

HÉPATITE C EN 2020 :

DE LA VICTOIRE THÉRAPEUTIQUE SUR LE VIRUS C AUX EFFORTS DE DÉPISTAGE

WARLING O (1), DELWAIDE J (1)

RÉSUMÉ : Le traitement de l'hépatite C a été révolutionné par l'arrivée sur le marché de nouveaux antiviraux en 2015. La guérison sous traitement passe à plus de 95 %, quels que soient le génotype et le degré de fibrose. Vu l'excellent profil de sécurité de ces médicaments, tous les patients peuvent avoir accès au traitement, quelles que soient leurs pathologies associées. La victoire thérapeutique contre le virus C étant acquise, l'effort se tourne vers le dépistage des patients non encore détectés, de façon à obtenir une quasi-éradication du virus C en 2030.

MOTS-CLÉS : Hépatite C - Cirrhose - Dépistage - Traitement antiviral

**HEPATITIS C IN 2020: FROM THE THERAPEUTIC VICTORY
OVER THE VIRUS C TO THE EFFORT ON SCREENING**

SUMMARY : New antiviral therapies, available in Belgium since 2015, have revolutionized the treatment of hepatitis C. A definitive eradication of the virus can now be obtained in nearly all treated patients whatever the viral genotype or the fibrosis stage. Moreover, due to the excellent security profile of these therapies, all the patients can have access to a therapy whatever their concomitant pathologies. The therapeutic victory against the virus being acquired, efforts are turning towards the screening of the patients unaware of their infection, in order to obtain a near eradication of the virus in 2030.

KEYWORDS : Hepatitis C - Cirrhosis - Screening - Antiviral therapy

GRAVITÉ DE LA MALADIE

Le virus de l'hépatite C entraîne une hépatite aiguë, souvent asymptomatique, qui guérit dans 30 % des cas. Dans 70 % des cas, une hépatopathie chronique se développe, avec apparition progressive d'une fibrose, pouvant conduire à la cirrhose, elle-même pouvant entraîner une décompensation hépatique, l'apparition d'une hypertension portale et le développement d'un hépatocarcinome (1). Vu la forte prévalence de l'infection, l'hépatite C était devenue, au cours de ces 20 dernières années, la cause principale dans notre pays, avec l'alcool, de la cirrhose, de l'hépatocarcinome, de la transplantation hépatique et du décès lié à une affection hépatique (1).

INTÉRÊT DE LA GUÉRISON

Les traitements permettent d'obtenir une guérison définitive sur le plan virologique. On sait que si le virus C ne récidive pas dans les trois mois suivant l'arrêt du traitement, la guérison est définitive, sans risque de réapparaître au cours de la vie de l'individu (même en situation d'immunodépression) (1). Le virus C, en effet, se réplique uniquement dans le cytoplasme et ne s'intègre pas, comme c'est le cas pour d'autres

virus, dans le génome de l'individu infecté (2). Lorsque l'hépatite C est guérie avant l'apparition d'une fibrose significative (cirrhose ou précirrhose), la maladie est définitivement arrêtée et il n'y aura pas de progression ultérieure de celle-ci. On peut même constater avec le temps, une régression progressive partielle de la fibrose. Par contre, lorsque l'hépatite est guérie alors que le patient est déjà porteur d'une cirrhose, la maladie ne progressera plus sur le plan de la fibrose, n'évoluera plus vers la décompensation hépatique, ni vers l'apparition d'une hypertension portale.

Cependant, il persistera un risque d'hépatocarcinome, certes nettement réduit par rapport à la période préguérison (le risque d'hépatocarcinome passe de 3 % par an avant la guérison, à 0,6 % par an après la guérison). Ce risque est, néanmoins, suffisamment important pour justifier un suivi à vie par deux échographies abdominales par an (1). Même des années après la guérison, il arrive, assez fréquemment, qu'un hépatocarcinome se développe chez les patients déjà porteurs d'une cirrhose au moment de la guérison de l'hépatite C. Le rôle délétère, dans cette situation, d'une faible consommation d'alcool doit, par ailleurs, être particulièrement souligné.

Une étude belge rapporte que le risque de développer un hépatocarcinome dans les 5 ans suivant la guérison d'une hépatite C au stade de cirrhose chez les patients buvant 1 verre d'alcool par jour atteint 9 % (3).

(1) Service de Gastro-Entérologie, Hépatologie et Oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.

LES ANCIENS TRAITEMENTS

Dans les années 2000, les traitements contre l'hépatite C consistaient en la combinaison d'interféron pégylé alpha et de ribavirine (bithérapie), puis d'interféron pégylé, de ribavirine et d'un antiprotéase, bocéprévir (Victrelis®) ou télaprévir (Incivo®) (trithérapie). Ces traitements étaient assez performants et représentaient, déjà, un progrès très important par rapport à la décennie précédente. La guérison était obtenue chez 60 % des patients avec un génotype 1 (le plus fréquent dans notre pays) et jusqu'à 80 % pour les génotypes 2 et 3. Néanmoins, les effets secondaires tels qu'un syndrome grippal, dépression, neutropénie, hypoplaquettose, anémie hémolytique, chute de cheveux,... étaient rencontrés chez trois quarts des patients, avec un arrêt de traitement, pour ces raisons, dans 18 % des cas. Le traitement durait 6 à 12 mois (4). En raison de ces manifestations indésirables importantes, seule une minorité (40 %) de patients pouvait bénéficier de ces traitements (5). Cette relativement faible proportion de patients éligibles au traitement et susceptibles d'être guéri, n'était pas suffisante pour espérer influencer significativement la mortalité et le poids de la maladie au sein d'une population.

LES NOUVEAUX TRAITEMENTS

Les recherches, menées sur plusieurs années, ont permis de comprendre progressivement le mécanisme de réplication du virus C et d'identifier trois protéines essentielles à sa réplication : une protéase, une polymérase et une phosphoprotéine NS5a (2). Ces protéines ont pu constituer des cibles potentielles pour le développement, respectivement, d'antiprotéases, d'antipolymérases et d'antiphosphoprotéines NS5a (2). Chacune de ces molécules, utilisée séparément, s'est révélée très efficace, mais de façon limitée dans le temps en raison de l'apparition de résistance. C'est l'association de ces diverses molécules qui a permis le développement de schémas thérapeutiques extrêmement efficaces, avec des éradications quasi systématiques du virus C (2). Les échecs thérapeutiques avec les schémas les plus fréquemment utilisés actuellement (glécaprévir/pibrentasvir, Maviret®; sofosbuvir/velpatasvir, Epclusa®; elbasvir/grazoprevir, Zepatier®) sont devenus exceptionnels. Pour les très rares cas d'échec thérapeutique, il existe une trithérapie de seconde ligne (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprévir, Vosevi®) qui permet la guérison chez la

quasi-totalité des patients chez qui le traitement classique a échoué (1).

Outre leur efficacité remarquable, un point capital caractérisant ces traitements est leur quasi-absence d'effets secondaires. Ce profil de sécurité excellent autorise à traiter presque tous les patients, même s'ils sont cirrhotiques, cirrhotiques décompensés, co-infectés par le virus HIV, insuffisants rénaux, dialysés, transplantés, sous chimiothérapie,... (1).

Les différents paramètres à prendre en compte pour choisir parmi les différents schémas thérapeutiques sont le génotype viral, la présence ou non d'une cirrhose, la présence ou non d'une décompensation hépatique, la co-infection éventuelle par le virus de l'hépatite B ou par le HIV, la présence ou non d'une insuffisance rénale. Un point important, par ailleurs, est l'étude attentive des interactions médicamenteuses éventuelles avec le traitement habituel du patient (1). Certaines médications peuvent, en effet, réduire l'efficacité des antiviraux (un exemple classique avec un médicament fréquent est la prise d'inhibiteur de la pompe à protons qui peut réduire nettement l'efficacité de certains antiviraux). D'autres médicaments, au contraire, peuvent voir leurs effets secondaires potentiels être accentués par les antiviraux (un exemple classique est le risque d'arrêt cardiaque chez les patients prenant de l'amiodarone avec certains antiviraux) (1).

ECHELONNEMENT ET ÉTALEMENT DES SOINS DANS LE TEMPS

Un problème assez inédit auquel ont été confrontés les systèmes de santé est le coût très élevé des thérapeutiques, surtout en regard du nombre important de patients susceptibles d'être traités. Ceci a nécessité une prise de décision originale dans le remboursement des soins. Les traitements ont été remboursés intégralement, mais avec un étalement dans le temps : pendant deux ans, seuls les patients les plus gravement atteints ont pu avoir accès au traitement, puis, pendant deux autres années, les patients moyennement atteints (6, 7). Actuellement, tous les patients, sans exception, ont accès au traitement. Celui-ci doit être prescrit par un médecin habilité à le faire sous certaines conditions. Les médicaments sont, par ailleurs, délivrés uniquement par les pharmacies hospitalières.

OBJECTIFS DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ (OMS) POUR 2030

L'efficacité excellente des traitements (guérison presque systématique) associée à une quasi-absence d'effets secondaires permettent à l'OMS d'avoir des objectifs ambitieux avec un horizon de 10 ans, à savoir un dépistage de 90 % des patients atteints et un traitement accessible pour 80 % d'entre eux. Cette approche permettrait de réduire la mortalité liée au virus C de 65 % (une mortalité résiduelle plus importante est difficile à espérer, vu le risque de voir se développer, par la suite, un hépatocarcinome chez les patients porteurs d'une cirrhose au moment du traitement). Pour atteindre cet objectif, les difficultés vont être différentes d'un pays à l'autre. L'accès financier au dépistage (8) ou au traitement pour l'entièreté des malades va rester un challenge pour un certain nombre de pays. Pour la Belgique, la difficulté principale résiduelle sera le dépistage de tous les patients porteurs du virus. Traditionnellement, on conseille d'effectuer un dépistage de l'anticorps anti-HCV (AcHCV) chez les personnes à risque : transfusés avant 1990; toxicomanes; personnes en provenance de pays où l'endémie d'hépatite C est importante; dialysés; patients porteurs de troubles de la coagulation et ayant reçu des facteurs de coagulation avant 1987; patients HIV+; personnes présentant des transaminases augmentées de façon chronique; prisonniers; enfants nés de mère HCV positive; personnes avec tatouages, piercings, scarifications effectués dans des conditions d'hygiène suboptimales (1).

Il a, néanmoins, été montré que se limiter au dépistage des personnes à risque ne suffisait pas, car un nombre important de personnes contaminées l'a été sans facteur de risque identifié par l'anamnèse. Les nouvelles recommandations sont, par conséquent, de tester, non seulement les groupes à risque, mais également de réaliser une fois un test de dépistage chez toutes les personnes qui sont nées entre 1945 et 1965. C'est, en effet, dans ce groupe de population que l'on retrouve la plus grande prévalence de patients infectés par le virus C (1).

EN PRATIQUE

Il convient donc de rechercher la présence du virus C dans les populations à risque et de tester une fois l'AcHCV chez les personnes nées entre 1945 et 1965. Si un patient est décelé

porteur de l'AcHCV, il faut confirmer la persistance de l'infection par une recherche virémique par PCR (si l'AcHCV est positif et la PCR négative, un diagnostic de guérison spontanée ou de guérison par un traitement antérieur peut être posé). Il faut, ensuite, déterminer le génotype viral, évaluer la fibrose par un Fibroscan et un test biologique (comme le Fibrotest), réaliser une échographie abdominale, une évaluation de la fonction hépatique, prendre en compte l'état général du patient (avec une attention particulière sur la présence d'une insuffisance rénale éventuelle ou encore d'une affection extra-hépatique liée au virus C, telle une cryoglobulinémie) (1). Il faut, enfin, déterminer quel traitement est le mieux adapté au patient en fonction de ses comorbidités et traitements associés. Un traitement pourra, ainsi, être fourni dans des conditions optimales, entraînant une guérison quasi assurée. Une fois la guérison acquise, il conviendra de continuer à suivre les patients cirrhotiques pour le dépistage du risque résiduel d'hépatocarcinome.

BIBLIOGRAPHIE

1. European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 2018;**69**:461-511.
2. Bukh J. The history of hepatitis C virus (HCV) : basic research reveals unique features in phylogeny, evolution and the viral life cycle with new perspectives for epidemic control. *J Hepatol* 2016;**65**:S2-S21.
3. Vandembulcke H, Moreno C, Colle I, et al. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis : a prospective study. *J Hepatol* 2016;**65**:543-51.
4. Delwaide J, Lamproye A, Belaïche J. Défis pour réduire la mortalité liée à l'hépatite C : améliorer l'accessibilité au traitement et l'observance thérapeutique. *Rev Med Liege* 2010;**65**:354-7.
5. Delwaide J, El Saouda R, Gérard C, et al. Hepatitis C infection: eligibility for antiviral therapies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;**17**:1185-9.
6. Bourgeois S, Mulkay J, Lasser L, et al. A multicentre, observational study on demographic and disease characteristics of patients seeking care for chronic hepatitis C in Belgium in 2016. *Acta Gastroenterol Belg* 2019;**82**:43-52.
7. Bourgeois S, van Erpecum K, Delwaide J, et al. Prescription and efficacy of daclatasvir and sofosbuvir ± ribavirin for hepatitis C infection, including patient-reported outcomes, in routine practice in three European countries : The CMPASS-EU cohort study. *Cogent Med* 2020;**7**:1727169.
8. Bouare N, Delwaide J, Bontems S, et al. Indirect diagnosis of HCV viremia in Malian women: Relevance of a Cost-effective Algorithm. *African J Virol Res* 2020;**14**:1-11.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr O. Warling, Service de Gastro-entérologie, hépatologie et oncologie digestive, CHU Liège, Belgique.
Email : owarling@chuliege.be