

STÉATOPATHIES MÉTABOLIQUES



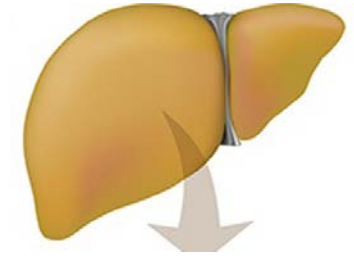
Pr Rajaa AFIFI
Hépatogastroentérologue

Rabat, 22 avril 2018

Journée
de printemps

MGMAROC

Introduction



- Problème de **santé publique**
- **Prévalence** : 25% population mondiale
- Stéatose pure ➡ Stéatohépatite: **NASH** (1.5-6.5%) ,12% Fibrose sévère
- Syndrome métabolique ,insulinorésistance joue un rôle important
- Pathologie multi systémique
- PBH Gold Standard ,mais aussi ...Tests non invasifs
- Meilleure compréhension physiopathologiques ➡ Pistes thérapeutiques

Le spectre des stéatopathies métaboliques

Stéatose pure (NAFL)



Stéatohépatite (NASH)



Fibrose



Cirrhose



CHC

Plan

- Comment les définir ?
- Qui dépister ? Identifier facteurs de risque de NASH
- Exclure les autres étiologies
- Quelles explorations faire lors de la découverte d'une stéatose hépatique ?
- Quelle est la place de la PBH ?
- Quelle est la prise en charge ?
Les médicaments présents et ceux du futur !

Cas clinique

- Mme B.Rabia , 53 ans
- Femme au foyer , mère de 4 enfants
- Diabétique depuis 10 ans ,sous Glucophage
- Hypertriglycéridémie
- HTA sous Amlodipine
- Tabac:0 ,Alcool : 0 , pas de prise de toxique




Cytolyse

Cas clinique

- Examen physique
 - IMC 33 , Tour de taille: 104 cm
 - TA 13/8
 - Tatouage du menton
 - Taches de vitiligo a l abdomen
 - Pas HPM ,ni SPM
 - Examen cardiovasculaire et pleuropulmonaire : normal
- Bilan
 - NFS HB 14.3 GB 7200 PQ 310000
 - GAJ 1.80 HbA1c 8.2%
 - ASAT 64 (< 35) ALAT 72 (<35) GGT 103 (< 33) PAL 97 (<103)
 - BIL T 9 mg/l
 - TG 2.30
 - CT 1.67
 - Acide urique 65
 - Ferritine 72
 - TP 97%
 - CRP NAL

Cas clinique

- Femme ,53 ans , obèse
- Syndrome métabolique
- Tour de taille >80 cm
- Diabète type 2
- HTA
- TG > 1.5
- Cytolyse et GGT 

Le Syndrome Métabolique



Tableau I. Les éléments du syndrome métabolique 3/5 éléments positifs sont nécessaires pour affirmer le SM

Paramètres	Valeurs
Tour de taille (cm)	≥ 94 H, 80 F
Triglycérides /mmol/l ou traitement	≥ 1,7 mmol/l 1,5 g/L
HDL cholestérol/mmom/l ou traitement	< 1 mmol/l H, < 1,3 mmol/l F 0,45 g/L, 0,50 g/L
TAs/TAd /mmHg ou traitement	≥ 130 syst et/ou ≥ 85 diast
Glucose à jeun ou traitement	≥ 5,55 mmol/l 1 g/L

**OBESITY IS NOW A
GLOBAL EPIDEMIC!**



© iStock.com / Ernesto Victor Saúl Herrera Hernández

AASLD PRACTICE GUIDELINE


The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association

Naga Chalasani, MD, FACG,¹ Zobair Younossi, MD, FACG,² Joel E. Lavine, MD, PhD,³ Anna Mae Diehl, MD,⁴ Elizabeth M. Brunt, MD,⁵ Kenneth Cusi, MD,⁶ Michael Charlton, MD,⁷ and Arun J. Sanyal, MD⁸



PRACTICE GUIDANCE | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 1, 2018

The Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases

Naga Chalasani,¹ Zobair Younossi ,² Joel E. Lavine,³ Michael Charlton,⁴ Kenneth Cusi,⁵ Mary Rinella,⁶ Stephen A. Harrison,⁷ Elizabeth M. Brunt,⁸ and Arun J. Sanyal⁹

Recommandations de pratique clinique

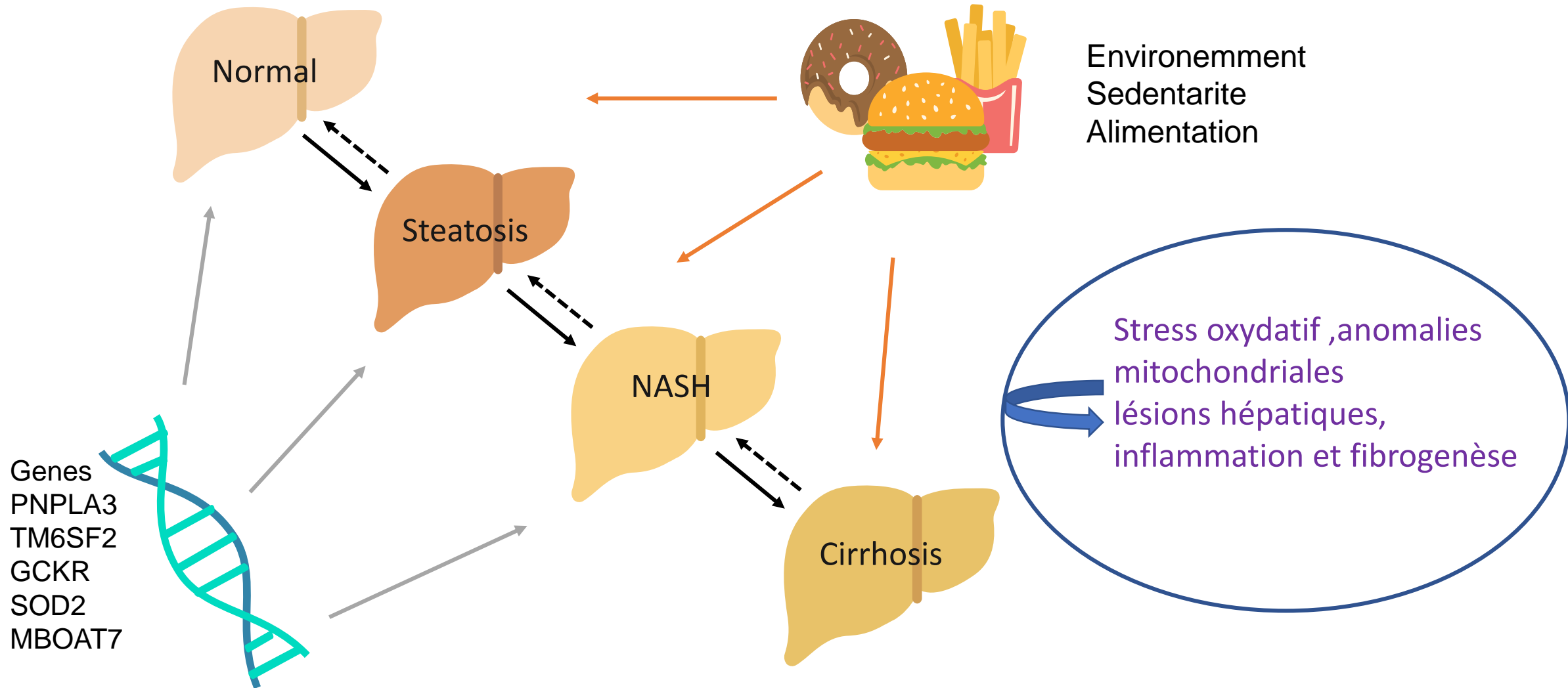


 EASL | JOURNAL OF HEPATOLOGY

Recommandations de Pratique Clinique de EASL – EASD-EASO sur la prise en charge de la stéatopathie métabolique

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

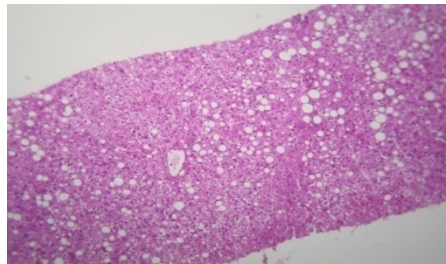
NAFLD as a Complex Disease Trait: Genetic and Environmental Modifiers



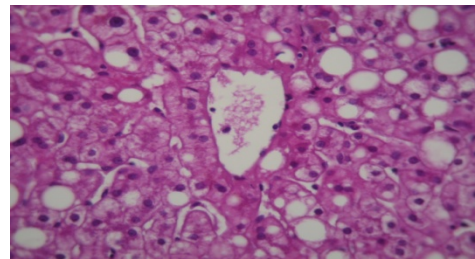
Comment définir les stéatopathies métaboliques ?



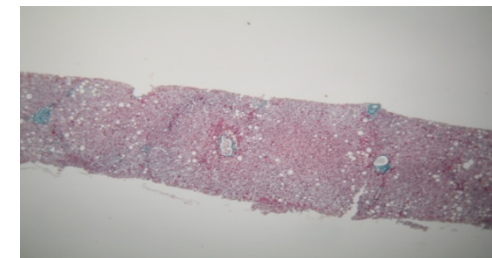
- Histologie
- **Stéatose pure** :Présence de vacuoles lipidiques au sein des hépatocytes / Accumulation excessive de graisses dans le foie , définie par la présence d'une **stéatose** dans **> 5%**



- **Stéatohépatite (NASH)** :association de stéatose a une **inflammation** et des signes de souffrance hépatocellulaire a type de **ballonisation**



peut être associée a la fibrose



Qui dépister ?

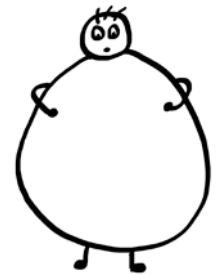



Table 4. Risk Factors Associated with NAFLD

Conditions with established association	Conditions with emerging association*
Obesity	Polycystic ovary syndrome
Type 2 diabetes mellitus	Hypothyroidism
Dyslipidemia	Obstructive Sleep apnea
Metabolic syndrome**	Hypopituitarism
	Hypogonadism
	Pancreato-duodenal resection

Groupe à risque de NASH

- Age > 50 ans
- Facteurs de risque métabolique
 - Obésité morbide
 - Diabète type 2
 - Syndrome métabolique
- Hyperferritinémie
- ASAT/ALAT>1
- Thrombopénie
- Cytolyse persistante
- Facteurs de risque émergents



Naga Chalasani,¹ Zobair Younossi ,² Joel E. Lavine,³ Michael Charlton,⁴ Kenneth Cusi,⁵ Mary Rinella,⁶ Stephen A. Harrison,⁷ Elizabeth M. Brunt,⁸ and Arun J. Sanyal⁹ | HEPATOLOGY, VOL. 67, NO. 1, 2018

Eliminer une stéatose secondaire ..

Examples of other causes of fatty liver

- Excessive alcohol consumption
- Malnutrition

Examples of other liver diseases that can present with steatosis

- Hepatitis C, acute hepatitis D
- Wilson disease
- Hemachromatosis

Et les Médicaments....

Cas clinique

Quels sont les diagnostics à éliminer ?



- Hépatite virale C
- Hépatite virale B
- Hépatite auto-immune
- Hépatite médicamenteuse
- Maladie de Wilson

Circonstances diagnostiques

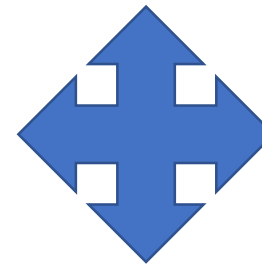
- Élévation des enzymes hépatiques
 - Terrain : surpoids ,obésité ...
 - Cirrhose cryptogénétique
- Echographie :foie hyperéchogène



Quelles explorations faire lors de la découverte d'une stéatose hépatique ?

• Bilan initial

- ATCD personnel ou familial de diabète, HTA, maladie cardiovasculaire
- Alcool ou drogues
- IMC ,tour de taille
- Enzymes hépatiques
- GAJ HbA1c , Insuline à jeun , HOMA
- NFS
- CT HDL ,TG ,Acide urique
- Marqueurs viraux B C
- Echographie abdominale



En plus

Ferritine ,CFT

Maladie céliaque ,
dysthyroïdie ...

Autres maladies
hépatiques...

Moyens diagnostiques des stéatopathies métaboliques

Recommandations

- L'échographie est l'examen radiologique de première intention à visée diagnostique de la NAFLD et apporte des informations diagnostiques supplémentaires (A1).
 - Les biomarqueurs sériques et les scores sont une alternative acceptable pour poser le diagnostic de stéatose à chaque fois que les outils radiologiques ne sont pas disponibles ou non réalisables (B2).
-
- Le diagnostic de la NASH est posé par la biopsie hépatique montrant une stéatose, une ballonnisation hépatocytaire et une inflammation lobulaire (A1).



Echographie

- 30 %
- Foie brillant
- Différence avec échogénicité du rein
- Aspect flou des vaisseaux



Marqueurs sériques



- Le degré **de fibrose** est le principal élément **pronostique**
- **NFS** (NAFLD fibrosis score) Age ,IMC, hyperglycémie, rapport ASAT/ALAT ,Albuminémie et le taux de plaquettes: test le plus valide
- **FIB4** : 4 variables ; âge , ASAT, ALAT et plaquettes , bonne performance pour fibrose avancée
- **Score ELF** : 3 marqueurs directs de fibrose ,acide hyaluronique, TIMP1(tissue inhibitor of matrix metallo proteinase 1) et P3NP (aminoterminal peptide of procollagen)

Fibroscan , Attention aux erreurs!

- Inflammation
- Obésité
- Non respect du jeun
- Cholestase
- Alcool
- Congestion
- Inexpérience de l'opérateur



Noninvasive Diagnosis of Liver Fibrosis in NAFLD

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

Intérêt des marqueurs non invasifs



- **Combiner** Tests non invasifs sanguins et Elastométrie (Fibroscan ou autre , Elasto-IRM)
- Offrir aux médecins Généralistes un outil diagnostique simple, pour identifier les patients, a orienter vers le spécialiste

Apport de biologie ,Imagerie et histologie

Moyen	Sensibilité	Spécificité	
GGT	63	65	Non spécifique
Echographie	85	94	Pas cher disponible mais ne distingue pas SH de NASH
TDM	79	97	Attention au fer , fibrose
IRM MRS	64 60-97	96 87-100	Quantifie stéatose
PBH			GOLD STANDARD

Alam S, et al. BSMMU J. 2015;8:61-67. Hernaez R, et al. Hepatology. 2011;54:1082-1090.
Dasarathy S, et al. J Hepatol. 2009;51:1061-1067. Rogier J, et al. Liver Transpl. 2015;21:690-695.
Tang A, et al. Radiology. 2015;274:416-425. McPherson S, et al. J Hepatol. 2009;51:389-397

Et donc ...



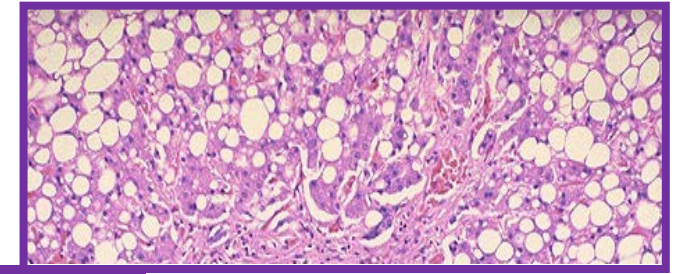
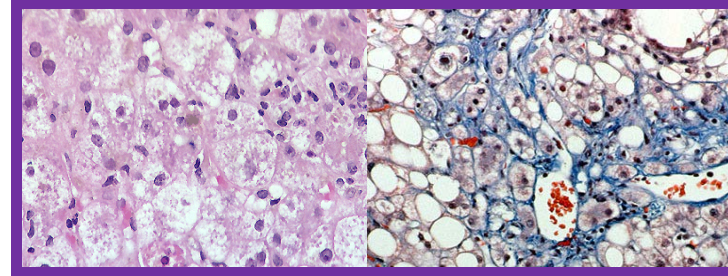
Imagerie et tests non invasifs ne permettent pas de distinguer entre stéatose pure et NASH



PONCTION BIOPSIE HEPATIQUE
GOLD STANDARD

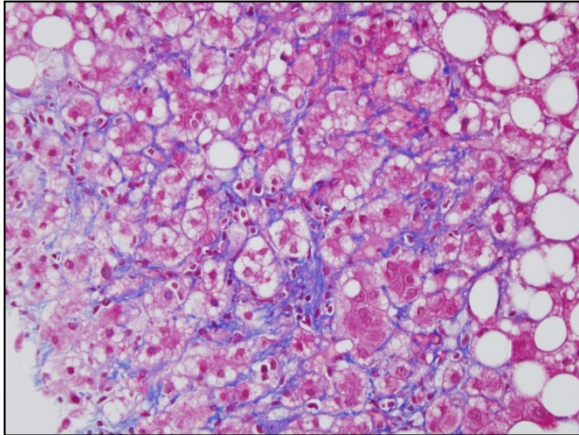
Quelle place pour la PBH?

- Pourquoi ?
 - Confirmer diagnostic de NASH
 - Stade de fibrose
-
- Quand ?
 - Facteurs de risque
 - Eliminer hépatopathie concomitante

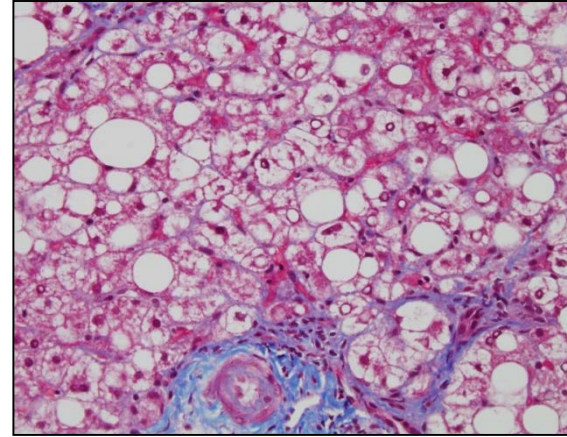


Fibrosis Staging in NASH

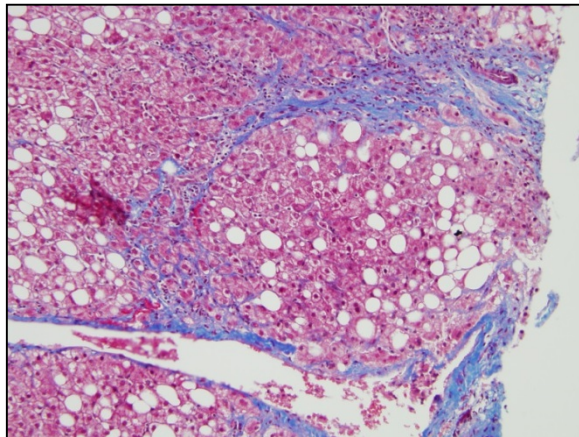
F1: Perisinusoidal



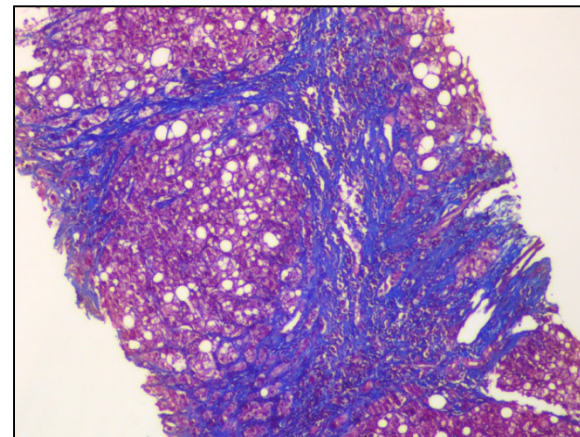
F2: Perisinusoidal + Portal



F3: Bridging Fibrosis



F4: Cirrhosis



La gravité
de la NASH
est liée à
l'existence
de la
fibrose



Et si on parlait des complications !

Deux types

Hépatiques



NASH

Cirrhose

CHC

-Diabète type 2
-Accidents
cardiovasculaires
-Trouble du sommeil

Extra
hépatiques

- Les complications cardiovasculaires conditionnent fréquemment l'évolution de la NAFLD et un bilan complet cardiovasculaire est obligatoire chez toutes les personnes, au minimum par une évaluation détaillée des facteurs de risque (A1).

-Surmortalité Mies cardio vx ,cancer et hépatiques
-NASH :1ere cause de CHC sur foie non cirrhotique





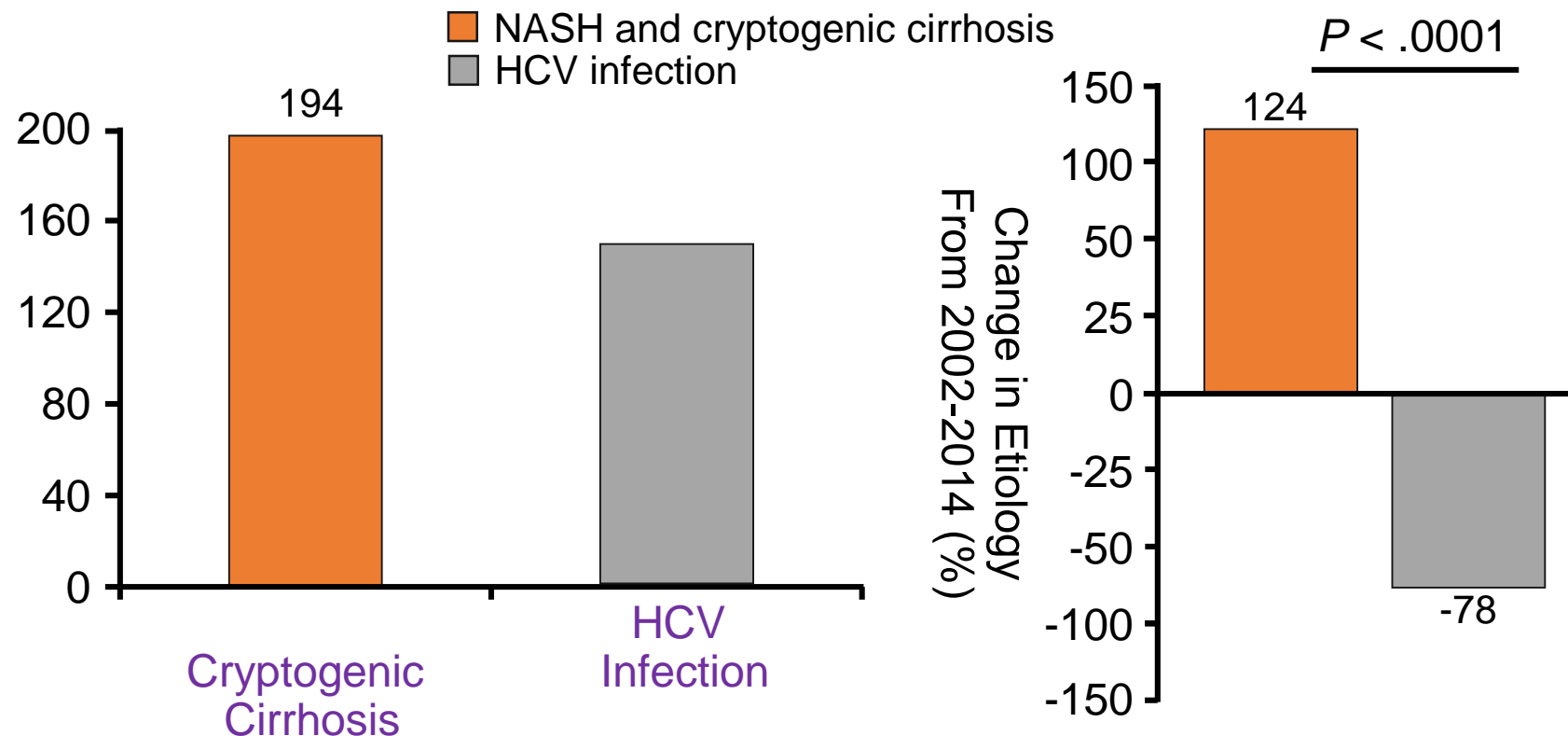
Cardiovascular Risk in Pts With NAFLD

- Retrospective analysis of sex-related incidence of CV events in pts diagnosed with NAFLD (n = 3869) and matched controls (n = 15,209) in Rochester County, Minnesota, from 1997-2014
 - 122,758 PYFU; 1375 CV events, 1551 deaths
- Risk of CV event:
 - General population: 23% lower in women vs men
 - NAFLD population: **not different** between women vs men, suggesting NAFLD may attenuate the sex-based CVD risk “advantage” for women

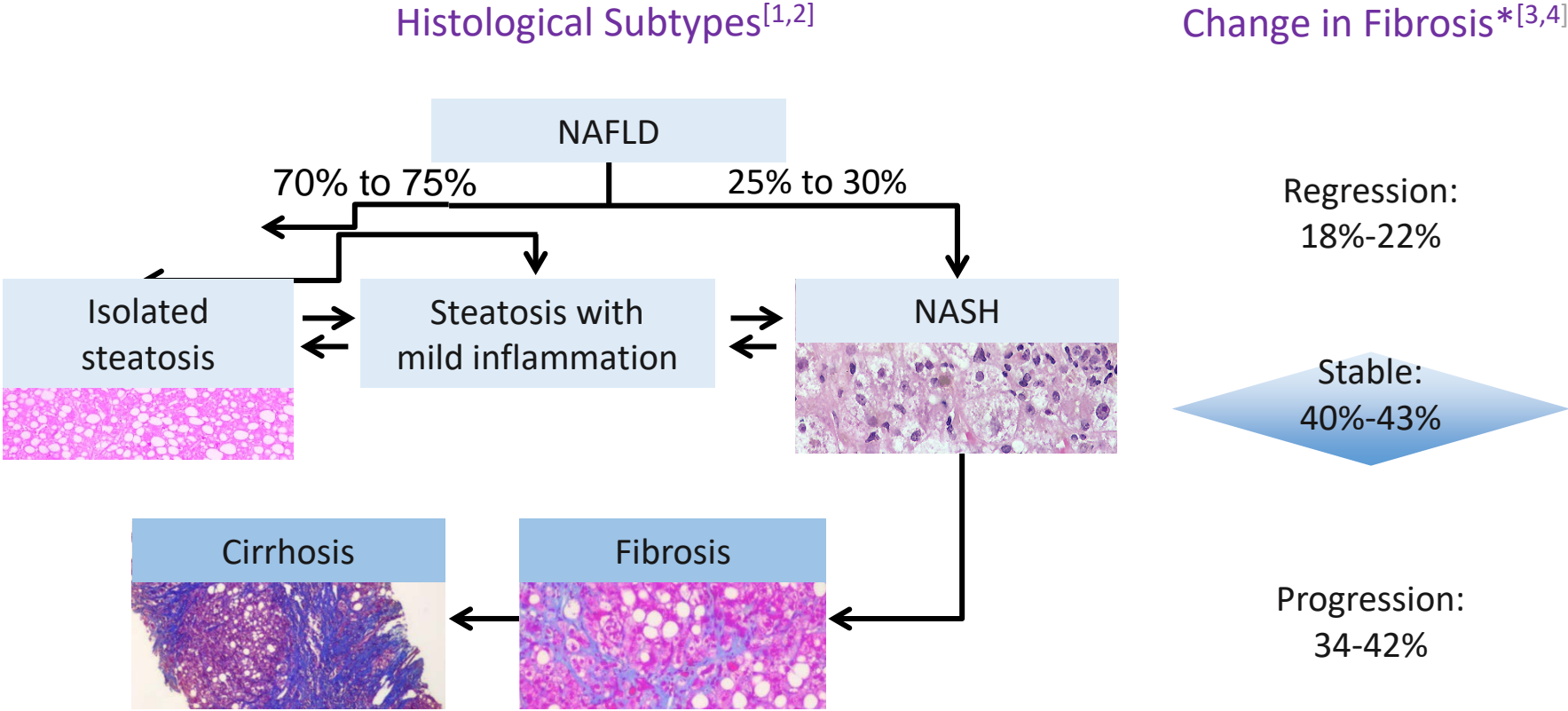
Female:Male HR (95% CI)	NAFLD	Control
Any incident CV event	0.94 (0.80-1.11)	0.77 (0.69-0.85)

NASH: Number One Indication for Liver Transplant in Pts Aged < 50 Yrs

- In 2015 registry of pts listed for liver transplant, NASH surpassed HCV infection




Progression des stéatopathies métaboliques



Ludwig J, et al. Mayo Clin Proc. 1980;55(7):434-438. Kleiner DE, et al. Hepatology. 2005;41(6):1313-1321. McPherson S, et al. J Hepatol. 2015;62:1148-1155. Singh S, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015 Apr;13(4):643-54

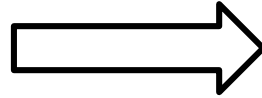
Et si on revient au cas clinique

- Age > 50 ans
- Syndrome métabolique
- Foie réfléchissant à l'échographie
- Cytolyse, GGT 
- Facteurs de risque de NASH
- PBH

A retenir à partir du cas

- Se poser des questions

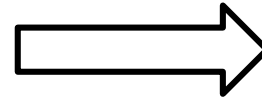
S'agit il d'une stéatopathie ?



- Trouver des réponses

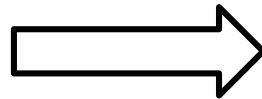
Oui et probablement NASH
(exclusion d'autres causes)

Comment differencier
stéatose pure de NASH?



Utiliser données cliniques et
marqueurs non invasifs

La biopsie est elle
nécessaire ?



Oui : facteurs de risque de NASH
et de progression;
Cytolse persistente

Prise en charge

❑ Corriger les facteurs du syndrome métabolique :

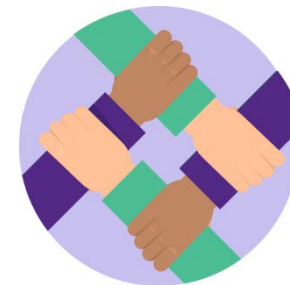
- Surpoids
- Diabète
- Arrêt du tabac
- Café+

❑ Interrogatoire

- Alimentation : horaires ,lieu, qualité, quantité et régimes suivis
- Sommeil
- Activité professionnelle

❑ Equipe multidisciplinaire

MG, endocrinologue , cardiologue, psychologue ...



Style de vie

- La perte du poids améliore la stéatose hépatique



Régime hypocalorique < 500 -1000 kcal/ jour

Activité physique modérée

Cette perte de poids doit être de 7 à 10 %



Style de vie

- Régime hypocalorique
- Régime méditerranéen hypo lipidique hypoglucidique
 - Limiter les aliments à index glycémique élevé:
sucre, céréales raffinées ,pain ,riz, pommes de terre au profit des céréales entières ,légumes, fruits
 - Pas de sodas



Style de vie

- Exercice physique



- Seul peut améliorer SH ,mais son impact sur lésions histologiques est inconnu

- Trente minute de marche par jour



- Qualité de sommeil ,et >7 h par nuit

Le traitement médical

- Indication

- NASH , Fibrose > F2

- Risque élevé de progression de la maladie :

- Diabète ,cytolyse ,SM ,activité nécrotico inflammatoire

- Durée

- Non déterminée

- Arrêt si pas de disparition de cytolyse après 6 mois

Les médicaments de la NASH : la liste

1-Agents insulino sensibilisateurs

- **Metformine** Biguanide

- Pas d'effets sur transaminases ni sur histologie

- **Pioglitazone**

- Baisse des transaminases et stéatose, mais pas d'effets sur fibrose

- Complications Cardiovasculaires , fractures osseuses chez femme et cancer vessie

2-Nouveaux antidiabétiques

Glucagon like peptide(1 GLP1),les analogues GLP1

Les médicaments de la NASH : la liste

3-Probiotiques et prebiotiques

diminuent perméabilité intestinale

4-Agents hepatoprotecteurs: Acide ursodesoxycholique

peu actifs

5-Vitamine E

réduit stress oxydatif

Complications cardio vasculaires , risque d'hémorragie cérébrale et de cancer de prostate

5-Statines

Corriger SM quand hygiène de vie insuffisante

Les médicaments du futur de la NASH ..

- Agonistes du FXR Farnesoid X receptor son activation induit une amélioration de IR ,exemple acide obeticholique mais prurit ++
- Agonistes des recepteurs PPAR Peroxisome proliferator activated receptor alpha delta régulent les gènes impliqués dans homéostasie glucido lipidique , prometteur
- Valsartan
- Autres ...
 - GS-0976: Acetyl-CoA Carboxylase Inhibitor
 - BMS-986036 pegylated analogue of metabolism regulator FGF21

Les médicaments de la NASH

En résumé

Guidance Statement:

23. Metformin is not recommended for treating NASH in adult patients.

- **Metformine** n'est pas indiquée pour le traitement de la NASH
- **Pioglitazone** non plus
- **Vitamine E** (alpha tocopherol) 800 mg par jour , chez patients non diabétiques , mais attention effets secondaires
- **Acide ursodesoxycholique** n'est pas recommandé

32. UCDA is not recommended for the treatment of NAFLD or NASH.

Guidance Statements:

24. Pioglitazone improves liver histology in patients with and without T2DM with biopsy-proven NASH. Therefore, it may be used to treat these patients. Risks and benefits should be discussed with each patient before starting therapy.

25. Until further data support its safety and efficacy, pioglitazone should not be used to treat NAFLD without biopsy-proven NASH.

27. Vitamin E (rrr α -tocopherol) administered at a daily dose of 800 IU/day improves liver histology in nondiabetic adults with biopsy-proven NASH and therefore may be considered for this patient population. Risks and benefits should be discussed with each patient before starting therapy.

28. Until further data supporting its effectiveness become available, vitamin E is not recommended to treat NASH in diabetic patients, NAFLD without liver biopsy, NASH cirrhosis, or cryptogenic cirrhosis.

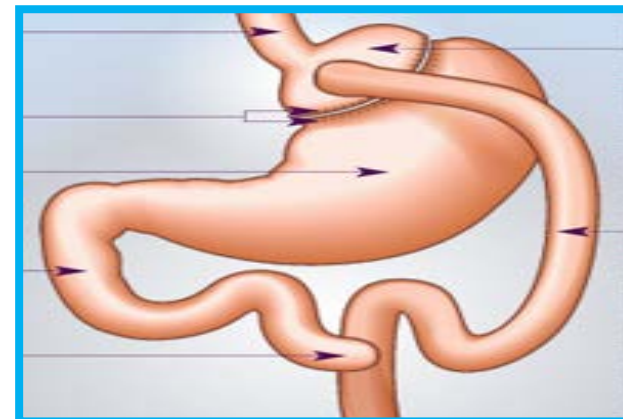
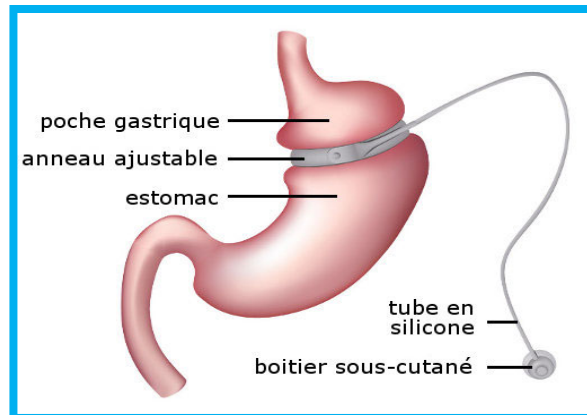
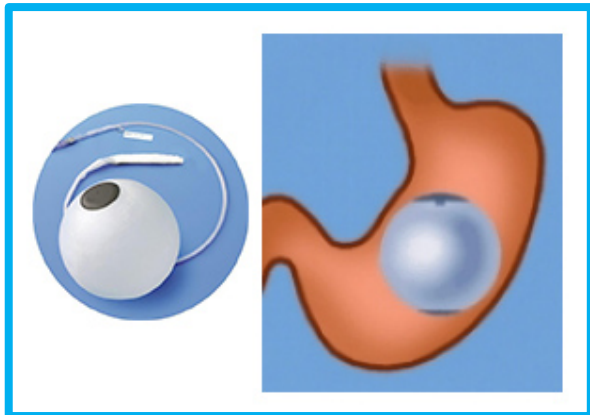
Et la Chirurgie Bariatrique?

- En cas d'obésité morbide
- Réduit progression vers NASH et améliore lésions histologiques et fibrose

Laquelle ?

Ballon intragastrique ,Anneau gastrique, by pass ou sleeve gastrectomie

Endoscopie



Et les sujets minces , sont ils à labri ?

- Non ...

- Le suivi est obligatoire en cas d'obésité qui est le principal phénotype et le principal facteur de risque de la NAFLD associée à l'IR. L'obésité augmente le risque de développer une maladie au stade avancé **(A1)**.
- La plupart des personnes minces ayant une NAFLD présentent une IR et une distribution altérée de la graisse corporelle même si leurs troubles métaboliques sont moins graves que ceux observés chez les patients en surpoids ayant une NAFLD. Le suivi est néanmoins nécessaire en raison d'une progression possible de la maladie **(B2)**.

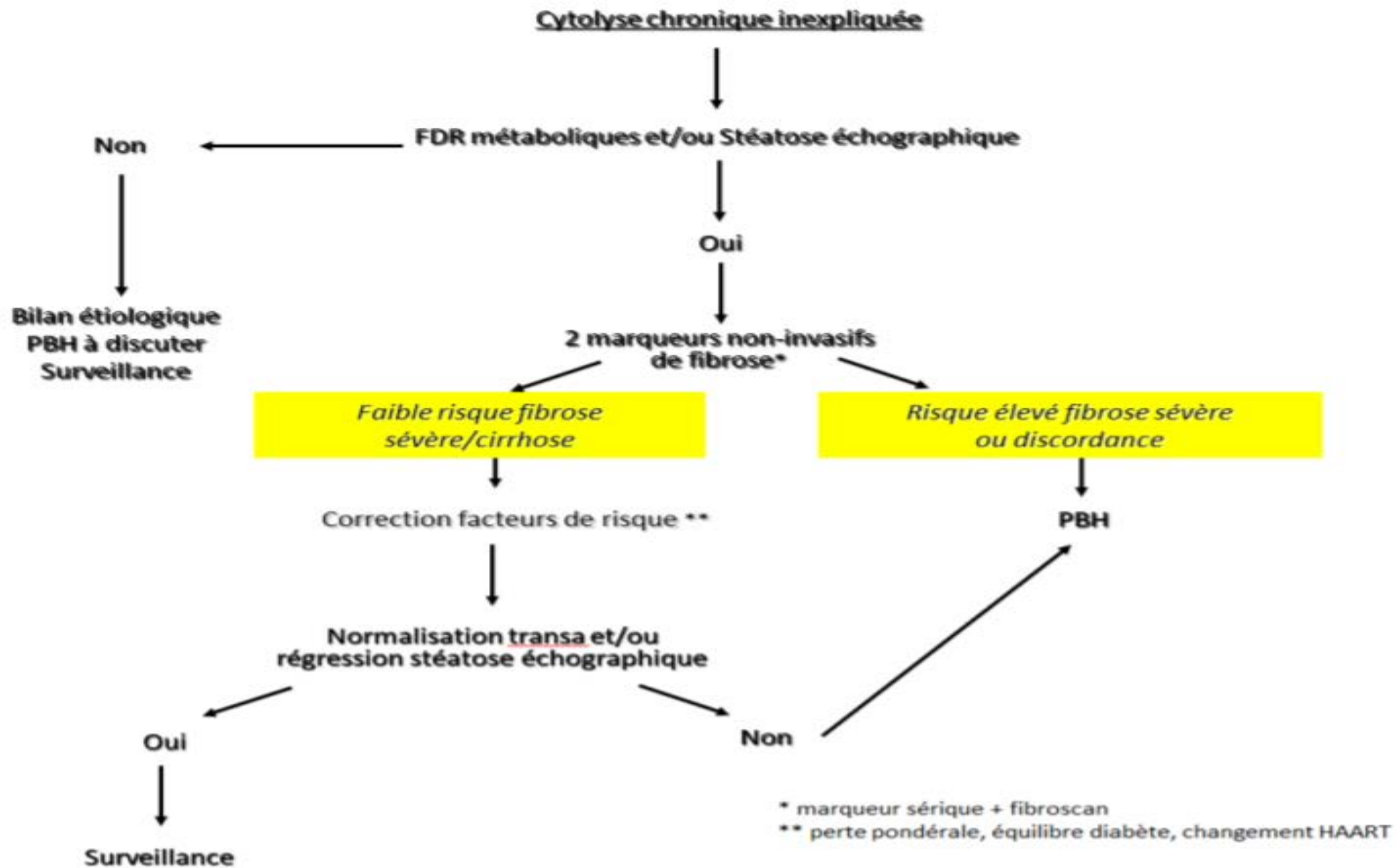
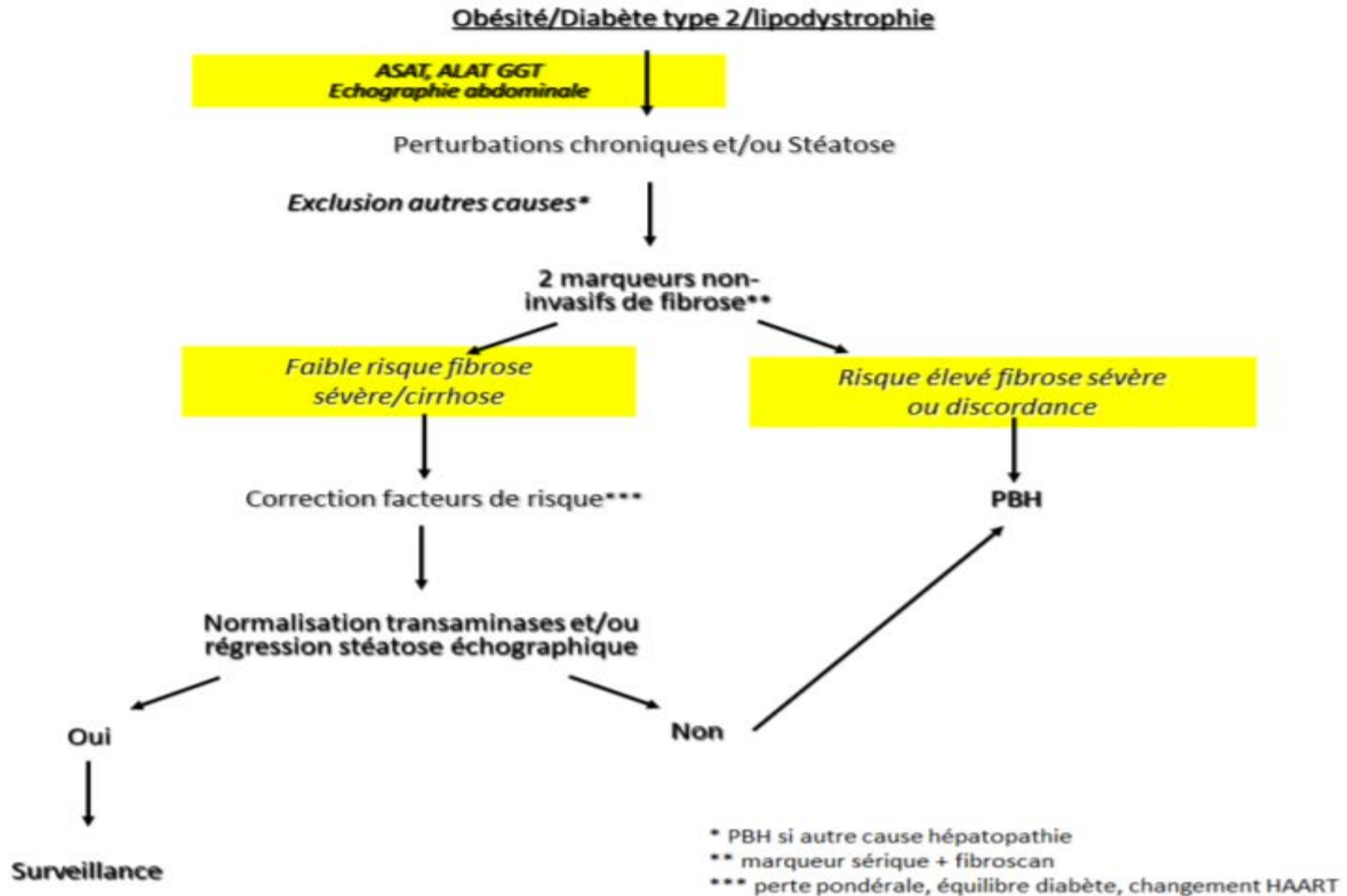


Figure 1



Conclusion

- Première cause des maladies hépatiques et seconde cause de transplantation hépatique
 - Groupe hétérogène , complexe
 - **Syndrome métabolique**
 - **NASH** , cirrhose et CHC
 - la surveillance des patients sans cirrhose n'est pas codifiée
 - **Prise en charge relève du défi**
- Arsenal thérapeutique mince , mais de nouvelles pistes thérapeutiques , en cours de développement
- Changer son mode de vie !

