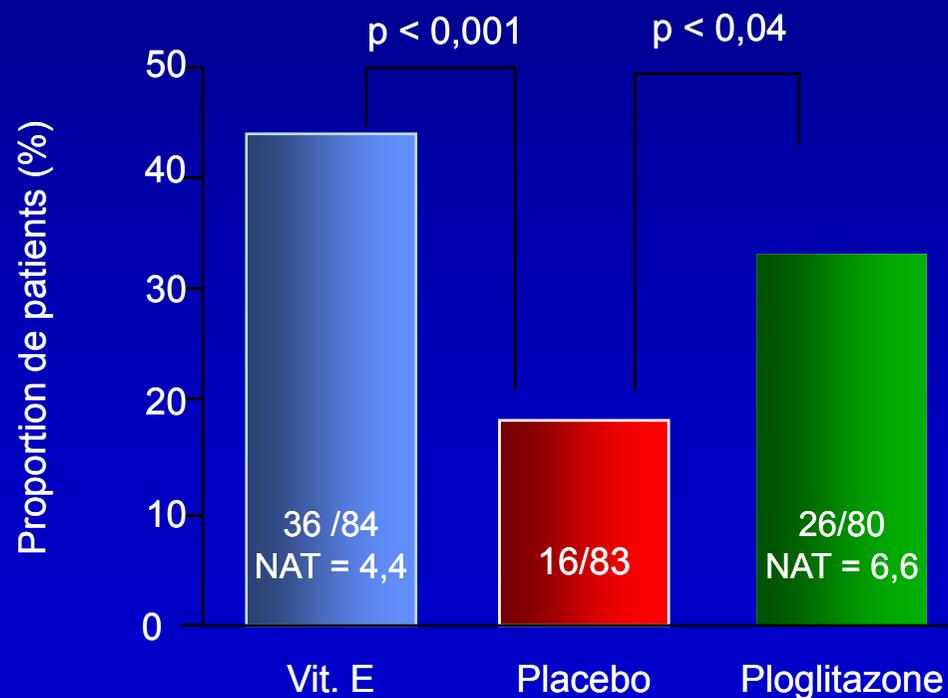
- Étude prospective randomisée, multicentrique
- 247 patients
- Critère inclusion : score de Kleiner (NAFLD *activity score*)  $\geq 5$
- Critère exclusion : alcool  $> 20$  g/j chez ♀,  $> 30$  g/j chez ♂, diabète, cirrhose, ATCD chirurgie bariatrique, autre trt NASH



# Pioglitazone ou vitamine E

## Essai PIVENS

- Objectif primaire : diminution d'au moins 2 points du score de NAS avec diminution d'au moins un point de la ballonisation sans aggravation de la fibrose
- Seuil de signification :  $p < 0,025$



NAT : nombre de patient à traiter pour obtenir le critère principal chez un patient

# Toxicité des nouvelles molécules

---

- **Glitazones**
  - Prise pondérale
  - Toxicité cardiaque (rosiglitazone)
- **Rimonabant**
  - Troubles psychiatriques

*Nissen SE et al, NEJM 2007*  
*Chritensen R et al, Lancet 2007*

## Acide ursodésoxycholique: études contrôlées

	Dose (mg/Kg)	Durée	PBH	Poids	ALAT	Stéatose	Inflam	Fibrose
Lindor	13-15	24	Pré- post	=	+	+	NS	NS
Dufour	13-15 ± vit E	12	Pré- post	=	+	+ (AUDC + vit E)	+ (AUDC + vit E)	NS
Ratziu	27-30	12	Pré	=	+	?	?	?

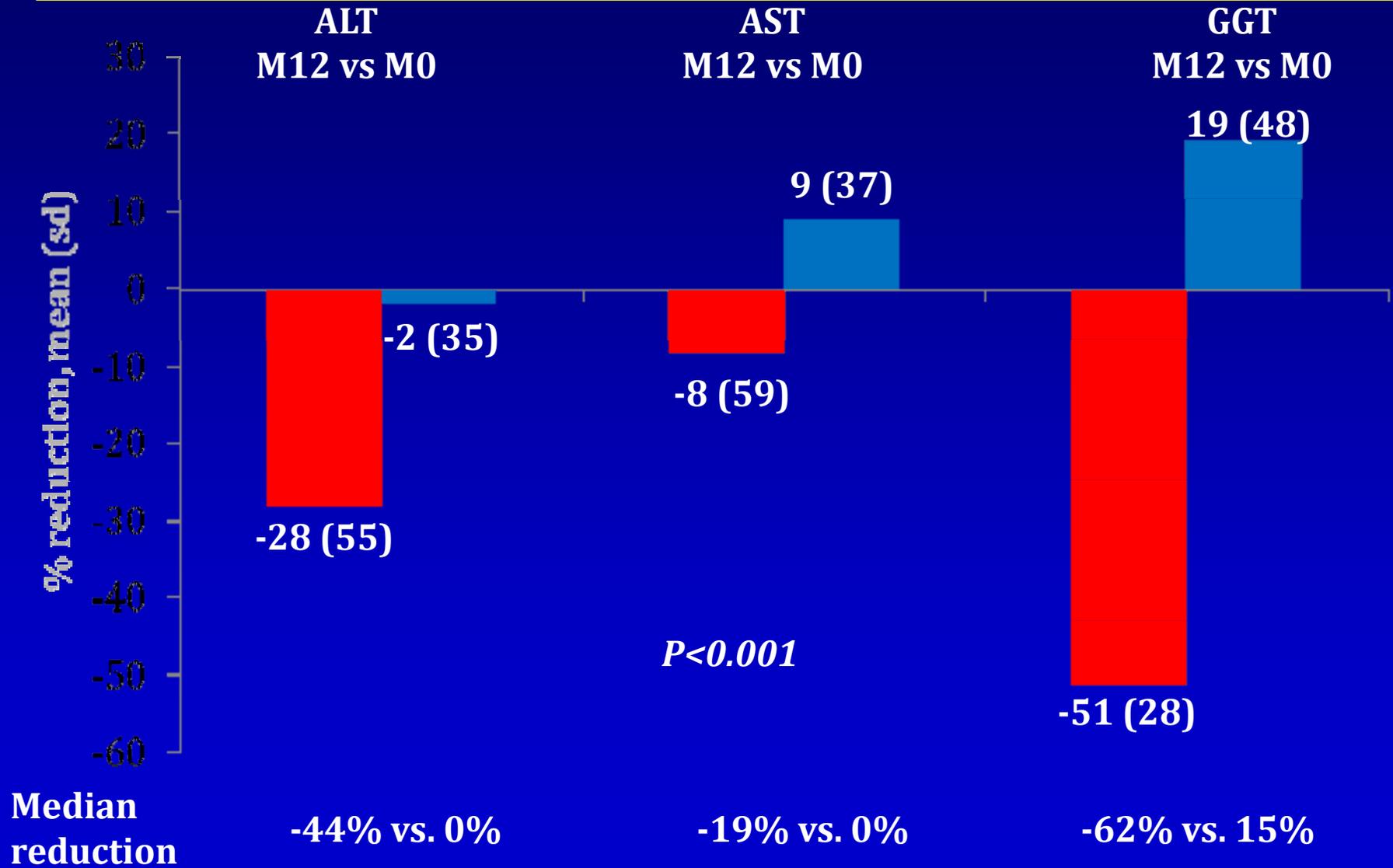
# Evolution histologique AUCD forte dose vs placebo pdt 18 mois

185 patients NASH traités par AUCD 23-28mg/kg vs placebo pdt 18 mois

NAS score	n = 69	n = 68	p
Overall histology Difference/SD	-1.22/1.21	-1,03/1.38	0.355
Steatosis Difference/SD	-0.55/0.63	-0.57/0.74	0.888
Ballooning Difference/SD	-0.16/0.56	-0.26/0.59	0.267
Lobular inflammation Difference/SD	-0.51/0.66	-0.19/0.55	0.005

# Essai UrsoNASH

120 patients traités 12 mois par urso 30mg/kg/j versus placebo



# Metabolic response \*

\* % reduction from baseline, median [IQR]

	HD-UDCA	PLACEBO	p
Glycemia	-2.2 [20]	3.8 [24]	0.002
Insulin	-19 [39]	0 [60]	0.038
HOMA	-20 [58]	6 [83]	0.009
Δ, % weight	-1.75 (4)	-0.4 (4)	0.09

- Significant reduction in HbA1c (p<0.001) in the HD-UDCA group
- No effect on HDLc, triglycerides, cholesterol and LDLc

# Conclusion

---

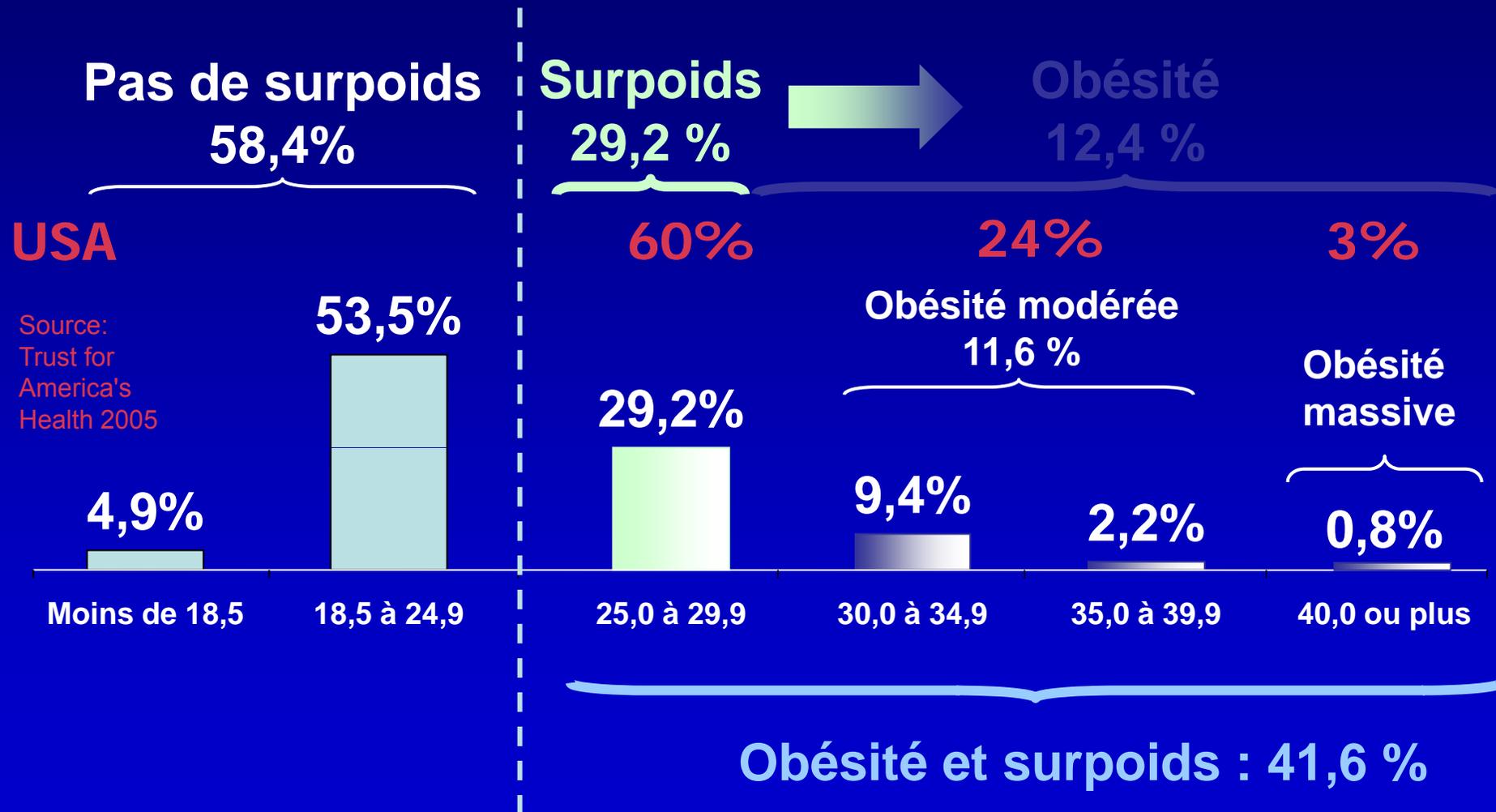
- Il faut dépister la stéatose métabolique dans les groupes à risque (obésité, diabète type 2) car :
  - Fréquente,
  - Susceptible d'évoluer vers la cirrhose et le CHC lorsque associée à des lésions de NASH,
  - Inversement la stéatose pourrait être un facteur de risque vasculaire et de survenue du diabète,
  - Il existe des traitements potentiellement efficaces de la NASH.
- Bien que la biopsie hépatique reste le « gold standard », les marqueurs non invasifs permettent d'orienter le diagnostic (NASH vs stéatose simple, fibrose).



- (Wong WSV, et al. *Gut* 2010 ; 59:969-974)
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20581244>
- L'évolution histologique de la stéatose métabolique a fait l'objet de peu d'études. Dans cette étude prospective chinoise, 52 patients ayant une stéatose métabolique prouvée histologiquement et gradée selon le score NAS (13 stéatose pure, 22 NASH probable et 17 NASH certaine) ont eu une biopsie de contrôle à 3 ans. Parmi les patients ayant une stéatose pure, 23% ont développé une NASH certaine alors que seulement 1 patient ayant une NASH certaine avait régressé vers une stéatose pure. Globalement, 27% des patients avaient une augmentation du score de fibrose et ceci indépendamment du score NAS de départ. Aucun paramètre clinico-biologique à l'inclusion ne permettait de prédire l'évolution du score NAS ou de fibrose. L'évolution des marqueurs de fibrose comme le BARD, NAFLD fibrosis score, APRI ou FIB4 n'étaient pas non plus prédictive. Seuls l'évolution de l'IMC et du périmètre abdominal, et dans une moindre mesure du niveau sérique de cytokératine 18 étaient associés significativement à l'évolution des score NAS et de fibrose.

• NAFLD activity score at month 36	<3	3–4	≥5	Total
• NAFLD activity score at baseline				
• <3	12	16	1	29
• 3–4	5	10	3	18
• ≥5	0	5	0	5
• Total	17	31	4	52

# Répartition de la population adulte par niveau d'IMC en 2006



Enquête ObEpi 2006

# Progression de l'obésité depuis 1997

1997 : 8,2 %

 + 17%

2000 : 9,6 %

 + 17,7 %

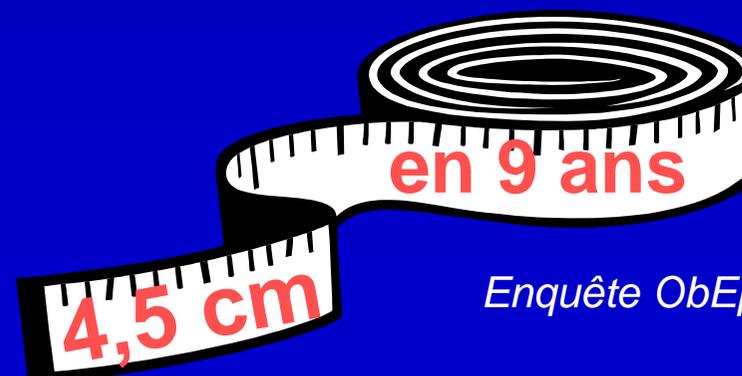
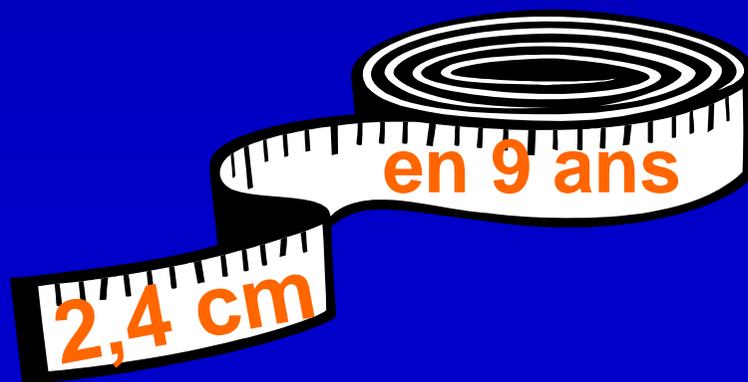
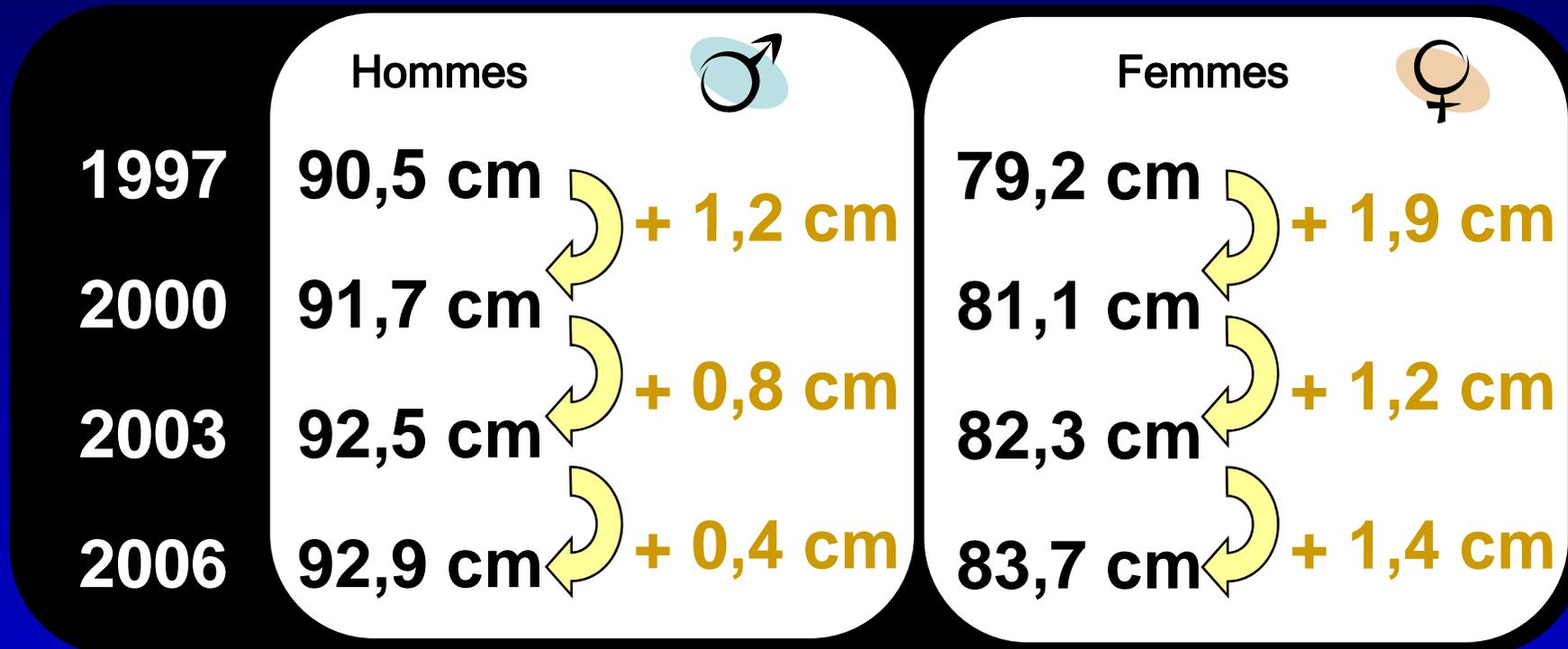
2003 : 11,3 %

 + 9,7%

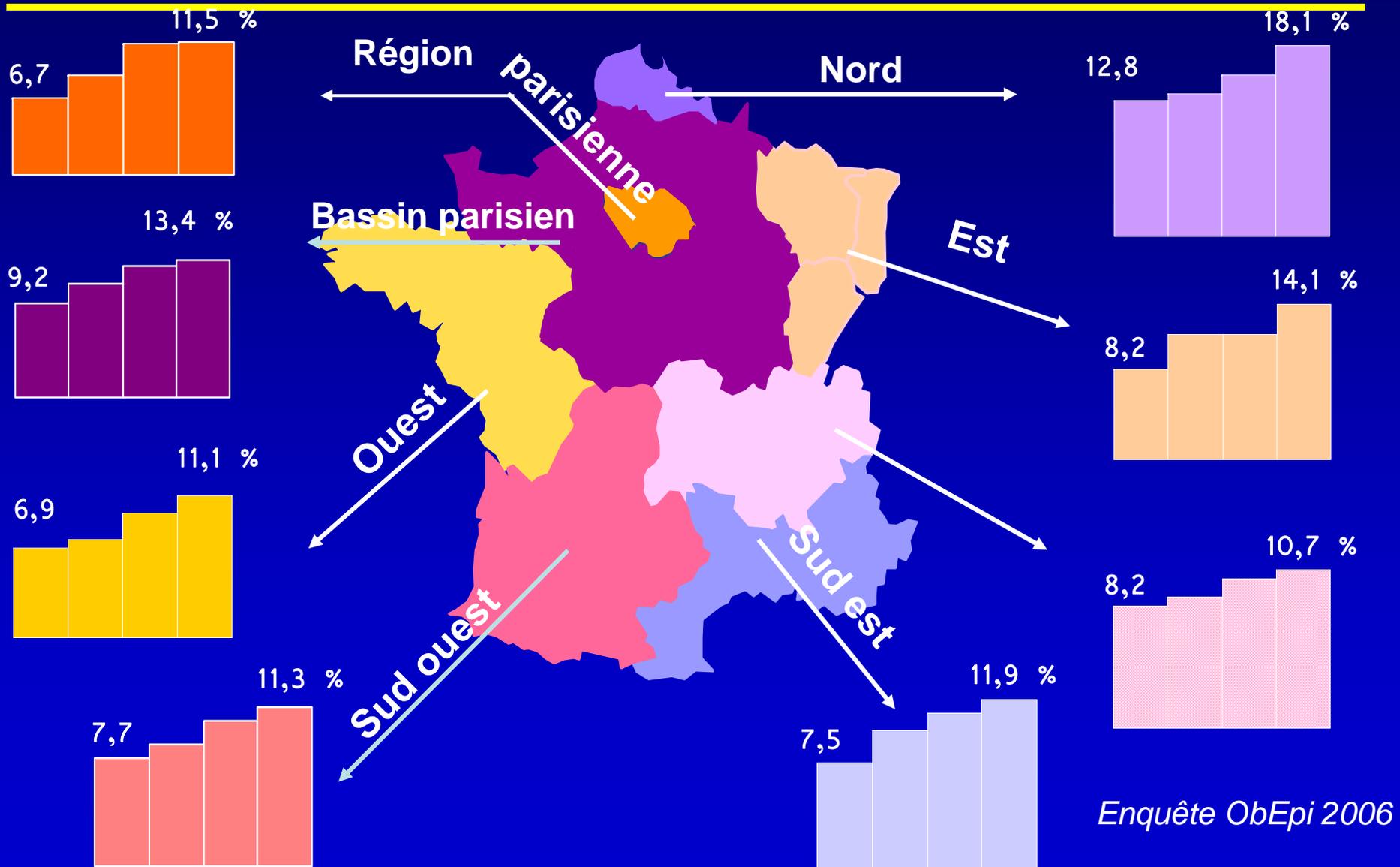
2006 : 12,4 %

Augmentation moyenne relative de l'obésité  
par an = + 5,7 %

# Evolution du tour de taille depuis 1997



# Prévalence de l'obésité en fonction des régions



# La NASH

---

« Je ne dépiste pas parce que:

- Ce n'est pas une maladie (grave)
- Pas de marqueurs
- Pas de traitement »

---> Enquête PASTEL sur les pratiques