

# JFHOD 2018

PARIS

Thématique  
**LA DOULEUR**

Invitée :  
LA ROUMANIE

22/25 MARS



## Diagnostic et prise en charge d'un patient avec NASH

**Denis OUZAN**

Institut Arnault Tzanck  
Saint Laurent du Var  
[denis.ouzan@wanadoo.fr](mailto:denis.ouzan@wanadoo.fr)

## Objectifs pédagogiques

- Connaître l'histoire naturelle de la NAFLD
- Connaître le bilan initial à faire lors de la découverte d'une NAFLD
- Connaître la prise en charge actuellement recommandée de la NASH
- Connaître les complications liées à la présence d'une NASH

## LIENS D'INTÉRÊT

- Abbvie
- BMS
- Gilead
- MSD

## Cas 2: Homme de 57 ans adressé en mars 2016 par son HGE pour suspicion de cirrhose

- ASAT/ALAT (145/303), GGT (715), Ferritine (828 ng/ml)  
TG (4g/L)
- ATCD: Diabète type 2 (Metformine)  
IDM Stents en 2013 (Aspégic/stop tabac)
- Alcool : 50g/J
- Examen Physique
  - PA: 150/90
  - IMC: 36.5 (185 cm /125 Kg) TT : 105 cm
  - Hépatomégalie 3TDD dure

## Examens complémentaires (mars 2016)

Plaquettes 116 000 /mm<sup>3</sup>

AgHBs, antiVHC et AutoAc négatifs

Fibroscan 21.3 KPa (15 mesures, IQR: 4,1 TDR :100%)

Gastroskopie: absence de VO

Echographie: foie hyperéchogène, homogène

# Syndrome métabolique + alcool

- Obésité centrale
- Taux élevé de triglycérides
- Faibles taux de cholestérol HDL
- Hypertension artérielle
- Diabète et/ou insulinoresistance

## Evoqueriez vous ?

- 1) Une maladie alcoolique du foie
- 2) Une Nash
- 3) Les 2

# Evoqueriez vous ?

- 1) Une maladie alcoolique du foie
- 2) Une Nash
- 3) Les 2



# Proposeriez vous une PBH ?

- Oui
- Non

Plaquettes 116 000/mm<sup>3</sup>

Fibroscan 23 KPa (15 mesures, IQR: 4,1 TDR :100%)

Nom  
**C**

Prénom  
**GUY**

Code  
**DIVERS**

Date de naissance  
**25/10/1960**

Opérateur

Date  
**02/03/16 13:49**

Durée de l'examen    Examen  
**00:04:11        M**

Elasticité (KPa)

**21.3**

IQR (KPa)    EC (KPa)  
**4.9            21.3**

TdR  
**100%**

mm  
20.0  
30.0  
40.0  
50.0  
60.0  
70.0  
80.0



mm  
20.0  
30.0  
40.0  
50.0  
60.0  
70.0  
80.0



- (01) E = 21.3 KPA
- (02) E = 21.3 KPA
- (03) E = 20.9 KPA
- (04) E = 17.3 KPA
- (05) E = 28.4 KPA
- (06) E = 18.4 KPA
- (07) E = 24.5 KPA
- (08) E = 21.3 KPA
- (09) E = 23.9 KPA
- (10) E = 14.3 KPA
- (11) E = 16.0 KPA
- (12) E = 27.0 KPA
- (13) E = 19.6 KPA
- (14) E = 23.9 KPA
- (15) E = 21.8 KPA

Test n° 1  
Valide 15  
Invalide 0

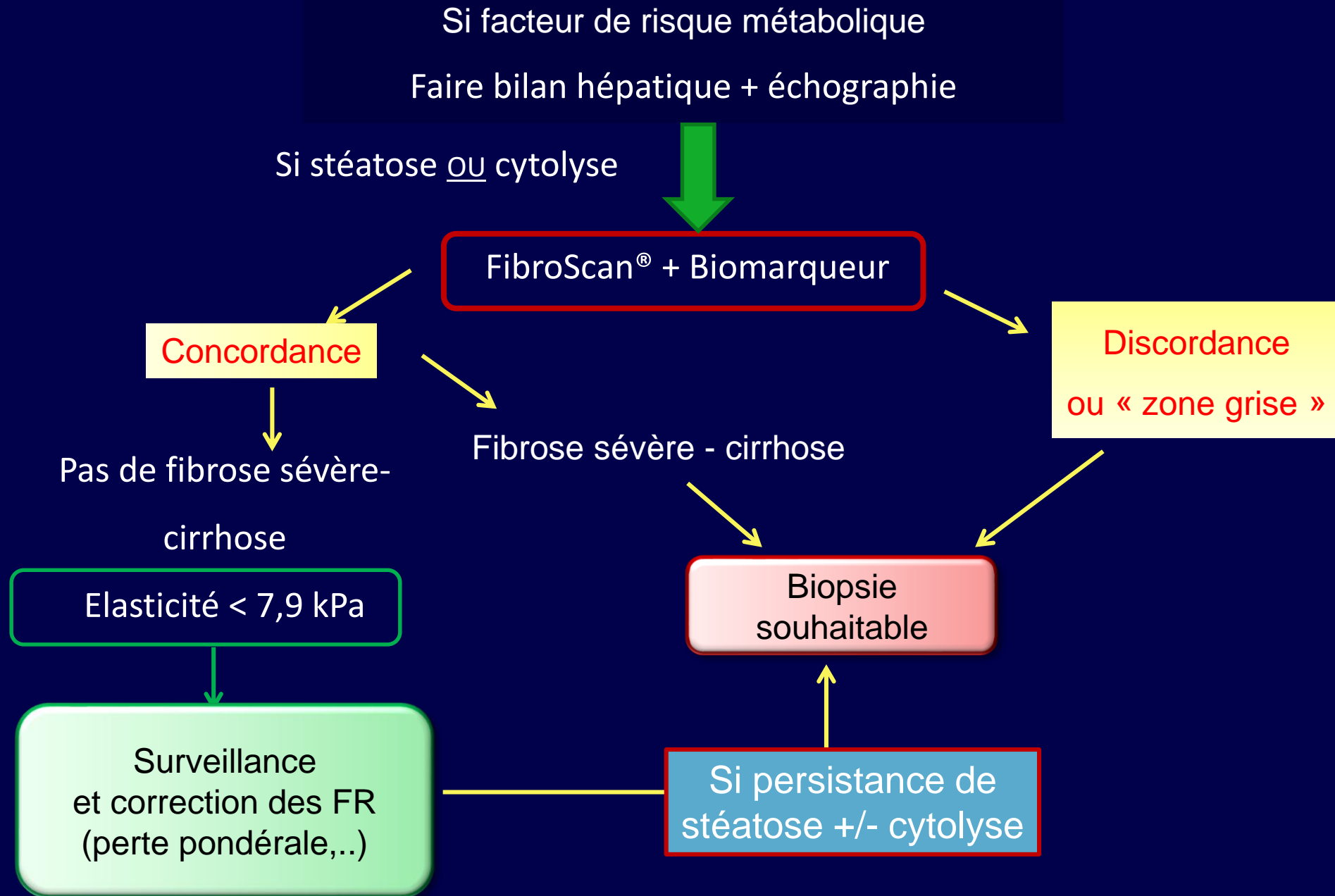
Un diagnostic est un diagnostic médical établi au diagnostic. L'examen doit être réalisé par un opérateur certifié. Les résultats doivent être observés par un médecin spécialiste du fœtus en fonction du contenu d'origine de la maladie et de son compte. Le nombre de mesures valides, de leur dispersion (IQR), et du taux de réussite.

Printed on the 02/03/16 at 13:56:03

# Proposeriez vous une PBH ?

- Oui
- Non

# NAFLD: Recommandations françaises (AFEF et SNFGE 2014)



# Tests non invasifs de fibrose

Clinical or Laboratory Tests		Imaging
Simple	Complex	Elastography
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ AST/platelet ratio index</li><li>▪ FIB-4 index</li><li>▪ NAFLD fibrosis score</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ NASH <i>FibroSure</i></li><li>▪ ELF</li><li>▪ HepaScore</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <i>FibroScan</i></li></ul>

# Stéatopathies non alcooliques

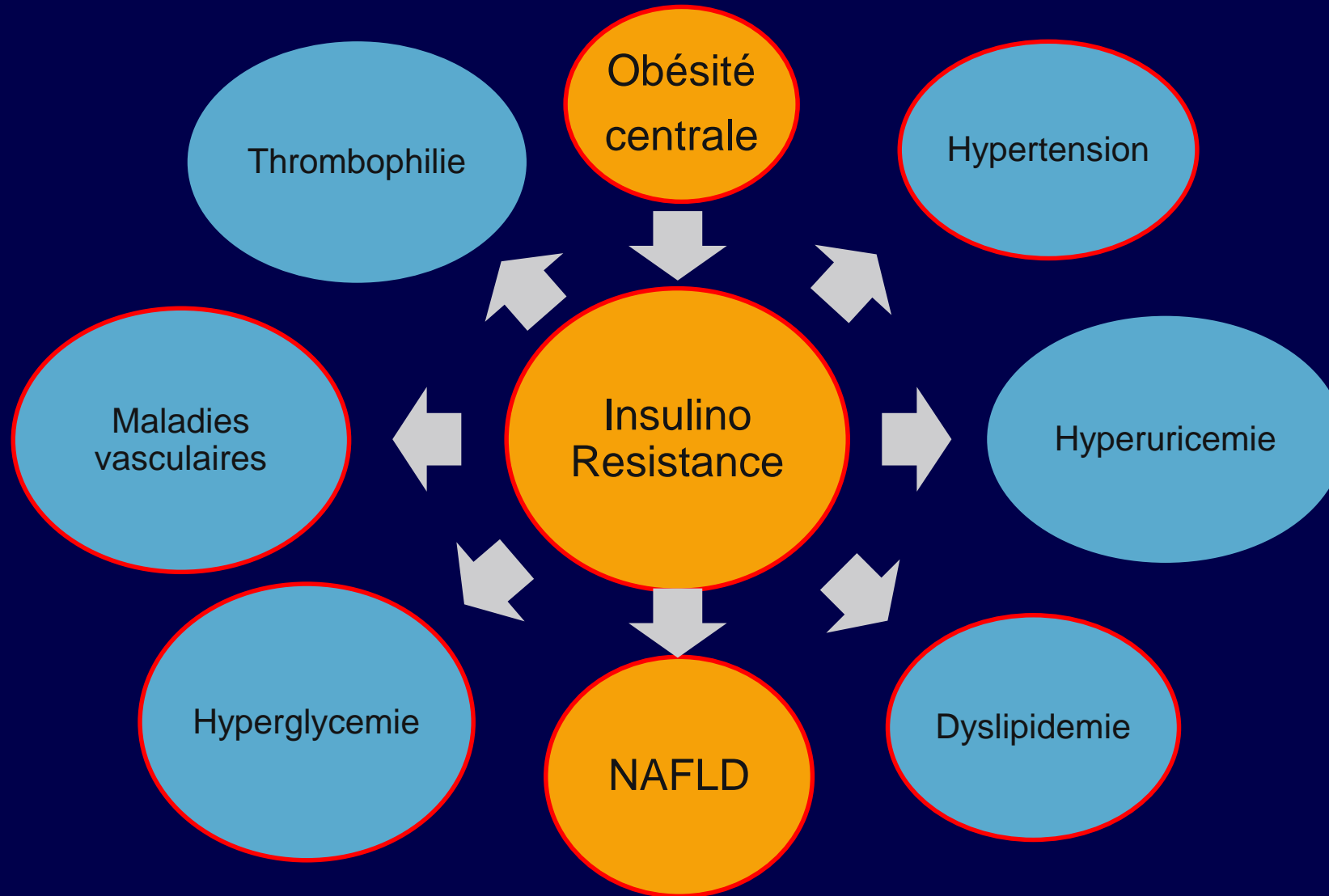
Comparaison entre Fibroscan et biopsie hépatique

Nb de PATIENTS	AUROC for F $\geq$ 2	Cut-off (kPa)	Se (%)	Sp (%)	PPV (%)	NPV (%)	REFERENCE
97	0.87	6.7	88.2	73.9	78.9	85.0	[1]
309	0.84	7.0	79.2	75.9	69.6	84.0	[2]
65	0.79	6.8	66.7	84.3	60.0	87.8	[3]
50 (pédiatrie)	0.99	7.4	100	92	80	100	[4]
72	0.80	7.0	76	80	75	78	[5]
50	0.80 (adjusted)	NR	NR	NR	NR	NR	[6]
<b>563</b>	<b>0.84</b>	<b>7.0</b>	<b>79</b>	<b>76</b>	NR	NR	<b>[7] meta analysis</b>

Comparaison entre Fibroscan et marqueurs sériques:

Le FibroScan fournit les résultats les plus fiables [1-2]

# Obésité et insulino-résistance (HOMA)



# Prescriptions

- 1) Suppression de toutes boissons alcoolisées
- 2) Régime pauvre en hydrates de carbone à absorption rapide et lente
- 3) Exercice 30mn de marche/J
- 4) Vitamine E: 1000 mg/J



## High in

- Olive oil  $\geq 4$  tbsp/day
- nuts handful/day
- Fish  $\geq 3$  /wk
- Legumes  $\geq 3$  /wk
- Fruits & Vegetables
- Fat - 40% /kcal, mostly MUFA and  $\omega 3$  PUFA

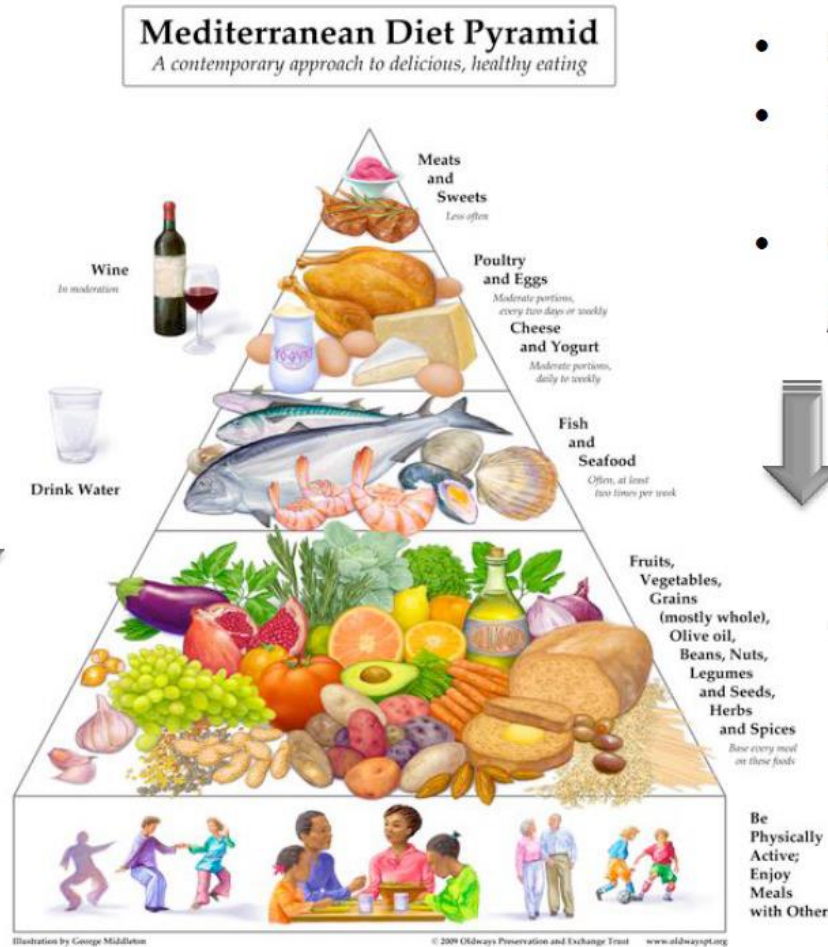
## Low in

- Soda drinks
- Sweets
- Red and processed meats
- Carbohydrate- 40% /kcal

Diabetes

CVD

NAFLD



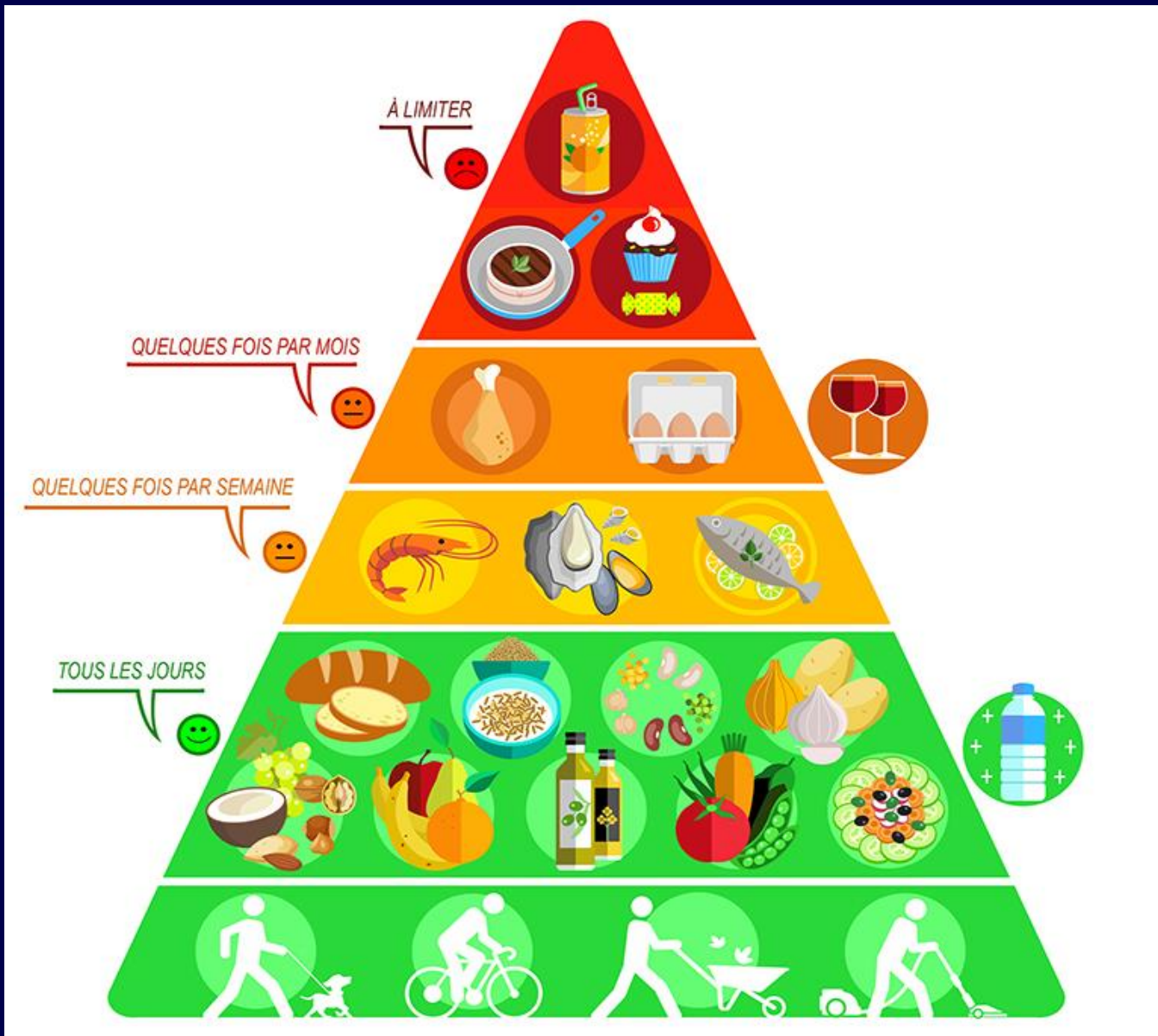
Blood pressure

Lipid profile

glucose

CRP

# Régime méditerranéen



(Docvadis)

# Evolution

	3/16	6/16	12/16	6/17	12/17
POIDS (kg)	120	105	103	112	95
ALAT (UI/L)* N<55	303	60	41	61	28
GGT (UI/L)** N<60	715	71	48	75	51
FERRITINE (ng/ml)	828	78	89	289	96
GLYCEMIE (G/L)	1.62	1.20	1.04	1.24	1.0
HOMA	8.2		3	6	1.4
ELASTICITE (Kpa)	21.3		9		8

Echo tous les 6 mois



Nom  
**C**

Prénom  
**GUY**

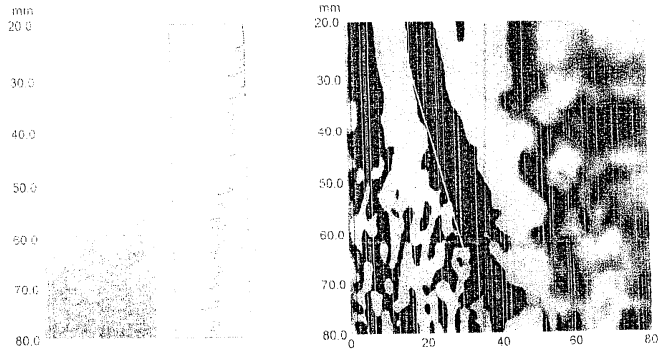
Code  
**DIVERS**

Date de naissance  
**25/10/1960**

Opérateur

Date  
**02/03/16 13:49**

Durée de l'examen Examen  
**00:04:11 M**



Elasticité (KPa)

**21.3**

IQR (KPa)    EC (KPa)

4.9            21.3

TdR

100%

- (01) E = 21.3 KPa
- (02) E = 21.3 KPa
- (03) E = 20.9 KPa
- (04) E = 17.3 KPa
- (05) E = 28.4 KPa
- (06) E = 18.4 KPa
- (07) E = 24.5 KPa
- (08) E = 21.3 KPa
- (09) E = 23.9 KPa
- (10) E = 14.3 KPa
- (11) E = 16.0 KPa
- (12) E = 27.0 KPa
- (13) E = 19.6 KPa
- (14) E = 23.9 KPa
- (15) E = 21.8 KPa

Test n° 1  
Valide 15  
Invalide 0

Le Fibroscan® est un dispositif médical à usage unique. 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.

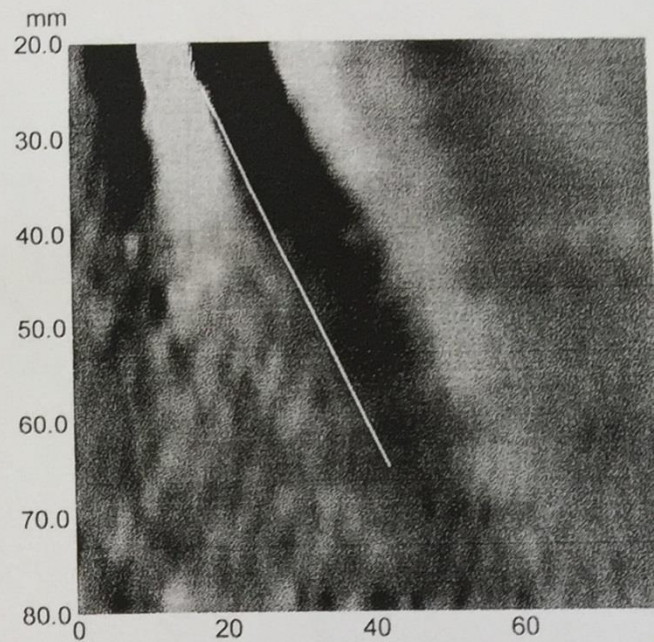
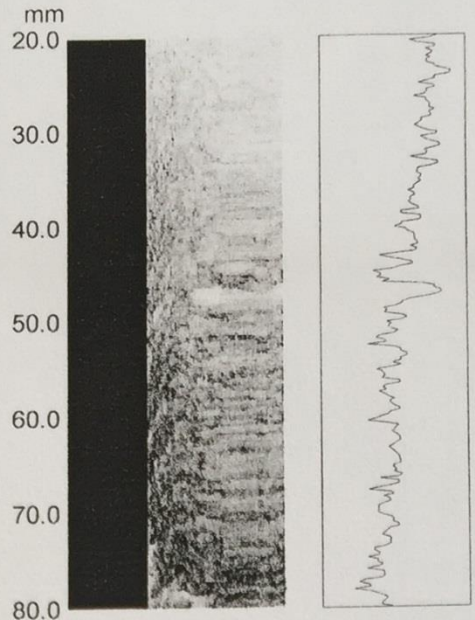
Printed on the 02/03/16 at 13:56:03

Nom <b>C</b>			
Prénom <b>GUY</b>			
Code <b>NASH</b>			
Date de naissance <b>23/10/1960</b>			
Opérateur <b>DR OUZAN</b>			
Date <b>20/09/2016</b>			
Durée de l'examen <b>00:02:37</b>			
Elasticité (KPa)			
<b>9.0</b>			
IQR (KPa)	EC (KPa)		
<b>1.2</b>	<b>10.4</b>		
TdR			
<b>100%</b>			
		<p>Test n° 1 Valide 10 Invalide 0</p>	

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 00:50:29

Nom <b>CAL</b>	
Prénom <b>GU</b>	
Code <b>NASH</b>	
Date de naissance <b>25/10/1960</b>	
Opérateur <b>DR OUZAN</b>	
Date <b>20/12/17 00:27</b>	
Durée de l'examen <b>00:03:58</b>	Examen <b>M</b>
Elasticité (KPa)  <b>8.0</b>	
IQR (KPa) <b>1.3</b>	EC (KPa) <b>8.2</b>
TdR <b>100%</b>	

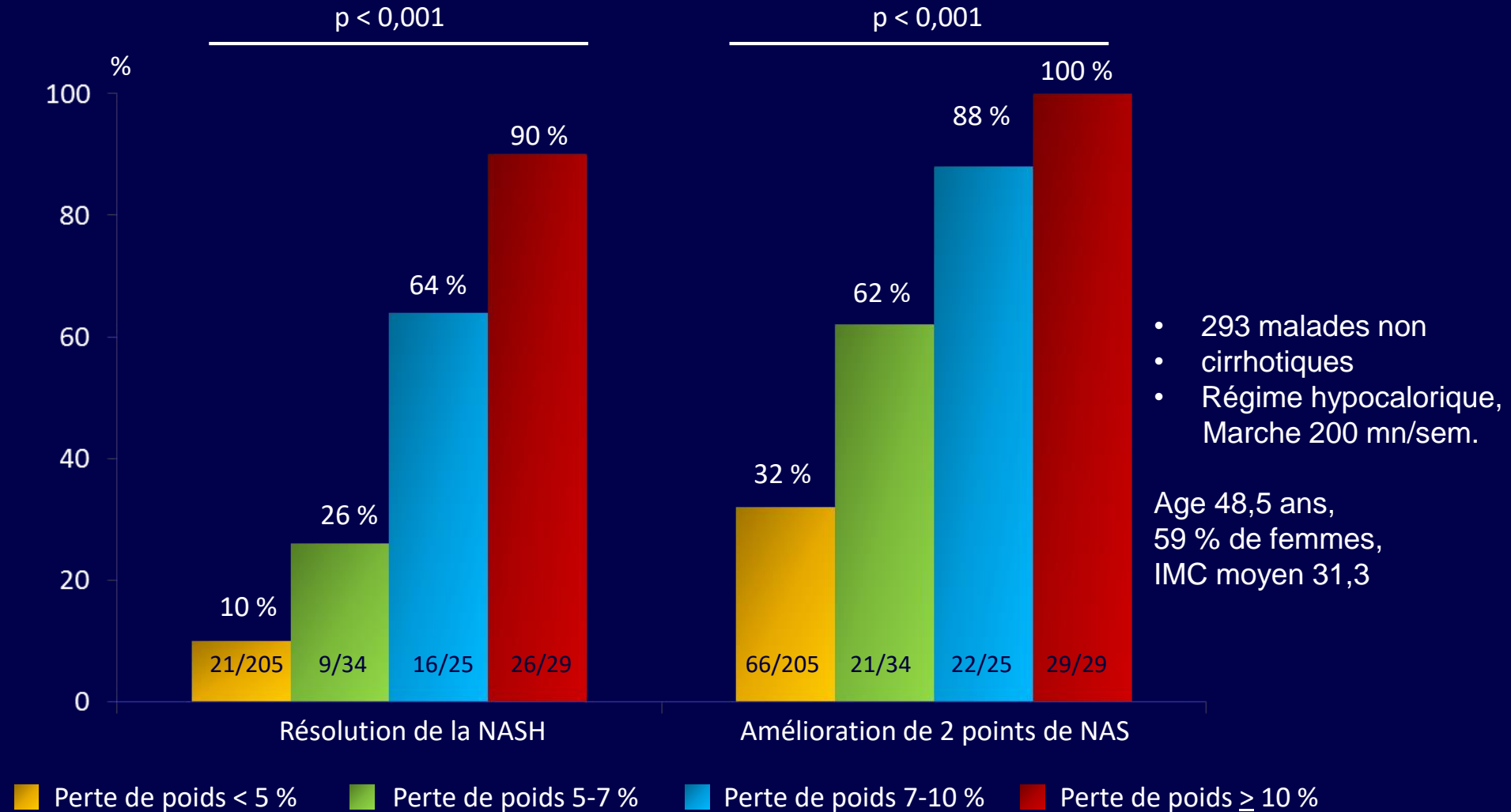


- |                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| (01) E = 8.2 KPA  | (12) E = 7.9 KPA  |
| (02) E = 6.8 KPA  | (13) E = 6.9 KPA  |
| (03) E = 7.0 KPA  | (14) E = 10.4 KPA |
| (04) E = 10.1 KPA | (15) E = 7.8 KPA  |
| (05) E = 8.5 KPA  |                   |
| (06) E = 8.0 KPA  |                   |
| (07) E = 7.5 KPA  |                   |
| (08) E = 8.2 KPA  |                   |
| (09) E = 9.8 KPA  |                   |
| (10) E = 8.8 KPA  |                   |
| (11) E = 7.1 KPA  |                   |

Test n° 1  
Valide 15  
Invalide 0

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.

## Taux de résolution de la NASH et d'amélioration du score NAS en fonction de l'importance de la perte de poids



# Recommandations internationales pour le traitement médicamenteux de la NASH

	AGA, AASLD, ACG, 2012	EASL-EASD-EASO, 2016
<b>Metformine</b>	NR (1)	NR (1)
<b>Vitamine E</b>	<b>R (NASH à la PBH)</b>	<b>R (NASH, ≥F2)</b>
<b>AUDC</b>	NR	NR
<b>Oméga 3</b>	NR (2)	NR (2)
<b>Statines</b>	NR (3)	NR (3)
Pioglitazone	Non utilisable en France	

**R : Recommandé,**

**NR : NON recommandé**

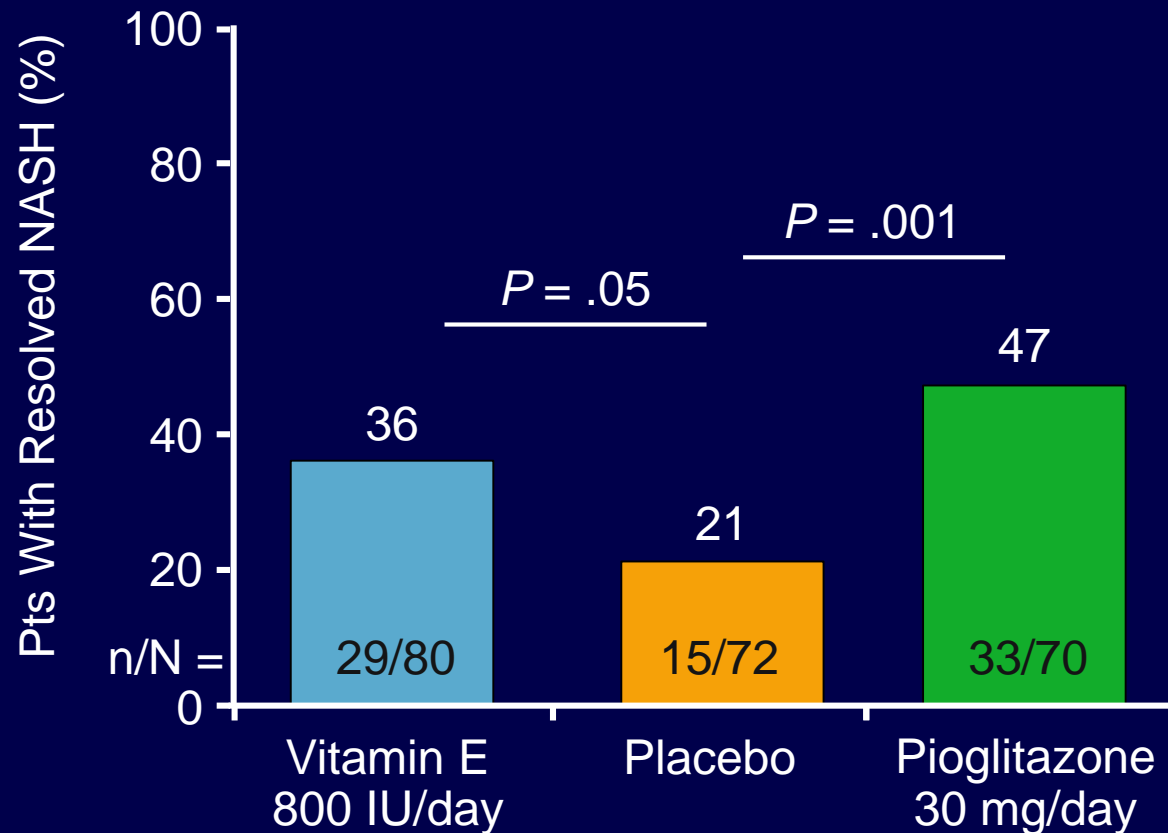
(1) : Non contre-indiqué chez les diabétiques avec NAFLD

(2) : Non contre-indiqué chez NAFLD avec hypertriglycémie

(3) : Non contre-indiqué chez NAFLD avec dyslipidémie

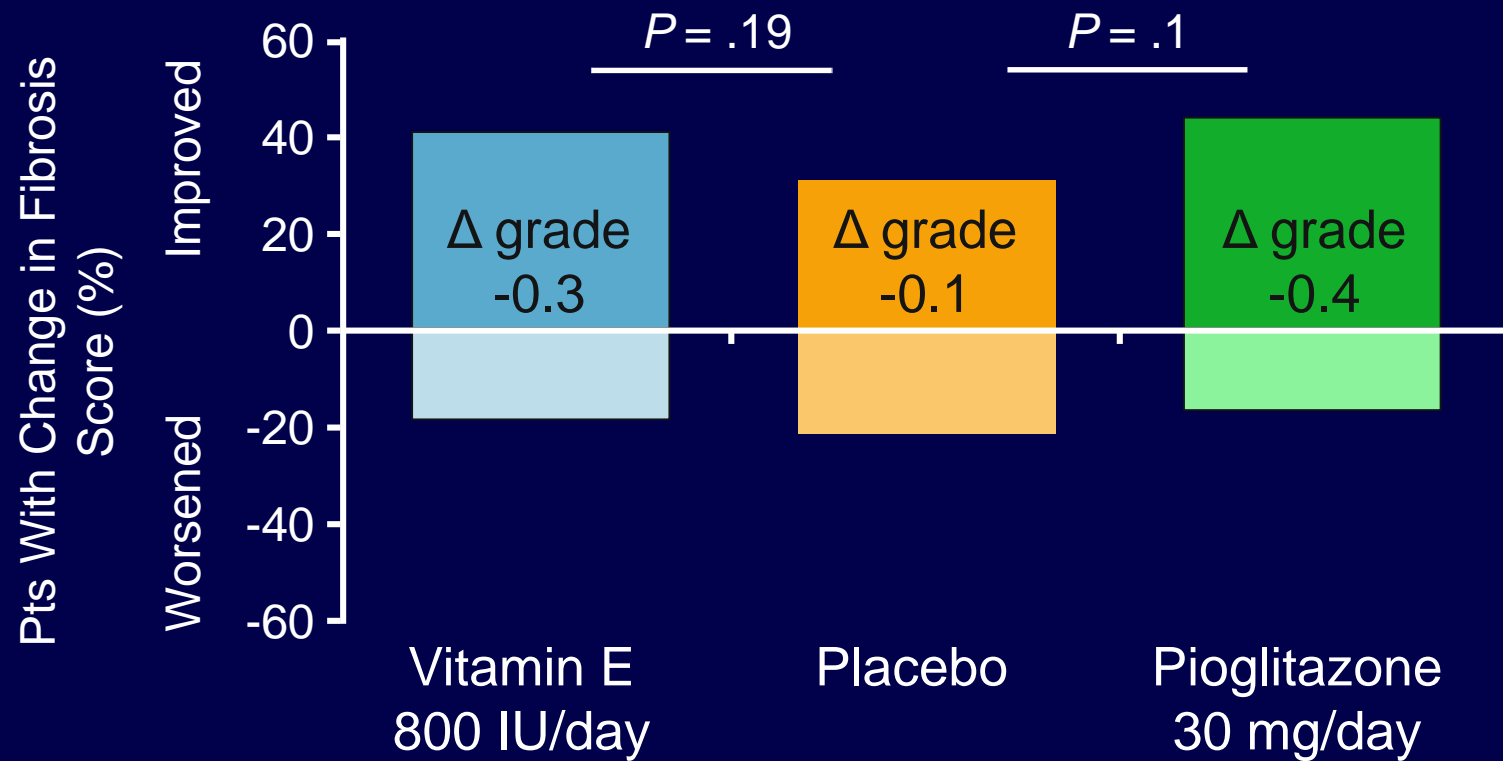
# PIVENS: Histologic Resolution of NASH at Wk 96 With Vitamin E vs Pioglitazone

- Double-blind, placebo-controlled, randomized, phase III trial in adults with biopsy-proven NASH and no diabetes or cirrhosis (N = 247)





# PIVENS: No Significant Improvement in Fibrosis at Wk 96 for Vitamin E or Pioglitazone



# Why Not Empirically Treat Suspected NASH With Vitamin E?

- Increased risk of hemorrhagic stroke<sup>[1]</sup>
- Prostate cancer risk?
  - Absolute increase 1.6/1000 PY; synthetic form<sup>[2]</sup>
  - No effect on prostate cancer risk (n = 11,000)<sup>[3]</sup>
- Long-term safety?
  - Remains unknown though likely safe

1. Schürks M, et al. *BMJ*. 2010;341:c5702.

2. Klein EA, et al. *JAMA*. 2011;306:1549-1556.

3. Gaziano JM, et al. *JAMA*. 2009;301:52-62

# Emerging Treatments in NASH: Phase III

Drug(s)	Mechanism of Action	Study Population	Trial	Primary Endpoint(s)
Elafibranor	PPAR $\alpha/\delta$ agonist <sup>[1]</sup>	NASH with fibrosis	RESOLVE-IT	Resolution of NASH w/o fibrosis worsening
Obeticholic acid	FXR agonist (bile acid) <sup>[2]</sup>	NASH with fibrosis	REGENERATE	Improvement in fibrosis and NASH;
Cenicriviroc	Inhibitor of CCR2/CCR5) <sup>[3]</sup>	NASH with liver fibrosis	AURORA	Improvement in fibrosis w/o NASH worsening
Selonsertib	ASK1 inhibitor	NASH with F2-F3 liver fibrosis	STELLAR	Improvement in fibrosis and NASH;

1. Ratziu V, et al. Gastroenterology. 2016;150:1147-1159.
2. ClinicalTrials.gov. 2015;385:956-965.
3. ClinicalTrials.gov NCT03028740
4. .ClinicalTrials.gov. NCT03053063.

# Emerging Treatments in NASH: Phase II

Drug(s)	Mechanism of Action	Study Population	Trial	Primary Endpoint(s)
Cenicriviroc	Inhibitor of CCR2/CCR5	NASH with liver fibrosis	CENTAUR* <sup>[1,2]</sup>	Improvement in NAS w/o fibrosis worsening
Simtuzumab	Monoclonal antibody to LOXL2 <sup>[3]</sup>	Liver fibrosis secondary to NASH	NCT01672866* <sup>[4]</sup>	Morphometric quantitative collagen change; EFS
Aramchol	Fatty acid–bile acid conjugate <sup>[5]</sup>	NASH	Aramchol_005* <sup>[6]</sup>	Change in liver triglycerides by NMRS
Liraglutide	GLP-1 analogue	Overweight NASH	LEAN <sup>[7,8]</sup>	Resolution of NASH w/o fibrosis worsening
GR-MD-02	Galectin-3 inhibitor <sup>[9]</sup>	Liver fibrosis and portal hypertension in NASH cirrhosis	NASH-CX <sup>[10]</sup>	Improvement in HVPG
Emricasan	Caspase inhibitor	NASH with liver fibrosis	ENCORE-NF <sup>[11]</sup>	Improvement in fibrosis w/o NASH worsening

1. ClinicalTrials.gov. NCT02217475.
2. Friedman S, et al. Contemp Clin Trials. 2016;47:356-365.
3. Meissner EG, et al. Liver Int. 2016;[Epub ahead of print].
4. ClinicalTrials.gov. NCT01672866.
5. Safadi R, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:2085-2091.
6. ClinicalTrials.gov. NCT02279524.
7. Armstrong MJ, et al. Lancet. 2016;387:679-690.
8. ClinicalTrials.gov. NCT01237119.
9. Harrison SA, et al. Aliment Pharmacol Ther. 2016;[Epub ahead of print].
10. ClinicalTrials.gov. NCT02462967.
11. ClinicalTrials.gov. NCT02686762.

# Emerging Treatments in NASH: Phase II

Drug(s)	Mechanism(s) of Action	Study Population	Trial	Primary Endpoint(s)
Selonsertib	ASK1 inhibitor	NASH with F2-F3 liver fibrosis	GS-US-384-1497 <sup>[1,2]</sup>	Safety and tolerability
JKB-121	TLR-4 antagonist	NASH	Pro00062677 <sup>[3]</sup>	Safety and tolerability; change in ALT, hepatic fat; TTP
NGM-282	FGF-19 agonist <sup>[4]</sup>	NASH	15-0105 <sup>[5]</sup>	Change in hepatic fat
BMS-986036	FGF-21 agonist	NASH	MB130-045 <sup>[6]</sup>	Safety and tolerability; change in hepatic fat
GS-0976	ACC inhibitor	NASH	GS-US-426-3989 <sup>[7]</sup>	Safety and tolerability
GS-9674, GS-0976	FXR agonist (bile acid) ACC inhibitor	NAFLD	GS-US-384-3914 <sup>[8]</sup>	Safety and tolerability
Volixibat	ASBT inhibitor	NASH	NCT02787304 <sup>[9]</sup>	Improvement in NAS w/o fibrosis worsening

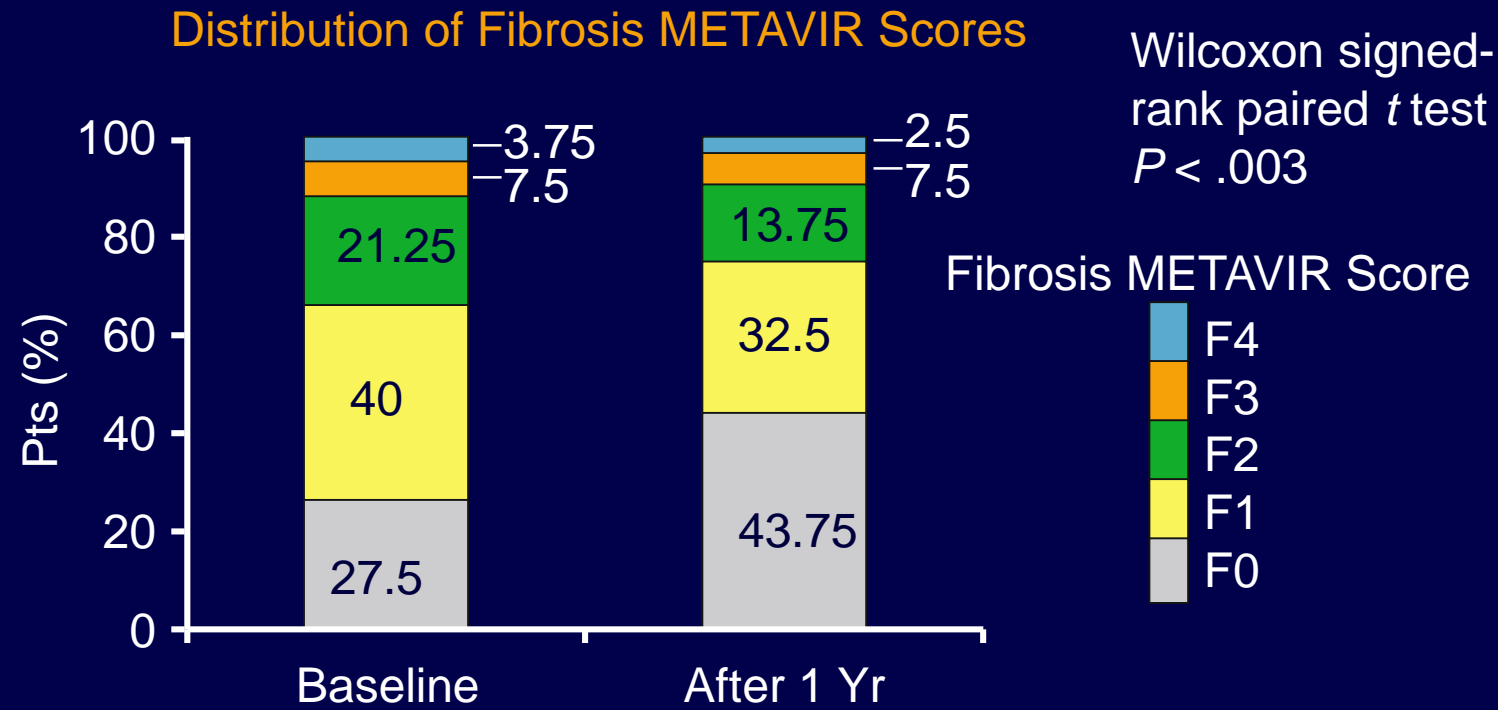
1. Loomba R, et al. AASLD 2016. Abstract LB-3. 2. ClinicalTrials.gov. NCT02466516.  
3. ClinicalTrials.gov. NCT02442687 4. Hegade VS, et al. Therap Adv Gastroenterol. 2016;9:376-391.  
5. ClinicalTrials.gov. NCT02443116.6. ClinicalTrials.gov. NCT02413372.  
7. ClinicalTrials.gov. NCT02856555.8. ClinicalTrials.gov. NCT02781584.  
9. ClinicalTrials.gov. NCT02787304.

# Indications de la chirurgie bariatrique

- $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$
- $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$  et une comorbidité:
  - Cardio-vasculaire
  - Respiratoire (SAHOS)
  - Diabète de type 2
  - NASH
  - Maladies ostéo-articulaires invalidantes

# Bariatric Surgery Improves Fibrosis in Pts With NASH

- Prospective study of bariatric surgery in pts who are morbidly obese with biopsy-validated NASH,  $\geq 1$  comorbidity factor for  $> 5$  yrs, no chronic liver disease (N = 109)



# Conclusions

- Appliquer les règles hygiéno-diététiques (régime ,exercice), de façon continue
- Revoir les patients tous les 3 mois pour s'assurer de la perte pondérale et du respect des règles hygiéno-diététique
- En cas d'échec, persévérer et envisager une association à un/des traitements médicamenteux en cours d'évaluation ou à une chirurgie bariatrique



# JFHOD 2018

PARIS

Thématique  
**LA DOULEUR**

Invitée :  
LA ROUMANIE

22/25 MARS



## NASH = Attention Danger

Pr Rodolphe ANTY  
CHU de Nice  
INSERM U 1065  
[anty.r@chu-nice.fr](mailto:anty.r@chu-nice.fr)

## Liens d'intérêt

- Intercept, Gilead, MSD, Abbvie, Mayoli-Spindler

## Monsieur C.

09/1997, patient de 36 ans consulte pour une perturbation chronique du bilan biologique :

- Cytolyse à 1,2 à 2 N, fluctuante
- GGT à 1,2 à 2 N, fluctuant
  
- Diabète de type 2 (Metformine + Acarbose)
- Tabac : 2 à 3 pipes ou cigares/j
- Avocat
  
- A l'examen physique :
  - Pas de signe d'hypertension portale, pas de signe d'insuffisance hépato-cellulaire
  - Pas d'hépatomégalie clinique
  - Poids = 121 kg, taille = 1,72 m, IMC = 40,9 kg/m<sup>2</sup>,
  - Poids à 26 ans = 75 kg

Quels éléments étiologiques recherchez-vous à l'interrogatoire ?

## Quels éléments étiologiques recherchez-vous à l'interrogatoire ?

- Consommation d'alcool : néant
- Facteurs de risque des hépatites virales : néant
- Notion d'hépatopathie familiale, terrain dysimmunitaire... : néant

Quels autres éléments paracliniques demandez-vous ?

## Examens paracliniques

- Bilan lipidique : normal
- Bilan martial : ferritine à 2 N
- Bilan glucidique, bilan rénal
  
- Echographie abdominale :
  - Hépatomégalie modérée, stéatose
  
- Biopsie hépatique ?

Quelle prise en charge proposez-vous ?

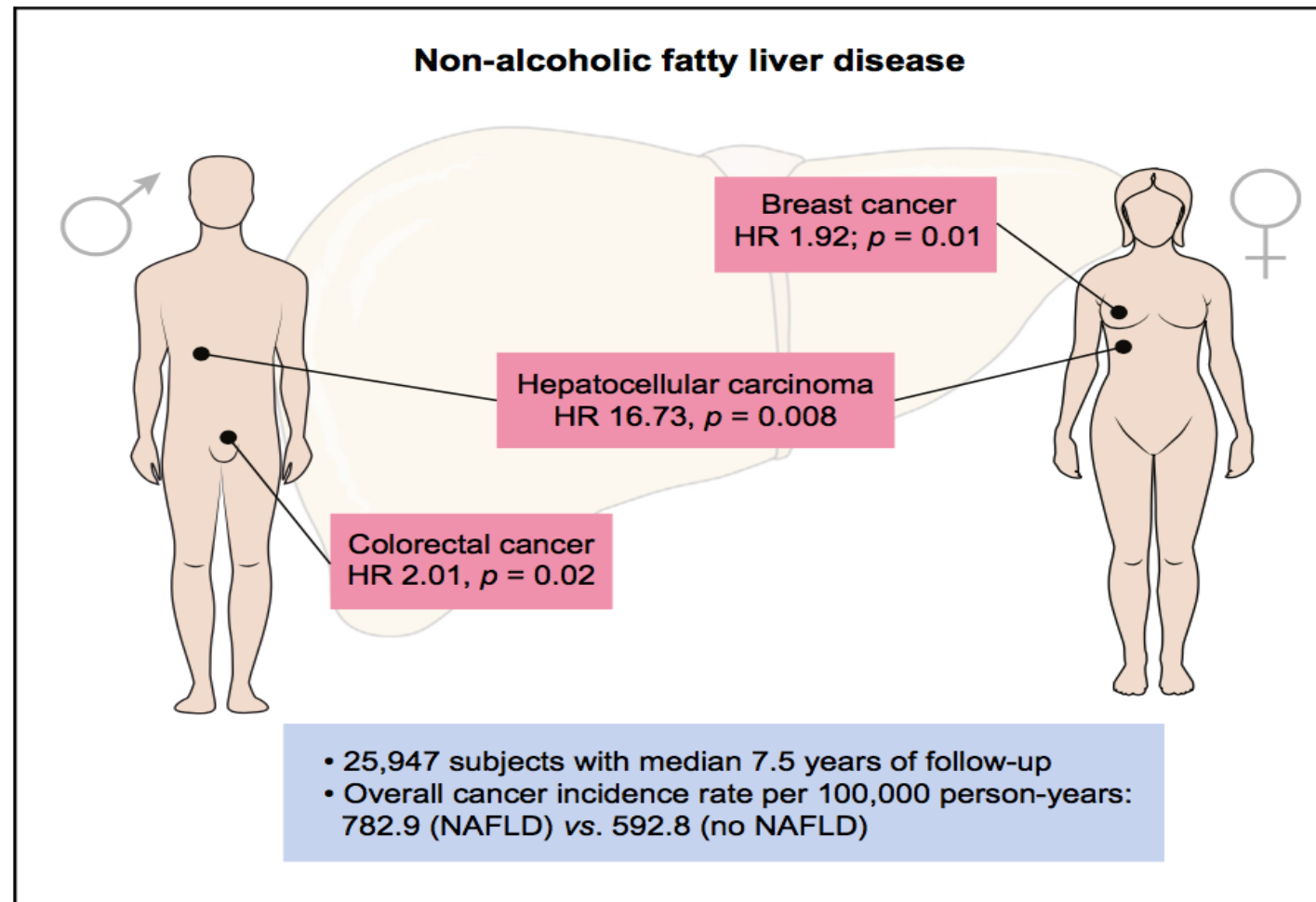
## Quelle prise en charge proposez-vous ?

- Mesures diététiques
- Lutte contre la sédentarité
- Augmentation de l'activité physique
- Prise en charge d'éventuels troubles addictifs
- Prise en charge du diabète et de ses complications notamment cardio-vasculaires
- Chirurgie bariatrique ?

Et ...?

## Quelle prise en charge proposez-vous ?

Dépistage du  
cancer colo-rectal



## M. C est perdu de vue...

- 10/2014, revient pour perturbation du bilan biologique :
  - Cytolyse 1,5 N
  - GGT 2,5 N
  - TP 78 %
  - Plaquettes 90000
- HTA sous Coversyl (périndopril)
- Diabète insulino-requérant : Metformine, Lantus (insuline Glargine), Novorapid (insuline asparte), HbA1c = 7,1 %
- Poids 123 kg,

Que suspectez-vous ? Que proposez-vous ?



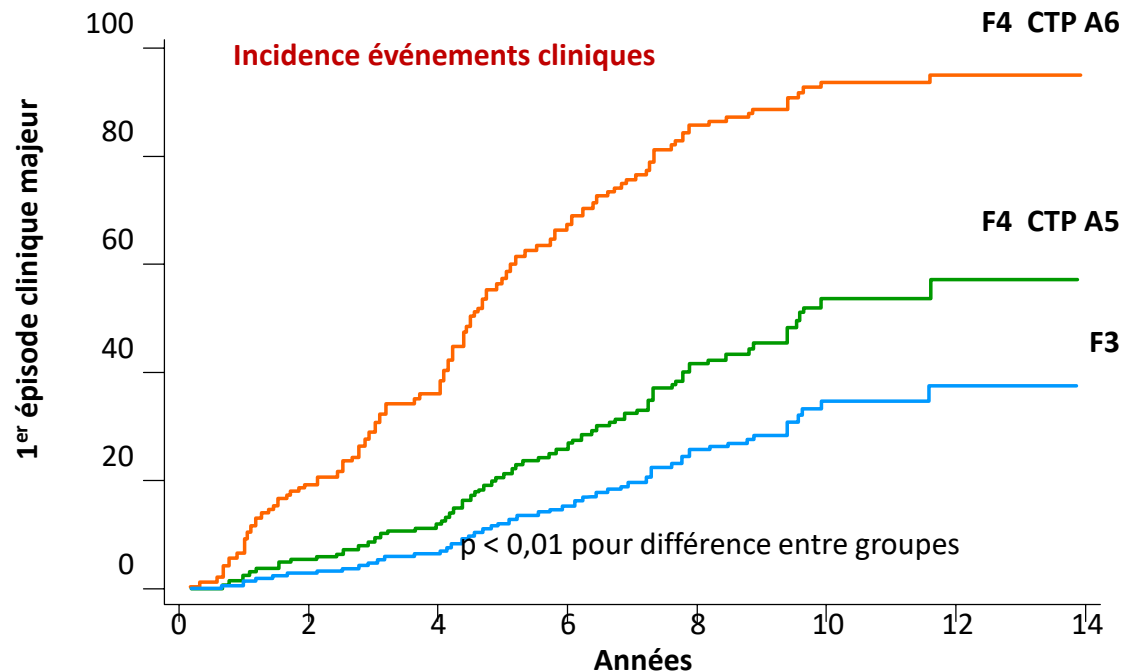
## Recherche d'une cirrhose

- Echographie abdominale / TDM abdominal :
  - Dymorphie hépatique, foie de contours bosselés, splénomégalie, dérivations porto-systémiques, reperméabilisation de la veine ombilicale
- Fibroscan : 1 mesure valide (55,1 kPa), 14 mesures invalides
- PBH : Cirrhose, NASH, stéatose 5 à 10 %
  - Score SAF = S1, A3 (I1, B2), F4
  - Score NAS = 4 (I1, B2, S1)
- Gastroskopie

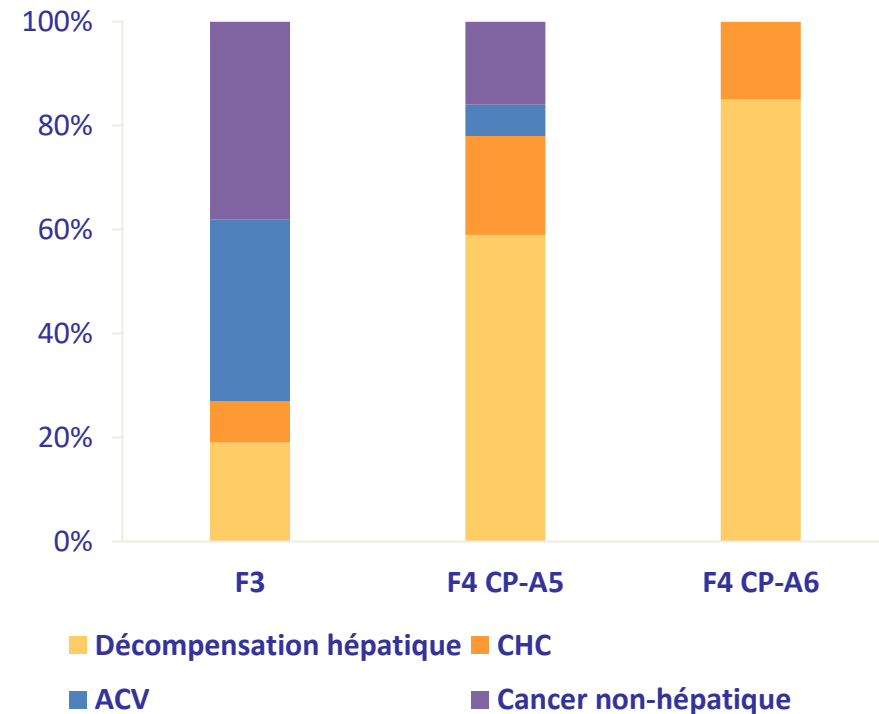
Quels sont les risques ?

## Prédominance de la morbi-mortalité de cause hépatique chez les patients cirrhotiques

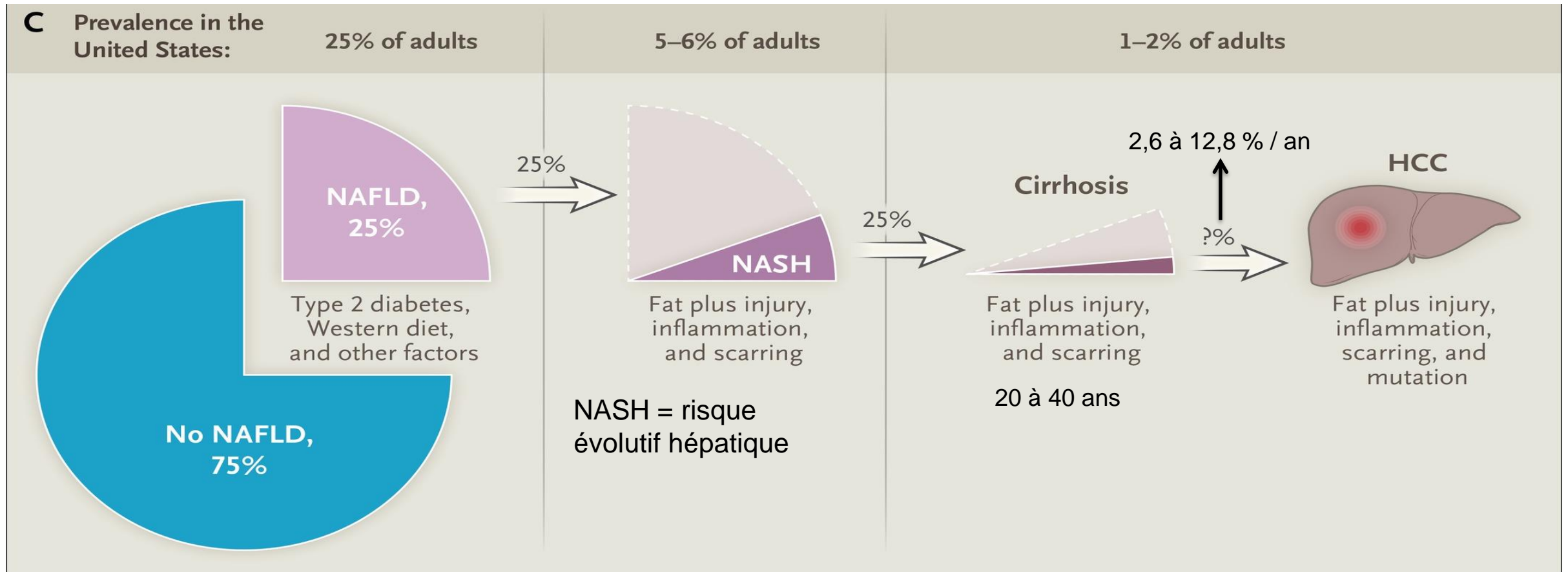
- Cohorte multicentrique internationale de 458 patients NAFLD avec fibrose avancée à la biopsie hépatique
- F3 : 35 %, F4 Child-Pugh A5 : 48 %, F4 Child-Pugh A6 : 17 %
- Suivi moyen : 5,7 années



141 événements cliniques au cours du suivi



## NAFLD : épidémiologie et histoire naturelle

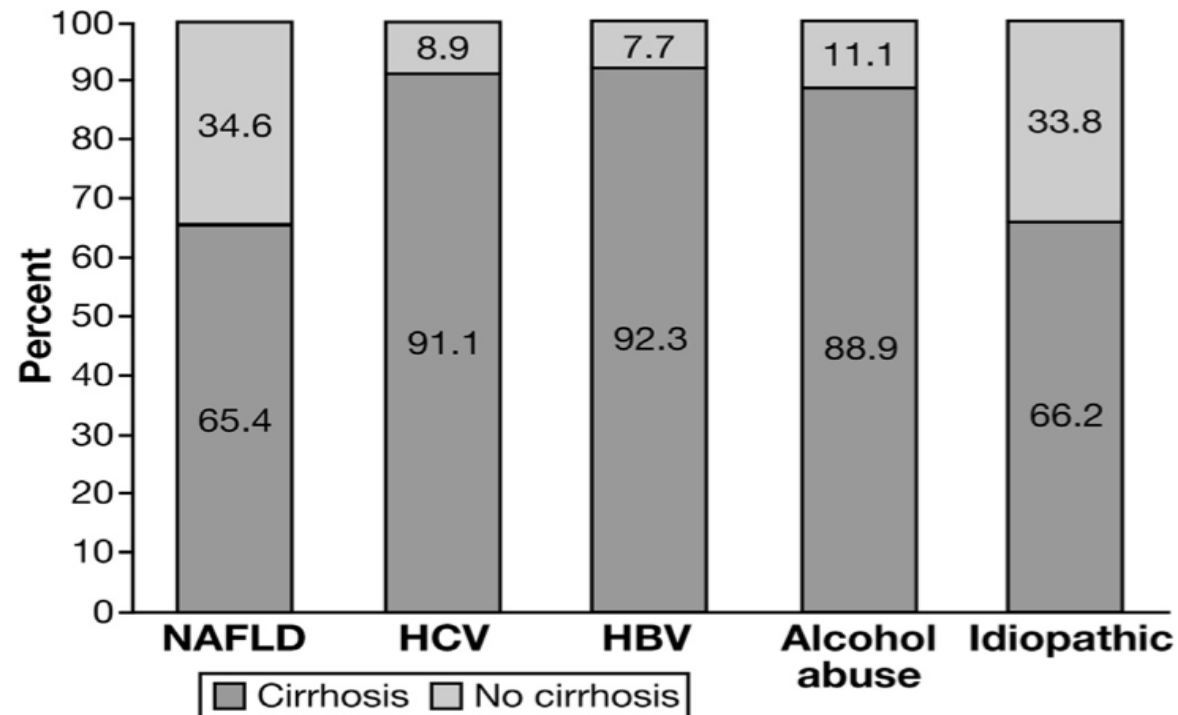




## Carcinome hépatocellulaire (CHC) et NAFLD : 1/3 sans cirrhose

Cohorte de 1500 vétérans américains ayant développé un CHC entre 2005 et 2010.

13 % de CHC hors cirrhose



**Quelle stratégie de dépistage mettre en place ?**

Proportion des patients avec un CHC avec ou sans cirrhose selon les facteurs de risque.

# JFHOD 2018

PARIS

Thématique  
**LA DOULEUR**

Invitée :  
LA ROUMANIE

22/25 MARS



**Le patient vous demande s'il y a des facteurs influençant l'apparition du  
CHC au cours de la NASH ?**

## La metformine protègerait du CHC...

Metformin and risk of hepatocellular cancer

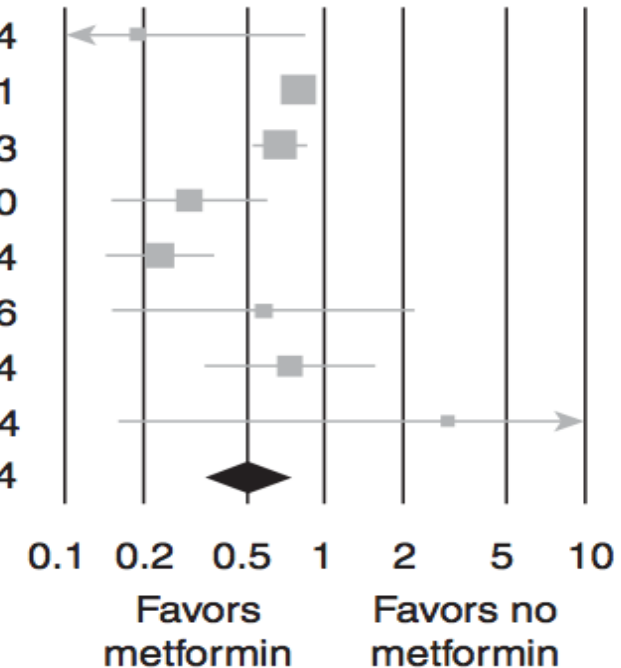
Méta-analyse  
10 études rapportant  
22650 cas de CHC chez  
334307 patients  
diabétiques de type 2

Réduction de 50 % du  
risque de CHC sous  
metformine surtout chez  
les occidentaux

Study name

	Odds ratio	Lower limit	Upper limit
Nkontchou <i>et al</i> (2012)	0.190	0.043	0.844
Chen <i>et al</i> (2012)	0.790	0.751	0.831
Ruiter <i>et al</i> (2012)	0.670	0.526	0.853
Hassan <i>et al</i> (2010)	0.300	0.150	0.600
Donadon <i>et al</i> (2010)	0.230	0.141	0.374
Kawaguchi <i>et al</i> (2009)	0.580	0.150	2.236
Oliveria <i>et al</i> (2008)	0.730	0.341	1.564
RECORD (2008)	2.973	0.160	55.264
	0.502	0.344	0.734

Odds ratio and 95% CI



## Les statines protègeraient aussi du CHC

### Statin and risk of hepatocellular carcinoma - adjusted OR

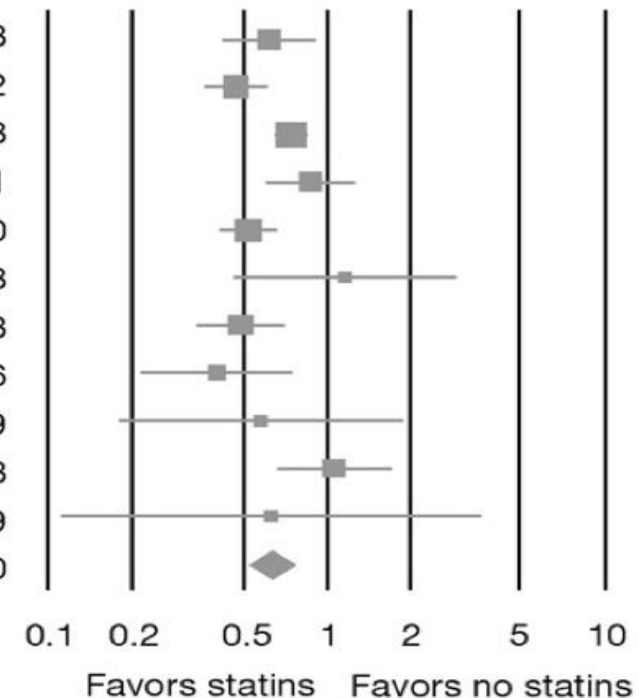
Study name

Odd ratio and 95% CI

Méta-analyse  
10 études rapportant 4298 cas de CHC  
chez 1 459 417 patients

Réduction de 37 % du risque de CHC  
sous statine surtout chez les  
asiatiques

Study name	Odds ratio	Lower limit	Upper limit
Chiu 2011	0.620	0.419	0.918
Tsan 2012	0.470	0.361	0.612
El-Serag 2009	0.740	0.638	0.858
Marelli 2011	0.870	0.600	1.261
Khurana 2005	0.520	0.410	0.660
Friis 2005	1.160	0.460	2.928
Friedman - males - 2008	0.490	0.339	0.708
Friedman - females - 2008	0.400	0.212	0.756
Matsushita - 2010	0.580	0.180	1.869
CTT 2012	1.061	0.659	1.708
Sato - 2006	0.630	0.112	3.549
	0.630	0.523	0.760

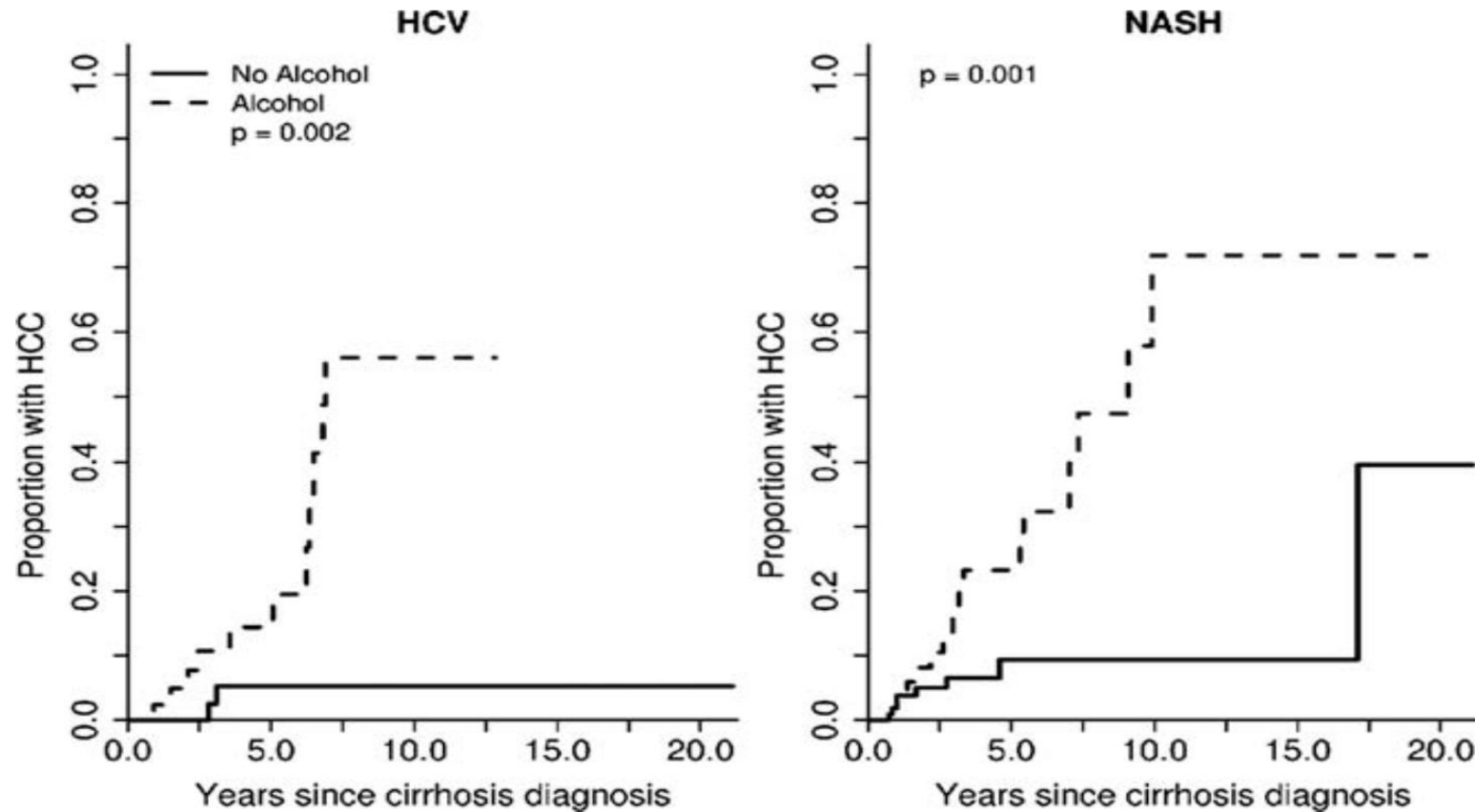


Pendant, études hétérogènes :

- Méthodologie (observationnelles, ou analyses post hoc d'essais thérapeutiques),
- Origines ethniques différentes (Occident / Asie)
- Association des facteurs de risque (alcool, hépatite B, C, NAFLD)
- Présence de patients diabétiques en proportion variable voire inconnue



## Rôle délétère de la consommation même modérée d'alcool chez les patients ayant une cirrhose NASH ou VHC



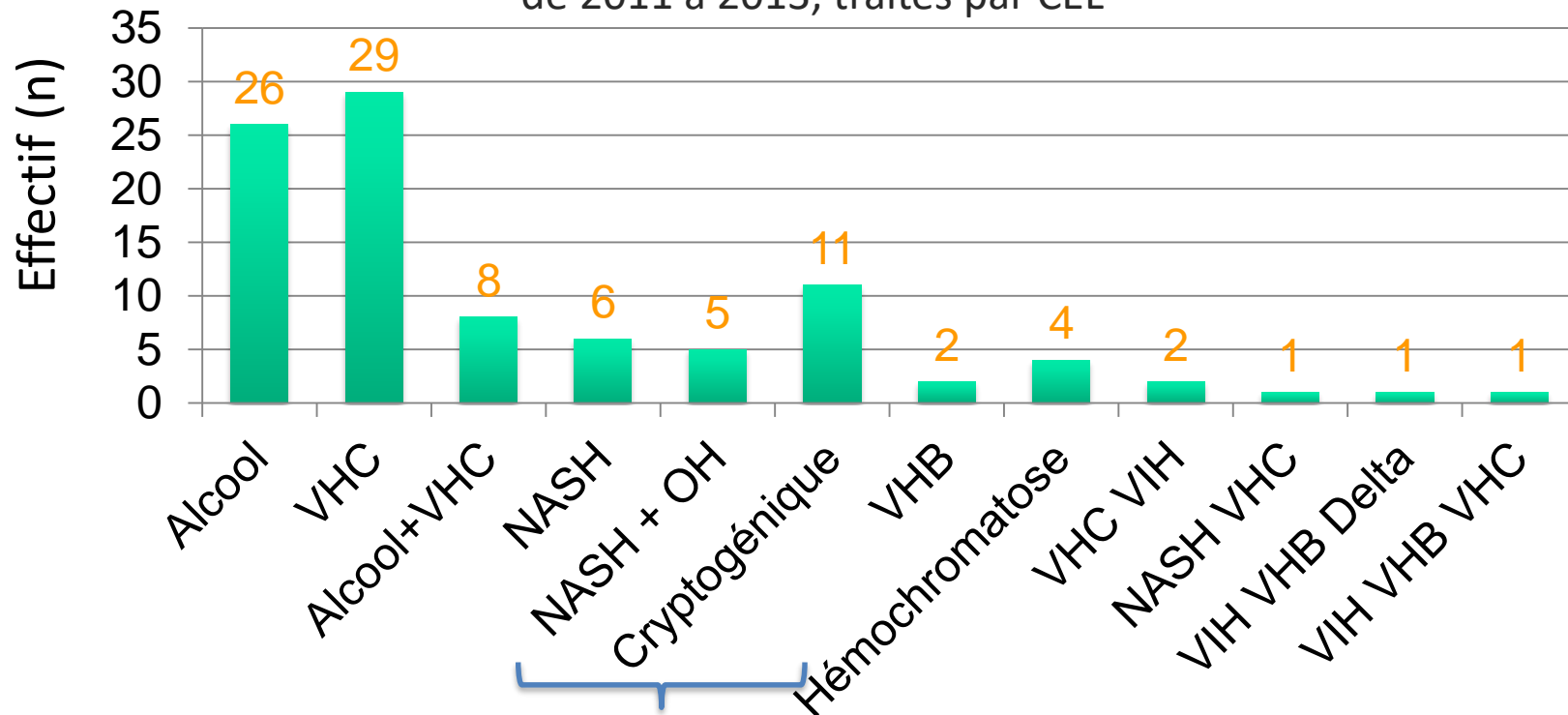
La consommation d'alcool modérée (maximum : 2 verres par jour ou 3 à 6 par jour le week-end) est associée à une augmentation significative du risque d'apparition d'un CHC chez des patients ayant une cirrhose post VHC ou post NASH.

Etude américaine faite chez 315 patients cirrhotiques post VHC et 195 patients cirrhotiques post NASH.

Ascha et al. Hepatology 2010

## Causes des hépatopathies chroniques associées à un CHC avancé

98 patients consécutifs, pris en charge pour un CHC avancé, au CHU de Nice, de 2011 à 2013, traités par CEL



NASH (n = 6)  
+ NASH et OH (n = 5)  
+ Cryptogénique (n = 11)  
TOTAL = 22 (22,4 %)

**A l'issu du bilan initial, le patient rentre à domicile avec un suivi semestriel**

- Si l'échographie abdominale montre un foie explorable uniquement par voie intercostale

Que proposez-vous ?

## Dépistage du CHC chez les patients cirrhotiques

- Recommandations AASLD 2017 :

échographie abdominale ± Alpha foeto-protéine (qualité/certitude des preuves : faible ; force de la recommandation : conditionnelle)

- Recommandations EASL 2012 :

échographie abdominale seule mais...

« There are no data to support the use of multidetector CT or dynamic MR imaging for surveillance. Practical experience suggests that the rate of false-positive results that will trigger further investigation is very high and non-cost-effective. These circumstances are overcome in the setting of the waiting list for liver transplantation where CT scan or MRI are alternatives to US. **These techniques should be also considered when obesity, intestinal gas, and chest wall deformity prevent an adequate US assessment.** Even in these circumstances, radiation risk due to repeated exposure to CT scan and high cost of MR make debatable their use in long-term surveillance. »

## Une surveillance régulière est réalisée

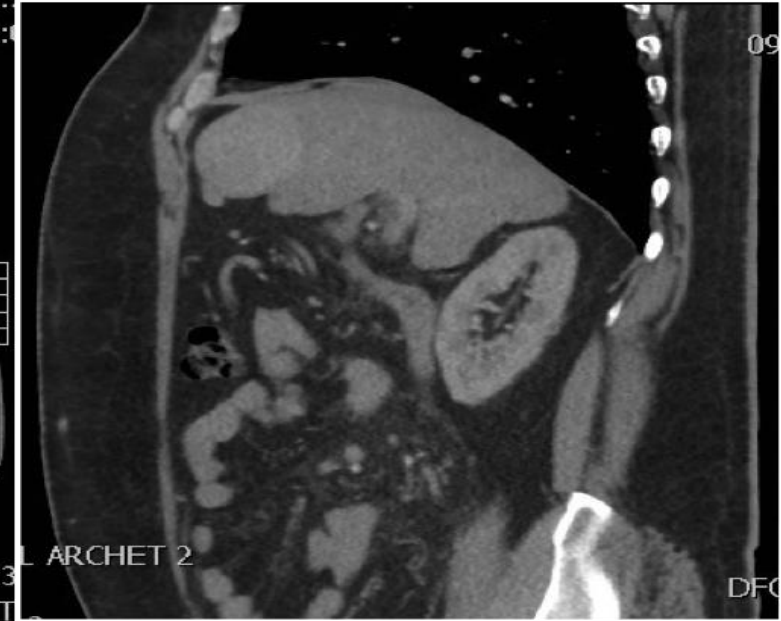
- De 06/2015 à 06/2016 : Echographie abdominale = RAS
- 12/2016 : présence d'un nodule suspect
- 01/2017 : TDM abdominal :



Temps artériel



Temps veineux



Temps artériel

Apparition d'un nodule hypervascularisé au temps artériel, sans franc wash-out au temps portal, de 54 mm du segment IV

AFP = N

Biopsie du nodule = CHC moyennement différencié

## Prise en charge

Traitement mixte par radio-fréquence + chimiolipiodol intra-artérielle hépatique, en avril 2017  
TDM de contrôle en 05/2017, 09/2017 et 01/2018 : pas de récurrence



Sans injection



Temps artériel



Temps portal

Que proposez-vous ?

## Prise en charge

Traitement mixte par radio-fréquence + chimiolipiodol intra-artérielle hépatique, en avril 2017  
TDM de contrôle en 05/2017, 09/2017 et 01/2018 : pas de récurrence



Sans injection



Temps artériel



Temps portal

Que proposez-vous ?  
Evaluation en vue d'une transplantation hépatique



## Comparaison CHC sur NASH versus sur VHC

Etude italienne multicentrique

	CHC sur NAFLD (n = 145)	CHC sur VHC (n = 611)	P
Age (ans)	67,8	71,1	<0,0001
Genre M	79 %	61 %	<0,0001
IMC	29	27	NS
Alcool*	45 %	9 %	<0,0001
Tabac	61 %	24 %	<0,0001
Diabète	73 %	25 %	<0,0001
HTA	73 %	37 %	<0,0001
Cirrhose	54 %	97 %	<0,0001
Child-Pugh	5,6	5,8	NS
Programme de dépistage	48 %	63 %	0,001
Taille de la plus grosse tumeur	4,1	3,3	0,003
Dans Milan	55 %	68 %	0,005
Tumeur infiltrante	15 %	4 %	<0,0001

\* Consommation < 30 g /j

## Comparaison CHC sur NASH versus sur VHC

- Survie moyenne des patients CHC sur NAFLD = 25,5 mois vs 33,7 mois chez les patients CHC sur VHC (p = 0,015).
- Survie moyenne de 30,2 mois vs 36,9 (p = 0,3), après analyse avec un score de propension intégrant :
  - âge,
  - sexe,
  - surveillance,
  - taille du plus gros nodule,
  - score de Child-Pugh
  - type de traitement
- Survie identique dans les patients CHC sur NAFLD et CHC sur VHC après transplantation hépatique

## POINTS FORTS

- 1 - Une NAFLD doit être recherchée chez tout patient ayant une insulino-résistance, un surpoids, une obésité, un syndrome métabolique, un diabète de type 2 ou une anomalie du bilan hépatique.
- 2 - La découverte à l'imagerie d'une stéatose hépatique (quel que soit le bilan hépatique) doit faire rechercher les paramètres du syndrome métabolique.
- 3 - L'évaluation non invasive de la fibrose hépatique est nécessaire à la prise en charge des patients.
- 4 – Les mesures diététiques, l'augmentation de l'activité physique et la lutte contre la sédentarité peuvent permettre une perte de poids significative et durable.
- 5 - La recherche de nouveaux médicaments est très active.

## Points forts : CHC sur cirrhose NASH

- Agir le plus tôt possible (avant la cirrhose, avant le CHC...)
- Rechercher et traiter les comorbidités hépatiques
- Le terrain peut limiter les possibilités thérapeutiques (âge, comorbidités vasculaires)
- Dépistage du CHC :
  - échographie abdominale / 6 mois
  - ± alternée à une imagerie en coupes
- Faut-il dépister le CHC chez les patients NASH avec une fibrose sévère voire non sévère ?