



# Actualités sur la stéatopathie métabolique (NAFLD)

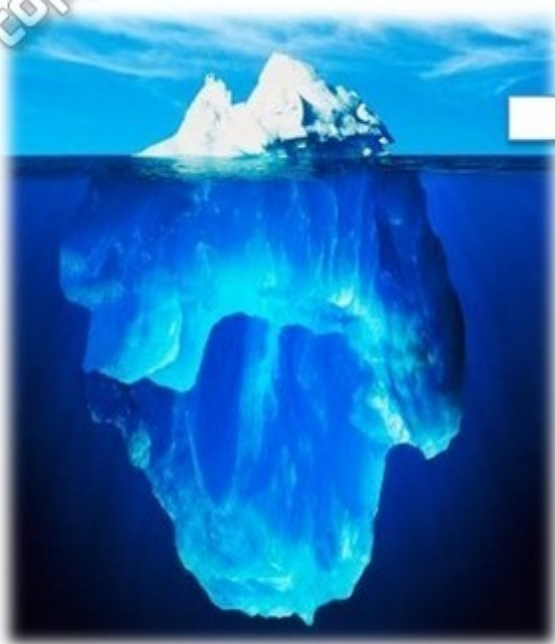
**Pr Laurent CASTERA & Pr Katell PEOC'H**

*Services d'Hépatologie et de Biochimie; Hôpital Beaujon, Clichy*

*Université Paris Diderot*



# NAFLD: une maladie méconnue



Adressé au spécialiste **<10%**

- Asymptomatique
- Ignorance de la maladie
- Pas de marqueur diagnostique simple

*Blais et al. Am J Gastroenterol 2015; 110: 10-14*

# Pas de marqueur diagnostique simple

## Hépatite C

ARN VHC par PCR



## NAFLD

PCR de la NAFLD



# Une maladie liée à la malbouffe

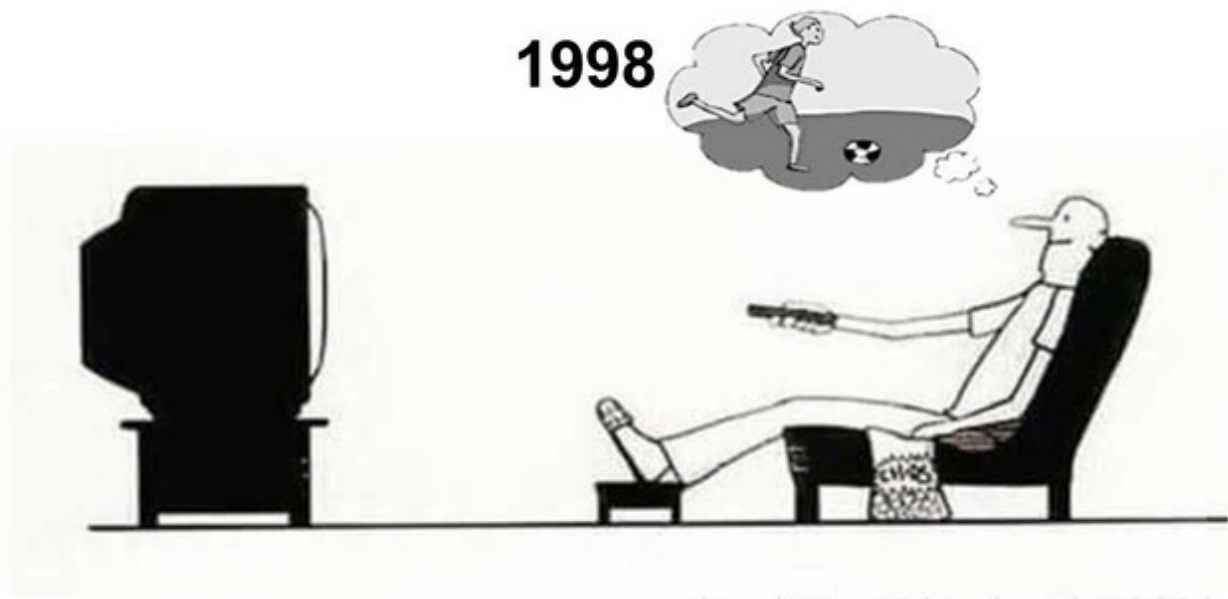


58e JBP - 2019 - L. CASTERA, K. PEOC

Author's  
copyright ©

# Une maladie liée à la sédentarité

1998



## NAFLD : définitions

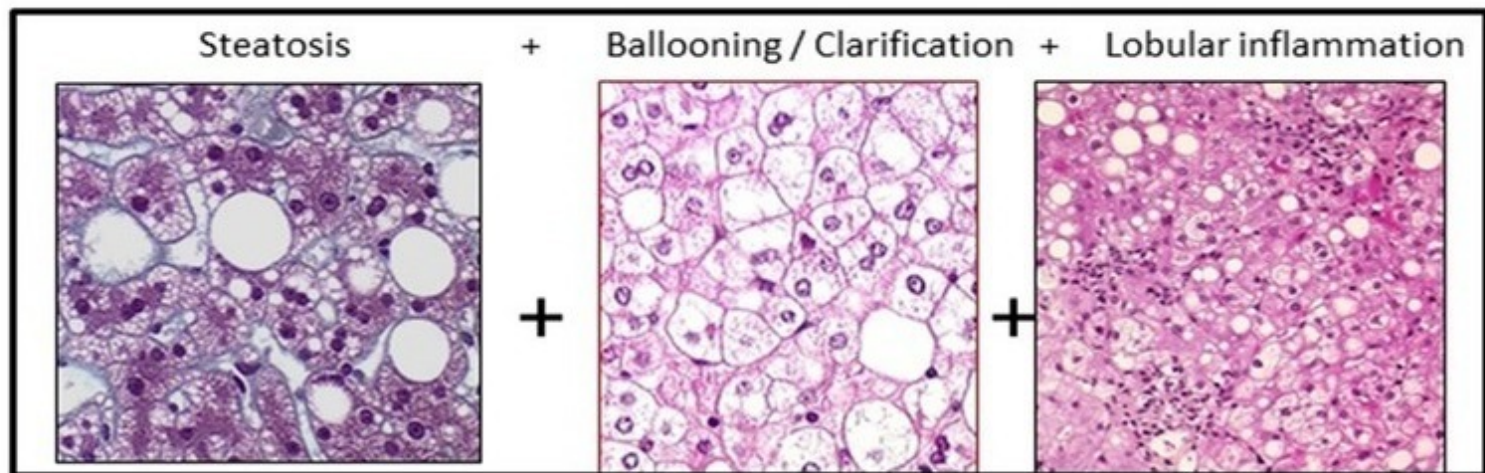
---



Author's copyright ©

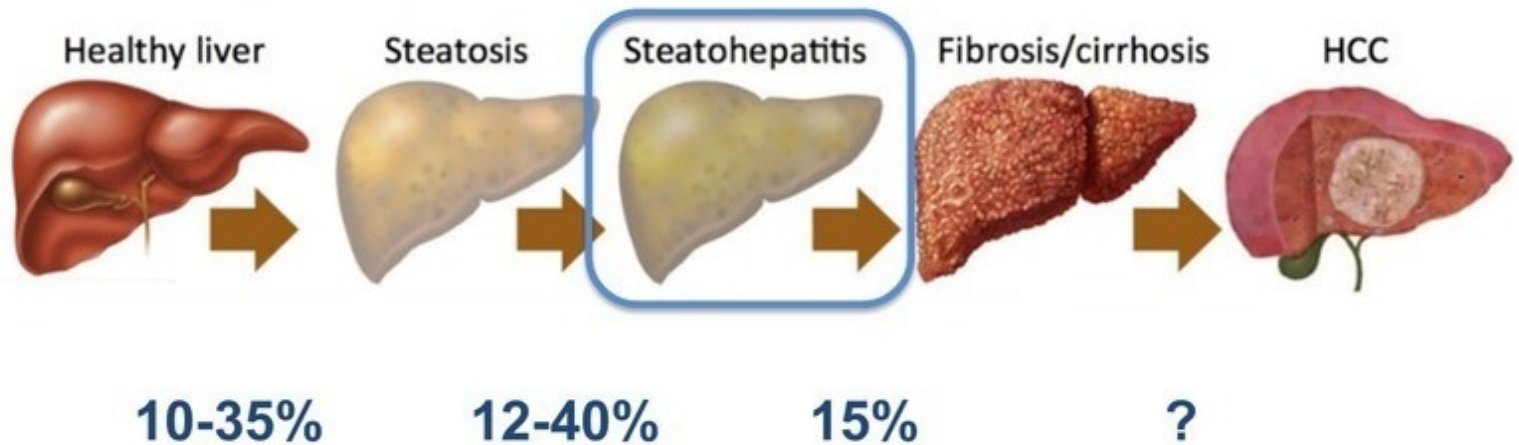
# NASH = Stéatose + Inflammation

---



# NAFLD : Histoire naturelle

## NASH

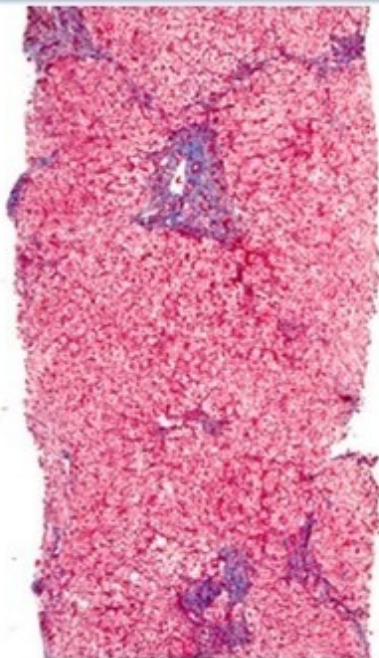




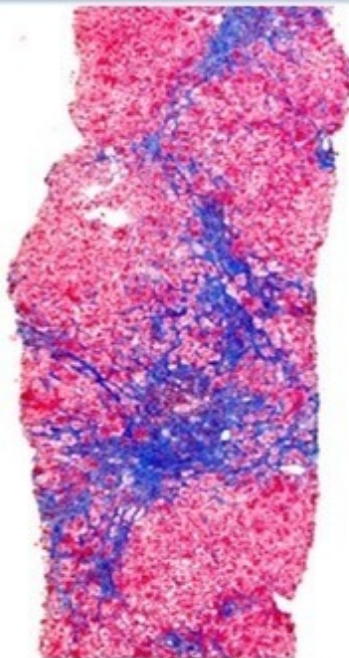
# Du foie normal à la cirrhose



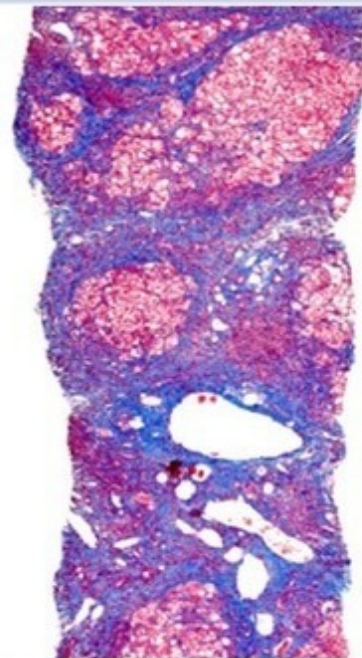
Foie normal



Fibrose débutante



Fibrose sévère



Cirrhose

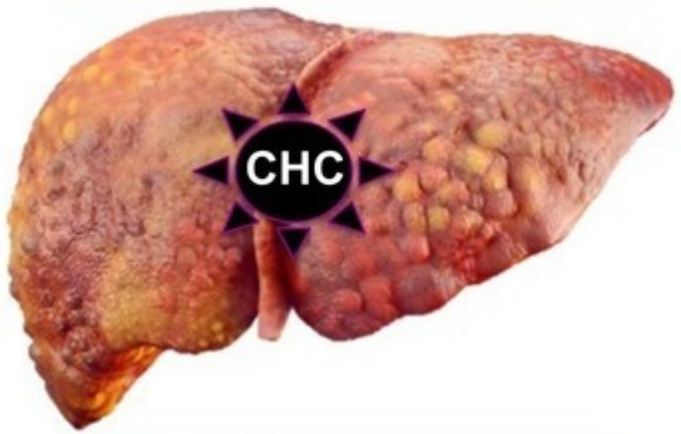
Author's  
copyright ©

# Complications de la cirrhose

Varices Oesophagiennes

Infections

Ascite



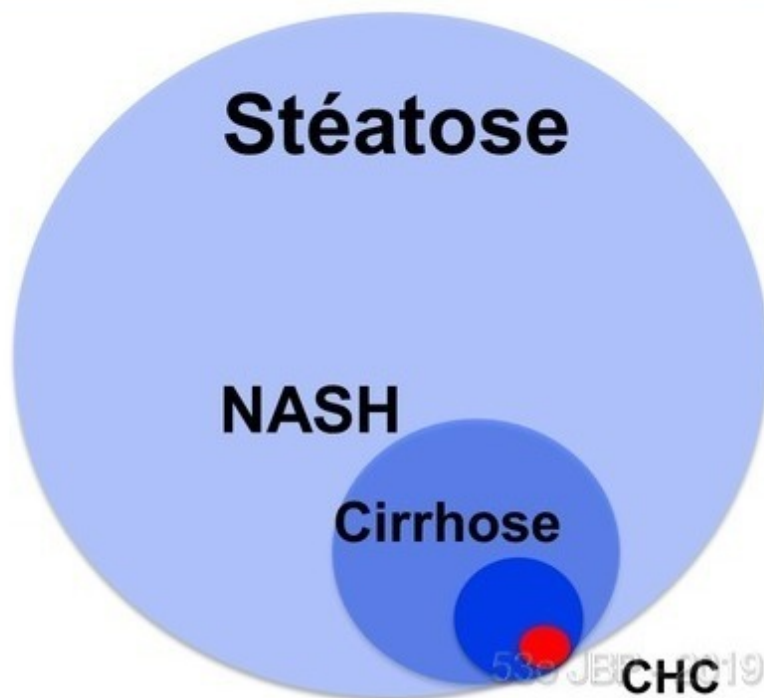
IRA

Ictère

Encephalopathie

# NAFLD : définitions

---



## Le Patient NASH « type »



- Conduites à risque
- Ignorant
- Pas de traitement

# Plan

---

- **Pourquoi dépister ?**
- Qui dépister ?
- Comment dépister ?

# Prévalence mondiale de la NAFLD



**25% de la population  
générale**

*Younossi Z et al. Hepatology 2016; 64; 73–84*

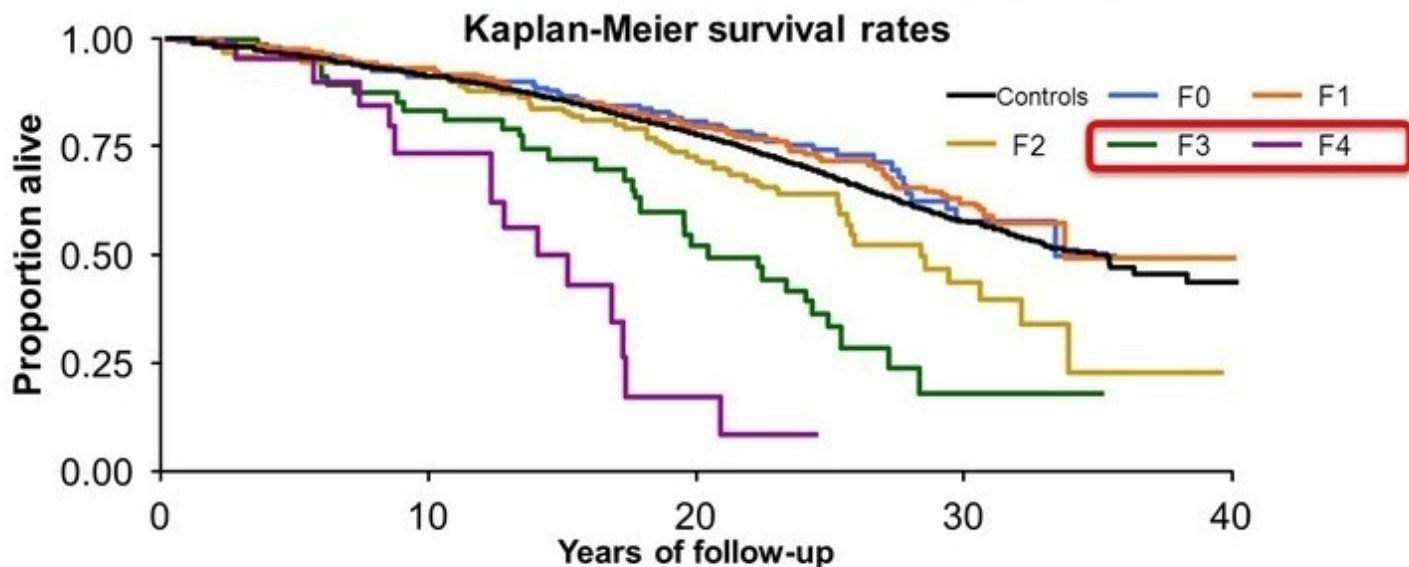
# Prévalence en France

---

Cohorte Constances: n= 118 664 personnes en population générale



# La Fibrose, mais pas la NASH, prédit la mortalité



N= 646 patients NAFLD (PBH) ; suivi 20 ans

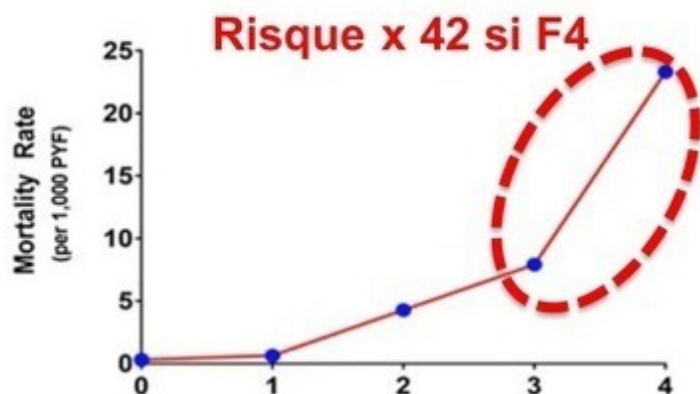
Hagström H et al. *J Hepatol* 2017; 67; 1265–73



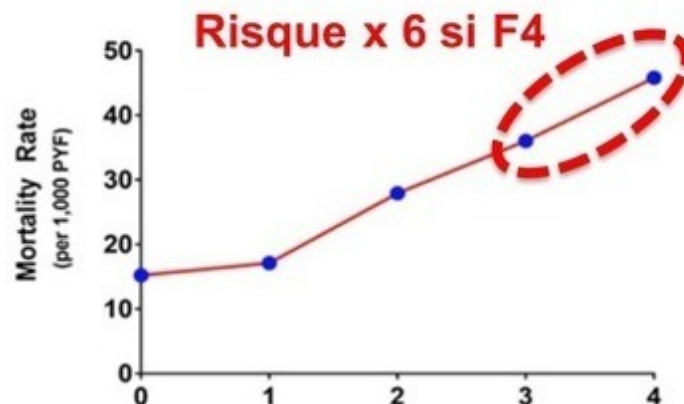
# Mortalité selon le stade de fibrose

## Meta-analyse

### Mortalité liée au Foie



### Mortalité, toutes causes



N= 5 études; 1,495 patients NAFLD avec 17,452 patient-année de suivi

# Les complications cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité

1. Cardiovasculaire 38%
2. Cancers 19%
3. Hépatique 9%

N=619 patients NAFLD (PBH);  
suivi: 12,6 ans

Angulo P et al. *Gastro* 2015; 149; 389–97

1. Cardiovasculaire 37%
2. Cancers 26%
3. Hépatique 8%

N=646 patients NAFLD (PBH);  
suivi: 20 ans

Hagström H et al. *J Hepatol* 2017; 67; 1265–73

# Plan

---

- Pourquoi dépister ?
- **Qui dépister ?**
- Comment dépister ?

Author's  
Copyright ©

# Facteurs de Risque de NAFLD

**Obésité**



**Age > 50 ans**



**Diabète**



**Cholestérol**



**Hypertension  
artérielle**



# Syndrôme métabolique

Obésité, dyslipidémie, désordres du métabolisme glucidique, anomalies circulatoires - HTA

- Etat Inflammatoire
- Microalbuminurie
- Hyperuricémie



- **Insulinorésistance**

**HOMA** index (*Homeostasis Model Assessment of insulin resistance*)

**Insuline** ( $\mu\text{UI/mL}$ ) x **Glycémie** ( $\text{mmol/L}$ ) / 22,5

>3 signe de résistance à l'insuline probable

# Critères de syndrome métabolique

IDF (International Diabete Federation) (2005)

Facteur de risque	Critères
Obésité abdominale (tour de taille)	>94 cm chez homme >80 cm chez femme
HTA	≥ 135/85 mmHg
Glycémie à jeun ou diabète de type 2	≥ 5,5 mmol/L
Triglycéridémie	>1,7 mmol/L
HDL-cholestérol	<1.0 mmol/L homme <1.3 mmol/L femme

**Obésité + 2 facteurs de risque**

National Cholesterol Education Program Adult's Treatment Panel III NCEP ATP III (2001)

Facteur de risque	Critères
Obésité centrale (périmètre abdominal)	>102 cm chez homme >88 cm chez femme
Hyperinsulinémie	
Glycémie à jeun et/ou triglycéridémie	≥ 6,1 mmol/L ≥ 1,7 mmol/L
HDL-cholestérol	<1.04 mmol/L homme <1.29 mmol/L femme
HTA	≥ 135/85 mmHg

**≥ 3 facteurs de risque**

*Eckel, Lancet 2005, Alberti Lancet 2005*

Author's  
copyright ©

# Physiopathologie

Surcharge calorique chronique  
non adaptation par rapport à la dépense énergétique



Insulinorésistance  
↳ entrée glucose  
↳ entrée acides gras

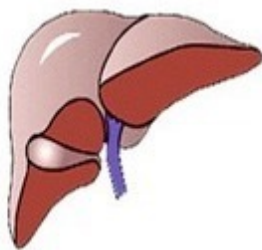


↗ Glycémie  
↗ Acides gras libres



↗ Néoglucogénèse hépatique  
↗ Lipolyse

# Insulinorésistance

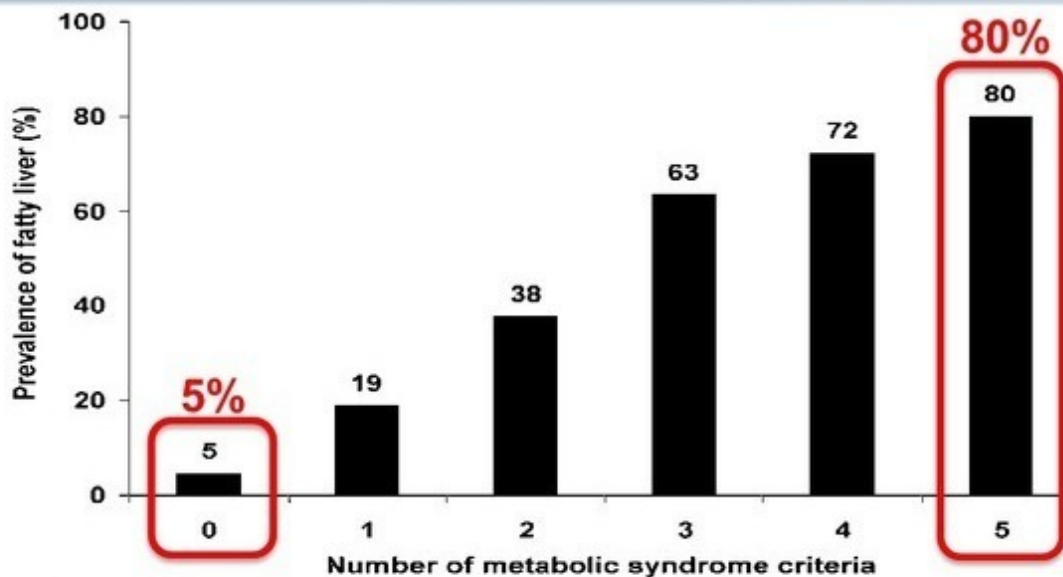


- Insulinorésistance **tissu adipeux**
    - ↑ lipolyse
    - ⇒ ↑ AG libres plasmatiques
  - Insulinorésistance **musculaire**
    - ↓ captation glucose
  - Insulinorésistance **hépatique**
    - ↑ néoglucogénèse
    - ⇒ ↑ glucose plasmatique
    - ↑ synthèse VLDL
- ⇒ ↑ insulinosécrétion (si déficiente = diabète)



# Facteurs de risques de NAFLD

## Rôle du syndrome métabolique



922 patients population générale dépistés pour NAFLD

# Risque de NAFLD

**<10 %**



Age < 50

IMC < 25

Dyslipidémie -

Diabète -

HTA -

**>90 %**



Age > 50

IMC > 30

Dyslipidémie +

Diabète +

HTA +

# Plan

---

- Pourquoi dépister ?
- Qui dépister ?
- **Comment dépister ?**

# Outils diagnostiques

## Bilan hépatique



Généraliste / diabétologue

## Echographie



53e JBP - 2019 - L. CASTERA, K. PEOC

## Biopsie du foie



Spécialiste

# Foie gras = prise de sang et écho

---

## Bilan Hépatique

- Transaminases ↗
- Gamma-GT ↗

+

## Echographie

- Stéatose

# Transaminases (ASAT, ALAT)

---

ALAT cytoplasmique (1/2 vie 47h), ASAT mitochondriale (1/2 vie 17h)

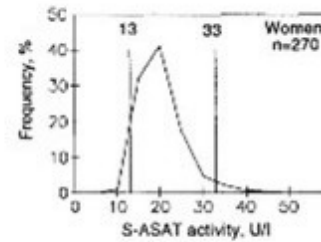
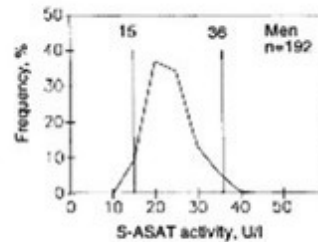
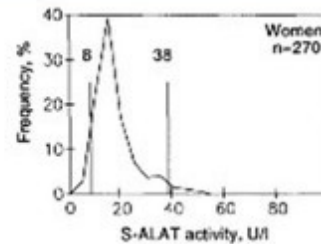
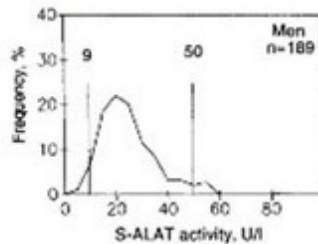
Mesure à 37°C avec Phosphate de Pyridoxal (IFCC)

Matériel de référence (RM 8430 pour ASAT, CRM 426 pour ALAT)

Valeurs de références souvent trop élevées en pratique courante (IMC, OH)

# Valeurs de références ALAT/ ASAT

Leino 1995  
n=954



Daniellson 2014

n=6269

Impact alcool et IMC

# Valeurs de référence

**Table 5** Proposed reference intervals for the three enzymes that were evaluated.

	Females		Males		Cumulative	
	2.5th percentile (90% CI)	97.5th percentile (90% CI)	2.5th percentile (90% CI)	97.5th percentile (90% CI)	2.5th percentile (90% CI)	97.5th percentile (90% CI)
AST						
U/L	11.0 (10.0–12.0)	33.4 (30.0–35.5)	13.9 (11.0–14.7)	35.1 (33.0–41.0)	11.0 (10.0–12.0)	34.0 (32.8–36.0)
μkat/L	0.18 (0.17–0.20)	0.56 (0.50–0.59)	0.23 (0.18–0.25)	0.59 (0.55–0.68)	0.18 (0.17–0.20)	0.57 (0.55–0.60)
ALT						
U/L	7.8 (6.0–8.0)	41.0 (35.0–57.0)	9.0 (7.8–10.0)	59.0 (51.0–62.0)		
μkat/L	0.13 (0.10–0.13)	0.68 (0.58–0.95)	0.15 (0.13–0.17)	0.98 (0.85–1.03)		
GGT <sup>a</sup>						
U/L	6.4 (4.8–6.8)	39.7 (32.0–58.0)	11.7 (10.3–12.5)	67.5 (48.3–100.4)		
μkat/L	0.11 (0.08–0.11)	0.66 (0.53–0.97)	0.20 (0.17–0.21)	1.13 (0.81–1.67)		

<sup>a</sup>NORIP data excluded. CI, confidence interval.

N=810, plusieurs populations, variabilité sans impact clinique

*Cerioti et al Clin Chem Lab Med 2010;48(11):1593–1600*



Author's  
copyright ©

# Transaminases et NAFLD

	<b>Normaux</b>	<b>NAFLD</b>	
	<b>Normal Hepatic Triglyceride Content (&lt;5.5%)</b>	<b>Elevated Hepatic Triglyceride Content (&gt;5.5%)</b>	
<b>Characteristic</b>	<b>(n = 1,579)</b>	<b>(n = 708)</b>	<b>P Value</b>

**79% des patients ayant une NAFLD avaient des transaminases normales**

**N=2287 patients population générale dépistés par HMRS**

# Transaminases et NAFLD



**Pas de relation entre ALAT  
et sévérité NASH / Fibrose**

**N=51 patients with NAFLD and normal ALT and 50 with elevated ALT**

*Mofrad P et al. Hepatology 2003; 37; 1286-92*

Author's  
copyright ©

# Transaminases et NAFLD

	<b>Normaux</b>	<b>NAFLD</b>	
	<b>Normal Hepatic Triglyceride Content (&lt;5.5%)</b>	<b>Elevated Hepatic Triglyceride Content (&gt;5.5%)</b>	
<b>Characteristic</b>	<b>(n = 1,579)</b>	<b>(n = 708)</b>	<b>P Value</b>

**79% des patients ayant une NAFLD avaient des transaminases normales**

**N=2287 patients population générale dépistés par HMRS**

# Transaminases et NAFLD

3

Pas de relation entre ALAT  
et sévérité NASH / Fibrose

0

Steatosis    cytologic ballooning    Pericellular fibrosis    Mallory's hyaline    Portal fibrosis

N=51 patients with NAFLD and normal ALT and 50 with elevated ALT

Mofrad P et al. *Hepatology* 2003; 37; 1286–92

Author's copyright ©

# NAFLD : prévalence variable selon les outils diagnostiques

Stéatose

NASH

Cirrhose

ALAT



Echographie

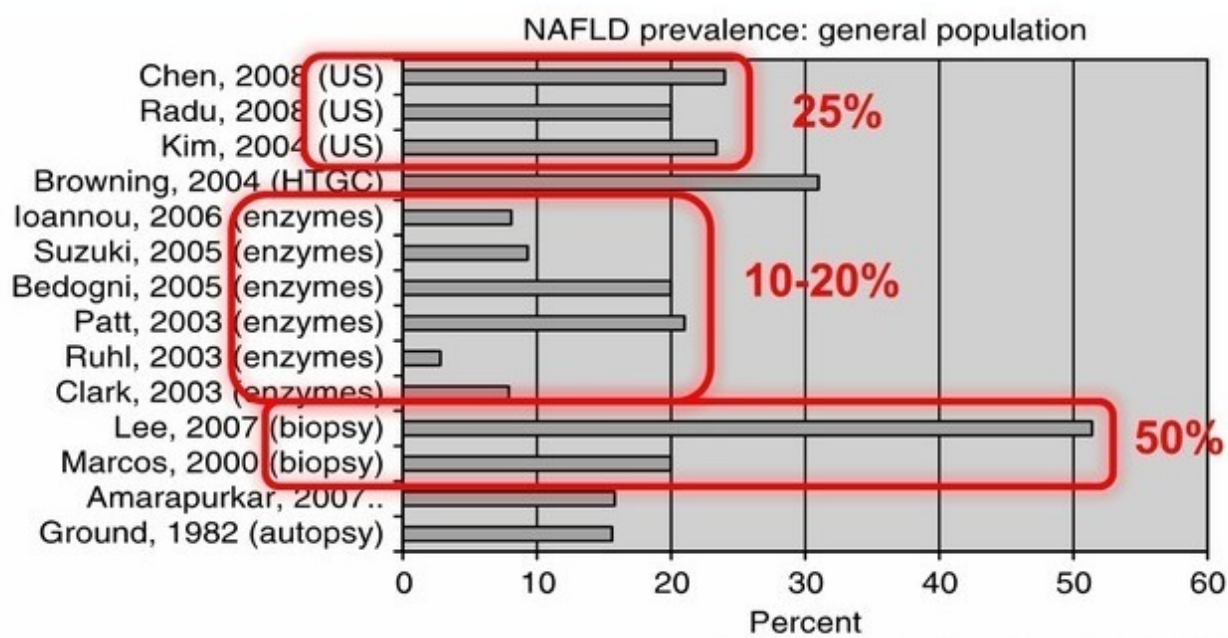


PBH



Author's  
copyright ©

# Prévalence de la NAFLD selon les outils diagnostiques



Author's  
copyright ©

***Quels patients doivent  
voir un spécialiste ?***

# Seule une minorité de patients est à risque

25% de la population générale  
est atteinte de NAFLD



Le challenge est d'identifier les patients les plus à risque de complications, ceux avec une NASH et une fibrose sévère, pour les prendre en charge

© 2019 - L. CASTERA, K. PEOU



# La PBH pour tous est irréaliste !

Patients

#2–3 million!



Hépatologues

#400



# Limites de la biopsie hépatique



- Invasive
- Biais d'échantillonnage
- Variabilité Inter-observateur
- Pas d'évaluation dynamique de la fibrose

*Regev et al. Am J Gastroenterol 2002; 97:2614-8*

*Bedossa et al. Hepatology 2003;38: 1449-57*

*Rousselet et al. Hepatology 2005; 41: 257-64*

Author's  
copyright ©

# La perspective du patient !

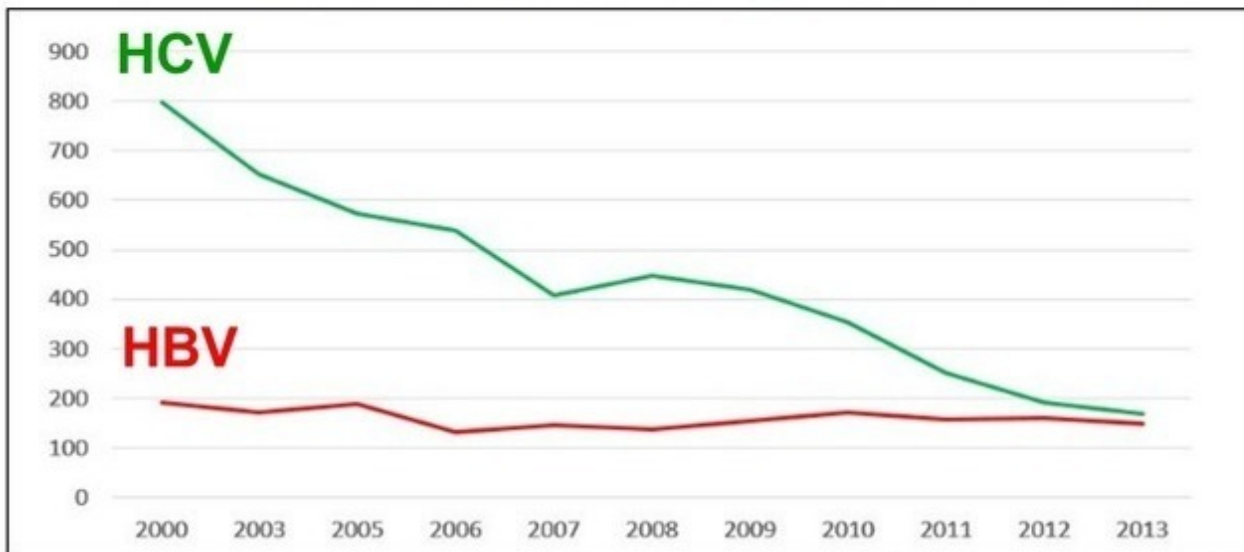
---



53e JBP - 2019 - L. CASTERA, K. PEOC

# Evolution de la pratique des PBH VHC vs. VHB

## Expérience Beaujon 2000-2013



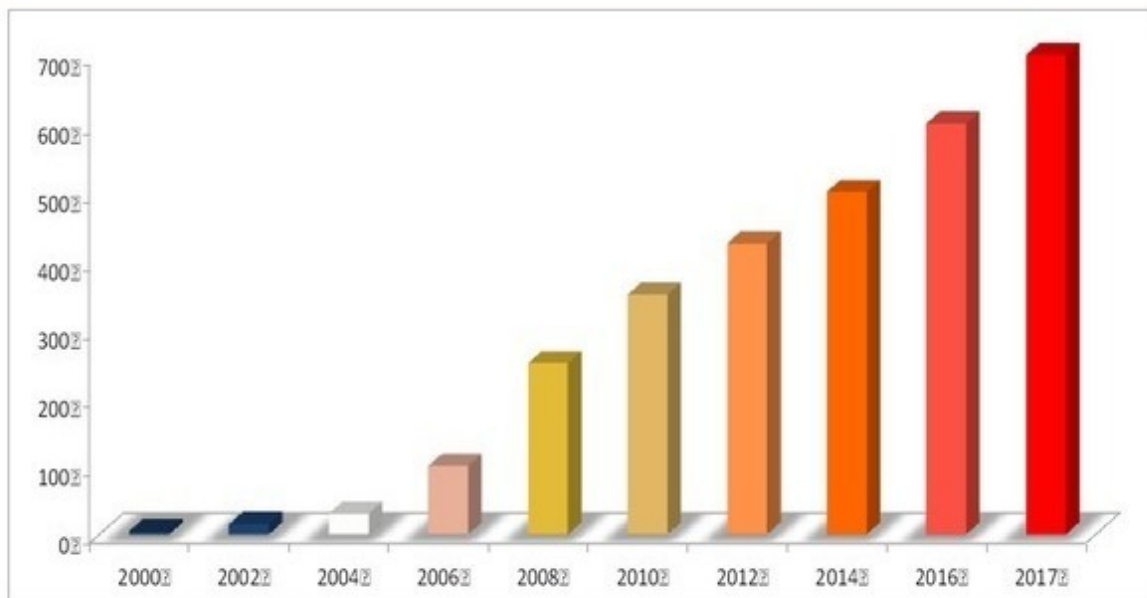
Courtesy of Prof. Pierre Bedossa

53e JBP - 2019 - L. CASTERA, K. PEOC

Author's  
copyright ©

# Les tests non invasifs

## une augmentation exponentielle des publications!



53e JBP - 2018 Source PubMed 2000-2017

# Les tests non invasifs recommandés par les guidelines internationales



Diabetologia (2016) 59:1121–1140  
DOI 10.1007/s00125-016-3902-y

CLINICAL PRACTICE GUIDELINES

## 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) • European Association for the Study of Obesity (EASO)



**GUIDELINES FOR THE SCREENING,  
CARE AND TREATMENT OF PERSONS  
WITH HEPATITIS C INFECTION**



**Recommendations for Testing,  
Managing, and Treating Hepatitis C**

© 2016 American Association for the Study of Liver Diseases, K. PEOC

# Tests non invasifs disponibles

## 2 approches complémentaires

### « Biologique »

- AST/ALT ratio
- APRI
- FIB-4
- NAFLD fibrosis
- FibroTest®
- ELF™
- FibroMètre®
- Hepascore

**Non brevetés**

**brevetés**

### « Physique »



**VCTE**

**ARFI / 2D SWE**

**MRE**

# Points importants lors de l'utilisation des tests non invasifs

---

1. Disponibilité
2. Coût
3. Contexte d'utilisation



# Tests non invasifs disponibles

2 approches complémentaires

« Biologique »

- AST/ALT ratio
- APRI
- FIB-4
- NAFLD fibrosis

Non brevetés

- FibroTest®
- ELF™
- FibroMètre®
- Hepascore

brevetés

« Physique »



VCTE

ARFI / 2D SWE

MRE

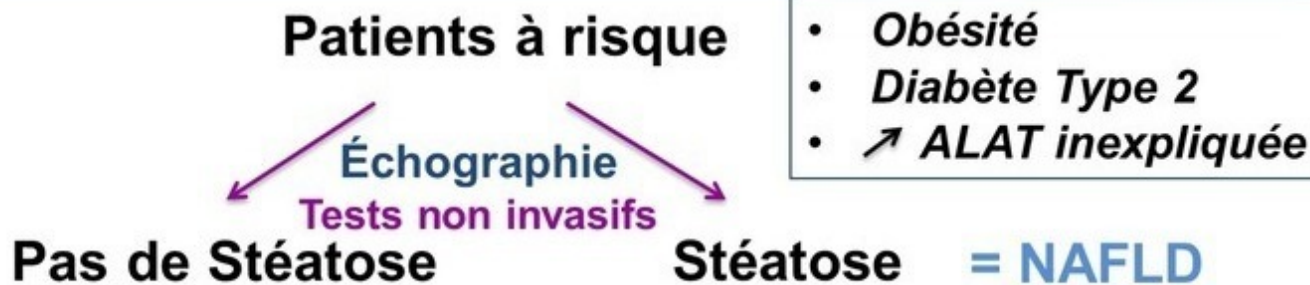
Disponibilité

Coût

Médecine Générale

53e JBP - 2019 Centres Experts EOC

# NAFLD: stratégie diagnostique



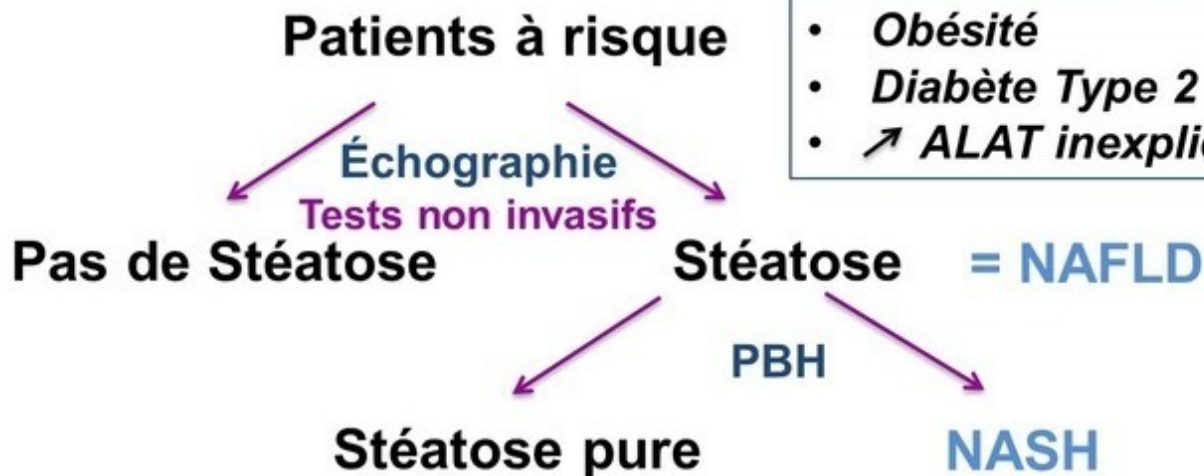
# Scores sériques de stéatose

Algorithm	Parameters	AUROC	Ref
SteatoTest™ [12, 13]	ALT, Δ2M, ApoA1, haptoglobin, total bilirubin, GGT, total cholesterol, TG, glucose, age, gender and BMI	0.80	LB

**Utiles pour des études épidémiologiques  
mais pas en routine**

Index of NASH (ION) [19]	Male: waist-to-hip ratio, TG, ALT and HOMA Female: TG, ALT and HOMA	0.77	US
NAFLD Liver Fat Score (NAFLD- LFS) [20]	MS, diabetes, insulin, AST/ALT	0.87	MRS

# NAFLD: stratégie diagnostique



# Quels biomarqueurs pour la NASH ?

Palekar  
score

NASH  
ClinLipMet Score

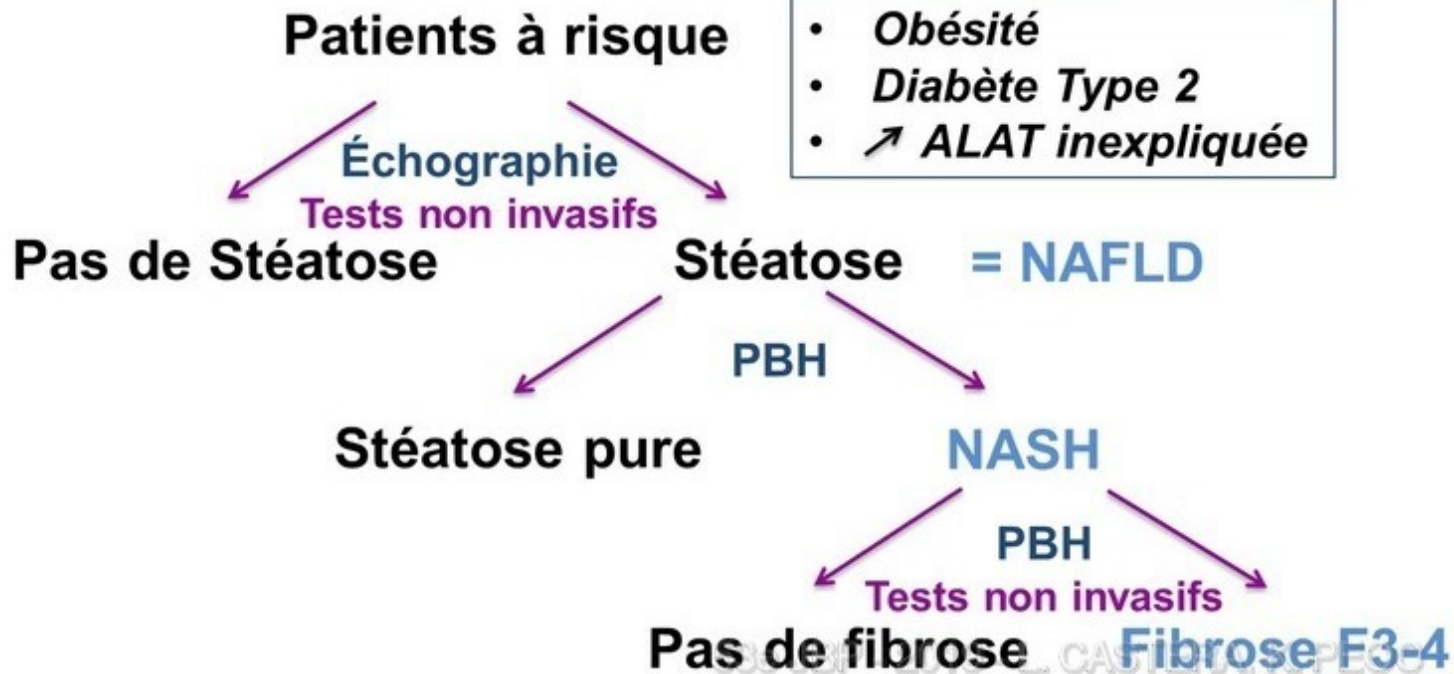
Aucun de ces biomarqueurs ne permet de  
différencier la NASH de la stéatose isolée

Nice model

HAIR

NASH Score

# NAFLD: stratégie diagnostique



Le FIB-4 et le NAFLD fibrosis score (NFS) sont les mieux validés pour détecter la fibrose sévère

Serum biomarkers	Patients (studies)	AUROC
APRI	2196 (11)	0.75
FIB-4	1872 (8)	0.85
NAFLD Fibrosis score (NFS)	1830 (8)	0.83

Méta-analyse; 64 études; N=13,046 patients

Xiao G, et al. *Hepatology* 2017;66:1486–501

# Le FIB-4 et le NFS sont les plus performants pour le diagnostic de fibrose sévère

## FIB-4

Age (years)  x AST Level (U/L)

---

Platelet Count ( $10^9/L$ )  x  $\sqrt{\text{ALT (U/L)}}$   =

*Sterling RK et al. Hepatology 2006*

## NFS

Age (years)

BMI ( $kg/m^2$ )

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets ( $\times 10^9/l$ )

Albumin (g/l)

*Angulo P et al. Hepatology 2007*  
53e JBP - 2019 - L. CASTERA, K. PEOC



# FIB-4 : un outil de choix en 1<sup>ère</sup> ligne

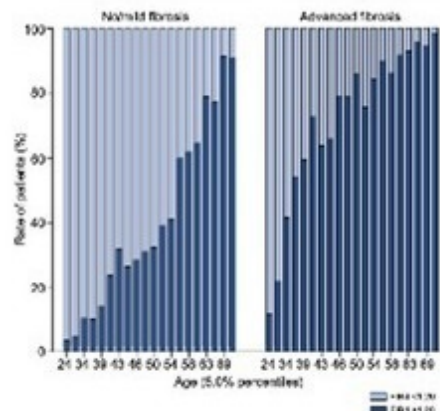
$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = 1.01$$

**FIB-4 < 1.3 a une VPN de 95%  
Pour éliminer une cirrhose**

Author's  
copyright ©

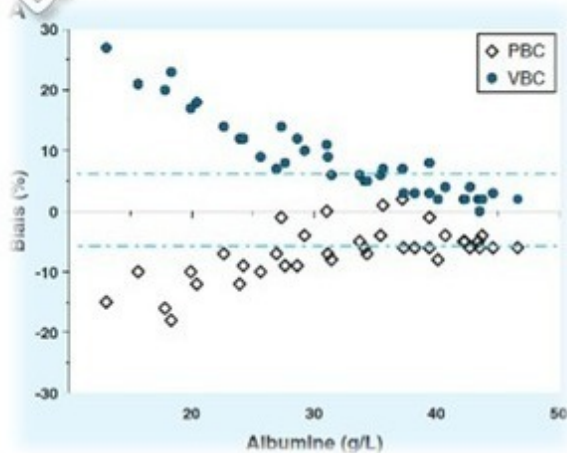
## Applicabilité FIB-4

Non spécifique de la NASH :  
nécessite de connaître une éventuelle  
autre pathologie hépatique  
Impact de l'âge : augmentation des  
faux positifs après 65 ans (Seuils à  
adapter? *Mc Pherson, Am J Gastro, 2017*)



Faible variabilité des paramètres  
mesurés  
Non breveté  
Très bonne VPN, faible coût  
(B10+B15)

# Applicabilité NFS



Patient à jeun

Variabilité de la mesure de l'albumine,  
non prescrite en systématique

Recueil nécessaire du diagnostic  
de diabète (GlyJ)

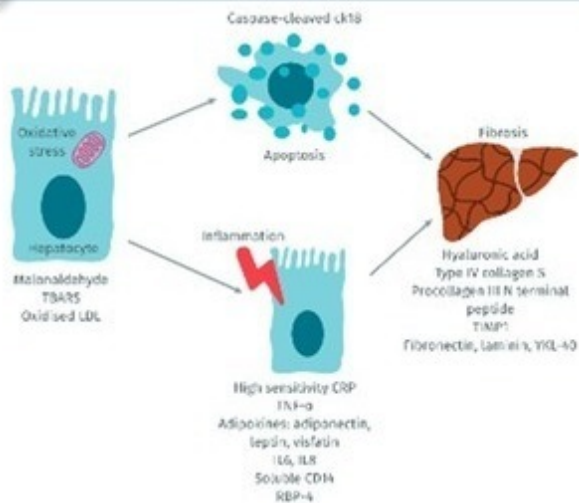
Coût > FIB-4



Non breveté

Très bonne VPN, faible coût (B10+B15+  
B6+B5): intérêt en population générale

# Quid des tests brevetés ?



From: *Journal of Hepatology*, 2010, 52(4), 600-610

**ELF** : Test captif (Siemens Healthineers)  
Intègre l'acide hyaluronique, TIMP-1, P3NP  
(Prise en charge?)

**Fibrotest** : breveté, conditions analytiques strictes  
Intègre Alpha-2 macroglobuline,  
Haptoglobine, Apolipoprotéine A1, bilirubine totale, GGT, ALT, âge, sexe  
Non validé strictement dans la NASH

Tests généralement brevetés sans évaluation indépendante dans des cohortes de NASH

53e JBP - 2019 - L. CASTERA, K. PEOC

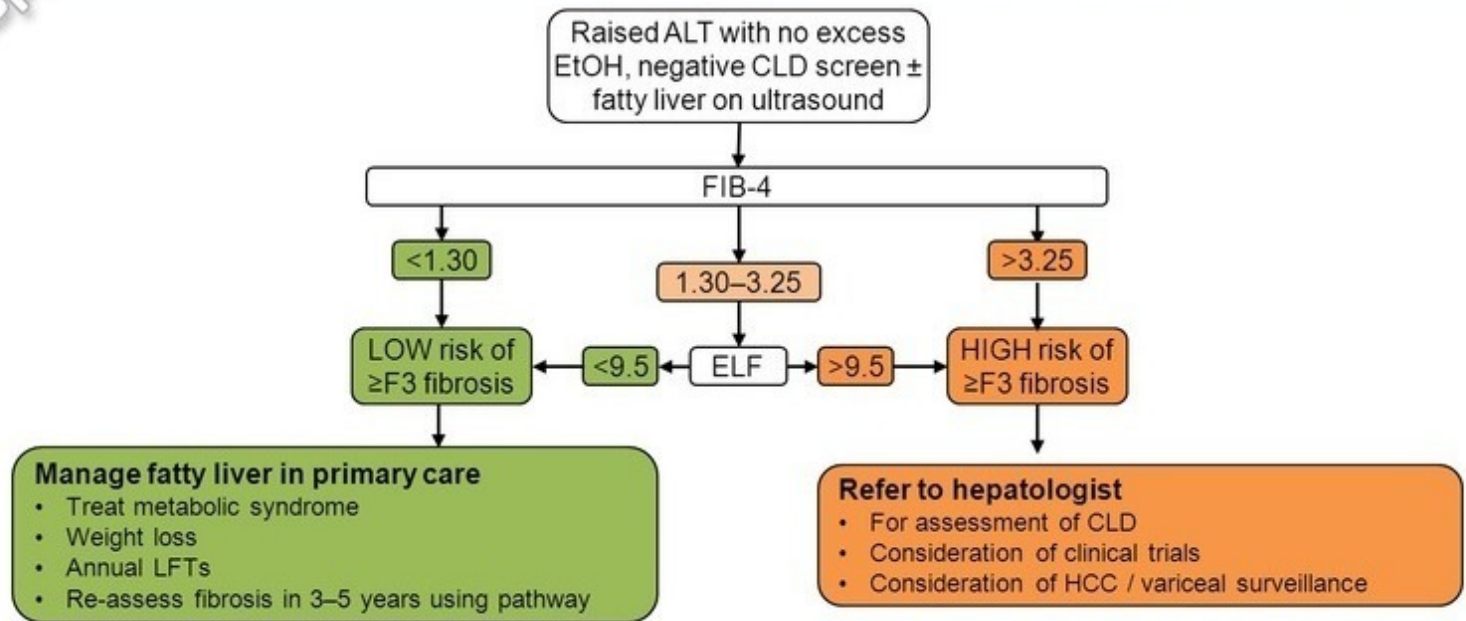
# Comparaison FIB-4, NFS et ELF™

	Number of patients	AUC value (mean)
FIB-4	3,173	0.80
ELF™	3,173	0.80
Advanced fibrosis	3,173	0.80

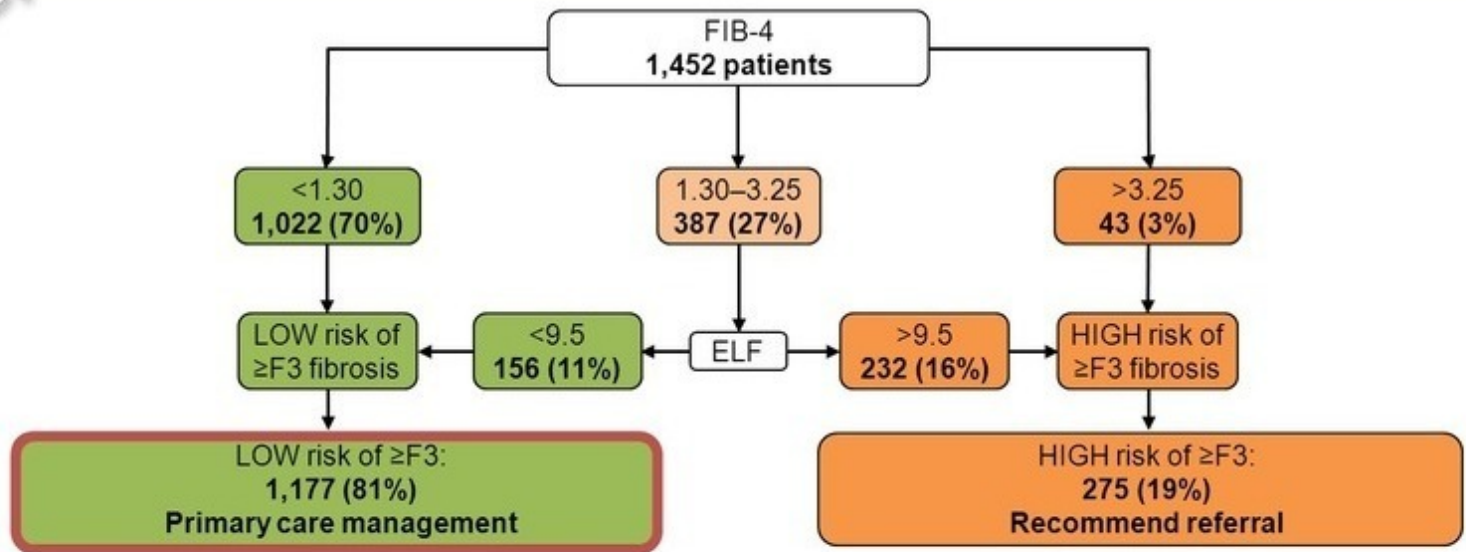
Performance du ELF™ similaire à celle du FIB-4,  
mais utilisation limitée en pratique  
par le coût et la disponibilité

N=3,302 patients NAFLD avec PBH ; 71% F3–F4

# Des études cliniques à la vraie vie



# Des études cliniques à la vraie vie



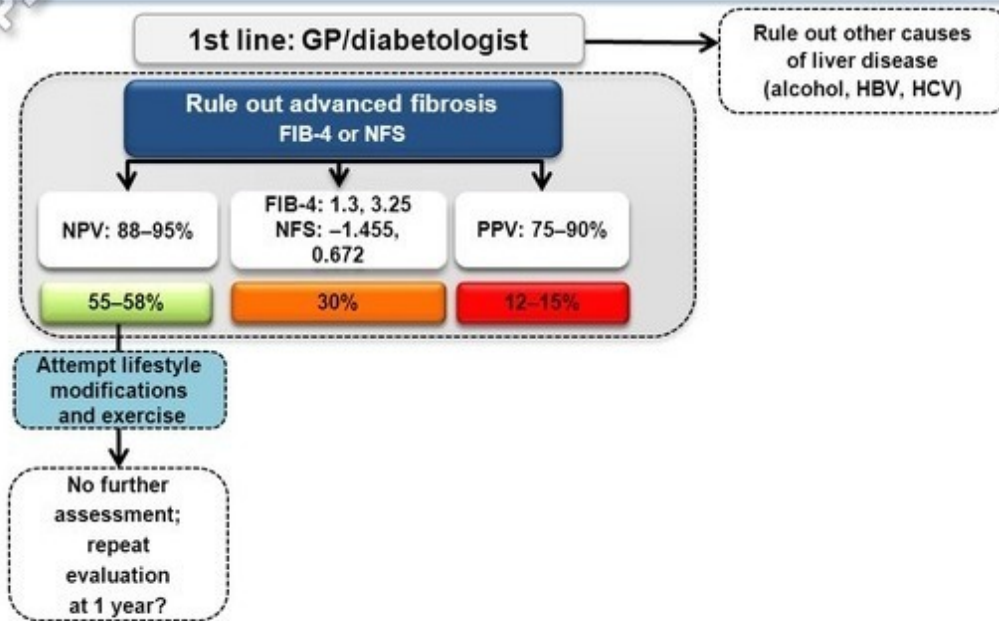
Author's  
copyright ©

***Quelle utilisation***

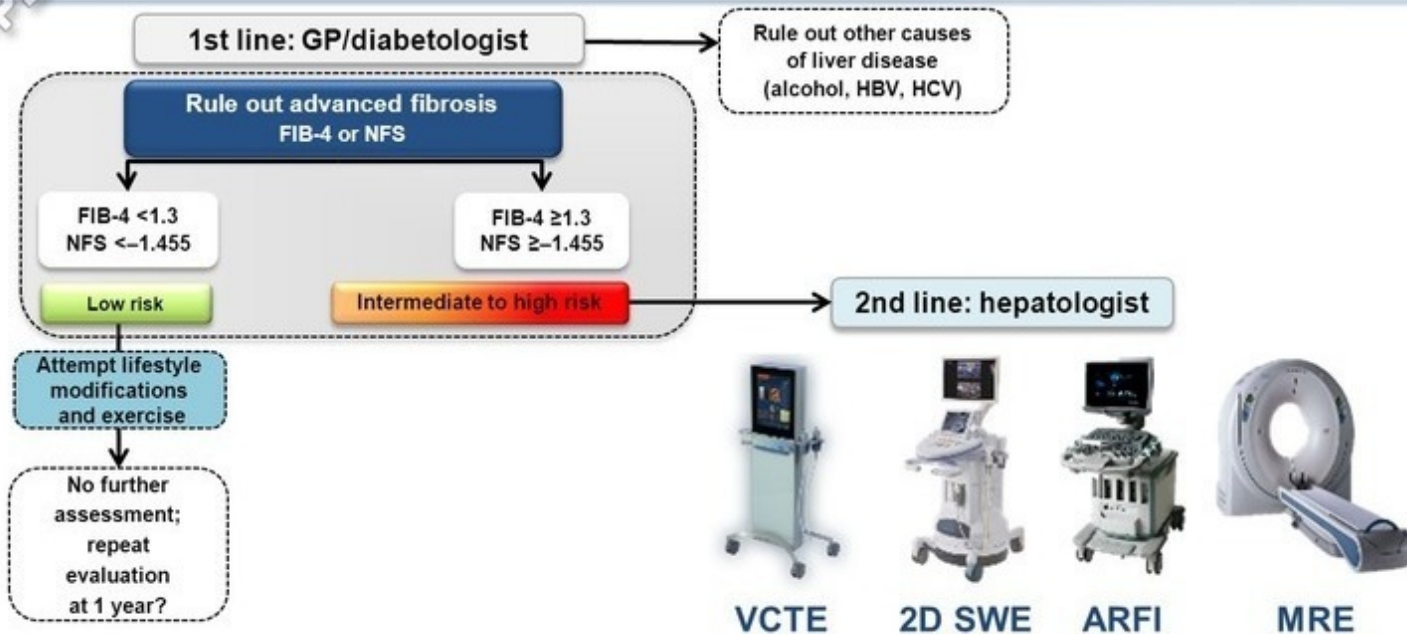
***En pratique?***



# Stratégie diagnostique en pratique



# Stratégie diagnostique en pratique

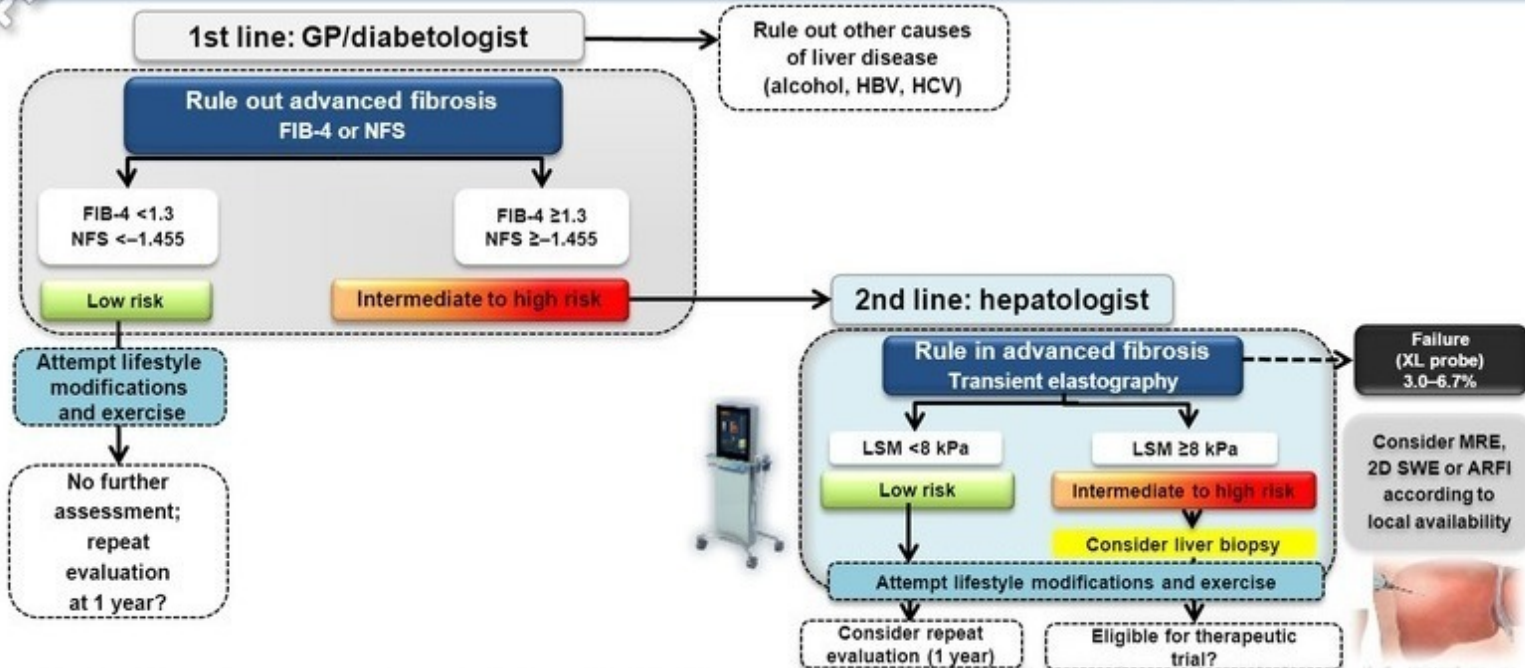


# Le FibroScan est la technique de choix dans la NAFLD

Technique	Evidence in NAFLD
VCTE	N=25 3862
pSWE/ARFI	N=8 834
2D-SWE	N=2 447
MRE	N=6 676

Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. *Gastroenterology* 2019; 156: 1264-81

# Patients with suspected NAFLD



Author's  
copyright ©

***Quelle prise en charge***

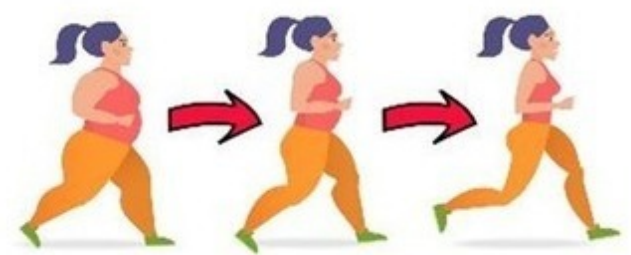
***En pratique?***

Author's  
copyright ©

# Régime et activité physique

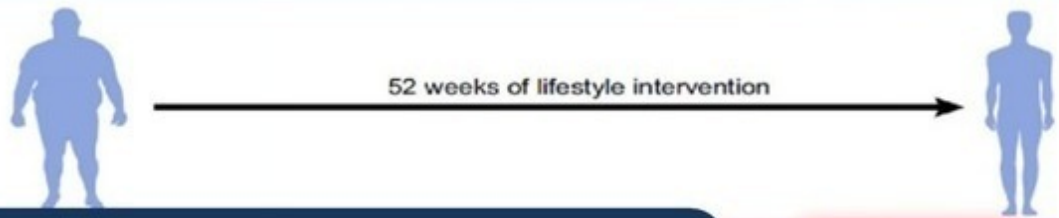


## Activité Physique



Author's  
copyright ©

# Réduction pondérale



**Seulement 10% des patients atteignent l'objectif**



263 NAFLD patients lifestyle intervention 12 months with paired liver biopsies

Vilar-Gomes et al. *Gastroenterology* 2015; 149: 367-78

# Durabilité de la réduction pondérale ?

---

**Seulement 15% des patients  
ont obtenu une  
réduction pondérale durable**

7 études ; N= 373 patients NAFLD, Régime de 1 mois à 1 an

*Peng et al. Cochrane Syst Rev 2011; June 15 (6)*



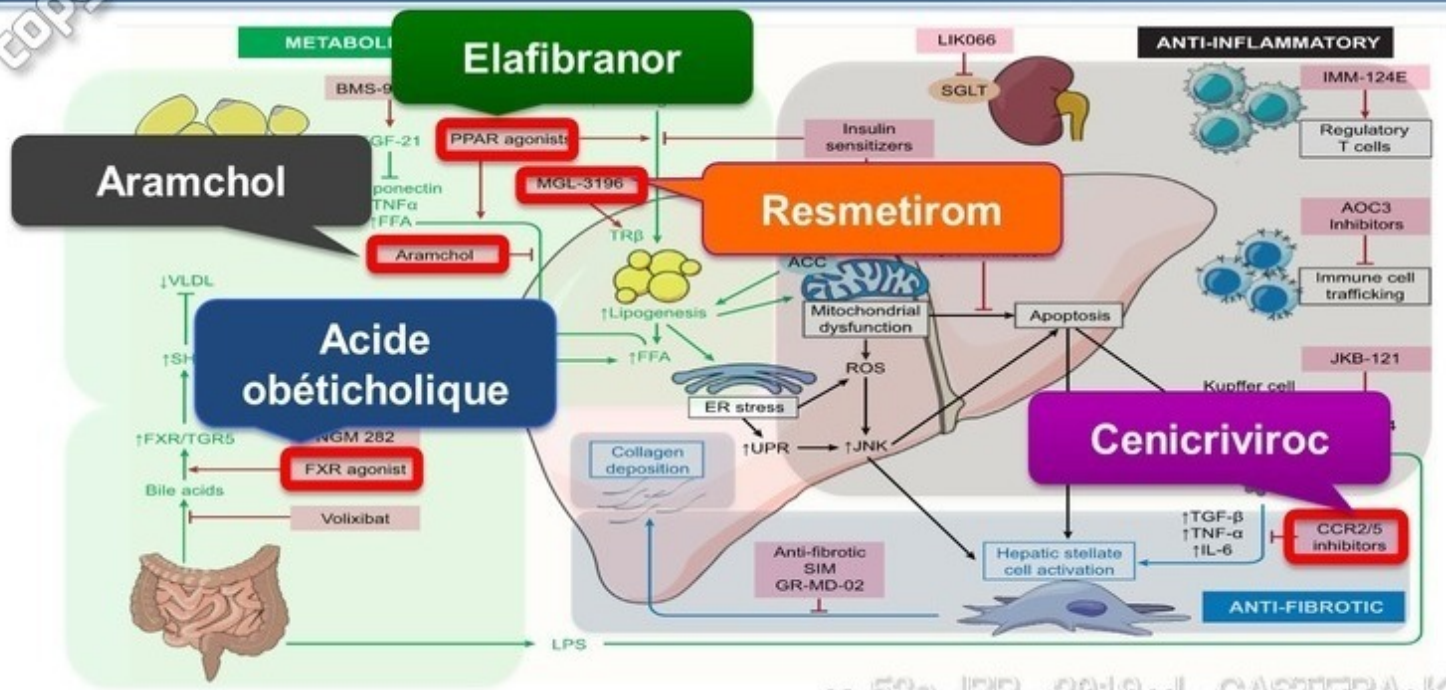
# Perspectives

Author's  
copyright ©



53e-JFK 2019 L. CASILLERA, K. FLOO

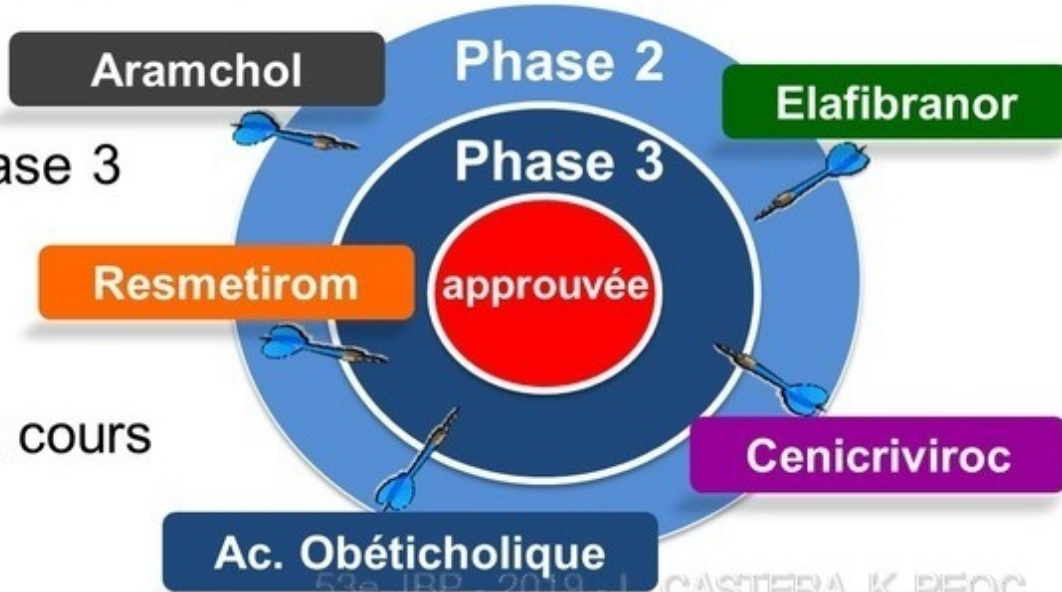
# Une physiopathologie complexe cibles thérapeutiques



# Molécules en développement

- Nombreuses molécules en évaluation:

- 6 essais de phase 3
- > 85 essais en cours



# Take Home messages (1)

---

- **La prévalence de la NAFLD est élevée et en augmentation**
- **Les accidents cardiovasculaires sont la première cause de mortalité**
- **Les patients ayant une fibrose sévère (F3-F4) sont ceux qui sont le plus à risque de développer des complications et nécessitent d'être identifiés et traités en priorité**

## Take Home messages (2)

---

- **Aucun test ne permet de diagnostiquer la NASH**
- **Les tests non invasifs peuvent être utilisés de façon séquentielle (marqueurs sériques puis FibroScan) pour identifier les patients avec une fibrose sévère (F3-F4) candidats à une PBH**
- **Le FIB-4 est le test de choix en médecine générale**

# Avenir du FIB-4: le modèle du DFG?

## EVALUATION DU DEBIT DE FILTRATION GLOMERULAIRE (D.F.G)

Créatinine .....	78 $\mu\text{mol/l}$	65 à 104	73
Méthode enzymatique Alinity Abbott, sérum (Saint Denis)	8,8 mg/l	7.3 à 11.8	8,3
DFG selon l'équation CKD-EPI .....	95 ml/mn/1.73m <sup>2</sup>	Sup à 60	98
DFG pour sujets de type afro-américain	109 ml/mn/1.73m <sup>2</sup>	Sup à 60	113
DFG selon l'équation MDRD .....	89 ml/mn/1.73m <sup>2</sup>	Sup à 60	97

Résultats du DFG indexé à la surface corporelle, à interpréter avec précaution chez les patients de plus de 75 ans, de poids extrêmes ou dénutris. (HAS, 12-2011).

En l'absence de marqueurs d'atteinte rénale, un DFG > 60 ml/mn/1.73m<sup>2</sup> témoigne d'une fonction rénale normale.

DFG (ml/mn/1.73m <sup>2</sup> )	Classification des stades d'évolution de la Maladie Rénale Chronique (HAS 2012)	Stade
> ou = 90	Maladie Rénale Chronique * avec DFG normal ou augmenté	1
Entre 60 et 89	Maladie Rénale Chronique * avec DFG légèrement diminué	2
Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée	3A
Entre 30 et 44	Insuffisance rénale chronique modérée	3B
Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère	4
<15	Insuffisance rénale chronique terminale	5

\*Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à 2 ou 3 examens consécutifs)



Author's  
copyright ©

# Merci pour votre attention !

