

> L'arrivée des AAD a suscité un immense espoir, celui d'éradiquer dans tous les cas le virus de l'organisme sans recourir à l'IFN- α et à la ribavirine. Dès 2012, un premier essai clinique chez des patients totalement réfractaires au traitement classique a conforté cet espoir. Les médecins ont testé le daclatasvir associé à un inhibiteur de la NS3 et guéri quatre patients sur onze au bout de trois mois de traitement. Pour la première fois, le virus de l'hépatite C était éliminé à l'aide d'un simple traitement oral.

PLUS DE 95 % DES PATIENTS TRAITÉS GUÉRISSENT

L'année suivante, lors d'un essai clinique sur une centaine de personnes, un traitement associant le daclatasvir et le sofosbuvir a permis de guérir en 24 semaines plus de 90% des patients, dont certains étaient, là encore, réfractaires à tous les traitements antérieurs et à un stade avancé de cirrhose. Résultat inédit, cette guérison a été obtenue pour les virus non seulement de génotype 1, mais aussi de génotypes 3 et 4.

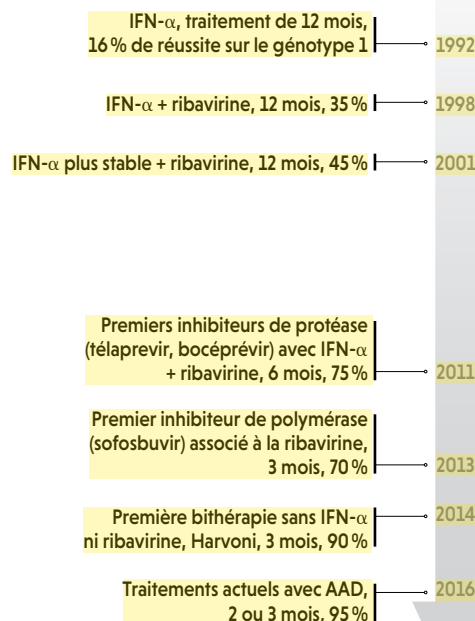
Le sofosbuvir a ainsi été le troisième AAD à être commercialisé, en 2013, pour compléter le traitement classique. Parallèlement, grâce à une intense collaboration en Europe et aux États-Unis entre les spécialistes hospitaliers, les laboratoires pharmaceutiques et les autorités publiques de validation des médicaments, les essais cliniques d'envergure se sont succédé pour déterminer les AAD et les combinaisons les plus efficaces en fonction des malades.

En 2014, un pas décisif a été franchi avec l'autorisation de mise sur le marché, en Europe et aux États-Unis, du premier traitement curatif sans IFN- α ni ribavirine. Il s'agit de l'association de deux AAD, le sofosbuvir et le lédirasvir, un autre inhibiteur de la NS5A. Bien toléré, particulièrement efficace sur le génotype 1 du virus, pris oralement pendant seulement douze semaines, ce traitement a inauguré l'ère actuelle du traitement de l'hépatite C.

Actuellement, cinq traitements combinant des inhibiteurs de la NS3, de la NS5A et de la NS5B sont autorisés aux États-Unis et en Europe, et plusieurs autres sont annoncés pour les années à venir. L'utilisation du sofosbuvir combiné à différents AAD permet de traiter tous les génotypes du virus circulant dans le monde. De plus, ces nouveaux médicaments sont actifs même sur les formes les plus avancées de cirrhose du foie, ce qui allège la liste des patients en attente de transplantation de foie. Le traitement des patients greffés est aussi un succès: il élimine une cause majeure de rejet des foies greffés – leur réinfection par le virus, que facilite le traitement immunosuppresseur visant à éviter la réaction du système immunitaire contre le greffon. Enfin, il arrive même que la cirrhose du foie due au virus, qui entrave gravement son fonctionnement, régresse chez les patients suite

LES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Après les traitements contre l'hépatite C à base d'IFN- α , une protéine antivirale à large spectre, sont apparus, en 2011, les premiers antivirux à action directe (AAD), dont l'efficacité sur le génotype 1 du virus, le plus fréquent en Occident, est allée croissant.



à l'éradication du virus par ces traitements. Désormais, plus de 95% des patients traités guérissent de l'hépatite C, et les prochains traitements annoncés pour 2017 (de nouvelles combinaisons d'inhibiteurs déjà utilisés ou nouveaux) devraient encore relever ce chiffre, car les premiers essais cliniques suggèrent qu'ils atteignent toutes les souches virales, indépendamment de leur génotype.

Ces nouveaux traitements révolutionnent la prise en charge thérapeutique des patients et déplacent la lutte contre l'hépatite C à l'échelle des populations. Les médicaments sont pris à domicile, les patients restant seulement en surveillance dans des centres spécialisés. Quand la charge virale est indétectable dans le sang trois mois après le traitement, les rechutes sont exceptionnelles. Ces progrès laissent espérer aux spécialistes une éradication de l'épidémie à l'échelle de pays entiers, les traitements devenant beaucoup plus accessibles à des populations marginales particulièrement touchées par la maladie comme les usagers de drogues injectables, les détenus et

les personnes séropositives pour le virus du sida. En France, par exemple, parmi les quelque 193 000 personnes infectées par le virus de l'hépatite C en 2011, environ 65% étaient des usagers de drogues injectables, 5% des détenus et 18% des porteurs du virus du sida, selon une estimation de l'Institut de veille sanitaire.

ÉLIMINER L'HÉPATITE C

Fin de l'histoire? Non, car il reste à vaincre plusieurs obstacles. Le premier est le dépistage des nombreuses personnes infectées de façon chronique à leur insu. Elles ont tout à bénéficier des AAD, car l'infection entraîne souvent des fatigues ainsi que des douleurs musculaires ou articulaires qui disparaissent avec la guérison de l'hépatite, ce qui améliore considérablement la qualité de vie. De plus, l'étude de patients infectés de façon chronique a montré que le virus favorise aussi la résistance à l'insuline et le diabète, augmente le risque de maladie cardio ou cérébrovasculaire et entraîne certains cancers tel celui des voies biliaires ou le lymphome diffus à grandes cellules B. Un pas important pour faciliter ce dépistage a été franchi fin 2016 avec la validation, par l'OMS, d'un premier test de diagnostic portable et moins coûteux que les précédents.

Le second obstacle est le financement à grande échelle de ces traitements encore très coûteux, notamment pour les pays émergents particulièrement touchés par la maladie. Néanmoins, avec une baisse des prix à venir et un raccourcissement de la durée du traitement à huit semaines, voire moins, plusieurs pays, dont la France, l'Allemagne, le Portugal, l'Écosse, l'Australie et l'Irlande ont déclaré leur objectif d'éradiquer le virus d'ici à dix ans.

En France, le ministère de la Santé a annoncé en avril 2017 que l'accès aux nouveaux traitements serait désormais généralisé à tous les patients infectés, alors qu'il était réservé aux personnes dont le foie était atteint à un stade assez avancé (précirrhose et au-delà, fibrose hépatique avancée) et à celles qui avaient un risque élevé de transmettre le virus. À l'échelle mondiale, les 194 membres de l'OMS se sont engagés, le 28 mai 2016, à éliminer les hépatites B et C d'ici à 2030. Un tel but sera difficile à atteindre pour de grands pays particulièrement touchés par la maladie tels que la Chine, avec ses 10 millions de personnes infectées par le virus, ou le Pakistan, mais aussi dans une moindre mesure la Russie, l'Ukraine, le Brésil et l'Argentine.

Afin d'aider une centaine de pays défavorisés à faire face à l'épidémie, le laboratoire Bristol-Myers Squibb a accordé en 2015 des licences du daclatasvir pour la fabrication de génériques. De son côté, le laboratoire Gilead vend ses produits avec un rabais de 99% à ces pays et a aussi permis à une dizaine de

fabricants indiens de produire des génériques à leur intention. Il a aussi engagé des partenariats avec des pays particulièrement frappés par la maladie tels que l'Égypte, où 12% de la population est infectée. Une campagne massive de traitement gratuit de sa population a ainsi pu démarrer en 2014 et a conduit au traitement de près de un million de patients en 2016. En Géorgie, troisième pays le plus touché après la Mongolie, le gouvernement a

5% des injections médicales dans le monde ne sont pas faites dans des conditions stériles

lancé en mai 2015 un plan national de prise en charge gratuite de tous les malades, soit environ 5% de la population, avec des médicaments fournis par Gilead et le soutien du gouvernement américain, et plus de 24 000 patients ont été traités. Dans d'autres pays, en revanche, le prix très élevé du sofosbuvir de Gilead a incité des pays comme le Brésil et la Chine à rejeter sa demande de brevet, et des organisations humanitaires comme Médecins du monde et Médecins sans frontières à en contester la validité auprès de l'Office européen des brevets dans l'espoir de faciliter l'arrivée de génériques.

Un autre obstacle est de disposer de moyens suffisants pour permettre un accès rapide au soin de tous les patients et confirmer la disparition du virus trois mois après la fin du traitement, marque d'une guérison définitive. Enfin, un défi propre aux pays émergents reste de prévenir les contaminations dues à l'utilisation encore trop fréquente de matériel médical usagé. Selon l'OMS, 5% des injections médicales dans le monde ne sont pas sûres; on estime qu'avec l'injection de drogue, elles ont causé 1,75 million de nouvelles infections en 2015.

En moins d'une décennie, la découverte des AAD a radicalement changé les perspectives de lutte contre l'hépatite C. Les autorités politiques et sanitaires de tous les pays vont-elles saisir cette chance historique de guérir les populations de cette infection virale encore trop souvent mortelle? ■

BIBLIOGRAPHIE

Asselah et al., **Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection : Optimizing current IFN-free treatment and future perspectives**, *Liver International*, vol. 36, pp. 47-57, 2016.

S. Pol, **Virus de l'hépatite C. 25 ans, la fin de l'histoire ?**, *Médecine/Sciences*, vol. 29, pp. 998-1003, 2013.

T. K. H. Scheel et al., **Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies**, *Nature Medicine*, vol. 19, pp. 837-849, 2013.