

# INNOVATIONS 2025 EN HÉPATO-GASTROENTÉROLOGIE

L'année 2025 a été marquée en hépatolo-gastroentérologie par des avancées majeures dans la prise en charge de la MASH et des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). L'augmentation de leur prévalence stimule l'innovation thérapeutique. Sur le plan des MICI, les anticorps anti-TL1A et l'ontunisertib montrent un potentiel prometteur, notamment par leur action antifibrosante dans la maladie de Crohn sténosante. L'ustekinumab, désormais utilisable en première ligne, confirme son efficacité en vie réelle, y compris chez des patients multi-réfractaires, tandis que l'arrivée de nouveaux antagonistes de l'IL-23 enrichira l'arsenal thérapeutique. Le microbiome devient une cible innovante avec le MH002 dans la rectocolite. L'impact des aliments ultra-transformés renforce l'attention portée à la nutrition. Enfin, le suivi évolue grâce à l'échographie intestinale « point of care » et aux outils numériques, incluant l'intelligence artificielle et la télésurveillance.

Sur le plan de la MASH, les incrétines, déjà utilisées dans l'obésité et le diabète, montrent des résultats prometteurs sur l'amélioration de la stéatohépatite et la régression de la fibrose chez des patients non cirrhotiques. Des données récentes soulignent l'impact des agonistes du GLP-1 ainsi que des agonistes doubles et triples ciblant aussi les récepteurs du glucagon et du GIP.

Sur le plan de l'évaluation et du pronostic des maladies du foie, le muscle s'impose comme un acteur clé. Son analyse fonctionnelle et morphologique permet d'affiner le pronostic et d'ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques, quel que soit le stade de la maladie.

*Géraldine Dahlqvist<sup>1,2</sup>, Nicolas Lanthier<sup>1,2</sup>, Olivier Dewit<sup>1</sup>*

**MOTS-CLÉS** ▶ MICI, Anti-TL1A, Fibrose intestinale, Microbiome, MASH, Incrétines, Muscle squelettique, Pronostic hépatique

## Innovations in Hepatology and Gastroenterology for 2025

In 2025, major advances were made in the management of inflammatory bowel disease (IBD) and MASH in hepatology and gastroenterology. Indeed, the increase in their prevalence is driving therapeutic innovation. Anti-TL1A antibodies and ontunisertib show promising potential, particularly through their antifibrotic action in stenosing Crohn's disease. Ustekinumab, now available as a first-line treatment, has confirmed its effectiveness in real-world settings, including in multi-refractory patients. The introduction of new IL-23 antagonists will enrich the therapeutic arsenal. The microbiome is emerging as an innovative target with MH002 in ulcerative colitis. The impact of ultra-processed foods increases the focus on nutrition. Finally, monitoring is evolving thanks to point-of-care intestinal ultrasound and digital tools, including artificial intelligence and remote monitoring.

Regarding metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, incretins, which are already used to treat obesity and diabetes, have shown promising results in improving steatohepatitis and regressing fibrosis in patients without cirrhosis. Recent data highlight the impact of glucagon-like peptide-1 agonists, as well as dual and triple agonists that also target glucagon and gastric inhibitory polypeptide receptors.

Regarding the assessment and prognosis of liver disease, muscle plays a key role. Muscle assessment, through functional testing and imaging, allows us to refine the prognosis and explore new therapeutic avenues for patients suffering from liver disease, regardless of its stage.

### KEYWORDS

IBD, Anti-TL1A, Intestinal fibrosis, Microbiome, MASH, Incretin-based therapies, Skeletal muscle, Liver prognosis

## SOMMAIRE

**MICI en 2025 : avancées scientifiques et thérapeutiques**

*Olivier Dewit*

**MICI en 2025 : Avancées cliniques**

*Olivier Dewit*

**Les incrétines dans le traitement de la stéatohépatite métabolique fibrosante**

*Nicolas Lanthier*

**Quand le foie souffre, les muscles parlent**

*Nicolas Lanthier, Géraldine Dahlqvist*

## AFFILIATIONS

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

## CORRESPONDANCE

Pre Géraldine Dahlqvist, MD, PhD

Cliniques universitaires Saint-Luc, UCLouvain

Service d'Hépatogastroentérologie

Avenue Hippocrate, 10

B-1200 Bruxelles

geraldine.dahlqvist@saintluc.uclouvain.be

Olivier Dewit

La prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) en Belgique (et partout dans le monde) ne cesse de croître, avec des données épidémiologiques qui estiment que 1 Belge sur 100 sera atteint de MICI en 2030. Bien évidemment, la recherche se poursuit pour comprendre les mécanismes physiopathologiques, trouver des traitements innovants et améliorer la prise en charge globale mais également personnalisée des patients. L'objectif principal, en absence de traitement curatif, est de permettre une rémission profonde et durable (absence de symptômes et de lésions). Voici une sélection d'avancées dans la prise en charge des MICI, faisant la part belle aux recherches menées en Belgique.

L'histoire naturelle de la maladie de Crohn (MC) est d'entraîner des complications fibrosantes, sténosantes de l'intestin. Cela conduit encore actuellement la majorité des patients à nécessiter une intervention chirurgicale. De nouvelles molécules sont étudiées pour contrer cette fibrose progressive. Une nouvelle classe thérapeutique, les **Anti-TL1A** (Anticorps monoclonal) a montré des réponses cliniques significatives tant en MC qu'en Rectocolite (RC) (1-3). Le TL1A (TNF-like ligand 1A) est une cytokine pro-inflammatoire de la famille des Anti-TNF. Dans les MICI, TL1A est surexprimé au niveau intestinal et associé à une inflammation persistante, une activation excessive des lymphocytes T et la fibrose intestinale (surtout dans la MC). Cet effet anti-fibrosant de l'Anti-TL1A est particulièrement intéressant car peu ciblé par les thérapies actuelles. Leur tolérance est bonne dans les essais de phase 2. Deux des quatre molécules étudiées sont en phase 3 (Duvakitug et Afimkibart (Ametrine 1 et 2)). Cette nouvelle voie thérapeutique est évidemment d'un grand intérêt, notamment chez les patients réfractaires aux autres biologiques ou développant des maladies fibro-sténosantes.

L'**ontunisertib** (AGMB-129) est une petite molécule orale inhibitrice gastro-sélective de ALK5 : récepteur kinase clé de la voie de signalisation du TGF- $\beta$  (*pathway Transforming Growth Factor- $\beta$* ) qui est une voie clé dans la fibrose intestinale liée aux sténoses de Crohn. L'étude Stenova (4), phase 2a randomisée contrôlée en double aveugle, a analysé l'effet du traitement chez des patients avec MC symptomatiques d'une sténose fibrotique confirmée à la RMN. L'étude a démontré que le médicament est retrouvé à concentration élevée dans l'intestin avec une exposition systémique minimale. L'objectif principal de sécurité a été

atteint : le profil des événements indésirables était similaire entre les groupes traités et le placebo, sans toxicité cardiaque ni effets pro-inflammatoires significatifs. Ceci confirme que la molécule agit préférentiellement là où les sténoses se produisent, réduisant potentiellement les effets indésirables généraux, ce qui est l'un de ses principaux avantages conceptuels. Les résultats exploratoires montrent des améliorations cliniques, endoscopiques (amélioration du score endoscopique SES-CD, passage rendu possible de l'endoscope) et radiologiques (structure et longueur des sténoses) et devraient amener le médicament vers une phase 2b plus large.

Depuis plusieurs années, l'**ustekinumab** (anti-IL12/IL23) est autorisé en Belgique en seconde ligne de biologique mais depuis décembre 2024 également en première ligne à la fois dans la MC et la RC. Son impact dans la MC en pratique courante est déjà bien avéré dans notre pays depuis de nombreuses années. Une étude Belge rétrospective en vie réelle (Sultan) vient conforter son intérêt dans la RC (5). Elle a évalué l'efficacité, la sécurité et la persistance du traitement par ustekinumab chez 120 patients (16 centres) souffrants de RC modérée à sévère. Ces maladies étaient réfractaires aux traitements habituels puisque 94% avaient déjà exposés à  $\geq 1$  biothérapie, 68% à  $\geq 2$  biothérapies dont 81% à un anti-TNF et 67,5% à du vedolizumab. L'ustekinumab s'est révélé efficace avec une rémission clinique sans corticoïdes chez 1 patient sur 3 à 16 semaines et 1 patient sur 2 à 1 an. La persistance du traitement à 1 an était de 71%. Ces résultats sont impressionnants compte tenu de la population de maladie réfractaire étudiée. L'intérêt de cette voie thérapeutique est renforcé par les antagonistes sélectifs de l'IL23 dont 3 molécules (risankizumab, mirikizumab et guselkumab) sont disponibles pour traiter les 2 types de MICI en 2026.

Au-delà des traitements médicamenteux classiques visant directement le processus inflammatoire, des études sont également menées sur le microbiome. MH002 est un produit biothérapeutique vivant optimisé. Il regroupe **six souches bactériennes commensales** (non pathogènes), sélectionnées pour leurs propriétés anti-inflammatoires, modulatrices du système immunitaire et protectrices de la barrière intestinale. L'objectif est de restaurer un microbiome intestinal plus équilibré, de favoriser la production de butyrate (un acide gras, élément nutritionnel des cellules intestinales et à effet protecteur pour l'intestin)

et d'atténuer l'inflammation associée à la RC. Une étude de phase 2a, randomisée en double aveugle, a montré des résultats positifs dans la RC légère à modérée, sans effets indésirables. On relevait notamment une amélioration endoscopique, une chute de la calprotectine et des

taux de rémission clinique plus importants que pour le placebo (6). Ce type de traitement pourrait se révéler particulièrement intéressant chez les patients insuffisamment contrôlés par les aminosalicylés. Une étude de phase 2b démarre en 2026.

## RÉFÉRENCES

1. Jairath V, Kierkus J, Duvall GA, Danese S, Sands BE, Ratiu-Duma B, et al. Duvakitug (TEV-48574), an anti-TL1a monoclonal antibody, demonstrates efficacy and favourable safety as an induction treatment in adults with moderately to severely active Crohn's disease: results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled dose-ranging, basket trial (RELIEVE UCCD). *J Crohn's Colitis*. 2025; 19, Issue Supplement 1 : i77–i78.
2. Reinisch W, Stepek D, Kempinski R, Danese S, Sands BE, Ratiu-Duma B, et al. Duvakitug (TEV-48574), an anti-TL1a monoclonal antibody, demonstrates efficacy and favourable safety as an induction treatment in adults with moderately to severely active ulcerative colitis: Results from a phase 2b, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, basket trial (RELIEVE UCCD). *J Crohn's Colitis*. 2025; 19, Issue Supplement\_1: i79–i80.
3. Allegretti J, Yarur A, Feagan B, Danese S, Schreiber S, Peyrin-Biroulet L, et al. Treatment of moderately to severely active ulcerative colitis with ro7790121 demonstrates early clinical response and symptom improvement – results from the phase 2b tuscan-2 trial. *Inflammatory Bowel Dis*. 2025; 31, Issue Supplement: S12.
4. Rieder F, Feagan BG, Lu C, Poulsen A, Reinisch W, Kierkus J. Results from the STENOVA trial: A Phase 2a, randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the safety, pharmacokinetics (PK), and pharmacodynamics of ontunisertib (AGMB-129) in patients with Fibrostenotic Crohn's Disease (FSCD). *J Crohn's Colitis*. 2026; 20, Issue Supplement\_1: jjaf231.020.
5. Holvoet, T, Truysens M, Reenaers C, Baert F, Vanden Branden S, Cremer A. et al. Ustekinumab in Ulcerative Colitis: A Real-Life Effectiveness Study Across Multiple Belgian Centers (SULTAN). *J. Clin. Med*. 2025; 14, 6506.
6. Vermeire S, Dewint P, Vansteelandt M, Peterka M, Štěpek D, Kierkus J, et al. P658 Safety and efficacy of MH002, an optimized live biotherapeutic product, for the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: a first-in-disease, double-blind, randomized clinical trial, *J Crohn's Colitis*. 2024; 18, Issue Supplement\_1: i1243–i1244.

## MICI EN 2025 : AVANCÉES CLINIQUES

Olivier Dewit

La prévalence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) en Belgique étant en augmentation, améliorer la prise en charge globale des patients et permettre d'améliorer leur qualité de vie en leur offrant un suivi personnalisé au-delà des seuls traitements médicamenteux sont des challenges constants.

L'alimentation dans les MICI est une question fréquente depuis toujours. L'essai ADDapt, (randomisé contrôlé) montre qu'un régime pauvre en **émulsifiants alimentaires** (Carraghénane (E407), Carboxyméthylcellulose (E406 ou CMC) et Polysorbate-80 (E433)) est associé à une réponse clinique ( $p=0,019$ ) et des marqueurs d'inflammation améliorés chez des patients avec MC active comparés à un régime témoin (1). Ces résultats préliminaires

soutiennent l'idée d'un rôle significatif des additifs alimentaires dans la modulation de l'inflammation intestinale. Elle renforce l'hypothèse que l'alimentation peut contribuer à l'inflammation intestinale et n'est pas seulement un modulateur des symptômes. L'action délétère des aliments ultra-transformés et de certains additifs s'exercerait par une modification du microbiote intestinal en favorisant des profils pro-inflammatoires, par l'altération de la barrière muqueuse et l'augmentation de la perméabilité intestinale ce qui favorise l'activation de voies inflammatoires locales. Leur réduction dans l'alimentation permettrait d'améliorer l'inflammation liée à la MC, ouvrant des pistes vers une prise en charge nutritionnelle insistant sur une **diminution de ces aliments ultra-transformés**.

Le suivi des patients MICI évolue. L'**échographie** centrée sur l'intestin est redécouverte dans beaucoup de centre, notamment comme outil d'évaluation d'efficacité des traitements débutés, et peut-être réalisée directement lors de la consultation (« point of care ») par le gastro-entérologue. Son utilisation n'est pas nouvelle dans beaucoup de pays, en particulier en pédiatrie ou dans la MC mais tend à s'étendre également à la RC. Des formations dédiées sont en cours en Belgique. Par ailleurs, des travaux belges reflètent l'intérêt croissant des soignants et des patients pour l'utilisation d'**outils numériques** variés pour améliorer le suivi

et la prise en charge. Dans le diagnostic, l'intelligence artificielle « automatique » est utilisée pour améliorer la qualité du diagnostic histologique et améliorer la catégorisation des lésions visualisées à l'endoscopie. Beaucoup d'outils de télémédecine sont possibles depuis des biomarqueurs numériques, des capteurs connectés ainsi que le suivi des patients à distance via leur connexion à leur dossier médical. Cela permet un gain de temps pour le patient et les équipes soignantes en particulier dans le cas des patients en rémission. Avec comme corolaire une plus grande disponibilité et meilleure prise en charge des malades en poussée (2).

## RÉFÉRENCES

1. Bancel A, Rossi M, Sandall A, Cox S, Dalrymple K, Kelaiditis C *et al.* Emulsifier restriction is an effective therapy for active crohn's disease: the ADDapt trial – a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Gut*. 2025;74: A8.
2. Troch K, Piessevaux H, Dewit O. Preferences and acceptability of telemedicine in Belgian IBD patients. Accepted for publication. *Acta Gastroenterologica Belgica*. 2026

## LES INCRÉTINES DANS LE TRAITEMENT DE LA STÉATOHÉPATITE MÉTABOLIQUE FIBROSANTE

Nicolas Lanthier

L'utilisation des hormones de la classe des incrétines, notamment les agonistes du récepteur au glucagon like peptide 1 (GLP-1) suscite un intérêt croissant, non-seulement pour le contrôle du poids mais également de la glycémie chez les patients atteints de diabète de type 2, et d'autres affections associées, notamment les maladies cardiovasculaires, les néphropathies diabétiques et, plus récemment, la stéatohépatite associée à une dysfonction métabolique (MASH) fibrosante, forme sévère de maladie stéatosique du foie liée à une dysfonction métabolique (MASLD) (1).

Des résultats récents importants ont été publiés sur l'impact des agonistes du récepteur au GLP-1 et agonistes doubles et triples ciblant également le récepteur du glucagon et le récepteur du peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP) (2).

Le GLP-1 est synthétisé dans les cellules endocrines intestinales. Au niveau des cellules bêta du pancréas, il stimule la sécrétion d'insuline dépendante du glucose. Dans le cerveau, il réduit l'apport alimentaire. Un retard de la vidange gastrique est également observé. Son action sur le foie est donc principalement indirecte, induite par la

réduction de l'apport calorique, du poids corporel et de la résistance à l'insuline. L'activation du GLP-1 pourrait aussi réduire l'activité des macrophages, contribuant à des effets anti-inflammatoires dans le foie (Figure 1).

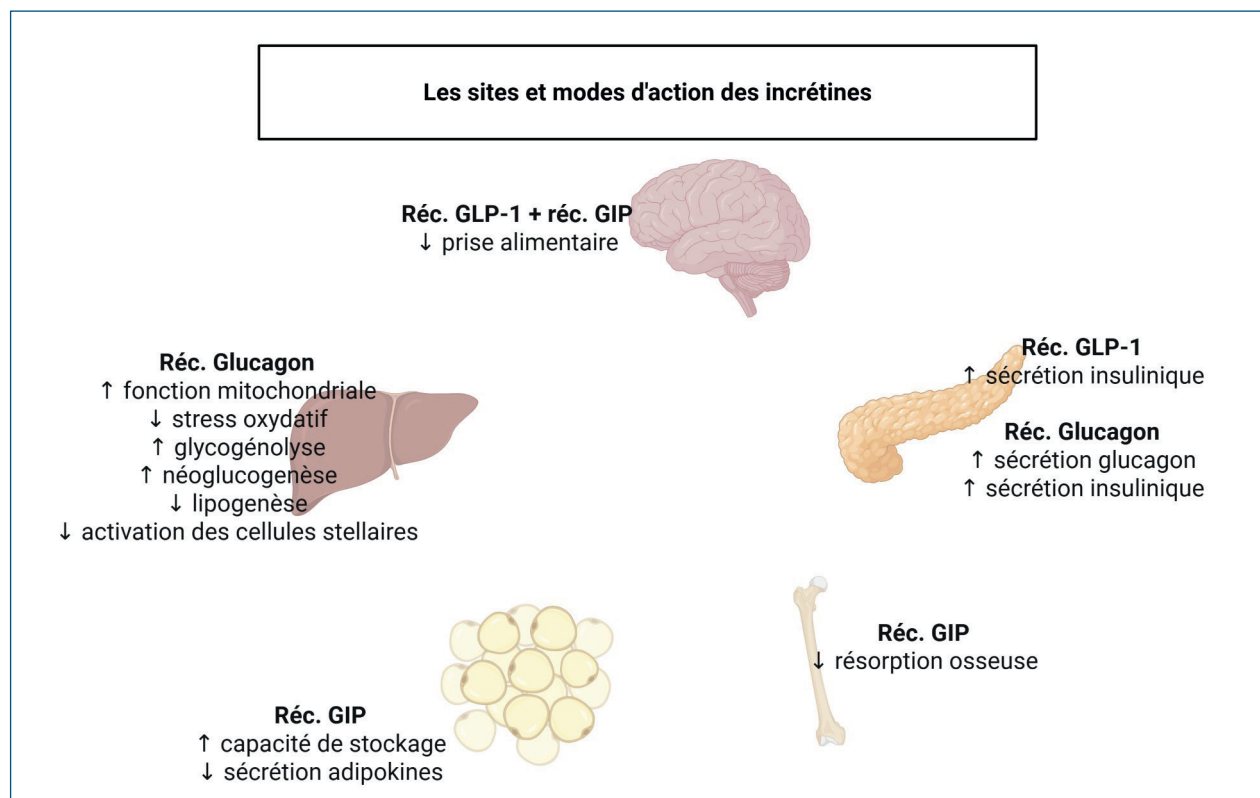
Le glucagon est principalement produit dans les cellules alpha du pancréas mais également au niveau de l'intestin. Il stimule également la sécrétion d'insuline par les cellules bêta. En ce qui concerne le foie, il augmente la néoglucogénèse et la glycogénolyse, améliore la fonction mitochondriale, réduit le stress oxydatif, la lipogénèse hépatique. Il réduit également l'activation des cellules stellaires et peut donc avoir un impact sur la fibrose. L'association avec le GLP-1 semble toutefois atténuer l'hyperglycémie associée au glucagon sans compromettre les propriétés anti-inflammatoires et antifibrotiques de l'agonisme du glucagon. De plus, il semble que l'administration chronique de glucagon améliore la sensibilité hépatique à l'insuline (Figure 1).

Le peptide insulino-trope dépendant du glucose (GIP) est sécrété par les cellules K de l'intestin. Ses principaux effets consistent à tronquer la sécrétion d'adipokines et à améliorer la capacité de stockage du tissu adipeux blanc.

Il stimule aussi la sécrétion de glucagon. Enfin, il agit aussi sur les os en stimulant l'activité des ostéoblastes. Dans le cerveau, il réduirait l'apport alimentaire. L'utilisation du GIP a d'abord été écartée en raison de la crainte de stimulation du glucagon aggravant l'hyperglycémie. Cepen-

dant, l'activation combinée des récepteurs GIP et GLP-1 offre une approche prometteuse en raison de leurs effets combinés sur l'augmentation de la sécrétion d'insuline, la réduction de la consommation d'énergie et l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (Figure 1).

FIGURE 1.



Description figurée des sites des récepteurs (réc.) et des effets du glucagon like peptide 1 (GLP-1), glucagon et peptide insulinothéropé dépendant du glucose. A noter que le foie ne présente que des récepteurs au glucagon (Réc. Glucagon). Figure créée sur <https://BioRender.com>.

Cette année, les résultats de la première partie de l'essai ESSENCE de phase 3 impliquant 800 adultes obèses présentant une MASH fibrosante ont montré la supériorité du sémaglutide à une dose de 2,4 mg par semaine pendant 72 semaines par rapport au placebo sur la MASH fibrosante. 62,9% ont eu une résolution de la MASH (contre 34,1% sous placebo) et 37% une réduction de fibrose (contre 22,5% avec le placebo). En outre, 32,7% des patients traités par le sémaglutide ont présenté à la fois une résolution du MASH et une réduction de la fibrose hépatique (contre 16,1% des patients ayant reçu le placebo) (3). En revanche, les données d'une étude de phase 2 montrent que le sémaglutide à la même dose n'apporte pas de bénéfice quand une cirrhose sur MASH est déjà développée (2).

Le survodutide est un agoniste combiné des récepteurs du GLP-1 et du glucagon. Une étude de phase 2a démontré

une résolution de la MASH sans aggravation significative de la fibrose chez 47% (dose de 2,4 mg), 62% (dose de 4,8 mg) et 43% (dose de 6 mg) des patients, contre 14% dans le groupe placebo. Une amélioration d'au moins un stade de fibrose sans aggravation significative du MASH a été observée chez 34% (dose de 5 mg), 36% (dose de 10 mg) et 34% (dose de 15 mg) des patients, contre 22% dans le groupe placebo (2).

Un autre agoniste combiné des récepteurs GLP-1 et glucagon, le pemvidutide, a permis une résolution du MASH sans aggravation de la fibrose chez 58% (dose de 1,2 mg) et 52% (dose de 1,8 mg) des patients, contre 20% dans le groupe placebo à 24 semaines dans l'étude IMPACT de phase 2b. Cependant, aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans l'amélioration de la fibrose sans aggravation du MASH à l'une ou l'autre des doses par rapport au placebo (4).

Le tirzepatide est un double agoniste des récepteurs GLP-1 et GIP administré aussi une fois par semaine. Chez les patients atteints de MASH fibrosante, l'étude de phase 2 SYNERGY NASH a démontré une résolution de la MASH sans aggravation de la fibrose chez 44% (dose de 5 mg), 56% (dose de 10 mg) et 62% (dose de 15 mg) des patients, contre 10% dans le groupe placebo. Une amélioration d'au moins un stade de fibrose sans aggravation du MASH a été observée chez 55% (dose de 5 mg), 51% (dose de 10 mg) et 51% (dose de 15 mg) des patients, contre 30% dans le groupe placebo (2).

Le retatrutide est un agoniste triple des récepteurs GLP-1, GIP et glucagon qui a montré, dans une étude de phase 2a, une réduction significative du poids d'environ 25% et de la graisse hépatique de plus de 80% par rapport à la valeur initiale à 48 semaines chez les personnes atteintes de MASLD mesurée par résonance magnétique (IRM-PDFF), contre une augmentation de 0,3% avec le placebo (2).

Ces médicaments présentent donc des effets très importants. Pour être approuvés dans l'indication MASH fibrosante, leur impact sur une réduction de mortalité, de survenue de cirrhose devra être apportée par la poursuite des études de phase 3. Aux Cliniques Saint-Luc, nous participons à plusieurs protocoles de ce type, évaluant la réponse au traitement sur l'histologie hépatique et/ou sur la survenue d'événements hépatiques et généraux. Les problèmes actuels et questions en suspens avec ces médicaments restent l'administration en injection, la compliance des patients en vraie vie, les effets secondaires, l'efficacité en cas de cirrhose, la durée du traitement et son potentiel impact sur le muscle squelettique. En comparaison à un traitement hépatospcifique comme le resmetirom donné par voie orale (5), ils permettent une perte de poids mais sont néanmoins associés à plus d'effets secondaires.

## RÉFÉRENCES

1. Targher G, Valenti L, Byrne CD. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease. *N Engl J Med*. 2025;393(7):683–98.
2. Newsome PN, Loomba R. Therapeutic horizons in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis. *J Clin Invest*. 2025;135(13).
3. Sanyal AJ, Newsome PN, Kliers I, et al. Phase 3 Trial of Semaglutide in Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2025;392(21):2089–99.
4. Nouredin M, Harrison SA, Loomba R, et al. Safety and efficacy of weekly pemvidutide versus placebo for metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (IMPACT): 24-week results from a multicentre, randomised, double-blind, phase 2b study. *Lancet*. 2025; 406(10520):2644–55.
5. Lanthier N. MASH et resmetirom. *Louvain Med*. 2025;144(2):70–1.

## QUAND LE FOIE SOUFFRE, LES MUSCLES PARLENT

Nicolas Lanthier, Géraldine Dahlqvist

Un dialogue silencieux opère entre deux organes qui, à première vue, semblent n'avoir que peu de points communs : le foie, usine métabolique silencieuse intra-abdominale indispensable à la vie, et les muscles squelettiques, moteurs visibles de nos mouvements.

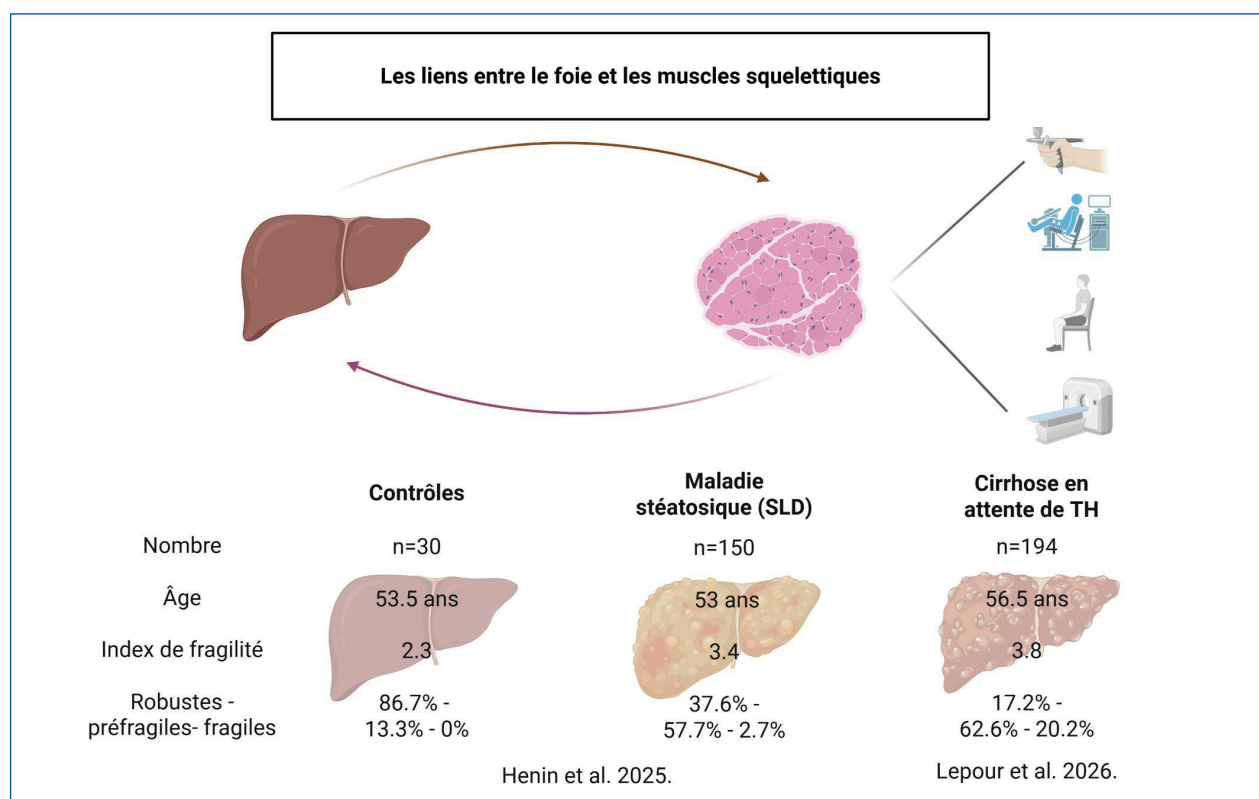
En 2025, deux de nos études scientifiques prospectives ont été publiées sur cette conversation inter-organe (1,2). La première concerne la maladie stéatosique du foie (SLD), forme la plus fréquente d'hépatopathie chronique avant que la maladie n'atteigne le stade redouté de cirrhose (1) et la deuxième la maladie hépatique terminale, quelle que soit sa cause, quand une transplantation hépatique (TH) est envisagée (2).

La première étude nous alerte sur la santé du foie, bien avant que les symptômes n'apparaissent (1) Celle-ci a montré que, lorsque le foie commence à accumuler de la graisse de manière excessive, un phénomène appelé maladie stéatosique (SLD), lié soit à un contexte dysmétabolique (MASLD) ou à la consommation d'alcool (ALD), et pouvant mener progressivement à de la fibrose (3), les muscles également commencent à faiblir, et ce bien avant le développement redouté de la cirrhose. En effet, alors qu'on sait que les patients cirrhotiques présentent une fragilité musculaire (4), ces résultats démontrent que cette altération commence plus tôt dans la maladie hépatique. Nous avons recruté 150 patients atteints de SLD (MASLD

et ALD) et les avons comparés à 30 personnes en bonne santé, appariées en âge et sexe (Figure 2). La fragilité musculaire a été évaluée par la dynamométrie isocinétique (technique de référence pour mesurer la force des jambes), ainsi que par l'indice de fragilité hépatique (LFI), un test simple qui combine trois exercices : force de préhension du

poignet, lever de chaise et équilibre. La fragilité augmente en parallèle du LFI. Les résultats montrent que le LFI (et en particulier le lever de chaise) corrèle parfaitement avec les mesures de dynamométrie et que les patients avec une SLD (MASLD ou ALD) ont un LFI significativement plus élevé que les personnes saines (1).

FIGURE 2.



Description figurée des résultats de deux travaux de recherche effectués aux Cliniques universitaires Saint-Luc (références 1 et 2) évaluant les liens entre les maladies chroniques du foie et les muscles squelettiques. Comparaison de la fonction musculaire entre des personnes saines (contrôles), des patients présentant une maladie stéatosique du foie (SLD) sans cirrhose et des patients en liste d'attente pour une transplantation hépatique (TH). L'âge et l'indice de fragilité hépatique (LFI) sont donnés sous forme de valeurs médianes. Figure créée sur <https://BioRender.com>.

La deuxième étude concerne les patients en attente de TH, qui reste le seul traitement curatif de la cirrhose avancée (2). Le temps d'attente en liste peut être long. Alors que l'allocation des greffons repose actuellement sur le score biologique « MELD » ou ses dérivés, qui ne prennent pas en compte des dimensions clés de l'état du patient, cette étude démontre que l'évaluation de la qualité et de la fonction musculaires peut affiner la prédiction du risque de mortalité et de morbidité en liste d'attente. Nous avons inclus 108 patients atteints de cirrhose, principalement liée à l'alcool (45%) et analysé trois paramètres musculaires : la myopénie (réduction de la masse musculaire), la myostéatose (infiltration graisseuse du muscle) et la fragilité

(évaluée à nouveau par le LFI). Les résultats révèlent que 34% des patients présentent une myostéatose, 31% une myopénie, et 20% sont classés comme fragiles (Figure 2). Ces anomalies musculaires, souvent sous-estimées, sont pourtant étroitement liées à la sévérité de la maladie hépatique et à son évolution. L'un des constats majeurs de l'étude est le lien fort entre la myostéatose et la mortalité : les patients atteints de myostéatose ont un risque de décès multiplié par 10 par rapport aux autres, avec une survie à un an de seulement 58%, contre 97% pour ceux sans myostéatose. Ce résultat persiste même après ajustement pour des facteurs confondants comme le score MELD ou l'indice de surface musculaire. La myostéatose, qui reflète

une dégradation de la qualité musculaire due à l'infiltration graisseuse, constitue donc un marqueur plus robuste que la simple quantité de muscle (myopénie) pour prédire le pronostic des patients. Parallèlement, le test fonctionnel de lever de chaise, s'est révélé être le meilleur prédicteur indépendant de morbi-mortalité en analyse multivariée. Un temps prolongé pour réaliser ce test simple est en effet associé à un risque accru de décès ou d'hospitalisation en urgence. Ces outils, faciles à mettre en œuvre en pratique clinique, peuvent donc compléter le score MELD pour une évaluation globale du patient. Dans ce sens, l'étude multicentrique FrAILT démontre que la transplantation confère un bénéfice de survie à tous les niveaux de fragilité, soulignant que celle-ci ne doit pas être un critère d'exclusion mais un signal pour une prise en charge optimisée (5).

Les implications concrètes de ces deux études soulignent la nécessité d'intégrer un dépistage systématique de la qualité et de la fonction musculaires dans le bilan pré-greffe, mais aussi un dépistage précoce de la fragilité en cas de SLD, même avant la cirrhose, pour identifier les patients à risque. Elles soulignent l'importance des programmes de préhabilitation en cas d'attente de greffe et ouvrent aussi la voie à l'étude d'interventions ciblées (exercice physique, alimentation, sevrage en alcool) conjointement sur le foie et les muscles. Le muscle squelettique s'impose donc désormais comme un véritable organe pronostique et une cible thérapeutique à part entière, au cœur de la prise en charge moderne des maladies chroniques du foie, tout au long de leur continuum de sévérité jusqu'à la transplantation.

## RÉFÉRENCES

1. Henin G, Goffaux A, Declerck S, *et al.* Non-Cirrhotic Steatotic Liver Disease is Associated With Impaired Muscle Function: A Cross-Sectional Study. *JCSM Communications*. 2025;8(2).
2. Lepour M, Delorme A, Goffaux A, *et al.* Low muscle density and five times sit-to-stand test predict poor outcome in liver transplant candidates. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2026;50(1):102743.
3. Lanthier N. Les maladies stéatosiques du foie: nouvelle nomenclature, diagnostic et évolution. *Louvain Med*. 2025;144(1):2–8.
4. Becchetti C, Dajti E, Su GL, *et al.* The impact of sarcopenia and frailty on decompensation in compensated cirrhosis: A systematic review. *Hepatol Commun*. 2025;9(11).
5. Wang M, Chiou SH, Ganger D, *et al.* Liver transplantation provides survival benefit at all levels of frailty: From the Multicenter Functional Assessment in Liver Transplantation Study. *Hepatology*. 2025;81(4):1269–75.