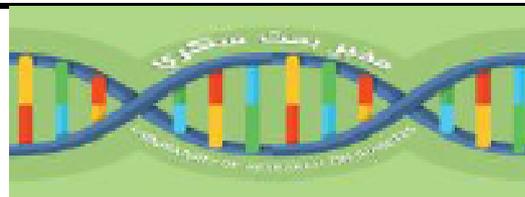




UNIVERSITY
ABOUBEKR
BELKAID



LABORATORY OF RESEARCH ON DIABETES

مخبر بحث سكري

« LAREDIAB »

Code ATRSS/DGRST N° W0417700

FACULTY OF MEDICINE BENAOUA BENZERDJEB

<https://larediab.univ-tlemcen.dz>

Mobile : 0770 218 100/ E-mail:ali.lounici@univ-tlemcen.dz



AMIWIT



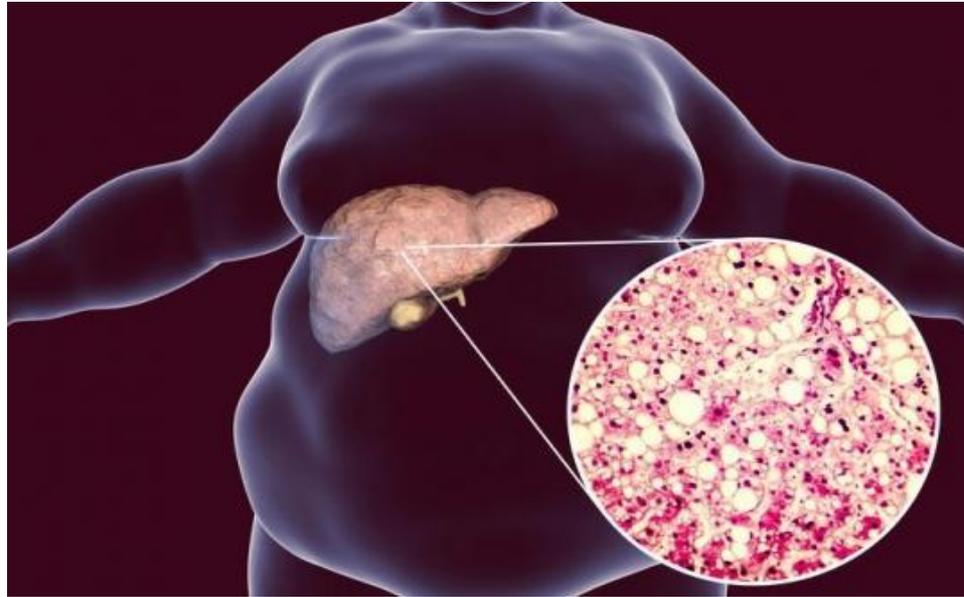
ACADEMIC HOSPITAL
TIDJANI DAMERDJI

جمعية الطب الداخلي للجامعي لولاية تلمسان

4th SEMINARY OF LAREDIAB

10th CONGRESS OF AMIWIT

Noninvasive methods for the assessment of liver fibrosis



Dr. BouabdAllah Kahouadji Nesrine

Maitre assistante en Médecine interne/CHU Tlemcen

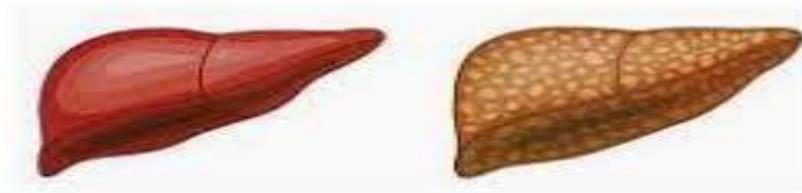
10 juin 2022

Introduction

- Le foie rôle clé dans l'homéostasie glucidique
- Au-delà des complications micro et macrovasculaires, le DT2 présente fréquemment cplcts hépatiq **«la stéatose hépatique »**
- Présence des cplcts hépatiqs est associée à plus d'événements cardiovasculaires

Définitions

- **NAFLD**: graisse intrahépatique liée à l'insulinorésistance, stéatose > 5 % à l'histologie ou > 5,6 % en quantification par spectroscopie ou IRM.
- Deux grandes entités :
 - **NAFL** stéatose isolée ou accompagnée d'une l° lobulaire minime
 - Et la **NASH** stéatose avec l° lobulaire et ballonnisation des hépatocytes... forme agressive... fibrose...cirrhose et ses cpct.



Foie sain

Foie gras

Épidémiologie

- 1^{ère} cause de maladie chronique du foie, 1^{ère} cause cirrhose
- Prévalence > 25 % de la population mondiale
- NAFLD: $\frac{1}{4}$ à $\frac{1}{3}$ des CHC surviennent sur un foie non-cirrhotique

Facteurs de risque



- **Obésité**

- Associée DT2 SAS SOPK: associées a une prévalence plus importante;
- Neanmoins BMI<30kg/m², voire < 25kg/m² mais ayant une accumulation de **graisse viscerale**, peuvent également présenter une authentique NAFLD .
- Enz hépatiq et/ou l'échographie: bilan de routine

Facteurs de risque

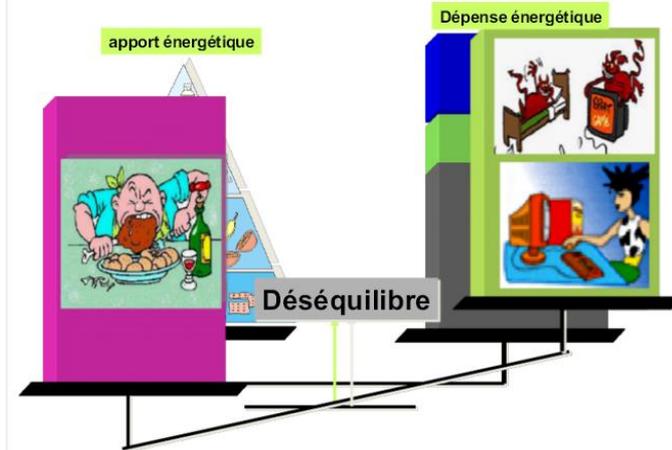
- **Hygiène de vie:**

- Une alimentation riche en calories, l'excès de graisses (saturées), sucres raffinés, de boissons sucrées, un apport élevé en fructose,
- Et la «Western Diet»

- **Facteurs génétiques**

- **Insulino-résistance**

HOMA: ($[\text{glycémie en mmol}] * [\text{insulinémie en mU/ml}] / 22,5$) peut servir de marqueur d'insulino-résistance.



Facteurs de risque

- **Le Diabète Type 2**

- Est étroitement lié à la sévérité de la NAFLD et sa progression.
- NAFLD augmente de 2 à 5 x le risque de développer un DT2
- Doit être recherchée, quel que soit le niveau des enzymes hépatiques

Diagnostic

- **Histologie** d'une PBH méthode de référence
- **PBH invasive**, prévalence élevée de la maladie
- **Dg:**
 - fx d'arguments clinq et paraclinq
 - Exclusion des autres causes

Dg d'éliminat°

Eliminer les autres causes de stéatose hépatique

- Boissons alcoolisées (≥ 30 g/j chez l'homme, ≥ 20 g/j chez la femme),
- TRT steatogenes (CTC systemique, MTX, tamoxifene, amiodarone)
- Et les autres causes d'hepatopathies chroniques.

Tableau 2 : Causes secondaires de stéatose

Médicaments

- Corticostéroïdes
- Tamoxifène
- Inhibiteurs calciques
- Amiodarone
- Estrogènes
- Tétracyclines
- Anti-rétroviraux anti-VIH

Nutritionnelles/Chirurgicales

- Bypass Jéjuno-iléal
- Nutrition parentérale totale
- Jeune prolongé
- Malnutrition protéique

Maladies génétiques ou métaboliques

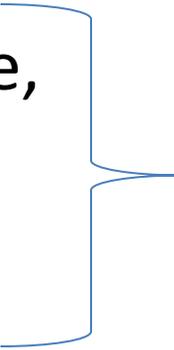
- Maladie de Wilson
- Hypo-bétalipoprotéïnémie
- Syndromes lipodystrophiques
- Maladie de Weber- Christian
- Maladie de Wolman
- Maladie de dépôt des esters de cholestérol

Toxines industrielles

CDD et dg

- CDD

- stéatose hépatique a l'imagerie,
- une cytolyse chronique,
- une hyperferritinémie



**contexte
dysmetabolique et
d'insulino-resistance**

- Découverte fortuite

Stéatose hépatique a l'imagerie

- Foie hyperéchogène: « brillant », blanc
- Par comparaison entre le foie et le parenchyme rénal droit



Stéatose hépatique a l'imagerie

- Aspect brillant diffus
- Parfois localisé: stéatose « focale », nécessite les mêmes investigation sauf si très minime
- Ne refoule pas les vaisseaux

Liver Foie

[B] 0.0
G53
E07

VESSICULE
Gallbladder

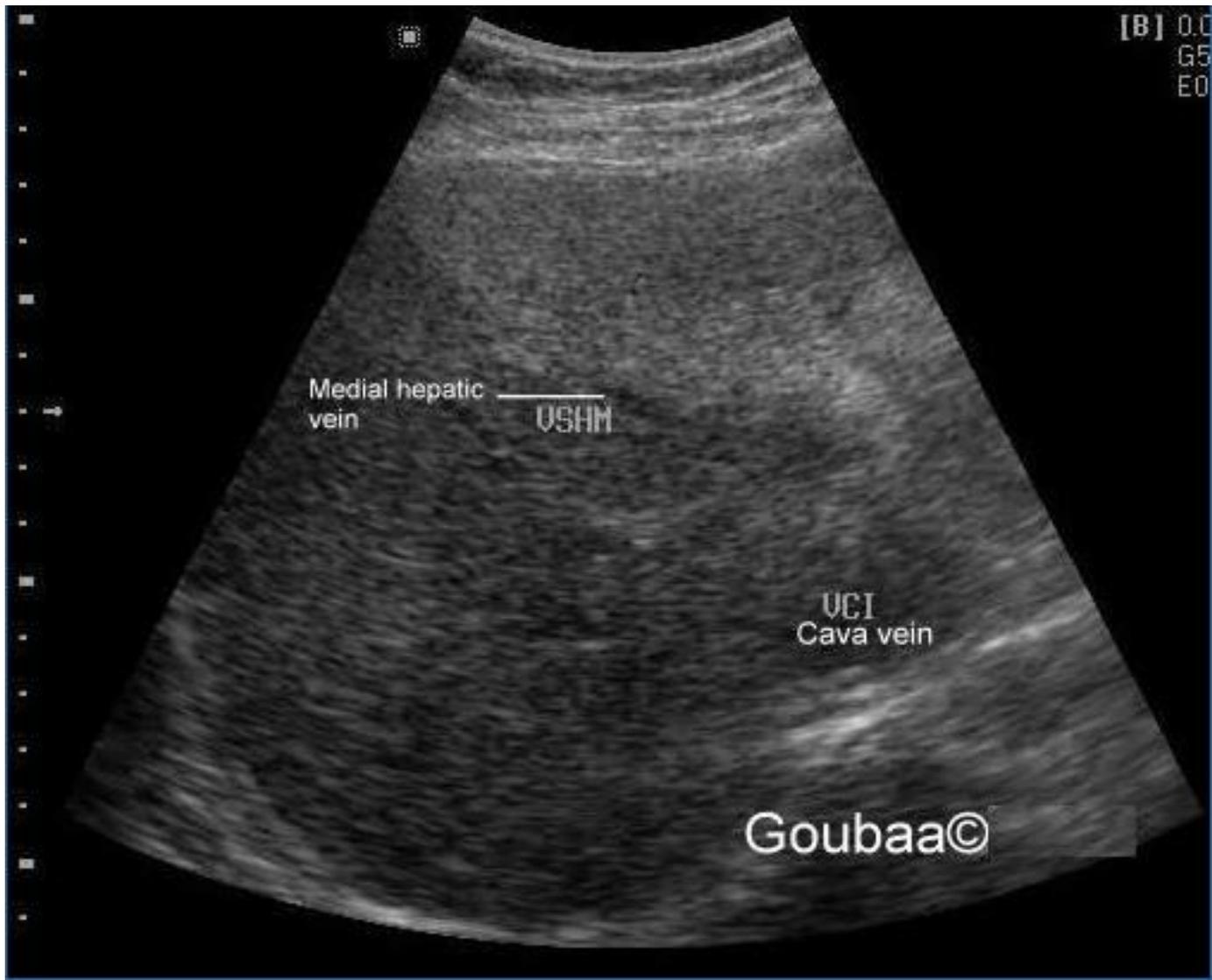
Left Liver
FOIE GAUCHE

FOIE
Liver



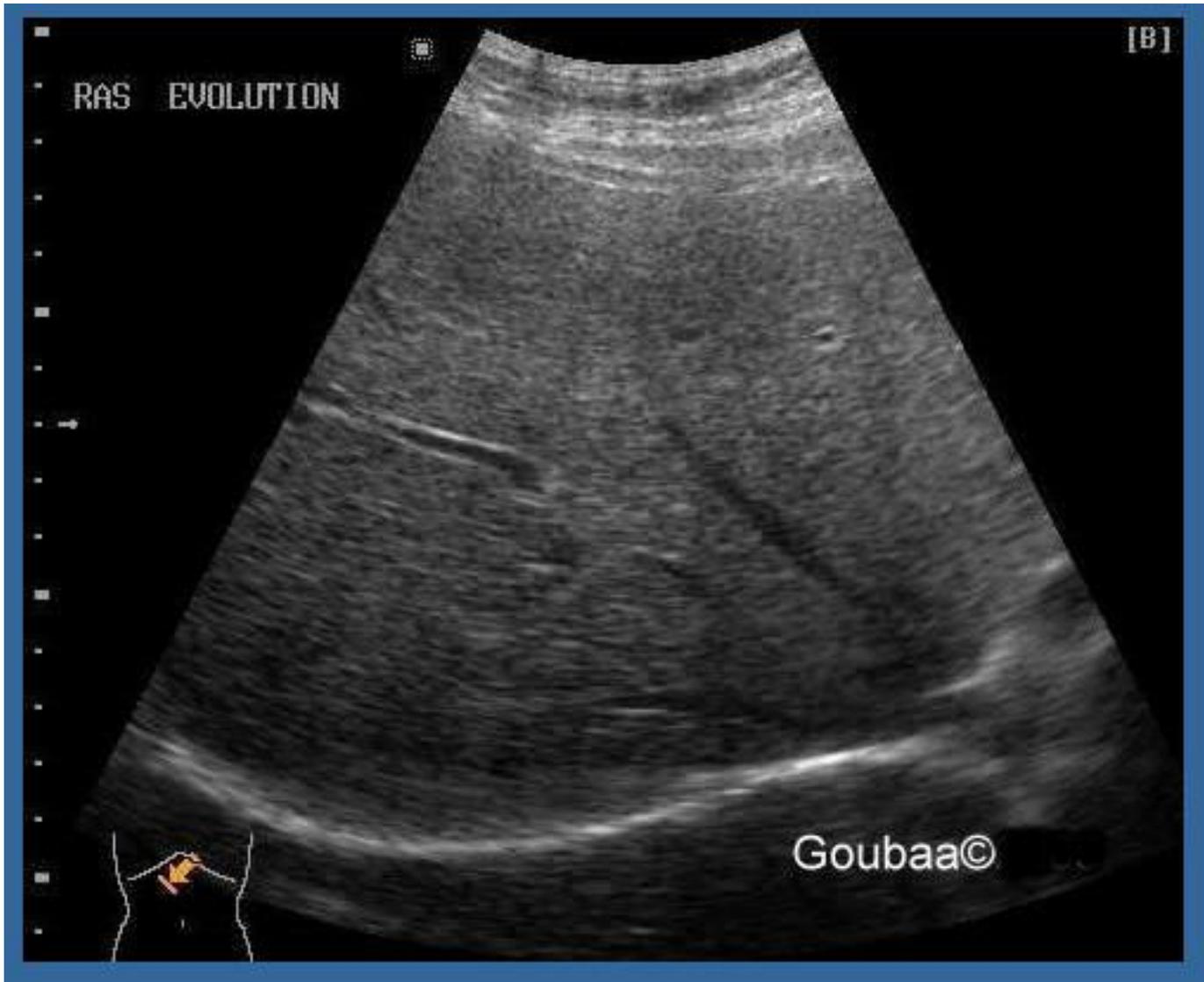
Goubaa©







1 an après



3ans après

Cytolyse

- Modérée $< 5N$ et prédominante sur les ALAT
- $ASAT/ALAT > 1$... cirrhose.
- Taux N de transaminases peut coexister avec des formes sévères de NAFLD
- Cytolyse ...éliminer autres causes
- L'EASL recommande de rechercher la NAFLD dvt tte persistance d' élévation d'enz hptiq

Cholestase

L'hyperferritinémie

- le plus svt $< 1\ 000\ \mu\text{g/l}$
- CST $< 45\%$
- Secondaires: Alcoolisme chronique, sd I°, hyperthyroïdie, cancers et hémopathies, hémolyse, myolyse

Évaluation de la sévérité

- Histologie

Steatose, inflammation lobulaire, inflammation portale, ballonnisation hepatocytaire, **fibrose**, corps de Mallory, mega-mitochondries, noyaux glycogéniques, lipo-granulomes.

Évaluation de la sévérité

- Méthodes non invasives

Tests sanguins de fibrose et l'élastographie

Tests sanguins de fibrose

- **NAFLD Fibrosis Score NFS** (Variables: âge, IMC, hyperglycémie/diabète, ASAT, ALAT, plaquettes, albumine)
- **FIB4** (âge, ASAT, ALAT, plaquettes)
- **Deux seuils diagnostiques**
 - NFS < -1,455, FIB4 < 1,30, VPN > 90% d'exactitude
 - (NFS > 0,676, FIB4 > 2,67) VPP 67%

Tests sanguins de fibrose

- Les tests sanguins specialises les plus connus sont:

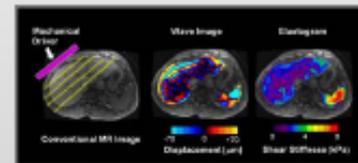
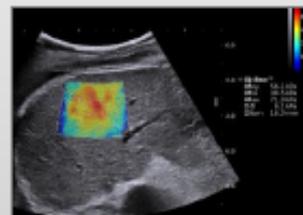
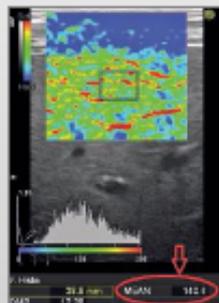
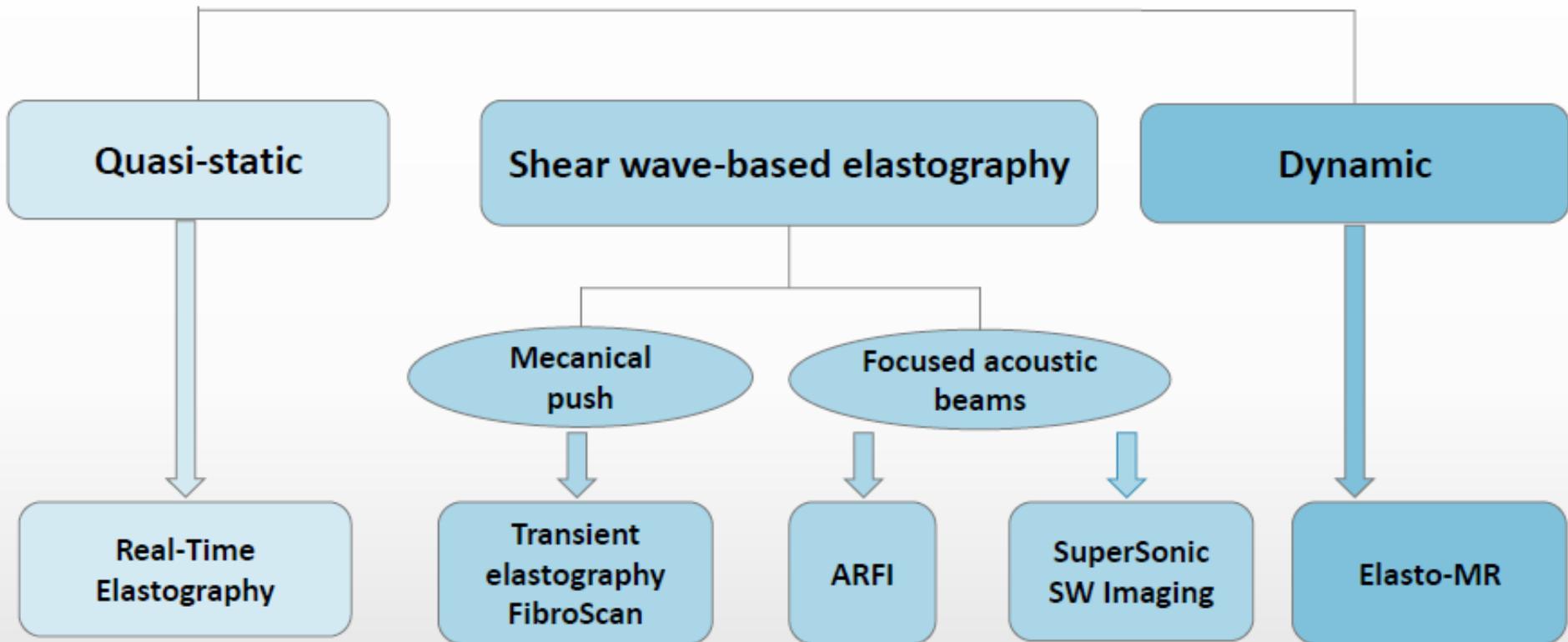
- **Fibrotest**

- » L'alpha-2-macroglobuline
- » L'haptoglobine
- » L'apolipoproteine-A1
- » La bilirubine totale
- » Le g-glutamyl-transpeptidase

- **Fibrometre**

- » L'alpha2-macroglobuline
- » L'acide hyaluronique
- » La numération plaquettaire
- » Le taux de prothrombine
- » L'aspartate amino-transférase
- » L'alanine amino-tranférase
- » L'urée
- » La bilirubine

Elasticité hépatique



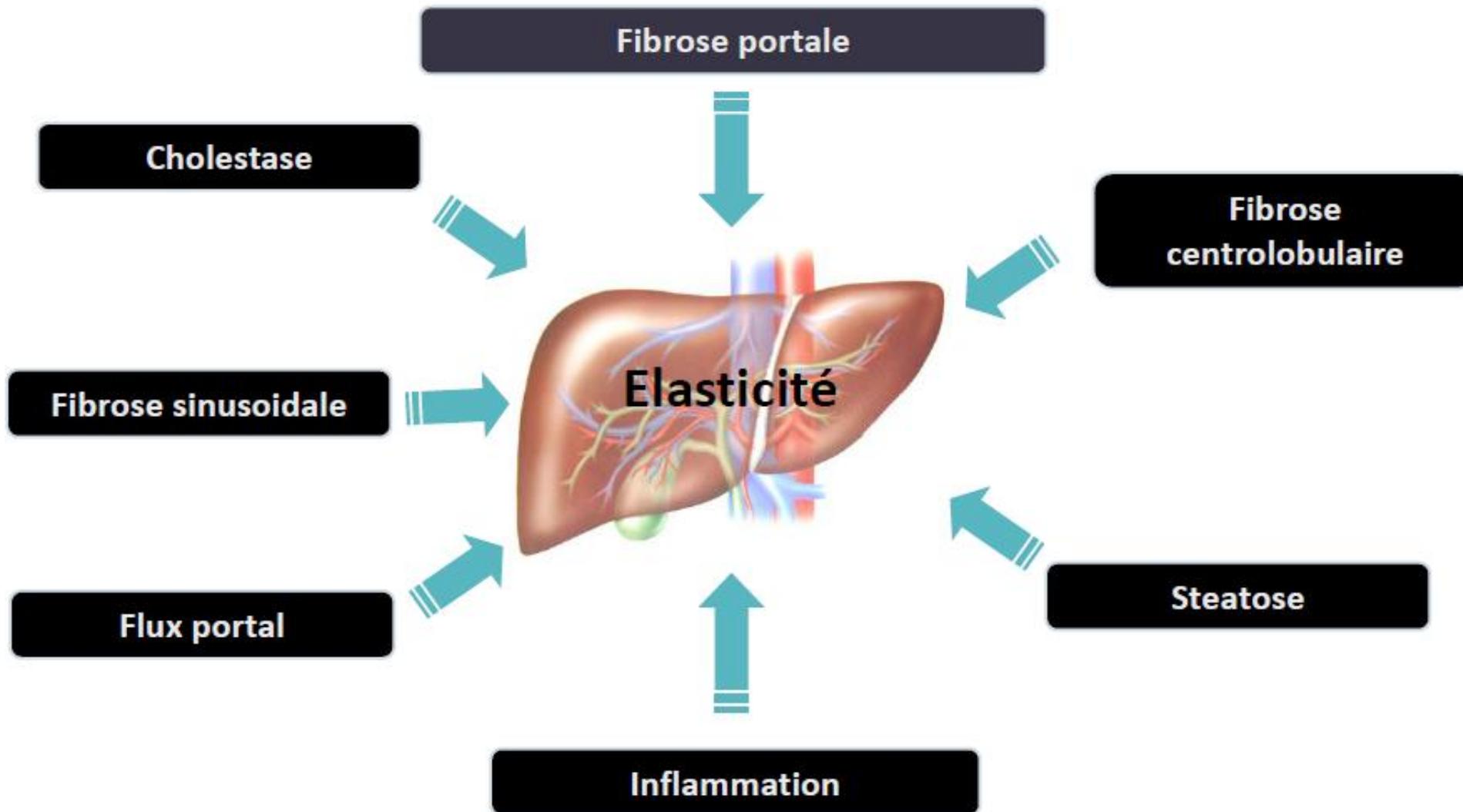
Mesure de l'élasticité hépatique par ultrasons



FibroScan – ARFI - SSI

Etre à jeun depuis au moins 2 heures

L'élasticité hépatique ne reflète pas que la fibrose hépatique



Élastométrie hépatique

- **Le FibroScan** (faux-positifs : inflammation hépatique, stéatose, cholestase, insuffisance cardiaque, condition post-prandiale)



Élastométrie hépatique

- **Le FibroScan** L'élastographie impulsionnelle (faux-positifs : inflammation hépatique, stéatose, cholestase, insuffisance cardiaque, condition post-prandiale)
- **L'élastométrie ultrasonore** (deux techniques ont été largement évalués ARFI de Siemens et SWE de Supersonic image)
- **L'élastographie par résonance magnétique**

SSI

Elle est basée comme le FibroScan[®] et l'ARFI sur des principes d'élastométrie impulsionnelle, mesurant la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement dans les tissus (figure 4).

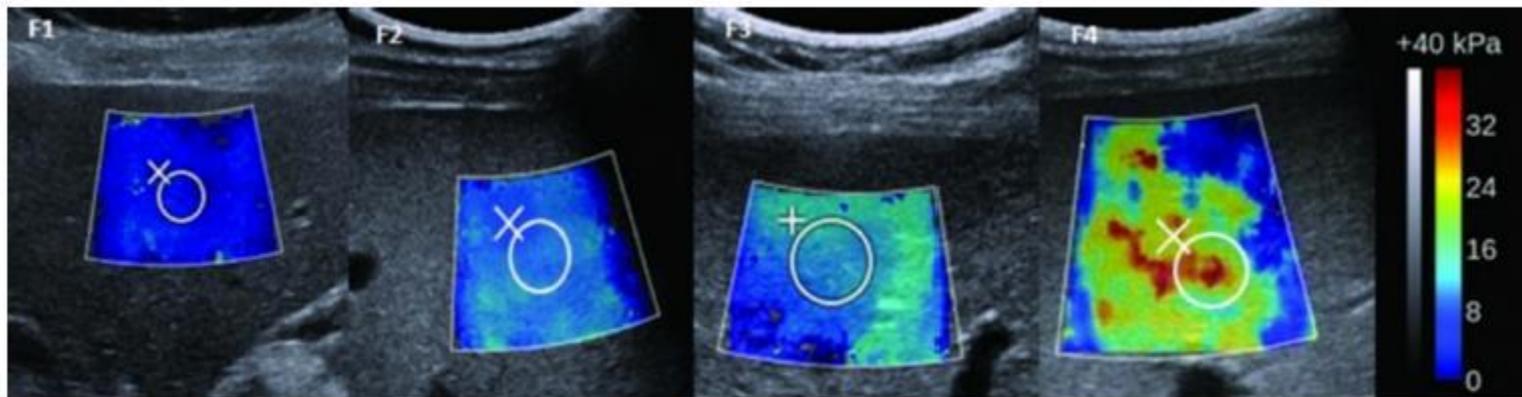


Figure 4. Élastographie Shear Wave : les différents stades de fibrose en cartographie couleur.

SSI

- Contrairement à l'ARFI ou au FibroScan[®] où **une seule onde de cisaillement** est émise de façon temporaire et à une fréquence prédéterminée
- L'échographe génère alors une **cartographie en temps réel de l'élasticité**, pixel par pixel, codée en couleur dans une image superposée au mode B standard

SSI

- **Une échelle de couleur ajustable indique le niveau d'élasticité des tissus : de très mou (bleu) à très dur (rouge).**
- **Les mesures peuvent être réalisées rétrospectivement à partir de l'image ou du cineloop sauvegardé. Les données sont fournies en m/s ou en kPa.**
- **Cette technique a déjà été validée dans le sein (95), le muscle (96) et la cornée**

SSI: Déroulement de l'examen

- Permet de réaliser dans un premier temps une analyse **morphologique du foie** (et/ou de la rate) avec analyse doppler puis dans un deuxième temps **l'élastographie**.
- La sonde est positionnée dans **l'espace intercostal au niveau du foie droit** (et de manière identique et symétrique à gauche en cas de mesure splénique) et la **fenêtre d'acquisition est placée à plus de 1 cm sous la capsule**, à distance des gros vaisseaux.

SSI: Déroulement de l'examen

- **Une ROI de 15 mm** de diamètre est positionné au centre de la cartographie en couleur qui doit être homogène.
- Il est essentiel **d'attendre deux à trois secondes** pour que le signal se stabilise avant d'effectuer la mesure.
- Les mesures sont effectuées en **respiration douce, sans inspiration profonde**. La moyenne des valeurs d'élasticité de **3 mesures** est ainsi obtenue (avec la moyenne des 3 déviations-standard).
- Les mesures sont classées comme échec si le signal obtenu dans la Q-Box est hétérogène lors de toutes les acquisitions.
- Cette fenêtre d'acquisition 2D fournit une approche qualitative de la dureté du tissu par cartographie en couleur.

SSI: Avantages

- Technique **facile, rapide et indolore.**
- **Une bonne reproductibilité intra-observateur.**
- **La reproductibilité inter-observateur.**
- **Les résultats sont disponibles immédiatement**, le système est intégré à un échographe standard avec possibilité **de coupler dans le même temps l'élastographie et l'analyse morphologique hépatique et splénique, pour rechercher des signes de cirrhose, d'HTP et pour dépister des lésions focales.**
- La technique **permet un contrôle visuel** avec la possibilité **d'éviter des structures vasculaires**
- L'étude est à la fois qualitative et quantitative, **en temps réel** mais avec la **possibilité d'effectuer plusieurs mesures a posteriori sur des images sauvegardées dans le système.** Il est aussi possible de choisir la taille de la «Q-Box». **Les mesures sont exprimées en mètre par seconde ou en kilopascal.**
- **Le choix d'élargir la ROI** permet de refléter plus facilement l'hétérogénéité du foie des patients cirrhotiques et d'obtenir des mesures d'élastographie plus représentatives

SSI:Inconvénients

- La durée d'apprentissage
- La qualité du remplissage couleur de la boîte est directement **dépendante de la qualité de l'image échographique en mode B.**
- La **fiabilité des mesures** nécessite donc **une bonne résolution spatiale** en mode B de la zone explorée.
- Ces **difficultés** se rencontrent notamment quand **l'IMC>29** et ce surtout pour la mesure de valeurs spléniques.
- Le **taux d'échec** des mesures hépatiques est évalué aux alentours de **2% à 10,4% en mesure hépatique**

Elastographie et FIB-4 au coeur du diagnostic non invasif des NAFLD à risque

Une **étude internationale** a examiné la précision sur le plan **pronostique** de la fibrose avancée F3-4 évaluée par le test biologique FIB-4 et de l'élasticité ou dureté du foie évaluées par la technique du Fibroscan, par rapport à celle de l'histologie hépatique, en terme de prédiction des **événements liés au foie** (ELF) dans cette affection métabolique.

- **Référence**

Boursier, J, Hagström A, Eksedt M et coll. : Non-invasive tests accurately stratify patients with NAFLD based on their risk of liver-related events. J Hepatol., 2022 ;76: 1013 – 1020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.12.031>

Elastographie et FIB-4 au coeur du diagnostic non invasif des NAFLD à risque

- Au total, **1 057 patients** atteints de NAFLD ont été inclus dans une cohorte multicentrique.
- Parmi ces patients, **594** ont également bénéficié d'une **biopsie** hépatique initiale.
- Le **critère de jugement** principal de l'étude au cours du suivi était la survenue **d'ELF**, un critère composite associant les complications de la cirrhose et/ou le carcinome hépatocellulaire.
- **FIB4 et élastographie** ont montré **une bonne précision** pour la prédiction des ELF, avec des indices C de Harrell $> 0,80$ ($0,817$ vs $0,878$, $p = 0,059$).

Elastographie et FIB-4 au coeur du diagnostic non invasif des NAFLD à risque

- Dans le sous-groupe des patients biopsiés, la **fibrose histologique et le Fibroscan ne sont pas significativement différents** (indices 0,932 vs 0,881, $p = 0,164$), ***alors que le FIB4 est meilleur pour la prédiction des ELF.***
- FIB4 et élastométrie restent des marqueurs prédictifs indépendants des ELF dans l'ensemble de la cohorte de l'étude.

L'élastographie a une précision pronostique similaire à celle de la biopsie hépatique

- Les résultats de ce travail confirment que le test sanguin **FIB4** et **l'élastographie** stratifient correctement la dureté du foie et le risque de complications hépatiques cliniques dans la stéatose.
- La méta-analyse récente de Mozes (gut 2022), réalisée à partir de 37 études et de 5735 patients confirme la valeur de cette combinaison séquentielle de marqueurs non invasifs et définit de plus des seuils théoriques, inférieur pour exclure une fibrose avancée et supérieur pour exclure la cirrhose.

Valeurs normales d'élasticité hépatique

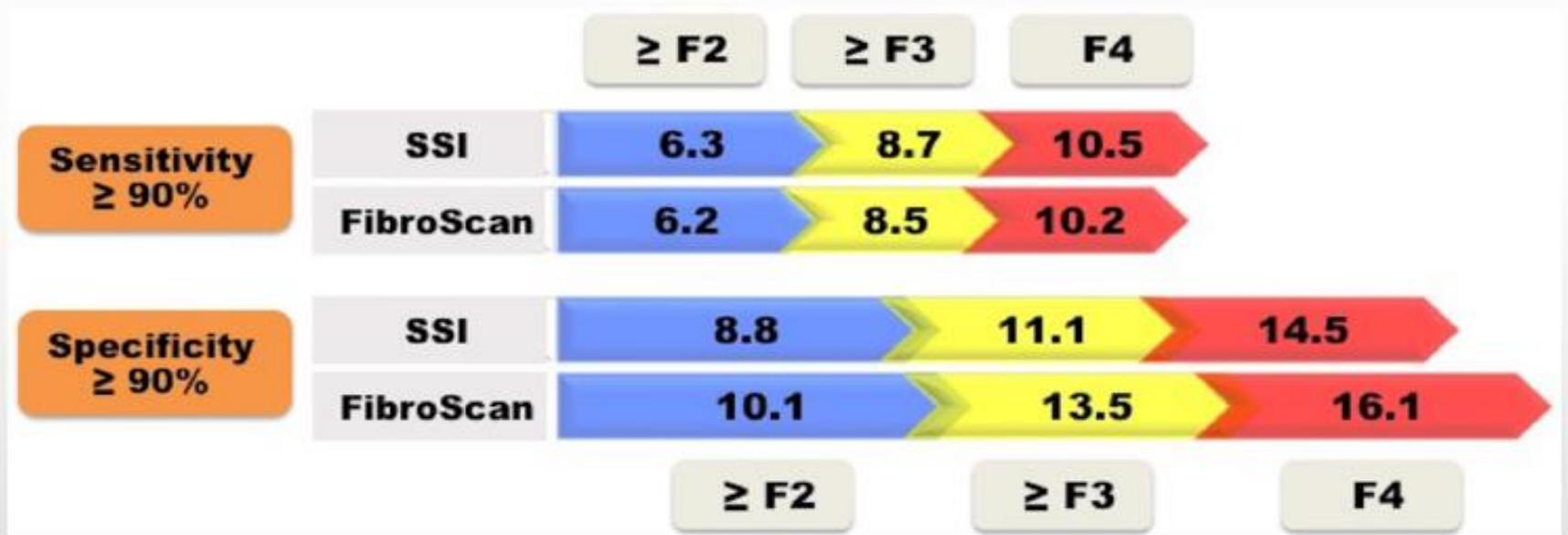
	Fibroscan	ARFI	SSI
Unités	kPa	m/s	kPa
Extrêmes	2 - 75	0.5 – 4.4	
Valeurs normales	< 5	0,85 - 1,25	< 5

Fibroscan

Sonde S1 : périmètre thoracique <45 cm

Sonde S2 : périmètre thoracique 45 – 75 cm

Valeurs seuils selon les appareils Fibroscan/SSI



Dg fibrose hépatiq

	Elsatométrie	Fibroscan
Sensibilité	79 % à 97 %	81 % à 95 %,
Spécificité	81 % à 87 %	77 % à 96 %

• l'EASL propose de confirmer le diagnostic de fibrose avancée et de cirrhose par une biopsie hépatique en fonction du contexte clinique

• Performance si deux méthodes non invasives sont concordantes

Elastométrie et suivi de la fibrose hépatique

- Dans le cas où il existe une hépatopathie connue, l'élastographie pourrait permettre d'éviter la biopsie pour le suivi évolutif et l'évaluation sous traitement.

Surveillance

- Tous les 2 ou 3 ans pour les patients ayant une NAFL sans facteur de risque de progression:
 - Âge > 50 ans,
 - DT2
 - Sd métabolique,
 - HTA
 - Cytolyse hépatique
- Tous les ans pour les patients avec une NASH et/ou une fibrose.

Suspicion de stéatose métabolique*

Evaluer la consommation d'alcool
Et les autres causes (VHB, VHC, médicaments..)

FIB-4

70%

Age <65: FIB-4 < 1.3
Age >65: FIB-4 < 2

1.3/2 à 2.67

> 2.67

Adresser au spécialiste

Règles HD
Répéter le FIB4 annuel

Fibroscan

Sonde M > 7.9 kPa
Sonde XL > 7.2 kPa

> 12 kPa

PBH

Cirrhose

*Surpoids/obésité, diabète de type 2, lipodystrophie VIH, cytolysse, stéatose à l'échographie.

Conclusion

- **L'élastographie hépatique et FIB4** stratifient avec précision les patients stéatosiques en fonction de leur risque d'évènements liés au foie.
- Ces tests non invasifs peuvent être utilisés en soins primaires et sont des **alternatives crédibles** à la biopsie pour identifier la fibrose hépatique et les patients nécessitant une prise en charge spécialisée