NASH: Traitement et surveillance

«Restons simples »

Dr Matthieu GUIVARCH

Clinique Pasteur, Toulouse

Nash traitement et surveillance

- Pas de conflit d'intérêt

Traitement

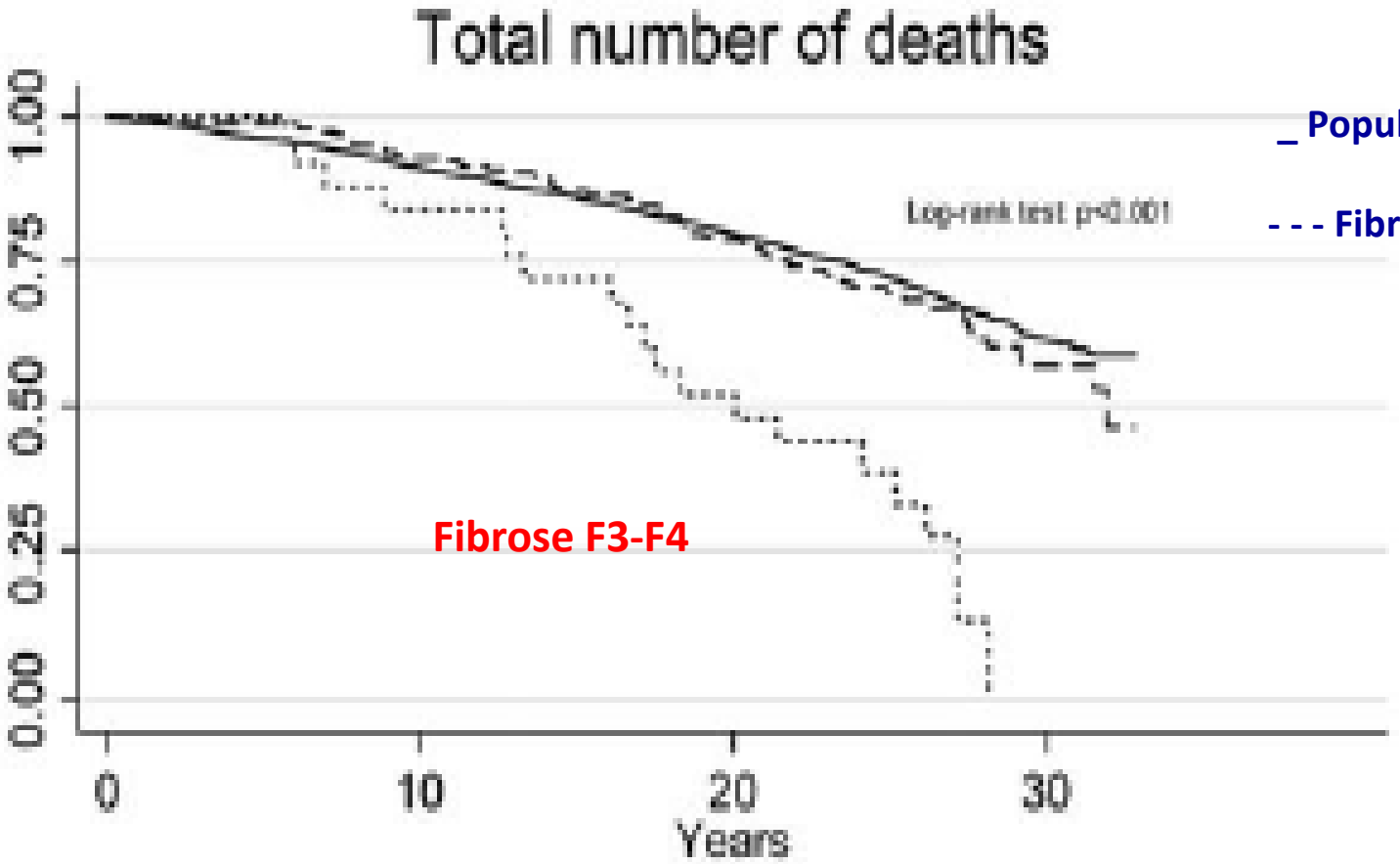
- Objectif du traitement
- Traitements disponibles
- Le futur
- Qui traiter?

Objectifs de la prise en charge

- **↓ Comorbidités métaboliques**
- **↓ risque d'évènements cardio-vasculaire**
- **Améliorer le pronostic hépatique**
  - ↓ progression vers la cirrhose / CHC
  - ↓ mortalité hépatique
  - Obtenir une résolution des lésions histologiques définie par : **« la disparition de l'inflammation portale et de la ballonisation sans progression vers la fibrose sévère F3-F4 »**

Sanyal, Hepatology, 2015

Objectif: Régression/stabilisation de la fibrose



_ Population générale (contrôle)

- - - Fibrose F0-F2

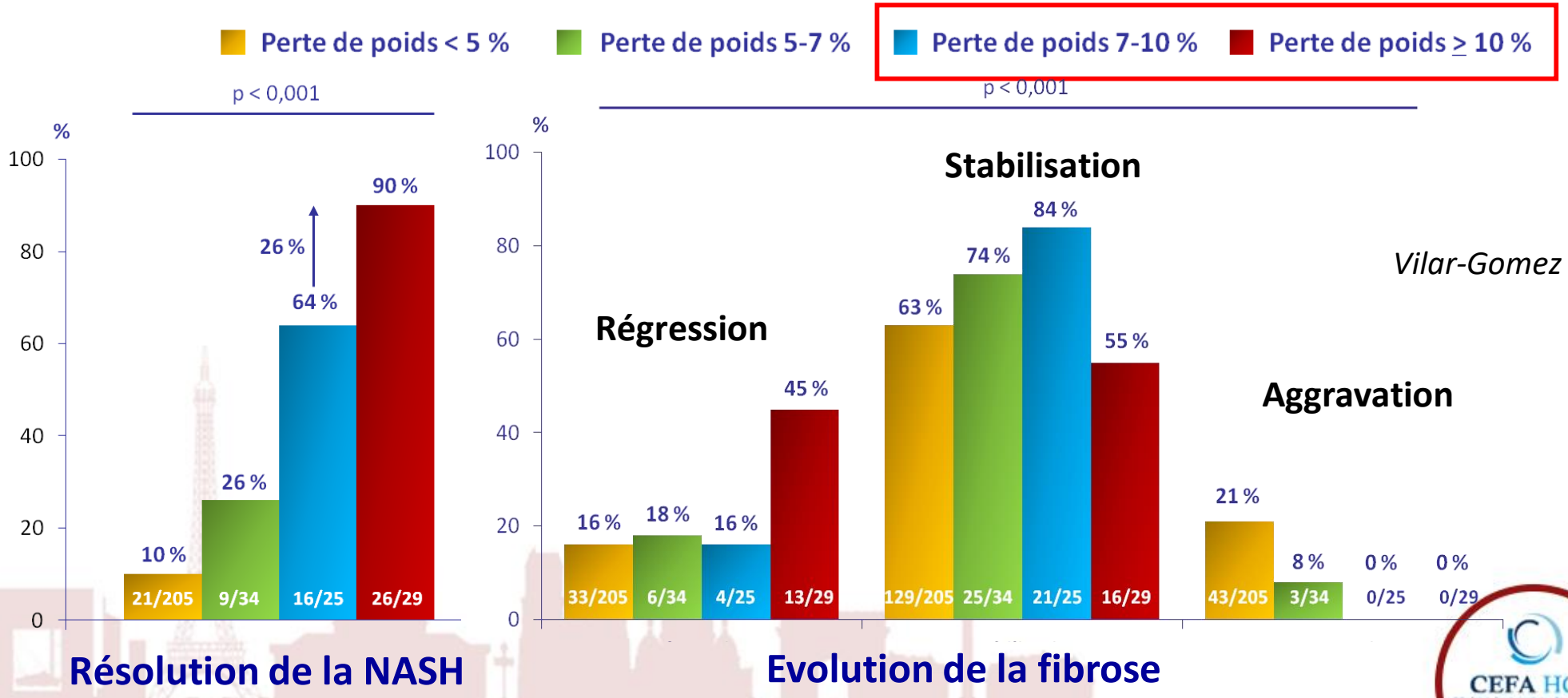
Ekstedt, Hepatology, 2015

Traitement

- Traitement facteurs associés (métaboliques, cardio vasculaires)
- Modifications du mode de vie
- Chirurgie bariatrique
- Traitements médicamenteux

Modification du mode de vie

- Objectif: perte pondérale ≥ **7 - 10%**



Vilar-Gomez , Gastroenterology, 2015

Objectif: perte pondérale ≥ 7 – 10%: prise en charge diététique

Restriction calorique de -500-1000/j	1200-1500 kCal/j si < 115kg 1500-1800 kCal/j si > 115kg
Pauvre en glucides < 40-45%	3- 5 légumes /j
Riche en protéines: 15 à 20%	2- 4 fruits /j
Pauvre en lipides 30 à 40%	Pas de sodas
Favoriser AGPI et AGMI	Huile d'olive extra-vierge (60ml/j)
	Noix, avocats, olives
Limiter AGS (7-10%)	Poissons gras
	Pas de fast food

Sanyal, Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology, 2016
Boden, Gastroenterology, 2009;
Ryan, J Hepatol, 2013

Objectif: perte pondérale ≥ 7 – 10%: prise en charge diététique

- Et docteur l'alcool? Je peux?

OUI

avec modération !

< 20 / 30 g/j

Moriya, J Hepatol, 2015

- Et le café?

OUI 2 à 3 tasses/j

↓ FIBROSE, ↓ CHC

Molloy, Hepatology, 2012
Anty, J Hepatol 2012

Objectif: perte pondérale ≥ 7 – 10%: activité physique

- Activité aérobie 40 minutes 5/semaine pendant 6 mois

→ Score NAS 4,45 vs 2,2 points ($p < 0,001$)

→ Fibrose – 0,55 ($p < 0,012$)

Vilar-Gomez , APT, 2009
Keating et al, J Hepatol 2012

Pas de différence sur réduction stéatose
Solution chez sujets déconditionnés?

Bacchi E, et al, Hepatol 2013

Résistance VS Aérobie

Objectif: perte pondérale ≥ 7 – 10%: activité physique

- Sport sur ordonnance: Activité Physique Adaptée (APA)

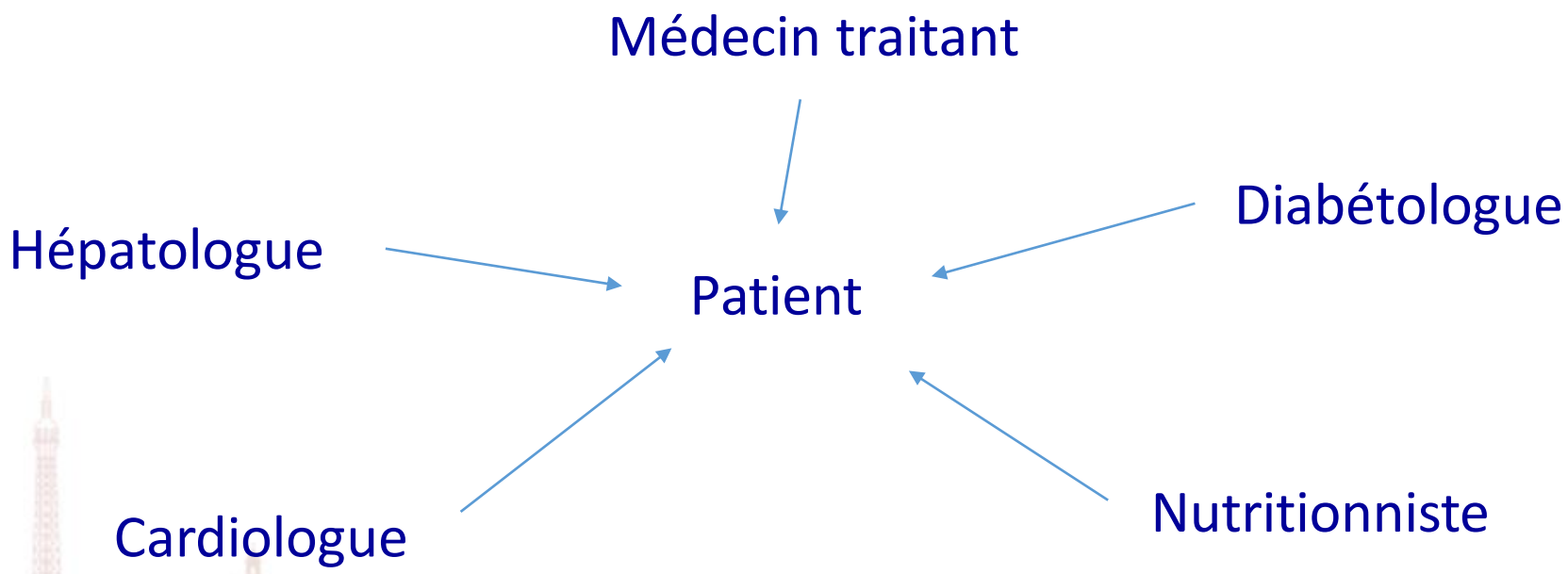
Patients ALD

NON remboursés

Formulaire spécifique

Objectif: perte pondérale ≥ 7 – 10%:

- Problème: maintien sur le long terme….

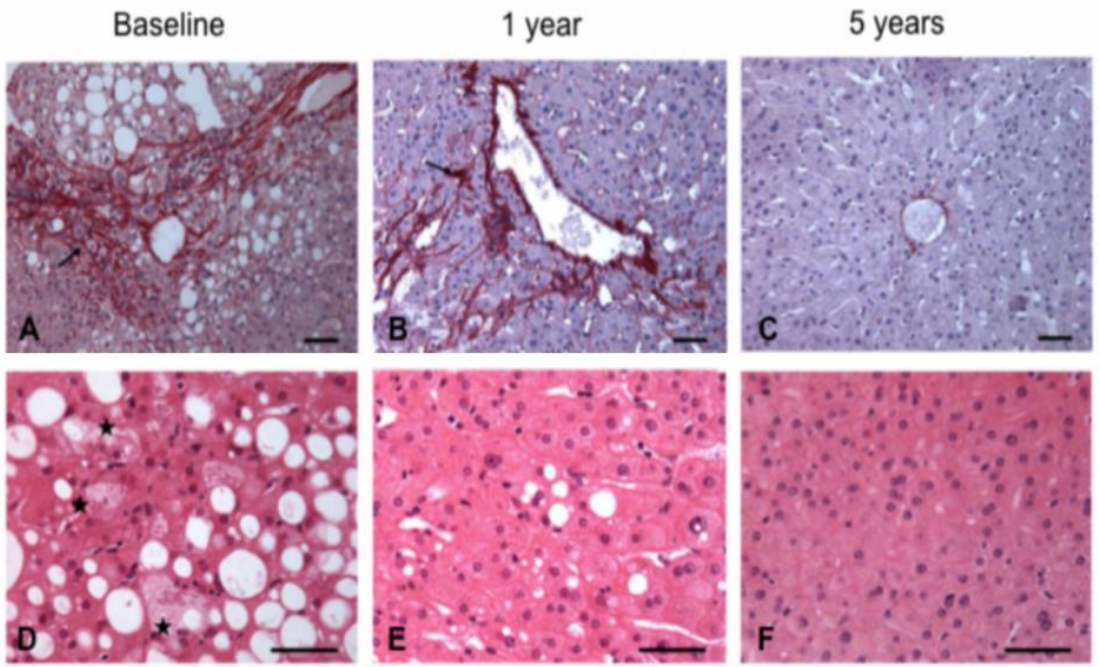


Chirurgie bariatrique

Rémission de la stéatose et de la NASH chez **85%** des patients

↓ **Fibrose** chez **34%** des patients

Quelques cas de rémission de cirrhose => F0-F3



Mathurin, Gastroenterology 2006 & 2009; Caiazzo, Ann Surg, 2014; Lassailly, Gastroenterology, 2015

Chirurgie bariatrique

- NAFLD doit être **systématiquement recherchée** en pré-opératoire car peut faire poser l'indication de la chirurgie si 35 ≤ IMC ≤ 40
- En cas de NAFLD : **bilan de fibrose systématique** car **cirrhose / HTP** pourrait contre-indiquer la chirurgie
- Si biopsie non faite en pré-op (faible risque de fibrose sévère), recommandé de **faire biopsie en per-opératoire** pour stade NASH / Fibrose

Chalasani, (Guidelines:AASLD), 2012

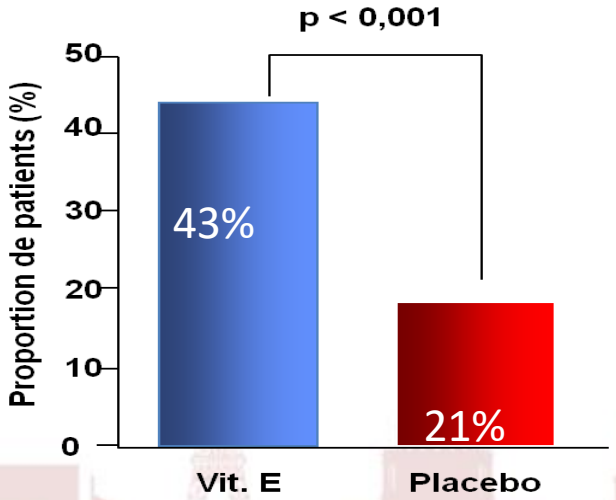
Traitements pharmacologiques

- Vitamine E
- Analogue du GLP 1
- AUDC et saignées
- Statines et Metformine
- Le futur?

Anti-oxydant: **Vitamine E**

- Phase III: Amélioration de la stéatose + NASH **mais pas d'effet sur la fibrose**
- « Peut être utilisée » chez patients **non diabétiques avec NASH sans cirrhose** prouvée par biopsie.

Amélioration de la NASH



800UI/J

Sanyal, NEJM, 2010

↑ cancer de la prostate chez hommes > 50 ans

↑ accident hémorragique

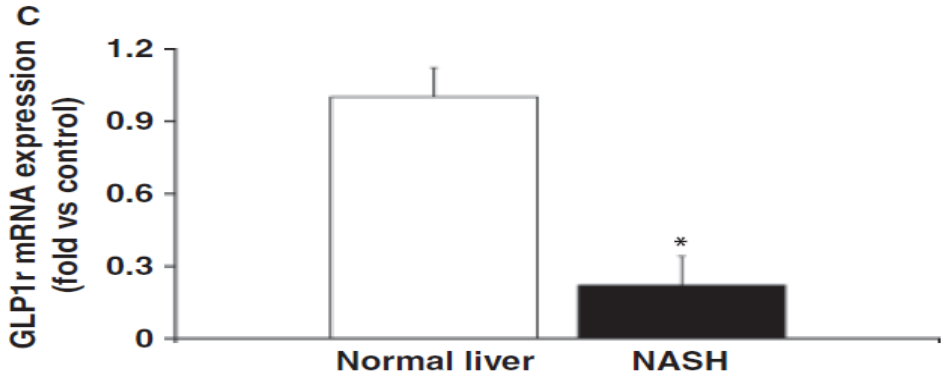
↑ mortalité globale ?

Miller, Ann Intern Med, 2005
Klein, JAMA, 2011
Schurks, BMJ, 2010

Analogues du GLP-1

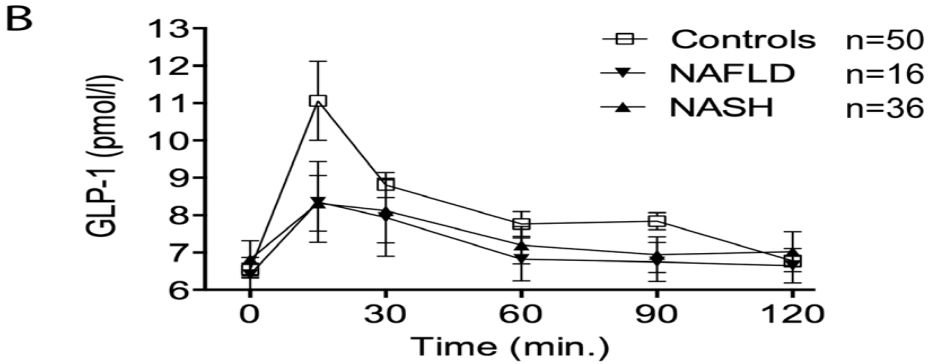
la NAFLD est associée à :

↓ de l'expression du récepteur du GLP1



Svegliati, Liver Int, 2011

↓ de la sécrétion de GLP1



Bernsmeier, Plos One 2014

Effets du GLP1 :

- **perte pondérale**
- **↓ insulinémie et glycémie plasmatique**
- **↑ insulino-sensibilité foie et tissu adipeux,**
- **inhibe la production hépatique de glucose**
- **inhibe la lipogenèse hépatique**

Analogues du GLP-1: Liraglutide

1,8 mg en SC 1x/j
Traitement 48 semaines

Etude de phase II (LEAN) RCT

- 1/3 de DT2,
- 50% F0-F2 / 50% F3-F4

Amstrong MJ, Lancet, 2015

	Liraglutide (n = 23)	Placebo (n = 22)	p
Résolution de la NASH sans aggravation de fibrose	**9 (39%)**	**2 (9%)**	**< 0,05**
Score de fibrose			
Amélioration, n (%)	6 (26 %)	3 (14 %)	ns
Aggravation, n (%)	**2 (9%)**	**8 (36 %)**	**< 0,05**
Amélioration n (%)			
Ballonnisation	14 (61 %)	7 (32 %)	**0,05**
Inflammation lobulaire	11 (48 %)	12 (55%)	ns
Stéatose	**19 (82,6 %)**	**10 (45,5 %)**	**< 0,05**

Effets indésirables fréquents: Nausées, Diarrhées, Anorexie

Analogues du GLP-1: Liraglutide

AMM

- en association avec la metformine ou un sulfamide hypoglycémiant chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous metformine ou sulfamide hypoglycémiant en monothérapie à la dose maximale tolérée

- en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant ou la metformine et une thiazolidinedione chez les patients n'ayant pas obtenu un contrôle glycémique adéquat sous ces bithérapies. »

Non recommandés….

- **Acide ursodésoxycholique**

- Pas d'effet sur l'histologie
- Quelque soit la dose et durée traitement

Lindor, Hepatology, 2004
Dufour, Clin Gastroenterol Hepatol, 2006
Leuschner, Hepatology, 2010
Ratziu, J Hepatol 2011

- **Traitement de l'hyper-ferritinémie par saignées**

Etude prospective randomisée ± saignées pdt 1an chez des patients avec **hépatosidérose dysmétabolique** sans DT2 avec fer intra-hépatique > 50µg à l'IRM

Pas d'effet sur :
- **Enzymes hépatiques**
- **Biomarqueurs de stéatose et de fibrose**

Prise de poids

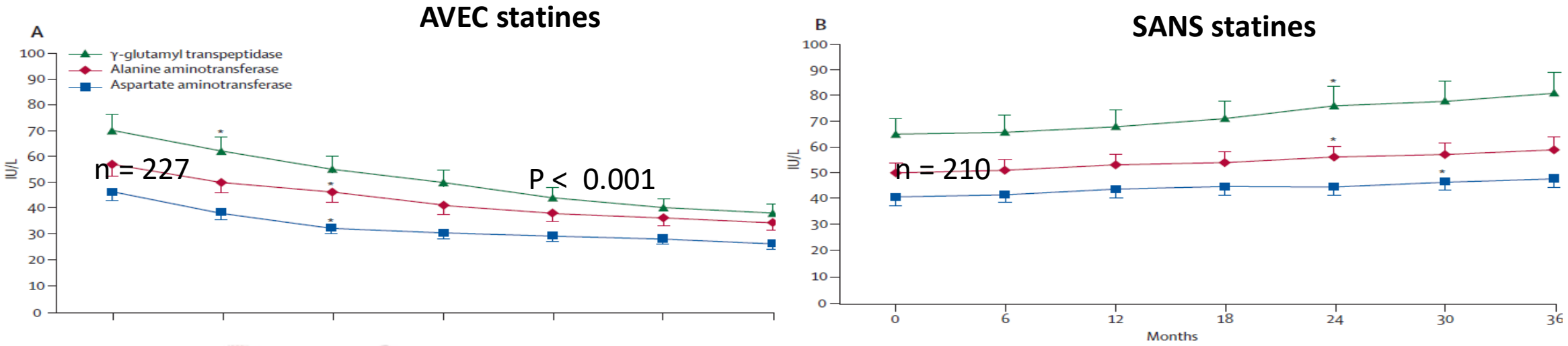
Aggravation de l'insulino-résistance

Lain, Hepatology, 2017

Traitement de la dyslipidémie: **oui aux statines**

NON HÉPATOTOXIQUES dans la NAFLD

- Amélioration des transaminases et GGT



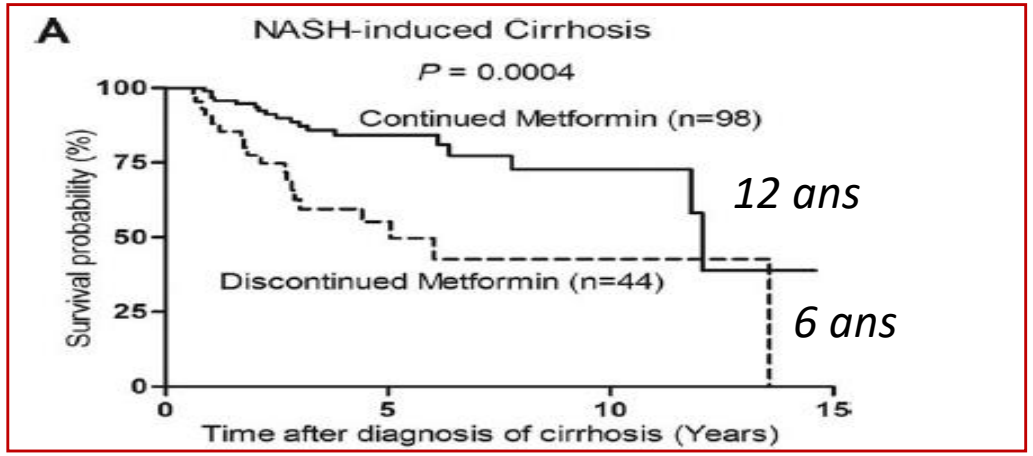
- ↓ **Risque de CHC**

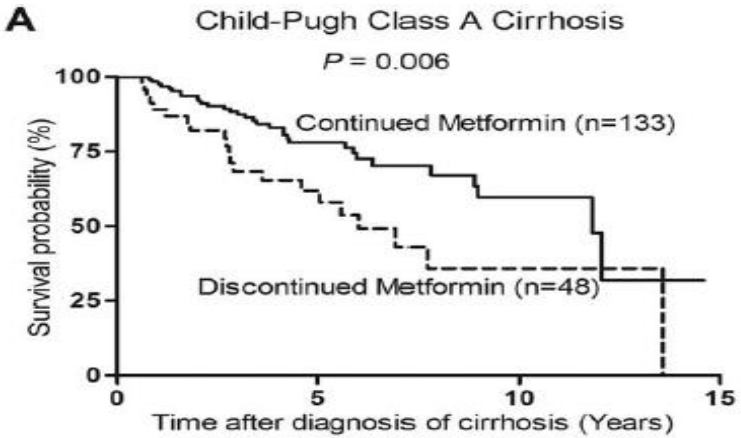
Athyros, Lancet, 2010

Singh, Gastroenterology, 2013

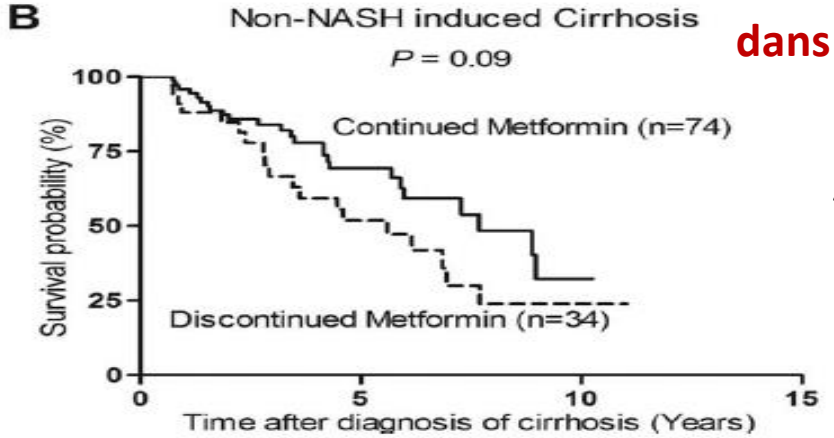
METFORMINE

Continuer la metformine après le diagnostic de cirrhose ↑survie





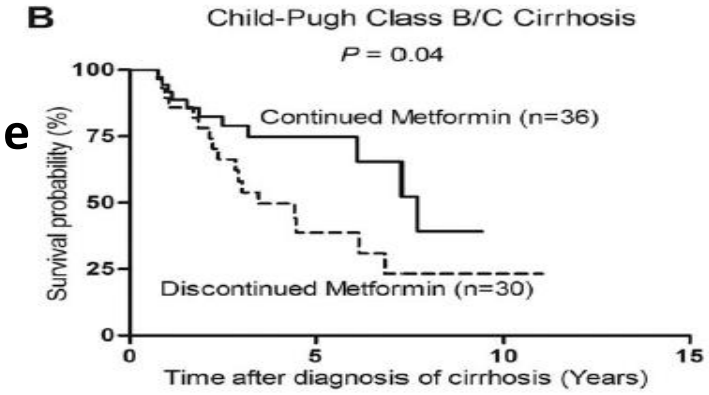
Child A



dans la cirrhose métabolique

Aucune acidose lactique

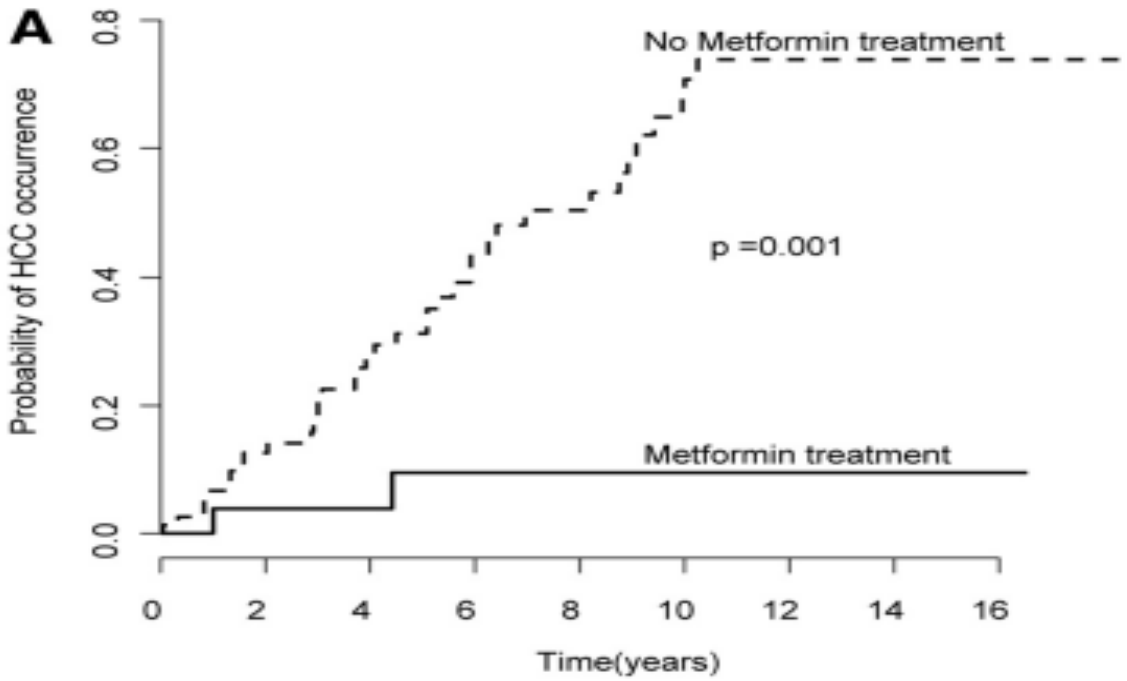
Zhang, Hepatology, 201



Child B/C

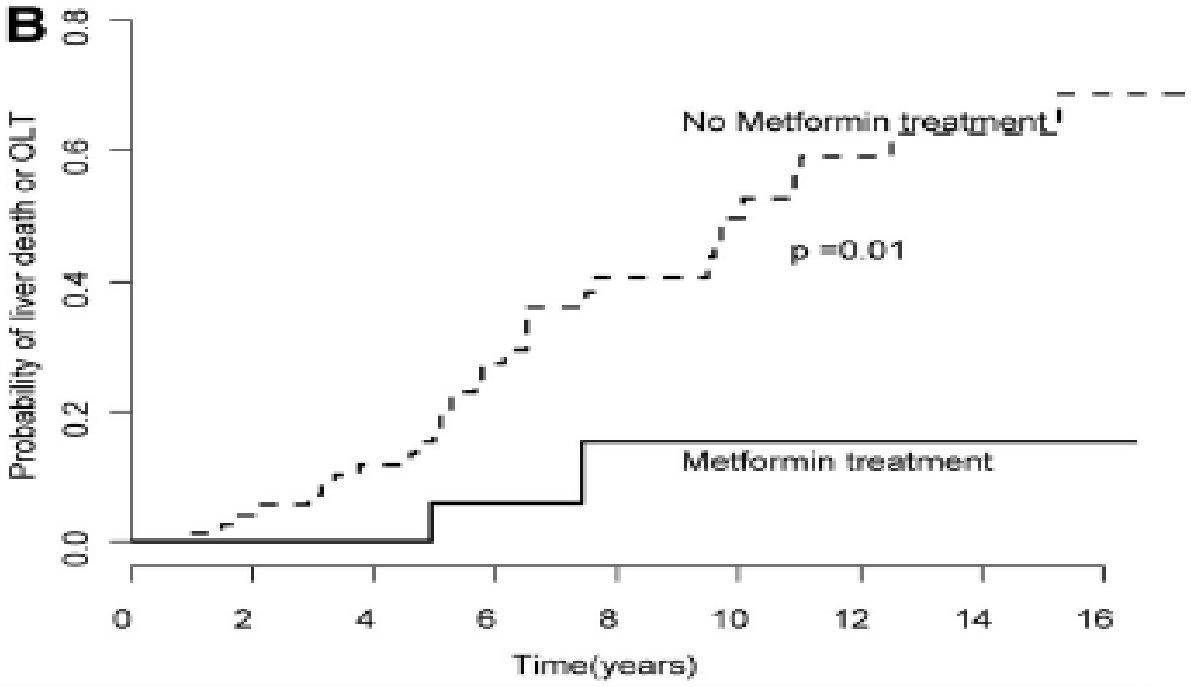
METFORMINE

↓ risque carcinome hépato-cellulaire



Chen, Gut, 2012; Donadon, Liver int 2010

↓ risque complications liées à cirrhose

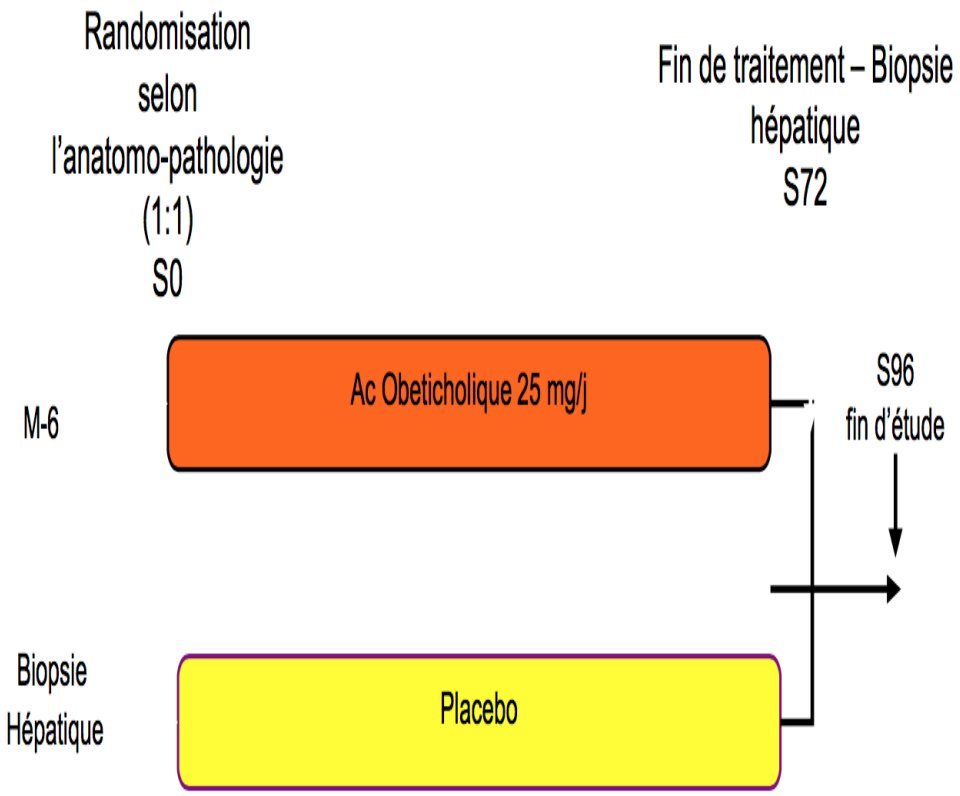


Nkontchou, J Clin Endocriol Metab, 2011

Le futur?

- Acide obéticholique
- Agonistes PPAR: Elfibranor
- Anti- apoptose : Selonsertib (anti-ASK1)
- Anti-récepteurs de chimiokines (CCR2/CCR5) : cenicriviroc

Acide Obéticholique



	Acide obéticholique (25 mg)	Placebo
Amélioration stéatose + NASH	45 %*	21 %
Amélioration de la Fibrose	35 %*	19 %
Disparition NASH	22 %	13 %
Variation score NAS	-1,7 *	- 0,7

Neuschwander-Tetri, Lancet, 2015

Dual agoniste PPAR α / δ : Elafibranor

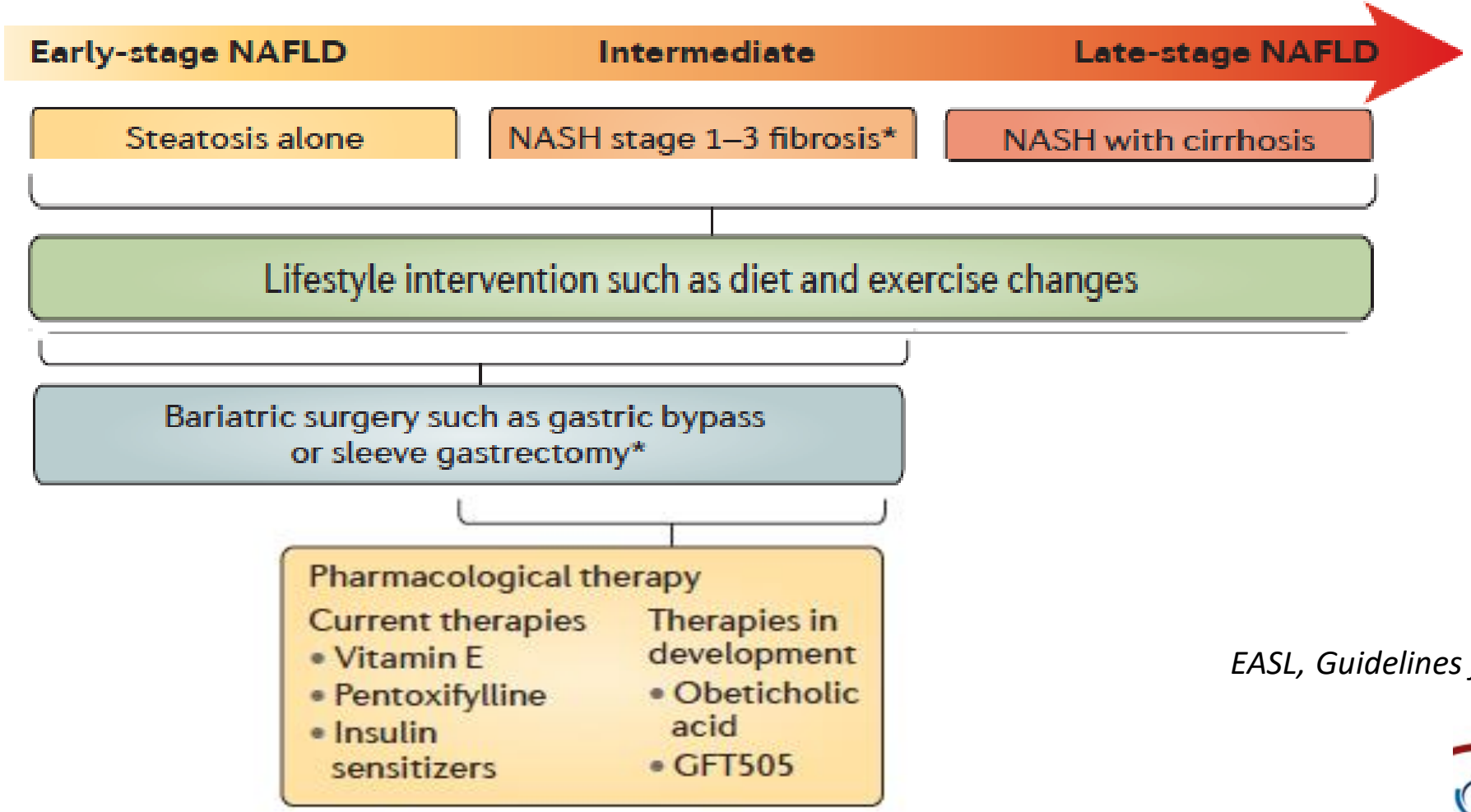
- Effet sur IR, homéostasie du glucose et des lipides, et sur l'inflammation
- Etude de phase II chez des patients NASH non cirrhotiques
- objectif : amélioration du score de NAS sans aggravation de la fibrose

NAS	n	Placebo, n (%)	Elafibranor 80 mg, n (%)	Elafibranor 120 mg, n (%)	OR (95% CI)[a]	*P* value[a]
Protocol-defined primary outcome						
Total	274	92 (17)	93 (23)	89 (21)	1.53 (0.70–3.34)	.280
NAS ≥4 (moderate and severe)	234	76 (11)	83 (20)	75 (20)	3.16 (1.22–8.13)	.018
NAS 3 (mild)	40	16 (50)	10 (40)	14 (29)		
Modified definition of response						
Total	274	92 (12)	93 (13)	89 (19)	2.31 (1.02–5.24)	.045
NAS ≥4 (moderate and severe)	234	76 (9)	83 (13)	75 (19)	3.52 (1.32–9.40)	.013
NAS 3 (mild)	40	16 (25)	10 (10)	14 (21)		

- Phase III en cours

Ratziu. Gastroenterology 2016

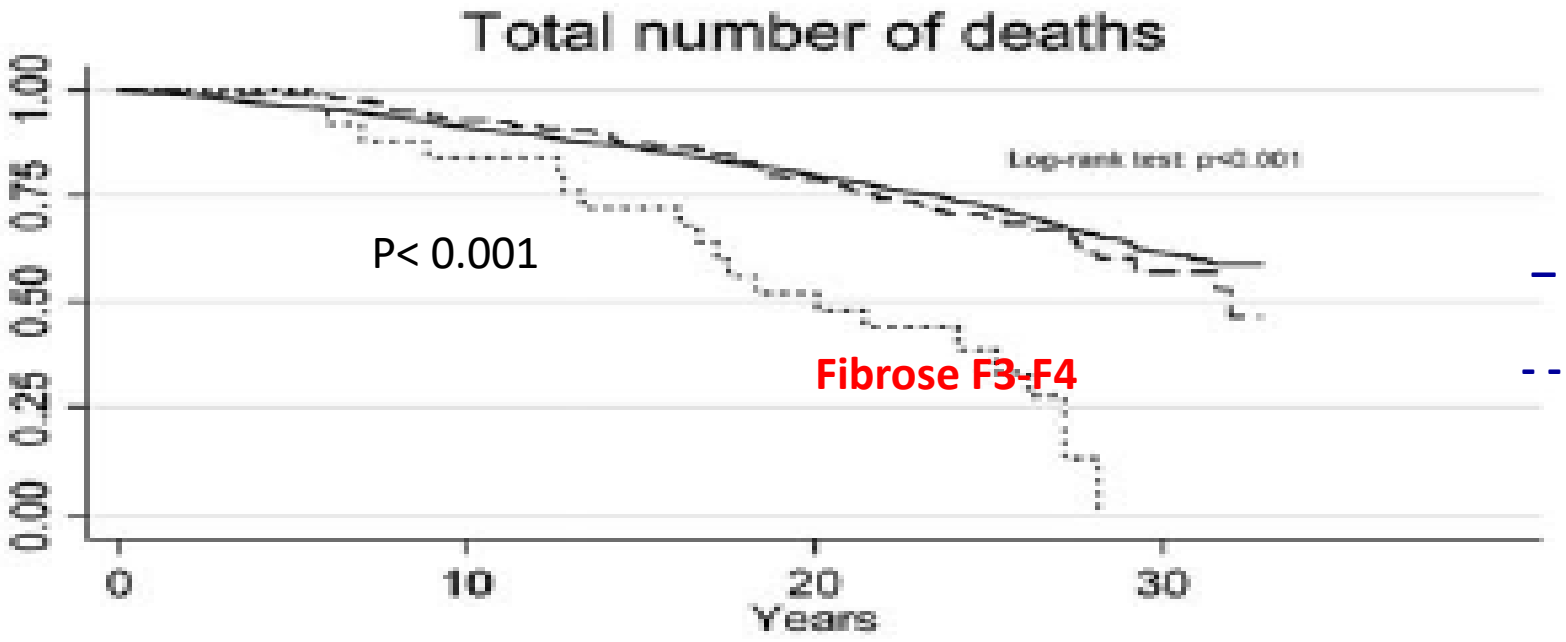
Qui traiter ?



EASL, Guidelines for NAFLD, J Hepatol, 2016

Surveillance

- Pourquoi surveiller?
- Quels moyens?
- Quelle fréquence?



_ Population générale (contrôle)

- - - Fibrose F0-F2

Ekstedt, Hepatology, 2015

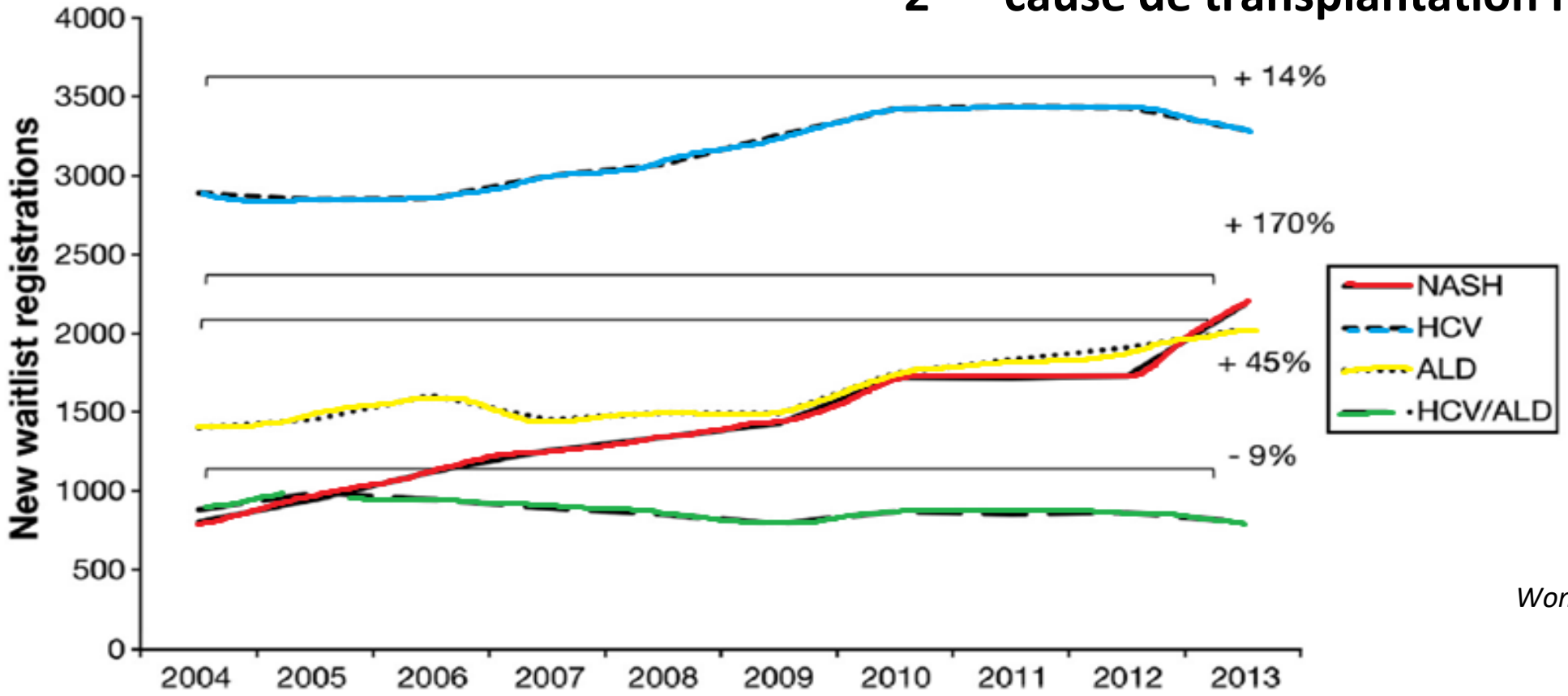
Causes de surmortalité

1. **Cardio-vasculaire +++**
2. Cancer
3. Complications Hépatiques (cirrhose / CHC)

Ong, J Hepatol, 2008

Pourquoi surveiller?

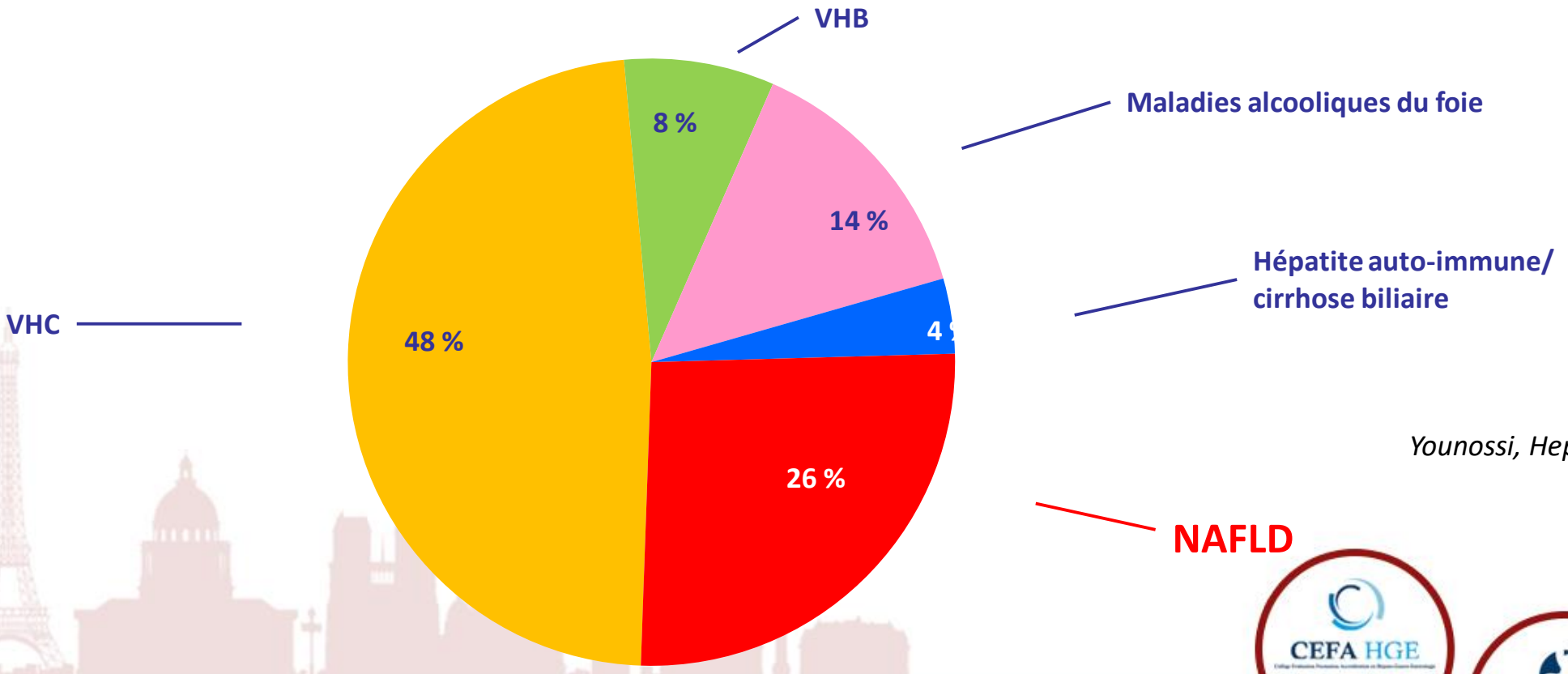
2ème cause de transplantation hépatique aux USA



Wong, Gastroenterology, 2015

Pourquoi surveiller?

2ème cause de carcinome hépato-cellulaire aux USA



Younossi, Hepatology 2015

Quels outils de surveillance?

- « *La surveillance doit inclure un bilan biologique classique, une évaluation des comorbidités et une surveillance de la fibrose par les tests non invasifs.* »

Recommandations easl

Quels outils de surveillance?

- Bilan biologique (bilan hépatique, lipidique)
- Test non invasif fibrose (Nafld Fibrosis score; Fibroscan XL)
- Echographie
- Biopsies
- Surveillance dépistage (Frottis, mammographie, Hemocult)
- Suivi cardiovasculaire+++++
- Complications métaboliques+++++

Dépistage CHC

- Si fibrose sévère échographie/6 mois
- CHC sans cirrhose… (patients F0 F3) entre 12 et 65% selon les cohortes
- Limites de l'échographie, place du TDM/IRM (coût)

Quelle fréquence?

- « Le suivi optimal des patients atteints d'une NAFLD reste encore indéterminé ».
- « Prendre en considération le risque de progression à la fois de la maladie hépatique et des conditions métaboliques sous-jacentes. »
- « NAFLD sans aggravation des facteurs de risque métaboliques surveillance tous les 2-3 ans. »
- « NASH et/ou une fibrose surveillance annuelle »
- « Cirrhose/NASH surveillance semestrielle. »

Recommandations easl

Diagnostic NASH

Absence de fibrose hépatique sévère

Fibrose F0-F1 et absence de facteurs de risque de progression

Surveillance / 2 ans
- Bilan biologique
- Réévaluation fibrose
- Echographie
- Facteurs métaboliques associés
- PBH à 5 an?

Fibrose > F2 ou facteurs de risque de progression

Surveillance / an
- Bilan biologique
- Réévaluation fibrose
- Echographie (IRM?)
- Facteurs métaboliques associés
- PBH à 5 an?

Fibrose hépatique sévère

Surveillance / 6mois
- Bilan biologique
- Echographie (IRM ?)
- FOGD (BAVENO)
- Facteurs métaboliques associés