

# 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](mailto:anty.r@chu-nice.fr)



# Plan

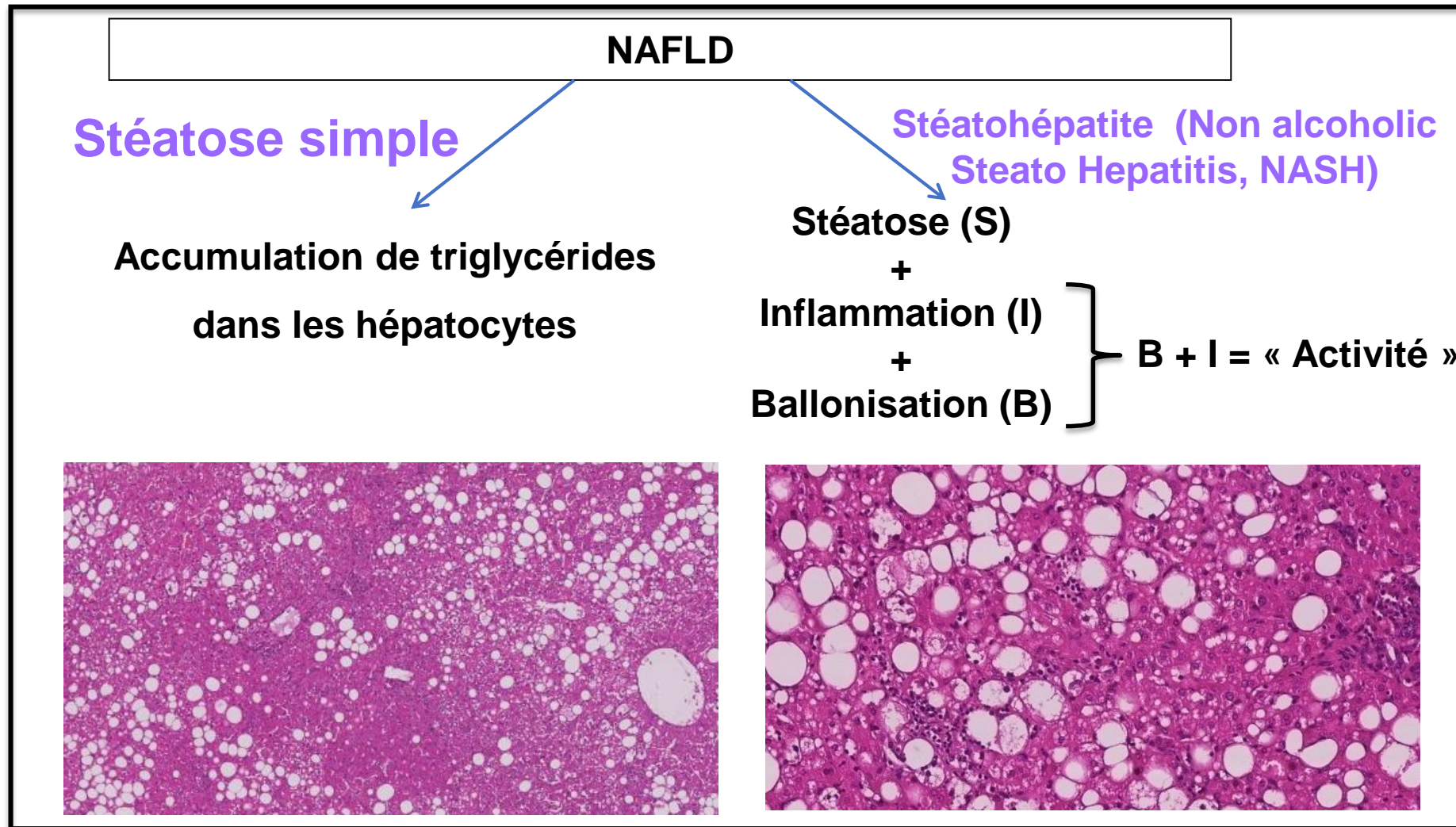
- Définition, histoire naturelle, épidémiologie
- Physiopathologie simplifiée
- Stratégie thérapeutique

# 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

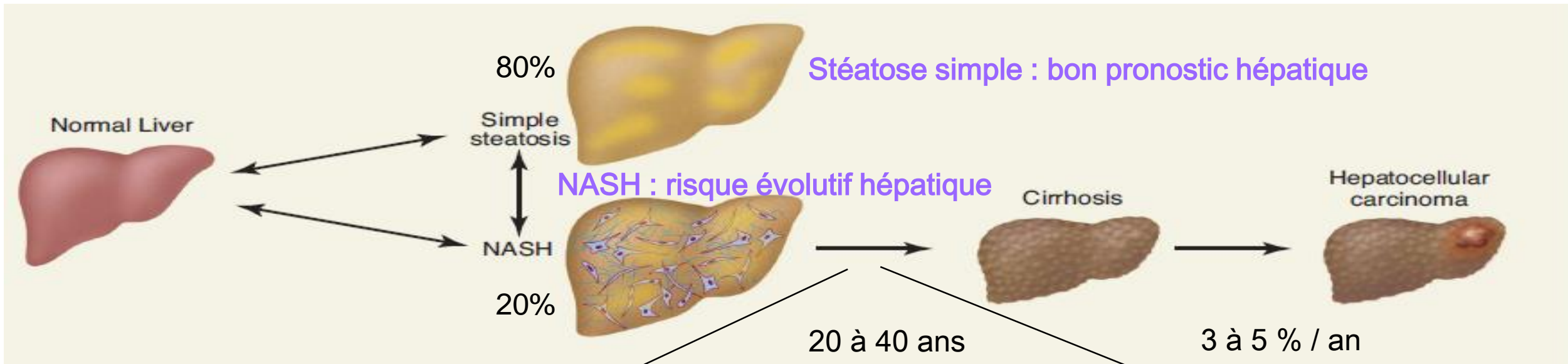
# La biopsie du foie est (pour l'instant) l'examen de référence



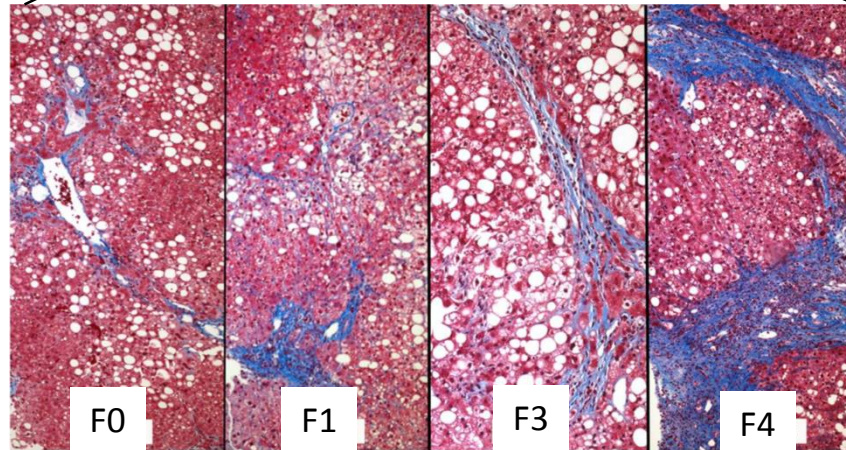
- Scores histologiques :
- SAF
  - NAS
  - Score de fibrose de  
Kleiner NASH CRN



# Histoire naturelle : la NAFLD est un continuum de lésions

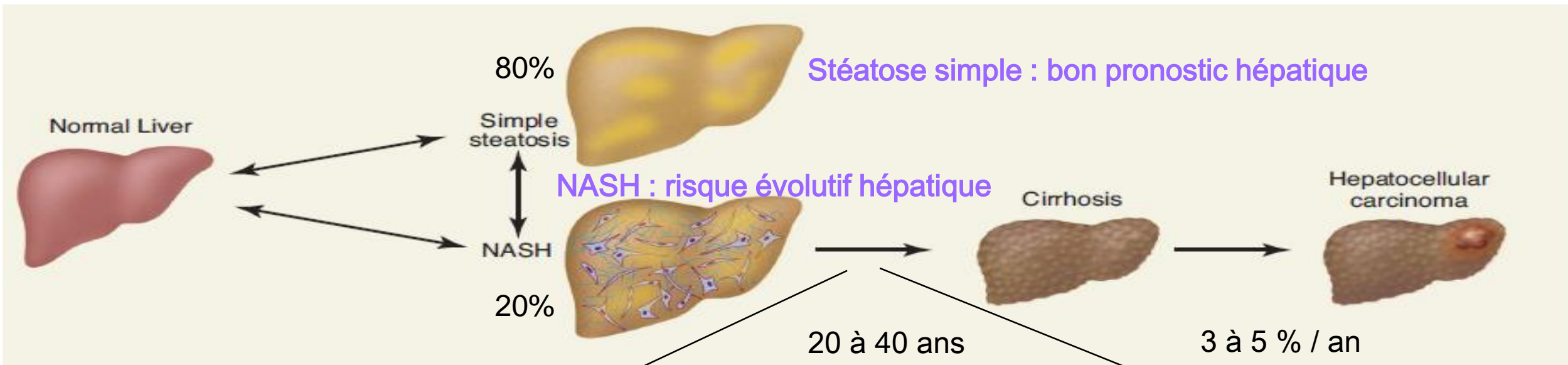


Stades de Fibrose :

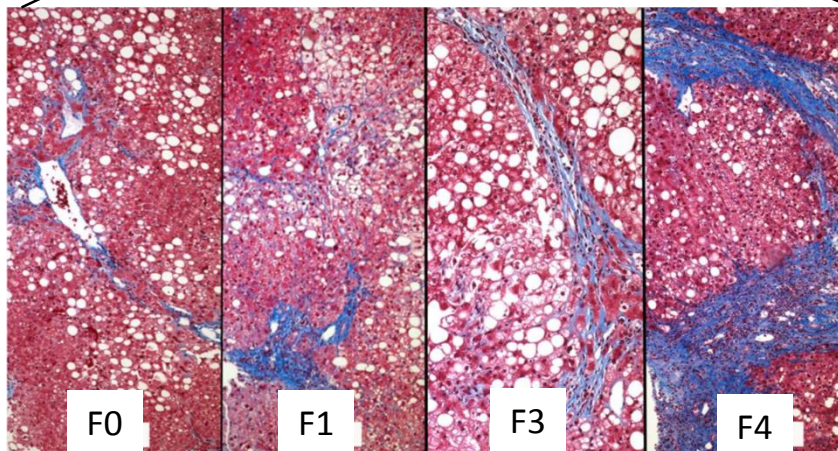


Cohen et al. Science 2011  
Friedman et al. Nat Med 2018  
Powell et al. Lancet 2021

# Histoire naturelle : la NAFLD est un continuum de lésions



Stades de Fibrose :



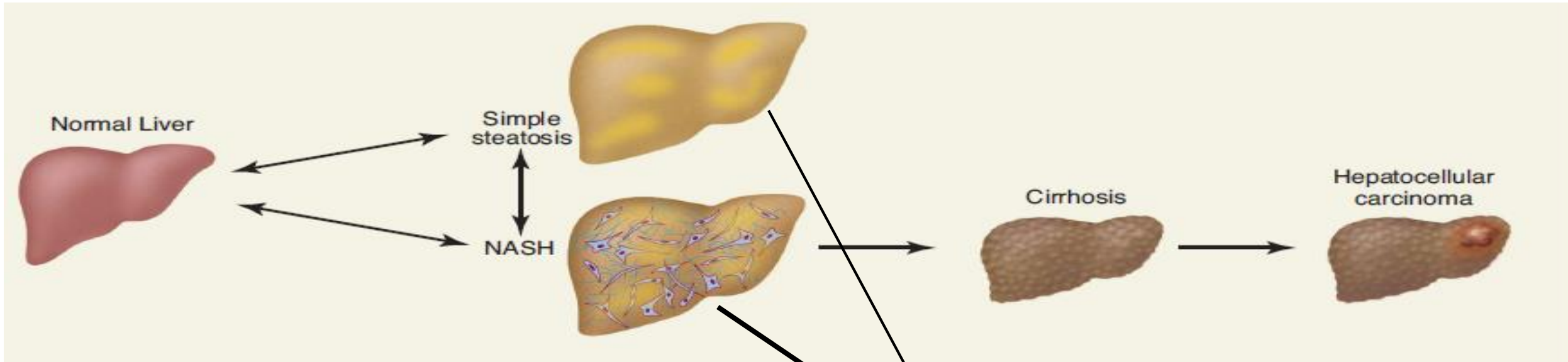
**Evaluation par les tests non-invasifs de fibrose (sériques et/ou physiques) :**

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



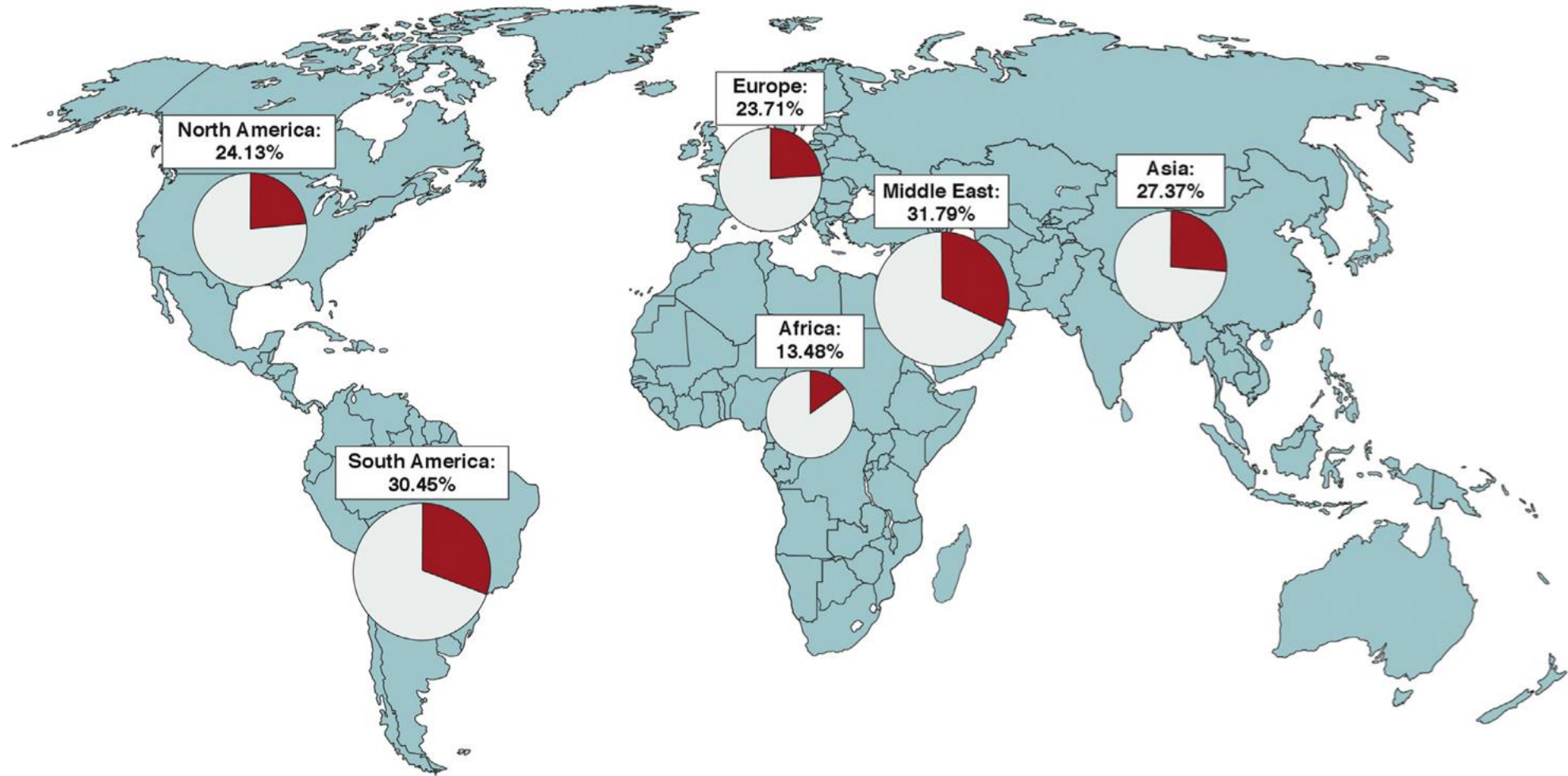
carcinome hépatocellulaire (CHC) sans cirrhose

Quelle physiopathologie ?  
Comment stratifier les patients à risque ?

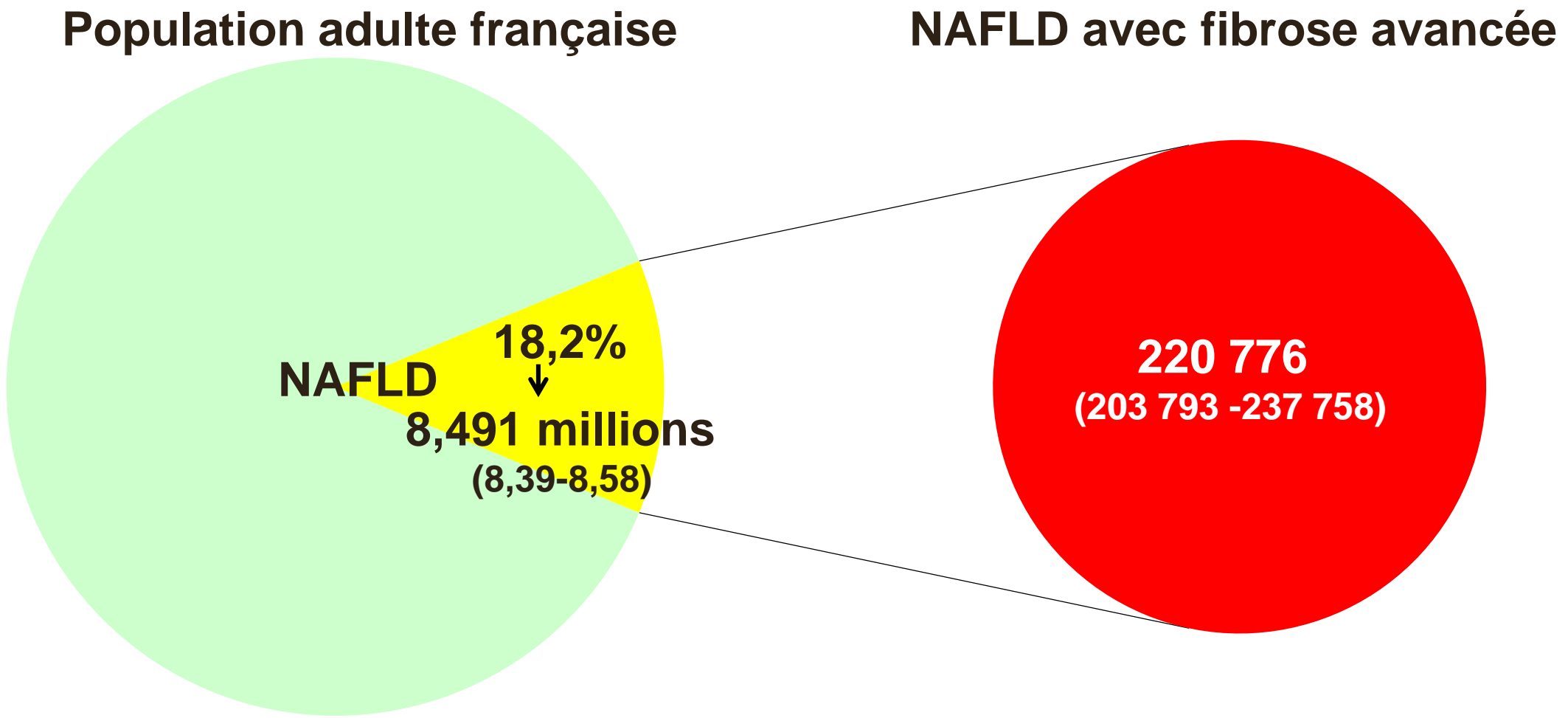
Cohen et al. Science 2011, Michelotti et al. Nat Rev gastroenterol hepatol 2013  
Anstee et al. Nat Rev gastroenterol hepatol 2019, Powell et al. Lancet 2021



# Epidémiologie de la NAFLD dans le monde



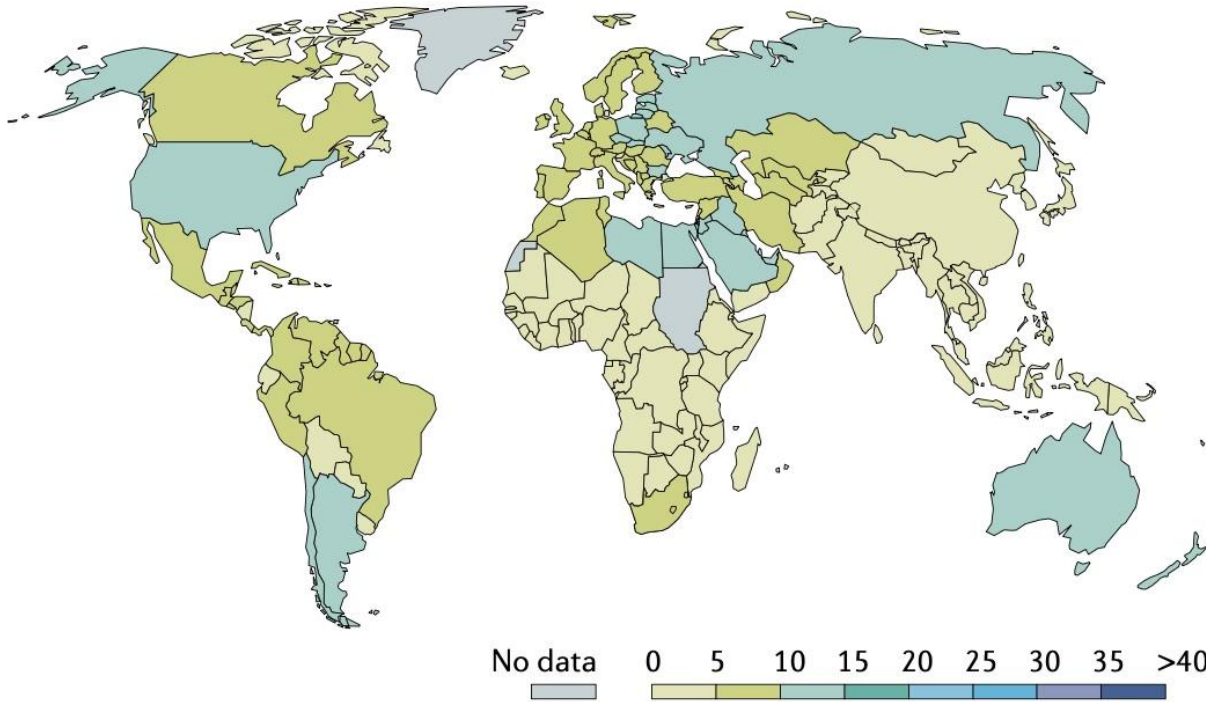
# Prévalence de la NAFLD et de la fibrose avancée en France (CONSTANCES)



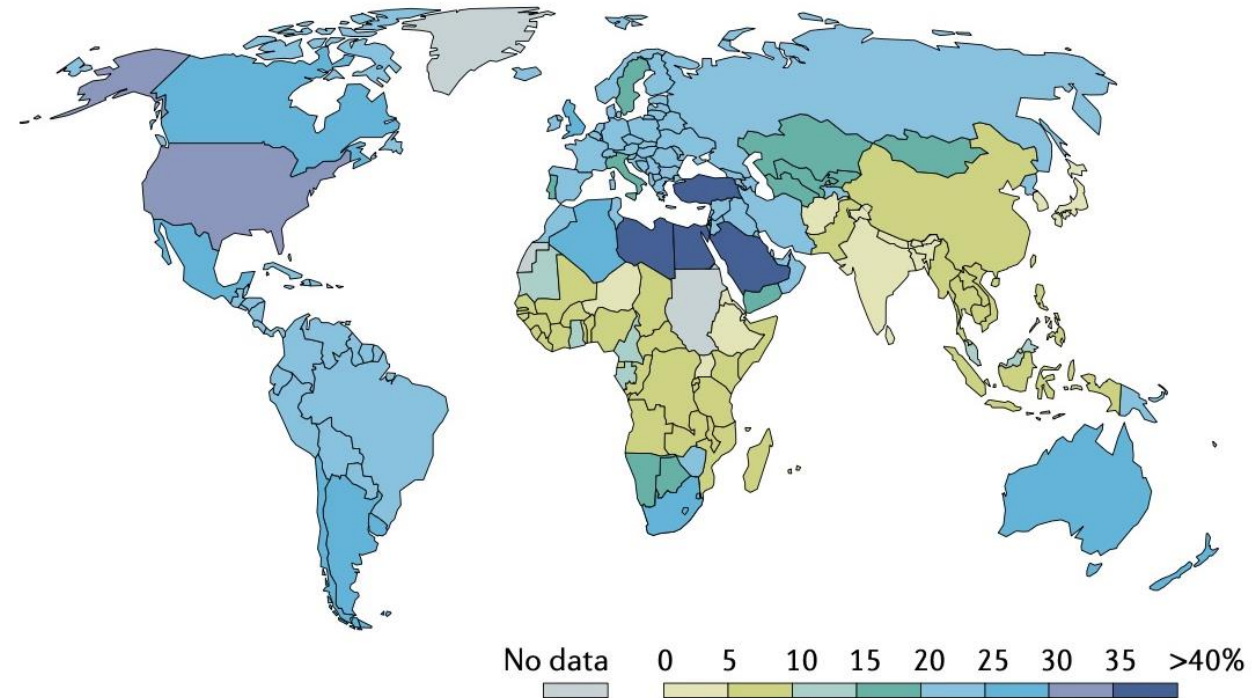


# Augmentation de la prévalence de l'obésité

**a** Percentage of adults defined as obese, 1975



**b** Percentage of adults defined as obese, 2014

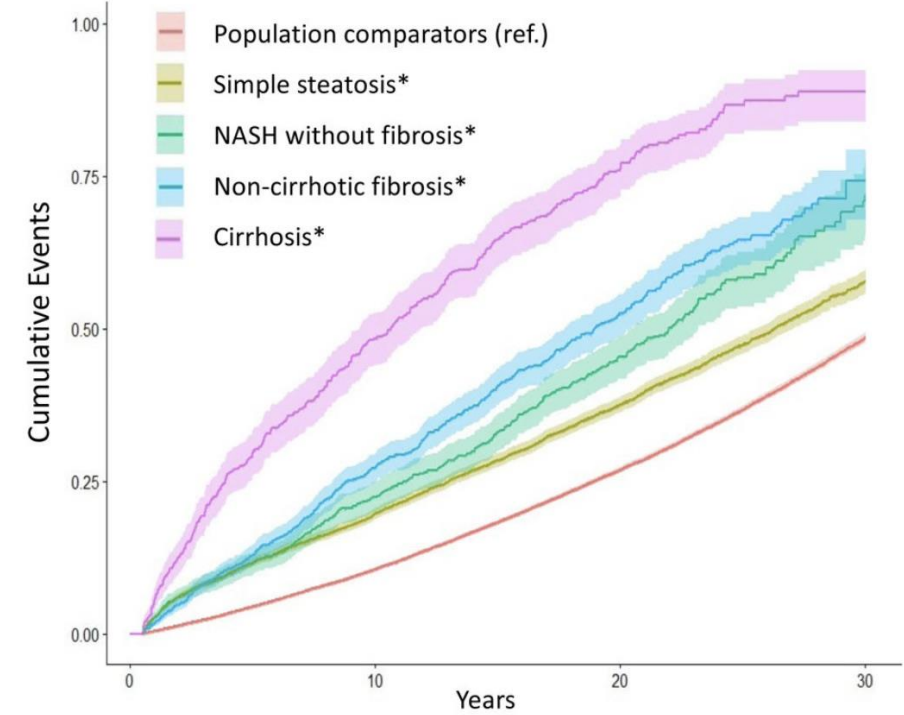
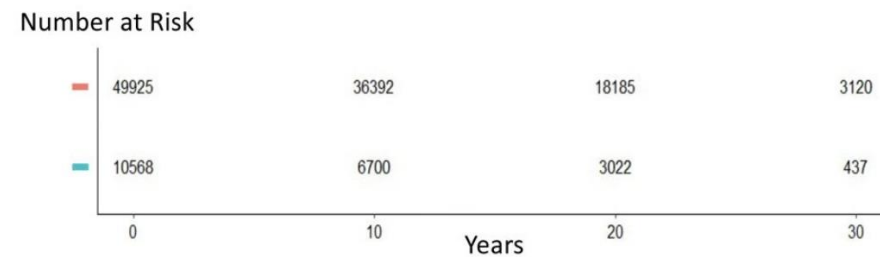
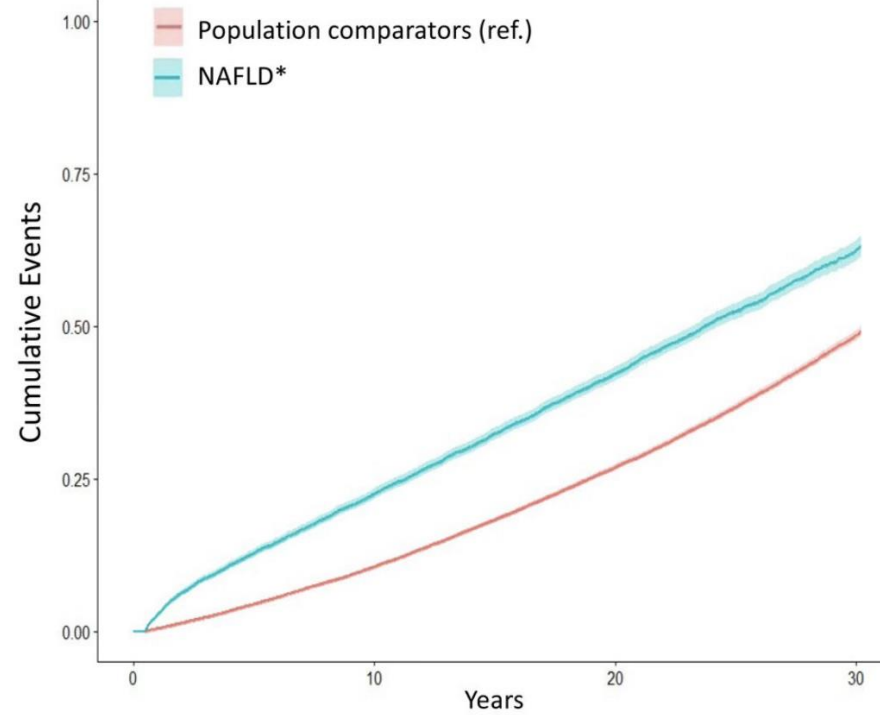


# La mortalité globale, la mortalité hépatique et la mortalité cardio-vasculaire augmentent avec la sévérité des lésions hépatiques

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

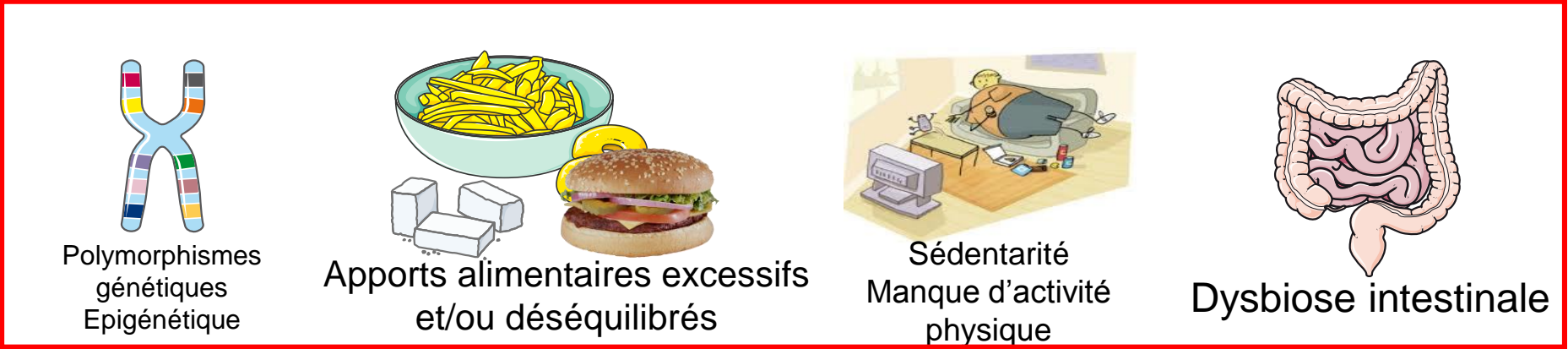


Simon et al. Gut 2021, Angulo et al. Gastroenterology 2015  
 Ekstedt et al. Hepatology 2015

# Plan

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

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



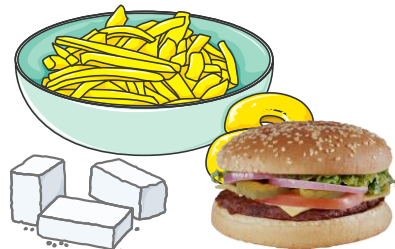
Anty et al.  
Presse Médicale  
2019

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

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



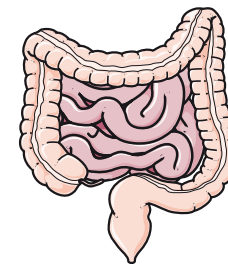
Polymorphismes  
génétiques  
Epigénétique



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**



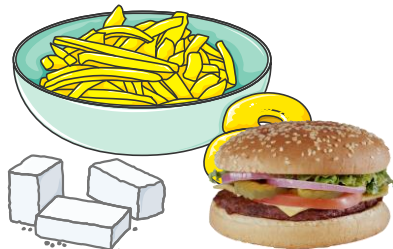
Stockage de l'excès énergétique dans le **tissu adipeux**



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



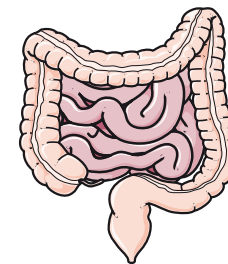
Polymorphismes  
génétiques  
Epigénétique



Apports alimentaires excessifs  
et/ou déséquilibrés



Sédentarité  
Manque d'activité  
physique



Dysbiose intestinale

Anty et al.  
Presse Médicale  
2019

Dysfonction du **tissu adipeux**



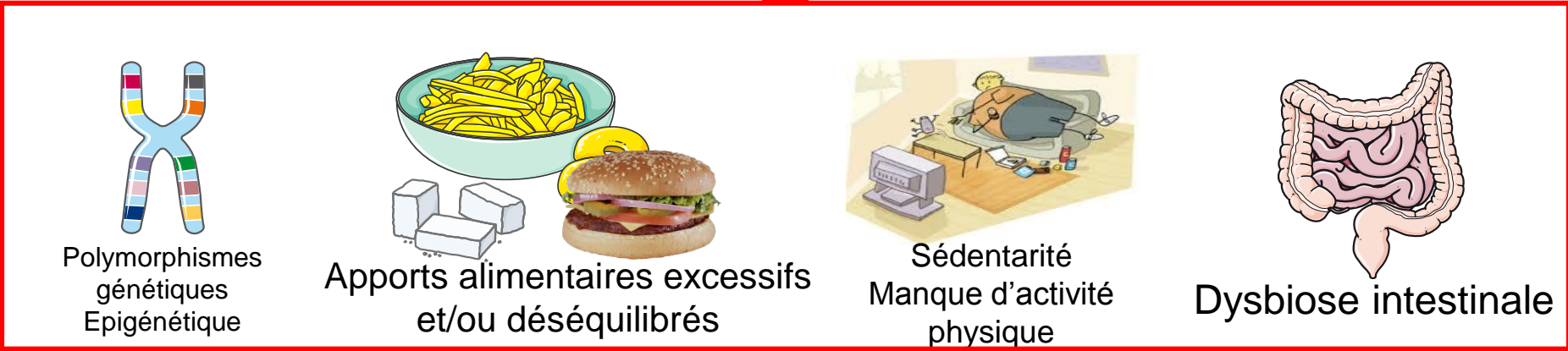
Saturation des capacités de stockage du **tissu adipeux**



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



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



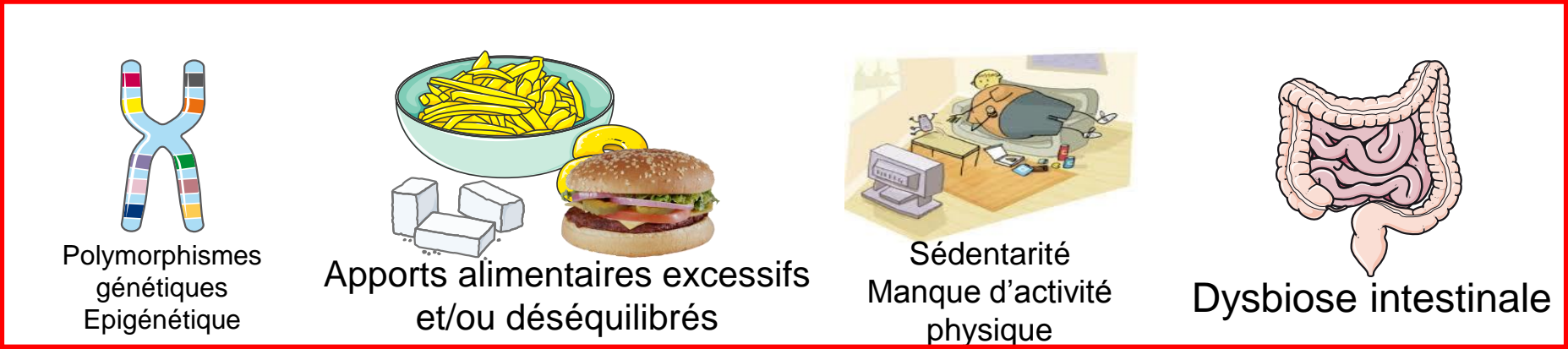
Anty et al.  
Presse Médicale  
2019

Dysfonction du **tissu adipeux**

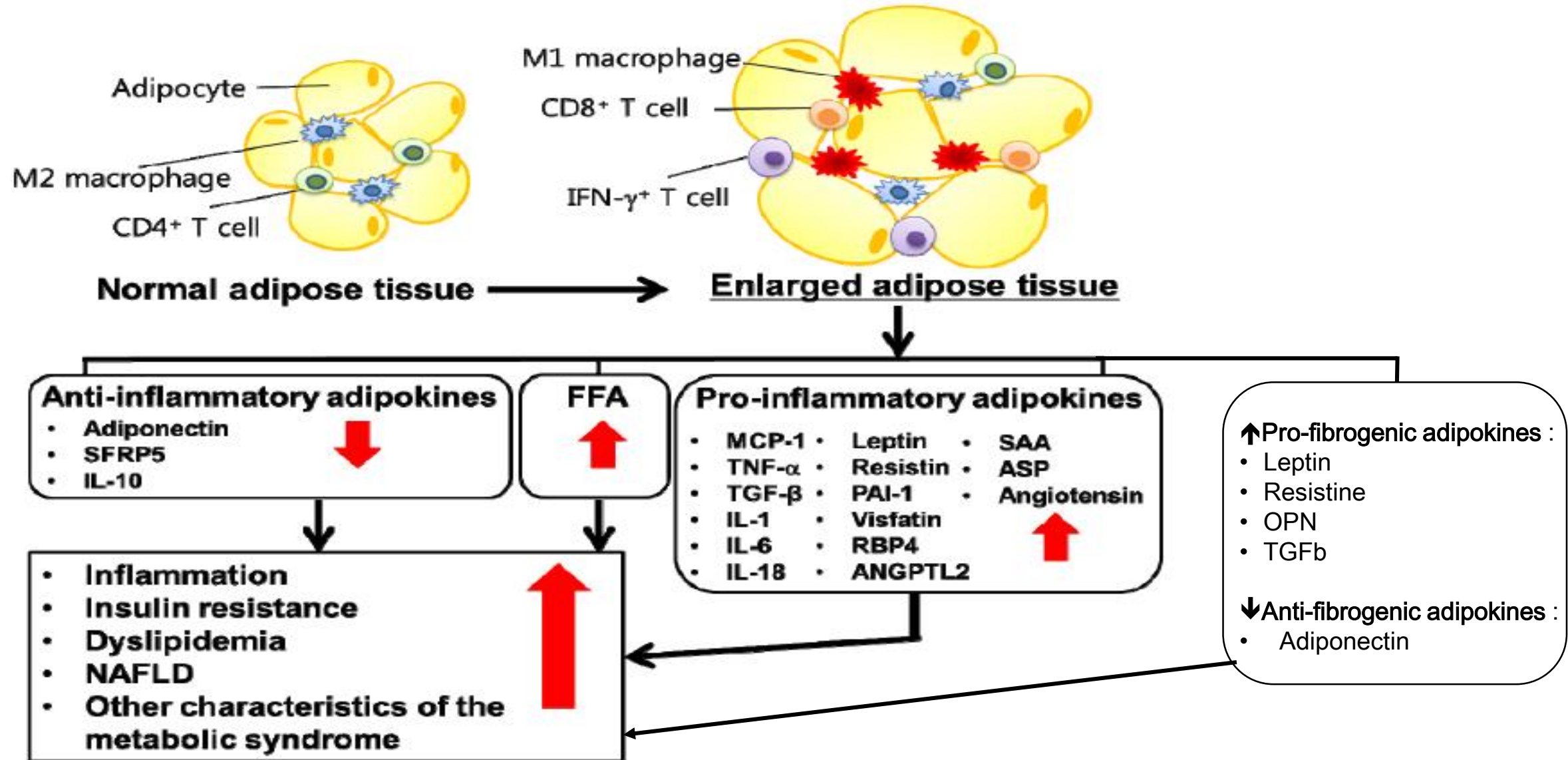
Saturation des capacités de stockage du **tissu adipeux**

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**



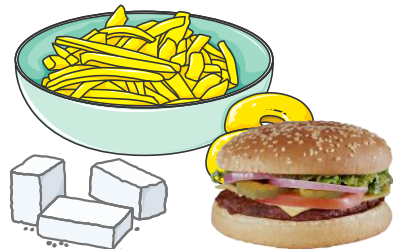
Stockage de l'excès énergétique dans le **tissu adipeux**



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



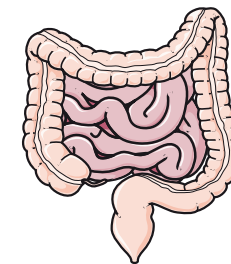
Polymorphismes  
génétiques  
Epigénétique



Apports alimentaires excessifs  
et/ou déséquilibrés



Sédentarité  
Manque d'activité  
physique



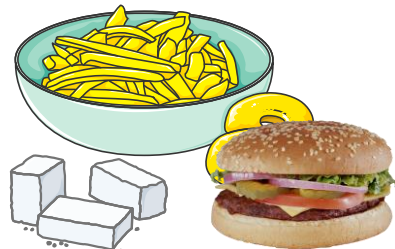
Dysbiose intestinale

Anty et al.  
Presse Médicale  
2019





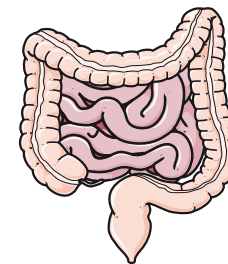
Polymorphismes  
génétiques  
Epigénétique



Apports alimentaires excessifs  
et/ou déséquilibrés

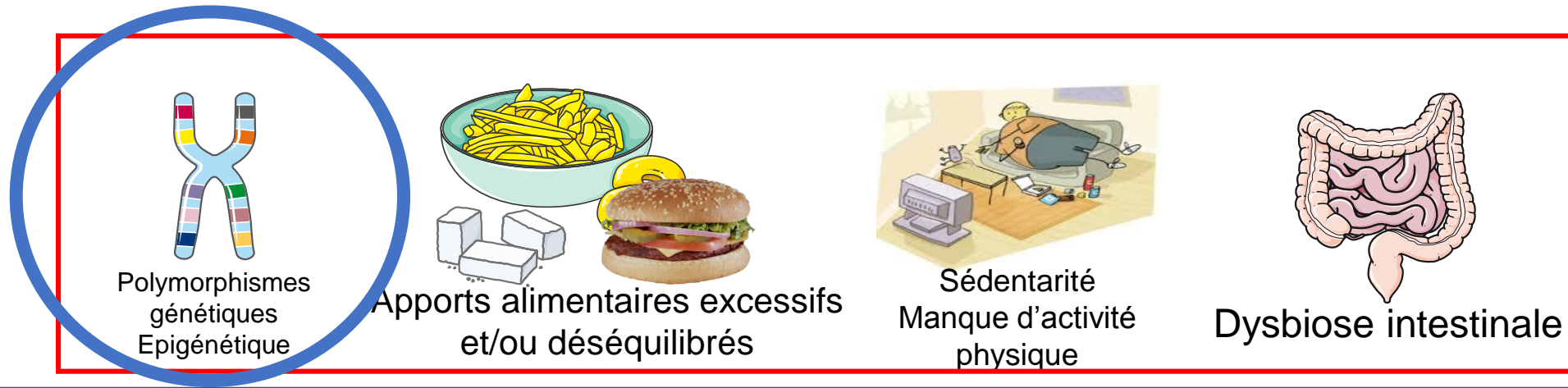


Sédentarité  
Manque d'activité  
physique



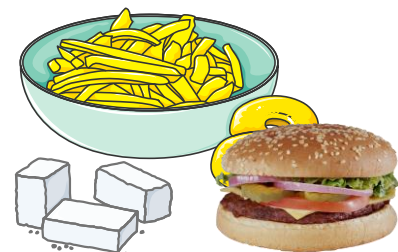
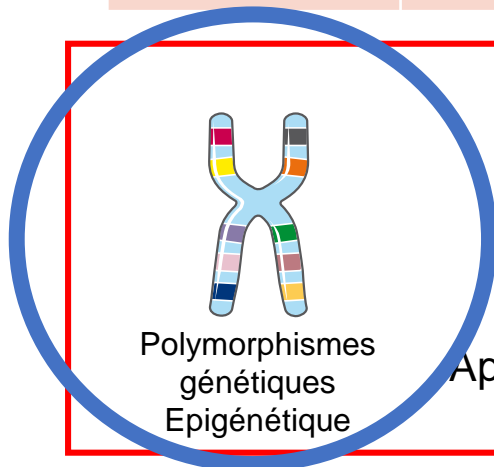
Dysbiose intestinale

# Polymorphismes génétiques impliqués dans la physiopathologie de la NAFLD



# Polymorphismes génétiques impliqués dans la physiopathologie de la NAFLD

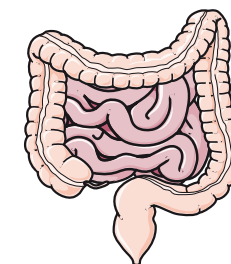
	PNPLA3	TM6SF2	MBOAT7	GCKR	HSD17B13
NAFLD	↑	↑	↑	↑	
NASH	↑	↑	↑	↑	↓
Fibrose	↑	↑	↑	↑	↓
CHC	↑	↑	↑		
Triglycérides	↓	↓			
LDL cholestérol	↓	↓			
Coronaropathie	↓	↓			



Apports alimentaires excessifs  
et/ou déséquilibrés



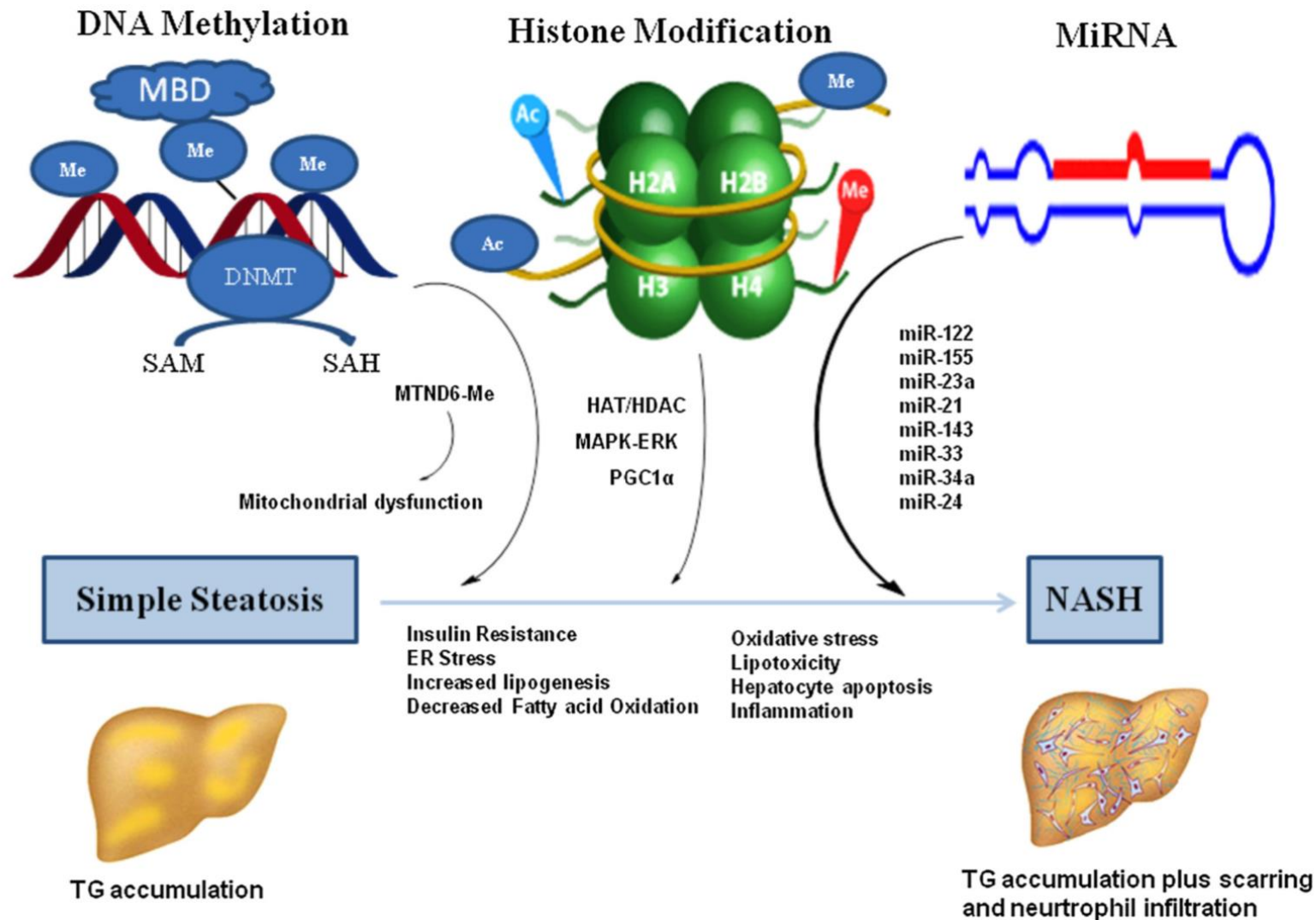
Sédentarité  
Manque d'activité  
physique

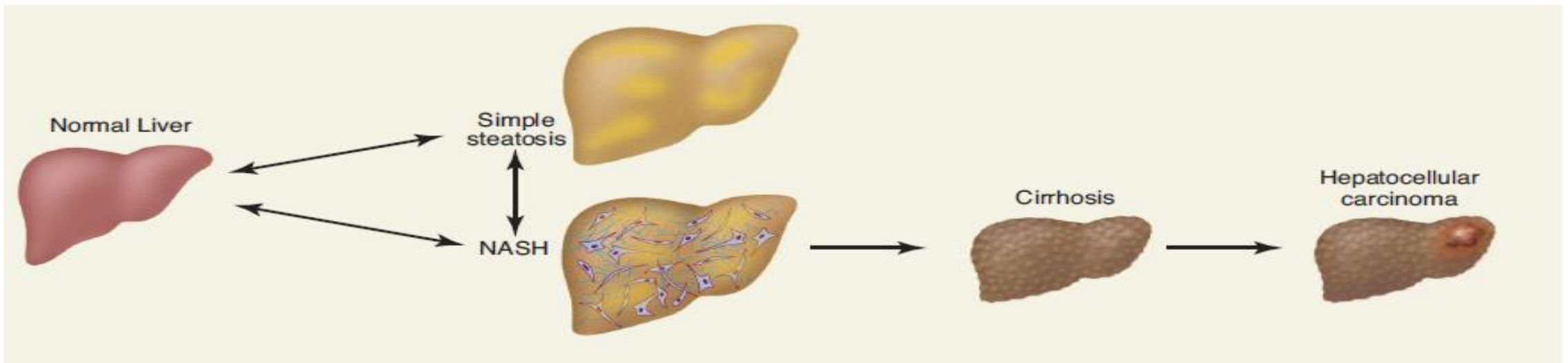


Dysbiose intestinale

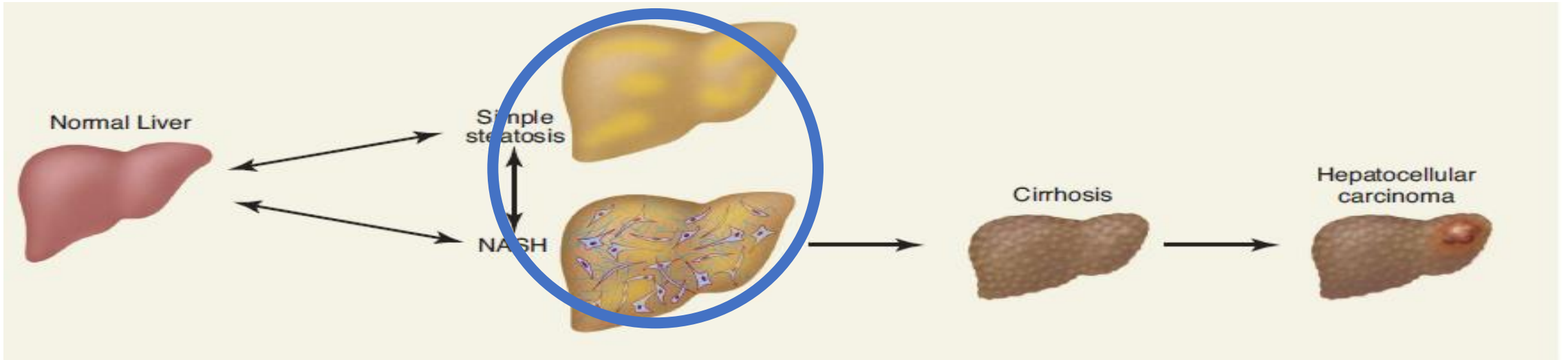
Anty et al.  
Presse Médicale  
2019

# L'épigénétique est aussi impliquée dans la NASH









Foie

Obésité  
et stéatose  
hépatique

Lipogenèse  
De Novo  
(26 % de la stéatose  
hépatique)

AGL

Estérification



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

↑ 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

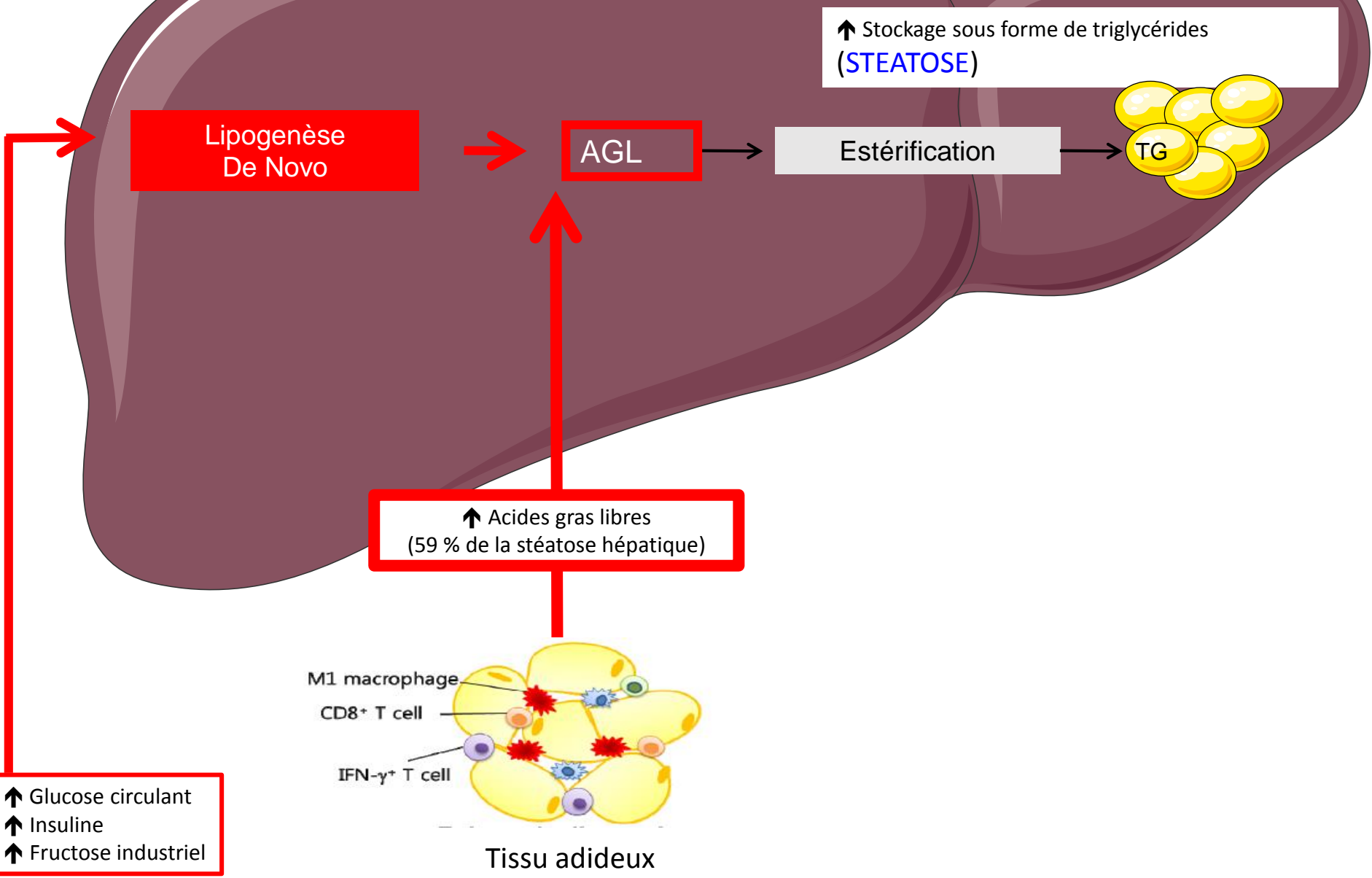
Estérification



↑ Glucose circulant  
↑ Insuline  
↑ Fructose industriel

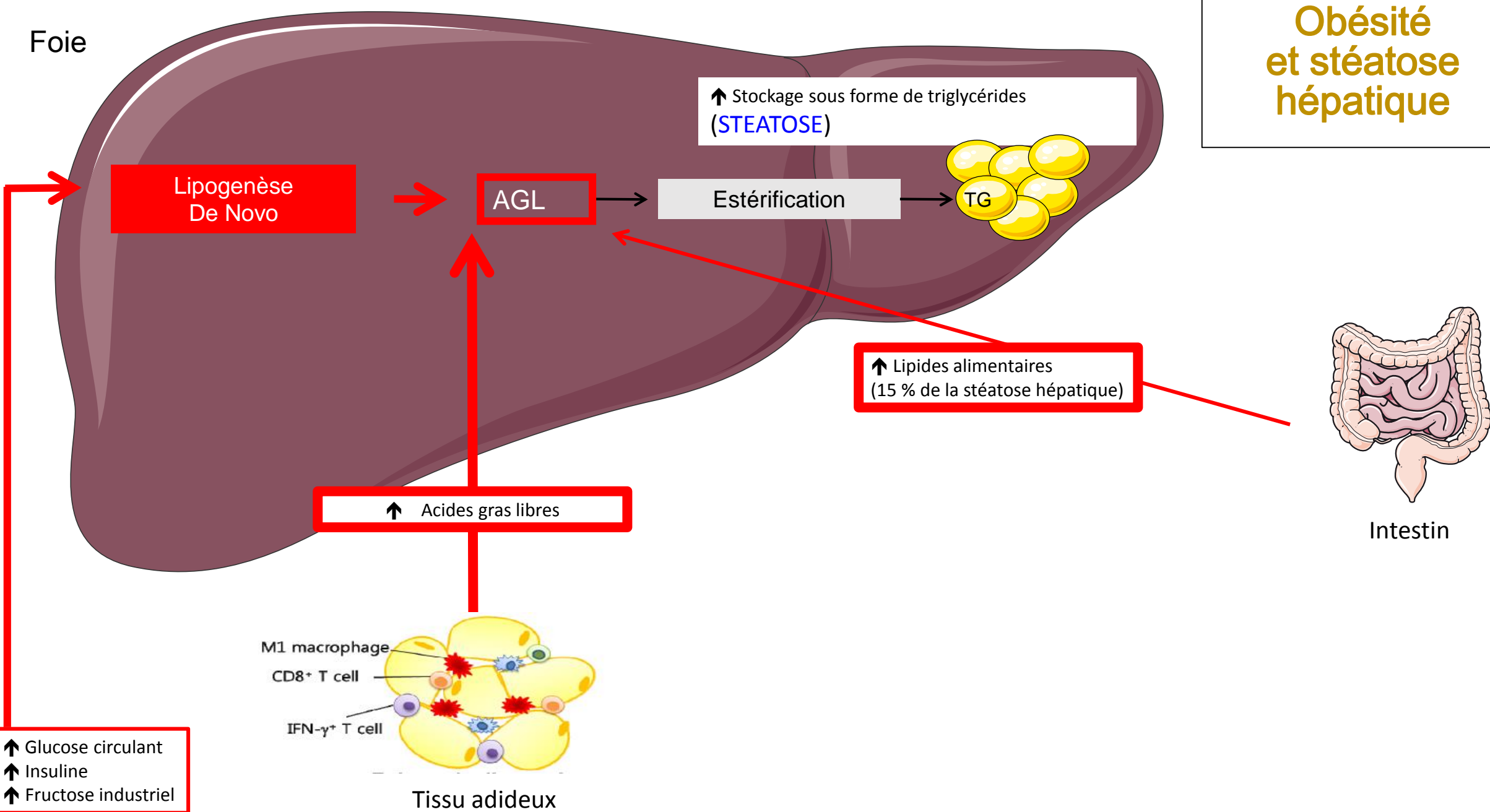
Foie

**Obésité  
et stéatose  
hépatique**



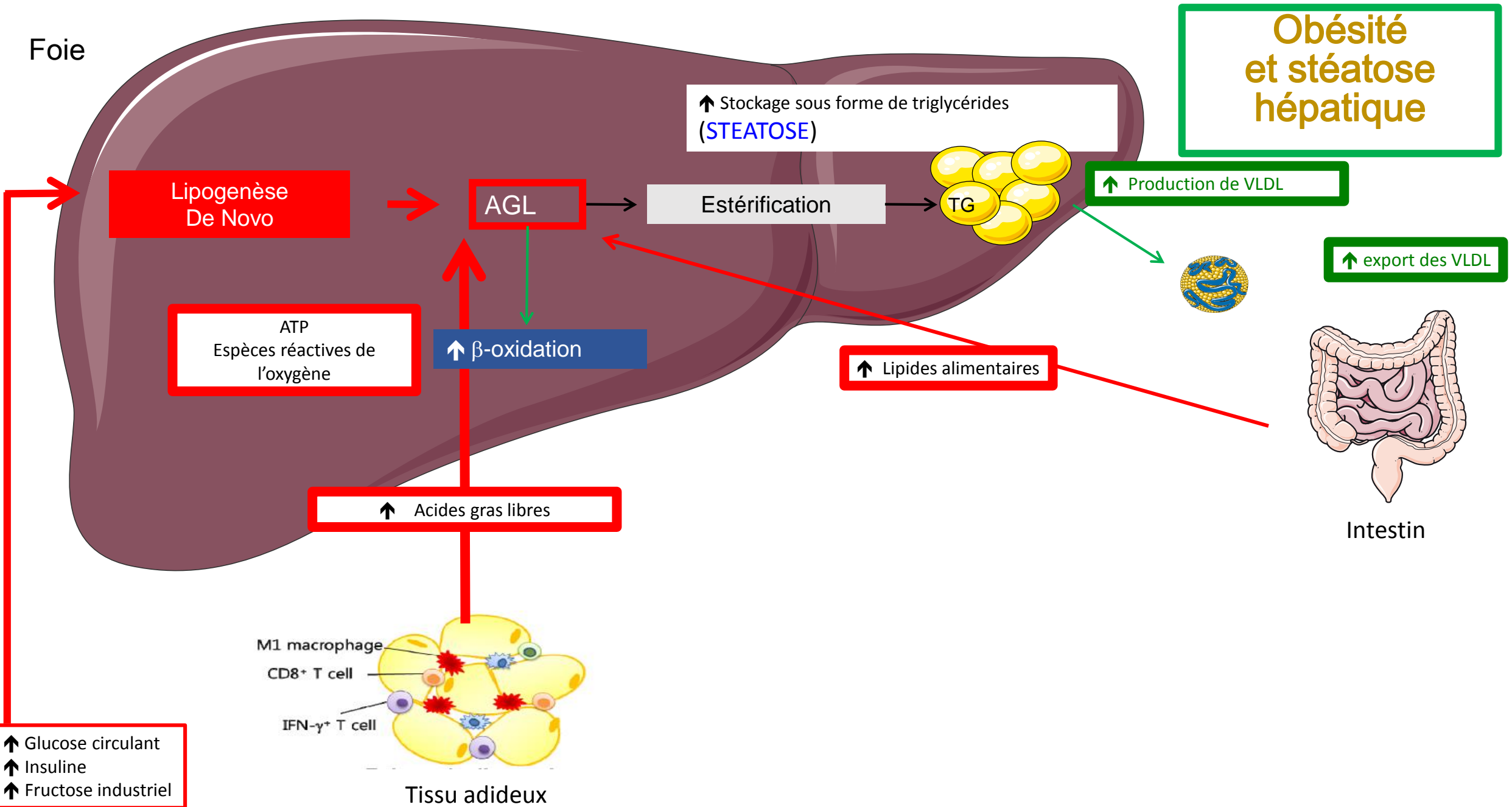
Foie

# Obésité et stéatose hépatique

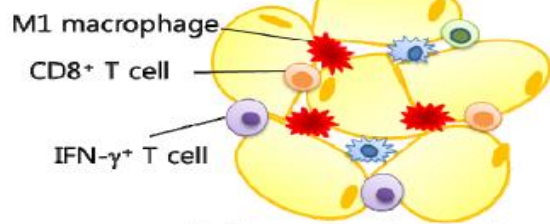


Foie

**Obésité  
et stéatose  
hépatique**



↑ Glucose circulant  
↑ Insuline  
↑ Fructose industriel

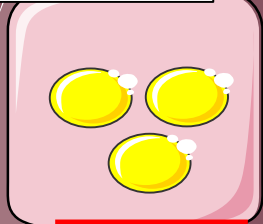


Foie

STEATOHEPATITE

Obésité et NASH

STEATOSE



AGL

Mort hépatocytaire (DAMPs)

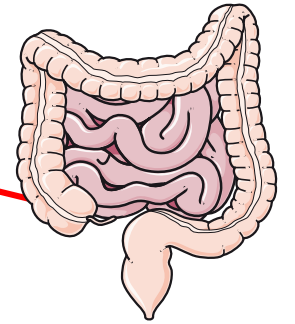
INFLAMMATION

Lymphocytes  
Macrophages  
Polynucléaires neutrophiles

LPS  
Pathogen-Associated  
Molecular Patterns (PAMPs)

Obésité

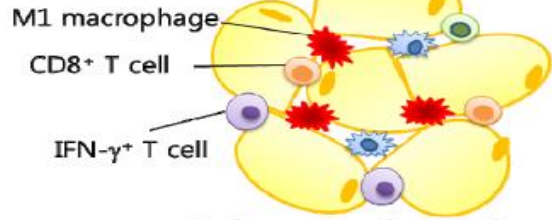
↑ Perméabilité intestinale



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

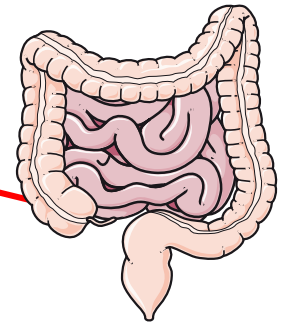
INFLAMMATION

Obésité

↑ Perméabilité intestinale

AGL

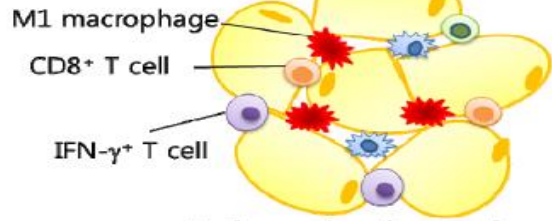
LPS  
Pathogen-Associated  
Molecular Patterns (PAMPs)



Intestin

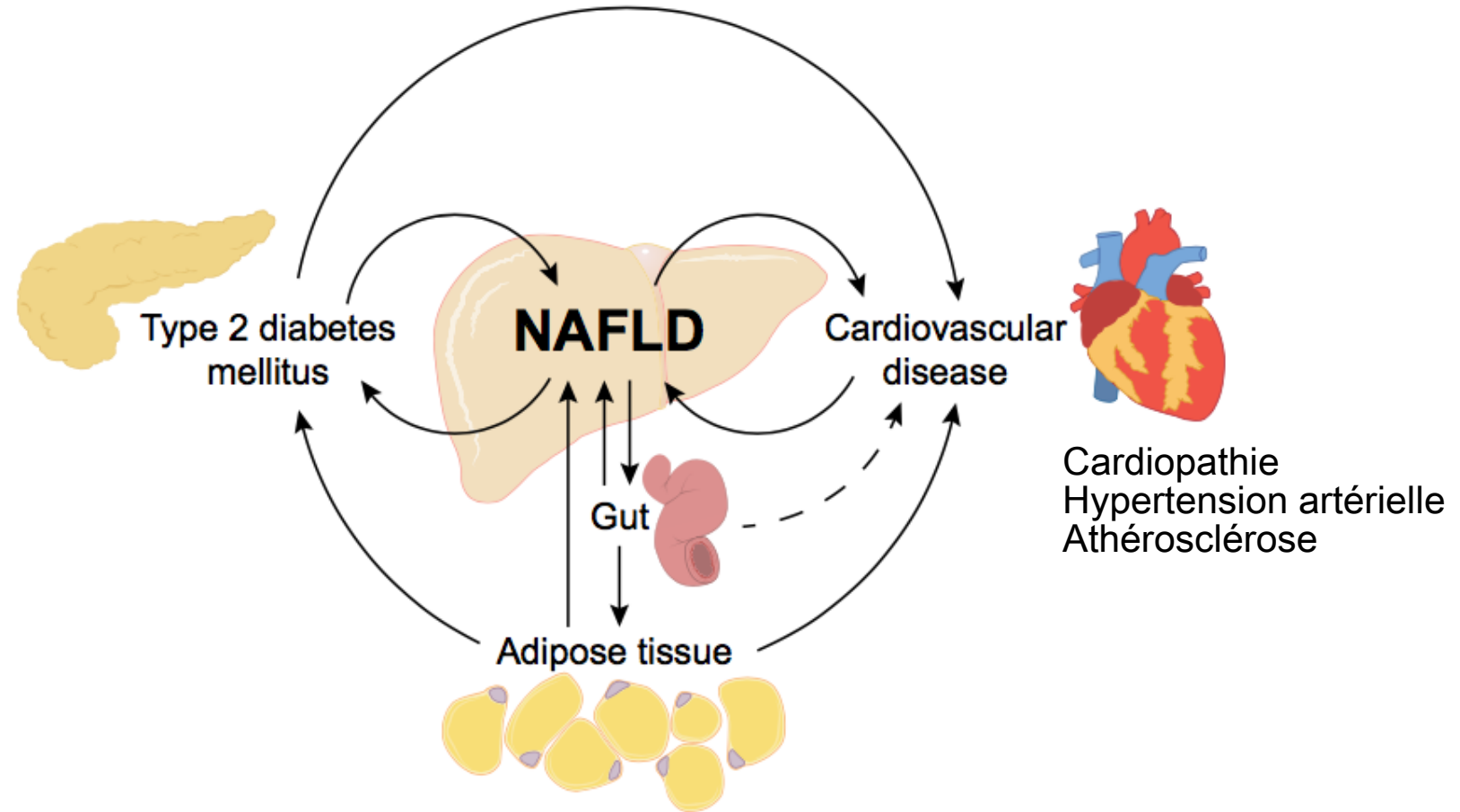
- \*Lipotoxicité (AGL saturés, LPC, céramides, cholestérol libre...)
- \*Dysfonction mitochondriale
- \*Stress cellulaire (oxydatif et du réticulum endoplasmique)

↑ Acides gras libres

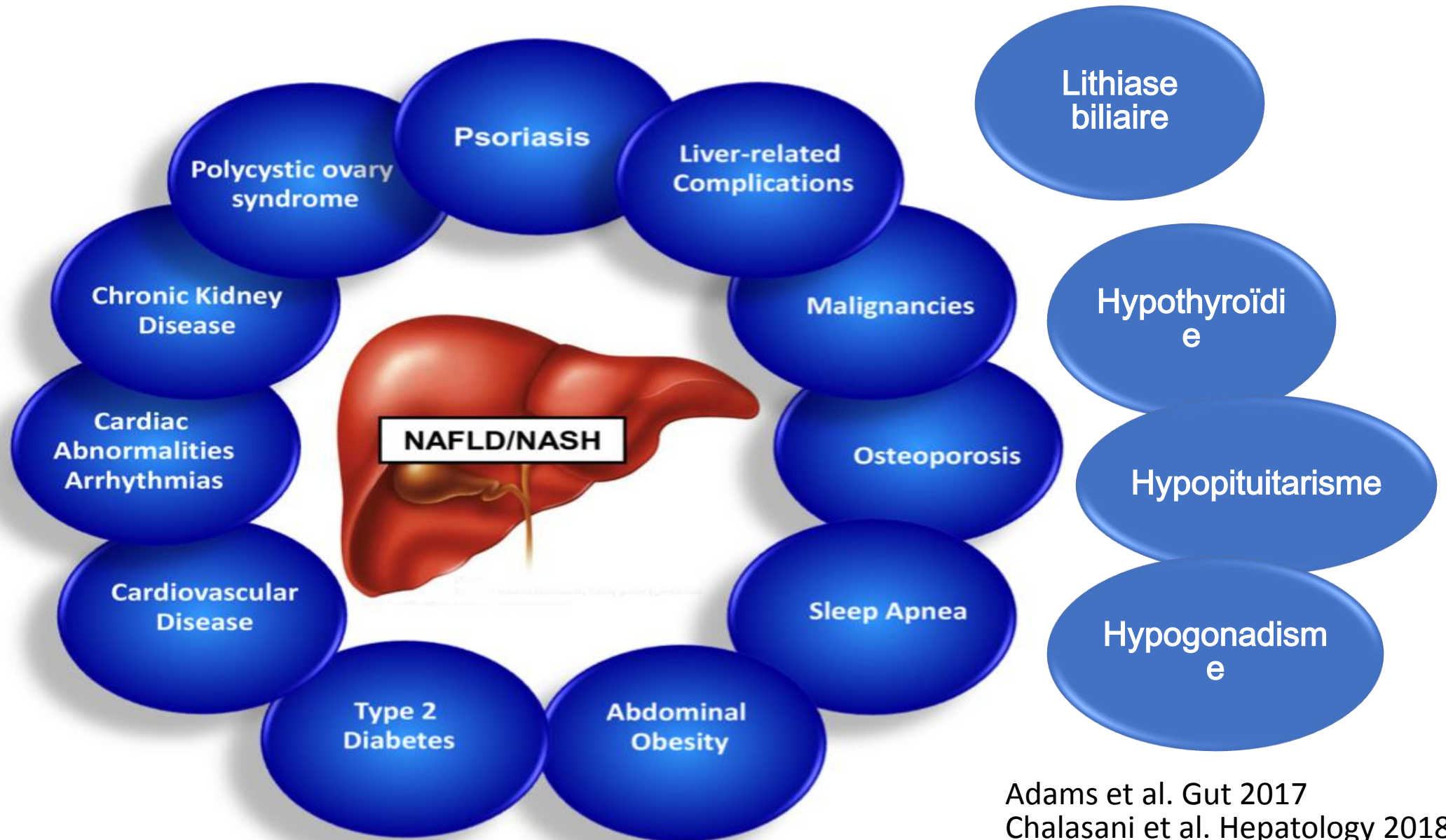


Tissu adipeux

# 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

## 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

Prendre soin  
du patient

# 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 :

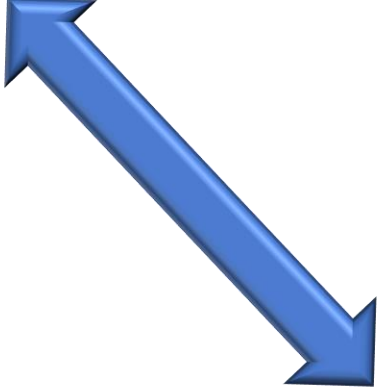
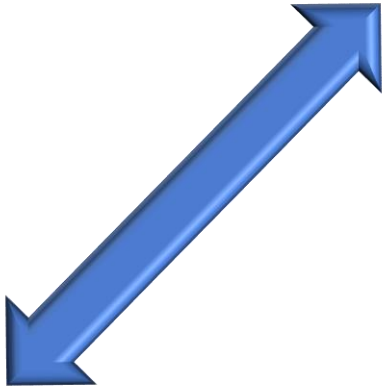
- Mesures diététiques personnalisées,
- Activité physique personnalisée,
- Lutte contre la sédentarité.

Pour des patients sélectionnés : chirurgie bariatrique

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

Cibles thérapeutiques  
Potentielles dans la NASH

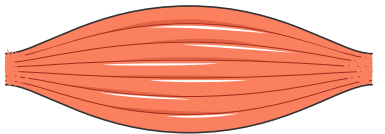
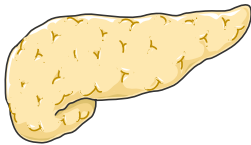
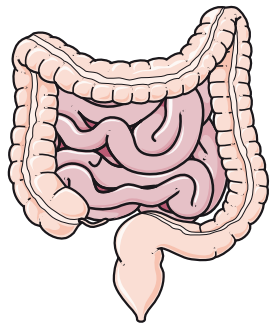
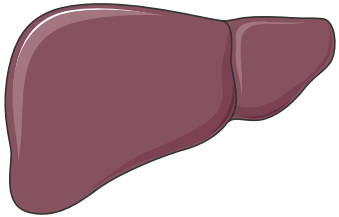
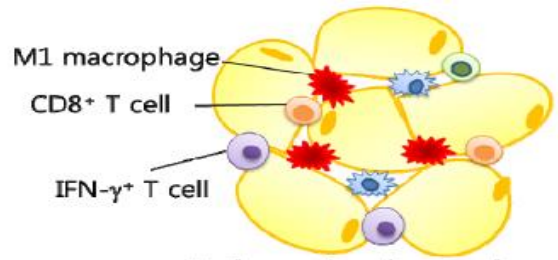
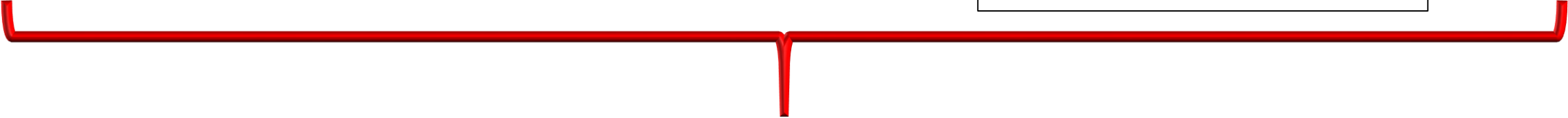
Métabolisme



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

# 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.

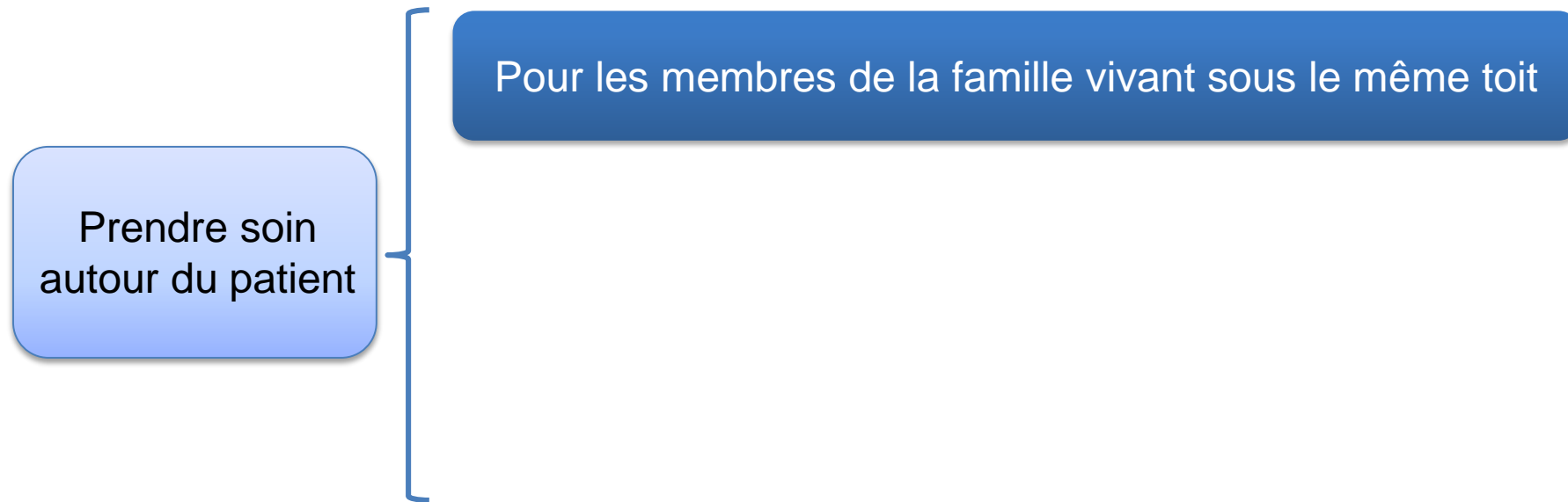
Pour des patients sélectionnés : chirurgie bariatrique

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

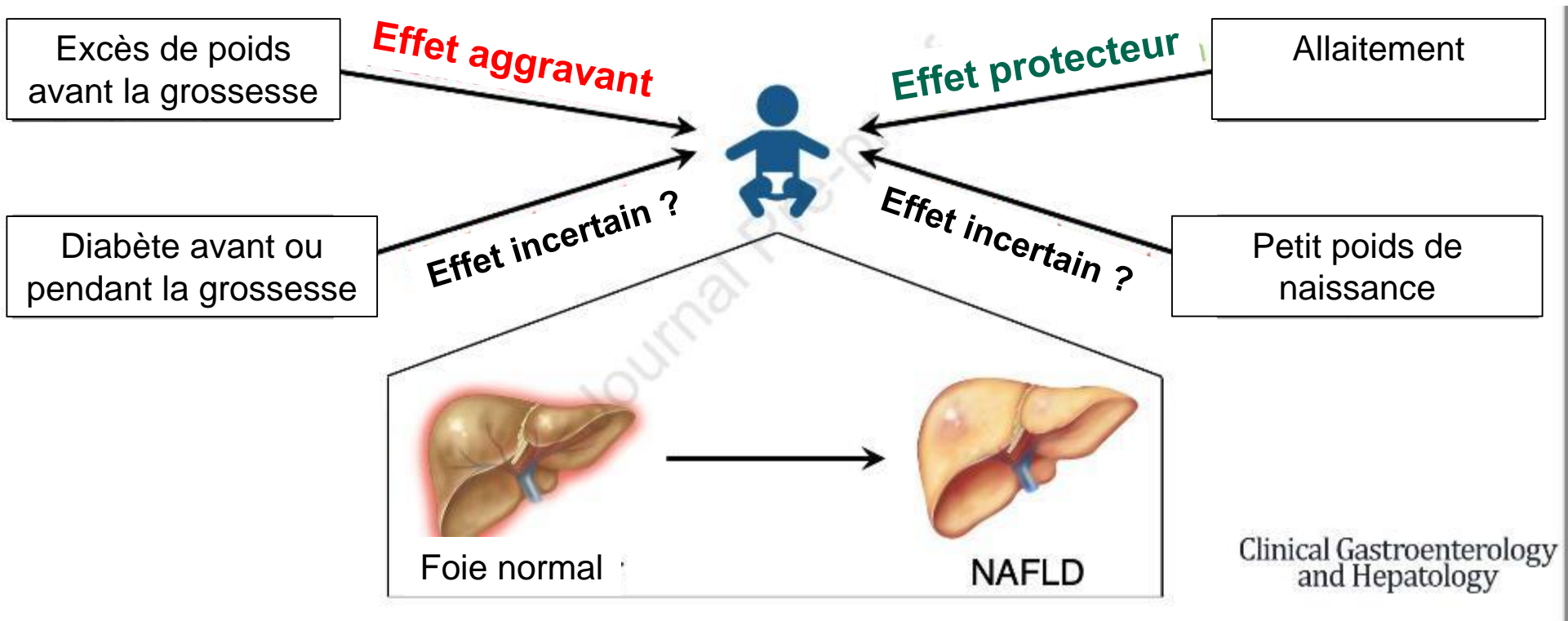
Si cirrhose NASH :  
prise en charge spécifique



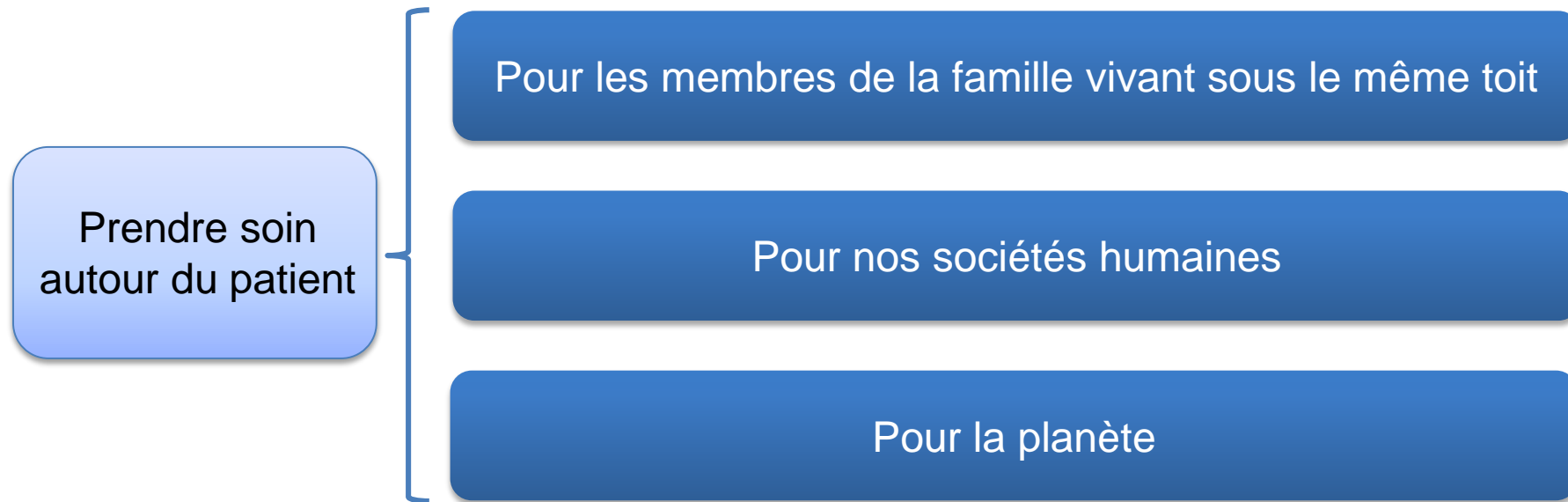
# Traitement de la NAFLD/NASH par les mesures hygiéno-diététiques autour du patient :



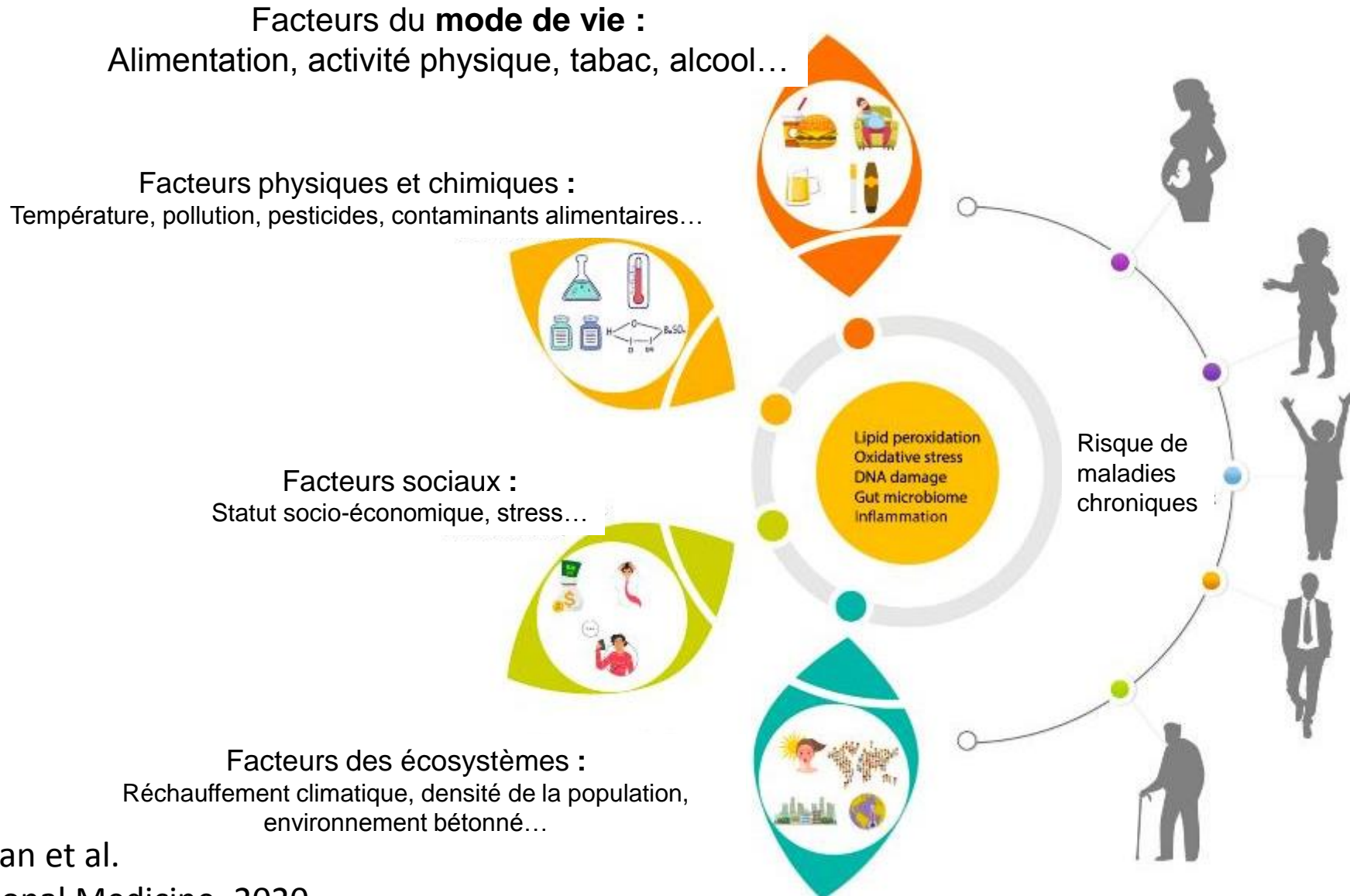
# NAFLD : l'histoire commencerait dès la conception de l'enfant !



# 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](mailto: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

---

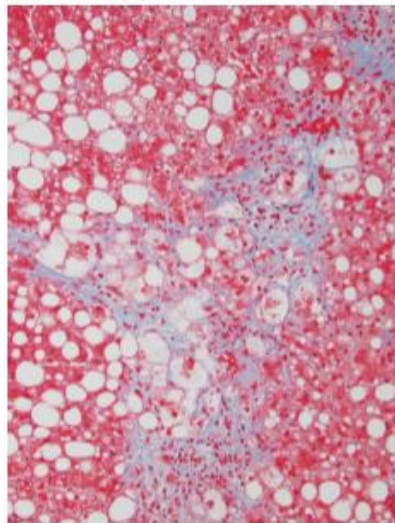
**La biopsie hépatique** est l'examen de **référence**

Inconvénients :

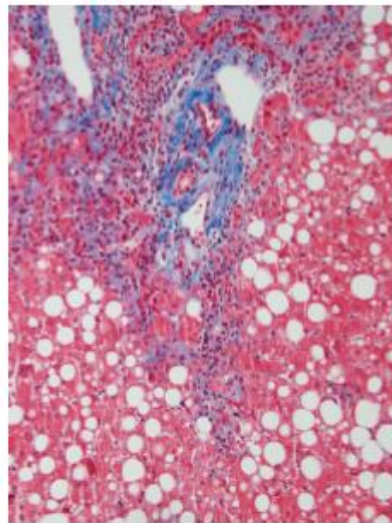
- invasive (risque de saignement, douleurs abdominales, très rarement décès)
- risque de biais d'échantillonnage (évalue 1/50,000<sup>th</sup> du foie)
- biais d'interprétation (opérateur dépendant)

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

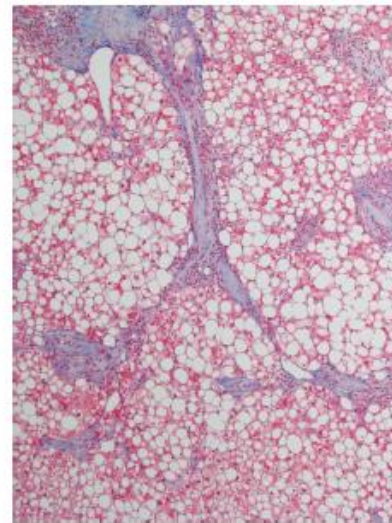
**Fibrose**



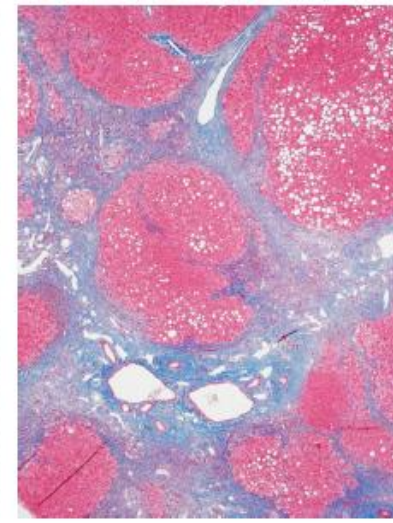
Fibrose  
Périsinusoidal  
F1



Fibrose  
Périportal  
F2



Fibrose périportal  
avec septa  
F3

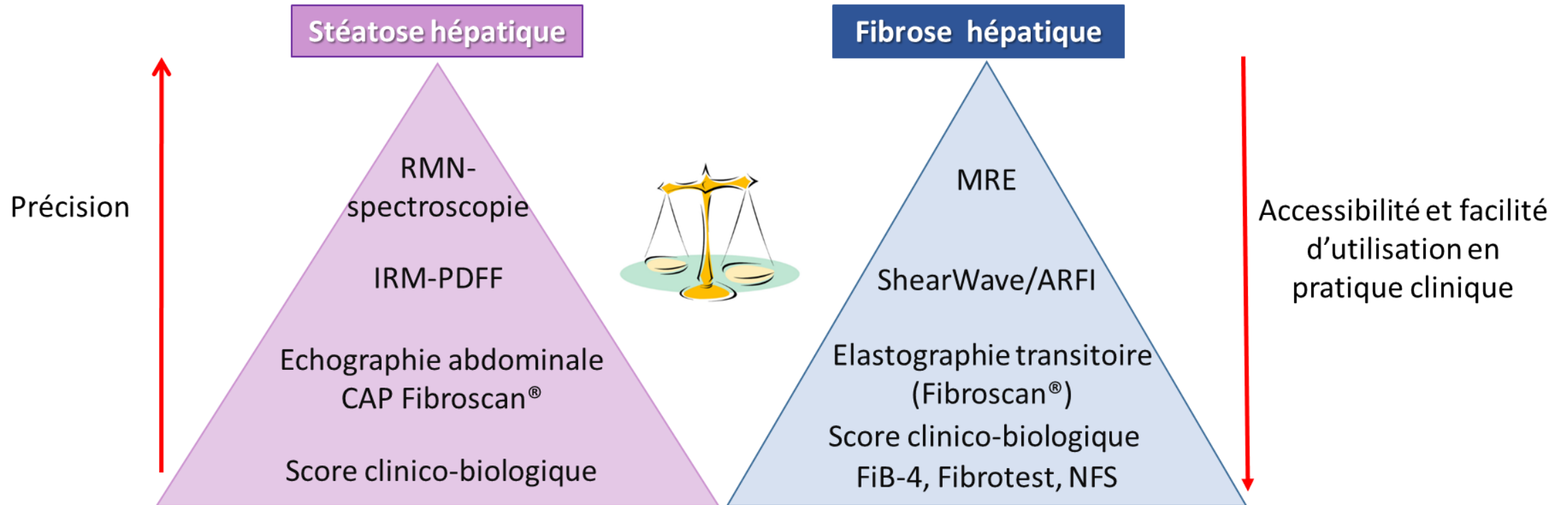


Cirrhose  
F4

# Modalités diagnostiques

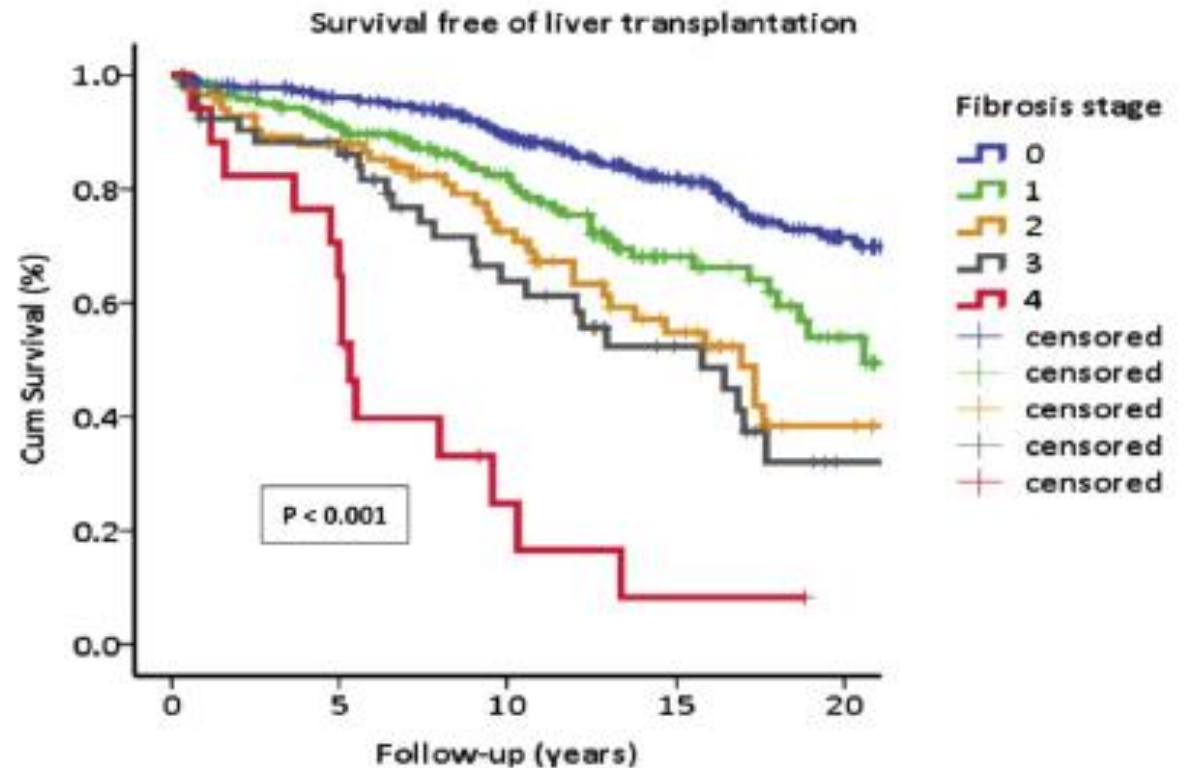
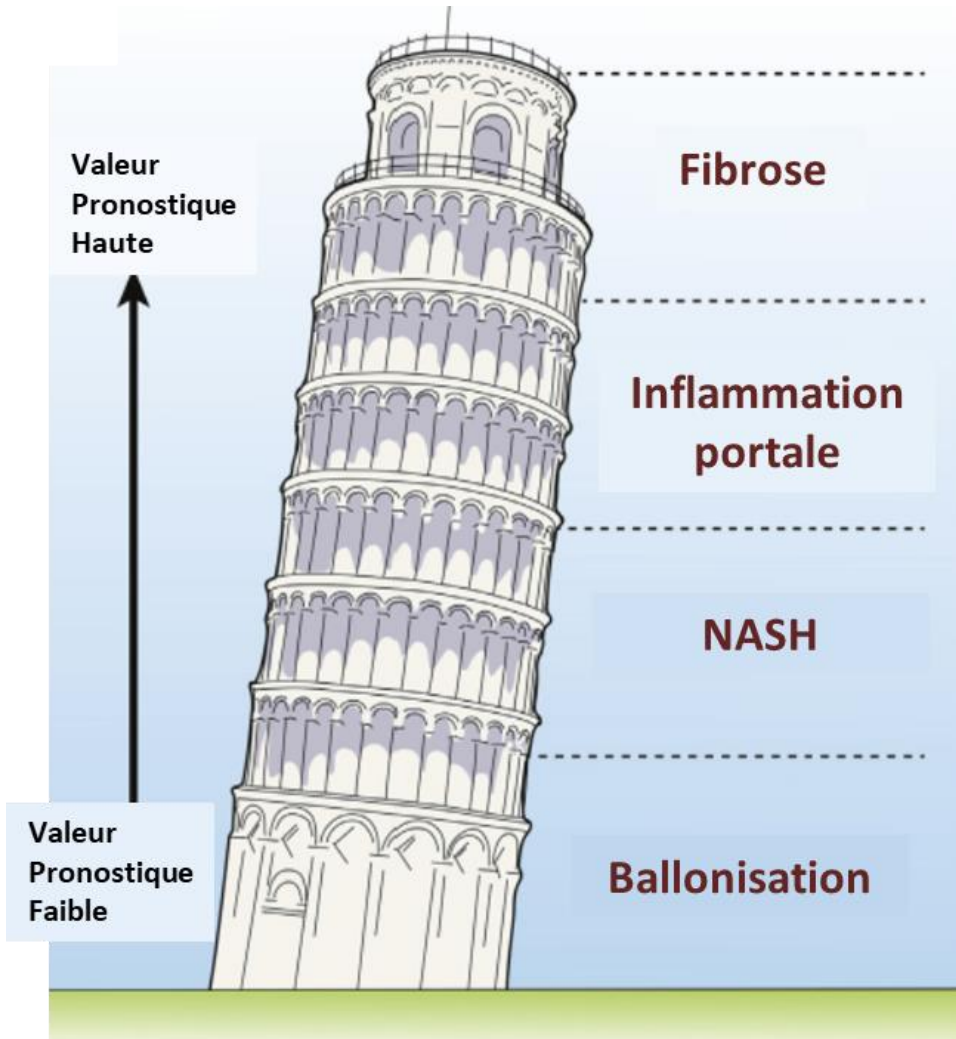
## Alternatives non-invasives :

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



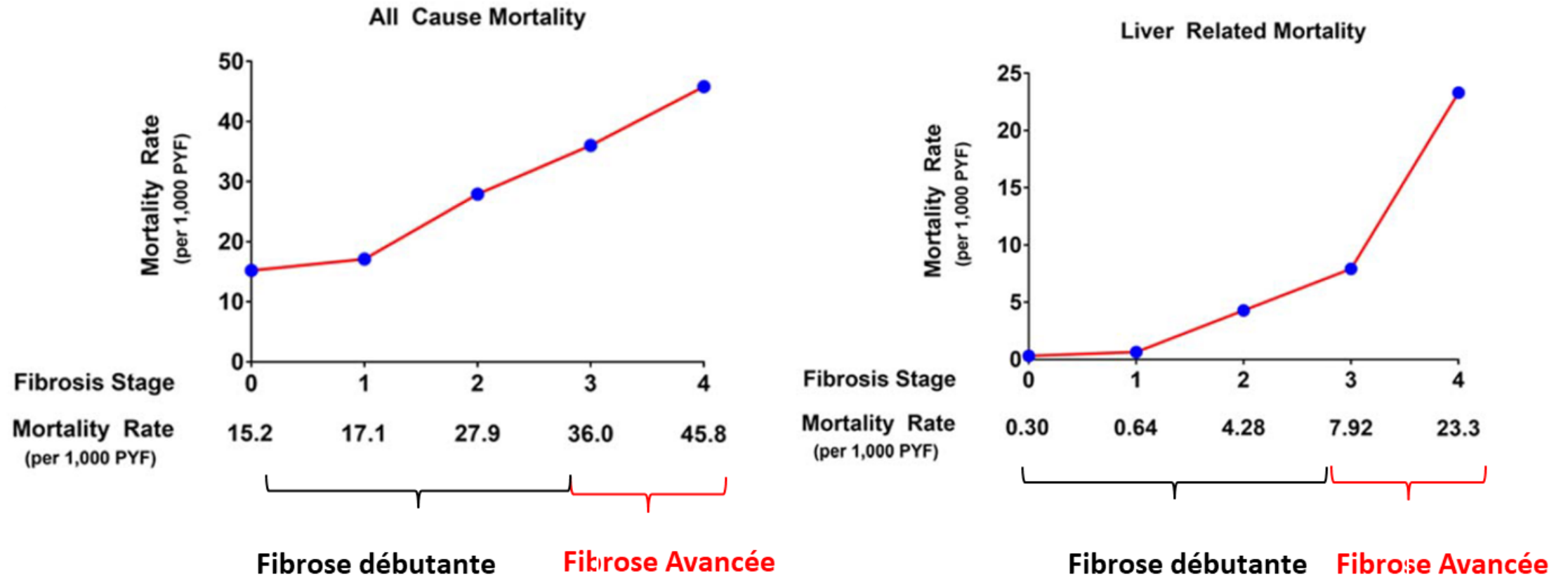


# La présence de fibrose est associée aux complications à long terme



# 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

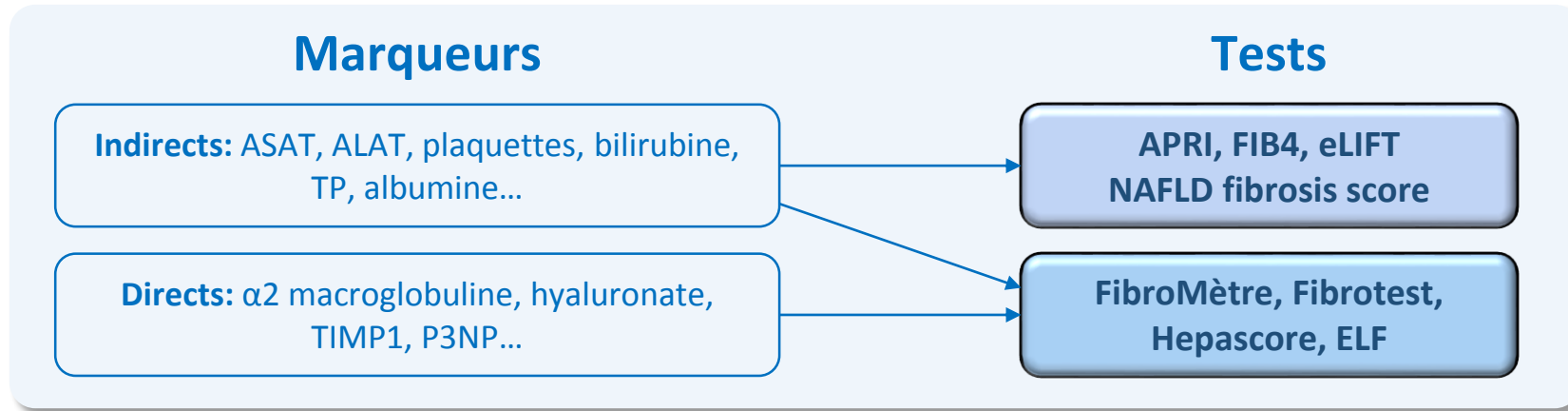


**La présence de fibrose avancée est pronostique**

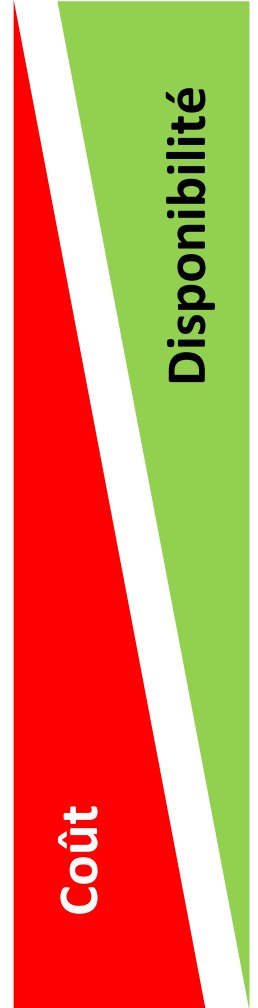


# Tests non-invasifs de fibrose

## 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

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).

[Share](#)

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

1,30	3,25	
<b>F0-2</b>	<b>« Zone grise »</b>	<b>F3-4</b>
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](https://doi.org/10.1002/hep.21496)

Age (years)

BMI (kg/m<sup>2</sup>)

IGF/diabetes

AST

ALT

Platelets (x10<sup>9</sup>/l)

Albumin (g/l)

BMI: body mass index  
 IGF: impaired fasting glucose

Orange F 16:43

NAFLD (Score de fibrose)

Age 59 an

IMC (BMI) 33 kg/m<sup>2</sup>

ASAT 61 U/L

ALAT 70 U/L

Albuminémie 3.9 g/dL

Plaquettes 161000 c/mm<sup>3</sup>

Diabète

**0.936 points**  
 Présence de fibrose significative

-1,455

0,676



Se: 80%  
 VPN: 93%

Spe: 96%  
 VPP: 66%

# NAFLD fibrosis score et FIB-4 en diabétologie

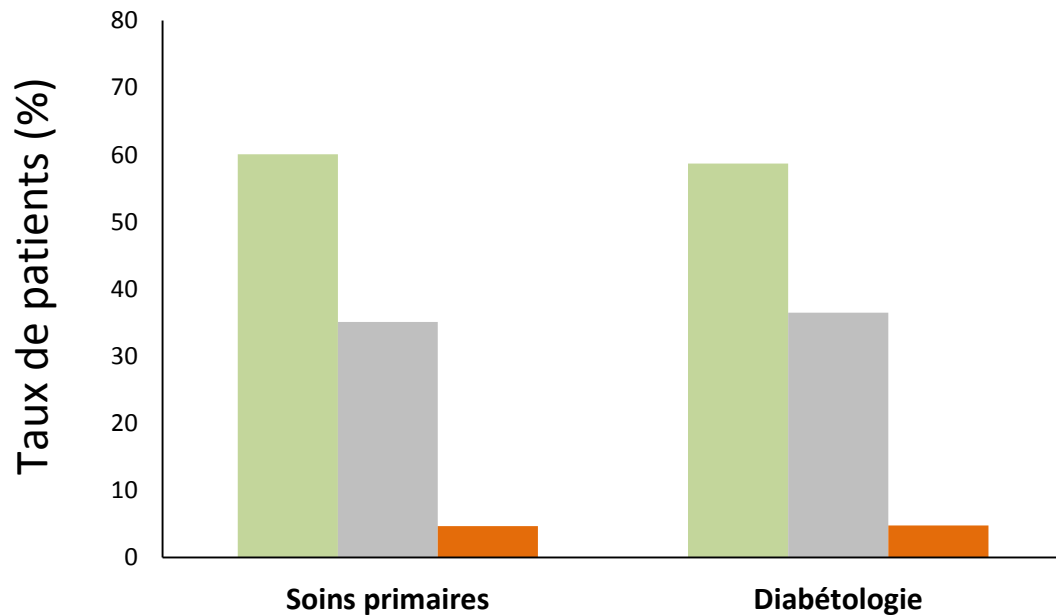
**1054 patients**

Soins primaires (diabète de type 2: 70%)

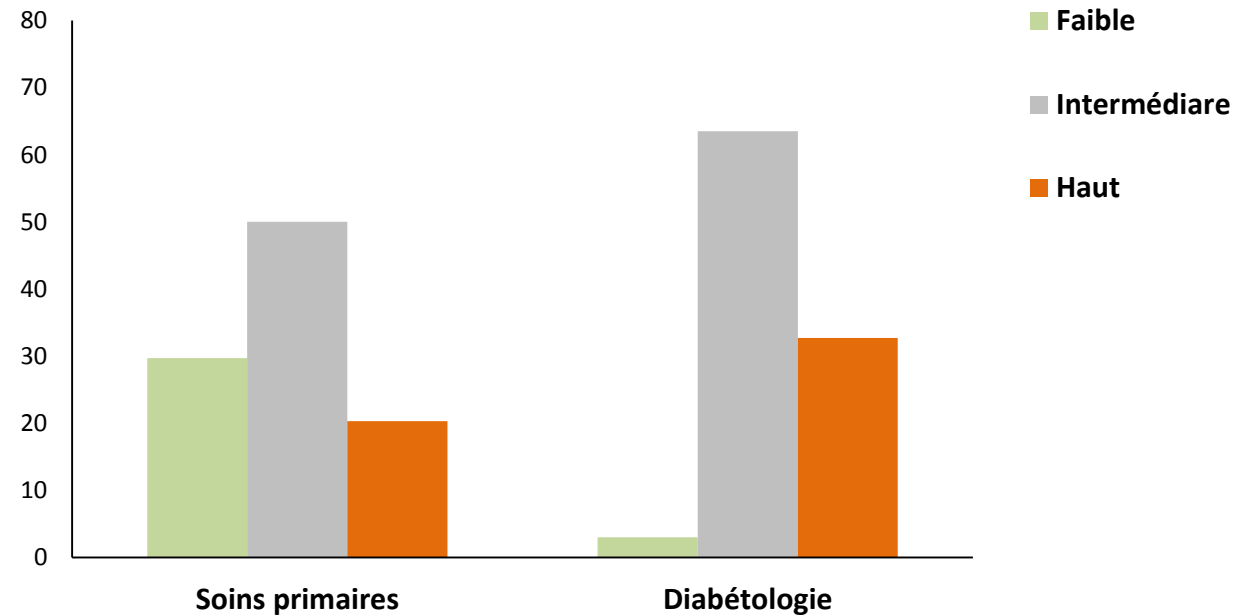
Hôpital

(diabète de type 2: 100%)

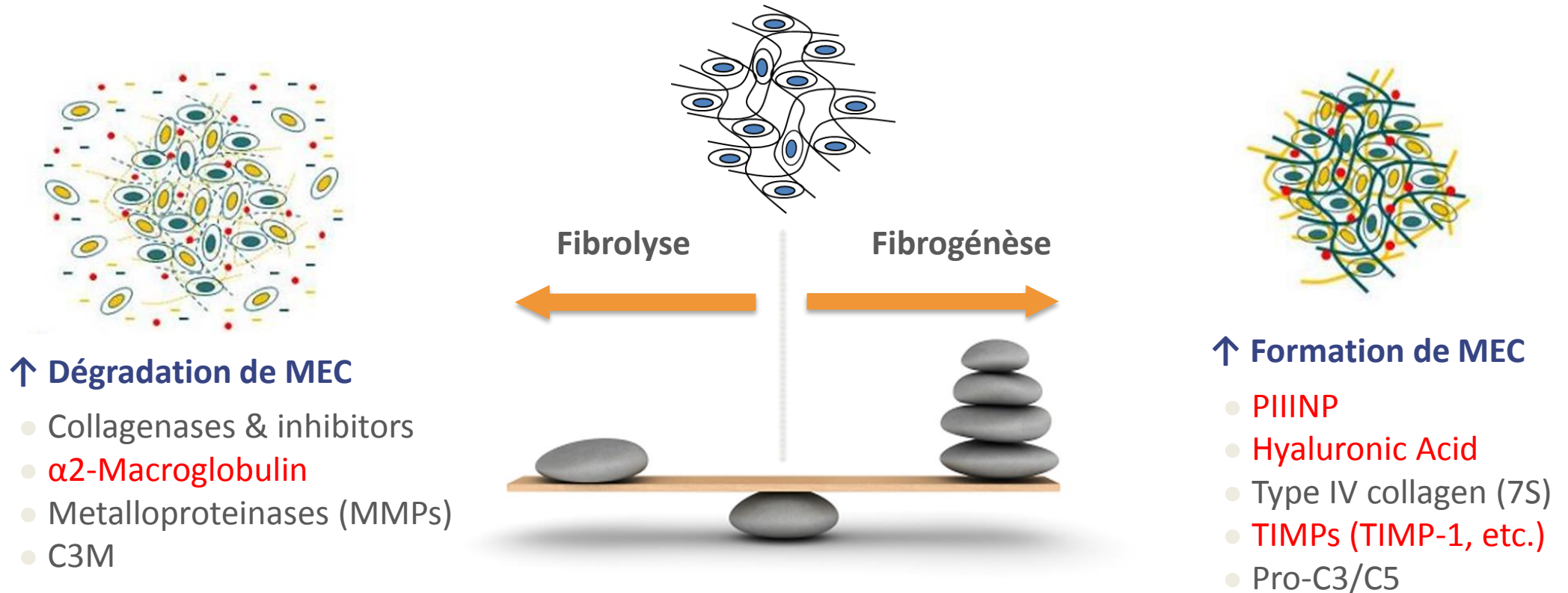
**FIB4**



**NAFLD fibrosis score**

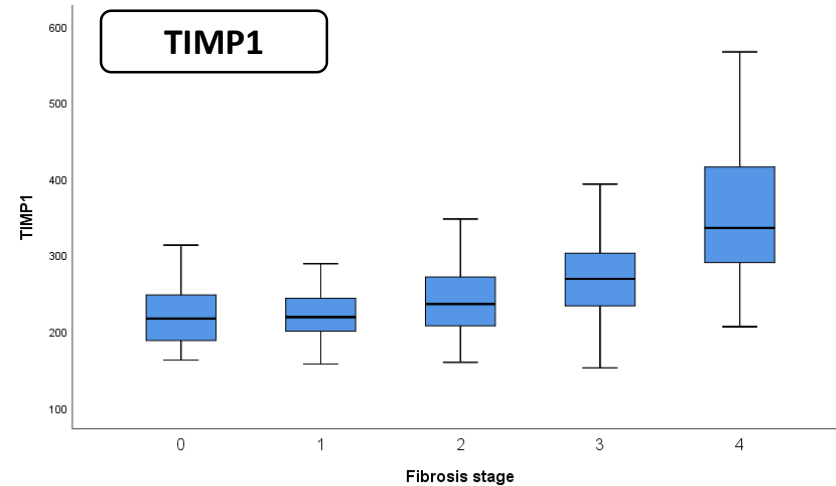
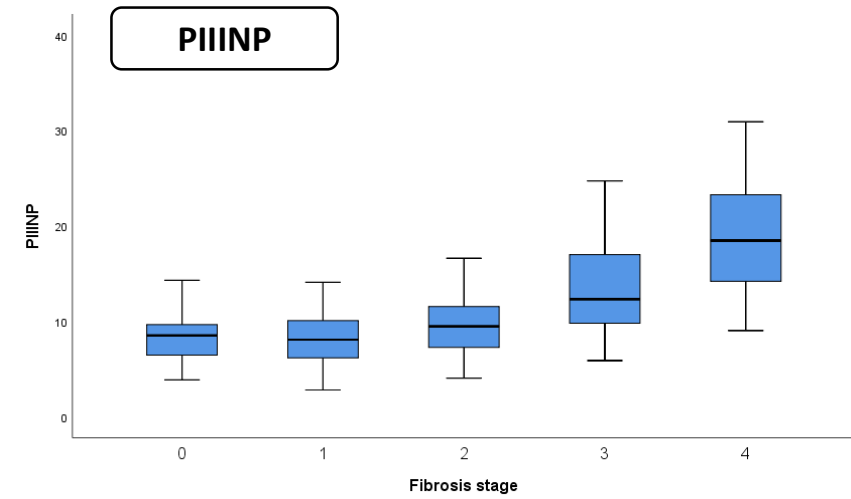
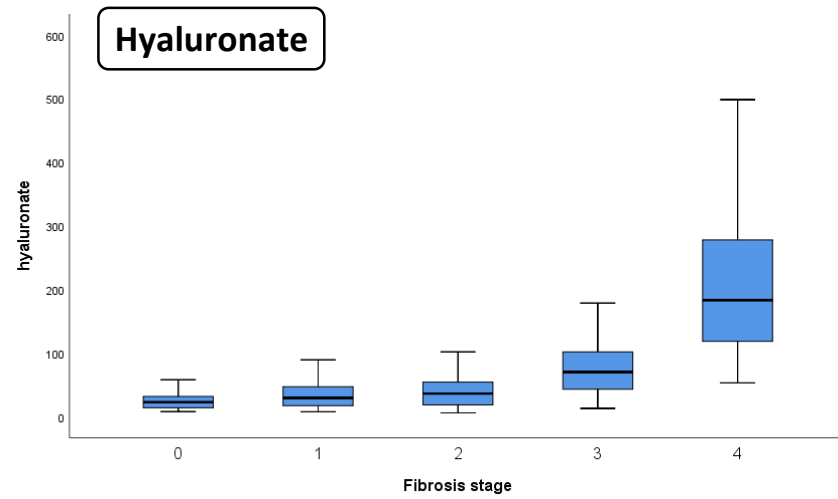


# Des marqueurs directs de fibrose



➔ 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

 FibroMètre®	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

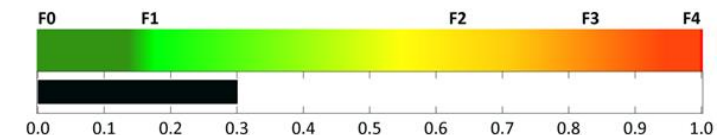
### BIOMARQUEURS

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 <sup>1</sup>
<b>FibroMètre</b> Score de fibrose	<b>0,30</b>	<b>F1[F1-F2]</b> Prédominance de F1 mais F2 possible





# Tests sanguins spécialisés

## TESTS SPECIALISES

Fibrotest  
FibroMètre  
ELF

## AVANTAGES

Plus performants  
Plus « précis »

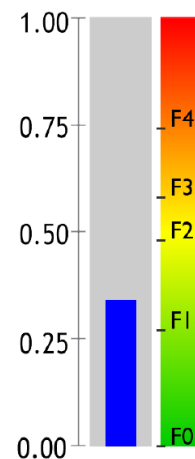
## LIMITES

Coût  
Non remboursés NAFLD

## FibroTest

Formule brevetée incluant:

- a2-macroglobuline
- haptoglobine
- apolipoprotéine A1
- bilirubine totale
- $\gamma$ GT



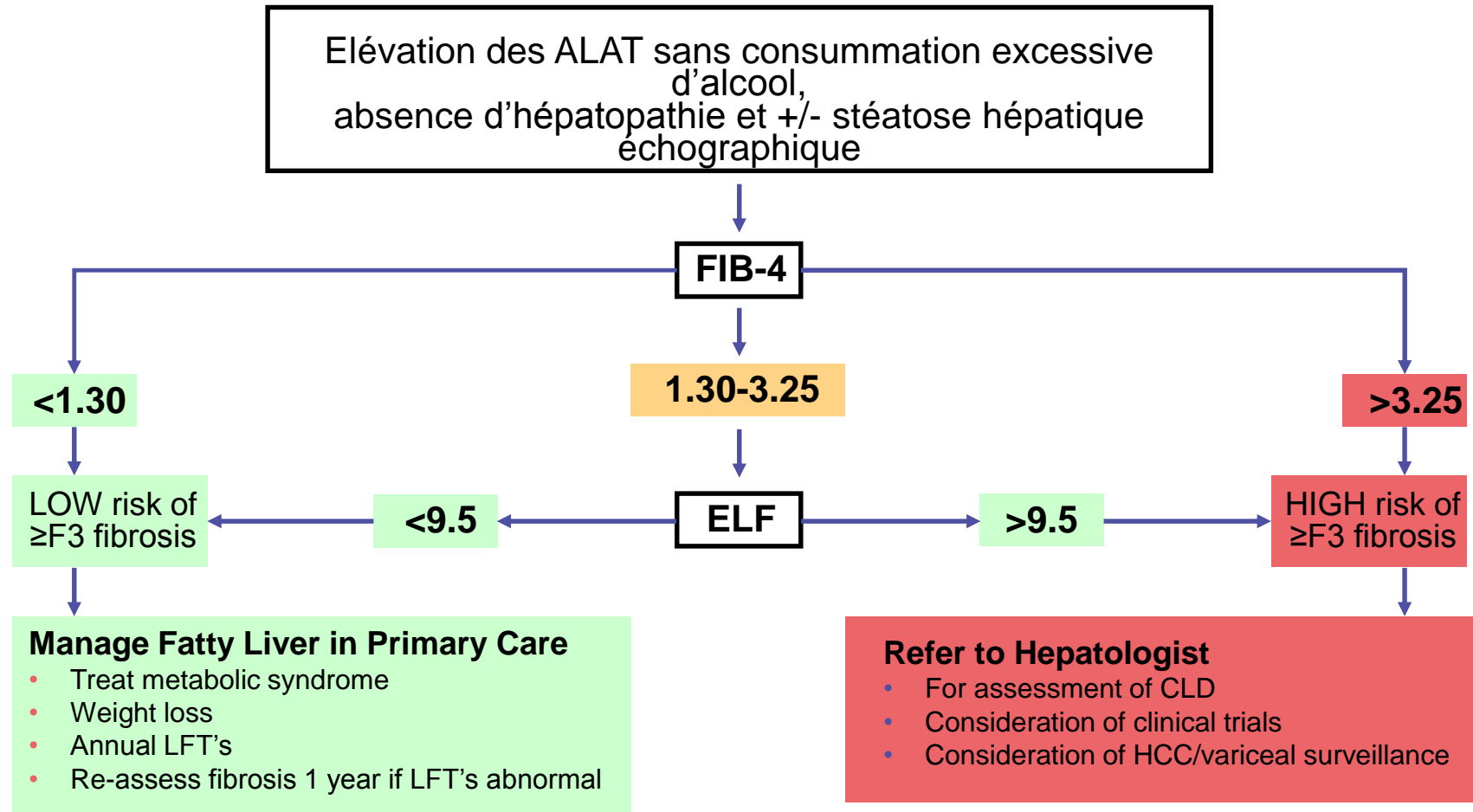
**FibroTest** est le test qui permet d'estimer la fibrose du foie :

- ▶ 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

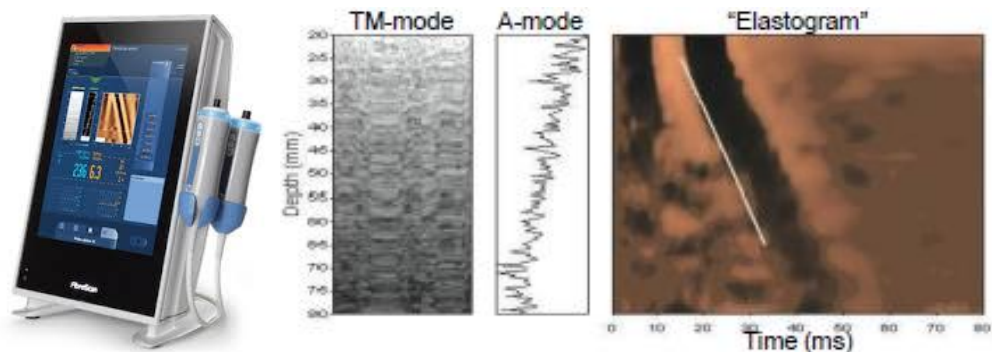
Hyaluronic acid (HA)

Procollagen III amino terminal peptide (PIIINP)

Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1)

# Modalités diagnostiques de la fibrose par imagerie

Elastographie Transitoire: FibroScan Echosens



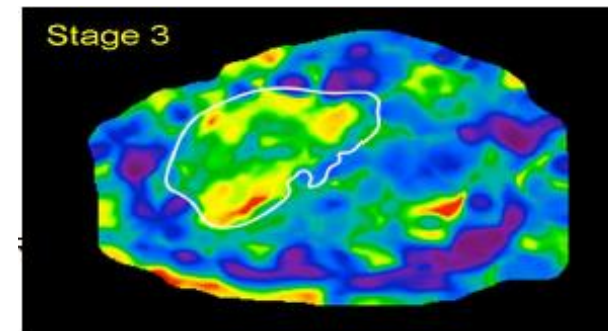
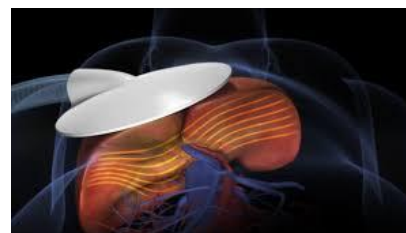
ARFI (acoustic radiation force impulse)  
sono-élastographie Philipps, Siemens



Elastographie par Shearwave  
Aixplorer, Supersonic Imagine



Elastographie par Résonance Magnétique



# Elastographie hépatique (Fibroscan)



8,0 kPa

12,0 kPa

**15 kPa: VPP 75%**

## AVANTAGES

Résultat Immédiat  
Très performant

## LIMITES

Coût  
Disponibilité

**F0-2**

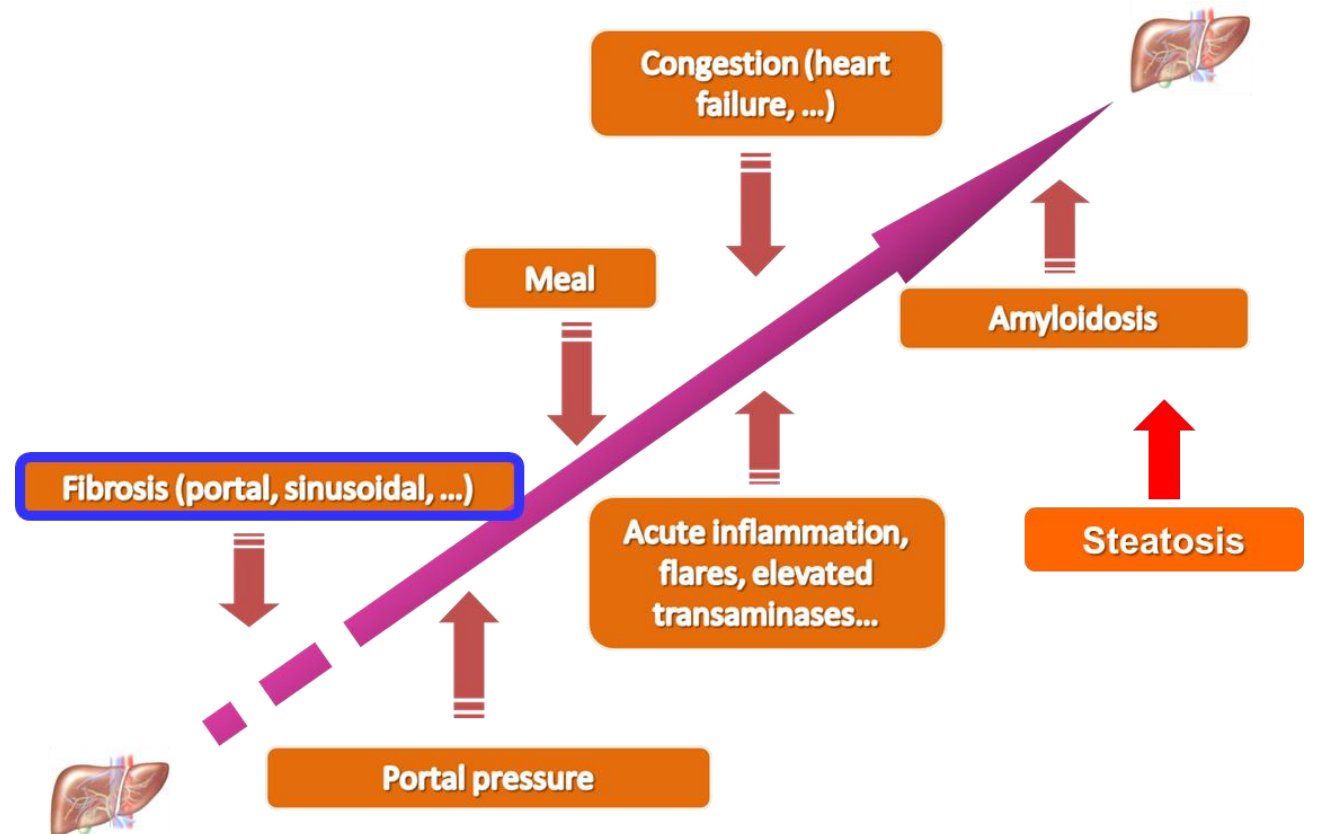
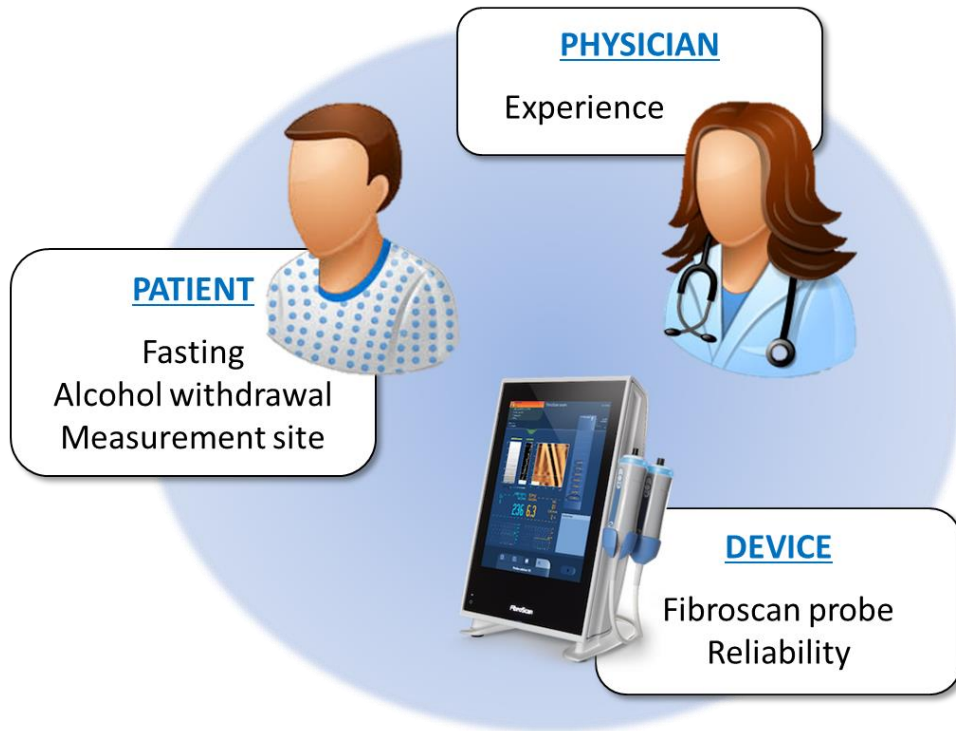
**« Zone grise »**

**F3-4**

Se: 93%  
VPN: 90%

Spe: 88%  
VPP: 67%

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



En pratique clinique ?

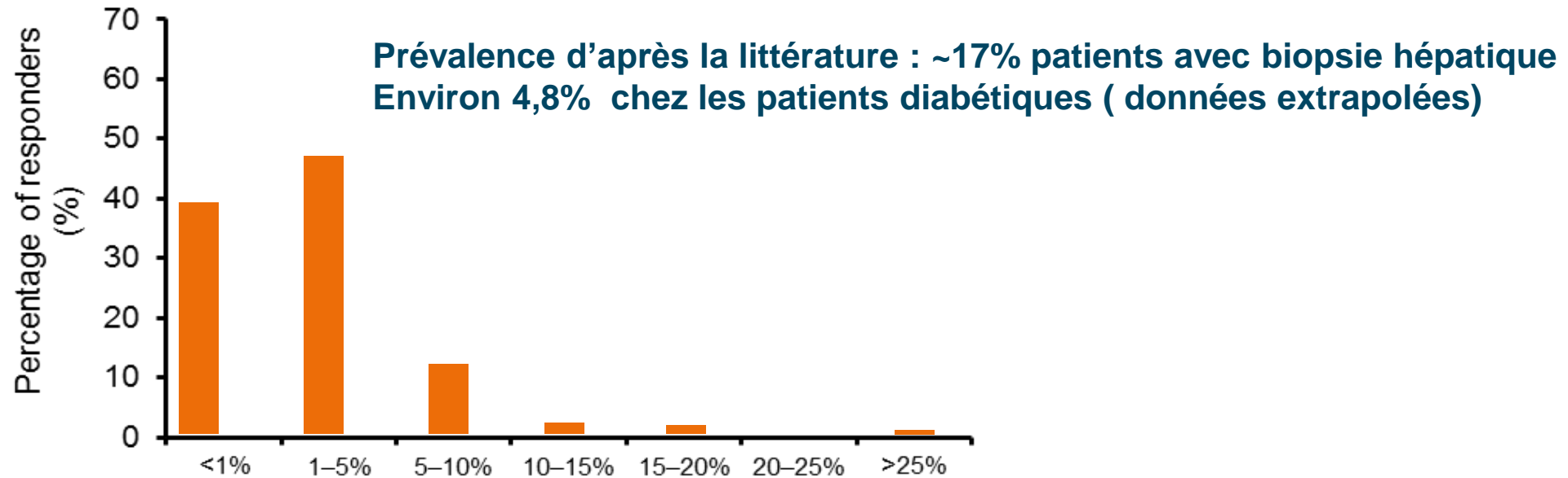
---

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



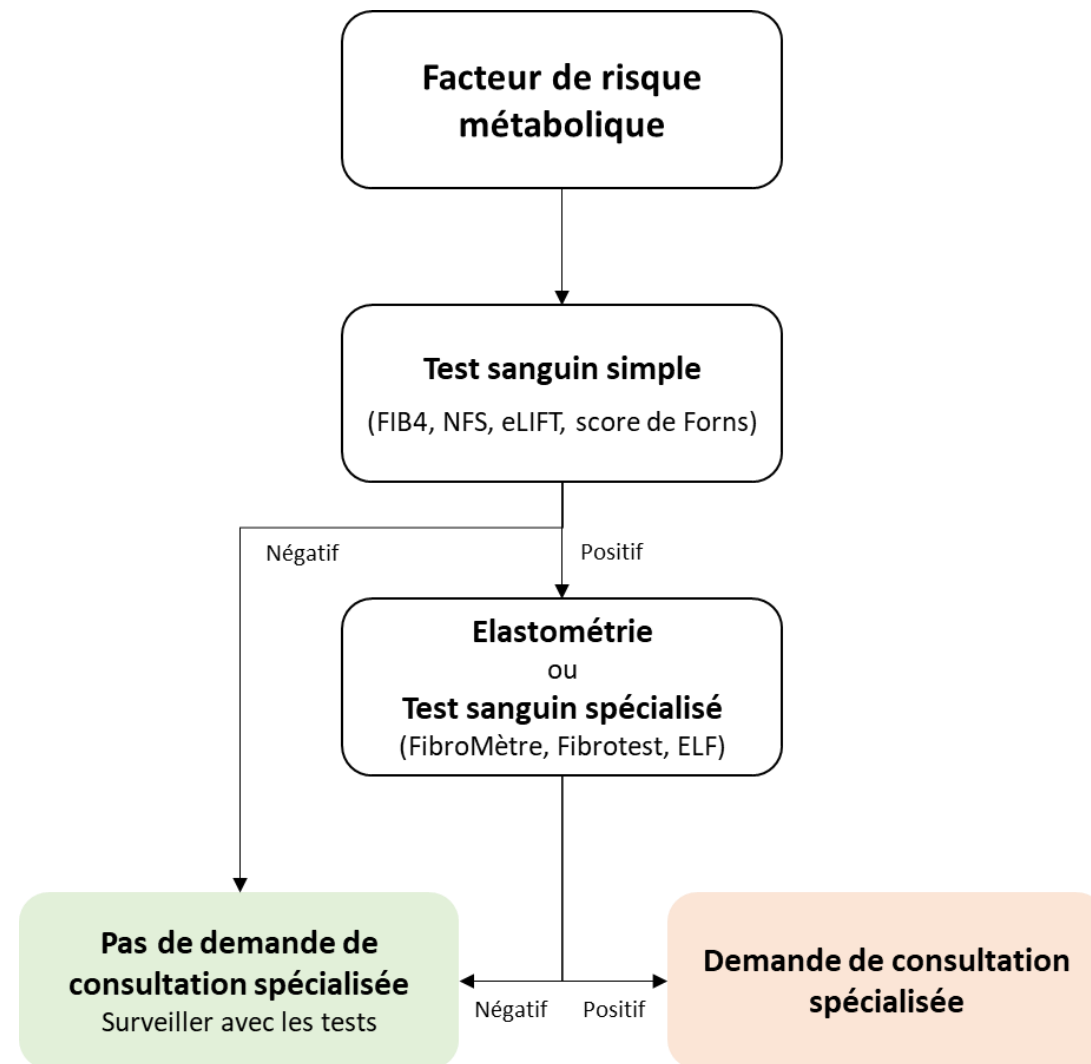
# Recommandations de l'AFEF sur le diagnostic non-invasif

## QUESTION 11

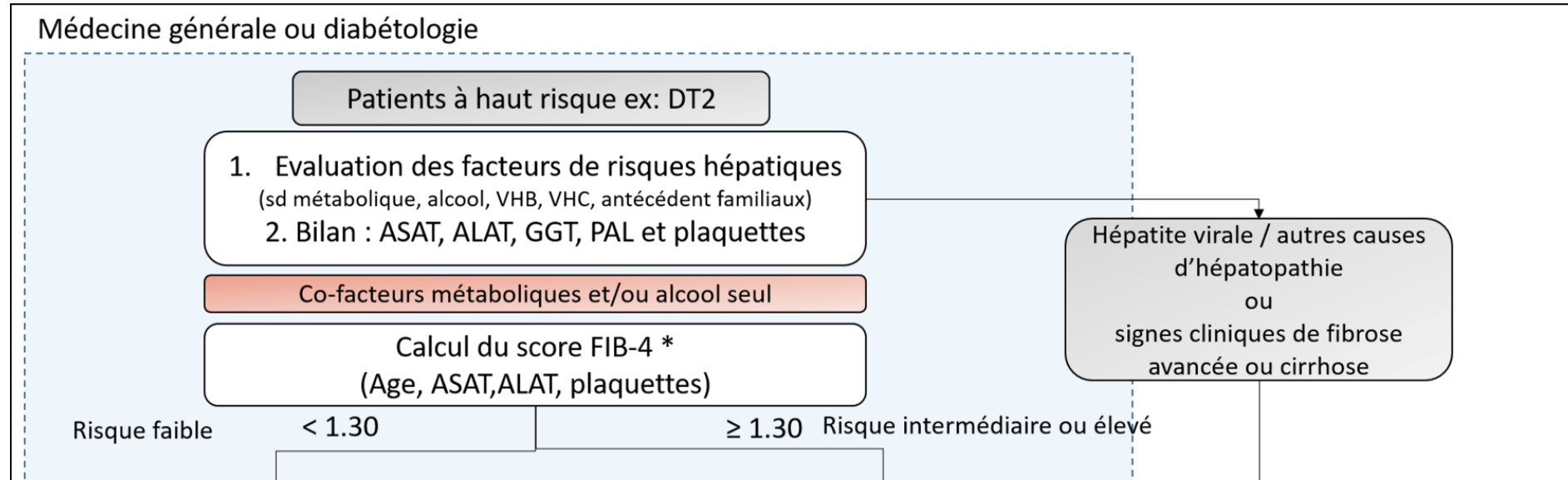
### COMMENT DÉCIDER D'UNE CONSULTATION SPÉCIALISÉE POUR UN PATIENT AVEC STÉATOPATHIE MÉTABOLIQUE ?

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)

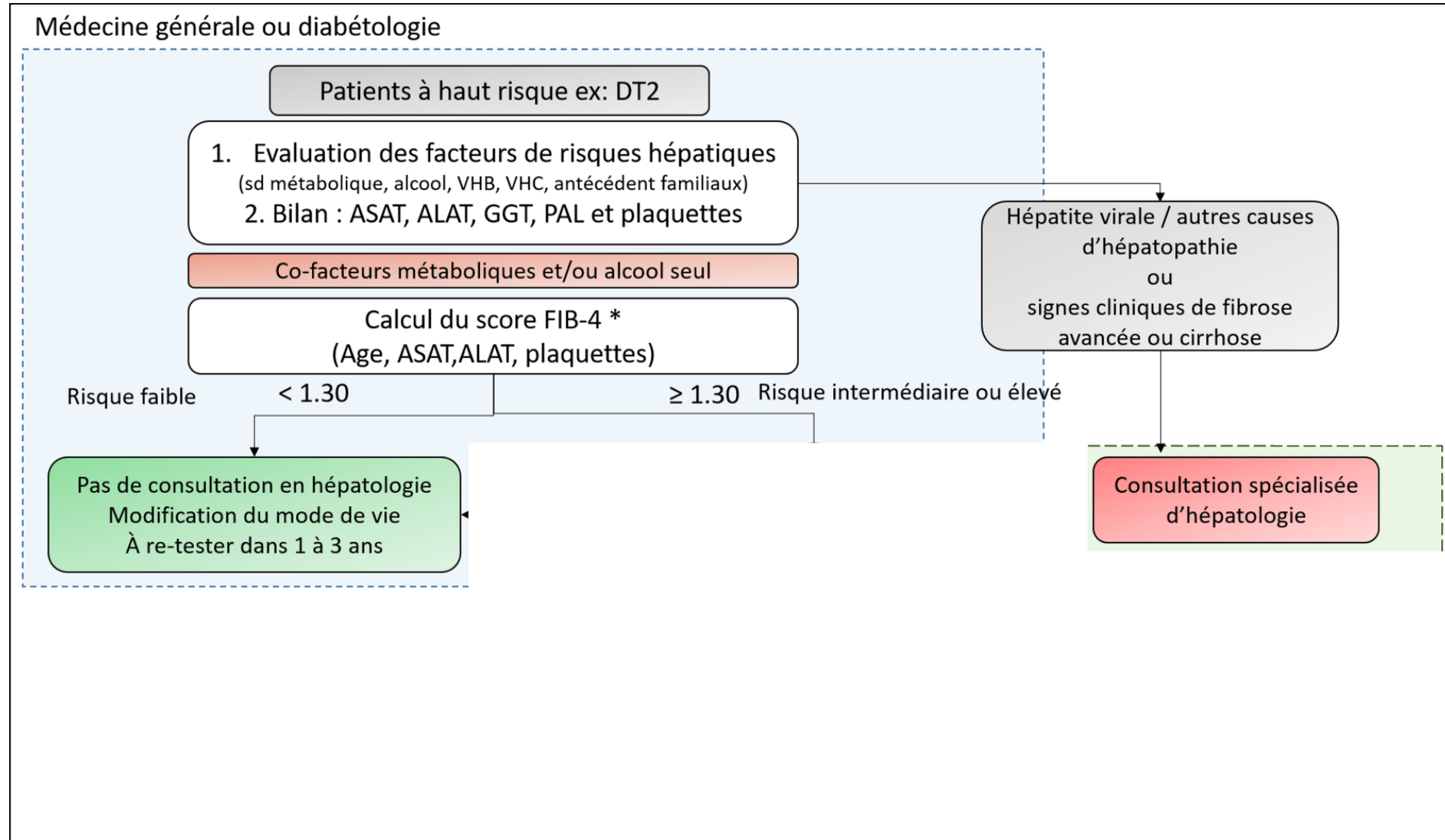
**ACCORD FORT**



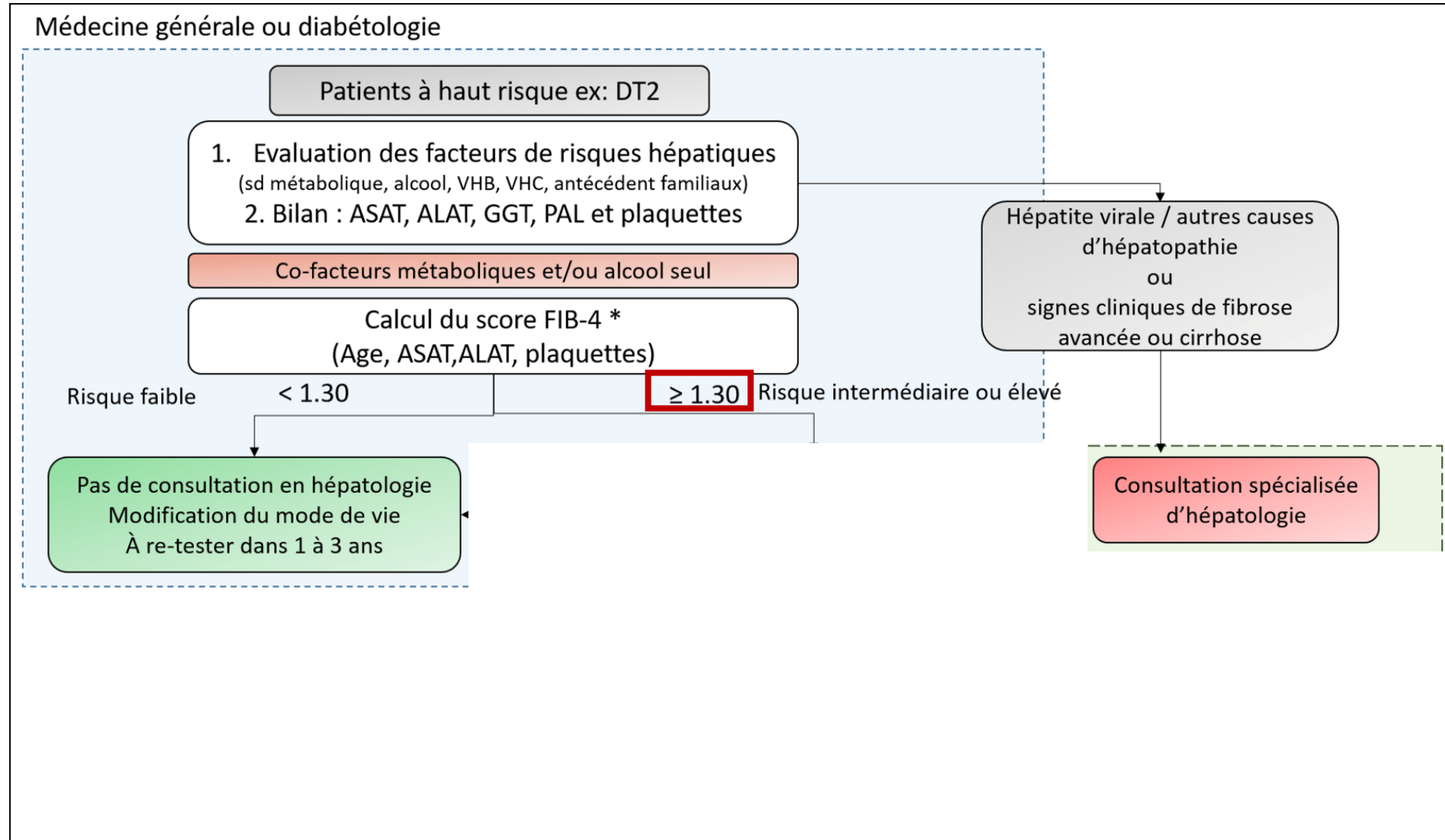
# Recommandations européennes de l'EASL



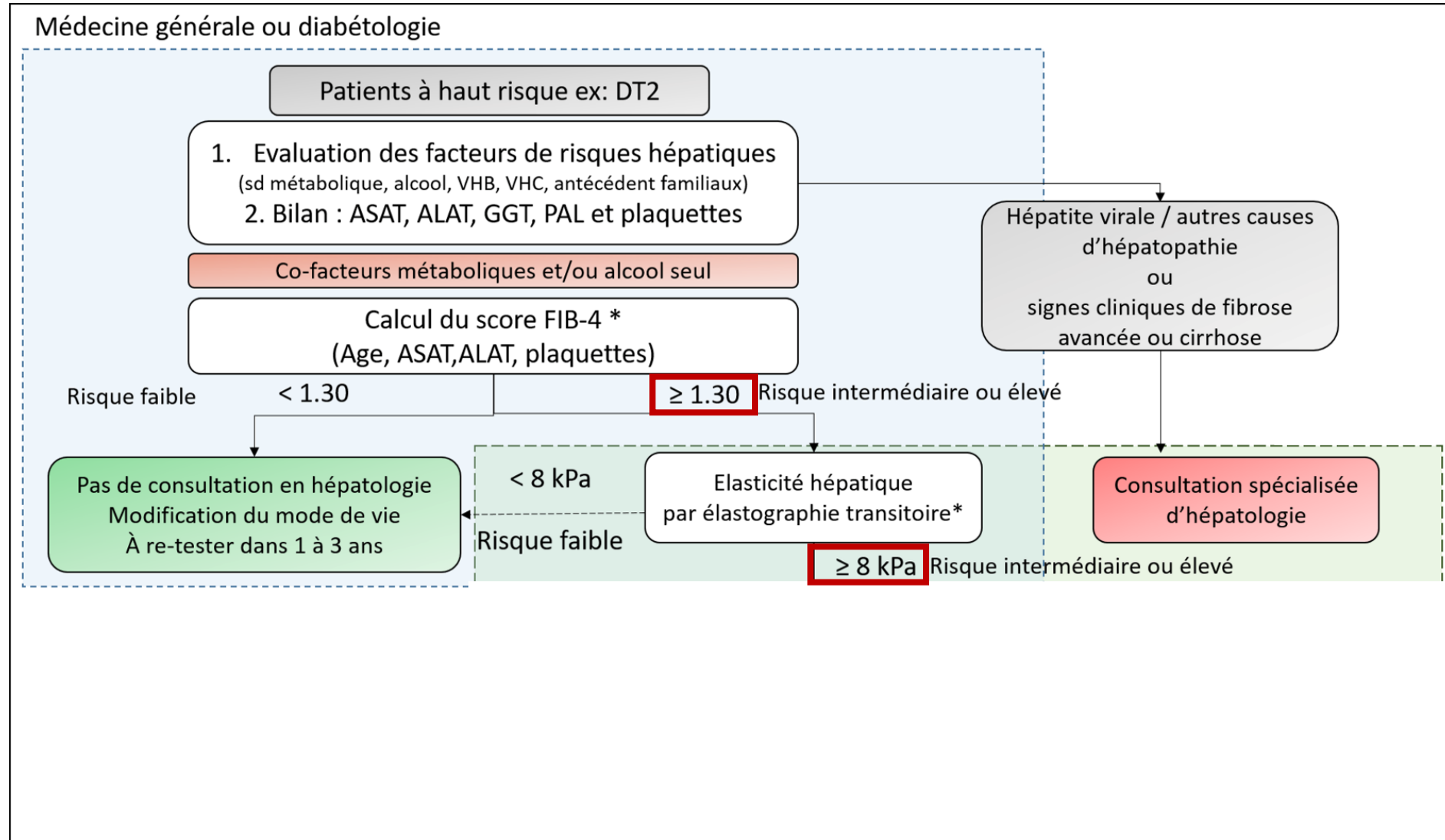
# Recommandations européennes de l'EASL



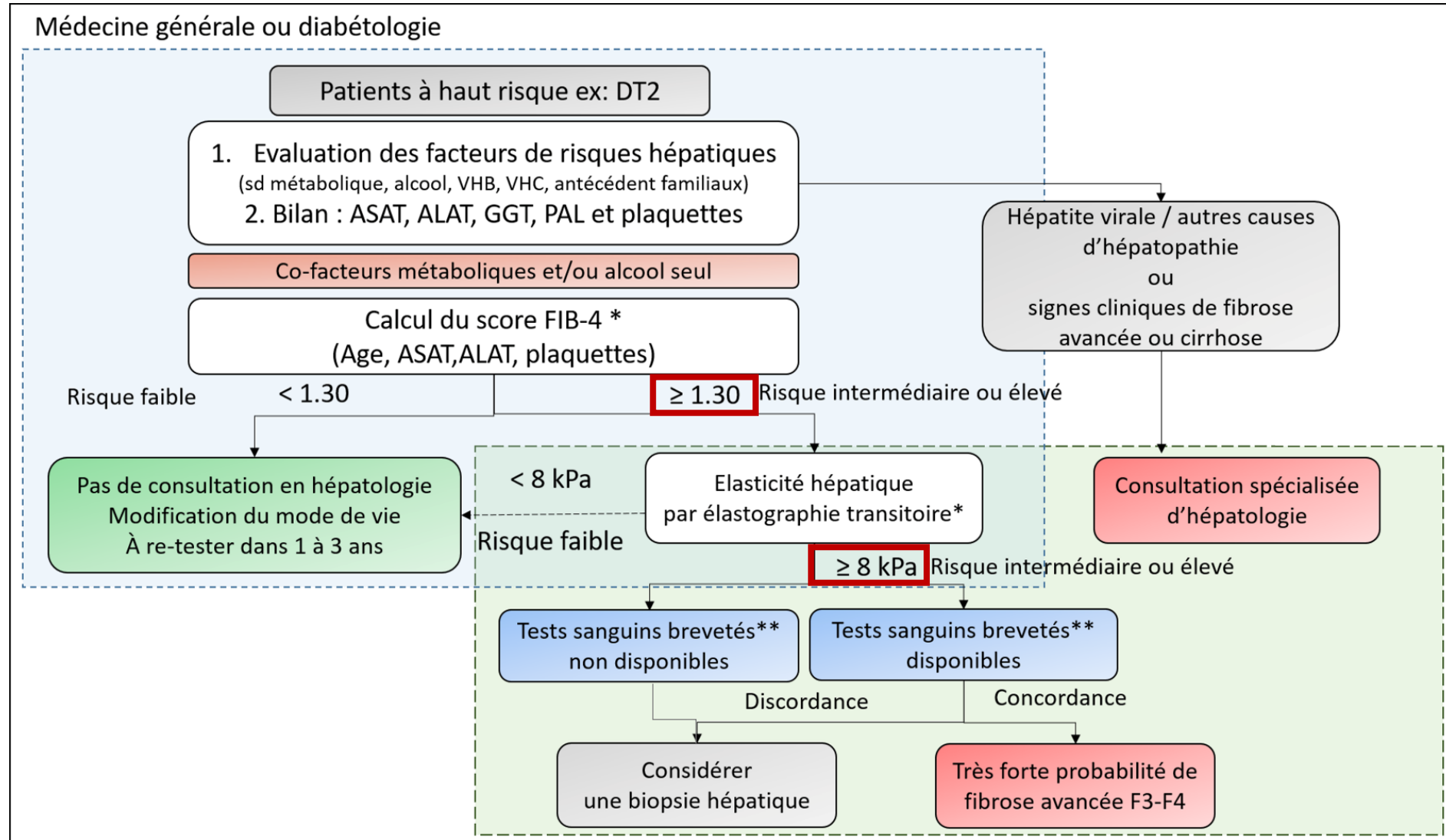
# Recommandations européennes de l'EASL



# 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<sup>®</sup>, Fibromètre<sup>®</sup>) peuvent également être utiles dans la stratégie de dépistage en 2<sup>ème</sup> 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](mailto: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](mailto:cyrielle.caussy@chu-lyon.fr)