

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

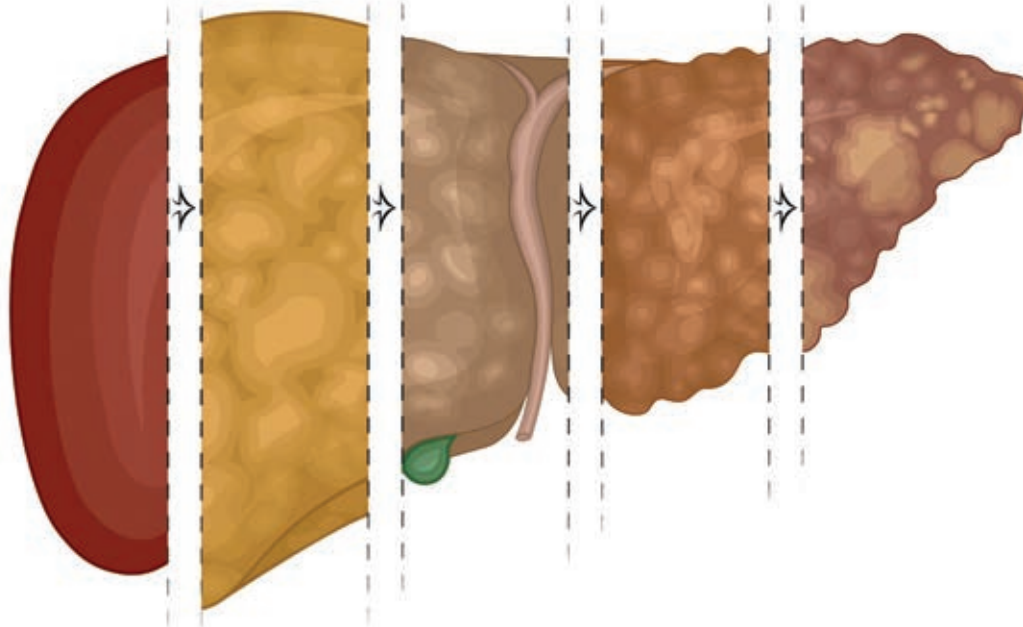
Dossier élaboré
selon les conseils du
Pr Catherine Buffet

Hépatogastroentéro-
logue, compétence
ordinaire en cancérologie
digestive

Membre de l'Académie
nationale de médecine

buffetca@gmail.com

L'auteure déclare n'avoir
aucun lien d'intérêts.



© ADOBESTOSCK / sicc21

Expression hépatique du syndrome métabolique

La classification des stéatoses hépatiques évolue. Les hépatopathies stéatosiques métaboliques sont désormais appelées MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) en remplacement de l'ancienne dénomination NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*). Il s'agit de l'expression hépatique du syndrome métabolique: accumulation de graisse dans le foie en dehors de toute consommation excessive d'alcool. Parmi les patients atteints de MASLD, environ 25% ont une inflammation hépatique avec souffrance hépatocytaire, appelée dorénavant MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*), en remplacement de NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*). Si la stéatose seule a un bon pronostic, la MASH peut se compliquer de fibrose, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. L'importance de la fibrose est le facteur le plus robuste de sévérité de l'atteinte hépatique.

SOMMAIRE

- P. 388 Épidémiologie et définitions ➤ P. 393 Démarche diagnostique ➤ P. 398 Test sanguin FIB-4
- P. 400 Prise en charge non chirurgicale et perspectives thérapeutiques ➤ P. 409 Places de la chirurgie et de l'endoscopie bariatrique ➤ P. 413 Chirurgie hépatique et greffe hépatique ➤ P. 418 Les 10 messages clés

Stéato-hépatite métabolique, épidémiologie et définitions : de la stéatose à la cirrhose

Nouvelle terminologie plus parlante

Raluca Pais

Service d'hépatogastro-entérologie, hôpital la Pitié-Salpêtrière, Paris, France
raluca.pais@aphp.fr

R. Pais déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Le terme NASH (stéato-hépatite non alcoolique) a été évoqué pour la première fois en 1980 par Ludwig, suivi en 1986 par Schaffner, qui a proposé le terme NAFLD (maladie du foie gras non alcoolique), pour désigner l'ensemble des pathologies stéato-hépatiques, en particulier celles liées à l'obésité ou au syndrome métabolique. Cependant, les termes « *fatty* » et « *alcohol* » étaient stigmatisants, et la définition de la maladie nécessitait l'exclusion d'autres causes de maladies chroniques du foie et ne reconnaissait pas l'association avec le syndrome métabolique.

Évolution de la terminologie

Ces limites ont conduit à une évolution et à un changement de nomenclature pour mieux refléter la pratique clinique. Les sociétés savantes – l'Association américaine pour l'étude des maladies du foie (AASLD) et l'Association européenne pour l'étude du foie (EASL) – ont proposé le terme plus global de « maladie hépatique stéatosique » ou « stéatose hépatique » (SLD), et elles identifient désormais cinq catégories de stéatose en fonction de l'étiologie (figure).¹

Parmi les différentes causes de stéatose (SLD), la stéatose métabolique du foie (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD) est définie par la présence d'au moins un facteur de risque métabolique parmi les suivants : obésité tronculaire, surpoids, insulino-résistance, prédiabète, diabète, hypertension artérielle, dyslipidémie avec une élévation des triglycérides et une baisse du HDL-cholestérol. Le terme de *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH) remplace le terme de *nonalcoholic steatohepatitis* (NASH).

La nouvelle catégorie MetALD (stéatose mixte métabolique et liée à une consommation excessive d'alcool) inclut les patients avec une consommation d'alcool supérieure ou égale à 20 ou 30 g/j mais inférieure à 50 ou 60 g/j chez les femmes et chez les hommes, respectivement. Dans le cadre du MetALD, il existe un continuum dans lequel, de manière conceptuelle, l'entité peut être considérée comme MASLD ou ALD prédominante. Cela peut varier au fil du temps chez un individu donné.¹

Ce changement de terminologie vise à éliminer la stigmatisation et à établir un diagnostic positif fondé sur la présence de facteurs de risque cardiométabolique. Il permet aussi de classer plus précisément et

de manière non discriminatoire les différentes origines de la stéatose hépatique. Cette définition permet d'inclure dans la catégorie MASLD des cas anciennement nommés « NASH maigre » ou non obèse. Enfin, cette classification permet d'identifier une nouvelle catégorie (MetALD) et d'analyser de manière plus fine l'interaction entre alcool et facteurs de risque métabolique sur la progression des lésions hépatiques et le pronostic de ces patients.

Prévalence en augmentation

Plusieurs études récentes ont rapporté une prévalence globale de la MASLD dans le monde de 30 à 33 %.² En 2019, l'Europe de l'Est affichait le taux de prévalence le plus élevé en Europe, atteignant 20,72 %, avec une légère augmentation annuelle de 0,54 % (de 1990 à 2009) puis de 0,83 % (de 2010 à 2019). L'Europe centrale se classait au deuxième rang, avec un taux de 20,26 % et une augmentation annuelle similaire. La prévalence en Europe de l'Ouest était de 16,88 % en 2019.²

Dans les pays socio-économiquement plus développés, la prévalence de la MASLD était significativement plus élevée chez ceux se trouvant dans le tertile supérieur d'insécurité alimentaire par rapport à ceux du tertile inférieur (moyenne de 26,73 % contre 18,87 %). En revanche, dans les pays socio-économiquement moins développés, c'était l'inverse (19,45 % contre 24,96 %).³

En France, la prévalence de la MASLD est estimée à 18,2 % dans la population générale (selon la cohorte CONSTANCES, de 2012 à 2018), soit 8,491 millions de personnes adultes en extrapolant ces données à la population générale de France métropolitaine. Cette étude montre que la prévalence de la MASLD est nettement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (25,8 % vs 11,4 %) et augmente avec l'âge pour les deux sexes : de 4 % chez les femmes de 18 à 27 ans à 44,2 % chez les hommes de 68 à 78 ans. La prévalence de la MASLD atteint 79 % des sujets en situation d'obésité, 62 % des personnes atteintes de diabète de type 2 et 51 % de celles ayant des taux élevés d'alanine aminotransférase (ALT). En considérant la combinaison de l'obésité, du diabète et/ou des niveaux élevés d'ALT, le taux de MASLD augmente, de 5 % chez les patients ne présentant aucun de ces facteurs à 97 % chez ceux ayant les trois.⁴

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

Évolution de la MASLD

Progression de la fibrose

Dans les études rétrospectives provenant de centres spécialisés, on constate une fibrose hépatique significative (c'est-à-dire une fibrose en pont disséquant le lobule hépatique) dans 25 à 33 % des cas de stéato-hépatite au moment du diagnostic, dont 10 à 15 % présentent des cirrhoses déjà établies. En comparaison avec d'autres maladies chroniques du foie, comme l'hépatite C, la progression de la fibrose est généralement plus lente chez les patients atteints de MASLD. La vitesse de progression de la fibrose est en moyenne d'un stade tous les quatorze ans chez les patients avec stéatose, tandis qu'elle est d'un stade tous les sept ans chez ceux atteints de MASH. Cependant, certains patients présentent une progression plus rapide : la fibrose en pont et la cirrhose se développent dans un intervalle moyen de six ans chez environ un quart des patients atteints de MASLD.

Les facteurs de risque métabolique, particulièrement l'obésité, le diabète et la résistance à l'insuline, sont des éléments clés déterminant l'évolution (progression ou régression) des lésions histologiques.⁸⁻¹⁰ L'accumulation de facteurs de risque et leur impact variable (par exemple, risque de progression plus élevé associé au diabète et à l'obésité par rapport à l'hypertension artérielle ou à la dyslipidémie) ainsi que la durée d'exposition et l'évolution dans le temps de la sévérité de ces facteurs expliquent pourquoi certains patients progressent plus vite et développent des formes plus sévères de la maladie.

Des facteurs génétiques et des polymorphismes de gènes tels que *PNPLA3*, *TM6SF2*, *MBOAT7* ainsi que des facteurs épigénétiques sont aussi associés à la sévérité de l'atteinte hépatique dans la MASLD et contribuent à l'hétérogénéité de la maladie.¹¹⁻¹³

Cirrhose plus fréquente

Une cirrhose se développe chez 15 à 30 % des patients atteints de MASLD, généralement à un âge plus avancé que dans d'autres maladies chroniques du foie, en raison d'une progression plus lente de la fibrose et d'un retard dans le diagnostic de la maladie. Au stade de cirrhose compensée (Child A), les patients atteints de MASLD ont un meilleur pronostic en matière de survie et de risque de décompensation par rapport à ceux infectés par le virus de l'hépatite C. En revanche, dans les stades Child B et C, les risques de décompensation et de décès sont similaires à ceux des patients atteints d'hépatite C.¹⁴ Une étude rétrospective aux États-Unis montre que les adultes avec cirrhose MASH compensée ont un risque annuel de 10 % de décompensation ou de décès. Ce risque triple après un premier événement de décompensation. Les principaux facteurs de risque de décompensation sont la présence du diabète de type 2 et de varices œsophagiennes non hémorragiques. Après un premier épisode de décompensation, près de la moitié

des individus en développent un deuxième ou ont besoin d'une transplantation hépatique dans les deux ans. Par conséquent, la première décompensation doit entraîner une vigilance accrue et une surveillance étroite pour prévenir la morbidité élevée et le fardeau sanitaire associés aux hospitalisations et aux visites d'urgence.

La même étude a montré que vingt ans après le diagnostic de MASLD, le taux de mortalité est d'environ 22 %, dont 20 % sans cirrhose. Les principales causes de décès sont un cancer non lié au foie (26 %) et les maladies cardiovasculaires (20 %), tandis que les décès liés au foie représentent 6 %.¹⁵

Carcinome hépatocellulaire

La prévalence et l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) associé à la MASH a fortement augmenté au cours des dix dernières années. Le CHC associé à la MASH présente plusieurs particularités par rapport aux autres causes de maladies chroniques du foie :

- les patients sont souvent plus âgés et ont plus de comorbidités ;
- les tumeurs apparaissent fréquemment sur un foie non cirrhotique (environ la moitié des cas) et sont généralement de plus grande taille et mieux différenciées ;
- peu de cas sont diagnostiqués précocement grâce à la surveillance échographique, notamment en raison de l'absence d'identification des facteurs de risque sur un foie non cirrhotique et des recommandations de dépistage qui en découlent.

En raison de l'âge avancé, des comorbidités multiples et d'un diagnostic tardif, moins de patients ont accès à un traitement curatif. Cependant, pour un même stade tumoral, le pronostic à long terme est similaire à celui des autres causes de maladies chroniques du foie.^{16,17}

Augmentation des transplantations hépatiques

La prévalence de la MASH comme indication de transplantation hépatique a fortement augmenté en Europe et aux États-Unis. Selon une analyse du registre UNOS/OPTN, la MASLD est désormais la deuxième cause de maladies hépatiques chroniques chez les patients en attente de transplantation aux États-Unis et en Europe, avec une augmentation de 170 % au cours des dix dernières années. Les résultats à long terme des patients greffés pour cirrhose due à la MASH sont comparables à ceux des patients greffés pour d'autres causes. Toutefois, les patients atteints de MASH présentent des caractéristiques spécifiques, telles qu'un âge plus avancé, une obésité et d'autres comorbidités métaboliques, qui peuvent affecter la durée d'attente et les résultats à court terme.^{18,19}

Fréquentes complications extra-hépatiques

Risque cardiovasculaire augmenté

La MASLD est étroitement associée à la maladie cardiovasculaire en raison de facteurs de risque et de

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

mécanismes pathogéniques communs, tels que l'inflammation chronique et la dyslipidémie athérogène. De nombreuses études montrent une prévalence élevée d'athérosclérose précoce et de dysfonction endothéliale chez ces patients, avec des lésions athéroscléreuses apparaissant cinq à dix ans plus tôt que dans la population générale.²⁰

Une méta-analyse récente a montré que la MASLD est associée à un risque accru d'événements cardiovasculaires fatals ou non fatals à long terme. Le risque cardiovasculaire augmente avec la progression de la maladie hépatique, en particulier aux stades de fibrose plus avancés. Ces résultats suggèrent que la MASLD pourrait être un facteur de risque indépendant pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.²¹ De ce fait, les sociétés savantes européennes en hépatologie, diabète et obésité recommandent d'évaluer le risque cardiovasculaire chez les patients atteints de MASLD. Inversement, il n'y a pas suffisamment de données pour recommander le dépistage systématique de la stéatose chez les patients atteints de coronaropathie qui consultent en cardiologie.

Néoplasies extra-hépatiques

Au-delà du risque de carcinome hépatocellulaire, les patients avec MASLD sont à risque de développer des cancers extra-hépatiques, en lien probable avec l'obésité et la résistance à l'insuline. De nombreuses études montrent que l'obésité, en particulier l'obésité abdominale, augmente le risque de cancer. Cela s'explique par des mécanismes tels que la résistance à l'insuline, l'aug-

mentation de l'IGF-1 et l'inflammation, qui provoquent la production de cytokines pro-inflammatoires. Une étude américaine révèle que la MASLD, qu'elle soit associée ou non à l'obésité, double ou triple le risque de cancers, en particulier ceux du système digestif (foie, côlon, pancréas, estomac). En revanche, l'obésité seule, sans MASLD ni facteurs de risque métabolique, n'augmente pas ce risque. Toutefois, le lien entre MASLD et augmentation du risque de cancer reste à expliquer.²²

Changement de dénomination pour éviter la stigmatisation

Le changement de terminologie, remplaçant le terme NAFLD (maladie du foie gras non alcoolique) par MASLD (maladie du foie liée à une dysfonction métabolique), vise à réduire la stigmatisation et à établir un diagnostic positif fondé sur la présence de facteurs de risque cardiométabolique. Cette nouvelle terminologie permet également de classer plus précisément et sans discrimination les diverses causes de stéatose hépatique. L'histoire naturelle de la MASLD présente une grande hétérogénéité, avec d'importantes variations interindividuelles selon le profil clinique de chaque patient. Située au cœur du syndrome métabolique et de la résistance à l'insuline, la progression de la maladie affecte le foie (avec évolution de la fibrose, apparition de cirrhose et de ses complications) mais comporte également un risque significatif de complications extra-hépatiques, notamment cardiovasculaires, métaboliques et néoplasiques. ●

RÉSUMÉ STÉATO-HÉPATITE MÉTABOLIQUE, ÉPIDÉMIOLOGIE ET DÉFINITIONS : DE LA STÉATOSE À LA CIRRHOSE

Un changement récent de terminologie proposé par les sociétés savantes remplace le terme de NAFLD (*nonalcoholic fatty liver disease*) par le terme de MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, ou maladie stéatosique du foie liée au syndrome métabolique). La prévalence de la stéatose métabolique en France est de 18,2%, plus élevée chez les personnes à risque (en situation d'obésité, diabétiques ou dont les transaminases sont élevées). Parmi les patients atteints de MASLD, environ 25% ont une inflammation hépatique avec souffrance hépatocytaire, appelée dorénavant MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*), en remplacement de l'ancienne dénomination NASH (*nonalcoholic stea-*

tohepatitis). La MASH est associée à une augmentation significative de la mortalité globale, en lien avec la sévérité des lésions histologiques et en particulier avec la cirrhose. La cirrhose se développe chez 15 à 30% des patients atteints de MASH, généralement à un âge plus avancé que dans d'autres maladies chroniques du foie, en raison d'une progression plus lente de la fibrose. Intégrée au syndrome métabolique et à la résistance à l'insuline, la progression de la maladie affecte le foie (progression de la fibrose, développement de la cirrhose) mais expose également à un risque significatif de complications extra-hépatiques, telles que des maladies cardiovasculaires, métaboliques et néoplasiques.

SUMMARY METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOHEPATITIS, EPIDEMIOLOGY AND DEFINITIONS: FROM STEATOSIS TO CIRRHOSIS

A recent change in terminology proposed by scientific societies replaces the term NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) with the term MASLD (metabolic dysfunction associated steatotic liver disease). The prevalence of metabolic steatosis in France is 18.2%, higher among at-risk individuals (obese, diabetic, or with elevated transaminases). Among patients with MASLD, approximately 25% have liver inflammation with hepatocyte damage, now referred to as MASH (Metabolic dysfunction Associated Steatohepatitis), replacing the former name NASH (Non Alcoholic Steatohepatitis). MASH is asso-

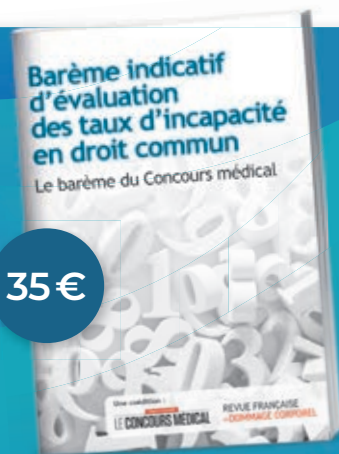
ciated with a significant increase in overall mortality, related to the severity of histological lesions, particularly cirrhosis. Cirrhosis develops in 15% to 30% of patients with MASH, usually at an older age than in other chronic liver diseases, due to a slower progression rate of fibrosis. Closely related to metabolic syndrome and insulin resistance, the disease progression involves the liver (progression of fibrosis, development of cirrhosis) but also exposes individuals to a significant risk of extrahepatic complications, such as cardiovascular, metabolic, and neoplastic diseases.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

RÉFÉRENCES

1. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023;79(6):1542-56.
2. Younossi ZM, Wong G, Anstee QM, et al. The global burden of liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023;21(8):1978-91.
3. Younossi ZM, Zelber-Sagi S, Kuglema C, et al. Association of food insecurity with MASLD prevalence and liver-related mortality. *J Hepatol* 2025;82(2):203-10.
4. Nabi O, Lacombe K, Boursier J, et al. Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease and advanced fibrosis in general population: The French nationwide NASH-CO study. *Gastroenterology* 2020;159(2):791-3.e792.
5. Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol* 2018;69(4):896-904.
6. Haldar D, Kern B, Hodson J, et al. Outcomes of liver transplantation for non-alcoholic steatohepatitis: A European liver transplant registry study. *J Hepatol* 2019;71(2):313-22.
7. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: Results from a nationwide cohort. *Gut* 2021;70(7):1375-82.
8. Pais R, Charlotte F, Fedchuk L, et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol* 2013;59(3):550-6.
9. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: Implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62(5):1148-55.
10. Singh S, Allen AM, Wang Z, et al. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(4):643-54.e649.
11. Eslam M, Valenti L, Romeo S. Genetics and epigenetics of NAFLD and NASH: Clinical impact. *J Hepatol* 2018;68(2):268-79.
12. Sookoian S, Castaño GO, Scian R, et al. Genetic variation in transmembrane 6 superfamily member 2 and the risk of nonalcoholic fatty liver disease and histological disease severity. *Hepatology* 2015;61(2):515-25.
13. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011;53(6):1883-94.
14. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. *Hepatology* 2006;43(4):682-9.
15. Allen AM, Therneau TM, Ahmed DT, et al. Clinical course of non-alcoholic fatty liver disease and the implications for clinical trial design. *J Hepatol* 2022;77(5):1237-45.
16. Choi DT, Davila JA, Sangsriy S, et al. Factors associated with delay of diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19(8):1679-87.
17. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. *Hepatology* 2016;63(3):827-38.
18. Pais R, Barritt 4th AS, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. *J Hepatol* 2016;65(6):1245-57.
19. Burra P, Becchetti C, Germani G. NAFLD and liver transplantation: Disease burden, current management and future challenges. *JHEP Rep* 2020;2(6):100192.
20. Targher G, Byrne CD, Tilg H. NAFLD and increased risk of cardiovascular disease: Clinical associations, pathophysiological mechanisms and pharmacological implications. *Gut* 2020;69(9):1691-705.
21. Mantovani A, Csermely A, Petracca G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of fatal and non-fatal cardiovascular events: An updated systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6(11):903-13.
22. Allen AM, Hicks SB, Mara KC, et al. The risk of incident extrahepatic cancers is higher in non-alcoholic fatty liver disease than obesity - A longitudinal cohort study. *J Hepatol* 2019;71(6):1229-36.

Découvrez les éditions Global Média Santé



Global
Média
Santé



La suite sur boutique.globalmediasante.fr

Démarche diagnostique de la stéato-hépatite non alcoolique

Identifier la stéatose hépatique et évaluer la fibrose

La démarche diagnostique de la maladie stéato-sique du foie liée au syndrome métabolique (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* [MASLD]) suppose de reconnaître la stéatose, les facteurs de risque et les cofacteurs, de définir qui et comment la dépister et d'identifier les patients à risque de progression de la maladie hépatique afin de mettre en place un suivi spécialisé.

Conduite à tenir devant une stéatose hépatique

Il est nécessaire d'identifier et de quantifier la stéatose hépatique, puis d'en évaluer les conséquences.

Diagnostic de stéatose hépatique

La stéatose hépatique correspond à la présence de vacuoles lipidiques intrahépatocytaires, plus souvent macrovacuolaires que microvacuolaires ou mixtes. Elle est le plus souvent de découverte fortuite, dans le cadre d'un examen morphologique systématique (douleurs abdominales, par exemple) ou d'anomalies biologiques hépatiques sur un bilan sanguin systématique ou ciblé du fait de facteurs de risque de syndrome métabolique.

Place de l'échographie

En présence d'une stéatose hépatique, l'échographie met en évidence un gradient hépato-rénal : le foie apparaît brillant par rapport aux autres organes abdominaux (rein, pancréas, rate), qui ont normalement la même échogénicité que celle du foie (fig.1). Une stéatose hépatique échographique est observée lorsque plus de 25 à 30 % des hépatocytes contiennent de la graisse : il peut donc exister une stéatose histologique sans stéatose échographique. L'échographie est en effet un examen très spécifique mais peu sensible pour la détection de la stéatose hépatique.

Constantes biologiques altérées de façon inconstante

Les anomalies biologiques hépatiques (augmentation des enzymes hépatiques, notamment de la gamma-GT [enzyme membranaire], des transaminases [enzymes intracellulaires cytosoliques et mitochondriales] ou hyperferritinémie) sont inconstantes et témoignent du stress cellulaire induit par la distension par les vacuoles lipidiques de la membrane hépatocytaire dont la perméabilisation favorise l'exocytose des enzymes ou protéines fabriquées par le foie.

Lucia Parlati,
Charlotte Mouliade,
Stanislas Pol

Université
Paris Cité, département
d'hépatologie,
hôpital Cochin,
AP-HP, Paris, France

stanislas.pol@aphp.fr

L. Parlati déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour AbbVie, Gilead, Madrigal, NovoNordisk et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par Gilead, Ipsen, NovoNordisk et AbbVie.

C. Mouliade déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

S. Pol déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour BMS, Janssen, Gilead, MSD, AbbVie, NovoNordisk, Pfizer, LFB, ViiV Healthcare, et avoir reçu des bourses de Gilead et AbbVie.

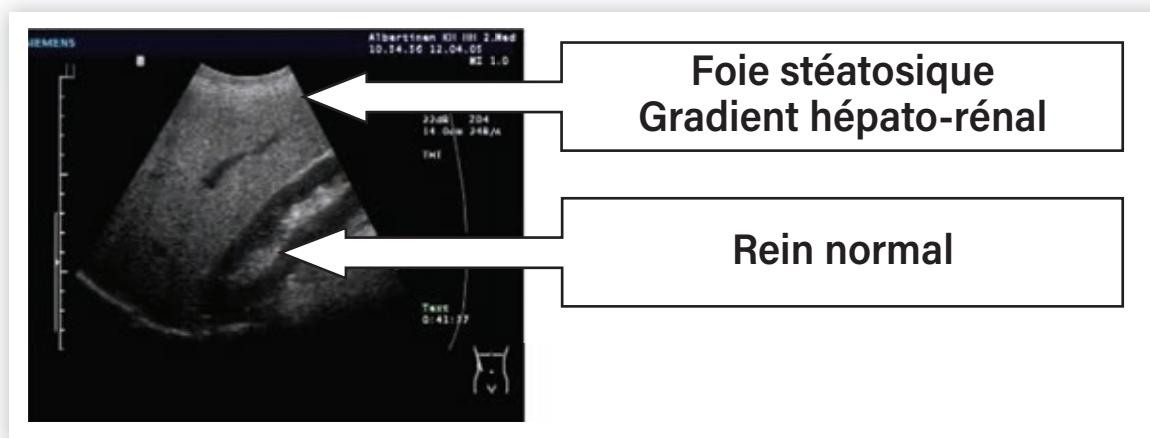


Figure 1. Exemple de gradient hépato-rénal échographique.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

La découverte d'une stéatose hépatique justifie l'évaluation de son impact hépatique et de sa cause.

Quantification de la stéatose hépatique

Plusieurs scores biologiques ont été proposés pour la détection de la stéatose hépatique, incluant le SteatoTest, le *fatty liver index* (FLI), l'*hepatic steatosis index* (HSI), le *lipid accumulation product* (LAP), l'*index of NASH* (ION), et le *NAFLD liver fat score* (NAFLD-LFS). Ils ont des performances superposables pour ce qui concerne le diagnostic de stéatose,¹ mais leur coût et leur non-remboursement peuvent en limiter l'application en pratique clinique.

L'échographie conventionnelle reste l'imagerie la plus fréquemment utilisée pour le diagnostic de stéatose, en raison de sa large disponibilité, de son innocuité et de son faible coût. Le degré de stéatose peut être évalué sur l'échographie subjectivement en faible, modéré ou sévère. Dans une méta-analyse prenant la biopsie hépatique comme référence (34 études, 2 815 patients ayant une hépatopathie suspectée ou connue), la sensibilité et la spécificité de l'échographie pour la détection d'une stéatose modérée à sévère (plus de 33 %), par comparaison à l'absence de stéatose, étaient respectivement de 85 % (80-89 %) et 93 % (87-97 %).² En pratique clinique, c'est surtout la détection de la présence ou de l'absence de la stéatose qui compte. Selon les recommandations nationales et européennes, l'échographie reste l'examen d'imagerie de première intention pour le diagnostic de stéatose.³

Plus récemment, le CAP (paramètre d'atténuation contrôlée), mesuré par le FibroScan, a été proposé pour la détection et la quantification de la stéatose. Le CAP mesure le degré d'atténuation échographique de la stéatose, en même temps, sur le même volume et à partir du même signal, que la mesure de l'élasticité hépatique.⁴ Les résultats sont immédiats, exprimés en décibels par mètre (dB/m) et varient de 100 à 400 dB/m. Le CAP a une bonne reproductibilité inter-observateur, avec une concordance comprise entre 0,82² et 0,84.⁵ Un résultat supérieur à 250 dB/m est associé à une stéatose significative (plus de 33 %).

L'IRM-PDFF (*magnetic resonance imaging proton density fat fraction*) est une technique d'imagerie, précise et reproductible, pour quantifier la stéatose hépatique.⁶ En dépit de ses performances élevées pour la quantification de la stéatose, son coût et sa disponibilité restreinte limitent son utilisation en pratique clinique courante.

Conséquences de la stéatose : stéatose simple ou stéato-hépatite ?

La stéatose doit être distinguée de la stéato-hépatite, où l'inflammation associée à la stéatose favorise les dépôts de fibrose, qu'il convient de rechercher et de quantifier.

Il est crucial d'évaluer précisément le stade de la fibrose car elle conditionne le pronostic, le suivi et le

risque de complications hépatiques (décompensation hépatique, carcinome hépatocellulaire) mais aussi extra-hépatiques (risques d'accidents cardiovasculaires ou de cancers augmentés chez les patients ayant des fibroses hépatiques significatives).⁷

Si la biopsie hépatique reste l'examen de référence, de nombreux tests non invasifs permettent une évaluation sensible de la fibrose hépatique : les tests usuels de la prise en charge des hépatopathies (FibroScan, Fibromètre, Fibrotest, FIB-4, Hépascore) mais aussi ceux plus spécifiques de la MASLD comme le NAFLD fibrosis score, eLift ou ELF.

À partir de tests simples (eLift ou FIB-4), il est possible de développer des algorithmes conduisant à des diagnostics précis de la sévérité de la maladie hépatique, et tout patient ayant une fibrose significative est adressé à l'hépatologue pour un suivi spécialisé (fig. 2).

L'algorithme proposé par les sociétés nationales et internationales d'hépatologie consiste en la réalisation du FIB-4 (fondé sur les transaminases, l'âge et le taux de plaquettes) en première intention. (lire le Focus « FIB-4 : un test sanguin simple pour identifier les patients à risque de complications hépatiques », page 398). Lorsque la valeur du FIB-4 est inférieure à 1,3 (valeur excluant une fibrose significative), il est recommandé d'effectuer une simple surveillance biologique et échographique tous les un à trois ans et de suivre des règles hygiéno-diététiques.⁸ À l'inverse, en cas de FIB-4 supérieur ou égal à 1,3, il est recommandé d'effectuer un FibroScan. Un FibroScan inférieur à 8 kPa conduit à une surveillance simple ; un FibroScan supérieur ou égal à 8 kPa nécessite une consultation hépatologique spécialisée.⁸ L'algorithme proposé par la Société européenne d'hépatologie est résumé dans la figure 2.

Chez qui dépister une MASLD ?

Il n'est pas recommandé de réaliser de dépistage systématique de la stéatose dans la population générale malgré la prévalence du surpoids, d'autant moins qu'il n'y a pas de traitement radical spécifique à proposer en dehors des règles hygiéno-diététiques. Néanmoins, l'intégration systématique dans les laboratoires d'analyses biologiques du calcul du FIB-4 pourrait permettre, selon certains, de façon aléatoire de dépister les sujets ayant une potentielle fibrose hépatique.

Le dépistage est recommandé lorsqu'il existe au moins un facteur de risque métabolique (hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémie, surpoids, syndrome d'apnées du sommeil...), chez les sujets à haut risque de MASLD fibrosante (homme âgé de plus de 50 ans) pour lesquels une échographie et un bilan hépatique sont justifiés. En présence de stéatose, une évaluation de la fibrose par des marqueurs non invasifs s'impose, selon l'algorithme décrit (fig. 2).⁸

La biopsie hépatique ne peut pas être utilisée en première ligne pour le dépistage de la stéatose ou la

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

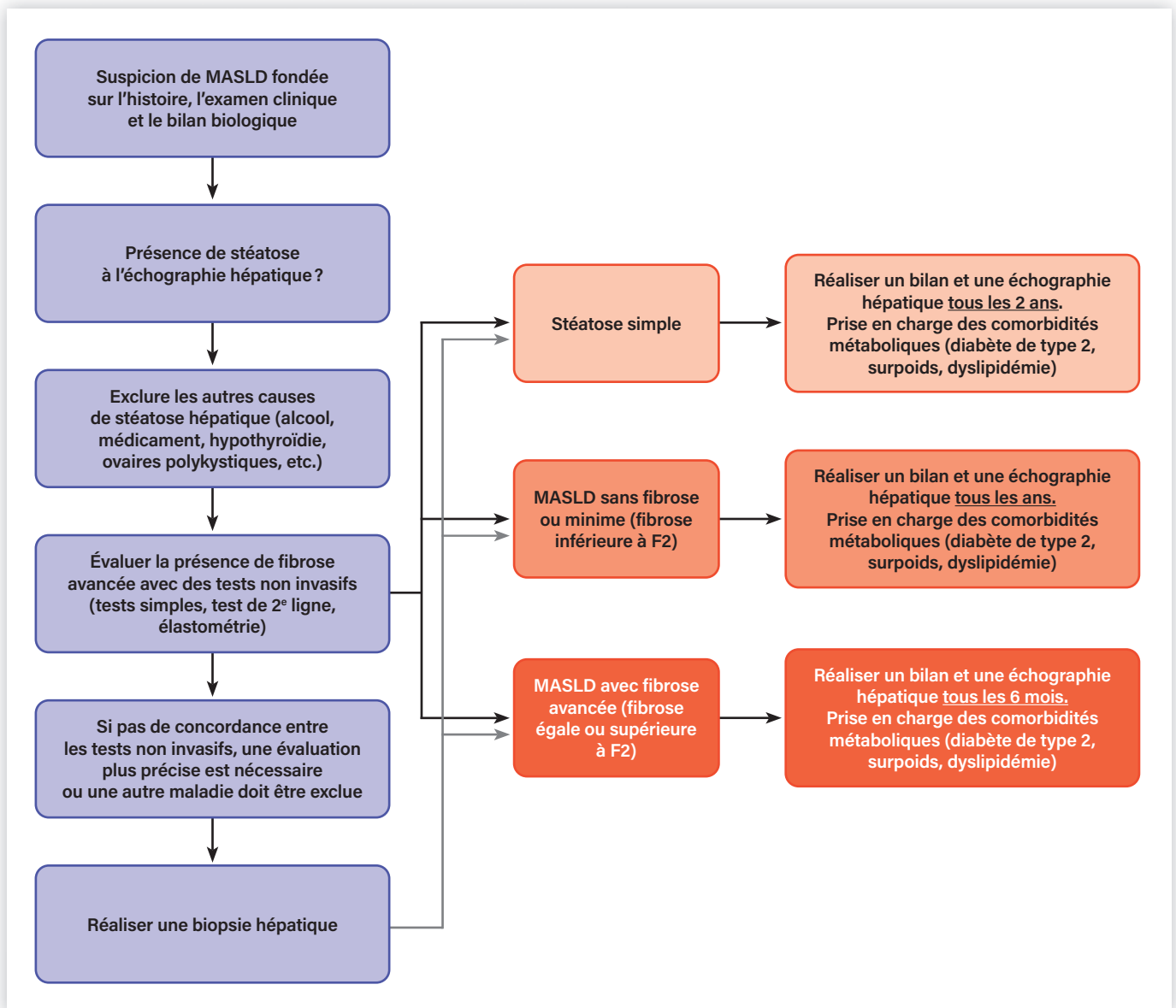


Figure 2. Algorithme de prise en charge des stéatoses selon les recommandations européennes de 2021.

D'après la réf. 8. MASLD : metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

différenciation stéatose/stéato-hépatite du fait de son caractère invasif et de la prévalence élevée de la stéatose en population générale. Cependant, chez les diabétiques avec stéatose, elle a montré son intérêt et la limite des tests non invasifs.

Alors qu'une fibrose avancée était suggérée par le test de Forns chez 8 % des diabétiques de la cohorte Constances (environ 150 000 sujets de la population générale), la cohorte QUID-NASH – qui comporte plus de 500 biopsies de patients diabétiques de type 2 ayant une stéatose échographique mais des anomalies biolo-

giques hépatiques modestes – a montré une prévalence de fibrose F3-F4 de 38 %. Les tests non invasifs étaient imparfaits par comparaison à la biopsie hépatique pour la prédiction des fibroses significatives, avec environ 27 % de faux négatifs chez les patients ayant un FIB-4 inférieur à 1,3 et 32 % de faux positifs chez les patients ayant un FIB-4 supérieur à 1,3 et une élastométrie supérieure ou égale à 8 KPa. C'est pourquoi, dans les situations de diabète avec stéatose, la biopsie hépatique resterait indiquée, avec l'identification dans 38 % des cas d'une fibrose F3-F4 à risque élevé de cancers.⁹ Les

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

deux autres indications de la biopsie hépatique sont la discordance de tests non invasifs entre eux ou avec l'imagerie hépatique, et la suspicion d'une comorbidité hépatique.

Stéatopathies métaboliques (MASLD) et alcooliques (ALD)

La définition des stéatopathies a été élargie et la nomenclature modifiée (lire « *Épidémiologie et définitions : de la stéatose à la cirrhose* », page 388).¹⁰

On distingue des MASLD « pures » des ALD (*alcoholic liver disease*), des stéatopathies cryptogéniques ou spécifiques médicamenteuses, génétiques (déficit en lipase acide lysosomale, maladie de Wilson, hypobétalipoprotéine...) ou liées au virus de l'hépatite C (VHC), à la malnutrition ou à la maladie coeliaque.

À la frontière des MASLD et des ALD, on parle de MetALD (MASLD avec consommation d'alcool accrue définie par une consommation hebdomadaire de 140 à 350 g chez les femmes et de 210 à 420 g chez les hommes, soit des consommations quotidiennes respectives de 20 à 50 g et 30 à 60 g). En fonction de la consommation quotidienne d'alcool, on parle de MetALD à MASLD prédominante ou de MetALD à ALD prédominante. L'alcool apparaît comme un véritable facteur de majoration de la fibrose, et on considère que la moitié des patients ayant un syndrome métabolique ont une consommation excessive d'alcool, et réciproquement, puisque la coexistence d'une consommation élevée d'alcool et d'un excès de poids est fréquemment rencontrée en pratique clinique quotidienne.^{11,12}

L'alcool et l'obésité sont donc des facteurs de risque indépendants de développer une stéato-hépatite mixte métabolique et alcoolique, mais les interactions entre ces deux causes sont importantes. La consommation d'alcool à risque aggrave la maladie hépatique de façon synergique chez les patients avec MASLD, en particulier chez ceux en surpoids ou en situation d'obésité. Une consommation modérée d'alcool chez ces patients (moins de 30 g/j chez l'homme et de 20 g/j chez la femme) a-t-elle une influence sur la MASLD ? Des données contradictoires existent dans la littérature.

Certaines études supportent la notion qu'une faible consommation d'alcool (inférieure ou égale à 10 g/j) a un effet protecteur sur la MASLD, mais ces études sont rétrospectives et comportent des biais, notamment sur la fiabilité de l'autodéclaration de la consommation d'alcool régulière et/ou des épisodes d'alcoolisation aiguë.¹³ Une méta-analyse de 2023 a montré que la consommation modérée d'alcool était négativement reliée à l'incidence de la MASLD et de la fibrose.¹⁴ Enfin, il est suggéré que même une consommation modérée d'alcool augmente le risque de carcinome hépatocellulaire chez les patients ayant une MASLD¹⁵ et il semble logique en pratique de recommander une abstinence d'alcool chez les patients avec MASLD. Ainsi, MASLD et

ALD sont intriquées et justifient une prise en charge combinée.

Dépistage des complications de la fibrose significative

En cas de fibrose significative, le dépistage du carcinome hépatocellulaire (et du cholangiocarcinome) est recommandé par la réalisation d'une échographie semestrielle : le risque de survenue d'un carcinome hépatocellulaire sans cirrhose est trois fois plus élevé que ce qui est observé dans les pathologies liées à l'excès d'alcool ou aux hépatites virales. Au cours des stéato-hépatites métaboliques, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 0,21 pour 1 000 patients/année quel que soit le stade par comparaison à 0,02 pour 1 000 patients/année dans la population contrôle. En cas de cirrhose, l'incidence du carcinome hépatocellulaire est de 10,6 pour 1 000 patients/année.

L'obésité est un facteur de risque connu de cancer, mais il existe seulement chez les patients ayant une MASLD avec un risque relatif d'environ 2 pour les cancers digestifs ou utérins, par exemple.

En cas de fibrose significative, le dépistage des varices œsophagiennes des stéato-hépatites relève des critères de Baveno VII.¹⁶ Il est recommandé de ne pas effectuer de fibroscopie œso-gastro-duodénale (FOGD) en cas de FibroScan inférieur à 20 kPa et de plaquettes supérieures à 150 000/mL, permettant d'éviter environ la moitié des FOGD, avec une valeur prédictive négative de 99 %, c'est-à-dire d'exclure une « hypertension portale cliniquement significative », définie par la présence de varices significatives justifiant un traitement pharmacologique (bêtabloquants non cardiosélectifs) ou endoscopique (ligature élastique). En cas de cirrhose sur MASLD, les patients non obèses avec des valeurs de FibroScan comprises entre 20 et 25 kPa et un nombre de plaquettes inférieur à 150 000/mL ou des valeurs entre 15 et 20 kPa et un nombre de plaquettes inférieur à 110 000/mL ont un risque d'« hypertension portale cliniquement significative » d'au moins 60 %.

Nombreuses comorbidités

La MASLD est une maladie avec des comorbidités comme l'obésité, le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle, le syndrome d'apnées du sommeil, les maladies cardiovasculaires, des endocrinopathies qui doivent être prises en charge lors du diagnostic. Si la mortalité en cas de surpoids reste majoritairement liée aux pathologies vasculaires ou aux cancers (un tiers chacun, respectivement), la MASLD rend compte d'environ 15 % des décès. La morbi-mortalité croissante liée à la MASLD justifie son dépistage, la confirmation du diagnostic, l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique et un suivi en fonction du stade de la maladie. ●

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

RÉSUMÉ DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE DE LA STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

La maladie stéatosique du foie liée au syndrome métabolique (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* [MASLD]) est l'atteinte hépatique d'une maladie systémique. La démarche diagnostique consiste en l'identification d'une stéatose hépatique, l'exclusion des autres causes de stéatose et l'évaluation de la fibrose hépatique. Les comorbidités (obésité, diabète de type 2, dyslipidémie, hypertension artérielle, syndrome d'apnées du sommeil, maladies cardiovasculaires et endocrinopathies)

doivent être recherchées et prises en charge lors du diagnostic. Des tests simples (FIB-4, élastométrie) permettent majoritairement de différencier la stéatose simple de la stéato-hépatite et de définir un parcours de soins simplifié (suivi avec le médecin généraliste) ou spécialisé multidisciplinaire. La morbi-mortalité croissante liée à la MASLD justifie son dépistage, la confirmation du diagnostic, l'évaluation de la sévérité de la maladie hépatique et un suivi en fonction du stade de la maladie.

SUMMARY DIAGNOSTIC APPROACH FOR METABOLIC DYSFUNCTION ASSOCIATED STEATOTIC LIVER DISEASE

Metabolic dysfunction associated steatotic liver disease (MASLD) is a systemic disease affecting the liver. The diagnostic approach consists of the identification of hepatic steatosis, the exclusion of other causes of steatosis and the evaluation of hepatic fibrosis. Comorbidities (obesity, type 2 diabetes, dyslipidemia, high blood pressure, sleep apnea syndrome, cardiovascular diseases, endocrinopathies) must be evaluated and managed when diagno-

sis of MASLD is made. Simple tests (FIB-4, liver stiffness) mainly allow to differentiate between steatosis and steatohepatitis to define a simplified follow-up by the general practitioner or a specialized multidisciplinary follow-up. The increasing morbidity and mortality linked to MASLD justifies its screening, confirmation of the diagnosis, evaluation of the severity of the liver disease and monitoring according to the stage of the disease.

RÉFÉRENCES

1. Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, et al. AGA clinical practice update on the role of noninvasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic fatty liver disease: Expert review. *Gastroenterology* 2023;165(4):1080-8.
2. Hernaez R, Lazo M, Bonekamp S, et al. Diagnostic accuracy and reliability of ultrasonography for the detection of fatty liver: A meta-analysis. *Hepatology* 2011;54(3):1082-90.
3. 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81(3):492-542.
4. Sasso M, Beaugrand M, de Ledinghen V, et al. Controlled attenuation parameter (CAP): A novel VCTE guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: Preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes. *Ultrasound Med Biol* 2010;36(11):1825-35.
5. Recio E, Cifuentes C, Macías J, et al. Interobserver concordance in controlled attenuation parameter measurement, a novel tool for the assessment of hepatic steatosis on the basis of transient elastography. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(8):905-11.
6. Castera L, Rinella ME, Tsochatzis EA. Noninvasive assessment of liver fibrosis. *N Engl J Med* 2025;393(17):1715-29.
7. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, et al. Prospective study of outcomes in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 2021;385(17):1559-69.
8. European Association for the Study of the Liver; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; et al. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis 2021 update. *J Hepatol* 2021;75(3):659-89.
9. Castera L, Laouenan C, Vallet-Pichard A, et al. High prevalence of NASH and advanced fibrosis in type 2 diabetes: A prospective study of 330 outpatients undergoing liver biopsies for elevated ALT, using a low threshold. *Diabetes Care* 2023;46(7):1354-62.
10. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology* 2023;79(6):1542-56.
11. Boyle M, Masson S, Anstee QM. The bidirectional impacts of alcohol consumption and the metabolic syndrome: Cofactors for progressive fatty liver disease. *J Hepatol* 2018;68(2):251-67.
12. Elmustafa F, Tyagi M, Kaur H, et al. Met-ALD and ALD- Does differentiating these impact management and clinical outcomes? *Curr Hepatol Rep* 2025;24(1):10.1007/s11901-025-00712-8.
13. Gunji T, Matsuhashi N, Sato H, et al. Light and moderate alcohol consumption significantly reduces the prevalence of fatty liver in the Japanese male population. *Am J Gastroenterol* 2009;104(9):2189-95.
14. Magherman L, Van Parys R, Pauwels NS, et al. Meta-analysis: The impact of light-to-moderate alcohol consumption on progressive non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2023;57(8):820-36.
15. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2010;51(6):1972-8.
16. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al; Baveno VII Faculty. Baveno VII. Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2022;76(4):959-74.

FIB-4 : un test sanguin simple pour identifier les patients à risque de complications hépatiques

Jérôme Boursier,
Frédéric Oberti

Service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive, CHU d'Angers, laboratoire HIFIH, SFR 4208, université d'Angers, Angers, France

jboursier@chu-angers.fr

froberti@chu-angers.fr

J. Boursier déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour AbbVie, Echosens, Gilead, Intercept, Inventiva, Ipsen, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi et Siemens, et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par Gilead, Novo Nordisk et Siemens.

F. Oberti déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour AstraZeneca, Roche, AbbVie.

Les sujets avec facteurs de risque hépatique, notamment un terrain métabolique ou une consommation à risque de boissons alcoolisées, sont très nombreux, mais, fort heureusement, seule une faible proportion d'entre eux développe une cirrhose et ses complications. Au vu du nombre très important de sujets à évaluer, l'identification des patients qui évoluent silencieusement vers la cirrhose nécessite de commencer par un test simple, sensible, acceptable et peu coûteux.

Formule et interprétation du FIB-4

Le FIB-4 (Fibrosis-4) est un test sanguin simple développé pour le diagnostic de

la fibrose hépatique avancée, qui précède la cirrhose. Le FIB-4 inclut quatre paramètres : âge, aspartates aminotransférases (ASAT), alanines aminotransférases (ALAT) et plaquettes. Le FIB-4 est calculé selon la formule suivante : $(\text{âge [années]} \times \text{ASAT [UI/L]}) / (\text{plaquettes [G/L]} \times \text{ALAT [UI/L]})^{1/2}$. De nombreux calculateurs en ligne gratuits sont disponibles.

Initialement développé dans une cohorte de 555 patients avec une co-infection hépatite C chronique et virus de l'immunodéficience humaine (VIH),¹ le FIB-4 a ensuite été validé dans les autres causes de maladie chronique du foie, notamment celles liées à l'alcool et la stéatose métabolique.²⁻⁴

Le FIB-4 s'interprète avec deux seuils diagnostiques : un résultat inférieur à 1,30 signe un faible risque de fibrose hépatique avancée, alors qu'un résultat supérieur à 2,67 indique un haut risque, ces derniers patients nécessitant une prise en charge spécialisée (Figure). Entre ces deux seuils (« zone grise » du test), le diagnostic est indéterminé et nécessite des explorations complémentaires (élastométrie hépatique et/ou test sanguin spécialisé).

Utilisation du FIB-4 en pratique clinique

De nombreuses expériences de dépistage de la fibrose hépatique avancée

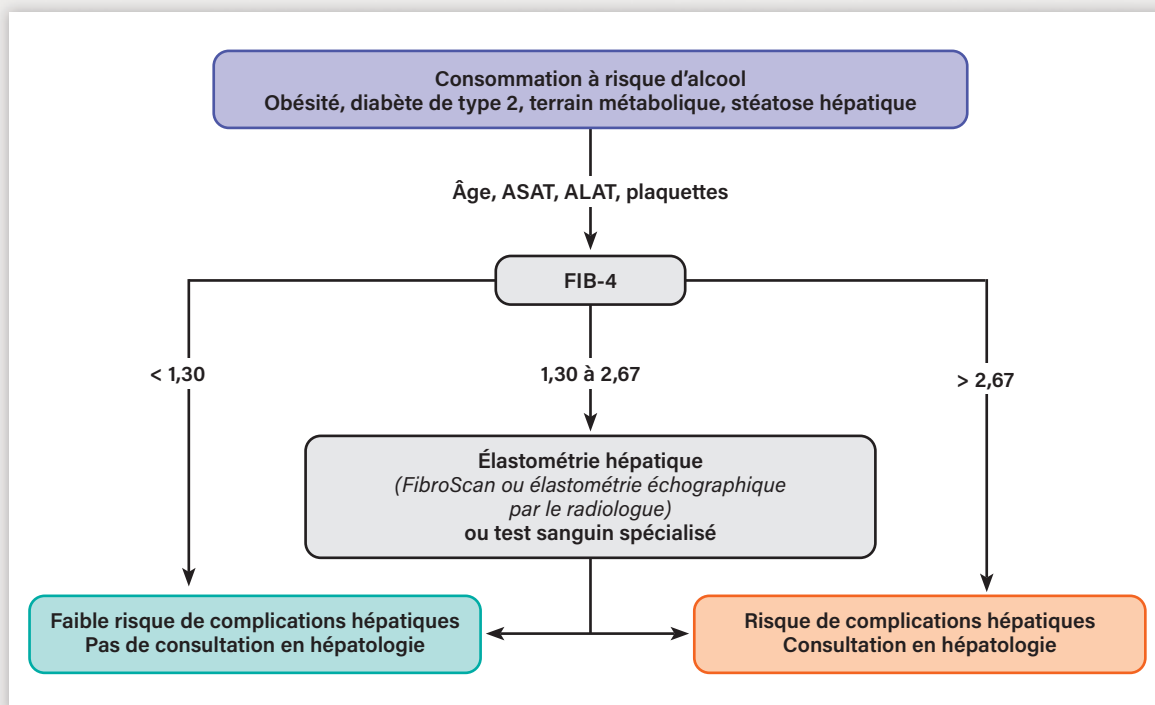


Figure. Algorithme d'évaluation du risque hépatique chez les patients avec facteurs de risque.

ALAT : alanines aminotransférases ; ASAT : aspartates aminotransférases.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

avec le FIB-4 ont été réalisées en soins primaires.⁵ Dans une étude anglaise, les médecins généralistes ont évalué un algorithme pour décider de l'adressage au médecin spécialiste hépatologue.⁶ Cet algorithme utilisait le FIB-4 en première ligne, puis le test sanguin spécialisé ELF en seconde ligne si le résultat du FIB-4 était dans la zone grise. Parmi les 1452 patients inclus, 1022 (70 %) avaient un FIB-4 inférieur à 1,30. Les médecins qui appliquaient l'algorithme décisionnel divisaient par quatre le nombre de demandes futiles de consultation, définies comme les demandes de consultation spécialisée alors que le patient n'avait pas de fibrose hépatique avancée. Dans un autre travail, le FIB-4 a été calculé de façon rétrospective dans un registre américain de soins primaires :⁷ 20 556 patients avec facteur de risque hépatique ont été inclus, 64 % avaient un FIB-4 inférieur à 1,30, 29 % un résultat dans la zone grise et 7 % un FIB-4 supérieur à 2,67. Le taux de complications hépatiques au cours du suivi était faible dans les deux premiers groupes (respectivement 2 % et 4 %), alors qu'il était de 21 % chez les patients avec un FIB-4 supérieur à 2,67. Ces résultats soulignent l'intérêt du FIB-4 en soins primaires pour identifier les patients à risque de complication hépatique nécessitant une prise en charge spécialisée.

Un calcul automatique du FIB-4 pour tous les patients en laboratoire de ville est-il pertinent ?

Parce qu'il inclut des paramètres biologiques largement prescrits, de nombreux laboratoires d'analyses médicales ont mis en place un calcul automatique du FIB-4 dans leur système informatique, avec un rendu de résultat pour tous les patients, qu'ils aient ou non des facteurs de risque hépatiques. L'expérience marseillaise menée auprès de 29 707 patients dans 21 laboratoires a montré que 76,4 % des calculs automatiques de FIB-4 concluaient à un faible risque hépatique.⁸ En revanche, le FIB-4 était supérieur à 2,67 dans 7,3 % des cas, ce

qui est bien plus élevé que la prévalence de la fibrose avancée en population générale (estimée à environ 1 à 2 %). De plus, 16,3 % des patients avaient un résultat dans la zone grise du FIB-4 avec nécessité théorique d'effectuer des explorations complémentaires.

Cette approche de calcul automatique du FIB-4 pour tous et sans sélection n'apparaît pas appropriée. Par exemple, un patient sous chimiothérapie peut avoir des transaminases élevées et des plaquettes basses à cause de son traitement mais sans aucune maladie chronique du foie sous-jacente. Il est ainsi absolument nécessaire de ne calculer le FIB-4 que dans le bon contexte, à savoir chez les patients présentant des facteurs de risque hépatiques avérés. En effet, le calcul automatique sans sélection génère de nombreux faux positifs, des dépenses inappropriées (explorations complémentaires, consultations spé-

cialisées) et surtout un stress inutile pour les patients qui reçoivent les résultats directement.

Test sanguin simple pour les patients à risque

Le FIB-4 est un test sanguin simple, facile d'utilisation, fondé sur des paramètres largement prescrits en soins primaires. Utilisé chez les patients avec facteurs de risque hépatiques (consommation à risque d'alcool, obésité, diabète de type 2, syndrome métabolique), le FIB-4 permet d'identifier les patients nécessitant des explorations complémentaires, voire d'emblée une consultation spécialisée. Le FIB-4 constitue la première étape du processus d'identification des patients ayant une fibrose hépatique avancée asymptomatique, pour lesquels une prise en charge précoce permet d'éviter la survenue de complications hépatiques. ●

RÉFÉRENCES

1. Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, et al. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology* 2006;43(6):1317-25.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis - 2021 update. *J Hepatol* 2021;75(3):659-89.
3. Louvet A, Trabut JB, Moreno C, et al. Management of alcohol-related liver disease: The French Association for the Study of the Liver and the French Alcohol Society clinical guidelines. *Liver Int* 2022;42:1330-43.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL-EASD-EASO clinical practice guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81(3):492-542.
5. Boursier J, Tsochatzis EA. Case-finding strategies in non-alcoholic fatty liver disease. *JHEP Rep* 2020;3(2):100219.
6. Srivastava A, Gailer R, Tanwar S, et al. Prospective evaluation of a primary care referral pathway for patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2019;71(2):371-8.
7. Schreiner AD, Moran WP, Zhang J, et al. The association of fibrosis-4 index scores with severe liver outcomes in primary care. *J Gen Intern Med* 2022;37(13):3266-74.
8. Halfon P, Ansaldi C, Penaranda G, et al. Prospective screening of liver fibrosis in a primary care cohort using systematic calculation of fib-4 in routine results. *PLoS One* 2021;16(7):e0254939.

Modalités de prise en charge non chirurgicale de la stéato-hépatite non alcoolique et perspectives thérapeutiques

Révolution thérapeutique dans la MASH

Rodolphe Anty^{1,2},
Marwin A. Farrugia^{1,2}

Service d'hépatologie,
CHU de Nice,
Nice, France

Université Côte d'Azur,
Inserm, U1065, C3M,
Nice, France

anty.r@chu-nice.fr

R. Anty déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour Échosens et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par AbbVie, Gilead et Chiesi.

M. Farrugia déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

La *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* (MASLD), anciennement appelée *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), est l'archétype d'une maladie chronique et complexe (de causes multiples : génétiques, épigénétiques et surtout environnementales) liée à un excès de tissu adipeux (surpoids ou obésité) de répartition androïde. La MASLD est généralement associée à des manifestations d'insulinorésistance et d'inflammation métabolique de bas grade (métaflammation), comme un trouble de la régulation glycémique, voire un diabète de type 2, une hypertension artérielle (HTA), une dyslipidémie, une athérosclérose et ses complications cardiovasculaires, une maladie rénale chronique et des cancers extra-hépatiques.¹⁻³

Prise en charge selon la sévérité de l'atteinte hépatique

La **figure 1** illustre les différentes approches thérapeutiques pour une personne ayant une MASLD selon la sévérité de la fibrose hépatique évaluée à l'aide de tests non invasifs (sériques ou physiques). Compte tenu de la grande fréquence de la MASLD (environ 11 % des femmes et 25,8 % des hommes en France métropolitaine), les médecins généralistes sont en première ligne pour repérer les personnes atteintes et réaliser une prise en charge globale, au long cours. Ils coordonnent les soins réalisés par les différents correspondants médicaux et paramédicaux (**fig. 2**). Les personnes avec une MASLD sans fibrose avancée (la majorité) doivent bénéficier d'une réévaluation de la fibrose hépatique par un ou deux test(s) non invasif(s) tous les deux à trois ans en l'absence de diabète de type 2, et tous les ans en cas de diabète de type 2. La reconnaissance des personnes avec une cirrhose liée à une *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* (MASH) ou avec une « fibrose avancée » (F3-F4) selon les tests non invasifs est fondamentale car elle permet d'initier un suivi par un hépato-gastro-entérologue.⁴ Celui-ci dépiste le carcinome hépatocellulaire (CHC) par échographie abdo-

minale et dosage sanguin de l'alphafœtoprotéine, et suit l'hypertension portale et la fonction hépatique, tous les six mois. L'apparition d'un CHC doit faire référer le patient dans un centre de recours habitué à prendre en charge cette complication. L'apparition de la première décompensation de la fonction hépatocytaire (score de Child-Pugh B ou C) doit faire adresser les patients de moins de 70 ans en centre de transplantation hépatique.

L'application des différentes approches thérapeutiques (**fig. 1**) peut nécessiter un rythme de suivi plus ou moins rapproché (trimestriel à annuel) afin d'entretenir la motivation de la personne ayant une MASLD et de suivre l'efficacité et la tolérance des thérapeutiques non médicamenteuses et médicamenteuses entreprises.

Mesures générales

Quatre groupes de mesures générales sont à adopter en premier lieu. Ces mesures générales sont d'autant plus importantes que la plupart des personnes ayant une MASLD sans cirrhose vont principalement décéder d'une pathologie cardiovasculaire ou d'un cancer extra-hépatique.² Les personnes avec une cirrhose liée à une MASH meurent principalement d'une cause hépatique (insuffisance hépatocellulaire et carcinome hépatocellulaire).⁶⁻⁸

Recherche des autres causes d'atteinte hépatique

Tout d'abord, il faut rechercher et prendre en charge les éventuelles autres causes d'atteinte hépatique qui peuvent être associées à une MASLD, en particulier une prise excessive de boissons alcoolisées, mais également une hépatite virale B ou C et potentiellement toute cause d'hépatopathie chronique.

Prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire

Il faut rechercher et prendre en charge les différents facteurs de risque cardiovasculaire. Les facteurs de risque modifiables sont le tabagisme (prise en charge

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

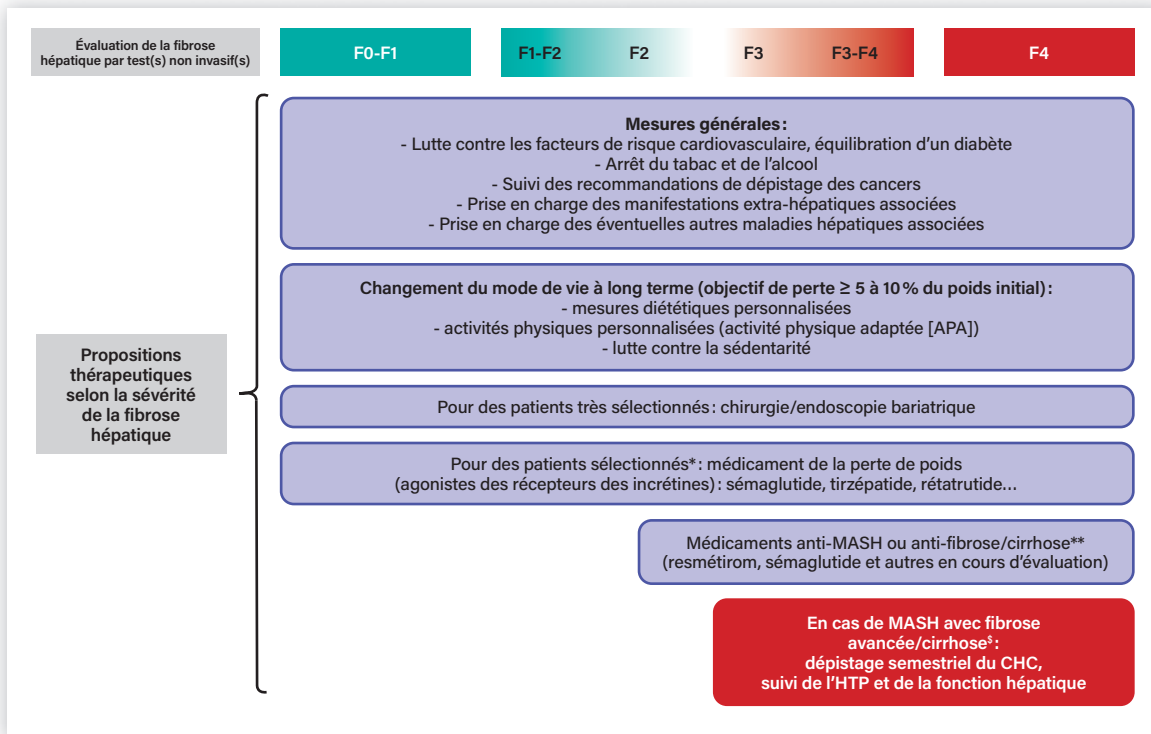


Figure 1. Prise en charge des personnes ayant une MASLD selon la sévérité de l'atteinte hépatique évaluée par test(s) non invasif(s). * Les conditions précises d'accès et de remboursement en France, pour l'indication perte de poids, des molécules agonistes des récepteurs des incrétines ou du récepteur du glucagon (GLP-1 ; sémaglutide ; GIP/GLP-1 ; tirzépate ; GIP/GLP-1/GCG ; rétatrutide) ne sont pas connues au moment de la publication de cet article (mars 2026). ** Certains médicaments spécifiques anti-MASH ou anti-fibrose MASH pourraient être associés à un médicament agoniste(s) de récepteur(s) d'incrétine(s) ou du récepteur du glucagon. Ces médicaments auraient plutôt l'indication d'être utilisés pour les patients ayant une MASH fibrosante ou une cirrhose liée à la MASH. § En cas de cirrhose décompensée, le patient doit être adressé dans un centre expert afin de discuter d'une éventuelle transplantation hépatique. CHC : carcinome hépatocellulaire ; GCG : glucagon ; GIP : *glucose-dependent insulinotropic polypeptide* ; GLP-1 : *glucagon-like peptide-1* ; HTP : hypertension portale ; MASH : *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* ; MASLD : *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*.

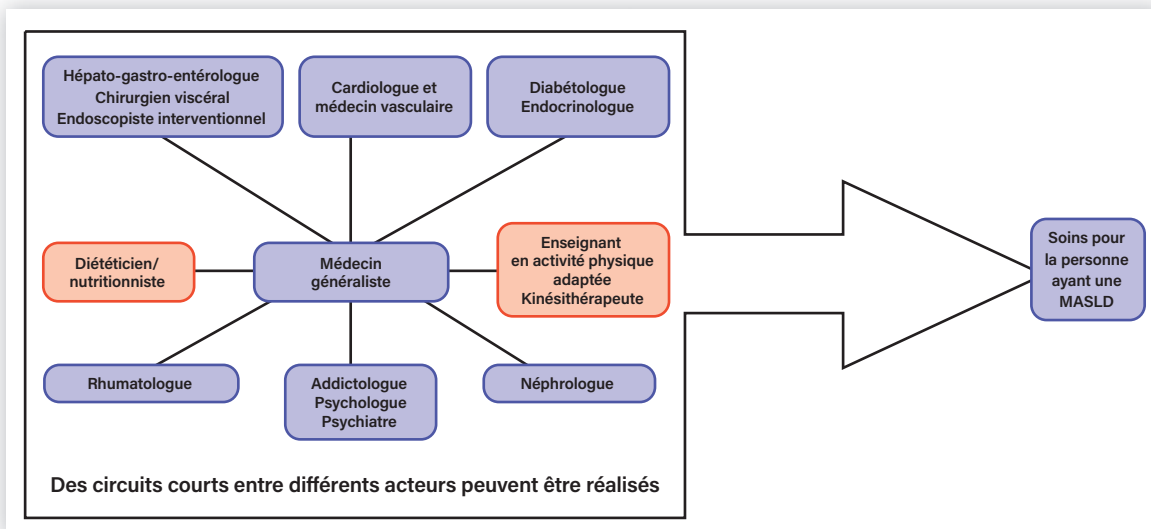


Figure 2. Proposition de réseau de soignants coordonné par le médecin généraliste afin d'optimiser la prise en charge des personnes ayant une MASLD. La prise en charge peut être facilitée en ayant recours à des maisons sport-santé et des communautés professionnelles territoriales de santé. MASLD : *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

addictologique à organiser), un excès de LDL-cholestérol (la prescription d'une statine ou d'une autre molécule ou association de molécules diminuant le LDL-cholestérol est possible au cours de la MASLD) et la plupart des éléments constitutifs du syndrome métabolique. L'équilibre optimal d'un diabète de type 2 est crucial. Il est souvent obtenu grâce à l'association de metformine et d'un médicament agoniste du récepteur du *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), qui permet une perte de poids significative, comme le sémaglutide, le dulaglutide ou le liraglutide ou d'un inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) comme la dapagliflozine, l'empagliflozine ou la canagliflozine. Le calcul du niveau de risque cardiovasculaire peut être obtenu chez les personnes sans diabète (SCORE : <https://agla.ch/fr/calculateurs-outils/calculateur-esc-score2>) ou avec un diabète de type 2 (SCORE2-Diabetes : <https://agla.ch/fr/calculateurs-outils/calculateur-esc-score2-diabete>).

Dépistage des cancers

Il faut dépister les cancers fréquents, comme recommandé en population générale (cancers colorectal, du sein, de la prostate...). En effet, le faible niveau d'adhésion global au dépistage et le risque accru de cancers extra-hépatiques chez les personnes ayant une MASLD rend cette mesure nécessaire.⁵

Gestion des manifestations extra-hépatiques

Il est essentiel de rechercher et prendre en charge les manifestations extra-hépatiques fréquemment présentes : syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil, troubles du sommeil, ostéoporose, maladie rénale chronique, syndrome des ovaires polykystiques, hypothyroïdie, lithiase biliaire...

Mesures hygiéno-diététiques ou modification thérapeutique du mode de vie

Les mesures hygiéno-diététiques (MHD), définies par l'association d'une prise en charge nutritionnelle, d'une augmentation de l'activité physique et d'une lutte contre la sédentarité, le tout inclus dans un changement durable du mode de vie initié et entretenu par une approche motivationnelle, constituent la pierre angulaire de la prise en charge des personnes ayant une MASLD.⁹ Elles peuvent s'intégrer dans une approche de type éducation thérapeutique du patient (ETP).

Obtenir une perte de poids durable

L'objectif est d'obtenir une perte de poids d'au moins 5 à 10 % du poids initial.¹⁰ Une amélioration des lésions histologiques hépatiques est d'autant plus importante que la perte de poids est significative (stéatose dès 5 %, stéato-hépatite dès 7 %, fibrose dès 10 % du poids initial).⁴ L'efficacité des MHD nécessite une détermination et un savoir-faire appliqués idéalement par une équipe

multidisciplinaire comportant une diététicienne et un enseignant en activité physique adaptée (APA). Le manque de disponibilité et de remboursement de ces acteurs de la santé peut être limitant.

Il n'y a pas de « recette » ou de « régime » miracle à appliquer uniformément. Les régimes restrictifs sont déconseillés dans les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) 2023 pour l'obésité de l'adulte (<https://urls.fr/2BOMhP>).

Une évaluation diététique spécifique est réalisée en utilisant une enquête alimentaire et/ou des questionnaires et/ou des applications dédiées, puis des conseils personnalisés écrits sont remis à la personne et un suivi régulier est assuré. Le **tableau 1** donne une idée du rythme et de quelques modalités de suivi. La perte de poids n'est pas le seul élément d'évaluation objective de l'efficacité de la prise en charge. Une amélioration des paramètres anthropométriques (tour de taille, répartition entre la masse grasse et la masse maigre), métaboliques (glycémie, insulïnémie, bilan lipidique) et hépatiques est également à prendre en compte. Une diminution de la quantité calorique quotidienne totale de 500 à 750 kcal maximum peut être utile pour obtenir une perte de poids.^{4,5,11}

Au cours de l'obésité et/ou de la MASLD, différents « régimes » (appauvris en lipides (« *low fat* »), appauvris en glucides (« *low carb* »), le jeûne intermittent et le régime méditerranéen ont été évalués dans la littérature.^{10,12-21} Leur efficacité respective à court terme est relativement similaire. Le plus important est l'adhésion de la personne, meilleure si les modifications nutritionnelles proposées correspondent à ses goûts et à ses contraintes (le régime méditerranéen semble l'un des mieux suivis à long terme). Cela est conforme aux différentes recommandations internationales.^{4,5,17,22,23} L'éviction des boissons alcoolisées, des sodas, des aliments ultratransformés (tous deux enrichis en fructose industriel), des aliments à haute densité énergétique ainsi que la limitation de la consommation de viande rouge est recommandée.²⁴ La consommation de café, d'huile d'olive et d'aliments végétaux riches en antioxydants est encouragée.^{4,25}

Prescrire une activité physique adaptée

L'APA est le domaine scientifique et professionnel où l'activité physique (caractérisée par son type, son intensité, sa durée) est un outil thérapeutique à visée préventive et curative considérant l'état clinique de la personne, c'est-à-dire la sévérité de la pathologie, les capacités fonctionnelles et le risque médical du patient. Cette prise en charge a pour objectif d'accompagner la personne vers un état de bien-être bio-psycho-social. L'APA est principalement réalisée par des professionnels issus des filières APA santé formés dans les facultés des sciences et techniques des activités physiques et sportives (STAPS), par les enseignants en APA ou par les kinésithérapeutes. Bien que non clairement mentionnée

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

**TABLEAU 1. PROPOSITION DE PRISE EN CHARGE DIÉTÉTIQUE
D'UNE PERSONNE AYANT UNE MASLD**

Problématique	Calendrier	Principes méthodologiques	Astuces
Évaluation initiale Durée de la consultation : 1 heure	à la 1 ^{re} consultation	<ul style="list-style-type: none"> * Recueil : taille, poids actuel, poids habituel et poids de forme * Si obésité, établir le poids idéal avec un IMC à 25 kg/m² : > établir le poids idéal > calcul du métabolisme de base (MB) théorique à partir des formules de Harris-Benedict Homme : $MB = 13,75 \times \text{poids (kg)} + 500,3 \times \text{taille (m)} - 6,7550 \times \text{âge (années)} + 66,5$ Femme : $MB = 9,74 \times \text{poids (kg)} + 184,96 \times \text{taille(m)} - 4,68 \times \text{âge (années)} + 655,1$ ♂ entre 1800 et 2 000 kcal/j ♀ entre 1500 et 1800 kcal/j Détermination des besoins énergétiques quotidiens en multipliant le MB par un coefficient variable selon le niveau d'activité physique (cf. calculateurs <i>on line</i>) * Mesurer le tour de taille * Enquête alimentaire 	<ul style="list-style-type: none"> * Relever le nombre de repas effectués sur une journée * Recherche d'aliments incriminants : aliments riches en acides gras saturés, avec indice glycémique élevé, des produits ou boissons sucrées * Rechercher un grignotage ou un autre trouble du comportement alimentaire * Bien définir les horaires prandiaux * Supprimer le grignotage en proposant une collation si besoin * Établir la ration avec le patient * Fixer des objectifs : à court terme, perte de 1 à 2 kg/mois ; à long terme perte, d'au moins 7 à 10 % du poids initial au début de la prise en charge * Encourager à augmenter l'activité physique * Comportement du soignant : intérêt et empathie
Évaluation mensuelle Durée de la consultation : 30 min	à M+1 à M+2	<ul style="list-style-type: none"> * Recueil du poids et calcul de l'IMC * Mesure du tour de taille * Enquête alimentaire : vérifier l'observance, sinon corriger les erreurs alimentaires par des conseils adaptés 	<ul style="list-style-type: none"> * Apprentissage des portions et équivalences * Favoriser l'observance en interrogeant le patient sur la faisabilité et le niveau de difficulté du régime : rassurer si besoin * Le patient peut faire des écarts alimentaires une ou deux fois par semaine (un excès calorique de 400 à 500 kcal par semaine, par rapport à l'objectif, peut être toléré) * Repréciser, si besoin, le rythme de perte de poids et le schéma du suivi des consultations * Entretien motivationnel pour aider les patients à changer leurs habitudes. Fixer un ou deux objectifs à atteindre au rendez-vous suivant * Encourager à augmenter et/ou maintenir une activité physique
Évaluation trimestrielle Durée de la consultation : 30 min	à M+ 3 et M+ 3x		

IMC : indice de masse corporelle.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

dans la loi n° 2022-296 du 2 mars 2022 visant à démocratiser le sport en France (<https://urls.fr/v6mlKc>), la MASLD, selon la sévérité de la fibrose hépatique, peut probablement être considérée comme un facteur de risque ou une maladie relevant de la prescription d'APA que tout médecin peut désormais faire. Il existe un guide de consultation et prescription médicale d'activité physique à des fins de santé chez l'adulte, mis à jour par la HAS en 2022 (<https://urls.fr/e-mn6Z>).

L'ouverture sur le territoire français métropolitain et ultramarin de maisons sport-santé (environ 500 prévues prochainement) permet à tout médecin de trouver près de son lieu d'exercice un centre avec des professionnels compétents dans ce domaine (<https://www.sports.gouv.fr/maisons-sport-sante>). Les maisons sport-santé sont appelées à travailler en collaboration avec les réseaux de soins organisés par les communautés professionnelles territoriales de santé (CPTS).

Nouvelles approches thérapeutiques médicamenteuses permettant une perte de poids : la révolution des agonistes des récepteurs des incrétines

L'approche médicamenteuse de la perte de poids est révolutionnée par l'arrivée de nouvelles molécules agonistes du récepteur des incrétines ou du glucagon ([tableau 2](#)). Ces médicaments permettent une perte de poids, une action insulino-sensibilisante et une équilibration du diabète de type 2.

Sémaglutide bientôt par voie orale

Le sémaglutide (agoniste du récepteur du GLP-1) a démontré une réduction des événements cardiovasculaires et rénaux. Il a déjà l'indication pour le traitement du diabète de type 2 et pour la perte de poids. Il peut être prescrit par tout médecin en France depuis juin 2025, mais son remboursement dans l'indication « perte de poids » est toujours en cours de discussion.

La révolution continue avec des molécules doubles agonistes des récepteurs du GLP-1 et du *glucose-dependent insulintropic polypeptide* (GIP) ou du GLP-1 et du récepteur du glucagon (GCG) ou des molécules triples agonistes (GLP-1, GIP, GCG). Leur grande efficacité à faire perdre du poids (jusqu'à 25 % du poids initial) devrait changer profondément la prise en charge des personnes en situation d'obésité.²⁶⁻²⁸ Ces molécules s'administrent actuellement surtout par voie sous-cutanée.

Le sémaglutide améliore la MASH sans diminuer la fibrose par rapport au groupe placebo, dans une étude de phase II réalisée chez des personnes ayant une MASH fibrosante sans cirrhose.²⁹ Les résultats intermédiaires de l'étude de phase III (ESSENCE) ont retrouvé une amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose (62,9 % dans le groupe sémaglutide contre 34,3 % dans le groupe placebo) et une amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH (36,8 % dans le groupe sémaglutide

contre 22,4 % dans le groupe placebo).³⁰ Cependant, le sémaglutide n'a pas permis de réversion de la MASH ou d'amélioration de la fibrose par rapport au groupe placebo, dans une étude de phase II menée chez des personnes ayant une cirrhose liée à une MASH.³¹

À la suite de ces résultats, le sémaglutide a obtenu, en août 2025, l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette nouvelle indication (MASH sans cirrhose), aux États-Unis.

Une forme orale du sémaglutide a également été développée. Une étude de phase III a évalué le sémaglutide oral à la dose de 50 mg, une fois par jour, chez des patients avec un surpoids ou une obésité, sans diabète de type 2. Le traitement a entraîné une variation moyenne du poids de -15,1 % à soixante-huit semaines, en comparaison à -2,4 % dans le groupe placebo.³² À la dose de 25 mg, par voie orale, une fois par jour, la variation moyenne du poids était de -13,6 % chez les patients avec un surpoids ou une obésité sans diabète de type 2, contre -2,2 % dans le groupe placebo, après soixante-quatre semaines.³³ Les principaux effets indésirables étaient gastro-intestinaux (nausées, vomissements, diarrhées). Le sémaglutide oral a obtenu l'AMM aux États-Unis en décembre 2025 (accord de la *Food and Drug Administration* [FDA]), pour la perte pondérale. Concernant la transition d'une forme à l'autre, selon le résumé des caractéristiques du produit, les patients traités par 0,5 mg de sémaglutide par voie sous-cutanée peuvent switcher vers la forme orale à 4 ou 9 mg, une fois par jour. Ceux traités par 1 mg de sémaglutide en sous-cutané peuvent prendre du sémaglutide oral à 9 ou 25 mg, et ceux traités avec 2 mg en sous-cutané peuvent effectuer la transition vers la forme orale à 25 ou 50 mg. Les patients peuvent débuter le traitement avec la forme orale, une semaine après la dernière dose de sémaglutide en sous-cutané.

Survodutide, tirzépate et rétatrutide encore à l'étude

Le **survodutide** est un double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GCG. Dans une étude de phase II, cette molécule, testée à 2,4 ou 4,8 ou 6 mg par semaine (injections sous-cutanées [SC]), a permis une amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose (pour 43 à 62 % des personnes traitées contre 14 % des patients sous placebo). L'amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH sous traitement n'était pas significative dans cette étude.³⁴ Une tendance à l'amélioration des tests non invasifs de la fibrose hépatique a été suggérée pour 18 patients cirrhotiques inclus dans une étude de phase I.³⁵ Deux études de phase III sont en cours, chez des patients avec une MASH fibrosante (NCT06632444) et chez des patients avec une cirrhose MASH (NCT06632457).

Le **tirzépate**, lui, est un double agoniste des récepteurs du GLP-1 et du GIP. Dans une étude de phase II, ce traitement était associé à une amélioration de la

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

TABLEAU 2. PRINCIPALES MOLÉCULES COMMERCIALISÉES OU EN COURS DE DÉVELOPPEMENT DANS LE DOMAINE DE LA PERTE DE POIDS ET/OU DE LA MASH FIBROSANTE

Nom de la molécule Auteur, année Phase d'étude	Mécanismes d'action	Principaux effets thérapeutiques			
		Perte de poids (en % par rapport au poids initial ou en valeur absolue)	Baisse de l'HbA1c	Amélioration histologique de la MASH	Amélioration histologique de la fibrose liée à la MASH
Liraglutide Armstrong et al., 2015 Phase II	Agoniste du récepteur du GLP-1	- 5,5 %	- 0,5 %	Oui	Non
Dulaglutide Kuchay et al., 2020	Agoniste du récepteur du GLP-1	- 5 % à 24 semaines	- 1,6 % à 24 semaines	ND	ND
Sémaglutide Sanyal et al., 2025 Phase III	Agoniste du récepteur du GLP-1	- 10,5 % à 72 semaines	- 0,42 % (si absence de diabète de type 2) à - 1,08 % (si présence d'un diabète de type 2) à 72 semaines	Oui	Oui
Tirzépate Loomba et al., 2024 Phase II	Double agoniste des récepteurs du GLP-1 et GIP	- 10,7 à - 15,6 % à 52 semaines, selon la dose	- 0,4 à - 0,7 %, chez les non-diabétiques, selon la dose - 1,4 % chez les diabétiques, à 52 semaines, quelle que soit la dose	Oui	Tendance non significative
Survodutide Sanyal et al., 2024 Phase II	Double agoniste des récepteurs du GLP-1, et du GCG	- 10,2 à - 13,1 kg, À 48 semaines, selon la dose	- 0,7 à - 0,72 %, À 48 semaines, selon la dose	Oui	Tendance non significative
Rétatrutide Jastreboff et al., 2023 Phase II	Triple agoniste des récepteurs du GLP-1, GIP, GCG	- 9 à - 24 % à 48 semaines, selon la dose	- 0,5 à - 2,2 % à 36 semaines, selon la dose	ND	ND
Resmétirom Harrisson et al., 2024 Phase III <i>Fast track</i>	Agoniste sélectif du récepteur hépatique bêta des hormones thyroïdiennes	ND (<i>a priori</i> stable)	ND (<i>a priori</i> stable)	Oui	Oui
Éfruxifermine Harrison et al., Phase IIb	Analogue glycopégylé à longue durée d'action du FGF21	- 0,2 à - 2,9 kg, selon la dose, à 24 semaines	- 0,3 à - 0,4 %, selon la dose, à 24 semaines	Oui	Oui
Pégozafermine Loomba et al., 2023 Phase IIb	Analogue pégylé à longue durée d'action du FGF21	Non	- 0,1 à - 0,3 % selon la dose	Tendance	Oui
Éfimosfermine Loomba et al., 2025 Phase II	Analogue à longue durée d'action du FGF21	ND	ND	Oui	Oui
Lanifibranor Francque et al., 2021 Phase II	Triple agoniste des récepteurs PPAR- α , PPAR- δ , PPAR- γ	+ 2,6 à + 3,1 %, selon la dose, à 24 semaines	- 0,38 à - 0,41 % selon la dose, à 24 semaines	Oui	Oui
Saroglitazar Siddiqui et al., 2021 Étude pilote	Double agoniste des récepteurs PPAR- α et PPAR- γ	ND	ND	Tendance à 24 semaines	Tendance à 24 semaines

FGF21 : fibroblast growth factor ; GCG : glucagon ; GIP : glucose-dependent insulinotropic polypeptide ; GLP-1 : glucagon-like peptide-1 ; MASH : metabolic dysfunction-associated steatohepatitis ; ND : non déterminé ; phase II : essai thérapeutique de phase II ; phase III : essai thérapeutique de phase III ; PPAR : peroxisome proliferator-activated receptor. Les molécules en gras sont celles en phase de développement les plus avancées dans la MASH fibrosante.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

MASH sans aggravation de la fibrose (44 à 62 % des patients du groupe tirzépatide contre 10 % des patients du groupe placebo). Une tendance à l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH a aussi été observée.³⁶ Le tirzépatide était utilisé à des doses allant de 5 à 15 mg par semaine (injections SC).

Enfin, le **rétatrutide**, un triple agoniste des récepteurs du GLP-1, du GIP et du GCG, a permis, chez des patients en situation d'obésité, une perte pondérale allant de 22,8 % (à la dose de 8 mg par semaine [injections SC]) à 24,2 % (à la dose de 12 mg par semaine) contre 2,1 % dans le groupe placebo après 48 semaines de traitement.²⁸ Ce traitement a également réduit la stéatose hépatique de 42,9 à 82,4 % (selon la dose utilisée : de 1 à 12 mg par semaine), contre une augmentation de 0,3 % de la graisse intra-hépatique pour les patients du groupe placebo.³⁷

Une étude de phase III va étudier le rétatrutide et le tirzépatide, contre placebo, en prévention des événements majeurs liés au foie chez les patients avec une MASH fibrosante, évaluée selon des tests non invasifs (NCT07165028).

À terme, ces molécules, pourraient devenir la colonne vertébrale des traitements anti-MASLD et anti-MASH.^{29,34,36,37} Cependant, beaucoup de personnes diabétiques sont déjà traitées par un agoniste du récepteur du GLP-1 et, malgré cela, certaines ont une MASH fibrosante ou une cirrhose liée à une MASH. Il est donc important de pouvoir proposer d'autres traitements anti-MASH et anti-fibrose hépatique.

Développement de nouvelles molécules anti-MASH et anti-fibrose liée à la MASH

Après l'échec ou l'insuffisance de nombreuses molécules développées dans le domaine de la MASH (emricasan, élafibranor, acide obéticholique, cénicriviroc, simtuzumab, sélonsertib, cilofexor, firsocostat, aramchol, aldafermine, pegbelfermine...), quelques molécules ouvrent une nouvelle ère thérapeutique (tableau 2).

Resmétirom

Le resmétirom (agoniste sélectif du récepteur hépatique bêta des hormones thyroïdiennes), à la dose *per os* de 80 ou 100 mg/j, a démontré une amélioration de la MASH et de la fibrose dans un essai de phase III, chez des personnes ayant une MASH fibrosante (F2, F3) sans cirrhose.³⁸ Le resmétirom est la première molécule à avoir obtenu un accord de la FDA et de l'*European Medicines Agency* (EMA), ainsi qu'une commercialisation aux États-Unis et en Europe dans l'indication MASH hors cirrhose. Un essai de phase III chez des personnes avec une cirrhose MASH est en cours (NCT05500222).

Selon les recommandations américaines et les avis d'experts, le traitement peut être administré en présence d'une élasticité hépatique entre 8 et 15 kPa au FibroScan (et à discuter entre 15,1 et 19,9 kPa, ou entre

3,1 et 4,4 kPa à l'élasto-IRM (et à discuter entre 4,5 et 4,9 kPa) ou en cas de score ELF entre 9,2 et 10,4 (à discuter entre 10,5 et 11,3).^{39,40} Le traitement s'administre *per os* à la dose de 80 mg si le poids est de moins de 100 kg et 100 mg pour les patients de 100 kg ou plus. Une évaluation et, si nécessaire, une équilibration de la fonction thyroïdienne sont recommandées avant l'instauration de ce traitement.

Si le resmétirom est utilisé en association avec un inhibiteur du cytochrome P450 2C8 (par exemple le clopidogrel), une réduction de la dose de resmétirom est recommandée (60 mg/j pour les personnes pesant moins de 100 kg et 80 mg/j pour les personnes pesant 100 kg ou plus).

Enfin, l'administration concomitante de ce traitement avec des statines modifie le métabolisme de ces dernières et risque d'augmenter leurs effets indésirables. Par conséquent, lorsqu'elles sont prises en même temps que le resmétirom, la dose maximale recommandée pour la rosuvastatine et la simvastatine est de 20 mg/j et la dose maximale recommandée pour l'atorvastatine et la pravastatine est de 40 mg/j.

En février 2026, la commission de la Transparence de la HAS a autorisé l'accès précoce du resmétirom en France « en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéato-hépatite associée à un dysfonctionnement métabolique sans cirrhose (MASH) avec fibrose hépatique avancée (fibrose de stade F3) » (<https://urls.fr/7269nx>).

Analogues à longue durée d'action du fibroblast growth factor 21

Les analogues à longue durée d'action du *fibroblast growth factor 21* (FGF21) comme le pégozafermine, l'éfruxifermine ou l'éfimosfermine sont aussi prometteurs.⁴¹⁻⁴⁴

Le **pégozafermine** a permis une amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose dans une étude de phase II pour des patients avec une MASH fibrosante sans cirrhose. Une amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH a également été observée (26 à 27 % des patients traités contre 7 % des patients sous placebo).⁴¹ Le pégozafermine était utilisé par voie sous-cutanée, aux posologies de 30 mg et 44 mg toutes les deux semaines. Une étude de phase III est en cours (NCT06318169).

Dans une étude de phase II testant l'**éfruxifermine** chez des patients avec une MASH fibrosante sans cirrhose, une amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose a été mise en évidence (47 à 76 % des personnes sous éfruxifermine contre 15 % des patients sous placebo). Une amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH a également été observée (39 à 41 % des patients traités contre 20 % des patients sous placebo).⁴² L'éfruxifermine était administré par voie sous-cutanée, aux doses de 28 mg et 50 mg par semaine. Une étude de phase III est en cours, chez des patients avec une MASH fibrosante sans cirrhose (NCT06215716).

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

Cette molécule a été testée également chez des patients avec une cirrhose MASH compensée, mais n'a pas réduit la fibrose de manière significative à trente-six semaines.⁴⁵

L'émimosfermine, administré par voie sous-cutanée, de façon mensuelle ou bimensuelle, a été testé chez des patients avec une MASH fibrosante (Congrès européen d'hépatologie, 2025). Cette molécule a permis une réduction significative d'au moins 50 % de la fraction de graisse hépatique, évaluée par l'IRM-PDFF (*magnetic resonance imaging-proton density fat fraction*), aux doses de 75 mg et 150 mg toutes les deux semaines, et de 150 mg et 300 mg toutes les quatre semaines, après douze semaines de traitement.⁴³ Administré mensuellement, à la dose de 300 mg, l'émimosfermine a entraîné une amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH après vingt-quatre semaines (45 % des patients traités contre 21 % des patients sous placebo).⁴⁴ Une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose a également été observée (68 % des patients traités contre 29 % pour les patients sous placebo).⁴⁴ Une étude de phase III chez des patients avec une MASH fibrosante prouvée histologiquement est en cours (NCT07221227).

Agonistes des récepteurs PPAR

Les agonistes des récepteurs PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), tels que le lanifibranor sont également à l'étude dans cette indication. Cette molécule, utilisée par voie orale à la dose de 1 200 mg, était associée, dans une étude de phase II, à une amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose (55 % des personnes sous lanifibranor contre 33 % des patients sous placebo). Une amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH a aussi été mise en évidence.⁴⁶ Une étude de phase III est en cours chez des patients avec une MASH fibrosante sans cirrhose (NCT04849728).

Révolution thérapeutique en cours

Au total, si l'approche thérapeutique médicamenteuse de la MASH connaît une révolution, de nombreuses questions restent non résolues, comme la disponibilité en France (AMM, remboursement) de certaines molécules en cours de développement ou développées, leur efficacité au cours de la cirrhose liée à la MASH, la durée optimale de traitement, l'efficacité et la tolérance des futures associations médicamenteuses.⁴⁷ ●

RÉSUMÉ MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE NON CHIRURGICALE DE LA STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE ET PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

La prise en charge des stéatoses hépatiques métaboliques (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* [MASLD]) connaît une révolution. La lutte contre les facteurs de risque cardiovasculaire, l'équilibration d'un diabète de type 2, le dépistage des cancers extra-hépatiques communs, les mesures diététiques personnalisées, la pratique d'une activité physique, éventuellement *via* la prescription d'une activité physique adaptée (APA) et la lutte contre la sédentarité restent

fondamentaux à proposer à tous les patients. Pour ceux ayant une stéato-hépatite métabolique (MASH) avec fibrose (F2-F3), le resmetirom est la première molécule, efficace et bien tolérée, à avoir été commercialisée aux États-Unis et en Europe. Le sémaglutide ou les doubles ou triples agonistes des récepteurs des incrétines/récepteur du glucagon pourraient constituer la future colonne vertébrale de la prise en charge médicamenteuse des patients ayant une MASLD, du fait de l'obten-

tion d'une perte de poids très significative (de 10 à plus de 24 % du poids initial). Le sémaglutide a démontré une réduction des événements cardiovasculaires et rénaux et a obtenu une autorisation de mise sur le marché dans la nouvelle indication de MASH sans cirrhose, aux États-Unis. Le choix de la meilleure combinaison de médicaments, la durée optimale de prescription et la meilleure option médicamenteuse dans le cas de la cirrhose MASH restent à déterminer.

SUMMARY CURRENT AND FUTURE MEDICAL TREATMENTS FOR METABOLIC DYSFUNCTION-ASSOCIATED STEATOHEPATITIS

Drug treatment of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) is undergoing a revolution. The fight against cardiovascular risk factors, the optimization of the treatment of type 2 diabetes, the screening of common extra-hepatic cancers, personalized dietary measures, therapeutic physical exercise programs and the fight against a sedentary lifestyle remain fundamental to pro-

pose to all patients. For patients with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and liver fibrosis (F2-F3), resmetirom is the first effective and well-tolerated drug marketed in the USA and Europe. Semaglutide or double or triple incretin receptor/glucagon receptor agonists could constitute the future cornerstone of drug management for patients with MASLD, due to the achievement

of very significant weight loss (from 10 to more than 24% of the initial weight). Semaglutide has been shown to reduce cardiovascular and renal events, and has been approved for marketing in the USA, for MASH without cirrhosis. The choice of the best drug combination, the optimal prescription duration and the best drug option in the case of MASH-related cirrhosis remain to be determined.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

RÉFÉRENCES

1. Collaboration NCDRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: A pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19,2 million participants. *The Lancet* 2016;387:1377-96.
2. Anty R, Gual P. Physiopathologie des stéatoses hépatiques métaboliques. *La Presse Médicale* 2019;48:1468-83.
3. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med* 2018;24:908-22.
4. Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81:492-542.
5. Rinella ME, Neuschwander-Tetri BA, Siddiqui MS, et al. AASLD practice guidance on the clinical assessment and management of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2023;77:1797.
6. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557.
7. Simon TG, Roelstraete B, Khalili H, et al. Mortality in biopsy-confirmed nonalcoholic fatty liver disease: Results from a nationwide cohort. *Gut* 2021;70:1375-82.
8. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, et al. Association between fibrosis stage and outcomes of patients with nonalcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2020;158:1611-25.e12.
9. Romero-Gómez M, Zelber-Sagi S, Trenell M. Treatment of NAFLD with diet, physical activity and exercise. *J Hepatol* 2017;67:829-46.
10. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149:367-378.e5.
11. Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA clinical practice update on lifestyle modification using diet and exercise to achieve weight loss in the management of nonalcoholic fatty liver disease: Expert review. *Gastroenterology* 2021;160:912-8.
12. Saeed N, Nadeau B, Shannon C, et al. Evaluation of dietary approaches for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review. *Nutrients* 2019;11:3064.
13. Meir AY, Rinott E, Tsaban G, et al. Effect of green-Mediterranean diet on intrahepatic fat: The DIRECT PLUS randomised controlled trial. *Gut* 2021;70:2085-95.
14. Properzi C, O'Sullivan TA, Sherriff JL, et al. Ad libitum Mediterranean and low-fat diets both significantly reduce hepatic steatosis: A randomized controlled trial. *Hepatology* 2018;68:1741.
15. Sackner-Bernstein J, Kanter D, Kaul S. Dietary intervention for overweight and obese adults: Comparison of low-carbohydrate and low-fat diets. A meta-analysis. *PLOS ONE* 2015;10:e0139817.
16. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229-41.
17. Bischoff SC, Bernal W, Dasarthy S, et al. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in liver disease. *Clin Nutr* 2020;39:3533-62.
18. Katsagoni CN, Papatheodoridis GV, Ioannidou P, et al. Improvements in clinical characteristics of patients with non-alcoholic fatty liver disease, after an intervention based on the Mediterranean lifestyle: A randomised controlled clinical trial. *Br J Nutr* 2018;120:164-75.
19. Jospe MR, Roy M, Brown RC, et al. Intermittent fasting, Paleolithic, or Mediterranean diets in the real world: Exploratory secondary analyses of a weight-loss trial that included choice of diet and exercise. *Am J Clin Nutr* 2020;111:503-14.
20. Willmann C, Heni M, Linder K, et al. Potential effects of reduced red meat compared with increased fiber intake on glucose metabolism and liver fat content: A randomized and controlled dietary intervention study. *Am J Clin Nutr* 2019;109:288-96.
21. Holmer M, Lindqvist C, Petersson S, et al. Treatment of NAFLD with intermittent calorie restriction or low-carb high-fat diet: A randomised controlled trial. *JHEP Rep* 2021;3:100256.
22. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults. *Circulation* 2014;129:S102-38.
23. Semlitsch T, Stigler FL, Jettler K, et al. Management of overweight and obesity in primary care: A systematic overview of international evidence-based guidelines. *Obesity Reviews* 2019;20:1218-30.
24. Preston JM, Iversen J, Hufnagel A, et al. Effect of ultra-processed food consumption on male reproductive and metabolic health. *Cell Metabol* 2025;37(10):1950-60.
25. Hayat U, Siddiqui AA, Okut H, et al. The effect of coffee consumption on the non-alcoholic fatty liver disease and liver fibrosis: A meta-analysis of 11 epidemiological studies. *Ann Hepatol* 2021;20:100254.
26. Abdelmalek MF, Harrison SA, Sanyal AJ. The role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Diabetes Obes Metabol* 2024;26:2001-16.
27. Farrugia MA, Pini E, Tran A, et al. Incretins and MASLD: At the crossroads of endocrine and hepatic disorders. *Curr Obes Rep* 2025;14:56.
28. Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity: A phase 2 Trial. *N Engl J Med* 2023;389:514-26.
29. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-24.
30. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliiers J, et al. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025;392:2089-99.
31. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al. Semaglutide 2.4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related cirrhosis: A randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:511-22.
32. Knop FK, Aroda VR, Vale RD, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2023;402:705-19.
33. Wharton S, Lingvay I, Bogdanski P, et al. Oral semaglutide at a dose of 25 mg in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2025;393:1077-87.
34. Sanyal AJ, Bedossa P, Fraessdorf M, et al. A phase 2 randomized trial of survodutide in MASH and fibrosis. *N Engl J Med* 2024;391:311-9.
35. Lawitz EJ, Fraessdorf M, Neff GW, et al. Efficacy, tolerability and pharmacokinetics of survodutide, a glucagon/glucagon-like peptide-1 receptor dual agonist, in cirrhosis. *J Hepatol* 2024;81:837-46.
36. Loomba R, Hartman ML, Lawitz EJ, et al. Tirzepatide for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;391:299-310.
37. Sanyal AJ, Kaplan LM, Frias JP, et al. Triple hormone receptor agonist retatrutide for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: A randomized phase 2a trial. *Nat Med* 2024;30:2037-48.
38. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetirom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390:497-509.
39. Noureddin M, Charlton MR, Harrison SA, et al. Expert panel recommendations: Practical clinical applications for initiating and monitoring resmetirom in patients with MASH/NASH and moderate to noncirrhotic advanced fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024;22:2367-77.
40. Chen VL, Morgan TR, Rotman Y, et al. Resmetirom therapy for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: October 2024 updates to AASLD practice guidance. *Hepatology* 2025;81:312.
41. Loomba R, Sanyal AJ, Kowdley KV, et al. Randomized, controlled trial of the FGF21 analogue pegozafermin in NASH. *N Engl J Med* 2023;389:998-1008.
42. Harrison SA, Frias JP, Neff G, et al. Safety and efficacy of once-weekly efruxifermin versus placebo in non-alcoholic steatohepatitis (HARMONY): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:1080-93.
43. Loomba R, Kowdley KV, Rodriguez J, et al. Efimosfermin alfa (BOS-580), a long-acting FGF21 analogue, in participants with phenotypic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2025;10:734-45.
44. Loomba R, Kowdley K, Bain G, et al. OS-012 Efimosfermin alfa once monthly treatment improves collagen biomarker profiles and rapidly induces histological fibrosis regression in subjects with MASH stage F2-F3 fibrosis in a 24-week phase 2 trial. *J Hepatol* 2025;82:S18-9.
45. Noureddin M, Rinella ME, Chalasani NP, et al. Efruxifermin in compensated liver cirrhosis caused by MASH. *N Engl J Med* 2025;392:2413-24.
46. Francque SM, Bedossa P, Patzcu V, et al. A randomized, controlled trial of the pan-PPAR agonist lanifibranor in NASH. *N Engl J Med* 2021;385:1547-58.
47. Harrison SA, Frias JP, Lucas KJ, et al. Safety and efficacy of efruxifermin in combination with a GLP-1 receptor agonist in patients with NASH/MASH and type 2 diabetes in a randomized phase 2 study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23:103-13.

Place de la chirurgie et de l'endoscopie bariatriques dans la prise en charge de la stéato-hépatite métabolique

Efficacité prouvée pour la chirurgie bariatrique

Les transformations profondes du mode de vie, au cours du siècle dernier, ont déséquilibré la balance énergétique quotidienne, par l'augmentation des apports caloriques et la diminution des dépenses énergétiques métaboliques du fait de la sédentarisation. En conséquence, en 2022, à l'échelle mondiale, 43 % des adultes étaient en surpoids (soit 2,5 milliards de personnes), dont 890 millions étaient en situation d'obésité (indice de masse corporelle [IMC] supérieur ou égal à 30 kg/m²). Aujourd'hui, la plupart de la population mondiale vit dans des régions où le surpoids et l'obésité font davantage de morts que la malnutrition et l'insuffisance pondérale.¹ Cette pandémie d'obésité conduit à la diffusion des complications métaboliques au sein des populations, telles que le diabète ou, à l'échelle hépatique, la stéatopathie métabolique (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* [MASLD]). En quelques décennies, la stéatopathie métabolique est devenue la première cause de perturbation du bilan hépatique à l'échelle mondiale. Le spectre nosologique de la stéatopathie métabolique s'étend à de la stéatose simple (SLD) – qui relève davantage du facteur de risque cardiovasculaire que de la pathologie hépatique – à la stéato-hépatite (MASH) – qui correspond à la forme inflammatoire et progressive de la maladie, évoluant vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

Démarche thérapeutique pour la stéato-hépatite métabolique

Le traitement de première intention de la stéato-hépatite métabolique (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* [MASH]) s'appuie sur la correction de l'excès de masse adipeuse corporelle,² soit le plus souvent sur une diminution du poids. La perte de poids obtenue grâce à l'optimisation des règles hygiéno-diététiques (RHD) et à la lutte contre la sédentarité *via* l'activité physique est une stratégie

extrêmement efficace, avec près de 90 % de disparition histologique de la stéato-hépatite lorsque cette perte de poids atteint plus de 10 % de la masse corporelle.³ Malheureusement, cette stratégie, bien que sans risque et efficace, reste très limitée, car seulement 10 % des patients parviennent à atteindre l'objectif de perte pondérale ; par ailleurs, près de la moitié d'entre eux perdent leur bénéfice trois à cinq ans après le début de la prise en charge. Dans ce contexte, des options médicamenteuses offrent un espoir aux patients à haut risque d'évolution vers la cirrhose ou aux patients à haut risque de mortalité hépatique : parmi ces options thérapeutiques, on peut citer, entre autres, la famille des agonistes du récepteur du GLP-1, les agonistes du récepteur B de la thyroïde ou les agonistes pan-PPAR (lire « *Modalités de prise en charge non chirurgicale de la stéato-hépatite non alcoolique et perspectives thérapeutiques* », page 400).^{4,5}

Néanmoins, les approches chirurgicales se sont largement développées depuis les années 1990. Les données concernant leur efficacité et leur sécurité sont aujourd'hui bien connues et les recommandations pour la prise en charge de l'obésité de grade III sont définies et validées.⁶ Les bénéfices des stratégies chirurgicales dépassent largement le cadre de l'obésité avec une amélioration significative des complications, comme les événements cardiovasculaires, le diabète mais aussi l'atteinte métabolique hépatique.

De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique

La chirurgie bariatrique comprend trois interventions recommandées par la Haute Autorité de santé (HAS) et couramment pratiquées en France, principalement par cœlioscopie : l'anneau gastrique [fig. 1], la sleeve gastrectomie (SG) [fig. 2] et le bypass gastrique (*Roux-en-Y gastric bypass* [RYGB]) [fig. 3]. Le bypass dit en « oméga » n'est plus recommandé en France en raison

Nawel Chouraqui,
Guillaume Lassailly

Service de gastro-entérologie adulte - maladies de l'appareil digestif, CHU de Lille, Lille, France

guillaume.lassailly@chu-lille.fr

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

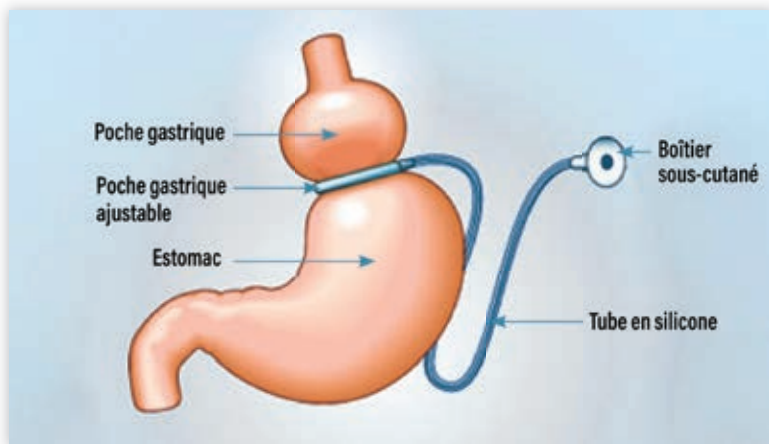


Figure 1. Anneau gastrique ajustable. D'après la HAS (2009).

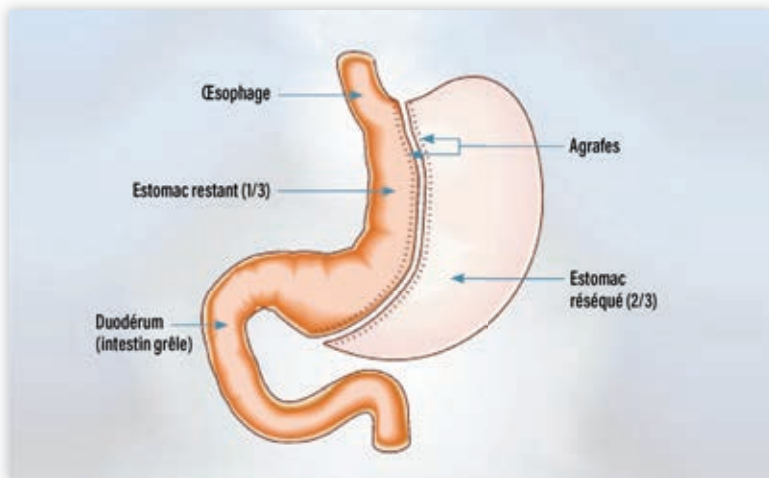


Figure 2. Sleeve gastrectomie. D'après la HAS (2009).

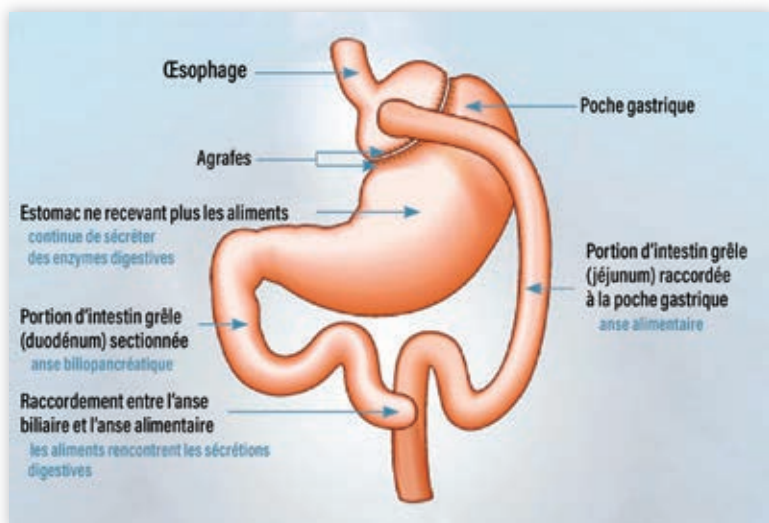


Figure 3. Bypass gastrique. D'après la HAS (2009).

de ses nombreuses complications somatiques, nutritionnelles et carencielles. Il reste néanmoins pratiqué dans de nombreux pays, et certains patients sont susceptibles de bénéficier de ce type d'intervention dans des contextes de nomadisme médical. En dehors de cette situation, les données internationales fournies par les cohortes et les essais randomisés démontrent un bénéfice de survie, une diminution durable et pérenne dans le temps de la perte de poids (15 à 25 % du poids), une diminution des événements cardiovasculaires et oncologiques et une rémission du diabète.^{7,8}

Les indications retenues par la HAS en 2024 ciblent les obésités de grade III (IMC ≥ 40 kg/m²) ou de grade II (IMC ≥ 35 kg/m²) associées à des complications métaboliques : diabète de type 2, hypertension artérielle, MASH ou syndrome d'apnées du sommeil. La stéatose hépatique isolée (SLD) ne constitue pas une indication chirurgicale.

L'efficacité de la chirurgie est totalement acceptée et reconnue dans les recommandations internationales. Les preuves s'accumulent, notamment grâce à l'étude BRAVE (essai randomisé comparant la chirurgie aux RHD),⁹ qui a démontré la supériorité de la chirurgie pour la rémission de la MASH, observée chez 70 % des patients opérés (50 % en intention de traiter). Les études de cohorte confirment ces résultats, avec près de 80 % de disparition de la MASH à un an - un effet persistant à cinq ans et une amélioration significative de la fibrose hépatique.¹⁰ En effet, la résolution du processus inflammatoire intra-hépatique permet une régression progressive de la fibrose, avec une disparition complète pour 45 % des patients initialement atteints. Une étude comparative a, par ailleurs, montré que les patients opérés présentaient une réduction significative du risque de complications cardiovasculaires et hépatiques (cirrhose, carcinome hépatocellulaire) par rapport à ceux suivis médicalement (RHD seules, en l'absence de traitement médicamenteux spécifique à l'époque).¹¹

Plus récemment, un lien a été établi entre la rémission de la stéato-hépatite et l'amélioration de la survie globale à long terme.¹² Ces résultats encourageants incitent à proposer ces stratégies aux patients les plus gravement atteints.

Toutefois, en cas de cirrhose, même compensée, la chirurgie est une contre-indication relative et est réservée à des centres experts disposant d'un plateau technique adapté avec une évaluation peropératoire rigoureuse. Malgré les risques, des données récentes suggèrent un bénéfice potentiel chez ces patients atteints de cirrhose métabolique compensée, comparativement au traitement médical (RHD).¹³ Une étude randomisée est en cours pour évaluer ce bénéfice (programme hospitalier de recherche clinique français NASHSURG). En revanche, les atteintes

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

Child B et C ainsi que l'antécédent de décompensation hépatique constituent des contre-indications formelles.

Les recommandations internationales ont récemment redéfini le spectre nosologique de la stéatopathie métabolique. Les patients dont la consommation d'alcool se situe entre 30 et 60 g/j sont désormais identifiés sous le terme « Met-ALD ». ¹⁴ Chez ceux présentant une fibrose sévère ou une cirrhose, la prévalence de la consommation d'alcool à risque ou excessive est plus élevée, en raison de la toxicité hépatique accrue de l'alcool. Orienter ces patients vers un projet bariatrique reste délicat. En effet, les bénéfices d'une approche chirurgicale ne sont pas établis pour ce profil « mixte » de maladie hépatique, et un surrisque de mésusage d'alcool post-chirurgie bariatrique a été identifié. Une évaluation addictologique approfondie en préopératoire est donc indispensable.

Le caractère invasif de la chirurgie bariatrique est souvent un frein pour les patients. Dans ce contexte, l'endoscopie bariatrique apparaît comme une alternative intéressante.

Endoscopie bariatrique, alternative à la chirurgie

Alors que la chirurgie bariatrique est indiquée pour les obésités sévères, la prise en charge des patients en situation d'obésité modérée ou non éligibles à la chirurgie a connu des avancées majeures grâce à l'endoscopie bariatrique. Trois techniques se distinguent actuellement : le ballon intragastrique (moins efficace mais non contre-indiqué), l'EndoBarrier et la sleeve gastroplastie endoscopique ou endosleeve. Ces stratégies permettent une perte de poids supérieure à 10 % chez 40 % des patients à un an, et une amélioration d'une ou plusieurs comorbidités chez 80 % d'entre eux (*versus* 40 % pour le régime seul). ¹⁵ Leurs intérêts résident dans leur réversibilité et leur faible taux de complications. Toutefois, leur efficacité plus limitée que la chirurgie les rend plus vulnérables à la concurrence des nouvelles stratégies médicamenteuses du traitement de l'obésité. Aucune de ces interventions endoscopiques n'est actuellement remboursée en France.

Ballon intragastrique, solution temporaire

La stratégie endoscopique la plus ancienne est le ballon intragastrique, solution temporaire et peu invasive dont l'objectif consiste à placer un ballon en silicone dans l'estomac puis à le gonfler pour réduire la capacité gastrique et favoriser une satiété précoce. Les effets sont modestes, avec une perte de poids moyenne de 10 à 15 kg par rapport au poids initial, permettant une amélioration des paramètres

métaboliques comme la glycémie ou la pression artérielle. Le ballon ne peut pas être laissé en place (maximum six mois) et les résultats sont transitoires. Les effets indésirables les plus fréquents incluent des nausées et des douleurs abdominales en début de traitement, ainsi que des occlusions intestinales hautes. Compte tenu de sa tolérance limitée et de ses complications, cette procédure est de moins en moins proposée.

EndoBarrier, prothèse duodénale

L'EndoBarrier est une prothèse duodénale qui agit en limitant l'absorption des nutriments et en améliorant le contrôle glycémique. Cette approche est toujours en phase d'évaluation en France et son utilisation reste restreinte à des centres experts. Elle n'est pas remboursée en dehors de protocoles de recherche. Les complications potentielles comme les migrations ou les hémorragies imposent une surveillance rigoureuse. Les contre-indications incluent les pathologies biliaires non traitées ou les antécédents de pancréatite.

Endosleeve, sans résection gastrique

La sleeve gastroplastie endoscopique, ou endosleeve, est une technique plus durable qui reproduit les effets d'une sleeve chirurgicale sans résection gastrique. Elle consiste à réduire le volume de l'estomac par des sutures internes réalisées sous endoscopie. Les résultats montrent une perte de poids de 10 à 15 % en douze à vingt-quatre mois. ¹⁶ En France, cette technique commence à être prise en charge dans certains centres agréés par la HAS et la Société française d'endoscopie digestive, sous réserve d'une inclusion dans un registre national et d'une prise en charge pluridisciplinaire. Toutefois, le succès de cette procédure repose aussi sur l'évaluation pré-interventionnelle et sur le suivi nutritionnel post-endoscopique. Par conséquent, une évaluation psychologique préalable est indispensable pour écarter les troubles du comportement alimentaire, et un suivi nutritionnel strict est nécessaire pour éviter les carences et les rechutes.

Chirurgie bariatrique efficace

La prise en charge chirurgicale de la stéato-hépatite est efficace et bien étudiée chez les patients en situation d'obésité de grade III. Les stratégies endoscopiques, bien que moins invasives, n'ont pas démontré de bénéfices probants à long terme sur la maladie hépatique, et leur avenir est incertain du fait de l'avènement de stratégies médicamenteuses prometteuses. Le positionnement de ces techniques dans l'algorithme de prise en charge ou du projet thérapeutique du patient doit encore être précisé, avec l'arrivée des nouveaux traitements médicamenteux. ●

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

RÉSUMÉ PLACE DE LA CHIRURGIE ET DE L'ENDOSCOPIE BARIATRIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA STÉATO-HÉPATITE MÉTABOLIQUE

L'épidémie de stéatose hépatique métabolique, amplifiée par les mutations des habitudes alimentaires et la sédentarité croissante, a propulsé la stéato-hépatite métabolique au rang de défi sanitaire majeur, grevée par le spectre de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire.

Dans ce contexte alarmant, la chirurgie bariatrique s'affirme progressivement comme une solution thérapeutique majeure, transformant le pronostic des patients atteints de formes sévères. Son efficacité ne se limite pas à une simple perte de poids : elle améliore le métabolisme,

réduit la stéatose hépatique, l'inflammation et, surtout, la fibrose. Les données récentes confirment son impact sur la survie à long terme, avec une diminution significative de la morbidité cardiovasculaire et une amélioration globale de l'espérance de vie. Pourtant, cette approche reste réservée à des patients soigneusement sélectionnés. Son intégration dans les algorithmes thérapeutiques soulève des questions cruciales, notamment face à l'émergence de nouvelles thérapies médicamenteuses ou d'approches endoscopiques moins invasives.

SUMMARY THE ROLE OF BARIATRIC SURGERY AND ENDOSCOPY IN THE MANAGEMENT OF MASLD

The epidemic of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD), amplified by shifting dietary habits and increasing sedentary lifestyles, has elevated metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) to a major public health challenge, burdened by the threat of cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

In this alarming context, bariatric surgery has progressively established itself as a key therapeutic solution, transforming the prognosis for patients with severe forms of the disease. Its efficacy extends beyond simple weight loss: it improves metabo-

lism, reduces hepatic steatosis, inflammation, and, above all, fibrosis. Recent data confirm its impact on long-term survival, with a significant reduction in cardiovascular morbidity and an overall improvement in life expectancy.

However, this approach remains reserved for carefully selected patients. Its integration into therapeutic algorithms raises crucial questions, particularly with the emergence of new pharmacological therapies or less invasive endoscopic approaches.

RÉFÉRENCES

1. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet* 2024;403(10440):2133-61.
2. 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). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). *J Hepatol* 2024;81(3):492-542.
3. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2015;149(2):367-e15.
4. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, et al; MAESTRO-NASH Investigators. A phase 3, randomized, controlled trial of resmetrom in NASH with liver fibrosis. *N Engl J Med* 2024;390(6):497-509.
5. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers et al; ESSENCE Study Group. Phase 3 trial of semaglutide in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *N Engl J Med* 2025;392(21):2089-99.
6. Haute Autorité de santé. Obésité de l'adulte : prise en charge de 2^e et 3^e niveaux. Partie II : pré- et post-chirurgie bariatrique. Recommandations 2024.
7. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307(1):56-65.
8. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-Year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376(7):641-51.
9. Verrastro O, Panunzi S, Castagneto-Gissey L, et al. Bariatric-metabolic surgery versus lifestyle intervention plus best medical care in non-alcoholic steatohepatitis (BRAVES): A multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet* 2023;401(10390):1786-97.
10. Lassailly G, Caiazzo R, Ntandja-Wandji LC, et al. Bariatric surgery provides long-term resolution of nonalcoholic steatohepatitis and regression of fibrosis. *Gastroenterology* 2020;159(4):1290-1301.e5.
11. Aminian A, Al-Kurd A, Wilson R, et al. Association of bariatric surgery with major adverse liver and cardiovascular outcomes in patients with biopsy-proven nonalcoholic steatohepatitis. *JAMA* 2021;326(20):2031-42.
12. Lassailly G, Caiazzo R, Goemans A, et al. Resolution of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis with no worsening of fibrosis after bariatric surgery improves 15-year survival: A prospective cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2025;23(9):1567-76.e9.
13. Aminian A, Aljabri A, Wang S, et al. Long-term liver outcomes after metabolic surgery in compensated cirrhosis due to metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *Nat Med* 2025;31(3):988-95.
14. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzliff V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol* 2023;78(6):1542-56.
15. Haute Autorité de santé. Nouvelles techniques de chirurgie bariatrique : identification, état d'avancement et opportunité d'évaluer. HAS synthèse, 10 septembre 2020. <https://urls.fr/G8hpfI>
16. Abu Dayyeh BK, Bazerbachi F, Vargas EJ, et al. Endoscopic sleeve gastroplasty for treatment of class 1 and 2 obesity (MERIT): A prospective, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2022;400(10350):441-51.

Stéatose et stéato-hépatite : un facteur de risque de complications après résection hépatique

Récidive quasi inévitable sur le greffon après transplantation

La stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* [MASLD]) et sa forme inflammatoire, la stéato-hépatite (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* [MASH]),¹ sont fréquemment rencontrées en chirurgie hépatique. Cette situation s'explique par l'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique dans la population générale, par l'effet stéatogène de certaines chimiothérapies utilisées dans le traitement des métastases hépatiques des cancers colorectaux^{2,3} et par le fait que la MASH constitue un facteur de risque de cirrhose, de carcinome hépatocellulaire (CHC)⁴ et de cholangiocarcinome,⁵ trois situations susceptibles de relever d'un traitement par résection ou transplantation.

Un foie stéatosique régénère moins bien après une hépatectomie, et cette altération est majorée dès l'apparition des premières lésions de fibrose. Après une résection tumorale, cette moindre capacité de régénération expose à un risque accru d'insuffisance hépatique postopératoire et de complications générales. La surcharge graisseuse devient ainsi un élément déterminant de l'évaluation préopératoire et de la stratégie chirurgicale.

Lorsque la MASH évolue vers une cirrhose avancée ou se complique d'un CHC, elle constitue une indication de transplantation hépatique. Toutefois, après la greffe, la stéatose peut récidiver ou apparaître *de novo* sur le greffon, exposant à nouveau au risque de cirrhose ou de CHC.

Enfin, le vieillissement des donneurs et la progression du syndrome métabolique dans la population générale conduisent à greffer, sous la pression de la pénurie d'organes, des greffons porteurs de MASLD ou de MASH. Ces greffons tolèrent moins bien l'ischémie et peuvent présenter une dysfonction initiale, augmentant le risque de complications précoces après transplantation.

Résection hépatique sur foie de MASLD ou de MASH

Le pronostic immédiat d'une résection du parenchyme hépatique dépend de la capacité du foie résiduel à reprendre un volume et une fonction normaux. Peu d'études ont étudié l'impact de la MASLD et de la MASH sur la régénération hépatique et les complications postopératoires

après résection. Pourtant, la situation est fréquente, qu'il s'agisse de résections d'un adénome sur un foie de MASLD chez la jeune femme en situation d'obésité,⁶ de la résection d'un CHC ou d'un cholangiocarcinome développés sur un foie de MASH⁷ ou encore de la résection de métastases hépatiques des cancers colorectaux qui ne se conçoit plus sans qu'elle ait été précédée d'une chimiothérapie comportant du 5-fluoro-uracile et souvent de l'irinotécan, associée à une incidence de MASLD et de MASH pouvant aller jusqu'à respectivement 50 %⁸ et 20 %.⁹

En 1998, dans une étude rétrospective, Behrns *et al.*¹⁰ ont, les premiers, montré qu'après résection hépatique majeure, une stéatose modérée à sévère était associée à un taux de complications postopératoires plus de quatre fois plus élevé que si le foie n'était pas stéatosique (3 % versus 14 %). Truant *et al.*¹¹ ont ensuite montré que dans une population d'obèses bénéficiant d'une résection hépatique, la régénération du foie restait était significativement plus lente et moins importante. D'Assignies *et al.*¹² ont montré qu'une stéatose hépatique objectivée par l'imagerie par résonance magnétique et supérieure ou égale à 5 % suffisait à augmenter significativement le risque de complications postopératoires.

La surcharge graisseuse des hépatocytes augmenterait l'importance du stress oxydatif lors des manœuvres chirurgicales et désorganiserait les signaux de prolifération cellulaire, si bien qu'après une résection le foie régénérerait plus lentement et de façon moins efficace.¹³

Ces données font de la MASLD et de la MASH des facteurs de risque incontestables de complications après résection. Il est prématuré, cependant, de conclure que cette morbidité accrue est le seul fait d'une réduction de la capacité du foie à se régénérer.

MASH et transplantation hépatique

La MASLD n'est une indication de greffe que lorsqu'elle est associée à une maladie chronique du foie. La MASH, en revanche, devient une indication fréquente lorsqu'elle est compliquée d'un CHC, parfois d'un cholangiocarcinome et/ou d'une cirrhose grave. Le dernier rapport médical et scientifique de l'Agence de la biomédecine (ABM) rapporte que 1 439 malades ont été greffés

Karim Boudjema¹,
Fabien Robin²,
Heithem Jeddou²,
Pauline Housset-Debry³

1. Faculté de médecine de Rennes, université de Rennes, membre de l'Académie nationale de médecine, France

2. Service de chirurgie hépatobiliaire et digestive, CHU de Rennes, Rennes, France

3. Service des maladies du foie, CHU de Rennes, Rennes, France

keboudjema@gmail.com

K. Boudjema déclare avoir participé à des interventions ponctuelles et avoir été pris en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par AstraZeneca, Astellas, Corza Medical.

F. Robin et H. Jeddou déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

P. Housset-Debry déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour Chiesi et Astellas, et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par Chiesi et Gilead.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

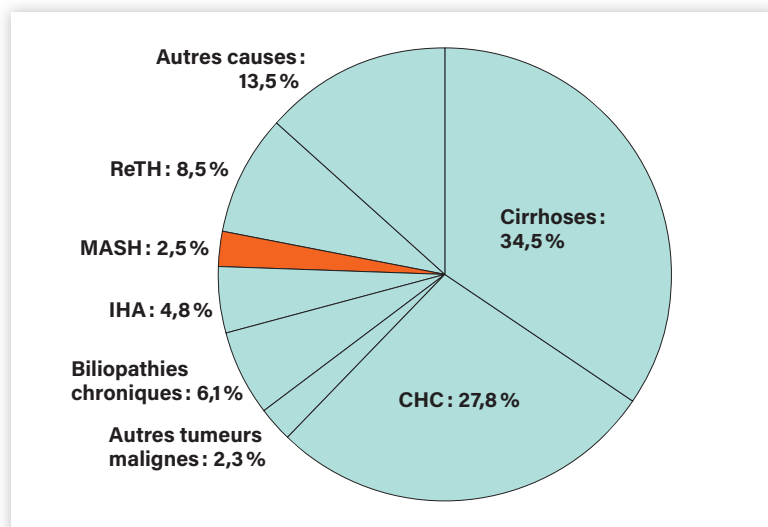


Figure 1. Répartition des indications de transplantation hépatique en France en 2024.

CHC : carcinome hépatocellulaire ; IHA : insuffisances hépatiques aiguës et subaiguës ; MASH : *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* ; ReTH : retransplantations hépatiques.

* La MASH ne représentait que 2,5 % des greffes réalisées dans l'année, mais il est vraisemblable que des malades inscrits pour cirrhose ou CHC étaient porteurs de MASH.

d'un foie en 2024 (rapport médical et scientifique de l'ABM, 2024. <https://rams.agence-biomedecine.fr/greffe-hepatique-0>). La majorité l'était pour une cirrhose compliquée ou non d'un CHC [fig.1]. En 2024 toujours, seuls 2,5 % des malades étaient greffés pour une MASH alors qu'aux États-Unis elle était déjà, en 2022, à l'origine de 31 % des indications de greffe, constituant ainsi la première indication de transplantation hépatique.¹⁴ Cette différence surprenante entre taux américains et français, alors que les deux populations semblent soumises au même mode de vie, tient au fait que l'item « MASH » (ou NASH à l'époque) ne figurait pas dans le registre des indications de transplantation hépatique de l'ABM avant 2018 et, plus vraisemblablement, qu'une proportion inconnue de malades classés dans la rubrique CHC avaient une MASH sans cirrhose constituée ou une cirrhose d'origine dysmétabolique, et qu'enfin, dans le groupe des transplantés hépatiques pour cirrhose figuraient des cirrhoses post-MASH mal classées. En France, au cours de la période 2002-2016, le taux de candidats à la greffe avec un indice de masse corporelle (IMC) supérieur ou égal à 35 kg/m² représentait déjà 5,5 % des malades inscrits en liste. Il est donc vraisemblable qu'en France comme en Europe, la MASH devienne rapidement l'une des plus fréquentes indications de transplantation hépatique et impose de modifier les modes de prise en charge des candidats à la greffe ou après la greffe.

Le profil des patients transplantés hépatiques évolue

La MASH est présente chez près de 80 % des personnes en situation d'obésité, et l'obésité fait courir un risque

vital aux candidats à la transplantation hépatique. L'analyse des données de la base CRISTAL* de l'ABM a montré que l'accès à la greffe des malades inscrits en liste d'attente avec un IMC supérieur ou égal à 35 kg/m² était diminué par rapport à celui des autres malades en raison d'un taux supérieur d'incompatibilité morphologique entre greffon et receveur, et d'un taux supérieur d'aggravation de la maladie ou de décès en liste d'attente. Après la greffe, l'obésité était un facteur de risque indépendant de dysfonction du greffon, de complications dans les trois premiers mois et de mortalité à long terme, en particulier lorsque l'obésité était associée à un diabète.¹⁵

Ainsi, en France comme en Europe, la population des malades candidats à la greffe s'est transformée. À la population des malades en insuffisance hépatique terminale, cachectiques, à la paroi abdominale distendue par une ascite abondante et souvent ictériques s'est substituée une population de malades d'un âge moyen proche de 60 ans, proposés à la greffe pour un CHC développé sur une MASH ou une cirrhose grave, dans un contexte dysmétabolique où l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, la dyslipidémie et, *in fine*, la maladie athéromateuse, contribuent à une morbidité et une mortalité importantes avant, pendant ou rapidement après la greffe. La prise en charge des malades inscrits sur la liste d'attente de transplantation hépatique, autrefois articulée autour de la gestion de l'insuffisance hépatique, est maintenant dominée par la prise en charge diététique, l'équilibre du diabète, la prévention et le traitement des complications thromboemboliques et cardiovasculaires.

Association transplantation hépatique et chirurgie bariatrique

Chez les candidats à la transplantation hépatique en situation d'obésité se pose la question de la place et du moment de la chirurgie bariatrique pour faire baisser l'IMC. Avec l'indispensable accompagnement des malades par une équipe spécialisée en éducation nutritionnelle, un geste de chirurgie bariatrique avant la greffe est envisageable au stade de MASH. Toutes les équipes s'accordent à dire qu'il faut préférer la *sleeve gastrectomy* au *bypass* qui, s'il est plus efficace, est associé à un risque plus élevé de complications anastomotiques, parfois très graves.¹⁶ Il est cependant montré que la chirurgie bariatrique améliore la stéato-hépatite et les anomalies métaboliques qui l'accompagnent, et certains candidats à la greffe peuvent même quitter la liste d'attente à la suite de l'amélioration de leur condition.¹⁷ Au stade de cirrhose, la chirurgie bariatrique est associée au risque de décompensation et favorise le développement d'adhérences péritonéales, sources potentielles d'hémorragie au moment de la transplantation hépatique, mais ce risque serait faible lorsque la cirrhose est compensée.¹⁸ Le principal avantage d'une chirurgie bariatrique pendant la transplantation hépatique (après que le greffon

* Base de recueil des données pré-, per- et post-greffe en France. Base détenue par l'Agence de la biomédecine mise à jour en ligne par chaque équipe de greffe et à la disposition des professionnels de la transplantation.

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

a été implanté) est qu'elle ne nécessite qu'une seule intervention, avec un risque moindre de complications périopératoires associées à l'hypertension portale. Les expériences sont à ce jour peu nombreuses mais démontrent la faisabilité du geste combiné.¹⁹ Dans une étude cas-contrôle récente, Tsamalaidze *et al.*²⁰ ont observé qu'à l'exception d'une hospitalisation plus longue, les malades opérés après transplantation hépatique avaient des résultats superposables à ceux des malades opérés hors d'un contexte de transplantation hépatique. La chirurgie bariatrique dans le contexte d'une transplantation hépatique peut donc être envisagée avant, pendant ou après la greffe, et ses résultats, apparemment bons, restent à consolider.

Récidive quasi inévitable

Toutes les données convergent pour faire de la récurrence de la MASLD et de la MASH sur le greffon une évolution inéluctable. Cette notion a été évoquée pour la première fois en 2009 par le groupe de Pittsburg²¹, qui rapportait que, sur une série de 79 greffés pour MASH, 70 % avaient une récurrence de MASLD et 24 % une récurrence de MASH après un délai moyen de 3,4 ans post-greffe. Plus récemment, en 2023, dans une étude rétrospective engageant 19 centres français et un centre suisse de transplantation hépatique, Villeret *et al.*²² ont montré sur une série de 150 malades transplantés pour MASH, qu'après un délai de cinq ans post-transplantation hépatique, les taux cumulés de récurrence sur le greffon de la MASLD et de la MASH étaient respectivement de 80 % et 60,3 %. Dans la population de l'étude, les incidences cumulées du syndrome métabolique un, cinq et dix ans après la greffe étaient respectivement de 73,5 %, 86,2 % et 92,5 %. Plus préoccupant encore, 73,1 % des greffés avaient au moment de l'analyse un IMC supérieur à 25 kg/m² et 60 % étaient en situation d'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²).

Autant dire qu'après une greffe pour MASH, la récurrence de l'infiltration graisseuse du greffon est quasi constante. Pour expliquer ce phénomène, deux raisons, non exclusives l'une de l'autre, sont avancées : la persistance après la greffe des facteurs génétiques et comportementaux qui sont à l'origine du syndrome métabolique et des anomalies hépatiques qui l'accompagnent, et les traitements immunosuppresseurs (anticalcineurines, tacrolimus et ciclosporine) connus pour induire diabète, HTA, hyperlipémie et insuffisance rénale, qui font le lit du syndrome métabolique. Le maintien des taux plasmatiques des anticalcineurines le plus bas possible est une priorité dès les premiers jours post-greffe.²³

La récurrence de l'infiltration graisseuse du greffon a bouleversé le contenu de la consultation de suivi post-transplantation hépatique. Il y a peu de temps très centré sur la gestion de l'immunosuppression (prévention et traitement des rejets, gestion des doses et des taux sanguins d'immunosuppresseurs à un niveau

efficace), le suivi d'un greffé du foie est aujourd'hui dominé par la gestion du syndrome métabolique post-greffe et le maintien des doses et des taux sanguins d'immunosuppresseurs à un niveau le moins délétère possible. La consultation de suivi du greffé s'organise aussi autour du conseil diététique, de la surveillance et du traitement du diabète, de l'HTA, de l'insuffisance rénale et de la dyslipidémie. Cette prise en charge fait appel à des compétences multidisciplinaires, et le médecin généraliste référent y tient une place centrale.

MASLD et MASH chez le donneur

En France, 85 % des greffons hépatiques sont prélevés sur des donneurs en état de mort encéphalique, et près de la moitié de ces donneurs ont 65 ans et plus. Le diabète, l'HTA, la MASLD et finalement la MASH sont fréquents dans cette tranche d'âge et constituent un facteur de risque de dysfonction du greffon après sa revascularisation. Le risque que fait courir au receveur la greffe d'un foie de stéatose ou de stéato-hépatite amène les équipes de greffe à refuser ces greffons ou à ne les accepter que pour être implantés chez des malades qui ne peuvent plus attendre du fait de la gravité de leur situation. En effet, ces foies résistent mal à l'ischémie-reperfusion que leur font subir le prélèvement chez le donneur, la conservation en ischémie et au froid, puis la revascularisation chez le receveur. Ces greffons, lorsqu'ils sont implantés, sont à l'origine d'un tableau d'insuffisance hépatique modérée, subaiguë (*early allograft dysfunction* [EAD]) et traînante (*delayed graft function* [DGF]) qui, si elle ne conduit pas au décès en quelques semaines, se manifeste à plus long terme par une incidence croissante de rejets aigus cellulaires ou chroniques, et aboutit à la perte prématurée du greffon et au décès du receveur s'il n'est pas retransplanté. Une analyse réalisée par l'ABM sur la période 2018-2022 (données non publiées) montre que 254 greffons hépatiques avaient été refusés par les équipes françaises de transplantation en raison d'un risque estimé trop important de dysfonction postopératoire. L'évolution du taux de greffons refusés pendant cette période est représenté dans la *figure 2*.

Ne pas prendre le risque de greffer ces foies dits « marginaux » évite celui des complications post-greffe mais aggrave la pénurie d'organes et augmente le risque de décès des malades en attente de greffe. Beaucoup d'équipes de transplantation ont donc orienté leurs travaux de recherche vers la mise au point de procédés de conservation capables de préserver au mieux, voire d'améliorer la qualité de ces foies stéatosiques entre l'instant du prélèvement chez le donneur et celui de la revascularisation chez le receveur. La conservation des foies par perfusion continue du greffon avec une solution synthétique froide (4 °C) et saturée d'oxygène serait ainsi plus performante que la conservation hypothermique statique.²⁴ L'idéal serait de conserver ces foies

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

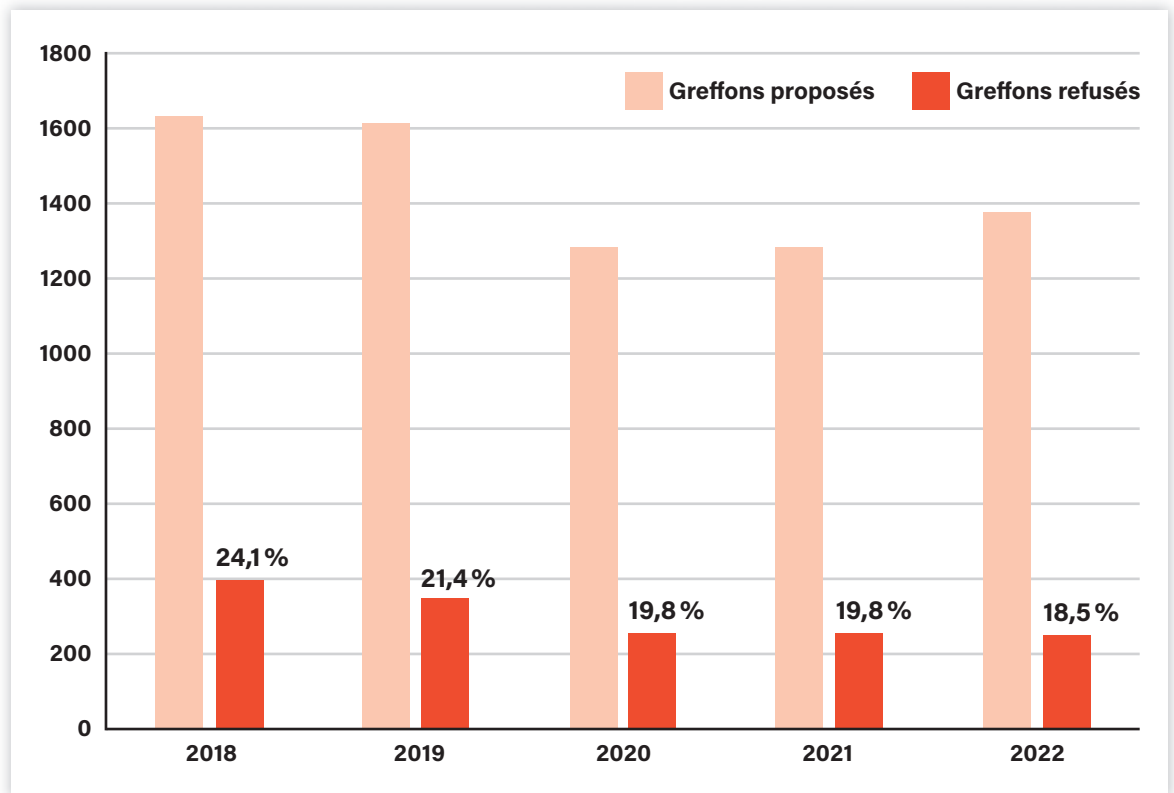


Figure 2. Évolution du taux de greffons proposés aux équipes et finalement refusés. Analyse réalisée pour la période 2018-2022 (données non publiées, communiquées par le Dr Corinne Antoine, Agence de la biomédecine). Tous les greffons refusés ne l'ont pas été pour MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) ou MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) présente sur le greffon. Une biopsie a rarement été réalisée sur les greffons avant ou pendant le prélèvement par manque de temps ou de disponibilité des équipes d'anatomopathologie. Le taux de greffons refusés tend à baisser, et une des raisons en est le recours à la conservation à l'aide de machines de perfusion hypothermique ou normothermique pour conserver les greffons marginaux.

avec une machine de perfusion au sang et à 37 °C pour se mettre dans des conditions proches de la physiologie et donner la capacité et le temps aux hépatocytes de se vider de leurs vacuoles de graisse (*defatting* des Anglo-Saxons) à travers la bêta-oxydation des acides gras. Pour cela, il faut du temps, et l'équipe de greffe de Zurich a rapporté l'exploit d'avoir conservé dans une machine de perfusion normothermique un foie humain pendant trois jours pour faire disparaître la stéatose avant de le greffer avec succès.²⁵

Évolution de la prise en charge des candidats à la résection et à la greffe hépatique

MASLD et MASH constituent désormais un paramètre central de l'évolution de la chirurgie hépatique. L'augmentation de leur prévalence transforme progressivement le profil des patients candidats à une résection. L'évaluation préopératoire des candidats à la chirurgie doit désormais intégrer plus finement la quantification de la stéatose, l'évaluation de la fibrose, l'analyse du

risque métabolique global pour inciter à mettre en place des stratégies de « réhabilitation » visant à optimiser le parenchyme avant toute exérèse majeure.

En transplantation, la MASH s'impose comme l'une des premières indications de greffe dans de nombreux pays occidentaux. Nul doute qu'elle le sera en France aussi. Cette évolution modifie la sélection des candidats, complexifie la gestion anesthésique et chirurgicale per- et postopératoire, et impose une prise en charge au long cours centrée sur le contrôle du syndrome métabolique, la prévention de la récurrence de la MASLD et la gestion des complications cardiovasculaires. La survie du greffon ne peut plus être dissociée de la maîtrise du syndrome métabolique avant la greffe.

Au-delà de la technique, c'est donc un changement de paradigme qui s'esquisse. La chirurgie hépatique et la transplantation devront s'inscrire dans une approche intégrée, associant hépatologues, chirurgiens, cardiologues, nutritionnistes et spécialistes du métabolisme. Se préoccuper du foie dans la prise en charge ne suffira plus. Il faudra surtout s'occuper du terrain, et le médecin référent y aura un rôle essentiel. ●

STÉATO-HÉPATITE NON ALCOOLIQUE

RÉSUMÉ STÉATOSE ET STÉATO-HÉPATITE : UN FACTEUR DE RISQUE DE COMPLICATIONS APRÈS RÉSECTION HÉPATIQUE

La stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease* [MASLD]) et sa forme inflammatoire (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis* [MASH]) sont devenues des situations cliniques fréquentes en pratique quotidienne. Longtemps considérées comme bénignes, elles exposent pourtant à des complications hépatiques graves : cirrhose, carcinome hépatocellulaire, qui peuvent amener à envisager une résection ou, dans certains cas, une transplantation hépatique.

La présence d'une stéatose ou d'une stéato-hépatite augmente le risque de complications après résection. En transplantation, la MASH constitue une indication croissante et transforme la prise en charge des patients greffés, souvent atteints d'un syndrome métabolique associé (obésité, diabète, hypertension artérielle). Après la greffe, la réapparition d'une stéatose sur le greffon est quasi inéluctable, en lien avec la persistance des facteurs sans doute génétiques et environnementaux qui ont fait le syndrome métabolique.

Parallèlement, l'augmentation de la stéatose dans la population générale concerne aussi les donneurs d'organes, ce qui peut altérer la qualité des greffons et compliquer la prise en charge post-transplantation. La progression de la MASLD et de la MASH impose donc une collaboration étroite entre spécialistes hospitaliers et médecins référents, notamment pour le dépistage, la prise en charge du syndrome métabolique et le suivi au long cours des patients opérés ou transplantés.

SUMMARY STEATOSIS AND STEATOHEPATITIS: A RISK FACTOR FOR COMPLICATIONS AFTER LIVER RESECTION

Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and its inflammatory form, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH), have become common clinical conditions in everyday practice. Long regarded as benign, they can lead to serious liver complications, including cirrhosis and hepatocellular carcinoma, which may require liver resection or, in selected cases, liver transplantation.

The presence of steatosis or steatohepatitis increases the risk of postoperative complications after hepatic resection. In the transplant setting, MASH is an increasingly frequent indication and is reshaping the management of liver transplant recipients, who often have associated metabolic syndrome (obesity, diabetes, hypertension). After transplantation, recurrence of steatosis in the graft is almost inevitable, likely reflecting the persistence of underlying genetic and environmental factors that drive metabolic syndrome.

At the same time, the rising prevalence of steatosis in the general population also affects organ donors, potentially impairing graft quality and complicating post-transplant management. The growing burden of MASLD and MASH therefore calls for close collaboration between hospital-based specialists and primary care physicians, particularly for screening, management of metabolic risk factors, and long-term follow-up of patients who have undergone liver surgery or transplantation.

RÉFÉRENCES

- Bernsmeier C, Heim MH. Stéatose hépatique non alcoolique et stéato-hépatite non alcoolique. Manifestations hépatiques du syndrome métabolique. *Forum Med Suisse* 2011;11:53-7.
- Meunier L, Larrey D. Chemotherapy-associated steatohepatitis. *Ann Hepatol* 2020;19(6):597-601.
- Veteläinen R, van Vliet A, Gouma DJ, et al. Steatosis as a risk factor in liver surgery. *Ann Surg* 2007;245(1):20-30.
- Powell EE, Wong VW, Rinella M. Non-alcoholic fatty liver disease. *Lancet* 2021;397(10290):2212-24.
- Michelotti GA, Machado M, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2023;10(11):656-65.
- Bunchorntavakul C, Bahirwani R, Drazek D, et al. Clinical features and natural history of hepatocellular adenomas: The impact of obesity. *Aliment Pharmacol Ther* 2021;34(6):664-74.
- Geh D, Manas DM, Reeves HL. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: A review of an emerging challenge facing clinicians. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2021;10(1):59-75.
- Chun YS, Laurent A, Maru D, et al. Management of chemotherapy-associated hepatotoxicity in colorectal liver metastases. *Lancet Oncol* 2009;10(3):278-86.
- Robinson SM, Wilson CH, Burt AD, et al. Chemotherapy-associated liver injury in patients with colorectal liver metastases: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2012;19(13):4287-99.
- Behrns KE, Tsiotos GG, DeSouza NF, et al. Hepatic steatosis as a potential risk factor for major hepatic resection. *J Gastrointest Surg* 1998;2(3):292-8.
- Truant S, Bouras AF, Petrovai G, et al. Volumetric gain of the liver after major hepatectomy in obese patients: A case-matched study in 84 patients. *Ann Surg* 2013;258:696-702.
- d'Assignies G, Fayard C, Leitao H, et al. Liver steatosis assessed by preoperative MRI: An independent risk factor for severe complications after major hepatic resection. *Surgery* 2016;159(4):1050-7.
- Wu D, van de Graaf SFI. Maladaptive regeneration and metabolic dysfunction associated steatotic liver disease: Common mechanisms and potential therapeutic targets. *Biochem Pharmacol* 2024;227:116437.
- Younossi ZM, Stepanova M, Al Shabeeb R, et al. The changing epidemiology of adult liver transplantation in the United States in 2013-2022: The dominance of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and alcohol-associated liver disease. *Hepatol Commun* 2023;8(1):e0352.
- Delacote C, Favre M, El Amrani M, et al. Morbid obesity increases death and dropout from the liver transplantation waiting list: A prospective cohort study. *United European Gastroenterol J* 2022;10(4):396-408.
- Ahmed Z, Ali Khan M, Vazquez-Montesino LM, et al. Bariatric surgery, obesity and liver transplantation. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2022;7:25-35.
- Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology* 2015;149(2):379-88.
- Lin MY, Tavakol MM, Sarin A, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates. *Surg Obes Relat Dis* 2013;9(5):653-8.
- Heimbach JK, Watt KD, Poterucha JJ, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *Am J Transplant* 2013;13(2):363-8.
- Tsamalaidze L, Stauffer JA, Arasi LC, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity in patients after orthotopic liver transplant: A matched case-control study. *Obes Surg* 2018;28(2):444-50.
- Malik SM, deVera ME, Fontes P, et al. Outcome after liver transplantation for NASH cirrhosis. *Am J Transplant* 2009;9(4):82-93.
- Villeret F, Dharancy S, Erard D, et al. Inevitability of disease recurrence after liver transplantation for NAFLD cirrhosis. *JHEP Rep* 2023;5(3):100668.
- Boudjema K, Camus C, Saliba F, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: A randomized study. *Am J Transplant* 2011;11(5):965-76.
- Lesurtel M, Mohkam K, Allard MA, et al. A French multicenter randomized controlled trial of hypothermic oxygenated perfusion in extended criteria donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2025;S1600-6135(25)03053-9.
- Clavien PA, Dutkowski P, Mueller M, et al. Transplantation of a human liver following 3 days of ex situ normothermic preservation. *Nat Biotechnol* 2022;40(11):1610-16.

Stéato-hépatite non alcoolique : les 10 messages clés

Catherine Buffet

Hépatogastro-entérologue, compétence ordinaire en cancérologie digestive

Membre de l'Académie nationale de médecine

buffetca@gmail.com

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

1 La stéatopathie métabolique est la première cause de maladies chroniques du foie. Les patients à risque étant les patients insulino-dépendants, diabétiques de type 2, sédentaires, en surpoids ou en situation d'obésité, il faut évaluer le type de l'obésité, gynéoïde ou androïde et mesurer le tour de taille. Si possible, il est utile de quantifier la sarcopénie.

2 La nouvelle nomenclature utilise l'acronyme MASLD (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) ou maladie stéatosique du foie liée au syndrome métabolique qui succède à la NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*). La stéato-hépatite non alcoolique (NASH) est remplacée par la MASH (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*). La MASLD concerne 11 % des femmes et 25 % des hommes en France métropolitaine ; 70 % des patients diabétiques de type 2 sont atteints de MASH.

3 Chez un malade atteint d'un syndrome métabolique, si la mortalité cardiovasculaire conditionne le pronostic vital, il ne faut pas oublier l'atteinte du foie. Le risque principal de la stéato-hépatite non alcoolique est la fibrose, qui, lorsqu'elle est sévère, risque d'évoluer vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC). En première ligne des soins primaires, le FIB-4 permet le dépistage de la fibrose et le suivi des patients.

4 En dessous d'un certain seuil, le FIB-4 élimine une fibrose sévère, il est alors à contrôler tous les deux à trois ans. Au-dessus d'un certain seuil, il indique une fibrose sévère, à confirmer par une élastométrie ; dans ce cas, il est nécessaire de prévoir une consultation avec un hépatologue, qui initie la prise en charge, en particulier le dépistage du CHC.

5 Mesurer la fibrose hépatique est essentiel, mais les paramètres du syndrome métabolique doivent aus-

si être évalués (diabète, dyslipidémie, hypertension artérielle, apnées du sommeil, maladies cardiovasculaires, endocrinopathies...).

6 Avant de prescrire un médicament destiné à faire perdre du poids, une prise en charge nutritionnelle, la lutte contre la sédentarité et la prescription d'une activité physique adaptée sont essentielles. Les patients doivent être rassurés et motivés.

7 La prise en charge chirurgicale de la stéato-hépatite est efficace et bien démontrée chez les patients en situation d'obésité de grade III. Les stratégies endoscopiques, bien que moins invasives, n'ont pas démontré de bénéfices probants à long terme sur la maladie hépatique, et leur avenir est incertain avec l'avènement de stratégies médicamenteuses prometteuses.

8 Les médicaments agonistes du GLP-1, ou doubles ou triples agonistes, sont efficaces dans le traitement du diabète et de l'obésité (l'absence de remboursement contraint néanmoins nombre de patients à renoncer au traitement). L'approche thérapeutique médicamenteuse de la MASH connaît une révolution, avec une résolution de l'hépatite stéatosique non alcoolique, mais pas de régression de la fibrose avancée.

9 Lorsque la stéato-hépatite est compliquée d'une cirrhose grave ou d'un CHC, elle devient une indication à la transplantation hépatique. Le greffon peut cependant provenir d'un patient ayant un syndrome métabolique. Et le taux de récurrence de la MASH et de la MASLD est ainsi important.

10 Le dépistage des cancers fréquents survenant en population générale s'impose en raison d'un risque accru de cancers extra-hépatiques chez les sujets ayant une MASLD. ●