

Séance du 28 octobre 2019

## **1990 – 2025 : Identification et élimination d’une maladie infectieuse : la fabuleuse histoire de l’hépatite C**

**Pierre BLANC**

Responsable du Service d’Hépatogastroentérologie B au CHU Montpellier

---

### **MOTS-CLES**

Foie, Hépatite, Virus C, Fibrose, Cirrhose, Traitement, Action anti-virale directe, Guérison, Elimination.

### **RESUME**

L’hépatite C est une maladie infectieuse d’origine virale, identifiée récemment, en 1988. La transmission du virus de l’hépatite C (VHC) est essentiellement parentérale, notamment par les transfusions sanguines et la toxicomanie intra-veineuse. Grâce aux méthodes diagnostiques développées à partir de 1990 et au dépistage systématique des donneurs de sang, le risque transfusionnel est devenu quasiment nul ; le risque de contamination par toxicomanie, par contre, reste majeur. L’hépatite chronique virale C peut évoluer vers la cirrhose puis, à plus long terme, vers le cancer primitif du foie. Des progrès thérapeutiques fulgurants ont été réalisés, en particulier depuis 2014. Ainsi, à l’heure actuelle, grâce des traitements courts, bien tolérés et extrêmement efficaces, les taux de guérison sont proches de 100 %. Ces traitements très performants font envisager une élimination de l’hépatite C en France pour 2025 et dans le monde pour 2030.

---

L’hépatite C est une maladie infectieuse d’origine virale, identifiée récemment, en 1988. Malgré cette reconnaissance récente, elle est déjà éliminée de certaines régions du monde, notamment en Islande ; elle devrait être éliminée en France en 2025, l’OMS prévoit son élimination au niveau de la planète pour 2030.

Pour souligner la rapidité des progrès et la fulgurance des avancées, un parallèle avec une autre maladie infectieuse, la tuberculose, s’impose. La tuberculose existait probablement déjà à Babylone trois mille ans avant notre ère. Le bacille tuberculeux a été identifié par Koch en 1882, le premier traitement efficace antibiotique, la Streptomycine, a été disponible en 1943. Près de 150 ans après la découverte du bacille tuberculeux, cette maladie infectieuse n’est toujours pas éliminée, notamment dans certains pays en voie de développement et même en France dans certains quartiers d’Ile de France.

Seront successivement envisagés les circonstances de la découverte du virus de l’hépatite C, la présentation du virus, l’épidémiologie et le mode de transmission, l’histoire naturelle, les méthodes diagnostiques, le traitement et enfin l’élimination.

## 1. Circonstances de la découverte

Pour comprendre les circonstances de la découverte du virus de l'hépatite C (VHC), il convient d'évoquer deux autres virus responsables d'hépatites, le virus de l'hépatite A (VHA) et le virus de l'hépatite B (VHB).

Le VHB a été découvert le premier. La première épidémie a été rapportée à Brème en 1885 ; après vaccination antivariolique (vaccin préparé à partir de la lymphé humaine), 15 % des employés du chantier naval de Brème ont développé une jaunisse ; une origine virale a été suspectée plus tardivement en 1947. C'est Samuel Blumberger, généticien américain, qui a découvert le VHB en 1967 chez un aborigène australien, d'où l'appellation initiale d'antigène Australia (qui deviendra quelques années plus tard antigène Hbs). Cette découverte vaudra à Blumberger le prix Nobel de médecine en 1976. Le VHB est un virus à ADN qui se transmet par le sang, le sexe et de la mère à l'enfant.

L'existence du VHA a été suspectée lors de la première guerre mondiale devant des cas d'hépatites épidémiques liées au péril fécal. Ce n'est cependant qu'en 1973 que Stephen Feistone a identifié le VHA. Le VHA est un virus à ARN ; sa transmission peut être directe oro-fécale (manuportée) ou indirecte par les eaux souillées.

Au début des années 1980, le corps médical a constaté que 20 % des malades développaient, après transfusion sanguine, un ictère. Ces malades n'avaient ni les marqueurs sériques du VHA, ni ceux du VHB. Alter, virologue américain, a été le premier à évoquer l'existence d'un troisième virus qui l'a appelé virus non A non B.

Des recherches ont été entreprises pour identifier ce virus non A non B, mais elles se sont avérées infructueuses durant une dizaine d'années. Elles se sont en effet heurtées à un obstacle essentiel ; il n'y avait pas de modèle animal, à l'exception du chimpanzé, susceptible d'être infecté par ce virus non A non B.

Deux pistes ont été explorées : la piste du virus à ARN et celle du virus à ADN. Deux écoles se sont affrontées : d'une part, l'école française qui croyait à un virus à ADN et d'autre part, l'école américaine qui pariait sur un virus à ARN.

Pour l'école française, il s'agissait probablement d'un virus ADN, peut-être même un VHB muté, puisqu'il avait été trouvé dans le foie des malades de l'ADN du VHB. Cependant, pour les américains, la présence de l'ADN du VHB traduisait probablement une co-infection par deux virus différents, d'une part par le VHB et d'autre part par le virus non A non B, et non que le virus non A non B était un virus à ADN.

L'école américaine était partisane d'un virus ARN ; pour les américains, il s'agissait d'un virus dont les mutations étaient fréquentes (les virus à ARN mutent très vite), ce qui expliquait d'une part les difficultés à individualiser le virus et d'autre part l'inefficacité des anticorps synthétisés par le système immunitaire des malades.

La concurrence entre américains et français a duré près d'une dizaine d'années jusqu'au 20 mai 1988, où un communiqué de presse a informé le monde scientifique qu'une société californienne (The Biosign Company, entreprise commune de Ciba-Geigy et Chiron) venait d'isoler des protéines du virus non A non B, au moyen de méthodes relevant du génie génétique.

Cette découverte a été portée au crédit de l'équipe de Michael Houghton. Ce dernier s'est arcbouté sur l'hypothèse d'un virus ARN et a répété sans fin les mêmes manipulations ; ses recherches ont été infructueuses durant 6 longues années, de 1982 à 1988, au grand désespoir de la quasi-totalité de son équipe qui l'avait abandonné, à l'exception de 2 chercheurs d'origine asiatique...

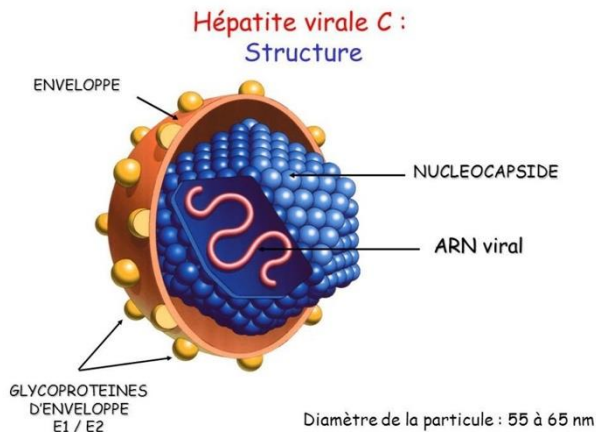
Houghton a fait preuve de beaucoup d'opiniâtreté. Le principe de sa recherche a été le suivant : il a prélevé du sang de sujets atteints d'hépatite ictérique post-transfusionnelle et l'a injecté à un chimpanzé. Il a ensuite prélevé du sérum chez ce

chimpanzé, a isolé tous les ARN et a produit, à partir de tous les brins d'ARN, toutes les protéines possibles. Il s'agit là d'un travail titanesque. Il a ensuite mis en présence les protéines synthétisées, à partir des brins d'ARN du chimpanzé, avec du sérum de malades en espérant une réaction anticorps – antigène. Cette réaction a fini par être mise en évidence ce qui a permis de confirmer l'hypothèse d'un virus à ARN et d'isoler des protéines de ce virus. Ce virus non A non B a alors été appelé le virus C, responsable de plus de 90 % des hépatites ictériques post-transfusionnelles non A non B.

Les recherches de Houghton ont fait l'objet de nombreuses publications internationales de premier plan (la première dans *Science* en 1989), plus de 100 brevets ont été déposés. À partir de ses découvertes, la mise au point de tests sérologiques pour la détection d'anticorps anti-VHC chez les malades a été possible. Ces tests sérologiques ont rapidement évolué, leur sensibilité passant en moins de 5 ans de 60 % pour la réaction Elisa de 1<sup>ère</sup> génération à 98 % pour la réaction sérologique Elisa de 3<sup>ème</sup> génération.

## 2. Présentation du virus

Il s'agit d'un virus à ARN de petite taille (55 à 65 nm), monocaténaire, linéaire et de polarité positive. Ce virus appartient à la famille des Flaviviridae ; c'est le seul virus du genre Hepacivirus. Ce virus est constitué d'une enveloppe de nature glycoprotéique et d'une capsidie qui protège l'ARN. Il a la particularité de n'infecter que l'homme et le chimpanzé.



Structure du virus

Le virus pénètre dans l'hépatocyte mais reste dans le cytoplasme où il se multiplie ; il ne pénètre pas dans le noyau, ce qui le rendra plus accessible et vulnérable à des traitements spécifiques.

Sa structure nucléaire de 9, 6 kb est constituée, approximativement, d'un tiers d'acides nucléiques codant pour des composés structurels (capsidie et enveloppe) et de deux tiers d'acides nucléiques codant pour des protéines de réplication. Ce virus est donc caractérisé par une grande propension à se multiplier, ce qui est à l'origine de mutations fréquentes.

Le virus C a une grande variabilité génomique, 6 génotypes ont été décrits en 1992 par Simmons. Lorsque la composition en acides nucléiques diffère de plus de 30

% entre 2 VHC, il s'agit d'un génotype différent. Au sein d'un même génotype, il y a des sous-types ; au sein de même sous-type, il y a des quasi-espèces.

Il existe des particularités géographiques dans la répartition des génotypes à travers le monde. En Europe occidentale, aux États Unis et au Japon, les génotypes 1, 2 et 3 sont les plus fréquents ; en Egypte le génotype 4 est de loin le plus présent ; en Afrique du Sud, le génotype 5 est dominant ; en Asie du Sud-Est, le génotype 6 est majoritaire.

### 3. Épidémiologie et modes de transmission

La prévalence de l'infection virale C est estimée à 3 % dans le monde, ce qui correspond à peu près à 170 millions d'individus infectés.

La France, les États-Unis sont dans des zones dites « intermédiaires » où la prévalence est de 1, 5 % ; cette prévalence est de 2, 3 % en Méditerranée Orientale, de 10, 7 % en Mongolie, de 11, 2 % en Bolivie et de près de 15 % en Égypte où il y a 15 millions de sujets infectés par le VHC, essentiellement par le génotype 4.

La transition du VHC se fait essentiellement par le sang.

Initialement, avant 1992, la contamination par transfusion sanguine était fréquente ; depuis la mise au point de réactions sérologiques performantes et de la recherche d'ARN viral C par PCR chez les donneurs de sang, ce risque est devenu quasiment nul.

La transmission nosocomiale, lors de gestes médicaux invasifs, de chirurgie lourde, d'hospitalisations répétées, était également un facteur de risque important avant 1992.

La toxicomanie intraveineuse et nasale par partage du petit matériel est un mode de transmission important et qui malheureusement persiste.

La transmission materno-fœtale, de la mère à l'enfant, est faible, estimée de 2 à 3 % sauf lorsque la mère est VIH, condition dans laquelle la transmission peut atteindre 20 %.

La transmission sexuelle est rare et favorisée par des relations traumatisantes.

Quoi qu'il en soit, les gestes de la vie quotidienne (se serrer la main, s'embrasser, aller à la piscine...) ne comportent aucun risque de contamination.

### 4. L'histoire naturelle

Lors de l'infection par le VHC, le sujet contaminé va développer une hépatite aiguë, le plus souvent symptomatique ; en effet, seuls 5 % des malades seront ictériques. Dans 20 à 25 % des cas, l'évolution va être favorable, le malade va guérir spontanément, sans traitement. Dans 75 à 80 % des cas, l'hépatite aiguë va évoluer vers une hépatite chronique. L'agression chronique du foie par le VHC va être responsable du développement d'une cicatrice appelée fibrose, fibrose qui lorsqu'elle devient très mutilante, modifie l'architecture du foie et va constituer une cirrhose. Différents facteurs peuvent favoriser la progression de la fibrose vers la cirrhose, notamment l'obésité, le diabète, les co-infections virales (VHB et VIH) et la consommation d'alcool.

Ainsi, 20 % des malades développeront une cirrhose ; la cirrhose favorisera la survenue de complications ultérieures, notamment une ascite (présence de liquide dans la grande cavité péritonéale) et surtout un carcinome hépatocellulaire (risque de 1 à 5 % par an pour les maladies cirrhotiques).

Néanmoins, le VHC n'a pas un tropisme qu'hépatique, mais est souvent à l'origine de manifestations extra-hépatiques, notamment d'un syndrome sec, de manifestations articulaires, de vascularites, de dysthyroïdies, de neuropathies, de néphropathies, de lymphomes...

## 5. Les méthodes diagnostiques

Tout d'abord, il convient d'affirmer l'infection par le VHC. Pour ce faire, une recherche des anticorps anti-VHC est réalisée sur un prélèvement sanguin. Si cette recherche est positive, le bilan est complété par une recherche de l'ARN viral C par PCR. S'il y a des anticorps anti-VHC et que la recherche de l'ARN viral C est négative, il s'agit d'un sujet qui a été contaminé par le VHC et qui a guéri spontanément. Si l'ARN viral C est détecté, l'infection virale C est toujours présente ; dans ce cas, le génotype viral et la charge virale C seront précisés.

Ensuite, il faut préciser les dégâts hépatiques. Autrefois et classiquement, les dégâts hépatiques étaient déterminés par une ponction biopsie de foie. Après analyse microscopique d'un prélèvement hépatique, l'anatomopathologiste quantifiait les dégâts selon une grille dite Métavir établie par des médecins français ; cette grille prenait en compte d'une part l'agression (cotée de A0 à A3) et d'une part la fibrose (cotée de F0 à F4, F4 correspondant à un stade de cirrhose).

Néanmoins, la ponction biopsie de foie était source d'inquiétude et de douleurs pour le malade et parfois de complications graves notamment hémorragiques (un cas pour 10 000). C'est pour ces raisons que des méthodes non invasives d'appréciation des dégâts hépatiques ont été développées. Certaines de ces méthodes reposent sur des dosages sanguins de marqueurs biologiques, comme le fibrotest développé par le Professeur Poynard en 2001 et le fibromètre proposé par le Professeur Calès en 2004. Le fibroscanner (développé par la firme Echosens en 2004) permet d'évaluer la fibrose hépatique à partir de données exclusivement physiques (élasticité).

## 6. Le traitement

Dès 1988, les américains ont utilisé l'interféron. Il s'agit d'un produit naturellement présent dans l'organisme, produit par les lymphocytes. L'interféron n'a pas d'effet anti-viral direct mais a un effet anti-viral indirect par stimulation des défenses immunitaires.

Il s'agissait initialement de l'interféron alpha, administré à la dose de 3 millions d'unités en injection sous-cutanée trois fois par semaine. Ce traitement était mal toléré, à l'origine d'asthénie, de perte pondérale, d'état dépressif ; le traitement était long (6 à 12 mois et parfois même 18 mois) et peu efficace, ne permettant d'obtenir une guérison que chez 10 % des malades.

À partir de 1998, des bithérapies interféron alpha - ribavirine ont été réalisées. La ribavirine a une activité anti-virale directe contre certains virus, notamment respiratoires (virus de la grippe). L'utilisation de la ribavirine exposait à des complications, en particulier anémiques. Grâce à la bithérapie interféron alpha - ribavirine, le taux de guérison atteignait 25 à 30 %.

À partir de 2001, l'interféron alpha a été complexé à une macromolécule (le poly-thylène glycol). Grâce à cette macromolécule, l'interféron a eu une concentration plasmatique plus stable, ce qui a permis de réaliser une seule injection hebdomadaire avec une efficacité un peu meilleure et une réduction très partielle des effets secondaires.

Sous bithérapie interféron alpha pegylé - ribavirine, les taux de guérison étaient de l'ordre de 35 - 40 %.

En réalité, il n'y a pas eu d'avancée thérapeutique très significative entre 1988 et 2010. Il n'y avait pas de médicament spécifiquement anti-viral C. La recherche thérapeutique se heurtait à deux écueils : l'absence de modèle in vivo (à l'exception du chimpanzé) et l'absence de modèle in vitro. Cependant, en 1999, grâce à des chercheurs de l'Université de Mayence, un réplicon a été développé. Il s'agissait d'un clone du virus C capable de se multiplier en culture. La machinerie intime du virus a pu alors être démembrée et étudiée, des médicaments à action anti-virale directe développés.

Les premiers traitements anti-viraux C directs ont été disponibles en 2011. Il s'agissait du bocéprévir (Victrelis® des laboratoires MSD) et du télaprévir (Incivo® des laboratoires Jassen Cilag), qui étaient associés dans des tri-thérapies à l'interféron pegylé et à la ribavirine. Le bocéprévir et le télaprévir étaient des anti-protéases dites de 1<sup>ère</sup> génération ; l'activité antivirale était restreinte au génotype 1. Pour ce génotype 1, les taux de guérison, grâce à ces trithérapies, étaient de 60 %. Néanmoins, ces traitements étaient mal tolérés, à l'origine de complications multiples et parfois graves, en particulier cutanées et hématologiques. Le traitement comportait, outre l'injection sous-cutanée d'interféron-pegylé, 12 à 15 comprimés par jour avec de nombreuses contraintes de prises, notamment une prise toutes les six heures avec un repas gras.

La véritable révolution thérapeutique est intervenue en 2014, avec la mise à disposition du sofosbuvir (Sovaldi® des laboratoires Gilead). Il s'agit d'un inhibiteur de polymérase, d'activité pangénotypique (actif sur tous les génotypes du virus C). Cette molécule a une barrière génétique de résistance virale élevée. Il s'agit d'un traitement très bien toléré et qui permet d'atteindre des taux de guérison de plus de 90 %. Initialement, cette molécule était utilisée en association avec l'interféron pegylé et la ribavirine.

Après 2014, plusieurs molécules à action anti-virale directe ont été développées ; ces molécules témoignaient de progrès constants et rapides, si rapides que certaines d'entre elles devenaient rapidement obsolètes et étaient abandonnées.

À l'heure actuelle, le traitement repose :

- soit sur l'Epclusa® (association de sofosbuvir et de velpastavir des laboratoires Gilead), ce traitement comporte un comprimé par jour durant 12 semaines
- soit sur le Maviret® (association de glécaprévir et de pibrentasvir), ce traitement comporte trois comprimés par jour durant 8 à 16 semaines.

Il y a très peu d'effets secondaires, les taux de guérison sont compris entre 98 et 100 %. Lors des très rares échecs, un autre traitement est possible, il s'agit du Vosevi® (association de sofosbuvir, de velpastavir, de voxilaprévir des laboratoires Gilead). Ainsi, la quasi-totalité des infections par le VHC peuvent être maîtrisées.

Les progrès thérapeutiques ont été fulgurants. En 2012, le traitement était de 48 semaines avec une quinzaine de comprimés par jour et une injection sous-cutanée hebdomadaire, et un taux de guérison de 60 % ; en 2020, le traitement peut être composé d'un seul comprimé durant 12 semaines avec des taux de guérison proches de 100 %.

Cependant, ces traitements très performants étaient initialement extrêmement chers de l'ordre de 70 000 euros par traitement. En raison de leur coût, les traitements ont été « priorisés », c'est-à-dire réservés aux malades les plus graves, ayant une maladie chronique du foie au stade de cirrhose ou de pré-cirrhose.

Grâce à des négociations de prix et à une diminution des coûts (à l'heure actuelle de l'ordre de 28 000 euros le traitement), Marie Sol TOURAINE a proclamé le 25 mai 2016 que le traitement devenait « universel » ; ainsi tous les malades, quelle que soit la gravité de leur maladie chronique du foie, pouvaient être traités avec une probabilité extrêmement forte de guérison.

## 7. Élimination

L'élimination est définie par une diminution de 90 % des nouvelles infections et une réduction de 65 % de mortalité liée au VHC.

Dans le plan « Prévention - Santé » présenté par Agnès Buzyn en 2018, l'objectif est une élimination du VHC en France en 2025. Les objectifs de l'OMS sont un peu plus lointains, avec une élimination dans le monde en 2030.

En France, à l'heure actuelle, nous disposons d'un traitement très efficace, très bien toléré, totalement pris en charge par la collectivité. Pour obtenir une élimination du VHC, deux axes forts sont à privilégier : d'une part, améliorer le dépistage et le rendre « universel » et d'autre part favoriser le traitement « universel ».

En 2018, un peu plus de 100 000 personnes étaient encore infectées par le VHC en France métropolitaine et 70 % d'entre elles l'ignoraient. Parmi ces sujets infectés et qui ignoraient leur infection, 32 % étaient d'anciens transfusés, 24 % des usagers ou d'anciens usagers de drogues, 27 % des immigrés et 17 % appartenaient à la population générale sans facteur de risque bien identifié.

Pour pouvoir atteindre l'objectif d'éliminer le VHC en France en 2025, il convient tout d'abord d'améliorer le dépistage et d'essayer de le rendre « universel ». Il s'agit de réaliser un test sanguin chez tous les sujets à risque (qu'il s'agisse d'anciens transfusés, d'anciens toxicomanes ou de toxicomanes actifs) ; ce dépistage par une prise de sang est aussi actuellement recommandé chez tous les adultes, même sans facteur de risque, au moins une fois dans leur vie.

Cependant, certaines populations échappent à ce type de dépistage. C'est la raison pour laquelle en 2016, des TROD (Test Rapide d'Orientation Diagnostique) ont été développés. Il s'agit d'un test simple qui repose sur une goutte de sang recueillie après une simple piqûre au bout du doigt ; la réponse est obtenue en 20 minutes. Les TROD permettent un dépistage « hors les murs » pour des populations précaires, qui ne consulteront jamais ni en milieu hospitalier, ni en médecine libérale. Ces TROD sont réalisés par du personnel (non médical et non paramédical) travaillant dans les milieux associatifs.

Pour faciliter le traitement « universel », des mesures ont été prises visant à simplifier le parcours de soins. Ainsi, depuis le 8 mars 2018, les médicaments antiviraux C sont dispensés dans les officines de ville, alors qu'ils étaient réservés aux pharmacies hospitalières. Dans le même esprit, depuis le 20 mai 2019, les médecins généralistes peuvent prescrire les traitements antiviraux C pour des malades « simples ».

La question que l'on peut légitimement se poser est de savoir si l'élimination du VHC est réalisable ou s'il s'agit-il d'un espoir fou. Cet objectif est déjà atteint en Islande où, en novembre 2018, grâce à un programme d'élimination mis en place en janvier 2016, l'élimination du VHC a été obtenue. L'Islande restera dans l'Histoire le premier pays à avoir éliminé le VHC ; il s'agit cependant d'un pays peu peuplé (360 000 habitants).

En France, l'objectif ne sera atteint que si les efforts sont maintenus. Cent mille personnes seraient actuellement infectées par le VHC : 11 600 personnes ont été traitées et guéries en 2014, 18 300 en 2017 et 14 420 en 2018. Les efforts de dépistage et de traitement doivent être poursuivis pour atteindre l'objectif du plan « Prévention - Santé » de 2018.

Les efforts sont à la fois nationaux lors de campagnes publicitaires de sensibilisation mais également régionaux ; Bordeaux en 2017 puis Marseille en 2018 ont déclaré vouloir être des villes « zéro hépatite C ». À Montpellier, très récemment, du 16 septembre au 16 décembre 2019, il y a eu une campagne de dépistage gratuit, durant laquelle les malades pouvaient aller dans n'importe quel laboratoire, sans rendez-vous,

sans prescription et sans frais, pour réaliser une prise de sang et une recherche d'anticorps anti-VHC.

L'objectif de l'OMS est d'éliminer le VHC de la planète en 2030. Cependant, cet objectif se heurte à des obstacles à la fois financiers, organisationnels et culturels. Des efforts très importants ont été faits par les firmes pharmaceutiques pour abaisser les coûts du traitement dans les pays en voie de développement. Ainsi, le coût d'un traitement anti-viral C est de 650 euros au Cameroun contre 28 000 euros en France. Cependant, les pays en cours de développement sont souvent mal organisés et ce n'est pas parce que les médicaments sont presque offerts qu'ils sont forcément accessibles à la population. Par ailleurs, le dépistage reste hors de prix dans ces pays. En effet, le dépistage coûte à peu près 20 euros par personne. Si, par exemple, le Cameroun dépistait l'ensemble de sa population, le coût correspondrait à 25 % de ses dépenses de santé, ce qui n'est bien entendu pas supportable. De plus, il existe incontestablement des obstacles culturels, et comme le disait le Professeur Tzeuton de Douala lors du dernier congrès de langue française d'hépatogastroentérologie en 2019 : « l'ennemi c'est le marabout ». Le chemin est donc encore long et parsemé d'embûches.