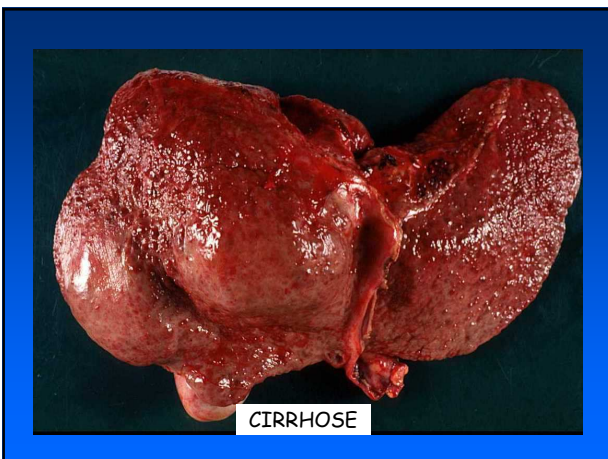
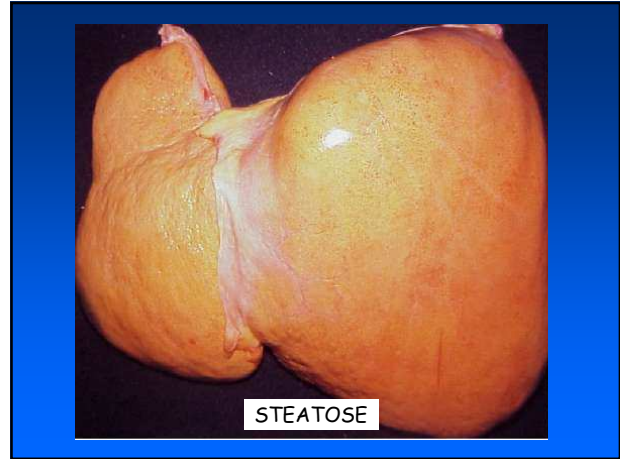


UNIVERSITÉ DE GENÈVE
FACULTÉ DE MÉDECINE

HUG
Hôpitaux Universitaires de Genève

La stéatose et le syndrome métabolique, alias les stéatopathies non alcooliques (ou NAFLD)

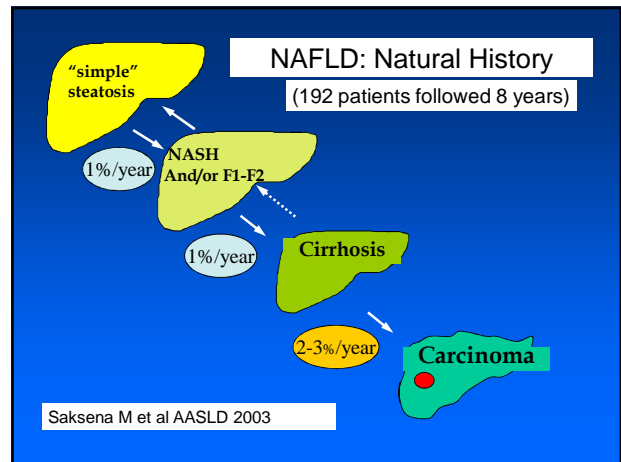
Laurent Spahr
Service de Gastroentérologie et d'Hépatologie
HUG Genève



- Généralités, histoire naturelle et complications
- Physiopathologie
- Aspects diagnostiques
- La prise en charge de la stéatopathie non alcoolique

La stéatopathie hépatique non alcoolique (ou NAFLD)

- Est actuellement la plus fréquente des maladies chroniques du foie dans le monde industrialisé
- Est la manifestation hépatique de l'obésité viscérale et du syndrome métabolique



NASH as a cause of end-stage liver disease

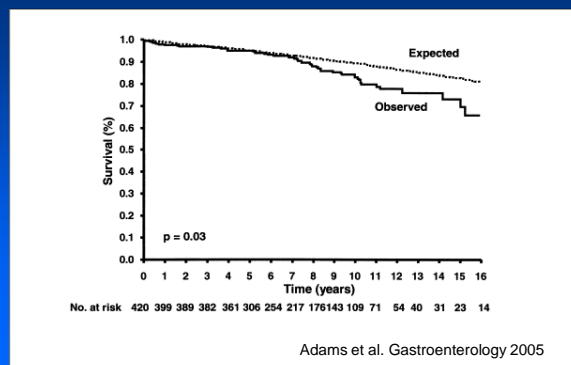
1,207 patients evaluated for liver transplantation



31 patients (2.6%) had NASH as the primary cause of liver disease

M Charlton et al. Liver Transpl 2001

Survival of patients with NAFLD



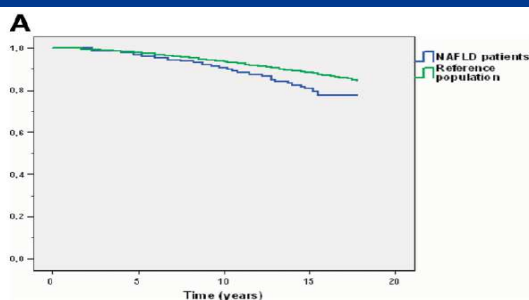
Causes of death in the 53 of 420 patients with NAFLD who died

Malignancy	15 (28%)	←
Bowel	5 (9%)	
Pancreas	3 (8%)	
Breast	2 (4%)	
Other	5 (9%)	
Ischemic heart disease	13 (25%)	←
Liver disease	7 (13%)	←
Liver failure	4 (7%)	
Variceal hemorrhage	2 (4%)	
Hepatocellular carcinoma	1 (2%)	
Infection	6 (11%)	
Pneumonia	5 (9%)	
Sepsis	1 (2%)	
Obstructive lung disease	2 (4%)	
Congestive heart failure	2 (4%)	
Cerebrovascular accident	1 (2%)	
Gastrointestinal bleed	1 (2%)	
Pulmonary embolus	1 (2%)	
Aortic aneurysm dissection	1 (2%)	
Smoke inhalation	1 (2%)	
Retroperitoneal hemorrhage	1 (2%)	
Unknown	2 (4%)	

Maladies cardiovasculaires
Cancers
Maladies de foie

Adams et al. Gastroenterology 2005

Survival of patients with NAFLD



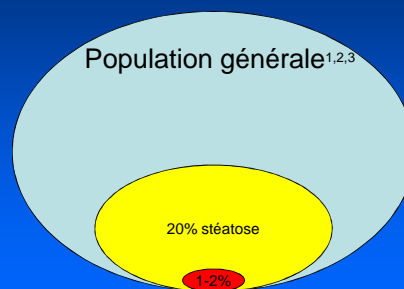
Ekstedt et al. Hepatology 2006

Causes of death in the 19 of 71 patients with NASH who died

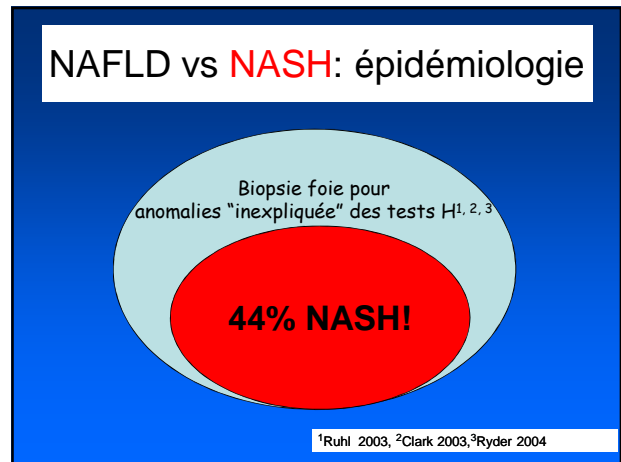
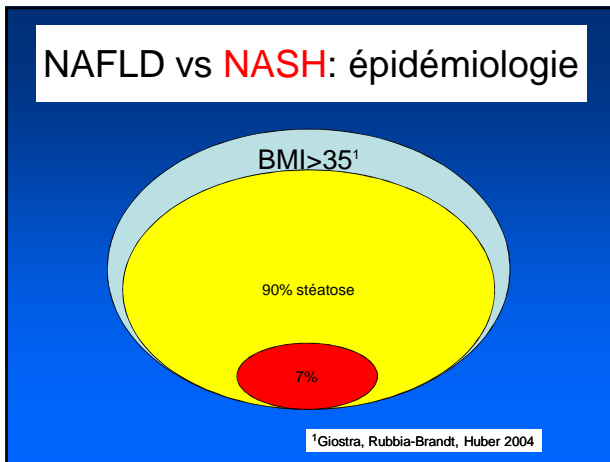
	Observed	Expected	p
Cardiovascular disease,	15.5%	7.5%	<0.04
Extrahepatic malignancy	5.6%		
Liver-related causes	2.8%	0.2%	<0.04
Neurological disease	1.4%		
Respiratory disease	1.4%		

Ekstedt et al. Hepatology 2006

NAFLD vs NASH: épidémiologie



¹Angulo NEJM 2002, ²Ruhl 2003, ³Clark 2003



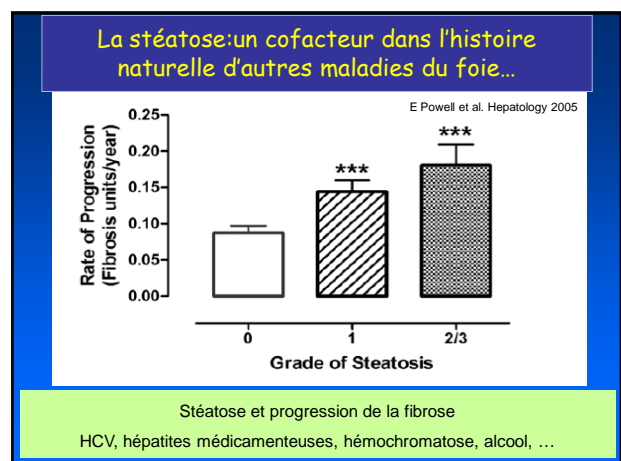
Stéatose "simple" vs Stéatohépatite (NAFLD) (NASH)

- 10-25% de la population¹
- cause (très) fréquente d'ALT >N sans autre cause décelable^{2, 3}

?

- 44% des patients biopsiés pour anomalies des tests hépatiques⁴
- 7% des opérés pour obésité morbide à GE⁵

¹Angulo NEJM 2002, ²Ruhl 2003, ³Clark 2003, ⁴Ryder 2004, ⁵Giostra, Rubbia-Brandt, Huber 2004



Effect of BMI and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies

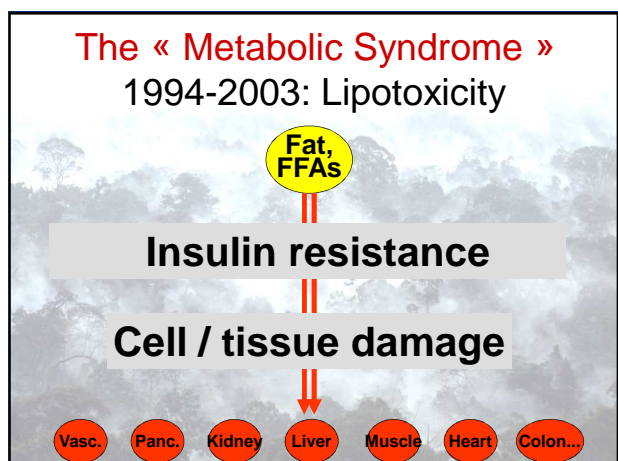
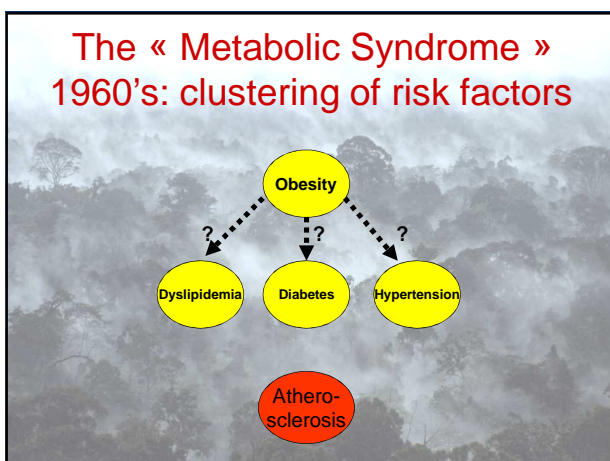
Mortalité par hépatopathie selon le BMI et la consommation d'alcool

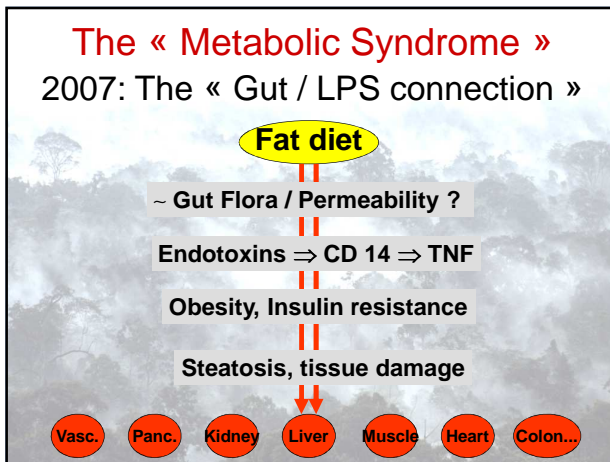
	alcool: 0	alcool: 1-14/wk	alcool: > 15/wk
BMI: BAS ou N	1	0.72 [0.24-2.14]	3.16 [1.28-7.80]
BMI: SURPOIDS	0.60 [0.16-2.35]	2.21 [0.71-6.78]	7.01 [3.02-16.3]
BMI: OBESITE	-	5.30 [1.36-20.7]	18.9 [6.84-52.4]

Risque multiplié par ~6!!

Hart et al. BMJ 2010

- Généralités, histoire naturelle et complications
- Physiopathologie
- Aspects diagnostiques
- La prise en charge de la stéatopathie non alcoolique





Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia

2589 individuals from the Framingham Heart Study. Prevalence of fatty liver 17%
INDIVIDUALS WITH FATTY LIVER

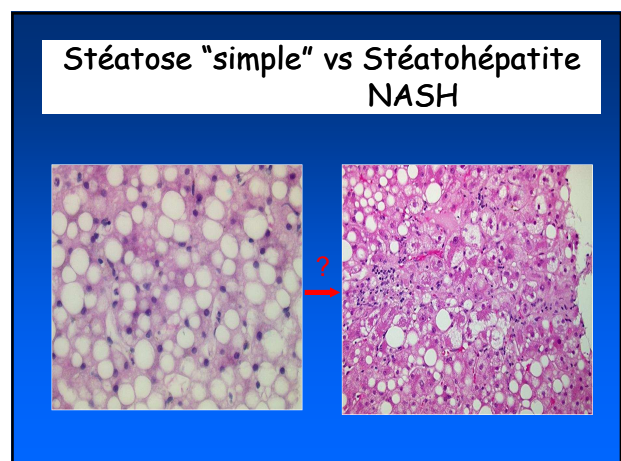
	OR	CI	p value
Diabetes	2.98	2.12-4.21	< 0.001
Metabolic syndrome	5.22	4.15-6.57	< 0.001
Hypertension	2.73	2.16-3.44	< 0.001
Impaired fasting glucose	2.95	2.32-3.75	< 0.001
Insulin resistance	6.16	4.9-7.76	< 0.001

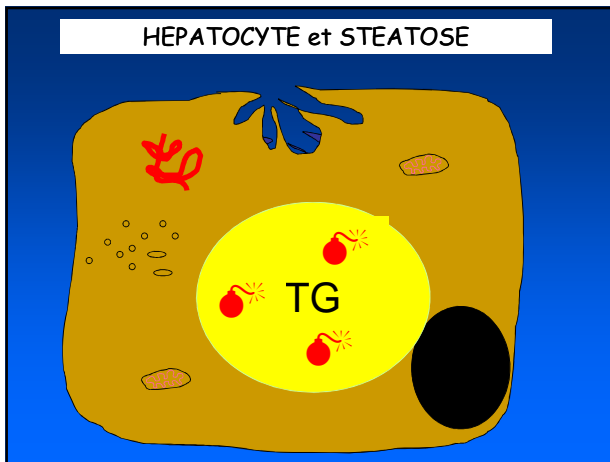
Speliotes et al. Hepatology 2010; 51: 1979

Transition d'une forme « bénigne » à une forme évolutive...

Stéatose "simple" vs Stéatohépatite (NASH)

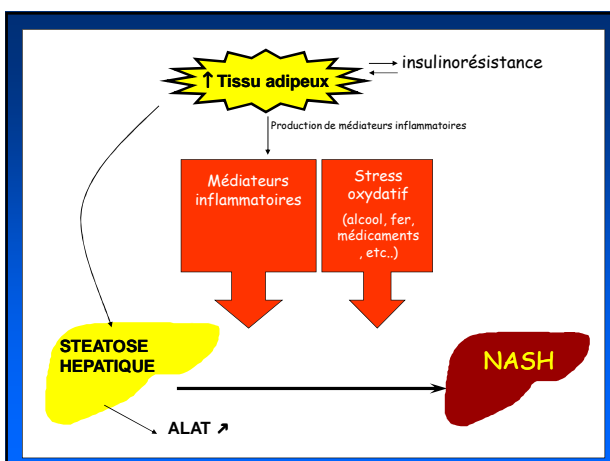
<ul style="list-style-type: none"> Grosses gouttes Petites gouttes 	<ul style="list-style-type: none"> Nécrose Inflammation ± Fibrose ± Mallory ± Mito. géantes
--	--





Mécanismes de stéatohépatite: hypothèse I

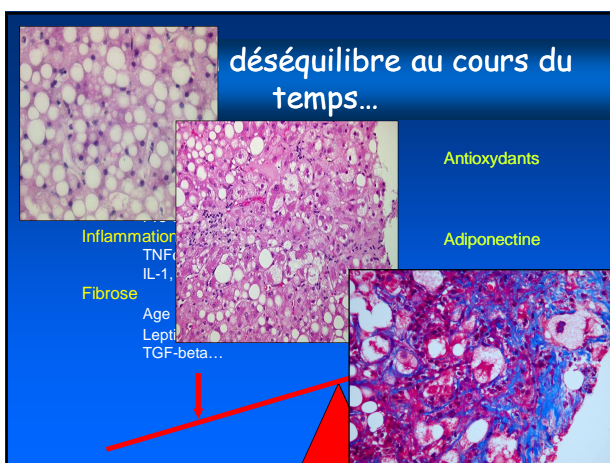
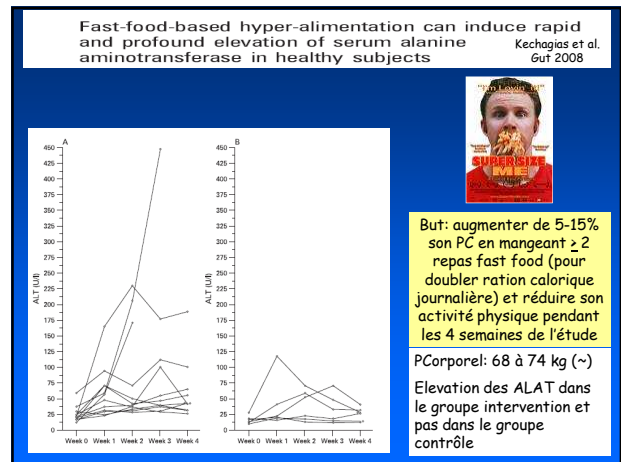
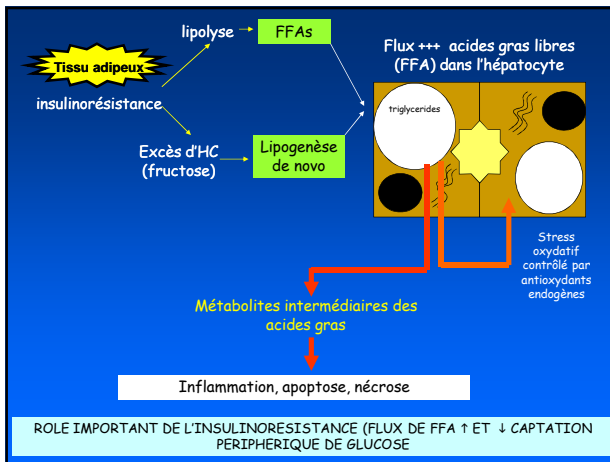
- Stéatose « pure »: fragilise l'hépatocyte
- Évolution vers inflammation/fibrose dépend de facteurs supplémentaires (*multiple hits*)
 - Endotoxémie et cytokines
 - TNF α /adiponectine (tissu adipeux, insulino-résistance)
 - Stress oxydatif
 - Ac. Gras, CYP2E1 (alcool, fer, mitochondrie (médicaments...))



Mécanismes de stéatohépatite: hypothèse II*

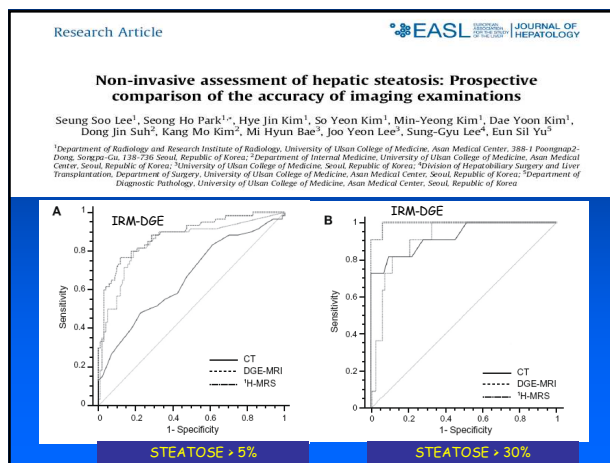
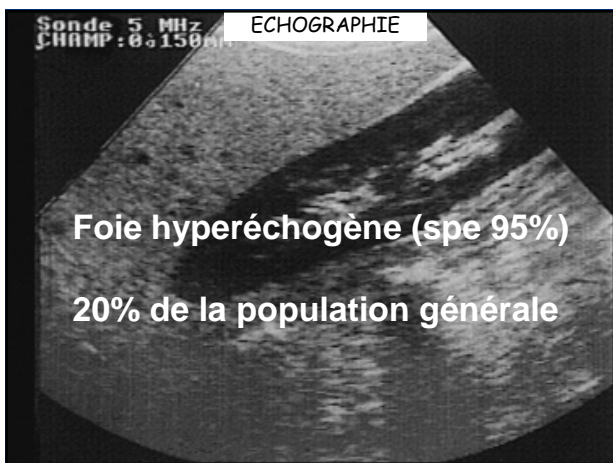
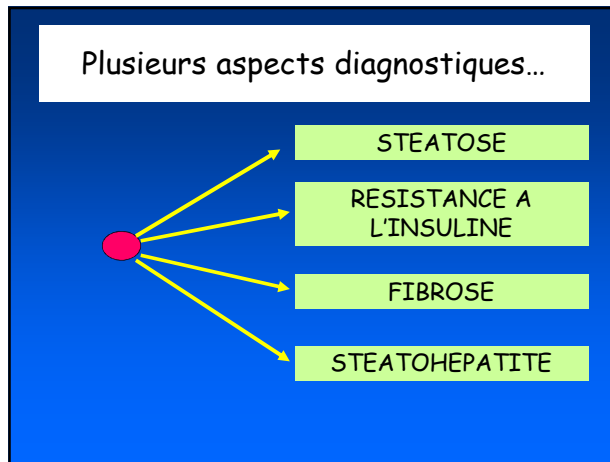
- Stéatose → un moyen de stocker les triglycérides plus qu'une bombe à retardement...
- Stéatose et insulino-résistance: association et non causalité...
- Stéatose n'est pas (toujours..) un passage obligé vers le NASH...
- Flux des acides gras libres (FFAs) dans l'hépatocyte → métabolites toxiques → inflammation et nécrose..

*Neuschwander-Tetri Hepatology 2010; 52: 774-788



- Les causes de stéatohépatites...**
- ☛ Alcool
 - ☛ Résistance à l'insuline (syndrome métabolique)
 - ☛ Variations rapides de poids (bypass intestinaux)*
 - ☛ Nutrition parentérale prolongée
 - ☛ Médicaments (tamoxifène, amiodarone, methotrexate, HAART, (AINS), etc..)
- * médiateurs inflammatoires, modifications de la flore intestinale

- Généralités, histoire naturelle et complications
- Physiopathologie
- **Aspects diagnostiques**
- La prise en charge de la stéatopathie non alcoolique



Insulin Resistance

More insulin needed to keep glucose homeostasis

⇒ Systemic	Hyperinsulinic Clamp
⇒ Hepatic	¹⁴ Glucose uptake
⇒ Cellular	Altered Phosphorylation (IRS, Akt...)
⇒ Practical	HOMA score

HOMA =

one index of insulin resistance

(More insulin needed to keep glucose homeostasis)

Fasting insulin (μU/mL) ×

Fasting glucose (mmol/L) /22.5

HOMA > 3 = insulino-résistance



NASH: Risque relatif de fibrose

(107 biopsies / 93 patients)

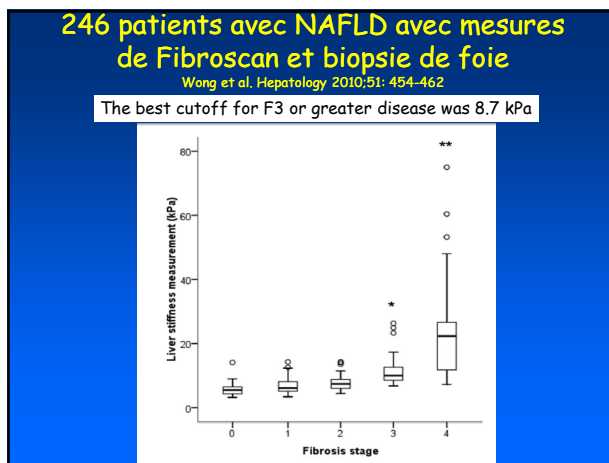
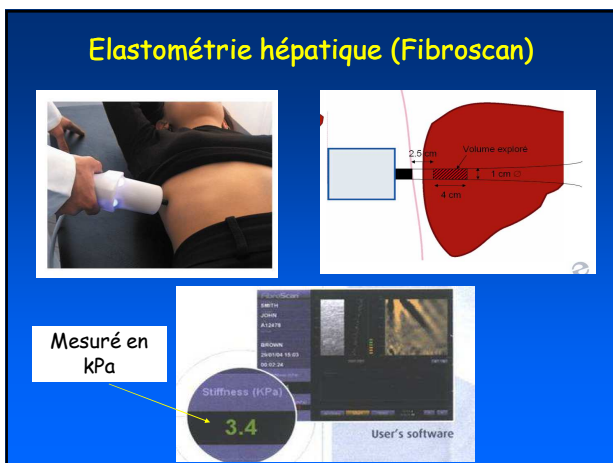
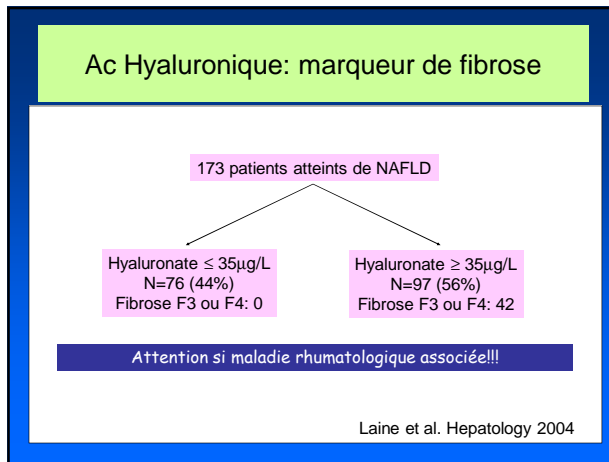
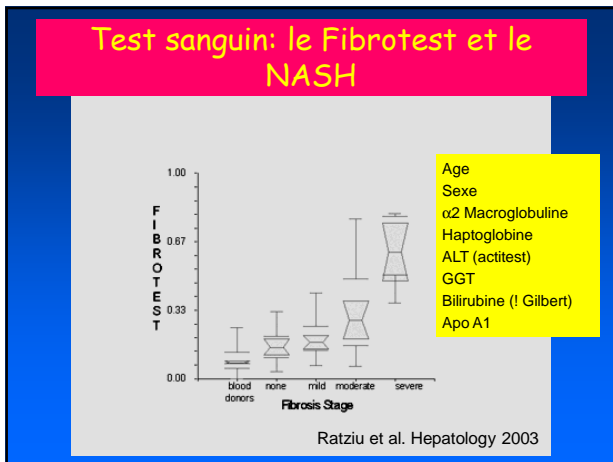
Age >50 ans	14.1
BMI >28 Kg/m ²	5.7
Serum TG >1.7 mmol/L	5.0
ALT > 2N	4.6

Ratziu et al. Gastroenterology 2000;118:1117


PREDICTEURS INDEPENDANTS DE FIBROSE

Age > 45-50 ans
Diabète
BMI > 28-30 kg/m², HTA, degré d'IR

Ratziu Gastroenterology 2000; Dixon Gastroenterology 2001; Angulo Hepatology 1999



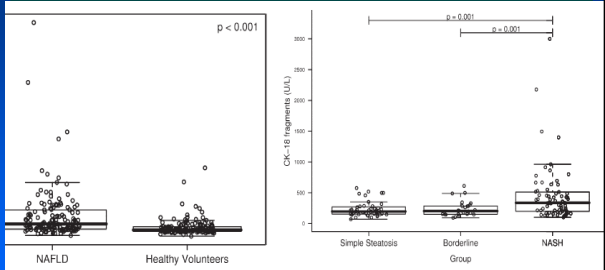
FibroScan failure n=2114



Failure : 4.5 %
BMI > 28

Foucher et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18: 411-2

Biomarqueur du NASH Caspase generated CK-18 fragments



CK-18 fragments et NASH: AUC 0.83 (0.75-0.91)

Le monitoring non invasif de l'apoptose hépatocytaire dans le sérum permet un diagnostic non invasif de NASH
Feldstein et al Hepatology 2009

NASH et syndrome métabolique ..diagnostic..

- BMI > 25
- Obésité viscérale
- Insuline à jeun
- TG > 150

"La NASH est d'autant plus probable et plus sévère que le nombre de critères du synd. métabolique est plus élevé"

Marchesini et al Hepatology 2003

	46 %
	47 %
	43 %
	17 %

NAFLD: faut-il faire une biopsie de foie?

- Y a-t-il une autre maladie de foie, et quelle importance a-t-elle par rapport au NAFLD?
- Je suspecte une fibrose
 - Clinique, plaquettes, ac. hyaluronique, Fibroscan
- Je veux discriminer une stéatose « simple » d'une stéatohépatite

- Généralités, histoire naturelle et complications
- Physiopathologie
- Aspects diagnostiques
- La prise en charge de la stéatopathie non alcoolique

Un foie gras peut tuer !!

- ~5-10% in patients with NAFLD
- Negative influence + profibrotic action in other liver diseases

Doit on rechercher le NAFLD de façon systématique?

WHO Principles for screening NAFLD / NASH

1. Important health problem.
 2. Treatment available.
 3. Facilities for diagnosis and treatment.
 4. Accepted by the community.
 5. Cost of screening balanced by benefits.
 6. Case definition understood.
 7. Agreed policy on who to screen / treat.
 8. Can be a continuous process
 9. Cost of finding a case balanced vs benefit
- Le NAFLD n'est pas un facteur de risque vasculaire indépendant!
- Le traitement du NAFLD ne diffère pas du traitement du diabète, syndrome métabolique, obésité ...!

NAFLD: le traitement

- Facteurs aggravants (à éviter)
- Approches non pharmacologiques
- Chirurgie bariatrique
- Traitement pharmacologique

NAFLD: les facteurs aggravants

Facteurs aggravants

- Insuline (?...)
- Eviter médicaments « pro-NASH » (amiodarone, tamoxifène, méthotrexate, etc...)
- Alcool

Fin mot de l'histoire: Le poids !

Table 3. Final Clinical, Biochemical, and Histological Data of Patients From Groups P (Progression of Fibrosis) and NP (No Progression of Fibrosis)

	Group P (n = 7)	Group NP (n = 15)	P Value
BMI (kg/m ²)*	32.9 (29.0-42.3)	29.0 (22.9-36.9)	0.05
ALT (IU/L)*	31 (22-99)	38 (19-123)	NS
AST-to-ALT ratio (IU/L)*	0.74 (0.37-1.92)	0.68 (0.40-0.96)	NS
Serum albumin (g/dL)*	4.08 (3.5-4.78)	4.08 (2.79-4.8)	NS
Prothrombine activity (%)*	86 (63-107)	100 (63-123)	0.07
Steatosis (grade)†	1.6 ± 0.8	1.7 ± 0.8	NS
Inflammatory activity (grade)†	1.4 ± 0.5	1.3 ± 0.4	NS

Fassio E et al. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeat liver biopsies. Hepatology 2004;40:820-6.

NAFLD: approches non pharmacologiques

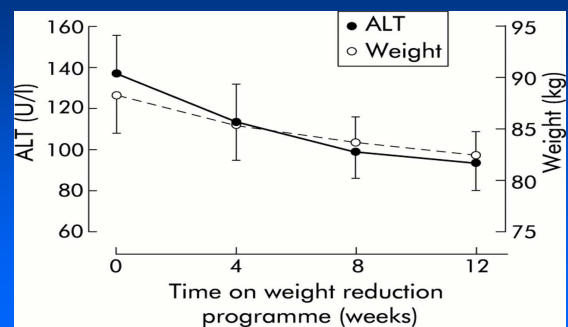
Exercice et mesures hygiéno-diététiques

- A considérer en 1^{ère} intention
- -5 à -10% du PC → effet stéatose, transaminases
- Diététique: éviter aliments riche en fructose
- Exercice physique*
 - Améliore l'insulino-sensibilité
 - Diminue la stéatose
 - Réduit la graisse abdominale



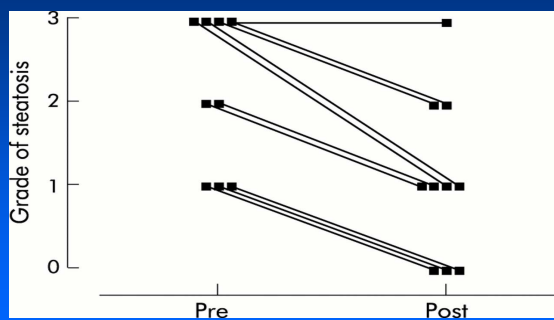
* 150 min /sem d'activité modérée/intense (marche rapide) + 75 min /sem jogging

NASH: weight reduction



Hickman et al. Gut, 2002

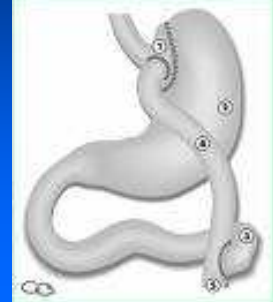
NASH: weight reduction



Hickman et al. Gut, 2002

NAFLD: chirurgie bariatrique

Banding ou Bypass gastrique



NASH et chirurgie de l'obésité

- 492 bypass gastrique (HUG). Bx foie peropératoire
- BMI > 40, âge 44 ans, 82% F, 16% diab, 32% HTA
- Prévalence NASH: 11% (53 pts)
- Analyse multivariée: glycémie, tt insuline, transaminases élevées: prédictors de NASH
- 1 an post bypass: guérison du NASH chez les quelques cas rebiopsiés

Giostra et al. Gastroenterol Clin Biol 2006: A218

NAFLD: traitement pharmacologique

- **Glitazones**
 - Effet visible sur stéatose, transaminases, pas fibrose!!
- **Metformine**
 - Effet bénéfique inconstant sur transaminases et histologie
- **Orlistat**
 - inefficace
- **Acide urso-deoxycholique**
 - Pas de bénéfice histologique, effet marginal sur inflammation (sous groupe)
- **Vitamine E**
 - 800 UI/j → améliore histologie (sauf fibrose)

Les Glitazones pour traiter la stéatopathie non alcoolique (liste non exhaustive...)

auteur	n	RCT	Steat	Transa	Histo	tolérance
Ratzl	63	Oui	Oui (50%)	Oui (50%)	Non	Poids, OMI
Promrat	18	Non	Oui	Oui (70%)	Oui (75%)	idem
Beifort	55	Oui	Oui	Oui	Oui	idem

Amélioration de la résistance à l'insuline

Prise de poids

Sanyal et al. Pioglitazone, vit E or placebo in NASH

NEJM 2010

Table 2. Primary Outcome and Changes in Histologic Features of the Liver after 96 Weeks of Treatment.

Variable	Placebo	Vitamin E	Pioglitazone	P Value ^a	
				Vitamin E vs. Placebo	Pioglitazone vs. Placebo
Primary outcome[†]					
No. of subjects randomly assigned	83	84	80		
Subjects with improvement (%)	19	43	34	0.001	0.04
Changes from baseline in histologic features					
No. of subjects with biopsy specimens at baseline and 96 wk	72	80	70		
Steatosis					
Subjects with improvement (%)	31	54	69	0.005	<0.001
Mean change in score	-0.1	-0.7	-0.8	<0.001	<0.001
Lobular inflammation					
Subjects with improvement (%)	35	54	60	0.02	0.004
Mean change in score	-0.2	-0.6	-0.7	0.008	<0.001
Hepatocelellular ballooning					
Subjects with improvement (%)	29	50	44	0.01	0.08
Mean change in score	-0.2	-0.5	-0.4	0.03	0.01
Total NAFLD activity score (mean change)	-0.5	-1.9	-1.9	<0.001	<0.001
Fibrosis[‡]					
Subjects with improvement (%)	31	41	44	0.24	0.12
Mean change in score	-0.1	-0.3	-0.4	0.19	0.10
Resolution of definite nonalcoholic steatohepatitis (6% of subjects)	21	36	47	0.05	0.001

NAFLD (non alcoholic fatty liver disease)

....en résumé....

- Tout un spectre de présentations clinico-pathologiques (stéatose, stéatohépatite, fibrose progressive, cirrhose)
- Vraie prévalence mal connue (10-30% de la pop. générale)
- A risque: obésité, synd. métabolique et diabète II
- Age, stéatohépatite, fibrose progressive: risque de 12-25% de décès de maladie hépatique à 10 ans
- Lipotoxicité, stress oxydatif, cytokines, etc.: transition vers le NASH
- NAFLD «très avancée»: 10% des candidats à TH
- Traitement: mesures hygiéno-diététiques > médicaments

Farrell et al. Hepatology 2006