



11-13
SEPT.
2024

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE



Modification des acteurs de l'hémostase dans la stéatose hépatiques (MASLD) Seulement une conséquence ?

Mickael Rosa

UMR1011

Equipe 2 : Pathologies cardiaques, anomalies de flux sanguin et hémostase

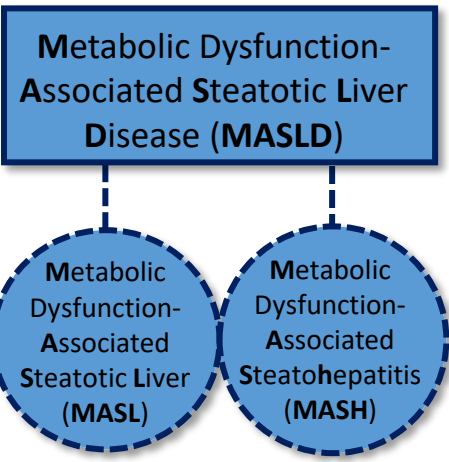


ANR



NAFL, NAFLD, NASH, MASLD, MASH, MetALD ...: Un nouvelle nomenclature

Steatotic Liver Disease (SLD)



MASLD and increased alcohol intake (MetALD)

MASLD predominant			ALD predominant
140/210	210	280	350/420
Weekly alcohol intake (g)			
MASLD predominant			ALD predominant
20/30	30	40	50/60
Average daily alcohol intake (g)			

Alcohol-Associated (related) Liver Disease (ALD)

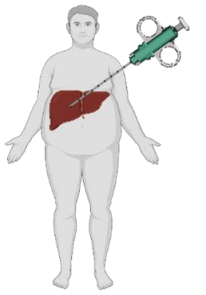
Specific etiology SLD

Cryptogenic SLD

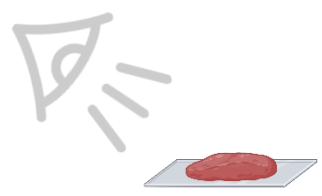
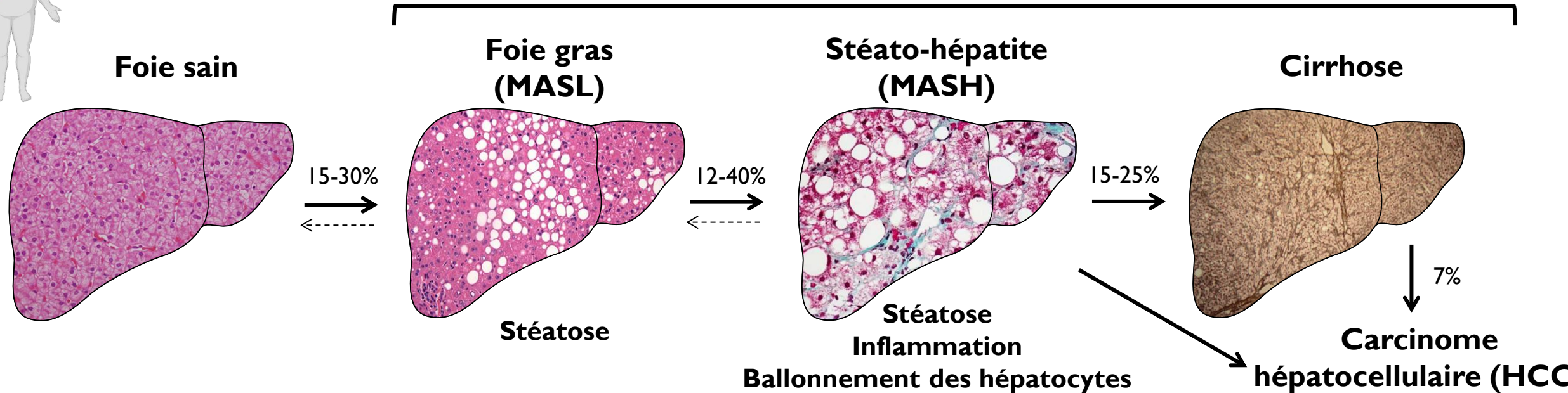
- Drug-Induced Liver Injury (DILI)
- Monogenic diseases
- Miscellaneous

MASLD : Maladies du foie chroniques et évolutives

NAFLD → MASLD
 NASH → MASH



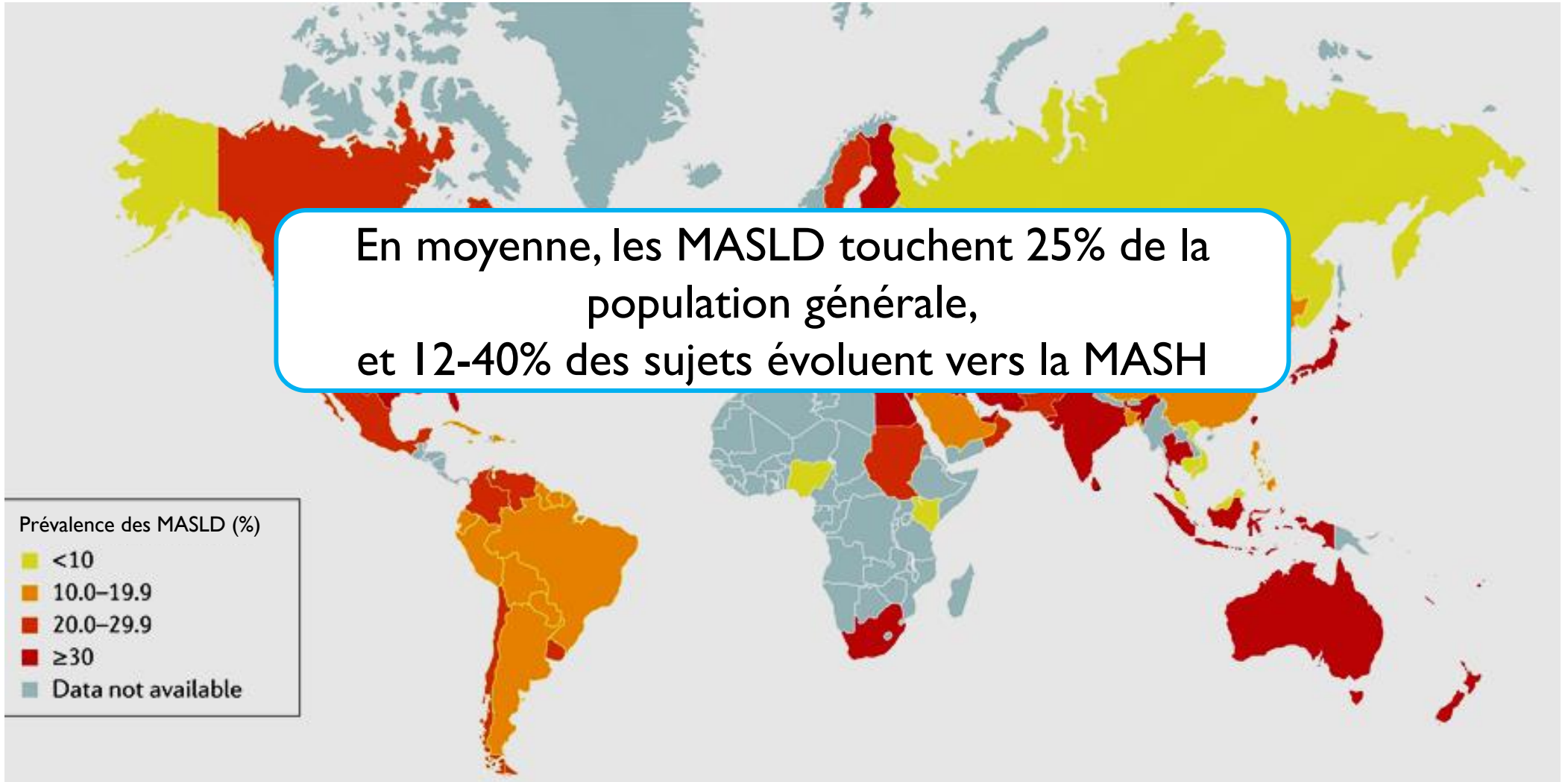
MASLD



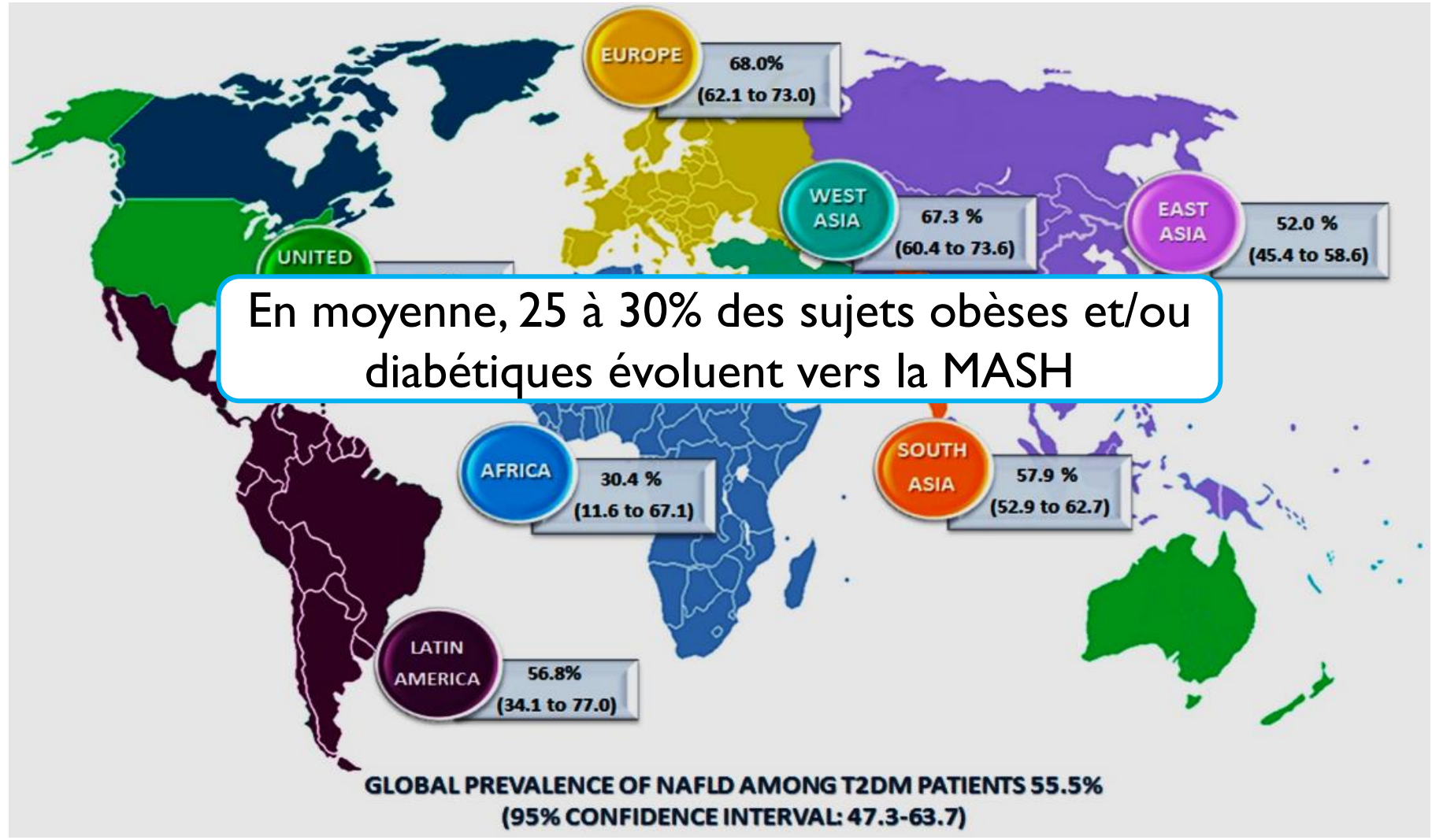
Paramètres de diagnostic de la MASH :
 établissement du score de gravité NAS



Prévalence des MASLD



Comorbidités des MASLD : obésité et diabète de type II





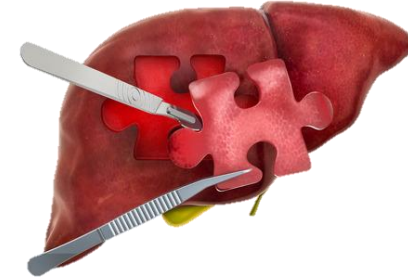
Traitement des MASLD

Perte de poids



Peu d'efficacité

Transplantation hépatique



Dernier recours (maladie ++ avancée)



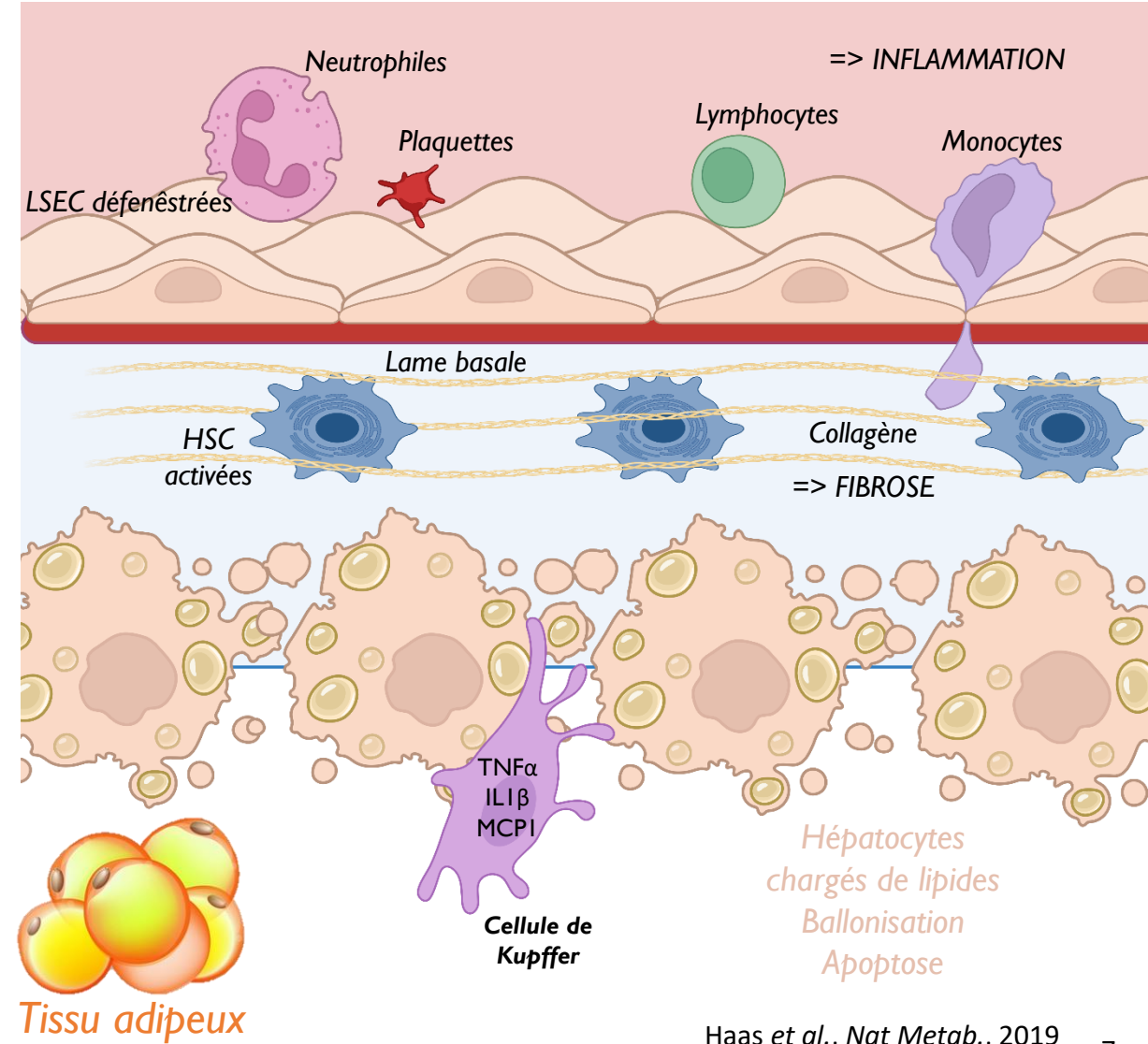
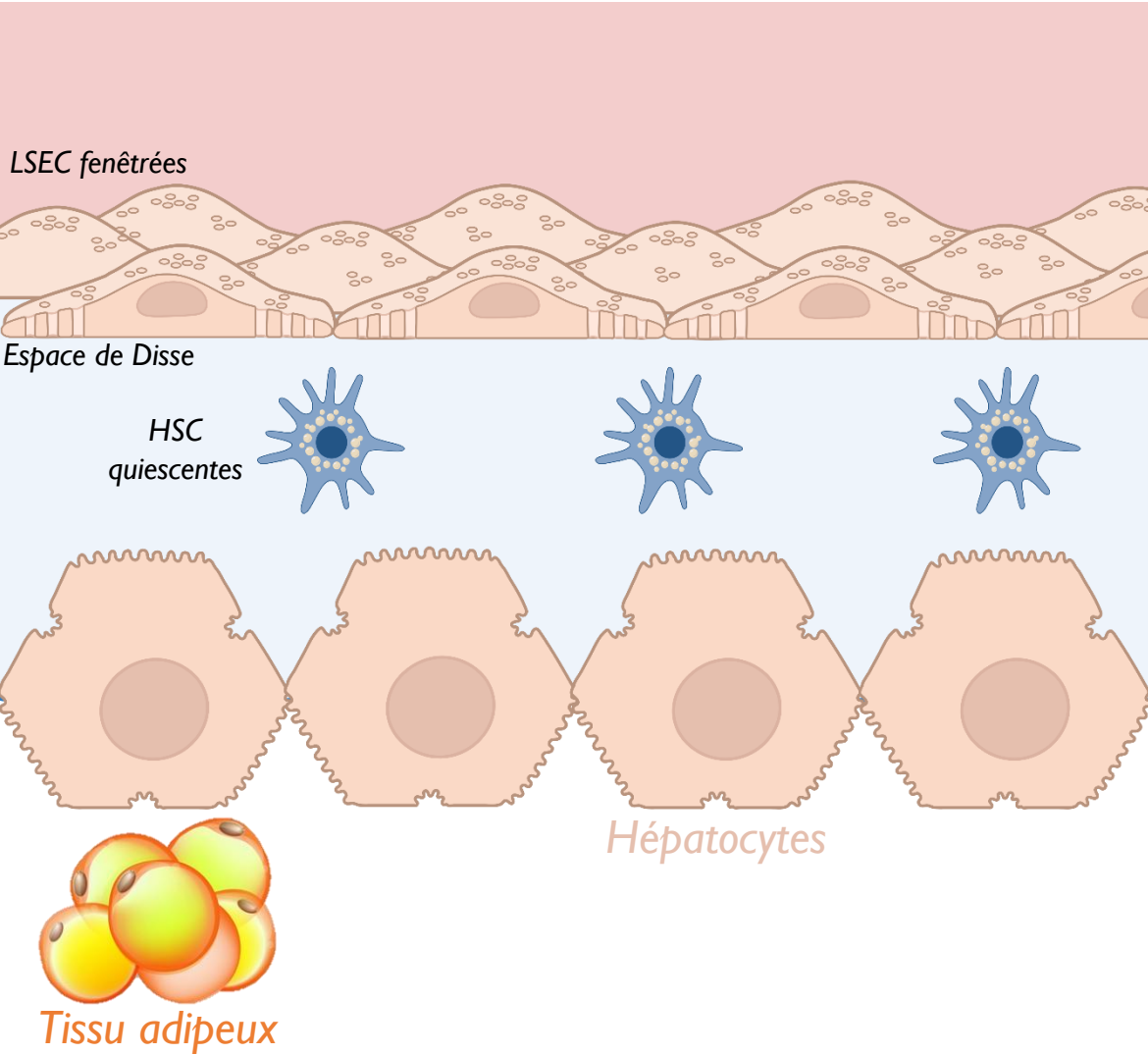
Acte invasif et réservé à une catégorie particulière de patients

Traitement pharmacologique



Aucun médicament actuellement sur le marché

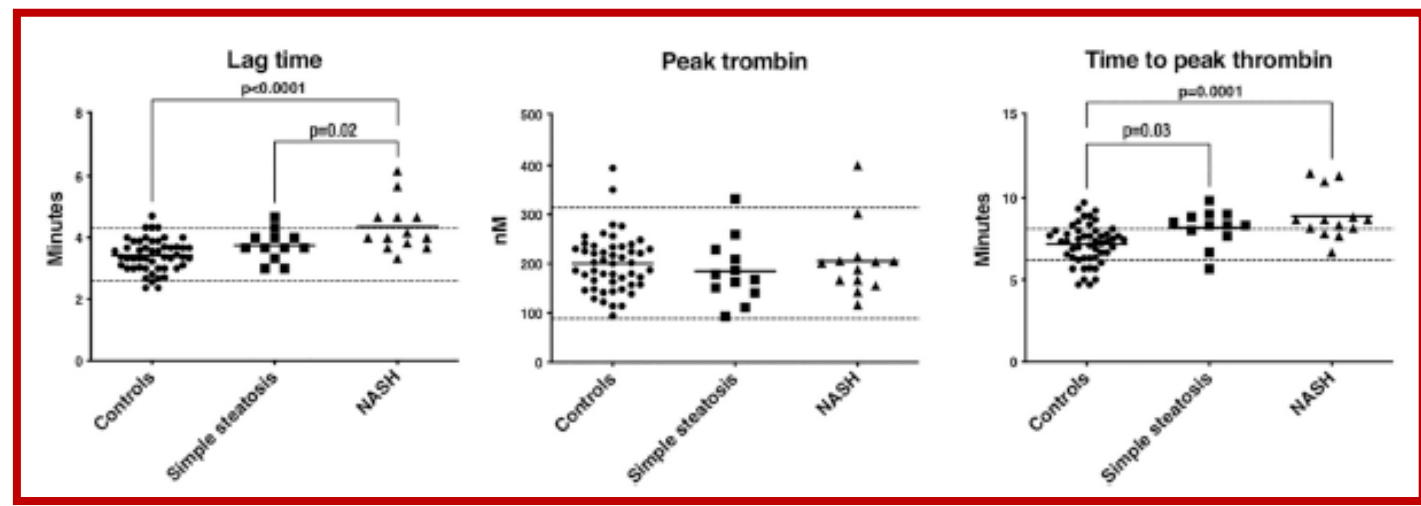
Complexité des mécanismes de développement des MASL



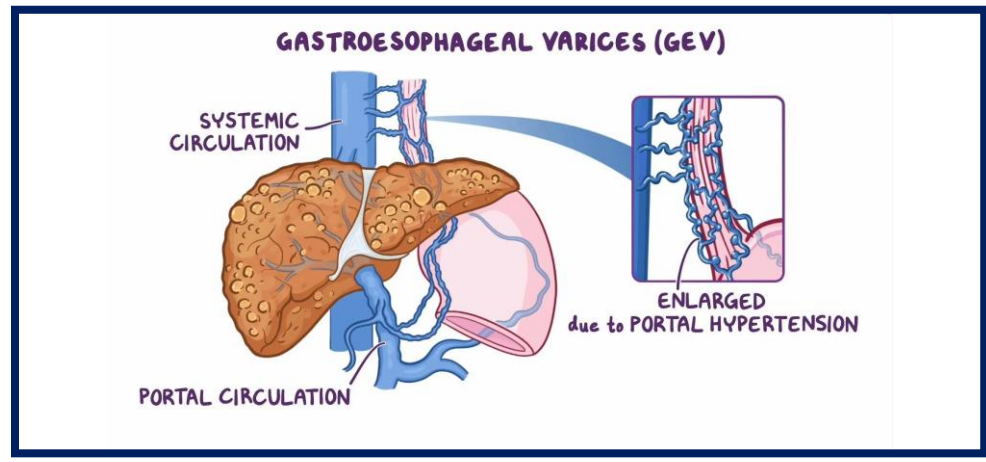
Balance hémostatique des patients avec une maladie hépatique

Balance hémostatique des patients avec une maladie hépatique

Littérature ambivalente :



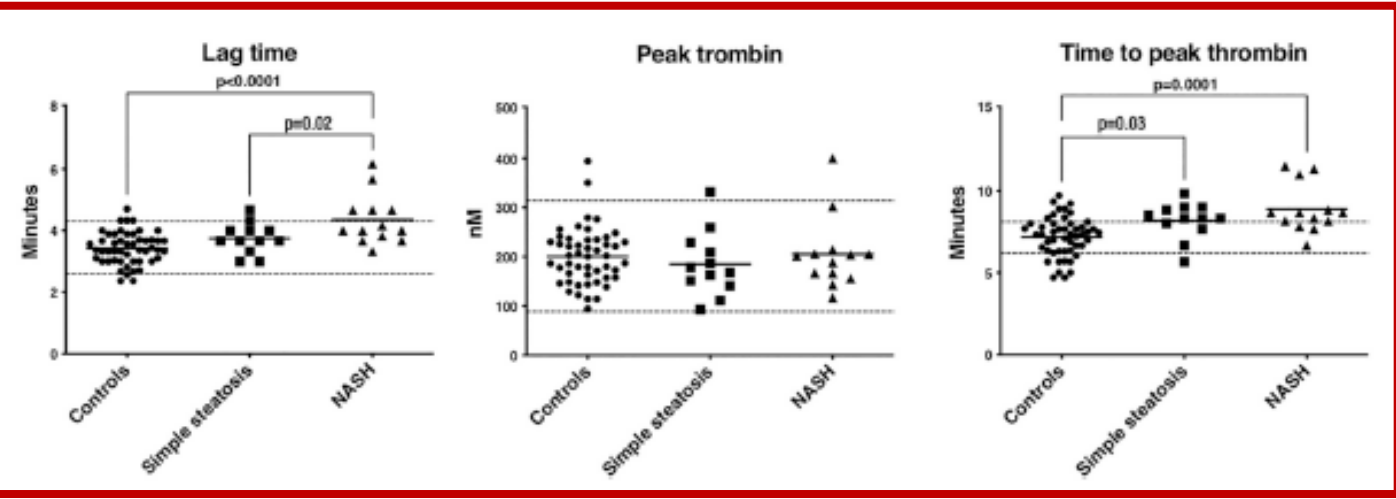
Etat d'hypocoagulation des patients MASH ?



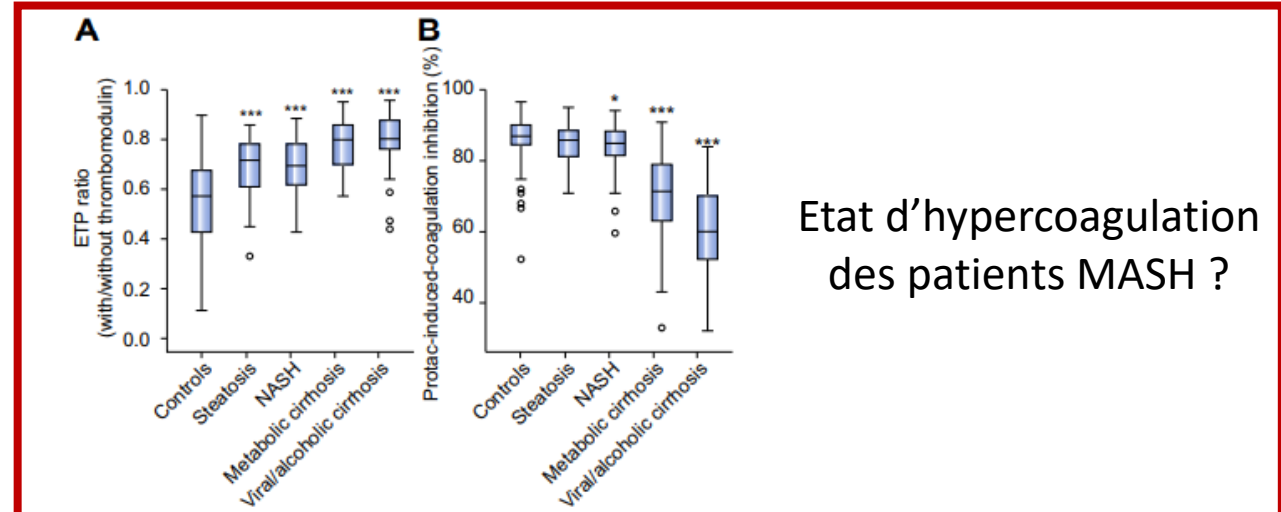
Hémorragies de varices gastro-oesophagiennes

Balance hémostatique des patients avec une maladie hépatique

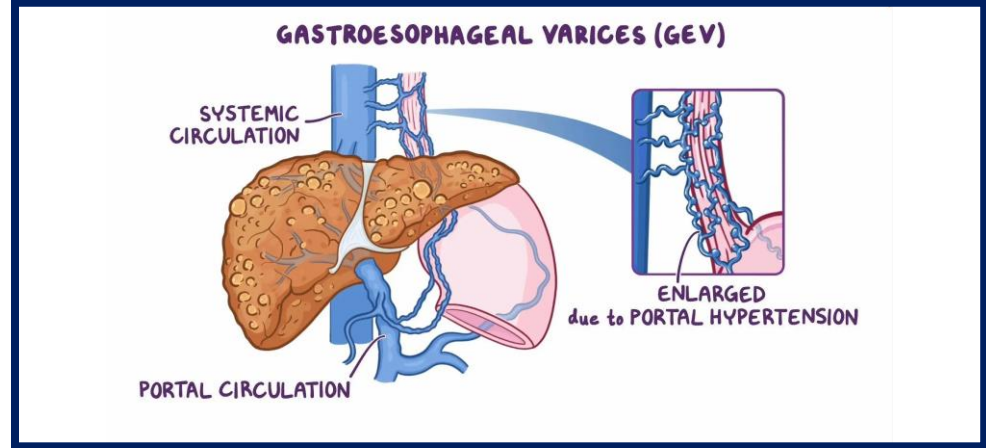
Littérature ambivalente :



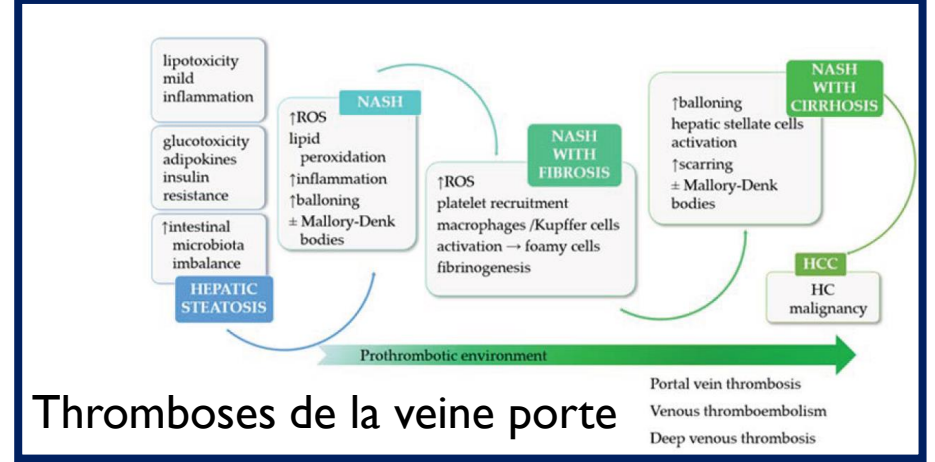
Etat d'hypocoagulation des patients MASH ?



Etat d'hypercoagulation des patients MASH ?



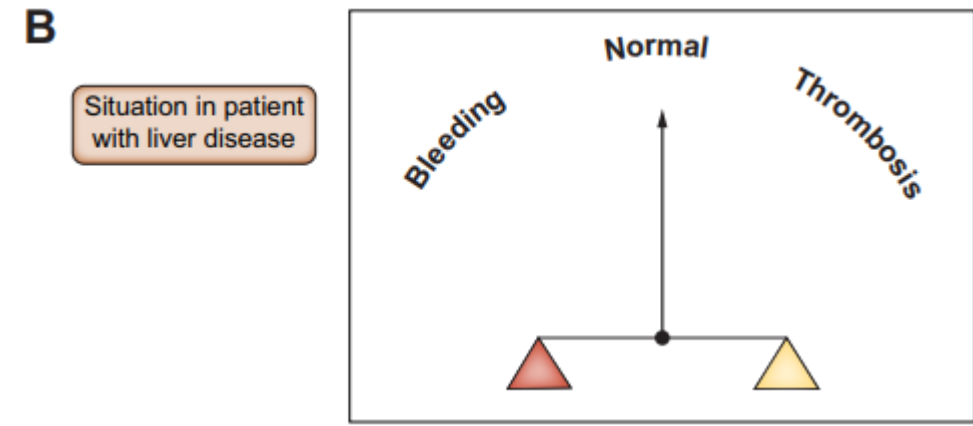
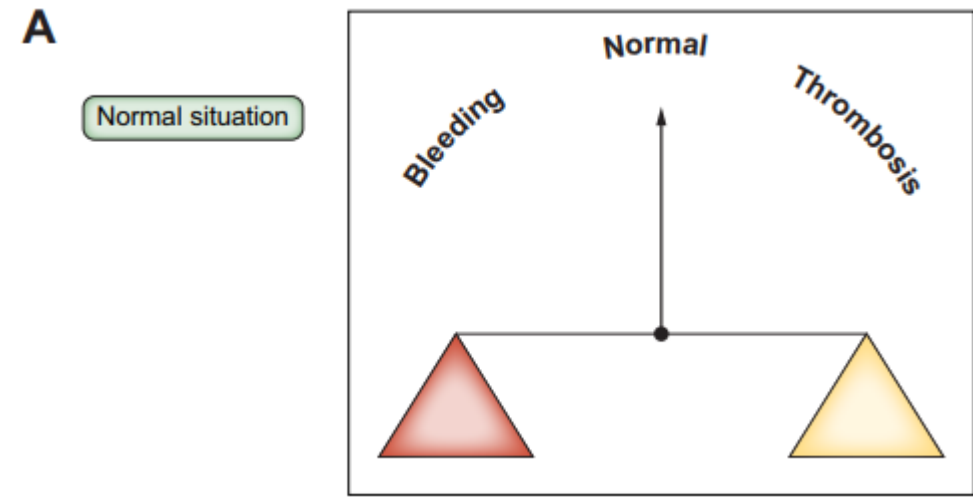
Hémorragies de varices gastro-oesophagiennes



Thromboses de la veine porte

Balance hémostatique des patients avec une maladie hépatique

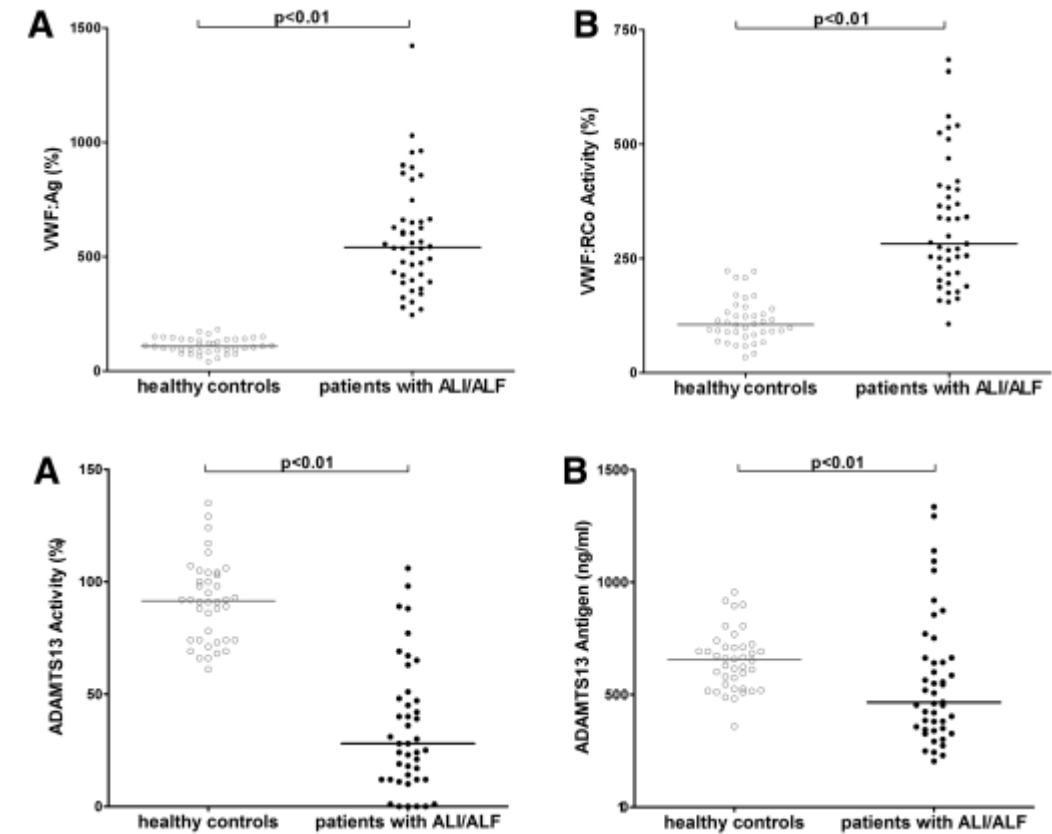
Vers un consensus ?



Haemostatic changes promoting bleeding	Rebalance	Haemostatic changes promoting thrombosis
<ul style="list-style-type: none"> • Thrombocytopenia • Platelet function defects • Enhanced production of nitric oxide and prostacyclin 	<p>Primary haemostasis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elevated levels of VWF • Decreased levels of ADAMTS-13 • Platelet activation by endotoxemia
<ul style="list-style-type: none"> • Low levels of coagulation factors II, V, VII, IX, X, and XI • Vitamin K deficiency • Hypo- and dysfibrinogenemia 	<p>Secondary haemostasis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Elevated levels of FVIII • Decreased levels of protein C, protein S, antithrombin, α2-macroglobulin, and heparin cofactor II • Prothrombotic fibrin clot structure
<ul style="list-style-type: none"> • Low levels of α2-antiplasmin, factor XIII, and TAFI • Elevated tPA levels 	<p>Fibrinolysis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Low levels of plasminogen • Elevated PAI-1 levels

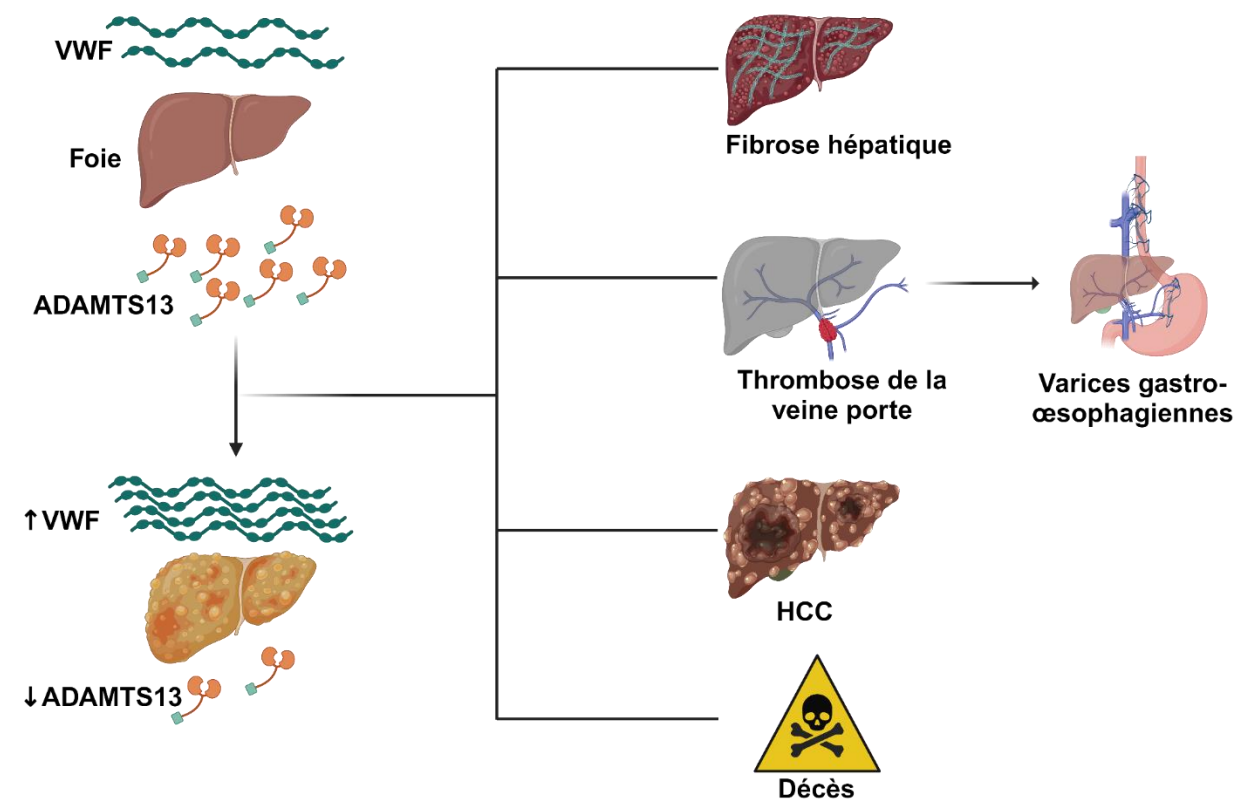
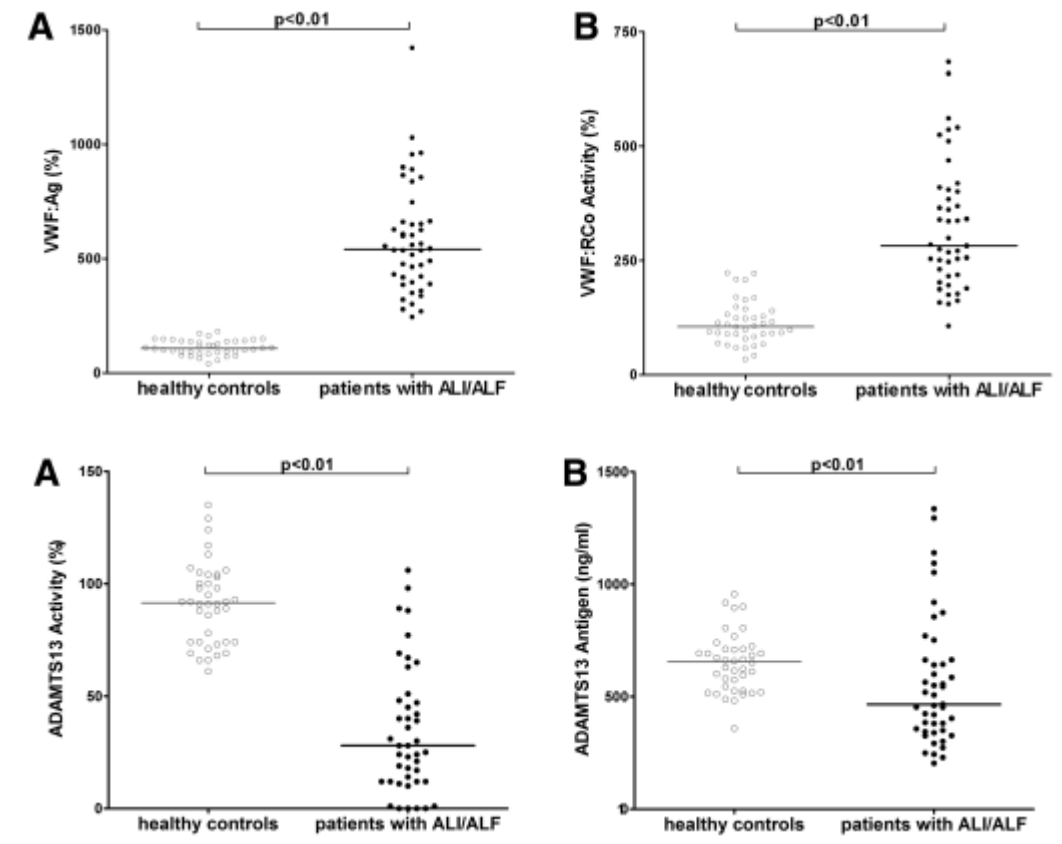
MASLD ET HÉMOSTASE PRIMAIRE

Implication de VWF et ADAMT13 :



MASLD et hémostasie primaire

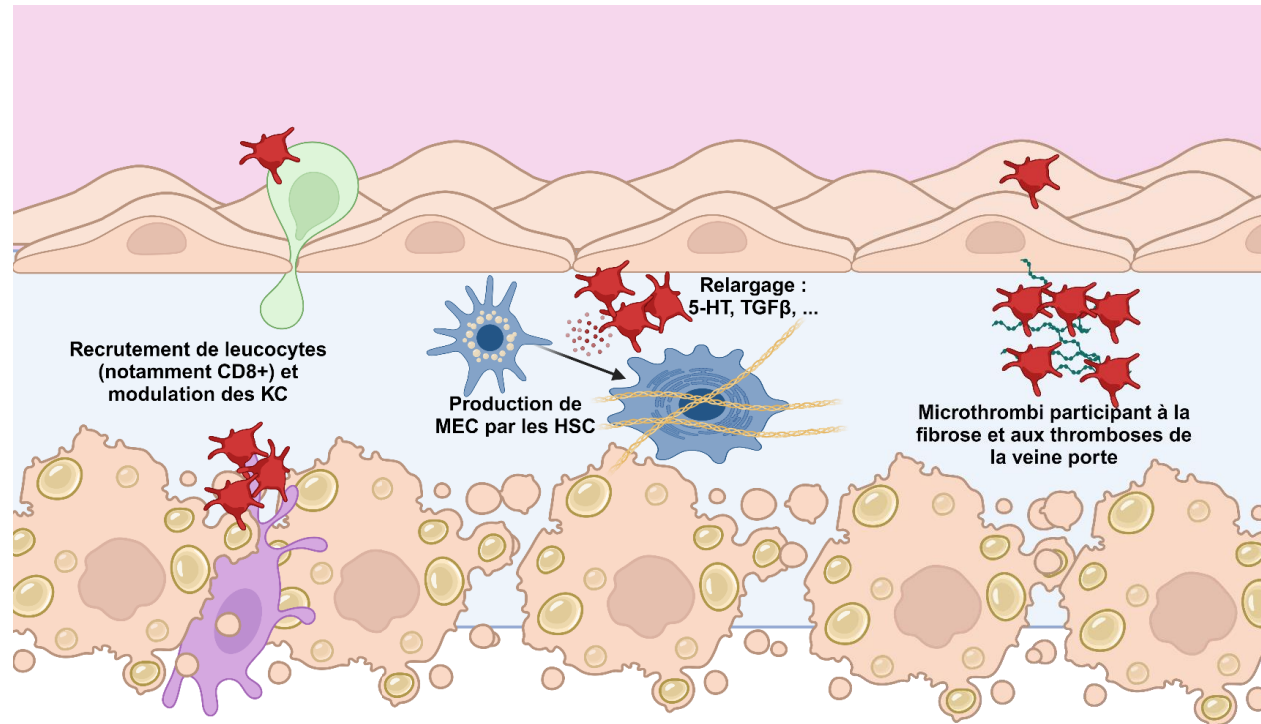
Implication de VWF et ADAMT13 :



Plaquettes dans les MASLD

Pourraient participer de l'initiation de la stéatose jusqu'aux stades tardifs de fibrose hépatique

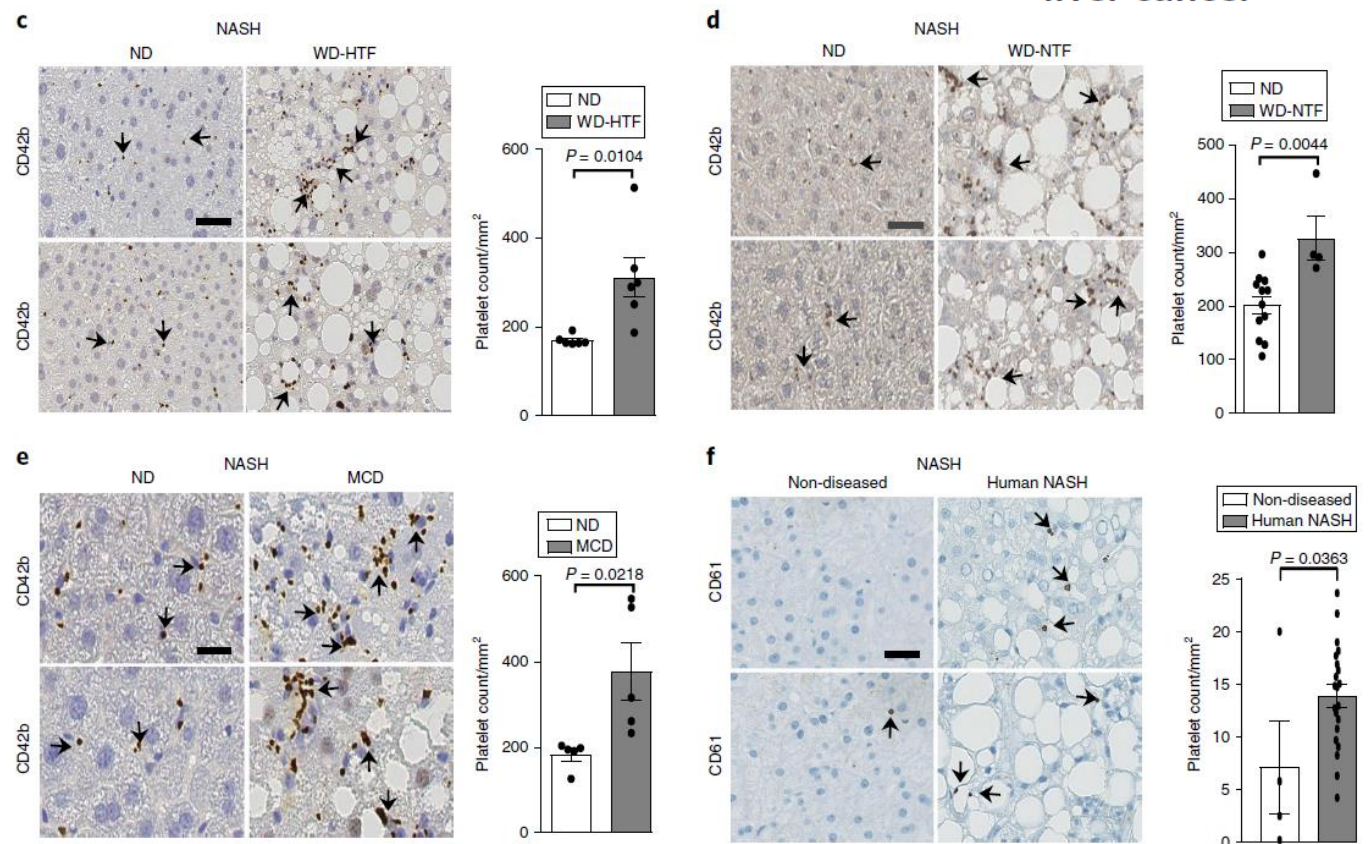
- Initiation : Participation au recrutement des cellules immunitaires circulantes => inflammation
- Interactions avec les cellules immunitaires résidentes : Kuppfer cells
- Participation à la fibrose par la formation de microthrombi en lien avec l'augmentation locale de VWF + relargage de TGF stimulant la production de collagène par les HSC



Plaquettes dans les MASLD

- Peu d'effet dans MASLD, surtout impliquées dans MASH
- Accumulation dans le foie MASH

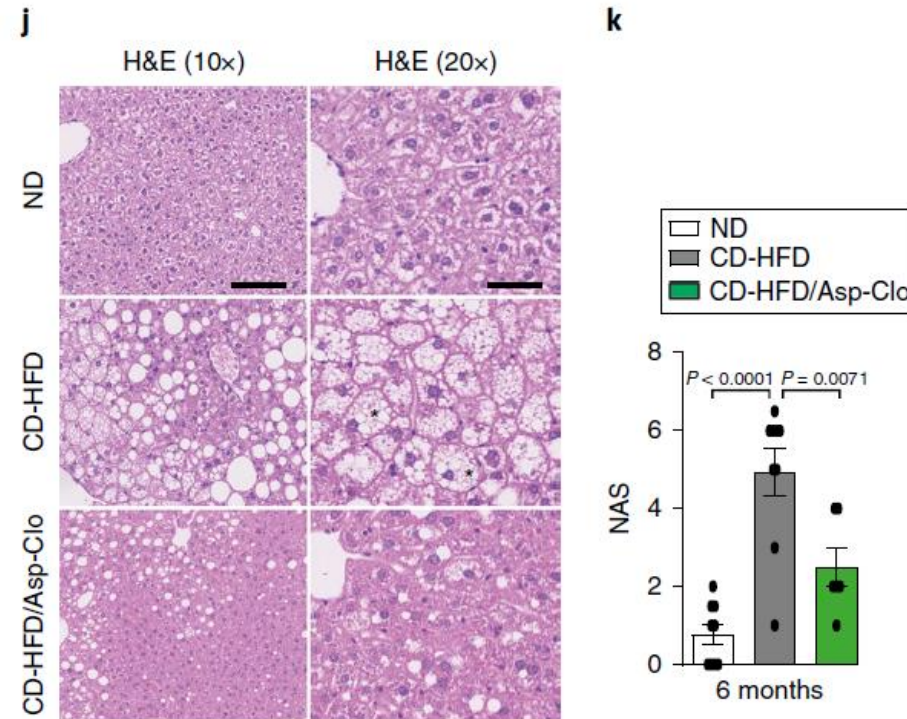
Platelet GPIb α is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer



Plaquettes dans les MASLD

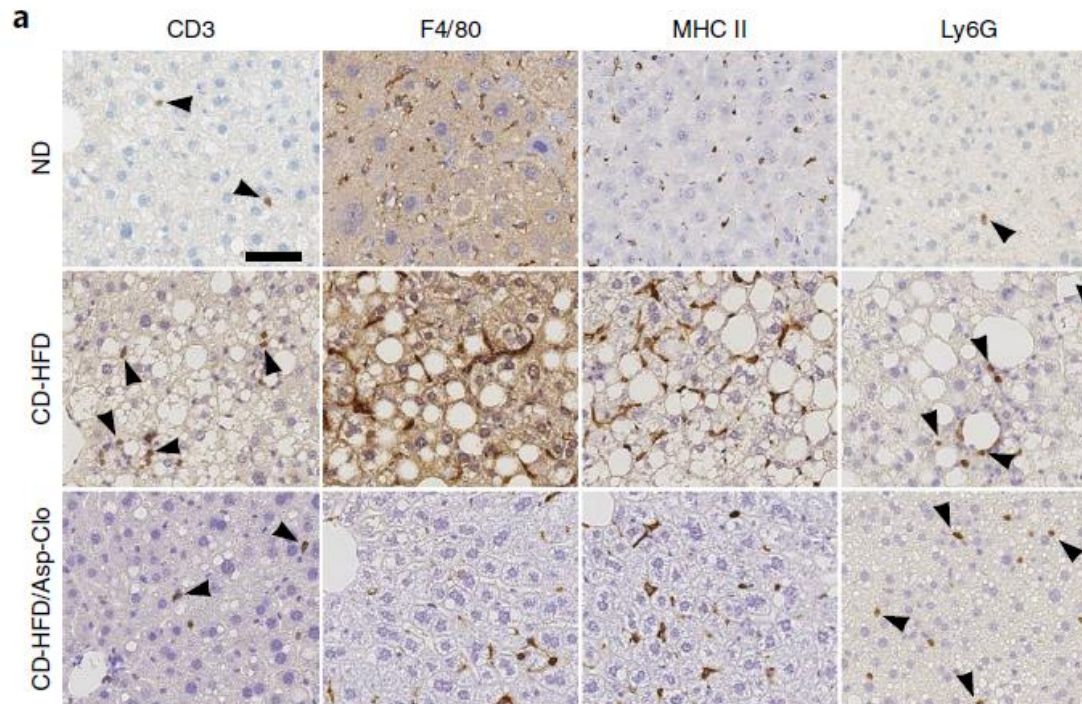
- Peu d'effet dans MASLD, surtout impliquées dans MASH
- Accumulation dans le foie MASH
- Traitement Aspirine/Clopidogrel ralentit le développement

Platelet GPIb α is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer

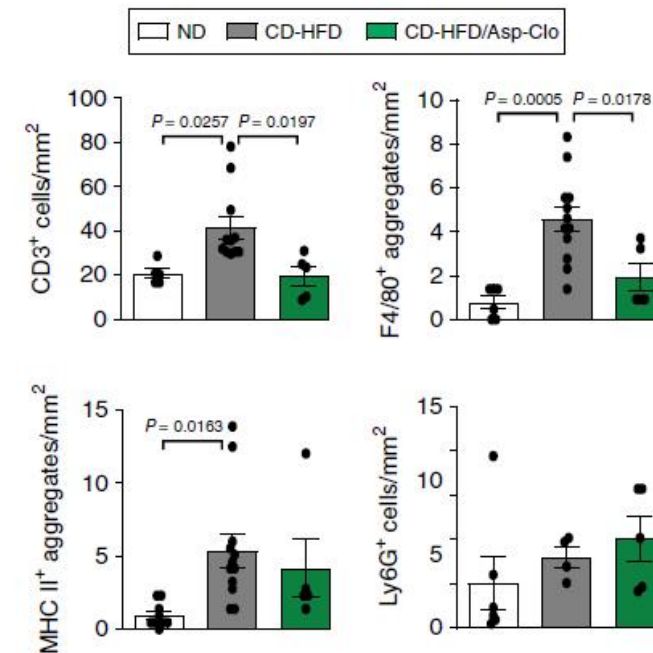


Plaquettes dans les MASLD

- Peu d'effet dans MASLD, surtout impliquées dans MASH
- Accumulation dans le foie MASH
- Traitement Aspirine/Clopidogrel ralentit le développement
- Notamment en diminuant l'infiltration de cellules immunitaires



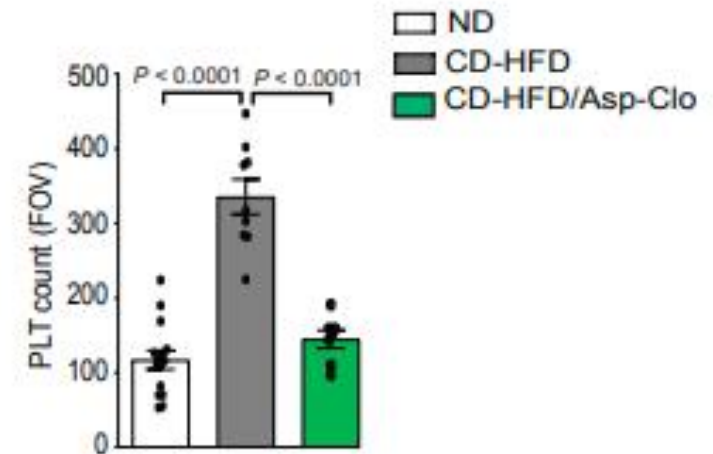
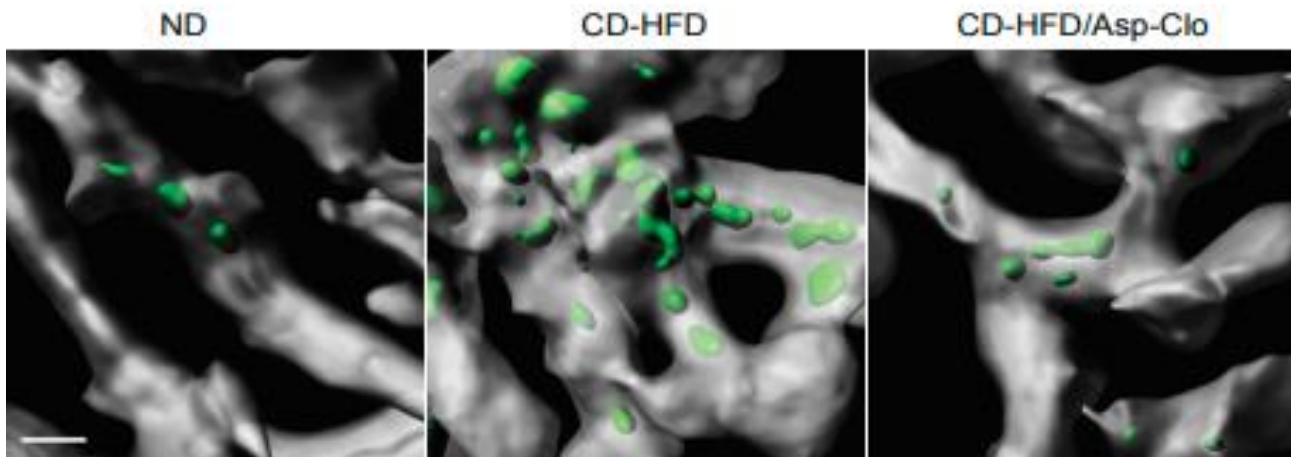
Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer



Plaquettes dans les MASLD

- Peu d'effet dans MASLD, surtout impliquées dans MASH
- Accumulation dans le foie MASH
- Traitement Aspirine/Clopidogrel ralentit le développement
- Notamment en diminuant l'infiltration de cellules immunitaires et l'interaction avec l'endothélium

Platelet GPIIb/IIIa is a mediator and potential interventional target for NASH and subsequent liver cancer



MASLD ET COAGULATION

Facteurs de la coagulation dans MASLD :

- Diminution des niveaux de facteurs : II, V, VII, IX, X et XI
- Diminution des niveaux de PC, PS, AT
- Augmentation des niveaux de facteur VIII

- Low levels of coagulation factors II, V, VII, IX, X, and XI
- Vitamin K deficiency
- Hypo- and dysfibrinogenemia

Secondary haemostasis

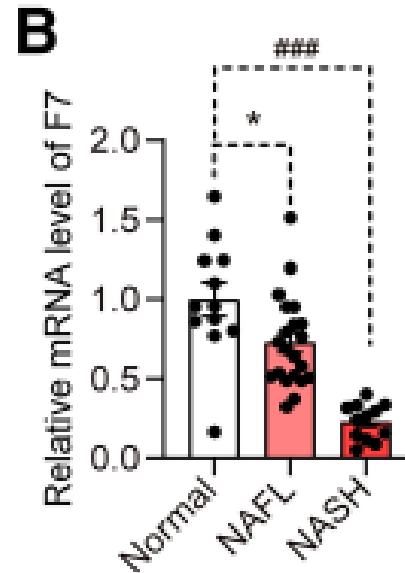


- Elevated levels of FVIII
- Decreased levels of protein C, protein S, antithrombin, α 2-macroglobulin, and heparin cofactor II
- Prothrombotic fibrin clot structure

MASLD et coagulation

Facteurs de la coagulation dans MASLD :

- FVII ↓ dans la MASH



682

Diabetes Volume 73, May 2024



Coagulation Factor VII Fine-tunes Hepatic Steatosis by Blocking AKT-CD36-Mediated Fatty Acid Uptake

Facteurs de la coagulation dans MASLD :

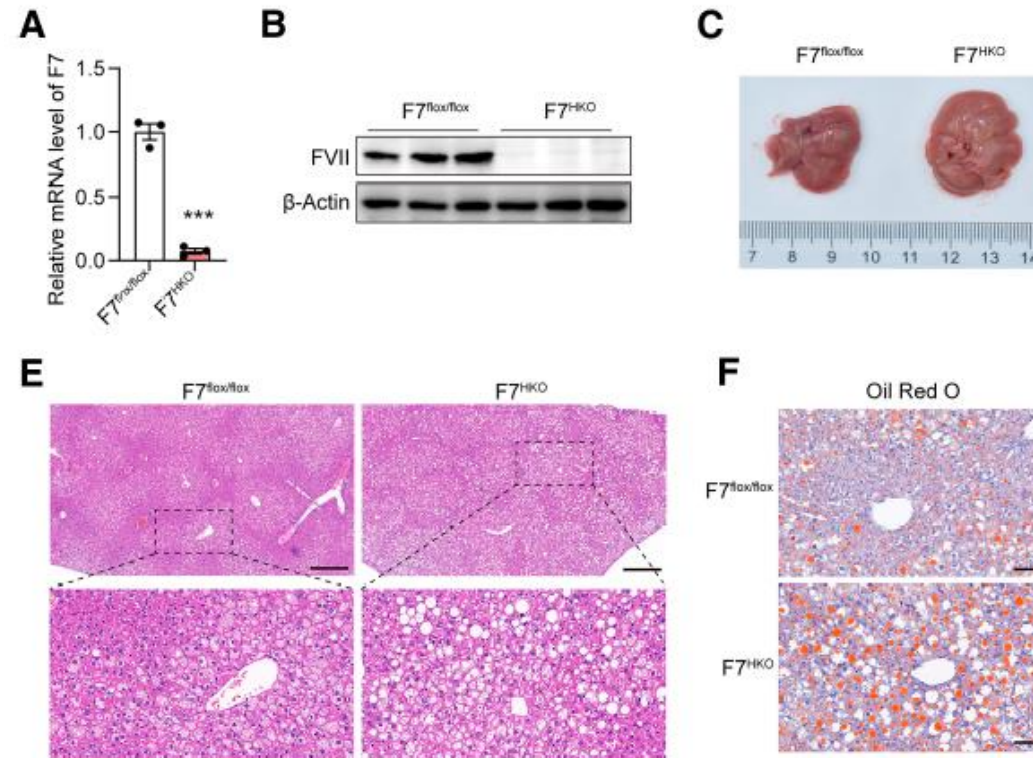
- FVII ↓ dans la MASH
- ↓ FVII hépatique accélère le développement de la MASH

682

Diabetes Volume 73, May 2024



Coagulation Factor VII Fine-tunes Hepatic Steatosis by Blocking AKT-CD36-Mediated Fatty Acid Uptake



MASLD et coagulation

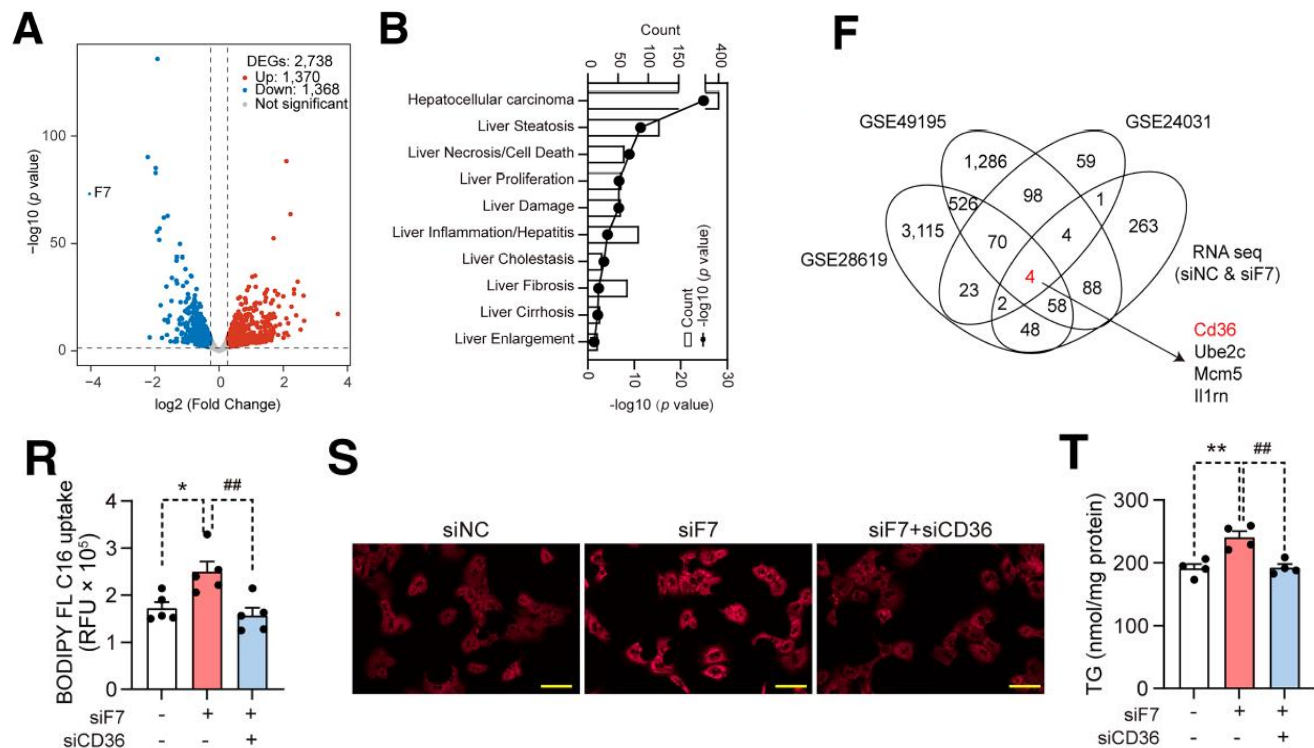


Facteurs de la coagulation dans MASLD :

- FVII ↓ dans la MASH
- ↓ FVII hépatique accélère le développement de la MASH
- KO FVII accélère l'absorption des acides gras par les hepatocytes (via AKT/CD36 surexpression)



Coagulation Factor VII Fine-tunes Hepatic Steatosis by Blocking AKT-CD36-Mediated Fatty Acid Uptake



MASLD et coagulation

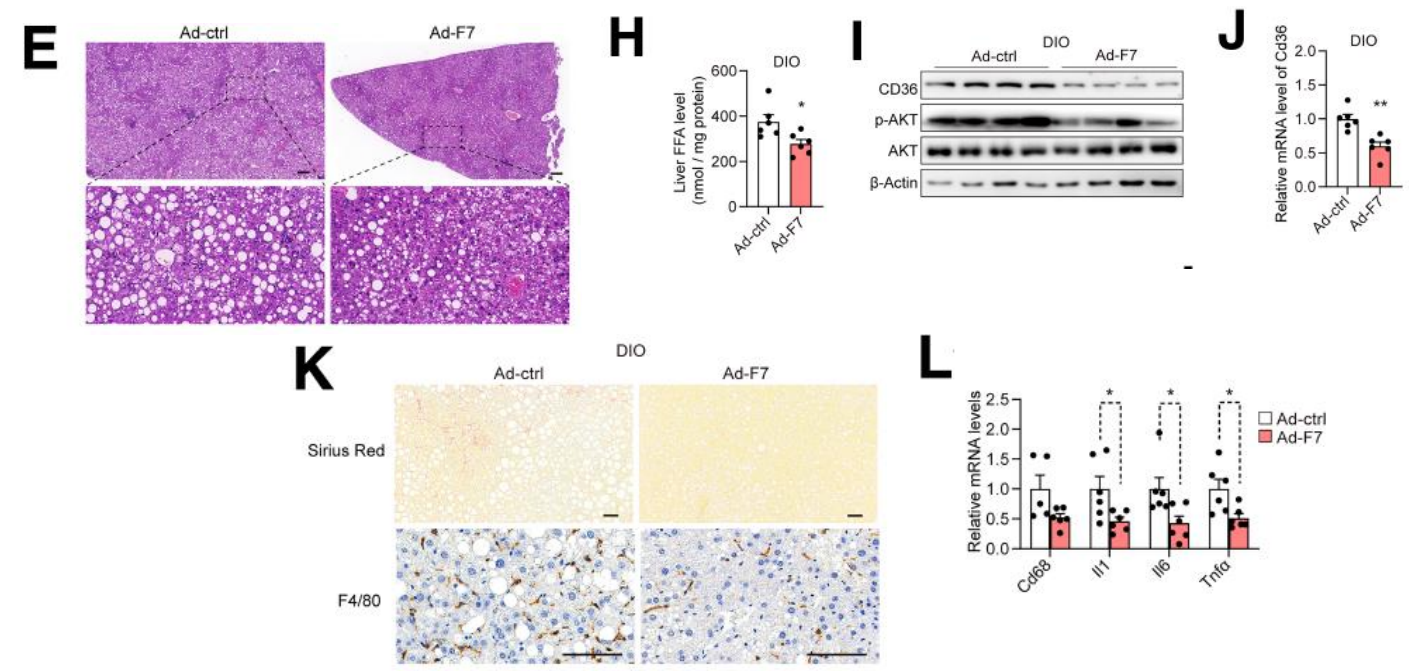


Facteurs de la coagulation dans MASLD :

- FVII ↓ dans la MASH
- ↓ FVII hépatique accélère le développement de la MASH
- KO FVII accélère l'absorption des acides gras par les hepatocytes (via AKT/CD36 surexpression)
- Effet abrogé par la surexpression de FVII



Coagulation Factor VII Fine-tunes Hepatic Steatosis by Blocking AKT-CD36-Mediated Fatty Acid Uptake

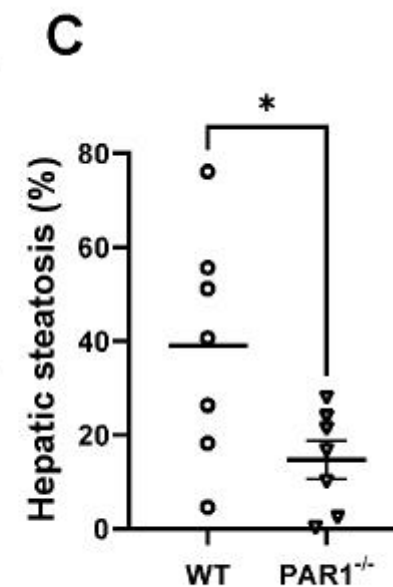
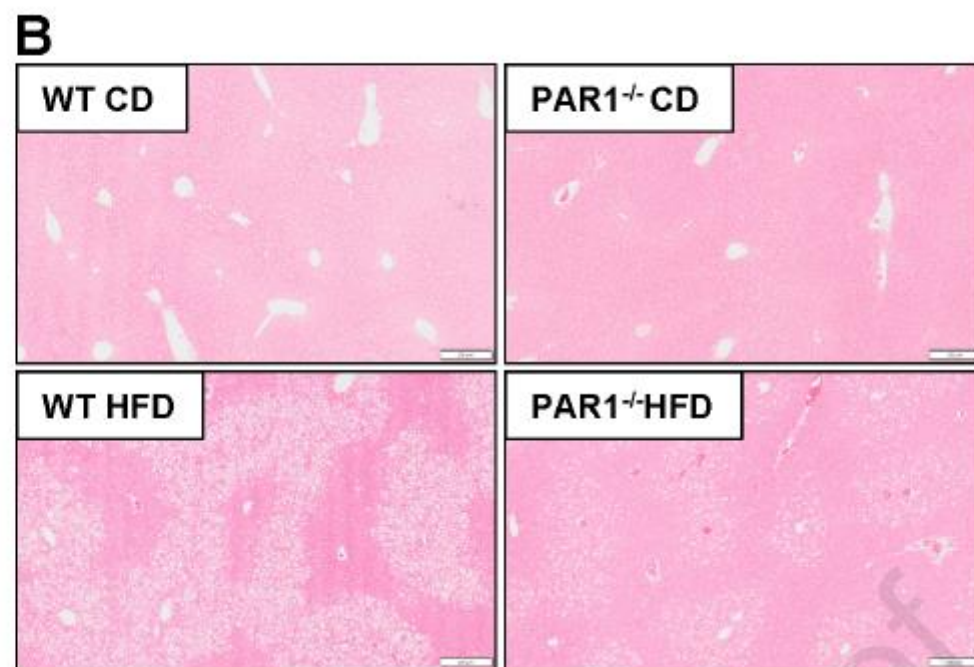
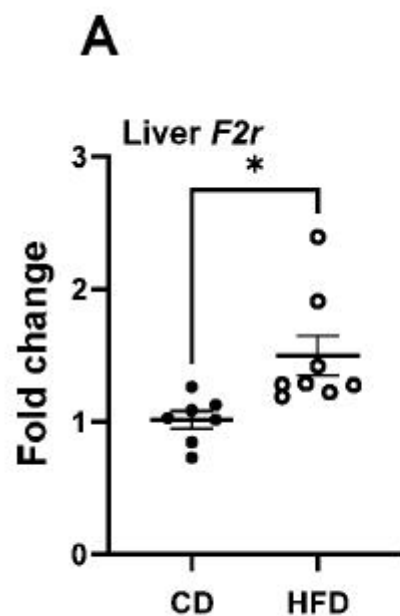


Facteurs de la coagulation dans MASLD :

- *F2r* ↑ sous High fat diet

Hepatocyte-independent PAR1-biased signaling controls liver pathology in experimental obesity

Holly Cline, Zimu Wei, Dafna J. Groeneveld, Jeremy ML. Hix, Xiao Xu, Matthew J. Flick, Joseph S. Palumbo, Lauren G. Poole, Chris Dockendorff, John H. Griffin, James P. Luyendyk



MASLD et coagulation

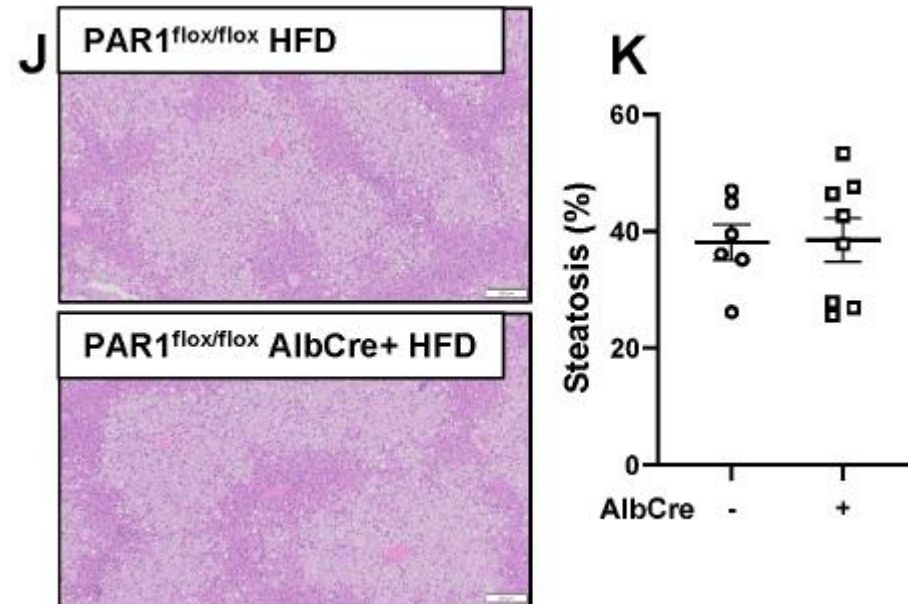
Facteurs de la coagulation dans MASLD :

- *F2r* ↑ sous High fat diet
- ↓ *F2r* (PAR1^{-/-}) total diminue le développement de la MASL, mais pas le KO hépatocyte spécifique

Journal Pre-proof

Hepatocyte-independent PAR1-biased signaling controls liver pathology in experimental obesity

Holly Cline, Zimu Wei, Dafna J. Groeneveld, Jeremy M.L. Hix, Xiao Xu, Matthew J. Flick, Joseph S. Palumbo, Lauren G. Poole, Chris Dockendorff, John H. Griffin, James P. Luyendyk



MASLD et coagulation

Journal Pre-proof

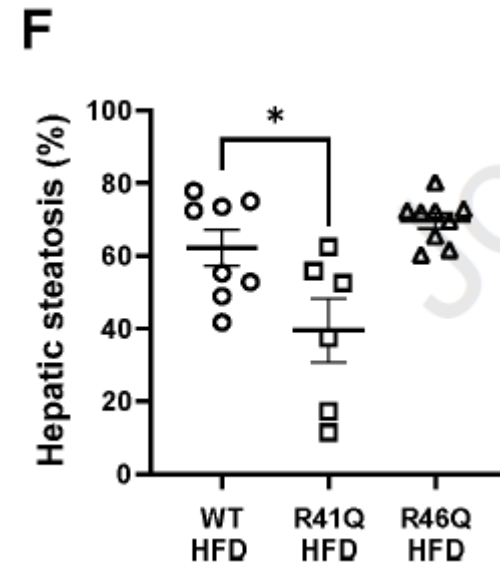
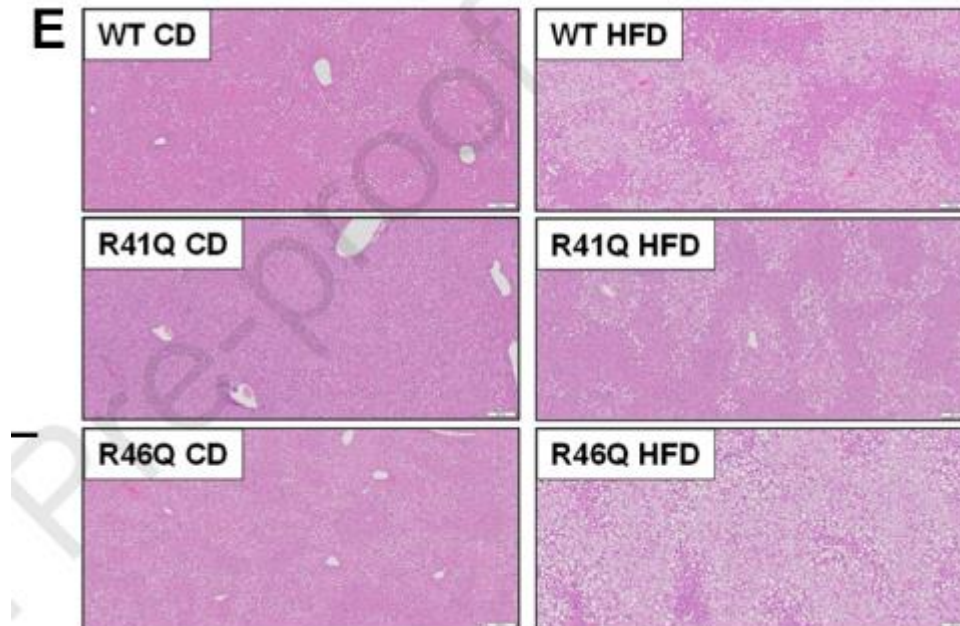


Facteurs de la coagulation dans MASLD :

- $F2r \uparrow$ sous High fat diet
- $\downarrow F2r$ (PAR1^{-/-}) total diminue le développement de la MASL, mais pas le KO hépatocyte spécifique
- Le clivage canonique de PAR-1 par la thrombine favoriserait la NASH contrairement au clivage non-canonique par la PC activée

Hepatocyte-independent PAR1-biased signaling controls liver pathology in experimental obesity

Holly Cline, Zimu Wei, Dafna J. Groeneveld, Jeremy ML. Hix, Xiao Xu, Matthew J. Flick, Joseph S. Palumbo, Lauren G. Poole, Chris Dockendorff, John H. Griffin, James P. Luyendyk



MASLD et coagulation

Journal Pre-proof

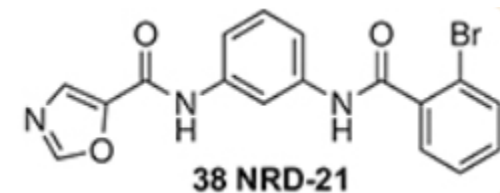
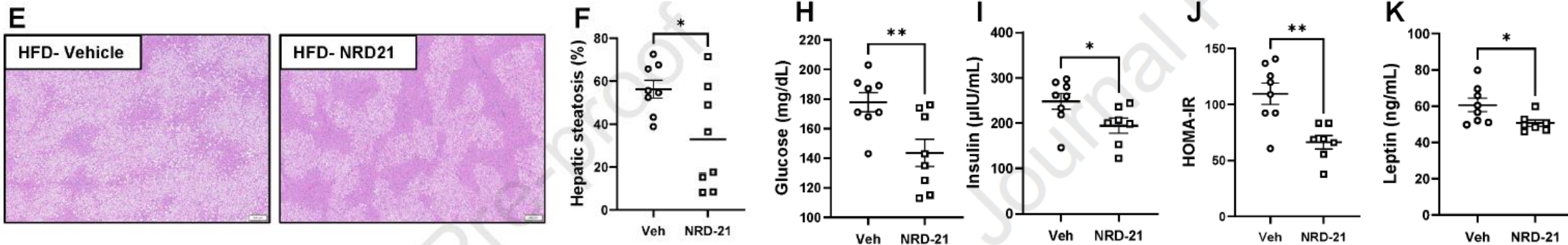


Hepatocyte-independent PAR1-biased signaling controls liver pathology in experimental obesity

Holly Cline, Zimu Wei, Dafna J. Groeneveld, Jeremy M.L. Hix, Xiao Xu, Matthew J. Flick, Joseph S. Palumbo, Lauren G. Poole, Chris Dockendorff, John H. Griffin, James P. Luyendyk

Facteurs de la coagulation dans MASLD :

- $F2r \uparrow$ sous High fat diet
- $\downarrow F2r$ (PAR1^{-/-}) total diminue le développement de la MASL, mais pas le KO hépatocyte spécifique
- Le clivage canonique de PAR-1 par la thrombine favoriserait la NASH contrairement au clivage non-canonique par la PC activée
- La Parmoduline (NRD-21), réduit la stéatose hépatique et améliore les marqueurs métaboliques chez les souris obèses



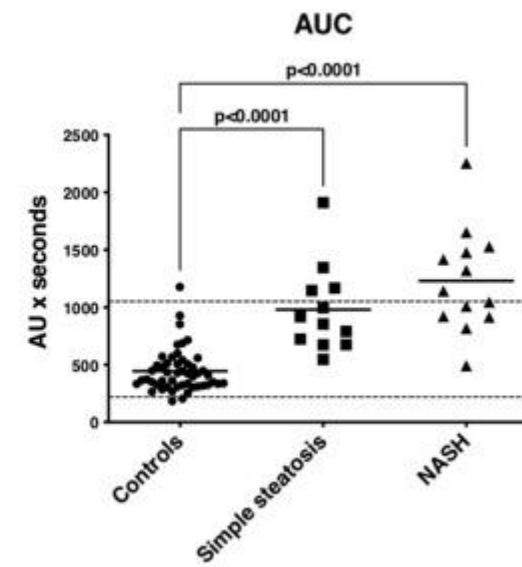
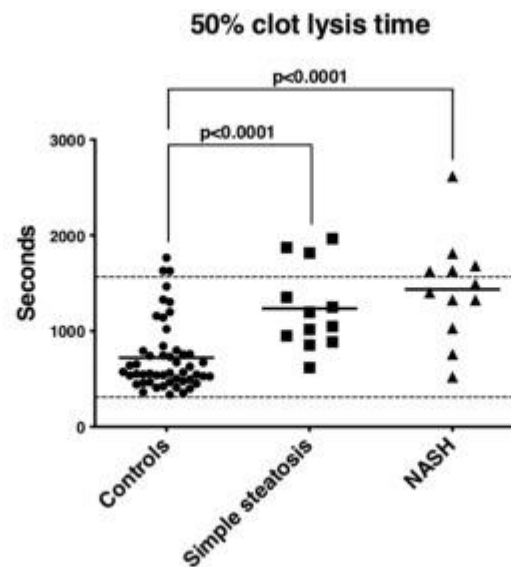
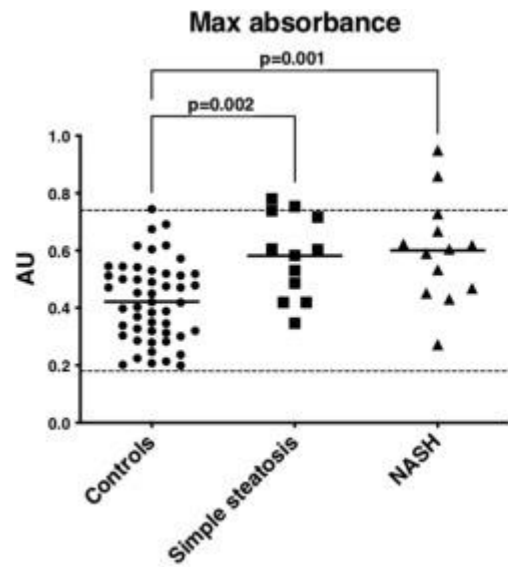
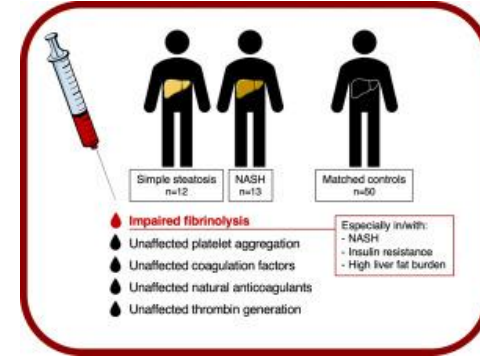
MASLD ET FIBRINOLYSE

MASLD et fibrinolyse

Acteurs de la fibrinolyse dans MASLD :

- Diminution des niveaux de plasminogène
- Augmentation des niveaux de PAI-I
- Augmentation des niveaux de tPA

=> Formation de caillot 40% plus élevée, lyse de caillot ralentie (corrélée avec fraction lipidique, TG...)

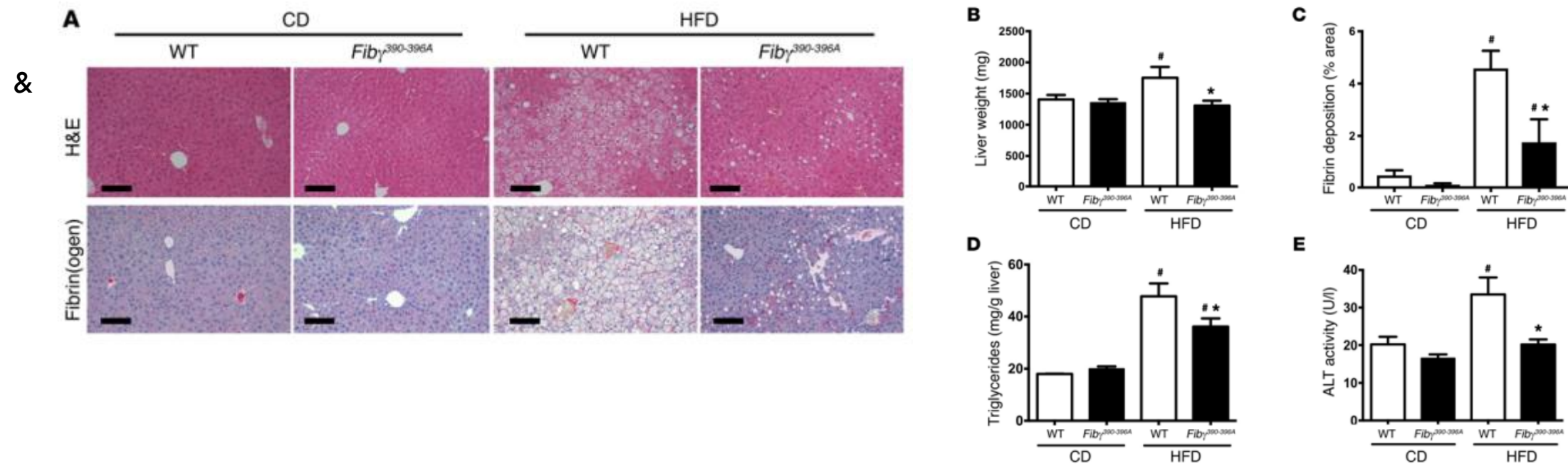


MASLD et fibrinolyse

Acteurs de la fibrinolyse dans MASLD :

- Diminution des niveaux de plasminogène
- Augmentation des niveaux de PAI-1
- Augmentation des niveaux de tPA

Les souris $Fib\gamma^{390-396A}$ (mutée pour le site de liaison aux leucocytes) sont protégées contre le développement de la stéatose hépatique induite par l'HFD



Conclusion

- **Les 3 étapes de l'hémostase sont impactées dans les MASLD**
- **Risque thrombotique ET risque hémorragique**
- **Les acteurs de l'hémostase sont associés à la sévérité et progression des MASLD (modèles pré-cliniques et études chez l'Humain)**
- **Traitements anticoagulants comme potentielle thérapeutique dans les MASLD ?**
- **Travail de l'ISTH/SSC sur les recommandations concernant ces patients**



11-13
SEPT.
2024

LILLE
GRAND PALAIS

CONGRÈS FRANÇAIS d'HÉMOSTASE

