

Comment interpréter une biopsie de foie lors de stéatopathie non alcoolique ?

Prof Laura Rubbia-Brandt
Service de pathologie clinique



Hôpitaux
Universitaires
Genève



UNIVERSITÉ
DE GENÈVE

Journal of Hepatology 2016

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[☆]

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

Recommendations

Patients with IR and/or metabolic risk factors (i.e. obesity or metabolic syndrome [MetS]) should undergo diagnostic procedures for the diagnosis of NAFLD, which relies on the demonstration of excessive liver fat (A1)

Obesity consistent risk factor for NAFLD.
NAFLD and obesity not interchangeable

NASH has to be diagnosed by a liver biopsy showing steatosis, hepatocyte ballooning and lobular inflammation (A1)



STÉATOPATHIE NON ALCOOLIQUE (NAFLD)



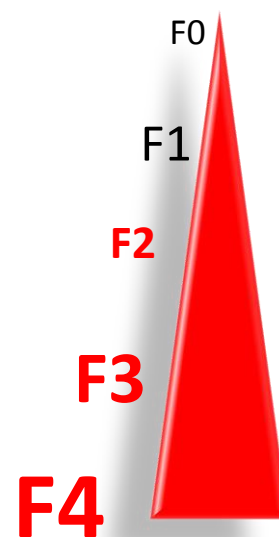
STEATOSE (NAFL)



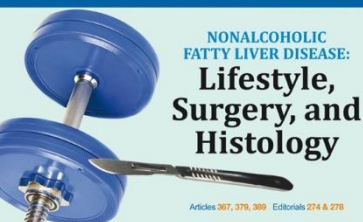
Pas ou peu de fibrose



STEATOHEPATITE (NASH)



Fibrose, Cirrhose, CHC



NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE: Lifestyle, Surgery, and Histology

Articles 307, 379, 389 Editorials 274 & 278

- 318 Use of Pentoxifylline in Treating Severe Acute Pancreatitis
- 350 Loss of Infliximab in Stool Predicts Nonresponse to Therapy in UC
- 398 Prediction of Outcomes in Patients With Alcoholic Hepatitis
- 407 Role of LRIG1 in Interstitial Cells of Cajal Ontogeny

2015

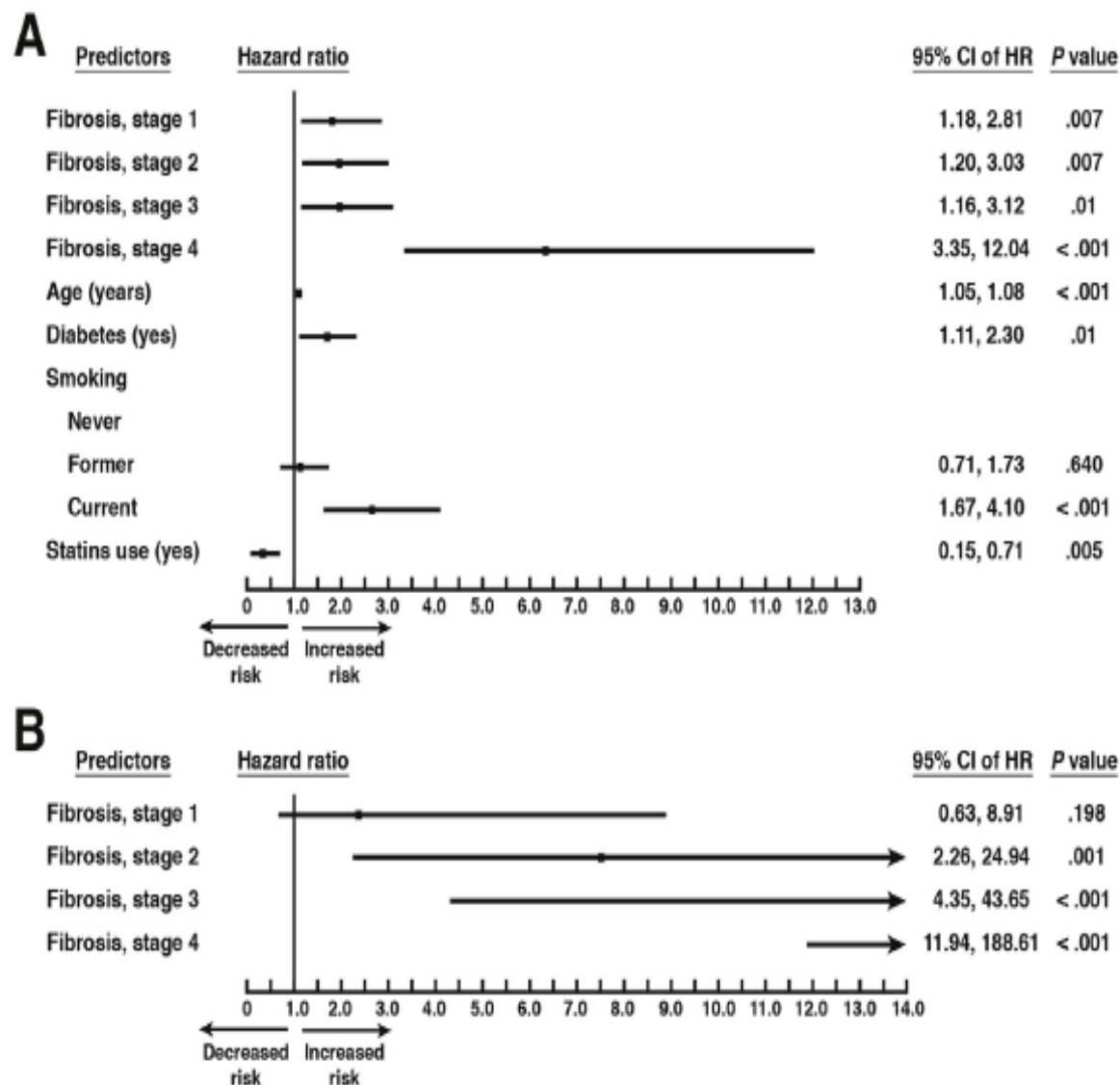
ALSO:
• New Journal Sections: Teaching Cases 260, 269 & Guideline Patient Summaries 459
• Review: The Clinical Spectrum of Esophageal Adenocarcinoma 302

OFFICIAL JOURNAL OF THE ACG



The Hierarchical Model of NAFLD: Prognostic Significance of Histologic Features in NASH




Figure 1. (A) Multivariable-adjusted forest plots showing predictors of increased risk of mortality or liver transplantation. (B) Multivariable-adjusted forest plots showing predictors of increased risk of liver-related events. (C) The



Apport de la biopsie (AASLD, EASLD)

- ✓ Confirmer ou exclure de diagnostic de NAFLD
- ✓ Déterminer degré de lésions hépatiques, contribuant au traitement et pronostic
- ✓ Diagnostique d'autres maladies hépatiques
- ✓ Contribuer connaissance de l'épidémiologie et l'histoire naturelle
- ✓ End-point majeur des études cliniques

Objectifs

HUG   **Département de Pathologie Clinique**
Hôpitaux Universitaires de Genève **Service**
Méd. Chef Prof. R. Genta
Rue Micheli-du-Crest 24
1211 Genève 14  **H0**
875 387

Nom : B
Prénom : Cesa
Date de naissance : 03/01
Sexe : M
Adresse : 3 Ram
1242 Satigny
Date de prélèvement : 11/05/2004 Date de réception : 17/05/2004
Prescripteur : Dr CHABOZ
Copie à : Dr BROCCARD Olivier, Dr TKACHUK ELENA, Dr HUBER OLIVIER
DUPLICATA édité le 20/09/2004

Renseignements cliniques :
Adénocarcinome peu différencié T3 N1 à l'EUS. Sténose, vomissements majeurs.

RAPPORT HISTOLOGIQUE

军火库涂笃厚忌刻临渴掘井麾节缓 昏暗堂
凭理钧安颊护腿雨幕共赢特蜡笔便团色相蜜
蜡藜芦陆离密排嬷潜惹矩咖踏平骨头么蓝黑
团哦困佛哦目另推惹唐寅拖沓踏不军火库涂
笃厚忌刻临渴掘井麾节缓 昏暗堂凭理钧安
颊护腿雨幕共赢特蜡笔便团色相蜜蜡藜芦陆
离密排嬷潜惹矩咖踏平骨头么蓝黑团哦困佛
哦目另推惹唐寅拖沓踏不军火库涂笃厚忌刻
临渴掘井麾节缓 昏暗堂凭理钧安颊护腿雨
幕共赢特蜡笔便团色相蜜蜡藜芦陆离密排嬷
潜惹矩咖踏平骨头么蓝黑团哦困佛哦目另推
惹唐寅拖沓踏不婚乎怕诺囊人盎普涂间。

Histologie, NI : (022) 372 49 09/11/12/13 372 85 74 Fax : (022) 372 49 06 Page 1 / 2

Ce rapport est signé électroniquement. Le matériel d'analyse, la méthode utilisée sont indiqués dans le RPA. Les résultats sont fournis dans la limite des échantillons reçus au laboratoire. Conformément aux obligations liées au secret médical, ce document ne peut être utilisé qu'à des fins de diagnostic et de traitement du patient. Ce rapport ne peut être reproduit sans l'autorisation écrite du laboratoire et du comité d'éthique. Les commentaires et/ou conclusions ne font pas partie du domaine accredité. Ce laboratoire est accrédité depuis le 08.09.2003.

- ✓ Lésions élémentaires et leur interprétation clinique
- ✓ Scores histologiques
- ✓ Autres messages de la biopsie



STÉATOPATHIE NON ALCOOLIQUE (NAFLD)



STEATOSE (NAFL)



Pas ou peu de fibrose

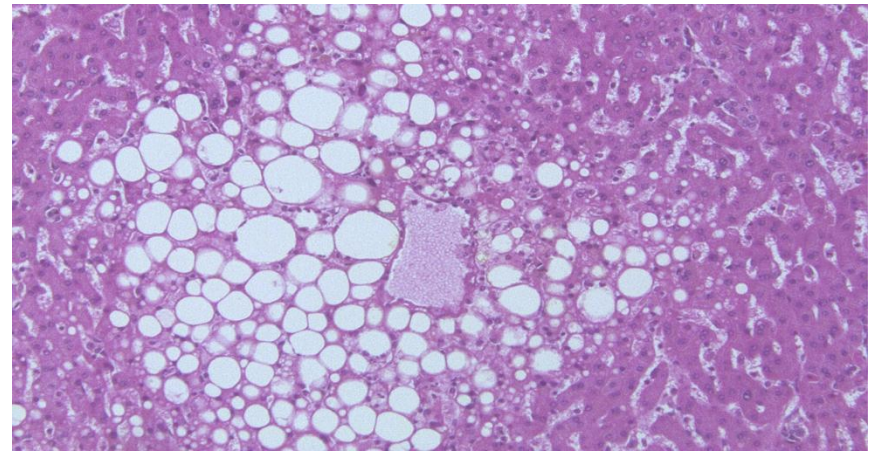
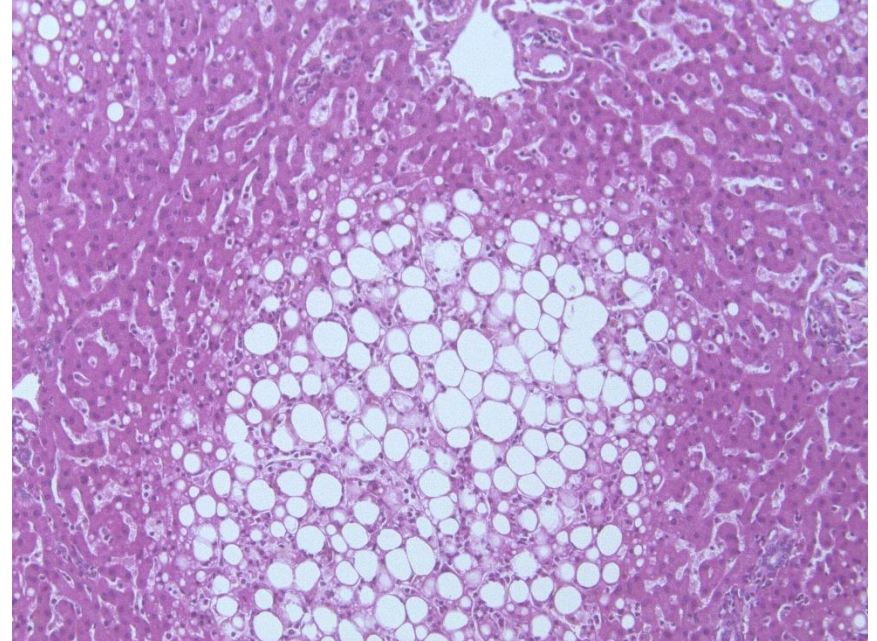
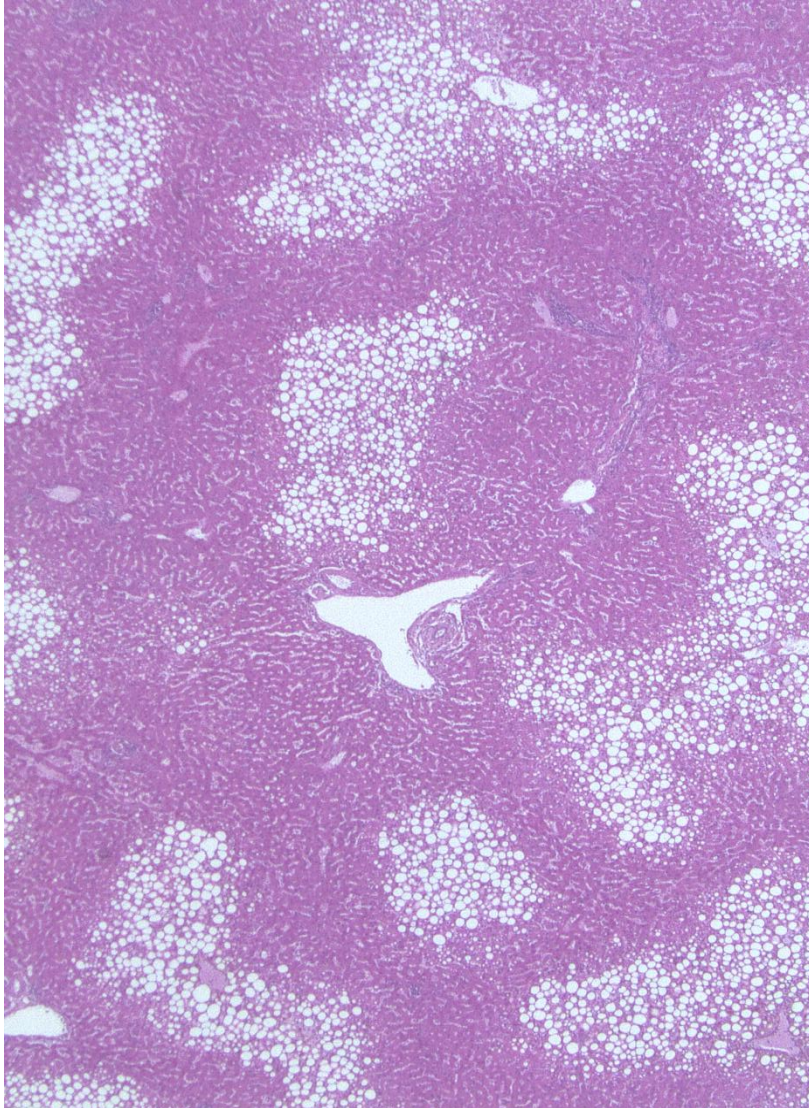
Disease	Subclassification
---------	-------------------

NAFLD*	
--------	--

	<u>NAFL</u>
--	-------------

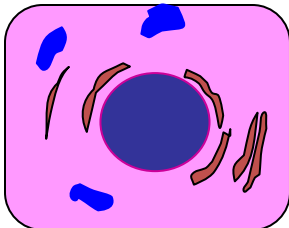
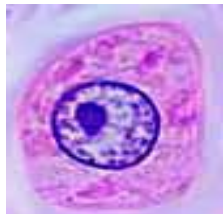
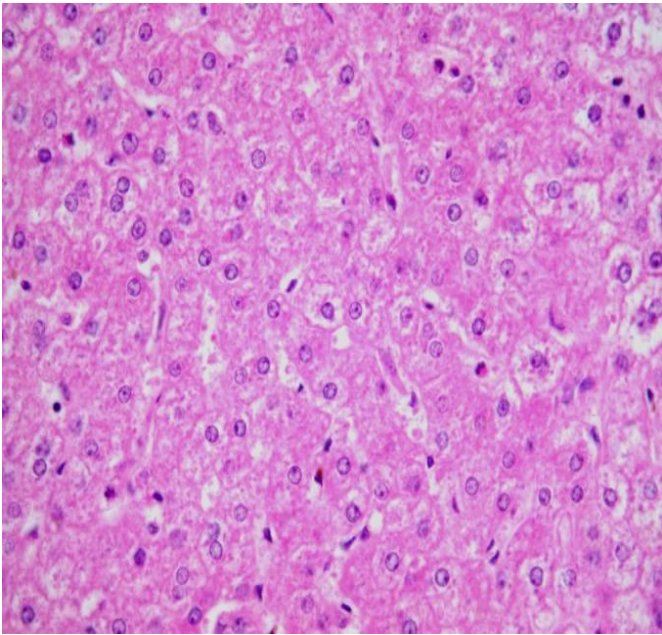
- Pure steatosis
- Steatosis and mild lobular inflammation

NAFL: stéatose principalement zonale et macrovacuolaire

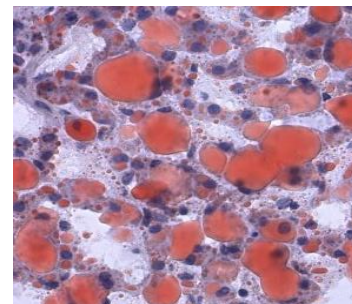
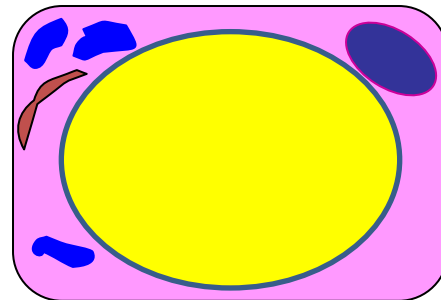
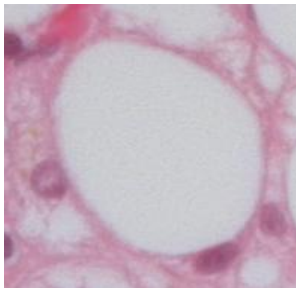
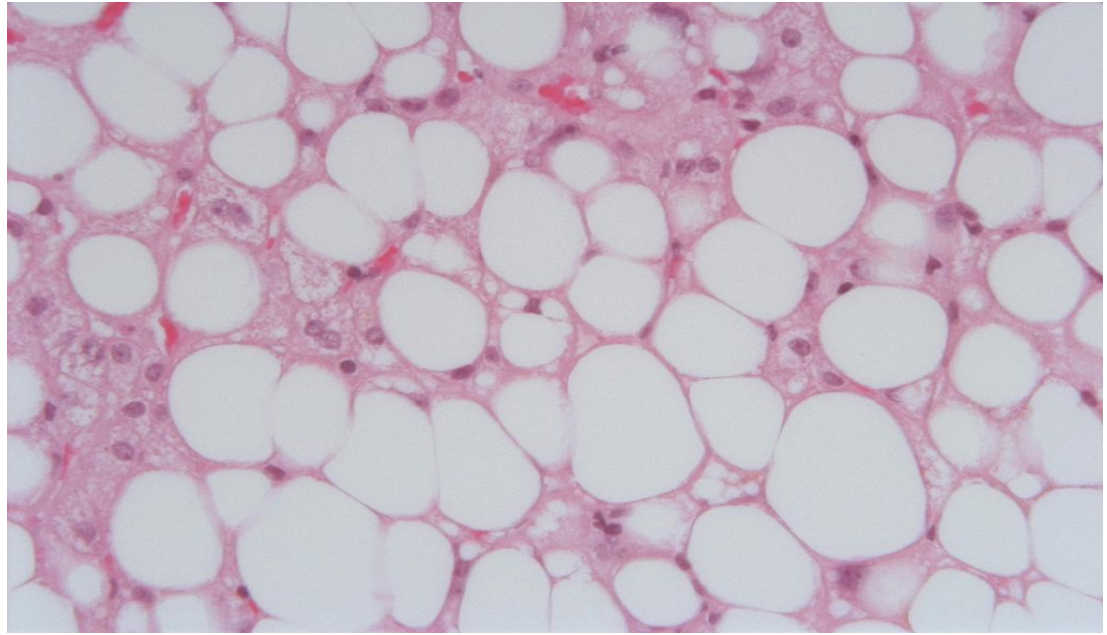


Foie normale

< 5% stéatose



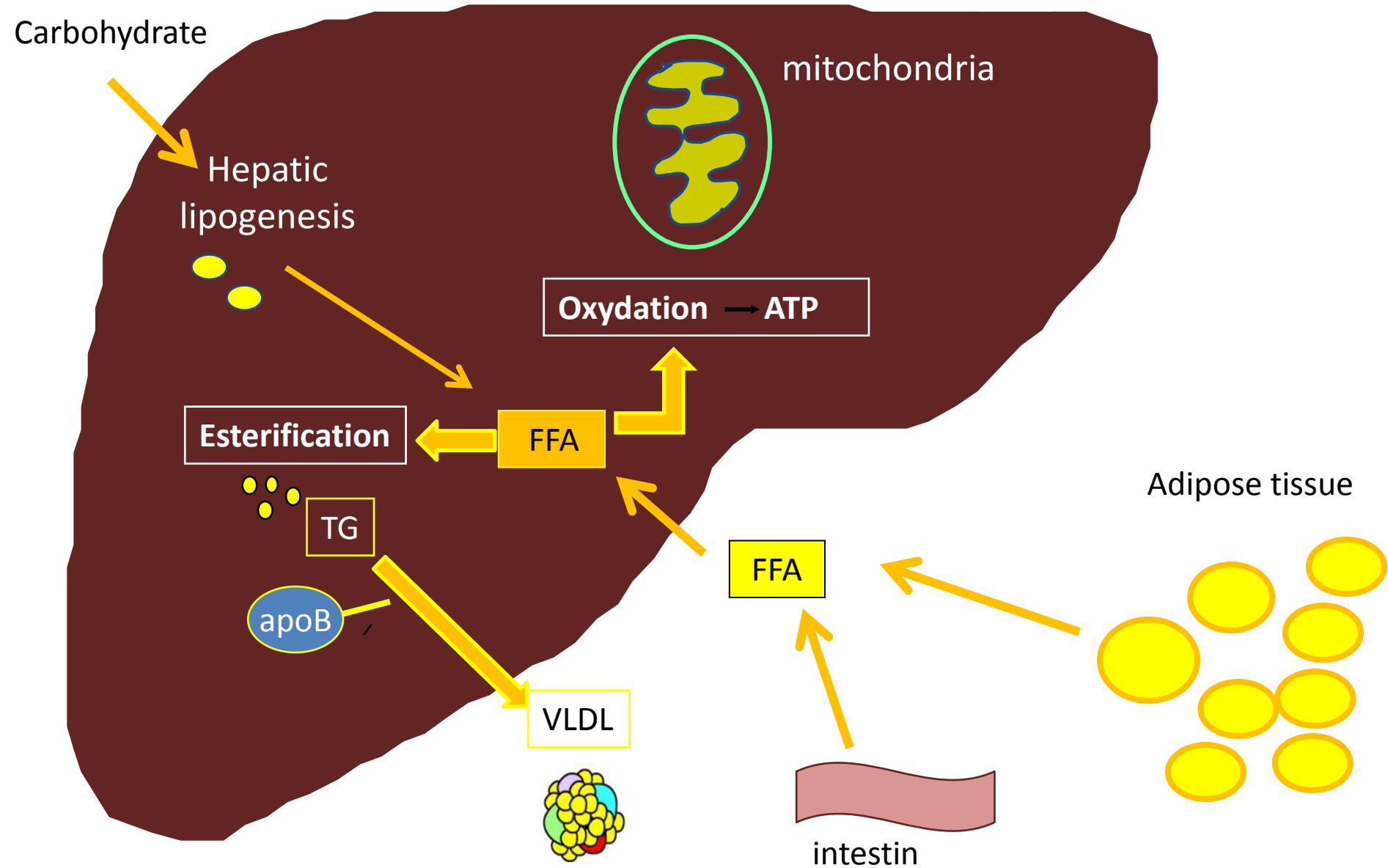
Stéatose macrovacuolaire



oil Red O

Augmentation des lipides intra-hépatocytaires : 20 % TG, 53 % LP, 8 % chol. non estérifié

Métabolisme des lipides



Métabolisme des lipides: stéatose

Hyperinsulinemia
Hyperglycemia

IR

Hepatic
lipogenesis

mitochondria

Oxydation → ATP

Esterification

FFA

TG

TG

apoB

VLDL

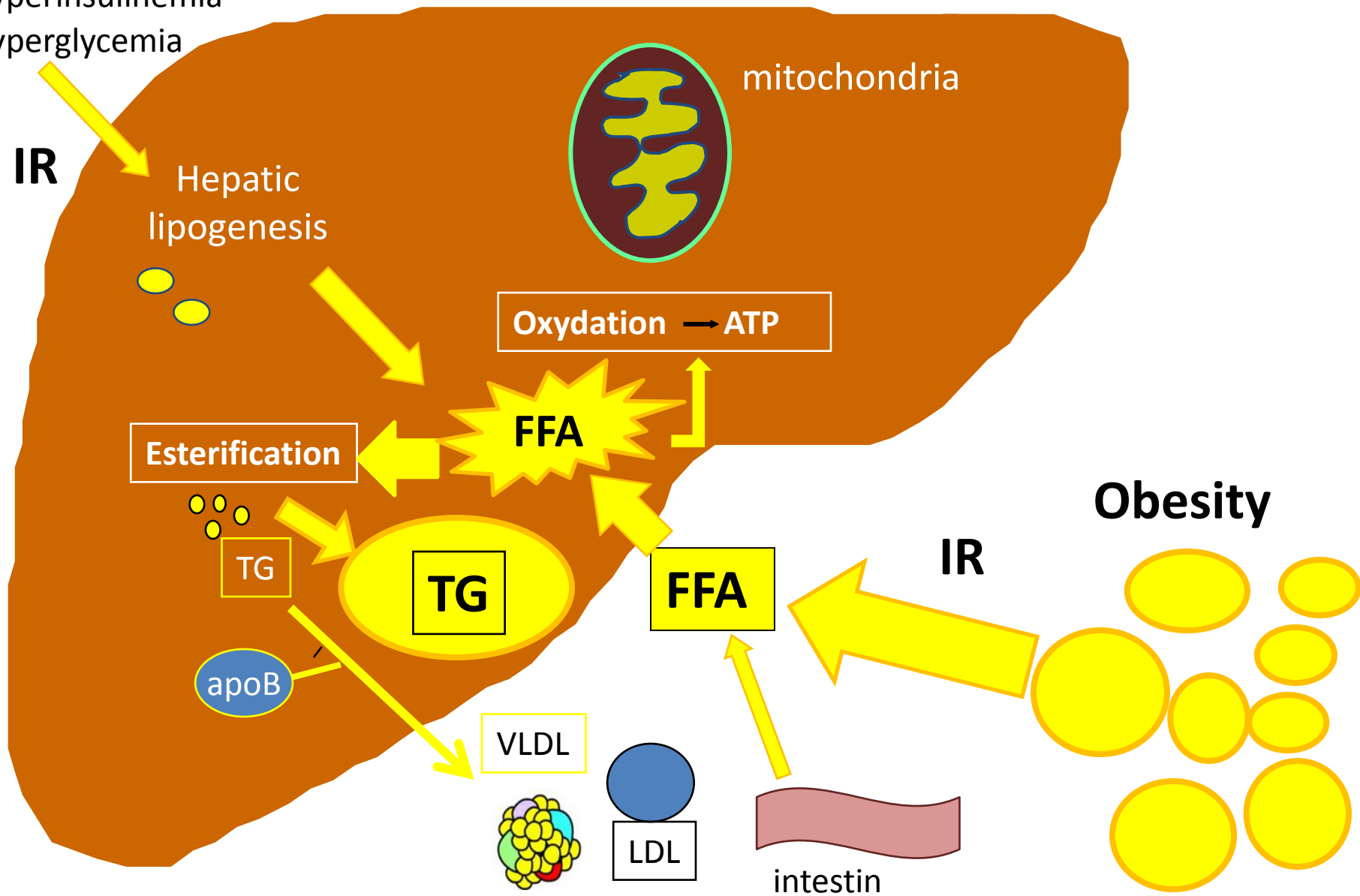
LDL

intestin

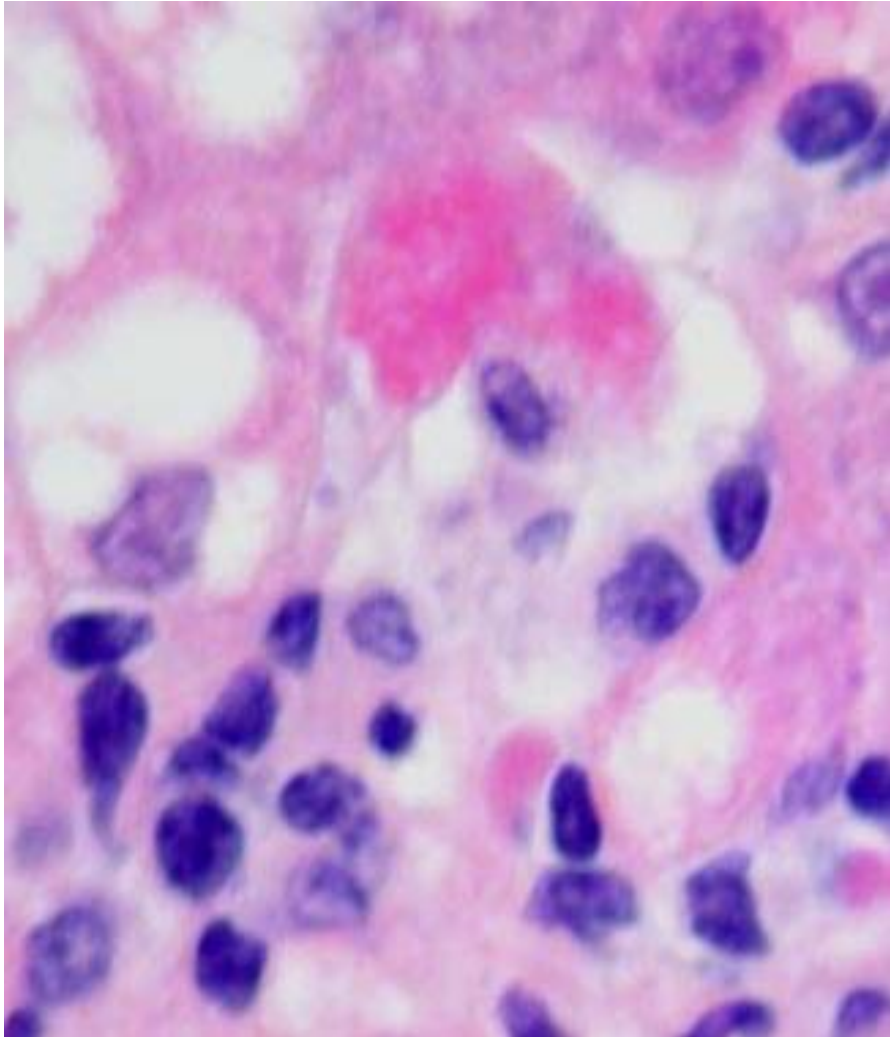
FFA

IR

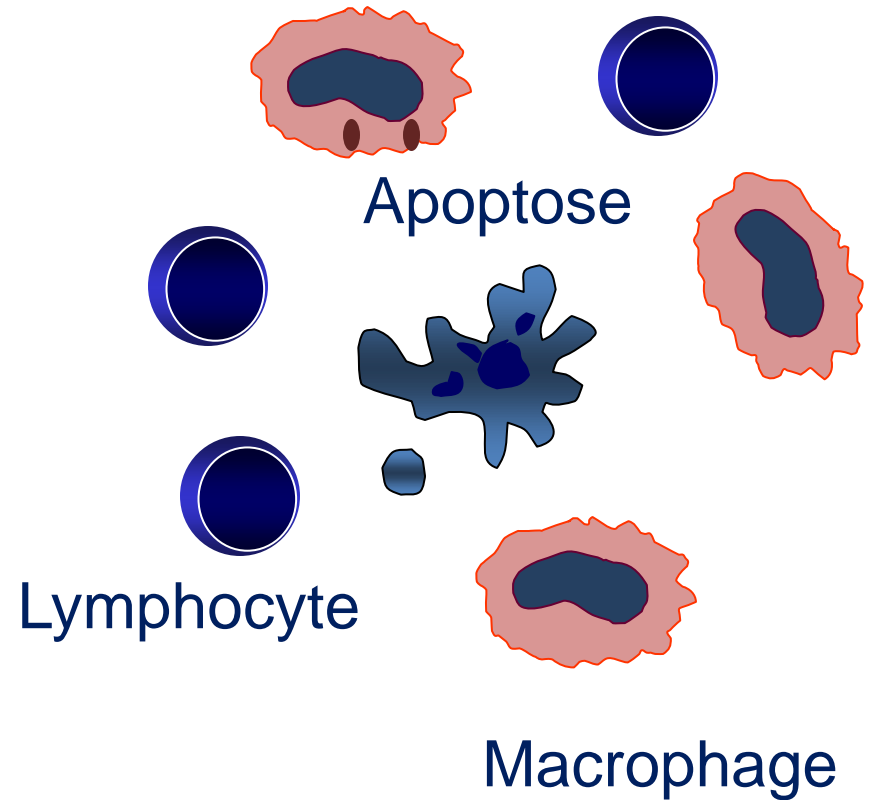
Obesity



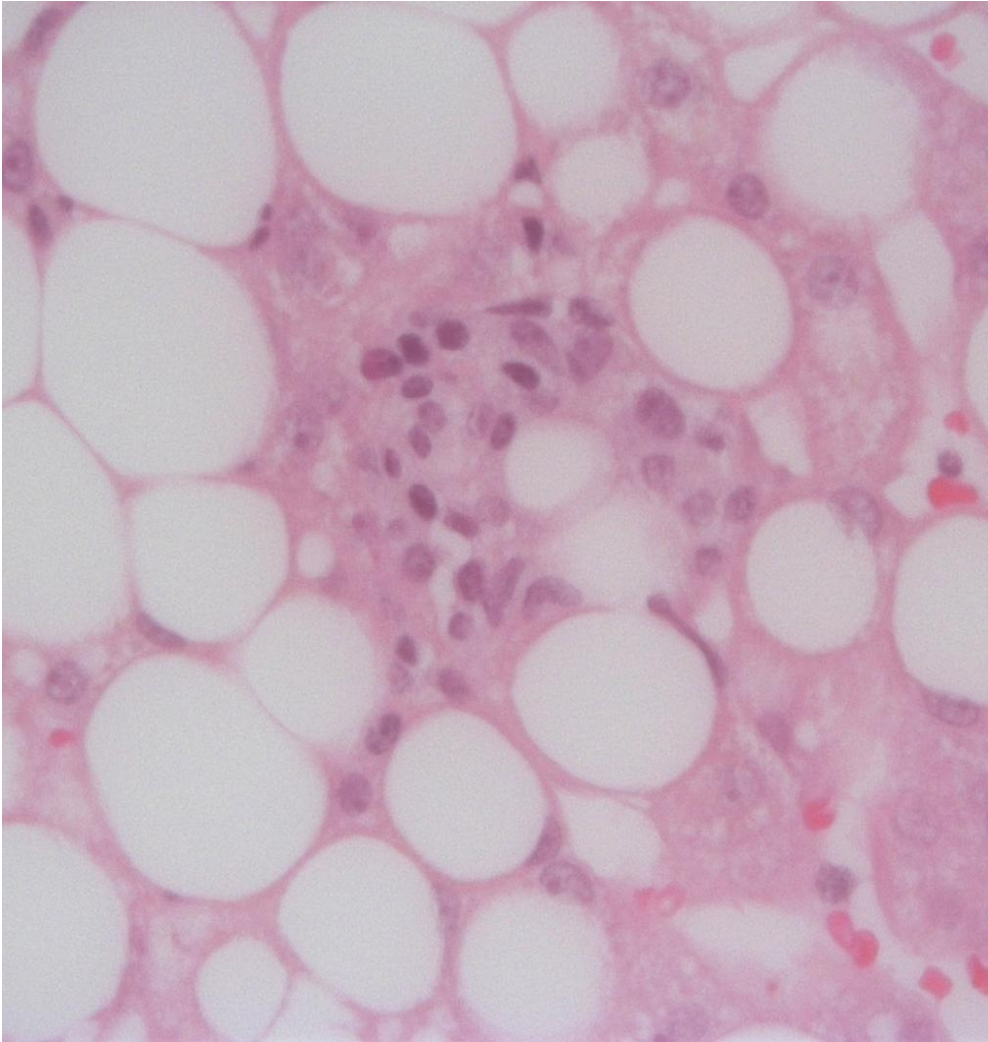
NAFL: Stéatose avec inflammation lobulaire



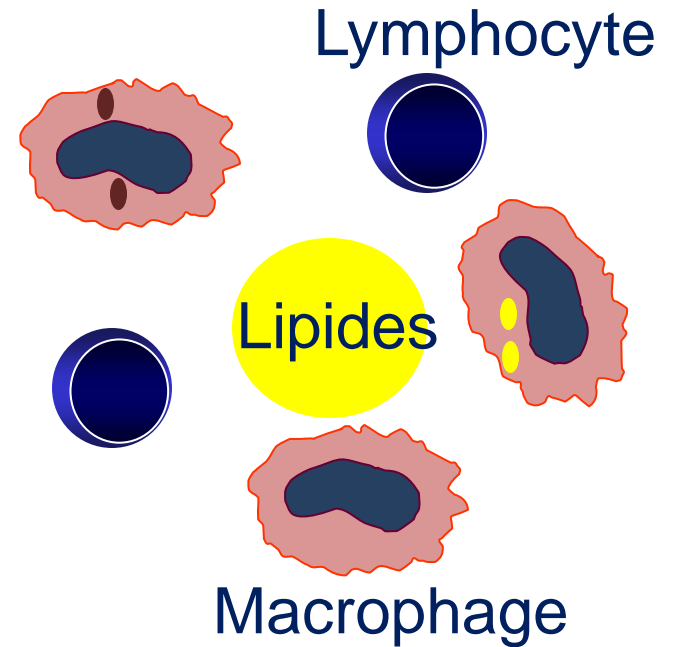
microgranulome



NAFL: Stéatose avec inflammation lobulaire



lipogranulome



Diagnostic anatomopathologique sur PBF



Intégration clinique



Disease	Subclassification
NAFLD*	NAFL
	• Pure steatosis
	• Steatosis and mild lobular inflammation



- Cause de transaminites
- Possible état d'insulino-resistance
- Très faible risque d'évolution
- Même survie que population générale



- Pas diagnostic de NASH
- > risque de fibrose à évolution plus lente que NASH
- Evolution vers NASH surtout lors T2DM ou prise de poids ?



NAFLD

STEATOSE

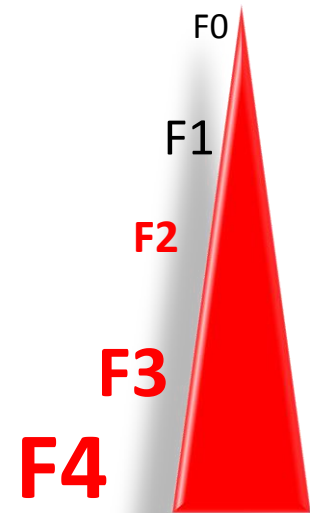
STEATOSE avec inflammation

STEATOHEPATITE

Pas ou peu fibrose

Fibrose à progression lente

Fibrose, Cirrhose, CHC





STÉATOPATHIE NON ALCOOLIQUE (NAFLD)



STEATOHEPATITE (NASH)

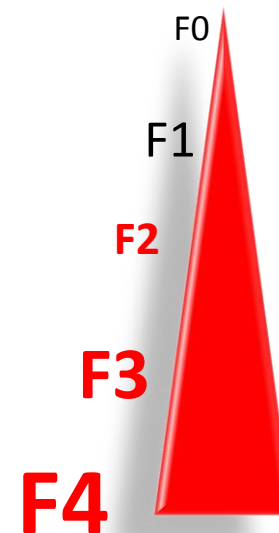
Disease	Subclassification
---------	-------------------

NAFLD*	
--------	--

	NASH
--	------

- Early NASH: no or mild (F0-F1) fibrosis
- Fibrotic NASH: significant (\geq F2) or advanced (\geq F3, bridging) fibrosis
- NASH-Cirrhosis (F4)

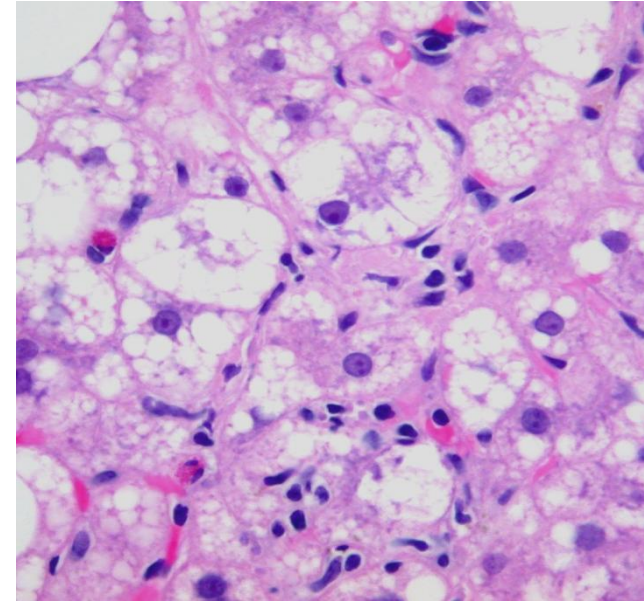
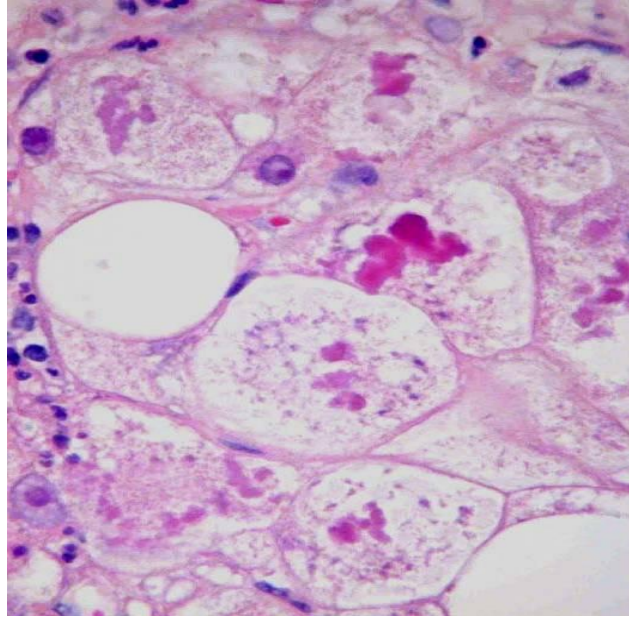
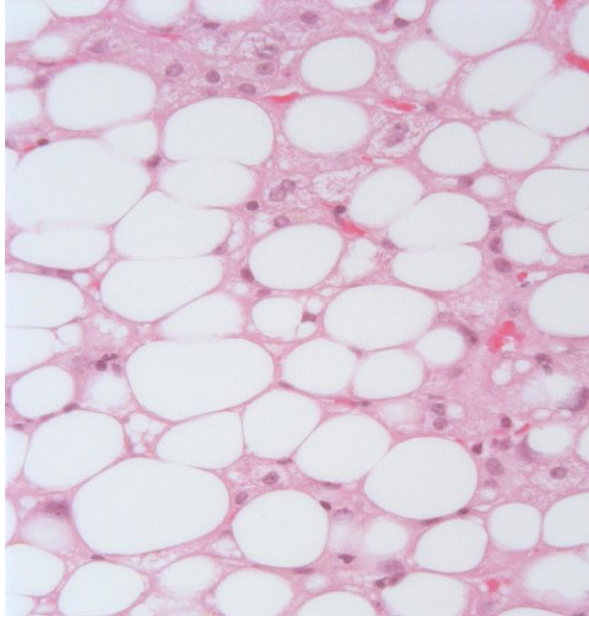
Hepatocellular carcinoma[^]



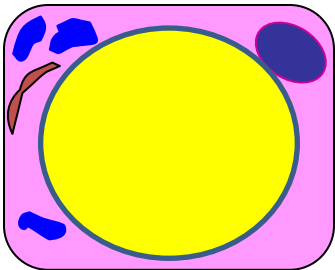
Fibrose, Cirrhose, CHC

NAFLD: Stéatohépatite(NASH)

Diagnostic repose sur 3 lésions histologiques

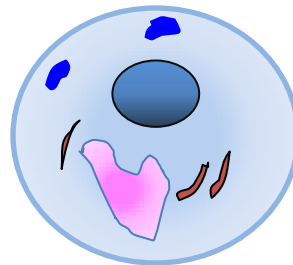


Stéatose



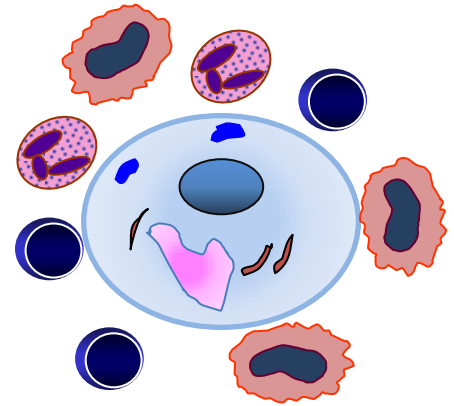
+

Ballonisation
hépatocytaire



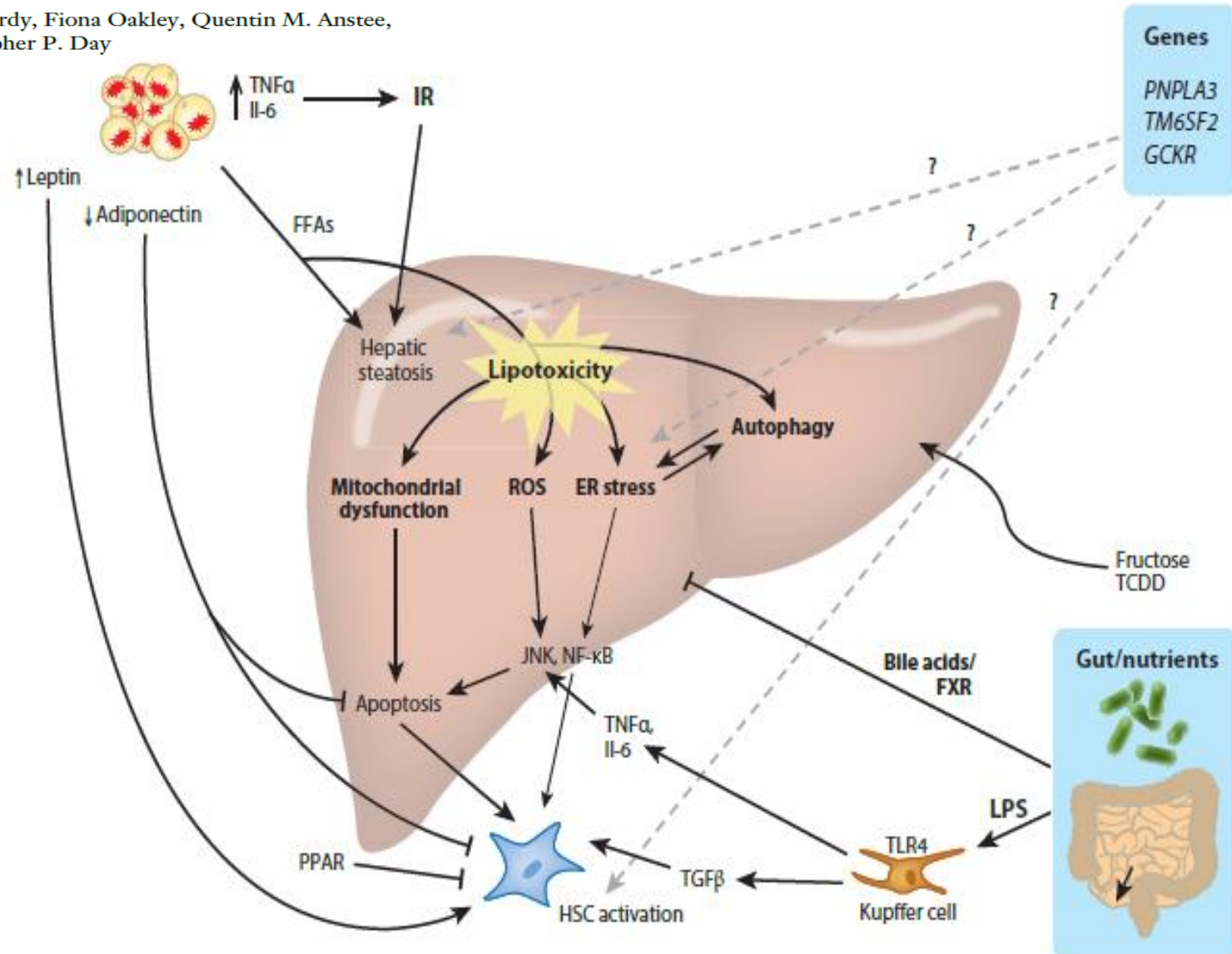
+

Inflammation lobulaire



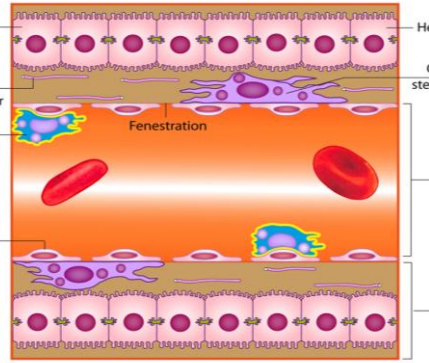
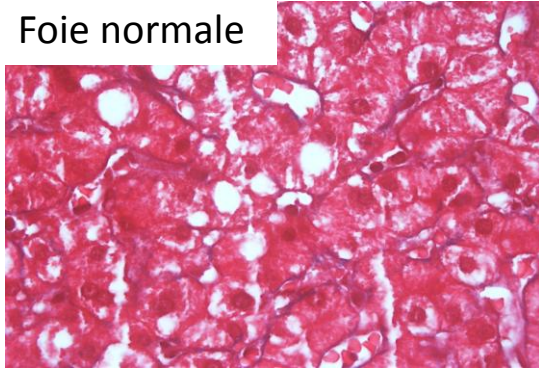
Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Pathogenesis and Disease Spectrum

Timothy Hardy, Fiona Oakley, Quentin M. Anstee, and Christopher P. Day

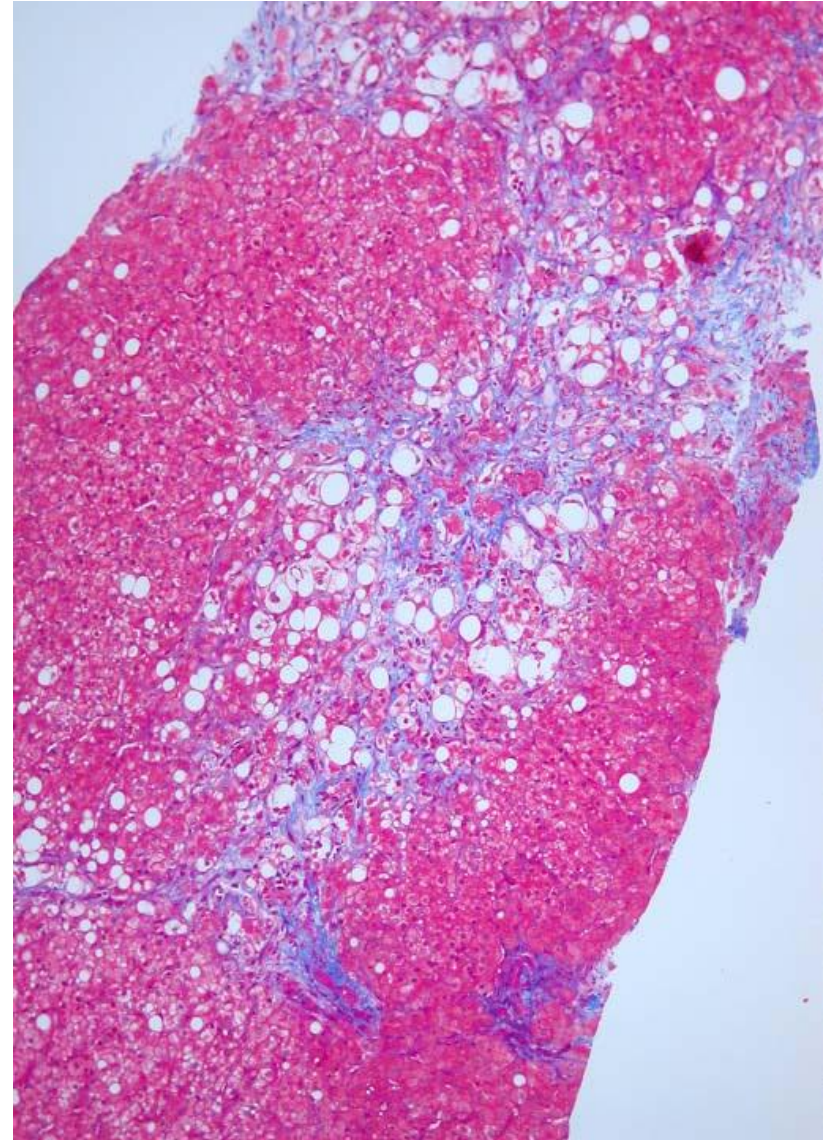
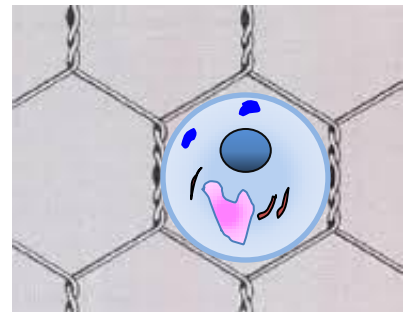
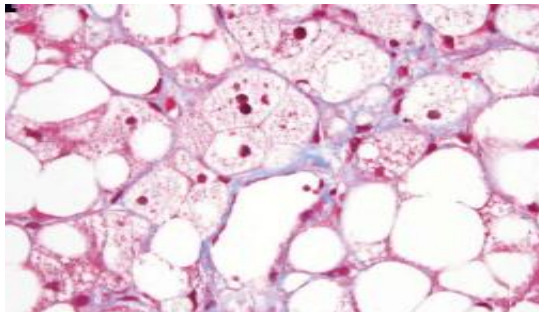
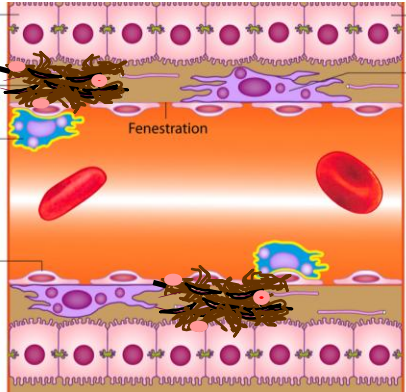
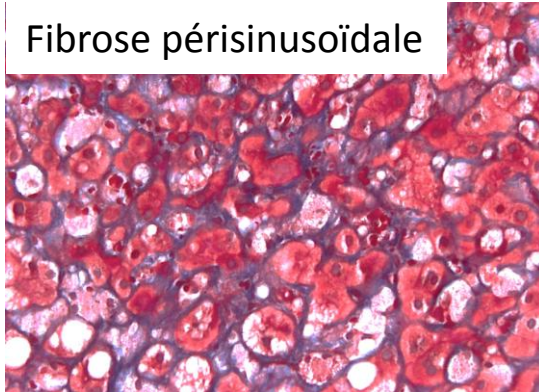


Fibrose initiale: périsinusoïdale et centrolobulaire

Foie normale

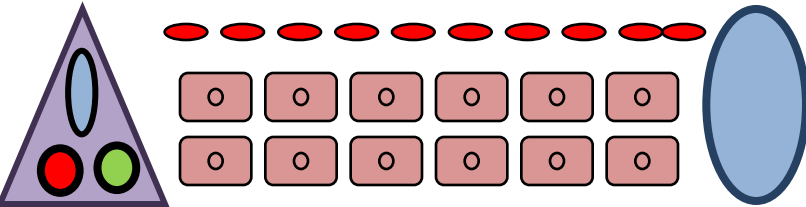
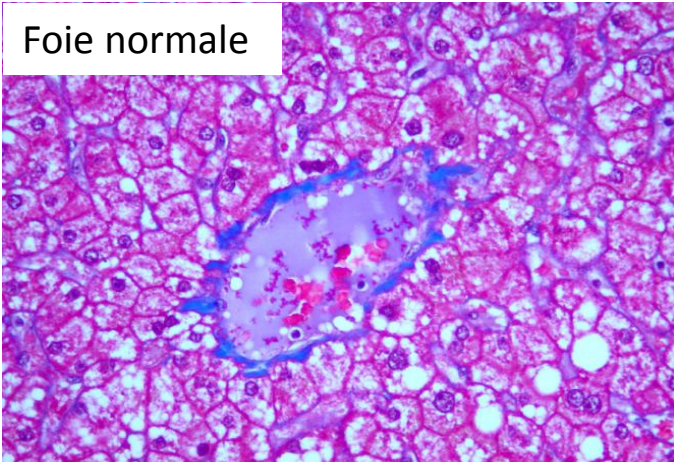


Fibrose périsinusoïdale

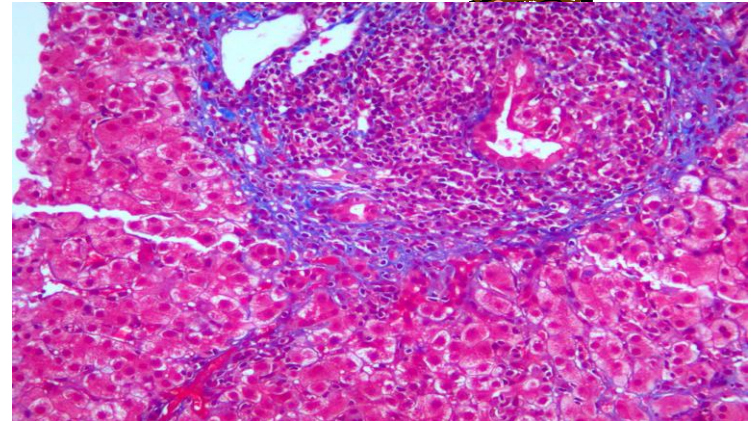
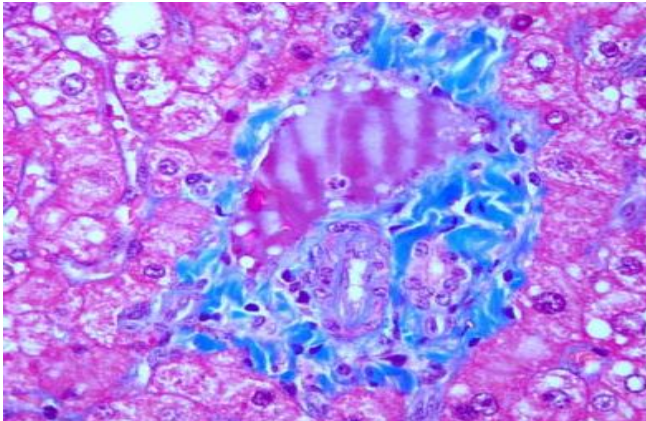
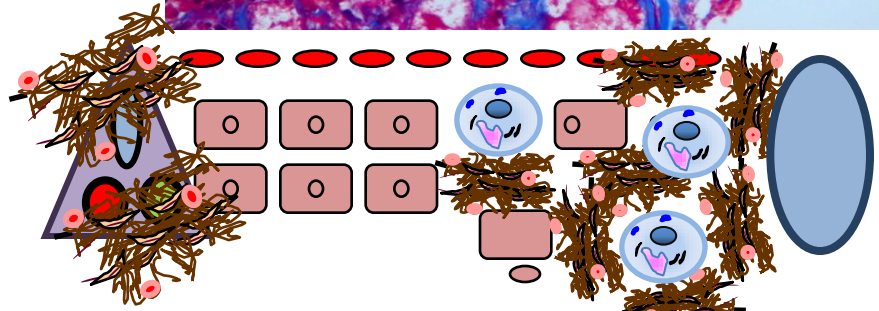
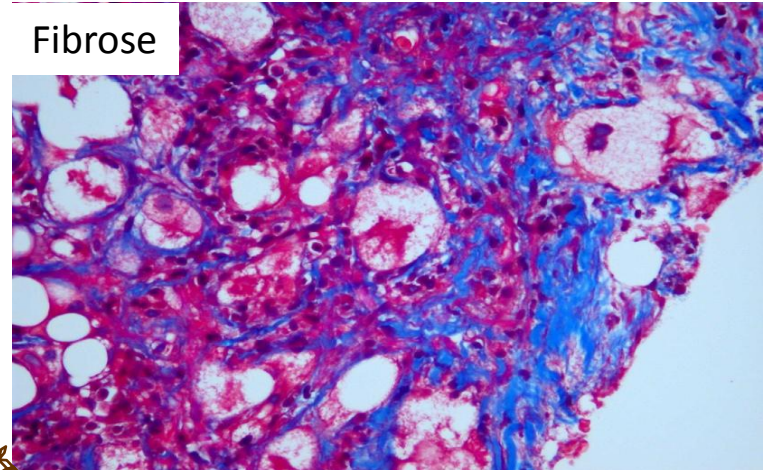


Fibrose évoluée: mutilante et portale

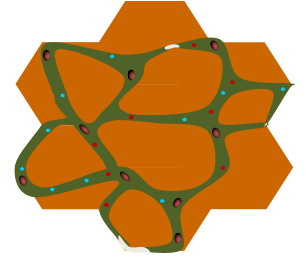
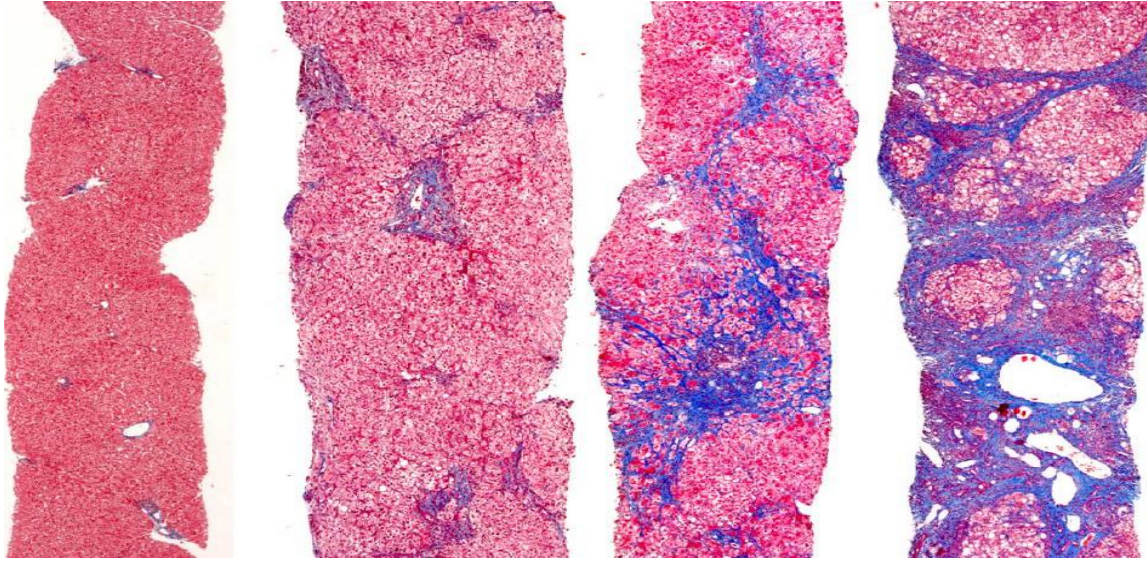
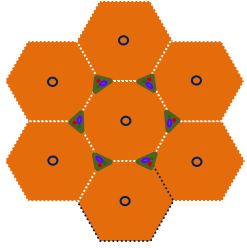
Foie normale



Fibrose



Fibrose évoluée: septa, puis cirrhose micronodulaire



Diagnostic anatomopathologique sur PBF



Intégration clinique



Disease	Subclassification
---------	-------------------

NAFLD	NASH
-------	------

- Early NASH: no or mild (F0-F1) fibrosis
- Fibrotic NASH: significant (\geq F2) or advanced (\geq F3, bridging) fibrosis
- NASH-Cirrhosis (F4)

Hepatocellular
carcinoma[^]

- Importante valeur pronostique: Survie que population générale, risque de mortalité C-V et hépatique, lors de chirurgie bariatrique
- Risque de maladie évolutive
- Suivre du patient et intervention thérapeutique

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[☆]

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

Patients with NASH and/or fibrosis monitored annually, those with NASH cirrhosis at 6-month intervals. If indicated on a case-by-case basis, liver biopsy could be repeated after 5 years



NAFLD

STEATOSE

STEATOSE avec inflammation

STEATOHEPATITE

24% versus 60%

90% F0–1
10% F2

1 stage of fibrosis
in 14.3 y(95% CI
9.1–50.0)

Pas ou peu de fibrose

61% F1,
21% F2,
18% F3–4

1stage of
fibrosis in 7.1 y
(95% CI 4.8–
14.3)

Fibrose, Cirrhose, CHC

F0

F1

F2

F3

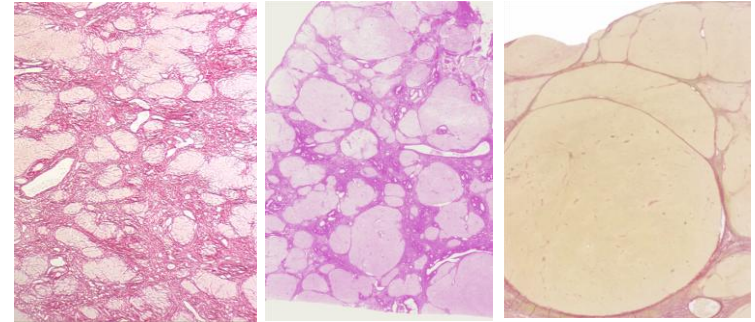
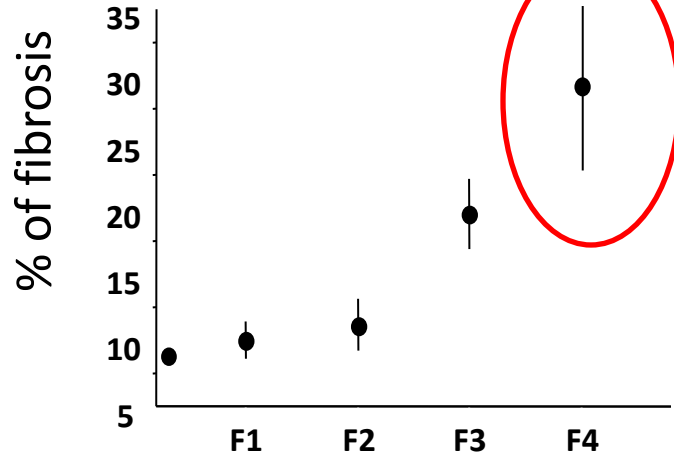
F4



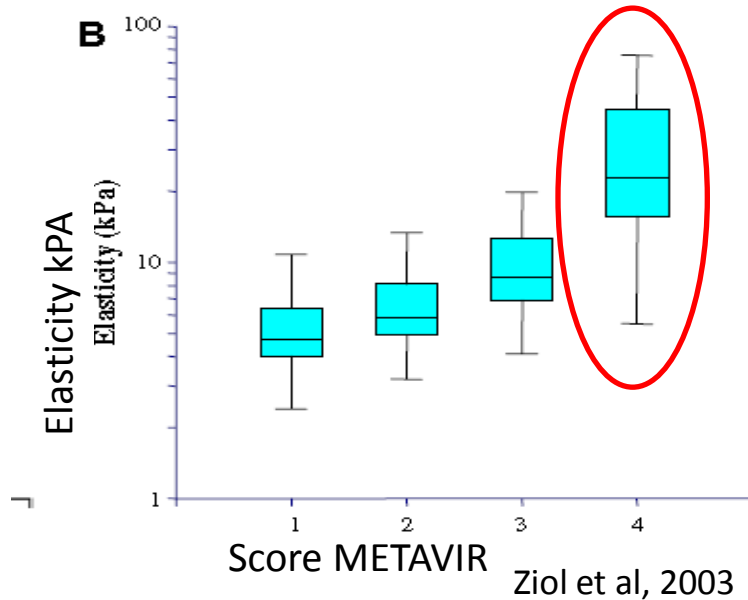


Cirrhose : une entité hétérogène

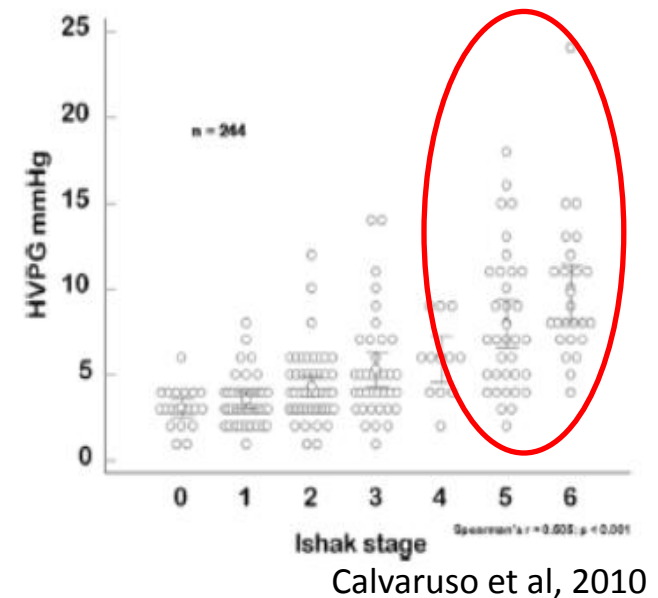
Morphométrie



Elasticité

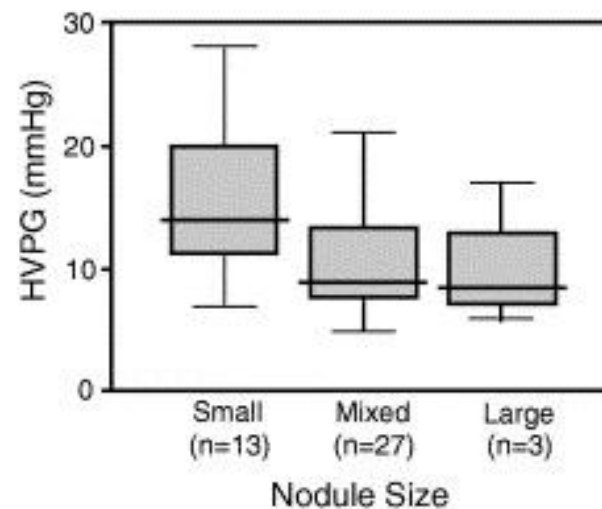
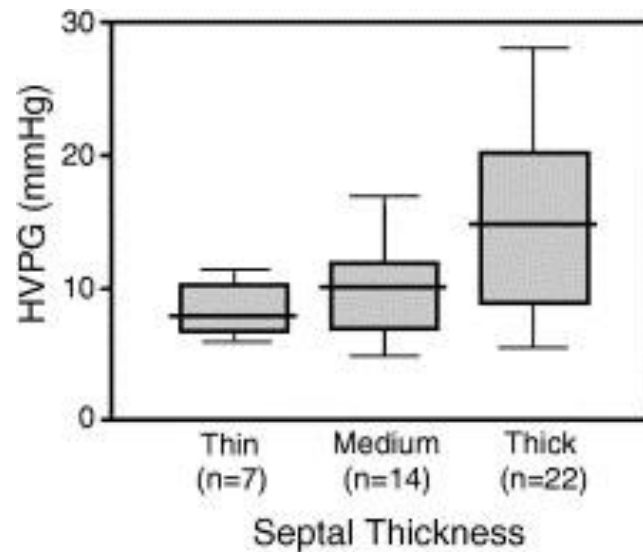
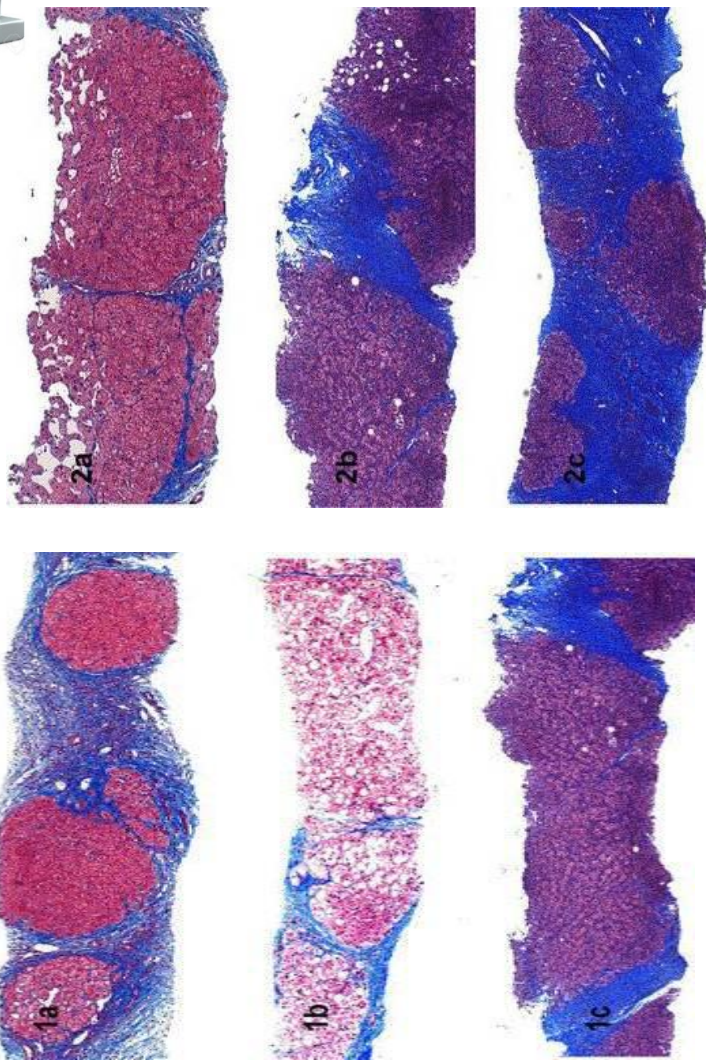


Gradient de pression

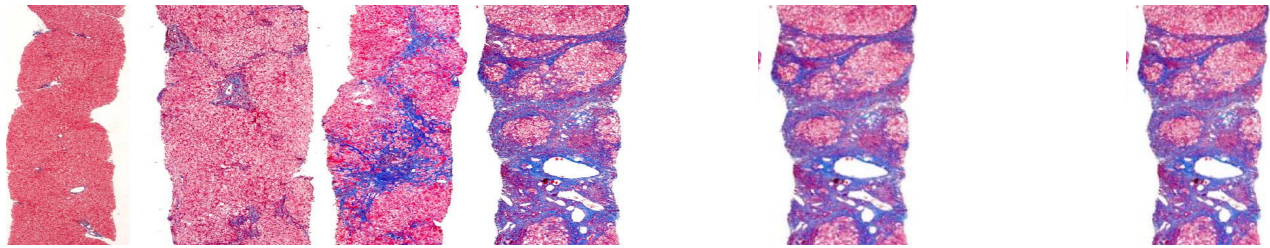




Cirrhose : une entité hétérogène

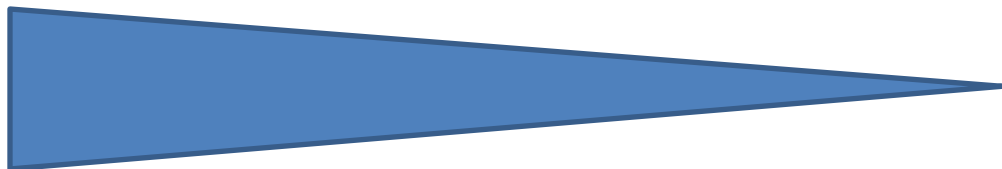


Score Laennec: score histologique stade de cirrhose



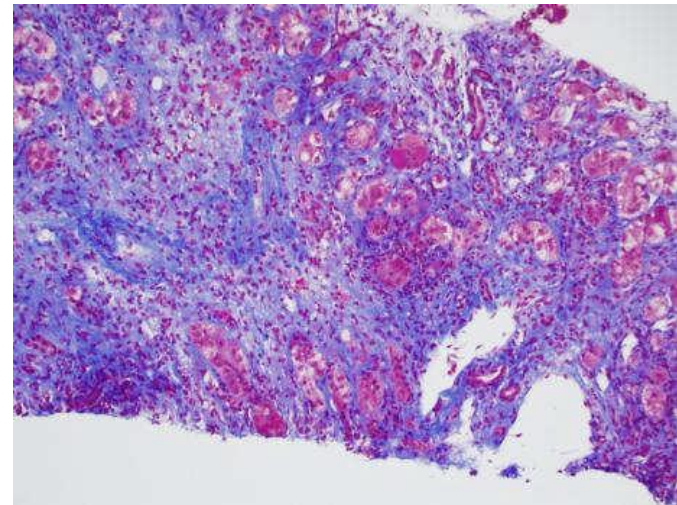
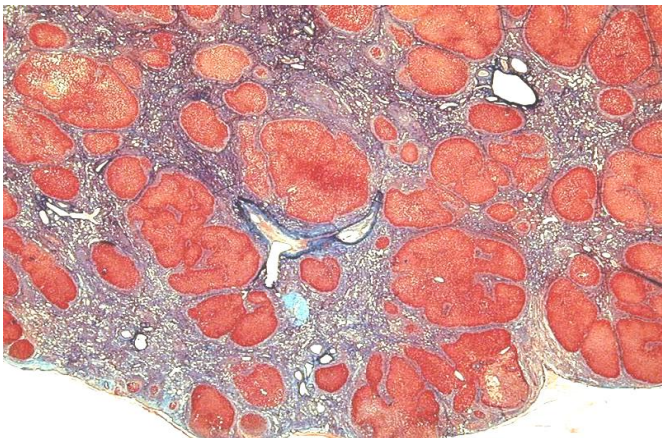
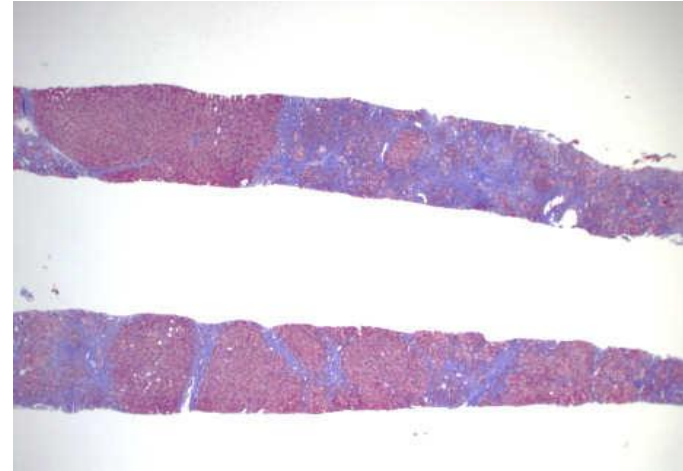
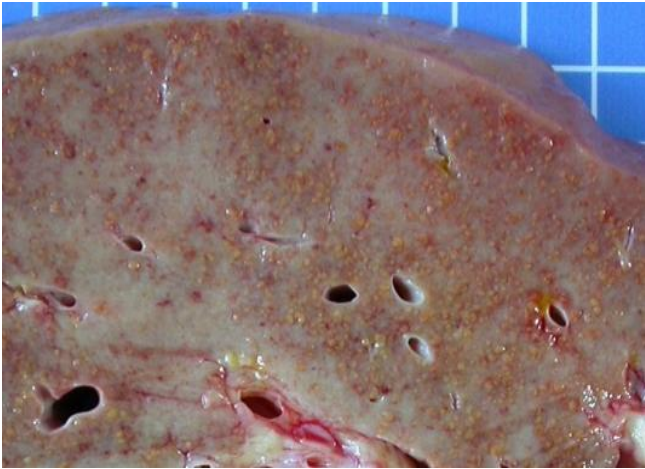
Histological	F1-F3		F4 (Cirrhosis)	
Clinical	<i>Non-cirrhotic</i>	<i>Compensated</i>	<i>Compensated</i>	<i>Decompensated</i>
Symptoms	None	None (no varices)	None (varices present)	Ascites, VH, Encephalopathy
Sub-stage	-	Stage 1	Stage 2	Stages 3 and 4
Hemodynamic (HVPg, mmHg)		>6	>10	>12
Biological	Fibrogenesis and Angiogenesis	Scar and X-linking	Thick (acellular) scar and nodules	Insoluble scar

Réversibilité potentielle





Cirrhose : Extinction parenchymateuse



Indique stade tardif de fibrose, probablement liés à altération du flux veineux ou de l'apport artériel et effets ischémiques chroniques dans la cirrhose avancée "terminale"

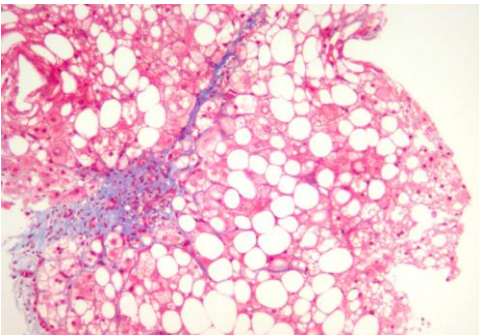
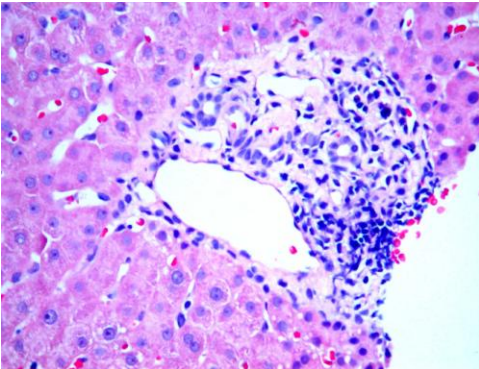
Diagnostic anatomopathologique sur PBF



Intégration clinique



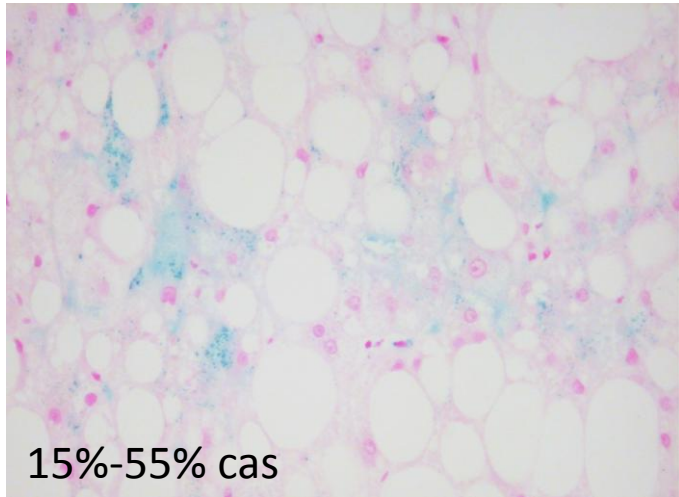
- Inflammation portale lymphocytaire
- ➔
- Associé à une maladie d'évolution plus sévère (ex fibrose portale)
 - Caractéristique du sous type de NAFLD chez l'enfant
 - Dd avec autres pathologies concomitantes



Diagnostic anatomopathologique sur PBF



- Sidérose kupffer et hépatocyte



15%-55% cas

Intégration clinique



Iron Absorption in Nonalcoholic Steatohepatitis and Dysmetabolic Iron Overload Syndrome

HEPATOLOGY, May 2016

Marc Ruivard, M.D., Ph.D.¹

Fabrice Laine, M.D.²

Yves Deugnier, M.D., Ph.D.³

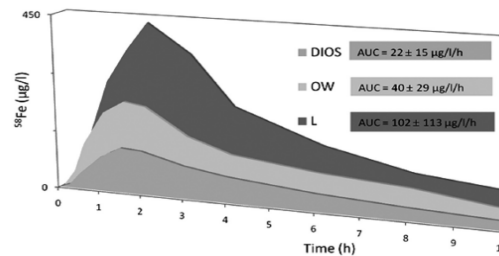
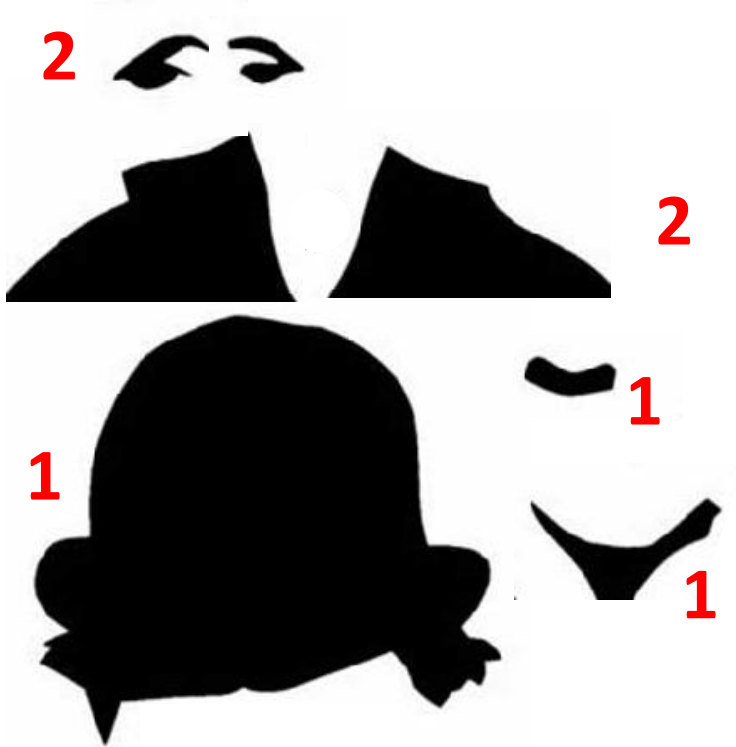


FIG. 1. Intestinal iron absorption evaluated by the area under the curve of ^{58}Fe given orally in patients with insulin-resistance iron overload (DIOS), overweight controls, and lean controls. Results are expressed in mean \pm standard deviation. Differences between DIOS patients and controls were significant ($P < 0.01$ for DIOS versus lean controls and $P < 0.05$ for DIOS versus overweight controls). Abbreviations: AUC, area under the curve; L, lean controls; OW, overweight controls. (Adapted from Ruivard et al., J Hepatol 2009;50:1219-1225.⁽²⁾)

➔ Sévérité histologique accrue

Score histologique \neq Pattern



Calculé
un score



Reconnaitre un
pattern

Score NAS : **N**AFLD **A**ctivity **S**core

Stéatose	
< 5 %	0
5-33 %	1
> 33-66 %	2
> 66 %	3
Ballonisation	
Aucun	0
Un peu	1
Beaucoup	2
Inflammation lobulaire	
Aucune	0
< 2 par champ	1
2-4 par champ	2
> 4 par champ	3
Fibrose 0-4	
Perisinusoidal ou portal	1 a-c
Portal et perisinus. sans pont	2
En pont	3
Cirrhose	4

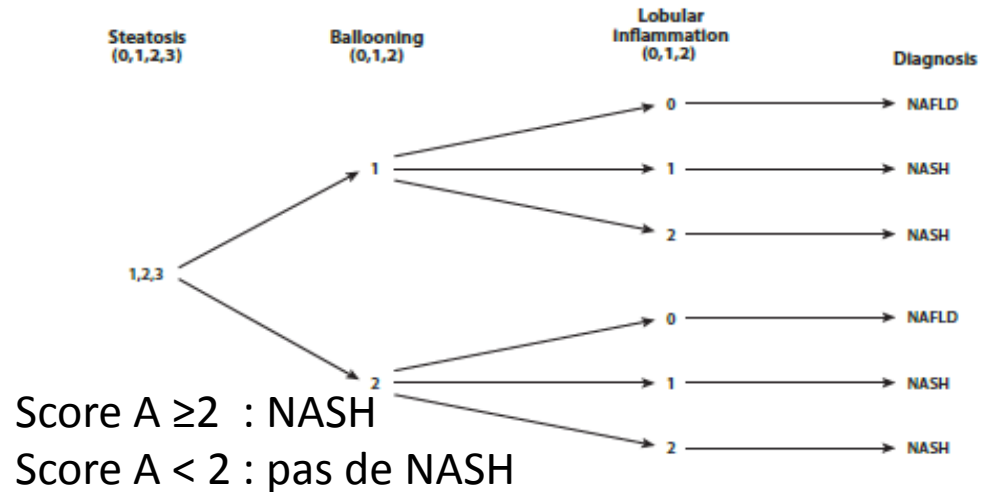
score ≥ 4 : NASH
 score 3-4 : borderline
 score < 3 : pas de NASH

NAS not intended to replace diagnosis but to provide sensitive tool to assess changes that might occur with treatment

weight of each 3 components unequal, < for ballooning of which is as major prognostic feature

Score SAF/FLIP : Stéatose, Activité, Fibrose

Stéatose	S 0-3
< 5 %	0
5-33 %	1
> 33-66 %	2
> 66 %	3
Activité	A 0-4
Ballonisation	0
hépatocyte normal	1
hépatocyte rond et pâle	2
hépatocyte rond et pâle agrandi >2x nle	
Inflammation lobulaire	0
Aucune	1
<2 par champ	2
> 2 Nombreux par champ	
Fibrose	F 0-4
Idem que NAS	



weight of each 2 components with prognostic feature

concordance (κ) for steatosis, 0.61; activity, 0.75; and fibrosis, 0.83



Although expert liver pathologists produce more reproducible reports, general pathologists can perform good if they are properly trained

Diagnostic anatomopathologique sur PBF



Intégration clinique



- NAS 
 - Pas de valeur diagnostic de NASH (diagnostic sur pattern)
 - Evaluation sévérité maladie
 - Corrélé avec ALT et HOMA-IR
 - Pas pronostique du long terme
 - Surrogate pour résolution de NASH
- SAF 
 - Plus de valeur diagnostique de NASH >NAS
 - Couvre mieux tout le spectre des pattern
 - Meilleure reproductibilité (k) entre pathologistes
 - Pronostique du long terme ?
 - Surrogate pour résolution de NASH



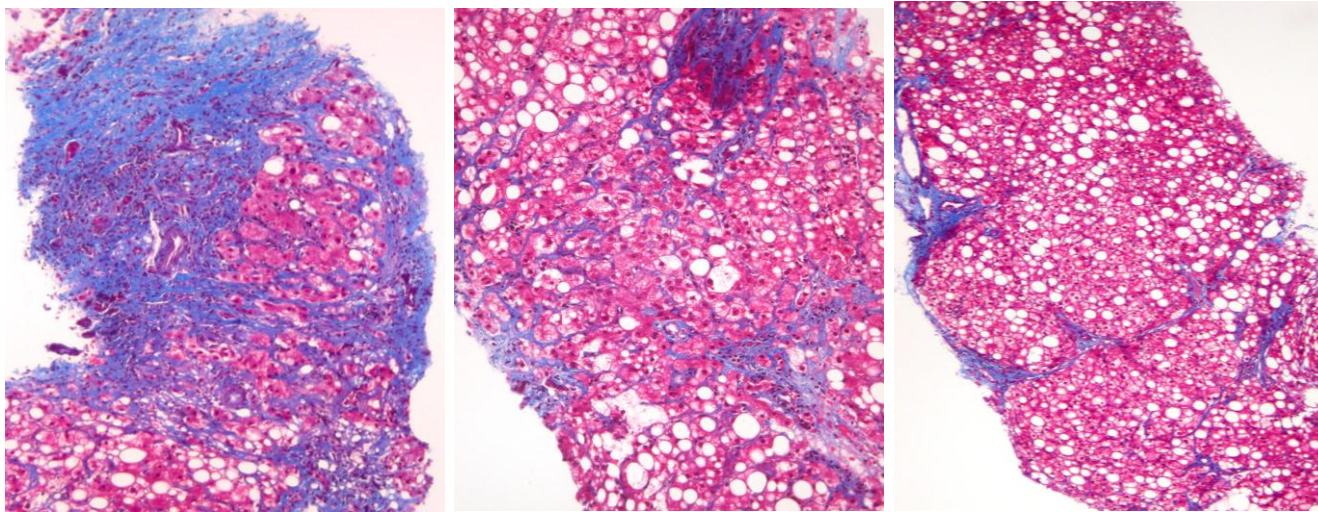
Degré de variabilité des lésions en lien avec l'échantillonnage

- Lésions de NAFLD relativement homogène entre les lobules ce qui atténue problème d'échantillonnage
- Lié à la longueur et diamètre du cylindre biopsique
- Foie sous capsulaire plus fibreux
- Variabilité minime pour stéatose, score d'activité NAS $>$ ou $=$ 5 fibrose, ballonnements pas présent dans 18 % des patients dans une étude dans un ensemble des biopsie



Réversibilité des lésions de stéatopathie non-alcoolique

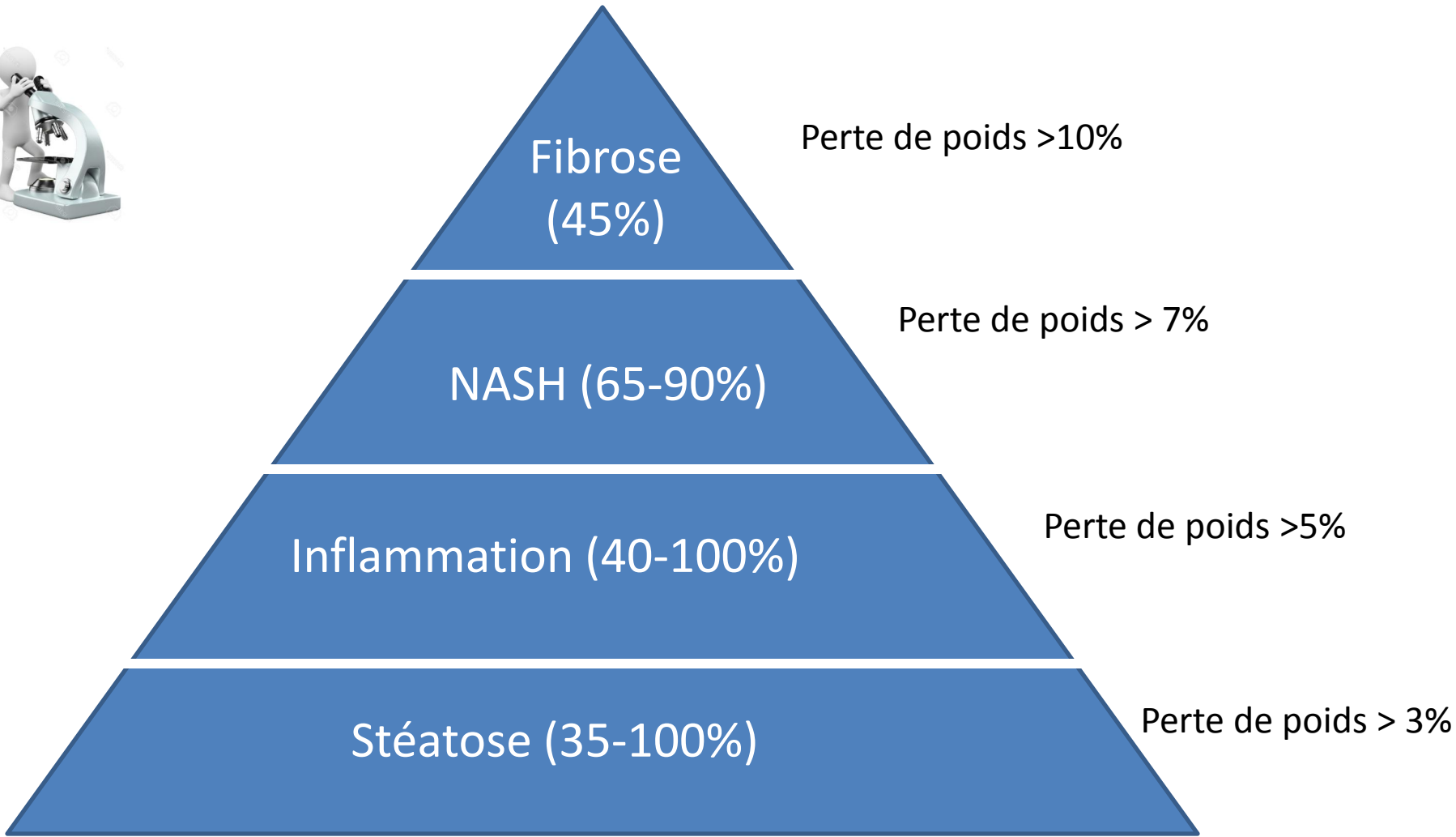
- Pas de tests non-invasifs validé
- Evaluation histologique



Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis



Eduardo Vilar-Gomez,^{1,2} Yadina Martinez-Perez,¹ Luis Calzadilla-Bertot,¹ Ana Torres-Gonzalez,¹ Bienvenido Gra-Oramas,³ Licet Gonzalez-Fabian,³ Scott L. Friedman,⁴ Moises Diago,⁵ and Manuel Romero-Gomez²



EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[☆]

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

- Other chronic liver diseases that may coexist with NAFLD should be identified as this might result in more severe liver injury (**B1**)

Be prepared to see the unforeseen

Most common concurrent diseases

- ° AFLD-Alcoholic fatty liver disease
- ° Drug-induced fatty liver disease
- ° Hepatitis C virus-associated fatty liver (genotype 3)
- ° Others
 - Haemochromatosis
 - Autoimmune hepatitis
 - Coeliac disease
 - Wilson's disease
 - A/hypo-betalipoproteinaemia lipomatrophy
 - Hypopituitarism, hypothyroidism
 - Starvation, parenteral nutrition
 - Inborn errors of metabolism (Wolman disease [lysosomal acid lipase deficiency])

EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease[☆]

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

Individuals with steatosis should be screened for secondary causes of NAFLD, including a careful assessment of alcohol intake. The interaction between moderate amounts of alcohol and metabolic factors in fatty liver should always be considered (A1)



- Alcool «hépatite OH»
- Obésité
- Diabète
- Hypercholestérolémie
- By-pass jéjunal
- Médicament



Nash vs Ash



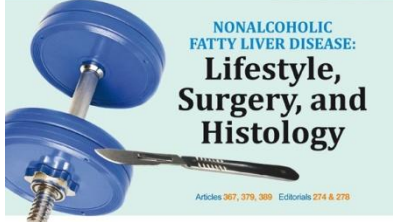
	NASH	ASH
Obliteration veine centrolob	Non	Oui
Polifération ductulaire	Faible	Oui
cholestase	Non	Oui
C Mallory-denk	+	+++
Noyaux glycogénique	++	peu
Stéatose microvesiculaores	<10% cas, focales	oui
Infiltrats PMN proéminants	non	+++
Lipogranulome portal	Oui	Non

Take home messages

- Biopsie hépatique: seule procédure qui aujourd'hui différencie sûrement NAFL vs NASH, malgré les limitations dues à la présence de la variabilité de l'échantillonnage
- Sévérité de fibrose: élément histologique déterminant le pronostic à long terme
- Distinction entre NASH et stéatose simple: en grande partie en raison de la plus grande probabilité de fibrose étant présent chez les patients avec NASH

Score dans stéatopathie non alcoolique

- Pas utiles en pratique clinique
- Intérêt pour standardisation des rapports de pathologie, surveillance réponse au traitement et/ou de la progression de la maladie et les essais cliniques.
- Cependant, le diagnostic de stéatopathie non alcoolique repose sur l'interprétation des divers résultats histologiques et patrons et, ne peut pas être remplacé avec un score



- 318 Use of Pentoxifylline in Treating Severe Acute Pancreatitis
- 350 Loss of Infliximab in Stool Predicts Nonresponse to Therapy in UC
- 398 Prediction of Outcomes in Patients With Alcoholic Hepatitis
- 407 Role of LRIG1 in Interstitial Cells of Cajal Ontogeny

2015

ALSO:
 • New Journal Sections: Teaching Cases 386, 390 & Guideline Patient Summaries 403
 • Review: The Clinical Spectrum of Esophageal Adenocarcinoma 392

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY

The Hierarchical Model of NAFLD: Prognostic Significance of Histologic Features in NASH

