HAL
open science

Prise en charge actuelle des patients atteints d'hépatite C chronique et perspectives thérapeutiques

Apolline Maillard

To cite this version:

Apolline Maillard. Prise en charge actuelle des patients atteints d'hépatite C chronique et perspectives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2013. dumas-00917643

HAL Id: dumas-00917643

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00917643v1

Submitted on 12 Dec 2013

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.

UNIVERSITÉ DE ROUEN
FACULTÉ DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2013 N°

Thèse présentée

pour l'obtention du Diplôme d'État de

DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Apolline MAILLARD

Née le 11 août 1988

TITRE :

PRISE EN CHARGE ACTUELLE DES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE C CHRONIQUE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Présentée et soutenue: 05 septembre 2013

: -

Membres du jury :

- **Mr Loïc Favennec** — **Président du jury, Professeur**
- **Mme Christine Tharasse** — **Directeur de thèse, Maitre de conférences**
- **Mr Nicolas Piolé** — **Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine**

ANNEE UNIVERSITAIRE 2012 - 2013

U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN :	**Professeur Pierre FREGER**
ASSESSEURS :	**Professeur Michel GUERBET** **Professeur Benoit VEBER** **Professeur Pascal JOLY** **Professeur Bernard PROUST**
DOYENS HONORAIRES :	**Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**
PROFESSEURS HONORAIRES :	**MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU GUITRANCOURT - M.BENOZIO-J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -. DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J. HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER – Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - Mlle MAGARD - MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A. M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF - .TESTART - J.M. THOMINE – C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS

M. Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno **BACHY**	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques **BENICHOU**	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul **BESSOU**	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise **BEURET-BLANQUART**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Guy **BONMARCHAND**	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
M. Jean-François **CAILLARD** ***(Surnombre)***	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe **CHASSAGNE**	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Alain **CRIBIER (*Surnombre)***	HCN	Cardiologie
M. Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
M. Pierre **CZERNICHOW**	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mme Danièle **DEHESDIN**	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie

M. Jean **DOUCET**	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
M. Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato – Gastro - Entérologie
M. Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mle Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
M. Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
M. Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel **GODIN**	HB	Néphrologie
M. Philippe **GRISE**	HCN	Urologie
M. Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
M. Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
M. Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc **KUHN**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
M. Eric **LEREBOURS**	HCN	Nutrition
Mle Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie

M. Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. Eric **MALLET** ***(Surnombre)***	HCN	Pédiatrie
M. Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mle Isabelle **MARIE**	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul **MARIE**	HCN	ORL
M. Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
M. Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato - Gastro - Entérologie
M. Francis **MICHOT**	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno **MIHOUT** ***(Surnombre)***	HCN	Neurologie
M. Jean-François **MUIR**	HB	Pneumologie
M. Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
M. Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
M. Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc **PERON**	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
M. François **PROUST**	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe **RICHARD** *(Mise en dispo)*	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato – Gastro
Mme Céline **SAVOYE – COLLET**	HCN	Imagerie Médicale

M. Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mle Florence **THIBAUT**	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
M. Christian **THUILLEZ**	HB	Pharmacologie
M. Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. François **TRON** *(Surnombre)*	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre **VANNIER**	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre **VERA**	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric **VERIN**	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
M. Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy **BELLIEN**	HCN	Pharmacologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
M. Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Physiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
M. Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mme Catherine **HAAS-HUBSCHER**	HCN	Anesthésie - Réanimation chirurgicale
M. Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie

M. Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie Cellulaire
Mme Lucie **MARECHAL-GUYANT**	HCN	Neurologie
M. Thomas **MOUREZ**	HCN	Bactériologie
M. Jean-François **MENARD**	HCN	Biophysique
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
M. Francis **ROUSSEL**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais
Mme Cristina **BADULESCU**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry **BESSON**	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacologie
M. Roland **CAPRON** (PU-PH)	Biophysique
M. Jean **COSTENTIN** (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC** (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre **GOULLE**	Toxicologie
M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX**	Physiologie
M. Paul **MULDER**	Sciences du médicament
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
M Jean-Marie **VAUGEOIS**	Pharmacologie
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique **BOUCHER**	Pharmacologie
M. Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
M. Jean **CHASTANG**	Biomathématiques
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mle Cécile **CORBIERE**	Biochimie
M. Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mle Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Roseline **DUCLOS**	Pharmacie Galénique

M. Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie
M. François **ESTOUR**	Chimie Organique
M. Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla **GHARBI**	Chimie analytique
Mle Marie-Laure **GROULT**	Botanique
M. Hervé **HUE**	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie Galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
M. Rémi **VARIN** (MCU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M. Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEUR ASSOCIE

Mme Sandrine **PANCHOU**	Pharmacie Officinale

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth **DE PAOLIS**	Anglais

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Mazim **MEKAOUI**	Chimie Analytique
Mlle Virginie **OXARAN**	Microbiologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS

M. Jean-Loup **HERMIL**	UFR	Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS :

M. Pierre **FAINSILBER**	UFR	Médecine générale
M. Alain **MERCIER**	UFR	Médecine générale
M. Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS :

M Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle **HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**

CB - Centre HENRI BECQUEREL **CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray**

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Melle Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry **BESSON**	Chimie thérapeutique
M. Roland **CAPRON**	Biophysique
M Jean **CHASTANG**	Mathématiques
Mme Marie-Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation, Economie de la Santé
Mle Elisabeth **CHOSSON**	Botanique
M. Jean-Jacques **BONNET**	Pharmacodynamie
Mme Isabelle **DUBUS**	Biochimie
M. Loïc **FAVENNEC**	Parasitologie
M. Michel **GUERBET**	Toxicologie
M. Olivier **LAFONT**	Chimie organique
Mme Isabelle **LEROUX-NICOLLET**	Physiologie
Mme Martine **PESTEL-CARON**	Microbiologie
Mme Elisabeth **SEGUIN**	Pharmacognosie
M. Mohamed **SKIBA**	Pharmacie Galénique
M. Philippe **VERITE**	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil **ADRIOUCH**	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN**	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline **GAILDRAT**	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine **OUVRARD-PASCAUD**	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle **TOURNIER**	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei **FETISSOV**	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su **RUAN**	Génie Informatique

Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement :

- Madame Tharasse, directrice de thèse, pour m'avoir encadrée et aiguillée page après page dans ce long travail.
- Monsieur Favennec, Président du jury, pour votre enseignement et votre gentillesse.
- Monsieur Piolé pour son aimable participation au jury lors de la soutenance de cette thèse, pour tout ce qu'il m'a appris et qui me sert chaque jour dans mon rôle de pharmacien et surtout pour m'avoir communiqué son intérêt pour l'aromathérapie
- Aurélien, mon compagnon qui m'a soutenu pendant ces six années d'études en pharmacie, tout comme mes parents et ma grand-mère.
- Ingrid, pour son aide précieuse dans la mise en page de ce document.

Sommaire

INTRODUCTION

1 Rappel sur l'hépatite C : [2] 24

1.1 Nombre de patients contaminés 24

1.2 Prévalence géographique et sexuelle 25

1.3 Modes de contamination [5] 25

1.3.1 Transfusions de produits sanguins et dérivés 25

1.3.2 Drogues par voie veineuse ou nasale 26

1.3.3 Transmission nosocomiale et accident d'exposition au sang 26

1.3.4 Transmission familiale 26

1.4 Evolution de la maladie [6] 27

1.4.1 Fibrose 29

1.4.2 Cirrhose [8] et [9] 29

1.4.3 Carcinome hépato cellulaire [10] 29

1.5 Manifestations extra-hépatiques de la maladie [11], [12] et [13] 30

1.6 Le virus de l'hépatite C [14] 33

1.6.1 Les différents génotypes du virus 33

1.6.2 Structure du virus [14] et [16] 34

2 Prise en charge actuelle de l'hépatite C 36

2.1 Le traitement de référence actuel de l'hépatite C [19] et [20] 36

2.1.1 Généralités 36

2.1.2 Evaluation du stade de fibrose [22] 39

2.1.2.1 La ponction de biopsie hépatique (PBH) 39

2.1.2.2 Le score Métavir [23] 39

2.1.2.3 Evaluation du stade de fibrose par des méthodes non invasives [25] 41

2.1.2.4 Le Fibroscan ® [29] 42
2.1.3 Les interférons [32] 43
2.1.3.1 Effets secondaires [34] 44
2.1.3.2 Contre-indications [35] et [36] 46
2.1.4 Ribavirine [37] 47
2.1.4.1 Formule chimique 47
2.1.4.2 Effets secondaires 47
2.1.4.3 Contre-indications [35] 48
2.1.5 Exemple de protocole d'administration de la bithérapie pégylée 49
2.1.6 Transplantation hépatique [40] 50
2.1.7 Traitement des non-répondeurs [41] et [42] 51
2.1.8 Traitement de l'hépatite C chez les patients insuffisants rénaux chronique (IRC) [43] 52
2.1.9 Co-infection VHC-VIH [44] et [45] 53
2.2 Nouvelles molécules apparues sur le marché 54
2.2.1 Télaprévir [47], [48] et [49] 55
2.2.1.1 Caractéristiques du produit 55
2.2.1.2 Indications et contre-indications: 56
2.2.1.3 Posologie et durée de traitement 56
2.2.1.4 Effets indésirables 58
2.2.1.5 Interactions médicamenteuses 60
2.2.1.6 Pharmacocinétique 61
2.2.1.7 Surdosage 62
2.2.1.8 Etudes 62
2.2.1.9 Résistances : 67
2.2.2 Bocéprévir [49] et [53] 68
2.2.2.1 Caractéristiques du produit 68
2.2.2.2 Indications et contre-indications 69

2.2.2.3 Posologies et durée de traitement 69
2.2.2.4 Effets indésirables 71
2.2.2.5 Pharmacocinétique [57] 72
2.2.2.6 Interactions médicamenteuses 72
2.2.2.7 Etudes [53] 73
2.2.3 Comparaison entre bocéprévir et télaprévir [60] 78
2.2.4 Mise en place d'un observatoire local des patients traités par antiprotéases [64] et [65] 81
2.3 Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'hépatite C 83
2.3.1 Prévention du risque de contamination [69] 83
2.3.1.1 Transfusions de produits sanguins et dérivés 83
2.3.1.2 Drogues par voie veineuse ou nasale 83
2.3.1.3 Transmission nosocomiale et accident d'exposition au sang 83
2.3.1.4 Transmission familiale 84
2.3.2 Dépistage [71] 84
2.3.3 Qualité de vie des patients [72] 85
2.3.3.1 Quantification de l'altération de la qualité de vie des patients 85
2.3.3.2 Qualité de vie des patients contaminés non traités 85
2.3.3.3 Qualité de vie des patients traités 87
2.3.3.4 Qualité de vie après traitement 87
2.3.4 Prévention et réduction des effets secondaires 88
2.3.4.1 Prise en charge à l'officine des principaux effets indésirables [73] 88
2.3.4.2 Prise en charge des effets indésirables liés aux antiprotéases : télaprévir ou bocéprévir [78] 91
2.3.5 Prévention des interactions médicamenteuses 92
3 Perspectives thérapeutiques 93
3.1 Essais thérapeutiques en cours [82] 94

3.1.1 L'étude Bocepretransplant 94

3.1.2 L'étude BOCEPREVIH [83] 95

3.1.3 L'étude PRETHEVIC 96

3.1.4 L'étude GENOSCAN VHC 96

3.1.5 L'étude HEPATHER 97

3.2 Les molécules en développement [84] et [85] 98

3.2.1 Les inhibiteurs de protéase NS3/4A et B 100

3.2.1.1 Les inhibiteurs de protéase de première génération 100

3.2.1.2 Les inhibiteurs de protéase de deuxième génération 111

3.2.2 Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de l'acide ribonucléique (ARN) polymérase dépendante de l'ARN [84] et [85] 113

3.2.3 Inhibiteurs non nucléosidiques de l'ARN polymérase ARN dépendante [84] et [85] . 119

3.2.3.1 Inhibiteurs du domaine I du pouce 120

3.2.3.2 Inhibiteurs du domaine II du pouce 120

3.2.3.3 Inhibiteurs du domaine I de la paume 121

3.2.3.4 Inhibiteurs du domaine II de la paume 122

3.2.3.5 Autres inhibiteurs de la protéine virale NS5A ou NS5B 122

3.2.3.6 Inhibiteurs de cyclophilines 134

3.2.4 Autres pistes de développement [117] 136

3.2.4.1 Inhibiteurs de la protéine P7 136

3.2.4.2 Inhibiteurs d'assemblage 137

3.2.4.3 Inhibiteurs du micro ARN mir122 137

3.2.4.4 Inhibiteurs d'entrée 138

3.2.4.5 Inhibiteurs de phosphokinase 139

3.2.4.6 Inhibiteur de libération 139

3.2.4.7 L'interféron λ 140

3.2.5 Associations de molécules possibles 140

3.2.5.1 L'étude Inform-1 144

3.2.5.2 Daclatasvir et GS7977 (sofosbuvir)[121] et [122] 144

3.2.5.3 Daclatasvir et Asunaprevir [123], [124] et [125] 146

3.2.5.4 ABT 450 et ABT 072 [126] 148

3.2.5.5 ABT-072 ou ABT-333 combiné à l'IFN peg et la RBV [127] 150

3.2.5.6 Trithérapie ABT450 avec faibles doses de Ritonavir associé soit à l'ABT 072 soit l'ABT 333 [128] 152

3.2.5.7 GS-5885, Tegobuvir, GS-9451 et RBV [129] 154

3.2.5.8 L'étude ELECTRON [130] 155

3.2.5.9 RG 7128 et RG 7227 [132] 158

3.2.5.10 BI 201335 et BI 207127 [132] 158

3.2.5.11 GS-9256 et GS-9190 [132] 159

3.2.5.12 BMS-790052 et BMS-650032 [132] 159

3.3 Un vaccin à l'étude [133], [134], [135] et [136] 160

CONCLUSION

Acronymes et abréviations :

AES	Accident d'exposition au sang
ALAT	Alanine Amino Transférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARN	Acide RiboNucléique
ASAT	Aspartate Amino Transférase
CHC	Carcinome Hépatocellulaire
DRESS	Drug Reaction (ou Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms
ELISA	Enzyme Linked ImmunoSorbent Assays
EPO	ErythroPOiétine
GM-CSF	Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor
GNMP	GlomérulоNéphrites MembranoProliératives
γGT	Gamma Glutaryl Transférases
IFN-PEG	InterFéroN PEGylé
IRC	Insuffisance Rénale Chronique
ORF	Open Reading Frame
PCR	Polymerase Chain Reaction
PNN	Polynucléaires neutrophiles
RBV	RiBaVirine
RVP	Réponse Virologique Prolongée
RVR	Réponse Virologique Rapide
RVS	Réponse Virologique Soutenue
TSH	Thydroïd Stimulating Hormone
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C

Définitions

Echappement : réapparition de l'ARN du VHC après sa disparition survenant pendant le traitement.

eRVR : réponse virologique rapide « étendue » : virémie devenue non détectable après 4 semaines de trithérapie et le restant jusqu' à la semaine 12 pour le télaprévir, et la semaine 24 pour le bocéprévir.

Non répondeur : malade n'ayant pas obtenu la négativation de l'ARN du VHC en fin de traitement. Ces malades peuvent être divisés en :
- répondeurs partiels : malades dont la virémie a diminué d'au moins 2 log UI/mL sans se négativer au cours du traitement.
- répondeurs nuls : malades dont la virémie a diminué de moins de 2 log UI/mL au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

Rechuteur : malade ayant obtenu la négativation de l'ARN VHC pendant le traitement, et dont la virémie est réapparue après l'arrêt du traitement.

Résistance aux antiviraux : elle est usuellement déterminée par le génotype de sensibilité qui nécessite le séquençage du gène codant pour la cible de la molécule antivirale, après la survenue d'un échec primaire ou d'un échappement virologique. Des techniques plus sensibles permettent de mettre en évidence, au sein de la quasi-espèce présente chez un malade donné, l'existence de populations très minoritaires. Les souches résistantes semblent dans tous les cas ou presque préexister au traitement antiviral qu'il sélectionne ensuite en fonction de leur capacité réplicative à se multiplier dans son environnement

RVR : réponse virologique rapide
Indétectabilité de l'ARN du VHC après 4 semaines de traitement. Pour la bithérapie, elle est mesurée à la 4ème semaine. En trithérapie, elle est mesurée à la 4ème semaine si l'antiprotéase est commencée au premier jour, et à la 8ème semaine si l'antiprotéase est ajoutée après 4 semaines de phase initiale de bithérapie

RVS : réponse virologique soutenue
Indétectabilité de l'ARN VHC 24 semaines après la fin du traitement. Après bithérapie, elle est synonyme de guérison. Après trithérapie, il est possible que de rares malades puissent repositiver la virémie après le 6ème mois.

.

INTRODUCTION

L'hépatite C chronique est un problème de santé mondial, elle est l'une des principales causes de maladies hépatiques. On estime que le taux de personnes infectées à l'échelle mondiale est d'environ 2% dont 400 000 à 500 000 personnes en France. De plus, même si elle n'est pas connue avec précision, l'incidence annuelle des nouveaux diagnostics d'hépatite C en France est de l'ordre de 5000 personnes. [1]

L'hépatite C est une maladie virale dont la découverte scientifique est récente. La contamination a lieu principalement par voie sanguine et malheureusement avant la fin des années 80 de nombreux patients ont été infectés par le virus lors de transfusions sanguines car le virus était encore inconnu.

Cette maladie peut évoluer pendant 20 ou 30 ans de façon complètement asymptomatique, ce qui retarde la pose du diagnostic, laissant la maladie s'aggraver. Ce phénomène explique aussi que le pic de patients infectés commençant à éprouver des symptômes se situe dans les années 2000-2010 d'où l'extrême urgence à trouver des traitements efficaces pour guérir ces personnes.

Le traitement classique de l'hépatite C consiste en une bithérapie associant l'interféron pégylé et la ribavirine. Cependant, ce traitement présente des effets indésirables lourds, il n'est pas efficace chez tous les patients et le mode d'administration de l'interféron est contraignant.

Pour répondre à cette problématique, les recherches scientifiques dans le domaine du traitement de l'hépatite C sont très nombreuses, évoluent de façon très rapide et portent l'espoir d'une potentielle éradication de la maladie.

Au cours de cette thèse d'exercice nous aborderons dans un premier temps les différentes caractéristiques de la maladie : ses modes de transmission et ses évolutions pour en saisir la gravité et l'importance de prévenir les risques de transmissions et de trouver des traitements. Nous verrons également la structure du virus, ce qui nous permettra de comprendre les différents axes de recherches des chercheurs.

Dans un second temps, nous nous intéresserons à la prise en charge actuelle de l'hépatite C en décrivant le traitement de référence qu'est la bithérapie par interféron et ribavirine. Puis nous présenterons deux nouvelles molécules appartenant à la famille des antiprotéases qui ont fait leur apparition sur le marché récemment. Elles constituent une avancée majeure dans le traitement de l'hépatite C chez les patients de génotype 1, augmentant considérablement leurs chances de

traitement. Enfin, nous analyserons le rôle du pharmacien d'officine dans cette prise en charge en termes de conseils apportés aux patients, de soutien et d'accompagnement de la personne, notamment dans la gestion des effets indésirables induits par les traitements.

Dans la dernière partie de ce travail nous évoquerons les multiples perspectives thérapeutiques qui pourraient voir le jour dans un futur plus ou moins proche. Il s'agit de plusieurs familles de molécules mais aussi d'un vaccin. Nous montrerons les avantages que présentent ces nouvelles molécules et l'enjeu qu'elles représentent pour les patients.

1 Rappel sur l'hépatite C : [2]

Introduction :

Mise en évidence au début des années 1990, l'hépatite C est une maladie infectieuse résultant de la contamination par voie sanguine du virus de l'hépatite C dit VHC. Elle se traduit par une infection du foie souvent asymptomatique nommée hépatite aigüe, celle-ci peut guérir ou bien rester latente pendant plusieurs années et se transformer en hépatite chronique. L'évolution de la maladie est différente selon les individus mais le schéma fréquemment observé est l'apparition de fibroses au niveau du foie : la cirrhose puis parfois la survenue d'un carcinome hépatocellulaire.

1.1 Nombre de patients contaminés

On considère aujourd'hui que 170 millions de personnes sont contaminées dans le monde, soit 3% de la population mondiale. Le nombre de décès annuel avoisine les 50 000. Chaque année on compte entre 3 et 4 millions de nouveaux cas.

En France, le pic de contamination de l'hépatite C a été atteint dans les années 1970/1980 en grande partie par le biais de transfusions sanguines. Mais la maladie pouvant rester silencieuse pendant 20 ou 30 ans de nombreuses personnes sont encore de nos jours porteuses du virus sans même le savoir. Bien que le nombre de contaminations diminue au fil des années, de nouveaux diagnostics de contaminations anciennes sont régulièrement faits.

Actuellement en France, on estime la prévalence de l'hépatite C à environ 220 000 personnes porteuses du virus. Le nombre de décès annuels est de 2600. Un tiers de ces personnes n'a pas connaissance du fait qu'elles sont contaminées par le virus [3]

1.2 Prévalence géographique et sexuelle

La prévalence des anticorps anti-VHC est plus importante chez les femmes que chez les hommes.

Géographiquement, tous les pays ne sont pas touchés de manière identique par le virus. La prévalence des anticorps anti-VHC dépend du pays de naissance du sujet En effet les personnes originaires de l'Afrique Subsaharienne et du Moyen Orient présentent des prévalences plus élevées en particulier l'Egypte qui possède les plus hauts taux mondiaux.

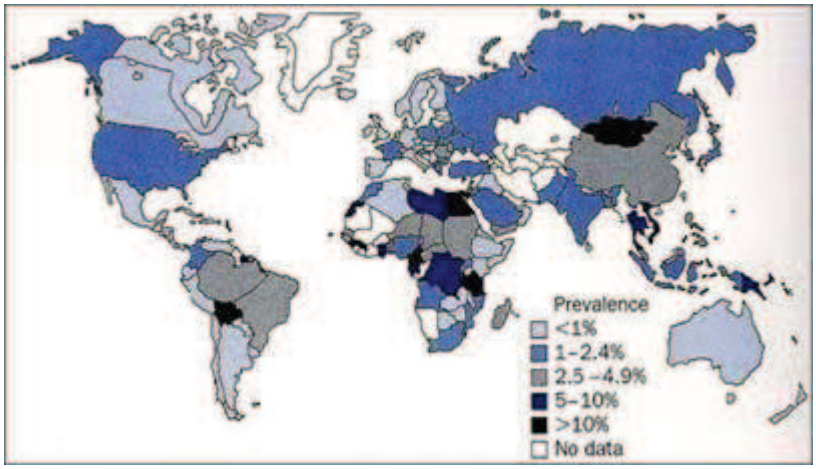


Figure 1 : Répartition du VHC dans le monde [4]

1.3 Modes de contamination [5]

La contamination a lieu par contact direct entre le sang d'un sujet sain et celui d'un sujet porteur du virus.

1.3.1 Transfusions de produits sanguins et dérivés

Reconnue comme étant la première cause de contamination de la maladie jusqu'en 1990, la transfusion de produits sanguins et dérivés a fortement contribué à sa diffusion dans la population.

En France le nombre de patients contaminés par transfusions sanguines a été estimé entre 100 000 et 400 000. La contamination a pu aussi bien se faire avec des dérivés sanguins stables que des produits labiles. Le risque de transmission était dépendant du nombre de transfusions subies par le

patient. Par voie de conséquence, les hémophiles et les thalassémiques ont été des cibles préférentielles de cette dissémination du virus.

1.3.2 Drogues par voie veineuse ou nasale

Il s'agit là du mode de contamination le plus fréquent actuellement. Le VHC possède une grande résistance dans le milieu extérieur et une forte contagiosité par voie sanguine ce qui explique ce phénomène.

La transmission se fait par le partage du matériel d'injection intraveineuse. Une nouvelle contamination importante est apparue résultant de l'usage de drogue par voie nasale : le sniffing. Cette pratique nécessite l'usage d'une paille pouvant provoquer des lésions de la muqueuse nasale. Le partage de cette paille alors contaminée est à l'origine de la dissémination du virus dans le groupe d'usagers.

1.3.3 Transmission nosocomiale et accident d'exposition au sang

Bien moins fréquente aujourd'hui avec l'arrivée du matériel stérile à usage unique, la transmission nosocomiale n'est pas à exclure.

Malheureusement l'ensemble du matériel utilisé ne peut être à usage unique, une contamination peut survenir avec l'utilisation de matériel mal désinfecté, des objets souillés par le patient ou via les mains du personnel soignant porteur du virus.

De nombreux cas d'hépatite C ont également été référencés chez les sujets ayant fait des tatouages ou des piercings en raison d'une mauvaise désinfection du matériel voire de l'absence totale de désinfection dans certains commerces où les précautions universelles n'étaient pas respectées.

Même s'ils sont rares avec les précautions actuelles prises par le personnel soignant, un accident d'exposition au sang (AES) est une cause possible de contamination via une blessure accidentelle d'un personnel de santé avec du matériel souillé par le sang du patient contaminé.

1.3.4 Transmission familiale

Elle est possible lorsqu'un des membres de la famille est porteur d'une hépatite C via les objets de toilette personnels (rasoir, coupe-ongles), pouvant potentiellement avoir été en contact avec le sang du sujet porteur du VHC.

En ce qui concerne la transmission sexuelle : l'ARN du VHC n'a pas été retrouvé de manière constante dans les sécrétions vaginales et le sperme.

Par ailleurs, pour les couples homosexuels, une transmission sexuelle du virus a été démontrée comme plus fréquente en liaison avec des rapports anaux traumatiques.

La transmission mère-enfant au cours de la grossesse survient essentiellement au moment de l'accouchement. Bien que ce mode transmission ait été prouvé, il reste faible. Toutefois le risque peut être multiplié par quatre lors d'une co-infection de la mère par le VIH. Le risque de contamination est d'autant plus grand que la charge virale maternelle est importante et que des instruments ont été utilisés par l'obstétricien pour faciliter le travail.

Dans 20% des cas, le mode de contamination par le VHC reste inconnu.

1.4 Evolution de la maladie [6]

La contamination par le VHC est suivie d'une période d'incubation pouvant durer de 4 à 12 semaines. Ensuite apparaît la phase d'hépatite C aigue le plus souvent asymptomatique accompagnée d'une augmentation progressive de la charge virale puis une diminution correspondant à la phase de séroconversion signifiant l'entrée de la maladie dans la phase chronique. Ce phénomène peut être associé à une élévation modérée des transaminases. Dans environ 20 % des cas l'hépatite C est spontanément résolutive, le patient guérit de son hépatite aigue parfois sans même savoir qu'il a été infecté. Il n'y a alors pas de passage à la chronicité.

L'hépatite C parmi toutes les hépatites est celle qui a le plus fort taux de passage à la chronicité. Certains facteurs semblent favoriser ce passage à l'état chronique : l'âge du patient lors de la contamination, le statut immunitaire du patient, la co-infection VIH-VHC, ainsi que la transplantation d'organes comportant le VHC.

Une fois le stade de l'hépatite chronique atteint, l'évolution de la maladie est très fluctuante en fonction des patients et totalement imprévisible. On estime qu'une cirrhose va se développer dans environ 20% des cas après 20 ans d'évolution de la maladie et qu'un carcinome hépatocellulaire (CHC) ou une décompensation survient dans 5 % des cas.

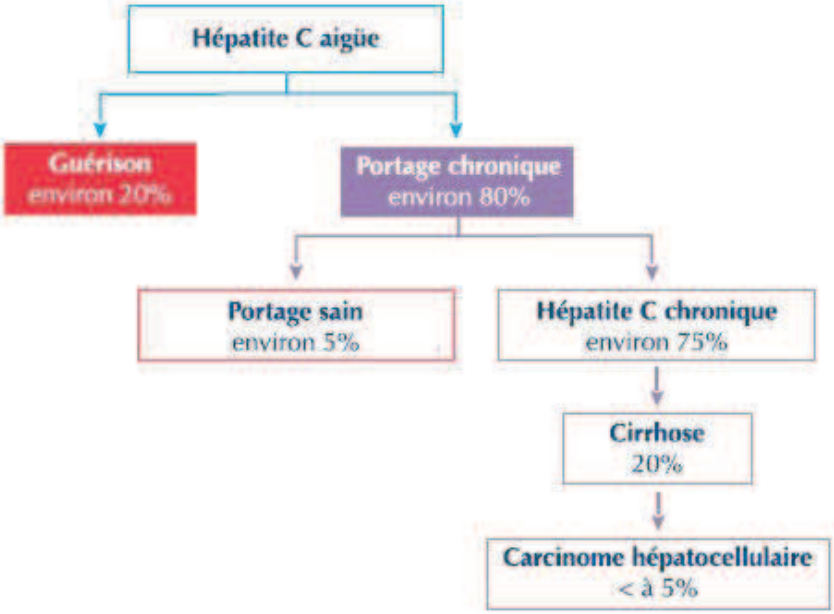


Figure 2 : Evolution et pronostic de l'hépatite C [7]

Comme pour le passage à la chronicité, certains facteurs peuvent favoriser ou accélérer l'évolution de la maladie :

- l'âge du patient lors de la contamination et la durée de l'infection : si le patient a été contaminé par le VHC avant l'âge de 40 ans, la progression de la fibrose sera plus lente car un foie « jeune »sera plus à même de réparer les dommages causés par des agressions hépatiques chroniques.

- le sexe du patient : le taux de fibrose, de cirrhose et de CHC est plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Les œstrogènes auraient un effet protecteur sur le développement de ces maladies.

- la co-infection VIH : la co-infection accentue la fibrose et augmente la proportion de cirrhose. La probabilité de survie est amoindrie. Après un premier épisode de décompensation et la découverte d'un CHC, il conviendra donc pour ces patients d'envisager beaucoup plus rapidement une greffe de foie.

-l'alcool : L'alcool étant lui-même hépatotoxique, il semble évident qu'une consommation excessive s'ajoutera aux agressions hépatiques chroniques déjà subi par le foie du patient VHC et fera évoluer de façon exponentielle sa maladie. De plus l'alcool réduit l'efficacité des traitements antiviraux.

-les facteurs métaboliques : l'existence d'un syndrome métabolique, d'un surpoids ou d'un diabète sont des éléments favorisant de l'accentuation d'une stéatose ou d'une fibrose.

- une hépatopathie associée : en particulier la présence d'une schistosomiase

-**les facteurs génétiques** : les allèles HLA de classe II favorisant une progression plus rapide de la maladie.

-le cannabis : s'il est consommé de façon quotidienne, il fait évoluer l'hépatite plus rapidement.

1.4.1 Fibrose

Le virus du VHC produit des agressions répétées sur les cellules du foie. L'organisme synthétise un tissu cicatriciel fibreux pour remplacer les cellules détruites qui ont laissé un vide. Ce tissu fibreux modifie l'architecture du foie et modifie le réseau vasculaire.

1.4.2 Cirrhose [8] et [9]

Au stade de la cirrhose, les cellules hépatiques continuent d'être détruites et remplacées par un tissu cicatriciel moins élastique que les cellules initiales. Le foie augmente en masse et les lésions sont désormais irréversibles Les lésions de fibrose ont modifié l'organisation cellulaire du foie et progressivement la microcirculation hépatique entraine une stase veineuse dans le foie, à l'origine de l'apparition de l'hypertension portale. Lorsque le patient est atteint de cirrhose, le foie ne fonctionne plus correctement. Des symptômes liés à l'insuffisance hépatique peuvent se manifester tels qu'un ictère (jaunisse) ou une ascite. De plus, de nombreux médicaments métabolisés par le foie ne pourront plus être administrés aux patients cirrhotiques.

1.4.3 Carcinome hépato cellulaire [10]

Le carcinome hépatocellulaire ou CHC est un cancer primitif du foie, il constitue la complication la plus grave de la cirrhose. Son développement peut être favorisé par un diabète ou un syndrome métabolique associé à l'infection VHC.

Il se manifeste par une décompensation de la cirrhose. On le diagnostique par dosage de l'α fœto protéine ou par biopsie hépatique, puis la tumeur est visualisée par imagerie médicale.

La prise en charge thérapeutique est compromise par la cirrhose sous jacente qui limite l'efficacité des traitements. Selon le résultat de l'imagerie, on détermine si la tumeur est résécable. Si ce n'est pas le cas, le seul traitement possible est la transplantation hépatique. En l'absence de transplantation ou de traitement, l'évolution d'un CHC est très rapide. Le pronostic vital est d'environ 1 à 2 ans. Seul un traitement palliatif est envisagé à base de chimiothérapie anti angiogénique dont le but est d'obstruer les vaisseaux de la tumeur. Si elle n'est plus alimentée, les cellules tumorales meurent. Toutefois ce traitement ne prolonge la vie du patient que de quelques mois.

1.5 Manifestations extra-hépatiques de la maladie [11], [12] et [13]

Les atteintes corporelles produites par le VHC ne se limitent pas au foie. On retrouve la plupart du temps des atteintes extra-hépatiques liées au virus.

➢ Cryoglobulinémies mixtes

Les manifestations extra hépatiques les plus fréquemment rencontrées sont les cryoglobulinémies mixtes. Elles consistent en un assemblage de cellules d'origine immunitaire (les immunoglobulines) qui précipitent lorsque la température descend en dessous de 37°C et se resolubilisent lorsque la température remonte. Lors d'une infection par le VHC, on ne rencontre que des cryoglobulinémies de type II et III correspondant à la présence d'immunoglobulines polyclonales.

Les cryoglobulinémies sont favorisées par certains facteurs comme le sexe féminin, une consommation d'alcool importante, la contamination par les génotypes 2 ou 3, un stade de fibrose important et la présence d'une stéatose. Dans la majorité des cas, ce phénomène reste asymptomatique mais quelques facteurs peuvent influencer le passage à l'état symptomatique comme l'âge du patient, la durée de la contamination, et les cryoglobulinémies de type II.

La symptomatologie s'exprime par des vascularites qui sont des inflammations concernant essentiellement les vaisseaux de petites tailles. On parle de syndrome de cryoglobulinémie mixte essentielle qui se traduit par une triade de symptômes : purpura, arthralgies et asthénie.

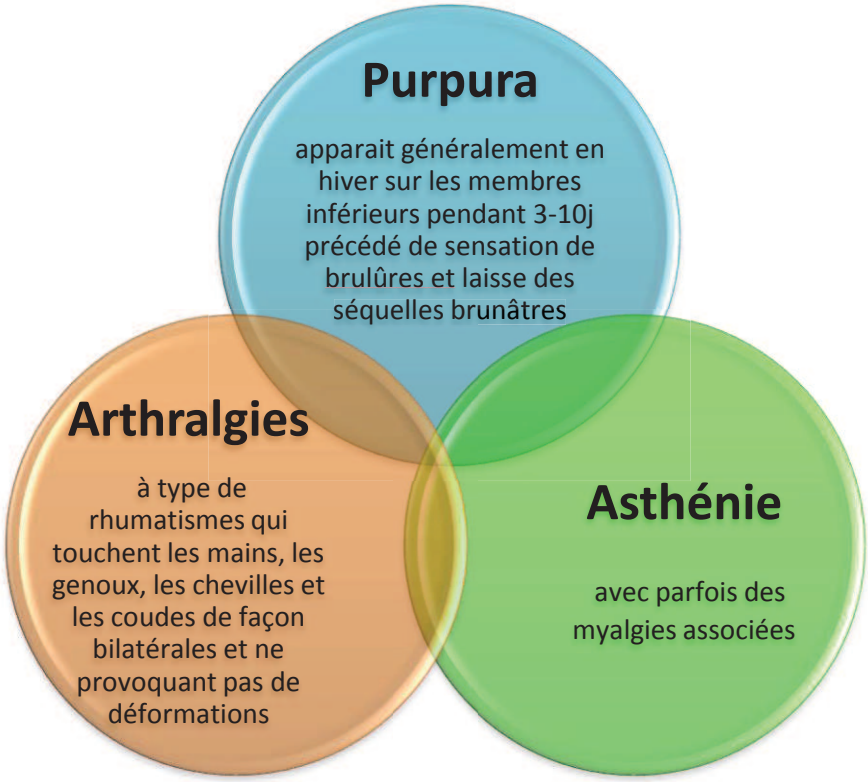


Figure 3: Triade du syndrome de cryoglobulinémie mixte

Ce trio de symptômes s'accompagne fréquemment de :

- manifestations neurologiques à type de polyneuropathie sensitivomotrice
- manifestations néphrologiques : en particulier la glomérulonéphrite membrano proliférative
- Manifestations cérébrales : vascularite cérébrale

Un traitement est instauré seulement lors d'apparition de symptômes. Il s'agit d'un traitement à base de interféron pégylé, ribavirine et Rituximab (anticorps monoclonal anti CD20)

➢ Périarthrite noueuse

Les vascularites peuvent parfois être systémiques et se manifester par une périarthrite noueuse qui touche des vaisseaux de taille moyenne. Les symptômes sont beaucoup plus douloureux car les lésions sont nécrosantes. Un traitement par corticothérapie, interféron et ribavirine doit être mis en place rapidement.

➢ Syndrome de fatigue chronique

Les patients atteints d'hépatite C expriment souvent une grande fatigue. Elle est favorisée par le sexe féminin, l'âge avancé, l'état cirrhotique, une dépression associée, des arthralgies, des myalgies et un purpura.

- **Syndrome sec**

Le syndrome sec associe une xérostomie (sensation de bouche sèche) et une xérophtalmie (sécheresse oculaire). Il est du à la présence du VHC dans les glandes salivaires et oculaires et laisse des lésions irréversibles même si l'ARN viral est devenu indétectable.

- **Syndromes lymphoprolifératifs**

On retrouve chez les patients atteints d'hépatite C une plus grande proportion des syndromes lymphoprolifératifs par des cellules B malignes que dans le reste de la population, se manifestant par des lymphomes non hodgkiniens.

- **Diabète non insulinodépendant**

De nombreux patients VHC développent secondairement un diabète non insulinodépendant. Ce diabète non insulinodépendant est lié très probablement à un syndrome métabolique, une stéatose ou la fibrose mais un rôle du TNF α et de la protéïne core ne sont pas à exclure.

- **Thrombopénies**

Une thrombopénie est fréquemment retrouvée chez les patients VHC qui peut être le reflet d'une atteinte périphérique ou centrale par le VHC.

- **Prurit**

Un prurit sous forme de démangeaisons intempestives est observé chez certains patients.

Ce prurit peut être associé à une xérose (peau très sèche), des excoriations ou un prurigo.

- **Porphyries cutanées tardives**

Les porphyries cutanées tardives sont provoquées par un déficit en une enzyme qui permet la dégradation des porphyrines. Elles sont favorisées par la consommation d'alcool, le soleil, les œstrogènes, les médicaments, un excès de fer dans l'organisme ou des infections virales.

- **Maladies autoimmunes**

Lors de l'infection par le VHC, un développement d'auto anticorps est observé dont le facteur rhumatoïde qui provoque les cryoglobulinémies mixtes

- **Thyroïdites**

Ces thyroïdites sont d'origine autoimmunes en relation avec la présence d'anticorps antithyroïdiens. Elles sont associées à une augmentation du risque d'apparition d'une hypo ou une hyperthyroïdie sous traitement interféron.

1.6 Le virus de l'hépatite C [14]

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Hepacivirus*.

1.6.1 Les différents génotypes du virus

L'étude de la séquence de l'ARN du virus a été étudiée à partir de souches virales provenant de tous les continents. Il a ainsi été démontré que cette séquence n'est pas toujours identique.

A partir de cette étude, il a été élaboré une classification du virus en 6 génotypes différents numérotés de 1 à 6, ainsi que plusieurs sous-types pour chacun de ces génotypes : 1a, 1b, 1c et ainsi de suite

La contamination par tel ou tel génotype serait étroitement liée à la région géographique et au mode de transmission du virus.

<u>En France :</u>

On retrouve le génotype 1b fréquemment lié à des transfusions sanguines ou de produits sanguins. Les génotypes 1a, 4a et surtout 3a sont liés à l'usage de drogues par voie intraveineuse.

On observe, une diminution progressive du génotype 1 b mais une augmentation de contaminations par le génotype 3.

<u>Afrique de l'ouest :</u> on retrouve davantage les génotypes 1 et 2

<u>Afrique central et Egypte :</u> le génotype le plus fréquemment retrouvé est le 4a

Afrique du sud : génotype 5a

Chine : génotype 6a.

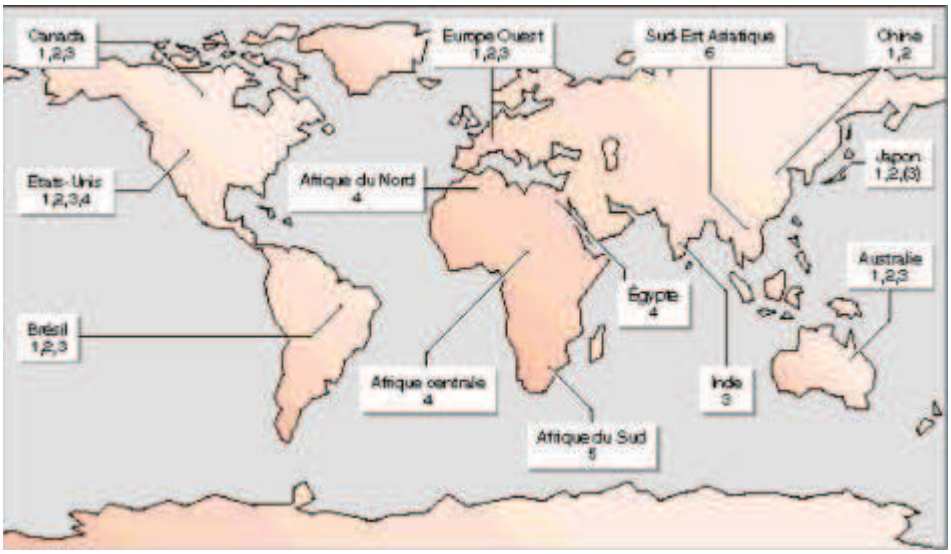


Figure 4 : Répartition mondiale des différents génotypes du VHC [15]

1.6.2 Structure du virus [14] et [16]

Le virus est composé d'un ARN simple brin, linéaire, de polarité positive il est donc dit ARN+. Il possède une longueur de 9600 nucléotides qui codent une polyprotéïne de 3000 acides aminés. Autour de lui on retrouve une capside icosaédrique (codée C), elle-même contenue par une enveloppe lipidique portant deux glycoprotéines E1 et E2. Ces dernières ont un rôle dans l'entrée du virus et la libération du génome virale hors de la capside. A l'extrémité N-terminal de E2, on trouve une partie hypervariable (HVR 1) cible de la réponse neutralisante anti-VHC. E2 permettant la fixation du virus à sa cellule cible.

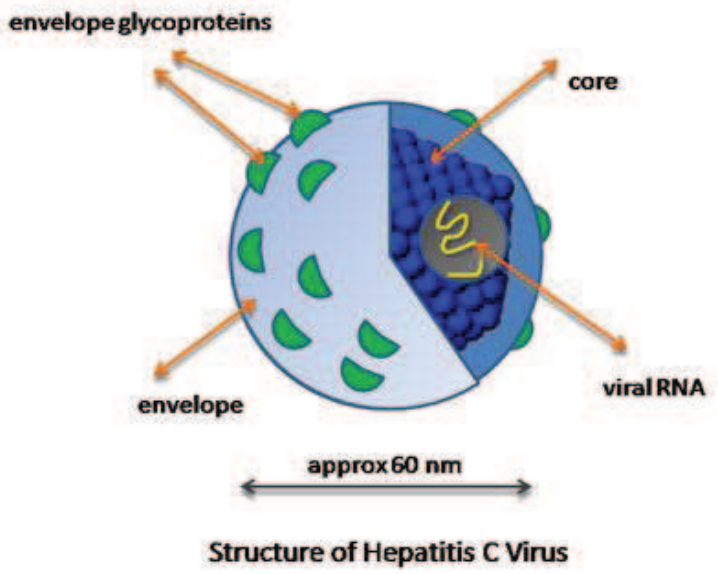


Figure 5 : Structure du virus [17]

Le génome du virus est divisé en 3 parties principales :

-**La région 3' non codante** : composée de

- une région non traduite
- la protéine NS5B (variable)
- une région polyuridylée
- la région X (très conservée).

Ces deux dernières régions sont impliquées dans le potentiel infectieux du VHC.

- La région ARN : contient le site d'entrée du ribosome ayant un rôle dans la traduction, ainsi que l'ORF (Open Reading Frame) c'est-à-dire le cadre de lecture ouvert composé des gènes des protéines structurales et non structurales.

-**La région 5' non codante** : a un rôle dans l'initiation de la réplication virale.

Le cycle de réplication cellulaire est cytoplasmique, au niveau des hépatocytes. L'ARN est traduit en une seule polyprotéine qui va subir des processus de maturation pour donner les protéines structurales (E1, E2, C, p7) et des protéines non-structurales (nommées NS 2-3-4A-4B-5A-5B). La protéine NS5B est à l'origine de l'ARN polymérase qui permet la réplication du virus.

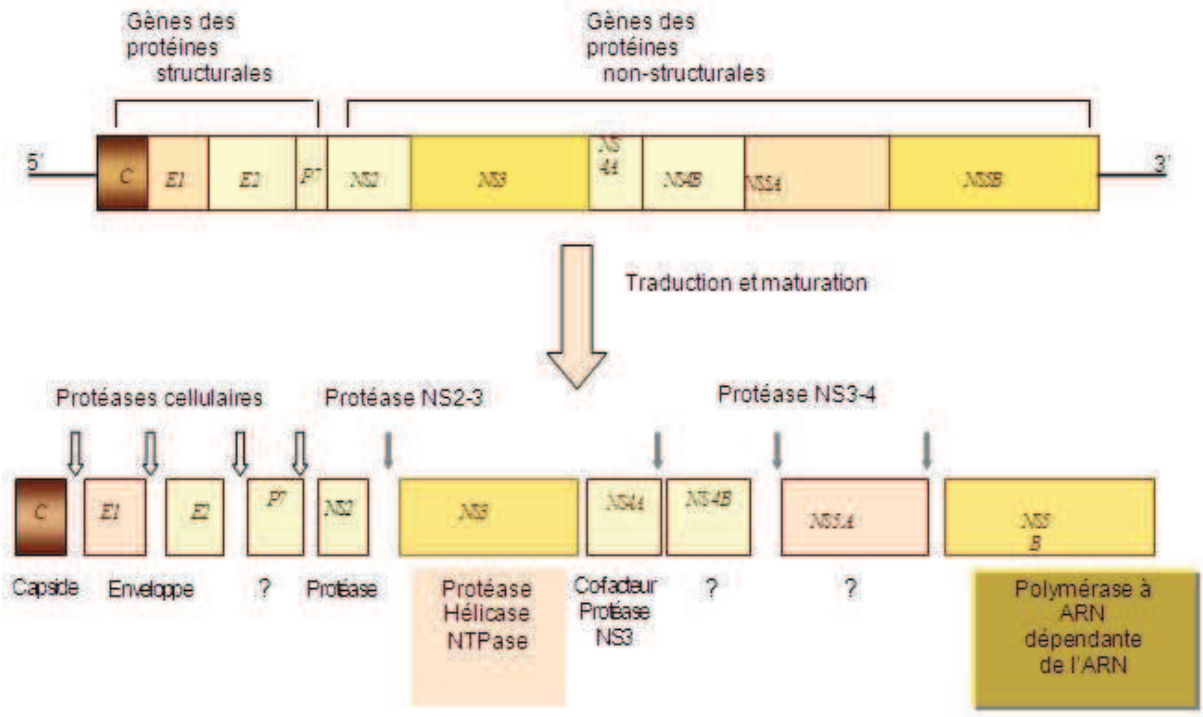


Figure 6 : Organisation génomique du VHC [18]

2 Prise en charge actuelle de l'hépatite C

2.1 Le traitement de référence actuel de l'hépatite C [19] et [20]

2.1.1 Généralités

Le traitement actuel est basé sur une bithérapie associant interféron alpha pégylé (IFN-PEG) et ribavirine (RBV). Seuls sont traités les patients présentant un ARN viral détectable ou bien les patients dont le score Métavir est supérieur à F2 ce qui signifie une évolution de la maladie vers la cirrhose. Ces règles d'instauration de traitement ont été définies au vu des effets secondaires des molécules administrées et de l'altération de la qualité de vie du patient. La durée et la posologie des traitements vont dépendre du génotype, de la charge virale du patient et de la réponse virologique. L'objectif du traitement est d'obtenir un ARN viral indétectable à la 24ème semaine après l'arrêt du

traitement. On parle alors de RVP « Réponse virale prolongée » qui correspond à l'éradication virale. Quel que soit le génotype au démarrage du traitement, l'interféron est prescrit à la dose de 180µg d'interféron α-2a pégylé par semaine ou 1.5 µg/kg d'interféron α-2b pégylé par semaine. Lorsqu'une réponse virologique est constatée dès la 4ème semaine de traitement on parle de réponse virologique rapide (RVR). Il s'agit de patients dits répondeurs rapides. Il existe aussi des patients répondeurs lents pour lesquels on observe une décroissance de la charge virale nécessitant une durée de traitement de 72 semaines.

On distingue des différences dans le traitement en fonction du génotype du virus :

- **Génotype 1** : le taux de réponse virologique est de 40 à 50%. Le traitement est instauré seulement si le patient présente une inflammation ou une fibrose. Le protocole mis en place sera une association interféron et ribavirine à forte posologie : environ 1000 mg par jour. Le traitement dure traditionnellement 48 semaines mais au cours du traitement la charge virale est mesurée puis évaluée en log décimaux. Si une réponse virologique précoce n'est pas observée au terme de la 12ème semaine de traitement, le patient est considéré comme non-répondeur et le traitement sera interrompu.

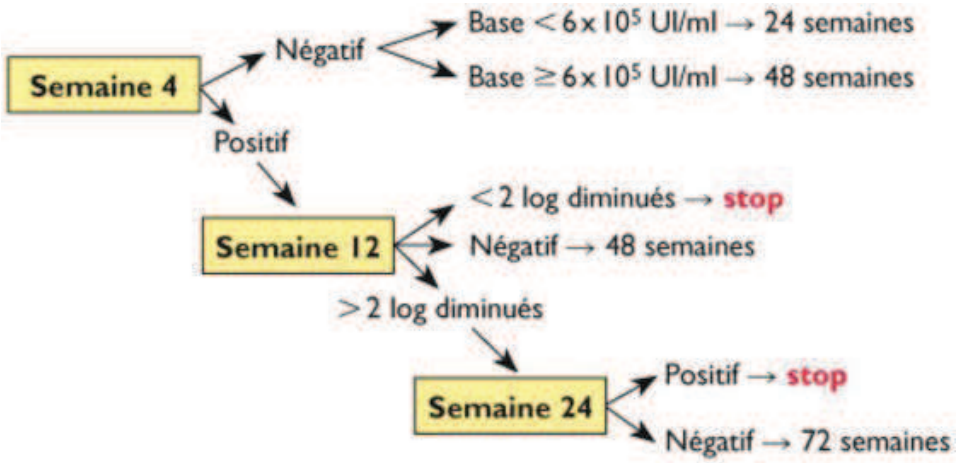


Figure 7: Protocole de traitement du génotype 1 [21]

- **Génotype 2 et 3** : le taux de réponse virologique est de 70 à 80 %. La prise en charge par bithérapie est systématique quel que soit le stade de la maladie. Les posologies d'interféron seront les mêmes que pour le génotype 1. La ribavirine en revanche sera dosée à 800 mg par jour. Le traitement dure 24 semaines.

- **Génotype 4,5 et 6** : Le traitement s'effectue en bithérapie aux mêmes dosages que le génotype 1 et est maintenu durant 48 semaines.

Globalement la RVP tout génotype confondu est de 55% avec le traitement par bithérapie.

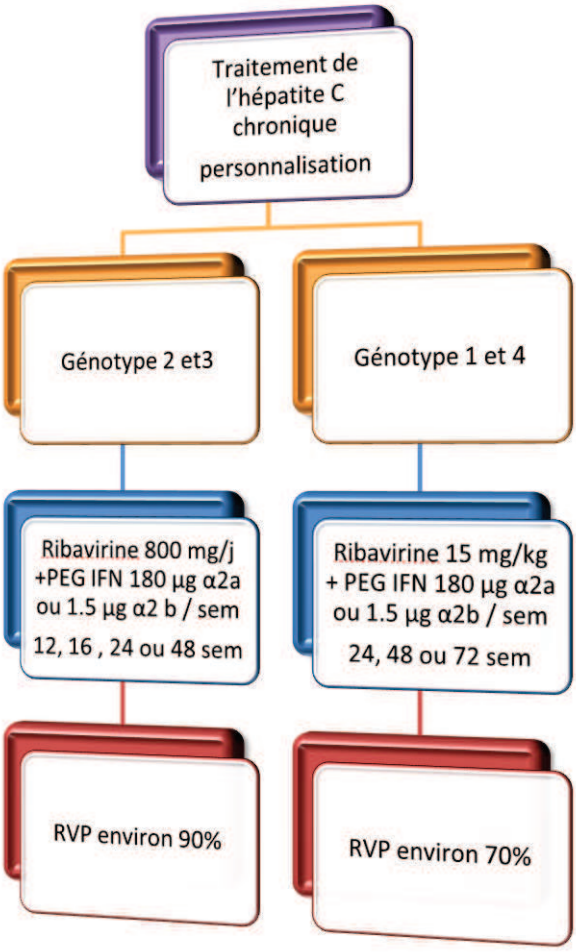


Figure 8 : Recommandations thérapeutiques pour le traitement de l'hépatite C chronique définies par l'EASL en 2011

Cette bithérapie présente de nombreux effets indésirables propres à chaque molécule.

Ces effets indésirables peuvent aussi bien être des manifestations psychiatriques que somatiques. Dans tous les cas, ils altèrent la qualité de vie du patient de façon non négligeable. Ils conduisent d'ailleurs dans un tiers des cas à réduire les posologies pour être mieux supportés par le patient et dans un dixième des cas à stopper tous traitements.

Pour prévenir au maximum ces arrêts ou diminutions de traitements, il convient en premier lieu d'informer le patient d'une éventuelle survenue d'effets indésirables pour qu'il puisse faire face à ces apparitions et être plus apte à les combattre.

Un suivi assidu des signes cliniques en particulier hématologiques et bien entendu psychiatriques du patient doit être réalisé pour détecter le plus tôt possible l'apparition de l'un de ces effets. Tous les

effets indésirables doivent être pris en charge quel que soit leur gravité car dans tous les cas ils altèrent la qualité de vie du patient et compromettent la réussite du traitement.

On notera qu'il est particulièrement compliqué de faire accepter à un patient porteur d'une maladie le plus souvent encore asymptomatique qu'il doit suivre un traitement lui apportant de nombreux effets secondaires et le diminuant davantage dans sa vie quotidienne que sa maladie.

2.1.2 Evaluation du stade de fibrose [22]

2.1.2.1 La ponction de biopsie hépatique (PBH)

Même si elle ne constitue pas un traitement en soi, la biopsie est la base de tout traitement de l'hépatite C. Elle permet de mesurer l'intensité de l'activité nécrotico-inflammatoire du virus, le stade de fibrose ainsi que des lésions hépatiques associées comme la stéatose fréquente dans l'hépatite C. Elle peut être due soit à un effet cytopathologique propre au virus soit à un syndrome métabolique associé.

Si le diagnostic d'hépatite chronique C est suspecté pour un patient, une biopsie est systématiquement associée aux analyses sérologiques et au dosage de la charge virale classiquement pratiqué. La réalisation de la biopsie permet de déterminer la sévérité des lésions et de vérifier la présence ou l'absence de pathologies associées et ainsi d'adapter au mieux le traitement.

La biopsie hépatique peut se révéler primordiale pour choisir le traitement à instaurer car dans de nombreux cas elle permet de découvrir des lésions hépatiques importantes alors qu'aucun signe clinique n'est en faveur de cet avancement de la maladie.

2.1.2.2 Le score Métavir [23]

L'atteinte tissulaire hépatique observée par la biopsie est quantifiée par le score Métavir. Ce score permet de suivre l'évolution de la maladie que le patient soit sous traitement ou non et détermine le seuil à partir duquel on met en place une stratégie thérapeutique.

Le score Métavir se décompose en deux items correspondant aux deux types de lésions rencontrées dans les hépatites B et C :

- Les lésions nécrotico-inflammatoires qui peuvent toucher l'espace portal et les lobules hépatiques. Ce type de lésion se compose essentiellement de lymphocytes qui sont des cellules mononuclées de défenses immunitaires et qui dans ce cas s'agglomèrent les uns aux autres ce qui crée l'inflammation. La quantification de ces lésions donne **l'activité** de la maladie notée de A0 à A3 en fonction du stade

A0	**Hépatite chronique sans activité : Inflammation portale sans nécrose périportale ni lobulaire**
A1	**Activité minime** : lésions nécrotico-inflammatoire minimes
A2	**Activité modérée**
A3	**Activité sévère**

Tableau 1 : Classification des stades d'activité de l'hépatite c

- Les lésions fibrosantes qui sont constituées d'amas de collagène et qui modifient l'architecture hépatocytaire. L'avancement de ces lésions donne le score de **fibrose** de la maladie notée de F0 à F4

F0	**Absence de fibrose : espaces portales de taille normale**
F1	**Fibrose périportale ou portale stellaire sans septas fibreux** : espaces portes élargis avec lésions étoilées
F2	**Fibrose portale**
F3	**Fibrose septale sans cirrhose**
F4	**Fibrose avec cirrhose**

Tableau 2 : Classification des stades de fibrose de l'hépatite C

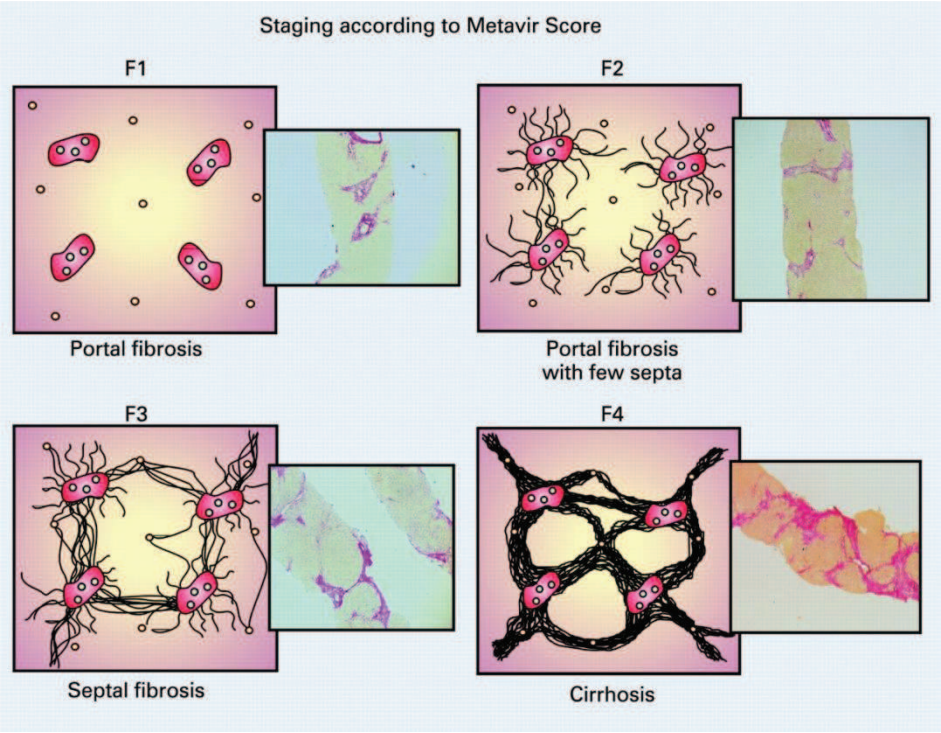


Figure 9 : Anatomie des différents stades de fibrose [24]

2.1.2.3 Evaluation du stade de fibrose par des méthodes non invasives [25]

- Fibrotest ®associe une combinaison de cinq marqueurs sériques différents que sont l'haptoglobine, la biliruline totale, la γ-GT (gamma glutamyl transférase), l'α2 macroglobuline et l'apolipoprotéine A1. A l'aide d'une formule brevetée et reproductible, on obtient un score de fibrose qui peut être transposé en score Métavir

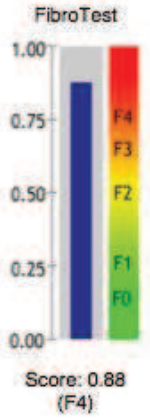


Figure 10 : Echelle de score du Fibrotest [26]

- Fibromètre : une combinaison de quatre à neuf facteurs selon l'étiologie de l'hépatite. Le fibromètre donne non seulement un score de fibrose après calcul mathématique mais aussi un pourcentage et une aire de la fibrose

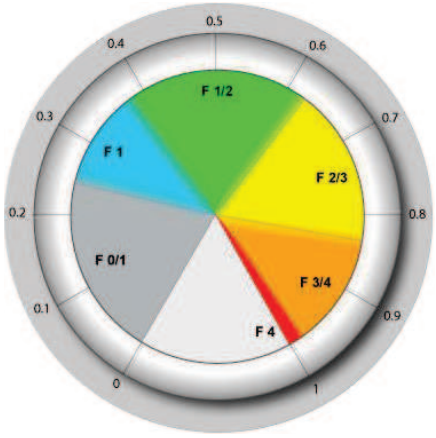


Figure 11: Correspondance scores Fibromètre et Métavir [27]

Méthodes	Stades de fibrose selon le score METAVIR	
	F ≥ 2	F = 4
Fibroscan	0,83 (0,76-0,88)	0,95 (0,91-0,98)
Fibrotest	0,85 (0,78-0,90)	0,87 (0,81-0,91)
APRI	0,69-0,88	0,61-0,94
Fibromètre	0,78-0,89	0,94
Fibroscan + fibrotest	0,88 (0,82-0,92)	0,95 (0,91-0,97)
Fibroscan + fibrotest + APRI	0,88 (0,82-0,92)	0,95 (0,91-0,97)

Fibroscan: élastographie ultrasonore impulsionnelle; score fibrotest: gamma glutamyl transpeptidase (GGT), haptoglobine, bilirubine, apolipoprotéine A1, alpha-2 macroglobuline; score APRI: aspartate aminotransférase (ASAT), plaquettes; fibromètre: plaquettes/taux de prothrombine (TP)/ASAT/alphamacroglobuline/acide hyaluronique/urée/âge.

Figure 12: Différentes méthodes d'évaluation de la fibrose et équivalence Métavir [28]

2.1.2.4 Le Fibroscan ® [29]

Cette méthode consiste en une élastographie impulsionnelle ultrasonore ; elle mesure l'élasticité du foie. Le Fibroscan® est facile à réaliser, pas douloureux pour le patient et la technique est reproductible.

Cependant, cette technique n'est pas réalisable pour des patients obèses ou présentant de l'ascite. Cet examen est en revanche très utile chez les patients co-infectés VIH-VHC pour qui l'évolution de la maladie est plus rapide et nécessiterait des biopsies plus fréquentes, douloureuses et qui présentent un risque de complications non nul.

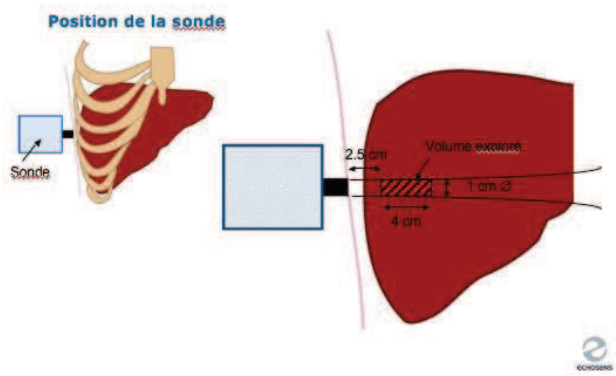


Figure 13: Mécanisme du Fibroscan [30]

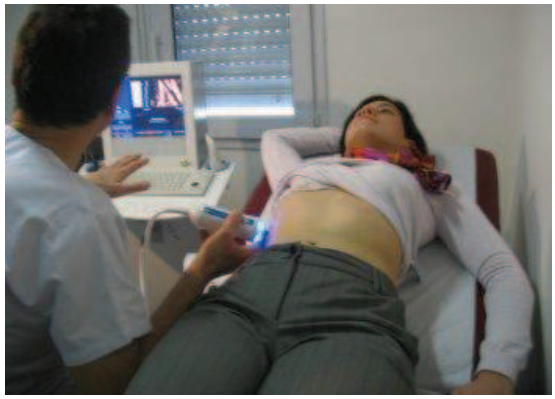


Figure 14: Réalisation d'un Fibroscan [31]

2.1.3 Les interférons [32]

L'interféron alpha non pégylé :

Roferon-A® : (interféron alpha 2a) dosé à 3, 4, 5, 6 ou 9 millions d'UI sous forme de solution injectable en seringue préremplie

Intriona® : (interféron alpha 2b) dosé à 10 ou 18 millions d'UI en solution injectable et 18, 30 et 60 millions d'UI sous forme de solution injectable en stylo.

L'nterféron alpha pégylé :

Pegasys® : (interféron pégylé alpha 2a) dosé à 135 ou 180 µg sous forme de solution injectable en seringue préremplie

Le 20 mars 2013, le site WK pharma du moniteur des pharmacies a annoncé l'extension de l'AMM du Pegasys en pédiatrie. Le Pegasys peut désormais être associé à la ribavirine chez les enfants de plus de 5 ans et les adolescents atteints par une hépatite C et naïfs de traitement. Cette indication n'est pas encore remboursée mais le laboratoire Roche devrait annoncer le remboursement fin 2013-début 2014. [33]

Viraferonpeg® : (interféron pégylé alpha 2b) dosé à 50, 80, 100, 120, et 150µg sous forme de poudre et solvant pour solution injectable en stylo pré-rempli et 50µg sous forme de poudre et solvant pour solution injectable en flacon.

2.1.3.1 Effets secondaires [34]

Les effets secondaires des interférons, qu'ils soient pégylés ou non, sont nombreux mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement.

Parmi eux on retrouve :

- Un syndrome pseudo grippal (fièvre, douleurs articulaires, courbatures, frissons, sueurs, céphalées). Il survient dans 50% des cas dans les heures qui suivent l'injection et est d'autant plus important que la posologie de l'IFN est élevée. On peut limiter ce syndrome par une prise de paracétamol en prévention. Ce syndrome est généralement spontanément régressif après plusieurs semaines de traitement.
- Neutropénie La neutropénie liée à l'administration d'interféron touche environ 20% des patients. Elle correspond à une chute rapide des PNN (Poly Nucléaires Neutrophiles) dans les deux premières semaines de traitement. Toutefois les leucocytes peuvent chuter progressivement tout au long du traitement, il n'y a pas forcément de stabilisation. La conduite à tenir dépendra de l'ampleur de la diminution des PNN :

- Si les PNN sont inférieurs à 750 par mm³, la posologie d'interféron devra être diminuée de moitié.

- Si les PNN sont inférieurs à 500 par mm³, il est préférable d'arrêter le traitement, les PNN remonteront rapidement en deux à quatre semaines après l'arrêt. Il peut aussi être envisagé d'administrer au patient du GM-CSF (granulocyte macrophage colony stimulating factor).

- Thrombopénie : La thrombopénie est fréquente au cours du traitement par interféron. Si elle devient sévère, elle constitue une contre-indication au traitement. Pour éviter l'arrêt du traitement ou en prévention lorsque les plaquettes sont basses avant de démarrer l'interféron, on peut injecter au patient un analogue de la thrombopoiétine Eltrombopag®. La dose d'Eltrombopag® administrée sera proportionnelle à la remontée des plaquettes. La thrombopénie est observée dès le début du traitement et se stabilise rapidement.

Thrombopénie et neutropénie surviennent dans 30 % des cas environ. Elles sont favorisées par l'existence avant le traitement d'une neutropénie ou d 'une thrombopénie en particulier plus fréquente chez les patients cirrhotiques.

- Asthénie (Fatigue) : elle touche plus de la moitié des patients. Cette fatigue est perçue différemment en fonction des patients et il n'est pas facile de la mesurer. D'autres effets secondaires comme l'insomnie et l'anémie peuvent renforcer cette asthénie. Elle handicape grandement le patient pour la réalisation de ces tâches quotidiennes.
- Alopécie (Perte de cheveux) présente dans 30 % des cas. Elle est modérée et réversible.
  Cet effet peut aussi se traduire par un amincissement des cheveux.
- Amaigrissement
- Troubles du sommeil se manifestant en particulier par des insomnies
- Troubles de l'humeur, irritabilité, anxiété, difficulté de concentration, manque de motivation, diminution de la libido
- Sécheresse cutanée, oculaire et des muqueuses : chez 30% des personnes
- Signes cutanés inflammatoire au point d'injection : Ils touchent la moitié des patients. Pour les diminuer, il est préférable de changer à chaque fois de point d'injection
- Aggravation d'un lichen plan ou d'un psoriasis : chez les patients précédemment atteints par l'une de ces pathologies.
- Troubles digestifs : essentiellement des diarrhées.

Des effets secondaires plus rares mais de gravité plus importante ont été répertoriés :

- Troubles psychiatriques en particulier à type de dépression pour 10% des patients pouvant conduire dans certains cas à des tentatives d'autolyses (suicides). Ces manifestations peuvent apparaitre dès la première semaine de traitement et jusqu'au troisième mois. L'incidence et la survenue de ces troubles sont liés à la posologie et à la durée du traitement. On peut retrouver mais de façon moins fréquente des états psychotiques ou maniaques. La survenue de tous ces troubles est favorisée par les antécédents de toxicomanies et de troubles psychiatriques
- Troubles thyroïdiens : Ils représentent 1 à 5 % des patients traités. C'est le plus fréquent des effets indésirables considérés comme graves. Ces troubles touchent davantage les sujets de sexe féminin et il est plus fréquent de rencontrer des hypothyroïdies que des hyperthyroïdies. Il faudra réaliser régulièrement en cours de traitement des dosages de la

TSH pour détecter la survenue d'une dysthyroïdie car les manifestations somatiques ne sont pas perçues lors du traitement. La présence d'anticorps antithyroïdiens est un facteur prédictif de survenue d'une dysthyroïdie lors du traitement. Il conviendra alors de rechercher une éventuelle présence d'anticorps et de faire un dosage de la TSH avant le début du traitement pour dépister une atteinte préexistante.

- Diabète insulinodépendant : l'IFN peut déclencher chez certains patients un diabète insulinodépendant ou le révéler lorsqu'il n'était pas suffisamment symptomatique pour être diagnostiqué.
- Atteintes ophtalmiques : en particulier des atteintes rétiniennes rares mais néanmoins très graves.
- Troubles cardiaques : l'interféron peut induire des dysfonctionnements de la conduction du muscle cardiaque provoquant une arythmie de type auriculaire

2.1.3.2 Contre-indications [35] et [36]

L'interféron est contre indiqué dans les situations suivantes :

-La grossesse

-L'hypersensibilité à la substance active, à l'interféron alpha ou à l'un des composants

-L'hépatite auto-immune

-Chez le nouveau-né et le jeune enfant jusqu'à 3 ans, si la spécialité comporte la présence d'alcool benzylique comme excipient

-En cas de pathologie cardiaque sévère préexistante, dont les maladies cardiaques instables ou non contrôlées, dans les six derniers mois

-L'insuffisance hépatique sévère ou cirrhose du foie décompensée

-Chez les patients co-infectés par le VIH et le VHC, atteints de cirrhose avec un score de Child-Pugh supérieur ou égal à 6

-L'insuffisance rénale sévère

-La thrombopénie sévère (< 50 000/mm³) ou leucopénie sévère (leucocytes < 2000/mm³ ou PN < 1000/mm³)

-La dépression non contrôlée.

2.1.4 Ribavirine [37]

Copegus® : comprimés pelliculés à 200 ou 400 mg

Rebetol® : gélules à 200 mg ou solution buvable dosée à 40mg/ml

2.1.4.1 Formule chimique

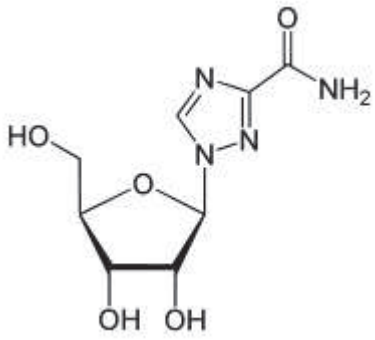


Figure 15 : Structure chimique de la ribavirine [38]

2.1.4.2 Effets secondaires

- Anémie hémolytique :

Le principal effet secondaire de la RBV est l'anémie hémolytique qui entraine un arrêt du traitement dans 5% des cas.

Cette toxicité est provoquée par l'accumulation de la RBV dans les érythrocytes. La diminution de l'hémoglobine est observée dès la première semaine de traitement et se stabilise après la quatrième. En moyenne, l'hémoglobine du patient est abaissée de 2 g/L. le retour au taux de base se fait quatre à huit semaines suivant l'arrêt du traitement.

Le risque de la poursuite du traitement serait la décompensation d'une cardiopathie ou une coronaropathie préexistante

Il faut absolument éviter de diminuer la posologie de la RBV (la perte d'efficacité serait bien trop importante) et préférer l'administration d'EPO (ErythroPOiétine) pour corriger l'anémie si l'hémoglobine descend en dessous de 12g/L. L'EPO améliore considérablement la qualité de vie du patient car l'anémie provoque fatigue, pâleur, essoufflement, tachycardie.

- Dysgueusie :

Un autre effet secondaire fréquemment rencontré avec la RBV est une modification du goût des aliments, la dysgueusie. La RBV donne un goût métallique aux aliments ce qui entraine pour de nombreux sujets une perte d'appétit conduisant à une perte de poids de 3 à 5 kilos en moyenne sur la durée du traitement.

- Troubles digestifs :

On note de fréquents effets digestifs (20 à 30% des cas) à type de douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées ou constipation. Ils apparaissent volontiers lorsque le traitement est prolongé.

- Troubles cutanés :

La RBV peut faire apparaître des manifestations cutanées chez certaines personnes très gênantes : prurit, rash, eczéma.

- Toux sèche :

La survenue d'une toux sèche est aussi fréquemment constatée.

L'association IFN-PEG et RBV conduit à l'addition des effets indésirables de chacun des deux.

2.1.4.3 Contre-indications [35]

- Grossesse et allaitement : la RBV a effet tératogène. Par conséquent, avant toute prescription à une femme en âge de procréer, il faudra toujours s'assurer qu'elle suit une contraception efficace. La tératogénicité a également été montrée chez l'homme. L'usage de préservatifs ou d'une contraception pour sa partenaire est donc impératif.
- Hypersensibilité à la ribavirine ou à l'un des excipients
- Hémoglobinopathies : comme une thalassémie ou la drépanocytose
- Pathologie cardiaque sévère préexistante, dont les maladies cardiaques instables ou non contrôlées, dans les six derniers mois

- L'insuffisance hépatique sévère ou cirrhose du foie décompensée
- Les patients co-infectés par le VIH et le VHC, atteints de cirrhose avec un score de Child-Pugh supérieur ou égal à 6

2.1.5 Exemple de protocole d'administration de la bithérapie pégylée

L'administration de la bithérapie dépend du génotype du virus et du poids du patient. De manière générale pour les génotypes 2 et 3, le traitement sera plus court que pour les génotypes 1,4,5 et 6. La posologie de l'interféron pégylé α2a est unique : une injection de 180 µg hebdomadaire en revanche la posologie de la ribavirine peut aller de 800 à 1200 mg par jour répartis en 2 prises journalières. L'interféron α2b est administré à raison de 1.5 mg/kg/semaine. En cas d'effets indésirables importants, les posologies de l'IFN ou de la RBV peuvent être diminuées. [39]

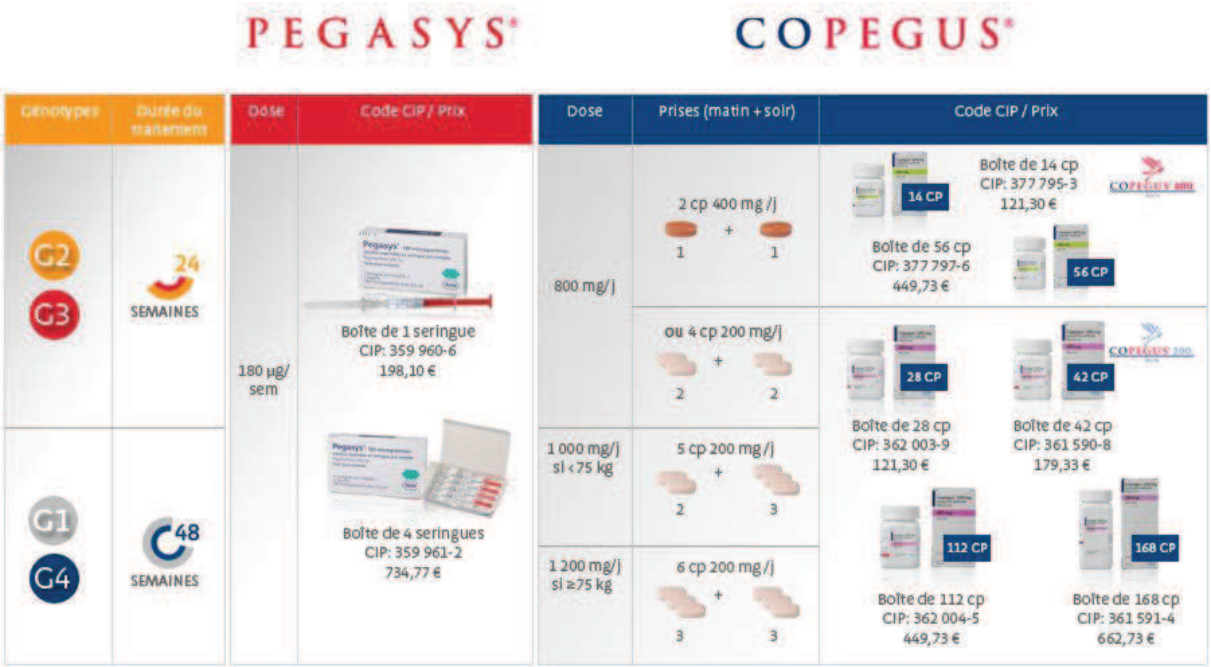


Figure 16 : Protocole d'administration de l'association Pegasys et Copegus [39]

Charge virale initiale faible (≤ 800 000 UI/mL)	G2 G3 + ARN-VHC indétectable à S4 et à S16	16 SEMAINES
	G1 + ARN-VHC indétectable à S4 et à S24	24 SEMAINES
	G4 + ARN-VHC indétectable à S4 et à S24	24 SEMAINES

Figure 17 : Raccourcissement possible du protocole selon la réponse virologique observée [39]

La réduction de la durée du protocole à 16 ou 24 semaines peut être la source d'un taux de rechutes plus important.

2.1.6 Transplantation hépatique [40]

La transplantation hépatique constitue le dernier recours au traitement de l'hépatite C chronique. Le VHC est l'indication la plus fréquente en France de transplantation hépatique (30 à 40 %).

En moyenne lors de la contamination on estime que 20 % des patients VHC développeront une cirrhose compensée et 5 % une cirrhose décompensée pouvant conduire à un carcinome hépatocellulaire. Par conséquent la greffe ne concerne qu'une minorité de patients VHC.

Elle est envisagée lorsque le patient présente une insuffisance hépatique grave, une ascite, une encéphalopathie chronique, des hémorragies digestives. Au stade de cirrhose décompensée, on ne dispose plus de traitements efficaces, la greffe de foie constitue par conséquent le seul traitement. La transplantation est aussi le meilleur traitement du carcinome hépatocellulaire si la taille du nodule est inférieure à 5 cm de diamètre. Si elle est supérieure le taux de récidives est trop élevé.

La récidive sur le greffon est de sévérité variable mais souvent la progression de la fibrose est beaucoup plus rapide car le patient est immunodéprimé. On constate la survenue dans 30 à 45 % des cas d'une cirrhose 5 ans après la transplantation.

Différents facteurs entrent en compte pour la réussite de la greffe :

- Relatifs au donneur : l'âge avancé du donneur est un facteur de mauvais pronostic car bien souvent les donneurs âgés ont naturellement une stéatose, une fibrose ou un taux élevé de Fer dans le foie

- Relatifs au receveur : selon des facteurs génétiques : origine ethnique, le sexe féminin, gène HLA, la consommation d'alcool. Les fortes doses d'immunosuppresseurs utilisés pour limiter le rejet de greffe. Les récidives ont été constatées plus fréquentes avec l'utilisation du tacrolimus qu'avec la ciclosporine.

- Relatifs au virus : la vitesse de réplication virale, la charge virale avant la transplantation ainsi que la présence de foyers extra hépatiques de réplication du virus en particulier au niveau des lymphocytes qui constituent une source de récidive.

Il est possible en cas d'échec de réaliser une retransplantation hépatique à un patient mais les taux de survie sont amoindris par rapport à la première transplantation.

En moyenne la cirrhose survient 10 ans après la transplantation contre 20 ans pour les patients VHC non transplantés.

2.1.7 Traitement des non-répondeurs [41] et [42]

On dissociera les non-répondeurs dont la charge virale n'a pas diminué de plus d'un log à la fin du traitement, des répondeurs partiels dont la charge virale a diminué d'au moins un log après 12 semaines de traitement.

Contrairement à la rechute, dans la non-réponse l'ARN viral n'a jamais été indétectable.

Chez les patients non répondeurs, il est important de bien faire la distinction entre les non-répondeurs vrais et ceux dont on a déclaré une non réponse aux traitements causée par une diminution des posologies. Il est fréquent que lors d'apparition d'effets secondaires insupportables par le patient, les posologies soient revues à la baisse. Cela augmente considérablement les échecs de traitement mais un nouveau traitement identique est possible. Il faudra alors prévenir la survenue de ces effets secondaires de manière à ne pas avoir à diminuer à nouveau les doses. C'est le cas par exemple de l'administration d'EPO lorsque le traitement a été modifié suite à une anémie importante.

Il n'existe que 12 % de non répondeurs vrais. On parle dans ce cas de résistance virologique vraie. Pour ces patients, plusieurs facteurs peuvent expliquer l'échec de la bithérapie, parmi eux : le surpoids, le diabète, l'éthylisme chronique. Par conséquent, avant toute nouvelle tentative de traitement, il faut traiter ces facteurs prédictifs d'une non réponse par un régime alimentaire adapté, la prise de glitazones qui diminuent la résistance à l'insuline, le sevrage alcoolique.

Dans le cas des patients qui sont non répondeurs à une monothérapie ou bien rechuteurs à un traitement par bithérapie standard (c'est-à-dire IFN simple associée à la RBV), il peut être intéressant de proposer un nouveau traitement par bithérapie pégylée (association de la RBV avec un IFN pégylé). Cependant chez les sujets non répondeurs à une bithérapie standard le bénéfice de l'administration d'une bithérapie pégylée est trop faible.

L'IFN a une action antifibrosante démontrée, il est donc utile d'en administrer de faibles doses à la suite du traitement en doses d'entretien pour prévenir la fibrose. Pour les patients non répondeurs aux traitements, plusieurs études ont montré que l'injection d'IFN en entretien diminue l'activité nécrotico-inflammatoire mais le patient n'étant pas répondeur à l'IFN, il n'y a aucune action préventive de la fibrose constatée.

Pour les patients non répondeurs à une bithérapie standard, il pouvait être envisagé d'administrer de fortes doses d'un autre type d'interféron dit interféron consensus tous les jours mais cette pratique n'a plus lieu en France car l'interféron consensus n'est plus disponible depuis 2006. Une autre alternative consiste en l'administration d'immunomodulateurs qui potentialisent l'effet de l'IFN comme la thymosine a, activateur des récepteurs TLR7 et 9.

2.1.8 Traitement de l'hépatite C chez les patients insuffisants rénaux chronique (IRC) [43]

L'infection par le VHC est fréquemment retrouvée chez les patients IRC. La prise en charge de ces patients va dépendre de la possibilité de réaliser prochainement une greffe.

- Si le patient est hémodialysé mais n'est cependant pas candidat pour une greffe rénale, la prise en charge thérapeutique prendra effet comme pour les autres patients si la maladie est active et/ou si un état fibrosique est observé

- Si le patient est candidat à une greffe : il faut instaurer rapidement un traitement en monothérapie par interféron α pour éviter l'aggravation hépatique et surtout une glomérulonéphrite sur le nouveau rein greffé du fait du VHC. La défaillance rénale entraine des modifications pharmacocinétiques lors de l'administration de médicaments c'est pourquoi l'interféron est utilisé seul. Son efficacité est augmentée par rapport à un patient classique et la ribavirine ayant une élimination rénale est contre-indiquée.

Les atteintes rénales sont des complications fréquentes de l'hépatite C : 40 % des patients VHC présentent une cryoglobulinémie positive mais seulement 10 à 25% sont symptomatiques (manifestations cutanées, neuropathies, polyarthralgies, glomérulonéphrites membranoprolifératives GNMP) Pour pallier à ces symptômes, la seule solution est le traitement antiviral.

2.1.9 Co-infection VHC-VIH [44] et [45]

La co-infection par les deux virus est très fréquente : 30% des patients VIH sont co-infectés par le VHC.

Le fait d'être contaminé par l'hépatite C n'aggrave pas l'infection par le VIH, en revanche l'inverse n'est pas vraie : l'infection par le VIH entraine une augmentation de la charge virale du VHC.

Chez ces patients, la progression de la fibrose est beaucoup plus importante et le stade de cirrhose décompensée est atteint plus rapidement. Cela nécessite une transplantation hépatique plus précoce. Or les traitements immunosuppresseurs interagissent avec certains antirétroviraux. Si le patient récidive après la transplantation, la réaction est plus importante que chez les mono infectés.

Ceci explique l'importance chez cette catégorie de patients d'une prise en charge thérapeutique la plus précoce possible à l'apparition de la fibrose.

La charge virale du VHC des patients co infectés est une fois et demie à deux fois plus élevée.

On constate un taux de réponse aux traitements interféron et ribavirine plus faible et une tolérance moins bonne avec une augmentation de l'anémie, de l'amaigrissement et de la toxicité mitochondriale. De plus la prise en charge des deux pathologies simultanément est compliquée car les traitements antirétroviraux ont une hépatotoxicité importante en particulier les INTI (Inhibiteurs Nucléosidiques de Transcriptase Inverse). Le pronostic est meilleur si le traitement VHC est effectué

avant le traitement VIH. Toutefois, si le traitement VIH est débuté en premier, il peut être nécessaire de le modifier pour pouvoir administrer l'association interféron- ribavirine.

S'il est préférable de traiter l'hépatite C en premier, c'est parce que le traitement anti VHC fait baisser les CD4 d'environ 150. Il est donc plus judicieux de traiter l'hépatite C tant que les défenses immunitaires ne sont pas trop amoindries par le VIH (supérieur à 500 CD4)

Actuellement, la conduite à tenir est la suivante :

-si le taux de CD4 est inférieur à 350, il faut débuter le traitement VIH avant le traitement VHC

-si le taux de CD4 est inférieur à 200, il faut retarder le traitement VH<c en attendant que les CD4 remontent.

-si le taux de CD4 est supérieur à 500, il faut favoriser le traitement VHC

La guérison du VHC chez les patients co-infectés est de 25 à 40 % des cas.

2.2 Nouvelles molécules apparues sur le marché

Le traitement de référence par bithérapie IFN pegylé et RBV utilisé depuis une vingtaine d'années permet de guérir 55 % des patients atteints par le virus du VHC dont seulement 40 % des patients atteints par le génotype 1 qui est celui le plus fréquemment rencontré. C'est pourquoi les premières recherches se sont focalisées sur les inhibiteurs de la protéase du virus de manière à apporter un espoir pour le plus grand nombre de patients car ces molécules sont efficaces vis-à-vis du génotype 1 du VHC.

Grâce à l'élaboration des structures tridimensionnelles de l'ARN viral, des anti-protéases ont été mises au point. Il s'agit d'inhibiteurs spécifiques de la protéase virale. [46]

2.2.1 Télaprévir [47], [48] et [49]

2.2.1.1 Caractéristiques du produit

Le télaprévir est commercialisé sous le nom d'Incivo® en France sous la forme de comprimés pelliculés jaunes comportant l'inscription « T3753 » dosés à 375 mg. Il existe deux conditionnements : en boite de quatre flacons de 42 comprimés et en boite d'un flacon de 42 comprimés. Le télaprévir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A (indispensable à la réplication virale) commercialisé depuis septembre 2011.

Figure 18 : Présentation de l'Incivo® [50]

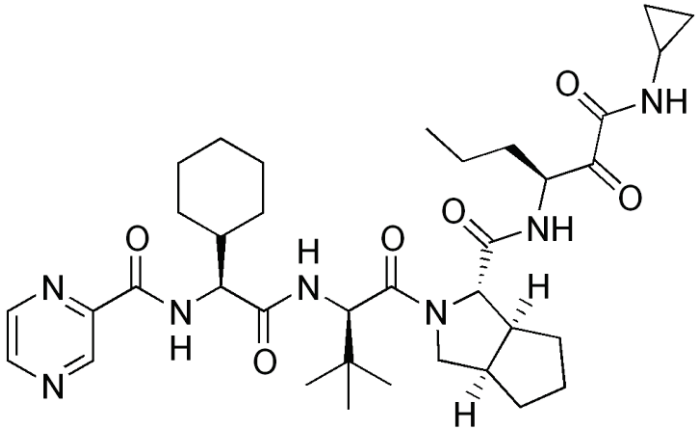


Figure 19: Formule chimique du télaprévir [51]

L'Incivo® est soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en gastro-entéro-hépatologie, en médecine interne ou en infectiologie. Cette spécialité est inscrite sur la liste I.

2.2.1.2 Indications et contre-indications:

L'Incivo® est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique lorsque la contamination a eu lieu par un génotype 1, en trithérapie avec l'interféron pégylé α et la ribavirine.

L'Incivo® peut aussi bien être administré en première intention chez des patients pour qui il s'agit d'un premier traitement, comme pour des patients ayant déjà reçu une bithérapie IFN-RBV qu'ils soient non répondeurs, répondeurs partiels ou rechuteurs. Actuellement le télaprévir n'est pas indiqué pour les patients en stade de décompensation de la maladie. Aucun test n'a été réalisé sur les patients de moins de 18 ans.

Lors d'études réalisées chez le rat, on observe une augmentation de progénitures non viables sous télaprévir, ainsi qu'un taux plus élevé de métabolites dans le lait que dans le plasma des rattes allaitantes. Les petits semblent avoir une courbe de croissance moins ascendante. Même s'il n'est pas prouvé que les effets soient les mêmes dans la race humaine, par mesure de sécurité, aucune administration de télaprévir n'est autorisée chez les femmes enceintes ou allaitantes.

Le télaprévir est contre-indiqué en cas de :

-D'hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients

-D'administration concomitante avec des substances fortement inductrices ou inhibitrices du cytochrome 3A4 ou avec des anti-arythmiques de classe Ia ou III

2.2.1.3 Posologie et durée de traitement

La posologie adaptée est de deux comprimés à 375 mg trois fois par jour associés à une prise alimentaire. L'intervalle entre deux prises devra être de huit heures pour obtenir des taux plasmatiques efficaces. Pour un oubli de prise inférieur à quatre heures, il est encore possible de prendre le comprimé oublié.

La durée de traitement dépend du profil du sujet traité :

- Pour un premier traitement ou une rechute à la bithérapie : si l'ARN viral devient indétectable à la semaine 4 et à la semaine 12, la trithérapie sera administrée 12 semaines et l'association IFN-RBV poursuivie jusqu'à la 24ème semaine. En revanche si l'ARN viral est

encore détectable à ces deux périodes seuils, le traitement trithérapique sera administré 12 semaines puis la bithérapie IFN-RBV sera prolongé jusqu'à la 48ème semaine. Sauf si l'ARN est détectable aux semaines 24 et 36, le traitement sera interrompu La quantification de l'ARN se fera par technique PCR (Polymérase Chain Reaction) avec un seuil de détection à 10-15 UI/L

- Pour des patients non répondeurs ou répondeurs partiels à la bithérapie : administration pendant 12 semaines de la trithérapie puis poursuite de l'IFN et RBV jusqu'à la 48ème semaine systématiquement, si l'ARN est détectable aux semaines 24 et 36, le traitement sera interrompu.

Quel que soit le profil du patient, si l'ARN viral est supérieur à 1000UI/L à la semaine 4 ou à la semaine 12, ce résultat est prédictif d'une non-réponse au traitement ou d'un taux de rechute élevée. Il est recommandé dans ce contexte d'arrêter le traitement.

Pour ne pas diminuer les chances d'obtenir une bonne efficacité thérapeutique, l'Incivo® ne devra pas être arrêté prématurément et ses doses ne devront pas être diminuées. Si ces décisions devaient toutefois être prises, une seconde cure ultérieure ne sera pas possible.

Des tests biologiques doivent être réalisés avant l'instauration du traitement : NFS, créatininémie, bilan hépatique, TSH, acide urique. Ces examens devront être renouvelés aux semaines 2, 4, 8 et 12 du traitement et plus si nécessaire.

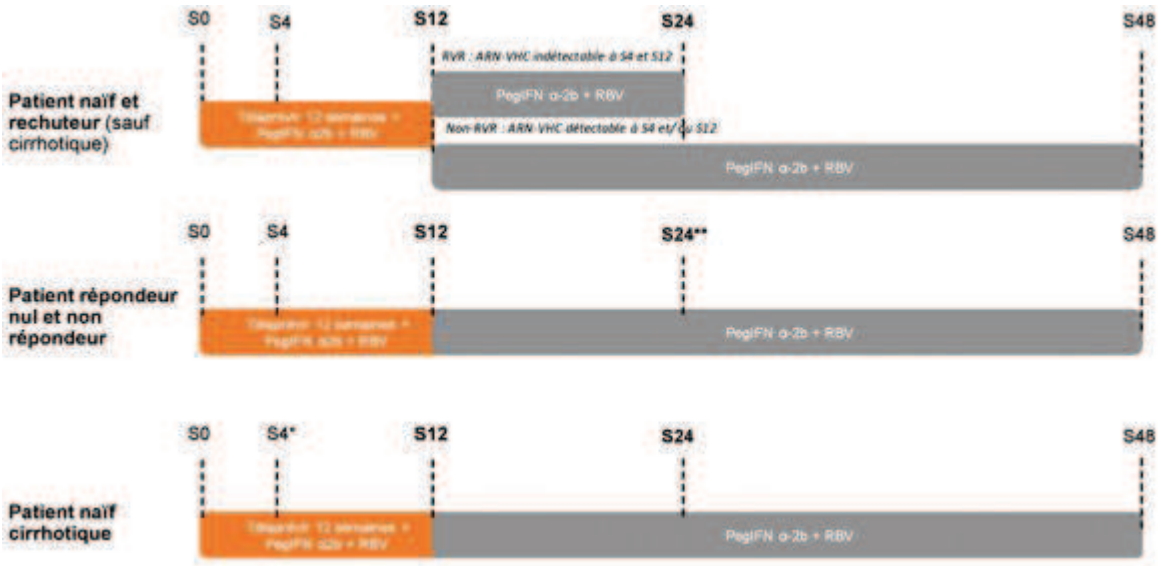


Figure 20: schéma thérapeutique du télaprévir [52]

2.2.1.4 *Effets indésirables*

Certains effets indésirables ont été considérés comme fréquents au cours des études réalisées en vue de l'obtention de l'AMM.

Effets indésirables

- Très fréquents (≥1/10) : des éruptions cutanées, un prurit, une anémie, des troubles digestifs à type de nausées, vomissements ou diarrhées, des hémorroïdes et autres proctalgies
- Fréquents (≥1/100 à < 1/10) : thrombopénie, lymphopénie, candidoses buccales, hypothyroïdie, hyperuricémie, hypokaliémie, dysgueusie, syncope, prurit anal, hémorragie rectale, fissure anale, hyperbilirubinémie, eczéma, œdème de la face, éruption cutanée exfoliative, œdème périphérique
- Peu fréquents (≥1/1000 à < 1/100) : crises de goutte, rétinopathie, proctite (inflammation anale), DRESS (Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms), urticaire, augmentation de la créatinine plasmatique.
- Rares (≥1/10 000 à<1/1000) : syndrome de Stevens Johnson

- Eruptions cutanées sévères

Même si plus de 90% des éruptions sont d'intensité légère à modérée, ces éruptions cutanées sévères existent sous bithérapie IFN peg-RBV mais se sont révélées plus fréquentes lorsque l'on ajoute le télaprévir (55% des patients touchés sous trithérapie contre 33% sous bithérapie). Ces éruptions peuvent être eczémateuses ou prurigineuses et recouvrir plus de 30% du corps avec une fréquence de 4.8% lors de la trithérapie contre 0.4% en bithérapie. Il est possible d'administrer aux patients des antihistaminiques et des corticoïdes locaux mais en général ces symptômes disparaissent à l'arrêt du traitement par télaprévir. De par leur gravité et leur retentissement sur la vie quotidienne des patients, cet effet indésirable a entrainé un taux d'arrêt prématuré du télaprévir voire de la trithérapie entière par certains patients considérable par rapport à la bithérapie.

L'atteinte est considérée sévère lorsqu'elle touche plus de la moitié de la surface corporelle.

Dans de rares cas, ces réactions peuvent se manifester sous forme de Syndrome de Stevens-Johnson (nécrolyse épidermique toxique), éruption bulleuse généralisée, décollement de l'épiderme, ulcérations des muqueuses et des cas de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) ont été suspectés.

- <u>Le syndrome de Stevens Johnson:</u>

  Les signes évocateurs d'un syndrome de Stevens Johnson sont un exanthème s'aggravant rapidement, une peau d'aspect cuisant, une altération d'au moins deux muqueuses, l'apparition de cloques au niveau buccal, oculaire ou génital, un décollement épidermique, des lésions en cocarde.

- <u>Le DRESS</u> est une manifestation cutanée accompagnée d'une éosinophilie, de la fièvre, une lymphadénopathie, des œdèmes de la face et des atteintes de certains organes tels que le foie, les reins ou les poumons. Il apparait en général lors de la deuxième moitié du traitement par télaprévir.

  Les signes évocateurs de l'apparition d'un DRESS sont : un exanthème s'aggravant de façon rapide, une fièvre persistante au dessus de 38,5°C, un œdème de la face, une élévation de la taille des ganglions lymphatiques, une éosinophilie supérieure à 700/mm³, des lymphocytes atypiques, des taux d'ALAT ou de phosphatase alcaline supérieures à deux fois la normale, un taux de créatinine supérieure à une fois et demie la normale, une myocardite, une péricardite ou une pneumopathie interstitielle.

Si le télaprévir est interrompu quelle qu'en soit la cause, il ne pourra pas être ré-administré ultérieurement.

- Anémie

On parle d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine chute en dessous de 100 g /L. Cet effet indésirable fréquent est connu sous traitement IFN-RBV mais ce phénomène a une fréquence nettement augmentée avec l'ajout du télaprévir. La diminution de l'hémoglobine apparaît dès les premières semaines de traitement, elle est progressive jusqu'à la fin du traitement Incivo® puis remonte progressivement à l'arrêt de l'Incivo®.

- Troubles cardiovasculaires

Lors d'une étude réalisée sur des volontaires sains, il a été démontré que l'administration de 1875 mg de télaprévir trois fois par jour pouvait conduire à une augmentation de l'espace QT. Même si ces doses sont très supérieures à celles utilisées, par mesure de précaution, on considère que les altérations subies par le foie du malade et l'association d'IFN-RBV en complément du télaprévir peuvent renforcer ces effets sur le système cardiovasculaire.

- Troubles thyroïdiens

L'administration du télaprévir peut dans certains cas augmenter le taux d'hormone thyréostimuline (TSH°) pouvant ainsi aggraver ou déclencher une hypothyroïdie.

2.2.1.5 Interactions médicamenteuses

Le télaprévir est métabolisé par le cytochrome 3A4 et ne doit pas être administré avec d'autres substances interagissant avec le CYP3A. Il constitue par ailleurs un substrat de la glycoprotéïne P. Le télaprévir induirait des surdosages de molécules. Telles que : l'alfuzosine, l'amiodarone, le bépridil, la quinidine, l'astémizole, la terfénadine, le cisapride, le pimozide, les dérivés de l'ergot de seigle, certaines statines, le sildénafil ou le tadalafil (lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire), le midazolam, le triazolam

A l'inverse le télaprévir ne doit pas être administré avec des médicaments qui induisent fortement le CYP3A4 sous peine d'entrainer une perte d'efficacité du télaprévir et un échec du traitement tels que la rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital.

Le télaprévir ne devra pas non plus être administré avec des antiarythmiques de classe Ia ou III, excepté la lidocaïne IV et sous étroite surveillance avec les antiarythmiques de classe Ic, la propafénone et le flécaïnide afin de prévenir d'éventuels troubles cardiovasculaires.

De la même façon, l'administration concomitante de télaprévir avec des médicaments allongeant l'espace QT est possible sous surveillance clinique : c'est le cas de certains macrolides, de certains antifongiques azolés, du tacrolimus, du salmétérol et la dompéridone.

La prise d'une contraception hormonale pour une patiente sous télaprévir n'est pas autorisée pendant le traitement. Cependant, le télaprévir étant toujours associé à la RBV qui a un fort pouvoir tératogène, il est impératif que les patients aussi bien de sexe féminin que masculin aient recours à deux méthodes de contraception non hormonale pendant le traitement.

Les recommandations à tenir lors d'administration de médicaments pouvant interagir avec le télaprévir sont mentionnées dans l'annexe 1.

2.2.1.6 Pharmacocinétique

Les données pharmacocinétiques dont nous disposons pour le télaprévir ont été recueillies chez des volontaires sains adultes et chez des patients atteints du VHC.

- Absorption : le télaprévir présente une bonne biodisponibilité par voie orale et est absorbé au niveau de l'intestin grêle. Pour une prise unique, les taux plasmatiques maximaux sont atteints entre 4 et 5 heures après l'ingestion. Les concentrations plasmatiques d'Incivo® augmentent de 20% si la prise est accompagnée d'une prise alimentaire, en particulier si le repas est riche en calories et en lipides. A l'inverse ces taux sont diminués de 73% si l'Incivo® est administré à jeun.

- Distribution : on observe un taux de liaison aux protéines plasmatiques de l'ordre de 59 à 76 % pour le télaprévir en particulier avec l'albumine et l'α1 glycoprotéine. Le volume de distribution apparent se situe en moyenne à 252 litres mais avec de grandes variations interindividuelles.

- Métabolisme : le télaprévir est fortement métabolisé par le cytochrome 3A4 par des réactions d'hydrolyse, d'oxydation et de réduction donnant naissance à des métabolites beaucoup moins actifs voir inactifs pour certains.

- Elimination : les métabolites produits sont essentiellement éliminés dans les fèces du patient et une faible proportion dans l'urine et l'air expiré jusqu'à 96 heures après la dernière administration.

La demi-vie d'élimination du produit se situe entre 4 et 5 heures s'il s'agit d'une prise unique. En revanche lors d'un traitement bien établi après plusieurs prises, la demi-vie se situe plutôt entre 9 et 11 heures.

2.2.1.7 Surdosage

Lors des études, la posologie la plus forte administrée était de 1875 mg trois fois par jour chez des volontaires sains pendant 4 jours. Les effets indésirables les plus fréquemment observés à ces doses ont été : nausées ; céphalées, vomissements, diarrhées, perte d'appétit et modification du goût.

Si chez un sujet atteint du VHC, les symptômes observés lors d'un surdosage se révèlent plus graves, il n'existe pas d'antidote spécifique au télaprévir mais une surveillance étroite du patient devra être mise en place. Si la prise a eu lieu moins d'une heure avant les symptômes, il est possible de réaliser un lavage gastrique, de provoquer des vomissements ou encore d'utiliser du charbon activé. Nous ne disposons pas actuellement de données concernant une éventuelle élimination du télaprévir par dialyse.

2.2.1.8 Etudes

Plusieurs études ont été réalisées en vue d'obtenir l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) et de définir les posologies et durées de traitement usuelles.

- **Etude ADVANCE :**

  L'étude ADVANCE concerne des patients n'ayant reçu aucun traitement pour leur hépatite C. L'étude était randomisée en double aveugle versus placebo ce qui signifie que le télaprévir ou le placebo ont été administrés aux patients de façon aléatoire sans que le patient ni le praticien ne sache lequel des deux était administré.

  Pour participer à l'étude les patients devaient avoir entre 18 et 70 ans, être contaminés par un VHC de génotype 1, avoir une charge virale détectable, sans décompensation de la maladie, sans co-infection VIH ou VHB et sans transplantation antérieure.

  Les patients ont été répartis en trois groupes :

- Groupe 1 : les patients ont reçu une trithérapie (IFN peg-RBV-placebo) pendant 12 semaines puis une bithérapie IFN peg-RBV 36 semaines supplémentaires.

- Groupe 2 : les patients ont reçu 8 semaines de trithérapie (IFN peg-RBV-télaprévir) puis placebo-IFN peg-RBV pendant 4 semaines puis une bithérapie IFN peg-RBV pendant 12 ou 6 semaines supplémentaires selon la réponse virologique du patient.

- Groupe 3 : les patients ont reçu 12 semaines de trithérapie IFN peg-RBV –télaprévir puis une bithérapie IFn peg-RBV pendant 12 ou 36 semaines selon la réponse virologique du patient.

Résultats :

Dans le groupe 1, on a constaté chez 43,8% des patients de ce groupe, une réponse virologique soutenue 24 semaines après la dernière administration de traitement ce qui correspond à une charge virale indétectable.

Dans le groupe 2, ce pourcentage s'élève à 68,7%.

Dans le groupe 3, le pourcentage de patient dont la charge virale est indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement est de 74,7%.

Cette étude a permis de fixer le schéma thérapeutique du télaprevir à 12 semaines en trithérapie.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
RVS 24 semaines après l'arrêt du traitement	43.8%	68.7%	74;7%
RVS à 72 semaines quelque soit la semaine d'arrêt du traitement	43 ,8%	66,8%	73%
RVR à S4	9,4%	66,5%	67.8%
RVR étendue à S4 et S12	8%	56,9%	58,4%
Rechute sur nombre total de patients	27,9%	9,5%	8,6%
Rechute chez les patients avec charge virale indétectable à S4 et S12	0%	9,3%	6,8%

Tableau 3 : Résultat de l'étude ADVANCE

RVS : Réponse Virologique Soutenue

RVR : Réponse Virologique Rapide

En analysant les sous groupes de patients, on note un taux plus important de RVS chez les sujets contaminés par un VHC de génotype 1b, avec une charge virale initiale (avant l'étude) inférieure à 800 000UI/mL et n'étant pas porteurs d'une cirrhose.

RVS 24 semaines après arrêt du traitement	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Si RVR à S4 et S12	96.6%	82.%	89.%
Si pas de RVR obtenu à S4 et S12	39.2%	50.3%	54.3%

Tableau 4 : Taux d'obtention d'une RVS selon la présence ou non d'une RVR

Ces résultats rendent compte de l'importance d'observer une RVR à S4 et S12 comme facteur prédictif positif d'obtenir une RVS.

- **Etude ILLUMINATE**

Cette étude s'adresse au même profil de malades que l'étude ADVANCE.

Tous les groupes de patients reçoivent pendant les 12 premières semaines de l'étude une trithérapie : télaprévir-IFN peg-RBV. La poursuite de l'étude s'effectue en bithérapie IFN peg-RBV dont la durée dépend de l'observation ou de l'absence de RVR chez chacun des patients à S4 et S12.

La randomisation intervient à la semaine 20 de l'étude. Elle s'effectue sur deux critères : la charge virale inférieure ou supérieure à 80 000 UI/mL et la contamination par un génotype 1a ou 1b..

Les patients sont répartis en trois groupes à partir de S20 :

- Groupe 1 : patients avec RVR à S4 et S12 et dont la randomisation décide que le traitement par bithérapie s'arrêtera au terme de la 24ème semaine

- Groupe 2 : patients avec RVR à S4 et S12 et dont la randomisation décide que le traitement par bithérapie s'arrêtera au terme de la 48ème semaine.

- Groupe 3 : patients n'ayant pas obtenu de RVR à S4 et S12, le traitement par bithérapie est poursuivi jusqu'à la fin de la 48ème semaine de l'étude.

Résultats :

Sur 540 patients participant à l'étude au départ, à la semaine 20 on obtient :

-352 patients soit 65% ont obtenu une RVR à S4 et S12 et ont pu être randomisés pour la suite de l'étude.

-118 patients n'ont pas obtenu de RVR.

-100 patients ont arrêté leur traitement avant la randomisation.

Parmi les patients ayant obtenu une RVR à S4 et S12 : 92% ont obtenu une RVS dans le groupe 1 contre 88% dans le groupe 2.

Cette étude comportait dans son panel de patients, 30 patients cirrhotiques. On constate pour ces patients que 12 patients sur 18 présents dans le groupe 1 et que 11 patients sur les 12 présents dans le groupe 2 ont obtenu une RVS.

Par conséquent, il résulte de cette étude que la durée d'administration de la bithérapie doit dépendre de l'observation d'une RVR. S'il y a une RVR aux semaines 4 et 12, on arrête le traitement à la fin de la semaine 24, il n'est pas nécessaire de le prolonger jusqu'à 48 semaines. En revanche si aucune RVR n'est constatée, le traitement est poursuivi jusqu'à la fin de la semaine 48.

Les patients cirrhotiques constituent une exception. En effet, même si une RVR est observée à S4 et S12, il est recommandé de maintenir la bithérapie jusqu'à la fin de la semaine 48.

- **<u>Etude REALIZE</u>**

L'étude REALIZE est une étude randomisée en double aveugle qui s'adressait aux patients non répondeurs, répondeurs partiels ou rechuteurs à un premier traitement par bithérapie (IFN peg-RBV). Ces patients doivent être atteints par le génotype 1 du VHC, avoir entre 18 et 70 ans, ne pas être en état de décompensation de la maladie, ne pas être co-infectés par le VHB ou le VIH, ne jamais avoir subi de transplantation. Les patients échappeurs c'est-à-dire pour qui l'ARN viral est devenu

indétectable au cours du traitement antérieur mais qui est redevenu détectable avant la fin du traitement sont exclus de cette étude.

Trois groupes de patients ont été constitués: randomisés selon deux critères en fonction de la charge virale inférieure ou supérieure à 800 000UI/mL et en fonction de la réponse au traitement précédent (non répondeurs ou rechuteurs)

-Groupe 1 : les patients reçoivent 48 semaines de bithérapie IFN peg-RBV associée à un placebo pendant les 16 premières semaines de l'étude.

-Groupe 2 : les patients reçoivent le télaprévir pendant 12 semaines puis un placebo pendant 4 semaines et simultanément la bithérapie IFN peg-RBV pendant 48 semaines

-Groupe 3 : un placebo est administré les 4 premières semaines de l'étude puis le télaprévir pendant 12 semaines et simultanément la bithérapie durant 48 semaines.

Résultats :

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
RVS 24 semaines après arrêt du traitement	16.7%	64.3%	66.3%

Tableau 5 : Taux de RVS 24 semaines après l'arrêt du traitement dans l'étude REALIZE

Ce taux de RVS peut être analysé selon les différents profils de patients participant à l'étude :

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Patients rechuteurs	16/68 soit 23.5%	121/145 soit 83.4%	124/141 soit 87.9%
Patients répondeurs partiels	4/27 soit 14.8%	29/49 soit 59.2%	26/48 soit 54.2%
Patients non répondeurs	2/37 soit 5.4%	21/72 soit 29.2%	25/75 soit 33.3%

Tableau 6 : RVS selon le profil des patients dans l'étude REALIZE

Comme pour les deux précédentes études, on constate que les patients ayant obtenu une RVR à S4 ou à S4 et S12 ont un plus fort taux de RVS :

Taux de RVS fonction de la RVR	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
Patients avec RVR à S4	3/3 soit 100%	124/152 soit 81%	155/188 soit 82%

Patients avec RVR à S4 et S12	3/3 soit 100%	124/141 soit 88%	154/180 soit 85%

Tableau 7 : Taux de RVS fonction de la RVR dans l'étude REALIZE

De plus, en analysant les différents profils dans chaque groupe, on constate que les patients rechuteurs ont un taux de RVS 24 semaines après l'arrêt du traitement plus important que les patients non répondeurs.

Concernant le taux de rechute à la semaine 72, il est moins important chez les patients rechuteurs à un traitement précédent que pour les patients non répondeurs. On n'observe pas de différence importante entre l'administration du télaprévir avant ou après le placebo. Mais l'efficacité du télaprévir dans les groupes 2 et 3 est supérieure par rapport au groupe 1 (placebo sans télaprévir).

Pour les patients rechuteurs, il n'a pas été noté de différence significative de RVS selon le génotype du virus ni selon la charge virale initiale. En revanche pour les patients non répondeurs et répondeurs partiels la RVS est plus fréquente pour les patients contaminés par un génotype 1b et ayant une charge virale initiale élevée et un stade de fibrose peu avancé.

Au final pour les patients non répondeurs le schéma recommandé est de 12 semaines de trithérapie suivies de 36 semaines de bithérapie. Pour les patients rechuteurs, les recommandations sont les mêmes que pour des patients candidats à un premier traitement : 12 semaines de trithérapie puis une durée de bithérapie dépendant de l'observation d'une RVR à S4 et S12 : si RVR constatée 12 semaines en bithérapie, si la RVR est absente 36 semaines de bithérapie.

- **Etude 112 EXTEND**

L'étude EXTEND se déroule sur une période de trois ans et a pour but de suivre les patients ayant présenté une RVS à l'issue d'un traitement par télaprévir. Il est montré que plus de 99% des patients de cette étude ont préservé leur RVS.

2.2.1.9 Résistances :

Lors d'études in vitro, il a été mis en évidence que certains variants du virus étaient plus ou moins susceptibles d'engendrer des phénomènes de résistance. En effet les variants V36A/M, T54A/S, R155K/T et A156S présentent moins de risque de résistance au télaprévir que les variants A156V/T et V36M+R155K.

Lorsque des variants montrent une mutation en position 155 ou 156 et lorsque des variants présentent une double mutation dans les positions 36 et 155, on observe une résistance croisée à tous les inhibiteurs de protéase. Ces variants sont sensibles à l'IFN et la RBV, ce qui par conséquent ne réduit pas à néant les chances de réussite de la trithérapie. En revanche pour des patients étant non répondeurs à une précédente bithérapie, les chances sont davantage compromises. Le taux d'échec au télaprévir est également fonction du génotype du VHC, on note plus d'échec avec le génotype 1a qu'avec le génotype 1b.

2.2.2 Bocéprévir [49] et [53]

2.2.2.1 Caractéristiques du produit

Le bocéprévir est commercialisé sous le nom de Victrelis® en gélules dosées à 200 mg. Le bocéprévir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A (indispensable à la réplication virale) autorisé sur le marché depuis juillet 2011

Le bocéprévir est inscrit sur la liste I et sa prescription est hospitalière et réservée à certains spécialistes en gastro hépato entérologie, en médecine interne et en infectiologie.

Figure 21 : Forme commercialisée du Victrelis [54]

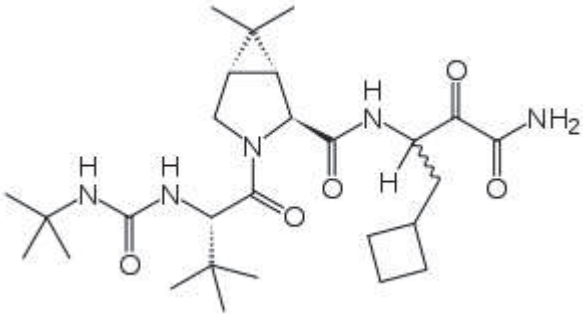


Figure 22: Formule chimique du bocéprévir [55]

2.2.2.2 Indications et contre-indications

Tout comme l'Incivo®, le Victrelis® est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique pour des patients de plus de 18 ans, contaminés par le VHC de type 1 et pour lesquels la maladie n'est pas au stade de décompensation hépatique. Il peut s'agir d'un premier traitement pour ces patients ou d'un nouveau traitement suite à l'échec d'une bithérapie. Le Victrelis® doit être administré en trithérapie avec de l'IFN peg et de la RBV.

Le Victrelis® est contre indiqué en cas d'hépatite auto-immune et en cas de grossesse.

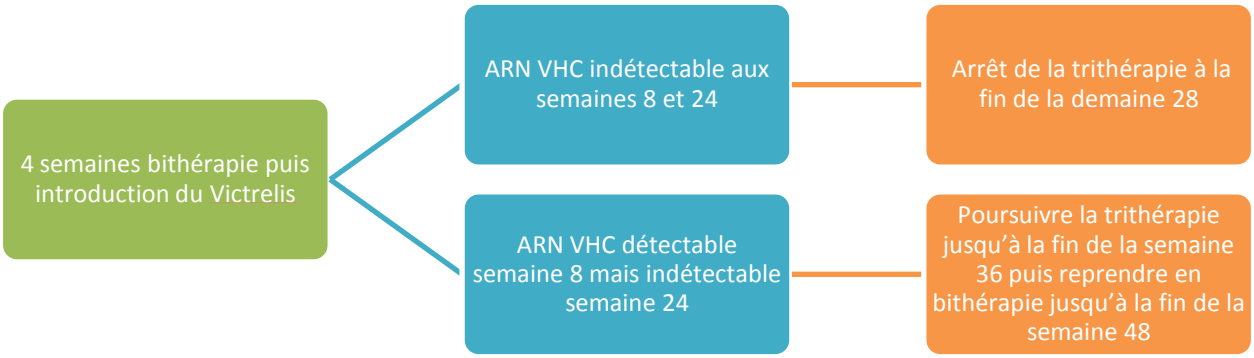
2.2.2.3 Posologies et durée de traitement

Quatre gélules de Victrelis® dosées à 200 mg doivent être administrées trois fois par jour soit 800mg par prise et 2 400 mg par 24 heures associées à une prise alimentaire pour une efficacité optimale du produit. La durée du traitement dépend du profil du patient et de la réponse virologique aux semaines 8 et 24. Pour tous les patients, le protocole débute par 4 semaines de bithérapie (IFN peg et RBV) puis à la semaine 4 débute la trithérapie avec le Victrelis®.

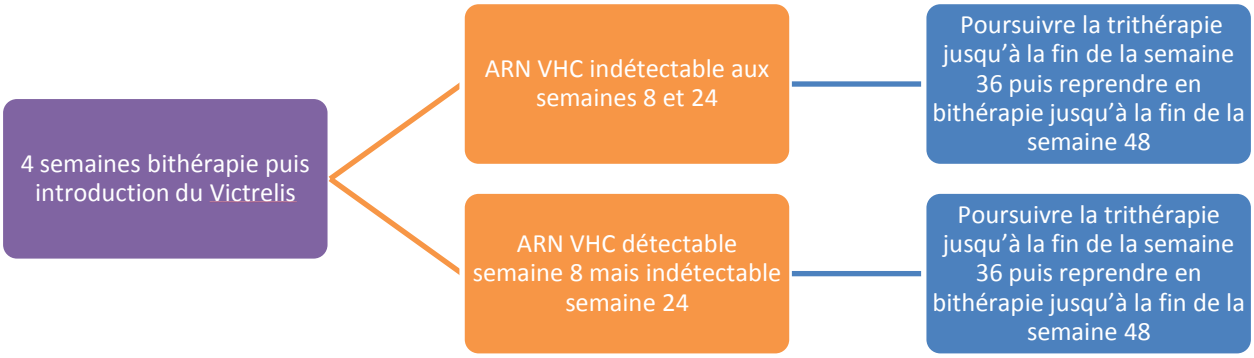
Il est recommandé de ne pas diminuer la posologie du Victrelis®mais il est possible de réduire celles de l'IFN ou de la RBV.

Chez les patients insuffisants rénaux, aucune adaptation posologique n'est nécessaire.

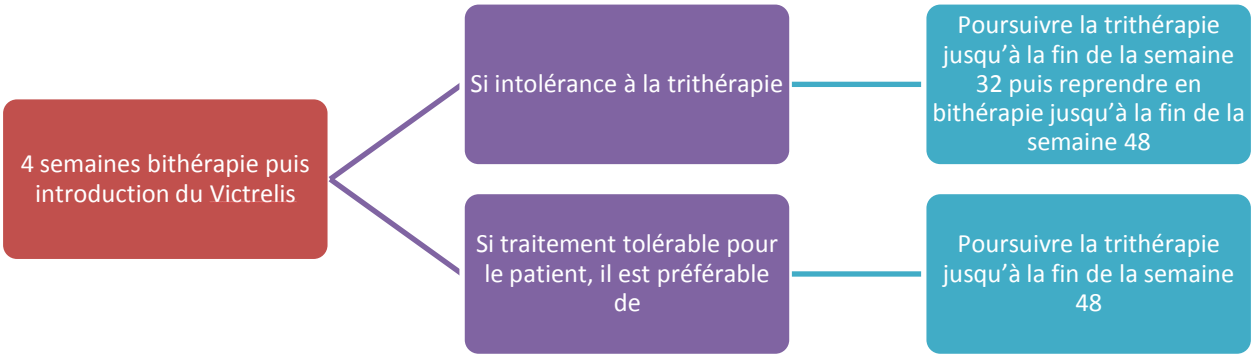
- **<u>Pour des patients en primo traitement :</u>**



- **<u>Patients en échec à un précédent traitement par bithérapie</u>**



- **<u>Patients répondeurs nuls à un précédent traitement ou au stade de cirrhose</u>**



Pour tous les profils de patients si l'ARN du VHC détecté à la semaine 12 est supérieur au seuil de 100 UI/mL, ou si l'ARN est encore détectable à la semaine 24, le traitement doit être arrêté.

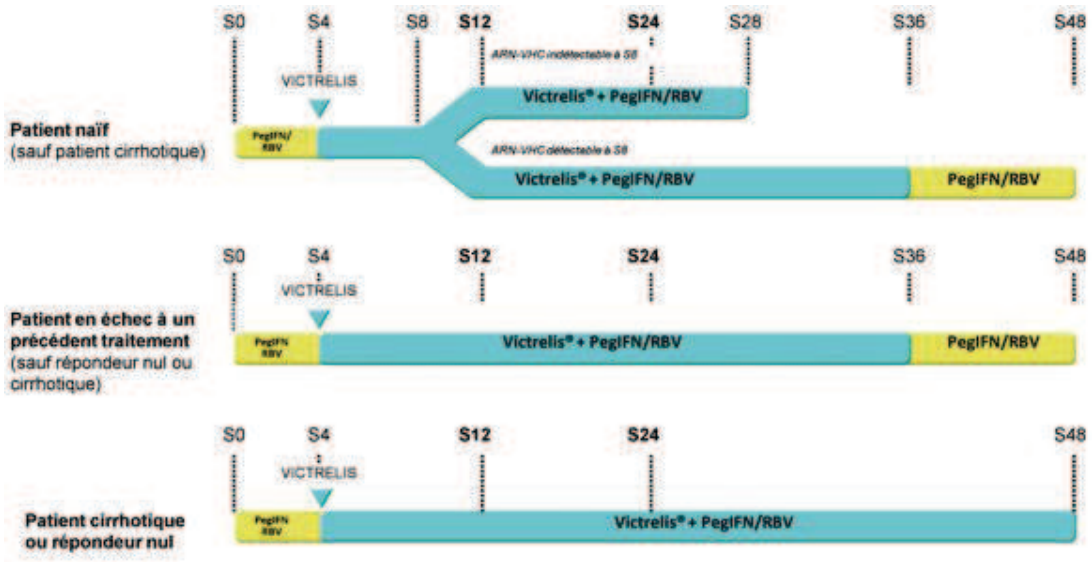


Figure 23 : Schéma des durées de traitement du bocéprévir [56]

2.2.2.4 *Effets indésirables*

Les effets indésirables les plus classiquement retrouvés sont : fatigue, anémie, nausées et céphalées. Ce sont les mêmes que ceux liés à une bithérapie usuelle IFN-RBV.

En revanche une dysgueusie fréquente ≥10% est proprement liée au bocéprévir.

On note d'autres effets indésirables de fréquence moindre mais importants par les complications qu'ils peuvent engendrer :

- L'anémie : plus fréquente lorsque le bocéprévir est associé à la bithérapie classique (49% contre 29%) nécessitant une prise en charge appropriée c'est-à-dire une diminution des posologies de ribavirine, l'administration d'EPO ou bien des transfusions. Ces mesures mettent en péril la réussite du traitement.

- La neutropénie : une neutropénie sévère de grade 3-4 est plus souvent retrouvée lors de l'ajout du bocéprévir à la bithérapie classique (29% contre 17%)

De manière générale, les effets indésirables rencontrés lors de la trithérapie sont identiques mais de gravité supérieure à la bithérapie. On note aussi que chez les patients rechuteurs ou répondeurs partiels, le taux d'arrêt du protocole pour des raisons d'effets indésirables est nettement plus fréquent avec l'ajout du bocéprévir à la bithérapie alors que pour les patients non préalablement traités il y a peu de différence.

2.2.2.5 Pharmacocinétique [57]

La molécule se lie de façon covalente mais réversible à la sérine en position 139 de la protéase NS3 inhibant ainsi la réplication du VHC.

Après administration par voie orale, le bocéprévir est absorbé avec un Tmax de 2 heures. L'équilibre pharmacocinétique est atteint au bout d'environ une journée lorsque le médicament est administré trois fois par jour. Pour une administration de 800 mg : la prise concomittante de nourriture augmente l'exposition au bocéprévir de 60 % par rapport à une prise à jeûn.

Le volume de distribution moyen est d'environ 772 litres à l'état d'équilibre. Le taux de fixation du bocéprévir aux protéïnes plasmatiques est de 75 %. Le Victrelis® est composé d'un mélange de deux diastéréo-isomères. A l'état d'équilibre, le ratio est de 2 pour 1, le diastéréo-isomère qui prédomine est une forme active.

Le Victrelis® est métabolisé par la voie de l'aldocéto-réductase en métabolites céto-réduits pharmacologiquement inactifs et aussi de façon plus minime par un métabolisme oxydatif du cytochrome 3A4.

La demi-vie moyenne du bocéprévir est approximativement de 3,4 heures. Sa clairance corporelle moyenne est de 161 litres par heure. Lors de l'administration d'une dose de 800 mg, le produit est éliminé à 79% dans les fécès et 9 % dans les urines. Le produit est retrouvé sous forme de bocéprévir actif à 8 % dans les fécès et 3 % dans les urines. Le bocéprévir est principalement éliminé par le foie.

2.2.2.6 Interactions médicamenteuses

Le bocéprévir interagit avec des inhibiteurs de protéases boostés par ritonavir ce qui a fait l'objet d'une lettre adressée par le laboratoire MSD et de l'ANSM aux professionnels de santé. [58]

Les associations concernées sont :

-l'atazanavir/ritonavir

-le darunavir/ritonavir

-le lopinavir/ritonavir

Par ailleurs, l'association ce médicament avec le bépridil, pimozide, halofantrine, triazolam, midazolam et les dérivés de l'ergot de seigle est contre-indiquée.

En raison de sa métabolisation partielle par le cytochrome 3A4, il est déconseillé de l'associer à la rifampicine, la phénytoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine ainsi qu'avec les contraceptifs oraux contenant de la dropéridone. [59]

2.2.2.7 Etudes [53]

Plusieurs études ont été réalisées en vue de l'obtention de l'AMM du produit. Ces études avaient pour but de comparer l'association Bocéprévir/IFN peg/RBV versus IFN peg et RBV seuls. Trois études de phase III ont été menées toutes sur des patients rechuteurs ou répondeurs partiels mais aucune chez les patients non répondeurs à une précédente bithérapie.

- **Etude SPRINT2**

L'étude SPRINT2 est une étude randomisée en double aveugle. Les deux groupes ont été traités par une trithérapie mais l'un avec le bocéprévir et le second avec un placebo. Dans cette étude, il a été choisi d'utiliser un interféron pégylé alpha 2b

Les patients participant à cette étude devaient être majeurs, infectés par un VHC de génotype 1 sans coinfection VIH ou VHC et sans être à un stade de décompensation de la maladie, avoir une charge virale initiale supérieure à 10 000UI/mL, avoir subi une biopsie hépatique et avoir déjà suivi un traitement en bithérapie.

Les patients ont été divisés en trois groupes avec une randomisation fonction de la charge virale initiale (inférieure ou supérieure à 400 000UI/mL) et de la contamination par un génotype 1a ou 1b du VHC.

-groupe 1 : bithérapie IFN peg/RBV pendant 4 semaines suivie de 44 semaines de trithérapie : IFN peg-RBV-placebo.

-groupe 2 : bithérapie IFN peg/RBV pendant 4 semaines suivie de 44 semaines de trithérapie : IFN peg-RBV-bocéprévir

-groupe 3 : bithérapie IFN peg/RBV pendant 4 semaines suivie de 24 semaines de trithérapie : IFN peg-RBV-bocéprévir. Au terme de ces 28 semaines de traitement l'arrêt dépend de la détectabilité ou

non de l'ARN viral aux semaines 8 et 24. Si l'ARN est indétectable aux semaines 8 et 24, il y a arrêt du protocole au terme de la 28ème semaine. Si l'ARN est détectable à la semaine 8, il y a administration supplémentaire d'une trithérapie IFN peg-RBV-placebo pendant 20 semaines soit un protocole total de 48 semaines. Pour un ARN détectable à la semaine 24 arrêt de tout traitement, le patient est considéré en échec.

Résultats :

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
RVS à S 24	37.8%	66.1%	63.3%
ARN indétectable à S4	97%	90%	89%
ARN indétectable à S8	85%	90%	88%
Rechute	22.2%	9.1%	9.3%

Tableau 8 : Résultats de l'étude SPRINT2

On constate que l'obtention d'une RVS à la semaine 24 est plus fréquente si on a observé une baisse supérieure à 1 log à la semaine 4 :

-Dans le groupe 1 : 8% des patients ont eu un ARN indétectable à la semaine 4 et parmi eux 97% ont obtenu une RVS à la semaine 24

-Dans le groupe 2 : 5 % des patients ont eu un ARN indétectable à la semaine 4 et parmi eux 90% ont obtenu une RVS à la semaine 24

-Dans le groupe 3 : 5% des patients ont eu un ARN indétectable à la semaine 4 et parmi eux 89% ont obtenu une RVS à la semaine 24

La RVS est aussi plus fréquente dans les deux groupes où les patients ont reçu du bocéprévir.

En analysant les différents profils de patients, on note que les patients infectés par le génotype 1b du VHC, ayant une charge virale initiale faible et présentant un stade de fibrose peu évolué obtiennent plus souvent une RVS.

Entre les groupes 2 et 3, on observe peu de différences concernant le taux de patients en RVR aux semaines 8 et 24 et ayant obtenu d'une RVS. En revanche en ce qui concerne les rechutes de ces patients, elles sont moins fréquentes dans le groupe 2 (1.3%) que dans le groupe 3 (3.1%).

Concernant les patients dont l'ARN est détectable à la semaine 8 mais indétectable à la semaine 24, on observe une différence dans le taux de RVS : 75% dans le groupe 2 contre 66% dans le groupe 3, le taux de rechute de ces patients est de 13.5% dans le groupe 2 contre 14.1% dans le groupe 3.

Conclusion : D'après les études réalisées sur le bocéprévir, la commission d'AMM a déterminé les durées de traitement en fonction du profil des patients :
-pour les patients ayant obtenu une RVR aux semaines 8 et 24, le schéma thérapeutique applicable sera de 4 semaines en bithérapie (IFN peg et RBV) suivies de 24 semaines de trithérapie excepté pour les patients ayant atteints le stade de cirrhose.
-pour les patients avec un ARN détectable à la semaine 8 mais indétectable à la semaine 24, les patients suivront le protocole de 4 semaines de bithérapie puis 32 semaines de trithérapie et enfin 12 semaines à nouveau en bithérapie.
-pour les patients cirrhotiques : le traitement débutera par 4 semaines de bithérapie poursuivies par 44 semaines de trithérapie quel que soit la réponse virologique du patient.

- **Etude RESPOND2**

L'étude RESPOND2 est une étude randomisée en double aveugle s'adressant aux patients contaminés par un VHC de type 1 rechuteurs ou répondeurs partiels à une précédente bithérapie. Les patients doivent être âgés de plus de 18 ans, ne pas présenter de décompensation de la maladie, ni de co infection VHB ou VIH. Les patients répondeurs nuls à une précédente bithérapie, ce qui signifie ayant eu une réponse virologique inférieure à 2 log après 12 semaines de bithérapie, ne peuvent faire partie de l'étude.

Les patients ont été divisés en 3 groupes en parts inégales (1 ; 2 ; 2) :

-groupe 1 : les patients prennent une bithérapie (IFN peg et RBV) pendant 4 semaines puis 44 semaines de RBV-IFN peg et placebo

-groupe 2 : les patients suivront une bithérapie les 4 premières semaines puis 44 semaines de trithérapie (IFN peg-RBV-bocéprévir)

-groupe 3 : les patients suivront une bithérapie pendant 4 semaines suivies de 32 semaines de trithérapie : IFN peg,RBV, bocéprévir. La poursuite du protocole dépendra de la réponse virologique du patient. Pour les patients de ce groupe avec un ARN viral indétectable aux semaines 8 et 12, le traitement sera arrêté à ce terme. En revanche pour les patients avec un ARN viral détectable à la

semaine 8 et indétectable à la semaine 12, la trithérapie sera poursuivie de 12 semaines à nouveau en bithérapie.

Si l'ARN viral est encore détectable à la douzième semaine du protocole, le traitement doit être arrêté.

Résultats :

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3
RVS S24	21.3%	66.5%	58.6%
Charge virale indétectable à S8	9%	52%	46%
RVS chez patients rechuteurs	31%	75%	69%
RVS chez patients répondeurs partiels	7%	52%	40%
Diminution charge virale > à 1 log à S4	25%	79%	73%

Tableau 9 : Résultats de l'étude RESPOND2

Dans les cas où la diminution de la charge virale à S4 est supérieure ou égale à 1 log, on note un plus fort taux d'obtention d'une RVS.

Dans le même ordre d'idée, on note que les patients ayant obtenu une charge virale indétectable à S8 ont un taux de RVS compris entre 86,5 et 100%.

Ceci met en évidence que plus la réponse au traitement est précoce, plus les chances de réussite du traitement sont grandes.

Concernant les différentes catégories de patients, on note un taux de RVS plus élevé chez les patients rechuteurs que chez les répondeurs partiels à un précédent traitement. Les patients de génotype 1b, ayant une charge virale faible au début du traitement et étant à un stade de fibrose peu avancé sont ceux qui ont les meilleurs taux de RVS dans cette étude.

Concernant les durées de traitement :

- Chez les patients qui ont eu une charge virale indétectable aux semaines 8 et 12 donc dits « répondeurs rapides » : 45 % parmi les groupes 2 et 3 ont obtenu une RVS répartis en 89% dans le groupe 3 traités pendant 36 semaines contre 97% dans le groupe 2 traités pendant 48 semaines. Les taux de rechutes sont plus importants dans le groupe 3 (10%) que dans le groupe 2 (0%).

- Chez les patients répondeurs lents, on note 80% de RVS parmi les groupes 2 et 3 répartis en 80% dans le groupe 3 traités pendant 48 semaines dont 32% en trithérapie contre 72.5% dans le groupe 2 traités également pendant 48 semaines mais avec 44 semaines de trithérapie. Les taux de rechutes observés ne présentent pas de différence significative entre les deux groupes.

Par conséquent les durées de traitement validées par l'AMM sont :

- 4 semaines de bithérapie pégylée suivies de 32 semaines de trithérapie et enfin à nouveau 12 semaines de bithérapie pégylée sont recommandées pour les répondeurs rapides.

- Le schéma posologique du groupe 3 est celui conservé par l'AMM pour les sujets répondeurs lents

- Au final pour tout patient en échec à un précédent traitement et non cirrhotique, le schéma d'administration préconisé par l'AMM est de : 4 semaines de bithérapie puis 32 semaines de trithérapie et 12 semaines de consolidation par la bithérapie.

- Chez les patients cirrhotiques et/ou répondeurs nuls, le schéma est modifié en 4 semaines de bithérapie suivies par 44 semaines de trithérapie.

- **Etude P05685**

Dans cette étude, on observe la différence qui peut être apportée par l'utilisation de l'interféron pégylé alpha 2a à la place de l'interféron pégylé alpha 2b.

Les critères de participation à cette étude sont identiques à ceux de l'étude RESPOND2

- Groupe 1 : pour ces patients, le protocole est de 4 semaines en bithérapie interféron pégylé alpha 2a et ribavirine suivies de 44 semaines de trithérapie avec ajout d'un placebo.

- Groupe 2 : pour ces patients, le schéma de départ est le même comportant 4 semaines de bithérapie interféron pégylé alpha 2a et ribavirine suivies de 44 semaines en trithérapie avec l'ajout du bocéprévir

Résultats :

Dans cette étude on obtient 21% de RVS à S24 pour le groupe 1 contre 64% pour le groupe 2. Ce résultat met en évidence l'efficacité du bocéprévir quel que soit le type d'interféron pégylé utilisé. Toutefois on note un plus grand nombre de neutropénies de grade 4 et d'infections lorsque c'est l'interféron pégylé alpha 2a qui est associé à la ribavirine et au bocéprévir contrairement à l'interféron pégylé alpha 2b.

2.2.3 Comparaison entre bocéprévir et télaprévir [60]

Aucune comparaison directe de ces deux antiprotéases n'est publiée actuellement.

Cependant une comparaison indirecte entre télaprévir et bocéprévir a été réalisée. Celle-ci admet un léger avantage au télaprévir au vu des taux de RVS à la semaine 24 chez des patients naïfs de traitement mais ce résultat est contre balancé par des taux de RVS similaires à la semaine 48 avec les deux molécules. La diversité des effets indésirables et leur fréquence de survenue sont eux aussi similaires avec le télaprévir ou le bocéprévir

La Haute Autorité de Santé (HAS) précise que ces deux médicaments peuvent être utilisés indifféremment.

	Bocéprévir (VICTRELIS®)	Télaprévir (INCIVO®)
Activité anti-VHC	Génotype 1 (et 2)	Génotype 1 (et 2)
Barrière génétique	Faible (donc association à PR)	faible (donc association à PR)
Demi-vie	1,5-15h (forte variabilité des C)	4-5h
Unités disponibles VO Dose (mg/jour) Conservation	Gélules à 200 mg 800 x 3 (12gel/jr) 2-8 ° C	Cp pelliculés à 375 mg 750 mg x 3 (6cp/jr) À température ambiante
Conditions de prise	Aliments ++ (↗ 60 %)	Aliments ++ (↗ 73 %)
Métabolisme hépatique	CYP 3A4/5 et Pgp => IM avec ARV	CYP 3A4/5 et Pgp => IM avec ARV
Elimination	Fèces: 79 % Urines: 9 %	82 % 1 %

A partir de Zeuzem S, CROI 2011, Abs 121 ; Kassera C, Abs. 118 ; Van Heeswijk R, Abs. 119 ; Garg V, Abs 629

Figure 24 : Tableau comparatif bocéprévir/télaprévir [61]

Un sondage a été réalisé en août 2011 auprès des prescripteurs aux Etats-Unis, afin de mettre en évidence leur préférence pour l'une ou l'autre des antiprotéases.

Ce sondage a révélé un léger avantage accordé à l'Incivo® de par son taux d'obtention d'une RVS légèrement supérieur, sa durée de traitement plus courte et son protocole plus simple mais il présente des effets indésirables cutanés plus fréquents et plus graves.

RVS chez patients VHC genotype 1	Boceprevir (%)	Telaprevir (%)
Naïfs de traitement		
RVS globale	70-71	75
Atteignant une RVR	56	58-60
RVS avec RVR		
Traités pendant 24 semaines	96	89-92
Traités pendant 48 semaines	96	90
RVS avec réponse virologique retardée	66-75	64
Re-traitement des non-répondeurs antérieurs		
Rechute préalable	69-75	84-88
Réponse partielle préalable	40-52	56-61
Réponse nulle préalable	NA	31-33
Sensibilité à l'interféron en phase de lead-in	73-79	NA
Insensibilité à l'interféron en phase de lead-in	33-34	NA

Figure 25 : Comparaison des résultats du Télaprévir et du bocéprévir [62]

Cependant, il faut noter que plus des deux tiers des médecins prescrivent les deux molécules, ce qui prouve que la différence entre les deux est faible et que l'expérimentation doit être faite sur un grand nombre de patients pour constater un avantage de l'une par rapport à l'autre.[63]

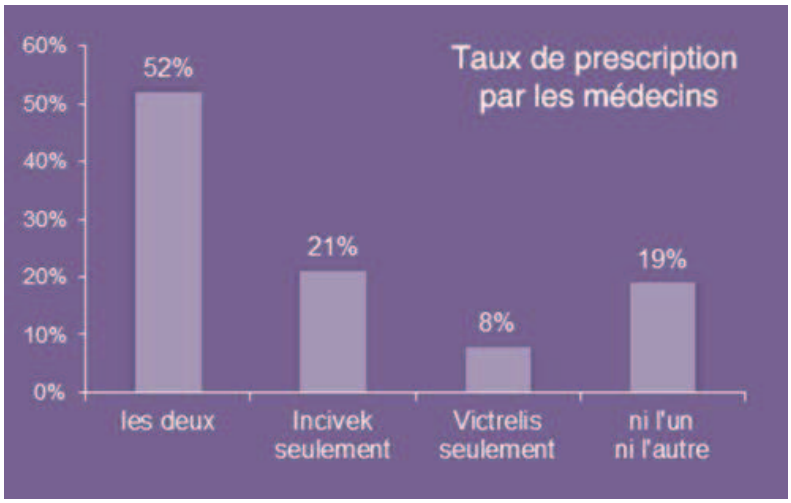


Figure 26 : Taux de prescriptions du télaprévir et du bocéprévir [63]

2.2.4 Mise en place d'un observatoire local des patients traités par antiprotéases [64] et [65]

Les études cliniques ont démontré le bénéfice net apporté par ces deux molécules mais les indications mentionnées dans l'AMM de ces antiprotéases incluent des patients qui ne rentraient pas dans les critères d'inclusion fixés pour les essais cliniques. C'est pourquoi un observatoire local a été mis en place afin de voir si les résultats obtenus chez ces nouvelles catégories de patients sont transposables à ceux des essais cliniques en termes d'efficacité et de tolérance.

Le recueil des informations nécessaires à cette observation est réalisé par le biais d'un carnet de suivi remis au patient couvrant la période de traitement ainsi que la période de suivi et sera rempli par les médecins et le pharmacien.

Le télaprévir a été testé avec succès chez des patients de génotype 2 mais sans succès chez les patients de génotype 3.

Avec le recul de la mise sur le marché, on note pour les patients de génotype 1 et 4 que l'existence d'un polymorphisme génétique concernant le gène IL28B localisé sur le chromosome 19 est corrélée à la réponse virale au traitement.

En effet, les patients homozygotes CC présentent un pourcentage de réussite au traitement de 86 % contre 43 % pour les patients hétérozygotes CT et 33 % pour les patients homozygotes TT. Ces résultats ont permis d'envisager que pour ces patients de génotype 1 et 4 homozygotes CC, le bénéfice d'une trithérapie par rapport au coût de revient du traitement n'est pas justifié car les chances d'obtenir une guérison avec une bithérapie classique sont très augmentées.

Avec plusieurs mois de recul sur l'utilisation de ces deux antiprotéases, ces traitements sont essayés chez les patients co-infectés pour lesquels ils constituent une dernière chance de traitement même si l'AMM pour les patients co-infectés n'est pas encore valable. Cette utilisation a permis de mettre en évidence une nouvelle interaction entre le télaprévir et le bosentan occasionnant des effets indésirables graves. Le bosentan ou Tracleer®, est un médicament utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire, très fréquente chez les patients atteints par le VIH.

Cette interaction s'est manifestée cliniquement chez un patient de 58 ans co-infecté VIH, VHC et VHB. Il s'est présenté aux urgences à Paris avec les symptômes suivants : confusion grave, vue trouble, étourdissement, hypotension, perte d'équilibre, difficulté à marcher.

A l'interrogatoire, le patient a expliqué qu'il a commencé un nouveau traitement par télaprévir 17 jours auparavant. Les médecins décident d'interrompre ces traitements ; on constate alors un arrêt des troubles.

Les analyses sanguines pratiquées ont montré que le télaprévir a fait augmenter le taux de bosentan à 4 fois sa valeur habituelle.

Le bosentan a été remplacé par l'ambrisentan ou Volibris®. [66]

Par ailleurs, le 8 avril 2013, le site WK pharma du moniteur des pharmacies a mis en évidence une alerte de l'ANSM mentionnant la survenue de deux cas de syndrome de Lyell dont un ayant entrainé le décès du patient au Japon sous Incivo®. L'ANSM a alerté tous les professionnels de santé sur les risques de réactions cutanées sévères et les recommandations d'emploi qui s'y attachent. L'Incivo® doit impérativement être arrêté de façon immédiate et définitive en cas d'apparition d'une éruption cutanée dite sévère. Dans ce cas si l'IFN peg et la RBV sont administrés avec l'antiprotéase, ces derniers devront également être arrêtés. [67] et [68]

En annexe figure la lettre d'information du laboratoire Johnson-johnson destinée aux professionnels de santé concernant la prise en charge des réactions cutanées sévères sous Incivo® faisant suite à la survenue du décès de ce patient.

2.3 Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge de l'hépatite C

2.3.1 Prévention du risque de contamination [69]

2.3.1.1 Transfusions de produits sanguins et dérivés

Depuis le début des années 90, d'importants progrès ont vu le jour et chaque don de sang fait l'objet d'un dépistage d'anticorps anti-VHC et d'une recherche de l'ARN du VHC. Le risque de contamination existe encore mais il est faible: environ 1 hépatite pour 10 millions de dons. Malgré tout, on pose encore des diagnostics d'hépatite C aujourd'hui dont la source de contamination est une transfusion sanguine. Cela s'explique par le très long délai qu'il y a entre la contamination et l'apparition des premiers symptômes et donc la pose du diagnostic.

2.3.1.2 Drogues par voie veineuse ou nasale

Pour diminuer la transmission par le partage du matériel d'injection intraveineuse, des Stéribox® ont été créées, en vente libre dans les pharmacies. Elles ont permis d'améliorer les pratiques des nouveaux usagers de drogues. Ce risque de transmission a diminué mais reste fréquent. Concernant l'usage de paille pour le sniff de drogue par voie nasale, il n'y a pour l'instant pas eu de mesures spécifiques. Le pharmacien a donc un rôle d'éducation à jouer en rappelant que ces pailles ne doivent pas être partagées. [70]

2.3.1.3 Transmission nosocomiale et accident d'exposition au sang

Pour éviter le risque de transmission nosocomiale, il convient de renforcer les contrôles de stérilité du matériel et de privilégier l'usage du matériel à usage unique dans la mesure du possible. Le

personnel soignant devrait subir un dépistage afin de renforcer les mesures de protection vis-à-vis des patients lorsqu'un membre du personnel est porteur du virus

Concernant les tatouages et piercing, il est important de choisir un établissement qui respecte les précautions universelles, notamment en s'assurant au moment de l'acte que tout le matériel utilisé est soit à usage unique soit extrait de pochettes plastifiées scellées significatif d'une stérilisation préalable.

Afin de protéger le personnel soignant, il faut respecter toutes les précautions mises en place pour prévenir et prendre en charge les accidents d'expositions au sang.

2.3.1.4 Transmission familiale

Pour réduire les transmissions familiales, des règles simples doivent être suivies : ne pas partager ses objets de toilette personnels (rasoir, coupe ongles).

Concernant les rapports sexuels, il est préférable d'éviter tout rapport lors des périodes de menstruation, le sang de la femme pouvant être porteur du virus et donc contaminant durant cette période.

Pour les couples homosexuels, les lésions de la muqueuse anale étant fréquentes, l'usage du préservatif est impératif lorsque l'un des partenaires est porteur du virus.

Enfin pour le risque de transmission mère-enfant, il faut limiter l'usage de matériel par l'obstétricien pouvant créer des microlésions sur l'enfant qui seraient alors en contact avec le sang et les sécrétions maternelles contaminées (spatules, cuillères, forceps …)

2.3.2 Dépistage [71]

Comme nous l'avons décrit précédemment environ la moitié des sujets porteurs du virus n'ont pas connaissance de leur statut. Or plus le délai entre la contamination et la prise en charge de la maladie est court, moins les lésions hépatiques sont importantes, ce qui permet une meilleure efficacité des traitements.

La haute autorité de santé a donné des recommandations de dépistage pour certaines catégories de populations. Ainsi certains usagers de drogues suivis régulièrement ont pu être dépistés dès le stade d'hépatite aigüe mais ces cas restent rares.

Le dépistage de l'hépatite C se fait par détection des anticorps anti-VHC présents dans le sérum ou le plasma du patient via la méthode ELISA de 3ème génération. Cette méthode permet également de déterminer le génotype du virus. En revanche pour surveiller la charge virale des patients c'est-à-dire pour quantifier l'ARN on utilise les techniques plus récentes de PCR. (Polymerase Chain Reaction)

2.3.3 Qualité de vie des patients [72]

Laltération de la qualité de vie des patients est très difficile à estimer car elle dépend de chaque patient et de son niveau d'activité avant la maladie.

De plus l'altération de la qualité de vie n'est pas seulement physique. Il a été mis en évidence que le virus VHC pouvait être retrouvé dans le système nerveux central ce qui provoque des anomalies fonctionnelles cérébrales traduites par des troubles cognitifs du sujet qui altèrent sa qualité de vie.

L'altération physique de la qualité de vie est fortement marquée lorsqu'un patient atteint le stade de cirrhose décompensée.

2.3.3.1 Quantification de l'altération de la qualité de vie des patients

Cette altération de la qualité de vie étant très subjective, un auto-questionnaire a été mis au point comportant 36 items auxquels le patient doit répondre. Il s'agit du questionnaire SF-36 (Study From 36 items health survey). Les réponses sont données sur une échelle de huit grades et les 36 questions sont regroupées en différents thèmes : activité physique, vie sociale, douleurs, vitalité, état psychique, santé psychique et mentale d'après le patient.

Ce questionnaire est utilisé dans différentes maladies mais il existe une version spéciale hépatite C qui prend en compte des paramètres supplémentaires : le bien-être du malade, les problèmes de santé liés à l'hépatite, l'handicap et la détresse du malade.

D'autres questionnaires peuvent parfois être utilisés : le NHP (Notthingham Health Profile) utilisé en France complété par des questions spéciales relatives à l'hépatite C ou encore l'ISM (Indicateur Spécifique de Montpellier) qui tient compte de la fatigue et de l'activité professionnelle du sujet.

2.3.3.2 Qualité de vie des patients contaminés non traités

Concernant les patients contaminés mais non traités, il a été constaté une altération de leur qualité de vie notamment à type de fatigue mais les composantes observées peuvent aussi bien être d'ordre physique, mental, qu'émotionnel. En effet, la simple connaissance du statut de contaminé influe sur

la qualité de vie du patient car une inquiétude s'installe quant aux évolutions possibles de la maladie. On note une altération plus importante de la qualité de vie des patients contaminés par l'usage de drogues, de ceux ayant des antécédents psychiatriques ou encore de ceux qui présentent des comorbidités associées.

La diminution de la qualité de vie constatée n'est pas seulement liée à l'altération du foie par le virus mais également aux manifestations extra-hépatiques de la maladie qui peuvent se révéler très handicapantes. C'est le cas des arthralgies, des paresthésies, des myalgies, d'un prurit, d'un syndrome sec.

Un autre facteur contribuant fortement à l'altération de la qualité de vie est la coinfection VIH-VHC fréquente.

Pour améliorer la qualité de vie du patient il est important qu'il soit bien informé sur sa maladie et ses conséquences d'un point de vue social, familial, professionnel et sexuel.

Une éducation thérapeutique du patient devra être faite en matière d'alcool, tabac, nutrition, comorbidité, état psychiatrique. Des conseils d'hygiène de vie doivent lui être prodigués ainsi que des informations sur les différents stades de la maladie. Il convient de préciser au patient que la maladie est souvent asymptomatique jusqu'à un stade avancé. Même lorsque ce stade est atteint, il est toujours possible de les traiter voire de les guérir. Il sera important d'évaluer avec le patient les risques d'évolution de sa maladie par rapport au développement d'autres maladies : maladies cardio-vasculaires notamment. Le patient doit prendre conscience qu'il est certes atteint d'une maladie, mais que cette maladie est à évolution lente et qu'il peut vivre normalement pendant de nombreuses années. Il n'est même pas certain qu'un patient atteint par le VHC décède de son hépatite C.

Il faut expliquer au patient l'intérêt des examens non invasifs qui permettent d'évaluer le niveau de fibrose car il est important de savoir où en est la maladie pour traiter au bon moment. Il faut expliquer aussi que des examens virologiques fréquents n'ont d'intérêt que lors d'un traitement antiviral pour évaluer l'efficacité de celui-ci. Autrement, si le patient n'est pas traité, le taux d'ARN n'évolue pas rapidement.

Il faut parler aux patients des traitements actuels disponibles et de l'espoir de voir arriver prochainement de nouveaux traitements aussi bien en termes de résultats que d'effets indésirables.

Les soignants doivent favoriser l'accès au réseau de soins et inciter à entrer en contact avec les associations de malades. C'est la bonne connaissance de sa maladie et l'écoute de son entourage et des soignants qui permettront au patient de vivre sereinement avec le virus et par conséquent d'amoindrir au maximum l'altération de sa qualité de vie.

2.3.3.3 Qualité de vie des patients traités

Concernant les patients traités, l'altération de leur qualité de vie est plus importante car à la maladie s'ajoute les effets indésirables des traitements. Ceci permet de comprendre le taux important d'arrêts de traitement qui peuvent être observés dans cette maladie.

Avec l'IFN seul, la qualité de vie est diminuée dès les premières semaines du traitement aussi bien en termes d'activité physique, de vitalité que de vie sociale.

Avec l'association IFN-RBV, la répercussion sur la qualité de vie est augmentée car les effets indésirables de la RBV sont nombreux et s'ajoutent à ceux de l'IFN. Il est difficile d'estimer la perte de qualité de vie du patient mais on considère qu'elle pourrait être corrélée au taux d'arrêt prématuré de traitement et à la modification d'activité professionnelle des patients (arrêt de travail, changement de poste ou aménagement d'emploi du temps).

On note toutefois, une meilleure tolérance de l'IFN pégylé que de l'IFN standard. Les effets secondaires sont moins nombreux ce qui améliore le confort de vie du patient. Cependant les effets indésirables hématologiques, eux, sont plus fréquents et entrainent des réductions de posologie.

Pour améliorer la qualité de vie du malade, il peut être appréciable de mettre en place un soutien psychologique, d'avoir un soutien familial fort, d'envisager une diminution de la charge de travail. Il est recommandé de ne pas consommer de drogues ni d'alcool pendant le traitement. Les soignants doivent prendre en charge un effet indésirable peu importe sa gravité le plus rapidement et le plus efficacement possible. L'important étant bien sûr d'optimiser le confort du patient pour obtenir une bonne observance au traitement et donc réduire le taux d'échec.

2.3.3.4 Qualité de vie après traitement

Après un traitement par l'association RBV –IFN pégylé, le confort de vie du patient est amélioré mais pas totalement. De nombreux patients relatent une fatigue chronique et une diminution de leurs activités même après l'arrêt du traitement.

2.3.4 Prévention et réduction des effets secondaires

2.3.4.1 Prise en charge à l'officine des principaux effets indésirables [73]

Les effets indésirables sont parfois très difficiles à supporter. Certains s'atténuent voire disparaissent après quelques semaines de traitement.

Les effets indésirables surviennent surtout le lendemain des injections d'IFN. Le pharmacien d'officine peut conseiller aux patients de choisir le jour qui handicapera le moins leurs activités pour faire l'injection.

Anémie :

Le pharmacien d'officine peut orienter le patient vers la consultation d'un médecin pour envisager l'injection d'EPO.

Asthénie et Syndromes grippaux :

La prise des traitements anti-VHC est à favoriser au moment du coucher. Pour lutter contre l'asthénie, il est conseillé de faire des efforts modérés, boire beaucoup d'eau et se reposer. En prévention du syndrome pseudo-grippal, l'administration de paracétamol est possible. L'administration d'ibuprofène peut être envisagée avec le médecin si le paracétamol n'est pas suffisant.

Alopécie :

Il s'agit d'un effet indésirable temporaire. Le patient devra utiliser de préférence un shampoing doux et éviter de faire des colorations qui fragiliseraient davantage les cheveux.

Crises d'angoisses :

Essayer de se calmer. Respirer profondément et se détendre.

Douleurs articulaires et musculaires :

Il faut garder une activité physique pour les limiter : marcher, nager, faire des séances de kinésithérapie. Il est recommandé d'avoir une alimentation riche en magnésium et calcium, et par ailleurs de surélever les pieds du lit ou rester quelques minutes les jambes surélevées contre un mur et se masser les jambes de bas en haut.

Nausées et perte d'appétit :

Le pharmacien doit préconiser au patient de fractionner ses repas en petites prises tout au long de la journée, d'éviter les plats gras, épicés et très odorants et de déléguer la préparation culinaire à une autre personne lorsque c'est possible.

Peau sèche :

Il faut boire beaucoup d'eau pour maintenir l'hydratation. Le patient doit privilégier les douches rapides et tièdes aux bains longs et chauds, utiliser de la crème ou baume hydratant deux fois par jour sur la totalité du corps : Dexeryl®, Biafine®, liniment oléocalcaire. Après la douche, il est préférable de s'envelopper dans un peignoir que de se frotter avec une serviette. Il est enfin recommandé de laver le linge avec une lessive sans polyphosphates qui sont irritants.

Plaies buccales :

Elles se manifestent par des saignements ou gingivites secondaires à la diminution des plaquettes.

Le patient devra favoriser les aliments de texture molle sans acidité. Lors de plaies buccales et de perte de poids importante, il est important de conseiller aux patients la prise de compléments alimentaires hypercaloriques et hyperprotéinés type Fortimel®, Clinutren® ou Fresubin® pour maintenir une alimentation proche de la normale et reconstituer le stock énergétique. Le patient peut varier les parfums et mettre les compléments au réfrigérateur pour une meilleure tolérance.

Il est conseillé de préférer un dentifrice spécial gencives, de faire des bains de bouche à l'eau de Botot® ou avec quelques gouttes de teinture mère de Calendula aux effets cicatrisants, de mâcher des chewing-gums sans sucre afin de maintenir la production de salive.

Troubles hormonaux et sexuels :

Ils sont liés à l'IFN qui dérègle la thyroïde mais sont réversibles à l'arrêt du traitement. Une baisse de la libido est fréquente sous traitement. Pour les femmes des gels lubrifiants peuvent être conseillés pour pallier à la sécheresse intime. Le traitement peut modifier le cycle menstruel chez la femme.

Troubles psychiatriques : [74] et [75]

La conduite à tenir va être différente en fonction du patient ; le pharmacien devra tenir compte des antécédents de son patient.

- Si le patient présente des antécédents psychiatriques :

  Il est préférable d'envisager une consultation avec un psychiatre au préalable et un suivi durant le traitement. Le psychiatre pourra instaurer un traitement préventif par un antidépresseur.

- Si le patient ne présente pas d'antécédents psychiatriques :

  Il conviendra de prévenir le patient du risque de survenue de ces troubles ainsi que son entourage proche et de prêter attention à certains signes qui pourraient être évocateurs d'un début de symptôme dépressif comme l'irritabilité, l'anxiété, l'humeur changeante.

- Si le patient est atteint d'une maladie psychiatrique :

  Le traitement antiviral est à éviter tant que la gravité de la maladie ne le nécessite pas. Il est préférable d'utiliser l'IFN seul dans la mesure du possible. On observe chez ces patients une apparition plus importante d'effets indésirables et en particulier psychiatriques. Des manifestations dépressives peuvent survenir même si le patient est déjà sous antidépresseurs. On note par ailleurs que chez les patients ayant un passé de toxicomane, le traitement est plus fréquemment arrêté de façon prématuré. Dans tous les cas, un suivi psychiatrique sera mis en place pendant toute la durée du traitement.

En règle générale si des manifestations mineures de type psychiatriques apparaissent, le traitement peut être poursuivi. Si besoin la RBV est arrêtée ou on diminue les posologies. En revanche si les manifestations observées sont sévères à type de tentatives de suicide ou de psychoses, il est préférable de mettre fin au traitement.

Les antifibrosants « naturels » : vitamine E, silymarine, chardon marie, ginkgo biloba, peuvent diminuer la fibrose mais ne guérissent pas de l'hépatite. Ils contribuent à améliorer l'état du foie. [76]

Pour vivre mieux pendant un traitement hépatite C, d'autres conseils peuvent être en plus prodigués :

- Le traitement de l'hépatite C est plus difficile à supporter en périodes de forte chaleurs, si possible reporter d'un ou deux mois sinon bien se protéger du soleil.
- D'un point de vue alimentaire, il est très important de ne pas sauter de repas et de manger équilibré pour limiter la perte de poids, le principal étant de se faire plaisir. En effet après les injections d'IFN, un syndrome pseudo-grippal s'installe. Le patient ne se sentant pas bien, il

n'a pas envie de manger or il s'agit là d'un cercle vicieux car il a besoin de récupérer de l'énergie.

- Il est conseillé de prendre un petit déjeuner copieux et de boire beaucoup d'eau. Si besoin la consultation d'une diététicienne est gratuite.
- Si la perte de poids est importante, il y a un risque de surdosage avec les médicaments, il faut donc réajuster les doses.
- La prise de la RBV à jeun est fortement déconseillée ; il faut préférer une prise matin et soir au milieu d'un vrai repas avec des aliments gras qui favorisent son assimilation.
- Il est recommandé de ne pas boire d'alcool pendant le traitement : celui-ci augmente la charge virale et atténue les effets des traitements.

Le pharmacien doit prévenir le patient de tous les éventuels effets indésirables qui pourraient survenir pendant le traitement car un patient bien préparé tolérera davantage ces effets lors de leur survenue. [77]

2.3.4.2 Prise en charge des effets indésirables liés aux antiprotéases : télaprévir ou bocéprévir [78]

En cas d'anémie, il est possible d'administrer de l'EPO au patient ou de diminuer la posologie de la RBV dès que la charge virale est indétectable.

Concernant les problèmes anaux provoqués par le traitement, il est préférable de consulter un médecin pour la prescription de crèmes anales aux corticostéroides ou avec des anesthésiques locaux.

<u>Troubles cutanés sous Télaprévir :</u>

Dans le paragraphe relatif au Télaprévir ont été évoqués des effets indésirables cutanés fréquents et parfois graves (syndrome de Stevens Johnson ou DRESS) qui peuvent apparaitre lors de la prise de ce médicament. C'est le rôle du pharmacien d'attirer l'attention du patient sur cet effet indésirable et de lui conseiller l'application chaque jour d'une crème hydratante type Déxéryl®, de recommander au patient une consultation en urgence dès l'apparition des troubles afin qu'un médecin lui prescrive dans les plus brefs délais un dermocorticoide type Diprosone® associé à la prise par voie orale d'un antihistaminique type Xyzall® ou Aerius®. En prévention, il est préconisé d'appliquer une crème hydratante pendant au moins 15 minutes en commençant par les zones les plus sèches que sont les

mains, les pieds et les grandes articulations puis en poursuivant sur le reste de la peau avec des mouvements amples environ 15 minutes après la douche ou un bain rapide et tiède.

Il est préférable d'éviter l'exposition au soleil ou toutes sources de chaleurs. Pour la toilette, il faut favoriser les produits sans savon et de préférence surgras ou des syndets. Il est possible d'ajouter du bicarbonate de soude ou de l'amidon de blé dans l'eau du bain. Les vêtements amples sont conseillés pour limiter les frottements.

Afin, d'accompagner et soulager le patient au mieux, le pharmacien d'officine pourra conseiller au patient des thérapeutiques alternatives en parallèle au traitement et sous réserve de l'acceptation de ces traitements par le médecin référent du patient.

L'homéopathie peut être proposée mais nécessite du fait de sa complexité une consultation chez un médecin homéopathe.

En phytothérapie, le pharmacien peut proposer l'administration de réglisse, de chardon marie ou encore d'artichaut.

Enfin en aromathérapie, trois huiles essentielles peuvent être principalement indiquées dans le traitement de l'hépatite C chronique : le ravintsara, le lédon du Groënland et le romarin à verbénone. [79]

2.3.5 Prévention des interactions médicamenteuses

Pour s'informer des interactions possibles liées à la prise de nouvelles molécules comme le télaprévir ou le bocéprévir, encore récentes et donc peu connues, les pharmaciens d'officine peuvent consulter deux sites internet :

- www.hep-druginteractions.org
- www.pharmacoclin.ch

Il est de notre rôle de rappeler aux patients de ne pas recourir à l'automédication sans l'avis de leur médecin ou de leur pharmacien. En effet de nombreuses molécules disponibles sans ordonnance sont source d'interactions médicamenteuses (vitamines, millepertuis…).

3 Perspectives thérapeutiques

Actuellement de nombreuses recherches sont en cours, pour trouver de nouvelles thérapeutiques contre le virus.

Plusieurs pistes sont explorées :

-les antipolymérases dont le R1626

-l'albuféron : il s'agit d'un interféron α2b lié à l'albumine. Il est administré à raison d'une injection toutes les deux semaines en association à la ribavirine. D'après les premières études réalisées sur l'albuféron, l'efficacité ne serait pas meilleure que celle de l'IFN-PEG mais cela permettrait de diminuer le nombre d'injections.

- le JFH-1 : il a été extrait un virus de l'hépatite C isolé d'un patient atteint d'une hépatite fulminante nommé JFH-1 qui possède la capacité de se répliquer dans les cellules hépatiques en culture. L'isolement de ce virus permet aux chercheurs d'étudier chaque étape de la réplication du virus de façon beaucoup plus précise que dans le corps humain et de rechercher une molécule qui pourrait agir à un moment donné du cycle. [80]

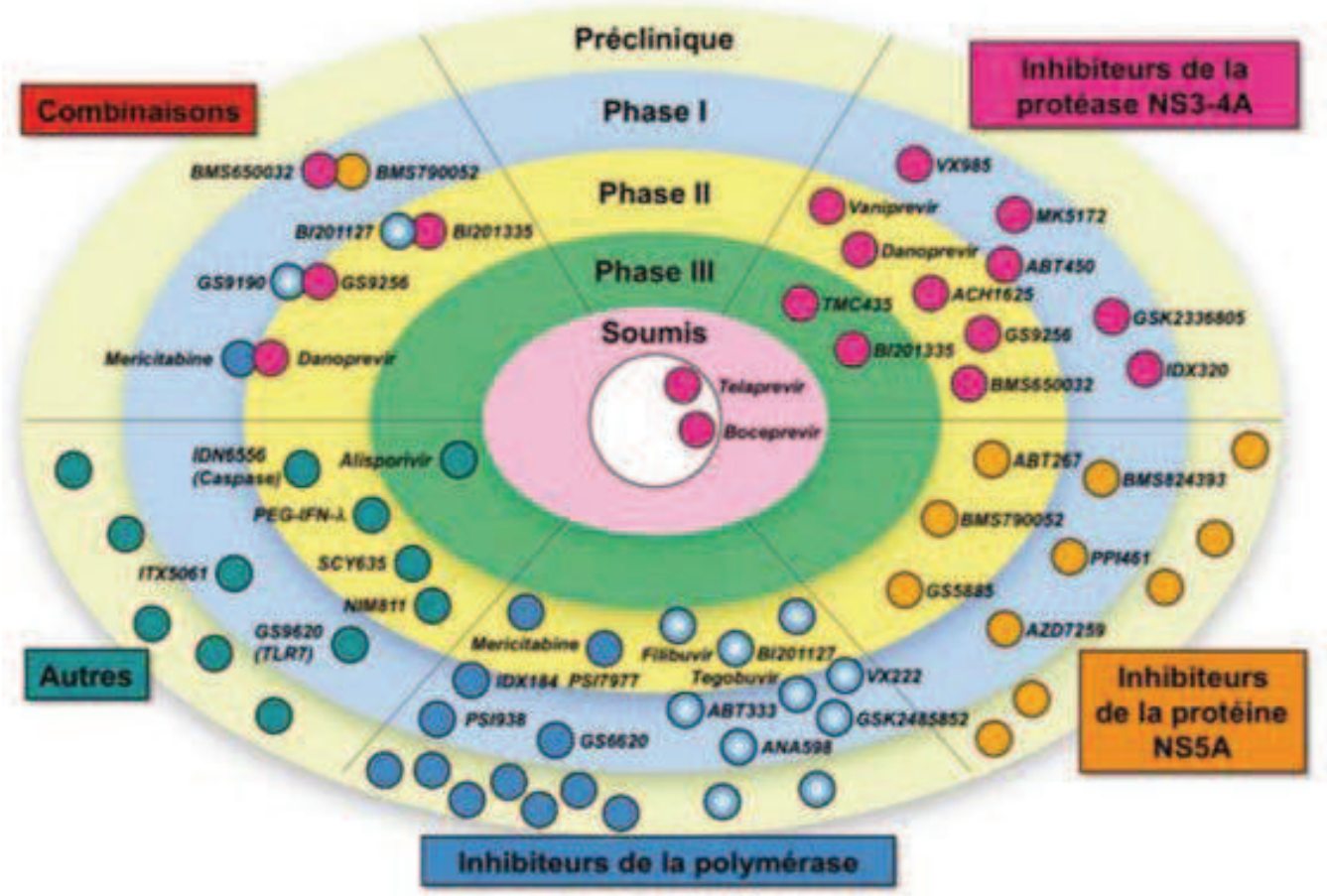


Figure 27 : Molécules à l'étude pour le traitement de l'hépatite C [81]

3.1 Essais thérapeutiques en cours [82]

3.1.1 L'étude Bocepretransplant

Il s'agit de l'étude ANRS HC 29. Etude pilote de phase II, nationale portant sur l'observation de l'efficacité et de la tolérance de la trithérapie : interféron pégylé alpha 2b, ribavirine et boceprevir chez des patients atteints par un VHC de génotype 1 au stade de cirrhose et en attente d'une greffe qu'ils soient rechuteurs, non répondeurs ou qu'il s'agisse d'un premier traitement.

Il a été prévu d'inclure 64 patients dans cette étude. Les patients doivent être majeurs, présenter un score MELD ≤ à 18, avec ou sans carcinome hépato cellulaire. Le protocole retenu est le suivant :

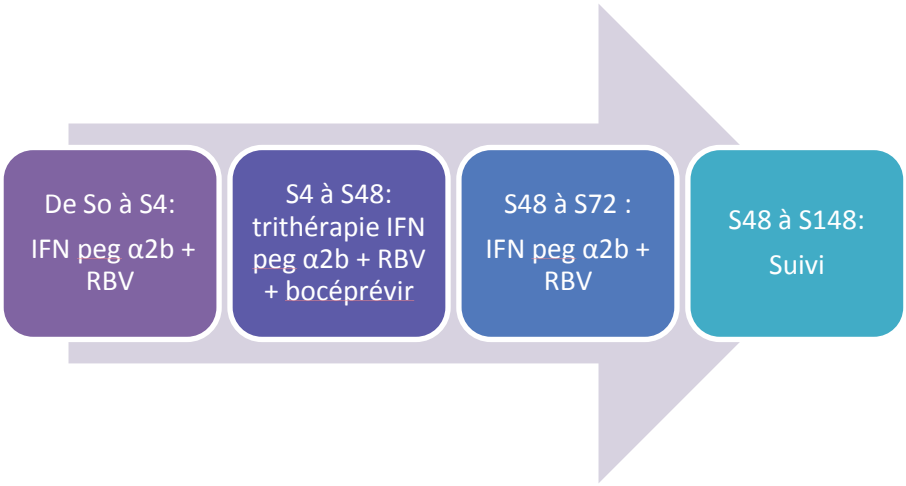


Figure 28: Protocole thérapeutique de l'étude bocepretransplant

La transplantation hépatique peut être effectuée entre la semaine 16 et la semaine 96. Les patients sont suivis 48 semaines après l'arrêt du bocéprévir ou de la greffe sans dépasser la semaine 148. L'efficacité du traitement est évaluée par l'observation ou non d'une RVS 6 mois après l'arrêt du traitement et/ou au moment de la greffe. Outre l'efficacité, l'étude vise aussi à observer la tolérance au traitement.

3.1.2 L'étude BOCEPREVIH [83]

Correspondant à l'étude ANRS HC 27, l'étude BOCEPREVIH permet d'étudier l'efficacité du bocéprévir en trithérapie chez les patients co-infectés VHC-VIH en échec après une bithérapie classique.

Le schéma thérapeutique choisi pourra aller de 48 à 72 semaines dont au maximum 44 semaines comportant le bocéprévir donc en trithérapie. L'efficacité du traitement est constatée par le taux de RVS obtenu après traitement. Si celui-ci est supérieur à 20% on estime qu'il y a un bénéfice apporté par le bocéprévir au vu des résultats précédemment obtenus pour cette population cible. Cette étude permet également de répertorier les effets secondaires apparus chez les patients de cette étude, d'évaluer leur tolérance au traitement, d'analyser les facteurs prédictifs d'une réponse positive au traitement ainsi que de l'obtention d'une RVS dès S4 et les mutations entrainant des résistances au traitement.

Concernant le VIH, on observera son évolution par la charge virale VIH du patient et ses taux de CD4 et CD8, la survenue de complications, la tolérance aux antirétroviraux. Tous les patients de cette étude ne recevant pas le même traitement antirétroviral, cela permet d'étudier le comportement

pharmacocinétique des différentes molécules en présence de l'administration concomitante de RBV-IFN peg et bocéprévir, mais aussi le comportement du bocéprévir avec les antirétroviraux.

Dans cette étude sont évalués de nombreux facteurs influençant la réponse virologique au cours des différentes semaines de traitement tels que : le syndrome métabolique, la résistance à l'insuline, la consommation d'alcool, drogues IV ou nasale, tabac, cannabis, polymorphisme du gène IL28.

Les patients sont suivis entre 92 et 116 semaines en fonction de la réponse virologique obtenue à S8. Pour participer à cette étude les patients doivent être majeurs, être atteints à la fois par le VIH 1 et par le VHC de génotype 1, l'ARN du VHC détectable après l'échec d'un traitement antérieur (au moins 6 mois avant), être sous traitement antirétroviral, avoir un taux de CD4 > à 200/mm³ et un ARN du VIH < à 50 copies.

3.1.3 L'étude PRETHEVIC

L'étude PRETHEVIC est l'étude ANRS HC EP 25 est une étude d'observation portant sur la prise en charge des patients co-infectés VIH et VHC lors du développement d'une décompensation hépatique ou d'un carcinome hépatocellulaire. Dans un second temps, sont analysés les éléments justifiant une greffe, ainsi que l'évolution de cette catégorie de patients en post greffe.

Pour participer à cette étude, les patients doivent être majeurs, contaminés par le VIH et le VHC et avoir développé une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire datant de moins d'un an. Les patients inclus seront suivis durant trois ans.

3.1.4 L'étude GENOSCAN VHC

L'étude ANRS HC EP 26 Genoscan VHC consiste à analyser le génome entier pour mettre en évidence les gènes intervenant dans la réponse virale et l'évolution de la fibrose. L'intérêt de l'étude est de constituer une banque d'ADN de patients contaminés dans un but de réplication virale, d'étudier les différents polymorphismes et de comparer avec les patients guéris. Un nombre de 600 patients est prévu pour cette étude. Les inclusions ont débuté en mai 2010 et on compte 319 patients en 2012. Les patients sont répartis en deux groupes :

- Groupe 1 : infection chronique par le VHC

- Groupe 2 : infection par le VHC ayant spontanément guéri

L'analyse s'effectue par un prélèvement de 20 mL de sang de chaque patient. Pour participer à cette étude, les patients doivent être majeurs, caucasiens ou nord africains, avoir un BMI ≤ 30, ne pas être co-infectés par le VHB ou VIH, avoir une consommation d'alcool modérée, ne pas être au stade d'un carcinome et être infectés depuis plus de 6 mois par le VHC pour le groupe 1 ou présenter des anticorps anti-VHC mais un ARN viral négatif sans traitement pour le groupe 2.

3.1.5 L'étude HEPATHER

L'étude HEPATHER est une étude de cohorte ayant pour but d'évaluer les bénéfices et les risques des différentes prises en charge des hépatites B et C.

En particulier par :

- l'analyse des nouvelles antiprotéases anti-VHC sur du long terme concernant leur efficacité, leur tolérance, et leur impact sur les hépatites B et C.

- l'examen des facteurs de résistance virologiques et les mesures pour prévenir ces résistances.

- la mise en évidence de facteurs physiopathologiques témoins de l'évolution de la fibrose et la recherche de nouveaux marqueurs non invasifs de fibrose.

- l'étude de la balance coût-efficacité des différentes stratégies thérapeutiques.

- la constitution d'une banque d'échantillons sanguins et urinaires de patients infectés par le VHB ou le VHC.

Les inclusions ont débuté en août 2012 avec un nombre prévu de 25 000 patients. Pour participer à cette cohorte, les patients doivent être atteints d'une hépatite B ou C aigue ou chronique, ou d'une hépatite C guérie spontanément ou après traitement.

3.2 Les molécules en développement [84] et [85]

La réascension de la charge virale au cours d'un traitement par trithérapie avec télaprévir ou bocéprévir suppose l'apparition d'une résistance à l'antiprotéase de première génération et donc une résistance croisée à tous les inhibiteurs de protéase de première génération. Ceci montre l'intérêt de rechercher de nouvelles molécules, d'autant que le télaprévir et le bocéprévir sont indiqués uniquement dans le traitement des patients infectés par un génotype 1 du virus.

Différentes catégories de molécules sont actuellement en développement :

Nouveaux agents antiviraux

Principales molécules en développement dont la phase II a été présentée

Molécule	Classe	Génotype	Schémas thérapeutiques
TMC435	Antiprotéase	1	Trithérapie PEG-IFN + RBV
Danoprévir	Antiprotéase	1	Trithérapie PEG-IFN + RBV
Vaniprévir	Antiprotéase	1	Trithérapie PEG-IFN + RBV
Narlaprévir	Antiprotéase	1	Trithérapie PEG-IFN + RBV
BI201335	Antiprotéase	1	Trithérapie PEG-IFN + RBV Quadrithérapie BI207127 + PEG + RBV
Asunaprévir	Antiprotéase	1, 4	Trithérapie Daclatasvir + RBV
BI207127	Antipolymérase NS5B	1	Quadrithérapie BI207127 + PEG-IFN + RBV
Daclatasvir	Antipolymérase NS5 A	1, 4	Trithérapie PEG-IFN + RBV Trithérapie Asunaprevir + RBV
PSI7977	Antipolymérase	1, 2, 3	Trithérapie PEG-IFN + RBV Bithérapie + RBV
Alisporivir	Inhibiteur cyclophyline	1, 2, 3	Monothérapie ± RBV ± PEG-IFN

Figure 29: Principales molécules en développement [86]

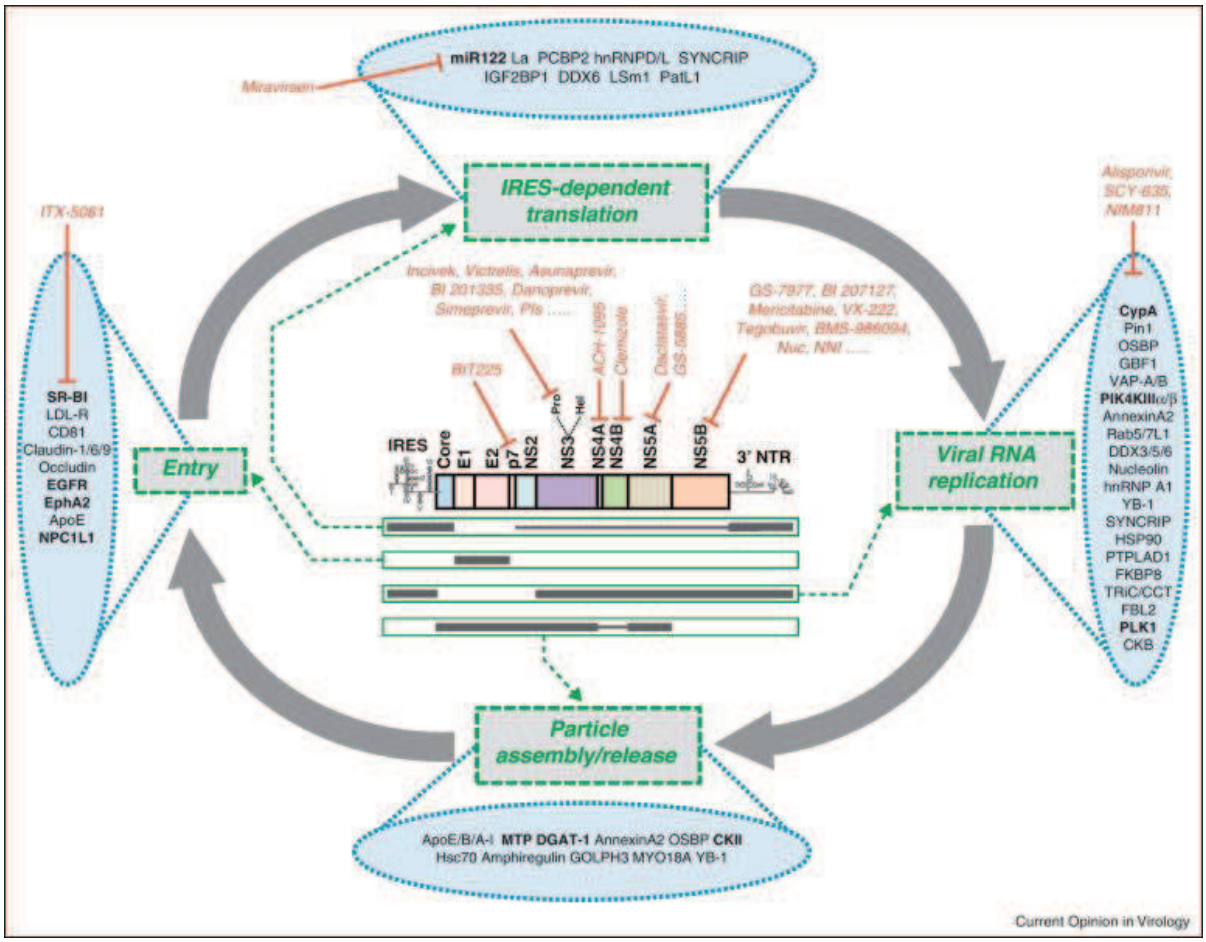


Figure 30 : Représentation schématique du génome du VHC indiquant la cible d'action de chacune des molécules actuellement en essai de phase II, III ou IV [85]

En bleu sont indiqués les facteurs impliqués dans l'entrée du VHC dans les cellules, la traduction, la réplication et l'assemblage chez l'hôte.

En gris épais sont schématisés les composants du VHC avec leur rôle dans les différentes étapes du cycle de vie figuré par les flèches vertes.

Les nouvelles molécules en phase II, III ou IV sont inscrites en rouge sur le schéma.

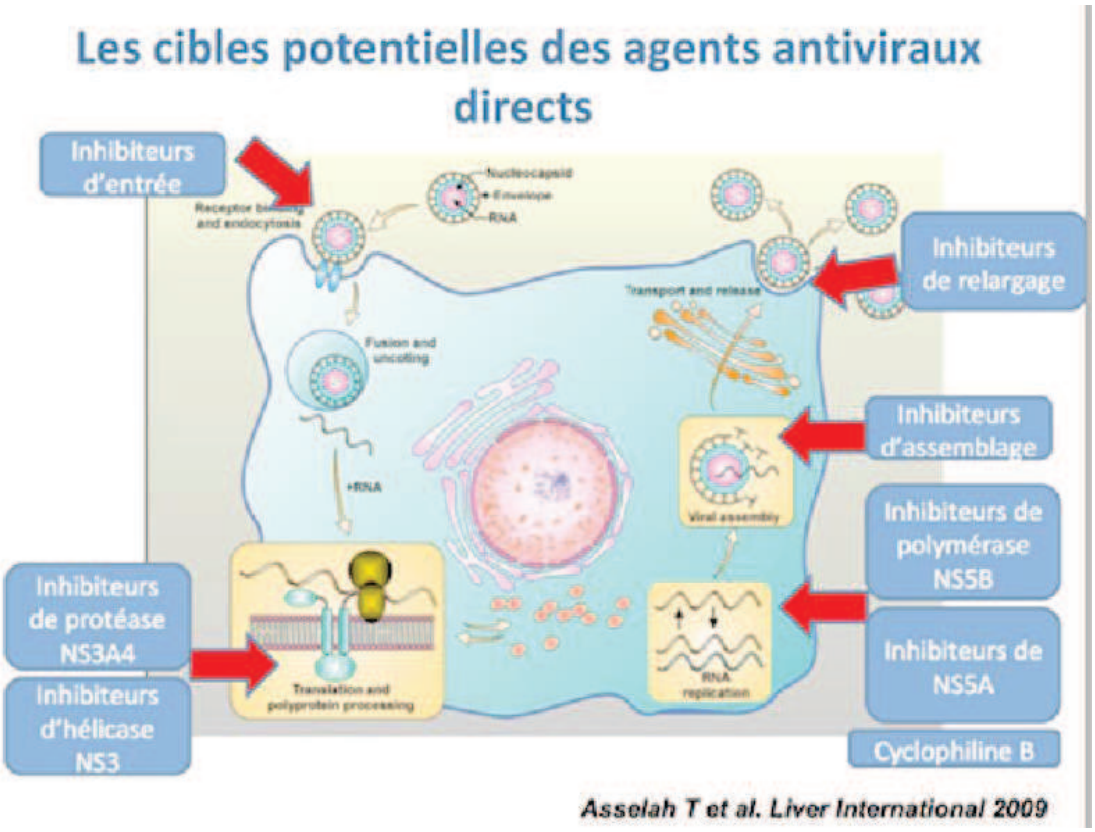


Figure 31: Cibles d'actions potentielles pour les nouveaux antiviraux [87]

3.2.1 Les inhibiteurs de protéase NS3/4A et B

3.2.1.1 Les inhibiteurs de protéase de première génération

Il s'agit là d'un second groupe d'inhibiteurs de protéases de première génération :

- Le simeprevir (TMC435) des laboratoires Janssen/Tibotec
- Le faldaprevir (BI201335) du laboratoire Boehringer-Ingelheim
- Le vaniprevir (MK7009) du laboratoire Merck
- Le danoprevir (ITMN191/RG7227) du laboratoire Roche/Genentech
- Le narlaprévir (SCH900518) du laboratoire Merck
- L'asunaprevir (BMS 650032) du laboratoire Bristol Myers Squibb
- Le PHX1766 du laboratoire Phenamix
- L'ACH 1625 du laboratoire Achillion

- L'ABT 450 du laboratoire Abott

- Le GS 9256 et GS 9451 du laboratoire Gilead

Leur efficacité vis-à-vis du virus de l'hépatite C serait similaire à celle du télaprévir ou du bocéprévir mais leur cinétique d'action meilleure et leurs effets indésirables moindres.

Comme dans le traitement du VIH, le ritonavir pourrait être associé à certaines de ces molécules (danoprevir, narlaprevir, ABT450) pour obtenir un effet booster c'est-à-dire une augmentation de l'exposition au médicament sans en augmenter les doses et donc moins d'effets indésirables.

Pour le TMC 435 et le BI 201335, les essais de phase II ont été réalisés. Ils sont également associés à l'IFN peg et la RBV et montrent des résultats en terme de RVR et de RVS semblables au télaprévir ou au bocéprévir.

Néanmoins, toutes ces molécules ont des limites et l'on voit apparaitre des résistances croisées à l'ensemble de cette catégorie de molécules en particulier pour les patients atteints par un génotype 1a. Ces résistances sont liées à des mutations en position 36, 155, 54 ou encore 156. C'est pour cette raison que des recherches se sont tournées vers des inhibiteurs de protéase dits de seconde génération qui auraient une activité contre le virus pangénotypique ce qui signifie efficaces contre tous les génotypes du virus et moins sujets aux phénomènes de résistance.

Molécules	Variants résistants communément rapportées
Telaprévir	A156V/T, V36M/A+R155K/T, V36M/ A+A156V/T, V36M/A, T54A, R155K/T, A156S
Bocéprévir	V36M, T54S, R155K, T54A, V55A,R155T, A156S, V158I, V170A, V36A, V36L, I170T
Danoprévir	R155K
Siméprévir TMC435	80, 155, 156, 158
Faldaprévir BI201335	155, 156, 168

Tableau 10 : Variants résistants les plus fréquemment rapportés avec les inhibiteurs de protéase.

Essai SILEN-C1 C2 et C3 : [88]

L'étude sur le BI201335 ou faldaprévir permet de mesurer l'impact sur la réponse précoce et durable d'un traitement par BI201335 associé à l'IFN peg et la RBV.

Le faldaprévir est un inhibiteur de protéase avec une puissante activité antivirale lorsqu'il est administré une fois par jour chez les patients de génotype 1. Les essais SILEN-C1 et C3 sont basés sur l'administration de faldaprévir à la posologie de 120 ou 240 mg en association avec de l'IFN peg et de la RBV chez des patients naïfs de tout traitement. La durée du protocole par IFN peg et RBV dans les deux essais est dépendante de la réponse virologique observée : si l'ARN est inférieur à la limite de quantification à S4 et que ce taux d'ARN est maintenu en dessous de ce seuil de S8 à S20, l'administration pourra être arrêtée après 24 semaines de protocole sinon les patients seront randomisés dans un second groupe dont le protocole total sera de 48 semaines.

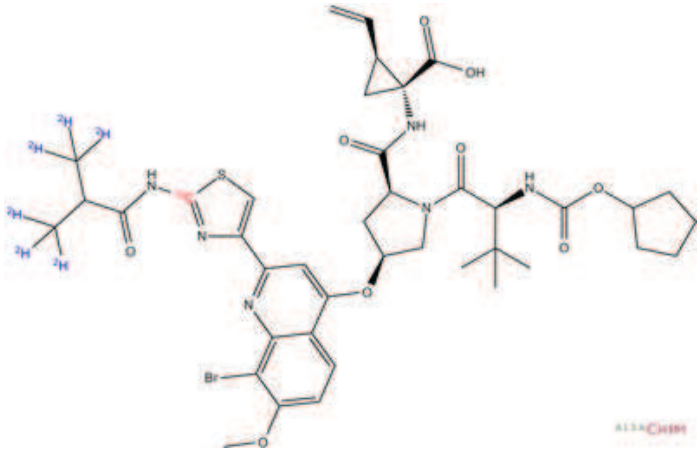


Figure 32: Formule chimique du faldaprévir [89]

Cette étude évalue combien de patients sont éligibles pour un traitement court et les taux de RVS correspondants en fonction de la définition donnée au terme « répondeurs précoces ».

Résultats :

Réponse précoce définie par :	Réponse précoce obtenue	RVS après 24 semaines de traitement	RVS après 48 semaines de traitement
ARN inf lim quantification à S4 et inférieur à la lim de détection S8-20	412/512 (80%)	207/243 (85%)	144/158 (91%)

ARN inférieur à la lim de détection à S4 et S12	339/512 (66%)	176/199 (88%)	121/131 (92%)
ARN inférieur à la lim de quantification à S4 et de détection à S8	432/512 (84%)	206/246 (85%)	149/167 (89%)

Tableau 11 : Résultats de l'étude SILEN-C1 et C3

Dans l'étude SILEN C1, les doses administrées sont de 120 ou 240 mg par jour et les taux de RVR obtenus sont de 90 à 92%, ceux d'eRVR de 84 à 91%.

Dans l'étude SILEN C2, la dose administrée est de 240 mg soit 1 fois par jour soit 2 fois par jour associé à l'administration d'IFN peg et de RBV chez des patients non répondeurs pendant 12 semaines. Les taux de RVR obtenus sont de 62 à 69% et ceux d'eRVR sont d 54 à 59%. En revanche, on note une augmentation des taux de bilirubine totale et des éruptions cutanées.

Etude StartVerso TM 4 : faldaprévir dans la coinfection VIH-VHC : [90]

Cette étude de phase III associe l'administration du faldaprévir (BI 201335) inhibiteur de protéase administrable en une prise quotidienne avec l'IFN peg et la RBV chez des patients co-infectés VIH et VHC de génotype 1a ou 1b naïfs de traitement ou en échec à une précédente thérapie aussi bien contre le VIH que contre le VHC.

L'étude a inclu 308 patients co-infectés randomisés en deux groupes :

- groupe 1 : les patients ont reçu 240 mg de faldaprévir pendant 12 ou 24 semaines en association avec 24 à 48 semaines de RBV et IFN peg.

- groupe 2 : les patients ont reçu 120 mg par jour de faldaprévir 24 semaines en association avec l'IFN peg et la RBV pendant 24 ou 48 semaines.

Les patients sous efavirenz recevaient 240 mg et ceux sous inhibiteur de protéase 120 mg/j.

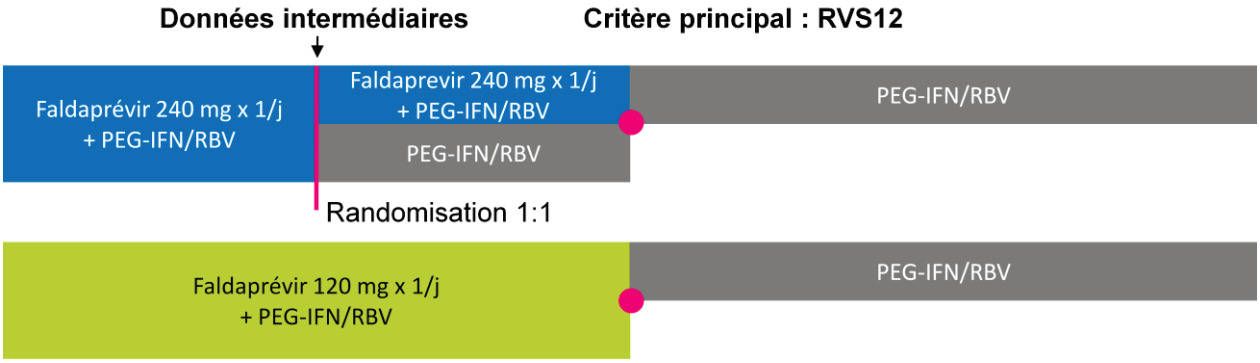


Figure 33: Schéma thérapeutique de l'étude Start Verso TM 4 [91]

80% des patients de l'étude ont obtenu une réponse virologique précoce ce qui constitue une grande avancée car les options thérapeutiques sont très limitées pour cette catégorie de patients qui représente plus de 10 millions de personnes dans le monde. Les patients co-infectés ont souvent une charge virale plus importante. Actuellement seulement un tiers des patients co-infectés reçoivent un traitement contre le VHC du fait d'une mauvaise observance ou de critères empêchant l'administration du traitement ou par manque d'efficacité des traitements disponibles.

Pour les patients ayant obtenu une réponse virologique précoce, une réduction du protocole de 48 à 24 semaines est possible. Cette obtention de réponse virologique précoce est un facteur d'autant plus positif que l'étude a permis d'inclure des patients réputés difficiles à traiter comme les patients cirrhotiques.

L'étude comprend 17% de patients cirrhotiques et 22% de patients en échec à un précédent traitement par une bithérapie classique.

	Patients naïfs (n = 239)	**Rechuteurs (n = 69)**	**Total (n = 308)**
Âge, ans (moyenne)	47	47	47
Homme, n (%)	184 (77)	64 (93)	80
Éthnie, n (%) Caucasien Noir ou Afro-Américain Autres*	 179 (75) 39 (16) 21 (9)	 63 (91) 2 (3) 4 (6)	 79 13 8
ARV, n (%) Régime avec EFV Régime avec ATZ/r ou DRV/r Régime avec RAL et autres	 67 (28) 60 (25) 105 (44)	 17 (25) 7 (10) 41 (59)	 84 (27) 67 (22) 146 (47)

Naïfs ARV, n (%)	7 (3)	4 (6)	11 (4)
Moyenne des CD4+ T à l'inclusion, /mm^3	544	549	545
CV VHC à l'inclusion ≥ 800 000 UI/ml, n (%)	197 (82)	49 (71)	246 (80)
VHC génotype-1a, n (%)	184 (77)	55 (80)	239 (78)
Cirrhose F4 ou FibroScan > 13 kPa, n (%)	40 (17)	11 (16)	51 (17)

Tableau 12 : Caractéristiques des participants à l'étude Start Verso TM 4

239 patients ont été inclus dans le bras « naïf de traitement » et 69 dans le bras « rechuteurs ». Le taux de réponse virologique précoce est de 81 % chez les patients naïfs et de 91 % chez les rechuteurs (charge virale inférieure au seuil de détectabilité et non détectable). Ces données sont comparables à celles de l'étude SILEN-C1 chez le mono-infecté C, avec 76 % de réponse chez les naïfs et 93 % chez les rechuteurs.

Les résultats observés sur la sécurité du faldaprévir chez les patients coinfectés sont équivalents à ceux observés pour les patients monoinfectés par le VHC naïfs de traitement.

Les effets indésirables les plus fréquemment recensés sont des nausées 37%, de l'asthénie 33%, des diarrhées 27% et des céphalées 23%.

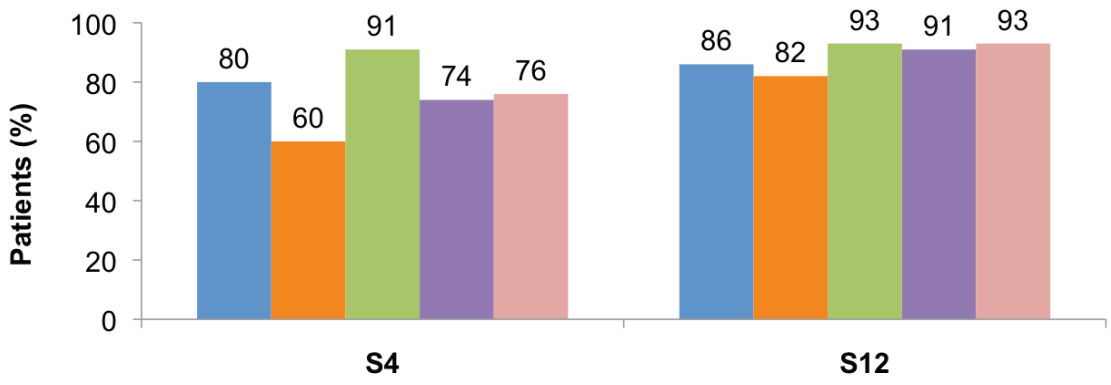


Figure 34: Réponse virologique précoce en comparaison avec des patients monoinfectés VHC (étude SILEN-C1) [91]

Légendes de la figure 34 :

Patients naïfs de traitement avec un taux d'ARN inférieur au seuil de détectabilité

Patients naïfs de traitement avec un taux d'ARN inférieur au seuil de détectabilté TND (target no detected)

Patients rechuteurs avec un taux d'ARN inférieur au seuil de détectabilité

Patients rechuteurs avec un taux d'ARN inférieur au seuil de détectabilté TND

Patients monoinfectés, étude SILEN-C1, naïfs de traitement avec un taux d'ARN inférieur au seuil de détectabilté TND

Au vu des résultats très satisfaisants obtenus lors de l'étude de phase III, le laboratoire Boehringer Ingelheim devrait déposer le dossier de demande d'AMM courant 2013 pour une potentielle commercialisation au deuxième trimestre 2014.

Le BI 207127 est également une molécule prometteuse, inhibiteur non nucléosidique de polymérase NS5B. Il est à l'étude en combinaison avec le faldaprévir et la RBV sans IFN. L'étude de phase II (SOUND-CTM) a été réalisée et une étude de phase III (HC Verso TM) est en cours.

Etude sur le danoprévir : [92]

Cette étude a pour but d'analyser la résistance au danoprévir chez des patients de génotype 1 naifs ou répondeurs nuls lorsque le danoprévir est additionné à une faible dose de ritonavir ainsi qu'à l'association IFN peg α2a et RBV pendant 12 semaines.

3 groupes de patients naïfs ont été randomisés : 31 d'entre eux ont reçu du danoprévir et du ritonavir avec l'IFN peg et la RBV, 3 autres ont reçu un placebo avec le ritonavir, l'IFN peg et la RBV :

- groupe 1 : les patients ont reçu 100 mg de danoprévir et 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures.

- groupe 2 : les patients ont reçu 200 mg de danoprévir et 100 mg de ritonavir toutes les 24 heures.

- groupe 3 : les patients ont reçu 200 mg de danoprévir et 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures.

Enfin un quatrième groupe a été constitué par 24 répondeurs nuls de génotype 1 qui ont reçu 100 mg de danoprévir et 100 mg de ritonavir toutes les 12 heures ou un placebo en remplacement du danoprévir pendant 12 semaines.

La protéase NS3 a été isolée, séquencée et comparée avec des échantillons de référence en fonction des groupes de patients traités par danoprévir qui ont connu un rebond de la charge virale, un échec thérapeutique ou une réponse partielle.

Résultats :

L'association danoprévir/ritonavir/IFN peg/RBV fournit une puissante activité antivirale dans toutes les cohortes. Aucune persistance virale chez les patients naïfs des groupes 1 à 3 (22 de génotype 1a et 9 de génotype 1b) après deux semaines de traitement.

Sur les 24 répondeurs nuls traités par danoprévir et ritonavir pendant 12 semaines, 8 étaient de génotype 1a et 16 de génotype 1b. 4 patients de génotype 1a ont eu une persistance de l'ARN viral associée à la sélection de mutation résistante R155K dans la région NS3 entrainant une forte diminution de la sensibilité par rapport aux échantillons de référence. Cette mutation a persisté jusqu'à la douzième semaine après l'arrêt du traitement.

Conclusion :

Cette combinaison est une réponse virologique intéressante pour des patients de génotype 1a et 1b naïfs et les patients répondeurs nuls de génotype 1b. Des résistances virologiques ont été observées chez les patients répondeurs nuls de génotype 1a.

La persistance de la variante résistante R155K douze semaines après le traitement reflète la nécessité d'additionner au danoprévir un autre antiviral.

L'étude du danoprévir en phase Ib a montré que l'administration de 200 mg de danoprévir toutes les 8 heures entrainait une diminution d'ARN du VHC de 3,9 log.

L'ARN du VHC est indétectable pour 57% des patients recevant 300 mg de danoprévir 2 fois par jour.

L'étude de phase II a quant à elle montré que des doses de 900 mg deux fois par jour entrainent une hépatoxicité de grade III. [93]

Etude sur le siméprévir : [94] et [95]

Le siméprévir ou TMC 435 est un inhibiteur NS3/4A. Il s'administre par voie orale en une prise par jour.

Le protocole consiste en l'administration de 200 mg de siméprévir en monothérapie une fois par jour lors de la première semaine suivie par 37 jours d'association IFN peg et RBV.

37 patients ont participé à l'étude dont 11% de cirrhotiques.

Chez la majorité des patients une diminution importante de la charge virale est observée en particulier chez les patients atteints par un génotype 4 ou 6 (diminution de 3 à 4 log), génotype 2 (diminution de 2 à 3 log) puis de génotype 5 (diminution de 2 log).

Les taux de réponse chez les patients atteints par un génotype 3 du virus sont beaucoup moins satisfaisants.

Des effets indésirables à type de syndromes pseudo grippaux ont été déclarés mais globalement la tolérance au siméprévir semble bonne.

Le siméprévir pourrait servir de base dans les études avec plusieurs traitements destinés à traiter les génotypes 4, 5 et 6 et certains sous types du génotype 2.

Le siméprévir ne présente pas de risque accru de photosensibilisation.

En monothérapie chez des patients naïfs de traitement, le siméprévir entraine une baisse de l'ARN de 3,9 log après seulement 5 jours de traitement.

Dans l'étude de phase II 2a OPERA1 : des doses croissantes de siméprévir allant de 75 à 200 mg par jour pendant 4 semaines associées à l'IFN peg et la RBV chez des patients naïfs, rechuteurs et non répondeurs a globalement montré une bonne tolérance à la molécule à l'exception d'une élévation des taux de bilirubine totale surtout chez les patients recevant la dose de 200 mg.

L'étude ASPIRE évalue aussi le TMC435 avec l'IFN peg α2a et la RBV.

Janssen pharmaceutical au japon, a demandé des autorisations de production et de mise sur le marché du siméprévir début 2013. [96]

Etude du siméprévir chez des patients naifs ou en échecs à un précédent traitement : [97]

Le siméprévir s'est montré efficace contre le génotype 1 du virus. Cette étude de phase II s'adresse à des patients en échecs à un précédent traitement par bithérapie classique.

Parmi les patients inclus dans l'étude, on compte 40% de rechuteurs, 35% de répondeurs partiels et 25% de répondeurs nuls.

Les patients sont séparés en 4 groupes :

- groupe 1 : les patients reçoivent du siméprévir, de l'IFN peg et de la RBV durant 12 semaines puis de l'IFN peg, de la RBV et un placebo durant 36 semaines.

- groupe 2 : les patients reçoivent du siméprévir, de l'IFN peg et de la RBV durant 24 semaines puis de l'IFN peg, de la RBV et un placebo durant 24 semaines.

- groupe 3 : les patients reçoivent du siméprévir, de l'IFN peg et de la RBV durant 48 semaines.

- groupe 4 : les patients reçoivent l'IFN peg, la RBV et un placebo durant 48 semaines.

Tous les patients sont suivis 24 semaines après l'arrêt des traitements.

Les groupes 1, 2 et 3 ont été divisés chacun en 2 sous groupes, la moitié recevant 100 mg par jour de siméprévir, l'autre moitié en recevant 150 mg.

Le panel de patients est composé à 68% d'hommes, la moyenne d'âge est de 50 ans, le poids moyen de 80 kg. 41% sont atteints par un génotype 1a du virus et la charge virale au départ pour plus de 80% des patients est supérieure à 800 000UI/mL.

Résultats :

L'étude a inclus 462 participants.

24 semaines après arrêt du traitement	Taux d'ARN indétectable
Groupe 1	67%
Groupe 2	72%
Groupe 3	80%
Groupe 4	23%

Tableau 13 : Taux d'obtention d'un ARN indétectable sous siméprévir

On constate que plus la période d'administration du siméprévir est longue plus les chances de réussite du traitement sont grandes.

De la même façon, ce sont les patients qui ont eu la dose de 150 mg de siméprévir qui ont le meilleur taux de réponse.

Si l'on distingue les différentes catégories de patients dans l'étude, on constate que des taux de RVS 24 semaines après l'arrêt du traitement sont obtenus pour 85% des patients anciennement rechuteurs, 75% des patients répondeurs partiels et 51% des répondeurs nuls.

Parmi les patients cirrhotiques on obtient 31 à 81% de taux de réussite.

Il y a eu 13% de rebond virologique dans le groupe où le siméprévir été dosé à 100 mg contre 9% dans le groupe où le siméprévir été dosé à 150 mg.

Lors des rebonds virologiques, la détection de variants résistants est survenue pour 98% des patients. Les mutations les plus fréquemment retrouvées sont R155K chez les patients atteints par un génotype 1a et D168V chez les patients atteints par un génotype 1b, ce qui diminue considérablement la sensibilité du virus au siméprévir.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquents ont été des céphalées, l'asthénie, un syndrome pseudo grippal et des éruptions cutanées.

Les éruptions cutanées sont apparues chez 23% des patients sous siméprévir 100 mg par jour contre 30% chez les patients sous siméprévir 150 mg par jour. Les autres effets indésirables sont similaires à ceux de l'administration d'une bithérapie classique.

Conclusion :

C'est la dose de 150 mg de siméprévir qui a été choisie pour la suite des essais cliniques de phase III.

Conclusion sur la deuxième vague d'inhibiteurs de protéase de première génération :

La molécule la plus prometteuse parmi ce deuxième groupe semble être le faldaprévir avec des taux de réponse virologique toujours supérieurs à 80% quelque soit le profil des patients traités, une efficacité démontrée aussi bien chez les patients cirrhotiques, que les patients en échec à une précédente bithérapie et même chez les patients co-infectés VIH-VHC. La prise en charge de ces derniers constituerait un progrès considérable car à l'heure actuelle très peu d'entre eux peuvent bénéficier d'un traitement adéquat. D'après les études menées, le faldaprévir pourrait être administré en une seule prise quotidienne pendant 24 à 48 semaines selon l'obtention ou non d'une RVR mais nécessite encore l'administration concomitante d'IFN peg et de RBV.

A noter également le siméprévir qui est le second grand espoir de ce groupe d'antiviraux avec sa bonne tolérance et son très bon taux d'efficacité. Cette molécule à activité pangénotypique pourrait bien être la prochaine à être commercialisée.

Lors de l'utilisation de la deuxième vague des inhibiteurs de protéases de première génération en trithérapie chez des patients de génotype 1 naïfs, on obtient des taux de RVS plus importants qu'avec leurs prédécesseurs, une possibilité d'administration quotidienne et une activité pangénotypique pour le siméprévir (TMC-435). En revanche, il apparait de nombreuses résistances croisées entre les différents inhibiteurs de protéases NS3/4A, plus fréquentes chez les patients de génotype 1a.

3.2.1.2 Les inhibiteurs de protéase de deuxième génération

Parmi ces inhibiteurs de deuxième génération, on retrouve :

- le MK-5172.

- l'ACH-2684.

- le BILB 2061.

Le BILB 2061 s'est révélé posséder une puissante activité antivirale mais une toxicité cardiaque ayant conduit à arrêter son développement.

Le MK-5172 de Merck a prouvé, in vitro, son efficacité sur les souches de VHC mutées en position 155 mais pas en ce qui concerne la position 156. Utilisé en monothérapie pendant sept jours, lors des essais, il n'a pas été constaté d'échappement virologique. Cette durée de traitement semble toutefois insuffisante in vivo pour pouvoir conclure sur son profil de résistance.

Le MK 5172 s'est révélé efficace contre tous les génotypes du VHC en essai de phase I.

Etude de phase Ib concernant le MK-5172 : [98]

Cette étude permet d'évaluer des variants d'acides aminés de la protéase NS3 chez des patients infectés par un génotype 1 ou 3 du VHC et traités par MK-5172. Le MK-5172 fait partie des inhibiteurs de protéase de deuxième génération ayant montré une activité antivirale in vitro robuste, rapide et prolongée contre les génotypes 1 à 6 du virus et chez les patients de génotype 1 hébergeant des variantes résistantes aux inhibiteurs de protéase de première génération. Il s'est révélé efficace à toutes les doses administrées sur le génotype 1 : de 50 à 800 mg en une prise journalière et de 400 à 800 mg en deux prises journalières chez les patients de génotype 3. La majorité des patients de l'étude ont obtenu un taux d'ARN inférieur à 25 UI/mL en sept jours. Dans cette étude aucune rechute n'a été constatée.

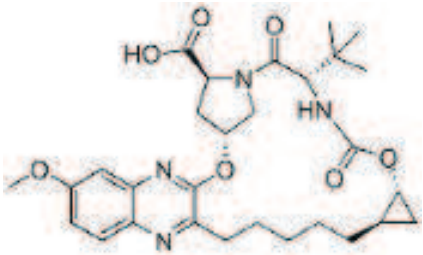


Figure 35: Formule chimique du MK-5172 [99]

L'ARN du VHC a été isolé à partir d'échantillons sanguins des patients au démarrage de l'étude et à divers moments pendant 2 mois suivants, de manière à observer les séquences d'acides aminés. Les variantes d'acides aminés de la NS3 protéase ont été analysées avant et après l'administration de MK-5172 chez 40 patients du génotype 1 et 24 patients du génotype 3.

Résultats :

Trois patients du génotype 1 présentaient des variants résistants avant l'administration du MK-5172 (deux avaient la mutation D168E et le troisième la mutation Q41H).

In vitro, il a été observé que certaines mutations diminuent la sensibilité au MK-5172 chez les patients de génotype 3a.

Au cours du suivi, d'autres variants résistants ont été recensés : F43, Y56, R155, A156, et D168. Mais aucun des variants n'a été détecté chez les patients de génotype 3a.

Conclusion : aucune rechute n'a été observée chez les patients de génotype 1 ou 3a. Mais l'apparition de variants résistants après le traitement signifie qu'un protocole d'administration sur 7 jours est surement insuffisant.

Conclusion sur les inhibiteurs de protéase de seconde génération :

La molécule phare de ce groupe est le MK-5172 avec une activité sur tous les génotypes du virus de 1 à 6, une seule prise par jour pour certains génotypes et une efficacité extrêmement rapide en seulement 7 jours de traitement. Il présente une diminution de l'ARN du VHC en moyenne de 5.4 log décimaux chez les patients de génotype 1 et de 4.4 log chez les patients de génotype 3 lors de l'administration d'une dose par jour de 800 mg.

Les inhibiteurs de protéases de deuxième génération, que ce soit le MK-5172 ou l'ACH-2684 sont pangénotypiques et actifs contre les mutations de résistance des inhibiteurs de protéases de première génération.

3.2.2 Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de l'acide ribonucléique (ARN) polymérase dépendante de l'ARN [84] et [85]

Ces molécules ne pourront être actives qu'après plusieurs phosphorylations intracellulaires. Elles s'insèrent dans l'ARN nouveau brin et interrompent la chaine à leur niveau d'insertion.

Comme ce site est commun à tous les génotypes du virus, ces molécules ont une activité pangénotypique.

Six molécules sont en développement :

- La méricitabine (RG 7128) du laboratoire Roche/Genentech qui est un promédicament de l'analogue nucléosidique de la cytosine. Il est en particulier un inhibiteur spécifique de la polymérase NS5B.
- Le GS 7977 du laboratoire Gilead est également un inhibiteur spécifique de la NS5B, co-administré avec la RBV, il permet l'obtention d'une RVS de 88 % 4 semaines après l'arrêt du traitement.
- Le PSI 6130 du laboratoire Pharmasset/Gilead.
- Le PSI 7977 du laboratoire Pharmasset/Gilead.
- L'IDX 184 du laboratoire Idenix.
- Le PSI 938 du laboratoire Pharmasset/Gilead.

Ces trois dernières molécules peuvent être administrées en une seule prise quotidienne.

Concernant les deux molécules du laboratoire Pharmasset/Gilead, une diminution de 4,5 log décimaux chez les patients de génotype 1 a été observée in vitro. La même efficacité a été constatée dans les autres génotypes. Les données des études in vivo n'ont pas encore été dévoilées.

Nom de la molécule	Laboratoire	Cible/ drogue active	Phase d'étude
Valopicitabine (NM 283)	Idenix/Novartis	Site actif/NM 107	Arrêté
RG7128	Roche/Pharmasset	Site actif/PSI-6130	Phase II
RG1626	Roche/Pharmasset	Site actif/ PSI-6130	Arrêté
PSI-7851	Pharmasset	Site actif	Phase I
IDX 184	Idenix	Sita actif	Phase II

Tableau 14 : Analogues nucélosidiques analogues NS5B en développement

Des essais avec l'administration de méricitabine, PSI 7977 ou PSI 938 pendant 14 jours n'ont révélé aucun échappement virologique. En revanche, quelques phénomènes de résistance apparaissent après une vingtaine de semaines de traitement par valopicitabine associés à des effets indésirables importants et une moindre efficacité conduisant à l'abandon de son développement.

Lors de l'administration de méricitabine en trithérapie avec l'IFN peg et la RBV, la tolérance au traitement est similaire à l'administration du placebo.

On observe aussi une bonne tolérance pour le PSI 7977 mais les essais du PSI 938 ont été arrêtés suite à la constatation d'une toxicité hépatique.

Des combinaisons associant des molécules de différentes catégories avec ou sans interféron sont à l'étude par exemple le PSI 7977 et la RBV pour laquelle on a pu voir une RVS de 10 patients sur 10 après seulement 12 semaines de traitement.

Des études axées sur la caractérisation de l'échappement viral sous BMS 791325 sont actuellement en cours de réalisation.

Etude du GS 7977 : [100]

Il s'agit de l'étude ATOMIC de phase II qui porte sur l'étude de la tolérance et de l'efficacité de la molécule. Le GS 7977 est un inhibiteur NS5B.

L'étude ATOMIC s'adresse à des patients de génotype 1, mono infectés.

Le protocole consiste en l'administration de GS 7977 dosé à 400 mg par jour en une prise associée à une bithérapie classique IFN peg et RBV.

Les patients ont été répartis en 3 groupes :

-le groupe A : comprend 52 patients qui reçoivent la trithérapie pendant 12 semaines

-le groupe B : comprend 125 patients qui reçoivent la trithérapie pendant 24 semaines

-le groupe C : comprend 155 patients qui reçoivent la trithérapie pendant 12 semaines puis sont divisés en 2 sous groupes. L'un des sous groupes poursuit le protocole par le GS 7977 en monothérapie, l'autre moitié poursuit par une bithérapie GS 7977 et RBV.

Les résultats sont spectaculaires, 12 semaines après l'arrêt des traitements, les différences entre les trois groupes sont minimes. Le taux de réponse moyen est de 92%.

La tolérance au traitement est bonne, les effets indésirables observés sont ceux de l'IFN et la RBV. Aucune résistance n'a été révélée ceci signifie que 12 semaines de traitement sont suffisantes.

Une étude est en cours avec le GS 7977 destinée aux patients de génotype 4 et 6 sur un petit échantillon de patients pour seulement 4 semaines de traitement.

Etude sur la méricitabine : [101]

Le RG7128 ou méricitabine a montré, in vitro, une puissante activité antivirale quelque soit le génotype et l'origine ethnique du patient.

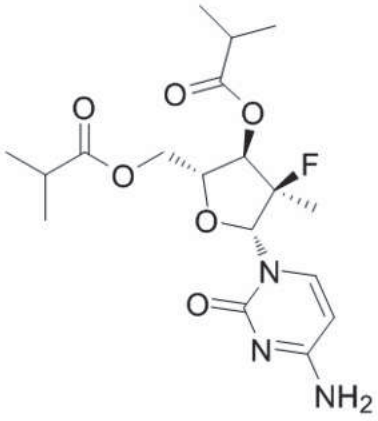


Figure 36: Formule chimique de la méricitabine [102]

Il n'y a pas eu de résistance observée ; ceci montre une meilleure barrière de résistance génétique que les inhibiteurs de protéase.

L'étude de phase Ib s'adresse aux patients atteints par un génotype 1 et non répondeurs à un précédent traitement. Aucun effet indésirable grave n'a été relevé permettant de démontrer la bonne tolérance de cette molécule.

Les patients de génotype 1 naïfs de traitement ont reçu 1500 mg de méricitabine en deux prises par jour associé à l'IFN peg et la RBV entrainant une diminution de l'ARN du VHC de 5 log en moyenne chez ces patients en moins de 4 semaines. Le taux de RVR était de 85% contre 10% dans le groupe contrôle avec une diminution de 2 log).

Aucun rebond virologique n'a été constaté. Les effets indésirables les plus fréquents sont des céphalées, une asthénie et des frissons. Aucun effet indésirable de grades 3 ou 4 n'est survenu.

La molécule devrait être testée chez des patients de génotype 2 et 3.

Un essai randomisé a été réalisé sur 20 patients sous méricitabine et 5 patients sous placebo en association avec l'IFN peg et la RBV pendant 4 semaines suivies par l'IFN peg et la RBV seuls pour une durée totale de 24 ou 48 semaines en fonction de la réponse virologique observée.

Un taux de RVR de 95% a été observé avec la méricitabine en trithérapie contre 60% pour le groupe placebo. Les taux de RVS sont aussi supérieurs dans le groupe recevant de la méricitabine.

On obtient une RVP chez 63% des patients atteints par un génotype 2 du virus contre 67% chez des patients par un génotype 3.

La réponse virologique est moins importante chez les patients non répondeurs qui nécessitent une durée de traitement supérieure à 4 semaines.

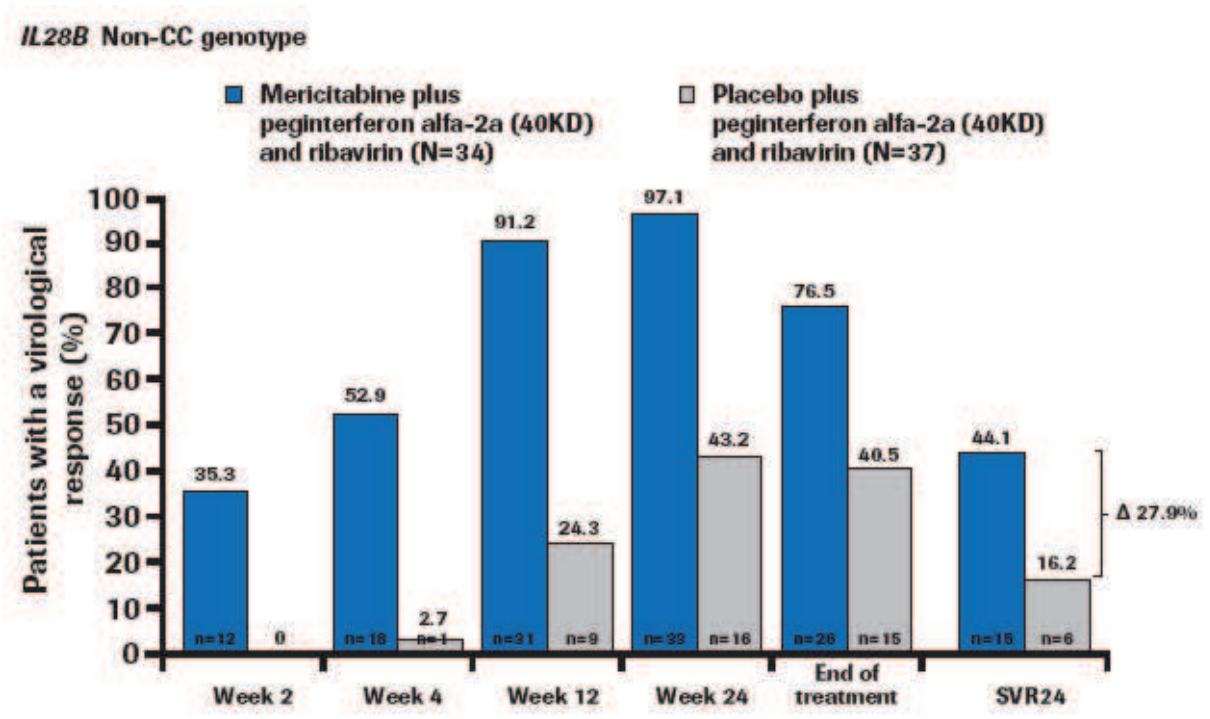


Figure 37: Réponse virologique sous méricitabine [103]

Conclusion sur les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de l'ARN polymérase :

Le GS-7977 est le leader du groupe des inhibiteurs nucléotidiques. Une possibilité d'administration en une prise par jour, une activité pangénotypique et des effets indésirables qui sont ceux de la bithérapie font de lui une des molécules les plus prometteuses.

Cette molécule ne présente aucune différence concernant la cinétique de décroissance virale quelque soit le génotype du virus de 1 à 6.

Lorsqu'il est utilisé en trithérapie avec l'IFN peg et la RBV, on atteint des taux de réponse virologique de 92% en moyenne sur un schéma de 12 ou 24 semaines de traitement chez les patients de génotype 1.

Parmi les inhibiteurs nucléosidiques c'est la méricitabine qui arrive en tête de peloton. Elle présente une activité pangénotypique, elle est active sur les génotypes 1, 2, 3 et 4, qu'ils soient naïfs, rechuteurs ou répondeurs nuls. Aucun phénomène de résistance n'a été rapporté. Lors d'une administration de 1500 mg en deux prises par jour associée à une bithérapie pégylée chez des

patients de génotype 1 pendant 4 semaines, on constate une diminution d'ARN viral de 5 log décimaux et un taux de RVR de 85%, sans effets indésirables graves. On obtient une RVP de 63% chez les patients de génotype 2 et 67% chez les patients de génotype 3.

3.2.3 Inhibiteurs non nucléosidiques de l'ARN polymérase ARN dépendante [84] et [85]

La forme de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN évoque celle d'une main droite d'où les noms données aux différentes classes d'inhibiteurs actuellement en phase de recherche, en fonction de la partie de la « main » sur laquelle ils se fixent.

Les molécules actuellement en développement ne sont actives que sur le génotype 1 associé à l'IFN peg et la RBV ou sans IFN.

Nom de la molécule	laboratoire	Cible d'action	Phase d'étude
BILB 1941	Boehringer Ingelheim	NNI site1/ pouce 1	Arrêté
BI 207127	Boehringer Ingelhaim	NNI site 1/ pouce 1	Phase II
MK-3281	Merck	NNI site 1/pouce 1	Arrêté
Filibuvir (PF-00868554)	Pfizer	NNI site 2/ pouce 2	Phase II
VCH 759	ViroChem Pharma	NNI site 2/ pouce 2	Phase I
VCH 916	ViroChem Pharma	NNI site 2/ pouce 2	Phase I
VCH 222	ViroChem Pharma	NNI site 2/ pouce 2	Phase I
HCV-796	ViroPharma/ Wyeth	NNI site 4/ paume 2	Arrêté
ANA 598	Anadys	NNI site 3/ paume 1	Phase I
GS 9190	Gilead	NNI site 4 / paume 2	Phase II

VX-222	Vertex	NNI site 2 / pouce 2	Phase Ib
ABT-333	Abbott	NNI site 4 / paume 2	Phase I
BMS-790052	Bristol Myers Squibb	NS5A domaine 1	Phase II
A832	Astra Zeneca	NS5A inhibiteur	Phase I
AZD 7295	Astra Zeneca	NS5A inhibiteur	Phase II
BMS 791325	Bristol Myers Squibb	NS5B inhibiteur	Phase IIa

Tableau 15 : Inhibiteurs de polymérase non nucléosidiques en développement

3.2.3.1 Inhibiteurs du domaine I du pouce

Il s'agit du domaine de fixation privilégié de la famille des benzimadazoles.

Le BILB 1941 du laboratoire Boehringer-Ingelheim et le MK 3281 du laboratoire Merck ont vu leur développement stoppé à la suite d'effets indésirables gastro-intestinaux importants.

Toutefois d'après les premières études, le BI 207127 du laboratoire Boehringer-Ingelheim semble plus efficace contre le génotype 1b que le génotype 1a, et aucune résistance n'a été révélée en monothérapie.

Le MK-3281, inhibiteur non nucléosidique de polymérase NS5B a été administré en monothérapie pendant 7 jours contre placebo chez des patients atteints par un génotype 1 ou 3. On constate une diminution importante et rapide de l'ARN du VHC en particulier pour les patients de génotype 1b sans apparition d'effets indésirables graves.

3.2.3.2 Inhibiteurs du domaine II du pouce

Correspondant au site de fixation de la famille des thiophènes.

-Le Filibuvir (PF 00868554) du laboratoire Pfizer, est un inhibiteur non nucléosidique inhibiteur de la polymérase NS5B qui a montré une efficacité moyenne en monothérapie dans le génotype 1 et une apparition rapide de résistance en l'absence d'obtention d'une RVR. L'étude de phase I a montré une

percée virale chez 5 des 26 patients admis lors d'une thérapie associant le filibuvir à une bithérapie pégylée pendant 4 semaines. En phase II est réalisée une étude randomisée en double aveugle versus placebo, permettant d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de la molécule chez des patients naïfs de traitement et atteints par un génotype 1 du virus.

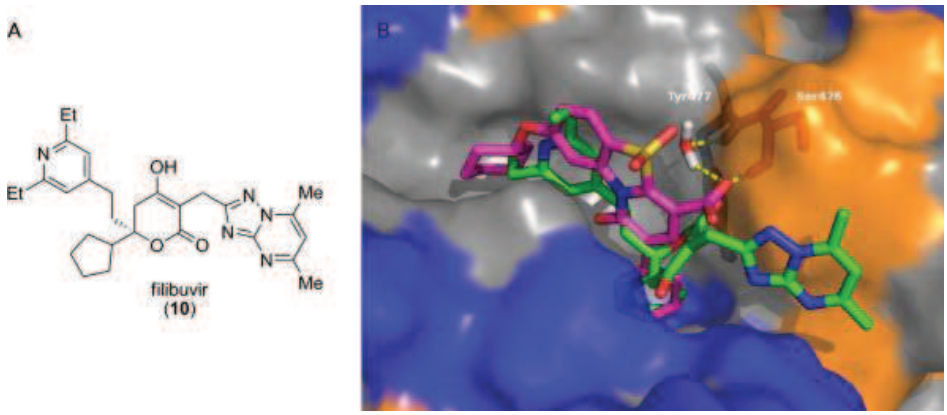


Figure 38: Formule chimique du Filibuvir [104]

- Le VX 759, le VX 916 et le VX 222 ont une activité moyenne voir faible.

-Le VX-222, molécule en étude de phase Ib/IIa versus placebo en monothérapie montre une chute supérieure à 3 log après 3 jours d'administration pour toutes les doses évaluées. Son activité antivirale est la puissante de cette classe. Les effets indésirables observés sont des diarrhées, des céphalées et des nausées. Il n'y a pas de différence notable d'activité entre les génotypes 1a et 1b

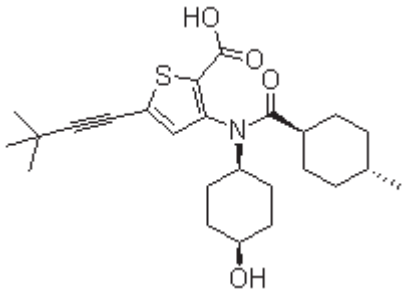


Figure 39: Formule chimique du VX 222 [105]

3.2.3.3 Inhibiteurs du domaine I de la paume

Il s'agit de la famille des benzothiazidines

-ABT 333 et ABT 072 du laboratoire Abott a révélé une efficacité moyenne en monothérapie.

-Des essais d'efficacité et de tolérance sont en cours pour l'ABT 450 associé à la RBV et l'IFN peg ou à de faibles doses de ritonavir

-Le Setrobuvir (ANA 598) du laboratoire Anadys/Roche-Genentech a dévoilé une activité moyenne en monothérapie contre le génotype 1 du virus, des études sont en cours en l'associant en trithérapie avec l'IFN peg et la RBV.

-L'IDX 375, inhibiteur de la réplication du VHC n'a pas provoqué d'effets indésirables chez les singes.

3.2.3.4 Inhibiteurs du domaine II de la paume

Correspondant à la famille des benzofuranes.

-Le Nesbuvir (HCV 796) du laboratoire Wyeth, est un inhibiteur non nucléosidique NS5B pour lequel on a constaté une activité modeste en monothérapie sur le génotype 1 et l'apparition rapide résistance ainsi que l'IDX 375 a activité modeste, ont vu leur développement interrompu après la découverte de la toxicité hépatique qu'ils engendraient.

-Le Tegobuvir (GS 9190) du laboratoire Gilead est un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B actuellement en études de phase II, après des résultats moyens en phase I. 23 participants ont reçu des doses croissantes de tegobuvir laissant apparaitre un allongement de l'espace QT cliniquement gérable.

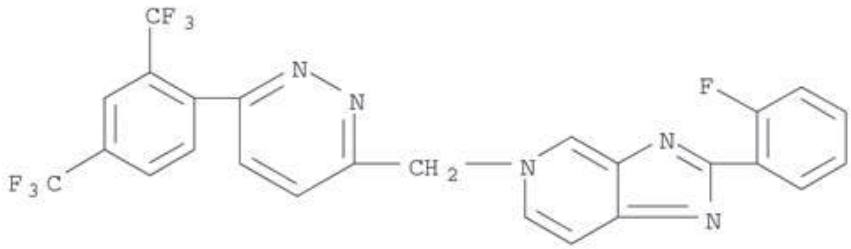


Figure 40: Formule chimique du tegobuvir [106]

-L'ABT 333 du laboratoire Abbott est actif sur les génotypes 1a, 1b et 2. Il est très prometteur chez les patients naïfs de génotype 1 en association avec IFN peg et la RBV.

3.2.3.5 Autres inhibiteurs de la protéine virale NS5A ou NS5B

Cette protéine joue un rôle dans les mécanismes de régulation de la réplication du VHC.

Dans cette classe d'inhibiteurs, on trouve plusieurs molécules :

-le Daclatasvir

-le BMS 824393 et le BMS 7911325

-l'AZD 7295

-le PPI 461

-le GS 5885

Le BMS 824393 du laboratoire Bristol-Myers-Squibb, l'AZD 7295 des laboratoires Arrow Therapeutics et Astra Zeneca, le PPI 461 du laboratoire Presidia et le GS 5885 du laboratoire Gilead sont actuellement à l'étude et les premiers résultats semblent encourageants.

Le Daclatasvir (BMS 790052) du laboratoire Bristol-Myers-Squibb a révélé in vitro une activité antivirale puissante vis-à-vis de tous les génotypes du virus y compris quand il est administré en monothérapie contre le génotype 1. Il présente une pharmacocinétique intéressante qui lui permet d'être administré en une dose quotidienne. Toutefois des phénomènes de résistance pourraient apparaitre rapidement surtout avec le génotype 1a. il s'agit d'un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5A.

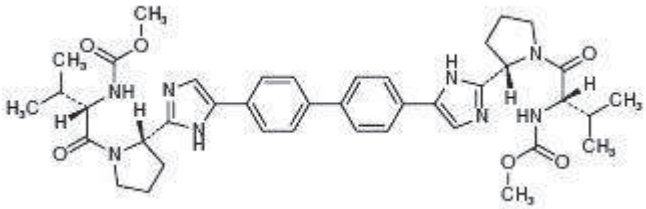


Figure 41: Formule chimique du Daclatasvir [107]

.

Dans les études de phase II, il est associé à l'IFN peg et à la RBV ou avec un inhibiteur de protéase sans IFN chez des patients en échec à une précédente bithérapie classique. On obtient une amélioration des taux de RVR et de RVS quelque soit la dose utilisée (20 ou 60 mg) et les trois quarts des patients de l'étude pouvaient, au vu des résultats, écourter le schéma posologie à 24 semaines de traitement.

Un échappement virologique a été observé dans moins de 10% des cas en trithérapie.

Dans une étude au Japon, sur des patients de génotype 1b, répondeurs nuls à une précédente bithérapie classique, le Daclatasvir a été administré en association avec l'Asunaprevir (inhibiteur de protéase). Douze semaines après l'arrêt du traitement 9 patients sur 10 avaient un ARN indétectable. Malheureusement ces résultats ne sont pas transposables au génotype 1a.

Etude n°NCT00874770 inscrite sur clinical trials gov [108]

Cette étude concerne des patients de génotype 1 naïfs de traitement ou exposés moins de 4 semaines à l'association RBV et IFN peg. Il s'agit d'une étude de phase II a, randomisée en double aveugle, portant sur le Daclatasvir en combinaison à la RBV et l'IFN peg. Cet inhibiteur spécifique NS5A présente l'avantage de pouvoir être administré une seule fois par jour. Cet essai clinique vise à vérifier la sécurité et l'efficacité du Daclatasvir lorsqu'il est associé à la bithérapie classique.

Les critères d'inclusion pour participer à l'étude sont de présenter un ARN du VHC supérieur ou égal à 10 puissance 5 UI/mL, avoir entre 18 et 70 ans, pas de cirrhose, pas de co-infection VIH ou VHB.

La mesure de l'ARN est réalisée aux semaines 4, 12 et 24 et les patients sont suivis 24 semaines après l'arrêt du traitement. Une analyse du génotype IL 28B a été réalisée pour certains patients.

Les 48 patients participant à l'étude ont été répartis en 4 groupes de 12: chaque groupe a reçu 180 mg par semaine d'IFN peg α2a et de la ribavirine à 1000 mg par jour pour les patients de moins de 75 kg ou 1200 mg par jour pour les patients de plus de 75 kg.

- Le groupe 1 a reçu 3 mg par jour de Daclatasvir.

- Le groupe 2, 10 mg par jour.

- Le groupe 3, 60 mg par jour.

- Le groupe 4, un placebo.

L'étude s'est déroulée sur 48 semaines et les patients ont été suivis jusqu'à la 24ème semaine après l'arrêt du traitement.

Résultats :

Une seule dose de 100 mg chez les patients de génotype 1 a suffit pour faire baisser l'ARN du VHC de 3,6 log en moyenne après 144 heures.

Si aucune RVR n'est constatée à la semaine 12, ce qui signifie une diminution supérieure à 2 log décimaux par rapport au taux d'ARN de base du patient, le patient est sorti de l'étude et son traitement interrompu.

15 patients ont abandonné l'étude avant la fin, répartis de la façon suivante :

- 5 patients dans le groupe 1 : 2 par manque d'efficacité de la thérapie, 1 pour effet indésirable, 1 ne correspondait plus aux critères d'inclusion et le dernier pour perte de suivi

- 1 patient dans le groupe 2 pour effet indésirable.

- 4 patients dans le groupe 3 tous pour effet indésirable.

- 5 patients dans le groupe placebo : 2 par manque d'efficacité, 2 pour effet indésirable et 1 par perte de suivi.

Les patients inclus dans l'étude été en majorité des hommes, blancs, de génotype 1a, avec une moyenne d'âge de 51 ans, un taux d'ARN moyen de 6.5 log décimaux au début de l'étude, un IMC moyen de 30 kg/m².

25 patients sur 26 soit 96 % des patients sous Daclatasvir ayant obtenu une RVS à la semaine 12, ont maintenu cette RVS la semaine 24. Le 26ème patient a interrompu le traitement en cours suite à l'apparition d'effets indésirables.

	3mg Daclatasvir	10 mg Daclatasvir	60 mg Daclatasvir	Placebo
RVR semaine4	5/12 soit 42%	11/12 soit 92%	10/12 soit 83%	1/12 soit 8%
eRVR sem 4 et 12	5/12 soit 42%	10/12 soit 83%	9/10 soit 75%	1/12 soit 8%
RVS sem 24	5/12 soit 42%	10/12 soit 83%	10/12 soit 83%	3/12 soit 25%
Echec virologique	7/12 soit 58%	2/12 soit 17%	2/12 soit 17%	9/12 soit 75%

Diminution de l'ARN insuffisante sem 12	0	0	0	2/12 soit 17%
ARN détectable à la fin du traitement	3/12 soit 25%	1/12 soit 8%	0	2/12 soit 17%
Echappement virologique	2/12 soit 17%	0	1/12 soit 8%	0
Rechute post traitement.	2/12 soit 17%	1/12 soit 8%	1/12 soit 8%	5/12 soit 42%

Tableau 16 : Réponse virologique durant l'étude phase IIa du Daclatasvir

Concernant les génotypes :

Dans le groupe 1 : 3 patients sur 8 génotype 1a ont eu une RVS à S24 et 2 sur 4 de génotype 1b.

Dans le groupe 2 : 7 patients sur 8 génotype 1a ont eu une RVS à S24 et 3 sur 4 de génotype 1b.

Dans le groupe 3 : 7 patients sur 9 génotype 1a ont eu une RVS à S24 et 3 sur 3 de génotype 1b.

	3mg Daclatasvir	10 mg Daclatasvir	60 mg Daclatasvir	Placebo
Fatigue	58%	50%	50%	75%
Anémie	25%	42%	50%	42%
Insomnie	33%	33%	42%	50%
Nausées	42%	33%	33%	50%
Perte d'appétit	25%	17%	33%	25%
Prurit	25%	42%	33%	25%
Vomissements	17%	8%	33%	0%
Céphalées	58%	75%	25%	25%
Irritabilité	50%	25%	25%	17%
Alopécie	8%	33%	25%	17%

Syndrome pseudo grippal	50%	25%	17%	33%
Neutropénie	25%	33%	17%	42%
Rash	33%	33%	17%	25%
toux	17%	42%	8%	25%

Tableau 17 : Principaux effets indésirables retrouvés dans l'étude phase Iia du Daclatasvir

Les patients qui appartenaient aux 3 groupes contenant du Daclatasvir ont obtenu des taux d'eRVR (semaines 4 et 12) plus importants que dans le groupe placebo. Toutefois le nombre de patients était faible par groupe ce qui peut expliquer un taux de RVS bas dans le groupe placebo : 25% contre 45% en général pour les patients traités par bithérapie classique.

La plupart des patients avec une RVS en semaine 12 ont une RVS en semaine 24, tout comme en bithérapie. La théorie selon laquelle plus la réponse est rapide, plus on a de chances qu'elle soit maintenue dans le temps, semble pouvoir s'étendre à la trithérapie par Daclatasvir.

Concernant les effets secondaires de la trithérapie, on note qu'ils sont similaires à ceux de la bithérapie classique. Il n'y a pas d'effets indésirables supplémentaires attribuables au Daclatasvir.

Les effets indésirables ont entrainé un abandon du traitement pour un patient dans le groupe 1, un dans le groupe 2, 4 dans le groupe 3 et 2 dans le groupe placebo.

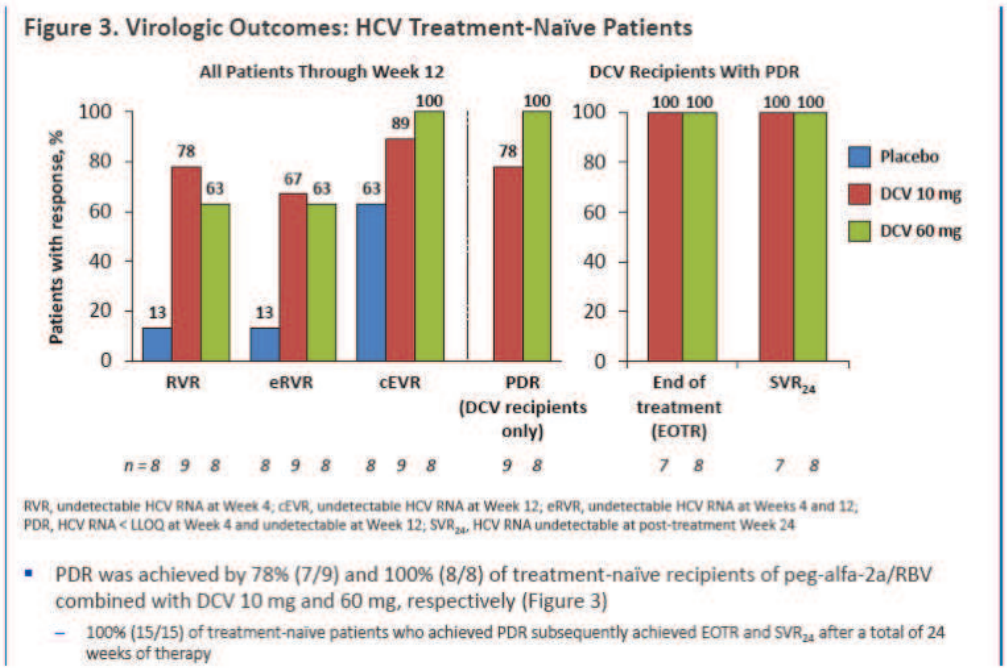


Figure 42: Réponse virologique sous Daclatasvir [109]

Conclusion :

Dans cette étude, le Daclatasvir s'est révélé être un puissant inhibiteur du NS5A. Il augmente considérablement l'activité antivirale de l'association IFN peg et RBV. En règle générale, cette bithérapie classique donne un taux de RVS de 45 % chez des patients de génotype 1 naïfs. Avec le bocéprévir ou le télaprévir en supplément, on peut atteindre des taux de RVS de 68 à 75 % toutefois avec la nécessité de trois prises de médicament réparties dans la journée et la survenue de nombreux effets indésirables en particulier cutanés et anémie. La tolérance et l'observance du traitement sont donc diminuées.

Le nombre de patients constituants le panel d'échantillons étant petit pour cette étude, cela ne permet pas de conclure à une corrélation entre les échecs virologiques constatés et le génotype IL28B, la race ou encore l'IMC. Il a été noté que le patient en échappement virologique dans le groupe 3 refusait de prendre le traitement à cette posologie.

Les limites de cette étude sont :

La taille réduite de l'échantillon, l'absence de données complètes sur le génotype IL28B, et l'exclusion des patients atteints de cirrhose connus pour être de moins bons répondeurs. L'efficacité

du Daclatasvir chez les patients cirrhotiques est en cours d'évaluation. Le Daclatasvir est aussi à l'essai sans IFN peg pour améliorer la tolérance et la compliance, ce qui minimise le risque de résistance.

L'étude COMMAND-2 (AI444-011) : [110]

Cet essai clinique de phase II b consiste comme la précédente en l'administration de Daclatasvir combiné à l'IFN peg α2a et la RBV pendant 12 semaines chez des patients de génotype 1 répondeurs nuls ou partiels à un précédent traitement par bithérapie classique. L'étude est réalisée en double aveugle pour évaluer l'efficacité et l'innocuité du Daclatasvir

265 répondeurs nuls ont été randomisés en 2 groupes pour cet essai :

- Le groupe 1 a reçu 20 mg par jour de Daclatasvir associé à l'IFN peg et la RBV.
- Le groupe 2 a reçu 60 mg par jour de Daclatasvir associé à l'IFN peg et la RBV.

154 répondeurs partiels ont été randomisés en 3 groupes :

- Le groupe 3 a reçu 20 mg par jour de Daclatasvir associé à l'IFN peg et la la RBV.
- Le groupe 4 a reçu 60 mg par jour de Daclatasvir associé à l'IFN peg et la RBV.
- Le groupe 5 a reçu un placebo associé à l'IFN peg et la RBV.

La durée de ce protocole s'étend sur 24 semaines pour tous les groupes. Une nouvelle randomisation à la fin de cette 24ème semaine détermine la durée totale du traitement sur la base des premières réponses observées.

Résultats :

	Répondeurs nuls		**Répondeurs partiels**		
	Daclatasvir 20 mg N=133	Daclatasvir 60 mg N=132	Daclatasvir 20 mg N=70	Daclatasvir 60 mg N=67	Placebo N=17
Diminution moy de l'ARN	-4.1 / -4.6	-4.5 / -4.6	-4.5 / -4.9	-4.9 / -5.1	-1.1 / -2.9

en log à S4 et S12					
ARN indétectable à S4	21.8%	20.5%	25.7%	38.8%	0%
ARN indétectable à S12	30.1%	34.1%	44.3%	56.7%	0%

Tableau 18 : Résultats de l'étude COMMAND-2

17.4% des patients de l'étude présentaient une cirrhose, 92.6 % possédaient un génotype IL28B non CC. A la semaine12, un taux d'ARN indétectable à été noté pour 30% des patients sous Daclatasvir 20mg et 34% des patients sous Daclatasvir 60 mg pour les répondeurs nuls. Chez les répondeurs partiels les pourcentages se sont élevés à 44% pour le groupe à 20mg et 57% pour le groupe à 60 mg.

Quelques interruptions de traitement sont survenues : dans les groupes Daclatasvir 20mg le taux d'abandon est de 5.9% (12 patients sur 203), dans le groupe Daclatasvir 60 mg on note 5% d'abandons (10 patients sur 199) et dans le groupe placebo 17.6% d'abandons soit 3 patients sur 17. Parmi eux, on précise que la responsabilité de l'abandon est imputable à la survenue d'effets indésirables (3% soit 6 patients sur 203 (Daclatasvir 20mg), 5% soit 10 patients sur 199 (Daclatasvir 60 mg) et 17.6% soit 3 patients sur 17 (placebo)).

Conclusion : après 12 semaines de traitement, l'administration de Daclatasvir 20 ou 60 mg donne de plus hauts taux de réponse virologique que la bithérapie classique chez les répondeurs nuls et partiels. Le Daclatasvir semble bien toléré avec un profil d'effets indésirables comparable à l'IFN peg et la RBV associés.

Perspective thérapeutique chez l'enfant : [111]

Le traitement des enfants atteints d'hépatite C chronique est très controversé mais les études précédentes concernant le Daclatasvir montrent une bonne tolérance et les effets favorables de son association avec l'IFN peg et la RBV encouragent les essais cliniques chez l'enfant.

Un essai clinique de phase I est une condition préalable à l'étude de phase II. Une étude est en cours : il s'agit d'une étude multicentrique, randomisée en double aveugle à doses croissantes de Daclatasvir contre placebo.

48 enfants, âgés de 6 à 17 ans ont été inclus dans cette étude, tous atteints du génotype 1 du virus. Les 48 enfants ont été répartis de façon aléatoire en 4 groupes :

- groupe 1 : les patients de ce groupe reçoivent 3 mg de Daclatasvir.

- groupe 2 : les patients de ce groupe reçoivent 10 mg de Daclatasvir.

- groupe 3 : les patients de ce groupe reçoivent 30 mg de Daclatasvir.

- groupe 4 : les patients de ce groupe reçoivent un placebo.

Le Daclatasvir ou le placebo sont administrés à raison d'une prise par jour par voie orale. La durée du traitement préconisé pour cette étude est de 48 mois.

Les 48 patients reçoivent en plus une injection hebdomadaire de 60mg/m² d'IFN peg α2a et 15 mg/kg par jour de RBV par voie orale.

Cette étude devrait permettre l'identification des effets indésirables associés à des doses croissantes et mesurer l'efficacité du Daclatasvir chez les enfants évalués par le taux de réponse virologique à différents moments de l'étude.

Les résultats ne sont pas encore disponibles.

Etude sur l'échappement virologique des patients génotype 1 traités par Daclatasvir associé à la RBV et IFN peg α2a et α2b. [112]

Certains patients non répondeurs à une précédente bithérapie classique ont eu une réponse virologique peu intense lors les essais de phase IIa au Japon. A partir de ce constat, cette étude recherche l'impact des polymorphismes du génotype IL 28B et de l'émergence de variants résistants sur la réponse virologique obtenue.

L'étude a été réalisée sur des échantillons de plasma de 36 patients de génotype 1b ayant reçu 60mg par jour de Daclatasvir en une prise journalière associée à la RBV et l'IFN peg α2a ou α2b. Les échantillons ont été recueillis en début de traitement et à différents moments du protocole où l'ARN

était supérieur ou égal à 1000UI/mL. L'ARN a été isolé puis les variantes analysées. Enfin les chercheurs ont déterminé la sensibilité à l'inhibition par Daclatasvir, par rapport aux souches de référence.

Résultats :

Un polymorphisme associé à une résistance a été détecté chez 26 patients sur 36 dont 11 naïfs et 15 non répondeurs. Parmi eux, 1 patient naïf et 8 patients non répondeurs ont eu un échec de leur traitement. En analysant plus en détail, on constate que 2 de ces patients avaient reçu l'IFN peg α2a, les 7 autres ayant reçu l'IFN peg α2b. 8 patients en échec sur les 9 présentaient un génotype IL 28B non CC contre 8 patients sur 17 du groupe répondeurs.

Deux échecs se sont produits chez des patients présentant un polymorphisme de base qui réduit la sensibilité au Daclatasvir : Y93H qui entraine une résistance 24 fois supérieure à la valeur de référence et L31V qui entraine une résistance 31 fois supérieure. Malgré cela 2 patients avec un polymorphisme Y93H, l'un naïf, l'autre non répondeur, ont obtenu une RVS. L'émergence de variants de résistance a été détectée au cours des échecs thérapeutiques : dans 7 cas sur 9, il s'agissait du L31V/M et de l'Y93H.

Conclusion :

Quelque soit le polymorphisme de base, la charge virale ou l'IL28B, il n'y a pas de différences importantes sur le taux de RVS chez les patients recevant Daclatasvir avec l'IFN peg et la RBV. Les différences observées entre les deux IFN peg montrent qu'ils sont peu susceptibles d'avoir un impact sur la sélection de résistance car les variants émergeants sont similaires dans les deux combinaisons.

Etude sur le BMS 791325 : [113]

Le BMS 791325 est un inhibiteur puissant et sélectif non nucléosidique de la polymérase NS5B actif in vitro contre le génotype 1 du virus. Après une dose unique de 300 mg de BMS 791325, il a été observé une diminution de 2.5 log décimaux 24 heures post administration.

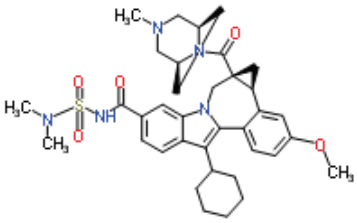


Figure 43: Formule chimique du BMS 791325 [114]

Dans une étude de phase IIa, le BMS 791325 est administré conjointement avec l'IFN peg α et la RBV chez des patients naïfs. Une forte activité antivirale a été observée.

Les variants résistants émergeants ont été analysés à partir d'échantillons de plasma de 39 patients du génotype 1 (31 de génotype 1a et 8 de génotype 1b).

Les patients de l'étude ont été randomisés de la façon suivante :

- groupe 1 : les patients ont reçu le BMS 791325 dosé à 75 mg réparti en 2 prises par jour. N=13.

- groupe 2 : les patients ont reçu le BMS 791325 dosé à 150 mg réparti en 2 prises par jour N =13.

- groupe 3 : les patients ont reçu un placebo N=13.

Tous les patients ont reçu, en combinaison avec le protocole spécifique à leur groupe, l'association IFN peg et RBV.

La sensibilité des variants a été observée et comparée à celle des souches de référence.

Résultats :

La préexistence du polymorphisme NS5B chez 2 patients sous placebo et 6 sous BMS 791325 est associée à des résistances. Six résistances ont été retrouvées chez des patients de génotype 1a : L392I/L, A421V, V494I, A499T et deux résistances ont été retrouvées chez des patients de génotype 1b : A421V et V499A.

26 patients ont été traités par le BMS 791325 dont 20 du génotype 1 a et 6 du génotype 1b. Parmi eux 3 ont eu un rebond virologique ; les 3 patients possédaient un génotype 1a du virus et entraient dans le groupe 150 mg de l'étude. Un patient sur les 3 avait une variante résistante préexistante qui n'a plus été détectée par la suite du traitement.

Conclusion :

Des variantes résistantes ont été détectées chez tous les patients avec un rebond virologique pendant le traitement par trithérapie. Il n'a pas été observé de rebond dans le groupe où le BMS 791325 était administré à raison de 75 mg par jour. Le BMS 791325 est un candidat prometteur pour une action antivirale directe en polythérapie.

3.2.3.6 Inhibiteurs de cyclophilines

La cyclophiline A semble jouer un rôle dans la multiplication du virus par un mécanisme d'interaction lors de la réplication de celui-ci. La cyclophiline A est impliquée dans l'isomérisation cis/trans des domaines 2 et 3 de la protéine NS5A, stimulant l'activité de liaison à l'ARN.

L'Alisporivir (DEB 025) du laboratoire Novartis est un analogue de la cyclosporine A dépourvu d'activité immunosuppressive mais qui présente une activité antivirale pangénotypique et puissante avec un faible profil de résistance. Il perturbe l'interaction de la cyclophiline avec la protéine NS5A.

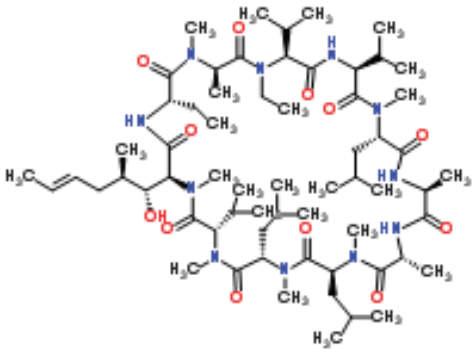


Figure 44: Formule chimique de l'aliposrivir [115]

En étude de phase IIb, chez des patients de génotype 1, cette molécule a montré l'obtention d'un taux de RVS plus élevé en trithérapie que dans le groupe témoin et aucun phénomène de résistance n'a été mis en évidence.

Des essais ont été réalisés avec l'administration d'Alisporivir avec de la RBV mais sans IFN peg. Ils montrent que cette combinaison guérit près de 80 des génotypes.

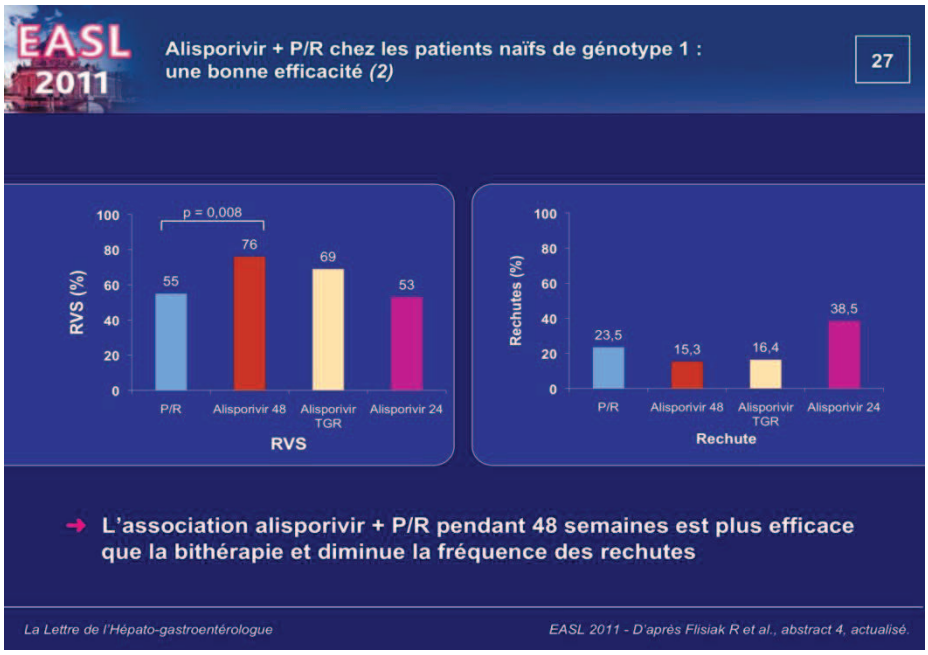


Figure 45: Taux de RVS et rechute chez patients naïfs de génotype1 sous aliposrivir et bithérapie pégylée [116]

Le bras alisporivir 48 a montré une efficacité supérieure au bras contrôle (augmentation de la réponse et diminution du taux de rechute aboutissant à une amélioration d'environ 20 % de la RVS). Cette réponse n'était pas influencée par le génotype de l'IL-28 B. La RVR était, comme dans le bras contrôle, prédictive d'une efficacité prolongée.

En revanche, il n'y avait pas de gain significatif par rapport au groupe contrôle en termes de RVS dans les groupes alisporivir TGR et alisporivir 24.

Des cas de pancréatites mortelles chez quelques patients ont été observés dans les études de phase III.

Le SCY 465 et le SCY 635 du laboratoire Scynexis ainsi que le NIM 811 du laboratoire Novartis sont eux aussi en cours de développement.

Conclusion sur les inhibiteurs non nucléosidiques de l'ARN polymérase:

Parmi ce grand ensemble de molécules, sont à retenir plus particulièrement le filibuvir et le tegobuvir comme inhibiteurs non nucléosidiques NS5B pour leur puissante activité chez les patients de génotype 1 naïfs de traitement et pour leur intérêt dans des associations avec d'autres antiviraux.

Est également à retenir pour sa puissante activité le Daclatasvir. Cet inhibiteur non nucléosidique NS5A a démontré une activité pangénotypique et une activité exceptionnelle en monothérapie chez les patients de génotype 1 avec une pharmacocinétique très avantageuse permettant une administration journalière. Chez les patients de génotype 1a naïfs, une seule dose de 100 mg suffit pour faire diminuer l'ARN viral de 3.6 log. Que la dose administrée soit de 10 ou de 60 mg, le taux de RVS obtenu est de 83% (contre 45% avec bithérapie classique et 68 à 75% avec les trithérapies par Bocéprévir ou Télaprévir) et une réponse virologique à S12 de 100%

L'avenir des inhibiteurs de cyclophiline et en particulier de l'alisporivir est peut être moins proche mais cette molécule est tout de même très intéressante. Les taux de RVS obtenus chez le patients de génotype 1 après 48 semaines de traitement sont de 76%, on note une action antivirale sur les génotypes 2 et 3 et surtout une possibilité de traitement sans interféron d'après une étude où les taux de réponse virale étaient compris entre 90 et 95% à S12 selon la dose administrée (soit 600 mg+ RBV, soit 800mg +RBV, soit 1000 mg sans RBV). Bien que cette étude ait été stoppée avant la fin, ces premiers résultats montrent que cette molécule ne doit pas être abandonnée.

3.2.4 Autres pistes de développement [117]

3.2.4.1 Inhibiteurs de la protéine P7

Les étapes tardives du cycle de vie du VHC semblent être des cibles intéressantes pour le développement de nouvelles classes d'antiviraux.

En effet les chercheurs ne disposent que depuis peu d'un système de reproduction in vitro du cycle de vie du virus, leur permettant d'étudier cette partie du cycle encore mal comprise jusque là.

La protéine P7 semble être une protéine indispensable pour l'infectiosité du virus chez le chimpanzé. Elle est nécessaire à l'assemblage des particules du VHC in vitro du fait de la présence de ses canaux cationiques.

Plusieurs inhibiteurs de P7 sont à l'étude dont l'amantadine et la rimantadine. Ils visent l'activité des canaux ioniques mais ne seraient pas valables pour tous les génotypes. De plus, P7 présente un haut degré de variabilité.

Le BIT 225 du laboratoire Biotron, inhibiteur de P7 associé à la RBV et l'IFN peg présente de bons résultats. Trois mois après l'arrêt de la thérapie, 87% des patients présentent un ARN indétectable.

Le BIT 225 ciblant les dernières étapes du cycle de vie du virus permettrait d'obtenir un profil de résistance différent des inhibiteurs NS3, NS5B et NS5A.

3.2.4.2 Inhibiteurs d'assemblage

Autre cible de recherche : inhiber l'assemblage de nouvelles capsides du virus.

La 25-hydroxyvitamine D inhibe la production de particules mais le mécanisme d'action est mal connu et sa puissance antivirale relativement faible.

Des inhibiteurs d'assemblage ont été testés in vitro : le SL 209 et le SL 201. Ils ont montré une activité antivirale.

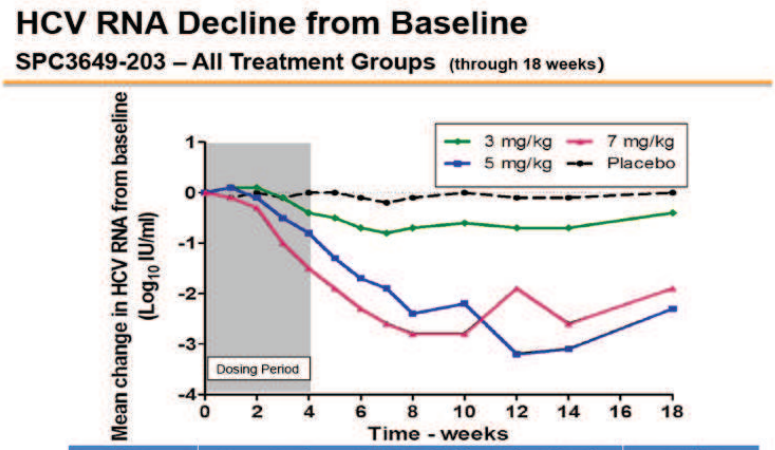
De nombreuses études montrent que les protéines du VHC interagissent au cours de la réplication et de l'assemblage des particules. La régulation temporelle et spatiale de ces interactions peut modifier l'équilibre à chaque étape du cycle de vie du virus.

Ainsi, perturber l'interaction entre les protéines virales est une piste très intéressante pour le développement d'une nouvelle classe d'antiviraux.

3.2.4.3 Inhibiteurs du micro ARN mir122

Le Miravirsen (SPC 3649) du laboratoire Santaris Pharma est un acide nucléique qui inhibe l'activité de mir 122, un micro ARN requis pour la traduction de l'ARN du VHC.

L'avantage de cette molécule est que mir 122 est spécifique du foie et vise des séquences conservées chez tous les génotypes du VHC. Lors des essais de phase II, aucune émergence de mutation résistante ne s'est révélée.



Dose Group	Mean Maximum HCV RNA decline IU/mL (SEM) [without SOC]	p value MIR vs placebo
placebo	-0.5 (0.3)	-
3 mg/Kg	-1.2 (0.6)	0.013
5 mg/Kg	-2.9 (1.7)	0.003
7 mg/Kg	-3.0 (1.6)	0.002

Figure 46: Evolution de l'ARN du VHC en fonction des doses de miravirsen [118]

Des résultats en association avec d'autres classes d'antiviraux semblent très prometteurs.

3.2.4.4 Inhibiteurs d'entrée

Une cible potentielle est celle d'intervenir lors de l'entrée du virus dans la cellule via l'interaction avec les protéines de surface responsables de la liaison du virus à la cellule. La tetraspanines CD 81, la claudine 1, 6 et 9 et l'occludine sont nécessaires à l'entrée du virus dans la cellule hôte.

Le SRB1 joue un rôle important dans la transmission du virus de cellule à cellule. Ce moyen de propagation semble pouvoir être bloqué par les anticorps ou une petite molécule comme l'ITX 5061 (iTherX), un nouveau médicament prometteur en phase Iia.

Le BJ 486K, un flavonoïde d'origine végétal a montré, in vitro, une perturbation de l'entrée du VHC par un mécanisme d'action différent de l'inhibition de SRB1.

Nombreux autres facteurs d'entrée existent et des molécules ciblant chacun d'eux sont à l'étude :

- l'erlotinib, inhibiteur de l'EGFr.

- le dasatinib, inhibiteur de l'Eph2A.

- l'ézétimibe, inhibiteur NPC1L1.

Ces molécules déjà commercialisées pour d'autres pathologies ont montré une efficacité in vitro contre le VHC.

D'après un article paru le 13 mars 2013 dans Cell Host & Microbe, une équipe de l'INSERM Strasbourg a démontré que le VHC transmet des signaux via l'EGFR. L'**EGFR** : **E**pidermal **G**rowth **F**actor **R**eceptor est le récepteur du facteur de croissance épidermal. Les signaux transmis permettent au VHC de pénétrer dans les hépatocytes. C'est plus précisément la protéine HRas qui permet l'assemblage des facteurs indispensables à l'entrée du virus.

Cette découverte pourrait bien faire de la protéine HRas, une cible thérapeutique potentielle contre le VHC et donc le fondement de nombreuses futures recherches scientifiques. [119]

3.2.4.5 Inhibiteurs de phosphokinase

La protéase NS5A active une phosphokinase en créant un environnement enrichi en phosphatidylinositol 4 phosphate (PI4P). La localisation de la PI4A est modifiée lors de l'infection elle est en moindre quantité dans la membrane plasmique mais augmentée dans le pool intracellulaire. Cet environnement est favorable à la réplication du VHC.

Ainsi, le laboratoire Astra Zeneca travaille sur l'AZD 2836 inhibiteur de la phosphokinase et par conséquent inhibiteur de la réplication du virus pour les génotypes 1 et 2. Ce composé a montré une faible biodisponibilité lors des essais cliniques.

Une autre approche serait de bloquer l'interaction entre la protéine NS5A et la phosphokinase.

3.2.4.6 Inhibiteur de libération

La libération du virus dépend de la voie des VLDL (Very Low Density Lipoproteine), de la diacylglycérol acyltransférase 1 (DGAT1) et d'une protéine de transfert microsomale des triglycérides (MTP). Les VLDL sont davantage connus pour une autre action : ce sont des lipoprotéines de très faible densité qui constituent une voie d'apport endogène des lipides dans l'organisme et par conséquent dans la synthèse du cholestérol.

Un inhibiteur de DGAT1 : le LCQ 908 a été mis au point par le laboratoire Novartis, étudié puis abandonné en phase II.

Des inhibiteurs de la MTP seraient une alternative intéressante car ils perturbent la production de particules du VHC in vitro.

3.2.4.7 L'interféron λ

L'interféron λ a montré des résultats prometteurs dès S12. Cette efficacité précoce apparait supérieure à celle de l'interféron pégylé α2a respectivement 55% de réponse virologique à S12 pour l'IFN λ contre 38 % avec l'IFN α2a. De plus, il a été observé une meilleure tolérance avec une baisse d'hémoglobine moins marqué ainsi qu'une neutropénie et une thrombopénie moins importantes. Les perturbations hématologiques étant réduites, on peut supposer que cela réduirait aussi les diminutions de doses liées aux effets indésirables et par conséquent favoriserait les chances de réussite du traitement.

Conclusion sur les autres pistes de développement:

Toutes ces autres pistes de développement citées, bien qu'elles soient intéressantes constituent des hypothèses beaucoup moins avancées et font l'objet de moins d'attention que les précédentes classes de nouveaux antiviraux directs évoqués. Elles peuvent néanmoins être des pistes de recherche secondaires lorsque plusieurs antipolymérases ou antiprotéases de deuxième génération seront commercialisés.

3.2.5 Associations de molécules possibles

Pour limiter l'apparition des résistances, il est possible d'associer l'IFN peg et la RBV à un inhibiteur nucléosidique ou nucléotidique ou à un inhibiteur de cyclophiline en tri ou quadruple thérapie.

Les inhibiteurs à activité puissante peuvent être administrés sans IFN ou sans RBV. En revanche l'association de deux molécules à faible niveau de résistance est sans intérêt car cela n'augmente pas leur niveau de résistance.

L'association RBV avec deux de ces molécules : le GS 9256 inhibiteur de protéase et le tegobuvir inhibiteurs non nucléosidique a été étudiée. Elle montre une bonne diminution du taux de virus circulants et une amélioration du profil de résistance.

Il en va de même pour l'association BI 201335 (inhibiteur de protéase) avec le BI 207127 (inhibiteur non nucléosidique)

Une étude pilote avec deux inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante : le PSI 7977 et le PSI 938 a montré une bonne efficacité de cette combinaison et aucune résistance n'a été observée.

Gilead a également mis en étude de phase II, une association de 3 classes d'antiviraux différents : un inhibiteur NS3, un inhibiteur NS5A et un inhibiteur NS5B administrés avec de la RBV. Le taux de RVS obtenu est de 100 %.

Traitement antiviraux en combinaison pour des essais thérapeutiques de phase II PI : inhibiteur protéine NS3 ; NS5A In: NS5A inhibiteur; Nuc: Nucléoside NS5B polymère inhibiteur; NNI: Non-nucléoside NS5B polymère inhibiteur. Gt : génotype ; N/A : Non viable			
Laboratoire(s) :	**Molécules :**	**Nom d'étude :**	**Remarque :**
Bristoll Myers Squibb+ Gilead	**Daclatasvir**/BMS-790052 (NS5A In) + **GS-7977** (Nuc)+/_RBV	Al444-040	PI/ sans Peg-IFN/RBV. Tout par voix orale. Très bonne efficacité. SVR 4 semaines après le traitement : 100% (génotype 1),>90%(génotype 2/3)
Abbott	**Ritonavir**-boosted **ABT-450** (PI) + **ABT-333** (NNI) + RBV	M12-746	SVR 12 semaines après traitement : 91%(patients naïfs), 47% (précédemment non répondeurs)
Abbott	**Ritonavir**-boosted **ABT-450** (PI) + **ABT-072** (NNI) + RBV	M12-267	SVR 24 semaines après : 91% des patients ayant le génotype favorable CC IL 28
Bristoll Myers Squibb	**Daclatasvir**/BMS-790052 (NS5A In) + **Asunaprevir**/BMS-650032 (PI)	Al447-017	sans Peg-IFN/RBV. Tout par voix orale. SVR 24 semaines après le traitement : 77% pour les patients non répondeurs ou non éligible ou intolérant au peg IFN et rbv
Boehringer Ingelheim	**BI 201335** (PI) + **BI 207127** (NNI) + RBV	SOUND C2	Thérapie sans IFN. RBV augmente le taux de SVR. Fonctionne bien avec les patients cirrhotiques.

Roche	**Ritonavir**-boosted **Danoprevir**/RG7227/ITMN-191 (PI) + **Mericitabine**/RG7128 (Nuc)+/_RBV	INFORM-SVR	Efficacité dépend du génotype. RBV limite la percée virale
Vertex	**Incivek/Telaprevir**/VX-950 (PI) + **VX-222** (NNI)	ZENITH	SVR 12 semaines après traitement : 83 % dans le bras Incivek/VX 222/ RBV
Gilead	GS-9256 (PI) + Tegobuvir/GS-9190 (NNI)+/_Peg-IFN+/_RBV	GS-US-196-0123	Besoin de IFn peg et RBV pour une bonne efficacité
Gilead	**GS-5885** (NS5A In) + **GS-9451** (PI) + **Tegobuvir**/GS-9190 (NNI) + RBV	NCT01353248	Première combinaison de 3 classes d'antiviraux différents. SVR 12 semaines après traitement : 100% pour la dose la plus élevée et sur la plus longue durée.
Janssen + Bristoll Myers Squibb	**Simeprevir**/TMC435 (PI) + **Daclatasvir**/BMS-790052 (NS5A In)	NCT01628692	Pas de données
Janssen + Bristol Myers Squibb	**Simeprevir**/TMC435 (PI) + **BMS-986094**/INX-189 (Nuc	N/A	Pas de données
Merck + Roche	**Victrelis**/Boceprevir/SCH 503034 (PI) + **Mericitabine**/RG7128 (Nuc) + Peg-IFN/RBV	NCT01482403	Pas de données

Tableau 19 : Les différentes combinaisons de molécules à l'étude.

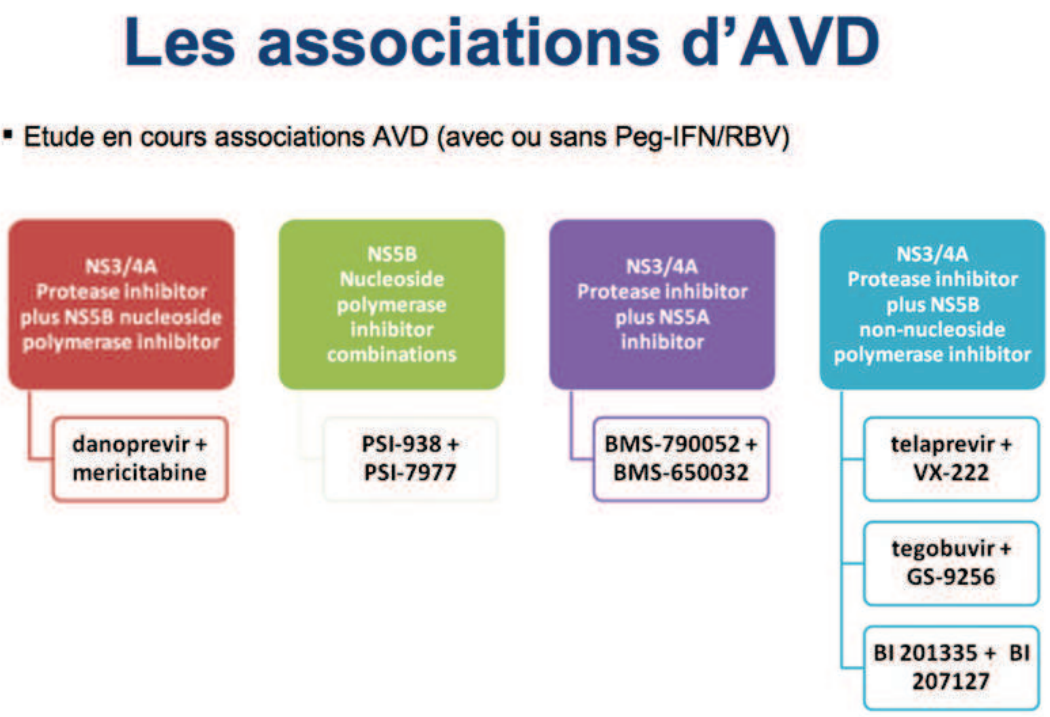


Figure 47: Exemples d'associations d'antiviraux en développement [120]

Danoprévir et méricitabine : association d'un inhibiteur NS3/4A avec un inhibiteur nucléosidique de polymérase NS5B, avec ou sans administration conjointe de RBV chez des patients naïfs de génotype 1 donne des taux de RVS12 de 70%, ces résultats sont très encourageants notamment pour les patients de génotypes 1b car la tolérance de cette association semble très bonne.

PSI-7977 (sofosbuvir) + RBV : le sofosbuvir administré pendant 12 semaines avec de la RBV donne un taux de réponse de 100% chez les patients de génotype 2 et 3, de 88 % chez les patients naïfs de génotype 1 et de 80% chez les patients non répondeurs de génotype 1.

BMS-790052 + BMS-650032 : cette association d'un inhibiteur de protéase NS3/4A et d'un inhibiteur NS5A en quadrithérapie avec de l'IFN peg et de la RBV donne un taux de réponse virologique de 100% à la fin du traitement (semaine 24) mais cette étude n'a été menée que sur un nombre très réduit de patients (10 patients).

Cette association du Daclatasvir avec l'asunaprévir a été testée chez des patients de génotype 1b, répondeurs nuls, intolérants ou inéligibles à une bithérapie pégylée. La réponse virologique obtenue est exceptionnelle puisqu'en fin de traitement à S24 on relève 91% de réponses chez les répondeurs

nuls et 86% chez les intolérants. Les taux de RVS 24 semaines après sont tous aussi stupéfiantes avec 91% de RVS chez les répondeurs nuls et 64% chez les intolérants.

Télaprévir + VX-222 : en associant le télaprévir avec cet inhibiteur non nucléosidique NS5B, on obtient un ARN indétectable à S12 pour 90% des patients.

Tégobuvir + GS-9256 : cette combinaison provoque une baisse de la charge virale au bout de 28 jours de 4.1 log UI/mL en bithérapie et de 5.7 log UI/mL en quadrithérapie.

3.2.5.1 L'étude Inform-1

L'étude INFORM-1 montre que l'association méricitabine (RG7128) et danoprevir (RG7227) est intéressante. Même si elle n'est pas synergique, on observe une addition des effets des deux molécules sur le génotype 1 en seulement 14 jours. Les taux de RVS sont supérieurs à ceux de l'association IFN peg et RBV. En 14 jours de traitement on note une baisse de l'ARN du VHC de 4,8 à 5,2 log.

Le taux de réponse est de 100% chez les patients naïfs auxquels on administre 1000 mg de méricitabine et 900 mg de danoprévir.

100% des patients ont une RVR à la semaine 4. Au vu de la réponse virologique rapide obtenue le traitement peut être écourté à 24 semaines.

3.2.5.2 Daclatasvir et GS7977 (sofosbuvir)[121] et [122]

Les laboratoires Gilead et Bristol Myers Squibb ont associé deux de leurs molécules : le Daclatasvir (BMS-790052) et le GS 7977 pour élaborer une thérapie entièrement voie orale. Les premiers résultats montrent un taux de RVS de 100% 4 semaines après l'arrêt du traitement chez les patients de génotype 1.

L'étude n°AI-444040 associe cette puissante combinaison antivirale par voie orale composée du Daclatasvir, inhibiteur nucléotidique analogue du NS5A dosé à 60 mg une fois par jour avec le GS-7977 inhibiteur NS5B à 400 mg par jour avec ou sans RBV. L'essai concerne des patients de génotype 1, 2 ou 3.

44 patients non cirrhotiques de génotype 1 ont participé à cette étude et 44 patients de génotype 2 ou 3. Ce panel de patients a été randomisé au hasard en 3 groupes aux protocoles différents:

- groupe 1 : administration pendant les 7 premiers jours de GS-7977 seul puis en combinaison avec le Daclatasvir les 23 semaines suivantes.

- groupe 2 : administration conjointe de Daclatasvir et GS-7977 pendant les 24 semaines.

- groupe 3 : administration en trithérapie : Daclatasvir, GS-7977 et RBV pendant 24 semaines.

Les participants a l'étude ont en moyenne 53 ans, 50% d'hommes, 50% de femmes et une charge virale moyenne au départ de 4 millions d'UI/mL.

Les résultats sont évalués par l'obtention d'un ARN indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Résultats :

	GS-7977 7jours puis GS-7977 et Daclatasvir		**GS-7977 et Daclatasvir 24 semaines**		**GS-7977, Daclatasvir et RBV 24 semaines**	
	Génotype1 (N=15)	Génotype 2/3 (N=16)	Génotype 1 (N=14)	Génotype 2/3 (N=14)	Génotype 1 (N=15)	Génotype 2/3 (N=14)
ARN à S4 <25UI/mL	100%	100%	100%	100%	100%	100%
ARN à S4 Indétectable	86.7%	87.5%	92.9%	78.6%	73.3%	64.3%
ARN à S12 <25UI/mL	100%	87.5%	92.9%	92.9%	100%	92.9%
ARN à S12 indétectable	100%	87.5%	92.9%	92.9%	100%	85.7%

Tableau 20 : Résultats de l'étude Daclatasvir/GS-7977/RBV

Dans le génotype 1 : 73 % de patients 1a et 27% de patients 1b.

Dans le génotype 2/3 : 59% des patients sont du génotype 2et 41% des patients sont du génotype 3.

Les taux d'ARN ont chuté plus rapidement dans les groupes où les patients recevaient directement un traitement combiné. La suppression virale est comparable dans les groupes 2 et 3.

Après 4 semaines de traitement on obtient un taux d'ARN indétectable de 100% chez les patients de génotype 1 et de 91% chez les patients de génotype 2 et 3.

Un patient appartenant au génotype 3 a fait une rechute.

L'inclusion de la RBV n'a pas fait augmenter la réponse virologique.

Les effets indésirables les plus fréquents (>25 %) sont la fatigue, les céphalées et les nausées. Des anomalies de grade3 et 4 ont été révélées ; élévation du taux de cholestérol, glycémie élevée, diminution de l'hémoglobine et baisse du taux de phosphore.

Conclusion : les résultats provisoires de cette étude de phase II montrent que l'association est globalement bien tolérée et les patients ont obtenu des taux élevés de réponse virologique précoce. L'activité virologique de la combinaison est puissante et à large couverture génotypique en une seule administration journalière.

3.2.5.3 Daclatasvir et Asunaprevir [123], [124] et [125]

Cette étude associe l'administration de Daclatasvir, inhibiteur hautement sélectif de la protéase NS5A (BMS-790052) avec l'Asunaprévir, inhibiteur de la protéase NS3 puissant et sélectif. Cette association est administrée à des patients de génotype 1b répondeurs nuls, non éligibles ou intolérants pour une bithérapie classique par IFN peg et RBV.

21 patients répondeurs nuls (c'est-à-dire ayant obtenu une diminution inférieure à 2 log décimaux après 12 semaines de traitement par IFN peg et RBV) constituent le groupe A de cette étude.

22 patients inéligibles pour des raisons médicales ou qui ont abandonné un traitement par IFN peg et RBV avant 12 semaines suite à l'apparition d'effets indésirables ont été inclus dans le groupe B.

Les deux groupes ont reçu 60 mg par jour de Daclatasvir en une prise journalière unique et 200mg par jour répartis en 2 administrations d'Asunaprévir (initialement 600 mg en 2 prises pour 10 patients sur les 21 du groupe A). Le schéma thérapeutique s'étend sur 24 semaines.

L'ajout d'IFN peg et de RBV est possible pour les patients du groupe A en échec virologique.

Résultats :

	Groupe A : patients répondeurs nuls (N=21)	Groupe B : patients inéligibles ou intolérants (N=22)
Homozygotes génotype IL28B CC	3/21-14.3%	16/22-72.7%
ARN indétectable S4 (RVR)	11/21-52.4%	19/22-86.4%
ARN indétectable S12 (eRVR)	19/21-90.5%	20/22-90.9%
ARN indétectable S24 (RVS)	18/21-85.7%	16/22-72.7%
ARN indétectable 12 semaines après le traitement	19/21-90.5%	14/22-63.6%

Tableau 21 : Résultats de l'étude Daclatasvir+ Asunaprévir

Le profil des participants est le suivant : 65% de femmes avec un âge moyen de 65 ans et une charge virale de base à 5 millions d'UI/mL en moyenne.

Les 43 patients de cette étude sont japonais, de génotype 1b. Le groupe B présente une majorité d'homozygotes IL28B CC 73% contre 14% dans le groupe A. Environ 90% des patients ont un ARN indétectable à la semaine 12 dans les 2 groupes.

Après 4 semaines de traitement, 70% des patients présentaient une charge virale inférieure à 15 UI/mL.

A la fin des 12 semaines de traitement, 88% des participants avaient un taux d'ARN indétectable. 24 semaines après l'arrêt du traitement 77% des patients ont conservé un ARN indétectable dont 91% des patients anciennement non répondeurs et 64% des patients intolérants.

Les effets indésirables recensés pour environ 27% des participants sont des céphalées, un écoulement nasal, des maux de gorge et une élévation des ALAT. Quelques cas de diarrhées ou de constipation selon les patients sont à noter.

7 patients ont arrêté le protocole prématurément : 1 en raison d'une absence d'efficacité, 3 à la suite de survenue d'effets indésirables, 2 à la demande des patients et 1 patient appartenant au groupe A par manque d'efficacité du traitement a nécessité l'addition d'IFN peg et RBV.

Un patient a présenté des effets indésirables graves avec une hyperbilirubinémie et une gastro entérite et 3 patients ont été fébriles.

Des variants résistants ont été identifiés. L'analyse des échantillons sanguins a révélée que dans la majorité des échecs de l'étude la concentration en médicament dans le sang était insuffisante et souvent associée à la présence d'une mutation résistante Y93H.

Conclusion : cette double thérapie par Daclatasvir et Asunaprévir constitue une alternative thérapeutique intéressante pour des patients intolérants ou peu sensibles à une bithérapie classique.

Un article, paru en mars 2013, annonce qu'une unité japonaise du groupe Bristol Myers procède à la phase finale des essais cliniques pour l'usage combiné de l'asunaprévir et le daclatasvir. La phase finale aussi appelée phase IV constitue un suivi à long terme après la mise sur le marché d'un produit notamment en ce qui concerne d'éventuelles survenues d'effets indésirables encore méconnus. Cette combinaison sans interféron devrait être sur le marché dès 2014.

3.2.5.4 ABT 450 et ABT 072 [126]

Le laboratoire Abbott a mis à l'étude deux de ces molécules en développement en combinaison.

Cette étude s'adressait à des patients atteints d'un VHC de génotype 1 IL28B CC, naïfs de traitement et non cirrhotiques. 11 patients ont participé à cette étude évaluant l'innocuité, la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antivirale de ces molécules.

Les patients ont été soumis au protocole suivant : ABT 450 boosté par de faibles doses de ritonavir à raison de 100 mg en une prise par jour, ABT 072 à 400 mg en une prise quotidienne et de la RBV entre 1000 et 1200 mg par jour selon le poids du patient répartis en deux prises dans la journée. Le protocole est réalisé sur une période de 12 semaines et un suivi des patients les 24 semaines suivantes. Cette combinaison ne comprend pas d'IFN.

L'ABT 450 est un puissant inhibiteur de la protéase NS3 et l'ABT 072 est un inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B.

Résultats :

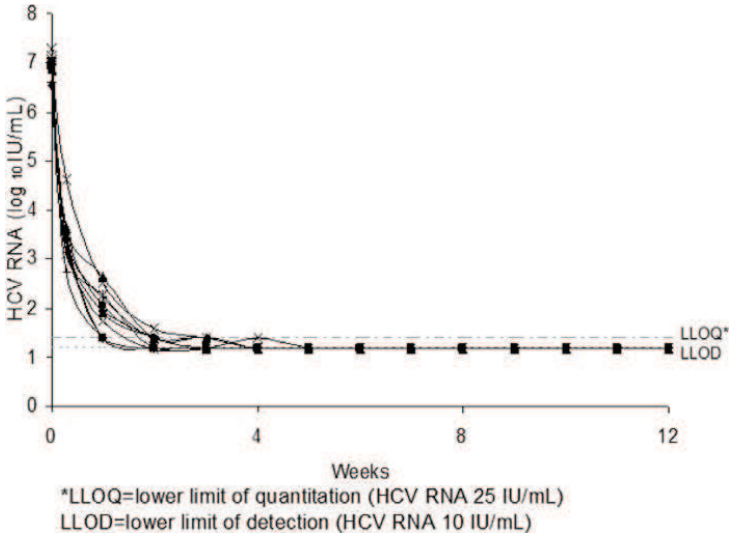


Figure 48: Evolution des taux d'ARN au fil des semaines lors de l'étude ABT450+ABT073+RBV [126]

Les patients de ce panel étaient en majorité des hommes, de race blanche, avec un âge moyen de 56 ans, un IMC moyen de 26.9kg/m², un ARN du VHC moyen au début du protocole de 6.9log décimaux UI/mL.

Les 11 sujets ont reçu le traitement jusqu'à la fin et ont été suivis les 24 semaines suivantes.

Il a été observé, une diminution rapide de l'ARN : tous les patients avaient un ARN du VHC inférieur à 25UI/mL à la semaine 3. Tous les sujets ont maintenu un taux inférieur à 25UI aux semaines 4 et 12 et tous avaient un ARN indétectable à la semaine 5 et à la fin du traitement.

Un seul patient a rechuté tandis que les 10 autres ont obtenu une RVS à la semaine 24, soit 91%. L'analyse des variants favorisants une rechute est en cours.

Aucun décès, ni effet indésirable grave, ni abandon prématuré ne sont à déclarer. La plupart des effets indésirables rapportés étaient d'intensité faible, les plus fréquemment cités ont été des céphalées, la fatigue, des nausées et une sécheresse cutanée.

Conclusion : Cette étude permet de dire que cette combinaison est bien tolérée et efficace avec un taux de RVS à la semaine 24 de 91%. Elle peut convenir à des patients intolérants à l'IFN. Pour le

moment cette combinaison n'a été testée que sur des patients non cirrhotiques, naïfs et de génotype 1.

3.2.5.5 ABT-072 ou ABT-333 combiné à l'IFN peg et la RBV [127]

Cette étude randomisée en double aveugle permet d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de deux inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B développés par Abbott : l'ABT-072 et l'ABT-333.

L'ABT-072 est administré à un premier groupe de patients à la posologie soit de 100, 300 ou 600 mg en une seule prise journalière pendant 3 jours suivi par une bithérapie classique.

L'ABT-333 est administré à un second groupe de patients à la posologie soit de 400 ou 800 mg administré en 2 prises par jour pendant 3 jours suivi par une bithérapie classique.

Enfin le troisième groupe de patients a reçu un placebo pendant 3 jours puis une bithérapie classique IFN peg et RBV.

Il s'agit d'un IFN peg α2a utilisé dans cette étude à la posologie de 180 mg par semaine ; la RBV est dosée à 1000 ou 1200 mg par jour en fonction du poids du patient.

Après la 12ème semaine de traitement, tous les patients ont reçu IFN peg et la RBV seuls pendant 36 semaines puis suivis en post traitement pendant 24 semaines.

Les critères d'inclusion pour l'étude sont : un ARN viral > 100 000UI/mL au début du traitement, être infecté par un génotype 1 et ne pas être cirrhotique.

Résultats :

	Placebo+IFN peg/RBV	**ABT-072 + IFN peg/RBV**		**ABT-333 + IFN peg/RBV**		
	N=11	100mg N=8	300mg N=8	600mg N=7	400mg N=8	800mg N=8
ARN<25UI/mL	9%	38%	13%	43%	50%	50%

A S4						
ARN<25UI/mL	18%	75%	50%	86%	88%	63%
A S12						
ARN indétectable à la fin du traitment.	18%	63%	50%	86%	88%	75%
ARN indétec à RVS S12 ap ttt	**18%**	**50%**	**25%**	**86%**	**63%**	**63%**

Tableau 22 : Résultats de l'étude ABT-072 ou ABT-333 + IFN peg et RBV

50 patients ont été randomisés :

Le groupe 1 (ABT-072) compte 23 patients, le groupe 2 (ABT-333) compte 16 patients et le groupe 3 (placebo) compte 11 patients. L'âge moyen de l'échantillon est de 50 ans, avec un IMC moyen de 28.3kg/m², en majorité de sexe masculin et de génotype 1a.

Aucun effet indésirable sévère n'a été constaté avec l'ABT-072 et l'ABT-333 et aucune interruption de traitement due à des effets indésirables n'a été déclarée. Les effets indésirables observés sont globalement similaires au groupe placebo. L'ABT-072 et l'ABT-333 présentent des profils de tolérance semblables à celui de l'association IFN peg et RBV.

Les 3 jours d'ABT-072 suivis par IFN peg et RBV conduisent à un taux de RVS de 62% similaires à ceux obtenus avec l'ensemble des dosages de l'ABT-333 mais sont significativement plus élevés que ceux du groupe placebo suivis de l'IFN peg+RBV (18%).

Conclusion : les 2 composés étudiés ont fait preuve d'une puissante activité antivirale chez les sujets naïfs combinés à l'IFN peg et à la RBV et ont fait preuve d'une bonne tolérance.

Les taux de réponse sont similaires mais c'est l'ABT-333 à 400 mg réparti en 2 prises par jour qui a été retenu pour la poursuite des essais.

3.2.5.6 Trithérapie ABT450 avec faibles doses de Ritonavir associé soit à l'ABT 072 soit l'ABT 333 [128]

Une étude portant sur l'ABT 450, inhibiteur de protéase NS3/4A associé à de faibles doses de ritonavir a été réalisée. L'adjonction de ritonavir permet de maintenir des concentrations plasmatiques élevées d'ABT 450.

Cette association est complétée par l'ajout soit d'ABT 072 soit d'ABT 333 en fonction des différents groupes de l'étude. Ce sont deux inhibiteurs non nucléosidiques NS5B.

L'étude était ouverte aux patients de génotype 1 aussi bien naïfs de traitement qu'en échec à un précédent traitement. Pour être inclus dans l'étude, les patients ne doivent pas être cirrhotiques ni co-infectés par le VIH ou le VHB.

Les patients ont été répartis en 4 groupes :

- groupe 1 : composé de 11 patients tous naïfs de traitement. Ces patients reçoivent 150 mg d'ABT450 + 100 mg de ritonavir + l'ABT 072 dosé à 400 mg et la RBV en une prise journalière pour chaque molécule.

- groupe 2 : composé de 19 patients tous naïfs de traitement. Ces patients reçoivent 250mg d'ABT450 + 100 mg de ritonavir en une prise journalière + 400 mg d'ABT 333 en deux prises par jour et de la RBV dont la dose dépend du poids du patient.

- groupe 3 : composé de 14 patients tous naïfs de traitement. Ces patients reçoivent 150 mg d'ABT450 et 100 mg de ritonavir en une prise journalière + 400 d'ABT 333 en 2 prises par jour et la RBV dont la dose dépend du poids du patient.

- groupe 4 : composé de 17 patients en échecs à un précédent traitement.

Ces patients reçoivent 150 mg d'ABT 450 avec 100 mg de ritonavir en une prise journalière + 400 mg d'ABT 333 en 2 prises par jour et de la RBV dont la dose dépend du poids du patient.

La RBV a été administrée pour tous les groupes à la dose de 1000 ou 1200 mg selon le poids des patients (inférieur ou supérieur à 75kg).

Le protocole s'effectue sur 12 semaines et les patients sont suivis au-delà.

Le profil moyen des patients inclus est le suivant : 72 % d'hommes, âge moyen de 55 ans, infectés par un génotype 1a ou 1b du virus. Ils avaient une charge virale moyenne au démarrage de l'étude de 800 000 UI/mL.

Résultats :

Après 12 semaines de thérapie, les taux d'obtention d'un ARN indétectable sont de :

Groupe 1	**91 %**
Groupe 2	95%
Groupe 3	93%
Groupe 4	47%

Tableau 23 : Taux de réussite au traitement ABT450/ritonavir/RBV/ ABT 072 ou ABT 333

Deux patients ont rechuté.

Concernant les effets indésirables : quelques cas d'élévation des enzymes hépatiques ALAT et ASAT mais sans symptômes associés ont été observés. Les taux sont revenus à la normale à l'arrêt des traitements.

Les effets indésirables les plus fréquents on été : l'asthénie, des nausées, des céphalées et des éruptions cutanées légères.

Quatre patients ont eu des réactions indésirables graves : élévation importante du taux de bilirubine liée à l'administration de l'ABT 450, asthénie marquée, douleurs et vomissements. Aucun de ces patients n'a suspendu prématurément le protocole.

Conclusion :

Les résultats de cette étude sont très prometteurs : 91% de réussite chez les patients naïfs et 47% chez les patients en échec à un précédent traitement.

Les deux doses d'ABT 450 : 250 mg et 150 mg semblent être exploitables.

3.2.5.7 GS-5885, Tegobuvir, GS-9451 et RBV [129]

Cette étude vise à évaluer une quadrithérapie sans IFN comportant le GS-5885 inhibiteur NS5A, le Tegobuvir inhibiteur non nucléosidique NS5B, le GS-9451 inhibiteur de protéase NS3 et la RBV. Ces antiviraux sont administrés durant 12 à 24 semaines selon les protocoles pour des patients de génotype 1a et 1b.

Les résultats disponibles sont partiels et ne concernent que les patients du groupe 12 semaines.

141 patients ont participé à cette étude et ont reçu soit 30 mg par jour de GS-5885 pour les 47 patients du groupe 1 soit 90 mg par jour pour les 94 patients du groupe 2.

Les deux groupes ont reçu 30 mg de Tegobuvir répartis en deux prises par jour, 200 mg de GS-9451 en une seule prise quotidienne ainsi que de la RBV dosée à 1000 ou 1200 mg selon le poids du patient.

Les patients n'ayant pas atteint un ARN du VHC inférieur à 250 UI/mL à la semaine 2 sont mis sous IFN peg dans l'espoir d'éviter un échec thérapeutique.

Les patients du groupe 2 qui ont atteint une RVR à S2 : ARN indétectable et maintenu jusqu'à la semaine 12 sont scindés en 2 :

- le groupe A : arrête le traitement à la fin de semaine 12ème semaine.

- le groupe B : poursuit la thérapie 12 semaines supplémentaires soit un protocole de 24 semaines au total.

<u>Résultats :</u>

Parmi les 94 patients qui constituaient le groupe 2, la majorité était de sexe masculin, de génotype 1a, 87% présentaient un taux d'ARN supérieur à 600 000 UI/mL. 74 d'entre eux ont atteint la RVR à la semaine 2 et 64 étaient admissibles pour la randomisation de la semaine 12.

27 patients sur 33 du groupe A (arrêt protocole à 12 semaines) ont atteint la quatrième semaine après l'arrêt du traitement. Parmi eux 26 soit 96% ont obtenu une RVS à S4 après le traitement dont 18/19 étaient du génotype 1a et 8 du génotype 1b.

Deux patients ont interrompu le traitement avant la fin en raison d'abus d'alcool pour l'un et d'un retrait de son consentement pour le second.

Le polymorphisme IL28B ne semble pas être en corrélation avec l'obtention d'une RVS.

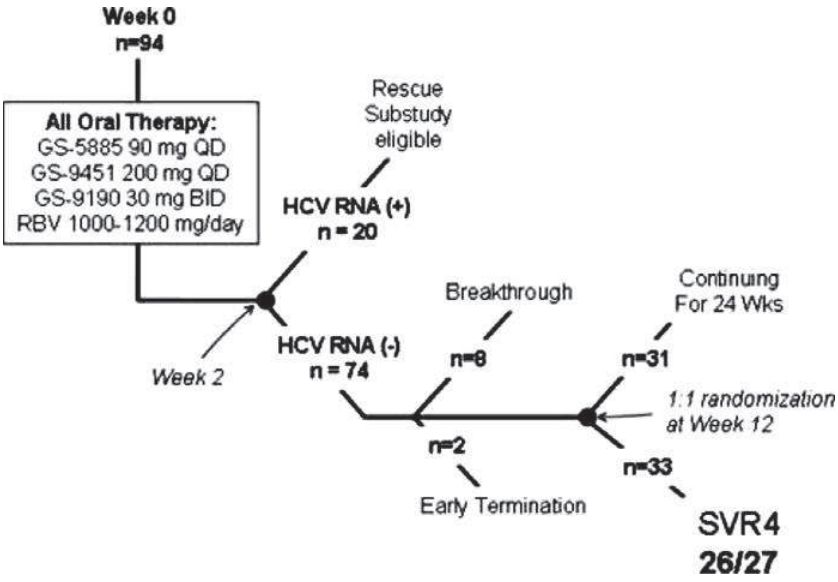


Figure 49: Organigramme de l'étude [129]

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont: des céphalées 21%, la fatigue 16%, des diarrhées 14%, des nausées 13%, des éruptions cutanées 11%.

Il n'y a pas eu de leucopénie ou de thrombopénies observées. Néanmoins une réduction moyenne de l'hémoglobine de 2.3 g/dl a été constatée.

Aucun patient n'a interrompu le traitement en raison d'effet indésirable.

Conclusion :

Le taux de RVS obtenu est élevé avec globalement une bonne tolérance à cette quadrithérapie et une réponse rapide pour un traitement entièrement par voie orale de 12 semaines et sans IFN.

3.2.5.8 L'étude ELECTRON [130]

La première étape de l'étude s'est portée sur les patients de génotype 2 et 3 naïfs, patients pour lesquels on a une plus grande facilité d'obtenir une réussite au traitement. Ces patients ont reçu de la RBV 1000 ou 1200 mg en fonction du poids du patient et du sofosbuvir. Le taux de réponse virologique pour ces patients a été de 100%.

Pour la suite de l'étude les chercheurs ont testé cette combinaison sur les patients de génotype 1 plus difficiles à traiter. Bien que pour plusieurs patients il a été constaté une réponse virologique, celle-ci était insuffisante. Il a donc été décidé d'ajouter à cette thérapie du ledipasvir pour en augmenter les effets donnant lieu à l'étude ELECTRON.

Cette étude comporte donc 25 patients naïfs et 9 patients non répondeurs tous de génotype 1 et en majorité de génotype 1a. Ils sont traités par RBV, par sofosbuvir (GS7977) un inhibiteur de la polymérase NS5B, et par ledipasvir (GS5885) un inhibiteur de protéase NS5A possédant une activité synergique avec le Sofosbuvir et surtout sans IFN pendant 12 semaines.

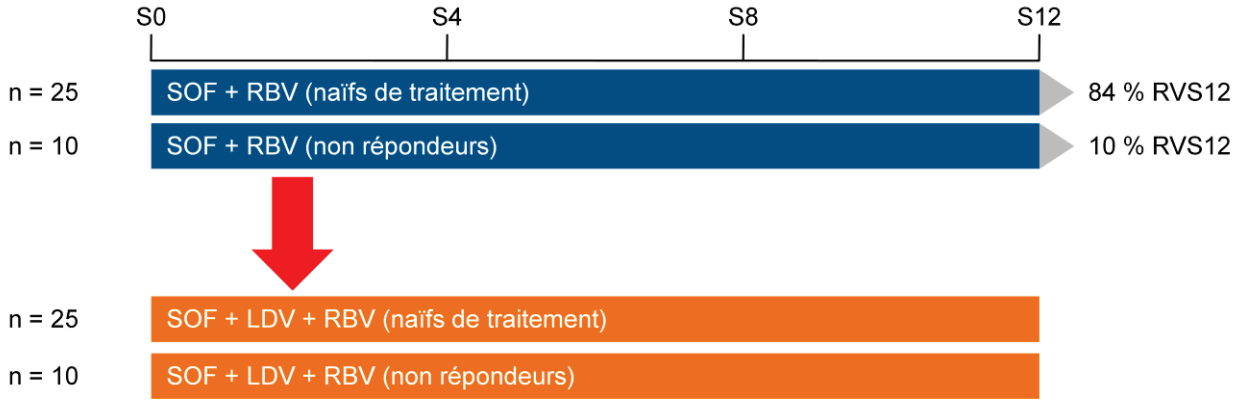


Figure 50: Schéma thérapeutique de l'étude ELECTRON [131]

Les patients inclus dans l'étude étaient en majorité de race blanche, la moyenne d'âge était de 48 ans. Ils présentaient pour la plupart des caractéristiques génétiques défavorables concernant le polymorphisme IL28B (seulement un tiers des patients naïfs et aucun des patients non répondeurs possédaient le polymorphisme CC). Plus de 80% des sujets de l'étude présentaient le génotype 1a, le plus difficile à traiter et des taux d'ARN élevés.

	SOF + RBV		**SOF + LDV + RBV**	
	Naïfs de traitement (n = 25)	Non répondeurs (n = 10)	Naïfs de traitement (n = 25)	Non répondeurs (n = 9)
Âge moyen (extrêmes)	48 (21-68)	48 (29-57)	45 (25-59)	50 (26-61)
Homme (%)	60	70	32	78
Caucasien (%)	80	90	92	100
IMC moyen (extrêmes)	25,7 (19,6-37,9)	28,1 (19,5-36,2)	25,2 (19,8-37,3)	25,6 (21,8-28,2)

Génotype IL28B **CC (%)** **CT (%)** **TT (%)**	44 48 8	20 50 30	36 56 8	0 78 22
Génotype 1a (%)	88	90	80	89
CV VHC moyenne à l'inclusion, log10 UI/ml	6,1 (4,4-7,2)	6,8 (5,6-7,5)	5,9 (3,4-7,4)	6,9 (6,6-7,3)

Tableau 24 : Caractéristiques des patients de l'étude ELECTRON

Après 4 semaines de traitement, tous les patients naïfs de traitement sauf un parmi les répondeurs nuls avaient une réponse virologique rapide avec un ARN indétectable.

A S12 tous les patients avaient un taux de réponse virologique de 100% et la charge virale est restée indétectable 12 semaines après l'arrêt des traitements.

	SOF + RBV		**SOF + LDV + RBV**	
	Naïfs de traitement (n = 25)	Non répondeurs (n = 10)	Naïfs de traitement (n = 25)	Non répondeurs (n = 9)
S1	8/25 (32)	1/10 (10)	11/25 (44)	0/9 (0)
S2	17/25 (68)	7/10 (70)	22/25 (88)	4/9 (44)
S4	25/25 (100)	10/10 (100)	25/25 (100)	8/9 (89)
Fin de traitement	25/25 (100)	10/10 (100)	25/25 (100)	9/9 (100
RVS4	22/25 (88)	1/10 (10)	25/25 (100)	9/9 (100)
RVS12	21/25 (84)	1/10 (10)	25/25 (10)	9/9 (100)

Tableau 25 : Résultats de l'étude ELECTRON

Le traitement semble bien toléré. Seulement 1 personne (soit 4% des participants) a arrêté le protocole prématurément en raison d'effets indésirables. Les effets secondaires les plus fréquents sont : l'anémie 20% des participants, la dépression 8% et céphalées 4%.

Les résultats de l'étude ont été présentés lors de la 20ème conférence sur les rétrovirus et infections opportunistes (CROI) qui s'est tenue à Atlanta du 3 au 6 mars 2013.

Conclusion : l'ajout de ledipasvir augmente considérablement l'efficacité de l'association RBV et sofosbuvir. Actuellement la combinaison est en essai de phase III et également testée sans RBV car le ledipasvir diminue le taux de rechute et pourrait rendre inutile la RBV.

3.2.5.9 RG 7128 et RG 7227 [132]

Cette étude associe le RG 71288 inhibiteur NS3/4A et RG 7227 inhibiteur de polymérase NS5B chez des patients infectés par un génotype 1 du virus.

Après deux semaines de traitement, on observe une diminution de 4.8 log de l'ARN du VHC pour les patients naïfs, 4.0 log pour les patients rechuteurs et 4.9 log pour les non répondeurs.

3.2.5.10 BI 201335 et BI 207127 [132]

Etude de phase I associant un inhibiteur de protéase NS3/4A à un inhibiteur de polymérase NS5B et de la RBV pour 4 semaines chez des patients de génotype 1. On constate une diminution importante et rapide de l'ARN du VHC.

Les patients sont randomisés en 2 groupes :

- groupe 1 : BI 207127 administré à faible dose 400 mg 3 fois par jour.

- groupe 2 : BI 207127 administré à haute dose 600 mg 3 fois par jour.

11 patients sur 15 du groupe 1 ont un taux d'ARN inférieur à 25 UI/mL à la semaine 4 contre 17 patients sur 17 du groupe 2.

L'étude va être poursuivie en phase IIa avec différents schémas de doses.

3.2.5.11 *GS-9256 et GS-9190* [132]

Le GS-9256 inhibiteur de protéase NS3/4A associé au GS-9192 inhibiteur non nucléosidiques de polymérase NS5B est une combinaison qui semble active contre le génotype 1. Cette association est en cours de développement clinique.

3.2.5.12 BMS-790052 et BMS-650032 [132]

Le BMS-790052 (Daclatasvir) est un inhibiteur NS5A et le BMS-650032 (Asunaprévir) est un inhibiteur NS3/4A. ils sont à l'étude avec ou sans IFN peg α2a et RBV chez les patients infectés par un génotype 1 du virus.

Résultats :

63% des patients dans le bras avec IFN et RBV ont obtenu une RVR contre 60 % des patients dans le bras sans IFN et RBV.

Toutefois entre les semaines 4 et 12 du protocole, 6 patients sur les 11 du groupe sans IFN ont un maintien d'une charge virale alors que dans le groupe avec IFN tous les patients ont eu leur charge virale supprimée.

Conclusion sur les associations de molécules possibles:

Le but ultime de ces combinaisons de nouvelles molécules est d'obtenir une association ne nécessitant plus d'IFN peg et de RBV, présentant moins d'effets indésirables que les traitements actuels, une meilleure efficacité vis-à-vis de tous les génotypes du virus, entièrement par voie orale et avec des profils de résistance complémentaires. Au vu des premiers résultats obtenus, cela semble possible dans un futur plus ou moins proche.

Parmi les meilleurs candidats pour cette recherche de la combinaison parfaite, se trouve le daclatasvir en association avec le sofosbuvir, permettant d'obtenir un taux de RVS de 100 % quatre semaines après l'arrêt du traitement chez les patients de génotype 1 et supérieur à 85% chez les patients de génotype 2 et 3. Le daclatasvir peut également être associé à l'asunaprévir, la phase III d'études de cette association a été validée au Japon où elle devrait être prochainement commercialisée. L'association sofosbuvir et ledipasvir a révélée des résultats très prometteurs dans l'étude ELECTRON avec des taux de réponse de 100% chez des patients de génotype 1 naïfs de traitement, ce qui devrait inciter les chercheurs à explorer davantage cette combinaison.

On peut aussi noter l'intérêt des associations qui présentent une molécule pouvant être boostée par le ritonavir comme l'association de l'ABT 450+ ritonavir avec soit l'ABT 072 soit l'ABT 333, donnant des taux de réponse virologique supérieurs à 90% chez les patients naïfs de génotype 1 étudiées dans l'étude AVIATOR.

D'après une étude de modélisation réalisée entre 2002 et 2012, 10 000 vies ont été sauvées grâce à la bithérapie classique et ce chiffre est estimé à 40 000 vies pour les dix prochaines années grâce aux nouvelles trithérapies soit une diminution de la mortalité de 26% mais avec ces nouvelles combinaisons ces chiffres pourraient bien être fortement modifiés.

3.3 Un vaccin à l'étude [133], [134], [135] et [136]

Bien sûr, l'idéal pour prévenir au maximum la transmission du virus serait l'existence d'un vaccin. Une utopie jusque là du fait de la grande variabilité du virus empêchant sa production en laboratoire.

Il s'agit du projet HEPATBIVAX financé par l'ANR consistant en la mise au point d'un vaccin bivalent vers les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.

Les protéines d'enveloppe E1 et E2 impliquées dans la liaison entre le virus et sa cellule hôte ont été choisies par les chercheurs comme cible de choix.

Car ces protéines d'enveloppe sont la cible des anticorps.

Toutefois la difficulté d'obtenir ces protéines en laboratoire est telle que les chercheurs ont du se tourner vers une méthode alternative consistant en la fabrication de protéines d'enveloppe chimères mélangeant les protéines du VHC et celles du VHB.

Le vaccin contre l'hépatite B étant déjà sur le marché depuis une trentaine d'années basé sur sa protéine S d'enveloppe, il a servi de support à la fabrication d'un vaccin bivalent.

L'intérêt de cette association est double :

1-/ les populations touchées par la contamination par ces virus sont similaires.

2-/ la production d'un tout nouveau vaccin protégeant contre l'hépatite C pour un coût limité car les procédés industriels sont les mêmes que ceux bien connus du vaccin de l'hépatite B.

C'est l'équipe Inserm U966 de Tours dirigée par le Professeur Philippe Roingeard qui est à l'origine de cette découverte.

Celui-ci explique avoir utilisé une partie du virus de l'hépatite B et en particulier de sa protéine d'enveloppe : la protéine S comme support auquel il a greffé les protéines d'enveloppe du VHC pour créer une protéine dite de « fusion ».

Les tests effectués sur le vaccin démontrent une efficacité chez la souris et le lapin. Les souris utilisées sont génétiquement modifiées pour posséder un foie et un système immunitaire humanisé. Celles-ci ont produit des anticorps contre les deux virus capables d'assurer une protection contre différentes souches du VHC.

Pour la suite, il est impératif de parvenir à produire le vaccin dans des normes satisfaisantes pour des essais d'immunisation chez l'Homme.

CONCLUSION

Le nombre de patients atteints par une hépatite C augmente chaque jour, non pas parce que les contaminations augmentent mais parce que tous les patients contaminés par des transfusions sanguines il y a une trentaine d'années commencent tout juste à ressentir les symptômes de la maladie. En outre, les traitements actuels présentent une efficacité non optimale, des effets indésirables importants, s'adressent essentiellement aux patients de génotype 1 avec des interactions médicamenteuses nombreuses et dépendants de l'IFN.

Dans ce contexte il y a donc urgence à commercialiser de nouvelles molécules plus efficaces et moins contraignantes pour les patients.

Le bocéprévir et le télaprévir, malgré la grande avancée thérapeutique qu'ils représentent, ont atteint leurs limites. Ces inhibiteurs de protéases de première génération ne s'adressent qu'aux patients de génotype 1. Ils ne constituent pas une alternative possible pour les patients intolérants ou inéligibles au traitement par IFN peg et RBV et n'ont pas d'indication chez les patients cirrhotiques pour le moment. De plus, 50 % des patients non répondeurs ou rechuteurs ont des résistances croisées à tous les inhibiteurs de protéases de première génération. En outre, les deux molécules présentent de nombreuses interactions médicamenteuses en particulier avec les antirétroviraux, ce qui est très problématique puisqu'il existe un grand nombre de patients co-infectés VHC-VIH.

Pourtant, les recherches centrées sur le bocéprévir et le télaprévir continuent, notamment avec l'étude CUPIC présentée à l'EASL 2013 (European Association for the Study of the Liver) qui s'est tenu à Amsterdam du 24 au 28 avril 2013. L'étude CUPIC a permis d'analyser l'efficacité du télaprévir et du bocéprévir chez les patients cirrhotiques, montrant un taux de RVS de 40% pour le télaprévir et de 41% pour le bocéprévir. Ces résultats sont intéressants puisqu'il s'agit là d'une population difficile à traiter mais qui a présenté des effets indésirables importants pour la moitié d'entre eux.

Afin d'étendre leurs indications, les deux molécules ont aussi été étudiées chez les patients transplantés ou en attente de transplantation. En fin de traitement, des taux de RVS de 82% pour le bocéprévir et de 38% pour le télaprévir ont été obtenus. Toutefois, il est à noter que les patients du bras télaprévir présentaient des stades de fibrose plus avancés. 20% des patients de l'étude ont présenté des infections opportunistes.

Seul le télaprévir a été évalué chez des patients dialysés pour le moment, avec une bonne tolérance et de très bons taux de réponse : 63% de RVS après 24 semaines en trithérapie.

Depuis la mise sur le marché de ces deux antiprotéases en 2011, une brèche s'est ouverte et des centaines d'études sont en cours. Le secteur est en pleine explosion : il s'agit d'antiprotéases de deuxième génération présentant moins de résistances et une plus grande efficacité mais la recherche s'étend aussi vers des molécules ayant d'autres cibles d'action, très prometteuses d'après les premières études réalisées.

Ainsi la recherche se tourne vers les antipolymérases, les inhibiteurs d'assemblage ou encore les inhibiteurs d'entrée. Les résultats sont encourageants : une activité pangénotypique, un taux de guérison prolongé supérieur, des effets indésirables moins importants que sous bithérapie pégylée et ne nécessitant plus d'injections d'interféron.

Certaines de ces molécules devraient apparaitre d'ici quelques années sur le marché français. La commercialisation du daclatasvir associé à l'asunaprévir est même programmée pour 2014 au Japon, ainsi que la commercialisation du Siméprévir en Europe.

La prochaine génération d'antiprotéases est en développement, de même que les autres antiviraux directs (antipolymérases, inhibiteurs de cyclophiline, anti NS5A) et devraient être disponibles vers 2015 mais c'est essentiellement sur les associations d'antiviraux directs que tous les espoirs sont tournés. Les premiers résultats sont encourageants avec une possibilité de traitement sans interféron chez certains patients.

L'objectif de ces associations est d'obtenir une combinaison de traitement « tout oral », en une seule prise par jour, une activité pangénotypique, avec une bonne tolérance et sans interactions médicamenteuses.

L'arrivée sur le marché d'ici quelques mois d'un traitement sans interféron pour les patients de génotype 2 et 3 est très probable surement à base de sofosbuvir.

En revanche, la ribavirine pourrait garder une place très importante dans l'arsenal thérapeutique, même si son mode d'action reste mal expliqué, elle permet de raccourcir la durée des traitements et donc améliore la tolérabilité et la compliance.

Cette avancée considérable dans la recherche des traitements contre l'hépatite C constitue une vraie lueur d'espoir pour les patients.

De surcroît, la perspective à plus ou moins long terme de voir apparaitre un vaccin contre le VHC permet de dire que le virus de l'hépatite C pourrait bien être éradiqué d'ici 10 ou 20 ans.

Malgré tout, des interrogations subsistent : pourra- t- on atteindre une RVS sans IFN chez la majorité des patients ? Quelle pourrait être la meilleure association pour éviter l'émergence de résistances ? Quelles sont les durées optimales de ces nouveaux traitements ou encore quelle est la place de ces nouvelles molécules à activité pangénotypique ?

Les résultats présentés à l'EASL 2013 à Amsterdam sont très encourageants car ils montrent que des associations sans interféron avec plusieurs antiviraux d'action directe vont être possibles chez la quasi-totalité des patients. Il reste certaines populations comme les cirrhotiques qui n'ont pas encore été étudiées avec ce type de traitement mais les études sont en cours.

A la prochaine AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) et à la prochaine EASL, il est probable que soient présentées des combinaisons capables de guérir la totalité des patients.

Bien sûr, guérir du virus ne signifie pas guérir de la maladie hépatique, il reste du chemin à parcourir.

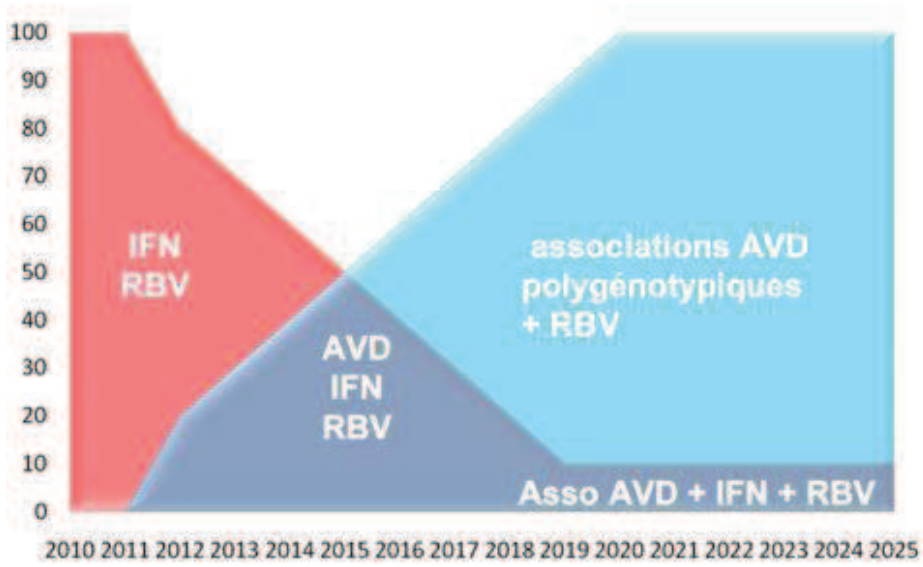


Figure 51: Perspective de réussite des traitements en 2025 [120]

Bibliographie :

[1] : Janssen Cilag, *Stop hep C : Les chances de guérir de l'hépatite C n'ont jamais été aussi fortes*, 2013, Disponible sur <http://www.stop-hepatite-c.fr/how-hepatitis-c-spread>,. (Consulté le 03/03/2013)

[2] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 7, pages 105 à 107

[3] : Fédération SOS Hépatites, *Infos hépatites : le Foie et les hépatites*, Disponible sur <http://www.soshepatites.org/infos/foie_hepatites.htm>, consulté le 14/10/2012

[4] SOS hépatites, le foie et les hépatites, disponible sur <http://www.soshepatites.org/infos/foie_hepatites.htm> (consulté le 10/10/2012)

[5] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 7, pages 107 à 111

[6] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 9, pages 130 à 134

[7] Quoi de neuf docteur ?, L'hépatite C, la maladie, disponible sur <http://www.ccr.fr/sites/hepatite_C/site/maladie.htm> (consulté le 16/10/2012)

[8] SIS Association, *Hépatites info services : cirrhose (généralités)*, Disponible sur <http://www.hepatites-info-service.org/?-Les-complications-> (Consulté le 15/10/2012)

[9] Brochure informative à destination des patients disponible sur le site internet de l'association SOS Hépatites, http://www.soshepatites.org/publications/ brochure à destination du public « C comme cirrhose »

[10] Wikipédia l'encyclopédie libre, Carcinome hépaticellulaire, Disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Carcinome_h%C3%A9patocellulaire> (Consulté le 07/10/2012)

[11] P. Cacoub, Les manifestations extra-hépatiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C, Disponible sur <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/500.pdf> pages 1 à 10 (consulté le 20/10/2012)

[12] P. DENY et D. ROULOT, Virus de l'hépatite C, Elsevier éditions, paris, 2003, 190p, ISBN : 2842994477, Chapitre 9, pages 129 à 140

[13] Brochure informative à destination des patients disponible sur le site internet de l'association SOS Hépatites, http://www.soshepatites.org/publications/ brochure à destination du public « Drogues, alcool et traitement de l'hépatite C »

[14] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 8, pages 118 à 125

[15] D. Mennecier, Hépatoweb : Gros plan sur l'hépatite C, disponible sur <http://hepatoweb.com/hepatite-C-virus.php> (consulté le 12/10/2012)

[16] P. DENY et D. ROULOT, Virus de l'hépatite C, Elsevier éditions, paris, 2003, 190p, ISBN : 2842994477, Chapitre 1, 2 et 3, pages 13 à 56

[17] J. Gosse, Futura santé, tout savoir sur les hépatites, disponible sur http://www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/hepatite-tout-savoir-sur-les-hepatites_881/c3/221/p7/ (consulté le 20/10/2012)

[18] C. Ayari, Université Laval : collections mémoires et thèses électroniques, disponible sur <http://archimede.bibl.ulaval.ca/archimede/fichiers/23276/ch01.html> (consulté le 20/10/12)

[19] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 11, pages 164 à 174

[20] Stanislas Pol, Hélène Fontaine, *Traitements personnalisés du virus de l'hépatite C*, La presse médicale, février 2012, tome 41, n°82, doi: 10.1016/j.lpm.2011.07.024 (consulté le 21.10.12)

[21] F. Bihl, I. Pache, J. Hesse et al, Le point sur le traitement de l'hépatiite C chronique, Rev Med Suisse, 2010, 6, pages 174 à 179, dispnible sur <http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_233_0174> (consulté le 1/11/2012)

[22] P. MARCELLIN et T. LAURENCEAU, Cent questions sur l'hépatite C, Alain Schrotter éditions, Paris, 1997, 127p, ISBN : 9782909760070, pages 48 à 51

[23] Wikipédia l'encyclopédie libre, score Métavir, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Score_Metavir> (consulté le 14/10/2012)

[24] T. Asselah, I. Bieche, A. Sabbagh et al, Gene expression and hepatitis C virus infcetion, Gut, 2009, 58 : pages 846 à 858, *doi:10.1136/gut.2008.166348, disponible sur* <http://gut.bmj.com/content/58/6/846.full> (consulté le 16/11/2012)

[25] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 17, pages 257 à 259

[26] Wikipédia, l'encyclopédie libre, FibroTest, disponible sur http://en.wikipedia.org/wiki/FibroTest (consulté le 22/10/2012)

[27] JIM SA, Journal International de Médecine, disponible sur http://www.jim.fr/mon_compte/login.phtml (consulté le 14/10/12)

[28] S. Restellini, L. Spahr, Les tests non invasifs de fibrose vont-ils remplacer la biopsie hépatique ?, la Revue médicale suisse, n°347, disponible sur <http://rms.medhyg.ch/resume.php?ID_ARTICLE=RMS_347_1411> (consulté le 16/11/2012)

[29] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 18, pages 268 à 273

[30] M.Roux, société Echosens ; expert de l'examen non invasif du foie, disponible sur http://www.echosens.com/fr/Public-FR/a-quoi-sert-le-foie.html (consulté le 25/10/2012)

[31] M. Lacaudey, Albi Santé: un fibroscan pour voir le foie, La dépêche.fr, disponible sur <http://www.ladepeche.fr/article/2008/12/11/506439-albi-sante-un-fibroscan-pour-voir-le-foie.html> (consulté le 26/10/2012)

[32] D. Vital Durand, C le Jeunne, Dorosz : Guide pratique des médicaments, 32ème édition, Maloine, France, ISBN : 978-2-224-03295-1, pages 901 à 903

[33] T.Lavigne responsable de rédaction pour Wolters Kluwer Health,WK pharma : actus medicaments, disponible sur <http://www.wk-pharma.fr/actualites/detail/63980/actualites-produits-detail/pegasys-extension-d-amm-en-pediatrie.html> (consulté en avril 2013)

[34] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 13, pages 192 à 200

[35] Janssen Cilag, *Stop hep C : Les chances de guérir de l'hépatite C n'ont jamais été aussi fortes*, 2013, Disponible sur http://www.stop-hepatite-c.fr/treatment-options (consulté le 03/03/2013)

[36] D. MENNECIER, Hépato WEB, espaces médecins, hépatobase, Disponible sur <http://hepatoweb.com/hepatobase/hepatite8.html> (Consulté le 20/04/2013)

[37] D. Vital Durand, C le Jeunne, Dorosz : Guide pratique des médicaments, 32ème édition, Maloine, France, ISBN : 978-2-224-03295-1, pages 898 à 899

[38] Wikipédia, l'encyclopédie libre, Ribavirine, disponible sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Ribavirine> (consulté le 29/09/2012)

[39] Laboratoire Roche, Gestion de la bithérapie pegasys® copegus® dans l'hépatite chronique C : votre rôle de pharmacien, disponible sur :<http://elearning.roche.fr/virus-grippe/VHC/text/page.html> (consulté le 21/04/2013)

[40] P. DENY et D. ROULOT, Virus de l'hépatite C, Elsevier éditions, paris, 2003, 190p, ISBN : 2842994477, Chapitre 12, pages 165 à 174

[41] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 12, pages 179 à 186

[42] Brochure informative à destination des patients disponible sur le site internet de l'association SOS Hépatites. http://www.soshepatites.org/publications/ brochure à destination du public « Mon traitement n'a pas marché. Que faire ? » (Consulté le 20.02.13)

[43] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 10, pages 142 à 149

[44] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 21, pages 310 à 316

[45] Brochure informative à destination des patients disponible sur le site internet de l'association SOS Hépatites. http://www.soshepatites.org/publications/ brochure a destination du public "Co-infection et hépatites virales : réagir avant que les virus s'emmêlent ! »

[46] D. Ouzan *Traitement de l'hépatite chronique virale C par trithérapie*, PresseMed (2012), http://dx.doi.org/ 10.1016/j.lpm.2012.06.019 [en ligne] sur www.em-consulte.com/revue/lpm ou www.sciencedirect.com. (Consulté le 6/11/12)

[47] Avis de la commission de transparence de la HAS du 14/12/11 sur l'Incivo, Disponible en fichier téléchargeable sur le site internet de la Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/incivo_14_12_2011_avis_ct11500.pdf (consulté le 6/4/2013)

[48] Kit de formation des professionnels de santé Incivo distribué par les laboratoires Janssen lors d'une présentation du médicament par le laboratoire au CHU de Rouen février 2013

[49] H. Fontaine, P. Sogni, et Al. *Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique*, La presse médicale, tome 41, p138-145, Disponible sur internet le 6.11.11, (Consulté le 26.11.12)

[50] mims, incivo :second hepatitis C protease inhibitor launched, disponible sur http://www.mims.co.uk/news/1100999/ (consulté le 16/11/2012)

[51] Wikipédia, l'encyclopédie libre, télaprévir, disponible sur <http://en.wikipedia.org/wiki/File:Telaprevir.png> (consulté le 11/11/12)

[52] P. Lévy, Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie : trithérapie mode d'emploi, disponible sur http://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2012-%E2%80%93-paris/textes-postu-2012-paris/tritherapie%E2%80%88-mode-d%E2%80%99emploi/ (consulté le 28/11/2012)

[53] Avis de la commission de transparence de la HAS du 14/12/11 sur le Victrelis, Disponible en fichier téléchargeable sur le site internet de la Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/victrelis_14_12_2011_avis_ct11493.pdf> (consulté le 02/11/12)

[54] B. Adams, NICE recommends Victrelis in speedy review, Pharmafile, disponible sur <http://www.pharmafile.com/news/171683/nice-recommends-victrelis-speedy-review>

[55] Anvisa, Antivirotico boceprevir aumenta chances de cura da heptite c, pfarma.com, 01/08/2011, disponible sur <http://pfarma.com.br/noticia-setor-farmaceutico/estudo-e-pesquisa/693-boceprevir-antiviral-hepatite-c.html> (consulté le 16/11/2012)

[56] P. Lévy, Association française de formation médicale continue en hépato-gastro-entérologie : trithérapie mode d'emploi, disponible sur http://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2012-%E2%80%93-paris/textes-postu-2012-paris/tritherapie%E2%80%88-mode-d%E2%80%99emploi/ (consulté le 28/11/12)

[57] Vidal, La base de données en ligne du médecin libéral : Victrelis 200 mg gél : pharmacocinétique Disponible sur <http://www.vidal.fr/Medicament/victrelis-109081-pharmacocinetique.htm> (consulté le 6/4/13)

[58] ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé : s'informer, disponible surv<http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Interactions-medicamenteuses-de-Victrelis-boceprevir-avec-des-inhibiteurs-de-protease-du-VIH-boostes-par-le-ritonavir-Lettre-aux-professionnels-de-sante> (consulté le 10/4/13)

[59] S. Courbois responsable du site, Vidal : Eureka santé : l'information médicale grand public de référence, Victrelis, disponible sur <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5054-VICTRELIS.html> (consulté le 6/4/13)

[60] M. Sitole, M. Silva et Al, *Telaprevir Versus Boceprevir in Chronic Hepatitis C: A Meta-Analysis of Data From Phase II and III Trials Review Article,* Clinical Therapeutics, February 2013, Volume 35, Issue 2, Pages 190-197, http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2012.12.0170149-2918/$

[61] Corevih auvergne loire, le meilleur de la CROI 2011 : Co-infections VHC, disponible sur <http://www.corevih-auvergne-loire.org/wp-content/uploads/2011/04/Post-CROI-2011-Pharmaco.ppt.> (consulté le 24/04/2013)

[62] Shiffman, ML and Esteban, R. (2012), Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? Liver International, 32: 54-60. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02718.x, disponible sur <http://succotash.canalblog.com/archives/2012/01/13/23181395.html> (consulté le 26/04/2013)

[63] La santé est une ressource quotidienne, HCV, Victrelis (Bocéprévir) ou Incivek (Télaprévir) ? Disponible sur <http://succotash.canalblog.com/archives/2011/11/04/22569289.html> (Consulté le 24/04/2013)

[64] A. Giroud, M. Abazid, V. Bouton, et Al, *Mise en place d'un observatoire local des premiers patients atteints d'he´patite C chronique traités par antiproteases,* Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, 2012, S11-S95, Hopital Beaujon, Clichy, France

[65] D. Ouzan *Traitement de l'hépatite chronique virale C par trithérapie*, PresseMed (2012), http://dx.doi.org/ 10.1016/j.lpm.2012.06.019 [en ligne] sur www.em-consulte.com/revue/lpm ou www.sciencedirect.com. (Consulté le 6/11/12)

[66] Sean R. Hosein, *Mise en garde contre une interaction médicamenteuse liée à l'hépatite C : l'usage concomitant de télaprévir et de bosentan provoque de graves effets secondaires,* 14 février 2013, http://www.catie.ca/fr/nouvellescatie/2013-02-14/mise-garde-contre-interaction-medicamenteuse-liee-lhepatite-clusage-conco

[67] T.Lavigne responsable de rédaction pour Wolters Kluwer Health,WK pharma : actus medicaments, disponible sur <http://www.wk-pharma.fr/actualites/detail/64663/actualites-produits-detail/alerte-de-l-ansm-sur-incivo.html> (consulté le 29/4/2013)

[68] Ansm, lettre envoyée par voie postale aux profesionnels de santé dans le cadre d'une alerte sanitaire en avril 2013 intitulée : « Incivo-Telaprevir-Prise-en-charge-des-reactions-cutanees-severes-Lettre-aux-professionnels-de-sante », cf document annexe

[69] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 23, pages 345 à 349

[70] Brochure informative à destination des patients disponible sur le site internet de l'association SOS Hépatites, http://www.soshepatites.org/publications/ brochure à destination du public « Drogues, alcool et traitement de l'hépatite C »

[71] Inpes : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé, Hépatite C : Du dépistage au traitement, Questions et réponses à l'usage des patients, édité et diffusé par l'INPES, août 2007, 73p, pages 12 à 15

[72] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 13, pages 200 à 206

[73] Brochure destinée aux patients *« Hépatite C : une seule année de traitement vaut toute une vie. Vous pouvez y arriver »* éditée par Catie la source canadienne de renseignements sur le VIH et l'hépatite C

[74] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 13, pages 195 à 199

[75] http://www.soshepatites.org/publications/ brochure à destination du public « C'est dans ma tête ou c'est l'hépatite ?»

[76] Brochure informative à destination des patients disponible sur le site internet de l'association SOS Hépatites. http://www.soshepatites.org/publications/ brochure a destination du public "Co-infection et hépatites virales : réagir avant que les virus s'emmêlent ! »

[77] Brochure informative à destination des patients disponible sur le site internet de l'association SOS Hépatites, http://www.soshepatites.org/publications/ brochure à destination du public « Vivre au mieux pendant le traitement de l'hépatite C »

[78] Catie, Prise en charge des effets secondaires des nouveaux médicaments contre l'hépatite C site Catie source canadienne d'information sur le VIH et l'hépatite C, disponible sur <http://www.catie.ca/fr/traitementsida/traitementsida-188/prise-charge-effets-secondaires-nouveaux-medicamentscontre-hepati> (consulté le 26/2/2013)

[79] Quentin Parra, Traitements de l'hépatite C en 2012*: alternatives récentes et thérapeutiques complémentaires*; sous la direction de Jean-Louis Delarbre, http://www.sudoc.fr/163929858

[80] P. MARCELLIN et T.ASSELAH Progrès en hépato-gastroentérologie numéro 9 : hépatites virales, DOIN éditeurs Rueil Malmaison, 2008, 383p, ISBN : 978-2-7040-1244-2, Chapitre 11, pages 172 à 174

[81] D. Moradpour, A. Hadengue, *L'ère qui s'ouvre dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C*, rev Med Suisse, 2011 ; 7, pages 1167-1668, disponible sur <http://rms.medhyg.ch/article_p.php?ID_ARTICLE=RMS_307_1667>

[82] I. Benoit, ANRS, Livret publié par l'ANRS « HEPATITES VIRALES & CO-INFECTIONS VIH : Essais et études cliniques en cours 2012-2013 », septembre 2012, disponible en version téléchargeable sur le site internet de l'ANRS <EssaisVHC2012.pdf> (consulté le 29/12/2012)

[83] ANRS, plaquette publié par l'ANRS « ANRS HC 27 BOCEPREVIH », disponible sur le site internet de l'ANRS <Anrs HC 27 Boceprevih.pdf> (consulté le 29/12/2012)

[84] S. Chevaliez, C. Hézode, J.-M. Pawlotsky, *Stratégies antivirales dans l'hépatite chronique C*, Journal des Anti-infectieux (2012) 14, pages 78—88, doi:10.1016/j.antinf.2012.02.001

[85] L. Chattel Chaix, MA. Germain, M. Gotte and D. Lamarre, *Direct acting and host targeting HCV inhibitors: current and future directions,* Current opinion in virology 2012, 2 588-598

[86] Hépatites.net, hépatites et coinfections partage et entraide, disponible sur <http://www.hepatites.net/index.php?name=PNphpBB2&file=viewtopic&p=296630> (consulté le 21/12/2012)

[87] Hépatites.net, hépatites et coinfections partage et entraide, disponible sur http://www.hepatites.net/index.php?name=PNphpBB2&file=viewtopic&t=20017 (consulté le 21/12/12)

[88] M. Sulkowski, *IMPACT OF EARLY RESPONSE DEFINITIONS ON DURATION AND OUTCOME OF TREATMENT WITH BI201335 PLUS P,* Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S389‑S548

[89] Groupe Alsachim, Faldaprevir-13C-D6 or BI 201335, disponible sur <http://www.alsachim.com/product-C3759-glo.bal-Faldaprevir-13C-D6.html> (consulté le 23/12/2012)

[90] Valérie Martinez d'après Dieterich D et al, abstract 40LB, *« STARtverso 4 : peg IFN, ribavirine et faldaprévir »*, http://www.edimark.fr/ejournaux/CROI/2013/breve/1017/startverso-4-pegifn-ribavirine-et-faldaprevir par et http://www.edimark.fr/ejournaux/CROI/2013/zoom/1031/etude-startverso4-faldaprevir-peg-ifn-rbv 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, abstract 41LB, 2013

[91] JP. Madiou, la lette de l'infectiologie de la microbiologie à la clinique : etude STARTVerso4 faldaprévir + PEG-IFN/RBV, disponible sur <http://www.edimark.fr/ejournaux/CROI/2013/zoom/1031/etude-startverso4-faldaprevir-peg-ifn-rbv> (consulté le 7/03/2013)

[92] S. Le Pogam, J.M. Yan, M. Chhabra, M. Ilnicka, et Al, *LOW PREVALENCE OF DANOPREVIR RESISTANCE IDENTIFIED IN GT1B HCV PATIENTS WITH PRIOR NULL RESPONSE TREATED WITH DANOPREVIR PLUS LOW-DOSE RITONAVIR PLUS PEGIFNα-2A(40KD)/RBV FOR 12 WEEKS,* Journal of Hepatology, 2011, USA, vol. 54 | S363–S534

[93] Paul Y. Kwo and Rakesh Vinayek, *The Therapeutic Approaches for Hepatitis C Virus: Protease Inhibitors and Polymerase Inhibitors*, Gut and Liver, December 2011, Vol. 5, No. 4, , pp. 406-410

[94] Moreno C, Berg T, Tanwandee T, et al, *Antiviral activity of TMC435 monotherapy in patients infected with HCV genotypes 2-6: TMC435-C202, a phase IIa, open-label study*, Journal of Hepatology, 2012 Jun; 56(6):1247-53.

[95] F. Moille, bulletins-electroniques.com : veille technologique internationale, un service ADIT / actualité technologique internationale/ BE Japon 643/ De nouveaux traitements contre l'hépatite C bientôt disponibles au Japon, disponible sur http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/72624.htm (consulté le 06/04/2013)

[96] Paul Y. Kwo and Rakesh Vinayek, *The Therapeutic Approaches for Hepatitis C Virus: Protease Inhibitors and Polymerase Inhibitors*, Gut and Liver, December 2011, Vol. 5, No. 4, pp. 410-417

[97] Zeuzem S, Berg T, Gane E, et al, *TMC435 with peginterferon and ribavirin in treatment-experienced HCV genotype 1 patients: the ASPIRE study, a randomized phase IIb trial*, In: Program and abstracts of the 47 th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver , 18-22 April 2012, Barcelona, Spain.

[98] J.M. Strizki, *EVALUATION OF NS3 AMINO ACID VARIANTS IN A PHASE 1B STUDY OF GENOTYPE 1 (GT1) AND GT3 INFECTED PATIENTS WITH THE HCV PROTEASE INHIBITOR, MK-5172,* Journal of Hepatology, 2012 vol. 56 | S389‑S548

[99] World Trade International, Shangai Sun-shine Chemical technology Co. Ltd : MK-5172, disponible sur <http://www.tradett.com/products/u45938p406978/mk-5172mk5172cas-1206524-85-7.html> (consulté le 14/03/2013)

[100] SOS Hépatites, « nouvelle molécule, nouveaux résultats: le GS 7977 » Document PDF disponible sur le site internet de SOS hépatite <http://www.soshepatites.org/actu/pdf/easl2012barcelone/200412_J3_nouvelle_molecule_nouveau_resultats.pdf> (consulté le 28/04/2013)

[101] Paul Y. Kwo and Rakesh Vinayek, *The Therapeutic Approaches for Hepatitis C Virus: Protease Inhibitors and Polymerase Inhibitors*, Gut and Liver, December 2011, Vol. 5, No. 4, , pp. 406-417

[102] MedChemexpress CO.,Ltd, Products: R-7128 CAS:940908-79-2 (synonyms Rg 7128,; Mericitabine; PSI 6130 diisobutyrate), disponible sur <http://www.bikudo.com/product_search/details/487062/r_7128_cas_940908_79_2_synonyms_rg_7128_mericitabine_psi_6130_diisobutyrate.html> (consulté le 09/02/2013)

[103] J. Levin, Conference Reports for NATAP, “SVR24 among G1/4 treatment-naïve patients receiving mericitabine in combination with PEG-IFN alpha 2a/ RBV: final analysis from the jump-C study, EASL 47th Annual meeting, barcelona, Spain, 18 au 22 avril 2012, disponible sur <http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_51.htm> (consulté le 30/04/2013)

[104] G. Manfoni, F.Meschini, ML Barreca et al, Pyridobenzothiazole derivatives ass new chemotype targeting the HCV NS5B polymerase, Bioorganic & medicinal chemistry, 15 January 2012, vol 20, issue 2, pages 866-876, disponible sur <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089611009977> (consulté le 16/02/2013)

[105] Zhejiang, look for Chemicals: Basic information VX-222, disponible sur http://www.lookchem.com/5--3-3-Dimethyl-1-butyn-1-yl--3--cis-4-hydroxycyclohexyl-trans-4-methylcyclohexyl-carbonyl-amino--2-thiophenecarboxylic-acid/ (consulté le 15/03/2013)

[106] Zhejiang, look for Chemicals, detail of 1000787-75-6 tegobuvir, disponible sur <:http://www.lookchem.com/cas-100/1000787-75-6.html> (consulté le 15/03/2013)

[107] Ph.D, Bristol-Myers Squibb and Tibotec partner to evaluate Daclatasvir-TMc435 combination for HCV, 2 january 2012, disponible sur <http://www.med-chemist.com/2011/12/bristol-myers-squibb-and-tibotec.html#.UWUO9Dc1_Sw> (consulté le 16/03/2013)

[108] Stanislas Pol, Reem H Ghalib, Vinod K Rustgi, Claudia Martorell et Al, *Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group,double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial,* Lancet Infect Diseases, 2012;12: 671–77 Published On line June 18, 2012 DOI:10.1016/S1473-3099(12)70138-X www.thelancet.com/infection Vol 12 September 2012

[109] J. Levin, combination therapy of treatment-naïve and non responder patients with HCV genotype 1 infection with Daclatasvir (DCV; BMS-790052), an NS5A replication complex inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin, conference reports for NATAP, 62th annual meeting of the American, disponible sur < http://www.natap.org/2011/AASLD/AASLD_37.htm> (consulté le 30/04/2013)

[110] V. Ratziu , *TRIPLE THERAPY WITH DACLATASVIR (DCV; BMS-790052),PEGINTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN IN HCV-INFECTED PRIOR NULL AND PARTIAL RESPONDERS: 12-WEEK RESULTS OF PHASE 2B COMMAND-2 TRIAL,* Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S389‑S548

[111] A. Alisi, C. Della Corte, D. Comparcola, M R. Sartorelli, V. Nobili*, Daclatasvir: a promising triple therapy for children with chronic hepatitis C ,* Liver Research Unit and Hepato-Metabolic Disease Unit, "Bambino Gesu" Children's Hospital, Rome, Italy www.thelancet.com/infection Vol 13 January 2013

[112] F. McPhee, *A DESCRIPTION OF VIROLOGIC ESCAPE IN HCV GENOTYPE 1-INFECTED PATIENTS TREATED WITH DACLATASVIR (BMS-790052) IN COMBINATION WITH RIBAVIRIN AND PEGINTERFERON ALFA-2A OR PEGINTERFERON ALFA-2B*, Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S389‑S548

[113] F. McPhee, CHARACTERIZATION *OF VIRAL ESCAPE IN HCV GENOTYPE 1-INFECTED PATIENTS TREATED WITH BMS-791325 AND PEGYLATED INTERFERON-ALFA AND RIBAVIRIN*, Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S389‑S548

[114] Royal society of chemistry Cambridge, chem. Spider: the free chemical database, BMS-791325, disponible sur <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.27289076.html> (consulté le 25/03/2013)

[115] Royal society of chemistry Cambridge, chem. Spider: the free chemical database, Alisporivir, http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.9688467.html (consulté le 25/03/2013)

[116] P.Sogni, Edimark: la lettre de l'hépato-gastro entérologie, 46th annual meeting of the eurropean association for the study of the liver,disponible sur <www.edimark.fr> Easl 2011 (consulté le 26/02/2013)

[117] L. Chattel Chaix, MA. Germain, M. Gotte and D. Lamarre, *Direct acting and host targeting HCV inhibitors: current and future directions,* Current opinion in virology 2012, 2 588-598

[118] J. Levin, final results: randomized, double-blind, placebo-controlled safety, anti-viral, proof of concept study of miravirsen, an oligonucleotide targeting miR-122, in treatment-naïve patients with genotype 1 chronic HCV infection, conference reports for NATAP, 62th annual meeting of the American, disponible sur <http://www.natap.org/2012/EASL/EASL_72.htm> (consulté le 30/04/2013)

[119] Joachim Lupberge et al, HRas *signal transduction promotes hepatitis C virus cell entry by triggering assembly of the host tetraspanin receptor complex* , Cell Host & Microbe, 13 March 2013, Volume 13, Issue 3, 302-313

[120] Hépatites.net, hépatites et coinfections partage et entraide, disponible sur <http://www.hepatites.net/index.php?name=PNphpBB2&file=viewtopic&t=20017> (consulté le 21/12/12)

[121] M. Sulkowski, *POTENT VIRAL SUPPRESSION WITH ALL-ORAL COMBINATION OF DACLATASVIR (NS5A INHIBITOR) AND GS-7977 (NS5B INHIBITOR), +/−RIBAVIRIN, IN TREATMENT-NAIVE PATIENTS WITH CHRONIC HCV GT1, 2, OR 3,* Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S549‑S561

[122] Sulkowski M, Gardiner D, Lawitz E, et al. *Potent viral suppression with the all oral combination of daclatasvir (NS5A inhibitor) and GS-7977 (nucleotide NS5B inhibitor), +/- ribavirin, in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1,2 or 3*. In: Program and abstracts of the 47 th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver , 18-22 April 2012, Barcelona, Spain. http://www.catie.ca/fr/traitementsida/traitementsida-191/agents-anti-vhc/gs-7977-daclatasvir

[123] F. Suzuki, K. Ikeda, J. Toyota, Y. Karino et Al, *DUAL ORAL THERAPY WITH THE NS5A INHIBITOR DACLATASVIR (BMS-790052) AND NS3 PROTEASE INHIBITOR ASUNAPREVIR (BMS-650032) IN HCV GENOTYPE 1B-INFECTED NULL RESPONDERS OR INELIGIBLE/INTOLERANT TO PEGINTERFERON/RIBAVIRIN,* Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S1‑S20

[124]Suzuki F, Ikeda K, Toyota J, et al. *Dual oral therapy with the NS5A inhibitor Daclatasvir (BMS-790052) and NS3 protease inhibitor asunaprevir (BMS-650032) in HCV genotype 1b-infected null responders or ineligible/intolerant to peginterferon/ribavirin.* In: Program and abstracts of the 47 th annual meeting of the European Association for the Study of the Liver, 18-22 April 2012, Barcelona,

Spain. http://www.catie.ca/fr/traitementsida/traitementsida-191/agents-anti-vhc/daclatasvir-asunaprevir-regime-puissantsans-inter

[125] F. Moille, bulletins-electroniques.com : veille technologique internationale, un service ADIT / actualité technologique internationale/ BE Japon 643/ De nouveaux traitements contre l'hépatite C bientôt disponibles au Japon, disponible sur http://www.bulletins-electroniques.com/actualites/72624.htm (consulté le 06/04/2013)

[126] E. Lawitz, *A 12-WEEK INTERFERON-FREE REGIMEN OF ABT-450/R,ABT-072, AND RIBAVIRIN WAS WELL TOLERATED AND ACHIEVED SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE IN 91% TREATMENT-NAIVE HCV IL28B-CC GENOTYPE-1-INFECTED SUBJECTS,* Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S1‑S20

[127] F. Poordad, *ABT-072 OR ABT-333 COMBINED WITH PEGYLATED INTERFERON/RIBAVIRIN AFTER 3-DAY MONOTHERAPY IN HCV GENOTYPE 1 (GT1)-INFECTED TREATMENT-NAIVE SUBJECTS: 12-WEEK SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE (SVR12) AND SAFETY RESULTS,* Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S389‑S548

[128] Cohen D, Poordad F, Lawitz E, et al. *12-week interferon-free regimen of ABT-450/r+ABT-333+ribavirin achieved SVR12 in more than 90% of treatment-naïve HCV genotype-1-infected subjects and 47% of previous nonresponders.* In: Program and abstracts of the 8 th International Workshop on HIV and Hepatitis Co-infection, 30 May–1 June 2012, Madrid, Spain.

[129] M. Sulkowski, *HIGH SUSTAINED VIROLOGIC RESPONSE RATE IN TREATMENT-NAIVE HCV GENOTYPE 1A AND 1B PATIENTS TREATED FOR 12 WEEKS WITH AN INTERFERON-FREE ALL-ORAL QUAD REGIMEN: INTERIM RESULTS,* Journal of Hepatology, 2012, vol. 56 | S549‑S561

[130] Gane E et al, *ELECTRON: 100% suppression of viral load through 4 weeks' post-treatment for sofosbuvir + ledipasvir (GS-5885) + ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and -experienced hepatitis C virus GT 1 patients,* Sofosbuvir/ledipasvir/ribavirin cures 100% of genotype 1 hepatitis C patients de Liz Highleyman, 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Atlanta, abstract 41LB, 2013, 05 Mars 2013,[en ligne sur : http://www.aidsmap.com/Sofosbuvirledipasvirribavirin-cures-100-of-genotype-1-hepatitis-C-patients/page/2587294/?utm_source=NAM-Email-Promotion&utm_medium=conference-bulletin&utm_campaign=FrenchProduced in collaboration with hivandhepatitis.com]

[131] JP. Madiou, la lette de l'infectiologie de la microbiologie à la clinique : etudeELECTRON : sofosbuvir + ledipasvir + RBV, disponible sur http://www.edimark.fr/ejournaux/CROI/2013/zoom/1032/etude-electron-sofosbuvir-ledipasvir-rbv diapositive issue du CROI 2013, (consulté le 08/03/2013)

[132] B. Kronenberger and S. Zeuzem, *New developments in HCV therapy*, Journal of Viral Hepatitis, 2012, 19 (Suppl. 1), 48–51 doi:10.1111/j.1365-2893.2011.01526.x

[133] P.Briand, ANR: Agence nationale de la recherché, Des projets pour la science/ HEPATIBIVAX : Mise au point d'un vaccin bivalent contre les virus des hépatites B et C. disponible sur <http://www.agence-nationale-recherche.fr/projet-anr/?tx_lwmsuivibilan_pi2[CODE]=ANR-11-EMMA-0026> (consulté le 24/02/2013)

[134] E.Boccon-Gibod , Métro news : vers un vaccine bivalent contre les hépatites b et C, disponible sur <http://www.metrofrance.com/info/vers-un-vaccin-bivalent-contre-les-hepatites-b-et-c/mllc!J79fbK85htDJ2/> (consulté le 27/02/2013)

[135] tv tours, la nouvelle république : 121129.JT.vaccin hepatite c , interview vidéo du Dr P. Roingeard disponible sur <http://videos.lanouvellerepublique.fr/video/caf332db980s.html> (consulté le 8/02/2013)

[136] B. Barnéoud, La nouvelle républiue- Indre et loir recherche : Hépatite C une équipe de Tours en pointe sur le vaccin, disponile sur <http://www.lanouvellerepublique.fr/Indre-et-Loire/Actualite/Sante/n/Contenus/Articles/2012/12/12/Hepatite-C-une-equipe-de-Tours-en-pointe-sur-le-vaccin> (consulté le 05/02/2013).

[Annexe] Prise en charge des réactions cutanées sévères avec INCIVO (Télaprévir) - Information importante de pharmacovigilance destinée aux professionnels de santé (08/04/2013) (90 ko) (figure 52 et 53)

Annexe :

Issy-les-Moulineaux, avril 2013

Information importante de pharmacovigilance destinée aux professionnels de santé
Prise en charge des réactions cutanées sévères avec INCIVO (télaprévir)

Chers Confrères,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires Janssen souhaitent vous informer des éléments suivants :

1. Deux cas de nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell), dont un cas fatal, ont été rapportés lors de l'utilisation du télaprévir.
2. Il est important de respecter les recommandations sur le suivi et la prise en charge des éruptions cutanées indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), mentionnant notamment l'arrêt immédiat du télaprévir en cas de survenue d'éruptions cutanées sévères.
3. Les données récentes disponibles suggèrent que la co-administration avec le peginterféron alfa et la ribavirine peut contribuer à la survenue d'éruptions cutanées; il peut aussi être nécessaire d'arrêter ces médicaments.
4. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'aggravation d'une éruption cutanée existante.

Informations complémentaires sur la sécurité d'emploi et recommandations

INCIVO est un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C (VHC) indiqué en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée.

Récemment, deux cas de réactions cutanées sévères de type nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) ont été rapportés au Japon, dont un cas fatal. Des éruptions cutanées sévères incluant DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et syndrome de Stevens-Johnson, avaient été antérieurement rapportées lors du développement clinique à des taux respectifs de 0,4% et < 0.1%. Aucun syndrome de Lyell n'avait jusqu'alors été rapporté.
Etant donné l'importance clinique de cet effet indésirable, l'information suivante est ajoutée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit :

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi
Réactions cutanées sévères
Des réactions cutanées sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être fatales, ont été rapportées lors du traitement par INCIVO en association. Des cas de nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) dont un cas fatal ont été identifiés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.8). Des cas fatals ont été décrits chez des patients ayant une éruption cutanée évolutive et des symptômes systémiques et qui ont continué à recevoir leur traitement par INCIVO en association après qu'une réaction cutanée grave ait été identifiée.

4.8 Effets indésirables
Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Les effets indésirables « nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) » et «érythème polymorphe » ont été ajoutés parmi les effets indésirables de fréquence rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000).

Recommandations de suivi et de prise en charge des réactions cutanées sévères

Il est important de respecter systématiquement les recommandations décrites dans le RCP d'INCIVO sur la surveillance et la prise en charge des réactions cutanées. Les points clés des **recommandations dans le cas d'éruptions cutanées sévères** nécessitant un arrêt immédiat et définitif d'INCIVO, sont résumés dans le tableau ci-dessous. **Les recommandations stipulent maintenant que le peginterféron alfa et la ribavirine doivent aussi être immédiatement arrêtés en cas de survenue d'une éruption cutanée associée à des symptômes systémiques.** Ceci est basé sur les données comparatives disponibles sur les éruptions cutanées associées au télaprévir lorsque celui-ci est administré avec ou sans ces produits.

Janssen Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003,
92787 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 FRANCE
Tél : +33 01 55 00 45 00

S.A.S au capital de 2 956 660 euros
R.C.S. NANTERRE B 562 033 068
SIRET 562 033 068 00 130

www.janssen-cilag.fr

Figure 52: Prise en charge des réactions cutanées sévères avec INCIVO (Télaprévir) - Information importante de pharmacovigilance destinée aux professionnels de santé (08/04/2013)

Liste des figures :

Figure 1 : Répartition du VHC dans le monde [4] 25
Figure 2 : Evolution et pronostic de l'hépatite C [7] 28
Figure 3: Triade du syndrome de cryoglobulinémie mixte 31
Figure 4 : Répartition mondiale des différents génotypes du VHC [15] 34
Figure 5 : Structure du virus [17] 35
Figure 6 : Organisation génomique du VHC [18] 36
Figure 7: Protocole de traitement du génotype 1 [21] 37
Figure 8 : Recommandations thérapeutiques pour le traitement de l'hépatite C chronique définies par l'EASL en 2011 38
Figure 9 : Anatomie des différents stades de fibrose [24] 41
Figure 10 : Echelle de score du Fibrotest [26] 41
Figure 12: Différentes méthodes d'évaluation de la fibrose et équivalence Métavir [28] 42
Figure 11: Correspondance scores Fibromètre et Métavir [27] 42
Figure 13: Mécanisme du Fibroscan [30] Figure 14: Réalisation d'un Fibroscan [31] 43
Figure 15 : Structure chimique de la ribavirine [38] 47
Figure 16 : Protocole d'administration de l'association Pegasys et Copegus [39] 49
Figure 17 : Raccourcissement possible du protocole selon la réponse virologique observée [39] 50
Figure 18 : Présentation de l'Incivo® [50] 55
Figure 19: Formule chimique du télaprévir [51] 55
Figure 20: schéma thérapeutique du télaprévir [52] 58
Figure 21 : Forme commercialisée du Victrelis [54] 68
Figure 22: Formule chimique du bocéprévir [55] 69
Figure 23 : Schéma des durées de traitement du bocéprévir [56] 71
Figure 24 : Tableau comparatif bocéprévir/télaprévir [61] 79
Figure 25 : Comparaison des résultats du Télaprévir et du bocéprévir [62] 80
Figure 26 : Taux de prescriptions du télaprévir et du bocéprévir [63] 81
Figure 27 : Molécules à l'étude pour le traitement de l'hépatite C [81] 94
Figure 28: Protocole thérapeutique de l'étude bocepretransplant 95
Figure 29: Principales molécules en développement [86] 98
Figure 30 : Représentation schématique du génome du VHC indiquant la cible d'action de chacune des molécules actuellement en essai de phase II, III ou IV [85] 99
Figure 31: Cibles d'actions potentielles pour les nouveaux antiviraux [87] 100

Figure 32: Formule chimique du faldaprévir [89] 102
Figure 33: Schéma thérapeutique de l'étude Start Verso TM 4 [91] 104
Figure 34: Réponse virologique précoce en comparaison avec des patients monoinfectés VHC (étude SILEN-C1) [91] 105
Figure 35: Formule chimique du MK-5172 [99] 112
Figure 36: Formule chimique de la méricitabine [102] 116
Figure 37: Réponse virologique sous méricitabine [103] 118
Figure 38: Formule chimique du Filibuvir [104] 121
Figure 39: Formule chimique du VX 222 [105] 121
Figure 40: Formule chimique du tegobuvir [106] 122
Figure 41: Formule chimique du Daclatasvir [107] 123
Figure 42: Réponse virologique sous Daclatasvir [109] 128
Figure 43: Formule chimique du BMS 791325 [114] 133
Figure 44: Formule chimique de l'aliposrivir [115] 134
Figure 45: Taux de RVS et rechute chez patients naïfs de génotype1 sous aliposrivir et bithérapie pégylée [116] 135
Figure 46: Evolution de l'ARN du VHC en fonction des doses de miravirsen [118] 138
Figure 47: Exemples d'associations d'antiviraux en développement [120] 143
Figure 48: Evolution des taux d'ARN au fil des semaines lors de l'étude ABT450+ABT073+RBV [126] 149
Figure 49: Organigramme de l'étude [129] 155
Figure 50: Schéma thérapeutique de l'étude ELECTRON [131] 156
Figure 51: Perspective de réussite des traitements en 2025 [120] 164
Figure 52: Prise en charge des réactions cutanées sévères avec INCIVO (Télaprévir) - Information importante de pharmacovigilance destinée aux professionnels de santé (08/04/2013) 178

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Classification des stades d'activité de l'hépatite c 40
Tableau 2 : Classification des stades de fibrose de l'hépatite C..... 40
Tableau 3 : Résultat de l'étude ADVANCE..... 64
Tableau 4 : Taux d'obtention d'une RVS selon la présence ou non d'une RVR 64
Tableau 5 : Taux de RVS 24 semaines après l'arrêt du traitement dans l'étude REALIZE..... 66
Tableau 6 : RVS selon le profil des patients dans l'étude REALIZE..... 66
Tableau 7 : Taux de RVS fonction de la RVR dans l'étude REALIZE 67
Tableau 8 : Résultats de l'étude SPRINT2..... 74
Tableau 9 : Résultats de l'étude RESPOND2..... 76
Tableau 10 : Variants résistants les plus fréquemment rapportés avec les inhibiteurs de protéase. 101
Tableau 11 : Résultats de l'étude SILEN-C1 et C3..... 103
Tableau 12 : Caractéristiques des participants à l'étude Start Verso TM 4 105
Tableau 13 : Taux d'obtention d'un ARN indétectable sous siméprévir..... 110
Tableau 14 : Analogues nucélosidiques analogues NS5B en développement 114
Tableau 15 : Inhibiteurs de polymérase non nucléosidiques en développement 120
Tableau 16 : Réponse virologique durant l'étude phase IIa du Daclatasvir..... 126
Tableau 17 : Principaux effets indésirables retrouvés dans l'étude phase Iia du Daclatasvir 127
Tableau 18 : Résultats de l'étude COMMAND-2 130
Tableau 19 : Les différentes combinaisons de molécules à l'étude..... 142
Tableau 20 : Résultats de l'étude Daclatasvir/GS-7977/RBV 145
Tableau 21 : Résultats de l'étude Daclatasvir+ Asunaprévir 147
Tableau 22 : Résultats de l'étude ABT-072 ou ABT-333 + IFN peg et RBV 151
Tableau 23 : Taux de réussite au traitement ABT450/ritonavir/RBV/ ABT 072 ou ABT 333 153
Tableau 24 : Caractéristiques des patients de l'étude ELECTRON 157
Tableau 25 : Résultats de l'étude ELECTRON 157

Nom : MAILLARD Apolline

Titre : PRISE EN CHARGE ACTUELLE DES PATIENTS ATTEINTS D'HEPATITE C CHRONIQUE ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Cadre de classement : Pharmacie d'officine

Mots clefs : hépatite C, télaprévir, bocéprévir, antiprotéases, antipolymérases, ribavirine, interféron, sofosbuvir, danoprévir, daclatasvir, ledispavir, siméprévir, filibuvir, tegobuvir,

Résumé :

Le virus de l'hépatite C a été découvert à la fin des années 80, ce domaine de la virologie est certainement celui qui a évolué le plus rapidement avec tout d'abord l'association interféron-ribavirine puis les récentes trithérapies par bocéprévir ou télaprévir

Secteur à forte innovation et tourné vers l'avenir, le développement de nouveaux antiviraux dans le traitement de l'hépatite C chronique est actuellement en pleine explosion.

L'importance de trouver et de commercialiser de nouvelles molécules est primordiale car le pic de patients nécessitant un traitement efficace devrait être atteint dans les dix prochaines années à venir.

De plus, les effets indésirables des traitements actuels sont importants et nécessitent une prise en charge du patient par tous les acteurs du système de soins pour améliorer sa compliance au traitement et ainsi maintenir ces chances de succès et malgré cette prise en charge les protocoles restent inactifs ou intolérables pour certains patients.

L'association de nouveaux antiviraux à action directe entièrement par voie orale, sans interféron ni ribavirine avec une meilleure efficacité et des effets indésirables moindres est l'objectif clef de cette recherche.

Jury :

- Président : M. Loic FAVENNEC
- Directrice de thèse : Mme. Christine THARASSE
- Membre extérieur : M. Nicolas PIOLE