

## À PROPOS DES AUTEURS

### Giada Sebastiani, M.D.

Giada Sebastiani est professeure de médecine à la division de gastroentérologie et d'hépatologie de l'Université McGill. Elle a obtenu un diplôme de médecine et s'est spécialisée en médecine interne à l'université de Padoue, en Italie. Elle a accompli une formation en recherche à la Harvard Medical School (États-Unis), à l'University College of London (Royaume-Uni) et à l'Université de Bordeaux (France). Ses travaux portent sur la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), la fibrose hépatique et les outils de diagnostic non invasifs des maladies hépatiques. Elle est l'auteure de 170 articles publiés dans des revues à comité de lecture (notamment *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *Lancet Gastroenterology and Hepatology*, *Lancet Digital Health*, *Gastroenterology*, *Hepatology*, *Journal of Hepatology*, *Clinical Infectious Diseases*); elle a un indice H de 46, a été citée plus de 9 500 fois, apparaît dans 13 chapitres d'ouvrages, 275 publications de conférences. La D<sup>re</sup> Sebastiani est la présidente élue de l'Association canadienne pour l'étude du foie pour 2024. Elle est cofondatrice du Canadian NASH Network et membre du groupe d'experts du « Consensus on Models of Care in MASLD » de l'International Liver Foundation. Elle est la seule représentante nord-américaine des lignes directrices de l'European AIDS Clinical Society en tant que membre du groupe d'experts sur le foie. La D<sup>re</sup> Sebastiani a reçu la prestigieuse bourse de carrière du Fonds de recherche du Québec — Santé pour les cadres se formant en recherche clinique. Son programme de recherche est financé par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), le Fonds de recherche du Québec — Santé, le Réseau canadien pour les essais VIH des IRSC, Crohn Colite Canada.



#### *Affiliations de l'auteure :*

Service des maladies virales chroniques, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec, Canada  
Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec, Canada

### Felice Cinque, M.D.

Le D<sup>r</sup> Felice Cinque est un clinicien chercheur qui effectue actuellement sa dernière année de résidence en médecine interne et est inscrit en première année du programme de doctorat en recherche clinique à l'Université de Milan. Il a bénéficié d'une bourse de recherche à l'Université McGill dans la division de gastroentérologie, d'hépatologie et des maladies infectieuses en 2023. Ses travaux portent sur les maladies hépatiques chroniques, la MASLD dans les populations vulnérables, par exemple les personnes vivant avec le VIH et les diabétiques, avec une attention particulière pour les soins axés sur le patient. Il milite également pour l'inclusion de la communauté LGBTQ+ dans la médecine et la recherche.



#### *Affiliations de l'auteur :*

Service des maladies virales chroniques, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec, Canada  
Division de gastro-entérologie et d'hépatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec, Canada  
SC-Medicina Indirizzo Metabolico, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico of Milan, Département de physiopathologie et de transplantation, Université de Milan, Italie

# PARCOURIR LE LABYRINTHE : MINI-GUIDE POUR LA PRISE EN CHARGE ET LE TRAITEMENT DE LA STÉATOSE HÉPATIQUE ASSOCIÉE AU DYSFONCTIONNEMENT MÉTABOLIQUE

## Résumé

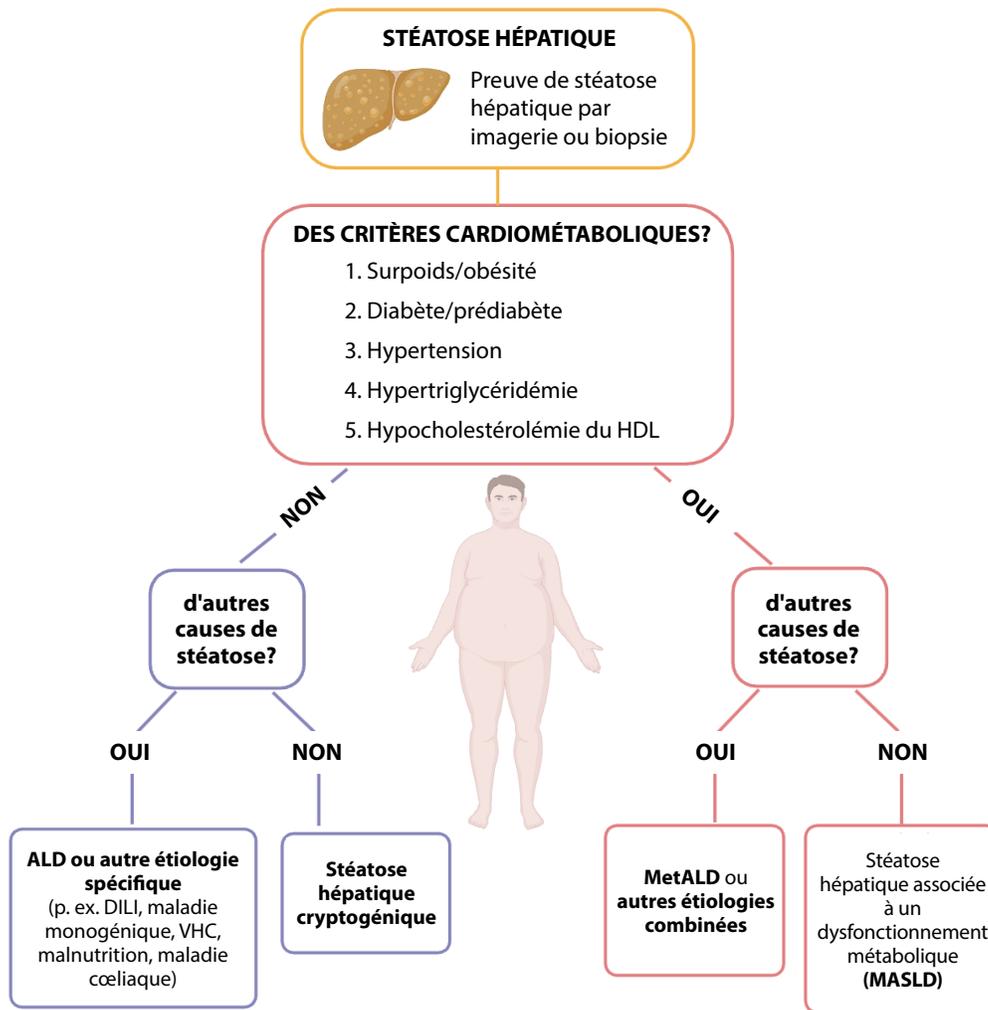
Avec une prévalence de 30 % dans le monde, la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD pour « Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease »), anciennement connue sous le nom de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD pour « Nonalcoholic Fatty Liver Disease »), représente un défi sanitaire mondial important. Des prévisions alarmantes laissent entrevoir une augmentation substantielle des cas de MASLD, ce qui démontre le besoin urgent de se préparer et de mettre en place des politiques efficaces. La physiopathologie de la MASLD repose sur une interaction complexe de facteurs métaboliques, génétiques et liés au mode de vie. Bien que la biopsie du foie demeure la méthode de référence pour le diagnostic de la MASLD, des méthodes non invasives ont été mises au point et validées, par exemple l'échographie abdominale, l'élastographie impulsionnelle à paramètre d'atténuation contrôlée, l'élastographie par ondes de cisaillement et des marqueurs sériques non invasifs de la fibrose. En soins primaires, une stratification efficace du risque à l'aide de marqueurs non invasifs de la fibrose comme le FIB-4 (Fibrosis-4 index) et le marqueur de fibrose (NFS) de la NAFLD, permet d'optimiser l'utilisation des ressources de santé grâce à l'orientation appropriée des patients à haut risque tout en évitant de les adresser inutilement à des spécialistes. Les changements de mode de vie, notamment les modifications du régime alimentaire et la pratique d'une activité physique, restent le principal traitement de la MASLD. En effet, grâce à l'approbation par la FDA du resmetirom, le premier médicament autorisé pour le traitement de la MASH fibrotique, et de plusieurs agents antifibrotiques en cours d'investigation, le contexte thérapeutique de la MASLD évolue rapidement. Malgré l'augmentation de la prévalence, de la morbidité et de la mortalité associées à la MASLD, elle est souvent sous-diagnostiquée dans les soins primaires. L'objectif de cette revue est de fournir aux médecins de première ligne les toutes dernières informations sur le diagnostic, la prise en charge et le traitement de la MASLD

## Introduction

Avec une prévalence de 30 % au Canada et dans le monde, la stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), anciennement connue sous le

nom de stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD), est la maladie hépatique la plus répandue au monde.<sup>1</sup> Les études prévisionnelles dépeignent un scénario inquiétant, les données canadiennes prévoyant une augmentation de 20 % des cas de MASLD et jusqu'à 95 % des cas de cirrhose décompensée et de carcinome hépatocellulaire (CHC) liés à l'incidence.<sup>2</sup> Le monde est-il prêt à affronter une recrudescence de la MASLD? Cette question a conduit à l'élaboration de l'indice de préparation à la politique de prévention de la MASLD. Curieusement, aucun pays n'a obtenu un score supérieur à 50 sur 100. Le Canada, qui ne dispose pas de politique nationale de prise en charge de la MASLD, se classe particulièrement bas, avec un score de 18,25 sur 100.<sup>3</sup>

Pour prévenir cette maladie hépatique, il est nécessaire de commencer par la nommer et la définir de la manière la plus appropriée. C'est pourquoi, en juin 2023, un consensus multisociétal basé sur la méthode Delphi a rebaptisé la NAFLD, proposant avec le terme « MASLD » une définition positive qui souligne le lien physiopathologique avec la maladie métabolique et évite des termes stigmatisants comme « foie gras ».<sup>4</sup> La MASLD se caractérise par la présence de graisse dans plus de 5 % des hépatocytes et d'au moins un facteur de risque cardiometabolique, sans consommation importante d'alcool ou autres causes de stéatose hépatique, le nouveau terme couvrant toutes les étiologies de la stéatose hépatique (**Figure 1**). La méthode du consensus de Delphi a également été utilisée pour créer une nouvelle catégorie : la maladie hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique et à la consommation d'alcool (MetALD), qui a pour vocation de générer des connaissances sur un groupe prévalent de patients atteints de stéatose hépatique, qui présentent des troubles métaboliques coexistants et une consommation d'alcool dépassant le seuil de celui défini pour la MASLD (20 à 50 g par jour en moyenne pour les femmes, 30 à 60 g pour les hommes).<sup>4</sup> Le spectre clinique et histologique de la MASLD s'étend de la simple stéatose à la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH), un état nécro-inflammatoire qui évolue ensuite vers une fibrose hépatique (la principale manifestation dans l'évolution naturelle de toute maladie hépatique conduisant à une cirrhose, à une insuffisance hépatique et à un carcinome hépatocellulaire [CHC]).<sup>5</sup> La MASLD se propage au-delà du foie, affectant les organes



**Figure 1.** Critères diagnostiques de la MASLD; avec l'aimable autorisation de Giada Sebastiani, M.D. et Felice Cinque, M.D.

**Critères cardiométaboliques :** 1. Surpoids caractérisé par un IMC  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> [de 23 en Asie] OU un tour de taille  $> 94$  cm (H) ou 80 cm (F) OU l'équivalent ajusté en fonction de l'origine ethnique; 2. Diabète/prédiabète caractérisé par une glycémie à jeun  $\geq 5,6$  mmol/L [100 mg/dl] OU une glycémie deux heures après la charge orale  $\geq 7,8$  mmol/L [ $\geq 140$  mg/dl] OU un taux d'HbA1C  $\geq 5,7$  % [39 mmol/L] OU un DMT2 OU un traitement pour un DMT2; 3. Hypertension caractérisée par une pression artérielle  $\geq 130/85$  mmHg OU un traitement médicamenteux antihypertenseur spécifique; 4. Hypertriglycéridémie caractérisée par un taux de triglycérides plasmatiques  $\geq 1,70$  mmol/L [150 mg/dl] OU un traitement hypolipémiant; 5. Hypocholestérolémie du HDL (taux de cholestérol HDL plasmatique  $\leq 1,0$  mmol/L [40 mg/dl] [H] et  $\leq 1,3$  mmol/L [50 mg/dl] [F] OU traitement hypolipémiant).

**Abréviations :** **IMC** = indice de masse corporelle; **MetALD** = metabolic dysfunction and alcohol associated steatotic liver disease (maladie hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique et à la consommation d'alcool); **PA** = pression artérielle.

extra-hépatiques et présentant un risque bien établi de mortalité toutes causes confondues, en particulier de mortalité liée aux maladies cardiovasculaires, la première cause de décès dans la MASLD.<sup>6</sup> En outre, les patients atteints de MASLD présentent souvent des problèmes psychologiques, émotionnels et sociaux, ce qui altère leur qualité de vie et se traduit par un fardeau important pour les ressources prévues pour les soins de santé.<sup>7</sup>

Malgré la prévalence croissante de la MASLD, qui s'accompagne d'une morbidité et d'une mortalité accrues, les données en situation réelle montrent que la MASLD est sous-diagnostiquée dans le cadre des soins primaires. Cette situation peut être due à l'absence de lignes directrices pour le dépistage de la MASLD dans

les soins primaires, aux incertitudes associées aux tests diagnostiques et à la pharmacothérapie actuellement disponibles.<sup>8</sup> Cette revue a pour objectif de fournir aux médecins de première ligne les toutes dernières informations sur la physiopathologie, le diagnostic, la prise en charge et le traitement de la MASLD.

### Physiopathologie et facteurs de risque

La pathogenèse de la MASLD est le fruit d'une interaction complexe entre des facteurs métaboliques, génétiques et liés au mode de vie.<sup>9</sup> L'insulinorésistance joue un rôle crucial dans la MASLD, car elle augmente la lipogenèse hépatique *de novo* et inhibe la lipolyse adipocytaire,

ce qui entraîne la stéatose hépatique.<sup>10</sup> Elle favorise également la production et la libération d'adipokines et de cytokines inflammatoires, contribuant activement à l'inflammation du foie.<sup>10</sup> Le dysfonctionnement du tissu adipeux viscéral, caractérisé par une hypersécrétion d'adipokines et des taux réduits d'adiponectine, participe également à la pathogenèse de la MASLD, car il augmente le stress oxydatif et la lipotoxicité.<sup>11</sup> En outre, les altérations du microbiote intestinal sont associées à la MASLD, car l'augmentation de la perméabilité intestinale favorise l'absorption des acides gras et active les voies

inflammatoires entraînant l'inflammation du foie.<sup>12</sup>

Il convient de noter que, selon l'hypothèse de Knudson, le développement de la MASLD résulte de la convergence de divers facteurs de risque plutôt que d'un agent causal unique.<sup>9</sup> Premièrement, comme l'indique parfaitement la nouvelle terminologie, les facteurs de risque métaboliques classiques sont associés à un risque accru de la MASLD. En effet, chez les patients atteints de DMT2 ou d'obésité, la prévalence de la MASLD atteint 50 % et 90 %, respectivement.<sup>1</sup> Deuxièmement, une

Facteur de risque	Critères
Dysglycémie ou diabète de type 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prédiabète : HbA1c entre 39 et 47 mmol/mol (5,7 à 6,4 %) ou glycémie à jeun entre 5,6 et 6,9 mmol/L (100 à 125 mg/dl) ou glycémie après deux heures au test HGPO entre 7,8 et 11 mmol/L (140 à 199 mg/dl), ou</li> <li>• Diabète de type 2 : HbA1c &gt; -48 mmol/mol (&gt; -6,5 %) ou glycémie à jeun &gt; -7,0 mmol/L (&gt; -126 mg/dl) ou glycémie après deux heures au test HGPO &gt; -11,1 mmol/L (&gt; -200 mg/dl), ou</li> <li>• Traitement du diabète de type 2</li> </ul>
Surpoids/obésité	<p>Indice de masse corporelle</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 25 kg/m<sup>2</sup> (&gt; 23 kg/m<sup>2</sup> chez les personnes d'origine asiatique)</li> </ul> <p>Tour de taille</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 94 cm chez les hommes et &gt; 80 cm chez les femmes (en Europe)</li> <li>• &gt; 90 cm chez les hommes et &gt; 80 cm chez les femmes (en Asie du Sud et en Chine)</li> <li>• &gt; 85 cm chez les hommes et &gt; 90 cm chez les femmes (au Japon)</li> </ul>
Dyslipidémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taux élevé de triglycérides : &gt; 1,7 mmol/L (&gt; -150 mg/dl) ou</li> <li>• Faible taux de cholestérol HDL : &lt; -1,0 mmol/L (&lt; -39 mg/dl) chez les hommes et &lt; -1,3 mmol/L (&lt; -50 mg/dl) chez les femmes ou</li> <li>• Traitement hypolipidémiant</li> </ul>
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> <li>• &gt; 130/85 mmHg ou traitement de l'hypertension</li> </ul>
Apnée obstructive du sommeil	
Syndrome des ovaires polykystiques	
Autres comorbidités	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infection à VIH</li> <li>• Maladie inflammatoire de l'intestin</li> </ul>
Âge avancé	Âge > 50 ans
Antécédents familiaux de MASLD	
Population hispanique	
Statut ménopausique	

**Tableau 1.** Facteurs de risque de la MASLD et de la fibrose hépatique; avec l'aimable autorisation du Giada Sebastiani, M.D., Felice Cinque, M.D.

**Abbréviations :** **HbA1c** = hémoglobine glyquée; **VIH** = virus de l'immunodéficience humaine; **HDL** = high-density lipoprotein (lipoprotéine de haute densité); **HGPO** = test d'hyperglycémie provoquée par voie orale

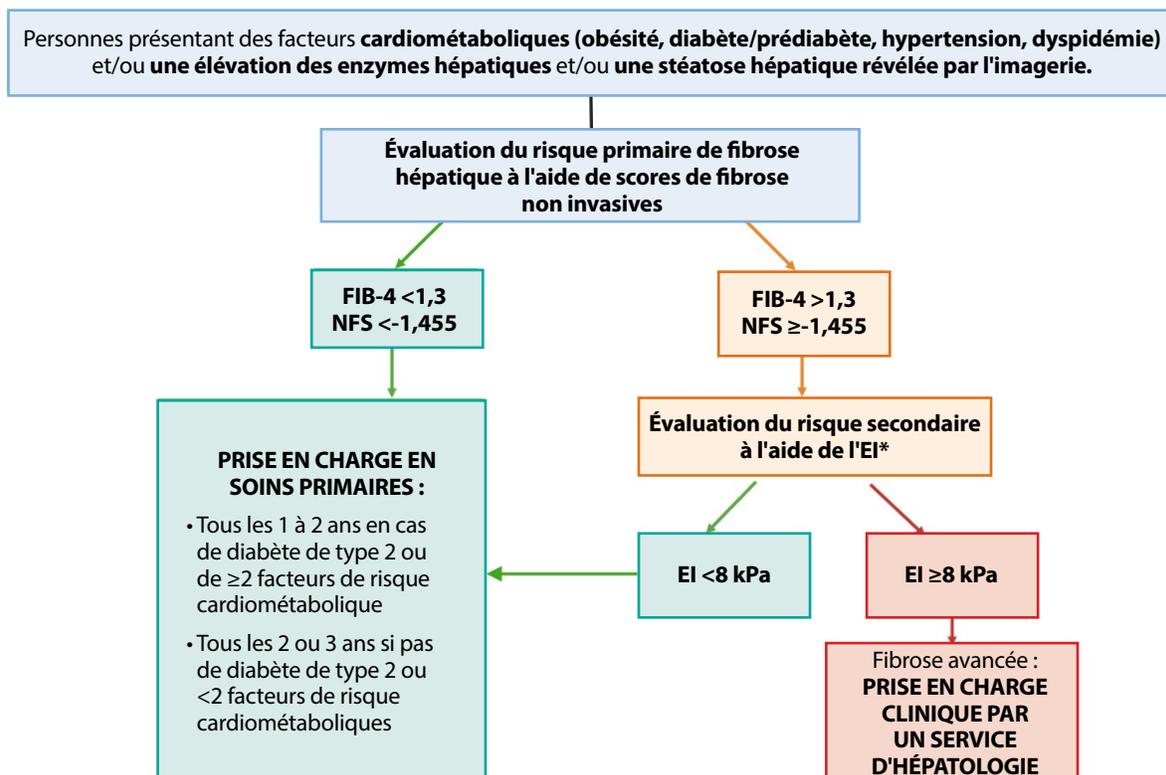
prédisposition génétique a été identifiée, en particulier le polymorphisme I148M de la PNPLA3 qui affecte la lipolyse des triglycérides dans les gouttelettes lipidiques, les variants du gène TM6SF2 qui influencent le métabolisme du cholestérol et les altérations de la protéine MBOAT7, un acteur clé du métabolisme des phospholipides.<sup>13</sup> Troisièmement, les habitudes de vie comme l'absence d'activité physique et un régime alimentaire malsain à base de sucres raffinés, de boissons contenant du fructose, de graisses saturées et de viandes rouges transformées, contribuent de manière significative à l'apparition et à la progression de la MASLD.<sup>14</sup> Le **Tableau 1** présente une liste de facteurs de risque permettant d'identifier les patients à risque de MASLD et de fibrose hépatique.

### Outils de diagnostic pour la MASLD, la MASH et la fibrose associée

La biopsie du foie, la méthode de référence pour diagnostiquer les trois principales caractéristiques de la MASLD (stéatose hépatique, stéatohépatite et fibrose), constitue actuellement le seul outil approuvé pour le diagnostic de la MASH.<sup>15</sup> Cependant, elle est coûteuse, invasive et peut être soumise à une forte fluctuation

d'échantillonnage et variabilité inter-opérateurs. Par conséquent, plusieurs tests non invasifs ont été mis au point et se sont avérés être d'une grande précision dans l'évaluation de la stéatose et de la fibrose, mais pas de la stéatohépatite. Ils peuvent être classés dans les catégories suivantes : (i) imagerie évaluant l'anatomie du foie (échographie abdominale); (ii) méthodes d'évaluation des propriétés physiques du foie, par exemple la rigidité et l'atténuation, c'est-à-dire le paramètre d'atténuation contrôlée (CAP pour « controlled attenuation parameter »), l'élastographie impulsionnelle (EI) et l'élastographie par ondes de cisaillement (SWE pour ShearWave Elastography); (iii) tests sanguins, comme le FIB-4 (Fibrosis-4), le score de fibrose de la NAFLD (NFS) et le test de fibrose hépatique amélioré (test ELF pour Enhanced Liver Fibrosis).

En raison de sa facilité d'accès et de son rapport coût-efficacité, l'échographie abdominale demeure l'outil le plus utilisé pour la détection de la stéatose en première intention, offrant une sensibilité de 85 % (80 à 89 %) et une spécificité de 94 % (87 à 97 %), respectivement.<sup>15</sup> Le foie stéatosique présente une brillance et une échogénicité accrues à l'échographie par rapport au tissu hépatique normal et au rein droit (contraste hépatorénal). Cependant, l'échographie ne détecte la stéatose qu'à



**Figure 2.** Algorithme pour l'évaluation de la fibrose hépatique chez les patients présentant un risque de MASLD ou une MASLD établie dans le cadre des soins primaires; avec l'aimable autorisation de Giada Sebastiani, M.D. et Felice Cinque, M.D.

\* Le test ELF (Enhanced Liver Fibrosis), avec une valeur seuil inférieure à 7,7, peut être utilisé comme test de deuxième intention au lieu de l'élastographie impulsionnelle afin d'exclure une fibrose hépatique sévère, en particulier dans les zones rurales ou éloignées où l'accès à l'élastographie impulsionnelle est limité.

**Abréviations :** CAP = controlled attenuation parameter (paramètre d'atténuation contrôlée); EI = élastographie impulsionnelle; FIB-4 = score de la fibrose; MASLD = Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique).

partir d'un taux de 20 %, elle est soumise à la variabilité inter-opérateurs et est difficile à réaliser chez les patients obèses.

Le CAP, une technique réalisée au chevet du patient avec l'appareil Fibroscan, évalue quantitativement la graisse hépatique en mesurant l'atténuation des ondes ultrasonores dans le foie. Bien qu'il n'existe pas de valeurs seuil universellement reconnues, des valeurs supérieures à 275 dB/m démontrent une sensibilité de plus de 90 % dans la détection de la stéatose.<sup>15</sup>

L'EI réalisée à l'aide du Fibroscan utilise une vibration de basse fréquence pour générer des ondes de cisaillement dans le tissu hépatique et mesure leur vitesse de propagation afin de déterminer la rigidité du foie. Cette technique représente une mesure quantitative de la rigidité du tissu hépatique et constitue une méthode alternative pour déterminer la présence de la fibrose hépatique. Largement utilisées et validées, les valeurs seuil de 8 kPa et de 12 à 15 kPa sont actuellement recommandées pour l'exclusion de la fibrose avancée et pour sa détection.<sup>15</sup>

La SWE est un outil similaire à l'EI, qui utilise des faisceaux d'ultrasons focalisés pour générer des ondes de cisaillement dans le tissu hépatique. Des méta-analyses font état de performances comparables à celles de l'EI pour la mesure de la rigidité du foie. Toutefois, elle est moins fréquemment utilisée dans les services d'hépatologie et les données disponibles pour les patients atteints de MASLD sont limitées.

Plusieurs marqueurs sériques et scores ont été mis au point pour évaluer la fibrose hépatique, notamment le FIB-4 (basé sur l'ASAT, l'ALAT, l'âge et les plaquettes) et le NFS (basé sur l'âge, l'IMC, le rapport ASAT/ALAT, l'hyperglycémie des plaquettes et l'albumine), qui font partie des méthodes les plus validées. Un FIB-4 < 1,3 et un NFS < -1,455 excluent une fibrose avancée, tandis qu'un FIB-4 > 2,67 et un NFS > 0,676 excluent une fibrose avancée.<sup>15</sup> Ces scores, calculés rapidement à partir de variables simples aisément accessibles en soins primaires, sont facilement reproductibles. Cependant, environ un tiers des patients reçoivent un résultat équivoque, qui est compris entre les valeurs seuil supérieures et inférieures, nécessitant des tests supplémentaires pour confirmer la fibrose hépatique. Par conséquent, ces marqueurs jouent surtout un rôle dans le dépistage de la population, en aidant les médecins à identifier les patients ayant besoin d'être orientés vers des services d'hépatologie dans le cadre des soins primaires.<sup>15</sup> Des biomarqueurs sériques brevetés de la fibrose ont également été mis au point, par exemple l'ELF, qui est composé de trois biomarqueurs (acide hyaluronique, inhibiteur tissulaire des métalloprotéinases -1 et propeptide amino-terminal du procollagène de type III) et qui est recommandé dans les lignes directrices actuelles comme un test de deuxième

niveau pour l'évaluation de la fibrose avancée.<sup>5</sup>

### **Dépistage et prise en charge de la MASLD ainsi que de la fibrose associée en soins primaires**

En soins primaires, les personnes présentant un DMT2 ou d'autres facteurs de risque cardiométaboliques, un taux élevé de transaminases ou une stéatose hépatique ayant fait l'objet d'une découverte fortuite à l'imagerie, présentent un risque élevé de MASLD et sont très susceptibles de développer une fibrose hépatique, principal facteur pronostique des complications hépatiques et extra-hépatiques, ainsi que la mortalité toutes causes confondues, dans la MASLD.<sup>16</sup> Par conséquent, ces patients doivent subir des tests préalables afin d'exclure une fibrose hépatique avancée à l'aide de scores non invasifs, le FIB-4 étant considéré comme le score basique le plus efficace selon des lignes directrices reconnues. (Figure 2).<sup>5</sup> En identifiant les patients à haut risque qui nécessitent un suivi hépatologique et en évitant d'orienter inutilement les patients présentant une simple stéatose hépatique pouvant être prise en charge par les médecins de première ligne, cette approche permet d'optimiser l'utilisation des ressources. Deux points doivent être soulignés. Premièrement, le DMT2 est le plus grand facteur de risque de fibrose hépatique, la MASLD et le DMT2 créant les conditions idéales pour augmenter le risque de cirrhose et de CHC. En effet, les lignes directrices internationales en matière d'hépatologie et de diabétologie recommandent un dépistage de la fibrose hépatique liée à la MASLD chez les personnes atteintes de DMT2.<sup>5,17</sup> Deuxièmement, près de 80 % des patients atteints de MASLD présentent des taux de transaminases normaux, dont 20 % de ceux atteints de MASH et 15 % de ceux présentant une fibrose avancée.<sup>5</sup> Bien qu'un taux élevé d'enzymes hépatiques soit un signe évocateur de la MASLD et de la fibrose hépatique, la seule prise en compte des taux de transaminases est insuffisante, et les patients à risque doivent faire l'objet d'un dépistage de la fibrose hépatique même s'ils présentent des taux de transaminases normaux. Les lignes directrices actuelles suggèrent d'utiliser le FIB-4 ou d'autres scores non invasifs à intervalles réguliers pour surveiller les patients qui présentent un risque de fibrose hépatique. La valeur prédictive négative du FIB-4 étant élevée pour l'exclusion d'une fibrose avancée, les patients dont le résultat est négatif (FIB-4 < 1,3) peuvent être suivis en soins primaires et faire l'objet d'une nouvelle évaluation du risque tous les deux ou trois ans. Les patients atteints de DMT2 ou qui présentent au moins deux facteurs de risque cardiométabolique doivent faire l'objet d'une réévaluation du FIB-4 à intervalles plus rapprochés, au moins tous les ans ou tous les deux ans, étant donné le risque plus élevé de progression de la MASLD. Les personnes présentant un résultat équivoque (FIB-4 < 1,3 ou > 2,67) ou positif (FIB-4 > 2,67) doivent faire l'objet d'une évaluation secondaire des risques afin de confirmer la fibrose

avancée à l'aide d'un test d'EI ou ELF, selon la disponibilité. Les patients atteints de la MASLD présentant une fibrose avancée confirmée doivent être orientés vers un service d'hépatologie.

La mise en œuvre de cette stratégie de dépistage par étapes est cruciale pour la détection et la prise en charge précoces de la MASH et de la fibrose associée. Elle permet d'intervenir à temps sur les complications hépatiques et extra-hépatiques.<sup>5</sup>

## Traitements actuels et émergents pour la MASLD

Bien que les options de traitement de la MASLD progressent rapidement grâce à l'approbation par la FDA du Resmetirom, le premier médicament autorisé pour la MASH, le changement de mode de vie demeure la pierre angulaire du traitement. L'objectif des changements apportés au mode de vie, que ce soit par le biais du régime alimentaire, de l'activité physique ou, idéalement, d'une combinaison des deux, est d'atteindre une perte de poids de 7 à 10 % chez les patients en surpoids/obèses et de 3 à 5 % chez les patients minces.<sup>5</sup> Le régime méditerranéen est le plus efficace pour la régression de la MASH, mais toute stratégie de restriction calorique (régime cétogène, DASH ou pauvre en glucides, ou jeûne intermittent) peut être recommandée pour améliorer les résultats de la MASLD.<sup>18</sup> Indépendamment de la perte de poids, la qualité du régime alimentaire est cruciale. Il est conseillé aux patients atteints de MASLD d'éviter les sucres raffinés, les boissons sucrées, l'alcool et la viande rouge. Ils doivent privilégier les fibres, les acides gras insaturés et les vitamines que l'on trouve dans les fruits, les légumes, les légumineuses, les fruits à coque, l'huile d'olive, les viandes blanches, les produits laitiers allégés, le café et les petites portions contrôlées de chocolat noir.<sup>14</sup> Les patients doivent se fixer pour objectif de pratiquer au moins 150 à 300 minutes d'activité physique d'intensité modérée par semaine ou 75 à 150 minutes d'activité d'endurance d'intensité soutenue par semaine, réparties en trois à cinq séances.<sup>19</sup> L'ajout d'une activité de renforcement musculaire deux jours par semaine procure des bénéfices supplémentaires. Les patients doivent commencer par des exercices de courte durée, en augmentant progressivement la fréquence et l'intensité, et limiter les comportements sédentaires.<sup>19</sup> La chirurgie bariatrique est une option éprouvée pour les patients souffrant d'obésité morbide et de MASLD, car des données suggèrent qu'elle améliore non seulement la MASH, mais également la santé cardiovasculaire.<sup>5</sup> La prise en charge efficace des comorbidités métaboliques grâce à une pharmacothérapie appropriée pour l'hypertension, la dyslipidémie et le DMT2 est cruciale dans la MASLD, car elle contribue à la réduction de la mortalité.<sup>5</sup> Chez les patients atteints de MASLD et à risque d'évolution défavorable, notamment ceux qui présentent une MASH, une fibrose sévère  $\geq$  F2 ou un risque élevé de progression

rapide de la maladie (par exemple, en cas de DMT2, de syndrome métabolique, d'augmentation constante des transaminases, de nécroinflammation sévère), l'utilisation de médicaments ciblant la MASH est envisageable.<sup>5</sup> À la suite des résultats prometteurs de l'essai MAESTRO-NASH de phase III,<sup>20</sup> le resmetirom, un agoniste sélectif des récepteurs spécifiques des hormones thyroïdiennes, administré par voie orale et ciblant le foie, est devenu le premier médicament approuvé par la FDA pour le traitement de la MASH avec une fibrose de type F2-F3. En outre, les lignes directrices actuelles recommandent la vitamine E et la pioglitazone, approuvées pour d'autres conditions métaboliques, comme traitements efficaces de la MASH dans les environnements cliniques appropriés.<sup>5</sup> La prise quotidienne de vitamine E à raison de 800 UI est recommandée comme option thérapeutique à court terme chez les patients non diabétiques atteints de MASH. La pioglitazone, approuvée pour le traitement du DMT2, a démontré des résultats prometteurs sur la MASH et la santé cardiovasculaire et pourrait être recommandée chez les personnes atteintes de DMT2 et de MASH fibrotique. Il est intéressant de noter que d'autres médicaments antidiabétiques, à savoir le sémaglutide et le tirzépatide, des agonistes des récepteurs du GLP-1 (glucagon-like peptide-1), ont démontré des effets prometteurs sur la MASLD lors d'essais de phase III. Bien que les effets antifibrotiques du sémaglutide n'aient pas encore été démontrés, les lignes directrices actuelles suggèrent de l'utiliser dans le traitement de l'obésité et du DMT2 chez les patients atteints de MASH.<sup>5</sup>

## Conclusion

La MASLD représente un problème de santé mondial important qui doit être traité de manière appropriée dans le cadre des soins primaires. Les personnes présentant des facteurs de risque cardiométaboliques, et en particulier un DMT2, une élévation des transaminases ou une stéatose hépatique ayant fait l'objet d'une découverte fortuite à l'imagerie doivent subir une évaluation préalable non invasive de la fibrose hépatique (FIB-4, NFS). Elle permettra d'identifier les patients chez lesquels une fibrose avancée est suspectée afin de procéder à des examens complémentaires et de les orienter vers un service d'hépatologie. L'approbation du resmetirom par la FDA et les recherches en cours sur de nouveaux traitements laissent présager un avenir prometteur pour la prise en charge de la MASLD, même si les changements de mode de vie restent essentiels.

## Coordonnées :

**Giada Sebastiani, M.D.**

**Courriel :** giada.sebastiani@mcgill.ca

## Divulgence de renseignements financiers :

**G.S.** bénéficie d'une bourse de carrière pour les cadres du *Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS)* (# 296306).

**G.S. :** Merck, Gilead, Abbvie, Novo Nordisk et Pfizer;  
**conseil consultatif :** Pfizer, Merck, Novo Nordisk, Gilead;  
**financement de la recherche :** Theratechnologies Inc.  
**F.C. :** aucune déclaration

20. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, Schattenberg JM, Loomba R, Taub R, et al. A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *N Engl J Med.* 2024 Feb 8;390(6):497–509.

## Références :

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;77(4):1335–47.
2. Swain MG, Ramji A, Patel K et al. Burden of nonalcoholic fatty liver disease in Canada, 2019-2030: a modelling study. *CMAJ Open.* 2020;8(2):E429–36.
3. Lazarus JV, Mark HE, Villota-Rivas M et al. The global NAFLD policy review and preparedness index: Are countries ready to address this silent public health challenge? *J Hepatol.* 2022 Apr;76(4):771–80.
4. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V et al. A multi-society Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology.* 2023 Jun 24;
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 May;77(5):1797–835.
6. Adams LA, Anstee QM, Tilg H et al. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut.* 2017 Jun 1;66(6):1138–53.
7. Allen AM, Van Houten HK, Sangaralingham LR et al. Healthcare cost and utilization in nonalcoholic fatty liver disease. Real-world data from a large US claims database. *Hepatology.* 2018 Dec;68(6):2230–8.
8. Schreiner AD, Sattar N. Identifying patients with nonalcoholic fatty liver disease in primary care: how and for what benefit? *J Clin Med.* 2023 Jun 12;12(12):4001.
9. Tilg H, Adolph TE, Moschen AR. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade. *Hepatology.* 2021 Feb;73(2):833–42.
10. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF et al. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des.* 16(17):1941–51.
11. Saponaro C, Sabatini S, Gaggini M et al. Adipose tissue dysfunction and visceral fat are associated with hepatic insulin resistance and severity of NASH even in lean individuals. *Liver Int.* 2022;42(11):2418–27.
12. Hrnčir T, Hrnčirova L, Kverka M et al. Gut microbiota and NAFLD: pathogenetic mechanisms, microbiota signatures, and therapeutic interventions. *Microorganisms.* 2021 Apr 29;9(5):957.
13. Sharma D, Mandal P. NAFLD: genetics and its clinical implications. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2022 Nov;46(9):102003.
14. Cinque F, Cespiati A, Lombardi R et al. Nutritional and lifestyle therapy for NAFLD in people with HIV. *Nutrients.* 2023 Apr 20;15(8):1990.
15. Berzigotti A, Tsochatzis E, Boursier J et al. EASL clinical practice guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):659–89.
16. Dulai PS, Singh S, Patel J et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in non-alcoholic fatty liver disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Hepatology.* 2017 May;65(5):1557–65.
17. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR et al. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S49–67.
18. Pugliese N, Plaz Torres MC, Petta S et al. Is there an 'ideal' diet for patients with NAFLD? *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2022 Mar [cited 2023 Feb 4];52(3). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/eci.13659>
19. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec;54(24):1451–62.