

NASH : quelles causes ? Quel suivi ? Que faire en cas de diabète ?

« Le foie : dans tous ses états ! »

Nicolas Goossens

Service de Gastroentérologie & Hépatologie, HUG

21 septembre 2017

Plan de la présentation

1. Généralités
2. NAFLD et syndrome métabolique
 - a) Exemple: association avec l'obésité
3. NAFLD et diabète
4. Recommandations cliniques

Plan de la présentation

1. Généralités
2. NAFLD et syndrome métabolique
 - a) Exemple: association avec l'obésité
3. NAFLD et diabète
4. Recommandations cliniques

Définitions

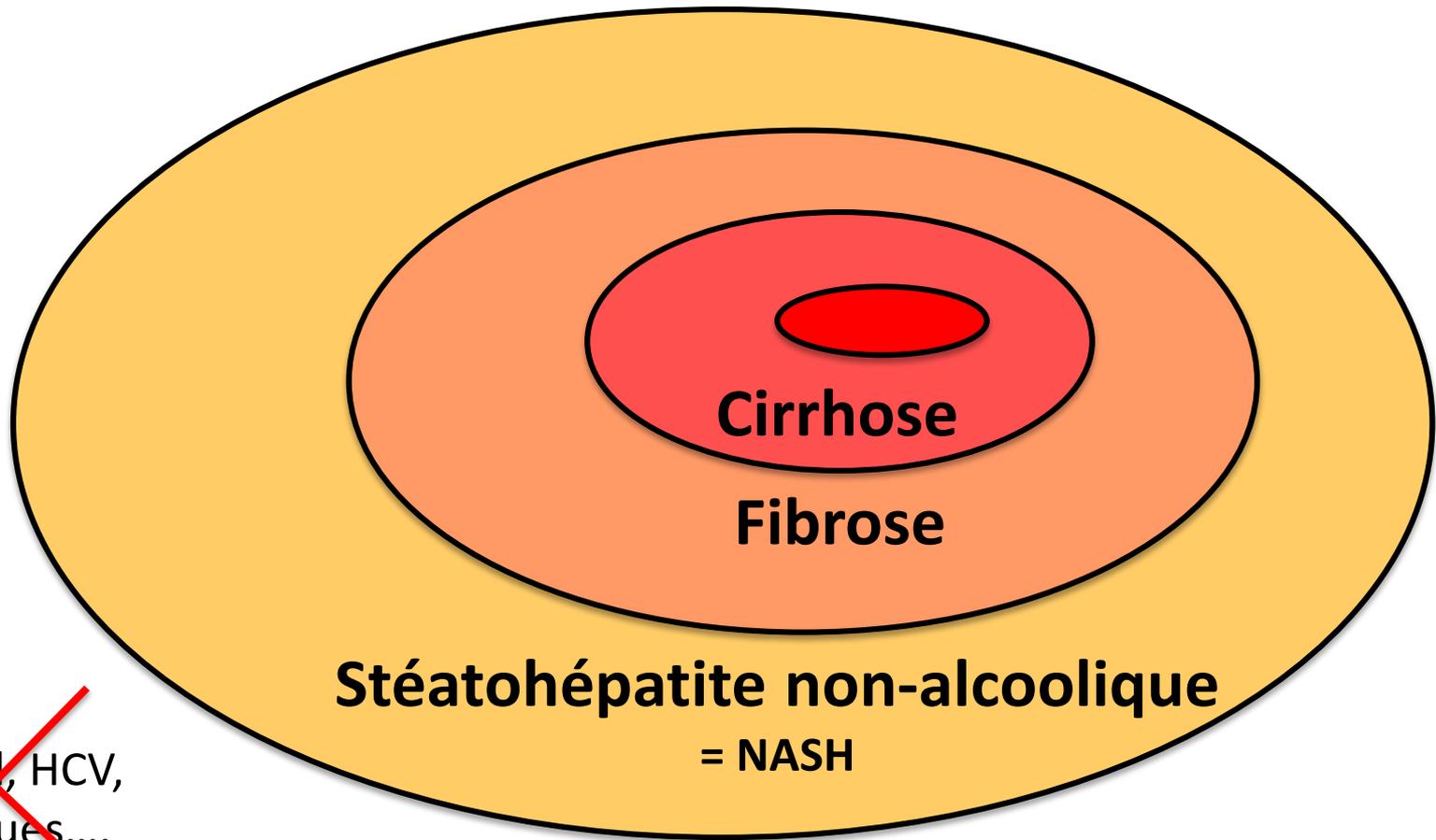
NAFLD = *non-alcoholic fatty liver disease* =
stéatopathie non-alcoolique = “foie gras”

NASH = *non-alcoholic steatohepatitis* =
stéato**hépatite** non-alcoolique

La NAFLD, un diagnostic d'exclusion?

- **Définition:** “steatosis in >5% of hepatocytes according to histological analysis or by a proton density fat fraction >5.6% assessed by proton magnetic resonance spectroscopy”
- **“Non-alcoolique”:** Consommation OH de < 20g/j pour les femmes, < 30g/j pour les hommes
- **Exclusion** raisonnable d'autres causes d'hépatopathies: OH, HCV, HBV, médicamenteux (ex: méthotrexate), hémochromatose et d'autres causes plus rares selon l'anamnèse et les facteurs de risque
- Nouveau nom? “Metabolic liver disease ”?

Le foie gras



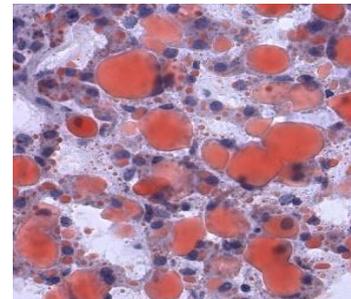
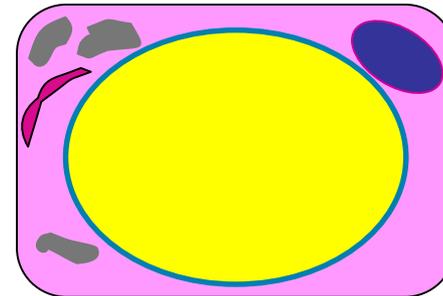
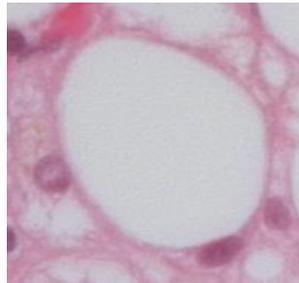
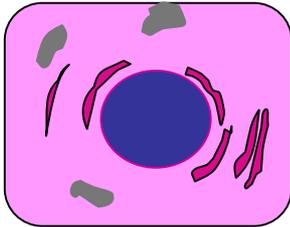
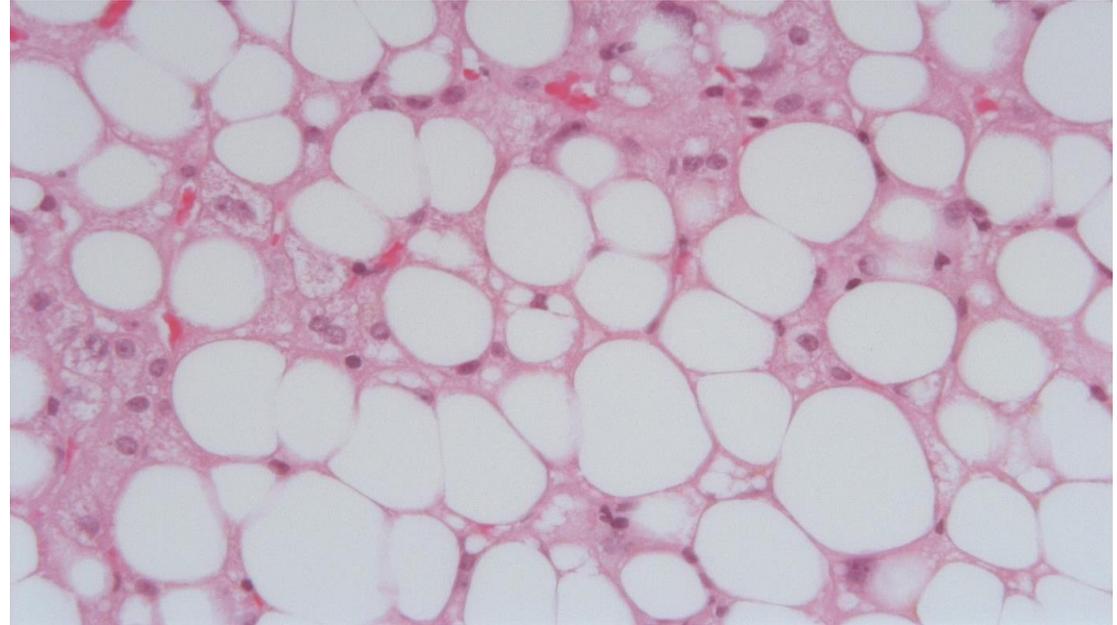
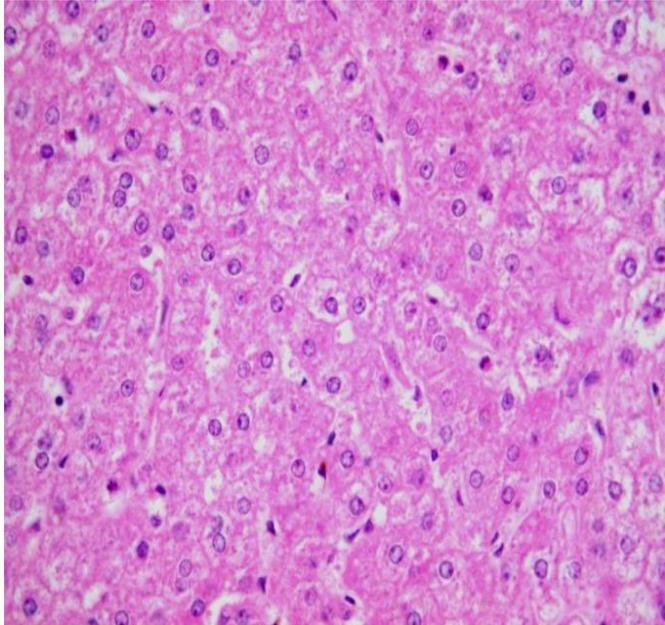
~~Alcool, HCV,
toxiques....~~

Stéatopathie non-alcoolique
= Foie gras = Non-alcoholic fatty liver disease = NAFLD

NAFLD - Histologie hépatique

Foie normal

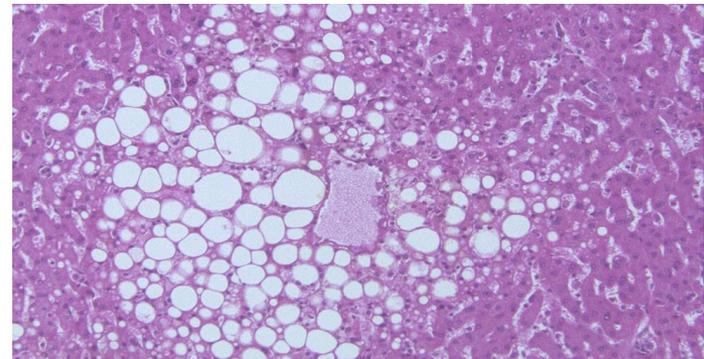
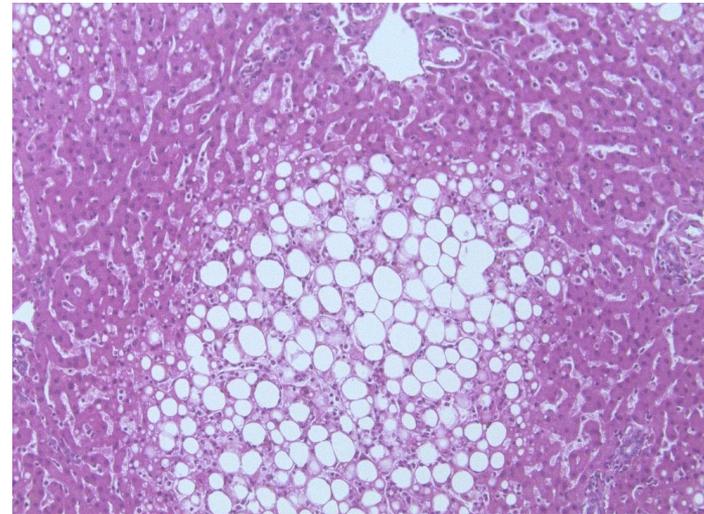
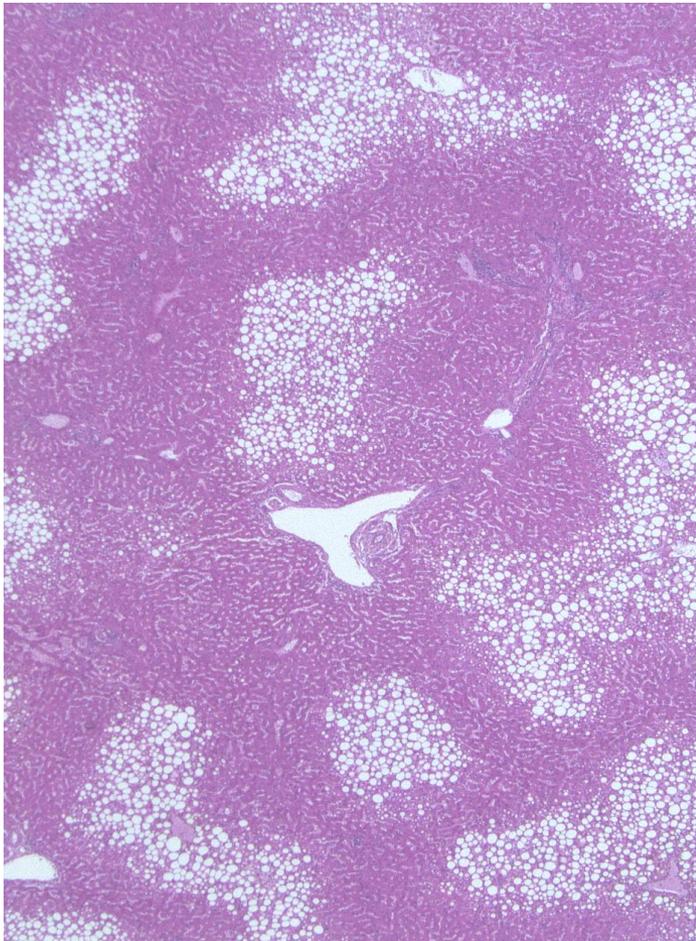
Stéatose



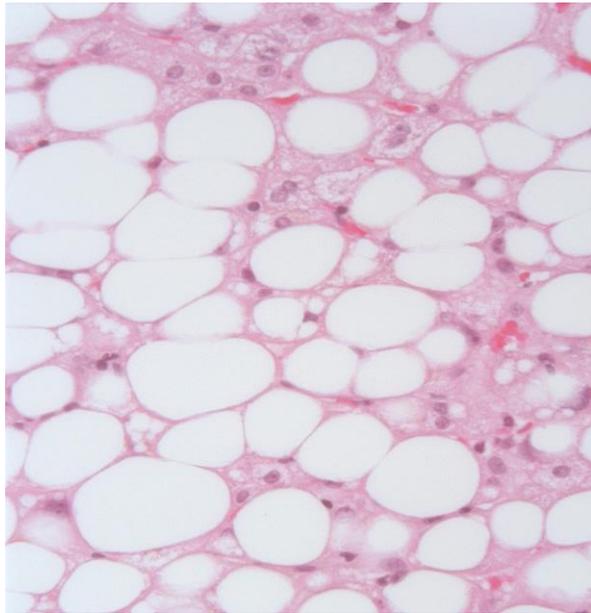
oil Red O

NAFLD - Histologie hépatique

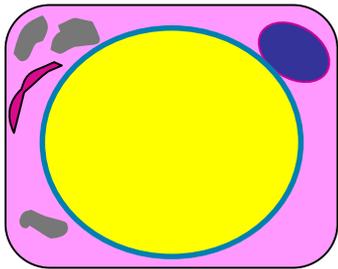
Foie gras sans inflammation ni fibrose («NAFL»)



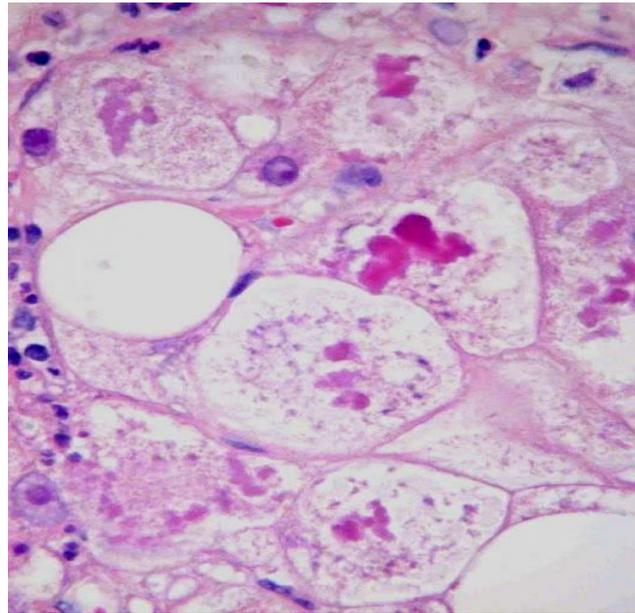
NASH - Histologie hépatique



Stéatose



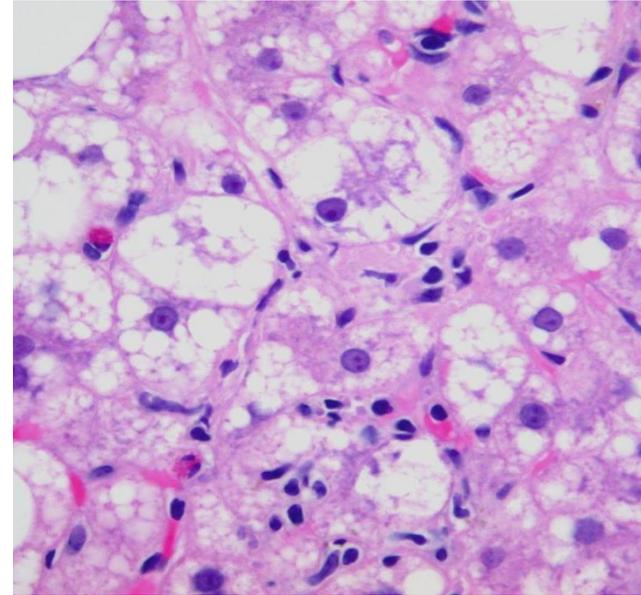
+



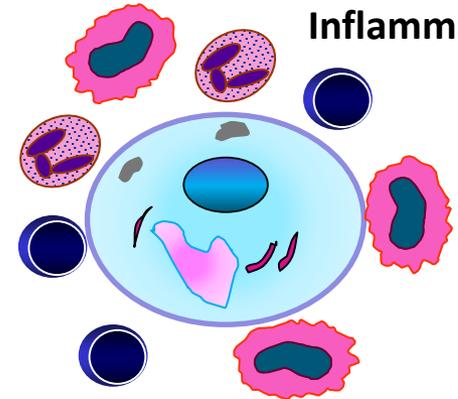
Ballonnisation



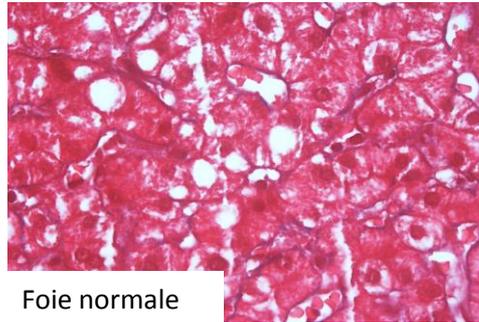
+



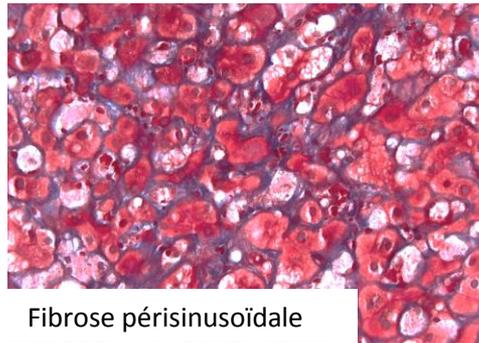
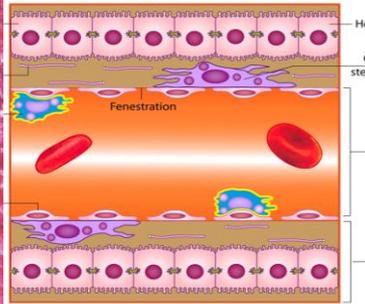
Inflammation



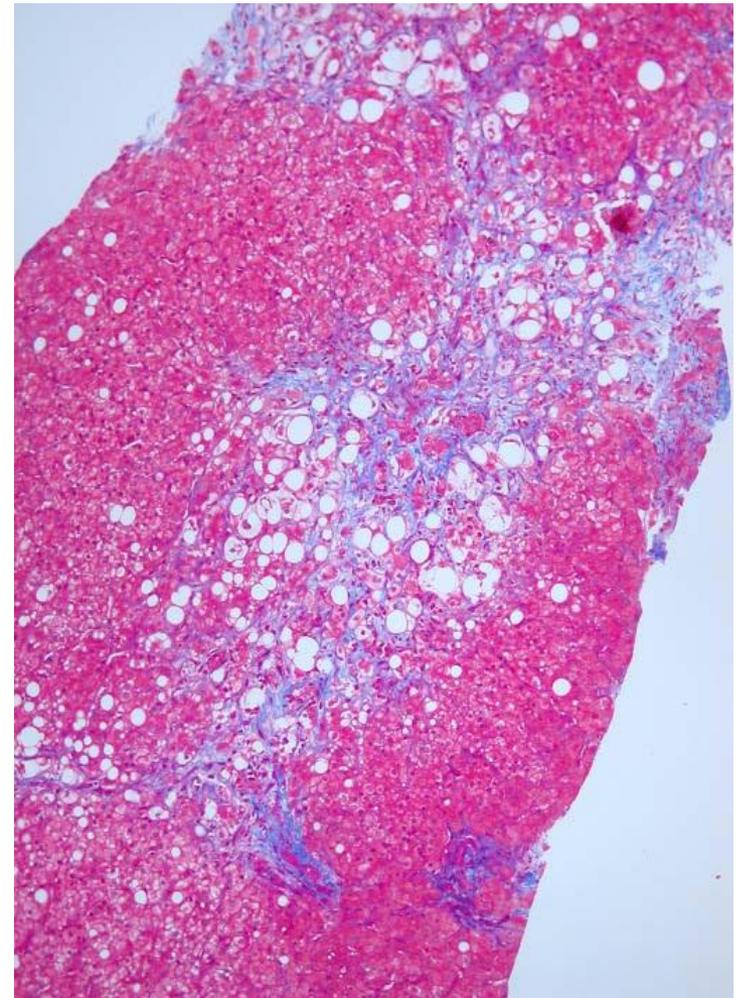
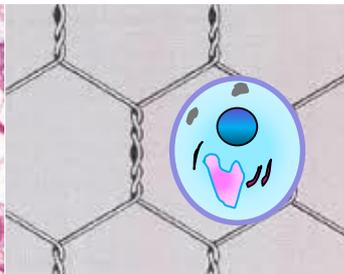
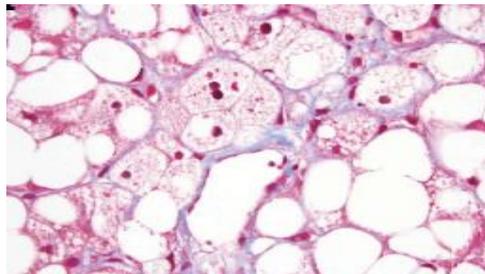
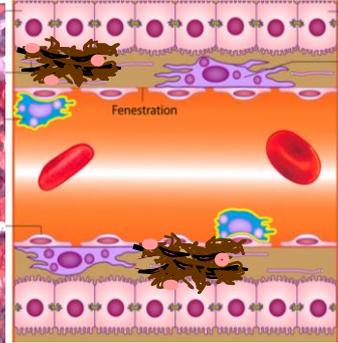
Fibrose hépatique - Histologie hépatique



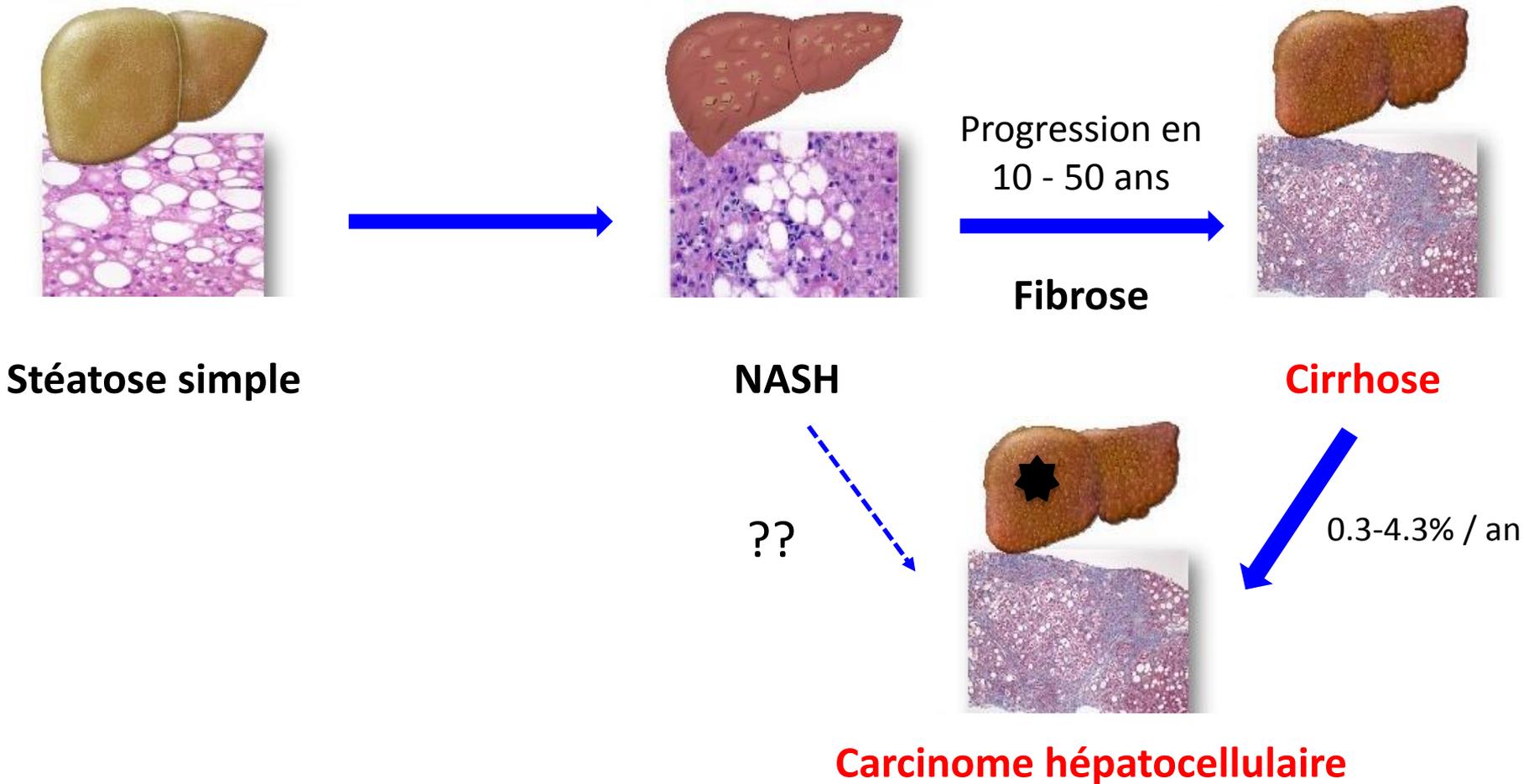
Foie normale



Fibrose périnususoïdale

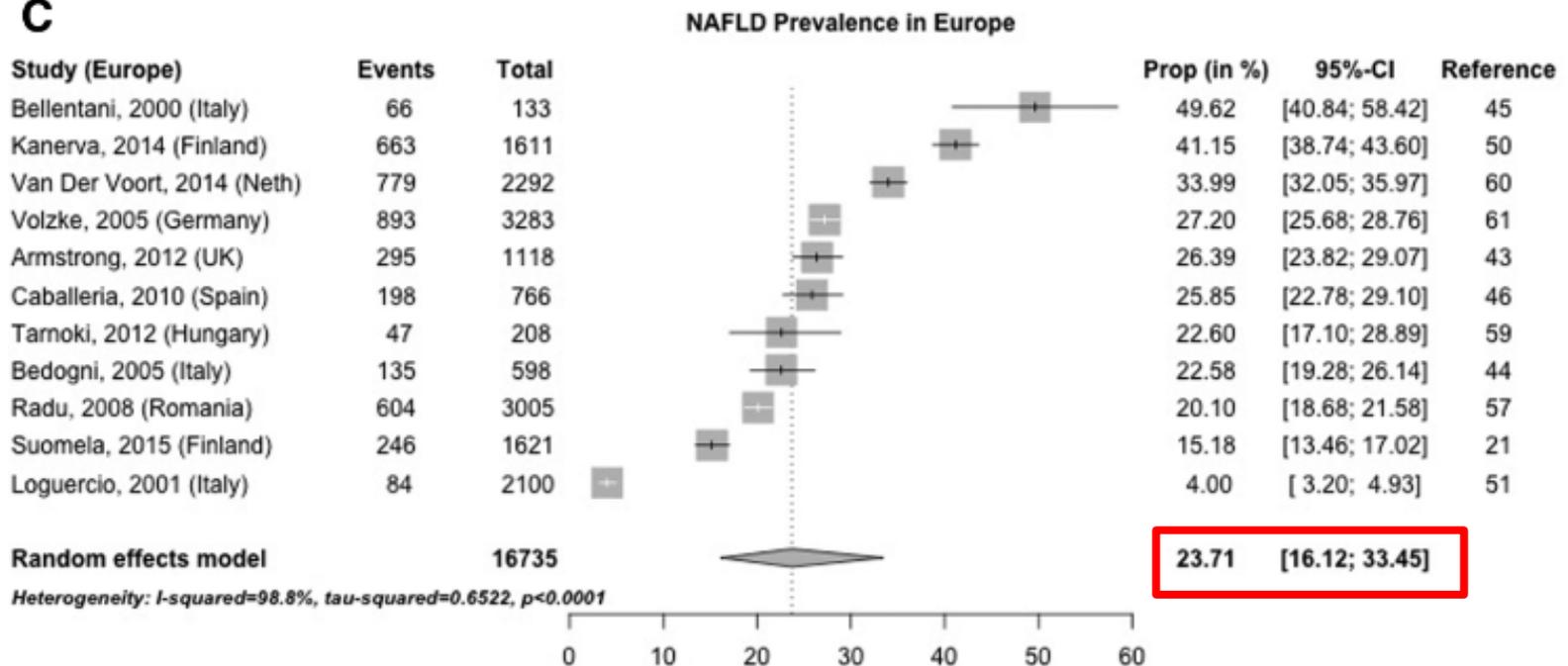


Histoire naturelle de la NAFLD

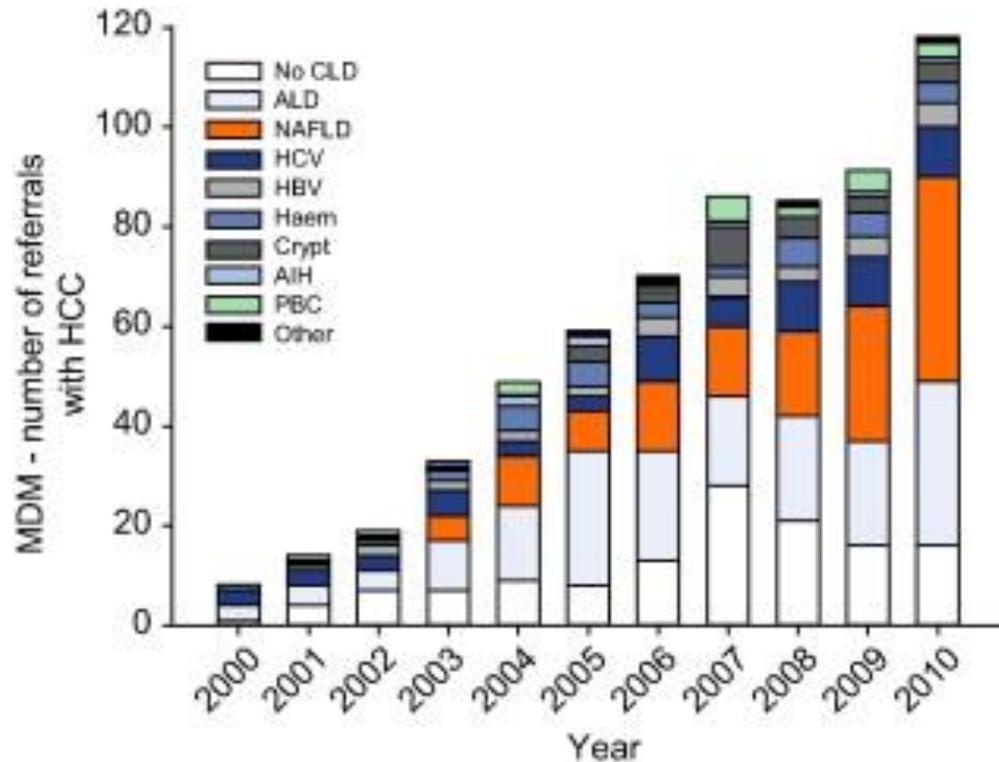


Prévalence élevée de la NAFLD en Europe

C



Augmentation de la contribution du NAFLD au carcinome hépatocellulaire



**2010: NAFLD
contribuait > 1/3
des CHC**

**30% des patients
NAFLD-CHC
n'avaient pas de
cirrhose**

Plan de la présentation

1. Généralités
2. NAFLD et syndrome métabolique
 - a) Exemple: association avec l'obésité
3. NAFLD et diabète
4. Recommandations cliniques

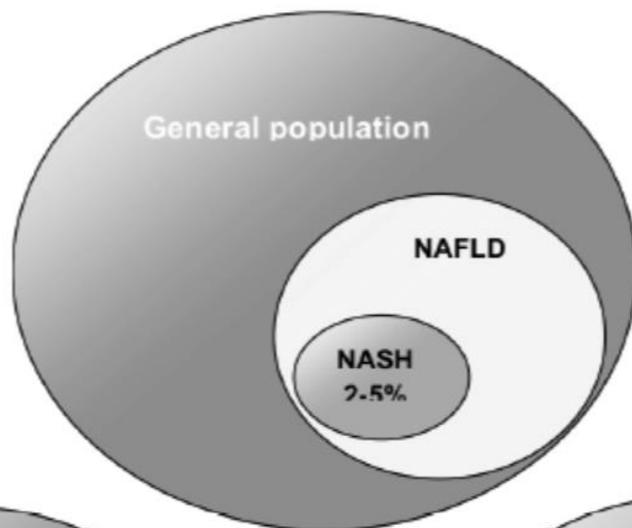
Définition du syndrome métabolique

Table 1. Definition of the metabolic syndrome, according to the most recent classifications.

Feature	National Cholesterol Education Program, ATPIII	International Diabetes Federation	Joint statement of IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO
Visceral obesity	>102 cm (males), >88 cm (females)	≥94 cm (males), ≥80 cm (females) (ethnic differences)	≥94 cm (males), ≥80 cm (females) (ethnic differences)
Lipid levels	TG ≥150 mg/dl or treated for dyslipidemia HDL-Chol <40 mg/dl (males); <50 mg/dl (females)	TG ≥150 mg/dl or treated for dyslipidemia HDL-Chol <40 mg/dl (males); <50 mg/dl (females)	TG ≥150 mg/dl or treated for dyslipidemia HDL-Chol <40 mg/dl (males); <50 mg/dl (females)
Arterial pressure	≥130/85 mmHg or treated for hypertension	≥130/85 mmHg or treated for hypertension	≥130/85 mmHg or treated for hypertension
Blood glucose	≥110 mg/dl or treated for diabetes	≥100 mg/dl or treated for diabetes	≥100 mg/dl or treated for diabetes
Notes	3 of the above	Visceral obesity plus 2 of the above	3 of the above

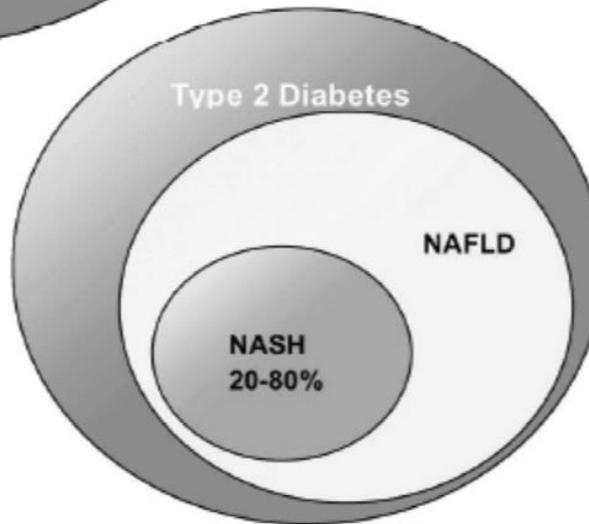
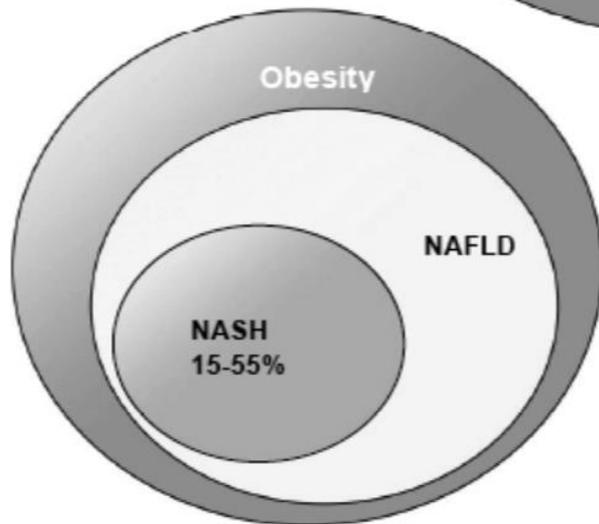
ATPIII, Adult Treatment Panel-III; IDF, International Diabetes Federation; NHLBI, National Heart, Blood and Lung Institute; AHA, American Heart Association; WHF, World Heart Federation; IAS, International Atherosclerosis Society; IASO, International Association for the Study of Obesity.

L'épidémie globale de NAFLD



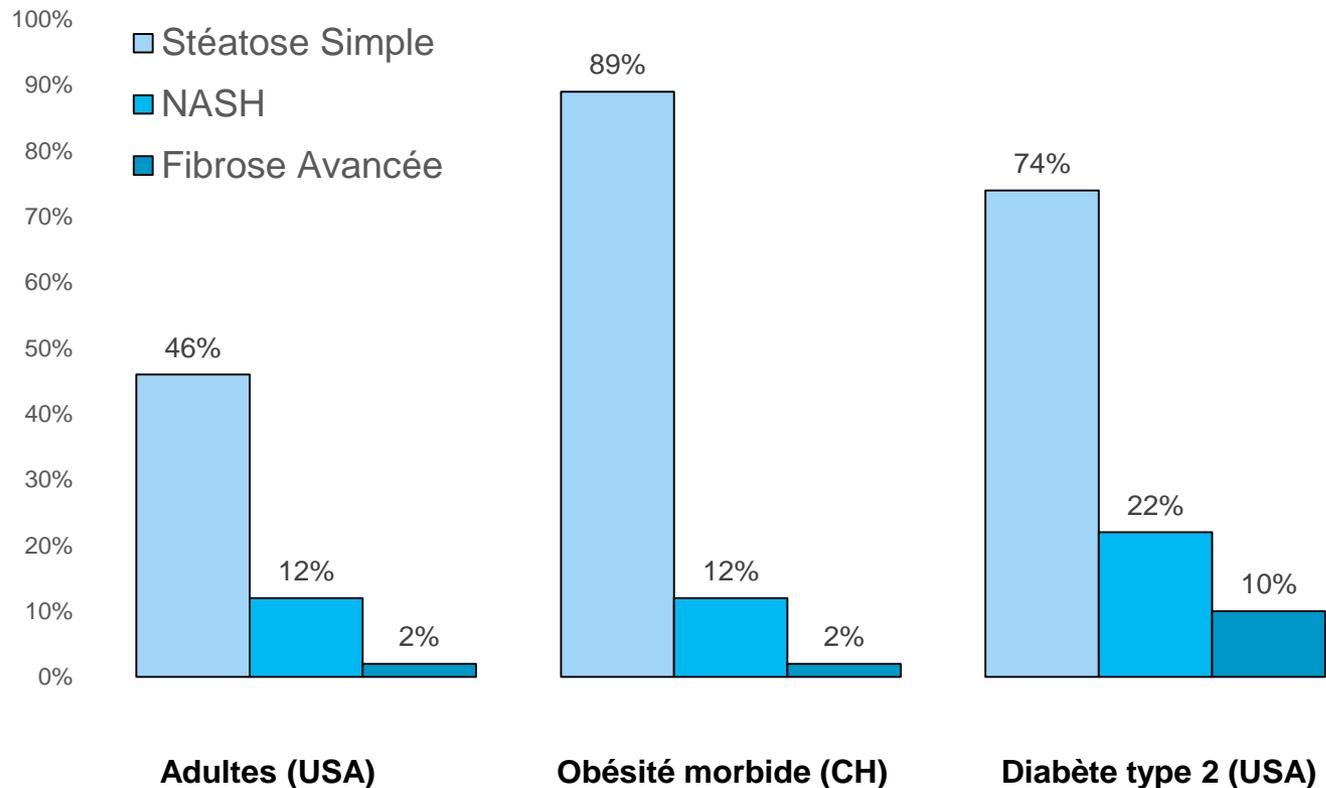
Les **hépatologues** ne voient qu'une infime minorité des patients

Obésité
1 milliard de personnes en surpoids / obèse



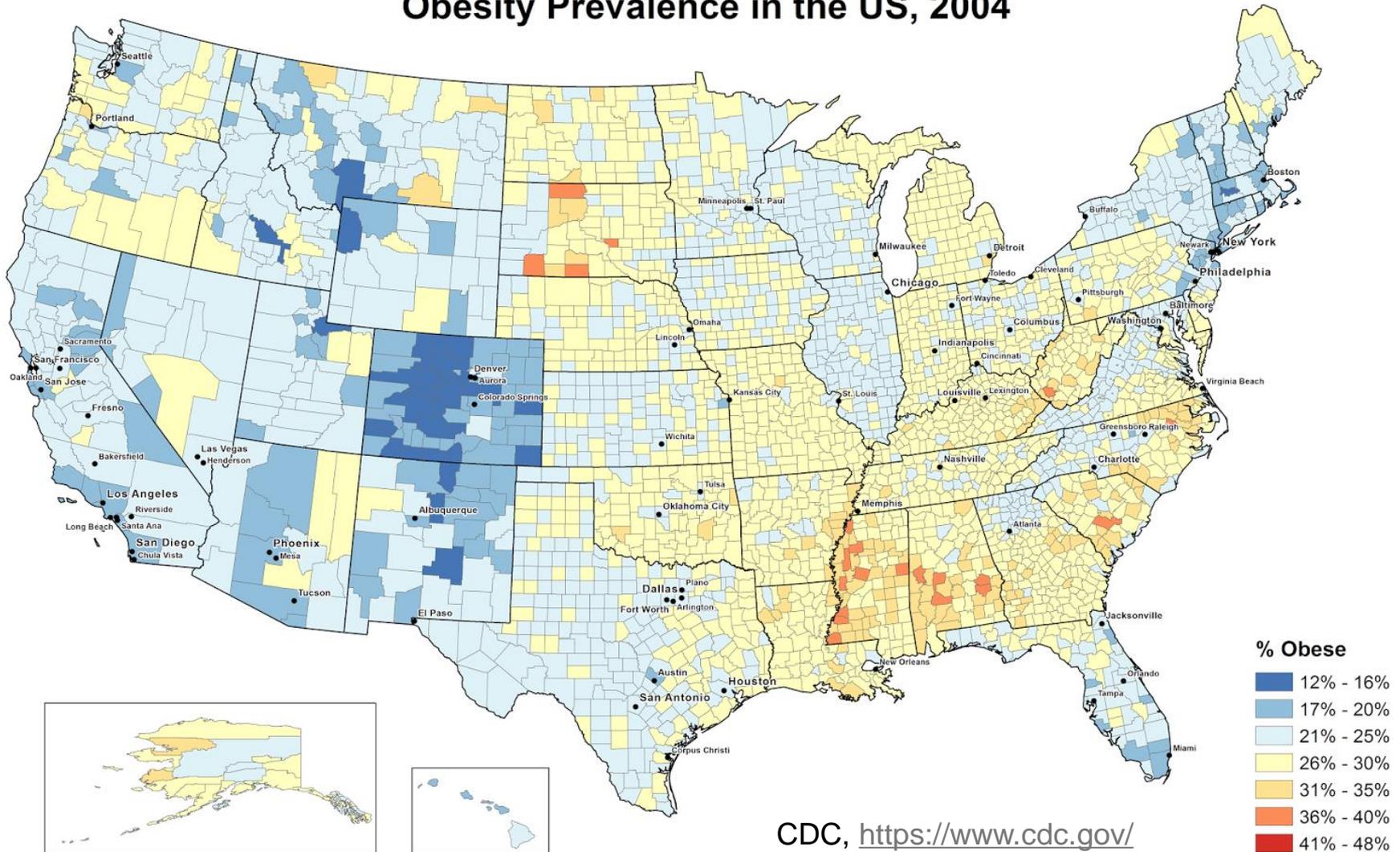
Diabète
> 380 millions sujets
(550 millions en 2030)

Association de la NAFLD avec le syndrome métabolique



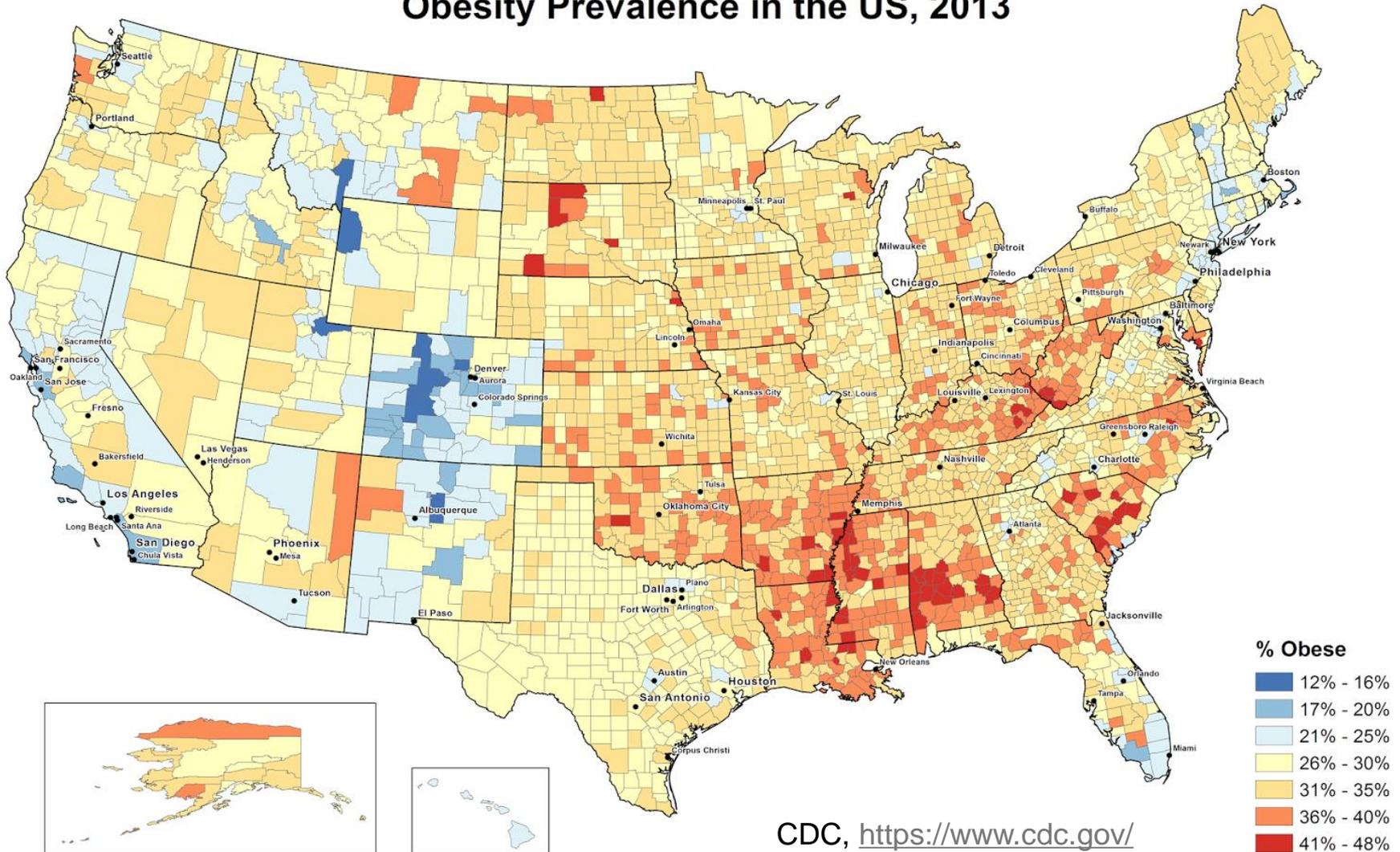
L'épidémie de l'obésité aux USA

Obesity Prevalence in the US, 2004

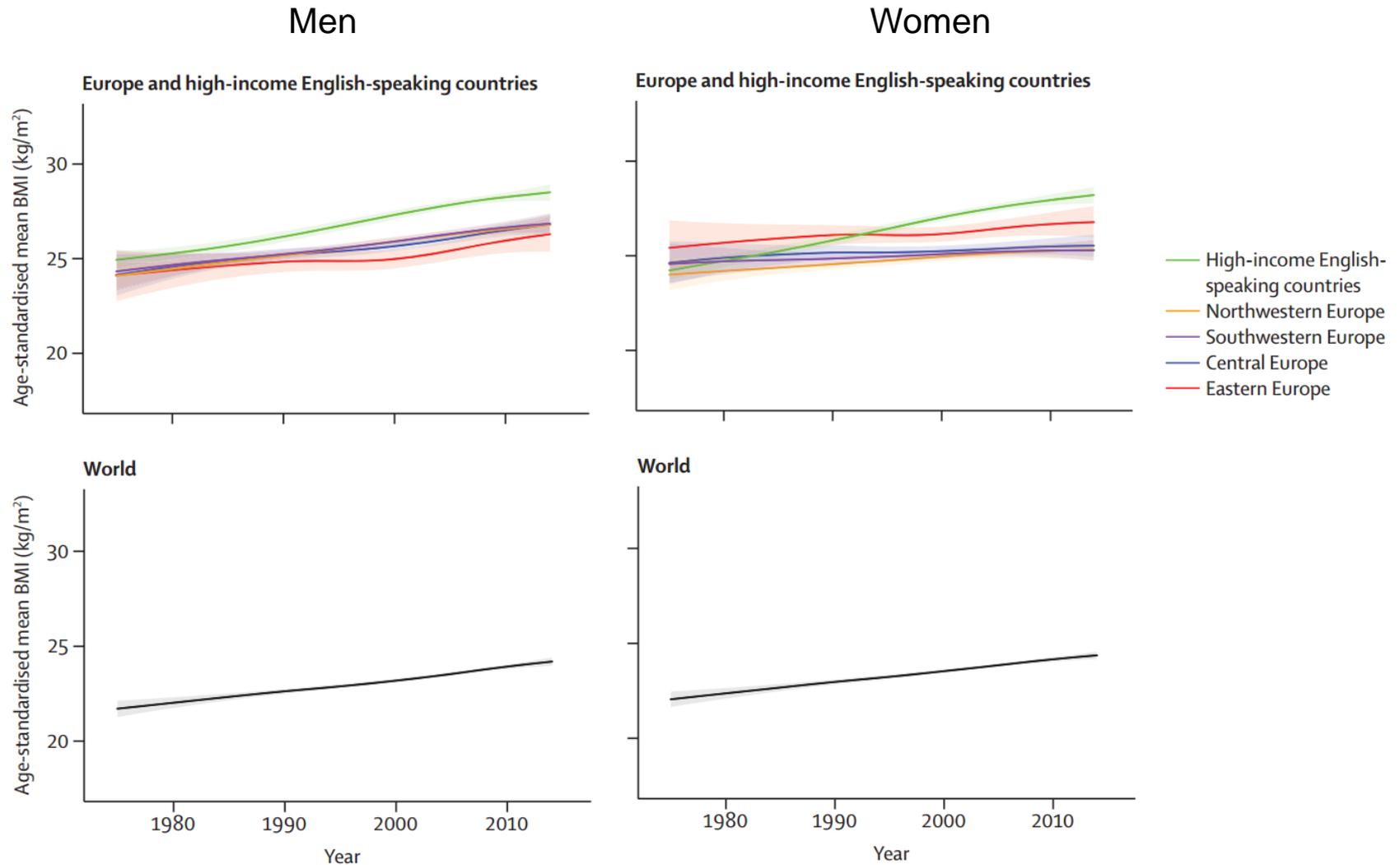


L'épidémie de l'obésité aux USA

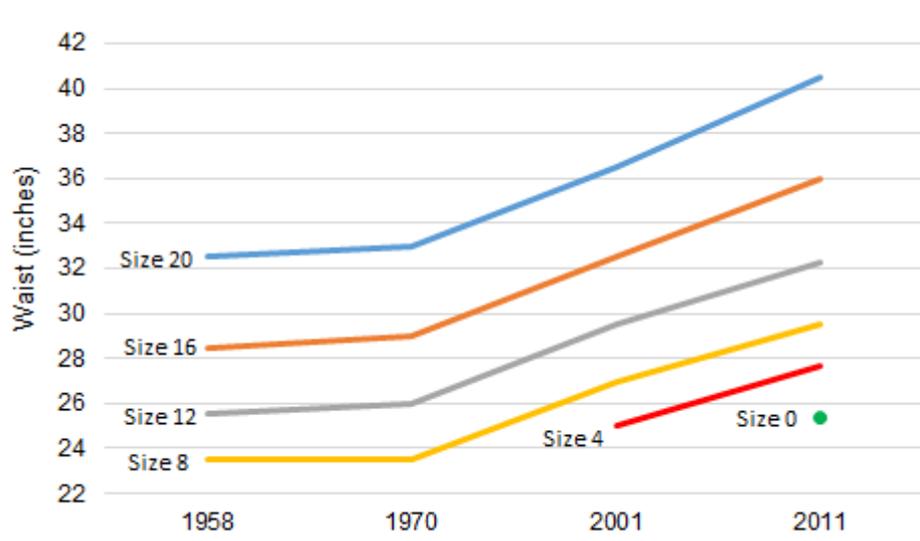
Obesity Prevalence in the US, 2013



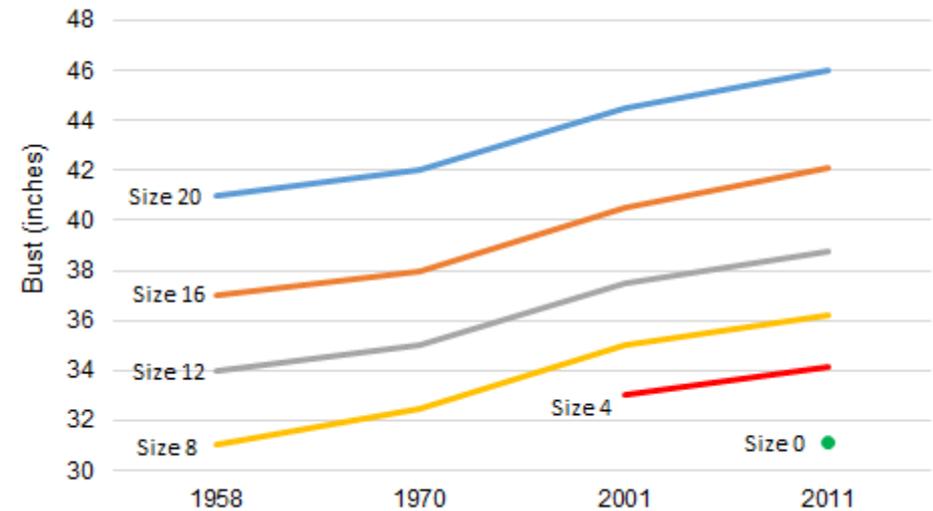
Augmentation du BMI mondial



Conséquences vestimentaires...



Tour de ceinture

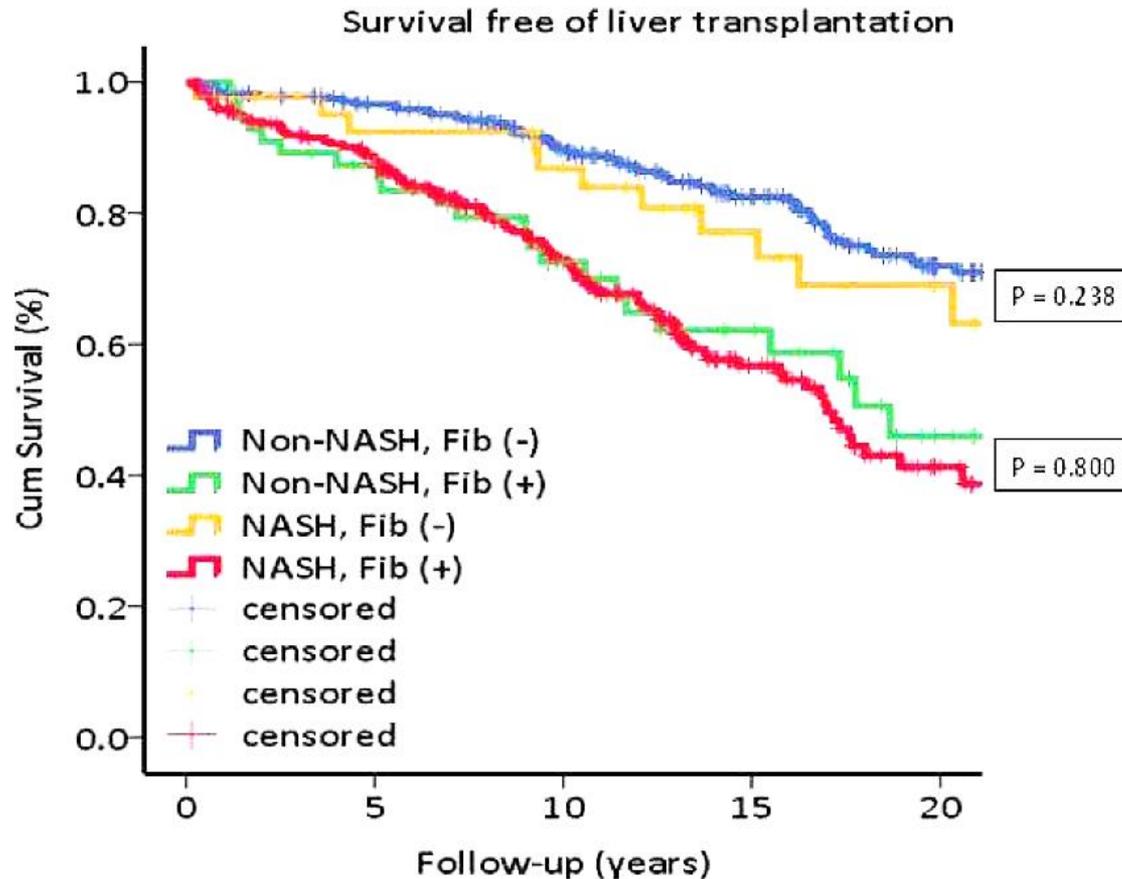


Tour de poitrine

<http://metrocosm.com>

National Institute of Standards and Appeals (1958, 1970) and ASTM International (2001, 2011).

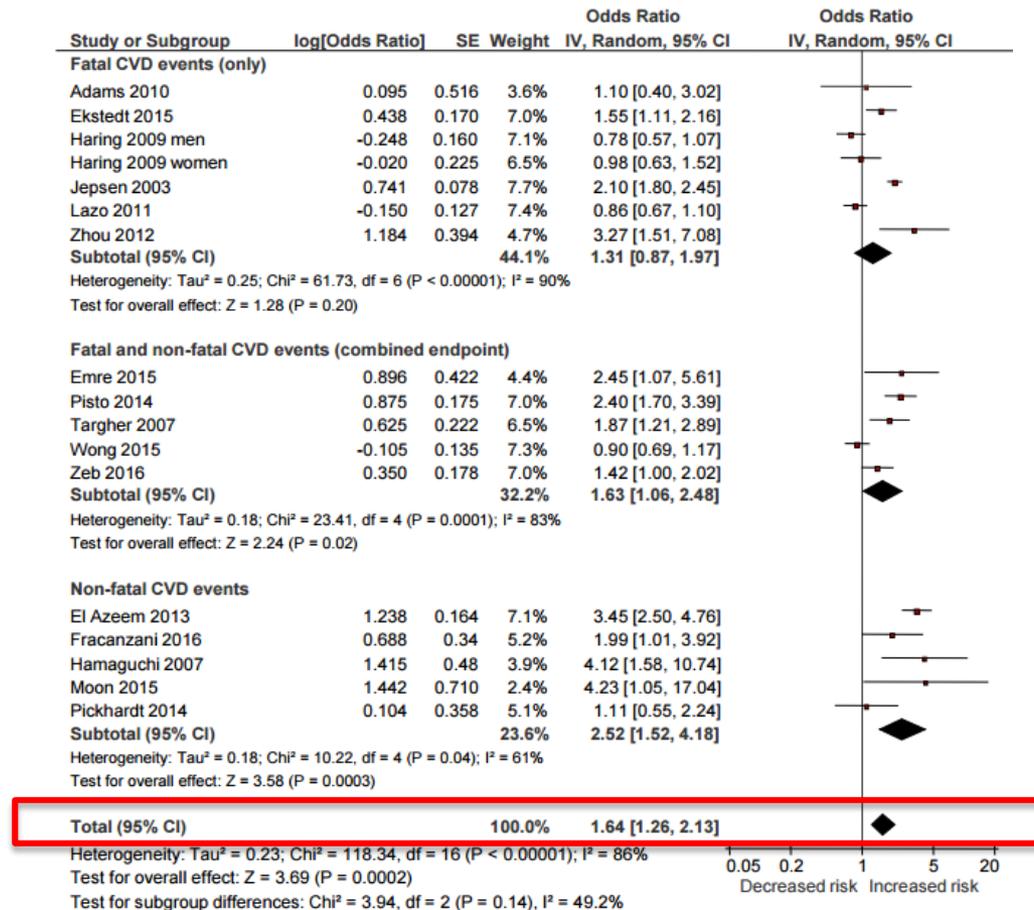
La fibrose hépatique est associée à la survie à long terme



Cause de mortalité: cardiovasculaire 38%, cancer 19%, cirrhose 8%, CHC 1%

Prédicteurs indépendants: fibrose, diabète, tabac, absence statine

Augmentation des évènements cardiovasculaires



16 observational studies with 34,043 adult individuals and 2,600 CVD outcomes (>70% CVD deaths) over a median period of 6.9 years

Plan de la présentation

1. Généralités
2. NAFLD et syndrome métabolique
 - a) Exemple: association avec l'obésité
3. NAFLD et diabète
4. Recommandations cliniques

Risque de diabète chez les sujets NAFLD

Table 1 – The risk of developing diabetes in individuals with NAFLD.

Reference	Country	Population	NAFLD assessment	Duration follow up	T2DM risk	Method for diagnosis of T2DM	Adjusted for
Shibata et al. 2007 [9]	Japan	3189 ^a -802 NAFLD -2387 normal	US	4	5.5 HR	FPG + OGTT	Age, BMI
Kim et al. 2008 [10]	Korea	5372 -1790 NAFLD -3582 normal	US	5	1.51 RR	Treatment, FPG, history	Age, gender, ETOH, smoking, BMI, TGs, HDL-c, FPG, ALT, USonographer
Adams et al. 2009 [11]	Australia	358 -109 NAFLD -249 normal	ALT	11	NS	FPG, self-reporting	
Balkau et al. 2010 [12]	France	863 -277 NAFLD -594 normal	FLI <20 FLI ≥70	9	Men: 4.71 OR Women: 22.71 OR	FPG, treatment	Age, ETOH, glucose, insulin, physical activity, smoking, FH Diabetes, BP
Yamada et al. 2010 [13]	Japan	12,375 NAFLD/normal not reported	US	5	1.91 OR men 2.15 OR women	FPG	Age, BMI, BP, ETOH
Sung et al. 2011 [14]	Korea	11,091 -8120 NAFLD - 2971 normal	US	5	2.05 OR	FPG	Age, gender, BMI, ETOH, education, smoking, activity, FPG
Bae et al. 2011 [15]	Korea	8849 - 2292 NAFLD -5557 normal	US	4	1.33 HR	FPG, medications	Age, gender, BMI, TG, HDL-C, BP, IFG, smoking, activity, ETOH
Chon et al. 2012 [16]	Korea	1161 ^a -107 NAFLD -1054 normal	US	4	7.63 OR	FPG or HbA1c	Age, BMI
Sung 2012 [17]	Korea	12,853 -3555 NAFLD -9298 normal	US	5	2.42 OR	FPG	Age, gender, education, smoking, activity, ETOH, ALT, TGs

Risque de diabète chez les sujets NAFLD

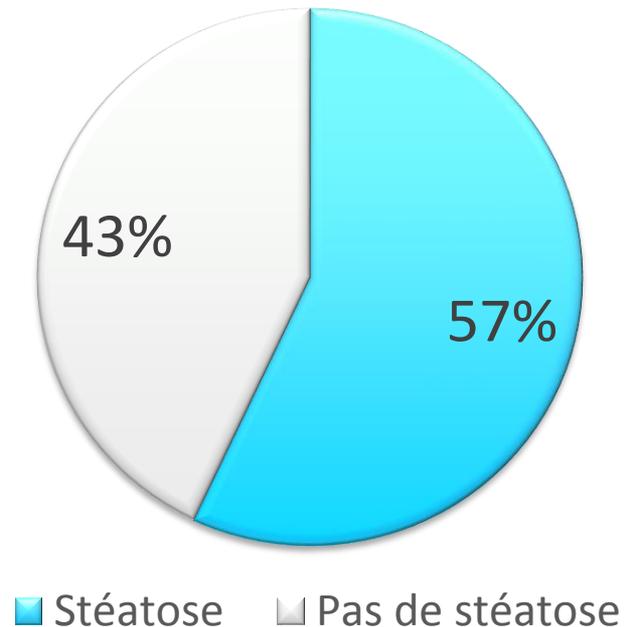
Clinical Practice Guidelines

Recommendations

- In persons with NAFLD, screening for diabetes is mandatory, by fasting or random blood glucose or HbA1c (**A1**) and if available by the standardized 75 g OGTT in high-risk groups (**B1**)
- In patients with T2DM, the presence of NAFLD should be looked for irrespective of liver enzyme levels, since T2DM patients are at high risk of disease progression (**A2**)

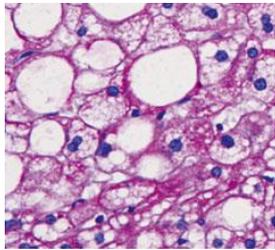
Prévalence de la NAFLD chez les diabétiques

- Etude populationnelle
- 939 sujets diabétiques à Edinburgh
- Echographie abdominale systématique
- NAFLD associée à BMI, HbA1c, triglycérides, metformine, durée diabète inférieure



La prévalence de tous les stades de NAFLD est augmentée dans le diabète de type 2

Stéatose diagnostiquée par US



Diabète type 2

44%

53%

64%

Non-diab

21%

20%

26%

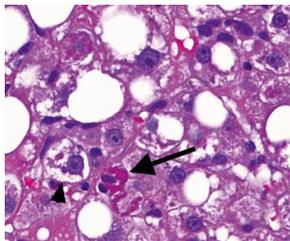
Ref

Armstrong, J Hep, 2012

Caballeria, EJGH, 2010

Volzke, WJG, 2005

NASH – estimation populationnelle se basant sur un score validé



Diabète type 2

17.6%

Non-diab

3.7%

Ref

Hyysalo, J Hep, 2014

NASH – diagnostiqué par biopsie chez patients NAFLD (n=54)

Diabète type 2

22%

Non-diab

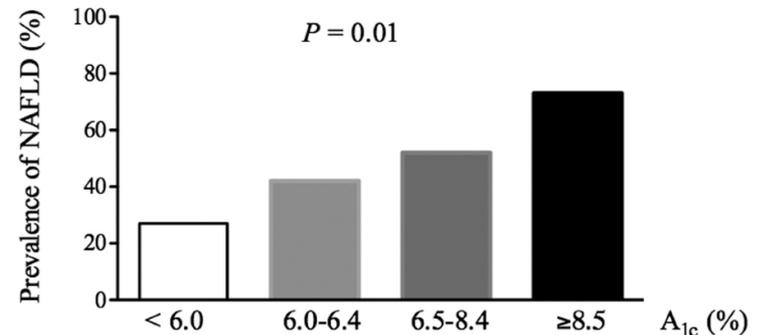
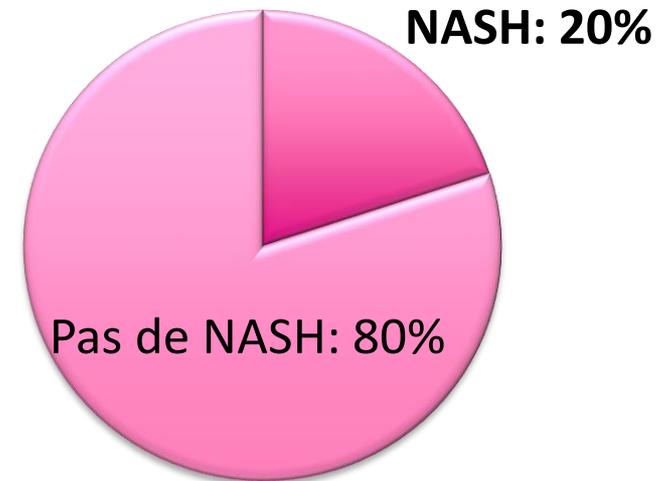
11%

Ref

Williams, Gastro, 2011

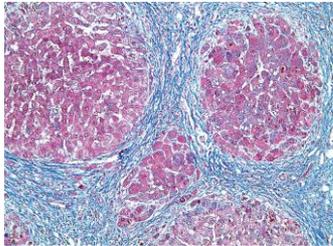
NASH et diabète de type 2 en cas de transaminases normales

- 103 sujets avec diabète de type 2 et **transaminases normales**
- Spectroscopie IRM et biopsie hépatique
- Association entre degré stéatose et contrôle glycémique



La prévalence de tous les stades de NAFLD est augmentée dans le diabète de type 2

Fibrose avancée



Modalité	Diabète type 2	Non-diab	Ref
Biopsie chez des patients NASH	50%	27%	Goh BBA Clinical 2015
Fibroscan chez diabétiques	17%	-	Kwok, Gut, 2016

Approximativement 5-15% des patients diabétiques de type 2 ont une fibrose significative (60% ont une NAFLD et 20% une NASH)

Le risque de développer un CHC est augmenté chez les patients diabétiques

Risque de CHC

Table 1. Risk of developing HCC in obese and diabetic patients.

Article	
BMI >30	
Oh <i>et al.</i> (9)	RR 1.56
Samantic <i>et al.</i> (10)	RR 3.1
Borena <i>et al.</i> (11)	RR 1.52
Schlesinger <i>et al.</i> (12)	RR 2.19
Turati <i>et al.</i> (13)	OR 1.97
Diabetes	
Adami <i>et al.</i> (14)	SIR 4.1
El-Sarag <i>et al.</i> (15)	HR 2.16
Turati <i>et al.</i> (13)	OR 4.33

HR, hazard ratio; OR, odds ratio; RR, relative risk; SIR, standardized incidence ratio.

Plan de la présentation

1. Généralités
2. NAFLD et syndrome métabolique
 - a) Exemple: association avec l'obésité
3. NAFLD et diabète
4. Recommandations cliniques

Le foie gras est sous-évalué par les médecins de premier recours US

Table 2. Proportions of patients meeting process measures

	<i>N (%)^a</i>
<i>All patients</i>	251
<i>Review of primary care records</i>	
Elevation of transaminases	99 (39.4)
Consideration of NAFLD/NASH	54 (21.5)
Referral to GI/hepatology	26 (10.4)
Recommendation for lifestyle modification	37 (14.7)
Receipt of any NAFLD care	99 (39.4)

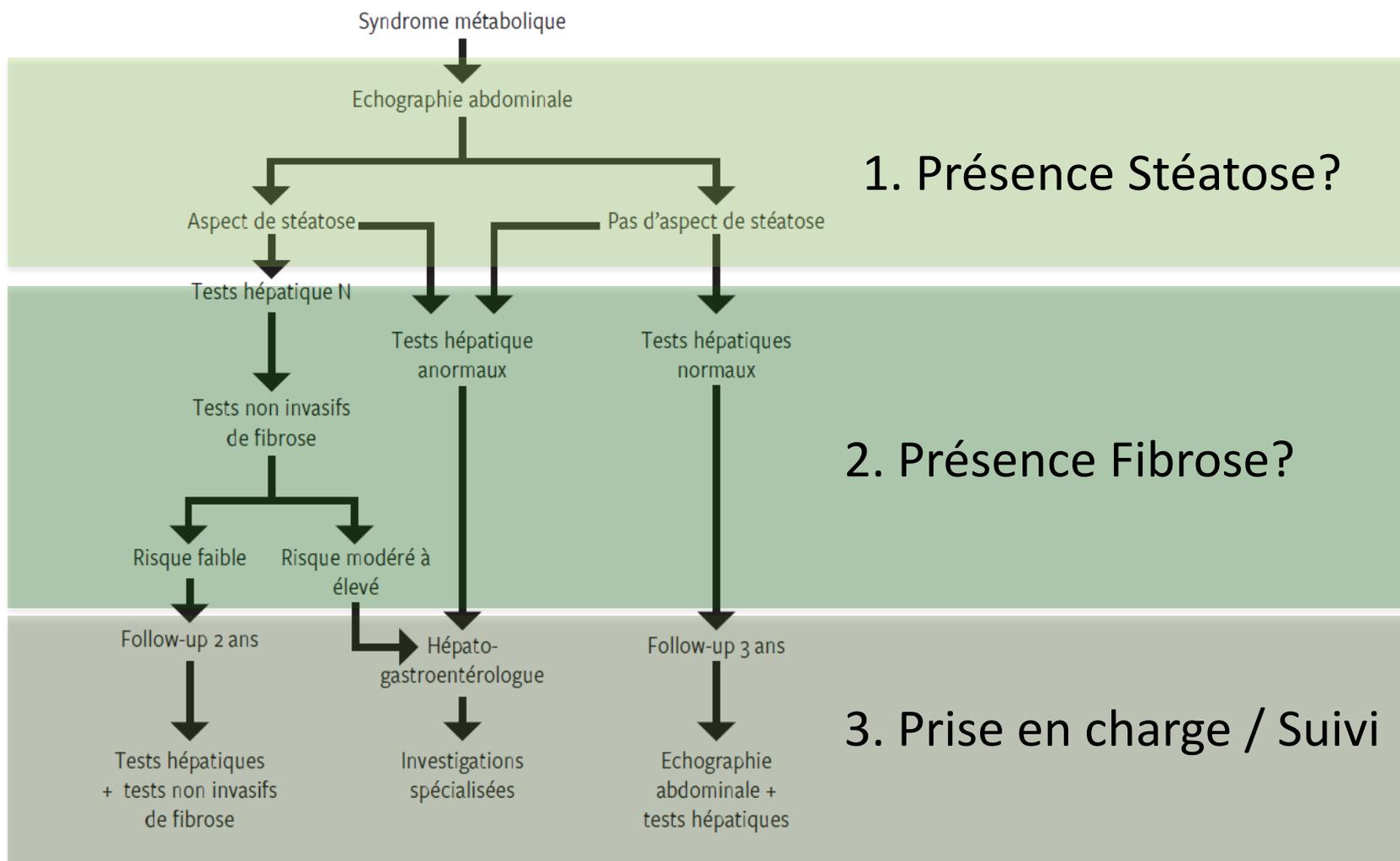
Seul facteur associé à prise en charge NAFLD: magnitude élévation ALAT
MAIS: cohorte US (Vétérans), résultats à répliquer en Europe / Suisse

Recommandations dans la prise en charge de la NAFLD

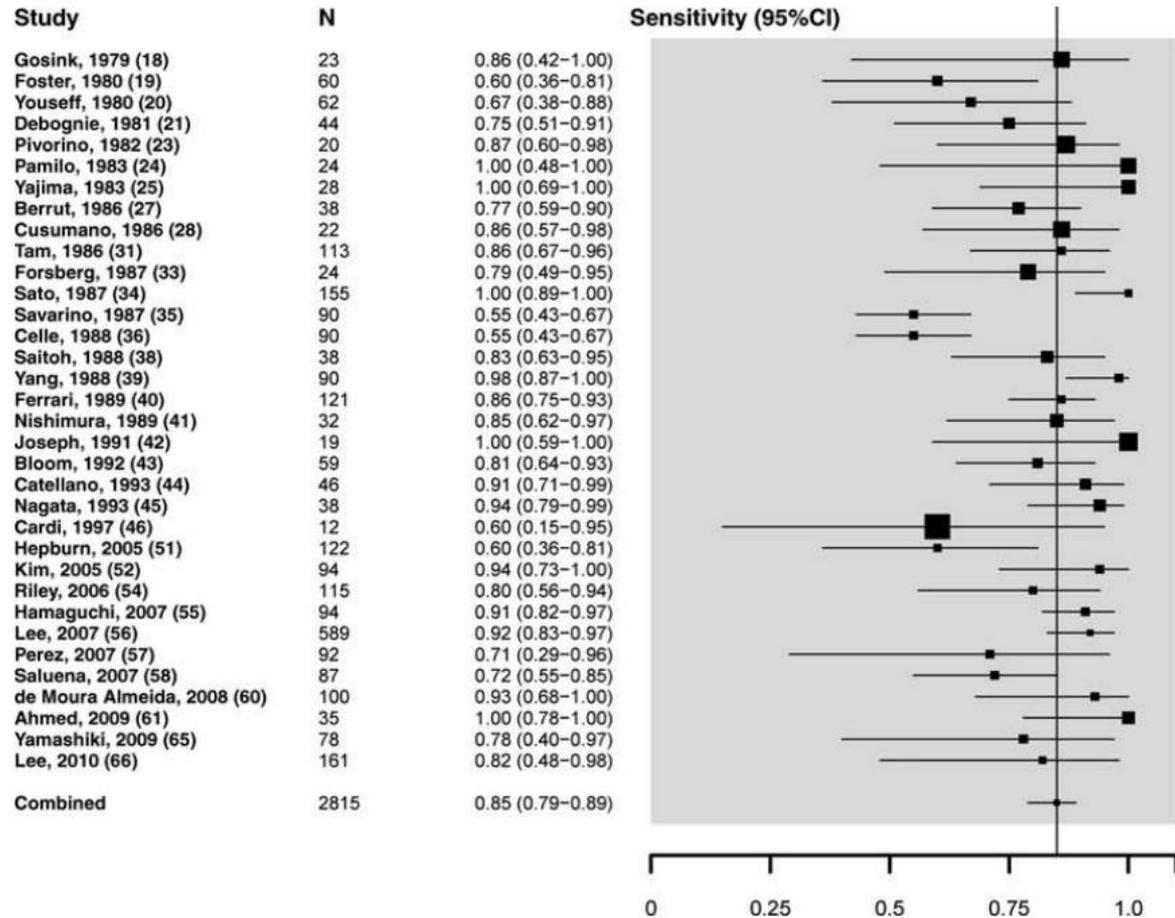
EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[☆]

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)

Proposition d'algorithme décisionnel devant un syndrome métabolique



Dépistage de la stéatose hépatique – performance de l'échographie



Pooled sensitivity (vs histology gold standard): 85% (80-89%)

Evaluation non-invasive de la fibrose

Marqueur sérique: NAFLD fibrosis score

- Age, IMC, diabète, ASAT, ALAT, plaquettes, **albumine**
- <http://nafldscore.com/>
- Associé à la mortalité (Kim et al, *Hepatology* 2013)
- Surtout intéressant aux 2 extrêmes
- Classifie en 3 groupes lié au risque de fibrose (gold-standard biopsie)



NAFLD fibrosis score

Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 [doi:10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

NAFLD fibrosis score

Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 [doi:10.1002/hep.21496](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

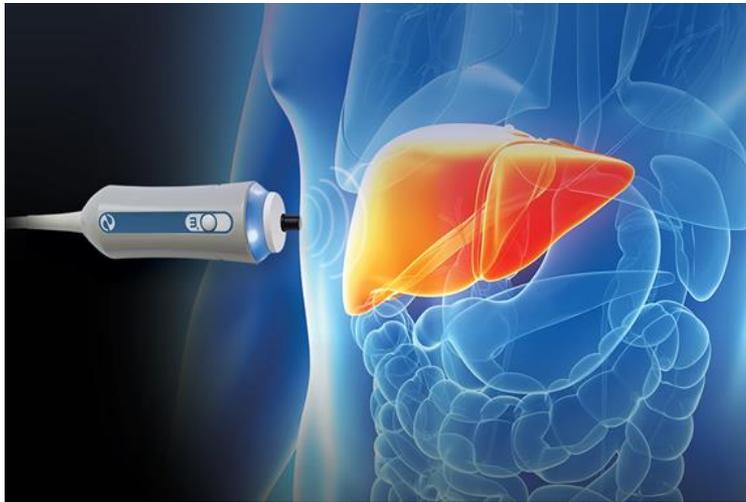
Age (years)	<input type="text" value="60"/>
BMI (kg/m ²)	<input type="text" value="29"/>
IGF/diabetes	<input checked="" type="checkbox"/>
AST	<input type="text" value="65"/>
ALT	<input type="text" value="66"/>
Platelets (x10 ⁹ /l)	<input type="text" value="150"/>
Albumin (g/l)	<input type="text" value="35"/>
Score	1.116

< -1.455: predictor of **absence** of significant fibrosis (F0-F2 fibrosis)
≤ -1.455 to ≤ 0.675: indeterminate score
> 0.675: predictor of **presence** of significant fibrosis (F3-F4 fibrosis)

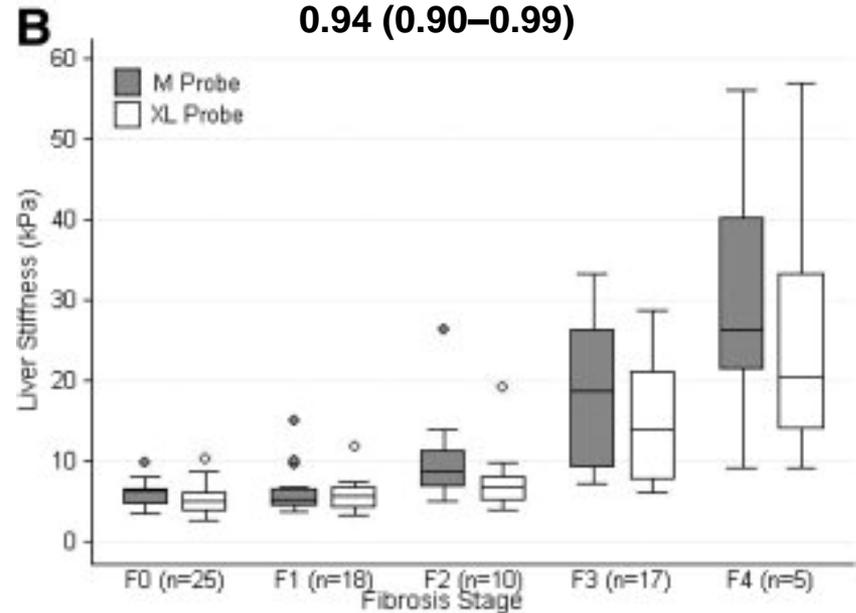
BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

Evaluation non-invasive de la fibrose par elastométrie hépatique

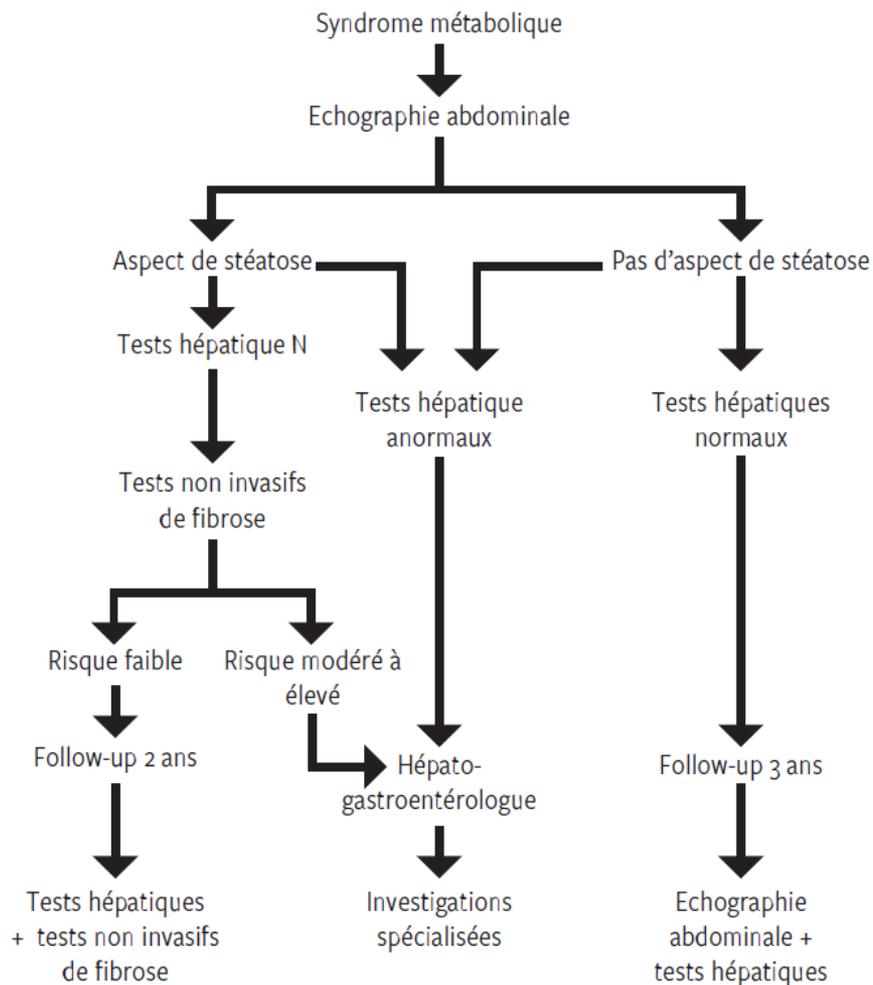
Fibroscan[®]



Meta-analysis: pooled AUROC for
adv fibrosis in NAFLD =
0.94 (0.90–0.99)



Proposition d'algorithme décisionnel devant un syndrome métabolique



Prise en charge - général

Dépistage et prise en charge syndrome métabolique

- En particulier résistance à l'insuline et diabète
- Identification et prise en charge **facteurs risque CV** (cause mortalité # 1 !!)

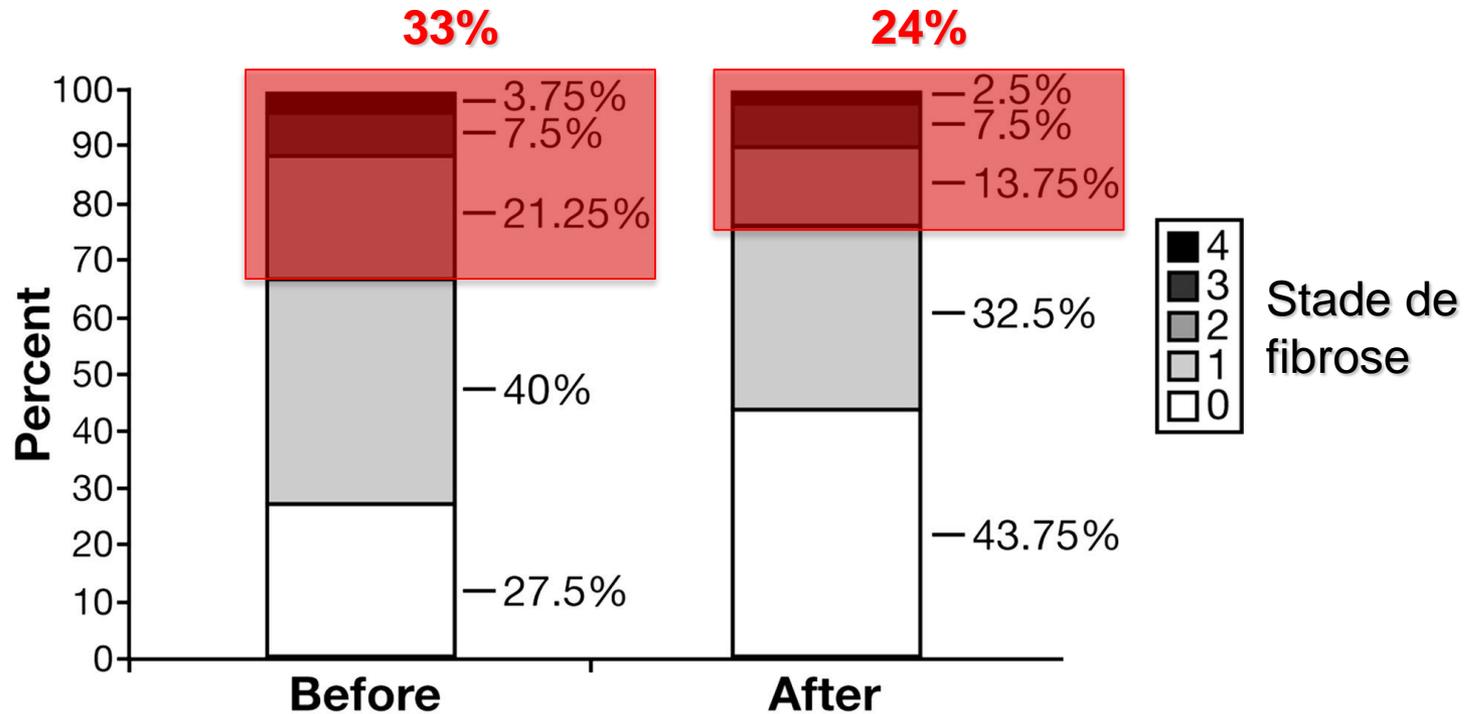
Mesures hygiéno-diététiques

- Perte de 7-10% du poids corporel (Lazo et al *Diab Care* 2010)
- Exercice physique (Thoma et al *J Hep* 2012)
- Limiter consommation alcool

Prise en charge spécifique

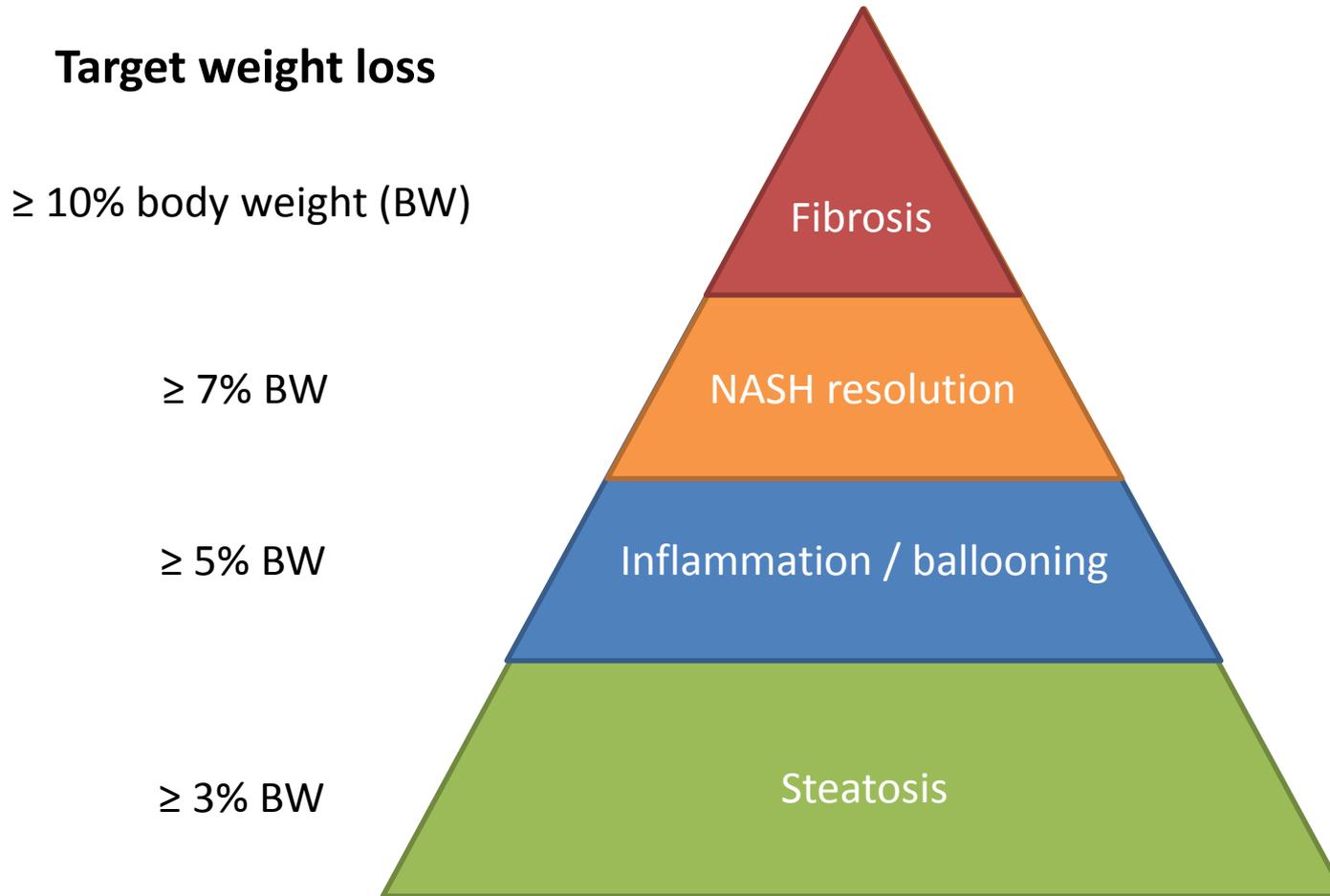
- Indication traitement: Fibrose > NASH > stéatose
- Prise en charge hépatopathie (ex: dépistage CHC dans cirrhose)
- Place de la chirurgie bariatrique

Réversibilité de la fibrose

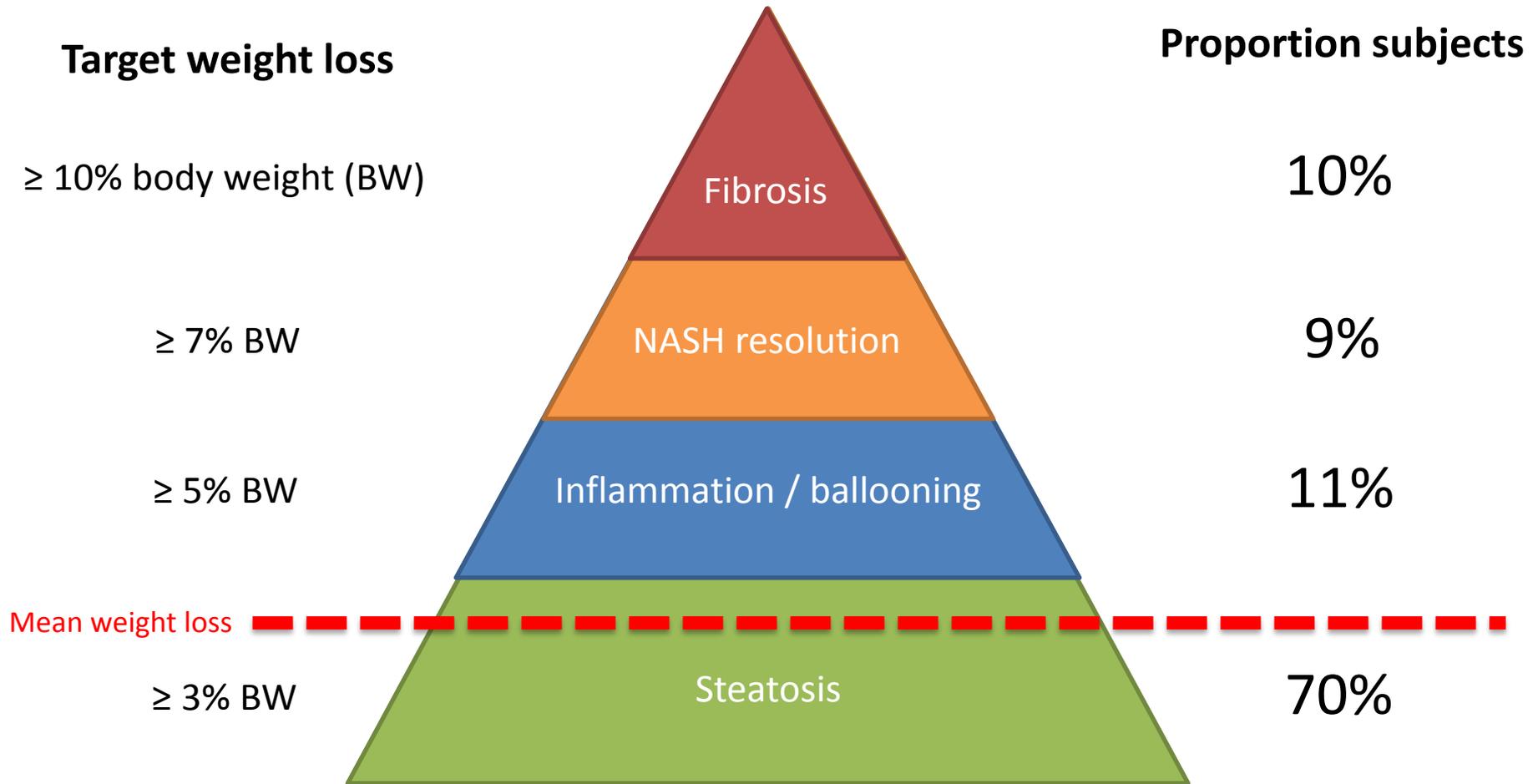


NASH : 1 an après chirurgie bariatrique

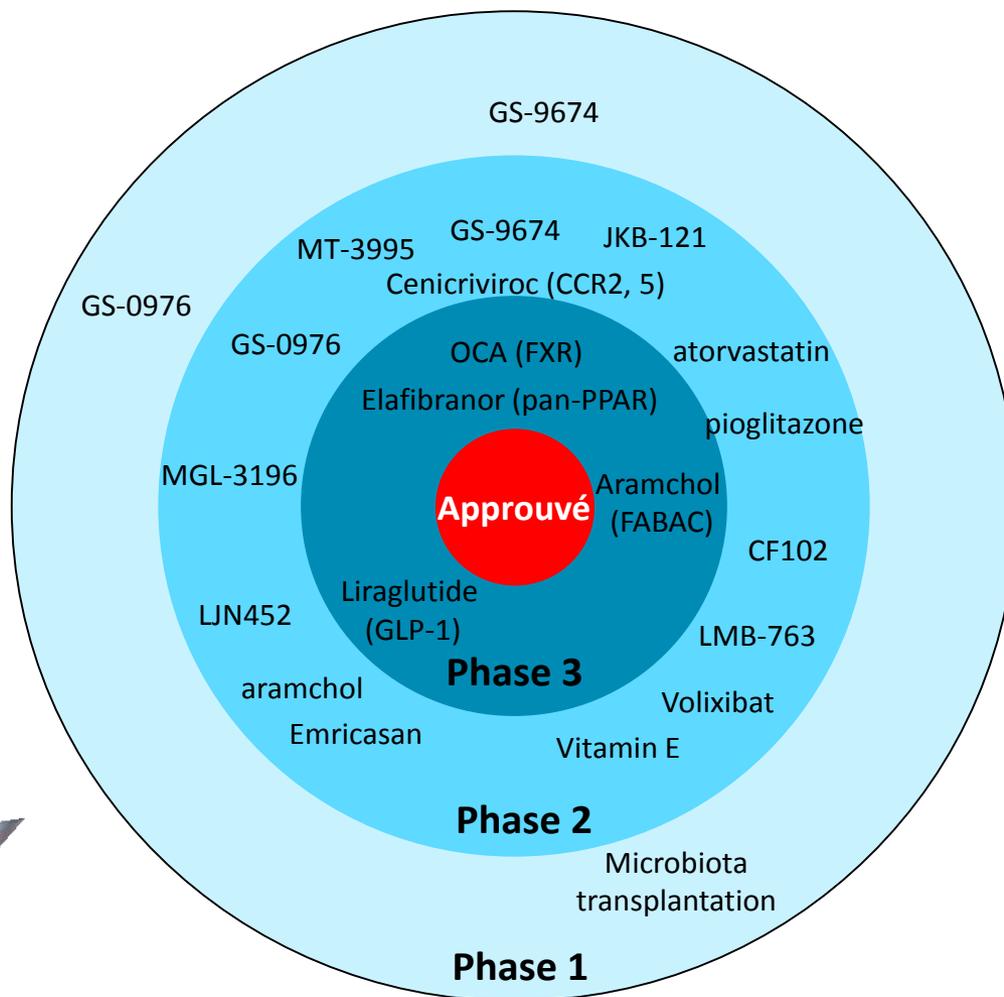
Mesures hygiéno-diététique: étude interventionnelle de 12 mois



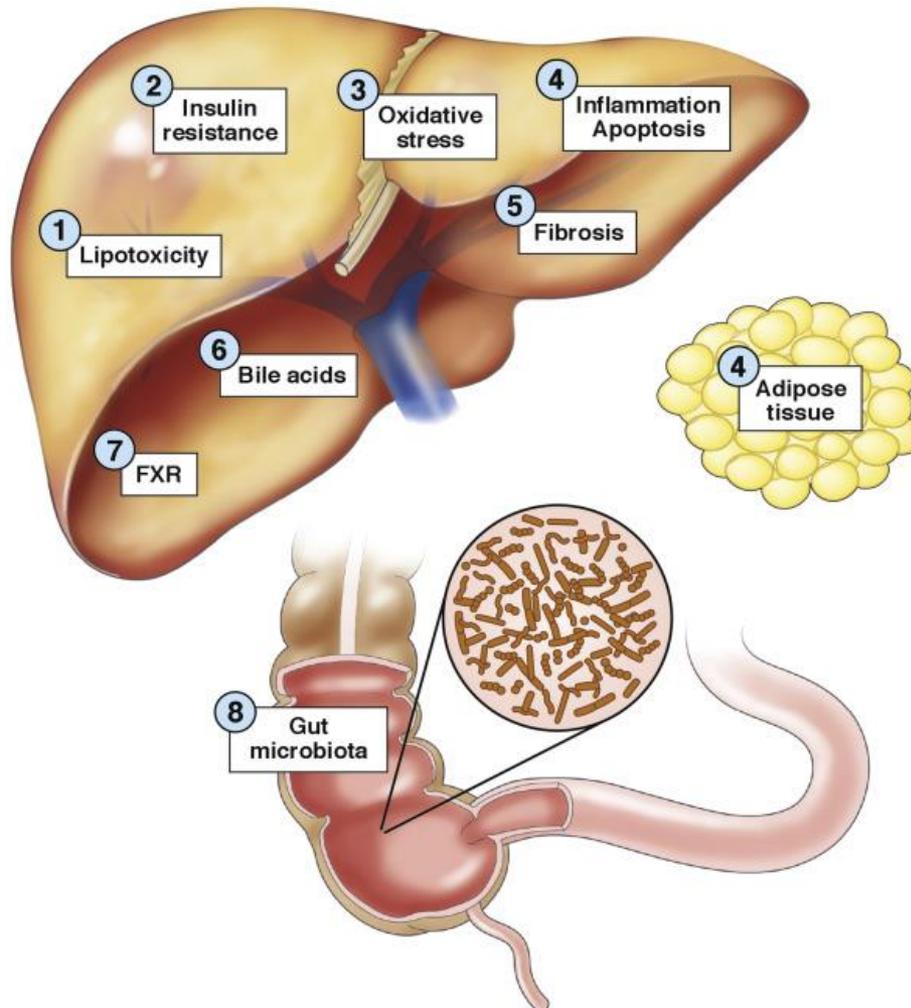
Mesures hygiéno-diététique: étude interventionnelle de 12 mois



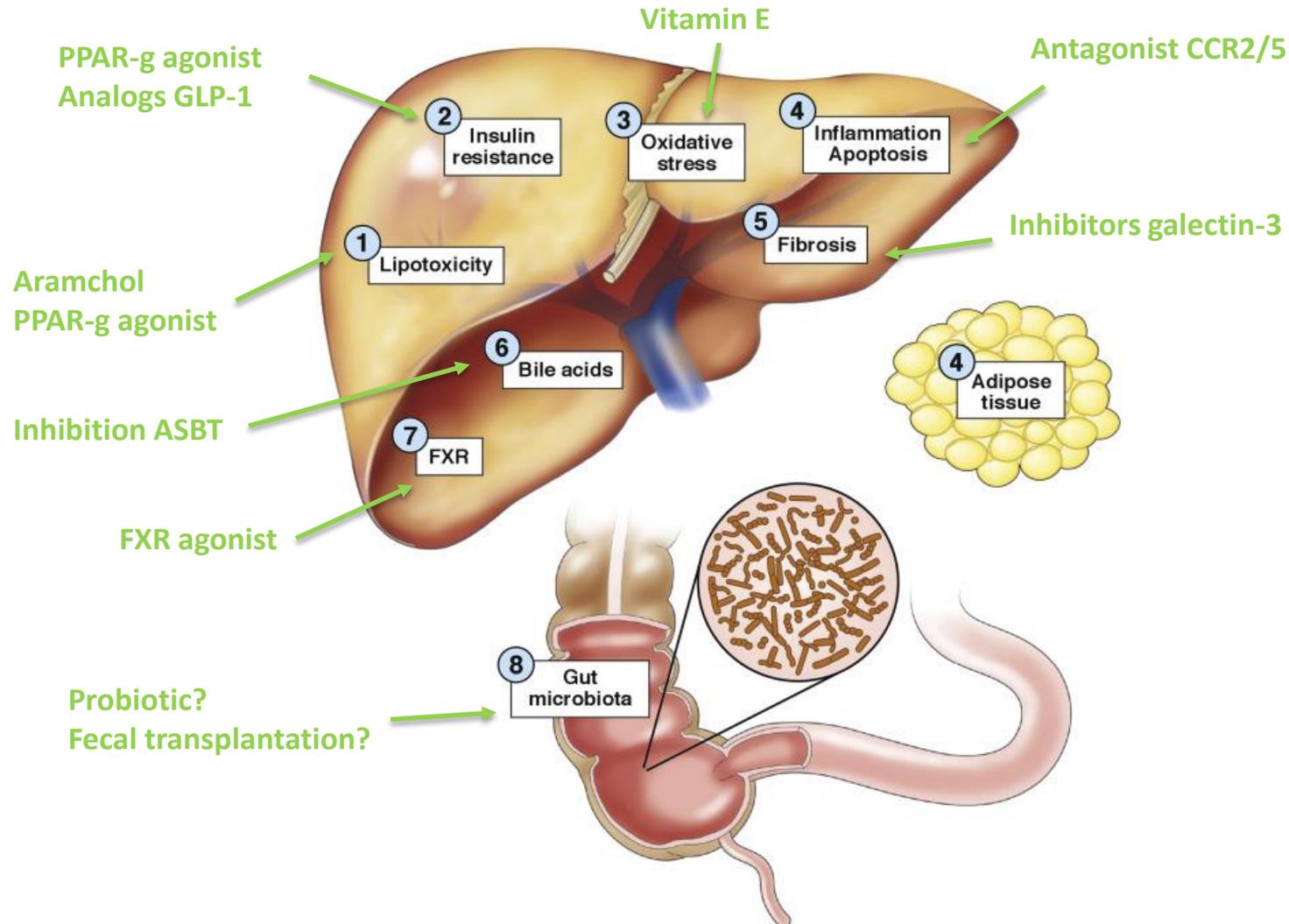
Prise en charge - pharmacologique



Potential targets in NAFLD



Potential targets in NAFLD



Etudes phase 2 en cours aux HUG

1. Agoniste pan-PPAR:

- Traitement de 6 mois
- Biopsie avant et après traitement
- Inclusion: NASH et F0-F3 (pas cirrhose)
- Diabète si stable (HbA1C < 8.5%, glycémie à jeun < 10mmol/L)

2. Agoniste FXR:

- Traitement de 3 mois
- Pas de biopsie nécessaire si diabétique, transaminases élevées et BMI > 27kg/m²
- IRM avant et après

Contact: nicolas.goossens@hcuge.ch

Dépistage du CHC

Table 3. Recommendations for HCC surveillance: categories of adult patients in whom surveillance is recommended.

1. Cirrhotic patients, Child-Pugh stage A and B*
2. Cirrhotic patients, Child-Pugh stage C awaiting liver transplantation**
3. Non-cirrhotic HBV carriers with active hepatitis or family history of HCC***
4. Non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and advanced liver fibrosis F3****

EASL

Surveillance

Recommendations

Surveillance for HCC in high-risk populations is recommended (2a, B).

Surveillance for HCC should be performed by ultrasonography (US) and α -fetoprotein (AFP) every 6 months (2a, B).

APASL

Surveillance recommended

Population group	Threshold incidence for efficacy of surveillance (> .25 LYG)(%/year)	Incidence of HCC
Asian male hepatitis B carriers over age 40	0.2	0.4-0.6%/year
Asian female hepatitis B carriers over age 50	0.2	0.3-0.6%/year
Hepatitis B carrier with family history of HCC	0.2	Incidence higher than without family history
African/North American Blacks with hepatitis B	0.2	HCC occurs at a younger age
Cirrhotic hepatitis B carriers	0.2-1.5	3-8%/yr
Hepatitis C cirrhosis	1.5	3-5%/yr
Stage 4 primary biliary cirrhosis	1.5	3-5%/yr
Genetic hemochromatosis and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year
Alpha 1-antitrypsin deficiency and cirrhosis	1.5	Unknown, but probably > 1.5%/year
Other cirrhosis	1.5	Unknown

AASLD

Le dépistage par échographie hépatique 2x/an est préconisé chez les patients cirrhotiques

Conclusions

- Le foie gras est une pathologie en pleine **expansion** épidémiologique
- Le **diabète** augmente le risque et la sévérité de la NAFLD, alors que la NAFLD est un facteur de risque pour le diabète
- Un **dépistage** de la NAFLD, en particulier la fibrose avancée, est recommandée chez les patients diabétiques
- Le rôle du **médecin de premier recours** est fondamental pour l'identification des patients à haut risque d'évolution et le suivi.
- De **nouvelles molécules** sont en phase de développement pour la NAFLD

Merci de votre attention !

