



Place du sovaldi® dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte

Julien Villanueva

► To cite this version:

Julien Villanueva. Place du sovaldi® dans le traitement de l'hépatite C chronique chez l'adulte. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01379413

HAL Id: dumas-01379413

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01379413>

Submitted on 11 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

UFR DE PHARMACIE

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 OCTOBRE 2015

PAR

VILLANUEVA Julien

PLACE DU SOVALDI® DANS LE
TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C
CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE

JURY

Président :

Professeur CHILLON Jean-Marc

Membres :

Docteur ANCEAUX Hubert

Docteur LELONG-MELEYE Claire

REMERCIEMENTS

A Monsieur Jean-Marc CHILLON, Professeur des Universités-Praticien Hospitalier (Pharmacologie fondamentale et clinique), je vous remercie pour votre aide continue et votre disponibilité. Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, soyez assuré de mon profond respect et de mes sincères remerciements.

A Monsieur Hubert ANCEAUX, Docteur en Pharmacie, je suis très sensible à l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres du jury. Permettez-moi de vous témoigner toute ma gratitude. Un grand merci pour tout ce que vous m'avez apporté, que ce soit durant le stage de 3^{ème} du collège ou celui de la 1^{ère} année de Pharmacie. Vous avez guidé mes premiers pas dans la vie professionnelle.

A Madame Claire LELONG-MELEYE, Docteur en Pharmacie, c'est un grand plaisir pour moi que tu aies accepté de participer au jugement de ce travail. Merci pour ton amitié, les moments vécus ensembles et ceux à venir.

A mes chers parents, ma sœur préférée et mes frères, merci pour votre confiance et vos encouragements tout au long de ces années.

Aux équipes des Pharmacies Anceaux, Demazeau-Parin, La hotoie, Cuisset, Labesse, merci pour votre gentillesse et toute l'expérience que j'ai pu acquérir grâce à vous.

A Pauline, merci de me supporter et de me motiver au quotidien, tu es ce qui m'est arrivé de mieux, merci d'être présente à mes côtés :-*

A tous mes amis de Pharma d'Amiens, Arnaud, Lucky, Gamachekebab, Rémi, Delamare, JB, l'interne, Matthieu, Eloi, Fabieng, Rico, Ali, Camille, Marion, Julie... et à tous mes amis en dehors cette filière, Bruno, Kizou ainsi que les carabins, je vous remercie du fond du cœur pour votre amitié. Nous avons partagé huit années de vie commune et des moments que je n'oublierai pas. Merci pour tout.

A la BU, unique lieu qui m'a toujours donné la motivation et le courage de travailler d'innombrables jours, qu'il vente, qu'il pleuve ou qu'il neige !

SOMMAIRE

GLOSSAIRE DES FIGURES	8
GLOSSAIRE DES TABLEAUX	10
GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS	11
INTRODUCTION	13
PARTIE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HÉPATITE C	14
1. Virologie	14
1.1 Constitution du virus	14
1.2 Réplication et génotypes du virus	16
2. Epidémiologie	19
2.1 Prévalence et transmission	19
2.2 Incidence et mortalité	20
3. Symptômes cliniques et biologiques	20
3.1 Hépatite C aiguë	20
3.1.1 Signes cliniques	20
3.1.2 Signes biologiques	21
3.2 HCC	22
3.2.1 HCC avec transaminases normales	22
3.2.2 HCC minime	22
3.2.3 HCC modérée ou sévère	24

3.2.4 Cirrhose	25
3.2.5 CHC	26
4. Diagnostic	26
4.1 Diagnostic de l'hépatite C aiguë	26
4.2 Diagnostic de l'HCC	27
 PARTIE II : TRAITEMENT DE L'HCC	 28
1. Objectif du traitement	28
2. Arsenal thérapeutique utilisé dans la prise en charge médicamenteuse, hors SOVALDI®	28
2.1 Interféron alpha pégylé	29
2.2 Ribavirine	30
2.3 Agents antiviraux directs	31
2.3.1 Les antiprotéases: inhibiteurs de la protéine NS3/4A	31
2.3.1.1 Antiprotéases de première génération	31
2.3.1.2 Antiprotéases de deuxième génération	32
2.3.2 Les inhibiteurs de la protéine NS5A	32
2.3.3 Les inhibiteurs de polymérase NS5B	33
2.3.3.1 Inhibiteurs nucléosidiques de polymérase NS5B	34
2.3.3.2 Inhibiteurs non nucléosidiques de polymérase NS5B	34
3. Stratégie thérapeutique	35
3.1 Avant 2011 : interféron alpha pégylé associé à la ribavirine	35
3.2 Après 2011	35
3.3 En 2015	36

PARTIE III : LE SOVALDI®	37
1. Analyse physico-chimique	37
1.1 Structure	37
1.2 Composition qualitative, quantitative et formes pharmaceutiques	38
2. Métabolisme et mécanisme d'action du sofosbuvir	38
2.1 Métabolisme	39
2.2 Mécanisme d'action	40
3. Pharmacocinétique	42
3.1 Absorption	42
3.2 Distribution	42
3.3 Métabolisme et élimination	43
4. Indications et modalités de remboursement du SOVALDI®	43
4.1 Indications, modalités de prescription et posologies	43
4.2 Modalités de remboursement du SOVALDI®	44
4.2.1 Fixation du prix des médicaments remboursables	44
4.2.2 Fixation du prix du SOVALDI®	45
5. Essais Cliniques	46
5.1 Généralités sur les essais cliniques	46
5.2 Etude neutrino	48
5.2.1 Type d'étude	48
5.2.2 Caractéristiques des patients	49
5.2.3 Analyse des résultats de l'étude NEUTRINO	50

5.2.4 Conclusion concernant l'étude NEUTRINO	52
6. Mode d'administration	52
6.1 Génotype 1 du VHC	53
6.2 Génotype 2 du VHC	54
6.3 Génotype 3 du VHC	54
6.4 Génotype 4 du VHC	55
6.5 Génotypes 5 et 6 du VHC	55
6.6 Populations particulières de patients	55
6.6.1 Patients en attente de transplantation hépatique	55
6.6.2 Patients insuffisants hépatiques	56
6.6.3 Patients insuffisants rénaux	56
6.6.4 Patients âgés	56
6.6.5 Grossesse et allaitement	56
6.6.6 Patients coinfectés par le VIH	57
6.6.6.1 Patients coinfectés par le VIH et le VHC de génotype 1	57
6.6.6.2 Patients coinfectés par le VIH et le VHC des autres génotypes	58
6.6.7 Patients coinfectés par le VHB	59
6.6.8 Patients présentant une CM et une HCC	59
6.6.9 Patients présentant un lymphome B et une HCC	59
7. Résistances	60
8. Effets indésirables	60
8.1 Modification de dose et surdosage	63
8.1.1 Ajustement de dose du SOVALDI®	63

8.1.2 Ajustement de dose des molécules associées au SOVALDI®	63
9. Interactions médicamenteuses	64
9.1 Sofosbuvir et transporteurs membranaires	65
9.2 Sofosbuvir et autres médicaments	65
CONCLUSION	68
BIBLIOGRAPHIE	70

GLOSSAIRE DES FIGURES

Figure 1. Schéma simplifié de la structure du VHC

Figure 2. Schéma simplifié du génome du VHC

Figure 3. Cycle de réplication du VHC

Figure 4. Schéma de la synthèse protéique du VHC

Figure 5. Arbre phylogénétique du VHC

Figure 6. Carte de prévalence du VHC au niveau mondial en 2012

Figure 7. Evolution d'une infection par le VHC

Figure 8. Stade la fibrose hépatique

Figure 9. Evolution des paramètres biologiques au cours d'une hépatite C aiguë

Figure 10. Cibles d'action des nouvelles molécules utilisées dans le traitement de l'HCC

Figure 11. Structure chimique du sofosbuvir

Figure 12. Photographie d'un flacon et d'un comprimé de SOVALDI® (côté face et dos)

Figure 13. Schéma du mécanisme de métabolisation supposé du sofosbuvir

Figure 14. Mécanisme d'action du sofosbuvir

Figure 15. Prix du SOVALDI®, en euros, à travers le monde

Figure 16. Schéma des données épidémiologiques et protocole de l'étude NEUTRINO

Figure 17. Résultats de l'étude NEUTRINO pour l'ensemble des patients, par génotype et en fonction de la présence ou non d'une cirrhose

Figure 18. Résultats de l'étude NEUTRINO pour chaque sous-groupe

Figure 19. Résumé des indications et modalités de traitement chez les patients coinfecteds VIH et VHC de génotype 1

Figure 20. Résumé des indications et modalités de traitement chez les patients coinfectés VIH et VHC de génotypes 2, 3, 4, 5 et 6

Figure 21. Structure de l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B

GLOSSAIRE DES TABLEAUX

Tableau 1. Score Métavir

Tableau 2. Evaluation de la sévérité de la cirrhose par le score de Child-Pugh

Tableau 3. Groupes de patients concernés par le traitement de l'HCC

Tableau 4. Tableau récapitulatif des molécules possédant l'AMM dans l'hépatite C, rangées selon leurs différences classes et sous-classes

Tableau 5. Tableau récapitulatif des excipients de SOVALDI®

Tableau 6. Coût potentiel de certains traitements associés dans la prise en charge de l'hépatite C

Tableau 7. Etudes cliniques de phase III du sofosbuvir dans son programme clinique

Tableau 8. Tableau résumant l'utilisation du SOVALDI® conformément aux indications, en fonction du stade de la fibrose hépatique

Tableau 9. Prise en charge thérapeutique recommandée avec le sofosbuvir (mai 2014) chez des patients naïfs, ayant une fibrose hépatique sévère ou une cirrhose, en fonction du génotype du VHC et en tenant compte des différents antiviraux disponibles en France

Tableau 10. Tableau récapitulatif des effets indésirables les plus souvent rencontrés au cours d'un traitement par SOVALDI® avec ribavirine ± interféron pégylé alpha

Tableau 11. Tableau des recommandations concernant le changement de dosage de la ribavirine

Tableau 12. Tableau de synthèse des molécules inductrices de la P-gp ou de la BCRP, déconseillées avec le SOVALDI®

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

Ac anti-VHC : Anticorps anti-Virus de l'Hépatite C

ALAT : ALanine AminoTransférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN : Acide RiboNucléique

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ASAT : Aspartate AminoTransférase

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

AUC : *Area Under the Curve* (Aire Sous la Courbe)

BCRP : *Breast Cancer Resistance Protein* (protéine de résistance du cancer du sein)

CatA : *Cathepsin A*

CEPS : Comité Economique des Produits de Santé

CES1 : CarboxylEsterase 1

CHC : Carcinome HépatoCellulaire

CM : Cryoglobulinémie Mixte

CT : Commission de la Transparence

EMA : *European Medicines Agency* (Agence Européenne des Médicaments)

Hb : Taux d'hémoglobine

HAS : Haute Autorité de Santé

HCC : Hépatite C Chronique

Hint1 : *Histidine triad NucleoTide-binding protein 1*

IL28B : Interleukine-28 isoforme B

IFN : InterFéroN pégylé alpha

IRES : Internal Ribosome Entry Site

IV : IntraVeineuse

JO : Journal Officiel

LNH-B : Lymphome B Non Hodgkinien

NDPK : Nucleoside DiPhosphate Kinase

NS5B : *Non Structural protein 5B* (protéine Non Structural 5B)

UMP-CMPK : *Uridine MonoPhosphate-Cytidine MonoPhosphate Kinase*

P-gp : Glycoprotéine P

PCR : *Polymerase chain reaction* (amplification en chaîne par polymérisation)

PEG : PolyEthylène Glycol

PPVIH : Personnes Vivant avec le Virus de l'Immunodéficience Humaine

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMR : Service Médical Rendu

SVR : *Sustained virological response* (Réponse Virologique Soutenue)

SVR12 : *Sustained virological response after 12 weeks* (Réponse Virologique Soutenue après 12 semaines)

t_{1/2} : Temps de demi-vie

Tmax : *Time to maximum* (Temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale observée)

UCD : Unité Commune de Dispensation

UI : Unités Internationales

UNCAM : Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie

UTR : *UnTranslated Region*

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VHB : Virus de l'Hépatite B

VHC : Virus de l'Hépatite C

INTRODUCTION

Problème majeur de santé mondiale, l'hépatite C chronique (HCC) représente l'une des plus importantes causes de pathologies hépatiques. La proportion de patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) atteint les 2,4% de la population mondiale, soit 150 000 000 de personnes. La France compte, à elle seule, plus de 400 000 malades. L'hépatite C est une pathologie d'origine virale, qui s'est rapidement propagée par le biais des transfusions de sang contaminé jusqu'à la fin des années 1980 alors qu'elle n'était pas encore identifiée. Cette pathologie peut évoluer de manière asymptomatique pendant de nombreuses années chez un patient, sans que celui-ci en ait conscience. Ainsi, les diagnostics d'HCC sont en augmentation constante depuis la période 2000-2010. Ceci s'explique par le développement de symptômes chez certains patients touchés par une hépatite C depuis plus de 20 ans.

Le traitement de l'HCC utilisé historiquement était une bithérapie combinant deux molécules : l'interféron pégylé alpha et la ribavirine. Néanmoins, ce protocole médicamenteux avait l'inconvénient, entre autres, de provoquer des effets indésirables importants et d'être inefficace chez certains types de patients. L'arrivée de nouvelles molécules appartenant à la classe des agents antiviraux directs depuis 2011 a permis d'améliorer la prise en charge de ces malades. La mise sur le marché de nouveaux médicaments particulièrement efficaces, mais aussi très onéreux, constitue un nouvel espoir pour les patients infectés par une HCC. C'est le cas du sofosbuvir (SOVALDI®), sorti en 2014, qui permet de guérir un patient en 12 semaines de traitement en association, avec des effets indésirables moindres. Néanmoins, le coût de ce traitement représente un peu plus de 41000€ en France, ce qui peut être un frein pour sa prescription dans le contexte actuel de réduction du déficit budgétaire de l'assurance maladie.

Au cours de cette thèse d'exercice, nous allons aborder dans un premier temps la physiopathologie de l'hépatite C : sa constitution, son épidémiologie, ses signes cliniques et biologiques, son diagnostic. Les traitements actuels de l'HCC seront décrits dans un second temps, en fonction de leur classe médicamenteuse. Nous expliquerons également l'évolution des stratégies thérapeutiques au cours de ces dernières années. Enfin, nous détaillerons dans une dernière partie, le sofosbuvir (SOVALDI®), qui constitue l'une des molécules les plus efficaces à l'heure actuelle. Nous expliquerons la place qu'elle occupe dans le traitement de l'HCC chez les patients adultes en décrivant son indication, mais aussi son mécanisme d'action, ses propriétés pharmacocinétiques, les modalités de son administration en fonction du sous-type de VHC, ses interactions médicamenteuses ainsi que ses éventuelles résistances et effets indésirables.

PARTIE I : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HÉPATITE C

1. Virologie

Le VHC est un agent infectieux de très petite taille (50 nm), qui appartient à la famille des *Flaviviridae* (genre *Hepacivirus*). Sa structure est composée d'une nucléocapside icosaédrique enveloppée d'une membrane de bicouche lipidique, à l'intérieur de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines virales (E1 et E2) (Figure 1). (1) Cette nucléocapside est constituée de multiples copies de la protéine core. Elle contient l'ARN génomique (acide ribonucléique) monocaténaire (un seul brin), de polarité positive, ainsi que des protéines non structurales (NS2 à NS5). (2)(3)(4) Un ARN est dit « positif » quand il est de même polarité qu'un ARN messager (ARNm), ou « négatif » quand il est de polarité complémentaire aux ARNm.

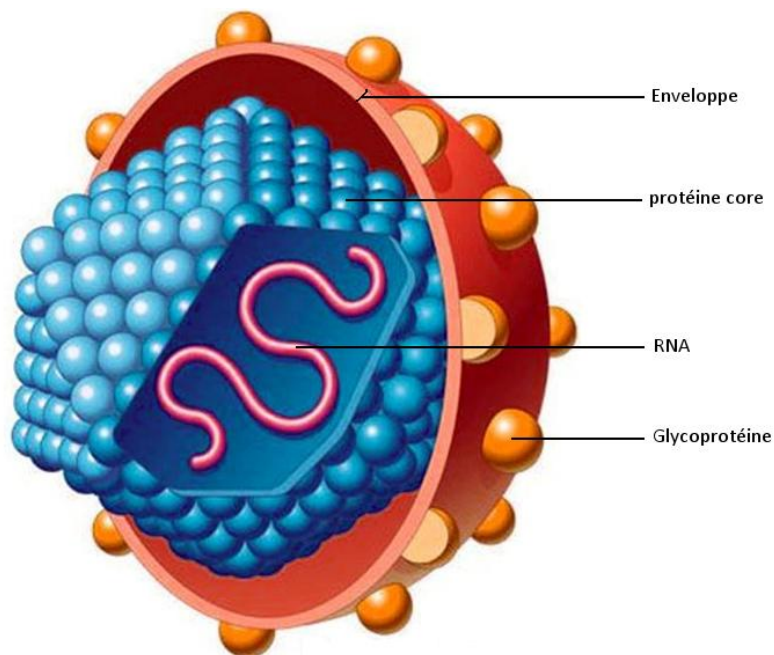


Figure 1. Schéma simplifié de la structure du VHC (5)

1.1 Constitution du virus

Le génome du virus est composé de 3 régions principales : une extrémité 5' non codante (« 5' untranslated region », nommée 5'UTR), un cadre ouvert de lecture et une extrémité 3' non codante (3'UTR) (Figure 2). Les extrémités 5' et 3' sont non traduites et contiennent des structures à ARN qui permettent la régulation de la traduction des protéines et sa réplication. (1) Le cadre de lecture ouvert code pour un polypeptide unique géant de 3000 acides aminés (9600 nucléotides). Ce polypeptide est secondairement clivé par des enzymes cellulaires et virales en deux régions : un

premier tiers regroupant les composantes structurales (protéines de la capsidite dite « cores », glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) (Figure 2) et le restant rassemblant les composantes non structurales (NS2, NS3, NS4 A et B, NS5 A et B) (Figure 2).

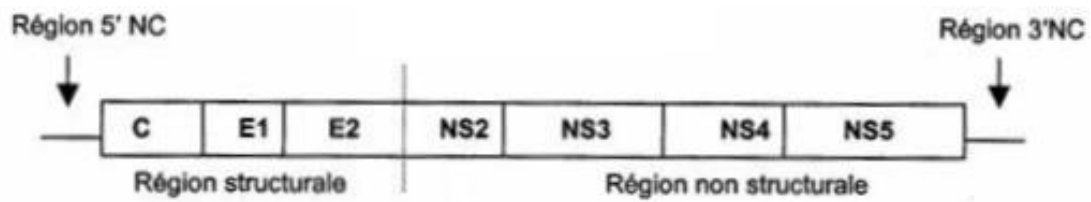


Figure 2. Schéma simplifié du génome du VHC (6)

(NC : Non codante ; C : Core ; E : Glycoprotéine d'enveloppe ; NS : Protéine non structurale)

Les protéines structurales core ainsi que les protéines E1 et E2 sont les composants principaux des virions. Un virion est une particule virale de très petite taille, issue de la lyse d'une cellule infectée, qui va à son tour contaminer une autre cellule. Le virion est la forme extracellulaire d'un virus. Il est, ici, formé par le génome du VHC entouré d'une capsidite. Cette particule virale est dépourvue de métabolisme et nécessite une cellule pour se disséminer. (7) Les protéines non structurales (NS2, NS3, NS4 et NS5) ont un rôle dans la réplication du VHC via la coordination des processus intracellulaires du cycle viral. Elles sont séparées de la région des protéines structurelles par le polypeptide P7, hypothétiquement impliqué dans sa morphogénèse. (8)

1.2 Réplication et géotypes du virus

Le mécanisme de réplication du virus n'a pas encore été entièrement élucidé en raison de l'absence de système cellulaire d'étude adapté.(9)

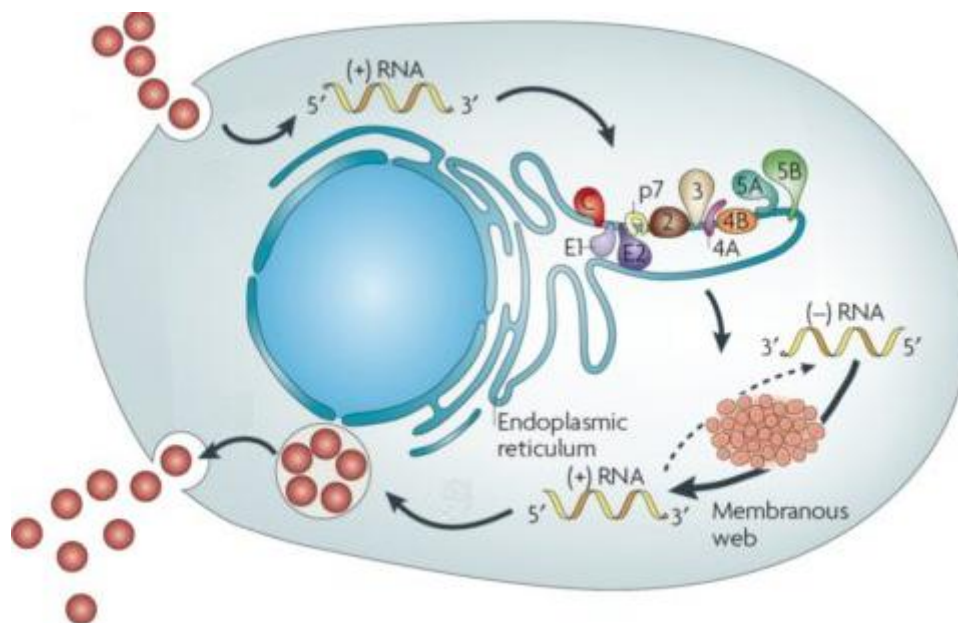


Figure 3. Cycle de réplication du VHC (10)

(RNA : Acide ribonucléique ; Endoplasmic reticulum : Réticulum endoplasmique ; Membranous web : membrane intracellulaire)

Il semble qu'après interaction de la glycoprotéine d'enveloppe E2 avec les glycosaminoglycanes des récepteurs de la cellule cible, le génome viral (ARN positif) soit internalisé par endocytose puis libéré de son enveloppe et capsid (Figure 3). Il est ensuite relâché dans le cytoplasme. Une fois l'ARN positif dans le cytoplasme, sa séquence « internal ribosome entry site » (IRES) va interagir avec le ribosome de la cellule hôte démarrant ainsi le processus de traduction (Figure 4). La traduction va aboutir à la synthèse d'un polypeptide intermédiaire viral. Ce polypeptide va subir des clivages enzymatiques viraux et cellulaires. Il s'ensuit une étape de maturation post-traductionnelle menant à des composants fonctionnels matures, dont l'ARN polymérase NS5B. (9)

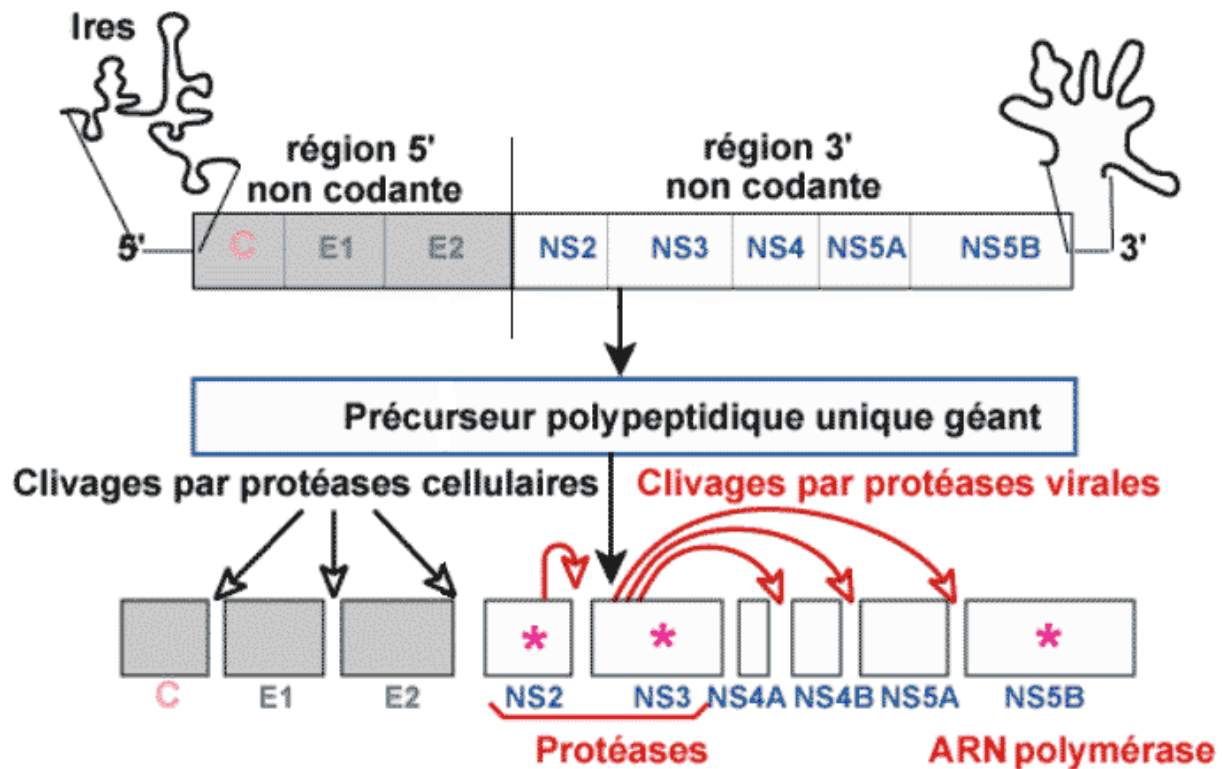


Figure 4. Schéma de la synthèse protéique du VHC (3)

(C : Capside ; E : Glycoprotéine d'enveloppe ; NS : Protéine non structurale ; NS5B : ARN polymérase
ARN dépendante ; VHC : Virus de l'hépatite C)

Au niveau des membranes intracellulaires (dite « membranous web ») dérivant du réticulum endoplasmique de la cellule, l'ARN polymérase NS5B ARN dépendante synthétise un brin d'ARN négatif à partir d'un ARN positif (Figure 3). (11) C'est par la synthèse de ce brin d'ARN négatif que l'ARN polymérase NS5B ARN dépendante démarre le processus de duplication du matériel génétique, indispensable pour la dissémination du VHC. En effet, le brin d'ARN négatif sert ensuite de matrice pour la synthèse de brins d'ARN positif. Ces derniers seront encapsidés, puis enveloppés, pour devenir des particules virales ou serviront simplement d'ARNm pour la synthèse de futures protéines virales (Figure 4). Le processus d'assemblage aboutissant à une nucléocapside et l'excrétion des virions par exocytose demeurent peu étudiés. Néanmoins, il semblerait que l'initiation de ces processus soit liée à une interaction avec le métabolisme cellulaire des lipides. (9)

L'ARN polymérase est responsable d'un certain nombre d'erreurs de réplication (entre 10^{-4} et 10^{-5} erreurs par nucléotide copié). (12) De plus, cette dernière ne possède pas d'activité 3'-5' exonucléase correctrice ce qui empêche toute réparation de ses erreurs. (9) Elle synthétise par conséquent des brins d'ARN mutés, partiellement erronés, ce qui augmente la variabilité génomique du VHC. Cette diversité génétique a permis l'émergence de génotypes viraux. (13)

2. Epidémiologie

L'étude épidémiologique de l'hépatite C permet de mettre en valeur la prévalence et l'incidence de cette dernière.

2.1 Prévalence et transmission

Le VHC est présent partout dans le monde (130 à 150 millions de porteurs chroniques). La prévalence, c'est-à-dire le nombre total de patients atteints par le VHC par rapport à la population mondiale, est donc estimée à 2,4-2,5% (Figure 6). Cette pathologie est retrouvée plus particulièrement en Asie centrale et orientale, ainsi qu'en Afrique du nord (prévalence en Egypte d'environ 22%). (15) En France, 400 000 personnes sont infectées et 2600 en meurent. (16) (17) Environ 41% des personnes porteuses du VHC ignorent leur statut sérologique d'après les estimations. (18) Les types 1 et 2 sont repartis dans l'Ouest Africain, le type 3 essentiellement dans le sud-est asiatique, le type 4 en Afrique centrale (notamment Egypte), le 5 en Afrique du sud et le 6 en Chine et autour de Hong Kong. La plupart des génotypes retrouvés en Europe sont les 1a, 1b, 2a, 2b, 2c, 3a et 4a (1b en France majoritairement). (9)

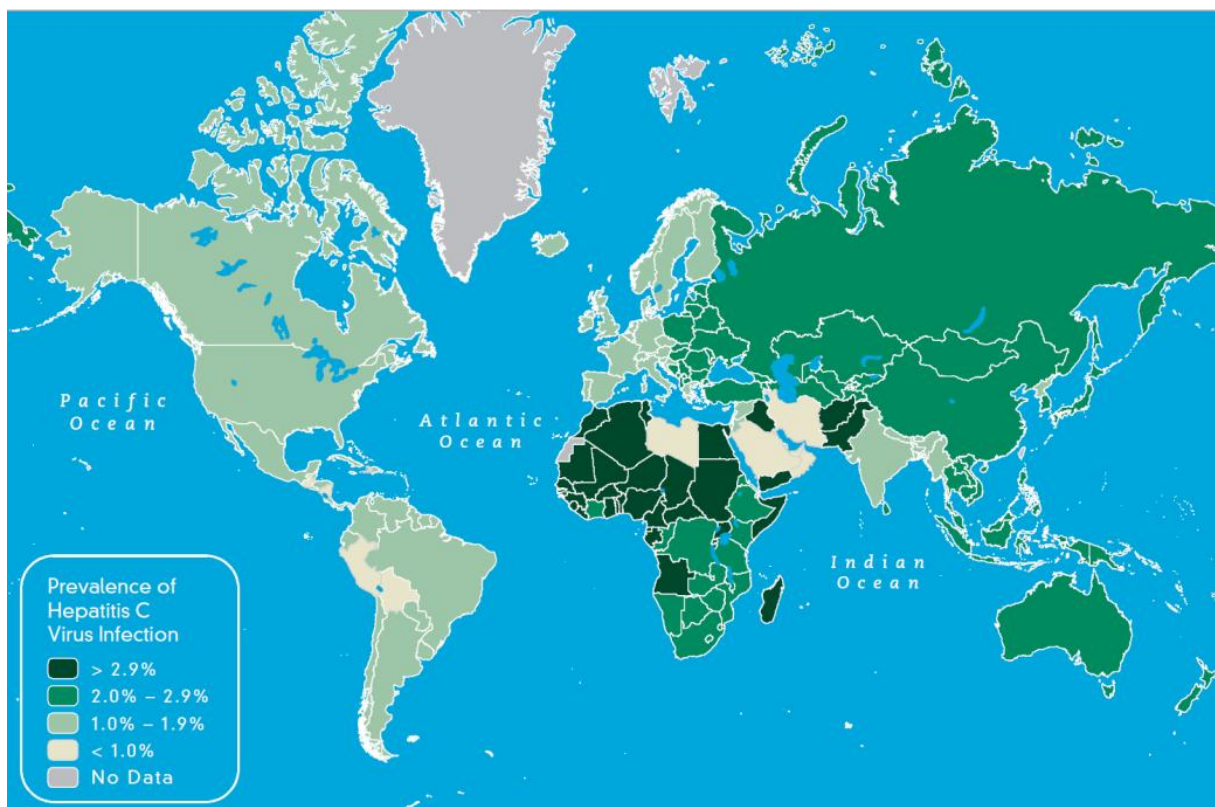


Figure 6. Carte de prévalence du VHC au niveau mondial en 2012 (19)

Il existe des populations considérées « à haut risque » car la prévalence du VHC y est plus élevée. Ce sont les personnes qui, avant 1992, ont reçu une transfusion, bénéficié d'une intervention chirurgicale lourde ou d'un séjour en service de réanimation, présenté un accouchement difficile, subi des soins à la naissance en service de pédiatrie ou néonatalogie, une hémorragie d'origine digestive ou encore une greffe. Il y a également tous les patients hémodialysés, les usagers de drogues par voie intraveineuse (IV) ou pernasale, les enfants nés d'une mère avec un taux d'ARN du VHC élevé, les partenaires sexuels des sujets atteints par le VHC, les détenus dans les établissements pénitentiaires ou l'ayant été, ceux ayant eu un tatouage ou un piercing dans des conditions non stériles, les personnes ayant reçu des soins dans les pays à forte prévalence du VHC ou originaires de ces régions, les malades infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou le virus de l'hépatite B (VHB) et les patients ayant un taux d'alanine aminotransférase (ALAT) élevé sans étiologie déterminée. (20) En effet, la contamination par le VHC se fait par contact direct avec le sang d'une personne contaminée (très majoritairement par voie parentérale). Historiquement, c'est via la transfusion de sang (produits labiles, médicaments dérivés du sang) jusque dans les années 1990 que se transmettait le virus, ce dernier n'ayant été identifié qu'en 1989 (Affaire du sang contaminé). (21)

2.2 Incidence et mortalité

L'infection étant la plupart du temps asymptomatique, il est compliqué d'évaluer l'incidence, c'est-à-dire le risque, chez une personne, de développer la maladie durant une certaine période. Environ 2700 à 4400 nouveaux cas sont notifiés chaque année en France. (22) Le nombre de décès annuel, dû à une infection chronique par le VHC est de l'ordre de 3600. (20)

3. Symptômes cliniques et biologiques

Les symptômes cliniques et biologiques seront différents en fonction du type aiguë ou chronique du VHC.

3.1 Hépatite C aiguë

Un patient atteint d'hépatite C au stade aiguë présente à la fois des signes cliniques et biologiques.

3.1.1 Signes cliniques

Lorsqu'un malade est contaminé par le VHC, il passe successivement par une période d'incubation, dont la durée est comprise entre 4 et 12 semaines, puis atteint le stade dit « aiguë » de l'infection. Ce stade correspond à une infection datant de moins de 6 mois. Celui-ci est asymptomatique (dit « anictérique ») dans 80% des cas. Dans les 20% des cas restants, l'hépatite C aiguë est ictérique

(Figure 7). La forme ictérique se caractérise par des urines foncées, des fèces grisâtres et par la présence d'un ictère (coloration jaunâtre de la peau et des yeux). Des signes non spécifiques précèdent ces symptômes : fatigue, nausées et vomissements, anorexie (perte d'appétit) ainsi que des douleurs dans l'hypochondre droit (au niveau du foie). (9) (15)

3.1.2 Signes biologiques

L'ARN viral du VHC devient détectable dans le sérum entre 1 et 3 semaines après contamination par la méthode de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR). Les deuxièmes marqueurs biologiques apparaissant sont les anticorps dirigés contre le VHC, appelés anticorps anti-VHC (Ac anti-VHC). Ils sont repérables 70 jours après la contamination et persistent après chez les malades développant une chronicité. (23) Les transaminases, c'est-à-dire l'ALAT et l'aspartate aminotransférase (ASAT), augmentent peu de temps avant que les premiers signes cliniques apparaissent. L'élévation est généralement supérieure à dix fois l'activité enzymatique considérée comme normale. Les concentrations normales en ALAT sont inférieures à 45 unités internationales (UI) par mL de plasma chez un homme (34 UI.mL^{-1} chez une femme) et celles en ASAT sont inférieures à 35 UI.mL^{-1} chez les 2 sexes. (24) L'importance de l'activité des transaminases est liée à l'importance de la fibrose hépatique : plus les transaminases sont élevées, plus le foie est fibrosé. (25) L'hépatite aiguë peut guérir spontanément dans environ 20% des cas. Cette guérison se caractérise par une normalisation des transaminases et l'indétectabilité de l'ARN viral. Les Ac anti-VHC baissent progressivement jusqu'à devenir non détectables au bout de plusieurs années (plus d'une décennie chez les patients avec des défenses immunitaires non déficientes). (9)

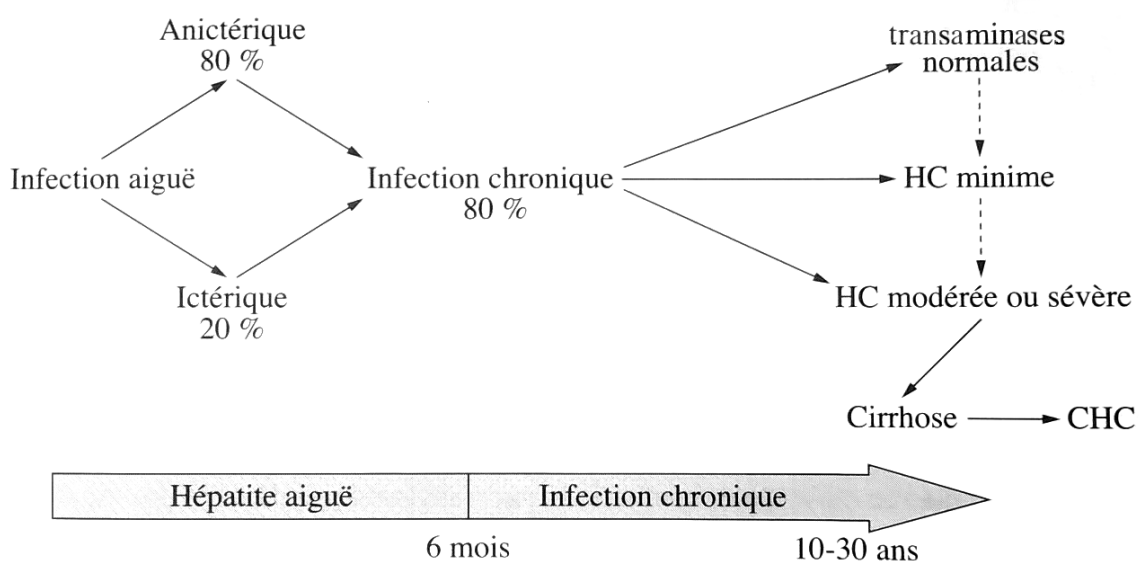


Figure 7. Evolution d'une infection par le VHC (9)

(HC : Hépatite chronique ; CHC : Carcinome hépatocellulaire)

3.2 HCC

L'hépatite aiguë devient chronique 6 mois après le début de l'infection. Elle est asymptomatique la plupart du temps. L'infection chronique par le VHC peut engendrer différentes formes d'hépatites chroniques : une hépatite chronique avec des transaminases normales, une hépatite chronique dite « minime », qui correspond à des transaminases très légèrement élevées et pouvant redevenir normale de manière transitoire, ou une hépatite chronique dite « modérée ou sévère », qui correspond à des transaminases élevées (Figure 7). Le type « modéré ou sévère » peut évoluer vers une cirrhose. (9) La cirrhose se traduit principalement, d'un point de vue clinique, par un foie plus « dur », une splénomégalie (augmentation du volume de la rate) et des angiomes stellaires (lésion vasculaire cutanée en forme d'étoile). (26) La cirrhose peut ensuite progresser en carcinome hépatocellulaire (CHC) (Figure 7). (9)

3.2.1 HCC avec transaminases normales

L'HCC avec transaminases normales se définit par la présence d'Ac anti-VHC et d'ARN du virus chez un patient, alors que ses transaminases sont normales (sur le résultat de trois prélèvements différents pendant 6 mois). Elle représente environ 25% des infections chroniques à hépatite C. Ces patients ne présentent généralement pas de symptôme. Cependant, 80% d'entre eux sont porteurs de lésions hépatiques. La fibrose hépatique est rarement retrouvée chez ces patients et la cirrhose presque inexistante (moins de 1%). (9)

3.2.2 HCC minime

L'HCC minime se caractérise par un ARN viral détectable dans le sérum, des transaminases modérément élevées (une à deux fois la normale) et fluctuantes par intermittence (jusqu'à dix fois la normale). Au niveau histologique, la biopsie hépatique révèle quelques lésions et une fibrose minime. Elle concerne à peu près 50% des patients porteurs d'HCC. Le score de Métavir, décrit ci-après, établit un score de fibrose à F0 ou F1, et un score d'activité à A0 ou A1 (Tableau 1). Les malades atteints d'HCC minime sont la plupart du temps asymptomatiques. Ils peuvent néanmoins présenter quelques signes non spécifiques : fatigue principalement mais aussi amaigrissement, anorexie, altération de l'état général, nausées et prurit. L'évolution de cette pathologie se fait de manière très lente. (9)

- Score Métavir

Ce score est la synthèse des résultats, après biopsie du foie, de l'activité nécrotico-inflammatoire (A) et de la fibrose (F). Ces activités nécrotico-inflammatoires et fibrotiques sont classées selon, respectivement, 4 grades évaluant l'activité hépatique, et 5 stades, marquant l'importance de la fibrose (Tableau 1).

Tableau 1. Score Métavir (27)

Grade d'activité
A0 : activité absente
A1 : activité minime
A2 : activité modérée
A3 : activité marquée
Stade de fibrose
F0 : pas de fibrose portale
F1 : élargissement des espaces portes sans septa
F2 : élargissement des espaces portes avec septa peu nombreux
F3 : élargissement des espaces porte avec de nombreux septa
F4 : cirrhose

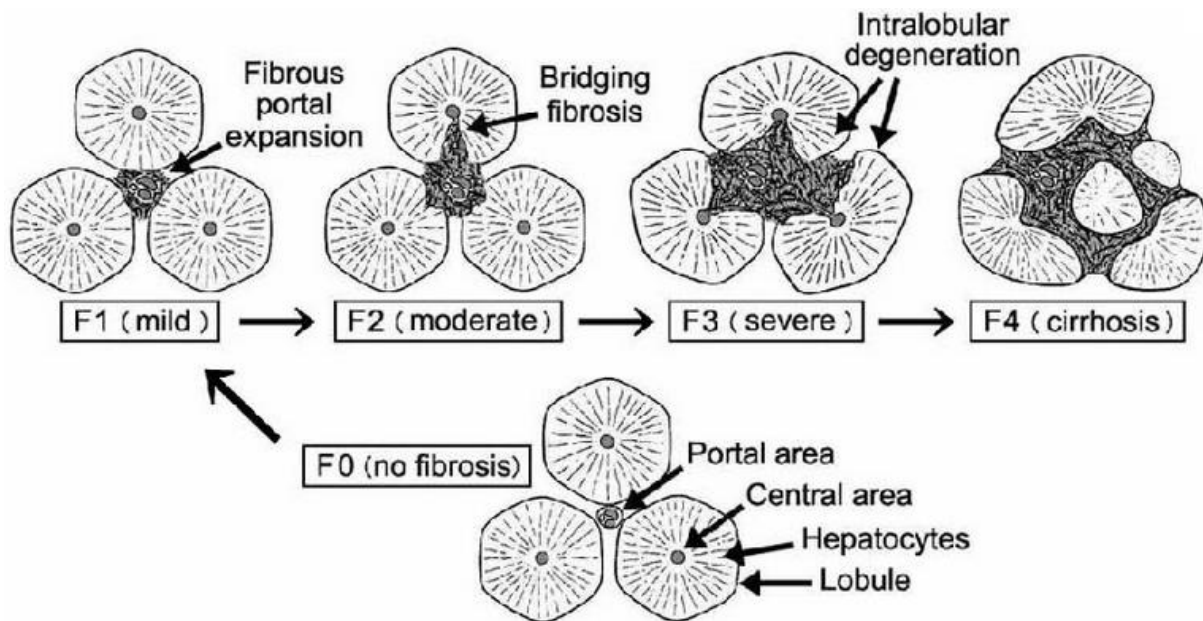


Figure 8. Stade la fibrose hépatique (28)

(no fibrosis : pas de fibrose ; Portal area : Espace porte ; Central area : Espace central (veine centrolobulaire) ; mild : minime ; Fibrous portal expansion : Elargissement de l'espace porte ; Bridging fibrosis : Septa (ou Pont) fibreux ; Moderate : Modéré ; Intralobular degeneration : Dégénérescence intralobulaire)

L'absence de fibrose portale signifie qu'il n'y a pas d'épaississement fibreux de la paroi (intima) de la veine porte et de ses branches (Figure 8). L'utilisation de ce score permet une compréhension plus rapide de l'état du foie pour le clinicien, mais aussi, aide à la comparaison de plusieurs résultats de biopsie chez un même patient. C'est un facteur essentiel pour le choix de la future prise en charge médicamenteuse du patient. (27)

3.2.3 HCC modérée ou sévère

Cette forme d'HCC ressemble biologiquement à l'HCC minime mais avec des lésions hépatiques plus importantes. On retrouve, avec le score Métavir, un score de fibrose à F2, F3 ou F4 pouvant être associé à un score d'activité à A2 ou A3. L'HCC modérée ou sévère apparaît chez environ 25% des malades atteints d'HCC. Les patients demeurent en revanche globalement asymptomatiques (quelques symptômes non spécifique comme fatigue, voire des troubles psychologiques, tels que anxiété ou dépression, peuvent être retrouvés). (9) Cette forme d'hépatite favorise, en outre, l'apparition de manifestations extra-hépatiques comme les cryoglobulinémies mixtes (CM, cf Partie III : 6.6 Populations particulières de patients). (29) De plus, chez les patients à la fois infectés par le

VIH et présentant cette forme d'HCC, la fibrose progresse plus rapidement et le risque d'évolution vers la cirrhose devient plus élevé à court ou long terme. (30)

3.2.4 Cirrhose

Une cirrhose est une atteinte diffuse et non réversible du foie qui apparaît souvent 20 ou 30 ans après le début de l'infection par le VHC. Elle se manifeste, au niveau histologique, par une fibrose cicatricielle qui va entraîner l'apparition de nodules. Ces nodules sont susceptibles de provoquer une insuffisance hépatocellulaire, une hypertension portale et peuvent, à long terme, induire le développement d'un CHC. L'insuffisance hépatocellulaire se caractérise par une diminution du nombre d'hépatocytes et un défaut de vascularisation, amenant à un déficit fonctionnel du foie. L'hypertension portale est l'augmentation de la pression dans la veine porte ayant pour conséquence l'apparition d'une splénomégalie (augmentation du volume de la rate) ou l'apparition de certaines varices (œsophagiennes, ombilicales ou hémorroïdaires). Leur développement anormal peut conduire à des hémorragies internes suite à leur rupture. La cirrhose peut être « compensée » ou « non compensée ». Le terme « compensée » signifie que la cirrhose n'engendre pas de manifestation fonctionnelle, ni complications, et peut donc rester silencieuse pendant de nombreuses années. Dans la classification (ou score) de Child-Pugh, la cirrhose compensée correspond à la classe A. Cette classification hiérarchise la gravité de cirrhose en 3 stades, en comptabilisant chaque anomalie par des points (Tableau 2). (26) (31)

Tableau 2. Evaluation de la sévérité de la cirrhose par le score de Child-Pugh (26)

Score de Child Pugh			
	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie (grade)	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (μmol/l)	< 35	35 à 50	> 50
Albumine (g/l)	> 35	28 à 35	< 28
Taux de prothrombine (%)	> 50	40 à 50	< 40

La gravité est croissante avec la valeur du score :

- entre 5 et 6 points (classe A) ;
- entre 7 et 9 points (classe B) ;
- entre 10 et 15 points (classe C).

Ainsi, la cirrhose décompensée correspond aux classes B et C. La cirrhose décompensée liée à l'infection par le VHC constitue, avec la cirrhose alcoolique, la première cause de transplantation hépatique en Europe et aux États-Unis.

3.2.5 CHC

Le CHC est caractérisé par la présence d'un nodule tumoral hépatique. Ce cancer se propage à partir de la prolifération de cellules anarchiques au sein d'un foyer initial hépatique. Il atteint ensuite les vaisseaux portes, puis l'ensemble du foie. Il est généralement découvert via des méthodes d'imagerie médicale (comme l'échographie, dans le cas d'une cirrhose compensée) ou plus rarement par palpation. Le CHC se développe chez un patient ayant déjà une cirrhose dans plus de 90% des cas. (32) En terme d'incidence, il s'agit du sixième cancer mondial et du troisième du point de vue des décès. (33)

4. Diagnostic

Les diagnostics sont différents en fonction du caractère aiguë ou chronique de l'hépatite C.

4.1 Diagnostic de l'hépatite C aiguë

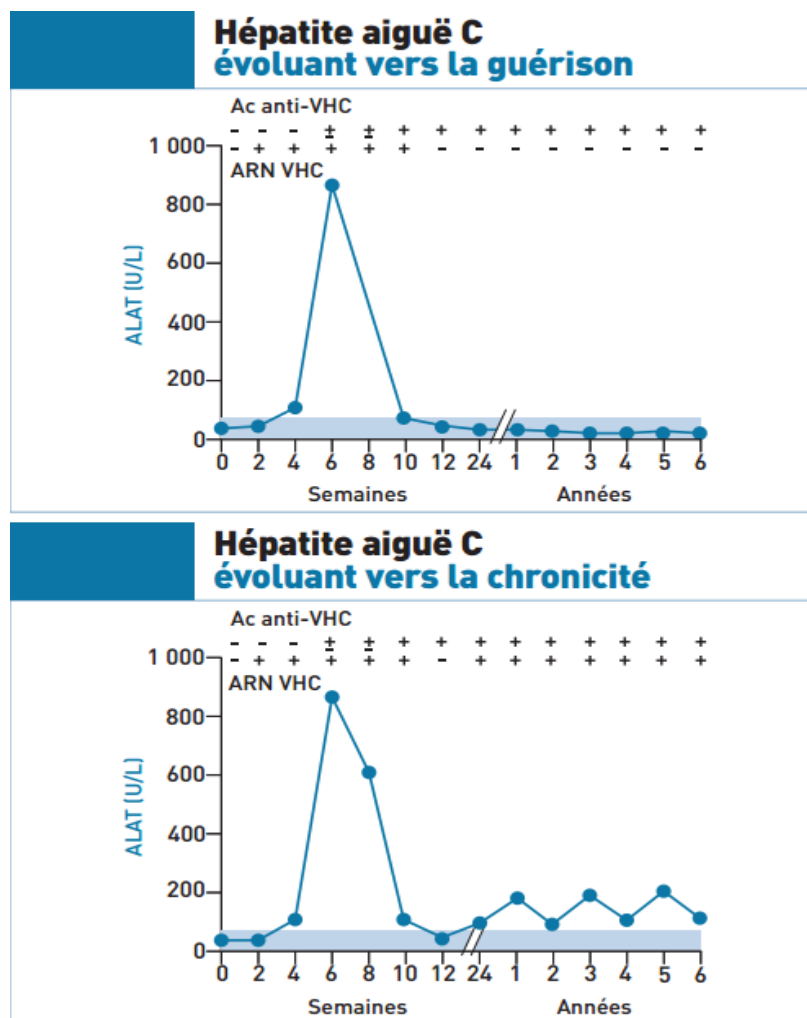


Figure 9. Evolution des paramètres biologiques au cours d'une hépatite C aiguë (34)

Le premier marqueur après une infection par le VHC est l'apparition de l'ARN du VHC. Celui-ci est détectable dans le sérum du patient par PCR à partir de la deuxième semaine suivant la contamination. La séroconversion, c'est-à-dire la période où les Ac anti-VHC apparaissent, se situe autour de la sixième semaine (Figure 9). L'élévation des transaminases débute peu de temps avant l'apparition des symptômes. Pour diagnostiquer une hépatite C, il est nécessaire de rechercher tout d'abord les Ac anti-VHC. Cette sérologie est réalisée grâce à des méthodes immunoenzymatiques de troisième génération à partir d'une prise de sang du patient. Si la recherche d'Ac anti-VHC est positive alors le résultat doit être confirmé sur un deuxième prélèvement par une autre technique. La présence d'Ac anti-VHC signifie que le patient a été en contact avec le virus. Ensuite, une recherche d'ARN du VHC doit être effectuée sur ce nouveau prélèvement par une méthode sensible (avec un seuil de détection du virus bas). Pour rendre un diagnostic d'hépatite C dite « aiguë », il existe deux cas possibles : soit la recherche d'ARN du VHC est positive depuis moins de 6 mois et la recherche d'Ac anti-VHC est négative (après contrôle sur un deuxième échantillon) (Figure 9) ; soit la recherche d'ARN du VHC est positive depuis moins de 6 mois et la recherche d'Ac anti-VHC est positive (après contrôle sur un deuxième échantillon) (Figure 9). De plus, la recherche d'ARN du VHC peut devenir négative, accompagnée par une normalisation des transaminases, ce qui traduit l'évolution du patient vers une guérison spontanée. Dans ce cas, les Ac anti VHC resteront détectables mais vont diminuer progressivement au cours du temps (Figure 9). (25) (34)

4.2 Diagnostic de l'HCC

Au contraire du diagnostic de l'infection aiguë à VHC, lorsque la recherche d'ARN du VHC est positive et persiste plus de 6 mois, alors l'infection est dite « chronique ». L'HCC se caractérise par la présence à la fois d'ARN du VHC et d'Ac anti-VHC. Le passage à la chronicité semble avoir un lien avec la variabilité génétique du VHC, consécutive à ses nombreuses mutations. (35) Des cas d'indélectabilité d'ARN du VHC peuvent survenir chez des malades touchés par une HCC, mais lorsque ceux-ci sont atteints d'immunodépression au stade sévère ou hémodialysés. (25)

Bien que l'hépatite C aiguë guérisse spontanément dans un tiers des cas, les patients atteints par une hépatite C devenue chronique ont besoin d'un traitement global de leur pathologie.

PARTIE II : TRAITEMENT DE L'HCC

1. Objectif du traitement

L'objectif du traitement d'un patient atteint par une HCC est l'éradication du VHC. Celle-ci est démontrée par une réponse antivirale soutenue (SVR), traduisant une charge virale quasi nulle (ARN VHC indétectable) et obtenue après une thérapie médicamenteuse pendant une durée bien spécifiée. (36) Dans une moindre mesure, ce traitement permet de prévenir, stabiliser voire faire régresser les lésions de fibroses hépatiques. (36) C'est la régression de ces lésions qui montre la guérison virologique chez les patients non cirrhotiques (stade de fibrose F0 à F3). Chez les patients atteints par une cirrhose (stade F4), la guérison virologique permet d'empêcher les complications, comme la décompensation d'une insuffisance hépatocellulaire ou d'une hypertension portale et donc entraîne une diminution de la mortalité. En revanche, il existera toujours une évolution possible vers le CHC chez ces derniers. (37)

2. Arsenal thérapeutique utilisé dans la prise en charge médicamenteuse, hors SOVALDI®

Le traitement doit être proposé en priorité aux malades ayant au minimum une fibrose modérée (stade F2 à F4) afin de limiter l'apparition de complications, voire guérir le patient. (37) Quant aux patients au stade de fibrose F0 et F1, leur prise en charge thérapeutique fait l'objet d'une réunion de concertation pluridisciplinaire, afin de décider la possibilité d'instaurer un traitement. (17) D'autres groupes de patients infectés par le VHC sont également concernés par ce traitement (Tableau 3).

Tableau 3. Groupes de patients concernés par le traitement de l'HCC (37)

Traitement antiviral	Groupe de patients
Traitement indiqué	Tous les patients ayant une hépatite chronique C
Traitement recommandé en fonction de la fibrose hépatique	Patients ayant une fibrose modérée, sévère ou une cirrhose compensée ou décompensée
Traitement recommandé indépendamment du stade de la fibrose hépatique	Patients avec une coïnfection VIH Patients avec une coïnfection VHB Patients infectés par un génotype 3 Patients avec comorbidités : consommation excessive d'alcool, syndrome métabolique Patients avec une indication de transplantation d'organe Patients avec un organe transplanté Patients avec une manifestation extra-hépatique Patients avec une fatigue invalidante
Traitement recommandé en raison du risque de transmission du VHC	Usagers actifs de drogue par voie parentérale ou nasale Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes Femmes désirant une grossesse Patients hémodialysés Patients détenus Patients vivant en institution Professionnels de santé
Traitement universel recommandé à court terme	Patients non encore traités Patients nouvellement dépistés
Pas d'accès au traitement	Patients dont l'espérance de vie limitée à court terme

2.1 Interféron alpha pégylé

L'interféron alpha est une cytokine à activité antivirale importante, produite par le système immunitaire pour assurer la défense face à une infection. (38) La pégylation est un processus chimique permettant l'ajout de chaînes de polyéthylène glycol (PEG) sur l'interféron alpha. Cette pégylation entraîne une concentration plasmatique en interféron alpha plus stable et ralentit sa diffusion dans le corps. De plus, elle améliore l'activité antivirale de la molécule. La posologie utilisée pour l'interféron pégylé alpha 2a (PEGASYS®) est d'une injection de 180 microgrammes en sous-cutanée par semaine et celle utilisée pour l'interféron alpha pégylé 2b (VIRAFERONPEG®) est de 1,5 microgrammes par kg par semaine (tableau 3). Ces 2 interférons sont de tolérance et d'efficacité

équivalente. (39) L'interféron alpha pégylé 2a est utilisé dans le traitement de l'HCC chez les malades atteints par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4, naïf de tout traitement et avec une pathologie hépatique compensée. Il est indiqué seul ou en association avec la ribavirine, toutefois il est utilisé actuellement très majoritairement en association. (40) L'interféron alpha pégylé 2b est indiqué dans le traitement de l'HCC de génotype 1, en combinaison avec le bocéprévir et la ribavirine. Il est utilisé chez les adultes avec une pathologie hépatique compensée, n'ayant jamais été traités ou suite à l'échec de leur dernier traitement. Il peut être administré seul s'il est impossible de faire usage de la ribavirine chez le patient. Cette molécule est également indiquée en bithérapie avec la ribavirine pour traiter les malades atteints d'une HCC avec cirrhose compensée, ou coinfectés par le VIH (si la maladie est stable sur le plan clinique). L'administration d'interféron alpha pégylé peut conduire à l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal chez certains patients. Ce dernier se manifeste sous la forme de plusieurs symptômes comme l'asthénie, des frissons, céphalées et myalgies accompagnés d'une fièvre, voire de malaise. Il peut également provoquer des troubles psychiatriques (tels que dépression, insomnie ou anxiété), des troubles gastro-intestinaux (nausées, douleurs abdominales) et des troubles respiratoires (toux, difficultés à respirer). (41)

2.2 Ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique qui augmente la vitesse de décroissance virale, potentialisant l'effet de l'interféron par un mécanisme mal connu. (38) Elle a peu d'action lorsqu'elle est utilisée seule dans le traitement de l'HCC. La ribavirine est utilisée en bithérapie avec l'interféron alpha pégylé 2a pendant au moins 6 mois. Elle est indiquée chez des patients jamais traités ou ayant rechutés après l'arrêt du traitement par interféron alpha pégylé 2a. Son utilisation se limite aux malades atteints par un HCC de génotype 1, 2, 3 ou 4 avec une cirrhose compensée ainsi que chez les patients coinfectés VHC-VIH. Elle doit être administrée en deux prises journalières et son dosage dépend du poids du patient (entre 800 mg et 1200 mg par jour par voie orale). Elle est disponible sous une forme galénique de comprimés pelliculés (COPEGUS®), gélules ou solution buvable (REBETOL®) mais est désormais générique sous ces mêmes formes (tableau 3). (42) La ribavirine peut induire un phénomène d'anémie, qui est dose-dépendant. Celui-ci est réversible à l'arrêt du traitement (cf Partie III : 8.1.2 Ajustement de dose des molécules associées au SOVALDI®). Il existe également un risque tératogène avec l'utilisation de la ribavirine (cf Partie III : 6.6.5 Grossesse et allaitement). (43)

2.3 Agents antiviraux directs

Il existe plusieurs sous-classes d'agents antiviraux directs : les antiprotéases, les inhibiteurs de la protéine NS5A et les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B. (44)

2.3.1 Les antiprotéases: inhibiteurs de la protéine NS3/4A

Il existe deux classes d'antiprotéases : les antiprotéases dit de « première génération », les plus anciens, et ceux de « deuxième génération », mis sur le marché à partir de 2014. Ceux-ci sont toujours utilisés en association avec la bithérapie pégylée.

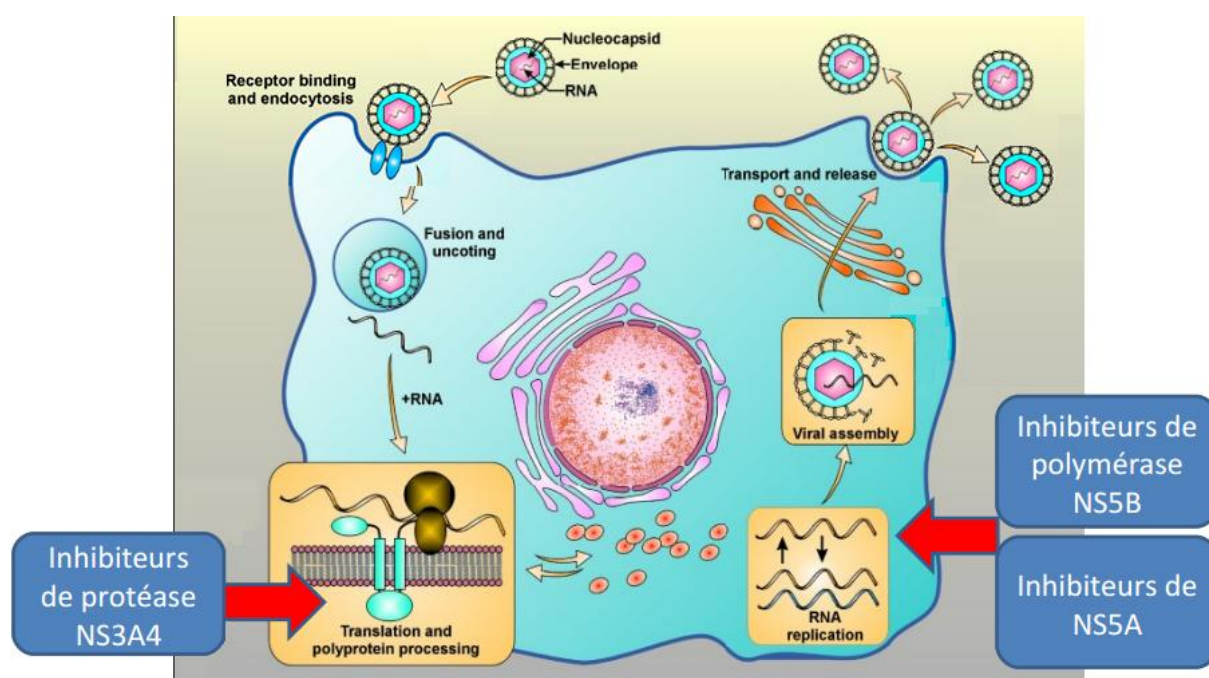


Figure 10. Cibles d'action des nouvelles molécules utilisées dans le traitement de l'HCC (45)

(Receptor binding and endocytosis : Fixation au récepteur et endocytose ; Fusion and uncoating : Fusion et décapsidation ; Translation and polyprotein processing : Traduction et formation de la polyprotéine ; RNA replication : Duplication de l'ARN ; Viral assembly : Assemblage viral ; Transport and Release : Transport et relargage)

2.3.1.1 Antiprotéases de première génération

Le télaprévir et le bocéprévir furent recommandées, en association, dans le traitement du VHC de génotype 1 de 2011 à 2014, avant la mise sur le marché des inhibiteurs de polymérases. Ces médicaments sont des inhibiteurs de la sérine-protéase NS3/4A du VHC (Figure 10), ayant un rôle dans sa réplication via la coordination des processus intracellulaires du cycle viral. (8) Le télaprévir (INCIVO®) a été retiré du marché en avril 2015, en tenant compte de l'apparition des nouveaux

traitements du VHC plus efficace et mieux toléré par le malade, comme le siméprévir, les inhibiteurs de la protéine NS5A et les inhibiteurs de la polymérase NS5B. (46) Le bocéprévir (VICTRELIS®) est indiqué dans l'HCC, due au VHC de génotype 1, en association avec l'interféron alpha pégylé et la ribavirine chez les adultes ayant une maladie hépatique qui est compensée, en échec d'un traitement précédent ou qui n'ont pas encore été traités (tableau 4). (47) La posologie du bocéprévir est de 4 gélules de 200 mg toutes les 8 heures. La prise des gélules se fait en mangeant. Cette trithérapie doit débuter 4 semaines après la bithérapie interféron alpha pégylé + ribavirine. Les effets indésirables retrouvés le plus souvent lors de l'usage du bocéprévir sont une anémie, des troubles du goût, nausées, diarrhée et asthénie. (44)

2.3.1.2 Antiprotéases de deuxième génération

Le siméprévir (OLYSIO®) est la molécule de la classe des inhibiteurs de protéine NS3/4A la plus récente. Il a obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en mai 2014, dans le traitement de l'HCC due au VHC de génotypes 1 et 4 (tableau 4). Il doit être administré en association avec la bithérapie interféron pégylé alpha + ribavirine, ou en association avec le sofosbuvir (avec adjonction possible de ribavirine). (48) (49) Ce médicament doit être pris à raison d'une gélule de 150 mg par jour, avec de la nourriture, pendant 12 semaines et en association avec la bithérapie interféron alpha pégylé + ribavirine. (44) Il peut également être utilisé avec le sofosbuvir pendant 12 semaines dans une situation d'urgence pour des malades chez lesquels il est impossible d'administrer l'interféron alpha pégylé. La plupart des effets indésirables rencontrés avec cette molécule sont des troubles dyspnéiques, des affections dermatologiques (éruptions, démangeaisons) et des nausées. (49) D'autres molécules de cette classe thérapeutique sont encore à l'étude (essais cliniques de phase III) parmi lesquelles l'asunaprevir, le vaniprevir, le vedroprevir, le paritaprevir et le grazoprevir. (50)

2.3.2 Les inhibiteurs de la protéine NS5A

Les molécules de la classe des inhibiteurs de la protéine NS5A sont le daclatasvir (DAKLINZA®) et le lédipasvir, retrouvé en association avec le sofosbuvir au sein de la spécialité HARVONI®.

- Daclatasvir

Le daclatasvir (DAKLINZA®) fait partie des inhibiteurs de la protéine NS5A (tableau 4). Il agit en bloquant cette enzyme virale qui participe à la réplication et au processus d'assemblage du VHC. Le daclatasvir est indiqué dans le traitement de l'HCC de l'adulte, avec d'autres traitements du VHC de génotype 1, 3 et 4. (51) Il existe sous la forme de comprimés de 30 milligrammes ou 60 milligrammes.

La posologie recommandée pour le traitement de l'HCC est de 60 milligrammes par jour en une fois, en association notamment avec le SOVALDI®. La durée du traitement varie selon le génotype du VHC. La bithérapie DAKLINZA® + SOVALDI® est utilisée pendant 12 semaines, chez des patients naïfs de tout traitement et contaminés par un VHC de génotype 1 et 4. La durée doit être allongée à 24 semaines si le patient est atteint d'une cirrhose. La combinaison DAKLINZA® + SOVALDI® peut aussi être utilisée dans le VHC de génotype 3 pendant 24 semaines mais uniquement en association avec une troisième molécule, la ribavirine. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont des maux de têtes, des nausées et une fatigue importante. (51)

- Lédipasvir

Le lédipasvir est également une molécule inhibitrice de la protéine NS5A, utilisé en association avec le sofosbuvir, un inhibiteur nucléosidique de la polymérase NS5B, dans la spécialité HARVONI® (tableau 4). Cette association d'antiviraux à action directe a obtenu l'AMM en novembre 2014 dans le traitement de l'HCC chez les adultes ayant une maladie avec une fibrose hépatique de stade F3 ou F4, ou présentant des troubles extra hépatiques provoqués par le VHC. Elle est aussi indiquée chez les patients placés sur liste d'attente d'une transplantation rénale ou hépatique, ou ayant été greffé du foie mais subissant une rechute de l'infection. (52) Les patients pouvant être traités par ce médicament doivent être porteur d'un VHC de génotype 1, 3 ou 4 car il n'existe pas de données pour son utilisation chez d'autres génotypes. Chaque comprimé d'HARVONI® contient 90 milligrammes de lédipasvir et 400 milligrammes de sofosbuvir. La posologie recommandée est la prise d'un comprimé une fois par jour, en mangeant ou non. La durée du traitement peut aller de 12 à 24 semaines (si présence d'une cirrhose). Peu d'effets secondaires sont retrouvés chez les patients traités par HARVONI®. Des céphalées et une fatigue sont les symptômes indésirables les plus souvent rencontrés. (52) D'autres molécules appartenant à la classe des inhibiteurs de la NS5A sont en cours de développement (en essais cliniques de phase III) tel que l'ombitasvir, le GS-5816 et l'elbasvir. (50)

2.3.3 Les inhibiteurs de polymérase NS5B

Il existe deux sortes d'inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B. Les inhibiteurs « nucléosidiques », qui agissent au niveau du site actif de NS5B et, les inhibiteurs « non nucléosidiques », qui se lient à distance du site actif. (53)

2.3.3.1 Inhibiteurs nucléosidiques de polymérase NS5B

Le sofosbuvir (SOVALDI®) appartient à la classe des inhibiteurs nucléosidiques de l'ARN polymérase NS5B. Il fait l'objet d'une étude plus approfondie en partie III de cette thèse (cf Partie III : le SOVALDI®). Cette molécule a pour avantage de provoquer des effets indésirables de faible gravité (asthénie, céphalées, irritabilité, nausée, insomnie). Le sofosbuvir peut également être associé avec lédipasvir dans la spécialité HARVONI® (tableau 4), comme vu précédemment (cf Partie II : 2.2 Les inhibiteurs de la protéine NS5A). La méricitabine appartient aussi à cette classe thérapeutique. Néanmoins, elle ne possède pas encore l'AMM et demeure pour le moment au stade III des essais cliniques. Elle peut provoquer des effets secondaires proches de ceux observés avec le sofosbuvir, à savoir des maux de tête, nausées et asthénie. (50) Ces molécules agissent directement sur le site actif de la polymérase NS5B. Ils inhibent la synthèse de l'ARN virale par un processus de terminaison précoce (appelé aussi « effet terminateur de chaîne »). (53) L'effet « terminateur de chaîne » est l'arrêt de l'élongation de l'ARN viral, donc l'interruption de la réplication du nouveau brin d'ARN viral et par conséquent l'arrêt de sa dissémination virale. (54)

2.3.3.2 Inhibiteurs non nucléosidiques de polymérase NS5B

Les inhibiteurs non nucléosidiques constituent une classe de médicament avec une action différente sur la NS5B. Ils agissent comme inhibiteurs allostériques par une liaison à distance du site actif de la NS5B. (53) Le dasabuvir (EXVIERA®), qui est encore en phase III des essais cliniques, en fait partie. Il est indiqué en association avec l'ombitasvir + paritaprévir boosté au ritonavir (VIEKIRAX®), dans le traitement de l'HCC chez les adultes (autorisation temporaire d'utilisation de cohorte en France). Ce traitement concerne uniquement les adultes de génotype 1 pour une période de 12 semaines. La posologie correspond à la prise de deux comprimés par jour en une fois, en mangeant. (55) Cette molécule peut provoquer des effets indésirables tels que nausées, insomnies et démangeaisons. (55) Il existe d'autres principes actifs parmi les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B comme le beclabuvir (Phase III) et l'ABT-072 (Phase II). (50)

Tableau 4. Tableau récapitulatif des molécules possédant l'AMM dans l'hépatite C, rangées selon leurs différences classes et sous-classes (56)

Classe thérapeutique	Sous-classe thérapeutique	molécule (PRINCEPS)
Cytokines antivirales		interféron alpha pégylé 2a (PEGASYS®)
		interféron alpha pégylé 2b (VIRAFERONPEG®)
Analogues nucléosidiques		ribavirine (COPEGUS®, REBETOL®)
Agents antiviraux directs	antiprotéase de 1ère génération	bocéprévir (VICTRELIS®)
	antiprotéase de 2ème génération	siméprévir (OLYSIO®)
	inhibiteurs de la protéine NS5A	daclatasvir (DAKLINZA®)
		lédipasvir + sofosbuvir (HARVONI®)
	Inhibiteurs nucléosidiques de polymérase NS5B	sofosbuvir (SOVALDI®)

3. Stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients porteurs d'une HCC a différé en fonction des avancées thérapeutiques au cours des années, plus particulièrement pendant les 5 dernières.

3.1 Avant 2011 : interféron alpha pégylé associé à la ribavirine

Jusqu'en 2011, il était recommandé de traiter un patient infecté par une HCC par de l'interféron alpha pégylé associé à la ribavirine. Il s'agissait d'interféron alpha 2a ou 2b, pégylé, administré une fois par semaine, associé à la ribavirine (1000 à 1200 mg par jour) pendant 24 semaines (génotype 2 et 3) ou 48 semaines (génotypes 1 et 4). Cette thérapie était efficace sur 80-85% des patients atteints par un VHC de génotype 2 ou 3. Néanmoins, l'efficacité de cette bithérapie pégylé tombait à 50% sur le génotype 1 et engendrait des effets indésirables importants. (57)

3.2 Après 2011

En 2011, une nouvelle classe de médicaments est arrivée sur le marché. Il s'agit des inhibiteurs de la protéase du VHC comme le bocéprévir (VICTRELIS®) et le télaprévir (INCIVO®). (47) (58) Chacune de ces deux molécules pouvait être utilisée en association avec la bithérapie pégylé pendant 24 semaines. Cette trithérapie était particulièrement efficace sur le génotype 1, améliorant le SVR de 20 à 25% comparé à l'association interféron pégylé + ribavirine. Cependant des nouveaux effets indésirables et interactions médicamenteuses ont été rapportés (cf Partie II : 2.3.1.1 Antiprotéases de première génération). (59) Ceci est en partie responsable, avec l'arrivée des inhibiteurs de polymérases en 2014, de l'arrêt de commercialisation du télaprévir (30 avril 2015). Le bocéprévir est, quant à lui, encore sur le marché. (60)

3.3 En 2015

De nombreuses molécules sont désormais disponibles sur le marché (Tableau 4). Elles possèdent une efficacité plus importante, engendrent moins d'interactions médicamenteuses et sont mieux tolérées par les patients. Le sofosbuvir (SOVALDI®), sofosbuvir associé au lédipasvir (HARVONI®), siméprévir (OLYSIO®) et daclatasvir (DAKLINZA®) font partie de ces nouvelles molécules. Elles ont obtenu l'AMM à partir de 2014 et sont actives sur plusieurs génotypes, contrairement aux antiprotéases de première génération. (61) Celles-ci sont administrées à raison d'un comprimé par jour (en combinaison avec la bithérapie pégylée) pendant 24 semaines voire 12 semaines si la molécule associée est le sofosbuvir. Le SVR obtenu atteint les 80 à 90% chez les malades naïfs de tout traitement. (62) Néanmoins, l'association sofosbuvir + bithérapie pégylées s'avère moins efficace chez les patients déjà traités de génotype 1 avec un taux de rechute important (30%) et de nombreux effets indésirables dus à l'interféron alpha pégylé.

Désormais, les combinaisons privilégiées seront sans interféron alpha pégylé pour limiter ses effets indésirables sur le patient. Les stratégies thérapeutiques s'orienteront de plus en plus vers des associations de deux ou trois antiviraux à action directe (encore à l'étude). (61) Pour le moment, le sofosbuvir + ribavirine pendant 12 semaines fait partie des traitements de référence dans le VHC de génotype 2 (24 semaines dans le VHC de génotype 5) ainsi que le sofosbuvir combiné au daclatasvir pendant 24 semaines dans le génotype 3 et la bithérapie sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines dans le génotype 1 (sofosbuvir + siméprévir pendant 12 semaines dans le génotype 1b). (61)

PARTIE III : LE SOVALDI®

1. Analyse physico-chimique

Il convient tout d'abord d'étudier la structure du SOVALDI® avant de s'intéresser ensuite à sa composition.

1.1 Structure

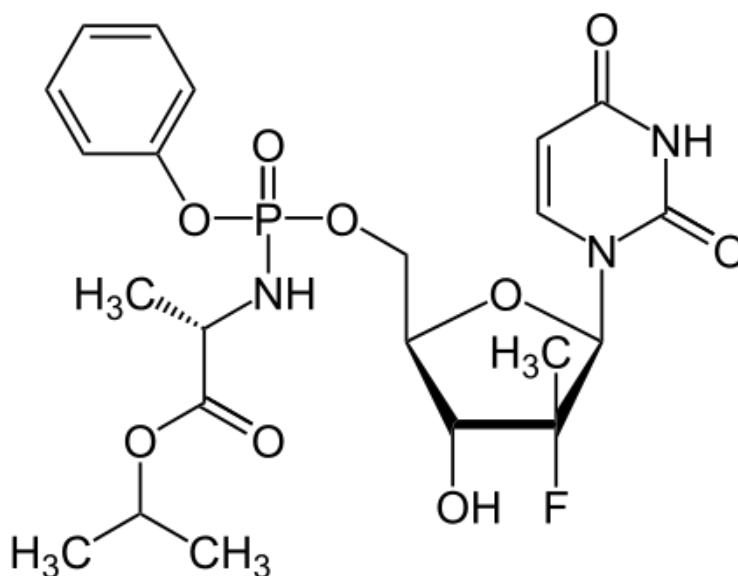


Figure 11. Structure chimique du sofosbuvir (63)

La formule brute du sofosbuvir est $C_{22}H_{29}FN_3O_9P$ (Figure 11). Il a donc une masse molaire de 529,453 $g \cdot mol^{-1}$ (64) et est dénommé (S)-Isopropyl 2-((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hydroxy-4-methyltetrahydrofuran-2-yl)methoxy)-(phenoxy)phosphorylamino)propanoate. (65)

1.2 Composition qualitative, quantitative et formes pharmaceutiques



Figure 12. Photographie d'un flacon et d'un comprimé de SOVALDI® (face et dos) (66)

SOVALDI® se présente sous la forme d'un flacon contenant 28 comprimés (Figure 12). Ce médicament est aussi disponible en boîte de trois flacons. (67) Un comprimé de SOVALDI® contient 400 mg de principe actif. (68) Il est jaune, en forme de capsule et mesure 20 mm x 9 mm. Il porte la mention « GSI » sur une face et « 7977 » sur l'autre face (Figure 12). Plusieurs excipients sont utilisés dans le procédé de fabrication du comprimé et d'autres excipients sont nécessaires au procédé d'enrobage. (Tableau 5)

Tableau 5. Tableau récapitulatif des excipients de SOVALDI® (68)

Procédé de fabrication du comprimé nu	Procédé d'enrobage
Mannitol (E421)	Dioxyde de titane (E171)
Cellulose micro-cristalline (E460(i))	Oxyde de fer jaune (E172)
Stéarate de magnésium (E470b)	Talc (E553b)
Croscarmellose sodique	Alcool polyvinylique (E1203)
Silice colloïdale anhydre (E551)	Macrogol 3350 (E1521)

Le mannitol (E421) est classé parmi les excipients à effets notoires car il peut provoquer des symptômes digestifs légers, notamment des diarrhées. (69) Ce médicament se conserve 2 ans et n'exige pas de mesure spécifique de conservation. (68)

2. Métabolisme et mécanisme d'action du sofosbuvir

L'étude de la structure du SOVALDI® permet de comprendre, dans un premier temps, les transformations métaboliques que cette molécule va subir, puis, dans un deuxième temps, son mécanisme d'action.

2.1 Métabolisme

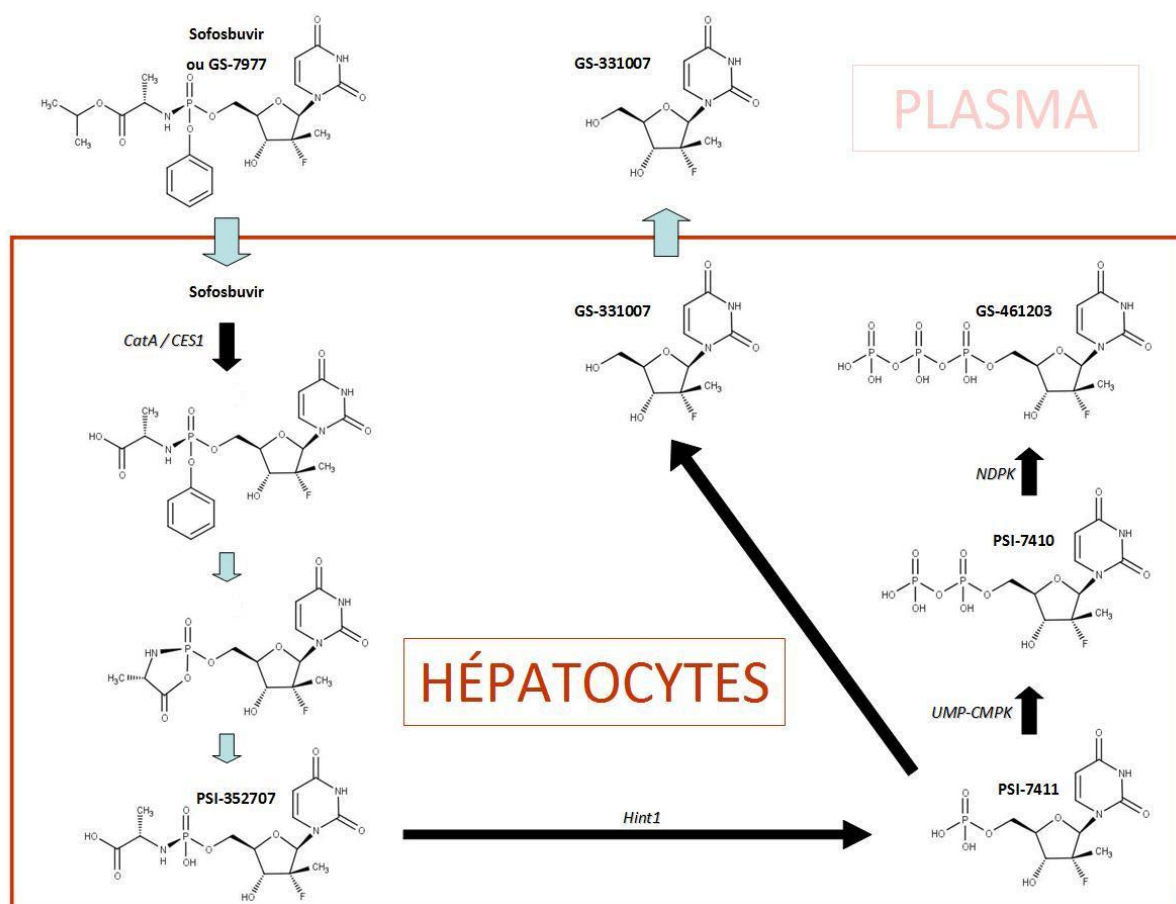


Figure 13. Schéma du mécanisme de métabolisme supposé du sofosbuvir (70)

Le sofosbuvir étant une pro-drogue, il est nécessaire de comprendre son métabolisme avant de pouvoir expliquer son mécanisme d'action. (70)

Au moment de son passage dans le plasma, une grande partie du sofosbuvir passe dans les hépatocytes où la molécule va subir une métabolisation par le système enzymatique (Figure 13). (68) Le sofosbuvir est la pro-drogue d'une uridine monophosphate « PSI-7411 »(70), la 2'-F, 2'-C-methyluridine-5'-monophosphate (54), formée à la suite d'une succession de réactions chimiques enzymatiques et non enzymatiques. (70)

Dans un premier temps, le sofosbuvir est transformé par deux enzymes (cathepsin A (CatA) et carboxylesterase 1 (CES1)), puis, dans un deuxième temps, par une réaction chimique rapide, aboutissant à un composé appelé PSI-352707 (Figure 13). (70) Le « PSI-352707 » subit une transformation enzymatique par l'«histidine triad nucleotide-binding protein 1 » (Hint1) permettant

la formation de « PSI-7411 » dans un troisième temps (Figure 13). (70) Il existe 2 voies de transformation de « PSI-7411 » :

- une voie de déphosphorylation, par laquelle ce dernier va être transformé pour former le GS331007, β -D-2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methyluridine, qui va rejoindre le compartiment plasmatique. Il s'agit du métabolite circulant majoritaire (plus de 90%). (68) (71)(67)
- une voie de phosphorylation, par laquelle ce dernier va être transformé pour former un analogue de l'uridine triphosphate, la 2'-F, 2'-C-methyluridine-5'-triphosphate ou « GS-461203 » (Figure 13). (70) (54)

2.2 Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur pan-génotypique (de tous les génotypes) de l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B (protéine Non Structural 5B). Cette polymérase est un maillon essentiel dans le processus de réplication du VHC, comme vu précédemment (cf Partie III : 1.2 Réplication et génotypes du virus). (72)

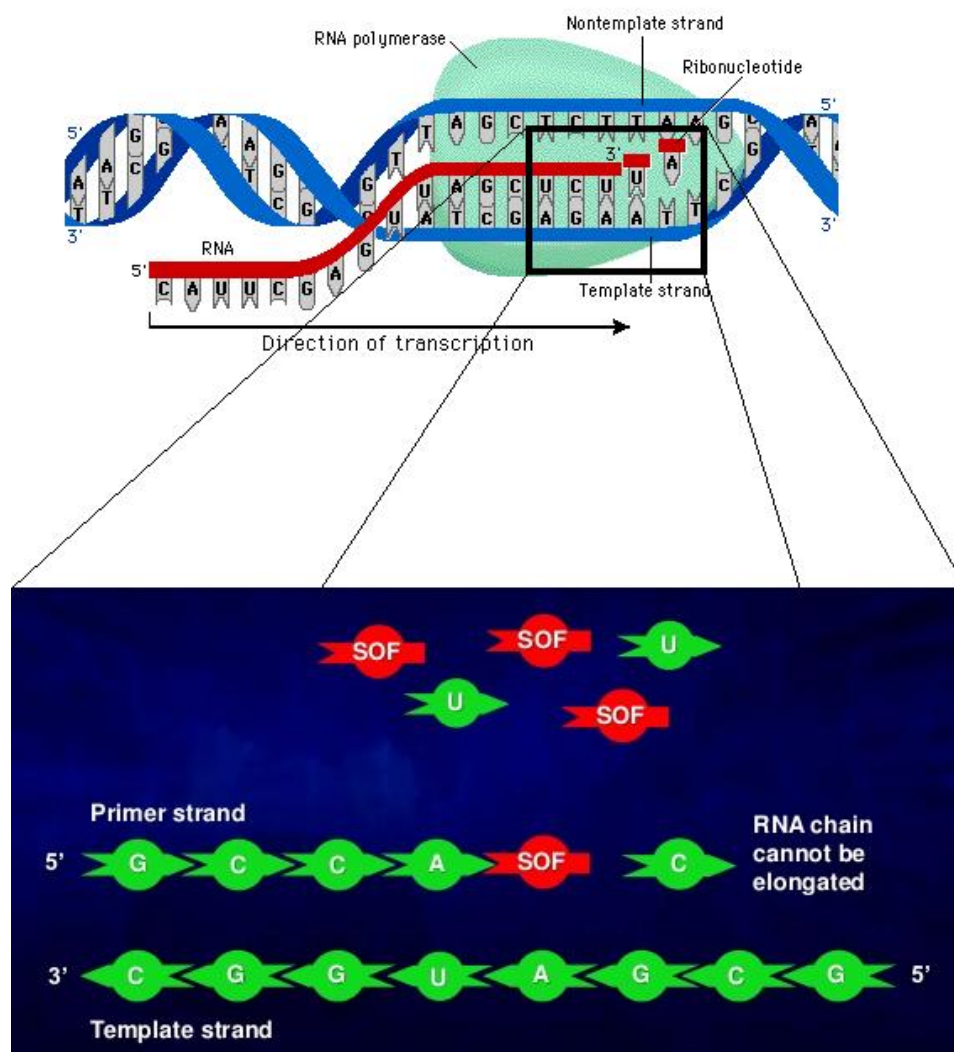


Figure 14. Mécanisme d'action du sofosbuvir (73)(74)

(SOF : GS-461203 ; A, U, G, C : Adénosine triphosphate, Uridine triphosphate, Guanosine triphosphate, Cytidine triphosphate ; primer strand : brin "amorce" ; template strand : brin transcrit (ou matrice) ; nontemplate strand : brin non transcrit ; direction of transcription : sens de transcription ; RNA chain cannot be elongated : arrêt de l'élongation de l'ARN)

Le GS-461203 est le métabolite actif sur le plan pharmacologique : il s'agit d'un analogue de l'uridine triphosphate, agissant comme faux substrat de l'ARN polymérase NS5B dépendante (Figure 14). Le GS-461203 est incorporé dans la chaîne naissante d'ARN viral par cette polymérase puis induit un effet « terminateur de chaîne » (cf Partie II : 2.3.1 Les inhibiteurs nucléosidiques de polymérase NS5B). (54) Le NS5B étant une protéine virale uniquement retrouvée dans le VHC, il n'y a donc pas d'action sur les cellules saines hépatiques. (75)

3. Pharmacocinétique

L'étude des propriétés pharmacocinétiques du SOVALDI® permet de justifier son administration au cours du repas (cf Partie III : 3.1 Absorption), sa posologie (cf Partie III : 3.2 Distribution et 3.3 Métabolisme) et ses contre-indications (cf Partie III : 3.4 Elimination). La pharmacocinétique qui suit a été décrite dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), après administration quotidienne d'un comprimé de 400 mg sur une étude incluant 986 patients atteints par le VHC de génotype 1 à 6. (68)

3.1 Absorption

L'absorption par voie orale est rapide. Le temps pour atteindre la concentration maximale «Tmax » en sofosbuvir est compris entre 0,5 et 3 heures, avec une médiane d'1 heure. (76) Le Tmax du métabolite majoritaire (le GS331007) s'établit entre 1,5 et 8 heures, avec une médiane située à 4 heures. (76)

L'aire sous la courbe (AUC) désigne la mesure d'une concentration plasmatique au cours d'un intervalle de temps défini et pour une voie d'administration donnée. Une formule mathématique utilisant l'AUC de la voie orale et celle de la voie intraveineuse permet ensuite de calculer la biodisponibilité absolue d'un médicament. (77) La biodisponibilité correspond à la fraction du médicament qui est réellement absorbée et qui atteint la circulation systémique. Elle montre l'importance de l'effet de premier passage hépatique, c'est-à-dire l'importance de la capture d'un principe actif par les hépatocytes. Plus l'affinité entre le principe actif et l'hépatocyte est élevée, plus l'effet de premier passage hépatique est fort. L'AUC est respectivement pour le sofosbuvir et son métabolite majoritaire (GS-331007) de 1 010 ng.h.mL⁻¹ et de 7 200 ng.h.mL⁻¹. L'AUC du sofosbuvir chez les sujets infectés par le VHC est supérieure de 57% par rapport aux sujets sains. Donc sa biodisponibilité est meilleure chez les sujets atteints de la pathologie. L'administration concomitante de nourriture riche en graisses entraîne une augmentation de l'absorption du principe actif. La prise de sofosbuvir au cours du repas est donc recommandée. (68)

3.2 Distribution

Le sofosbuvir peut se retrouver soit sous forme libre, soit sous forme complexée. La forme complexée est la liaison entre le principe actif et une protéine plasmatique. Cette liaison est relativement forte (85%) pour une concentration plasmatique en sofosbuvir comprise entre 1 et 20 µg.mL⁻¹. Seul un faible pourcentage du produit se distribuera dans les tissus, correspondant à la

fraction libre du principe actif. (78) Il n'y a pas d'accumulation significative démontrée du sofosbuvir dans l'organisme. (76)

3.3 Métabolisme et élimination

La biotransformation du sofosbuvir est effectuée complètement dans le foie comme vu précédemment (Figure 14). L'élimination du sofosbuvir s'effectue rapidement, comme témoigné par son temps de demi-vie ($t_{1/2}$) de 0,4 heures. Le GS-331007 a un $t_{1/2}$ plus long, de 27 heures. L'élimination s'effectue majoritairement par voie rénale (GS-331007 retrouvé à 80% dans les urines) mais aussi par voie fécale (14%) et pulmonaire (2,5%). (67)

4. Indications et modalités de remboursement du SOVALDI®

Le SOVALDI® sera pris en charge par l'assurance maladie si sa prescription est conforme aux indications qui suivent.

4.1 Indications, modalités de prescription et posologies

Le SOVALDI® est indiqué « en association avec d'autres médicaments, pour le traitement de l'HCC chez les adultes ». (68) Ce médicament appartient à la liste I, dite liste des « substances vénéneuses », et est disponible à l'hôpital. Cette spécialité est soumise à prescription médicale restreinte pour une période maximale de 28 jours. Le SOVALDI® doit être débutée puis surveillée par un praticien hospitalier, spécialiste en maladie infectieuse, gastro-entérologie ou médecine interne. (67)

Depuis l'arrêté publié au journal officiel (JO) du 04/11/2014 (79), il est remboursé à 100% par l'Assurance Maladie s'il est utilisé (cf Partie III : 6. Mode d'administration) en association avec d'autres médicaments de l'HCC :

- au stade de fibrose hépatique F2 sévère et plus, chez l'adulte atteint par une HCC (79)
- quel que soit le stade de fibrose hépatique, chez l'adulte atteint par une HCC associée à une autre pathologie. Celle-ci peut être une infection par le VIH (79), une CM (types II et III systémique et symptomatique) (79) ou un lymphome B. (79)

La posologie recommandée est d'un comprimé de 400 mg par jour, per os, lors d'un repas. (68) Si la prise d'un comprimé de SOVALDI® a été oubliée depuis moins de 18 heures par rapport à la prise habituelle, il convient de prendre le comprimé oublié immédiatement puis de reprendre le médicament comme auparavant. Dans le cas contraire, il faut attendre et prendre le comprimé

suivant, à l'horaire habituel. (67) En cas de vomissements dans les 2 heures qui suivent la prise de SOVALDI®, un comprimé doit être repris. S'il s'écoule plus de 2 heures entre la prise et les vomissements, il n'est pas nécessaire de reprendre un comprimé, car la majeure partie de la dose a été déjà été absorbée. (67)

4.2 Modalités de remboursement du SOVALDI®

Avant que le SOVALDI® ne soit pris en charge par l'assurance maladie, il a dû suivre différentes étapes qui ont abouti à la fixation de son prix.

4.2.1 Fixation du prix des médicaments remboursables

Afin qu'un médicament soit remboursable, le laboratoire doit déposer une demande auprès de la Haute Autorité de Santé (HAS), qui va la faire examiner par la Commission de la Transparence (CT). La CT va émettre un avis définitif, qui sera transmis au Comité Economique des Produits de Santé (CEPS) et à l'Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie (UNCAM). (80) Cet avis de la CT est en réalité un avis scientifique dans lequel sont évalués le Service Médical Rendu (SMR) et l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) par ce médicament. (81)

Le SMR évalue l'intérêt du médicament dans le traitement de la pathologie, en prenant en compte divers caractéristiques, comme son efficacité, ses effets secondaires, son utilité dans la stratégie thérapeutique et son intérêt global de santé publique. Il hiérarchise ainsi le médicament selon 4 niveaux d'importance : « insuffisant », « faible », « modéré » ou « important » et rend un avis sur le remboursement. (81) L'ASMR évalue l'intérêt du médicament en fonction des autres médicaments existant déjà sur le marché. Il estime si le médicament apporte un réel progrès dans la stratégie thérapeutique de la maladie par 5 niveaux d'importance : « insuffisant », « faible », « modéré », « important » ou « majeur » et constitue un élément permettant de fixer le prix du médicament. (81)

Le prix de vente du médicament sera définit en fonction de l'ASMR, du prix des médicaments utilisé dans le même contexte clinique, des volumes de vente prévus, de la population visée et des prix fixés dans les autres pays, après négociation entre le CEPS et le laboratoire qui produit le médicament. Le taux de remboursement sera décidé en fonction du SMR et de la gravité de la pathologie par l'UNCAM. C'est le ministère chargé de la Santé et de la Sécurité Sociale qui prendra la décision finale d'inscription au remboursement après publication au JO. (81) Le SMR du SOVALDI® est jugé « important » dans l'indication de l'AMM. Ce médicament d'un haut niveau d'importance est donc pris en charge à 100% par la sécurité sociale. L'ASMR du SOVALDI® est considéré comme « important » lorsqu'il est associé à l'interféron pégylé alpha ou la ribavirine ou les deux, dans la prise en charge

des malades infectés par le VHC. Ce niveau d'ASMR prend en compte l'ensemble des patients atteints par un VHC sauf ceux atteints par le VHC de génotype 3 n'ayant jamais été traité, pour lesquels l'ASMR du SOVALDI® est jugé « modéré » car les progrès thérapeutiques apportés sont moins importants. (82)

4.2.2 Fixation du prix du SOVALDI®

Tableau 6. Coût potentiel de certains traitements associés dans la prise en charge de l'hépatite C

(83)

(Regimen : Traitement ; Duration (weeks) : Durée (semaines) ; Predicted cost of combination HCV treatment : Coût prévu de l'association dans le traitement de l'hépatite C)

Regimen	Duration (weeks)	Predicted cost of combination HCV treatment (\$)
Daclatasvir + Sofosbuvir	12	\$78-166
Daclatasvir + Sofosbuvir	24	\$156-332
Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin	12	\$99-229
Daclatasvir + Sofosbuvir + Ribavirin	24	\$198-458
Sofosbuvir + Ribavirin	12	\$89-199
Sofosbuvir + Ribavirin	16	\$119-265
Sofosbuvir + Ribavirin	24	\$178-398
Sofosbuvir + Simeprevir	12	\$198-406
Sofosbuvir + Simeprevir	24	\$396-812
Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirin	12	\$219-469
Sofosbuvir + Simeprevir + Ribavirin	24	\$438-938

Le laboratoire Gilead Sciences et le CEPS sont parvenus à un accord sur le prix de vente du SOVALDI®, comme le montre l'arrêté publié dans le JO du 18/11/2014. (84) Son prix de vente hors taxe a été fixé à 488,10€ par unité commune de dispensation (UCD), soit 13666,80€ pour un flacon de SOVALDI®. Un traitement de 12 semaines, soit 3 flacons de 28 comprimés, coûte donc 41000,40€ hors taxes. (85) (86) Cette spécialité est remboursée par l'assurance maladie, puisqu'elle est inscrite sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics (dans la limite de son utilisation dans les indications définies ci-avant (cf Partie III : 4.1. Indications, modalités de prescription et posologies). (79)

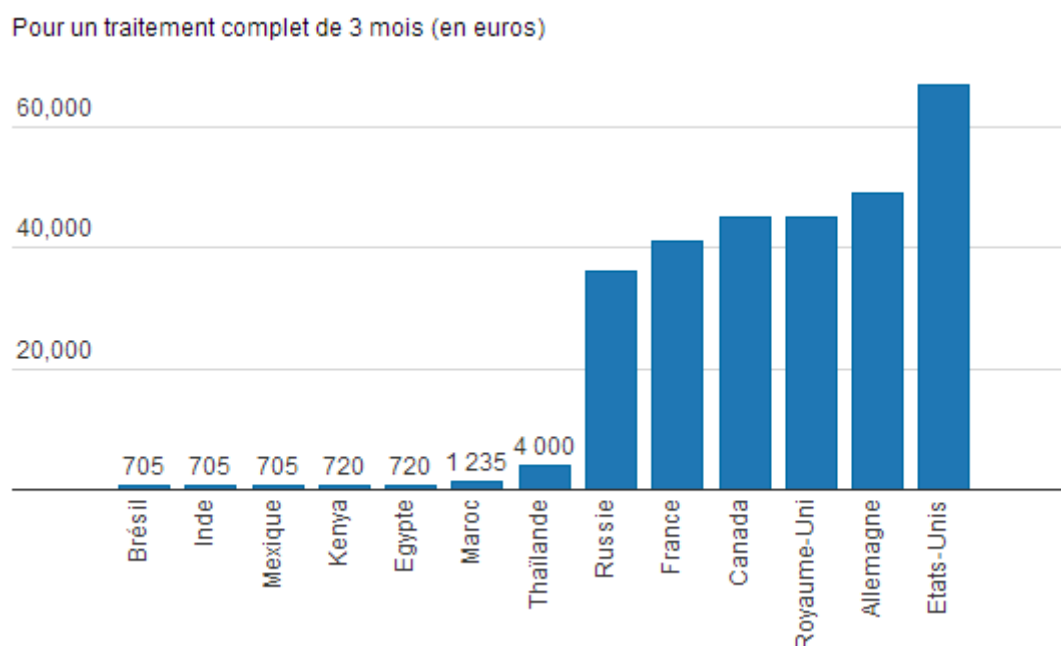


Figure 15. Prix du SOVALDI®, en euros, à travers le monde (87)

Ce prix de vente fait du SOVALDI® l'un des médicaments les plus chers, remboursé par l'Assurance Maladie, à ce jour. Ce prix varie d'un pays à l'autre (Figure 15), avec environ 1000\$ par UCD (900€) aux Etats-Unis, 583,33€ par UCD en Allemagne, 535,71€ au Royaume-Uni, mais aussi 8,57€ par UCD en Egypte et 8,39€ par UCD en Inde. (88) La France est le pays d'Europe où le prix du SOVALDI® est le plus faible (Figure 15). D'autre part, le SOVALDI® étant utilisé en association, il faut comptabiliser le prix de vente des médicaments associés (Tableau 6). Le prix de vente hors taxe de la ribavirine 400 est ainsi fixé à 3,47€ par UCD (ribavirine 200 : 1,73€ par UCD), celui de l'interféron pégylé alpha 2a 180 microgrammes est de 132,68€ par UCD (interféron pégylé alpha 2a 135 microgrammes : 115,18 € par UCD), celui du daclatasvir 60 mg est 303.57€ par UCD et celui de siméprévir 150 mg est de 250€ par UCD. (89)(90)(91)

5. Essais Cliniques

Des essais cliniques sont indispensables avant qu'une molécule comme le SOVALDI® ne soit disponible pour traiter un malade.

5.1 Généralités sur les essais cliniques

Comme tout médicament, les étapes de recherche pour la mise au point du SOVALDI® et son développement se sont déroulés en quatre phases, précédée d'une étape de recherches précliniques.

- L'étape de recherche préclinique est l'identification, la sélection et l'optimisation du principe actif susceptible d'avoir un intérêt thérapeutique potentiel, grâce à des tests *in vitro* sur des modèles cellulaires en laboratoire. Ce principe actif, le sofosbuvir, est ensuite étudié chez des modèles animaux afin d'évaluer son efficacité par paliers de doses, sa cinétique d'élimination et sa toxicité.
- La phase I consiste à évaluer la dose maximale tolérée par paliers de doses jusqu'à l'absence d'effets indésirables chez l'homme. La pharmacocinétique de cette molécule en fonction du mode d'administration est également étudiée. Cette phase concerne plusieurs dizaines de volontaires sains dans des centres d'investigation clinique.
- La phase II, appelée étude pilote, permet d'estimer l'efficacité du principe actif puis de déterminer sa dose thérapeutique optimale (posologie) sur plusieurs centaines de patients. Les études ATOMIC, PROTON, QUANTUM, LONESTAR-2 et ELECTRON en font parties pour le sofosbuvir. (92)
- La phase III, dénommée étude pivot, compare l'efficacité du sofosbuvir par rapport à un traitement de référence ou un placebo sur plusieurs milliers de malades et sa tolérance. Les études de référence de la phase III pour le sofosbuvir sont les études NEUTRINO, FISSION, POSITRON, FUSION, VALENCE et PHOTON-1. (Tableau 5) (92)(62)(93)(94) Ces études ont permis de démontrer l'intérêt thérapeutique du sofosbuvir (définition des associations de principes actifs et de leur durée d'administration en fonction du génotype du VHC (Tableau 5)), tout en estimant son rapport bénéfice-risque.
- La dernière phase est la phase IV, c'est-à-dire la phase de commercialisation, dite post-marketing. Elle consiste en un suivi du médicament sur le long terme lorsqu'il possède déjà une AMM sur un très grand nombre de patients. La phase IV permet ainsi une surveillance du SOVALDI® dans des conditions réelles d'utilisation, en repérant les éventuels effets secondaires rares non identifiés par les phases précédemment citées, grâce au système de pharmacovigilance.

Les essais cliniques de phase III amenant au développement du SOVALDI® sont résumés dans le tableau 5. (Tableau 7) Nous allons nous intéresser essentiellement à l'étude dénommée « NEUTRINO ». (62)

Tableau 7. Etudes cliniques de phase III du sofosbuvir dans son programme clinique (95)

Overview of Phase 3 Clinical Studies in the Sofosbuvir Clinical Program				
Study	Treatment Regimens ^a	N ^b	SVR12 %	Primary Result ^a
Studies in Patients with Genotype 2 or 3 HCV Infection				
FISSION (Treatment-naïve)	SOF+RBV 12 weeks	253	67%	Noninferiority demonstrated (SOF+RBV vs Peg-IFN+RBV; p< 0.001)
	Peg-IFN+RBV 24 weeks	243	67%	
POSITRON (Intolerant, ineligible, or unwilling to take interferon)	SOF+RBV 12 weeks	207	78%	Superiority demonstrated (SOF+RBV vs placebo; p< 0.001)
	placebo 12 weeks	71	0%	
FUSION (Treatment-experienced)	SOF+RBV 12 weeks	100	50%	Superiority demonstrated against 25% historical rate (SOF+RBV 12 Weeks and 16 Weeks; p< 0.001)
	SOF+RBV 16 weeks	95	73%	
Studies in Patients with Genotype 1, 4, 5, or 6 HCV Infection				
NEUTRINO (Treatment-naïve)	SOF+Peg-IFN+RBV 12 weeks	327	90%	Superiority demonstrated to 60% historical rate (SOF+Peg-IFN+RBV; p< 0.001)

HCV = hepatitis C virus; LLOQ = lower limit of quantitation; Peg-IFN = pegylated interferon; RBV = ribavirin;
RNA = ribonucleic acid; SOF = sofosbuvir; SVR12 = sustained virologic response 12 weeks after cessation of study drug;
vs = versus

Note: In the FISSION, POSITRON, and FUSION studies, 20%, 16%, and 34% of patients had cirrhosis, respectively. In the
NEUTRINO study, 17% of patients had cirrhosis.

Note: The primary efficacy endpoint was SVR12, which was defined as HCV RNA < LLOQ 12 weeks after cessation of
study drug.

a All Phase 3 registration studies met their primary objective.

b Patients in full analysis set (defined as patients with the protocol-specified HCV genotypes who were randomized and
received at least one dose of study drug)

5.2 Etude neutrino

Il convient tout d'abord de préciser le type d'étude, les caractéristiques des patients traités pour ensuite analyser les résultats et conclure.

5.2.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude de phase III, ouverte (le patient et l'expérimentateur connaissent le protocole thérapeutique tous les deux), à un seul bras (le traitement est identique pour tous les patients), réalisée entre juin et août 2012 dans 56 centres aux Etats-Unis. Trois cent vingt-sept patients atteints par une HCC et répondants aux critères d'inclusions (62), ont participé à l'étude et ont suivi un traitement pendant 12 semaines. Ce traitement était une trithérapie composée de sofosbuvir (400 mg par voie orale, une fois/jour), ribavirine (1000 mg/jour par voie orale, ou 1200 mg si poids ≥ 75 kg) et d'interféron pégylé alpha-2a (180 microgrammes par voie sous cutanée, une fois/semaine) (Figure 16). (62)

5.2.2 Caractéristiques des patients

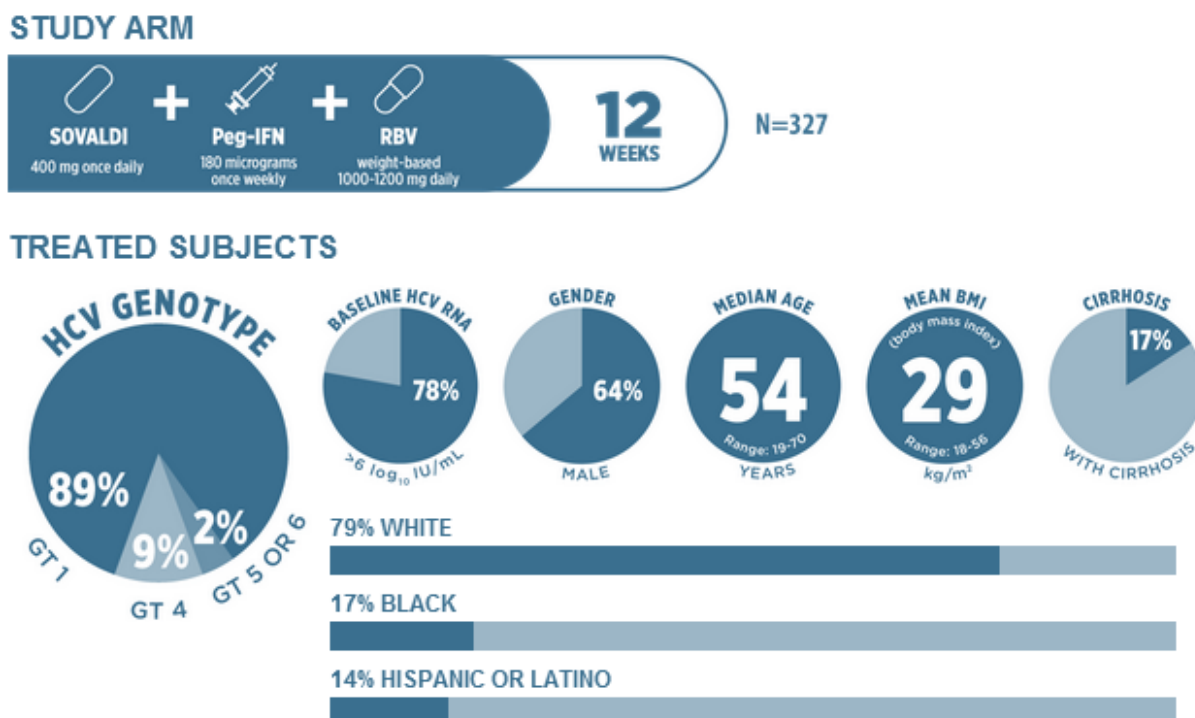


Figure 16. Schéma des données épidémiologiques et protocole de l'étude NEUTRINO (96)

(Study arm : Bras (simple) de l'étude ; Treated subjects : Patients traités ; Peg-IFN : Interféron pégylé alpha-2a ; RBV : Ribavirine ; HCV : Virus de l'hépatite C ; GT : Génotype ; Baseline HCV RNA : Charge virale initiale ; Gender : Genre ; Median age : Age moyen ; Cirrhosis : Cirrhose ; White : Blanc ; Black : Noir ; Hispanic or Latino : Hispanique)

Les patients étaient de génotype 1 (292/327, soit 89%), génotype 4 (28/327, soit 9%), génotype 5 (1/327, soit <1%) et génotype 6 (6/327, soit 2%). Certaines caractéristiques du protocole médicamenteux, qu'on appellera des « facteurs de risque », ont été prises en compte. Il s'agit des patients cirrhotiques (54/327, soit 17%), ceux avec une charge virale $\geq 800\,000$ UI.mL⁻¹ (267/327, soit 82%), ceux originaires du continent africain (54/327, soit 17%) et ceux présentant un génotype IL28B non CC (232/327, soit 71%) (Figure 16). L'IL28B contrôle l'élimination du VHC par l'organisme, via la production, ou non, d'interféron λ 3, qui influence la SVR. Il peut s'exprimer sous 3 formes de génotypes possibles : les IL28B « CT » et « TT » (formant l'ensemble IL28B « non-CC ») ou le génotype « CC ». C'est le génotype IL28B CC qui stimule le plus la SVR.

L'objectif de cette étude est de prouver l'efficacité de l'association sofosbuvir + ribavirine + interféron pégylé alpha-2a chez des patients naïfs de tout traitement contre le VHC. Le critère principal de jugement est l'obtention d'une charge virale indétectable 12 semaines après la fin du traitement (SVR12). Les critères secondaires de jugement sont l'étude de la SVR à 24 semaines, la

proportion d'échecs virologiques 12 semaines après le traitement, l'efficacité en fonction du génotype 1, 4, 5 ou 6, l'efficacité en fonction de la présence ou l'absence de cirrhose chez les malades, la charge virale obtenue 12 semaines après la fin du traitement et les résultats en fonction du génotype de l'IL28B du patient. (97) L'étude n'a pas inclus les patients atteints par un HCC de génotype 2 et 3, ni les patients chez lesquels la bithérapie ribavirine + interféron pégylé alpha-2a n'a pas donné une guérison du malade. (62)

5.2.3 Analyse des résultats de l'étude NEUTRINO

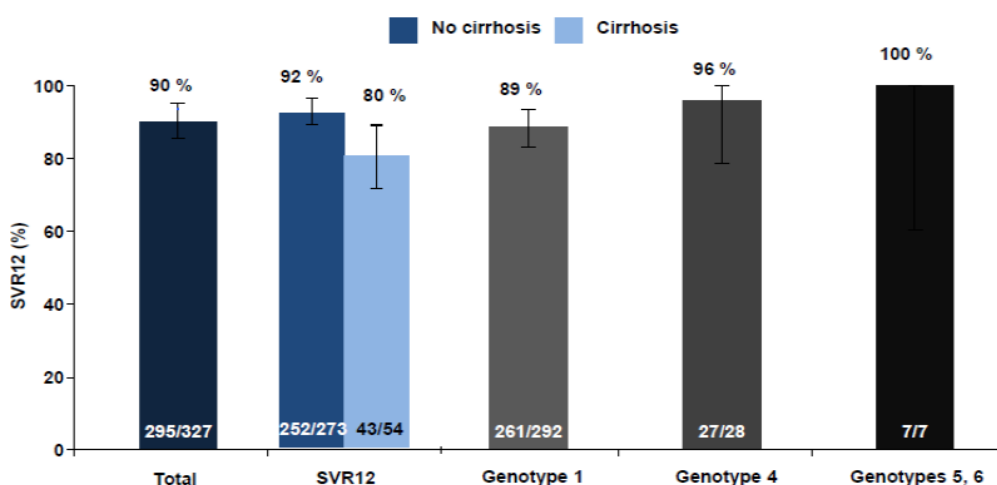


Figure 17. Résultats de l'étude NEUTRINO pour l'ensemble des patients, par génotype et en fonction de la présence ou non d'une cirrhose (62)

(SVR12 : Réponse Virologique Soutenue obtenue 12 semaines après arrêt du traitement ; Cirrhosis : Cirrhose)

La SVR12, critère principal de jugement, correspond à l'absence d'ARN du VHC détectable dans le sang 12 semaines après arrêt du traitement. La SVR12 obtenue en moyenne pour l'ensemble des malades a atteint les 90%. En considérant les différents génotypes, 89% des patients infectés par un VHC de génotype 1, 96% des patients infectés par un VHC de génotypes 4 ainsi que 100% des patients atteints par un VHC de génotypes 5 et 6 ont obtenu une SVR12 (Figure 17). Ces SVR12 étant sensiblement proches, on peut considérer que la réponse des malades au traitement est indépendante de leur génotype (hors génotypes 2 et 3). Les patients cirrhotiques ont été moins sensibles au traitement (SVR12 à 80% contre 92% pour les non cirrhotiques) et constituent donc un groupe à risque dans l'échec d'une cure par ce traitement (Figure 17). (62)

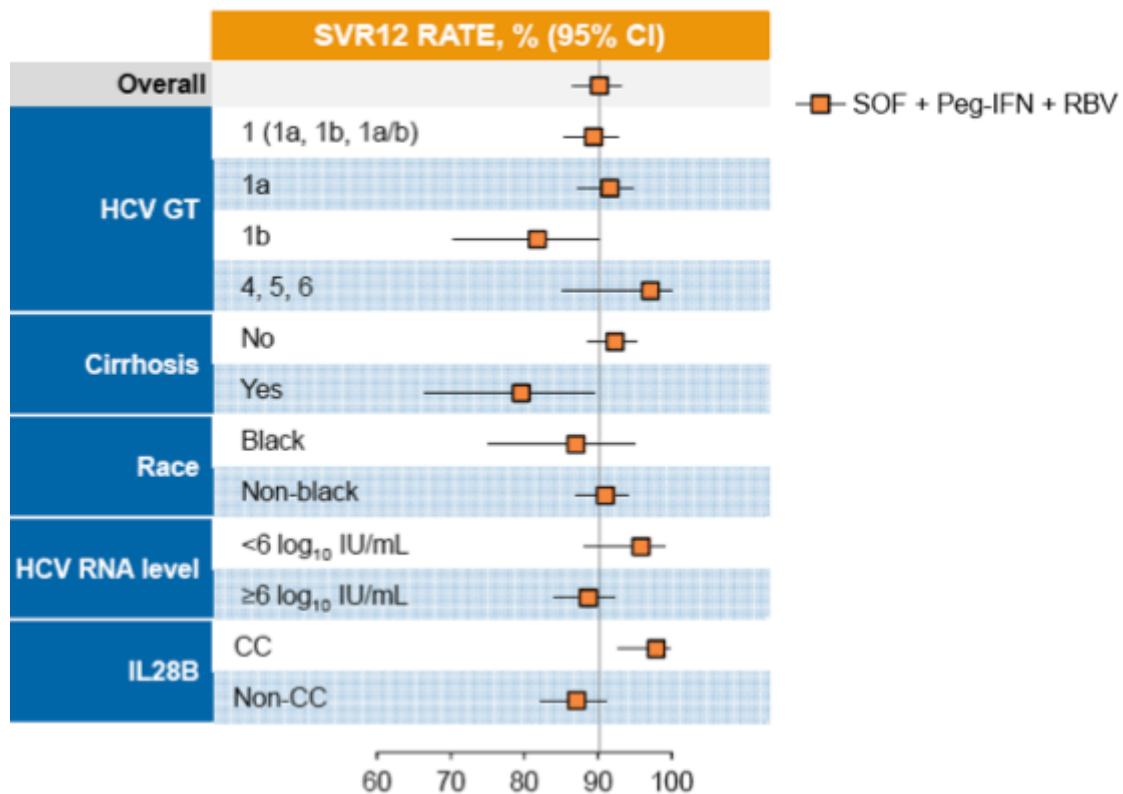


Figure 18. Résultats de l'étude NEUTRINO pour chaque sous-groupe (98)

(SVR12 RATE (95%CI) : Proportion de Réponse Virologique Soutenue obtenue 12 semaines après arrêt du traitement, à un Intervalle de Confiance de 95% ; Overall : Global ; HCV GT : GénoType du Virus de l'Hépatite C ; Cirrhosis : Cirrhose ; Black : Noir ; HCV RNA level : Charge Virale du VHC)

Des sous-groupes ont été créés pour mettre en valeur ces facteurs de risque, en tenant compte d'un intervalle de confiance à 95% (Figure 18). Le sous-type b du génotype 1 apparaît comme nettement moins sensible au traitement (82%), comparé au sous-type a du génotype 1 et aux autres génotypes. Les patients africains américains sont davantage en échec de traitement (87%) que le reste de la population étudiée (91%). Cette différence d'efficacité étant relativement faible, la SVR du sofosbuvir peut être considérée comme indépendante du groupe ethnique. En outre, le traitement a été plus efficace sur les malades ayant une charge virale faible (<6 logs) avec 96% de succès, contre 89% chez ceux ayant une charge virale plus forte. L'importance du succès de la thérapie dépend également de la présence d'IL28B CC chez un patient, puisque sa présence permet d'atteindre les 98% de succès contre 87% lorsqu'elle est absente. (99)

La présence d'un des facteurs de risque précédemment cités, démontre un échec significatif du traitement, notamment la présence de cirrhose et d'IL28B non-CC. (98) (100) Il n'y pas eu d'apparition de résistance chez les 28 patients rechuteurs (patients dont la charge virale a diminuée

pendant le traitement mais a augmenté après arrêt), ni d'effet indésirable supplémentaire mis en évidence. (62)

5.2.4 Conclusion concernant l'étude NEUTRINO

Les résultats de l'étude NEUTRINO montre une efficacité importante de l'association sofosbuvir + ribavirine + interféron pégylé alpha-2a dans les génotypes 1, 4, 5 et 6, plus particulièrement dans les génotypes 4, 5 et 6 (SVR12 = 97%). (98) Le sofosbuvir a montré un bon profil également au niveau de sa tolérance, par l'absence d'effet indésirable important comparé à l'utilisation de ribavirine et d'interféron pégylé alpha qui peuvent provoquer, entres autres, des anémies, syndromes pseudo-grippaux, effets tératogènes (cf Partie III : 8.1.2 Ajustement de dose des molécules associées au SOVALDI®). Enfin, le sofosbuvir n'a entraîné aucune résistance au traitement chez les patients. (98)

6. Mode d'administration

Le sofosbuvir ne doit pas être utilisé en monothérapie mais systématiquement en association. L'usage de ce principe actif en monothérapie entraîne des risques importants de contribuer à l'apparition de résistances, via l'émergence de mutations (S282T surtout) sur la polymérase NS5B dans les génotypes 2a, 2b 3a, 4a, 5a, 6b (cf Partie III : 7. Résistances). (101)

Tableau 8. Tableau résumant l'utilisation du SOVALDI® conformément aux indications, en fonction du stade de la fibrose hépatique (68)

(VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine ; CM : Cryoglobulinémie Mixte ;

F0 : Pas de fibrose hépatique ; F1 : Fibrose minime ; F2 : Fibrose modéré ;

F3 : Fibrose sévère ; F4 : Cirrhose ; En vert : SOVALDI® indiqué)

Indication Stade de fibrose	HCC	HCC + VIH	HCC + CM	HCC + Lymphome B
F0				
F1				
F2				
F3				
F4				

La mise en place d'un traitement par le SOVALDI® est « subordonnée à la tenue, dans les pôles de référence hépatites, d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. » (79) Il faut notamment prendre en compte le stade de la fibrose hépatique en fonction de l'indication (Tableau 8) mais aussi du génotype du VHC.

Tableau 9. Prise en charge thérapeutique recommandée avec le sofosbuvir (mai 2014) chez des patients naïfs, ayant une fibrose hépatique sévère ou une cirrhose, en fonction du génotype du VHC et en tenant compte des différents antiviraux disponibles en France (25)

Combinaisons	Durée du traitement
Génotype 1	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine	12 semaines
Sofosbuvir+siméprévir (génotype 1b uniquement)	12 semaines
Sofosbuvir+daclatasvir	12 semaines
Génotype 2	
Sofosbuvir+ribavirine	12 semaines
Génotype 3	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine	12 semaines
Sofosbuvir+ribavirine	24 semaines
Sofosbuvir+daclatasvir	24 semaines
Génotype 4	
Sofosbuvir+ribavirine	24 semaines
Sofosbuvir+interféron pégylé+ribavirine, puis interféron pégylé+ribavirine	12 semaines/12 semaines
Génotypes 5-6	
Sofosbuvir+interféron pégylé+ ribavirine	12 semaines

6.1 Génotype 1 du VHC

L'étude NEUTRINO a montré que l'association SOVALDI® + ribavirine + interféron pégylé alpha pendant 12 semaines (Tableau 9) peut être recommandée en 1^{ère} intention chez un patient naïf de tout traitement. Si le patient traité présente au moins un facteur de risque, une prolongation à 24 semaines sera à envisager (Tableau 9). (68) (62) En effet, la présence d'un facteur de risque est associée à une baisse d'activité de l'interféron pégylé alpha. Les facteurs de risque sont l'état hépatique (« fibrose ou cirrhose avancée »), la charge virale en VHC (initialement importante), l'origine ethnique (continent africain), le génotype du patient (« IL28B non CC »). (62)

L'association SOVALDI® + ribavirine est uniquement à envisager chez des patients intolérants ou hypersensibles à l'interféron pégylé et en situation d'urgence (en raison de l'absence d'étude de phase III parmi ces génotypes). (25) La durée d'utilisation de ce traitement n'a cependant pas été établie. (68) Dans le cas où le patient serait de génotype 1b, il est possible d'utiliser l'association du SOVALDI® avec le siméprévir dosé à 150 mg (OLYSIO®) pendant 12 semaines (Tableau 9). En effet, cette association a montré une efficacité plus importante sur ce sous-type du génotype 1, pour les

patients avec fibrose hépatique au stade F3-F4 et naïfs ainsi que les patients non répondeurs à un précédent traitement par ribavirine + interféron pégylé alpha. (25) (102) (103)

La bithérapie SOVALDI® + daclatasvir (60 mg/j) pendant 12 semaines (Tableau 9) a eu aussi de bons résultats chez les patients naïfs et en échec d'une précédente trithérapie antiprotéase de première génération + ribavirine + interféron pégylé alpha. (104)

- Cas particulier : polymorphisme génétique chez les patients atteints par le génotype 1

Comme vu précédemment, l'IL28B est un gène situé sur le chromosome 19 de l'hôte impliqué dans l'élimination de plusieurs virus dont le VHC. Ce gène est responsable de la production d'interféron $\lambda 3$, qui améliore la SVR. (99)

Il existe 2 allèles (C et T) engendrant 3 génotypes possibles : IL28B CC, IL28B CT et IL28B TT. Chez les patients atteints d'une HCC de génotype 1 traitée en bithérapie ou trithérapie, la présence de l'IL28B CC confère à son porteur une SVR supérieure aux autres génotypes. A l'inverse, la présence du gène « IL28B non CC » (incluant les génotypes CT et TT) est associée à une diminution d'efficacité du traitement antiviral. (99)

6.2 Génotype 2 du VHC

Chez les patients naïfs de tout traitement, la bithérapie SOVALDI® + ribavirine pendant 12 semaines (Tableau 9) a une efficacité comparable à l'ancienne thérapie de référence (ribavirine + interféron pégylé alpha) mais présente moins d'effets indésirables. (62) La bithérapie SOVALDI® + ribavirine est aussi utilisable chez des patients en échec d'un précédent traitement avec la même efficacité. (105) Si le patient traité présente au moins un facteur de risque, une prolongation à 24 semaines est à considérer. (68) C'est donc la bithérapie SOVALDI® + ribavirine pendant 12 semaines, notamment mis en évidence par les études FISSION, POSITRON et FUSION, qui est à privilégier chez les patients atteints d'un VHC de génotype 2. (25) (92)

6.3 Génotype 3 du VHC

La trithérapie SOVALDI® + ribavirine + interféron pégylé alpha pendant 12 semaines chez des patients naïfs (Tableau 9) donne des résultats comparables à la bithérapie SOVALDI® + ribavirine pendant 24 semaines (Tableau 9). (62) (93) Par comparaison, la bithérapie ribavirine + interféron pégylé alpha a des résultats jugés insuffisants par rapport à cette trithérapie. (106) L'association SOVALDI® + ribavirine, administrée chez les patients atteints par le VHC de génotype 3 et naïf de tout traitement, entraîne une réponse inférieure à celle obtenue pour les patients atteints par le génotype 2. Cette

réponse est d'autant plus faible si le patient présente une cirrhose. Le sofosbuvir est nettement moins efficace sur ce génotype que sur les autres génotypes du VHC. (62) Néanmoins, chez un petit nombre de patients naïfs, le SOVALDI® combiné au daclatasvir pendant 24 semaines (Tableau 9) a montré une grande efficacité. (107)

6.4 Génotype 4 du VHC

La trithérapie SOVALDI® + ribavirine + interféron pégylé alpha pendant 12 semaines puis ribavirine + interféron pégylé alpha pendant 12 semaines (Tableau 9) a montré de très bons résultats sur les patients naïfs. (25) Les malades intolérants ou inéligibles à l'interféron pégylé alpha peuvent être traités par l'association SOVALDI® + ribavirine pendant 24 semaines (Tableau 9) avec un taux de réussite proche. (108)

6.5 Génotypes 5 et 6 du VHC

La trithérapie SOVALDI® + ribavirine + interféron pégylé alpha pendant 12 semaines (Tableau 9) est privilégiée pour les patients atteints par le VHC de génotype 5 ou 6. (109) Tout comme pour le VHC de génotype 1, la présence d'un facteur de risque est associée à une baisse d'activité de l'interféron pégylé alpha (cf Partie III : 6.1 Génotype 1 du VHC). Un facteur de risque supplémentaire pour ces génotypes est à prendre en compte : il s'agit des patients non répondants à un précédent traitement par la bithérapie ribavirine + interféron pégylé alpha. Ils sont qualifiés ainsi lorsque leur virémie a diminué de moins de 2 logs à la fin de la douzième semaine de traitement. Cette faible diminution est le témoin d'une réponse médicamenteuse insuffisante qui est susceptible de conduire, selon le rapport efficacité/effets indésirables, à reconsidérer le traitement. (62)

6.6 Populations particulières de patients

Il existe des patients dont les statuts cliniques ou biologiques imposent des conditions particulières de traitement, aussi bien sur son dosage que sur sa durée.

6.6.1 Patients en attente de transplantation hépatique

Le SOVALDI® est mieux toléré que les autres médicaments dans le traitement des patients en attente de transplantation hépatique ou l'ayant reçu. (107)

L'association SOVALDI® + ribavirine peut être proposée quel que soit le génotype pendant 48 semaines, ou alors jusqu'au moment de la transplantation hépatique, mais en prenant toujours en compte la balance bénéfice/risque. (68) (66)

6.6.2 Patients insuffisants hépatiques

La dose de SOVALDI® n'a pas besoin d'être ajustée pour le traitement d'un patient en insuffisance hépatocellulaire (quel que soit son stade). Ceci n'a pas encore été démontré chez les malades ayant développé une cirrhose décompensée. Par mesure de sécurité, on ne recommandera pas ce médicament chez les patients insuffisants hépatiques. (68)

6.6.3 Patients insuffisants rénaux

Il n'y a pas besoin d'ajuster la dose chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé est supérieur à $30 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$, c'est-à-dire les insuffisants rénaux légers à modérés. Cependant, la sécurité d'emploi n'est pas assurée pour des patients avec un débit de filtration glomérulaire estimé inférieur à ce palier. Il n'est donc pas recommandé de délivrer SOVALDI® à un patient en insuffisance rénale sévère à terminale. (68)

6.6.4 Patients âgés

L'efficacité clinique du sofosbuvir sur les patients âgés de plus de 65 ans est similaire à celle observée sur les personnes plus jeunes dans tous les groupes de traitement. (68) Il n'y a donc pas d'ajustement à effectuer dans le dosage de ce principe actif en fonction de l'âge.

6.6.5 Grossesse et allaitement

Les études réalisées sur les animaux, dans le cadre des étapes de recherche préclinique du sofosbuvir, n'ont pas montré d'effets significatifs sur le développement du fœtus. (43) Cependant, le SOVALDI® n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement car son association fréquente avec la ribavirine, entraîne, à cause de cette dernière, des effets tératogènes (risques de malformations congénitales, voire de mort *in utero*). (43) Il est conseillé d'utiliser une méthode de contraception chez une femme en âge de procréer et son partenaire pendant et 4 mois après un traitement comportant SOVALDI® + ribavirine. Un test de grossesse doit être réalisé avant de débiter cette association puis un dosage d'hormone gonadotrophique (plus connue sous le nom de bêta-hCG) qui sera effectué chaque mois. Dans le cas d'un homme traité, la contraception devra être effective également pendant le traitement mais aussi 7 mois après arrêt. La ribavirine est éliminée lentement, s'accumulant ainsi dans les cellules. Ces 7 mois correspondent en réalité à 2 cycles de spermatogénèse. (43) (110)

Aucune étude n'a été réalisée sur le passage du sofosbuvir ou de la ribavirine dans le lait maternel. Par mesure de précaution, il faut éviter l'allaitement maternel pendant le traitement. (68) (43)

6.6.6 Patients coinfectés par le VIH

Le SOVALDI® possède l'AMM pour traiter tout patient adulte atteint par le VHC et concomitamment infecté par le VIH, quel que soit le stade de fibrose hépatique (cf Partie III : 4. Indications et posologies). Cependant, il n'est recommandé qu'à partir d'un stade $\geq$ F2 ou en cas de manifestations extra-hépatiques, mais peut être aussi administré au cas par cas chez les patients atteints par un génotype 1 avec un stade de fibrose hépatique F0-F1. (111)

6.6.6.1 Patients coinfectés par le VIH et le VHC de génotype 1

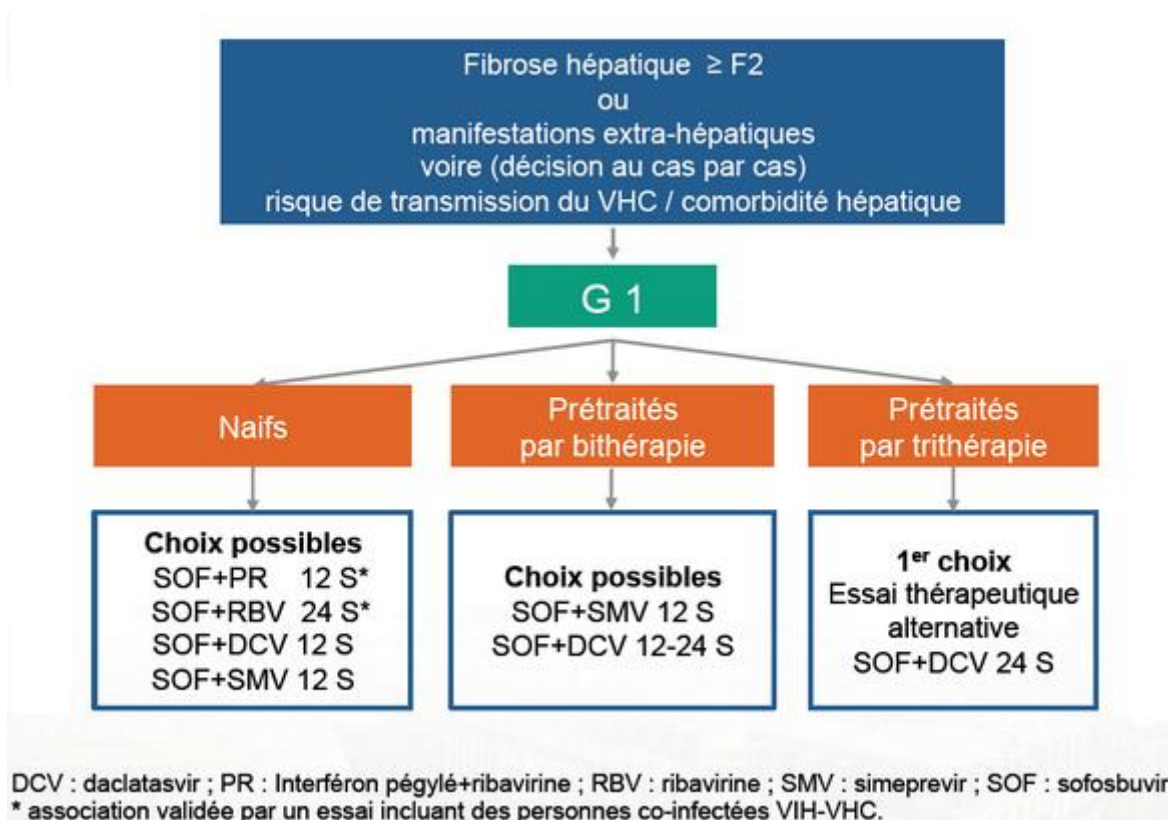


Figure 19. Résumé des indications et modalités de traitement chez les patients coinfectés VIH et VHC de génotype 1 (111)

La prise en charge des patients coinfectés par le VIH et le VHC de génotype 1 dépend du caractère naïf ou prétraité du patient. Dans le cas d'un patient naïf, les traitements recommandés sont la trithérapie SOVALDI® + ribavirine + interféron pégylé alpha pendant 12 semaines (Figure 19) ou l'association SOVALDI® + ribavirine pendant 24 semaines (Figure 19). (94)

Dans le cas d'un malade déjà traité, son nouveau traitement va être décidé en fonction de la composition de sa dernière thérapie médicamenteuse contre le VHC :

- S'il était soigné précédemment par bithérapie, le patient sera traité soit par l'association SOVALDI® + siméprévir pendant 12 semaines (Figure 19), soit par l'association SOVALDI® + daclatasvir pendant 12 à 24 semaines (Figure 19).
- S'il était soigné précédemment par trithérapie, le patient pourra être traité par SOVALDI® + daclatasvir pendant 24 semaines (Figure 19).

6.6.6.2 Patients coinfectés par le VIH et le VHC des autres génotypes

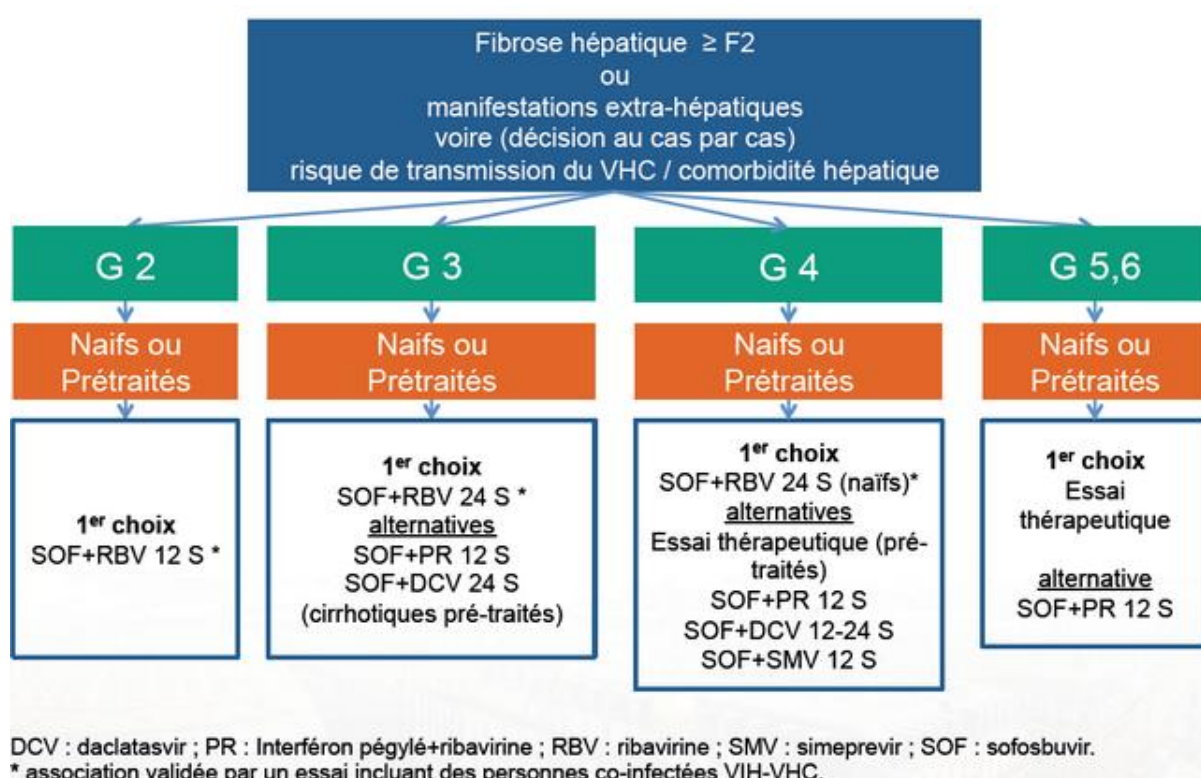


Figure 20. Résumé des indications et modalités de traitement chez les patients coinfectés VIH et VHC de génotypes 2, 3, 4, 5 et 6 (111)

Concernant les patients atteints par le VHC de génotypes 2, 3, 4, 5, 6 et concomitairement infectés par le VIH, leur prise en charge dépend de leur génotype, que le patient ait été préalablement traité ou qu'il soit naïf de tout traitement. (94) (111) Le traitement de référence pour un patient infecté par le VIH et par le VHC de génotype 2 est le SOVALDI® + ribavirine pendant 12 semaines (Figure 20). Celui recommandé chez un malade contaminé par le VIH et un VHC de génotypes 3 ou 4 est la bithérapie SOVALDI® + ribavirine pendant 24 semaines (Figure 20). Néanmoins, cette association n'est recommandée pour le moment que chez les patients de génotype 4 naïf et non pas préalablement traités.

Il n'existe pas de traitement recommandé chez les patients de génotypes 5 et 6 car il existe très peu d'études réalisées compte tenu du nombre relativement faible de patients atteints. Il reste malgré tout possible d'utiliser la trithérapie SOVALDI® + ribavirine + interféron pégylé alpha pendant 12 semaines (Figure 20). (111)

6.6.7 Patients coinfectés par le VHB

Il n'existe actuellement pas de consensus concernant la prise en charge d'un patient présentant à la fois une infection par le VHB et par le VHC. Il est impératif de déterminer le virus « dominant » par des bilans sérologiques et par l'évaluation de la charge virale, ce qui va permettre de préciser un traitement en fonction des résultats des tests. (112)

6.6.8 Patients présentant une CM et une HCC

La CM est une maladie rare qui touche 1 personne sur 100 000 et provoque chez eux, entres autres, une triade douleurs articulaires, fatigue et purpura (lésions hémorragiques de la peau ou des muqueuses dues à une extravasation de sang dans le derme). La prise en charge d'un patient, présentant une infection par le VHC et une CM symptomatique, repose sur le traitement de l'HCC en premier lieu. La thérapie du CM peut ensuite être envisagée. (113)

6.6.9 Patients présentant un lymphome B et une HCC

Un malade infecté par le VHC a un risque plus important de développer un lymphome, notamment le lymphome B non Hodgkinien (LNH-B). (114) Le traitement d'un patient atteint par une HCC et un LNH-B repose à la fois sur la prise en charge de son HCC et de son LNH-B. En effet, l'interféron pégylé alpha seul ou associé à la ribavirine a entraîné une régression de plusieurs LNH-B chez des patients co-infectés par le VHC. (115) L'association du traitement du VHC avec celui du LNH-B est donc recommandée, même s'il n'y a pas encore eu d'étude évaluant l'impact d'une guérison virologique sur la rémission et la prévention des rechutes des LNH-B. (116)

7. Résistances

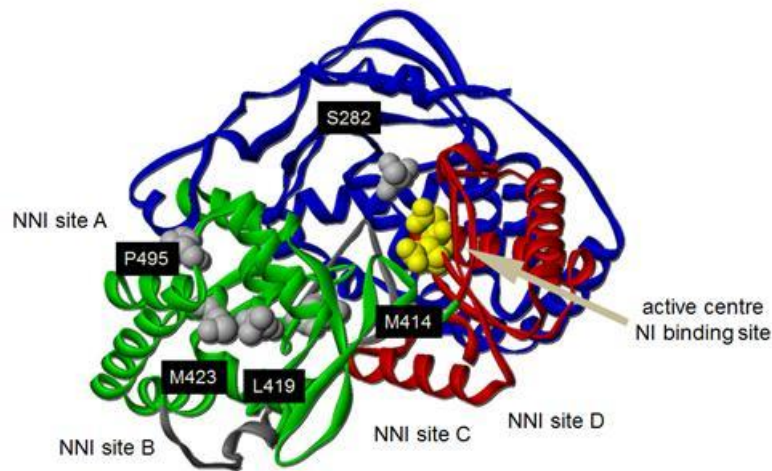


Figure 21. Structure de l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B (117)

(S282T correspond à S282 sur la figure)

L'émergence de résistances a été montrée lors d'administration du sofosbuvir en monothérapie quel que soit le génotype. Il s'agit d'un changement de la nature du site d'action NS5B, occasionnée par une mutation, qui génère une sensibilité amoindrie entre la NS5B et le sofosbuvir. (118) (119) La mutation rencontrée le plus souvent est la « S282T » (Figure 21). Il s'agit de la substitution d'une sérine par une thréonine en position 282 du site actif. (120) La mutation S282T est peu présente chez les patients non traitée et a un potentiel de réplication très faible. (118) Les autres mutations (T179A, M289L, I293L, M434T, H479P) n'ont pas été associées à des changements de conformation de la NS5B. (119) (121) Cependant, l'apparition d'une résistance du VHC au principe actif ne peut survenir avec une seule mutation sur le NS5B du virus. Au contraire, il faudrait une accumulation de plusieurs mutations pour observer une telle résistance. On définit par « barrière génétique à la résistance » (59), le nombre de mutations nécessaires pour qu'une résistance du virus au principe actif apparaisse. Celle du sofosbuvir est élevée. Par conséquent, le nombre de mutations entraînant une résistance virale est important. De plus, cette succession de mutations apparaît lentement, d'où une émergence de virus résistants retardée. Le sofosbuvir abaisse la virémie à un seuil indétectable dans un délai très court, ce qui empêche la réplication virale et donc la sélection de NS5B mutantes. (118) Il n'y a également aucune résistance croisée avec les autres antiviraux. (101)

8. Effets indésirables

Un effet indésirable médicamenteux a été défini en 2000 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme toute « réaction nocive et non voulue, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la

modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du produit de santé, constituant un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du produit ou d'un syndrome de dépendance ainsi que toute réaction découlant d'un usage abusif. Il comprend également toute réaction nuisible pouvant découler d'une mauvaise qualité du produit de santé. » (122)

Ils peuvent être classés suivant leur fréquence de survenue, selon la convention suivante :

- entre 1 cas sur 100 000 patients traités (1/100 000) et 1 cas sur 10 000 patient traité (1/10 000): effet indésirable médicamenteux très rare
- entre 1/10 000 et 1/1000 : effet indésirable médicamenteux rare
- entre 1/1000 et 1/100 : effet indésirable médicamenteux peu fréquent
- entre 1/100 et 1/10 : effet indésirable médicamenteux fréquent
- supérieur ou égal à 1/10 : effet indésirable médicamenteux très fréquent

Les effets indésirables du SOVALDI® seul n'ont pas été étudiés lors des essais cliniques. Les effets indésirables éventuellement rencontrés seront donc ceux retrouvés, d'une part, avec l'association SOVALDI® + ribavirine et, d'autre part, avec l'association SOVALDI® + ribavirine + interféron pégylé alpha (Tableau 10).

Tableau 10. Tableau récapitulatif des effets indésirables les plus souvent rencontrés au cours d'un traitement par SOVALDI® avec ribavirine ± interféron pégylé alpha (68) (123)

Fréquence de l'EIM	Nature de l'EIM	
	SOVALDI® + ribavirine	SOVALDI® + ribavirine + interféron pégylé alpha
<u>Très fréquent</u>	sensation de fatigue	fièvre, frissons, fatigue, syndrome pseudo-grippal
	céphalées	sensations vertigineuses, maux de tête
	nausées	diarrhée, nausées, vomissements
	insomnie	insomnie
	irritabilité	irritabilité
	anémie	anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie
	augmentation de la bilirubinémie	augmentation de la bilirubinémie
		dyspnée, toux
		rash, prurit
		arthralgies, myalgies
		baisse de l'appétit
<u>Fréquent</u>	dyspnée, dyspnée d'effort, toux, fièvre, rhinopharyngite	dyspnée d'effort
	constipation, dyspepsie, gêne abdominale	constipation, bouche sèche, reflux gastro-oesophagien
	spasmes musculaires, douleurs articulaires, dorsales et musculaires	spasmes musculaires, douleurs articulaires
	alopécie, peau sèche, prurit	alopécie, peau sèche
	troubles de l'attention	troubles de l'attention, trouble de la mémoire, migraines
	dépression	dépression, anxiété, agitation
		douleur thoracique
		vision floue
		perte de poids

Une anémie hémolytique peut apparaître rapidement dès lors que le SOVALDI® est utilisé avec la ribavirine dans le cadre de la bithérapie ou de la trithérapie (Tableau 10). L'anémie hémolytique correspond à la lyse des hématies. L'hémolyse engendre un relargage du matériel intracellulaire dans le sang. Or, la ribavirine a tendance à s'accumuler dans les hématies. Cette anémie est donc associée à une concentration élevée en ribavirine dans le sang (124). Des bilans hématologiques (numération formule sanguine-plaquettes) et biochimiques (ionogramme) ainsi que des bilans rénaux (créatininémie et uricémie car la ribavirine est éliminée par les reins) doivent être effectués avant de débiter le traitement. L'anémie hémolytique que la ribavirine provoque, peut engendrer une dégradation de l'état cardiaque par augmentation de la fréquence cardiaque du malade. (125) C'est pourquoi des examens, notamment cardiaques, sont à répéter dès la 2^{ème} semaine, puis à la 4^{ème} semaine après le début du traitement SOVALDI® + ribavirine. Le suivi se fait ensuite périodiquement en fonction de l'évolution clinique du malade. (43)

8.1 Modification de dose et surdosage

Les doses administrées sont susceptibles de varier en fonction de la tolérance du malade au traitement.

8.1.1 Ajustement de dose du SOVALDI®

Il n'est pas conseillé de modifier la dose de sofosbuvir lors de la survenue d'un effet indésirable : en effet, le sofosbuvir étant utilisé en association, il est préférable de diminuer la dose du médicament associé (ribavirine, interféron pégylé alpha), voire de l'arrêter. (68) Aucun antidote n'est pour l'instant disponible si des doses supra-thérapeutiques de SOVALDI® sont atteintes. Dans l'éventualité d'un surdosage par celui-ci, une séance d'hémodialyse de 4 heures peut s'avérer utile pour diminuer les concentrations en GS-331007 (élimination de 18% de la dose initialement absorbée).

8.1.2 Ajustement de dose des molécules associées au SOVALDI®

- Interféron pégylé alpha

L'interféron pégylé alpha 2a est administré par voie sous cutanée en une fois, grâce à un stylo auto-injecteur ou une seringue, à raison de 180 microgrammes/semaine dans cette indication. La dose sera diminuée à 135 microgrammes/semaine en cas d'effet indésirable modéré à sévère. Elle pourra être également abaissée à 90 voire 45 microgrammes en cas d'effet indésirable grave (plaquettes comprises entre 25 000 et 50 000 microgrammes/mm³, nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieurs à 750/mm³). Le traitement sera arrêté si la thrombopénie atteint moins de 25 000/mm³ ou si le nombre absolu de PNN devient inférieur à 500/mm³. (68) (40) Les

modifications de ces doses sont applicables uniquement pour les génotypes 1 et 4 et chez les patients coinfectés VHC-VIH. Il est possible de limiter l'intensité du syndrome pseudo-grippal en injectant l'interféron alpha pégylé au coucher et en administrant 1 gramme de paracétamol per os au patient juste avant l'injection. (44) (66) (126)

- Ribavirine

La ribavirine est administrée par voie orale, pendant les repas, à raison de 500 mg 2 fois/jour pour les patients pesant moins de 75 kg. Le dosage est augmenté à 600 mg 2 fois/jour pour des patients avec un poids $\geq$ 75 kg. Ces modifications de doses sont applicables pour le VHC de génotypes 1, 2, 3 et 4 ainsi que chez les patients coinfectés VHC-VIH. (66) Des recommandations ont été émises afin d'optimiser au mieux le dosage de ribavirine au cours de l'association SOVALDI® + ribavirine (Tableau 11).

Tableau 11. Tableau des recommandations concernant le changement de dosage de la ribavirine

(43)

Valeurs biologiques	Réduire la dose de ribavirine à 600 mg/jour si :	Arrêter la ribavirine si :
Taux d'hémoglobine chez les sujets sans cardiopathie	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Taux d'hémoglobine chez les sujets avec des antécédents de cardiopathie stable	Diminution du taux d'hémoglobine $\geq$ 2 g/dL au cours d'une période de traitement de 4 semaines	< 12 g/dL malgré la prise d'une dose réduite pendant 4 semaines

Ainsi, la dose de ribavirine sera diminuée à 600 mg/j (1 comprimé de ribavirine 200 mg le matin et 1 comprimé de ribavirine 400 mg le soir) en fonction du taux d'hémoglobine (Hb) car le phénomène d'anémie est dose-dépendant. Il est également réversible à l'arrêt du traitement. Les conditions biologiques nécessitant une réduction de son dosage sont une Hb < 10 g/dL (chez un patient sans cardiopathie) ou une diminution de plus de 2 g/dL de Hb ayant lieu sur une durée de 4 semaines (chez un patient avec des antécédents de cardiopathie stable) (Tableau 9). L'arrêt immédiat de la ribavirine aura lieu si Hb < 8,5 g/dL (chez un patient sans cardiopathie) ou si Hb < 12 g/dL après 4 semaines d'administration de ribavirine à une dose réduite à 600 mg (chez un patient avec des antécédents de cardiopathie stable) (Tableau 9). (43)

9. Interactions médicamenteuses

Certaines associations médicamenteuses sont à éviter avec le SOVALDI® en raison des effets indésirables qu'elles peuvent causer.

9.1 Sofosbuvir et transporteurs membranaires

La glycoprotéine P (P-gp) est un transporteur membranaire fonctionnant comme une pompe ATP-dépendante. Elle régule le passage de certains substrats entre l'intérieur de la cellule et son milieu extracellulaire au niveau des barrières hémato-tissulaires. De manière physiologique, elle est responsable d'une diminution de l'absorption intestinale de ces substrats et entraîne une augmentation de leur élimination rénale ou hépatique. (127) On la retrouve notamment dans la barrière hémato-encéphalique, hémato-testiculaire et fœto-placentaire. Le SOVALDI® est un substrat de la P-gp : celle-ci joue donc un rôle déterminant dans sa biodisponibilité. Le SOVALDI® est également substrat d'un autre transporteur membranaire : la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP). (68) (128) Par conséquent, le SOVALDI® est sensible à certains médicaments qui ont des effets inducteurs de la P-gp et de la BCRP. La rifampicine, le millepertuis, la carbamazépine et la phénytoïne en font partis et ont une action importante au niveau intestinal : leur effet inducteur augmente l'activité de cette pompe, réduisant l'absorption intestinale et augmentant la clairance rénale, ce qui entraîne une diminution significative de la concentration plasmatique en sofosbuvir par majoration de son élimination et donc une baisse de l'effet thérapeutique. (68) (127) Il n'y a pas de changement au niveau de l'élimination hépatique. (129)

9.2 Sofosbuvir et autres médicaments

- Antirétroviraux

Le raltegravir (ISENTRESS®), l'association efavirenz + emtricitabine + ténofovir (ATRIPLA®), rilpivirine (EDURANT®) et le darunavir boosté au ritonavir (PREZISTA®) font varier la concentration en sofosbuvir mais n'ont pas de retentissement clinique significatif chez les volontaires sains : le sofosbuvir n'interagit donc pas avec la plupart des antirétroviraux sauf le tipranavir boosté au ritonavir (Tableau 12). (119) En effet, celui-ci possède un métabolisme très majoritairement hépatique pouvant entraîner une variation importante des concentrations plasmatiques de sofosbuvir. (68) (130)

- Autres médicaments

Le modafinil (MODIODAL®) est également déconseillé avec le sofosbuvir car il peut entraîner une diminution de l'absorption intestinale du sofosbuvir et par conséquent, une diminution de la concentration plasmatique de ce dernier. (131)

Tableau 12. Tableau de synthèse des molécules inductrices de la P-gp ou de la BCRP, déconseillées avec le SOVALDI® (66) (68)

(tipranavir : boosté au ritonavir)

Classe thérapeutique: molécules impliquées	Effet sur la concentration
Anticonvulsivants: carbamazépine (TEGRETOL®) oxcarbazépine (TRILEPTAL®) phénytoïne (DI-HYDAN®) phénobarbital (GARDENAL®, APAROXAL®, ALEPSAL®, KANEURON®)	↘ sofosbuvir ↘ GS-331007
Antimycobactériens: rifabutine (ANSATIPINE®) rifampicine (RIFADINE®)	
Antirétroviraux inhibiteurs de protéase: tipranavir (APTIVUS®)	
Psychoanaleptiques: modafinil (MODIODAL®)	
Phytothérapie à visée antidépressive: millepertuis (MILDAC®)	

Certaines molécules entraînent une variation de la C_{max} et l'AUC du sofosbuvir lorsqu'elles sont co-administrées avec ce dernier. Cette variation n'a pas eu de retentissement clinique lors des étapes de recherche pour la mise au point du SOVALDI® et n'implique donc pas d'adaptation posologique. Les molécules concernées sont, parmi les traitements utilisés contre le VIH, des inhibiteurs de la transcriptase inverse (ATRIPLA®, rilpivirine) ainsi que des inhibiteurs de protéase et d'intégrase (respectivement darunavir boosté au ritonavir et raltégravir). Il y a également des principes actifs appartenant à la classe des immunosupresseurs, comme la ciclosporine (NEORAL®, SANDIMMUN®) et le tacrolimus (ADVAGRAF®, PROGRAF®, MODIGRAF®, ADOPORT®, PROTOPIC®). La méthadone (METHADONE AP-HP®) engendre une variation des paramètres pharmacocinétiques quand elle est dosée entre 30 et 130 mg/jour en traitement d'entretien. Une variation des paramètres pharmacocinétiques a également été observée lors d'association de contraceptif oral (norgestimate/éthinyloestradiol (TRIAFEMI®, EFFIPREV®). (68) (119)

Depuis la mise sur le marché du sofosbuvir, une nouvelle interaction médicamenteuse a été mise en évidence entre l'amiodarone (CORDARONE®) et le sofosbuvir (SOVALDI®) lorsque celui-ci est associé à un antiviral à action directe, comme le daclatasvir (DAKLINZA®), ou le lédipasvir (directement associé au sofosbuvir dans la spécialité HARVONI®). Cette combinaison médicamenteuse risque d'entraîner des dysfonctionnements cardiaques, notamment des arythmies (bradycardies

importantes) et des troubles de conduction par un mécanisme qui n'est pas encore connu. L'ANSM et l'EMA recommande une surveillance dans les 48 heures après l'administration de l'amiodarone mais aussi dans les mois suivant son arrêt. En effet, l'amiodarone persiste longtemps dans l'organisme du fait de sa faible élimination ($t_{1/2}$ = 20 à 100 jours) et peut donc entraîner des effets indésirables bien après qu'elle ne soit plus administrée. (132) (133) (134)

CONCLUSION

Le nombre de diagnostic d'HCC est en augmentation constante en raison des contaminations par transfusions de sang contaminé il y a 20-30 ans. La prise en charge des patients atteints par une HCC est retardée en raison de l'absence de signes cliniques dans les premières années suivant l'infection. Les récentes innovations médicamenteuses permettent néanmoins d'entretenir l'espoir d'une guérison chez la plupart des malades. L'arrivée des agents antiviraux directs a changé les recommandations du traitement de l'HCC. Le traitement est de plus en plus ciblé, adapté au génotype du VHC, à la tolérance et à l'efficacité des molécules sur le patient. La prise en charge médicamenteuse par la bithérapie interféron alpha pégylé + ribavirine semble appartenir au passé. La ribavirine conserve cependant une place en association avec les nouveaux agents antiviraux directs comme le sofosbuvir (SOVALDI®) dans la plupart des génotypes du VHC. Le sofosbuvir (SOVALDI®) suscite en particulier un grand intérêt de par son efficacité (taux de guérison supérieur en 12 à 24 semaines), son mode d'administration (1 comprimé quotidien par voie orale) et ses faibles effets secondaires. Il permet de se passer de l'utilisation de l'interféron pégylé alpha dans tous les génotypes, excepté les génotypes 5 et 6 (dont la prévalence cumulée est inférieure à 1%). Le sofosbuvir (SOVALDI®) peut être toujours utilisé en association avec la ribavirine pendant 12 à 24 semaines (génotypes 2, 3 et 4) mais aussi avec certains agents antiviraux directs comme le daclatasvir pendant 12 à 24 semaines (génotypes 1, 3 et 4), mais aussi le siméprévir (génotypes 1 et 4) et le lédipasvir (génotypes 1, 3 et 4). L'association sofosbuvir + lédipasvir est retrouvée depuis fin 2014 à l'intérieur d'une même spécialité (HARVONI®) et permet de cibler les génotypes 1 (dont le 1b), 3 et 4, qui sont les génotypes les plus répandus en Europe, en Amérique du Nord et dans les pays asiatiques. Il reste cependant des progrès à effectuer sur le traitement du génotype 4 retrouvé surtout dans le continent africain ainsi que sur celui du génotype 3.

Les traitements sans interférons représentent donc l'avenir de la prise en charge thérapeutique de l'HCC, dans lesquelles la ribavirine gardera encore une place car elle permet de réduire la durée des traitements. Les associations d'antiviraux à action directe avec le sofosbuvir (SOVALDI®) sont efficaces chez la quasi-totalité des malades avec une fibrose avancée, permettant l'éradication du VHC (ARN du virus devenu indétectable) et par conséquent l'arrêt du processus de dégradation hépatique.

Malgré ceci, ces nouvelles associations permettront-elles d'éviter l'apparition de résistances ? De nouvelles molécules seront-elles développées pour traiter les génotypes répandus surtout dans les pays en voie de développement ? Les coûts de ces nouvelles molécules pourront-elles devenir plus abordables ?

Des dizaines de molécules sont aujourd'hui en développement promettant d'enrayer ce fléau mondial, reste à savoir quand les pays émergeant auront accès à tous ces nouveaux traitements.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rance E. Rôle de la structure du génome viral sur la réplication du virus de l'hépatite C. Thèse Dr Univ Montr [Internet]. 2013 [cited 2015 Feb 16]; Available from: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/10214>
2. Gossens N, Negro F. Nouveaux traitements de l'hépatite C : quelles cibles, quel calendrier ? Rev Med Suisse. 2011;(7):1683–8.
3. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Virus de l'hépatite C. 2015 [cited 2015 Feb 16]; Available from: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/viro/poly/POLY.Chp.6.html>
4. Campus de microbiologie médicale, Université Paris Descartes. Virus de l'hépatite C. 2015 [cited 2015 Feb 16]; Available from: <http://www.microbes-edu.org/etudiant/hepatites.html>
5. Duclos-Vallée J, Tateo M, Teicher E. Expérience de la Transplantation Hépatique chez les Patients Infectés par le VIH: Résultats à partir d'une Cohorte Monocentrique > 100 patients [Internet]. 2011 [cited 2015 Apr 3]. Available from: http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/20111031-145845-948/src/htm_fullText/fr/130-Jean-Charles.Duclos-Vall%C3%A9e.pdf
6. Slim A. Virus de l'hépatite C: Aspects virologiques [Internet]. 2014 [cited 2015 Apr 20]. Available from: <http://www.stmi.org.tn/docs/7congres03/virushepslim.htm>
7. Grakoui A, Wychowski C, Lin C, Feinstone SM, Rice CM. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. J Virol. 1993;67(3):1385–95.
8. Boivin A. Assemblage in vitro de la nucléocapside du virus de l'hépatite C, Université Laval [Internet] [Mémoire]. Université de Laval; 2006 [cited 2015 Feb 16]. Available from: <http://theses.ulaval.ca/archimede/fichiers/23451/ch01.html>
9. Dhumeaux D, Pawlotsky J-M. Hépatite C. EDK Editions; 2004. 480 p.
10. Laboratoire de Microbiologie Fondamentale et Pathogénicité. Replication of Hepatitis C Virus (HCV) [Internet]. 2014. Available from: http://www.mfp.cnrs.fr/mfp/team_vrmg2.php
11. Quinkert D, Bartenschlager R, Lohmann V. Quantitative analysis of the hepatitis C virus replication complex. J Virol. 2005;79(21):13594–605.
12. Pawlotsky J-M. Hepatitis C virus genetic variability: pathogenic and clinical implications. Clin Liver Dis. 2003;7(1):45–66.
13. Gaudy C, Goudeau A. The genetic diversity of hepatitis C virus and its implication for pathogenesis and resistance to treatment. Virologie. 2005;9(5):343–55.
14. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. Hepatol Baltim Md. 2014;59(1):318–27.

15. Organisation mondiale de la santé. Hépatite C. 2014 [cited 2015 Mar 16]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>
16. Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles. VIRUS DE L'HEPATITE C (VHC) Agent de l'hépatite C. 2011 [cited 2014 Mar 16]; Available from: <http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/%28allDocParRef%29/FCVHC?OpenDocument>
17. Haute Autorité de santé. La HAS définit la place des nouveaux traitements de l'hépatite C. 2014 [cited 2014 Mar 16]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1751519/fr/la-has-definit-la-place-des-nouveaux-traitements-de-lhepatite-c
18. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Dubois F, Antona D, Lemasson J-M, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol*. 2010;82(4):546–55.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Geographic prevalence of hepatitis C virus infection [Internet]. 2012. Available from: <http://www.cdc.gov/immigrantrefugeehealth/pdf/viral-hepatitis-screening.pdf>
20. Haute Autorité de santé. Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. 2011 [cited 2015 Mar 17]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_-_argumentaire.pdf
21. Bernard-Requin M. SIDA et transfusion sanguine ou l'affaire du sang contaminé. Les difficiles qualifications pénales. *Médecine Mal Infect*. 1998;28(1):15–23.
22. Haute Autorité de santé. Guide - Affection de longue durée -Hépatite Chronique C. 2006 [cited 2015 Mar 17]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/06-072_hepat-c_internet_sans_liste.pdf
23. Humar A, Morris M, Blumberg E, Freeman R, Preiksaitis J, Kiberd B, et al. Nucleic Acid Testing (NAT) of Organ Donors: Is the “Best” Test the Right Test? A Consensus Conference Report. *Am J Transplant*. 2010;10(4):889–99.
24. Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche, Ministère de la santé et des sports. Valeurs biologiques usuelles. 2009 [cited 2015 Apr 7]; Available from: http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Constantes_biologiques_adultes_2009.pdf
25. Dhumeaux D, Aknike, Chazouillères. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapp Recomm 2014 EDP Sci Paris [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 8]; Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatitis_2014.pdf
26. Haute Autorité de santé. Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. 2008 [cited 2015 Apr 3]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/fs_cirrhose_web.pdf
27. Trabut J-B. Le score Métavir. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2009;16(3):219–20.
28. Shimizu I, Shimamoto N, Saiki K. Stages of hepatic fibrosis in chronic hepatitis according to the five stages (0-4) of the METAVIR scoring system (1994 [Internet]. 2012. Available from:

<http://www.intechopen.com/books/lipid-peroxidation/lipid-peroxidation-in-hepatic-fibrosis#SEC4>

29. Cacoub P. Les manifestations extra-hépatiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. 2007 [cited 2015 Apr 7]; Available from: <http://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf/500.pdf>
30. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* Baltim Md. 2001;34(6):1193–9.
31. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Cirrhose. 1999 [Internet]. 1999 [cited 2015 Apr 10]; Available from: <http://www.snfge.org/content/cirrhose#qa374>
32. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. Carcinome hépatocellulaire. 2014 [cited 2015 Apr 10]; Available from: <http://www.snfge.org/content/7-carcinome-hepatocellulaire-cancer-primitif-du-foie>
33. Laurent V, Legou F, Pernin M, Oliver A, Jausset F, Oldrini G, et al. Chapitre 7 - Aspects post-thérapeutiques des carcinomes hépatocellulaires. In: *Oncologie LSF de RSF de MNSF de R*, editor. *Imagerie Post-Thérapeutique en Oncologie* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2014 [cited 2015 Apr 10]. p. 137–66. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294738401000071>
34. Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé. Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. 2007 [cited 2015 Apr 10]; Available from: http://www.infectiologie.com/site/medias/_documents/officiels/vhc/2007-hvc-medecins-inpes.pdf
35. Asselah T, Martinot M, Boyer N. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. /data/revues/03998320/00240002/175/ [Internet]. 2008 [cited 2015 Apr 10]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/98403>
36. Asselah T. Hépatite chronique C : Les stratégies thérapeutiques actuelles. *J SIDA*. 2007;(199):13–6.
37. Association Française pour l'Étude du Foie (AFEF). Recommandations AFEF sur la prise en charge des hépatites virales C. 2015 [cited 2015 Jun 8]; Available from: http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/nws/News/2015/20150527-184857-777/src/nws_fullText/fr/Recommandations%20AFEF%20H%C3%A9patite%20C%20Juin%202015.pdf
38. Réseau hépatites de basse-normandie. Historique du Virus de l'hépatite C et sa prise en charge. 2014 [cited 2015 Jun 9]; Available from: <http://www.reshepatites-bn.org/wp-content/uploads/2014/02/HistoireHepC.pdf>
39. Nousbaum JB. Les interférons pégylés. La Réunion D'hépatologie L'Ouest [Internet]. 2001; Available from: www.hepatiteweb.com/08-conduite-pratique/interferons.pdf
40. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit du peginterféron alpha-2a (PEGASYS®). 2013 [cited 2015 Apr 2]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf

41. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit du peginterféron alpha-2b (VIRAFERONPEG®). 2002 [cited 2015 Jun 22]; Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130530126044/anx_126044_fr.pdf
42. Canadian AIDS Treatment Information Exchange. Hépatite C : Un guide détaillé. 2013 [cited 2015 Jun 12]; Available from: <http://www.catie.ca/fr/guides-pratiques/hepatitec-detaille/traitement/regime-therapeutique-hepatite-c-chronique/pegi>
43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit de la ribavirine (COPEGUS®). 2014 [cited 2014 Dec 4]; Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62893252&typedoc=R#RcpMisesEnGarde>
44. Perlemuter G, Perlemuter L. Guide de thérapeutique 2015. Elsevier Masson; 2015. 2402 p.
45. Asselah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver Int.* 2009 Jan 1;29:57–67.
46. Medscape. Hépatite C : arrêt de la commercialisation du téléprévir le 30 avril. 2015 [cited 2015 Jun 15]; Available from: <http://www.medscape.fr/voirarticle/3601262>
47. Vidal. Monographie du VICTRELIS®. 2015 [cited 2015 Jun 12]; Available from: http://www.vidal.fr/Medicament/victrelis_200_mg_gel-109081.htm
48. Vidal. Monographie de OLYSIO®. 2015 [cited 2015 Jun 12]; Available from: <https://www.vidal.fr/Medicament/olysio-142587.htm>
49. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit du siméprévir (OLYSIO®). 2014 [cited 2015 Jun 12]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf
50. Hepmag. Hepatitis C Treatment. 2015 [cited 2015 Jun 15]; Available from: http://www.hepmag.com/pdfs/hepatitis_c_drug_list.pdf
51. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit du daclatasvir (DAKLINZA®). 2014 [cited 2015 Jun 15]; Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140822129304/anx_129304_fr.pdf
52. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit du lédipasvir associé au sofosbuvir (HARVONI®). 2014 [cited 2015 Jun 23]; Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141117130011/anx_130011_fr.pdf
53. UMR 8576 CNRS-Lille1. Etude structurale et fonctionnelle de NS5B, l'ARN-polymérase du virus de l'hépatite C, par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire. 2014 [cited 2015 Jun 15]; Available from: <http://edbsl.univ-lille1.fr/allocations2014/projets/147-3IM-2014022.pdf>
54. Sofia MJ. Beyond sofosbuvir: What opportunity exists for a better nucleoside/nucleotide to treat hepatitis C? *Antiviral Res.* 2014;107:119–24.

55. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit du dasabuvir (EXVIERA®). 2015 [cited 2015 Jun 15]; Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130446/anx_130446_fr.pdf
56. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Base de données publique des médicaments. 2015 [cited 2015 Jun 23]; Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>
57. Haute Autorité de santé. Sofosbuvir, Avis de la commission de transparence. 2014 [cited 2015 Jun 12]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13392_SOVALDI_Insc_PIC_Avis%201_CT13392.pdf
58. Vidal. Monographie de INCIVO®. 2015 [cited 2015 Jun 12]; Available from: http://www.vidal.fr/Medicament/incivo_375_mg_cp_pellic-110167.htm
59. Association Francaise de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie. Hépatite C : vers un traitement oral ? 2014 [cited 2015 Feb 24]; Available from: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/hepatite-c-vers-un-traitement-oral/>
60. Vidal. INCIVO (télaprévir) : arrêt de commercialisation prévu le 30 avril 2015. 2015 [cited 2015 Jun 12]; Available from: http://www.vidal.fr/actualites/14876/incivo_telaprevir_arret_de_commercialisation_prevu_le_30_avril_2015/
61. Association Francaise de Formation Continue en Hépatogastro-Entérologie. Hépatite C [Internet]. FMC-HGE. 2015 [cited 2015 Jul 13]. Available from: <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2015/hepatite-c/>
62. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Infection. N Engl J Med. 2013;368(20):1878–87.
63. Encyclopédie Wikipédia. Structure chimique du sofosbuvir [Internet]. 2014 [cited 2014 Nov 4]. Available from: <http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Sofosbuvir&oldid=632316311>
64. ChemSpider. Masse molaire du sofosbuvir. 2014 [cited 2014 Nov 4]; Available from: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.26286922.html>
65. Cha A, Budovich A. Sofosbuvir: A New Oral Once-Daily Agent for The Treatment of Hepatitis C Virus Infection. Pharm Ther. 2014;39(5):345–52.
66. Medscape. Sofosbuvir - Sovaldi. 2015 [cited 2015 Feb 12]; Available from: <http://reference.medscape.com/drug/sovaldi-sofosbuvir-999890>
67. Dictionnaire VIDAL. Sovaldi 400 mg cp pellic. 2014;
68. European Medicines Agency. Résumé des caractéristiques du produit du sofosbuvir (SOVALDI®). 2014 [cited 2014 Oct 30]; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf
69. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste des excipients à effet notoire. 2009 [cited 2014 Dec 3]; Available from:

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/29aa941a3e557fb62cbe45ab09dce305.pdf

70. Murakami E, Tolstykh T, Bao H, Niu C, Steuer HMM, Bao D, et al. Mechanism of Activation of PSI-7851 and Its Diastereoisomer PSI-7977. *J Biol Chem*. 2010;285(45):34337–47.
71. Sofia MJ, Bao D, Chang W, Du J, Nagarathnam D, Rachakonda S, et al. Discovery of a β -d-2'-Deoxy-2'- α -fluoro-2'- β -C-methyluridine Nucleotide Prodrug (PSI-7977) for the Treatment of Hepatitis C Virus. *J Med Chem*. 2010;53(19):7202–18.
72. Reddy TJ, Chan L, Turcotte N, Proulx M, Pereira OZ, Das SK, et al. Further SAR studies on novel small molecule inhibitors of the hepatitis C (HCV) NS5B polymerase. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003;13(19):3341–4.
73. Pawlotsky J-M. Hépatite C: Résistance aux traitements [Internet]. 2015. Available from: <http://fr.slideshare.net/odeckmyn/pawlotzky-du-hepatitesresistance>
74. Biology A2. Biology A2 revision OCR [Internet]. 2014 [cited 2015 May 31]. Available from: <http://bio-notesa2.tumblr.com/?og=1>
75. Lam AM, Murakami E, Espiritu C, Steuer HMM, Niu C, Keilman M, et al. PSI-7851, a Pronucleotide of b-d-2'-Deoxy-2'-Fluoro-2'-C-Methyluridine Monophosphate, Is a Potent and Pan-Genotype Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(8):3187–96.
76. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, DeJesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: A randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*. 2013;58(4):663–8.
77. Encyclopédie Wikipédia. AUC et formules mathématiques [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 3]. Available from: http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Aire_sous_la_courbe&oldid=109109413
78. Gilead Sciences. Monographie du SOVALDI®. 2014 [cited 2015 Feb 16]; Available from: www.gilead.ca/pdf/ca/sovaldi_pm_french.pdf
79. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Journal Officiel du 04/11/14 (texte 32). 2014 [cited 2014 Dec 12]; Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029690135>
80. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Prix et taux de remboursement. 2014 [cited 2015 May 14]; Available from: <http://www.sante.gouv.fr/prix-et-taux-de-remboursement.html>
81. Autorité de la concurrence. Fixation des prix des médicaments. 2013 [cited 2015 May 14]; Available from: http://www.autoritedelaconcurrence.fr/doc/fiche7_px_medi_juill13.pdf
82. Haute Autorité de santé. Avis de la CT du 14 mai 2014. 2014 [cited 2015 Aug 31]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1743036
83. Hill A, Khoo S, Simmons B. Minimum costs to produce Hepatitis C Direct Acting Antivirals. 64th Annu Meet AASLD [Internet]. 2013 [cited 2015 Jun 1]; Available from: <http://pag.ias2013.org/abstracts.aspx?aid=3142>

84. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Journal Officiel du 20/11/14 (texte 17). 2014 [cited 2015 May 15]; Available from: http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20141120&numTexte=17&pageDebut=19459&pageFin=19460
85. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Journal Officiel du 20/11/14 (texte 84). 2014 [cited 2015 May 15]; Available from: http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20141120&numTexte=84&pageDebut=19489&pageFin=19489
86. L'assurance maladie en ligne (AMELI). Base des médicaments et informations tarifaires. 2015; Available from: http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/bdm_it/ucd_total_00275_20150506.dbf
87. HuffingtonPost. Sovaldi: pourquoi le remède à l'hépatite C peut coûter 705 euros en Inde et 41.000 euros en France [Internet]. 2014 [cited 2015 Jun 1]. Available from: http://www.huffingtonpost.fr/2014/11/20/sovaldi-prix-cout-france-hepatite-c_n_6190642.html
88. Food and Drug Administration. Sofosbuvir's cost. 2013 [cited 2015 Jun 1]; Available from: <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs/sofosbuvir-drug>
89. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Avis relatif aux prix de la ribavirine publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale. [cited 2015 May 31]; Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000024810944>
90. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Avis relatif aux prix du PEGASYS publiés en application de l'article L. 162-16-5 du code de la sécurité sociale. 2014 [cited 2015 May 31]; Available from: http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=EEACA3AD0EDE035C55548FABFC513406.tpdjo10v_3?cidTexte=JORFTEXT000029663414&idArticle=JORFARTI000029663415&dateTexte=20141030&categorieLien=cid
91. Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. Avis relatif aux prix du DAKLINZA et OLYSIO publiés en application des articles L. 162-16-5 et L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. 2015; Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000030617306>
92. Mangia A, Piazzolla V. Overall efficacy and safety results of sofosbuvir-based therapies in Phase II and III studies. Dig Liver Dis. 2014;46, Supplement 5:S179–85.
93. Zeuzem S, Dusheiko, Geoffrey M., Salupere, Riina, Mangia, Alessandra, Flisiak, Robert. Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 24 Weeks for Patients With HCV Genotype 2 or 3: the VALENCE Trial. 64rd Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis Wash DC [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 4]; Available from: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_15.htm
94. Sulkowski MS, Rodriguez-Torres, Lalezari. All-Oral Therapy With Sofosbuvir Plus Ribavirin For the Treatment of HCV Genotype 1, 2, and 3 Infection in Patients Co-infected With HIV (PHOTON-1). 64rd Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis Wash DC [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 8]; Available from: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_34.htm
95. Food and Drug Administration. Sofosbuvir For Treatment of Chronic Hepatitis C Infection. 2013 [cited 2014 Dec 8]; Available from:

<http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Anti-viralDrugsAdvisoryCommittee/UCM371877.pdf>

96. Gilead Sciences. Treatment-naïve adults GT 1 and 4 (n=327). 2013 [cited 2015 Feb 13]; Available from: <http://hcp.sovaldi.com/trial-designs/neutrino>
97. Haute Autorité de santé. Ribavirine, Avis de la commission de transparence [Internet]. 2010. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/pegasys_-_ct-7395.pdf
98. Lawitz E, Wyles D, Davis MN. Treatment With Sofosbuvir + Peginterferon + Ribavirin for 12 Weeks Achieves 90% SVR12 in Treatment-Naïve Genotype 1, 4, 5, and 6 HCV-Infected Patients: The NEUTRINO Study. 2013 [cited 2015 Dec 2];EASL 48th Annual Meeting, Amsterdam. Available from: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_19.htm
99. Zhang L, Lu Q, Yang Z, Wang X, Cai L, Liu X, et al. Association of rs12979860 and rs8099917 polymorphisms near IL28B with SVR in hepatic allograft recipients with HCV recurrence undergoing PEG-IFN/RBV therapy: A meta-analysis. *Hum Immunol*. 2014;75(12):1268–75.
100. Lawitz, Wyles, David, Mangia, Alessandra. Supplemental information: Neutrino and Fission, Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878–87.
101. Xu S, Rajyaguru S, Chiu S, Hebner C, Svarovskaia ES, Gontcharova V, et al. Sofosbuvir Selects the NS5B S282T Mutation In Vitro in Genotype 1-6 Replicons and Is Not Cross-Resistant to Resistance-Associated Variants Selected by Other Classes of Antiviral Inhibitors. 64rd Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis Wash DC [Internet]. 2013 [cited 2014 Nov 18]; Available from: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_70.htm
102. Jacobson IM, Ghalib R, Rodriguez-Torres M. SVR results of a once-daily regimen of simeprevir (SMV, TMC435) plus sofosbuvir (SOF, GS-7977) with or without ribavirin in cirrhotic and non-cirrhotic HCV genotype 1 treatment-naïve and prior null responder patients: The COSMOS study. 64rd Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis Wash DC [Internet]. 2013 [cited 2015 Oct 2]; Available from: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_24.htm
103. Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M. Simeprevir plus sofosbuvir with/without ribavirin in HCV genotype-1 prior null-responder / treatment-naïve patients (COSMOS study): primary endpoint (SVR12) results in patients with METAVIR F3-4 (Cohort 2). *Int Liver Congr 2014 49th Annu Meet Eur Assoc Study Liver Lond* [Internet]. 2014 [cited 2014 Dec 5]; Available from: http://www.natap.org/2014/EASL/EASL_26.htm
104. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for Previously Treated or Untreated Chronic HCV Infection. *N Engl J Med*. 2014;370(3):211–21.
105. Nelson DR, Feld J, Kowdley KV. All Oral Therapy With Sofosbuvir + Ribavirin for 12 or 16 Weeks in Treatment-Experienced Genotype 2/3 HCV-Infected Patients: Results of the Phase 3 FUSION Trial. 64rd Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis Wash DC [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 8]; Available from: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_13.htm
106. Gilead Sciences. Gilead Announces New Sustained Viral Response Data for Sofosbuvir-Based Regimens in Genotype 3-Infected Hepatitis C Patients. 2013 [cited 2014 Dec 5]; Available from:

<http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/11/gilead-announces-new-sustained-viral-response-data-for-sofosbuvir-based-regimens-in-genotype-3-infected-hepatitis-c-patients>

107. Sulkowski, Gardiner, Rodriguez-Torres. Sustained Virologic Response With Daclatasvir Plus Sofosbuvir ± Ribavirin (RBV) In Chronic HCV Genotype (GT) 1-Infected Patients Who Previously Failed Telaprevir (TVR) Or Boceprevir (BOC). Poster Abstr Sess Clin Trials IDWeek 2013 San Franc [Internet]. 2013; Available from: <https://idsa.confex.com/idsa/2013/webprogram/Paper42509.html>
108. Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic genotype 4 hepatitis C virus infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol*. 2014;
109. Lawitz EJ, Poordad FF, Brainard D. Sofosbuvir in Combination With PegIFN and Ribavirin for 12 Weeks Provides High SVR Rates in HCV-Infected Genotype 2 or 3 Treatment- Experienced Patients with and without Compensated Cirrhosis: Results from the LONESTAR-2 Study. 64rd Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis Wash DC [Internet]. 2013 [cited 2014 Dec 4]; Available from: http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_23.htm
110. Berrebi W. Diagnostics et thérapeutique de poche: Guide pratique du symptôme à la prescription. Armando Editore; 2009. 1832 p.
111. Morlat P, Blanc A, Bourdillon F, Brun-Vezinet F. Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH, actualisations 2014 du rapport 2013. Congrès SFLS [Internet]. 2014 [cited 2015 Feb 11]; Available from: http://www.cns.sante.fr/IMG/pdf/dias_experts2014_hepatites.pdf
112. Chu C-J, Lee S-D. Hepatitis B virus/hepatitis C virus coinfection: Epidemiology, clinical features, viral interactions and treatment. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(4):512–20.
113. Ferri C. Mixed cryoglobulinemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2008;3(1):25.
114. Jeannel J, Bonnet D, Cacoub P, Pol S, Canioni D, Leblond V, et al. Évaluation de l'efficacité virologique et de la tolérance du traitement antiviral chez les patients porteurs d'une hépatite C chronique, associée à un lymphome B non hodgkinien : étude cas-témoins ANRS HC13 lympho-C. *Rev Médecine Interne*. 2014;35, Supplement 2:A127–8.
115. Gisbert JP, García-Buey L, Pajares JM, Moreno-Otero R. Systematic review: regression of lymphoproliferative disorders after treatment for hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21(6):653–62.
116. Haute Autorité de santé. Prise en charge de l'hépatite C par les médicaments anti-viraux à action directe (AAD). 2014 [cited 2015 Feb 13]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-07/hepatite_c_prise_en_charge_anti_viraux_aad.pdf
117. Lange C, Sarrazin, Christoph. Hepatitis C : New Drugs. *hcvets* [Internet]. 2012 [cited 2014 Dec 4]; Available from: http://hcvets.com/data/hcv_liver/TreatmentOptions/DAA/hcv_life_cycle_and_treatment_tar.htm
118. Stedman C. Sofosbuvir, a NS5B polymerase inhibitor in the treatment of hepatitis C: a review of its clinical potential. *Ther Adv Gastroenterol*. 2014;7(3):131–40.

119. Alberti A, Piovesan S. The evolution of the therapeutic strategy in hepatitis C: Features of sofosbuvir and indications. *Dig Liver Dis.* 2014;46, Supplement 5:S174–8.
120. Bourlière M, Oules V, Ansaldi C, Adhoute X, Castellani P. Sofosbuvir as backbone of interferon free treatments. *Dig Liver Dis.* 2014;46, Supplement 5:S212–20.
121. Lam AM, Espiritu C, Bansal S, Steuer HMM, Niu C, Zennou V, et al. Genotype and Subtype Profiling of PSI-7977 as a Nucleotide Inhibitor of Hepatitis C Virus. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3359–68.
122. Organisation mondiale de la santé. Safety Monitoring of Medicinal Products: Guidelines for Setting Up and Running a Pharmacovigilance Centre. 2000 [cited 2014 Nov 20]; Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/h2934f/h2934f.pdf>
123. Gilead Sciences. SOVALDI Adverse Reactions from Clinical Trials Experience. 2014 [cited 2014 Nov 20]; Available from: <http://hcp.sovaldi.com/prescribing-information#title6-0>
124. Sulkowski MS, Shiffman ML, Afdhal NH, Reddy KR, McCone J, Lee WM, et al. Hepatitis C virus treatment-related anemia is associated with higher sustained virologic response rate. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1602–11, 1611.e1.
125. Van der Linden P. La physiologie de l'anémie isovolémique aiguë : Questions pratiques. *Anesth Conférences Sci* [Internet]. 2004 [cited 2015 Jun 8];3(8). Available from: http://www.anesthesiologieconferences.ca/crus/anesthfre_1004.pdf
126. Haute Autorité de santé. Viraferonpeg, Avis de la commission de transparence. 2012 [cited 2015 Dec 2]; Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/viraferonpeg_05092012_avis_ct12335.pdf
127. Rev Prescrire 2011. 31 (suppl. interactions médicamenteuses). 2011;(337):440.
128. Balayssac D, Authier N, Coudoré F. Interactions médicamenteuses liées à une inhibition de la P-glycoprotéine. 2004 [cited 2015 Feb 13]; Available from: <http://www.edimark.fr/publications/pdf/9965.pdf>
129. Keating GM. Sofosbuvir: A Review of its Use in Patients with Chronic Hepatitis C. *Drugs.* 2014;74(10):1127–46.
130. Puoti M, Panzeri C, Rossotti R, Baiguera C. Efficacy of sofosbuvir-based therapies in HIV/HCV infected patients and persons who inject drugs. *Dig Liver Dis.* 2014;46, Supplement 5:S206–11.
131. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Interactions médicamenteuses - Différentiel. 2015 [cited 2015 Mar 4]; Available from: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c0805fe84a93985badf2200be99589df.pdf
132. Research C for DE and. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious slowing of the heart rate when antiarrhythmic drug amiodarone is used with hepatitis C treatments containing sofosbuvir (Harvoni) or Sovaldi in combination with another Direct Acting Antiviral drug. 2015 [cited 2015 May 14]; Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm439484.htm>

133. Dictionnaire VIDAL. Antiviraux d'action directe contre l'hépatite C : éviter la prescription conjointe d'amiodarone. 2015 [cited 2015 May 14]; Available from: http://www.vidal.fr/actualites/15438/antiviraux_d_action_directe_contre_l_hepatite_c_eviter_l_a_prescription_conjointe_d_amiodarone/
134. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Résumé des caractéristiques du produit de l'amiodarone (CORDARONE®). 2011 [cited 2015 May 14]; Available from: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69078001&typedoc=R>

PLACE DU SOVALDI® DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C CHRONIQUE CHEZ L'ADULTE

Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

2015

Mots clefs :

Sovaldi®, sofosbuvir, hépatite C chronique, agents antiviraux directs, interféron alpha pégylé, ribavirine

RÉSUMÉ :

Depuis son identification à la fin des années 1980, le virus de l'hépatite C s'est propagé à travers le monde entier avec près de 150 millions de personnes infectées de manière chronique. La prise en charge des patients atteints par une hépatite C chronique représente donc un enjeu majeur de santé publique. Le protocole historique formé par la bithérapie interféron alpha pégylé associé à la ribavirine pendant 12 à 24 semaines avait l'inconvénient d'entraîner de nombreux effets indésirables. Il s'avérait, de plus, inactif ou non toléré chez certains patients chroniques. Les récentes molécules, issues des recherches effectuées au cours des dernières années, permettent désormais l'espoir d'un traitement efficace et mieux toléré pour tous ces malades. En effet, l'émergence de nouvelles classes d'agents antiviraux directs, notamment le sofosbuvir (SOVALDI®), incarne un moyen innovant de stabiliser voire guérir les patients. Cette molécule, combinée avec un autre agent antiviral direct, a l'avantage d'être administrable par voie orale avec une efficacité supérieure sur le virus de l'hépatite C et entraîne des effets indésirables moindres. C'est cette dernière que nous étudierons en détail dans cette thèse.

JURY Directeur de thèse : Professeur Jean-Marc CHILLON

Membres : Docteur ANCEAUX Hubert et Docteur LELONG-MELEYE Claire