

[Highlight anniversaire: hépatologie](#)

L'hépatite C est curable: une histoire à succès de la recherche biomédicale

Prof. Dr méd. Markus Heim

Clarunis – Universitäres Bauchzentrum Basel, Basel

Jusqu'à récemment, l'hépatite C chronique était la cause la plus fréquente de transplantation hépatique en Suisse. Désormais, cette maladie infectieuse est (presque toujours) curable.

Contexte

Au tournant du millénaire, l'hépatite C chronique était, avec l'hépatopathie alcoolique, la principale cause de cirrhose du foie dans les pays industrialisés occidentaux. Les possibilités thérapeutiques étaient limitées. Chez 20 à 30% des personnes infectées, l'évolution de l'hépatite C chronique était progressive et conduisait à une cirrhose en l'espace de 10 à 40 ans. Bien que le nombre de nouvelles infections ait diminué dans les années 1990 grâce au dépistage systématique des produits sanguins et aux mesures d'hygiène croissantes lors de la consommation de drogues par voie intraveineuse, le nombre de patients a continué d'augmenter en raison de la longue phase asymptomatique de la maladie causée par le virus de l'hépatite C (VHC). Les modélisations du début du 21^e siècle prévoient une évolution sombre, avec une forte augmentation du nombre de personnes atteintes de cirrhose du foie décompensée et de carcinome hépatocellulaire, et mettaient en garde contre une surcharge des programmes de transplantation hépatique.



Markus Heim

Histoire du traitement de l'hépatite C

Après la découverte du virus de l'hépatite B dans les années 1960 par le médecin américain Baruch Blumberg, il est vite apparu que le dépistage de l'hépatite B dans les produits sanguins ne permettait pas d'éviter toutes les hépatites associées à la transfusion. C'est ainsi que commence l'histoire de l'hépatite C dans les années 1970: Harvey Alter et son équipe des «National Institutes of Health» à Bethesda, Maryland, Etats-Unis,

ont pu démontrer que cette hépatite «non-A, non-B» était également causée par un virus [1]. C'est finalement le virologue britannique Michael Houghton et son équipe qui ont réussi à identifier le virus de l'hépatite C en 1989 [2]. Cette découverte a ouvert la voie à la caractérisation expérimentale des protéines virales et au développement de systèmes de culture cellulaire dans lesquels le virus de l'hépatite C pouvait être étudié. Charles Rice à New York et Ralf Bartenschlager à Heidelberg ont apporté des contributions importantes avec leurs groupes de recherche et ont été récompensés en 2016 par le Lasker Award [3]. Quatre ans plus tard, Harvey Alter, Michael Houghton et Charles Rice se sont vus décerner le prix Nobel pour la découverte du virus de l'hépatite C [4].

Les 25 premières années après la découverte du virus de l'hépatite C ont été les «années interféron» (fig. 1) [5]. Au cours des dix premières années de cette période, les malades étaient traités avec de l'interféron- α recombinant (rIFN- α) administré par voie sous-cutanée pendant six à douze mois. Le taux de guérison des malades sous cette monothérapie était inférieur à 20% et les effets indésirables étaient considérables: fièvre, myalgies, chute de cheveux, sautes d'humeur, irritabilité, dépressions, épuisement psychique, éruptions cutanées et perte d'appétit affectaient la qualité de vie des patients. Seuls les patients avec une fonction hépatique compensée et sans comorbidités pertinentes pouvaient être traités. Au cours de la deuxième décennie, le taux de guérison a été progressivement amélioré pour atteindre 45% grâce à l'association du rIFN- α avec la ribavirine et à l'introduction du rIFN- α pégylé (pegIFN- α). Toutefois, la durée du traitement restait longue, de l'ordre de six à douze

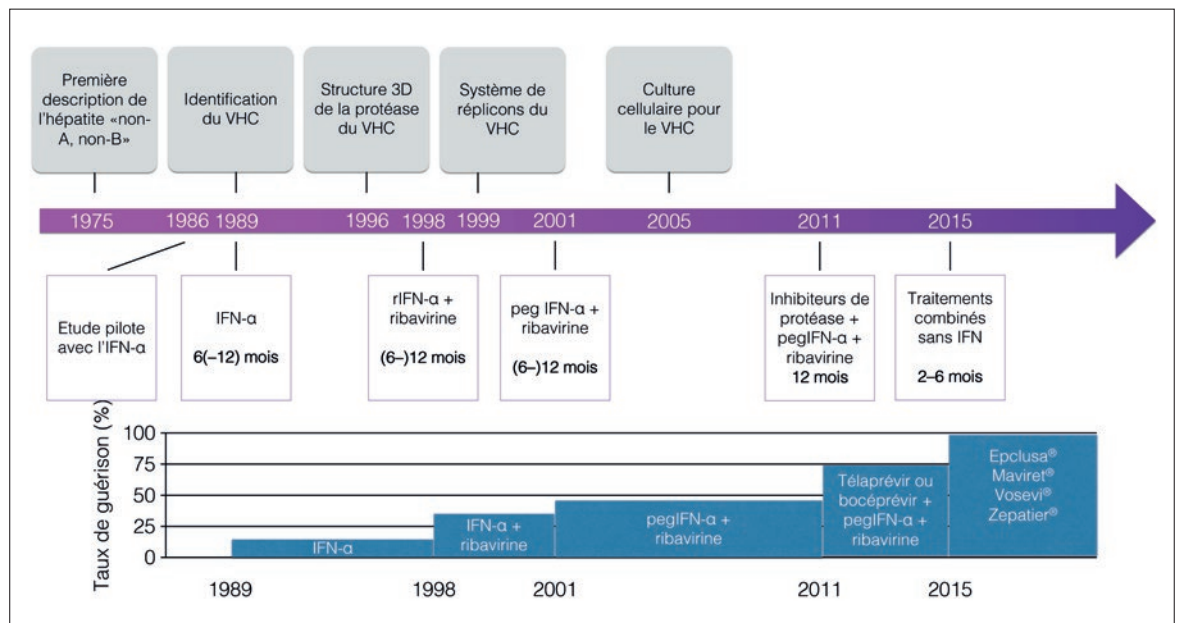


Figure 1: Grandes étapes de la recherche fondamentale et du développement du traitement de l'hépatite C. Indication de temps: durée de traitement des personnes atteintes d'hépatite C; VHC: virus de l'hépatite C; IFN: interféron; pegIFN-α: interféron-α pégylé; rIFN: interféron-α recombinant.

mois, et la combinaison avec la ribavirine entraînait des effets indésirables supplémentaires, notamment des anémies et de la fatigue. Les patients nécessitaient un suivi intensif et le traitement des effets indésirables représentait un défi permanent.

Au cours de ces deux décennies, des progrès décisifs ont toutefois été accomplis dans la recherche fondamentale. Le clonage du virus de l'hépatite C en 1989 a permis l'analyse du génome viral et l'identification des protéines virales. En 1996, la structure tridimensionnelle de la protéase virale a été publiée, suivie en 1999 par la structure de l'ARN polymérase virale et en 2005 par celle de la protéine non structurale 5A (NS5A) du virus. Des médicaments antiviraux puissants et des systèmes expérimentaux permettant d'étudier la répllication virale dans des cultures cellulaires ont ensuite été développés contre toutes ces protéines du virus de l'hépatite. Le développement de systèmes de répliquons, dans lesquels une partie du génome viral se répliquait de manière autonome, a constitué une avancée majeure. En 2005, après des années de recherche intensive, un système de culture cellulaire a été établi, permettant d'étudier l'ensemble du cycle de vie viral (infection, répllication, composition des particules virales, expulsion des virus hors des cellules). Ces succès révolutionnaires dans la recherche fondamentale ont permis de développer des médicaments antiviraux spécifiques et très efficaces avec un excellent profil de sécurité.

Dans un premier temps, des inhibiteurs de protéase (télaprévir ou bocéprévir), toujours en combinaison

avec le pegIFN-α et la ribavirine, ont été utilisés. La véritable percée vers le traitement sans interféron a finalement eu lieu en 2015. Les préparations combinées actuelles permettent de guérir plus de 98% des malades. Toutes les préparations sont extrêmement bien tolérées et peuvent également être utilisées chez les personnes souffrant de cirrhose du foie décompensée et de comorbidités. L'hépatite C est devenue une maladie quasiment guérissable. Dans les statistiques des transplantations hépatiques, la courbe de l'hépatite C montre un fort fléchissement et d'autres maladies, comme la stéatohépatite alcoolique et non alcoolique et le carcinome hépatocellulaire, sont désormais des causes de transplantation hépatique plus fréquentes que l'hépatite C.

Guérison de l'hépatite C, premier objectif atteint

L'histoire de la découverte et de l'étude du virus de l'hépatite C et le développement d'un traitement hautement efficace à partir des connaissances issues de la recherche fondamentale sont des exemples impressionnants de la performance de la recherche biomédicale. Les médicaments antiviraux hautement efficaces disponibles aujourd'hui sont le résultat d'une recherche et d'un développement rationnels et ciblés. Quinze ans après la découverte du virus de l'hépatite C, l'hépatite C chronique est passée d'une épidémie mondiale préoccupante à une maladie quasiment curable [6].

Encore des lacunes dans la prévention et le diagnostic à l'échelle mondiale

Malgré les progrès remarquables accomplis dans le traitement de l'hépatite C, la maladie reste un défi mondial. D'après les estimations, 71 millions de personnes souffrent encore de la forme chronique de cette maladie. Dans de nombreux pays, le taux de nouvelles infections reste élevé, principalement en raison de l'usage de drogues par voie intraveineuse. La plupart des personnes infectées vivent dans des pays à faible revenu moyen et n'ont guère la possibilité de recevoir un traitement. On estime que plus de la moitié des personnes atteintes d'hépatite C chronique ne sont pas du tout diagnostiquées. Un effort global est nécessaire à cet égard, avec notamment le développement de tests diagnostiques peu coûteux. Les personnes qui se sont vues diagnostiquer l'hépatite C doivent cependant aussi être traitées et guéries, et le coût du traitement reste un obstacle, surtout dans les pays à faibles revenus. Des efforts prometteurs ont été entrepris dans ce domaine, tant par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [7] et différents pays à travers le monde que par des organisations non gouvernementales (ONG) et des entreprises pharmaceutiques. Toutefois, une vaccination préventive contre le VHC est finalement nécessaire pour mettre durablement fin à la pandémie d'hépatite C. Jusqu'à présent, aucune percée n'a mal-

heureusement été réalisée dans le développement d'un tel vaccin. Il faut espérer que les succès spectaculaires du vaccin contre le COVID-19 donneront une impulsion décisive au développement d'un vaccin contre le VHC.

Disclosure statement

L'auteur a déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1978;311(8062):459–463. doi: 10.1016/S0140-6736(78)90131-9.
- 2 Choo, QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989;244(4902):359–62. doi: 10.1126/science.2523562.
- 3 Lasker Foundation [Internet]. New York: Hepatitis C replicon system and drug development – 2016 Lasker~DeBakey Clinical Medical Research Award [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://laskerfoundation.org/winners/hepatitis-c-replicon-system-and-drug-development>.
- 4 Nobel Foundation [Internet]. Stockholm: Press release: The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2020 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2020/press-release>.
- 5 Heim MH. 25 years of interferon-based treatment of chronic hepatitis C: an epoch coming to an end. *Nat Rev Immunol* 2013;13(7):535–42. doi: 10.1038/nri3463.
- 6 European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. *J Hepatol*. 2020;73(5):1170–1218. doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.018.
- 7 World Health Organization [Internet]. Genf: Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. c2016 [cited 2022 Feb 15]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Markus Heim
Clarunis – Universitäres
Bauchzentrum Basel
Postfach
CH-4002 Basel
[markus.heim\[at\]unibas.ch](mailto:markus.heim[at]unibas.ch)