



HAL
open science

Facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C : étude rétrospective au CHU de Grenoble

Sophia Pereira

► **To cite this version:**

Sophia Pereira. Facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C : étude rétrospective au CHU de Grenoble. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00592384

HAL Id: dumas-00592384

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592384>

Submitted on 12 May 2011

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.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2010

N°

**FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AU TRAITEMENT DE L'HEPATITE C :
ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE GRENOBLE**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Sophia PEREIRA

Née le 2 décembre 1986

A Voiron

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

LE 4 OCTOBRE 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Monsieur le Professeur Jean CALOP, Président du jury

Monsieur le Professeur Vincent LEROY, Directeur de thèse

Madame le Docteur Magalie BAUDRANT, Codirecteur de thèse

Monsieur le Professeur Patrice FAURE, Membre du jury

La faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur **Renée GRILLOT**
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme **Edwige NICOLLE**

Année 2009-2010

PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE (N=17)

BAKRI	Aziz	Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (LR)
BOUMENDJEL	Ahcène	Chimie Organique (D.P.M.)
BURMEISTER	Wilhelm	Physique (U.V.H.C.I)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique (PU-PH)
DANEL	Vincent	Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH)
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Inorganique (D.P.M.)
DROUET	Christian	Immunologie Médicale (GREPI – TIMC)
DROUET	Emmanuel	Microbiologie (U.V.H.C.I)
FAURE	Patrice	Biochimie (HP2 / PU-PH)
GODIN-RIBUOT	Diane	Physiologie – Pharmacologie (HP2)
GRILLOT	Renée	Parasitologie - Mycologie Médicale (Directeur UFR / LAPM, PU-PH)
LENORMAND	Jean Luc	Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (Therex, TIMC)
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique (D.P.M.)
SEVE	Michel	Biochimie - Biotechnologie (IAB, PU-PH)
RIBUOT	Christophe	Physiologie - Pharmacologie (HP2)
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie Nutrition (L.B.F.A)
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacotechnie (D.P.M.)

Mise à jour le 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



PROFESSEUR EMERITE (N=1)

FAVIER

Alain

PROFESSEURS ASSOCIES (PAST) (N=2)

RIEU
TROUILLER

Isabelle
Patrice

Qualitologie (Praticien Attaché - CHU)
Santé Publique (Praticien Hospitalier - CHU)

PROFESSEUR AGREGE (PRAG) (N=1)

GAUCHARD

Pierre Alexis

Chimie (D.P.M.)

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 03/09/2009

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : Mme le Professeur Renée GRILLOT
Vice -Doyen et Directeur des Etudes : Mme Edwige NICOLLE

Année 2009-2010

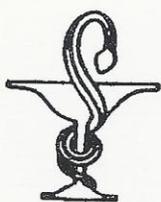
MAITRES DE CONFERENCES DE PHARMACIE (n = 32)

ALDEBERT	Delphine	Parasitologie - Mycologie (L.A.P.M)
ALLENET	Benoît	Pharmacie Clinique (ThEMAS TIMC-IMAG / MCU-PH)
BATANDIER	Cécile	Nutrition et Physiologie (L.B.F.A)
BRETON	Jean	Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B - LAN)
BRIANCON-MARJOLLET	Anne	Physiologie Pharmacologie (HP2)
BUDAYOVA SPANO	Monika	Biophysique (U.V.H.C.I)
CAVAILLES	Pierre	Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M)
CHOISNARD	Luc	Pharmacotechnie (D.P.M)
DELETRAZ-DELPORTE	Martine	Droit Pharmaceutique
DEMEILLIERS	Christine	Biochimie (L.B.F.A.)
DURMORT-MEUNIER	Claire	Biotechnologies (I.B.S.)
GEZE	Annabelle	Pharmacotechnie (D.P.M.)
GERMI	Raphaële	Microbiologie (U.V.H.C.I. / MCU-PH)
GILLY	Catherine	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
GROSSET	Catherine	Chimie Analytique (D.P.M.)
GUIEU	Valérie	Chimie Analytique (D.P.M)
HININGER-FAVIER	Isabelle	Biochimie (L.B.F.A)
JOYEUX-FAURE	Marie	Physiologie -Pharmacologie (HP2)
KRIVOBOK	Serge	Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M)
MOUHAMADOU	Bello	Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A)
MORAND	Jean-Marc	Chimie Thérapeutique (D.P.M.)
MELO DE LIMA	Christelle	Probabilités Biostatistiques (L.E.C.A)
NICOLLE	Edwige	Chimie Organique (D.P.M.)
PEUCHMAUR	Marine	Chimie Organique (D.P.M)
PINEL	Claudine	Parasitologie - Mycologie Médicale (CIB / MCU-PH)
RACHIDI	Walid	Biochimie (L.C.I.B)
RAVEL	Anne	Chimie Analytique (D.P.M.)
RAVELET	Corinne	Chimie Analytique (D.P.M.)
SOUARD	Florence	Pharmacognosie (D.P.M)
TARBOURIECH	Nicolas	Biophysique (U.V.H.C.I.)
VANHAVERBEKE	Cécile	Chimie organique (D.P.M.)
VILLET	Annick	Chimie Analytique (VP Form Adjoint UJF, D.P.M.)

Mise à jour du 03/09/2009

1

DOMAINE DE LA MERCI - 38706 LA TRONCHE CEDEX - FRANCE - TELEPHONE +33 (0)4 76 63 71 00 - FAX +33 (0)4 76 63 71 70



UFR
DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

UNIVERSITE
JOSEPH FOURIER
SCIENCES. TECHNOLOGIE. SANTÉ.



ENSEIGNANTS ANGLAIS (N = 3)

COLLE Pierre Emmanuel	Maître de Conférence
FITE Andrée	Professeur Certifié
GOUBIER Laurence	Professeur Certifié

ATER (N = 5)

ATER	ELAZZOUZI Samira	Pharmacie Galénique
ATER	SHEIKH HASSAN Amhed	Pharmacie Galénique
ATER	MAS Marie	Anglais Master ISM
ATER	ROSSI Caroline	Anglais Master ISM
ATER	SAPIN Emilie	Physiologie Pharmacologie

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire de Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Pour commencer, je souhaite remercier le Professeur Vincent LEROY et le Docteur Magalie BAUDRANT de m'avoir permis de réaliser ce sujet de thèse, de m'avoir encadrée et encouragée tout au long de ce projet. Merci pour votre disponibilité et votre aide.

Merci au Professeur Jean CALOP de m'avoir fait l'honneur d'être mon président de thèse.

Merci au Professeur Patrice FAURE d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse et de m'avoir permis de réaliser ce travail sur la vitamine D.

Je tiens également à remercier tout particulièrement Alice CHEVEAU, sans qui je n'aurai pas pu réaliser ce travail. Merci pour ta grande aide, ta patience, ta disponibilité, ton soutien et tes encouragements.

Merci à Cécile MEUNIER et Julien MONTEREMAL pour la réalisation des dosages nécessaires à cette étude.

Je témoigne toute ma reconnaissance à l'équipe officinale de la Pharmacie VIDELIER qui a joué un rôle important dans tout mon cursus et m'a permis de découvrir cette merveilleuse profession. Merci à tous pour votre gentillesse et votre soutien.

Enfin, j'aimerais remercier mes parents de m'avoir permis d'être là aujourd'hui et de m'avoir toujours soutenue. Merci pour votre patience, vos encouragements et votre amour.

Merci à Patrick, Julie, Delphine, Nathalie et toutes les personnes qui ont été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci pour votre présence et votre joie de vivre.

Enfin, je tiens à dédier cette thèse à mon grand-père qui nous a quitté cette année et à Mr Hugues VIDELIER.

TABLE DES MATIERES

LISTE ACTUALISEE DES PROFESSEURS A L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE.....	1
LISTE ACTUALISEE DES MAITRES DE CONFERENCES A L'UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE	3
REMERCIEMENTS.....	5
TABLE DES MATIERES	6
LISTE DES FIGURES	11
LISTE DES TABLEAUX.....	12
ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION	15
1. Virus de l'hépatite C et physiopathologie de l'infection virale.....	17
1.1. Caractéristiques du virus	17
1.1.1. Particule virale	17
1.1.2. Génome viral	18
1.1.2.1. Région 5' Non Codante (5'NC).....	18
1.1.2.2. Cadre de lecture ORF1 (Open Reading Frame).....	19
1.1.2.3. Cadre de lecture ORF2.....	19
1.1.2.4. Région 3' Non Codante.....	19
1.1.3. Protéines virales	20
1.1.3.1. Protéines structurales du virus.....	21
1.1.3.1.1. La protéine de capside.....	21
1.1.3.1.2. Les protéines E1 et E2.....	21
1.1.3.1.3. La protéine p7.....	22
1.1.3.2. Protéines non structurales du virus.....	22
1.1.3.2.1. La protéine NS2.....	22

1.1.3.2.2.	La protéine NS3.....	23
1.1.3.2.3.	La protéine NS4A	23
1.1.3.2.4.	La protéine NS4B	23
1.1.3.2.5.	La protéine NS5A	24
1.1.3.2.6.	La protéine NS5B	24
1.1.4.	Variabilités génétiques	24
1.2.	Cycle de réplication du VHC.....	26
1.2.1.	Fixation et entrée dans la cellule	27
1.2.2.	Traduction de l'ARN viral	29
1.2.3.	Réplication	31
1.2.4.	Assemblage et sécrétion des virions	32
1.3.	L'hépatite C chronique.....	32
1.3.1.	Epidémiologie de l'infection	32
1.3.2.	Pathogénie des lésions hépatiques	33
1.3.3.	Manifestations extra-hépatiques	34
1.3.3.1.	Manifestations extra-hépatiques certainement liées au VHC.....	34
1.3.3.2.	Manifestations extra-hépatiques probablement liées au VHC	36
1.3.3.3.	Manifestations extra-hépatiques fortuites.....	36
1.3.4.	Histoire naturelle de l'infection	37
1.3.4.1.	L'infection aiguë.....	38
1.3.4.2.	L'infection chronique	38
1.3.4.2.1.	Hépatite chronique à transaminases normales	39
1.3.4.2.2.	Hépatite chronique C minime.....	39
1.3.4.2.3.	Hépatite chronique modérée ou sévère.....	39
1.3.4.3.	La cirrhose	40

1.3.4.4.	Le carcinome hépato-cellulaire	41
2.	Traitement actuel de l'hépatite C chronique.	42
2.1	Mécanisme d'action des molécules	43
2.1.1	Mécanisme d'action de l'interféron (IFN)	43
2.1.1.1	Activité antivirale.....	44
2.1.1.2	Activité immunomodulatrice.....	45
2.1.1.3	Activité antiproliférative	46
2.1.2	Mécanisme d'action de la ribavirine	46
2.2	Indications thérapeutiques	48
2.3	Résultats	51
2.3.1	Les différents profils de réponse	51
2.3.2	Efficacité du traitement	53
2.3.2.1	Etude de Manns <i>et al</i> (2001)	53
2.3.2.2	Etude de Fried <i>et al</i> (2002)	54
2.3.2.3	Etude IDEAL (2009).....	56
2.3.3	Facteurs prédictifs de réponse au traitement	57
2.3.3.1	Facteurs prédictifs initiaux	57
2.3.3.1.1	Facteurs cliniques et épidémiologiques.....	57
2.3.3.1.2	Facteurs génétiques de l'hôte.....	61
2.3.3.1.3	Facteurs virologiques	62
2.3.3.2	Facteurs prédictifs durant le traitement	63
2.3.3.2.1	Cinétique virale	63
2.3.3.2.2	Evolution des paramètres hématologiques	64
2.3.3.2.3	Dose de ribavirine et de peginterféron et durée de traitement	64
2.4	Tolérance au traitement	65

2.4.1	Effets indésirables induits par l'interféron alpha	65
2.4.2	Effets indésirables induits par la ribavirine	67
3.	Nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'hépatite C chronique	68
3.1.	Les inhibiteurs spécifiques du VHC : STAT-C (Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C)	69
3.1.1.	Inhibiteurs de la protéase NS3/4A	70
3.1.1.1.	Le Telaprevir ou VX-950	71
3.1.1.2.	Le boceprevir ou SCH 503034	74
3.1.1.3.	Autres anti-protéases	75
3.1.1.3.1.	Le TMC435350	75
3.1.1.3.2.	L'ITMN-191.....	76
3.1.1.3.3.	Le BI 201335	77
3.1.1.3.4.	Le SCH-900518.....	78
3.1.1.3.5.	Le MK7009 ou Vaniprevir.....	78
3.1.2.	Inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B ARN dépendante	79
3.1.2.1.	Inhibiteurs nucléosidiques	79
3.1.2.1.1.	La valopicitabine ou NM 283	79
3.1.2.1.2.	Le R-1626	80
3.1.2.1.3.	Le R7128	80
3.1.2.2.	Inhibiteurs non nucléosidiques	81
3.1.2.2.1.	Le HCV 796.....	81
3.1.2.2.2.	Le VCH-759.....	81
3.1.2.2.3.	Le GS-9190	82
3.2.	Les inhibiteurs non spécifiques de la réplication du VHC : Inhibiteur de cyclophiline	83

3.2.1.	Le Debio 025 (Alisporivir)	85
3.2.2.	Le NIM811.....	86
3.2.3.	Le SCY-635.....	86
4.	Etude clinique des facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C.....	88
4.1.	Objectif de l'étude.....	88
4.2.	Patients et méthodes	89
4.3.	Résultats	91
4.3.1.	Caractéristiques initiales des patients.....	91
4.3.1.1.	Description de la population globale	92
4.3.1.2.	Comparaison des caractéristiques initiales des deux cohortes.....	92
4.3.2.	Traitements reçus pendant l'étude	93
4.3.3.	Réponse au traitement.....	93
4.3.4.	Etude des facteurs prédictifs de RVS.....	94
4.3.4.1.	Etude chez la population totale (tous génotypes confondus).....	94
4.3.4.2.	Etude chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3	99
4.3.4.3.	Etude chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5	104
4.4.	Discussion	109
	CONCLUSION	120
	BIBLIOGRAPHIE.....	123
	ANNEXES	129
	SERMENT DES APOTHECAIRES	132

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure schématique de la particule virale VHC	17
Figure 2 : Organisation génomique du VHC	18
Figure 3 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C.....	20
Figure 4 : Cycle de réplication du VHC	27
Figure 5 : Structure du génome du VHC, traduction du cadre de lecture ouvert et maturation post-traductionnelle conduisant à la libération des protéines virales structurales et non structurales.....	30
Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection virale C.....	37
Figure 7 : Protéines effectrices du système IFN	44
Figure 8 : Structure chimique de la ribavirine.....	46
Figure 9 : Algorithme de traitement de l'hépatite C.....	52
Figure 10 : Structure chimique des vitamines D ₂ et D ₃	60
Figure 11 : Nouveaux antiviraux pour le traitement du VHC et leur stade actuel de développement	68
Figure 12 : Génome du VHC et nouvelles cibles potentielles	69
Figure 13 : Structure moléculaire du telaprevir	71
Figure 14 : Structure moléculaire du boceprevir	74
Figure 15 : Structure moléculaire du TMC435350	75
Figure 16 : Structure de la valopicitabine	79
Figure 17 : Inhibiteurs de protéase et de polymérase en développement pour le traitement de l'hépatite C	82
Figure 18 : Structure de la ciclosporine A	84
Figure 19 : Influence de la ciclosporine A et de la cyclophiline B sur la réplication du génome du VHC.	84

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude.	91
Tableau IIa : Tableau comparatif des caractéristiques initiales quantitatives des patients en fonction de la RVS.....	94
Tableau IIb : Tableau comparant le taux de RVS en fonction du sexe, du génotype et de la cirrhose des patients.....	95
Tableau III : Tableau comparant le taux de RVS en fonction des caractéristiques liées au traitement.....	96
Tableau IV : Tableau comparant la consommation d'alcool et les paramètres biologiques et virologiques au cours du traitement en fonction de la réponse virologique.	97
Tableau Va : Tableau comparant les caractéristiques initiales des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 en fonction de la RVS	99
Tableau Vb : Tableau comparant le taux de RVS en fonction du sexe, de la cirrhose et du statut en vitamine D des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.....	100
Tableau VI : Tableau comparant le taux de RVS en fonction des paramètres liés au traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.	101
Tableau VII : Tableau comparant la durée de traitement moyenne des patients infectés par VHC de génotype 2 ou 3 en fonction de leur RVS.	102
Tableau VIII : Tableau comparant le taux de RVS en fonction de la réponse virologique à S4 et à S12 chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.....	102
Tableau IX : Tableau comparant le taux d'ALAT et d'hémoglobine à S4 et à S12 ainsi que de la consommation d'alcool pendant le traitement en fonction de la RVS chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.	103
Tableau Xa : Tableau comparant les caractéristiques initiales des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 en fonction de la RVS.....	104
Tableau Xb : Tableau comparant le taux de RVS en fonction du sexe, de la cirrhose et du statut en vitamine D chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.....	105
Tableau XI : Tableau comparant le taux de RVS en fonction des caractéristiques liées au traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.	106
Tableau XII : Tableau comparant la durée de traitement moyenne des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 en fonction de la RVS.....	107
Tableau XIII : Tableau comparant le taux de RVS en fonction de la réponse virologique à S4 et à S12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1,4 ou 5.....	107
Tableau XIV : Tableau comparant les taux d'ALAT et d'hémoglobine à S4 et à S12 ainsi que la consommation d'alcool pendant le traitement en fonction de la RVS chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.....	108

ABRÉVIATIONS

2'5'OAS	: 2'5' Oligo Adénylate Synthétase
2'5'oligoA	: 2'hydroxy 5'phosphate oligo Adénylate
ALAT	: Alanine Amino Transférase
AMM	: Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	: Adénosine MonoPhosphate
ARN	: Acide RiboNucléique
ARNm	: Acide RiboNucléique messenger
ARNt	: Acide RiboNucléique de transfert
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
ATP	: Adénosine TriPhosphate
CHC	: Carcinome Hépato-Cellulaire
dGTP	: désoxyGuanosine TriPhosphate
eIF	: eukaryotic Initiation Factor
EPO	: Erythropoïétine
FDA	: Food and Drug Administration
GAGs	: GlycosAminoGlycanes
GDP	: Guanosine DiPhosphate
GGT	: Gamma Glutamyl Transpeptidase
gp	: glycoprotéine
GTP	: Guanosine TriPhosphate
HLA	: Human Leucocyte Antigen = antigènes des leucocytes humains
HnRNP	: RiboNucléoProtéine Hétérogène nucléaire L
HOMA-IR	: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance = modèle d'évaluation homéostatique d'insulinorésistance
HPLC	: High Performance Liquid Chromatography = chromatographie liquide haute performance
hVAP-A	: human Vesicle-Associated Protein A
HVR	: Région Hypervariable
IFN	: Interféron
IL	: InterLeukine

IMC	: Indice de Masse Corporel
IRES	: Internal Ribosomal Entry Site = site interne d'entrée du ribosome
ISGs	: Interferon Stimulated Genes
IV	: Intraveineuse
LDL	: Low Density Lipoprotein = lipoprotéine de basse densité
MUI	: Millions d'Unité Internationale
NC	: Non Codante
NS	: Non Structurale
ORF	: Open Reading Frame = cadre de lecture ouvert
p1NS1	: protéine 1 associée à NS1
PBH	: Ponction Biopsie Hépatique
PBP2	: Poly(rC) Binding Protein 2
PCR	: Polymerase Chain Reaction = réaction en chaîne par polymérase
PEG	: PolyEthylène Glycol
PKA	: Protéine Kinase A
PKR	: Protéine Kinase R
PTBP	: Polypyrimidine Tract-Binding Protéine
rASGP	: récepteur aux Asiaglycoprotéines
RE	: Réticulum Endoplasmique
RT-PCR	: Reverse Transcriptase – Polymerase Chain Reaction
RVP	: Réponse Virologique Prolongée
RVR	: Réponse Virologique Rapide
RVS	: Réponse Virologique Soutenue
SR-BI	: Récepteur Scavenger B de type I
STAT-C	: Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C
TGF B	: Transforming Growth Factor B = facteur de croissance transformant B
TLR	: Toll Like Receptor
TNFα	: Tumor Necrosis Factor α = facteur de nécrose tumorale α
VHB	: Virus de l'Hépatite B
VHC	: Virus de l'Hépatite C
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC), en touchant plus de 170 millions de personnes à travers le monde, représente un véritable problème de santé publique. Même si le pic de l'épidémie virale C est maintenant passé grâce aux mesures de prévention, il reste à faire face, à moyen terme, aux complications de l'infection, cirrhose et carcinome hépatocellulaire (CHC), dont l'incidence va probablement continuer d'augmenter dans les dix à vingt prochaines années.

Le traitement de l'hépatite C chronique repose, pour l'instant, sur une bithérapie associant l'interféron alfa pégylé et la ribavirine. Même si cette association permet une éradication virale chez près de 80% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, pour ceux infectés par un VHC de génotype 1 ou 4, moins d'un patient sur deux obtiendra une réponse virologique soutenue (RVS) définie par un ARN du VHC indétectable après 24 semaines de suivi post-thérapeutique. Afin d'augmenter les chances de guérison, une optimisation thérapeutique est nécessaire. Cette optimisation repose sur l'identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement permettant une individualisation de la stratégie thérapeutique à chaque patient, sur l'analyse des facteurs favorisant l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux et sur le développement de nouvelles molécules plus performantes.

La réussite du traitement est en partie liée au comportement du patient face à son traitement. L'irruption de cette maladie très souvent asymptomatique, nécessite la prise régulière de médicaments sur une longue période (24 à 48 semaines ou plus), et est accompagnée d'effets indésirables impactant fortement sur la qualité de vie des patients (asthénie, troubles neuropsychologiques...), ce qui rend difficile l'adhésion du patient à la stratégie thérapeutique proposée. Une approche multi-professionnelle est nécessaire afin d'envisager les différentes dimensions de la personne face à la maladie et à ses traitements et favoriser ainsi l'adhésion thérapeutique. La mise à jour des connaissances des soignants et l'harmonisation des informations qu'ils donnent aux patients tout au long de leurs parcours de soins (hôpital et ville), sont des critères fondamentaux de l'optimisation de la prise en charge des patients traités pour une hépatite C. L'amélioration des connaissances des facteurs prédictifs de réponse au traitement permet aux hépatologues d'adapter plus

finement la stratégie thérapeutique à chaque patient. Ces informations spécifiques doivent aussi être connues des autres soignants (pharmaciens, infirmières...) afin qu'ils puissent personnaliser et optimiser la prise en charge de chaque patient (validation de la stratégie, gestion des effets indésirables, suivi de l'évolution clinique, biologique et virale) et leur donner une information claire et précise. Le pharmacien, de par son acte de dispensation mensuelle des médicaments prescrits sur l'ordonnance, a une place de choix au sein du parcours de soins, lui permettant un suivi régulier des patients traités. Il pourra non seulement informer et soutenir le patient durant le traitement mais aussi alerter l'hépatologue afin d'envisager au plus vite une adaptation de la stratégie thérapeutique si elle s'avère nécessaire.

Face à l'apport considérable, dans la prise en charge des patients traités pour une hépatite C, d'une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse au traitement pour chaque patient, l'objectif de ce travail a été de réaliser une étude rétrospective au sein du service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Grenoble afin d'identifier ces facteurs prédictifs auprès des patients traités et suivis d'octobre 2005 à juin 2010. Dans un premier temps, une partie théorique est présentée : virus de l'hépatite C, physiopathologie de l'infection virale, stratégies thérapeutiques disponibles et nouvelles perspectives de traitement. Puis, la méthodologie de l'étude et les résultats seront présentés, suivis d'une discussion sur l'apport de ces données pour les soignants en pratique clinique et pour les patients en termes d'optimisation et de personnalisation de leur prise en charge.

1. Virus de l'hépatite C et physiopathologie de l'infection virale

1.1. Caractéristiques du virus

1.1.1. Particule virale ^[1]

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des *Flaviviridae*, du genre *Hepacivirus*. Cette famille regroupe les flavivirus, tels que les virus de la fièvre jaune, de la dengue ou de l'encéphalite japonaise, mais aussi les pestivirus et les virus des hépatites G.

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Son génome est constitué d'un ARN (acide ribonucléique) monocaténaire de polarité positive. L'ARN viral est contenu dans une capside protéique à symétrie icosaédrique. Cette capside est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les protéines virales spécifiques E1 et E2 organisées en complexes dimériques.

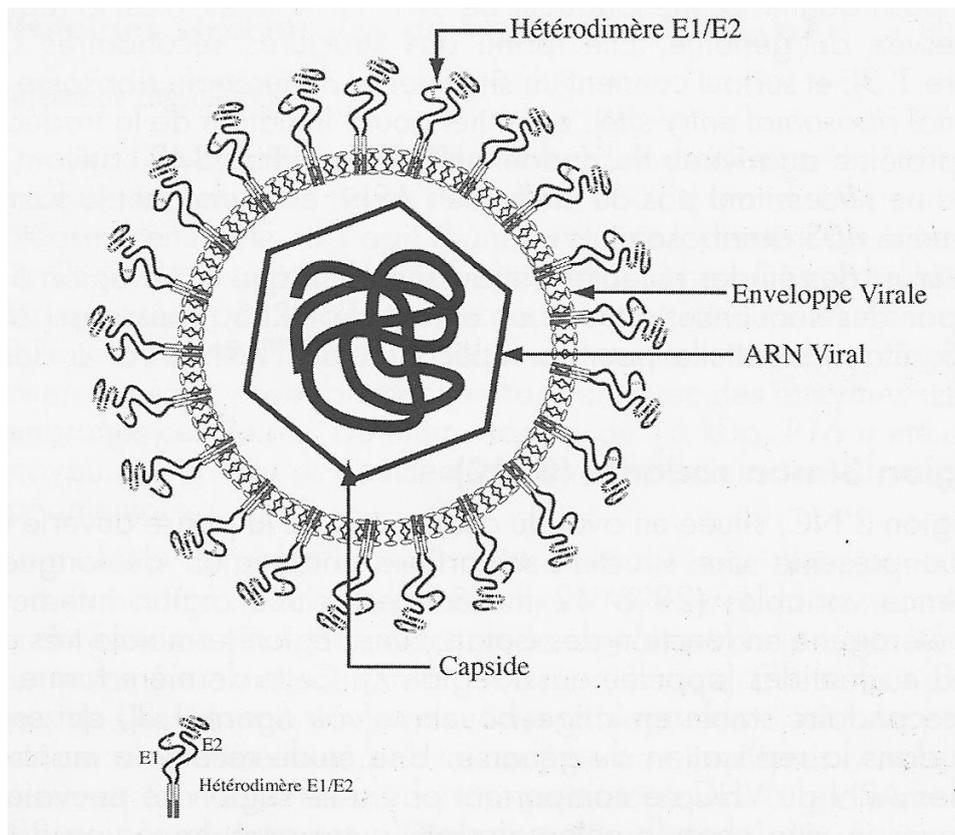


Figure 1 : Structure schématique de la particule virale VHC ^[1].

1.1.2. Génome viral^[2, 3, 4]

Le génome du VHC fut cloné pour la première fois en 1989. Il est constitué d'un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, d'une taille de 9600 nucléotides environ, et se divise en 4 parties. Les régions non codantes situées aux extrémités 5' et 3' du génome encadrent une phase de lecture qui code pour une polyprotéine de 3000 acides aminés environ. Chaque région a des fonctions ou porte des éléments essentiels à la multiplication du virus.

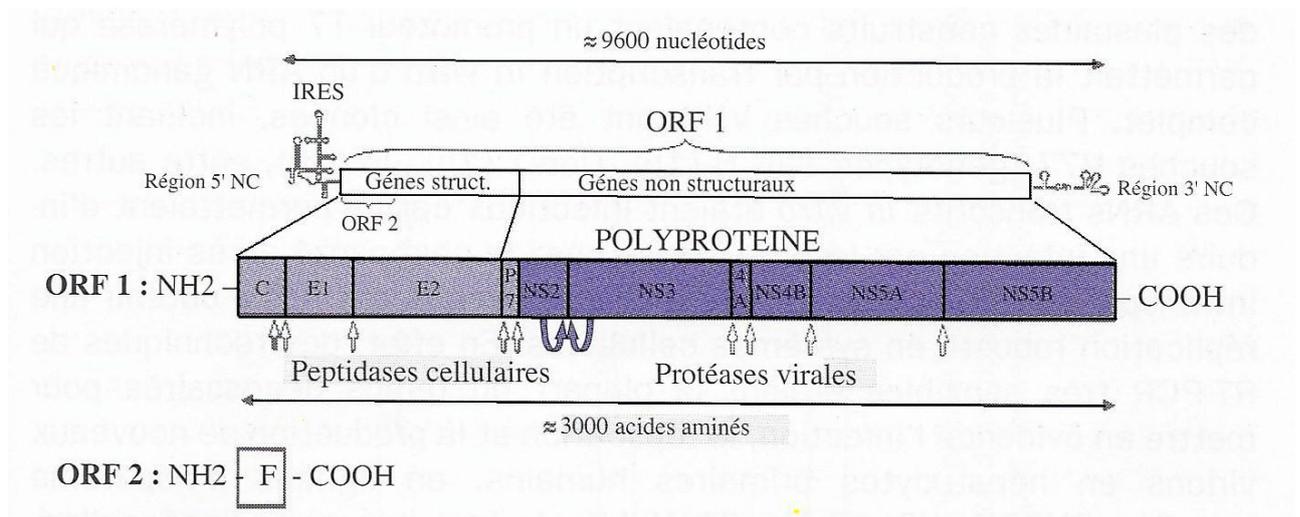


Figure 2 : Organisation génomique du VHC^[4].

1.1.2.1. Région 5' Non Codante (5'NC)

L'extrémité 5' du génome viral, dénommée région 5' non codante, n'est pas traduite. C'est la région la plus conservée du génome, elle comprend 341 nucléotides et forme des structures secondaires complexes formées de tiges et de boucles. Cette région contient un site interne d'entrée du ribosome (ou IRES : Internal Ribosomal Entry Site) essentiel pour l'initiation de la traduction de la polyprotéine, et un signal d'encapsidation indispensable à la formation de la nucléocapside virale. Cette région joue donc un rôle essentiel dans la traduction et la réplication du virus.

1.1.2.2. Cadre de lecture ORF1 (Open Reading Frame)

Le cadre principal, nommé ORF1, code pour une polyprotéine de 3010 acides aminés. Pendant une phase de maturation, celle-ci est clivée par des protéases cellulaires et virales et donne naissance à 10 protéines. En N-terminal, on retrouve les protéines structurales avec la capsid core et les protéines de l'enveloppe : les glycoprotéines E1 (gpE1) et E2 (gpE2), et une protéine appelée p7. En C-terminal, on retrouve les six protéines non structurales (NS) : NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B qui assurent les fonctions enzymatiques essentielles à la réplication du virus (activités protéase, hélicase et réplicase).

1.1.2.3. Cadre de lecture ORF2

Le deuxième cadre, appelé ORF2, code pour une onzième protéine qui est issue d'un décalage du cadre de lecture dans la région codant pour la capsid. Elle n'a pas de fonction connue et se nomme protéine F ou ARFP.

1.1.2.4. Région 3' Non Codante

La région 3'NC permet l'initiation de la synthèse du brin négatif de l'ARN viral et régule également la traduction de l'ORF1. Elle comprend trois régions successives, de 5' en 3' :

- Une région non traduite d'environ 30 nucléotides, formant 2 tiges-boucles de longueur et de séquence variable d'une souche virale à l'autre.
- Une queue poly-U/UC hétérogène en fonction des isolats (de 30 à 150 nucléotides).
- Une région terminale très conservée de 98 nucléotides (appelée aussi région X) formant une structure secondaire stable avec 3 tiges-boucles.

La queue poly-U/UC et la région X sont essentielles à la réplication du virus *in vivo*.

1.1.3. Protéines virales [1, 2, 3, 4, 5]

Toutes les protéines virales issues de la maturation de la polyprotéine sont intimement liées au réticulum endoplasmique (RE) où elles sont localisées. Certaines sont ancrées à la membrane du RE, d'autres sont seulement apposées à sa surface selon une certaine topologie.

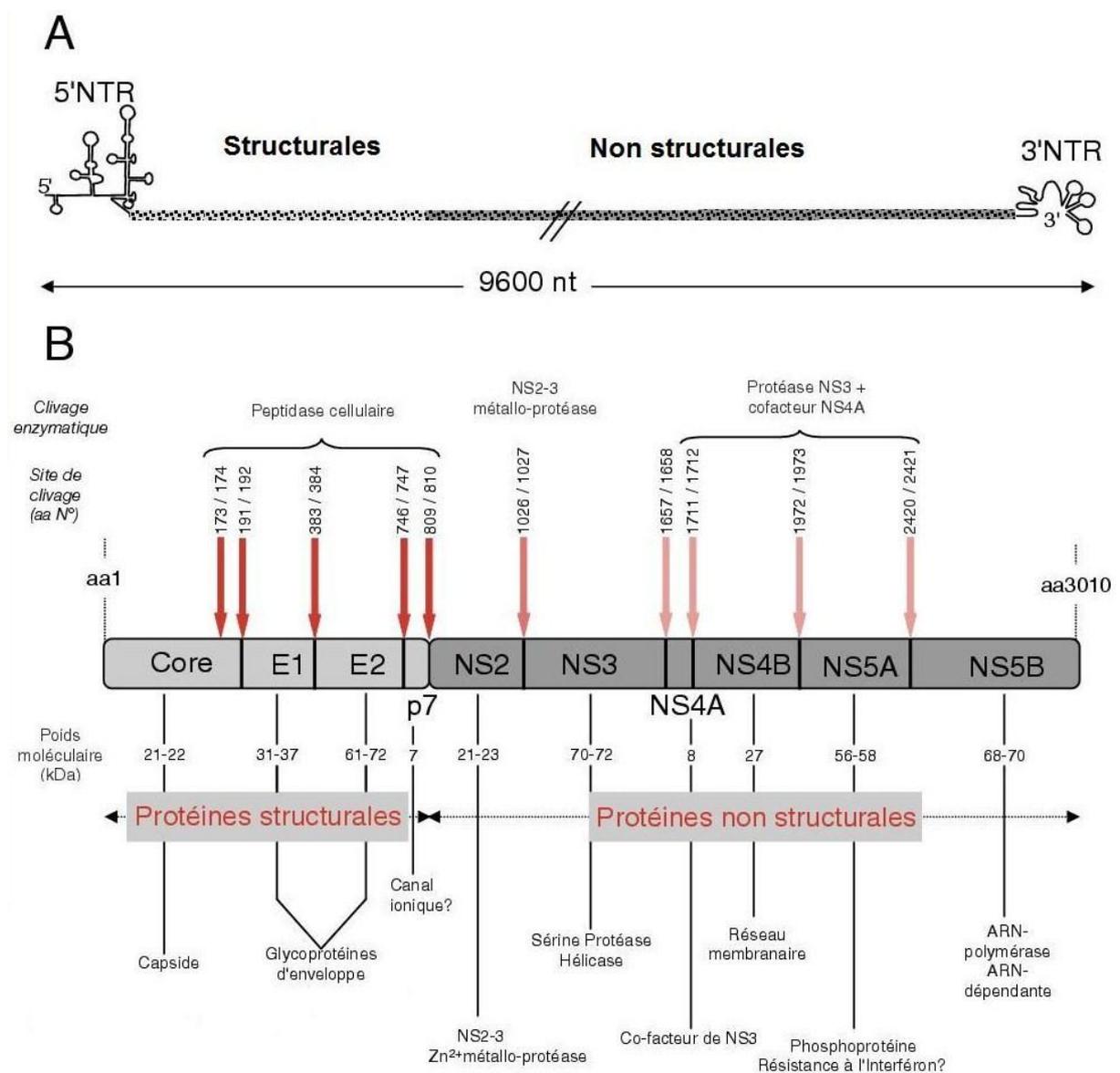


Figure 3 : Organisation génomique et protéique du virus de l'hépatite C [5].

A : Organisation du génome du VHC

B : Maturation de la polyprotéine

1.1.3.1. Protéines structurales du virus

1.1.3.1.1. La protéine de capsid

La protéine de capsid est le premier produit de clivage de l'extrémité N-terminale de la polyprotéine sous l'action de protéases cellulaires. Il s'agit d'une protéine fortement basique de 21 kDa (p21) avec des régions très hydrophobes. La p21 est la forme prédominante et la forme mature de la protéine core. Sa fonction principale est de former la nucléocapsid après interaction avec le génome viral et auto-assemblage. La p23 est la forme immature et a trois domaines : un N-terminale hydrophile D1, un C-terminale hydrophobe D2, et les 20 derniers acides aminés (en aval de E1) qui serviraient de peptide signal. Le D1 est responsable de l'attachement à l'ARN et de la localisation nucléaire de la p23. Le D2 est responsable de sa liaison aux membranes du RE, aux membranes mitochondriales et à des gouttelettes lipidiques.

La protéine de capsid est la sous-unité de base qui, par multimérisation, forme la nucléocapsid virale. Elle fixe l'ARN viral, permettant l'encapsidation du génome viral, et a une action de régulation de la traduction en s'associant notamment aux sous-unités 60S du ribosome. Elle se fixe aux glycoprotéines de l'enveloppe virale pour l'assemblage des virions.

La protéine C est aussi capable de se fixer à de très nombreuses protéines cellulaires et d'interagir avec de nombreuses fonctions biologiques. Elle jouerait un rôle important dans la pathogenèse en modifiant le métabolisme lipidique, en modulant certaines voies de signalisation, l'apoptose, ou encore l'expression de certains gènes. Elle participerait ainsi à la transformation cellulaire et au processus de cancérisation induit par le VHC.

1.1.3.1.2. Les protéines E1 et E2

Les protéines E1 et E2 sont les constituants majeurs de l'enveloppe du VHC et jouent un rôle important dans la morphogenèse et la virulence des virions infectieux. Elles résultent du clivage de la polyprotéine par des signal-peptidases. Les protéines E1 et E2 sont des glycoprotéines avec des domaines transmembranaires et des régions hypervariables (HVR) de poids moléculaire apparent de 31 kDa et 70 kDa respectivement. Elles sont capables de

s'associer entre elles par leur domaine transmembranaire en deux types d'hétérodimères stables, ce qui constitue une étape critique de la morphogénèse des virions. Les protéines E1 et E2 s'associent aussi aux autres protéines virales et participent ainsi à la régulation de la réplication virale. E2 serait capable de se lier à une boucle extracellulaire du CD81, protéine de la membrane cellulaire de la superfamille des tétraspanine, cette interaction jouerait un rôle dans l'internalisation du VHC dans les hépatocytes. Il a aussi été rapporté une interaction entre E2 et la PKR, protéine kinase associée aux ARN double-brin, induite par les interférons de type I. Il s'agirait d'un mécanisme d'échappement du virus aux défenses de l'hôte.

En terme de variation génétique, E2 représente la partie la plus variable du génome du VHC. Cette variabilité serait à la base de la diversité génétique du virus, mais aussi de la sélection de variants d'échappement au système immunitaire. Une région hypervariable de 34 acides aminés nommée HVR-1 a été décrite au sein de la séquence E2.

1.1.3.1.3. La protéine p7

La protéine p7 est une protéine membranaire fortement hydrophobe qui traverse la membrane du réticulum endoplasmique. Elle est capable de s'oligomériser pour former des canaux ioniques. La fonction de la protéine p7 est encore inconnue mais elle pourrait jouer un rôle dans l'assemblage des virions et dans le trafic transmembranaire.

1.1.3.2. Protéines non structurales du virus

1.1.3.2.1. La protéine NS2

La protéine NS2 est une protéine transmembranaire non structurale de 23 kDa associée à la membrane du réticulum endoplasmique dans les cellules infectées. Elle est étroitement associée aux protéines structurales. Sa liaison au domaine N-terminal de NS3 lui confère son activité de peptidase. Son rôle principal est de cliver NS2/NS3.

1.1.3.2.2. La protéine NS3

La protéine NS3 est une protéine hydrophile de 70 kDa. C'est l'une des protéines les plus étudiées du VHC. Lorsqu'elle est associée à la protéine NS2, elle constitue un complexe auto-protéase permettant le clivage entre NS2 et NS3. Dans sa région N-terminale, elle a une activité sérine protéase virale. Elle clive la polyprotéine en aval des sites suivants : NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A, et NS5A/NS5B, et produit donc les protéines virales matures. Son activité sérine protéase nécessite la liaison de NS3 avec son cofacteur NS4A. D'autre part, dans sa région C-terminale elle possède une activité NTPase et ARN hélicase. Ainsi, ces trois fonctions, protéase, hélicase et NTPase, portées par différents domaines de la protéine, confèrent à NS3 un rôle majeur dans la réplication du virus.

Il a également été décrit des interactions entre NS3 et la protéine kinase A (PKA). NS3 exercerait une régulation de la signalisation cellulaire AMP (adénosine monophosphate) cyclique dépendante via PKA, et pourrait influencer sur la survie et la prolifération de la cellule.

1.1.3.2.3. La protéine NS4A

La protéine NS4A est une protéine transmembranaire de 7 kDa ancrée dans la membrane du RE. C'est le cofacteur à l'activité sérine protéase de NS3 avec laquelle elle forme un complexe. Elle permet l'ancrage de NS3 à la membrane et régule la phosphorylation des protéines virales. La protéine NS4A semble également pouvoir inhiber la synthèse protéique cellulaire.

1.1.3.2.4. La protéine NS4B

La protéine NS4B est une petite protéine hydrophobe de 27 kDa avec 4 domaines transmembranaires ancrés à la membrane du RE et une extrémité N-terminale amphiphile sous forme de spirale. Elle sert d'ancrage au complexe de réplication et régulerait l'activité de la polymérase NS5B. De plus, comme NS4A, elle est capable de bloquer la synthèse protéique de certaines protéines de l'hôte.

1.1.3.2.5. La protéine NS5A

La protéine NS5A est une métalloprotéine à zinc phosphorylée. Elle semble réguler la réplication grâce à son extrémité N-terminale qui contient une hélice α amphiphile permettant la localisation des membranes périnucléaires et l'assemblage du complexe de réplication. La protéine NS5A serait capable d'interférer avec la fonction de PKR, tout comme E2, et jouerait un rôle dans l'inhibition de la réponse interféron endogène et dans la mauvaise réponse au traitement par les interférons exogènes.

1.1.3.2.6. La protéine NS5B

La protéine NS5B est une protéine cytosolique ancrée dans le RE par la partie C-terminale. C'est une protéine de 68 kDa qui présente une structure en main droite classique avec des « doigts » et un « pouce » définissant une « paume ». Il s'agit de l'ARN polymérase ARN-dépendante du VHC indispensable à la réplication du génome viral. L'interaction entre les doigts et les sous-domaines du pouce forme un site catalytique qui assure la synthèse des brins positifs et négatifs d'ARN viraux.

1.1.4. Variabilités génétiques ^[6]

Le génome du VHC est très variable. Cette variabilité génétique est associée à deux mécanismes moléculaires: les mutations ponctuelles et les recombinaisons génétiques.

L'ARN polymérase ARN-dépendante qui est responsable de la réplication du VHC, ne comporte pas d'activité de relecture ni de correction et accumule les erreurs au fur et à mesure des cycles de réplication (une erreur par copie du génome). Ainsi, de nombreuses mutations peuvent apparaître dans une souche virale. Ces mutations ponctuelles surviennent de façon aléatoire sur le génome et ont un impact variable sur le virus. Même si la survenue des mutations ponctuelles est régie par les lois du hasard, un ensemble de forces de sélection et notamment le système immunitaire et les contraintes structurales, opère une sélection non aléatoire des variants mutés. Les erreurs portent le plus souvent sur les protéines de l'enveloppe (E1 et E2) et la protéine NS5A, qui sont des protéines

directement soumises aux pressions immunitaires de l'hôte. A l'inverse, on a pu constater l'existence de régions plus conservées du génome telles que la partie 5' non codante et l'extrémité terminale de la partie 3' non codante qui contiennent des éléments essentiels à la réplication et à la traduction. Ces mutations ponctuelles sont à l'origine d'une distribution des virus en quasi-espèce.

La variabilité génétique du VHC est aussi due à la recombinaison génétique qui correspond à un échange de matériel génétique entre les souches virales. Cela présuppose la co-infection de cellules de l'hôte par différentes souches virales.

Cette variabilité est responsable de l'existence des six génotypes du VHC. Ceux-ci ont entre 65 et 80% d'homologie. Au sein d'un même génotype découlent différents sous-types de VHC ayant entre 80 et 90% d'homologie. Chaque hôte infecté présente plusieurs virus distincts, mais apparentés génétiquement car tous issus d'un même « virus mère ». Cette population virale est appelée quasi-espèce. Les six « types » de VHC se différencient au niveau de leur séquence nucléique et de la taille de leur génome. Au sein d'un même génotype, ces disparités se retrouvent le plus souvent au niveau de la région 3' NC tandis que l'ORF 1 est quasiment constante.

La répartition géographique des différents génotypes n'est pas uniforme. En effet, la fréquence d'un type de VHC varie suivant les régions du globe. Les VHC de types 1a, 1b, 2a, 2b et 3a sont présents sur l'ensemble des continents avec des prévalences variables d'une région à une autre, le type 1 étant largement majoritaire dans la plupart des régions. Les virus de type 3 sont présents en Inde. A côté de ces trois principaux génotypes, la répartition des types 4, 5 et 6 apparaît confinée à des régions particulières du globe. Le VHC de type 4 infecte principalement les populations d'Egypte, du Moyen-Orient et d'un grand nombre de pays d'Afrique centrale. Le type 5 est presque exclusivement retrouvé en Afrique du sud et les virus de type 6 sont essentiellement observés dans les populations d'Asie du sud-est. Dans les pays industrialisés, dont la France, les génotypes les plus fréquents sont les génotypes 1 (1a et 1b), 2 (2a, 2b, 2c) et 3 (3a). Certains génotypes sont associés aux modes de transmission. Le génotype 1b est associé aux transfusions tandis que les génotypes 1a et 3a sont associés à la toxicomanie intraveineuse.

La variabilité génétique du virus lui permet de s'adapter très facilement, ce qui est responsable, entre autres, des résistances au traitement. Il est également important de souligner que la notion de génotype viral est primordiale dans la prise en charge thérapeutique des patients puisque les taux de réponse virologique soutenue diffèrent selon les génotypes du VHC. En effet, dans les cas d'infection par le génotype 1, le taux de RVS n'approche que les 46 % alors qu'il est de 82% pour les génotypes 2 ou 3.

1.2. Cycle de réplication du VHC

Grâce aux nombreuses recherches menées sur le VHC, la structure du virus ainsi que son génome et les fonctions des protéines virales sont désormais bien connus. Cependant, les mécanismes de réplication du VHC ne sont pas encore totalement élucidés du fait de l'absence de système de culture cellulaire du virus. Néanmoins, la réplication du VHC peut être décrite en cinq étapes. Il s'agit d'un parasite intracellulaire obligatoire, il a donc recours à la machinerie cellulaire de l'hôte pour se multiplier.

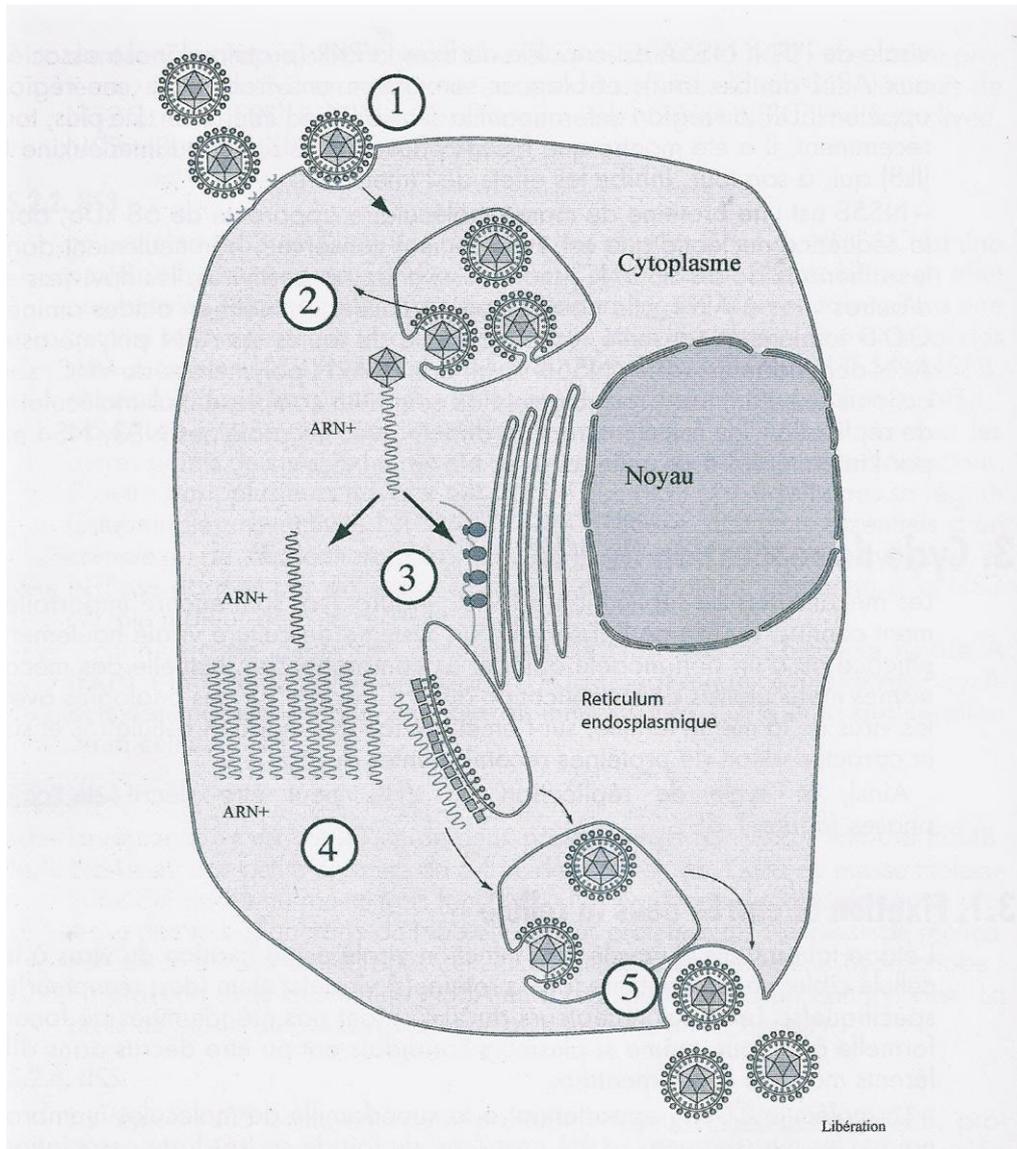


Figure 4 : Cycle de réplication du VHC ^[1].

- ① Fixation du virus.
- ② Entrée du virus dans la cellule cible et libération de l'ARN génomique.
- ③ Traduction de l'ARN génomique, apprêtement de la polyprotéine traduite et formation du complexe de réplication associé aux membranes intracellulaires.
- ④ Réplication de l'ARN génomique en brins négatifs intermédiaires et synthèse de novo d'ARN génomique positif.
- ⑤ Assemblage et sécrétion des virions.

1.2.1. Fixation et entrée dans la cellule ^[1, 7]

La fixation du virus à la cellule cible constitue la première étape du cycle de réplication virale. Ceci met en jeu les protéines structurales E1 et E2 du VHC et de nombreux récepteurs à la surface des cellules cibles. Certains de ces récepteurs cellulaires ont été identifiés : la molécule CD81 qui appartient à la superfamille des tétraspanines et qui se trouve à la surface de nombreux types cellulaires comme les hépatocytes et les lymphocytes B ; les récepteurs des LDL (Low Density Lipoprotein) qui feraient fonction de récepteurs spécifiques et permettraient l'entrée du virus associé aux lipoprotéines dans la cellule ; les récepteurs GAGs (Glycosaminoglycanes) qui sont ubiquitaires et sont un site d'attachement pour le virus qui serait ensuite transféré sur un récepteur de haute affinité ; le récepteur Scavenger B de type I (SR-BI) ; Claudin-1 qui est une protéine appartenant à la famille des « Claudin » et qui semble intervenir après l'interaction de la particule virale avec le CD81 ; DC-SIGN (ou CD 209) qui est une molécule d'adhésion intercellulaire spécifique des cellules dendritiques ; L-SIGN (ou ICAM-3 ou CD 209L) qui est également une molécule d'adhésion intercellulaire mais cette fois spécifique du foie et des nodules lymphatiques ; et le récepteur aux Asiaglycoprotéines (rASGP) qui serait un intermédiaire à la liaison et à l'internalisation des protéines de structure du VHC.

L'attachement du virus sur la cellule hôte se fait par un complexe récepteur formé par plusieurs récepteurs cellulaires spécifiques cités ci-dessus, mais seules les glycoprotéines E1 et E2 du virus sont impliquées dans l'entrée virale. L'attachement serait amorcé via l'interaction d'E2 avec un ou plusieurs récepteurs de la surface cellulaire. La zone d'interaction d'E2 correspondrait à HVR1. Celle-ci serait formée de résidus chargés positivement et donc interagirait avec des résidus chargés négativement à la surface cellulaire. Cette région de base jouerait un rôle dans la reconnaissance de la cellule hôte et dans son attachement. Les rGAG serviraient de site initial d'attachement du VHC avant son transfert vers d'autres molécules de surface de plus grande affinité. Quant à la tétraspanine CD81, elle semble capable de fixer spécifiquement la glycoprotéine d'enveloppe E2 *in vitro*.

Après son attachement, l'entrée du virion dans la cellule hôte semblerait se faire par un mécanisme d'endocytose clathrine-dépendante. La nucléocapside est ensuite libérée

dans le cytoplasme suite à un processus de fusion et se désassemble. Cette décapsidation virale libère ainsi un ARN de polarité positive dans le cytoplasme de la cellule hôte.

1.2.2. Traduction de l'ARN viral ^[1, 3, 7, 8]

Une fois dans le cytoplasme, l'ARN génomique libéré sert d'ARN messager (ARNm) et est directement traduit en une grande polyprotéine. En effet, la synthèse des protéines virales commence par la traduction du cadre de lecture ouvert qui donne naissance à une polyprotéine précurseur viral unique.

De nombreux acteurs viraux et cellulaires sont impliqués dans la traduction du VHC. Les acteurs viraux sont l'IRES, le domaine I de la région 5'NC, la région 3'NC et les protéines NS4A et NS5B. Les acteurs cellulaires sont les protéines PTBP (Polypyrimidine tract-binding protéine), HnRNP (ribonucléoprotéine hétérogène nucléaire L), La (Autoantigène), PBP2 (Poly (rC) binding protéine 2) et p1NS1 (protéine 1 associée à NS1), qui interagissent avec la région 5'NC et les facteurs eIF2 (eukaryotic Initiation Factor 2), eIF3, eIF5B, la sous-unité 40S et l'ARN de transfert (ARNt) qui sont impliqués dans la formation du ribosome fonctionnel.

La traduction est initiée grâce à l'IRES au niveau du codon AUG en position 342, dans la région 5'NC, où se fixent les sous-unités 40S des ribosomes. Le facteur d'initiation de la traduction 3 (eIF3) se fixe à la fois à l'IRES et à la sous-unité ribosomique 40S pour former un complexe ternaire. A ce complexe ternaire se joignent l'eIF2, l'ARNt qui se fixe au niveau du site P de la sous-unité 40S, et le GTP (Guanosine triphosphate). Tous ces éléments réunis forment le complexe 48S appareillé au niveau du codon d'initiation de la traduction de l'ARNm. Après l'hydrolyse du GTP, le facteur eIF2 se libère de l'ARNt initiateur et quitte donc le complexe. Une seconde hydrolyse du GDP (guanosine diphosphate) impliquant le facteur d'initiation eIF5B permet alors à la sous-unité 60S de rejoindre le complexe, formant le ribosome fonctionnel 80S. C'est ce ribosome qui amorce la traduction de la polyprotéine.

Cette étape de traduction a lieu dans le réticulum endoplasmique rugueux. La polyprotéine précurseur formée est ensuite clivée par des protéases cellulaires et virales et donne naissance aux protéines virales fonctionnelles.

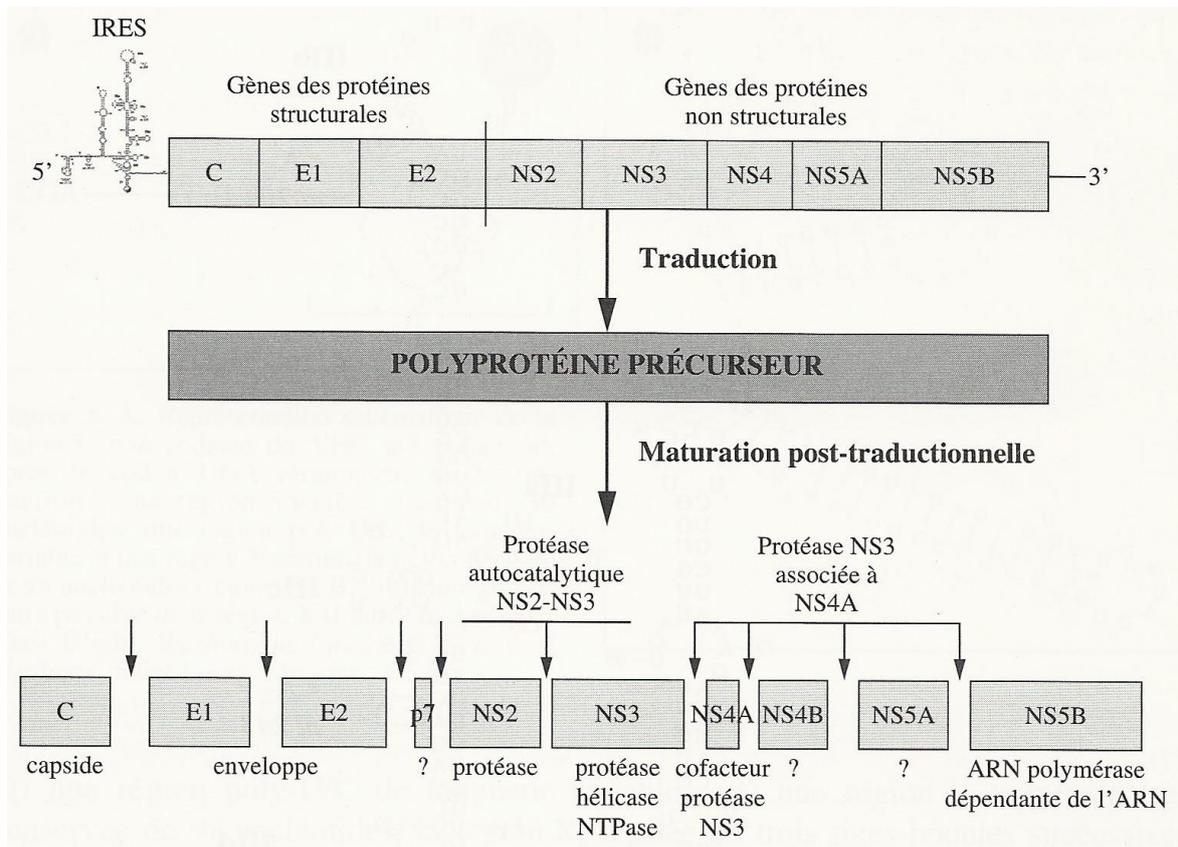


Figure 5 : Structure du génome du VHC, traduction du cadre de lecture ouvert et maturation post-traductionnelle conduisant à la libération des protéines virales structurales (capside, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B) ^[3].

Les protéines structurales sont clivées par une signal-peptidase cellulaire située dans la lumière du réticulum endoplasmique. Il s'agit des clivages C/E1, E1/E2, E2/p7 et p7/NS2. Concernant la protéine de capsid, tout d'abord il y a formation d'une forme immature de la protéine core (p23) puis un autre clivage aboutit à la forme mature (p21). La signal-peptidase induit également un clivage à la jonction E1-E2, à l'extrémité C-terminale de E2 et entre p7/NS2 ce qui conduit à la forme libre de p7. E1 et E2 subissent ensuite des étapes de maturation successives (N-glycosylation, conformation et assemblage) pour aboutir aux glycoprotéines d'enveloppe matures fonctionnelles.

Les protéines non structurales sont clivées par des protéases virales, et la jonction NS2/NS3, par l'action autocatalytique de la protéase dépendante du zinc NS2-NS3. Cette enzyme assure aussi le clivage qui libère le cofacteur NS4A. La sérine protéase NS3 associée à son cofacteur NS4A assure quant à elle le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval : NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B ^[3, 8].

1.2.3. Réplication ^[1, 2, 7]

Les mécanismes de la réplication virale sont encore peu connus. Néanmoins, on sait qu'elle est sous la dépendance du complexe de réplication formé par l'assemblage de la protéine NS5B (ARN polymérase ARN dépendante) avec les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) et avec des protéines cellulaires de l'hôte.

De nombreux acteurs sont impliqués dans la réplication virale ^[7]. La protéine NS5B, qui est une ARN polymérase virale ARN-dépendante, joue un rôle clé dans ce processus. Elle permet la synthèse des brins négatifs intermédiaires de réplication, et des brins positifs néoformés. NS5A régule aussi la réplication, elle s'associe à des gouttelettes lipidiques riches en cholestérol qui dérivent des membranes intracellulaires et cette association semble essentielle à la formation du complexe de réplication. La protéine NS3 permet le déroulement des structures secondaires complexes par son activité hélicase, et facilite ainsi l'amorçage et l'élongation de la matrice ARN. NS4B sert d'ancrage au complexe de réplication et régulerait l'activité de la polymérase. D'autres acteurs viraux sont impliqués dans la réplication du VHC comme la région X de la région 3'NC, le domaine I de la région 5'NC et 5BSL3.2 de la région codant pour NS5B ^[7]. Plusieurs acteurs cellulaires sont également impliqués comme l'hVAP-A (human vesicle-associated protein A), les Lipids Rafts (sites d'ancrage lipidiques de la membrane cellulaire riche en cholestérol), la cyclophiline B, la PTBP et les micro-ARN.

Lors de l'infection par le VHC, un réarrangement des membranes cellulaires, nécessaire à la formation du complexe de réplication, a lieu. Un réseau constitué de structures membranaires et vésiculaires péri-nucléaires est formé grâce la protéine NS4B. Il s'agit d'un réseau riche en cholestérol et acides gras qui dérive de la membrane du RE. Le complexe de réplication se forme en s'associant à la membrane de ce réseau qui constitue le siège de la réplication virale ^[1, 2].

La réplication semble se faire en deux étapes catalysées par l'ARN polymérase ARN dépendante : elle synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome, ce brin sert ensuite de matrice pour la synthèse de nombreux brins d'ARN positifs qui seront encapsidés et enveloppés pour devenir les génomes des particules virales néoformées, ou qui serviront de nouveaux messagers pour la synthèse des protéines virales ^[1, 2].

1.2.4. Assemblage et sécrétion des virions ^[7]

Comme pour les autres étapes du cycle de réplication du VHC, les connaissances sur l'assemblage et la sécrétion des virions du VHC sont encore partielles du fait de l'absence de système de culture cellulaire productive. L'assemblage semble néanmoins être déclenché par l'interaction entre l'ARN génomique et la protéine de capsid. Les nucléocapsides ainsi formées pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement dans les membranes du réticulum endoplasmique et du Golgi. Les particules virales nouvellement produites semblent ensuite quitter la cellule hôte par exocytose. L'interaction des nucléocapsides formées avec le métabolisme cellulaire des lipides pourrait également jouer un rôle dans la maturation des virions. Cela expliquerait le fait que les virions VHC circulants soient fortement associés aux lipoprotéines.

1.3. L'hépatite C chronique

Une hépatite est une inflammation du foie entraînant une destruction plus ou moins importante des hépatocytes. Lorsque cette inflammation est récente on parle d'hépatite aiguë, si elle persiste au-delà de 6 mois, on parle d'hépatite chronique.

1.3.1. Epidémiologie de l'infection

Le virus de l'hépatite C demeure un véritable problème de santé publique. En effet, il infecte 170 millions de personnes dans le monde, soit 3% de la population mondiale, dont 3 à 4 millions de plus chaque année ^[9].

En France, la prévalence de l'hépatite C est de 0,8 %, soit près de 400 000 personnes porteuses d'anticorps anti-VHC et l'incidence est estimée à 5000 nouveaux cas par an ^[10].

Si le pic de l'épidémie virale C est maintenant passé grâce aux mesures de prévention, il reste à faire face, à moyen terme, aux complications de l'infection, cirrhose et carcinome hépato-cellulaire, dont l'incidence va probablement continuer d'augmenter dans les dix à vingt prochaines années.

Mode de transmission ^[2,11]

La transmission du VHC est essentiellement parentérale et résulte de la mise en contact direct du sang d'un sujet indemne avec le sang d'un sujet infecté. Jusqu'en 1990, les principales causes de propagation du VHC étaient la transfusion sanguine, l'exposition nosocomiale et l'usage de drogues intraveineuses. Depuis 1991, la recherche systématique d'anticorps anti-VHC lors des dons de sang et d'organes a considérablement diminué le risque d'hépatite post-transfusionnelle. Ce mode de contamination a quasiment disparu en France et désormais, le principal mode de contamination est l'usage de drogues intraveineuses. Ce mode de transmission s'est développé à la fin des années 1960 par le partage des seringues et du matériel nécessaire aux injections et serait actuellement à l'origine de 70 % des nouvelles contaminations. Loin derrière l'usage de drogues intraveineuses, la transmission nosocomiale est la deuxième cause la plus fréquente de contaminations. Le virus se transmet de malade à malade par l'intermédiaire de matériel souillé, mal désinfecté ou par l'intermédiaire du personnel soignant. D'autres modes de transmission existent mais ils restent mineurs. Il s'agit de l'exposition professionnelle, la transmission entre partenaires sexuels, la transmission périnatale, les pratiques à risques comme l'acupuncture, le piercing et les tatouages, et la transmission par partage d'ustensiles de toilette comme les rasoirs. Toute effraction cutanée ou manœuvre invasive constitue un mode de transmission potentiel. Cependant, dans 20 % des cas, les circonstances de contamination restent inconnues.

1.3.2. Pathogénie des lésions hépatiques ^[2]

Le virus de l'hépatite C infecte principalement les hépatocytes. Le foie étant un organe indispensable à de multiples fonctions de l'organisme, les complications sont nombreuses. L'apparition et l'évolution des lésions hépatiques ne sont pas liées au virus ni à l'intensité de la réplication virale car le VHC est très peu cytopathique. En revanche, la réponse immunitaire de l'hôte joue un rôle prépondérant dans l'évolution de la maladie. En effet, au niveau du foie, l'infection chronique se caractérise par une infiltration de lymphocytes et de macrophages formant des follicules dans l'espace porte. Cette accumulation de lymphocytes T CD4+ et cytotoxiques entraîne la production de cytokines

comme le TNF α (Tumor Necrosis Factor α) et l'IFN γ (interféron γ). Ces cytokines sont responsables de l'apoptose des hépatocytes, qu'ils soient infectés ou non. On a ainsi une diminution de la diffusion virale mais aussi une extension des lésions hépatiques. De plus, ces lésions nécrotiques s'accompagnent d'une inflammation portale et lobulaire. La maladie chronique se caractérise également par l'accumulation de gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme des hépatocytes. Cette stéatose hépatique semble liée à l'action toxique intracellulaire des protéines virales, notamment la protéine de capsid. Ainsi, même si l'agression hépatique résulte essentiellement de la réponse immunitaire de l'hôte, un aspect de la pathogenèse virale est lié à un effet direct du virus. Ces agressions aboutissent au développement d'une fibrose qui elle-même contribue à l'installation de la cirrhose.

1.3.3. Manifestations extra-hépatiques

Même si le virus de l'hépatite C est un virus hépatotrope, son tropisme ne se limite pas seulement au tissu hépatique. Il serait en effet capable d'infecter les lymphocytes B et T, de même que des cellules de la lignée monocytaire. Cela pourrait expliquer les nombreuses manifestations extra-hépatiques associées à l'infection chronique par le VHC et dont le mécanisme est essentiellement immunologique. Ces manifestations extra-hépatiques sont représentées essentiellement par les cryoglobulinémies mixtes pouvant être responsables d'un purpura, d'une néphropathie ou d'une neuropathie, mais d'autres manifestations extra-hépatiques ont également été décrites, avec un lien de causalité plus ou moins fort.

1.3.3.1. Manifestations extra-hépatiques certainement liées au VHC ^[2, 12]

➤ Cryoglobulinémie mixte

La cryoglobulinémie mixte est la manifestation ayant le grand niveau de preuve en faveur de l'association avec l'hépatite C. Les complexes cryoglobulinémiques sont des complexes immuns composés de protéines virales, d'immunoglobulines et de lipoprotéines. Ils sont présents dans le sérum, précipitent au froid et se resolubilisent lors du réchauffement. Il existe plusieurs types de cryoglobulines : les cryoglobulines de type I, II ou III. Seules celles de types II et III sont associées à l'hépatite C chronique. La cryoglobulinémie mixte est

détectée chez 40 à 80 % des patients, mais elle est généralement asymptomatique : seulement 1 à 5 % des patients en présentent le syndrome clinique avec arthralgies, syndrome de Raynaud et purpura des membres inférieurs. Les dépôts de ces complexes au niveau des petits vaisseaux conduisent au développement de vascularites systémiques et de glomérulonéphrites membrano-prolifératives. Ces symptômes disparaissent avec l'éradication du VHC.

➔ Asthénie

L'asthénie est le symptôme majeur de l'hépatite C chronique. Elle semble être due aux cytokines produites au cours de l'infection. Elle est retrouvée chez 35 à 67% des patients.

➔ Glomérulonéphrites membrano-prolifératives

80 à 90% des glomérulonéphrites membrano-prolifératives sont d'origine cryoglobulinémique. Elle est présente chez 4 à 6% des patients. Il s'agit d'une néphropathie d'évolution chronique entrecoupée d'épisodes aigus mais généralement bien contrôlés par l'utilisation de corticoïdes ou du traitement antiviral par interféron alpha.

➔ Porphyries cutanées tardives

La porphyrie cutanée tardive est une anomalie rare du métabolisme caractérisée par une réduction de l'activité de l'enzyme uroporphyrinogène décarboxylase. Cela conduit à une augmentation des porphyrines sanguines et cutanées. La porphyrie cutanée tardive se traduit essentiellement par une hyperfragilité cutanée et une photosensibilité, et se retrouve dans 3 à 5% des patients atteints d'hépatite C chronique.

➔ Production d'auto-anticorps

L'infection induit une production importante de certains auto-anticorps : les anticorps antinucléaires, antimuscle lisse, antithyroglobuline et anticardioline. Leur production est le plus souvent sans conséquences cliniques.

➔ Syndrome sec

Il s'agit d'un symptôme relativement fréquent au niveau buccal ou oculaire. Un syndrome sec salivaire est décrit chez les malades infectés par le VHC avec une prévalence de 0 à 19%.

1.3.3.2. Manifestations extra-hépatiques probablement liées au VHC

D'autres manifestations extra-hépatiques semblent liées à l'infection par le VHC mais le lien de causalité n'a pas été totalement établi. Parmi elles, le lymphome de faible malignité (essentiellement les lymphomes malins non hodgkiniens de type B), retrouvé dans 5 à 35% des patients porteurs du virus. Des arthralgies et des myalgies sont également fréquentes. Le prurit est une des manifestations cutanées les plus observées, surtout en cas de maladie évoluée et sous traitement antiviral. De nombreuses hypothèses sur le lien entre virus et thrombopénie auto-immune ont également été suggérées mais aucune n'a été prouvée. Elle serait présente chez 10 à 15% des patients. Des troubles cognitifs et affectifs sont souvent décrits, ils seraient liés à une action directe du VHC sur le système nerveux central, mais la connaissance de la maladie peut aggraver le risque de survenue de ces troubles. Deux types de vascularites sont associés au VHC : les vascularites d'origine cryoglobulinémique et la périartérite noueuse. Quant à la neuropathie périphérique non spécifique, elle est essentiellement due à la présence de comorbidités.

1.3.3.3. Manifestations extra-hépatiques fortuites

D'autres manifestations extra-hépatiques tels que le lupus systémique, la dermatopolymyosite, la polyarthrite non rhumatoïde, l'ulcère cornéen de Mooren, la fibrose pulmonaire, la leuco-encéphalite multifocale progressive, la polyradioculonévrite chronique, l'érythème noueux et le diabète non insulino-dépendant ont été rapportées mais le lien de cause à effet avec le VHC n'a pas été prouvé.

1.3.4. Histoire naturelle de l'infection ^[13, 14, 15, 16]

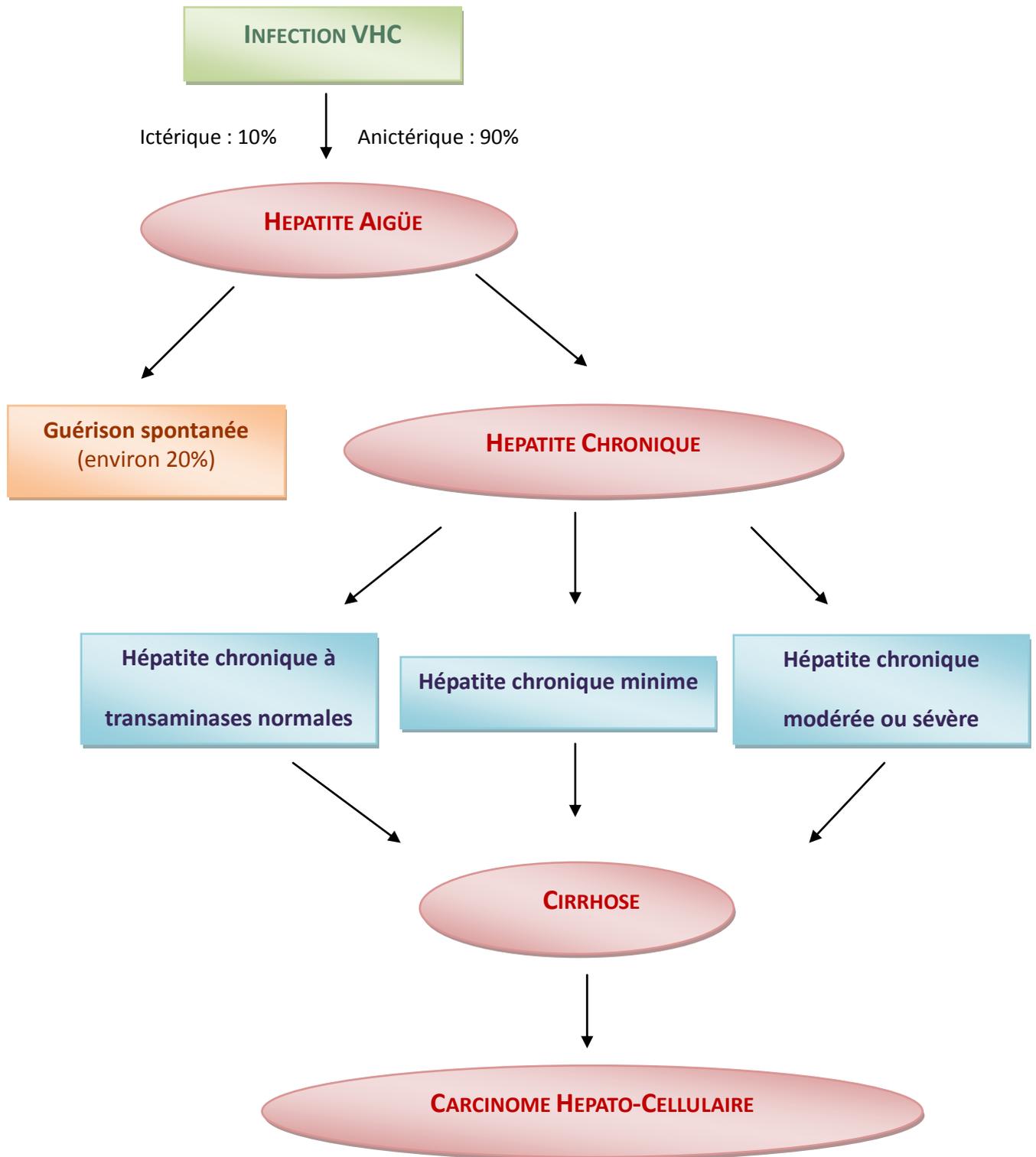


Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection virale C.

1.3.4.1. L'infection aiguë ^[16]

La contamination par le VHC est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après un délai d'incubation de 30 à 100 jours. Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral. Celui-ci est détectable dans le sérum une à trois semaines après la contamination. En revanche, l'augmentation des transaminases sériques survient au-delà du 15^{ème} jour et elles sont souvent supérieures à 10 fois la normale. Les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination. Cette séroconversion est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë qui est souvent fortuit et parfois fait à un stade tardif de la maladie. L'infection aiguë par le VHC est cliniquement inapparente dans la plupart des cas, seuls 10% des patients présentent des symptômes cliniques 2 à 12 semaines après la contamination. La forme symptomatique se caractérise par un ictère, une asthénie, des nausées, des vomissements, des myalgies, de la fièvre et des douleurs de l'hypocondre droit. La guérison de l'infection aiguë est définie par la disparition spontanée de détection de l'ARN du VHC, il devient indétectable dans un délai médian de 19 mois et le demeure ultérieurement. Néanmoins, dans 80 % des cas le patient ne guérit pas spontanément et l'hépatite devient chronique.

1.3.4.2. L'infection chronique ^[13, 14]

L'infection chronique est définie par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après l'hépatite aiguë. Les mutations apparues lors de la réplication du virus lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire. Suite à l'agression virale, il se développe une réaction inflammatoire chronique, on parle d'hépatite chronique active. Ceci entraîne le développement d'une fibrose pouvant aboutir à la cirrhose généralement plusieurs décennies après la contamination. Le passage à la chronicité semble dépendre de plusieurs facteurs, il est plus élevé chez les patients âgés, les hommes, les sujets de race noire et les sujets ayant un déficit immunitaire. Il semblerait par ailleurs que la réponse immunitaire cellulaire, en particulier de type Th1 et cytotoxique, soit plus marquée chez les sujets évoluant vers la guérison. En cas de passage à la chronicité, les transaminases peuvent se normaliser ou rester discrètement ou modérément élevées, cependant, l'ARN viral reste détectable malgré une négativation transitoire dans certains cas.

On peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C : l'hépatite chronique avec transaminases normales, l'hépatite chronique minime et l'hépatite chronique modérée ou sévère.

1.3.4.2.1. Hépatite chronique à transaminases normales

Environ 25% des patients porteurs chronique du VHC ont des transaminases normales de manière persistante malgré la présence d'ARN viral détectable par PCR (Polymerase Chain Reaction) dans le sérum. Ces sujets n'ont habituellement aucun symptôme mais 80% des sujets ont des lésions histologiques d'hépatite chronique et seulement 20% ont un foie normal. Chez ces patients, le pronostic paraît favorable, mais l'évolution à long terme est mal connue et une surveillance des transaminases deux fois par an est recommandée.

1.3.4.2.2. Hépatite chronique C minime

Dans ce groupe de patients, l'ARN viral est détectable dans le sérum par PCR et les transaminases sont très modérément élevées. C'est la biopsie hépatique qui permet de définir le caractère minime de l'hépatite chronique. En effet, dans ce groupe de patients, elle montre des lésions d'activités et de fibroses minimales. Avec le score Métavir (*Annexe 1*), le score de fibrose est F0 ou F1 et le score d'activité A0 ou A1. L'hépatite chronique C minime est la forme la plus fréquente chez les malades jeunes, et en particulier chez les femmes. Les patients de ce groupe sont généralement asymptomatiques mais la fatigue reste le symptôme le plus fréquent. L'hépatite chronique C minime semble évoluer très lentement et le risque de développement d'une cirrhose est très faible à court et moyen terme.

1.3.4.2.3. Hépatite chronique modérée ou sévère

Le groupe de patients atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère représente environ 50% des patients atteints d'hépatite chronique C avec des transaminases élevées. Comme pour l'hépatite chronique C minime, c'est la biopsie hépatique qui permet de définir la sévérité de l'infection. Les patients avec un score de fibrose F2, F3 ou F4 et/ou un score d'activité A2 ou A3 avec le score Métavir, appartiennent à ce groupe. Bien que la

maladie hépatique soit plus sévère, les patients sont là encore généralement asymptomatiques. Outre la fatigue, des douleurs articulaires et musculaires sont souvent évoquées ainsi que de la dépression et de l'anxiété. Cette forme d'hépatite chronique C est plus fréquente et progresse plus vite chez les patients âgés, chez les hommes et chez les patients ayant un cofacteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire. La sévérité de la maladie peut être évaluée par l'augmentation de la γ -glutamyl-transpeptidase, de la ferritine ou des immunoglobulines et par une thrombopénie. Chez les patients atteints d'hépatite C chronique modérée ou sévère, le risque d'évolution vers la cirrhose, à court et à long terme, est élevé et justifie l'indication d'un traitement.

Les patients infectés de manière chronique par le VHC sont exposés à deux complications majeures : la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

1.3.4.3. La cirrhose ^[15]

Pour réagir contre l'agression virale, le foie met en place un mécanisme de défense qui vise initialement à limiter l'extension de la réaction inflammatoire, il s'agit de la fibrogenèse. C'est un processus dynamique, réactionnel et précoce, caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire. Au début, la fibrogenèse est un processus physiologique bénéfique pour l'organisme puisqu'elle fait partie intégrante de la cicatrisation et perdure tant que le virus est présent dans le foie. Or, elle s'accompagne du remodelage de la matrice extracellulaire existante, ce qui aboutit à la destruction de la matrice extracellulaire normale et à son remplacement par une matrice extracellulaire pathologique. Ainsi, lors d'infection chronique, la fibrogenèse se prolonge et devient pathologique. La fibrose est la conséquence de ce processus. Elle se caractérise par un dépôt anarchique et en excès de matrice extracellulaire qui perturbe l'architecture du tissu hépatique. L'extension de cette fibrose va entraver le bon fonctionnement du foie notamment en perturbant les échanges entre les cellules et le sang ainsi que les connexions vasculaires.

Plusieurs facteurs influencent le mode de progression de la fibrose hépatique notamment l'âge du patient, son sexe, sa consommation d'alcool, son système immunitaire, sa stéatose et certains facteurs génétiques. La vitesse de progression de la fibrose est

beaucoup plus rapide en cas de contamination après 40 ans, chez les hommes, et en cas de stéatose, d'immunodépression ou de consommation d'alcool supérieure à 50g par jour. Enfin, certains polymorphismes génétiques sont associés à l'évolution de la maladie.

Après plusieurs années d'évolution, cette fibrose hépatique aboutit à un stade ultime : la cirrhose, dont la définition est histologique. C'est une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle, évolutive ou non, qui désorganise l'architecture lobaire normale et aboutit à la formation de nodule. Elle est définie par un score Métavir ou de F4. Le diagnostic est fait sur la biopsie hépatique, on retrouve des bandes de tissu fibreux qui isolent des nodules hépatocytaires de régénération. La sévérité de la cirrhose est évaluée grâce à la classification de Child-Pugh. On estime qu'environ 20% des patients présentant une hépatite C chronique développeront une cirrhose en 20 ans. Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. L'examen clinique, les tests biologiques et l'échographie hépatique peuvent être normaux mais parfois on retrouve une hépatomégalie, des signes d'hypertension portale ou des symptômes cutanés d'insuffisance hépatocellulaire. La mortalité due à l'hépatite C est surtout liée aux complications qui surviennent à ce stade, et qui définissent la décompensation de la cirrhose. Il s'agit de l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique, l'association des deux qui aboutit à la décompensation ascitique, et le carcinome hépatocellulaire. Les signes cliniques de cette décompensation sont une ascite, un ictère, une encéphalopathie hépatique ou une hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes.

1.3.4.4. Le carcinome hépato-cellulaire

L'incidence du CHC chez les patients ayant une cirrhose liée à une hépatite C chronique est de l'ordre de 3 à 10% par an. Cette incidence élevée justifie un dépistage systématique par une échographie hépatique et un dosage de l'alphafoetoprotéine tous les 6 mois. Après une première décompensation, l'incidence de décès est de 10% par an avec une survie à 5 ans inférieure à 50%. En France, la cirrhose décompensée et le CHC liés au VHC représentent la deuxième cause de transplantation hépatique après la cirrhose alcoolique. Le rôle carcinogène direct du VHC est controversé mais il semblerait que la protéine de capside pourrait participer au processus de cancérisation.

2. Traitement actuel de l'hépatite C chronique.

Une infection par le virus de l'hépatite C est très peu symptomatique. Or, au cours de l'infection chronique, l'installation de la fibrose hépatique peut évoluer jusqu'à la cirrhose et conduire au carcinome hépatocellulaire. L'infection par le VHC a donc un impact important sur la morbi-mortalité des patients. L'objectif du traitement est d'obtenir une éradication virale permettant la guérison de l'infection, mais aussi de prévenir, de stabiliser, voire de faire régresser les lésions de fibrose hépatique. De plus, même si l'hépatite C chronique est généralement peu symptomatique, la fatigue chronique ainsi que les manifestations extra-hépatiques peuvent être pesantes pour le patient. Un autre objectif du traitement est donc d'améliorer la qualité de vie de ces patients.

Le traitement de l'hépatite C chronique était initialement limité à l'interféron alpha en monothérapie mais moins de 20% des patients établissaient une réponse virologique durable. Aujourd'hui, il repose sur l'association de deux molécules : l'Interféron alpha pégylé (Pegasys® et ViraferonPeg®) et la Ribavirine (Copegus® et Rebetol®), ce qui a permis d'augmenter considérablement la réponse virologique soutenue.

2.1 Mécanisme d'action des molécules

2.1.1 Mécanisme d'action de l'interféron (IFN) [2, 17, 18, 19, 20]

L'interféron a été mis en évidence en 1957 par Isaacs et Lindenmann pour ses propriétés antivirales. Les interférons sont des cytokines endogènes secrétées en réponse à de nombreux stimuli, notamment les infections virales. On en distingue deux types : les interférons de type I, qui regroupent l'interféron α sécrété principalement par les leucocytes et l'interféron β sécrété par les fibroblastes ; et les interférons de type II qui regroupent l'interféron γ sécrété principalement par les lymphocytes T activés. Récemment un troisième groupe a été ajouté: les interférons de type III ou λ . Ils diffèrent par leurs caractéristiques physico-chimiques, structurales, antigéniques et par leur origine cellulaire. Chaque catégorie d'interféron peut comprendre plusieurs sous-types. Il a par exemple été mis en évidence au moins 20 sous-types au sein de la classe des interférons alpha [17, 18].

Les deux IFN α ayant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour le traitement de l'hépatite C chronique sont les IFN α 2a et α 2b. Ils diffèrent par la position de leur acide aminé en position 23. Afin d'améliorer leurs propriétés pharmacodynamiques, les interférons alpha standards sont désormais conjugués à un résidu chimiquement inerte de polyéthylène glycol (PEG). On obtient ainsi de l'interféron alpha pégylé. Cette pégylation permet de diminuer la clairance rénale de l'interféron et d'aboutir à une augmentation importante de sa demi-vie. La concentration plasmatique d'interféron est ainsi prolongée, permettant l'administration du traitement en une injection par semaine. Les deux interférons alpha commercialisés sont le ViraferonPeg[®] (IFN α -2b pégylé) et le Pegasys[®] (IFN α -2a pégylé). Ils sont administrés une fois par semaine par voie sous-cutanée à la dose de 180 μ g pour l'IFN α -2a et de 1,5 μ g/kg pour l'IFN α -2b. Les différentes actions biologiques de l'interféron ainsi que leur induction sont sous la dépendance de mécanismes biochimiques et cellulaires complexes [19, 20].

Dans l'hépatite C chronique, l'interféron alpha agit par différents mécanismes : une activité antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative.

2.1.1.1 Activité antivirale

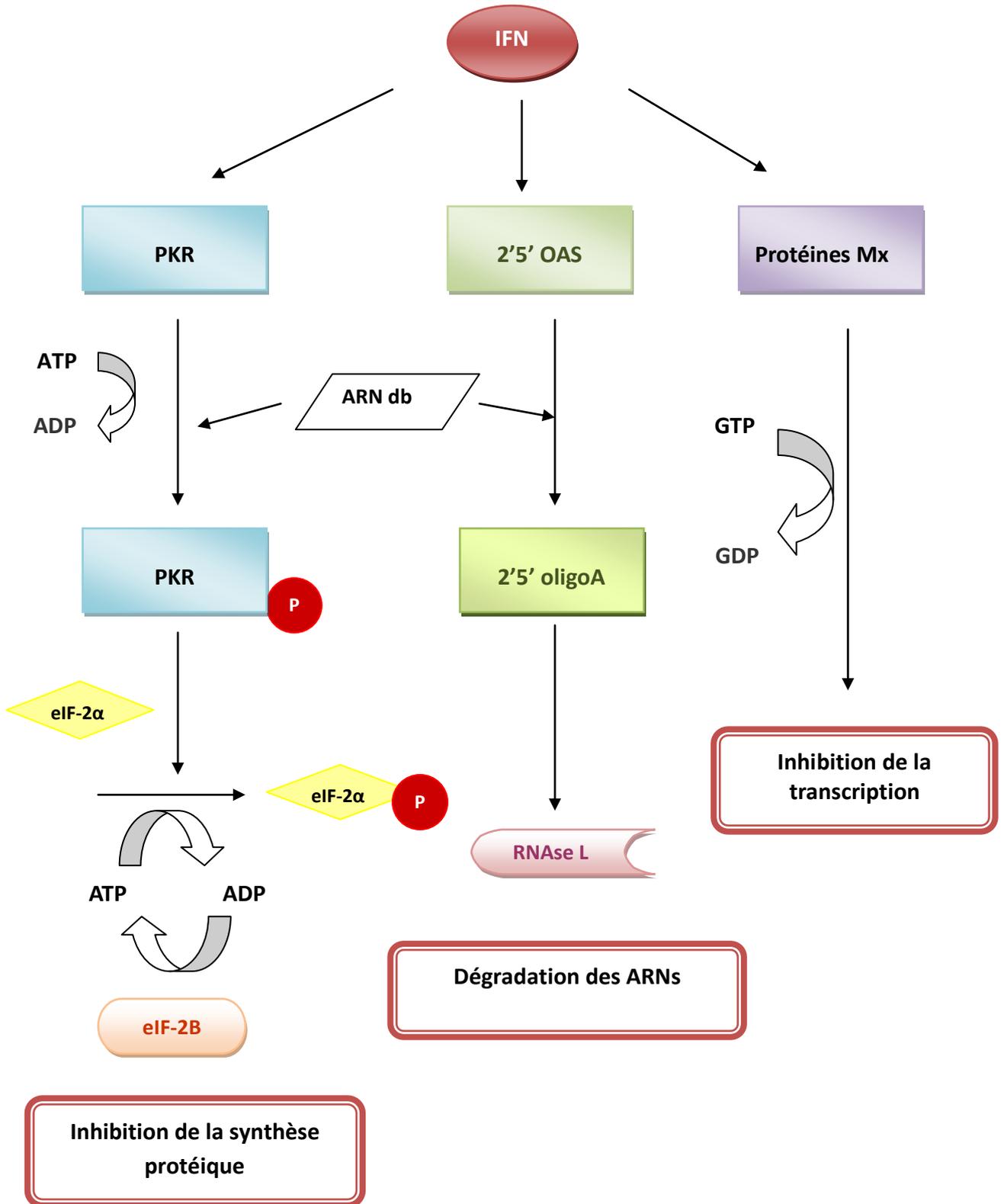


Figure 7 : Protéines effectrices du système IFN.

Après une infection virale, les interférons sont sécrétés et exercent leur effet sur des cellules cibles, en agissant sur des récepteurs membranaires spécifiques. La liaison interféron-récepteur entraîne la transcription de différents gènes et la synthèse de différentes protéines effectrices, dont la protéine kinase dépendante de l'ARN double brin (PKR), le système 2',5' oligo adénylate synthétase/RNase L, et certaines formes de protéines Mx. L'activation de ces voies enzymatiques entraîne une inhibition non spécifique de la réplication virale en inhibant la synthèse des protéines.

La stimulation cellulaire par l'IFN augmente l'expression de la PKR. La PKR monomérique inactive est phosphorylée et homodimérisée après contact avec un ARN double brin. Elle est ainsi activée et permet de phosphoryler l'eIF2 α et de bloquer la synthèse protéique virale et cellulaire.

L'expression de la 2'5' oligoadénylate synthétase (2'5'OAS) augmente après stimulation cellulaire par l'interféron. Elle est activée par contact avec un ARN bicaténaire, puis polymérise de l'ATP (adénosine triphosphate) en 2'hydroxy 5'phosphate oligoadénylate (2'5'oligoA) qui active la RNase L. Celle-ci dégrade les ARN cellulaires et viraux, d'où une diminution de la multiplication cellulaire et virale.

Les protéines Mx sont des GTPase (superfamille des dynamines) produites en réponse aux IFN α/β . Le mécanisme d'action de ces protéines n'est pas encore totalement élucidé mais passerait vraisemblablement par la séquestration de facteurs viraux nécessaires à la réplication. Elles empêcheraient le transport de la nucléocapside vers le noyau au niveau cytoplasmique, et bloqueraient la transcription des ARNm viraux au niveau nucléaire.

2.1.1.2 Activité immunomodulatrice

Associés aux mécanismes d'inhibition directe de la réplication virale, les interférons exercent une action antivirale du fait de leurs propriétés immunomodulatrices. L'IFN α est un promoteur de l'immunité cellulaire Th1, il favorise la différenciation Th1 par rapport à la Th2, la réponse Th1 étant plus efficace pour combattre le VHC. L'IFN α est ainsi capable de moduler la sécrétion cytokinique des lymphocytes CD4, en stimulant en particulier les cytokines Th1 (IL2 (interleukine 2), IFN γ). L'IFN α stimule l'expression des antigènes HLA

(Human Leucocyte Antigen) de classe I en surface des cellules hépatiques infectées. Elles sont alors mieux reconnues par les lymphocytes T cytotoxiques, les cellules Natural Killer, les cellules dendritiques et les macrophages. De plus, l'IFN α pourrait avoir une activité anti-inflammatoire propre par le biais de l'inhibition de la production périphérique d'IL-1, d'IL-8 et de TNF α et par la stimulation de la production d'IL-10.

2.1.1.3 Activité antiproliférative

L'IFN α a également une activité antiproliférative en prolongeant les étapes du cycle cellulaire des cellules tumorales. Il inhibe l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans les mécanismes anormaux de prolifération cellulaire. D'autre part, l'IFN α pourrait diminuer le risque de développement d'un CHC du fait de son action anti-fibrosante pouvant amener une amélioration histologique, même chez les patients n'ayant pas d'effet antiviral. Cet effet antifibrosant pourrait être lié à une inhibition du TGF B (Transforming Growth Factor B).

L'interféron cible ainsi les principaux facteurs de risque de progression de la maladie.

2.1.2 Mécanisme d'action de la ribavirine ^[2, 19, 21, 22]

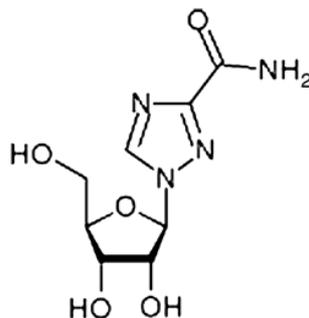


Figure 8 : Structure chimique de la ribavirine.

La ribavirine est un analogue nucléosidique montrant des propriétés antivirales *in vitro* vis-à-vis de nombreux virus. Il s'agit plus précisément d'un analogue de la guanosine synthétique, dont le mécanisme d'action reste en partie non élucidé. Néanmoins, plusieurs

hypothèses sur le mécanisme d'action *in vivo* de cette molécule sont avancées pour expliquer son activité anti-VHC :

- La ribavirine inhiberait l'inosine monophosphate deshydrogénase qui régule les stocks cellulaires de GTP et de dGTP (désoxyguanosine triphosphate) indispensable à la réplication virale,
- elle bloquerait également l'ARN polymérase virale, exerçant ainsi un effet d'inhibition sélective sur la réplication virale,
- elle aurait par ailleurs une action immunomodulatrice en favorisant la réponse T auxiliaire de type Th1 aux dépens de la réponse Th2,
- des modifications du cycle cellulaire ont été mises en évidence avec des retards de progression vers la phase S,
- la ribavirine aurait également une action indirecte en induisant des mutations virales létales pour le VHC.

In vivo, l'activité antivirale directe de la ribavirine sur le VHC reste modeste et transitoire. Cependant, la ribavirine potentialise l'effet antiviral de l'INF α . La particularité de cette molécule réside donc dans une synergie d'action majeure en association avec l'interféron.

La ribavirine est administrée par voie orale en deux prises quotidiennes à 12h d'intervalle. Sa biodisponibilité étant augmentée par la prise d'un repas riche en graisses, afin d'obtenir des concentrations plasmatiques optimales il est donc recommandé de prendre la ribavirine pendant un repas. Il existe deux spécialités commercialisées : le Rebetol[®] (gélules à 200mg ou solution buvable dosée à 40mg/ml) qui s'administre en association avec l'IFN pégylé α -2b et le Copegus[®] (comprimés pelliculés à 200 ou 400mg) qui s'administre avec l'IFN pégylé α -2a. La posologie de ribavirine dépend du génotype viral et du poids du patient, elle se situe entre 800 mg et 1200 mg/j. Sa biodisponibilité est très variable d'un patient à l'autre, rendant difficile l'ajustement posologique à une dose efficace et bien tolérée. Il a été démontré que la concentration de ribavirine était faiblement corrélée à la dose administrée même après ajustement de la dose au poids corporel du patient. La ribavirine s'accumule progressivement dans le plasma jusqu'à atteindre un état

d'équilibre à environ quatre semaines de traitement. Les données empiriques obtenues à partir de deux essais cliniques suggèrent que la dose quotidienne totale de ribavirine, surtout pendant les trois premiers mois de traitement, serait prédictive d'une réponse virologique soutenue (RVS). Il semble qu'une diminution de sa posologie, surtout au cours des 3 premiers mois de traitement, s'accompagne d'une perte significative d'efficacité, tout au moins chez les patients de génotype 1 avec charge virale élevée ^[21]. D'autre part, une corrélation entre la concentration de ribavirine et le taux de RVS semble exister. En effet, des études rétrospectives ont montré que la concentration plasmatique de ribavirine à la 12^{ème} et à la 24^{ème} semaine de traitement des patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4, était significativement supérieure chez les patients ayant obtenu une RVS. Une surveillance de la ribavirinémie pourrait donc être un moyen d'améliorer l'efficacité du traitement en ajustant la posologie à chaque patient ^[21]. La ribavirine est éliminée par filtration rénale, plusieurs études ont donc étudié l'importance de la fonction rénale pour le maintien d'une concentration sérique appropriée. Les résultats de ces études tendent à recommander une adaptation de la dose de ribavirine à la clairance à la créatinine plutôt qu'au poids corporel des patients ^[21].

2.2 Indications thérapeutiques ^[23, 24, 25]

Le traitement s'adresse aux patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHC authentifiée par la présence de l'ARN viral dans le sérum. Les indications d'une thérapie antivirale reposent sur l'évaluation des lésions histologiques hépatiques. Une indication thérapeutique n'est théoriquement retenue que lorsqu'il existe une atteinte hépatique significative qui se caractérise par un score de fibrose selon Métavir \geq F2. Cependant, on tient également compte des facteurs virologiques (génotype et charge virale) et des facteurs individuels (altération de la qualité de vie, âge, comorbidités, sévérité de la maladie hépatique, manifestations extra-hépatiques) qui permettent de préciser les chances de succès du traitement antiviral et les risques de celui-ci.

Patients atteints d'hépatite chronique minime :

Les patients qui présentent des lésions d'hépatite minime, caractérisées par un score de fibrose à F0 ou F1, ne représentent donc pas une indication thérapeutique systématique et une surveillance peut leur être proposée. En l'absence de facteurs aggravants (obésité, consommation excessive d'alcool, co-infection VHC-VIH (Virus de l'immunodéficience Humaine)), l'évolutivité est faible et le bénéfice à long terme du traitement n'est pas établi. Une simple surveillance sans traitement est donc dans ce cas le plus souvent recommandée. Cependant, dans certains cas, lorsque les chances de succès thérapeutique sont élevées (infection par un virus de génotype 2 ou 3) et que les risques du traitement paraissent faibles (absence de comorbidités, sujet jeune), une indication thérapeutique peut être retenue même lorsqu'il existe des lésions minimales. De même, l'existence de manifestations extra-hépatiques ou une forte demande du patient peuvent faire envisager un traitement.

Patients atteints d'hépatite chronique modérée ou sévère :

La présence d'une hépatite chronique au stade F2 ou F3 de fibrose est une indication reconnue du traitement, quel que soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire. Cependant, l'existence de comorbidités faisant craindre une toxicité importante du traitement et des chances de succès très faibles (âge élevé, pathologie cardio-vasculaire ou psychiatrique associée) peut conduire à récuser l'indication thérapeutique.

Patients atteints de cirrhose :

Chez les patients atteints de cirrhose (score Métavir F4), le but du traitement n'est pas seulement d'aboutir à une réponse virologique soutenue, mais aussi de stabiliser la maladie et d'éviter les complications évolutives de la cirrhose dont le CHC. En l'absence de réponse virologique, un traitement d'entretien par IFN peut être proposé pour essayer de ralentir la progression de la maladie. En revanche, le traitement antiviral est contre-indiqué en cas de cirrhose décompensée en raison de la toxicité élevée de l'interféron.

Décisions thérapeutiques en fonction des facteurs individuels ^[25]:

La consommation excessive d'alcool diminue l'efficacité du traitement antiviral, sa tolérance et son observance. C'est pourquoi il est recommandé de tenter d'obtenir un arrêt ou une réduction maximale de cette consommation pendant au moins 6 mois avant de débiter le traitement.

Chez les usagers de drogue, les indications thérapeutiques doivent être larges du fait de la plus grande fréquence des facteurs de réponse virologique favorable (le diagnostic et la prise en charge se font en général à un âge plus jeune, la durée de l'infection est plus courte, l'atteinte histologique est le plus souvent minime et la prévalence du génotype 3 est forte). En revanche, une prise en charge par une équipe pluridisciplinaire doit être mise en place avant le traitement afin d'évaluer la stabilité psychologique, relationnelle et sociale et la nécessité d'une surveillance psychologique.

Chez les patients ayant une maladie psychiatrique, il semble raisonnable de ne proposer un traitement anti-VHC qu'à titre exceptionnel en raison du risque d'apparition ou d'aggravation d'une manifestation psychiatrique grave.

En cas de co-infection VHC-VIH, l'indication du traitement de l'infection liée au VHC est principalement fonction des résultats de la PBH (Ponction Biopsie Hépatique) mais en cas d'immunodépression, le traitement anti-VHC n'est pas la priorité.

Chez l'insuffisant rénal non dialysé, l'IFN et la ribavirine sont habituellement contre-indiqués. Chez le dialysé, la ribavirine est contre-indiquée mais un traitement par l'IFN peut être proposé. Il est justifié de traiter l'infection virale C avant d'envisager une transplantation rénale qui contre-indique l'utilisation de l'IFN.

Chez les personnes âgées, les comorbidités liées au vieillissement doivent être prises en compte dans la décision thérapeutique, d'autant plus que la tolérance est moins bonne.

En conclusion, un traitement doit être débuté lorsqu'un patient présente une fibrose F2, F3 ou F4. La décision de traitement fait cependant partie d'un processus d'évaluation individualisé, basé sur la volonté du patient, son âge, la gravité des lésions hépatiques, la présence de comorbidités et les probabilités de réponse au traitement.

2.3 Résultats

2.3.1 Les différents profils de réponse ^[24]

Différents types de réponse au traitement ont été définis par les conférences de consensus. La réponse virologique est évaluée durant le traitement, à la fin de celui-ci et 24 semaines après la fin du traitement. Elle repose sur la recherche d'ARN viral C par des techniques de *reverse transcriptase-polymerase chain reaction* (RT-PCR) qualitatives ou quantitatives sensibles.

Les différents profils de réponse sont définis comme suit :

- Une réponse virologique prolongée ou soutenue (RVS) se caractérise par un ARN viral C indétectable à la fin du traitement et 6 mois après l'arrêt de celui-ci. En effet, plusieurs études ont montré que lorsque l'ARN viral C restait indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement, les risques de rechute virologique tardive devenaient très faibles et n'excédaient pas 5% au cours de périodes de suivi de 4 à 7 ans ^[24].
- Une réponse partielle, lors d'une diminution significative de la charge virale sous traitement, sans négativation.
- Un échappement, si l'ARN-VHC devient indétectable en cours du traitement mais se positive à nouveau avant la fin de celui-ci.
- Une rechute lors d'une négativation de l'ARN-VHC sous traitement et à la fin de celui-ci, avec repositivation durant le suivi post-thérapeutique de 24 semaines.
- Une non-réponse si l'ARN-VHC reste détectable en fin de traitement.

D'autres situations sont également observées sous traitement, comme la réponse biochimique qui se caractérise par une normalisation des transaminases sans réponse virologique, ou la réponse histologique qui est appréciée par une amélioration des scores d'activité et de fibrose à la fin du suivi post-thérapeutique. Cette réponse histologique est un important critère de jugement du bénéfice du traitement ^[24].

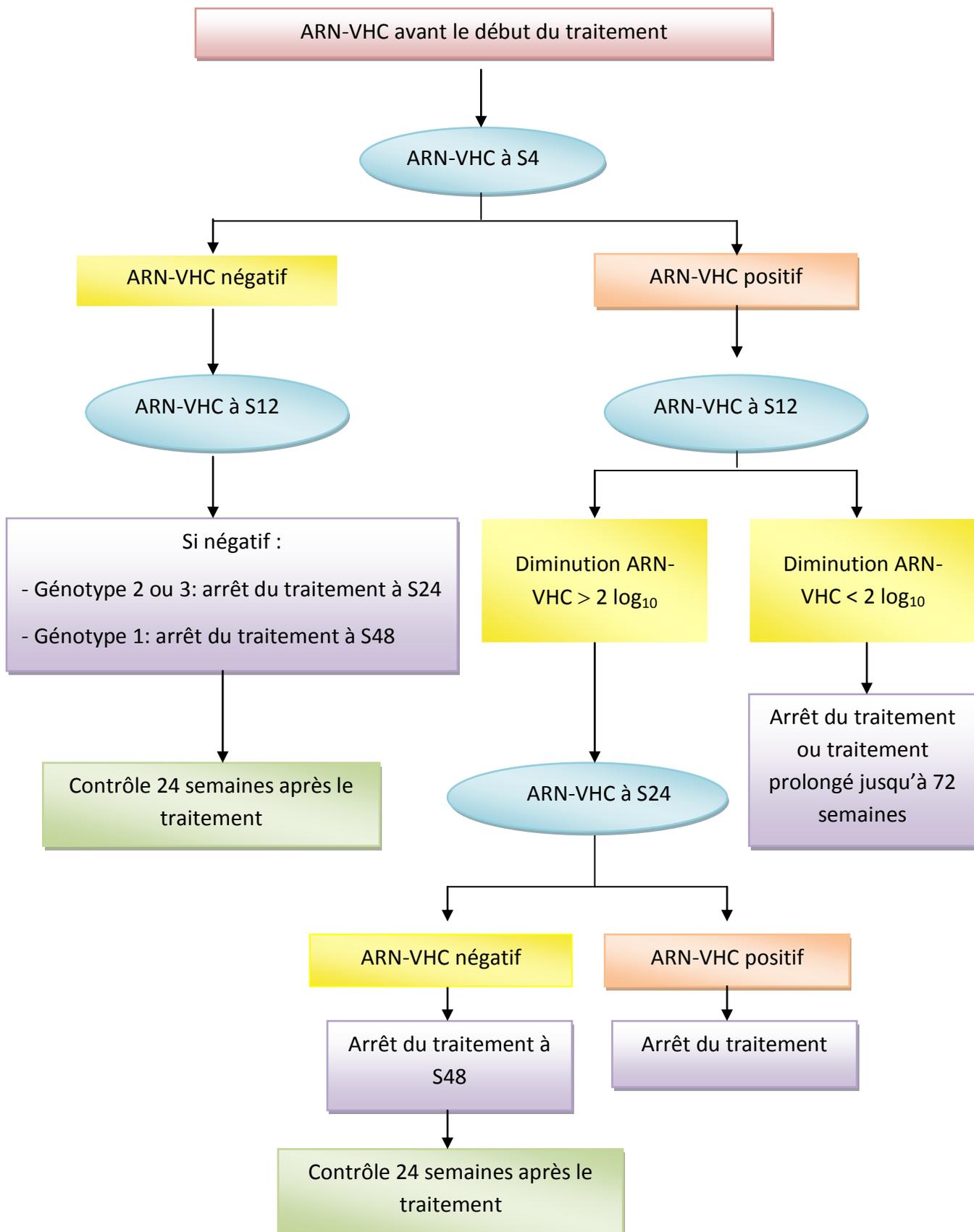


Figure 9 : Algorithme de traitement de l'hépatite C ^[23].

La durée de traitement préconisée varie en fonction du génotype. Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6, la durée de traitement proposée est de 48 semaines. Une évaluation de la charge virale est réalisée avant le début du traitement et à la 12^{ème} semaine. Si une réponse virologique précoce est obtenue (diminution ≥ 2 log de la charge virale), le traitement est poursuivi jusqu'à la 24^{ème} semaine. Une recherche de l'ARN viral est effectuée à la 24^{ème} semaine et si l'ARN est négatif, le traitement est poursuivi jusqu'à la 48^{ème} semaine. En l'absence de réponse virologique précoce à S12 ou en cas de persistance d'un ARN VHC positif à S24, le traitement antiviral peut être interrompu si l'objectif de celui-ci est d'obtenir une réponse virologique. Chez les patients infectés par un virus de génotype 2 ou 3, le traitement est d'emblée proposé pour une période de 24 semaines, avec une évaluation virologique à la fin du traitement.

Une évaluation de la réponse virologique dès la 4^{ème} semaine de traitement est également recommandée puisque c'est un puissant facteur prédictif de réponse au traitement, elle permettrait de réduire la durée de traitement chez certains patients répondant précocement.

2.3.2 Efficacité du traitement

Deux types d'interféron pégylé différant par leurs propriétés pharmacocinétiques et chimiques, ont été développés. Les deux ont montré une efficacité significativement supérieure par rapport aux interférons non pégylés dans de nombreuses études cliniques.

2.3.2.1 Etude de Manns *et al* (2001) ^[26]

Il s'agissait d'un essai randomisé comparant le peginterféron alfa-2b associé à la ribavirine et l'interféron alfa-2b associé à la ribavirine. Cette étude a été réalisée afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de ces traitements et d'identifier des facteurs prédictifs de réponse au traitement par peginterféron alfa-2b. Elle comportait 3 groupes de patients : le premier groupe recevait de l'interféron alfa-2b (3 MUI (Million Unité International) trois fois par semaine) associé à de la ribavirine (1000 à 1200 mg/j), le deuxième groupe recevait l'association du peginterféron alfa-2b à la dose de 1,5 μ g/kg une fois par semaine avec

800mg/j de ribavirine et le troisième groupe recevait du peginterféron alfa-2b à la dose de 1,5µg/kg par semaine pendant 4 semaines puis 0,5µg/kg par semaine et 1000 à 1200mg/j de ribavirine pendant une durée totale de traitement de 48 semaines.

Cette étude a montré que le taux de RVS était significativement plus élevé dans le groupe recevant le peginterféron alfa-2b à la dose de 1,5µg/kg (54%) que dans le groupe recevant le peginterféron à une dose plus faible ou celui recevant l'interféron (47% pour chacun de ces deux groupes). Le bénéfice du peginterféron alfa-2b à la dose de 1,5µg/kg était plus apparent pour les patients infectés par un VHC de génotype 1. En effet, les taux de RVS dans les 3 groupes étaient respectivement de 42%, 34% et 33%, alors que pour les patients infectés par virus un génotype 2 ou 3, le taux de RVS était d'environ 80% pour tous les groupes. La proportion de patients ayant rechuté à la fin du suivi était faible dans les trois groupes (18%, 16% et 14% respectivement). Dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée de peginterféron alfa-2b, 75% des patients ayant négativé leur charge virale pour la première fois à la 12^{ème} semaine de traitement ont obtenu une RVS, alors que seulement 32% de ceux ayant négativé leur charge virale pour la première fois à la 24^{ème} semaine de traitement ont obtenu une RVS. Parmi les patients qui ont négativé leur charge virale pour la première fois après la semaine 24 de traitement, très peu ont obtenu une RVS. Une réponse précoce au traitement est donc associée à une meilleure chance d'éradication virale. Dans les trois groupes, une amélioration des lésions histologiques a été observée chez 90% des patients répondeurs soutenus et chez 44% des patients non répondeurs. Les effets indésirables observés étaient similaires dans les trois groupes, mais les modifications de dose étaient plus fréquentes dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée de peginterféron [26].

En résumé, cette étude laisse suggérer que le traitement le plus efficace contre l'infection chronique par le VHC est l'association de la ribavirine avec le peginterféron alfa-2b à 1,5µg/kg/semaine.

2.3.2.2 Etude de Fried *et al* (2002) [27]

Cette étude a comparé l'efficacité et la tolérance de l'association peginterféron alfa-2a plus ribavirine, interféron alfa-2b plus ribavirine et peginterféron alfa-2a seul.

Les patients traités avec l'association peginterféron alfa-2a plus ribavirine ont obtenu un meilleur taux de réponse virologique à la fin du traitement que les patients traités avec l'association interféron alfa-2b plus ribavirine (69% *versus* 52%) ou avec l'association peginterféron alfa-2a plus placebo (69% *versus* 59%). Le taux de RVS était également significativement plus élevé dans le groupe ayant reçu le peginterféron alfa-2a associé à la ribavirine que dans celui ayant reçu l'interféron alfa-2b associé à la ribavirine (56% *versus* 44%) ou celui ayant reçu le peginterféron alfa-2a seul (56% *versus* 29%). Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, les taux de RVS étaient respectivement de 46%, 36% et 21% pour les trois groupes. Parmi les patients infectés par un virus de génotype 1 avec une forte charge virale ($> 2.10^6$ copies/ml), 41% de ceux ayant reçu le peginterféron alfa-2a associé à la ribavirine ont obtenu une RVS, contre 33% pour ceux ayant reçu l'interféron alfa-2b associé à la ribavirine. Pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, le taux de RVS était significativement plus élevé chez les patients traités avec l'association du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine que chez ceux traités avec l'association de l'interféron alfa-2b et de la ribavirine (76% *versus* 61%). Parmi les cirrhotiques, 43% des patients traités avec l'association peginterféron alfa-2a plus ribavirine ont obtenu une RVS contre 33% pour ceux traités avec l'association interféron alfa-2b plus ribavirine. Dans cette étude, 97% des patients qui n'ont pas eu une réponse précoce au traitement par l'association peginterféron alfa-2a plus ribavirine à la 12^{ème} semaine de traitement, n'ont pas obtenu de RVS. La tolérance globale au traitement était similaire dans les 3 groupes, cependant, l'incidence du symptôme pseudogrippal et de la dépression était plus faible dans les groupes ayant reçu le peginterféron alfa-2a que dans celui ayant reçu l'interféron alfa-2b associé à la ribavirine. Une monothérapie avec du peginterféron alfa-2a est généralement mieux tolérée que les bithérapies contenant de la ribavirine ^[27].

En résumé, cette étude a montré que pour combattre le virus de l'hépatite C, l'association du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine est à l'origine d'un avantage clinique considérable par rapport à un traitement associant l'interféron alfa-2b et la ribavirine ou un traitement par peginterféron alfa-2a seul.

2.3.2.3 Etude IDEAL (2009) ^[28]

L'étude IDEAL a comparé, chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, l'efficacité et la tolérance des traitements associant la ribavirine au peginterféron alfa-2b à la dose standard de 1,5µg/kg, au peginterféron alfa-2b à la dose de 1,0µg/kg ou au peginterféron alfa-2a pendant 48 semaines. Elle a montré que les taux de RVS ne différaient pas significativement entre ces différents groupes. En effet, le taux de RVS était de 39,8% avec le peginterféron alfa-2b à la dose standard, 38,0% avec le peginterféron alfa-2b à la dose de 1,0µg/kg et 40,9% avec le peginterféron alfa-2a. Le taux de rechute quant à lui était de 23,5% avec le peginterféron alfa-2b à la dose standard, 20,0% avec le peginterféron alfa-2b à 1,0µg/kg et 31,5% avec le peginterféron alfa-2a. Le taux de réponse à la fin du traitement était plus important dans le groupe ayant reçu le peginterféron alfa-2a mais le taux de rechute était également supérieur. Parmi les patients avec un ARN-VHC indétectable dès la 4^{ème} ou la 12^{ème} semaine de traitement, une réponse virologique soutenue était obtenue chez respectivement 86,2% et 78,7% des patients. Dans les 3 groupes, une réponse virologique précoce était donc fortement associée à une réponse virologique soutenue. Cette étude a montré que moins de 5% des patients qui ont obtenu une réduction de leur charge virale inférieure à 1 log₁₀ UI/ml par rapport à leur charge virale de base à la semaine 4, ont obtenu une réponse virologique soutenue. On a également constaté qu'une charge virale qui devenait indétectable tardivement au cours du traitement (après 12 semaines) était associée à une plus grande probabilité de rechute après l'arrêt du traitement. Cette étude a également montré qu'une augmentation de l'exposition à la ribavirine pendant le traitement était associée à une plus grande probabilité de RVS chez tous les patients. Néanmoins, une réduction de dose de ribavirine à cause de l'anémie associée au traitement ne semblait pas diminuer la probabilité de RVS. Le taux de RVS était supérieur chez les patients qui avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl pendant le traitement et qui ont nécessité une réduction de dose de ribavirine, comparé à ceux ayant un taux d'hémoglobine supérieur à 10g/dl. Malgré une réduction de dose de ribavirine allant jusqu'à 50% chez les patients recevant le peginterféron alfa-2a, les patients anémiques avaient un taux supérieur de RVS. D'autre part, on a constaté que la tolérance était similaire entre les différents groupes. Des effets indésirables sévères étaient observés dans 8,6 à 11,7% des

patients. Les effets indésirables les plus fréquents étaient le syndrome pseudo-grippal, la dépression, l'anémie et la neutropénie.

Pour conclure, ces trois études ont montré que la pégylation de l'interféron a apporté un réel intérêt dans la thérapeutique de l'hépatite C chronique et plus particulièrement pour les patients infectés par un VHC de génotype 1. On a également pu constater qu'une réponse virologique précoce était associée à une meilleure chance d'éradication virale.

2.3.3 Facteurs prédictifs de réponse au traitement

Compte tenu de l'importance des effets indésirables et du coût du traitement, pouvoir identifier des facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie pégylée est fortement souhaitable afin de pouvoir affiner les schémas thérapeutiques. Cela permettrait d'optimiser et d'individualiser le traitement, notamment pour les patients infectés par un virus de génotype 1, améliorant ainsi la réponse antivirale. Une identification précoce des patients ayant peu de chance d'obtenir une RVS peut permettre de limiter l'expérience pour le patient d'effets indésirables altérant sa qualité de vie et de réduire les dépenses de santé.

2.3.3.1 Facteurs prédictifs initiaux

2.3.3.1.1 Facteurs cliniques et épidémiologiques

➔ Origine ethnique des patients

Plusieurs études ont montré que l'origine ethnique des patients était un facteur étroitement associé à la réponse au traitement. On a constaté que les patients afro-américains avaient moins de chance d'obtenir une RVS que les autres patients et notamment que les caucasiens [28, 29, 30, 31]. De même, les patients d'origine latine tendent également à avoir un taux de RVS plus faible que les caucasiens [32] alors que ceux d'origine asiatique semblent avoir un meilleur taux de RVS que les caucasiens [30].

➤ Age et sexe des patients

Toutes les études menées sur la thérapeutique du VHC ont montré qu'un âge jeune était corrélé à une RVS [33, 34, 35]. Le taux de RVS est significativement supérieur chez les patients d'un âge ≤ 40 ans [27, 36, 37]. Un âge ≥ 40 ans serait un facteur associé à la rechute [28, 38]. De même, des études ont montré que le sexe féminin était plus favorable à une RVS que le sexe masculin [30]. Mais cette observation n'est pas retrouvée lorsque le traitement comporte du PegIFN α -2b car le poids du patient est pris en compte pour établir la dose. En 1998, une étude japonaise [39] évaluant la relation entre l'âge des patients et la réponse au traitement par interféron alfa chez les femmes *versus* les hommes, a montré que le taux de RVS était de 33,3% chez les hommes ≤ 39 ans ; 25,0 % chez les hommes ≥ 40 ans ; 75,0 % chez les femmes ≤ 39 ans et 15,6% chez les femmes ≥ 40 ans. Cette étude montre donc que le taux de RVS est significativement supérieur chez les femmes que chez les hommes ≤ 39 ans mais pour les patients ≥ 40 ans, il n'y a pas de différence entre les deux sexes.

➤ Poids des patients

Le poids corporel des patients en tant que facteur prédictif de réponse au traitement est une donnée encore assez controversée. Certaines études ont montré qu'un poids ≤ 75 kg était un facteur prédictif de RVS [27, 32] ou qu'un Indice de Masse Corporel (IMC) élevé était inversement corrélé avec le taux de RVS [30, 40], mais pour d'autres, aucune relation n'a été établie.

➤ Consommation d'alcool

Peu d'études ont étudié l'impact de la consommation d'alcool sur la réponse au traitement même si une relation dose-dépendante entre la consommation d'alcool et la réponse au traitement par IFN standard a été suggérée. Une étude a néanmoins montré que les patients qui consommaient de l'alcool pendant leur traitement avaient plus tendance à arrêter prématurément leur traitement que les autres patients et par conséquent obtenaient un plus faible taux de RVS. Cependant, les patients consommant de l'alcool qui vont jusqu'au bout de leur traitement ont un taux de réponse comparable avec les non-buveurs [30].

➔ Paramètres histologiques

Plusieurs études ont montré que le stade de fibrose des patients était inversement corrélé avec le taux de RVS [28, 30, 41]. La fibrose serait un facteur prédictif de résistance au traitement. Un vaste panel d'études menées sur la thérapeutique du VHC et les facteurs prédictifs de réponse, a démontré que les patients sans RVS avaient significativement un plus fort pourcentage de fibrose F3-F4 comparés aux patients obtenant une RVS [42, 38]. La présence d'une fibrose avancée ou d'une cirrhose a montré être associée à un plus faible taux de réponse au traitement. D'autres études ont également mis en évidence qu'une inflammation portale marquée et une nécrose fragmentaire étaient associées à une non-réponse au traitement [38]. De même, l'absence de stéatose a montré être corrélée à une RVS dans de nombreuses études [28, 30].

➔ Paramètres biochimiques

Taux de cholestérol et stress oxydant

Une étude analysant l'effet du taux de cholestérol et du stress oxydant sur la réponse au traitement a montré que les patients ayant obtenu une réponse virologique rapide avaient un taux de LDL-cholestérol et de cholestérol total supérieur aux autres patients [34]. D'après une autre étude, les patients avec un taux de cholestérol faible ont moins de chance d'obtenir une RVS [31]. Les récepteurs aux LDL semblent être des récepteurs potentiels pour le VHC et une inhibition compétitive de la fixation du virus sur ces récepteurs par les LDL a été montrée *in vitro*, suggérant un rôle des lipides sériques dans la régulation de la clairance du VHC [34]. Cette étude a également montré que les répondeurs rapides avaient un taux plus faible de 8-iso-Prostaglandine F_{2α}. Il s'agit d'un produit endogène formé à la fin de la peroxydation lipidique et qui constitue un marqueur fiable de la génération *in vivo* de radicaux libres et du stress oxydant [34].

Insulino-résistance et syndrome métabolique

L'insulino-résistance a montré être un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement dans plusieurs études même si cette donnée reste assez controversée. Une étude menée chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 a montré que, comparés

aux patients non répondeurs, ceux ayant obtenu une RVS avaient une insulinémie, une valeur de l'HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) et une glycémie plus basses. Dans cette étude on a estimé que les patients avec un HOMA-IR < 2 avaient 6,5 fois plus de chance d'obtenir une RVS que ceux avec un HOMA-IR ≥ 2 ^[41]. De la même manière, une étude effectuée chez les patients infectés par un virus de génotype 1 a également mis en évidence que les patients n'ayant pas obtenu de RVS avaient une insulinémie et des valeurs de l'HOMA-IR supérieures par rapport aux patients l'ayant obtenu ^[42]. Par ailleurs, l'insulino-résistance semblerait aussi être impliquée dans le développement de la stéatose hépatique qui est, elle aussi, un facteur prédictif de non réponse au traitement ^[30].

Enzymes hépatiques

Contrairement à l'hépatite B chronique, l'association entre la valeur basale des transaminases et la RVS est moins claire ^[30]. En revanche, des GGT (Gamma Glutamyl Transpeptidase) basses en prétraitement seraient associées à une RVS dans de nombreuses études ^[30].

Taux basal de vitamine D

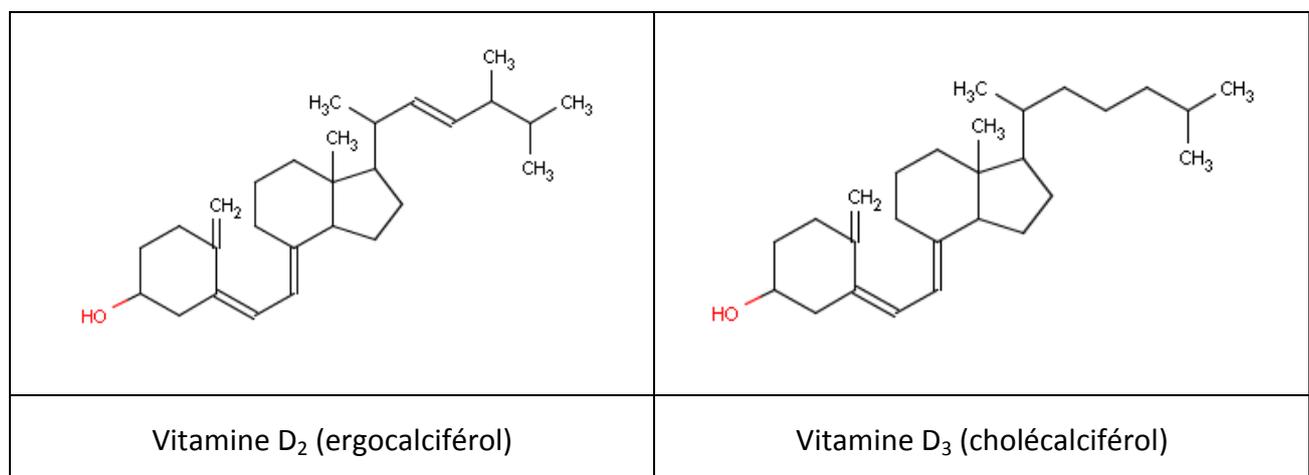


Figure 10 : Structure chimique des vitamine D₂ et D₃.

Des études très récentes ont suggéré que le taux de réponse virologique à la bithérapie standard pouvait être conditionné par le statut vitaminique D des patients ^[43, 44].

Dans une étude italienne^[43], chez des patients infectés chroniques par un VHC de génotype 1, il a été montré :

- une fréquence très importante de déficit en vitamine D (80%),
- une association étroite entre des taux bas de vitamine D et une fibrose hépatique plus sévère,
- une association entre des taux bas de vitamine D et une réponse virologique soutenue moins bonne à un traitement par bithérapie standard.

D'autre part, une autre étude a été réalisée afin d'analyser l'effet de la vitamine D sur la réponse au traitement de l'hépatite C. Cette étude randomisée a comparé l'efficacité de l'association interféron pégylé/ribavirine plus vitamine D (1000 à 4000 UI/jour) *versus* interféron pégylé/ribavirine sans ajout de vitamine D chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 et naïfs de tout traitement antiviral. 44% des patients ayant reçu la vitamine D ont obtenu une RVR (Réponse Virologique Rapide), définie par un ARN-VHC indétectable à la 4^{ème} semaine de traitement, contre seulement 18% des patients du groupe contrôle. Par ailleurs, à 12 semaines de traitement, 96% des patients dans le groupe vitamine D *versus* 48% dans le groupe témoin avaient négativé leur charge virale, suggérant un effet bénéfique de la vitamine D sur la clairance virale. D'après les résultats de cette étude, la vitamine D aurait des effets synergiques avec la bithérapie^[44].

2.3.3.1.2 Facteurs génétiques de l'hôte

Plusieurs études se sont intéressées aux facteurs génétiques de l'hôte qui pourraient agir sur la réponse au traitement par interféron standard. Des recherches sur le tissu hépatique ont montré que les patients non répondeurs avaient tendance à avoir une expression plus élevée des gènes codant pour l'interferon-stimulated genes (ISGs)^[30]. D'autre part, un polymorphisme du gène HFE pourrait influencer positivement la réponse au traitement^[30].

Plusieurs études suggèrent également que le polymorphisme HLA puisse jouer un rôle important dans la réponse à la bithérapie pégylée. Les facteurs immunogénétiques de l'hôte seraient de potentiels facteurs prédictifs de réponse au traitement^[45].

Une étude récente ^[46] menée chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 a montré qu'un polymorphisme génétique de 3kb en amont du gène IL28B situé sur le chromosome 19 et codant pour l'interféron $\lambda 3$, était associé à la réponse à la bithérapie pégylée aussi bien chez les patients d'origine européenne que chez les patients afro-américains. Ce polymorphisme a montré être fortement associé à une RVS chez les patients infectés par un virus de génotype 1. Les patients avec un génotype CC auraient un taux de RVS deux fois supérieur à celui des patients avec un génotype TT ^[46]. Il semblerait que le polymorphisme de l'IL28B ait un rôle dans la régulation intra-hépatique de l'expression de l'interferon-stimulated gene avec des conséquences aussi bien sur la charge virale que sur la réponse au traitement ^[46]. Suite à ces résultats, il serait intéressant d'étudier l'impact de ce polymorphisme chez les patients infectés par les autres génotypes.

2.3.3.1.3 Facteurs virologiques

➔ Génotype

Connaître le génotype du VHC par lequel le patient est infecté est indispensable avant d'entreprendre un traitement car il conditionne la durée de celui-ci. Il s'agit du principal facteur prédictif de réponse au traitement chez les patients atteints d'hépatite C chronique traités par interféron pégylé et ribavirine ^[35]. Un nombre considérable d'études a démontré que les patients infectés par un VHC de génotype 1 sont moins susceptibles d'obtenir une RVS que ceux infectés par un autre génotype pendant la même durée de traitement. Le taux de RVS chez les patients infectés par un virus de génotype 1 varie entre 41% et 52% après 48 semaines de traitement par pegIFN et ribavirine alors qu'il varie entre 76 % et 84% pour les génotypes 2 et 3 ^[26, 27, 30]. La sensibilité des génotypes 5 et 6 à l'interféron et à la ribavirine est similaire à celle des génotypes 2 et 3 ^[35]. Quant aux patients infectés par un génotype 4, le taux de RVS se situe entre 65% et 72% ^[30]. D'autre part, d'après une étude ^[35], les patients infectés par un sous-type 1a ont tendance à avoir un plus faible taux de RVS (30,6%) que ceux infectés par un sous-type 1b (39%), ce taux étant lui-même plus faible que celui des patients infectés par un génotype 4a (51,3%) ou 4d (51,7%).

➤ Charge virale

La charge virale pré-thérapeutique est un autre facteur prédictif de RVS important. Toutes les études ont montré que les patients ayant une faible charge virale basale ($\leq 800\ 000$ UI/ml ou $\leq 600\ 000$ UI/ml) ont un meilleur taux de RVS que les patients avec une charge virale importante [28, 30, 35, 37, 42].

➤ Quasi-espèces

D'après une étude menée en 2008 [37], le nombre de quasi-espèces serait également un facteur prédictif de RVS important mais moins que la charge virale. Chez les patients ayant obtenu une RVS, le nombre de quasi-espèces avait rapidement diminué pendant les 12 premières semaines de traitement.

2.3.3.2 Facteurs prédictifs durant le traitement

2.3.3.2.1 Cinétique virale

La cinétique de la réponse virologique est l'un des meilleurs facteurs prédictifs de RVS. Plusieurs études ont montré que la probabilité d'obtenir une RVS augmentait avec la rapidité de négativation virale. On sait notamment qu'une réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement, définie par une diminution de la charge virale supérieure à $2 \log_{10}$ par rapport à la charge virale pré-thérapeutique, est associée à une meilleure probabilité de RVS [32] et qu'au contraire, une diminution de l'ARN viral $< 2 \log_{10}$ à la semaine 12 de traitement est un des meilleurs facteurs prédictifs de non-réponse [47]. Une étude a même estimé que les patients avec une virémie détectable à la semaine 12 de traitement avaient 4,8 fois plus de risque d'être non répondeurs [38].

De même, il a été démontré que le taux de RVS était significativement plus élevé chez les patients qui obtenaient une RVR définie par un ARN-VHC négatif dès la semaine 4, que chez ceux qui n'obtenaient pas cette réponse rapide [48, 47]. Une charge virale indétectable dès la 4^{ème} semaine de traitement semble être un très fort facteur prédictif de RVS à la bithérapie pégylée.

La cinétique virale est un paramètre très important dans le suivi thérapeutique des patients car elle permet de prédire la réponse au traitement et d'adapter la durée de celui-ci en fonction de la rapidité de la réponse.

2.3.3.2.2 Evolution des paramètres hématologiques

Des études ont montré que les patients qui obtenaient une réponse virologique à la 12^{ème} semaine de traitement avaient une diminution plus importante de leurs paramètres hématologiques (polynucléaires neutrophiles et taux d'hémoglobine). En revanche, la diminution du taux de plaquettes ne semble pas significative ^[32]. Une modification des paramètres hématologiques pourrait être considérée comme un marqueur de l'effet pharmacodynamique du traitement et pourrait être corrélée à l'activité anti-VHC du traitement. De la même façon, un manque d'effet hématologique indiquerait une faible réponse au traitement ^[32].

D'après certaines études, recevoir des facteurs de croissance hématopoïétique pendant le traitement serait également associé à de meilleures chances de RVS ^[31].

2.3.3.2.3 Dose de ribavirine et de peginterféron et durée de traitement

Dans l'étude de Manns, les patients ayant reçu une posologie de ribavirine supérieure à 10,6 mg/kg/jour ont obtenu un meilleur taux de RVS que ceux ayant reçu moins de 10,6 mg/kg/jour (61% *versus* 50%) ^[26]. Une dose moyenne de ribavirine > 13mg/kg/jour serait un facteur prédictif de RVR d'après certaines études ^[32]. Une autre étude a montré que recevoir au moins 80% de la dose prévue de ribavirine a un impact positif sur le taux de RVS chez les patients traités par pegIFN alfa-2a et ribavirine. En revanche, chez les patients ayant reçu au moins 80% de la dose de pegIFN alfa-2a prévue mais moins de 80% de la dose prévue de ribavirine, le taux de RVS a été 20% plus faible que celui des patients ayant reçu au moins 80% de la dose prévue de ribavirine ^[47]. Des analyses rétrospectives montrent aussi que les diminutions de posologie, fréquemment nécessaires à cause d'intolérances, ou les arrêts prématurés de traitement, sont des facteurs importants d'échecs thérapeutiques.

Des études ont également montré qu'il existait une relation positive entre la durée du traitement et le taux de RVS ^[31]. L'étude d'Hadziyannis s'est intéressée à l'impact de différentes durées de traitement et de doses variables de ribavirine associées au pegIFN- α 2a. Pour les génotypes 1, les meilleurs taux de réponse (47%) étaient obtenus chez les malades recevant 48 semaines de bithérapie et de fortes doses de ribavirine. Chez les patients de génotype 2 et 3, les taux de réponse étaient identiques après 24 ou 48 semaines de traitement et chez les patients recevant de faibles ou de fortes doses de ribavirine (79 à 84%) ^[49].

2.4 Tolérance au traitement

Les principaux effets indésirables du traitement par interféron pégylé et ribavirine sont somatiques et psychiatriques et altèrent la qualité de vie des patients. Une mauvaise tolérance au traitement est un motif fréquent de diminution posologique et conduit dans 10 à 15% des cas à un arrêt thérapeutique, ce qui compromet les chances d'obtenir une éradication virale ^[50].

2.4.1 Effets indésirables induits par l'interféron alpha ^[18, 49, 50, 51, 52, 53]

De nombreux effets indésirables sont associés à l'injection d'IFN. Ils sont fréquents mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement.

L'un des plus fréquents est le syndrome pseudogrippal, il est présent dans plus de 50% des cas et regroupe plusieurs symptômes : de la fièvre, des frissons, des sueurs, des céphalées, des arthralgies et des myalgies. Ce syndrome est maximal dans les heures qui suivent la première injection mais tend à s'amender au fil des semaines. Il est habituellement modéré et bien contrôlé par la prise de paracétamol ^[50].

L'autre effet indésirable retrouvé dans près de 70% des cas est l'asthénie, elle peut être très invalidante dans la vie quotidienne du patient et peut être majorée par d'autres effets indésirables causés par le traitement comme les troubles du sommeil ou encore l'anémie.

D'autres manifestations générales telles qu'une anorexie ou une perte de poids peuvent survenir après quelques semaines de traitement.

Des manifestations hématologiques telles qu'une neutropénie ou une thrombopénie sont observées dans 30% des cas. La thrombopénie peut survenir très rapidement après le début du traitement mais la stabilisation du nombre de plaquettes est souvent rapide. En revanche, les leucocytes peuvent continuer de diminuer progressivement tout au long du traitement, ce qui représente la cause majeure de réduction de posologie d'interféron ^[50].

L'interféron est souvent responsable d'affections psychiatriques et de neurotoxicité pouvant être responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients. Ces troubles se manifestent principalement par une asthénie chronique, une insomnie (30% des cas), une altération de l'humeur, de la nervosité, de l'anxiété (10 à 20% des cas), de l'irritabilité (20 à 30% des cas), des difficultés de concentration, une diminution de la libido, mais peuvent aussi parfois entraîner une dépression avec idées suicidaires, des états psychotiques ou maniaques et des suicides. La dépression est la manifestation sévère la plus fréquente avec une prévalence comprise entre 16 et 31%. Elle doit être dépistée et traitée car elle peut avoir des conséquences graves (tentative de suicide). Cette neurotoxicité est responsable d'une volonté d'arrêt de traitement chez environ 10 à 15% des patients.

Des manifestations cutanées sont également fréquentes mais restent modérées et bien tolérées. Dans 50% des cas on observe des réactions au point d'injection à type de rougeur ou parfois d'inflammation. Pour minimiser ces manifestations, il est recommandé de changer régulièrement la zone d'injection. L'alopécie est une autre manifestation cutanée fréquente (près de 30% des cas) mais reste légère et complètement réversible à l'arrêt du traitement. Une xérose cutanée est également retrouvée dans environ 30% des cas et est souvent accompagnée d'une sécheresse oculaire et des muqueuses. L'interféron peut aussi être responsable de lésions eczématiformes ou d'un prurit même si celui-ci est surtout lié à la prise de ribavirine.

L'interféron cause également des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ou encore constipation, dans 20 à 30 % des cas.

Des dysthyroïdies peuvent apparaître sous traitement, il s'agit plus fréquemment d'une hypothyroïdie et elles touchent surtout les femmes.

L'apparition d'une dyspnée et d'une toux est également très fréquente.

D'autres effets indésirables plus rares ont également été décrits. Il s'agit de neuropathies, d'atteintes neurosensitives comme des lésions rétiniennes ou une perte brutale d'audition, d'atteintes cardiovasculaires à type de troubles du rythme, d'atteintes auto-immunes, d'atteintes pulmonaires avec des pneumopathies interstitielles ou encore d'atteintes rénales à type de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale aiguë.

2.4.2 Effets indésirables induits par la ribavirine ^[50, 54, 55]

La toxicité principale de la ribavirine est d'ordre hématologique avec l'induction rapide et fréquente d'une anémie hémolytique qui nécessite une diminution de posologie. Cette anémie est quasiment constante, dose-dépendante et est directement liée aux propriétés pharmacologiques de la ribavirine, notamment à son accumulation dans les érythrocytes. La prescription d'érythropoïétine est parfois nécessaire.

La ribavirine étant très tératogène, les patientes ne doivent débuter leur traitement qu'après l'obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. De même, il est impératif qu'une contraception efficace soit mise en place chez chaque partenaire durant toute la durée du traitement et durant au moins les 4 mois suivant l'arrêt du traitement pour la femme et les 7 mois suivant l'arrêt du traitement pour l'homme.

La ribavirine peut également entraîner de nombreuses manifestations cutanées : éruptions cutanées, prurit, sécheresse cutanée, alopecie, photosensibilisation. Le prurit est présent dans près d'un tiers des cas, il est souvent gênant et peut parfois aboutir à un véritable eczéma.

Tout comme l'interféron, la ribavirine est aussi responsable de l'apparition de troubles digestifs, d'anorexie, d'atteintes psychiatriques (insomnie, dépression, irritabilité), d'affections du système nerveux, de myalgies, d'arthralgies, de vertiges, d'acouphènes, de gingivites, de stomatites...

L'apparition d'une toux sèche est également fréquemment associée à la prise de ribavirine.

3. Nouvelles perspectives thérapeutiques pour l'hépatite C chronique

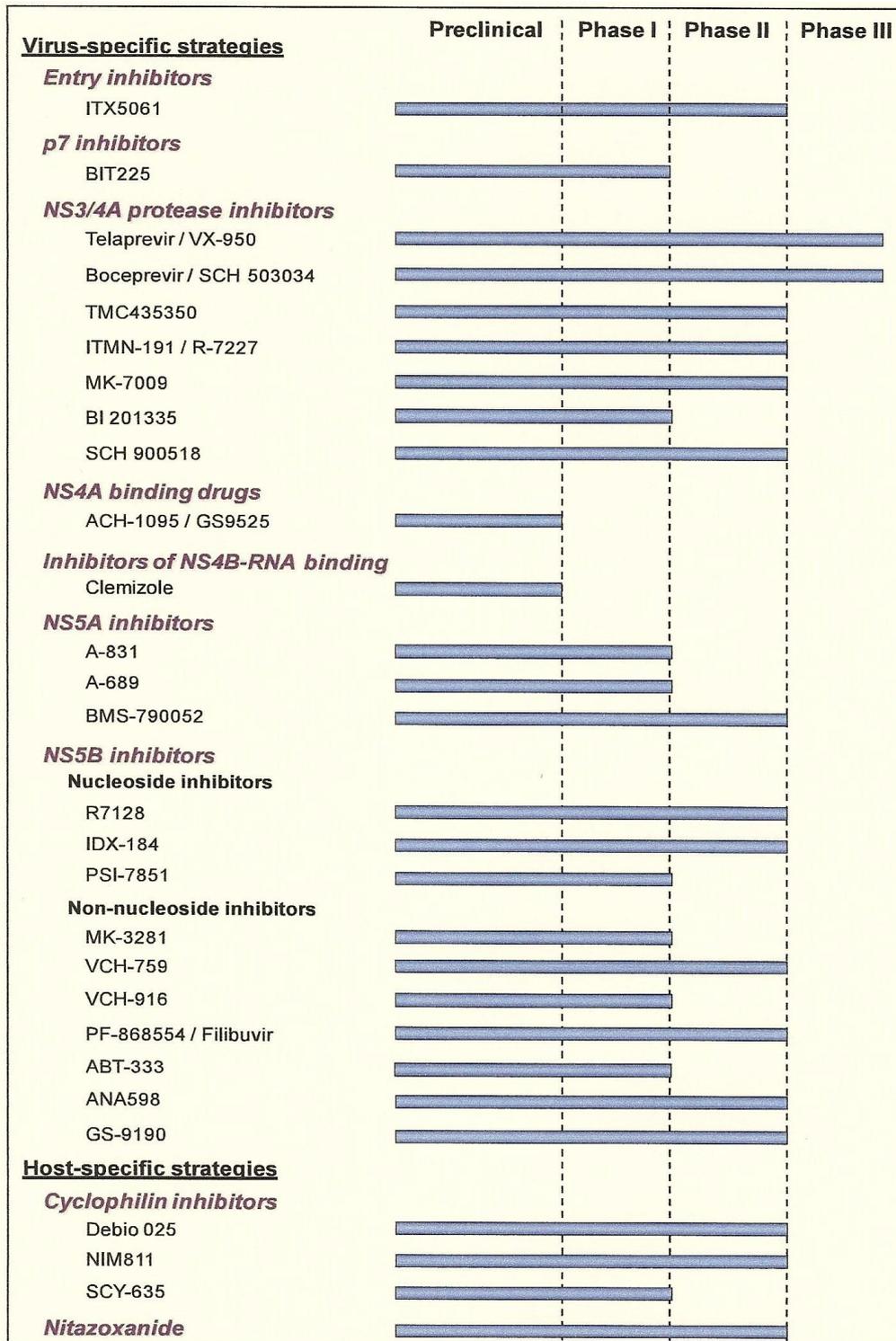


Figure 11 : Nouveaux antiviraux pour le traitement du VHC et leur stade actuel de développement ^[56].

3.1 Les inhibiteurs spécifiques du VHC : STAT-C (Specifically Targeted Antiviral Therapy for Hepatitis C)

L'hépatite C entre dans une nouvelle ère thérapeutique. Comme nous l'avons vu précédemment, chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, moins de 50 % des patients réussissent à obtenir une RVS. La recherche de nouvelles molécules est donc nécessaire afin d'augmenter les chances d'éradication virale chez ces patients. Cette recherche se concentre principalement sur des inhibiteurs spécifiques du VHC, appelés STAT-C. Contrairement au traitement standard qui vise à augmenter les réponses immunes à l'encontre du virus, ces molécules ciblent directement le VHC en inhibant une des étapes du cycle viral et en empêchant la production de particules virales par les hépatocytes infectés. Plusieurs cibles sont envisagées mais pour l'instant les plus prometteuses sont les inhibiteurs de la protéase NS3/4A du VHC et les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B ARN dépendante du VHC^[57].

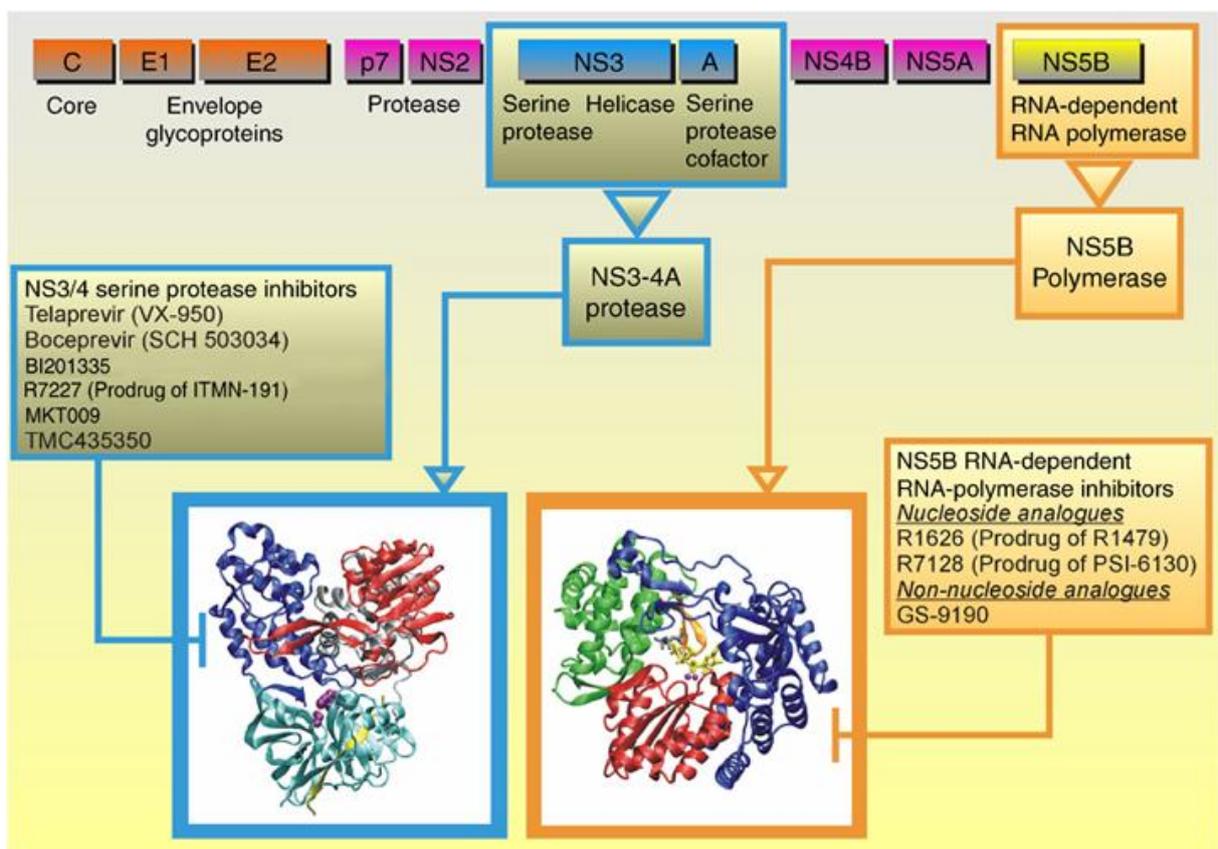


Figure 12 : Génome du VHC et nouvelles cibles potentielles^[58].

Chez les patients en échec thérapeutique, beaucoup d'espoirs sont fondés sur ces nouvelles stratégies antivirales. Elles ont pour but principal d'augmenter l'efficacité des réponses antivirales à l'encontre de tous les génotypes, mais aussi au sein de populations particulières (patients présentant une contre-indication à l'interféron et/ou à la ribavirine). On espère également pouvoir réduire les durées de traitement et obtenir une meilleure tolérance au traitement et une meilleure observance de la part des patients. Cependant, l'émergence de mutants résistants limite l'utilisation de ces composés en monothérapie. Pour le futur, on peut par conséquent présager que le traitement du VHC reposera sur l'association de molécules avec des mécanismes d'action différents. L'interféron restera vraisemblablement un composant fondamental de ces nouveaux schémas thérapeutiques anti-VHC^[59].

3.1.1 Inhibiteurs de la protéase NS3/4A

La protéase NS3/4A du VHC est une cible très étudiée. Plusieurs puissants inhibiteurs sont actuellement en développement clinique. Le précurseur de cette classe thérapeutique fut le BLIN-2061 (ciluprevir). Il s'agissait d'un inhibiteur réversible de la protéase NS3/4A non covalent, qui fut développé par *Boehringer-Ingelheim*[®]. Quelques heures après l'administration de cette molécule, la charge virale déclinait rapidement surtout pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ce qui laissait prédire une augmentation du taux de RVS par rapport à la bithérapie standard. Mais le développement clinique du BLIN-2061 a du être stoppé en raison de sa cardiotoxicité^[60]. Actuellement, deux molécules ciblant la protéase NS3/4A du VHC sont en phase III de développement clinique, il s'agit du telaprevir et du boceprevir. Elles laissent envisager une réelle amélioration dans la réponse au traitement des patients infectés par un virus de génotype 1. Ces deux anti-protéases sont actuellement étudiées dans le cadre d'associations avec du peginterféron α et de la ribavirine afin de potentialiser l'activité antivirale tout en limitant l'apparition de résistances observées en monothérapie.

3.1.1.1 Le Telaprevir ou VX-950

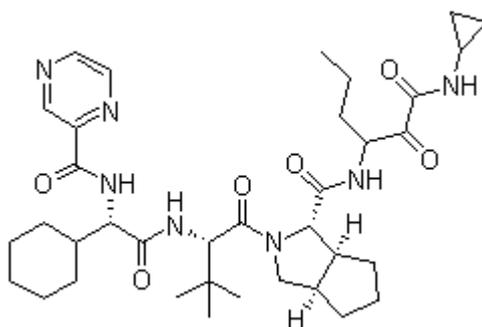


Figure 13 : Structure moléculaire du telaprevir^[61].

Le telaprevir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A du VHC développé par le laboratoire *Vertex*[®]. Cette molécule de structure dite α -kétamide s'ancre au niveau du site actif de l'enzyme. Il forme un complexe covalent mais réversible avec la sérine protéase NS3/4A dans un processus lent^[60, 62]. Contrairement au BILN-2061, le telaprevir possède également une activité contre la protéase des VHC de génotype 2^[56, 60]. Cette molécule présente un réel intérêt puisqu'elle a montré avoir une forte activité antivirale et semblerait réduire de moitié la durée de traitement.

Dans une étude clinique de phase Ib, des patients infectés par un VHC de génotype 1 ont été traités pendant 14 jours avec du telaprevir en monothérapie à la posologie de 450 mg ou 750 mg toutes les 8h ou 1250 mg toutes les 12h. Les patients ayant reçu la dose optimale de telaprevir (750 mg toutes les 8h) ont obtenu une diminution moyenne de leur charge virale de 4,4 \log_{10} UI/ml à J14^[56, 60, 63]. Cependant, en monothérapie, des résistances associées à des mutations dans le site catalytique de la protéase NS3 ont été mises en évidence dès la 2^{ème} semaine de traitement^[56, 63]. Suite à cet essai de phase Ib, il a été suggéré que l'association du telaprevir avec le peginterféron et la ribavirine pouvait augmenter l'inhibition virale et diminuer l'émergence de variants résistants^[63]. Le telaprevir a par conséquent été étudié en association avec le peginterféron-alfa pendant 14 jours chez des patients naïfs de traitement et infectés par un VHC de génotype 1. Cette étude a montré que l'association du telaprevir avec l'interféron pégylé supprimait l'apparition de mutants résistants et elle a également mis en évidence une majoration de la décroissance virale (-5,5 \log_{10} UI/ml)^[2, 56].

En 2006, Vertex[®] a débuté deux essais cliniques de phase II : l'étude PROVE-1 (Protease Inhibition for Viral Evaluation) aux Etats-Unis ^[63] et PROVE-2 en Europe ^[64], au cours desquels l'efficacité du telaprevir en association avec la bithérapie pégylée a été démontrée chez les sujets naïfs infectés par un VHC de génotype 1.

Dans l'étude PROVE-1, le taux de RVS était de 41% dans le groupe contrôle recevant du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine pendant 48 semaines (PR48), 61% dans le groupe recevant du telaprevir pendant 12 semaines et la bithérapie pégylée pendant 24 semaines (T12PR24), 67% dans celui recevant du telaprevir pendant 12 semaines et la bithérapie pendant 48 semaines (T12PR48) et 35 % dans celui recevant le telaprevir et la bithérapie pendant 12 semaines (T12PR12) ^[63]. Les taux de RVS ne différaient pas significativement entre les groupes ayant reçu la bithérapie standard pendant 12 ou 36 semaines après la trithérapie, une durée totale de traitement de 24 semaines semblerait suffire chez la majorité des patients. Le taux de RVR (définie par un ARN du VHC indétectable dès la 4^{ème} semaine de traitement) était très supérieur dans les groupes recevant le telaprevir (81% vs 11% dans le groupe contrôle). Quant au taux de rechute suite à l'arrêt du traitement, il était de 2% dans le groupe T12PR24, 6% dans le groupe T12PR48, 33% dans le groupe T12PR12 et 23% dans le groupe PR48. Cette étude a également montré un échappement thérapeutique chez 7% des patients recevant du telaprevir. Certains effets indésirables (rash cutané, prurit, nausées, diarrhée, anémie) étaient plus fréquents dans les groupes comportant du telaprevir, et ont été à l'origine d'un taux d'arrêt prématuré de traitement plus important (21% vs 11%) ^[56, 63].

Dans l'étude PROVE-2, quatre groupes de patients ont été formés : le groupe T12PR24 recevant du telaprevir, du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine pendant 12 semaines suivi par du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine pendant 12 autres semaines; le groupe T12PR12 recevant du telaprevir, du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine pendant 12 semaines; le groupe T12P12 recevant du telaprevir et du peginterféron alfa-2a sans ribavirine pendant 12 semaines et le groupe contrôle PR48 recevant du peginterféron alfa-2a et de la ribavirine pendant 48 semaines. Le taux de RVS était de 60% dans le groupe T12PR12, 36% dans le groupe T12P12, 69% dans le groupe T12PR24 et 46% dans le groupe PR48. On remarque que le taux de RVS a été plus faible dans le groupe ne recevant pas de ribavirine et que le groupe T12PR24 a obtenu un taux de RVS significativement plus élevé que les autres. Comme dans l'étude PROVE-1, on a constaté un taux de RVR supérieur dans les groupes comportant du telaprevir. Le taux de rechute était de 14% dans le groupe

T12PR24, de 30% dans le groupe T12PR12, de 48% dans le groupe T12P12 et de 22% dans le groupe PR48. Le groupe ayant reçu la trithérapie suivie de 12 semaines de traitement standard avait obtenu un meilleur taux de RVS et un taux de rechute inférieur au groupe ayant reçu uniquement la trithérapie. La ribavirine augmenterait le taux de RVS en empêchant les échappements, les rechutes et l'émergence de résistances au telaprevir ^[64].

En conclusion, les résultats de ces deux études ont montré que l'addition d'un inhibiteur de la protéase du VHC, le telaprevir, à la bithérapie standard constituée de peginterféron alfa-2a et de ribavirine, améliore significativement le taux de RVS chez les patients naïfs infectés par un VHC de génotype 1. La ribavirine a montré être essentielle pour maximiser le taux de RVS des patients traités par telaprevir avec une diminution des rechutes. Ces études ont également montré que la durée de traitement pourrait être réduite de 48 à 24 semaines chez les patients ayant obtenu une RVR. Le taux de RVR à la semaine 4 était supérieur dans les groupes comprenant du telaprevir et le taux de rechute était quant à lui plus faible ^[63, 64].

Une autre étude comparant le telaprevir à la bithérapie standard a été réalisée. Il s'agit de l'étude de phase IIb, PROVE-3, qui avait pour objectif d'évaluer la trithérapie T12PR24 chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 ne répondant pas à la bithérapie standard, en comparaison à des traitements prolongés (T24PR48 et T24PR24). Les taux de RVS étaient respectivement de 51%, 52% et 23% contre 14% dans le bras recevant le traitement standard et les taux de rechute étaient respectivement de 28%, 4%, 23% et 52%. Malheureusement, 23% des patients du bras T24PR48 ont arrêté l'étude pour cause d'intolérance, contre 15% dans le bras T12PR24.

D'autre part, deux études de phase IIa (nommées C209 et C210) ont étudié l'efficacité du telaprevir chez des patients naïfs infectés par un VHC de génotype 2, 3 (C209) et 4 (C210). Le telaprevir a démontré une puissante activité contre les VHC de génotype 2 mais en revanche, son activité contre les VHC de génotype 3 est plutôt limitée. Son association à la bithérapie standard s'est également montrée plus efficace contre les VHC de génotype 4 que la bithérapie standard ou le telaprevir seul ^[59].

Actuellement, le telaprevir est testé en phase III de développement clinique, dans des études nommées ADVANCE, ILLUMINATE et REALIZE. Elles sont cruciales puisque ce sont sur

schéma, les patients ont également reçu la trithérapie mais avec une faible dose de ribavirine. Cette étude a montré que l'association du boceprevir à la bithérapie standard améliorerait considérablement le taux de RVS avec 28 semaines de traitement et doublait presque le taux de RVS comparé à la bithérapie standard de 48 semaines. L'administration de la bithérapie standard pendant 4 semaines avant l'association du boceprevir semble réduire l'incidence des échappements thérapeutiques. En revanche, l'utilisation de la ribavirine à de faibles doses semble augmenter les risques d'échappements et de rechutes. De plus l'efficacité du traitement a été moins bonne, ce qui montre encore une fois l'importance de la ribavirine dans les schémas thérapeutiques. Le boceprevir a été bien toléré, les principaux effets indésirables répertoriés sont la fatigue, l'anémie, les nausées et les maux de tête [2, 56, 58].

Le boceprevir a également atteint la phase III de son développement clinique. Des patients naïfs (SPRINT-2) et non-répondeurs au traitement standard (RESPOND-2) vont recevoir la bithérapie standard pendant 4 semaines suivie de l'addition du boceprevir.

3.1.1.3 Autres anti-protéases

3.1.1.3.1 Le TMC435350

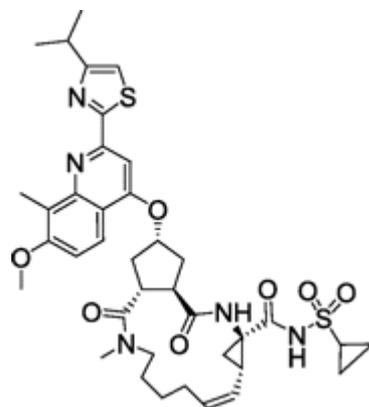


Figure 15 : Structure moléculaire du TMC435350.

Le TMC435350 est un inhibiteur de la protéase NS3/4A développé par *Tibotec*[®] et *Medivir*[®], ayant fait preuve d'une puissante activité anti-VHC *in vitro*. Lors d'une étude de phase I, l'administration du TMC435350 a démontré une bonne tolérance et une puissante

activité antivirale ^[56]. Il est actuellement évalué dans un essai clinique de phase IIa nommé OPERA 1, mené chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 et dont le but est d'évaluer l'activité antivirale, la tolérance et la pharmacocinétique du TMC435350 à 4 doses différentes (25, 75, 200 et 400 mg/jour). D'après les résultats obtenus d'une cohorte dans laquelle des patients non répondeurs ou rechuteurs à la bithérapie standard ont reçu une trithérapie avec du TMC435350 à 75 mg ou 200 mg ou un placebo pendant 4 semaines, la trithérapie a été bien tolérée et a conduit à une puissante activité antivirale avec une décroissance moyenne de la charge virale de 4,3 log₁₀ UI/ml pour les patients ayant reçu le TMC435350 à 75 mg et 5,3 log₁₀ UI/ml pour ceux ayant reçu le TMC435350 à 200 mg, comparé à 1,5 log₁₀ UI/ml dans le groupe placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rencontré fut le syndrome pseudogrippal. Les autres effets indésirables rapportés sont des nausées, de la diarrhée et des maux de tête. Une augmentation de la bilirubine a également été observée dans le groupe ayant reçu la plus haute dose de TMC435350 ^[2, 56, 58].

3.1.1.3.2 L'ITMN-191

L'ITMN-191 développé par *Intermune*[®] et *Roche*[®] est un autre inhibiteur macrocyclique de la protéase NS3/4A. *In vitro*, il a démontré une puissante activité anti-VHC contre les protéases NS3/4A des VHC de génotypes 1 et 6. L'association de l'ITMN-191 avec le peginterféron a conduit à un effet antiviral synergique *in vitro*. Lors d'une étude de phase Ib, des patients infectés par un VHC de génotype 1 ont été traités pendant 14 jours avec de l'ITMN-191. La réduction moyenne de la charge virale a été de 3,8 log₁₀ UI/ml chez les patients naïfs et de 2,5 log₁₀ UI/ml chez les patients non répondeurs à la bithérapie standard. Aucun effet indésirable sévère n'a été observé. En revanche, des variants résistants réduisant la sensibilité de la molécule ont été détectés chez des patients ayant eu un rebond virologique au cours du traitement. Quand l'ITMN-191 a été administré en association avec le traitement standard aux patients de génotype 1 naïfs pendant 14 jours, cela a conduit à un important déclin de la charge virale, de -4,7 à -5,7 log₁₀ UI/ml contre -2,0 log₁₀ UI/ml pour la bithérapie standard ^[56]. L'essai INFORM-1 a également testé l'association de l'ITMN-191 avec un inhibiteur nucléosidique de la polymérase du VHC (le R7128) sans interféron ni ribavirine. Lors de cette étude de phase I d'une durée de 2 semaines, l'association de ces deux molécules a conduit à une puissante activité antivirale et à une suppression de variants

résistant à l'ITMN-191 tout en étant bien tolérée. Dans la cohorte recevant 1000 mg de R7128 et 900 mg d'ITMN-191 deux fois par jour, les patients naïfs ont obtenu une décroissance moyenne de leur charge virale de 5,1 log₁₀ UI/ml et les non répondeurs au traitement standard ont obtenu une décroissance moyenne de 4,9 log₁₀ UI/ml ^[65].

3.1.1.3.3 Le BI 201335

Le BI 201335 est un inhibiteur de la protéase du VHC développé par *Boehringer-Ingelheim*[®]. Lors d'une étude, des doses croissantes de BI 201335 ont été données à des patients naïfs infectés par un VHC de génotype 1 en monothérapie pendant 14 jours, suivies d'une trithérapie avec l'addition de peginterféron et de ribavirine pendant 14 jours. La monothérapie par BI 201335 a induit une réponse virologique prononcée avec une réduction de la charge virale allant jusqu'à - 4,2 log₁₀ UI/ml dans le groupe ayant reçu la dose la plus importante (240 mg). Cependant, la majorité des patients a subi un rebond virologique pendant la monothérapie. Aux doses les plus importantes, une augmentation de l'incidence des maux de tête et des troubles gastro-intestinaux ainsi qu'une hyperbilirubinémie ont été observés. Lors d'une seconde étude, des patients infectés par un VHC de génotype 1 et ayant déjà été traités auparavant ont reçu le BI 201335 à différentes doses en combinaison avec la bithérapie pégylée pendant 28 jours. Chez les patients ayant reçu la plus haute dose (240 mg), la réduction moyenne de la charge virale a été de - 5,3 log₁₀ UI/ml et aucun échappement n'a été observé dans ce groupe alors que cela a été observé chez 33% des patients ayant reçu 48 mg et chez 14% des patients ayant reçu 120 mg. La sécurité et l'efficacité du BI 201335 ont aussi été évaluées pendant un essai de phase Ib dans lequel des patients de génotype 1 non répondeurs à la bithérapie standard et avec une cirrhose hépatique compensée ont été traités avec 240 mg de BI 201335 en association avec la bithérapie standard pendant 28 jours. Une diminution rapide et continue de la charge virale a été observée sans échappement thérapeutique. La réduction moyenne de la charge virale était de 4,9 log₁₀ UI/ml chez les patients ayant reçu 240 mg de BI 201335 une fois par jour et de 5,0 log₁₀ UI/ml chez ceux l'ayant reçu deux fois par jour.

La sécurité et l'efficacité du BI 201335 sont actuellement évaluées chez des patients de génotype 1 non répondeurs à la bithérapie standard dans une étude de phase II nommée

SILEN-C2. Les résultats actuellement obtenus montrent que l'association du BI 201355 au traitement standard conduit à une réponse virologique rapide et précoce [66].

3.1.1.3.4 Le SCH-900518

Le SCH-900518, un successeur du boceprevir, est un nouvel inhibiteur de la protéase du VHC développé par *Schering Plough*[®] et *Merck*[®]. Sa sécurité et son activité antivirale ont été évaluées dans une étude clinique menée chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, naïfs ou n'ayant pas obtenu de réponse soutenue suite à un précédent traitement. Ces patients ont tout d'abord reçu le SCH 900518 pendant 7 jours à des doses de 800 mg trois fois par jour ou 400 mg deux fois par jour avec du ritonavir. Après une période de sevrage de 4 semaines, le SCH 900518 a été administré à la même dose en association avec du peginterféron alfa-2b pendant 14 jours supplémentaires. Cela a conduit à une réduction prononcée de la charge virale allant de - 4,7 à - 5,7 log₁₀ UI/ml contre - 2,0 log₁₀ UI/ml avec la bithérapie standard. Dans l'ensemble, le SCH-900518 a été bien toléré, aucun effet indésirable sérieux n'a été rapporté [56, 67].

3.1.1.3.5 Le MK7009 ou Vaniprevir

Le MK-7009 est un inhibiteur non-covalent de la protéase NS3/4A du VHC de structure macrocyclique développé par *Merck*[®]. Lors d'une étude de phase IIa, des patients naïfs infectés par un VHC de génotype 1 ont reçu le MK-7009 à différentes doses, ou un placebo en association avec le traitement standard pendant 28 jours suivi de la bithérapie pégylée pendant 44 semaines. Après les 28 jours de traitement, 69 à 82 % des patients ayant reçu le MK-7009 vs 6% des patients du groupe placebo ont obtenu un ARN-VHC indétectable. Des résultats provisoires à la 12^{ème} semaine de traitement ont indiqué de hauts taux de suppression virale chez les patients ayant été traité avec le MK-7009 pendant 28 jours (77-89% vs 60% dans le groupe contrôle). Aucun effet indésirable sérieux n'a été observé. Une étude de phase IIb a été initiée pour évaluer la sécurité, la tolérance et l'efficacité du MK-7009 en association avec le traitement standard chez des patients de génotype 1 ayant déjà reçu un traitement [56].

3.1.2 Inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B ARN dépendante

Les inhibiteurs de l'ARN polymérase du VHC perturbent la réplication virale en se liant à l'ARN polymérase NS5B ARN dépendante. Ils inhibent l'initiation de la transcription de l'ARN et l'élongation de la chaîne d'ARN naissante. Contrairement aux analogues nucléosidiques qui ciblent le site catalytique de l'enzyme, les inhibiteurs non nucléosidiques ciblent son site allostérique.

3.1.2.1 Inhibiteurs nucléosidiques

Les analogues nucléosidiques miment les substrats naturels de la polymérase et agissent comme terminateurs de chaîne et/ou augmentent la fréquence des erreurs quand ils sont incorporés dans un brin d'ARN en croissance ^[59]. Ils ont démontré une efficacité similaire contre tous les géotypes du VHC puisque le site actif est bien conservé.

3.1.2.1.1 La valopicitabine ou NM 283

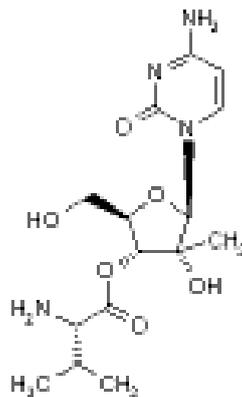


Figure 16 : Structure de la valopicitabine.

La valopicitabine était une prodrogue orale de l'analogue nucléosidique 2'-C-methylcytidine (NM107) qui fut développée par *Idenix*®. Certains essais cliniques ont montré qu'après 48 semaines de traitement, la différence dans le déclin de la charge virale entre l'association peginterféron plus valopicitabine et peginterféron plus ribavirine n'était pas significative. De plus son administration était associée à de fréquents effets secondaires digestifs (nausées, vomissements, diarrhées). Compte tenu du rapport bénéfice-risque observé lors des essais cliniques, le développement de la valopicitabine a été arrêté ^[56, 57].

3.1.2.1.2 Le R-1626

Le R-1626 était une prodrogue de l'analogue nucléosidique 4'azidocytidine (R-1479) développée par Roche[®]. *In vitro*, le R-1479 a démontré avoir une puissante activité antivirale sur tous les génotypes. Des effets synergiques modérés en combinaison avec l'IFN pégylé et la ribavirine ont été montrés sans augmentation de la toxicité cellulaire [62]. Dans une étude de phase I au cours de laquelle 47 patients infectés par un VHC de génotype 1 ont reçu du R-1626 à la dose de 3000 ou 4500 mg trois fois par jour pendant 14 jours, la réduction de la charge virale a été respectivement de 2,6 et 3,7 log₁₀ UI/ml [62].

Les associations du R1626 avec du peginterféron seul ou avec la bithérapie standard ont été évaluées dans un essai clinique de phase IIa chez des patients infectés par un VHC de génotype 1. Un taux important de rechute a été observé. De plus, 78% des patients traités avec 3000 mg de R1626 deux fois par jour et 45% de ceux traités avec 1500 mg deux fois par jour ont développé une neutropénie de grade 4. En raison de lymphopénies mortelles, le développement du R1626 a été arrêté fin 2008 [56, 62].

3.1.2.1.3 Le R7128

Le R7128, développé par Roche[®] et Pharmasset[®], est une prodrogue du PSI-6130, un analogue oral de la cytidine. Il a démontré une efficacité antivirale chez les patients infectés par un VHC de génotypes 1a et 1b. Lors d'une étude de phase I, l'association du R7128 avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 28 jours a montré un effet antiviral significatif. En effet, les patients ayant reçu 1500 mg de R7128 deux fois par jour ont obtenu une réduction moyenne de leur charge virale de 5,1 log₁₀ UI/ml, ceux en ayant reçu 500 mg deux fois par jour ont obtenu une réduction moyenne de 3,8 log₁₀ UI/ml et le groupe placebo a obtenu une réduction de 2,9 log₁₀ UI/ml. Une étude a également étudié l'efficacité du R7128 chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 non répondeurs au traitement standard. Ces patients ont été traités pendant 28 jours avec l'association du R7128 (1500 mg deux fois par jour) et de la bithérapie standard puis ont poursuivi pendant 20 ou 44 semaines la bithérapie standard seule. Au bout de 4 semaines de traitement, une diminution moyenne de la charge virale de 5,0 log₁₀ UI/ml a été observée et le R1728 a été bien toléré [56, 68].

3.1.2.2 Inhibiteurs non nucléosidiques

Alors que les analogues nucléosidiques bloquent la réplication du virus en agissant comme terminateurs de chaîne et stoppent ainsi l'élongation du brin d'ARN naissant, les inhibiteurs non nucléosidiques interagissent avec la polymérase en dehors du site catalytique et produisent des changements allostériques qui compromettent sa fonction. Ce sont des inhibiteurs allostériques qui empêchent la transition conformationnelle nécessaire à l'initiation de la synthèse d'ARN ^[62]. Le mécanisme d'action des inhibiteurs non nucléosidiques étant différent de celui des inhibiteurs nucléosidiques, la résistance croisée entre ces deux classes est peu probable. Au moins 4 sites différents ont montré être des cibles pour des inhibiteurs non nucléosidiques. Contrairement aux inhibiteurs nucléosidiques, un spectre d'activité restreint des inhibiteurs non nucléosidiques contre les différents génotypes du VHC a été observé ^[56].

3.1.2.2.1 Le HCV 796

Le HCV 796 (*ViroPharma*[®]/*Wyeth*[®]) était un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase qui avait montré une bonne efficacité antivirale mais avec une rechute constante après 3 à 4 jours de traitement en monothérapie due à la sélection de variants viraux résistants ^[57]. En revanche, lors de son administration en association avec l'IFN pégylé, aucune résistance n'a été observée. Malgré sa puissante activité antivirale, le HCV 796 a été arrêté en phase II des essais cliniques en raison d'une augmentation des enzymes hépatiques ^[62].

3.1.2.2.2 Le VCH-759

Le VCH-759 est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase des VHC de génotypes 1a et 1b. Son activité antivirale, sa sécurité et sa tolérance ont été évaluées chez des patients naïfs de génotype 1 le recevant en monothérapie pendant 10 jours. Il a été bien toléré, sans effet indésirable sévère. Les participants ayant reçu le VCH-759 ont obtenu un déclin rapide de la charge virale d'approximativement 1,5 log₁₀ UI/ml pendant les 2 premiers jours. La diminution moyenne de la charge virale était de 1,97 ; 2,30 et 2,46 log₁₀ UI/ml pour

une dose de respectivement 400 mg trois fois par jour, 800 mg deux fois par jour et 800 mg trois fois par jour. Dans un sous-ensemble de participants, un rebond viral associé à l'émergence de variants résistants a été observé. Ces données montrent la nécessité d'effectuer une évaluation plus approfondie du VCH-759 en combinaison avec un traitement par interféron et ribavirine ^[69].

3.1.2.2.3 Le GS-9190

Il s'agit d'un analogue non nucléosidique de la polymérase NS5B du VHC développé par le laboratoire *Gilead* [®]. Son efficacité a été démontrée dans une étude de phase I réalisée chez des patients infectés par un VHC de génotype 1. Il est bien toléré mais semble néanmoins être impliqué dans l'allongement de l'espace QT et dans le développement d'une arythmie même si ce lien de cause à effet n'a toujours pas été prouvé. La sécurité, la tolérance et l'activité antivirale du GS-9190 sont actuellement étudiées dans une étude de phase II associant cette molécule à la bithérapie standard chez des patients de génotype 1 ^[2, 70].

Drug name	Drug class	Preclinical	Phase I	Phase II	Phase III
Telaprevir (VX-950) (Janssen, tibotec)	NS3/4 serine protease inhibitors	✓	✓	✓	✓
Boceprevir (SCH 503034) (Schering-Plough)	NS3/4 serine protease inhibitors	✓	✓	✓	✓
BI201335 (Bohringer)	NS3/4 serine protease inhibitors	✓	✓	✓	
TMC435350 (Tibotec, Medivir)	NS3/4 serine protease inhibitors	✓	✓	✓	
R7227 (prodrug of ITMN-191) (Roche, Intermune)	NS3/4 serine protease inhibitors	✓	✓		
MK7009 (Merck)	NS3/4 serine protease inhibitors	✓	✓		
R1626 (prodrug of R1479) (Roche)	NS5B RNA-dependent RNA-polymerase inhibitors <i>Nucleoside analogues</i>	✓	✓	✓	
R7128 (prodrug of PSI-6130) (Roche)	NS5B RNA-dependent RNA-polymerase inhibitors <i>Nucleoside analogues</i>	✓	✓		
GS-9190 (Gilead Sciences)	NS5B RNA-dependent RNA-polymerase inhibitors <i>Non-nucleoside analogues</i>	✓	✓		
A-831 (Astra Zeneca, Arrow)	NS5A inhibitors	✓	✓		

Figure 17 : Inhibiteurs de protéase et de polymérase en développement pour le traitement de l'hépatite C ^[58].

La protéase NS3/4A et l'ARN polymérase ARN dépendante du VHC sont les deux principales cibles des nouveaux inhibiteurs spécifiques du VHC, mais il faut savoir que de nombreuses autres cibles existent. Des anticorps spécifiques qui neutraliseraient les particules infectieuses et empêcheraient leur attachement aux récepteurs cellulaires ou des inhibiteurs spécifiques de l'entrée du virus sont en développement. La recherche d'inhibiteurs de la traduction de la polyprotéine du VHC comme des oligonucléotides antisens, des ribozymes ou des molécules spécifiques de l'inhibition de la fonction IRES, est également en cours ainsi que la recherche d'analogues de la NS5A régulant la polymérase. L'étape d'assemblage et de libération des virions n'est pas épargnée, des dérivés iminosugars ciblant les α -glucosidases modifieraient la glycosylation des protéines d'enveloppes permettant une inhibition de cette étape du cycle cellulaire.

3.2 Les inhibiteurs non spécifiques de la réplication du VHC : Inhibiteur de cyclophiline

Certaines protéines cellulaires essentielles pour une infection efficace par le VHC et pour sa réplication sont également des cibles pour de nouvelles stratégies antivirales. Les cyclophilines, qui sont des protéines présentes dans tous les organes, ont une activité peptidyl-prolyl *cis-trans* isomerase jouant un rôle essentiel dans le repliement des protéines et l'isomérisation des protéines natives. Ces molécules ont montré jouer un rôle crucial dans la réplication du VHC. La cyclophiline B serait un régulateur fonctionnel de l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B en renforçant son activité de liaison à l'ARN. La ciclosporine A, un immunosuppresseur largement utilisé dans la prévention des rejets de greffe, a montré exercer une activité anti-VHC *in vitro* ^[56, 57, 71].

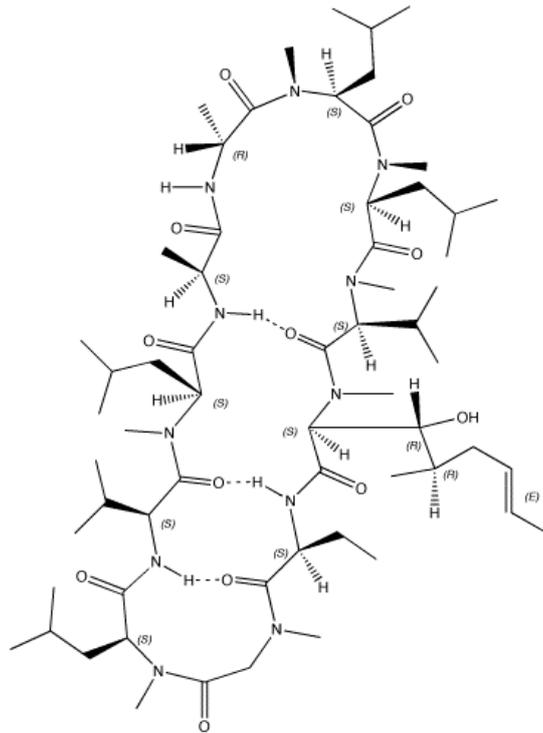


Figure 18 : Structure de la ciclosporine A.

Des études ont montré que la ciclosporine A perturbe la formation du complexe entre la cyclophiline B et la polymérase NS5B et par conséquent rendait la réplication du virus moins efficace ^[71]. Cependant, du fait de ses propriétés immunosuppressives, la ciclosporine A ne peut pas être utilisée comme traitement anti-VHC. Des analogues non-immunosuppresseurs ont donc été développés.

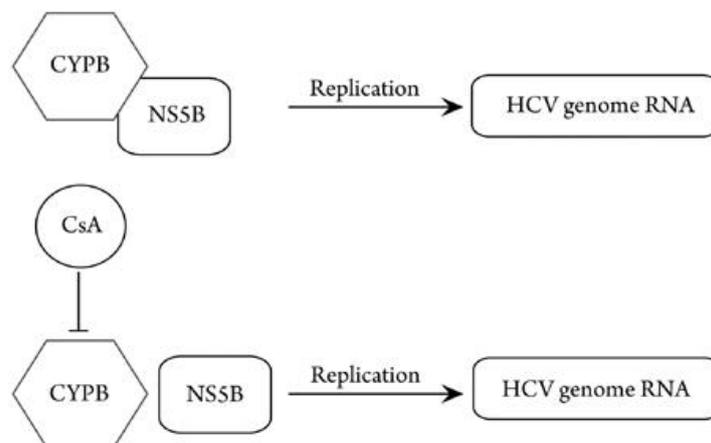


Figure 19 : Influence de la ciclosporine A et de la cyclophiline B sur la réplication du génome du VHC. Si la cyclophiline B est inhibée par la ciclosporine A, elle n'est plus disponible pour former un complexe avec la polymérase NS5B et par conséquent, la réplication du génome du virus est réduite ^[71].

3.2.1 Le Debio 025 (Alisporivir)

Le Debio 025 développé par *Debiopharm*[®] est un inhibiteur de la cyclophiline qui a une activité anti-VHC au moins 10 fois plus puissante que celle de la ciclosporine A. *In vitro*, l'association du Debio 025 avec la bithérapie standard ou avec un inhibiteur STAT-C a conduit à une activité antivirale additive. Lors d'études *in vitro*, le Debio 025, même à de très faibles concentrations, a montré être capable de retarder ou d'empêcher le développement de résistances aux inhibiteurs spécifiques de la réplication du VHC (antiprotéases et antipolymérases). Il est même resté actif contre les réplicons devenus résistants à ces inhibiteurs^[56].

Lors d'une étude de phase Ib effectuée chez des patients naïfs co-infectés par le VIH et le VHC, le Debio 025 à 1200 mg deux fois par jour a permis une décroissance moyenne de la charge virale de 3,6 log₁₀ UI/ml après 14 jours de traitement en monothérapie. De plus, il est intéressant de noter que l'effet antiviral du Debio 025 était indépendant du génotype du VHC^[72].

L'efficacité et la sécurité du Debio 025 ont ensuite été évaluées dans une étude de phase II chez des patients naïfs infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4. Des traitements associant le Debio 025 à des doses de 200, 600 ou 1000 mg/jour et 180µg/semaine de pegIFN-α2a pendant 4 semaines ont été comparés à des monothérapies avec 1000 mg/jour de Debio 025 ou 180µg/semaine de pegIFN-α2a. Les patients de génotype 1 et 4 ayant reçu l'association comprenant 600 mg et 1000 mg de Debio 025 ont obtenu une diminution moyenne de leur charge virale de respectivement 4,61 et 4,75 log₁₀ UI/ml à la 4^{ème} semaine de traitement. La décroissance de la charge virale chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 et 3 était plus prononcée, elle allait respectivement jusqu'à -5,91 et -5,89 log₁₀ UI/ml avec les mêmes schémas thérapeutiques. Les doses de 200 et 600 mg ont été très bien tolérées, alors que la dose de 1000 mg a été associée à une incidence plus importante d'hyperbilirubinémie isolée et réversible^[56, 72].

Par la suite, l'efficacité du Debio 025 à 400 mg et 800 mg en association avec le peginterféron alfa-2a et la ribavirine a été étudiée chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 non répondeurs à la bithérapie standard. Après 29 jours de traitement, l'association a conduit à une décroissance moyenne de la charge virale de 1,96 log₁₀ UI/ml

pour les patients ayant reçu le Debio 025 à la dose de 400 mg et de 2,38 log₁₀ UI/ml pour ceux ayant reçu la dose de 800 mg par jour ^[56].

L'avenir de cette molécule semble très prometteur du fait de son activité antivirale et de ses capacités de prévention d'émergence de résistance aux inhibiteurs spécifiques du VHC.

3.2.2 Le NIM811

Le NIM811 développé par le laboratoire *Novartis*[®] est un dérivé de la ciclosporine A complètement dépourvu d'activité immunosuppressive. Il aurait une affinité de liaison pour la cyclophiline B deux fois plus forte que la ciclosporine A ^[71]. Quand le NIM811 à la dose de 600 mg deux fois par jour a été donné en association avec du peginterféron alfa-2a aux patients infectés par un VHC de génotype 1 et non répondeurs à la bithérapie standard, une diminution de la charge virale de 2,78 log₁₀ UI/ml a été observée après 14 jours de traitement contre 0,58 log₁₀ UI/ml dans le bras recevant l'interféron en monothérapie ^[56]. Les effets de l'association du NIM811 avec un inhibiteur spécifique du virus ont été recherchés *in vitro*. Toutes les associations ont conduit à un effet antiviral plus prononcé que n'importe quel agent unique, sans augmentation significative de la cytotoxicité. L'association du NIM811 avec un inhibiteur nucléosidique ou non nucléosidique de la polymérase du VHC a conduit à un effet antiviral synergique alors que l'association avec un inhibiteur de protéase a conduit à un effet additif. Cette étude a aussi montré qu'il était plus difficile de développer une résistance contre le NIM811 que contre des inhibiteurs spécifiques du VHC. De plus, aucune résistance croisée n'a été observée et comme pour le Debio 025, le NIM811 empêche l'émergence de résistance contre les inhibiteurs STAT-C ^[56].

3.2.3 Le SCY-635

Le SCY-635, développé par *Scynexis*[®], est un autre analogue de la ciclosporine A dénué de propriété immunosuppressive qui exerce une puissante activité anti-VHC *in vitro*. Il inhibe l'activité peptidyl-prolyl *cis-trans* isomérase de la cyclophiline A à des concentrations nanomolaires. L'association du SCY-635 avec la ribavirine ou du peginterféron alfa-2b

conduit à un effet additif à synergique *in vitro*. Lors d'une étude clinique de phase Ib menée chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, le SCY-635 a induit une baisse significative de la charge virale sans effets indésirables majeurs ^[56]. Il semble également avoir des propriétés anti-fibrosantes ^[73].

Nous avons abordé les principales nouvelles classes thérapeutiques, mais il faut savoir que de nombreuses autres classes thérapeutiques sont en développement telles que des inhibiteurs des caspases, des anti-inflammatoires, le nitazoxanide ou encore des anti-phosphatidylsérines (le Bavituximab). De nouveaux interférons comme l'IFN consensus (IFN alfacon-1), l'Albuferon[®] (albumine IFN α 2b), l'Actimmune[®] (IFN γ 1b), le PEG IL 29 (IFN λ 1 pégylé), l'Alferon N injection[®] (IFN α -n3), le Belerofon[®] (IFN α longue durée oral), le Locteron[®] (BLX-883) et l'IFN ω sont également en recherche. D'autres molécules qui induiraient la production d'IFN α au niveau cellulaire sont également en cours de développement, il s'agit des agonistes des Toll-like receptor (TLR) comme le SCV-07 ou l'Oglufanide disodium. La Viramidine, une alternative à la ribavirine présentant moins d'effets indésirables, est aussi en étude clinique.

4 Etude clinique des facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C

4.1. Objectif de l'étude

Cette étude a pour objectif de mettre en évidence des facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C. Pour cela, nous avons étudié aussi bien les caractéristiques initiales des patients que l'évolution de leurs paramètres biologiques et virologiques au cours du traitement. Pouvoir prédire les chances de réponse au traitement permettrait aux médecins d'optimiser leurs stratégies thérapeutiques en individualisant la durée de traitement pour chaque patient. Compte tenu du coût du traitement et des effets indésirables qu'il génère, le choix d'une abstention thérapeutique ou l'attente de trithérapie pourrait également être envisagé chez les patients présentant un profil de non-réponse à la bithérapie interféron pégylé/ribavirine. Même si de nombreux paramètres sont bien connus pour être étroitement liés à la réponse au traitement, comme le génotype du VHC ou encore la durée de portage du virus, d'autres le sont beaucoup moins et nécessitent d'être étudiés. La base de données constituée pour effectuer ce travail servira très prochainement pour la réalisation d'autres études et notamment pour la recherche d'une corrélation entre le polymorphisme de l'IL28b chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 et leur réponse au traitement par la bithérapie standard.

Parallèlement à cette étude, nous avons également effectué une étude descriptive des caractéristiques initiales des patients choisis pour entrer dans un essai clinique de trithérapie associant le traitement standard à un inhibiteur de protéase ou de polymérase. Une comparaison a été faite entre les résultats de ces deux cohortes.

4.2. Patients et méthodes

Cette étude rétrospective a été réalisée à partir de données collectées chez 168 patients infectés par le VHC. Il s'agissait de patients suivis dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Grenoble et ayant débuté une première thérapie antivirale entre octobre 2005 et novembre 2009.

Les patients inclus dans l'étude devaient être majeurs, avoir un ARN du VHC détectable par PCR à J0 et ne pas avoir été traités pour leur infection virale auparavant. Seuls les patients ayant reçu leur premier traitement à partir d'octobre 2005 ont été inclus afin que leurs charges virales aient été obtenues par PCR quantitative en temps réel avec une limite de détection de 15 UI/ml. Une co-infection par le VIH ou le VHB (Virus de l'Hépatite B) était un critère d'exclusion. Les patients ayant bénéficié d'une transplantation rénale ou hépatique ont également été exclus. Une cohorte de 32 patients ayant cette fois-ci reçu une trithérapie associant la bithérapie standard à un inhibiteur de la protéase ou de la polymérase NS5B du VHC ou encore à un placebo, a également été constituée sur les mêmes critères d'inclusion et d'exclusion que la cohorte précédente.

Afin d'effectuer cette étude, une base de données a été constituée avec les informations récoltées dans les dossiers médicaux des patients inclus. L'atteinte hépatique des patients a pu être évaluée grâce au Fibroscan (*Annexe 4*), à l'Actitest-Fibrotest (*Annexe 2 et 3*) ou au score Métavir obtenu lors de la dernière biopsie effectuée par le patient avant le début du traitement.

Les charges virales et les taux d'ALAT (Alanine Amino Transférase) des patients à J0, S4, S12, S24, S48, S72 et 6 mois après la fin du traitement ont été recueillis ainsi que les taux d'ASAT (Aspartate Amino Transférase) et de GGT à J0 et les taux d'hémoglobine et de plaquettes à J0, S4 et S12. Le poids des patients à J0, S4 et S12 a été recueilli grâce aux comptes-rendus de consultation.

Afin d'étudier l'impact d'une hypovitaminose D sur la réponse au traitement il a fallu doser le taux de vitamine D (D2 + D3) des patients à J0 à partir des sérums conservés dans la sérothèque du service. Les dosages ont été effectués par une méthode HPLC (High Performance Liquide Chromatography) couplée à la spectrométrie de masse en tandem :

LC/MS-MS. Une carence a été définie par un taux de vitamine D inférieur à 25 nmol/l, une insuffisance par un taux compris entre 25 et 75 nmol/l et un statut normal a été défini par un taux de vitamine D supérieur à 75 nmol/l.

La consommation d'alcool des patients à J0 et pendant leur traitement a été estimée en g/jour grâce aux informations notées par les médecins dans les dossiers médicaux des patients. Le recours à un antidépresseur ou à de l'EPO (Erythropoïétine) par les patients et les changements de dose de ribavirine et d'interféron sont également des données exploitées pour cette étude. La tolérance des patients au traitement a été évaluée en fonction des renseignements retrouvés dans leur dossiers médicaux. Trois niveaux de tolérance ont été établis : bonne, moyenne et mauvaise. La tolérance a été qualifiée de bonne lorsque la qualité de vie du patient n'a pas été affectée par le traitement, moyenne lorsque le patient a présenté moins de cinq effets indésirables sans aucun effet sérieux, et mauvaise lorsque le patient a présenté cinq effets indésirables ou plus ou un effet indésirable sévère qui a nécessité l'arrêt prématuré du traitement.

Une réponse virologique en fin de traitement était définie par un ARN du VHC indétectable (< 15 UI/ml) à l'arrêt du traitement et une non-réponse par un ARN du VHC détectable (≥ 15 UI/ml) à la fin du traitement. Une réponse virologique soutenue était définie par un ARN du VHC indétectable à la fin du traitement et qui le demeure 24 semaines après la fin de celui-ci. Enfin, une rechute était définie par un ARN du VHC indétectable à l'arrêt du traitement mais qui se repositivise 24 semaines après la fin de celui-ci.

Les tests statistiques utilisés pour cette étude sont les tests du Khi deux ou de Fisher pour les tests paramétriques, les tests de Student ou de Mann-Whitney pour les tests non paramétriques, et la régression logistique. Ces tests statistiques ont été réalisés avec le logiciel SPSS version 15.0.

4.3. Résultats

4.3.1. Caractéristiques initiales des patients

	Patients traités selon l'AMM (n =168)	Patients inclus dans un essai clinique (n=32)	Population totale (n =200)
Age <i>moyenne +/- écart-type *** mini / maxi</i>	51.2 +/- 12.4 22.4 / 79.6	47.3 +/- 9.5 19.2 / 63.7	50.5 +/- 12.1 19.2 / 79.6
Sexe (Féminin / Masculin)	66 / 102 (39.3% / 60.7%)	13 / 19 (40.6% / 59.4%)	79 / 121 (39.5% / 60.5%)
Pays d'origine			
Europe	137 (81.5%)	28 (87.5%)	165 (82.5%)
Afrique du nord	20 (11.9%)	4 (12.5%)	24 (12.0%)
Afrique subsaharienne	6 (3.6%)	0	6 (3.0%)
Asie	3 (1.8%)	0	3 (1.5%)
Amérique du nord	2 (1.2%)	0	2 (1.0%)
Mode de contamination			
Transfusion	29 (17.3%)	7 (21.9%)	36 (18.0%)
Toxicomanie IV	68 (40.5%)	8 (25.0%)	76 (38.0%)
Autre	19 (11.3%)	2 (6.3%)	21 (10.5%)
Inconnu	52 (31.0%)	15 (46.9%)	67 (33.5%)
Génotype *			
1	73 (43.5%)	32 (100%)	105 (52.5%)
2	20 (11.9%)	0	20 (10.0%)
3	48 (28.6%)	0	48 (24.0%)
4	26 (15.5%)	0	26 (13.0%)
5	1 (0.6%)	0	1 (0.5%)
IMC (kg/m²) <i>moyenne +/- écart-type mini / maxi</i>	24.8 +/- 3.4 18.1 / 39.0	24.7 +/- 3.2 18.4 / 32.8	24.7 +/- 3.4 18.1 / 39.0
Taille (m)	1.68 +/- 0.09	1.70 +/- 0.09	1.69 +/- 0.09
Poids (kg)	69.9 +/- 11,4	71.9 +/- 12.2	70.2 +/- 11.5
Charge virale J0 (logUI/ml) *	5.74 +/- 0.85	6.16 +/- 0.97	5.81 +/- 0.88
ALAT J0 (UI/l) *	99.2 +/- 82.3	58.0 +/- 26.5	92.5 +/- 77.5
ASAT J0 (UI/l) *	71.2 +/- 50,1	41.6 +/- 19,6	66.8 +/- 47.9
Plaquettes J0 (G/l)	226.0 +/- 76,4	226.8 +/- 75,2	226.1 +/- 76.0
Cirrhose (oui/non) *	39 / 129 (23.2% / 76.8%)	1/31 (3.1% / 96.9%)	40 / 160 (20.0% / 80.0%)
Biopsie (oui/non)	97 / 70 (58.1% / 41.9%)	32 / 0 (100% / 0%)	129 / 70 (64.8% / 35.2%)
Métavir A	1.85 +/- 0.82	1.66 +/- 0.79	1.80 +/- 0.81
Métavir F **	2.00 +/- 1.24	1.44 +/- 0.80	1.86 +/- 1.17

* p ≤ 0.01 ; ** 0.01 < p ≤ 0.05 ; *** 0.05 < p ≤ 0.1

Tableau I : Caractéristiques initiales des patients inclus dans l'étude.

4.3.1.1. Description de la population globale

La population globale de l'étude se composait majoritairement d'hommes (60.5%) et l'âge moyen était de 51 ans. Une grande majorité des patients était d'origine européenne (82.5%) et 12% étaient originaires d'Afrique du nord. Le principal mode de contamination était la toxicomanie intraveineuse (IV) (38%) et pour 33.5% des patients il restait inconnu. 52.5% des patients inclus dans l'étude étaient infectés par un virus de génotype 1 et 24% par un virus de génotype 3. La charge virale moyenne des patients était de 5.8 logUI/ml et l'IMC moyen était de 24.7 kg/m². 129 patients avaient eu une biopsie avant le début de leur traitement et chez ces patients, le score Métavir A moyen était de 1.80 et le score Métavir F moyen était de 1.86. Par ailleurs, 20% des patients inclus dans l'étude étaient cirrhotiques au début de leur traitement.

4.3.1.2. Comparaison des caractéristiques initiales des deux cohortes

Les patients inclus dans un essai clinique de trithérapie avaient une charge virale à J0 significativement plus élevée que celle des patients traités par la bithérapie bénéficiant de l'AMM (6.16 vs 5.74 logUI/ml, $p = 0.000$). Les taux d'ALAT et d'ASAT étaient, quant à eux, significativement plus faibles avec un taux d'ALAT de 58.0 UI/ml pour les patients inclus dans un essai clinique et de 99.2 UI/ml pour les autres patients ($p = 0.006$) et un taux d'ASAT de 41.6 UI/ml pour les patients inclus dans un essai clinique et de 71.2 UI/ml pour les autres patients ($p = 0.002$). Par ailleurs, l'atteinte histologique des patients inclus dans un protocole était moindre que celle des patients traités par la bithérapie bénéficiant de l'AMM. En effet, le score Métavir F moyen était significativement plus faible (1.44 vs 2.00, $p = 0.018$) et seuls 3,1% des patients étaient cirrhotiques contre 23,2% dans la cohorte hors protocole. Il est important de souligner que tous les patients inclus dans un essai clinique de trithérapie étaient infectés par un VHC de génotype 1. Ils étaient également globalement plus jeunes mais cette différence n'était pas significative.

4.3.2. Traitements reçus pendant l'étude

Parmi les 168 patients inclus dans l'étude, 90 ont reçu du peginterféron alfa-2a (Roche[®]), soit 53.6% des patients. Les 78 autres ont reçu du peginterféron alfa-2b (Schering Plough[®]).

De l'EPO a été prescrite chez 19.6% des patients et un antidépresseur chez 21.4% des patients.

La tolérance au traitement a été jugée bonne pour 13.7% des patients, moyenne pour 44.6% et mauvaise pour 41.7% d'entre eux.

Seuls 24 patients, soit 14.3%, ont bénéficié d'un changement de dose de peginterféron et 10.7%, soit 18 patients, ont eu un changement de dose de ribavirine.

28.7% des patients ont arrêté prématurément leur traitement, soit 47 patients. 49% des patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 ont eu un traitement d'une durée inférieure à 45.4 semaines et 7.5% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 ont eu un traitement d'une durée inférieure à 22 semaines.

4.3.3. Réponse au traitement

Patients inclus dans un essai clinique :

80.8% des patients inclus dans un essai clinique de trithérapie ont obtenu une réponse virologique en fin de traitement et le taux de RVS s'est élevé à 69.2% dans cette population qui comprenait uniquement des patients infectés par un VHC de génotype 1.

Patients traités par la bithérapie bénéficiant de l'AMM :

Une réponse virologique en fin de traitement a été obtenue chez 95.6% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 et chez 65% des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.

Le taux de RVS a atteint 78.7% pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 et 44.7% pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5. Le taux de RVS obtenu était donc significativement inférieur au taux obtenu par les patients inclus dans un essai clinique ($p = 0.029$).

4.3.4. Etude des facteurs prédictifs de RVS

4.3.4.1. Etude chez la population totale (tous génotypes confondus)

Facteurs prédictifs de RVS à J0

	RVS	N	Moyenne
Age à J0 ***	non	60	53.4 +/- 11.4
	oui	86	49.5 +/- 12.8
Fibrotest F	non	60	0,4 +/- 0,49
	oui	86	0,34 +/- 0,48
Score Metavir A	non	41	1,98 +/- 0,72
	oui	44	1,73 +/- 0,90
Score Metavir F **	non	41	2,34 +/- 1,30
	oui	44	1,66 +/- 1,12
Valeur du fibroscan (kPa)	non	31	11,62 +/- 8,27
	oui	37	9,60 +/- 11,63
IMC à J0 (kg/m ²)	non	51	25,21 +/- 3,85
	oui	72	24,63 +/- 3,30
Poids à J0 (kg)	non	54	71,15 +/- 12,10
	oui	81	69,72 +/- 11,01
ALAT à J0 (U/l)	non	59	102,88 +/- 73,13
	oui	84	93,79 +/- 88,05
ASAT à J0 (U/l) **	non	59	81,46 +/- 51,85
	oui	84	63,18 +/- 46,70
Plaquettes à J0 (G/l) **	non	58	210,98 +/- 74,43
	oui	83	240,34 +/- 79,05
Consommation d'alcool à J0 (g/j)	non	47	7,77 +/- 17,50
	oui	66	5,45 +/- 11,79
Vitamine D (D2+D3) (nmol/L)	non	57	51,28 +/- 33,60
	oui	81	47,96 +/- 27,70
Charge virale à J0 (logUI/ml) *	non	59	6,02 +/- 0,62
	oui	85	5,61 +/- 0,92

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau IIa : Tableau comparatif des caractéristiques initiales quantitatives des patients en fonction de la RVS.

		RVS		Total
		Non	Oui	
Sexe	Féminin	25 44,6%	31 55,4%	56 38,4%
	Masculin	35 38,9%	55 61,1%	90 61,6%
Génotype *	1	38 61,3%	24 38,7%	62 42,5%
	2	1 5,6%	17 94,4%	18 12,3%
	3	12 27,9%	31 72,1%	43 29,5%
	4	9 39,1%	14 60,9%	23 15,8%
Cirrhose **	Non	42 36,5%	73 63,5%	115 78,8%
	Oui	18 58,1%	13 41,9%	31 21,2%

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau IIb: Tableau comparant le taux de RVS en fonction du sexe, du génotype et de la cirrhose des patients.

Le génotype du virus est le principal facteur prédictif de réponse au traitement, il influe de manière significative sur le taux de RVS ($p = 0.000$). Les meilleurs taux ont été obtenus pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 avec des taux de RVS de respectivement 94.4% et 72.1%. Les patients infectés par un VHC de génotype 4 ont obtenu un taux de RVS de 60.9% et les patients de génotype 1 ont obtenu le plus faible taux de RVS avec 38.7%. Le stade d'évolution de la maladie a également un impact significatif sur le taux de RVS. En effet, il a été de 63.5% chez les patients non cirrhotiques contre 41.9% chez les patients cirrhotiques ($p = 0.030$), et les patients ayant obtenu une RVS avaient un score Métavir F significativement plus faible que ceux ne l'ayant pas obtenue (1.66 vs 2.34, $p = 0.011$). Par ailleurs, la charge virale et le taux d'ALAT à J0 des patients répondeurs soutenus étaient également significativement plus faibles que ceux des patients non répondeurs. Quant au taux de plaquettes à J0, il était plus élevé chez les patients ayant obtenu une RVS ($p = 0.028$)

La moyenne d'âge des patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue était inférieure à celle des patients non répondeurs mais ce résultat n'atteignait pas le seuil de significativité ($p = 0.06$).

D'après ces résultats, le génotype du virus, la charge virale, le taux d'ASAT et le taux de plaquettes à J0 ainsi que le score de fibrose des patients et le stade de cirrhose sont des facteurs prédictifs de réponse au traitement. En revanche, d'autres paramètres tels que le sexe, l'IMC des patients ou le taux de vitamine D à J0 ne semblent pas être corrélés avec la réponse au traitement.

Facteurs prédictifs de RVS liés aux caractéristiques du traitement

		RVS		Total
		Non	Oui	
Administration d'EPO	Non	49 42,2%	67 57,8%	116 79,5%
	Oui	11 36,7%	19 63,3%	30 20,5%
Tolérance	Bonne	6 30%	14 70%	20 13,7%
	Moyenne	24 38,1%	39 61,9%	63 43,2%
	Mauvaise	30 47,6%	33 52,4%	63 43,2%
Prise d'un antidépresseur	Non	45 40,5%	66 59,5%	111 78,7%
	Oui	13 43,3%	17 56,7%	30 21,3%
Changement de dose d'IFN	Non	53 42,7%	71 57,3%	124 84,9%
	Oui	7 31,8%	15 68,2%	22 15,1%
Changement de dose de ribavirine	Non	55 41,4%	78 58,6%	133 91,1%
	Oui	5 38,5%	8 61,5%	13 8,9%
Type de traitement	ROCHE®	34 43%	45 57%	79 54,1%
	SCHERING PLOUGH®	26 38,8%	41 61,2%	67 45,9%

Tableau III : Tableau comparant le taux de RVS en fonction des caractéristiques liées au traitement.

L'administration d'EPO, la prise d'un antidépresseur, la tolérance au traitement, les changements de dose d'interféron et de ribavirine et le type de traitement (Roche® ou Schering Plough®) n'étaient pas associés à la réponse au traitement.

Concernant le type de traitement, les patients ayant reçu le traitement Roche[®] ont obtenu un taux de RVS de 57% alors que ceux ayant reçu le traitement Schering Plough[®] ont obtenu un taux de RVS de 61.2%, mais cette différence n'était pas significative (p = 0.605).

Facteurs prédictifs de RVS au cours de traitement

	RVS	N	Moyenne
Consommation d'alcool pendant le traitement (g/j)	non	11	29,09 +/- 53,19
	oui	9	10,00 +/- 26,46
ALAT à S4 (UI/l) *	non	55	67,56 +/- 56,74
	oui	82	40,38 +/- 31,35
Plaquettes à S4 (G/l) **	non	56	158,3 +/- 73,57
	oui	82	184,93 +/- 73,40
Charge virale à S4 (logUI/ml) *	non	53	4.76 +/- 1.30
	oui	83	3.17 +/- 1.46
Hémoglobine à S4 (g/l)	non	56	130,98 +/- 17,33
	oui	82	129,79 +/- 15,78
ALAT S12 (UI/l)	non	49	49,78 +/- 54,40
	oui	86	36,36 +/- 36,52
Charge virale à S12 (logUI/ml) *	non	50	4.36 +/- 1.25
	oui	82	2.18 +/- 0.91
Hémoglobine à S12 (g/l)	non	49	123,12 +/- 16,21
	oui	86	121,22 +/- 15,22
Plaquettes à S12 (G/l) **	non	49	143,88 +/- 60,63
	oui	86	170,15 +/- 71,16

Gras = différence significative ;

* p ≤ 0.01 ; ** 0.01 < p ≤ 0.05 ; *** 0.05 < p ≤ 0.1

Tableau IV : Tableau comparant la consommation d'alcool et les paramètres biologiques et virologiques au cours du traitement en fonction de la réponse virologique.

Cette étude montre que la charge virale à S4 et à S12 ainsi que le taux d'ALAT à S4 des patients ayant obtenu une RVS étaient significativement plus faibles que pour les patients n'ayant pas obtenu cette RVS. Les taux de plaquettes à S4 et à S12 étaient quant à eux significativement plus élevés chez les patients ayant obtenu une éradication virale.

Une faible charge virale à S4 et à S12 et un faible taux d'ALAT à S4 sont des facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C. Un taux de plaquettes important à S4 et à S12 a également montré être corrélé à une RVS. En revanche, le taux d'hémoglobine et la consommation d'alcool ne semblent pas influencer sur la réponse au traitement.

Les résultats obtenus suite à cette analyse chez la population globale ont montré que le génotype viral était le principal facteur associé à la réponse virologique soutenue. Afin d'affiner l'étude, nous avons par la suite procédé à une analyse stratifiée avec les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 d'une part et ceux infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 d'autre part.

4.3.4.2. Etude chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3

Facteurs prédictifs liés aux caractéristiques initiales des patients

	RVS	N	Moyenne
Age à J0	Non	13	47,96 +/- 7,92
	Oui	48	48,08 +/- 13,31
IMC à J0 (kg/m ²)	Non	12	24,18 +/- 2,57
	Oui	40	24,25 +/- 3,18
Poids à J0 (kg)	Non	12	72,10 +/- 10,25
	Oui	45	67,84 +/- 11,65
Score Metavir A ***	Non	10	2,30 +/- 0,82
	Oui	18	1,56 +/- 1,04
Score Metavir F *	Non	10	3,10 +/- 1,29
	Oui	18	1,33 +/- 1,09
Fibrotest A	Non	6	0,51 +/- 0,28
	Oui	10	0,43 +/- 0,29
Fibrotest F	Non	6	0,41 +/- 0,29
	Oui	10	0,45 +/- 0,26
Fibroscan (kPa) **	Non	8	11,56 +/- 6,18
	Oui	20	7,40 +/- 3,48
Consommation d'alcool à J0 (g/j)	Non	10	4,00 +/- 12,65
	Oui	34	6,76 +/- 12,73
Taux de Vitamine D à J0 (nmol/l)	Non	13	48,09 +/- 26,54
	Oui	45	50,14 +/- 30,86
Charge virale à J0 (logUI/ml) **	Non	13	6,28 +/- 0,81
	Oui	48	5,65 +/- 0,99
ALAT à J0 (UI/l)	Non	13	143,23 +/- 104,02
	Oui	48	99,67 +/- 99,79
ASAT à J0 (UI/l) ***	Non	13	96,08 +/- 65,26
	Oui	48	65,96 +/- 53,01
Plaquettes à J0 (G/l)	Non	13	215,23 +/- 62,93
	Oui	48	244,77 +/- 75,83
Hémoglobine à J0 (g/l)	Non	13	153,69 +/- 14,89
	Oui	48	146,00 +/- 14,85

Gras = différence significative ;

* p ≤ 0.01 ; ** 0.01 < p ≤ 0.05 ; *** 0.05 < p ≤ 0.1

Tableau Va : Tableau comparant les caractéristiques initiales des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 en fonction de la RVS.

		RVS		Total
		Non	Oui	
Sexe	Féminin	3 15,0%	17 85,0%	20 32,8%
	Masculin	10 24,4%	31 75,6%	41 67,2%
Cirrhose **	Non	7 14,6%	41 85,4%	48 78,7%
	Oui	6 46,2%	7 53,8%	13 21,3%
Statut en vitamine D	Normal	3 25,0%	9 75,0%	12 20,7%
	Insuffisance	6 18,2%	27 81,8%	33 56,9%
	Carence	4 30,8%	9 69,2%	13 22,4%

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau Vb: Tableau comparant le taux de RVS en fonction du sexe, de la cirrhose et du statut en vitamine D des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.

Cette analyse effectuée chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 a montré que le score Métavir F moyen des patients ayant obtenu une RVS était significativement plus faible que celui des autres patients (1.33 vs 3.10 ; $p = 0.001$). De plus, une RVS a été obtenue chez 85.4% des patients non cirrhotiques alors qu'elle n'a été obtenue que chez 53.8% des patients cirrhotiques. La cirrhose est donc un facteur prédictif de non-réponse significatif ($p = 0.014$). Le score Métavir A n'a pas montré de différence significative même si les patients répondeurs soutenus semblent avoir un score plus faible ($p = 0.063$). La valeur moyenne du Fibroscan des patients ayant obtenu une éradication virale était significativement plus faible que celle des autres patients (7.40 vs 11.56 ; $p = 0.031$). En revanche, les résultats du Fibrotest n'ont pas été significatifs.

L'âge, le poids, l'IMC et la consommation d'alcool des patients à J0 n'étaient pas associés à la réponse au traitement, de même que certains paramètres biologiques tels que les taux d'ALAT, d'ASAT, de plaquettes, d'hémoglobine et de vitamine D. Et même si les femmes ont obtenu un taux de RVS supérieur aux hommes, cette différence n'est pas significative ($p = 0.400$). En revanche, la charge virale moyenne à J0 des patients ayant obtenu une RVS était de 5.65 logUI/ml et celle des patients n'ayant pas obtenu cette réponse était de 6.28 logUI/ml ($p = 0.040$).

Facteurs prédictifs liés aux caractéristiques du traitement

		RVS		Total
		Non	Oui	
Saison de début de traitement	Hiver	9 23,7%	29 76,3%	38 62,3%
	Eté	4 17,4%	19 82,6%	23 37,7%
Type de traitement	ROCHE®	8 24,2%	25 75,8%	33 54,1%
	SCHERING PLOUGH®	5 17,9%	23 82,1%	28 45,9%
Administration d'EPO	Non	12 23,1%	40 76,9%	52 85,2%
	Oui	1 11,0%	8 88,9%	9 14,8%
Prise d'un antidépresseur **	Non	7 14,3%	42 85,7%	49 84,5%
	Oui	4 44,4%	5 55,6%	9 15,5%
Tolérance	Bonne	1 8,3%	11 91,7%	12 19,7%
	Moyenne	6 18,8%	26 81,3%	32 52,5%
	Mauvaise	6 35,3%	11 64,7%	17 27,9%
Arrêt prématuré de traitement ***	non	10 18,2%	45 81,8%	55 90,2%
	oui	3 50,0%	3 50,0%	6 9,8%

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau VI : Tableau comparant le taux de RVS en fonction des paramètres liés au traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.

Le type de traitement reçu par les patients n'influence pas de manière significative le taux de RVS. On constate néanmoins qu'une RVS a été obtenue chez 75.8% des patients ayant reçu le traitement Roche® et chez 82.1% des patients ayant reçu le traitement Schering Plough®. L'administration d'EPO n'a pas eu d'impact significatif sur la réponse au traitement. En revanche, cette étude a révélé que pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, la prise d'un antidépresseur était un facteur prédictif de non réponse virologique soutenue au traitement ($p = 0.034$). En effet, le taux de RVS était de 55.6% pour les patients ayant pris un antidépresseur pendant leur traitement contre 85.7% pour ceux qui n'y avaient pas eu recours. La tolérance des patients au traitement ne semble pas influencer de manière significative sur le taux de RVS, même si un meilleur taux a été obtenu chez les patients pour

qui la tolérance a été jugée bonne ($p = 0.191$). Par ailleurs, une RVS a été obtenue chez 50% des patients ayant arrêté prématurément leur traitement alors qu'elle a été obtenue chez 81.8% des patients ayant terminé leur traitement. Cette différence n'est pas significative ($p = 0.071$) mais montre néanmoins l'impact négatif d'un arrêt prématuré de traitement.

	RVS	N	Moyenne
Durée de traitement (semaines)	Non	13	22,55 +/- 9,60
	Oui	48	25,24 +/- 8,36

Tableau VII : Tableau comparant la durée de traitement moyenne des patients infectés par VHC de génotype 2 ou 3 en fonction de leur RVS.

Les résultats de cette étude montrent que la durée de traitement des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 n'a pas d'impact significatif sur leur RVS ($p = 0.323$).

Facteurs prédictifs au cours du traitement :

		RVS		Total
		Non	Oui	
Réponse virologique rapide à S4	non	4 25,0%	12 75,0%	16 28,6%
	oui	6 15,0%	34 85,0%	40 71,4%
Réponse virologique précoce à S12	non	2 50,0%	2 50,0%	4 7,0%
	oui	10 18,9%	43 81,1%	53 93,0%

Tableau VIII : Tableau comparant le taux de RVS en fonction de la réponse virologique à S4 et à S12 chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.

Une réponse virologique rapide, définie par un ARN du VHC indétectable à la 4^{ème} semaine de traitement, n'a pas influencé de manière significative la réponse virologique soutenue des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 ($p = 0.377$). D'autre part, 81.1% des patients ayant obtenu une réponse virologique précoce, définie par un ARN du VHC indétectable à la 12^{ème} semaine de traitement, ont obtenu une RVS alors qu'elle n'a été obtenue que chez 50% de ceux n'ayant pas obtenu cette réponse virologique précoce mais cette différence n'est pas significative ($p = 0.141$).

	RVS	N	Moyenne
ALAT à S4 (UI) *	Non	12	92,42 +/- 80,41
	Oui	45	40,22 +/- 24,37
Hémoglobine à S4 (g/l)	Non	12	136,42 +/- 18,50
	Oui	46	131,35 +/- 16,76
ALAT à S12 (UI) **	Non	12	63,25 +/- 53,58
	Oui	48	34,85 +/- 28,01
Hémoglobine à S12 (g/l)	Non	12	130,17 +/- 11,34
	Oui	48	122,27 +/- 16,47
Consommation d'alcool pendant le traitement (g/j)	Non	3	13,33 +/- 23,09
	Oui	5	16,00 +/- 35,78

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau IX : Tableau comparant le taux d'ALAT et d'hémoglobine à S4 et à S12 ainsi que de la consommation d'alcool pendant le traitement en fonction de la RVS chez des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.

Dans cette étude, la consommation d'alcool pendant le traitement a montré n'avoir aucun impact sur la RVS. L'information concernant la consommation d'alcool des patients pendant leur traitement n'était disponible que chez très peu de patients, ce qui peut expliquer ce résultat. Par ailleurs, même si les taux d'hémoglobine à S4 et à S12 des patients ayant obtenu une RVS semblent être légèrement plus bas que ceux des patients n'ayant pas obtenu cette réponse, cette différence n'est pas significative. En revanche, le taux d'ALAT moyen à S4 des patients ayant obtenu une RVS était de 40.22 UI/ml contre 92.42 UI/ml pour les autres patients : ces taux diffèrent significativement ($p = 0.000$). Il en est de même pour les taux d'ALAT à S12 : chez les répondeurs soutenus le taux moyen était de 34.85 UI/ml alors que chez les non répondeurs il était de 63.25 UI/ml ($p = 0.013$).

4.3.4.3. Etude chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5

Facteurs prédictifs liés aux caractéristiques initiales des patients

	RVS	N	Moyenne
Age à J0	Non	47	54,92 +/- 11,77
	Oui	38	51,33 +/- 12,07
IMC à J0 (kg/m ²)	Non	39	25,53 +/- 4,15
	Oui	32	25,11 +/- 3,43
Poids à J0 (kg)	Non	42	70,88 +/- 12,68
	Oui	36	72,07 +/- 9,81
Score Metavir A	Non	31	1,87 +/- 0,67
	Oui	26	1,85 +/- 0,78
Score Metavir F	Non	31	2,10 +/- 1,22
	Oui	26	1,88 +/- 1,11
Fibrotest A	Non	17	0,47 +/- 0,22
	Oui	19	0,32 +/- 0,26
Fibrotest F ***	Non	17	0,47 +/- 0,22
	Oui	19	0,32 +/- 0,26
Valeur du Fibroscan (kPa)	Non	23	11,64 +/- 9,00
	Oui	17	12,19 +/- 16,63
Consommation d'alcool à J0 (g/j)	Non	37	8,78 +/- 18,61
	Oui	32	4,06 +/- 10,73
Vitamine D à J0 (nmol/l)	Non	44	52,22 +/- 35,63
	Oui	36	45,23 +/- 23,30
log CV J0 (logUI/ml) *	Non	46	5,94 +/- 0,54
	Oui	37	5,55 +/- 0,82
ALAT à J0 (UI/l)	Non	46	91,48 +/- 58,34
	Oui	36	85,94 +/- 70,01
ASAT à J0 (UI/l) ***	Non	46	77,33 +/- 47,44
	Oui	36	59,47 +/- 37,07
Plaquettes à J0 (G/l)	Non	45	209,76 +/- 78,03
	Oui	35	234,26 +/- 84,00
Hémoglobine à J0 (g/l)	Non	45	149,04 +/- 14,88
	Oui	35	148,74 +/- 12,68

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau Xa : Tableau comparant les caractéristiques initiales des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 en fonction de la RVS.

		RVS		Total
		Non	Oui	
Sexe	Féminin	22 61,1%	14 38,9%	36 42,4%
	Masculin	25 51,0%	24 49,0%	49 57,6%
Cirrhose	Non	35 52,2%	32 47,8%	67 78,8%
	Oui	12 66,7%	6 33,3%	18 21,2%
Statut en vitamine D	Normal	7 58,3%	5 41,7%	12 15,0%
	insuffisance	28 52,8%	25 47,2%	53 66,3%
	Carence	9 60,0%	6 40,0%	15 18,8%

Tableau Xb : Tableau comparant le taux de RVS en fonction du sexe, de la cirrhose et du statut en vitamine D chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.

Contrairement aux patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, le score Métavir F moyen et la valeur moyenne du Fibroscan des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 ayant obtenu une RVS ne différaient pas significativement de ceux n'ayant pas obtenu cette réponse. Il en est de même pour le score Métavir A moyen et les résultats du Fibrotest même si la valeur moyenne de fibrose obtenue par Fibrotest était de 0.32 pour les patients ayant obtenu une RVS et de 0.47 pour ceux n'ayant pas obtenu cette réponse ($p = 0.072$). Par ailleurs, une RVS a été obtenue chez 33.3% des patients cirrhotiques alors qu'elle a été obtenue chez 47.8% des patients non cirrhotiques. Cette différence n'est pas significative ($p = 0.274$), contrairement aux patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, mais le stade de cirrhose semble néanmoins avoir un impact négatif sur la réponse au traitement.

La charge virale à J0 des patients ayant obtenu une RVS différait significativement de celle des patients n'ayant pas obtenu cette éradication virale (5.54 logUI/ml vs 5.94 logUI/ml ; $p = 0.010$). En revanche, les paramètres biologiques tels que les taux d'ALAT, d'ASAT, d'hémoglobine, de plaquettes et de vitamine D des patients à J0, ne différaient pas entre les deux catégories de patient.

Le sexe des patients n'a pas influencé de manière significative la réponse au traitement. Cependant, on peut constater que, contrairement aux patients infectés par un

VHC de génotype 2 ou 3, chez ceux infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5, ce sont les hommes qui ont obtenu le meilleur taux de RVS.

D'après les résultats obtenus : l'âge, le poids et l'IMC moyen des patients ainsi que la consommation d'alcool des patients à J0 ne semblent pas influencer la réponse au traitement. Et comme pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, le statut en vitamine D à J0 des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 a montré n'avoir aucun impact sur la RVS.

Facteurs prédictifs liés aux caractéristiques du traitement :

		RVS		Total
		Non	Oui	
Saison de début de traitement	Hiver	27 55,1%	22 44,9%	49 57,6%
	Eté	20 55,6%	16 44,4%	36 42,4%
Type de traitement	ROCHE®	26 56,5%	20 43,5%	46 54,1%
	SCHERING PLOUGH®	21 53,8%	18 46,2%	39 45,9%
Administration d'EPO	Non	37 57,8%	27 42,2%	64 75,3%
	Oui	10 47,6%	11 52,4%	21 24,7%
Prise d'un antidépresseur	Non	38 61,3%	24 38,7%	62 74,7%
	Oui	9 42,9%	12 57,1%	21 25,3%
Tolérance	Bonne	5 62,5%	3 37,5%	8 9,4%
	Moyenne	18 58,1%	13 41,9%	31 36,5%
	Mauvaise	24 52,2%	22 47,8%	46 54,1%
Arrêt prématuré de traitement *	non	10 22,2%	35 77,8%	45 52,9%
	oui	37 92,5%	3 7,5%	40 47,1%

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau XI : Tableau comparant le taux de RVS en fonction des caractéristiques liées au traitement chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.

Le taux de RVS a été de 43.5% pour les patients ayant reçu le traitement Roche® et de 46.2% pour ceux ayant reçu le traitement Schering Plough®. Cette différence n'est pas

significative ($p = 0.805$), le type de traitement reçu par les patients n'a donc pas eu d'impact sur la réponse au traitement. Par ailleurs, l'administration d'EPO ou la prise d'un antidépresseur au cours du traitement n'a pas entraîné de différence significative dans la réponse au traitement. D'autre part, aucune corrélation entre la tolérance au traitement et le taux de RVS n'a été mise en évidence. En revanche, un arrêt prématuré de traitement a eu un impact très significatif sur le taux de RVS ($p = 0.000$). En effet, chez les patients ayant arrêté prématurément leur traitement, seuls 7.5% ont obtenu une RVS alors que chez ceux ayant terminé leur traitement le taux de RVS a atteint 77.8%.

	RVS	N	Moyenne
Durée de traitement (semaine) *	Non	47	22,16 +/- 17,55
	Oui	38	48,10 +/- 10,23

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau XII : Tableau comparant la durée de traitement moyenne des patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 en fonction de la RVS.

Chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5, la durée de traitement a montré avoir un impact très significatif sur la réponse au traitement ($p = 0.000$). En effet, la durée de traitement moyenne des patients ayant obtenu une RVS était de 48.10 semaines alors qu'elle était de 22.16 semaines chez ceux n'ayant pas obtenu cette éradication virale.

Facteurs prédictifs au cours du traitement

		RVS		Total
		Non	Oui	
Réponse virologique rapide à S4 *	non	43 67,2%	21 32,8%	64 80,0%
	oui	0 0,0%	16 100,0%	16 20,0%
Réponse virologique précoce à S12 *	non	33 82,5%	7 17,5%	40 52,6%
	oui	5 13,9%	31 86,1%	36 47,4%

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau XIII : Tableau comparant le taux de RVS en fonction de la réponse virologique à S4 et à S12 chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.

Tous les patients ayant obtenu une réponse virologique rapide à S4 ont également obtenu une éradication virale et seulement 32.8% des patients n'ayant pas obtenu cette réponse précoce ont obtenu une RVS ($p = 0.000$). Cette réponse virologique à S4 est donc un facteur prédictif de RVS très important. Il en est de même pour la réponse virologique à S12. En effet, le taux de RVS a été de 86.1% pour ceux ayant obtenu cette réponse à S12 et de 17.5% pour ceux n'ayant pas obtenu de réponse précoce à S12 ($p = 0.000$).

Cette étude a mis en évidence une forte corrélation entre la cinétique virale et la réponse virologique soutenue chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.

	RVS	N	Moyenne
ALAT à S4 (UI/l) **	Non	43	60,63 +/- 47,11
	Oui	37	40,57 +/- 40,35
Hémoglobine à S4 (g/l)	Non	44	129,50 +/- 16,92
	Oui	36	127,81 +/- 14,41
ALAT à S12 (UI/l)	Non	37	45,41 +/- 54,67
	Oui	38	38,26 +/- 45,39
Hémoglobine à S12 (g/l)	Non	37	120,84 +/- 17,00
	Oui	38	119,89 +/- 13,58
Consommation d'alcool pendant le traitement (g/j)	Non	8	35,00 +/- 61,18
	Oui	4	2,50 +/- 5,00

Gras = différence significative ;

* $p \leq 0.01$; ** $0.01 < p \leq 0.05$; *** $0.05 < p \leq 0.1$

Tableau XIV : Tableau comparant les taux d'ALAT et d'hémoglobine à S4 et à S12 ainsi que la consommation d'alcool pendant le traitement en fonction de la RVS chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5.

Cette étude a montré que le taux d'hémoglobine à S4 et à S12 ne différait pas significativement entre les patients ayant obtenu une RVS et ceux n'ayant pas obtenu cette éradication virale. Le taux d'ALAT à S4 était quant à lui significativement plus faible chez les patients ayant obtenu une RVS ($p = 0.046$). En revanche, le taux d'ALAT à S12 n'a pas été significativement différent entre les deux catégories de patients ($p = 0.540$). La différence concernant la consommation d'alcool pendant le traitement entre les patients ayant obtenu une RVS et les autres patients n'a pas été significative, ceci est probablement dû au manque d'effectifs pour lesquels cette information a pu être retrouvée.

4.4. Discussion

La bithérapie standard actuelle, associant l'interféron pégylé et la ribavirine, permet l'obtention d'une éradication virale chez près de 80% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. Cependant, chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4, le taux de réponse au traitement antiviral reste sub-optimal. En effet, moins d'un patient sur deux obtient une réponse virologique soutenue. Ceci justifie la recherche de stratégies d'optimisation des thérapeutiques actuelles.

Pouvoir prédire les chances d'éradication virale en fonction des caractéristiques initiales des patients et de l'évolution de leurs paramètres biologiques et virologiques au cours du traitement permettrait aux médecins d'optimiser leurs stratégies thérapeutiques en individualisant le traitement de chaque patient. Compte tenu des effets indésirables et du coût induit par le traitement, le choix d'une abstention thérapeutique ou l'attente de trithérapie pourrait également être envisagé chez les patients présentant un profil de non-réponse à la bithérapie interféron pégylé/ribavirine. Dans cette démarche, le pharmacien, en rencontrant le patient tous les mois dans le cadre du renouvellement des ordonnances, peut aussi, en ayant connaissance de ces facteurs prédictifs, être attentif à l'évolution du patient sous traitement afin de réagir rapidement si une adaptation de la stratégie s'avère nécessaire. De plus, en adoptant une posture d'écoute active, empathique, le pharmacien apportera des informations pertinentes au patient en fonction de ses besoins et de ses attentes. Cette démarche permet de construire une alliance thérapeutique avec le patient visant à favoriser et soutenir son adhésion à son traitement médicamenteux. D'autre part, très prochainement, la mise sur le marché de nouvelles molécules inhibant spécifiquement le VHC va probablement révolutionner la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique et augmenter les taux d'éradication virale. Cependant, ces nouvelles molécules laissent craindre l'émergence de mutations de résistance. Des schémas de trithérapie associant ces molécules à l'interféron pégylé et à la ribavirine vont donc être nécessaires et la recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement garde donc tout son intérêt afin d'adapter spécifiquement la stratégie thérapeutique à chaque patient.

Cette étude rétrospective, réalisée à partir de données collectées sur près de 5 ans chez 168 patients, a permis de mettre en évidence un certain nombre de facteurs prédictifs de réponse au traitement, mais possède également certaines limites. En effet, l'information concernant la consommation d'alcool des patients pendant le traitement n'a pu être recueillie que pour très peu de patient (20). Ce manque de données peut être à l'origine de l'absence de corrélation mise en évidence entre cette consommation d'alcool et la RVS. Peu d'études ont encore étudié ce paramètre, pourtant, il serait intéressant d'étudier l'impact de cette consommation d'alcool sur les arrêts prématurés de traitement et les échecs thérapeutiques car ce paramètre semble être déterminant sur les comportements d'observance des patients^[30]. Des études ont montré que la présence d'addictions (drogues, alcool, tabac) avait un impact négatif sur l'adhésion au traitement médicamenteux. La consommation d'alcool régulière est corrélée à un taux d'adhésion au traitement médicamenteux moindre par rapport aux patients non consommateurs « addictifs »^[74]. L'observance médicamenteuse des patients n'a également pas pu être évaluée à partir des dossiers médicaux car ce critère n'était pas noté systématiquement. Cette analyse pourrait être envisagée lors d'une étude prospective en utilisant, par exemple, un outil standardisé d'évaluation de l'observance à la consultation type Morisky®. D'autre part, les sérums conservés dans la sérothèque de l'unité de soins n'ont pas permis le dosage de l'HOMA ni celui de la ribavirinémie. En effet, ces dosages n'auraient pas pu être interprétés en raison de l'absence de certitude du statut « à jeun » du patient au moment des prélèvements et du contrôle des horaires de prise de ribavirine. Cette étude ne permet donc pas d'apporter de nouvelles données sur l'impact de l'insulino-résistance et du taux plasmatique de ribavirine sur la réponse virologique soutenue. Il paraît important d'envisager en prospectif l'étude de ces deux paramètres comme facteurs prédictifs de RVS.

Parmi les facteurs prédictifs d'une réponse au traitement mis en évidence dans cette étude, certains sont bien décrits dans la littérature et connus des praticiens comme le **génotype viral**, la **charge virale pré-thérapeutique**, l'**atteinte histologique hépatique**, la **cinétique de la réponse virologique** et les **arrêts prématurés de traitement**. D'autres facteurs moins étudiés dans la littérature ont également montré être corrélés avec la RVS. Il s'agit de la **prise d'un antidépresseur** pendant le traitement et du **taux de plaquettes** des

patients. Les professionnels de santé doivent donc être attentifs à l'ensemble de ces paramètres afin de définir et d'adapter leur stratégie thérapeutique. En revanche, d'autres paramètres comme l'âge, le poids, l'IMC, le taux d'hémoglobine, le type de traitement (Roche® ou Schering Plough®), les réductions de dose de ribavirine et de peginterféron, le taux de vitamine D, l'administration d'EPO et la tolérance au traitement n'ont pas eu d'impact significatif sur la réponse au traitement.

FACTEURS PREDICTIFS CONNUS DANS LA LITTERATURE ET CONFIRMES PAR L'ETUDE :

➤ **Génotype viral**

Cette étude a confirmé l'impact primordial du génotype viral sur la réponse au traitement. Les résultats obtenus ont été comparables à ceux décrits dans les grands essais randomisés [26, 27]. Les taux de RVS varient considérablement en fonction du génotype par lequel les patients sont infectés. Cette donnée justifie l'intérêt d'adapter la durée de traitement en fonction du génotype. Pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5, atteindre une durée de traitement minimale de 48 semaines paraît indispensable afin de diminuer les risques d'échec thérapeutique. De plus, cette étude a montré que seulement 7.5% de ces patients dits « difficiles à traiter » et ayant arrêté prématurément leur traitement ont obtenu une RVS. La durée de traitement et les arrêts prématurés chez ces patients ont donc un impact très significatif sur la réponse au traitement. Ceci montre parallèlement, l'importance de l'adhésion du patient à son traitement afin d'optimiser les chances d'obtenir une RVS. Les professionnels de santé dont le pharmacien, en restant à l'écoute des patients et des difficultés qu'ils peuvent rencontrer dans la gestion de leur maladie et de leurs médicaments (représentations, peurs, gestion des effets indésirables, adaptation des gestes au quotidien...), peuvent tester des actions réfléchies et négociées avec le patient afin de le soutenir dans la prise régulière de son traitement antiviral et de lui fournir les informations et les moyens de prendre son traitement en toute sécurité et dans des conditions optimales d'efficacité.

➤ **Charge virale pré-thérapeutique**

La charge virale pré-thérapeutique moyenne des patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue était significativement plus faible que celle des patients en échec thérapeutique. Comme pour d'autres études déjà effectuées ^[28, 30, 35, 37, 42], la charge virale pré-thérapeutique des patients a ainsi montré être un facteur prédictif de RVS quel que soit le génotype du virus par lequel les patients sont infectés. Il s'agit donc d'une donnée pertinente à prendre en compte avant de débiter un traitement.

➤ **Atteinte histologique hépatique**

L'atteinte histologique hépatique des patients, évaluée par le score Métavir de fibrose, influence également significativement le taux de RVS des patients. Une prise en charge précoce des patients semblerait augmenter les chances d'éradication virale puisque les patients ayant obtenu une réponse virologique soutenue avaient un score de fibrose moyen moins important que ceux en échec thérapeutique. De plus, les patients ayant atteint le stade de cirrhose ont obtenu un moins bon taux de RVS que les autres patients. Des mesures de dépistage précoce de la maladie sont donc fortement recommandées afin d'optimiser les chances de guérison.

➤ **Cinétique de la réponse virologique**

De nombreuses études comme l'étude IDEAL en 2009 ^[28], l'étude de Ferenci *et al* en 2005 ^[47], l'étude de Fried *et al* en 2002 ^[27] ou encore l'étude de J-W Yu *et al* en 2007 ^[48], ont étudié la relation entre la cinétique de la réponse virologique et l'éradication virale. Toutes ont démontré qu'une réponse virologique rapide et précoce était un puissant facteur prédictif de réponse virologique soutenue. Dans cette étude, tous les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 ayant obtenu une RVR à S4 ont également obtenu une RVS et 86.1% des patients ayant obtenu une réponse virologique précoce à S12 ont obtenu une RVS. Les résultats sont donc en accord avec l'ensemble des données de la littérature positionnant la cinétique de la réponse virologique comme l'un des meilleurs facteurs prédictifs de RVS chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5. Par contre, chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, cette corrélation n'a pas été mise en évidence, du

fait probablement d'un manque de puissance de l'étude. La cinétique de la réponse virale pendant le traitement apparaît donc comme un paramètre essentiel à suivre par les cliniciens afin de pouvoir envisager de prolonger la durée de traitement des patients n'obtenant pas de réponse précoce.

➤ **Arrêts prématurés de traitement**

Les arrêts prématurés de traitement ont été très fréquents (28.7% des patients) et ont eu des conséquences dramatiques chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5. Même si la tolérance des patients au traitement n'a pas eu d'influence significative sur le taux de RVS, la principale cause de ces arrêts prématurés a été l'expérience d'effets indésirables ayant un impact considérable sur la qualité de vie des patients et modifiant leur quotidien. Les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de ces patients (médecins, infirmiers, pharmaciens, psychologues...) doivent donc être attentifs à leurs plaintes afin de trouver des solutions pour améliorer leur qualité de vie sous traitement et permettre ainsi aux patients de poursuivre leur traitement.

NOUVEAUX FACTEURS PREDICTIFS MIS EN EVIDENCE

➤ **Prise d'antidépresseurs**

Un des objectifs de l'étude a été d'évaluer l'impact de la prise d'antidépresseurs sur la réponse au traitement. Chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 ayant eu recours à la prise d'antidépresseurs pendant leur traitement, un taux de réponse virologique soutenue plus faible a été observé. Ce résultat peut être expliqué par l'impact des symptômes de la dépression sur les comportements d'adhésion des patients à leur traitement. En effet, un défaut d'adhésion au traitement médicamenteux associé à la dépression a été mis en évidence pour différentes maladies chroniques comme l'infection à VIH, la transplantation rénale, l'hypertension artérielle, le diabète, l'hyperlipidémie, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'asthme et les maladies coronariennes^[74]. Ces données mettent en évidence l'importance d'identifier et de prendre en charge la

dépression chez les patients devant prendre régulièrement un traitement médicamenteux comme les patients traités pour une hépatite C chronique.

➤ **Taux de plaquettes**

Les patients ayant obtenu une éradication virale avaient des taux de plaquettes à J0, S4, et S12 significativement supérieurs à ceux n'ayant pas obtenu de RVS. Le taux de plaquettes des patients a donc montré être un facteur prédictif de RVS. Le taux de plaquettes des patients diminue avec l'évolution de la fibrose hépatique ce qui pourrait donner une explication à cette constatation.

FACTEURS PREDICTIFS NON CONFIRMES PAR L'ETUDE PAR RAPPORT AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

➤ **Age, sexe, poids, IMC**

D'après certaines études [27, 28, 30, 32, 33, 38, 40], l'âge, le sexe, le poids ou encore l'IMC des patients auraient un impact sur la réponse au traitement mais ce sont des données très controversés dans la littérature et les résultats retrouvés dans cette étude n'ont pas confirmé ces observations.

➤ **Taux d'hémoglobine**

L'étude IDEAL [28] a montré que le taux de RVS était supérieur chez les patients qui avaient un taux d'hémoglobine inférieur à 10g/dl pendant leur traitement. De plus, l'étude de M. Rodriguez-Torres en 2009 [32] a suggéré qu'une modification des paramètres hématologiques pourrait être considérée comme un marqueur de l'effet pharmacodynamique du traitement et pourrait être corrélée à l'activité anti-VHC du traitement. Ces observations n'ont pas été confirmées par les résultats de cette l'étude. En effet, le taux d'hémoglobine des patients à J0 et pendant le traitement n'a pas eu d'influence sur la réponse au traitement. Cependant, il serait pertinent d'étudier la

corrélation entre la ribavirinémie et la toxicité hématologique et ainsi rechercher si une diminution du taux d'hémoglobine est bien le reflet d'une imprégnation du traitement.

➤ Prise d'EPO

L'analyse des traitements associés à la bithérapie a montré que l'administration d'EPO n'a eu aucun impact sur la RVS des patients. Cette administration permet cependant de maintenir la dose de ribavirine et pourrait donc intervenir indirectement dans la réussite du traitement.

➤ Réduction de dose de ribavirine et de peginterféron

Lors de cette étude, les réductions de dose de ribavirine et de peginterféron n'ont eu aucun impact sur la réponse au traitement et ont été très exceptionnelles (moins de 15% des patients). Cela montre l'attachement des soignants à maintenir des doses optimales de traitement et l'implication de tous les professionnels de santé dans le soutien des patients afin de les aider à maintenir une prise régulière de leur traitement.

➤ Type de traitement (Roche® vs Schering Plough®)

Il peut également être intéressant de souligner que, comme pour l'étude IDEAL⁽²⁸⁾, le type de traitement reçu (Roche® vs Schering Plough®) n'a pas eu d'influence significative sur le taux de RVS. Cependant, à titre indicatif, ce sont les patients ayant reçu le peginterféron alfa-2b (Schering Plough®) qui ont obtenu le meilleur taux de guérison (61.2% vs 57% dans la population globale), contrairement aux résultats de l'étude IDEAL.

➤ Taux de vitamine D

Actuellement, suite aux résultats de l'étude de Petta *et al*^[43] publiée en avril 2010 qui a montré qu'un déficit en vitamine D était associé à une non réponse à la bithérapie standard, l'indication d'une supplémentation en vitamine D pour les patients traités pour leur infection virale C est de plus en plus discutée. Dans ce contexte, un des objectifs de cette étude a été d'évaluer, au sein de la cohorte de patients observés, l'impact d'une hypovitaminose D sur la réponse virologique soutenue au traitement. Les résultats de cette

étude montrent que la présence d'une carence en vitamine D n'a pas eu d'influence sur le taux de RVS des patients. Face à ce résultat, une évaluation de l'impact de la saison de début de traitement sur le statut vitaminique D et la réponse au traitement des patients a été envisagée. Les patients ayant débuté leur traitement en hiver étaient significativement plus carencés que ceux ayant commencé leur traitement en été (65.98 nmol/L vs 40.56 nmol/L ; $p = 0.000$). Cependant, aucune corrélation entre la saison de début de traitement et la RVS n'a été mise en évidence. De plus, il a été constaté que 30.8% des patients cirrhotiques inclus dans l'étude étaient carencés contre 15.8% pour les patients non cirrhotiques. La carence en vitamine D semble donc être corrélée avec le stade de cirrhose ($p = 0.064$). Cependant, aucune corrélation entre le score Métavir F et le statut en vitamine D des patients n'a été mise en évidence. Ces résultats ne permettent pas de statuer sur la nécessité d'une supplémentation en vitamine D chez ces patients et d'autres études sont donc nécessaires pour pouvoir se prononcer sur l'intérêt réel d'une telle supplémentation.

FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE

GENOTYPE VIRAL

1, 4, 5 : 48 semaines
↳ Favoriser et soutenir l'adhésion du patient au traitement

CHARGE VIRALE PRE-THERAPEUTIQUE

CV importante : moins bonne réponse
↳ Adapter le suivi et le traitement

ATTEINTE HISTOLOGIQUE HEPATIQUE

Dépister et prendre en charge la maladie précocement

CINETIQUE DE LA REPONSE VIROLOGIQUE

S4, S12
↳ Adapter la durée de traitement

PRISE D'ANTIDEPRESSEURS

Soutenir les patients et prendre en charge la dépression précocement

PRISE EN CHARGE PLURI-PROFESSIONNELLE

Hépatologues, Infirmiers, Psychologues, Pharmaciens, Médecins traitants, Dermatologues, Addictologues ...

- Ecoute et soutien des patients
- Adaptation thérapeutique (durée de traitement...)
- Gestion des effets indésirables
- Prise en compte des représentations, connaissances et compétences des patients afin de trouver des stratégies permettant l'intégration du traitement à leurs activités quotidiennes et les aider à identifier et développer des stratégies d'adaptation face à différentes circonstances

- Adhésion du patient au traitement
- Optimisation thérapeutique

**AUGMENTATION DES REPONSES THERAPEUTIQUES ET
DU TAUX DE GUERISON**

PERSPECTIVES

Le traitement de l'hépatite C chronique entre dans une nouvelle ère thérapeutique avec le développement d'inhibiteurs spécifiques du VHC (inhibiteurs de la protéase NS3/4A et inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B ARN dépendant) et d'inhibiteurs de la cyclophiline. Chez les patients en échec thérapeutique, ces nouvelles stratégies antivirales suscitent beaucoup d'espoir. Cependant, l'émergence de mutants résistants limite l'utilisation de ces composés en monothérapie. Dans ce contexte, des protocoles de trithérapie associant ces nouvelles molécules à la ribavirine et au peginterféron sont donc nécessaires. Afin de mieux connaître les caractéristiques des patients traités par ces nouveaux schémas de traitement, les caractéristiques initiales des patients inclus dans un essai clinique de trithérapie (réalisés au CHU de Grenoble) ont été comparées avec celles des patients traités par la bithérapie de référence bénéficiant de l'AMM. Les essais cliniques associant un inhibiteur spécifique du VHC à la bithérapie standard ciblent particulièrement les patients infectés par un VHC de génotype 1 étant donné que ces patients obtiennent le moins bon taux d'éradication virale avec la bithérapie standard. Les résultats de cette étude confirment cette tendance puisque tous les patients inclus dans ces essais de trithérapie étaient infectés par un VHC de génotype 1. De plus, l'atteinte histologique des patients inclus dans ces essais cliniques était bien moindre que celle des autres patients. Chez ces patients la maladie était donc moins évoluée ce qui pourrait expliquer, en partie, le meilleur taux de RVS retrouvé (69.2% pour les patients inclus dans un essai de trithérapie vs 44.7% pour ceux traités par la bithérapie de référence), même si le bénéfice de l'association d'un inhibiteur spécifique du VHC est certain. Le développement de ces nouvelles molécules est très prometteur. Cependant l'apparition de mutations de résistance reste une problématique qui aura un impact sur les stratégies thérapeutiques envisagées et les modalités de suivi des patients. D'autre part, ces nouvelles molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables difficiles à supporter pour les patients et pouvant nécessiter des adaptations thérapeutiques. La création d'un partenariat entre le patient et les soignants reste primordiale afin d'optimiser la prise en charge des patients traités par trithérapie. La recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C conserve donc tout son intérêt afin d'identifier les patients à risque de développer une résistance à ces nouvelles molécules et permettre d'optimiser la prise en charge et le suivi de ces patients.

Une étude récente^[46], menée chez des patients infectés par un VHC de génotype 1, a montré qu'un polymorphisme génétique de 3kb en amont du gène IL28B codant pour l'interféron $\lambda 3$ était associé à la réponse à la bithérapie pégylée. Cependant, la corrélation entre ce polymorphisme et la réponse au traitement des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 n'est pas encore connue. C'est pourquoi, à partir de la base de données constituée pour réaliser ce travail, une analyse de cette corrélation sera effectuée prochainement.

Grâce aux avancées scientifiques permettant une meilleure connaissance des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des molécules et une amélioration des techniques de dosages, la recherche de nouveaux facteurs prédictifs de réponse au traitement permettra probablement d'envisager un traitement spécifique personnalisé pour chaque patient dans les années à venir. Grâce à ces avancées et au développement d'une démarche pluri-professionnelle organisée autour du patient atteint d'hépatite C chronique, on ne peut qu'espérer aboutir à une augmentation des taux de guérison.

THESE SOUTENUE PAR : Sophia PEREIRA

TITRE : **FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AU TRAITEMENT DE L'HEPATITE C :
ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE GRENOBLE**

CONCLUSION

Une optimisation de la stratégie thérapeutique des patients atteints d'hépatite C chronique est nécessaire afin d'obtenir de meilleurs taux d'éradication virale. Cette optimisation repose sur l'identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement permettant une individualisation du traitement pour chaque patient, sur l'analyse des facteurs favorisant l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux et sur le développement de nouvelles molécules plus performantes. L'objectif de cette étude rétrospective était de mettre en évidence différents facteurs associés à une éradication virale. Les données ont été collectées chez 168 patients suivis dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Grenoble pour lesquels une première thérapie antivirale avait été débutée entre octobre 2005 et novembre 2009. Les caractéristiques initiales des patients, l'évolution de leurs paramètres biologiques et virologiques au cours de leur traitement ainsi que les caractéristiques liées au traitement ont été retenues pour l'analyse.

Les résultats de cette étude ont confirmé l'impact indéniable du génotype viral dans la réponse au traitement, ainsi que celui de la charge virale pré-thérapeutique et du score Métavir de fibrose. Une réponse virologique rapide, définie par un ARN du VHC indétectable à la 4^{ème} semaine de traitement, a également montré être fortement associée à une réponse virologique soutenue chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5. En fonction de ce critère, une adaptation de la durée de traitement pourra être envisagée. Les arrêts prématurés de traitement ont eu des conséquences dramatiques chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, 4 ou 5 puisque seulement 7.5% de ces patients ont obtenu une éradication virale. Ces arrêts prématurés s'expliquent

principalement par les effets indésirables du traitement vécus par les patients et ayant un impact sur leur qualité de vie et leurs activités quotidiennes. Une approche centrée sur le patient peut permettre aux professionnels de santé dont le pharmacien, en restant à l'écoute des patients et de leurs difficultés rencontrées au quotidien dans la gestion de leur maladie et de leurs médicaments, de construire une alliance thérapeutique visant à optimiser l'efficacité du traitement antiviral et à favoriser l'adhésion thérapeutique des patients. D'autre part, la prise d'un antidépresseur pendant le traitement antiviral, a également montré diminuer significativement le taux de réponse virologique soutenue des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. Ce constat met en évidence l'importance d'identifier et de prendre en charge la dépression de ces patients précocement afin de favoriser et soutenir leur adhésion au traitement antiviral. De plus, face à l'engouement actuel pour une supplémentation en vitamine D des patients traités pour leur infection virale C, l'impact d'une hypovitaminose D sur la réponse virologique soutenue au traitement a été analysé à partir des données recueillies dans cette étude. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre le statut en vitamine D des patients au début de leur traitement et leur taux d'éradication virale. L'intérêt d'une supplémentation en vitamine D chez ces patients reste donc à démontrer.

Le traitement de l'hépatite C chronique entre dans une nouvelle ère thérapeutique avec le développement d'inhibiteurs spécifiques du VHC et d'inhibiteurs de la cyclophiline qui, associés à la bithérapie standard, laissent présager une augmentation du taux d'éradication virale. Cependant, des mutations de résistances sont à craindre et la tolérance de ces nouvelles molécules est souvent difficile. La recherche de facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C garde donc tout son intérêt afin de pouvoir détecter les patients à risque de développer une résistance à ces nouvelles molécules et permettre d'optimiser la stratégie thérapeutique et le suivi de ces patients.

Les dosages de l'HOMA et de la ribavirinémie des patients n'ayant pu être réalisés dans cette étude, la question de la corrélation de ces deux paramètres avec la réponse virologique soutenue au traitement reste posée. La base de données constituée pour cette étude va permettre prochainement de rechercher l'existence ou non d'une corrélation entre le polymorphisme de l'IL28b des patients et leur réponse au traitement par la

bithérapie standard associant le peginterféron alfa et la ribavirine. Du fait des avancées scientifiques, permettant une meilleure connaissance de la pharmacodynamie des molécules et une amélioration des techniques de dosages, l'identification d'une palette de facteurs prédictifs de réponse permettra d'adapter de façon spécifique les traitements conduisant à une stratégie thérapeutique personnalisée pour chaque patient dans les années à venir. L'harmonisation des informations transmises au patient, le partage d'expériences et la cohérence des actions réalisées par les professionnels de santé impliqués dans le suivi des patients atteints d'hépatite C chronique, sont des atouts majeurs vers l'optimisation de l'adhésion des patients et par conséquent vers l'augmentation des taux d'éradication virale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 10 Sept 2010

LE DOYEN


Professeur Renée GRILLOT



LE PRESIDENT DE LA THESE


Professeur Jean CALOP

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ GORDIEN E. Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire. *In* : DENY P., ROULOT D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier SAS. 2003 : 13-26.
- ² CHALOPIN S., HADJOUJIA M. L'hépatite C chronique : état des connaissances en 2009. Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie. Université Joseph Fourier. 2009.
- ³ PAWLITSKY J.M. Le virus de l'hépatite C. *In* : PAWLITSKY J.M., DHUMEAUX.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1-17.
- ⁴ DURANTEL D., VUILLERMOZ I. Virologie. *In* : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. *Hépatites virales B et C*. Editions John Libbey Eurotext, 2006 : 125-147.
- ⁵ IMBERT I., DIMITROVA M., WOLF M., SCHUSTER C. Réplication du virus de l'hépatite C : systèmes d'étude, avantages et limites. *Virologie*, 2004, 8 (4) : 281-295.
- ⁶ MORICE Y., THIERS V., GAULT E. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C. *In* : DÉNY P., ROULOT D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier SAS, 2003 : 27-39.
- ⁷ PAWLITSKY J.M., CHEVALIEZ S., Mc HUTCHISON J.G. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Reviews in basic and clinical gastroenterology*, 2007, 132 : 1979-1998.
- ⁸ PAWLITSKY J.M. *Le virus de l'hépatite C*. *Medecine/Sciences*, 2002, 18 : 303-314.
- ⁹ Rapport de l'OMS. *Weekly Epidemiological Record*. 10 dec 1999, 49 : 421-428.
- ¹⁰ Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Institut de Veille Sanitaire. Mars 2007.
- ¹¹ ROUDOT-THORAVAL F. Epidémiologie de l'hépatite C. *In* : PAWLITSKY J.M., DHUMEAUX.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 49-67.
- ¹² CACOUB P., TERRIER B., SENE D. Manifestations extra-hépatiques liées au virus de l'hépatite C. *In* : MARCELLIN P. ASSELAH T. *Hépatite Virales*. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 295-308.
- ¹³ MARCELLIN P., ASSELAH T., BOYER N. Histoire naturelle de l'hépatite C. *In* : PAWLITSKY J.M., DHUMEAUX.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 69-94.
- ¹⁴ LEJEUNE O. La maladie. *In* : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. *Hépatites virales B et C*. Editions John Libbey Eurotext. Paris, 2006 : 149-161.
- ¹⁵ BEDOSSA P. Mécanismes de la fibrose associée aux hépatites chroniques C. *In* : PAWLITSKY J.M., DHUMEAUX.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 129-141.

- ¹⁶ GRANDO-LEMAIRE V., TRINCHET JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *In* : DÉNY P., ROULOT D. *Virus de l'hépatite C*. Elsevier SAS, 2003 : 77-88.
- ¹⁷ LUNEL-FABIANI F. Principes du traitement de l'hépatite chronique C. *Antibiotiques*, 2003, 5 : 124-133.
- ¹⁸ BRIHAYE B., PAPO T. Interférons : utilisation thérapeutique. *Elsevier Masson SAS, Paris*, 2009 : 7-1140.
- ¹⁹ SOUVIGNET C. Les classes thérapeutiques actuelles. *In* : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. *Hépatites virales B et C*. Editions John Libbey Eurotext, Paris, 2006 : 167-171.
- ²⁰ HEZODE C., PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX D. Traitement de l'hépatite chronique C. *In* : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 205-225.
- ²¹ LOUSTAUD-RATTI V., STANKE-LABESQUE F., MARQUET P. *et al.* Optimizing ribavirine dosage: A new challenge to improve treatment efficacy in genotype 1 hepatitis C patients. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 2009, 33 : 580-583.
- ²² Thériaque. Banque de données sur le médicament. Consultation à l'adresse suivante : www.theriaque.org
- ²³ FOURNIER C., SOUVIGNET C., MERLE P., MIAILHES P., LACK P., TREPO C. *Traitement de l'hépatite C*. Elsevier Masson SAS, Paris, Hépatologie, 2008.
- ²⁴ BAILLY F. Le traitement de l'hépatite C. *In* : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. *Hépatites virales B et C*. Editions John Libbey Eurotext, Paris, 2006 : 171-184.
- ²⁵ Texte de consensus. Conférence de consensus des 27 et 28 février 2002. *Gastroenterol. Clin. et Biol.*, 2002.
- ²⁶ MANNS M., McHUTCHISON J., GORDON S., RUSTGI V., SHIFFMAN M., REINDOLLAR R., GOODMAN Z., KOURY K., LING M., ALBRECHT J, and the International Hepatitis Interventional Therapy Group. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirine for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *The lancet*, 2001, 358 : 958-965.
- ²⁷ FRIED M., SHIFFMAN M., REDDY R., SMITH C., MARINOS G., GONÇALES F., HAUSSINGER D., DIAGO M., CAROSI G., DHUMEAUX D., CRAXI A., LIN A., HOFFMAN J., YU J. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N. Eng. J. Med.*, 2002, 347 (13) : 975-982.
- ²⁸ McHUTCHISON J., LAWITZ E., SHIFFMAN M., MUIR A., GALLER G., McCONE J., NYBERG L., LEE W., GHALIB R., SCHIFF E., GALATI J., BACON B., DAVIS M., MUKHOPADHYAY P., KOURY K., NOVIELLO S., PEDICONE L., BRASS C., ALBRECHT J., SULKOWSKI M., for the IDEAL Study Team. Peginterferon Alfa-2b or Alpha-2a with Ribavirin for Treatment of Hepatitis C Infection. *N. Engl. J. Med.*, 2009, 361 (6) : 580-593.

- ²⁹ LAYDEN-ALMER J., RIBEIRO R., WILEY T., PERELSON A., LAYDEN T. Viral dynamics and response differences in HCV-infected African-American and white patients treated with IFN and ribavirin. *Hepatology*, 2003, 37: 1343-1350.
- ³⁰ KAU A., VERMEHREN J., SARRAZIN C. Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C. *Journal of Hepatology*. 2008, 49 : 634-651.
- ³¹ BACKUS L., BOOTHROYD D., PHILLIPS B., MOLE L. Predictors of response of U.S. veterans to treatment for the hepatitis C virus. *Hepatology*. 2007, 46 : 37-47.
- ³² RODRIGUEZ-TORRES M., SULKOWSKI M., CHUNG R., HAMZEH F., JENSEN D. Factors associated with rapid and early virologic response to peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment in HCV genotype 1 patients representative of the general chronic hepatitis C population. *Journal of Viral Hepatitis*, 2009.
- ³³ ASHGAR *et al.* Predictors of sustained virological response to a 48-week course of pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in patients infected with hepatitis C virus genotype 4. *Ann. Saudi. Med.* 2009; 29 (1) : 4-14.
- ³⁴ ANGELICO F., FRANCIOSO S., DEL BEN M., FEOLE K., CARBONE M., PIGNATELLI P., VIOLI F., ANGELICO M. Clinical trial : low plasma cholesterol and oxidative stress predict rapid virological response to standard therapy with peginterferon and ribavirin in HCV patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 30 : 444-451.
- ³⁵ LEGRAND-ABRAVANEL F. *et al.* Influence of the HCV subtype on the virological response to pegylated interferon and ribavirin therapy. *Journal of Medical Virology*. 2009, 81 : 2029-2035.
- ³⁶ IDREES M., RIAZUDDIN S. A study of best positive predictors for sustained virologic response to interferon alpha plus ribavirin therapy in naïve chronic hepatitis C patients. *BMC Gastroenterology*, 2009, 9 (5).
- ³⁷ SALMERON J., CASADO J., MUNOZ DE RUEDA P., LAFUENTE V., DIAGO M., ROMERO-GOMEZ M., PALACIOS A., LEON J., GILA A., QUILES R., RODRIGUEZ L., RUIZ-EXTREMERA A. Quasispecies as predictive factor of rapid, early and sustained virological responses in chronic hepatitis C, genotype 1, treated with peginterferon-ribavirin. *Journal of Clinical Virology*, 2008, 41 : 264-269.
- ³⁸ SILVA G. *et al.* Using pegylated interferon alfa-2b and ribavirin to treat chronic hepatitis patients infected with hepatitis C virus genotype 1 : Are nonresponders and relapsers different population? *The brazilian journal of infectious diseases*, 2007, 11 : 554-560.
- ³⁹ HAYASHI J., KISHIHARA Y., UENO K., YAMAJI K., KAWAKAMI Y., FURUSYO N., SAWAYAMA Y., KASHIWAGI S. Age-related response to interferon alfa treatment in women vs men with chronic hepatitis C virus infection. *Arch. Intern. Med*, 1998, 158 : 177-181.
- ⁴⁰ ECONOMOU M., MILIONIS H., FILIS S., BALTAYIANNIS G., CHRISTOU L., ELISAF M., TSIANOS E. Baseline cholesterol is associated with the response to antiviral therapy in chronic hepatitis C. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2008, 23 : 586-591.

- ⁴¹ POUSTCHI H., NEGRO F., HUI J., CUA I., BRANDT L., KENCH J., GEORGE J. Insulin resistance and response to therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotypes 2 and 3. *Journal of Hepatology*. 2008, 48 : 28-34.
- ⁴² CHU C., LEE S., HUNG T., LIN H., HWANG S., LEE F., LU R., YU M., CHANG C., YANG P., LEE C., CHANG F. Insulin resistance is a major determinant of sustained virological response in genotype 1 chronic hepatitis C patients receiving peginterferon α -2b plus ribavirin. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 29 : 46-54.
- ⁴³ PETTA S., CAMMA C., SCAZZONE C., TRIPODO C., DI MARCO V., BONO A. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2010, 51 : 1158-1167.
- ⁴⁴ ABU-MOUCH SM., FIREMAN Z., JARCHOVSKY J., ASSY N. The beneficial effect of vitamin D with combined Peg Interferon and Ribavirin for chronic HCV infection. AASLD Annual Congress 2009.
- ⁴⁵ DAI C., CHUANG W., HSIEH M., HUANG J., LIN Y., CHU P., HOU N., LIN Z., CHEN S., HSIEH M., WANG L., YU M. Human leukocyte antigen alleles and the response to pegylated interferon/ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients. *Antiviral Research*, 2010, 85 : 396-402.
- ⁴⁶ GE D., FELLAY J., THOMPSON A., SIMON J., SHIANNA K., URBAN T., HEINZEN E., QIU P., BERTELSEN A., MUIR A., SULKOWSKI M., McHUTCHISON J., GOLDSTEIN D. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*, 2009, 461.
- ⁴⁷ FERENCI P., FRIED M., SHIFFMAN M., SMITH C., MARINOS G GONCALES F., HAUSSINGER D., DIAGO M., CAROSI G., DHUMEAUX D., CRAXI A., CHANEAC M., REDDY K. Predicting sustained virological responses in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon alfa-2a (40 KD)/ribavirin. *Journal of Hepatology*, 2005, 43 : 425-433.
- ⁴⁸ YU J., WANG G., SUN L., LI X., LI S. Predictive value of rapid virological response and early virological response on sustained virological response in HCV patients treated with pegylated interferon α -2a and ribavirin. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007, 22 : 832-836.
- ⁴⁹ HADZIYANNIS S. *et al.* Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140 : 346-355.
- ⁵⁰ COUZIGOU P., CASTERA L. Effets secondaires des traitements et qualité de vie. In : MARCELLIN P., ASSELAH T. *Hépatite Virales*. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 191-211.
- ⁵¹ ASSELAH T., MARCELLIN P. Traitement de l'hépatite chronique C. In : MARCELLIN P., ASSELAH T. *Hépatite Virales*. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 163-178.
- ⁵² *Dictionnaire VIDAL* 2010. Paris. 86^{ème} édition. Monographie du Pégasys : 1616 -1621.
- ⁵³ *Dictionnaire VIDAL* 2010. Paris. 86^{ème} édition. Monographie du ViraferonPeg : 2320 -2324.

- ⁵⁴ *Dictionnaire VIDAL* 2010. Paris. 86^{ème} édition. Monographie du Copegus : 486 -490.
- ⁵⁵ *Dictionnaire VIDAL* 2010. Paris. 86^{ème} édition. Monographie du Rebetol : 1763 -1768.
- ⁵⁶ DELANG L., COELMONT L., NEYTS J. Antiviral therapy for hepatitis C virus: beyond the standard of care. *Viruses*, 2010, 2 : 826-866.
- ⁵⁷ PAWLOTSKY J. Nouveaux antiviraux au cours de l'hépatite C. Consultation à l'adresse suivante :
<http://hepatoweb.com/congres/beaujon2007/Pawlotsky.pdf>.
- ⁵⁸ ASSELAH T., BENHAMOU Y., MARCELLIN P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver international*, 2009, 29 : 57-67.
- ⁵⁹ PARFIENIUK A., JAROSZEWICZ J., FLISIAK R. Specifically targeted antiviral therapy for hepatitis C virus. *World Journal of Gastroenterology*, 2007, 13 : 5673-5681.
- ⁶⁰ NEYTS J. Selective inhibitors of hepatitis C virus replication. *Antiviral Research*, 2006, 71 : 363-371.
- ⁶¹ Base de données ChEMBL. Structure du telaprevir. Consultation à l'adresse suivante :
[http://www.chemblink.com/structures/402957-28-2.gif](http://www.ebi.ac.uk/chembl/structures/402957-28-2.gif)
- ⁶² SORIANO V., PETERS M., ZEUZEM S. New therapies for hepatitis C virus infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48 : 313-320.
- ⁶³ McHUTCHISON J., EVERSON G., GORDON S., JACOBSON I., SULKOWSKI M., KAUFFMAN R., McNAIR L., ALAM J., MUIR A., for the PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360 : 1827-1838.
- ⁶⁴ HEZODE C., FORESTIER N., DUSHEIKO G., FERENCI P., POL S., GOESER T., BRONOWICKI J., BOURLIERE M., GHARAKHANIAN S., BENGTSOON L., McNAIR L., GEORGE S., KIEFFER T., KWONG A., KAUFFMAN R., ALAM J., PAWLOTSKY J., ZEUZEM S., for the PROVE2 Study Team. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 360 : 1839-1850.
- ⁶⁵ HIGHLEYMAN L. Oral HCV Polymerase Inhibitor RG7128 plus Protease Inhibitor RG7227 (ITMN-191) suppresses HCV Viral Load without Interferon or Ribavirin. AASLD 2009. Consultation à l'adresse suivante :
http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/aasld/docs/111309_a.html
- ⁶⁶ SULKOWSKI M., BOURLIERE M., BRONOWICKI JP., and others SILEN-C2. Early antiviral activity and safety of BI 201335 combined with peginterferon alfa-2a and ribavirin (pegIFN/RBV) in chronic HCV genotype 1 patients with non-response to pegIFN/RBV. EASL 2010. Consultation à l'adresse suivante :
http://www.hivandhepatitis.com/2010_conference/easl/docs/0423_2010_c.html

- ⁶⁷ HIGHLEYMAN L. Experimental HCV protease inhibitor SCH 900518, with or without pegylated interferon, appears safe and exhibits good antiviral activity. EASL 2009. Consultation à l'adresse suivante :
http://www.hivandhepatitis.com/2009icr/easl/docs/050109_b.html
- ⁶⁸ GANE E., RODRIGUEZ-TORRES M., NELSON DE., and others. Sustained virologic response following RG7128 1500mg BID/peg-IFN/RBV for 28 days in HCV genotype 2/3 prior non-responders. EASL 2010. Consultation à l'adresse suivante :
http://www.hivandhepatitis.com/2010_conference/easl/docs/0427_2010_a.html
- ⁶⁹ COOPER C., LAWITZ E., GHALI P., RODRIGUEZ-TORRES M., ANDERSON F., LEE S., BEDARD J., CHAURET N., THIBERT R., BOIVIN I., NICOLAS O., PROULX L. Evaluation of VCH-759 monotherapy in hepatitis C infection. *Journal of Hepatology*, 2009.
- ⁷⁰ ClinicalTrials.gov. Safety, Tolerability, and Antiviral Activity of 24 or 48 Weeks of GS-9190 in Combination With Peginterferon Alfa 2a and Ribavirin for the Treatment of Genotype-1 Chronic HCV Infection. Consultation à l'adresse suivante :
<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00743795>
- ⁷¹ WOHLFARTH C., EFFERTH T. Natural products as promising drug candidates for the treatment of hepatitis B and C. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2009, 30 : 25-30.
- ⁷² FLISIAK R., FEINMAN S., JABLKOWSKI M. *et al.* The cyclophilin inhibitor Debio 025 combined with PEG IFN α 2a significantly reduces viral load in treatment-naïve hepatitis C patients. *Hepatology*, 2009, 49 : 1460-1468.
- ⁷³ HIGHLEYMAN L. Cyclophilin Inhibitor SYC-635 May Reduce Fibrosis in Addition to Inhibiting Hepatitis C Virus Replication. EASL 2010. Consultation à l'adresse suivante :
http://www.hivandhepatitis.com/2010_conference/easl/docs/0430_2010_b.html
- ⁷⁴ BAUDRANT-BOGA M. Penser autrement le comportement d'adhésion du patient au traitement médicamenteux : modélisation d'une intervention éducative ciblant le patient et ses médicaments dans le but de développer des compétences mobilisables au quotidien. Thèse présentée et soutenue pour l'obtention du diplôme de doctorat. Université Joseph Fourier. 2009.
- ⁷⁵ ZAFRANI E. Aspects histologiques de l'hépatite C. *In* : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004: 159-177.
- ⁷⁶ MALLAT A., DHUMEAUX D. Les marqueurs non invasifs de fibrose hépatique. *In* : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. *Hépatite C*. Edition E.D.K., Paris, 2004: 179-190.
- ⁷⁷ DE LEDINGHEN V., POYNARD T., WARTELE C., ROSENTHAL E. Evaluation non-invasive de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite C. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 2008, 32 : 590-595

ANNEXES

● Annexe 1 : Score METAVIR ^[2, 75]

Le score Métavir apprécie deux éléments : l'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4).

Ses avantages sont qu'il est linéaire, qu'il dissocie clairement l'activité et la fibrose, et que sa reproductibilité intra- et inter-observateurs est excellente pour l'évaluation de la fibrose et satisfaisante pour celle de l'activité nécrotico-inflammatoire.

Activité nécrotico-inflammatoire : A			
	Nécrose intralobulaire		
	Absente ou minime	Modérée	Sévère
Nécrose périportale			
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Absence d'activité nécrotico-inflammatoire			A0
Activité nécrotico-inflammatoire minime			A1
Activité nécrotico-inflammatoire modérée			A2
Activité nécrotico-inflammatoire sévère			A3
Fibrose : F			
Absence de fibrose portale et périportale			F0
Fibrose portale et périportale sans septums			F1
Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux			F2
Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux			F3
Cirrhose			F4

● Annexe 2 : Le Fibrotest [2, 76]

Il s'agit d'un score biologique de fibrose hépatique qui se calcule à partir de cinq paramètres sériques:

- Haptoglobine
- Apolipoprotéine A1
- Bilirubine totale
- Gamma-glutamyl-transpeptidase
- α 2-macroglobuline

Il est ajusté selon l'âge et le sexe et varie de 0 à 1.

Pour la prédiction de fibrose significative (METAVIR > F2), la performance diagnostique est d'environ 80%.

Une correspondance entre la valeur du score et le stade de fibrose a été établie.

Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0.75 – 1.00	F4
0.73 – 0.74	F3 – F4
0.59 – 0.72	F3
0.49 – 0.58	F2
0.32 – 0.48	F1 – F2
0.28 – 0.31	F1
0.22 – 0.27	F0 – F1
0.00 – 0.21	F0

Par la suite, les auteurs du Fibrotest ont développé l'Actitest qui inclut un 6^{ème} paramètre : l'ALAT.

● **Annexe 3 : L'Actitest** ^[2]

L'Actitest associe les valeurs du Fibrotest et l'ALAT, c'est un marqueur d'activité nécrotico-inflammatoire, alors que le Fibrotest évalue le degré de fibrose.

Une correspondance entre la valeur de l'Actitest et l'activité nécrotico-inflammatoire a été établie.

Actitest	Estimation du grade d'activité
0.64 – 1.00	A3
0.61 – 0.63	A2 – A3
0.53 – 0.60	A2
0.37 – 0.52	A1 – A2
0.30 – 0.36	A1
0.18 – 0.29	A0 – A1
0.00 – 0.17	A0

● **Annexe 4 : Le Fibroscan** ^[77]

Le Fibroscan[®] utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle et donc mesure l'élasticité des tissus.

Les valeurs obtenues sont comprises entre 2,5 kPa et 75 kPa et sont la médiane de 10 mesures successives.

Ses limitations sont l'ascite et la graisse thoracique.

Il permet le diagnostic de la fibrose significative au cours de l'hépatite C avec une bonne performance diagnostique.



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



TITRE : **FACTEURS PREDICTIFS DE REPONSE AU TRAITEMENT DE L'HEPATITE C :**
ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU DE GRENOBLE

THESE SOUTENUE PAR : Sophia PEREIRA

Résumé :

Le traitement de l'hépatite C repose actuellement sur une bithérapie associant l'interféron alpha pégylé et la ribavirine. Même si cette association permet une éradication virale chez près de 80% des patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3, pour ceux infectés par un VHC de génotype 1 ou 4, moins d'un patient sur deux obtiendra une réponse virologique soutenue (RVS). Une optimisation de la stratégie thérapeutique de ces patients est donc nécessaire afin d'augmenter les chances de guérison. Cette optimisation repose sur l'identification de facteurs prédictifs de réponse au traitement permettant une individualisation du traitement pour chaque patient, sur l'analyse des facteurs favorisant l'adhésion du patient à son traitement médicamenteux et sur le développement de nouvelles molécules plus performantes.

L'objectif de cette étude rétrospective était de mettre en évidence différents facteurs associés à une éradication virale. Les données ont été collectées chez 168 patients suivis dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Grenoble.

Les résultats de cette étude ont confirmé l'impact indéniable du génotype viral dans la réponse au traitement, ainsi que celui de la charge virale pré-thérapeutique et du score Métavir de fibrose. Une réponse virologique rapide a également montré être fortement associée à une RVS. Les arrêts prématurés de traitement ont quant à eux eu des conséquences dramatiques sur la réponse au traitement et la prise d'un antidépresseur pendant le traitement antiviral a diminué significativement le taux de RVS. En revanche, aucune corrélation n'a été retrouvée entre le statut en vitamine D des patients au début de leur traitement et leur taux d'éradication virale.

L'identification de ces facteurs permet aux hépatologues d'adapter spécifiquement la stratégie thérapeutique à chaque patient et sont des éléments d'informations pertinents permettant aux équipes pluri-professionnelles (médecins, pharmaciens, infirmières, psychologues...) de construire avec le patient des stratégies d'adaptation face aux événements du quotidien. La posture du soignant est orientée vers la création d'une alliance thérapeutique permettant de favoriser et de soutenir l'adhésion du patient au traitement et aux différentes modalités de la prise en charge.

La proposition d'une stratégie thérapeutique personnalisée pour chaque patient atteint d'hépatite C chronique en regard de facteurs prédictifs de réponse et la prise en compte, par une équipe pluri-professionnelle, des facteurs ayant un impact sur l'adhésion du patient à sa prise en charge thérapeutique sont autant « d'arguments » permettant d'espérer une augmentation des taux de guérison.

Mots-clés : Hépatite C chronique, facteurs prédictifs, optimisation thérapeutique, prise en charge pluri-professionnelle

SOUTENUE LE 4 OCTOBRE 2010

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

- M. le Professeur Jean CALOP, Président du jury
- M. le Professeur Vincent LEROY, Directeur de thèse
- Mme le Docteur Magalie BAUDRANT, Codirecteur de thèse
- M. le Professeur Patrice FAURE, Membre du jury

Contact :

Sophia PEREIRA
7 rue des Battoirs
38210 TULLINS
sophia.pereira@live.fr

