

CONFÉRENCE DE PRESSE SUR LES NOUVELLES AVANCÉES
THÉRAPEUTIQUES POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE
DES MALADIES DU FOIE

13 JANVIER 2020

PHC 2020



PHC 2020

January 13 & 14 - 2020

PARIS, Palais des Congrès

**International Conference
on the Management of
Liver Diseases**

Organised by: **Pr Patrick MARCELLIN**
Association for the Promotion of Hepatologic Care
(APHC)

CONTACTS PRESSE - PRPA

Margaux Puech - Margaux.puech@prpa.fr - 01 46 99 69 63

Sophie Matos - Sophie.matos@prpa.fr - 01 77 35 60 98

FICHE N°1

LE FOIE, UN ORGANE EXTRAORDINAIRE ET MÉCONNU

Le foie est un organe essentiel, dont les fonctions multiples et complexes sont pourtant mal connues du grand public. Il est à la fois la centrale énergétique de l'organisme et son usine de transformation biochimique, un centre de détoxification et un régulateur des hormones, sans oublier son rôle de sentinelle du système immunitaire. Petit tour d'horizon de quelques unes des fonctions du foie, parmi les plus de 300 qu'il exerce.

- **Une sentinelle du système immunitaire.** Très richement vascularisé, le foie reçoit le sang provenant de l'intestin, chargé de nutriments utiles mais parfois aussi de parasites, de bactéries ou de poisons. Il lui revient de laisser passer les uns et de refouler les autres et, en cas de besoin, d'alerter le système immunitaire. Celui-ci enverra alors des lymphocytes à la rescousse, des cellules spécialisées dans la lutte contre les agresseurs extérieurs.

- **La centrale énergétique de l'organisme.** Passé ce premier contrôle, le premier travail des cellules du foie consiste à transformer l'énergie que nous ingérons, à la stocker et à la libérer en fonction des besoins de l'organisme. Cette énergie provient essentiellement des lipides et des glucides, autrement dit des graisses et des sucres, nos principaux pourvoyeurs de calories.

- **Une usine de transformation biochimique.** Distributeur et régulateur de l'énergie, le foie joue aussi le rôle d'une usine de transformation biochimique. Utilisant l'énergie libérée par le raffinage des sucres et des graisses, ses cellules effectuent la synthèse de nombreuses protéines indispensables à la vie. C'est en particulier le cas de l'albumine, la protéine quantitativement la plus importante dans le sang, et dont la principale fonction est d'assurer la diffusion des autres protéines dans l'organisme.

- **Un centre de détoxification.** Autre série de fonctions essentielles du foie, il assure la détoxification des produits qui lui sont livrés à l'état brut, qu'il s'agisse par exemple de l'alcool ou des médicaments. Si ces derniers passaient directement dans le sang, sans avoir été transformés par le foie, nombre d'entre eux seraient soit inefficaces, soit de dangereux poisons pour nous.

- **Un régulateur d'hormones.** Le foie régule aussi les hormones produites par d'autres organes (thyroïde, surrénales, testicules...) ; il en métabolise certaines pour les rendre plus efficaces ; il peut aussi en détruire d'autres, si elles sont en trop grand nombre.

- **Un gestionnaire de déchets.** Toute l'activité chimique du foie produit de nombreux déchets toxiques, qui sont éliminés dans les canaux biliaires et revalorisés dans un remarquable modèle d'économie circulaire, puisque cette bile chargée de toxiques servira ensuite à favoriser la digestion des aliments que nous ingérons !

Au vu de ce rôle majeur du foie, on comprend l'impérieuse nécessité qu'il y a à le maintenir en bon état de marche. C'est sans doute la raison pour laquelle il a développé une extraordinaire capacité d'auto-réparation : quand une cellule hépatique meurt, elle est aussitôt remplacée par une nouvelle. Et si d'aventure il se produit un désordre pathologique, la régénération s'accélère !

FICHE N°2

QUAND LA MACHINE HÉPATIQUE S'ENFLAMME

La machinerie hépatique est à la fois très efficace est très sûre, mais elle compte de nombreux ennemis : virus, alcool, drogues et médicaments, excès de sucre... Des attaques trop fortes ou répétées peuvent altérer son fonctionnement. Comme le foie souffre en silence, on ne s'en aperçoit pas forcément, ou l'on s'en rend compte trop tard.

- Tout commence par une inflammation. Quelle que soit leur cause, la plupart des maladies du foie commencent par une inflammation. Réaction saine de l'organisme, cette inflammation hépatique correspond à la fois à l'arrivée massive des cellules de défense immunitaire et à la destruction des cellules en souffrance. Elle est le signe que le foie se défend bien. Mais si l'attaque est trop forte, l'inflammation peut devenir un incendie et se propager dans l'ensemble du foie : c'est ce qu'on appelle une hépatite fulminante, phénomène heureusement très rare.

- De l'inflammation à la fibrose. Un autre risque, beaucoup plus fréquent, est celui de l'hépatite chronique. Face à une attaque durable - celle d'un virus qui prend de vitesse le système de défense ou celle de l'alcool consommé trop régulièrement, par exemple -, le foie cherche à se protéger en créant un tissu cicatriciel destiné à circonscire l'agression et protéger les zones encore saines. C'est ce qu'on appelle la fibrose, qui empêche le toxique ou le virus de pénétrer davantage dans le foie.

- De la fibrose à la cirrhose. Positif au départ, le processus de défense qu'est la fibrose peut hélas finir par se retourner contre le foie. La barrière devient obstacle, jusqu'à affecter la circulation sanguine à l'intérieur du foie, indispensable à son bon fonctionnement. Les cellules hépatiques ne parviennent plus à s'agencer correctement, forment des amas appelés nodules et ne parviennent plus à remplir leur mission : c'est la naissance de la cirrhose.

- Les complications de la cirrhose. Avec le temps, plusieurs complications de la cirrhose peuvent survenir. La première est l'hypertension portale : l'augmentation de la pression dans la veine porte qui alimente le foie provoque des risques hémorragiques graves. La deuxième est l'insuffisance hépatique : les cellules du foie ne parviennent plus à remplir leurs multiples missions. Une troisième, qui découle des deux précédentes, est l'encéphalopathie : le cerveau lui-même est empoisonné par des substances que le foie n'a pas su détoxifier... Enfin, la régénération anarchique des cellules du foie provoquée par la cirrhose fait le lit du cancer du foie, redoutable entre tous. Quand le foie ne va plus, rien ne va plus !

- Les transaminases, marqueurs indirects de l'inflammation. Pendant des années, le foie est capable de souffrir en silence, les zones saines continuant à assurer ses fonctions vitales. Bien souvent, les premières manifestations d'une maladie du foie n'apparaissent qu'à un stade très avancé de cirrhose ou de cancer. C'est la raison pour laquelle il est fondamental de surveiller une éventuelle inflammation du foie, même en l'absence du moindre symptôme. Il existe un test très simple et peu coûteux pour cela : le dosage des transaminases, réalisé à partir d'une prise de sang. Présentes en très grand nombre dans les cellules du foie, les transaminases augmentent dans le sang lorsque de nombreuses cellules hépatiques sont détruites. Si chacun d'entre nous a toujours un peu de transaminases, puisque les cellules hépatiques se renouvellent en permanence, leur augmentation au-delà des valeurs standard est un indicateur simple de la souffrance du foie.

Pour prévenir les conséquences graves des maladies chroniques du foie, un réflexe s'impose: le dosage des transaminases par une simple prise de sang ! Parlez-en à votre médecin.

FICHE N°3

VENIR À BOUT DES HÉPATITES VIRALES : C'EST POSSIBLE, MAIS PAS GAGNÉ !

Chaque année dans le monde, les hépatites virales provoquent plus de 1,3 million de décès suite à une cirrhose ou un cancer du foie. L'Organisation mondiale de la Santé a appelé à « opérer un changement radical dans la lutte contre l'hépatite virale » pour descendre en-dessous de 500 000 décès annuels d'ici à 2030. C'est possible, à condition que l'on s'en donne les moyens.

Deux virus sont principalement susceptibles de provoquer une hépatite chronique, pouvant elle-même évoluer vers une cirrhose ou un cancer. Le premier est le virus de l'hépatite B, qui infecte plus de 250 millions de personnes dans le monde et provoque 900 000 décès par an. Les traitements actuels permettent de stabiliser la maladie, mais pas d'éliminer le virus ; en revanche, il existe un vaccin sûr et très efficace. Le second est le virus de l'hépatite C, dont au moins 70 millions de personnes sont porteuses chroniques dans le monde, et qui tue 400 000 personnes chaque année(1). Il n'existe aucun vaccin contre ce virus, mais les traitements sont très efficaces. C'est un cas unique dans l'histoire de la médecine : il se sera passé moins de 30 ans entre la découverte du virus et la possibilité de l'éliminer.

Hépatite B : les traitements progressent, la vaccination reste la meilleure arme

Les traitements actuels contre l'hépatite B ont gagné en efficacité et empêchent le virus de se reproduire. Toutefois, ils ne conduisent pas à une guérison définitive car ils n'éliminent pas l'ADN du virus. Celui-ci demeure dans les cellules du foie et, si l'on arrête le traitement, la maladie peut repartir. De nouvelles stratégies sont à l'étude, avec des thérapies combinées jouant à la fois sur la réplication du virus et la réponse immunitaire de l'organisme.

En attendant, la mesure la plus efficace contre le fléau mondial de l'hépatite B demeure le vaccin, le premier à protéger directement contre la survenue d'un cancer. En France, où 130 000 personnes sont porteuses chroniques du virus de l'hépatite B, ce vaccin fait partie depuis 2017 des 11 vaccins obligatoires chez le nouveau-né. Il permettra, à terme, de protéger l'ensemble de la population contre toute contamination sexuelle ou sanguine. Pour ceux qui sont nés avant l'entrée en vigueur de l'obligation vaccinale, en particulier les enfants et adolescents, un rattrapage est possible à tout âge.

Hépatite C : plus de 50 millions de personnes à dépister dans le monde

Le problème est tout autre avec le virus de l'hépatite C. Les traitements actuels permettent de guérir quasiment 100 % des malades, et l'OMS s'est fixé pour objectif de traiter 80 % d'entre eux avant 2030. Encore faut-il que les personnes sachent qu'elles sont contaminées, ce qui n'est le cas que pour 20 % d'entre elles dans le monde, et qu'elles aient accès aux traitements, dont les prix sont élevés. Au niveau mondial, le défi à relever est donc double : le dépistage doit être massif, et couplé à un effort financier important pour que tout le monde ait accès aux traitements.

Aujourd'hui, moins de 15 pays dans le monde sont susceptibles d'atteindre cet objectif de l'OMS. La France, où le traitement contre l'hépatite C est pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie, en fait partie. Il n'en reste pas moins 130 000 porteurs chroniques du virus(3), et la baisse du nombre de traitements initiés (19 000 en 2017, 14 000 en 2018, probablement 10 000 en 2019) inquiète les acteurs de terrain.

(1) Source : OMS, Principaux repères sur l'hépatite B et sur l'hépatite C, juillet 2019

(2) Source : Baromètre de Santé publique France, 2019

(3) Source : Baromètre de Santé publique France, 2019

Pour éliminer définitivement l'hépatite C, il est urgent d'accélérer le dépistage des malades qui s'ignorent. D'une part, en incitant les médecins généralistes à proposer le test à tous ceux qui le souhaitent ; d'autre part, en multipliant les actions ciblées à la rencontre des publics les plus à risques.

DE NOUVELLES MOLÉCULES CONTRE L'HÉPATITE DELTA

L'hépatite Delta est plus fréquente qu'on ne le pensait. Silencieuse, rarement diagnostiquée, c'est la plus grave des hépatites. Enfin, de nouveaux médicaments efficaces ont été mis au point.

L'hépatite Delta est un problème majeur et négligé pour deux raisons:

- L'hépatite Delta est plus fréquente qu'on ne le pensait. On a longtemps considéré qu'elle n'affectait que 5% des personnes atteintes d'hépatite B chronique (environ 5.000 patients en France). Des études récentes, présentées au congrès de Paris (PHC), suggèrent qu'elle serait deux à trois fois plus fréquente, à la fois dans les zones d'endémie (certains pays de l'est, Moyen Orient, Asie) et dans les pays occidentaux, en raison des flux migratoires (peut-être jusqu'à 20.000 patients en France). De plus, étant silencieuse et méconnue, elle est rarement diagnostiquée. Pourtant son diagnostic est simple : la sérologie Delta (détection des anticorps anti-delta) par une simple prise de sang. Malheureusement, les porteurs chroniques de l'hépatite B, les seuls à risque d'hépatite Delta, sont insuffisamment testés et dépistés. Il faut avoir le « réflexe Delta ».

- L'hépatite Delta est la plus grave des hépatites virales. L'hépatite aiguë peut être fulminante et mortelle en l'absence de transplantation du foie. L'hépatite chronique Delta évolue plus souvent et plus rapidement vers la cirrhose et le cancer du foie que les hépatites chroniques B ou C.

L'arrivée de nouveaux traitements

Jusqu'à présent, le traitement reposait sur l'interféron. Une étude française avait montré une stabilisation de la maladie chez 40% des malades avec de l'interféron (Pr Marcellin). L'interféron est malheureusement souvent inefficace et mal toléré (injections sous-cutanées pendant un an, nombreux effets secondaires). Jusqu'à présent il n'existait pas de traitement antiviral spécifique de l'hépatite delta. Récemment, les recherches ont mis en évidence des « cibles » thérapeutiques qui permettent de freiner, voire bloquer la multiplication du virus Delta. Récemment, deux médicaments, le bulevirtide (Myrcludex) et le lonafarnib ont prouvé leur efficacité dans des études dont les résultats seront présentés au congrès de Paris. Ces médicaments diminuent la charge virale et peuvent entraîner une rémission de la maladie. Une étude de l'efficacité de la combinaison du lonafarnib avec l'interféron, qui paraît être synergique, débute actuellement en France (dirigée par le Pr Marcellin).

Pour autant, la stratégie la plus efficace contre le virus delta demeure le vaccin contre l'hépatite B : sans hépatite B, il n'y a pas d'hépatite Delta !

FICHE N°4

NASH : CONTRE LA MALADIE DU FOIE GRAS, ENFIN DES MÉDICAMENTS

Une véritable maladie de civilisation se répand aujourd'hui dans le monde entier : la Nash, ou maladie du foie gras. Liée à une alimentation trop riche et à la sédentarité, elle menace un quart de la population mondiale, dont près de 8 millions de Français. Des médicaments vont bientôt être mis sur le marché, mais ils ne dispenseront pas d'une réponse plus globale.

Un rôle majeur du foie est de fournir de l'énergie à l'organisme à partir des différents sucres que nous ingérons (le saccharose des pâtisseries, le glucose du pain, le fructose des fruits, le lactose du lait...). Si nous en mangeons plus que de besoin, il les stocke sous forme de graisse. Ce phénomène naturel garantit à l'organisme un apport en énergie, même en cas de jeûne. Mais si, chaque jour, nous mangeons trop de sucres, la graisse s'accumule dans le foie : c'est ce qu'on appelle une stéatose, ou foie gras.

En quelques années, cette stéatose hépatique non alcoolique est devenue la principale cause de maladie chronique du foie dans les pays occidentaux, devant l'alcool et les virus d'hépatite. Dans 20 à 30 % des cas, elle entraîne en effet une réaction inflammatoire, une véritable hépatite susceptible de provoquer une cirrhose ou un cancer du foie. C'est la stéatohépatite non alcoolique, ou Nash, ou plus simplement la maladie du foie gras.

Une épidémie mondiale

L'épidémie est mondiale ; elle est particulièrement marquée aux États-Unis où les estimations font état de 35 à 40% de personnes affectées d'un foie gras, dont 12 % souffrant d'une véritable Nash. La Nash est ainsi en passe de devenir la première cause de transplantation hépatique aux États-Unis.

En France, une récente étude fait état de 18 % d'adultes souffrant d'un foie gras (26 % des hommes et 11 % des femmes), soit près de 8 millions de personnes. Sur ce total, entre 1 et 1,5 million de Français sont atteints d'une Nash associée à une fibrose sévère(4).

Mieux dépister et mieux prendre en charge

Le premier défi consiste à identifier, parmi les personnes atteintes d'un foie gras, celles qui ont déjà développé une véritable Nash afin d'en prévenir les complications. Longtemps, seul le prélèvement et l'analyse d'un fragment de foie permettait de le savoir avec certitude. Désormais, il existe des examens non invasifs fiables (élastographie ou prélèvement sanguin). Ils doivent être plus systématiquement proposés aux personnes réputées à risques : personnes souffrant d'un syndrome métabolique, obèses ou atteintes de diabète notamment. Le second défi consiste à traiter la Nash, lorsqu'elle est diagnostiquée. Aujourd'hui, le meilleur traitement demeure et doit demeurer l'hygiène de vie. Rééquilibrer son alimentation, diminuer sa consommation de sucres et augmenter son activité physique restent la stratégie la plus efficace. Mais dans certains cas, cela ne suffit pas, et la recherche de médicaments contre la Nash est très active dans le monde entier, où quelque 200 molécules sont à l'étude.

Des médicaments arrivent

Des médicaments spécifiques contre l'inflammation ou la fibrose (acide obéticholique) peuvent potentiellement être utilisés contre la Nash. D'autres sont annoncés, pour réguler le métabolisme des graisses et de l'insuline par exemple. Ces nouveaux médicaments seront probablement utilisés en combinaison pour améliorer leur efficacité.

(4) Source : cohorte Constance, INSERM

Il serait cependant illusoire de penser que ces médicaments pourront, à eux seuls, résoudre le problème de la Nash. Lutter contre la Nash, c'est avant tout lutter contre la malbouffe, les aliments hyper-transformés, contre la sédentarité ou le stress. C'est à la fois mettre en œuvre une approche globale et individualisée de chaque personne et lutter contre les dérives de la société de consommation.

FICHE N°5

L'ALCOOL, ENNEMI NUMÉRO 1 DU FOIE EN FRANCE ET EN EUROPE

La cirrhose et ses complications ne menacent pas seulement les buveurs intempérants. Contrairement à une idée reçue, sa consommation régulière, même modérée, peut elle aussi provoquer, après des années, des dégâts irréversibles.

Quelque 7000 personnes meurent chaque année en France d'une cirrhose alcoolique. C'est deux fois plus que les accidents de la route – eux-mêmes causés en grande partie par l'alcool ! Comme tous les toxiques que nous ingérons, l'alcool qui nous arrive de l'intestin doit être détoxifié par les cellules du foie. Mais sa dégradation produit un métabolite hautement toxique, l'acétaldhyde, susceptible d'altérer le fonctionnement des cellules, notamment hépatiques !

La mission du foie est également de transformer l'alcool en sucre, un travail important quand on sait qu'un verre de vin rouge contient l'équivalent de 4 morceaux de sucre, ou qu'un verre de vin liquoreux en contient 8 (soit plus qu'une canette de soda). Comme les autres sucres, celui-ci est ensuite transformé en graisse, laquelle s'accumule dans le foie et risque d'autant plus de donner naissance à une stéatose que l'alcool ralentit la combustion des graisses... Avec le temps, il peut alors se produire une réaction inflammatoire, une hépatite alcoolique, qui elle-même donnera naissance à une cirrhose. Cela peut survenir silencieusement, y compris chez un buveur modéré mais régulier, mais qui surcharge peu à peu son foie avec l'alcool.

Ces dernières années ont par ailleurs vu la montée d'une autre pratique d'alcoolisation, tout aussi dangereuse pour le foie : le "big drinking", ou "beuverie effrénée". Cette pratique, consistant à ingurgiter de très grandes quantités d'alcool dans un temps limité durant le week-end, expose à un risque élevé d'hépatite alcoolique aiguë, susceptible dans certains cas de provoquer une destruction massive des cellules du foie, potentiellement mortelle. La multiplication de telles attaques hépatiques, chez une personne souvent jeune, qui par ailleurs ne boit pas durant la semaine, peut elle aussi donner naissance à une cirrhose. C'est ainsi que l'on diagnostique dans le monde occidental des cirrhoses alcooliques chez des sujets de plus en plus jeunes, alors qu'elles n'apparaissaient auparavant que chez des personnes plus âgées.

Alors que le "Défi de janvier" (ou "Dry January"), proposant à chacun de faire le point sur sa relation avec l'alcool, fait débat en France, les hépatologues du monde entier réunis à Paris tiennent à rappeler cette évidence : en 2020, l'alcool demeure l'un des principaux ennemis du foie !

FICHE N°6

CIRRHOSE ET CANCER DU FOIE : MAINTENANT, ON PEUT EN GUÉRIR

Longtemps, les stades ultimes de l'hépatite que sont la cirrhose et le cancer ont été considérés comme incurables. Ce n'est plus le cas aujourd'hui. Si l'on intervient à temps, on peut faire disparaître une cirrhose et guérir un cancer. Un suivi rigoureux, associé aux progrès de l'imagerie médicale, y contribue largement.

Lorsqu'une maladie chronique du foie est traitée à temps, le risque de cirrhose ou de cancer disparaît. Si la prise en charge est tardive, alors que la cirrhose est déjà installée, une surveillance s'impose pour prévenir les risques de complications ou de cancer.

Cirrhose : l'alcool toujours en première ligne

Chaque année, quelque 600 000 personnes meurent de cirrhose du foie dans le monde, et l'on considère que la moitié de ces cirrhoses sont dues à l'alcool. En France, 200 000 personnes ont une cirrhose, et 10 000 à 15 000 en meurent(5). En dépit d'une baisse de la consommation, l'alcool demeure ainsi la première cause de cirrhose en France. Contrairement à une idée reçue, la cirrhose alcoolique ne menace pas que les "gros" buveurs : une consommation modérée mais régulière peut elle aussi entraîner hépatite chronique et cirrhose.

Le traitement de la cirrhose passe par l'élimination de sa cause, qu'il s'agisse de l'alcool, d'un virus ou de la Nash. Soignée à temps, une cirrhose peut disparaître. À un stade plus avancé, elle ne régresse plus, mais on peut en limiter les complications. D'importants progrès ont été réalisés ces dernières années pour les prévenir grâce à l'imagerie médicale (élastographie), mais aussi de nouveaux traitements médicamenteux ou chirurgicaux. En parallèle, des programmes d'éducation thérapeutique des patients commencent à voir le jour pour qu'ils deviennent des acteurs plus efficaces de la prévention des complications.

Le cancer mieux dépisté et mieux traité

Paradoxalement, ces progrès dans la prise en charge des cirrhoses contribuent à l'augmentation des cancers du foie, en allongeant la durée de vie des patients. Mais là encore, une meilleure surveillance et la mise au point de nouveaux traitements ont considérablement changé la donne.

Certes, le cancer du foie continue à être l'un des plus meurtriers au monde, avec plus de 800 000 décès, dont 8 500 à 9 000 en France. En termes de mortalité, il se place ainsi au quatrième rang mondial, et même au deuxième rang pour la seule population masculine. En France, une personne meurt toutes les heures d'un cancer du foie !

Les progrès médicaux sont de deux ordres. D'une part, l'IRM permet, bien mieux que l'échographie, de dépister des cancers du foie très précocement, mais aussi de les caractériser. Associées à l'intelligence artificielle, les techniques d'imagerie médicale apparaissent ainsi comme une arme majeure dans la lutte contre le cancer du foie. D'autre part, les traitements médicamenteux ou chirurgicaux gagnent en efficacité année après année.

C'est l'un des messages forts du PHC 2020 : même dépistée très tardivement à un stade de cirrhose ou de cancer, une maladie du foie peut être traitée. Une raison supplémentaire d'inciter chacun au dépistage d'éventuelles maladies du foie, avant même qu'elles ne se manifestent.

(5) Source : Inserm, 2017

(6) Source : Global Cancer Statistics 2018

(7) Source : Réseau Francim, HCL, Santé publique France, INCa, Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018