Bull. Acad. Natle Méd., 2016, *200*, n° 1, 47-58, séance du 12 janvier 2016

COMMUNICATION

Situation actuelle et perspectives du dépistage et du traitement curatif des hépatites B et C en France

Mots-clés : Hépatite. Hépatite chronique ; Cirrhose du foie. Carcinome hépatocellulaire.Virus de l'hépatite B. Hépatite C. Interféron alpha. Antiviraux

Key-words: Hepatitis. Chronic hepatitis. Cirrhosis. Carcinoma, Hepatocellula. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus. Interferon-alpha. Antiviral Agents

Anne LAURAIN *, Stanislas POL *

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.

RÉSUMÉ

En 20 ans, les progrès dans la connaissance des hépatites virales ont été considérables. L'alphabet des virus hépatotropes s'est élargi, et aux virus A et B se sont ajoutés les virus C, D, E et G dont les génomes ont été caractérisés, permettant de définir différents types, sous-types ou isolats, dont l'importance en termes de physiopathologie et de réponse aux traitements antiviraux a été récemment établie. Les connaissances épidémiologiques, virologiques et thérapeutiques en matière d'hépatites virales n'ont cessé de croître, permettant aujourd'hui de mieux prendre en charge de manière diagnostique et thérapeutique des sujets ayant une hépatite aiguë ou chronique. L'identification de marqueurs « chronologiques » des infections virales hépatotropes permet d'informer mieux les patients en termes non seulement pronostiques, mais aussi en terme de réponse thérapeutique, si un traitement antiviral est indiqué. Enfin, l'identification des facteurs associés à la progression de la fibrose jusqu'à la cirrhose dans les infections chroniques hépatotropes permet de mettre en place les meilleurs traitements prophylactiques (abstinence d'alcool, correction des déficits immunitaires) et d'anticiper les traitements antiviraux. Les progrès en matière de transplantation hépatique et de thérapeutiques antivirales pour limiter l'impact de la récidive virale sur le greffon ont permis d'optimiser le pronostic médiocre des cirrhoses virales actives et du carcinome hépatocellulaire. Pour le VHB comme pour le VHC, environ la moitié des sujets infectés en France connaissent leur statut. La séroprévalence est estimée en France à 0,65 %

* Département d'Hépatologie, Hôpital Cochin, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, France ; Université Paris Descartes ; Inserm U-818 et UMS20, Institut Pasteur.

Tirés-à-part : Professeur Stanislas Pol, même adresse
Article reçu le 14 décembre 2015, accepté le 11 janvier 2016

pour l'hépatite B et à 0,84 % pour l'hépatite C. L'accès au traitement est facile et couvert à 100 %. Les analogues nucléos(t)idiques de deuxième génération permettent une virosuppression virale B chez tous les patients observants mais doivent être poursuivis à vie, contrairement à l'interféron dont une cure de 48 semaines permet environ un tiers de virosuppression durable et 10 % de perte de l'Ag HBs. L'infection par le VHC peut être guérie par des combinaisons d'antiviraux oraux dans plus de 95 % des cas : les manifestations hépatiques et extra-hépatiques sont majoritairement réversibles en cas de guérison virologique.

SUMMARY

In twenty years, significant progress was made in the knowledge of viral hepatitis. Alphabet of hepatotropic viruses has extended, and C, D, E and G viruses have been added to hepatitis A and B viruses ; their genomes have been characterized, allowing defining various types, subtypes and isolates with different pathological and therapeutic implications. Our knowledge regarding the epidemiology, virology and treatment of viral hepatitis is in constant evolution, allowing a better diagnostic and therapeutic approach of patients with acute and chronic hepatitis. Markers of infection and early viral kinetics provide important prognostic and therapeutic information to determine the best moment for the treatment of acute and chronic B (HBV) or C (HCV) viral hepatitis. Finally, the improved definition of risk factors for fibrosis progression to cirrhosis in chronic hepatitis may lead to preventive therapies (alcohol withdrawal, treatment of immune deficiencies) and early antiviral treatments. Progresses in liver transplantation and in the treatment of viral recurrence post-transplantation, improved prognosis of cirrhosis and small hepatocellular carcinomas. For HBV and HCV, around half of french infected patients are aware of their infection (seroprevalence of 0.65 % and 0.84 % of the adult population respectively) ; access to care is easy and completly covered by the social security. Second generation-nucleos(t)idic analogues allow HBV viral suppression in all the adherent patients but have to be maintained for the whole life, by contrast with interferon which a 48 weeks course achieve sustained viral virosuppression in one third of patients, including 10 % of HBs Ag loss. HCV infection may be cured by the combination of oral direct acting antivirals in more than 95 %: hepatic and extra-hepatic manifestations are mainly reversible when a sustained virologic response corresponding to a viral cure is achieved.

INTRODUCTION

Toute infection peut s'accompagner d'anomalies biologiques hépatiques. Le terme « hépatite virale » doit être réservé aux maladies associées aux virus ayant un véritable hépatotropisme avec, comme manifestation prédominante, une hépatite clinico-biologique.

Les hépatites virales B touchent 375 millions de sujets dans le monde et les hépatites virales C 150 millions de personnes, pour lesquelles, dans un quart des cas, aucun facteur de risque viral n'est objectivé. Les hépatites virales sont considérées comme un problème majeur de santé publique.

Les rapides progrès dans les stratégies diagnostiques et thérapeutiques ont été majeurs ces 20 dernières années. Le pari est dorénavant double : améliorer les prises en charge curatives des hépatites virales et développer les prophylaxies en favorisant par exemple les recherches visant à fabriquer un vaccin contre le virus de l'hépatite C (VHC) qui, à l'instar du vaccin contre le virus de l'hépatite B (VHB), permettra de prévenir la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire qui est, en fréquence, le cinquième cancer mondial.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET HISTOIRE NATURELLE DES HÉPATITES VIRALES B ET C

Le VHB

Le VHB est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) appartenant au groupe des hepadnavirus[1]. L'ADN du VHB est partiellement bicaténaire et mesure 3,2 kb. Il comporte quatre phases de lecture ouvertes, qui se chevauchent dans la même organisation transcriptionnelle. On distingue quatre gènes principaux :

— gène PréS/S codant pour trois protéines de surface (S ou protéine majeure, PréS2/S ou protéine moyenne et PréS1/PréS2/S ou grande protéine) ;
— gène PréC/C codant pour l'Ag HBe excrété et l'Ag HBc, protéine cytoplasmique non excrétée ;
— gène Pol codant pour la polymérase virale ;
— gène X codant pour la protéine X qui possède une fonction transactivatrice sur des promoteurs VHB et hétérologues. Les particules virales identifiées dans le sérum d'un sujet infecté sont schématiquement de deux types : particules infectieuses sphériques de 42 nm (particules de Dane) qui constituent le virion complet et des enveloppes vides de 22 nm non infectieuses, produites en excès par rapport aux particules de Dane.

Le VHB comporte une enveloppe externe lipoprotéique qui porte les déterminants de l'antigène de surface ou Ag HBs et entoure une nucléocapside de 27 nm. L'Ag HBs est une protéine complexe et des variations dans sa composition ont permis de décrire différents sous-types ou génotypes du virus dont la répartition est variable suivant les pays. Deux antigènes sont trouvés dans la nucléocapside : l'Ag HBc et l'Ag HBe. Le VHB est un virus largement répandu dans le monde : on estime à environ 375 millions le nombre de porteurs chroniques du VHB sur le globe. On distingue schématiquement : des régions à forte prévalence de l'Ag HBs (Afrique, Asie du Sud-Est) où 5 à 15 % de la population est porteuse chronique du VHB ; des régions à prévalence intermédiaire où entre 2 et 5 % de la population générale est porteuse chronique du VHB (Italie, Afrique du Nord, Espagne du Sud, Grèce, Japon) et des régions de prévalence faible (Europe du Nord et États-Unis) où 0,3 % de la population générale est porteuse chronique de l'Ag HBs [1].

Une évaluation de la prévalence de l'Ag HBs en France a été réalisée en 2003-2004 [2] chez les assurés sociaux par l'Institut de veille sanitaire (InVS) : 0,65 % de la population française (soit environ 300000 Français) ont une infection chronique par le VHB et la moitié l'ignore. La prévalence est plus élevée chez les hommes (1,2 %) que chez les femmes (0, 19 %) et en cas de naissance hors de France. Entre 2004 et 2007 l'InVS a estimé l'incidence de l'hépatite aiguë symptomatique à 675 nouveaux cas par an. L'hépatite B aiguë est une maladie à déclaration obligatoire [3].

La transmission du VHB est principalement parentérale, sexuelle et maternofœtale [1]. Elle est liée aux injections parentérales (transfusions sanguines, usage de drogues intraveineuses, hémodialysés), aux relations sexuelles avec une personne infectée par le virus, ou encore au passage transplacentaire ou lors de la délivrance en cas de transmission mère-enfant. Une transmission horizontale intrafamiliale peut aussi être observée. D'une manière générale, le VHB est transmis par les sécrétions et par le sérum. La durée d'incubation varie de 1 à 3 mois.

Lorsqu'on étudie la répartition des porteurs chroniques du VHB en France, on peut distinguer de grandes variations de fréquence : l'hépatite B est particulièrement fréquente chez les toxicomanes, chez les homosexuels et chez les prostituées. Ces « populations à risque » sont les mêmes que pour l'infection par le VIH : environ 90 % des sujets infectés par le VIH ont également été exposés au VHB puisqu'ils ont des anticorps (anti-HBs et anti-HBc) qui témoignent d'une infection antérieure ; de plus, environ 10 % des sujets infectés par le VIH sont Ag HBs positifs et donc infectés par le virus B.

La transmission verticale du VHB est un facteur très important de la dissémination du virus dans des régions comme l'Asie. Cette transmission peut être secondaire à une hépatite aiguë au troisième trimestre de la grossesse ou en période néonatale ou lors d'une grossesse chez une femme infectée chronique. Ce risque de transmission est d'autant plus fort que la mère a des signes de multiplication du virus B : Ag HBe, ADN du VHB dans le sérum. D'où l'importance de la recherche systématique de l'Ag HBs au cours du sixième mois de grossesse et de la prévention de l'hépatite chez les nouveau-nés de mères porteuses de l'Ag HBs (Immunoglobulines et vaccination).

Le VHC

La répartition de l'hépatite C est ubiquitaire. 130 à 150 millions de personnes seraient porteuses d'une infection chronique par le VHC. Les régions les plus touchées sont l'Afrique, l'Asie centrale et l'Asie de l'Est [4].

L'enquête de l'InVS de 2004 a estimé la prévalence des anti-VHC en France à 0,84 % soit 367 055 adultes et la prévalence de l'ARN VHC à 0,53 % soit 232 196 adultes. Parmi ces porteurs, 43 % ignoraient leur séropositivité vis-à-vis du VHC. Le nombre de décès associés au VHC a été évalué à 3 618 pour l'année 2001. Les anticorps anti-VHC sont détectés chez environ 60 à 90 % des sujets ayant une hépatite

chronique active sans Ag HBs détectable. Il n'y a que peu de données épidémiologiques actualisées mais la prévalence et l'incidence dans les pays industrialisés est en forte diminution du fait de l'hémovigilance efficace incluant les diagnostics génomiques viraux, des programmes d'échange de seringues... On estime qu'en 2015 le nombre de patients infectés par le VHC relevant d'un traitement antiviral est de l'ordre de 70 000.

Le VHC a une transmission principalement parentérale [5]. La transfusion des produits sanguins a joué un rôle important dans la diffusion de l'infection avant l'introduction des marqueurs indirects d'infection non-A, non-B en novembre 1988 et avant le dépistage des anticorps anti-VHC en mars 1990. Cela explique que la prévalence des anticorps anti-VHC était de l'ordre de 90 % chez les hémophiles, de 5 à 10 % chez les sujets transfusés ou ayant reçu des lots de gammaglobulines polyvalentes ou spécifiques anti-D contaminées avant un traitement par solvant/détergent. Aujourd'hui le risque de transmission du VHC par transfusion est devenu infime en France.

Dans les pays développés, l'usage de drogues par voie intraveineuse reste le mode de transmission majeur du virus de l'hépatite C. D'autres modes de consommation de drogues peuvent, toutefois, être à l'origine de la transmission du VHC comme l'usage de drogues par voie nasale susceptible d'entraîner des lésions de la muqueuse en cas de partage de paille. Les résultats de l'enquête ANRS coquelicot 2011 à partir d'un échantillon aléatoire de 1500 usagers de drogue retrouve une séroprévalence du VHC de 44 %. Cette séroprévalence est en baisse puisqu'elle était de 60 % lors de l'enquête de 2004.

Le risque de transmission lors des soins (injections, dialyse, certains actes endoscopiques), s'il semble avoir joué un rôle dans la transmission du VHC jusqu'à la fin des années 1990 est en nette diminution du fait d'une amélioration du respect des précautions universelles d'asepsie.

La prévalence des anti-VHC est de 3 % chez le personnel soignant, possiblement en relation avec des piqûres accidentelles. Les effractions cutanées avec du matériel contaminé lors de tatouages, mésothérapie, percements uniques ou multiples, acupuncture ou rasages collectifs sont susceptibles de transmettre le virus. D'autres voies de contamination parentérale (médecine traditionnelle par ventouses ou scarifications rituelles) sont également possibles.

Le risque de transmission sexuelle est considéré comme extrêmement faible chez les couples hétérosexuels stables mais il peut être augmenté en cas de rapports sexuels traumatiques, en particulier chez les homosexuels masculins atteints par le VIH. Le risque de transmission de la mère à l'enfant est de l'ordre de 5 % mais est multiplié par 4 en cas d'infection associée par le VIH, suggérant que l'augmentation de la multiplication virale liée à l'immunosuppression favorise la transmission maternofœtale. Comme elle survient majoritairement après l'accouchement, on peut considérer que l'infection virale C ne contre-indique ni une grossesse normalement menée et délivrée ni l'allaitement maternel.

TRAITEMENT DES HÉPATITES VIRALES B ET C

Le concept principal des traitements antiviraux est d'obtenir une virosuppression efficace. La réduction ou l'arrêt de la multiplication virale permet un arrêt de l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie, une stabilisation puis une réduction de la fibrose. Le traitement antiviral permet d'espérer une guérison dans le cas des infections virales C ou D ; une telle guérison est exceptionnelle avec le VHB, en raison notamment de la persistance de l'ADNccc.

Traitement de l'hépatite chronique B [6, 7]

Il est généralement admis que le VHB n'a que peu d'effet cytotoxique [1]. La réponse immunitaire, et en particulier cellulaire, serait à l'origine de la lésion hépatocytaire. Du fait de la physiopathogénie de l'hépatite chronique B, deux types de traitement, éventuellement combinés, peuvent être proposés pour les infections chroniques par le VHB : les antiviraux et les immunostimulants.

Les traitements sont indiqués si la quantité d'ADN du VHB est supérieure à 2 000 UI/ml, si les Alanine Amino Transférases (ALAT) sont supérieures à la normale et si la maladie hépatique déterminée par la ponction biopsie hépatique est modérée à sévère c'est à dire dont le score METAVIR est A >1 et/ou F > 1. L'European Association for the Study of the Liver (EASL) [7] a proposé un algorithme recommandant de considérer le traitement chez les malades avec des transaminases normales et un fibroscan supérieur à 9kPa et de discuter la biopsie chez ceux avec un fibroscan entre 6 et 9 kPa, si celle ci devait influencer la prise en charge.

Les patients immunotolérants de plus de 30 ans et/ou avec une histoire familiale de carcinome hépato cellulaire (CHC) ou de cirrhose peuvent être biopsiés et/ou traités. À l'inverse, les patients Ag HBe négatifs, ayant des ALAT constamment normales et un ADN du VHB entre 2 000 UI/ml et 20 000 UI/ml peuvent ne pas être biopsiés ni traités. Ils doivent être suivis régulièrement (ALAT tous les 3 mois, ADN du VHB tous les 6 mois) pendant au moins 3 ans et, en l'absence de changement, doivent être suivis à vie, comme tous les porteurs inactifs. Les patients AgHBe positifs ou négatifs qui ont des ALAT > 2N et un ADN du VHB > 20 000 UI/ml peuvent être traités sans biopsie hépatique. Enfin les patients ayant une cirrhose compensée doivent être traités quelque soit le taux d'ADN du VHB, même si les transaminases sont normales et les patients ayant une cirrhose décompensée doivent l'être en urgence par des analogues [6].

L'éradication complète du virus n'est que très tardivement et exceptionnellement obtenue du fait des mécanismes d'intégration génomique ; l'objectif principal doit donc être la suppression durable de la multiplication virale B, attestée par la négativation de l'ADN du VHB dans le sérum et par la disparition d'une synthèse protéique virale (Ag HBe mais aussi HBs) accompagnées d'une normalisation des transaminases et d'une amélioration histologique [8, 9]. Dans ce cas, on observe

une amélioration de la survie des patients et une diminution de la fréquence des complications, notamment chez les cirrhotiques [8, 10]. Le traitement sera donc le plus précoce possible pour éviter la cascade hépatite chronique/cirrhose/carcinome hépatocellulaire. L'arrêt de la multiplication virale au stade de l'hépatite chronique permet d'éviter l'évolution vers la cirrhose. Par la diminution de l'activité de l'hépatopathie, le risque de carcinome hépatocellulaire est lui-même diminué même si le risque lié à l'intégration génomique du virus persiste.

L'interféron α, molécule physiologique de défense contre les virus, a une place dans le traitement des hépatites chroniques B puisqu'il associe des propriétés antivirales, immunomodulatrices et antiprolifératives [9]. Les analogues nucléos(t)idiques agissent principalement en inhibant la réplication virale par l'inhibition de l'incorporation des nucléosides lors de l'élongation de l'ADN viral par l'ADN polymérase. Ils sont classés en 2 catégories : les analogues nucléosidiques (lamivudine, telbivudine, emtricitabine, entecavir) et les analogues nucléotidiques (adéfovir et tenofovir). La lamivudine et l'adéfovir sont des analogues de première génération à faible barrière génétique, l'entécavir et le ténofovir sont des analogues de deuxième génération à forte puissance antivirale et à haute barrière génétique, la telbivudine est un analogue de 2e génération, puissant mais à faible barrière génétique. L'emtricitabine n'a pas l'AMM pour le traitement de l'hépatite B.

Bien que l'interféron puisse être efficace par son efficacité antivirale et immunostimulatrice, les analogues nucléosidiques (lamivudine, entécavir, telbivudine) d'une part et nucléotidiques (adéfovir et ténofovir) d'autre part sont aujourd'hui les molécules de choix pour le traitement de l'hépatite B. Tout patient ayant une infection virale B devant être traitée doit recevoir un traitement antiviral au long cours efficace et à barrière génétique élevée (faible taux de résistance), c'est-à-dire en 2015, principalement entécavir ou ténofovir. Presque tous les patients adhérents contrôlent leur multiplication virale. En pratique, le risque de résistance virale en cas de primo-prescription est très faible.

En conclusion, la prévention des infections par le VHB doit prioritairement se faire par la vaccination qui, dans les zones de haute endémie, a permis de diminuer significativement l'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire chez les adultes mais aussi chez les enfants. En cas d'hépatite chronique B, les différentes stratégies antivirales et/ou immunothérapiques seront proposées aux patients avec l'objectif d'arrêter la multiplication virale afin d'éviter la cascade hépatite chronique, cirrhose et cancer. Le choix du traitement de première ligne (interféron pégylé ou analogues) sera fonction d'un certain nombre de critères liés à l'hôte (âge, comorbidité) ou au virus (génotype viral, virémie quantitative...).

Traitement de l'hépatite chronique C

La révolution thérapeutique à laquelle on assiste aujourd'hui dans le domaine du traitement de l'hépatite C est unique du fait du développement et de l'arrivée sur le marché de nouveaux traitements oraux constamment plus efficaces et mieux tolérés.

Pourquoi traiter ?

L'infection virale C est la seule infection virale chronique dont il soit possible de guérir : il n'y a pas de réservoir viral. L'ARN viral devient et reste indétectable dans le foie ou les cellules mononucléées [11] et il n'y a pas de rechute tardive en l'absence de ré-infection, même en cas d'immunosuppression puissante, comme après chimiothérapie ou transplantation.

Les bénéfices hépatiques et extra-hépatiques sont clairs : disparition de l'asthénie dans deux tiers des cas si pré-existante, normalisation de l'hypertransaminasémie, disparition des adénopathies du pédicule cœliaque et des manifestations extra-hépatiques (cutanées, articulaires, neurologiques, rénales) de vascularite cryoglobulinémique [12]. La RVP permet à la fibrose hépatique de se remodeler en l'absence de comorbidité hépatique (surpoids, surconsommation d'alcool) et la meilleure illustration en est la réduction significative de la mortalité hépatique surtout en cas de cirrhose pré-existante (quasi-disparition des complications non carcinomateuses de la cirrhose et réduction significative de l'incidence du carcinome hépatocellulaire ou de sa récidive) en cas de guérison virologique [13]. Remodelage et régénération hépatique permettent d'espérer en cas de RVP une réversibilité, histologiquement prouvée, de la cirrhose qui s'accompagne d'une disparition complète des évènements hépatiques [14]. De larges cohortes de mono-infectés VHC virémiques ou non virémiques [15] ou co-infectés VIH/VHC ayant une RVP ou non [16] ont montré une réduction des mortalités globales, hépatique et extra-hépatique (cardio-vasculaire, cérébro-vasculaire ou par cancer extra-hépatique) en cas de guérison.

Historique des traitements

Ces deux dernières décennies, le traitement du virus de l'hépatite C a évolué avec un taux de RVP qui a été multiplié par 10. Depuis 1997, une injection sous-cutanée hebdomadaire d'interféron pégylé associée à la ribavirine augmentait l'efficacité thérapeutique et permettait de guérir l'infection de 45 %, 85 %, 70 %, 65 % des sujets infectés respectivement par un génotype 1, 2, 3, et 4. Avec cependant de nombreux effets secondaires liés à l'interféron (syndrome pseudo-grippal, troubles neurocognitifs, immunostimulation de situations pré-existantes asymptomatiques — tuberculose, sarcoïdose, dysthyroïdie, diabète, hypoplasie médullaire...) ou à la ribavirine (éruptions cutanées, prurit, toux, sécheresse cutanéo-muqueuse, anémie...), d'autant plus fréquents que le traitement était prolongé de 24 (génotypes 2 et 3) à 48 (génotypes 1, 4, 5) voire 72 semaines (génotypes 1 avec réponse virologique lente).

La meilleure connaissance des mécanismes d'entrée ou de relargage du VHC au cours des années 2000 et la caractérisation des protéines virales impliquées dans la réplication du VHC [17, 18] ont permis le développement d'antiviraux spécifiques du virus de l'hépatite C [19].

Des inhibiteurs de protéase, et notamment le Télaprévir et le Boceprévir, ont été les premiers mis sur le marché en France en 2011, permettant, en combinaison

avec l'Interféron et la ribavirine d'obtenir une fréquence plus élevée de guérison virologique (75 % chez les sujets infectés par un génotype 1 naïfs de traitement antérieur, 85 % chez les patients précédemment rechuteurs, environ 50 % chez les répondeurs partiels et seulement 30 % chez les « répondeurs nuls » à un précédent traitement par interféron pégylé et ribavirine) avec une réduction de 48 à 24 semaines de la durée du traitement chez la moitié des patients [20-25]. La limite principale de ces traitements était celle des effets secondaires, qui s'ajoutaient à ceux liés au traitement classique : effets cutanés pour le Télaprévir avec des rashs sévères dans 5 à 10 % des cas [26] et anémie pour le Télaprévir ou le Bocéprevir [27]. Ces deux antiviraux oraux ont constitué la première étape de la révolution thérapeutique et restaient le traitement de référence des infections liées au génotypes 1 (1a et 1b principalement) en 2013, notamment chez les patients ayant une cirrhose, une fibrose extensive ou une fibrose intermédiaire mais des co-morbidités hépatiques (surconsommation d'alcool, surpoids) qui favorisent une progression rapide de la fibrose. Les progrès sont tellement rapides que ces trithérapies ne sont déjà plus recommandées.

La vraie révolution est le développement de stratégies thérapeutiques combinant des antiviraux directs s'affranchissant de la combinaison avec l'Interféron Pegylé et ses effets secondaires propres, voire de la ribavirine [28]. Ces multithérapies orales ont l'avantage d'être mieux tolérées, d'autoriser une prise moindre de comprimés et une réduction de la durée des traitements de 24 à 12 semaines. Surtout, ces combinaisons orales permettent d'espérer plus de 90 % de guérison chez des patients jamais traités mais aussi chez des patients en échec de traitements antérieurs incluant même les échecs à la trithérapie de 1re génération, par inhibiteurs de protéase, Interféron pégylé et ribavirine.

Les différentes classes thérapeutiques disponibles sont les inhibiteurs de la protéase NS3/4A (siméprévir, paritaprévir...), les inhibiteur de NS5A (daclatasvir, ledipasvir, ombitasvir...) et les inhibiteurs de la polymérase NS5B (sofosbuvir, dasabuvir...).

On ne peut aujourd'hui résumer l'ensemble des essais en cours et leur efficacité, mais ces multithérapies orales de 12 à 24 semaines permettront à moyen terme de guérir tous les patients car : 1. elles ont une activité pangénotypique ; 2. il n'y a pas de résistance croisée entre les différentes classes d'antiviraux directs et 3. de nouvelles molécules (troisième génération) voire de nouvelles cibles (inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs du relargage) sont en développement.

En pratique, les recommandations concernant la prise en charge de l'hépatite C évoluent actuellement très rapidement. L'actualisation des recommandations françaises (AFEF) et européennes (EASL) est consultable sur leurs sites internet (www.afef.asso.fr et www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice-guidelines). En 2015, le traitement est pris en charge pour les patients avec une fibrose au moins F2 sévère ou, quelque soit le stade de fibrose, avec une co-infection VIH, une cryoglobulinémie mixte (II ou III) systémique et symptomatique ou un lymphome B associé au VHC.

Le choix des molécules utilisées et la durée des traitements dépendent du génotype, du stade de fibrose, de l'échec à des traitements antérieurs et des interactions médicamenteuses avec les traitements habituels du patient (les interactions médicamenteuses peuvent être consultées sur hep-druginteractions.org).

Le profil de tolérance des nouvelles combinaisons orales de traitement de l'hépatite C est très bon et le taux de réponse virologique soutenue (RVS) est supérieur à 90 %. En cas d'échec virologique, le génotypage des résistances du virus peut être réalisé puis un nouveau traitement par une autre combinaison peut être débuté.

Après guérison, les patients initialement F3 ou F4 ou avec des comorbidités hépatiques (syndrome métabolique, consommation d'alcool à risque) doivent continuer à avoir un dépistage du carcinome hépatocellulaire (CHC) semestriel.

Il faut noter que guérir de l'hépatite C ne confère pas d'immunité protectrice. Une réinfection est possible si les facteurs de risques de contamination persistent (poursuite de l'utilisation de drogues intraveineuses, homosexuels masculins co-infectés par le VIH avec pratiques sexuelles à risque [29]). Chez ces patients à risque, la charge virale du VHC doit être régulièrement dosée.

Effets à long terme du traitement de l'hépatite virale C

L'amélioration histologique est observée chez 94 % des patients guéris et une normalisation histologique dans 62 % des cas [30]. Un éventuel effet antifibrosant de l'interféron utilisé dans le traitement des hépatites était suggéré [30-32] mais ne peut être attendu avec les antiviraux directs. Le concept de la réversibilité des cirrhoses, contredisant le dogme historique de l'irréversibilité, est aujourd'hui admis (quelle que soit l'étiologie de la cirrhose) puisqu'il est décrit une réversion de la cirrhose histologiquement prouvée chez 10 à 30 % des patients traités, principalement répondeurs virologiques à long terme et tous ayant une cirrhose de bon groupe (Child A). L'arrêt durable de la multiplication virale permet en effet de réduire puis d'annuler l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie et à moyen terme d'espérer une régression de la fibrose, caractéristique des capacités régénératives du foie. La présence de co-morbidités hépatiques (syndrome métabolique et alcoolisation chronique) limite la capacité de réversibilité : elle devront être contrôlées.

CONCLUSION

Les hépatites virales B et C sont fréquentes en France et restent encore sous diagnostiquées puisqu'on estime que seule la moitié des patients infectés connaissent leur statut. Nous assistons aujourd'hui à une révolution thérapeutique dans le domaine du traitement de l'hépatite C avec les nouveaux traitements oraux constamment plus efficaces et mieux tolérés. Toute fibrose significative justifie un traitement antiviral afin d'obtenir une guérison ou une virosuppression durable. La virosuppression permet d'annuler toute activité nécrotico-inflammatoire, ce qui autorise la réversibilité de la fibrose et donc la guérison progressive de l'hépatopa-

thie. Il reste cependant un important travail à effectuer, à la fois pour le dépistage mais aussi pour l'accès aux soins spécifiques puisque ce sont souvent les populations les plus vulnérables qui sont infectées par les virus des hépatites B et C.

RÉFÉRENCES

[1] Wright, T.L. and J.Y. Lau, Clinical aspects of hepatitis B virus infection. Lancet. 1993;342(8883):1340-4.

[2] I.d.v., Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. [En ligne] Disponible sur : http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/index.html.

[3] I.d.v. Estimation de l'incidence de l'hépatite B en France. 2007-2013.

[4] Mohd Hanafiah, K., et *al.* Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. Hepatology. 2013; 57(4):1333-42.

[5] Seeff, L.B., et *al.*, Long-term mortality after transfusion-associated non-A, non-B hepatitis. The National Heart, Lung, and Blood Institute Study Group. N Engl J Med. 1992;327(27)1906-11.

[6] EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2012;57(1):167-85.

[7] EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237-64.

[8] Niederau, C., et *al.*, Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. N Engl J Med. 1996;334(22):1422-7.

[9] Tine, F., et *al.*, Interferon treatment in patients with chronic hepatitis B: a meta-analysis of the published literature. J Hepatol. 1993;8(2):154-62.

[10] Liaw, Y.F., et *al.*, Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med. 2004;351(15):1521-31.

[11] Fontaine, H., et *al.*, Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. Lancet. 2000;356(9223):41.

[12] EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011;55(2):245-64.

[13] Veldt, B.J., et *al.*, Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med. 2007;147(10):677-84.

[14] Mallet, V., et *al.*, Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. Ann Intern Med. 2008;149(6):399-403.

[15] Lee, M.H., et *al.*, Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. J Infect Dis. 2012;206(4):469-77.

[16] Berenguer, J., et *al.*, Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfected with HIV and Hepatitis C virus. Clin Infect Dis. 2012;55(5):728-36.

[17] Moradpour, D., F. Penin, and C.M. Rice, Replication of hepatitis C virus. Nat Rev Microbiol. 2007;5(6):453-63.

[18] Buhler, S. and R. Bartenschlager, New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. Liver Int. 2012 ; 32 Suppl 1: 9-16.

[19] Yang, P.L., et *al.* Anti-HCV drugs in the pipeline. Curr Opin Virol. 2011;1(6):607-16.

[20] Hezode, C., et *al.* Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. N Engl J Med. 2009;360(18):1839-50.

[21] Kwo, P.Y., et *al.*, Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naive patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. Lancet. 2010; 376(9742):705-16.

[22] McHutchison, J.G., et *al.*, Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. N Engl J Med, 2010;362(14):p. 1292-303.

[23] Zeuzem, S., et *al.*, Telaprevir for retreatment of HCV infection. N Engl J Med. 2011; 364(25):2417-28.

[24] Bacon, B.R., et *al.* Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. N Engl J Med. 2011;364(13):1207-17.

[25] Jacobson, I.M., et *al.*, Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med. 2011;364(25):2405-16.

[26] Cacoub, P., et *al.*, Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. J Hepatol. 2012;56(2):455-63.

[27] Leroy, V., et *al.*, Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. Liver Int. 2012;32(10)1477-92.

[28] EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol. 2015;63(1):199-236.

[29] Hagan, H., et *al.* Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. Aids. 2015.

[30] Poynard, T., et *al.* Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. Gastroenterology. 2002;122(5):1303-13.

[31] Pol, S., et *al.*, Reversibility of hepatitis C virus-related cirrhosis. Hum Pathol. 2004;35(1):107-12.

[32] Poynard, T., P. Bedossa, and P. Opolon, Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet. 1997;349(9055):825-32.