



DIANAPATH
Centre de pathologie

Atteinte hépatique liée à l'obésité: évolution et nouveautés.

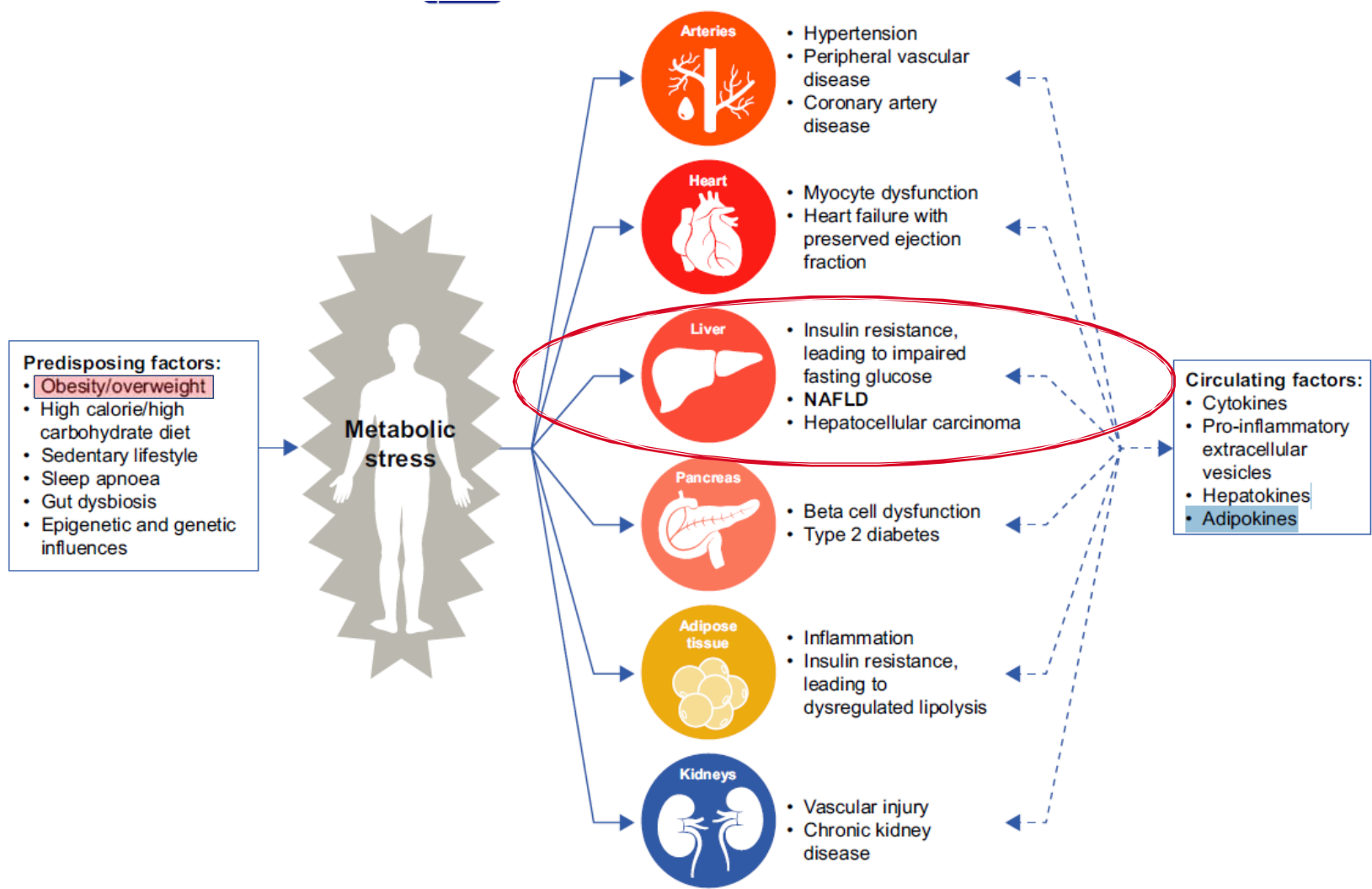
M.GENEVAY, LABORATOIRE DIANAPATH



DIANAPATH
Centre de pathologie

Le contexte clinique

80%



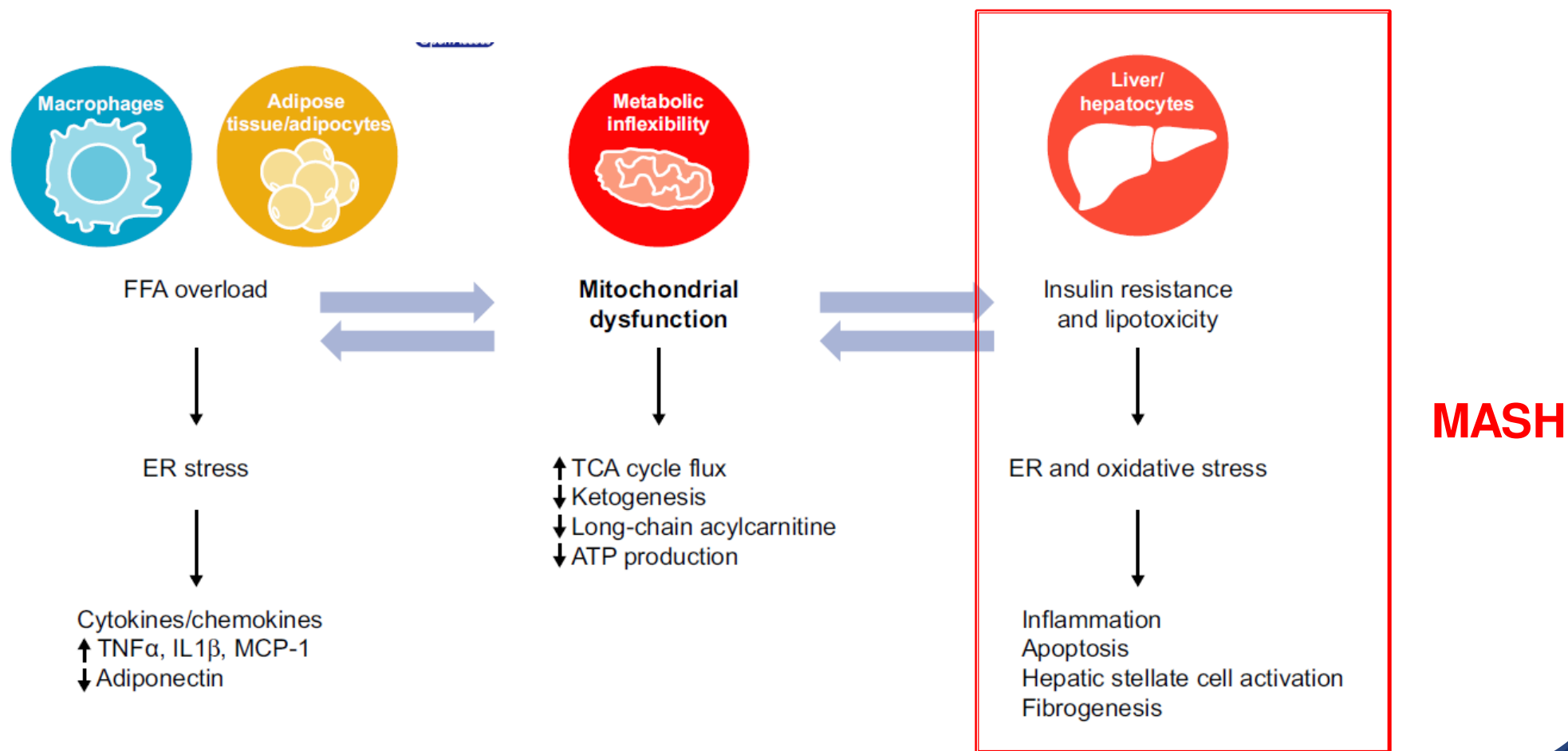


FIGURE 4 Insulin resistance and lipotoxicity within the liver are associated with mitochondrial dysfunction, oxidative stress/reactive oxygen species production and ER stress in multiple tissues. These processes contribute to hepatocellular injury, release of inflammatory cytokines, apoptosis and liver fibrogenesis that can progress to cirrhosis. ER, endoplasmic reticulum; FFA, free fatty acid; IL-1 β , interleukin-1 β ; MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1; TCA, tricarboxylic acid; TNF α , tumour necrosis factor α



Syndrome métabolique et atteinte hépatique: La nomenclature



De NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) vers MASLD (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease)

Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature (Hepatology. 2023;78:1966–1986)

- Définir une pathologie par ce qu'elle est plutôt par ce qu'elle n'est pas
- Enlever la stigmatisation des termes «alcoolique» et «fatty»
- Faire un diagnostic positif
- Reconnaître le lien avec les autres désordres métaboliques
- Permet d'associer une autre pathologie hépatique (MASLD + hépatite auto-immune, virale...)

PAR DEFINITION :

- Exclusion de la consommation d'alcool
- **Au moins un facteur de risque cardio-metabolique dans un contexte de stéatose.**

Un nouveau terme : **MetALD** qui permet d'identifier une nouvelle catégorie de patients et donc possiblement un autre comportement clinique



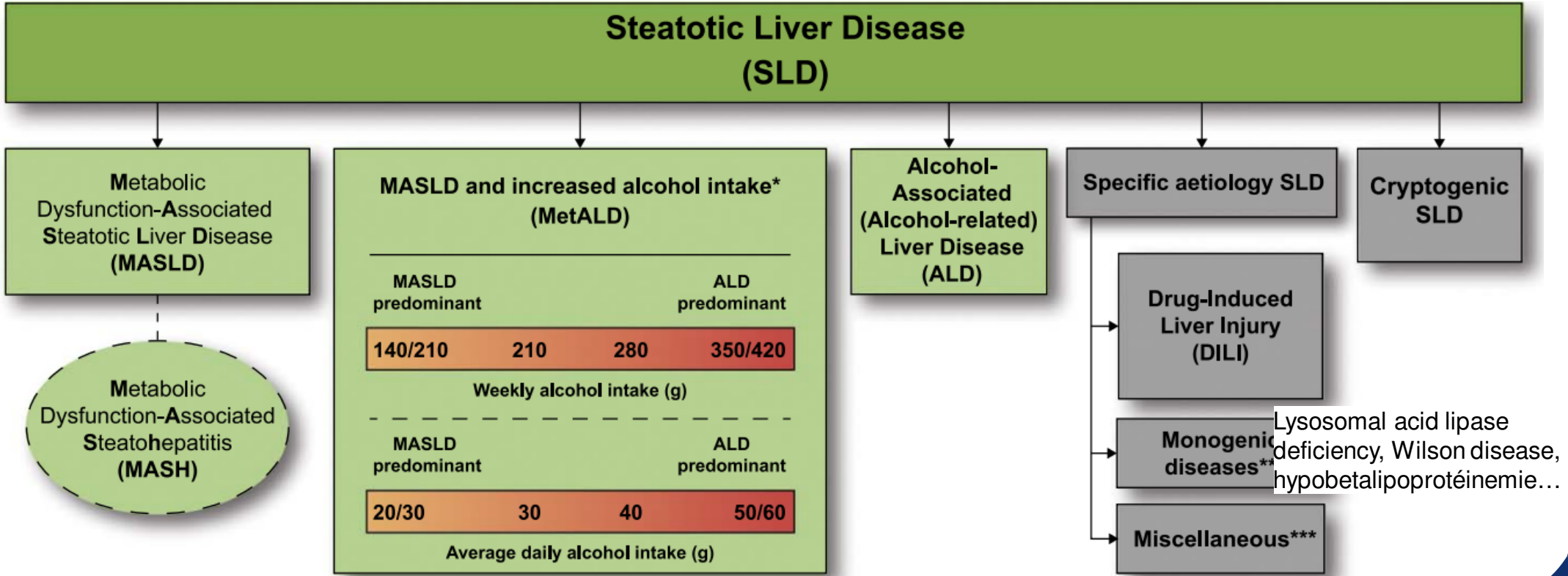
La maladie stéatosique hépatique

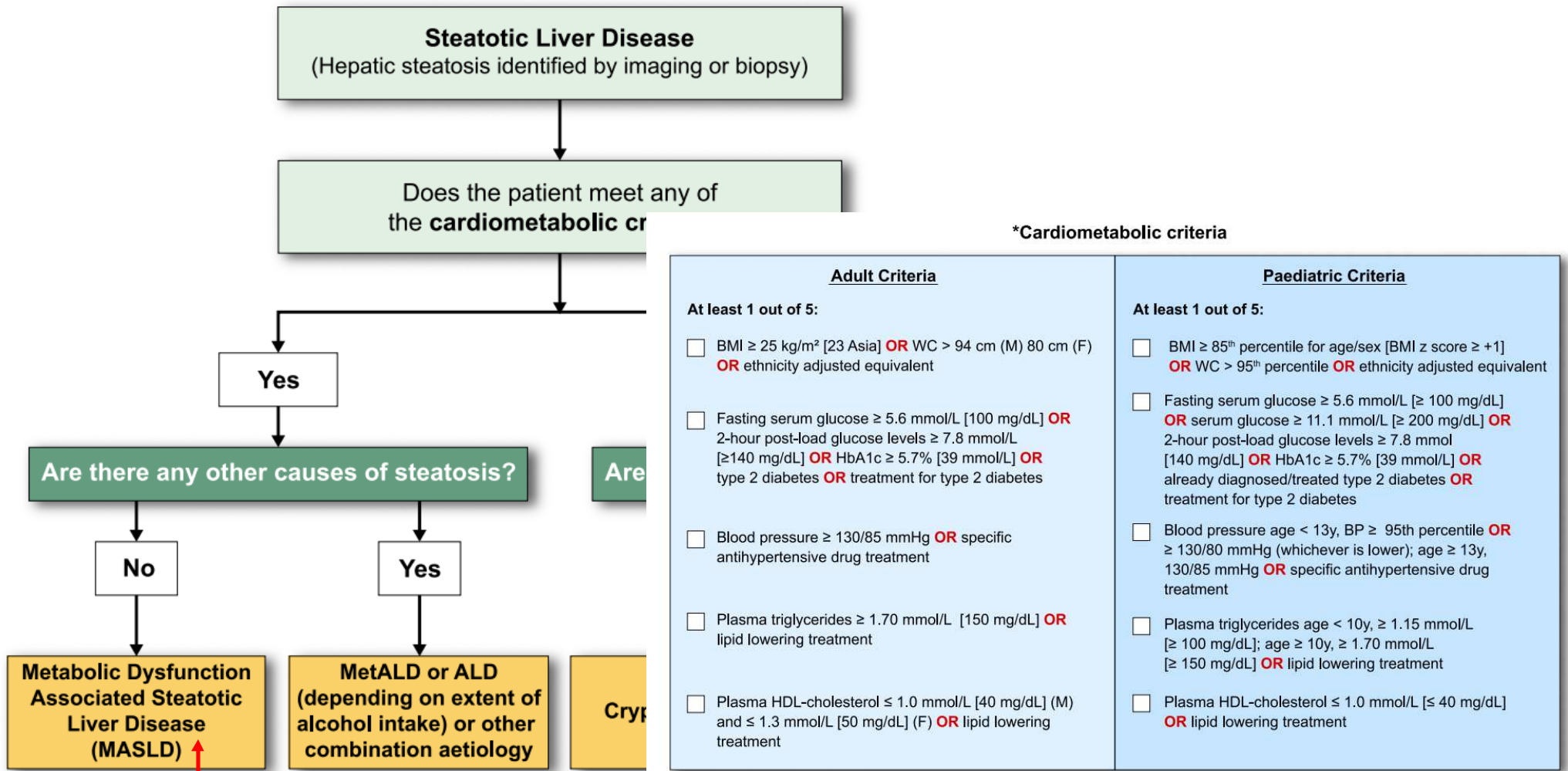
Stéatosique liver disease (SLD)

- La stéatose hépatique
 - Définition : accumulation de lipides (triglycérides) dans les hépatocytes
 - Un terme descriptif qui ne permet pas de juger de l'étiologie
 - MASLD : metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
 - ALD : alcohol related liver disease
 - Autres...



Steatotic Liver Disease (SLD)

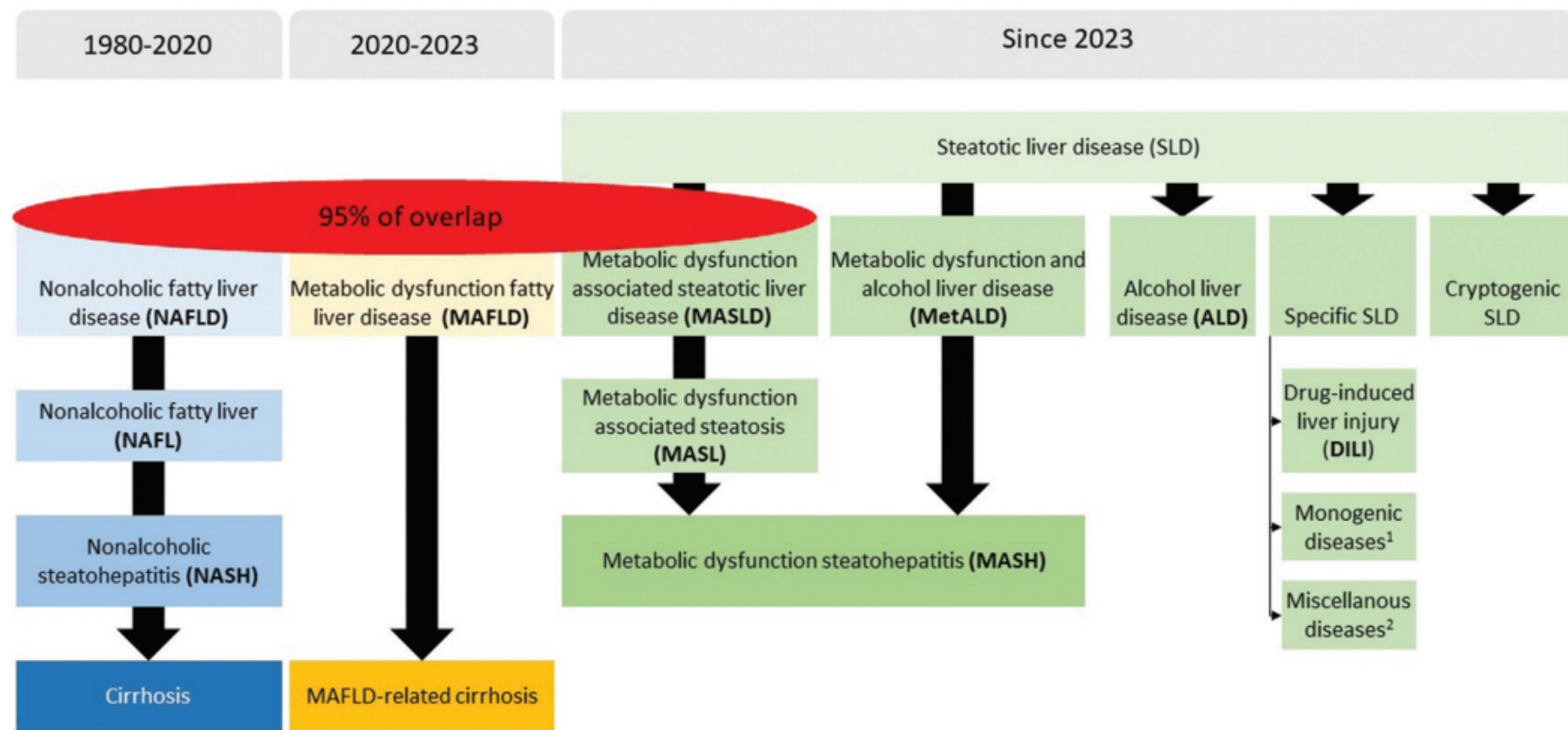




80% des patients sont obèses

Rinella ME et al : Hepatology. 2023;78:1966–1986

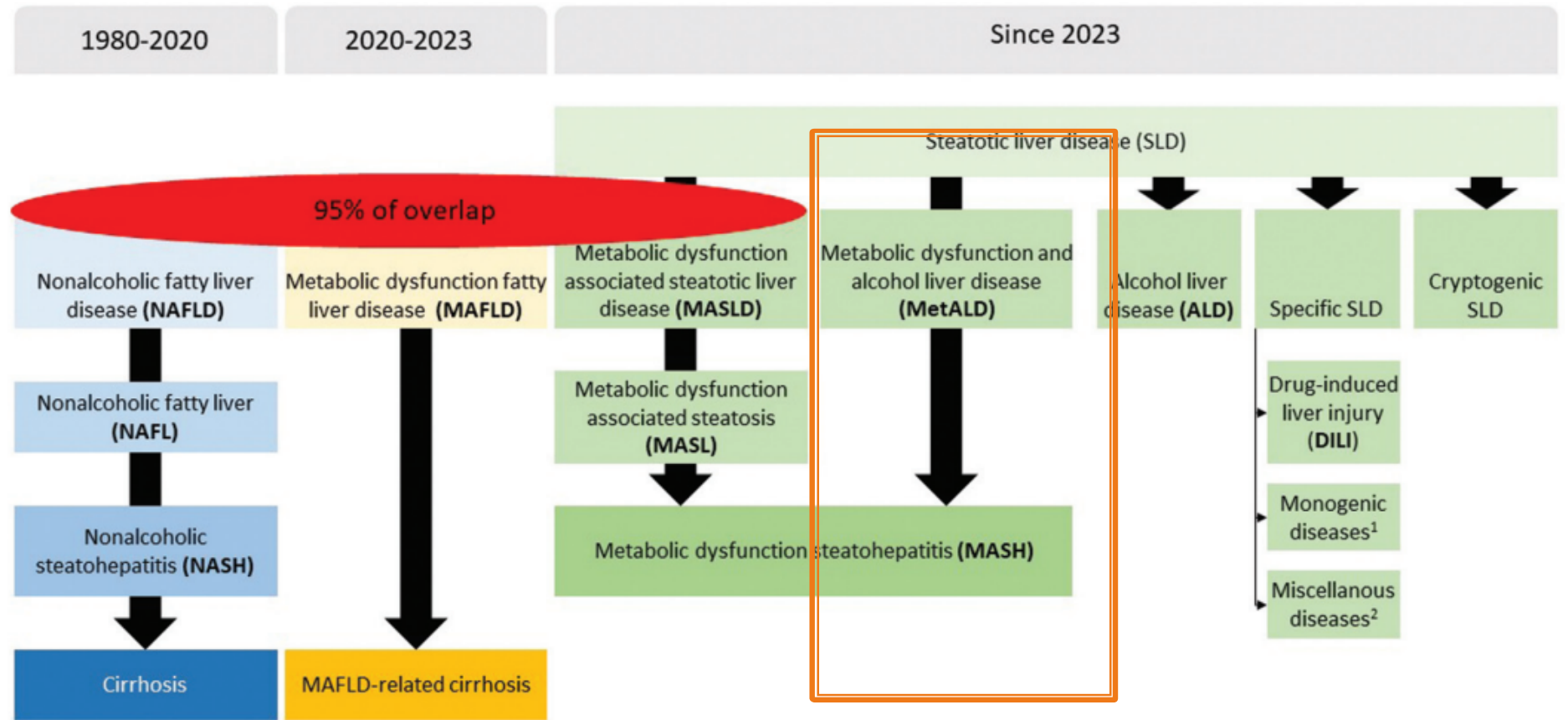
New nomenclature for NAFLD: Understanding MASLD and its implications in practice



Canivet, Semin Liver Dis 2024



New nomenclature for NAFLD: Understanding MASLD and its implications in practice



Canivet, Semin Liver Dis 2024





DIANAPATH
Centre de pathologie

Et l'histologie dans tout ça?

Et l'histologie dans tout ça?

- La nouvelle nomenclature n'a pas de répercussion sur le diagnostic histologique :
- Selon Tim Kendall :
 - de «Les critères diagnostiques de la stéatose/stéato-hépatite ne sont pas spécifiques et doivent être corrélés au contexte clinique.»
 - A «Les critères diagnostiques de la stéatose/stéato-hépatite ne sont pas spécifiques et doivent être corrélés au contexte clinique.»



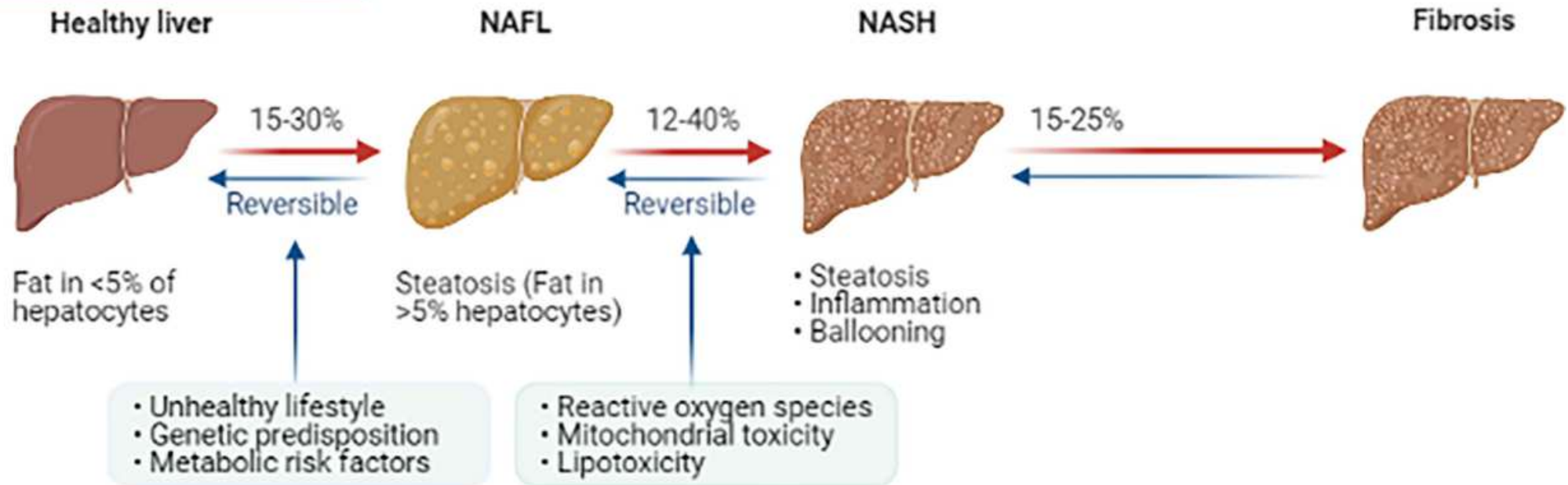
Son rôle

Et l'histologie dans tout ça ?

- Confirmer la nature de la pathologie
- Rechercher des signes de gravité /facteurs pronostics
 - Stéato-hépatite
 - Stade de fibrose
- Exclure une autre pathologie associée
 - 8% d'hépatite auto-immune
 - ANA ou anticorps anti-muscle lisse
 - 8% des patients avec ac et syndrome métabolique présentent une hépatite AI associée

 Hépatite virale....

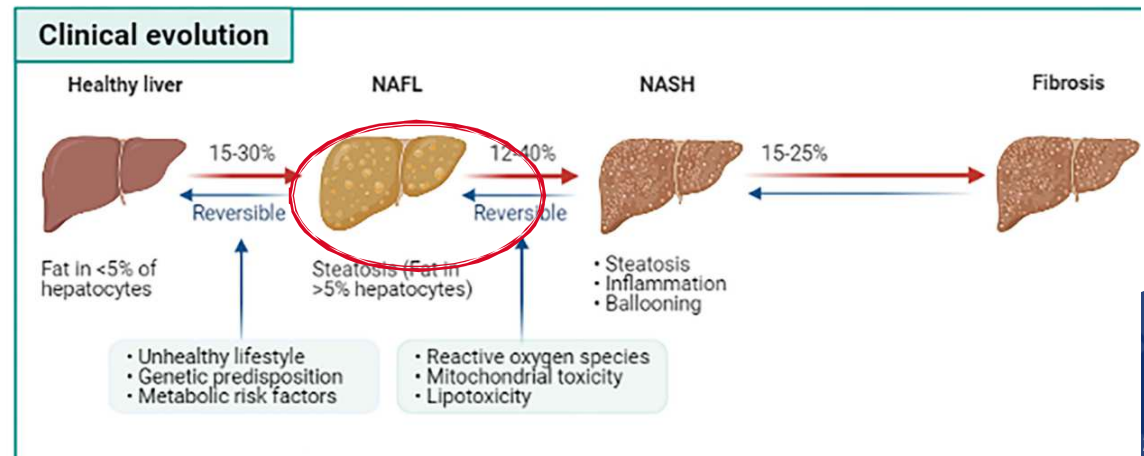
Clinical evolution

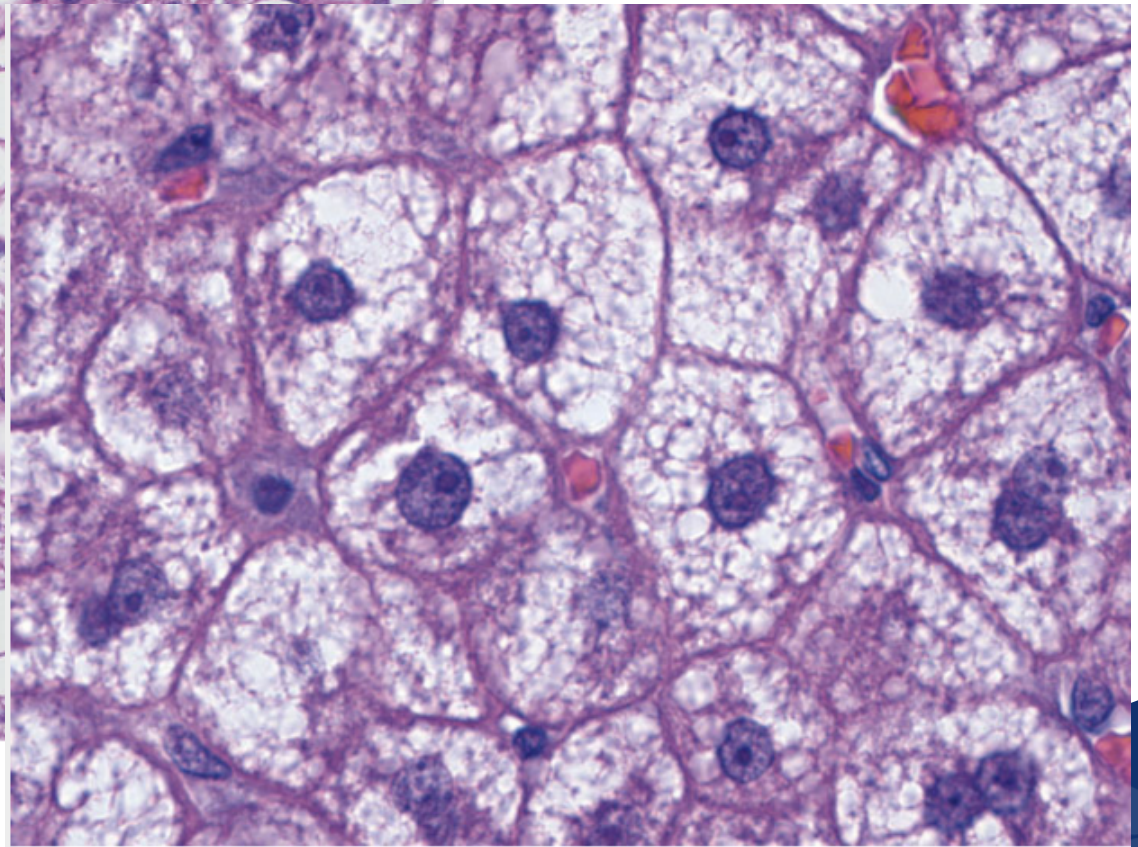
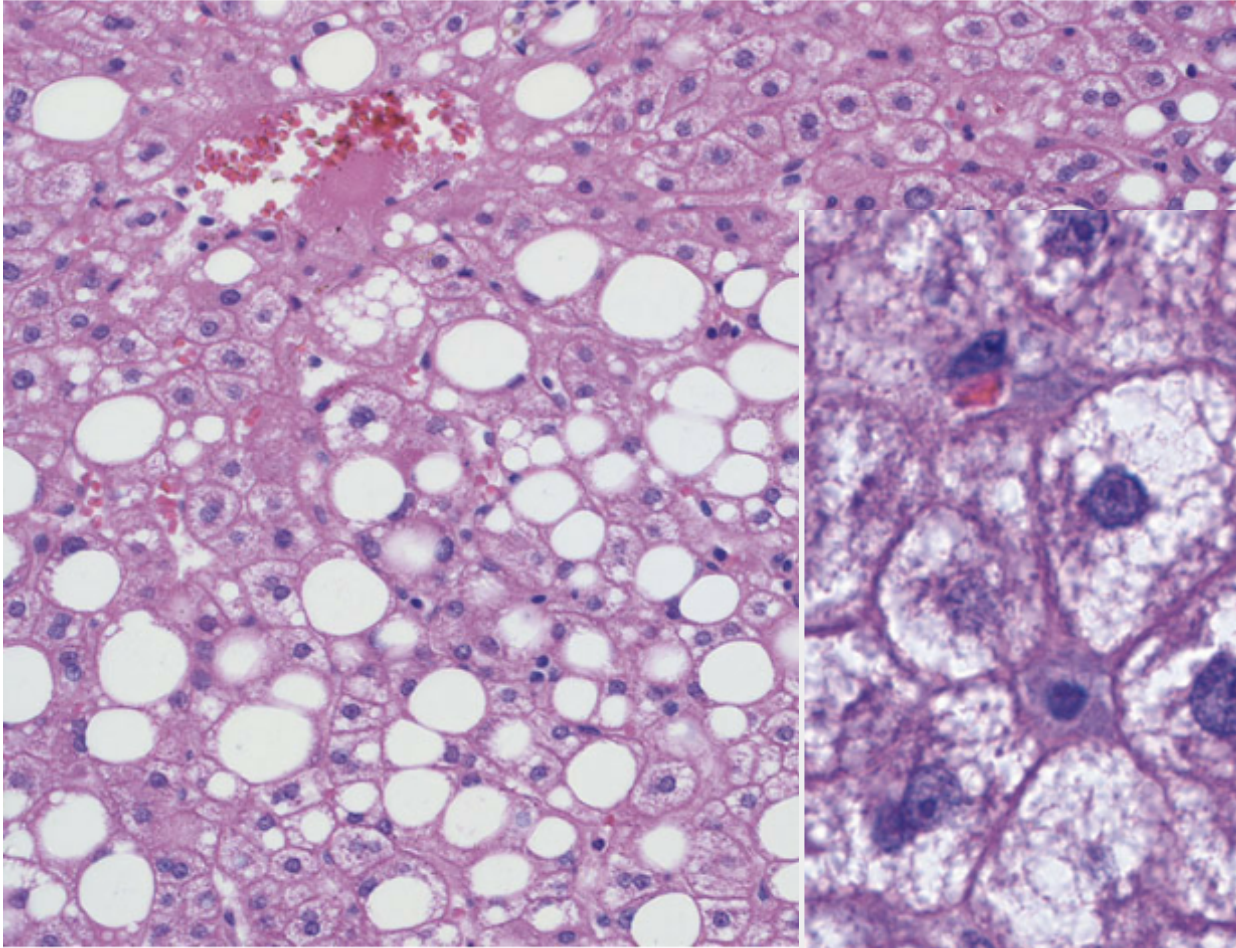


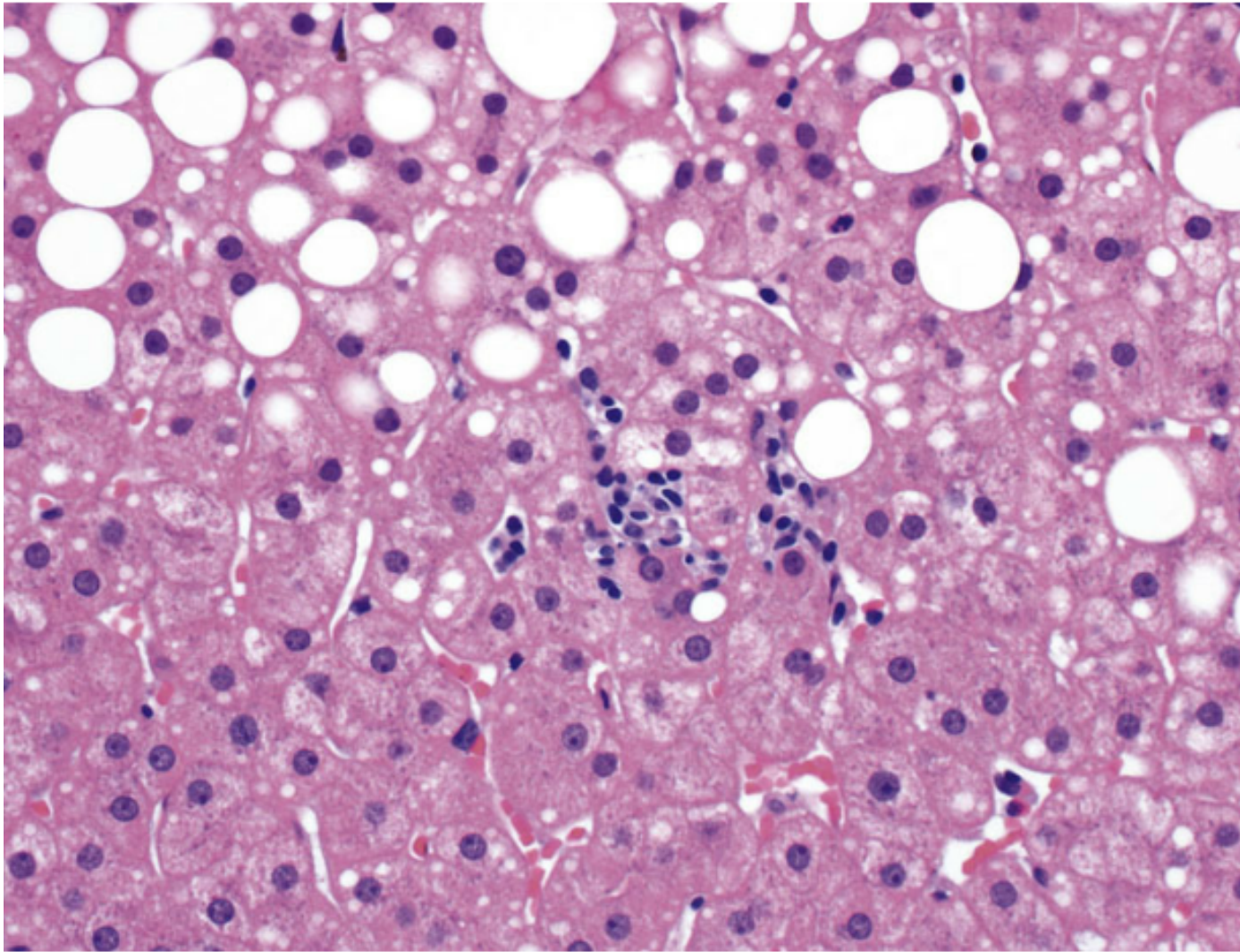
Les critères diagnostiques : la stéatose

Et l'histologie dans tout ça?

- Terme générique = accumulation de lipides (triglycérides) dans les hépatocytes
- Stéatose macrovésiculaire dans >5% des hépatocytes
 - +/- inflammation lobulaire
 - +/- stéatose micro-vésiculaire



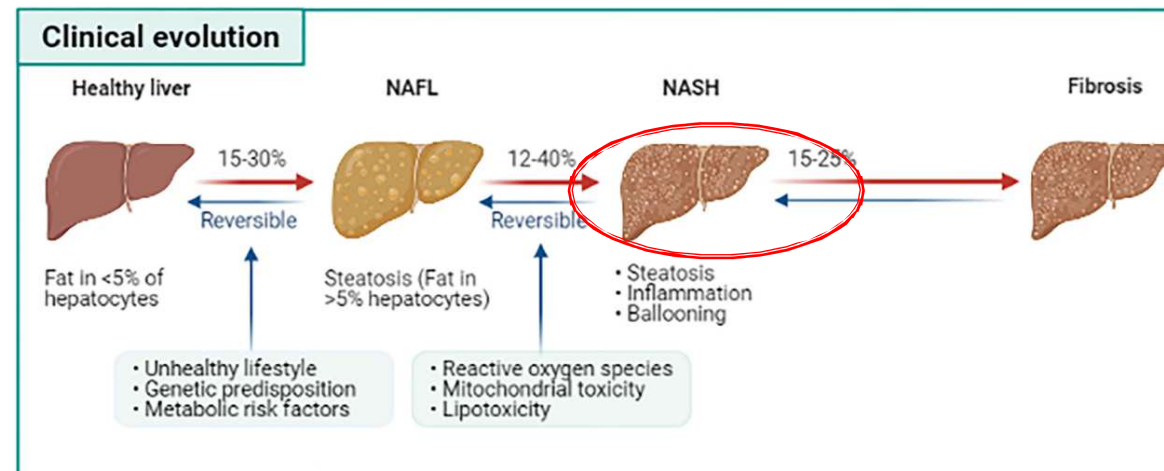




La stéato-hépatite

Et l'histologie dans tout ça

- Marqueur d'activité de la maladie
- Facteur pronostique : aggravation de la fibrose de 1 point (*Siddharth Singh Clin Gastroenterol Hepatol 2015*)
 - Stéatose : 14 ans
 - Stéato-hépatite : 7 ans
- Phénomène réversible (poussée-rémission)

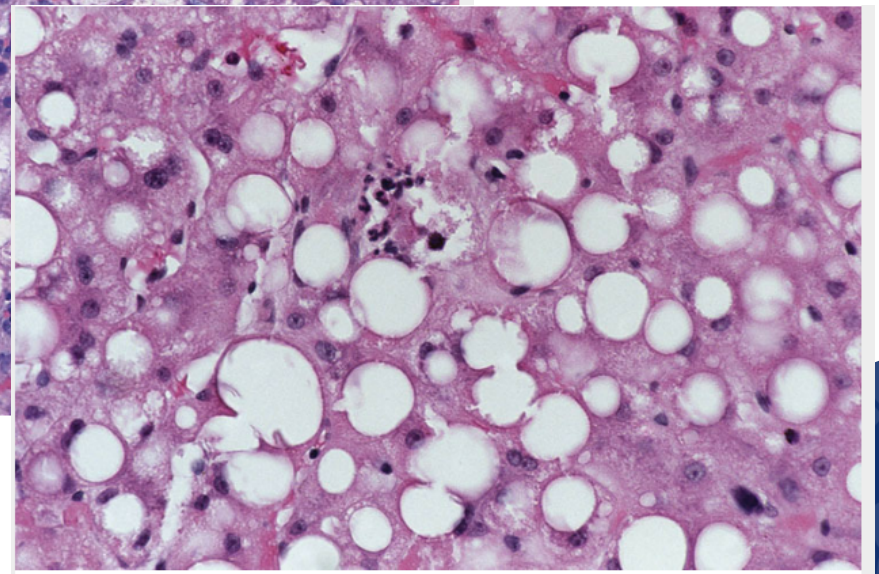
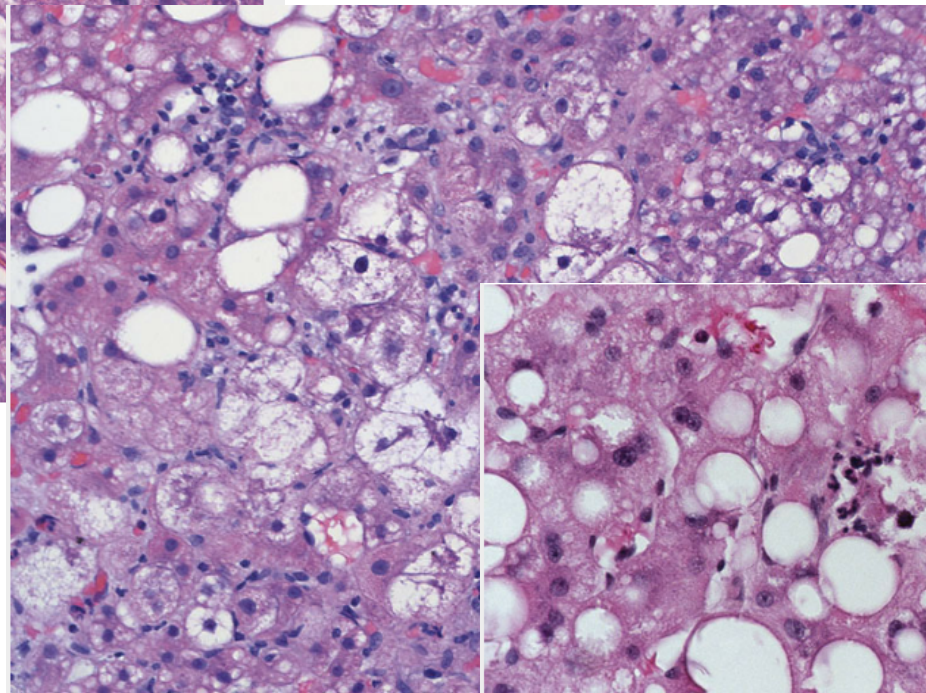
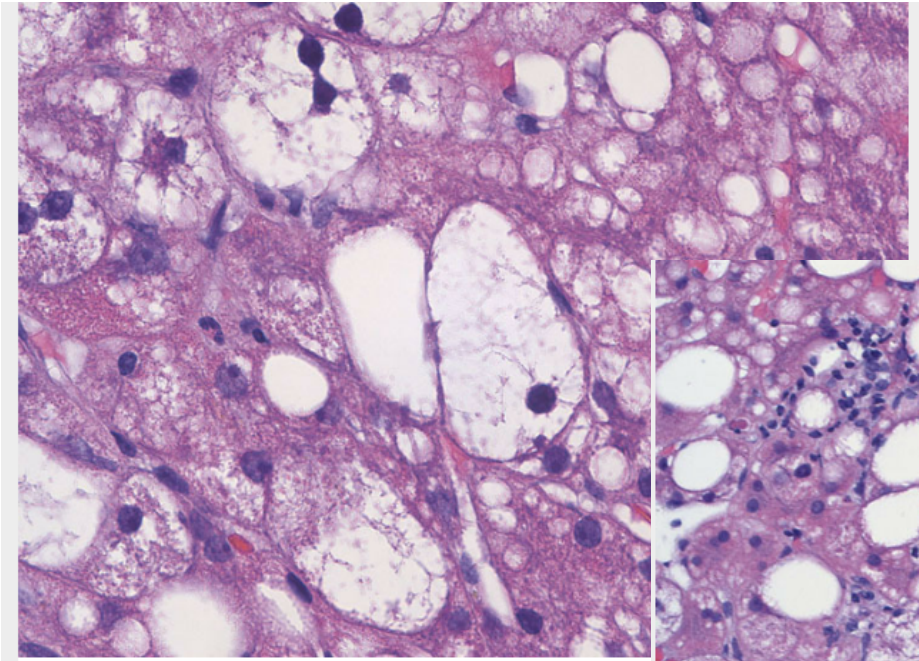


La stéasto-hépatite

Et l'histologie dans tout ça?

- Définition
 - Stéatose >5%
 - Ballonisation hépatocytaire
 - Inflammation (polymorphonucléaires neutrophiles)
 - +/- corps de Mallorry Denck





La fibrose

Et l'histologie dans tout ça?

Stage of Fibrosis

0

Stage 1 A

Stage 1 B

Stage 1 C

Stage 2

Stage 3

Stage 4

CRN Scoring System

No fibrosis

Mild perisinusoidal

Moderate perisinusoidal

Portal/periportal fibrosis

Perisinusoidal and portal/periportal fibrosis

Bridging fibrosis

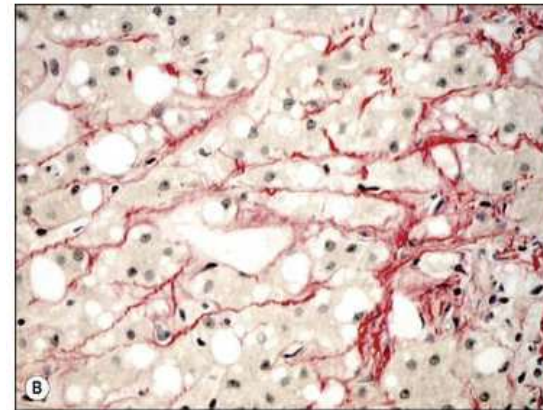
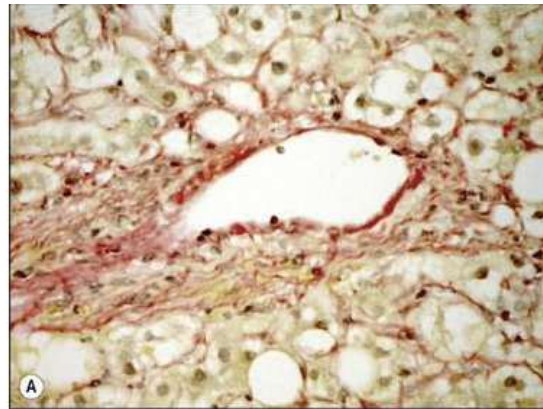
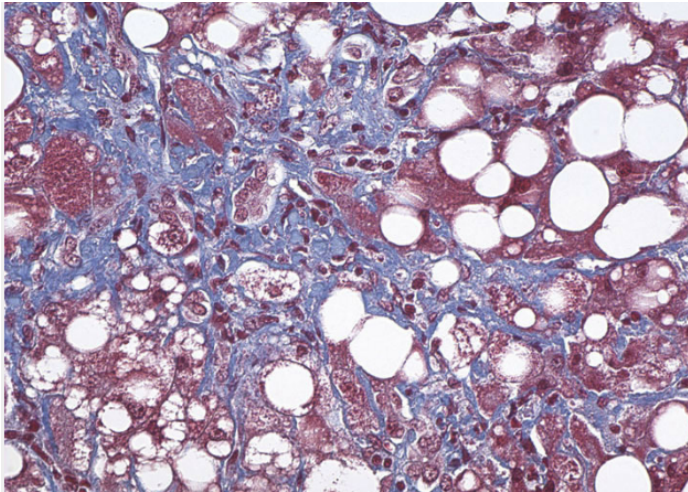
Cirrhosis



La fibrose

Et l'histologie dans tout ça

- Se développe d'abord en topographie péri-cellulaire/centro-lobulaire



Stage

F0

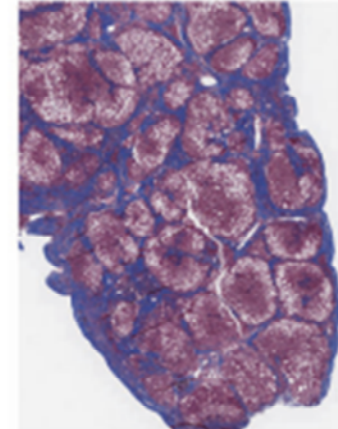
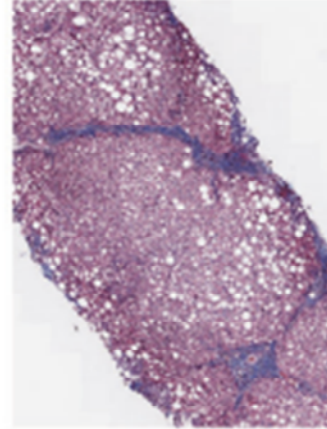
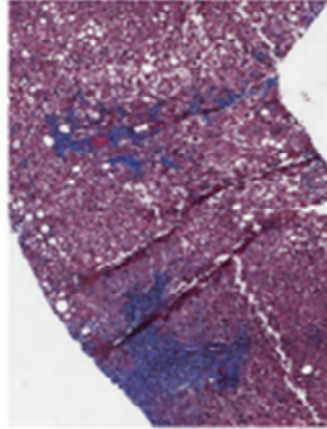
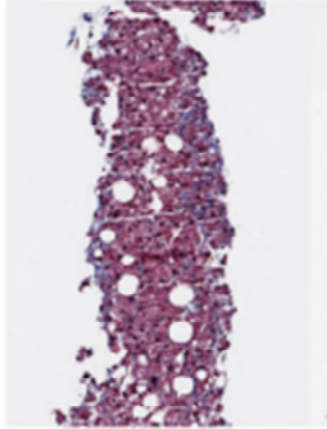
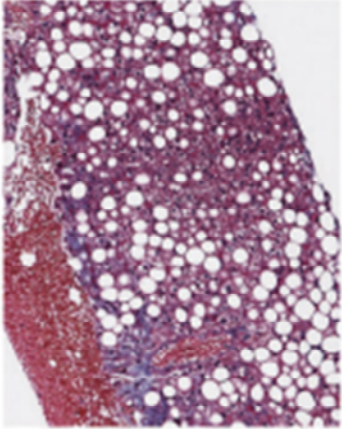
F1

F2

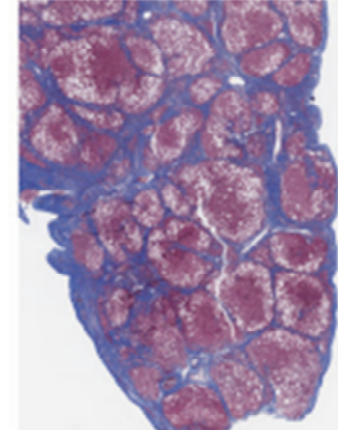
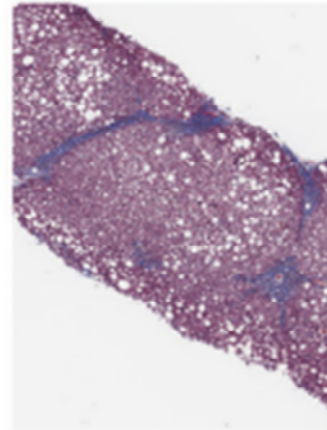
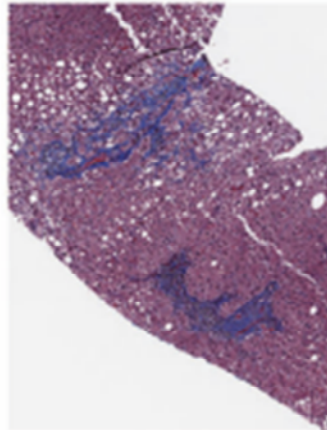
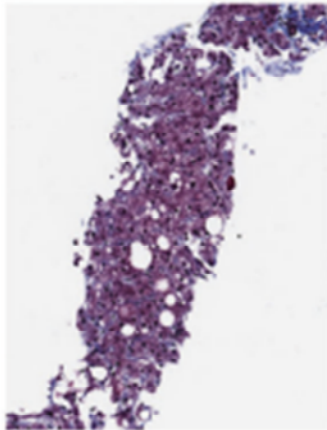
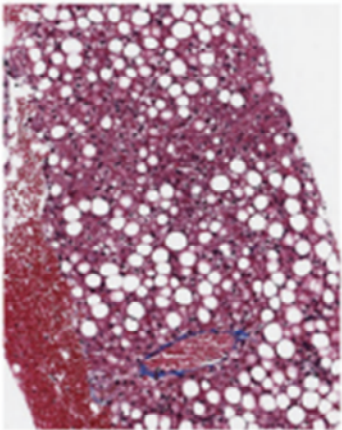
F3

F4

Virtual



Real



A

B

C

D

E

Siddharth Singh : Modern Pathology (2021) 34:808–822

Fibrose et pronostic


Gastroenterology. 2015 August ; 149(2): 389–397.e10. doi:10.1053/j.gastro.2015.04.043.

Liver Fibrosis but no Other Histologic Features Associates with Long-term Disease

Paul Angulo
Adams, MB
Peter R. Mil
Svanhildur

Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up

Nonalcoholic Steatofibrosis Independently Predicts Mortality in Nonalcoholic Fatty Liver Disease

Zobair M. Younossi ,^{1,3} Maria Stepanova,^{2,3} Nila Rafiq,^{1,3} Linda Henry,^{2,3} Rohit Loomba,⁴ Hala Makhlof,⁵ and Zachary Goodman^{1,3}





DIANAPATH
Centre de pathologie

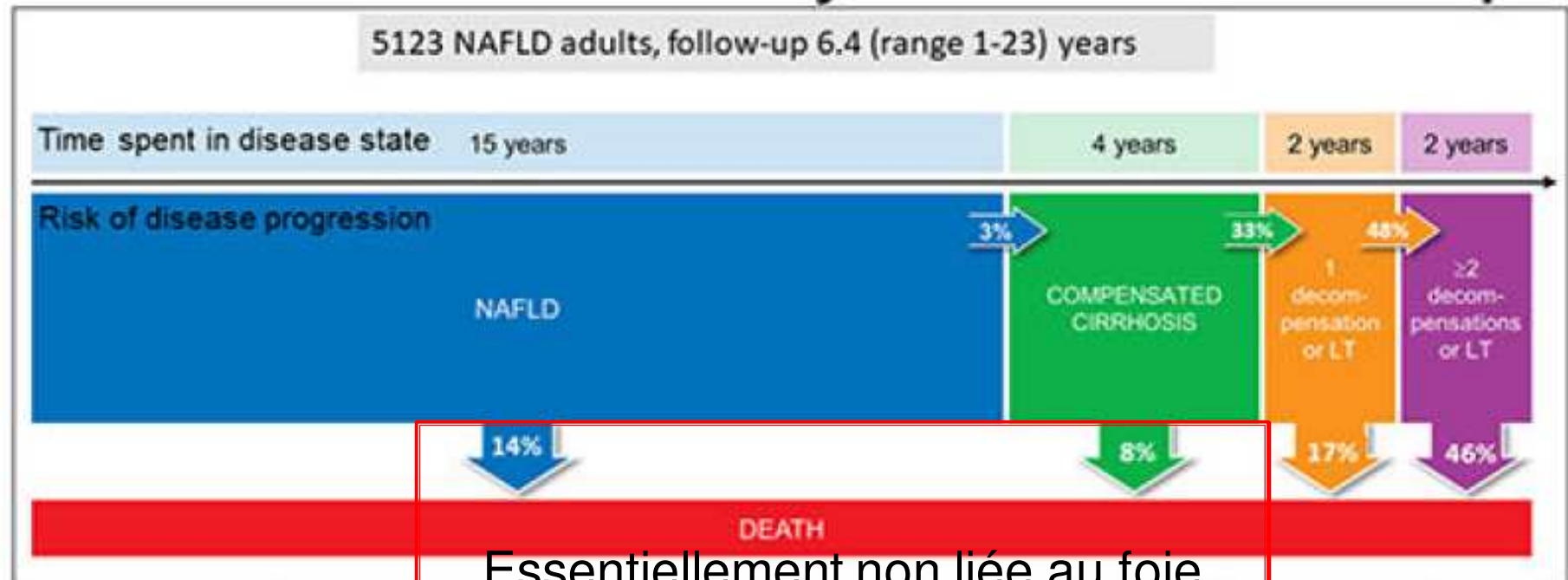
Atteinte hépatique et syndrome métabolique : quelles conséquences?

Projections épidémiologiques

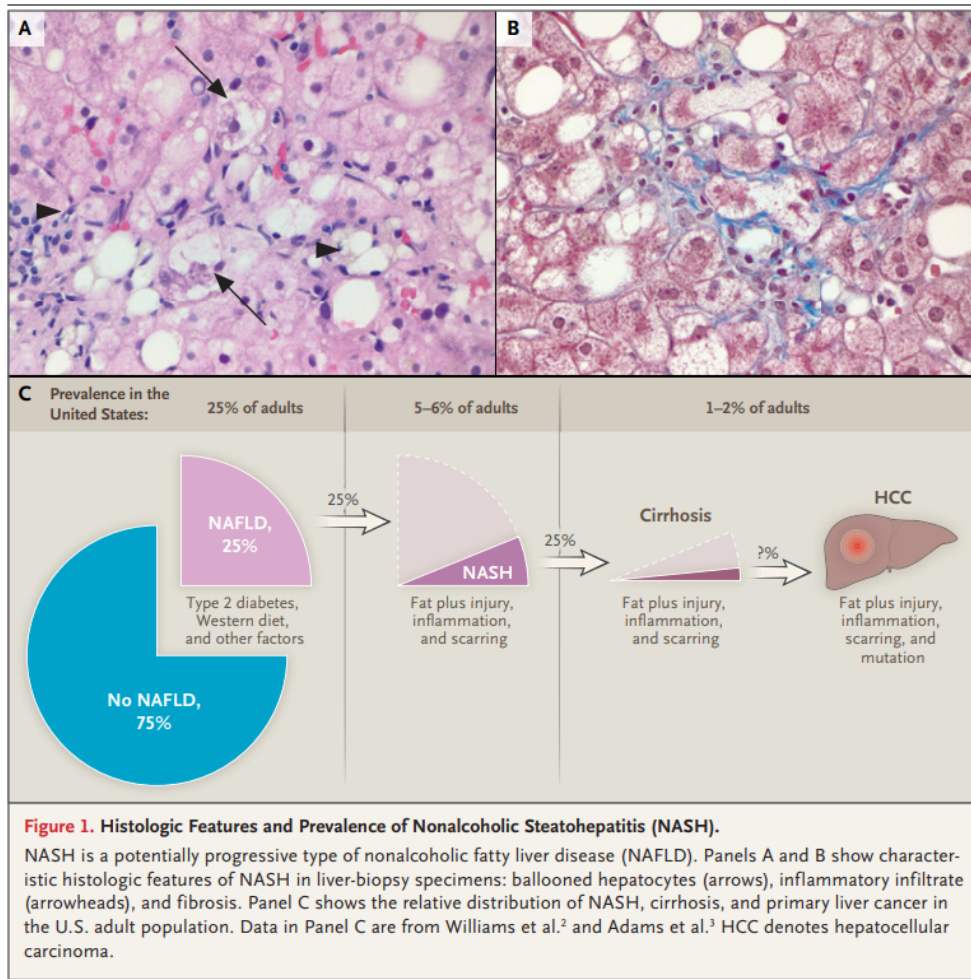
- Entre 2015 et 2030
- En 2030 : prévalence MAFLD = 33% de la population adulte (>15 ans) aux US.
- En 2030 : 27% des NAFLD = MASH (aging and disease progression)
- Nombre de cirrhoses décompensées : augmentation de 168%
- Nombre de CHC : + 137%
- Patients NAFLD :
 - 90% des cas : cardiovasculaire ou «general background»
 - 2015 : 7,6% de mortalité liée au foie
 - 2030 : 10,9% de la mortalité liée au foie
 - 13% de surmortalité cardiovasculaire entre 2015 et 2030 qui reste stable

MAFLD, épidémiologie, évolution pronostic

Clinical Course of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the Population



MAFLD, épidémiologie, évolution, pronostic



Fdr de développement d'une SH:

- Facteurs génétiques
- Facteurs environnementaux
 - Perturbation du rythme circadien
 - Perturbation du microbiote



MAFLD et CHC

Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: NASH is the fastest growing cause of liver cancer

Daniel Q. Huang^{1,2,3}, **Amit G. Singal**⁴, **Yuko Kono**⁵, **Darren J.H. Tan**², **Hashem B. El-Serag**^{6,7,8}, **Rohit Loomba**^{1,9,10,*}

¹NAFLD Research Center, Division of Gastroenterology, University of California, San Diego, La Jolla, CA, USA

2010-2019 : 25% d'augmentation du nombre de mort par «cancer du foie»

(pas de distinction CHC/cholangio)

- Essentiellement secondaires NASH/ALD (au détriment de HCV et HBV)



Cell metabolism 2022.

03.12.24

Carcinome hépatocellulaire

Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates

Zobair Younossi ¹, Maria Stepanova ², Janus P Ong ³, Ira M Jacobson ⁴, Elisabetta Bugianesi ⁵, Ajay Duseja ⁶, Yuichiro Eguchi ⁷, Vincent W Wong ⁸, Francesco Negro ⁹, Yusuf Yilmaz ¹⁰, Manuel Romero-Gomez ¹¹, Jacob George ¹², Aijaz Ahmed ¹³, Robert Wong ¹⁴, Issah Younossi ², Mariam Ziaee ², Arian Afendy ²; Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council

- 80% des cas sur cirrhose
- HCV et ALD : stables
- HBV x 3
- NASH x 7,7 (de 2,1% à 16,2%)




CHC et MASLD

	HCV	HBV	ALD	NAFLD
HCC prevalence	15–20%	10–25%	46–66%	0.5–2.6%
Predisposing background	- Cirrhosis (before/after viral eradication)	- Cirrhosis - Active replication	- Daily alcohol consumption	- Cirrhosis (20–30% in non-cirrhotic livers)
Risk factors	- Male sex - Ethnicity (Hispanic) - HCV genotype 3 - Longer duration of infection - HBV and/or HIV coinfections - Alcohol - Metabolic comorbidities - Smoking habits	- Male sex - Ageing - HBV genotype - High replicative levels - Longer duration of infection - HCV and/or HIV coinfections - Alcohol abuse - Metabolic comorbidities - Smoke habits	- Male sex - Ageing - Impaired liver enzymes	- Male sex - Ageing - Higher BMI - Diabetes
Preventing factors	- Antiviral therapy	- Antiviral therapy - Vaccination	- Alcoholic abstention	- Mediterranean diet - Physical activity

HCV: hepatitis C virus; HBV: hepatitis B virus; ALD: alcoholic liver disease; NAFLD: non-alcoholic fatty liver disease; and BMI: body mass index.



Et l'obésité spécifiquement?

- ASAT/ ALAT normaux :
 - N'excluent pas la SH
 - N'excluent pas la fibrose
- Fibrose ?
 - Test sanguins
 - Imagerie (elastographie...)
- Risque augmenté de fibrose quand :
 - Association T2D
 - Périmètre abdominal
 - Perturbation au long cours des tests hépatiques
- Génétique
-  Obésité précoce : CHC +++

Obesity Facts

Guidelines

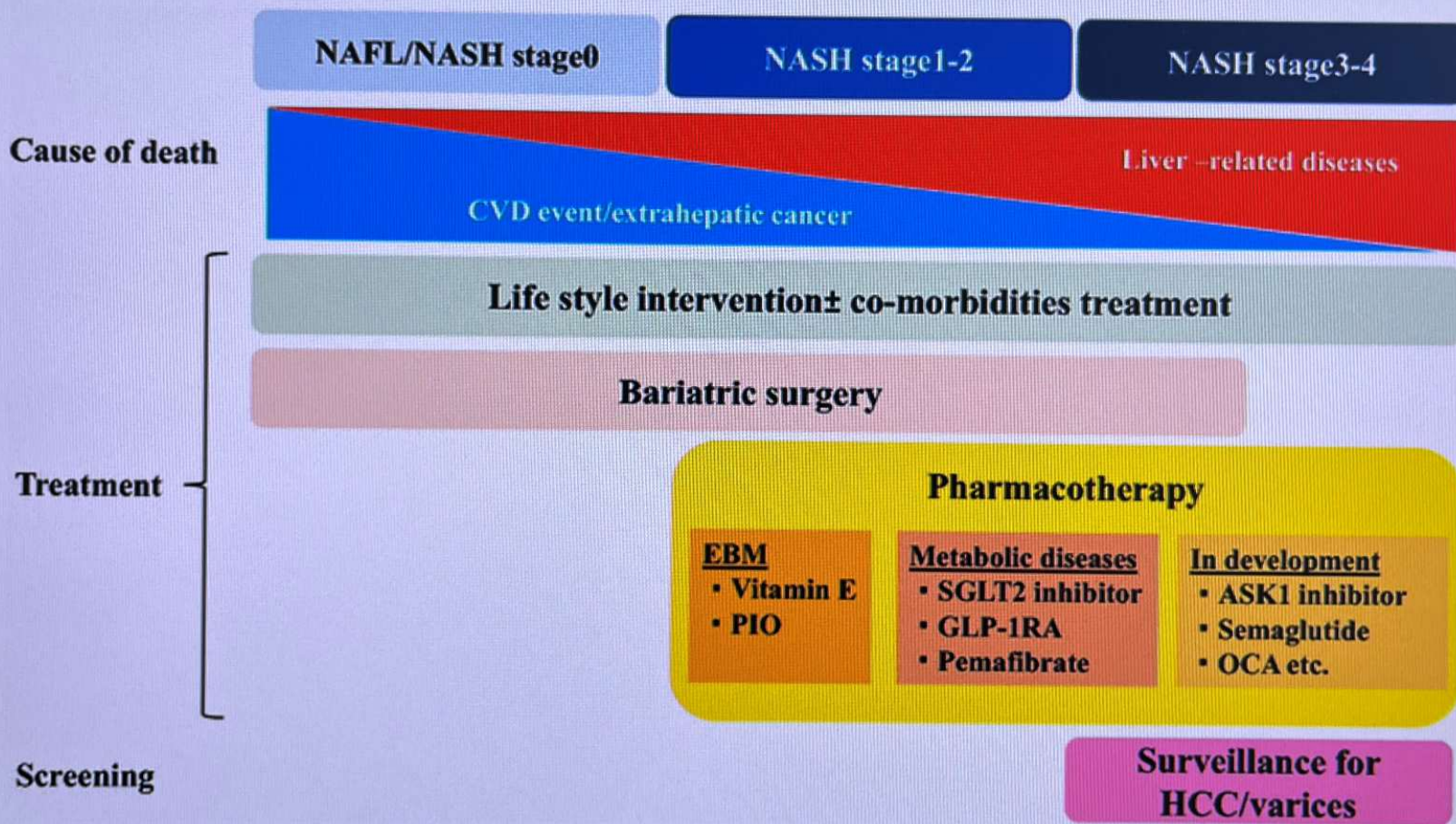
Obes Facts 2024;17:374–443
DOI: 10.1159/000539371

Received: May 8, 2024
Accepted: May 15, 2024
Published online: June 7, 2024

EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)

European Association for the Study of the Liver (EASL)*
European Association for the Study of Diabetes (EASD)
European Association for the Study of Obesity (EASO)

Clinical Management of MASLD/MASH



Massimo Pinzani, Royal hospital London

Conclusion (1)

- La pathologie hépatique métabolique s'inscrit dans un contexte systémique
- Conférence de Delphe : NAFLD \longrightarrow MASLD
 - MetALD
- Histologie
 - Pas d'impact de la nouvelle classification
 - Permet de confirmer le diagnostic (exclure autre pathologie associée)
 - Recherche des facteurs pronostiques
 - Stéato-hépatite
 - Fibrose



Conclusion (2)

- MAFLD et épidémiologie
 - Mortalité hépatique reste minoritaire
 - MAIS avec vieillissement de la population et augmentation du nombre de cas
 - Augmentation de la mortalité de cause hépatique d'ici 2030
 - Première étiologie de carcinome hépatocellulaire (20-30% sans cirrhose)
 - GUIDELINES DE PRISE EN CHARGE CLINIQUE



