

Prise en charge de la NASH en 2018

⊖ Rodolphe Anty

(✉) Unité d'Hépatologie, pôle D.A.R.E., Centre Hospitalier Universitaire de Nice, INSERM, U1065, C3M, Equipe 8, « Complications hépatiques de l'obésité » Université Côte d'Azur, Nice, France

E-mail : anty.r@chu-nice.fr

Les stéatoses hépatiques métaboliques (appelées en anglais Non-Alcoholic Fatty liver Disease, NAFLD) regroupent un spectre d'anomalies hépatiques. Elles vont de la stéatose simple à la stéatohépatite (Non-Alcoholic Steato-Hepatitis, NASH) qui est associée au risque d'évolution vers la fibrose, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. La prévalence moyenne de la NAFLD dans la population mondiale serait de 25,2 %. Environ 15 à 20 % des personnes avec une NAFLD aurait une NASH [1].

La NAFLD est une pathologie complexe, favorisée par l'insulino-résistance qui nécessite une démarche diagnostique et une prise en charge décrites ci-dessous [2].

Démarche diagnostique

Évoquer le diagnostic

Une NAFLD doit être recherchée (échographie abdominale et bilan hépatique) chez tout patient ayant une

insulino-résistance (indice HOMA-IR élevé : [glycémie (mmol/L)*Insulinémie (mUI/L)/22,5] ≥ 2 à 3 – le seuil optimal doit faire l'objet d'évaluations futures–), un surpoids, une obésité, un syndrome métabolique (Tableau I), un diabète de type 2 ou une anomalie inexplicée du bilan hépatique [3-4]. Inversement, la découverte à l'imagerie d'une stéatose hépatique (quel que soit le bilan hépatique) doit faire rechercher les différents paramètres du syndrome métabolique [4].

Rechercher une comorbidité hépatique associée

La recherche et la quantification d'une prise d'alcool excessive (principal diagnostic différentiel et diagnostic parfois associé !) doivent être faites. Compte tenu de la fréquence de la NAFLD/NASH dans la population générale, l'élimination des autres causes d'atteinte hépatique doit être faite : hépatite virale B ou C, atteinte médicamenteuse, hémochromatose, hépatite auto-immune... [4].

Tableau I. Définition du syndrome métabolique (2009) [3]

3 éléments parmi	
Obésité centrale	Tour de taille (variable selon l'ethnie) : Sujet européen : H ≥ 94 cm, F ≥ 80 cm Sujet américain : H ≥ 102 cm, F ≥ 88 cm Sujet asiatique : H ≥ 90 cm, F ≥ 80 cm
Élévation des triglycérides	≥ 1,5 g/L (1,7 mmol/l) ou traitement spécifique
Baisse du HDL-Cholestérol	H : < 0,4 g/L (1,03 mmol/l) ; F : < 0,5 g/L (1,29 mmol/l) ou traitement spécifique
Élévation de la pression artérielle	Systolique ≥ 130 mmHg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou traitement spécifique
Élévation de la glycémie	≥ 1,0 g/L (5,6 mmol/l) ou diabète de type 2 connu

H : Homme ; F : Femme ; HDL : High Density Lipoprotein

Liens d'intérêt

Abbvie, Gilead, MSD, Mayoli-Spindler, Intercept

Éliminer une NAFLD/NASH secondaire

Avant de retenir le diagnostic de NAFLD/NASH « primitive », on doit vérifier l'absence de causes rares de NAFLD/NASH secondaires notamment : la prise de médicaments responsables d'une stéatose hépatique (corticoïde, amiodarone, œstrogène, tamoxifène, anti-protéases du VIH), une maladie de Wilson, une pullulation microbienne intestinale, une nutrition parentérale, une dénutrition sévère, une a/hypo-bétalipoprotéïnémie, un hypopituitarisme ou une hypothyroïdie [4].

Évaluer l'état hépatique

L'évaluation de la fibrose hépatique est essentielle à la prise en charge des patients. Les recommandations émises en 2016 par la société européenne d'étude du foie (EASL) préconisent la combinaison d'un test de biomarqueurs sériques et d'une mesure de l'élastographie hépatique (FibroScan®, sonde M ou sonde XL spécialement développée pour les patients obèses). Différents tests sériques gratuits (NAFLD fibrosis score (www.naflscore.com), Fib 4 (medicalcul.free.fr/fib4.html)) ou commerciaux (ELF®, Fibrotest®, FibromètreVCTE®) sont disponibles. La valeur des différents seuils de fibrose obtenus avec ces différents marqueurs n'est pas encore définie.

Dans les cas où l'évaluation non invasive de la fibrose est inefficace ou discordante, une biopsie hépatique doit être proposée. Dans le cas où les méthodes non invasives sont en faveur de lésions de fibrose sévère ou de cirrhose, une biopsie hépatique de confirmation peut être réalisée.

Actuellement, il n'y a pas de test non invasif validé pour différencier la stéatose simple de la NASH [4-5].

Traitement de la NAFLD

Mesures générales

La recherche et la prise en charge des paramètres du syndrome métabolique sont préconisées. La recherche des autres facteurs de risque cardio-vasculaire non inclus dans la définition du syndrome métabolique, tel que l'âge, un antécédent familial de maladie coronaire précoce, un tabagisme, une

élévation du *low density lipoprotein* (LDL) cholestérol, doit être également réalisée. Les valeurs cibles du LDL cholestérol sont variables entre les recommandations françaises, européennes et américaines mais prennent en compte le nombre de facteurs de risque cardio-vasculaire (cf. Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte : prise en charge. HAS 2015. www.has-sante.fr). Il n'y a pas de risque accru de toxicité hépatique à l'emploi d'une statine au cours de la NAFLD.

L'utilisation de la metformine est possible chez les patients diabétiques avec une NAFLD. L'usage du liraglutide (agoniste du récepteur du Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1)) est logique chez ces patients, compte tenu de résultats préliminaires encourageants (diminution de la stéatose, de la stéatohépatite, et de la fibrose chez des patients avec NASH, avec ou sans diabète de type 2, étude LEAN) [6].

La recherche et la prise en charge des autres manifestations extra-hépatiques tels que le syndrome d'apnée-hypopnée obstructif du sommeil, l'ostéoporose, une maladie rénale chronique, le syndrome des ovaires polykystiques et une hypothyroïdie sont nécessaires [4].

Les décès par cancer sont la deuxième cause de mortalité des patients ayant

une NAFLD, derrière les maladies cardio-vasculaires. En effet, le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque de cancer en général et de cancers digestifs en particulier. De ce fait, l'application des recommandations de dépistage du cancer colo-rectal, du cancer de la prostate, du cancer du sein et l'arrêt du tabac sont particulièrement importants dans cette population.

Enfin, en cas de cirrhose, un dépistage semestriel du carcinome hépatocellulaire et un dépistage de l'hypertension portale doivent être réalisés. Bien que 30 % des cas de carcinome hépatocellulaire surviennent sur une NASH sans cirrhose, il n'y a pas encore de recommandation de dépistage chez ces patients.

Mesures spécifiques

Mesures non médicamenteuses

Chez les patients présentant un surpoids ou une obésité centrale, l'objectif est une perte de 7 à 10 % du poids corporel. Deux volets de prise en charge sont préconisés en pratique :

- Le premier volet thérapeutique consiste en une modification des habitudes alimentaires avec des apports en macronutriments adaptés (Tableau II). Le régime traditionnel méditerranéen a de très

Tableau II. Recommandations pratiques de la prise en charge de la NAFLD, modifiées d'après les guidelines EASL 2016 [4]

Cibles	Recommandations
Restriction énergétique	Diminution de la ration calorique de 500 à 1 000 kcal afin d'induire une perte de poids de 500 à 1 000 g/semaine Objectif : perte de 7 à 10 % du poids initial Approche au long cours, à combiner avec l'augmentation de l'activité physique selon les principes de thérapie cognitivo-comportementale
Composition en macronutriments	Régime méditerranéen Régime pauvre en graisse et riche ou modéré en hydrate de carbone (par ex. : hydrates de carbone 64 %, lipides 22 % avec <10 % de la ratio calorique apportée par des acides gras saturés, protéines 14 %) Privilégier des hydrates de carbone à faible index glycémique
Apports en fibres	Au moins 5 portions de fruits ou légumes par jour (apport en fibres > 20 g/j)
Apport en fructose industriel	Éviter les sodas et les aliments riches en fructose industriel
Prise d'alcool	Garder des apports inférieurs aux recommandations (30 g/j chez l'homme, 20 g/j chez la femme)
Café	Pas de limitation hépatique
Exercice/activité physique	≥ 150-200 mn/semaine d'activité physique modérée à intense, aérobie, en 3 à 5 sessions (marche rapide, vélo statique...) Les exercices en résistance sont aussi efficaces Le type d'activité physique doit dépendre des préférences du patients afin d'être maintenue au long cours Lutte contre la sédentarité

nombreux effets bénéfiques sur la santé globale. La consommation de café (notamment à la cafetière électrique) est plutôt protectrice de la stéatose, voire de la fibrose hépatique [4, 7].

- Le deuxième volet de la prise en charge est celui de l'augmentation de l'activité physique (activité physique aérobie ou en résistance) et de la lutte contre la sédentarité. L'augmentation de l'activité physique améliore la stéatose hépatique même en l'absence de perte de poids [4].

Les mesures diététiques, l'augmentation de l'activité physique et la lutte contre la sédentarité sont associées pour permettre une perte de poids significative et durable dans le temps. Cela doit s'inscrire dans un projet de modification durable du mode de vie.

Les troubles du comportement alimentaire (addiction au sucre, au sel, boulimie), doivent faire l'objet d'une prise en charge en addictologie et/ou d'une thérapie comportementale.

En cas de fibrose sévère ou de cirrhose, l'arrêt de toute boisson alcoolisée est recommandé.

Médicaments

Bien qu'il soit toujours impératif de mettre en place les mesures hygiéno-diététiques, il est parfois extrêmement difficile pour certains malades de suivre ces mesures à long terme. Il est donc important d'identifier le moment où la prescription de médicaments, selon la gravité de la maladie hépatique, serait nécessaire.

Cependant, aucun médicament n'a actuellement l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication par les agences sanitaires américaines ou européennes.

Les recommandations des sociétés savantes américaines et européennes proposent d'utiliser de la vitamine E (800 UI/j) [4, 8]. Cependant, son innocuité au long terme n'est pas clairement établie. Une augmentation du risque d'accident vasculaire hémorragique et de cancer de la prostate serait présente.

La pioglitazone est également retenue par ces recommandations internatio-

nales [4, 8]. Cependant, son usage au long cours est associé à une prise de poids, à un risque d'ostéoporose voire un risque de cancer de vessie, ce qui n'a pas permis de retenir son indication en France.

La metformine et l'acide urso-désoxycholique n'ont pas prouvé d'amélioration franche de l'histologie hépatique et ne sont pas recommandés.

La recherche de nouveaux médicaments est actuellement très active dans le domaine des stéatoses hépatiques [9-10]. Parmi les médicaments potentiels du futur, l'acide obéticholique (agoniste du *Farnesoid X Receptor*), l'élafibranor (double agoniste du *Peroxisome proliferator-activated receptor* (PPAR) alpha et du PPAR delta), le cénicriviroc (antagoniste du *C-C chemokine receptor type 2 (CCR2) et CCR5*) et le selonsertib (inhibiteur du *apoptosis signal-regulating kinase 1*) sont en cours d'essais thérapeutiques internationaux de phase 3 [11].

La modulation du microbiote intestinal à l'aide de prébiotiques, probiotiques, synbiotiques, antibiotiques, voire par la transplantation fécale est une piste en cours d'évaluation [12].

Chirurgie bariatrique

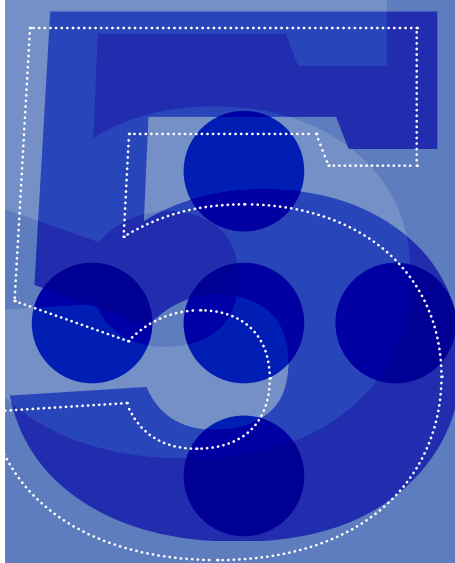
La chirurgie bariatrique, notamment par *gastric by pass* ou *sleeve gastrectomy*, permet une perte de poids significative et durable dans le temps. Ce traitement permet une résolution de la stéatose, de la stéatohépatite (dans 85 % des cas) et de la fibrose (dans 50 % des cas) chez les patients atteints de NASH, 1 an après la chirurgie bariatrique [13-14].

Références

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* 2016;64:73-84.
2. Rinella ME. Nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review. *JAMA* 2015;313:2263-2273.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American

Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.

4. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association for the Study of Obesity. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
5. European Association for Study of Liver, Asociacion Latinoamericana para el Estudio del H. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. *J Hepatol* 2015;63:237-264.
6. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, Barton D, Hull D, Parker R, Hazlehurst JM, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2015.
7. Anty R, Marjoux S, Iannelli A, Patouraux S, Schneck AS, Bonnafous S, Gire C, et al. Regular coffee but not espresso drinking is protective against fibrosis in a cohort mainly composed of morbidly obese European women with NAFLD undergoing bariatric surgery. *J Hepatol*. 2012;57:1090-1096.
8. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, Charlton M, et al. The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012;142:1592-1609. Epub 2012 May 15.
9. Ratziu V, Harrison SA, Francque S, Bedossa P, Leher P, Serfaty L, Romero-Gomez M, et al. Elafibranor, an Agonist of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-alpha and -delta, Induces Resolution of Nonalcoholic Steatohepatitis Without Fibrosis Worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-1159 e1145.
10. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, Lavine JE, Van Natta ML, Abdelmalek MF, Chalasani N, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.
11. Ratziu V. Novel Pharmacotherapy Options for NASH. *Dig Dis Sci* 2016;61:1398-1405.
12. Leung C, Rivera L, Furness JB, Angus PW. The role of the gut microbiota in NAFLD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:412-425.
13. Caiazzo R, Lassailly G, Leteurtre E, Baud G, Verkindt H, Raverdy V, Buob D, et al. Roux-en-Y gastric bypass versus adjustable gastric banding to reduce nonalcoholic fatty liver disease: a 5-year controlled longitudinal study. *Ann Surg* 2014;260:893-898; discussion 898-899.
14. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, Pigeyre M, Verkindt H, Labreuche J, Raverdy V, et al. Bariatric Surgery Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis in Morbidly Obese Patients. *Gastroenterology* 2015; 149:379-388; quiz e315-376.



LES CINQ POINTS FORTS

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.

La découverte à l'imagerie d'une stéatose hépatique (quel que soit le bilan hépatique) doit faire rechercher les paramètres du syndrome métabolique.

L'évaluation non invasive de la fibrose hépatique est nécessaire à la prise en charge des patients.

Les mesures diététiques, l'augmentation de l'activité physique et la lutte contre la sédentarité peuvent permettre une perte de poids significative et durable.

La recherche de nouveaux médicaments est très active.