NASH: Recommandations EASL

Clinical Practice Guidelines

EASL JOURNAL OF HEPATOLOGY

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease☆

European Association for the Study of the Liver (EASL)*, European Association for the Study of Diabetes (EASD) and European Association for the Study of Obesity (EASO)

Objectifs pédagogiques

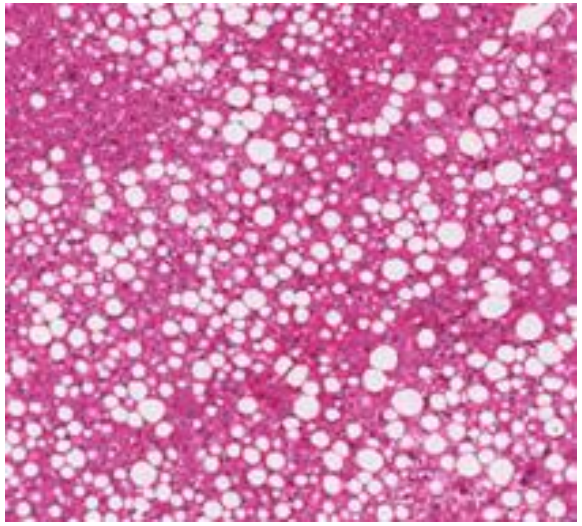
- **Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque de la NASH**
- **Définir la stratégie diagnostique : place respective des tests invasifs et non invasifs**
- **Connaître l'histoire naturelle de la NASH et les modalités de sa surveillance**
- **Connaître les possibilités thérapeutiques en général et en cas de diabète ou d'obésité**

LIENS D'INTÉRÊT

Comité de réflexion, Consultant, Invitation à des congrès, Honoraires orateur, Aide à la recherche, de la part de:

- Abbvie
- Allergan
- Echosens
- Gilead
- Intercept

NAFLD : définition



- Stéatose hépatique
  - Histologie : vésicules lipidiques dans >5% des hépatocytes
  - Spectroscopie (1H-MRS) ou IRM : fraction de graisse >5,6%

- En dehors de :
  - Consommation à risque de boissons alcoolisées (homme : ≥30 g/j, femme : ≥20 g/j)
  - Traitement stéatogène (corticoïde, methotrexate, amiodarone, tamoxifène…)
  - Autre cause d’hépatopathie chronique

NAFLD : définition

Stéatose
+ Inflammation lobulaire
+ Ballonnisation hépatocytes

NAFL
(stéatose isolée)

NASH

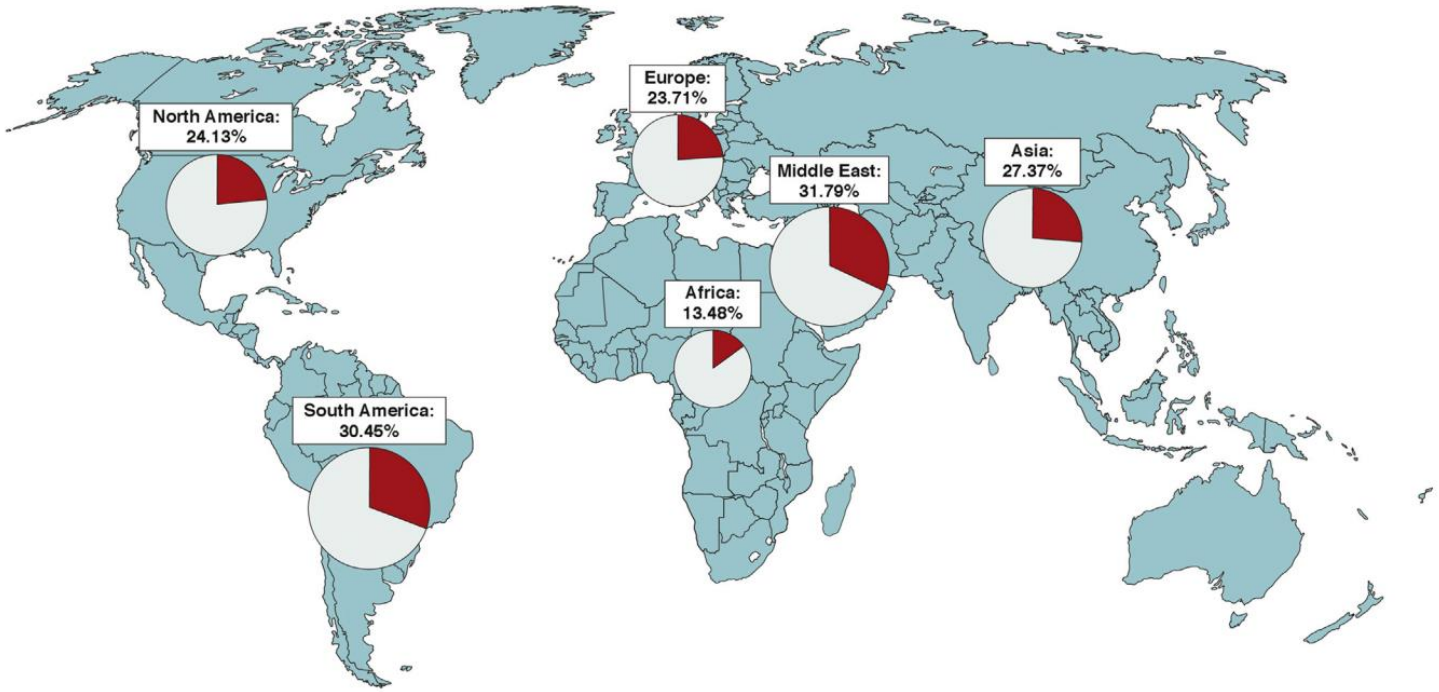
F0	F1	F2	F3	4

Fibrose

Complications

FACTEUR DE RISQUE	RECOMMANDATIONS EASL
Génétique (PNPLA3, TM6SF2)	Il n'est pas recommandé d'effectuer un génotypage de façon systématique en routine (B2)
Hygiène de vie	L'évaluation des habitudes alimentaires et de l'activité physique fait partie du dépistage de la NAFLD (A1)
Obésité Syndrome métabolique	La recherche d'une NAFLD par les enzymes hépatiques et/ou l'échographie devrait faire partie du bilan de routine chez les patients obèses / avec un syndrome métabolique (A2)
Insulino-résistance	Le score HOMA (glycémie * insulinémie / 22,5), qui fournit une estimation de l'insulino-résistance, peut aider au diagnostic de NAFLD en cas de doute (B2)
Diabète de type 2	La NAFLD doit être recherchée chez les diabétiques de type 2, quelque soit le niveau des transaminases, car ces patients sont à risque de maladie hépatique évolutive (A2)

Epidémiologie



1ère cause d'hépatopathie chronique, USA (1)

1ère cause de cirrhose, USA (2)

1ère cause d'hépatopathie chronique associée au CHC, GB (3)

En passe de devenir la 1ère indication de transplantation hépatique, USA (4)

(1) Younossi, Clin Gastroenterol Hepatol 2011; (2) Setiawan, Hepatology 2017
(3) Dyson, J Hepatol 2014; (4) Goldberg, Gastroenterology 2017

Diagnostic de la NAFLD

Motif de consultation

Cytolyse
Hyper-ferritinémie
Stéatose échographie
Elévation Gamma-GT

Elimine autres causes

Terrain métabolique
(Obésité / Synd. Met. / Insulino-R. / Diabète Type 2)

Très probable NAFLD

Diagnostic d'élimination !

Ne pas s'arrêter aux « évidences »

« Signes d'alarme »

Cytolyse >5N

Ferritinémie >1000 µg/l, CST >45%

Sujet jeune, anticorps positifs

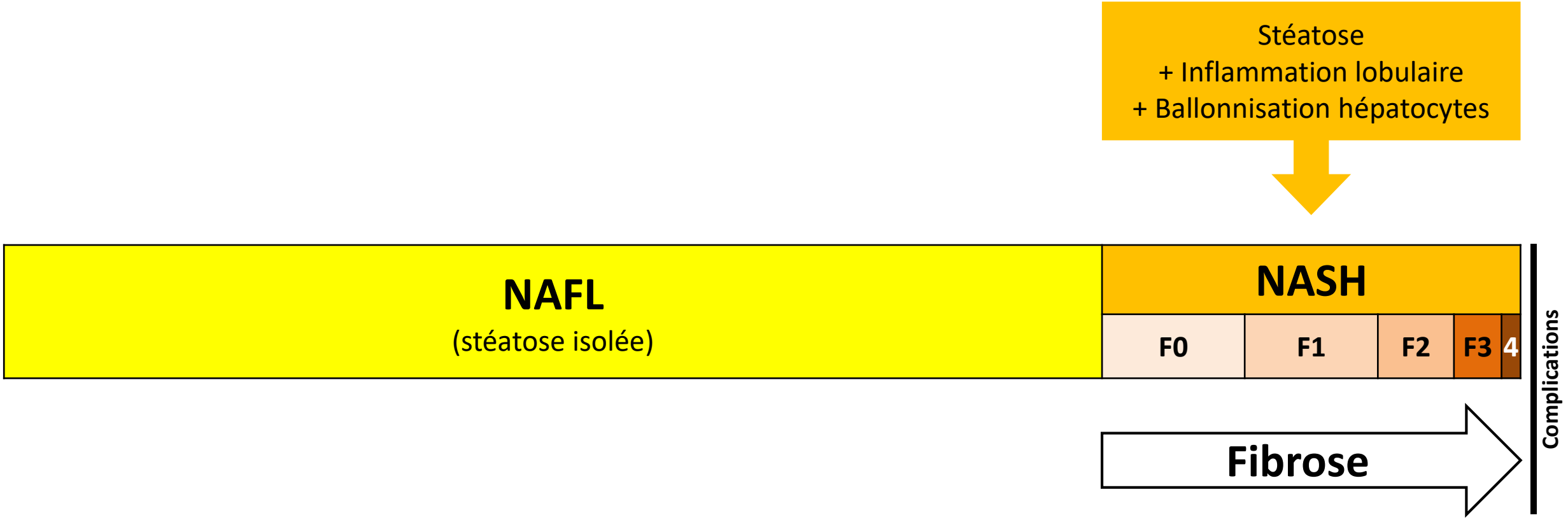
Autres pathologies auto-immunes

Augmentation des PAL

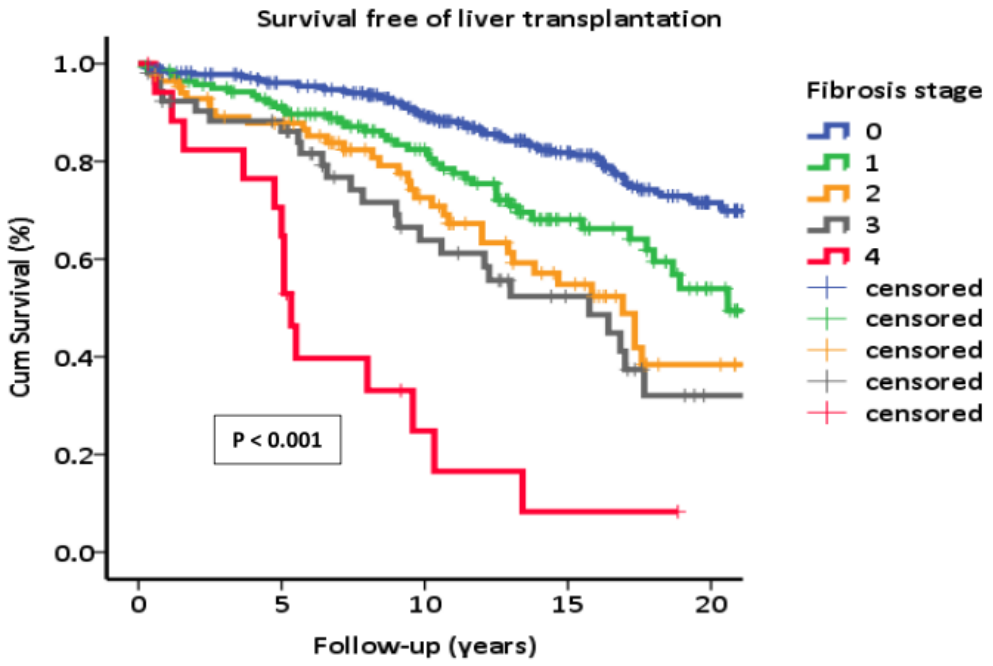
…

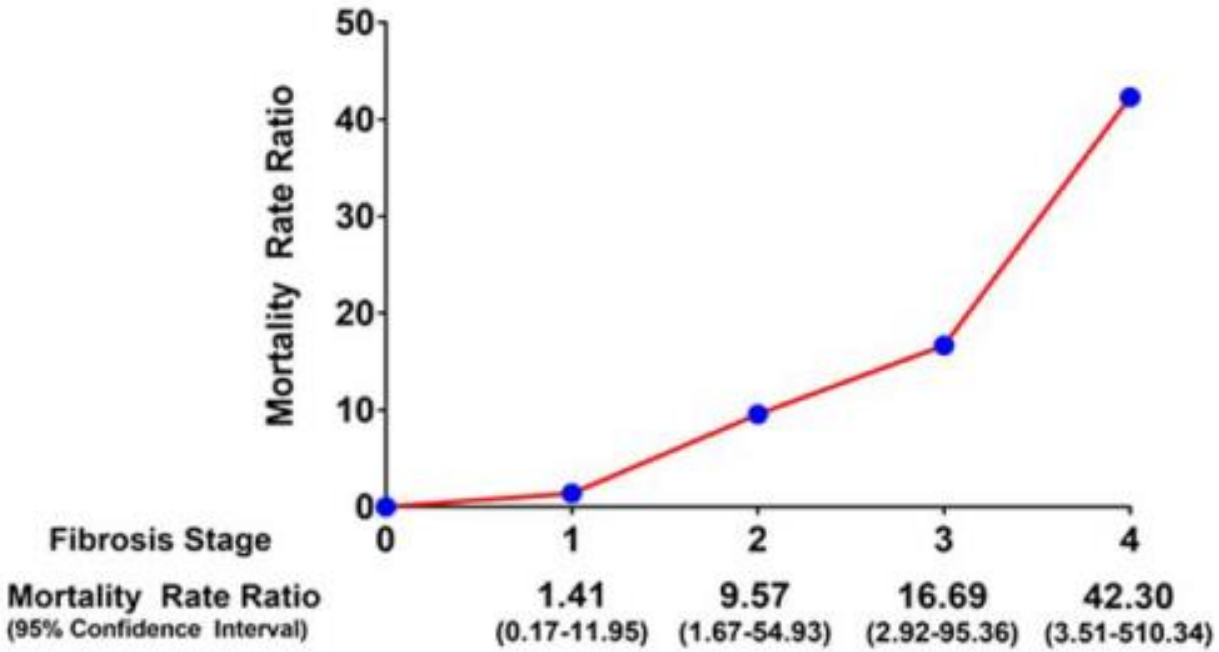
Envisager biopsie hépatique

Evaluation de la sévérité



Evaluation de la sévérité





Angulo, Gastroenterology 2015
Dulai, Hepatology 2017

Tests non-invasifs de fibrose hépatique

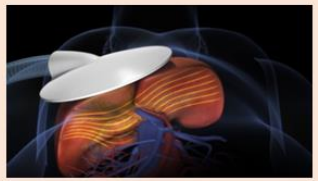
TESTS SANGUINS

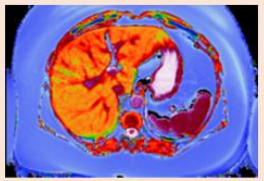
Marqueurs	Tests
Simple: ASAT, ALAT, plaquettes, bilirubine, INR, albumine…	APRI, FIB4, eLIFT NAFLD fibrosis score
Specialisés : α2macroglobuline, hyaluronate, TIMP1, P3NP…	Fibrotest, Hepascore, ELF, FibroMètre

ELASTOMETRIE

Fibroscan

pSWE, 2D SWE





IRM
ERM

Disponibilité

Coût

EASL

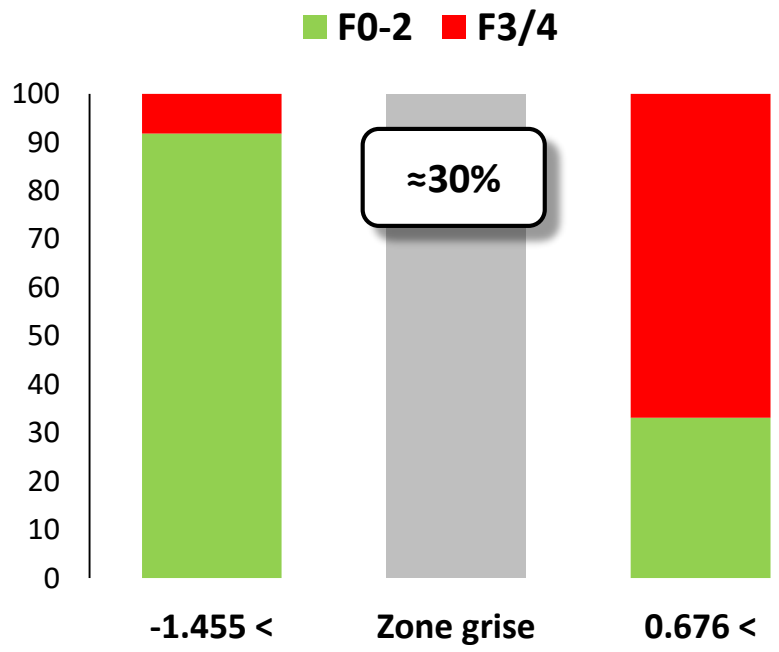
DIAGNOSTIC NON-INVASIF DE LA FIBROSE HÉPATIQUE

Les tests sanguins et l'élastographie impulsionnelle (Fibroscan) sont des procédures acceptables pour identifier les patients à faible risque de fibrose hépatique avancée et de cirrhose dans la NAFLD (A2)

Tests sanguins de fibrose simple

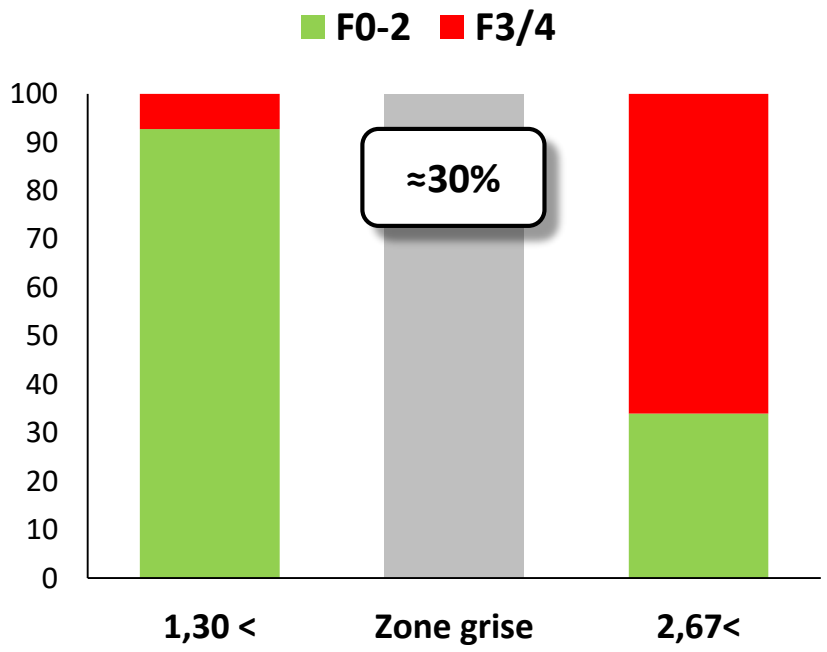
NAFLD fibrosis score

(Age, IMC, glycémie, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine)



FIB-4

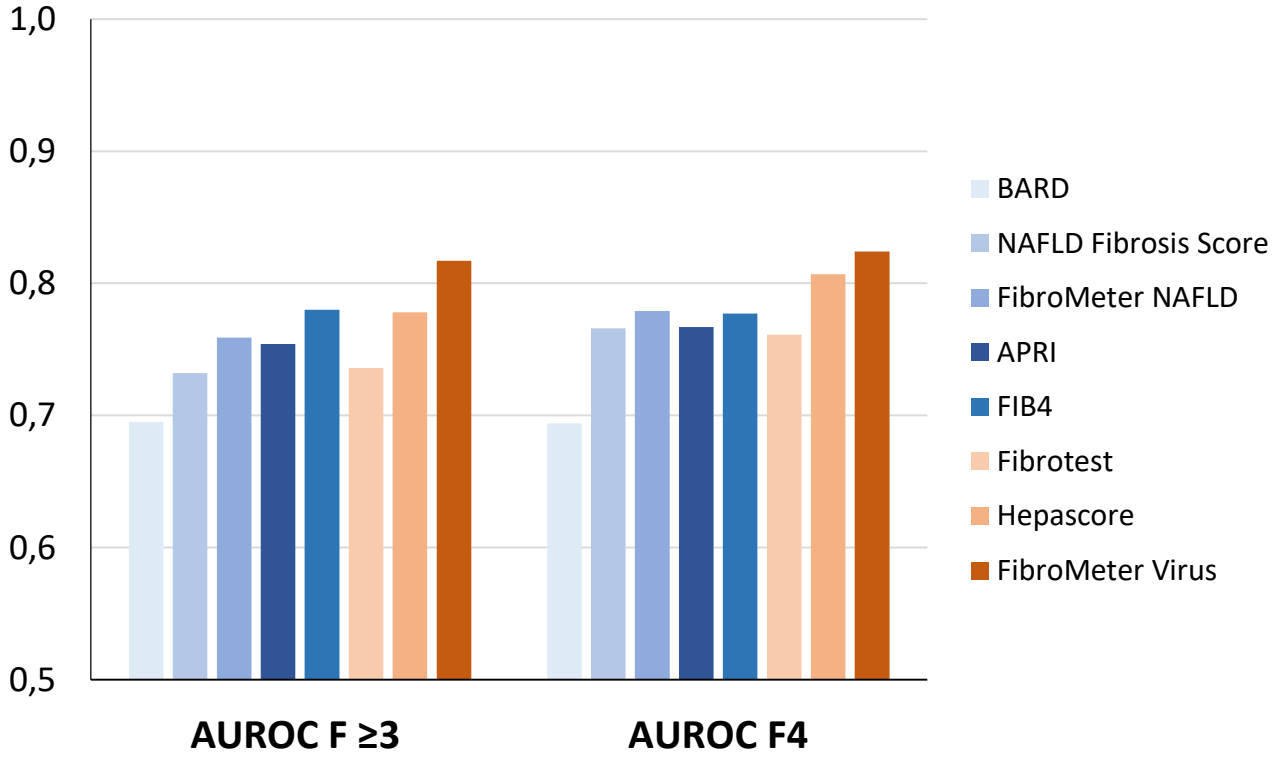
(Age, ASAT, ALAT, plaquettes)

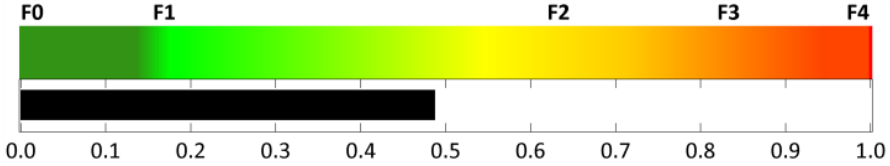


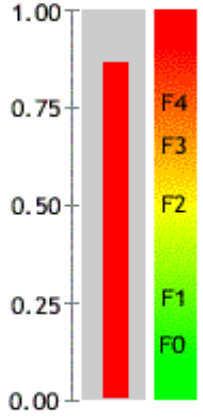
Xiao, Hepatology 2017

Tests sanguins de fibrose spécialisés

Fibrotest, FibroMètre, Hepascore, ELF

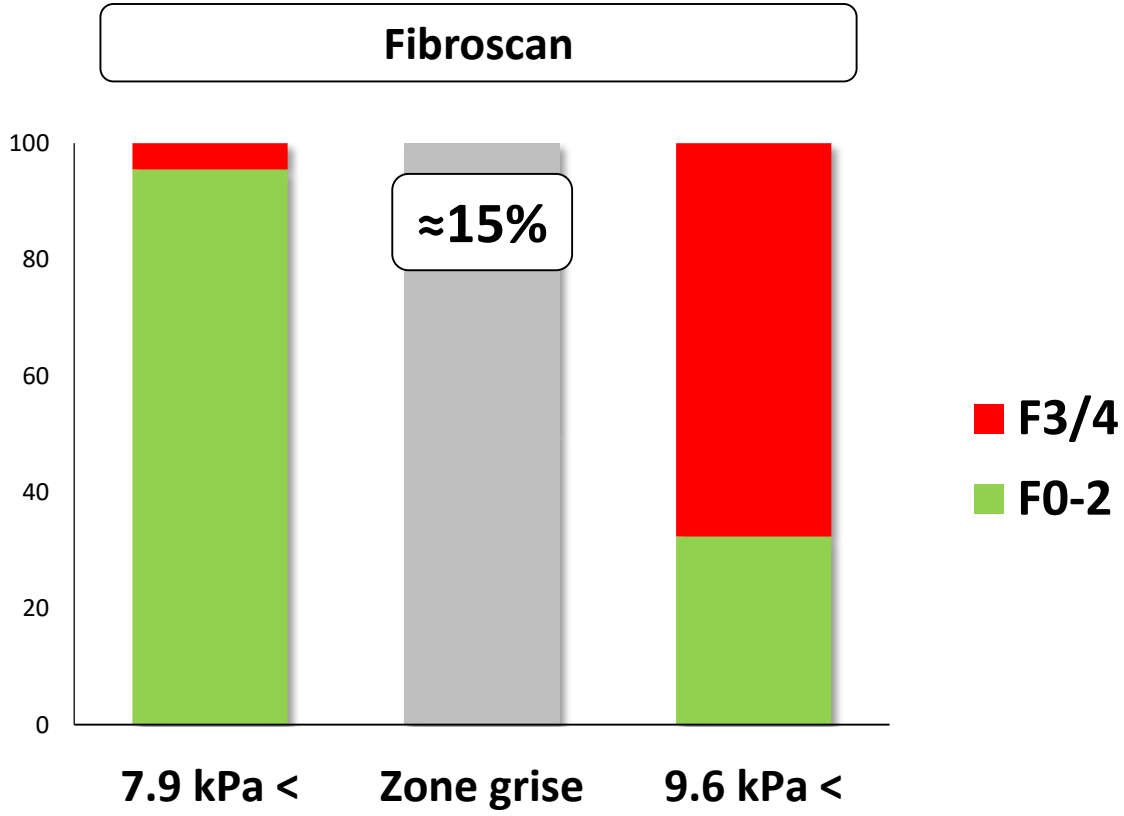


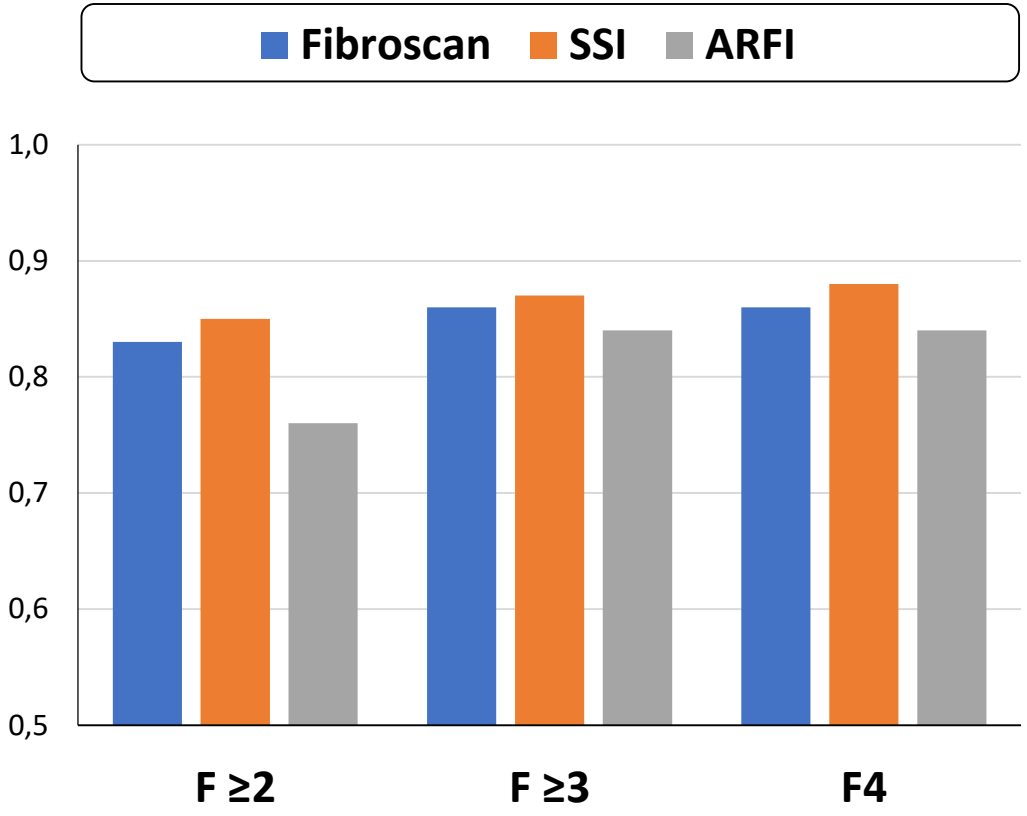




Boursier, J Hepatol 2016

Elastométrie





Xiao, Hepatology 2017; Cassinoto Hepatology 2015

Evaluation de la sévérité

EASL

Le diagnostic de fibrose avancée et de cirrhose devrait être confirmé par la réalisation d'une biopsie hépatique en raison de la valeur prédictive positive insuffisante des tests non-invasifs (B2)

EASL

L'amélioration du diagnostic non-invasif par l'association d'un test sanguin avec le Fibroscan devrait permettre de réduire le nombre de biopsies hépatiques (B2)

EASL

La biopsie hépatique reste l'examen de référence pour le diagnostic de NASH (A1)

Surveillance hépatique

EASL

SURVEILLANCE DE LA NAFLD

NAFLD sans facteur de risque de progression * : TOUS LES 2-3 ANS

NASH et/ou fibrose : TOUS LES ANS

Stade de fibrose évalué par les tests non-invasifs	Facteur de risque de progression de la fibrose hépatique *	Rythme de surveillance
F0-F1	Non	Tous les 3 ans
	Oui	Tous les 2 ans
F2	Non	Tous les 1-2 ans
	Oui	Annuel
F3		Annuel
F4		Semestriel

* Âge >50 ans, diabète type 2, syndrome métabolique, hypertension artérielle, cytolyse hépatique

EASL

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire n'est pas recommandé chez les patients non-cirrhotiques (B1)

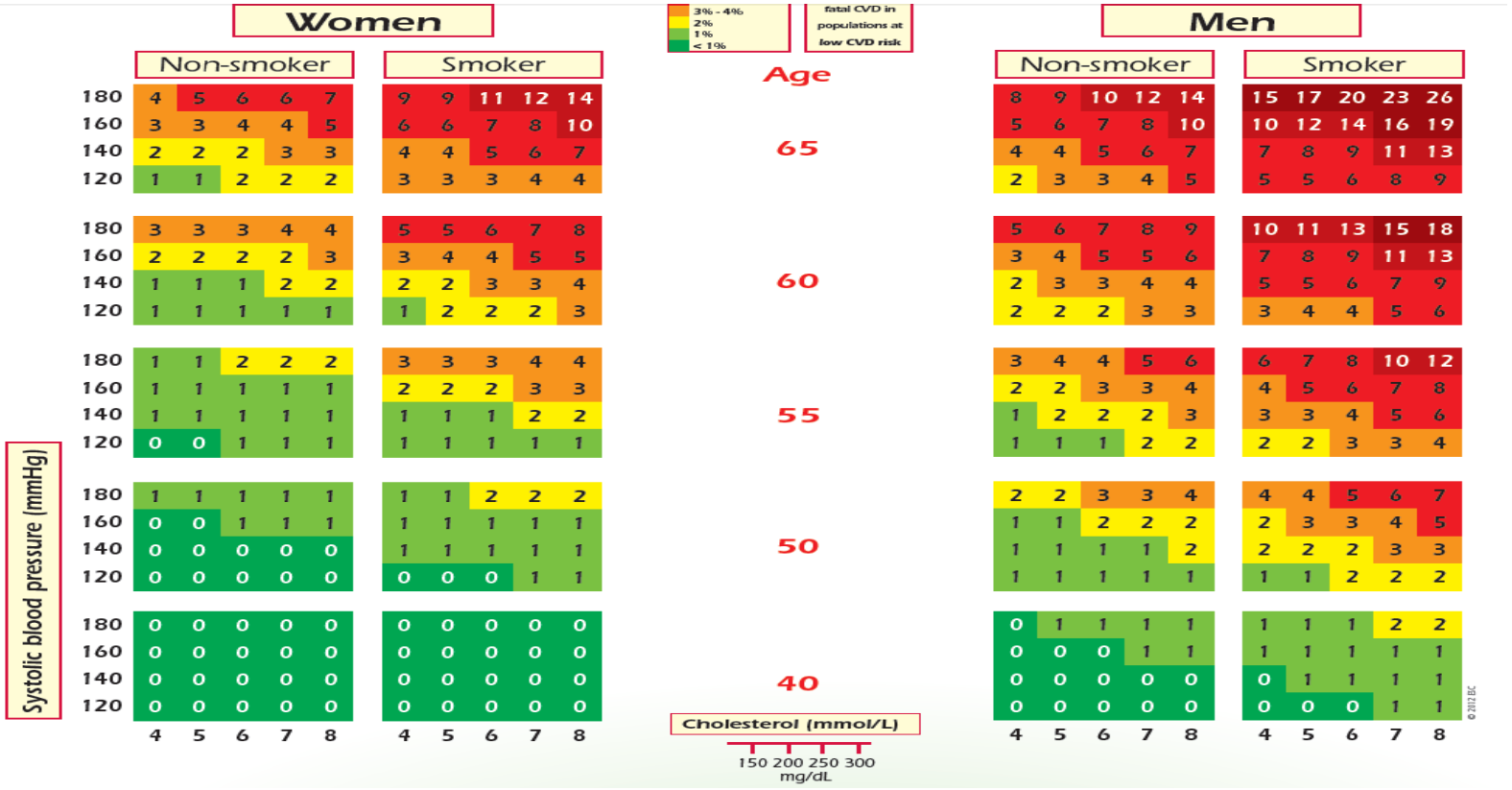
Surveillance extra-hépatique ?

EASL

L'évaluation du risque cardiovasculaire est recommandée chez les patients NAFLD (A1)

EASL

Le dépistage du diabète de type 2 est recommandé chez les patients NAFLD, par la réalisation d'une glycémie à jeûn ou de l'HbA1c (A1)

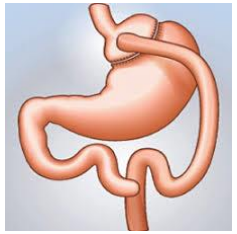


Traitement de la NAFLD

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

CHIRURGIE BARIATRIQUE



Traitement de la NAFLD

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

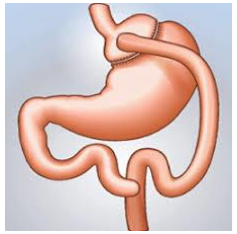
EASL

- **Régime méditerranéen**
- **↑ activité physique**

- **<u>Objectif</u> : perte de 7 à 10% du poids corporel (B1)**

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

CHIRURGIE BARIATRIQUE

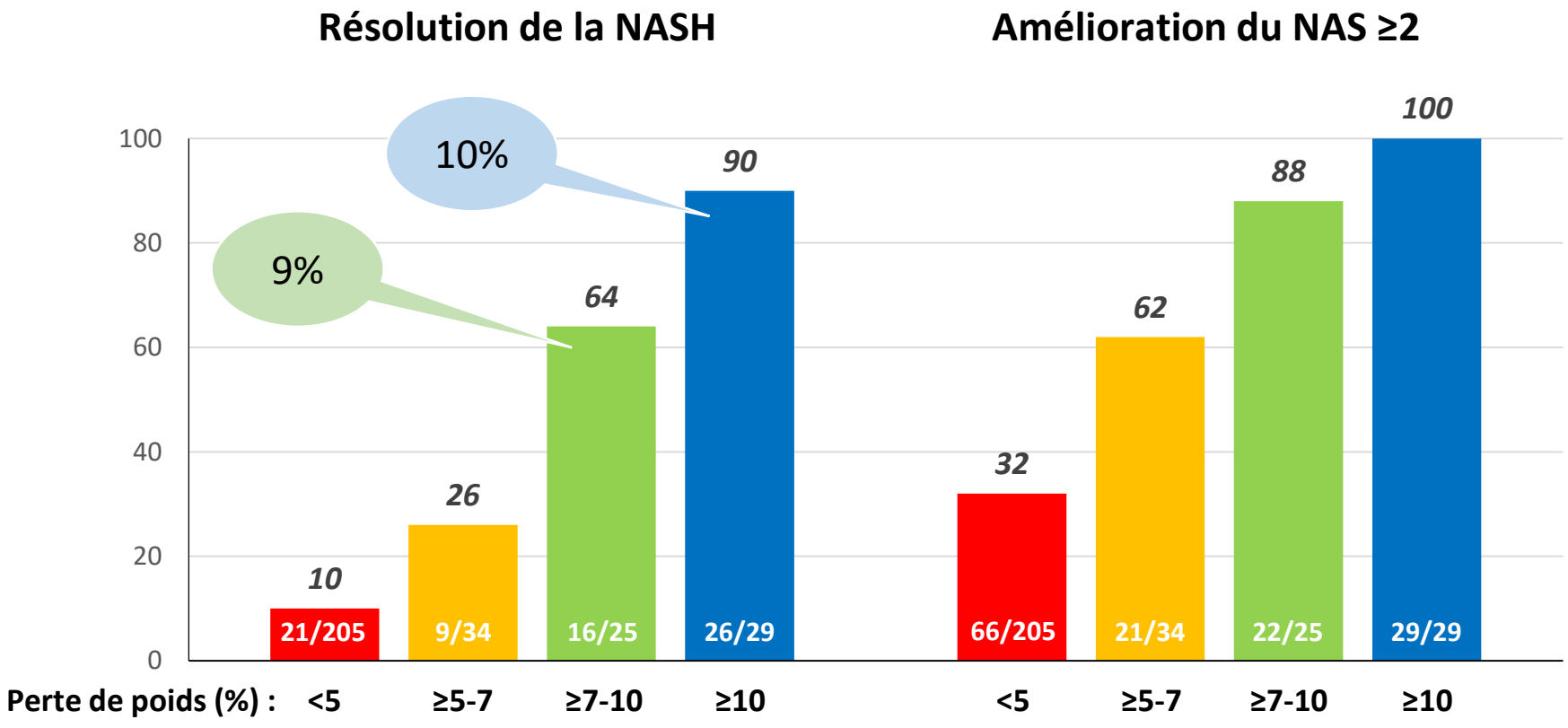


Règles hygiéno-diététiques

293 patients NASH

52 semaines régime + exercice

Biopsie hépatique avant/après



Vilar-Gomes, Gastroenterology 2015

Traitement de la NAFLD

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

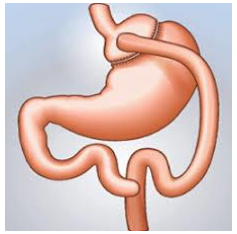
EASL

- **Régime méditerranéen**
- **↑ activité physique**

- **<u>Objectif</u> : perte de 7 à 10% du poids corporel (B1)**

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

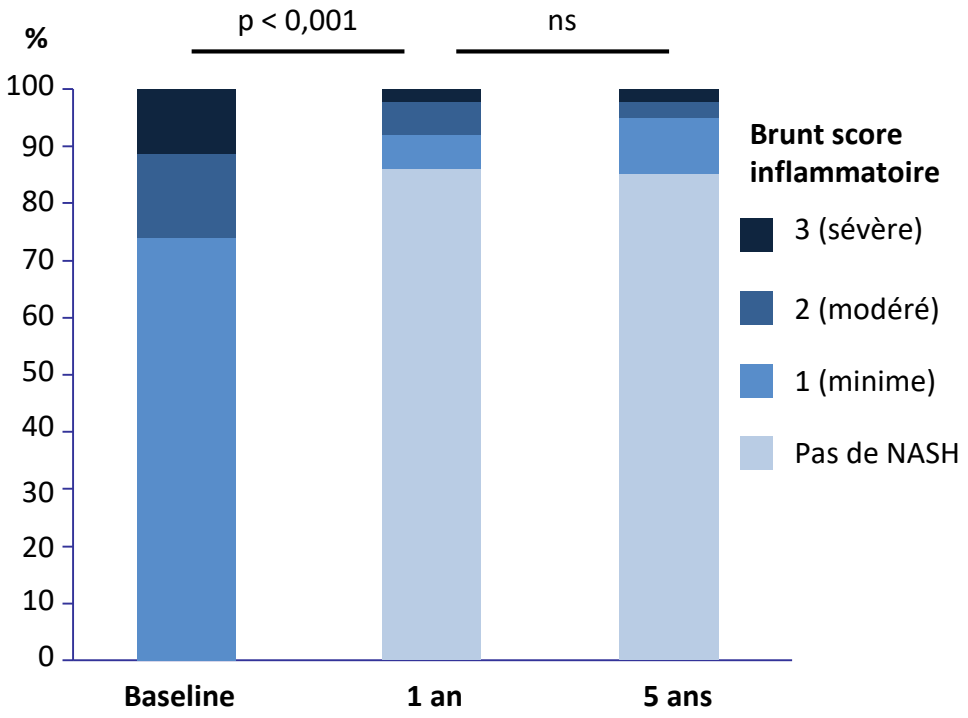
CHIRURGIE BARIATRIQUE



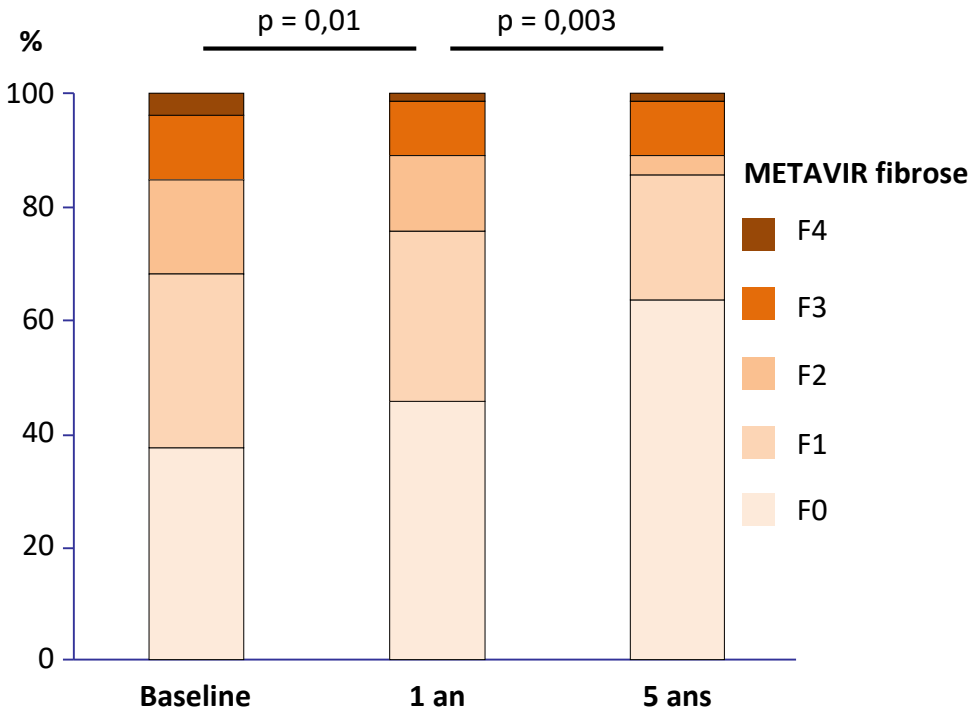
Recommandations HAS 2009

Chirurgie bariatrique

Probabilité de disparition de la NASH



Evolution à long-terme de la fibrose après chirurgie bariatrique



Lassailly, Liver Meeting AASLD 2018

Traitement de la NAFLD

RÈGLES HYGIÉNO-DIÉTÉTIQUES

EASL

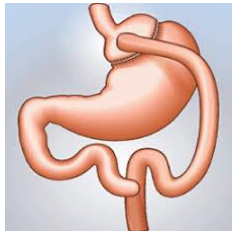
- Régime méditerranéen
- ↑ activité physique
- <u>Objectif</u> : perte de 7 à 10% du poids corporel (B1)

TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

EASL

- Patients NASH avec fibrose significative F ≥2 (B1)
- Stades plus précoces de NASH lorsqu'il existe des facteurs de risque de progression de la fibrose (B1)

CHIRURGIE BARIATRIQUE



Recommandations HAS 2009

Traitements pharmacologiques

Pas d'efficacité démontrée :
Metformine, AUDC, acides gras polyinsaturés, orlisat, ezetimibe, pentoxyfilline, saignées

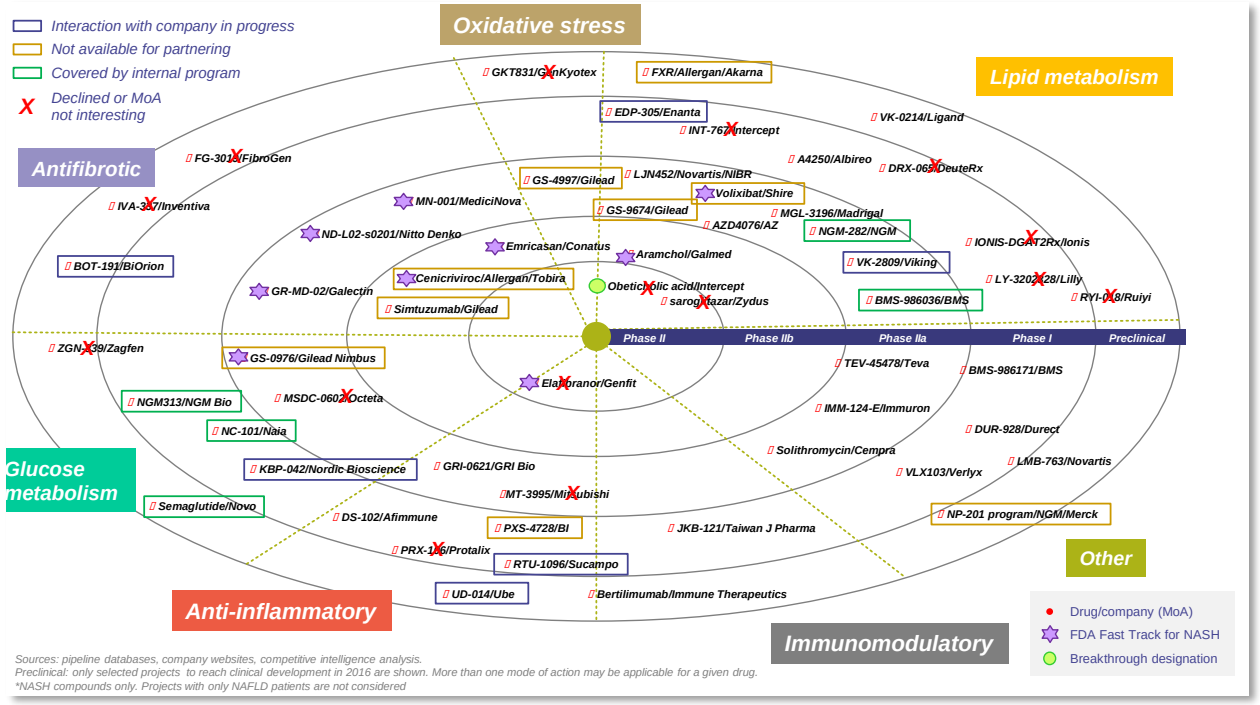
EASL

- **Sans aucune recommandation forte, la vitamine E peut être utilisée comme traitement de la NASH (B2)**
- **Le traitement doit être stoppé au bout de 6 mois s'il n'y a pas d'amélioration des transaminases sériques (C2)**
- **Aucune recommandation ne peut être faite si les transaminases sont normales en début de traitement (C2)**

Autres traitements ayant montré une efficacité:

- **Thiazolidinediones (Pioglitazone, Rosiglitazone)**
- **Analogue GLP-1 (Liraglutide)**

Essais thérapeutiques



Points forts

- **La NAFLD atteint 25 % de la population mondiale et est devenue la première cause de maladie chronique du foie.**
- **Le diagnostic de NAFLD est le plus souvent un diagnostic d'élimination : stéatose hépatique dans un contexte dysmétabolique après exclusion des autres causes de maladie chronique du foie et de stéatose.**
- **Le pronostic de la NAFLD est principalement lié au degré de fibrose hépatique qui peut être évalué à l'aide de tests non-invasifs (tests sanguins, élastométrie).**
- **La base du traitement de la NAFLD repose sur les modifications du style de vie (régime alimentaire de type méditerranéen, exercice physique) avec pour objectif la perte de poids (au minimum 7 %, idéalement 10 % du poids corporel).**
- **Aucun traitement pharmacologique n'est actuellement validé dans la NAFLD, même si de nombreuses molécules sont en cours d'évaluation dans la NASH.**
- **Les accidents cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité des patients avec une NAFLD. Il faut savoir dépister le diabète et évaluer le risque cardiovasculaire chez ces patients, afin de les orienter vers une prise en charge spécialisée si besoin.**