

L'intestin, le vrai coupable du foie gras ?

La stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) est une maladie caractérisée par une accumulation excessive de graisses dans le foie, provoquant un mécanisme de défense de notre corps, à savoir une inflammation persistante dans le temps. Elle est étroitement liée à une alimentation trop riche en sucres et en matières grasses. En 2024, afin de mieux comprendre les mécanismes de cette maladie, des chercheurs de l'Université libre de Bruxelles (ULB), au sein de l'institut IRIBHM-Jacques E. Dumont, ont utilisé des "mini-organes" appelés organoïdes. Ces structures tridimensionnelles sont dérivées de cellules "spéciales" que l'on nomme cellules souches, capables de mûrir en différents types cellulaires aux fonctions spécifiques (1). Grâce à ces organoïdes, les chercheurs ont mis en évidence des différences significatives entre les modèles issus de cellules intestinales de sujets sains et ceux provenant de sujets atteints de MASH.

Dans un monde où la malnutrition progresse, avec près de 20 % de la population en situation d'obésité et 40 % en surpoids, l'alimentation se retrouve au cœur de nombreuses complications médicales. Cette maladie souligne le rôle central de l'axe intestin-foie dans son développement, en particulier à travers la perturbation de la couche protectrice de l'intestin, appelée la barrière intestinale ainsi que les dysfonctionnements des mécanismes d'absorption au niveau de cette barrière. Une alimentation déséquilibrée constitue un facteur majeur à l'origine de cette maladie (2). Dans une société où les fast-foods et les produits ultra-transformés dominent nos habitudes alimentaires, la question se pose alors : sommes-nous réellement prêts à modifier notre rapport à l'alimentation ? La guérison de la maladie peut-elle être envisagée, au moins en partie, via une prise en charge de l'intestin ?

Une maladie silencieuse en pleine expansion !

La maladie du foie gras, appelée stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), peut parfois s'aggraver et évoluer vers une inflammation plus sévère causant la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH). Dans la MASH, l'inflammation, apparaît lorsque trop de graisses s'accumulent dans le foie. Le foie peut être comparé à un espace de stockage : lorsqu'une quantité excessive de graisses s'y entasse, l'organe finit par être irrité. Il réagit alors en déclenchant une réponse inflammatoire. Si cette inflammation persiste et n'est pas prise en charge, elle peut endommager progressivement le foie et conduire à des complications graves comme une cicatrisation irréversible du foie entraînant une perte progressive de la fonction hépatique, la cirrhose ou, plus rarement, 1 à 3 % par an, un cancer du foie, appelé carcinome hépatocellulaire (Figure 1) (3).

La MASLD touche actuellement plus de 38 % de la population mondiale adulte et sa prévalence pourrait atteindre 55,4 % d'ici 2040, si rien ne change ! En Asie, les chercheurs prévoient une augmentation de 20 à 30 % des cas de MASH d'ici 2030 (3). L'augmentation de la MASLD et de la MASH est étroitement liée aux deux principales maladies métaboliques que sont l'obésité et le diabète de type 2 (DT2). En effet, environ 65 % des adultes atteints de DT2 présentent également une MASLD. La prévalence de la MASLD atteint 70 % chez les personnes en surpoids et 75 % chez les personnes obèses. La MASH, quant à elle, est observée chez environ 34 % des individus en surpoids ou obèses (3).

La MASH est devenue l'une des principales indications de transplantation hépatique aux États-Unis. Néanmoins, la première cause de mortalité chez les patients atteints de MASLD reste les maladies cardiovasculaires, comme les accidents vasculaires cérébraux (3).

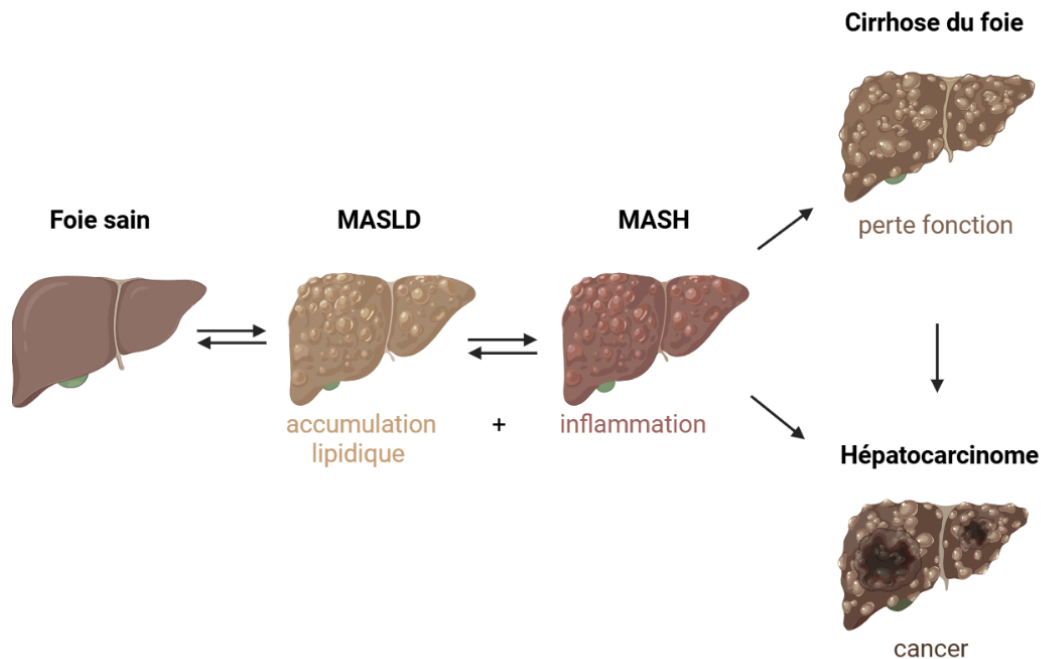


Figure 1 : Schéma illustrant la progression de la MASH. Un foie sain peut évoluer vers une stéatose hépatique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD), caractérisée par une accumulation excessive de lipides dans les hépatocytes. Lorsque cette stéatose s'accompagne d'une réponse inflammatoire et de lésions cellulaires, la maladie progresse vers la stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH). En l'absence de prise en charge, l'inflammation chronique peut conduire à une fibrose progressive, évoluant vers une cirrhose, définie par une cicatrisation irréversible du parenchyme hépatique et une altération progressive de la fonction hépatique. La cirrhose constitue un facteur de risque majeur de développement d'un carcinome hépatocellulaire, le cancer primitif du foie le plus fréquent.

Connaissances préalables sur la MASH du foie : point de départ de l'étude.

Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme, en convertissant les nutriments issus de l'alimentation (glucides, lipides, protéines) en substances utilisables par le corps (comme le glucose pour l'énergie), mais également dans la détoxification de l'organisme. Il filtre et nettoie le sang provenant de l'intestin éliminant les substances potentiellement nocives. Par ailleurs, le foie assure le stockage de réserves telles que les vitamines et certains nutriments. Il synthétise des substances importantes comme la bile, essentielle à la digestion ainsi que des facteurs de coagulation, nécessaires à l'arrêt des saignements. Le foie peut ainsi être considéré comme une véritable usine de transformation et une station de purification de l'organisme qui maintient son équilibre (4).

Au niveau du fonctionnement cellulaire, les cellules du foie sont soumises à un stress oxydatif important : elles peuvent être endommagées par un excès de petites molécules instables, les radicaux libres. Ces molécules sont produites à faible dose en condition normale mais deviennent toxiques lorsqu'elles s'accumulent. Ce stress apparaît lorsque le métabolisme des lipides est perturbé au niveau hépatique. Les cellules du foie ne parviennent plus à gérer correctement les lipides (la graisse), ce qui entraîne une accumulation excessive à l'intérieur des cellules, et finit par les fragiliser (4).

Cet affaiblissement des cellules du foie perturbe également l'équilibre du microbiote intestinal, c'est-à-dire l'ensemble des micro-organismes (comme les bactéries, les virus et les champignons non pathogènes) qui vivent dans l'intestin et contribuent à la digestion, à la protection contre les maladies et au maintien de la santé. Il y a une perte de la diversité du microbiote et la paroi intestinale devient plus perméable (4). Cette augmentation de la

perméabilité intestinale facilite le passage de molécules toxiques issues de l'intestin vers la circulation sanguine et active les cellules immunitaires (les "soldats" de notre organisme) déclenchant un état inflammatoire (Figure 2) (5).

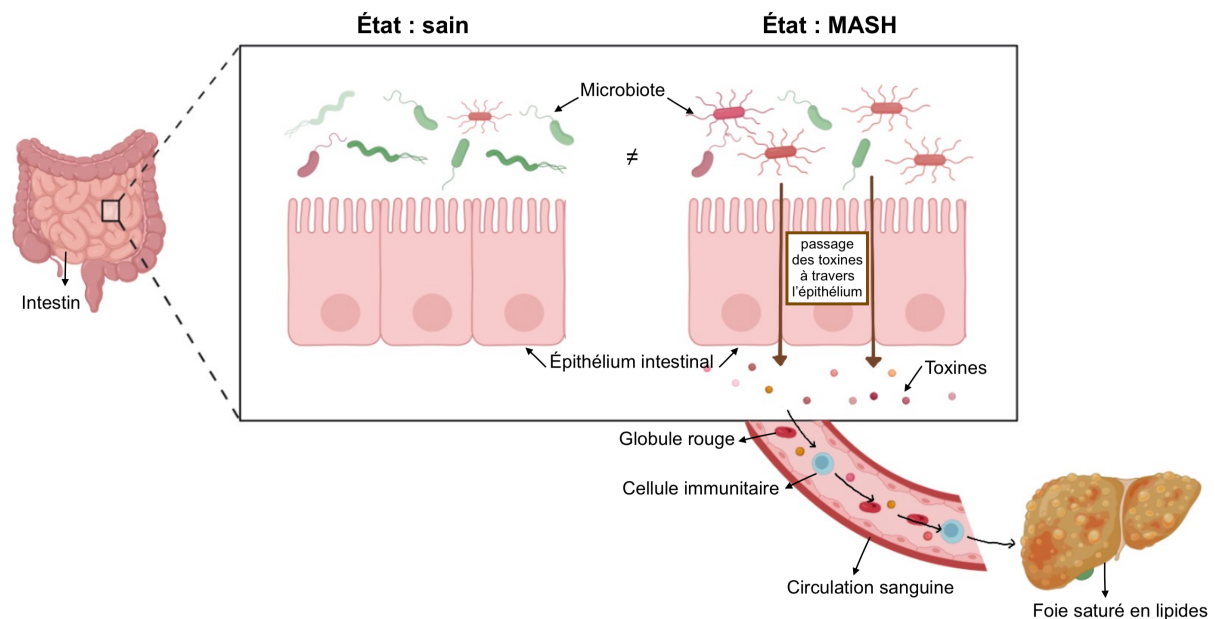


Figure 2 : Schéma représentant la diversité du microbiote intestinal à l'état sain et à l'état pathologique. La composition du microbiote varie en fonction de l'état physiologique : il y a plus de bactéries néfastes (en rose) dans le microbiote de la MASH, la perméabilité intestinale est donc augmentée, permettant le passage de toxines à travers la barrière intestinale. Ces toxines atteignent le foie déjà saturé en lipides via la circulation sanguine, où elles provoquent une réponse inflammatoire en activant les cellules immunitaires.

Lorsque les cellules du foie sont surchargées en graisses et soumises à un stress oxydatif important, elles libèrent des molécules signalant un dommage cellulaire, appelées damage-associated molecular patterns (DAMPs), qui agissent comme de véritables signaux d'alarme. Ces molécules stimulent les cellules du système immunitaire déclenchant ainsi une réaction inflammatoire qui peut devenir chronique.

Par ailleurs, les DAMPs émis par les cellules hépatiques endommagées activent également les cellules étoilées du foie, qui jouent normalement un rôle réparateur et de stockage de la vitamine A qui est essentielle pour la régénération et la différenciation cellulaire ainsi que l'immunité. Sous l'effet d'une stimulation prolongée, ces cellules se différencient excessivement en myofibroblastes qui fabriquent du collagène, une protéine structurale assurant la cohésion des tissus. Cette production excessive conduit au développement de la fibrose, c'est-à-dire la formation d'un tissu cicatriciel rigide qui diminue progressivement la fonction du foie. Ce processus entraîne notamment une altération des centrales énergétiques cellulaires, les mitochondries. Le dysfonctionnement mitochondrial favorise à son tour une accumulation accrue de graisses dans le foie. Ce cercle vicieux ne fait que prolonger et intensifier l'inflammation (Figure 3) (6).

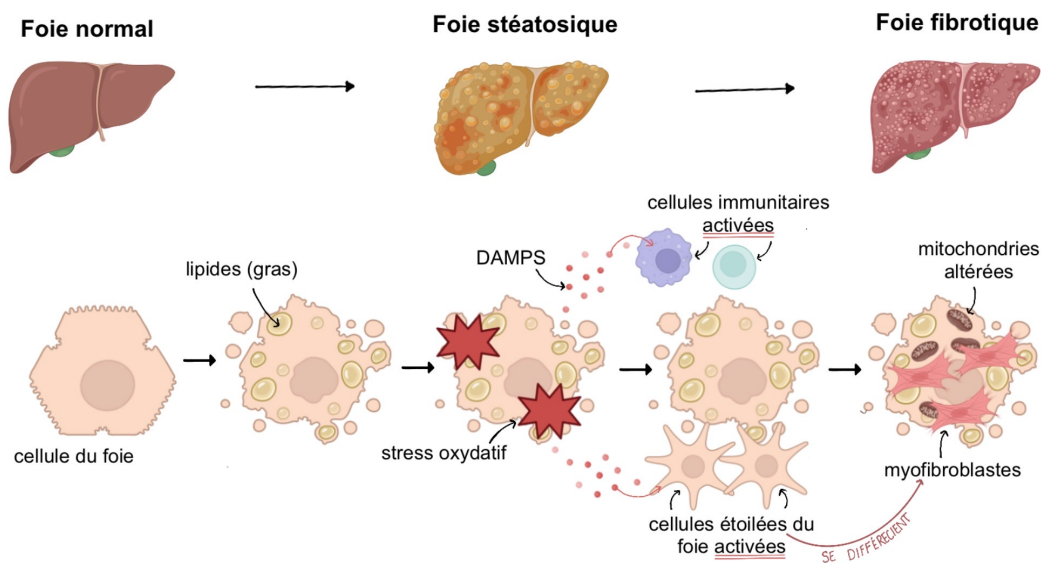


Figure 3 : Schéma représentant les conséquences de l'accumulation de lipides dans les cellules du foie. Les cellules normales du foie qui accumulent les graisses (foie stéatosique) sont exposées à un stress oxydatif accru. Cette situation entraîne la libération de molécules d'alarme, les damage-associated molecular patterns (DAMPs), qui d'un côté activent les cellules immunitaires en grande quantité engendrant une inflammation prolongée. De l'autre côté, les DAMPs stimulent les cellules étoilées du foie qui se différencient en myofibroblastes qui fabriquent à leur tour du collagène en excès, menant à un foie fibrotique avec des mitochondries endommagées. Les phénomènes décrits précédemment se reflètent également au niveau de l'expression des gènes qui constituent les instructions indiquant à la cellule comment fonctionner et quelles protéines produire. Certains gènes s'activent davantage tandis que d'autres voient leur expression altérée ou diminuée. Par exemple, les gènes impliqués dans la défense contre le stress oxydatif, tels que le superoxyde dismutase 2 (SOD2) et NRF2, sont davantage activés (5) (7). Les gènes associés à l'inflammation sont également plus actifs, notamment TNF, IL-6 et IL-1 β . A l'inverse, certains gènes voient leur expression réduite, en particulier ceux impliqués dans l'adhérence cellulaire, comme l'intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), le vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) et vascular adhesion protein-1 (VAP-1) (6). Ainsi, plusieurs voies métaboliques majeures se trouvent altérées, ce qui constitue une signature moléculaire caractéristique des hépatocytes dans un foie atteints de MASH.

La relation bidirectionnelle entre le foie et l'intestin

La MASH concerne principalement le métabolisme du foie. Cependant, de nombreuses données cliniques indiquent que l'intestin joue également un rôle majeur dans l'évolution de cette maladie. Cette implication serait liée à l'existence d'une communication bidirectionnelle entre le foie et l'intestin, appelée axe intestin-foie, un mécanisme clé pour comprendre le développement et la progression de la MASH (5).

Les intestins assurent la digestion des aliments et l'absorption des nutriments, tout en formant une barrière contre les microbes. Le foie convertit les nutriments, nettoie le sang provenant de l'intestin et produit des substances essentielles pour le métabolisme et l'équilibre de l'organisme. Il est le poste de contrôle métabolique et immunitaire entre l'intestin et le reste de l'organisme.

Grâce à la veine porte hépatique, le foie reçoit directement les composés provenant de l'intestin, c'est-à-dire, tous les composés absorbés par celui-ci, tels que les nutriments, les métabolites du microbiote ou encore certaines substances toxiques ce qui entraîne des échanges continus de signaux métaboliques, hormonaux et immunitaires, influençant le fonctionnement de ces deux organes (4). Dans l'autre sens, la bile, un liquide produit par le

foie et essentiel à la digestion des graisses, est stockée dans la vésicule biliaire (8). Ce liquide est déversé dans l'intestin, en passant par les canaux biliaires, sous l'action de la cholécystokinine (CCK) qui est une hormone produite par l'intestin grêle, afin de faciliter la digestion des graisses. De même, le facteur de croissance fibroblastique 19 (FGF-19), sécrété par l'intestin, informe le foie sur la quantité de bile à produire en fonction de l'absorption des nutriments au niveau intestinal. L'ensemble de ces mécanismes contribue ainsi au maintien de l'équilibre du microbiote intestinal et au bon fonctionnement du foie (8) (Figure 4).

Cependant, aucune étude n'a été menée chez l'humain pour évaluer l'effet direct de la MASH sur l'intestin. Face à cette limitation, une approche alternative a consisté à développer des organoïdes intestinaux, de véritables « mini-intestins » cultivés en laboratoire à partir de cellules intestinales d'individus sains et atteints de MASH, afin d'étudier plus en détail ce phénomène (5).

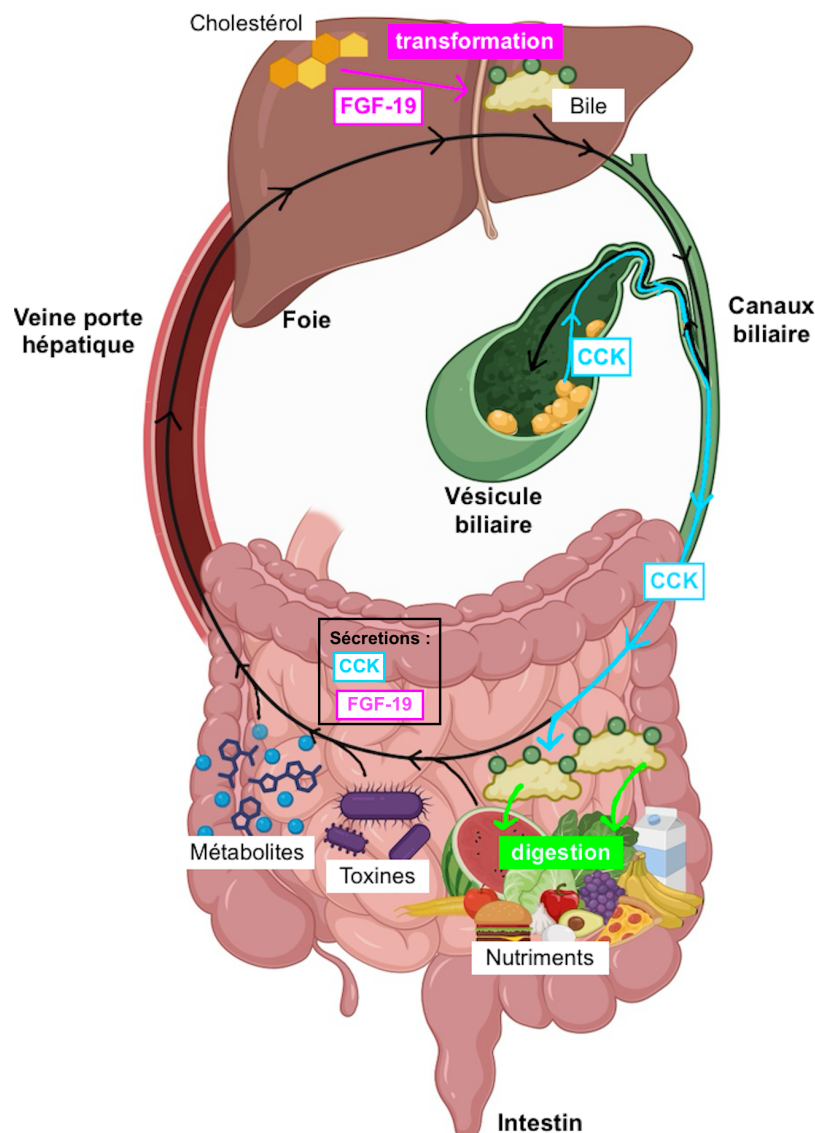


Figure 4 : Schéma illustrant la communication bidirectionnelle entre le foie et l'intestin. Les nutriments, métabolites et substances potentiellement toxiques absorbés par l'intestin sont acheminés vers le foie par la veine porte hépatique. En retour, sous l'action du facteur de croissance fibroblastique 19 (FGF-19), le cholestérol est transformé en bile dans le foie. Cette dernière est stockée dans la vésicule biliaire avant d'être libérée dans l'intestin via les canaux biliaires sous l'effet de la cholécystokinine (CCK). La CCK est aussi produite dans l'intestin. La bile, une fois dans l'intestin, facilite la digestion des aliments absorbés.

Les architectes du vivant : des cellules souches intestinales au « mini-intestins »

Les cellules souches sont des cellules capables de se multiplier très efficacement et de se différencier en divers types de cellules spécialisées. Grâce aux cellules souches, des tissus tels que la peau ainsi que l'intestin se réparent et se renouvellent continuellement. Pour le foie, ses cellules souches se régénèrent uniquement en cas de dommages. En recherche, ces cellules sont devenues de véritables outils expérimentaux.

Pour produire des organoïdes intestinaux, les chercheurs ont prélevé des fragments au niveau des replis intestinaux contenant les cellules souches, appelés cryptes du duodénum. Ces cellules souches sont ensuite isolées de leurs tissus d'origine et incorporées dans un gel imitant l'environnement naturel des cellules. Le milieu de culture dans lequel les cellules sont placées est à 37°C, contenant 5 % de CO₂, et est riche en facteurs de croissance. Ces conditions permettent de reproduire l'environnement de l'intestin afin que les cellules souches survivent et se divisent (5). En quelques jours, les cellules s'organisent spontanément en structures tridimensionnelles creuses, appelées organoïdes intestinaux (5). Suite à leur croissance, les organoïdes deviennent volumineux comparés à l'espace de culture dans lequel ils sont placés à l'origine. De ce fait, ces mini-intestins sont repiqués et incorporés dans un nouveau milieu de culture, leur permettant de poursuivre leur croissance avec les ressources et l'espace nécessaires (Figure 5) (5).

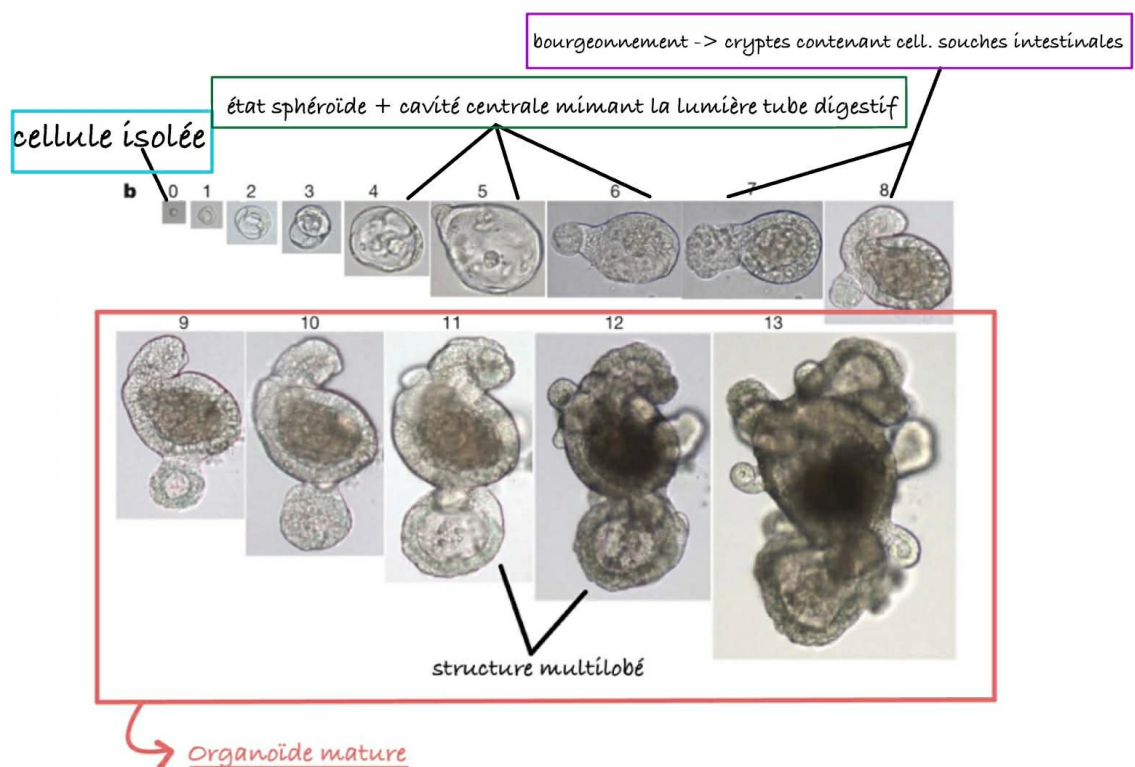


Figure 5 : Images illustrant le développement et la croissance d'organoides à partir des cellules souches au cours du temps. Les chiffres indiquent les jours de croissance. Figure issue de la publication Sato, T., Vries, R., Snippert, H. et al. Single Lgr5 stem cells build crypt-villus structures in vitro without a mesenchymal niche. *Nature* **459**, 262–265 (2009).

Ces « mini-organes » ressemblent aux organes humains : ils reproduisent l'architecture et les fonctions du tissu épithélial intestinal (1). Ils permettent ainsi d'étudier de manière précise le rôle de l'épithélium et son état dans différentes conditions physiologiques ou pathologiques (1). En revanche, ces organoides ne peuvent pas représenter l'ensemble des fonctions d'un

tissu complet. Ils ne contiennent ni vaisseaux sanguins, ni cellules immunitaires (1). L'objectif est justement de se concentrer spécifiquement sur l'état de l'épithélium des patients, indépendamment des influences de l'environnement local, telles que l'alimentation et le microbiote (1). Cette simplicité, c'est leur force : les organoïdes constituent un outil précieux pour comprendre les mécanismes propres à l'épithélium et permettre de tester de nouvelles approches thérapeutiques.

C'est donc pour cette raison que les chercheurs de l'Institut de Recherche Interdisciplinaire en Biologie Humaine et Moléculaire Jacques E. Dumont, ont choisi d'utiliser ce type de modèle. Ils ont recréé en laboratoire des organoïdes intestinaux à partir de cellules intestinales prélevées chez des patients atteints de MASH et chez des personnes en bonne santé. Ils ont ensuite évalué l'organisation, la composition cellulaire et les fonctions de ces organoïdes afin de pouvoir commencer les études sur la maladie (5). L'analyse microscopique met en évidence une architecture typique retrouvée dans le tissu intestinal, telle que la présence de cryptes contenant des cellules souches et des cellules de Paneth, cellules sécrétrices spécialisées (5). Mais également la présence de villosités, structures présentes entre deux domaines cryptiques, où se trouvent des entérocytes (cellules de l'intestin) impliqués dans l'absorption des nutriments, des cellules caliciformes productrices de mucus, des cellules entéroendocrines sécrétrices d'hormones digestives et de rares cellules Tuft participant à la régulation immunitaire. L'évaluation de ces fonctions physiologiques confirme que ces organoïdes ont atteint un certain stade de maturité et sont capables de fonctionner comme un véritable tissu intestinal (Figure 5) (5).

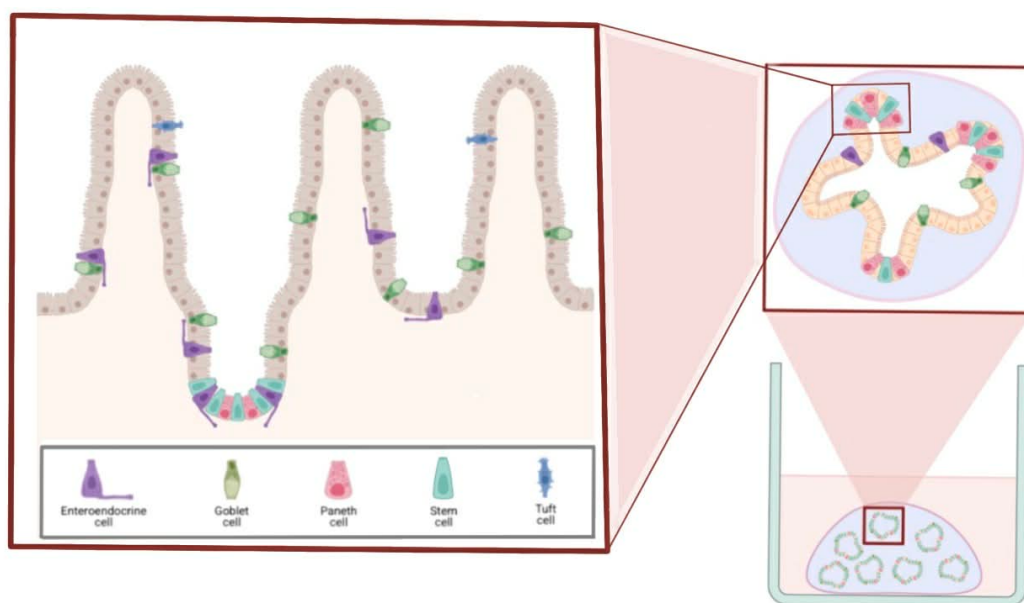


Figure 5 : Schéma représentant l'organisation de l'épithélium intestinal et sa modélisation en organoïdes. Illustration de la structure de la muqueuse intestinale, montrant les différents types cellulaires présents dans l'épithélium et le développement de culture d'organoïdes intestinaux dérivés de cellules souches épithéliales. Ces mini-intestins reproduisent l'architecture en cryptes permettant l'étude des fonctions épithéliales intestinales.

Le profil type d'une cellule intestinale dans un patient atteint de MASH

En comparant les mini-intestins issus de patients malades à ceux de témoins sains (Figure 6), les chercheurs ont mis en évidence des différences morphologiques, permettant de mieux décrypter les altérations impliquées dans la MASH. Les organoïdes constituent ainsi un outil pertinent pour comprendre la maladie, en permettant de visualiser et d'analyser les altérations

spécifiques des cellules intestinales associées à l'état pathologique par rapport à un état physiologique normal (8).

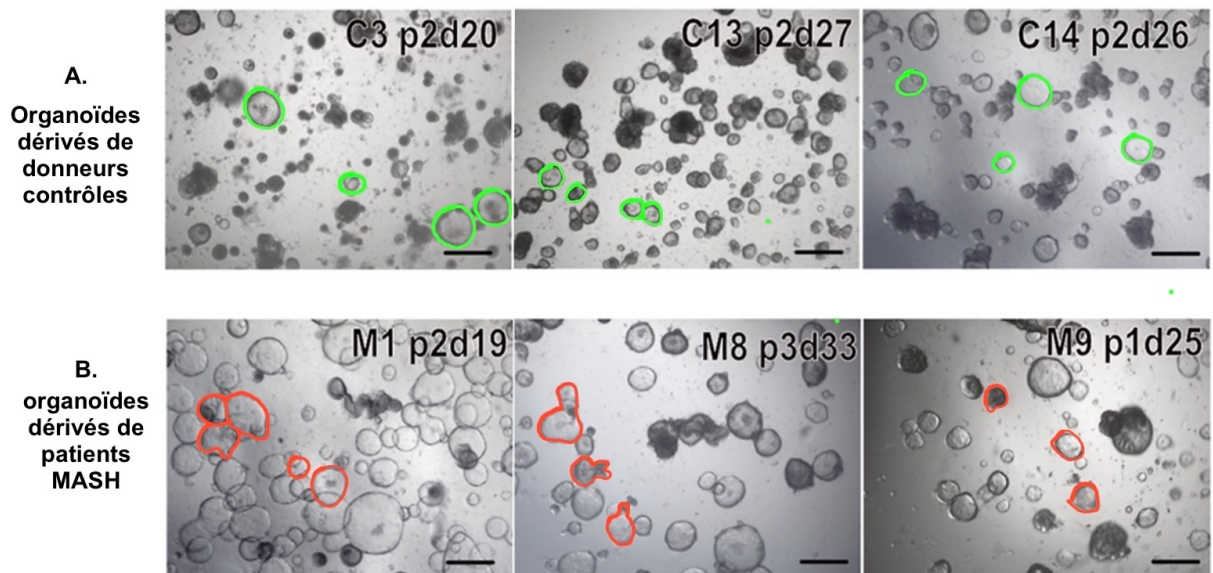


Figure 6: A. Image représentant des lignées d'organoïdes dérivées de donneurs sains. Ils possèdent une petite taille, une forme majoritairement sphérique et une structure relativement homogène. B. Image représentant des lignées d'organoïdes dérivées de patients atteints de MASH, ces derniers sont de plus grandes tailles et ont une forme irrégulière.

Il y a 1–3 passages, c'est-à-dire qu'ils ont été repiqués entre 1 et 3 fois et sont encore jeunes. L'identité (C), le passage (p) et le jour (d) de culture sont indiqués. La complexité des organoïdes est quantifiée à partir de 4 lignées CDEO et 5 lignées MDEO. Barre d'échelle : 500 µm. (Image adaptée de Hadefti A et al. Duodenal organoids from metabolic dysfunction associated steatohepatitis patients exhibit absorptive and barrier alterations. *Gastro Hep Adv.* 2025. 4:4).

Sur le plan morphologique, l'organoïde pathologique présente une structure kystique, c'est-à-dire qu'il possède une poche remplie de liquide. Cette structure anormale serait potentiellement liée à des modifications du transport de petites molécules chargées, appelées ions, ainsi que de molécules d'eau à travers la membrane cellulaire (5).

Pour mieux comprendre les différences entre les organoïdes dérivés de patients sains et ceux atteints de MASH, il faut examiner au niveau des structures qui permettent aux cellules intestinales de rester solidement attachées les unes aux autres et de communiquer entre elles, appelées jonctions cellulaires. Parmi ces jonctions, deux d'entre elles sont touchées : les desmosomes et les claudines. Les desmosomes agissent comme des points d'ancrage, une sorte de colle biologique qui maintient les cellules les unes aux autres. Dans les organoïdes issus de patients atteints de MASH, ces desmosomes sont plus petits et moins exprimés

(Figure 7). Autrement dit, l'adhésion entre les cellules est affaiblie.

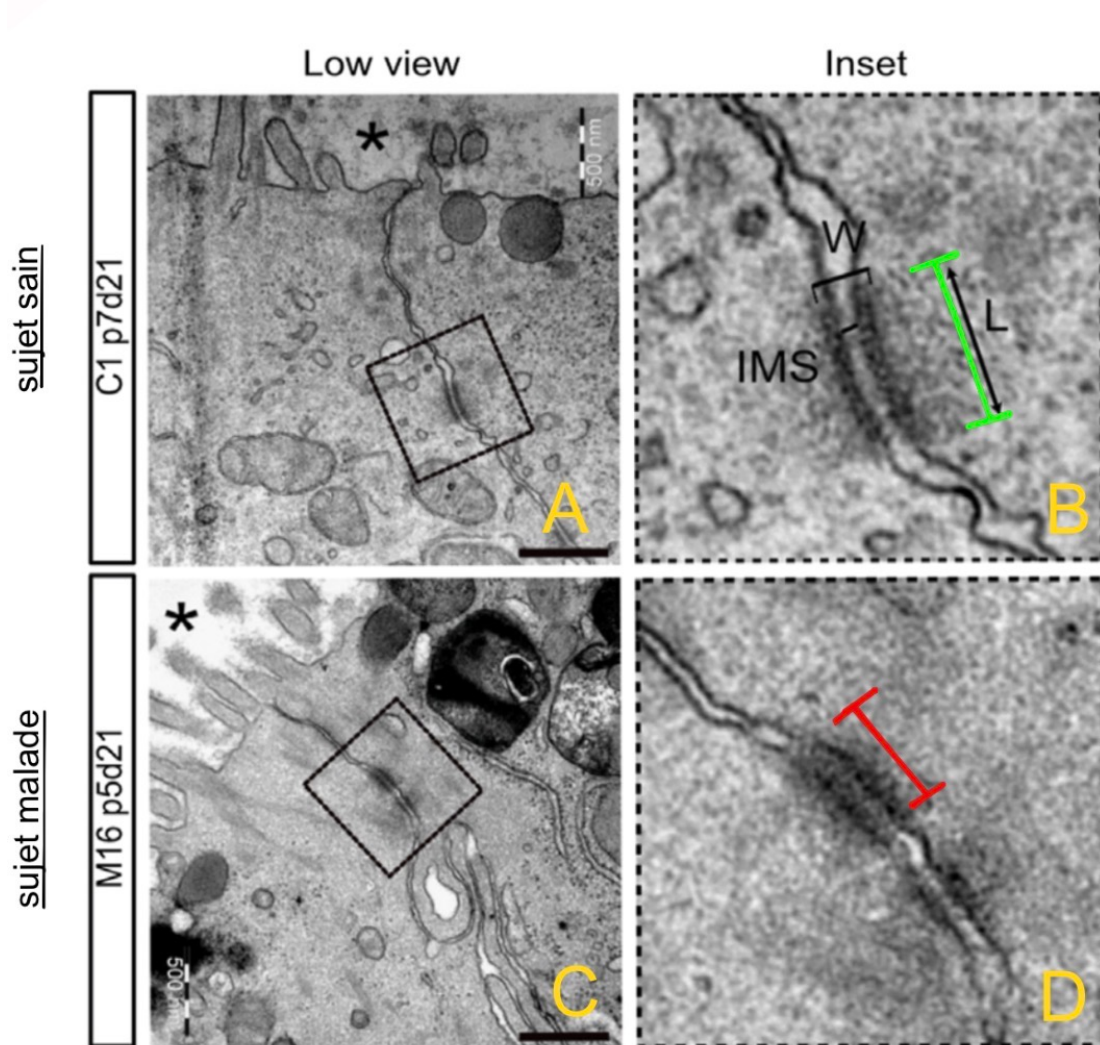


Figure 7 : Image représentant les altérations de taille des desmosomes dans les organoïdes d'un patient sain (Figure 6A et 6B) et d'un patient malade (Figure 6C et 6D). Les figures 6B et 6C sont des agrandissements des figures 6B et 6D. En comparant donc les figures 6B et 6D, c'est-à-dire la taille d'un desmosome chez un patient sain et l'autre atteint de la MASH, les chercheurs observent que la taille du desmosome chez le patient sain (figure 6B) est plus grande que chez le patient atteint de MASH (figure 6D). (Image adaptée de Hadeji A, al. Duodenal organoids from metabolic dysfunction associated steatohepatitis patients exhibit absorptive and barrier alterations. *Gastro Hep Adv.* 2025. 4:4).

Quant aux claudines, elles jouent un rôle clé dans l'étanchéité de la barrière intestinale. Leur expression est diminuée dans les organoïdes pathologiques. Néanmoins, l'expression de la claudine 2 (un sous-type de la famille des claudines) est augmentée. En effet, les claudines-2 sont connues pour être augmentées dans plusieurs maladies, comme les maladies inflammatoires de l'intestin où elles favoriseraient la guérison de la muqueuse (la couche de protection qui tapisse l'intérieur des organes) (5) (Figure 8). Dans les organoïdes créés à partir de patients souffrant de MASH cette augmentation pourrait refléter une réponse au stress cellulaire et une proportion plus importante de cellules souches dans ces organoïdes par rapport aux témoins. Et donc les modifications des claudines et des desmosomes contribuent à l'augmentation de la perméabilité, ce qui fragilise l'épithélium intestinal (5).

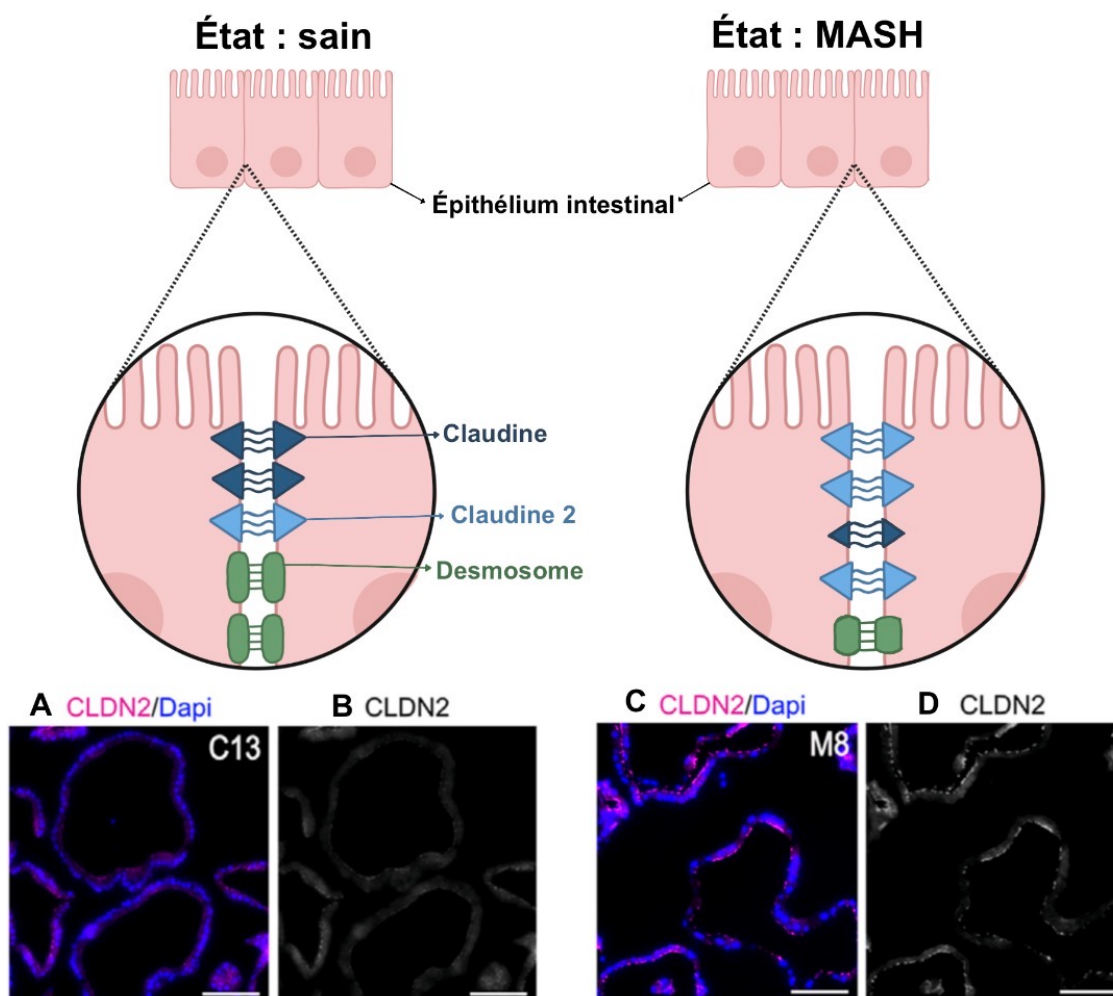


Figure 8 : Schéma représentant les jonctions cellulaires et l'épithélium des organoïdes sains et pathologiques. Dans les organoïdes pathologiques, les desmosomes (vert) et les claudines (bleu foncé) sont réduits en taille et en expression respectivement, tandis que les claudines de type 2 (bleu clair) montrent une augmentation d'expression. Ces observations sont également confirmées par les images d'immunofluorescence situées sous le schéma (figure 7A, 7B, 7C et 7D), mettant en évidence les claudines de type 2 par fluorescence (rose). Ainsi, l'intensité plus élevée du rose indique une expression plus importante des claudines de type 2 dans les organoïdes issus de patients atteints de MASH par rapport aux organoïdes sains. (Image adaptée de Hadeifi et al. Duodenal organoids from metabolic dysfunction associated steatohepatitis patients exhibit absorptive and barrier alterations. *Gastro Hep Adv.* 2025. 4:4).

Prévention par l'alimentation et perspectives thérapeutiques

Pour continuer, le rôle déterminant de l'intestin dans la MASH met en évidence l'importance des modes de vie, tels que les habitudes alimentaires. Parallèlement, les organoïdes intestinaux représentent un outil fondamental pour l'étude des mécanismes intestinaux impliqués dans la maladie et le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En effet, l'alimentation représente un paramètre indispensable de prévention : une consommation excessive de graisses saturées et de produits ultra-transformés, favorise le développement de la maladie. Ainsi, une prise de conscience et une adaptation durable des comportements alimentaires sont nécessaires, comme la consommation de fruits et légumes, de protéines maigres (poisson, poulet), de bonnes graisses (avocat, huile d'olive, noix). Tout

ceci s'avère essentiel pour freiner l'évolution de la MASH et permettre une meilleure prise en charge des traitements et des médicaments.

Dans cette marge de progression, il serait pertinent d'envisager de nouvelles perspectives thérapeutiques autour des organoïdes intestinaux. Ceux-ci constituent en effet un modèle adapté pour développer des stratégies thérapeutiques susceptibles de ralentir l'évolution de la MASH. Des essais de différentes molécules pourraient être menés sur des organoïdes dérivés de patients malades, afin d'identifier celles qui seraient capables de restaurer les propriétés d'adhésion cellulaire. A partir de ces connaissances, de nouveaux traitements pourraient émerger et permettre de retrouver un fonctionnement normal de la barrière intestinale, afin de limiter le passage de toxines vers le foie et contribuer ainsi à freiner la progression de la MASH.

Conclusion :

La MASH apparaît comme une pathologie complexe, résultant d'interactions étroites entre le métabolisme hépatique, l'état inflammatoire et les altérations de l'axe intestin – foie. Etant pourtant considérée comme une maladie hépatique, la MASH se définit également dans un contexte où l'intestin joue un rôle central. La mise en évidence de perturbations de la barrière intestinale, associées à une dysbiose et à une augmentation de la perméabilité intestinale, montre directement le lien provoquant l'aggravation de l'inflammation hépatique via le passage de substances toxiques vers le foie.

L'utilisation d'organoïdes intestinaux dérivés de patients atteints de MASH a permis de mieux observer ces altérations, sans l'influence de l'alimentation ou du microbiote. Ces modèles ont révélé des modifications structurelles et fonctionnelles de l'épithélium intestinal. Toutes ces observations renforcent l'idée que l'intestin joue un rôle dans la pathologie.

Dans ce contexte, l'alimentation constitue également un facteur dans le développement et la prévention de la MASH. La surconsommation de produits ultra-transformés, riches en lipides et en sucres, favorise un déséquilibre métabolique.

Ainsi, la combinaison d'une alimentation équilibrée, d'approches thérapeutiques et de modèles innovants tels que les organoïdes intestinaux, ouvre des perspectives pour comprendre au mieux la MASH, en améliorant la prévention et en freinant sa progression.

Bibliographie :

1. Fujii M, Matano M, Toshimitsu K, Takano A, Mikami Y, Nishikori S, et al. Human intestinal organoids maintain self-renewal capacity and cellular diversity in niche-inspired culture condition. *Cell Stem Cell*. 2018. 23(6):787-93.
2. Schlienger J.-L. Le fardeau de l'obésité : épidémiologie et coût. *Médecine des Maladies Métaboliques*. February 2025. 19(1). pg 10-17.
3. Younossi Z. M., Kalligeros M., Henry L. Epidemiology of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Clinical and molecular hepatology*. february 2025. 31.
4. Bahitham W., Banoun Y., Aljahdali M., Almuaiqly G., Bahshwan S. M., Alijahdali L. and all. "Trust your gut": exploring the connection between gut microbiome dysbiosis and the advancement of Metabolic Associated Steatosis Liver Disease (MASLD)/Metabolic Associated Steatohepatitis (MASH): a systematic review of animal and human studies. *Frontiers in Nutrition*. 2025. 12.
5. Hadeji A, Leprovots M, Dinsart G, Marefati M, Vermeersch M, Garcia M.-I., et al. Duodenal organoids from metabolic dysfunction associated steatohepatitis patients exhibit absorptive and barrier alterations. *Gastro Hep Adv*. 2025. 4:4.
6. Wu Q., Yang Y., Lin S., Geller D. A., Yan Y. The microenvironment in the development of MASLD-MASH-HCC and associated therapeutic in MASH-HCC. *Front. Immunol*. 30 April 2025. 16.
7. Zhao K., Zhang H., Ding W., Yu X., Hou Y. Liu X. and all. Adipokines regulate the development and progression of MASLD through organellar oxidative stress. *Hepatology Communications*. February 2025.9(2).
8. Schnabl B, Damman CJ, Carr RM. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and the gut microbiome: pathogenic insights and therapeutic innovations. *J Clin Invest*. April 2025. 135(7).