

La dapagliflozine, une nouvelle arme contre la MASH ?

Dr Roseline Peluchon | 24 Juin 2025 JIM

La prévalence de la stéatopathie métabolique explose. Alors qu'elle expose à cirrhose et cancer du foie, aucun traitement spécifique n'est disponible. Une étude montre qu'avec 10 mg de dapagliflozine par jour, la moitié des patients améliorent leur MASH sans progression de la fibrose.

La stéatopathie métabolique (MASH, ancienne stéatopathie non alcoolique ou NASH), est une pathologie hépatique chronique en forte progression à l'échelle mondiale. Elle se caractérise par une stéatose hépatique, avec inflammation et lésions cellulaires, et peut évoluer vers la fibrose, la cirrhose, voire le cancer du foie.

Une maladie fréquente, peu d'options thérapeutiques

La MASH concerne plus de 5 % de la population adulte, et sa prévalence peut dépasser 30 % chez les personnes atteintes de diabète ou d'obésité. Elle progresse vers la cirrhose chez 25 % des personnes et est fortement associée à l'obésité, à l'insulinorésistance, aux dyslipidémies, au diabète de type 2 et aux maladies cardio-vasculaires. Elle constitue donc aussi un enjeu majeur de santé publique.

Jusqu'à présent, les options thérapeutiques étaient très limitées, reposant essentiellement sur la prise en charge des comorbidités (diabète, obésité) et les mesures hygiéno-diététiques. Certains médicaments, comme la pioglitazone ou les agonistes du GLP-1, ont montré des effets bénéfiques, mais aucun traitement n'était spécifiquement validé jusqu'à l'arrivée récente du resmétrom, dont la sécurité à long terme reste à confirmer. Les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) suscitent un intérêt croissant pour leur potentiel à améliorer les marqueurs hépatiques, mais leur efficacité sur la MASH confirmée histologiquement n'a pas encore été clairement établie.

Amélioration pour un patient sur 2

Une [étude](#) a été menée en Chine, incluant 154 patients atteints de MASH, avec ou sans diabète de type 2. Les participants étaient randomisés pour recevoir soit 10 mg de dapagliflozine soit un placebo, quotidiennement pendant 48 semaines. L'objectif principal était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du dapagliflozine chez les adultes atteints de MASH. Le critère principal de jugement était l'amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose hépatique, définie par une diminution d'au moins 2 points du score NAS (*Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Activity Score*) ou un score $NAS \leq 3$, sans progression du stade de fibrose.

Les résultats montrent que 53 % des patients sous dapagliflozine ont présenté une amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose, contre 30 % dans le groupe placebo (RR 1,73 ; 95 % CI 1,16 à 2,58). Une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose est retrouvée, quant à elle, pour 23 % des patients sous dapagliflozine, contre 8 % sous placebo (RR 2,91 ; 95 % CI 1,22 à 6,97). De plus, l'amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH a concerné 45 % des patients sous dapagliflozine, contre 20 % sous placebo (RR 2,25 ; 95 % CI 1,35 à 3,75). Enfin, les effets indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient rares et comparables entre les groupes.

Ces résultats confirment l'intérêt de la dapagliflozine comme option thérapeutique potentielle pour la prise en charge de la MASH, particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque métabolique. Cette étude ouvre la voie à de nouvelles stratégies de prise en charge ciblant à la fois les complications hépatiques et métaboliques.

References

Lin J, Huang Y, Xu B, et al. Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial. BMJ. 2025 Jun 4;389:e083735. doi: 10.1136/bmj-2024-083735.

.....

Ce que l'on sait (et ce qu'on attend encore) du sémaglutide dans le MASH

Le sémaglutide démontre des effets significatifs sur la résolution de la stéatohépatite et la réduction de la fibrose hépatique après 72 semaines

de traitement. Cette avancée ouvre une nouvelle voie thérapeutique pour les patients atteints de MASH avec fibrose de stade 2 ou 3.

Par Renaud Gosset
14 juin 2025

What's up Doc

L'ANSM vient tout juste de donner un avis favorable à la prescription du Wegovy par les médecins généralistes. La molécule active, le sémaglutide, pourrait désormais transformer la prise en charge du MASH. C'est en tout cas ce que suggèrent les résultats de l'analyse intermédiaire de la phase 3 de l'essai ESSENCE publiée en avril dans la revue New England Journal of Medicine. À 72 semaines, près de deux tiers des patients sous sémaglutide (2,4 mg/semaine) présentaient une résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose, contre seulement un tiers sous placebo. Un résultat prometteur pour cette maladie métabolique chronique en pleine expansion.

Le professeur Philip Newsome, deuxième auteur de l'article et directeur du Roger Williams Institute of Liver Studies du King's College de Londres, a déclaré : « *Je travaille sur les traitements à base de GLP-1 depuis seize ans et ces résultats sont extrêmement prometteurs. [...] L'analyse montre que le sémaglutide peut être un outil efficace pour traiter cette maladie hépatique avancée* ».

Des résultats significatifs dès la première phase

L'étude ESSENCE, menée dans 253 centres à travers 37 pays (notamment en France avec des patients à Angers, Bordeaux, Lille, Lyon, Nice, Paris et Strasbourg), a inclus 1 197 patients, dont les 800 premiers sont à l'origine de cette analyse intermédiaire. Tous présentaient un MASH confirmé par biopsie et une fibrose de stade 2 ou 3.

	Groupe Sémaglutide (n = 534)	Placebo (n = 266)
Critères évalués		
Résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose*	62,9 %	34,3 %
Réduction de la fibrose sans aggravation de la stéatohépatite	36,8 %	22,4 %
Résolution combinée de la stéatohépatite et une réduction de la fibrose hépatique*	32,7 %	16,1 %
Perte de poids moyenne*	-10,5%	-2,0 %

Effet du sémaglutide sur le MASH : résultats principaux de l'étude ESSENCE.

« * » : la différence entre les deux groupes est significative

« Les résultats de cette étude historique menée dans 37 pays fournissent des preuves solides que le sémaglutide peut aider les patients atteints de MASH non seulement en améliorant la santé du foie, mais également en s'attaquant aux problèmes métaboliques sous-jacents qui contribuent à la maladie », a déclaré Arun Sanyal, auteur principal de l'article et professeur de médecine à l'institut Stravitz-Sanyal pour les maladies du foie et la santé métabolique de la Faculté de médecine de l'Université Virginia Commonwealth.

Les patients ont reçu une dose initiale de 0,25 mg/semaine, progressivement augmentée jusqu'à 2,4 mg sur 16 semaines. Une biopsie hépatique a été réalisée à l'inclusion, puis à la semaine 72 pour évaluer les effets histologiques. En parallèle, des marqueurs non invasifs ont également montré une amélioration (scores ELF, PRO-C3, diminution des transaminases).

Tolérance maîtrisée, profil de sécurité connu

83,5 % des patients ont maintenu la dose cible jusqu'à la semaine 72. Les événements indésirables, principalement gastro-intestinaux, étaient plus fréquents sous sémaglutide (86,3 % contre 79,7 %). Les interruptions de traitement sont restées rares (2,6 % sous sémaglutide contre 3,3 % sous placebo).

Sémaglutides (Wegovy) : « Nous sommes au début d'une révolution pharmacologique du traitement de l'obésité », entretien avec le Pr Emmanuel Disse, endocrinologue à l'hôpital de Lyon Sud

Un impact au-delà du foie

Outre les effets hépatiques, le sémaglutide a permis une amélioration significative de nombreux paramètres cardiométaboliques : HbA1c, triglycérides, insulino-résistance, protéine C-réactive. Un aspect essentiel, sachant que 55,9 % des patients inclus dans l'étude étaient atteints de diabète de type 2 et 72,8 % présentaient une obésité.

« Si ce médicament est approuvé, il pourrait offrir une option thérapeutique supplémentaire aux patients atteints de MASH et de fibrose », a ajouté Sanyal. « C'est crucial, compte tenu du lien étroit entre MASH et les maladies cardiovasculaires, métaboliques et rénales, pour lesquelles le sémaglutide a déjà démontré des bénéfices avérés pour la santé. »

Une suite attendue pour confirmer les bénéfices cliniques

Cette première analyse ne couvre que les critères histologiques. Les données cliniques sur la survie sans cirrhose, notamment, seront publiées

dans la deuxième partie de l'étude, prévue à 240 semaines. Les résultats seront donc attendus avec impatience.

.....

MASH, les bénéfices de la dapagliflozine

Par Mme Aude Rambaud

Date de publication : 13 juin 2025

La dapagliflozine, inhibiteur sélectif du SGLT2, améliore la stéatose hépatique métabolique (MASH) sans aggravation de la fibrose par rapport au placebo, chez des sujets atteints de MASH avec ou sans diabète de type 2. Elle permet aussi une résolution de la MASH chez davantage de patients sans aggravation de la fibrose et une amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH. Ces travaux sont parus dans le *BMJ*.

Les inhibiteurs du SGLT2 améliorent les paramètres hépatiques chez les patients atteints de stéatoses hépatiques associées à un dysfonctionnement métabolique (MASH). Une équipe a étudié l'administration de dapagliflozine chez ces patients, avec comme critère principal ; l'amélioration de la MASH (diminution d'au moins 2 points du score d'activité de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) ou NAFLD $\leq$ 3 points) sans aggravation de la fibrose hépatique à 48 semaines.

Cet essai était multicentrique, en double aveugle, randomisé et contrôlé. Six hôpitaux chinois ont participé et inclus 154 adultes atteints de MASH, avec ou sans diabète de type 2, ayant subi une biopsie. Les participants recevaient 10 mg de dapagliflozine par voie orale ou un placebo une fois par jour pendant 48 semaines.

Une amélioration de la MASH sans aggravation de la fibrose a été rapportée chez 53% des participants du groupe dapagliflozine et 30% du groupe placebo (RR 1,73 ; $p = 0,006$) et la différence moyenne du score NAFLD a été de $-1,39$ ($p < 0,001$).

Par ailleurs, une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose a été observée chez 23% des participants du groupe dapagliflozine et 8% du groupe placebo (RR 2,91 ; $p = 0,01$). Et une amélioration de la fibrose sans aggravation de la MASH a été observée chez 45% des participants du groupe dapagliflozine, contre 20% du groupe placebo (RR 2,25 ; $p = 0,001$).

Environ 1% des participants ont interrompu le traitement en raison d'événements indésirables dans le groupe dapagliflozine contre 3% dans le groupe placebo.

Référence :

Jiayang Lin *et al.*

Effect of dapagliflozin on metabolic dysfunction-associated steatohepatitis: multicentre, double blind, randomised, placebo controlled trial

Le sémaglutide tient ses promesses dans la MASH

Dr Sylvain Beorchia | 20 Mai 2025 JIM

Le sémaglutide se distingue comme une option prometteuse pour traiter la MASH. Les résultats à 72 semaines d'une étude de phase 3 montrent une résolution de la stéatohépatite chez près des deux tiers des patients et une amélioration de la fibrose, avec une bonne tolérance.

Les agonistes du récepteur du peptide de type glucagon-1 (aGLP-1) sont, avec le resmetiron, les traitements les plus prometteurs pour les patients atteints de MASH. Dans un essai de phase 2, le traitement par sémaglutide a conduit à la résolution de la maladie chez 40 à 59 % des patients, mais n'a pas été associé à une réduction significative de la fibrose hépatique.

Le sémaglutide n'a pas non plus amélioré les résultats histologiques chez les patients atteints de MASH qui avaient évolué vers une cirrhose. L'étude ESSENCE a pour ambition de répondre aux questions concernant son action sur la stéato-hépatite métabolique et la fibrose hépatique qui en découle.

Les résultats prometteurs d'une analyse intermédiaire d'un essai de phase 3

Dans ce vaste [essai de phase 3](#), multicentrique, randomisé, en double aveugle et contrôlé par placebo, les auteurs ont réparti aléatoirement 1197 patients présentant une MASH définie sur les résultats d'une biopsie, et une fibrose de stade 2 ou 3, pour recevoir soit du sémaglutide sous-cutané une fois par semaine à la dose progressive de 2,4 mg, soit un placebo pendant 240 semaines.

Les résultats de l'analyse intermédiaire après 72 semaines de traitement chez 800 patients sont présentés dans un article paru dans le *New England Journal of Medicine* : une résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose chez 62,9 % des 534 patients sous sémaglutide contre 34,3 % des 266 patients sous placebo (différence estimée : +28,7 points ; $p < 0,001$).

De plus, une réduction de la fibrose sans aggravation de la stéatohépatite est survenue chez 36,8 % des participants sous sémaglutide *versus* 22,4 % sous placebo (différence : +14,4 points ; $p < 0,001$). (1)

L'analyse des critères secondaires renforce ces résultats : la résolution combinée de la stéatohépatite et la réduction de la fibrose hépatique ont été rapportées chez 32,7 % des patients traités *vs* 16,1 % sous placebo ($p < 0,001$), et la perte de poids moyenne atteint -10,5 % sous sémaglutide contre -2,0 % sous placebo ($p < 0,001$).

L'amélioration des marqueurs non invasifs (transaminases, élasticité hépatique, ELF, PRO-C3) et des paramètres cardiométaboliques (poids, glycémie, insulino-résistance) est en faveur d'une action bénéfique plus large.

Les effets indésirables, essentiellement digestifs, sont plus fréquents dans le groupe sémaglutide mais sans nouveau signal de sécurité, en particulier quant au risque de pancréatite aiguë. Après une escalade classique de dose, 89,3 % des patients poursuivaient le traitement à la semaine 72, témoignant d'une excellente tolérance clinique à la dose de 2.4 mg/j. D'autres résultats ultérieurs sur la qualité de vie sont attendus.

Une étude qui se poursuit

Bien que les aGLP-1 soient approuvés pour le diabète de type 2 et/ou l'obésité, ils ne le sont pas encore spécifiquement pour le traitement de la stéatohépatite.

Les résultats de ce travail confirment ceux d'un [essai de phase 2 antérieur](#) (2) avec des doses inférieures de sémaglutide (0,1, 0,2 et 0,4 mg/j) tandis qu'une autre petite [étude de phase 2](#) concernant 79 patients porteurs d'une fibrose ou d'une cirrhose n'avait pas montré d'amélioration significative sur la stéatohépatite et la fibrose hépatique à la dose de 2,4 mg/jr de sémaglutide (3).

Ces nouveaux résultats positifs concernent une large file active de patients porteurs d'une MASH (dont 55,9 % de diabétiques de type 2 et 72,8 % d'obèses). Ils montrent une amélioration du dysfonctionnement métabolique, événement en amont à l'origine de la lipotoxicité hépatique puis de la stéatohépatite et de la fibrogenèse.

De plus, les résultats sont similaires, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète de type 2 ou d'obésité, de l'âge, du sexe ou du stade de fibrose.

Les limites sont mineures : incertitude sur la consommation d'alcool, absence d'évaluation précise de la masse graisseuse hépatique, sous-représentation des patients afro-américains. L'étude se poursuit : elle devra confirmer l'effet du sémaglutide sur l'amélioration des événements liés au foie (cirrhose, décompensation, mortalité), condition indispensable à une future autorisation de mise sur le marché.

Par ailleurs, les données précises sur le rôle bénéfique du sémaglutide chez les patients non obèses ou porteurs d'une cirrhose avérée sont manquantes.

D'autres agonistes doubles des récepteurs du GLP-1/glucagon (tirzepatide, survodutide, pemvidutide) font l'objet d'études de phase 2 qui soulignent le potentiel des traitements pharmacologiques à conduire à une amélioration d'au moins 30 % des résultats histologiques, y compris la fibrose

En conclusion, chez les patients atteints de MASH et de fibrose hépatique modérée ou avancée, le sémaglutide administré une fois par semaine à une dose de 2,4 mg a amélioré les résultats histologiques du foie à 72 semaines. La MASH est une maladie chronique et nécessitera probablement un traitement continu pour maintenir et augmenter les gains histologiques sur le long terme.

L'efficacité du sémaglutide et des autres aGLP-1 chez les patients atteints de fibrose F4 et de cirrhose reste en suspens. Il faudra alors probablement l'associer à un autre traitement antifibrosant comme le resmetiron actuellement approuvé aux Etats-Unis dans les fibroses de stade 2 et 3.

References

1. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al ; ESSENCE Study Group. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. N Engl J Med. 2025 Apr 30. doi: 10.1056/NEJMoa2413258.
2. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al ; NN9931-4296 Investigators. A Placebo-Controlled Trial of Subcutaneous Semaglutide in Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1113-1124. doi: 10.1056/NEJMoa2028395.
3. Loomba R, Abdelmalek MF, Armstrong MJ, et al ; NN9931-4492 investigators. Semaglutide 2·4 mg once weekly in patients with non-alcoholic steatohepatitis-related

Stéatose hépatique métabolique : quel régime alimentaire recommander ?

REVUE DU PRATICIEN

Mars 2025

Stéatose hépatique métabolique : quel régime alimentaire recommander ?

Seul le régime méditerranéen est recommandé par les *guidelines*. En effet, une alimentation équilibrée riche en fruits, légumes, fibres, huile d'olive, poissons et céréales (limitant la viande rouge, les boissons sucrés et les produits ultra-transformés) semble réduire la stéatose, la fibrose et le risque de cancer hépatique. Il n'y a pas assez de données pour conseiller d'autres régimes (cétogène, DASH, jeûne intermittent). Une supplémentation en oméga-3 peut être utile, surtout en cas d'hypertriglycémie associée. La consommation de café (3 tasses par jour) semble améliorer les lésions hépatiques et ralentir la fibrose. Prébiotiques, probiotiques et micronutriments n'ont pas fait leurs preuves.

Pour en savoir plus :

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). *Hepatology* 2024;81(3):492-542.

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(5):1797-835.

Bischoff SC, Ockenga J, Eshraghian A, et al. Practical guideline on obesity care in patients with gastrointestinal and liver diseases – Joint ESPEN/UEG guideline. *Clin Nutr* 2023;42(6):987-1024.

Nobile C. Entretien avec le Dr Clémence Canivet. NAFLD/NASH : chez qui prescrire un FIB- 4 ? quand adresser ? *Rev Prat* (en ligne) 30 novembre 2023.

.....

Une épidémie de foie gras aux USA

La prévalence de la maladie du foie stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD, *metabolic dysfunction–associated steatotic liver disease*), anciennement connue comme stéatose non alcoolique (NAFLD, *non alcoholic fatty liver disease*) augmente partout de part le monde.

En 2019, 38 % des Nord-Américains et des Australiens en étaient atteints et 5 % avaient une stéato-hépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH, *metabolic dysfunction–associated steatohepatitis*), anciennement connue sous l'acronyme NASH (*non alcoholic steatohepatitis*) (1).

La MASH devrait devenir d'ici peu la principale indication de transplantation hépatique aux États-Unis (2). Comprendre cette épidémie pourrait permettre d'identifier des leviers pour la prévention et le traitement. Des chercheurs de la Cleveland Clinic ont réalisé une étude projective portant sur la prévalence et l'évolution de la MASLD aux États-Unis entre 2020 et 2050 (3).

Une étude épidémiologique de modélisation

L'étude utilisait un modèle de micro-simulation avec des cycles annuels et un horizon de vie entière pour estimer la progression de la MASLD chez les adultes âgés de 18 ans et plus. La première composante de ce modèle était une population hypothétique de 2 821 624 individus reflétant la population des États-Unis en l'an 2000 simulée jusqu'en 2050.

La deuxième composante était basée sur l'histoire naturelle de la MASLD chez les adultes. Les stades suivants étaient modélisés : pas de stéatose, stéatose simple ou dysfonction métabolique associée à une stéatose, MASH, fibrose avec ou sans MASH, cirrhose, cirrhose décompensée, carcinome hépatocellulaire, transplantation hépatique et décès de cause hépatique. Les données fournies à ce modèle issues de la littérature.

Une prévalence en forte augmentation

Les projections confirment une augmentation de la prévalence. En 2020, la MASLD touchait 86,3 millions d'adultes états-uniens (33,7 % de la population adulte). Ce chiffre devrait atteindre 121,9 millions (41,4 %) en 2050. Le nombre de cas de MASH passerait de 14,9 millions (5,8 %) en 2020 à 23,2 millions (7,9 %) en 2050.

On observerait une augmentation des complications notamment de la fibrose clinique significative (F2 et plus) passant de 6,7 à 11,7 millions de cas. La prévalence du carcinome hépatocellulaire passerait de 11 483 cas/an en 2020-2025 à 22 440 cas/an en 2046-2050.

Enfin on assisterait à un quadruplement des besoins en transplantation hépatique, dont le nombre passerait de 1 717 à 6 720 par an. Quant aux décès de cause hépatique, leur nombre augmenterait de 30 500 en 2020 à 95 300 en 2050.

Vers une hausse des transplantations hépatiques ?

Quelles conclusions tirer de ces chiffres ? D'abord une augmentation du « fardeau » clinique : la MASLD deviendra un problème majeur de santé publique en raison du vieillissement de la population et de l'augmentation des maladies métaboliques (diabète, obésité).

Ensuite la nécessité de trouver des traitements : en l'absence de traitements efficaces, la demande en soins hépatiques, y compris les greffes et la gestion du cancer du foie, augmenterait considérablement. Le développement de nouveaux traitements pourrait atténuer la progression de la maladie.

Mais l'accès aux médicaments coûteux et les méthodes de diagnostic non invasives doivent être améliorés pour optimiser la gestion de la maladie.

Même si les chiffres sont issus de projections, basées en partie sur des études de cohortes et donc sujettes à des biais, il est crucial de mettre en place des stratégies de prévention et de traitement pour limiter ses conséquences sur la santé publique et les systèmes de soins de santé.

La possibilité de multiplier par quatre les transplantations paraît à ce sujet très hypothétique compte-tenu du manque chronique de donneurs mais le développement actuel des xénogreffes pourrait constituer une réponse (4).

References

1. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023 Apr 1;77(4):1335-1347. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.

2. Koh JH, Ng CH, Nah B, et al ; Nash HCC Transplant Collaborative. NASH is the Leading Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Jan;22(1):197-199.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2023.05.019.
 3. Le P, Tatar M, Dasarathy S, et al. Estimated Burden of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in US Adults, 2020 to 2050. JAMA Netw Open. 2025 Jan 2;8(1):e2454707. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.54707.
 4. Reardon S. Will pigs solve the organ crisis? The future of animal-to-human transplants. Nature. 2022 Nov;611(7937):654-656. doi: 10.1038/d41586-022-03794-2.
-

Stéatose hépatique métabolique : découverte de deux formes différentes

Laura Martin Agudelo
REVUE DU PRATICIEN

• Publié le 19 Décembre 2024

Une équipe française a montré dans *Nature* qu'il n'existe pas un mais deux types de stéatose hépatique métabolique (anciennement « maladie du foie gras »), ayant une évolution et un pronostic différents. Cette découverte implique des changements dans la prise en charge de cette maladie complexe...

Les connaissances sur la stéatose hépatique métabolique s'améliorent ces dernières années. En 2023, sa terminologie a changé : les anciens termes – NAFLD (*non-alcoholic fatty-liver disease*) et NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) pour les stades avancés – ont été remplacés par **MASLD** (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) et **MASH** (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) respectivement. Cette nouvelle définition souligne l'origine de la maladie, c'est-à-dire le **dysfonctionnement métabolique**, indépendamment de la consommation ou non d'alcool qui joue un rôle synergique avec les facteurs métaboliques. Elle prend en compte des **critères diagnostiques positifs**, alors qu'auparavant son diagnostic reposait sur l'élimination des autres causes de maladie du foie.

Ces évolutions mettent l'accent sur la pathogenèse encore insuffisamment comprise de cette maladie multifactorielle qui est **l'hépatopathie chronique la plus répandue au monde (touchant jusqu'à 30 % de la population)**.

Aujourd'hui, une nouvelle étude parue dans *Nature* a distingué, pour la première fois, **deux profils d'évolution clinique différente** au sein des patients MASLD. Malgré des niveaux initiaux similaires de stéatose hépatique, d'inflammation et de fibrose, l'un

avait un risque plus important que l'autre d'évoluer vers des complications cardiovasculaires et un diabète de type 2, soulignant l'importance de développer des traitements distincts et personnalisés.

Deux profils de MASLD avec des risques métaboliques très différents

Dans la cohorte française ABOS (Atlas biologique de l'obésité sévère), les chercheurs ont analysé les données de près de **1 400 participants**. Ils les ont rassemblés en **six groupes** différents (ou « clusters »), en fonction de certaines caractéristiques métaboliques (niveaux d'HbA1c, de lipides sanguins, d'enzymes hépatiques...).

Les groupes nommés « cardiométabolique » – caractérisé par la présence d'une HTA, les niveaux les plus élevés d'HbA1c et de triglycérides – et « **hépatique** » – caractérisé par les niveaux les plus élevés d'ALAT – affichaient les prévalences les plus élevées des formes les plus sévères de MASLD par rapport au reste de la cohorte (par la suite considérée comme groupe contrôle). Ainsi, la MASH confirmée histologiquement était plus fréquente dans ce groupe (respectivement 34 %, 24 % contre environ 5 % chez les contrôles), ainsi que la fibrose hépatique.

Trois autres cohortes de patients à risque de MASLD (belge, italienne et finlandaise), ainsi que la cohorte britannique **UK Biobank**, ont ensuite été utilisées pour valider ces résultats. Les trois premières comprenaient des biopsies hépatiques de plus de **1 000 participants** au total, et la UK Biobank fournissait de l'imagerie (IRM) pour près de **6 800 personnes**.

Ces cohortes de vérification ont ainsi permis de confirmer l'identification de ces **deux profils distincts de MASLD, ayant un phénotype hépatique similaire au départ** (histologiquement et sur l'IRM), **mais des mécanismes biologiques et des trajectoires cliniques différents**. En effet, la comparaison de ces deux profils avec les groupes contrôle et entre eux a révélé que :

- **le profil « cardiométabolique »** était associé à un risque similaire de maladie hépatique chronique que le profil « hépatique » mais à des **risques bien plus élevés de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2** : l'incidence cumulée de maladie CV et de DT2 dépassait respectivement **20 % et 25 %** dans ce groupe sur un suivi à 14 ans, contre moins de 10 % dans le second groupe (voir [figure sur ce lien](#)).

- le profil « hépatique » affichait une progression rapide de la maladie hépatique chronique mais un risque plus limité de maladie CV et DT2.

Sur le plan biologique, les deux groupes avaient des profils différents également. Les patients du groupe « cardiométabolique » exhibaient une présence plus importante de métabolites impliqués dans des perturbations spécifiques de la transformation des lipides, du métabolisme énergétique et des protéines, ainsi que dans la dysglycémie et l'inflammation. Les patients du profil « hépatique » avaient davantage de variants génétiques intervenant dans le risque de MASLD, d'après l'analyse transcriptomique ; en lien avec ce profil génétique spécifique, ils affichaient des modifications du métabolisme des lipides davantage confinées aux hépatocytes.

Ces résultats sont cohérents avec de précédents résultats d'analyse de score de risque polygénique, qui identifiaient deux sous-types distincts de MASLD : **l'un principalement confiné au foie, associé à une maladie hépatique plus agressive, et l'autre plus systémique, avec un risque accru de maladie cardiométabolique.**

Ces conclusions mettent en lumière l'hétérogénéité physiopathologique et clinique de cette maladie, donc **l'importance de développer des approches thérapeutiques ciblées selon le type de MASLD.**

Les auteurs soulignent, par exemple, que le resmétirom – un médicament récemment approuvé pour le traitement de la MASH – a montré dans les études une efficacité variable selon les patients, ce qui pourrait être dû précisément à cette hétérogénéité. Ils postulent ainsi que le profil plus spécifiquement hépatique de la MASLD pourrait répondre plus favorablement à ce médicament qui réduit le contenu lipidique et l'inflammation du foie. En revanche, le profil plus cardiométabolique de la MASLD pourrait mieux répondre à des médicaments régulant le métabolisme des lipides et du glucose ou agissant sur la perte de poids et la réduction des risques cardiovasculaires.

Enfin, ils soulignent que les recherches futures devront **valider ces résultats sur des cohortes non européennes**, et se concentrer sur l'identification de nouveaux types de MASLD en intégrant des données cliniques, génétiques et environnementales supplémentaires.

POUR EN SAVOIR PLUS

Raverdy V, Tavaglione F, Chatelain E, et al. Data-driven cluster analysis identifies distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Nature Med* 2024;30:3624-33.
Identification of distinct types of steatotic liver disease with specific clinical

[trajectories](#). *Nature Med* 2024;30;3441-2.

À lire aussi :

Nobile C. [Entretien avec le Dr Clémence Canivet. NAFLD/NASH : chez qui prescrire un FIB- 4 ? quand adresser ?](#) *Rev Prat* (en ligne) 30 novembre 2023.

Martin Agudelo L. [NASH : une stéatose « non alcoolique »... vraiment ?](#) *Rev Prat* (en ligne) 16 juin 2023.

La stéatose hépatique se décline en deux types

Dr Sylvain Beorchia | 07 Janvier 2025 JIM

Deux études identifient deux types de stéatose hépatique dont la physiopathologie et la progression diffèrent : l'un spécifique au foie et l'autre, systémique, associé aux pathologies cardiovasculaires et au diabète. Une application simple peut les distinguer et guider la thérapeutique.

La NAFLD (stéatose hépatique non alcoolique) a une prévalence mondiale de 25 % et devient l'une des principales causes de maladie hépatique terminale, de cancer hépatique et même de mortalité liée au foie. Cette affection, rebaptisée MASLD (maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique), fait référence à un large éventail de résultats cliniques et pathologiques. Elle se caractérise également par une remarquable variabilité inter-individuelle concernant sa gravité et sa progression vers une MASH (stéatohépatite fibrosante liée à une dysfonction métabolique), qui associe un excès intrahépatique de lipides, principalement de triglycérides, et les composantes du syndrome métabolique.

S'il existe de solides preuves épidémiologiques de liens entre maladies cardiovasculaires et cette pathologie métabolique, plusieurs facteurs de risque génétiques de MASLD ne sont pas associés à une augmentation du risque cardiovasculaire, suggérant l'absence de relation de cause à effet stricte entre la stéatopathie et les troubles cardio-métaboliques. Les avancées récentes dans la génétique de la MASLD révèlent progressivement les mécanismes sous-jacents à l'hétérogénéité de la maladie et fournissent des résultats prometteurs pour la stratification des malades (1).

Les progrès de l'imagerie hépatique

L'IRM multiparamétrique du foie a une valeur pronostique dans les hépatopathies chroniques. Elle offre également la possibilité de détecter

précocement une fibrose hépatique sous-jacente. L'IRM-PDFF (*Proton Density Fat Fraction*) permet une mesure fiable, précise, et reproductible de la graisse hépatique et plusieurs études ont examiné l'association entre les modifications de la teneur en graisse hépatique et la réponse histologique à certains traitements. Le temps de relaxation T1 de l'IRM offre une autre approche pour caractériser l'état du foie (2). Les augmentations de T1, sont attribuées à une augmentation de la teneur en eau dans les tissus biologiques, en rapport avec un œdème, une inflammation et/ou une fibrose. Le T1 corrigé (cT1) en fer a été développé pour normaliser l'intensité du champ magnétique, les données des fabricants et les niveaux de fer sur toute la gamme dynamique des maladies humaines. De plus, il est possible de distinguer les signaux de l'eau et de la graisse contribuant au cT1, ce qui permet d'obtenir un marqueur plus spécifique de la fibrose ou de l'inflammation. Ce cT1 reste cependant hétéroclite : il augmente lorsque la graisse et l'inflammation sont présentes, mais a tendance à diminuer avec la fibrose. Les marqueurs IRM des maladies hépatiques sont néanmoins des alternatives robustes et reproductibles à la biopsie. Une analyse groupée de trois essais randomisés démontre que les changements de ces 2 marqueurs d'IRM multiparamétrique peuvent prédire la réponse histologique de la stéatohépatite après traitement (3).

Une meilleure caractérisation génétique, les données de plus de 36 000 participants

Depuis 15 ans, les études d'association pangénomique (GWAS) et de séquençage de l'exome (EWAS) ont permis de comparer les génomes de nombreuses personnes afin d'identifier des marqueurs génétiques associés à un phénotype particulier ou à un risque de maladie. Ces travaux génétiques ont identifié des variants communs dans PNPLA3, TM6SF2, le régulateur de la glucokinase (GCKR), MBOAT7 et HSD17B13, comme principaux déterminants génétiques de la MASLD. Dans l'ensemble, ces loci indiquent que les voies gérant les lipides hépatocytaires sont les principalement impliqués dans cette affection métabolique.

Ces analyses, avec une approche « phénotype en premier », et leur corrélation avec les polymorphismes nucléotidiques de la MASLD, sont généralement ajustées sur l'IMC. Cependant, les mesures anthropométriques de l'adiposité (IMC) et de la répartition de la graisse corporelle (tour de taille) ne parviennent pas à fournir une quantification précise de l'adiposité viscérale, qui est plus étroitement liée à l'insulinorésistance et aux altérations métaboliques. Ainsi, la seule prise en compte de l'IMC ne parvient pas à distinguer et à supprimer l'effet de l'adiposité sur la graisse hépatique, ce qui limite la précision des GWAS.

Chez les participants européens de la *UK Biobank*, Jamialahmadi O et coll. (4) ont exploité les mesures de l'adiposité viscérale pour identifier 27 loci génétiques jusqu'alors inconnus associés à la MASLD (n = 36 394), dont six ont été répliqués dans quatre cohortes indépendantes (n = 3 903). Différentes mesures d'adiposité permettant d'évaluer plus précisément la composition corporelle (volume de tissu adipeux viscéral VTA -par ostéodensitométrie-, IMC, rapport taille-hanches, masse grasse corporelle totale -par impédance bioélectrique-) ont été corrélées à une IRM multiparamétrique dosant la teneur en triglycérides du foie mesurée par IRM-PDFF, la charge en fer avec cT1.

Deux scores de risque polygénique partitionnés basés sur la rétention des lipoprotéines dans le foie ont été générés. Ces scores de risque suggèrent la présence d'au moins deux types distincts de MASLD, l'un limité au foie entraînant une maladie hépatique plus agressive et un autre, systémique, qui serait associé à un risque plus élevé de maladie cardio-métabolique.

Six profils phénotypiques et deux types de stéatohépatite

L'identification de profils phénotypiques spécifiques au sein de la MASH est essentielle pour développer des stratégies thérapeutiques ciblées.

Parallèlement aux données rapportées ci-dessus, une équipe française a obtenu des résultats similaires en utilisant une autre méthode, dite de clustering non supervisé (5). A partir de la cohorte ABOS (Atlas Biologique de l'Obésité Sévère), 1389 participants français, une analyse de cluster et l'identification des types de stéatohépatite ont été utilisés l'intelligence artificielle.

Dans cette cohorte, six phénotypes ont été identifiés : (1) groupe 1 : 18 % des participants, caractérisé par un âge avancé et une hypertension artérielle ; (2) groupe 2 (11 %) : taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) le plus élevé, triglycérides anormaux, HTA ; (3) groupe 3 (13 %) : jeune âge et IMC le plus élevé ; (4) groupe 4 (26 %) : taux de cholestérol LDL les plus augmentés ; (5) groupe 5 (7 %) : taux d'ALAT les plus élevés ; (6) groupe 6 (24 %) : majorité de femmes avec un profil métabolique plus favorable. Malgré des différences marquées en termes d'âge et de prévalence du diabète de type 2 entre les groupes 2 et 5, l'histologie hépatique a révélé une prévalence élevée de MASH et de fibrose avancée ($F \geq 3$) dans ces deux sous-groupes, par rapport aux autres groupes combinés. Pour examiner plus en détail les différences potentielles dans les mécanismes à l'origine de la MASH, les groupes présentant une gravité plus faible de MASLD (groupes 1, 3, 4 et 6) ont été regroupés dans un groupe «

témoin », qui a été comparé au groupe 2 et au groupe 5. Pour reproduire les résultats, les participants de trois cohortes de validation indépendantes regroupées, belges, italiennes et finlandaises, (n = 1099), comportant des individus pour lesquels une biopsie du foie, réalisée durant une chirurgie bariatrique, était disponible, ont été affectés aux mêmes sous-groupes.

Les clusters identifiés ont été appliqués à ces trois cohortes de validation pour évaluer l'incidence des maladies hépatiques chroniques, des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2.

L'association des clusters cardiométaboliques et spécifiques au foie, avec le phénotype hépatique à risque a également été confirmée dans un sous-ensemble de participants de la UK Biobank (n = 6 792) qui ont bénéficié d'une IRM du foie.

Les résultats ont révélé deux types distincts de MASLD associés à la stéatohépatite sur l'histologie et l'imagerie hépatique : (i) le premier cluster est spécifique au foie, d'origine génétique, et a montré une progression rapide de la maladie hépatique chronique mais un risque cardiovasculaire limité, (ii) le deuxième, cardio-métabolique, était principalement associé à une dysglycémie et à des taux élevés de triglycérides, entraînant une incidence similaire de maladie hépatique chronique mais un risque plus élevé de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2.

L'étude des ARN messagers produits lors du processus de transcription du génome hépatique de 831 individus et l'analyse plasmatique complète des métabolites de 1322 ont mis en évidence deux types de MASH qui présentent des profils transcriptomiques hépatiques et des signatures métabolomiques plasmatiques distincts.

Six variables cliniques simple, une application

Ces 2 types de stéatohépatite nouvellement définis ont pu être identifiés de manière robuste dans plusieurs cohortes indépendantes et bien caractérisées, en utilisant un algorithme simple basé sur six traits largement disponibles : l'âge, l'IMC, l'HbA1c, l'ALAT, le cholestérol LDL et les triglycérides. Les types cardio-métabolique et hépatique n'ont cependant pas pu être distingué par leur phénotype hépatique évalué par l'histologie ou l'IRM ; ils sont tous deux associés à un risque accru de maladie hépatique chronique. Cependant, la MASH cardio-métabolique est spécifiquement caractérisée par une prévalence plus élevée de dyslipidémie, d'hypertension et d'hyperglycémie, avec un risque élevé de survenue de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2. Les analyses

métabolomiques ont identifié de nombreux métabolites communs au diabète de type 2 et au groupe cardio-métabolique. Ces métabolites uniques, notamment les glycérophospholipides, les sphingolipides et les métabolites des acides biliaires, indiquent des perturbations spécifiques concernant la transformation des lipides, le métabolisme des protéines, de l'énergie et de l'inflammation. En revanche, la MASH spécifique au foie est caractérisée par une élévation plus prononcée des enzymes hépatiques à un âge plus jeune et présente un risque limité de progression du diabète et des complications cardio-vasculaires. Ce dernier type paraît davantage lié à des modifications du métabolisme lipidique confinées à l'hépatocyte, conformément à son contexte génétique spécifique. Enfin il existe d'autres phénotypes dont la physiopathologie n'est pas abordée dans cet article, de même que les stéatopathies survenant chez les sujets minces.

A la lueur des travaux antérieurs

Jusqu'à présent, 3 voies principales induisant la MAFLD ont été identifiées avec une composante génétique hépatique, un dysfonctionnement du tissu adipeux et une lipogenèse hépatique *de novo*, même s'il n'est pas aisé de distinguer ces composantes chez les patients atteints. Le travail récent de YI et Coll., reposant sur la génétique, l'IRM multiparamétrique et l'histologie hépatique, paraît plus robuste que les études antérieures présentant de nombreux facteurs de confusion (6). Ces auteurs ont déjà identifié 3 groupes de patients qui diffèrent en termes de paramètres démographiques, anthropométriques et métaboliques et de pronostic à long terme (suivi de 26 ans avec 42,8 % de décès). Ils ont analysé 2311 porteurs d'une stéatose échographique participant à la cohorte américaine NHANES III (1988 à 1994). Les patients présentant la positivité d'au moins 1 des 3 scores de fibrose hépatique non invasive (score de fibrose NAFLD > 0,676, FIB-4 > 2,67, indice de rapport ASAT/plaquettes > 1,5) indiquaient une forte probabilité de fibrose avancée. Parmi les 21 variables étudiées, l'IMC, le tour de taille, l'hémoglobine et l'HbA1c ont été identifiés comme les plus importantes dans la prédiction du groupe de patients. Les trois phénotypes de MAFLD ainsi identifiés et ont été répliqués à l'aide des données de NHANES 2017 à mars 2020.

- Le groupe 1 comporte des patientes plus jeunes avec de meilleurs profils métaboliques et une excellente survie à long terme. Ce phénotype peut correspondre à une voie génétique hépatique, associée à des effets protecteurs contre les maladies cardiovasculaires et à l'absence de résistance à l'insuline chez les patients atteints de NAFLD. Les études génétiques déjà citées ont fourni des preuves solides que certains variants sont associés, de

manière inattendue, à des effets protecteurs apparents contre les maladies cardiovasculaires, même si la variabilité génétique des principaux loci du métabolisme lipidique intrahépatocytaire est associée à une sensibilité et une progression accrue de la NAFLD. Ces patientes correspondent probablement aux phénotypes 3 et 6 testés par cette nouvelle étude lilloise.

- Le groupe 2 est principalement constitué de femmes obèses présentant une résistance importante à l'insuline, un diabète, une inflammation, une fibrose avancée et un pronostic défavorable avec des risques plus élevés de mortalité toutes causes confondues. Il rejoint la MASH cardio-métabolique caractérisée par une prévalence élevée de dyslipidémie, d'hypertension et d'hyperglycémie, entraînant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2. Les médicaments régulant le métabolisme des lipides et du glucose tels que l'analogue du facteur de croissance des fibroblastes, la pegozafermine et les agonistes PPAR ou les aGLP-1 favorisant la perte de poids et la réduction du risque cardiovasculaire seraient alors le traitement le plus adapté chez ces malades.
- Le groupe 3 concerne des patients de sexe masculin souffrant d'HTA, de dyslipidémie athérogène et de lésions hépatiques et rénales avec une prévalence plus élevée de la stéatohépatite. Il rejoint la MASH spécifique au foie, caractérisée par une élévation plus prononcée des enzymes hépatiques à un âge plus jeune et présentant un risque limité de progression du diabète et de maladie cardio-métabolique. Celle-ci est également caractérisée par un contexte génétique spécifique avec une fréquence plus élevée de l'allèle mineur de PNPLA3 rs738409 et un score de risque polygénique plus élevé pour la teneur en graisse hépatique. Cette variante génétique, dont la prévalence atteint 45 % chez les individus d'origine hispanique, est associée à un risque plus élevé d'événements hépatiques indésirables majeurs chez 2075 sujets porteurs d'une MASLD (7). Cette association est plus forte en présence de facteurs tels qu'une fibrose avancée, un âge supérieur à 60 ans, un diabète de type 2 et le sexe féminin. Elle relance le débat d'un dépistage individualisé. Le resmetiron, qui réduit spécifiquement la teneur en lipides hépatiques et l'inflammation, trouverait ainsi une évidente place de choix chez ces patients.

En conclusion, 2 nouvelles études fournissent des preuves préliminaires l'existence d'au moins deux types distincts de MASH, présentant un phénotype hépatique initial similaire, mais des mécanismes biologiques différents et des résultats spécifiques qui aboutissent finalement à des

trajectoires cliniques distinctes, notamment en termes de maladies cardiovasculaires et de diabète. De futures études prospectives sont nécessaires pour évaluer, en dehors d'un contexte d'obésité morbide, la valeur clinique de ces deux types de MASH pour guider leur prévention et leur traitement.

L'équipe de recherche hospitalo-universitaire lilloise a mis au point [l'application RShiny](#), librement accessible : ce programme permet d'identifier le type de MASH d'un patient, sur la seule base des six variables simples prises en compte dans ces études.

References

- 1 - Sookoian S, Rotman Y, Valenti L. Genetics of Metabolic Dysfunction-associated Steatotic Liver Disease: The State of the Art Update. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024 Nov;22(11):2177-2187.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2024.05.052.
- 2 - Mojtahed A, Kelly CJ, Herlihy AH et al. Reference range of liver corrected T1 values in a population at low risk for fatty liver disease-a UK Biobank sub-study, with an appendix of interesting cases. Abdom Radiol (NY). 2019 Jan;44(1):72-84. doi: 10.1007/s00261-018-1701-2.
- 3 - Alkhouri N, Beyer C, Shumbayawonda E, Andersson A, M et al. Decreases in cT1 and liver fat content reflect treatment-induced histological improvements in MASH. J Hepatol. 2024 Sep 25:S0168-8278(24)02559-5. doi: 10.1016/j.jhep.2024.08.031.
- 4 - Jamialahmadi O, De Vincentis A, Tavaglione F et al. Partitioned polygenic risk scores identify distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Nat Med. 2024 Dec;30(12):3614-3623. doi: 10.1038/s41591-024-03284-0.
- 5 - Raverdy V, Tavaglione F, Chatelain E et al. Data-driven cluster analysis identifies distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Nat Med. 2024 Dec;30(12):3624-3633. doi: 10.1038/s41591-024-03283-1.
- 6 - Yi J, Wang L, Guo J, Ren X. Novel metabolic phenotypes for extrahepatic complication of nonalcoholic fatty liver disease. Hepatol Commun. 2023 Jan 10;7(1):e0016. doi: 10.1097/HC9.000000000000016. Erratum in: Hepatol Commun. 2023 Jan 20;7(2):e0077. doi: 10.1097/HC9.000000000000077.
- 7 - Chalasani N, Vilar-Gomez E, Loomba R, et al. PNPLA3 rs738409, age, diabetes, sex, and advanced fibrosis jointly contribute to the risk of major adverse liver outcomes in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Hepatology. 2024;80(5):1212-1226.

Maladie du foie gras : 7 signes qui doivent alerter

Publié par [Sophie Raffin](#), le 05/07/2022 Medisite

La stéatose hépatique non alcoolique se caractérise par une accumulation de graisse dans les cellules du foie. Face à des symptômes pas forcément significatifs, cette maladie peut rester silencieuse de nombreuses années. La rédaction E-santé fait le point sur les signes qu'il ne faut pas ignorer.

Selon les estimations, **1 Français sur 5 souffre de stéatose hépatique non alcoolique** (NAFLD pour non alcoholic fatty liver disease). Il s'agit d'une **accumulation excessive de graisse dans le foie** non liée à la consommation trop importante de boissons alcoolisées. Cette pathologie est plus connue du grand public sous le nom de "**maladie du foie gras non alcoolique**".

Stéatose hépatique non alcoolique : les risques pour la santé

La NAFLD est le plus souvent provoquée par une **alimentation déséquilibrée riche en sucre et en graisse** ainsi qu'une trop grande **sédentarité**. Elle est plus fréquente chez les personnes atteintes d'**obésité** et/ou de **diabète de type 2**. "Dans cette forme simple, le foie est très riche en **graisses** et des **mesures hygiéno-diététiques** permettent la guérison. Le foie retrouve alors son aspect normal", explique l'assurance maladie.

Si le trouble n'est pas pris en charge et que la quantité de **triglycérides** présente dans le foie continue d'augmenter, une **inflammation appelée hépatite se développe au niveau de l'organe**. On parle alors de stéato-hépatite non alcoolique (NASH - Non Alcoholic Steato Hepatitis). Sans traitement, cette pathologie peut évoluer en **cirrhose**, avec un risque de **cancer hépatique**.

"Parmi l'ensemble des personnes ayant une stéatose, moins de **5 % ont une fibrose pré-cirrhotique** et **1 % une cirrhose**. Ces pourcentages peuvent paraître faibles, mais compte tenu de la fréquence de la stéatose, ils représentent au final un nombre important de personnes", prévient la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie.

Ces deux stéatoses sont souvent diagnostiquées tardivement, car elles présentent **peu de signes au stade précoce**. Toutefois, la fédération hospitalo-universitaire et de recherche américaine Mayo Clinic décrit plusieurs symptômes qui doivent alerter et conduire à consulter s'ils perdurent plusieurs semaines. La rédaction vous les détaille en images :

La fatigue

Si la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) présente peu de symptômes significatifs, les patients reconnaissent souvent se sentir fatiguer.

Des douleurs à l'abdomen

Les patients atteints de NAFLD disent avoir des douleurs ou un inconfort au niveau du côté droit de l'abdomen.

Un abdomen gonflé

Un abdomen gonflé peut trahir la présence de la forme avancée de la maladie du foie gras, c'est-à-dire la stéato-hépatite non alcoolique (NASH)

Il peut s'agir d'**ascites**, une accumulation anormale de liquide dans l'abdomen.

Des vaisseaux sanguins élargis

Des vaisseaux sanguins élargis juste sous la surface de la peau peut aussi dévoiler la présence d'une NASH.

.....

La rate enflée

Une hypertrophie de la rate peut aussi être un signe de la NASH selon la Mayo Clinic.

Des paumes rouges

Si la paume des mains est rouge, cela peut révéler une stéato-hépatite non alcoolique (NASH).

La jaunisse

L'accumulation de graisse dans le foie empêche l'organe à fonctionner correctement. Une jaunisse peut alors apparaître. La peau et le blanc des yeux prennent alors une teinte jaune.

.....

Stéatose hépatique métabolique : découverte de deux formes différentes

Laura Martin Agudelo

Revue du praticien

• Publié le 19 Décembre 2024

Une équipe française a montré dans *Nature* qu'il n'existe pas un mais deux types de stéatose hépatique métabolique (anciennement « maladie du foie gras »), ayant une évolution et un pronostic différents. Cette découverte implique des changements dans la prise en charge de cette maladie complexe...

Les connaissances sur la stéatose hépatique métabolique s'améliorent ces dernières années. En 2023, sa terminologie a changé : les anciens termes – NAFLD (*non-alcoholic fatty-liver disease*) et NASH (*non-alcoholic steatohepatitis*) pour les stades avancés – ont été remplacés par **MASLD** (*metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*) et **MASH** (*metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) respectivement. Cette nouvelle définition souligne l'origine de la maladie, c'est-à-dire le **dysfonctionnement métabolique**, indépendamment de la consommation ou non d'alcool qui joue un rôle synergique avec les facteurs métaboliques. Elle prend en compte des critères diagnostiques positifs, alors qu'auparavant son diagnostic reposait sur l'élimination des autres causes de maladie du foie.

Ces évolutions mettent l'accent sur la pathogenèse encore insuffisamment comprise de cette maladie multifactorielle qui est **l'hépatopathie chronique la plus répandue au monde (touchant jusqu'à 30 % de la population)**.

Aujourd'hui, une nouvelle étude parue dans *Nature* a distingué, pour la première fois, **deux profils d'évolution clinique différente** au sein des patients MASLD. Malgré des niveaux initiaux similaires de stéatose hépatique, d'inflammation et de fibrose, l'un avait un risque plus important que l'autre d'évoluer vers des complications cardiovasculaires et un diabète de type 2, soulignant l'importance de développer des traitements distincts et personnalisés.

Deux profils de MASLD avec des risques métaboliques très différents

Dans la cohorte française ABOS (Atlas biologique de l'obésité sévère), les chercheurs ont analysé les données de près de **1 400 participants**. Ils les ont rassemblés en **six groupes** différents (ou « clusters »), en fonction de certaines caractéristiques métaboliques (niveaux d'HbA1c, de lipides sanguins, d'enzymes hépatiques...).

Les groupes nommés « cardiométabolique » – caractérisé par la présence d'une HTA, les niveaux les plus élevés d'HbA1c et de triglycérides – et « **hépatique** » – caractérisé par les niveaux les plus élevés d'ALAT – affichaient les prévalences les plus élevées des formes les plus sévères de MASLD par rapport au reste de la cohorte (par la suite considérée comme groupe contrôle). Ainsi, la MASH confirmée histologiquement était plus fréquente dans ce groupe (respectivement 34 %, 24 % contre environ 5 % chez les contrôles), ainsi que la fibrose hépatique.

Trois autres cohortes de patients à risque de MASLD (belge, italienne et finlandaise), ainsi que la cohorte britannique **UK Biobank**, ont ensuite été utilisées pour valider ces résultats. Les trois premières comprenaient des biopsies hépatiques de plus de **1 000 participants** au total, et la UK Biobank fournissait de l'imagerie (IRM) pour près de **6 800 personnes**.

Ces cohortes de vérification ont ainsi permis de confirmer l'identification de ces **deux profils distincts de MASLD, ayant un phénotype hépatique similaire au départ** (histologiquement et sur l'IRM), **mais des mécanismes biologiques et des trajectoires cliniques différents**. En effet, la comparaison de ces deux profils avec les groupes contrôle et entre eux a révélé que :

- le profil « **cardiométabolique** » était associé à un risque similaire de maladie hépatique chronique que le profil « hépatique » mais à des **risques bien plus élevés de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2** : l'incidence cumulée de maladie CV et de DT2 dépassait respectivement **20 % et 25 %** dans ce groupe sur un suivi à 14 ans, contre moins de 10 % dans le second groupe (voir [figure sur ce lien](#)).
- le profil « hépatique » affichait une progression rapide de la maladie hépatique chronique mais un risque plus limité de maladie CV et DT2.

Sur le plan biologique, les deux groupes avaient des profils différents également. Les patients du groupe « cardiométabolique » exhibaient une présence plus importante de métabolites impliqués dans des perturbations spécifiques de la transformation des lipides, du métabolisme énergétique et des protéines, ainsi que dans la dysglycémie et l'inflammation. Les patients du profil « hépatique » avaient davantage de variants génétiques intervenant dans le risque de MASLD, d'après l'analyse transcriptomique ; en lien avec ce profil génétique spécifique, ils affichaient des modifications du métabolisme des lipides davantage confinées aux hépatocytes.

Ces résultats sont cohérents avec de précédents résultats d'analyse de score de risque polygénique, qui identifiaient deux sous-types distincts de MASLD : **l'un principalement confiné au foie, associé à une maladie hépatique plus agressive, et l'autre plus systémique, avec un risque accru de maladie cardiométabolique.**

Ces conclusions mettent en lumière l'hétérogénéité physiopathologique et clinique de cette maladie, donc **l'importance de développer des approches thérapeutiques ciblées selon le type de MASLD.**

Les auteurs soulignent, par exemple, que le resmétirom – un médicament récemment approuvé pour le traitement de la MASH – a montré dans les études une efficacité variable selon les patients, ce qui pourrait être dû précisément à cette hétérogénéité. Ils postulent ainsi que le profil plus spécifiquement hépatique de la MASLD pourrait répondre plus favorablement à ce médicament qui réduit le contenu lipidique et l'inflammation du foie. En revanche, le profil plus cardiométabolique de la MASLD pourrait mieux répondre à des médicaments régulant le métabolisme des lipides et du glucose ou agissant sur la perte de poids et la réduction des risques cardiovasculaires.

Enfin, ils soulignent que les recherches futures devront **valider ces résultats sur des cohortes non européennes**, et se concentrer sur l'identification de nouveaux types de MASLD en intégrant des données cliniques, génétiques et environnementales supplémentaires.

POUR EN SAVOIR PLUS

Raverdy V, Tavaglione F, Chatelain E, et al. Data-driven cluster analysis identifies distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. Nature Med 2024;30;3624-33.

Identification of distinct types of steatotic liver disease with specific clinical trajectories. Nature Med 2024;30;3441-2.

À lire aussi :

Nobile C. Entretien avec le Dr Clémence Canivet. NAFLD/NASH : chez qui prescrire un FIB- 4 ? quand adresser ? Rev Prat (en ligne) 30 novembre 2023.
Martin Agudelo L. NASH : une stéatose « non alcoolique »... vraiment ? Rev Prat (en ligne) 16 juin 2023.

Stéatohépatite métabolique : il existe deux endotypes, révèle une équipe française

PAR

JULIETTE DUNGLAS - QUOTIDIEN DU MEDECIN

PUBLIE LE 09/12/2024

Une équipe menée par le Pr François Pattou, chef de service au CHU de Lille et directeur de recherche, a découvert qu'il existait une Mash d'origine génétique et une autre d'origine cardiométabolique.

La Mash – pour stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique – peut avoir une origine génétique ou métabolique. C'est ce qu'a découvert une équipe pluridisciplinaire* coordonnée par l'Inserm au CHU de Lille par le Pr François Pattou, chef du service de chirurgie générale et endocrinienne et directeur de recherche du laboratoire de recherche translationnelle sur le diabète**, dans le cadre du projet de recherche hospitalo-universitaire PreciNASH. Ces deux types de Mash présenteraient des caractéristiques biologiques propres, mais aussi des progressions différentes, permettant ainsi de les distinguer sur la base de six critères cliniques. Les résultats de cette étude, soutenue par le laboratoire Sanofi, sont présentés dans la revue *Nature Medicine*.

« La progression vers la Mash est variable d'un patient à un autre en termes de sévérité et de complications associées. Cela suggère qu'il en existe différents types », contextualise l'équipe dans un communiqué de presse de l'Inserm. « C'est une observation qui a en réalité déjà été faite dans le diabète de type 2 il y a quelques années. Il a été montré qu'il existait plusieurs profils de diabète de type 2 avec des réponses différentes aux traitements et c'est cette réflexion qui a été appliquée à la Mash dans cette étude », explique le Pr François Pattou pour le *Quotidien*. Ainsi, « notre travail permet de stratifier les cas de Mash en deux endotypes distincts, caractérisés chacun par des mécanismes biologiques spécifiques et une progression clinique différente », résume le Pr Pattou.

Un type de Mash à risque cardiovasculaire

L'équipe a analysé les données cliniques et anatomopathologiques de 1 389 patients de la cohorte Abos, suivie au CHU de Lille dans le cadre du [projet européen Sophia](#) sur la stratification des phénotypes d'obésité ; les biopsies de foie ont ainsi été réalisées durant une chirurgie de l'obésité après accord des patients. L'équipe a réussi à distinguer, grâce à la méthode de data-driven cluster, deux profils de patients à risque de Mash pouvant être différenciés grâce à six variables : indice de masse corporelle, taux d'enzyme hépatique alanine aminotransférase (ALT), âge, taux de LDL-cholestérol, taux de triglycérides et dosage d'HbA1c. Ces résultats ont ensuite été vérifiés par l'équipe dans quatre autres cohortes européennes indépendantes.

Ainsi, un type de Mash d'origine génétique se caractérise par une accumulation d'acides gras dans le foie du fait d'une dysfonction hépatique. Les patients avec ce profil présentent un taux anormal d'enzyme hépatique alanine aminotransférase (Alat), manifestent la pathologie à un âge plus jeune et avec une évolution plus rapide, et sont plutôt à risque de maladies hépatiques. De plus, les auteurs retrouvent une expression plus prononcée d'un variant (*PNPLA3*) déjà connu pour être impliqué dans la susceptibilité et la progression de la Mash, ainsi qu'un risque polygénique plus élevé.

L'autre type de Mash, d'origine cardiométabolique, résulte d'une accumulation de lipides sanguins dans le foie. Les patients de ce profil ont des taux de triglycérides et d'HbA1c élevés et sont à risque de diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires. Chez ces patients, les auteurs retrouvent une plus grande prévalence de dyslipidémies, d'hypertension artérielle et de dysglycémie, ainsi qu'une augmentation de divers métabolites intestinaux associés habituellement à l'insulinorésistance et à la pathogenèse du diabète.

Les auteurs expliquent cependant que « *ces deux formes ne peuvent pas être distinguées par la biopsie hépatique qui sert seulement au diagnostic de la Mash* », et que leurs observations prouvent que sont « *les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'apparition de ces deux formes de la maladie, ainsi que leur progression, qui diffèrent* ».

Des pistes thérapeutiques différentes

Pour l'équipe, cette découverte incite à imaginer des prises en charge (notamment des comorbidités et risques associés) et des pistes thérapeutiques différenciées selon le type de Mash. L'un des auteurs, le Pr Philippe Mathurin, hépatologue, fait d'ailleurs remarquer que les médicaments évalués pour le traitement de la Mash donnent actuellement « *des résultats hétérogènes* » et qu'il serait donc intéressant « *de les évaluer de façon distincte selon le type de Mash* ». « *Les Mash d'origine cardiométabolique pourraient être répondeuses plutôt à des médicaments de l'obésité ou du diabète, tandis que les Mash d'origine génétique le seraient à des médicaments ciblant l'inflammation du foie* », propose le Pr François Pattou. Enfin, l'équipe de recherche met à disposition des cliniciens un outil en ligne, [l'appli RShiny](#), un calculateur permettant d'identifier le type de Mash d'un patient donné, à partir des six variables, « *et de peut-être pouvoir un jour se passer de la biopsie* ».

*Inserm, Université de Lille, CHU de Lille, Institut Pasteur de Lille, CNRS, Inria

**Unité 1190, Inserm, Institut Pasteur de Lille, Université de Lille, CHU de Lille

Deux types de MASH distincts

Par Mme [Aude Rambaud](#) (Saint-Germain-en-Laye)] - Date de publication :

12 décembre 2024

Il n'existe pas une forme de MASH mais plusieurs. Une équipe française apporte les preuves de l'existence d'au moins deux types distincts de MASH. Les phénotypes hépatiques sont similaires mais les profils biologiques sous-jacents sont spécifiques et des trajectoires cliniques différentes. L'une est d'origine cardiométabolique et l'autre est spécifique du foie et génétique. Ces travaux sont

parus dans *Nature Medicine*.

La maladie stéatohépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (désormais appelée MASH) se présente avec une grande variabilité d'un patient à un autre en termes de manifestations et d'évolution. Il est urgent de mieux caractériser les profils phénotypiques pour adopter une stratégie thérapeutique plus personnalisée alors que de nouveaux traitements sont en développement. Une équipe française a fait un pas important dans ce sens : elle montre qu'il existe au moins deux types de MASH : l'une d'origine métabolique, et l'autre d'origine génétique. Pour étudier l'hétérogénéité de la MASH, elle a utilisé six variables cliniques dans une cohorte de 1389 personnes obèses. Des groupes de patients ont été identifiés et leurs profils ont été appliqués à trois cohortes supplémentaires indépendantes. Elles totalisaient 1099 participants avec biopsies du foie.

Une validation a également été effectuée avec les données de la UK Biobank pour évaluer l'incidence des maladies hépatiques chroniques, des maladies cardiovasculaires et du diabète de type 2. L'un des profils montre une MASH spécifique du foie, associée à des anomalies génétiques, de progression rapide avec un risque limité de maladie cardiovasculaire.

Un second profil montre une MASH d'origine cardiométabolique, principalement associée à une anomalie glucidique et à des taux élevés de triglycérides. Le risque de maladie cardiovasculaire et de diabète de type 2 est plus élevé.

Référence :

Violeta Raverdy *et al.*

Data-driven cluster analysis identifies distinct types of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease.

Nature Medicine, décembre 2024