

Le sofosbuvir, nouveau traitement de l'hépatite C

Jean-Marc Paris

Résumé	Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN qui infecte les cellules hépatiques. Avant 2013, le traitement classique se faisait par injection, durait 48 semaines, provoquait de fréquents effets secondaires et ne guérissait que la moitié des patients. L'arrivée en 2013 du sofosbuvir a révolutionné le domaine avec un traitement par voie orale de 12 à 24 semaines et un taux de réussite supérieur à 90 %. Le sofosbuvir stoppe la réplication du virus en inhibant l'ARN polymérase virale. L'efficacité démontrée de ce produit a permis au laboratoire d'obtenir un prix de vente extrêmement élevé, ce qui a déclenché une vive polémique concernant les traitements dans les pays à faibles revenus.
Mots-clés	Chimie médicinale, synthèse organique, traitement de l'hépatite C, sofosbuvir, mécanisme d'action.
Abstract	Sofosbuvir: a new treatment for hepatitis C The hepatitis C virus (HCV) is an RNA virus that infects the liver cells. Before 2013, the standard treatment was by injection, lasted 48 weeks, caused frequent side effects and cured only half of patients. The arrival in 2013 of sofosbuvir revolutionized the field: oral treatment of 12 to 24 weeks with a success rate of over 90%. Sofosbuvir stops the viral replication by inhibiting viral RNA polymerase. The demonstrated efficacy of this product has enabled the laboratory to obtain an extremely high sale price, which caused considerable controversy regarding treatment in low-income countries.
Keywords	Medicinal chemistry, organic synthesis, treatment of hepatitis C, sofosbuvir, mechanism of action.

L'hépatite C

L'hépatite C est une maladie virale qui touche 170 millions de personnes dans le monde avec une prévalence forte en Afrique (72 millions) et en Asie du Sud-Est (80 millions). Elle est majoritairement transmise par voie sanguine (injection, blessure ou contact avec du sang contaminé), mais d'autres sources sont connues : rapport sexuel, transmission mère-enfant, manque d'hygiène lors d'actes pouvant blesser la peau (rasage, piercing...). Sa gravité est variable puisque 25 % des personnes infectées vont se débarrasser spontanément du virus en six mois, les autres vont développer une forme chronique qui peut ensuite évoluer vers une cirrhose, voire un cancer du foie. On estime qu'environ 500 000 personnes meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN qui infecte les cellules hépatiques pour se multiplier et ensuite se disséminer. Sa structure ainsi que son cycle de réplication sont schématisés dans la *figure 1*.

L'ARN viral code une seule polyprotéine (fusion de plusieurs protéines) qui est synthétisée par les ribosomes des cellules puis scindée par une protéase (NS3) en dix protéines virales. L'une de ces dix protéines est une ARN polymérase (NS5B) qui est chargée de répliquer l'ARN viral qui sera inclus dans les nombreux virus émis par la cellule infectée. Ce processus de maturation est schématisé *figure 2*.

Jusqu'à la mise sur le marché récente de molécules agissant spécifiquement sur les protéines du VHC, le traitement de l'hépatite C était basé sur l'action de l'interféron (immunostimulant) associé à la ribavirine (molécule active sur les virus à ARN, *figure 7 p. 16*), qui nécessitait des injections hebdomadaires pendant 48 semaines, guérissait 50 % des

patients, mais provoquait des réactions indésirables fréquentes pouvant parfois engager le pronostic vital.

Le sofosbuvir

Cette molécule est un analogue de nucléotide naturel ; elle a été découverte par Pharmasset, une petite start-up américaine [1]. En 2011, la compagnie pharmaceutique Gilead, engagée depuis sa création dans la recherche de médicaments antiviraux, a acheté Pharmasset pour développer cette molécule. Le sofosbuvir (Sovaldi[®]) a obtenu son autorisation de mise sur le marché en décembre 2013 et son association avec le ledipasvir (Harvoni[®], *figure 7 p. 16*), inhibiteur de la protéine virale NS5A, en octobre 2014.

Structure

La molécule de sofosbuvir (*figure 3*) comporte deux parties : un analogue fluoré d'un nucléoside de l'ARN et une chaîne latérale permettant, par ses propriétés physico-chimiques, à la molécule de passer à travers les membranes des cellules. Cette molécule a la particularité de posséder un atome de phosphore asymétrique dans sa chaîne latérale.

Synthèse

La séquence de synthèse du sofosbuvir est longue ; il est nécessaire de contrôler cinq centres asymétriques. Plusieurs synthèses ont été publiées ; nous présentons ci-après l'une des plus récentes [2].

Le premier centre asymétrique, introduit par le (R)-glycéraldéhyde, induit la configuration des deux centres asymétriques voisins lors de l'oxydation de la double liaison.

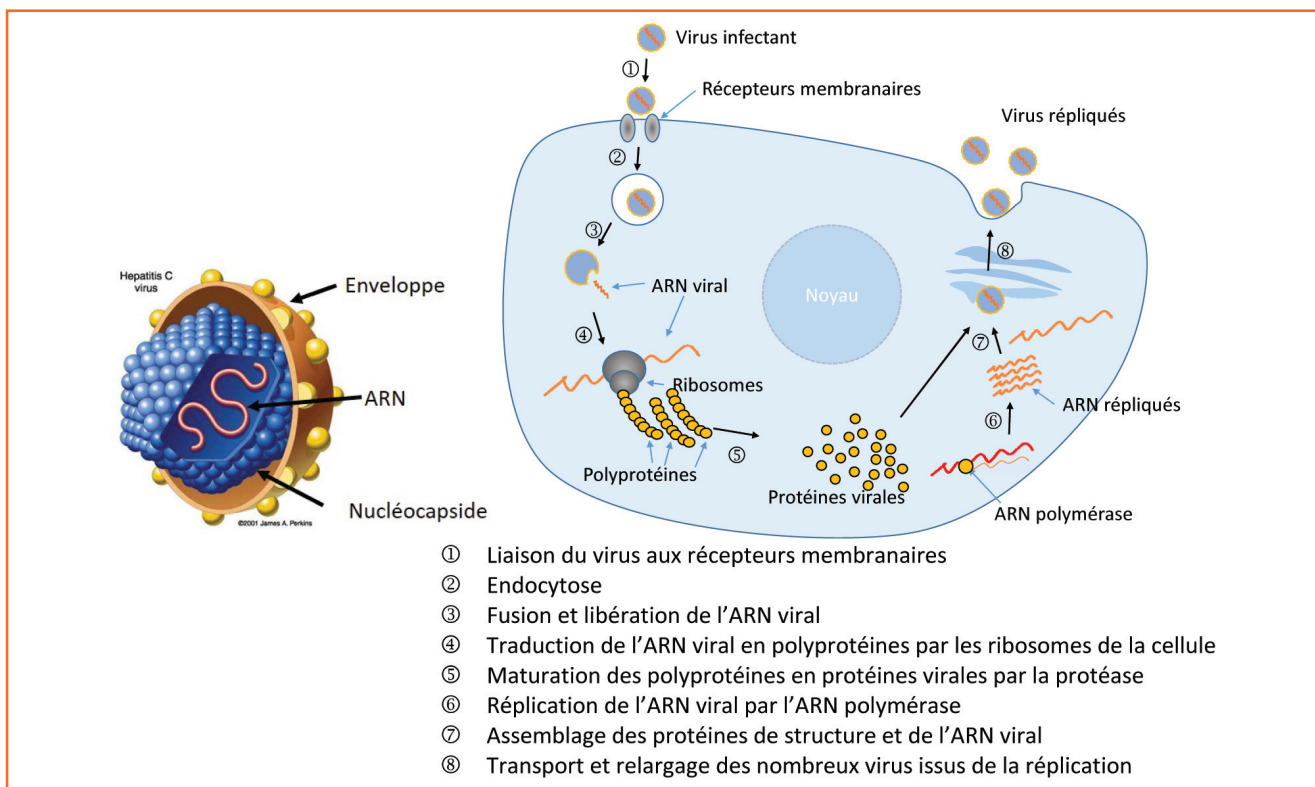


Figure 1 - Structure du virus et son cycle de réplication.

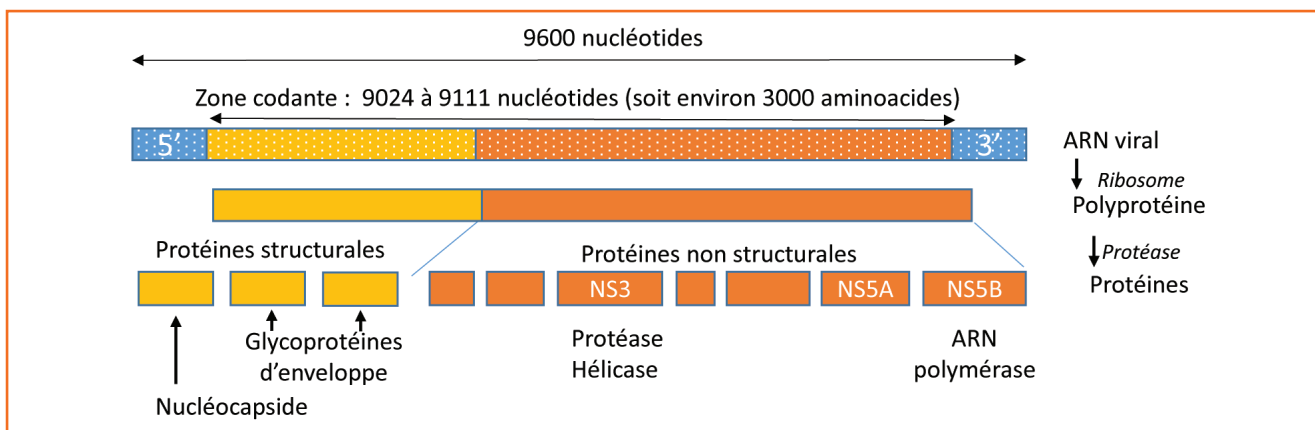


Figure 2 - ARN viral et protéines codées.

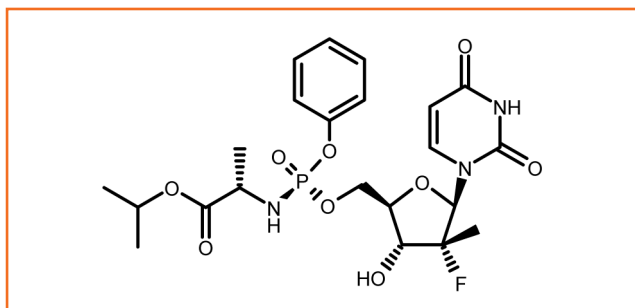


Figure 3 - Le sofosbuvir.

L'atome de fluor est introduit par une SN2 d'un sulfate cyclique par un ion fluorure, le sulfate cyclique étant préparé par oxydation du sulfite cyclique, lui-même préparé à partir du diol issu de la dihydroxylation asymétrique d'une double liaison. La déprotection de l'acétonide en milieu acide conduit

ensuite à un diol qui se cyclise spontanément en lactone. Les étapes suivantes utilisent des conditions classiques de la chimie des nucléotides (figure 4).

La synthèse de la chaîne latérale part du dichlorophosphate de phénol sur lequel sont condensés l'ester isopropylique de la (S)-alanine puis le pentafluorophénol. Le phosphoramidate obtenu est un mélange de diastéréoisomères ; l'isomère (S,S) est obtenu par recristallisation avec une pureté optique supérieure à 98 %. Le sofosbuvir est préparé par réaction du di-sel de magnésium du nucléotide fluoré sur le phosphoramidate (S,S) dans le THF (figure 5) [3].

Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un promédicament – le terme anglais « prodrug » est souvent employé – d'un analogue de l'uridine triphosphate (GS-461203), qui est un inhibiteur de l'ARN polymérase virale. Lorsque le sofosbuvir pénètre dans la cellule,

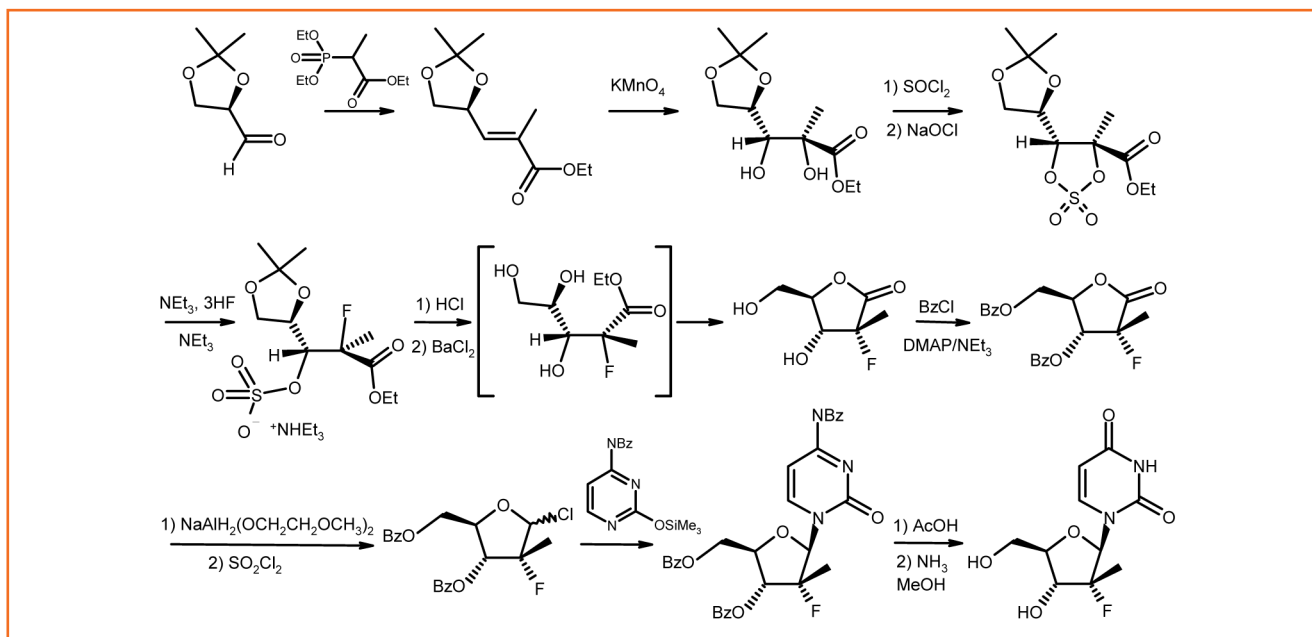


Figure 4 - Voie de synthèse du nucléotide fluoré.

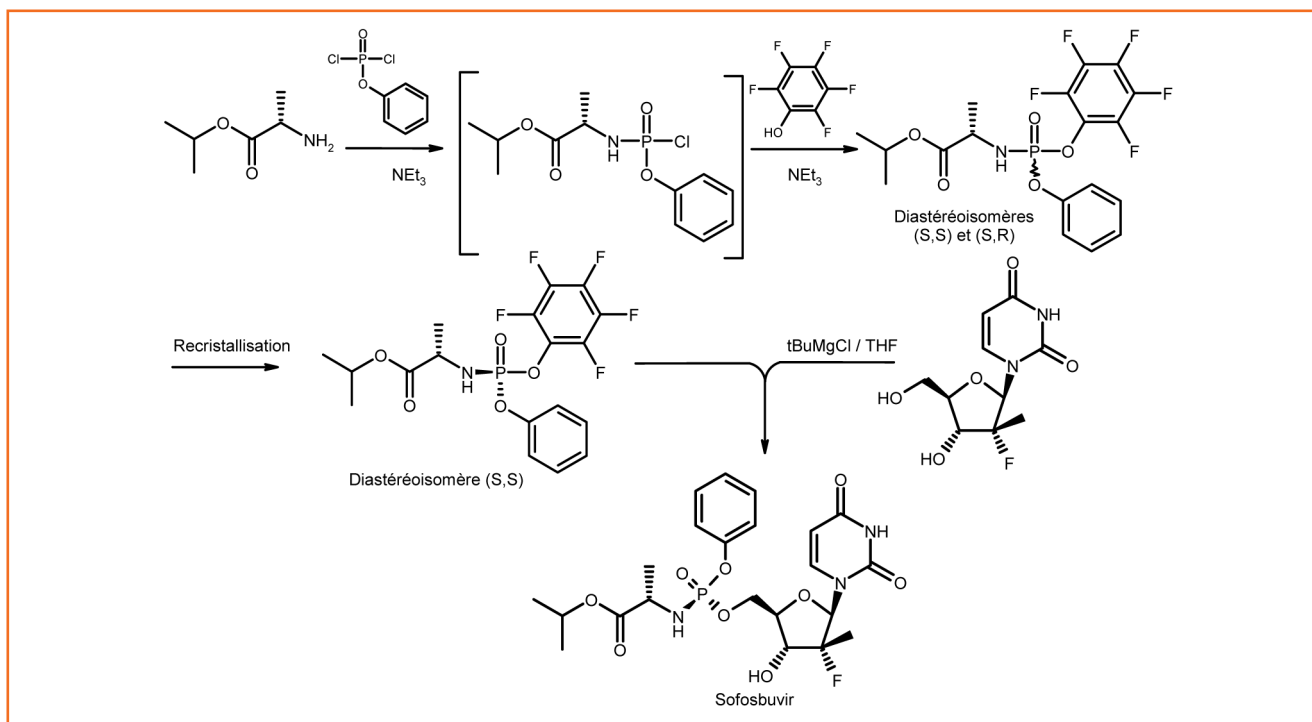


Figure 5 - Voie de synthèse de la chaîne latérale et couplage avec le nucléotide fluoré.

il est dégradé par des enzymes en un dérivé monophosphoré qui est ensuite transformé enzymatiquement en GS-461203 (figure 6) [4]. Cette molécule entre en compétition avec le nucléotide naturel lors de l'incorporation de ce dernier par l'ARN polymérase virale dans le brin d'ARN naissant lors de la réplication du génome viral. La structure du GS-461203 est différente de celle des nucléotides pyrimidiques endogènes par l'ajout d'un méthyle et le remplacement d'un groupe hydroxyle par un atome de fluor en position 2'. L'incorporation de cette molécule dans l'ARN naissant à la place de l'uridine bloque toute élongation et conduit à l'arrêt de la synthèse de l'ARN, inhibant ainsi la réplication virale.

Traitement de l'hépatite C par le sofosbuvir et ses associations

Le sofosbuvir est la première molécule mise sur le marché inhibant spécifiquement l'ARN polymérase du VHC. Dans le domaine des antiviraux, l'association de molécules agissant par des mécanismes différents est nécessaire pour éviter la sélection rapide de souches résistantes ; le sofosbuvir est donc administré soit simultanément avec la ribavirine (figure 7), soit sous forme de mélange avec le ledipasvir (inhibiteur de la protéine virale NS5A, figure 7). Selon la souche de virus et le profil du patient, le traitement s'effectue par voie

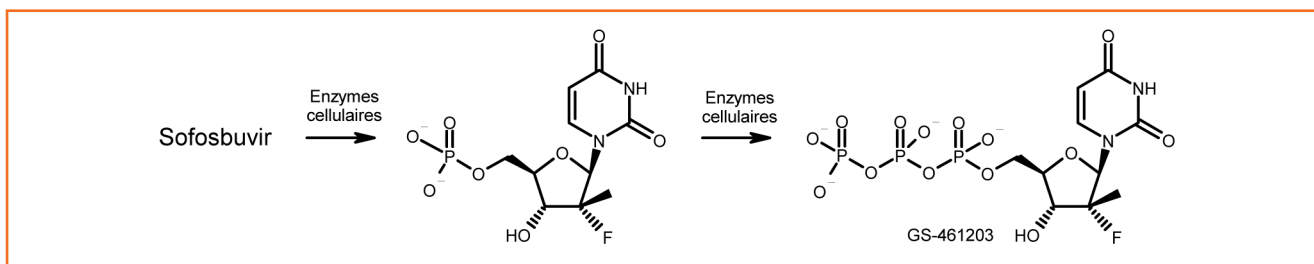


Figure 6 - Métabolisme du sofosbuvir en GS-461203.

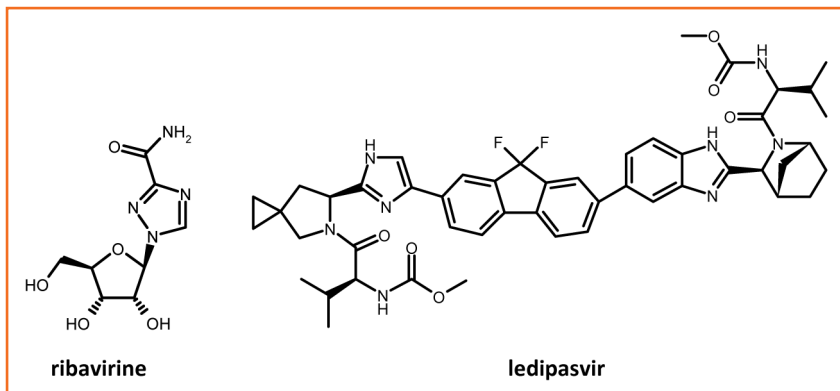


Figure 7 - Le sofosbuvir est associé à la ribavirine ou au ledipasvir pour le traitement de l'hépatite C.

d'accroître l'accès au sofosbuvir pour un coût de traitement de l'ordre de 900 \$ dans les pays à revenus faible et intermédiaire. Malheureusement, les accords ne couvrent pas de grands pays comme la Chine ou le Brésil, où la prévalence de la maladie est forte dans une population pauvre.

Le débat autour de ce problème n'est pas terminé, d'autant plus que l'ONG Médecins du Monde a intenté un procès pour tenter de faire invalider certains brevets de Gilead et Pharmasset pour manque d'inventivité. Dans le futur proche, le prix du traitement basé sur le sofosbuvir devrait baisser avec la mise sur le marché de molécules concurrentes inhibant spécifiquement certaines protéines virales (ARN polymérase NS5B, protéase NS3, NS5A).

orale et dure 12 ou 24 semaines avec une posologie journalière de sofosbuvir de 400 mg.

Cette nouvelle thérapie a nettement amélioré le traitement de l'hépatite C car le taux de guérison est supérieur à 90 %, avec des effets secondaires moins fréquents et surtout moins graves que ceux observés pour les traitements précédents.

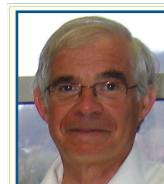
Coût du traitement

Lors du lancement de la molécule, arguant un bénéfice-risque grandement amélioré, un taux de guérison élevé et un temps de traitement plus court que la thérapie précédente, Gilead a fixé le coût du traitement de douze semaines aux États-Unis à 74 000 €. En France, après négociation avec les autorités de santé, le coût actuel est de 41 000 €. Le sofosbuvir est le produit majeur de Gilead, avec un chiffre d'affaires en 2014 de 10,3 milliards de dollars pour Sovaldi® et de 2,1 milliards de dollars pour Harvoni® [5].

Ce prix extrêmement élevé a déclenché une vive polémique [6], notamment parce que la majorité des patients atteints par l'hépatite C ne se trouvent pas dans les pays riches, mais dans des pays à ressources limitées. Face à ces critiques, Gilead a conclu des accords avec des producteurs indiens de médicaments génériques qui permettront

Références

- [1] Clark J.L. *et al.*, Design, synthesis, and antiviral activity of 2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a potent inhibitor of hepatitis C virus replication, *J. Med. Chem.*, **2005**, *48*, p. 5504.
- [2] Brevet WO2008045419, Preparation of nucleosides ribofuranosyl pyrimidines, Pharmasset Inc./F. Hoffmann La Roche (priorité 5/10/2007).
- [3] Ross B.S. *et al.*, Synthesis of diastereomerically pure nucleotide phosphoramidates, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, p. 8311.
- [4] Sofia M.J. *et al.*, Discovery of a β-d-2'-deoxy-2'-α-fluoro-2'-β-C-methyluridine nucleotide prodrug (PSI-7977) for the treatment of hepatitis C virus, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, p. 7202.
- [5] American Pharmacists Association, <https://www.pharmacist.com/sales-sofosbuvir-new-gilead-hepatitis-c-drug-soar-103-billion>.
- [6] Benkimoun P., Conflit autour d'un traitement contre l'hépatite C, *Le Monde Économie*, 10/02/2015.



Jean-Marc Paris

est consultant auprès de sociétés chimiques et pharmaceutiques et professeur en chimie médicinale et biotechnologies appliquées à la chimie*.

* Courriel : jeanmarc.paris@free.fr

Retrouvez-nous en ligne !

l'actualité chimique

lactualitechimique.org

Archives, actus, photothèque...