

Depuis la découverte du virus du VHC en 1989, les progrès médicaux dans le traitement de l'hépatite C ont connu différentes étapes. L'année 2013 signe l'ère d'une révolution thérapeutique avec l'arrivée des médicaments antiviraux directs. A quelles familles de médicaments appartiennent-ils ? Comment agissent-ils ? Que recommandent les experts français du foie ? Pour y voir plus clair vous donne les clefs de cette révolution en marche. Par Fabien Sordet.

# Vaincre le VHC : du rêve à la réalité.

## Petit retour sur l'histoire de la prise en charge de l'hépatite C (VHC) en France

Pendant des années, la maladie liée au virus de l'hépatite C est méconnue, minorée, mésestimée... Le virus lui-même en est inconnu. Il faut attendre 1989 pour l'identifier clairement et appréhender l'ampleur des dégâts dont il est responsable. A cette époque-là, le seul traitement est l'interféron alpha, 3 fois par semaines, durant 6 mois.

L'interféron alpha agit comme un antiviral non spécifique contre les virus. Les résultats sont plus que médiocres, bien qu'ils ouvrent, pour la première fois, la voie de la guérison de l'infection : moins de 10 % de guérison chez les personnes chroniquement infectées par le VHC de génotype 1 (le plus difficile à traiter).

A la fin des années 90, on ajoute la ribavirine (un autre médicament au mode d'action encore mal connu) à l'interféron, ce qui permet de passer à 30 % de guérison de l'infection, toujours pour les personnes infectées par le VHC de génotype 1. Une nouvelle forme d'interféron, dite "pégylée", est mise au point au début des années 2000. Sa diffusion dans l'organisme et son efficacité sont améliorées, et une seule injection par semaine peut suffire. Le taux de guérison est alors de 45 %.

## 2011-2012 : arrivée de deux nouveaux médicaments

En 2011, arrivent en France le télaprevir (Incivo) et le bocéprevir (Victrelis), deux inhibiteurs de la protéase du VHC. Pour la première fois, l'arsenal thérapeutique s'arme de molécules ayant une action directe spécifique sur le virus. Le schéma n°2 permet de mieux visualiser le mode d'action de ces molécules puissantes, mais, hélas, assez mal tolérées...

## 2013 : l'ère d'une nouvelle prise en charge du VHC

Comprendre comment se multiplie le virus de l'hépatite C dans une cellule du foie (hépatocyte), c'est comprendre comment fonctionnent les différents médicaments dont nous disposons aujourd'hui contre ce virus.

Le VHC est constitué de différentes protéines (structure externe du virus, enzymes, etc.) et d'un brin d'ARN (c'est le patrimoine génétique du VHC, destiné à commander sa propre multiplication). (Voir schéma n°2.)

Dans un premier temps, le VHC va se coller à un hépatocyte. L'enveloppe du virus va alors fusionner avec la membrane de la cellule et le VHC va pouvoir faire entrer son patrimoine génétique (ARN) dans la cellule.

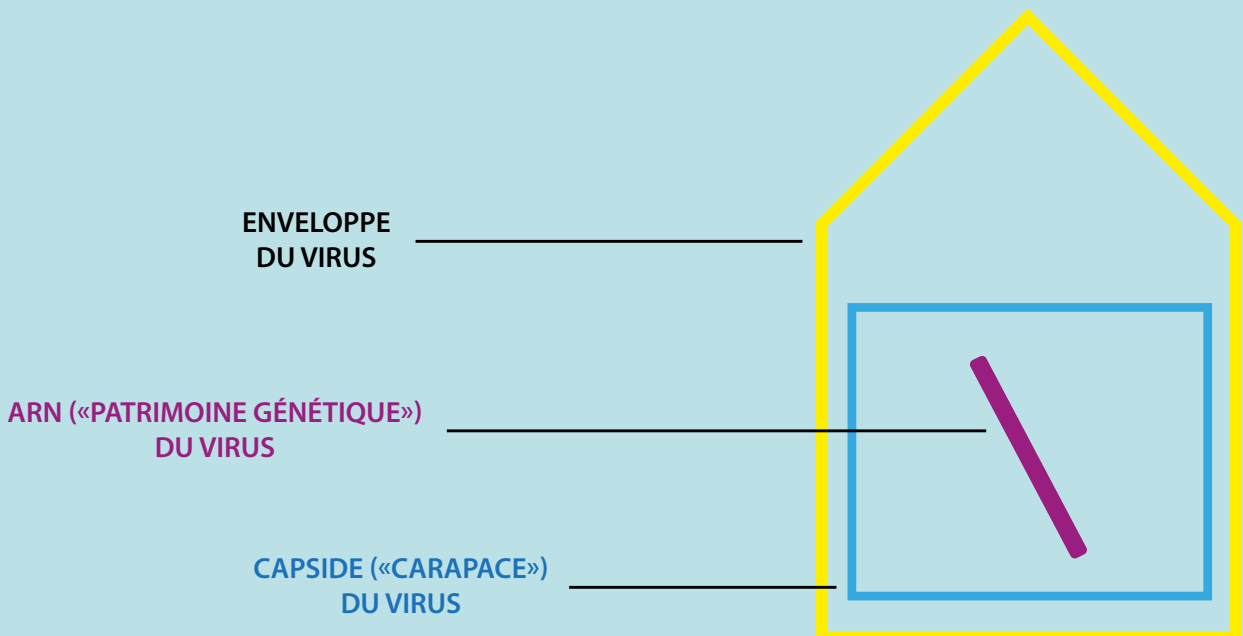
Cet ARN, c'est un bon de commande : il va permettre de commander (à l'intérieur de la cellule dont il se sert comme d'une usine), la fabrication de plein de nouveaux virus.

Cette fabrication se fait en deux temps :

- 1) L'ARN — bon de commande du VHC — va commander la fabrication de grosses protéines, qui permettront, après des découpages, de créer des capsides (sorte de carapace) et des enveloppes entourant les capsides. Bref, tout ce qui constitue la structure d'un VHC, sa maison en somme ! (voir schéma n°1). Le découpage de ces grosses protéines va se faire par des enzymes, sorte de petits ciseaux, appelés "protéases". Il en existe plusieurs. L'une d'elles s'appelle la NS3/4A. L'action de ces protéases va permettre la fabrication de tous les éléments nécessaires à la construction de plusieurs centaines de "maison à VHC".
- 2) Parallèlement, l'ARN va se multiplier, de façon à ce qu'un ARN remplisse chaque "maison" et avoir ainsi des centaines de virus complets, avec un ARN dedans (voir schéma n°2). Cette multiplication va faire appel à une autre enzyme appelée NS5B, mais également à une protéine indispensable — bien que son rôle précis soit encore mal connu —, la NS5A.

Une fois les étapes 1 et 2 terminées, chaque nouvel ARN va pouvoir se loger dans les nouvelles "maisons" pour former de nouveaux virus. Ces virus vont alors pouvoir sortir de l'hépatocyte et aller contaminer de nouvelles cellules...

## VIRUS DE L'HÉPATITE C (VHC)



## Comment fonctionnent les anti-VHC ?

C'est au fond assez simple : ils vont bloquer les différentes étapes évoquées ci-dessus.

Nous avons, à ce jour, trois grandes familles de médicaments antiviraux directs pour traiter le VHC :

### 1) Les anti-protéase

Elles vont bloquer la protéase NS3/4A, empêchant ainsi le découpage des grosses protéines, et donc la fabrication des "maisons" du VHC. Sous traitement par anti-protéase, pas de carapace, pas d'enveloppe, bref, pas de "maison" pour le virus. Dans cette famille, se trouvent le télaprevir, le bocéprevir, et une molécule plus récente qui présente l'avantage d'être mieux tolérée que les premières, le siméprevir.

A venir aussi : le paritaprevir boosté par le ritonavir.

Ces molécules n'ont aucune action sur la protéase du VIH, mais une action directe, ciblée sur le VHC.

### 2) Les anti-polymérase NS5B

Derrière ce nom barbare, il s'agit tout simplement de molécules qui bloquent l'étape de multiplication de l'ARN. Sous traitement par anti-polymérase, pas de multiplication du patrimoine génétique, autrement dit, des "maisons" vides !

Dans cette famille, on trouve le Sofosbuvir, une molécule très efficace et bien tolérée.

A venir aussi : le dasabuvir.

### 3) Les anti-NS5A

Comme nous l'avons vu, la NS5A est une protéine elle-aussi indispensable à la multiplication de l'ARN viral. Les anti-NS5A permettent de bloquer cette protéine et donc empêchent la fabrication de nouveaux ARN. Ainsi, un peu comme avec les anti-polymérase, sous traitement par anti-NS5A, pas de multiplication du patrimoine génétique viral.

Dans cette famille, on trouve le daclatasvir.

A venir aussi : le lédiripasvir et l'ombitasvir.

## Que donnent ces molécules en pratique ?

Au départ, chaque molécule a été testée en combinaison avec la bithérapie Interféron + ribavirine.

Des études récentes ont montré qu'on pouvait se passer de la bithérapie (souvent mal tolérée), en associant ces nouveaux médicaments entre eux. Ainsi, les associations sofosbuvir + siméprevir ou sofosbuvir + daclatasvir ont montré des taux de guérison de l'infection de l'ordre de 95 %, avec une excellente tolérance. Ces bons résultats semblent vrais même pour les personnes au stade de cirrhose, pour lesquelles ces combinaisons sont actuellement réservées, avec des schémas de traitement courts (3 mois avec sofosbuvir + siméprevir, et 3 à 6 mois pour sofosbuvir + daclatasvir).

A noter toutefois : ces résultats concernent uniquement les génotypes 1 et 4 pour le siméprevir, qui n'est pas efficace sur les génotypes 2 et 3 du VHC.

## Et demain ?

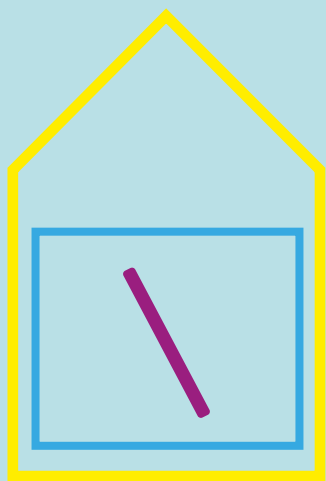
D'autres molécules (lédiripasvir, ombitasvir, dasabuvir, paritaprevir notamment) devraient enrichir les possibilités de combinaison d'ici la fin 2015. L'objectif serait, d'ici 2016, de pouvoir traiter le VHC en seulement 1 à 2 mois, par la combinaison de 2 ou 3 de ces nouvelles molécules. Cet objectif vaut quel que soit le stade de fibrose, le génotype du VHC, ou même, l'éventuelle co-infection par le VIH ; dans les stratégies à venir, ces paramètres ne devraient plus jouer. Autrement dit, si tant est que les personnes soient dépistées et les traitements abordables financièrement, nous pourrions aller vers une élimination de l'hépatite C (au moins dans les pays privilégiés tels que la France) : enfin une vraie bonne nouvelle en virologie !

**Fabien Sordet**

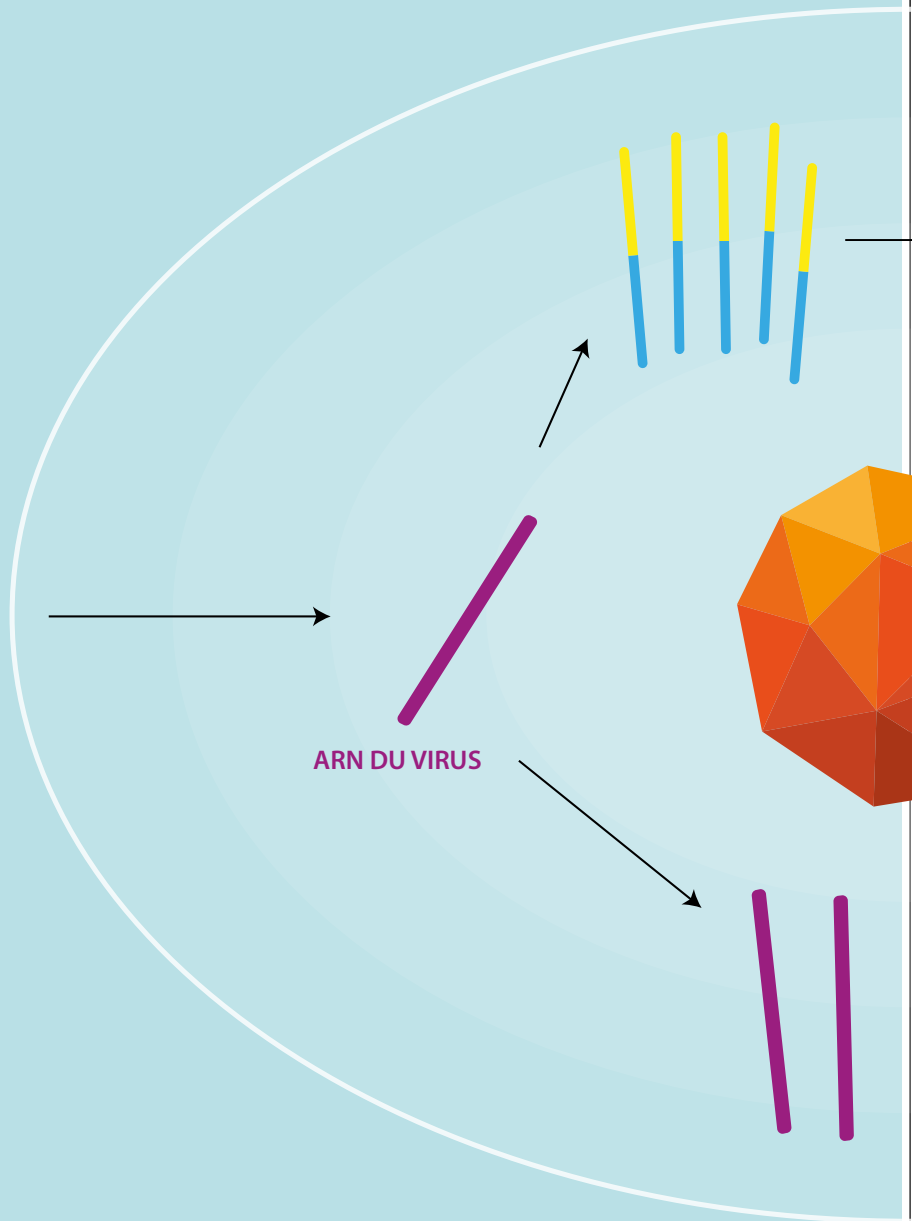
Remerciements au Pr Jean-Michel Pawlotsky, chef du service de microbiologie et du centre national de référence des hépatites B, C et Delta, CHU de Créteil

# COMMENT SE MULTIPLIE UN VIRUS DE L'HÉPATITE C DANS UNE CELLULE DU FOIE

Fabrication de grosses protéines par la lecture de l'ARN du virus (bon de commande du VHC) qui se sert de la cellule comme d'une usine.



VIRUS DE L'HÉPATITE C

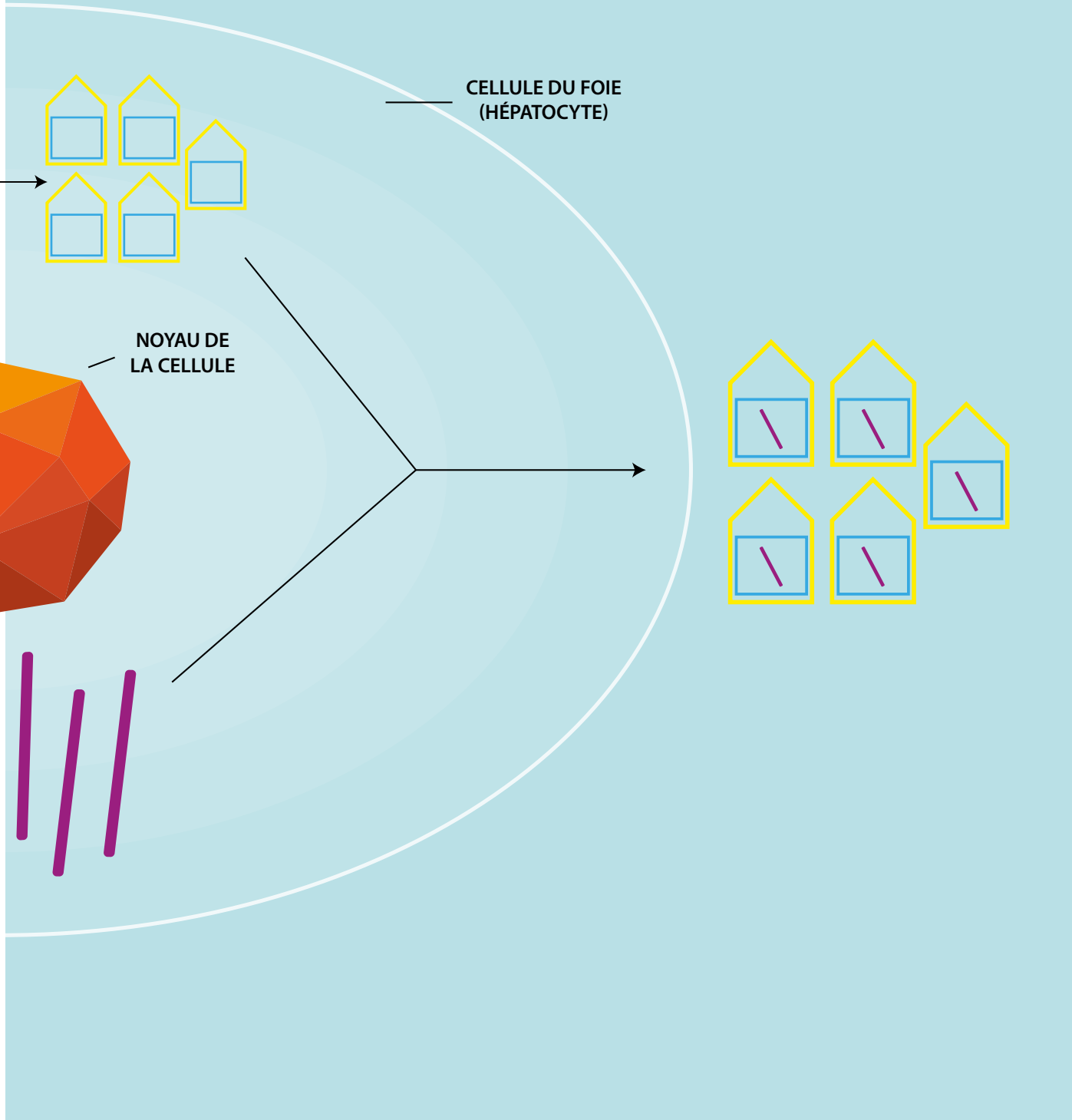


Multiplication de l'ARN du virus grâce à l'action de la polymérase NS5B et de la protéine NS5A

*Anti-NS5A: Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir*  
*Anti-NS5B: Sofosbuvir, Dasabuvir*

Fabrication des "maisons" par découpage des grosses protéines grâce à l'action de la protéase NS3/4A

Médicaments Anti-NS3/4A : télaprévir, bocéprévir, siméprévir, paritaprévir

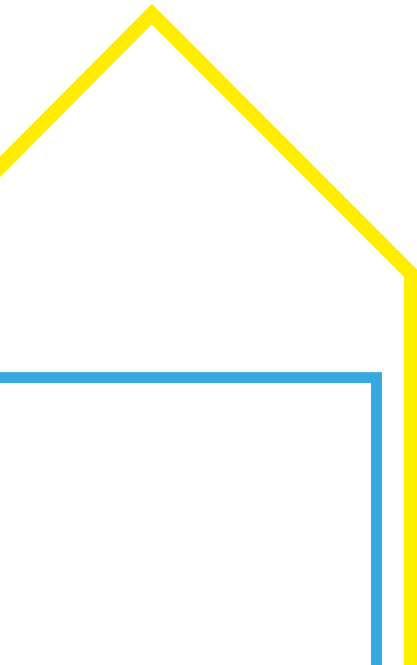


**Traitement des hépatites virales C :**  
**Avis d'experts n°3 de l'Association Française pour l'Etude du**  
**Foie (AFEF), septembre 2014**  
**Médicaments disponibles en 2014**

A l'heure actuelle, l'utilisation des nouveaux traitements doit se faire dans le cadre de leur indication d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) car leur prix n'est pas encore fixé. Les indications du traitement sont donc les personnes avec maladie sévère (stades de fibrose F3-F4), les personnes en pré et post-transplantation d'organe, les personnes avec manifestations extra-hépatiques et les personnes en dialyse.

Les médicaments disponibles en 2014 (et probablement en 2015) sont respectivement :

- Inhibiteurs de protéase : siméprevir (Paritaprevir/ritonavir)
- Inhibiteurs de NS5A : daclatasvir (lédipasvir et ombitasvir)
- Inhibiteurs de NS5B : sofosbuvir (dasabuvir).



# Avis officiel des experts de l'Association Française pour l'Etude du Foie, septembre 2014

	Ordre de choix	Traitement	Durée
<b>Génotype 1</b>			
Naïf et rechuteur à Peg-INF / Ribavirine			
	1	sofosbuvir + siméprevir	3 mois
	2	sofosbuvir + daclatasvir	3 mois
	3	sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	3 mois
Non-répondeur à Peg-INF / Ribavirine			
	1	sofosbuvir + siméprevir	3 mois
	2	sofosbuvir + daclatasvir	3 ou 6 mois
Nul-répondeur Téléprevir ou Bocéprevir			
	1	sofosbuvir + daclatasvir	6 mois
<b>Génotype 2</b>			
Naïf et rechuteur			
	1	sofosbuvir + ribavirine	3 mois
Non-répondeur à Peg-INF / Ribavirine			
	1	sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	3 mois
	2	sofosbuvir + ribavirine	4 mois
<b>Génotype 3</b>			
Naïf			
	1	sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	3 mois
	2	sofosbuvir + ribavirine	6 mois
	3	sofosbuvir + daclatasvir	6 mois
Rechuteur et Non-répondeur à Peg-INF / Ribavirine			
	1	sofosbuvir + daclatasvir	6 mois
	2	sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	3 mois
	3	sofosbuvir + ribavirine	6 mois
<b>Génotype 4</b>			
Naïf et rechuteur à Peg-INF / Ribavirine			
	1	sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	3 mois
	2	sofosbuvir + siméprevir	3 mois
	3	sofosbuvir + daclatasvir	3 mois
	4	sofosbuvir + ribavirine	6 mois
Non-répondeur à Peg-INF / Ribavirine			
	1	sofosbuvir + siméprevir	3 mois
	2	sofosbuvir + daclatasvir	3 ou 6 mois
	3	sofosbuvir + ribavirine	6 mois