

# **Affections hépatiques associées à l'obésité chez l'enfant**

Dr Valérie McLin

Centre Suisse des Maladies du Foie de l'Enfant

Morges, le 30 avril 2015

[valerie.mclin@hcuge.ch](mailto:valerie.mclin@hcuge.ch)

## Plan

Définition

Epidémiologie

Histoire naturelle

Pathophysiologie

Diagnostic

Dépistage

Prise en charge

## Plan

**Définition**

**Epidémiologie**

Histoire naturelle

Pathophysiologie

Diagnostic

Dépistage

Prise en charge

### Maladie hépatique

- simple stéatose (>5%) NAFLD → stéatose + inflammation NASH  
**avec ou sans fibrose**
- en l'absence d'autres causes d'accumulation de graisses
- documentée à la biopsie

## Epidémiologie

**USA:** maladie hépatique la plus fréquente chez l'enfant

→ 3% en 2000 (NHANES—toutes ethnies)

→ 2-17% en 2006 (autopsie)—surtout hispaniques

Corréler à la prévalence de l'obésité: 17% 2-19 ans

87% des sujets obèses

**Europe:** absence de données épidémiologiques claires (3-10%)

- ↑ prévalence obésité

Italie: 2 mo

- dépistage difficile

## Plan

Définition

Epidémiologie

**Histoire naturelle**

Pathophysiologie

Diagnostic

Dépistage

Prise en charge

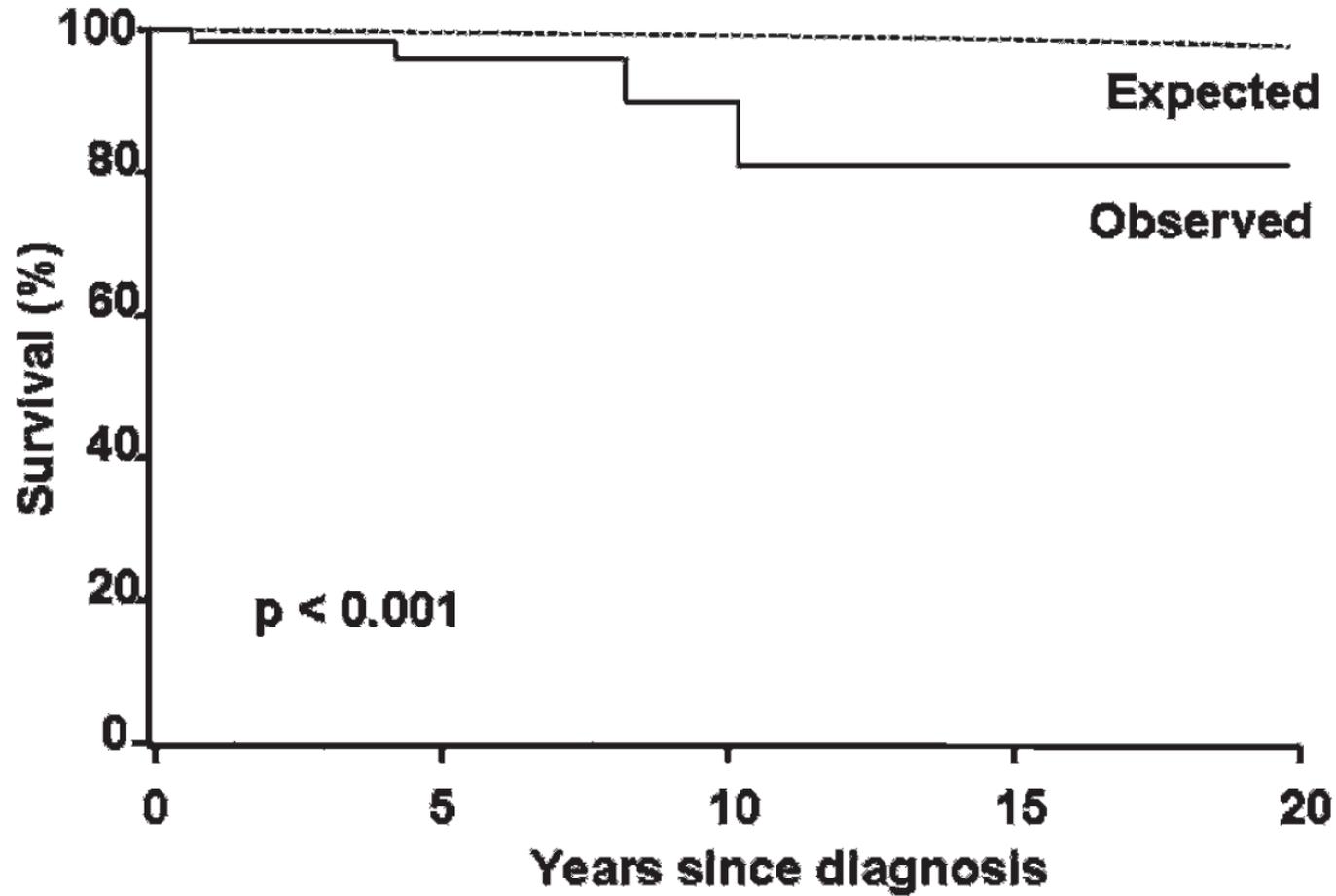
### Une seule étude

- Retrospective
- N=66
- F/U 6.4 ans (0.5-20a)

### Résultats

- 2 transplantations hépatiques dont 1 re-transplantation
- 5 biopsies follow-up: 2 → fibrose sévère

## Histoire naturelle



## Plan

Définition

Epidémiologie

Histoire naturelle

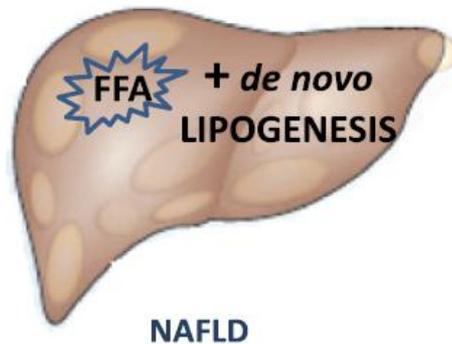
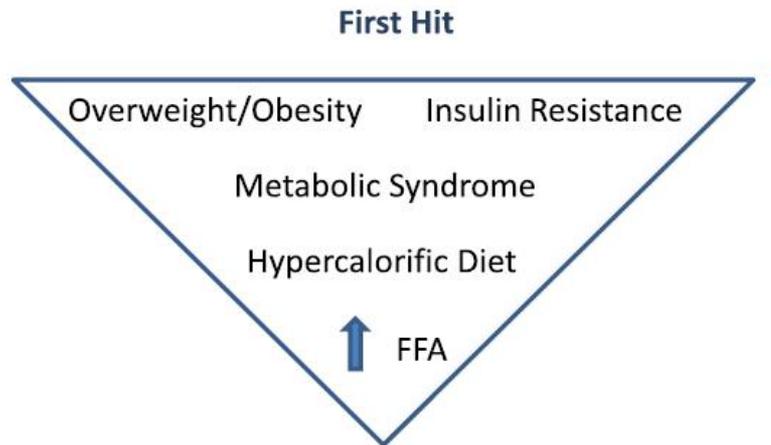
**Pathophysiologie**

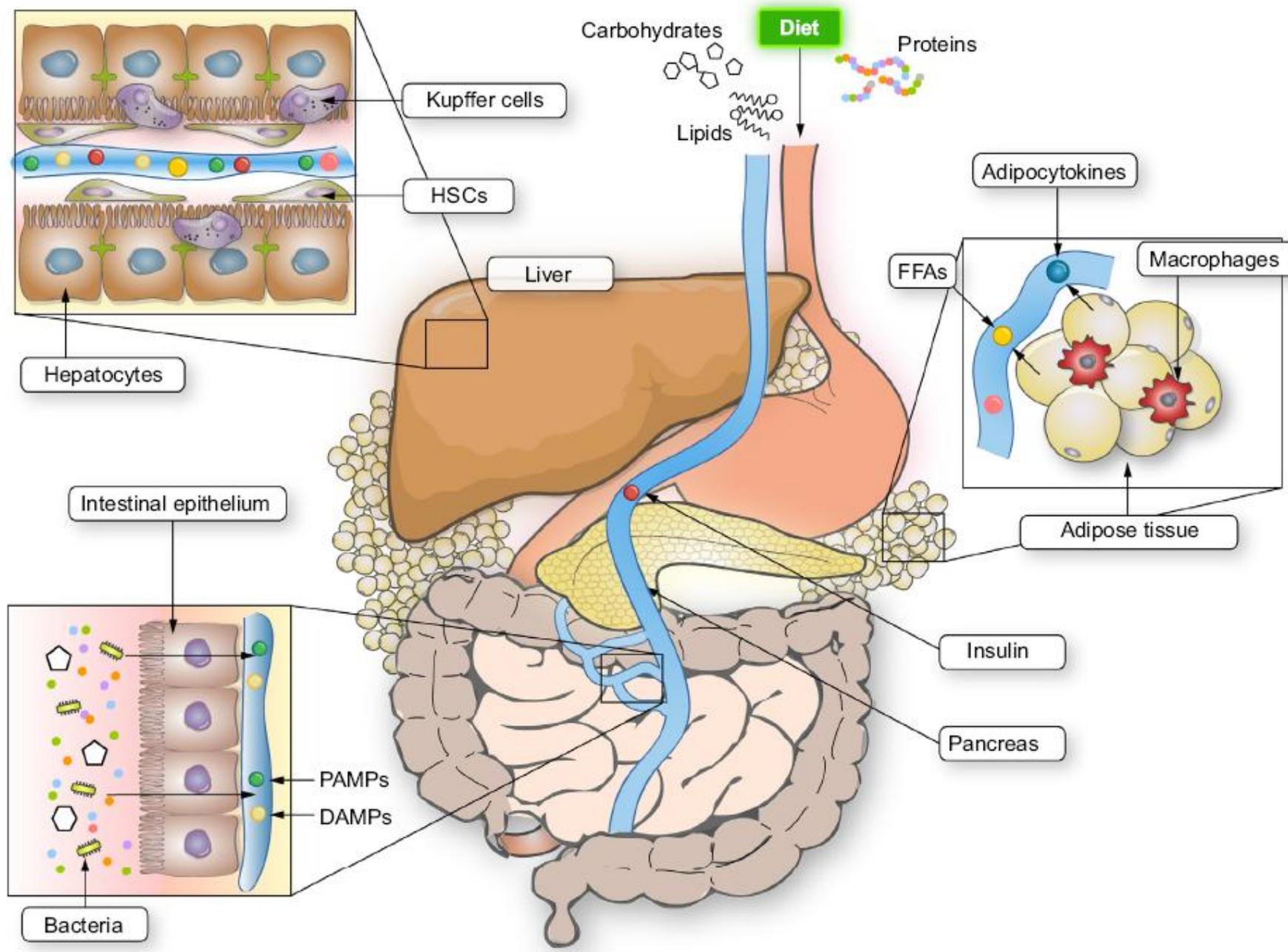
Diagnostic

Dépistage

Prise en charge

## Two hit hypothesis





### Fibrose:

activation cellules étoilées → myofibroblastes

**Stress oxydatif:** ↑ acides gras libres → ROS

**Lipotoxicité** → nécrose & perturbations ADN

**Adipokines:** leptine ↔ adiponectine

 **HSCs** 

## Génétique

**Table 1. Genetic variants influencing the susceptibility to NAFLD and NASH during the developmental age.**

Gene	Function	SNP	Protein variant	Activity	MAF	Effect on steatosis	Effect on fibrosing NASH
<i>PNPLA3</i> , patatin-like phospholipase domain containing 3	Lipid remodelling, lipogenesis	rs738409 C>G	Ile148Met	Increased lipogenesis ?	0.19	↑↑	↑↑
<i>GCKR</i> , glucokinase regulatory protein	Glucose uptake, lipogenesis	rs780094 C>T	Pro446Leu	Loss of regulatory function	0.45	↑	?
<i>SOD2</i> , superoxide dismutase 2, mitochondrial	Anti-oxidant response	rs4880 C>T	Ala16Val	Loss of mitochondrial import	0.49	none	↑
<i>ENPP1</i> , ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1	Insulin signalling	rs1044498 A>C	Lys121Gln	Loss of inhibitory function	0.29	none	↑
<i>IRS1</i> , insulin receptor substrate 1	Insulin signalling	rs1801278 G>C	Gly972Arg	Loss of function	0.05	none	↑
<i>KLF6</i> , Kruppel-like factor 6	Fibrogenesis, glucose metabolism and lipogenesis	rs3750861 G>A	IVS1-27G>A	Altered splicing	0.06	?	↑
<i>LPIN1</i> , lipin-1	Lipogenesis, adipogenesis	rs13412852 C>T	Non coding SNP	Unknown	0.35	↑	↑

SNP, single nucleotide polymorphism; MAF, minor allele frequency, in European healthy subjects.

The number of arrows is related to the strength of both the genetic association and the available evidence.

**Pathophysiologie**

**Sexe**

**Ethnie**

**Vie intrautérine**

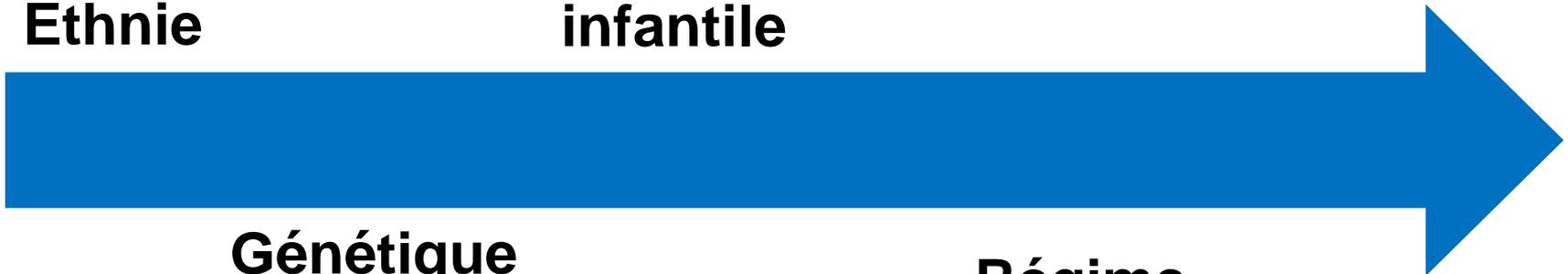
**Alimentation**

**infantile**

**Sédentarité**

**Génétique**  
**SNP**

**Régime**



## Plan

Définition

Epidémiologie

Histoire naturelle

Pathophysiologie

**Diagnostic**

Dépistage

Prise en charge

## Diagnostic

Sujet avec facteurs de risque

Histologie compatible

Autres pathologies exclues

## Diagnostic

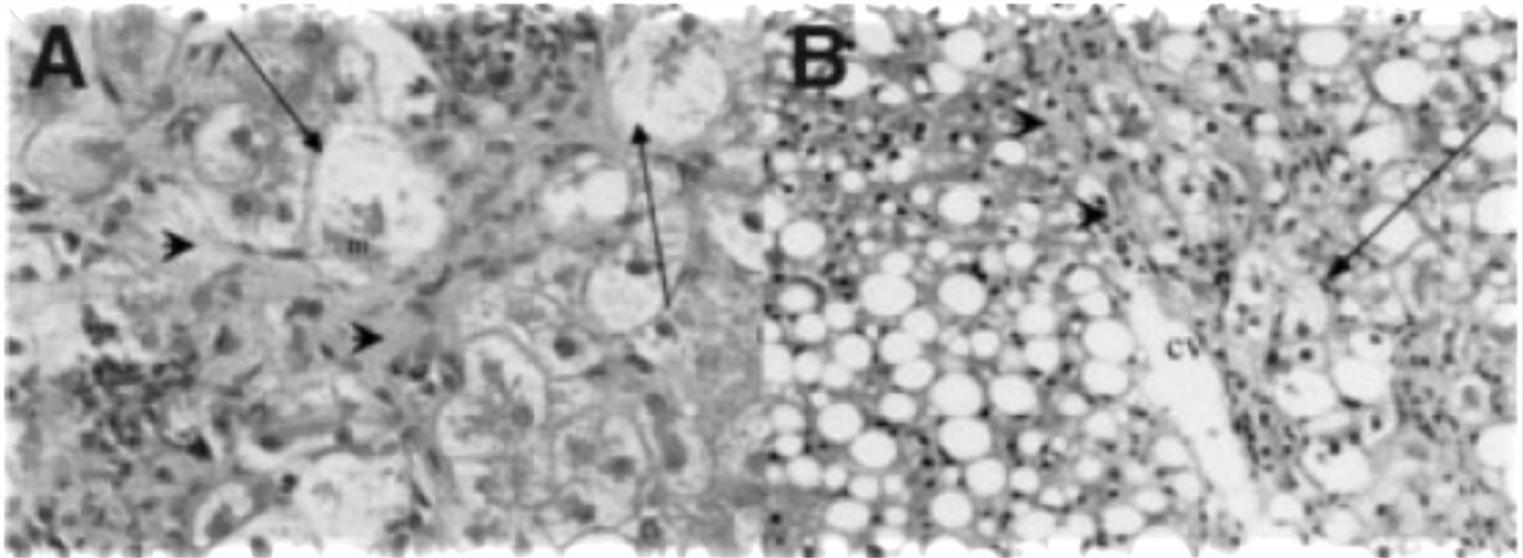
1. Bilan biologique
2. Echographie: foie hyperéchogène
3. IRM: fat fraction
4. Biopsie hépatique: gold standard

**Table 1. Definition for NASH Types**

	Type 1		
Ballooning degeneration	+	+	-
Perisinusoidal fibrosis	-	+	+
Steatosis	+		
Portal inflammation	-		
Portal fibrosis	-		

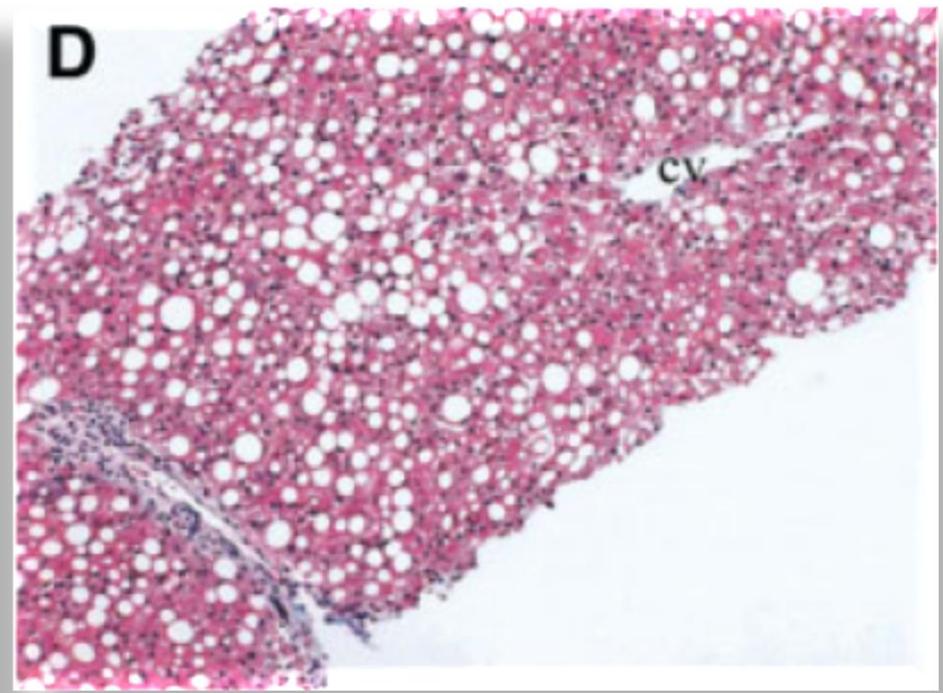
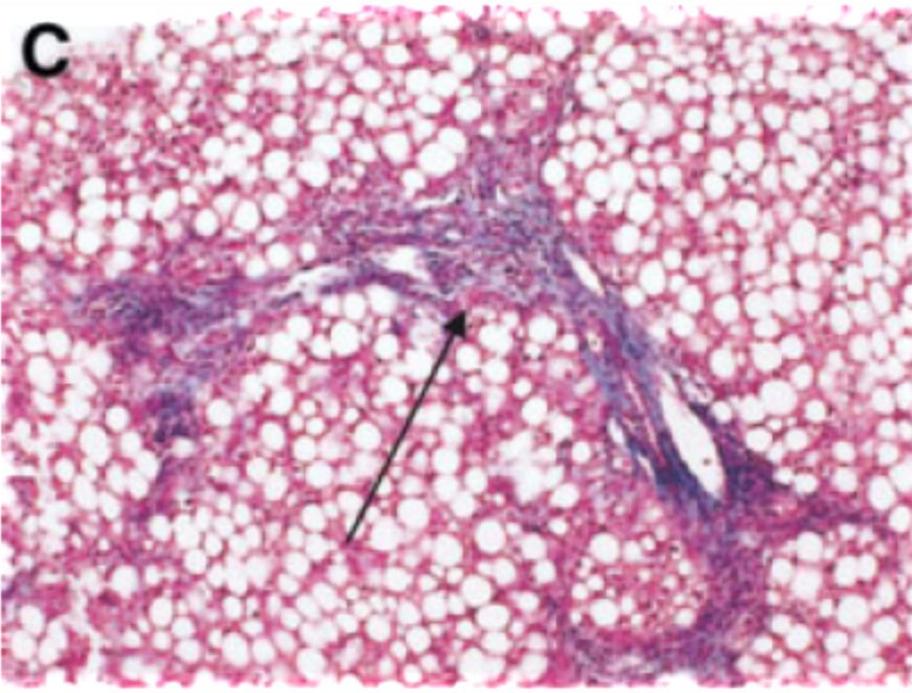
+, feature is present; -, feature is absent.

## Histologie: type I



**Ballooning**

## Histologie: type 2



**Inflammation et fibrose portales**

## Diagnostic-NAS score histologique

Ballonisation	0-2	Fibrose?
Inflammation	0-3	Localisation de l'inflammation?
Stéatose	0-3	

**NASH >5**



**Dépistage**

## Suivi? Dépistage?

**Pas de directives evidence-based  
→ recommandations d'experts**

**→ BMI >97% & BMI >90%-97% + facteur de risque**

ALT (gGT?) 2x/an

Si ALT >2x ULN x 1 an

**→ consultation spécialisée**

# Notre responsabilité

Dépistage des patients à risque

Identifier / exclure d'autres causes

Eviter d'évaluation NAFLD → NASH

Eviter la progression **du** NASH

## Facteurs de risque

Surpoids (>90%) et obésité (>97%)

Syndrome métabolique (1 critère)

Sexe masculin

Prématurité

Ethnie hispanique

Post-pubertaire

Anamnèse familiale + de NAFLD

## Syndrome métabolique

- ↑ pression artérielle
- HDL cholesterol ↓
- ↑ triglycerides
- ↑ glycémie à jeun
- Obésité abdominale (+ 5cm → ↑ risque 1.4x)

→ Ad intervention

Et si.....

Pas de facteurs de risque?

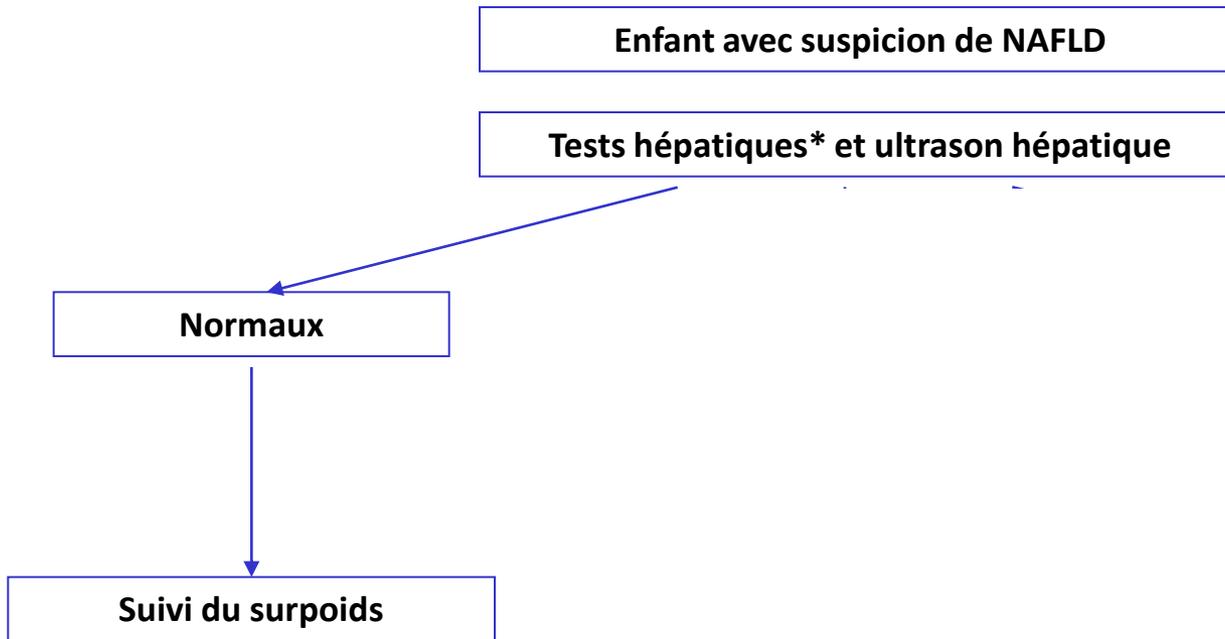
Absence d'amélioration des tests hépatiques post-intervention

TABLE 2. Causes of fatty liver disease in children

General or systemic	Genetic-metabolic causes	Other rare hereditary genetic disorders	Drugs' hepatotoxicity
Acute systemic disease	Cystic fibrosis and Shwachman syndrome	Alström syndrome	Ethanol
Acute starvation	Wilson disease	Bardet-Biedl syndrome	Ecstasy, cocaine
Protein energy malnutrition	$\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency	Prader-Willi syndrome	Nifedipine
Total parenteral nutrition	Galactosemia	Cohen syndrome	Diltiazem
Obesity/metabolic syndrome	Fructosemia	Cantu syndrome (1p36 deletion)	Estrogens
Polycystic ovary syndrome	Cholesteryl ester storage disease	Weber-Christian disease	Corticosteroids
Obstructive sleep apnea	Glycogen storage disease (types I and VI)		Amiodarone
Rapid weight loss	Mitochondrial and peroxisomal defects of fatty acid oxidation		Perhexiline
Anorexia nervosa	Madelung lipomatosis		Coralgil
Cachexia	Lipodystrophies		Tamoxifen
Inflammatory bowel disease	Dorfman-Chanarin syndrome		Methotrexate
Celiac disease	Abeta or hypobetalipoproteinemia		Prednisolone
Hepatitis C	$\alpha$ - and $\beta$ -oxidation defects		Valproate
Nephrotic syndrome	Porphyria cutanea tarda		Vitamin
Type 1 diabetes mellitus and Mauriac syndrome	Homocystinuria		L-asparaginase
Thyroid disorders	Familial hyperlipoproteinemias		Zidovudine and HIV treatments
Hypothalamo-pituitary disorders	Tyrosinemia type 1		Solvents
Blind loop (bacterial overgrowth)	Bile acids synthesis defects		Pesticides
	Congenital disorders of glycosylation		
	Turner syndrome		
	Organic acidosis		
	Citrin deficiency		
	HFE (hemochromatosis)		

Examens de laboratoire	Ce qu'il faut rechercher / exclure
FSC, tests hépatiques, glycémie à jeun, insulinémie, fx rénale, coagulation, ac urique	
Profil lipidique	Dyslipidémies familiales
Fonction thyroïde	Hypothyroïdie
Ceruloplasmine et Cu urinaire	Wilson
Sérologies virales	Hépatite virale
Protéine C-réactive	Maladie systémique?
IgA totales et anti TTG	coeliakie
CPK	Maladie musculaire, lipodystrophies
Lactate, NH <sub>3</sub> , bilan métabolique	Maladie métabolique
Immunoglobulines	Hépatite autoimmune
Test de la sueur	Mucoviscidose
Alpha 1 antitrypsine	Déficit

# Algorithme suspicion de NAFLD



\* ALT, GGT

## Tests non invasifs

**Imagerie:** elastographie par RM

**Sang:** CK18

**Pediatric NAFLD Fibrosis Index:**

age, circonférence taille et  
triglycerides

>9 → PPV 98.5%

## Plan

Définition

Epidémiologie

Histoire naturelle

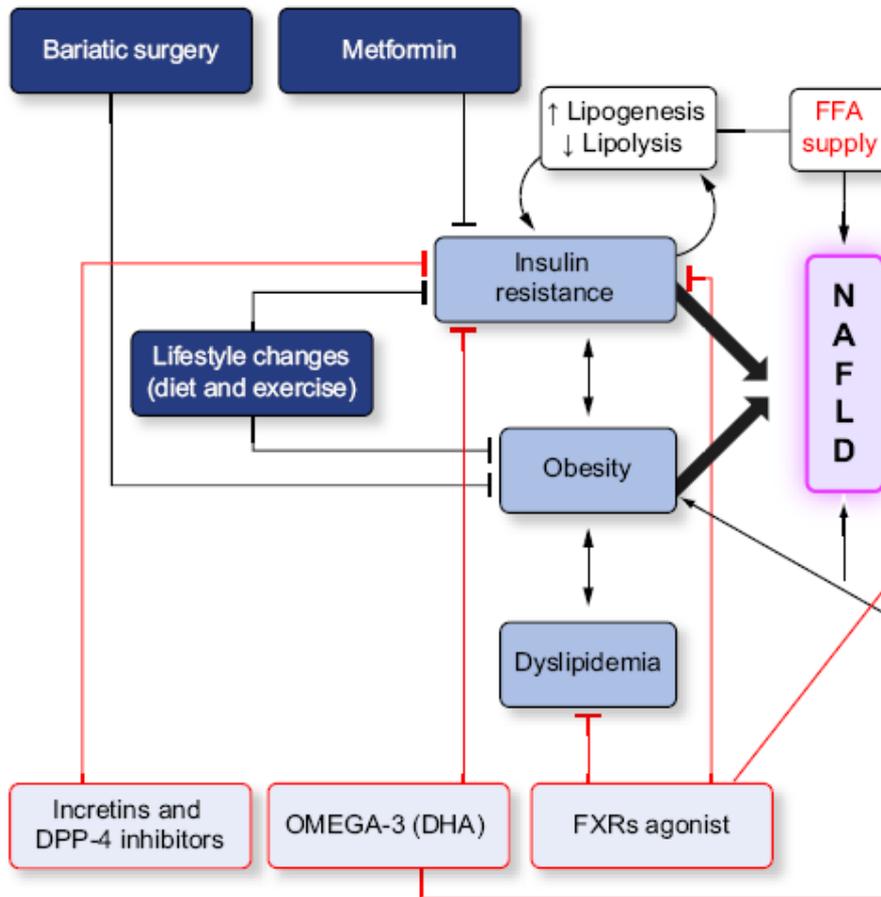
Pathophysiologie

Diagnostic

Dépistage

**Prise en charge**

# Prise en charge



## Prise en charge: ce qui n'aide pas

Vitamine E

Vitamine E & acide ascorbique

Acide ursodeoxycholique

Glitazones

## Traitement: ce qui a fait ses preuves

### Acide docosahexaénoïque (DHA)

- ↓ contenu hépatique en graisses
- ↓ insulino-résistance
- ↓ ALT
- ↓ triglycérides
- ↓ IMC
- Amélioration histologique

→ Durée: 16 mois

**Table 2. Novel potential NAFLD treatment targets still partially explored in adults and/or children.**

Drug class	Target/mechanism of action	References
Probiotics	Gut-liver axis	Vajro <i>et al.</i> , 2011
Omega-3 DHA (docosahexaenoic acid)	Dyslipidemia/insulin resistance	Nobili <i>et al.</i> , 2011
Pentoxifylline and anti-TNF- $\alpha$	TNF- $\alpha$ pathway	Li <i>et al.</i> , 2011
Incretins and dipeptidyl dipeptidase (DPP)-4 inhibitors	Insulin resistance	Nguyen <i>et al.</i> , 2012 Shirakawa <i>et al.</i> , 2011
Agonist of the farnesoid X receptor (FXR)	FXRs pathway	Fuchs <i>et al.</i> , 2012
Bariatric surgery	Obesity natural killer T cells	Pardee <i>et al.</i> , 2009 Weiner <i>et al.</i> , 2010

**Obeticholic acid → amélioration de la NASH (biopsie)**

**Durable**

**Traitement: ce qui a fait ses preuves**

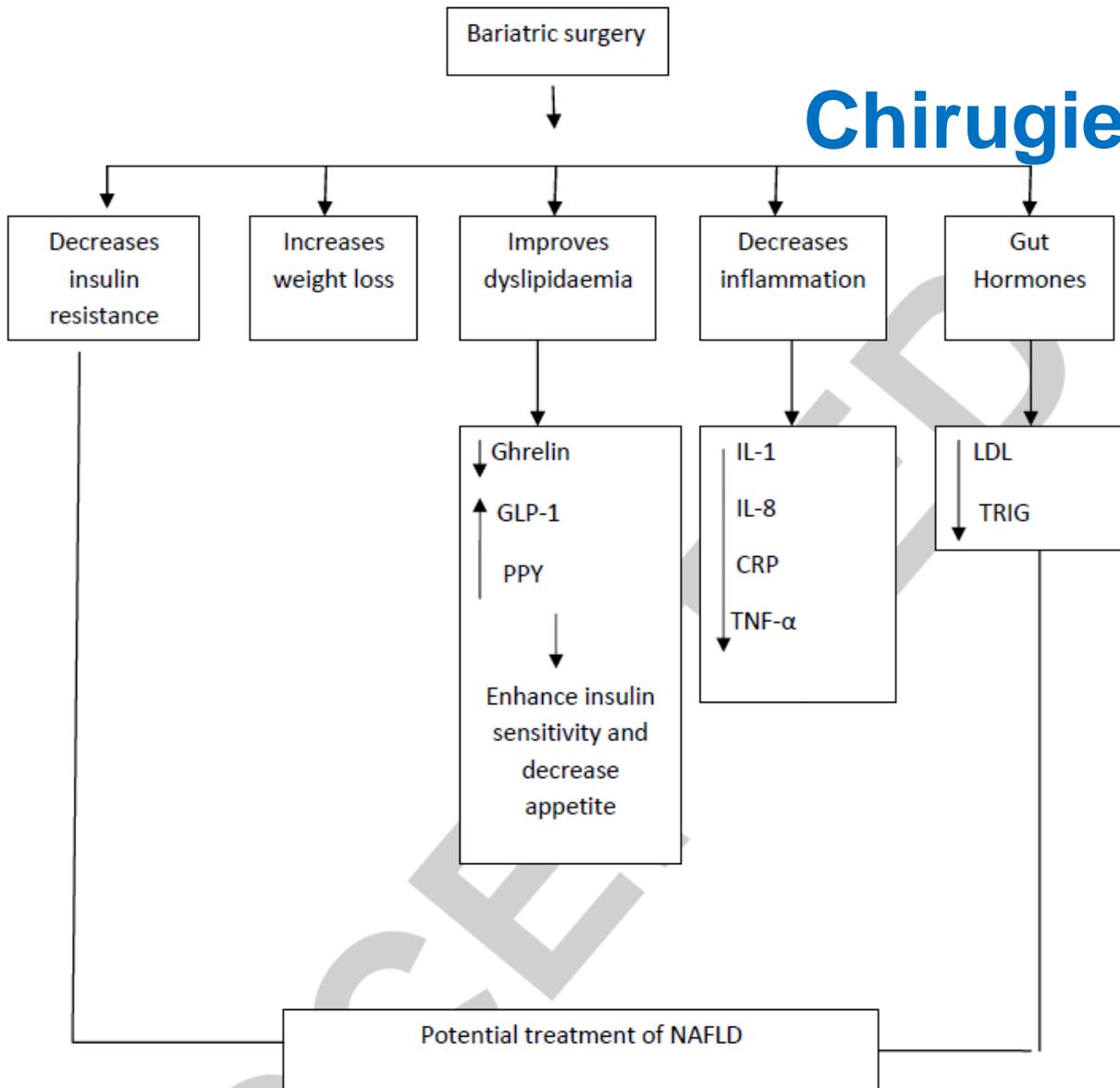
Modification style de vie

Chirurgie

## Traitement: modification du style de vie

- But: augmenter sensibilité à l'insuline
- 5-10% perte pondérale → amélioration histologique
- Difficile à maintenir!!!

# Chirurgie de l'obésité



# Chirurgie

BMI > 40 + co-morbidités severes

BMI > 50 + co-morbidités modérées

## **Additional criteria for adolescents**

- Have attained 95% of adult stature
- Have failed to attain a healthy weight with previous organized behavioural/medical treatments
- Demonstrate commitment to psychologic evaluation perioperatively
- Avoid pregnancy for one year after surgery
- Will adhere to nutritional guidelines after surgery
- Have decisional capacity and will provide informed assent/consent, as age-appropriate

## Conclusion

Maladie multifactorielle

Impact sur **l'espérance de vie**

**Suspecter si BMI > 90%**

**Dépister** chez l'enfant obèse ou en surpoids > 10 ans

Histologie différente de celle de l'adulte

Seul traitement efficace: modifications du style de vie

*rarement: chirurgie*

**Exclure autres maladies**

si absence de facteurs de risque

pas d'amélioration avec intervention

## L'avenir

La role de la génétique dans le screening

Screening non invasif

Approche multimodale (style de vie + DHA +... )

## Traitement: prise en charge multidisciplinaire en Suisse

Ville	Institution	Program
Genève	<u>Hôpitaux Univ. de Genève, Département de l'enfant et de l'adolescent</u>	<u>Contrepoids</u>
Lausanne	<u>Hôpital de l'enfance</u>	<u>Grandir en forme CHUV</u>
Locarno	<u>Ospedale regionale La Carità</u>	<u>baobad</u>
<u>Lugano</u>	<u>Ospedale regionale di Lugano</u>	<u>Ottimix</u>
<u>Sion</u>	<u>Hôpital de Sion</u>	<u>Programme de thérapie multidisciplinaire du Canton du Valais</u>
<u>St. Gallen</u>	<u>Ostschweizer Kinderspital</u>	<u>KIG-Together</u>

## **A 360-degree overview of paediatric NAFLD: Recent insights**

Valerio Nobili<sup>1,\*</sup>, Gianluca Svegliati-Baroni<sup>2</sup>, Anna Alisi<sup>1</sup>, Luca Miele<sup>3</sup>, Luca Valenti<sup>4</sup>, Pietro Vajro<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Hepato-metabolic Disease Unit and Liver Research Unit, “Bambino Gesù” Children’s Hospital, IRCCS, P.le S. Onofrio 4, 00165 Rome, Italy; <sup>2</sup>Department of Gastroenterology, Polytechnic University of Marche, Ancona, Italy; <sup>3</sup>Department of Medical Sciences, Policlinico Gemelli Hospital, Catholic University of Rome, Italy; <sup>4</sup>Department of Pathophysiology and Transplantation, Section of Internal Medicine, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; <sup>5</sup>Department of Medicine and Surgery, University of Salerno, Italy

Nobili et al JAMA Pediatrics (169:2) 2015



FROM EXECUTIVE PRODUCERS KATIE  
COURIC & LAURIE DAVID

A FILM BY STEPHANIE  
SOECHTIG

# FED UP

NOW  
AVAILABLE ON  
BLU-RAY, DVD  
AND VOD

Everything we've been told about food  
and exercise for the past 30 years is  
dead wrong. FED UP is the first film to  
intelligently question what you've seen from  
Katie Couric, Laurie David, David