

Les stéatoses hépatiques métaboliques :

définition, épidémiologie,
physiopathologie,
stratégies thérapeutiques

Pr Rodolphe ANTY, Hépatologie, CHU de Nice

INSERM 1065, équipe 8 : « Complications hépatiques de l'obésité et de l'alcool »

anty.r@chu-nice.fr



Membre de UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR

Plan

- Définition, histoire naturelle, épidémiologie
- Physiopathologie simplifiée
- Stratégie thérapeutique

Définitions

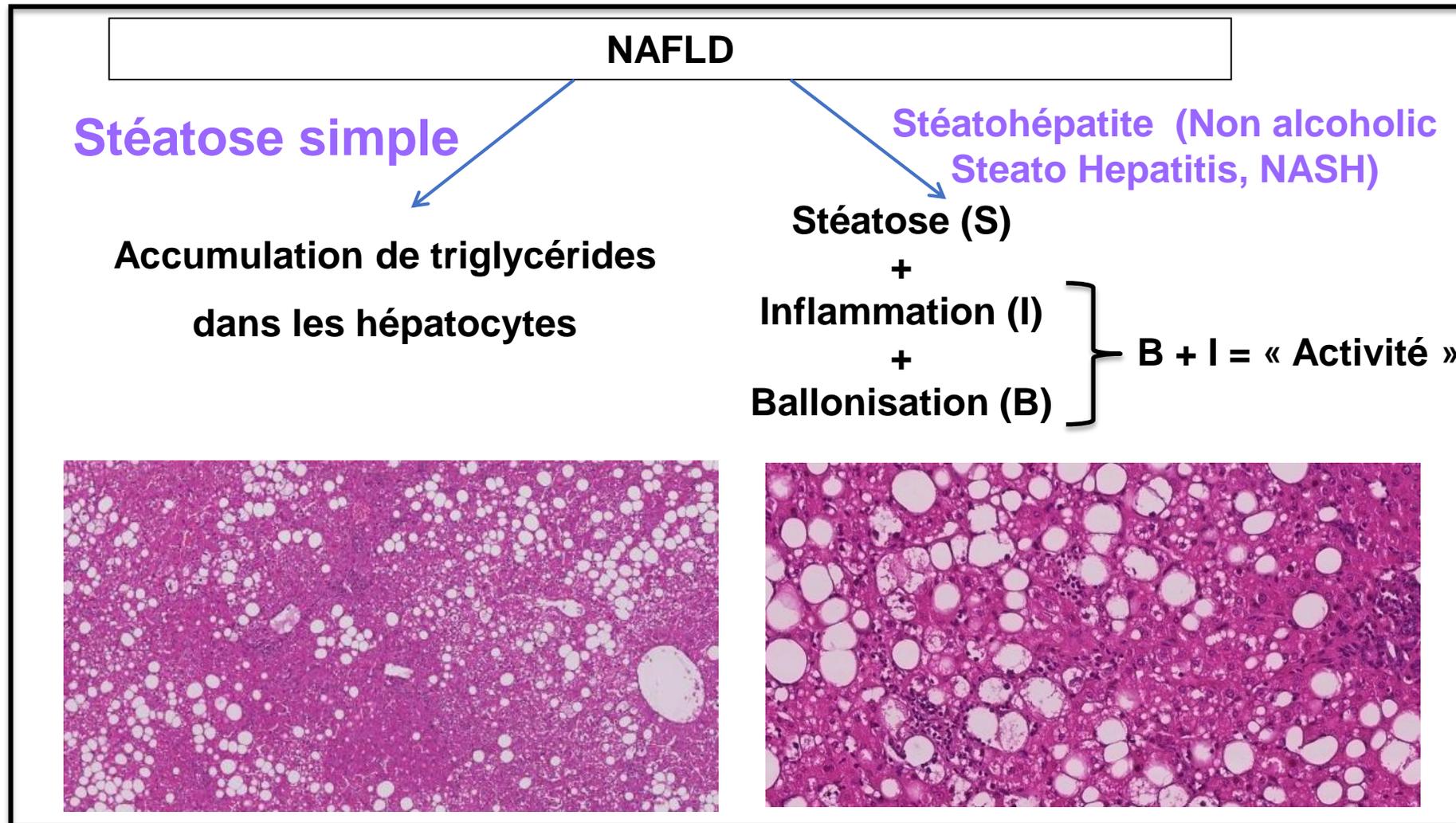
- La **Non Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD)**
- *La maladie du foie gras non alcoolique*

- La **Metabolic (dysfunction) Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)**
- *La maladie du foie gras (dys)métabolique*

- Les stéatoses hépatiques métaboliques

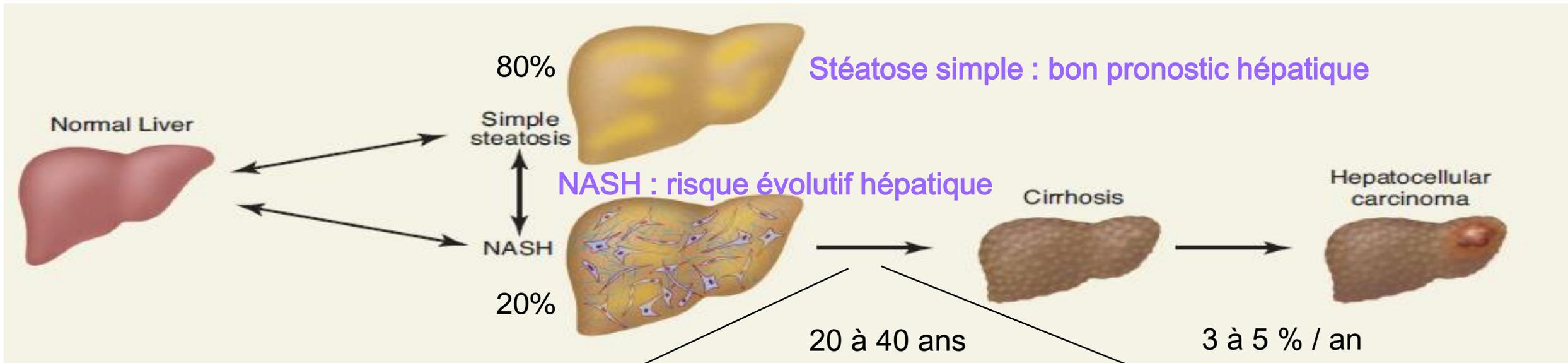
Complications hépatiques de l'insulino-résistance
et de l'inflammation métabolique

La biopsie du foie est (pour l'instant) l'examen de référence

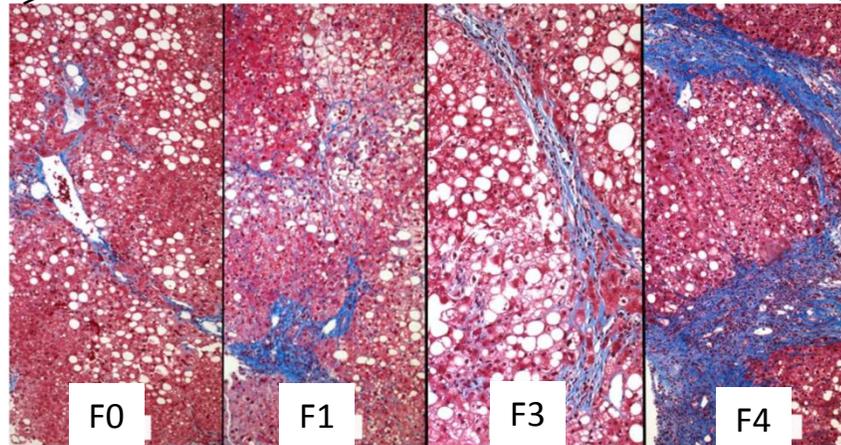


- Scores histologiques :
- SAF
 - NAS
 - Score de fibrose de
Kleiner NASH CRN

Histoire naturelle : la NAFLD est un continuum de lésions

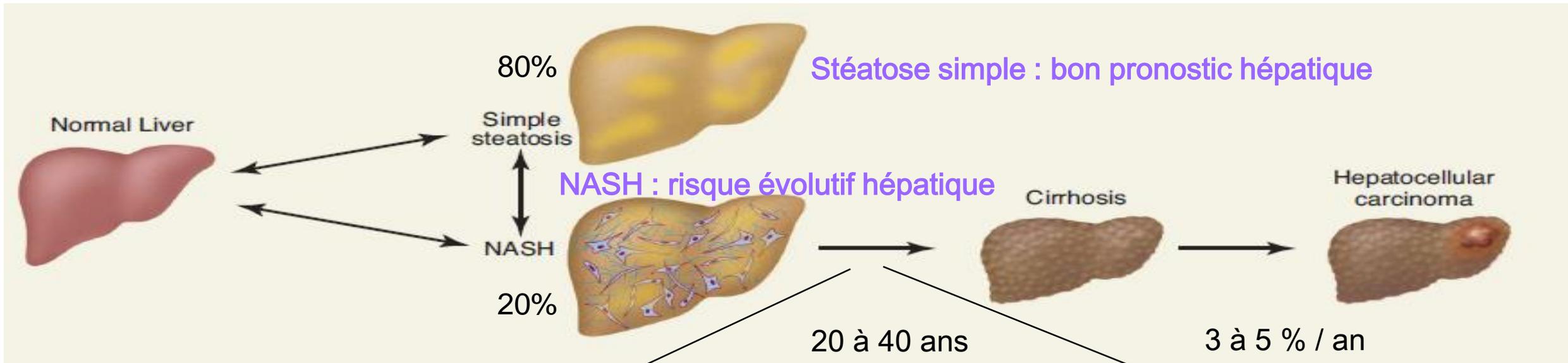


Stades de Fibrose :

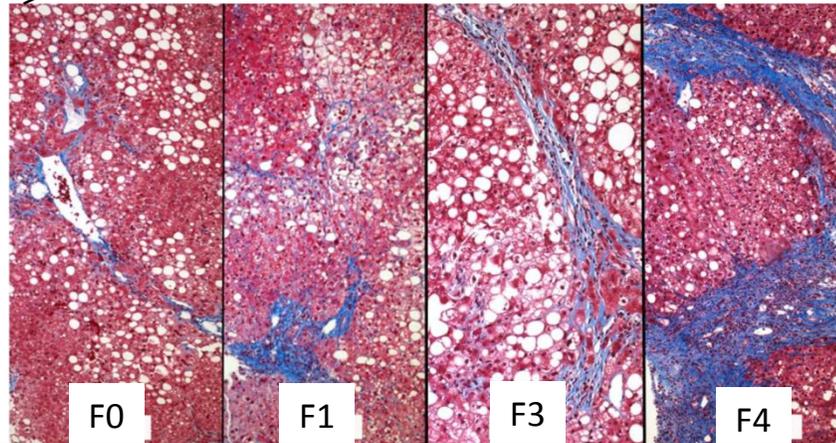


Cohen et al. Science 2011
Friedman et al. Nat Med 2018
Powell et al. Lancet 2021

Histoire naturelle : la NAFLD est un continuum de lésions



Stades de Fibrose :



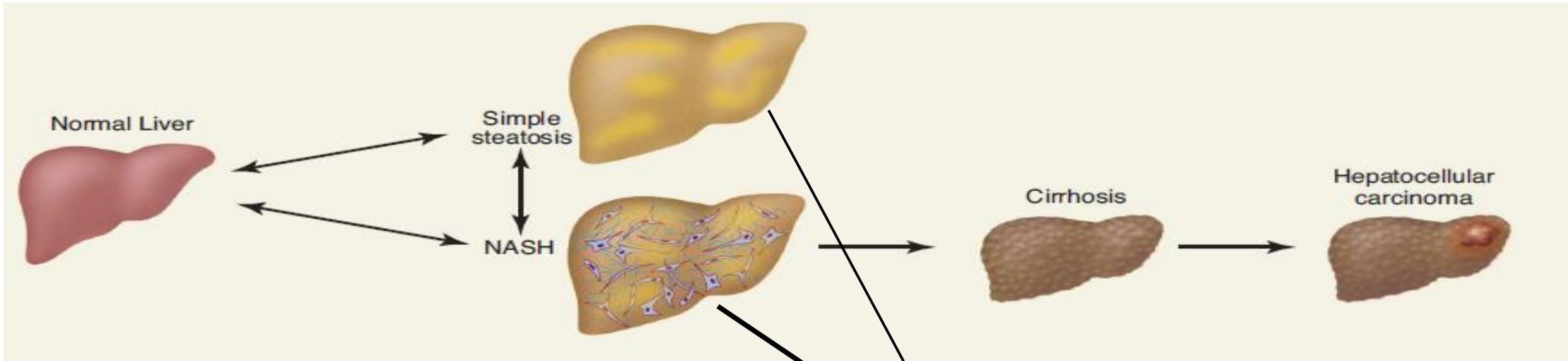
Evaluation par les tests non-invasifs de fibrose (sériques et/ou physiques) :

Pas de fibrose avancée /cirrhose

Fibrose avancée / cirrhose

Cohen et al. Science 2011
Friedman et al. Nat Med 2018
Powell et al. Lancet 2021

Histoire naturelle : le danger du CHC sans cirrhose

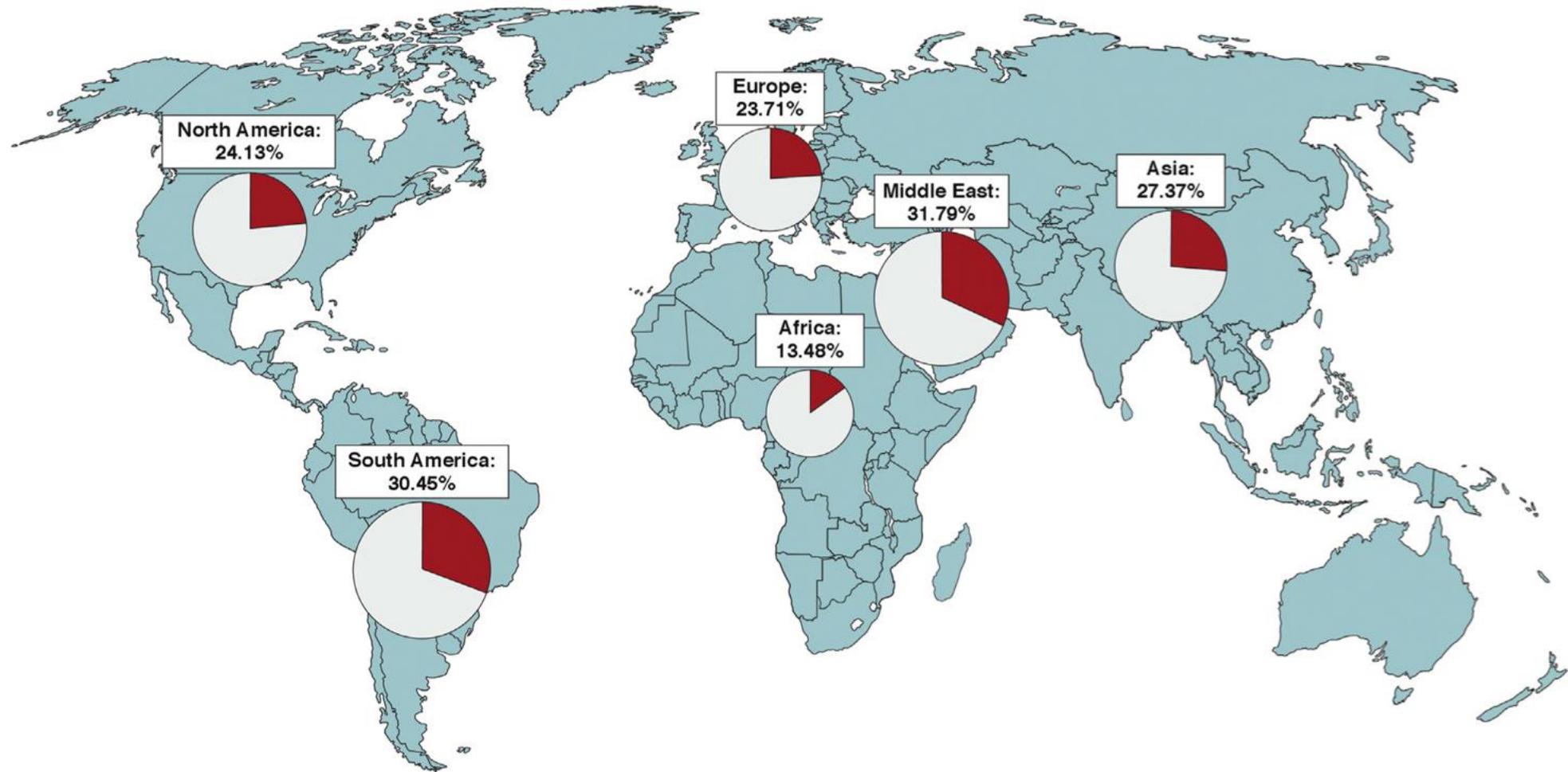


carcinome hépatocellulaire (CHC) sans cirrhose

Quelle physiopathologie ?
Comment stratifier les patients à risque ?

Cohen et al. Science 2011, Michelotti et al. Nat Rev gastroenterol hepatol 2013
Anstee et al. Nat Rev gastroenterol hepatol 2019, Powell et al. Lancet 2021

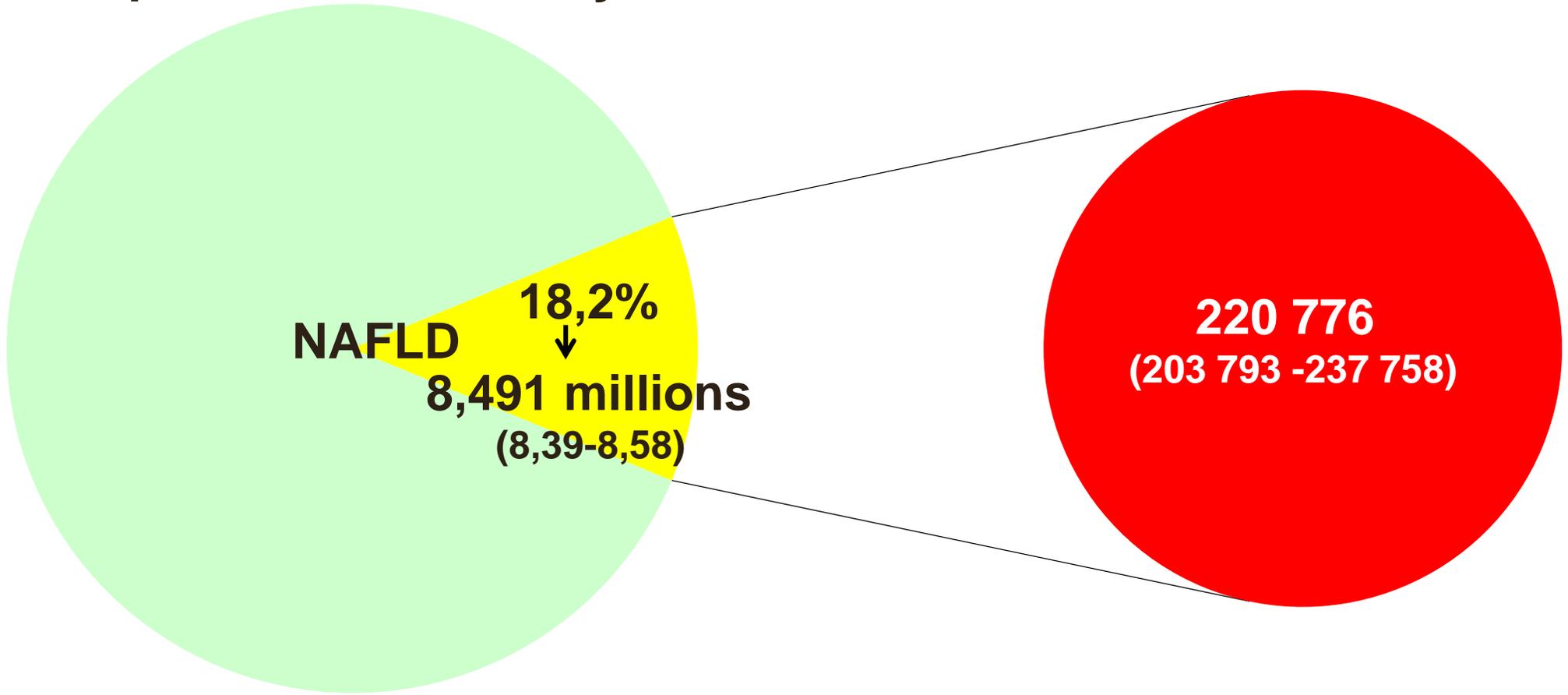
Epidémiologie de la NAFLD dans le monde



Prévalence de la NAFLD et de la fibrose avancée en France (CONSTANCES)

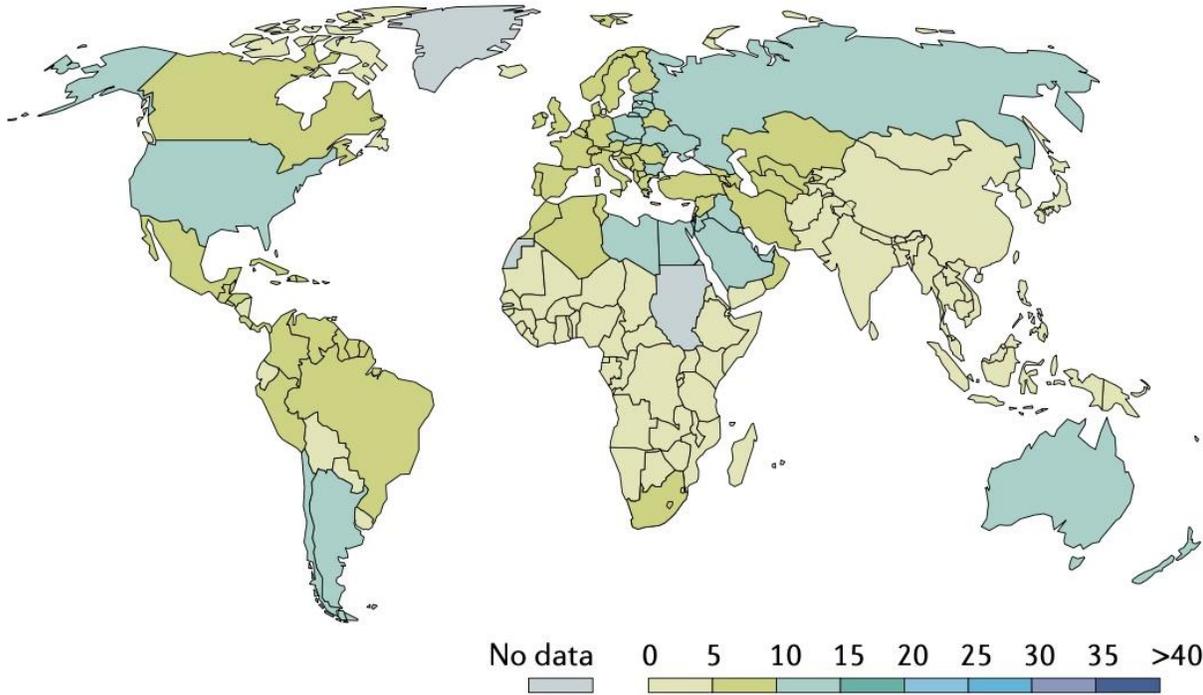
Population adulte française

NAFLD avec fibrose avancée

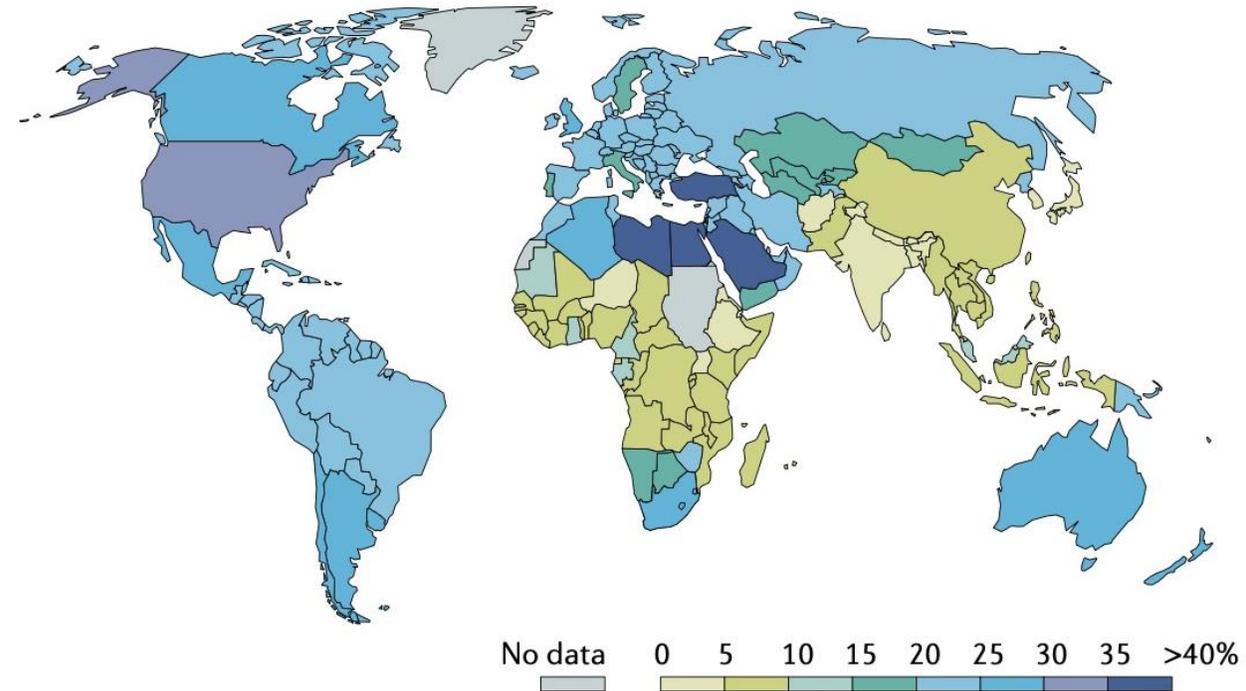


Augmentation de la prévalence de l'obésité

a Percentage of adults defined as obese, 1975



b Percentage of adults defined as obese, 2014

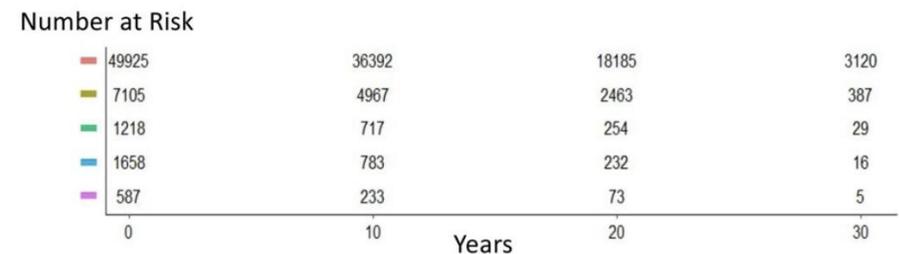
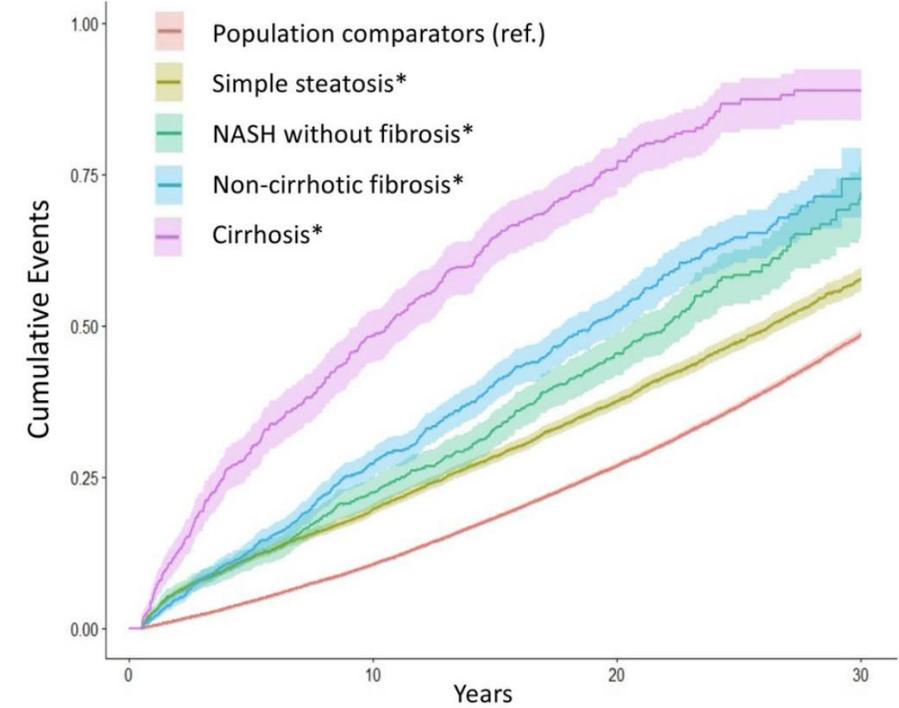
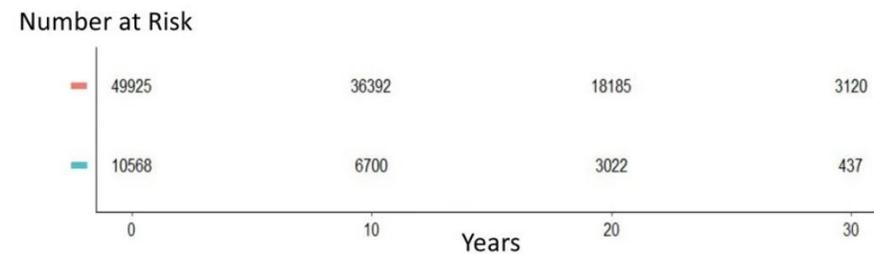
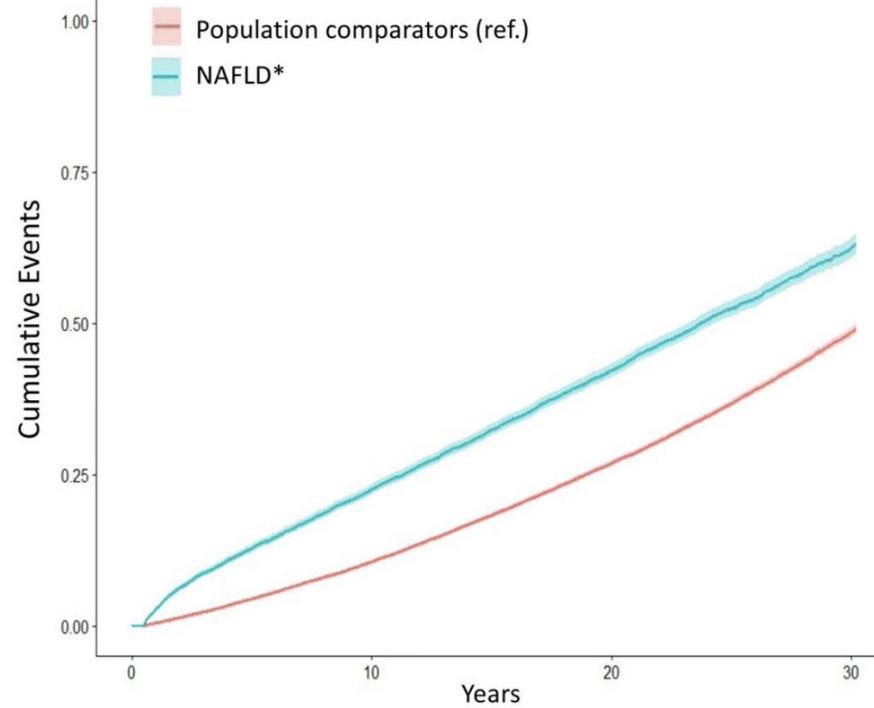


La mortalité globale, la mortalité hépatique et la mortalité cardio-vasculaire augmentent avec la sévérité des lésions hépatiques

Mortalité globale dans une cohorte suédoise de 10568 patients biopsiés,
 *suivi médian de 14 ans,
 *entre 1966 et 2017,
 *comparaison avec une population appariée de 49925 personnes.

Causes de mortalité :

- 1) Cancers extra-hépatiques
- 2) Cirrhose
- 3) Maladies cardio-vasculaires
- 4) CHC

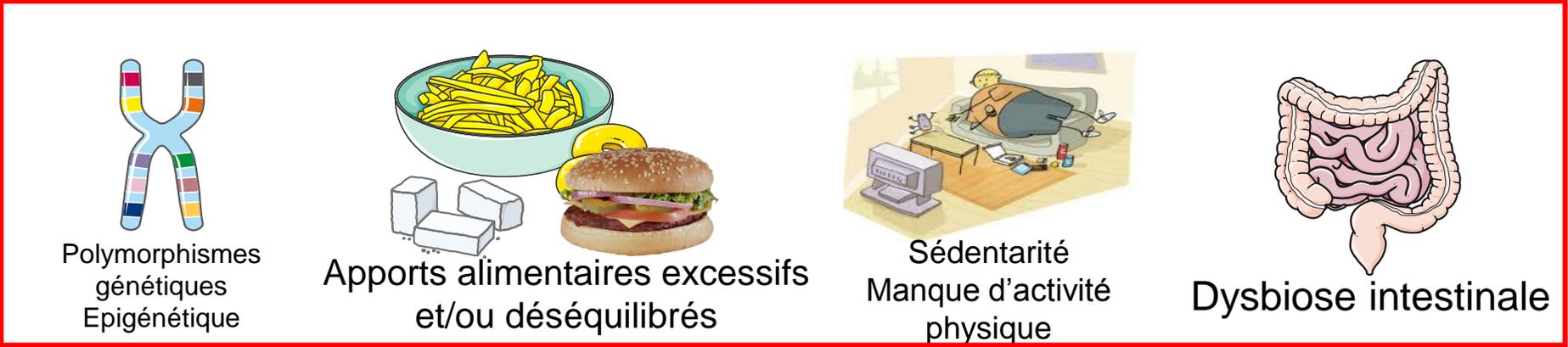


Simon et al. Gut 2021, Angulo et al. Gastroenterology 2015
 Ekstedt et al. Hepatology 2015

Plan

- Définition, histoire naturelle, épidémiologie
- **Physiopathologie simplifiée**
- Stratégie thérapeutique

Apports caloriques excessifs par rapport aux dépenses énergétiques, de façon chronique



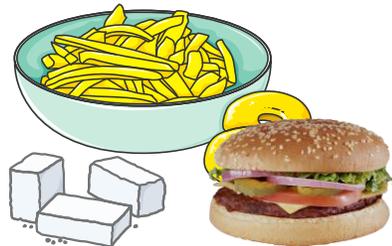
Anty et al.
Presse Médicale
2019

Stockage de l'excès énergétique dans le **tissu adipeux**

↑
Apports caloriques excessifs par rapport aux dépenses énergétiques, de façon chronique



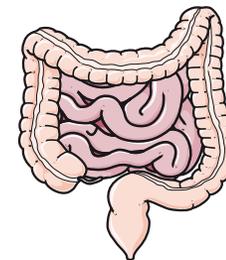
Polymorphismes
génétiques
Epigénétique



Apports alimentaires excessifs
et/ou déséquilibrés



Sédentarité
Manque d'activité
physique



Dysbiose intestinale

Anty et al.
Presse Médicale
2019

Saturation des capacités de stockage du **tissu adipeux**



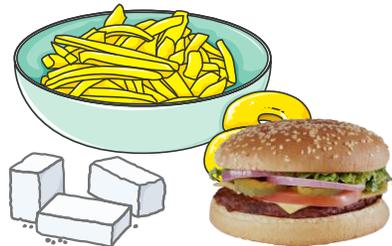
Stockage de l'excès énergétique dans le **tissu adipeux**



Apports caloriques excessifs par rapport aux dépenses énergétiques, de façon chronique



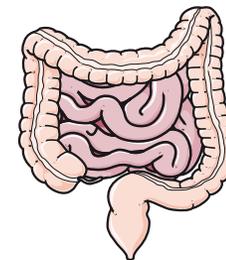
Polymorphismes
génétiques
Epigénétique



Apports alimentaires excessifs
et/ou déséquilibrés



Sédentarité
Manque d'activité
physique



Dysbiose intestinale

Anty et al.
Presse Médicale
2019

Dysfonction du **tissu adipeux**



Saturation des capacités de stockage du **tissu adipeux**



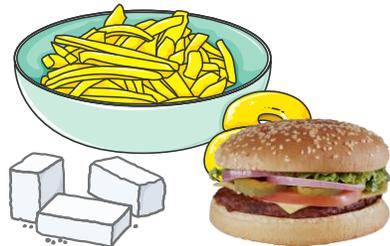
Stockage de l'excès énergétique dans le **tissu adipeux**



Apports caloriques excessifs par rapport aux dépenses énergétiques, de façon chronique



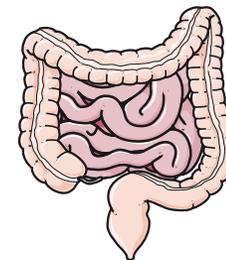
Polymorphismes
génétiques
Epigénétique



Apports alimentaires excessifs
et/ou déséquilibrés



Sédentarité
Manque d'activité
physique



Dysbiose intestinale

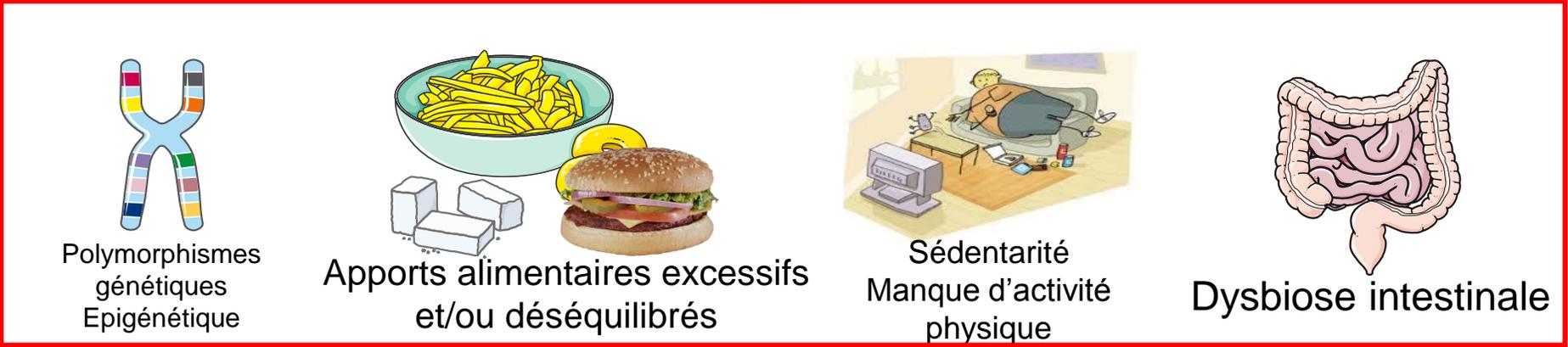
Anty et al.
Presse Médicale
2019

Dysfonction du **tissu adipeux**

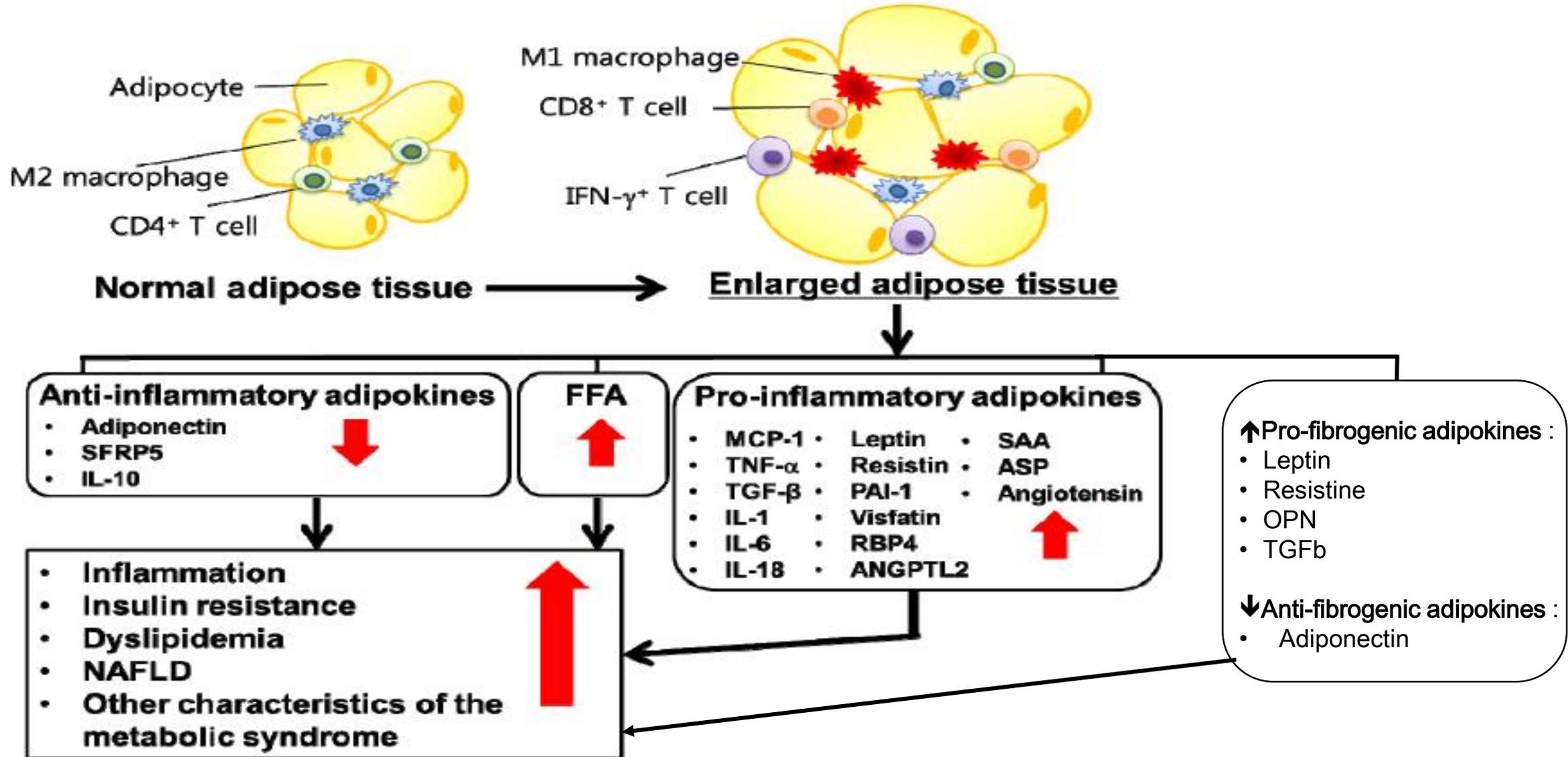
Saturation des capacités de stockage du **tissu adipeux**

Stockage de l'excès énergétique dans le **tissu adipeux**

Apports caloriques excessifs par rapport aux dépenses énergétiques, de façon chronique



Dysfonction du tissu adipeux au cours de l'obésité pathologique



Dépôts graisseux ectopiques (foie (NAFLD), muscles, vaisseaux, pancréas)



Dysfonction du **tissu adipeux**



Saturation des capacités de stockage du **tissu adipeux**



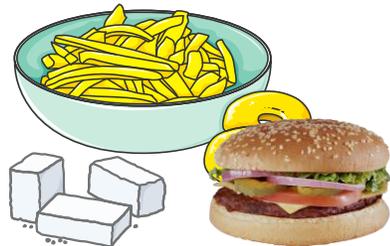
Stockage de l'excès énergétique dans le **tissu adipeux**



Apports caloriques excessifs par rapport aux dépenses énergétiques, de façon chronique



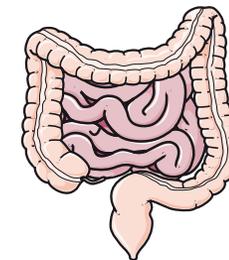
Polymorphismes
génétiques
Epigénétique



Apports alimentaires excessifs
et/ou déséquilibrés



Sédentarité
Manque d'activité
physique

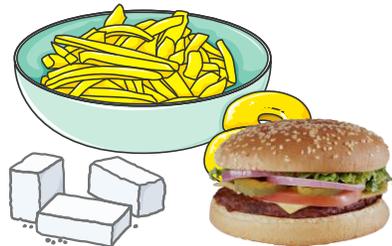


Dysbiose intestinale

Anty et al.
Presse Médicale
2019



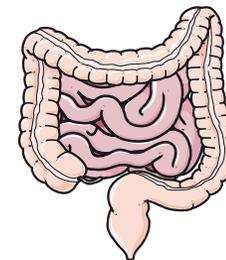
Polymorphismes
génétiques
Epigénétique



Apports alimentaires excessifs
et/ou déséquilibrés

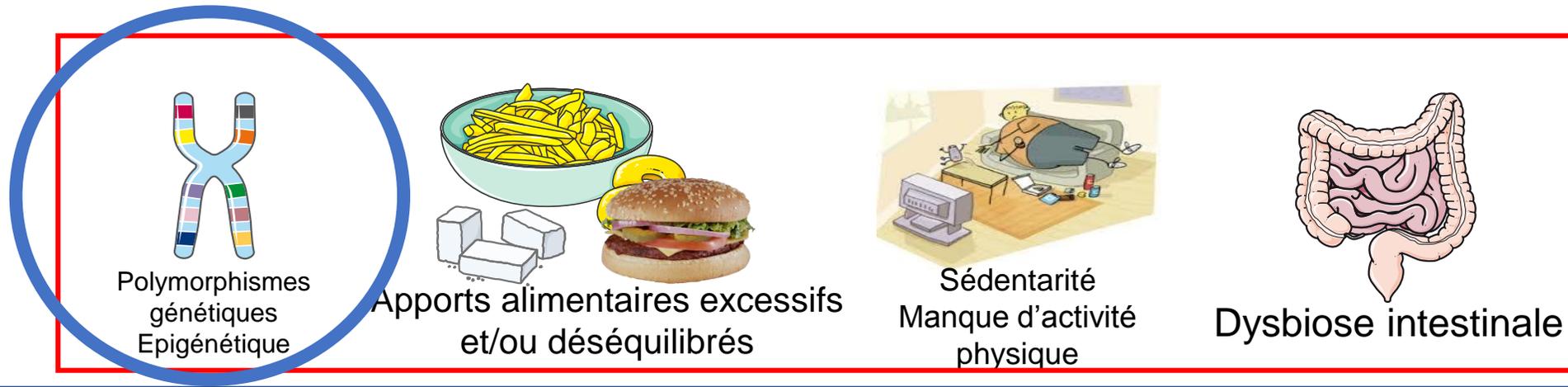


Sédentarité
Manque d'activité
physique



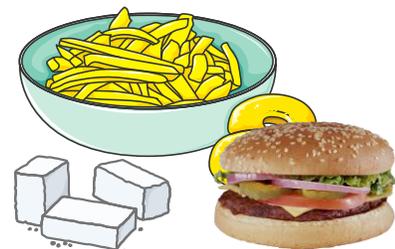
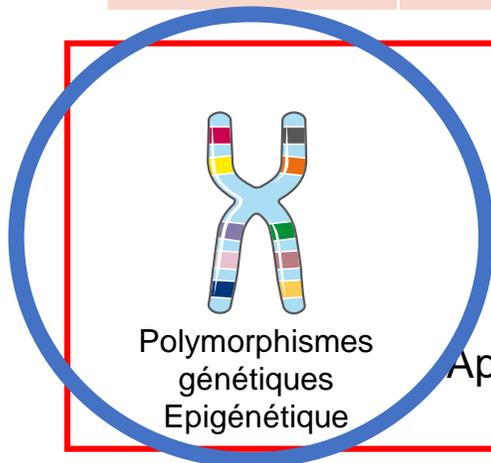
Dysbiose intestinale

Polymorphismes génétiques impliqués dans la physiopathologie de la NAFLD



Polymorphismes génétiques impliqués dans la physiopathologie de la NAFLD

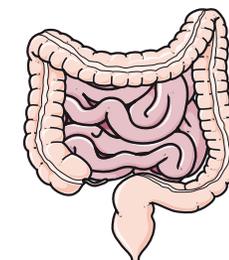
	PNPLA3	TM6SF2	MBOAT7	GCKR	HSD17B13
NAFLD	↑	↑	↑	↑	
NASH	↑	↑	↑	↑	↓
Fibrose	↑	↑	↑	↑	↓
CHC	↑	↑	↑		
Triglycérides	↓	↓			
LDL cholestérol	↓	↓			
Coronaropathie	↓	↓			



Apports alimentaires excessifs
et/ou déséquilibrés



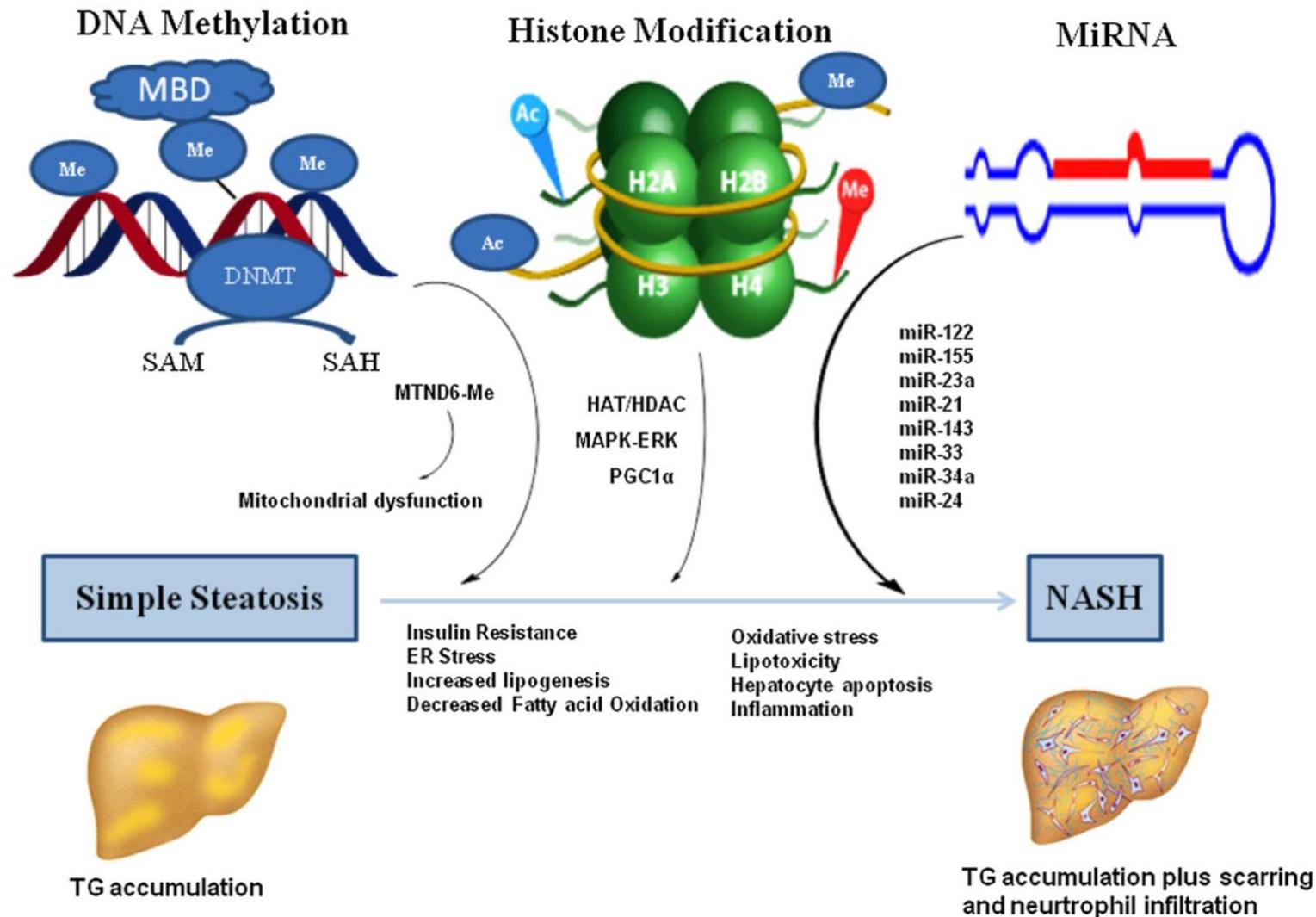
Sédentarité
Manque d'activité
physique

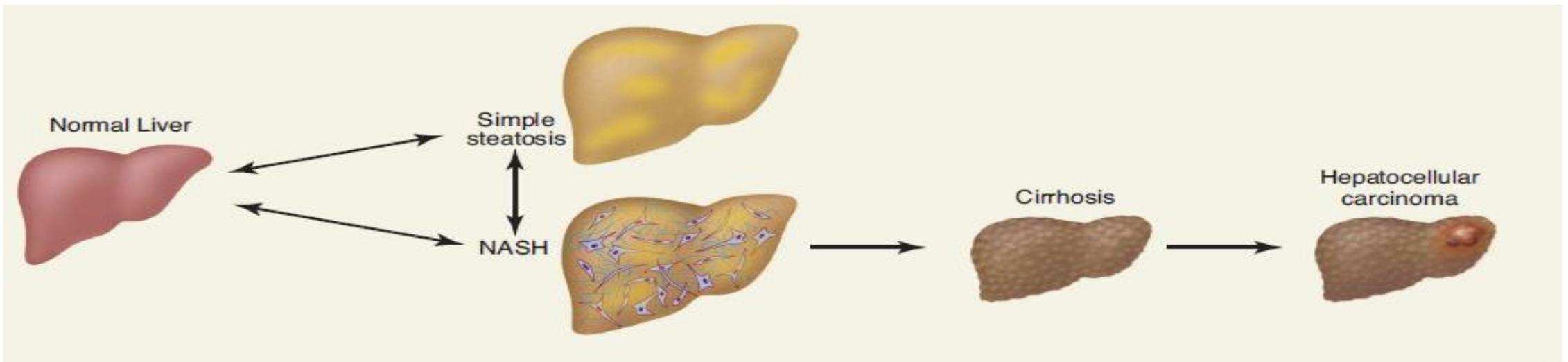


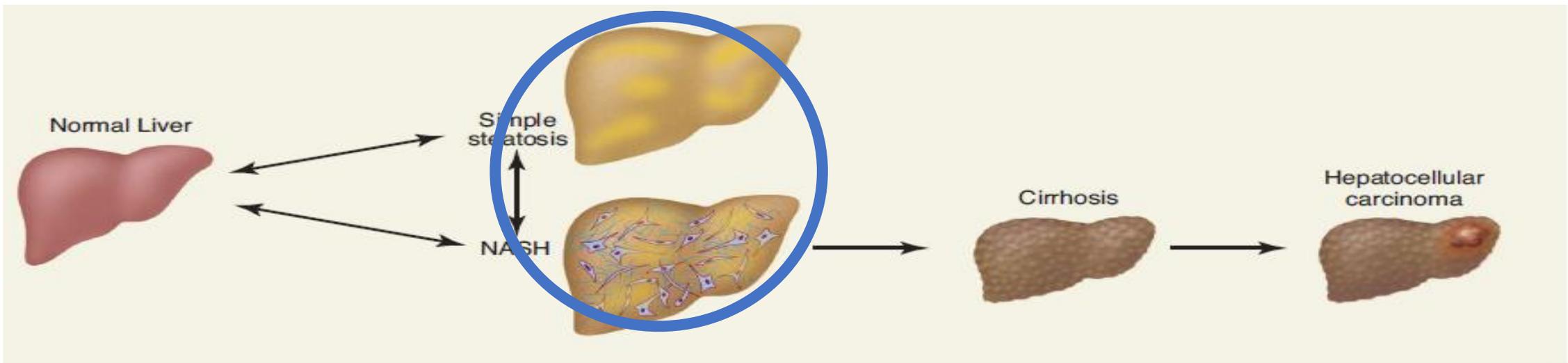
Dysbiose intestinale

Anty et al.
Presse Médicale
2019

L'épigénétique est aussi impliquée dans la NASH







Foie

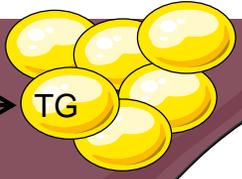
Obésité
et stéatose
hépatique

↑ Stockage sous forme de triglycérides
(**STEATOSE**)

Lipogenèse
De Novo
(26 % de la stéatose
hépatique)

AGL

Estérification



↑ Glucose circulant
↑ Insuline
↑ Fructose industriel

Foie

Obésité
et stéatose
hépatique

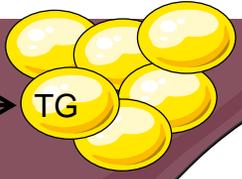
↑ Stockage sous forme de triglycérides
(**STEATOSE**)

Lipogenèse
De Novo

FXR
SREBP-1c
Acétyl-CoA carboxylase (ACC)
Steroyl CoA-desaturase (SCD)

AGL

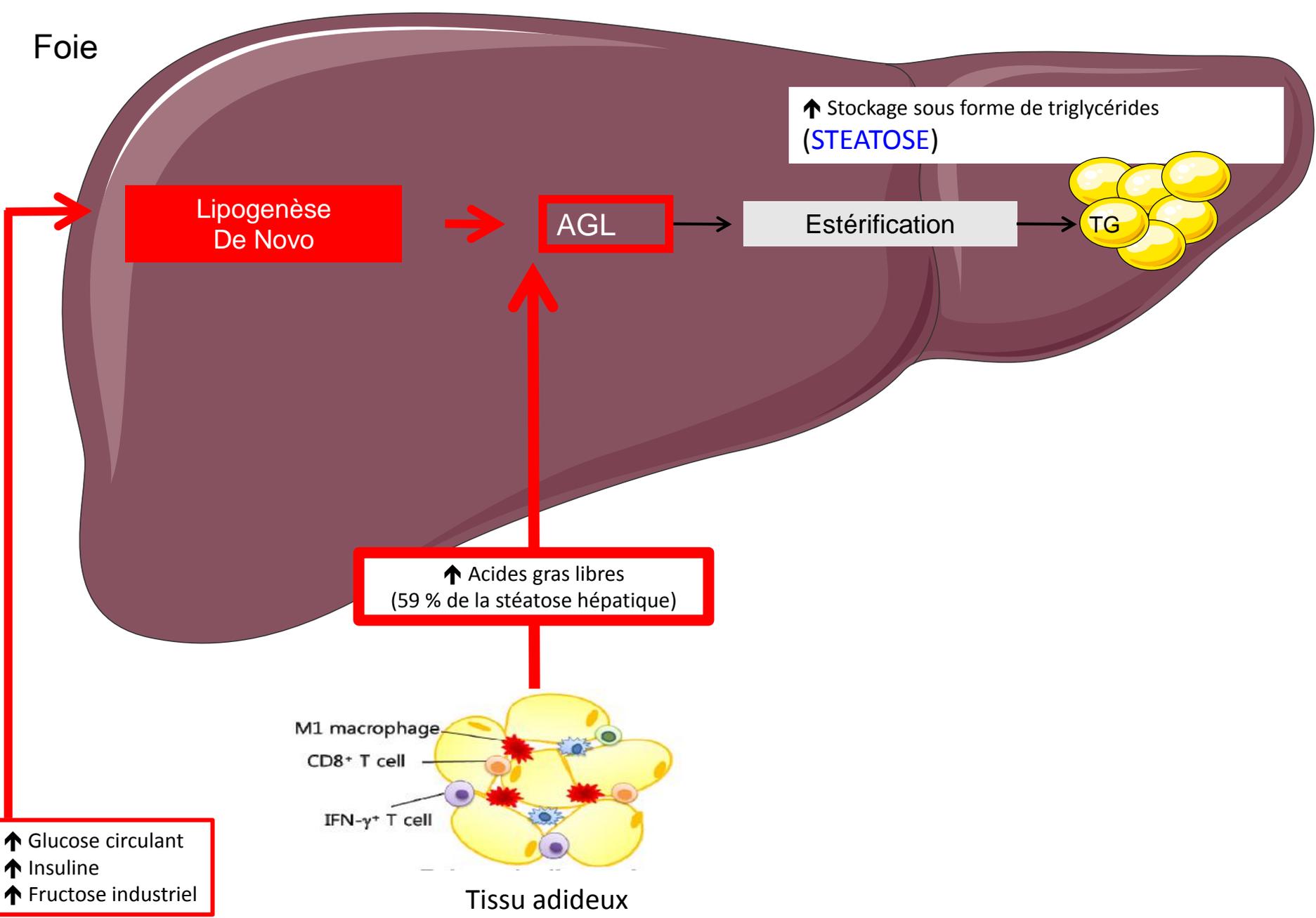
Estérification



↑ Glucose circulant
↑ Insuline
↑ Fructose industriel

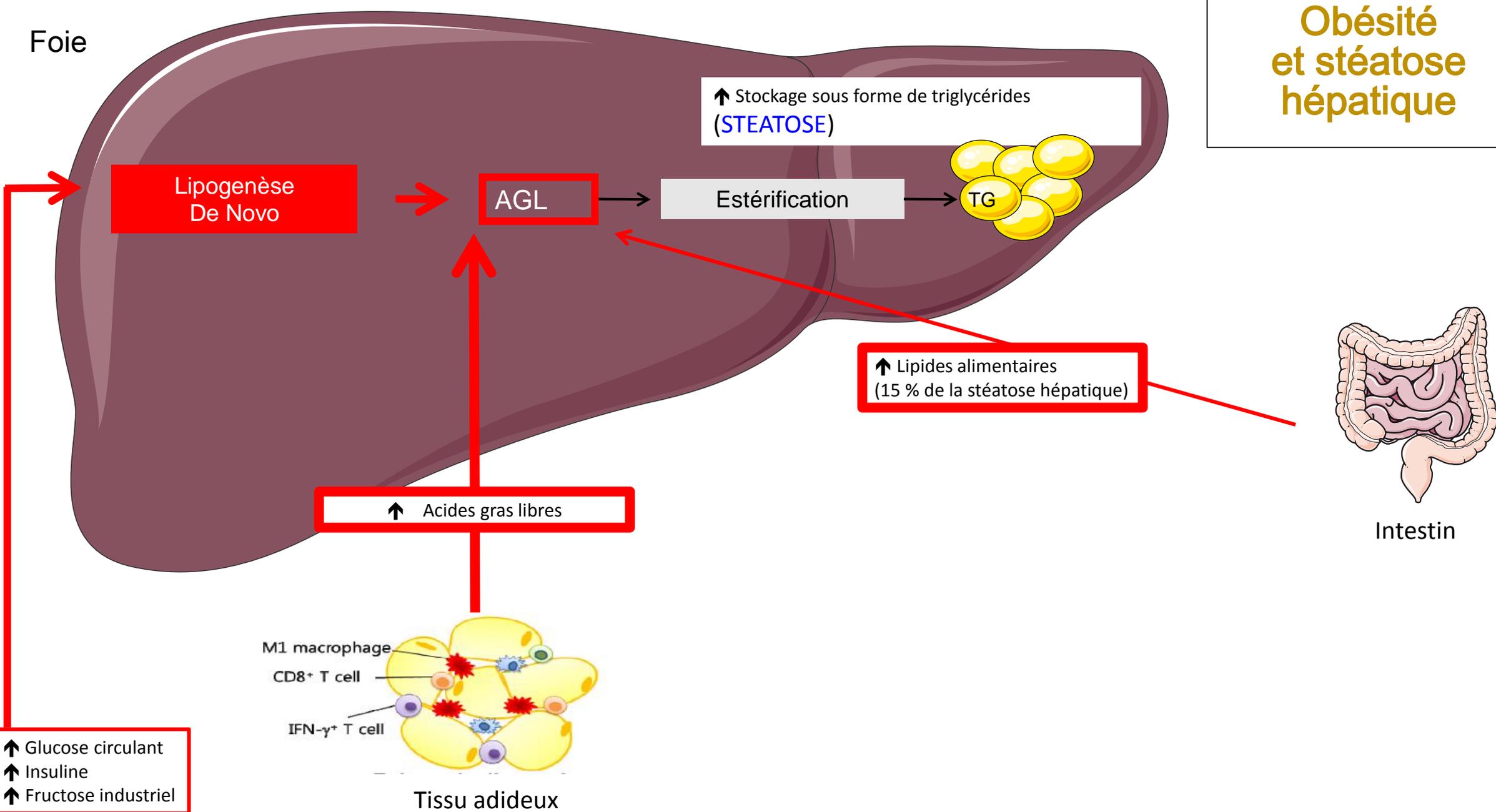
Foie

**Obésité
et stéatose
hépatique**



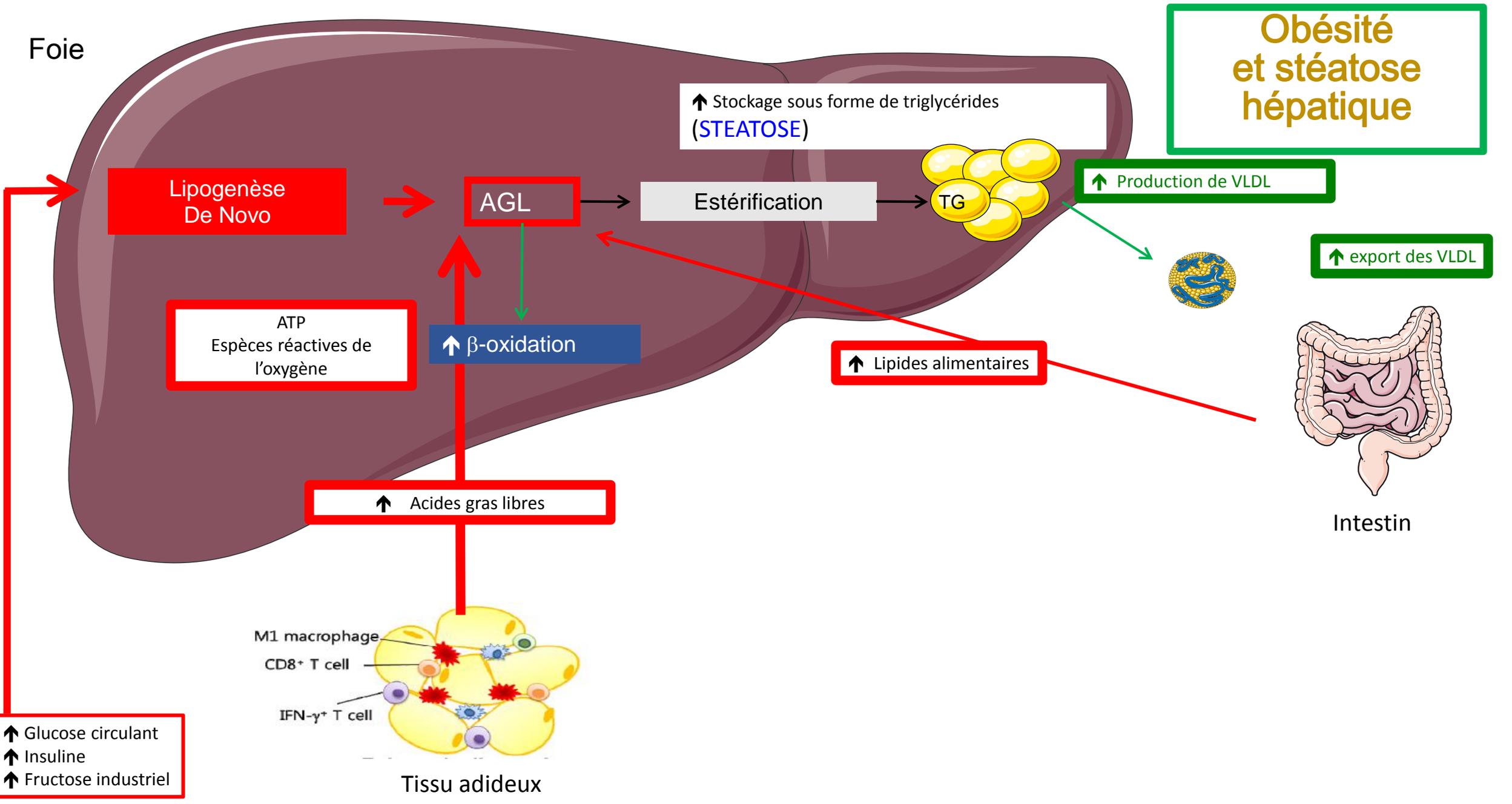
Foie

Obésité et stéatose hépatique



Foie

**Obésité
et stéatose
hépatique**



Foie

STEATOHEPATITE

Obésité et NASH

STEATOSE



AGL

Mort hépatocytaire (DAMPs)

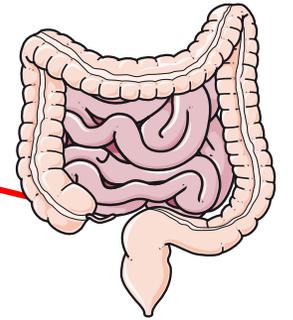
INFLAMMATION

Lymphocytes
Macrophages
Polynucléaires neutrophiles

LPS
Pathogen-Associated
Molecular Patterns (PAMPs)

Obésité

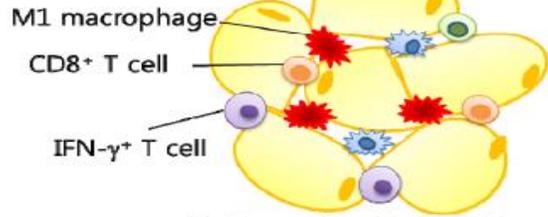
↑ Perméabilité intestinale



Intestin

*Lipotoxicité (AGL saturés, LPC, céramides, cholestérol libre...)
*Dysfonction mitochondriale
*Stress cellulaire (oxydatif et du réticulum endoplasmique)

↑ Acides gras libres



Tissu adipeux

Foie

STEATOHEPATITE

FIBROSE

CANCER

Obésité et NASH

STEATOSE

Mort hépatocytaire (DAMPs)

Cellules stellaires

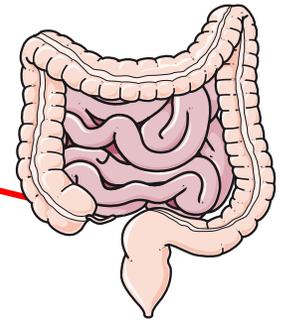
INFLAMMATION

Obésité

↑ Perméabilité intestinale

AGL

LPS
Pathogen-Associated
Molecular Patterns (PAMPs)



Intestin

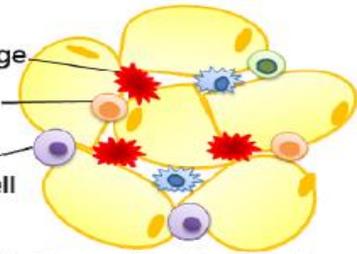
*Lipotoxicité (AGL saturés, LPC, céramides, cholestérol libre...)
*Dysfonction mitochondriale
*Stress cellulaire (oxydatif et du réticulum endoplasmique)

↑ Acides gras libres

M1 macrophage

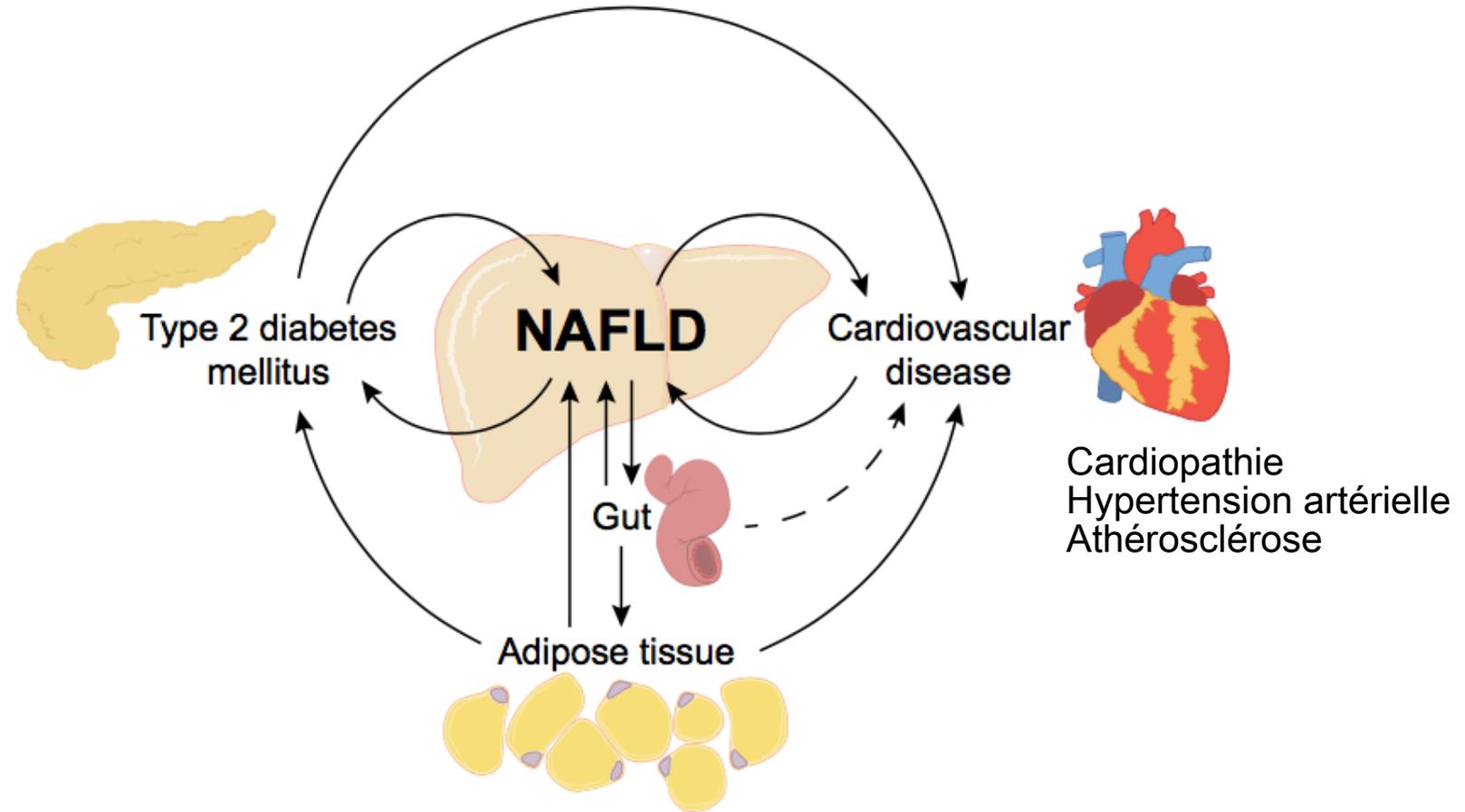
CD8⁺ T cell

IFN- γ ⁺ T cell

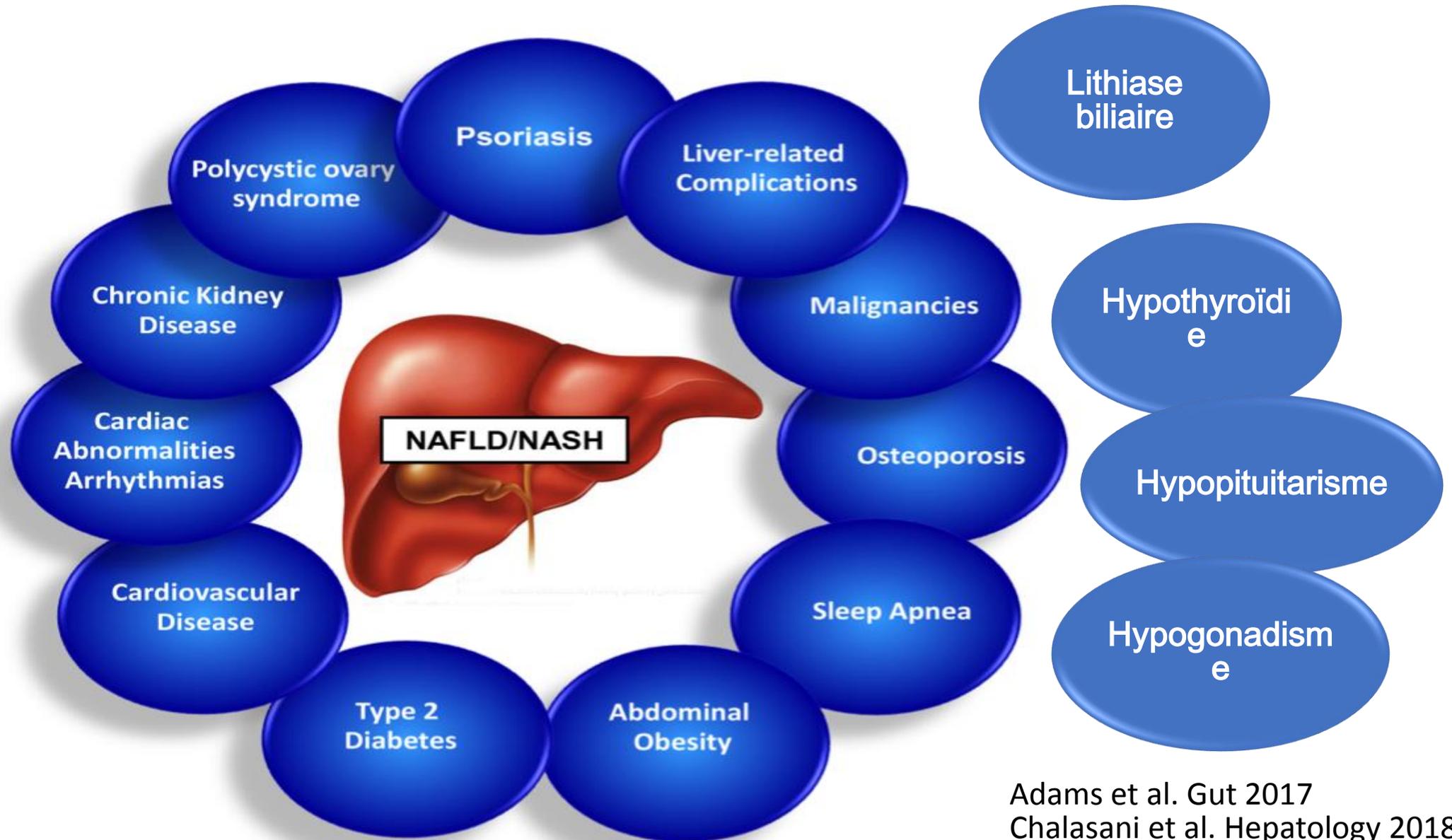


Tissu adipeux

NAFLD et maladies cardio-vasculaires : interactions délétères bilatérales



La NAFLD est une maladie multi-systémique



Plan

- Définition, histoire naturelle, épidémiologie
- Physiopathologie simplifiée
- **Stratégie thérapeutique**

Traitement de la NAFLD/NASH du patient :

Pas de fibrose avancée/cirrhose

Fibrose avancée/
cirrhose

Mesures générales :

- Lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaires, dont le tabagisme
 - Arrêt de l'alcool,
 - Dépistage habituel des cancers,
- Prise en charge des manifestations extra-hépatiques,
- Prise en charge des éventuelles autres maladies hépatiques.

Prendre soin
du patient

Traitement de la NAFLD/NASH du patient :

Pas de fibrose avancée/cirrhose

Fibrose avancée/
cirrhose

Mesures générales :

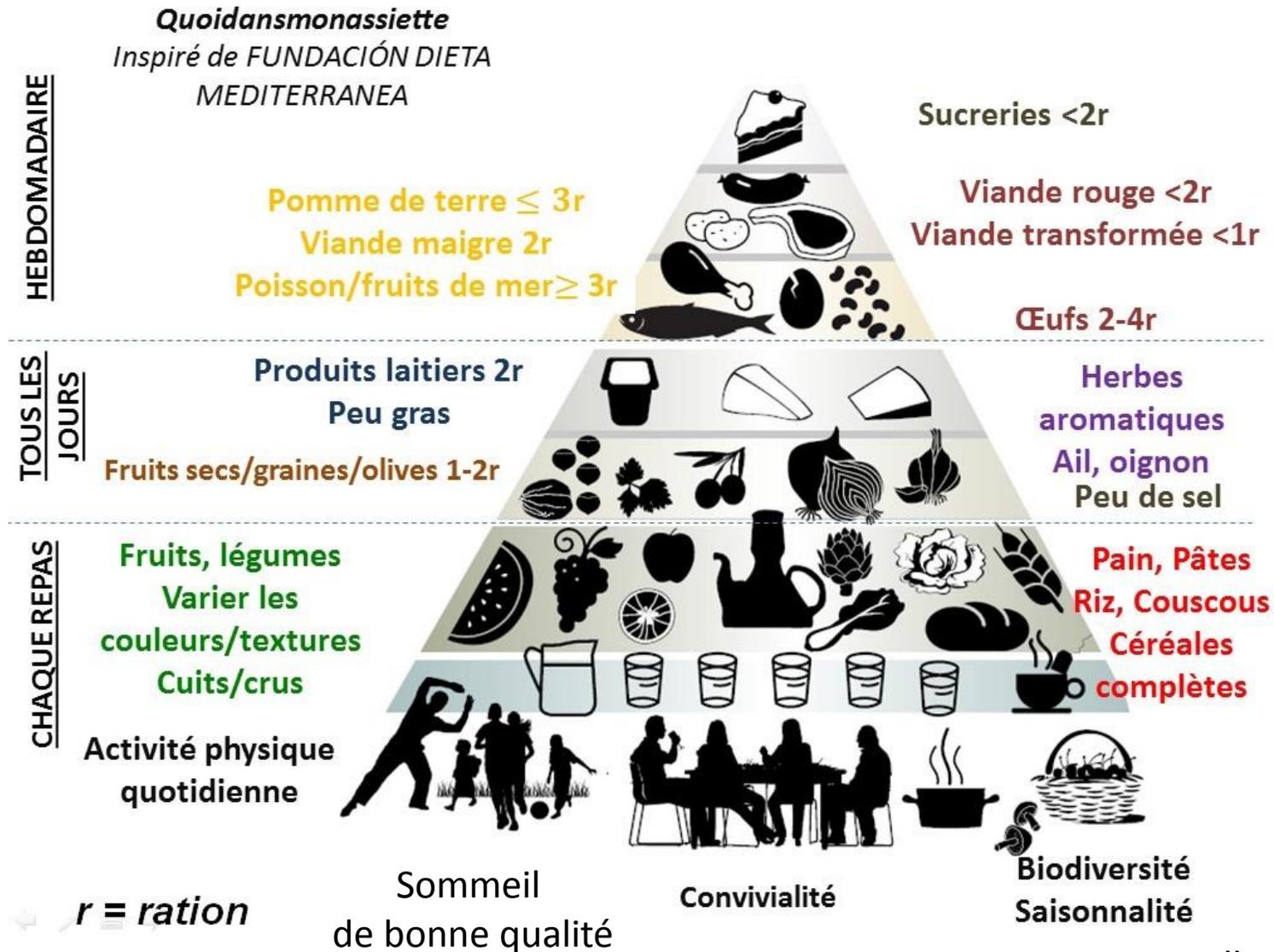
- Lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaires, dont le tabagisme
 - Arrêt de l'alcool,
 - Dépistage habituel des cancers,
- Prise en charge des manifestations extra-hépatiques,
- Prise en charge des éventuelles autres maladies hépatiques.

Changement du mode de vie à long terme, perte de poids de 7 à 10 % du poids initial :

- Mesures diététiques personnalisées,
- Activité physique personnalisée,
- Lutte contre la sédentarité.

Prendre soin
du patient

Intérêt du régime méditerranéen chez les patients NAFLD



Traitement de la NAFLD/NASH du patient :

Pas de fibrose avancée/cirrhose

Fibrose avancée/
cirrhose

Prendre soin
du patient

Mesures générales :

- Lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaires, dont le tabagisme
 - Arrêt de l'alcool,
 - Dépistage habituel des cancers,
- Prise en charge des manifestations extra-hépatiques,
- Prise en charge des éventuelles autres maladies hépatiques.

Changement du mode de vie à long terme, perte de poids de 7 à 10 % du poids initial :

- Mesures diététiques personnalisées,
- Activité physique personnalisée,
- Lutte contre la sédentarité.

Pour des patients sélectionnés : chirurgie bariatrique

Traitement de la NAFLD/NASH du patient :

Pas de fibrose avancée/cirrhose

Fibrose avancée/
cirrhose

Prendre soin
du patient

Mesures générales :

- Lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaires, dont le tabagisme
 - Arrêt de l'alcool,
 - Dépistage habituel des cancers,
- Prise en charge des manifestations extra-hépatiques,
- Prise en charge des éventuelles autres maladies hépatiques.

Changement du mode de vie à long terme, perte de poids de 7 à 10 % du poids initial :

- Mesures diététiques personnalisées,
- Activité physique personnalisée,
- Lutte contre la sédentarité.

Pour des patients sélectionnés : chirurgie bariatrique

Médicament(s) spécifique(s) ??
(en cours d'évaluation)

Traitement de la NAFLD/NASH du patient :

Pas de fibrose avancée/cirrhose

Fibrose avancée/
cirrhose

Prendre soin
du patient

Mesures générales :

- Lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaires, dont le tabagisme
 - Arrêt de l'alcool,
 - Dépistage habituel des cancers,
- Prise en charge des manifestations extra-hépatiques,
- Prise en charge des éventuelles autres maladies hépatiques.

Changement du mode de vie à long terme, perte de poids de 7 à 10 % du poids initial :

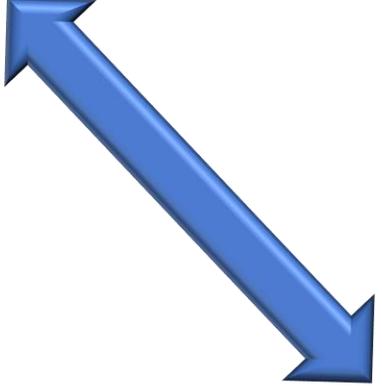
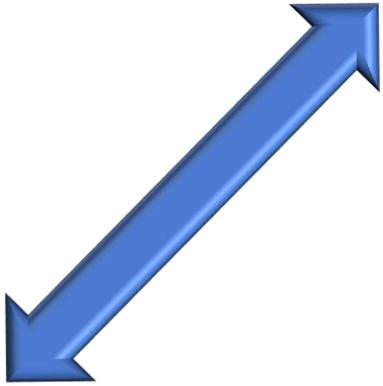
- Mesures diététiques personnalisées,
- Activité physique personnalisée,
- Lutte contre la sédentarité.

Pour des patients sélectionnés : chirurgie bariatrique

Médicament(s) spécifique(s) ??
(en cours d'évaluation)

Cibles thérapeutiques
Potentielles dans la NASH

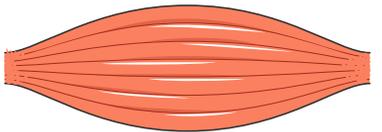
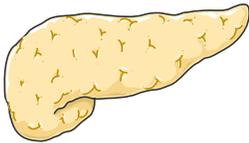
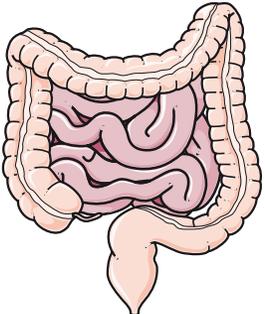
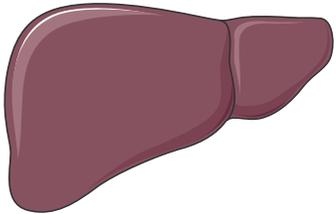
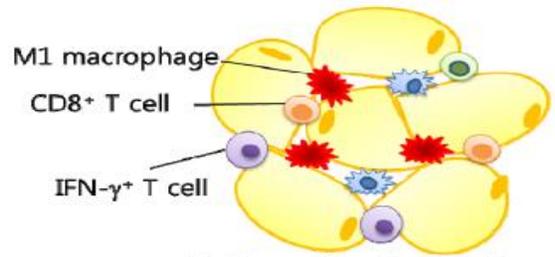
Métabolisme



Fibrogénèse



Inflammation
Stress et mort cellulaire



Molécules en développement dans la NASH

Fraile et al. Drug Des Devel Ther 2021

	Phase I	Phase II	Phase IIb	Phase III		
Glucose metabolism	<ul style="list-style-type: none"> ● ALT-801 (GLP-1R/GCGR) Altimmune 	<ul style="list-style-type: none"> ● BI 456906 (GLP-1R/GCGR) Boehringer Ingelheim/Zealand Pharma ● Liraglutide (GLP-1R) Oramed 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cotadutide (GLP-1R/GCGR) AstraZeneca ● ORMD-0801 (Insulin) Oramed ● HM15211 (GLP-1R/GIP/ GCGR) Hanmi ● SAR425899 (GLP-1R/GCGR) Sanofi ● Licogliflozin (SGLT1/2) Novartis ● Tirzepatide (GLP-1R/GIP) Lilly 	<ul style="list-style-type: none"> ● Dapagliflozin (SGLT2) ● Semaglutide (GLP-1R) Novo Nordisk 		
Combination	<ul style="list-style-type: none"> ● PF-06882961/ PF-06865571 (GLP-1R/DGAT2) Pfizer 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cilofexor/ Firsocostat/ Semaglutide (FXR/ACC/GLP-1R) Gilead/Novo Nordisk ● Licogliflozin/ Tropifexor (SGLT1/2/FXR) Novartis 	<ul style="list-style-type: none"> ● MET409/ Empagliflozin (FXR/SGLT2) Metacrine ● PF-05221304/ PF-06865571 (ACC/DGAT2) Pfizer 	<ul style="list-style-type: none"> ● Tropifexor/ Cenicriviroc (FXR/CC2/CC5) Novartis/AbbVie ● Cilofexor/ Firsocostat/ Selonsertib (FXR/ACC/ASK1) Gilead 		
Anti-fibrotic/ Inflammatory	<ul style="list-style-type: none"> ● GB1211 (Galectin-3) Galecto ● DFV890 (NLRP3) Novartis ● Nimacimab (CB1) Bird Rock Bio ● PBF-1650 (A3AR) Palobiofarma ● PLN-1474 ($\alpha_v\beta_3$) Pliant/Novartis ● PXS-5338K (LOXL2) Pharmaxis ● PXS-5382A (LOXL2) Pharmaxis ● RTU-1096 (VAP-1) Sucampo Pharmaceuticals ● TERN-201 (VAP-1) Terns Pharma 	<ul style="list-style-type: none"> ● BI 1467335 (AOC3) Boehringer Ingelheim ● Hepastem Promethera ● BMS-986263 (HSP47) Nitto/Bristol Myers Squibb ● HTD1801 (Berberine ursodeoxycholate) Hightide ● Nitazoxanide (Anti-parasitic) Genfit ● CC-90001 (JNK) Celgene/ Bristol Myers Squibb ● IMM-124E (LPS) Immuron ● PXL770 (AMPK) Poxel ● CM-101 (CCL24) Chemomab ● JKB-121 (TLR4) TaiwanJ Pharmaceuticals ● SGM-1019 (P2X7) Second Genome ● CRV-431 (Cyclophilin) Hepion Pharmaceuticals ● JKB-122 (TLR4) TaiwanJ Pharmaceuticals ● Tipelukast (LT) Medicinova ● Foralumab (CD3) Tiziana Life Sciences ● Namodenoson (A3AR) Can-Fite BioPharma 	<ul style="list-style-type: none"> ● Belaepectin (Galectin-3) Galectin ● Emricasan (Pan caspase) Novartis/Conatus ● Simtuzumab (LOXL2) Gilead 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cenicriviroc (CCR2/CCR5) Abbvie ● Selonsertib (ASK1) Gilead 		
THRβ	<ul style="list-style-type: none"> ● ASC41 Ascleticis ● TERN-501 Terns 		<ul style="list-style-type: none"> ● VK2809 Viking 	<ul style="list-style-type: none"> ● Resmetirom Madrigal 		
FXR agonists	<ul style="list-style-type: none"> ● AGN-242266 Abbvie ● ASC42 Ascleticis ● EDP-297 Enanta ● HPG1860 Hepagene ● MET409 Metacrine 	<ul style="list-style-type: none"> ● EYP001 ENYO ● MET642 Metacrine 	<ul style="list-style-type: none"> ● Nidufexor Novartis ● TERN-101 Terns 	<ul style="list-style-type: none"> ● Cilofexor Gilead ● EDP-305 Enanta ● Tropifexor Novartis 	<ul style="list-style-type: none"> ● Obeticholic acid Intercept 	
FGF analogs	<ul style="list-style-type: none"> ● NN9500 (FGF21) Novo Nordisk 			<ul style="list-style-type: none"> ● Aldafermin (FGF19) NGMBio ● Efruxifermin (FGF21) Akero ● BFBK8488A (FGFR1c/KLB) Genentech ● MK-3655 (FGFR1c/KLB) Merck ● BIO89-100 (FGF21) 89Bio ● Pegbelfermin (FGF21) Ambrx/Bristol Myers Squibb 		
PPAR modulators	<ul style="list-style-type: none"> ● T3D-959 (PPARδ) T3D Therapeutics 	<ul style="list-style-type: none"> ● Gembabene (PPARα) NeuroBo Pharmaceuticals 	<ul style="list-style-type: none"> ● Pemafibrate (PPARα) Kowa 	<ul style="list-style-type: none"> ● Lanifibranor (PPAR$\alpha/\delta/\gamma$) Inventiva ● Seladelpar (PPARδ) CymaBay 	<ul style="list-style-type: none"> ● Elafibranor (PPARα/δ) Genfit ● Saroglitazar (PPARα/γ) Zydus Cadila 	
Other metabolic	<ul style="list-style-type: none"> ● AZD2693 (PNPLA3) AstraZeneca ● CB4211 (MOTS-c) CohBar ● CER-209 (P2Y13R) Abionyx ● DUR-928 (Nuclear Receptors) Durect ● ION224 (DGAT2) Ionis Pharmaceuticals ● PF-06427878 (DGAT-2) Pfizer 	<ul style="list-style-type: none"> ● AKCEA-ANGPTL3-L (ANGPTL3) Akcea/Pfizer ● Elobixibat (IBAT) Albireo ● PF-05221304 (KHK) Pfizer ● Tesamorelin (GHRH) Theratechnologies 	<ul style="list-style-type: none"> ● Apararenone (Mineralocorticoid receptor) Mitsubishi ● Epeleuton (Fatty acid derivative) Afimmune ● PF-06835919 (KHK) Pfizer ● TEV-45478 Teva Pharmaceutical 	<ul style="list-style-type: none"> ● AZD4017 (11β-HSD1) AstraZeneca ● FT-4101 (FASN) Forma Therapeutics ● PF-06865571 (DGAT-2) Pfizer ● TVB-2640 (FASN) Sagimet Biosciences ● AZD4076 (miR103/107) AstraZeneca ● LPCN 1144 (Testosterone) Lipocine ● NS-0200 (Sirt1/AMPK/eNOS) NuSirt Biopharma ● CORT118335 (Mineralocorticoid receptor) Corcept Therapeutics ● SNP-610 (CYP2E1) Sinew Pharma ● Volixibat (ASBT) Mirum 	<ul style="list-style-type: none"> ● Firsocostat (ACC) Gilead ● Icosabutate (Omega-3 fatty acid) NorthSea Therapeutics ● MSDC-0602K (MPC) Cirus Therapeutics 	<ul style="list-style-type: none"> ● Aramchol (SCD1) Galmed

Traitement de la NAFLD/NASH du patient :

Pas de fibrose avancée/cirrhose

Fibrose avancée/
cirrhose

Prendre soin
du patient

Mesures générales :

- Lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaires, dont le tabagisme
 - Arrêt de l'alcool,
 - Dépistage habituel des cancers,
- Prise en charge des manifestations extra-hépatiques,
- Prise en charge des éventuelles autres maladies hépatiques.

Changement du mode de vie à long terme, perte de poids de 7 à 10 % du poids initial :

- Mesures diététiques personnalisées,
- Activité physique personnalisée,
- Lutte contre la sédentarité.

Pour des patients sélectionnés : chirurgie bariatrique

Médicament(s) spécifique(s) ??
(en cours d'évaluation)

Traitement de la NAFLD/NASH du patient :

Pas de fibrose avancée/cirrhose

Fibrose avancée/
cirrhose

Prendre soin
du patient

Mesures générales :

- Lutte contre les facteurs de risque cardio-vasculaires, dont le tabagisme
 - Arrêt de l'alcool,
 - Dépistage habituel des cancers,
- Prise en charge des manifestations extra-hépatiques,
- Prise en charge des éventuelles autres maladies hépatiques.

Changement du mode de vie à long terme, perte de poids de 7 à 10 % du poids initial :

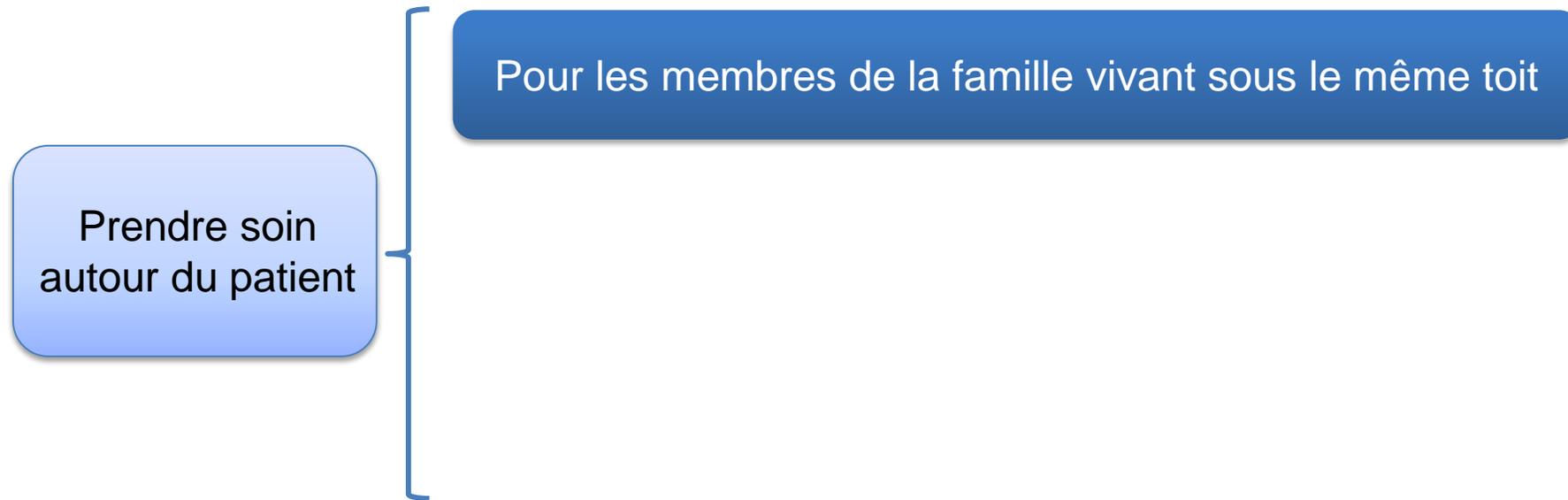
- Mesures diététiques personnalisées,
- Activité physique personnalisée,
- Lutte contre la sédentarité.

Pour des patients sélectionnés : chirurgie bariatrique

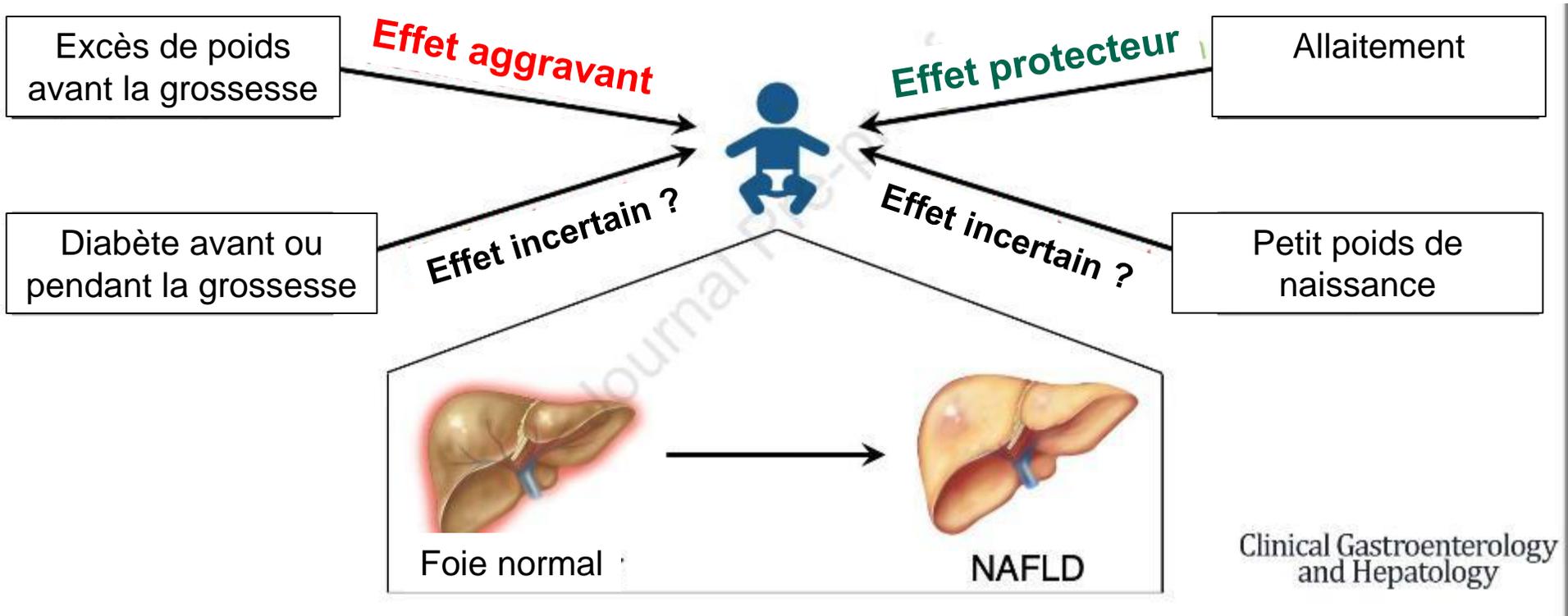
Médicament(s) spécifique(s) ??
(en cours d'évaluation)

Si cirrhose NASH :
prise en charge spécifique

Traitement de la NAFLD/NASH par les mesures hygiéno-diététiques autour du patient :



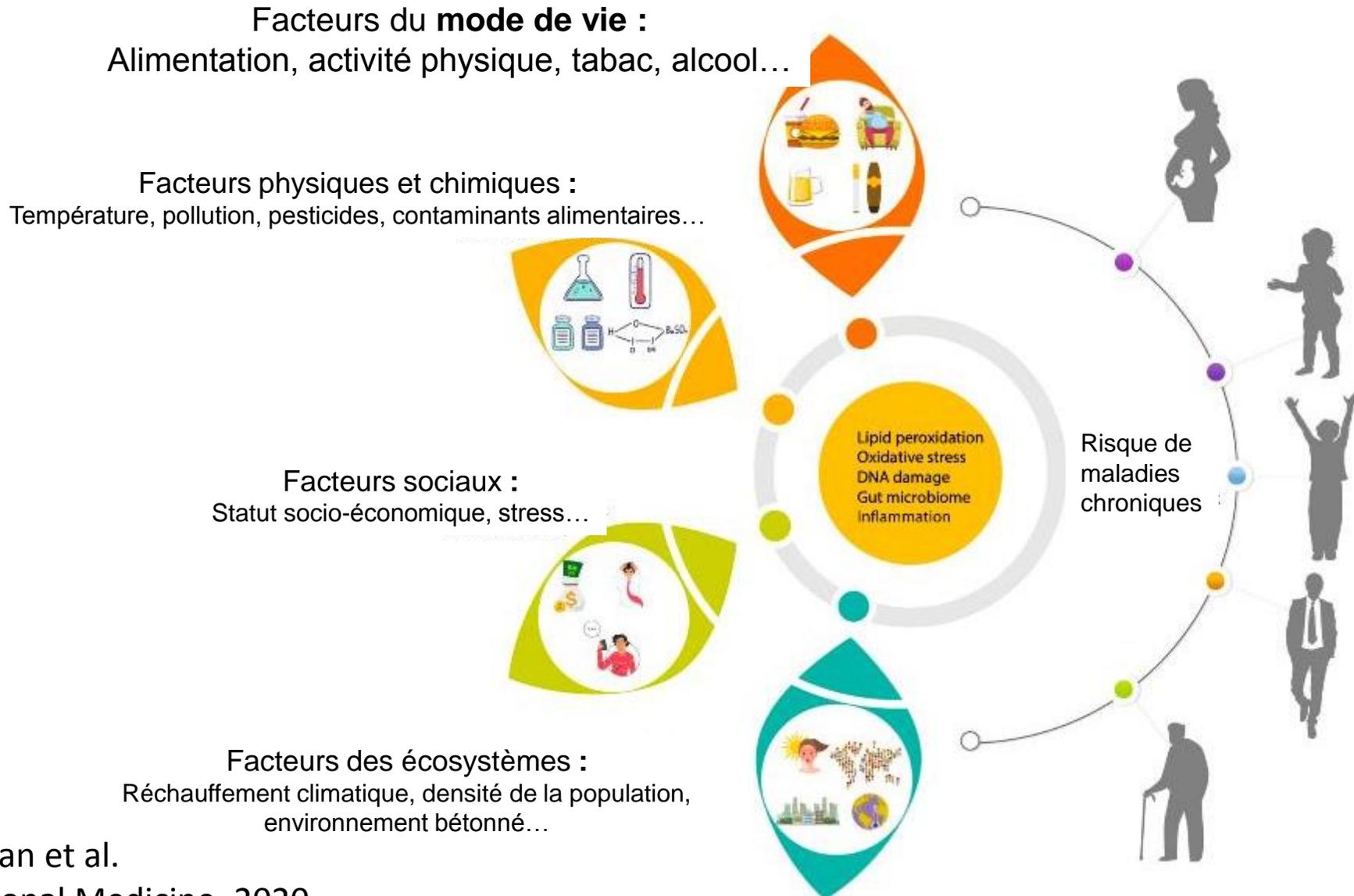
NAFLD : l'histoire commencerait dès la conception de l'enfant !



Traitement de la NAFLD/NASH par les mesures hygiéno-diététiques autour du patient :



De la vie intra-utérine à l'âge adulte, nous sommes exposés à de multiples éléments qui favoriseraient l'émergence des maladies chroniques dont la NAFLD



Conclusion (1/2)

- NAFLD :
 - Maladie chronique, complexe, avec interactions génétiques/épigénétiques/environnementales
 - Physiopathologie mieux appréhendée.
 - Maladie réversible.
 - Hétérogénéité des phénotypes hépatiques et extra-hépatiques.
 - Besoin de développer des outils prédictifs des groupes à risque (CHC, fibroseurs rapides...).

Conclusion (2/2)

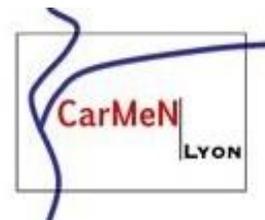
- Traitements de la NAFLD :
 - Mesures préventives (atteinte transgénérationnelle)
 - Etiologiques :
 - Mesures générales,
 - mesures hygiéno-diététiques personnalisées,
 - chirurgie bariatrique,
 - Symptomatiques :
 - nombreux essais thérapeutiques médicamenteux en cours.
 - Approche multimodale, transdisciplinaire, tournée :
 - vers le patient,
 - sa famille,
 - la société,
 - la planète.

Les stéatoses hépatiques métaboliques : diagnostic en pratique, tests non invasifs dernière recommandations

Pr Cyrielle CAUSSY,

Endocrinologie Diabète et Nutrition, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon,
CRNH Rhône Alpes, Laboratoire CarMen INSERM 1060

cyrielle.caussy@chu-lyon.fr



Université Claude Bernard



Lyon 1

LIENS D'INTÉRÊTS

- Consultant : NovoNordisk, Gilead, AstraZeneca, E-scopics, Bayer, Intercept
- Pris en charge de congrès : Lilly, Ipsen , NovoNordisk, MSD, Gilead
- Bourse de recherche: Gilead

Comment dépister la NAFLD ?

Modalités diagnostiques

Modalités diagnostiques

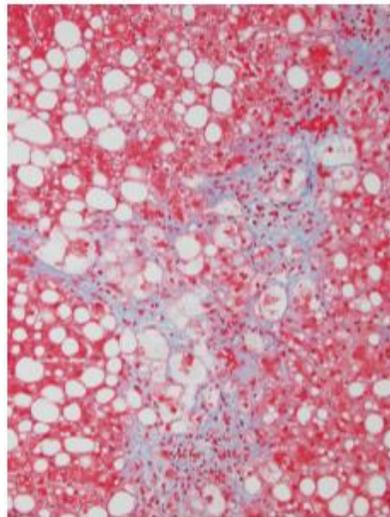
La biopsie hépatique est l'examen de **référence**

Inconvénients :

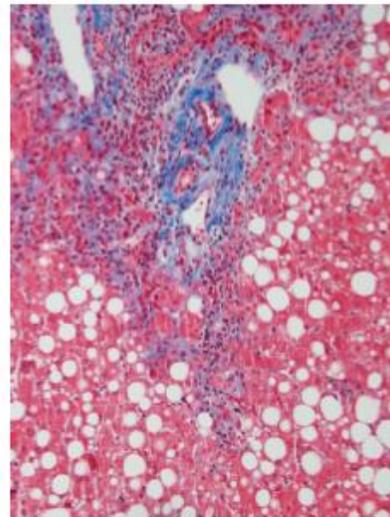
- invasive (risque de saignement, douleurs abdominales, très rarement décès)
- risque de biais d'échantillonnage (évalue 1/50,000th du foie)
- biais d'interprétation (opérateur dépendant)

NASH: seule la biopsie hépatique permet de diagnostiquer la présence de NASH

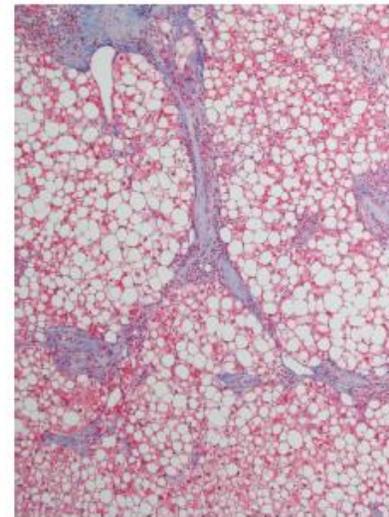
Fibrose



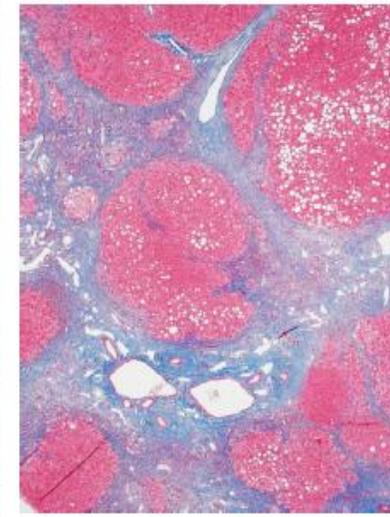
Fibrose
Périsinusoidal
F1



Fibrose
Périportal
F2



Fibrose périportal
avec septa
F3

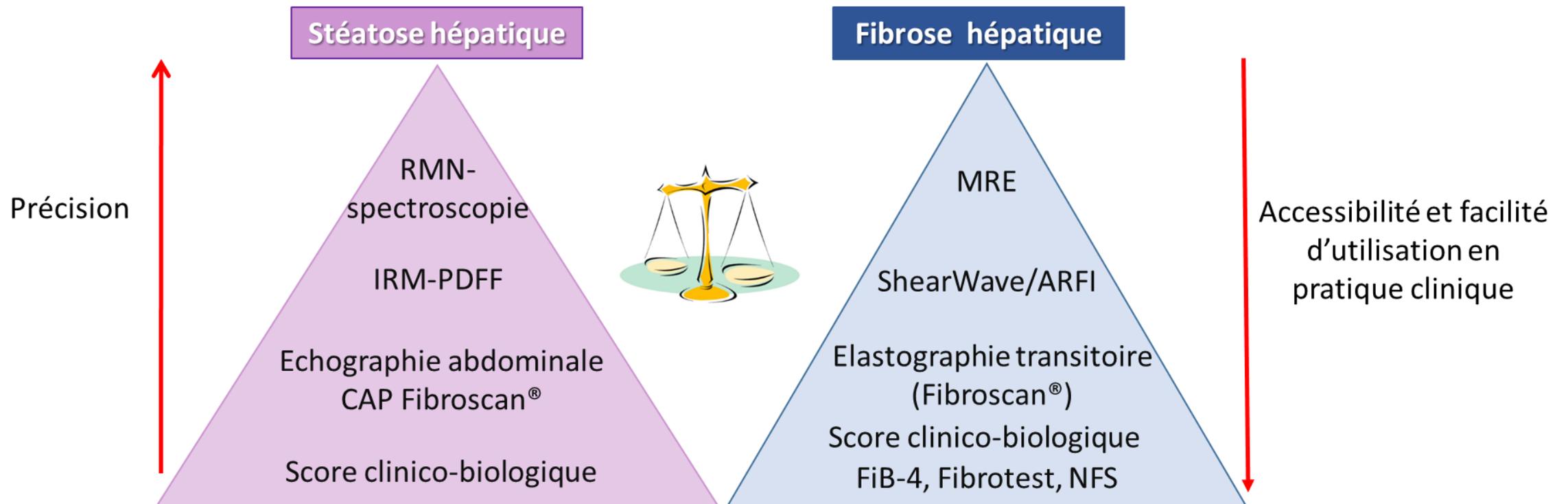


Cirrhose
F4

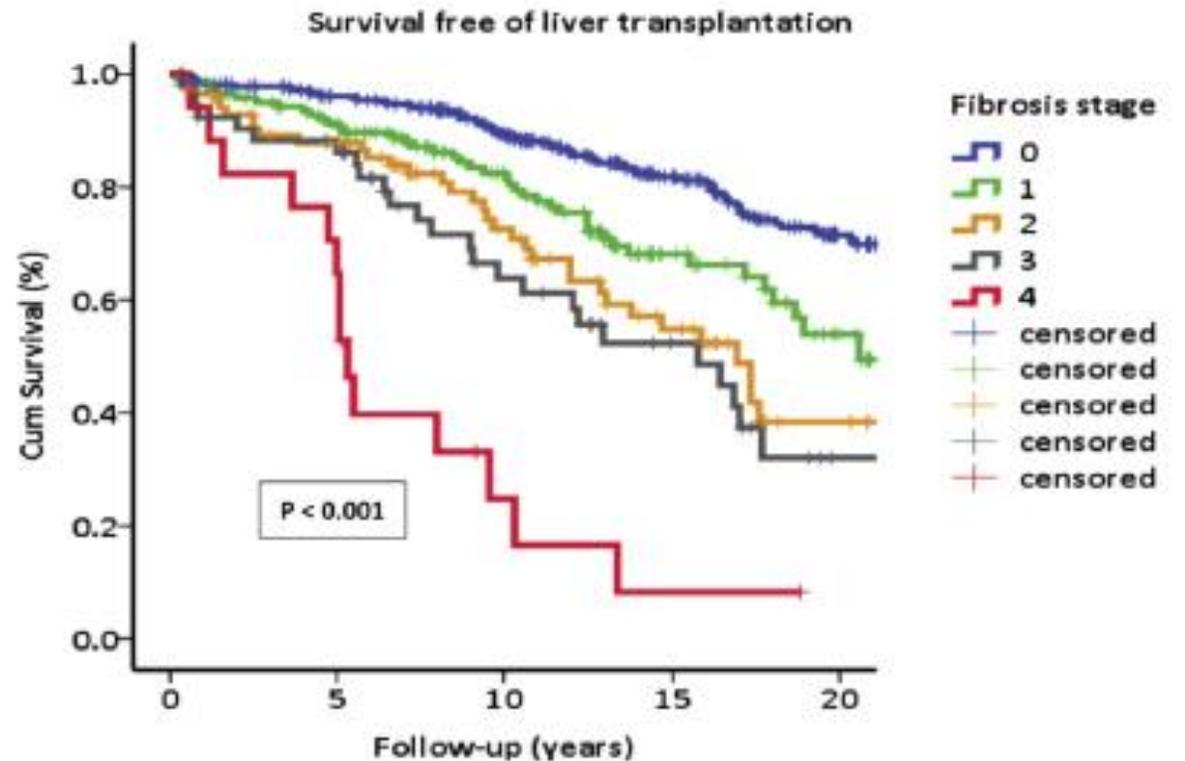
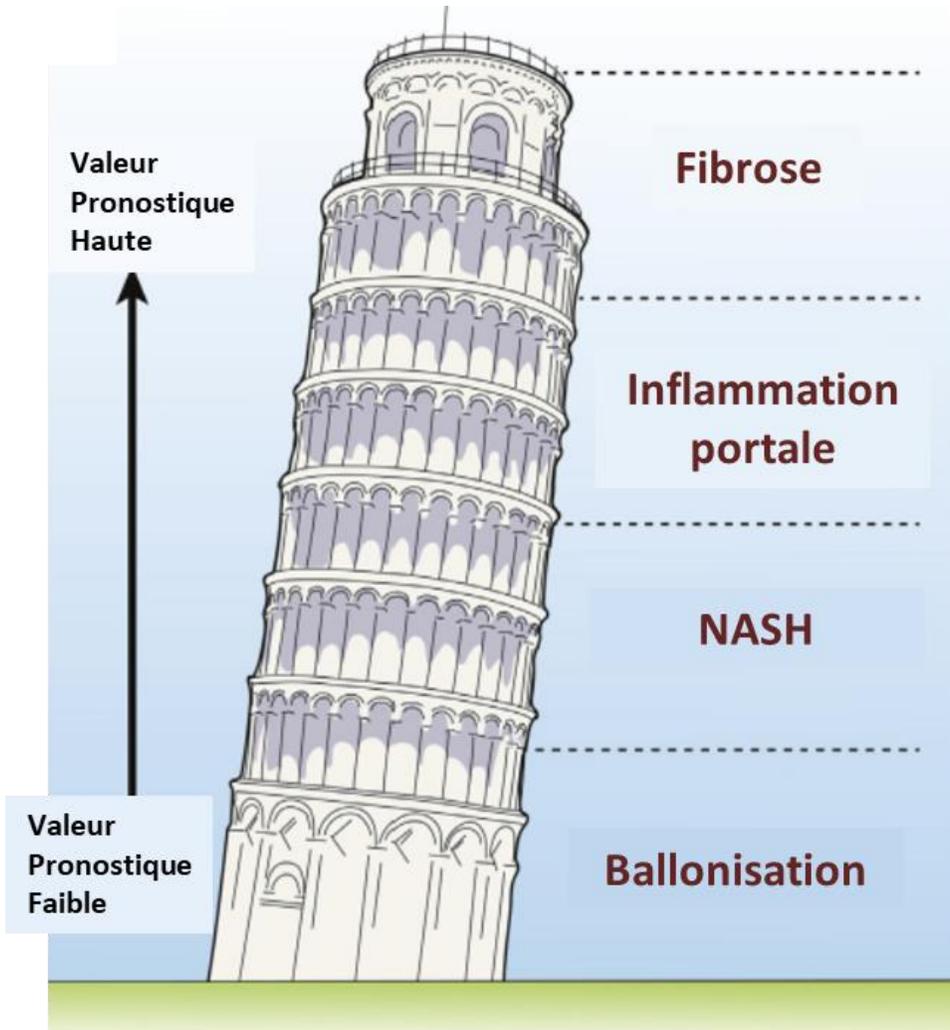
Modalités diagnostiques

Alternatives non-invasives :

plusieurs modalités sont disponibles pour la détection de la stéatose et fibrose hépatique :

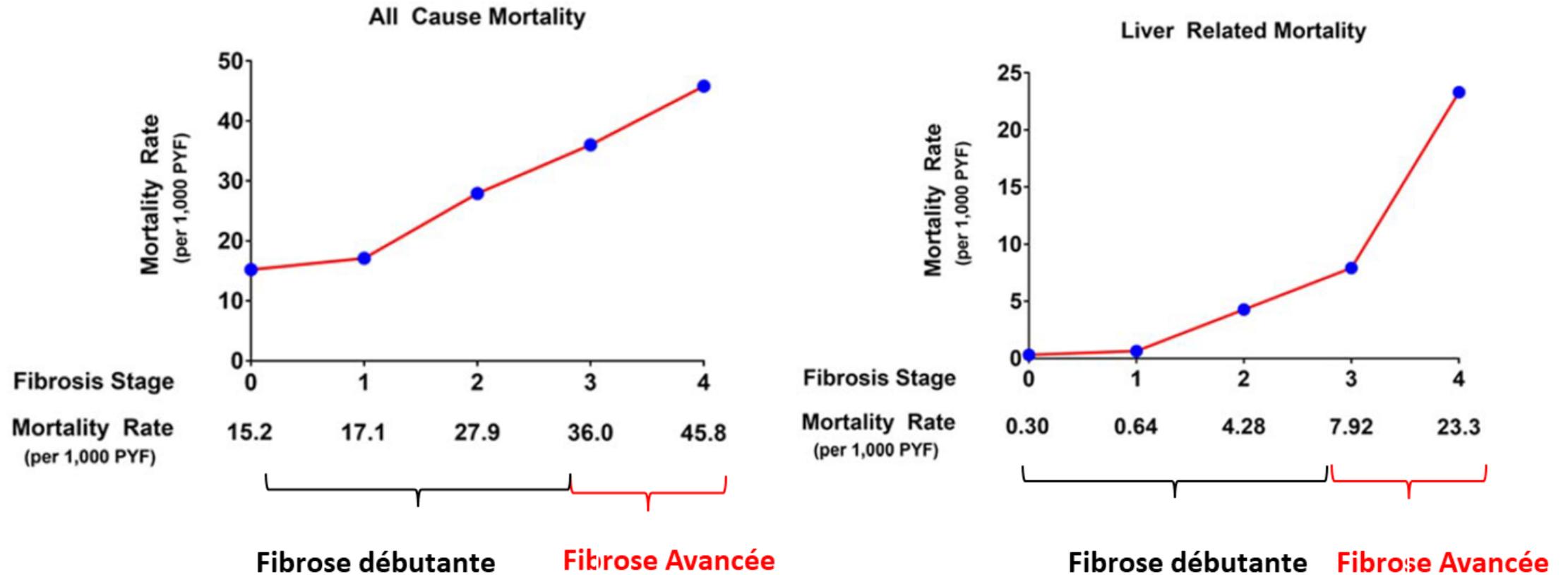


La présence de fibrose est associée aux complications à long terme



Le risque de mortalité augmente avec le stade de fibrose

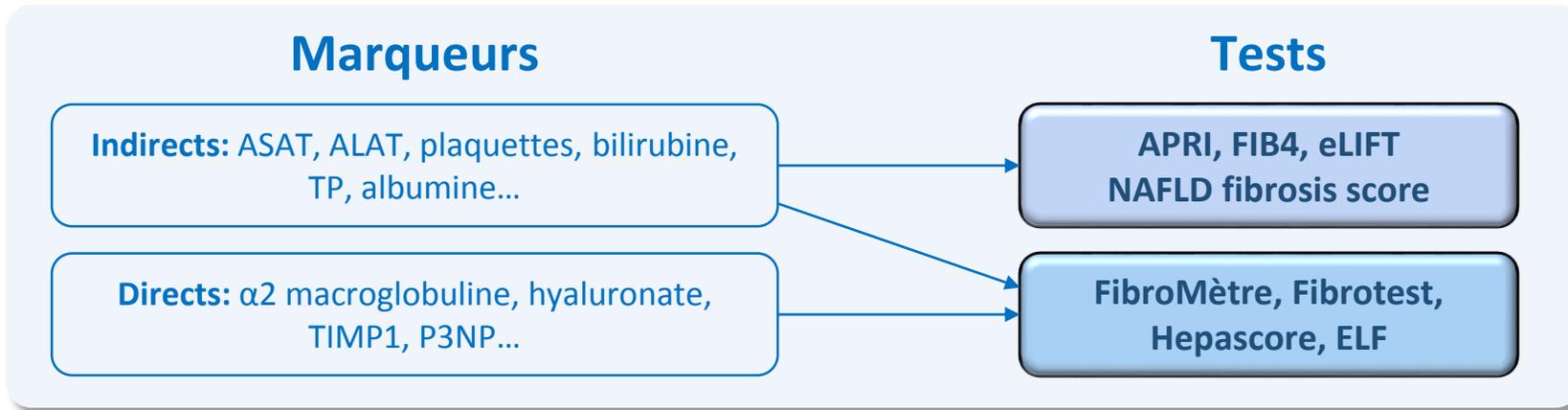
Impacte du stade de fibrose sur la mortalité hépatique
méta-analyse de 5 cohortes multicentriques 17452 patient-années suivis



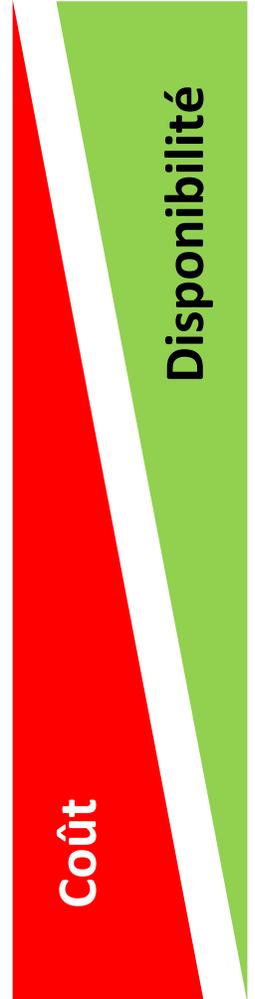
La présence de fibrose avancée est pronostique

Tests non-invasifs de fibrose

TESTS SANGUINS



ELASTOMETRIE



Tests sanguins simples

TESTS SIMPLES
 FIB4
 NAFLD fibrosis score
 eLIFT
 Forns Index

AVANTAGES
 Disponibles pour tous
 « Gratuits »

LIMITES
 Zone grise
 Faible VPP

Fibrosis-4 (FIB-4) Calculator Share

The Fibrosis-4 score helps to estimate the amount of scarring in the liver. Enter the required values to calculate the FIB-4 value. It will appear in the oval on the far right (highlighted in yellow).

$$\text{FIB-4} = \frac{\text{Age (years)} \times \text{AST Level (U/L)}}{\text{Platelet Count (10}^9\text{/L)} \times \sqrt{\text{ALT (U/L)}}} = 3.30$$



Se: 80%
 VPN: 93%

Spe: 96%
 VPP: 66%

Tests sanguins simples

TESTS SIMPLES

FIB4
NAFLD fibrosis score
eLIFT
Forns Index

AVANTAGES

Disponibles pour tous
« Gratuits »

LIMITES

Zone grise
Faible VPP

NAFLD fibrosis score
Online calculator

Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. **The NAFLD fibrosis score**
A noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD
Hepatology 2007;45(4):846-854 doi:10.1002/hep.21496

Age (years)

BMI (kg/m²)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10⁹/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index
IGF: impaired fasting glucose

NAFLD (Score de fibrose)

Age 59 an

IMC (BMI) 33 kg/m²

ASAT 61 U/L

ALAT 70 U/L

Albuminémie 3.9 g/dL

Plaquettes 161000 c/mm³

Diabète

0.936 points

Présence de fibrose significative

-1,455

0,676

F0-2

« Zone grise »

F3-4

Se: 80%
VPN: 93%

Spe: 96%
VPP: 66%

NAFLD fibrosis score et FIB-4 en diabétologie

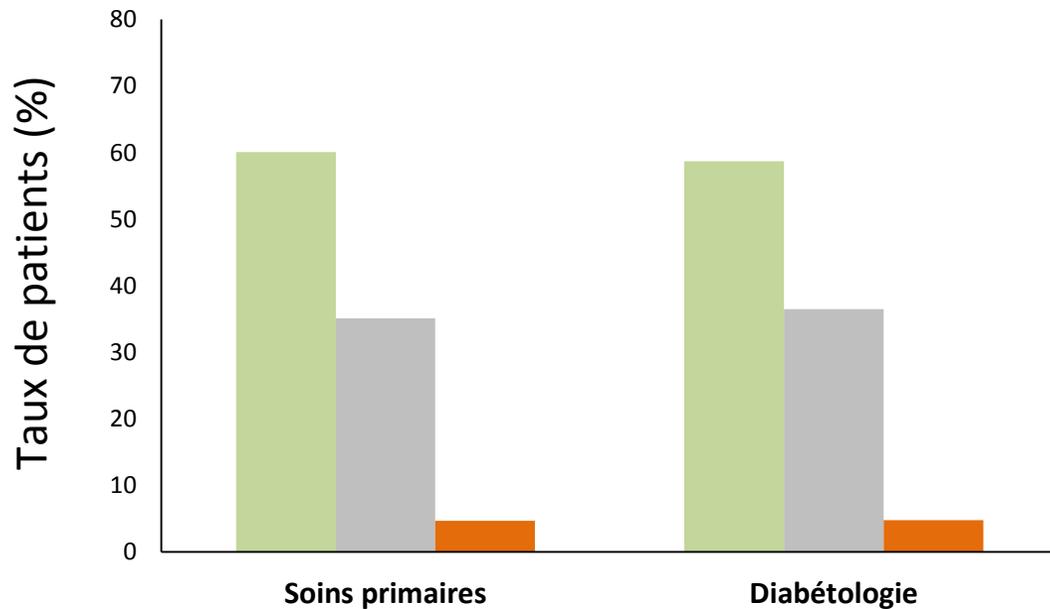
1054 patients

Soins primaires (diabète de type 2: 70%)

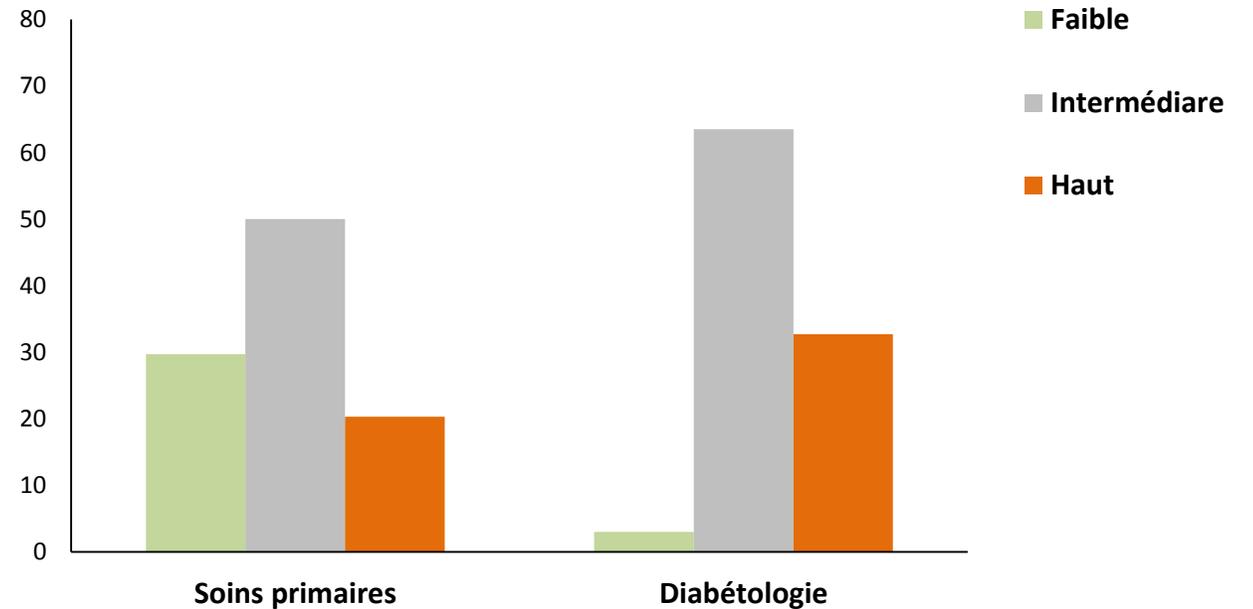
Hôpital

(diabète de type 2: 100%)

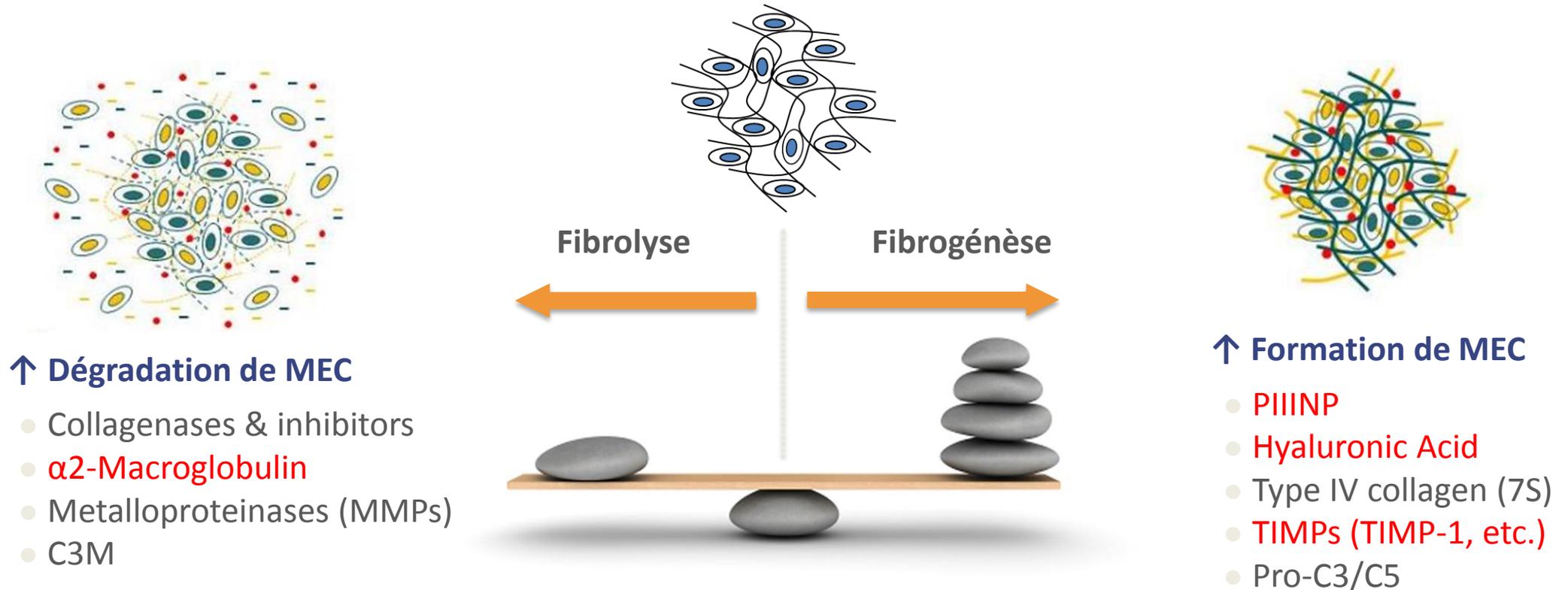
FIB4



NAFLD fibrosis score

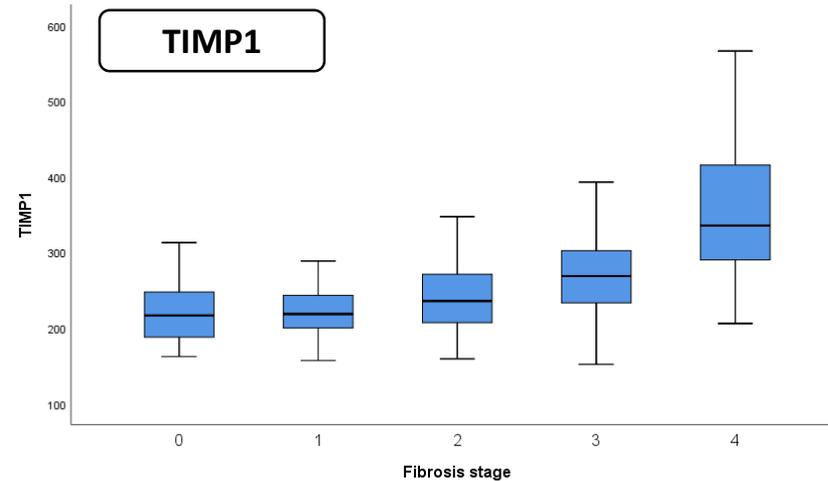
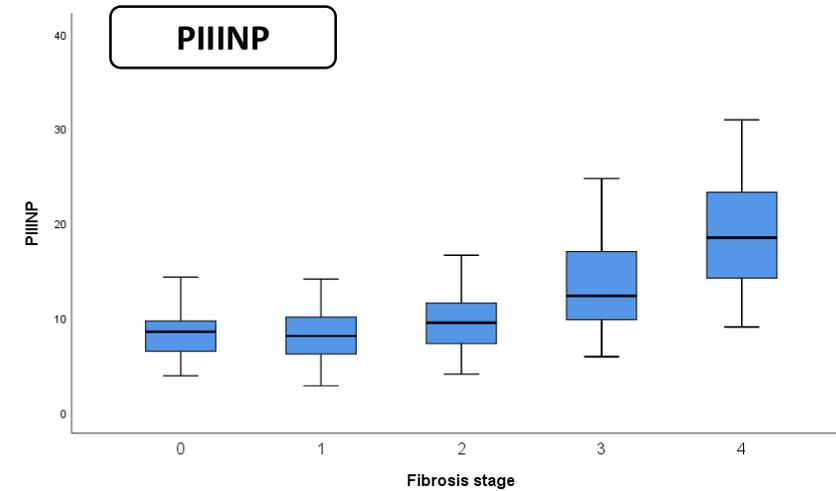
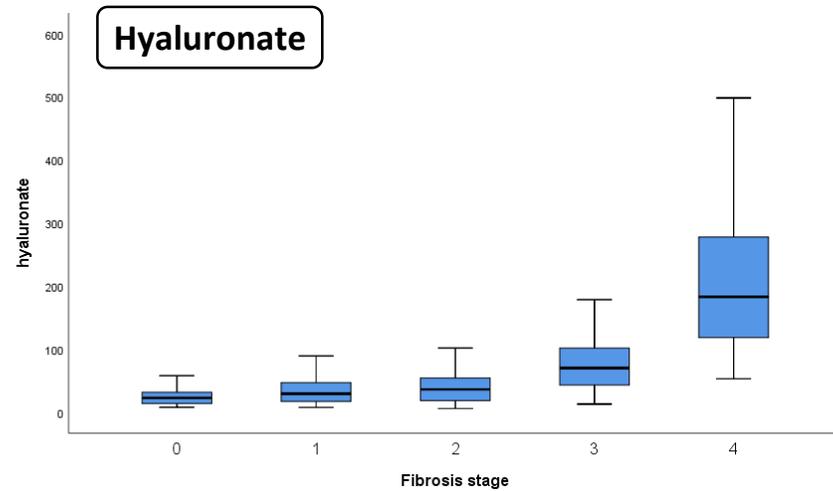


Des marqueurs directs de fibrose



➔ Des marqueurs de fibrose pourraient mieux refléter la dynamique du turnover de la matrice extracellulaire

Marqueurs directs de fibrose hépatique (NAFLD)



Tests sanguins spécialisés

TESTS SPECIALISES

Fibrotest
FibroMètre
ELF

AVANTAGES

Plus performants
Plus « précis »

LIMITES

Coût
Non remboursés NAFLD

	Plaquettes, ASAT, ALAT, Ferritine, Glycémie, Acide hyaluronique (2), Taux de prothrombine (2).	Score de fibrose (FibroMètre) Pourcentage de fibrose hépatique (Quantimètre®) Optionnel.
	Le poids du patient intervient dans le calcul.	



FM Ref Number: 1507-0928-820

MÉDECIN

LABORATOIRE

CEDEMAF
CHU d'Angers -
49000 ANGERS CEDEX - France

PATIENT

Nom
Prénom
Date de naissance
Genre

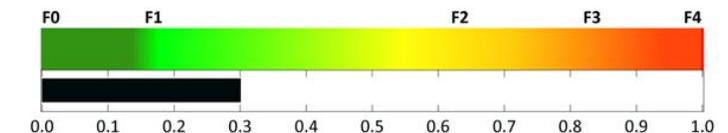
BIOMARQUEURS

Date de prélèvement: 05/06/2015			
Taux Prothrombine	106 %	ASAT	26 UI/L
Acide Hyaluronique	75 µg/L	ALAT	14 UI/L
Plaquettes*	341 G/L	Urée*	7,1 mmol/L
A2M	1,53 G/L	GGT	30 UI/L
Bilirubine	7,0 µmol/L		

* Les paramètres suivants ont déclenché le Système Expert: Urée, Plaquettes

RÉSULTATS

	Score	Classification ¹
FibroMètre Score de fibrose	0,30	F1[F1-F2] Prédominance de F1 mais F2 possible



Tests sanguins spécialisés

TESTS SPECIALISES

Fibrotest
FibroMètre
ELF

AVANTAGES

Plus performants
Plus « précis »

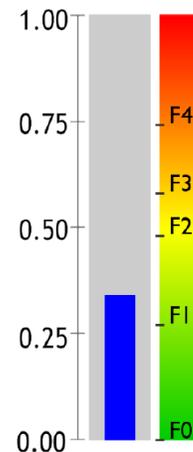
LIMITES

Coût
Non remboursés NAFLD

FibroTest

Formule brevetée incluant:

- a2-macroglobuline
- haptoglobine
- apolipoprotéine A1
- bilirubine totale
- γ GT



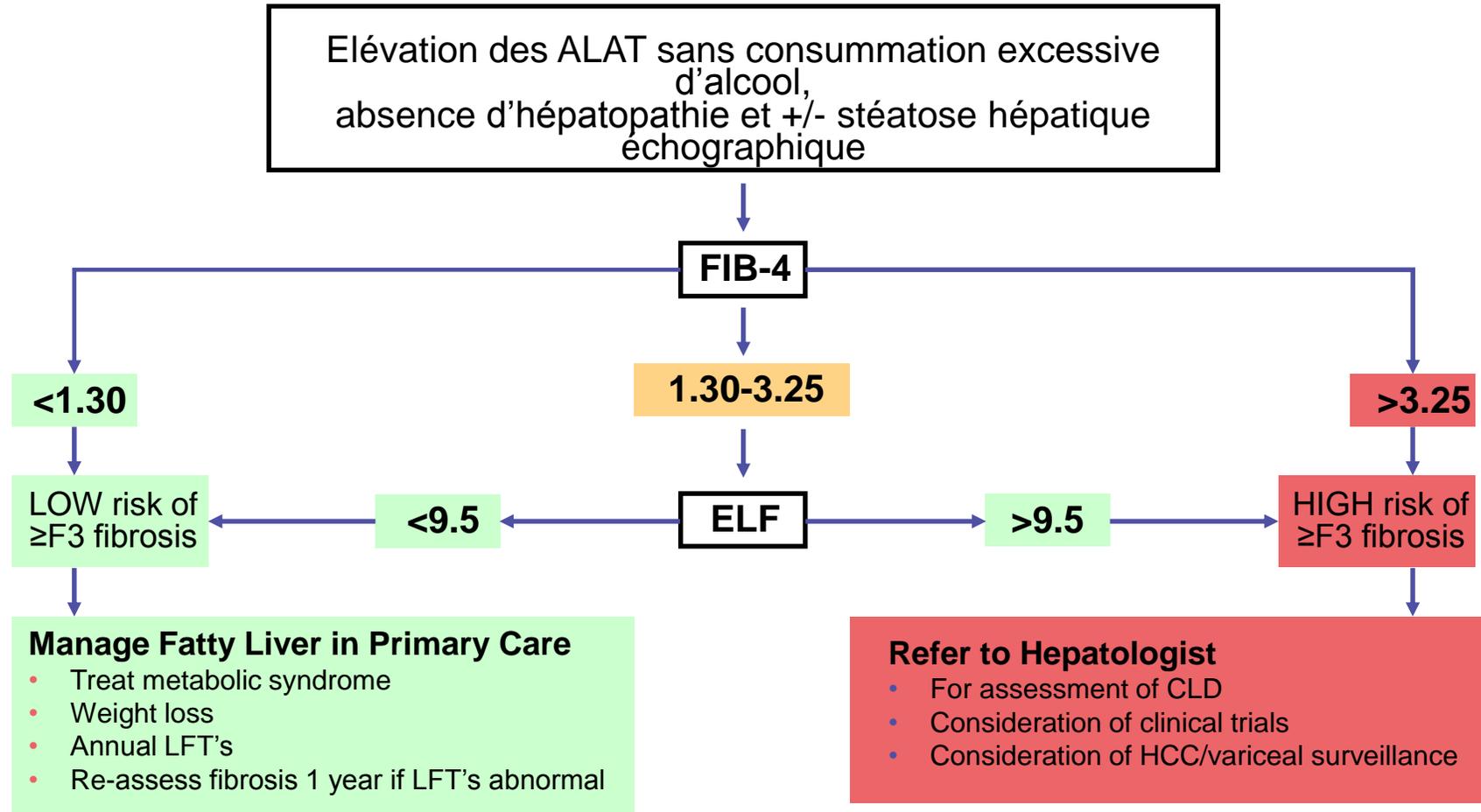
FibroTest est le test qui permet d'estimer la fibrose du foie :

- ▶ F0 : pas de fibrose
- ▶ F1 : fibrose minimale
- ▶ F2 : fibrose modérée
- ▶ F3 : fibrose avancée
- ▶ F4 : fibrose sévère

La fibrose : lésion provoquée par le foie en réaction à l'attaque du virus de l'hépatite, des graisses ou de l'alcool. On compare usuellement la fibrose du foie à une cicatrice qui progresse dans le foie.

Stratégie de dépistage à l'aide de biomarqueurs non-invasifs sanguins

The Camden & Islington NAFLD Pathway



ELF test

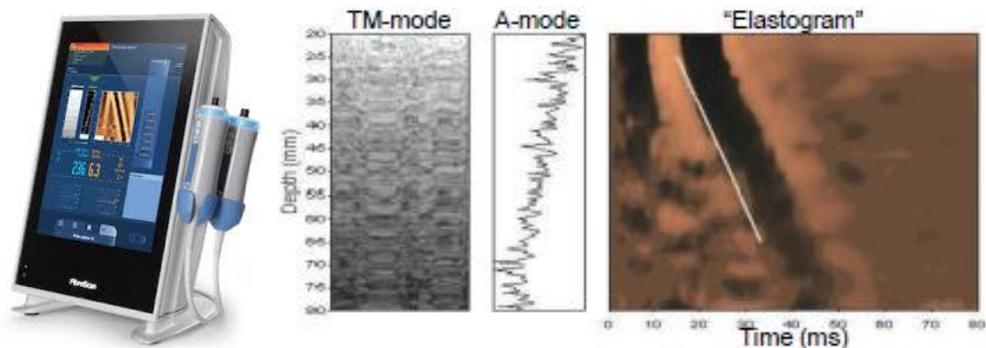
Hyaluronic acid (HA)

Procollagen III amino terminal peptide (PIIINP)

Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1)

Modalités diagnostiques de la fibrose par imagerie

Elastographie Transitoire: FibroScan Echosens



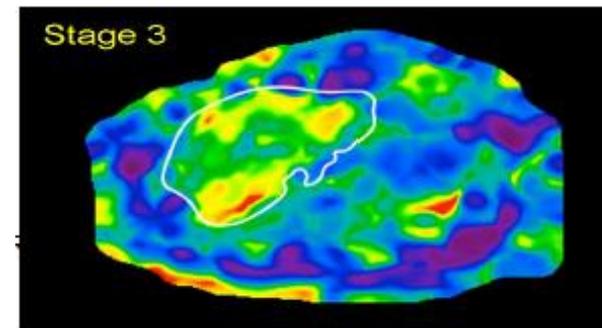
ARFI (acoustic radiation force impulse)
sono-élastographie Philipps, Siemens



Elastographie par Shearwave
Aixplorer, Supersonic Imagine



Elastographie par Résonance Magnétique



Elastographie hépatique (Fibroscan)



AVANTAGES

Résultat Immédiat
Très performant

LIMITES

Coût
Disponibilité

8,0 kPa

12,0 kPa

15 kPa: VPP 75%

F0-2

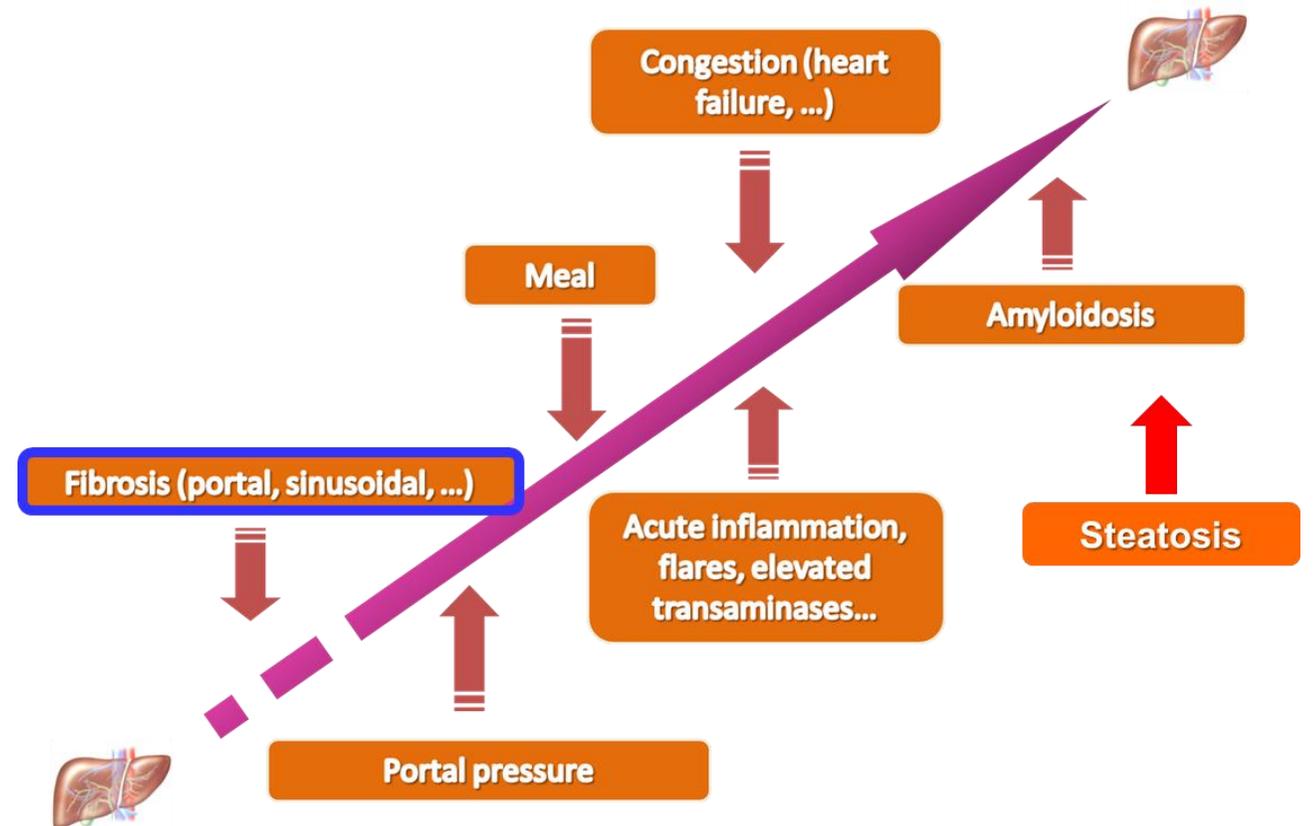
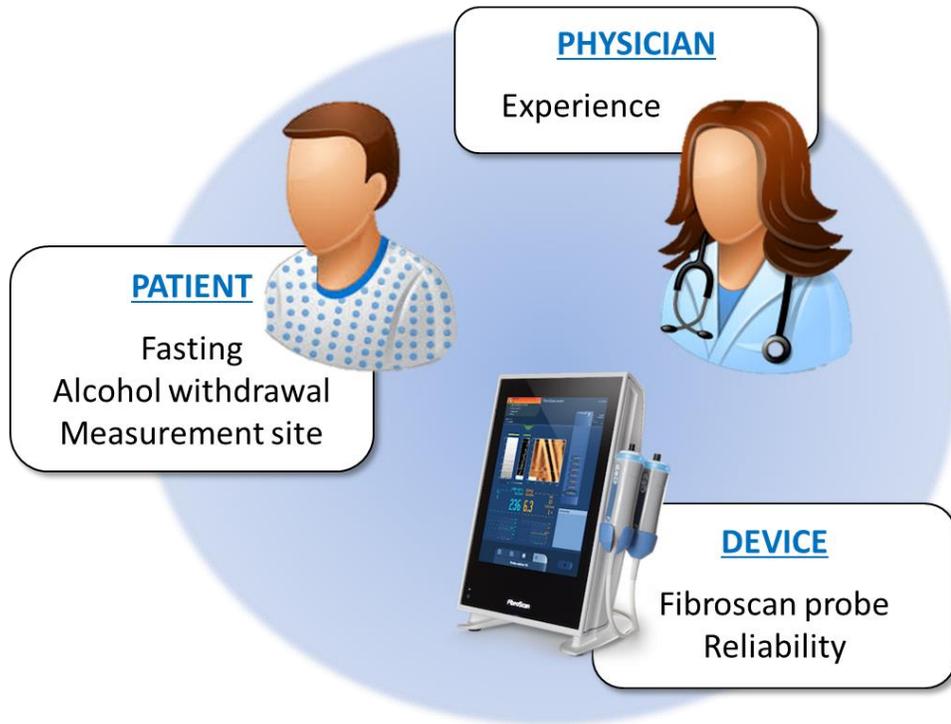
« Zone grise »

F3-4

Se: 93%
VPN: 90%

Spe: 88%
VPP: 67%

Mesure et interprétation de l'élasticité hépatique : pas si simple !



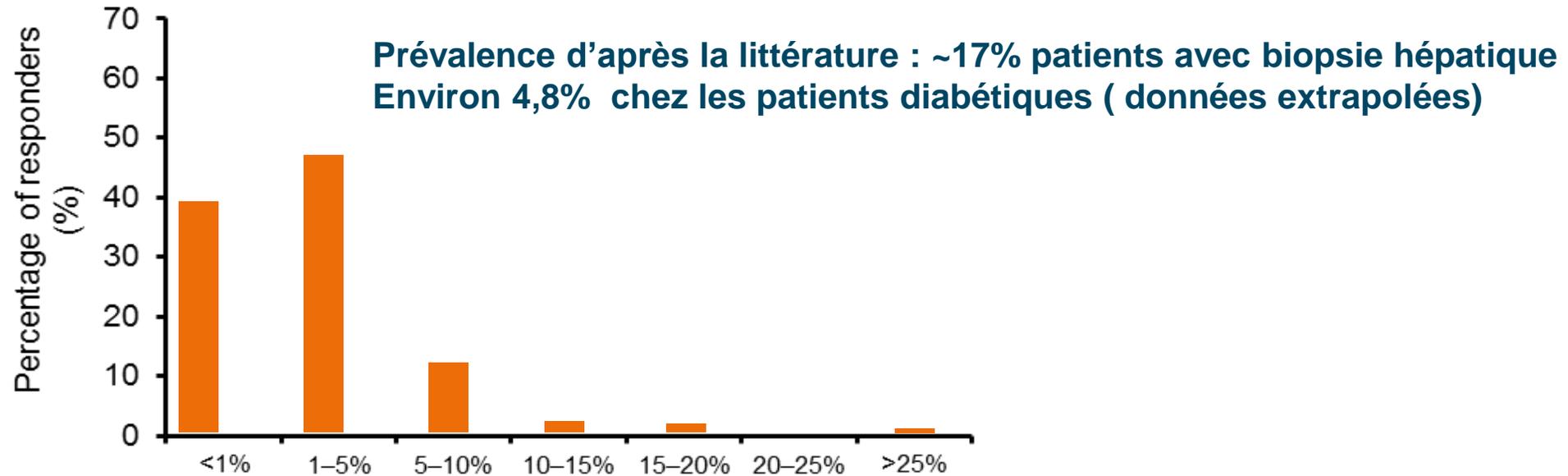
En pratique clinique ?

Les recommandations

NAFLD ET DIABÈTE DE TYPE 2

Enquête en ligne concernant 133 diabétologues UK

D'après vous, parmi vos patients, quelle est la proportion de patients DT2 atteints de fibrose avancée ou cirrhose?



La prévalence de fibrose avancée est largement sous estimée par les diabétologues interrogés

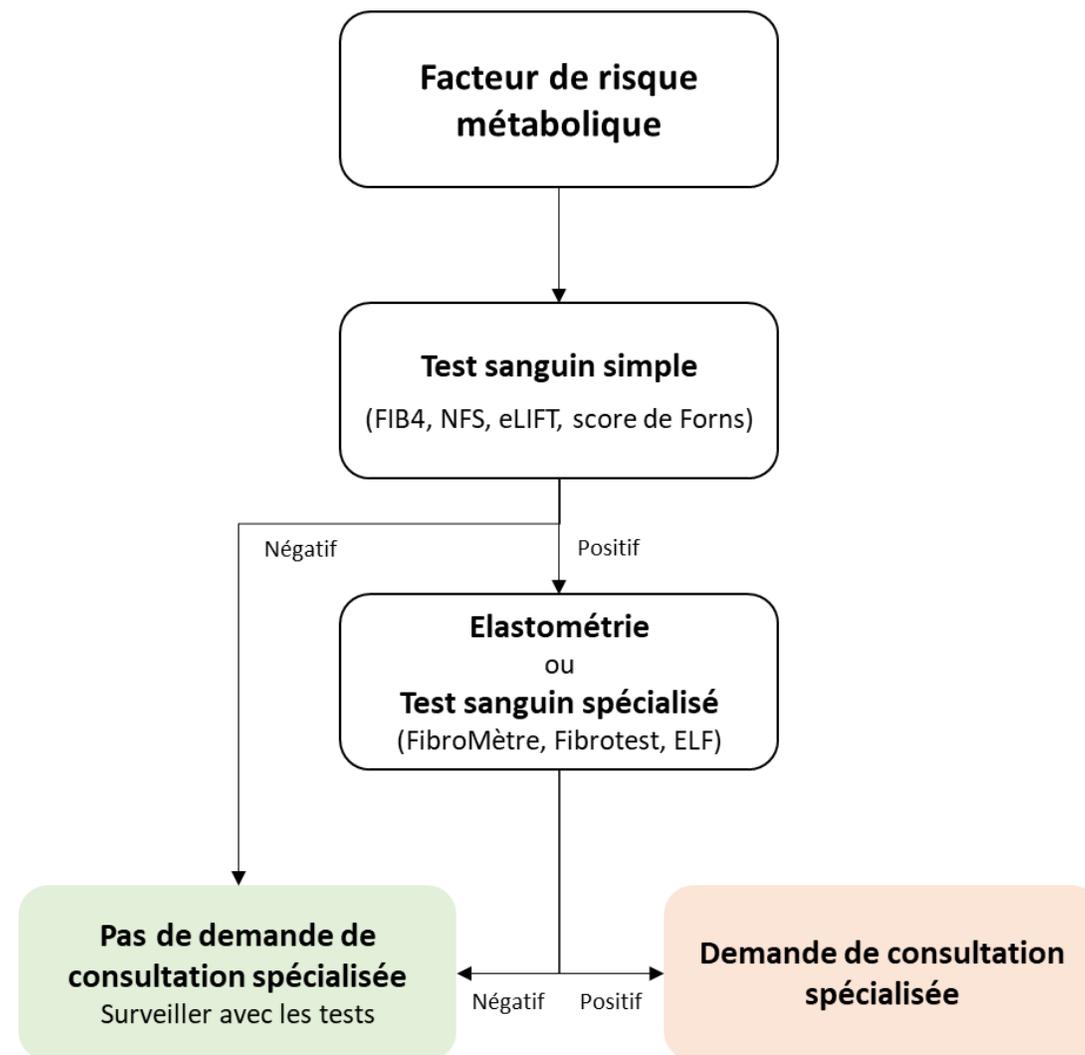
Recommandations de l'AFEF sur le diagnostic non-invasif

QUESTION 11

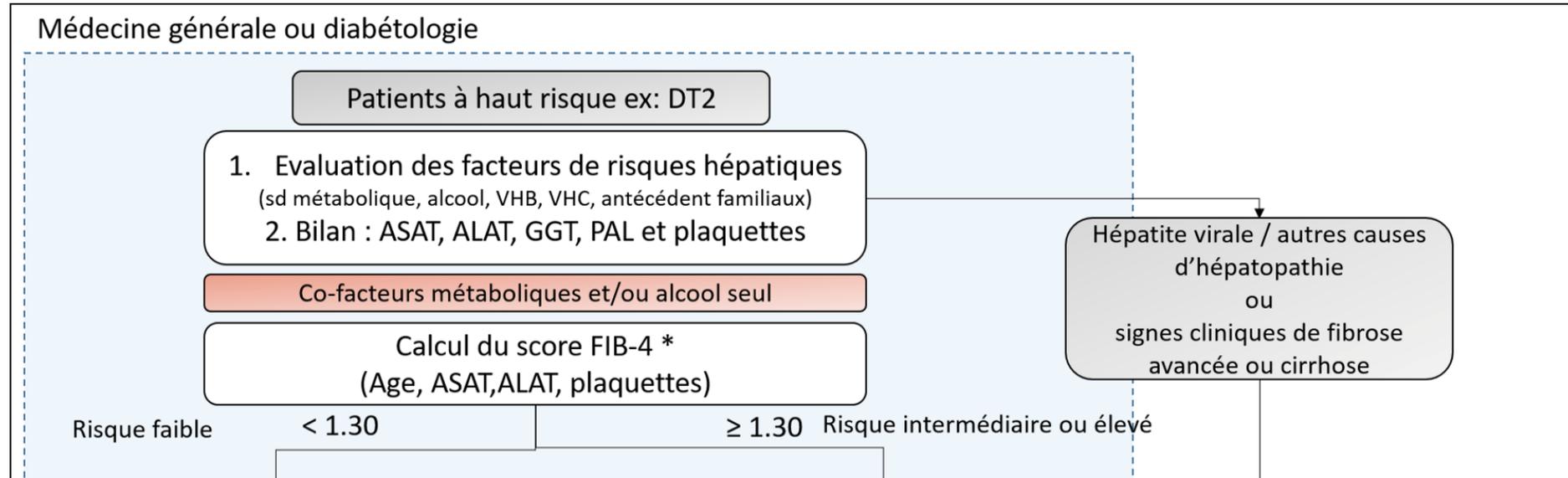
COMMENT DÉCIDER D'UNE CONSULTATION SPÉCIALISÉE POUR UN PATIENT AVEC STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

1. La fibrose hépatique doit être évaluée chez tous les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque métabolique, tout particulièrement chez les patients diabétiques de type 2 (B1)
2. L'évaluation de la fibrose hépatique doit utiliser en première intention un marqueur sanguin simple (FIB-4, NAFLD Fibrosis Score, eLIFT, score de Forns) (B2)
3. Le NAFLD Fibrosis Score ne doit pas être utilisé dans la situation particulière du dépistage de la fibrose hépatique en population diabétique (B1)
4. Un marqueur sanguin spécialisé (Fibromètre®, Fibrotest®, ELF®) ou une mesure de l'élasticité hépatique doit être réalisé en seconde intention si le marqueur sanguin simple suggère la présence d'une hépatopathie chronique avancée (B1)
5. Une consultation spécialisée doit être demandée si le marqueur sanguin spécialisé ou la mesure de l'élasticité hépatique confirme une possible hépatopathie chronique avancée (B1)

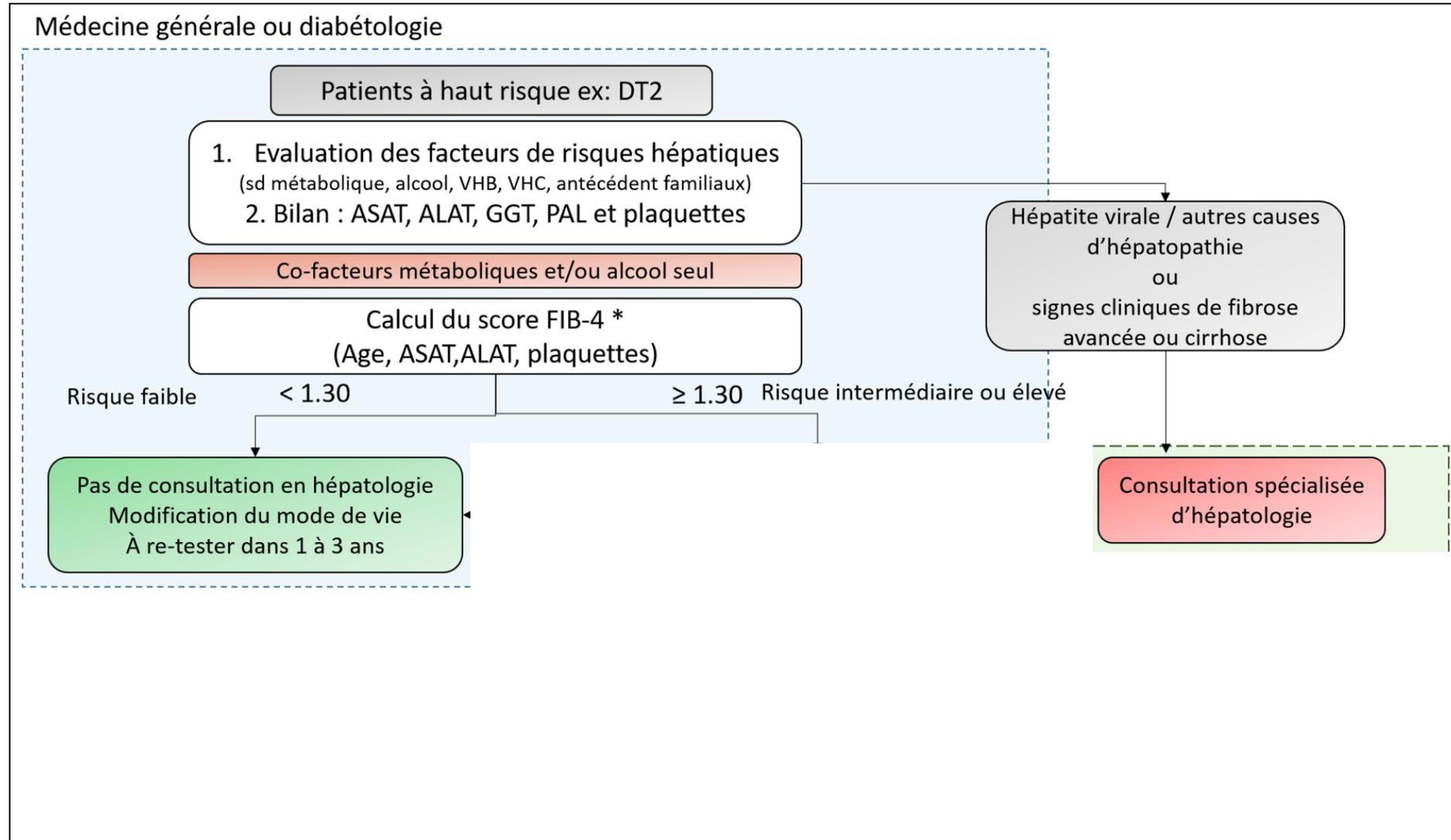
ACCORD FORT



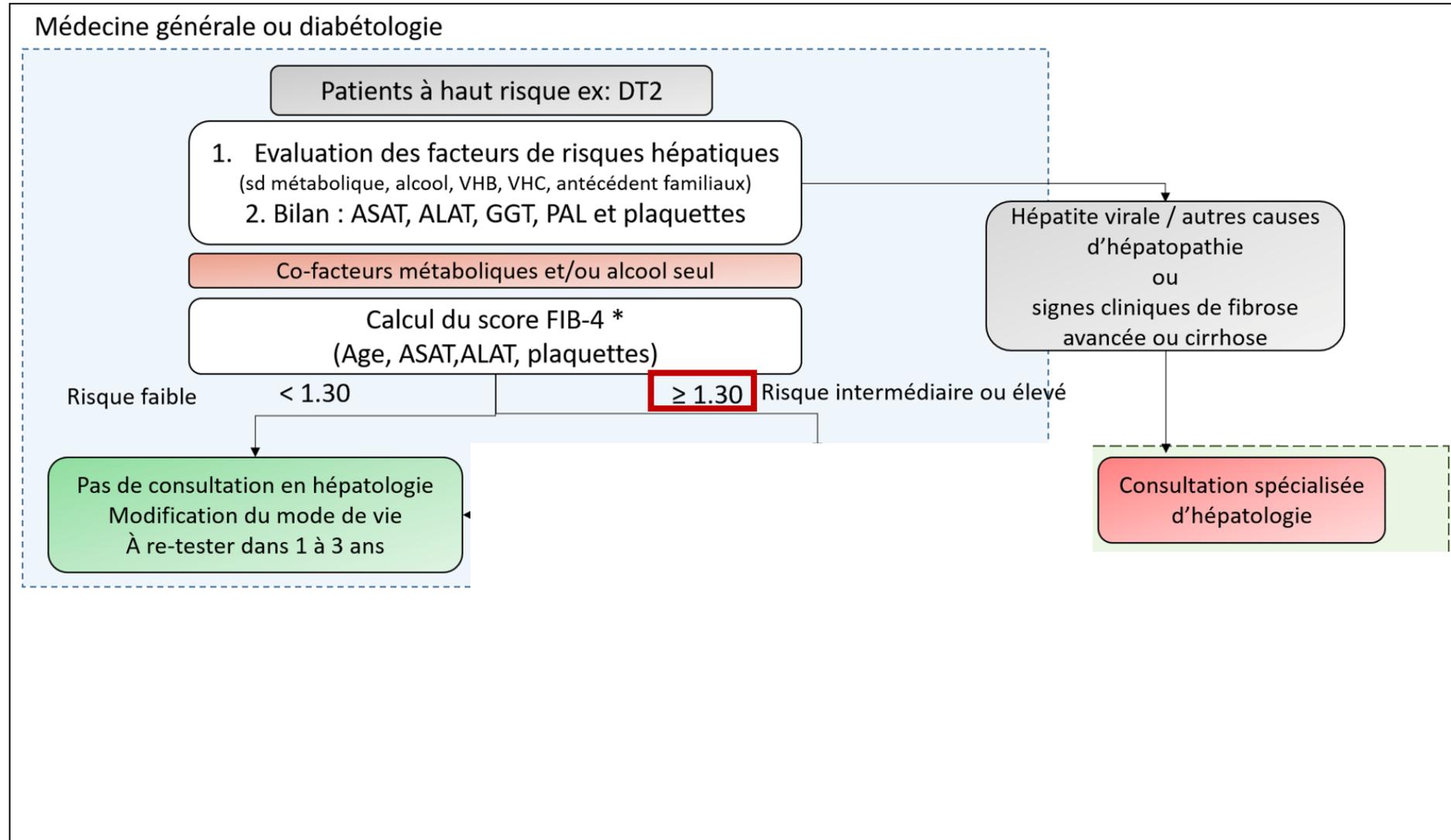
Recommandations européennes de l'EASL



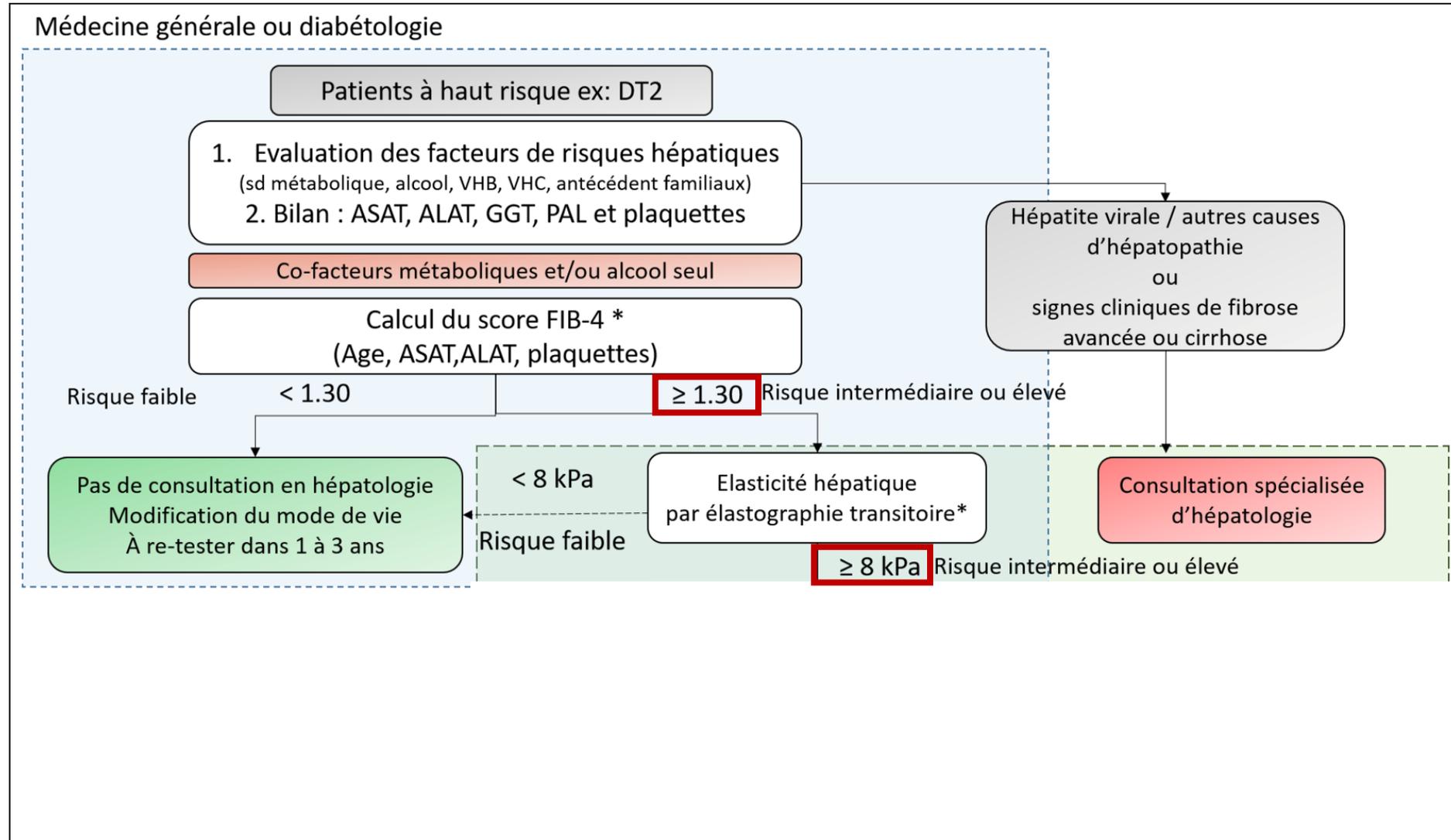
Recommandations européennes de l'EASL



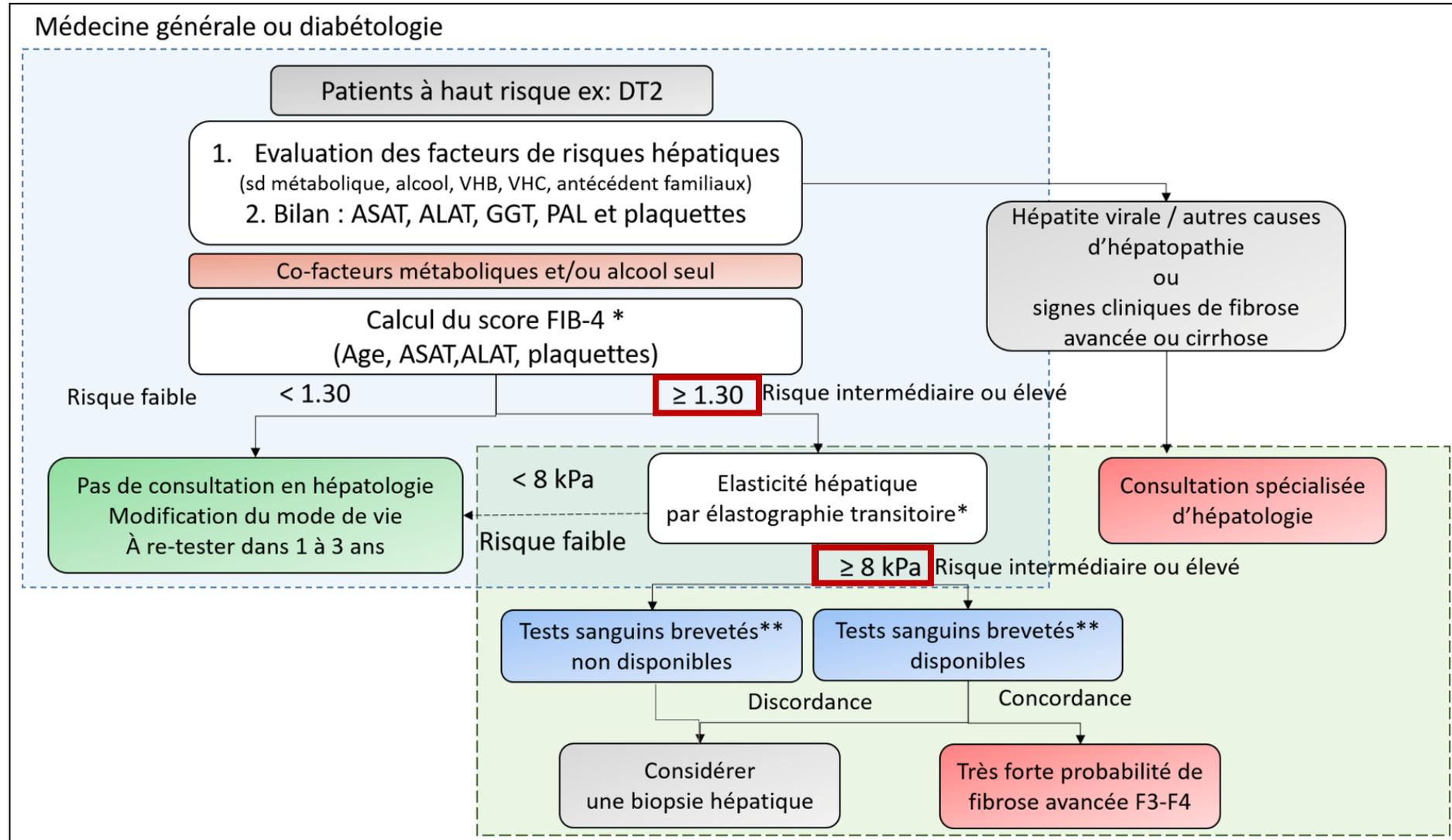
Recommandations européennes de l'EASL



Recommandations européennes de l'EASL



Recommandations européennes de l'EASL



** ELF, Fibrotest®, Fibromètre®

Caussy C. Diabète et Obésité 2021

Adaptée de EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update.

J Hepatol 2021;**75**: 659-689.

Take home messages

- ✓ Un **dépistage de la fibrose avancée est recommandée** chez les sujets à risque (tels que les patients DT2 et ou atteints d'obésité)
- ✓ La suspicion d'une fibrose avancée impacte le pronostique des patients et **nécessite un suivi spécialisé en hépatologie.**
- ✓ **Une stratégie de dépistage en 2 temps** incluant le calcul du score FIB-4 puis une mesure d'élastographie hépatique est actuellement recommandée.
- ✓ Les tests non-invasifs brevetés (Fibrotest[®], Fibromètre[®]) peuvent également être utiles dans la stratégie de dépistage en 2^{ème} ligne.

Merci

Pr Rodolphe ANTY, Hépatologie, CHU de Nice

INSERM 1065, équipe 8 : « Complications hépatiques de l'obésité et de l'alcool »

anty.r@chu-nice.fr



Pr Cyrielle CAUSSY,

Endocrinologie Diabète et Nutrition, Hôpital Lyon Sud,
Hospices Civils de Lyon,

CRNH Rhône Alpes, Laboratoire CarMen INSERM 1060

cyrielle.caussy@chu-lyon.fr