

# MALADIE DU FOIE ET OBESITE

Pierre Bedossa

Département de Pathologie GHUPNVS

Hôpital Beaujon

Université Paris-Diderot – Paris

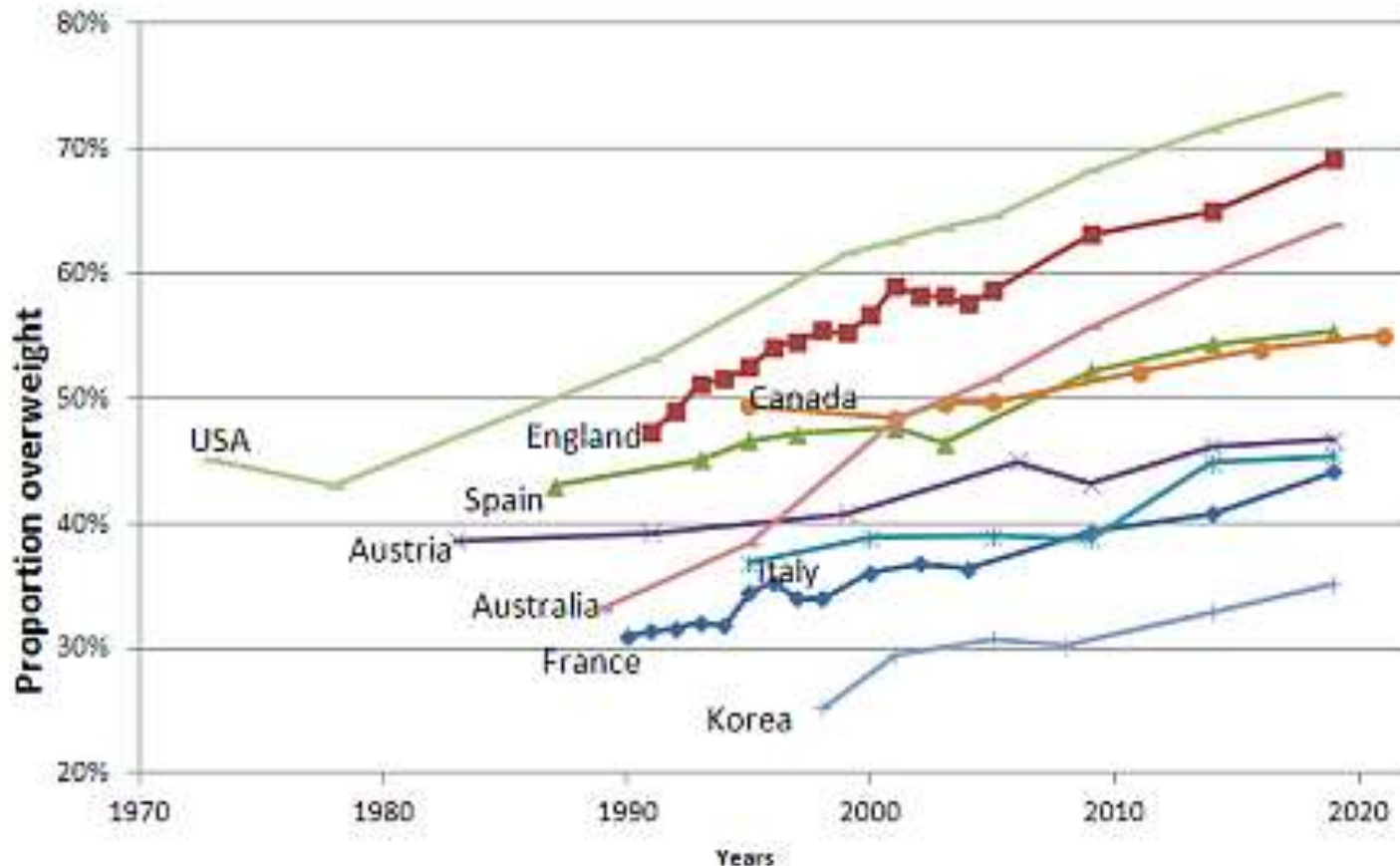
FRANCE



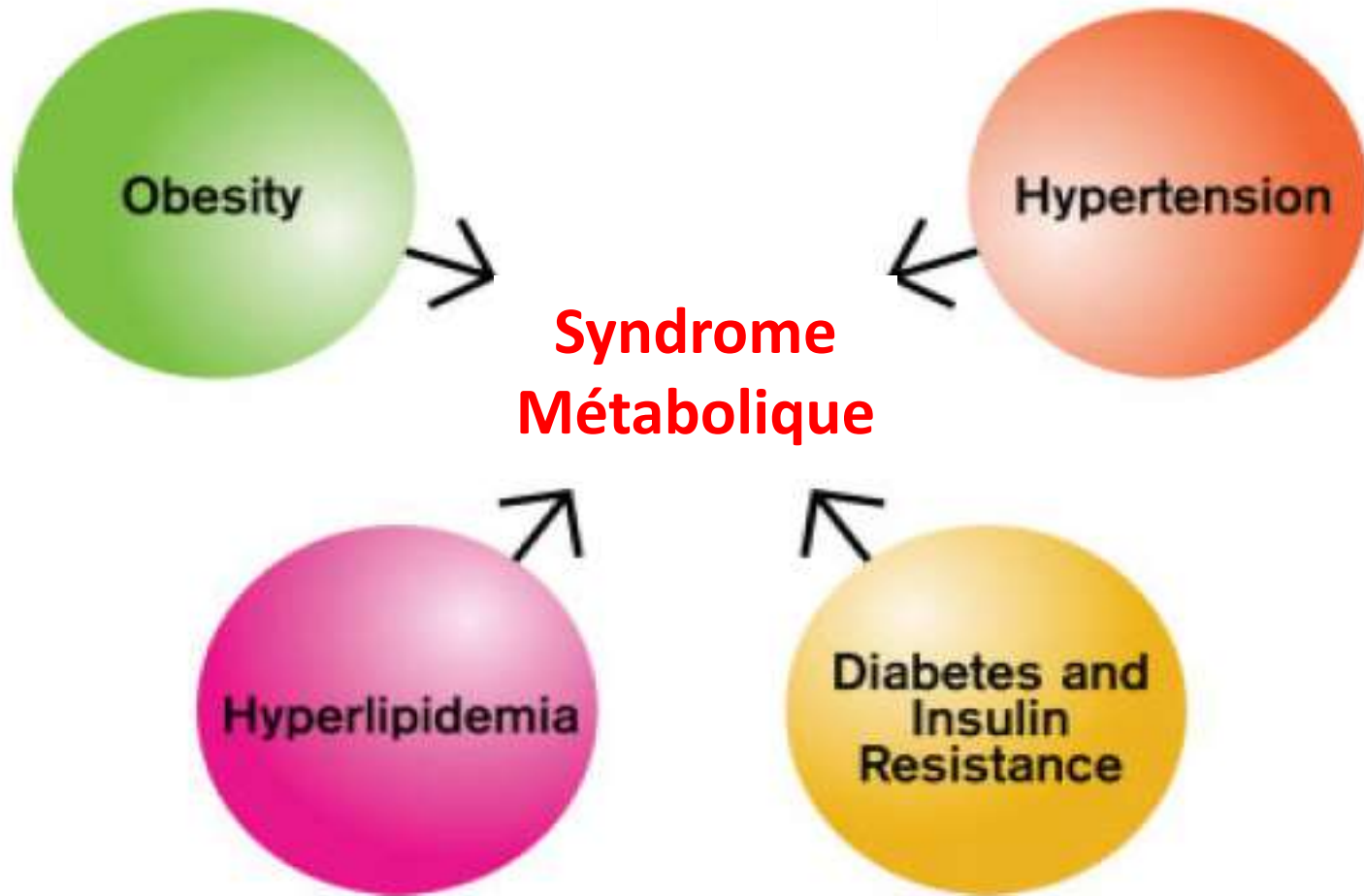
# OBESITE: UNE EPIDEMIE MONDIALE

- Cohorte Constances (INSERM, Oct 2016) : un Français sur deux en excès de poids

Past and projected future overweight rates in selected OECD countries



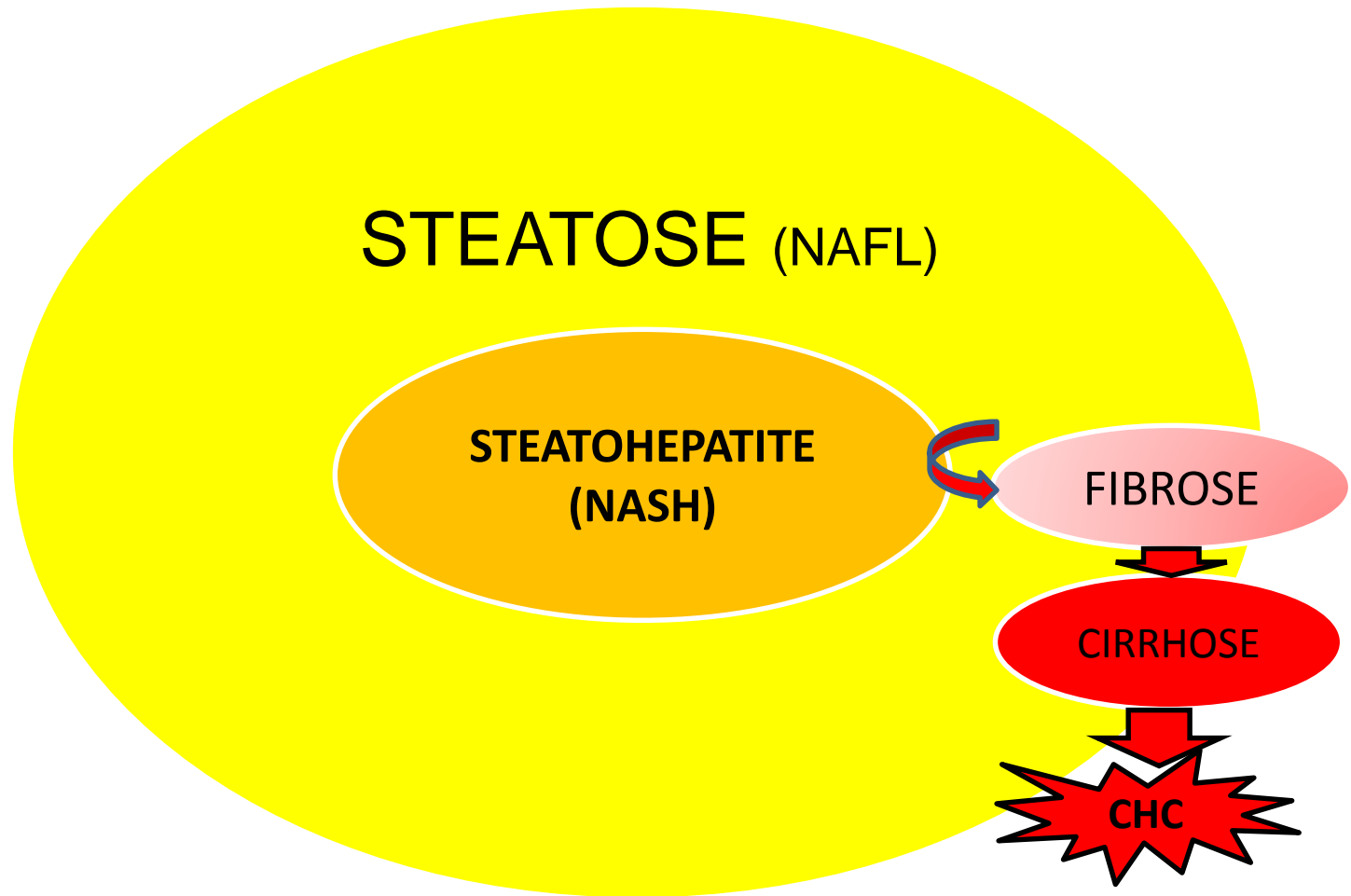
# STEATOPATHIE DYSMETABOLIQUE (Non Alcoholic Fatty Liver Disease)



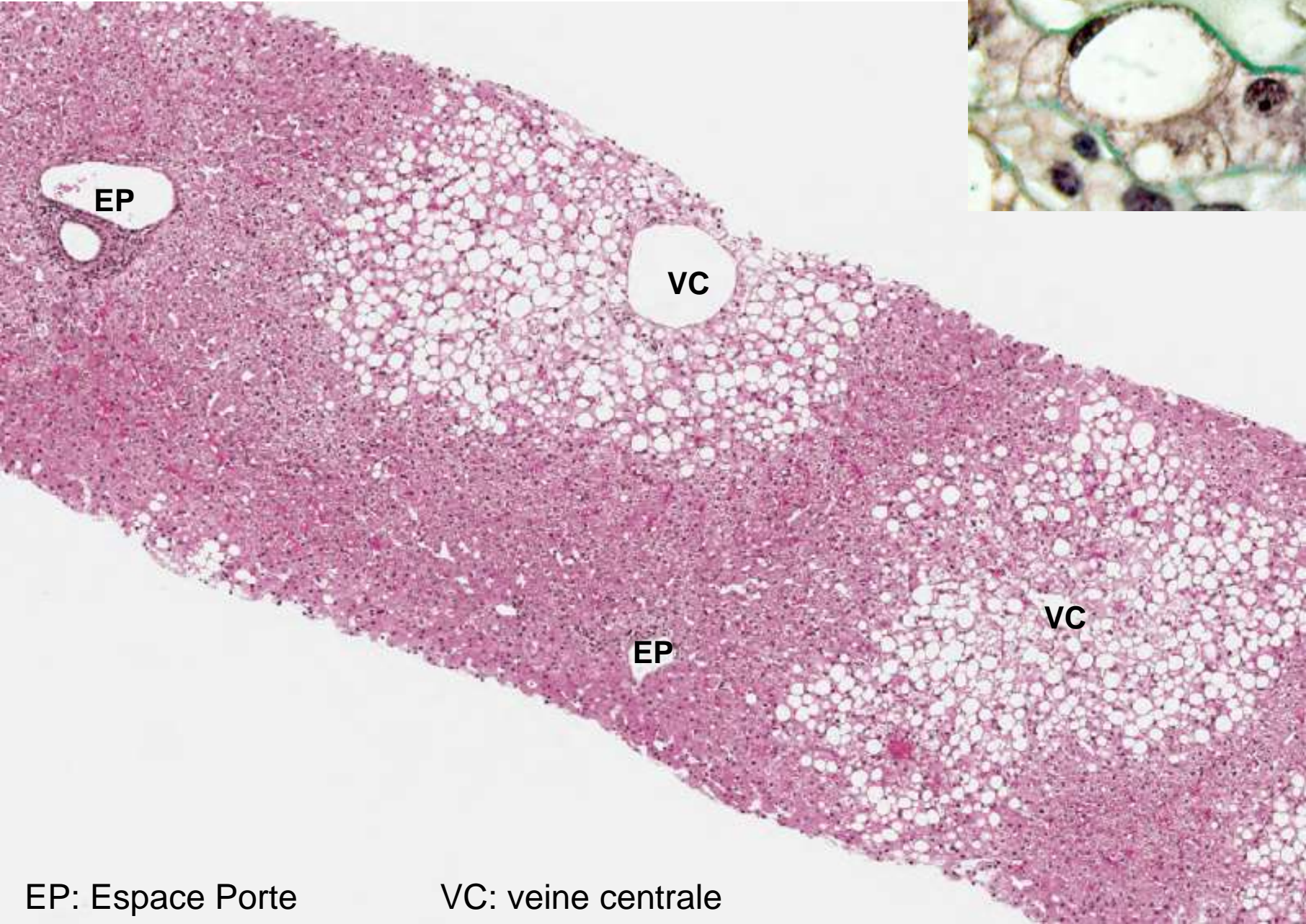
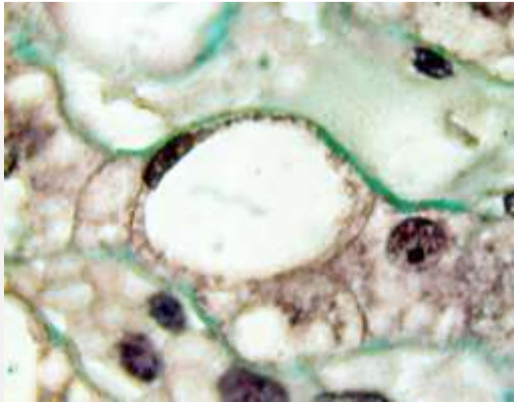
# PLAN

1. Classifications et scores des stéatopathies dysmétaboliques (NAFLD, NonAlcoholic Fatty Liver Diseases)
2. Le foie des obèses morbides : un dialogue entre le tissu adipeux et le tissu hépatique

# LA STÉATOPATHIE DYSMÉTABOLIQUE (NAFLD)



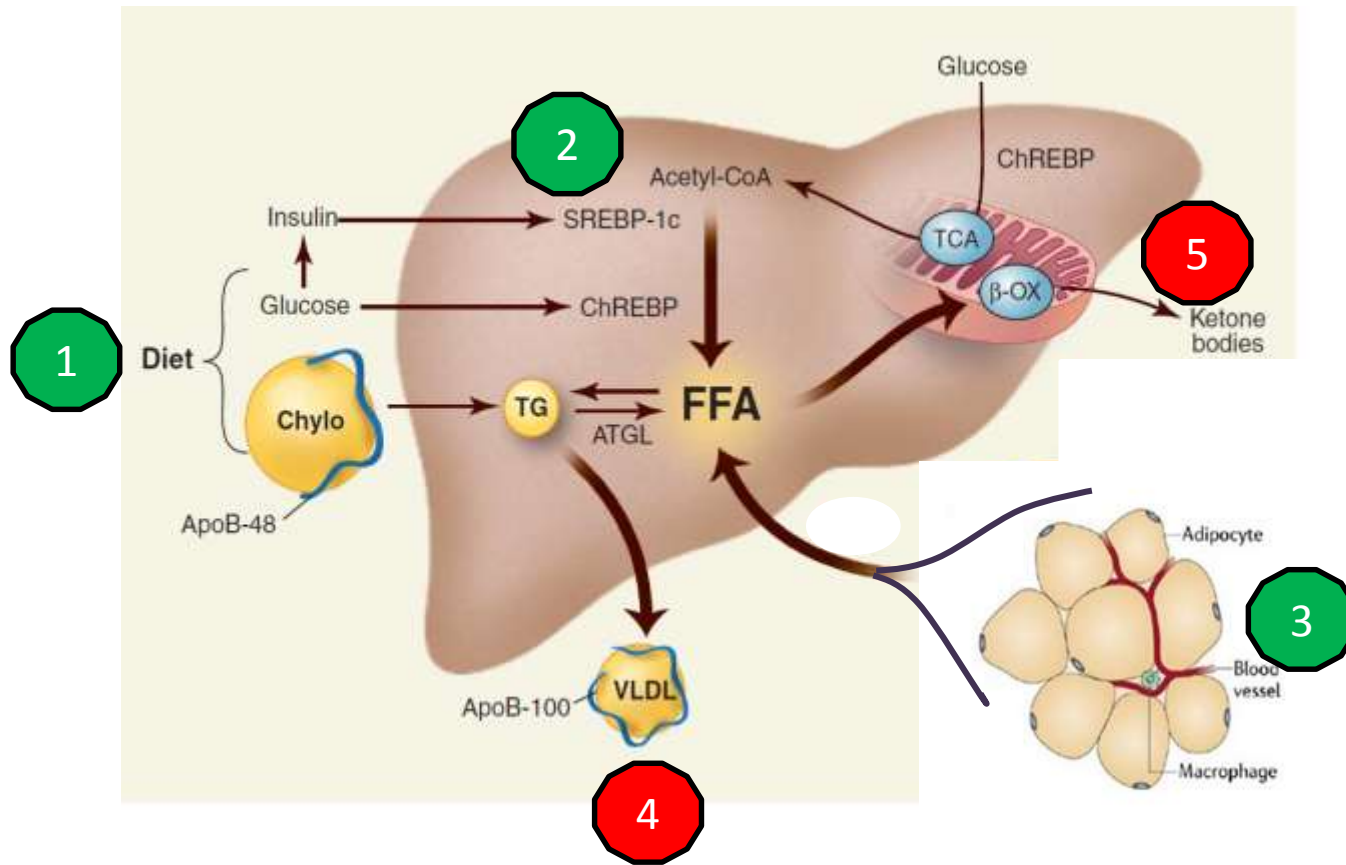
# STEATOSE



EP: Espace Porte

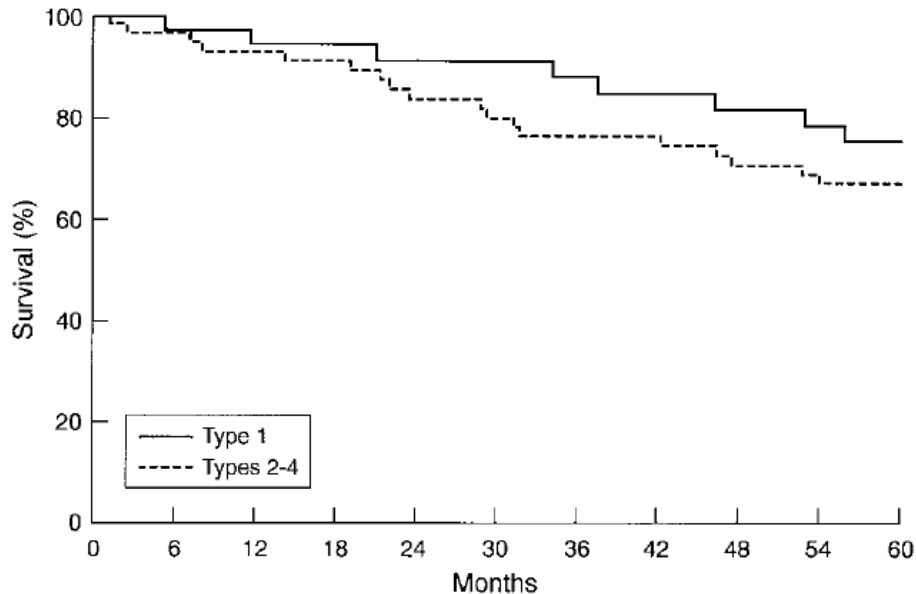
VC: veine centrale

# Physiopathologie de la stéatose



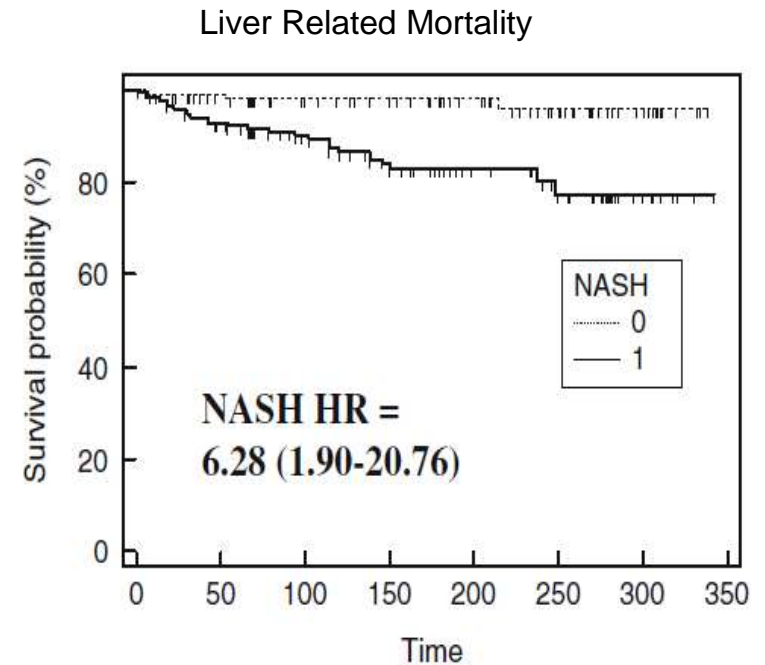
# PRONOSTIC : STÉATOSE vs NASH

Survie globale chez les patients avec stéatose (Type I) et NASH (Type 2-4),  $p < 0.01$



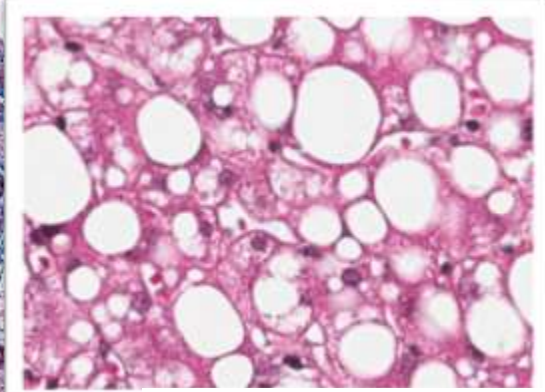
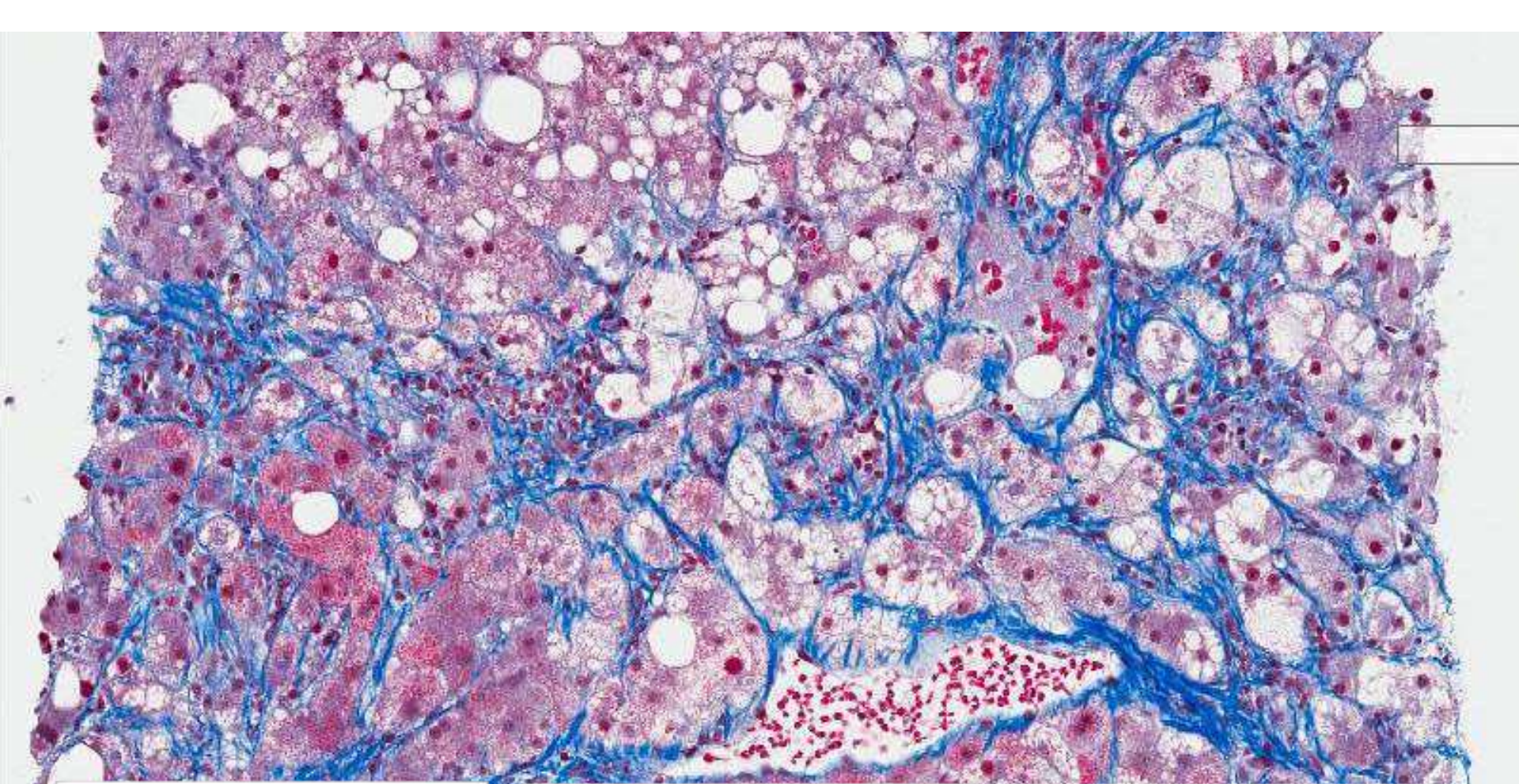
Matteoni CA, Younossi, Z, Gralich T et al. Gastro, 1999

Mortalité liée au foie chez les patients avec et sans NASH

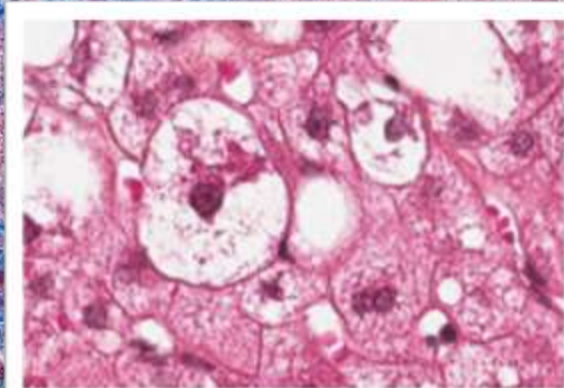


Stepanova M, Rafiq N, Makhlof H et al. Dig Dis Sci 2013

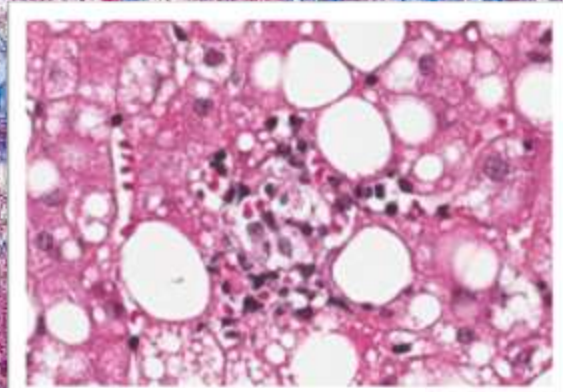




Stéatose

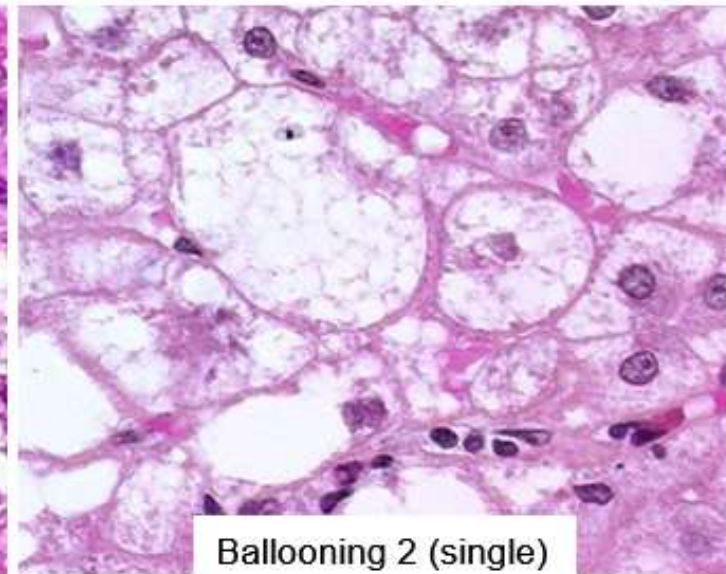
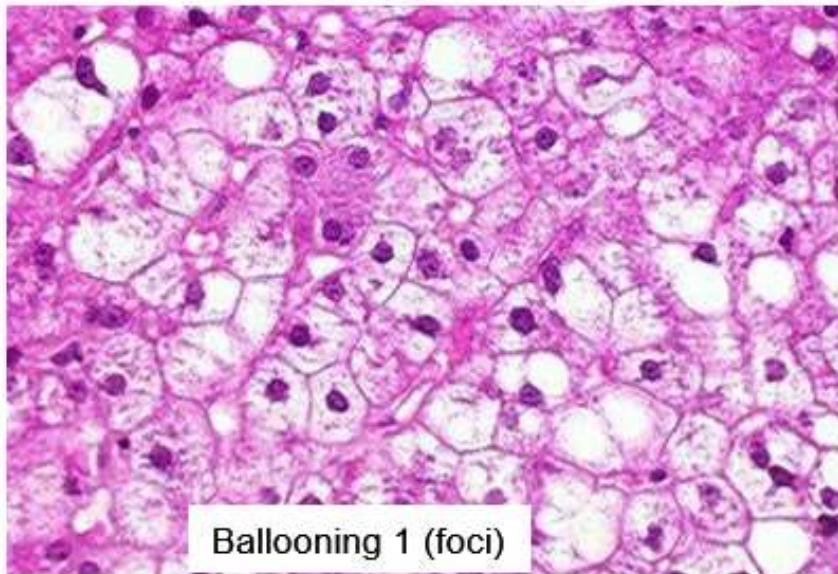
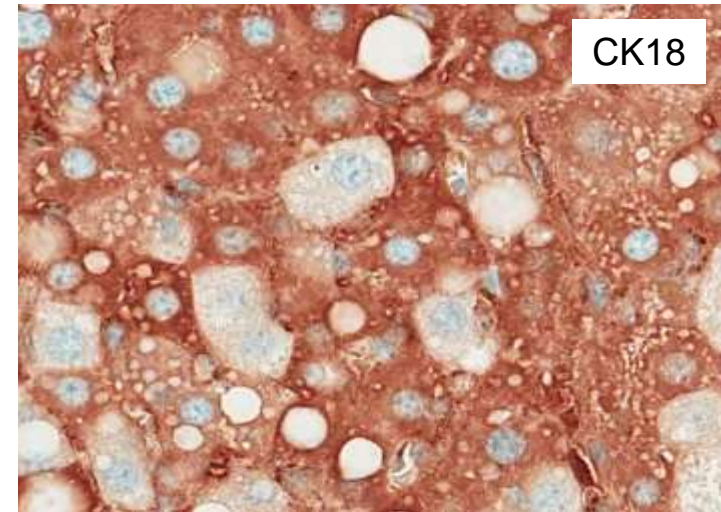
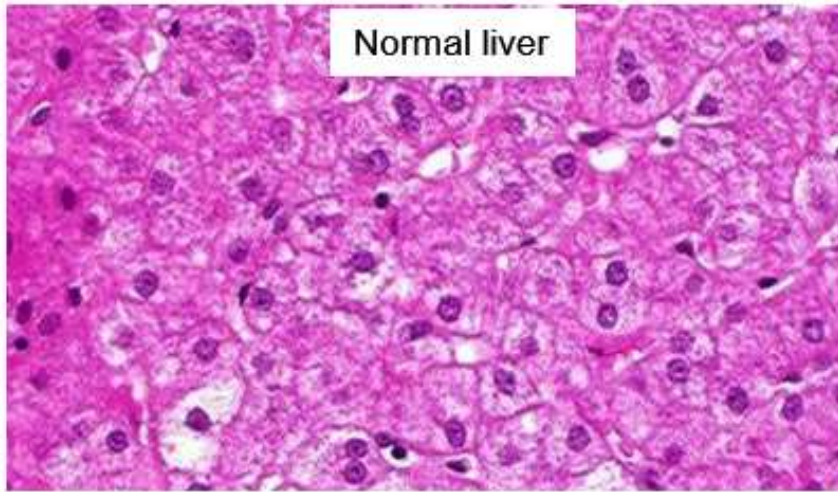


Ballonisation hépatocytaire



Inflammation

# BALLONISATION HEPATOCYTAIRE: CARACTERISTIQUE DE LA NASH



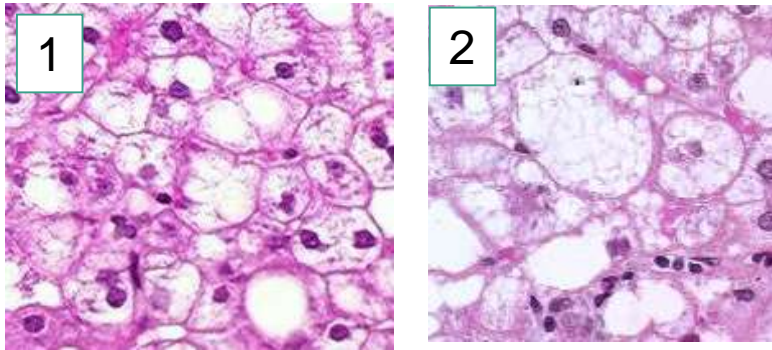
Forme + Couleur + Taille

# NAFLD Activity Score (NAS, 0-8)

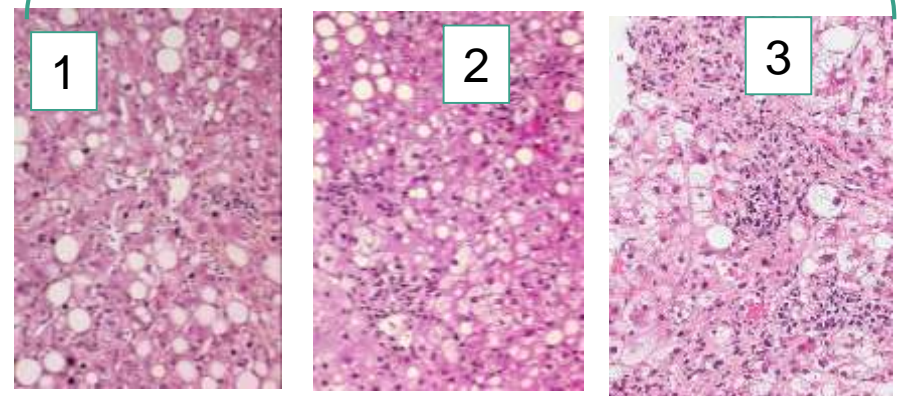
## STEATOSE



## + BALLONISATION

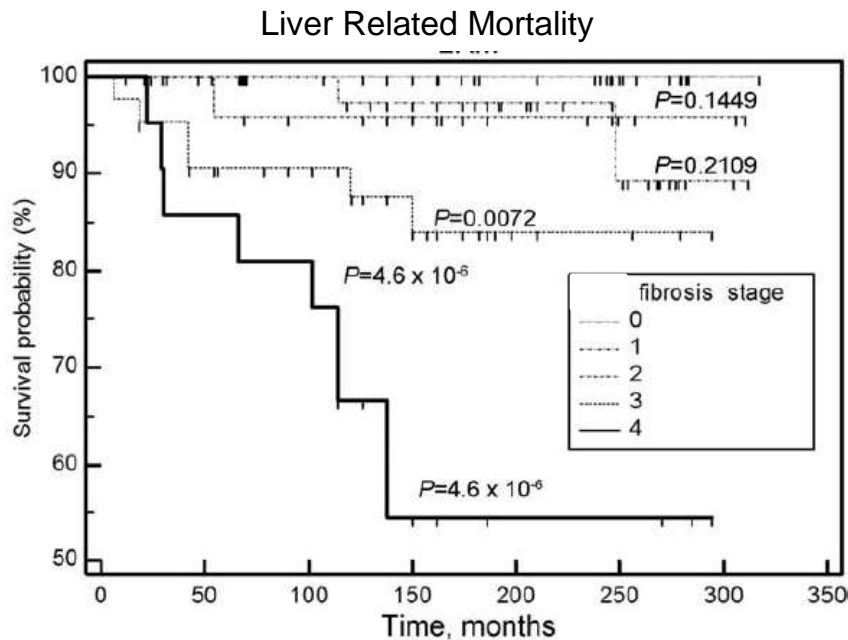


## + INFLAMMATION

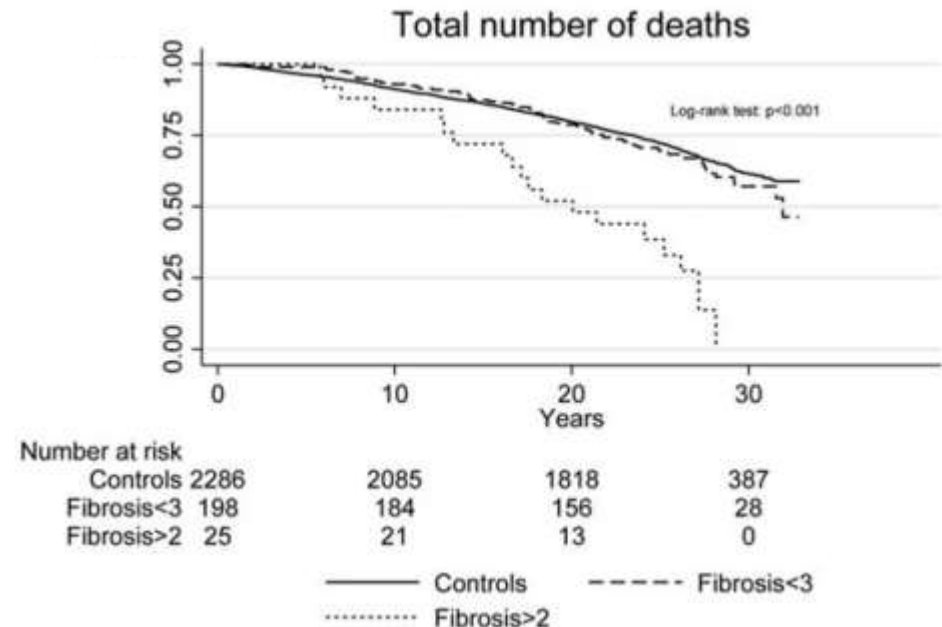


# STADE DE FIBROSE : FACTEUR PRONOSTIQUE

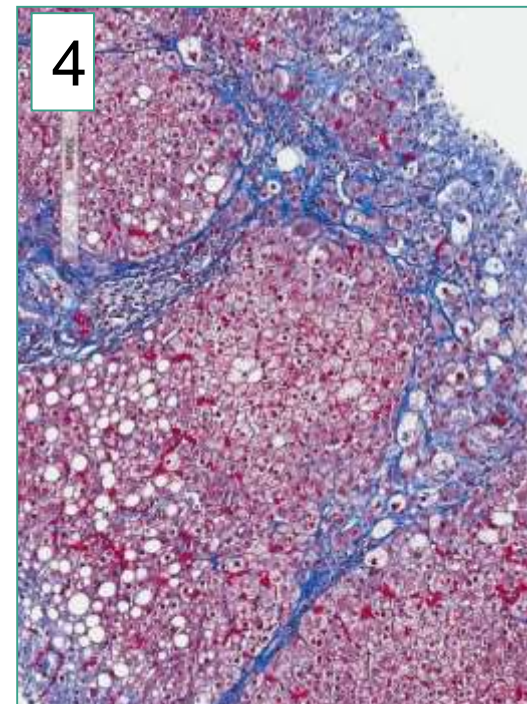
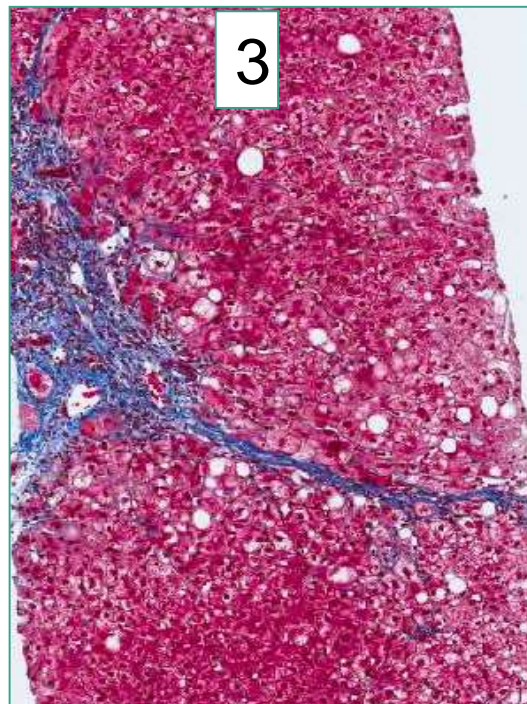
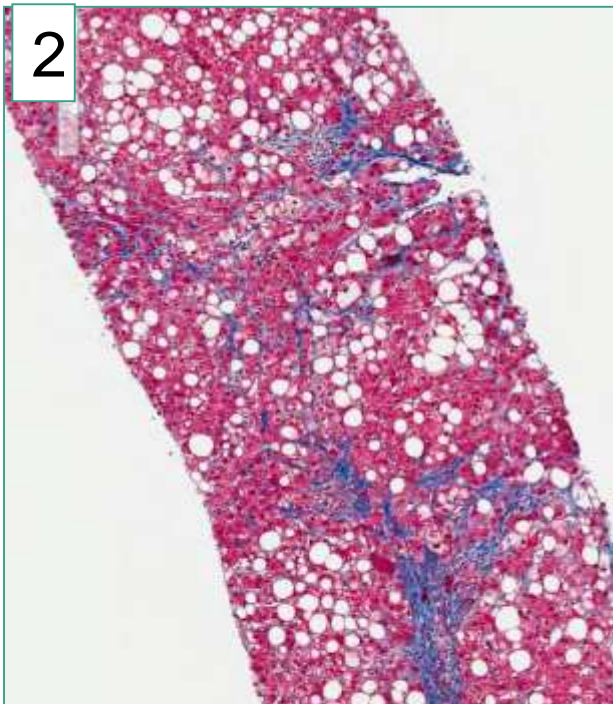
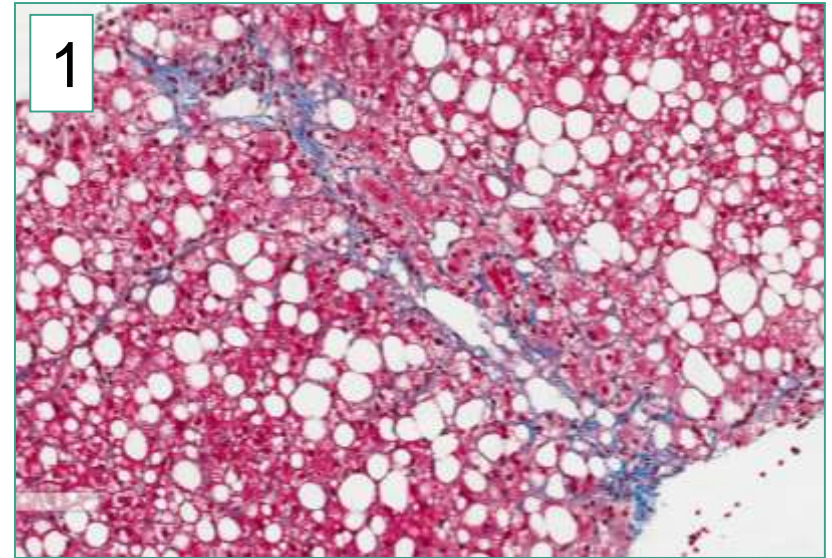
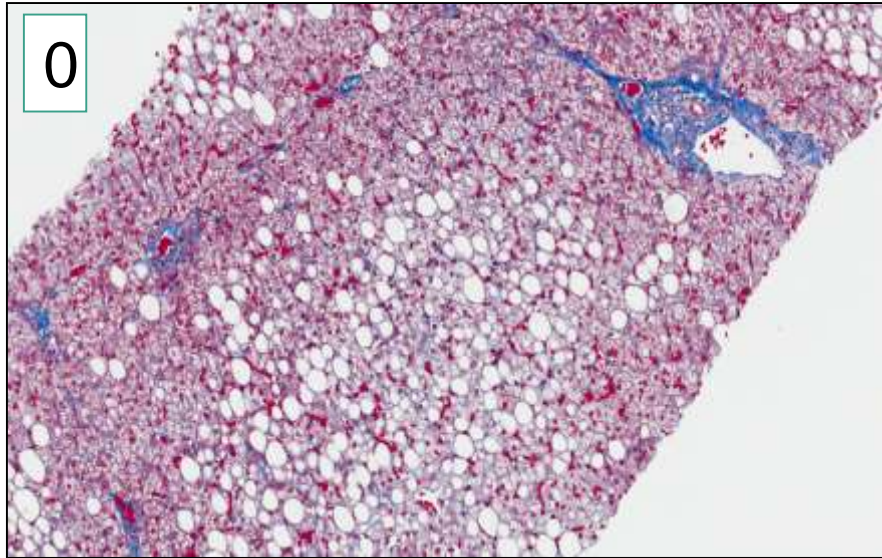
Survie globale en fonction du stade de fibrose sur biopsie initiale



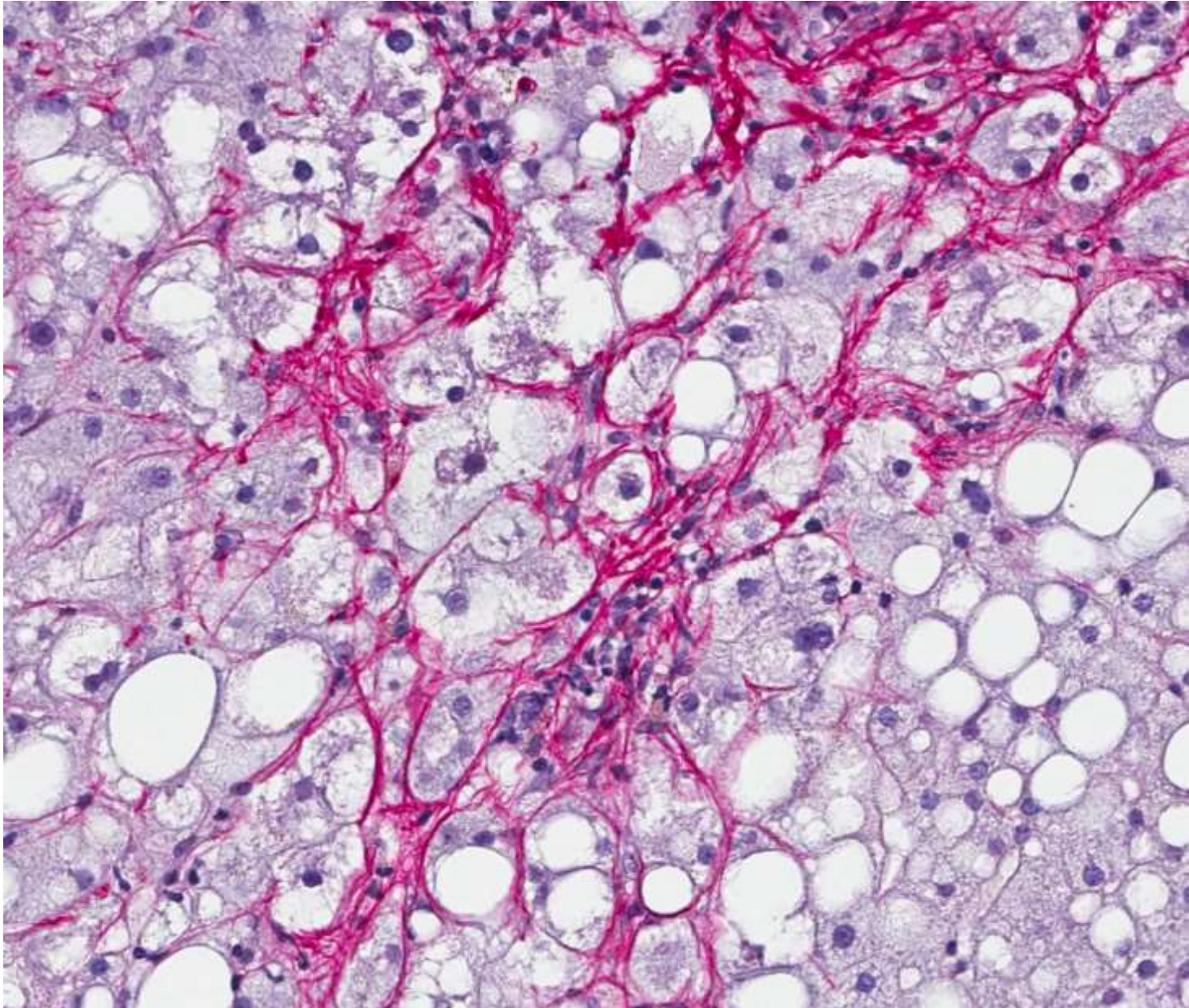
Survie globale en fonction du stade de fibrose. Comparaison à une population contrôle



# Stade de Fibrose (Kleiner et al, Hepatology 2005)

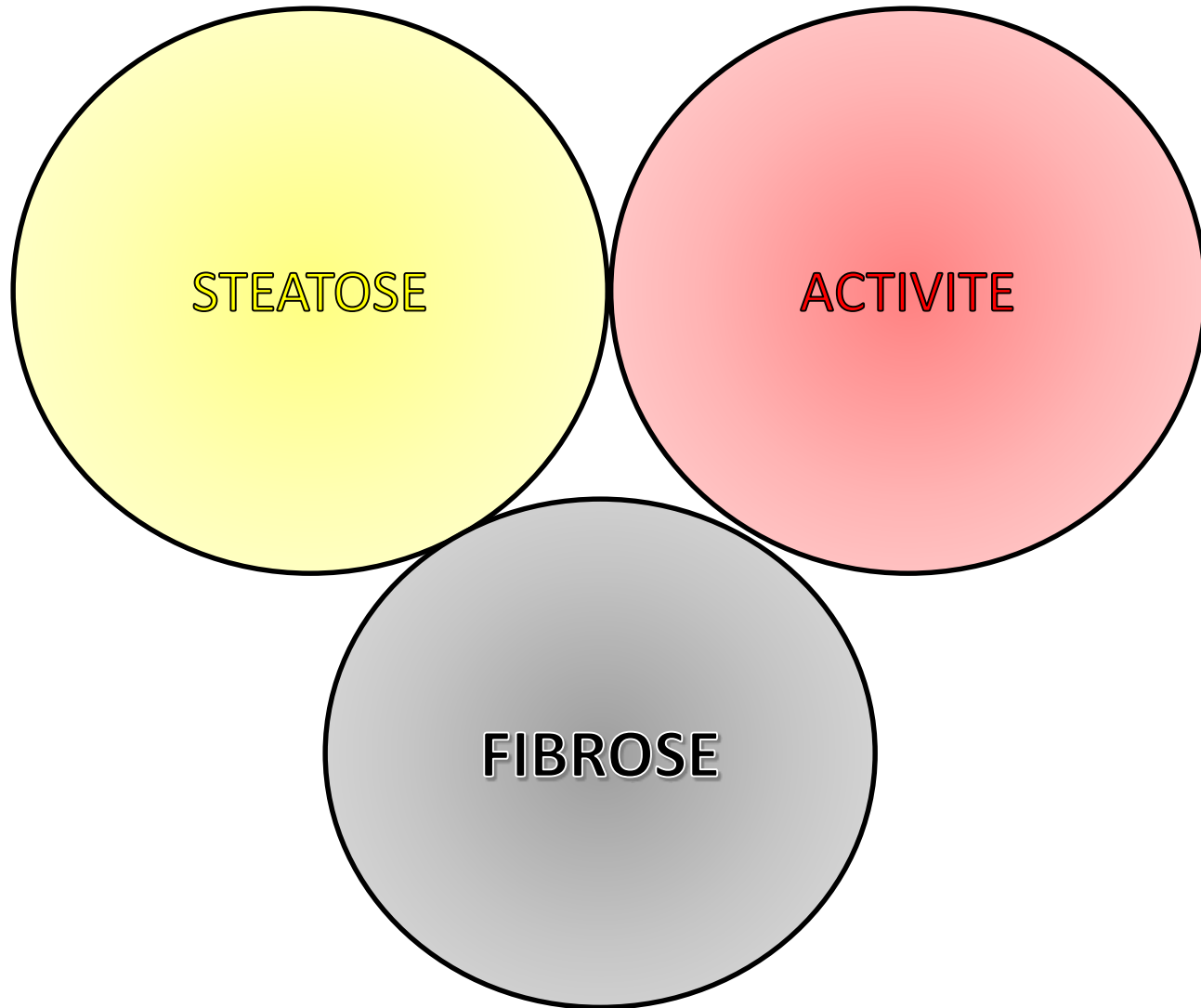


# FIBROSE PERISINUSOÏDALE: CARACTÉRISTIQUE DE LA NASH



# LES 3 COMPOSANTS HISTOLOGIQUES DE LA NAFLD

## SAF SCORE



# Score S.A.F.

---

- **S**téatose (0-3) 0 = <5%, 1 = 5-33%, 2 = 34-66%, 3 = >66%
- **A**ctivité : Ballonisation (0-2) + inflammation lobulaire (0-2)
- **F**ibrose (0 – 4) 1a,b,c = perisinusoidale ou périportale, 2 = perisinusoidale et periportale, 3 = fibrose en pont, 4 = cirrhose

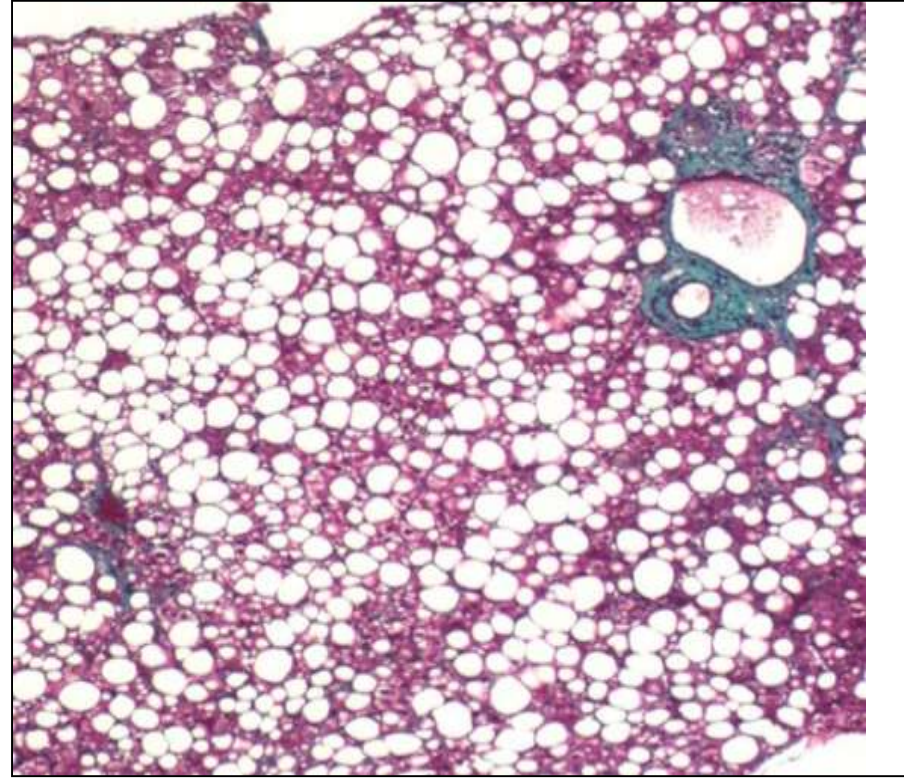
**S<sub>0-3</sub>A<sub>0-4</sub>F<sub>0-4</sub>**



# SAF Score

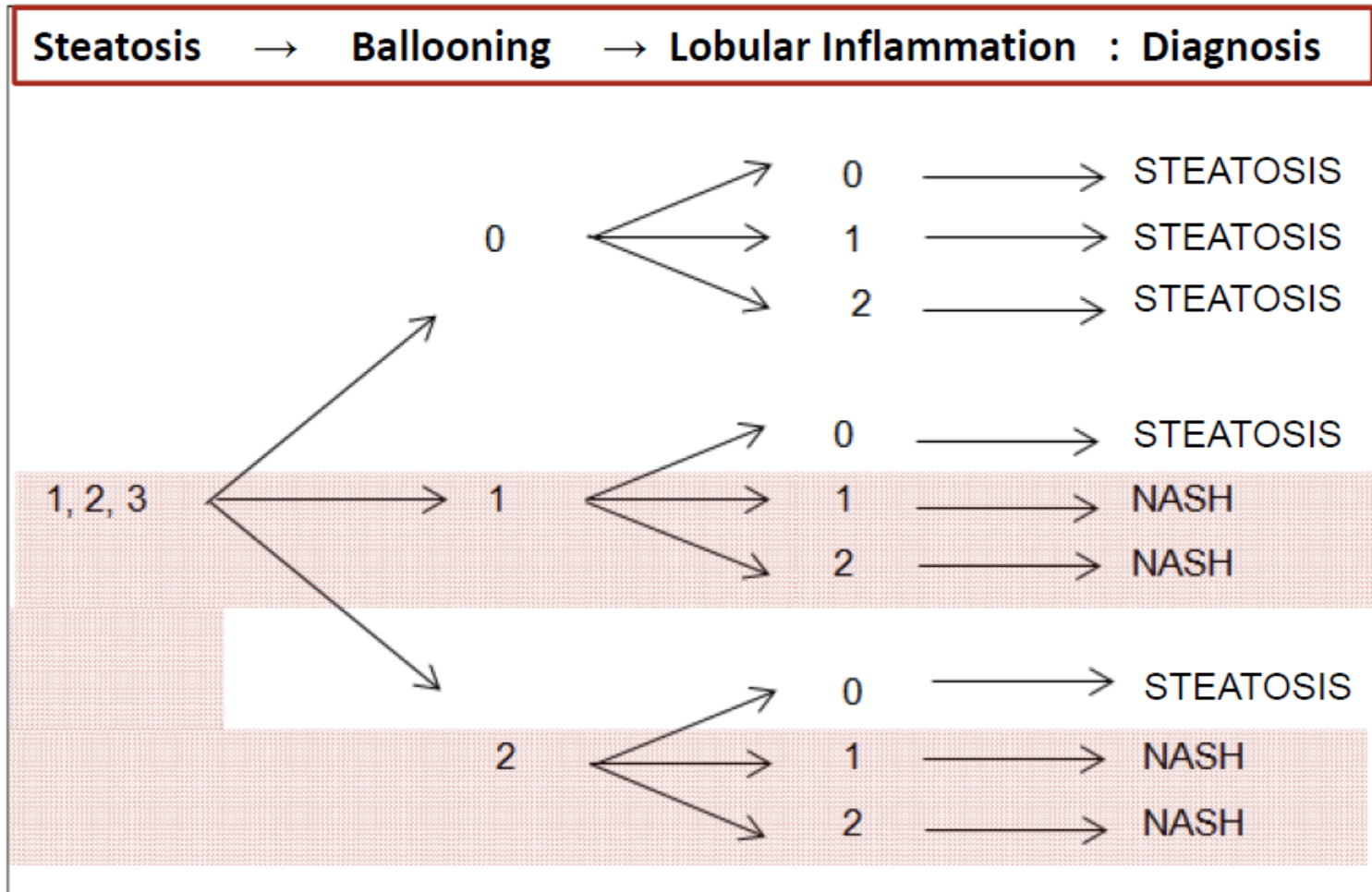


$S_1A_4F_4$



$S_3A_1F_0$

# FLIP algorithme



*Histopathological algorithm and scoring system for evaluation of liver lesions in morbidly obese patients. Bedossa P, Poitou C, Veyrie N, Bouillot JL, Basdevant A, Paradis V, Tordjman J, Clement K. Hepatology. 2012 Nov;56(5):1751-9*

# L'utilisation de l'algorithme FLIP améliore la reproductibilité entre pathologiste pour le classement des NAFLD

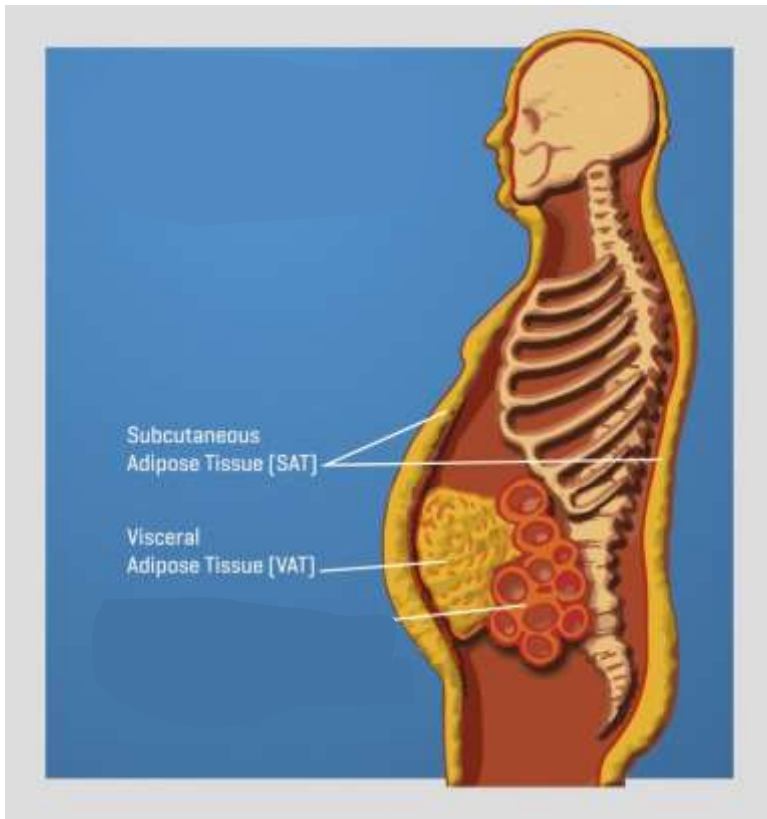
40 biopsies (Steatosis, NASH)	1st session (unsupervised)	2 <sup>nd</sup> session (with classifier)
<b>Expert liver Pathologists (n=6)</b>		
• $\kappa$ score	0.54 (moderate)	➔ 0.66 (substantial)
• Nbr of biopsies with full agreement	26/40 (65 %)	➔ 34/40 (85 %)
<b>General Pathologists (n=10)</b>		
• $\kappa$ score	0.35 (fair)	➔ 0.70 (substantial)
• Nbr of biopsies with full agreement	18/40 (45 %)	➔ 34/40 (85 %)

FLIP consortium, Hepatology 2014

# PLAN

1. Classification et scores des NAFLD  
(NonAlcoholic Fatty Liver Diseases)
2. Obésité Morbide : un dialogue entre le foie  
et le tissu adipeux

## TISSU ADIPEUX SOUS-CUTANE / VISCERAL



## SEXE ET GRAISSE



Obésité gynoïde  
Graisse sous-cutanée

Obésité androïde  
Graisse viscérale

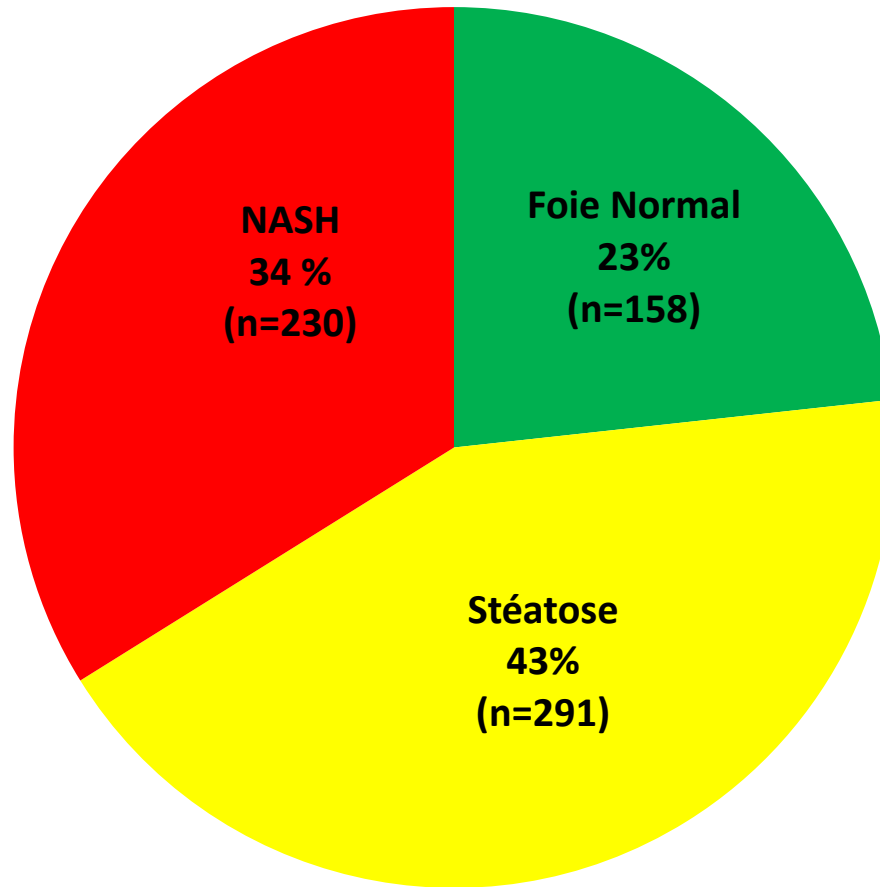
# OBESITE MORBIDE et LESIONS HEPATIQUES

## Patients

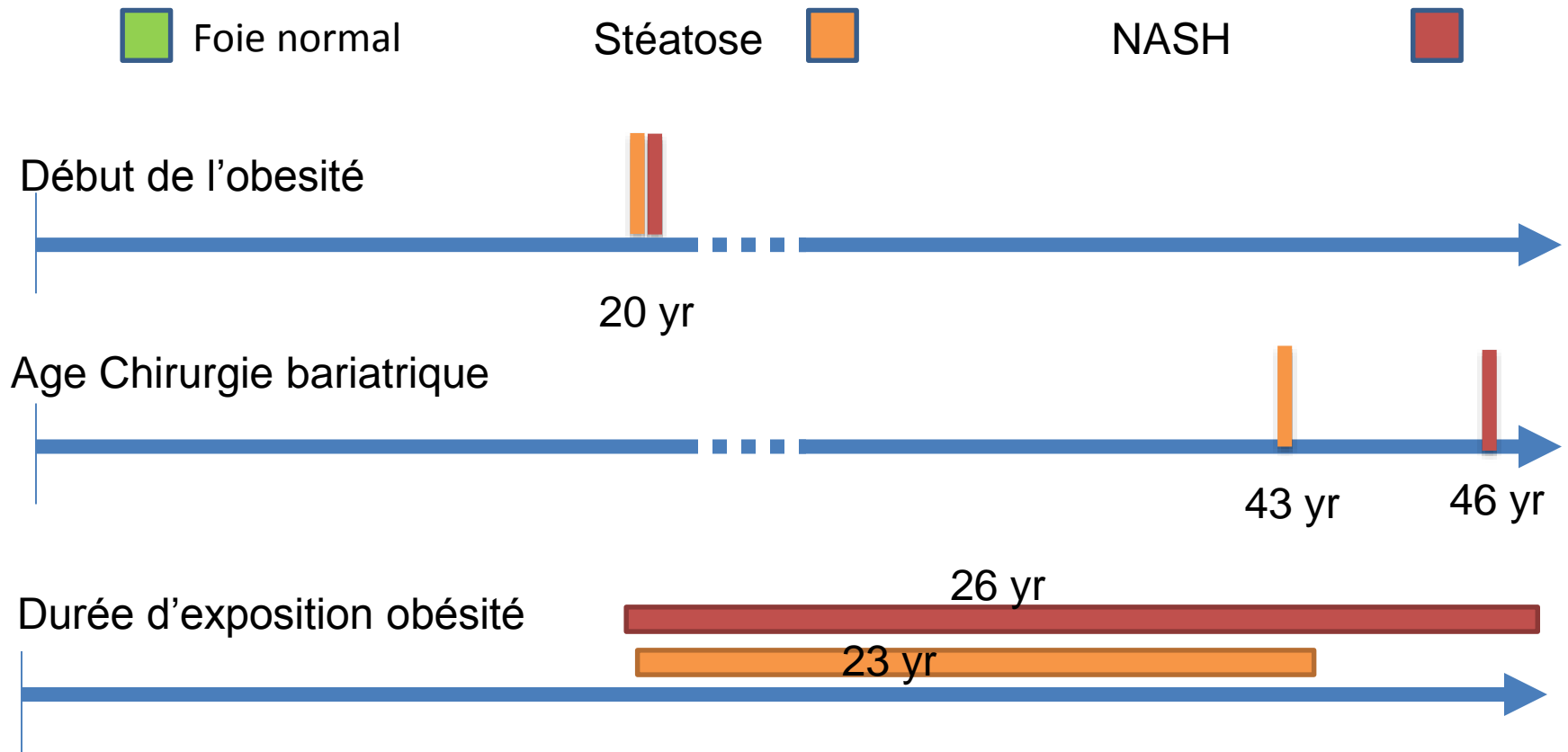
- Cohorte prospective d'obèse morbide (chirurgie bariatrique) Pitié Salpêtrière 2008-2016 (n=1120)
- Standardisation de l'indication de la chirurgie bariatrique :
  - BMI > 40
  - BMI > 35 et un facteur de risque du Sd métabolique non contrôlé
- Pas de comorbidité hépatique (alcool, virus...)
- Biopsie hépatique et Biopsie tissu adipeux pendant la chirurgie bariatrique
- Répartition des graisses, analyse des adiposytes

# OBESITE MORBIDE et LESIONS HEPATIQUES

Classement par catégories (n=679)



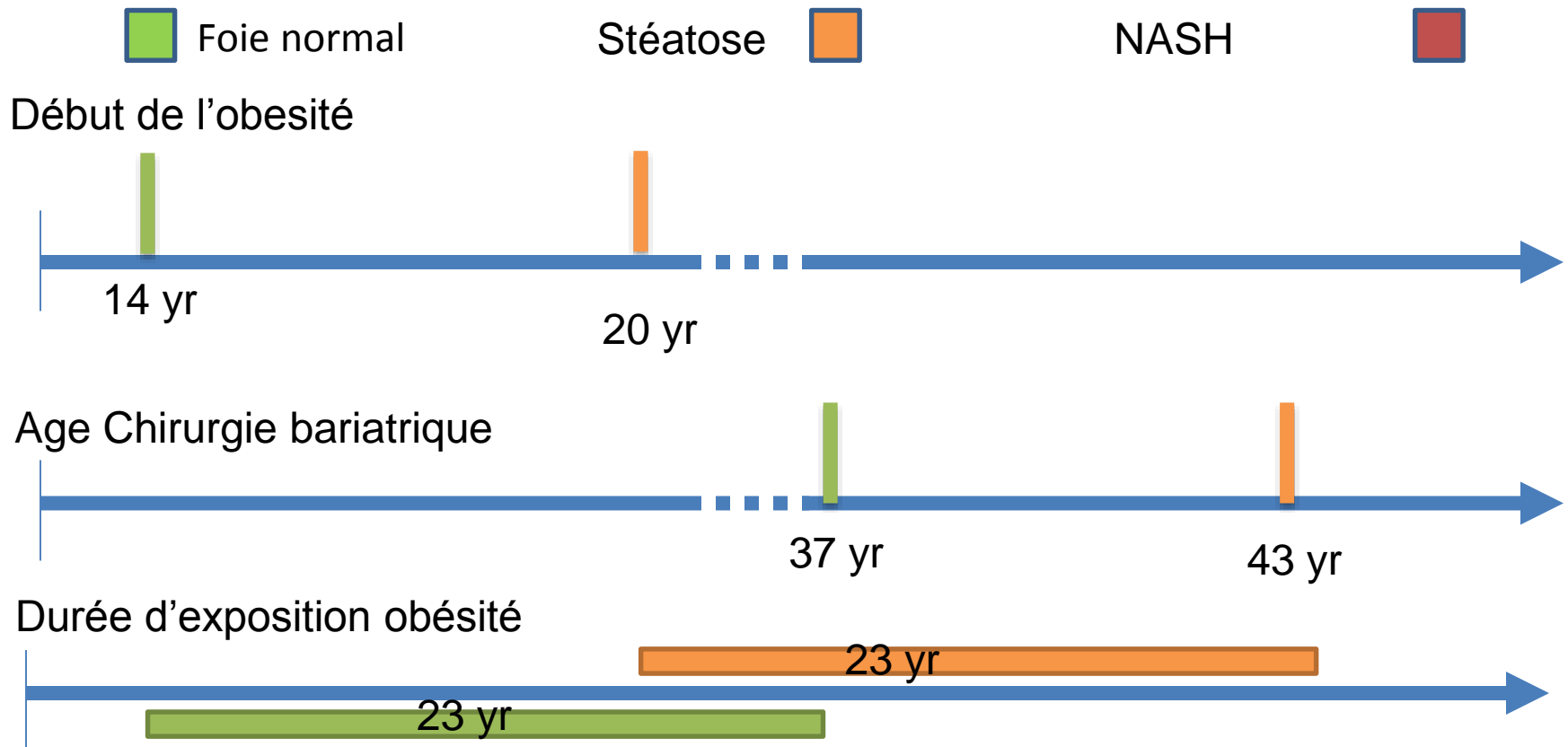
# NAFLD: Histoire Naturelle



- Stéatose → NASH : une durée d'exposition plus prolongée à l'obésité

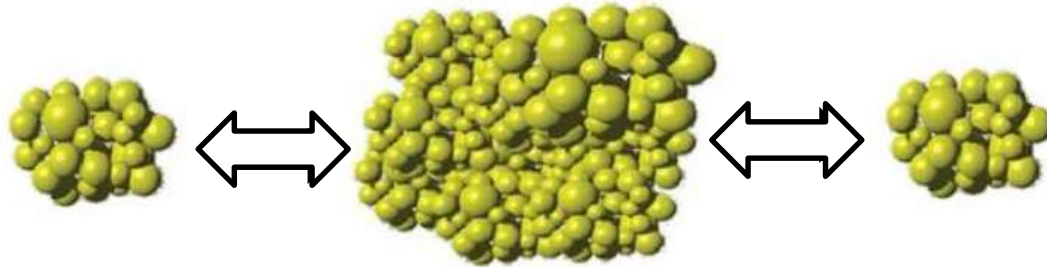


# NAFLD: Histoire Naturelle

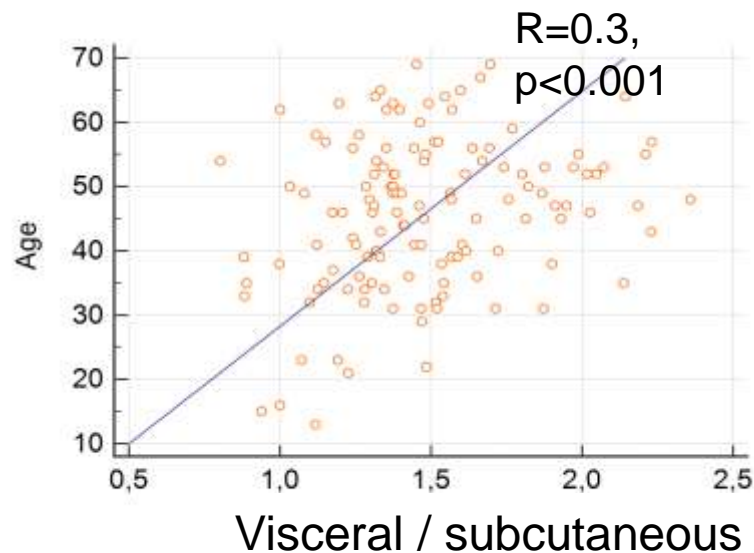


- L'indication de la chirurgie bariatrique est atteinte plus tôt chez les patients à foie normal que chez ceux qui ont une maladie du foie
- Le début de l'exposition au facteur de risque a lieu à l'adolescence
- La durée d'exposition à l'obésité est identique entre les patients à foie normal et ceux qui ont une maladie de foie au moment de la chirurgie bariatrique
- Les jeunes obèses sont « protégés » de l'atteinte hépatique

- Les sujets jeunes ont une plus grande capacité de stockage de graisse dans les tissus adipeux sous-cutanés
- L'expansibilité du tissu adipeux sous-cutané permet d'augmenter la capacité de stockage des graisses

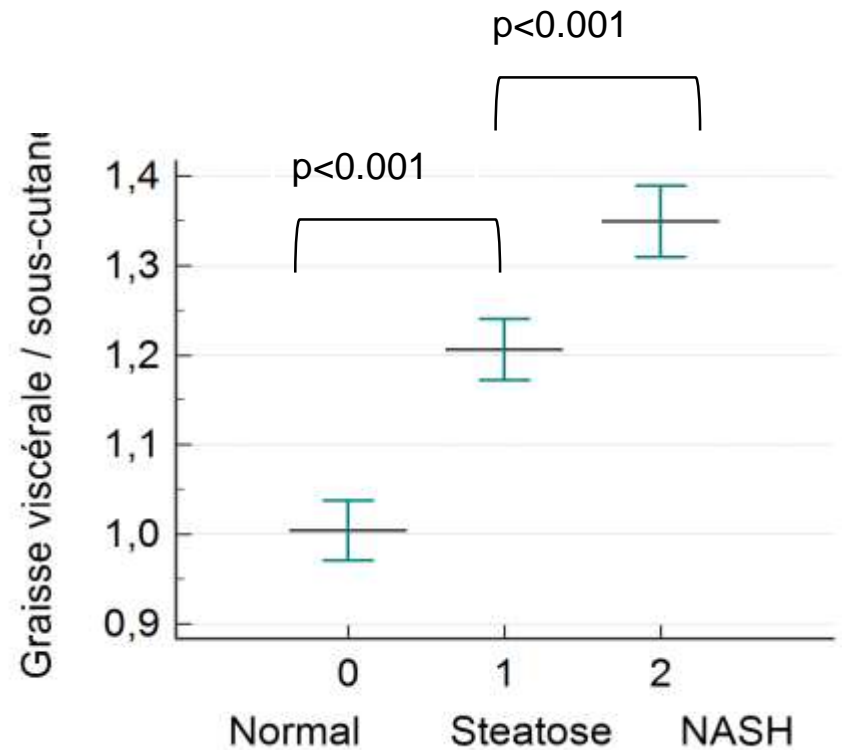
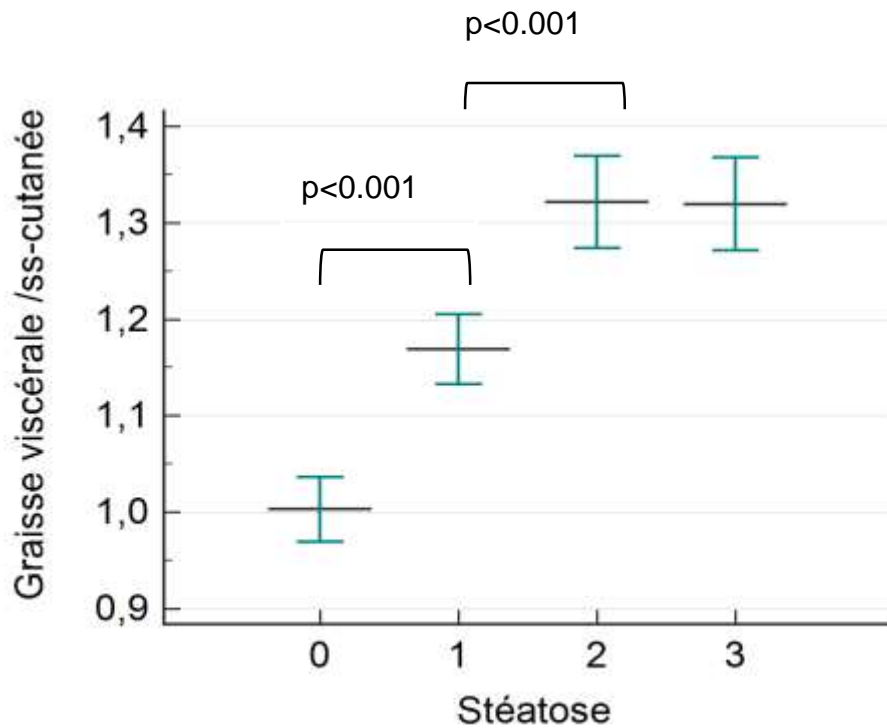


- L'expansibilité du T adipeux diminue avec l'âge

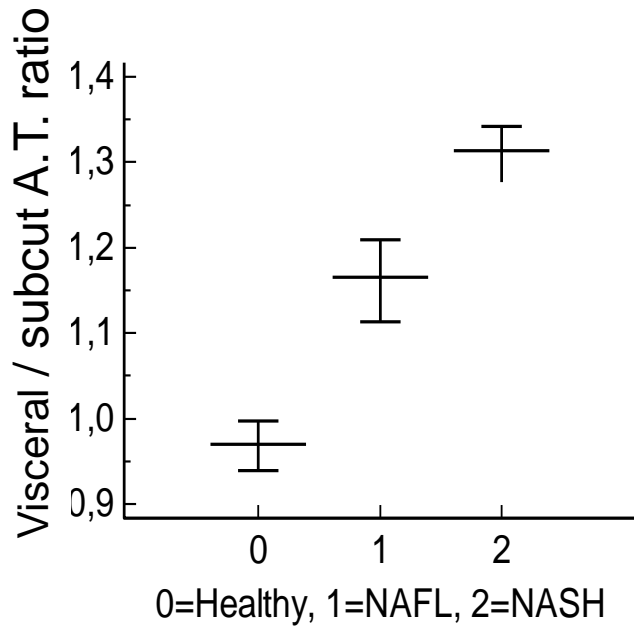


→ Redistribution des graisses vers le Tissu Adipeux viscéral

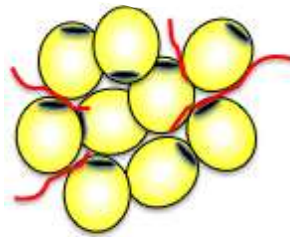
- Conséquences de la redistribution du tissu adipeux du Tissu adipeux superficiel vers le Tissu adipeux viscéral → Maladie du Foie



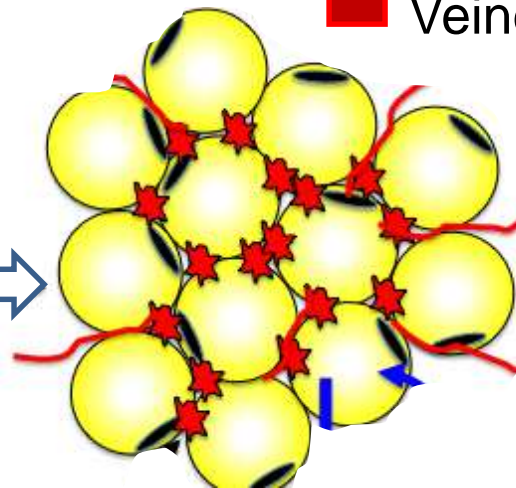
# Tissu adipeux viscéral : transfert d'AG libre (+ cytokines) vers le foie par le flux portal → NAFLD



↑  
Veine porte

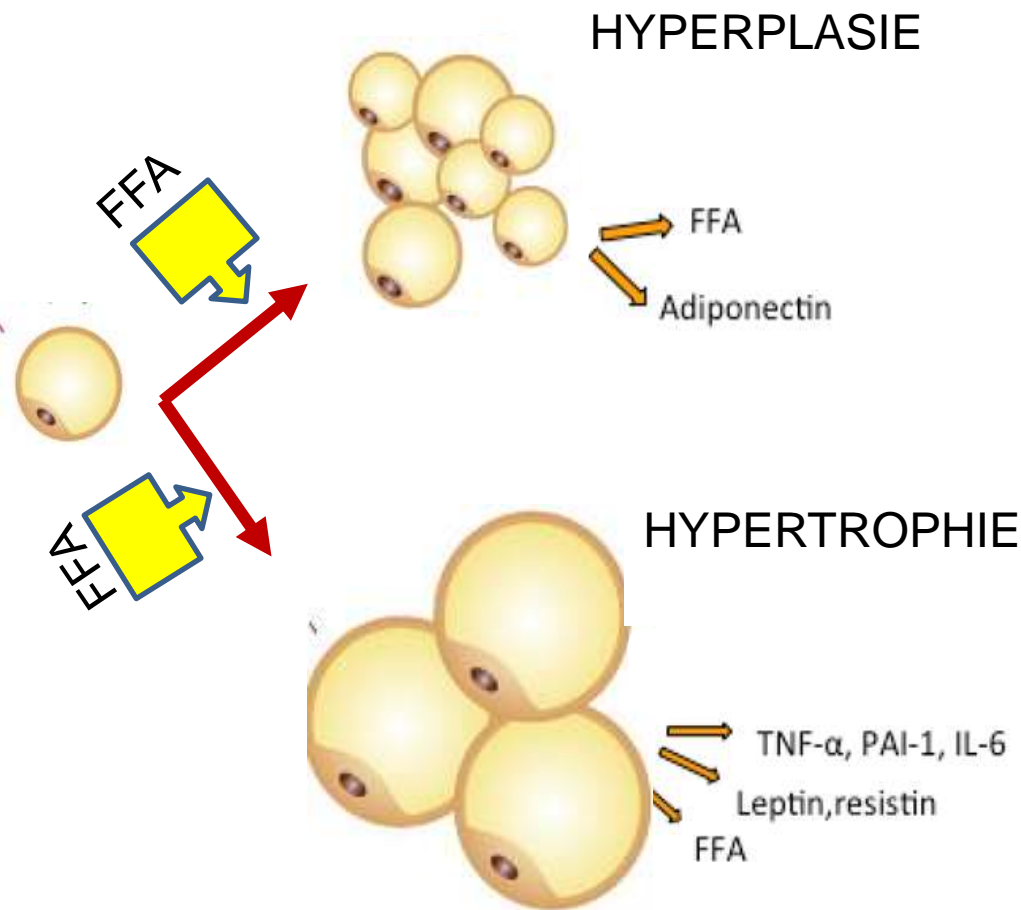


**T. A**  
**Ss-cutané**



**T. A**  
**Viscéral**

# CONSEQUENCES DE L'AFFLUX D'ACIDES GRAS DANS LE T. ADIPEUX



## HYPERPLASIE:

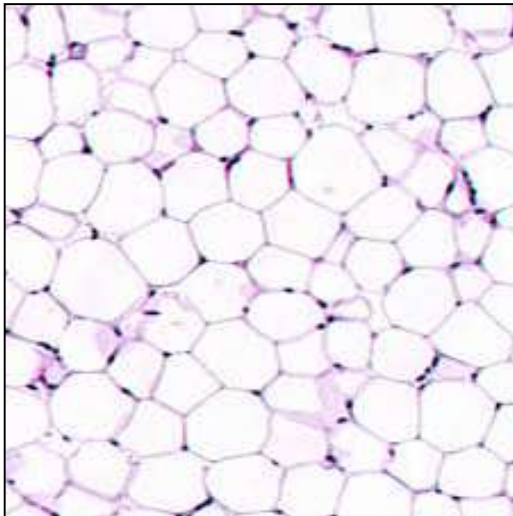
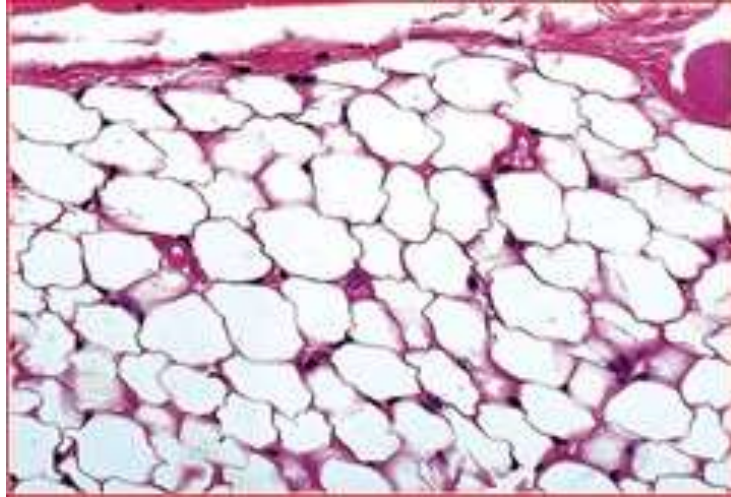
- Adaptation physiologique
- Multiplication des adipocytes
- $\uparrow$  capacité de stockage des AG
- Macrophage M2 (anti-inflammatoire)
- Remodelage de la MEC
- T adipeux normal

## HYPERTROPHIE:

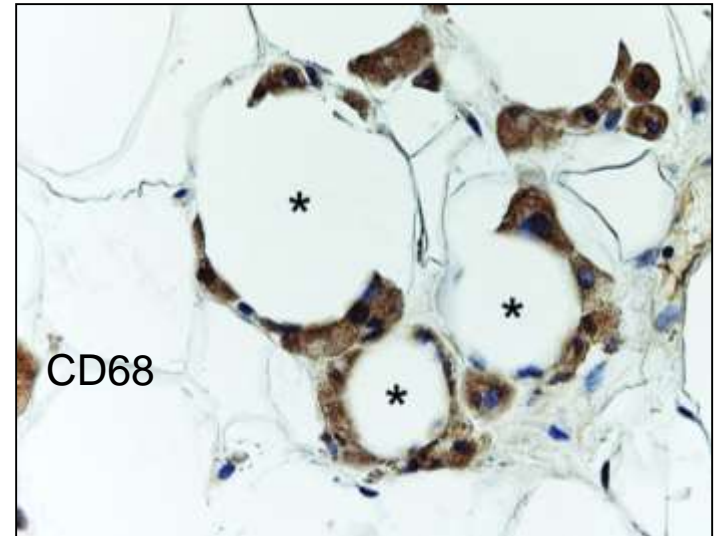
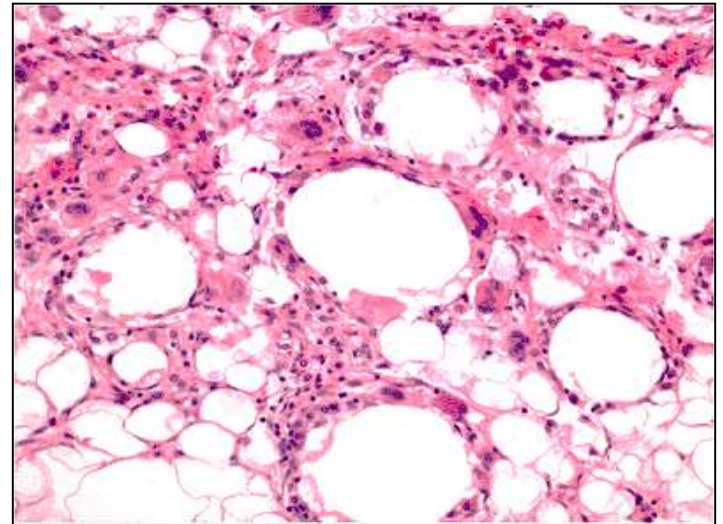
- Mécanisme pathologique
- Augmentation de volume
- $\uparrow$  capacité de stockage des AG
- Macrophage M1 (pro-inflammatoire)
- Nécrose, hypoxie
- Réaction inflammatoire
- Fibrose

# HYPERPLASIE VS HYPERTROPHIE

Hyperplasie

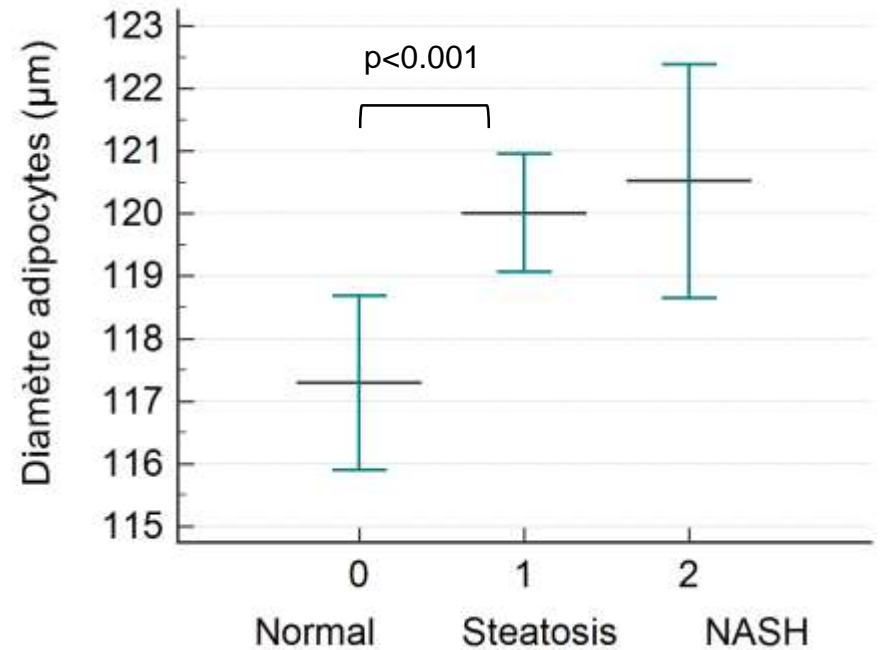
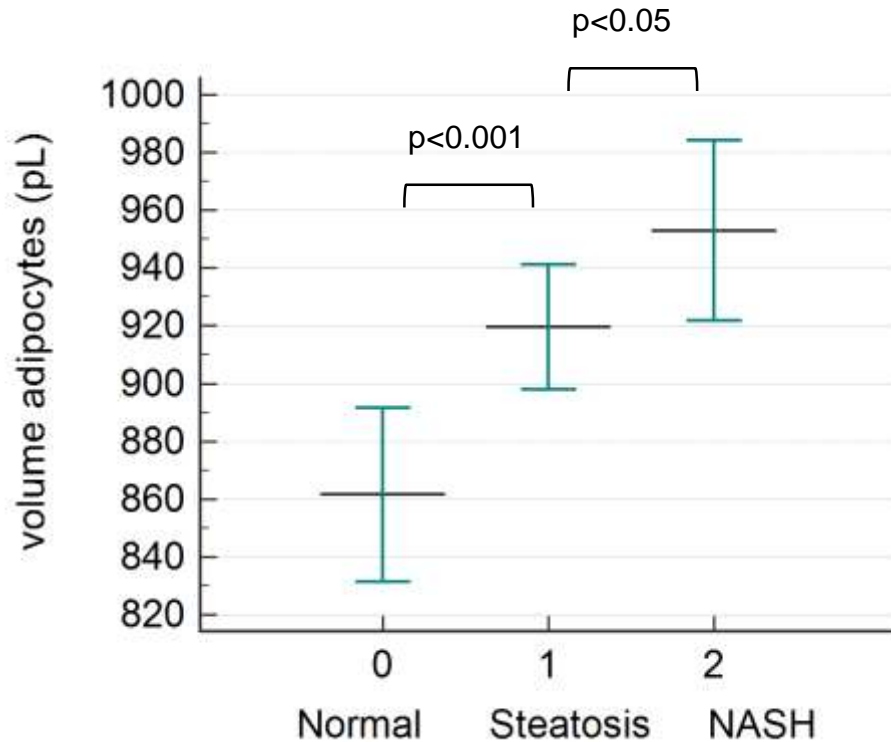


Hypertrophie



# Hyperplasie vs Hypertrophie

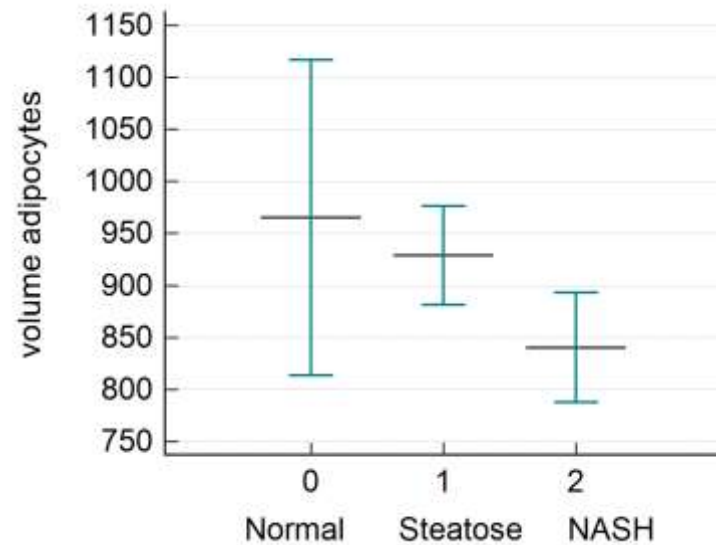
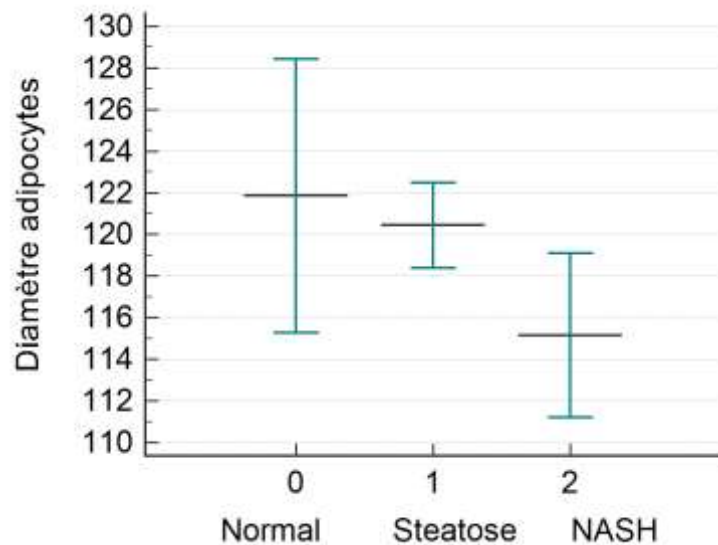
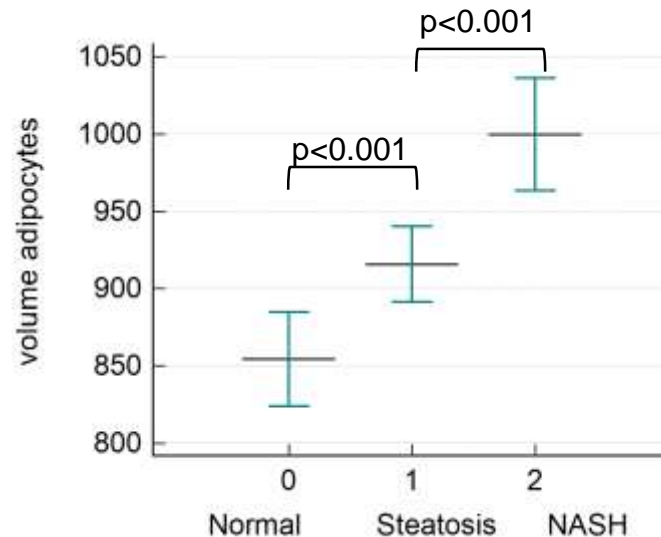
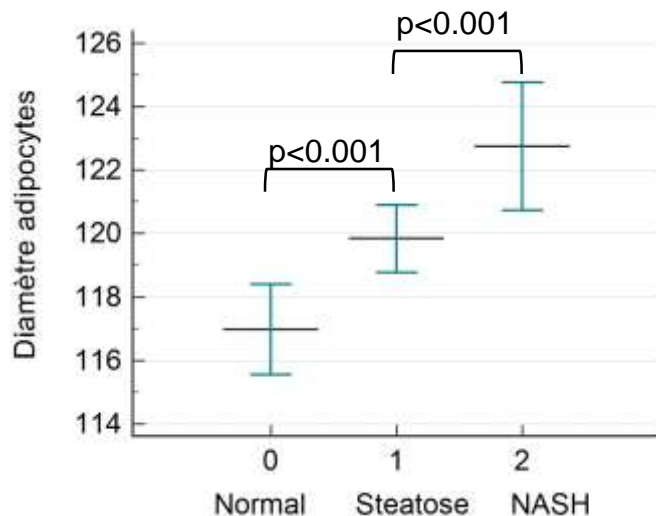
## Taille et volume des adipocytes sous-cutanés



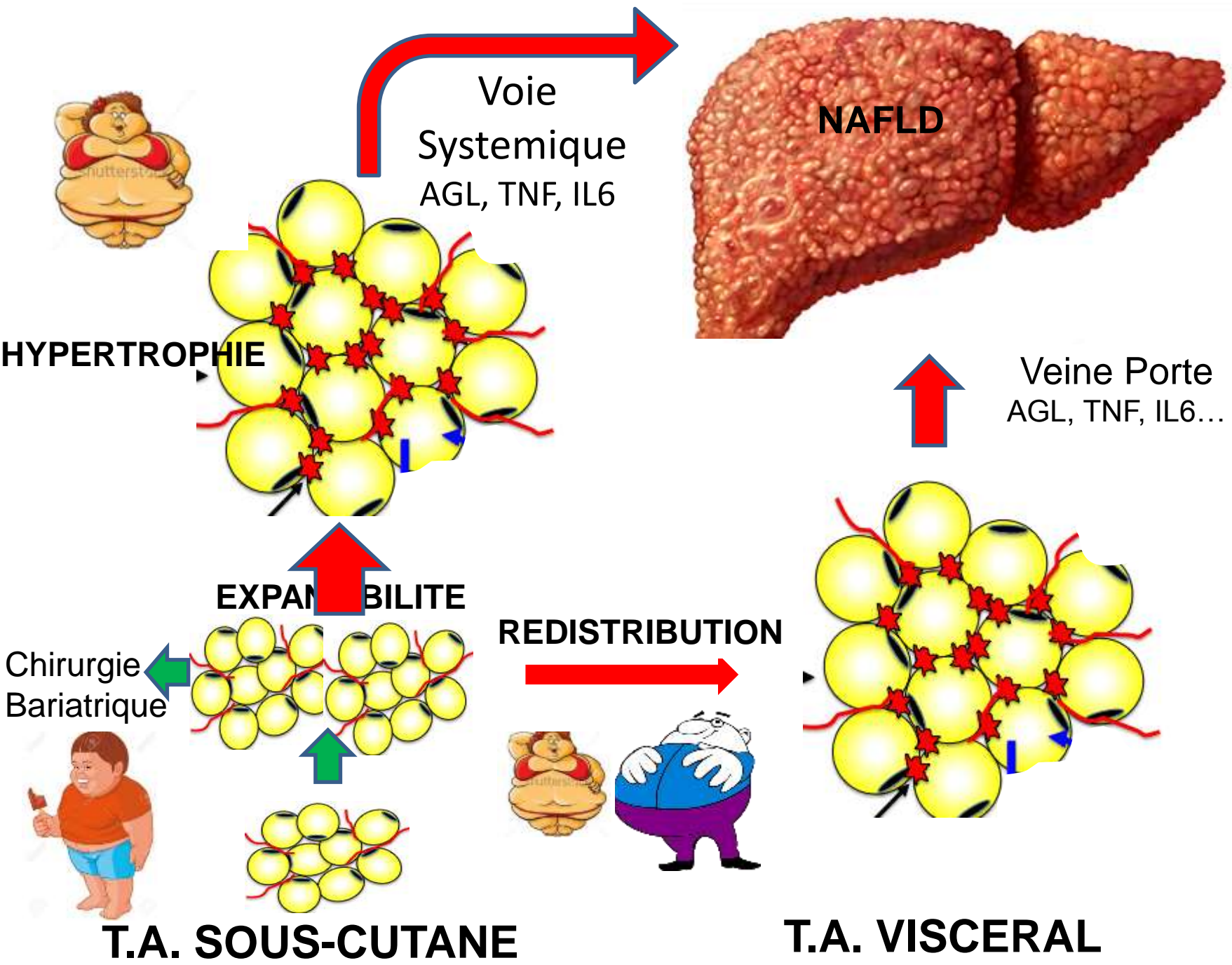
*Systematic review of bariatric surgery liver biopsies clarifies the natural history of liver disease in patients with severe obesity. P. Bedossa, J. Tordjman, J Aron-Wisnewsy, C Poitou, JM Oppert, A.Torcivia, JL Bouillot, V Paradis, V Ratzu, K Clément. Gut In Press*

# Taille des adipocytes sous-cutanés et maladies de foie

## Relation avec le sexe









# 29<sup>th</sup> European Congress of Pathology

*Pathology for Patient Care*

2 – 6 September 2017  
Amsterdam RAI, The Netherlands

[www.esp-congress.org](http://www.esp-congress.org)

Save  
the date

# What ESP can bring to you

ESP Working Groups

BREAST	Breast pathology
CARD	Cardiovascular pathology
CYTO	Cytopathology
DE-VEL	Pathologists in favour of developing countries
DERM	Dermatopathology
DIGEST	Digestive diseases pathology (GI)
EM	Electron microscopy
ENDO	Endocrine pathology
GYNAE	Gynaecological pathology
HAEMA	Haematopathology
H&N	Head and neck pathology
HIST	History of pathology

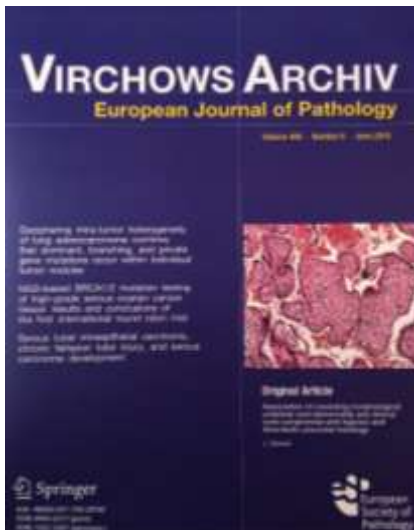
European School of Pathology



Giordano Fellowships



ESP Journal



ESP Newsletter



ESP history



# Merci de votre attention !



**« ADIPOFIB »  
(K. Clement)**



**« FLIP »  
(V Ratziu)**

**« EPOS »  
(Q Anstee)**