



*Maladies du foie : le grand Pari(s) de SOS Hépatites.*

*28 Novembre 2016*

# La stéatohépatite non alcoolique: faut-il en avoir peur ?

**Lawrence Serfaty**

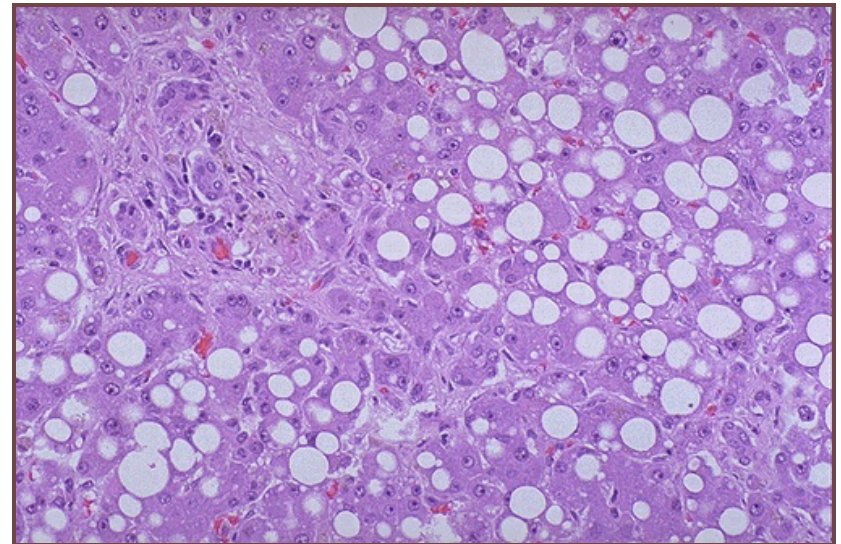
***Hôpital Saint-Antoine***

***Université Pierre&Marie Curie***

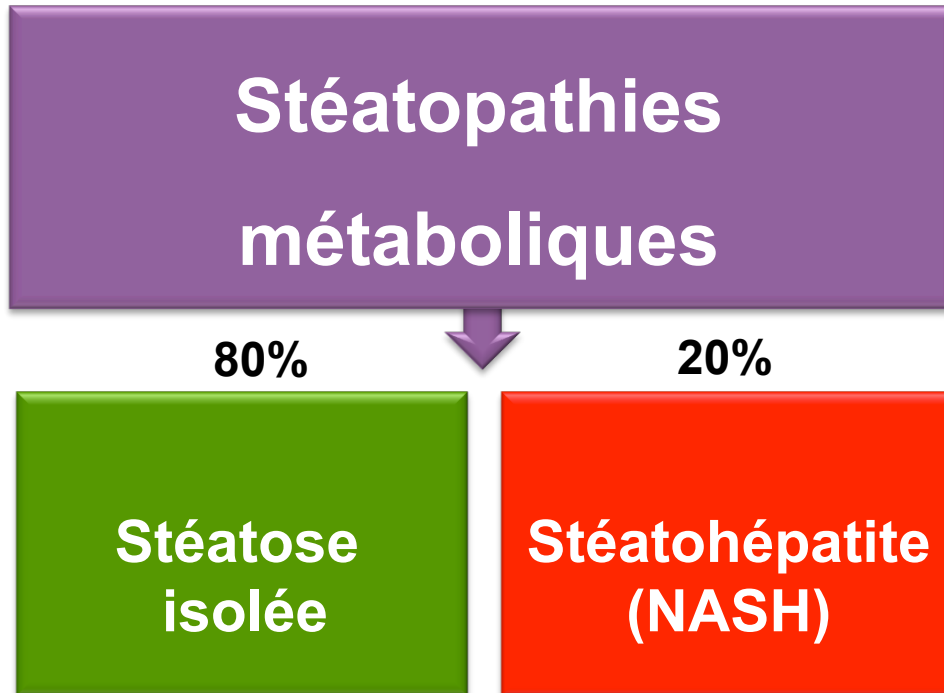
# Définitions

## Stéatopathies métaboliques

**Accumulation excessive de graisse dans le foie, d'origine métabolique, (obésité, diabète, insulinorésistance).**



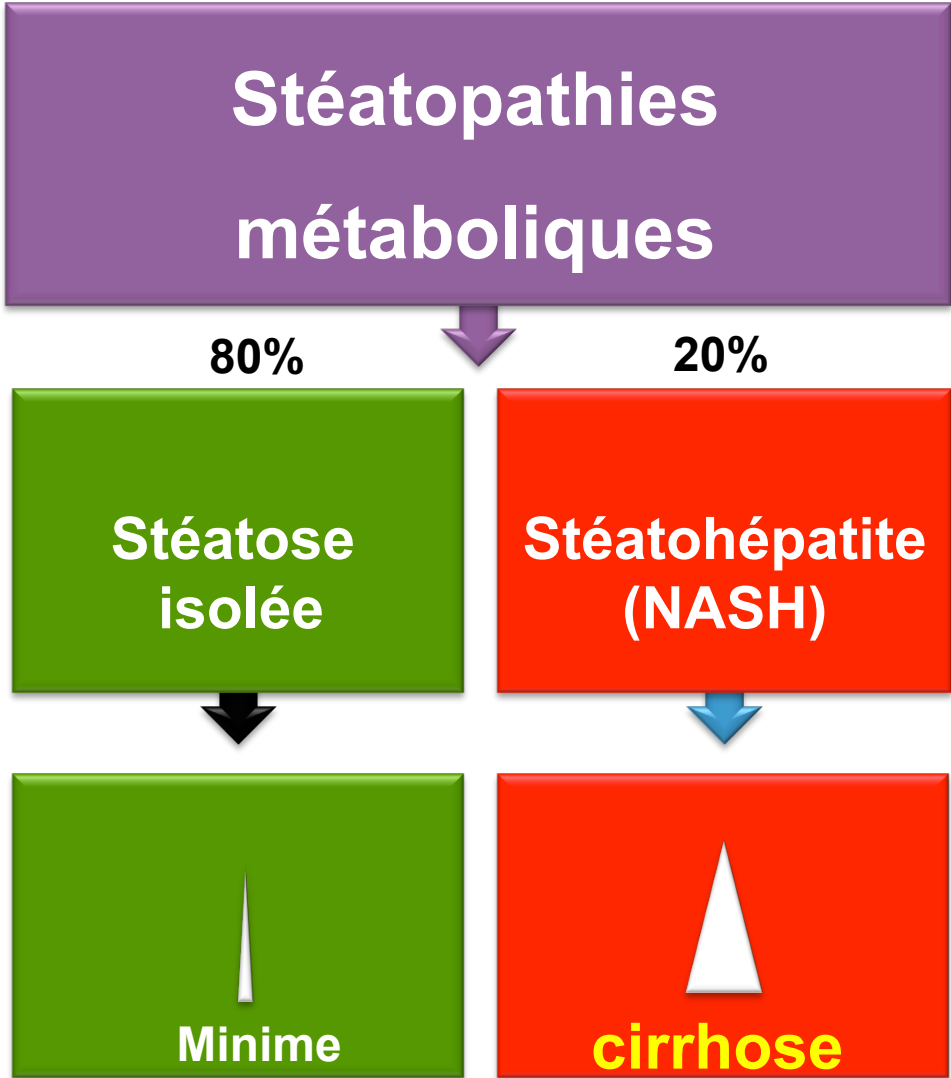
# Définitions



Accumulation excessive de graisse dans le foie, d'origine métabolique, (obésité, diabète, insulino-résistance).

Présence ou non de signes inflammatoires

# Définitions

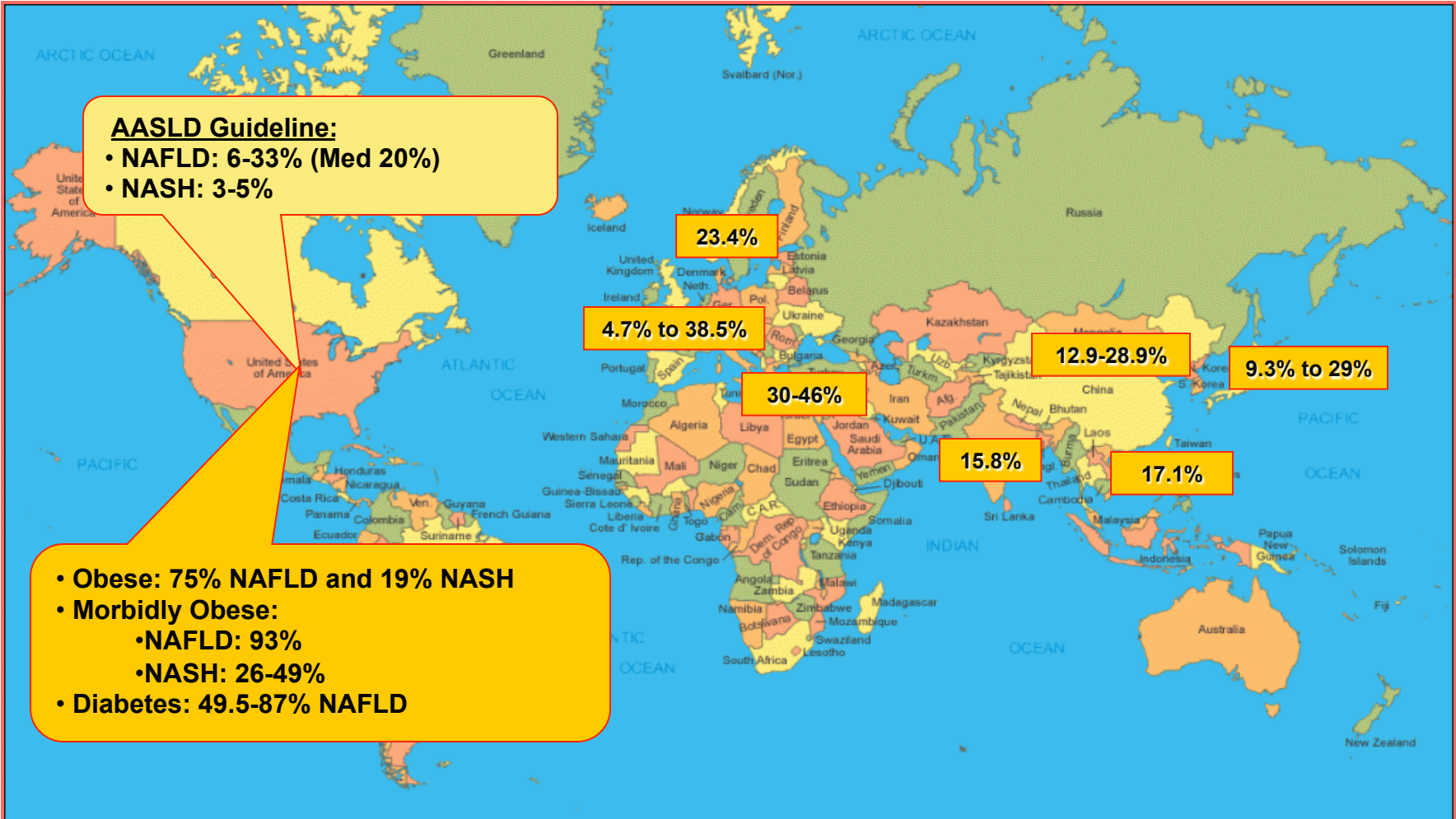


Accumulation excessive de graisse dans le foie, d'origine métabolique, (obésité, diabète, insulino-résistance).

Présence ou non de signes inflammatoires

Risque de fibrose

# Prevalence de la stéatopathie métabolique

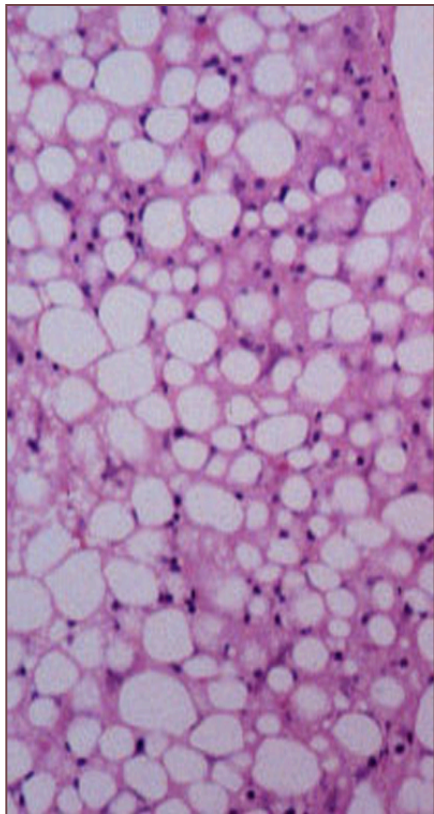


Hilden 77, Ground 82, Hultcrantz 86, Nomura 88, Nonomura 92, El-Hassan 92, Propst 95, Lonardo 97, Bellentani 2000, Clark 2001, Ruhl 2004, Browning 2004, Angelico 2005, Hamagushi 2005, Jimba 2005, Lin 2005, Fan 2005, Zelber 2006, Zhou 2007, Fan 2007, Targher 2007, Lazo 2008, Younossi 2011, Chalasani 2012

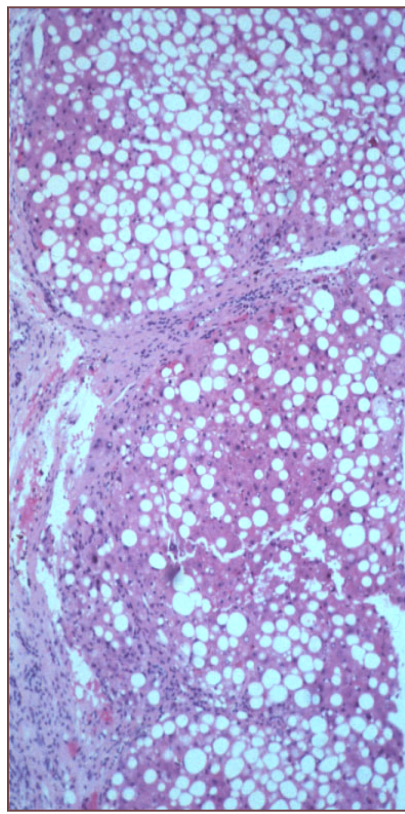


# Stéatopathie métabolique: un large spectre d'atteinte hépatique

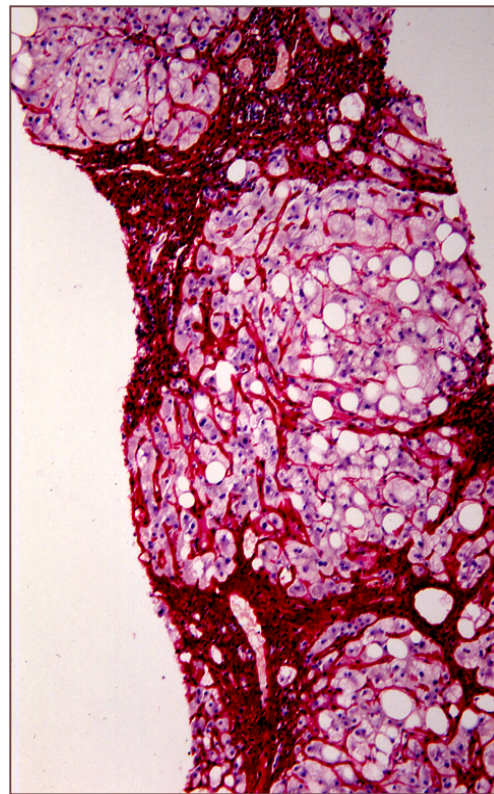
Stéatose



Stéato-hépatite



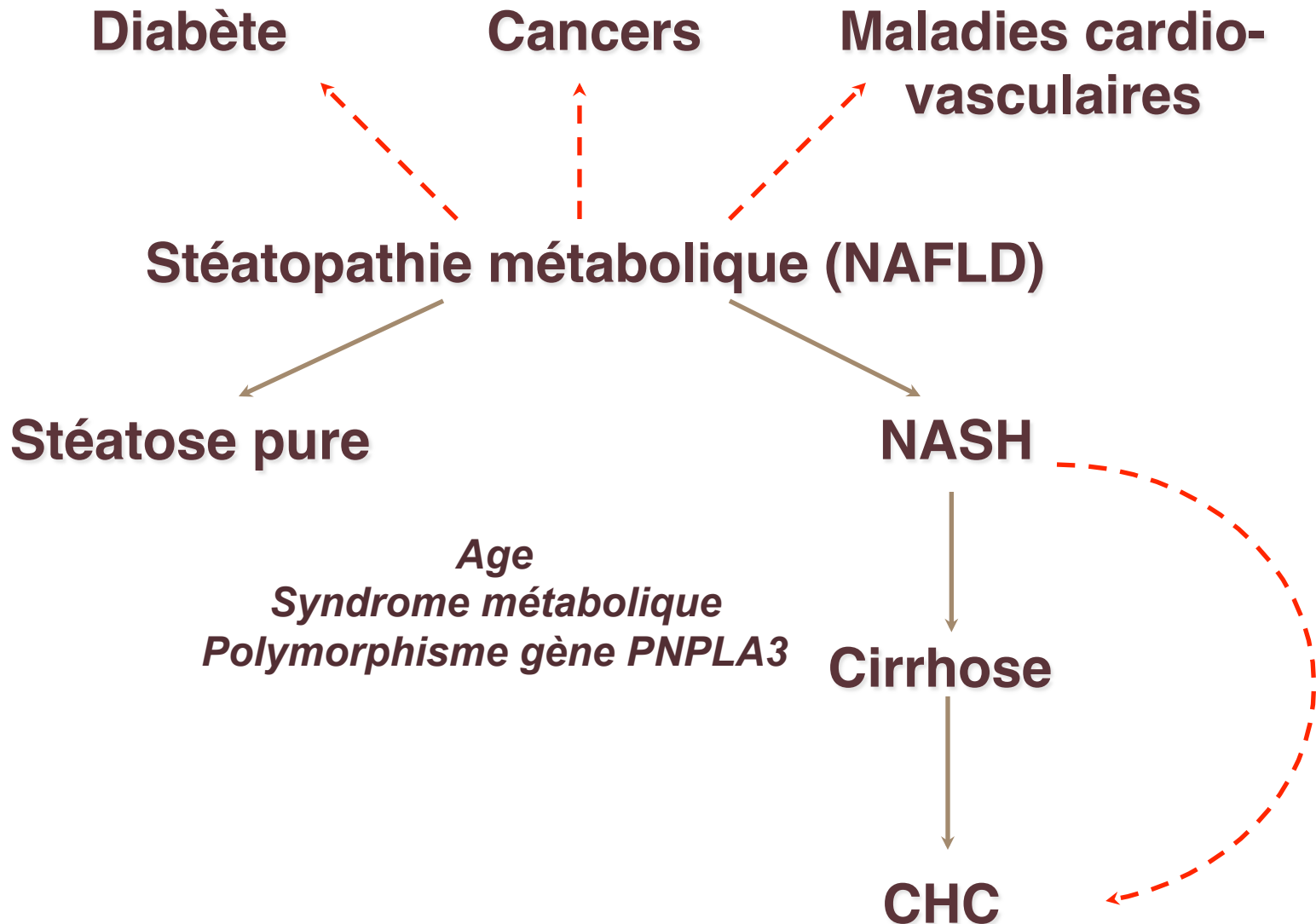
Cirrhose



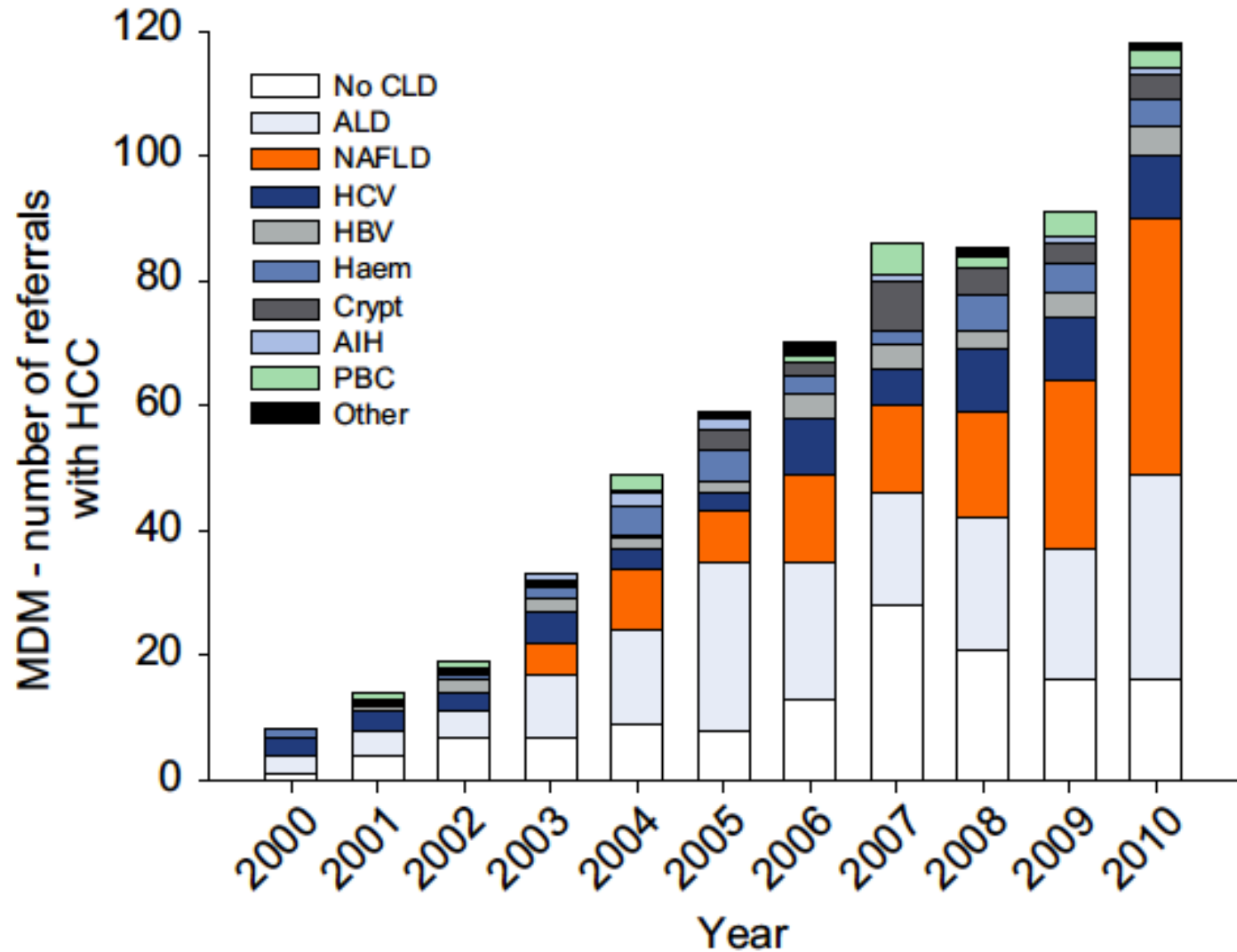
CHC



# Stéatopathie métabolique: quelles complications ?

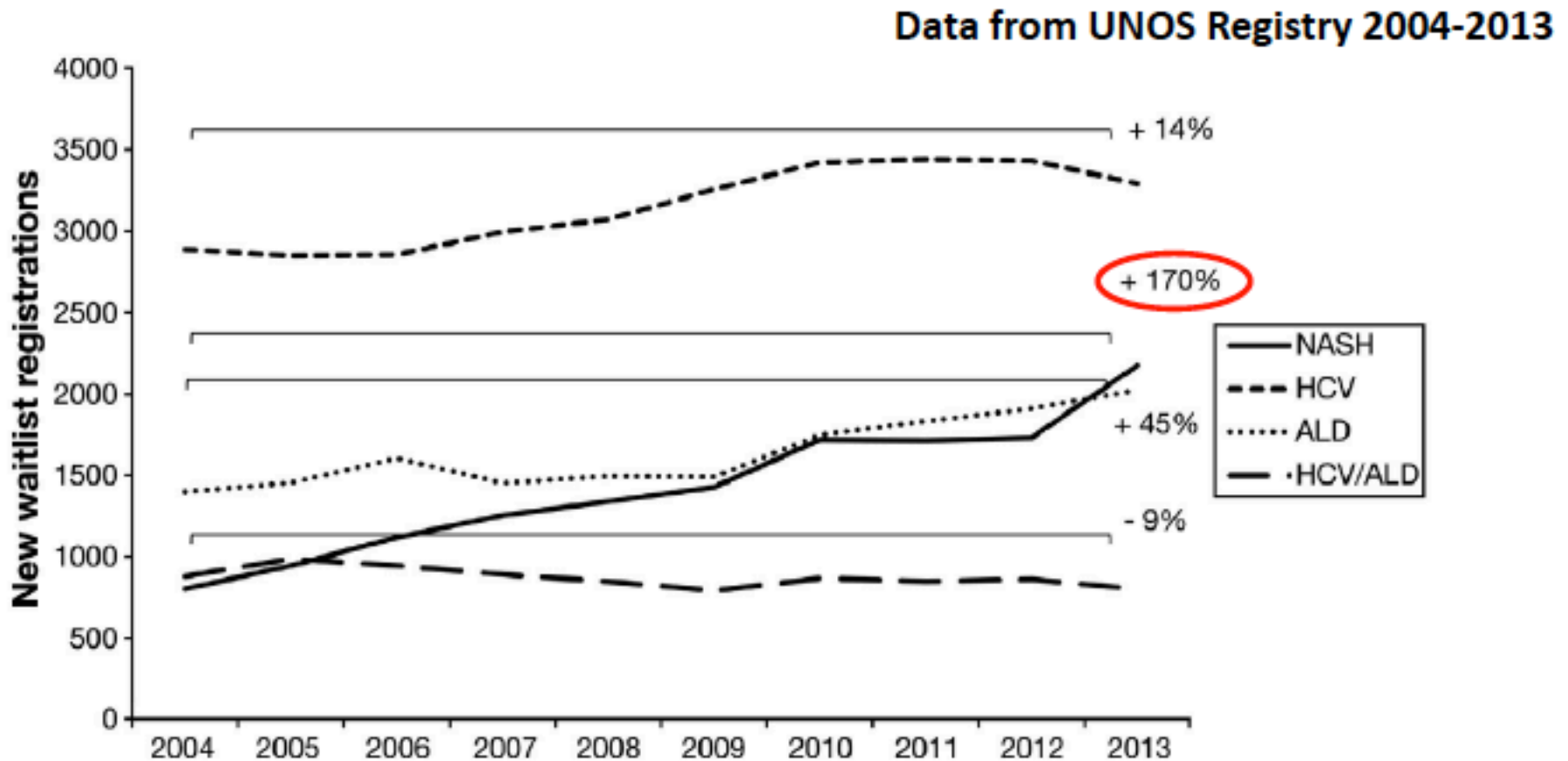


# La stéatopathie métabolique: une des première cause de CHC

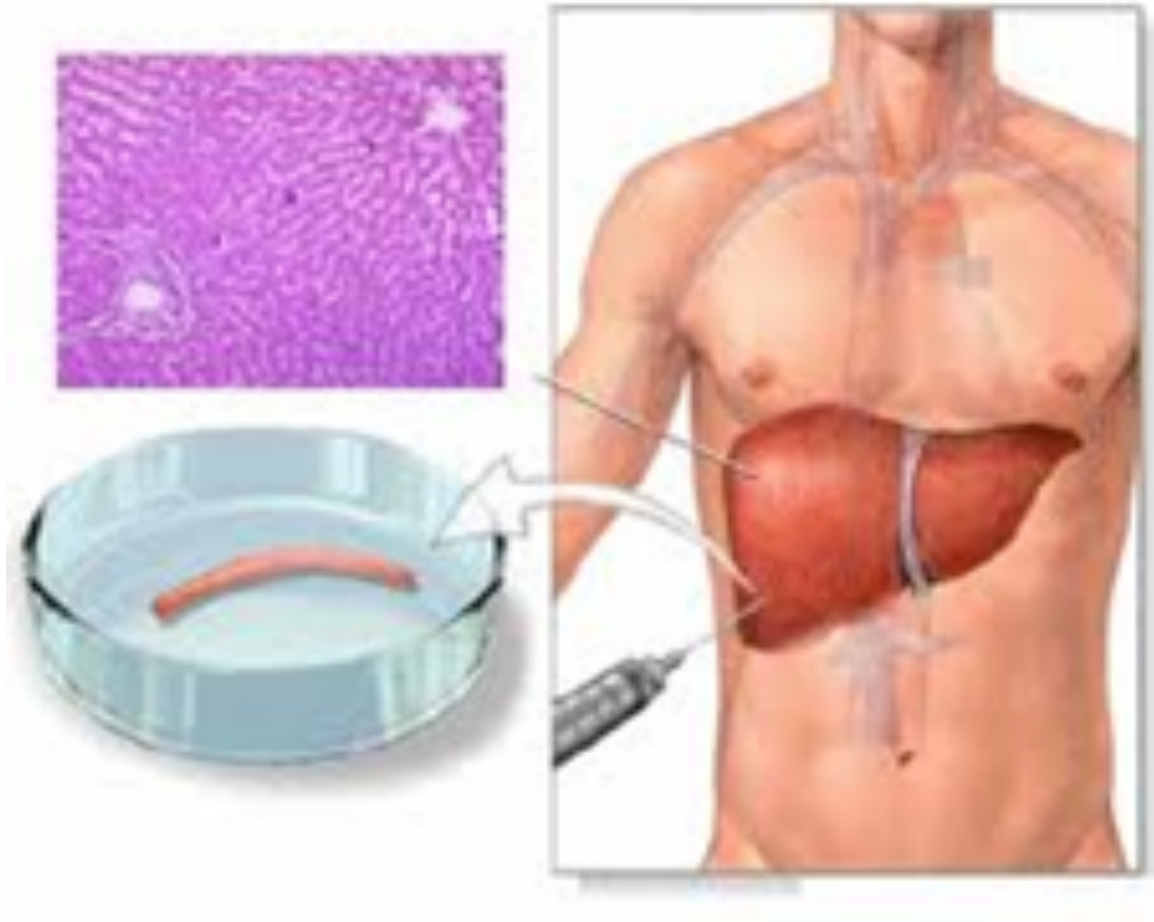




# La NASH est la 2<sup>ème</sup> indication de greffe du foie aux US



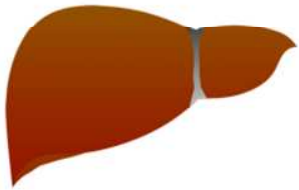
# Le diagnostic de NASH repose sur la biopsie hépatique



Examen histopathologique: score d'activité (Brunt, Kleiner, SAF), score de fibrose

# Les biomarqueurs

Normal liver



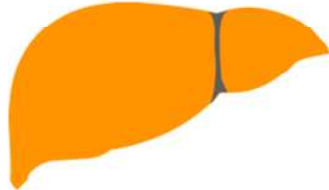
**Adipokines**

- Adiponectin
- Leptin

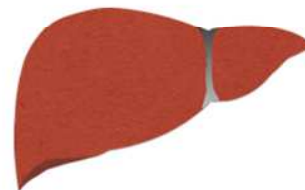
**Panel markers**

- Fatty liver index
- SteatoTest
- NAFLD liver fat score
- Hepatic steatosis index

NAFL



NASH



**Apoptosis**

- Cytokeratin-18 fragments (M30, M65)
- Soluble fas

**Adipokines**

- Adiponectin
- Leptin
- Adipocyte fatty acid-binding protein

**Oxidative stress**

- Fibroblast growth factor 21
- Thioredoxin
- Copper-to-zinc superoxide dismutase
- Glutathione peroxidase
- Vitamin E

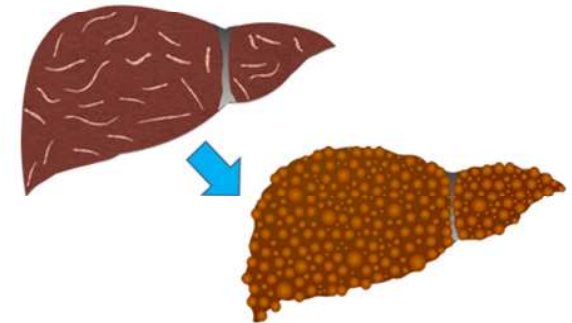
**Inflammation**

- Tumor necrosis factor-alpha
- Interleukin 6 and 8
- CC-chemokine ligand 2
- C-reactive protein

**Panel markers**

- NashTest
- HAIR score

Fibrosis and Cirrhosis



**Extracellular matrix components**

- Hyaluronic acid
- Procollagen III amino-terminal peptide
- Tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1
- Laminin

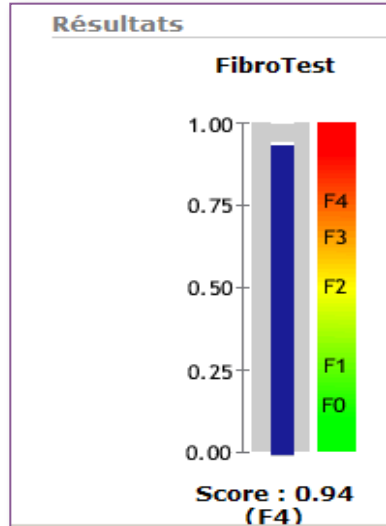
**Panel markers**

- APRI
- AST/ALT ratio
- BAAT score
- BARD score
- ELF
- FIB-4 index
- FibroMeter
- FibroTest
- HepaScore
- NAFLD Fibrosis score

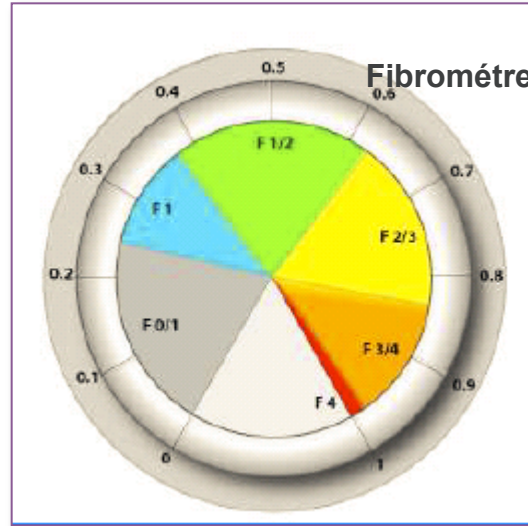
# Evaluation non-invasive de la fibrose du foie

## MARQUEURS SÉRIQUES

- FibroTest®
- ELF Panel
- Fibromètre®
- NAFLD fibrosis score



[biopredictive.com](http://biopredictive.com)



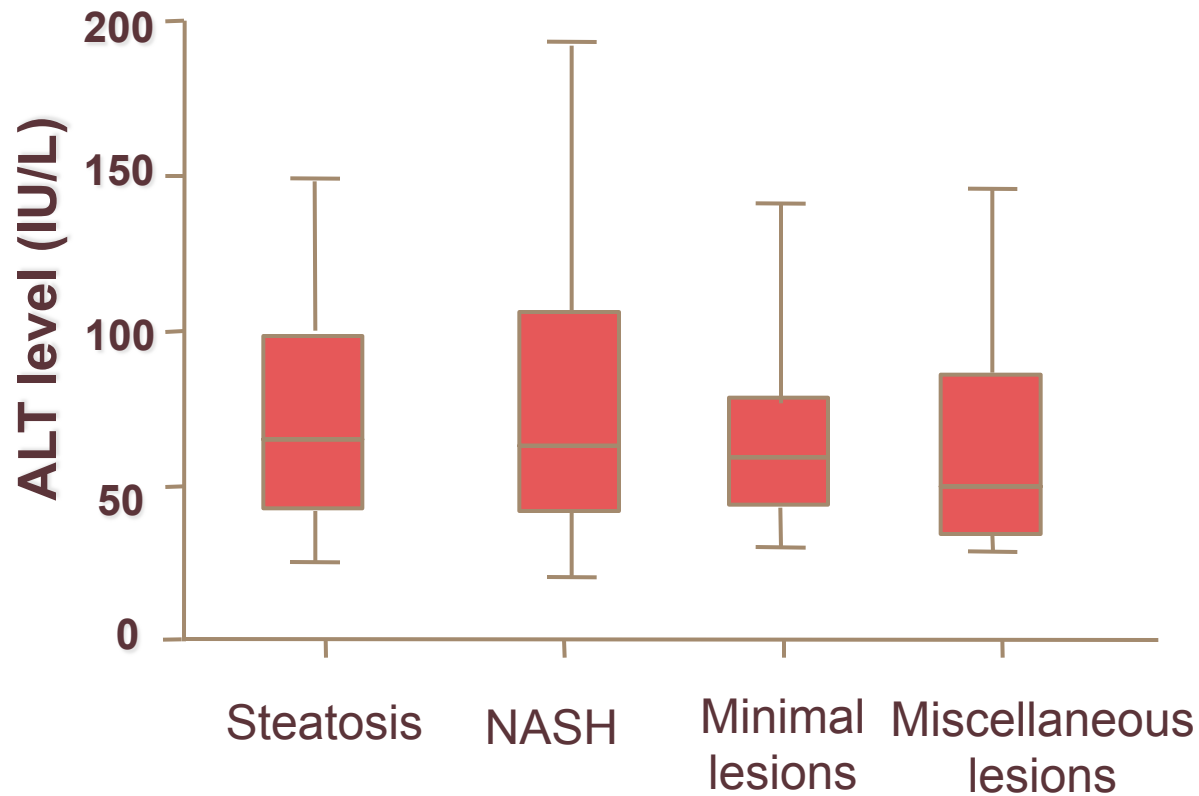
[Biols.fr](http://Biols.fr)

## ÉLASTOMÉTRIE FIBROSCAN®



# Les transaminases sont un mauvais marqueur de NASH

273 liver biopsed patients for unexplained elevated transaminases

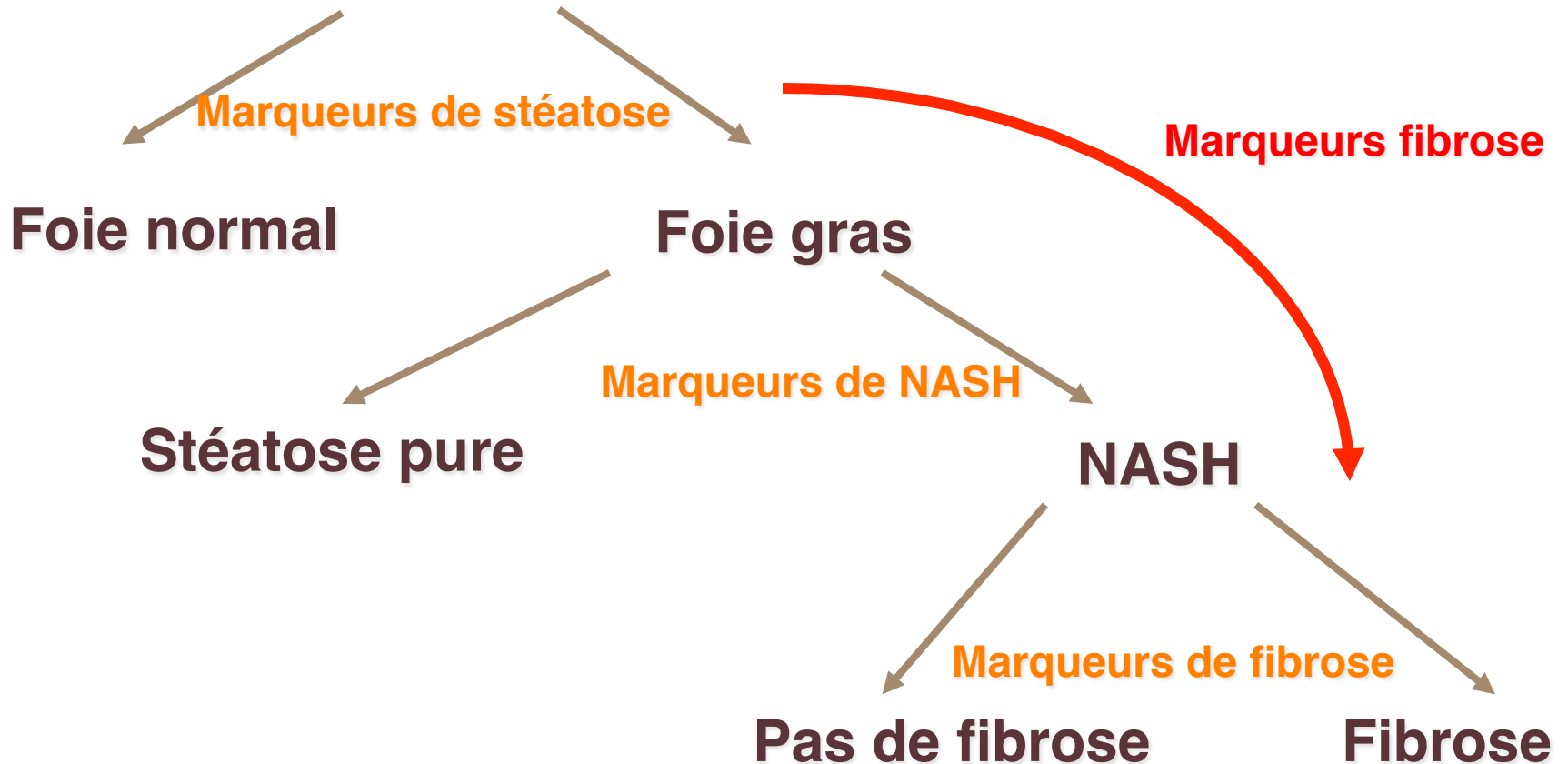




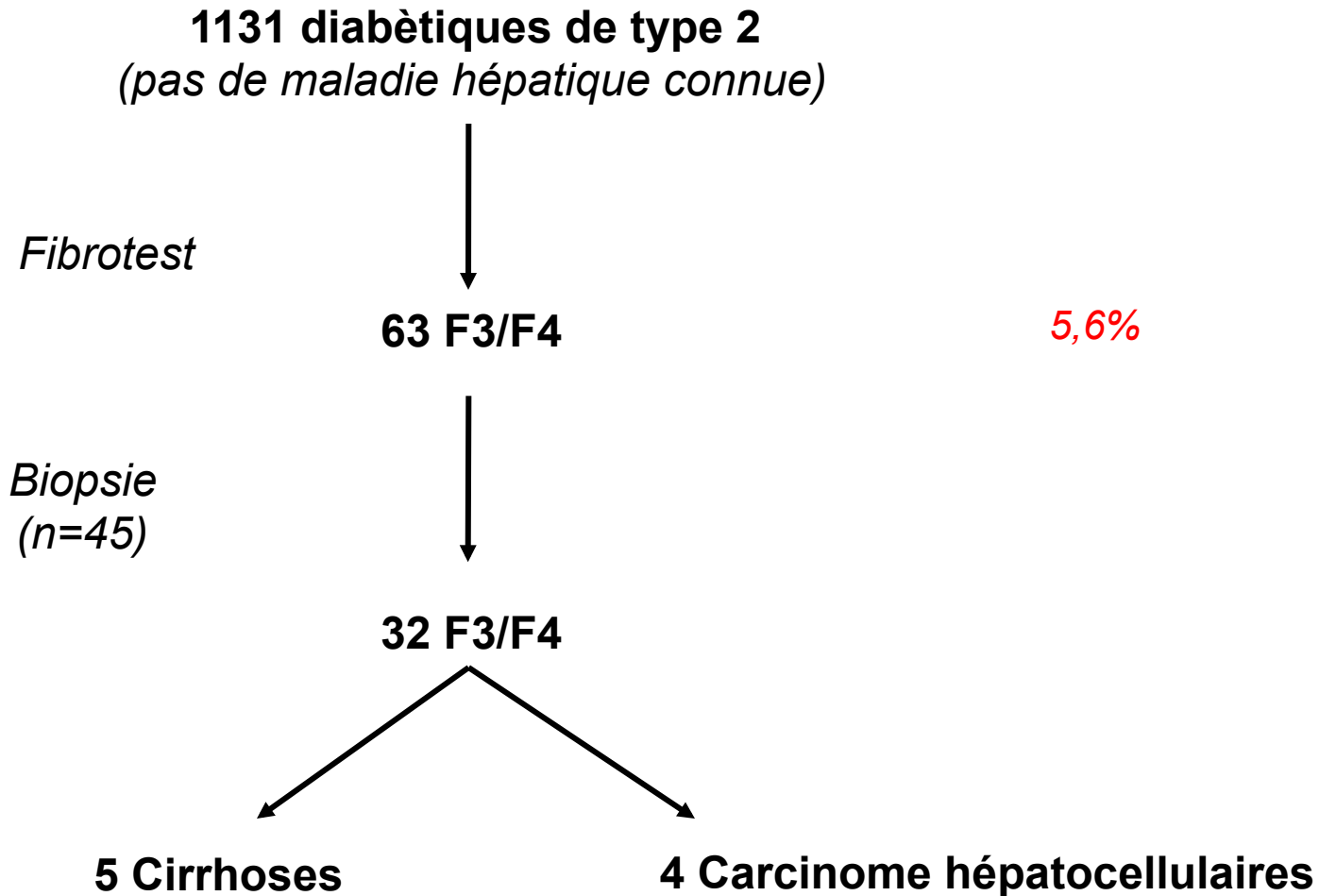
# Comment sélectionner les patients pour la biopsie hépatique ?

## Patients à risque

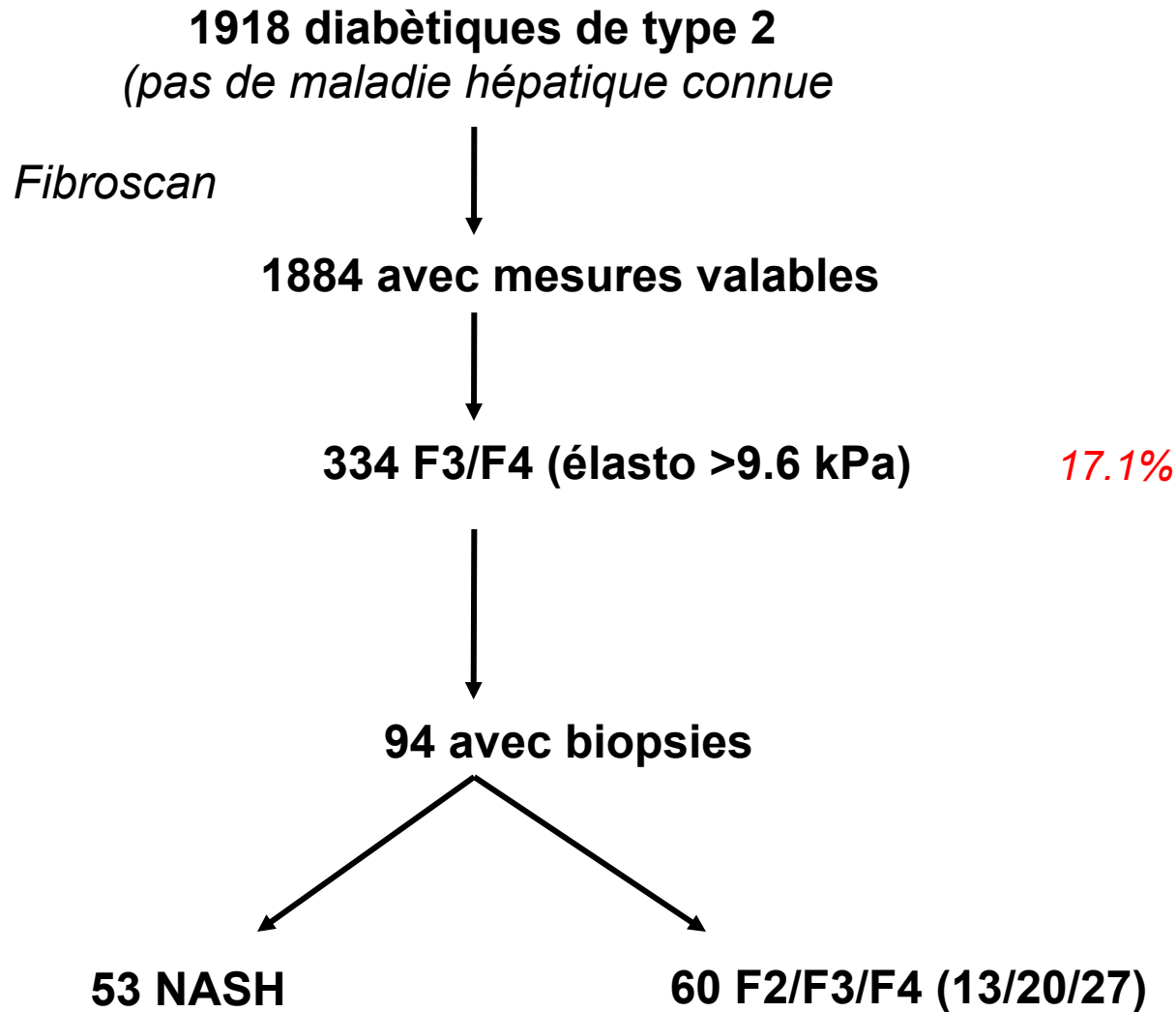
*obésité, diabète, cytololyse inexpliquée*



# Dépistage de la fibrose chez les diabétiques de type 2 (1)

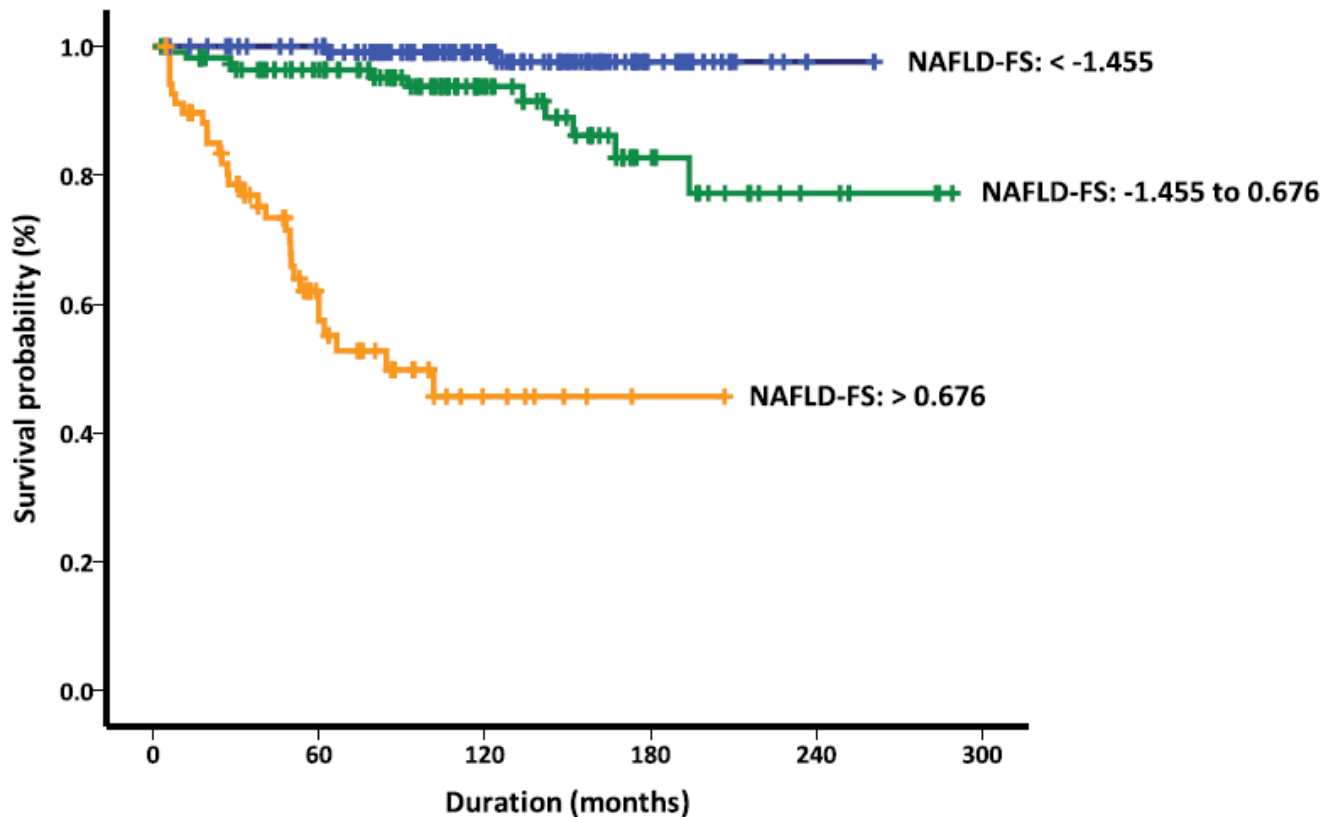


# Dépistage de la fibrose chez les diabétiques de type 2 (2)



# Les marqueurs indirects de fibrose prédisent la mortalité

NAFLD, N=320, fibrose avancée, USA, Australie, UK, Italie, Islande



# Traitements actuels de la NASH

---

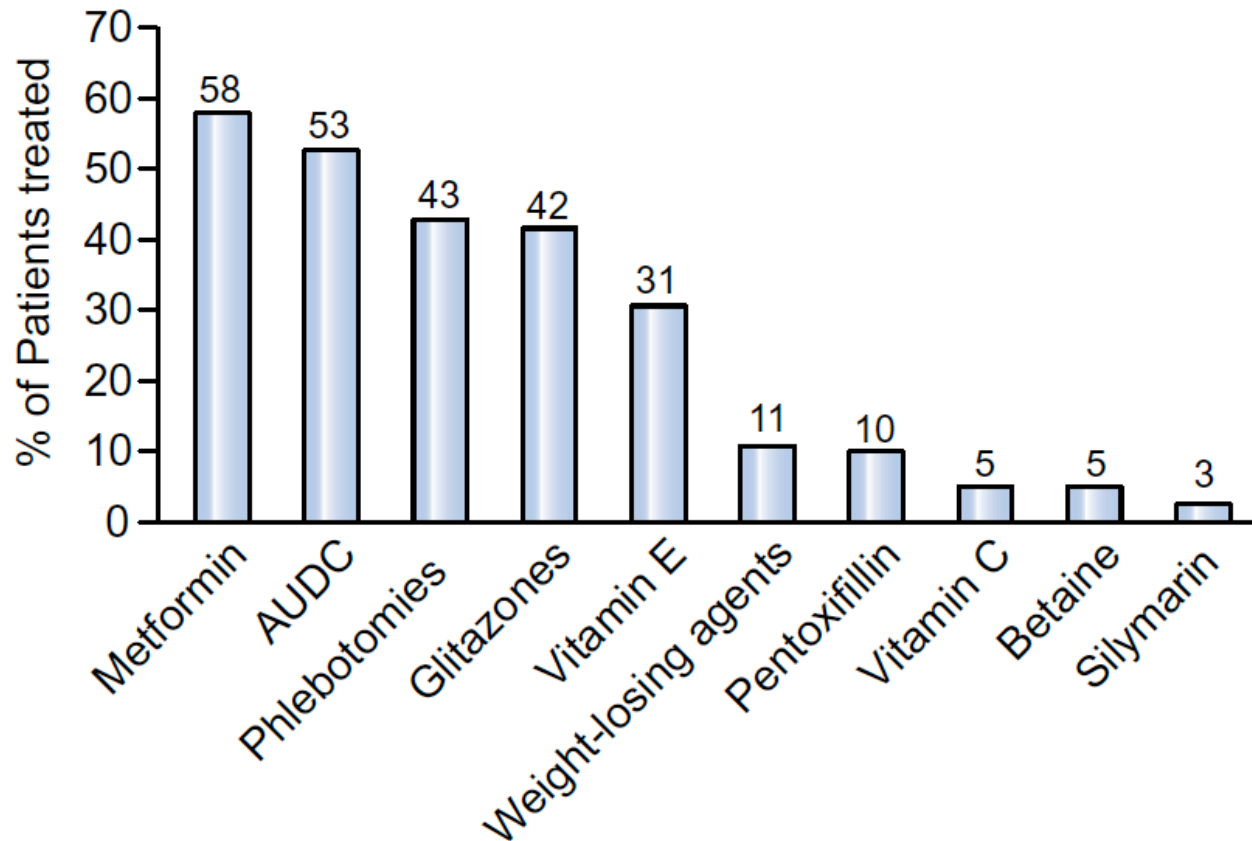
- **Perte pondérale**
  - Régime + exercice physique,
  - chirurgie bariatrique (BMI > 35)
  - Orlistat
- **Molécules insulinosensibilisantes**
  - Metformine
  - Agonistes PPAR $\gamma$  (glitazones)
  - Inhibiteur de CB1
- **Traitement hépatoprotecteur/antioxydant**
  - Acide ursodésoxycholique
  - Vitamine E, pentoxyphilline, saignée
  - Silymarine, fibrates, statines, bétaine
- **Divers**
  - Inhibiteurs de l'angiotensine II



# Enquête de pratique dans la stéatopathie métabolique: 352 gastroentérologistes in 2011

**Diet and life style changes: 72%**

**Pharmacological agents: 28%**

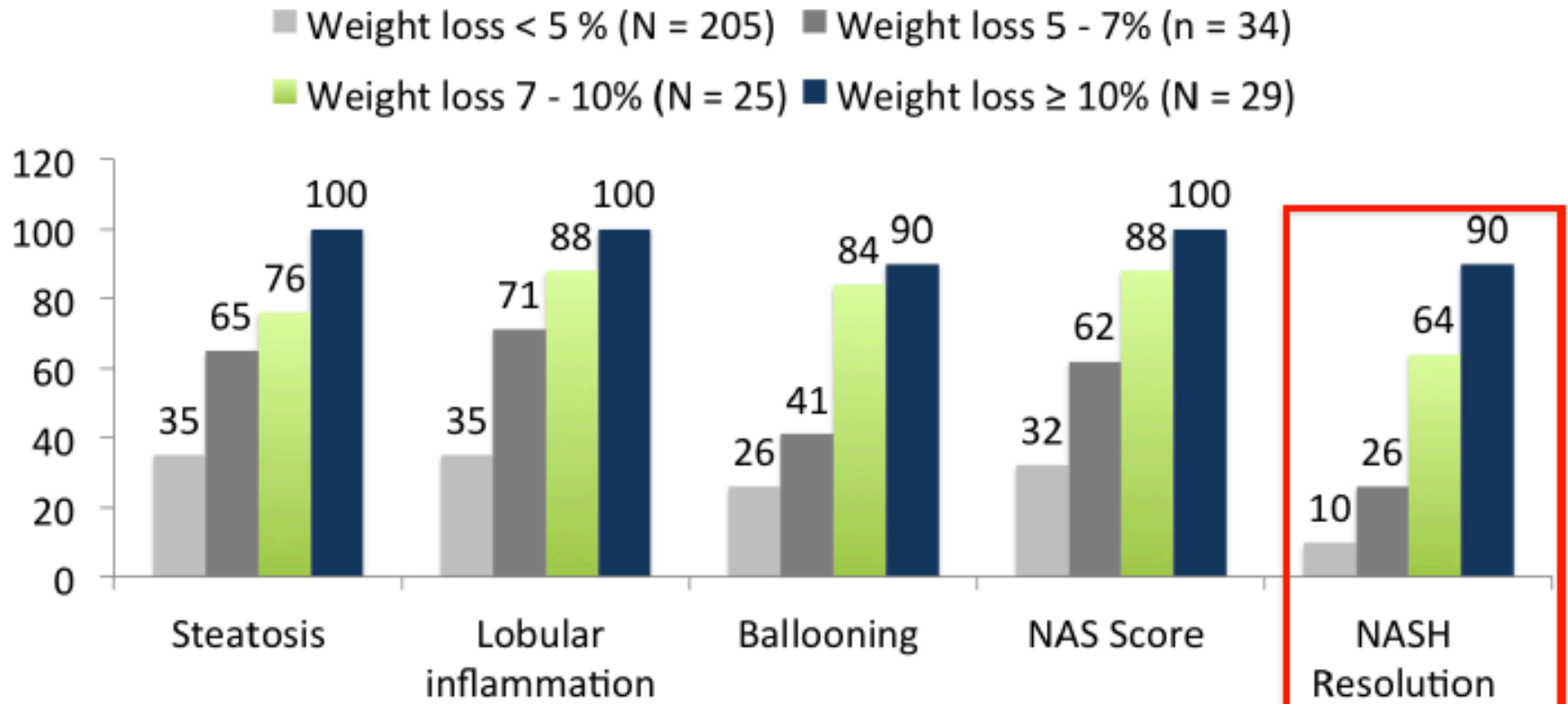


# La perte pondérale est associée à une amélioration des lésions histologiques

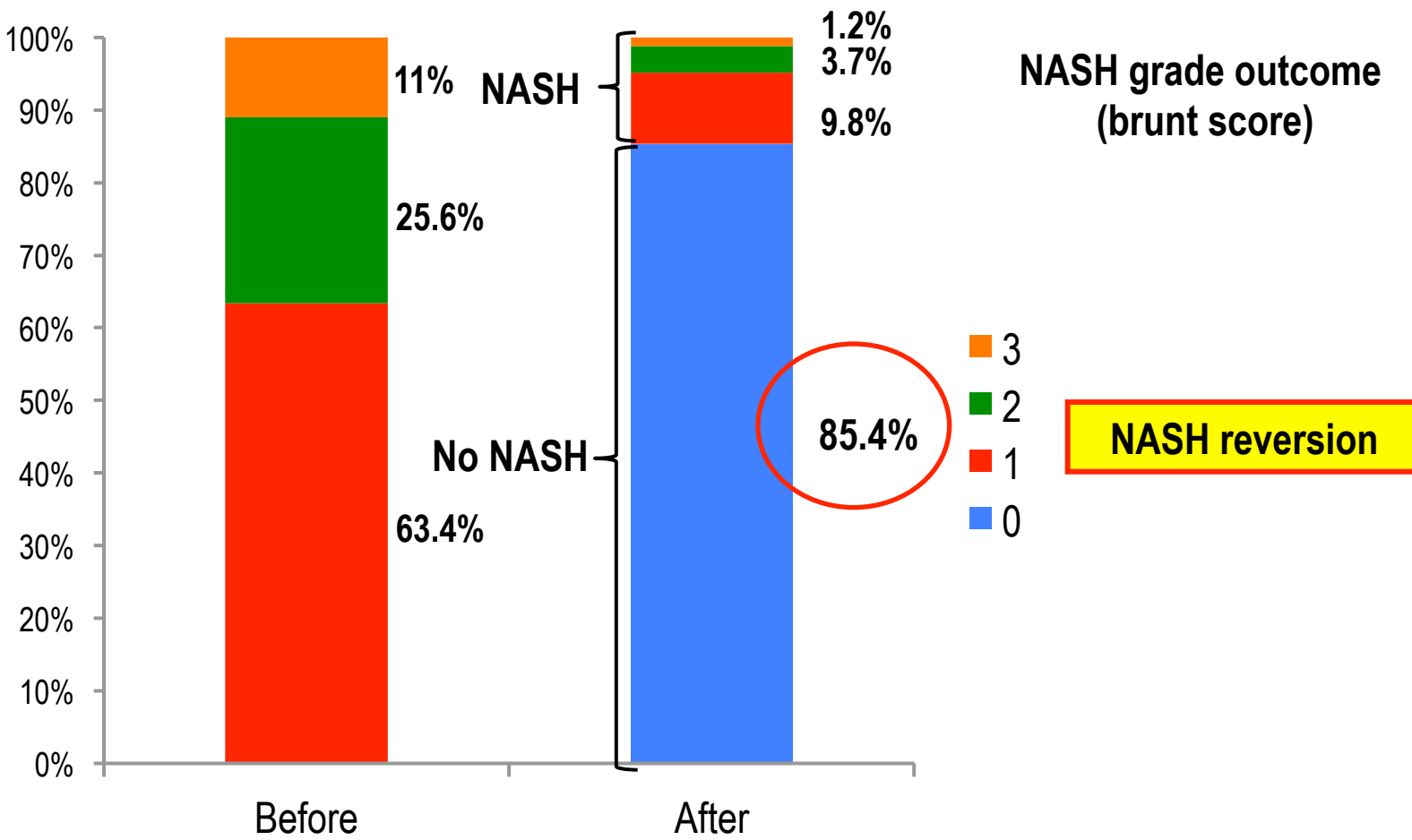
293 patients; 89% with paired liver biopsy

F/u: 52 weeks

Low-fat hypocaloric diet (- 750 kcal)



# Chirurgie bariatrique

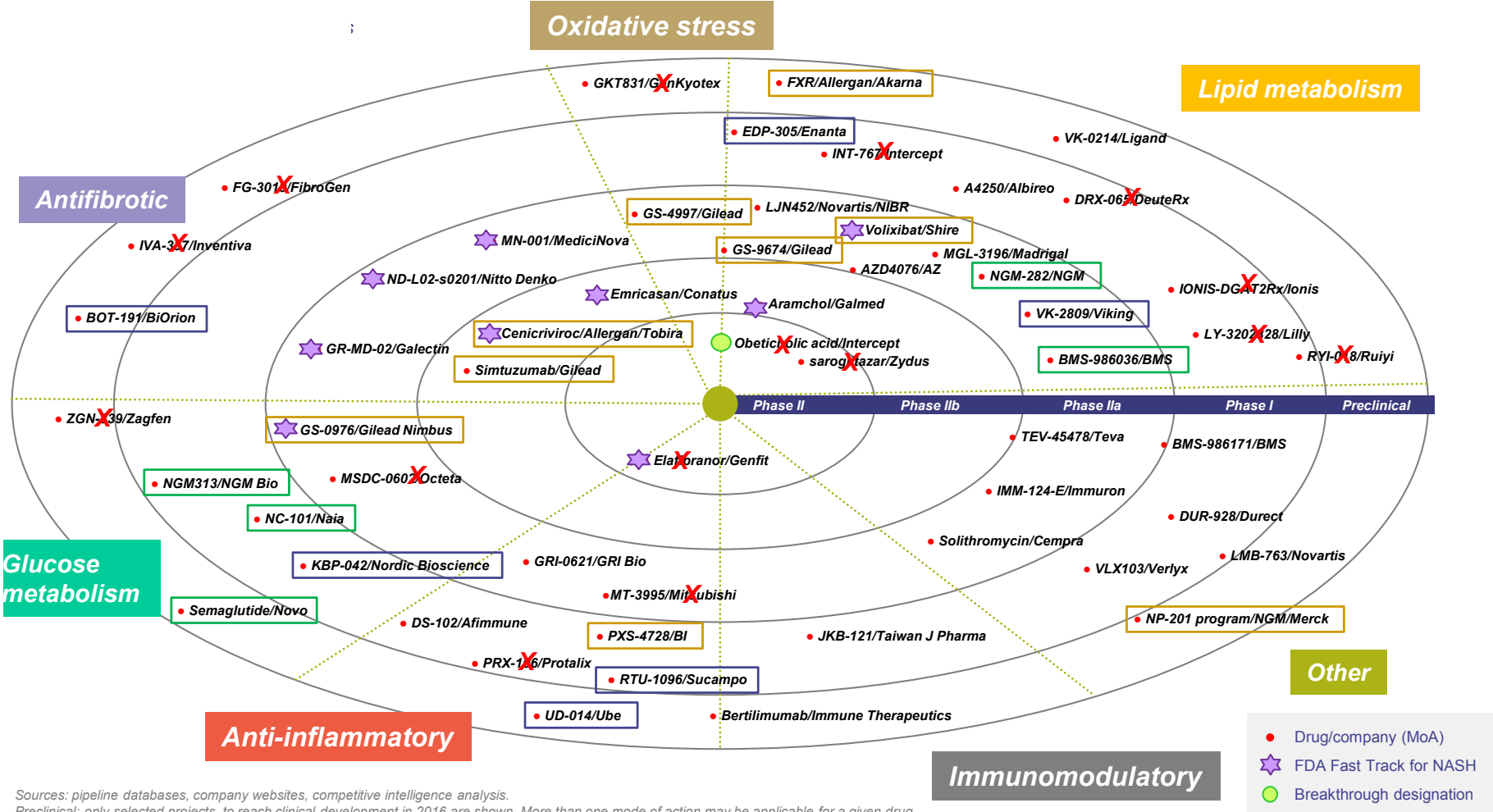


# Traitements actuels de la NASH

- **Perte pondérale**
  - Régime + exercice physique,
  - chirurgie bariatrique (BMI > 35)
  - Orlistat
- **Molécules insulinosensibilisantes**
  - Metformine
  - Agonistes PPAR $\gamma$  (glitazones)
  - Inhibiteur de CB1
- **Traitement hépatoprotecteur/antioxydant**
  - Acide ursodésoxycholique
  - Vitamines E, C, sélénium, alpha-tocophérol, coenzyme Q10, oxyphilline, saignée
  - Corticoïdes, fibrates, statines, bétaine
- **Autres**
  - Inhibiteurs de l'angiotensine II

**Inefficacité ou Toxicité**

# Les nouvelles molécules en développement



Sources: pipeline databases, company websites, competitive intelligence analysis.  
 Preclinical: only selected projects to reach clinical development in 2016 are shown. More than one mode of action may be applicable for a given drug.  
 \*NASH compounds only. Projects with only NAFLD patients are not considered



# Take-home message

---

- La NASH est une pathologie émergente parallèle à l'épidémie d'obésité et de diabète dans le monde.
- Le dépistage des patients à risque de progression vers la cirrhose et le CHC est un enjeu majeur.
- Nécessité de valider les marqueurs indirects, y compris dans la population générale.
- Les règles hygiéno-diététiques, le régime, l'exercice, l'équilibre du diabète, (voire la chirurgie bariatrique), sont efficaces, mais peu suivis.
- Pas de médicament AMM mais de nombreuses cibles thérapeutiques potentielles en cours d'évaluation.