

Hépatites virales: révolutions vaccinales et thérapeutiques

Valérie Kokoszka



En 2016, pharma.be, l'Association générale de l'industrie du médicament, fête ses 50 ans. A cette occasion, nous revenons dans cette série d'articles sur les grandes avancées que le traitement de certaines pathologies a connu ces 50 dernières années, notamment grâce à la recherche de nouveaux médicaments. Dans cette rétrospective, le rôle qu'a joué notre pays, en tant que pionnier de la recherche pharmaceutique, ne peut qu'être souligné. Mais nous nous tournons également vers l'avenir, vers les futurs traitements, médicaments et vaccins qui sont actuellement testés et développés en Belgique, grâce à la collaboration unique entre les entreprises innovantes et les nombreux centres scientifiques de notre pays.

Causées par des toxiques ou par des virus, les hépatites, c'est-à-dire les inflammations du foie, peuvent avoir des répercussions très graves sur l'organisme, voire dans certains cas dégénérer en cancer.

Si pendant longtemps la médecine est restée impuissante, depuis une trentaine d'années, l'hépatologie a connu une véritable révolution, avec la mise au point de vaccins pour les hépatites A et B et de traitements curatifs pour l'hépatite C, dont une nouvelle génération d'antiviraux qui permet aujourd'hui de guérir entre 90 et 95% des patients en 12 semaines seulement.

La guérison de l'hépatite C chronique est donc aujourd'hui plus qu'un rêve, c'est une réalité médicale.

Le foie n'est pas la simple fabrique à bile (transformée et stockée par la vésicule) qu'on se plaît à imaginer. La plus grosse glande de l'organisme «traite» un litre et demi de sang par minute, détruit les globules rouges, produit le fibrinogène, métabolise les glucides, les lipides et les protéines, détruit certaines toxines, stocke le fer et les vitamines, etc. Ces différentes fonctions exposent les cellules du foie, les hépatocytes, à divers dangers. Les hépatites peuvent en effet être causées par des toxiques, des anomalies génétiques, des cancers ou encore, le plus souvent, des infections virales. Si l'on excepte l'ictère – le jaunissement de la conjonctive, de la peau ou d'autres tissus –, les symptômes d'une hépatite sont peu typiques et passent souvent inaperçus: malaises, fatigue, perte d'appétit, douleurs à l'estomac, urine foncée. Selon l'origine, elle peut guérir spontanément (hépatite A), disparaître sans laisser de séquelles après la phase aiguë ou, au contraire, évoluer en hépatite chronique lorsqu'elle perdure plus de 6 mois.

C'est, en définitive, quand elle colonise lentement et silencieusement le foie qu'elle est la plus dangereuse. Au terme d'un processus qui peut durer des décennies, l'hépatite, dans ses variantes B ou C, peut conduire à la fibrose puis à la cirrhose et au cancer du foie. Dans certains cas, et bien que l'organe soit doté de remarquables facultés de guérison, la seule option thérapeutique restante sera la transplantation hépatique. Le premier défi médical réside donc dans le dépistage précoce des hépatites les plus redoutables, les hépatites B et C.

L'hépatite A: une forme bénigne

De toutes les hépatites virales, l'hépatite A est la forme la moins grave. La plupart du temps, le corps combat le virus en quelques semaines et s'immunise contre lui. Présent dans les selles des personnes infectées, il se transmet par voie fécale-orale, soit de personne à personne si la personne infectée a, par exemple, oublié de se laver les mains, soit via les aliments ou l'eau contaminée. Dans nos contrées, l'amélioration des conditions d'hygiène a donc fortement contribué à en faire baisser le nombre de nouveaux cas. La mise au point, en 1992, d'un vaccin efficace contre l'hépatite A, et son administration aux enfants dans les régions où il est endémique, a permis de faire chuter le nombre de personnes infectées et laisse espérer une possible éradication du virus.

L'hépatite B: de la redoutable MST au vaccin du génie génétique

Le virus de l'hépatite B est autrement plus redoutable. Selon les chiffres de l'OMS, 1 personne sur 3, soit plus de deux milliards d'humains dans le monde, a été en contact avec le virus, qui se transmet par les fluides corporels (le sang, l'urine, les larmes, la sueur, la salive) et via les relations sexuelles (le sperme). A ce titre, l'hépatite B est considérée comme la première maladie sexuellement transmissible et comme la deuxième cause de cancer. Si la maladie s'affiche comme une redoutable tueuse, c'est au nombre des personnes infectées qu'elle le doit ainsi que à l'ignorance de nombreuses personnes (plus de 1 sur 2) qu'elles sont porteuses du virus (**voir encadré**). Si dans plus de 90% des cas, l'hépatite B se guérit complètement, dans

L'hépatite B en quelques chiffres

Dans le monde:

- **1 personne sur 3 en contact avec le virus**
- **350 à 400 millions de malades chroniques**
- **2 millions de morts chaque année**
- **1^{ère} maladie sexuellement transmissible**
- **2^e cause de cancer**

En Belgique, on estime qu'entre 0,3% et 0,7% de la population, soit 70.000 personnes seraient porteuses chroniques du virus de l'hépatite B, et qu'environ 7% de la population aurait été en contact avec le virus.

(Source: hepafocus, www.hepafocus.be)

5 à 10%, elle évolue malheureusement en hépatite chronique, susceptible de fibroser le foie jusqu'à la cirrhose, voire d'aboutir au cancer. A l'échelle mondiale, entre 350 et 400 millions de personnes souffriraient d'hépatite B chronique, avec 2 millions de morts par an. Un chiffre qui dit à lui seul le terrible impact de cette affection pour la santé publique.

De quels moyens les médecins disposent-ils pour faire face à cette maladie devenue chronique? Si, pour une hépatite aiguë, du repos et une diète spécifique suffisent à faire se régénérer l'organe, en revanche, l'hépatite chronique demande souvent une prise en charge médicamenteuse pour bloquer l'activité du virus et empêcher sa néfaste progression. Pour ce faire, les spécialistes utilisent l'interféron alpha, une substance que notre système immunitaire produit pour lutter contre les infections virales. L'interféron alpha est parfois chimiquement modifié – pegylé – afin de le maintenir efficace plus longtemps dans l'organisme, et par là de réduire les injections faites aux malades et d'améliorer leur qualité de vie. D'autres médicaments, tels que les inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques, sont également utilisés pour freiner la multiplication du virus. Si, malgré tout, le foie est trop atteint, les spécialistes pratiqueront alors une transplantation hépatique.

S'agissant de l'hépatite B, c'est sur le versant préventif que la science a fait les plus remarquables progrès. Pour combattre cette atteinte hépatique silencieuse qui évolue lentement, à bas bruit, sans symptômes, au point que parfois seules les complications de la cirrhose donnent l'alarme, les

scientifiques ont en effet mis au point une arme efficace: un vaccin. C'est en 1976 qu'à la suite des travaux de Baruch Blumberg, le Professeur Philippe Maupas teste le premier vaccin hépatite B sur l'homme. Une révolution vient de s'opérer avec l'utilisation du premier vaccin capable de prévenir un cancer et, simultanément, du premier vaccin capable de prévenir une maladie sexuellement transmissible. Un second vaccin, issu du génie génétique, fera son apparition plus tard. Il diffère du premier dans son principe, puisqu'il s'agit non d'antigènes issus du plasma de porteurs sains, mais d'une protéine recombinante qui a été obtenue par l'insertion du gène du virus de l'hépatite B codant la protéine de l'enveloppe virale dans des cellules de levures.

D'une formidable efficacité, le vaccin contre l'hépatite B permet de lutter, comme jamais encore dans l'histoire, contre ce virus classé par l'OMS parmi les 10 tueurs majeurs.

L'hépatite C: la révolution curative

Le virus de l'hépatite C présente un profil différent de deux premiers. Bien plus menaçant que l'hépatite A, plus insidieux et plus virulent que l'hépatite B, il touche 3% de la population mondiale, dont 170 millions de porteurs chroniques. Transmissible par le sang, par voie parentérale (transfusion, seringues souillées, piercing, tatouage) et dans une bien moindre mesure par voie périnatale et par voie sexuelle, il évolue en hépatite chronique dans près de 80% des cas, et le plus souvent sous forme asymptomatique.

«Le premier défi réside ainsi dans le dépistage et l'identification des malades qui, dans plus de la moitié des cas, ignorent être porteurs du virus, explique le Pr Peter Stärkel (Gastroentérologue, Cliniques Universitaires Saint Luc). Le nombre de patients en Belgique doit ainsi osciller entre 65.000 et 90.000 personnes, dont 30.000 ne sont pas prises en charge. Or l'hépatite C est une maladie qui avance à bas bruit. On la découvre le plus souvent au hasard d'un test sanguin ou, hélas, lorsque surgissent les complications liées à la cirrhose, qui constitue le dernier stade de la maladie chronique». Cette ignorance est d'autant plus dommage que la prise en charge de l'hépatite C a connu plusieurs étapes marquantes et une véritable révolution médicamenteuse grâce à laquelle aujourd'hui près de 95% des patients peuvent être guéris.

«La première étape dans l'histoire de la prise en charge de l'hépatite C n'est autre que la découverte du virus en 1989. Cette découverte a très vite été suivie, au début des années 1990, par la mise au point de tests de détection fiables qui ont notamment permis de tester le sang et ses produits dérivés, et par là de réduire quasi à néant les risques de contamination par transfusion.»

«Sur le plan thérapeutique relève le Pr Stärkel, l'évolution en 25 ans à peine est considérable. Le premier traitement utilisé contre l'hépatite C consistait en l'administration d'interféron classique. Si la charge virale diminuait chez certains malades, voire disparaissait, le taux de réussite ne dépassait pas les 10%. Quelques années plus

tard, on a donc associé à l'interféron un puissant antiviral, la ribavirine, afin d'en potentialiser les effets. Avec cette bithérapie, les taux de guérison se sont améliorés pour tourner autour de 30%. Une troisième étape s'est produite avec l'amélioration de l'interféron lui-même: grâce à sa modification chimique, l'interféron a gagné en efficacité, ce qui s'est traduit par la réduction des injections et l'augmentation corrélative du taux de guérison à 40-45%.

L'apparition des premiers antiviraux à action directe marque un nouveau tournant. Associées en trithérapie à l'interféron et à la ribavirine, ces nouvelles molécules augmentent nettement les taux

de guérison, qui atteignent alors 60 à 65%, mais avec des effets secondaires parfois importants pour certains patients.

C'est en 2014 que la révolution thérapeutique survient, avec la mise au point d'une nouvelle génération d'antiviraux à action directe grâce auxquels on attaque le virus à différents moments de son cycle de vie, en combinant deux sites d'attaques différents. Ces nouveaux traitements, sans interféron, mais avec ou sans ribavirine selon le profil des patients, permettent aujourd'hui de guérir 90 à 95% des patients en 12 semaines seulement contre 6 à 12 mois auparavant. Il s'agit d'une véritable révolution thérapeutique dont on peut jauger

L'hépatite C en quelques chiffres

- **3% de la population mondiale**
- **170 millions de porteurs chroniques**

(Source: hepafocus, www.hepafocus.be)

En Belgique, on estime qu'entre 65.000 et 90.000 personnes auraient été infectées par le virus de l'hépatite C.

la valeur au regard de trois critères: l'augmentation drastique de l'efficacité avec un taux de guérison très élevé, une diminution drastique de la durée de traitement et des effets secondaires.»

Grâce à ces médicaments innovants, il est désormais théoriquement possible de traiter et guérir tous les patients atteints d'hépatite C. Néanmoins, observe le Pr Stärkel, «*étant donné le coût de ces molécules, le remboursement a été limité aux patients qui en ont le plus besoin, c'est-à-dire ceux qui sont aux stades III et IV de la maladie*». Une situation difficile à vivre pour les autres patients qui, comme l'indiquait le Pr Stefan Bourgeois (gastroentérologue, ZNA) lors de la *Belgian Gastroenterology Week* (2015), sont fort bien informés de l'existence et des qualités de ces nouveaux traitements (1).

L'avenir de la prise en charge de l'hépatite C, voire l'éradication de la maladie en Belgique, passera sans doute par une amélioration de l'accessibilité aux traitements. Une amélioration prévue par le «Pacte d'avenir pour le patient avec l'industrie» conclu en juillet 2015, qui stipulait qu'«*un système structurel pour le remboursement des médicaments contre l'hépatite C sera(it) élaboré. Un*

registre national, des programmes de soutien aux patients, une extension au stade 2 de fibrose pour lequel il existe un besoin médical plus important et une extension à certains centres périphériques en feront partie» (2).

Il passera aussi, la marche de la médecine étant ce qu'elle est, par l'innovation incrémentale, c'est-à-dire par l'amélioration des molécules existantes pour atteindre, qui sait, les 100% de guérison.

* Nous remercions le Pr Peter Stärkel, gastroentérologue et professeur d'hépatologie (Cliniques Universitaires Saint Luc) pour son aimable collaboration.

Notes

1. Interview de Stefan Bourgeois, *Belgian Gastroenterology Week* 2015, <https://www.youtube.com/watch?v=3eUmy-mYJjo>
2. Voir «Pacte d'avenir pour le patient avec l'industrie pharmaceutique», p. 29