

L'hépatologie opère sa mue

Prs DARIUS MORADPOUR et JEAN-LOUIS FROSSARD



Articles publiés sous la direction de

DARIUS MORADPOUR

Service de gastroentérologie et d'hépatologie CHUV, Lausanne

JEAN-LOUIS FROSSARD

Service de gastroentérologie et d'hépatologie HUG, Genève

Bibliographie

1
Pawlowsky JM, Feld JJ, Zeuzem S, Hoofnagle JH. From non-A, non-B hepatitis to hepatitis C virus cure. *J Hepatol* 2015;62:S87-99.

2
Swiss Association for the Study of the Liver-Swiss Society of Infectious Diseases Expert Opinion Statement: Treatment of chronic hepatitis C – August 2018 update. Available at: www.sasl.ch, www.sggsgg.ch and www.sginf.ch

3
Karlsen TH, Tacke F. «The times they are a'changin'» – Positioning the European Association for the Study of the Liver in the changing landscape of hepatology. *J Hepatol* 2018;68:873-5.

Peu de disciplines ont vécu des succès similaires à ceux de l'hépatologie depuis l'arrivée des nouveaux traitements oraux de l'hépatite C chronique dont l'efficacité sans précédent, chez pratiquement tous les patients, n'a d'égales que l'excellente tolérance et la durée raccourcie du traitement.^{1,2} La recherche sur l'hépatite C, au premier plan durant ces deux dernières décennies, peut savourer son heure de gloire et faire la part belle aujourd'hui au développement de l'activité de recherche dans les autres domaines de l'hépatologie, aux enjeux majeurs, que ce soit les autres hépatites virales, la stéatohépatite non alcoolique (nonalcoholic steatohepatitis, NASH), la cirrhose et ses complications, y compris le carcinome hépatocellulaire (CHC), voire d'autres aspects moins étudiés tels que les maladies cholestatiques et autoimmunes ou les maladies génétiques rares (figure 1).³

Toutefois, des défis majeurs persistent en matière de santé publique et le développement d'un vaccin contre le virus de l'hépatite C reste plus que jamais d'actualité. Avec la volonté affichée de l'OMS d'éliminer (c'est-à-dire de contrôler) les hépatites virales à l'horizon 2030, l'accent est mis sur la prévention, l'identification des personnes infectées et l'accès au traitement.⁴ Le domaine des hépatites virales n'est donc pas en reste en matière de recherches fondamentale et clinique d'autant plus que les virus demeurent les meilleurs enseignants de biologie cellulaire et d'immunologie.^{5,6}

Les autres hépatites virales ne sont pas laissées pour compte, que ce soit l'hépatite B, première cause du CHC et de près d'un million de décès par an au niveau mondial, avec un regain d'intérêt dans le développement de nouveaux traitements à visée curative (HBV cure),⁷ l'hépatite D et son défi thérapeutique majeur, avec des nouvelles approches prometteuses pointant à l'horizon et, *last but not least*, l'hépatite E, nouvelle venue sur l'échiquier, qui est reconnue comme première cause d'hépatite aiguë au monde, une zoonose

porcine dans les pays développés et, avec son génotype 3, une cause de décompensation hépatique, d'hépatite chronique chez l'immunosupprimé et de complications neurologiques.^{8,9}

Qui supplantera l'hépatite C? Alors que l'alcool et les hépatopathies liées à sa consommation excessive demeureront une part importante du défi à venir, un grand intérêt se porte actuellement sur la maladie non

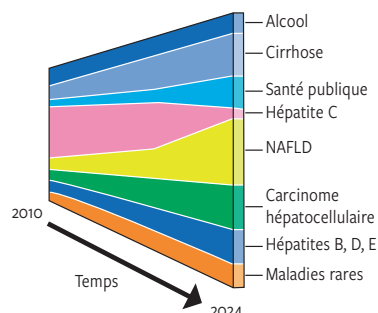
alcoolique stéatosique du foie (*nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD) et la NASH, qui touchent respectivement 20-25% et 2-6% de notre population. La NASH, liée à l'épidémie d'obésité et à l'utilisation du fructose dans l'industrie alimentaire, est destinée à devenir la première cause

de cirrhose, de CHC et de transplantation hépatique aux Etats-Unis et suscite un intérêt tout particulier en recherche académique et dans l'industrie pharmaceutique, avec des dizaines de molécules actuellement en cours d'évaluation dans des essais cliniques. Devrait-on investir plus dans la prévention précoce de l'obésité?

L'autre défi majeur est le CHC, en lien avec l'épidémie de cirrhose et en augmentation

FIG 1 Evolution de l'hépatologie

L'échelle représente une perception subjective de l'activité en recherche dans les différents domaines et non pas l'importance épidémiologique des différentes entités. NAFLD: nonalcoholic fatty liver disease.



(Adaptée de réf.³, avec permission).

4
Thomas DL. Global elimination of chronic hepatitis. *N Engl J Med* 2019;380:2041-50.

5
Moradpour D, Grakoui A, Manns MP. Future landscape of hepatitis C research: basic, translational and clinical perspectives. *J Hepatol* 2016;65 (Suppl. 1):S143-55.

6
Bartenschlager R, Baumert TF, Bukh J, et al. Critical challenges and emerging opportunities in hepatitis C virus research in an era of potent antiviral therapy: considerations for scientists and funding agencies. *Virus Res* 2018;248:53-62.

7
Revill PA, Chisari FV, Block JM, et al. A global scientific strategy to cure hepatitis B. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:545-58.

8
Kamar N, Izopet J, Pavio N, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17086.

9
European Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol* 2018;68:1256-71.

dans tous les pays industrialisés, qui seulement s'il est détecté de manière précoce bénéficie de traitements curatifs. Les progrès thérapeutiques dans les situations avancées, 10 ans après la publication de la première étude ayant démontré un effet bénéfique d'un traitement systémique (gain de 3 mois en survie médiane), sont timides pour ce cancer en particulier. En attendant l'avènement de stratégies innovatrices et personnalisées, la prévention de la cirrhose ainsi que la surveillance des patients cirrhotiques restent primordiales.

D'autres développements hautement innovateurs viennent compléter ce tableau avec un impact majeur: la médecine régénérative et le *tissue engineering*, la médecine de précision, les nouveaux outils diagnostiques (par exemple, nouveaux marqueurs pour le suivi de l'hépatite B chronique et profilage des adénomes hépatiques) et de surveillance (par exemple, «biopsies liquides»).¹⁰ Les analyses génétiques démontrent avec des premières études le pouvoir du séquençage de l'exome ou du génome entier dans la prise en charge des patients avec des hépatopathies inexplicées.¹¹ Les premiers traitements basés sur l'interférence par ARN ont leurs cibles en hépatologie, dans l'amyloïdose à transthyréline et les porphyries.^{12,13}

L'hépatologie a toujours été, comme le souligne un récent éditorial paru dans le *Journal of Hepatology*,³ une discipline à composante multidisciplinaire forte grâce aux liens très solides qui se sont tissés au fil du temps entre la recherche fondamentale, la biochimie, la physiologie, la pharmacologie et la pathologie, auxquelles se sont ralliées la chirurgie, la

radiologie diagnostique et interventionnelle ainsi que les maladies infectieuses, suivies, entre autres, de l'oncologie, l'endocrinologie et le métabolisme ainsi que la cardiologie sans oublier la médecine de premier recours et la pédiatrie entre autres. La transplantation hépatique, traitée dans l'article de Henchoz et coll. élaboré conjointement par les équipes lausannoises et genevoises dans cette édition de la *Revue médicale suisse*, en est un exemple phare. Son succès n'aurait pas été possible sans une collaboration étroite entre chirurgie, hépatologie, immunologie, pathologie, anesthésiologie et médecine intensive.

Comme vous pouvez le constater, le poids de la maladie hépatique tant en Europe qu'au niveau mondial demeure lourd à porter face à

tous ces défis,^{14,15} avec toujours le même constat: la pénurie en Suisse de gastroentérologues à laquelle doit faire face notre spécialité depuis de nombreuses années, et encore plus lorsqu'il s'agit de porteurs d'un titre de formation approfondie en hépatologie, que ce soit sur le plan de la relève académique ou de la

pratique clinique, dans les secteurs public et privé. Il est donc plus que jamais indispensable de former plus de gastroentérologues et d'hépatologues tout en encourageant la collaboration et la répartition des tâches avec les collègues d'autres disciplines si nous voulons nous donner les moyens à la hauteur de tous ces défis à relever qui pointent à l'horizon.

Remerciements: Les auteurs souhaitent remercier vivement les Drs Montserrat Fraga et Jérôme Gouttenoire pour leur relecture critique du texte ainsi que Mme Malika Binggeli pour son excellente assistance éditoriale.

**L'HÉPATOLOGIE
A TOUJOURS ÉTÉ
UNE DISCIPLINE
À COMPOSANTE
MULTI-
DISCIPLINAIRE
FORTE**

Bibliographie

10

Labgaa I, Villacorta-Martin C, D'Avola D, et al. A pilot study of ultra-deep targeted sequencing of plasma DNA identifies driver mutations in hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2018;37:3740-52.

11

Hakim A, Zhang X, DeLisle A, et al. Clinical utility of genomic analysis in adults with idiopathic liver disease. *J Hepatol* 2019;70:1214-21.

12

Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med* 2018;379:11-21.

13

Setten RL, Rossi JJ, Han SP. The current state and future directions of RNAi-based therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:421-46.

14

Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69:718-35.

15

Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* 2019;70:151-71.