



HÉPATITE C

Dépister largement... et guérir !

Grâce à la mise au point d'associations médicamenteuses extrêmement efficaces, dotées d'un profil d'effets secondaires particulièrement favorable, l'hépatite C peut désormais être aisément traitée et guérie de manière définitive. C'est ce qu'explique, cette semaine, dans notre rubrique « *Clinical Updates* », le Pr Jean Delwaide (CHU Sart Tilman, Liège) qui insiste, par ailleurs, sur le fait que le dépistage – non seulement des populations à risque, mais également de toute la population née entre 1945 et 1965 – est indispensable pour repérer ce « tueur silencieux ». Il s'agit d'éviter qu'il ne progresse à bas bruit vers de redoutables complications.

« **E**n 1990, année où il a été mis en évidence pour la première fois, le virus de l'hépatite C (HCV) s'accompagnait, en Belgique, d'une prévalence correspondant environ à 1% de la population, soit 100.000 patients », se souvient le Pr Delwaide. « À cette époque, en l'absence de contrôle spécifique, la transmission du virus via des transfusions sanguines, mais également par le partage de seringues entre toxicomanes ou des examens médicaux invasifs était particulièrement fréquente. » Depuis, des mesures préventives ont, bien entendu, été mises en place. Et si, à l'époque, il existait une notion relativement claire du nombre de patients affectés, l'ampleur de la prévalence de l'affection est devenue moins évidente à cerner. « Actuellement, 27 ans après, ce nombre a probablement diminué, notamment parce qu'un grand nombre de personnes qui avaient été transfusées à l'époque pour des pathologies importantes comme des maladies cardiovasculaires ou des affections cancéreuses sont entretemps décédées », fait remarquer le Pr Delwaide. « On estime toutefois que le nombre total de patients contaminés actuellement est probablement inférieur à 1% et devrait se situer à environ un peu moins de 0,5% de la population belge. »

Des complications redoutables

« L'hépatite C est une maladie qui évolue la plupart des cas lentement, et qui entraîne une fibrose progressivement croissante du tissu hépatique, qui conduira à l'apparition d'une cirrhose », rappelle Jean Delwaide. « Les complications apparaissent à partir du moment où le patient présente une cirrhose avec, dans 3% des cas par an, une évolution vers un hépatocarcinome. Dans 3% des cas/an également, la maladie donnera lieu à une décompensation hépatique. » Une fois atteint le stade de la cirrhose, il y a, par an, 5 à 6% de risque de voir progresser la maladie. Avant le stade de cirrhose, le risque de mortalité est faible, mais l'affection peut cependant être fort gênante. Elle peut, ainsi, donner lieu à des manifestations extra-hépatiques, comme l'apparition de cryoglobulines pouvant entraîner des affections qui s'accompagnent d'une morbidité considérable, avec notamment des polyneuropathies ou des atteintes rénales. Sans compter la fatigue importante liée à la maladie, qui est présente même en l'absence de cirrhose.

Se méfier de l'alcool

« Une notion relativement récente dans la pathogénie de la maladie est le risque lié à la prise d'alcool, même modérée, en cas de cir-

rhose liée au virus de l'hépatite C », souligne le Pr Delwaide. Une étude belge vient, d'ailleurs, de paraître dans le *Journal of Hepatology* à ce sujet. Elle montre qu'une consommation d'alcool, même très faible (un verre de vin ou de bière par jour), chez un patient qui présente une cirrhose liée à une hépatite C entraîne une progression de la maladie nettement supérieure à celle observée chez les abstinents complets.¹

Un diagnostic aisé

« Le diagnostic est facile et consiste à détecter des anticorps anti-HCV, grâce à un test sérologique qui possède une spécificité et une sensibilité excellentes », explique le Pr Delwaide. « En cas de positivité, on sait que le patient a été en contact avec le virus de l'hépatite C. Pour confirmer que l'infection est



bien présente, il faudra réaliser une recherche de virus HCV par des méthodes de PCR. » En effet, environ 30% des personnes positives pour l'anticorps anti-HCV ont été infectées mais ont spontanément guéri endéans les quelques semaines qui ont suivi l'infection. Elles ne présentent donc plus d'infection active.

Approches thérapeutiques efficaces

« L'approche thérapeutique actuelle est devenue extrêmement efficace : nous avons maintenant à disposition des associations d'antiviraux qui, administrés pendant une période courte de quelques semaines (dans la plupart des cas 12 semaines), sans interféron et donc avec très peu d'effets secondaires, permettent une guérison dans plus de 95% des cas, pour tous les schémas thérapeutiques utilisés », explique le Pr Delwaide. « Il s'agit de l'une des plus grandes découvertes de ces 20 dernières années. On peut maintenant guérir l'hépatite C dans pratiquement tous les cas, avec des traitements courts et pratiquement dénués d'effets secondaires.

Globalement, trois types de molécules sont associées dans le traitement de l'hépatite C : des agents qui agissent sur la polymérase virale, d'autres qui visent des protéases virales et des molécules qui inhibent une protéine virale particulière appelée le NS5A qui intervient dans la réplication du virus.

Pourquoi tel ou tel schéma ?

« Pour ce qui est de l'efficacité thérapeutique, un certain nombre de paramètres doivent être pris en compte », explique le Pr Delwaide. « Il existe, en effet, différents génotypes de l'hépatite C (désignés de 1 à 6) et tous les schémas ne sont pas nécessairement valables pour le même génotype viral. Certains schémas sont destinés uniquement à un ou plusieurs génotypes donnés. » Par ailleurs, tous les schémas ne peuvent pas être utilisés dans toutes les conditions. Certaines associations médicamenteuses, par exemple, sont contre-indiquées. « C'est un point important à considérer. Dans une situation de

'vie réelle', les patients ne présentent généralement pas uniquement une hépatite C », souligne le Pr Delwaide. « Il faut être particulièrement attentif à certains traitements de pathologies cardiovasculaires comme la cordarone qui interdit d'utiliser certaines molécules. C'est aussi le cas de l'insuffisance rénale, en cas d'altération de la filtration glomérulaire (eGFR < 30 ml/min). »

« Les recommandations de l'EASL (European Society for the Study of the Liver) sont très largement suivies. Elles ne distinguent pas de gradations dans les différents schémas », fait remarquer Jean Delwaide. « L'efficacité des différents schémas proposés est considérée comme comparable et ce sont ces différents facteurs qui déterminent celui qui sera le plus approprié pour un patient donné. »

La maladie stoppée net

Chez un patient présentant un virus de génotype 1b (le plus fréquent, représentant environ la moitié des patients dans nos régions), et ne souffrant pas d'insuffisance rénale, hépatique, etc., toutes les combinaisons apportent globalement un niveau de guérison dépassant les 95%. « Contrairement à d'autres virus comme celui de l'hépatite B qui peut se réactiver même après guérison en cas par exemple d'immunodépression importante suite à une chimiothérapie, les traitements visant le virus de l'hépatite C apportent une guérison définitive », poursuit le Pr Delwaide. « Il s'agit, en effet, d'un virus qui ne s'insère pas dans le génome de l'hépatocyte, mais qui pénètre dans le cytoplasme, s'y réplique et en ressort. Son élimination est donc définitive. »

Risque réduit (mais non nul) d'hépatocarcinome

« La guérison définitive apportée par les antiviraux arrête la maladie en l'état et en cas de cirrhose, celle-ci arrête de progresser. En l'absence de cirrhose, le patient n'évoluera pas vers l'hépatocarcinome, on n'observera pas d'évolution vers des complications comme une rupture de varices œsophagiennes par

exemple, ni vers la décompensation hépatique. Par contre, si le patient présente déjà une cirrhose au moment du traitement, on réduit très fortement le risque d'hépatocarcinome, mais on ne l'annihile pas complètement », enchaîne-t-il. « En cas de cirrhose, en présence du virus de l'hépatite C, il y a 3% de risque par an d'évolution vers l'hépatocarcinome. Si le virus de l'hépatite C est éradiqué, l'évolution sera de 0,6% par an. On passe donc de 30% à 10 ans si le virus est toujours présent, à 6% à 10 ans si le virus est éradiqué complètement. »

Quels progrès dans le collimateur ?

« Dans les quelques mois qui viennent, on attend la mise à disposition de deux nouvelles associations : sofosbuvir (anti-polymérase) et velpatasvir (anti-NS5A) ainsi que l'association entre le grazoprevir (antiprotéase) et l'elbasvir (Anti-NS5A) », note le Pr Delwaide. « Une fois que ces deux associations seront disponibles sur le marché, il faut reconnaître qu'avec des taux de guérison de plus de 95%, il est peu probable que d'autres molécules trouvent encore leur place sur le marché. » Pour l'hépatologue liégeois, il reste cependant encore un problème auquel il faudra faire face : « Le taux de guérison n'est pas de 100% : il reste quelques pourcents d'échec », souligne-t-il. « En effet, en cas de résistance aux anti-NS5A, celle-ci devient généralement définitive et aucune réponse thérapeutique n'est satisfaisante. Des discussions sont menées sur l'attitude à adopter en cas d'échec ; voilà une voie de recherche pour l'avenir. »

Dr Christian Cottriau

1. Vandenbulcke H et al. Alcohol intake increases the risk of HCC in hepatitis C virus-related compensated cirrhosis: A prospective study. *J Hepatol.* 2016; 65(3): 543-51. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.031.

Lisez la suite sur le web : Tour d'horizon de l'alphabet des Hépatites virales



Chez qui réaliser un dépistage de l'hépatite C ?

Pr Jean Delwaide : « Le dépistage de l'hépatite C est nécessaire chez les personnes qui présentent des facteurs de risque au cours de leur vie. Il s'agit de personnes qui ont été transfusées par le passé, de toxicomanes, de personnes issues de régions à forte prévalence d'hépatite C ou exposées à d'autres facteurs de risque comme un séjour en prison par exemple. Cependant, ne détecter l'hépatite C que dans les populations à risque nous expose à passer à côté de beaucoup d'infections. Les nouvelles recommandations américaines conseillent, dès lors, d'également tester systématiquement, au moins une fois, toutes les personnes nées entre 1945 et 1965. C'est en effet dans cette tranche de la population qu'on observe la plus grande prévalence d'hépatites C ».

Molécules antivirales per os approuvées en 2016 :

- Le sofosbuvir : antipolymérase à la base de nombreux schémas thérapeutiques.
- Le siméprévir : première anti-protéase à avoir été utilisée avec le sofosbuvir.
- Le daclatasvir, lédipasvir, velpatasvir : inhibiteurs de NS5A, utilisés en association avec le sofosbuvir.
- L'association paritaprévir (antiprotéase), ombitasvir (antiNS5A) et le booster ritonavir, utilisée la plupart du temps avec l'antipolymérase dasabuvir.
- L'association grazoprévir (antiprotéase), elbasvir (antiNS5A).
- La ribavirine, utilisée jadis en association avec l'interféron, et qui reste encore utilisée dans certains schémas thérapeutiques.



Pr Jean Delwaide
(CHU Sart Tilman, Liège)