

Journée romande d'hépatologie, 12 MAI 2016

La prise en charge médicale de la stéatopathie non alcoolique en 2016

Lawrence Serfaty

Service d'Hépatologie, UMR_S 893

Hôpital Saint-Antoine, Paris



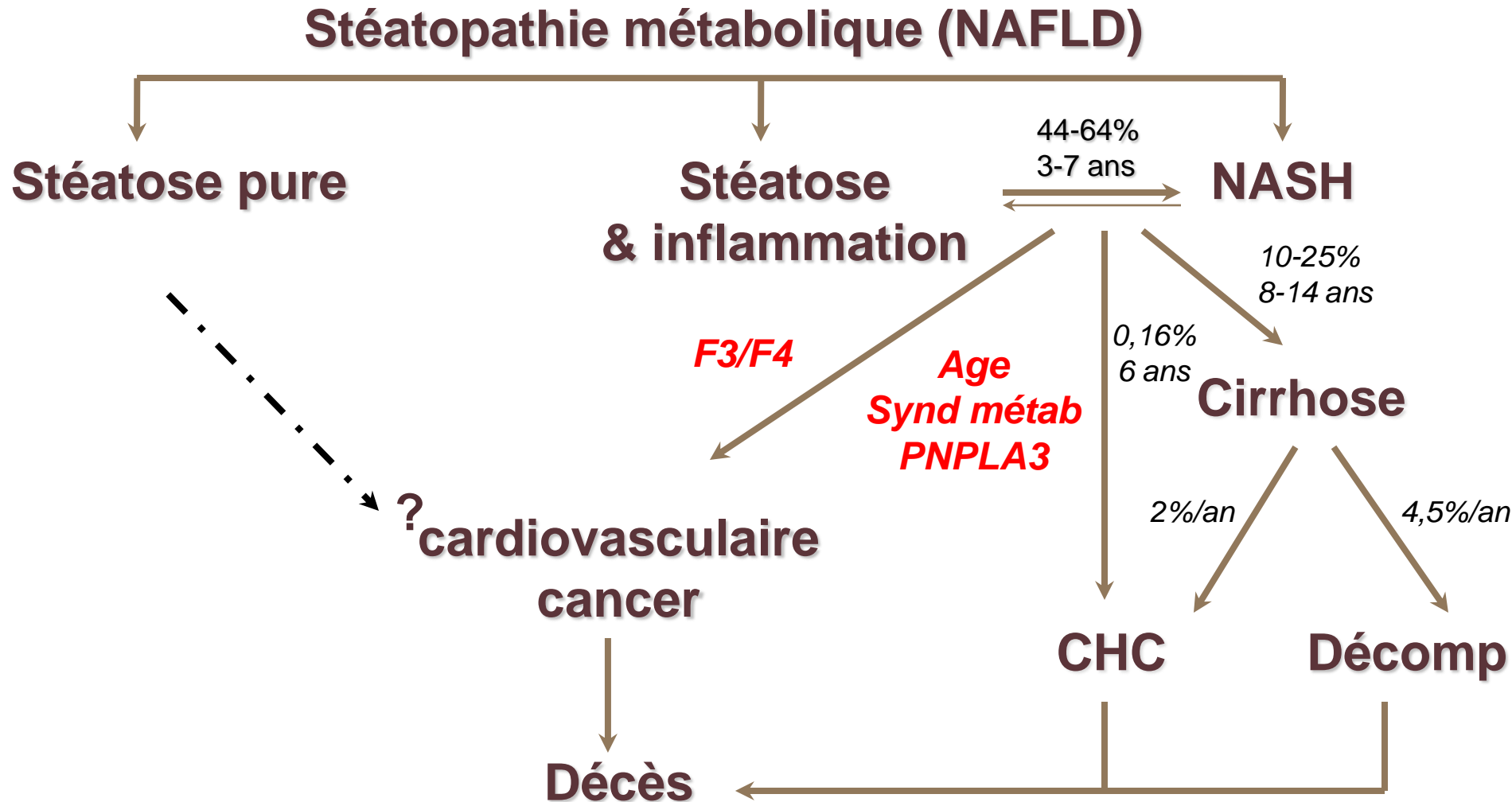
Plan

- Qui traiter ?
- Comment traiter ?
 - Règles hygiéno-diététiques
 - Médicaments disponibles
- Les nouvelles cibles thérapeutiques
- En pratique

Plan

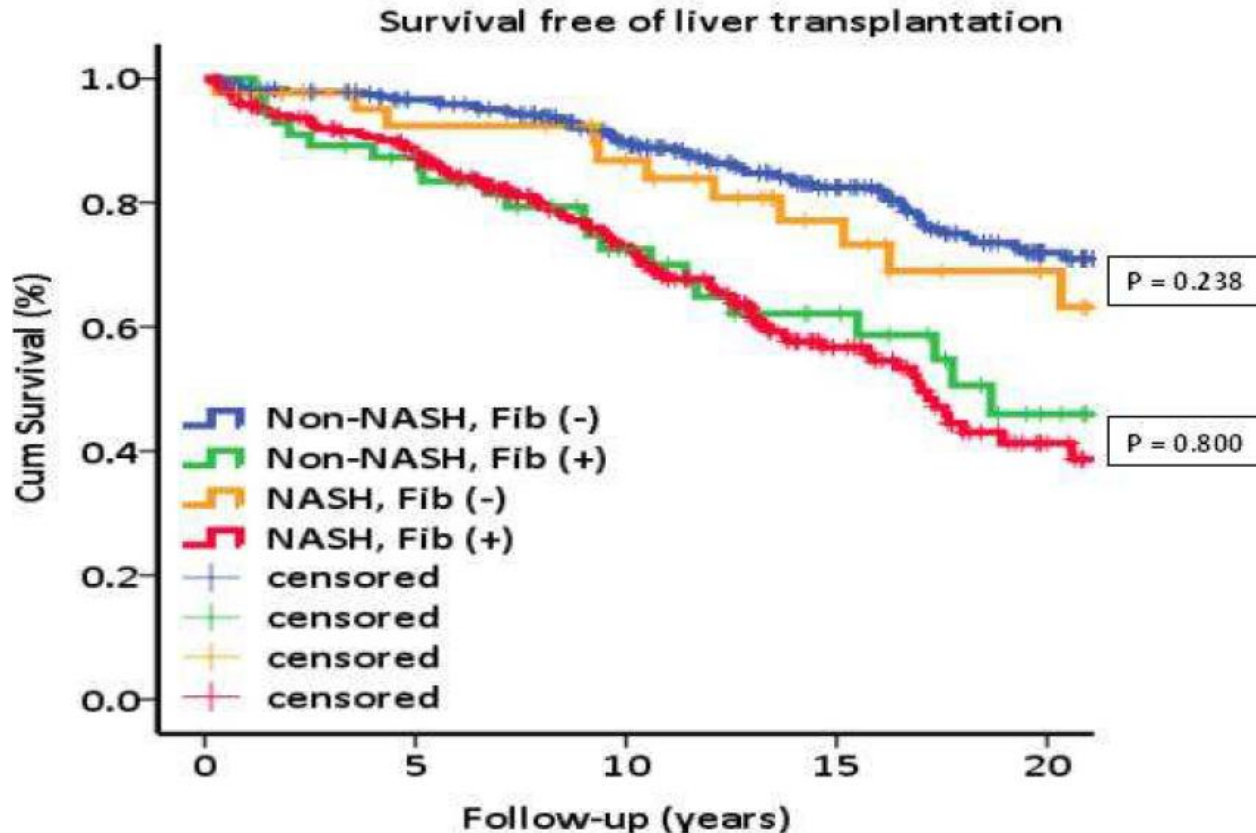
- Qui traiter ?
- Comment traiter ?
 - Règles hygiéno-diététiques
 - Médicaments disponibles
- Les nouvelles cibles thérapeutiques
- En pratique

Stéatopathie métabolique: histoire naturelle



La fibrose, mais pas les lésions de NASH, est prédictive de la survie globale

619 biopsy-proven NAFLD, FU 12.6 yrs

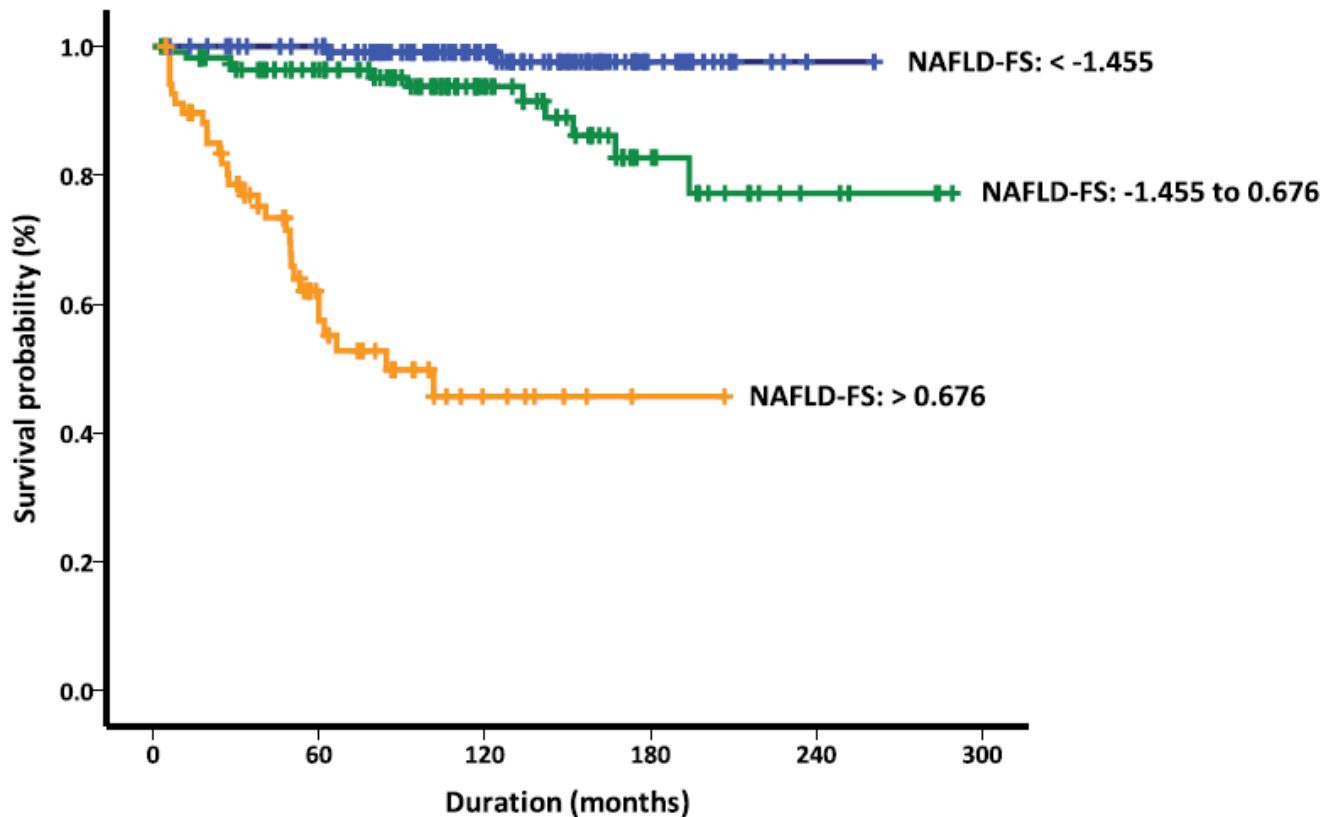


Causes décès: cardiovasculaire 38%, cancer 19%, cirrhose 8% CHC 1%

Facteurs prédictifs indépendants: fibrose, diabète, tabac, statine-

Les marqueurs indirects de fibrose prédisent la mortalité

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



En pratique

- Traiter prioritairement
 - les patients avec un stade de fibrose ≥ 2
 - les patients ayant des facteurs de risque de progression de la fibrose: âge, obésité, diabète

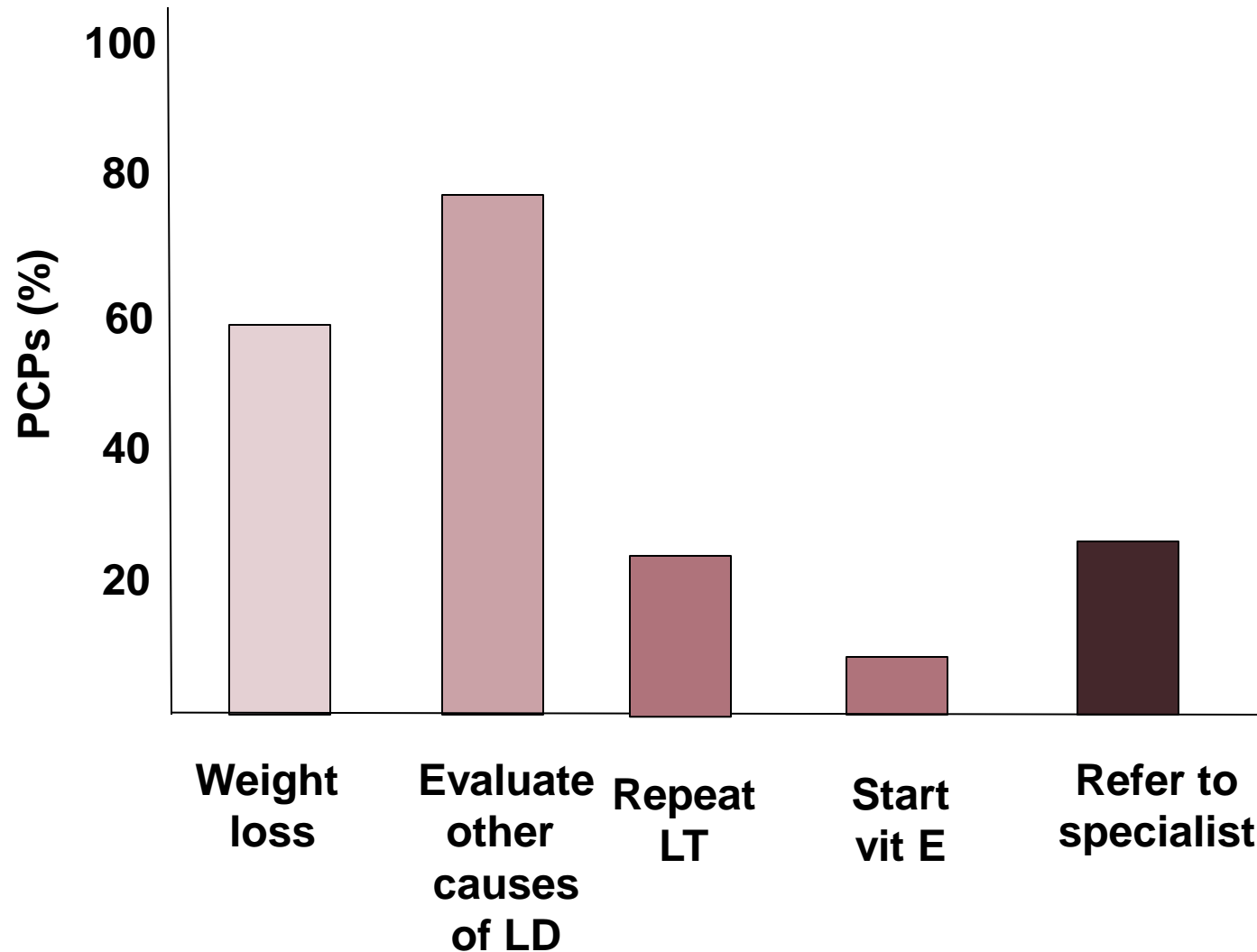
Plan

- Qui traiter ?
- Comment traiter ?
 - Règles hygiéno-diététiques
 - Médicaments disponibles
- Les nouvelles cibles thérapeutiques
- En pratique

Traitement de la NASH

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

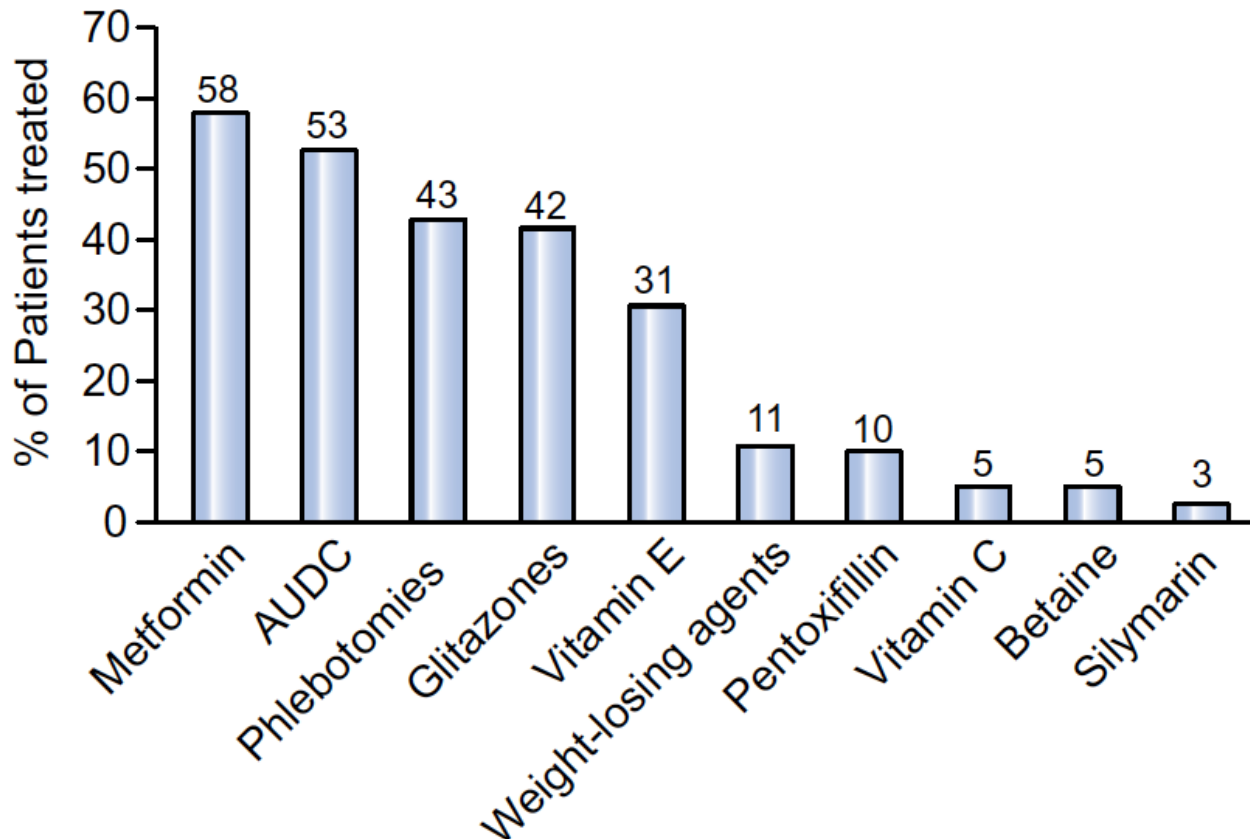
Prise en charge de la stéatopathie métabolique par les généralistes: enquête chez 250 praticiens



Enquête de pratique dans la stéatopathie métabolique: 352 gastroenterologues in 2011

Diet and life style changes: 72%

Pharmacological agents: 28%

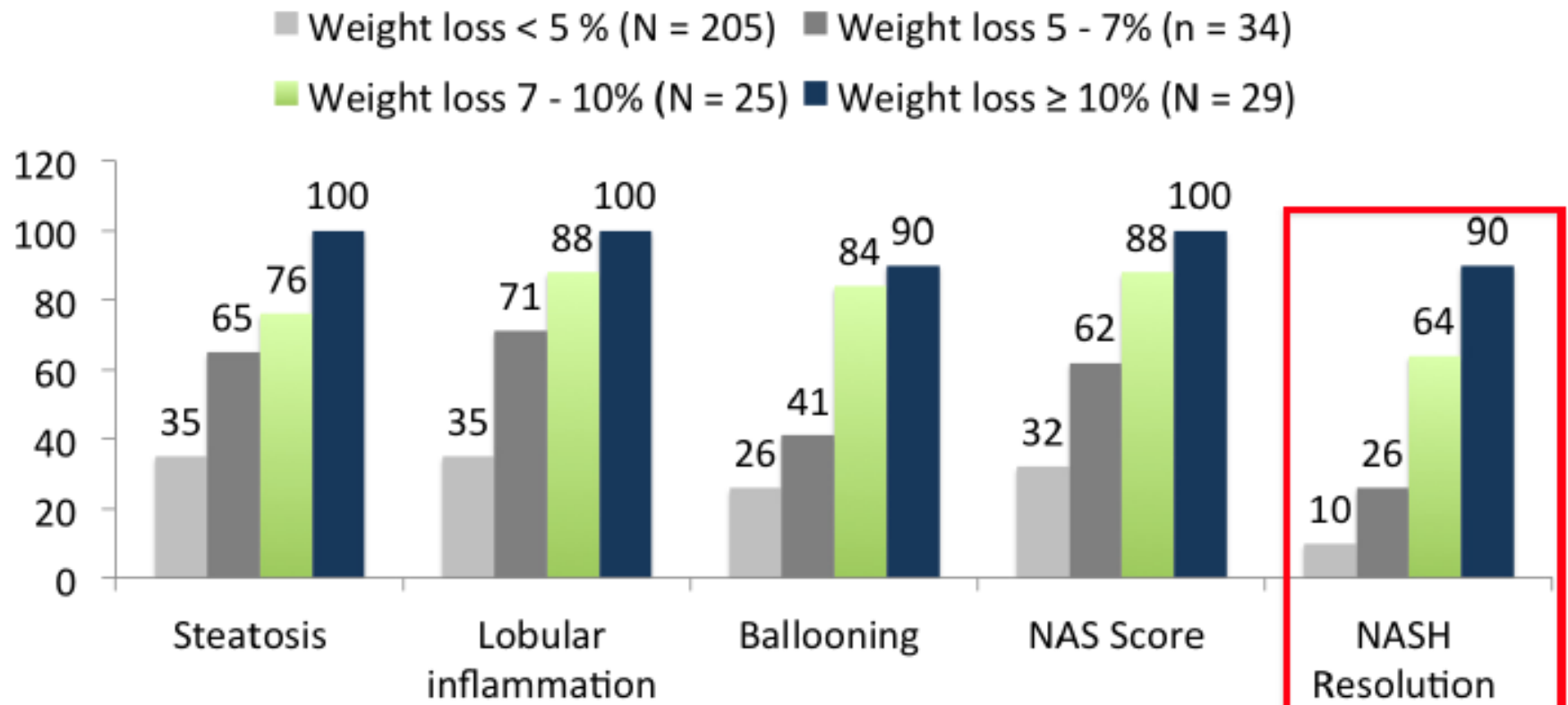


La perte pondérale est associée à une amélioration des lésions histologiques

293 patients; 89% with paired liver biopsy

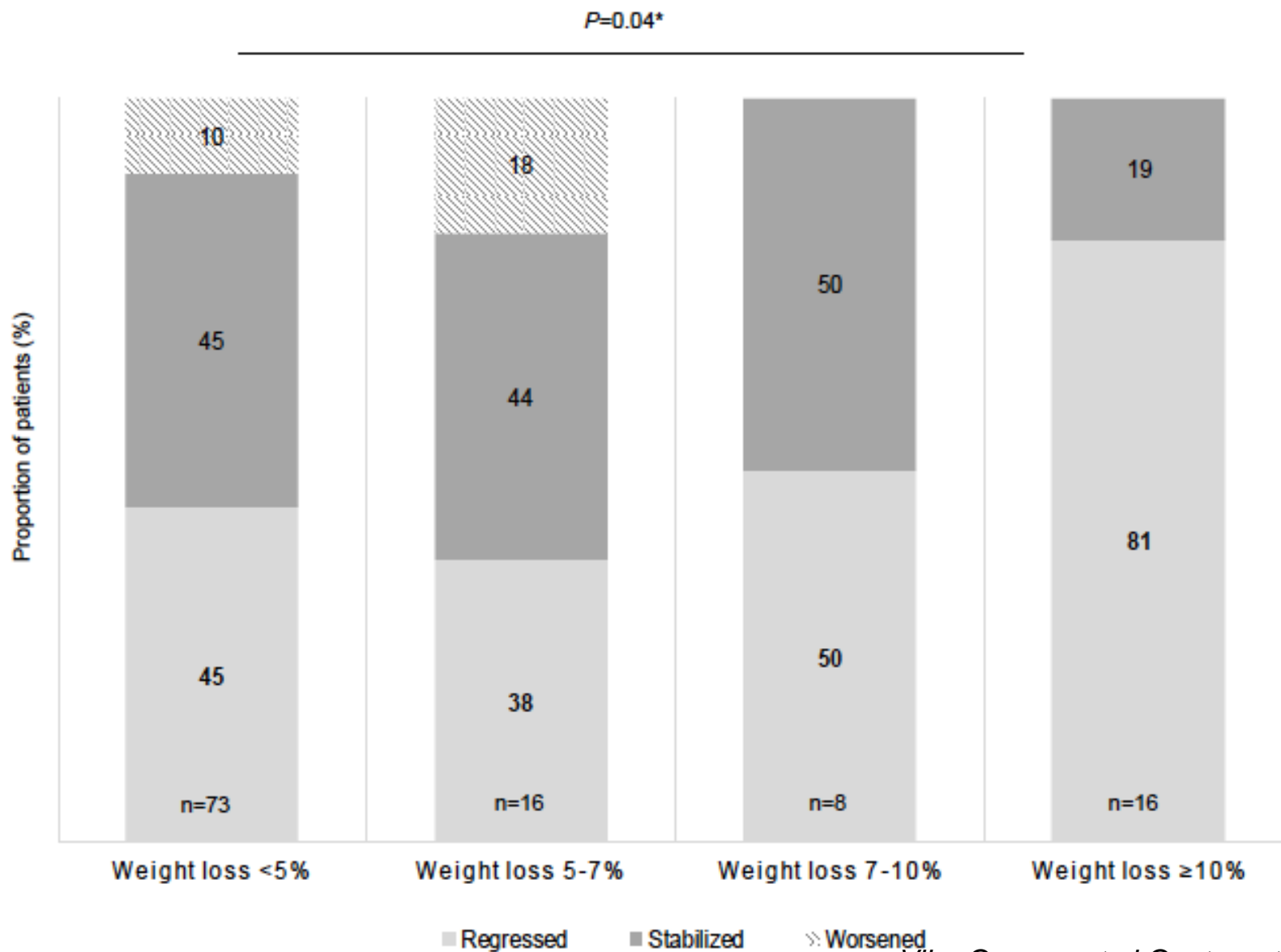
F/u: 52 weeks

Low-fat hypocaloric diet (- 750 kcal)

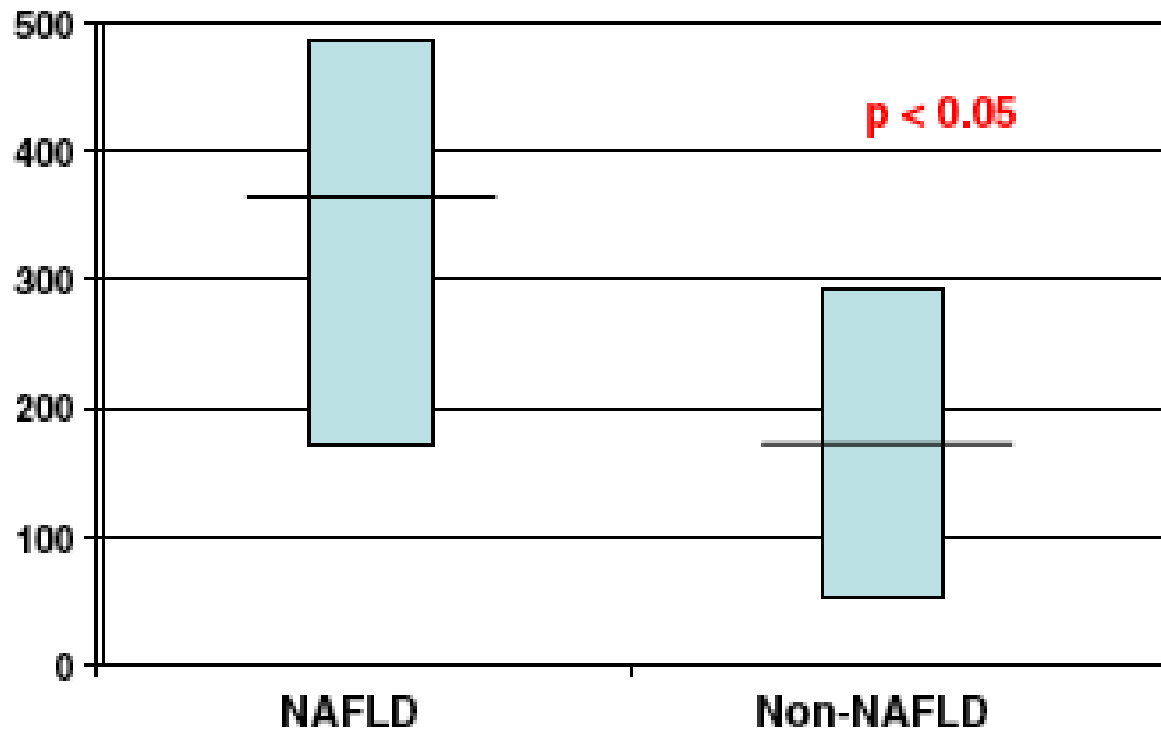


Vilar Gomez, Gastroenterology 2015

Perte pondérale et évolution de la fibrose



NAFLD et consommation de fructose



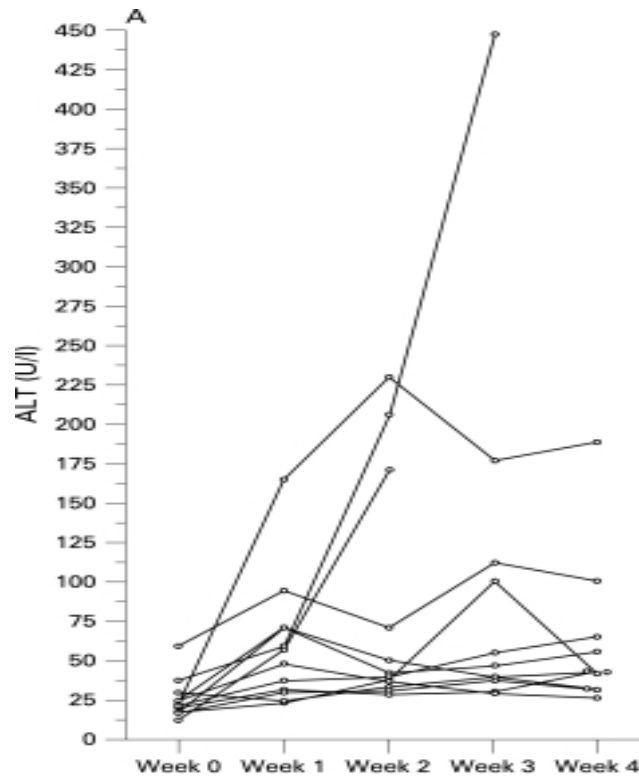
Ouyang X et al, J Hepatol 2008

Fast-food et transaminases

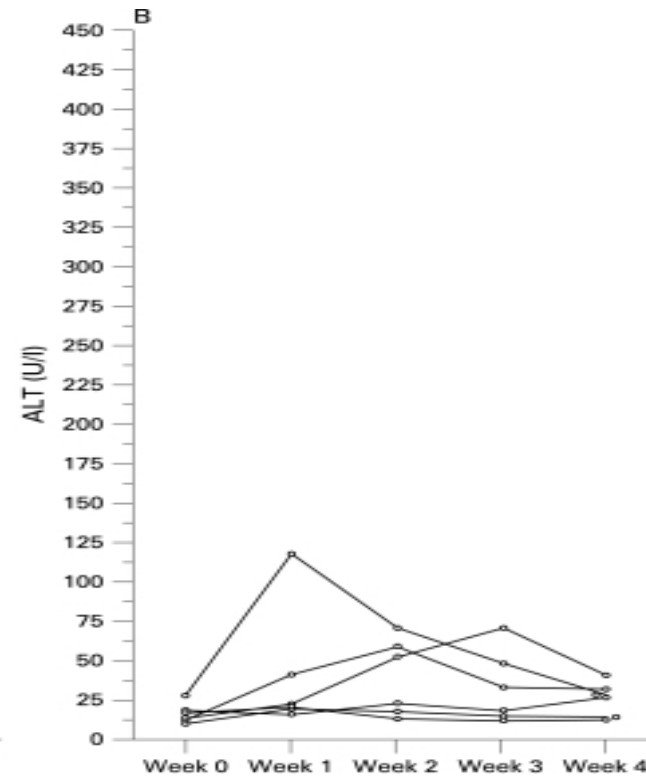
18 healthy medical students +



$\geq \times 2$ during 4 weeks



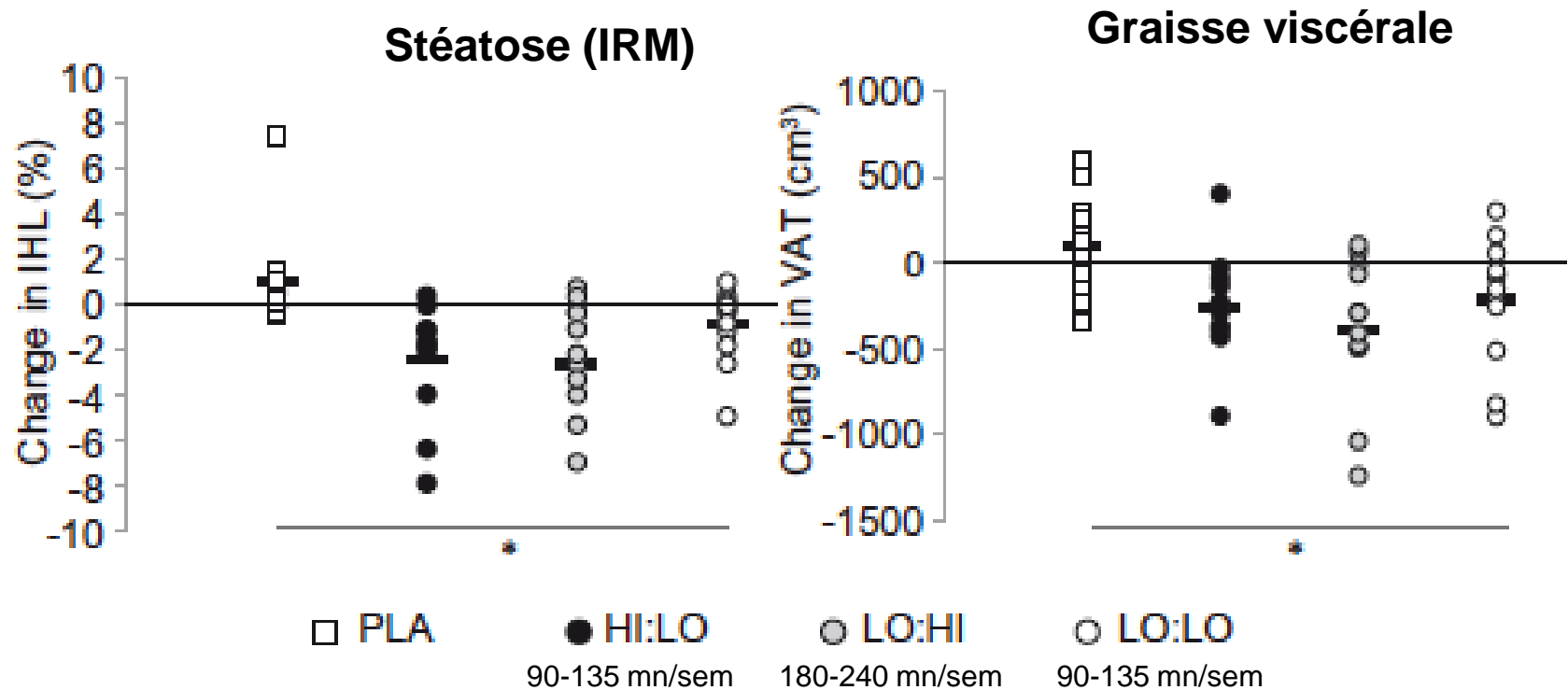
Men (n=12)



Women (n=6)

L'exercice physique améliore la stéatose indépendamment de la perte pondérale

48 obèses randomisés en 4 groupes Intensité/Volume vs placebo pdt 8 semaines



IMC inchangé dans les 4 groupes

Impact de l'activité physique sur la fibrose: durée ou intensité ?

813 biopsy-proven NAFLD, physical activity record*

No PA
n=438

Moderate PA
n=162

Vigorous PA
n=213

	Odds	Moderate target met		Vigorous target met	
		Minimum	More Extensive	Minimum	More extensive
NASH ^a	Unadjusted	1.01 (0.62, 1.66)	1.1 (0.56, 2.2)	0.62 (0.42, 0.90)	0.57 (0.36, 0.90)
	Adjusted	1.24 (0.73, 2.1)	1.46 (0.68, 3.1)	0.65 (0.43, 0.98)	0.56 (0.34, 0.90)
Advanced fibrosis ^b	Unadjusted	1.1 (0.65, 1.8)	1.1 (0.55, 2.0)	0.53 (0.34, 0.82)	0.41 (0.23, 0.72)
	Adjusted	1.2 (0.69, 2.1)	1.1 (0.53, 2.3)	0.75 (0.46, 1.2)	0.53 (0.29, 0.97)

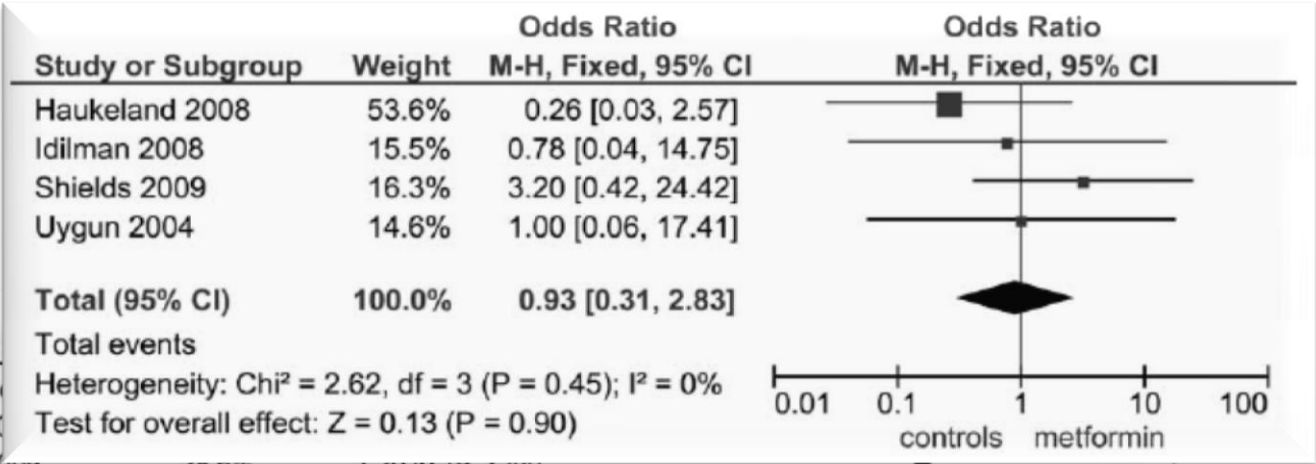
* **Table 1.** DHHS and USDA recommendations for physical activity in adults

	Moderate physical activity (minutes a week)	Vigorous physical activity (minutes a week)
Minimum targets	≥150	≥75
Targets for more extensive health benefits	≥300	≥150

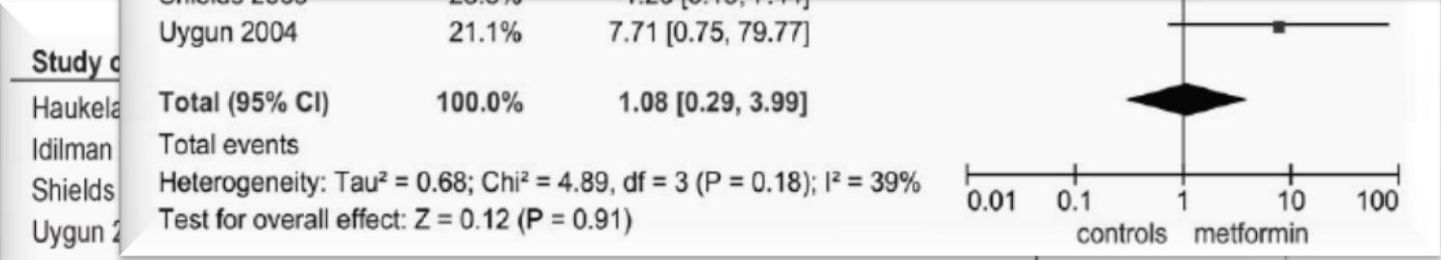
EASL guidelines

Energy restriction	<ul style="list-style-type: none">• 500-1000 kcal energy defect, to induce a weight loss of 500-1000 g/week
	<ul style="list-style-type: none">• 7-10% total weight loss target
	<ul style="list-style-type: none">• Long-term maintenance approach, combining physical activity according to the principles of cognitive-behavioural treatment
Macronutrient composition	<ul style="list-style-type: none">• Low-to-moderate fat and moderate-to-high carbohydrate intake• Low-carbohydrate ketogenic diets or high-protein
Fructose intake	<ul style="list-style-type: none">• Avoid fructose-containing beverages and foods
Alcohol intake	<ul style="list-style-type: none">• Strictly keep alcohol below the risk threshold (30 g, men; 20 g, women)
Coffee drinking	<ul style="list-style-type: none">• No liver-related limitations
Exercise/physical activity	<ul style="list-style-type: none">• 150-200 min/week of moderate intensity aerobic physical activities in 3-5 sessions are generally preferred (brisk walking, stationery cycling)• Resistance training is also effective and promotes musculoskeletal fitness, with effects on metabolic risk factors• High rates of inactivity-promoting fatigue and daytime sleepiness reduce compliance with exercise

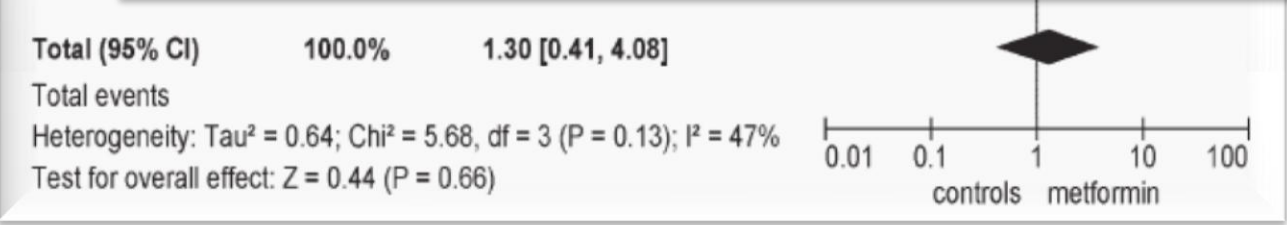
Requiem pour la metformine ...



FIBROSE



INFLAMMATION



STEATOSE

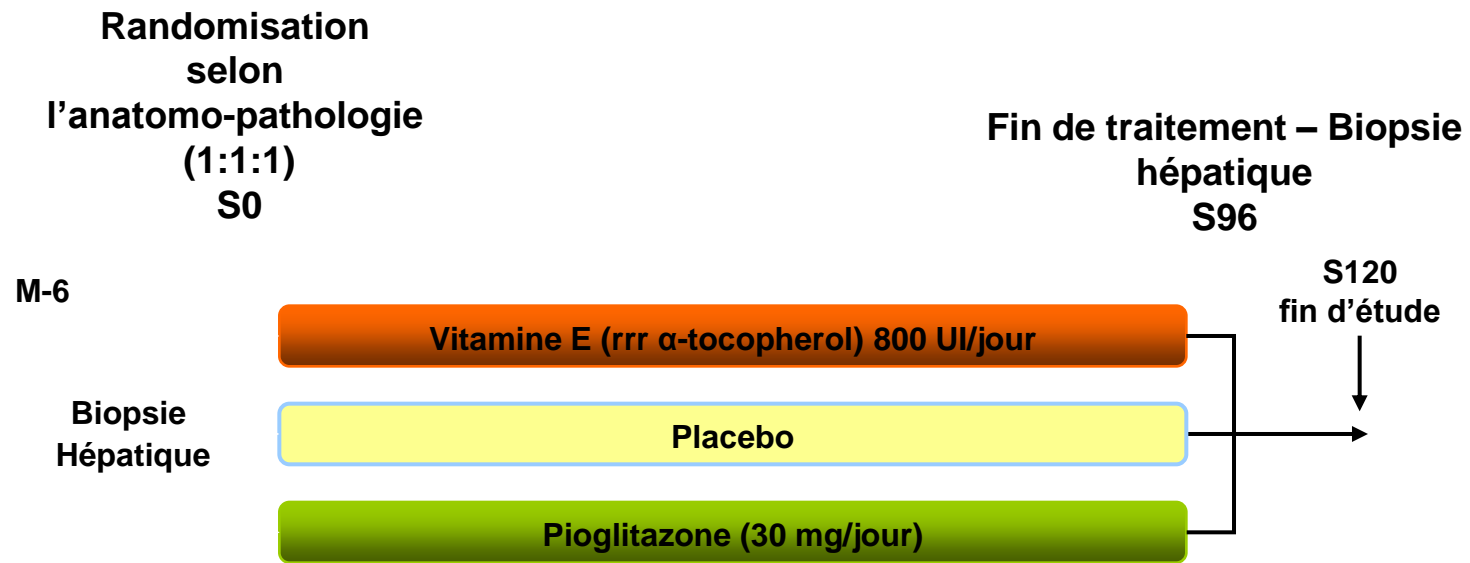
Glitazones : Etudes contrôlées

	Molécules	n	Durée	Biol	Stéat	Inflam	Fibrose
Belford 2006	Pioglitazone vs placebo	28 27	6 mois	+	+	+	NS
Ratziu 2008	Rosiglitazone vs placebo	32 31	12 mois	+	+	NS	NS
Laury 2008	Pioglitazone vs placebo	34 35	12 mois	+	+	+	NS

Pioglitazone versus vitamine E

Essai PIVENS

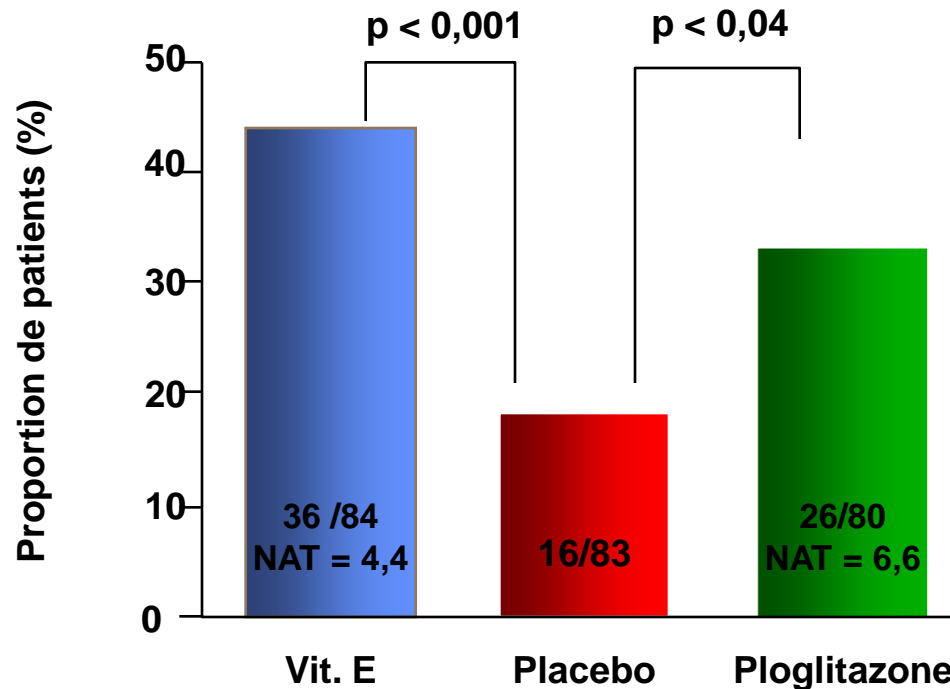
- Étude prospective randomisée, multicentrique
- 247 patients
- Critère inclusion : score de Kleiner (NAFLD *activity score*) ≥ 5
- Critère exclusion : alcool > 20 g/j chez ♀, > 30 g/j chez ♂, diabète, cirrhose, ATCD chirurgie bariatrique, autre trt NASH



Pioglitazone ou vitamine E

Essai PIVENS

- Objectif primaire : diminution d'au moins 2 points du score de NAS avec diminution d'au moins un point de la ballonisation sans aggravation de la fibrose
- Seuil de signification : $p < 0,025$



Toxicité des nouvelles molécules

- Glitazones
 - Prise pondérale
 - Toxicité cardiaque (rosiglitazone)
 - Cancer de la vessie (pioglitazone)
- Rimonabant
 - Troubles psychiatriques

*Nissen SE et al, NEJM 2007
Crittenden R et al, Lancet 2007
Rapport AFSSAPS*

AUDC : Etudes contrôlées

	Molécule	n	Durée mois	Biol.	Stéatose	Inflam.	Fibrose
Santos 2003	AUDC vs placebo	15 15	3	+	NS (scanner)		
Lindor 2004	AUDC (vs placebo)	107	24	+	+(NS)	-(NS)	-(NS)
Dufour 2006	AUDC	18	24	+	-	-	-
	AUDC+ vit E	18	24	+	+	+	-
Leuschner 2011	AUDC 23-28 mg/kg vs placebo	95 91	24	-	NS	NS	NS
Ratziu 2011	AUDC 25-33 mg/kg vs placebo	62 64	12	+			? (fibrotest)

Vitamine E: essais contrôlés

	Steatosis	Inflammation	Ballooning	NASH resolution	Fibrosis
--	-----------	--------------	------------	--------------------	----------

Harrison/1yr	-	-	-	-	-
--------------	---	---	---	---	---

PIVENS/2yrs	+	+	+	+	-
-------------	---	---	---	---	---

Nobili/2yrs	-	-	-	-	-
-------------	---	---	---	---	---

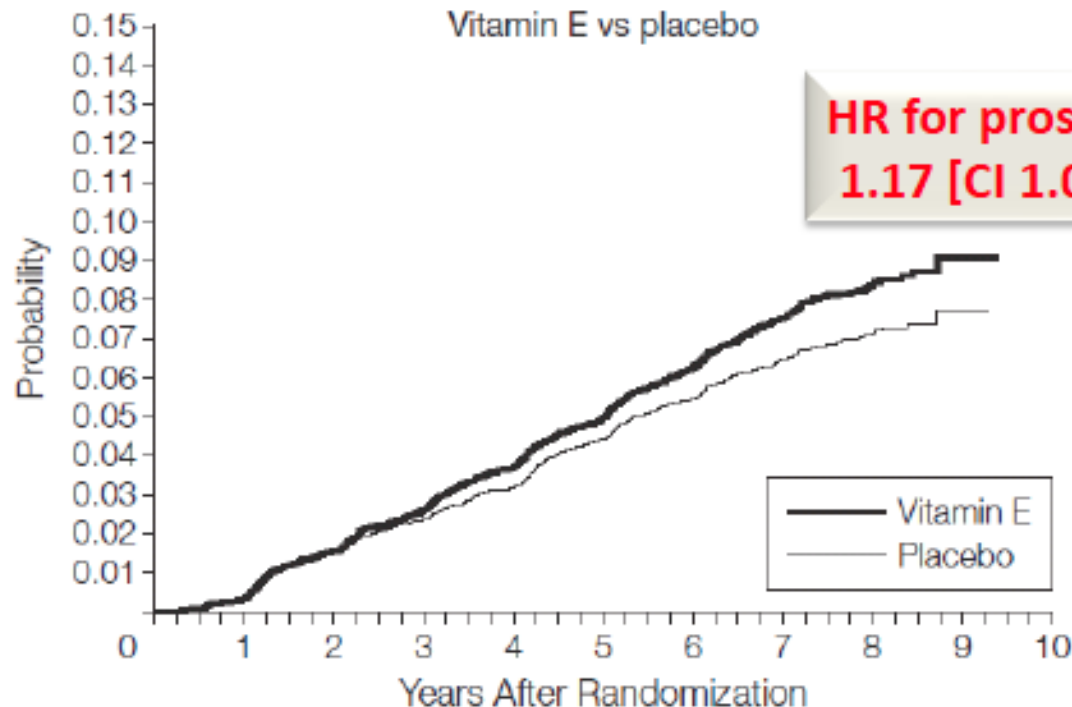
TONIC/2yrs	-	-	+	+	-
------------	---	---	---	---	---

*+ denotes improvement;
vs. placebo*

Vit E et risque de cancer de la prostate

SELECT trial 35533 males, >50 yr old , PA N, rectal ex N.

4 arms Se (200µg/d); VitE (400IU/d); Se+VitE; placebo



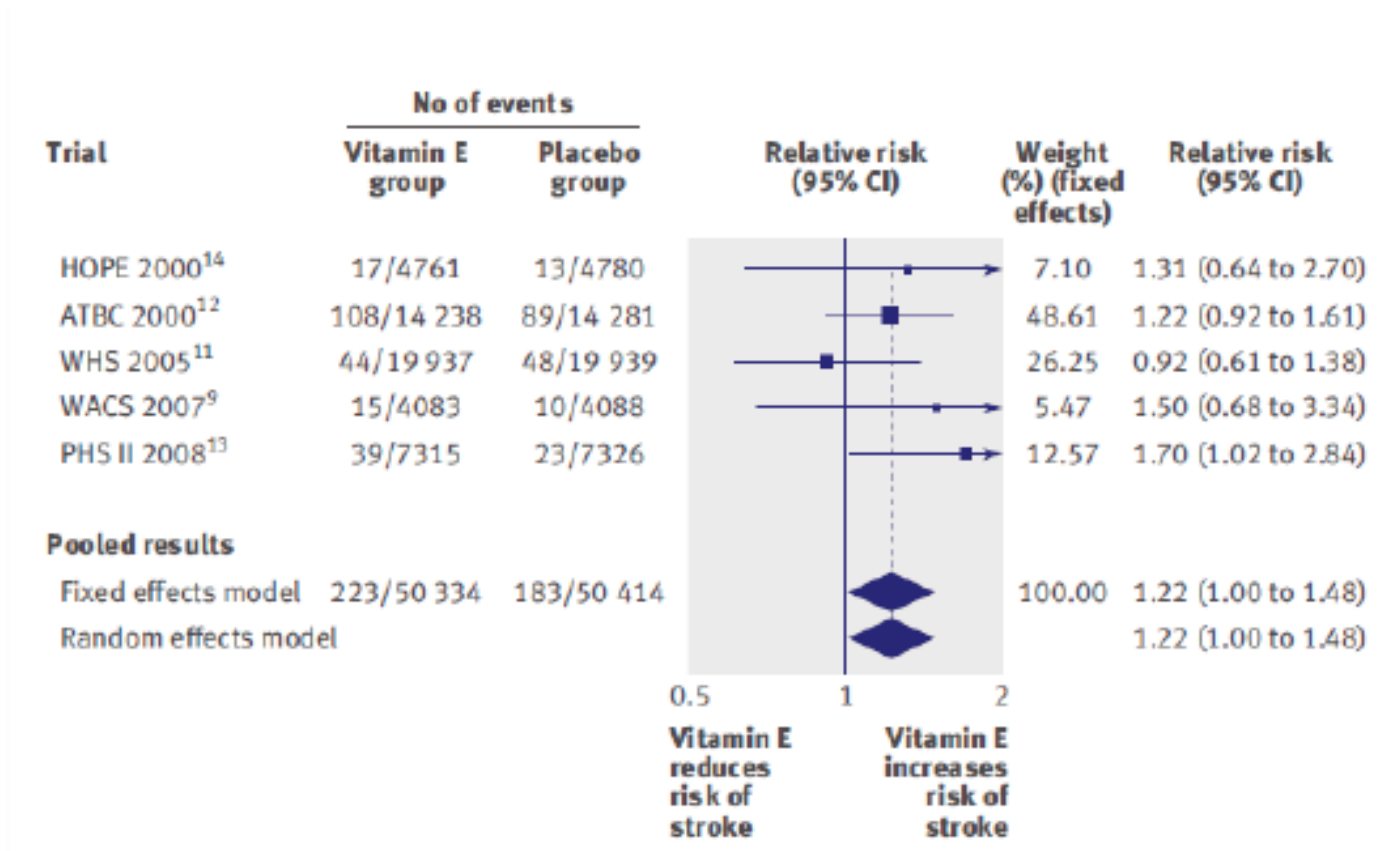
No. at risk

Placebo	8565	8344	8081	7831	7471	6399	4044	1833	70
Cumulative cases	32	127	201	268	367	446	503	524	529
Vitamin E	8620	8397	8150	7839	7442	6394	4010	1821	50
Cumulative cases	29	135	223	314	415	512	586	614	620

Lippman, JAMA 2009

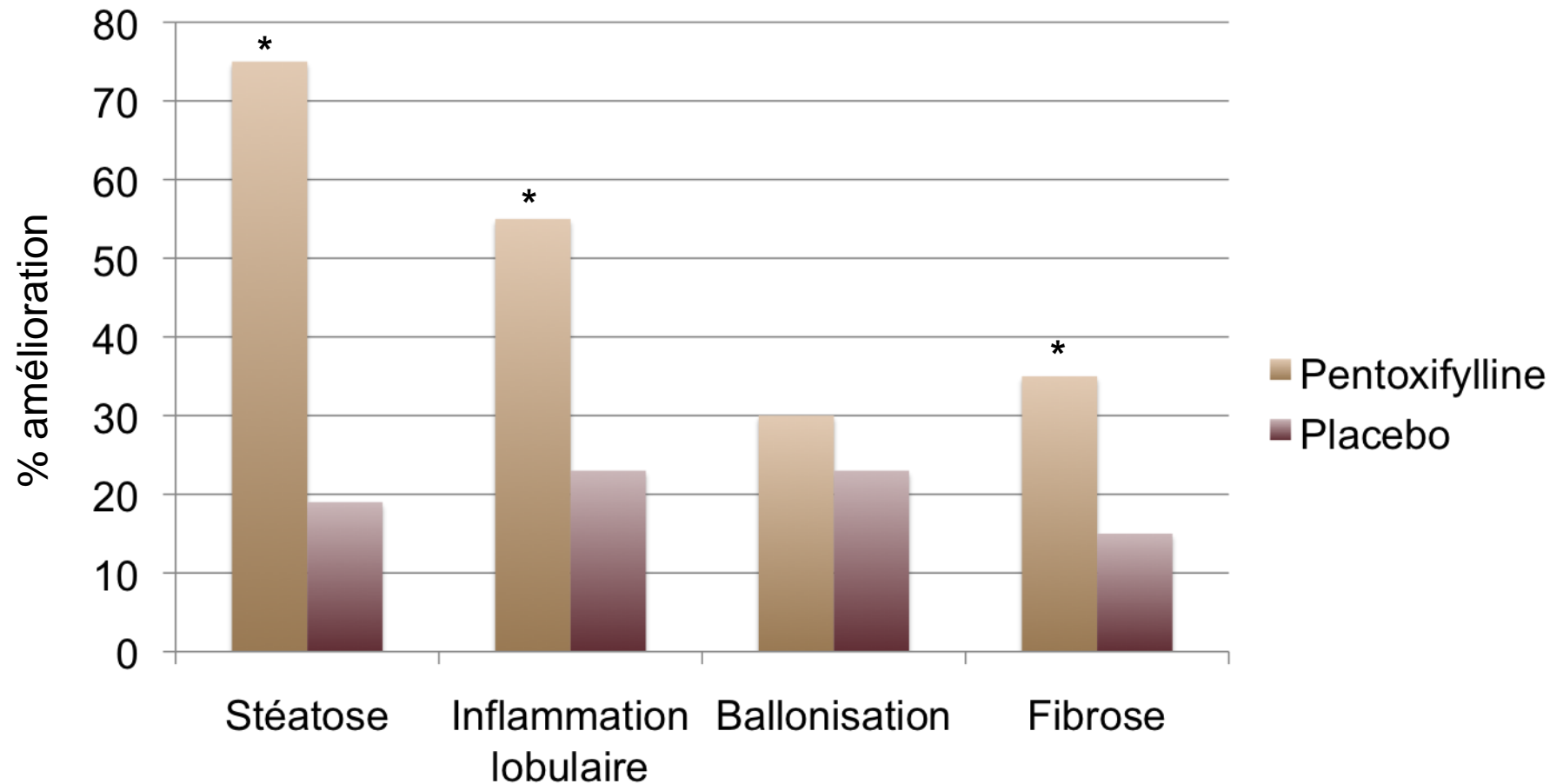
Klein, JAMA 2011

Vit E et risque d'AVC hémorragique



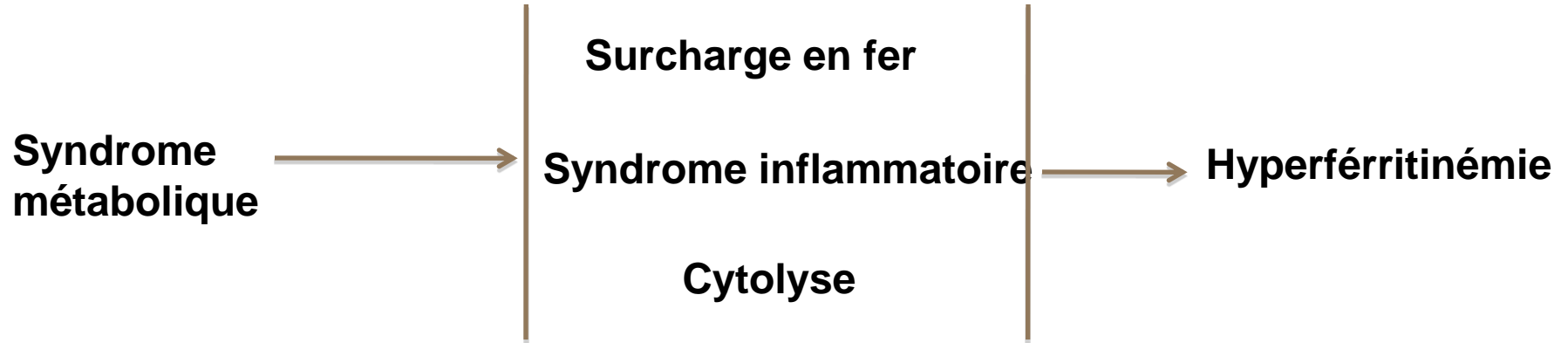
Pentoxifylline et NASH

55 patients NASH randomisés pentoxifylline 400mgx3/j vs placebo pdt 1 an



* $P < 0,05$

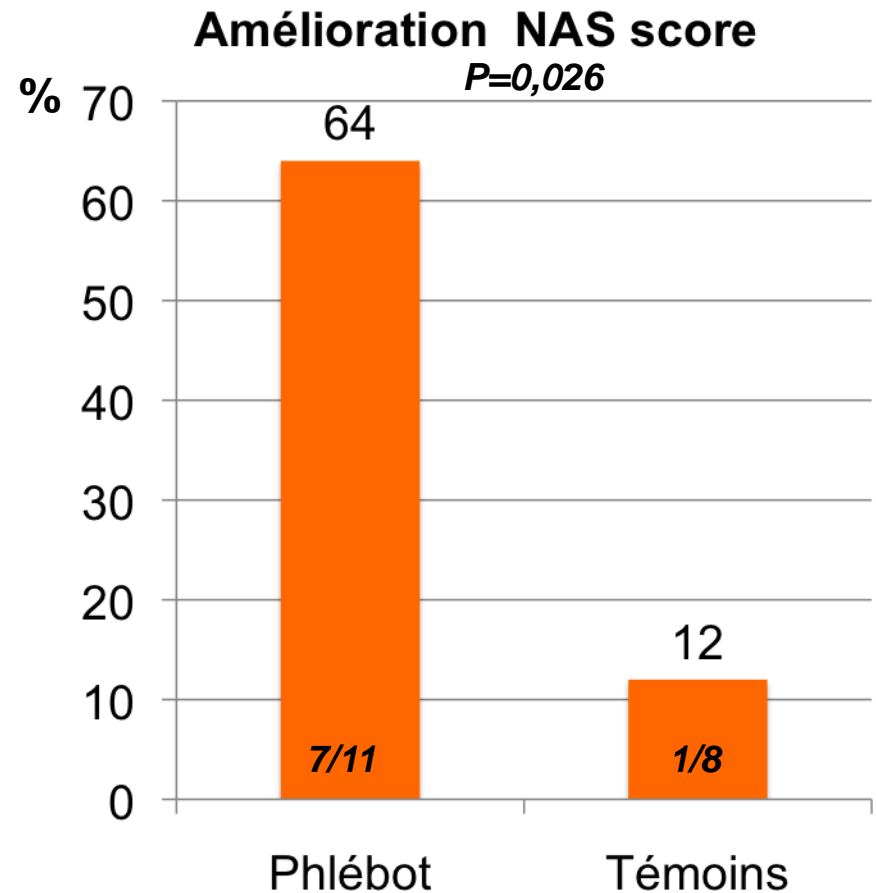
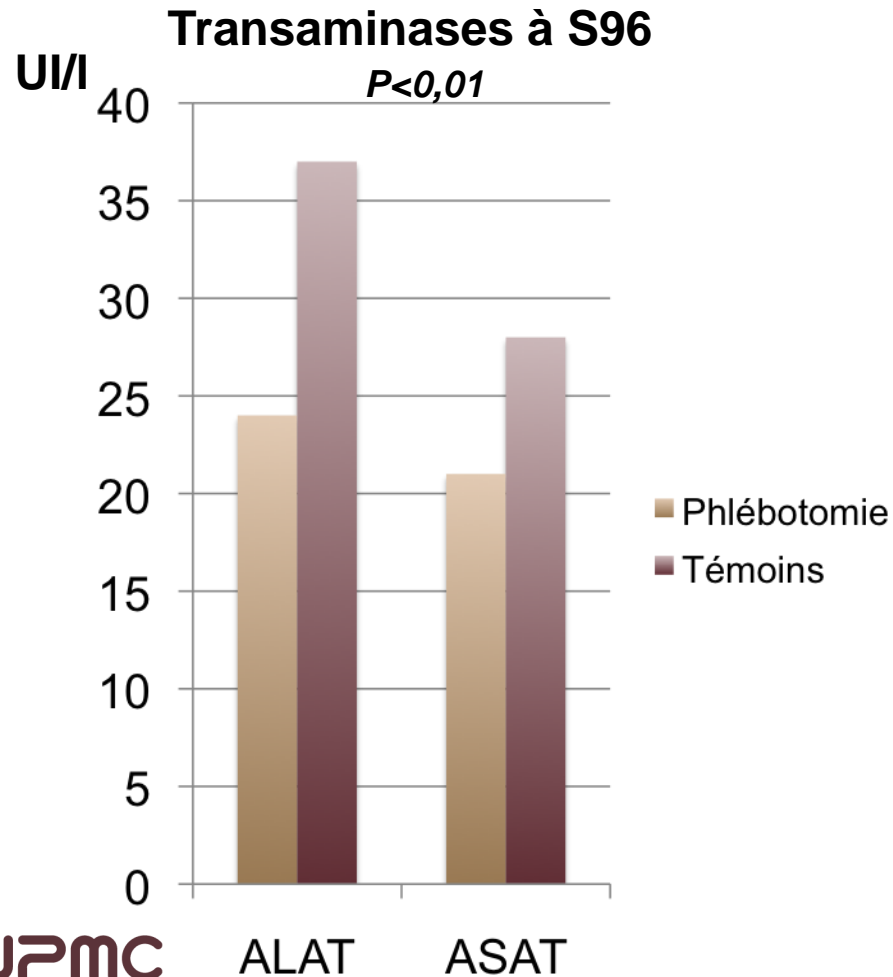
Causes d'hyperferritinémie au cours du syndrome métabolique



Déplétion martiale :

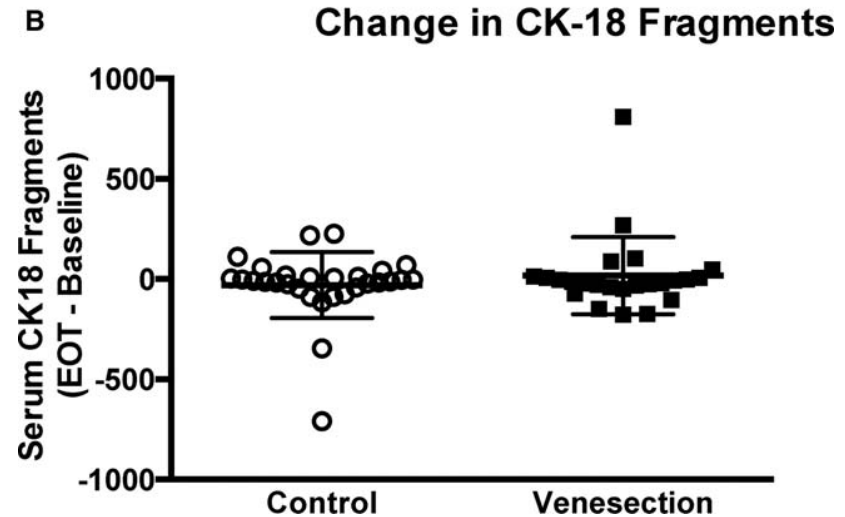
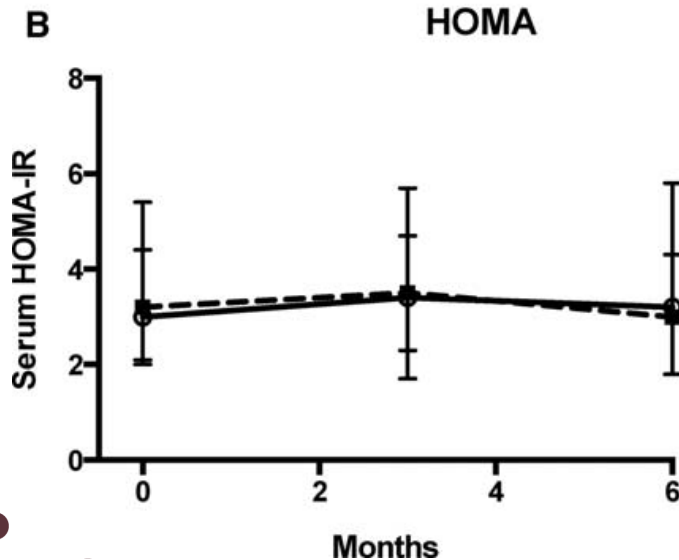
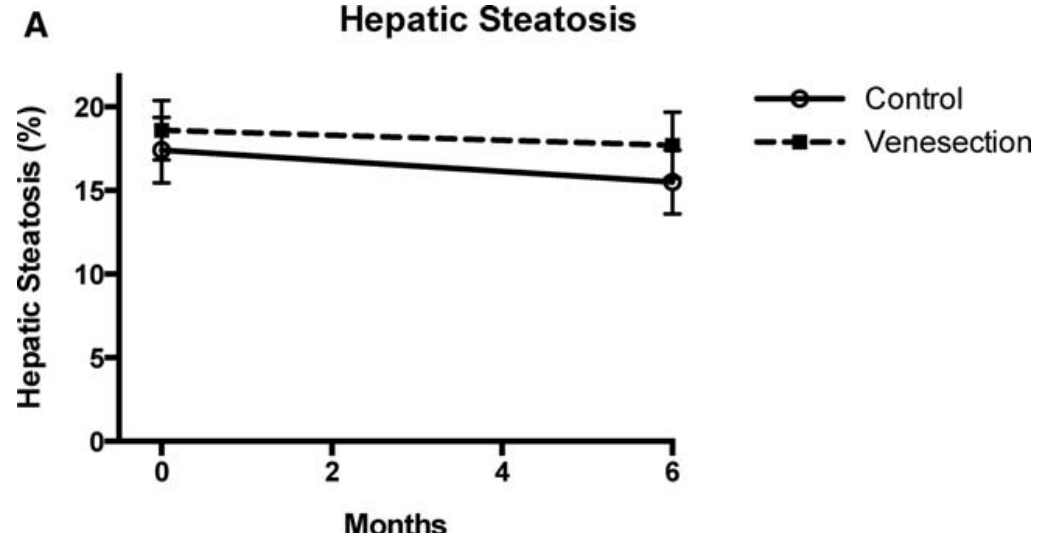
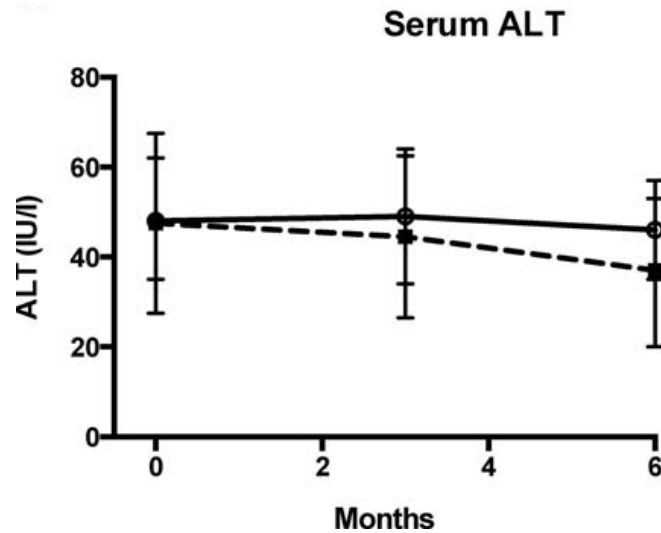
1 étude contrôlée positive

- NASH histologique avec « surcharge en fer » (ferritine >250ng/ml ou histologique)
- 21 traités par saignées (18±13) jusqu'à ferritine < 100 ng/ml vs 17 régime seul



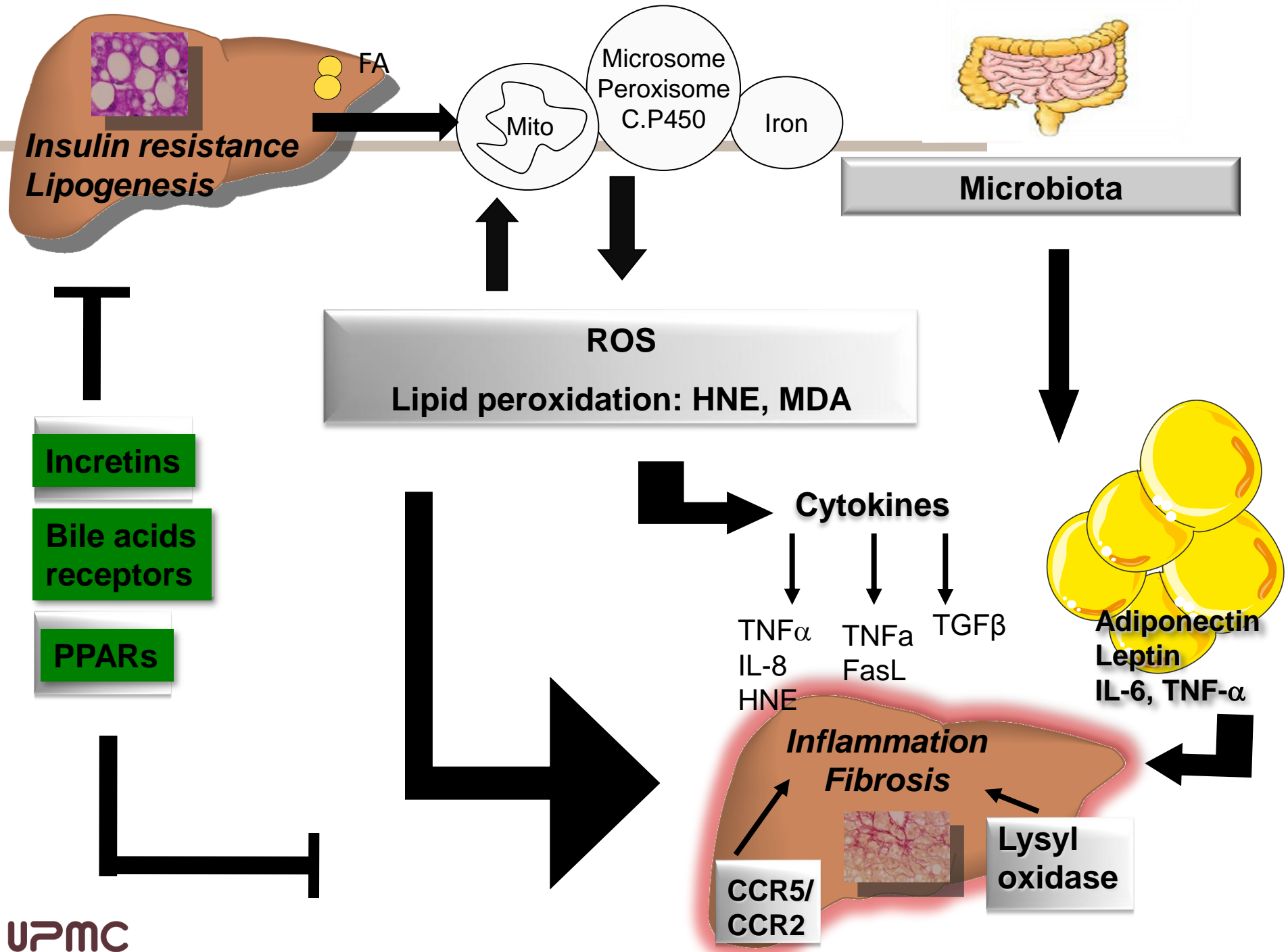
Déplétion martiale: 1 étude contrôlée négative

74 patients NAFLD à l'imagerie, randomisés phlébotomie vs pas de tt



Plan

- Qui traiter ?
- Comment traiter ?
 - Règles hygiéno-diététiques
 - Médicaments disponibles
- Les nouvelles cibles thérapeutiques
- En pratique



NASH: nouvelles cibles, nouvelles molecules

Action	Molecule	
• FXR agonist	<i>Obeticholic acid</i>	<i>oral</i>
• GLP-1 agonist	<i>Liraglutide</i>	<i>parenteral</i>
• PPAR $\alpha\delta$ agonist	<i>Elafibranor</i>	<i>oral</i>
• LOX-2 mab	<i>Symtuzumab</i>	<i>parenteral</i>
• CCR5/CCR2 antagonist	<i>Cenicriviroc</i>	<i>oral</i>

FDA guidelines : endpoints in NASH trials

- Cirrhosis occurrence: « primary endpoint for full approval »
- Reversion of NASH without worsening of fibrosis: « May be suitable for subpart H approval process but will require long-term post approval follow up to demonstrate that treatment prevents cirrhosis »
- NAS score: « Needs validation to demonstrate that a decrease reflects reduced risk of advanced fibrosis/cirrhosis ».
- Steatosis by IRM, ALAT, CK18: « Best suited for early phase proof of concept (phase 1/2a) studies »

Plan

- Qui traiter ?
- Comment traiter ?
 - Règles hygiéno-diététiques
 - Médicaments disponibles
- Les nouvelles cibles thérapeutiques
- En pratique

Comment je traite

AUDC 20 mg/kg/j + Toco 500 1cp/j

+ Régime/Exercice

**+ équilibre diabète (HbA1c < 7%)
+ correction hyperlipémie**

± saignées si hyperferritinémie

Comment je surveille un patient traité

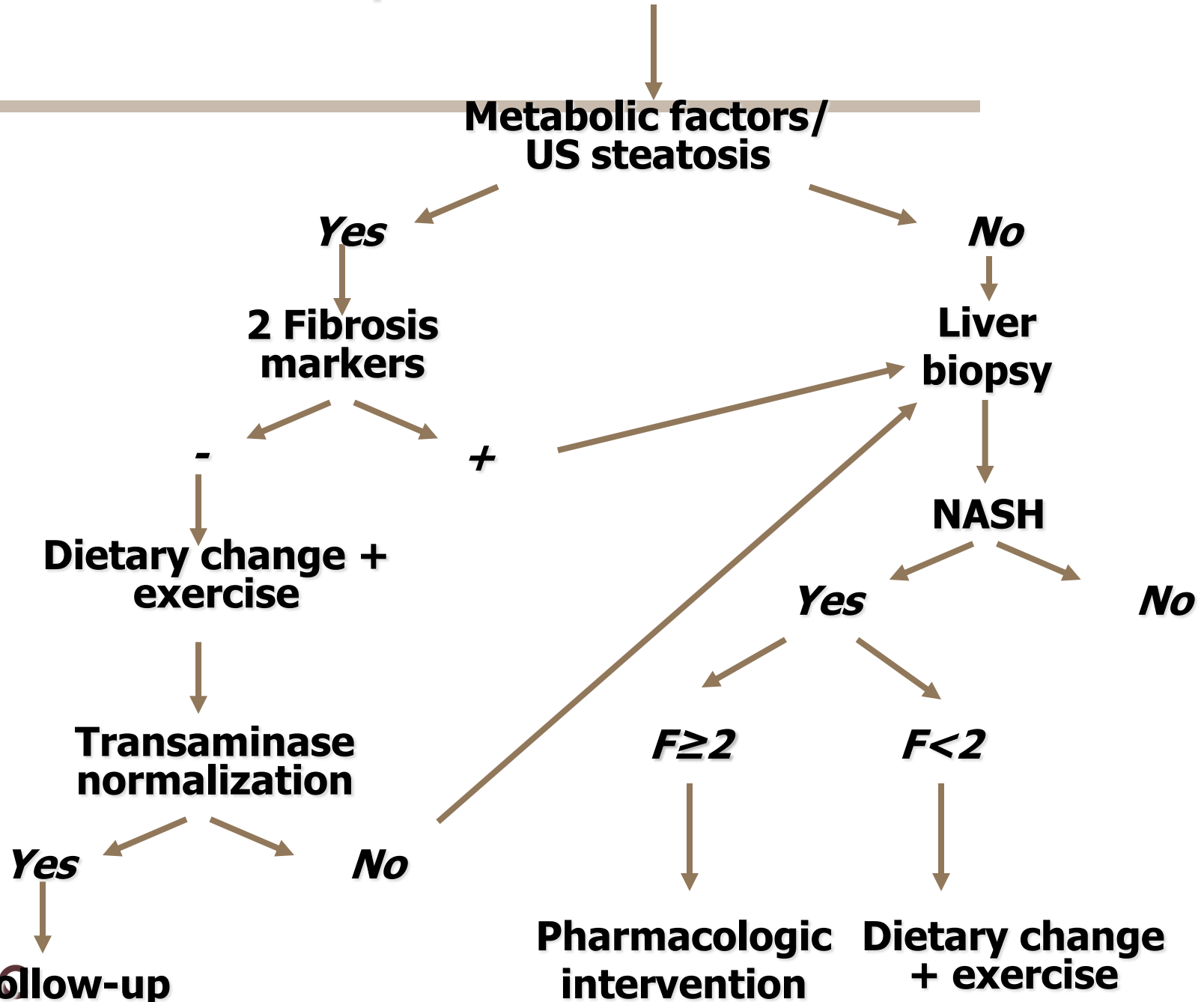
- Clinique: IMC, TT, critères métaboliques/3 mois
- Transaminases/3 mois
- HOMA/6 mois
- Marqueurs de fibrose/an
- Echographie/6 mois si F3/F4
- \pm PBH à 3 ans
- PSA/an si Vit E

Corrélations entre l'évolution de l'ALAT, des marqueurs d'insulinorésistance et la réponse histologique

Essai FLIRT rosiglitazone

Δ M12-M0	r	P
Δ ALAT	0.36	<0.005
Δ Insuline	0.34	0.008
Δ HOMA	0.34	0.008
Δ QUICKI	-0.27	0.035

Unexplained elevated transaminases



On-line registration!

www.quadratureregistration.com/nash



2nd Paris NASH Symposium

French-US Meeting

June 30, July 1, 2016

Institut Pasteur
28 Rue du Docteur Roux
75015 Paris • France

**Organised by
Arun Sanyal
& Lawrence Serfaty**

Virginia Commonwealth University School of Medicine,
Richmond, Virginia, US

&
Hôpital Saint-Antoine, APHP,
Inserm, Université Pierre & Marie Curie,
Paris, France

With the partnership of

