

Année 2013

N° 040

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Claire Le Ménach

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2013

MISE EN APPLICATION DES AMM DU TELAPREVIR ET DU
BOCEPREVIR AU SEIN DE LA COHORTE NANTAISE DES
PATIENTS INFECTES PAR LE VIRUS DE L'HEPATITE C

Composition du Jury

Présidente : Mme Berthe-Marie IMBERT, PU PH, professeur de virologie

Membres du jury : Mme Elisabeth ANDRE-GARNIER, praticien hospitalier au laboratoire de virologie du CHU de Nantes.

Mme Sylvie BERGEAU, pharmacien d'officine.

Mme ARCHAMBAUD Isabelle, praticien hospitalier, service d'hépatogastrologie.

Table des matières

Table des matières	1
Remerciements	3
Liste des figures	5
Liste des tableaux	6
Liste des abréviations	7
Introduction	8
Partie I- Du virus à l'hépatite C chronique	9
1) Le virus	10
1-1- Généralités.....	10
1-2- Organisation génomique et fonctionnalité des différentes protéines.....	10
1-3- Cycle de réplication.....	13
1-4- Variabilité génomique du VHC.....	14
2) L'hépatite C	15
2-1- Epidémiologie de l'infection.....	15
2-2- Mode de transmission du VHC.....	17
2-3- Histoire naturelle de l'infection.....	19
2-4- Symptomatologie de l'hépatite C.....	20
2-5- Dépistage : diagnostic indirect.....	22
2-6- Diagnostic direct et suivi de la Charge Virale VHC.....	23
2-7- Polymorphisme génétique de l'IL-28B.....	24
2-8- Evaluation clinique.....	24
3) Les stratégies thérapeutiques	26
3-1- Définitions.....	26
3-2- La Ribavirine.....	28
3-3- L'interféron alpha pégylé.....	31
3-4- Les différents schémas thérapeutiques.....	33
3-5- Mesures d'accompagnement.....	35
4) Conclusion, vers de nouveaux traitements	36
Partie II- La place des inhibiteurs de protéases dans le traitement de l'hépatite C	37
1) Les inhibiteurs de protéases	38
1-1- Les indications et intérêts des IP.....	38

1-2-	Mécanisme d'action des IP.....	40
1-3-	Le bocéprévir (VICTRELIS®).....	41
1-4-	Le télaprévir (INCIVO®).....	44
2)	Les schémas thérapeutiques	48
2-1-	Avant le traitement.....	48
2-2-	Choix de l'inhibiteur de protéase.....	48
2-3-	Schéma des traitements.....	48
2-3-1-	trithérapie sous bocéprévir.....	48
2-3-2-	trithérapie sous télaprévir	51
2-3-3-	cas de la co-infection VIH-VHC.....	53
2-3-4-	la prise en charge des effets indésirables de la trithérapie.....	54
3)	Un nouveau concept : la résistance	55
4)	L'avenir ?	56
4-1-	Nouveaux inhibiteurs de protéases.....	57
4-2-	D'autres cibles potentielles.....	58
4-3-	Les nouveaux interférons.....	59
Partie III-	Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise	61
1)	La cohorte nantaise : analyse au 1^{er} septembre 2012	62
2)	Cas cliniques	64
2-1-	Le bocéprévir.....	64
2-1-1-	Echec virologique de traitement sous bocéprévir : Mme C.....	64
2-1-2-	Succès de traitement sous bocéprévir : Mr T.....	67
2-2-	Le télaprévir.....	70
2-2-1-	Echec de traitement sous télaprévir : Mr B.....	70
2-2-2-	Succès de traitement sous bocéprévir Mme BO.....	72
3)	Discussion	75
Conclusion		80
Bibliographie		81

REMERCIEMENTS

A Madame le Docteur Elisabeth André-Garnier,
Merci pour ton soutien, ton aide précieuse pour la réalisation de ce travail, et ta gentillesse,
Ce fût un véritable plaisir de travailler avec toi.

A Madame le Professeur Berthe-Marie Imbert-Marcille,
Merci de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir pris le temps de lire ce travail,
Vous trouverez ici l'expression de ma gratitude et de mes sincères remerciements.

A Madame Sylvie Bergeau,
Merci de prendre de votre temps pour siéger dans ce jury,
Et surtout merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre soutien pendant toutes ces années,
Ceci est l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Docteur Isabelle Archambaud,
Merci de me faire l'honneur de faire partie de ce jury et de juger ce travail.
Veuillez trouver l'expression de mes plus sincères remerciements.

A mes parents, à Thomas,

Merci de m'avoir permis de faire ces études, de m'avoir supporté et soutenu toutes ces années.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordé, sans laquelle je n'aurais pas soutenu cette thèse aujourd'hui.

A Valentin,

Merci pour ton amour, ta présence, ton soutien tout au long de cette année.

A mon binôme, Blandine,

Merci pour tous ces bons moments partagés en TP et ailleurs,

Merci d'avoir été là pendant toutes ces années.

A mes amis de la fac, Solène, Justine, Lucie, Mélina, Amélie et laure,

Merci pour tous ces fous rires, ces soirées, ces bons moments passés ensemble pendant ces années et merci aussi pour toutes les autres à venir.

A mes amies d'enfance, Camille, Bettina, Marion et Amandine,

Merci d'être toujours présentes après ces nombreuses années,

Merci pour ces fous rires, ces soirées, ces fabuleux moments passés ensemble.

LISTE DES FIGURES

- Figure 1 : Structure de la particule virale.
- Figure 2 : Organisation génomique du VHC.
- Figure 3 : Le cycle de multiplication du VHC
- Figure 4 : Distribution mondiale des génotypes viraux du VHC.
- Figure 5: Prévalence mondiale de l'infection par le VHC.
- Figure 6 : Prévalence de l'infection à VHC selon les régions de France.
- Figure 7 : Histoire naturelle de la maladie.
- Figure 8 : Arbre du dépistage de l'infection à VHC.
- Figure 9 : Arbre décisionnel de traitement selon la sérologie VHC.
- Figure 10 : Stade de la pathologie en fonction des résultats du Fibroscan
- Figure 11 : Classification des patients en fonction de leur réponse aux traitements.
- Figure 12 : Structure moléculaire de la ribavirine.
- Figure 13 : Algorithme décisionnel et de suivi du traitement de l'hépatite chronique C par la combinaison d'interféron alpha pégylé et de ribavirine en fonction du génotype.
- Figure 14 : résultats finaux de l'étude RESPOND-2.
- Figure 15 : Résultats finaux de l'étude SPRINT-2.
- Figure 16 : Résultats finaux de l'étude ADVANCE.
- Figure 17 : Résultats finaux de l'étude REALIZE.
- Figure 18 : Représentation moléculaire du bocéprévir
- Figure 19 : Représentation moléculaire du télaprévir.
- Figure 20: Schéma thérapeutique de la trithérapie sous bocéprévir en fonction des profils des patients.
- Figure 21: Schémas thérapeutiques et durée de traitement par télaprévir.
- Figure 22: Mutations de résistance aux différents inhibiteurs de protéases NS3 utilisés ou en cours de développement.
- Figure 23 : Les cibles potentielles des agents antiviraux directs
- Figure 24 : Représentation graphique de l'évolution de la charge virale de Mme C. en fonction du temps.
- Figure 25 : Evolution de la charge virale de Mr T. en fonction du temps
- Figure 26 : Evolution des transaminases de Mr T. en fonction du temps.
- Figure 27 : Représentation graphique de l'évolution des transaminases de Mme B. en fonction du temps
- Figure 28 : Représentation graphique de l'évolution de la charge virale de Mme B. en fonction du temps.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Score METAVIR avec l'activité A et la fibrose F.

Tableau 2 : Posologie de la ribavirine en fonction du poids du patient, exemple du REBETOL®.

Tableau 3: Récapitulatif des interactions médicamenteuses des inhibiteurs de protéases.

Tableau 4: Récapitulatif de la durée de traitement en fonction du taux d'ARN-VHC du patient à S8 et S24.

Tableau 5 : Bilan du suivi général des 80 patients de la cohorte nantaise au 1^{er} septembre 2012.

LISTE DES ABREVIATIONS

ALAT : Alanine Amino Transférase
ASAT : Aspartate Amino Tranférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ADN : Acide Désoxyribonucléique
ARN : Acide Ribonucléique
ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
BOC : Bocéprévir
CHC : Carcinome Hépato-Cellulaire
CHU : Centre Hospitalo-Universitaire
DAA : *Directly Acting Antivirals* ou Antiviraux d'Action Directe
EV : Echec Virologique
HAS : Haute Autorité de Santé
IFN : Interféron
IL 28 B : Interleukine 28B
IP : Inhibiteur de Protéase
PBH : Ponction de Biopsie Hépatique
PCR : *Polymerase Chain Reaction*
RVR : Réponse Virologique Rapide
RVS : Réponse Virologique Soutenue
TVR : Télaprévir
VHC : Virus de l'Hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION

L'hépatite C chronique est une infection virale pandémique et un problème majeur de santé publique dans le monde. Elle concerne aussi bien les pays industrialisés que les pays en voie de développement avec des prévalences variables selon les régions. Environ 170 millions de personnes (soit 3% de la population) sont infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) dans le monde. Dans les pays du Nord, cette infection est la deuxième cause de transplantation hépatique et l'une des premières causes à l'origine de cirrhoses et de carcinomes hépato-cellulaires (1).

Le traitement standard était, jusqu'en 2011, la bithérapie comprenant l'interféron pégylé associée à la ribavirine. Cette association ne permet d'éradiquer le virus que dans 50 à 60% des cas tous génotypes VHC confondus. Les patients infectés par le génotype 1 sont les moins bons répondeurs avec en moyenne 40% de succès thérapeutique. La recherche avance avec l'apparition des antiviraux d'action directe (DAA) qui ciblent différentes protéines du cycle de multiplication virale. Les premiers DAA, inhibiteurs de protéase, ont été développés pour le traitement des infections des virus VHC de génotype 1. Le bocéprévir et le télaprévir sont actuellement sur le marché avec des résultats performants. Ils sont utilisés en association avec la ribavirine et l'interféron pégylé. Ils ont obtenu leurs AMM en septembre 2011. D'autres générations de DAA sont en étude de phase II ou de phase III dans l'objectif d'améliorer la tolérance et d'obtenir une efficacité sur tous les génotypes VHC (activité pangénotypique).

Au 1^{er} septembre 2012 (date de la réalisation de cette analyse), dans les services d'hépatogastroentérologie et d'inféctiologie du CHU de Nantes, 72 patients infectés par des virus de génotype 1 ont initié leur traitement. Ces trithérapies anti VHC ont débuté dans le cadre des ATU (janvier 2011) ou des AMM (septembre 2011). Les bilans virologiques (génotypes et Charges Virales (CV) VHC) sont réalisés au laboratoire de virologie du CHU de Nantes. Mon travail d'externe durant l'été 2012 a été de collecter pour chacun des 72 patients de la cohorte ces résultats dans une base de données. Il s'agissait d'avoir une première évaluation du taux de succès, d'analyser les échecs, d'évaluer leur tolérance aux traitements dans la « vraie vie ». Quatre cas cliniques « exemplaires » choisis dans cette cohorte m'ont permis de rapporter les modalités d'application des AMM. Deux cas de succès thérapeutiques seront présentés ainsi que deux cas d'échecs pour chaque type de trithérapie : l'un par échappement virologique et l'autre pour une intolérance.

Partie I

Du virus à l'hépatite C chronique.

1) Le virus

1-1 Généralités

Le virus de l'hépatite C a été découvert en 1989 grâce à des techniques de biologie moléculaire par le Dr Houghton. Il s'agit du virus responsable des hépatites non A et non B chez les patients transplantés dont l'origine était jusqu'alors inexpliquée. Le génome du virus a été cloné cette même année.

Le virus de l'hépatite C (VHC) fait partie de la famille des *flaviviridae*, du genre *hepacivirus*. C'est un virus à ARN monocaténaire de polarité positive, constitué de 9600 nucléotides environ. Il mesure entre 55 à 65 nm. La capside virale est icosaédrique. L'enveloppe du VHC est dérivée des membranes périnucléaires. Comme tous les virus enveloppés, le VHC est fragile dans le milieu extérieur. Il est sensible au chloroforme et détruit par les détergents. Il ne survit que quelques heures dans le milieu extérieur (2).

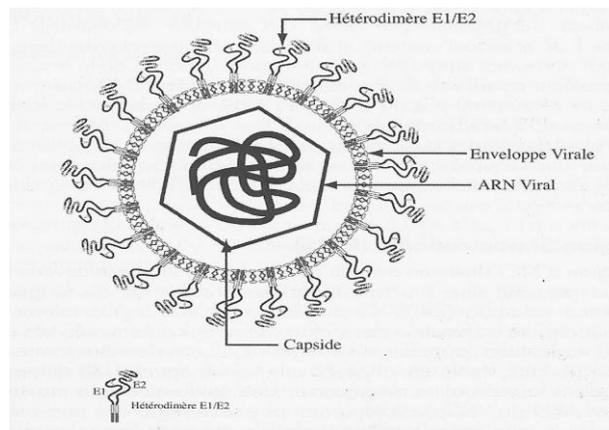


Figure 1 : Structure de la particule virale.

La grande variabilité génomique du VHC conduit à la classification en 6 génotypes viraux différents (de 1 à 6) et plus de 80 sous-types. (a, b, c,...)

1-2 Organisation génomique et fonctionnalités des différentes protéines.

○ Génome du VHC

Le génome du VHC est constitué de 9 600 nucléotides avec un seul cadre de lecture ouvert. Il code pour 10 protéines virales structurales et non structurales flanqué en 5' et en 3' de zones non codantes.

L'extrémité 5' permet la régulation de l'expression des gènes viraux. Cette zone 5' contient une structure en boucle, l'IRES qui assure l'initiation de la traduction. Cette région contient également un signal d'encapsidation indispensable pour la formation de la nucléocapside. La région non codante située en 3' contient 3 zones importantes : une région X de 98 nucléotides très conservée, une queue poly-U de longueur variable selon les souches, et une région variable d'une quarantaine de nucléotides. Cette région 3' est importante dans la synthèse du brin ARN négatif (initiation de la synthèse) et dans la régulation de la traduction des protéines virales (2,3) (figure 2).

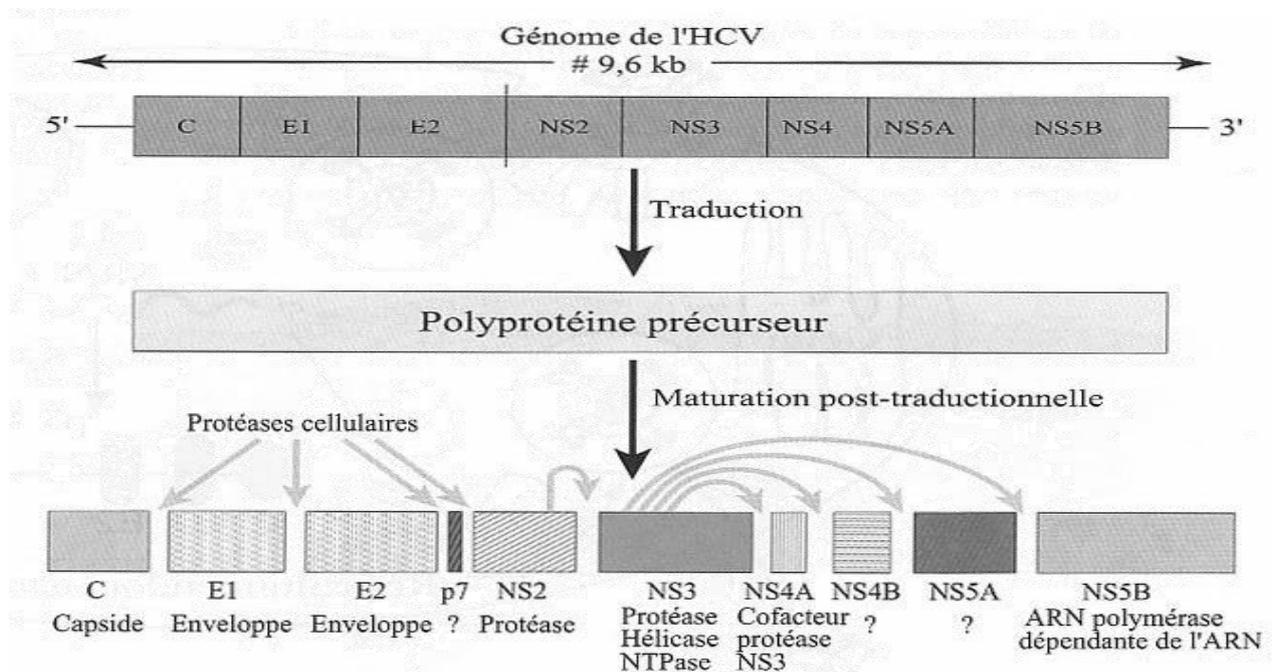


Figure 2 : Organisation génomique du VHC.

○ Protéines structurales

La région codant pour des protéines structurales est composée de 3 gènes codant pour 4 protéines : C pour la capsidie ou Core, E1 et E2 et p7.

- La protéine C de capsidie : sa fonction principale est de former la nucléocapsidie virale après interaction avec le génome viral et permet l'étape d'auto-assemblage.

- L'hétérodimère E1 E2 est un assemblage de 2 protéines transmembranaires de l'enveloppe virale. Il permet l'interaction avec le ou les récepteurs viraux. Elles sont codées par les gènes très variables et participent à l'échappement à la réponse immune de l'hôte.
- La petite protéine p7 est une protéine entièrement membranaire capable de former des canaux ioniques. Elle est responsable de la morphogénèse et de la sécrétion de la particule virale (2,3).

○ **Protéines non structurales**

La région codant pour des protéines non structurales est composée de 6 gènes codant pour NS2, NS3, NS4A et NS4B, NS5A et NS5B formant initialement une polyprotéine.

- NS2 est responsable du clivage auto-catalytique entre NS2 et NS3.
- NS3 inclut la sérine-protéase qui clive NS3 et NS4A, NS4A ET NS4B, et NS4B et NS5A, une activité NTPase (triphosphatase nucléotidique) ainsi qu'une activité ARN hélicase qui intervient dans les processus de réplication et de traduction. NS3 aurait un rôle dans le développement du carcinome hépatocellulaire, elle induit notamment des tumeurs chez les souris immunodéficientes.
- La protéine NS4A est le cofacteur de l'activité NS3 essentielle pour le clivage NS3/NS4A.
- NS4B participe à la formation du réseau membranaire, étant le site de réplication du VHC.
- NS5A, est essentielle pour la réplication virale sans que son mécanisme d'action soit complètement élucidé. Ses interactions avec les constituants cellulaires pourraient induire l'apoptose et participer à l'inhibition de l'action de l'interféron produit au cours de l'infection.
- NS5B est responsable de l'activité ARN polymérase ARN dépendante indispensable à la réplication génomique.

Ces différentes protéines et en particulier NS3, NS5A et NS5B sont autant de cibles potentielles pour des thérapeutiques antivirales d'action directe (4,5).

1-3 Cycle de réplication

○ Entrée du virus

Le VHC se multiplie dans les hépatocytes. L'entrée du virus dans la cellule se fait par un mécanisme d'endocytose. Les protéines d'enveloppe E1 et E2 se lient au récepteur des lipoprotéines de faible densité (r-LDL). Le premier contact est donc médié par le r-LDL et ses protéines d'enveloppe. Ensuite, des récepteurs de haute affinité (récepteur aux sialoglycoprotéines, tétraspanine CB81, ou encore le récepteur Scavenger..) permettent l'entrée du virus par endocytose. La fusion des membranes se fait au niveau de l'endosome tardif à pH acide. La nucléocapside est relarguée dans le cytoplasme cellulaire avant d'être détruite (2,3).

○ Réplication virale

Après la décapsidation, le génome viral peut être directement traduit au niveau des ribosomes cytoplasmiques. L'IRES (*Internal Ribosom Entry Site*) situé en partie 5' non codante du génome (vu dans le paragraphe 1-3) permet la fixation du génome dans le réticulum aux sous unités ribosomales pour assurer la transcription de l'ARN viral et la traduction en une longue polyprotéine. La maturation de cette polyprotéine est réalisée par la protéase NS3 du VHC et par des protéases cellulaires.

La polymérase virale (ARNpolymérase ARN dépendante virale, NS5B) permet la synthèse de l'ARN viral pour les nouveaux virions au sein du complexe de réplication formé notamment par NS4B attaché aux membranes du réticulum endoplasmique (2,3).

○ Assemblage et relargage du virus

Les ARNs néoformés sont ensuite encapsidés par interaction avec les protéines de capsid C. la nucléocapside bourgeonne au contact de E1 et E2 retenues dans la membrane du réticulum endoplasmique pour former le virion. Elle est ensuite libérée par exocytose (2,3).

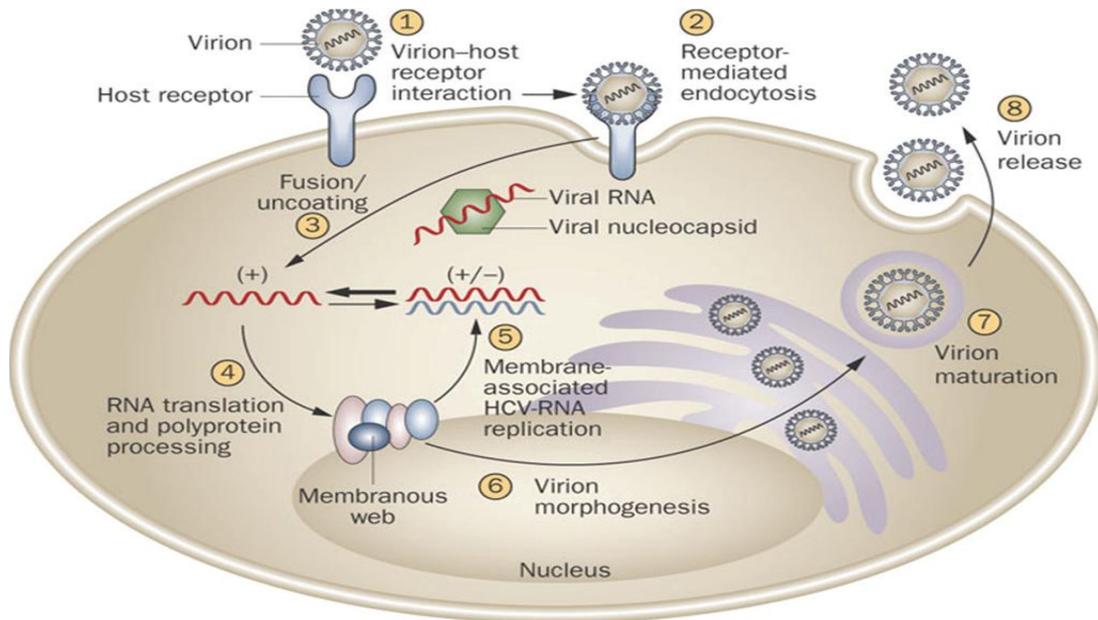


Figure 3 : Le cycle de multiplication du VHC (Pereira *et al.*, 2009)

1-4 Variabilité génomique du VHC

Le génome du VHC est très variable. Cette variabilité est liée aux erreurs aléatoires de l'ARN polymérase ARN dépendante dépourvue d'activité de relecture (*proof reading*): taux d'erreur 10^{-4} à 10^{-6} par nucléotides soit une substitution génomique par cycle répliatif. En l'absence de pression immunitaire et/ou thérapeutique, le virus possède une grande capacité de multiplication : 10^9 à 10^{12} virions par jour (2).

Cette variabilité se traduit par 2 conséquences. Au niveau de l'épidémiologie mondiale, avec l'évolution dans le temps et en fonction des voies de transmission, il existe une individualisation de différents génotypes. L'analyse d'un large nombre de séquences génomiques du VHC de part le monde, a montré que le VHC peut être divisé en 6 génotypes qui diffèrent dans leurs séquences nucléotidiques de 30 à 35%. Chaque génotype de 1 à 6 peut être subdivisé en plusieurs sous types (a, b, c..) qui sont distribués de façon hétérogène à travers le monde.(9). Les génotypes 1a et 1b sont plus fréquents en Amérique du Nord et en Europe. Le génotype 3 est dominant en Asie du Sud, alors que le génotype 4 est plus présent en Egypte et en Afrique du Nord. Le génotype 5 est majoritairement représenté en Afrique du Sud et le génotype 6 est retrouvé dans l'est de l'Asie.

La 2^{ème} conséquence est au niveau individuel. Chez l'hôte, il se forme rapidement une population de variants distincts mais génétiquement apparentés : quasi-espèce virale. Les mutations au hasard et l'intensité de la multiplication virale conduisent à l'apparition de souches différentes qui sont sélectionnés en fonction

des contraintes immunologiques et thérapeutiques chez l'hôte. Ces quasi-espèces confèrent aux virus une grande capacité d'adaptation, et peuvent avoir une implication dans la persistance virale ou la non-réponse aux traitements. Cette variabilité est également à l'origine de la résistance virologique aux nouveaux traitements (2).

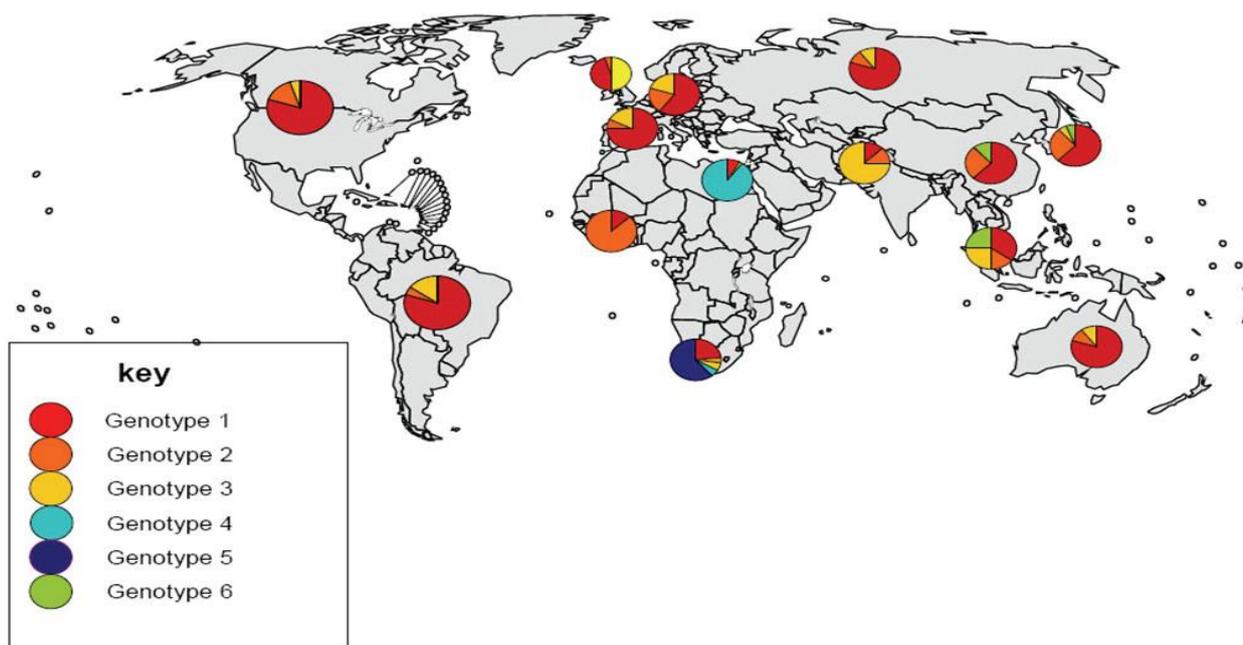


Figure 4- Distribution mondiale des génotypes viraux du VHC. (Source : OMS, 2009.)

2) L'hépatite C chronique

2-1 Epidémiologie de l'infection

La prévalence mondiale de l'infection par le VHC est estimée à environ 180 millions de personnes infectées dans le monde (soit 3.2% de la population mondiale). Ces personnes sont dans 80% des porteurs chroniques du virus et sont donc exposées aux complications liées à la pathologie : cirrhose, insuffisance hépatocellulaire, carcinome hépatocellulaire.

La répartition géographique est variable avec des zones de prévalences élevées comme en Afrique ou en Asie où celle-ci peut atteindre 10% de la population et des zones de basses endémies telles que l'Amérique

du Nord et l'Europe occidentale. L'Égypte est le pays le plus touché au monde avec une prévalence atteignant 10%. Dans les pays industrialisés, la prévalence est voisine de 1%. Dans l'Union Européenne, le nombre de patients infectés par le VHC s'élève à 3.2 millions de personnes. On constate, en Europe, un gradient de prévalence Nord-Sud. Dans les pays du nord, la prévalence est de 0.5% tandis qu'elle atteint 2% dans les pays méditerranéens. Ce gradient serait dû à l'usage de drogues intraveineuses plus important dans les pays du sud qu'au nord (6).

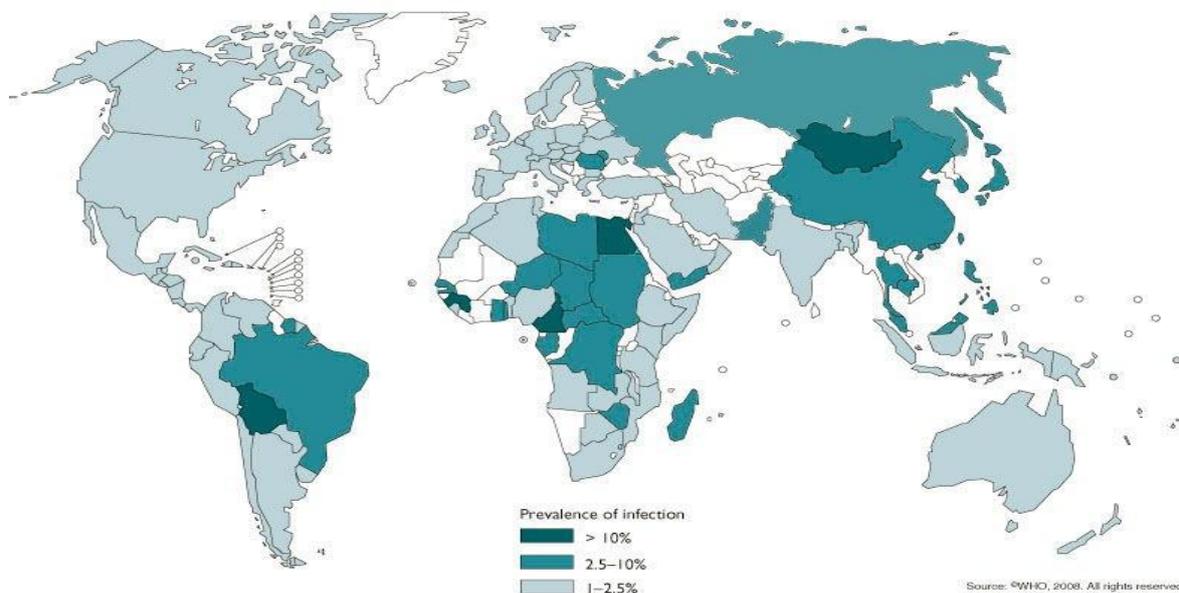


Figure 5: Prévalence mondiale de l'infection par le VHC. (Source : OMS, 2008)

En France, L'enquête effectuée par l'Institut National de Veille Sanitaire en 2004 a montré que la prévalence des anticorps dirigés contre le virus de l'hépatite C (VHC) dans le sérum était de 0,84% en France métropolitaine, et le nombre de sujets chroniquement infectés par ce virus d'environ 230 000 (1). La France est donc une zone de moyenne endémie. On considère que le VHC est responsable de 20% des hépatites aiguës et 70% des hépatites chroniques. La proportion de patients qui connaissent leur statut sérologique est passé d'environ 20 % en 1994 à environ 50 % en 1998. En 2005, 1/3 des séropositivités sont ignorées. La prévalence varie selon les régions et augmente avec l'âge, surtout chez les femmes après 50 ans (1).

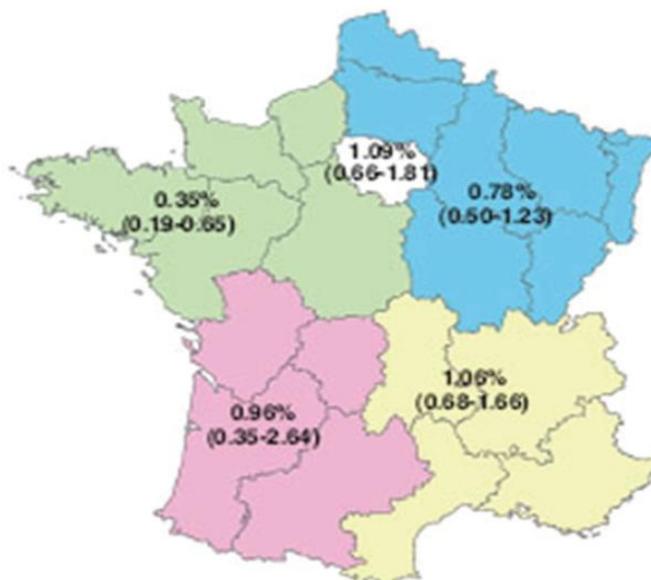


Figure 6- Prévalence de l'infection à VHC selon les régions de France (Source InVS, 2005)

Dans les pays occidentaux, les nouvelles infections sont essentiellement retrouvées chez les usagers de drogues intraveineuses. L'incidence des nouvelles infections est estimée à 2700 à 4400 nouvelles contaminations par an en France. Les autres modes de transmissions du VHC contribuent de manière beaucoup plus limitée aux primo infections contrairement à ce qui est observé dans les pays en voie de développement.

En France, la population virale est largement dominée par les génotypes 1 (1b : 40-45% et 1a : 15-20 %). Ensuite, on retrouve, par ordre décroissant, le génotype 3a (15-20%), les génotypes 2 et 4 (10 % chacun) puis enfin le génotype 5 (<5%). Le génotype 6 est exceptionnel. Initialement, Le génotype 1b était associé à un cas de contamination par transfusion, les génotypes 3a et 1a en cas d'usage de drogues par voie veineuse (7).

2-2 Mode de transmission du VHC

Le virus de l'hépatite C est présent dans le sang. Les voies de transmission communautaires du VHC ont un impact important sur l'épidémiologie mondiale de l'infection à VHC. La transmission du VHC se fait par voie parentérale avec du sang contaminé ou des produits sanguins labiles contaminés (8). Les 2 sources majeures d'infection (90% dans les pays développés) sont la transfusion sanguine, ou l'injection intraveineuse de drogues illicites avec du matériel contaminés (partage de seringues chez les toxicomanes notamment). Historiquement, on connaît 3 grandes vagues de contaminations du VHC : dans un premier

temps via les activités de soins par les aiguilles et matériaux invasifs insuffisamment décontaminés et réutilisables, puis par les transfusions, et enfin par la toxicomanie intraveineuse (2).

Les transfusions sanguines ou de produits dérivés du sang non testées, ont été à l'origine d'environ 1/3 des infections à VHC actuelles. Depuis les mesures prises dès 1992 (sélection des donneurs et les dépistages sérologiques), renforcées plus récemment (2001) par le dépistage génomique viral, le risque résiduel de contamination est estimé à 1 patient pour 6 000 000 dons. Ces tests sont systématiques depuis 2001. Ainsi, toutes les personnes transfusées avant cette année sont considérées comme étant à risque d'infection par le VHC (2).

La toxicomanie est le mode de contamination le plus fréquent. Le partage des seringues, des cuillères, de l'eau infectée par du sang contaminé sont associés à une prévalence de l'ordre de 80% chez les toxicomanes. Malgré les mesures prises (dépistage, distribution d'aiguilles stériles, éducation) le risque de transmission du VHC reste important du fait, notamment, de la « relative résistance » du virus dans le milieu extérieur. Des études ont également montré que les cocaïnomanes peuvent être infectés par le VHC en partageant leurs pailles souillées par du sang ou du mucus.

La transmission nosocomiale est également une source potentielle d'infection par le VHC. Les risques via la transplantation d'organe ou de tissus sont désormais extrêmement faibles grâce au dépistage pré-greffe du donneur. Les soins d'hémodialyse, les soins bucco-dentaires ainsi que les examens invasifs tels que les endoscopies (digestive, urologiques ou encore pulmonaires) peuvent être à l'origine d'une contamination par le VHC. Le personnel soignant est exposé en cas d'Accident d'Exposition au Sang (2).

La contamination par un rapport sexuel avec un individu séropositif a un risque très faible. La prévalence est inférieure à 2%. Le virus n'est présent qu'à l'état de trace dans les sécrétions sexuelles. Dans un couple stable, la transmission est exceptionnelle. Le risque augmente lors de partenaires multiples et de contact avec du sang (rapport traumatique)(2).

Le risque de transmission de la mère à l'enfant est estimé à 2% voir davantage et peut atteindre 20% lors de co-infection avec le VIH. La contamination de l'enfant a lieu lors de l'accouchement. Elle peut donc théoriquement être prévenue par une césarienne même si à ce jour, il n'existe aucune recommandation. En revanche, l'allaitement n'est pas un facteur de risque de transmission du VHC de la mère à l'enfant et n'est donc pas contre-indiquée chez les porteuses du virus. La transmission intrafamiliale est extrêmement rare par les objets souillés (lame de rasoir, brosse à dents.)(2).

Dans 10 à 20% des cas, le mode de contamination n'est pas déterminé. Il peut s'agir d'épisodes brefs de toxicomanie, d'une opération chirurgicale oubliée ou encore d'une origine inconnue.

2-3 Histoire naturelle de l'infection (figure 7)

La réponse immune à la multiplication du VHC, l'inflammation chronique, dans les hépatocytes est responsable de l'hépatite, pouvant aller jusqu'à la cirrhose lorsqu'elle n'est pas contrôlée.

L'histoire naturelle de l'infection virale C est caractérisée par une hépatite aiguë survenant de 10 à 45 jours après la contamination avec le virus. Le syndrome pré-ictérique (altération de l'état général, rash cutané ou fièvre) et l'ictère (jaunisse) sont observés chez moins de 20% des patients. Ce caractère le plus souvent asymptomatique de l'hépatite aiguë explique que l'infection virale C soit généralement diagnostiquée au stade d'hépatite chronique ou de guérison. Les hépatites fulminantes liées au VHC (hépatites souvent mortelles et justifiant une transplantation hépatique en urgence) sont extrêmement rares (2).

Après le stade d'hépatite aiguë, le risque principal de l'infection virale par le VHC est l'évolution vers la chronicité observée chez environ 80% des patients. Le risque de passage à la chronicité est plus élevé chez les patients masculins, âgés ou présentant un déficit immunitaire (1). On estime autour de 20% le taux de guérison spontanée. La guérison est affirmée par la disparition ou la négativité de l'ARN VHC au moins 6 mois après le contage sur deux prélèvements selon les recommandations de l'INVS. Ces patients gardent longtemps une sérologie VHC positive. Leurs transaminases sont normales en l'absence d'autres facteurs de risque de cytolyse hépatique. Aucun traitement n'est mis en place chez ces patients qui se sont débarrassés du virus. Les patients présentant une hépatite chronique ont un risque d'environ 20% d'évoluer vers une cirrhose puis 4 à 5% par an d'entre eux évoluent vers un carcinome hépato-cellulaire. Les traitements actuels permettent d'augmenter le pourcentage des patients évoluant vers la guérison. L'hépatite chronique est souvent asymptomatique. Le diagnostic est donc difficile, fortuit et souvent tardif (figure 7).

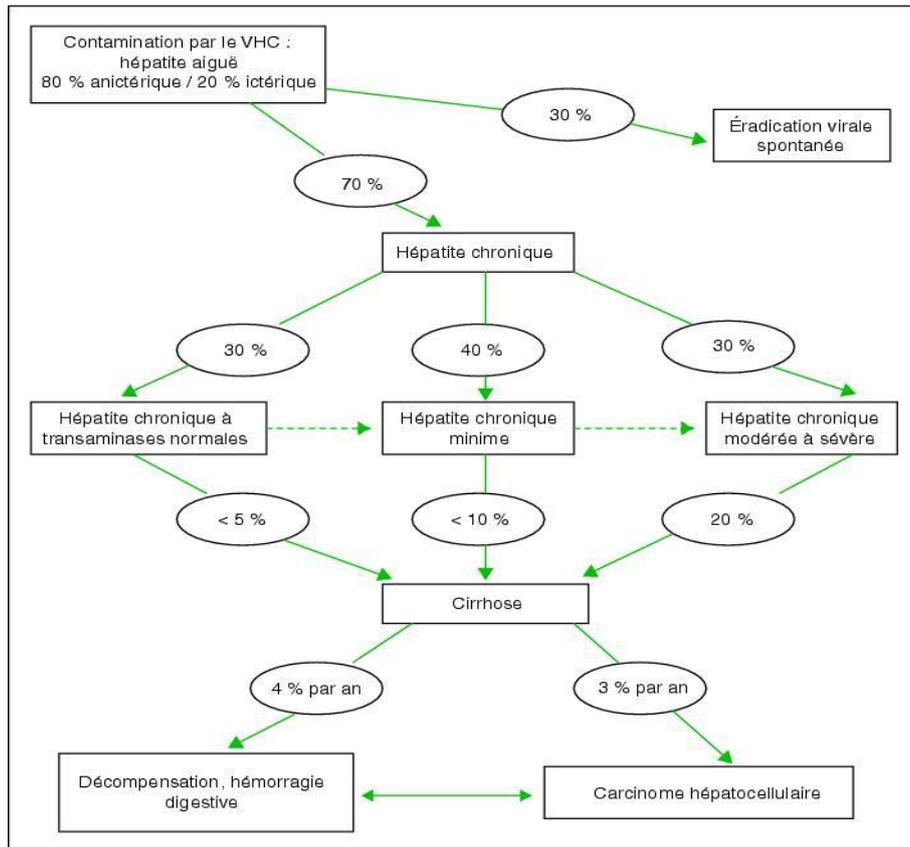


Figure 7 : Histoire naturelle de la maladie. (Source : Journal de pharmacie clinique, Vol.25, numéro 1, 2006)

2-4 Symptomatologie de l'hépatite C chronique

L'hépatite C chronique est définie par un ARN VHC détectable pendant plus de six mois après le début de l'infection. L'infection reste souvent asymptomatique malgré une activité de la maladie et la progression d'une fibrose hépatique. Les signes cliniques d'alerte sont aspécifiques en dehors de la décompensation d'une cirrhose et de la présence de signes extra-hépatiques (cryoglobulines, glomérulopathies, porphyries cutanées, lymphomes...). On distingue 4 stades de la maladie avec des symptomatologies différentes :

○ L'hépatite C chronique à transaminases normales :

Elle représente environ 25% des hépatites C chroniques. L'ARN-VHC est positif mais les transaminases sont normales lors de 3 dosages successifs. Ces patients sont asymptomatiques et le risque d'évoluer vers une hépatite chronique sévère est faible. Ce sont les patients que l'on appelle souvent « porteurs inactifs ».

le risque d'évolution n'est cependant pas nul et une surveillance des transaminases annuelles est recommandée en particulier s'il existe des facteurs de risques associés (2).

○ **L'hépatite C chronique minime**

Elle représente environ 50% des patients porteurs du VHC. Les transaminases sont augmentées. Les lésions histologiques sont minimales avec une fibrose F0 ou F1 et une activité A0 ou A1 (selon le score METAVIR développés ultérieurement.) La plupart des patients sont asymptomatiques ou avec des symptômes aspécifiques (anorexie, prurit, amaigrissement, asthénie.) L'évolution des hépatites minimales est souvent bénigne, mais il est possible que la fibrose s'aggrave. Une surveillance tous les 3 à 5 ans par biopsie hépatique et/ou des tests non invasifs est mise en place (2).

○ **L'hépatite C chronique modérée à sévère**

La symptomatologie reste encore à ce stade aspécifique. Les lésions hépatiques sont importantes avec une fibrose au stade F3 ou F4 et une activité A3 ou A4 selon le score METAVIR. On peut observer une splénomégalie et un foie dysmorphique à l'échographie. La progression de la fibrose et le risque d'aggravation vers la cirrhose sont importants chez ces patients (2).

○ **La cirrhose et carcinome hépatocellulaire**

La cirrhose, dont le diagnostic est histologique, est caractérisée par 2 lésions principales: la fibrose et les nodules de régénération. Les signes cliniques et biologiques apparaissent lorsque la cirrhose se complique d'insuffisance hépatocellulaire et d'hypertension portale. Les manifestations cliniques sont principalement l'ascite, l'hépatomégalie, l'ictère, des angiomes stellaires, un hippocratisme digital qui témoignent d'une insuffisance hépatique. Les signes d'hypertension portale sont une splénomégalie, une circulation veineuse collatérale avec des varices œsophagiennes. Environ 10% des patients infectés par le VHC sont au stade de cirrhose (2). La mortalité de l'hépatite C est surtout liée aux complications qui surviennent au stade de cirrhose : rupture de varices œsophagiennes, encéphalopathie hépatique avec coma, ou encore septicémie par translocations bactériennes ou infections du liquide ascitique (cirrhose décompensée). Le carcinome hépatocellulaire, l'une des complications très fréquente de la cirrhose, est aussi à redouter. Le taux de mortalité de ces complications est de 2 à 5 % par an. En France, la cirrhose décompensée et le carcinome hépatocellulaire représentent la 2^{ème} cause de transplantation hépatique après la cirrhose alcoolique (9).

○ Facteurs de progression de la fibrose

Plusieurs facteurs peuvent accélérer la fibrose hépatique et donc augmenter la morbidité liée à l'infection par le VHC :

- L'âge de la contamination : plus le patient est âgé lors de sa contamination, plus la progression de la fibrose hépatique est rapide.
- Le sexe : Les hommes ont un taux de progression 2.5 fois plus rapide que les femmes.
- La consommation d'alcool : Elle accélère la fibrose hépatique par une addition des effets hépatotoxiques.
- L'immunodépression : les patients co-infectés VIH-VHC ont un taux de progression de la fibrose 2 fois plus rapide vers la cirrhose et un risque de décompensation de la cirrhose 6 fois plus élevé que chez les mono-infectés (2,10).

2-4 Dépistage : diagnostic indirect

Le test de dépistage se fait à partir d'un prélèvement sanguin. Il repose sur la détection des anticorps anti-VHC témoins d'un contact avec le virus de l'hépatite C. La positivité du test n'implique pas forcément l'existence d'une hépatite C chronique. Le dépistage est recommandé par un seul test ELISA (recherche d'AC anti-VHC) de troisième génération à la fois très sensible et très spécifique (11).

En cas de positivité, un deuxième test sur un deuxième prélèvement doit être pratiqué afin d'éliminer le risque d'une fausse positivité ou une erreur d'identitovigilance (nomenclature des actes biologiques JO du 12 août 1997). Une recherche dans le sérum ou le plasma de l'ARN du VHC par PCR est indiquée. Les patients transfusés avant 1992, des bébés nés de maman séropositives (à 18 mois), les patients hémodialysés (surveillance annuelle), les patients séropositifs pour le VIH ou VHB, des usagers ou anciens usagers de drogues par voie intraveineuse ou nasale, doivent être dépistés (prévalence >2%). Les partenaires sexuels de sujets contaminés par le VHC, l'entourage familial des patients infectés (partage d'objets souillés par le sang), les sujets incarcérés, les patients ayant eu un tatouage, un piercing, un traitement par mésothérapie ou par acupuncture sans matériel à usage unique, les sujets originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC représentent la 2^{ème} catégorie de personnes à dépister (prévalence entre 1 à 2%) selon les recommandations de l'ANAES de 2001.

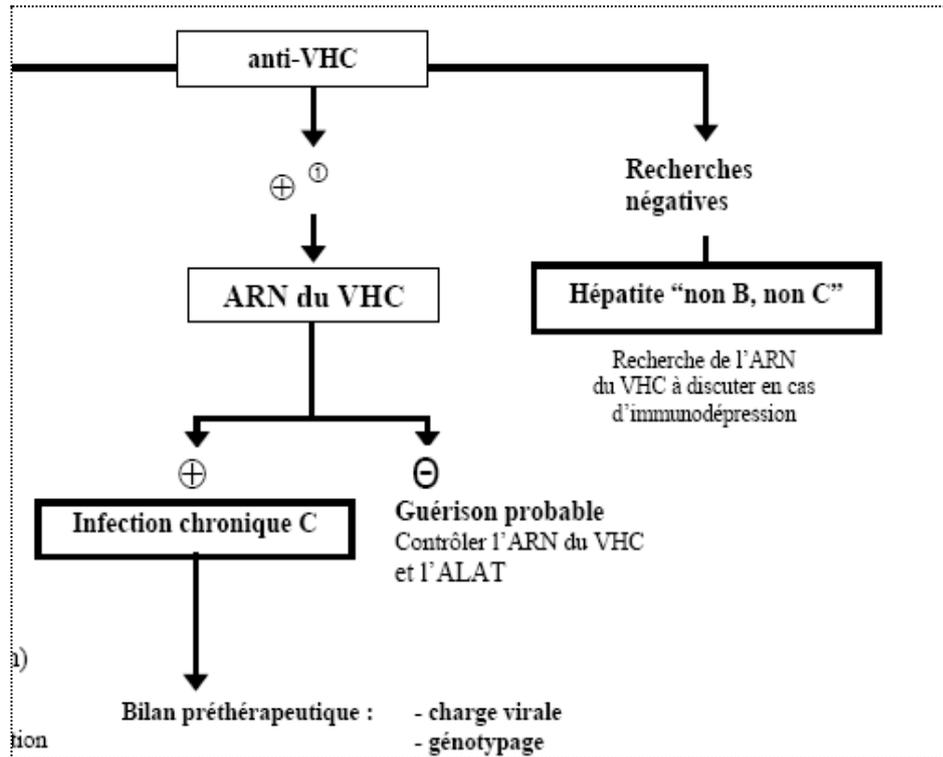


Figure 8 : Arbre du dépistage de l'infection à VHC. (Source : recommandations de l'ANAES 2001)

2-5 Diagnostic direct et suivi de la Charge Virale VHC.

Lorsque les tests de dépistage se révèlent positifs, il convient de rechercher et quantifier l'ARN du VHC (CV VHC) dans le sang (plasma ou sérum) des patients. La majorité des diagnostics se font lors d'une atteinte chronique. Une charge virale positive indique que le patient est infecté par le VHC. S'il est négatif sur 2 prélèvements, on peut parler de guérison ou d'hépatite C ancienne guérie. Dans le cas contraire, la chronicité est établie.

Le diagnostic direct (recherche de l'ARN viral par RT-PCR dans le plasma) peut être réalisé exceptionnellement chez les patients dont la sérologie est négative mais avec une hépatite biologique d'origine indéterminée, chez les immunodéprimés ou chez les hémodialysés (réponse immune altérée).

La CV VHC est réalisée lors du bilan initial de découverte et tout au long du suivi du traitement, à différents temps en fonction du génotype viral et du traitement reçu. Il est recommandé d'utiliser des techniques de quantification ultra-sensible (seuil de quantification < 15UI/mL) de plasma et sérum et lors de la mise en place du traitement de suivre l'évolution de la CV par la même technique.

Un autre critère virologique est indispensable lors du bilan initial. Le génotypage viral est nécessaire avant la mise en place d'un traitement. Le génotypage consiste à séquencer un gène suffisamment conservé du génome pour permettre l'amplification nucléotidique dans sa séquence pour identifier le génotype. Au CHU de Nantes, le gène séquencé était jusqu'en septembre 2011 une région du gène NS5B. Depuis le 01 septembre 2011, le génotypage a été validé et est réalisé dans la région NS3. Après séquençage du gène, sa séquence est comparée à celle d'une base de données internationale permettant de déterminer le génotype et, dans la grande majorité des cas, le sous-type viral.

2-6- polymorphisme génétique de l'IL-28B

Récemment, un polymorphisme génétique de l'hôte a été découvert comme étant associé à la réponse naturelle en cas d'hépatite C aigüe et à la réponse aux traitements. Il existe plusieurs génotypes différents pour un gène situé à proximité de celui codant pour l'interféron lambda-3 (IL-28B), 2 allèles du gène ont été séquencés : C et T. la combinaison de ces allèles est associée au taux de guérison avec ou sans traitement.

- Le génotype homozygote C/C est associé à une RVS de 69% chez les patients infectés par le génotype 1 et 4.
- Le génotype hétérozygote C/T montre un taux de RVS de 33%.
- Le génotype T/T est associé à une RVS de 27% (12).

2-7- Evaluation clinique

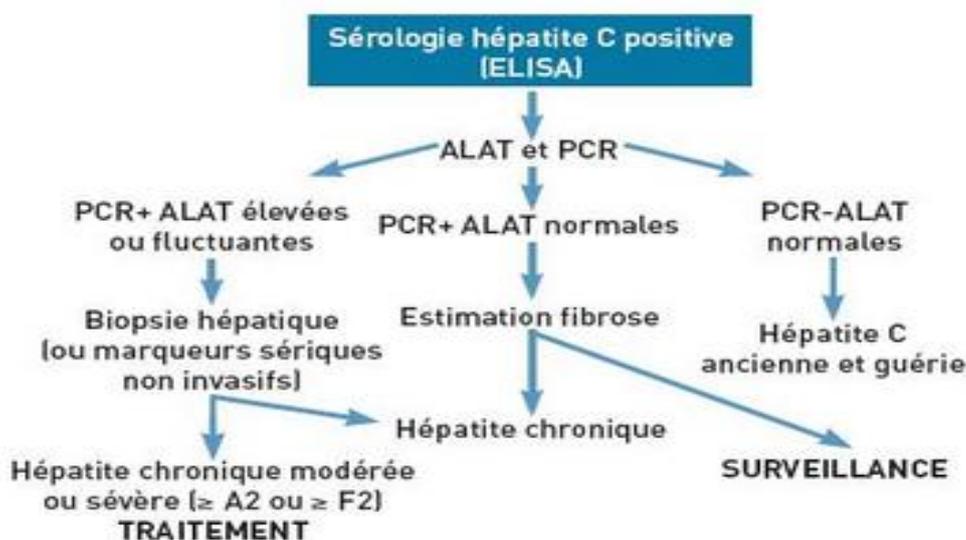


Figure 9 : Arbre décisionnel de traitement selon la sérologie VHC.

Partie I- Du virus jusqu'à l'hépatite C chronique

Après la détermination d'une sérologie positive et le diagnostic d'une infection par le VHC, un bilan clinique est réalisé afin de déterminer le stade de la pathologie du patient. La fibrose hépatique, témoin de la réponse inflammatoire, est évaluée par des tests invasifs, la Ponction de Biopsie Hépatique (PBH) et par des tests non invasifs tels que le Fibroscan et des tests biochimiques.

La Ponction de Biopsie Hépatique est le test invasif de référence. Il s'agit de réaliser un examen cytopathologique des tissus prélevés. Pour une interprétation optimale, un échantillon de 1cm de long et 1 mm de diamètre est nécessaire. Cette biopsie hépatique permet de déterminer le score METAVIR du patient. Ce score associe 2 chiffres : l'activité, donc la rapidité d'évolution (nécrose et inflammation) repérée par le A, et le stade de la fibrose repéré par le F. (Tableau 1)

Tableau 1: score METAVIR avec l'activité A et la fibrose

Score METAVIR		
	<i>Activité (nécrose et Inflammation)</i>	<i>Fibrose</i>
<i>absente</i>	<i>A0</i>	<i>F0</i>
<i>minime</i>	<i>A1</i>	<i>F1</i>
<i>modérée</i>	<i>A2</i>	<i>F2</i>
<i>Sévère</i>	<i>A3</i>	<i>F3</i>
<i>cirrhose</i>		<i>F4</i>

Le Fibroscan® consiste à mesurer l'élasticité du foie par Elastographie Impulsionnelle à Vibration Contrôlée.: plus le foie est dur (fibrose avancée), plus l'élasticité est importante. La valeur est rendue en kiloPascal (Valeur Normale : 5 à 7 kiloPa). Ce test non invasif permet de qualifier le stade de fibrose hépatique (figure 10). L'autre méthode repose sur la combinaison de marqueurs sanguins (associé à la fonction hépatique) tels que les transaminases, le taux de prothrombine, les plaquettes, I- α 2 globuline. Seul

le Fibrotest® est un score validé par des études publiées. D'autres scores (fibromètres et hépascore) donnent des résultats satisfaisants.

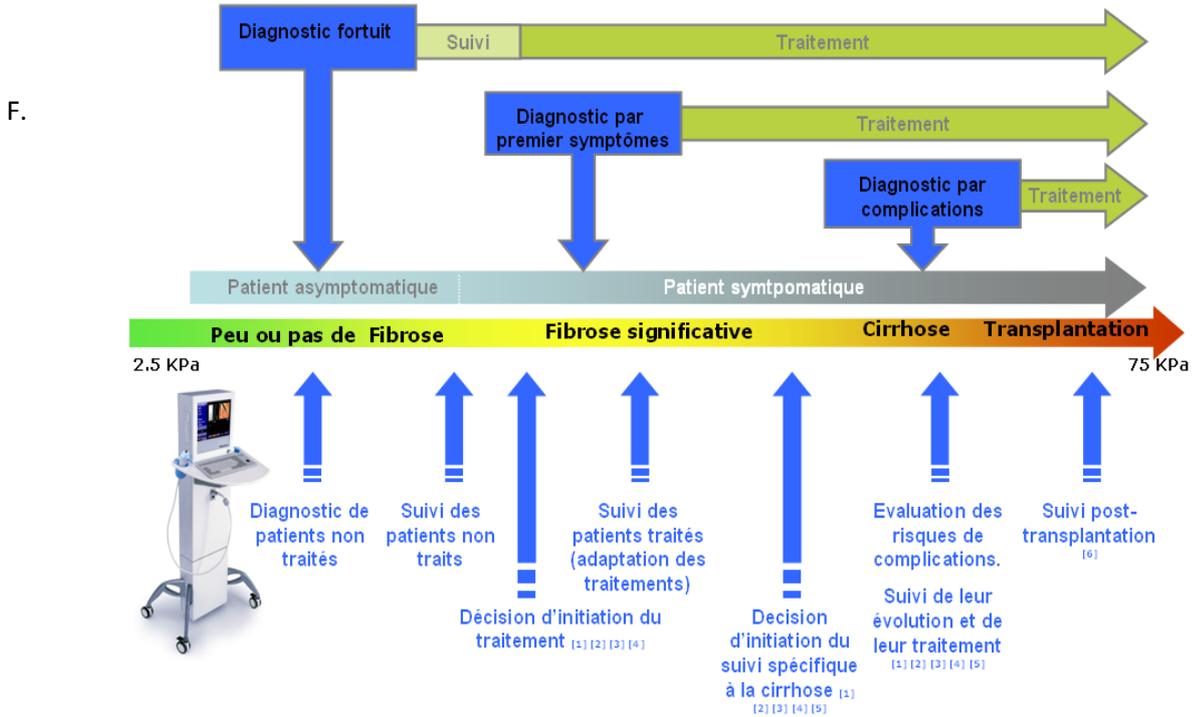


Figure 10 : Stade de la pathologie en fonction des résultats du Fibroscan (Source : dossier de presse Fibroscan, 2011, Echosens)

3) Les stratégies thérapeutiques.

3-2- Définitions

L'optimisation du traitement antiviral est réalisée depuis quelques années à partir du suivi virologique : Réponse Thérapeutique Guidée ce qui amène à la définition de différentes situations ou réponses.

○ Réponse virologique soutenue, RVS.

La Réponse Virologique Soutenue (RVS ou *Sustain Virologic Response*) est synonyme de « guérison de l'infection par le VHC ». Elle est définie par le maintien de la CV VHC indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement. Plusieurs études de suivi à long terme des patients atteignant une Réponse Virologique Soutenue

montrent que cette réponse est durable chez 95% des patients. L'histologie hépatique s'améliore également avec une régression de la fibrose, et résolution de l'inflammation hépatique. (13)

○ Réponse Virologique Rapide, RVR. (S4)

Une charge virale indétectable à la 4^{ème} semaine de traitement correspond à la réponse Virologique Rapide (RVR). La négativation de la de la Charge Virale à S4 est associée dans plus de 90% des cas à une guérison (13).

○ Réponse Virologique précoce, RVP (S12)

La réponse virologique précoce peut être de 2 types :

- RVP complète, c'est-à-dire, que la Charge Virale VHC est détectable à la 4^{ème} semaine de traitement mais indétectable à la 12^{ème} semaine (13).
- RVP partielle, la Charge Virale VHC est détectable à S4 et avec une diminution supérieure ou égale à 2 log UI/mL à S12. (12). 10 à 25% des patients se retrouvent dans cette situation de Réponse Virologique Partielle.(11). A noter qu'une diminution de moins de 2 log UI/mL entre JO et S12 a une très forte valeur prédictive négative de réponse durable au traitement (13).

○ Classification des patients en fonction de leur réponse à une bithérapie antérieure.

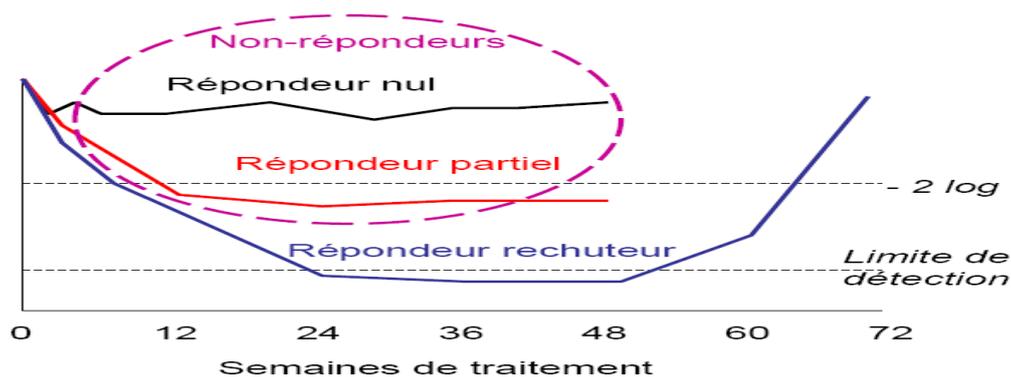


Figure 11 : Classification des patients en fonction de leur réponse aux traitements.

○ **Patients non-répondeurs.**

La Charge Virale des patients non-répondeurs reste positive tout au long du traitement. L'ARN-VHC ne diminue pas de plus de 2 log UI/ml à S12. (12) Cette non-réponse existe chez 1/3 des patients traités par PR. (11). Il existe également les patients répondeurs partiels qui, malgré une diminution de la CV de 2 log à S12, celle-ci ne se négative jamais sous traitement (13).

○ **Patients rechuteurs**

Ces patients atteignent une Charge Virale indétectable lors du traitement mais une reprise de la réplication virale est observée dans les 6 mois après l'arrêt du traitement (13).

Le traitement standard et seul traitement de l'infection par le VHC était, jusqu'en septembre 2011, la bithérapie par interféron pégylé et ribavirine. Ce traitement reste à ce jour le traitement de référence pour les génotypes non 1 selon la conférence de consensus de 2002, et a évolué pour les génotypes 1 vers une trithérapie associant l'interféron pégylé, la ribavirine, et une troisième molécule (14).

3-3- La Ribavirine

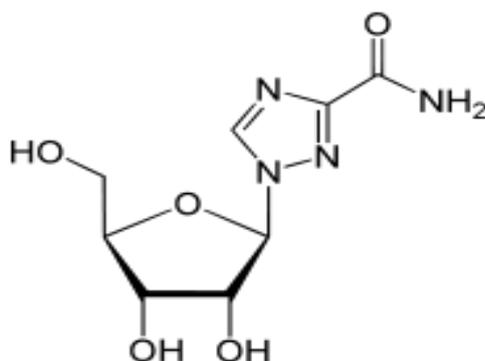


Figure 12 : Structure moléculaire de la ribavirine.

La ribavirine fut synthétisée pour la première fois en 1970 en tant qu'analogue de la guanosine. Elle fut d'abord utilisée dans les infections sévères à VRS (Virus Respiratoire Syncithial) chez les enfants. Puis elle fut testée en monothérapie chez les patients infectés par le VHC dans le début des années 1990. (15).

○ Mécanisme d'action

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse, classe thérapeutique importante dans le traitement de l'hépatite C. Elle montre des propriétés antivirales *in vitro* contre de nombreux virus. *In vivo*, son activité antivirale est modérée contre le VHC. Cependant, la synergie d'activité avec l'interféron alpha pégylé est indiscutable. Le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé complètement (16,17).

La ribavirine a plusieurs sites d'action dont certains peuvent en potentialiser d'autres. Elle aurait davantage un effet sur la réponse immune de l'hôte que sur le VHC lui-même.

Il a été prouvé qu'elle réduit, *in vitro*, la prolifération lymphocytaire induite par les agents mitogènes tels que le VHC. Son effet immunomodulateur provient de sa capacité à réguler la réponse immune en diminuant la réponse Th2 au profit de la réponse Th1, ceci augmentant la production d'INF γ . Cette immunomodulation augmente la clairance virale alors que la réponse Th2 augmente le risque de passage à la chronicité. (15, 16, 17).

La ribavirine monophosphate inhibe également de façon compétitive l'inosine-5'-phosphate déshydrogénase cellulaire. Cette enzyme interfère avec la synthèse de la guanosine triphosphate (GTP) nécessaire à la polymérase virale et inhibant ainsi la réplication virale. (15, 16, 17)

Enfin, cette molécule peut induire des mutations virales létales pour le VHC.

○ Posologie et mode d'administration

La ribavirine est un médicament à prendre par voie orale en 2 prises par jour (matin et soir) pendant les repas. La posologie de la ribavirine dépend du poids du patient pour le REBETOL[®] :

Tableau 2 : Posologie de la ribavirine en fonction du poids du patient, exemple du REBETOL[®]. (Source : RCP REBETOL[®])

Poids du patient	Dose de ribavirine à administrer
< 65kg	800 mg soit 4 gélules par jour de REBETOL [®]
65 kg- 85kg	1000mg soit 5 gélules par jour
85kg -105kg	1200mg soit 6 gélules par jour
>105kg	1400mg soit 7 gélules par jour.

○ **Pharmacocinétique**

La ribavirine a une résorption digestive rapide améliorée par la prise alimentaire. Le pic plasmatique est atteint 1 heure et demie après la prise. La biodisponibilité est de 45 à 65 %. Cette molécule n'est pas liée aux protéines plasmatiques du fait d'une grande hydrosolubilité. Le métabolisme de la ribavirine se fait au niveau hépatique là où son activité est souhaitée : elle est d'abord phosphorylée, puis déribosilée puis hydrolysée. Son élimination rénale est très lente : la demi-vie est de 298 heures. L'état d'équilibre est atteint après 4 semaines de traitement environ (17,18).

○ **Effets indésirables**

Les effets indésirables de la ribavirine sont nombreux. La toxicité essentielle est d'ordre hématologique avec une induction rapide d'une anémie hémolytique ($Hb < 10$ g/dL) chez 14% des patients. Ceci est responsable d'une asthénie importante. On observe fréquemment des troubles psychiques à type d'insomnie (35% des patients), de dépressions (29%) parfois sévère avec risque suicidaire (3.6%). (18).

○ **Contre-indications et précautions d'emploi.**

La ribavirine est contre-indiquée en cas de grossesse et d'allaitement ou en raison de sa tératogénicité. Une contraception efficace doit être mise en place au cours du traitement. Les antécédents psychiatriques, notamment la dépression sévère, sont des pathologies interdisant l'utilisation de ribavirine. La drépanocytose, la thalassémie constituent des affections contre-indiquées : le risque d'anémie est très important. La ribavirine est déconseillé en cas de cirrhose décompensée ou d'insuffisance hépatique sévère (18).

○ **Aspects réglementaires**

La ribavirine, commercialisée par 2 laboratoires, (COPEGUS® ou REBETOL®), est un médicament à prescription réservée aux spécialistes hospitaliers ou de ville en gastro-entérologie, hépatologie, maladie de l'appareil digestif, médecine interne, infectiologie. Elle nécessite une surveillance particulière et une contraception efficace avec une mention à porter sur l'ordonnance sur la réalisation d'un test de grossesse par mois (19).

3-4- L'interféron alpha pégylé

Les interférons sont une famille de cytokines découvertes en 1957 pour leurs propriétés antivirales. Leurs activités biologiques sont diversifiées telles que les activités antitumorales, ou immunomodulatrices. Ils sont classés en trois types I, II et III se fixant à des récepteurs cellulaires différents et induisant l'expression de plus de 300 gènes (20).

Historiquement, le traitement de l'hépatite C chronique utilisait l'interféron alpha simple mais nécessitait plusieurs injections par semaine. La pégylation, c'est-à-dire la fixation d'un résidu polyéthylène glycol inerte conduit à une demi-vie plus longue et donc à une moindre fréquence d'injection. Il s'agit de l'interféron pégylé $\alpha 2a$ et l'interféron $\alpha 2b$ (4).

○ Mécanismes d'action

L'interféron pégylé $\alpha 2a$ et l'interféron pégylé $\alpha 2b$ sont des interférons de type I qui agissent au niveau de la réponse innée. (11). Plusieurs mécanismes aboutissent à l'action antivirale. Toutes les étapes du cycle viral peuvent être inhibées par les IFN (entrée du virus, transcription, stabilité des ARN, traduction, maturation, assemblage, libération des virions). Ils n'agissent pas directement sur le virus mais indirectement par induction de la transcription d'une trentaine de gènes codant pour des protéines médiatrices des effets antiviraux (20).

Parmi les mécanismes d'action: (Liste non exhaustive):

- Une activité antivirale :
 - Par induction de la dégradation des ARN simple brin (parmi lesquels l'ARN génomique) via l'activation de la 2'5'A synthetase/ RNaseL. (20, 21)
 - Par activation de la PKR qui inhibe par phosphorylation la facteur d'initiation Eif2 de la synthèse protéique. (20, 21).
- Activité immunomodulatrice, via, notamment, l'activation des TCD8 cytotoxiques et NK (Natural Killer), une augmentation de l'expression des molécules HLA de classe I sur les cellules infectées et une inhibition de l'apoptose des lymphocytes T (8, 21).

Les interférons ont, enfin, une action sur les phases du cycle cellulaire. Ils allongent toutes les phases du cycle cellulaire conduisant à une activité anti-proliférative et anti-fibrosante.

○ **Posologie et mode d'administration**

L'interféron pégylé α 2a (PEGASYS®) et le l'interféron pégylé α 2b (VIRAFERONPEG®) s'administrent par voie sous cutanée à raison d'une injection par semaine le soir, en changeant régulièrement de site corporel pour éviter la nécrose ou des réactions sévères au point d'injection. Pour l'interféron pégylé α 2a, la dose à administrer est de 180 μ g une fois par semaine. La dose de 135 μ g/semaine est destiné aux insuffisants rénaux. La posologie de l'interféron α 2B dépend du poids : 1.5 μ g/kg/semaine.

○ **Pharmacocinétique**

L'interféron pégylé α est injecté par voie sous cutanée une fois par semaine. La demi-vie de l'interféron non pégylé est de 8h. La pégylation augmente de 10 fois cette demi-vie. La pégylation augmente également l'activité antivirale des interférons. Dans une étude randomisée réalisée sur 531 patients infectés par le VHC (génotype inconnu), 39 % des patients traités par interféron α 2a atteignent une réponse virologique soutenue (examen réalisé à la 72ème semaine) contre 19% des patients traité par IFN α 2a non pégylé. (22). La concentration plasmatique de l'interféron pégylé reste stable pendant la semaine avant l'injection suivante.

○ **Effets indésirables**

L'interféron pégylé est injecté en sous-cutané. Les effets indésirables liés à cette injection peuvent une réaction au point d'injection à type d'érythème, de gonflement. Des syndromes pseudo-grippaux apparaissent fréquemment dans les 72h suivant l'injection (fièvre, asthénie, myalgies, arthralgies et frissons.) Le traitement par du paracétamol lors de l'injection limite cet effet.

L'interféron peut également provoquer des thrombopénies et neutropénies (32% des patients). Ces effets délétères sur les cellules sanguines s'additionnent avec ceux de la ribavirine pouvant provoquer de graves troubles de la Numération Formule Sanguine.

Tout comme la ribavirine, il peut provoquer des troubles psychiatriques à type de dépressions, délires. L'association ribavirine- interféron est donc contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents psychiatriques.

L'interféron peut provoquer des troubles visuels avec rétinopathie (de 20 à 80% des patients) réversibles quelques mois après l'arrêt du traitement. Des épisodes d'anorexie sont décrits chez 75% des patients.

Les effets indésirables les plus rares sont alopecie modérée et réversible à l'arrêt du traitement, troubles thyroïdiens, sécheresse cutanéomuqueuse, œdèmes des membres inférieurs (23).

○ **Contre-indications et précautions d'emploi**

Comme vu précédemment, les interférons pégylés $\alpha 2a$ et $\alpha 2b$, sont contre-indiqués en association à la ribavirine, chez les patients avec des antécédents psychiatriques. L'insuffisance rénale, les antécédents d'épilepsie et atteinte du Système Nerveux Central, affection cardiaque, grossesse et allaitement sont les contre-indications formelles du traitement par interféron pégylé.

Le traitement doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une pathologie auto-immune, un psoriasis. Le suivi de la numération formule sanguine et un bilan préalable permettent de limiter les risques de pancytopénie (23).

○ **Aspects réglementaires**

La prescription d'interféron pégylé doit être initialement hospitalière, réservée à certains spécialistes de gastro-entérologie, hépatologie et médecine interne. Le renouvellement par le médecin de ville est possible dans l'unique indication de l'hépatite C chronique active de l'adulte à la posologie de 3M UI 3 fois par semaine (23).

3-5- Les différents schémas thérapeutiques

Le traitement actuel de l'hépatite C repose sur la bithérapie ribavirine - interféron pégylé, chez les patients avec une atteinte hépatique significative (A2 –F2 au minimum) infectés par une souche de génotype non 1. Les patients infectés par un génotype 1, les moins bons répondeurs au traitement standard (42 à 46% des patients atteignent une SVR) bénéficient depuis septembre 2011 de l'accès aux associations du traitement standard (PR) aux inhibiteurs de protéases (15). La trithérapie anti-VHC est développée en partie II.

○ **Objectifs du traitement**

L'objectif principal du traitement est la réduction de la morbidité et de la mortalité liée à la fibrose hépatique. Le traitement vise à prévenir l'installation de la fibrose ou de la cirrhose, prévenir la survenue

d'un carcinome hépatocellulaire ou d'une transplantation hépatique. Il s'agit de réduire voir bloquer la multiplication virale pour aboutir à une éradication du VHC (14).

○ **Patients naïfs de traitement antérieur**

Selon les recommandations de la conférence de consensus de 2002 (22), le traitement de référence consiste en une bithérapie ribavirine-interféron pégylé. La durée de celui-ci dépend du stade de la maladie et du génotype viral. Une infection par génotype 2 ou 3 conduit à un traitement par bithérapie pendant 24 semaines et 48 semaines pour les individus infectés par le génotype 1 ou 4 (figure 13).

Le stade de la maladie conditionne également le traitement :

- les hépatites minimes (score METAVIR F0 ou F1) n'indiquent pas de traitement sauf s'il y a des manifestations extra-hépatiques. Une simple surveillance est mise en place.
- Les hépatites modérées à sévères (score METAVIR F2 ou F3) indiquent le traitement par bithérapie.
- Les hépatites au stade de cirrhose sont traitées par bithérapie dans le but de contrôler la réplication virale mais surtout de diminuer l'incidence des complications dues à la cirrhose. On peut mettre en place un traitement en monothérapie par IFN ou ribavirine dans le but de contrôler la réplication virale sans attendre de réponse virologique soutenue même si les résultats d'étude sur l'impact antifibrosant de l'interféron seul restent discutés (14).

La bithérapie est contre-indiquée dans le cas des cirrhoses décompensées.

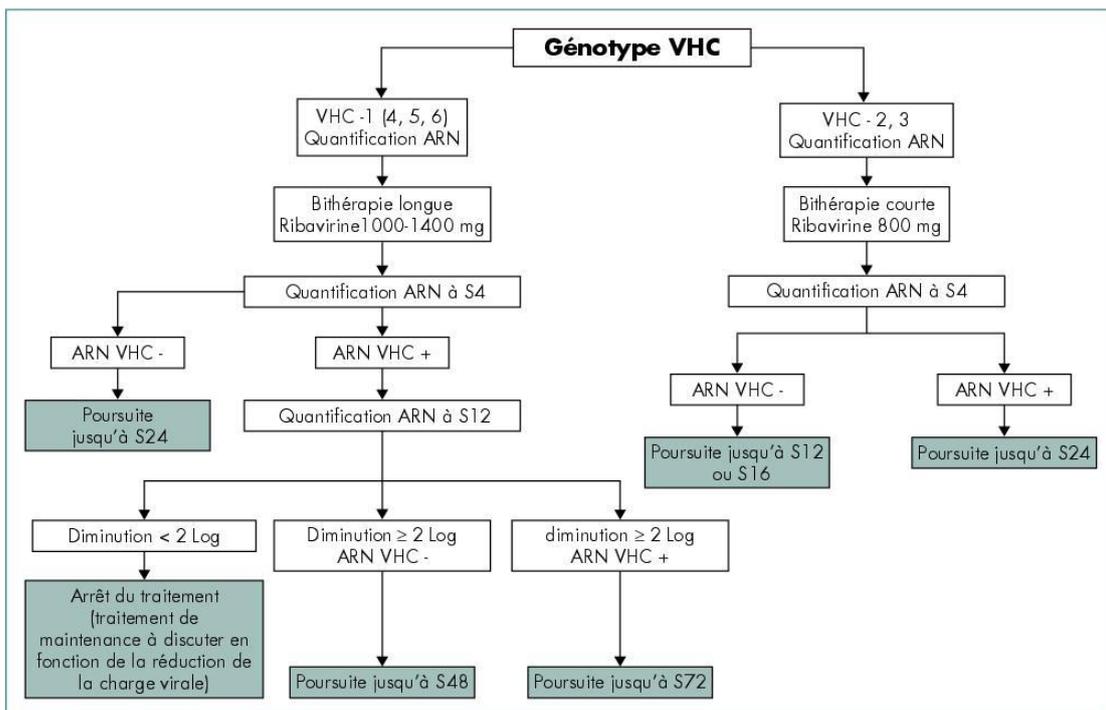


Figure 13 : Algorithme décisionnel et de suivi du traitement de l'hépatite chronique C par la combinaison d'interféron alpha pégylé et de ribavirine en fonction du génotype. (Source : S Chevaliez et al, *hépatogastro*, Volume 15, 2008)

○ Patients rechuteurs ou non-répondeurs

Un traitement associant l'interféron pégylé et la ribavirine doit être proposé aux patients ayant rechuté après un traitement par IFN en monothérapie. On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander une attitude thérapeutique chez les rechuteurs après bithérapie associant ribavirine et IFN.

Les patients non répondeurs à l'IFN en monothérapie peuvent être traités par bithérapie associant interféron pégylé et ribavirine. Le bénéfice d'un retraitement par bithérapie avec IFN pégylé et ribavirine est démontré dans plusieurs études. Chez les non-répondeurs à la bithérapie utilisant l'interféron pégylé, il n'existe pas de schéma thérapeutique standardisé. On peut cependant réadministrer le traitement une seconde fois si les conditions du 1^{er} traitement n'ont pas été jugé optimales (14).

3-5- Mesures d'accompagnement

La prise en charge médicamenteuse doit s'accompagner d'une prise en charge globale du patient avec un accompagnement psychologique et social afin d'optimiser les chances de réussites du traitement. L'éducation thérapeutique est une technique pluridisciplinaire permettant au patient de comprendre l'objectif de son traitement, les modalités de celui-ci, et les techniques permettant de l'optimiser. Les programmes d'éducation thérapeutique sont menés au CHU de Nantes dans le service d'hépatogastroentérologie pour augmenter l'observance des patients.

Les études ont montré que certains facteurs peuvent influencer la réponse aux traitements. La consommation d'alcool accélère l'évolution de la fibrose et celle de la réplication virale. La résistance virale aux traitements est également augmentée. La prise en charge de l'alcoolodépendance est donc importante pour la réussite du traitement mais il nécessite un suivi psychologique et social du patient.

L'excès de poids est un facteur de fibrose par stéatose. Il convient donc d'aider les patients en surpoids afin qu'ils perdent quelques kilos. L'arrêt du tabac doit également être envisagé puisqu'il augmenterait la sévérité de l'atteinte hépatique.

4- Conclusion, vers de nouveaux traitements

Comme nous l'avons vu précédemment, l'hépatite C chronique est une pathologie très répandue dans le monde avec 180 millions de personnes infectés. Il convient de traiter cette maladie puisqu'elle augmente les risques de carcinome hépatocellulaire et de cirrhose avec une morbidité et une mortalité élevée.

En France, les actions d'incitation au dépistage ont conduit à une augmentation de la proportion de personnes connaissant leur statut sérologique. Cependant, à ce jour, on estime qu'1/3 des patients ignorent toujours leur séropositivité vis-à-vis du VHC (environ 90 000 personnes). La majeure partie des malades diagnostiqués correspond à des personnes généralement contaminées de longue date avec un stade évoluée de la maladie hépatique. Le traitement par bithérapie PegIFN et ribavirine conduit à des réponses virologiques soutenues dans près de 90% des cas (8) lors d'une infection par les génotypes 2 et 3 mais n'atteint que 40% des patients pour le génotype 1.

Au vu des mauvaises réponses des génotypes 1 à la bithérapie, il a été développé de nouvelles molécules, les inhibiteurs de protéases spécifiques du VHC. (STAT-c= *Specifically targeted antiviral therapies* ou DAA = *direct acting antiviral*). L'AMM obtenu en 2011 permet d'utiliser ces molécules en trithérapie chez tous les patients infectés par un génotype 1.

PARTIE II

LA PLACE DES INHIBITEURS DE PROTEASE DANS LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES CONTRE LE VHC.

1) Les inhibiteurs de protéase

En janvier 2011, le télaprévir et le bocéprévir, les deux premiers antiviraux du VHC (inhibiteur de protéase NS3 VHC), obtiennent une Autorisation Temporaire d'Utilisation chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C de génotype 1. Le bénéfice apporté par ces molécules conduit à l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché. Le bocéprévir obtient son AMM le 18/07/2011 et le télaprévir le 19/09/2011. Elles améliorent significativement les chances de réussites des traitements chez les patients infectés de façon chronique par le VHC de génotype 1.

1-1- Les indications et intérêts des IP.

○ Indications

Les inhibiteurs de protéase sont indiqués dans le traitement de l'hépatite C chronique dus au virus VHC de génotype 1 chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ceux ayant une cirrhose non décompensée) en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine.

Les patients traités sont, soit naïfs de traitement, soit en échec de traitement préalable par l'IFN pégylé et la ribavirine (patients rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls).

Les IP ne sont pas recommandés chez les transplantés hépatiques, chez les dialysés rénaux ou chez les patients co-infectés (VHB ou VIH par exemple) en dehors des essais thérapeutiques (14).

○ Intérêts des IP

Le télaprévir et le bocéprévir sont deux inhibiteurs puissants de la sérine protéase NS3 du VHC de génotype 1. Les essais de phase II et III ont démontré leur efficacité en association à la bithérapie Peg-IFN + ribavirine. Ainsi, les gains en terme de guérison (RVS), par rapport à la bithérapie standard de ces trithérapies sont significatifs (14).

Pour le bocéprévir, les études SPRINT-1 et SPRINT-2 (étude multicentriques sur 1099 patients naïfs de traitement antérieur) montrent un gain de RVS entre 25 et 28% chez ces patients par rapport à la bithérapie standard (14, 25)(figure 14). L'étude RESPOND-2 (étude multicentrique sur une cohorte de 404 patients rechuteurs ou non répondeurs à un traitement antérieur) rapporte un gain entre 37 et 45% de RVS chez ces patients par rapport à une bithérapie standard (14, 26) (figure 15).

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

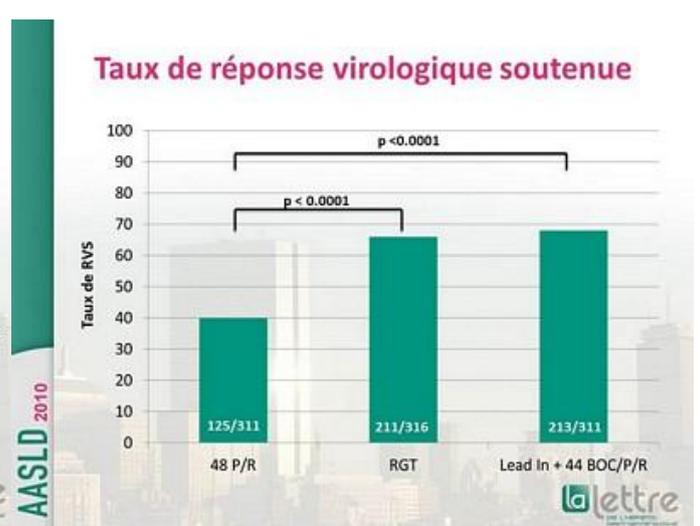
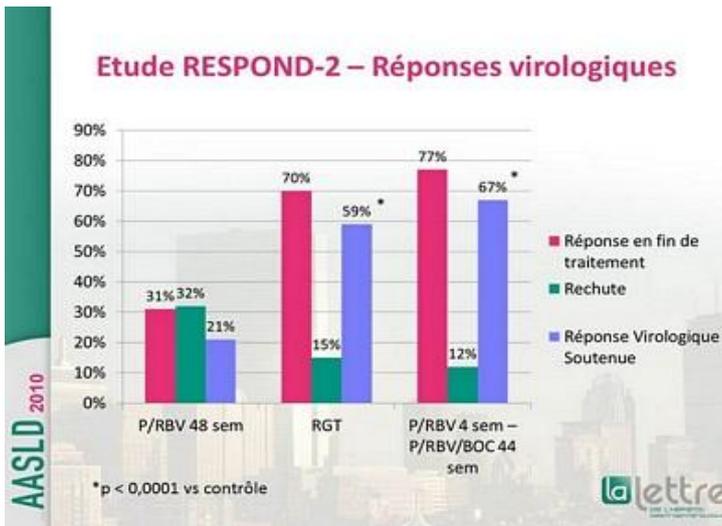


Figure 14 : résultats finaux de l'étude RESPOND-2

(Source : Bacon BR et al, abstract 216)

Figure 15 : Résultats finaux de l'étude SPRINT-2

(Source : Poordad M et al, abstract LB-4)

Pour le télaprévir, chez les malades naïfs, la trithérapie apporte un gain de RVS entre 15 et 31 %selon l'étude ADVANCE (14, 27) (étude multicentrique sur 1095 patients infectés par un VHC de génotype 1 naïfs de traitement antérieur) (figure 16). Chez les patients non-répondeurs ou rechuteurs, le gain est entre 48 et 50% selon l'étude REALIZE (étude sur 662 patients ayant déjà bénéficié d'une bithérapie antérieure) (14, 28) (figure 17).

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

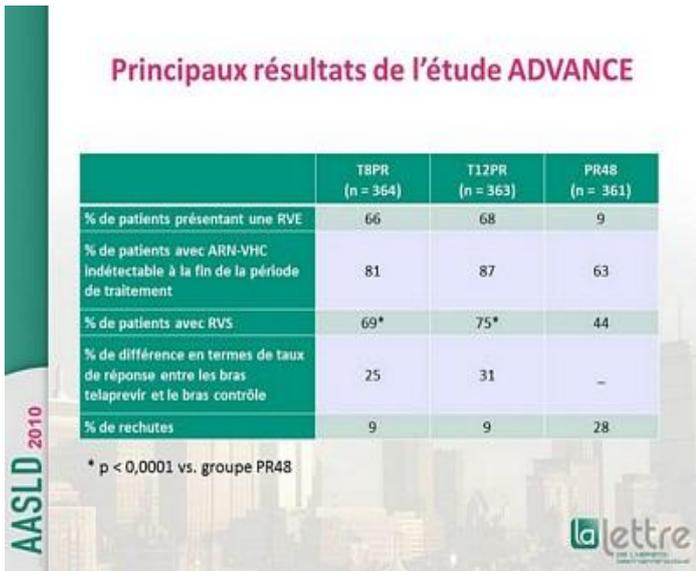


Figure 16 : Résultats finaux de l'étude ADVANCE

(Source : Jacobson IM et al, abstract 211)

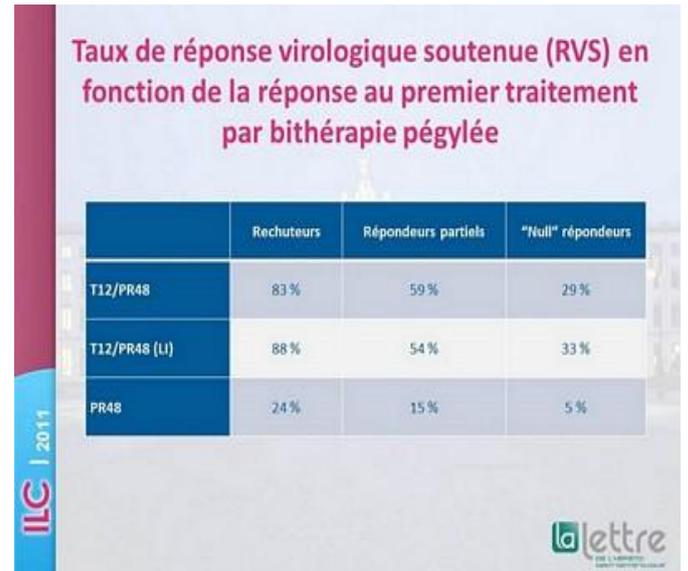


Figure 17: Résultats finaux de l'étude REALIZE

(Source : Zeuzem S et al. - Abstract 5)

Au total, les études de phase III démontrent la supériorité des trithérapies télaprévir et bocéprévir, avec un gain moyen de 30% par rapport à la bithérapie, et la possibilité de diminuer la durée de traitement à 24 semaines chez près de la moitié des malades (14).

1-2- Mécanisme d'action des IP

Le télaprévir et le bocéprévir se lient au site actif de la protéase NS3/4A. Cette liaison bloque la fonction de clivage de la protéase virale au niveau des différents sites de jonction de la Polyprotéine Non Structurale (NS3/4A, NS4A/B, NS4B/5A et NS5A/B). Hors cette étape de maturation est indispensable pour la production de virions matures. Les fonctions de NS3/4A dans la réplication sont également inhibées (activité phosphatase et ARN hélicase) (29,30).

I-3- Le bocéprévir (VICTRELIS®)

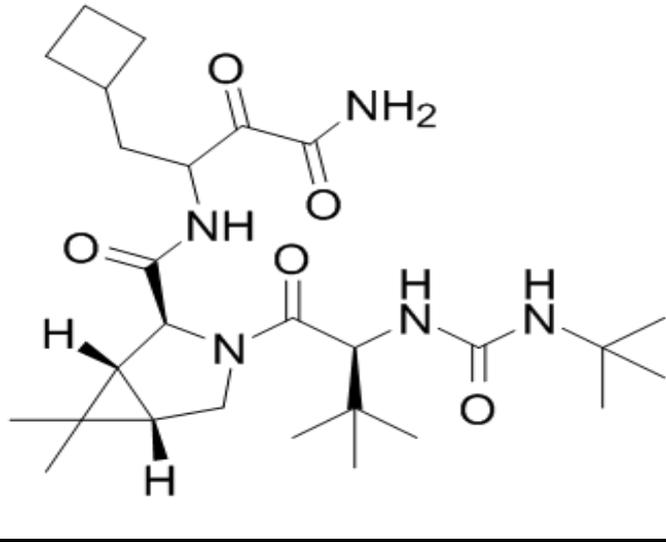


Figure I8 : représentation moléculaire du bocéprévir

○ Posologie et mode d'administration

Le bocéprévir VICTRELIS® (laboratoire Merck Sharpet Dohme MSD) est un médicament administré par voie orale à la dose de 800mg trois fois par jour au cours du repas soit 4 gélules de 200mg par prise. La prise du bocéprévir doit se faire au cours du repas pour augmenter la biodisponibilité du principe actif (29, 31).

En cas d'oubli de prise, s'il reste moins de deux heures avant la prise suivante, la dose oubliée ne doit pas être prise. S'il reste deux heures ou plus avant la prise de la prochaine dose, le patient doit prendre celle oubliée avec de la nourriture et reprendre les horaires habituels de médication.

Le bocéprévir est disponible dans les officines de ville. La délivrance peut avoir lieu dans une pharmacie à usage intérieur ou en ville (29).

○ Pharmacocinétique

La prise de nourriture concomitante à la prise des comprimés augmente la résorption intestinale du bocéprévir (absorption 60% plus élevée avec repas que sans repas). Le Tmax après l'administration est de 2 heures et l'état d'équilibre est atteint une journée après le début du traitement. Le bocéprévir est fortement

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

lié aux protéines plasmatiques avec un volume de distribution moyen. Les études de phase I ont montré que le bocéprévir est bien toléré et non toxique à doses élevées (29).

Le bocéprévir est principalement métabolisé par le foie. Le CYP3A4 l'oxyde en dérivés inactifs et l'aldokéto réductase le réduit. Sa demi-vie d'élimination est de 3,4h et son élimination est essentiellement biliaire. C'est un inhibiteur puissant des enzymes du cytochrome P450, notamment le CYP 3A4 (29).

○ Effets indésirables

Les effets indésirables observés pendant le traitement par trithérapie s'ajoutent à ceux observés au cours du traitement interféron pégylé et ribavirine. L'association du bocéprévir à la bithérapie potentialise les effets secondaires du traitement. Le profil de sécurité d'emploi a été établi d'après les données de 2 essais cliniques réalisés chez des patients naïfs de traitement antérieurs pour l'un et chez des patients en échec de traitement précédent pour l'autre (32).

Les effets secondaires les plus fréquents sont l'anémie, l'asthénie, les nausées, les céphalées, et la dysgueusie. L'anémie est la principale cause de diminution de la dose de ribavirine. Elle a été observé chez 49 % des sujets traités par trithérapie et contre 29% des patients traités uniquement par interféron pégylé et ribavirine (32). La proportion de patients ayant reçu de l'érythropoétine est également deux fois plus importante chez les patients sous trithérapie que chez les patients sous bithérapie. Une neutropénie est également fréquemment rencontrée chez les patients sous trithérapie.

D'autres effets secondaires sont fréquents : la perte d'appétit, les états dépressifs avec des troubles du sommeil, une toux associée à une dyspnée et un essoufflement, une xérose cutanée, une perte de cheveux, des douleurs musculaires ou articulaires.

○ Contre-indications

Le bocéprévir en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine est contre-indiqué :

- Chez les patients ayant une hypersensibilité au bocéprévir ou à l'un des excipients.
- Chez les patients ayant une hépatite auto-immune
- Lors d'une administration conjointe avec un médicament fortement métabolisé par le CYP 3A4. (voir paragraphes interactions médicamenteuses + tableau 3)
- En cas de grossesse ou d'allaitement (il n'y a pas de données sur la tératogénicité ou la foetotoxicité du bocéprévir mais l'association systématique avec la ribavirine contre-indique formellement la trithérapie.) (29).
-

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

○ Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses du fait de l'inhibition du CYP3A4 par le bocéprévir. Il s'agit des médicaments dont l'élimination dépend fortement du CYP3A4/5, et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des effets indésirables graves et/ou engageant le pronostic vital (32) :

- le midazolam peut provoquer une sédation prolongée et/ou une dépression respiratoire.
- amiodarone, flécaïnide, pimozide, propafénone, quinidine et le bepridil : arythmie cardiaque
- dérivés de l'ergot (dihydroergotamine, ergotamine, méthylergonovine,) : vasospasme et ischémie périphérique.

Le traitement des patients co-infectés VIH-VHC restreint les antirétroviraux pouvant être prescrits et des doses pharmacologiques sont recommandées. En 2012, l'Agence Européenne des Médicaments apporte des informations complémentaires sur les interactions médicamenteuses du bocéprévir avec les antirétroviraux en général et plus particulièrement avec certains inhibiteurs de protéases les plus prescrits (atazanavir, darunavir, lopinavir). Les interactions sont complexes et multidirectionnelles. Le risque majeur est une diminution de l'efficacité de l'antiviral VHC ou l'antirétroviral pouvant aboutir à un échec virologique. Le lopinavir/r ne doit pas être utilisé (diminution de l'exposition au bocéprévir et au lopinavir/r). L'impact de l'interaction avec le darunavir existe mais est moins marqué. L'inhibiteur de protéase VIH avec le niveau d'interaction le plus faible est l'atazanavir. (33).

L'inhibiteur d'intégrase (le raltégravir) ainsi que les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse, sauf la zidovudine, sont les seuls antirétroviraux avec lequel les interactions sont non significatives. (33)

1-4- le télaprévir (INCIVO®)

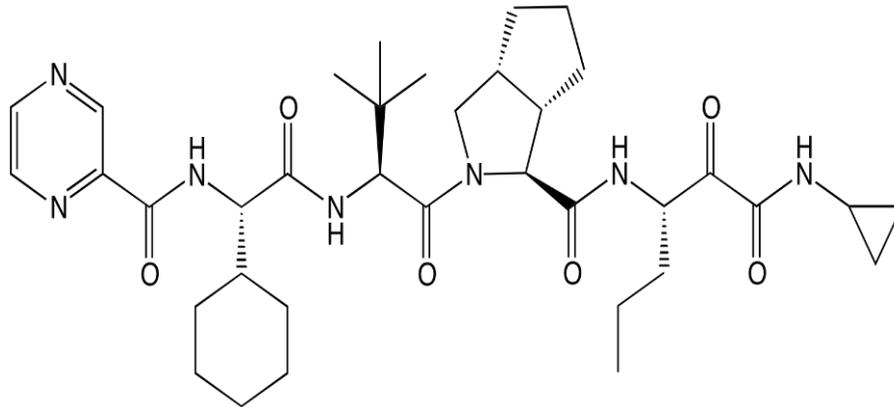


Figure 19 : Représentation moléculaire du télaprévir.

○ Posologie de mode d'administration

Le télaprévir INCIVO® (laboratoire Janssen) est administré à la dose quotidienne de 6 comprimés de 375mg chacun. Le premier schéma d'administration est de 2 comprimés par voie orale toutes les 8 heures avec de la nourriture. Les études récentes ont permis de proposer une autre modalité d'administration en 2 prises par jour (matin et soir, 3 comprimés à chaque prise).

Prendre le télaprévir sans nourriture ou sans respecter l'intervalle de temps entre deux doses peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du télaprévir ce qui pourrait réduire son effet thérapeutique (30).

En cas d'un oubli de prise de télaprévir, le patient a un délai de 4h pour prendre la dose oubliée avec de la nourriture. Si le délai des 4h est passé, le patient poursuit le traitement habituel en omettant cette prise.

Le télaprévir est disponible en ville. La délivrance peut donc avoir lieu dans les pharmacies hospitalières (PUI) ou dans les officines de ville.

○ Pharmacocinétique

L'exposition au télaprévir est augmentée de 20 % lors de sa prise après un repas à forte teneur calorique et lipidique (56 g de lipides, 928 kcal) comparé à une prise après un repas standard à teneur calorique normale (21 g de lipides, 533 kcal). Par rapport à un repas standard, l'exposition (ASC) diminue de 73 % lorsque le télaprévir est pris à jeun, de 26 % après un repas peu calorique à forte teneur protéique (9 g de

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

lipides, 260 kcal), et de 39 % après un repas peu calorique à faible teneur lipidique (3,6 g de lipides, 539Kcal) (30).

Le télaprévir est fortement lié aux protéines plasmatiques (de 56 à 74%) et le volume de distribution est important (252l).

Le télaprévir est fortement métabolisé par le cytochrome 3A4 par hydrolyse, oxydation, et réduction. La Demi-vie moyenne est de 4.5h, et son élimination essentiellement biliaire. Il inhibe puissamment le CYP 3A4 (30).

○ Effets indésirables

Les études montrent que les effets de grade II (modérée à sévère) les plus fréquents (incidence >5%) sont une anémie, un prurit, des éruptions cutanées, des nausées et des diarrhées.

Les effets indésirables de grade III (sévere) les plus fréquemment rapportés sont des éruptions cutanées, une anémie, une thrombopénie, une lymphopénie, des prurits importants, et des nausées (34).

La sévérité des réactions cutanées a conduit l'ANSM à diffuser aux professionnels de santé un courrier de pharmacovigilance concernant la prise en charge des réactions cutanées sévères avec le télaprévir. En effet, deux cas de réactions cutanées à type de nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) dont un cas mortels, des DRESS syndroms (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) et des syndromes de Stevens-Johnson avaient été rapportés lors du développement clinique avec une incidence de 0.4% et < 0.1% respectivement. Les recommandations actuelles sont L'ARRET IMMEDIAT DU TELAPREVIR AINSI QUE DE L'INTERFERON ET LA RIBAVIRINE dans ces circonstances.

Les patients sont informés de la possibilité de réactions cutanées et doivent être incités à consulter leur médecin en cas de survenue d'une réaction cutanée, d'aggravation de celle-ci, d'apparition de symptômes systémiques liés à cette réaction cutanée (fièvre, gonflement, fatigue). Une déclaration de pharmacovigilance est à rédiger par tout professionnel de santé en contact avec ce patient.

○ Contre-indications

Le télaprévir en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité au télaprévir ou à l'un des excipients.
- Avec une administration conjointe avec un médicament fortement métabolisé par le CYP 3A4. (voir I-4-5-- interactions médicamenteuses + le tableau..)

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

- En cas de grossesse et d'allaitement.

Lorsque le traitement par télaprévir provoque une réaction cutanée sévère à grave entraînant l'arrêt du traitement, l'utilisation du télaprévir est contre-indiquée pour un traitement ultérieur (30).

○ Interactions médicamenteuses

La Co-administration de certains médicaments est contre-indiquée avec le télaprévir du fait de son action sur le CYP3A4.

L'INCIVO® ne doit pas être co-administré avec des molécules dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquelles des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital tels que :

- une arythmie cardiaque (avec l'amiodarone, l'astémizole, le bépridil, , le pimozide, la quinidine, la terfénaire),
- un vasospasme ou une ischémie périphérique (avec les dérivés de l'ergot de seigle : dihydroergotamine, l'ergonovine, l'ergotamine, la méthylergonovine),
- une myopathie, notamment une rhabdomyolyse (avec la lovastatine, la simvastatine, l'atorvastatine),
- une sédation prolongée ou accrue, ou une dépression respiratoire (avec le midazolam ou le triazolam administrés par voie orale),
- une hypotension ou une arythmie cardiaque (avec l'alfuzosine et le sildénafil utilisé dans l'hypertension artérielle pulmonaire).

Le télaprévir est également contre-indiqué avec les antiarythmiques de classe Ia ou III. L'INCIVO® doit être utilisé avec précaution avec la propafénone et le flécaïnide, antiarythmiques de classe Ic, incluant une surveillance clinique et des ECG adaptés (30).

La rifampicine est un inducteur puissant du CYP3A4 augmentant la métabolisation du télaprévir. Il réduit l'ASC plasmatique du télaprévir d'environ 92% interdisant leur co-administration. Les préparations de phytothérapies contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*), ne doivent pas être administrées en même temps que le télaprévir, le millepertuis étant un inducteur puissant enzymatique du CYP 3A4.

Dans le cadre de la co-infection VIH-VHC, les interactions entre le télaprévir et les inhibiteurs de l'intégrase, notamment le raltégravir, sont minimes. Les inhibiteurs de protéases (atazanavir, darunavir, lopinavir...) du VIH ne sont pas recommandés avec le télaprévir avec une perte d'efficacité des 2 molécules. Les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse sont recommandés, sauf l'abacavir et la zidovudine

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

(le risque d'anémie est augmenté) (35). Parmi les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, l'efavirenz, et la névirapine ne doivent pas être utilisés avec la trithérapie anti-VHC.

Tableau 3: récapitulatif des interactions médicamenteuses des inhibiteurs de protéases. (Source : Autorités de régulations médicamenteuses françaises (AFSSAPS))

Télaprévir	Bocéprévir
Associations médicamenteuses contre-indiquées	
<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'arythmie: amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, flécaïnide, pimozide, la propafénone, quinidine, terféndine • Dérivés de l'ergot: dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine • Statines: lovastatine et simvastatine • Benzodiazépines: midazolam oral et triazolam • Autres: alfuzosine, sildénafil (indication HTAP), rifampicine et millepertuis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'arythmie: amiodarone, bépridil, flécaïnide, pimozide, propafénone, quinidine, terféndine • Dérivés de l'ergot: dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine • Benzodiazépines: midazolam oral et triazolam
Autres interactions médicamenteuses	
<ul style="list-style-type: none"> • Antiarythmiques: lidocaïne, digoxine • Antibiotiques: clarithromycine, érythromycine, télichromycine, troléandomycine • Anticoagulants: warfarine • Antiepileptiques: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne • Antidépresseurs: escitalopram, désipramine, trazodone • Antifongiques: kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole • Antigoutteux: colchicine • Antimycobactériens: rifabutine • Benzodiazépines: alprazolam, midazolam parentéral, zolpidem • Inhibiteurs calciques: amlodipine, diltiazem, félodipine, nicardipine, nifédipine, nisoldipine, vérapamil • Corticoïdes: <i>Par voie systémique:</i> dexaméthasone <i>Par inhalation/voie nasale:</i> fluticasone, budésonide • Antagonistes des récepteurs de l'endothéline: bosentan • Agents antiviraux anti-VIH: multiples interactions, se référer à la documentation officielle • Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: atorvastatine • Contraceptifs hormonaux/œstrogènes: éthinyloestradiol, noréthindrone • Immunosuppresseurs: ciclosporine, sirolimus, tacrolimus • Bêta-agonistes inhalés: salmétérol • Analgésiques opioïdes: méthadone • Inhibiteurs de la PDE-5: sildénafil, tadalafil, vardénafil (tous pour indication: dysfonction érectile) 	<p>Les données disponibles sur les interactions sont limitées, en particulier il n'existe pas de données concernant la coadministration avec les contraceptifs oraux, les inhibiteurs de l'HMG CoA reductase, les dérivés opioïdes (méthadone, buprénorphine), les immunosuppresseurs, la rifampicine et le millepertuis</p>

2) Les schémas thérapeutiques

2-1- Avant le traitement

Avant tout traitement de patients infectés par le VHC, un bilan est à réaliser. La détermination des paramètres virologiques avec la détermination du génotype et du sous type (1a ou 1b), la quantification de la charge virale initiale du patient, la présence d'une co-infection VIH ou VHB sont à déterminer afin d'optimiser le traitement à mettre en place.

Pour les patients ayant déjà reçu un traitement auparavant, des raisons potentielles de l'échec thérapeutique sont à analyser: non réponse virologique, mauvaise observance du patient, mauvaise tolérance aux traitements. Ces informations permettent d'adapter le nouveau traitement pour augmenter les chances de réussite.

2-2- Choix de l'inhibiteur de protéase

Depuis 2011, nous disposons de deux molécules pour traiter les patients infectés par un VHC de génotype 1, le télaprévir et le bocéprévir. Le choix de la molécule utilisée dépend du patient et du contexte de sa prise en charge. Chez les patients présentant des antécédents dermatologiques (eczéma, allergies), le traitement par bocéprévir sera privilégié. La durée de la trithérapie proprement dite (3 mois pour le télaprévir contre toute la durée du traitement pour le bocéprévir) est un autre élément à prendre en considération.

2-3- Schéma des traitements

2-3-1- Trithérapie sous bocéprévir

○ **Durée du traitement**

Le traitement par trithérapie avec le bocéprévir dure entre 36 et 48 semaines. Le traitement débute par une phase initiale de bithérapie interféron pégylé et ribavirine pendant 4 semaines. Cette période correspond à une phase de *lead-in*. Le bocéprévir est ajouté à cette bithérapie au début de la 5^{ème} semaine.

Le traitement peut être réduit à 28 semaines si ARN-VHC indétectable à S8 et S24 pour les patients naïfs de traitement antérieur ou les patients répondeurs aux traitements antérieurs (36) (tableau 4).

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

Tableau 4: récapitulatif de la durée de traitement en fonction du taux d'ARN-VHC du patient à S8 et S24.

(Source : RCP VICTRELIS®)

	Taux d'ARN- VHC		Action
	S8	S24	
Patients non Préalablement Traités	Indéetectable	indéetectable	28 semaines de traitement 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (peginterféron alfa et ribavirine [PR] + Victrelis) et arrêter le traitement à la fin de la semaine 28 (S 28).
	Déetectable	indéetectable	48 semaines de traitement 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de la semaine 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
Patient en échec D'un traitement Antérieur (rechuteurs ou Répondeur partiel)	Indéetectable	indéetectable	48 semaines de traitement 1. Administrer peginterféron alfa et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de la semaine 36, puis 3. Administrer peginterféron alfa et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
	Déetectable	indéetectable	

Pour les patients les plus difficiles à traiter, le patient cirrhotique et patient répondeur nul à une précédente bithérapie, le traitement est initié pour 48 semaines avec 44 semaines de trithérapie.

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

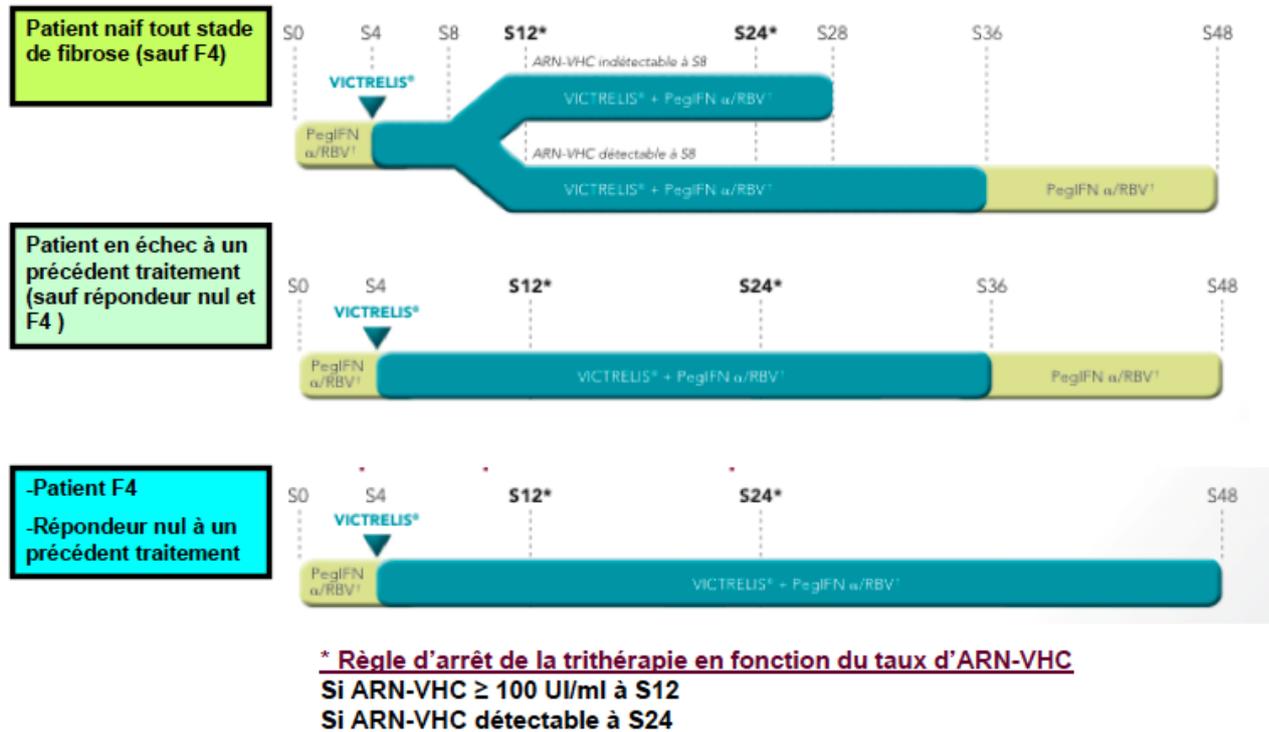


Figure 20: Schéma thérapeutique de la trithérapie sous bocéprévir en fonction des profils des patients.

(Source : dossier AMM VICTRELIS®)

○ Règles d'arrêt

La trithérapie doit être stoppée si :

- l'ARN-VHC est \geq à 100 UI/mL à S12
- l'ARN-VHC est détectable à S24.

En effet, dans ces deux situations aucun patient des études de phase III (naïfs de traitement antérieur, rechuteurs) n'a obtenu de RVS au bout de 48 semaines de traitement.

○ Surveillance du traitement

Le suivi du traitement est réalisé avec la cinétique des charges virales VHC. Les charges virales sont recommandées à S0, S4 (fin de la phase de *lead in*) S8, S12, S24, S28 (si traitement court de 28 semaines) S36, S48 et S72 (32).

Le suivi hématologique et biochimique est réalisé tous les mois. Il permet de surveiller la tolérance hématologique du patient (NFS, formule leucocytaire, hémoglobinémie) et l'efficacité du traitement avec les enzymes hépatiques en particulier chez les patients avec des transaminases élevées en début de traitement et chez les cirrhotiques.

○ Intérêt de la phase initiale de bithérapie (*lead-in*)

L'étude SPRINT-1 a mesuré l'efficacité de la trithérapie avec bocéprévir chez les patients naïfs sur une durée de 24 semaines ou 44 semaines avec ou sans *Lead in*. Elle a permis de conclure que cette phase de *lead-in* était plus souvent associée à une réponse virologique rapide autorisant alors le schéma de traitement court de 28 semaines (14).

Cette phase de *lead-in* permet également, selon l'étude SPRINT-2, de prédire l'efficacité de la bithérapie seule. Chez les malades naïfs de traitement antérieur, une baisse de la charge virale inférieure à 1log UI/mL à l'issue de la phase initiale de bithérapie, les chances de succès sont plus limitées (14).

2-3-2- Trithérapie sous téléprévir

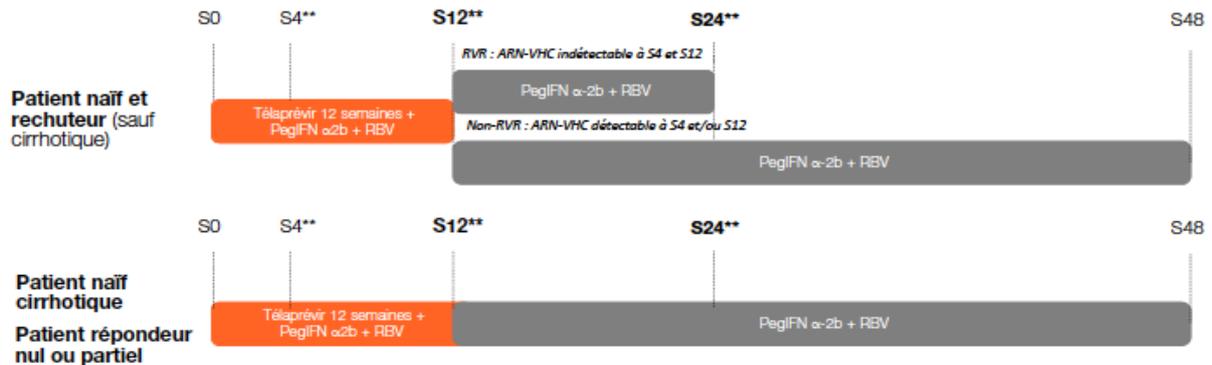
○ Durée du traitement

Le téléprévir doit être administré 12 semaines en association avec le PEG-IFN et la ribavirine suivie de 12 à 36 semaines en bithérapie interféron pégylé et ribavirine selon des critères définis. La durée maximale de traitement est de 48 semaines.

Chez les patients cirrhotiques (stade F4 de la fibrose) et chez les patients non répondeurs à un traitement antérieur ou répondeur partiel, le traitement a d'emblée une durée de 48 semaines sans possibilité de le raccourcir.

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

Chez les patients naïfs de traitement antérieur ou rechuteurs avec un stade de fibrose non F4, le traitement peut être raccourci à 24 semaines si l'ARN du VHC est indétectable à S4 et S12. S'il est détectable à S4 et/ou à S12, le traitement est de 48 semaines (34).



**** Règles d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC**
Si ARN-VHC \geq 1000 UI/ml à S4
Si ARN-VHC $>$ 1000 UI/ml à S12
Si ARN-VHC détectable à S24

Figure 21: Schémas thérapeutiques et durée de traitement par télaprévir. (Source : dossier AMM INCIVO®)

○ Règles d'arrêt

Dans les études de phase 3, aucun des patients ayant un taux d'ARN du VHC $>$ 1 000 UI/ml à la semaine 4 ou à la semaine 12 n'a atteint une RVS lors de la poursuite du traitement par interféron pégylé et ribavirine (28).

Il est recommandé d'arrêter la trithérapie si :

- Si l'ARN du VHC est $>$ ou $=$ à 1 000 UI/mL à S4.
- Si l'ARN du VHC est $>$ à 1 000 UI/mL à S12.
- Si l'ARN du VHC est détectable à S24.

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

○ Surveillance du traitement.

La surveillance du traitement consiste dans le suivi de la charge virale VHC à S0, S4, S8, S12, S24, S36, S48, S76. Les examens de la 4^{ème} semaine de traitement et la 12^{ème} semaine sont indispensables car elles conditionnent la durée du traitement (32).

Les bilans hématologiques et biochimiques sont réalisés à S 2, S4, S8, S12 puis tous les mois afin de surveiller le, la numération formule sanguine (taux d'hémoglobine en particulier) et les transaminases (34).

○ Intérêt de la phase initiale de bithérapie (*lead-in*)

L'intérêt d'une phase de *lead-in* n'a été évalué que dans une seule étude de phase III du télaprévir : l'étude REALIZE (28). Son intérêt n'ayant pas été démontré sur le taux de RVS, elle n'a pas été retenue dans le schéma d'administration de l'INCIVO®.

2-3-3- Cas de la coinfection VIH-VHC

La séroprévalence de l'infection VHC chez les patients infectés par le VIH en France a diminué durant les 20 dernières années et se situe actuellement entre 16,5 et 19% (37).

Une trithérapie par interféron pégylé, ribavirine et télaprévir ou bocéprévir permet d'obtenir chez des patients infectés par le VIH-1, naïfs de traitement anti-VHC et infectés par un VHC de génotype 1, des taux de RVS de 71% avec le télaprévir (SVR24) et de 60,7% avec le bocéprévir (RVS S12), soit un gain de 30 à 35 % de RVS par rapport à une bithérapie standard. Chez les patients ayant reçu un traitement antérieur, les résultats sont comparables à ceux mono infectés par le VHC. Les recommandations sont donc de traiter les patients co-infectés par les trithérapies pour les 2 infections, en gérant les interactions médicamenteuses.

Si l'infection chronique par le VHC est diagnostiquée avant qu'un traitement antirétroviral ne soit nécessaire pour l'infection par le VIH, il est recommandé de traiter d'abord le VHC. Cependant, si le patient présente un déficit immunitaire avancé (taux de lymphocytes T CD4 <200/mm³), il est recommandé de débiter le traitement antirétroviral en priorité afin d'atteindre une charge virale VIH indétectable (37).

2-3-4- La prise en charge des effets indésirables de la trithérapie.

Afin d'améliorer l'efficacité du traitement ainsi que l'observance des patients, il convient de traiter les effets secondaires induits par la trithérapie. Les inhibiteurs de protéase potentialisent les effets indésirables de la bithérapie. Certains effets sont compatibles avec la poursuite du traitement mais altèrent la qualité de vie du patient, ou d'autres sont graves et nécessitent l'arrêt du traitement (32) :

- Le syndrome pseudo-grippal (fièvre, frisson, céphalées) après l'injection de l'interféron est amélioré par le repos et la prise de paracétamol. Les nausées et les diarrhées, l'anorexie et la perte de poids peuvent être traitées par des compléments alimentaires, des anti-diarrhéiques ou anti-vomitifs.
- Les syndromes dépressifs dus à l'interféron peuvent être traités par antidépresseur et anxiolytiques et les troubles du sommeil sont régulés par les apparentés aux benzodiazépines (zopiclone ou zolpidem).
- Les effets secondaires hématologiques sont très fréquents notamment lorsque la ribavirine est associée au bocéprévir. Le risque d'anémie est d'environ 30% sous ribavirine seule et passe à près de 50% quand elle est associée au bocéprévir et 40% avec le télaprévir. Le traitement par injection mensuelle ou bi-mensuelle d'érythropoïétine est donc quasiment systématique. L'apparition d'une neutropénie est également fréquente et nécessite l'administration d'un facteur de croissance granulocytaire, le G-CSF.
- Le télaprévir est associé à des effets secondaires cutanés dans 54% des cas. Environ 90% des éruptions restent localisées ou modérés ne dépassant pas 50% de la surface cutanée). Les effets cutanés (grade 1 et 2) à type de xérose, prurits, rashes et les dermatites eczématiformes s'améliorent avec l'utilisation de crèmes émoullientes, d'anti-histaminiques par voie orale et d'un gel douche surgras pour l'hygiène corporelle (34). Dans les études de phase III, 6% des patients ont eu un rash sévère (atteinte diffuse >50% de la surface cutanée) nécessitant un arrêt du traitement. La présence de vésicules, décollements cutanés ou muqueux, pustules, purpuras, ulcérations des muqueuses doivent faire suspecter un Syndrome de Stevens Johnson, un DRESS syndrome (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms*) ou de Lyell : 11 cas rapportés parmi les 3000 patients des études. La présence de ces lésions cutanées sévères doit être reconnue précocement et entraîne une hospitalisation en urgence.
- De nombreux autres effets indésirables sont répertoriés avec une fréquence d'apparition moins élevées. Le traitement est donc symptomatique et à adapter à chaque patient.

3) Un nouveau concept : la résistance

Avec l'association standard interféron pégylé + ribavirine, la résistance au traitement est définie par une absence de diminution de la charge virale (patients non répondeurs). En raison de l'action indirecte de la bithérapie en particulier immunomodulatrice, aucun profil de souches résistantes n'a jamais été mis en évidence.

La résistance du VHC aux antiprotéases et aux antiviraux d'action directe en général correspond à la sélection de variants viraux pré existants présentant des substitutions d'acides aminés altérant la cible thérapeutique. Ils confèrent ainsi une susceptibilité réduite du virus à l'efficacité du traitement (38).

A l'heure actuelle, seuls les IP peuvent être utilisés et l'efficacité de la bithérapie par interféron pégylé et ribavirine est nécessaire. En cas de réponse insuffisante à la bithérapie, la pression sélective de l'antiviral d'action directe conduit à l'émergence des variants résistants. La mauvaise observance du patient au traitement antiviral favorise également ce phénomène. Une éducation thérapeutique est nécessaire.

La barrière génétique est définie comme le nombre de mutations nécessaires pour entraîner une résistance aux thérapeutiques antivirales. Les IP anti-VHC de première génération ont une barrière génétique faible : une seule mutation étant suffisante pour qu'il y ait résistance.

Le séquençage du gène cible du virus permet d'identifier ces mutations de résistance. Elles sont désignées par la lettre du codon du virus sauvage, suivi de la position sur le gène et la lettre du codon muté ex : pour la protéase la mutation V36M signifie qu'en position 36 une méthionine remplace une valine. Différentes mutations de la protéase NS3 sont ainsi décrites à partir des études *in vivo* et/ ou *in vitro*. Les mutations les plus fréquemment retrouvées lors d'un traitement par bocéprévir sont R155K et T54S. Pour le télaprévir, les plus fréquentes sont V36M, R155K, T54S et A156S (39). La résistance est croisée entre les 2 IP (37) (figure 22). Le maintien d'une multiplication virale sous IP est délétère conduisant à l'accumulation de mutations (ex V36M +R155K) et doit être associée à un arrêt du traitement (règles d'arrêts dans les AMM) (34, 36,). Dans les essais de phase III, environ la moitié des patients en échec avaient des populations virales dominantes résistantes au moment de l'échappement ou de la rechute.

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

	V36A/M	T54A	V55A	Q80R/K	R155K/T/Q	A156S	A156V/T	D168A/V/T/H	V170A
Telaprevir (linear)			*						*
Boceprevir (linear)							*		
SCH900518 (linear)									
BILN-2061 (macrocylic)									
ITMN191 (macrocylic)						*	*		
MK7009 (macrocylic)						*			
TMC435350 (macrocylic)									
BI-201335 (linear)									
MK5172 (macrocylic)									
GS-9256 (macrocylic)									
ABT 450 (macrocylic)									
BMS-791325 (macrocylic)									

*Mutations associated with resistance in vitro only.

Figure 22: Mutations de résistance aux différents inhibiteurs de protéases NS3 utilisés ou en cours de développement. (Source : Halfon P. et al.,2011)

Les populations résistantes aux IP redeviennent progressivement minoritaires laissant la place à la population virale sauvage(39).

Le laboratoire de virologie a validé une technique de séquençage du gène de la protéase qui permet à la fois la détermination du génotype VHC et l'analyse de la présence éventuelle de mutations à J0 et en cas d'échec thérapeutique (40). Cette recherche des mutations de résistance est répandue au titre de la recherche puisqu' à ce jour seules les IP de 1ere génération sont commercialisées (14).

4) L'avenir ?

Les inhibiteurs de protéase dits de 1^{ère} génération, le télaprévir et le bocéprévir, ont un effet bénéfique indiscutable. Ils présentent cependant encore certaines limites :

- Un nombre important de comprimés à prendre par jour : 6 comprimés en 3 prises par jour à prendre lors d'un repas riche en graisse pour le télaprévir, et 12 comprimés par jour en 3 prises soit 4 comprimés à chaque repas riche en graisse pour le bocéprévir (adaptation possible en 2 prises/ jour).
- Une faible barrière génétique et une activité antivirale uniquement sur le génotype 1 (41).
- De nombreux effets indésirables imposant souvent l'arrêt du traitement.
- Des interactions médicamenteuses importantes rendant difficile l'utilisation de ces molécules.

Les objectifs des traitements en cours de développement sont d'améliorer le confort du patient en diminuant le nombre de prises par jour, les interactions médicamenteuses et surtout les effets indésirables. Il s'agit aussi d'obtenir une meilleure efficacité thérapeutique et activité sur tous les génotypes du VHC « pangénotypique ». De nombreuses molécules sont actuellement en essai de phase II ou III, ciblant d'autres enzymes du VHC.

4-1-Nouveaux inhibiteurs de protéase

De nouveaux inhibiteurs de protéase NS3/4A sont actuellement en phase II ou III de développement, dans le but d'améliorer les conditions de prises, les effets secondaires et les interactions.

Un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché a été déposé en avril 2013 à l'agence Européenne du médicament pour le siméprévir, anciennement TMC 435, inhibiteur de protéase de deuxième vague. Cette molécule se prend en une seule prise par jour à la dose de 150 mg. Elle présente peu d'effets indésirables et peu d'interactions médicamenteuses.

D'autres inhibiteurs de protéase sont à l'étude tels que le faldaprévir actuellement en phase III des études cliniques, le danoprévir boosté par le ritonavir, ou encore le sovaprévir tout les deux en phase II des études cliniques (41, 42).

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

Ces inhibiteurs de protéase de deuxième vague n'ont pas une efficacité nettement supérieure aux molécules actuelles mais leur prise est facilitée (1 dose par jour pour la plupart d'entre elles), des effets secondaires moindres et donc une sécurité d'emploi supérieure.

Des IP de deuxième génération sont en phase II : le MK 5172 et l'ACH-2684. Ils possèdent l'avantage d'avoir une activité pangénotypique (y compris sur le génotype 3) et une activité antivirale puissante (plus de 5log UI/ml après une semaine de traitement sur le génotype 1).

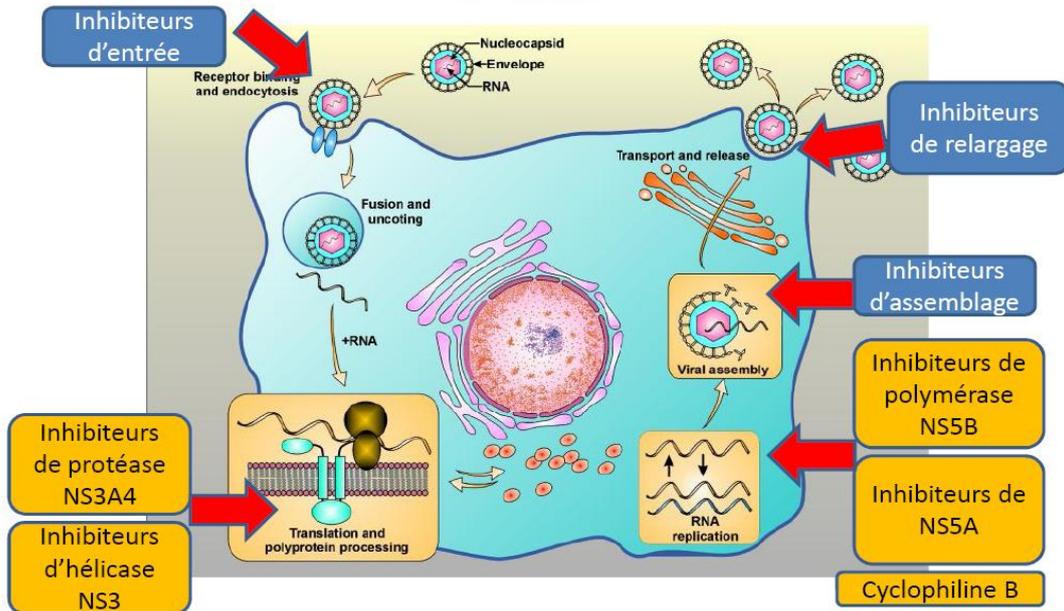
4-2- D'autres cibles potentielles

En principe, chaque étape du cycle de réplication virale peut être une cible pour les nouveaux anti-viraux : la fixation aux récepteurs cellulaires (r.LDL des hépatocytes) via les protéines E1 ou E2, l'endocytose, la réplication de l'ARN viral par la polymérase virale, l'assemblage, la maturation virale, ou encore l'exocytose.

Actuellement, de nouvelles cibles sont à l'étude (figure 23) :

- Inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5b du VHC ; Plusieurs molécules ont atteint les essais de phase II ou de phase III. Le sofosbuvir et la méricitabine font partis des molécules prometteuses de cette nouvelle classe thérapeutique. Ces analogues s'intègrent dans la chaîne ARN synthétisés et stoppe la polymérase dans son activité, inhibant la synthèse de l'ARN viral. La barrière génétique est élevée et ils possèdent une activité sur plusieurs génotypes du VHC (41). L'étude PROTON montre que 100% des patients d'une cohorte de 40 patients infectés par un génotype 2 ou 3 atteignent une réponse virologique soutenue après un traitement sofosbuvir-ribavirine pendant 12 semaines ou après un traitement par trithérapie sofosbuvir-ribavirine-IFN Peg α 2a (42).
- Inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B du VHC : Le tegobuvir est notamment testé dans plusieurs études associant des antiviraux d'action directe.
- Inhibiteurs de NS5A : le BMS 790052 et le daclastavir, actuellement en phase III, font partis des 9 molécules à l'étude de cette classe.
- Une autre approche est l'utilisation des inhibiteurs de la cyclophiline. Les cyclophilines sont des ligands cytoplasmiques de la ciclosporine qui inhibent la réplication du VHC dans le système réplicon. Le DEBIO-025, un inhibiteur de la cyclophiline, a montré une activité antivirale dans les études *in vitro* et *in vivo* contre le VIH et le VHC (39). l'alisporivir est actuellement en étude de phase III (44).

Les cibles potentielles des agents antiviraux directs



Asselah T et al. *Liver International* 2009

Figure 23 : les cibles potentielles des agents antiviraux directs.

Malgré des recherches thérapeutiques sur le développement de nouveaux interférons (interféron lambda en particulier), les plus grands espoirs des nouvelles thérapies contre le VHC reposent sur l'utilisation de trithérapies sans interféron. Plusieurs études sont en cours sur l'association d'antiviraux d'action directe avec des résultats encourageants. Les études montrent une efficacité antivirale accrue, une résistance virale diminuée, et une meilleure sécurité d'emploi avec ces combinaisons d'antiviraux d'actions directs sans interféron.

4-3- Les nouveaux interférons

De nouveaux interférons sont en cours de développement. L'objectif est de disposer d'interféron ayant une meilleure efficacité antivirale et immunomodulatrice ainsi que de meilleurs profils pharmacocinétiques avec le moins d'effets secondaires. De nombreux tests sont réalisés pour optimiser l'administration de l'interféron alpha avec utilisation de pompe, encapsulation dans des liposomes. La conjugaison avec l'albumine est la technique la plus avancée : l'albinterféron permet d'obtenir une diminution plus rapide et plus intense de la virémie en association avec la ribavirine (42).

Partie II- la place des inhibiteurs de protéase dans le traitement de l'hépatite C.

Un nouvel interféron de type lambda est actuellement en cours de développement. Celui-ci agirait spécifiquement sur le foie, induisant une meilleure tolérance avec moins d'effets secondaires qu'avec l'interféron alpha (41).

Partie III

**Mise en application des AMM
du télaprévir et du bocéprévir
au sein de la cohorte nantaise**

1) La cohorte nantaise : analyse au 1^{er} septembre 2012.

Depuis le mois d'avril 2011, les données de suivi virologique de tous les patients, ayant initié une trithérapie anti-VHC (interféron pégylé + ribavirine + télaprévir ou bocéprévir), au CHU de Nantes sont collectées par le laboratoire de Virologie dans le cadre d'une collaboration avec le service d'hépatogastro-entérologie et d'infectiologie du CHU de Nantes. Les résultats des charges virales, le génotype à J0 et la recherche de mutations de résistance en cas d'échec virologique sont répertoriés dans un seul et même fichier. Cette base de données a pour objectif de suivre l'efficacité de la trithérapie dans le traitement des infections VHC à génotype 1 en dehors de tout essai clinique. Les résultats virologiques de tous les patients ayant démarré une trithérapie avant le 01/09/2012 sont analysés.

Le 01/09/2012, date à laquelle fut réalisée cette analyse très préliminaire, **72 patients** ont débuté une trithérapie. Les premiers patients suivis ont pu bénéficier du traitement avant l'obtention de l'AMM par le biais d'une ATU (d'avril 2011 à septembre 2011). Ensuite, les AMM ont permis d'élargir la mise sous traitement à un nombre de patients plus important.

Sur les 72 patients suivis, la répartition des 2 types de trithérapie est équivalente : 39 patients (54.2%) sous télaprévir et 33 (45.8%) sous bocéprévir.

Concernant la fibrose, 53 patients (73.7%) ont dépassé le stade de fibrose F2. Parmi eux 29 (40.3%) ont une cirrhose dont 4 (5.6%) en carcinome hépatocellulaire. 4 dossiers ne renseignent pas le stade de fibrose. Cette proportion importante de patients traités par trithérapie au stade de fibrose avancé s'explique par le fait que les demandes d'ATU ont été obtenues en priorité pour les patients avec une pathologie avancée et qu'ils sont les candidats prioritaires à ces traitements en raison du risque d'évolution rapide de l'atteinte hépatique. Aujourd'hui, l'accès à cette trithérapie est facilité par l'obtention de l'AMM en France, et autorise donc à traiter les patients plus tôt dans leur stade évolutif de la maladie.

Quinze patients (20.8%) sont naïfs de tout traitement. 36 (50%) sont des patients n'ayant pas répondu à la bithérapie et les 21 (29.2%) derniers, il s'agit de rechuteurs à leur premier traitement. Au moment de cette analyse, il est trop tôt pour évaluer le taux de réponse virologique soutenue car le nombre de patients ayant fini leur traitement est insuffisant. En revanche, le nombre de succès (obtention de l'indéteçtabilité de la CV VHC sous traitement et en post traitement) et les échecs peuvent être analysés. Dans les échecs sont comptabilisés les arrêts de traitement : (tableau 5)

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

- pour effets indésirables.
- les échecs virologiques :
 - ✓ La non-réponse (absence de diminution de la CV de plus de 2logUI/ml à S12),
 - ✓ l'échappement virologique (CV devenant momentanément indétectable suivi d'une reprise de la réplication sous trithérapie)
 - ✓ et la rechute (reprise de la réplication après arrêt de la trithérapie)

Tableau 5 : bilan du suivi général des 72 patients de la cohorte nantaise au 1^{er} septembre 2012.

	BOCEPREVIR n ; %	TELAPREVIR n ;%
nombre de patients	33 (45.8)	39 (54.2)
Succès thérapeutique	26 (78.8)	30 (76.9)
Echec thérapeutique :	7 (21.2)	9 (23.1)
- effet indésirable grave	1 (3.0)	4 (2.6)
- échec virologique	6 (18.2)	5 (12.9)
✓ par échappement virologique	1 (3.0)	3 (7.7)
✓ rechute	2 (6.1)	1 (2.6)
✓ non réponse	3 (9.1)	1(2.6)

Pour le bocéprévir, 7 patients (21.2%) sont en échec de traitement : 6 échecs virologiques et 1 arrêt de traitement. Un patient a été contraint d'arrêter la trithérapie en raison d'une anémie sévère secondaire à l'utilisation conjointe du bocéprévir et de la ribavirine (13). 6 patients se trouvent en situation d'échecs virologiques avec émergence dans chaque situation de variants résistants. 1 patient présente un échappement virologique. 2 patients rechutent en post-traitement, quelques mois ou semaines après l'arrêt de celui-ci malgré un succès préalable. 3 patients n'ont pas répondu à la trithérapie.

Neuf patients (23.1%) sont en échec de traitement sous télaprévir. Parmi ses 9 échecs, 4 patients déclarent un effet indésirable grave avec 1 décès dont l'imputabilité à la trithérapie reste douteuse selon l'enquête de pharmacovigilance, 2 toxidermies médicamenteuses de grade III ayant conduit à l'arrêt de la trithérapie, 1 patient avec un épisode de pancytopenie. 5 échecs de traitement correspondent à un échappement sous traitement. 1 patient rechute peu de temps après l'arrêt du traitement malgré un succès

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

préalable. 1 patient ne répond pas à la trithérapie. L'analyse génotypique des prélèvements au moment de chaque échec virologique retrouvent l'émergence de variants résistants.

Ces premiers résultats montrent l'efficacité indiscutable de la trithérapie. Cependant, certains patients sont en échecs thérapeutiques selon différentes causes. Grâce à une collaboration avec le service d'hépatologie clinique, certains dossiers exemplaires ont été approfondis. Il s'agit de 4 cas cliniques, 2 pour chaque inhibiteur de protéase.

1) Cas clinique

2-1- Le bocéprévir

2-1-1- *Echec virologique de traitement sous bocéprévir : Mme C.*

○ Présentation du cas de Mme C.

Il s'agit de Mme C., 65 ans, veuve et mère de trois enfants. Cette retraitée en mécanique de confection vit chez elle de façon autonome. Elle a pour antécédents médicaux et chirurgicaux une cholécystectomie en 1986, une insuffisance thyroïdienne d'origine auto-immune, une insuffisance hypophysaire ainsi qu'une hépatite auto-immune traitée par immuno-modulateur.

○ Histoire de la maladie de Mme C.

En 1992, une infection chronique à VHC est diagnostiquée chez madame C. A l'occasion d'une coelioscopie. La Charge virale VHC est positive signant le passage à la chronicité. Elle est infectée par un virus de génotype 1b. Un premier traitement est mis en place, avec des cures successives d'interféron pégylé de 1993 à 1994 qui permettent de diminuer fortement la charge virale sans la rendre indétectable. Une biopsie hépatique retrouve une fibrose minime F2.

En septembre 2009, Mme C. est au stade de cirrhose. Concomitamment, une poussée d'hépatite auto-immune se déclare. Une double prise en charge par un traitement antiviral (ribavirine) et un traitement immuno-modulateur par corticoïdes (prednisone 30 mg/ jour en attaque puis 8mg/jour en traitement de

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

fond) est alors nécessaire mais ne permet pas d'aboutir à une disparition de la réplication virale. Seuls les paramètres biochimiques hépatiques se normalisent.

En janvier 2010, un nouveau traitement est proposé avec interféron et ribavirine. L'indéteçtabilité n'est pas obtenue après 6 mois de traitement. La patiente est considérée comme non-répondeuse.

En 2011, le gastro-entérologue référent de Madame C, fait une demande d'Autorisation Temporaire d'Utilisation nominative pour le bocéprévir.

o Mode de contamination de Mme C.

Madame C. a probablement été infectée par le virus de l'hépatite C lors de la naissance de son troisième enfant en 1978. Elle a, en effet, été transfusée de plusieurs culots globulaires lors de son accouchement. Elle a présenté un ictère post-transfusionnel qui ne fut pas documenté et qui s'est résolu spontanément.

o Clinique : Mme C.

A l'instauration du traitement par inhibiteur de protéase, la patiente présente des signes de cirrhose : de nombreux angiomes stellaires et un foie ferme. Une fibroscopie montre la présence de varices œsophagiennes de stade I, ainsi qu'une gastropathie d'hypertension portale sans gravité. La cirrhose est donc au stade des complications.

o Suivi du traitement de Mme C.

En virologie, un génotypage du virus est réalisé avec le séquençage de la région NS3. Il confirme le résultat du génotypage de 1999 : génotype 1b. Aucune mutation primaire, décrite comme potentiellement associée à une résistance au bocéprévir, n'est retrouvée.

Au vu de la symptomatologie de la patiente et des tentatives de traitement antérieures, la trithérapie est instaurée pour 48 semaines avec un arrêt du bocéprévir prévu à la 36^{ème} semaine (AMM du bocéprévir). A partir du 09 septembre 2011 (JO), Madame C. débute la bithérapie : interféron pégylé alpha 2b + ribavirine pour 4 semaines. Le bocéprévir est ajouté à la fin de cette phase de *lead in*.

A JO, la charge virale de madame C. est de 5.2 log UI/ml. Une virémie est réalisée tous les quinze jours au départ puis tous les mois pour suivre l'efficacité du traitement. Ce n'est qu'au bout de 12 semaines que la charge virale diminue fortement pour devenir détectable mais non quantifiable. La diminution de la charge virale est donc lente. Ceci n'exclut pas que le traitement soit efficace mais diminue la probabilité que celui-ci permette une RVS, synonyme de guérison. La charge virale n'est indétectable qu'à la 20^{ème} semaine.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

A partir de la semaine 20, L'ARN viral redevient détectable mais non quantifiable c'est-à-dire que la charge virale est inférieure à 15 UI/mL mais un signal est toujours détecté en PCR témoignant la persistance d'une faible répllication. Ce résultat est confirmé à la semaine 24 avec une charge virale à 4.75 log UI/ mL. Dans ces circonstances, la probabilité d'observer une réponse virologique soutenue est nulle. Le traitement est donc en échec par échappement virologique. Le traitement par PEGASYS® et VICTRELIS® est arrêté avec une dernière injection d'interféron pégylé à la 28^{ème} semaine. Cependant, la ribavirine est maintenue avec du CORTANCYL® et du DELURSAN® au vu de ses antécédents d'hépatite auto-immune dans le but de contrôler l'évolution de la maladie du foie.

Sur le prélèvement de la semaine 24, un génotype est réalisé avec un séquençage de la région NS3. Le variant qui a émergé présente une mutation T54S. Cette mutation est répertoriée dans les publications comme associée à une résistance au bocéprévir. Il s'agit bien d'un échappement virologique (figure 24).

En ce qui concerne le bilan hépatique, les transaminases restent dans les valeurs normales. Le bilan hépatique se détériore à partir de la semaine 24 signant une reprise de la répllication virale.

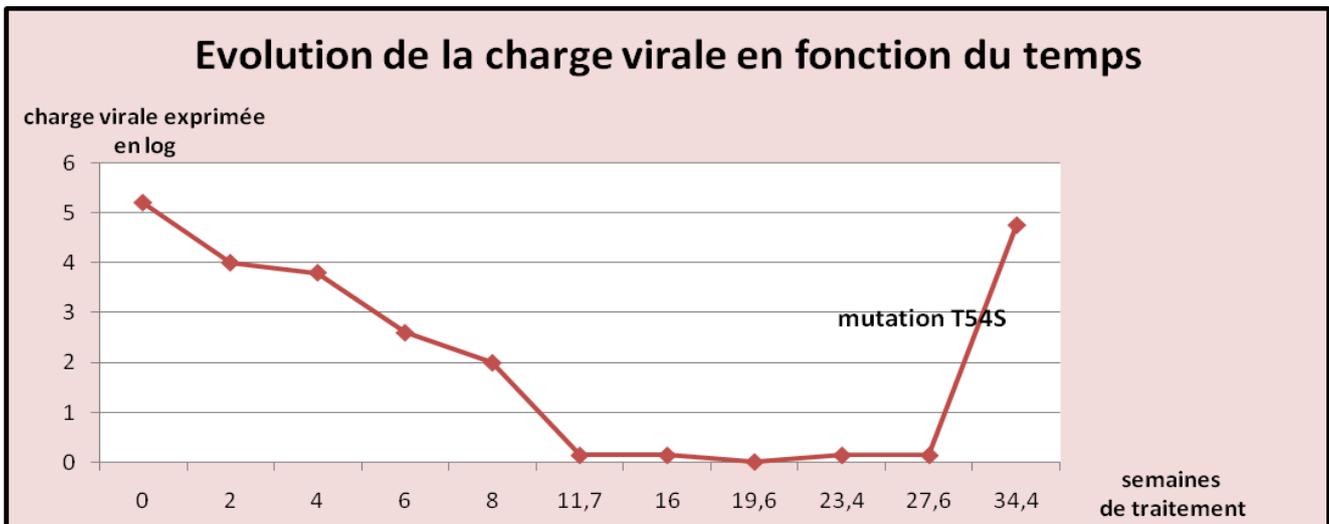


Figure 24 : Représentation graphique de l'évolution de la charge virale de Mme C. en fonction du temps.

En aout 2013, Madame C. n'a pas retenté de traitement par trithérapie. Son dossier serait un bon candidat aux futurs DAA à l'étude actuellement.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

○ Un point sur la tolérance du traitement.

Une mauvaise tolérance hématologique (anémie avec une hémoglobine à 8.4g/dL), des insomnies, une dysgueusie, et des diarrhées sont les principaux effets secondaires décrits par la patiente. Ceux-ci ont nécessité la prescription d'érythropoétine NEORECORMON® (pas de recours à la transfusion), ainsi que du zopiclone pour ses insomnies. A l'arrêt du traitement, ces effets indésirables se sont estompés.

2-1-2- Succès de traitement sous bocéprévir : Mr T.

○ Présentation du cas de Mr T.

Monsieur T. a 57 ans. Il est né le 11 juin 1955 (IMC= 25, léger surpoids). Sa consommation tabagique est élevée (environ 15 paquets-années). Le patient consomme également de l'alcool : 100g d'alcool par jour depuis de nombreuses années. Il diminue cette consommation à 20g par jour lors de la découverte de sa maladie hépatique.

Il n'a pas d'antécédents médicaux particuliers. Ses antécédents chirurgicaux sont minimes avec une intervention sur des varices des membres inférieurs en 1995 et une intervention des sinus pendant sa jeunesse (pas d'années précise)

○ Histoire de la maladie de Mr T.

Le 06/04/2000, le diagnostic d'hépatite C est posé lors d'un bilan à la médecine du travail. Les transaminases sont très élevées, à 4 fois la normale. Le bilan sérologique retrouve un dépistage VHC positif. L'ARN du virus de l'hépatite C est positif : hépatite C active avec un virus de génotype 1b.

Au bilan initial, l'échographie abdominale montre une hypertrophie hépatique. Le score METAVIR est A2F3 à la biopsie hépatique et le Fibroscan à 16,5kPa sont en faveur d'une fibrose significative. En 2001, le patient est traité par interféron pégylé alpha 2b et ribavirine. Il répond à la bithérapie avec ARN indétectable à partir de S12. La CV de contrôle après arrêt du traitement est positive témoignant d'une rechute.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

Un deuxième traitement antiviral par bithérapie est tenté en 2002. La charge virale diminue de plus de 2 log à la 12^{ème} semaine mais l'ARN reste détectable à la 24^{ème} semaine de traitement : réponse partielle. Dans ce cas, le traitement est arrêté à la 24^{ème} semaine.

En résumé, il s'agit d'un patient avec une hépatite C chronique de génotype 1b évoluant vers la cirrhose pour lequel les 2 premières tentatives de traitement standard ont échoué.

○ Mode de contamination de Mr T.

Le seul facteur de risque clairement identifié est une hospitalisation prolongée pour une brûlure corporelle étendue à l'âge de 2 ans (1957). A cette occasion, il a très probablement été transfusé de plusieurs culots globulaires.

○ Clinique : Mr T.

En 2012, monsieur T. présente une hépatite C chronique au stade de cirrhose sans décompensation de sa maladie : pas de signe d'hypertension portale ni d'insuffisance hépatocellulaire. Les examens montrent une cirrhose débutante. Il n'y a pas de carcinome hépatocellulaire.

○ Suivi du traitement de Mr T.

Le génotypage à JO dans la région NS3 confirme le typage 1b, sans mise en évidence de mutation impliquée dans un phénomène de résistance virale.

A partir du 17 juin 2011, une trithérapie est mise en place chez monsieur T. avec de l'interféron pégylé, + ribavirine et du bocéprévir, dans le cadre de l'ATU.

Le traitement aura une durée totale de 48 semaines (répondeur partiel avec échec de traitement antérieur).

A l'instauration du traitement, la charge virale du patient est de 6.8 log, UI/mL. Après 4 semaines de traitement (phase de *lead-in*), la charge virale a diminué de plus de 1 log. A la 4^{ème} semaine, le bocéprévir est ajouté au traitement, la charge virale diminue significativement : 3.1 log à S6. L'ARN devient détectable mais non quantifiable à partir de la 12^{ème} semaine, témoignant de la persistance d'une faible réplication. L'évolution des charges virales confirme que Monsieur T. est d'abord un répondeur partiel à la bithérapie et qu'il a une probabilité d'environ 40 à 50% de succès.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

Le virus devient indétectable à partir de la 16^{ème} semaine de traitement et va le rester jusqu'à la semaine 48 = succès thérapeutique (figure 25). Le contrôle à S24 après l'arrêt du traitement permet de conclure à une RVS, synonyme de guérison.

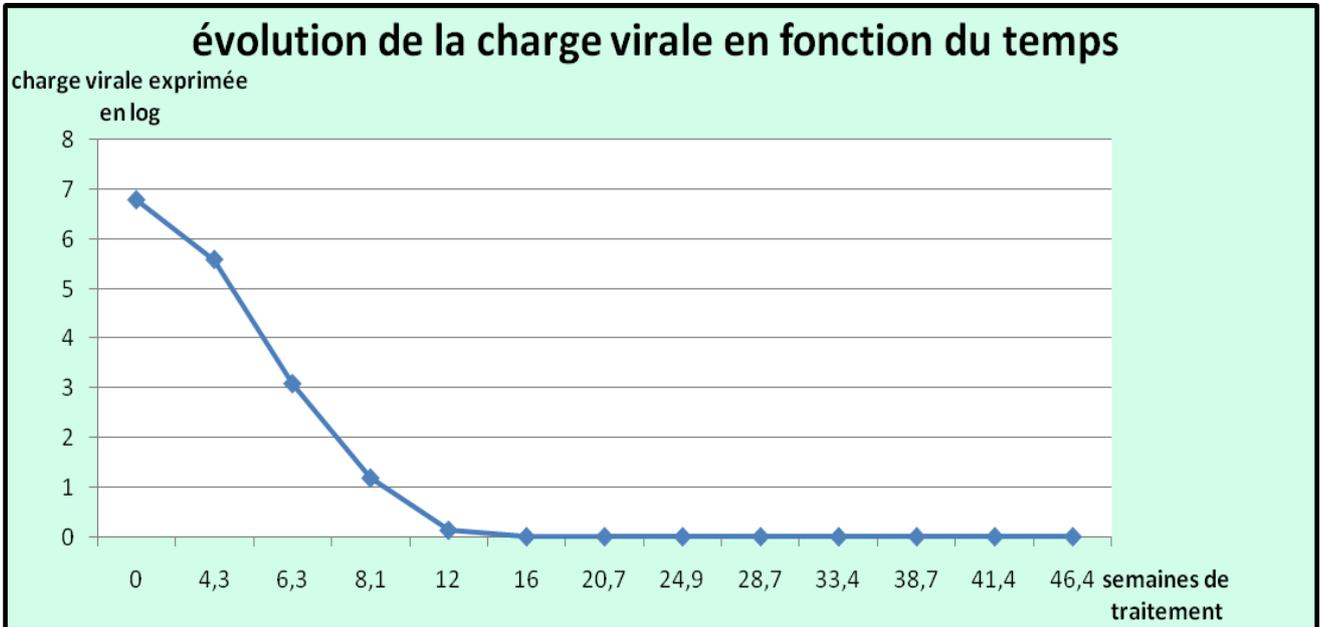


Figure 25 : Evolution de la charge virale de Mr T. en fonction du temps

L'évolution des transaminases suit la réponse au traitement avec une diminution significative à partir de la 16^{ème} semaine.

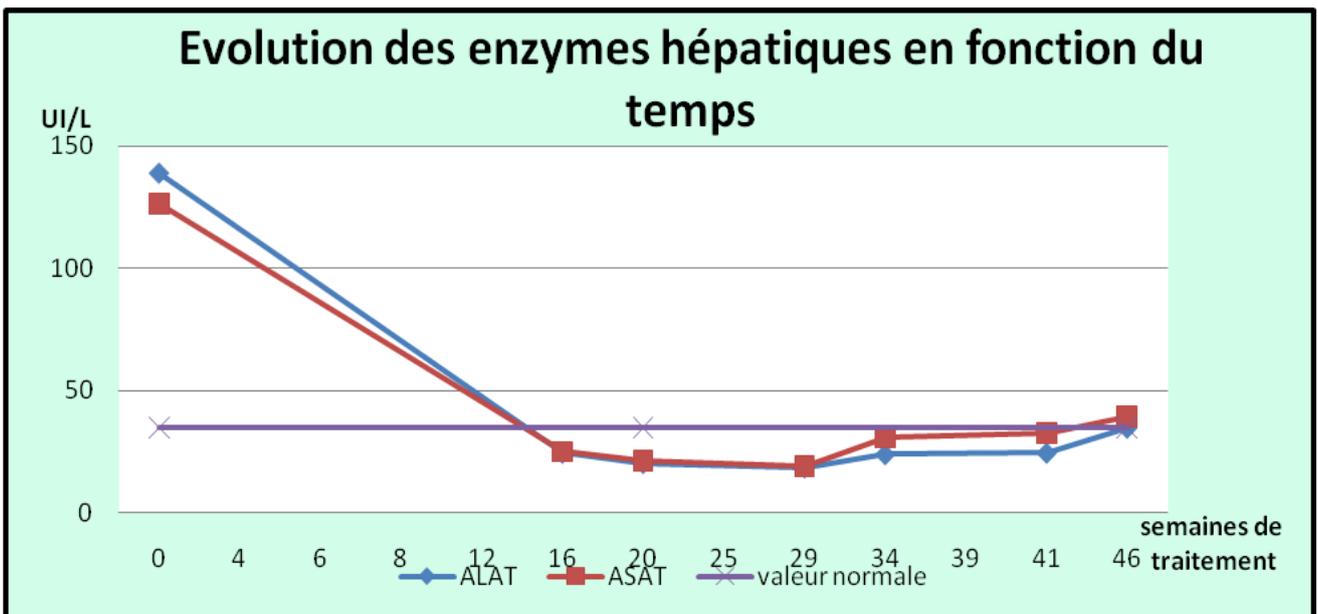


Figure 26 : Evolution des transaminases de Mr T. en fonction du temps.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

A posteriori les résultats 6 mois après l'arrêt du traitement confirme le succès thérapeutique avec une réponse virologique soutenue synonyme de guérison de son hépatite C.

Au 1^{er} aout 2013, Monsieur T. présente toujours une CV VHC indétectable. La RVS est durable.

○ **Un point sur la tolérance du traitement de Mr T.**

Au cours du traitement par interféron pégylé, ribavirine et bocéprévir, le patient a perdu du poids (7 kg) et a présenté une AEG. L'anémie (hémoglobine= 11.2 g/dL) est modérée et bien supportée Des effets indésirables cutanés sont aussi présents, à type de prurit, améliorés par l'utilisation de dermocorticoïdes.

Ainsi, la tolérance à la trithérapie est globalement satisfaisante et les effets indésirables vont pouvoir s'estomper à l'arrêt du traitement.

2-2- le télaprévir

2-2-1-Echec de traitement sous télaprévir : Mr B.

○ **Présentation du cas de Mr B.**

Monsieur B. a 59 ans. Il est né le 03 juillet 1953. Il mesure 1.73 m et pèse 78 kg (IMC=26, surpoids). Il est marié et a un fils d'une dizaine d'année. Il est en arrêt de travail depuis septembre 2011 à cause de son Affection Longue Durée (infection VHC). Il a pour antécédents médicaux un adénome prostatique traité par tamsulosine, un diabète de type II traité par metformine. Il a connu des épisodes répétés de lombosciatiques et de lombocruralgies répétées. Il est allergique aux pénicillines avec une réaction allergique lors de la prise d'amoxicilline+ acide clavulanique. Il est également survenu en décembre 2011, un abcès à staphylocoque doré sur la jambe droite. Ses antécédents chirurgicaux sont un traitement chirurgical d'une hernie inguinale par pose de prothèse de tissu non résorbable au niveau de la zone herniaire.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

○ **Histoire de la maladie de Mr B.**

Monsieur B. est infecté par un virus de l'hépatite C de génotype 1a. Le diagnostic est posé en 1988 lors d'un don du sang. Ce patient est pris en charge au CHU de Nantes à partir de 2011. Les seules informations précédentes répertoriées sont les résultats de 2 PBH avec un score METAVIR en 2002 A2F3 puis et A2F3-4 en 2007.

Il a bénéficié d'une bithérapie avec interféron pégylé (PEGASYS®) et ribavirine en 2001-2002. Ce traitement a permis d'obtenir une charge virale indétectable sous bithérapie, suivi d'une rechute. De 2002 à 2011, une simple surveillance de la fonction hépatique et de la charge virale a été mise en place en attendant l'arrivée de nouveaux traitements.

○ **Mode de contamination de Mr B.**

Il n'y a pas d'indication dans le dossier médical de Monsieur B. sur le mode de contamination de celui-ci avec le VHC. L'origine de l'infection est donc inconnue.

○ **Clinique : Mr B**

A l'instauration du traitement, monsieur B. présente un foie au stade de cirrhose. Le patient présente déjà une thrombopénie ($55000 /\text{mm}^3$) due à un hypersplénisme. Des signes d'hypertension portale existent avec une splénomégalie et des voies de dérivation de la veine porte, la veine ombilicale est également dilatée. Il n'y a pas d'ictère, ni d'ascite.

○ **Suivi du traitement de Mr B.**

Monsieur B. a débuté une trithérapie le 08 novembre 2011. Celle-ci est prévue pour 48 semaines (date de fin le 03 octobre 2012).

4 semaines après le début du traitement, l'efficacité est indiscutable puisqu'il y a une baisse de la CV de 2.3 log/mL (de 6.1 à 3.8log). Cependant, on constate une toxicité hématologique importante avec une thrombopénie majeure entre 20000 et 25000 $/\text{mm}^3$. Une surveillance rapprochée du bilan hématologique est mise en place. Au début du mois de janvier, le taux de plaquettes baisse à 5000 $/\text{mm}^3$ nécessitant une hospitalisation du patient et arrêt de la trithérapie.

Mr B. est alors hospitalisé du 03 janvier au 14 février 2012 pour une pancytopénie nécessitant des transfusions. Le patient sort d'aplasie médullaire le 29 janvier. Lors de l'hospitalisation, l'hypothèse retenue

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

pour expliquer l'origine de la thrombopénie après une biopsie ostéomédullaire est une toxicité médullaire combinée de l'interféron et du télaprévir. Le patient déclare également un épisode d'encéphalopathie hépatique.

A l'arrêt du traitement par trithérapie, la cytolysé hépatique réapparaît avec des transaminases à 4.5 fois la normale 165 UI/L et 177 UI/L associée à la reprise de la multiplication Virale (rechute).

Au 1^{er} août 2013, Mr B. n'a pas retenté de traitement et reste surveillé pour sa pathologie hépatique.

○ Un point sur la tolérance du traitement de Mr B.

En plus de l'aplasie médullaire provoquée par le télaprévir et l'interféron, de nombreux effets secondaires ont été observés. Le patient est asthénique. Il présente un épisode d'encéphalopathie hépatique favorisée par la prise de zolpidem (apparenté aux benzodiazépines, hypnotique favorisant le risque d'encéphalopathie hépatique comme mentionné dans le RCP). Il a également eu une éruption cutanée au niveau du thorax, à type de plaques érythémateuses, mais sans critère de gravité imputée au télaprévir.

2-2-2- Succès de traitement sous télaprévir : Mme BO.

○ Présentation du cas de Mme BO.

Madame BO., 62 ans est mariée, a 2 enfants, et vit à domicile avec son mari. Elle ne fume pas et ne boit de l'alcool qu'occasionnellement. Cette consommation a diminué depuis octobre 2011 lors de la découverte de sa maladie hépatique.

Elle a pour antécédents médicaux une hypertension artérielle essentielle traitée par bêta-bloquant (aténolol à 50 mg par jour), une hémochromatose génétique traitée par saignée. L'étiologie génétique n'est pas prouvée puisque la patiente est hétérozygote pour le gène HFE : N/H63D. Elle a également une endométriose. Elle n'a pas d'allergie connue. Elle n'a pas non plus d'antécédents chirurgicaux.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du téléprévir au sein de la cohorte nantaise

○ **Mode de contamination de Mme BO.**

En 1989 madame BO. a été transfusée de 7 culots globulaires pour une hémorragie de la délivrance en 1989 : origine probable de sa contamination.

○ **Histoire de la maladie et clinique de Mme BO.**

En octobre 2011, lors de l'exploration d'une cytolysé hépatique à 2 fois la normale apparue depuis février 2011, des sérologies virales sont réalisées. Le dépistage sérologique de l'hépatite C est positif. La charge virale VHC est à 6.40.log UI/ml. Comme dans toute découverte d'infection par le VHC, un génotypage est réalisé : génotype 1b.

En décembre 2011, l'échographie hépatique retrouve un foie stéatosique avec des infiltrations nodulaires et une hépatomégalie diffuse. Cet examen est complété par une Ponction de Biopsie Hépatique montrant une inflammation chronique du foie (score METAVIR de A1-2, F3), une fibrose portale et septale et une stéatose marquée (30 à 40%). Il n'y a cependant pas de signe de gravité : pas d'insuffisance hépato-cellulaire, pas d'hypertension portale, pas d'ictère. La stéatose marquée (30-40%), la fibrose évoluée sont des indications à un traitement par trithérapie anti VHC.

○ **Suivi du traitement de Mme BO.**

Patiente naïve de traitement antérieur, fibrose modérée A2-F3 sans cirrhose, une trithérapie est démarrée pour une durée de 48 semaines. Si le virus est indétectable à la 4^{ème} semaine de traitement (facteur de bon pronostic), le traitement sera raccourci à 24 semaines.

La trithérapie est débutée le 27 janvier 2012, JO.

Après 4 semaines de traitement, la charge virale est indétectable avec un maintien de cette indétectabilité à S12 (moment de l'arrêt de l'INCIVO®). Madame BO. présente une situation de Réponse Virologique Rapide étendue et peut donc bénéficier un traitement raccourci à 24 semaines. Les transaminases sont légèrement au dessus des valeurs normales (<35UI/L).

A la fin du mois de juillet, à S24, le traitement par bithérapie (interféron pégylé et ribavirine) est arrêté avec une charge virale toujours indétectable. Les transaminases ont légèrement augmenté à 2 fois les

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

valeurs normales. Il n'y a pas eu d'échappement thérapeutique ni d'effets toxiques graves. Le traitement est donc un succès.

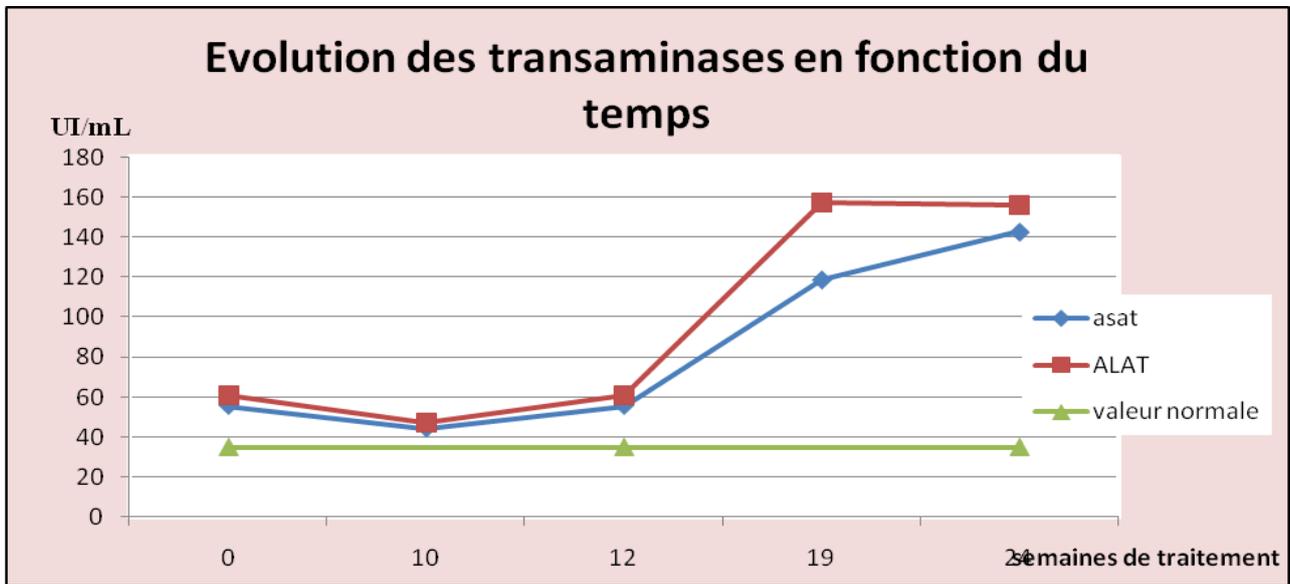


Figure 27 : Représentation graphique de l'évolution des transaminases de Mme B. en fonction du temps

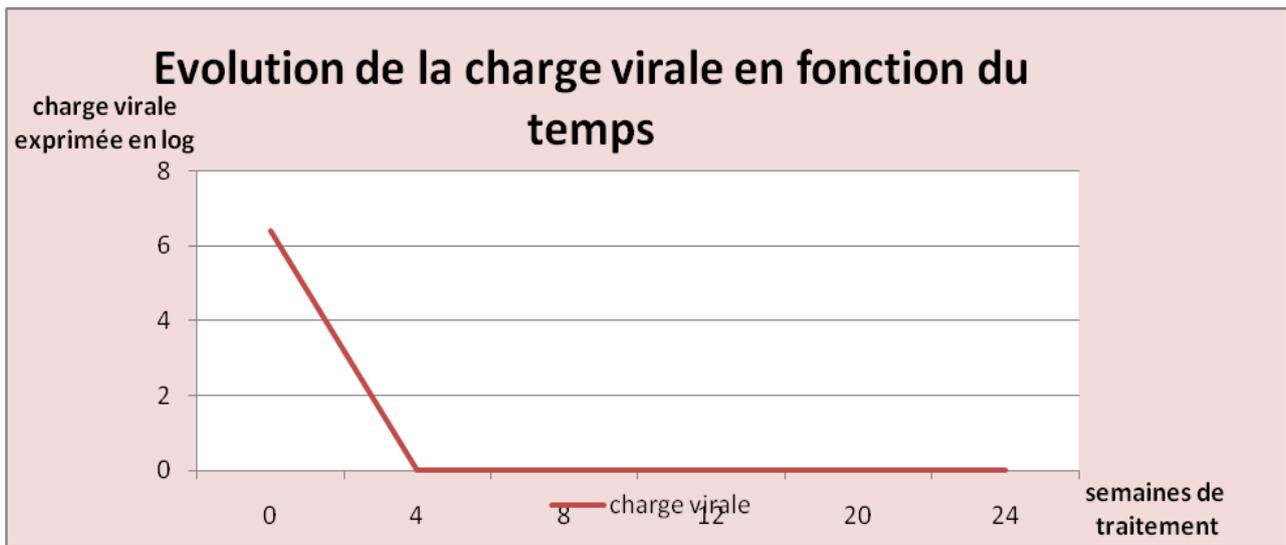


Figure 28 : Représentation graphique de l'évolution de la charge virale de Mme B. en fonction du temps

La vérification des résultats virologique à postériori montre que 6 mois après l'arrêt de la trithérapie la CV VHC de Madame BO. est toujours indétectable ce qui est synonyme de guérison de son hépatite C.

Au 1^{er} aout 2013, Madame BO. a toujours une Charge Virale indétectable, témoignant de la RVS durable.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

○ Un point sur la tolérance du traitement de Mme BO.

La tolérance hématologique est mauvaise. Madame BO. a été hospitalisée deux fois pour transfusions : le 06 avril 2012 pour une transfusion de 3 culots globulaires devant une anémie à 7.3 g/dL et le 16 mai pour 2 culots globulaires avec anémie à 7.6 g/dL. Un traitement par érythropoétine (NEORECORMON®) est mis en place. Les doses de ribavirine sont diminuées (au mois de mai 2011). Un épisode de thrombopénie marque également ces 48 semaines.

Depuis la mise sous trithérapie, la patiente présente une xérose cutanée avec des prurits quotidiens. Ce prurit est généralisé mais plus marqué au niveau anal et vulvaire, avec une lichénification importante. Un traitement par émollient et antihistaminique (DEXERYL® et ATARAX®) et dermocorticoïdes est mis en place et va améliorer cet effet indésirable. L'arrêt de l'INCIVO® permet également de bien améliorer ses lésions cutanées. On constate également une forte asthénie pendant la durée du traitement qui conduit à un arrêt de travail. Il y a enfin un érythème au point d'injection de l'interféron.

3- Discussion

L'hépatite C chronique est un problème majeur de santé publique avec 170 millions de personnes infectées au niveau mondial. Dans les pays du nord, elle constitue la 2ème cause de greffe hépatique sur cirrhose et carcinome hépatocellulaire. Depuis 2 ans, le traitement de l'infection VHC est révolutionné, pour les génotypes 1, grâce à l'utilisation, en plus de la bithérapie standard, des premiers antiviraux à action directe : les inhibiteurs de protéase. Deux molécules ont l'AMM depuis septembre 2011 en association avec interféron pégylé et ribavirine dans le traitement des infections à VHC de génotypes 1: le télaprévir INCIVO® et le bocéprévir VICTRELIS®. Les essais de phase III ont montré un gain global de 30% du taux de guérison avec les 2 nouvelles molécules.

Pour notre travail réalisé dans le laboratoire de virologie, il s'agissait de mettre en place une base de données de suivi virologique de tous les patients pris en charge en hépatologie pour ces nouveaux traitements. Les 2 objectifs principaux étaient d'évaluer l'amélioration globale en termes de réponse virologique et de suivre les arrêts de traitement.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

Ce travail porte sur l'analyse préliminaire, au 1^{er} septembre 2012, des résultats pour les 72 patients ayant initiés une trithérapie par Télaprévir ou Bocéprévir et sur 4 cas cliniques « exemplaires » grâce à une collaboration avec le service d'hépatogastroentérologie.

○ Le suivi virologique

La Charge Virale VHC est le marqueur de la guérison, définie comme une CV indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement (RVS). C'est aussi un bon marqueur prédictif de la réponse aux traitements. Le suivi rapproché de la CV sous traitement est indispensable. Le laboratoire de Virologie utilise des techniques ultrasensibles (seuil 15 UI/ml). Il s'engage à rendre les résultats de CV-VHC rapidement (maximum 10 jours). Ce résultat de la CV-VHC à différents moments du suivi, en particulier dans les premières semaines de S4 à S12, va conditionner la poursuite ou non du traitement et la durée de la trithérapie (40).

La pente de décroissance de la CV-VHC témoigne de l'efficacité de la trithérapie, comme chez Mr T (succès sous bocéprévir). Une diminution rapide de la Charge virale conduit à des chances de succès importantes. L'étude ADVANCE montre une réponse virologique rapide étendue eRVR chez 58% des patients associée majoritairement au succès thérapeutique. L'étude SPRINT-2 a retrouvé un résultat de 47% d'eRVR avec un taux de RVS chez ces patients de 97%. La réponse virologique rapide et étendue permet de prédire dans presque tous les cas la guérison (25, 27).

Mme C. (échec sous bocéprévir) présente une décroissance lente de la CV-VHC. Cela pouvait être attendu au vu de son profil de non réponse à un traitement antérieur par bithérapie. L'association d'une réponse insuffisante à la bithérapie standard et d'une faible barrière génétique des IP est à l'origine de l'échec virologique avec émergence de variants résistants majoritaires.

○ La résistance au traitement

Avec ces nouveaux traitements, la notion de résistance avec l'émergence de virus mutés est un nouveau concept en hépatologie. Les IP sont des molécules avec une faible barrière génétique.

Dans la cohorte nantaise, 11 arrêts de traitements sont dus à un échec virologique (5 pour le télaprévir et 6 pour le bocéprévir). Le séquençage du gène NS3 retrouve à chaque fois une population virale majoritaire avec une ou plusieurs mutations de résistance. Au moment de l'échec virologique Mme C., a une souche mutée T54S. L'émergence de variants résistants est plus fréquente chez les patients non-répondeurs ce qui est son

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

cas. L'action de l'inhibiteur de protéase doit s'accompagner d'une efficacité de l'action immunomodulatrice de l'interféron pégylé et de la ribavirine (25, 26).

Actuellement, l'analyse des résistances en cas d'échecs virologiques n'est réalisée qu'au titre de la recherche dans certains laboratoires. Au CHU de Nantes, le génotype VHC initial est également réalisé sur NS3 permettant, en plus de la détermination du génotype, de posséder une séquence de référence à J0 (40). Après un arrêt de traitement, avec un délai variable selon les patients, la population virale sauvage redevient majoritaire : étude EXTEND (45). En pratique clinique, la recherche des variants résistants, à J0 et lors d'un échec virologique, n'est pas à ce jour systématiquement réalisée. Cependant, l'analyse et la conservation des sérums est souhaitable en prévision de l'arrivée des molécules de 2^{ème} génération (impact des résistances croisées) selon les recommandations de l'AFEF (13).

La présence dans les 11 cas d'échecs virologiques de souches mutées est intéressante. La souche résistante ne peut pas émerger en l'absence de pression thérapeutique. Ainsi, la présence de mutation lors de la réalisation du génotypage à l'échec peut être un indicateur indirect de l'observance. Le traitement est lourd (long et beaucoup de comprimés par jour), les contraintes de pharmacocinétiques nombreuses (repas riche en graisse par exemple) et très souvent mal toléré. L'éducation thérapeutique mise en place au sein du service d'hépatogastro-entérologie participe efficacement à la prise en charge du patient.

○ L'impact de la fibrose

Les 4 patients choisis avaient une fibrose avancée. Le stade de la fibrose est également un facteur prédictif de la réponse à la trithérapie. Dans l'étude ADVANCE (patients naïfs), Le taux de RVS était plus faible chez les patients F3-F4 que chez les patients F0-F2 (62% versus 78%) (27). Les chances de guérison augmentent donc chez les patients n'ayant qu'une fibrose légère ou modérée. Les recommandations actuelles indiquent la trithérapie chez tous les malades naïfs de traitement antérieur, excepté les cirrhoses décompensées. Chez les patients en échec de traitement antérieur ou non- répondeur, la trithérapie est le traitement de référence pour les patients ayant une fibrose sévère F3-F4, et une fibrose au stade F2. Le traitement des patients avec une fibrose minimale est discuté au cas par cas (13).

○ Succès des trithérapies

La trithérapie est une avancée majeure avec de très bons résultats chez les patients infectés par un génotype 1. Les taux moyens de RVS atteignent 70 à 80% avec la trithérapie contre 40 à 50% avec la bithérapie

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

standard. Dans la cohorte nantaise, sur les 72 patients suivis, 55 sont en succès (Charge virale indétectable sous traitement et/ou RVS) au 1^{er} septembre 2012 soit 77%. Ce taux est concordant avec celui obtenu dans les études de phase III.

Les études de phase III ont également montré que l'on peut raccourcir le traitement à 24 semaines (ou 28 pour le bocéprévir) chez les patients avec eRVR. L'étude ADVANCE de phase III rapporte que cette diminution de la durée de traitement peut concerner 2/3 des patients naïfs (34). C'est le cas de Mme BO. (succès sous télaprévir) qui présente une charge virale indétectable à S4 et à S12 autorisant le traitement de 24 semaines.

Les patients qui ont eu une réponse partielle à un traitement préalable sont de bons candidats à ces trithérapies. Chez les patients rechuteurs ou répondeurs partiels, dans les études RESPOND-2 (Bocéprévir) et REALIZE (Télaprévir), les taux moyens de gain de RVS sont de 45% à 49% respectivement. (25,26, 13).

Au sein de la cohorte nantaise, les praticiens ont prescrit autant de bocéprévir que de télaprévir. Cela témoigne de leur volonté d'évaluer les 2 trithérapies sans a priori. Le choix se fait en discutant avec le patient et en présentant les effets indésirables potentiels associés au 2 molécules. A noter que le taux d'échecs sur les 72 premiers patients est comparable aux études de phase III pour ces deux molécules.

○ D'un point de vue de la tolérance

Le télaprévir provoque fréquemment des effets indésirables dermatologiques. C'est le cas de 2 patients étudiés qui présentent des signes cutanés de grade I. Dans l'étude ADVANCE, 56% des patients présentent ce type d'effet indésirable (légère éruption localisée peu grave à type de dermatite eczématiforme) contre 37% dans le bras contrôle de l'étude. Les réactions de grade III (sévère nécessitant l'arrêt du traitement, *DRES syndrom*) sont retrouvés chez 3 % des patients (25), contre 0 cas de réactions cutanées de grade III dans le groupe témoin de l'étude. Les mêmes résultats sont observés dans l'étude REALIZE : 37 et 36% des patients ont des réactions cutanées dans les bras télaprévir contre 19% dans le bras témoin (28). Le mécanisme exact responsable des éruptions induites par le télaprévir n'est pas connu à ce jour et aucun facteur prédictif n'a été identifié.

Si l'arrêt du traitement est nécessaire, il est recommandé que le télaprévir soit arrêté en premier. Si l'éruption cutanée ne s'améliore pas, dans les 7 jours après l'arrêt du télaprévir (ou avant si l'éruption cutanée s'aggrave), la ribavirine doit aussi être arrêtée. La surveillance rapprochée du patient, une information de celui-ci et l'arrêt du traitement dès l'aggravation de réactions cutanées est requis. Le relais avec un dermatologue de ville peut être nécessaire pour la prise en charge de ces symptômes.

Partie III- Mise en application des AMM du bocéprévir et du télaprévir au sein de la cohorte nantaise

Des troubles hématologiques peuvent également être observés : thrombopénie, anémie. Ces effets hématologiques peuvent aller jusqu'à la pancytopénie comme chez Mr B. nécessitant l'arrêt du traitement. Une anémie sévère avec un taux d'hémoglobine <10 g/dl a été observé chez 36% des patients dans les études princeps, contre 16% lors d'une bithérapie standard. Il s'agit d'une majoration de l'anémie hémolytique liée à la ribavirine. (27,28).

Le bocéprévir provoque fréquemment des anémies (cas de Mme C.), une dysgueusie, une irritabilité. Il potentialise l'anémie provoquée par la ribavirine. Une anémie hémolytique <10g/dl est retrouvée chez 50% des malades traités par trithérapie avec VICTRELIS® contre 30% des patients sous bithérapie standard (25, 26). L'utilisation d'érythropoétine est recommandée chez 43% des patients. Cette majoration de l'anémie lors de la trithérapie est due à l'inhibition de la synthèse des globules rouges directement au niveau de la moelle osseuse.

Conclusion

L'étude générale sur la cohorte nantaise de 72 patients au 1^{er} septembre 2012 montrent l'efficacité indéniable de ces nouvelles molécules sur les virus de l'hépatite C de génotype 1 et confortent, dans la « vraie vie », les résultats des études. Malgré un risque d'échec par échappement thérapeutique (apparition de mutation de résistance aux inhibiteurs de protéases) ou à cause d'un effet indésirable grave comme dans les exemples vu précédemment, la trithérapie permet de traiter les hépatites C virales de génotype 1. C'est une véritable révolution en hépatologie.

Le bocéprévir et le télaprévir sont deux molécules ayant obtenu l'AMM en 2011 pour les hépatites virales C de génotype 1. L'intérêt de ces molécules est démontré. Elles ont toutes deux, leurs avantages et leurs inconvénients. Le bocéprévir n'est utilisable qu'après 4 semaines de traitement par bithérapie (phase de *lead-in*) ce qui peut rallonger le traitement et s'il n'y a pas de raccourcissement de traitement 32 à 44 semaines. Le télaprévir présente un risque de réactions cutanées pouvant être graves et nécessiter l'arrêt des traitements. L'avantage est que la trithérapie proprement dite, période la plus à risque des effets secondaires, ne dépasse pas 12 semaines. Actuellement les trithérapies anti VHC, en raison de leur caractère novateur en hépatologie, sont souvent initiées dans le cadre hospitalier. Une trithérapie de 12 semaines suivie de la bithérapie peut permettre un relais plus facile du suivi du patient par les hépatologues de ville. Les précautions d'emplois et les interactions médicamenteuses sont nombreuses : avec les inhibiteurs ou inducteurs des cytochromes 3A4 par exemple. L'observance du patient, l'éducation thérapeutique de celui-ci et son implication dans son traitement sont nécessaires.

Les études actuelles font avancer la recherche vers de nouvelles molécules : les inhibiteurs de protéases de nouvelles générations avec une facilité de prise (moins de comprimés par jour), une meilleure tolérance, moins d'interactions médicamenteuses, et une activité pangénotypique. La recherche progresse également vers d'autres antiviraux d'action directe afin de diminuer l'usage de l'interféron et de la ribavirine.

Mon travail au sein du laboratoire de Virologie et en collaboration avec le service d'hépatogastroentérologie m'a permis de comprendre l'importance des suivis des patients recevant un nouveau traitement en post-AMM. Il est très enrichissant pour un pharmacien d'officine de suivre une cohorte de patients à l'hôpital juste après l'obtention d'une AMM afin de voir l'efficacité et la tolérance des molécules nouvellement arrivées sur le marché.

Bibliographie

1. Desenclos J-C. Épidémiologie de l'hépatite C : Infection par le virus de l'hépatite C. La Revue du praticien. 50(10):1066–70.
2. Trepo C, Merle P, Zoulim Fabien. Hépatites virales B et C. John Libbey eurotext. Thevenin Maud; 2006.
3. Lindenbach BD, Rice CM. Unravelling hepatitis C virus replication from genome to function. Nature. 2005 août; 436(7053):933–8.
4. Maqbool MA. Impact of hepatitis C virus NS5A Genetic variability on liver pathogenesis and viral replication. [Hopital Mondor]: Paris; 2012.
5. Bettinger D. virus de l'hépatite C. CHU de Besançon; 2004.
6. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. Liver Int. 2009 Jan;29 Suppl 1:74–81.
7. 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 Apr;82(4):546–55.
8. CDC DVH - Division of Viral Hepatitis Home Page [Internet]. Disponible sur: <http://www.cdc.gov/hepatitis/index.htm>
9. Hillaire S, Voitot H. La cirrhose. Pathologie et biologie. 47(9):895–902.
10. Morard I, Negro F. Fibrose hépatique : progression et régression. Médecine et hygiène. 61(2422):266–70 ; 2003.
11. INPES. Hépatite C, du dépistage aux traitements: Questions et Réponses à l'usage des patients. Catalogue 1055 de l'INPES, 2007.
12. Lange CM, Zeuzem S. IL28B single nucleotide polymorphisms in the treatment of hepatitis C. J Hepatol. 2011 Sep;55(3):692–701.

13. EASL clinical Practice Guidelines Management of hepatitis C. 2011;55:245–564.
14. AFEF. Prise de position de l'AFEF sur les trithérapies dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite C. 2011. [Internet]. Disponible sur : <http://www.Afef.asso.fr/bibliothèque/recommandations>.
15. Feld J, Hoffnagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *nature*. 2005 Aug 18;436(04082).
16. Pawlotsky J-M, Dahari H, Neumann AU, Hezode C, Germanidis G, Lonjon I, et al. Antiviral action of ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2004 Mar;126(3):703–14.
17. Parker WB. Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus research*. 2005;(107):164–71.
18. Résumé des Caractéristiques du Produit REBETOL. Annexe I.
19. DOROSZ guide pratique des médicaments 2010. 29^{ème} édition. Pages 886.
20. Dianoux L, El Bougrini J, Galisson F, Percherancier Y, Chelbi-Alix MK. Les mécanismes de l'action antivirale des interférons : la voie PML. *Virologie*. 12(1):39–52.
21. Meurs EF. Mécanismes d'action antivirale de l'interféron. *Virologie*. 1997 Jun 13;1(6):481–97.
22. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. Alfa-2a in patients with chronic hepatitis. Peginterferon C. *New England Journal of Medicine* 2000; 343 : 1666-72.
23. DOROSZ guide pratique des médicaments 2010. 29^{ème} édition. Pages 888, 889, 890.
24. Conférence de consensus : traitement de l'hépatite C de février 2008. Paris.
25. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1195–206.
26. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for Previously Treated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 2011 Mar 31;364(13):1207–17.

Bibliographie

27. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2405–16.
28. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for Retreatment of HCV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(25):2417–28.
29. DICTIONNAIRE VIDAL. Monographie VICTRELIS. 2013.
30. DICTIONNAIRE VIDAL. Monographie INCIVO. 2013.
31. Keeffe EB. Future treatment of chronic hepatitis C. *Antivir Ther (Lond)*. 2007;12(7):1015–25.
32. Bogard M, Lefrère JJ, Leroy V, Lunel-Lubiani F, Marcellin P, Thibault V. Livre des résumés de la 16ème journée annuelle du GEMHEP (groupe français d'études moléculaires des hépatites), hépatites B et C. Paris; 2011.
33. boceprevir drug-interactions [Internet]. University of Liverpool. Disponible sur: <http://hep-druginteractions.org/interactions>.
34. Résumé des Caractéristiques du produit de l'INCIVO. Annexe I.
35. telaprevir drugs interactions [Internet]. university of Liverpool. Disponible sur : <http://hep-druginteractions.org/interactions.aspx>
36. Résumé des caractéristiques du VICTRELIS® annexe I.
37. Prise de position sur l'utilisation des inhibiteurs de protéases de 1^{ère} génération chez les patients co-infectés VIH-VHC. [Internet]. Disponible sur: http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2013/20130402-133108-311/src/htm_fullText/fr/Recommandations%20patients%20co-infectees%20VIHVHC.pdf
38. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. *J Hepatol*. 2011 44.
39. Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, Shiffman ML, Berg T, Ferenci P, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior

- treatment response. *Hepatology*. 2011;54(5):1538–46. Jul;55(1):192–206.
40. Besse B, Coste-Burel M, Bourgeois N, Feray C, Imbert-Marcille B-M, André-Garnier E. Genotyping and resistance profile of hepatitis C (HCV) genotypes 1–6 by sequencing the NS3 protease region using a single optimized sensitive method. *Journal of Virological Methods*. 2012 Oct;185(1):94–100.
41. Marc Bourlière, Géraldine Gascou-Tessonnier Asma Khaloun, Actualités sur le traitement de l'hépatite C .[Internet]. Disponible sur :
<http://www.vih.org/20090731/actualites-sur-traitement-l-hepatite-c-5762>
42. Pawlotsky J-M. New Antiviral Agents for Hepatitis C. *F1000 Biol Rep* 2012 Mar 1 2013 4.
43. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide Polymerase Inhibitor Sofosbuvir plus Ribavirin for Hepatitis C. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(1):34–44.
44. Bourlière M. les nouvelles molécules anti-VHC, quand seront-elles disponibles? [Internet]. Disponible sur : <http://hepatoweb.com/congres/chb2008/BOURLIERE.pdf>
45. Zoulim F, Bailly F, Bronowicki JC, De Ledinghen V, Pol S, Picchio G, et al. SVR with Telaprevir, Peginterferon Alfa-2A and Ribavirin in HCV Patients with Well-Characterized Prior Null Response, Partial Response, Viral Breakthrough or Relapse After PR . 2012.

Auteur : Claire LE MENACH

Titre de la thèse :

Mise en application des AMM du télaprévir et du bocéprévir au sein de la cohorte nantaise des patients infectés par le virus de l'hépatite C.

Résumé de la thèse :

L'infection chronique par le virus de l'hépatite C est un problème majeur de santé publique. Les possibilités de traitement se sont étendues depuis 2011 avec l'obtention d'une AMM pour le télaprévir et le bocéprévir. L'association de ces inhibiteurs de protéases à la bithérapie standard apporte un bénéfice réel à l'efficacité du traitement chez les patients infectés par le VHC de génotype 1.

L'objectif de mon travail au sein du laboratoire de Virologie a été de participer au suivi virologique des 72 premiers patients de la cohorte nantaise lors de leurs traitements par trithérapie. 35 patients sont traités par télaprévir et 36 par bocéprévir. Au 1^{er} septembre 2012, les résultats préliminaires montrent des taux de succès de 77% tout traitement confondus. Ces résultats concordent avec les études de phase III.

A partir de 4 cas cliniques « exemplaires », différentes situations ont été approfondies : Deux succès (1 sous télaprévir et 1 sous bocéprévir) et deux échecs (l'un par échappement virologique et l'autre pour une intolérance).

MOT CLES : VIRUS DE L'HEPATITE C, INHIBITEUR DE PROTEASE, TELAPREVIR, BOCEPREVIR, COHORTE NANTAISE.

Jury :

Présidente : Mme Berthe-Marie IMBERT-MARCILLE, PU PH, professeur de virologie

Membres du jury : Mme Elisabeth ANDRE-GARNIER, praticien hospitalier au laboratoire de virologie du CHU de Nantes

Mme Sylvie BERGEAU, pharmacien d'officine

Mme ARCHAMBAUD Isabelle, praticien hospitalier, service d'hépto-gastrologie.