



Dr Alexandre PARIENTE

NASH : prise en charge

- Savoir évoquer une NASH
- Savoir la diagnostiquer et savoir la traiter



Conflits d'intérêts

- Dr Alexandre PARIENTE
 - Laboratoires JANSSEN CILAG
 - Laboratoires UCB
 - Laboratoires ROCHE

Foie gras non alcoolique

Prise en charge

Alex Pariente, Pau
FMC-HGE, Mars 08

Remerciements à Catherine Buffet, Vlad Ratziu, Lawrence Serfaty, Antoine Hadengue, Monique Laurelli



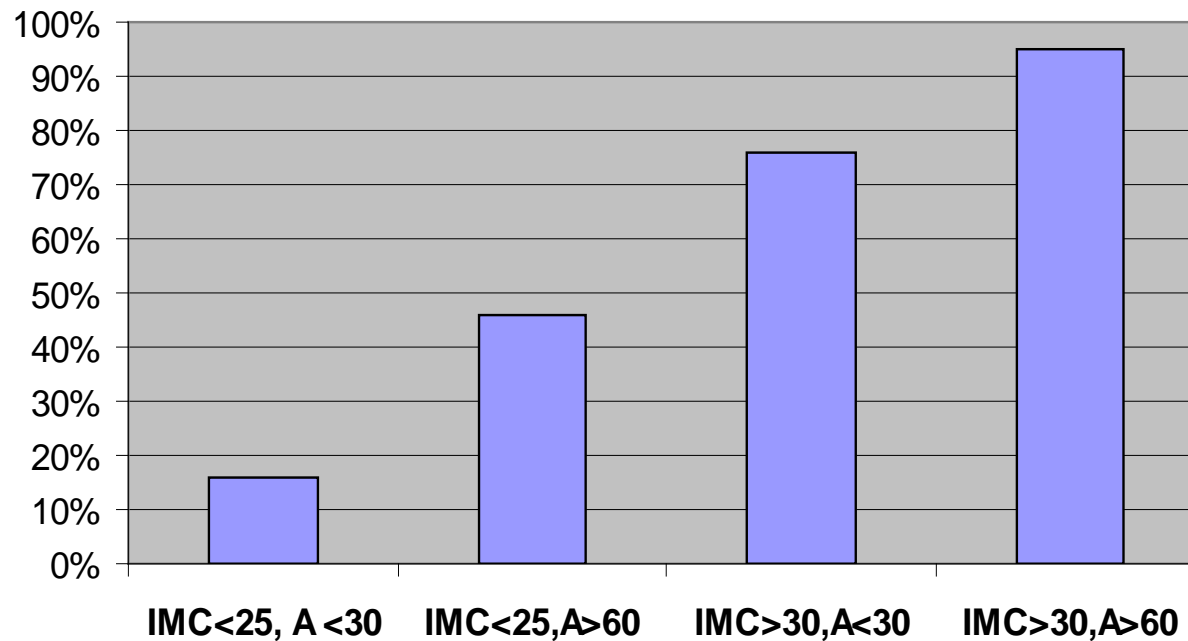
Foie gras non alcoolique

Prise en charge

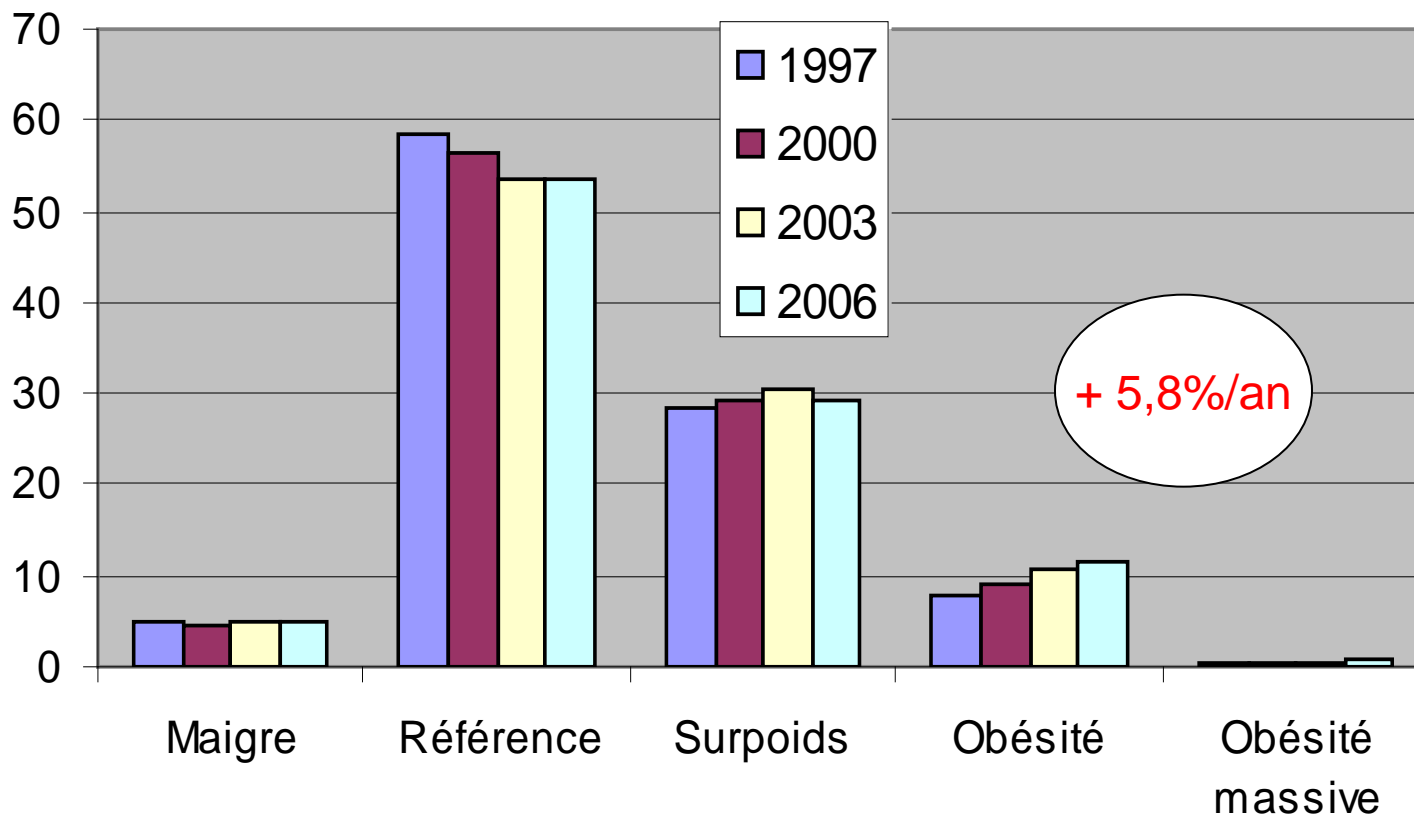
Alex Pariente, Pau
FMC-HGE, Mars 08

Remerciements à Catherine Buffet, Vlad Ratziu, Lawrence Serfaty, Antoine Hadengue, Monique Laurelli

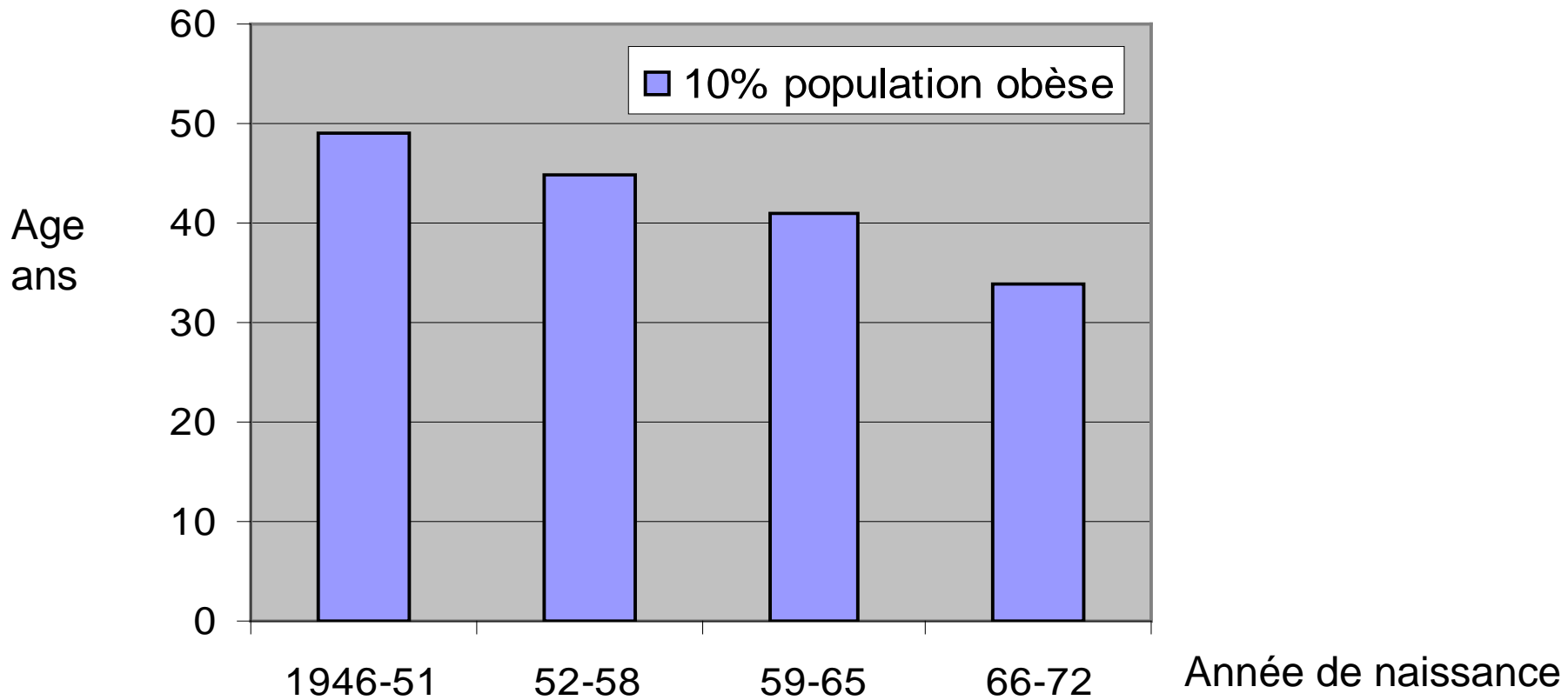
Le foie est souvent gras, surtout si on est gros et/ou si on boit.



Les français grossissent...



...et de plus en plus tôt.



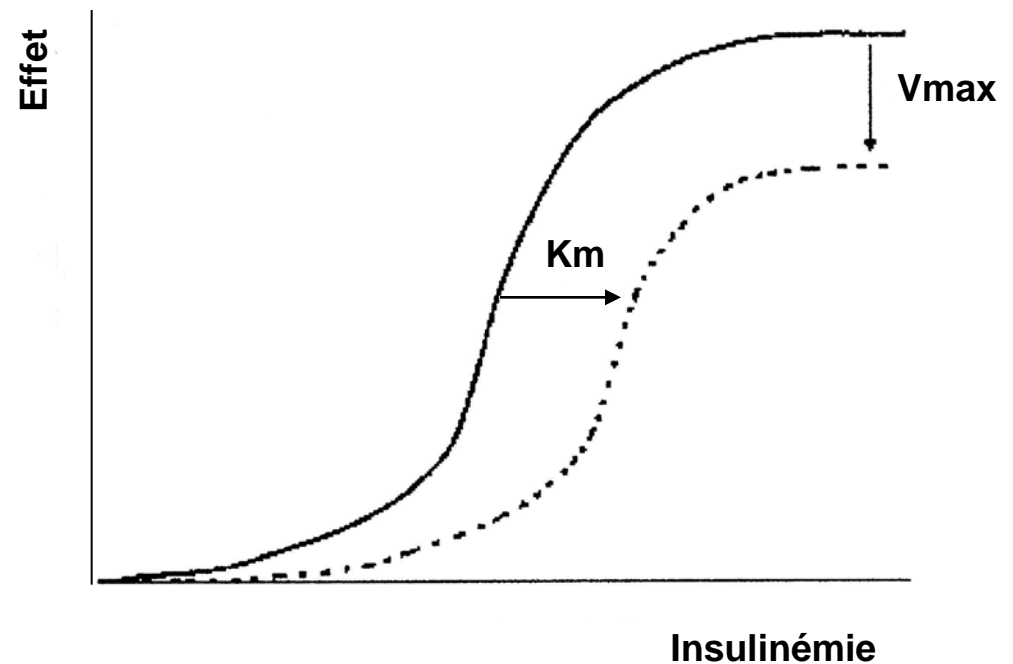
Donc

~10 millions de français ont le foie gras

~5.000 FG / hépatogastroentérologue

Insulinorésistance

une concentration normale d'insuline produit un effet biologique inférieur à la normale.



Insulinorésistance et FGNA

- **IR globale**
 - Diminution de l' élimination du glucose
- **IR adipeuse**
 - Diminution de la suppression de la lipolyse adipeuse
- **IR hépatique**
 - Diminution de la capacité de l' insuline à supprimer la production hépatique de glucose, augmentation de la lipogénèse et diminution de la lipolyse
- **Hyperinsulinémie**

Syndrome métabolique

- Agglomérat de facteurs *phénotypiques* d'origine *métabolique*, liés à l'*insulinorésistance*, et augmentant le *risque cardiovasculaire* plus que ne le voudrait l'effet individuel des facteurs de risque qui le composent.

Syndrome Métabolique (IDF 2005)

Tour de Taille (cm) > 94 / 80

Plus 2 parmi les suivants

Triglycérides (g/l) > 1,49

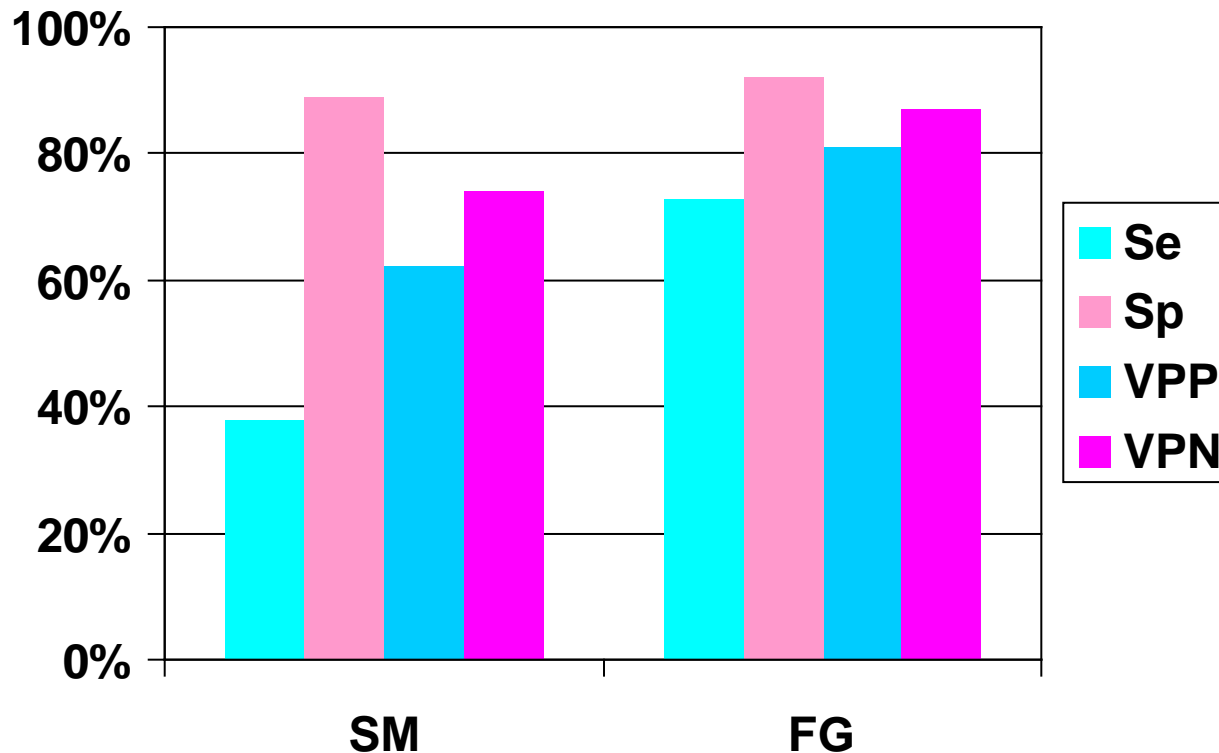
HDL-Cholestérol (g/l) < 0,40 / 0,50

PA (mmHg) \geq 130 / \geq 85

Glycémie (g/l) > 1,0

Foie gras prédicteur d' IR

- 197 personnes ni obèses, ni diabétiques
- Prédiction d' un HOMA-IR > 2



Du foie gras à la stéatohépatite

- Stress oxydatif et dysfonction mitochondriale
- Cytokines proinflammatoires venant des adipocytes et des macrophages adipeux
 - $\text{TNF}\alpha$, IL6, IL1 β
 - > Insulinorésistance
 - > Inflammation, activité procoagulante
 - > Fibrose (activation des cellules étoilées)
- Pullulation microbienne intraluminaire
- Carences alimentaires en antioxydants

Diagnostic étiologique du foie gras

- **Principales causes**
 - Alcool
 - Obésité
 - Diabète
 - Hyperlipémie
- **Autres causes « nutritionnelles »**
 - Carence protéique
 - Malnutrition
 - Jeûne
 - Court-circuit jéjuno-iléal
 - Gastroplastie
 - Résection étendue du grêle
 - Alimentation parentérale
 - Pullulation microbienne intraluminaire
- **Maladies intestinales**
 - Maladie coeliaque
 - MICI
- **Hépatopathies**
 - Hépatite C
 - Hépatite médicamenteuse
 - Hépatite aiguë toxique
 - Foie cardiaque
- **Médicaments**
 - Corticoïdes
 - Tamoxifène
 - Amiodarone
 - Méthotrexate
 - Antiprotéases (lipodystrophie)
 - Leuproréline (hypoandrie)
 - Cocaïne
 - Maléate de perhexiline (PL)
- **Toxiques**
 - Huile toxique
 - Diméthylformaldéhyde
- **Maladies génétiques**
 - Wilson
 - Glycogénoses
 - Galactosémie
 - Fructosémie
 - Tyrosinémie
 - Homocystinurie
 - Abêtalipoprotéïnémie
 - Wolman (PL)
 - Maladie des esters de cholestérol (PL)
 - etc...

Rattacher le FG à l'insulinorésistance

- Obésité
 - Syndrome métabolique
 - HOMA-IR
 - (Glycémie mM x insulinémie $\mu\text{mol/mL}/22,5) > 2$)
 - Stéatotest®
- } présents ou passés

Diagnostic étiologique du foie gras

- **Principales causes**
 - Alcool
 - Obésité
 - Diabète
 - Hyperlipémie
- **Autres causes « nutritionnelles »**
 - Carence protéique
 - Malnutrition
 - Jeûne
 - Court-circuit jéjuno-iléal
 - Gastroplastie
 - Résection étendue du grêle
 - Alimentation parentérale
 - Pullulation microbienne intraluminaire
- **Maladies intestinales**
 - Maladie coeliaque
 - MICI
- **Hépatopathies**
 - Hépatite C
 - Hépatite médicamenteuse
 - Hépatite aiguë toxique
 - Foie cardiaque
- **Médicaments**
 - Corticoïdes
 - Tamoxifène
 - Amiodarone
 - Méthotrexate
 - Antiprotéases (lipodystrophie)
 - Leuproréline (hypoandrie)
 - Cocaïne
 - Maléate de perhexiline (PL)
- **Toxiques**
 - Huile toxique
 - Diméthylformaldéhyde
- **Maladies génétiques**
 - Wilson
 - Glycogénoses
 - Galactosémie
 - Fructosémie
 - Tyrosinémie
 - Homocystinurie
 - Abêtalipoprotéïnémie
 - Wolman (PL)
 - Maladie des esters de cholestérol (PL)
 - etc...

Est-ce que c' est grave,
docteur ?

Foie gras NA : pas grave ?

- La stéatose **pure** a un **excellent pronostic hépatique**
 - 4 séries
 - 244 malades biopsiés, suivis jusqu' à 21 ans
 - 3 cirrhoses
 - 1 mort du foie

Foie Gras NA : Grave ?

- La stéato-**hépatite** a un **risque élevé** de maladie sévère du foie

~10 % de cirrhose à 10-15 ans

- Mortalité : 20 % à 10 ans
 - » Hépatique : 70 %
 - » Cardiaque : 8%
- Carcinome HC : 7% à 10 ans

Surmortalité dans le FGNA

- Surmortalité globale
 - SMR 1,34 (1,0-1,73)
 - SMR 1,55 (1,11-2,11) pour suivi > 10 ans

	Suède CHU (14 ans) NAS (68) NASH (71)		Minnesota Population générale (7,6 ans) NAFLD (435)
Décès	12%	26%	12%
CV	8,6%	15,6%*	4,1%
K extra hép	1,7%	5,6%	3,4%
Foie	0	2,8%*	1,6%*

Facteurs associés à la SH et/ou à la fibrose

- Obésité
- Âge
- Sexe féminin
- Diabète de type II
- HTA
- Syndrome métabolique
- Insulinorésistance
- Plaquettes
- AST/ALT > 1
- Acide hyaluronique

Biopsie hépatique et FGNA

- Stéatose 0 à 4
- Inflammation lobulaire 0 à 3
- Ballonisation 0 à 2

Score	≤ 2	3-4	≥ 5
SHNA	absente	incertaine	certaine

- Fibrose 0 à 4
- Lésions irrégulièrement réparties dans le foie

Prédiction de la fibrose F3-F4

Fibrotest®

- α 2MG, apoA1, hapto, bilirubine, GGT
- AUC 0,92/0,81 /F3-F4
- Seuil 0,30: VPN 98% Se 92%
- Seuil 0,70: VPP 60% Sp 97%
- 33% « indéterminés »

MayoTest d' Angulo

- Age, hyperglycémie, IMC, plaquettes, albumine, AST/ALT
- AUC 0,88/0,82
- Seuil -1,455 :VPN 93/88%
- Seuil 0,676: VPP 90/82%
- 25% « indéterminés »

FGNA et autres maladies du foie

- **Maladies alcooliques**
 - IMC et glycémie sont des facteurs prédictifs de fibrose
- **Hépatite C :**
 - stéatose 34%, SH 9%
 - fibrose plus sévère en cas de SH
 - SH indépendante du SM si génotype 3
- **Hémochromatose**
 - Stéatose 50%, SH 21%
 - Moins de fibrose en cas de stéatose simple

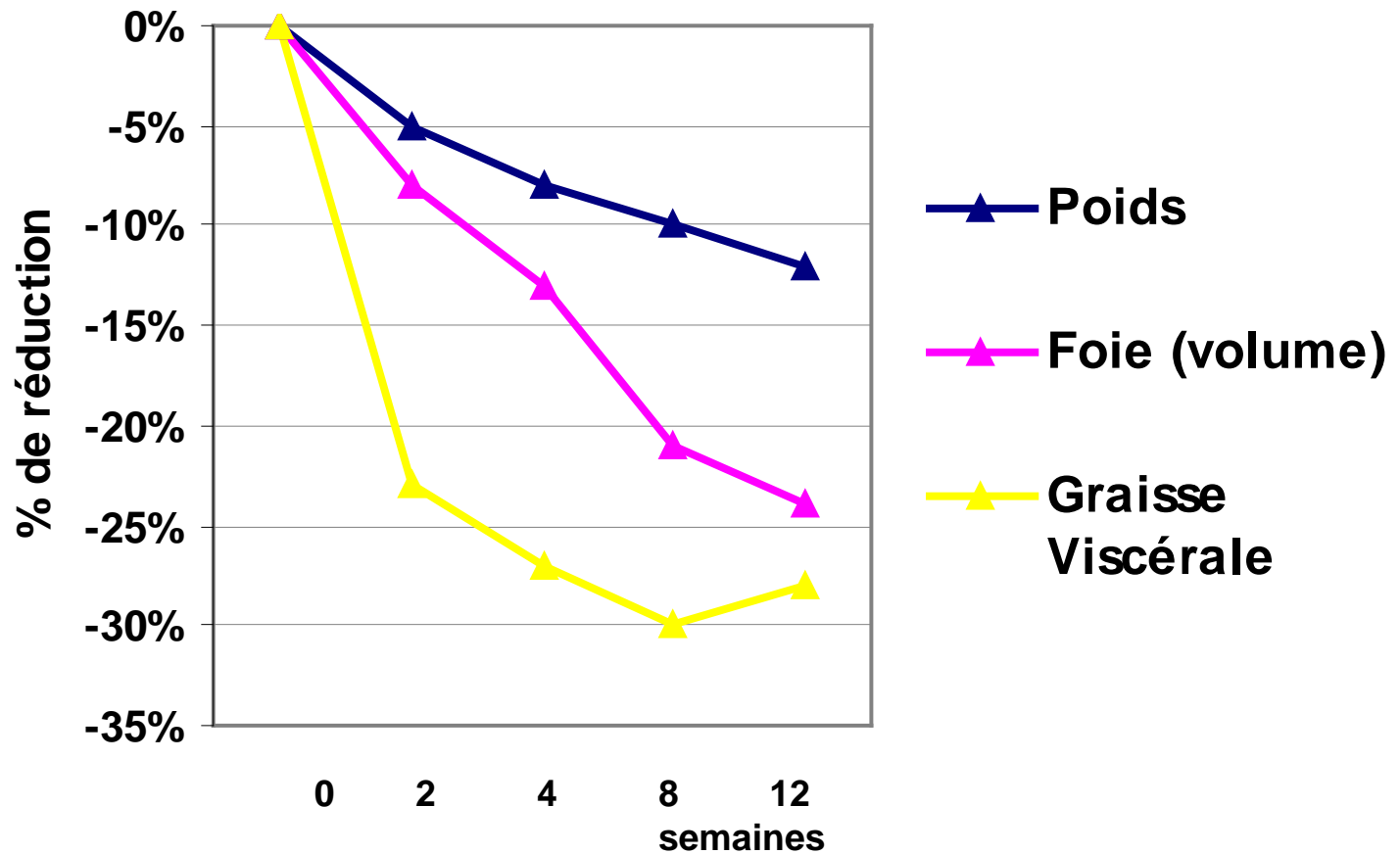
Traitement du FGNA

- Améliorer le Foie
 - Améliorer les lésions hépatiques
 - Prévenir la progression de la fibrose
 - Prévenir les complications de la cirrhose et le CHC
 - Réduire la mortalité
- Ne pas aggraver le reste
 - Maladies cardiovasculaires
 - Diabète
 - Cancer
 - Effets indésirables des médicaments
- Très peu d' EBM !

Régime et exercice physique

- Efficacité chez ceux qui perdent du poids
 - ↓ insulino-résistance
 - ↓ syndrome métabolique
 - ↓ transaminases
 - ↓ stéatose
 - SH ? Fibrose ?
- Pas d'essai randomisé convenable

La graisse viscérale fond la première



Des médicaments ?

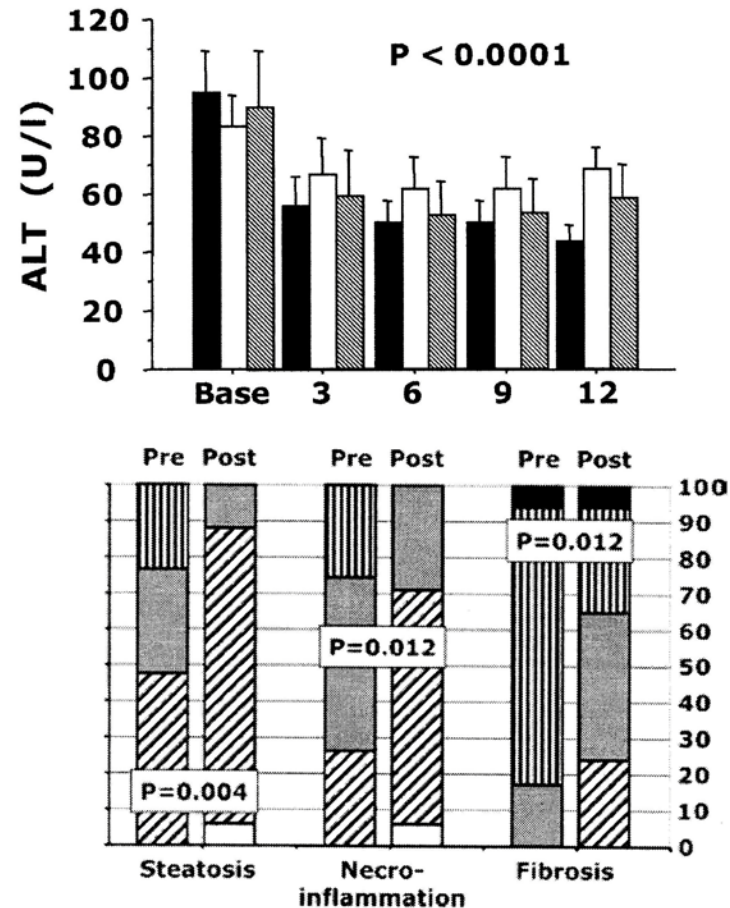
Orlistat et SHNA

- 52 malades avec FG, 40 biopsiés
- régime, activité physique
- Orlistat 120 mg x 3/j ou Placebo

- ↓ ALT dans les deux groupes (S / Po)
- ↓ Stéatose échographique / Orlistat

Metformine

- 110 malades
NAFLD non
diabétiques, sans
obésité sévère ou
morbide
- Metformine (-> 2g/j)
vs Vit E ou régime «
encadré »
- 1 an



Metformine

- Avantages
 - ↓ Mortalité chez les diabétiques de type 2
 - ↓ Risque de diabète chez les intolérants au glucose
 - Coût (0,3-0,4 €/j)
- Inconvénients
 - Diarrhée
 - Acidose lactique
 - AMM : Diabète de type II

Pioglitazone vs SHNA

55 SHNA avec ITG ou diabète II
Pioglitazone 45 mg/j vs Placebo

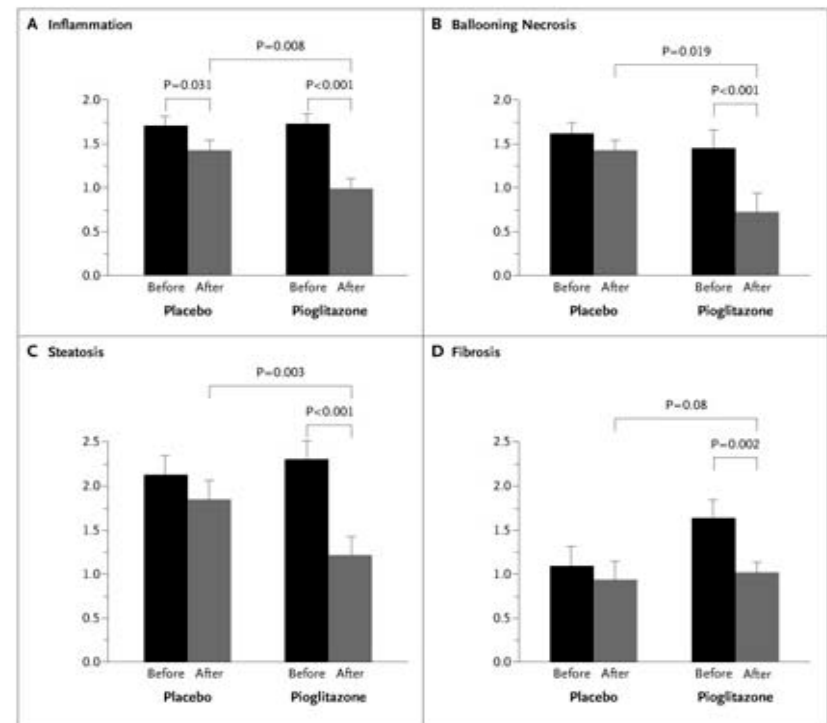
Poids + 2.5 (gras + 1.5) vs -3.2 kg

↓ insulino-résistance hépatique,
adipeuse et globale

↓ AST -40% et ALT -58% (S)

↓ Graisse hépatique -54% vs rien (S)

↓ TNF α , ↓ TGF β , ↑ Adiponectine (N)



Les soucis des glitazones

- Prise de poids
- Oedèmes des membres inférieurs
- Insuffisance cardiaque
- Rosiglitazone : ↑ complications CV
- Pioglitazone : ↑ fractures

Rimonabant 20 mg/j

- Perte de poids – 4,7 kg
- Tour de taille – 3,9 cm
- ↑ HDL Cholestérol (0,04 mM)
- ↓ Cholestérol total (-0,04 mM)
- ↓ Triglycérides (-0,24 mM)
- ↓ Pression artérielle (-1,8/-1,2 mmHg)
- ↓ Hb A1c (diabétiques) (-0,70 %)

Rimonabant contre FGNA

Les soucis du rimonabant

- Arrêt du traitement pour **dépression ou symptômes dépressifs**
 - x 2,5 (IC 95%: 1,2-5,1), 3,0 % vs 1,4 %
- Arrêt du traitement pour **anxiété**
 - x 3,0 (IC 95% : 1,1-8,4); 1,0 % vs 0,3 %
- Augmentation de l' **anxiété**
 - x 3,0 (IC 95%: 1,1-8,4)
- FDA : augmentation des **TA ou d' idées suicidaires** x 1,9 (IC 95% : 1,1-3,1)

Café

- ↓ de la GGT
- ↓ des transaminases
- ↓ du risque de diabète de type 2
- ↓ du risque de cirrhose
- ↓ du risque de carcinome hépatocellulaire

Conclusions

- Le FGNA est une manifestation très fréquente de l'insulinorésistance
- Les causes rares de FG ne doivent pas être oubliées
- En cas de SH il existe une forte surmortalité CV mais aussi hépatique, par cirrhose et carcinome hépatocellulaire
- Le FGNA aggrave probablement toutes les autres maladies chroniques du foie
- Les tests non invasifs aident à la recherche d'une fibrose significative ou d'une cirrhose
- Le traitement repose sur le régime et l'activité physique; l'utilité des médicaments n'est pas fermement établie.
- La prise en charge doit être collective

Enquête nationale PASTEL

Pratiques dans la SHNA

carole.bernhardt@noos.fr





Les Points forts

1. Le FGNA est la maladie du foie la plus fréquente, d' autant plus fréquent et sévère que le syndrome métabolique et l'insulinorésistance le sont.
2. Le pronostic est excellent en cas de stéatose pure.
3. En cas de SHNA, il existe une forte surmortalité cardiovasculaire et par cancer, mais aussi une surmortalité par cirrhose et carcinome hépatocellulaire.
4. Le FGNA est sans doute un facteur aggravant de toutes les autres maladies du foie.
5. Le traitement repose sur le régime et l' activité physique ; l'utilité des traitements médicamenteux n' est pas établie.