

INNOVATIONS 2024 EN HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

L'année 2024 a une nouvelle fois été marquée en gastro-entérologie par des nouveautés prometteuses que ce soit en endoscopie, en hépatologie ou en oncologie. En endoscopie, les techniques d'apposition sont en train de révolutionner la pratique. L'arsenal thérapeutique grandit pour la prise en charge de la cholangite biliaire primitive. Deux études ont en effet évalué l'efficacité de deux nouvelles molécules: l'elafibranor et le séladelpar. Le resmetirom a été approuvé par la FDA dans l'indication « stéatohépatite métabolique » à la suite des résultats positifs de l'étude de phase III publiés cette année également. Les premiers résultats du Réseau Francophone pour l'Etude de l'Hépatotoxicité des Produits de Santé (REFHEPS) ont été présentés en session plénière lors du congrès annuel de la Société Française d'Hépatologie (AFEH) début octobre 2024. Enfin, L'association européenne de l'étude du foie (EASL) a publié en 2024 de nouvelles recommandations pour le dépistage, le diagnostic et le traitement du carcinome hépatocellulaire.

Bénédicte Delire¹, Nicolas Lanthier^{1,2}, Géraldine Dahlqvist¹, Pierre Deprez¹, Tom Moreels¹, Ivan Borbath¹, Laurence Annet³, Yves Horsmans^{1,2}

MOTS-CLÉS ▶ Prothèses d'apposition luminale, échoendoscopie, cholangite biliaire primitive, elafibranor, séladelpar, stéatose hépatique, stéatohépatite métabolique, MASLD, MASH, resmetirom, REFHEPS, toxicité hépatique médicamenteuse, carcinome hépato-cellulaire

Innovations 2024 in hepato-gastroenterology

The year 2024 was once again marked by promising new developments in gastroenterology, whether in endoscopy, hepatology, or oncology. In endoscopy, apposition techniques have revolutionized practice. The therapeutic armamentarium for the management of primary biliary cholangitis continues to expand. The efficacy of two new compounds, elafibranor and seladelpar, was evaluated in two studies. Resmetirom was approved by the Food and Drug Administration for the treatment of metabolic steatohepatitis following positive results from a Phase III study also published this year. The first results of the *Réseau Francophone pour l'Etude de l'Hépatotoxicité des Produits de Santé* (REFHEPS) were presented in plenary session at the annual congress of the *Société Française d'Hépatologie* (AFEH) in early October. Finally, in 2024, the European Association for the Study of the Liver (EASL) published new recommendations for the screening, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma.

KEYWORDS

Lumen-apposing metal stents, echoendoscopy, primary biliary cholangitis, elafibranor, sedadelpar, MASLD, MASH, resmetirom, REFHEPS, drug-induced liver injury, hepatocellular carcinoma

SOMMAIRE

Innovations en endoscopie digestive : les prothèses d'apposition luminale et le drainage vésiculaire guidé par échoendoscopie

Pierre H. Deprez, Tom G. Moreels

Quel traitement de seconde ligne dans la cholangite biliaire primitive ?

Géraldine Dahlqvist

MASH et resmetirom

Nicolas Lanthier

Mieux rapporter la toxicité hépatique médicamenteuse pour mieux la comprendre et la prendre en charge

Bénédicte Delire, Yves Horsmans

Nouvelles recommandations concernant le carcinome hépatocellulaire

Nicolas Lanthier, Laurence Annet, Ivan Borbath

AFFILIATIONS

1. Service d'Hépto-Gastroentérologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.
2. Laboratoire de Gastroentérologie et d'Hépatologie (GAEN), Institut de Recherche Expérimentale et Clinique (IREC), Université catholique de Louvain (UCLouvain), Bruxelles, Belgique.
3. Service de radiologie, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain, Bruxelles, Belgique.

CORRESPONDANCE

Pre Bénédicte Delire, MD, PhD

Cliniques universitaires Saint-Luc - UCLouvain

Service d'Hépto-Gastroentérologie

Avenue Hippocrate 10

B-1200 Bruxelles

benedicte.delire@saintluc.uclouvain.be

INNOVATIONS EN ENDOSCOPIE DIGESTIVE : LES PROTHÈSES D'APPOSITION LUMINALE ET LE DRAINAGE VÉSICULAIRE GUIDÉ PAR ÉCHOENDOSCOPIE

Pierre H. Deprez, Tom G. Moreels

En endoscopie digestive, les grandes innovations comportent sur le versant diagnostique l'apport de l'IA dans le contrôle de qualité des examens endoscopiques et l'amélioration du dépistage des lésions tumorales, et sur le versant thérapeutique le développement des techniques d'apposition tissulaire guidée par l'échoendoscopie.

L'échoendoscopie permet en effet d'accéder, via l'estomac ou le duodénum, aux structures adjacentes telles les voies biliaires, le foie, la vésicule biliaire, le pancréas et les structures intestinales. Sont visées ici les pathologies tumorales obstruant l'estomac, le duodénum, les voies biliaires, la vésicule entre autres mais aussi les pathologies inflammatoires (abcès, cholécystite, angiocholite). Les procédures guidées par échoendoscopie les plus récentes comportent le drainage vésiculaire par voie interne, le drainage des voies biliaires extra et intrahépatiques, et la réalisation d'anastomoses gastro-gastriques (patients avec antécédents de By-pass gastrique), ou gastro-jéjunales (1). Il s'agit d'une véritable révolution technique rendue possible par l'utilisation de prothèses d'apposition appelées LAMS (*Luminal Apposition Metal Stents*) en forme de diabolo, qui permettent en quelques minutes de ponctionner la cible, de créer un trajet par cautérisation, puis de créer une anastomose étanche entre la vésicule, les voies biliaires, l'estomac, le duodénum, ou des anses intestinales (2). Ces procédures, réalisées sous anesthésie générale, permettent une réalimentation précoce, raccourcissent les durées de séjours, et comportent une morbidité nettement inférieure aux procédures chirurgicales et radiologiques.

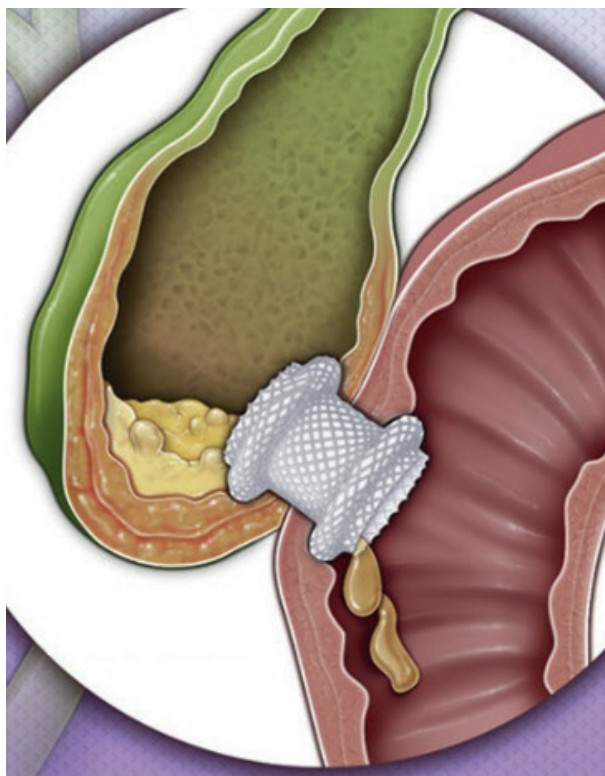
Les indications sont actuellement cependant restreintes. Par exemple pour le drainage vésiculaire guidé par échoendoscopie (Figure 1), l'INAMI rembourse depuis peu la procédure et le coût de la LAMS dans les centres experts, mais elle limite l'indication aux patients avec cholécystite à trop haut risque chirurgical, ou pour internaliser un drain externe chez un patient inopérable, ou chez des patients avec obstruction biliaire maligne et échec d'ERCP.

La technique n'empêche pas la réalisation d'une cholécystectomie par la suite si le patient est finalement jugé

opérable. Il est ensuite possible de laisser la prothèse en place indéfiniment, de l'ôter en laissant le trajet fistuleux, ou au contraire de l'utiliser pour endoscooper la vésicule avec un mini-endoscope, d'y extraire tous les calculs avec ou sans fragmentation par lithotritie, et d'ôter la prothèse une fois la vésicule nettoyée, si le canal cystique est perméable (3).

Les techniques d'apposition, en particulier par la création d'anastomoses gastro-gastriques ou gastro-jéjunales sont en train de révolutionner la pratique endoscopique, en ouvrant de nouveaux horizons, en particulier chez tous les patients avec anatomie modifiée (4).

FIGURE 1. Drainage vésiculaire guidé par échoendoscopie au moyen d'une LAMS.



RÉFÉRENCES

1. Mangiavillano B, Ramai D, Kahaleh M, *et al.* Outcomes of lumen apposing metal stent placement in patients with surgically altered anatomy: Multi-center international experience. *Endosc Int Open.* 2024 Oct 10;12(10):E1143-E1149.
2. Jang DK, Lee DW, Kim SH, *et al.* Advances in self-expandable metal stents for endoscopic ultrasound-guided interventions. *Clin Endosc.* 2024 Sep;57(5):588-594.
3. Vara-Luiz F, Mendes I, Nunes G, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided cholecystoduodenostomy followed by stone clearance using electrohydraulic and mechanical lithotripsy in a frail patient with acute cholecystitis. *Endoscopy.* 2024 Dec;56(S 01):E1006-E1007.
4. Monino L, Deswysen Y, Thoma M, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided gastroenterostomy to treat obstructive gastric twist after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Endoscopy.* 2024 Dec;56(S 01):E591-E592.

QUEL TRAITEMENT DE SECONDE LIGNE DANS LA CHOLANGITE BILIAIRE PRIMITIVE ?

Géraldine Dahlqvist

La cholangite biliaire primitive (CBP) est une maladie rare qui touche entre 10 et 40 personnes pour 100 000 habitants, dont 90% sont des femmes. L'âge médian au diagnostic est de 55 ans. Cette pathologie cholestatique est caractérisée par la destruction des canaux biliaires interlobulaires, conduisant progressivement à la cholestase et à la fibrose.

Le diagnostic repose sur la présence d'anticorps anti-mitochondries, ainsi que sur l'élévation des phosphatases alcalines (PAL) > 1,5 N et des gamma-glutamyl-transpeptidases (GGT) > 3 N. En l'absence de traitement précoce, une évolution vers la cirrhose, nécessitant parfois une transplantation hépatique, est possible. Le traitement actuel repose sur l'administration d'acide ursodésoxycholique à une dose de 13 à 15 mg/kg. L'objectif du traitement est de réduire, voire idéalement de normaliser, les phosphatases alcalines. Pour environ 40% des patients dont la réponse biologique est insuffisante, le bézafibrate, un agoniste pan-PPAR (« peroxisome proliferator-activated receptor »), a montré des effets bénéfiques dans une étude publiée en 2018 (Bezurso) et est désormais proposé comme traitement de seconde ligne. L'acide obéticholique, bien qu'ayant initialement montré des résultats prometteurs en seconde ligne, s'accompagnait d'une augmentation

du prurit. Il avait bénéficié d'un accord provisoire de mise sur le marché par l'Agence européenne du médicament (EMA). Cependant, il a été retiré du marché à l'été 2024 à la suite de nouveaux résultats issus de deux études, qui n'ont pas permis de démontrer une balance bénéfice-risque favorable (1).

En 2024, des études publiées dans le *New England Journal of Medicine* ont évalué l'efficacité de deux nouvelles molécules :

- Elafibranor, un agoniste des PPAR α et δ (2),
- Séladelpar, un agoniste de PPAR δ (3).

Ces travaux offrent de l'espoir aux patients atteints de CBP dont la maladie n'est pas contrôlée par l'acide ursodésoxycholique. Les agonistes PPAR sont efficaces à la fois pour le contrôle biochimique de la maladie (diminution, voire normalisation des phosphatases alcalines) et pour le prurit. L'elafibranor paraît plus performant sur le contrôle biochimique, tandis que le séladelpar semble avoir un effet légèrement supérieur sur le prurit (4). Il n'existe à l'heure actuelle pas d'étude comparant leur efficacité avec le bezafibrate.

La place de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique de la CBP reste à définir.

RÉFÉRENCES

1. Revoqing Ocaliva. No Title. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva>.
2. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C *et al.* Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2024;390, 795–805.
3. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ *et al.* A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 2024;390, 783–794.
4. Giannini EG, Pasta A, Calabrese A *et al.* Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. *Liver Int. Off. J. Int. Assoc.* 2025; Study Liver 45, e16222.

MASH ET RESMETIROM

Nicolas Lanthier

Le premier médicament dans l'indication « stéatohépatite métabolique » a été approuvé en 2024 par la FDA (Food and Drug Administration). En effet, les résultats intermédiaires positifs de l'étude de phase III comparant deux doses différentes de resmetirom à un placebo ont été publiés cette année dans le *New England Journal of Medicine* (1). Ceci a mené à cette première acceptation (accélérée) par la FDA de la molécule (nom commercial : Rezdiffra) en mars 2024 aux Etats-Unis comme traitement des formes fibrosantes de MASH (stéatohépatite liée à une dysfonction métabolique). Ceci constitue une avancée importante, après des années d'échecs d'autres molécules dans cette indication pour des raisons variées de bénéfice suspecté sur des marqueurs non-invasifs mais non-confirmés sur l'histologie hépatique, d'effets secondaires ou d'absence de bénéfices envisagés à long terme.

En Belgique, 30% de la population présentent une surcharge en graisse au niveau du foie appelée stéatose (ou MASLD pour maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique) et peuvent être considérés comme à risque de développer une stéatohépatite métabolique ou « MASH » (forme plus sévère qui associe graisse, inflammation et ballonnisation hépatocytaire) qui touche 5% de la population. La MASH peut entraîner une cirrhose, un hépatocarcinome et surtout participer à la survenue d'autres complications (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, diabète de type 2...) (2). En-dehors de la mise en place d'une meilleure hygiène de vie, il n'existait aucun traitement spécifique de la MASH jusqu'à présent (2).

Les recherches ont mis en évidence que la MASH entraîne une diminution de l'activation de certains récepteurs aux hormones thyroïdiennes spécifiquement dans le foie. Le resmetirom permet justement de réactiver ces récepteurs thyroïdien beta et de favoriser la guérison de la MASH (3). La phase III a réuni près de 1000 patients (issus de 245 centres dans le monde dont les Cliniques Saint-Luc) atteints de stéatohépatite et de fibrose hépatique (identifiée au départ par biopsie) et répartis en 3 groupes : un premier avec placebo, le deuxième et le troisième groupe

recevant respectivement 80 mg et 100 mg de resmetirom chaque jour pendant un an par voie orale.

Après un an de traitement, une amélioration significative a été constatée dans les groupes recevant 80 et 100 mg de resmetirom : une guérison de la maladie avec réduction du stade de fibrose ou sans aggravation de celle-ci a été observée chez respectivement 25% et 30% des patients traités. De manière générale, leur profil métabolique s'est amélioré, notamment au niveau du taux de cholestérol. Les effets secondaires notés sont une diarrhée et des nausées transitoires. Une guérison a également été constatée chez 10% des patients recevant le placebo. Ceci peut s'expliquer par une possible amélioration des habitudes alimentaires consécutive à l'inclusion dans l'étude et à une sensibilisation accrue à la maladie. Ces résultats sont encourageants car ils ouvrent des perspectives intéressantes pour la poursuite de l'étude dans les prochaines années. Il sera en effet indispensable de voir si cette amélioration histologique s'accompagne à long terme d'une diminution de la mortalité, d'une moindre survenue d'événements cardiovasculaires et d'une réduction du recours à la transplantation hépatique chez les personnes traitées. Une autre étude est également en cours pour analyser l'effet du resmetirom en cas de cirrhose sur MASH.

Ce médicament pourrait donc constituer le premier traitement disponible en Europe pour la MASH fibrosante. Bien entendu, ces résultats significatifs mais néanmoins modestes appellent à maintenir notre approche standard (seule ou combinée) également bénéfique des mesures hygiéno-diététiques dans cette maladie, à poursuivre les recherches sur d'autres molécules prometteuses (4) et à progresser sur l'identification de la physiopathologie complexe, de cibles attractives et des patients répondeurs ou non aux différentes interventions. En ce sens, l'identification en 2024 de critères cliniques simples permettant de déterminer différents sous-groupes de patients atteints de MASLD pourrait affiner la sélection de ceux-ci et améliorer les taux de réponse des patients aux différentes interventions thérapeutiques (5).

RÉFÉRENCES

1. Harrison SA, Bedossa P, Guy CD, *et al.* A Phase 3, Randomized, Controlled Trial of Resmetirom in NASH with Liver Fibrosis. *New England Journal of Medicine*. 2024;390(6):497–509.
2. Lanthier N. Stéatose hépatique: ce que l'endocrinologue doit savoir. *Louvain Med*. 2024;143(04):281–3.

3. Ratzu V, Scanlan TS, Bruinstroop E. Thyroid hormone receptor- β analogues for the treatment of metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH). *J Hepatol.* 2025;82(2):375–87.
4. Puengel T, Tacke F. Pharmacotherapeutic options for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: where are we today? *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25(9):1249–63.
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;30(12):3624–33.

MIEUX RAPPORTER LA TOXICITÉ HÉPATIQUE MÉDICAMENTEUSE POUR MIEUX LA COMPRENDRE ET LA PRENDRE EN CHARGE

Bénédicte Delire, Yves Horsmans

Les hépatites médicamenteuses (*Drug-induced liver injury* -DILI) peuvent mimer l'ensemble des hépatopathies aiguës ou chroniques connues à ce jour. Elles sont qualifiées d'hépatocellulaires, cholestatiques ou mixtes en fonction du profil de perturbation de l'enzymologie hépatique. Elles représentent la principale cause d'insuffisance hépatique aiguë que ce soit aux Etats-Unis, en Europe ou en Asie justifiant parfois le recours à la transplantation hépatique. Les traitements « conventionnels » sont principalement incriminés aux USA et en Europe alors que les composants issus de la médecine traditionnelle et les compléments alimentaires le sont davantage en Asie. À ce jour, l'incidence exacte des DILI reste méconnue. En effet, la majorité des cas de DILI est définie comme idiosyncrasique à savoir imprévisible, sans facteur de risque identifiable et pour une dose médicamenteuse qui respecte les recommandations. Les études cliniques réalisées avant la mise sur le marché d'un médicament particulier ne peuvent donc pas toujours dépister ces événements rares bien que la survenue d'une hépatite aiguë est la cause principale de l'arrêt de développement d'un médicament. C'est la raison pour laquelle la majorité des données provient de travaux rétrospectifs dont les résultats ne représentent certainement que le sommet de l'iceberg, la majorité des cas de DILI n'étant probablement pas rapportés.

Les dernières années ont été marquées par le développement et surtout l'utilisation à large échelle de nouvelles molécules que ce soit en oncologie où l'immunothérapie et les thérapies ciblées deviennent la pierre angulaire de nombreux protocoles ou bien en pneumologie avec l'arrivée récente de traitement révolutionnaire pour les patients atteints de mucoviscidose. Les médecins prescripteurs et les hépatologues sont ainsi confrontés régulièrement à des cas de DILI associés à ces molécules. Ces

effets secondaires associés à ces nouveaux traitements soulèvent évidemment les questions « habituelles » liées à la toxicité hépatique quant à leur prise en charge et à leur diagnostic qui doit rester d'exclusion. Il convient en effet de réaliser un bilan exhaustif comprenant notamment une imagerie hépatique et un bilan biologique avec les sérologies virales et éventuellement auto-immunes avant de confirmer le diagnostic de DILI. Mais bien plus encore, ils interrogent quant à la possibilité d'un rechallenge à savoir la ré-introduction de la molécule incriminée. Cette question est évidemment tout à fait légitime quand on sait à quel point ces nouvelles molécules ont parfois significativement modifié le pronostic des patients traités. C'est pour essayer de répondre à ces questions qu'une initiative franco-belge a vu le jour fin 2021 à savoir la création du REFHEPS ou Réseau Francophone pour l'Etude de l'Hépatotoxicité des Produits de Santé. Ce réseau a pour but non seulement de collecter tous les cas suspectés ou confirmés de toxicité hépatique médicamenteuse mais aussi de fournir une aide aux praticiens qui rencontrent un cas de DILI (<https://www.advicemedica.com/>). L'année 2024 a été marquée par plusieurs travaux importants par le REFHEPS. En effet, les premiers résultats de ce registre ont été présentés en session plénière lors du congrès annuel de la Société Française d'Hépatologie (AFEF) début octobre 2024. De l'analyse des 265 cas collectés depuis janvier 2022, il faut principalement retenir qu'une ou plusieurs molécules anti-cancéreuses étaient incriminées dans plus de 50% des cas. Plus tôt dans l'année, la plus importante série de cas de DILI associés à un traitement par un inhibiteur de CDK-4/6 (palbociclib, ribociclib et abemaciclib) a été publiée. Ce traitement est actuellement utilisé dans certains cas de cancer du sein métastatique. De façon intéressante, l'analyse de cette série de cas a

montré que cette thérapie ciblée était principalement responsable d'atteintes hépato-cellulaires asymptomatiques associées à la présence d'auto-anticorps, qu'un traitement par corticoïdes pouvait être utile dans les cas les plus sévères et qu'il ne semblait pas y avoir de réaction croisée entre les différentes molécules de la même famille. Enfin, fin de l'année 2024, une revue de littérature a été publiée au sujet des connaissances actuelles et surtout

des questions en suspens concernant la toxicité hépatique de la thérapie génique. Ces traitements concernent des maladies évidemment rares mais néanmoins importantes comme l'hémophilie A et B.

À travers cette initiative franco-belge mais également grâce à d'autres travaux menés à travers le monde, nous espérons une meilleure déclaration des cas de toxicité hépatique afin d'en améliorer la compréhension et la prise en charge.

RÉFÉRENCES

1. Larrey D, Delire B, Meunier L, *et al.* Drug-induced liver injury related to gene therapy: A new challenge to be managed. *Liver Int.* 2024 Dec;44(12):3121-3137.
2. Meunier L, De Martin E, Delire B, *et al.* CDK4/6 inhibitor-induced liver injury: Clinical phenotypes and role of corticosteroid treatment. *JHEP Rep.* 2024 Apr 16;6(7):101098.
3. Meunier L, De Martin E; REFHEPS group. irLI or not irLI: That is the question. *J Hepatol.* 2024 Jul;81(1):e30-e32.

NOUVELLES RECOMMANDATIONS CONCERNANT LE CARCINOME HÉPATOCELLULAIRE

Nicolas Lanthier, Laurence Annet, Ivan Borbath

L'association européenne de l'étude du foie (*European Association for the Study of the Liver* ou *EASL*) a publié dans le *Journal of Hepatology* de nouvelles recommandations pour le dépistage, le diagnostic et le traitement du carcinome hépatocellulaire (CHC) (1). Ceci trouve tout son sens en raison des avancées dans la description des facteurs de risque, des techniques de dépistage et des traitements. Les précédentes recommandations dataient en effet de 2018.

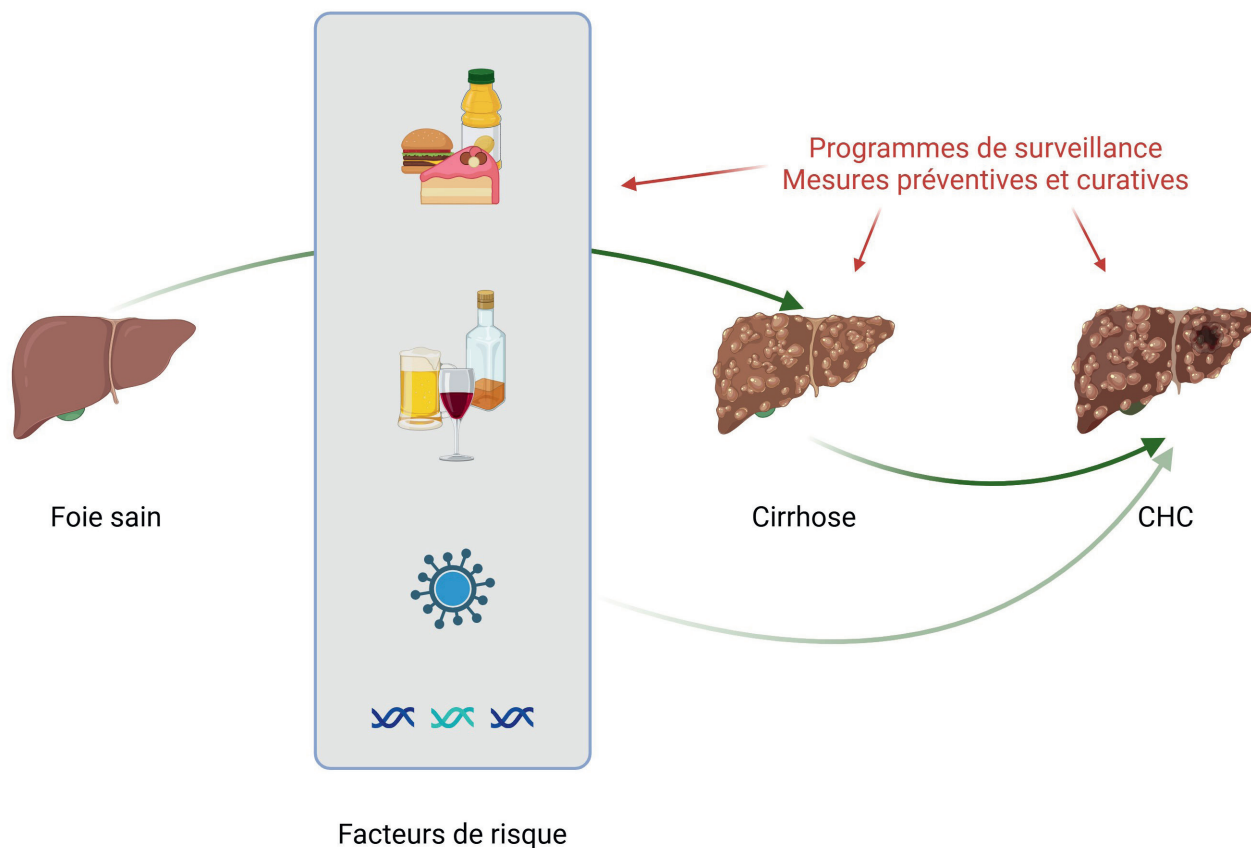
Le CHC constitue la sixième cause de cancer et la troisième cause de décès par cancer dans le monde. Il représente 90% des cancers primitifs du foie.

Le CHC survient le plus souvent sur un terrain de maladie chronique du foie au stade de cirrhose (Figure 1). Celle-ci peut être liée à une maladie stéatosique du foie (d'origine métabolique -*MASLD*-, liée à l'alcool -*ALD*- ou d'origine mixte -*MetALD*- (2), à une hépatite virale chronique (hépatite B ou hépatite C) ou à d'autres affections plus rares (hémochromatose, déficit en alpha1-anti-trypsine...). Un dépistage, une prévention et un traitement de ces affections peuvent donc réduire l'incidence du CHC (réduction de la consommation d'alcool, perte de poids, vaccination contre l'hépatite B, traitement de l'hépatite C en cas de fibrose hépatique, arrêt du tabac, consommation de café...). Le manque de données concernant l'utilisation de l'aspirine, des statines ou de la metformine ne permet pas de recommander leur usage pour réduire le risque de CHC.

En cas de maladie hépatique au stade de cirrhose, un dépistage du CHC par échographie biannuelle est recommandé (Figure 1). L'utilisation combinée du dosage de l'alpha-fœto-protéine augmente la sensibilité de la détection mais diminue sa spécificité. Même si des cas isolés de CHC peuvent survenir en cas de fibrose avancée sans cirrhose, un dépistage n'est pas recommandé chez ces patients (sauf dans des cas spécifiques comme un antécédent de CHC ou en cas d'hépatite virale B chronique).

Concernant le diagnostic et la stadification, l'accent est mis sur l'intérêt de l'histologie qui permet non-seulement un diagnostic de certitude mais aussi de caractériser la tumeur (différentiation cellulaire, invasion vasculaire et lymphatique et potentiel métastatique). Toutefois, les changements de vascularisation qui s'opèrent depuis un nodule bénin vers un nodule dysplasique et ensuite une lésion maligne peuvent être détectés avec une imagerie utilisant un produit de contraste (scanner, imagerie par résonance magnétique ou échographie de contraste). La classification *LI-RADS* (pour *Liver Imaging Reporting And Data System*) est à utiliser pour caractériser une lésion suspecte de CHC. Elle se base sur différents critères radiologiques comme la vascularisation à la phase artérielle, la taille de la lésion, le rehaussement de la capsule, le « lavage » non-périphérique et la croissance supérieure à un certain seuil. L'IRM avec contraste ou le scanner multiphasique sont des

FIGURE 1.

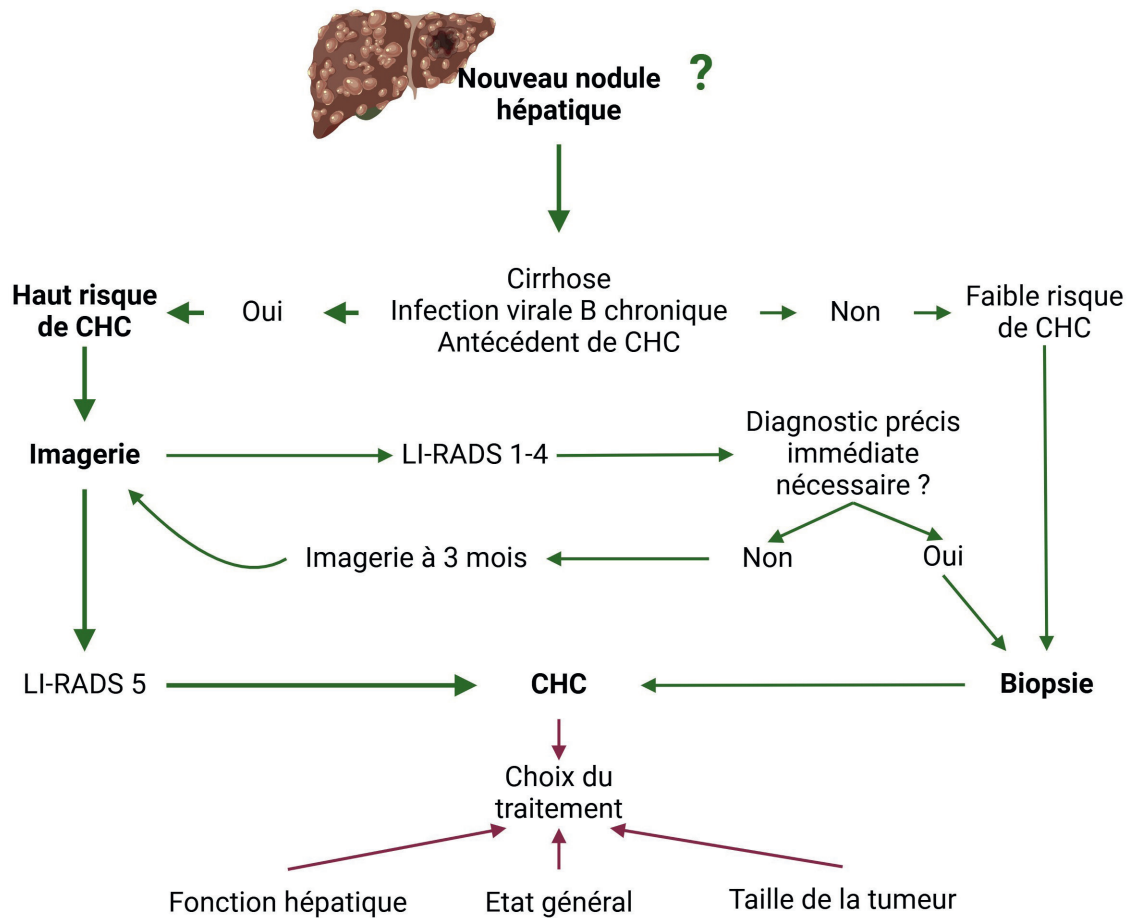


Apparition du carcinome hépatocellulaire (CHC) selon les facteurs de risque, à savoir la maladie stéatosique du foie, les hépatites virales chroniques B et C ou certaines maladies génétiques au stade de cirrhose justifiant des mesures de prévention et de surveillance. Adaptée de 1 et créée avec Biorender.

techniques équivalentes pour le diagnostic radiologique. Ils sont préférables à l'échographie de contraste car ils permettent une analyse de l'ensemble du foie avec une meilleure sensibilité. Une lésion LI-RADS-5 correspond à un CHC certain et ne nécessite pas de biopsie (Figure 2). La biopsie peut être proposée en cas de lésion LI-RADS 1-4 si un diagnostic de certitude permet d'adapter la stratégie thérapeutique ou en cas de lésion présente en l'absence de cirrhose, d'hépatite B ou d'antécédent de CHC. L'analyse histologique permet en effet grâce à des marquages immunohistochimiques (combinaison de glypican-3, de glutamine synthetase et heat shock protein 70) d'avoir une spécificité de 100% pour le diagnostic du CHC. Parmi les cancers primitifs du foie, le diagnostic différentiel se pose avec le cholangiocarcinome et les tumeurs mixtes (tumeurs à la fois hépatocellulaires et cholangiocellulaires). Le cholangiocarcinome exprime des marqueurs comme la cytokératine 7 et 19. L'avantage de la biopsie est également de permettre l'obtention de tissu hépatique adjacent à la tumeur (non-tumoral) qui renseigne sur la maladie causale et sa sévérité en termes de fibrose.

Quand le diagnostic de CHC est posé, la classification *BCLC* (pour *Barcelona Clinic Liver Cancer*) est appliquée pour obtenir une information pronostique et guider le traitement. Les changements récents concernent une meilleure sous-classification des patients *BCLC-B*. Les différentes possibilités thérapeutiques peuvent être curatives (résection hépatique et transplantation hépatique) ou freiner la croissance tumorale (traitements locorégionaux à savoir ablation par radiofréquence, chimioembolisation ou radioembolisation transartérielle). Elles varient selon la fonction hépatique du patient (évaluée par le score de Child-Pugh) et le stade de la maladie tumorale. Par exemple, une lésion unique dans un foie non-cirrhotique sera traitée par résection alors que plusieurs lésions dans un foie cirrhotique (répondant aux critères de Milan : tumeur unique de diamètre maximal 5 cm ou 3 tumeurs maximum d'un diamètre maximal de 3 cm) seront préférentiellement traitées par une transplantation. Un traitement locorégional peut être proposé pour permettre de rentrer dans les critères de Milan et d'envisager alors une transplantation. L'évolution dans le domaine du CHC

FIGURE 2.



Algorithme proposé pour le diagnostic du carcinome hépatocellulaire (CHC). LI-RADS : Liver Imaging Reporting And Data System. Adaptée 1 et créée avec Biorender.

concerne enfin les stades avancés, non-résécables ou les cas de récurrence avec l'arrivée de traitements systémiques (thérapies immunitaires comme les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et thérapies ciblées, incluant les agents anti-angiogéniques). Le choix de l'option thérapeutique adéquate (y compris des soins de confort) fait l'objet d'une concertation entre hépatologues, oncologues, radiologues, pathologistes et chirurgiens.

Ce nouveau document de l'EASL, très complet, constitue donc une excellente mise à jour des connaissances concernant le CHC et sa prise en charge diagnostique et théra-

peutique (1). Des questions restent en suspens comme la prévalence des différentes formes de maladie stéatosique du foie selon la nouvelle nomenclature (2) (MASLD, ALD ou MetALD) à l'origine des CHC et la capacité de prédiction radiologique de la lésion à l'histologie (CHC, cholangiocarcinome ou tumeur mixte) (3). Ces questions sont importantes car la réponse aux traitements peut être variable selon le type de tumeur mais également selon la maladie causale sous-jacente (4). Elles font l'objet d'un projet de recherche prospectif débutant en 2025 aux Cliniques universitaires Saint-Luc.

RÉFÉRENCES

1. Sangro B, Argemi J, Ronot M, *et al.* EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2025;82(2):315-74.
2. Dahlqvist G, Dewit O, Lanthier N, Stärkel P. Transplantation, MCI et stéatose hépatique : quelques nouveautés en 2023. *Louvain Med.* 2024;143(2-3).
3. Kamal O, Roudenko A, Diab M, *et al.* Common pitfalls and diagnostic challenges in the application of LI-RADS CT/MRI algorithms: a comprehensive review. *Abdominal Radiology.* 2024.
4. Cheu JW-S, Wong CC-L. The immune microenvironment of steatotic hepatocellular carcinoma: Current findings and future prospects. *Hepatol Commun.* 2024;8(9).