

**La saga du virus de l'hépatite C, 1989–2019 : de la découverte d'un nouvel agent pathogène vers l'éradication d'une maladie virale chronique à multiples facettes**

P. Cacoub, P. Halfon

► **To cite this version:**

P. Cacoub, P. Halfon. La saga du virus de l'hépatite C, 1989–2019 : de la découverte d'un nouvel agent pathogène vers l'éradication d'une maladie virale chronique à multiples facettes. *La Revue De Médecine Interne*, Elsevier, 2019, 40 (9), pp.567-569. 10.1016/j.revmed.2018.12.007 . hal-02470810

**HAL Id: hal-02470810**

**<https://hal-amu.archives-ouvertes.fr/hal-02470810>**

Submitted on 19 Jun 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Titre : La saga du virus de l'hépatite C, 1989-2019: de la découverte d'un nouvel agent pathogène vers l'éradication d'une maladie virale chronique à multiples facettes.**

*Title: Hepatitis C virus infection, 1989-2019, from discovery to eradication*

Patrice Cacoub<sup>1,2,3,4</sup>, Philippe Halfon<sup>5,6</sup>

<sup>1</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), F-75005, Paris, France

<sup>2</sup> INSERM, UMR\_S 959, F-75013, Paris, France

<sup>3</sup> CNRS, FRE3632, F-75005, Paris, France

<sup>4</sup> AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, F-75013, Paris, France

<sup>5</sup> Pôle de Médecine Interne et Maladies infectieuses Hôpital Européen, 13000 Marseille

<sup>6</sup> Laboratoire Alphabio, 13000 Marseille

**Manuscript word count:** 1930 words, 14 references

**Most clés :** VHC, Guérison, Histoire naturelle

**Key words:** HCV, HCV cure, Natural history

**Correspondence to** Pr Patrice Cacoub, MD., Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Hôpital La Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Cedex 13. Paris. France Tel: + 33 (0) 1 42 17 80 27; Fax: + 33 (0) 1 42 17 80 33; Email: patrice.cacoub@aphp.fr

**Déclaration d'intérêt :** aucun relatif à cet article

En 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estimait à 71 millions le nombre de personnes vivant avec une infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC), soit une prévalence globale 1 %, ayant conduit à 400 000 décès par cirrhose et carcinome hépatocellulaire [1]. A côté des complications hépatiques, de nombreuses autres comorbidités extra hépatiques ont été rattachées à l'infection chronique par le VHC, notamment dépression, diabète, maladies rénales chroniques, maladies cardiovasculaires, troubles cognitifs... [2]. Le nombre annuel de nouvelles infections était estimé à 1,7 millions, essentiellement liées aux injections de drogues par voie intraveineuse. Il nous a semblé instructif de retracer l'histoire de l'infection à VHC, qui est passée en moins de trois décennies d'une infection dont le pathogène était non identifié à une maladie infectieuse virale chronique à multiples facettes, hépatiques et extra hépatiques, que l'on souhaite éradiquer du globe ! [3]

### ***Un peu d'histoire...***

Entre 1978 et 1988, l'hépatite non-A non-B avait été identifiée comme la cause d'une maladie post-transfusionnelle à l'origine de décès par cirrhose et cancer du foie. Cet agent probablement viral pouvait se transmettre de l'homme au chimpanzé. Après la découverte du virus de l'hépatite B (VHB) par Baruch Blumberg en 1968, puis du virus de l'hépatite A par Stephen Feinstone en 1973, il fallut encore attendre une quinzaine d'années pour le VHC. En 1989, pour la première fois dans l'histoire de la virologie, l'équipe de Michael Houghton découvre un nouveau virus jamais visualisé ni cultivé, dont l'identification directe est possible par son génome grâce aux techniques de biologie moléculaire [4]. Ce virus appartient à la famille des Flaviridae comme les virus de la fièvre jaune, la dengue, l'encéphalite japonaise, et l'encéphalite à tique. En 1990, le développement d'un test sérologique permet le dépistage de l'infection par le VHC, notamment lors des dons de sang. Un premier état de l'épidémie mondiale donne une estimation de 150-170 millions de personnes infectées. L'histoire naturelle de l'infection est décrite [5,6]. Après la contamination, l'infection entraîne une hépatite aiguë, symptomatique chez environ 20 % des patients. Une clearance spontanée et définitive (guérison virologique) apparaît dans les six mois qui suivent l'infection chez 15 à 45 % des sujets, en l'absence de tout traitement antiviral. Le VHC est un virus à ARN qui, à la différence du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou du VHB, ne s'intègre pas dans le génome humain ; son élimination spontanée ou post-traitement antiviral entraîne une guérison virologique définitive. Ainsi, 55 à 85 % des patients infectés développeront une infection chronique à VHC, avec un risque d'installation progressive de

fibrose hépatique puis de cirrhose (chez 15 à 30 % des patients après 20 ans d'infection) [6]. Le risque annuel de développement d'un carcinome hépatocellulaire chez les patients cirrhotiques est de 1 à 3 % et augmenté par une consommation excessive d'alcool, une hépatite stéatosique non alcoolique (NASH), une co-infection par le VHB ou le VIH, ou une immunosuppression.

Entre 1991 et 1995, des progrès importants sont faits dans les domaines épidémiologique, virologique et clinique. De nombreux modes de contamination autre que la transfusion sont décrits notamment tatouages, materno-foetale, et nosocomiale. Toutefois, il persiste 20% à 30% de patients dont le mode de contamination reste inconnu. Des tests de biologie moléculaire sont développés permettant la détection par amplification génique (PCR) et la quantification (branched DNA) du VHC. Plusieurs génotypes du virus sont décrits de 1 à 6, puis un génotype 7 en 2015. Plusieurs équipes européennes établissent un lien très fort entre l'infection chronique par le VHC et de très nombreuses manifestations extra hépatiques, notamment immunologiques (vascularites cryoglobulinémiques, lymphomes, syndrome sec, arthralgies, myalgies, auto-anticorps ...). Si les traitements par l'interféron alpha induisent les premiers cas de guérison virologique, les résultats sont décevants car les taux de guérison sont très faibles (5-7%), les rechutes très fréquentes, et la tolérance du traitement est médiocre.

Entre 1995 et 1999, les découvertes fondamentales se poursuivent : identification du virus par microscopie électronique, établissement de la structure cristallographique de la protéase du virus, puis développement d'un système de culture non infectieux (réplicon) qui s'avèrera essentiel pour le screening de composés dirigés contre le virus. L'association de l'interféron alpha à la ribavirine permet d'augmenter les taux de réponse virologique à 30% ... mais aussi la fréquence des effets secondaires !

Entre 2000 et 2004, le développement de marqueurs non invasifs de mesure de la fibrose hépatique, notamment par des équipes françaises, biologiques (fibrotest<sup>R</sup>, fibromètre<sup>R</sup>, Fib4...) ou morphologiques (fibroscan<sup>R</sup>) permettent progressivement de se passer de la biopsie hépatique pour grader la sévérité de la maladie hépatique [8]. La forme pégylée de l'interféron alpha (Peg-interféron) permet d'une part une administration simplifiée par une injection hebdomadaire, et d'autre part d'augmenter le taux de réponse virologique de la combinaison Peg-interféron alpha plus ribavirine pour obtenir, selon les génotypes du virus, de 35 à 50% de succès virologiques. Les liens entre le VHC et les manifestations extra hépatiques débordent la

sphère immunologique. Il est montré que l'infection chronique par le VHC, indépendamment de la sévérité de la maladie hépatique, augmente la morbi-mortalité extra hépatique notamment liée aux pathologies cardiovasculaires, l'insulino-résistante et le diabète de type 2, l'insuffisance rénale, les troubles neurocognitifs... [9].

### ***La révolution des traitements antiviraux directs par voie orale***

Entre 2003 et 2010, plusieurs découvertes successives vont permettre le développement de traitements antiviraux directs par voie orale sans interféron: isolation en culture d'un clone infectieux du virus, caractérisation protéique des enzymes clefs du VHC (polymérase, NS5A, protéase, hélicase), identification des premiers agents dirigés contre ces protéines, et découverte d'un premier agent directement et spécifiquement actif sur une enzyme clef de la réplication du virus C (inhibiteur de protéase). En 2011, les agences américaine et européenne du médicament autorisent la mise sur le marché des premiers inhibiteurs de protéase actifs par voie orale, Telaprevir et Boceprevir. L'association Peg-interféron/ribavirine/inhibiteur de protéase de première génération permet d'obtenir des taux de guérison virologique de 40 à 70% selon les génotypes ... mais la tolérance de ces combinaisons reste médiocre ce qui en limite la diffusion. Enfin, en 2012 est découvert le Sofosbuvir, inhibiteur de la NS5A, qui permet pour la première fois d'obtenir une guérison virologique sans utilisation d'interféron alpha [10]. Sont ensuite rapidement développées des combinaisons thérapeutiques par voie orale « Sofosbuvir-based et interféron-free» qui permettent d'obtenir des taux de guérison virologique de 70% à 90%. La tolérance de ces combinaisons est très satisfaisante (effets secondaires sérieux < 5%). Entre 2016 et 2018, d'autres combinaisons antivirales directes par voie orale, mais ayant une activité pan-génotypique, permettent d'obtenir des taux de guérison supérieurs à 95%. Ces découvertes thérapeutiques majeures ont un impact budgétaire important. Même si plusieurs études cout/efficacité ont montré l'intérêt de ces combinaisons, celles-ci soulèvent de nombreuses questions au sein des agences et ministères [11,12]. Dans les combinaisons initiales à base de Sofosbuvir, les coûts d'une séquence thérapeutique s'échelonnaient 70 000 et 80 000 euros !

### ***L'éradication virale : rêve ou objectif raisonnable ?***

Dans son dernier rapport 2018, l'OMS a défini une stratégie globale de prise en charge des hépatites virales, proposant d'éradiquer l'infection chronique par le VHC d'ici 2030. Pour atteindre cet objectif majeur de santé

publique, il faudra que 90 % des patients infectés soient diagnostiqués et 80 % des patients diagnostiqués soient traités. Plusieurs éléments récents ont conduit l'OMS à définir ce type de stratégie. L'utilisation de traitements antiviraux directs sans interféron (DAA) améliore la balance bénéfique/risque du traitement chez les patients ayant peu ou pas de fibrose hépatique, supportant une stratégie de traitement « universel » plutôt que de traitement ciblé chez les sujets ayant une fibrose hépatique sévère. Les nouvelles combinaisons de DAA à activité pan-génotypique ont été approuvées par les agences américaine et européenne, et ont rendu obsolète une stratégie thérapeutique basée sur le géotypage du virus. La réduction des prix des DAA permet d'envisager dans de nombreux pays, y compris ceux en voie de développement, une stratégie thérapeutique large de type « universel ». Par exemple en France, le coût actuel par cure est d'environ 25 000 euros. Dans plusieurs pays à niveau de développement plus faible, des génériques aussi efficace et beaucoup moins chers ont été développés et vont contribuer à l'éradication du virus.

Le traitement de l'infection chronique par VHC avec des DAA permet des taux de guérison virologique très élevés, supérieurs à 98 %. Cette guérison virologique est associée avec une réduction de la morbi-mortalité d'origine hépatique et une réduction du risque de progression vers le carcinome hépatocellulaire. Dans une méta-analyse récente, les patients infectés par le VHC ayant une guérison virologique post-traitement avaient une réduction de la mortalité toute cause [odds ratio (OR) 0.255, 95%CI 0.199-0.326], de la mortalité liée au foie (OR 0.126, 95%CI 0.094-0.169), et de 80 % de l'incidence de l'hépatocarcinome comparés aux patients infectés qui n'avaient pas eu de guérison virologique [13]. Même si beaucoup de ces études étaient menées avec des traitements à base d'Interféron, des études plus récentes menées après l'utilisation de DAA confirment l'ensemble de ces réductions de risque. Dans une autre méta-analyse récente, l'obtention d'une guérison virologique avait également un impact favorable sur de nombreuses manifestations extra hépatiques : diminution de la mortalité extra hépatique [OR 0,44, IC95% : 0,3-0,7], rémission des vascularites cryoglobulinémiques [OR 20.76 (6.73 to 64.05)] et des hémopathies malignes lymphoïdes B [OR 6.49 (2.02 to 20.85)], diminution de l'incidence de l'insulino-résistance [OR 0.42 (0.33 to 0.53)] et du diabète de type 2 *de novo* [OR 0.34 (0.21 to 0.56)], ainsi que diminution des événements cardiovasculaires majeurs, des dépressions et de la fatigue [14].

En pratique, quand démarrer un traitement anti-VHC chez les adultes ? L'OMS recommande de traiter tous les sujets ayant une infection active par le VHC (virémie positive), quel que soit le stade de la maladie hépatique.

Quel traitement utiliser chez les adultes ? L'utilisation de DAA à activité pan génotypique est recommandée. Pour les adultes sans cirrhose, trois options sont actuellement disponibles : SOFOSBUVIR plus VELPATASVIR pendant 12 semaines ; SOFOSBUVIR plus DACLATASVIR pendant 12 semaines ; ou GLECAPREVIR plus PIBRENTASVIR pendant 8 semaines. Pour les adultes ayant une cirrhose compensée, les combinaisons suivantes peuvent être utilisées : SOFOSBUVIR plus VELPATASVIR pendant 12 semaines ; GLECAPREVIR plus PIBRENTASVIR pendant 12 semaines ; SOFOSBUVIR plus DACLATASVIR pendant 24 semaines.

Bien qu'il s'agisse d'un des premiers exemples de guérison d'une maladie virale chronique chez l'homme, il reste encore quelques questions non résolues. Quelle est l'évolution à long terme après DAA des patients ayant une infection VHC avec une maladie hépatique minime ou modérée et peu ou pas d'atteintes extra hépatiques ? Avec l'expansion des traitements antiviraux par DAA, y-aura-t-il des effets secondaires tardifs et/ou des résistances virales ? Quels sont les rapports coût/efficacité et les impacts budgétaires dans différents sous-groupes de patients et en fonction des pays et de leurs ressources ? Quel sera l'impact de l'expansion des traitements par DAA sur l'incidence de l'infection par le VHC, notamment dans des populations à haut risque, telles que les usagers de drogues par voie intraveineuse ou les populations homosexuelles masculines qui constituent actuellement le principal réservoir de virus. Enfin, ne pas oublier que chez les patients guéris du VHC présentant une fibrose hépatique avancée (F3-F4), la surveillance doit être maintenue selon les recommandations du fait du risque augmenté de survenue d'un carcinome hépatocellulaire.

Est-ce la fin d'une histoire ? Dans 10 à 20 ans, il est probable et souhaitable que les futurs médecins auront entendu parler d'une maladie infectieuse virale chronique à manifestations hépatiques et extra hépatiques parfois sévères qui aura disparu de la surface du globe comme notre génération a assisté à la fin d'autres pandémies telles que celles liées à la peste, la variole ou la polio.

## References

1. Guidelines for the Care and Treatment of Persons Diagnosed with Chronic Hepatitis C Virus Infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 Jul.
2. Younossi Z, Papatheodoridis G, Cacoub P, Negro F, Wedemeyer H, Henry L, et al. The comprehensive outcomes of hepatitis C virus infection: A multi-faceted chronic disease. *J Viral Hepat.* 2018 Nov;25 Suppl 3:6-14.
3. Halfon P, Cacoub P. Treatment of hepatitis C with new direct antiviral drugs: towards a disease cure]. *Rev Med Interne.* 2014 Apr;35(4):219-21 .
4. Choo Q.L, Kuo G., Weiner A.J., Overby L.R., Bradley D.W., Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome *Science* 1989 ; 244 : 359-362
5. Kuo G., Choo Q.L., Alter H.J., Gitnick G.L., Redeker A.G., Purcell R.H., et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis *Science* 1989 ; 244 : 362-364
6. Alter H.J., Purcell R.H., Shih J.W., Melpolder J.C., Houghton M., Choo Q.L., et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 1494-1500
7. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. *Multidepartment Virus C. Arthritis Rheum.* 1999 Oct;42(10):2204-12.
8. Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, Charlotte F, Benhamou Y, Poynard T; MULTIVIRC Group. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *Lancet.* 2001 Apr 7;357(9262):1069-75.
9. Jacobson IM, Cacoub P, Dal Maso L, Harrison SA, Younossi ZM. Manifestations of chronic hepatitis C virus infection beyond the liver. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2010 Dec;8(12):1017-29.
10. Schinazi R, Halfon P, Marcellin P, Asselah T. HCV direct-acting antiviral agents: the best interferon-free combinations. *Liver Int.* 2014 Feb;34 Suppl 1:69-78.
11. Cacoub P, Vautier M, Desbois AC, Lafuma A, Saadoun D. Effectiveness and cost of hepatitis C virus cryoglobulinaemia vasculitis treatment: From interferon-based to direct-acting antivirals era. *Liver Int.* 2017 Dec;37(12):1805-1813.



12. Cacoub P, Buggisch P, Carrión JA, Cooke GS, Zignego AL, Beckerman R, Younossi Z. Direct medical costs associated with the extrahepatic manifestations of hepatitis C infection in Europe. *J Viral Hepat.* 2018 Jul;25(7):811-817.
13. Bang CS, Song IH. Impact of antiviral therapy on hepatocellular carcinoma and mortality in patients with chronic hepatitis C: systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2017 Apr 4;17(1):46.
14. Cacoub P, Desbois AC, Comarmond C, Saadoun D. Impact of sustained virological response on the extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C: a meta-analysis. *Gut.* 2018 Nov;67(11):2025-2034.