Foie et surpoids

Diagnostic et conséquences thérapeutiques

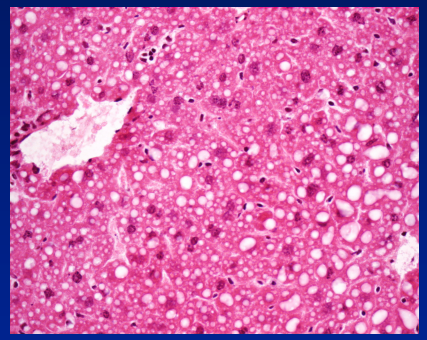
Hépato-gastroentérologie
Antoine Béclère
Clamart

INSERM U996
Clamart

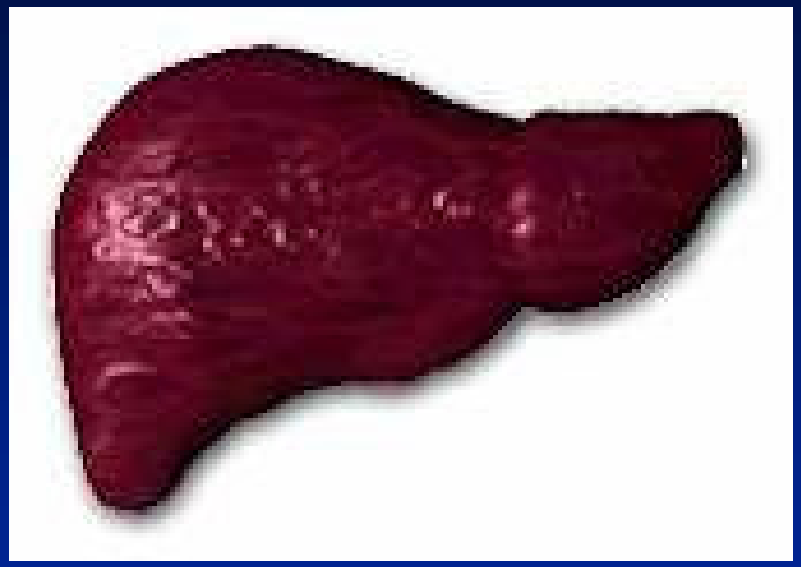
Pr Gabriel Perlemuter

Stéatopathie non alcoolique

- Non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) ou stéatopathie non alcoolique
  - Stéatose
  - Stéatohépatite non alcoolique (NASH)
  - Fibrose – cirrhose



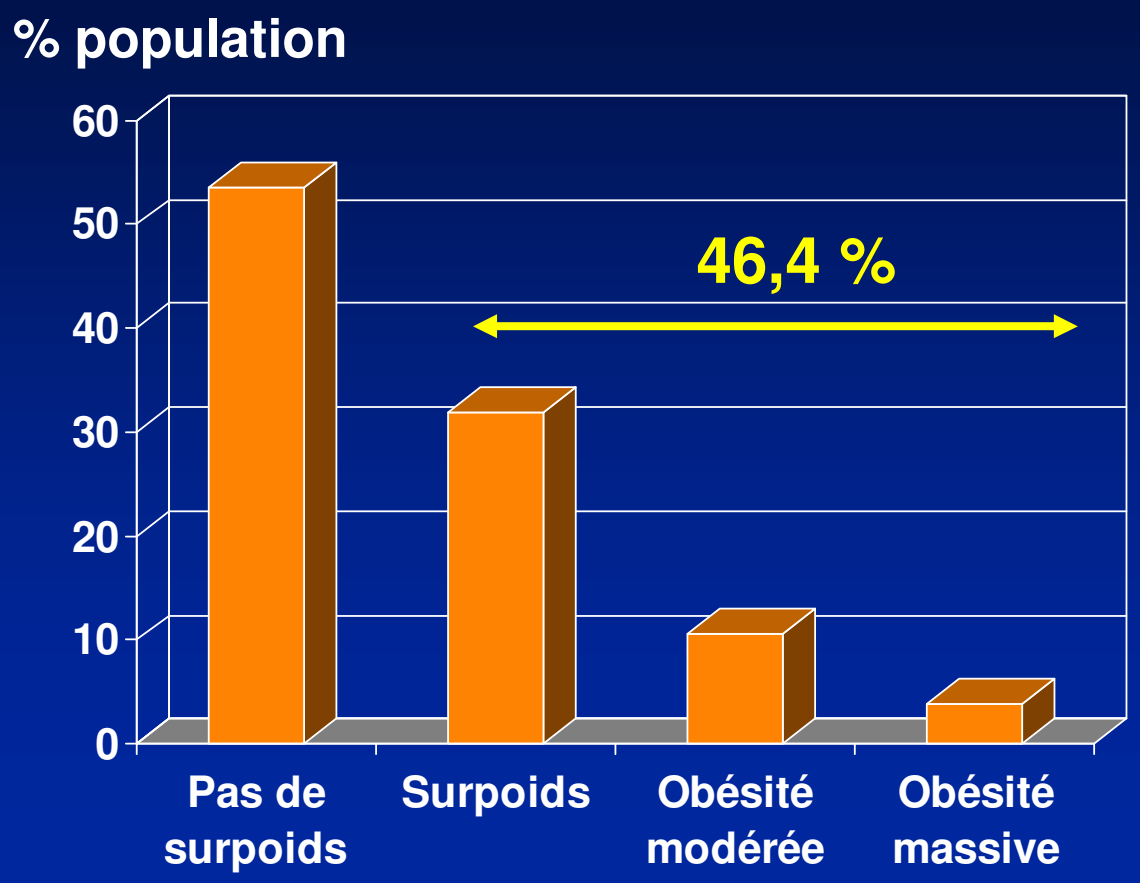
- Forme d'hépatite chronique
  - Modifications histologiques semblables à celles induites par l'alcool
  - Absence de consommation d'alcool



Foie normal

Stéatose : foie gras

Surcharge pondérale en France



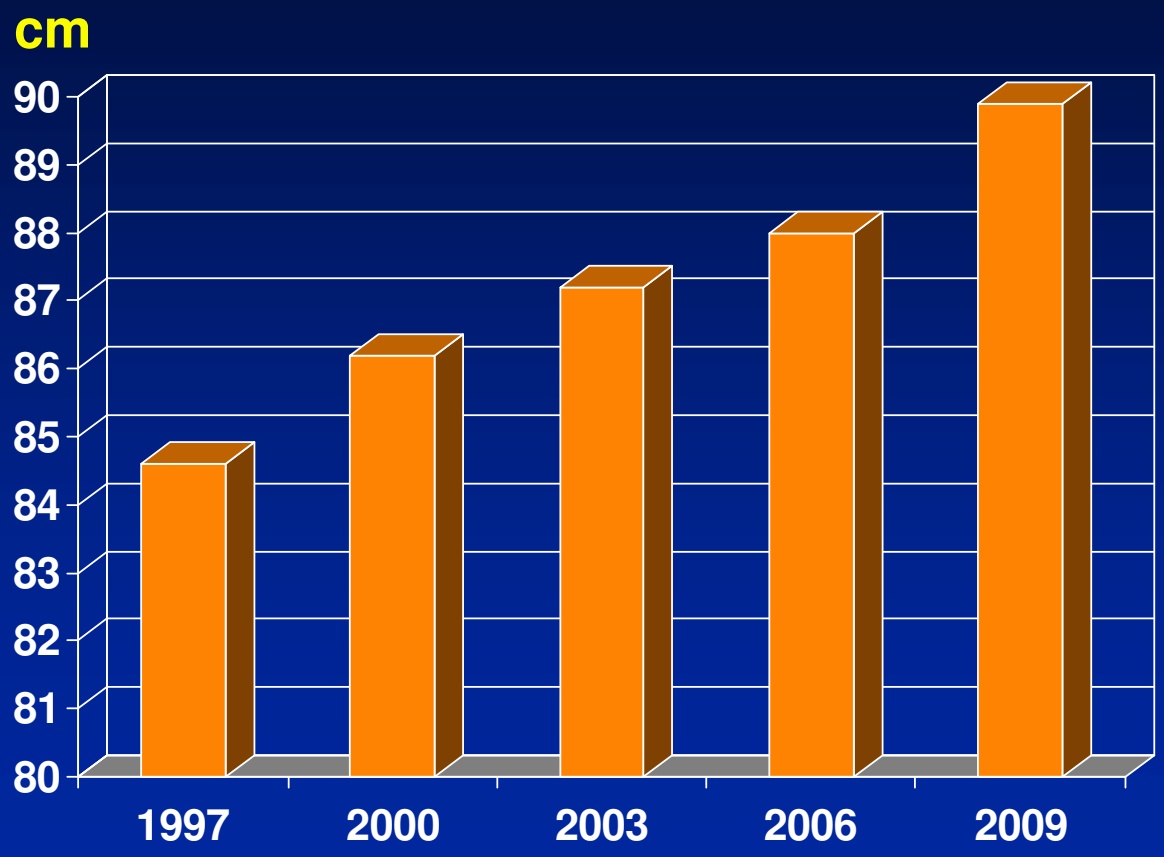
1ère cause d'élévation des transaminases

3e cause cirrhose

- Alcool
- VHC
- NAFLD

ObEpi 2009

Evolution du tour de taille en France



Fernando Botero - *Danseurs*

ObEpi 2009

Syndrome métabolique
Syndrome d'insulino-résistance

International Diabetes Federation 2005 (IDF)

- Obésité tronculaire
  - *Tour de taille* ≥ 94 cm (homme) ou ≥ 80 cm (femme)
- Au moins 2 des paramètres suivants
  - *Triglycérides* ≥ 1,50 g/l [1,7 mmol/l] ou hypertriglycéridémie traitée;
  - *HDL-cholesterol* < 0,40 g/l [1,0 mmol/l] (homme) ou < 0,50 g/l [1,3 mmol/l] (femmes) ou hypercholestérolémie traitée
  - *Pression artérielle* systolique ≥ 130 mm Hg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou HTA traitée
  - *Glycémie* ≥ 1,0 g/l [5,6 mmol/l] ou diabète de type II traité

www.idf.org/webdata/docs/Metabolic_syndrome_definition.pdf

Syndrome métabolique
Syndrome d'insulino-résistance

International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention
National Heart, Lung, and Blood Institute - American Heart Association
World Health Federation - International Atherosclerosis Society
International Association for the Study of Obesity

- ***3 paramètres parmi les 5 suivants***
- ***Tour de taille*** ≥ 94 cm (homme) ou ≥ 80 cm (femme)
- ***Triglycérides*** ≥ 1,50 g/l [1,7 mmol/l] ou hypertriglycéridémie traitée;
- ***HDL-cholesterol*** < 0,40 g/l [1,0 mmol/l] (homme) ou < 0,50 g/l [1,3 mmol/l] (femmes) ou hypercholestérolémie traitée
- ***Pression artérielle*** systolique ≥ 130 mm Hg ou diastolique ≥ 85 mmHg ou HTA traitée
- ***Glycémie*** ≥ 1,0 g/l [5,6 mmol/l] ou diabète de type II traité

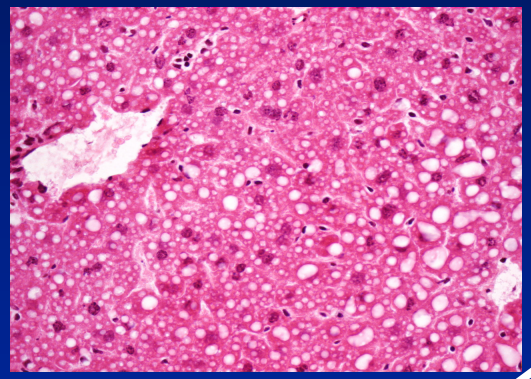
Alberti K Circulation 2009

Théorie des 2 étapes

Insulino-résistance

Etape 1

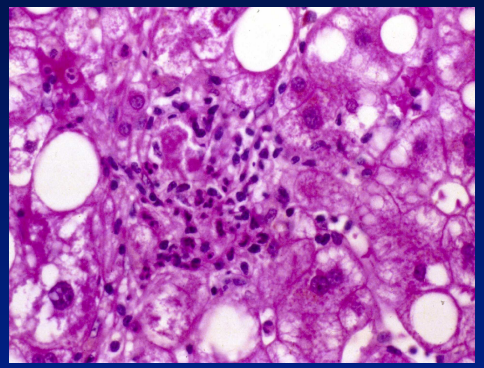
OBESITE

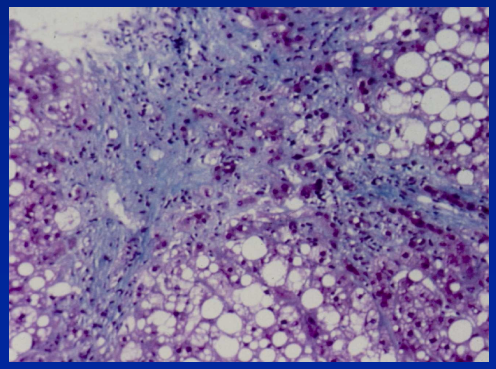


Etape 2

20 %

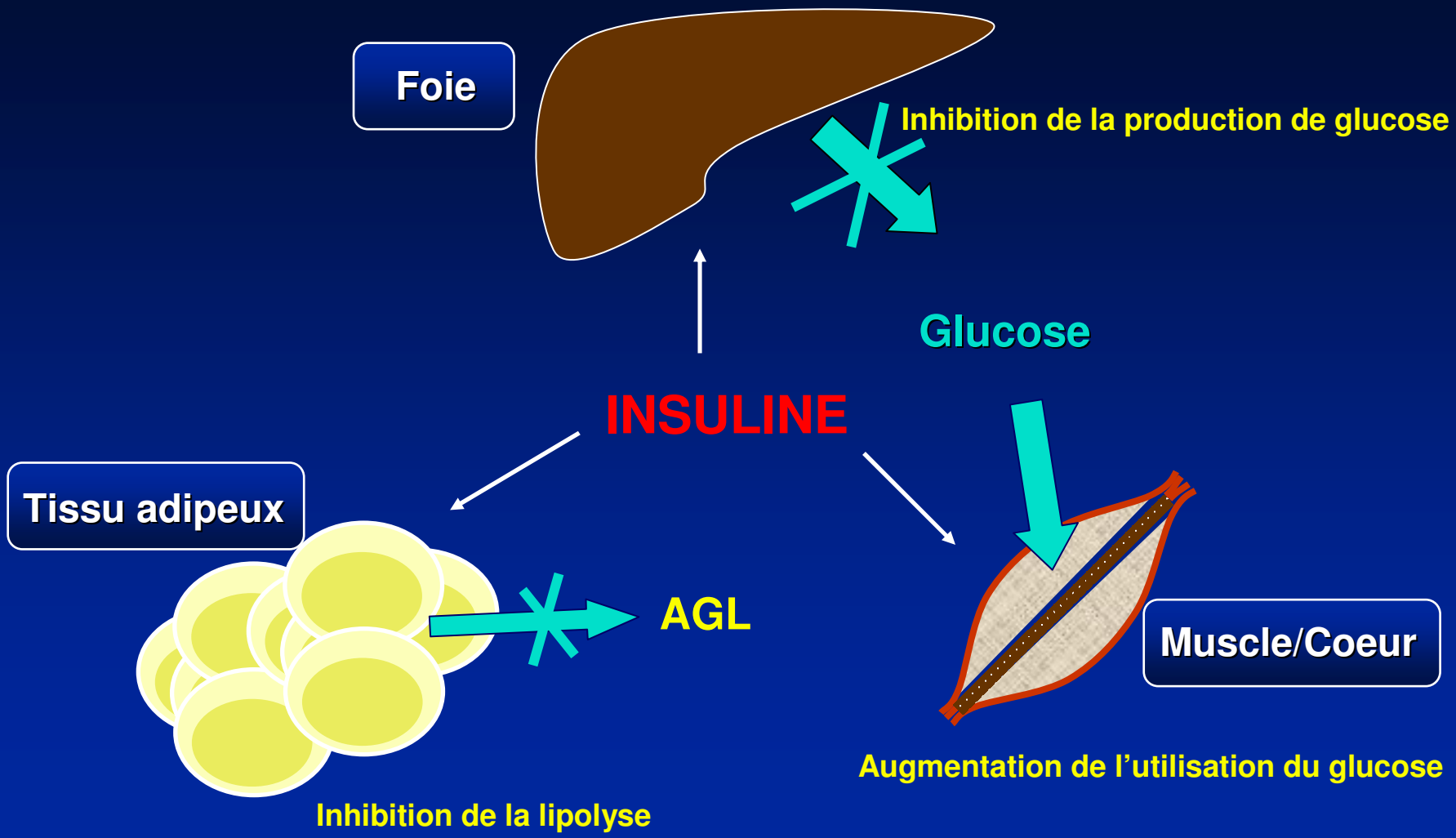
Stress oxydant
Cytokines
Adipokines
Endotoxines
NKT
Fer





Day *Gastroenterology 1998*

Actions de l'insuline



La stéatose : un nouvel équilibre

Relargage des AG par le tissu adipeux

Synthèse hépatique de triglycérides

Veine porte
Artère hépatique

Accumulation

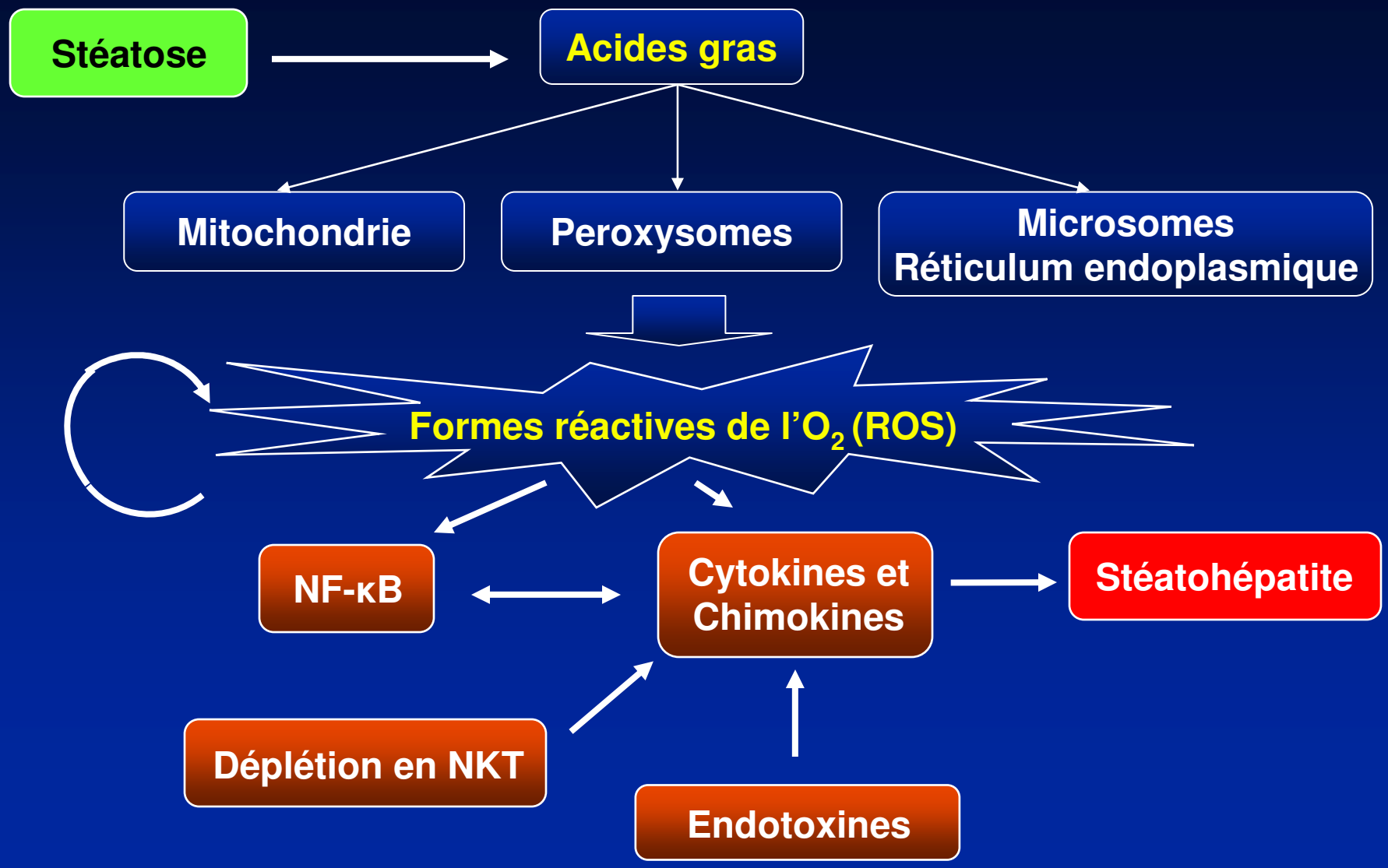
STEATOSE

Utilisation

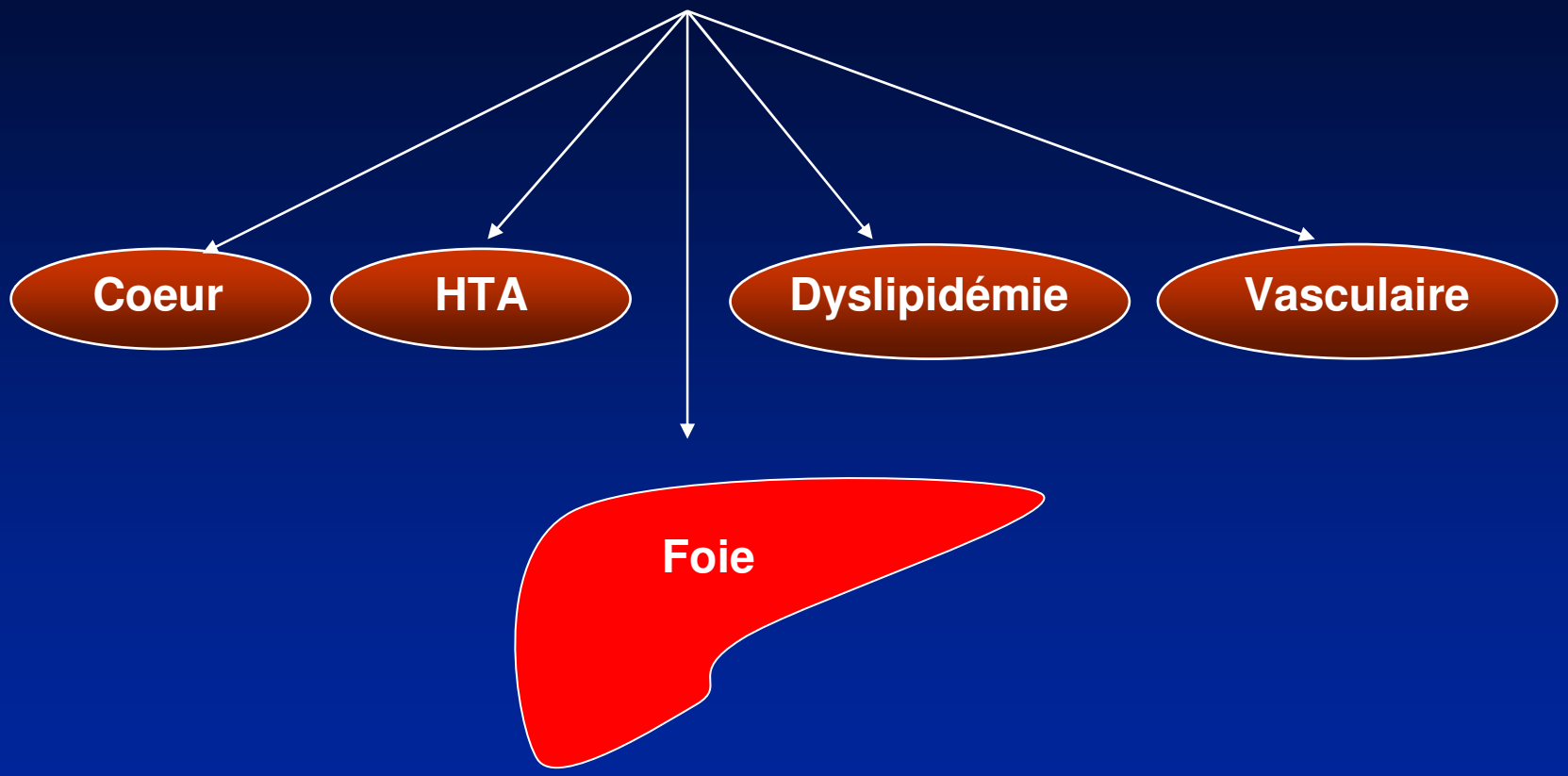
Oxydation
- mitochondriale
- peroxisomale
- microsomale

Sécrétion
- anomalie de la MTP

Rupture de l'équilibre: de la stéatose à la stéatohépatite



Insulino-résistance et diabète



Stéatose de l'obèse

- Affirmer le diagnostic
- Faut-il biopsier ?
- Évolution des lésions

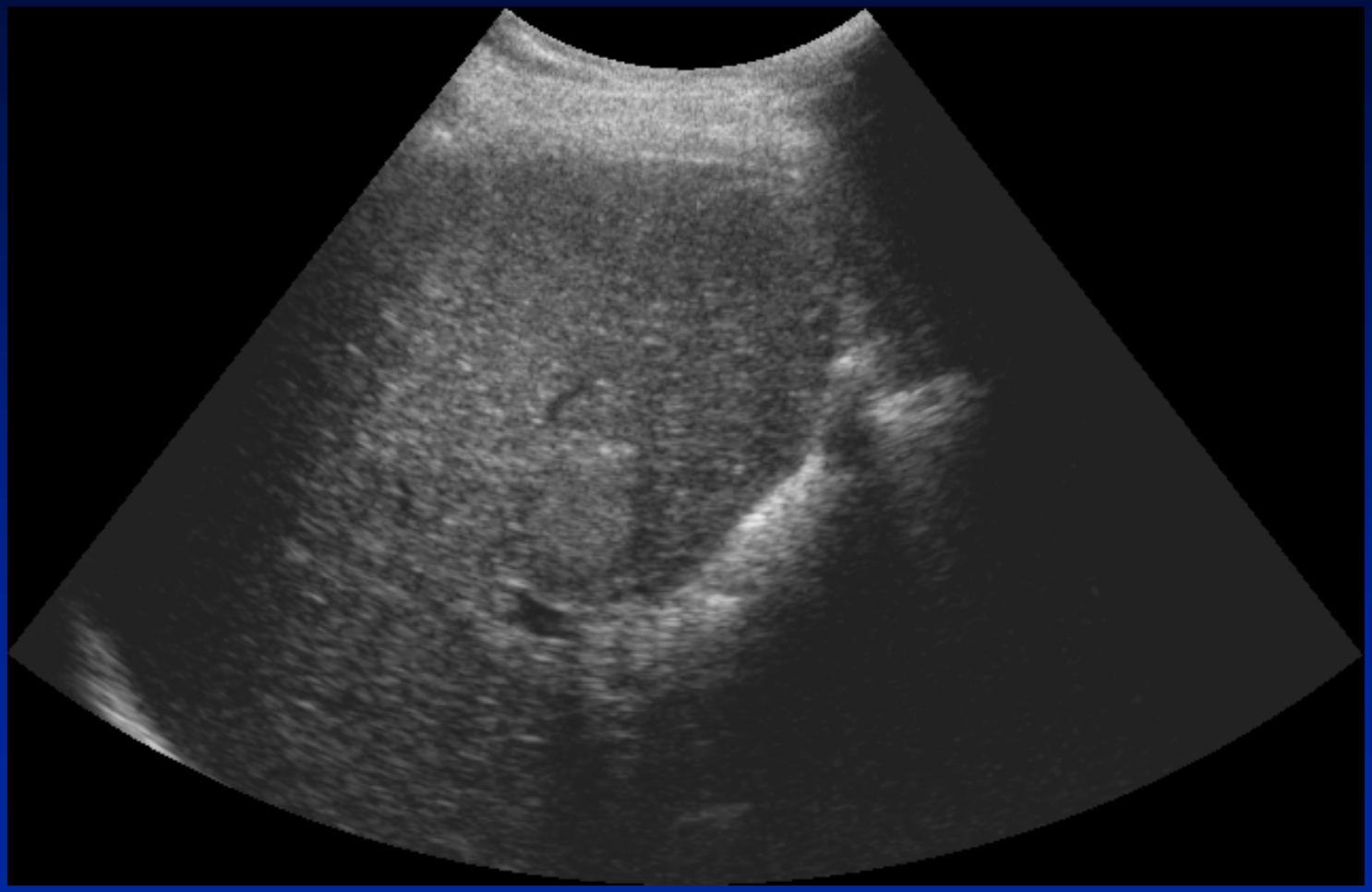
Diagnostic

- Sex ratio 1
- 70 % asymptomatique
- Symptômes observés
  - Asthénie
  - Douleurs hypocondre droit
  - Hépatomégalie
  - Splénomégalie
  - Acanthosis nigricans

Biologie

- Élévation des transaminases
  - ALAT / ASAT > 1 (66 %)
- Élévation de la γGT
- Bilan martial perturbé
  - Saturation transferrine nle ou peu augmentée (10 - 30 %)
  - Hyperferritinémie (♂ N < 300 ng/mL ; ♀ N < 200 ng/mL)
- Hyperlipidémie
- Diabète de type 2

Stéatose

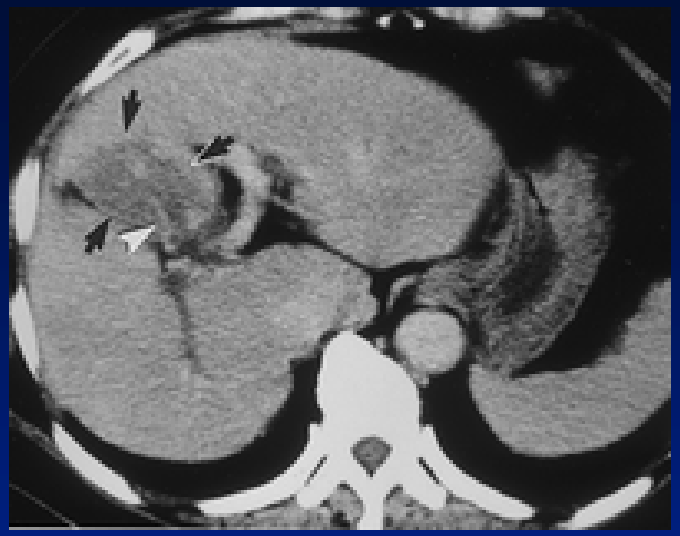


Sen: 94 %

Spé: 84 %

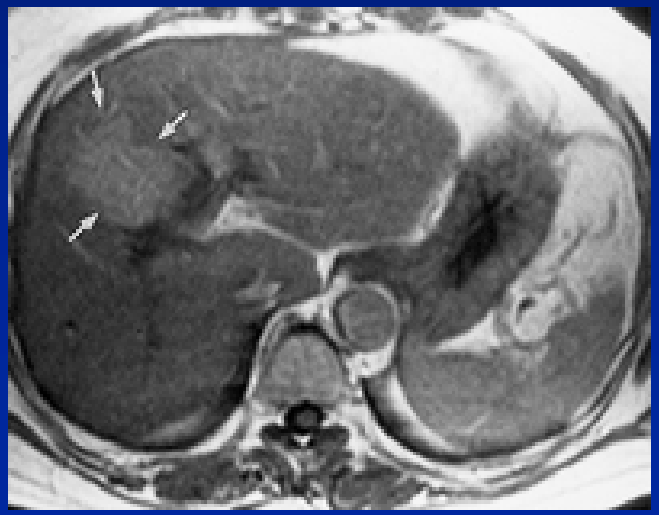
Stéatose hétérogène

TDM



TDM IV

IRM T1
En phase



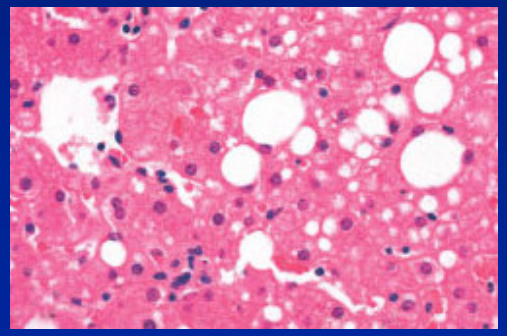
IRM T1
En opposition
de phase

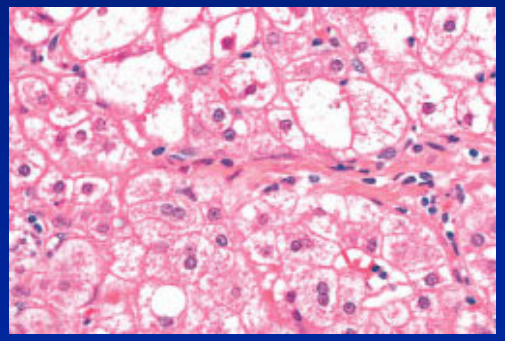
Diagnostic différentiel

- Consommation d'alcool
- Infection virale
  - Ag HBs - Ac anti-VHC
- Hépatite auto-immune
  - Electrophorèse - auto-anticorps
- Hémochromatose
  - Bilan martial - gène HFE
- Autres
  - Maladie de Wilson - Déficit α1-antitrypsine
  - Médicaments - Toxiques
    - Amiodarone, tamoxifène, nifédipine, diltiazem
    - Méthotrexate, corticoïdes

Ponction - biopsie hépatique

- Affirme le diagnostic
- Permet d'éliminer une autre pathologie
- Évalue le degré de fibrose

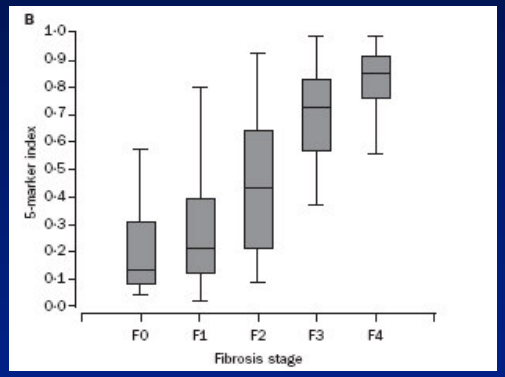


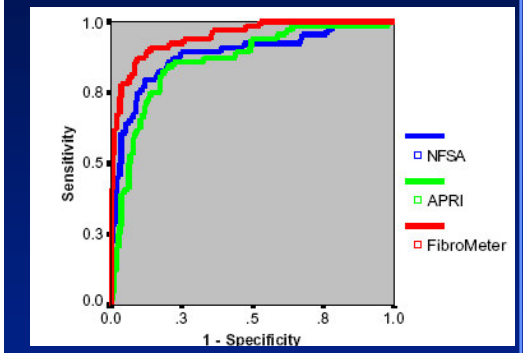


Kleiner *Hepatology* 2005

Evaluation non invasive de la fibrose

- **Fibrotest 5 marqueurs ajustés sur âge et sexe**
  - Alpha-2 macroglobuline ↑
  - Haptoglobine ↓
  - Apolipoprotéine A1 ↓
  - Bilirubine ↑
  - Gamma-GT ↑





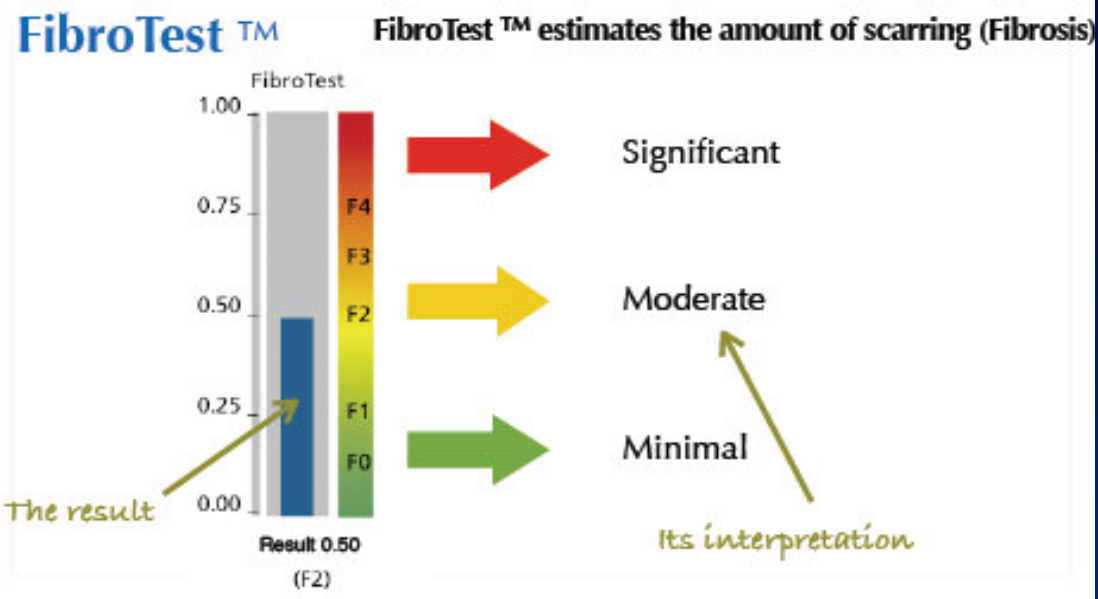
- **FibroMetre NAFLD**
  - Bilirubine totale, γGT, plaquettes, taux de prothrombine, ASAT, α-2-macroglobuline, acide hyaluronique, urée, âge, plaquettes, glycémie, poids, sexe
- **Peu validés pour la NASH**

Le Fibrotest peut fluctuer entre 0 et 1.

- Pour les scores de FT entre 0 et 0,31, la probabilité de fibrose significative (≥ F2) est inférieure à 10 %.
- Pour les scores de FT entre 0,72 et 1, la probabilité de fibrose significative (≥ F2) est proche de 80 %.
- Pour les scores de FT entre 0,31 et 0,72, la biopsie du foie est conseillée pour estimer plus précisément le stade de fibrose.

Poynard *Lancet* 2001 Calès *J Hepatol* 2009

Evaluation non invasive de la fibrose



Le Fibrotest peut fluctuer entre 0 et 1.

- Pour les scores de FT entre 0 et 0,31, la probabilité de fibrose significative (≥ F2) est inférieure à 10 %.
- Pour les scores de FT entre 0,72 et 1, la probabilité de fibrose significative (≥ F2) est proche de 80 %.
- Pour les scores de FT entre 0,31 et 0,72, la biopsie du foie est conseillée pour estimer plus précisément le stade de fibrose.

Poynard *Lancet* 2001 Calès *J Hepatol* 2009

Elastométrie impulsionnelle
Fibroscan

- Propagation d'une impulsion mécanique dans le lobe droit du foie apprécie l'élasticité (ou la dureté du foie)
- Dizaine de mesures. Résultats en kPa
- Evalue un volume hépatique 100 fois supérieur à la biopsie
- Bonne concordance avec la biopsie (F4)

Elastométrie impulsionnelle
Fibroscan

PLACE DES TESTS NON INVASIFS ?

QUI BIOPSIER ?

Fibroscan + score biologique (fibrotest)

concordants

↓

Décision de suivi ou de traitement

discordants

↓

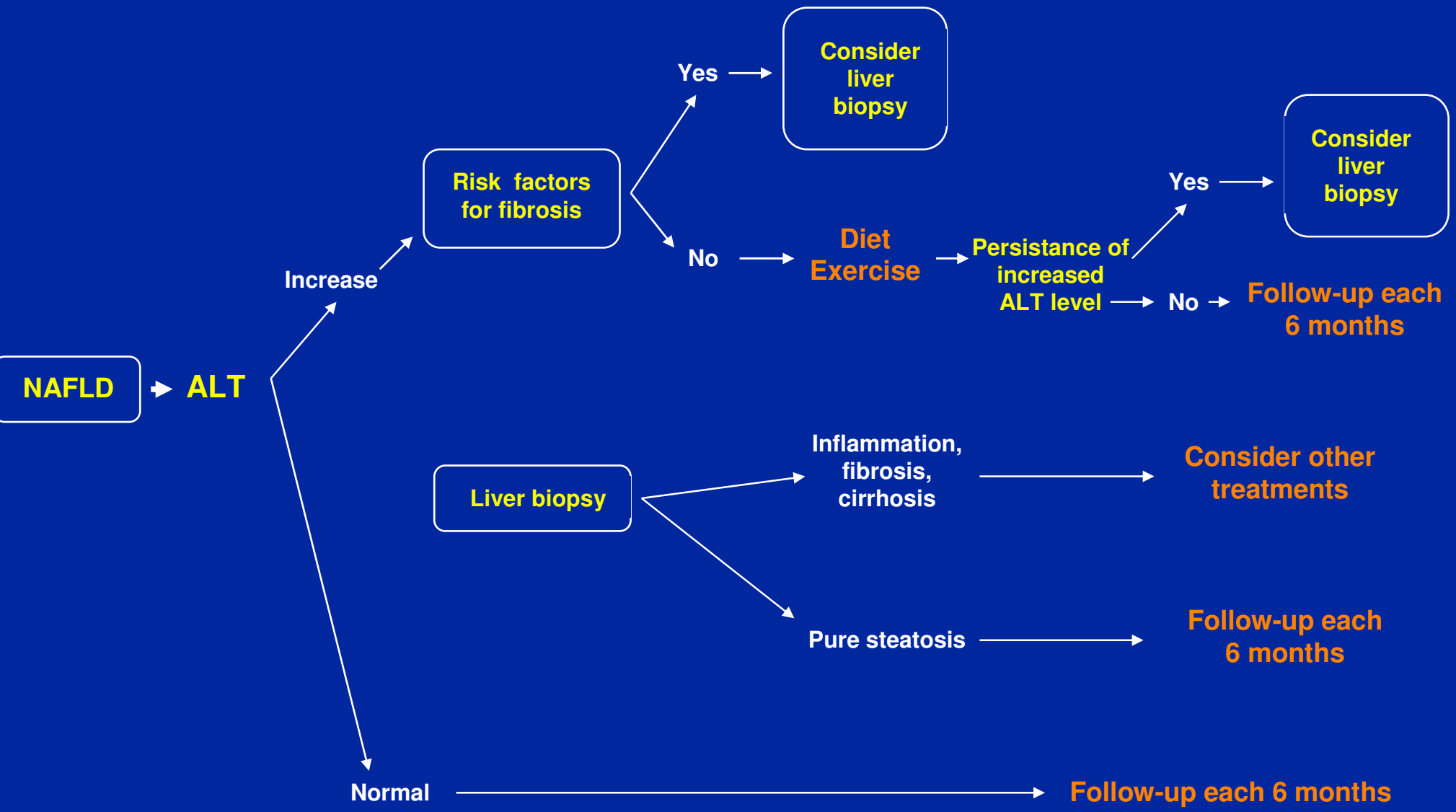
Ponction biopsie du foie

Surpoids
facteurs prédictifs de fibrose: score BAAT

- BMI élevé > 28 kg/m^2
- Âge ≥ 50 ans
- ALAT > 2 N
- Triglycérides ≥ 1,7 mmol/L (1,5 g/L)

- Score 0 ou 1 : pas de fibrose
- Score 3 ou 4 : fibrose significative

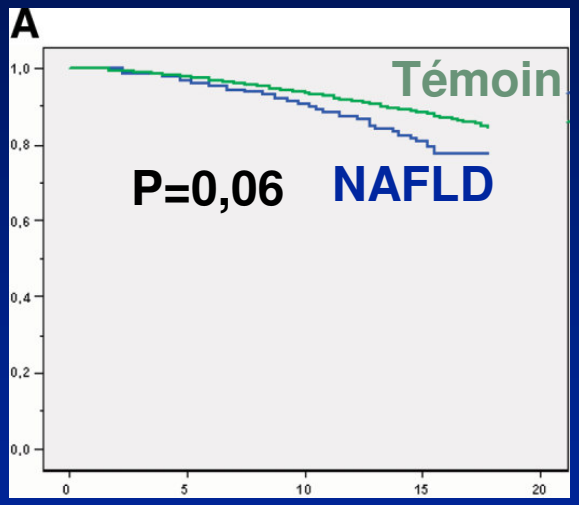
Ratziu V et al. *Gastroenterology* 2000;118:1117-23

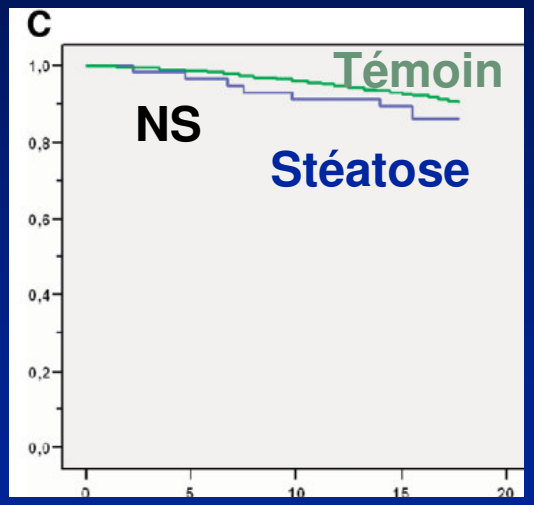


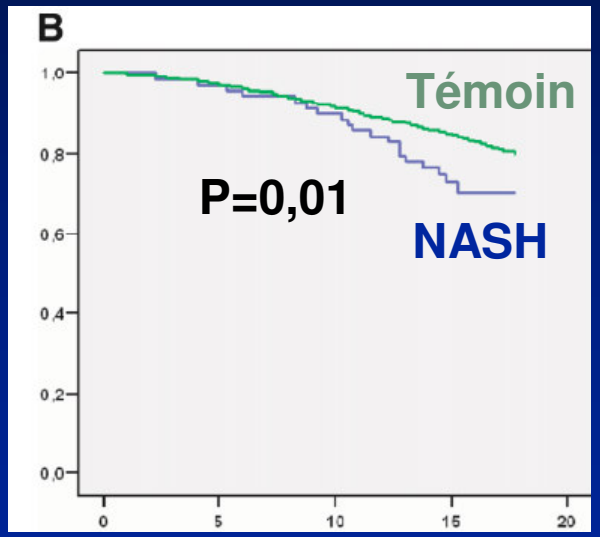
Perlemuter
Nat Clin Pract Endocrinol 2007

Evolution

- 129 patients avec NAFLD + ALAT augmentées
- Suivi moyen 13,7 ans; étude de la survie
- Etude de la survie par rapport à une population témoin



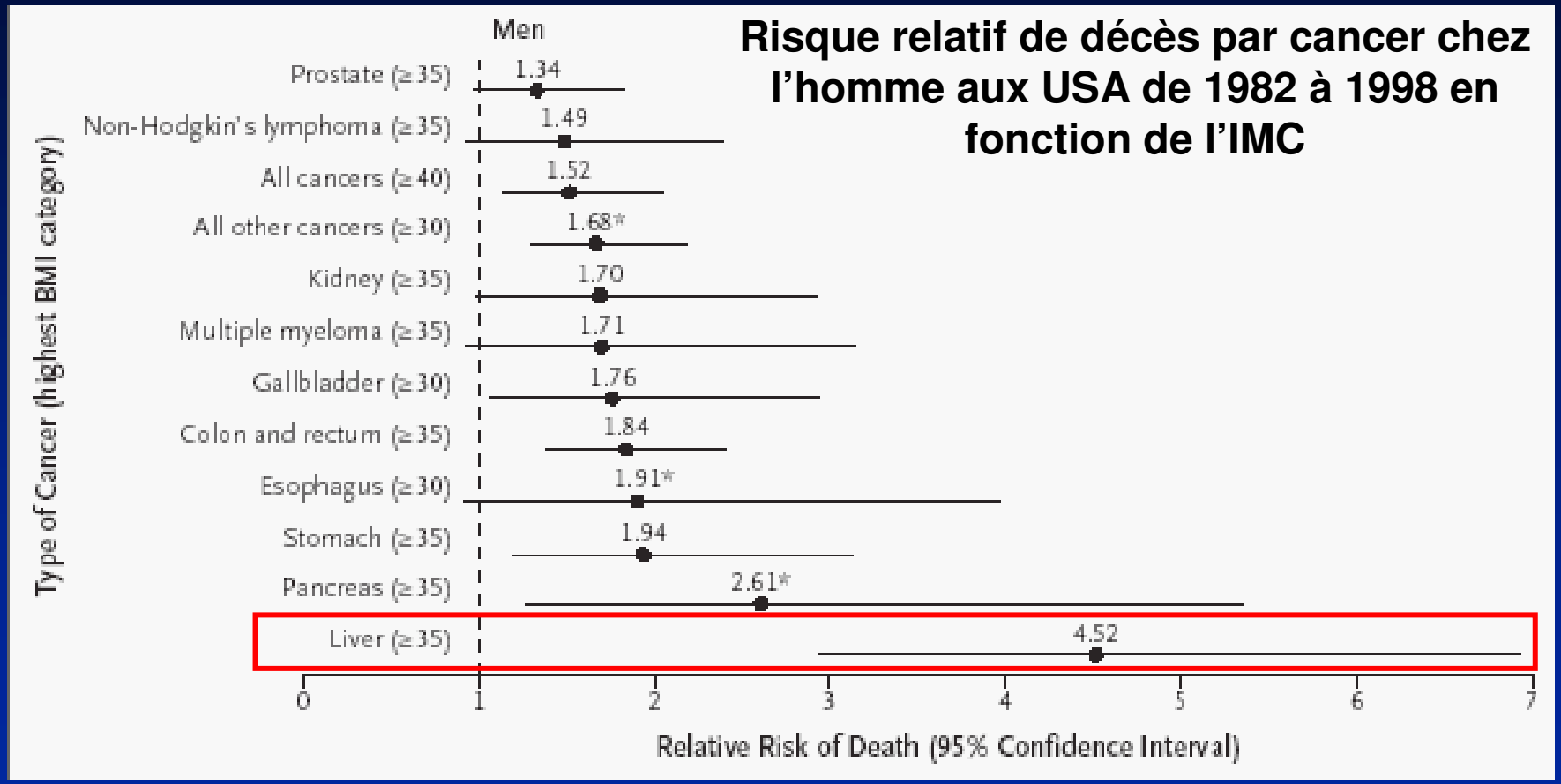




- Absence de fibrose : VPN de complication hépatique 100 %
- Mortalité
  - cardio-vasculaire : 15,5 %
  - néoplasie : 5,6 %
  - hépatique : 2,8 % (vs 0,2 % population de référence)

Ekstedt *Hepatology* 2006

NASH: un risque de tumeur ?



Calle EE *N Engl J Med* 2003

Prise en charge thérapeutique

- Absence de molécule ayant une AMM
- Essais thérapeutiques randomisés
- Traitement repose sur des hypothèses physiopathologiques
- Quel critère de jugement ?
  - Stéatose ?
  - Inflammation ?
  - ALAT ?
  - Diabète…

Traitements

- Réduction pondérale
- Activité physique
- Éviter l'alcool
- Traitement insulino-sensibilisant
  - Metformine
  - Glitazone
- Traitement hépatoprotecteur
  - UDCA
- Traitement anti-oxydant
  - Vitamine E

La surcharge pondérale : un facteur de risque de cirrhose alcoolique

- Régression logistique pas à pas
- Variable expliquée
  - Cirrhose (n=608) / Non cirrhose (n=996)
- Variables explicantes

Age	< 0,001
Surpoids depuis au moins 10 ans	< 0,001
Sexe féminin	< 0,005
Durée d'alcoolisation	< 0,05
Consommation quotidienne d'alcool / j	NS

Odds ratio (surpoids / pas de surpoids) = 2,15 (IC 95 % : 1,5 – 3)

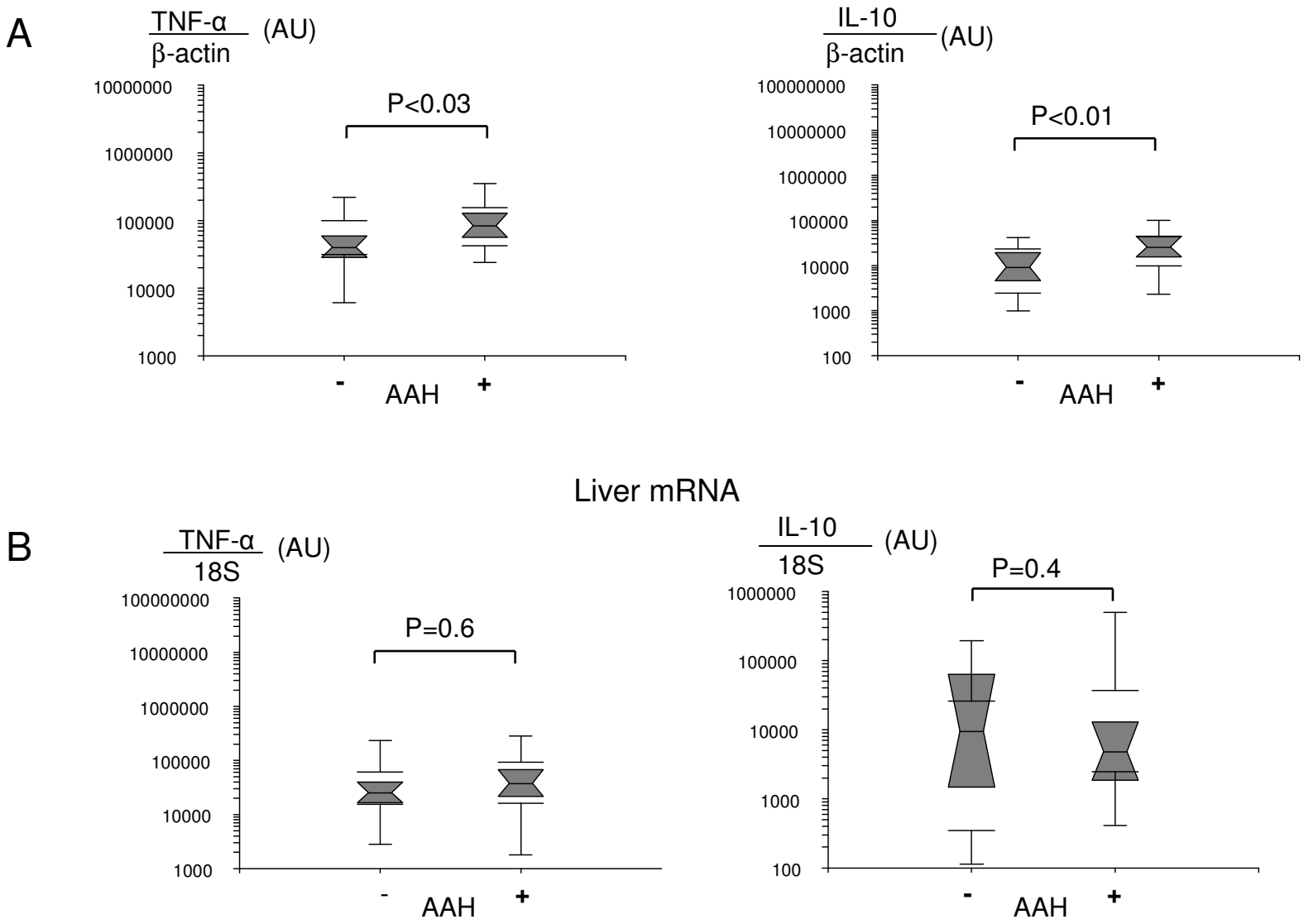
Naveau *Hepatology* 1997 Naveau *Hepatology* 2002

Surcharge pondérale et hépatite alcoolique aiguë (HAA)

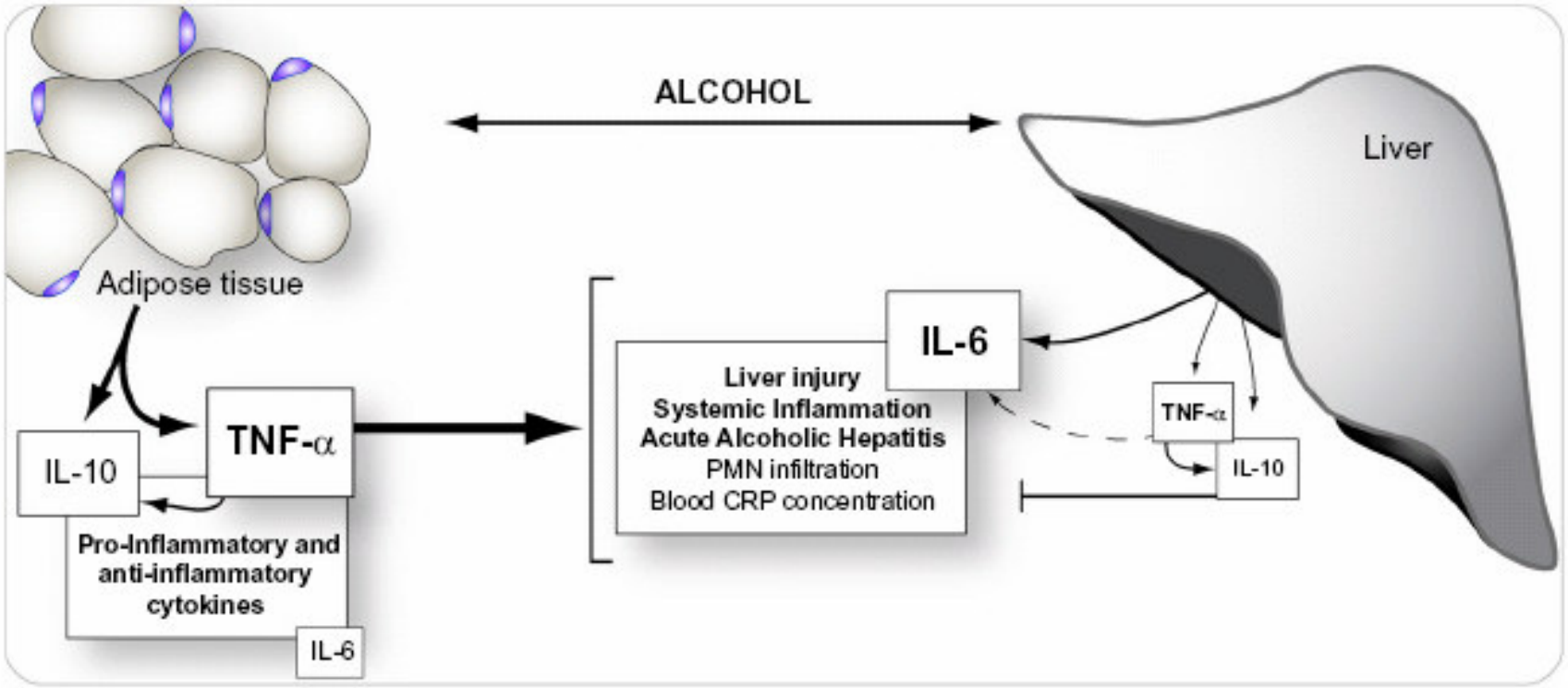
	HAA	Foie normal	
Patients	119	194	
Excès poids	8,2 %	2,6 %	<0,05
Durée alcool (ans)	20 ± 12	19 ±11	NS
Qté alcool 5 ans (g/j)	122 ± 83	126 ± 99	NS
BMI minimum	21 ± 4	20 ± 3	NS
BMI 1 an avant	22 ± 4	23 ± 4	NS

Naveau *Hepatology* 1997

Inflammation du tissu adipeux et hépatite alcoolique aigüe

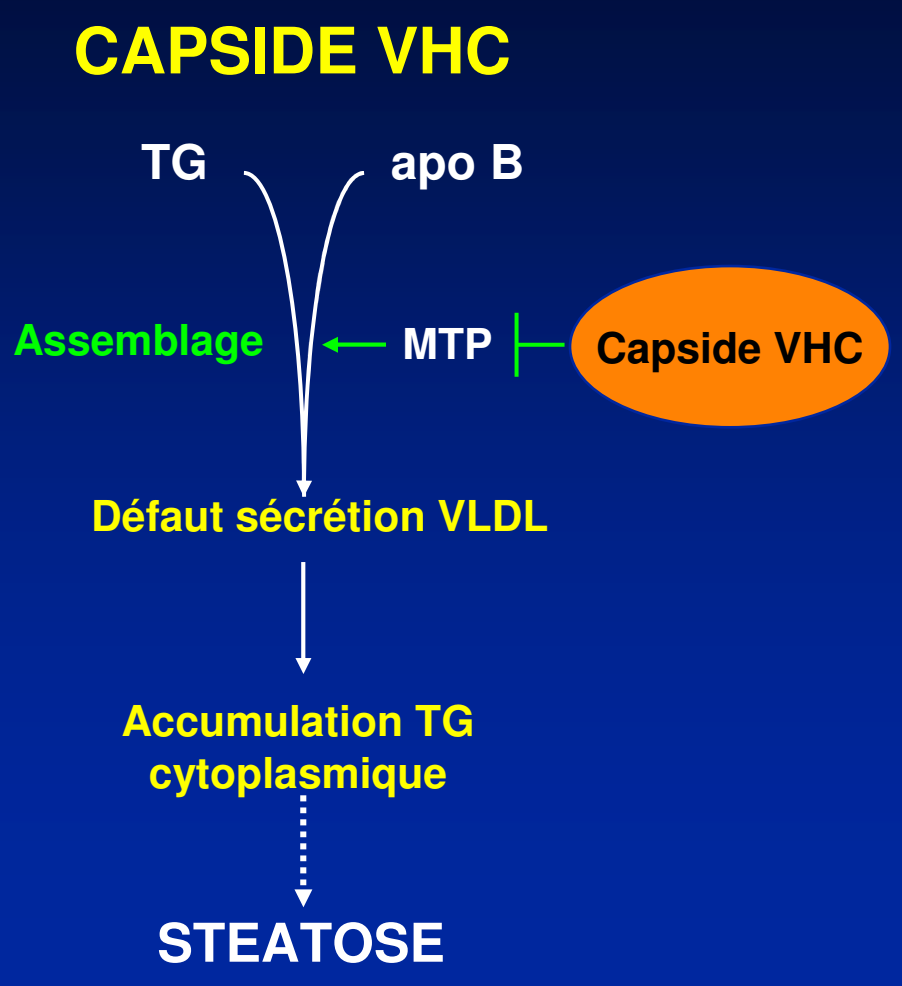


Naveau, Perlemuter *J Hepatol* 2010



Naveau, Perlemuter *J Hepatol* 2010

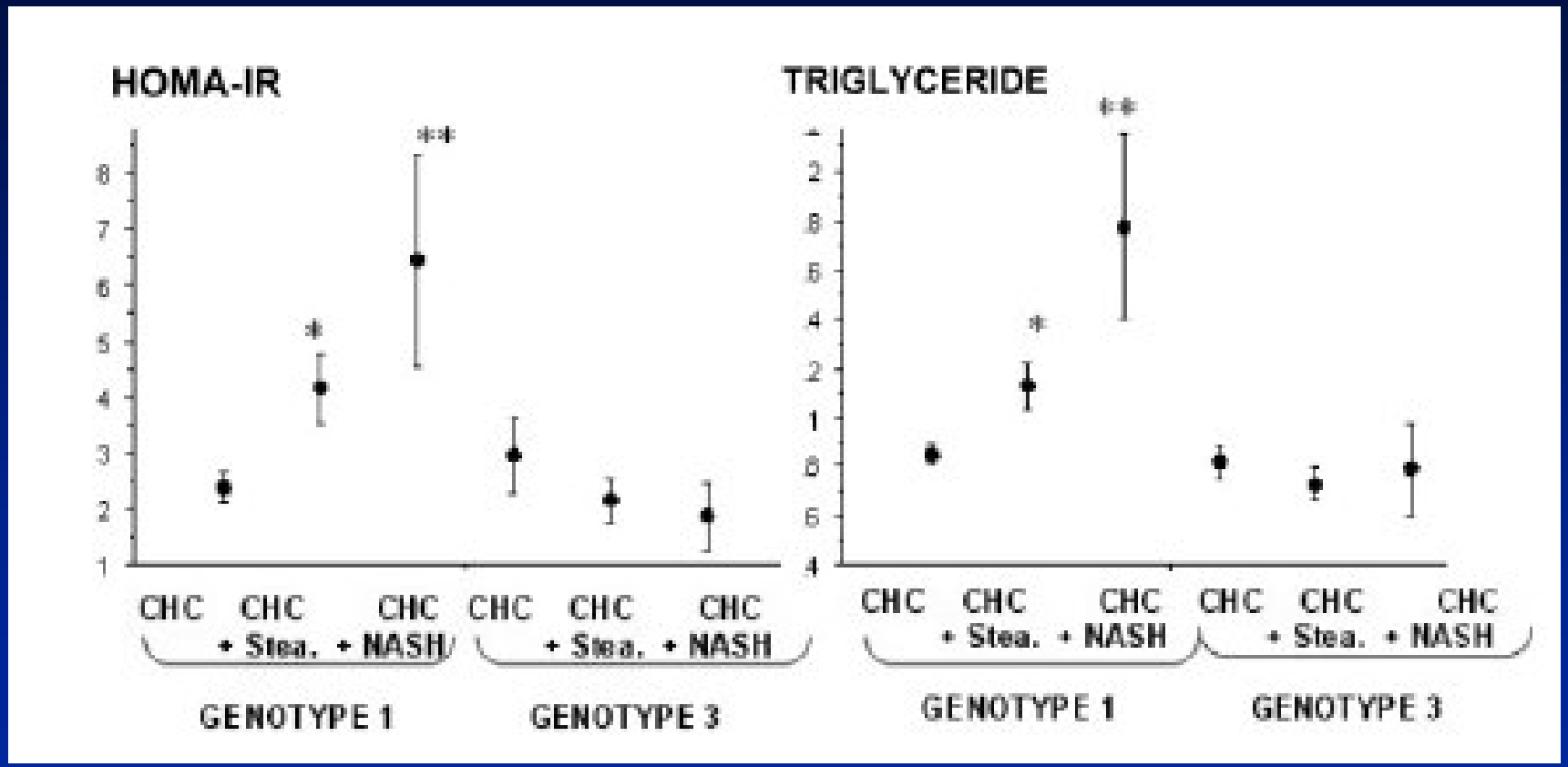
Surpoids et VHC



- **Génotype 3**
  - Stéatose virale
- **Génotype non 3**
  - Liée à une NAFLD associée

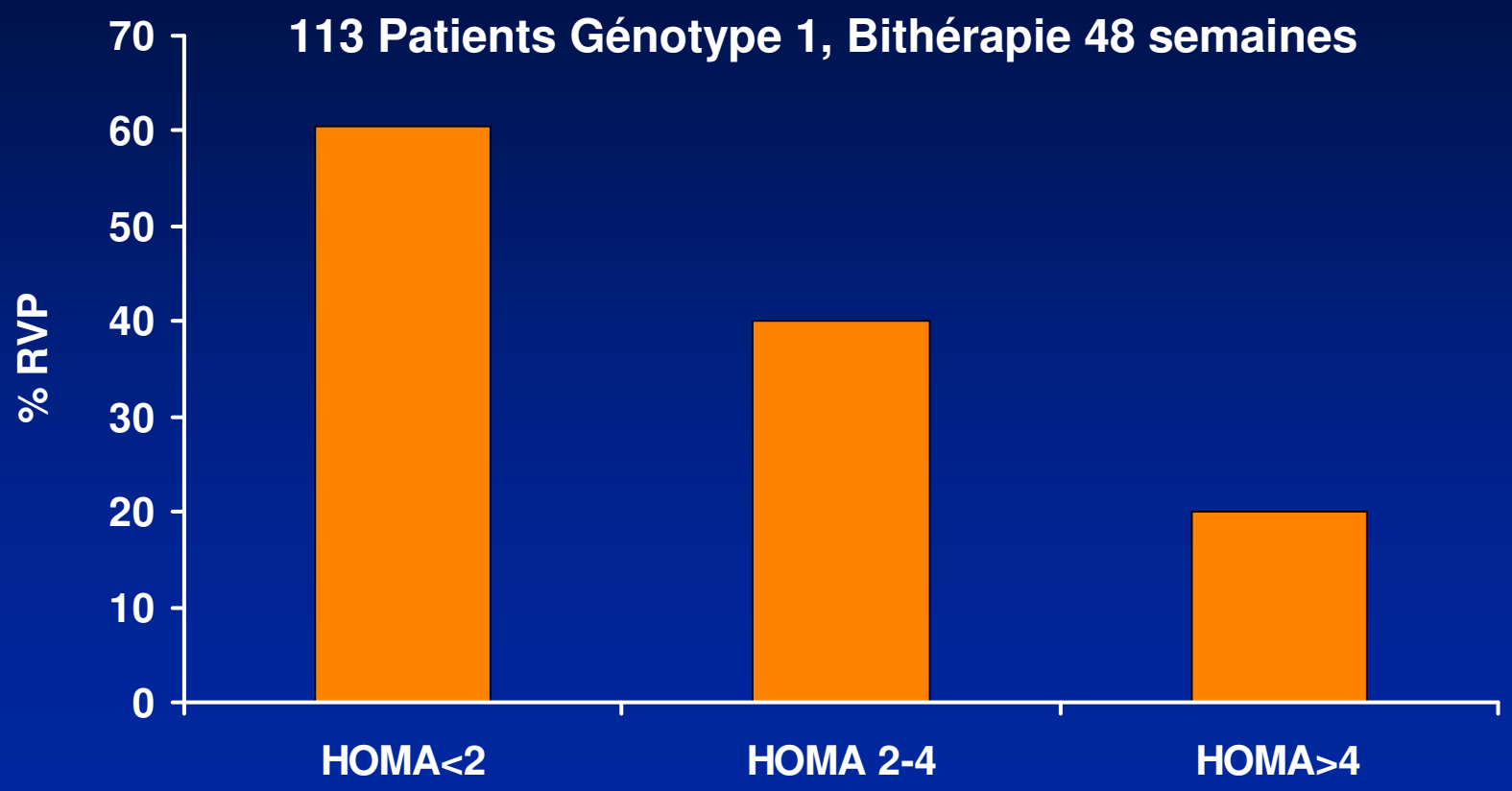
Perlemuter *FASEB J* 2002

Role du VHC dans la stéatose



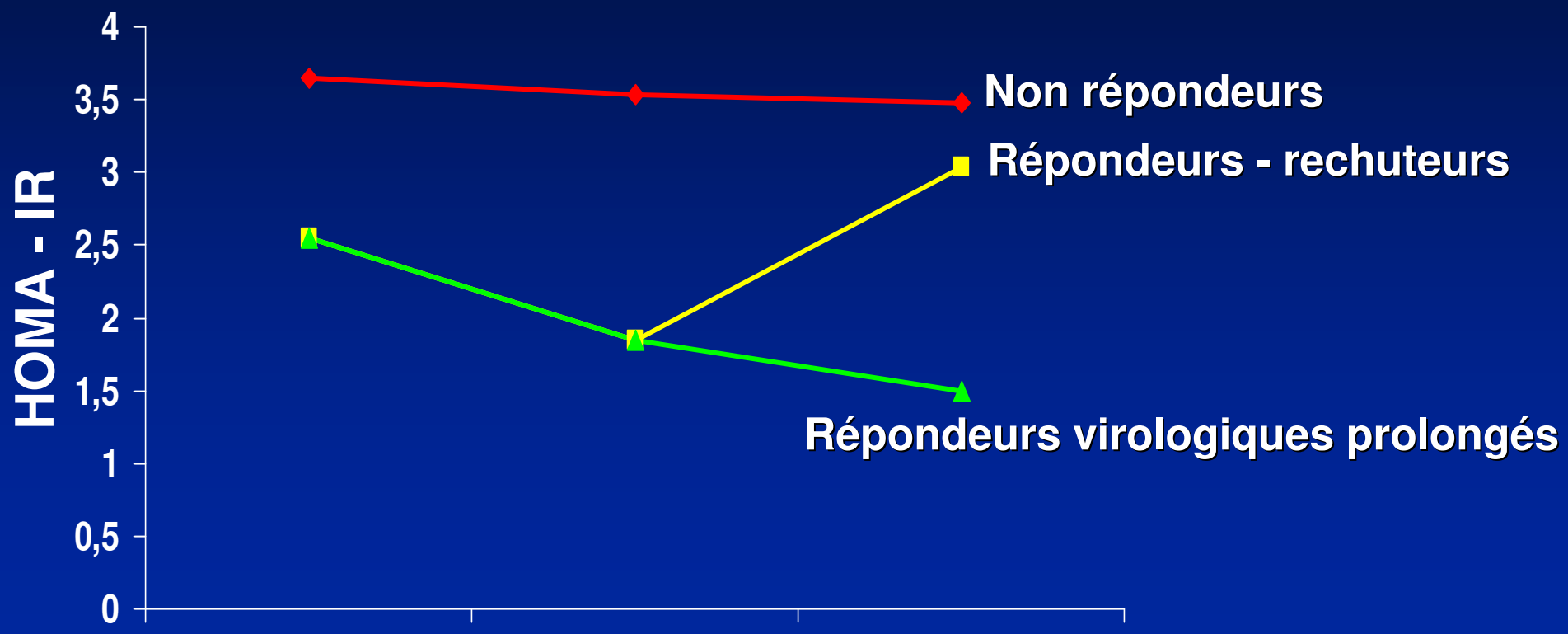
Beodssa *Hepatology* 2007

Insulino-résistance et réponse au traitement



Romero-Gomez M et al. *Gastroenterology.* 2005;128:636-641.

L'éradication virale diminue l'insulino-résistance



Romero-Gomez *Gastro* 2005

Conclusion: stéatose et surpoids

- Stéato-hépatite non alcoolique
  - Maladie longtemps méconnue
  - 1ère cause d'élévation des transaminases chez l'obèse
  - 3e cause de cirrhose ?
- La PBH permet d'évaluer le pronostic
  - Stéatose : bon pronostic
  - Stéatose, inflammation, fibrose
- Pas d'AMM spécifiquement hépatique
- Etroitement associée au syndrome métabolique
- Facteur d'aggravation d'autres atteintes hépatiques

Hépato-gastroentérologie
Antoine Béclère

Pr Sylvie Naveau
Pr Gabriel Perlemuter
Dr Amani Asnacios, Dr Anca-Stella Dobrin
Dr Micheline Njike, Dr Axel Balian

INSERM U996
Inflammation et recrutement cellulaire dans l'atteinte hépatique liée au surpoids et à l'alcool

Dr Anne-Marie Cassard-Doulcier
Hédia Boujedidi
Anne Leroux, Cordélia Van Dick
Cosmin Voican
Vanessa Godié
Marta Llopis
Pr Dominique Emilie
Pr Gabriel Perlemuter