



Pr Éric Bellissant\*

## Antiviraux d'action directe : succès d'une classe pharmacologique au prix exorbitant

*Direct Acting Antivirals: successes of a pharmacological class at an exorbitant price*

Identifié en avril 1989, en pleine période de "l'affaire du sang contaminé", le virus de l'hépatite C avait fait couler beaucoup d'encre dès sa découverte. Trois décennies plus tard, ce sont les antiviraux d'action directe (AAD), médicaments susceptibles de l'éradiquer, qui sont au cœur du débat médiatique, car ils soulèvent la question, nouvelle pour les pays occidentaux, d'un accès limité à l'innovation thérapeutique. En effet, bien que leur efficacité remarquable ait pu laisser espérer la disparition de l'hépatite C, leur prix exorbitant va probablement limiter leur utilisation, rendant illusoire tout espoir d'éradication, du moins à court terme.

En pratique, malgré le problème incontestable de leur prix, la classe pharmacologique des AAD s'est très rapidement imposée dans l'arsenal thérapeutique français, les molécules se succédant à une vitesse sans précédent. La première génération d'AAD, mise sur le marché depuis moins de 5 ans, a déjà dû laisser sa place à une deuxième génération, et de nombreuses autres molécules sont actuellement à l'essai. Le développement de ces nouvelles molécules doit notamment son succès à l'amélioration des connaissances sur les mécanismes de la réplication du virus C. Des approches innovantes, ciblant spécifiquement les différentes étapes du cycle viral, ont ainsi été conçues. Mais ce qui a favorisé la rapidité du développement clinique des AAD de deuxième génération, c'est incontestablement l'association d'une efficacité remarquable et d'un profil de tolérance très favorable. Les taux de guérison virologique dépassent largement les 90 %, et les effets indésirables sont majoritairement non spécifiques et d'intensité faible à modérée.

Le développement des premiers AAD de deuxième génération marque donc un tournant décisif dans la prise en charge de l'hépatite C. Plusieurs défis restent néanmoins à relever. Le premier concerne la sécurité d'utilisation de ces nouveaux traitements. Les données de tolérance sont rassurantes, mais elles reposent sur des effectifs modestes de patients très sélectionnés pour participer à des essais cliniques menés pour la plupart en ouvert et sur des périodes courtes. Le rôle des centres régionaux de pharmacovigilance sera primordial pour confirmer la sécurité d'emploi de ces nouveaux médicaments lors de leur utilisation en dehors des études contrôlées. Le deuxième défi concerne le retraitement des patients en échec virologique à l'issue d'un traitement comprenant un ou plusieurs AAD. Les recommandations actuelles de retraitement sont basées sur des preuves indirectes et doivent donc être étayées par des données plus solides. La mise en place d'essais cliniques permettant de répondre à cette question constitue maintenant une priorité. Enfin, l'accès au traitement représente, en France comme partout ailleurs, un défi majeur.

Ce dossier présente une synthèse de l'état des connaissances pharmacologiques, d'efficacité thérapeutique et une réflexion économique sur cette classe de médicaments qui révolutionne la prise en charge de l'hépatite C.

\* Service de pharmacologie, centre hospitalier universitaire de Rennes ; laboratoire de pharmacologie expérimentale et clinique, faculté de médecine, université de Rennes 1, Rennes ; centre d'investigation clinique, CIC INSERM 1414, Rennes.