

# Hépatites B et C: nouveaux traitements

Pr FRANCESCO NEGRO<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2017; 13: 245

## SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET OBJECTIFS DE L'OMS

Les hépatites virales B et C font partie des principales causes de morbidité et mortalité à l'échelon mondiale. Le Global Burden of Disease Study, dans son analyse allant de 1990 à 2013, estime que les conséquences à long terme de ces deux infections (cirrhose décompensée et carcinome hépatocellulaire) sont responsables d'environ 1,45 million de décès par an, une augmentation significative par rapport au chiffre de 0,89 million de décès pour l'année 1990, touchant surtout l'hépatite C.<sup>1</sup> De ce fait, à l'heure actuelle, et selon la même étude, on déplore plus de décès liés à ces deux formes d'hépatites virales qu'aux conséquences de l'infection par le VIH. Il n'est donc pas étonnant que l'Assemblée mondiale de la santé, l'organe exécutif de l'OMS, ait adopté une résolution très claire en 2016 (A69/32)<sup>2</sup> prônant l'élimination de l'hépatite virale en tant que menace à la santé globale d'ici à 2030, la définition de l'élimination étant: 1) une baisse de l'incidence de nouvelles infections chroniques, à partir des 6-10 millions de cas actuels, jusqu'à 0,9 million en 2030, associée à 2) une baisse de la mortalité (de 1,45 million cité ci-dessus à moins de 0,5 million en 2030). Selon les mots utilisés par cette résolution, l'hépatite virale doit devenir une priorité dans les politiques de santé publique des Etats membres de l'OMS. En 2016, l'Office fédéral de la santé publique a donc confié une analyse de la situation suisse à des experts, dont les conclusions devraient être disponibles pour le public, début 2017.

## HÉPATITE B

On dispose actuellement de nombreux instruments pour éliminer ces deux infections, allant d'une politique accrue de dépistage jusqu'aux mesures de prévention et aux traitements. Dans le cas de l'hépatite virale B, nous avons des analogues nucléosidiques (entécavir) et nucléotidiques (ténofovir), qui sont de puissants inhibiteurs de la transcriptase inverse du virus, administrés par voie orale, une fois par jour, en général à vie. Le but réaliste de ce traitement est celui de supprimer durablement la multiplication virale, car ceci est associé à une baisse de l'inflammation chronique hépatique, de la déposition de tissu cicatriciel (fibrose) et des événements défavorables sur le long terme, c'est-à-dire les décompensations cirrhotiques et les carcinomes hépatocellulaires. Les deux médicaments sont très bien tolérés, et le taux de sélection de souches résistantes est infime, voire nul même en monothérapie. Le problème lié à l'approche conventionnelle du traitement de l'hépatite B consiste dans le fait que l'on n'arrive pas encore à éliminer de façon définitive la forme d'ADN viral superenroulé, nichée dans

les noyaux des hépatocytes, et qui rend compte des rechutes de la multiplication virale et de l'hépatite lorsqu'on interrompt le traitement par analogues nucléosidiques et nucléotidiques. Des nouvelles approches sont en phase d'étude,<sup>3</sup> utilisant des inhibiteurs soit de l'entrée du virus dans les hépatocytes, soit de l'assemblage des particules virales, ou encore la manipulation du système immunitaire de l'hôte. Ces nouvelles molécules ne seront pas disponibles avant 2020-2025.

## HÉPATITE C

La situation est bien plus simple dans le contexte de l'hépatite C. Depuis 2014, nous disposons de régimes sans interféron utilisant deux, voire plus, inhibiteurs de certaines activités enzymatiques cruciales dans la multiplication du virus de l'hépatite C: cela va des inhibiteurs de la polymérase NS5B (soit nucléotidiques, soit non nucléotidiques) à ceux qui ciblent la sérine protéase NS3 ou encore le cofacteur de la multiplication virale NS5A. Dans certains cas de figure, l'ajout de ribavirine est encore nécessaire. En tout cas, les combinaisons disponibles sur le marché sont constituées seulement de pilules; elles peuvent donc être administrées par voie orale, dans la plupart des cas une fois par jour, pendant des périodes allant de 8 à 24 semaines. Les traitements sont très bien tolérés, avec peu ou pas d'effets secondaires (sauf des légères fatigues, insomnies, maux de tête), et leur efficacité est supérieure à 90-95%.<sup>4</sup> Ici, l'éradication définitive du virus est possible: l'absence de séquences d'ARN viral dans le sérum des patients 12 semaines après l'arrêt de tout traitement (appelée réponse virologique «soutenue», qui traduit la définition anglaise de *sustained virological response*) équivaut à la guérison définitive de l'infection. Les rechutes tardives sont exceptionnelles et estimées à un cas sur 1000 environ.<sup>5</sup> Malgré ces résultats très encourageants, les problèmes qui persistent sont le coût très conséquent de ces médicaments (ce qui impose des limitations à leur utilisation), le risque de sélectionner des souches résistantes (même si faible) et la morbidité résiduelle surtout chez les patients cirrhotiques, pour lesquels le risque de développer un carcinome hépatocellulaire n'est pas complètement éliminé. Cependant, il est raisonnable de prévoir que l'élimination de l'hépatite C est un objectif plus réaliste à moyen terme que celui de combattre l'hépatite B, surtout par le biais de politiques de santé publique adaptées.

1 Stanaway JD, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016;388:1081-8.

2 [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_32-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_32-en.pdf) (consulté le 19 décembre 2016).

3 Brahmania M, et al. New therapeutic agents for chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* 2016;16:e10-21.

4 [www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf](http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf) (consulté le 19 décembre 2016).

5 Lawitz E, et al. Long-term follow-up of patients with chronic HCV infection following treatment with direct-acting antiviral regimens: maintenance of SVR, persistence of resistance mutations, and clinical outcomes. *J Hepatol* 2016;64(Suppl. 1):S612.

<sup>a</sup> Services de gastroentérologie et d'hépatologie et de pathologie clinique, HUG, 1211 Genève 14  
Francesco.Negro@hcuge.ch