

UNIVERSITE TOULOUSE III - Paul SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2014

THESES 2014 TOU3 2038

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

JULIA Marie

**INFLUENCE DE LA RIBAVIRINEMIE SUR LA REPONSE
AUX TRITHERAPIES ANTIVIRALES CHEZ LES PATIENTS
PORTEURS D'UNE HEPATITE VIRALE C CHRONIQUE**

Le 27 Juin 2014

Directeur de thèse : Mr Le Professeur Laurent ALRIC

JURY

| | |
|------------------------------|----------------------------------|
| Président : | Mr Le Professeur G. HOUIN |
| 1 ^{er} assesseur : | Mr Le Professeur L. ALRIC |
| 2 ^{ème} assesseur : | Mme Le Docteur P. GANDIA |
| 3 ^{ème} assesseur : | Mr Le Professeur C. PASQUIER |
| 4 ^{ème} assesseur : | Mme Le Docteur F. LOURDEL-HENAUT |

REMERCIEMENTS

A Monsieur Le Professeur Georges Houin,

- Professeur des Universités
- Praticien Hospitalier
- Directeur du Laboratoire de Pharmacocinétique et de Toxicologie Clinique

C'est un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury et d'autant plus en tant que Président du jury. Dès les premiers enseignements que vous avez assurés à la faculté, vous m'avez transmis votre passion pour la recherche clinique. Ces enseignements qui m'ont guidés tout au long de mon cursus universitaire, resteront pour moi un agréable souvenir.

A Monsieur Le Professeur Laurent Alric,

- Professeur des universités
- Praticien Hospitalier
- Chef du service de Médecine Interne et Hépatogastroentérologie, CHU Purpan
- Co-directeur de l'équipe « Macrophages et Récepteurs Nucléaires dans l'inflammation et l'infection »

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse et de m'avoir accordé votre confiance pour mener à bien ce projet. Recevez mes sincères remerciements pour votre disponibilité et votre aide. Ce fut un honneur de travailler avec vous, cela m'a permis d'apprendre beaucoup dans le domaine des hépatites. Merci de m'avoir permis de valoriser ce travail en soumettant des résumés à des congrès. J'espère que ce travail est à la hauteur de vos espérances.

A Madame Le Docteur Peggy Gandia,

- Maître de Conférence Universitaire
- Praticien Hospitalier

Merci d'avoir immédiatement accepté, avec enthousiasme, de participer à ce projet. Vos conseils avisés et le temps que vous m'avez accordés ont été précieux. Je retiendrai la passion et le dynamisme avec lesquels vous nous avez transmis vos connaissances.

A Monsieur Le Professeur Christophe Pasquier,

- Professeur des Universités
- Praticien Hospitalier
- Doyen de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury. Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude. Veuillez trouver dans cette thèse le témoignage de ma sympathie et de ma reconnaissance.

A Madame Le Docteur Françoise Lourdel-Hénaut,

- Docteur en Pharmacie
- Pharmacien d'officine

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. La boucle est bouclée. Vous m'avez suivie dès le début lors de mon tout premier stage en officine. Vous m'avez fait partager vos connaissances toujours avec compétence, pédagogie et gentillesse. Je n'oublierai jamais votre pharmacie et son équipe où j'ai beaucoup appris.

A Jessica, Camille, Agathe et Anne-Lise,

Pour être de merveilleuses amies, pour toutes ces belles années passées avec vous et pour toutes celles à venir.

A Clémence,

Ma binôme, pour tous les fous rires partagés. Cinq ans de souvenirs mémorables !

A Emeline,

Pour ton aide et ton soutien tout au long de ce travail.

A Amandine,

Merci pour tous les bons moments passés ensemble et les heures passées à échafauder des plans sur la comète.

A Anaïs,

Pour ton aide et tes conseils précieux. Et aussi pour les nombreux fous rires qui rendent le travail à l'hôpital plus agréable.

A mes parents et mes frères, Olivier et Sébastien,

Merci de m'avoir soutenue dès le début et d'avoir toujours cru en moi.

Merci également à toute ma famille, oncles, tantes, cousins et cousines.

Table des matières

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 11 |
| PARTIE I : Le virus de l'hépatite C | 13 |
| I. Le virus de l'hépatite C..... | 13 |
| 1) Origine..... | 13 |
| 2) Structure virale | 13 |
| 3) Génome viral | 14 |
| II. Cycle de réplication virale (Figure 2)..... | 15 |
| 1) Attachement et entrée | 15 |
| 2) Traduction de l'ARN viral..... | 16 |
| 3) Production des protéines virales | 16 |
| 4) Réplication virale | 18 |
| 5) Assemblage et libération | 18 |
| III. Modes de transmission | 20 |
| IV. Epidémiologie | 20 |
| V. Génotypes | 21 |
| 1) Définition | 21 |
| 2) Origine..... | 21 |
| 3) Distribution géographique | 22 |
| 4) Génotype et mode de transmission..... | 22 |
| 5) Détermination du génotype | 23 |
| PARTIE II : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C..... | 24 |
| I. Diagnostic | 24 |
| II. Histoire naturelle | 24 |
| 1) Guérison spontanée | 24 |
| 2) Hépatite fulminante | 24 |
| 3) Hépatite chronique | 25 |
| III. Complications | 26 |
| 1) Cirrhose..... | 26 |
| 2) Carcinome hépatocellulaire..... | 27 |
| 3) Complications extra-hépatiques | 29 |
| PARTIE III : Prise en charge..... | 30 |
| I. Genèse des traitements antiviraux..... | 30 |

| | |
|---|----|
| II. Objectifs du traitement | 32 |
| III. Traitements antiviraux..... | 33 |
| 1) Ribavirine | 33 |
| 2) Interféron..... | 37 |
| 3) Agents antiviraux directs | 42 |
| IV. Marqueurs de réponse au traitement antiviral | 47 |
| 1) Génotype viral | 47 |
| 2) Charge virale | 48 |
| 3) Polymorphisme de l'interleukine 28B | 48 |
| 4) Posologie de la ribavirine | 50 |
| 5) Autres facteurs | 50 |
| Partie IV : Influence de la ribavirinémie sur la réponse aux trithérapies antivirales chez les patients porteurs d'une hépatite virale C chronique | 51 |
| I. Introduction | 51 |
| II. Matériels et méthodes..... | 52 |
| 1) Méthodologie..... | 52 |
| 2) Critère de jugement..... | 52 |
| 3) Population de l'étude..... | 52 |
| 4) Données recueillies | 53 |
| 5) Paramètres étudiés | 55 |
| 6) Analyse statistique | 57 |
| III. Résultats | 57 |
| 1) Description de la population étudiée | 57 |
| 2) Réponses virologiques (Tableau 3)..... | 64 |
| 3) Tolérance (Tableaux 4 et 5) | 68 |
| 4) Etude de l'influence de la ribavirinémie | 69 |
| 5) Lien entre le taux d'hémoglobine et la RVS | 73 |
| 6) Lien entre la ribavirinémie et la clairance de la créatinine | 74 |
| 7) Lien entre la valeur du Fibroscan® et la réponse virologique | 76 |
| DISCUSSION | 78 |
| CONCLUSION..... | 86 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 87 |

ABREVIATIONS

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

ARN : Acide ribonucléique

GTP : Guanosine tri-phosphate

IL : Interleukine

PCR : Polymerase Chain Reaction

ALAT : Alanine aminotransférase

ASAT : Aspartate aminotransférase

PBH : Ponction biopsie hépatique

CHC : Carcinome hépatocellulaire

AFP : α -fœtoprotéine

VHB : Virus de l'hépatite B

AMM : Autorisation de mise sur le marché

RVS : Réponse virologique soutenue

NR : Réponse nulle

RP : Réponse partielle

RR : Répondeur rechuteur

RVR : Réponse virologique rapide

ADN : Acide désoxyribonucléique

ASC : Aire sous la courbe

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite C (VHC), d'abord identifié en 1989 sous le nom de virus non-A non-B, peut être responsable d'une inflammation hépatique qui dure plus de 6 mois. On parle alors d'hépatite virale C chronique. (1)

50 à 80% des infections par le VHC sont le résultat d'une contamination par voie intraveineuse, notamment lors de l'injection de drogues. D'autres modes de transmission tels que les relations sexuelles traumatiques, la contamination materno-fœtale, le partage d'objets contondants, les tatouages, les piercings, les soins dentaires et l'exposition professionnelle sont possibles mais moins fréquents. (2) Pour 20% des patients porteurs du VHC le mode de contamination reste inconnu puisqu'aucun facteur de risque n'est identifié. (3)

Avant les années 1990, l'incidence des infections par le VHC est à son maximum. En effet, l'absence de tests de dépistage ne permet pas de diagnostiquer l'infection. Dès que les tests sérologiques ont été mis au point, un dépistage systématique lors des dons de sang a été mis en place. C'est ainsi que dix ans plus tard, l'incidence de l'hépatite virale C tendait à diminuer. Depuis 2003, le taux d'infections semble même se stabiliser. (4)

Actuellement, l'infection par le VHC est considérée comme un problème de santé publique car elle concerne 170 millions de personnes dans le monde. (5)

Une hépatite virale C chronique est une pathologie dont la prise en charge médicale est primordiale. Des traitements médicamenteux permettent d'éradiquer le virus et de retarder, voire de permettre la régression des complications associées à l'hépatite telles que la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire.

Ces traitements ont beaucoup évolué au cours des dernières années : interféron en monothérapie, puis bithérapie (ribavirine et interféron), et trithérapie (ribavirine, interféron et un agent antiviral direct).

Dans chacune de ces stratégies thérapeutiques, y compris les plus récentes, la ribavirine est utilisée. Son efficacité dans le traitement de l'hépatite C a été prouvée

par l'intermédiaire de nombreuses études cliniques. Mais malgré cela, la ribavirine présente pour inconvénient majeur d'induire des anémies hémolytiques. Cet effet indésirable nécessite souvent de réaliser des adaptations posologiques et peut parfois conduire à une interruption de traitement.

La ribavirine présente un index thérapeutique faible et une forte variabilité inter-individuelle. De plus, la corrélation entre ses concentrations plasmatiques et la dose journalière est faible et la relation exposition-effet est importante. (6) Ces caractéristiques permettent de comprendre que l'obtention d'une posologie optimale est un enjeu important dans le traitement de l'hépatite C chronique. Afin d'obtenir cette posologie optimale, qui garantit un effet thérapeutique maximum et des effets indésirables minimums, la ribavirine peut faire l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique. Ce suivi qui consiste à doser les concentrations plasmatiques de ribavirine permet ainsi d'adapter la posologie de la ribavirine à chaque patient.

Aussi, dans l'objectif d'évaluer l'impact du taux sanguin de ribavirine sur la réponse aux trithérapies antivirales, nous avons mené une étude prospective sur 66 patients au sein du service de Médecine Interne – Pôle Digestif de l'hôpital Purpan à Toulouse.

Dans un premier temps, nous allons présenter le virus de l'hépatite C, de sa structure aux mécanismes responsables de sa réplication virale. Nous développerons dans une deuxième partie l'histoire naturelle liée à une infection chronique par le VHC ainsi que les complications associées. Puis nous nous intéresserons à l'évolution des traitements ayant conduit à l'introduction de la trithérapie antivirale. Enfin, nous présenterons les résultats d'une étude réalisée au CHU de Toulouse. L'objectif de cette dernière était d'évaluer l'influence de la ribavirinémie sur la réponse virologique chez des patients ayant reçu une trithérapie antivirale par bocéprévir ou télaprévir.

PARTIE I : Le virus de l'hépatite C

I. Le virus de l'hépatite C

1) Origine

Le VHC a été découvert en 1989 aux Etats-Unis grâce à des méthodes de biologie moléculaire par Choo *et al.* (2) (7) Ce virus appartient à la famille des *Flaviviridae* et au genre *Hepacivirus* dont il est actuellement le seul membre connu. Actuellement, la famille des *Flaviviridae* contient divers virus, notamment le virus de la dengue, le virus de la fièvre jaune, le virus de la diarrhée virale bovine, etc. (8) (9)

2) Structure virale

Le VHC est un petit virus à ARN dont les particules virales matures mesurent entre 55 et 65 nm de diamètre. Ce virus est constitué de trois parties : le génome viral qui est contenu dans une nucléocapside, qui elle-même est entourée par une enveloppe externe.

Le génome viral correspond à de l'ARN simple brin de polarité positive.

La nucléocapside semble être icosaédrique et résulte de la polymérisation d'une protéine particulière produite par le virus, appelée protéine Core.

L'enveloppe extérieure du virus est composée de lipides membranaires et de deux glycoprotéines d'enveloppe, E1 et E2. Ces glycoprotéines sont des composés indispensables au virus puisqu'elles assurent son entrée dans les cellules hôtes. (9) (10)

3) Génome viral

Le génome du VHC est constitué par de l'ARN linéaire simple brin de polarité positive et peut se décomposer en trois parties bien distinctes.

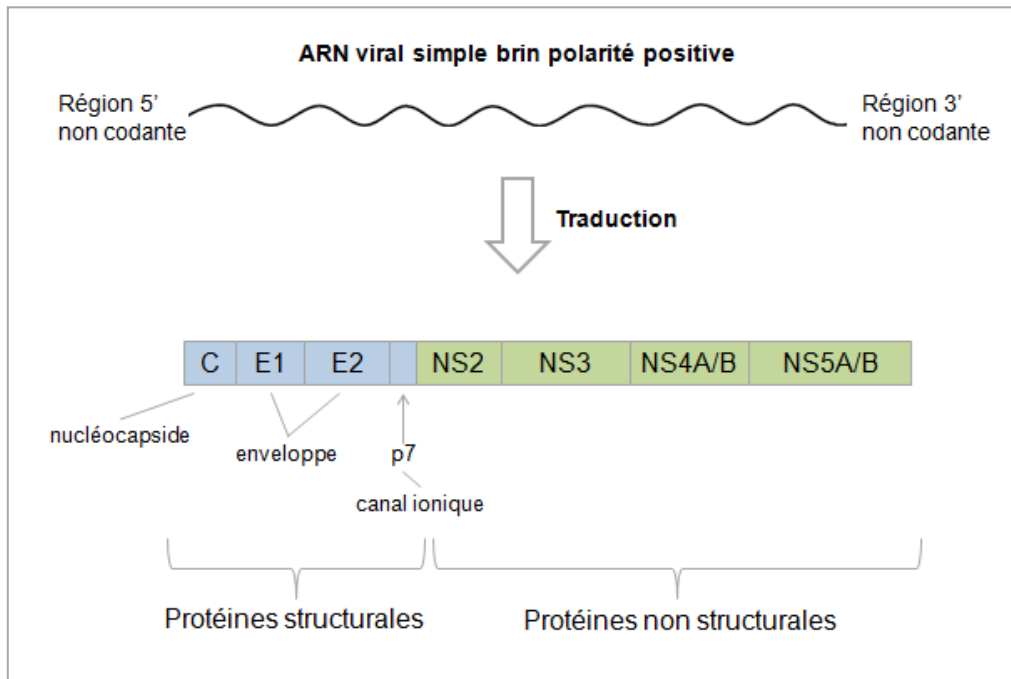


Figure 1 : Structure du génome du virus de l'hépatite C (17)

A chaque extrémité du génome, une partie non codante joue un rôle majeur dans l'initiation de la réplication du virus et dans l'étape de synthèse des protéines virales. La région 3' non codante a pour particularité d'être courte, tandis que la région 5' non codante est plus longue. En effet, cette dernière correspond aux premiers nucléotides du génome qui codent pour la nucléocapside et elle possède également le site interne d'entrée du ribosome (IRES) qui conditionne l'étape de traduction de l'ARN viral.

La région centrale correspond à un large cadre de lecture ouvert unique qui est une région qui code pour une polyprotéine unique d'environ 3000 acides aminés. Suite au clivage de cette polyprotéine, une dizaine de protéines virales sont produites : des protéines structurales (protéine Core, protéines d'enveloppe E1, E2 et p7) et des protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B). (2) (10) (11)

II. Cycle de réplication virale (Figure 2)

Les cellules hôtes du VHC sont principalement des hépatocytes. Le cycle de ce virus se déroule en plusieurs étapes au niveau cytoplasmique, et est représenté sur la figure 2 ci-dessous. (3)

1) Attachement et entrée

L'attachement et l'entrée du virus dans les cellules hôtes correspondent à la première étape du cycle de réplication virale. Cette étape nécessite l'intervention de deux catégories de molécules. D'une part des protéines structurales, en particulier les glycoprotéines E1 et E2, qui participent à l'attachement et à l'entrée du virus dans les hépatocytes. D'autre part, des récepteurs localisés à la surface des hépatocytes qui sont essentiels à la réalisation de cette phase. (12) En effet, afin de permettre l'entrée du virus dans le cytoplasme des hépatocytes, le VHC a tout d'abord besoin d'être reconnu et de se lier à des récepteurs situés à la surface des cellules cibles. Une interaction a donc lieu entre les protéines de surface du virus (E1 et E2) et des récepteurs de surface hépatocytaires.

Plusieurs récepteurs ont pu être identifiés :

Les glycosaminoglycanes semblent être le site initial pour la liaison du virus aux cellules hôtes. Suite à l'interaction du virus avec ces molécules, le virus se lierait à d'autres récepteurs qui seraient responsables de l'entrée du virus dans les cellules. (13)

CD81 est un récepteur de la superfamille des tétraspanines. Sa structure comporte deux boucles extracellulaires, une grande et une petite. Apparemment, la grande boucle joue un rôle dans la liaison du virus à la glycoprotéine de surface E2. (14)

Claudine-1 aurait un rôle tardif dans l'étape d'entrée du virus dans les hépatocytes. (15)

Une fois lié aux récepteurs de surface des hépatocytes, la fusion entre la membrane virale et la membrane cellulaire permet la formation d'une vacuole d'endocytose. C'est par l'intermédiaire de cette vacuole que la nucléocapside virale est libérée dans

le cytoplasme des hépatocytes. (16) (17) Suite à son entrée au sein des cellules hôtes, le génome viral est relâché dans le cytoplasme. (3)

2) Traduction de l'ARN viral

Les brins d'ARN du VHC qui ont été libérés dans le cytoplasme des hépatocytes servent d'ARN_m pour la synthèse de la polyprotéine virale. (18) La traduction de l'ARN viral est initiée par l'intermédiaire de la sous-unité 40S du ribosome avec le site IRES, situé sur la région 5' non codante de l'ARN viral. Une fois cette sous-unité 40S liée au site IRES, l'ensemble se lie à un facteur d'initiation eIF3 afin de former un complexe. Par la suite, ce complexe se lie à un complexe tertiaire formé par un autre facteur d'initiation eIF2, de l'ARN_t initiateur et de la guanosine triphosphate pour constituer une particule 48S. Une première hydrolyse du GTP permet la libération de l'ARN_t et la dissociation de eIF2 du complexe. Une deuxième hydrolyse réalisée par l'intermédiaire du facteur d'initiation eIF5B permet à la sous-unité 60S du ribosome de se lier au complexe. L'ensemble aboutit donc à la formation du ribosome 80S fonctionnel capable d'initier la synthèse de la polyprotéine virale. (19) (20) (21)

3) Production des protéines virales

Une fois que la polyprotéine virale est produite, elle est dirigée vers la membrane du réticulum endoplasmique où des enzymes virales et cellulaires se chargent de former, par clivage, les diverses protéines virales. Les enzymes qui assurent ces modifications post-traductionnelles sont des peptidases. (9) (10) (18) Au moins deux peptidases cellulaires sont nécessaires pour participer à la formation des protéines structurales. Deux peptidases virales servent à constituer les protéines non structurales NS2 et NS3/4A. (18)

Les modifications post-traductionnelles permettent la formation d'une dizaine de protéines :

La protéine Core est une protéine structurale qui constitue la nucléocapside virale. Elle provient de la région N-terminale de la polyprotéine. C'est une protéine

multifonctionnelle qui joue notamment un rôle essentiel dans la réplication virale, la maturation et la formation des virions. (22) (23)

Les protéines d'enveloppe, E1 et E2, sont des protéines glycosylées localisées à la surface du virus. Elles ont un rôle très important dans l'étape d'entrée du virus dans les hépatocytes et au cours de la fusion des membranes cellulaire et virale. En effet, il semble que ce soit E2 qui initie la liaison du virus aux cellules hôtes en interagissant avec divers éléments du complexe récepteur. (24) (25)

La protéine p7 est une petite protéine structurale de 63 acides aminés. Elle est essentielle à la production des virions. Elle appartiendrait à la famille des viroporines qui sont des protéines ayant pour fonction d'améliorer la perméabilité membranaire. (26)

La protéine NS2 est une protéine transmembranaire essentielle pour permettre la fin du cycle viral, à la fois *in vivo* et *in vitro*. (27)

Le complexe NS3/4A est indispensable à la réplication du VHC. NS3 possède une activité protéase et hélicase. NS4A est un cofacteur essentiel à l'activité de NS3. Ces deux protéines sont liées de manière non covalente et interagissent avec la protéine NS5A. (17) (28)

La protéine NS4B est une protéine membranaire à l'origine d'un compartiment membranaire au sein duquel a lieu la réplication virale. (17)

La protéine NS5A semble intervenir au cours de la réplication virale, mais les fonctions qui lui sont associées restent encore mal connues. Plusieurs protéines pourraient interagir avec NS5A, ce qui serait à l'origine de la formation d'un complexe de réplication virale ou de régulation de la réplication virale. (17) (29) C'est aussi la protéine à l'origine de la résistance à l'interféron- α . En effet, elle interagit avec une protéine kinase induisant ainsi la production d'IL-8 dont les effets pro-inflammatoires inhibent les effets antiviraux de l'interféron- α . (28)

La protéine NS5B est l'ARN polymérase ARN dépendante (NS5B RdRp) essentielle au cycle de réplication du virus. (28)

4) Réplication virale

Cette phase de réplication est assurée par l'ARN polymérase ARN dépendante. Le mécanisme précis de cette phase est peu connu. Il semble que les brins d'ARN viral de polarité positive qui sont libérés dans le cytoplasme des hépatocytes servent de matrice pour former des brins d'ARN de polarité négative. Ces derniers servent eux-mêmes d'intermédiaires obligatoires pour constituer d'autres brins d'ARN de polarité positive. Ces brins d'ARN de polarité positive ainsi constitués seront encapsidés et formeront de nouveaux virions. (17) (30)

5) Assemblage et libération

L'assemblage et la libération sont deux étapes qui semblent se dérouler dans le réticulum endoplasmique et dans l'appareil de Golgi puisque des protéines structurales ont été observées à ces deux emplacements. La formation des particules virales matures pourrait être obtenue par l'interaction de la protéine Core avec l'ARN génomique du virus mais ces étapes restent encore mal connues. En effet, il n'existe que très peu de modèles d'études appropriés. (31) (32) (33)

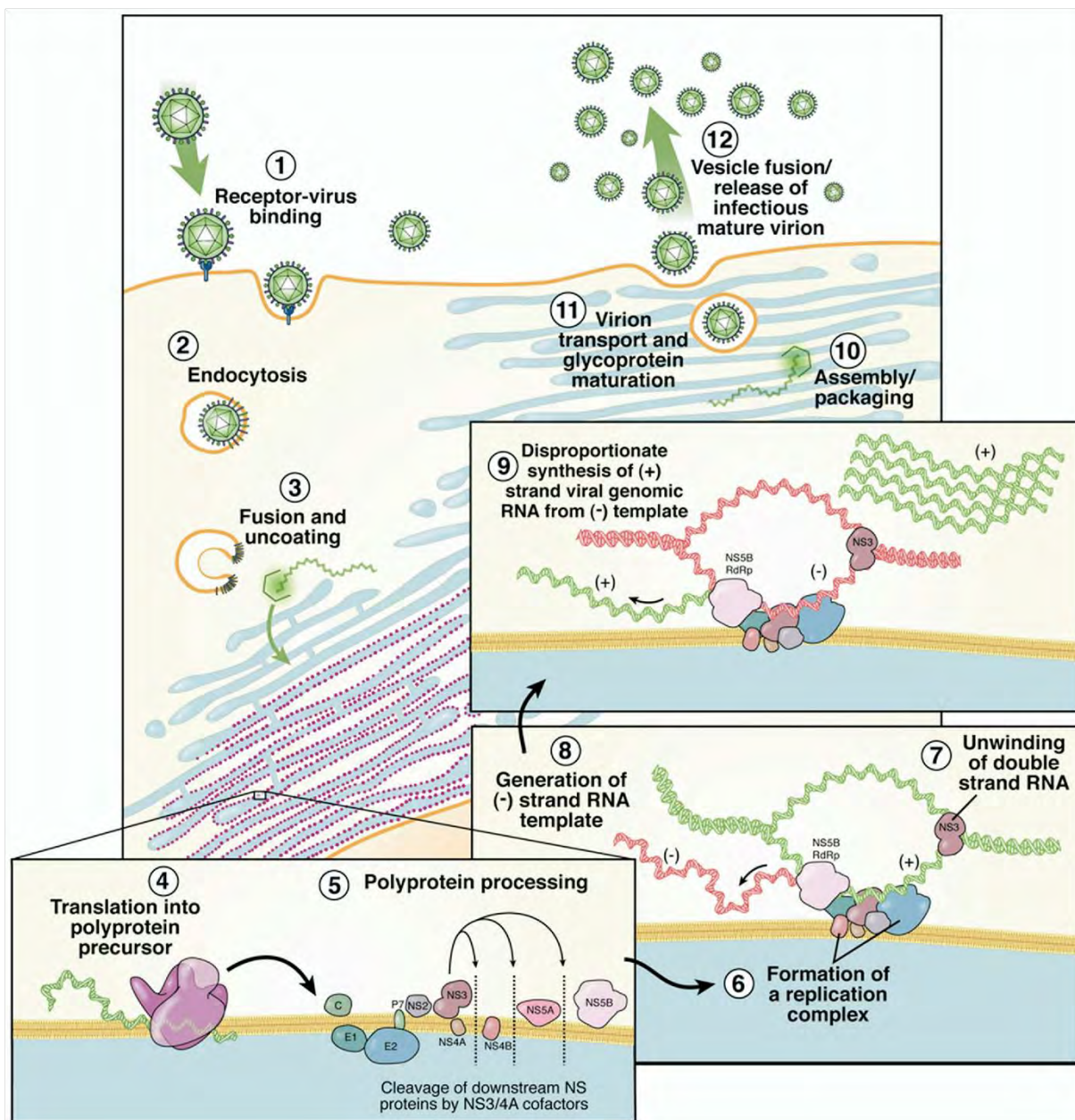


Figure 2 : Cycle de répliation du virus de l'hépatite C

Reprinted from *Gastroenterology*, vol. 132, Jean-Michel Pawlotsky, Stéphane Chevaliez, John G. McHutchison, *The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies*, page 1982, Copyright (2013), with permission from Elsevier.

III. Modes de transmission

Avant les années 1990, la majorité des infections par le VHC ont fait suite à des transfusions de sang ou de produits dérivés du sang. Dès que les tests sérologiques ont été disponibles, il a été mis en place un dépistage systématique de l'ARN du VHC ainsi que des anticorps anti-VHC chez tous les donneurs de sang. Cette pratique a rendu le risque transfusionnel extrêmement faible de nos jours. (2) (34)

Actuellement, le mode de transmission le plus fréquemment rencontré est la contamination par voie intraveineuse, notamment lors de l'injection de drogues. En France, 50 à 80% des toxicomanes sont porteurs du VHC. (2)

La contamination nosocomiale est aussi possible. (35) En effet, ce risque a été mis en évidence suite à la découverte de la transmission du VHC après la réalisation d'endoscopies avec biopsies chez deux patients dont les examens ont eu lieu après celui d'un patient porteur du virus. De la même manière, le VHC a été transmis lors du partage de stylos auto-piqueurs visant à contrôler la glycémie capillaire. (2)

D'autres modes de transmission tels que les relations sexuelles traumatiques, la contamination materno-fœtale, le partage d'objets contondants, les tatouages, les piercings, les soins dentaires et l'exposition professionnelle sont possibles mais moins fréquents. (2)

Il faut tout de même noter que pour 20% des patients porteurs du VHC le mode de contamination reste inconnu puisqu'aucun facteur de risque n'a été identifié. (3)

IV. Epidémiologie

L'infection par le VHC concerne 3% de la population mondiale, soit environ 170 millions de personnes. De ce fait, l'infection par ce virus est considérée comme un problème majeur de santé publique. (34) (5)

En France, approximativement 0,4% de la population est touchée par ce virus. Aux Etats-Unis, c'est 1,8% de la population qui est infectée. (2)

Le VHC est responsable de la majorité des cirrhoses et des carcinomes hépatocellulaires. C'est aussi la première cause de transplantation hépatique en Europe et aux Etats-Unis. (36) (37)

V. Génotypes

1) Définition

Le VHC présente de nombreux variants phylogénétiques formant des génotypes. (38) Plus de 6 génotypes ont été identifiés. Associés à chaque génotype, il existe plus d'une centaine de sous-types qui sont indiqués par une lettre minuscule. Ainsi, un virus de génotype 1a correspond à un virus de type 1 et de sous-type a. Le terme génotype regroupe l'ensemble de ces types et sous-types. (39)

2) Origine

Le VHC possède une très forte capacité de production virale. En effet, la production moyenne des virions est de l'ordre de 10^{12} par jour pendant l'infection. Cette capacité de production virale, la grande taille des populations virales et un taux élevé de mutations pendant la réplication virale sont trois éléments qui expliquent l'existence des génotypes. En effet, l'ARN polymérase ARN dépendante commet un taux d'erreur assez élevé lors du cycle de réplication virale : de l'ordre de 10^{-4} à 10^{-5} par nucléotide copié. Comme cette enzyme ne possède pas d'activité 3'-5' exonucléase correctrice, les erreurs qui sont créées pendant la réplication virale ne peuvent pas être corrigées. De ce fait, les substitutions s'accumulent sur le génome viral à chaque cycle de réplication virale. Certaines substitutions correspondent à des mutations létales, qui ne produisent pas de virions infectieux, et d'autres à des mutations non létales capables de s'accumuler au cours des cycles de réplication du virus. Ces dernières sont donc transmises aux nouveaux virions produits, et sont responsables de l'apparition de nouveaux génotypes. (39)

Les génotypes 1, 2 et 3 sont tout particulièrement retrouvés en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord. Les sous-types 1a et 1b sont responsables de 60 à 65% des infections en France. Le génotype 3a est à l'origine de 20% des infections en France.

Le génotype 4 est retrouvé essentiellement en Egypte, en Afrique centrale et au Moyen-Orient. Le génotype 5 est quant à lui distribué presque exclusivement en Afrique du Sud. Le génotype 6 se retrouve surtout à Hong Kong, au Vietnam et à Macau. (38) (39) (40) (41) (42)

3) Distribution géographique

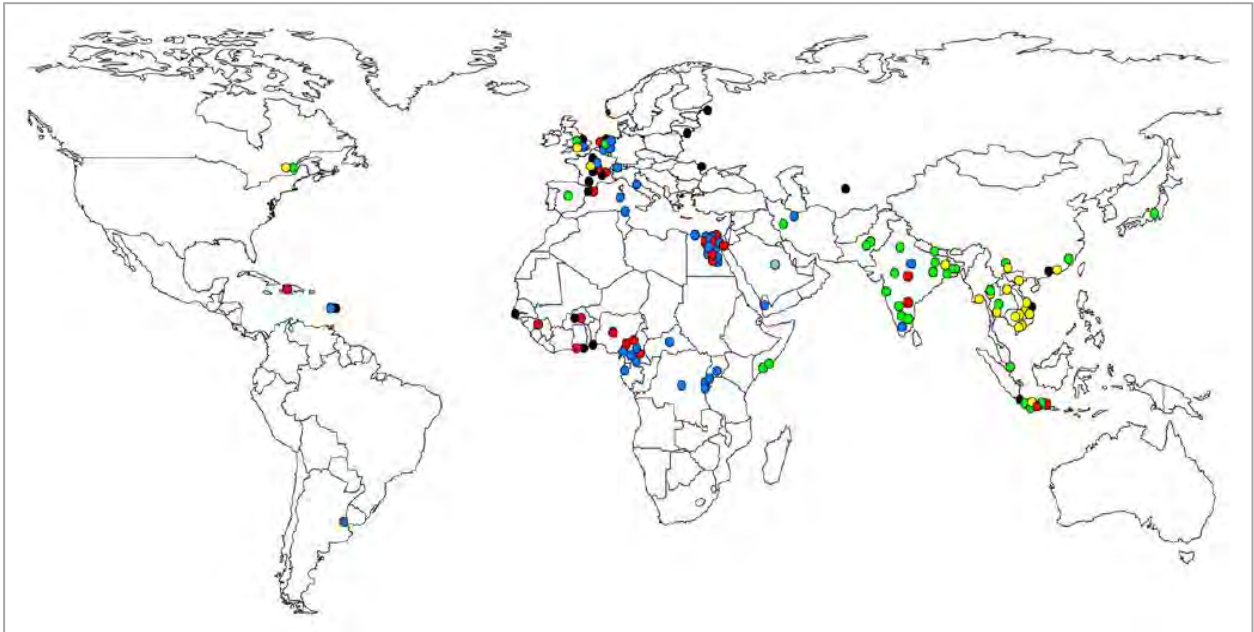


Figure 3 : Distribution géographique des génotypes du virus de l'hépatite C

Rouge : génotype 1, noir : génotype 2, vert : génotype 3, bleu : génotype 4, jaune : génotype 6.

Reprinted from International Journal for Parasitology, Vol. 37, Olivier G. Pybus, Peter V. Markov, Anna Wu, Andrew J. Tatem, Investigating the endemic transmission of hepatitis C virus, page 843, Copyright (2013), with permission from Elsevier.

L'ensemble des génotypes du virus de l'hépatite C a une distribution géographique particulière qui est aujourd'hui bien connue. Cette répartition reflète l'histoire et l'évolution génétique du virus.

4) Génotype et mode de transmission

Une corrélation entre le génotype et le mode de transmission du virus a été établie pour certains génotypes.

Le génotype 1b a été plus fréquemment transmis lors de transfusions de sang ou de produits dérivés du sang dans les années 1980.

Les génotypes 1a et 3a sont plus fréquemment identifiés lors d'une contamination faisant suite à des injections de drogues par voie intraveineuse. (38) (39)

5) Détermination du génotype

La détermination du génotype viral repose sur l'identification de séquences génomiques spécifiques par des techniques moléculaires (génotypage) ou par la recherche d'anticorps anti-VHC spécifiques du génotype par la méthode ELISA (sérotypage, méthode immuno-enzymatique). (39)

Actuellement, la recherche du génotype viral est une partie intégrante de la prise en charge des patients. En effet, le génotype peut conditionner la mise en place d'un traitement antiviral, la durée de celui-ci ainsi que la réponse virologique.

PARTIE II : Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C

I. Diagnostic

Le diagnostic de l'infection par le VHC ne repose pas sur des signes cliniques spécifiques. Deux dépistages VHC différents réalisés sur des prélèvements sanguins permettent de confirmer une immunité contre le virus de l'hépatite C. (36)

La sérologie : elle permet de détecter la présence d'anticorps anti-VHC. Lorsque la sérologie est positive, cela signifie soit que le patient est porteur du VHC, soit qu'il a été infecté par le virus et qu'il est guéri. La recherche des anticorps se fait par la technique ELISA. Lorsque le résultat est positif, un deuxième prélèvement de confirmation est nécessaire. Le délai d'apparition des anticorps est d'environ 6 semaines après la contamination.

La charge virale : elle permet de quantifier le taux d'ARN plasmatique du virus par PCR.

II. Histoire naturelle

La contamination par le VHC est suivie d'une phase d'incubation de 2 à 26 semaines. Cette phase est asymptomatique dans la majorité des cas. Après l'incubation, l'infection peut évoluer selon trois possibilités.

1) Guérison spontanée

Le virus peut être éliminé sans aucune intervention médicamenteuse. On parle alors de guérison spontanée. Seulement 20 à 25% des patients infectés sont concernés.

2) Hépatite fulminante

Exceptionnellement, les patients peuvent développer une hépatite fulminante. Elle est causée par une réponse immune excessive conduisant à la destruction du foie.

En plus de l'infection par le VHC, l'hépatite fulminante est le plus souvent associée à d'autres causes. Il s'agit d'une urgence médicale dont le traitement de référence consiste en une transplantation hépatique. (43)

3) Hépatite chronique

Après la contamination, dans 70 à 85% des cas, l'infection devient chronique c'est-à-dire qu'elle persiste plus de 6 mois. (44) Ces pourcentages s'expliquent par deux éléments. D'une part, une forte variabilité génétique du virus, et d'autre part une importante capacité du virus à échapper au système immunitaire. (2)

Lorsqu'une hépatite devient chronique, l'inflammation au niveau du tissu hépatique le devient également. Il est alors indispensable d'assurer un suivi médical. Au cours de la prise en charge, un traitement médicamenteux peut être proposé avec pour objectif d'éradiquer définitivement le virus. Le suivi permet également de détecter le plus rapidement possible les complications liées à la chronicité (cirrhose, carcinome hépatocellulaire). Différents examens peuvent être réalisés afin de prendre connaissance de l'évolution de l'hépatite et d'en assurer son suivi.

Le Fibroscan® est un examen non invasif qui permet de mesurer l'élasticité du foie grâce à l'émission d'ondes. En fonction de la vitesse de propagation des ondes, la dureté du foie est déterminée : plus le foie est dur, plus le degré de fibrose est important. (45)

Le Fibrotest est un score (de 0 à 1), obtenu à partir d'un prélèvement sanguin, qui permet de déterminer la fibrose hépatique. (46) Ce score est basé sur l'analyse de plusieurs marqueurs : la bilirubine totale, les γ -glutamyl transférases, l'haptoglobine, l' α 2-macroglobuline et l'apolipoprotéine A1. (47)

L'Actitest est un score (de 0 à 1), obtenu à partir d'un prélèvement sanguin, qui permet de déterminer l'activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatite. (46) Ce score est basé sur l'analyse des mêmes marqueurs que ceux utilisés dans le Fibrotest mais avec en plus les enzymes hépatiques ALAT et ASAT. (47)

Le Fibromètre est un autre score (de 0 à 1) déterminé à partir du dosage sanguin de plusieurs marqueurs dont l'acide hyaluronique, l' α 2-macroglobuline, ASAT, l'urée, les plaquettes et le taux de prothrombine. (48)

III. Complications

1) Cirrhose

La cirrhose est une pathologie chronique du foie liée à une inflammation à l'origine d'une modification de l'architecture hépatique par destruction des hépatocytes. Celle-ci aboutit à l'apparition de lésions de fibrose. En général, il faut 20 à 30 ans d'infection pour qu'une cirrhose se développe. Ce sont donc 15 à 25% des patients atteints d'une hépatite C chronique qui développent une cirrhose. (49) (50) (36)

1.1) Diagnostic

Le diagnostic de cirrhose repose sur un examen physique du patient. Le médecin cherche une hépatomégalie avec un foie dur et des signes d'insuffisance hépatocellulaire comme des angiomes stellaires, un érythème palmaire, une hypertension portale... Dans certains cas, des examens complémentaires peuvent être requis. Une échographie abdominale, un Fibroscan[®], une ponction biopsie hépatique (PBH) peuvent alors être réalisés. (51) Une cirrhose peut également passer complètement inaperçue puisque le patient ne ressent ni douleur, ni autres signes spécifiques.

1.2) Ponction biopsie hépatique

Une PBH correspond à un prélèvement de tissu hépatique soit par voie transjugulaire, soit par voie transpariétale. Grâce au fragment prélevé, il est possible de visualiser les hépatocytes, les espaces portes et de déterminer le score METAVIR. Le score METAVIR permet de définir le degré de gravité des lésions tissulaires hépatiques. Il confère deux informations distinctes : l'activité de l'hépatite (A0 à A3), et le degré de fibrose (F0 à F4). (2)

1.3) Evolution

Une cirrhose peut être compensée ou décompensée. Lorsque la cirrhose est compensée, cela signifie que le patient ne présente pas de signes cliniques ni de perturbations biochimiques. La cirrhose est considérée comme stable. A tout moment, une décompensation de la cirrhose peut avoir lieu. Elle se traduit par diverses manifestations cliniques telles qu'un ictère, une ascite, de l'hypertension portale, une encéphalopathie hépatique... Dans ce cas, une prise en charge thérapeutique est proposée : ponction du liquide d'ascite, β -bloquants,... (51) (2) Chaque année, ce sont 3,6 à 6% des patients cirrhotiques qui ont un épisode de décompensation. (52)

1.4) Facteurs favorisant

Certains éléments ont été identifiés comme des facteurs favorisant l'apparition d'une cirrhose : la consommation d'alcool, l'obésité, l'âge au moment de la contamination, le sexe masculin, une co-infection (VHB ou VIH), un déficit immunitaire... (53) (54) Cependant, il n'existe aucun lien entre le développement d'une cirrhose et la charge virale ou le génotype du virus. (55)

2) Carcinome hépatocellulaire

Un carcinome hépatocellulaire (CHC) est une tumeur primitive qui se développe à partir des hépatocytes, uniquement chez les patients au stade de cirrhose. Les CHC sont la principale cause de décès chez les patients atteints d'une infection chronique par le VHC. Il est fréquent qu'un CHC soit diagnostiqué au bout d'une trentaine d'années. Chaque année, 3 à 5% des patients atteints de cirrhose développent un CHC. (50) (56)

2.1) Surveillance et diagnostic

Chez les patients cirrhotiques, il est important d'assurer une surveillance hépatique régulière afin de dépister le plus précocement possible un CHC. Cette surveillance se fait par l'intermédiaire d'échographies abdominales et de dosages de l' α -foeto-protéine (AFP). Il est recommandé de réaliser les échographies à 6 mois d'intervalle

afin de détecter l'apparition de nodules. (57) L'AFP est une protéine dont le taux est augmenté dans le cas d'un CHC. Cependant, ce marqueur tumoral a une faible sensibilité (60%) et n'est pas spécifique du CHC puisqu'il est également utilisé dans le diagnostic du cancer du testicule ou du tératome de l'ovaire. (58)

2.2) Facteurs favorisant

Certains éléments ont été identifiés comme étant des facteurs liés au risque de développer un CHC. Ainsi, une cirrhose, un taux d'AFP supérieur à 15 µg/L, un taux de prothrombine inférieur à 70%, une co-infection (VHB ou VIH), le sexe masculin, un âge supérieur à 50 ans, la consommation d'alcool, du diabète, des manifestations périphériques telles qu'un érythème palmaire et des angiomes stellaires...augmentent le risque d'apparition d'un CHC. Le génotype et la charge virale ne sont pas des facteurs qui augmentent le risque de CHC. (59) (56)

2.3) Prise en charge

Lorsqu'un CHC est diagnostiqué, le dossier médical du patient est présenté et discuté au cours d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Suite à ces réunions, une décision thérapeutique est proposée en prenant en compte l'état de santé du patient et du type de tumeur (taille, localisation dans le foie, nombre de nodules...).

Les solutions thérapeutiques proposées sont la résection, la chimio-embolisation, la radio-fréquence, la transplantation hépatique, et le traitement par sorafenib. (60)

La résection consiste à enlever la partie du foie qui est cancéreuse ainsi que du tissu sain voisin. (57)

La chimio-embolisation consiste à injecter une chimiothérapie mélangée à des particules, privant ainsi d'oxygène et de nutriments l'artère qui irrigue la tumeur. Des effets indésirables tels que des douleurs, de la fièvre et des vomissements peuvent apparaître temporairement. Il est parfois nécessaire de réitérer ce geste à quelques mois d'intervalle. Cette technique a pour avantage d'éviter de léser les tissus sains.

La radio-fréquence est une destruction thermique de la tumeur. Cette technique est réservée aux tumeurs de petite taille.

La transplantation hépatique consiste à retirer le foie du patient et à le remplacer par un greffon compatible provenant d'un donneur en état de mort cérébrale. Ensuite, un traitement immunosuppresseur à vie est nécessaire. Cependant, la réinfection du greffon est constante. (61)

Le sorafenib est un inhibiteur de kinases. Ses effets sont anti-angiogéniques et antiprolifératifs. Il a aussi pour caractéristique de retarder la progression tumorale. Ce médicament, administré par voie orale, a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006 pour le carcinome rénal. Depuis 2007, une extension d'AMM permet son utilisation dans le CHC. Ce traitement n'est proposé qu'en cas d'échec aux traitements chirurgicaux ou si un traitement chirurgical ou local n'est pas envisageable. (62) (63)

3) Complications extra-hépatiques

Les manifestations extra-hépatiques sont nombreuses : cryoglobulinémies mixtes, neuropathies périphériques, glomérulonéphrites membrano-prolifératives, arthralgies, fatigue chronique, syndrome sec, syndrome de Gougerot-Sjögren (atteinte auto-immune des glandes exocrines et lacrymales), diabète non insulino-dépendant, porphyries cutanées... (2)

PARTIE III : Prise en charge

I. Genèse des traitements antiviraux

Dans les années 1990, le traitement proposé aux patients atteints d'une hépatite C chronique était une monothérapie à base d'interféron. Mais ce traitement n'avait qu'un effet temporaire sur le virus et ne permettait pas d'améliorer la morbi-mortalité des malades. (64) (65)

Dans le but de faire évoluer la prise en charge des patients, plusieurs études cliniques ont été réalisées en vue d'étudier l'association de la ribavirine (dosée à 1000 ou 1200 mg par jour) à l'interféron (dosé à 3 millions d'unités 3 fois par semaine). Les résultats de ces études ont montré que cet ajout permettait d'obtenir une meilleure réponse au traitement. (66) (67)

L'inconvénient principal de ce traitement était que l'interféron nécessitait 3 injections par semaine. A chacune de ces injections, les patients développaient un syndrome pseudo-grippal (frissons, céphalées, asthénie et arthromyalgie). Cet effet indésirable majeur, bien que diminué par la prise de paracétamol, était très invalidant et était souvent responsable d'une mauvaise compliance et donc d'une inefficacité du traitement.

Par la suite, le développement du procédé de pégylation (ajout de polyéthylène glycol) a permis de mettre sur le marché des interférons pégylés. L'ajout de cette molécule de polyéthylène glycol permet de maintenir des concentrations stables d'interféron sur une durée prolongée, permettant ainsi leur administration une seule fois par semaine. (68) (69) Cela aboutit à une diminution de la fréquence des syndromes pseudo-grippaux et donc à une amélioration de la compliance des patients et à une augmentation des probabilités de guérison.

Actuellement, le traitement standard qui est proposé aux patients atteints d'hépatite C chronique est une bithérapie associant de la ribavirine et de l'interféron pégylé. Cette stratégie thérapeutique a montré des taux de réponse virologique soutenue (RVS) de 80% pour les patients porteurs d'un virus de génotype 2 ou 3 et de 42 à 52% pour les génotypes 1 et 4. (70) (71)

La durée de la bithérapie est définie en fonction du génotype du virus par lequel le patient est infecté. La détermination du génotype avant la mise en place du traitement permet donc d'optimiser la durée du traitement. La durée standard du traitement est de 48 semaines pour les génotypes 1 et 4, et de 24 semaines pour les génotypes 2 et 3. (72) (68)

L'amélioration récente des connaissances sur le cycle viral et sur la structure du virus a permis de mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques. C'est ainsi que des agents antiviraux directs (bocéprévir, télaprévir) et de nouveaux interférons (interféron lambda) ont été développés. (73) (74)

Le bocéprévir et le télaprévir ont obtenu leur AMM en 2011 rendant possible leur introduction dans la prise en charge des patients. C'est ainsi que la trithérapie a fait son apparition. Elle associe de la ribavirine, de l'interféron pégylé et un agent antiviral direct.

Deux essais cliniques de phase 2 ont mis en évidence la supériorité de la trithérapie avec du télaprévir par rapport à la bithérapie chez les patients non-cirrhotiques de génotype 1. En effet, les taux de réponse virologique soutenue (RVS) sont plus élevés dans le groupe de patients traités par trithérapie. (75) (76)

Dans l'essai clinique de phase III REALIZE, 662 patients en échec à un traitement antérieur ont été retraités soit par trithérapie (PEG-interféron α 2a (180 μ g/semaine) + ribavirine (1000 à 1200 mg/j) + télaprévir (750 mg 2/jour)) soit par bithérapie. Les résultats de cette étude ont mis en évidence des taux de RVS plus élevés chez les patients traités par trithérapie : 31% pour les non répondeurs (5% bithérapie), 57% pour les répondeurs partiels (15% bithérapie) et 86% pour les répondeurs rechuteurs (24% bithérapie). (77)

Deux essais cliniques de phase III, SPRINT-2 chez les patients naïfs et RESPOND-2 chez les patients en échec à un précédent traitement (répondeurs rechuteurs et répondeurs partiels), ont évalué l'efficacité et la sécurité du bocéprévir dans le cadre de la trithérapie par rapport à la bithérapie. Dans ces deux études, une augmentation statistiquement significative des taux de RVS a été mise en évidence dans les

groupes traités par trithérapie. L'étude RESPOND-2 a aussi montré que le taux de rechute est plus faible lors de la trithérapie. (78) (79)

Etant donné que la ribavirine est responsable d'anémie hémolytique, des études ont évalué la place de ce médicament dans la stratégie thérapeutique. Plusieurs essais cliniques ont montré que la ribavirine reste indispensable dans le traitement des infections par le VHC. En effet, elle permet une augmentation de l'efficacité et une diminution des rechutes lorsqu'elle fait partie de la trithérapie. Ceci a été observé aussi bien chez des patients naïfs de traitement et que chez des patients en échec à un traitement antérieur. (75) (80)

II. Objectifs du traitement

L'objectif du traitement antiviral est d'obtenir une éradication du virus. Cette disparition virale permet de prévenir et de limiter le développement des lésions fibreuses, permettant ainsi de réduire les complications hépatiques à type de cirrhose, insuffisance hépatocellulaire ou de carcinome hépatocellulaire. (61) (81)

Au cours du traitement antiviral, il est nécessaire de vérifier régulièrement le taux d'ARN plasmatique du virus afin de se rendre compte de l'efficacité ou de l'inefficacité du traitement.

Plusieurs réponses virologiques peuvent être observées :

Réponse virologique soutenue (RVS) : elle correspond à l'indélectabilité de l'ARN du VHC jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Dans ce cas, on peut parler de guérison. (82) Cependant, il faut préciser aux patients qu'il ne s'agit pas d'une maladie immunisante et qu'une recontamination est toujours possible.

Réponse nulle (NR) : on considère qu'un patient est non répondeur au traitement lorsque la diminution de la charge virale est inférieure à 2 log à la 12^{ème} semaine de traitement. (1)

Réponse partielle (RP) : elle correspond à une diminution de la charge virale supérieure à 2 log après 12 semaines de traitement, puis à un maintien d'une charge virale détectable à la 24^{ème} semaine de traitement. (80)

Rechute (RR) : lorsque l'ARN est indétectable à la fin de la période de traitement mais qu'il redevient détectable dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement, le patient est dit répondeur-rechuteur. (1)

Echappement : il est également possible que pendant le traitement, l'ARN du virus ait été indétectable et qu'il redevienne détectable avant la fin du traitement. Dans ce cas on considère qu'il s'agit d'un échappement virologique au traitement. (1)

Réponse virologique rapide (RVR) : elle correspond à l'indétectabilité de l'ARN au bout de 4 semaines de traitement par un inhibiteur de protéase. Soit à la 8^{ème} semaine dans le cas d'un traitement par bocéprévir, soit à la 4^{ème} dans le cas d'un traitement par télaprévir. (1) (83)

III. Traitements antiviraux

1) Ribavirine

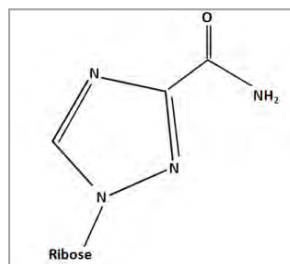


Figure 4 : Structure chimique de la ribavirine (90)

La ribavirine est un analogue nucléosidique qui a été synthétisé pour la première fois en 1972. Malgré sa découverte relativement ancienne, l'origine de son action antivirale reste encore mal connue. D'après plusieurs chercheurs, il semblerait que l'effet antiviral de la ribavirine soit le résultat de plusieurs mécanismes. (84) (85) (86)

1.1) Métabolisme

Afin de comprendre au mieux les différents mécanismes d'action de la ribavirine, il est nécessaire de connaître son métabolisme. La ribavirine est phosphorylée à plusieurs reprises par des adénosines kinases. Suite à une première phosphorylation par la nucléoside monophosphate kinase, la ribavirine est transformée en ribavirine monophosphate (forme RMP). La forme RMP de la ribavirine subit à son tour une phosphorylation par la nucléoside diphosphate kinase pour former de la ribavirine triphosphate (forme RTP).

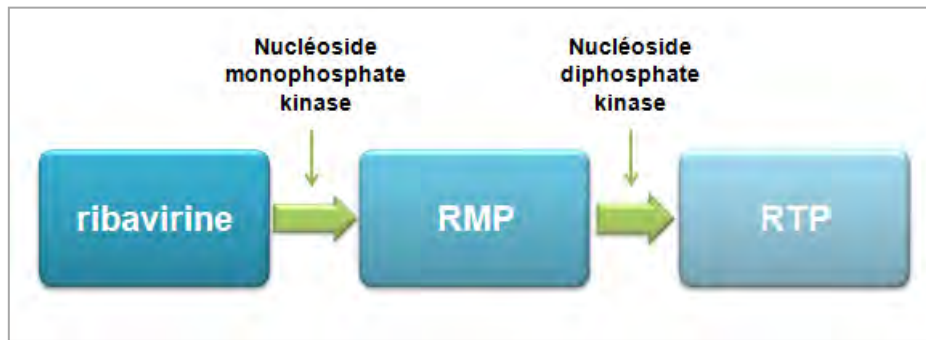


Figure 5 : Métabolisme de la ribavirine (90)

La forme RTP correspond au métabolite majoritaire retrouvé dans les cellules. Cette observation permet de conclure sur le fait que la nucléoside diphosphate kinase est l'enzyme limitant de la production du métabolite. (87) (88) (89)

1.2) Mécanismes d'action

L'action antivirale de la ribavirine semble être due à divers effets :

Inhibition de l'inosine 5'-monophosphate déshydrogénase (IMPD) : l'IMPD est une enzyme impliquée dans la biosynthèse des nucléotides qui sont à l'origine de la formation de l'ARN viral. La réplication virale est fortement dépendante des taux de GTP et de dGTP au sein des cellules hôtes. La forme RMP de la ribavirine est un substrat potentiel de l'IMPD. L'interaction entre l'enzyme et le RMP aboutit à l'inhibition de l'activité enzymatique. Ceci entraîne une diminution des concentrations intracellulaires de GTP de 90% dans des cellules traitées préalablement par de la ribavirine. Le fait de priver le virus de l'un des 4 nucléotides nécessaires à sa réplication est à l'origine d'une inhibition de la réplication virale. (85) (87) (90)

Inhibition de l'ARN polymérase ARN dépendante : l'ARN polymérase ARN dépendante est l'enzyme responsable de la réplication virale. L'inhibition de cette enzyme est obtenue par la forme RTP de la ribavirine. En effet, le RTP est capable de se lier à cette enzyme grâce à son analogie structurale avec le GTP. Cette liaison peut aboutir soit à l'inhibition de l'élongation de l'ARN, soit à l'insertion de la forme RMP dans le génome viral entraînant ainsi l'apparition de mutations responsables de la formation de virions défectueux. (90) (91) (92)

Modulation du système immunitaire : la ribavirine semble être responsable d'une augmentation de la réponse immune médiée par les lymphocytes T helper 1, permettant ainsi une aide à l'éradication du virus. (93) (94)

D'autres mécanismes (inhibition du cofacteur eIF4E, induction de l'expression de gènes régulant la synthèse d'interféron...) sont actuellement évoqués mais restent des hypothèses. (95) (96)

Si le mécanisme d'action précis de la ribavirine n'est pas encore complètement déterminé, il semble tout de même que la baisse du taux de GTP soit un pré-requis à l'ensemble des mécanismes d'action. (97)

1.3) Pharmacocinétique de la ribavirine

Absorption : Après l'administration par voie orale d'une dose unique de ribavirine, l'absorption est rapide. En effet, le Tmax moyen (temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale Cmax) varie entre 1 et 2h. (98) La ribavirine présente une forte absorption puisque seulement 10% de la dose radiomarquée sont excrétés dans les fèces. (98) Cependant, la biodisponibilité absolue de la ribavirine est faible : entre 45 et 65%. Cela peut s'expliquer par un effet de premier passage hépatique important. (99) Après une administration de doses répétées, la ribavirine s'accumule dans le plasma. La Cmax à l'état d'équilibre est alors 4 fois plus élevée que lors d'une administration en dose unique. (98)

Une étude évaluant l'effet de la nourriture sur l'absorption de la ribavirine a permis de montrer qu'une administration faite avec un repas riche en graisses permettait d'augmenter la biodisponibilité de 66% et l'ASC de 42%. (98) En conséquence, il est conseillé de prendre la ribavirine au moment des repas.

Distribution : la phase de distribution est rapide. En effet, la demi-vie de distribution est de 3,7h. Le volume de distribution de la ribavirine est important : 4500 litres. La ribavirine ne se lie pas aux protéines plasmatiques. Elle est distribuée dans les compartiments extra-plasmatiques grâce à un transporteur de nucléosides. Ce transporteur a pour particularité d'être présent dans tous les types cellulaires, expliquant ainsi le fait que le volume de distribution soit important. (98) (99)

Métabolisation : deux voies différentes permettent la métabolisation de la ribavirine. Une voie de phosphorylation réversible et une voie impliquant une déribosylation et une hydrolyse des liaisons amides. Deux métabolites peuvent ainsi être constitués : le carboxamide triazolé et le carboxyacide triazolé. (98) (99) La ribavirine n'est ni un inducteur ni un inhibiteur du CYP450 3A4. (99)

Élimination : après l'administration d'une dose unique de ribavirine, la demi-vie d'élimination varie entre 140 et 160h. Lors d'une administration répétée, la demi-vie d'élimination approche 300h. (98) L'élimination de la ribavirine dépend de deux facteurs : le poids et la clairance de la créatinine des patients. (99)

Influence de la fonction rénale : une altération de la fonction rénale a un impact sur l'élimination de la ribavirine étant donné qu'elle dépend de la clairance de la créatinine. En effet, il a été démontré sur une population de patients insuffisants rénaux, que la clairance de la ribavirine est diminuée d'environ 30% chez les patients ayant une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 50 mL/min. (98) En conséquence, une adaptation de posologie est nécessaire lors de l'administration de ribavirine à des sujets insuffisants rénaux modérés ou graves.

Influence de la fonction hépatique : une insuffisance hépatique, légère, modérée ou sévère, ne modifie pas la pharmacocinétique de la ribavirine. (98)

1.4) Indications

La ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite C chronique en association avec l'interféron α -2a ou α -2b (pégylé ou non) chez les patients naïfs ou en échec à un traitement antérieur (monothérapie par interféron ou association interféron/ribavirine). (98) (100)

1.5) Posologie

La ribavirine se présente soit sous la forme générique de gélules de 200 mg soit sous la forme générique de comprimés pelliculés de 200 ou 400 mg. (61) La posologie de la ribavirine dépend du poids du patient. Elle varie entre 1000 et 1200 mg/j. Les prises doivent se faire au cours des repas, par voie orale.

1.6) Effets indésirables

Malgré une efficacité qui n'est plus à prouver, la ribavirine est à l'origine d'effets indésirables qu'il ne faut pas négliger. L'effet indésirable le plus fréquemment observé est l'apparition d'une anémie hémolytique au cours du traitement. Cette anémie est dose-dépendante. De ce fait, une réduction de dose ou l'arrêt définitif du traitement permettent une normalisation du taux d'hémoglobine. Dans certaines situations, l'anémie peut être maîtrisée par l'utilisation d'érythropoïétine (EPO). La ribavirine peut également être à l'origine de nausées, d'une sécheresse cutanée, de prurit, d'hyperuricémie, de toux... (61)

Lorsque des concessions de doses sont nécessaires pour permettre la rémission des effets indésirables, il faut revenir le plus rapidement possible à la dose de départ si elle est tolérée par le patient.

Les études pré-cliniques ont montré un effet tératogène (déformations du crâne, du palais, des yeux, des membres...) significatif de la ribavirine qui implique la mise en place d'une contraception pendant toute la durée du traitement. (98) (100)

1.7) Précautions d'emploi

La ribavirine présente un pouvoir tératogène à prendre en compte lors de l'instauration du traitement. Il est donc impératif de mettre en place une contraception efficace pendant toute la durée du traitement.

Après l'arrêt du traitement, cette contraception doit être continuée pendant 4 mois chez les femmes et pendant 7 mois chez les hommes. (61)

2) Interféron

2.1) Origine

L'interféron est une glycoprotéine qui appartient à la famille des cytokines. Les cytokines sont des molécules connues pour être impliquées dans les voies de communications intercellulaires. Elles jouent ainsi un rôle de régulation du système immunitaire.

Il existe plusieurs catégories d'interférons (α , β , γ , λ) qui diffèrent par leurs propriétés antigéniques. Les interférons sont des molécules naturelles produites par l'organisme en réponse à une infection virale. En effet, les interférons ont une activité antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative leur conférant la capacité de lutter contre les agents pathogènes. (101)

Grâce à ses diverses propriétés, l'interféron s'est révélé être un médicament de choix pour lutter contre le VHC.

2.2) Mécanismes d'action

Suite à une infection virale, les interférons produits spontanément se lient à des récepteurs présents sur les membranes cellulaires ce qui active des voies de communication intracellulaires. Après une cascade de signalisation impliquant des kinases de la famille des Janus Kinase, l'expression des gènes ayant la région SRE (Interferon Sensitive Response Element) est stimulée. L'ensemble de ces événements aboutit à la synthèse des protéines antivirales. (102) (103) (104)

L'activité antiproliférative des interférons est obtenue grâce à l'inhibition de l'expression de certains gènes impliqués dans des mécanismes de prolifération cellulaires. (101)

L'activité immunomodulatrice est le résultat d'un effet combiné sur l'immunité humorale et sur l'immunité à médiation cellulaire. (101)

Immunité humorale : Les interférons ont la capacité de réguler la production de cytokines en inhibant la production de cytokines pro-inflammatoires et en stimulant la production de cytokines anti-inflammatoires.

Immunité à médiation cellulaire : Les interférons augmentent l'expression des antigènes de l'hôte à la surface des cellules infectées par le virus. Ce mécanisme permet ainsi une reconnaissance plus aisée des cellules infectées par le système immunitaire, facilitant leur destruction. L'interféron augmente aussi l'activité phagocytaire des macrophages et des cellules Natural Killer.

2.3) Pharmacocinétique

Absorption : l'activité protéolytique du tube digestif empêche l'absorption des interférons par voie orale. L'administration se fait donc par voie sous-cutanée. La biodisponibilité absolue du PEG-interféron α -2a est de 84%, ce qui est sensiblement égal à la biodisponibilité de l'interféron α -2a. (105) L'absorption des interférons pégylés est relativement lente. En effet, la concentration maximale est obtenue 80h (Tmax) après une première dose de PEG-interféron α -2a et 15 à 44h (Tmax) pour le PEG-interféron α -2b. (106) Chez des personnes âgées de plus de 62 ans, l'absorption du PEG-interféron α -2a est plus lente que chez des sujets jeunes : Tmax de 115h. (105)

Distribution : les interférons, pégylés ou non, présentent tous un volume de distribution spécifique : 31 à 73 L pour l'interféron α -2a, 99 L pour l'interféron α -2b, 8 à 12 L pour le PEG-interféron α -2a et 69 L pour le PEG-interféron α -2b. Le fait que le PEG-interféron α -2a ait le plus faible volume de distribution limite sa diffusion uniquement aux organes les mieux irrigués tels que le foie. Ceci permet donc une dose non-dépendante du poids des patients. (106) (107)

Métabolisation : le PEG-interféron α -2a est majoritairement métabolisé par le foie. Cependant les mécanismes de biotransformation restent peu connus. (108) (107)

Élimination : les mécanismes d'élimination des interférons ne sont pas très bien connus. Cependant, il semble que l'élimination des interférons α non pégylés s'effectue par filtration glomérulaire avec une réabsorption au niveau du tubule proximal. Par contre, les métabolites inactifs du PEG-interféron α -2a seraient principalement éliminés par voie rénale, et le PEG-interféron α -2b est en partie éliminé par voie rénale (30%). (107) (108) La demi-vie d'élimination des interférons α est courte (4 à 16h) et leur clairance apparente varie de 4,9 à 21 L/h. Grâce à l'ajout d'une molécule de PEG aux interférons, l'élimination des interférons pégylés est prolongée : 40h environ pour le PEG-interféron α -2a et 65h en moyenne pour le PEG-interféron α -2b. Ces demi-vies d'élimination particulièrement longues reflètent à la fois un processus lent d'élimination mais aussi l'absorption prolongée des interférons pégylés. (106) (107) De plus, le PEG-interféron α -2a présente une

clairance apparente de 60 à 118 mL/h et la clairance apparente du PEG-interféron α -2b est de 22 mL/h/kg. (106)

Influence de la fonction rénale : lors d'un traitement par PEG-interféron α -2a, l'insuffisance rénale est associée à une diminution de 25% de la clairance apparente et à une augmentation de la demi-vie. Une réduction de 25 à 45% de la clairance rénale chez les patients hémodialysés a été observée. Pour cette catégorie de patients, il est donc nécessaire de réaliser une adaptation posologique. (105) (107) Chez des patients traités par du PEG-interféron α -2b et ayant une altération de la fonction rénale, il a été mis en évidence une augmentation de la concentration maximale, de l'ASC et de la demi-vie. La clairance est diminuée de 17% dans le cas d'une insuffisance rénale modérée, et de 44% dans le cas d'une insuffisance rénale sévère. Une diminution de la posologie est donc nécessaire chez ces patients. Une surveillance étroite est également indispensable. Dans le cas où la clairance est inférieure à 50 mL/min, un traitement par PEG-interféron α -2b est contre-indiqué. (107)

Influence de la fonction hépatique : le profil pharmacocinétique du PEG-interféron α -2a est le même chez des patients sains et chez des patients insuffisants hépatiques. (105) L'influence de la fonction hépatique sur la pharmacocinétique du PEG interféron α -2b n'a pas été évaluée.

2.4) Production

Actuellement, seul de l'interféron α est commercialisé. Il est produit par génie génétique après stimulation de leucocytes humains par un virus, ce qui induit sa libération. (101)

Les premiers interférons commercialisés sont l'interféron α -2a (ROFERON-A[®]) et l'interféron α -2b (INTRONA[®]) mis sur le marché pour le traitement de l'hépatite C chronique. Par la suite, l'interféron pégylé a été développé. La particularité est la présence d'une molécule de PEG (Polyéthylène Glycol) associée à l'interféron. Ce procédé de pégylation, développé dans les années 70, permet d'augmenter la durée de l'élimination, d'obtenir des concentrations stables de manière prolongée et d'améliorer l'efficacité de l'interféron. Actuellement, les interférons pégylés

commercialisés sont le PEG-interféron α -2a (PEGASYS[®]) et le PEG-interféron α -2b (VIRAFERONPEG[®]). (109) (110)

2.5) Indications

Les interférons pégylés sont indiqués dans le traitement du virus de l'hépatite C chronique chez des adultes ayant un ARN-VHC sérique positif, y compris les patients avec cirrhose compensée et/ou les patients co-infectés par le VIH (infection VIH stable). L'administration se fait par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou dans la cuisse à raison de 3 fois par semaine pour les formes non pégylées, et 1 fois par semaine pour les formes pégylées.

Ils sont administrés en association avec de la ribavirine chez les patients naïfs de traitement et chez les patients en échec à un traitement précédent par interféron α (pégylé ou non) seul ou en association avec de la ribavirine.

Eventuellement une monothérapie, à base d'interféron peut être proposée, à visée anti-fibrosante dans le but de ralentir la progression des lésions hépatiques de fibrose. (111) (61)

2.6) Posologies

Grâce à sa longue demi-vie et à un volume de distribution restreint, le PEG-interféron α -2a s'administre à dose fixe, une fois par semaine. Le PEG-interféron α -2b, quant à lui, nécessite un ajustement posologique en fonction du poids du patient.

2.7) Effets indésirables

Les effets indésirables liés à la prise d'interféron sont dose-dépendants. Par conséquent, ils peuvent s'aggraver avec le temps, et ils sont réversibles à l'arrêt du traitement ou dès la diminution des doses. Les effets indésirables les plus fréquents sont l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal dans les 2 à 8 heures suivant l'injection. Ce syndrome qui se caractérise par des frissons, céphalées, asthénie et arthromyalgie est invalidant et peut être prévenu par la prise de paracétamol. L'interféron peut aussi induire des thrombopénies et des neutropénies, ainsi que des troubles neuropsychiatriques pouvant aller de l'irritation au syndrome dépressif

sévère. Si un syndrome dépressif se développe pendant le traitement, il est nécessaire d'introduire un traitement anti-dépresseur afin de pouvoir poursuivre le traitement par interféron. (103) (61)

2.8) Contre-indications

L'interféron est contre-indiqué dans plusieurs situations notamment lors d'une affection cardiaque sévère, insuffisance rénale ou hépatique sévère, état psychiatrique sévère, cirrhose hépatique décompensée, hépatite auto-immune, patients transplantés, femmes enceintes... (61)

3) Agents antiviraux directs

Deux agents antiviraux directs ont obtenu une autorisation de mise sur le marché en 2011 : le télaprévir et le bocéprévir.

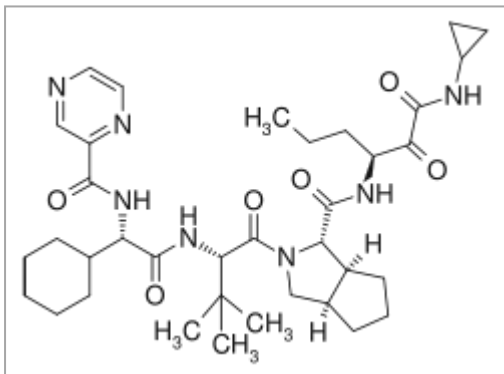


Figure 6 : Structure chimique du télaprévir (82)

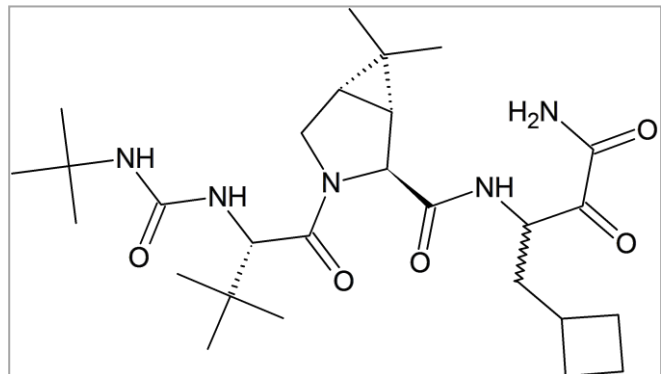


Figure 7 : Structure chimique du bocéprévir (114)

3.1 Mécanisme d'action

Le télaprévir et le bocéprévir sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la sérine protéase NS3/4A. Cette dernière permet la libération des protéines nécessaires à la réplication virale par le clivage de la polyprotéine. L'inhibition est le résultat d'une liaison covalente entre le télaprévir, ou le bocéprévir, et le site catalytique de la protéine NS3/4A. La protéine NS3/4A étant indispensable à la réplication du virus, cette inhibition perturbe la réplication virale. Sans la formation des protéines virales, le virus ne peut plus se répliquer. (82) (112) (113)

3.2 Pharmacocinétique

Absorption : le télaprévir et le bocéprévir sont rapidement absorbés par voie orale. En effet, après administration d'une dose unique, le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale est de 2h pour le bocéprévir, et de 4 à 5h pour le télaprévir.

Pour ces deux médicaments, un effet de la nourriture sur leur exposition a été mis en évidence. La prise concomitante d'un repas permet ainsi d'augmenter l'aire sous la courbe (ASC) de 60% lors de l'administration de bocéprévir (800 mg 3 fois par jour), par rapport à une administration à jeun. Pour le télaprévir, l'administration après un repas à forte teneur calorique et lipidique augmente l'ASC de 20% par rapport à une administration avec des repas pauvres en lipides et protéines. (114) (115) (116)

Distribution : les volumes de distribution du bocéprévir et du télaprévir sont respectivement de 772 L et de 252 L. Le taux de fixation aux protéines plasmatiques est de 75% pour le bocéprévir et de 59 à 76% pour le télaprévir. (115) (116)

Métabolisation : le bocéprévir est majoritairement métabolisé par l'aldo-kéto-réductase. L'action de cette enzyme est à l'origine de la formation de métabolites kéto-réduits inactifs. Le bocéprévir subit également, de manière moins importante, l'action oxydative du CYP450 3A4/5. (116) Concernant le télaprévir, le foie est le principal acteur intervenant dans son métabolisme. Ainsi, de nombreux métabolites inactifs (diastéréoisomère R, acide pyrazinoïque...) sont formés et retrouvés dans les selles, le plasma et l'urine. Le CYP450 3A4 intervient dans ce métabolisme. (115)

Élimination : l'élimination du bocéprévir et du télaprévir est rapide. En effet, la demi-vie d'élimination du bocéprévir est de 3,4h et sa clairance apparente est de 161 L/h ; la demi-vie d'élimination du télaprévir est de 4,0 à 4,7h et sa clairance apparente est de 32,4 L/h. Après administration d'une dose unique de bocéprévir ou de télaprévir radiomarqué, 79% de la dose sont excrétés dans les selles et 9% dans les urines pour le bocéprévir, et 90% dans les fèces, l'urine et l'air expiré pour le télaprévir. (115) (116)

Influence de la fonction rénale : dans le cas d'une insuffisance rénale, aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence concernant le profil pharmacocinétique du bocéprévir et du télaprévir. Aucun ajustement de posologie n'est donc nécessaire quelque soit le degré de l'insuffisance rénale. (115) (116)

Influence de la fonction hépatique : dans le cas d'une insuffisance hépatique, aucune différence cliniquement significative n'a été mise en évidence concernant le profil pharmacocinétique du bocéprévir. (116) Cependant, compte tenu du métabolisme majoritairement hépatique du télaprévir, une insuffisance hépatique légère induit une diminution de 15% de l'ASC, et de 46% lors d'une insuffisance hépatique modérée. Pour ces patients, aucune étude concernant la posologie à administrer n'a été réalisée, de ce fait il est contre-indiqué d'utiliser le télaprévir dans ces cas. (115)

3.3 Indication

Ces deux médicaments sont indiqués chez les patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 naïfs ou en échec à un traitement par interféron seul ou en association à de la ribavirine et dont la maladie hépatique est compensée y compris ceux ayant une cirrhose. Ils ne peuvent être utilisés qu'en association avec le PEG-interféron α (2a ou 2b) et la ribavirine. (115) (61)

3.4 Bocéprévir

3.4.1 Posologie

Le bocéprévir se présente sous la forme de comprimés dosés à 200 mg. La posologie recommandée est de trois prises par jour de 2 comprimés. Chaque prise doit être espacée d'un intervalle de 7 à 9 h. (116)

3.4.2 Schéma du traitement

Lors de la mise en place d'une trithérapie avec du bocéprévir, le traitement se déroule en deux étapes. Tout d'abord, pendant 4 semaines, les patients reçoivent une bithérapie (interféron pégylé et ribavirine). Ensuite, le bocéprévir est administré

en association avec les autres médicaments pendant 24 ou 32 semaines. (117) (116)
C'est la charge virale qui conditionne la durée de la trithérapie.

3.4.3 Règle d'arrêt

L'arrêt du traitement est recommandé chez tous les patients lorsque la PCR montre que l'ARN du virus est supérieur à 100 UI/mL à la 12^{ème} semaine de traitement, ou bien lorsqu'il est encore détectable à la 24^{ème} semaine de traitement. (118) (116) En effet, lorsque la réponse virologique est insuffisante, les chances de guérison sont trop faibles et il n'est donc pas nécessaire de poursuivre le traitement.

3.4.4 Effets indésirables

L'anémie et la dysgueusie sont les effets indésirables les plus fréquents qui ont été mis en évidence au cours du développement clinique du bocéprévir. (116) (78) Lors de l'apparition d'effets indésirables, il est recommandé de ne pas modifier la posologie du bocéprévir afin de les résoudre. Il est préférable d'adapter les posologies de ribavirine et d'interféron. (119)

3.4.5 Contre-indications

Le bocéprévir est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants et d'hépatite auto-immune. (116) Comme le bocéprévir est un puissant inhibiteur du CYP3A4, il est aussi contre-indiqué en association avec des médicaments dont l'élimination est fortement dépendante de l'activité enzymatique du CYP3A4. En inhibant cette enzyme, ces médicaments ne sont pas métabolisés et leurs concentrations sanguines augmentent ce qui peut amener à une majoration de leurs effets indésirables. (116)

3.5 Télaprévir

3.5.1 Posologie

Le télaprévir se présente sous la forme de comprimés pelliculés dosés à 375 mg. La posologie recommandée est de 750 mg toutes les 8h par voie orale. Les comprimés doivent être pris avec de la nourriture riche en lipides afin d'assurer des concentrations plasmatiques optimales à l'origine de l'effet recherché. (115) (82)

3.5.2 Schéma du traitement

La trithérapie (PEG-interféron α + ribavirine + télaprévir) est mise en place pour une durée de 12 semaines. A la fin de cette période, le télaprévir est arrêté mais la bithérapie par PEG-interféron α et ribavirine est poursuivie pendant 12 ou 36 semaines selon l'évolution de la charge virale.

3.5.3 Règles d'arrêt

Lorsque l'ARN du virus de l'hépatite C est supérieur à 1000 UI/mL à la 4^{ème} ou à la 24^{ème} semaine de traitement, il faut mettre un terme au traitement car les chances d'une éradication virale sont trop faibles. (115)

3.5.4 Effets indésirables

Les principaux effets indésirables qui ont été identifiés pendant les essais cliniques sont des éruptions cutanées, des nausées, des vomissements, des diarrhées et des anémies. (80) Les anémies hémolytiques sont fréquentes lors de la prise de ribavirine. Par conséquent, elles peuvent être aggravées lors de la prise concomitante de télaprévir. (80)

Un essai clinique comparant la bithérapie à la trithérapie par télaprévir a mis en évidence des taux d'éruptions cutanées plus élevés dans le groupe traité par trithérapie (55% pour la trithérapie et 33% pour la bithérapie). Ces éruptions cutanées ne doivent pas être négligées car elles peuvent s'avérer sévères et mettre en jeu le pronostic vital du patient. Lorsqu'une éruption cutanée apparaît pendant un traitement avec du télaprévir, il est conseillé aux patients d'avertir immédiatement leur médecin. En fonction de la sévérité de la lésion, plusieurs décisions peuvent être prises. (115) (120) (121)

En cas d'une éruption cutanée légère, c'est-à-dire une éruption localisée, un simple suivi des lésions jusqu'à leur disparition est préconisé. Eventuellement, des émoullissants ou des antiallergiques topiques ou oraux peuvent être utilisés. (120)

En cas d'une éruption cutanée modérée, c'est-à-dire une éruption cutanée diffuse qui recouvre moins de 50% de la surface corporelle, il faut arrêter le traitement par télaprévir. (122)

En cas d'une éruption cutanée sévère, c'est-à-dire une éruption cutanée diffuse qui recouvre plus de 50% de la surface corporelle ou associée à des vésicules, bulles, ulcérations autres qu'un syndrome de Stevens-Johnson, il faut arrêter le traitement par télaprévir et une consultation avec un dermatologue est recommandée. (122)

Si le traitement par télaprévir est arrêté à cause des effets indésirables, il ne faut pas le réintroduire. (122)

3.5.5 Contre-indications

Le télaprévir est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants et en association avec les anti-arythmiques de classe Ia ou III, sauf la lidocaïne par voie intraveineuse. Il est également contre-indiqué en association avec des inducteurs du CYP3A4. En effet, comme le télaprévir est principalement métabolisé par le CYP3A4, cette association entraînerait un métabolisme plus important du télaprévir et de ce fait son efficacité en serait diminuée. (115)

IV. Marqueurs de réponse au traitement antiviral

1) Génotype viral

De nombreuses études ont été réalisées et ont mis en évidence l'influence du génotype viral sur la RVS à un traitement antiviral. En effet, pour les génotypes 2 et 3 une RVS est observée dans 76 à 80% des cas ; alors que pour le génotype 1, une RVS n'est observée que dans 42 à 52% des cas. Ce dernier génotype est considéré comme représentant le groupe de patients les plus difficiles à traiter. (81) Les génotypes 1 et 4 ont pour particularité de conférer une durée de vie plus longue aux cellules infectées par le VHC, ainsi qu'une résistance à l'action antivirale de l'interféron α . (39)

2) Charge virale

Dans le cadre d'une trithérapie par télaprévir, la charge virale doit être contrôlée à la 4^{ème}, 12^{ème}, 24^{ème} et 48^{ème} semaine de traitement. Pour les non répondeurs, un dosage supplémentaire à la 8^{ème} semaine est recommandé.

Dans le cadre d'une trithérapie par bocéprévir, la charge virale doit être contrôlée tous les mois pendant les 4 premiers mois puis à la 24^{ème}, 36^{ème}, 48^{ème}, 60^{ème} et 72^{ème} semaine.

3) Polymorphisme de l'interleukine 28B

Certaines caractéristiques génétiques propres à chaque patient peuvent avoir un impact significatif sur la réponse aux traitements antiviraux. En effet, il existe chez certains patients des variations au niveau des séquences génétiques sur le chromosome 19 qui sont particulièrement intéressantes dans le cas d'une infection par le VHC.

Il existe plusieurs polymorphismes sur le chromosome 19 à proximité du gène codant pour l'interleukine 28B (IL-28B). Le gène codant pour l'IL-28B produit la protéine IFN- λ 3 dont l'action est associée à la réponse au traitement et à l'élimination spontanée du virus dans le cas d'une hépatite aiguë. (123)

Les recherches actuelles portent sur le polymorphisme rs 12979860 et sur le polymorphisme rs 8099917. Ces polymorphismes ont été découverts grâce à la technique GWAS (Genome Wide Association Studies) qui permet d'analyser de nombreux marqueurs génétiques dans une grande proportion d'individus. (124) (125)

3.1) Polymorphisme rs 12979860

Pour étudier ce polymorphisme plusieurs études ont été menées dont celle réalisée par l'équipe de Ge *et al.* Ils ont étudié une population de 1137 Nord-Américains infectée par le VHC de génotype 1 et traitée par bithérapie. Cette étude a montré que le polymorphisme rs 12979860 est fortement associé à une RVS pour le génotype C/C (80%), versus le génotype C/T (40%) et le génotype T/T (30%). (125)

Une analyse en intention de traiter (ITT) regroupant plusieurs études a été réalisée afin de confirmer l'intérêt clinique du polymorphisme en évaluant la réponse virologique pendant le traitement et en évaluant la RVS. Cette analyse regroupe donc 1671 patients atteints d'une hépatite virale chronique C de génotype 1, et de génotypes C/C, ou T/T, ou C/T sur le site polymorphique rs 12979860. Les résultats ont mis en évidence une association entre le polymorphisme C/C et des taux plus élevés de RVS : en effet, ce polymorphisme améliore la cinétique virale précoce, il augmente les taux de clairance virale à la 4^{ème}, 12^{ème} et 48^{ème} semaine de traitement, et le taux de rechute après traitement est quant à lui diminué. De plus, cette analyse a montré que dans la majorité des cas une réponse virologique rapide est suivie par une RVS. Le taux de RVS est doublé pour les patients ayant le génotype C/C par rapport aux non C/C. (126)

Pour clarifier l'impact du polymorphisme rs 12979860 sur la réponse aux traitements en terme de RVS, une méta-analyse a été réalisée et a trouvé des résultats similaires (80% de RVS pour les C/C, 50% de RVS pour les C/T et 2% de RVS pour les T/T). Le polymorphisme C/C est le plus souvent retrouvé chez les américains d'origine asiatique ou européenne. Ceci permet d'expliquer les variations géographiques de réponse aux traitements antiviraux entre Caucasiens, Afro-Américains, Hispaniques et Asiatiques. (127)

Cette corrélation entre le polymorphisme rs 12979860 et la réponse au traitement permet d'adapter les traitements, notamment en terme de durée. Par contre, le mécanisme par lequel ce polymorphisme de l'IL-28B influence la réponse au traitement est encore mal connu. (124)

Ce polymorphisme est aussi prédictif de la réponse à la trithérapie antivirale. (128)

3.2) Polymorphisme rs 8099917

Ce polymorphisme est aussi situé sur le chromosome 19. Il semble être lié à la clairance spontanée du virus comme le montre l'étude réalisée par Rauch *et al* qui a suivi une cohorte de 914 patients atteints d'une hépatite virale chronique C de génotype 1 : 74% des patients qui ont eu une clairance spontanée du virus présentent le génotype T/T. Une étude allemande de suivi des patients contaminés

par le lot d'immunoglobulines anti-D et une cohorte australienne de 163 patients ayant une hépatite aiguë viennent confirmer ces résultats. (123) (129) Dans le cas de ce polymorphisme, le génotype T/T est plus fréquent (55 à 70%) que le polymorphisme C/C (35-45%) chez les Caucasiens. (129) (130) Suppiah *et al* ont suivi 293 Caucasiens de génotypes 1, 2, 3 et 4 et ils ont montré un lien fort entre le génotype T/T et une RVS. En effet, 56% des réponses ont été observées chez des patients de génotype T/T. 31% des patients avec un génotype C/C ont présenté une réponse. (131)

4) Posologie de la ribavirine

Le choix de la dose initiale de ribavirine est très important car un lien a été mis en évidence entre cette dose et la réponse au traitement chez les patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 traités par bithérapie (ribavirine et PEG-interféron α -2a ou α -2b). En effet, une étude a montré que le poids est le seul facteur qui influence la clairance de la créatinine qui elle-même conditionne l'élimination de la ribavirine de l'organisme. Il semble donc cohérent d'adapter la dose de ribavirine au poids du patient. En fonction de la dose de ribavirine, les concentrations plasmatiques de ribavirine varient. Ce sont ces concentrations plasmatiques qui déterminent la réponse au traitement. Par conséquent, une dose optimale de ribavirine permet d'assurer des concentrations plasmatiques permettant une RVS. (68) (132) (133)

5) Autres facteurs

Il a été mis en évidence qu'un âge avancé, l'origine Afro-Américaine, un stade de fibrose avancé, un IMC supérieur à 25 kg/m² et le sexe masculin sont des facteurs représentant des probabilités plus faibles de bonne réponse au traitement. (134) L'observance au traitement est également un élément indispensable permettant d'assurer une réponse optimale.

Partie IV : Influence de la ribavirinémie sur la réponse aux trithérapies antivirales chez les patients porteurs d'une hépatite virale C chronique

I. Introduction

La ribavirine répond aux trois critères pour faire l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique. En effet, elle fait partie des molécules qui ont un faible index thérapeutique, une forte variabilité inter-individuelle et une faible corrélation entre les concentrations plasmatiques et la dose journalière. (6) (135)

De ce fait, l'utilisation de la ribavirine n'est pas évidente puisqu'il est fréquent que les patients soient sous-dosés ou sur-dosés lorsque l'on regarde les concentrations plasmatiques de ribavirine.

Cette observation nous amène à nous poser la question de l'intérêt de réaliser un suivi thérapeutique pharmacologique de la ribavirine au cours d'un traitement par trithérapie. En effet, ce suivi permettrait d'adapter individuellement les posologies dans le but d'obtenir un effet thérapeutique optimal tout en minimisant les effets indésirables.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'influence du taux sanguin de ribavirine sur la réponse au traitement antiviral, notamment lors de la réalisation d'une trithérapie antivirale associant de l'interféron pégylé, de la ribavirine et un inhibiteur de protéase (bocéprévir ou télaprévir).

Les objectifs secondaires sont :

- De déterminer une éventuelle corrélation entre la ribavirinémie et la survenue des effets indésirables, notamment l'anémie
- D'identifier un lien entre les taux d'hémoglobine et la réponse au traitement
- D'évaluer le lien entre la ribavirinémie et l'altération de la fonction rénale, mesurée par la clairance de la créatinine
- D'établir une corrélation entre la valeur du Fibroscan[®] et la réponse virologique

II. Matériels et méthodes

1) Méthodologie

Il s'agit d'une étude de cohorte, observationnelle, descriptive, avec un recueil de données prospectif monocentrique. Cette étude a été menée sur l'ensemble des patients du service de Médecine Interne - Pôle Digestif du CHU Purpan à Toulouse ayant reçu une trithérapie antivirale associant de l'interféron pégylé, de la ribavirine et un inhibiteur de protéase (bocéprévir ou télaprévir) et ayant nécessité un dosage de ribavirinémie pendant le traitement.

2) Critère de jugement

Le critère de jugement principal est l'obtention d'une réponse virologique soutenue définie par une charge virale indétectable 6 mois après l'arrêt de la trithérapie. Pour cela, le suivi de la charge virale a été effectué pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement.

3) Population de l'étude

Les patients inclus dans cette étude sont des patients atteints d'une hépatite C virale chronique, naïfs de tout traitement antiviral ou en échec à un traitement antérieur, qui ont été traités par une trithérapie antivirale associant de l'interféron pégylé, de la ribavirine et un inhibiteur de protéase (bocéprévir ou télaprévir) et ayant fait l'objet d'un dosage plasmatique du taux de ribavirine pendant la trithérapie. Les patients pouvaient présenter une co-infection par le VIH et/ou le VHB. Tous les stades de fibrose étaient acceptés. Soixante six patients ont ainsi été inclus dans cette étude.

Les données recueillies correspondent à des patients dont les traitements ont eu lieu entre février 2011 et avril 2013.

4) Données recueillies

Les données cliniques ont été recueillies grâce aux dossiers patients informatiques (logiciel Orbis) et manuscrits. Le Serveur de Résultats Intranet (SRI) de l'hôpital a permis de récupérer les données biologiques.

Pour réaliser cette étude, des données ont été recueillies avant le traitement, pendant le traitement et après l'arrêt du traitement.

Avant le traitement : Afin de caractériser au mieux les patients inclus dans cette étude, les données suivantes ont été recueillies avant le début du traitement : le sexe, la taille, les antécédents médicaux, les traitements concomitants, le mode de contamination, le génotype du virus, le polymorphisme de l'IL-28B, le stade de fibrose ainsi que la méthode utilisée pour l'évaluer, le score de Child-Pugh pour les patients cirrhotiques, une co-infection par le VIH et/ou le VHB. Le dernier traitement reçu par les patients et la réponse à ce traitement font également partie des informations recueillies. En ce qui concerne la trithérapie, la molécule choisie pour l'inhibiteur de protéase, les posologies de l'interféron, de la ribavirine et de l'inhibiteur de protéase, les adaptations de posologies avec la raison et la date de la modification, la survenue d'un arrêt prématuré sont des éléments qui ont été recueillis.

Pendant le traitement : Pendant toute la durée du traitement, un bilan biologique sanguin a permis d'obtenir les valeurs de la charge virale du VHC, la charge virale du VIH, de l'hémoglobine, du taux de polynucléaires neutrophiles, des plaquettes, de la clairance de la créatinine, des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT), de la bilirubine totale, de l'albumine, du taux de prothrombine, du glucose, de la TSH et du taux de CD4 dans le cas d'une co-infection par le VIH. Le poids a également été recueilli pendant la durée de traitement afin de pouvoir calculer, à partir de la posologie de la ribavirine, la dose réelle de ribavirine. Les effets indésirables et leur prise en charge associée ont aussi été notés. Ainsi, ces derniers ont pu être classés en 4 catégories : cutanés, respiratoires, hématologiques et digestifs. Seuls les effets indésirables de grade 3 et 4 selon la classification CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Event*) ont été relevés.

Effets indésirables cutanés : ont été considérées comme effets indésirables de grade 3 toutes les lésions cutanées retrouvées sur plus de 50% de la surface corporelle et nécessitant un traitement symptomatique. Les effets de grade 4 étaient ceux mettant en jeu le pronostic vital.

Effets indésirables hématologiques : les taux d'hémoglobine, de plaquettes et de polynucléaires neutrophiles ont été suivis pendant le traitement. Une anémie était considérée dès que le taux d'hémoglobine était inférieur à 12 g/dL.

- Effets indésirables grade 3 : hémoglobine entre 6,5 et 8,0 g/dL ; plaquettes entre 25000 et 50000/mm³ ; polynucléaires neutrophiles entre 500 et 1000/mm³.

- Effets indésirables grade 4 : hémoglobine inférieure à 6,5 g/dL ; plaquettes inférieures à 25000/mm³ ; polynucléaires inférieurs à 500/mm³.

Dans cette étude, sont considérés comme effets indésirables graves tout effet indésirable qui entraîne la mort, nécessite une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale, entraîne un effet médicalement significatif.

La survenue de complications (ascite, encéphalopathie, transplantation hépatique, hypertension portale, varices œsophagiennes, carcinome hépatocellulaire) a également été notée pour chaque patient.

En cours de traitement, le recueil des données a été effectué aux semaines 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36 et 48.

A l'arrêt du traitement : Afin de pouvoir déterminer le profil virologique des patients, la charge virale a été recueillie sur une période de suivi de six mois après l'arrêt du traitement (à 3 mois et 6 mois). Les effets indésirables et les bilans biologiques ont aussi été rapportés pendant cette période de suivi.

5) Paramètres étudiés

5.1) Ribavirinémie

Conditions de prélèvement : Les prélèvements réalisés en vue d'effectuer un dosage sanguin de ribavirine sont faits sur des tubes avec héparinate de lithium sans séparateur. Pour le transport au laboratoire de pharmacocinétique et de toxicologie clinique, les tubes sont conservés au réfrigérateur à +4 °C dans un délai maximum de 2 heures ; à température ambiante si le transport est immédiat ; et à – 20°C si le transport est effectué dans une période supérieure à 1 jour.

Méthode de dosage : La méthode utilisée pour doser la ribavirine est la chromatographie liquide haute performance (HPLC) qui utilise une extraction solide-liquide. La limite de quantification de cette technique est fixée à 0,25 mg/L. La séparation chromatographique est réalisée à l'aide d'une colonne ProntoSIL 120-5C₁₈H ; 5,0 µg ; 250 mm x 4,6 mm. La phase mobile est un mélange de solution tampon ((NH₄) H₂PO₄) (97,5%) et de méthanol (2,5%). Le volume injecté dans la colonne est de 50 µL. Le détecteur UV est fixé à une longueur d'onde de 215 nm.

Valeurs de référence : La posologie de ribavirine est adaptée au poids du patient (1000 mg par jour pour un poids inférieur à 75 kg et 1200 mg par jour pour un poids supérieur à 75 kg). Ces posologies donnent lieu, une fois l'état d'équilibre atteint, à une concentration résiduelle qui avoisine 2,200 mg/L et à une concentration au pic (3 heures après la prise) proche de 2,734 mg/L. Pour la ribavirine, l'état d'équilibre est atteint au bout de 4 semaines.

Interprétation du dosage : Les relations concentration-efficacité et concentration-toxicité ne sont pas clairement identifiées pour la ribavirine.

1. La concentration résiduelle est située en dessous de la concentration obtenue aux posologies usuelles

S'il s'agit bien d'une concentration à l'état d'équilibre, la concentration plasmatique résiduelle de ribavirine est en dessous de la concentration obtenue aux posologies usuelles, suggérant un défaut d'efficacité. Cela peut être le résultat :

- d'un défaut de compliance au traitement,

- d'un défaut d'absorption intestinale (utilisation récente de pansements gastriques, prise d'antiacides), d'une prise en dehors des repas, ou d'une posologie insuffisante.

2. La concentration résiduelle est située au dessus de la concentration obtenue aux posologies usuelles

S'il s'agit bien d'une mesure à l'état d'équilibre, la concentration résiduelle de Ribavirine est au dessus de la concentration obtenue aux posologies usuelles, suggérant un risque majoré d'effets indésirables. Cela peut être le résultat d'un surdosage ou d'une altération des fonctions rénales.

3. La concentration résiduelle est sensiblement égale à la concentration obtenue aux posologies usuelles

S'il s'agit bien d'une mesure à l'état d'équilibre, la concentration résiduelle de Ribavirine est sensiblement égale à la concentration obtenue aux posologies usuelles, suggérant une posologie adaptée.

Conduite à tenir : Dans le cas où la concentration en ribavirine est en dessous de la concentration obtenue aux posologies usuelles, une augmentation de la posologie de 200 mg semble justifiée si et seulement si la tolérance le permet et afin d'optimiser la réponse virologique. Si la concentration en ribavirine est au dessus de la concentration obtenue aux posologies usuelles, une diminution de posologie, par palier de 200 mg, peut être réalisée. Après modification des doses, une vérification de la concentration plasmatique de la ribavirine devra être envisagée une fois le nouvel état d'équilibre atteint (4 semaines).

5.2) Charge virale

La technique utilisée pour la quantification de la charge virale (COBAS TaqMan HCV Roche) a un seuil de quantification théorique de 15 UI/mL de plasma ou de sérum. Le volume minimum requis est de 4 mL de sérum ou de plasma EDTA congelé. Une charge virale inférieure à 15 UI/mL peut être détectée mais il n'est pas possible de la quantifier précisément.

6) Analyse statistique

Les analyses ont été réalisées en intention de traiter (ITT). Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type. Afin de comparer deux variables, des tests de comparaisons (test du X^2 , test de l'écart-réduit) ont été utilisés. Le degré de significativité était $p < 0,05$. Afin de déterminer la corrélation entre les variables étudiées, les coefficients de Pearson et de Spearman, ainsi qu'un modèle de régression logistique ont été nécessaires.

L'analyse statistique a été réalisée par STATITEC (Rue Pierre et Marie Curie BP 829 31682 Labège Cedex) par Mmes Cotton et Mercati.

III. Résultats

1) Description de la population étudiée

1.1) Caractéristiques des patients (Tableau 1)

Soixante-six patients ont été inclus dans cette étude. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 1. Parmi ces 66 patients, on retrouvait 20 (58,82%) hommes dans le groupe télaprévir et 22 (68,75%) hommes dans le groupe bocéprévir. L'âge moyen était de 57 ans dans le groupe télaprévir et de 56 ans dans le groupe bocéprévir, et l'IMC moyen de 25,6 kg/m² pour les patients traités par télaprévir et de 24,1 kg/m² pour ceux traités par bocéprévir. Un patient (2,94%) était co-infectés par le VIH dans le sous-groupe télaprévir et 5 (15,63%) dans le sous-groupe bocéprévir. Aucune co-infection par le VHB n'a été relevée. Pour 13 patients (38,24%) traités par télaprévir, le mode de contamination identifié était une transfusion de produits dérivés du sang et pour 8 patients (23,53%) l'origine de l'infection était l'injection intraveineuse de drogues. Enfin, pour 13 patients (38,24%) aucun facteur de risque n'a été retrouvé. De même dans le sous-groupe de patients traités par bocéprévir, une transfusion sanguine a été retrouvée chez 12 patients (37,50%), une injection intraveineuse de drogues chez 9 patients (28,13%) et aucun facteur de risque n'a été identifié chez 11 patients (34,38%).

Sur les 34 patients traités par du télaprévir, 33 (97,06%) étaient infectés par un virus de génotype 1. Le sous-type 1b était plus fréquent (19 patients soit 55,88%) que le génotype 1a (11 patients soit 32,35%). Dans le sous-groupe de patients traités par du bocéprévir, 31 (96,88%) présentaient une infection par un virus de génotype 1 : 14 (43,75%) de génotype 1a et 16 (50,00%) de génotype 1b.

Pour 4 patients (6,06%), le sous-type viral a ou b n'avait pas été recherché. Seulement 2 patients (3,03%) présentaient une infection par un virus de génotype 4 (génotypes 4a et 4d).

L'étude du polymorphisme de l'IL-28B avait été réalisée pour 60 patients. Deux patients (5,88%) du sous-groupe télaprévir avaient un profil CC et 29 patients (85,29%) avaient un profil non CC (CT ou TT). Parmi les patients recevant du bocéprévir, le profil CC était retrouvé chez 12 patients (37,50%) et le profil non CC chez 17 patients (53,13%).

Dans le groupe de patients traités par télaprévir, le score de fibrose était compris entre F0 et F2 pour 11 patients (32,35%), de F3 pour 7 patients (20,59%) et de F4 pour 16 patients (47,06%). De même, dans le groupe bocéprévir, le score de fibrose était compris entre F0 et F2 pour 7 patients (21,88%), de F3 pour 9 patients (28,13%) et de F4 pour 16 patients (50,00%).

L'évaluation du score de fibrose a été réalisée grâce aux résultats de Fibroscan[®] pour 40 patients (60,61%), de PBH pour 15 patients (22,73%) et par des tests biologiques pour 6 patients (9,09%). La valeur moyenne du Fibroscan[®] était de 11,6 KPa avec un interquartile (IQR) moyen de 1,9 KPa pour les patients traités par du télaprévir et de 15,8 Kpa (IQR de 2,8 KPa) pour les patients traités par du bocéprévir.

Au sein de la population traitée par du télaprévir, 5 patients (14,70%) étaient naïfs de tout traitement antiviral, et les 29 autres (85,29%) avaient déjà reçu une bithérapie par interféron pégylé et ribavirine. Dans cette dernière catégorie, 13 (38,24%) avaient eu une non réponse virologique et 16 (47,06%) avaient présenté une rechute après l'arrêt du traitement. Dans le sous-groupe bocéprévir, 6 patients (18,75%) étaient naïfs et 26 (81,25%) avaient reçu une bithérapie. Parmi ceux-là, 13 (40,63%)

avaient eu une non réponse virologique et 13 (40,63%) avaient présenté une rechute virologique.

En termes de complications antérieures de l'hépatite, 1 patient de chaque groupe avait des antécédents d'ascites. Cinq patients (14,71%) présentaient des varices œsophagiennes dans le sous-groupe télaprévir et 6 patients (18,75%) dans le sous-groupe bocéprévir. Trois patients de chaque groupe présentaient une cryoglobulinémie et 1 patient de chaque groupe avait un carcinome hépatocellulaire. Aucun antécédent d'encéphalopathie n'a été retrouvé parmi l'ensemble des patients inclus.

| Caractéristiques, n (%) | | Télaprévir (n=34) | Bocéprévir (n=32) |
|--------------------------------|-------------------|----------------------|----------------------|
| Age moyen (années) | | 57 | 56 |
| Sexe | Hommes | 20 (58,82%) | 22 (68,75%) |
| | Femmes | 14 (41,18%) | 10 (31,25%) |
| Mode de contamination | Transfusion | 13 (38,24%) | 12 (37,50%) |
| | Toxicomanie IV | 8 (23,53%) | 9 (28,13%) |
| | Inconnu | 13 (38,24%) | 11 (34,38%) |
| IMC moyen (kg/m ²) | | 25,6 | 24,1 |
| Génotype | 1a | 11 (32,35%) | 14 (43,75%) |
| | 1b | 19 (55,88%) | 16 (50,00%) |
| | 1 non précisé | 3 (8,82%) | 1 (3,12%) |
| | Autre | 1 (2,94%) | 1 (3,12%) |
| Polymorphisme IL-28B | CC | 2 (5,88%) | 12 (37,50%) |
| | Non CC (CT ou TT) | 29 (85,29%) | 17 (53,13%) |
| | Non connu | 3 (8,82%) | 3 (9,38%) |
| Score de fibrose | F0, F1 ou F2 | 11 (32,35%) | 7 (21,88%) |
| | F3 | 7 (20,59%) | 9 (28,13%) |
| | F4 | 16 (47,06%) | 16 (50,00%) |
| Fibroscan (KPa) | Valeur moyenne | 11,6 ± 7,9 | 15,8 ± 9,1 |
| | IQR moyen | 1,9 ± 1,4 | 2,8 ± 1,7 |
| Traitement antérieur | Naïf | 5 (14,70%) | 6 (18,75%) |
| | Bithérapie | 29 (85,29%) | 26 (81,25%) |
| Réponse bithérapie | NR | 13 (38,24%) | 13 (40,63%) |
| | RR | 16 (47,06%) | 13 (40,63%) |
| Co-infection VIH | | 1 (2,94%) | 5 (15,63%) |
| Antécédents | Ascite | 1 (2,94%) | 1 (3,13%) |
| | Varices | 5 (14,71%) | 6 (18,75%) |
| | œsophagiennes | | |
| | Encéphalopathie | 0 (0%) | 0 (0%) |
| | Cryoglobulinémie | 3 (8,82%) | 3 (9,38%) |
| | CHC | 1 (2,94%) | 1 (3,13%) |
| | | | |
| Hémoglobine (g/dL) | | 15,23 ± 1,7 | 14,85 ± 2,0 |
| Charge virale (log-UI/mL) | | 6,02 ± 1,11 | 6,07 ± 0,85 |
| Clairance MDRD (mL/min) | | 98,59 ± 19,39 | 97,96 ± 20,83 |

Tableau 1 : Caractéristiques des patients

1.2) Caractéristiques de la trithérapie (Tableau 2)

Les patients inclus dans cette étude ont tous été traités par une trithérapie antivirale comprenant de l'interféron pégylé ($\alpha 2a$ ou $\alpha 2b$), de la ribavirine et un inhibiteur de protéase (télaprévir ou bocéprévir). Trente-quatre patients (51,52%) ont reçu du télaprévir et 32 patients (48,48%) ont reçu du bocéprévir. Le choix entre le télaprévir et le bocéprévir était fait librement par le clinicien.

En début de traitement, les posologies de ribavirine étaient adaptées au poids de chaque patient. La dose journalière moyenne de ribavirine calculée en fonction du poids était de 13,47 mg/kg à l'initiation du traitement, et de 11,71 mg/kg en fin de traitement dans le sous-groupe télaprévir, et de 13,93 mg/kg en début de traitement et de 12,34 mg/kg en fin de traitement dans le sous-groupe bocéprévir.

En moyenne, les patients traités par du télaprévir ont reçu de la ribavirine pendant 34 semaines, et pendant 32 semaines pour les patients traités par du bocéprévir. Dix-huit patients (27,27%) ont dû arrêter prématurément l'inhibiteur de protéase : 6 patients (17,65%) recevaient du télaprévir et 12 patients (37,50%) recevaient du bocéprévir.

La ribavirine a été arrêtée précocement pour 32 patients (48,48%). Parmi eux, 17 (53,13%) étaient traités par du télaprévir et 15 (46,88%) par du bocéprévir. Lorsque la ribavirine était arrêtée, la totalité du traitement antiviral était stoppée. Dans le groupe traité par du télaprévir, le traitement a été arrêté prématurément en raison d'un échappement viral pour 7 patients (20,59%), d'une inefficacité virologique chez 1 patient (2,94%) et pour intolérance au traitement pour 9 patients (26,47%). Dans le groupe traité par du bocéprévir, le traitement a été arrêté prématurément en raison d'un échappement viral pour 3 patients (9,38%), d'une inefficacité virologique chez 5 patients (15,63%) et pour intolérance au traitement pour 7 patients (21,88%).

Au cours du traitement, il a été nécessaire d'adapter la posologie de la ribavirine chez 35 patients (53,03%). 14 patients (41,18%) du groupe télaprévir et 7 patients (21,88%) du groupe bocéprévir ont eu besoin d'une seule adaptation ; 5 patients (14,71%) du groupe télaprévir et 5 patients (15,63%) du groupe bocéprévir ont eu 2 adaptations ; 2 patients (5,88%) du groupe télaprévir et 1 patient (3,13%) du groupe

bocéprévir ont eu 3 adaptations ; et 1 seul patient (1,51%) du groupe télaprévir a bénéficié de 4 adaptations posologiques.

La principale cause à l'origine de ces concessions posologiques est la toxicité hématologique retrouvée chez 24 patients (70,59%) traités par du télaprévir et chez 13 patients (40,63%) traités par du bocéprévir. Pour 4 patients, l'intolérance clinique a conduit à réduire la posologie de la ribavirine dans chaque sous-groupe de traitement. Dans certains cas, la posologie de la ribavirine a pu être augmentée : chez 1 patient (1,51%) du groupe télaprévir qui était en sous-dosage au vu de la concentration plasmatique en ribavirine, et chez 4 patients (6,06%) du groupe télaprévir qui toléraient le traitement mieux que prévu.

| Caractéristiques, n (%) | | Télaprévir n=34 | Bocéprévir n=32 |
|---|--------------------------|--------------------|--------------------|
| Ribavirine (mg/kg) | J0 | 13,47 ± 1,9 | 13,93 ± 1,2 |
| | Fin de traitement | 11,71 ± 3,3 | 12,34 ± 2,7 |
| Arrêt prématuré | Inhibiteur de protéase | 6 (17,65%) | 12 (37,50%) |
| | Ribavirine | 17 (50,00%) | 15 (46,88%) |
| Raison arrêt prématuré | Echappement | 7 (20,59%) | 3 (9,38%) |
| de la trithérapie | Inefficacité virologique | 1 (2,94%) | 5 (15,63%) |
| | Intolérance | 9 (26,47%) | 7 (21,88%) |
| Durée moyenne sous ribavirine (semaines) | | 34 | 32 |
| Adaptations posologie ribavirine (patients) | | 22 (64,71%) | 13 (40,63%) |
| Nombre d'adaptations de posologie ribavirine | 1 adaptation | 14 (41,18%) | 7 (21,88%) |
| | 2 adaptations | 5 (14,71%) | 5 (15,63%) |
| | 3 adaptations | 2 (5,88%) | 1 (3,13%) |
| | 4 adaptations | 1 (2,94%) | 0 (0%) |
| Raison adaptation posologie ribavirine | Toxicité hématologique | 24 (70,59%) | 13 (40,63%) |
| | Intolérance clinique | 4 (11,76%) | 4 (12,50%) |
| | Ribavirinémie faible | 1 (2,94%) | 0 (0%) |
| | Bonne tolérance | 4 (11,76%) | 0 (0%) |

Tableau 2 : Caractéristiques de la trithérapie

2) Réponses virologiques (Tableau 3)

2.1) Réponse virologique rapide

La réponse virologique rapide (RVR) a été évaluée sur les 66 patients. Une RVR étant définie par une charge virale indétectable 4 semaines après l'introduction de l'inhibiteur de protéase. Soit à la semaine 4 pour les patients traités par télaprévir, soit à la semaine 8 pour ceux recevant du bocéprévir.

L'analyse en ITT a mis en évidence un taux de RVR de 63,64% (42 patients). Le pourcentage de patients ayant présenté une RVR est de 67,65% (23 patients) dans le groupe de patients traités par du télaprévir et de 59,38% (19 patients) chez les patients traités par du bocéprévir ($p>0,05$).

La diminution moyenne de la charge virale 4 semaines après l'introduction de l'inhibiteur de protéase était de $5,03 \text{ log-UI/mL} \pm 2,05$ dans le groupe de patients traités par télaprévir et de $2,34 \text{ log-UI/mL} \pm 1,85$ dans le groupe de patients recevant du bocéprévir. La diminution moyenne de la charge virale est statistiquement plus élevée dans le groupe télaprévir par rapport au groupe bocéprévir ($p<0,000002$).

2.2) Réponse virologique soutenue

Le taux de RVS est de 54,55% (36 patients) lorsque l'analyse porte sur la totalité des patients inclus. Parmi ces patients ayant une charge virale indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement, 13,64% (9 patients) étaient non répondeurs à la bithérapie, 30,30% (20 patients) étaient répondeurs rechuteurs à la bithérapie et 10,61% (7 patients) étaient naïfs de traitement antiviral.

Le taux de RVS était significativement plus important ($p<0,05$) chez les patients traités par du télaprévir (61,76%, 21 patients) que chez les patients traités par du bocéprévir (46,88%, 15 patients).

Au sein des patients ayant été traités par du télaprévir et ayant présenté une RVS, 14,71% (5 patients) étaient non répondeurs à la bithérapie, 41,18% (14 patients) étaient répondeurs rechuteurs à la bithérapie et 5,88% (2 patients) étaient naïfs de traitement antiviral.

De même, parmi les patients traités par bocéprévir et ayant eu une RVS, 12,5% (4 patients) étaient non répondeurs à la bithérapie, 18,75% (6 patients) étaient répondeurs rechuteurs à la bithérapie et 15,63% (5 patients) étaient naïfs de traitement antiviral.

Sur les 36 patients ayant eu une RVS, 29 (80,56%) ont présenté une RVR.

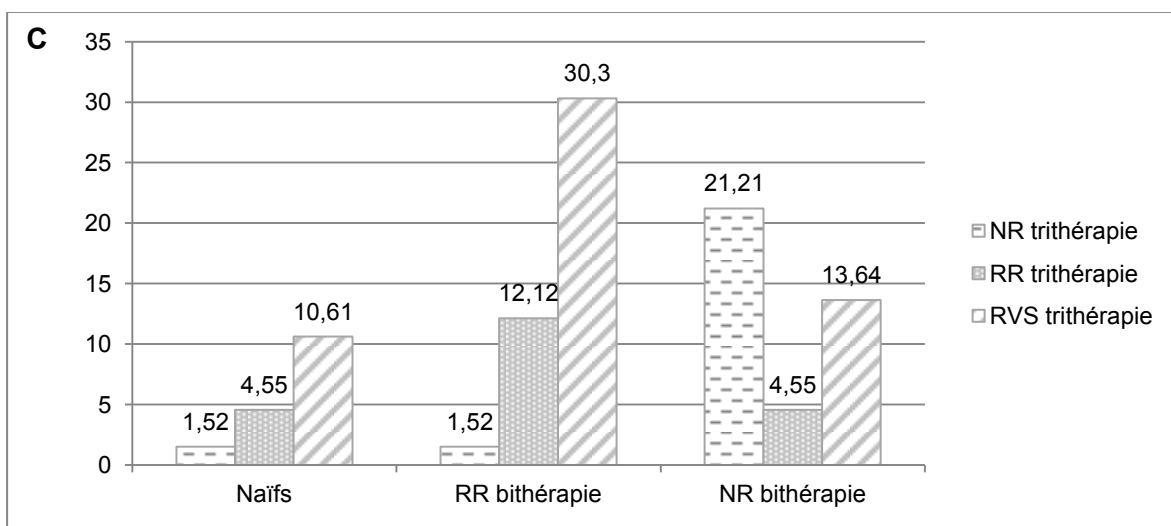
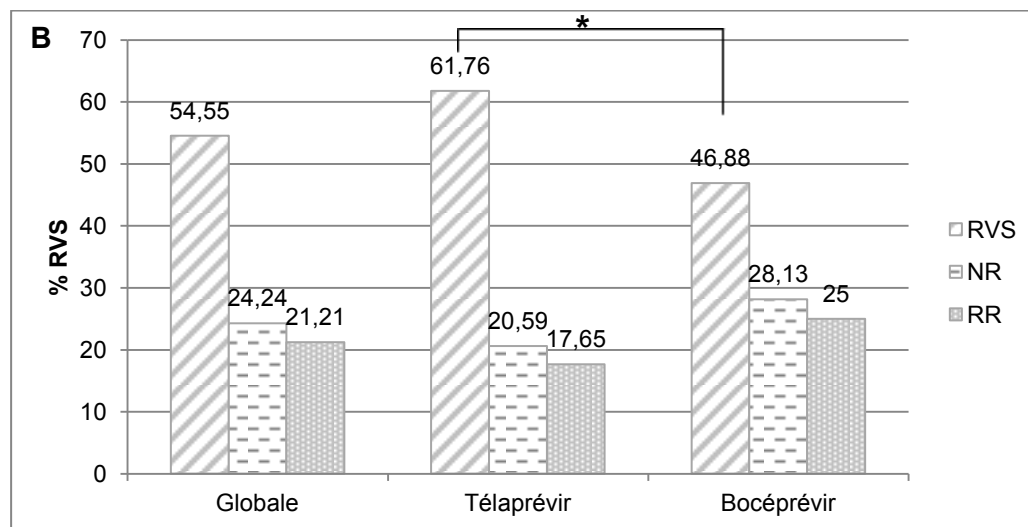
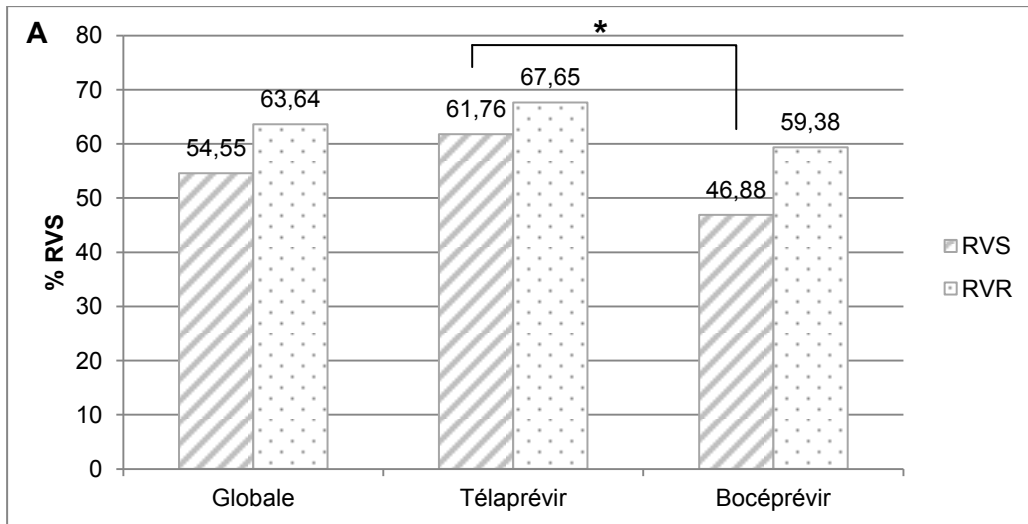
2.3) Non réponses et rechutes virologiques

Seize patients soit 24,24% des patients inclus ont présenté une réponse virologique nulle, définie par une diminution de la charge virale inférieure à 2 log-UI/mL à la 12^{ème} semaine de traitement. Une non réponse a été observée chez 28,13% (9) des patients traités par bocéprévir et chez 20,59% (7) des patients traités par télaprévir ($p>0,05$). Sur cette population de patients non répondeurs à la trithérapie, 21,21% (14 patients) étaient également non répondeurs à la bithérapie, 1,51% (1 patient) étaient rechuteurs à la bithérapie et 1,51% (1 patient) étaient naïfs de traitement antiviral.

La proportion de patients ayant présenté une rechute, définie par une charge virale indétectable à la fin de la période de traitement mais à nouveau détectable dans les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement, était de 21,21% (14 patients). Une rechute a été observée chez 25,00% (8) des patients ayant reçu du bocéprévir et chez 17,65% (6) des patients traités par télaprévir ($p>0,05$). Dans cette population, 12,12% (8 patients) avaient présenté une rechute lors de la bithérapie, 4,55% (3 patients) étaient non répondeurs à la bithérapie et 4,55% (3 patients) étaient naïfs de traitement antiviral.

| | n | % |
|-----------------|----|-------|
| RVS globale | 36 | 54,55 |
| ➤ NR bithérapie | 9 | 13,64 |
| ➤ RR bithérapie | 20 | 30,30 |
| ➤ Naïfs | 7 | 10,61 |
| RVS télaprévir | 21 | 61,76 |
| ➤ NR bithérapie | 5 | 14,71 |
| ➤ RR bithérapie | 14 | 41,18 |
| ➤ Naïfs | 2 | 5,88 |
| RVS bocéprévir | 15 | 46,88 |
| ➤ NR bithérapie | 4 | 12,50 |
| ➤ RR bithérapie | 6 | 18,75 |
| ➤ Naïfs | 5 | 15,63 |
| RR globale | 14 | 21,21 |
| ➤ NR bithérapie | 3 | 4,55 |
| ➤ RR bithérapie | 8 | 12,12 |
| ➤ Naïfs | 3 | 4,55 |
| RR télaprévir | 6 | 17,65 |
| RR bocéprévir | 8 | 25,00 |
| NR globale | 16 | 24,24 |
| ➤ NR bithérapie | 14 | 21,21 |
| ➤ RR bithérapie | 1 | 1,51 |
| ➤ Naïfs | 1 | 1,51 |
| NR télaprévir | 7 | 20,59 |
| NR bocéprévir | 9 | 28,13 |

Tableau 3 : Réponses virologiques à la trithérapie



Graphique 1 : A : Influence de la réponse virologique rapide (RVR) sur la réponse virologique soutenue (RVS) ; **B :** Réponses virologiques à la trithérapie ; **C :** Influence de la réponse à la bithérapie sur la réponse à la trithérapie.

3) Tolérance (Tableaux 4 et 5)

Les effets indésirables ont été répartis en 4 catégories : cutanés, respiratoires, hématologiques et digestifs. Seuls les effets indésirables de grade 3 et 4 ont été relevés.

L'analyse de la tolérance en intention de traiter a montré que 24,24% des patients (16 patients) ont présenté un effet indésirable de grade 3 et 4,55% (3 patients) un effet indésirable de grade 4. La majorité des effets indésirables de grade 3 étaient des effets hématologiques (anémie, neutropénie, thrombopénie) : 19,70% des patients étaient concernés. Seulement 4,55% des patients ont eu un effet indésirable hématologique de grade 4. Deux patients (3,03%) ont présenté un effet indésirable cutané de grade 3 et un patient (1,52%) un effet indésirable respiratoire de grade 3 (hypertension artérielle pulmonaire). Cette hypertension artérielle pulmonaire est survenue après une dyspnée d'aggravation progressive chez un patient n'ayant aucun antécédent cardiovasculaire avant le début de la trithérapie. L'imputabilité de cet effet indésirable a été attribuée à l'interféron bien que le mécanisme précis de cet effet reste obscur. Aucun effet indésirable digestif de grade 3 ou 4 n'a été noté.

Dans le sous-groupe télaprévir, 2,94% des patients (1 patient) ont présenté un effet indésirable cutané de grade 3. Des effets indésirables hématologiques de grade 3 ont été retrouvés chez 14,71% des patients et 2,94% ont présenté un effet indésirable hématologique de grade 4.

Dans le sous-groupe bocéprévir, 3,13% des patients (1 patient) ont présenté un effet indésirable cutané de grade 3. Le patient qui a eu l'effet indésirable respiratoire de grade 3 était traité par bocéprévir. Des effets indésirables hématologiques de grade 3 ont été observés chez 25,00% des patients et 6,52% des patients de ce groupe ont présenté un effet indésirable hématologique de grade 4.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes de traitements et les effets indésirables hématologiques de grade 3.

Cinquante six patients (84,85%) ont présenté une anémie quel que soit le grade (définie par un taux d'hémoglobine inférieure à 12 g/dL). L'utilisation d'EPO a été

nécessaire pour 46,97% des patients (31 patients). Deux patients (3,03%) ont eu besoin d'une transfusion sanguine.

Un seul patient (1,52%) a présenté un effet indésirable grave non relié au traitement. En effet, ce dernier atteint d'un carcinome hépatocellulaire est décédé pendant le traitement.

| Effets indésirables, n (%) | Grade 3 | Grade 4 |
|----------------------------|-------------|-----------|
| Cutanés | 2 (3,03%) | 0 (0%) |
| Respiratoires | 1,52 (1) | 0 (0%) |
| Hématologiques | 13 (19,70%) | 3 (4,55%) |
| Digestifs | 0 (0%) | 0 (0%) |

Tableau 4 : Effets indésirables dans la population générale

| Effets indésirables, n (%) | Télaprévir | | Bocéprévir | |
|----------------------------|------------|-----------|------------|-----------|
| | Grade 3 | Grade 4 | Grade 3 | Grade 4 |
| Cutanés | 1 (2,94%) | 0 (0%) | 1 (3,13%) | 0 (0%) |
| Respiratoires | 0 (0%) | 0 (0%) | 1 (3,13%) | 0 (0%) |
| Hématologiques | 5 (14,71%) | 1 (2,94%) | 8 (25,00%) | 2 (6,25%) |
| Digestifs | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Tableau 5 : Effets indésirables selon l'inhibiteur de protéase

4) Etude de l'influence de la ribavirinémie

Lien entre la ribavirinémie et l'inhibiteur de protéase

La moyenne des taux de ribavirinémie a été réalisée grâce aux valeurs disponibles chez les 66 patients (1 seul dosage par patient). Ainsi, dans la population totale, une valeur moyenne de ribavirine plasmatique de $1,90 \pm 0,84$ mg/L a été retrouvée.

La valeur moyenne de la ribavirinémie chez les patients traités par du télaprévir est de 1,99 mg/L, et de 1,81 mg/L chez les patients traités par du bocéprévir. ($p=0,55$). La dispersion des valeurs est également plus importante dans le sous-groupe télaprévir avec un écart type de 0,95 mg/L pour ces patients, et de 0,72 mg/L pour le

sous-groupe bocéprévir. Cette dispersion plus importante apparaît également dans l'analyse des médianes (population globale : 1,66 mg/L, télaprévir : 1,73 mg/L, bocéprévir : 1,63 mg/L) et des quartiles, ainsi que dans l'observation des minimums (population globale : 0,60 mg/L, télaprévir : 0,60 mg/L, bocéprévir : 0,81 mg/L) et maximums (population globale : 4,30 mg/L, télaprévir : 4,30 mg/L, bocéprévir : 3,65 mg/L) plus prononcés avec le télaprévir.

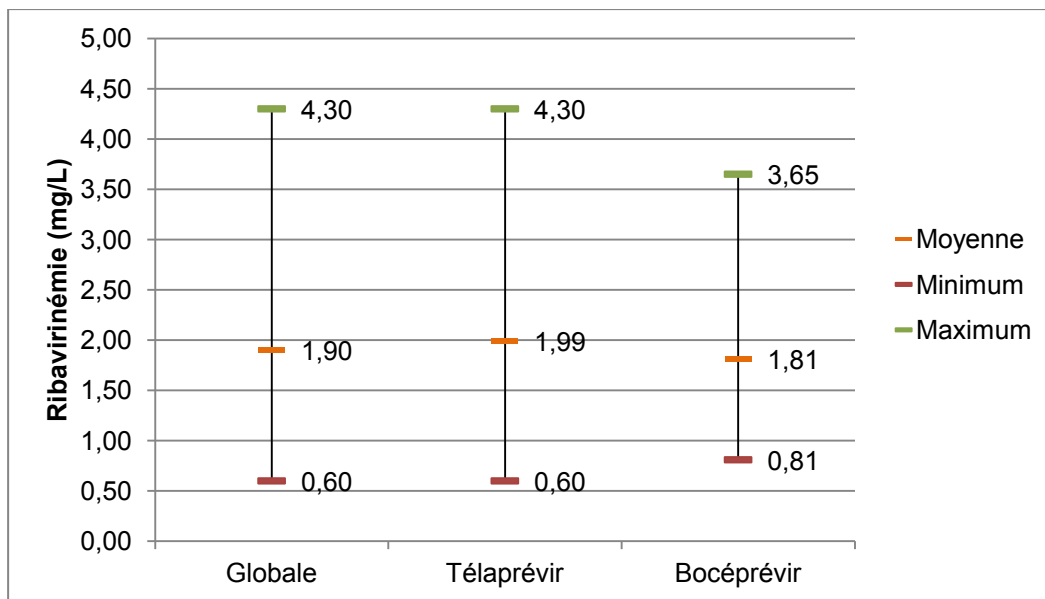


Figure 8 : Dispersion de la ribavirinémie

Lien entre la ribavirinémie et la RVR

La RVR a été définie par une charge virale indétectable 4 semaines après l'introduction de l'inhibiteur de protéase. Soit à la semaine 4 pour les patients traités par télaprévir, soit à la semaine 8 pour ceux recevant du bocéprévir. Comme nous l'avons dit précédemment, 42 patients ont présenté une réponse virologique rapide soit 63,64%.

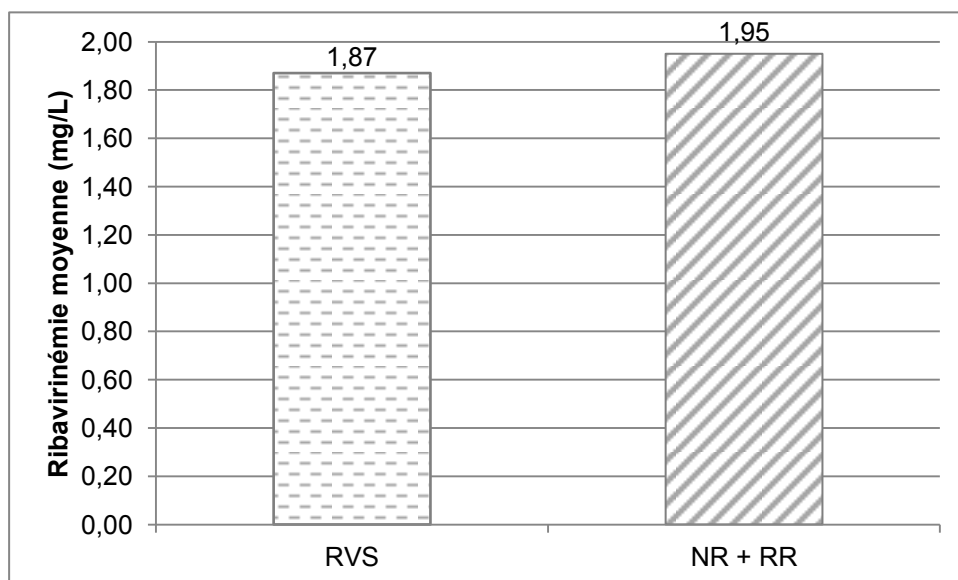
La moyenne de la ribavirinémie est de $1,87 \pm 0,91$ mg/L chez les patients qui présentent une réponse virologique rapide contre $1,96 \pm 0,72$ mg/L pour ceux qui n'ont pas de réponse virologique rapide ($p=0,29$). Les résultats de la régression logistique modélisant la RVR en fonction de la ribavirinémie confirment que la ribavirinémie est un paramètre non significatif ($p=0,65$).

En catégorisant la ribavirinémie à la médiane (1,65 mg/L), on observe que 72,73% des patients ayant une ribavirinémie inférieure ou égale à 1,65 mg/L présentent une réponse rapide versus 54,55% des patients ayant une ribavirinémie supérieure à 1,65 mg/L ($p=0,13$). La régression logistique modélisant la RVR en fonction de la ribavirinémie exprimée en classe confirme ce résultat ($p=0,13$).

En conclusion, il n'y a donc aucun effet statistiquement significatif de la ribavirinémie sur la réponse virologique rapide.

Lien entre la ribavirinémie et la RVS

L'analyse en intention de traiter a montré que 54,55% des patients avaient présenté une RVS. La ribavirinémie moyenne de cette catégorie de patients était de $1,87 \pm 0,88$ mg/L contre $1,95 \pm 0,81$ mg/L pour les patients sans RVS (NR et RR). La régression logistique modélisant la RVS ne met pas en évidence d'effet statistiquement significatif de la ribavirinémie sur la RVS ($p=0,70$).



Graphique 2 : Lien entre la RVS et la ribavirinémie

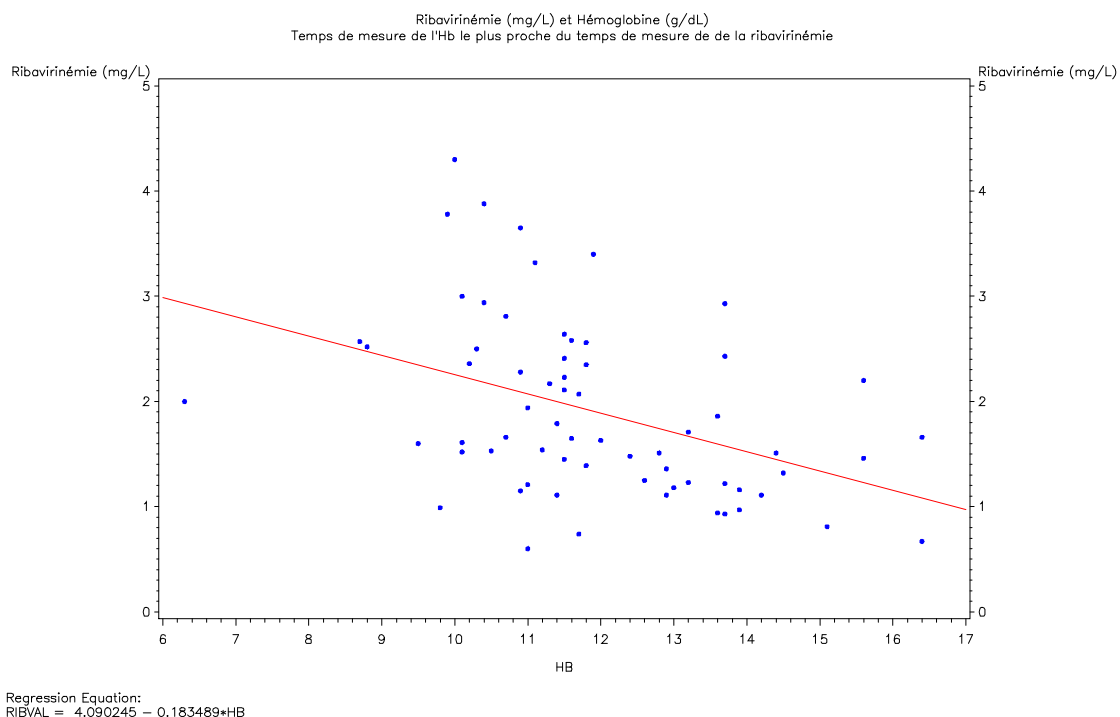
Lien entre la ribavirinémie et la tolérance au traitement

Seuls les effets indésirables hématologiques de grade 3 présentaient un intérêt statistique. La modélisation de cette catégorie d'effets indésirables n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les patients ayant une

ribavirinémie supérieure à 1,65 mg/L et ceux ayant une ribavirinémie inférieure ou égale à 1,65 mg/L ($p=0,35$).

Une analyse plus précise des effets indésirables a porté sur la survenue d'une anémie (taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL). Ainsi, 56 patients (84,85%) ont présenté une anémie pendant le traitement. Ces patients avaient une valeur médiane de la ribavirinémie plus élevée que les patients n'ayant pas eu d'anémie : 1,90 mg/L versus 1,27 mg/L respectivement. Vingt-huit patients dans chaque groupe ont eu une anémie : 82,35% dans le sous-groupe télaprévir et 87,50% dans le sous-groupe bocéprévir ($p=0,73$).

Afin d'évaluer la corrélation entre les concentrations plasmatiques de ribavirine et le taux d'hémoglobine, les mesures de l'hémoglobine conservées ont été celles les plus proches de la mesure de la ribavirinémie qu'elles soient avant ou après la mesure de la ribavirinémie. Ainsi, le coefficient de corrélation de Pearson est de -0,41 ($p=0,0006$) et celui de Spearman est de -0,45 ($p=0,0002$). L'analyse par régression linéaire confirme l'existence d'une corrélation significative négative ($p=0,0006$) entre le taux d'hémoglobine et les concentrations en ribavirine. La réalisation du modèle de régression linéaire seulement à partir des données de la semaine 4 permet d'obtenir un coefficient de corrélation de 0,23. La relation reste négative, induisant une diminution du taux de ribavirine avec la hausse du taux d'hémoglobine.

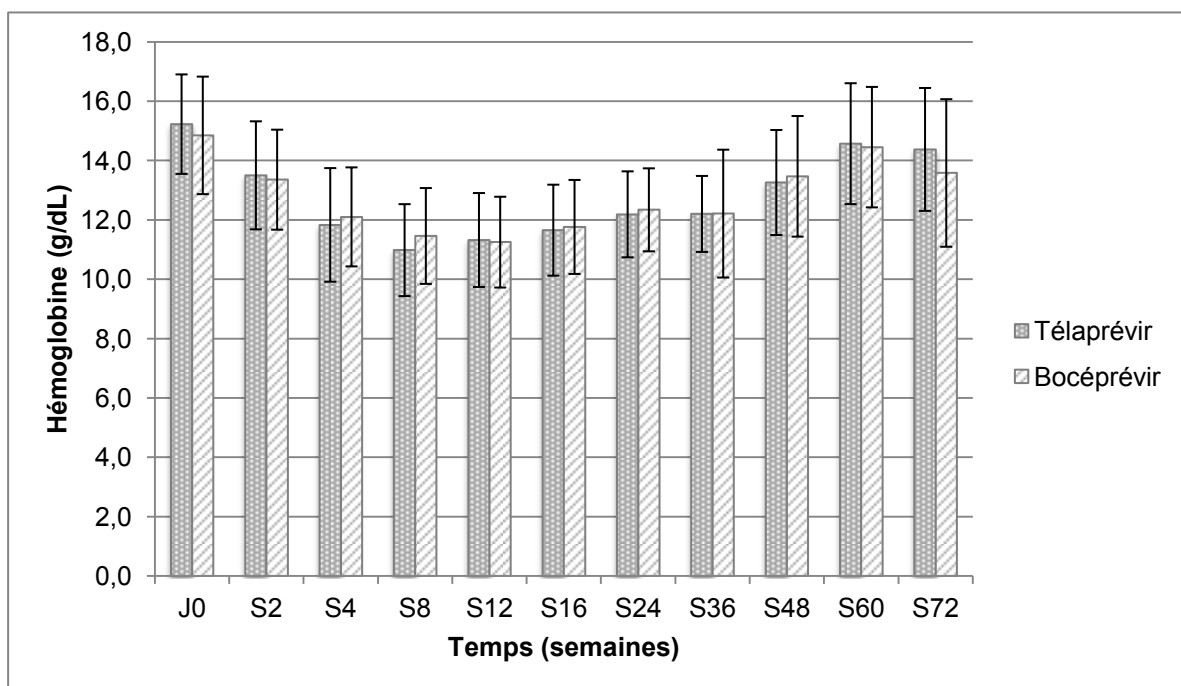


Graphique 3 : Lien entre la ribavirinémie et le taux d'hémoglobine

Les patients ayant une ribavirinémie supérieure à 1,65 mg/L ont présenté plus d'anémie (93,94%) que ceux qui avaient une ribavirinémie inférieure ou égale à 1,65 mg/L (75,76%) : $p=0,04$. L'analyse par régression logistique de la probabilité de survenue d'une anémie en fonction de la ribavirinémie a permis de montrer que le taux de ribavirinémie apparaît comme un facteur prédictif significatif ($p=0,02$).

5) Lien entre le taux d'hémoglobine et la RVS

L'existence d'un lien entre le taux d'hémoglobine et la réponse virologique soutenue a été analysée par une analyse de covariance en mesures répétées incluant les paramètres hémoglobine, temps de mesure de l'hémoglobine et traitement. L'analyse de la covariance (ANCOVA) permet de tester si certains facteurs ont un effet sur la variable résultat après avoir enlevé la variance due aux covariables. Une première ANCOVA avec la variable traitement montre que cette variable est significative. L'ANCOVA par traitement montre que le lien entre le taux d'hémoglobine et la réponse virologique soutenue n'est pas statistiquement significatif pour le sous-groupe télaprévir mais qu'il est significatif pour le sous-groupe bocéprévir.

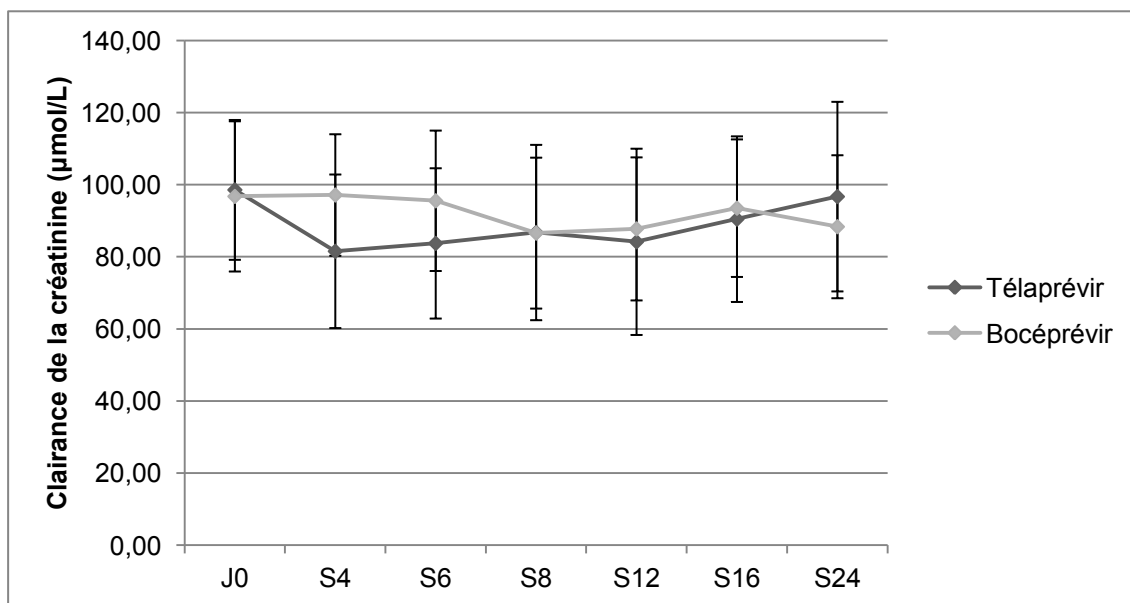


Graphique 4 : Evolution du taux d'hémoglobine

6) Lien entre la ribavirinémie et la clairance de la créatinine

La clairance de la créatinine a été évaluée en fonction de l'inhibiteur de protéase administré. Ainsi, en début de traitement, les patients recevant du télaprévir avaient une clairance de la créatinine moyenne de $98,59 \pm 19,39$ mL/min. Quatre semaines après l'introduction de l'inhibiteur de protéase, la clairance de la créatinine moyenne était de $81,57 \pm 21,29$ mL/min ($p > 0,05$). Les patients ayant reçu du bocéprévir avaient en début de traitement une clairance de la créatinine moyenne de $97,96 \pm 20,83$ mL/min. A la 8^{ème} semaine de traitement, soit après 4 semaines de traitement par le bocéprévir, la clairance de la créatinine moyenne était de $86,60 \pm 20,93$ mL/min ($p > 0,05$).

La comparaison des clairances de la créatinine à l'inclusion en fonction du traitement ne met pas en évidence de différence statistiquement significative ($98,59$ mL/min pour le télaprévir et $97,96$ mL/min pour le bocéprévir). La comparaison après 4 semaines d'inhibiteur de protéase ne met pas en évidence de différence statistiquement significative ($81,57$ mL/min pour le télaprévir et $86,60$ mL/min pour le bocéprévir). Cependant, on retrouve que la diminution de la clairance de la créatinine entre l'initiation du traitement et après 4 semaines d'inhibiteur de protéase est significativement plus importante pour le télaprévir ($26,51$ mL/min) que pour le bocéprévir ($4,17$ mL/min) : $p < 0,05$.

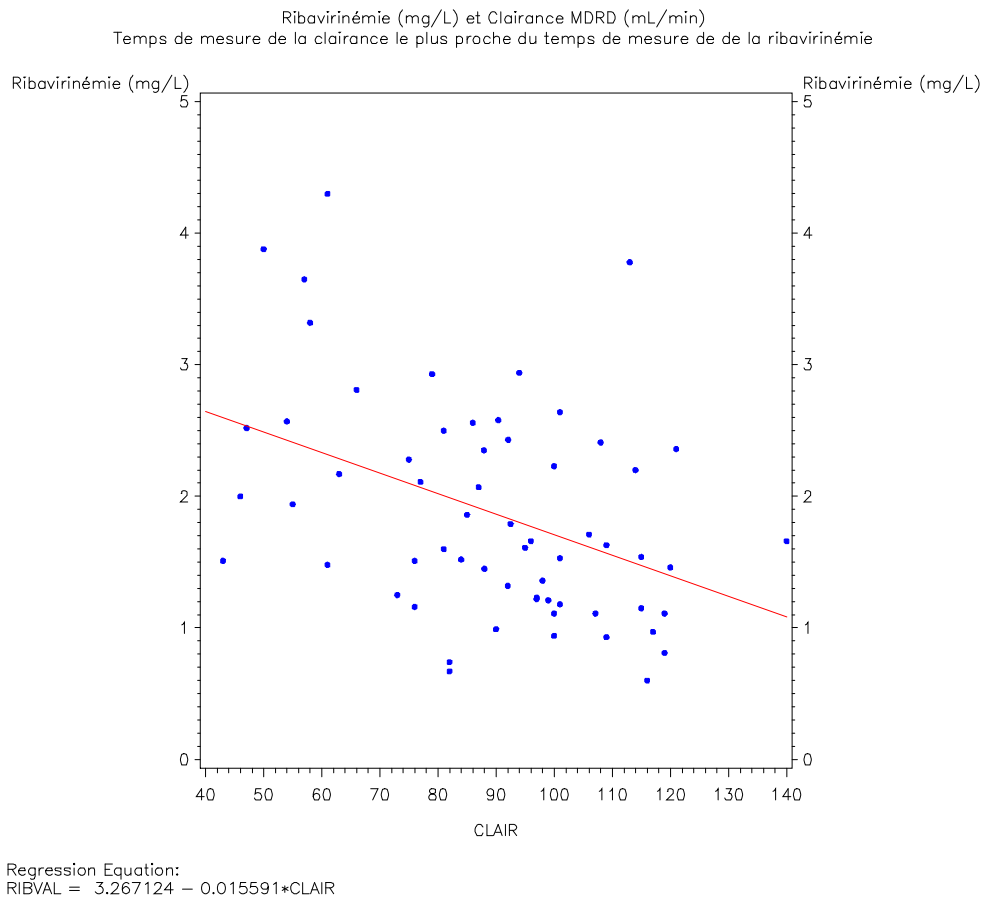


Graphique 5 : Evolution de la clairance de la créatinine

Afin d'évaluer la corrélation entre la ribavirinémie et la clairance de la créatinine, les mesures de la clairance de la créatinine qui ont été conservées sont les plus proches de la mesure de la ribavirinémie.

a) Population générale

L'analyse n'a été réalisée que sur 62 patients pour lesquels une valeur de la clairance de la créatinine était disponible. L'analyse statistique a permis de déterminer un coefficient de Pearson de -0,41 ($p=0,0009$) et un coefficient de Spearman de -0,39 ($p=0,0019$). Il existe donc une corrélation significative négative entre la ribavirinémie et la clairance de la créatininémie. Plus la ribavirinémie est élevée, plus la fonction rénale s'altère.



Graphique 6 : Lien entre la ribavirinémie et la clairance de la créatinine

b) Sous-groupe télaprévir

Parmi les 34 patients présents dans ce groupe, l'analyse a pu être réalisée sur 33 d'entre eux. L'analyse statistique a permis de déterminer un coefficient de Pearson de - 0,41 ($p=0,0157$) et un coefficient de Spearman de -0,44 ($p=0,0115$). On retrouve donc une corrélation significative négative entre la ribavirinémie et la clairance de la créatininémie chez les patients traités par du télaprévir. Plus la ribavirinémie est élevée, plus la fonction rénale s'altère.

c) Sous-groupe bocéprévir

Parmi les 32 patients présents dans ce groupe, l'analyse a pu être réalisée sur 29 d'entre eux. L'analyse statistique a permis de déterminer un coefficient de Pearson de -0,36 ($p=0,0546$) et un coefficient de Spearman de -0,33 ($p=0,0836$). On ne retrouve donc pas de corrélation significative entre la ribavirinémie et la clairance de la créatininémie chez les patients traités par du bocéprévir.

7) Lien entre la valeur du Fibroscan[®] et la réponse virologique

Les valeurs du Fibroscan[®] n'étaient disponibles que pour 39 patients. La valeur moyenne d'élastométrie hépatique retrouvée est de $13,40 \pm 8,59$ KPa.

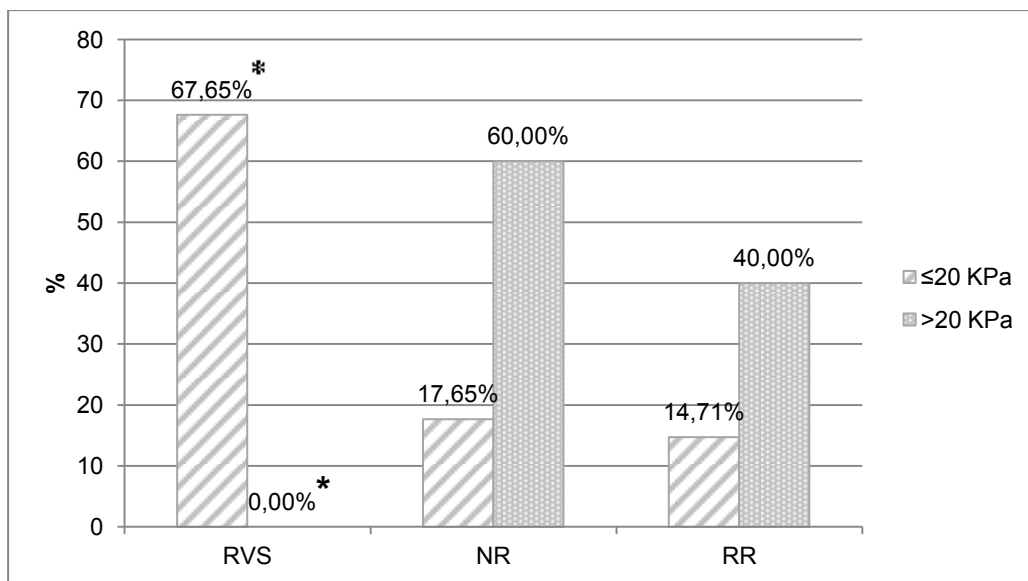
La valeur du Fibroscan[®] était plus faible chez les patients avec une RVS, dont la valeur moyenne était de $10,80 \pm 4,30$ KPa, que chez les patients sans RVS dont la valeur moyenne était de $17,13 \pm 11,60$ KPa ($p=0,02$). Cependant, l'analyse des médianes ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre les patients ayant eu une RVS et ceux sans RVS ($p=0,14$) : 10,00 KPa versus 12,35 KPa.

| Valeur du Fibroscan [®] (KPa) | Moyenne | Ecart-type | Médiane |
|--|---------|------------|---------|
| RVS | 10,80 | 4,30 | 10,00 |
| NR | 17,23 | 9,41 | 14,40 |
| RR | 17,00 | 14,77 | 10,00 |

Tableau 6 : Valeur du Fibroscan[®] selon la réponse à la trithérapie

Si on catégorise les valeurs du Fibroscan® en fonction du seuil de 20 KPa, on observe une différence significative entre les patients ayant un Fibroscan® inférieur ou égal à 20 KPa et les patients avec un Fibroscan® supérieur à 20 KPa en ($p=0,008$). En effet, parmi les patients ayant un Fibroscan® inférieur ou égal à 20 KPa, 67,65% des patients présentent une RVS versus 0% pour les patients avec un Fibroscan® supérieur à 20 KPa. Cependant, il faut prendre en compte le biais de faible effectif de patients avec un Fibroscan® supérieur à 20 KPa (5 valeurs).

En conclusion, il existe bien une tendance pour l'effet du Fibroscan® avec davantage de répondeurs pour des valeurs faibles du Fibroscan®.



Graphique 7 : Lien entre la réponse virologique et le Fibroscan®

En catégorisant les valeurs du Fibroscan® au seuil de 12,4 KPa (seuil permettant d'affirmer le diagnostic de cirrhose), aucune différence statistiquement significative n'est démontrée entre la RVS et les patients ayant un Fibroscan® inférieur ou égal à 12,4 KPa (65,22%) et ceux ayant un Fibroscan® supérieur à 12,4 KPa (50,00%) : $p=0,342$.

DISCUSSION

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs influençant la réponse virologique à la trithérapie et en particulier le taux sanguin de ribavirine. Les objectifs secondaires étaient de déterminer une éventuelle corrélation entre la ribavirinémie et la tolérance au traitement.

L'étude de l'influence de la ribavirinémie sur la réponse virologique n'a jamais été évaluée dans le cas des trithérapies antivirales avec inhibiteurs de protéase. On ne retrouve, dans la littérature, qu'une évaluation lors de traitements par bithérapie par interféron pégylé et ribavirine. Notre étude est donc la première à étudier l'impact des concentrations plasmatiques de ribavirine sur la réponse virologique lors d'une trithérapie.

Afin de réaliser cette étude, nous avons pour chaque patient une seule concentration plasmatique en ribavirine. La majorité des dosages correspondait à des concentrations résiduelles. Ces dernières représentent le meilleur marqueur indirect de l'ASC pour évaluer la corrélation entre la toxicité et l'efficacité thérapeutique.

Dans notre étude prospective, l'analyse des données en intention de traiter a mis en évidence un taux de RVS de 54,55%. La ribavirinémie moyenne n'était pas significativement plus élevée chez les patients avec une RVS que chez ceux sans RVS ($p > 0,05$). L'analyse par régression logistique vient confirmer ces observations : la ribavirinémie n'influence pas la RVS ($p = 0,70$). L'équipe de Dahari *et al.* a également évalué l'impact des concentrations plasmatiques de ribavirine sur la RVS. Cette cohorte suivait 24 patients co-infectés par le VHC et le VIH, naïfs de tout traitement antiviral, et ayant reçu une bithérapie pendant 48 semaines. Pendant les deux premières semaines de traitement, il a été observé que parmi les 6 patients (25%) ayant présenté une RVS, les concentrations plasmatiques en ribavirine et l'exposition en ribavirine (ASC) étaient significativement plus faibles que chez les NR. Puis jusqu'à la 8^{ème} semaine de traitement, ces paramètres augmentaient de manière significative pour les patients avec une RVS. (136) D'autres études, notamment celles de Breilh *et al.* ou de Larrat *et al.* suggèrent également que de

faibles concentrations en ribavirine sont associées à des taux plus faibles de RVS. (137) (138) L'équipe de Nicot *et al.* évaluant l'influence de la ribavirinémie au cours d'une bithérapie par interféron pégylé et ribavirine chez des patients co-infectés VIH/VHC, a retrouvé qu'une concentration en ribavirine supérieure à 2,3 mg/L était un facteur prédictif d'une RVS. (139) Une étude menée par Loustaud-Ratti *et al.* en 2008 a montré l'existence d'une corrélation significative entre l'ASC_{0-12h} et la RVS chez des patients traités par bithérapie. En effet, les patients avec une RVS avaient une ASC_{0-12h} moyenne à J0 supérieure aux patients NR. Leur analyse a également montré que l'ASC_{0-4h} était corrélée à l'ASC_{0-12h}. Cette ASC_{0-4h} est statistiquement plus élevée chez les patients RVS que chez les NR. Ainsi, ils ont défini des valeurs seuils au-delà desquelles la probabilité d'obtenir une RVS est grande : ASC_{0-12h} > 3014 µg/h/L (sensibilité 90,9% et spécificité 61,5%) et ASC_{0-4h} > 1755 µg/h/L (sensibilité 72,7% et spécificité 84,6%). L'analyse par régression linéaire lors de cette étude a mis en évidence que l'ASC_{0-12h}, l'ASC_{0-4h}, la clairance de la créatinine, la concentration maximale et la concentration à 1,5 h de ribavirine étaient des facteurs prédictifs de RVS. (6)

Dans notre étude sur la trithérapie, l'analyse des concentrations plasmatiques moyennes de ribavirine en fonction du profil de réponse virologique rapide ne retrouve pas des valeurs moyennes statistiquement différentes entre les patients avec une RVR et ceux sans RVR (p=0,29). L'analyse en fonction de la ribavirinémie médiane (1,65 mg/L) ne retrouve pas de différence statistiquement significative (p=0,13) : 72,73% des patients ayant une ribavirinémie inférieure ou égale à 1,65 mg/L ont eu une RVR et 54,55% des patients avec une ribavirinémie supérieure à la médiane ont eu une RVR. L'analyse par régression logistique montre que la ribavirinémie n'est pas un paramètre prédictif de la RVR (p=0,13). Une étude réalisée par Rendon *et al.* menée sur 98 patients co-infectés VIH/VHC traités par bithérapie, et non pas par trithérapie, a mis en évidence que les patients avec une RVR avaient des concentrations en ribavirine aux semaines 4 et 12 significativement plus élevées que ceux sans RVR. Dans leur étude, une ribavirinémie supérieure à 2,7 mg/L est apparue comme un facteur prédictif de RVR. Cependant, cette relation est encore sans réponse claire. (140)

Par comparaison aux études sur la bithérapie, notre étude ne met pas en avant de corrélations significatives entre les concentrations plasmatiques de ribavirine et la RVS ou la RVR. Cela pourrait provenir de l'adjonction des inhibiteurs de protéase à la bithérapie. En effet, leur puissance antivirale est supérieure à celle de l'association interféron pégylé et ribavirine et c'est pour cela que la valeur de la ribavirinémie n'influence pas, dans le cas particulier de la trithérapie, la réponse virologique.

La ribavirinémie n'était pas statistiquement plus élevée entre les patients traités par télaprévir et les patients traités par bocéprévir ($p=0,55$).

Les anémies sont les effets indésirables les plus fréquents, et sont souvent à l'origine de l'arrêt prématuré du traitement empêchant ainsi d'atteindre l'objectif thérapeutique. Un des objectifs secondaires était d'évaluer le lien entre les concentrations en ribavirine et la tolérance au traitement. Les effets indésirables ont été recueillis pendant toute la durée du traitement et ont pu être répartis en quatre catégories : hématologiques, digestifs, respiratoires et cutanés. Seulement les effets indésirables hématologiques de grade 3 ont présenté un intérêt statistique. Aucune différence statistiquement significative ($p=0,35$) n'a été mise en évidence entre les patients ayant une ribavirinémie inférieure ou égale à 1,65 mg/L et ceux ayant une valeur supérieure à 1,65 mg/L pour la survenue des effets hématologiques de grade 3. Parmi ces effets hématologiques, nous nous sommes particulièrement intéressés à l'apparition d'une anémie pendant toute la durée du traitement. La comparaison des patients ayant développé une anémie (84,85%) par rapport à ceux n'en ayant pas eu (15,15%) en fonction des concentrations plasmatiques de ribavirine a permis de montrer que la ribavirinémie est plus élevée lorsque les patients présentent une baisse du taux d'hémoglobine. Le choix de l'inhibiteur de protéase n'affecte pas la probabilité d'apparition d'une anémie ($p=0,73$). L'analyse des coefficients de corrélation de Pearson ($p=0,0006$) et de Spearman ($p=0,0002$) ainsi que le modèle de régression linéaire met en évidence qu'une ribavirinémie élevée est associée à un taux d'hémoglobine diminué ($p=0,0006$). Il n'existe pas d'études évaluant l'effet de la ribavirinémie sur les inhibiteurs de protéase, mais seulement des études dans le cas d'une bithérapie. En 2004, l'étude menée par Lindahl *et al.* a mis en évidence, au cours d'un traitement par bithérapie, l'existence d'une corrélation significative entre les concentrations en ribavirine et la diminution du taux d'hémoglobine. (141) Une

cohorte rétrospective réalisée sur des patients infectés par le VHC de génotype 1b ayant été traités par interféron α -2b et ribavirine pendant 24 semaines a également montré que des concentrations supérieures à 3,5 mg/L étaient fortement corrélées à l'apparition d'anémies conduisant à l'arrêt prématuré du traitement. (142) Contrairement à l'analyse globale des effets indésirables hématologiques, il est apparu que les patients ayant une ribavirinémie supérieure à 1,65 mg/L sont plus à même de développer une anémie ($p=0,04$) que ceux avec une ribavirinémie inférieure ou égale à 1,65 mg/L. La ribavirinémie est apparue, par régression logistique, comme un paramètre prédictif de l'apparition d'une anémie ($p=0,02$). Cela laisse supposer que suite à l'absorption rapide de la ribavirine, celle-ci se distribue dans les hépatocytes mais aussi dans les globules rouges, qui agissent alors comme un réservoir de ribavirine, expliquant ainsi l'origine de l'apparition des anémies lors d'un traitement à base de ribavirine. De ce fait, les concentrations intra-érythrocytaires pourraient être un marqueur intéressant de l'exposition à la ribavirine. (136) (143)

L'analyse de covariance, évaluant l'effet du taux d'hémoglobine sur la réponse virologique soutenue, a montré un résultat statistiquement significatif seulement pour les patients traités par du bocéprévir. Avec la bithérapie, l'apparition d'une anémie était synonyme d'une bonne adhésion du patient au traitement car cet effet indésirable reflétait la distribution de la ribavirine dans les hépatocytes et dans les globules rouges. Avec la trithérapie, la fréquence, la sévérité et la rapidité d'apparition des anémies augmentent de part l'adjonction des inhibiteurs de protéase. Des essais de phase III (SPRINT-2 et RESPOND-2) ont montré que lors d'un traitement par bocéprévir, les patients qui développaient une anémie pendant le traitement étaient ceux qui avaient une probabilité de RVS plus élevée. (78) (79) Dans le cas d'un traitement par télaprévir, le taux d'hémoglobine est plus faible jusqu'à la 12^{ème} semaine de traitement, ce qui correspond à la période d'arrêt du télaprévir. Ensuite, le taux d'hémoglobine rejoint les valeurs observées lors d'un traitement par bithérapie. Avec le bocéprévir, la baisse du taux d'hémoglobine se maintient jusqu'à l'arrêt définitif du traitement. (144) L'étude de phase III REALIZE réalisée sur 265 patients atteints d'hépatite C chronique de génotype 1 traités par une trithérapie contenant du télaprévir a montré que 77% des patients ayant eu une

RVS ont également développé une anémie contre 58% de patients avec RVS sans anémie. L'apparition d'une anémie pendant le traitement n'empêche en rien l'obtention de l'indéteçtabilité de l'ARN viral. Cette étude a également permis de déterminer qu'un âge supérieur à 45 ans, un IMC inférieur ou égal à 25 kg/m² et une hémoglobine basale inférieure à 13 g/dL sont des facteurs de risque d'apparition d'une anémie. (145) Une comparaison de la prise en charge des anémies a été menée au cours d'une étude clinique randomisée, multicentrique sur 687 patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1 traités par une trithérapie (interféron pégylé α -2b + ribavirine + bocéprévir). Lors de cet essai, les patients ayant une anémie pouvaient soit avoir une réduction de posologie de ribavirine suivie si besoin de l'utilisation d'EPO, soit l'inverse. Cette étude a démontré que seule la charge virale est associée à la RVS, et que la diminution de la posologie de ribavirine et/ou l'utilisation d'EPO n'influencent pas la réponse au traitement. Cependant, cette étude préconise de débiter par des concessions posologiques de 200 mg et éventuellement d'adjoindre, en dernier recours et malgré les effets indésirables (hypertension artérielle, œdèmes, maux de tête) de l'EPO. (146)

Nous avons aussi évalué les autres facteurs susceptibles d'influencer la RVS.

La clairance de la créatinine est le reflet de la fonction rénale. Ainsi une diminution de la clairance de la créatinine témoigne de l'apparition d'une insuffisance rénale. Dans notre étude, les patients avaient des clairances de la créatinine similaires en début de traitement, quelque soit l'inhibiteur de protéase reçu. Cependant, l'analyse des clairances après 4 semaines de traitement par inhibiteur de protéase (à S4 pour le télaprévir et à S8 pour le bocéprévir) montre qu'une altération de la fonction rénale avec une baisse de la clairance de la créatinine est plus élevée chez les patients traités par du télaprévir que chez ceux traités par du bocéprévir.

Notre étude a mis en évidence qu'une augmentation de la ribavirinémie est associée à une diminution de la clairance de la créatinine. Cet effet a été observé dans la population générale ($p=0,0009$) et dans le sous-groupe télaprévir ($p=0,0157$). Dans le sous-groupe bocéprévir l'effet n'est pas statistiquement significatif ($p=0,0546$). Une étude menée en 2013 sur 68 patients infectés par le VHC de génotype 1 et traités par trithérapie avec du télaprévir, a trouvé des résultats similaires aux nôtres

puisque une corrélation négative statistiquement significative entre la ribavirinémie et le débit de filtration glomérulaire (DFG) a été observée au bout d'une semaine de traitement ($p=0,0096$). Ce lien s'est également avéré significatif en analyse multivariée. (147) Les résultats d'une étude récente menée par l'ANRS (Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales) sur 69 patients co-infectés VIH/VHC abondent dans ce sens. Les patients recevaient pendant 4 semaines de l'interféron pégylé α -2a et de la ribavirine, suivi par une période de 12 semaines où le télaprévir était ajouté, puis la bithérapie était poursuivie pendant 16 ou 36 semaines. Ce schéma expérimental a permis aux auteurs de réaliser une comparaison de la clairance de la créatinine avant et après introduction du télaprévir. Les résultats montrent que dès l'ajout de l'inhibiteur de protéase, le DFG diminue et ne réaugmente qu'à son arrêt. En association à cette baisse de la fonction rénale, ils ont observé une augmentation de la ribavirinémie qui a conduit à un surdosage chez 45% des patients. (148)

Lors des essais cliniques qui ont permis l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du télaprévir et du bocéprévir, aucune donnée de sécurité concernant une altération de la fonction rénale n'était ressortie. Cependant, la cohorte française multicentrique CUPIC a été la première étude à mettre en évidence un effet néphrotoxique de la trithérapie. En effet, parmi les 497 patients inclus 5 patients traités par télaprévir ont présenté une insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min. Cet effet n'avait pas été retrouvé chez les patients recevant du bocéprévir. (149) Mauss *et al.* ont réalisé une étude sur des patients VHC de génotype 1 recevant soit une bithérapie, soit une trithérapie (par télaprévir ou bocéprévir). Il a été mis en évidence qu'une diminution de DFG inférieure à 60 mL/min était plus fréquente au bout de 12 semaines de traitement chez les patients traités par télaprévir (6,6%), par bocéprévir (4,7%) que chez les patients traités par bithérapie (0,9%). Cette diminution du DFG est également apparue survenir plus souvent chez les patients avec un taux d'hémoglobine moyen de $9,7 \pm 1,7$ g/dL. A la 24^{ème} semaine de traitement, 1,3% des patients qui avaient reçu du télaprévir, 4,4% des patients qui avaient reçu du bocéprévir et 1,3% des patients qui n'avaient été traités que par bithérapie présentaient un DFG inférieur à 60 mL/min ($p<0,05$). Ces observations permettent de conclure que l'effet néphrotoxique est bien réversible à

l'arrêt du traitement. L'analyse univariée et l'analyse multivariée ont montré qu'un traitement par trithérapie est un facteur de risque pour développer une insuffisance rénale de grade 3. Cette étude incluait des patients âgés, ayant des comorbidités (hypertension artérielle, diabète, créatininémie élevée en début de traitement) qui sont considérées comme des facteurs prédictifs de néphrotoxicité en analyse multivariée. (150) Lors des essais cliniques d'obtention d'AMM, cet effet n'est sans doute pas apparu du fait de la sélection stricte des patients. Il semble aussi que cet effet indésirable sur la fonction rénale soit un effet classe des inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération. En altérant la fonction rénale, l'élimination de la ribavirine par voie rénale est donc moindre conduisant à son accumulation. Cette accumulation se fait dans les hépatocytes puisque l'on retrouve un effet thérapeutique supérieur à celui de la bithérapie, mais de fortes concentrations en ribavirine sont également retrouvées dans les globules rouges. Cet effet néphrotoxique des inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération pourrait expliquer l'augmentation de fréquence et de sévérité des anémies par rapport à la bithérapie. (147) D'autre part, plusieurs études, dont celle de Fukuda *et al.* ont montré que cet effet néphrotoxique observé pendant un traitement par télaprévir, pouvait être aussi corrélé aux concentrations sanguines en télaprévir. (151)

Le Fibroscan[®] a été identifié comme un facteur influençant la RVS. Pour évaluer la corrélation entre la réponse virologique et la valeur du Fibroscan[®], nous disposons de 39 valeurs d'élastométrie hépatique à l'inclusion. Les patients ayant eu une RVS avait un Fibroscan[®] statistiquement ($p=0,02$) plus faible que ceux sans RVS. L'analyse des médianes n'a pas retrouvé cette différence statistiquement significative entre les valeurs de Fibroscan[®] et la présence ou non d'une RVS ($p=0,14$). Cependant, en prenant la valeur de 20 KPa comme valeur seuil, nous avons mis en évidence une différence statistiquement significative ($p=0,008$) entre les patients avec une RVS et les patients sans RVS. Ce résultat est tout de même à prendre avec précaution à cause du faible nombre de Fibroscan[®] dont la valeur était supérieure à 20 KPa à l'inclusion. Nous nous sommes également intéressés à la valeur seuil de 12,4 KPa, valeur au-delà de laquelle le diagnostic de cirrhose peut être posé. Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence ($p=0,342$) entre les patients ayant eu une RVS. Dans la littérature, on retrouve

plusieurs études dont l'objectif était de déterminer l'existence d'une corrélation entre le degré de fibrose mesuré par Fibroscan[®] et la survenue d'une RVS. Ainsi, une étude de phase III réalisée sur des patients traités par bithérapie a mis en évidence des valeurs de Fibroscan[®] à l'inclusion plus faibles (8,0 KPa) chez les patients avec une RVS que chez les patients non répondeurs (11,9 KPa). (152) Une étude menée en 2012 sur 515 patients avec un CHC a également obtenu des résultats similaires. (153)

En analyse multivariée, la valeur du Fibroscan[®] était indépendamment associée à la réponse virologique à la trithérapie. Avec une diminution de 1 unité du Fibroscan[®], les patients avaient 1,11 fois plus de chances d'obtenir une RVS. Le taux d'hémoglobine n'était pas associé de façon indépendante à la RVS.

CONCLUSION

Notre étude est la première à avoir évalué l'influence de la ribavirinémie sur la réponse virologique au cours d'un traitement par trithérapie avec du bocéprévir ou du télaprévir. A l'inverse de ce qui a été observé lors d'un traitement par bithérapie, la ribavirinémie n'influence pas la RVS au cours d'un traitement par trithérapie, laissant présager que la puissance virologique du télaprévir et du bocéprévir surpasserait l'effet de la ribavirine.

La ribavirinémie est apparue comme un facteur prédictif de l'apparition d'une anémie, notamment lorsque la concentration en ribavirine est supérieure à 1,65 mg/L. Des résultats similaires étaient retrouvés lors d'un traitement par bithérapie.

Le taux d'hémoglobine est apparu comme un facteur prédictif de la RVS chez les patients traités par bocéprévir. Notre étude a également montré que la valeur seuil d'élastométrie hépatique de 20 KPa en début de traitement est associée à la RVS.

Nous avons également mis en évidence l'effet néphrotoxique du télaprévir, à l'origine d'une diminution de la clairance de la ribavirine. Plus la fonction rénale est altérée, plus la ribavirinémie augmente, expliquant notamment la fréquence et la sévérité des anémies lors d'un traitement par trithérapie.

Cette étude a été réalisée sur un faible échantillon de patients et à partir de concentrations résiduelles de ribavirinémie. L'idéal serait de réaliser une étude de pharmacocinétique de population sur un nombre de patients plus important. Cette approche permet, contrairement à l'analyse de l'exposition par l'ASC, de ne réaliser qu'un nombre limité de prélèvements par patient, et de décrire l'intégralité du profil des concentrations au cours du temps.

A l'heure actuelle, la place de la ribavirine dans les nouvelles stratégies thérapeutiques avec les inhibiteurs de protéase de 2^{ème} génération tels que le sofosbuvir (commercialisé depuis mars 2014), le daclatasvir, le siméprévir et le lédipasvir n'est pas encore précisément définie.

BIBLIOGRAPHIE

1. **DESAI A.P., REAU N.** Naives, nonresponders, relapsers: who is there left to treat? *Clinics in Liver Disease*. 2011, Vol. 15, pp. 483-495.
2. **BUFFET C.** Hépatite chronique virale C. *Revue Française des Laboratoires*. 2003, Vol. 358, pp. 25-30.
3. **MARCELLIN P., ASSELAH T.** *Hépatites virales. Progrès en hépatogastroentérologie*. s.l. : DOIN Editeurs, 2008. Vol. 9. 978-2-7040-1244-2.
4. **DANIELS D., GRYTDAL S., WASLEY A.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Surveillance for acute viral hepatitis - United States. *MMWR Surveillance Summaries*. 2009, Vol. 58, pp. 1-27.
5. **LAVANCHY D.** The global burden of hepatitis. *Liver International*. 2009, Vol. 29, pp. 74-81.
6. **LOUSTAUD-RATTI V., ALAIN S., ROUSSEAU A. et al.** Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2008, Vol. 47, pp. 1453-1461.
7. **CHOO Q.L., TAKEUCHI K., BOONMAR S. et al.** Hepatitis C viral cDNA clones isolated from a healthy carrier donor implicated in post-transfusion non-A, non-B hepatitis. *Gene*. 1990, Vol. 91, pp. 287-291.
8. **ROBERTSON B., MYERS G., HOWARD C. et al.** Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. *Archive of Virology*. 1998, Vol. 142 (12), pp. 2493-2503.
9. **PAWLOTSKY JM.** Le virus de l'hépatite C. *Medecine Sciences*. 2002, Vol. 18, pp. 303-314.
10. **PENIN F., DUBUISSON J., REY F.A. et al.** Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004, Vol. 39, pp. 5-19.

11. **CHOO Q.-L., KUO G., WEINER A.J. et al.** Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989, Vol. 244, pp. 359-362.
12. **NIELSEN S.U., BASSENDINE M.F., BURT A.D. et al.** Characterization of the genome and structural proteins of hepatitis C virus resolved from infected human liver. *Journal of General Virology*. 2004, Vol. 85, pp. 1497-1507.
13. **BARTH H., SCHNOBER E.K., ZHANG F. et al.** Viral and cellular determinants of the hepatitis C virus envelope-heparan sulfate interaction. *Journal of Virology*. 2006, Vol. 80, pp. 10579-10590.
14. **PILERI P., UEMATSU Y., CAMPAGNOLI S. et al.** Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science*. 1998, Vol. 282, pp. 938-941.
15. **EVANS M.J., VON HAHN T., TSCHERNE D.M. et al.** Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry. *Nature*. 2007, Vol. 446, pp. 801-805.
16. **WALKER C.M.** Comparative features of hepatitis C virus infection in humans and chimpanzees. *Springer Seminars in Immunopathology*. 1997, Vol. 19, pp. 85-98.
17. **SUZUKI T., ISHII K., AIZAKI H. et al.** Hepatitis C viral life cycle. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2007, Vol. 59, pp. 1200-1212.
18. **PAWLOTSKY J.M., CHEVALIEZ S., McHUTCHISON J.G. et al.** The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology*. 2007, Vol. 132, pp. 1979-1998.
19. **OTTO G.A., PUGLISI J.D.** The pathway of HCV IRES-mediated translation initiation. *Cell*. 2004, Vol. 119 (3), pp. 369-380.
20. **BLIGHT K.J., KOLYKHALOV A.A., RICE C.M.** Efficient initiation of HCV RNA replication in cell culture. *Science*. 2000, Vol. 290, pp. 1972-1974.

21. **EGGER D., WOLK B., GOSERT R. et al.** Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex. *Journal of Virology*. 2002, Vol. 76 (12), pp. 5974-5984.
22. **YASUI K., WAKITA T., TSUKIYAMA-KOHARA K. et al.** The native form and maturation process of hepatitis C virus core protein. *Journal of Virology*. 1998, Vol. 72 (7), pp. 6048-6055.
23. **SUZUKI T., SUZUKI R.** Maturation and assembly of hepatitis C virus core protein, in M. Kalitzky, P. Borowski (Eds.), *Molecular biology of the Flavivirus*. Horizon Bioscience. 2006, pp. 295-311.
24. **OP DE BEECK A., COCQUEREL L., DUBUISSON J.** Biogenesis of hepatitis C virus envelope glycoproteins. *Journal of General Virology*. 2011, Vol. 82 (Pt 11), pp. 2589-2595.
25. **CICZORA Y., CALLENS N., PENIN F. et al.** Transmembrane domains of hepatitis C virus envelope glycoproteins: residues involved in E1E2 heterodimerization and involvement of these domains in virus entry. *Journal of Virology*. 2007, Vol. 81, pp. 2372-2381.
26. **SAKAI A., CLAIRE M.S., FAULK K. et al.** The p7 polypeptide of hepatitis C virus is critical for infectivity and contains functionally important genotype-specific sequences. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003, Vol. 100 (20), pp. 11646-11651.
27. **KOLYKHALOV A., MIHALIK K., FEINSTONE S.M. et al.** Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3' nontranslated region are essential for virus replication in vivo. *Journal of Virology*. 2000, Vol. 74, pp. 2046-2051.
28. **COROUGE M., POL S.** New treatments for chronic hepatitis C virus infection. *Médecine et maladies infectieuses*. 2011, Vol. 41, pp. 579-587.

29. **SHIMAKAMI T., HIJIKATA M., LUO H. et al.** Effect on interaction between hepatitis C virus NS5A and NS5B on hepatitis C virus RNA replication with the hepatitis C virus replicon. *Journal of Virology*. 2004, Vol. 78 (6), pp. 2738-2748.
30. **BARTENSCHLAGER R., FRESE M., PIETSCHMANN T.** Novel insights into hepatitis C virus replication and persistence. *Advances in Virus Research*. 2004, Vol. 63, pp. 171-180.
31. **SHIMOIKE T., MIMORI S., TANI H. et al.** Interaction of hepatitis C virus core protein with viral sense RNA and suppression of its translation. *Journal of Virology*. 1999, Vol. 73, pp. 9718-9725.
32. **SERAFINO A., VALLI M.B., ANDREOLA F. et al.** Suggested role of the Golgi apparatus and endoplasmic reticulum for crucial sites of hepatitis C virus replication in human lymphoblastoid cells infected in vitro. *Journal of Medical Virology*. 2003, Vol. 70, pp. 31-41.
33. **TANAKA Y., SHIMOIKE T., ISHII K. et al.** Selective binding of hepatitis C virus core protein to synthetic oligonucleotides corresponding to the 5' untranslated region of the viral genome. *Virology*. 2000, Vol. 270 (1), pp. 229-336.
34. **ROUDOT-THORAVAL F.** Epidémiologie de l'hépatite C. *Medecine Sciences*. 2002, Vol. 18, pp. 315-324.
35. **DESENCLOS J.C., PILLONEL J., DELAROCQUE-ASTAGNEAU E. et al.** Epidémiologie de l'hépatite C et stratégies de surveillance. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 1999, Vol. 29, pp. 325-331.
36. **MIALHES P., TREPO C.** L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2000, Vol. 30 (Suppl 1), pp. 8-13.
37. **NIH.** NIH, National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology*. 1997, Vol. 26, pp. 2S-10S.
38. **MONDELLI M.U., SILINI E.** Clinical significance of hepatitis C virus genotype. *Journal of Hepatology*. 1999, Vol. 31 (Suppl 1), pp. 65-70.

39. **PAWLOTSKY J.M.** *Les génotypes du virus de l'hépatite C de Darwin à l'interféron pégylé.* s.l. : Editions OPTIMED, 2004. 2-914488-10-6.
40. **NOUSBAUM J.B.** Les sous-types génomiques du virus de l'hépatite C : épidémiologie, diagnostic et conséquences cliniques. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique.* 1997.
41. **DUSHEIKO G., SCHMILOVITZ-WEISS H., BROWN D. et al.** Hepatitis C virus genotype: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology.* 1994, Vol. 19, pp. 13-18.
42. **SMITH D.B., DAVIDSON F., SIMMONDS P.** Hepatitis C virus variants and the role of genotyping. *Journal of Hepatology.* 1995, Vol. 23 (Suppl 2), pp. 26-31.
43. **BISMUTH H., SAMUEL D., GUGENHEIM J. et al.** Emergency liver transplantation for fulminant hepatitis. *Annals of Internal Medicine.* 1987, Vol. 107, pp. 337-341.
44. **WORKOWSKI K.A. et al.** Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 [published correction appears in MMWR Recomm Rep. 2011;60:18]. *MMWR Recommendations and Reports.* 2010, Vols. 59 (RR-12), pp. 1-110.
45. **SANDRIN L., FOURQUET B., HASQUENOPH J.M. et al.** Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology.* 2003, Vol. 29, pp. 1705-1713.
46. **POYNARD T., IMBERT-BISMUT F., MUNTEANU M. et al.** FibroTest-FibroSURE: towards a universal biomarker of liver fibrosis? *Expert Review of Molecular Diagnostics.* 2005, Vol. 5, pp. 15-21.
47. **IMBERT-BISMUT F., RATZIU V., PIERONI L. et al.** Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet.* 2001, Vol. 357, pp. 1069-1075.
48. **CALES P., BOURSIER J., OBERTI F. et al.** FibroMeters: a family of blood tests for liver fibrosis. *Gastroentérologie Clinique et Biologique.* 2008, Vol. 32, pp. 40-51.

49. **DEUFFIC S., POYNARD T., BUFFAT L. et al.** Trends in primary liver cancer. *The Lancet*. 1998, Vol. 351, pp. 214-215.
50. **TONG M.J., EL-FARRA N.S., REIKES A.R. et al.** Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *The New England Journal of Medicine*. 1995, Vol. 332, pp. 1463-1466.
51. **EVERSON G.T.** Treatment of hepatitis C in patient with decompensated cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2005, Vol. 3, pp. S106-S112.
52. **KHAN M.H., FARRELL G.C., BYTH K. et al.** Which patients with hepatitis C develops liver complications? *Hepatology*. 2000, Vol. 31, pp. 513-520.
53. **POYNARD T., BEDOSSA P., OPOLON P. et al.** Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The Lancet*. 1997, Vol. 349, pp. 825-832.
54. **ZHANG T., LI Y., LAI J.P. et al.** Alcohol potentiates hepatitis C virus replicon expression. *Hepatology*. 2003, Vol. 38, pp. 57-65.
55. **CHEMELLO L., CAVALLETTO L., BERNARDINELLO E. et al.** Biochemical and histological activity predicts liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 1999, Vol. 30 Suppl 1, p. 116.
56. **FATTOVICH G., STROFFOLINI T., ZAGNI I. et al.** Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004, Vol. 127, pp. S35-50.
57. **FORNER A., LLOVET J.M., BRUIX J. et al.** Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012, Vol. 379, pp. 1245-1255.
58. **TREVISANI F., D'INTINO P.E., MORSELLI-LABATE A.M. et al.** Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *Journal of Hepatology*. 2001, Vol. 34, pp. 570-575.
59. **GANNE-CARRIE N., CHASTANG C., CHAPEL F. et al.** Predictive score for the development of hepatocellular carcinoma and additional value of liver large cell

dysplasia in western patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1996, Vol. 23, pp. 1112-1118.

60. **BRUIX J., SHERMAN M.** Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011, Vol. 53, pp. 1020-1022.

61. **Sous la direction du Pr. C. CAULIN.** *Vidal Recos 2012. Recommandations en pratique. 165 stratégies thérapeutiques.* s.l. : Flammarion, 2012. 978-2-85091-200-9.

62. **SIMPSON D., KEATING G.M.** Sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Drugs*. 2008, Vol. 68, pp. 251-258.

63. **SOGNI P.** Sorafenib (Nexavar). Utilisation dans le carcinome hépatocellulaire. *La Lettre de l'Hépatogastroentérologue*. 2009, Vol. 12, pp. 97-99.

64. **BROK J., GLUUD L.L., GLUUD C.** Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009.

65. **ZOULIM F., HAEM J., SI AHMED S. et al.** Ribavirin monotherapy in patients with chronic hepatitis C: a retrospective study of 95 patients. *Journal of Viral Hepatitis*. 1998, Vol. 5, pp. 193-198.

66. **BRILLANTI S., FOLI M., MASCI C. et al.** Three-year follow-up of chronic hepatitis C patients treated with ribavirin plus interferon-alfa combination therapy: evidence for long-term efficacy and safety. *Hepatology*. 1996, Vol. 24, p. 1074.

67. **SCHALM S.W., HANSEN B.E., CHEMELLO L. et al.** Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European centers. *Journal of Hepatology*. 1997, Vol. 26, pp. 961-966.

68. **MANNS M.P., McHUTCHISON J.G., GORDON S.C. et al.** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet*. 2001, Vol. 358, pp. 958-965.

69. **FRIED M.W., SHIFFMAN M.L., REDDY K.R. et al.** Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine*. 2002, Vol. 347, pp. 975-982.
70. **ZEUZEM S., HULTCRANTZ R., BOURLIERE M. et al.** Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotype 2 or 3. *Journal of Hepatology*. 2004, Vol. 40, pp. 993-999.
71. **HADZIYANNIS S.J., SETTE H.J., MORGAN T.R. et al.** Peginterferon-alfa2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomised study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*. 2004, Vol. 140, pp. 346-355.
72. **DHUMEAUX D., MARCELLIN P., LEREBOURS E.** Treatment of hepatitis C. The 2002 French consensus. *Gut*. 2003, Vol. 52, pp. 1784-1787.
73. **KIM J.L., MORGENSTERN K.A., LIN C. et al.** Crystal structure of the hepatitis C virus NS3 protease domain complexed with a synthetic NS4A cofactor peptide. *Cell*. 1996, Vol. 87, pp. 343-355.
74. **WAKITA T., PIETSCHAMNN T., KATO T. et al.** Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. *Nature Medicine*. 2005, Vol. 11, pp. 791-796.
75. **McHUTCHISON J.G., MANN S.M.P., MUIR A.J. et al.** Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *The New England Journal of Medicine*. 2010, Vol. 362, pp. 1292-1303.
76. **HEZODE C., FORESTIER N., DUSHEIKO G. et al.** Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine*. 2009, Vol. 360, pp. 1839-1850.
77. **BERG T., McHUTCHISON J.G., ADDA N. 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. 45th Annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2010). Vienna, Austria : s.n., 2010.

78. **BACON B.R., GORDON S.C., LAWITZ E. et al.** HCV RESPOND-2 final results: high sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus PEGINTRON (peginterferon alfa-2b)/ribavirin [abstract]. *Hepatology*. 2010, Vol. 52 (Suppl), p. 216.
79. **BRONOWICKI J., McCONE J., BACON B.R. et al.** Response-guided therapy (RGT) with boceprevir (BOC) + peginterferon alfa-2b/ribavirin (P/R) for treatment-naïve patients with hepatitis C virus (HCV) genotype (G) 1 was similar to a 48-wk fixed-duration regimen with BOC + P/R in SPRINT-2 [abstract]. *Hepatology*. 2010, Vol. 52 (Suppl.), p. 15.
80. **SARRAZIN C., HEZODE C., ZEUZEM S. et al.** Antiviral strategies in hepatitis C virus infection. *Journal of Hepatology*. 2012, Vol. 56, pp. 88-100.
81. **NGUYEN-KHAC E., CAPRON D., CASTELAIN S. et al.** Personalized therapy for chronic viral hepatitis C in the naive patient: How can we optimize treatment duration as a function of vira genotype? *European Journal of Internal Medicine*. 2007, Vol. 18, pp. 510-515.
82. **MATTHEWS S.J., LANCASTER J.W.** Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clinical Therapeutics*. 2012, Vol. 34, pp. 1857-1876.
83. **FERENCI P.** Response guided therapy in patients with chronic hepatitis C - Yesterday, today and tomorrow. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2012, Vol. 26, pp. 463-469.
84. **SIDWELL R.W., HUFFMAN J.H., KHARE G.P. et al.** Broad-spectrum antiviral activity of virazole: 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide. *Science*. 1972, Vol. 177, pp. 705-706.
85. **STREETER D.G., WITKOWSKI J.T., KHARE G.P. et al.** Mechanism of action of 1- β -D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (virazole), a new broad-spectrum antiviral agent. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1973, Vol. 70, pp. 1174-1178.

86. **REDDY K., NELSON D.R., ZEUZEM S. et al.** Ribavirin: Current role on the optimal clinical management of chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology*. 2009, Vol. 50, pp. 402-411.
87. **ZIMMERMAN T.P., DEEPROSE R.D.** Metabolism of 5amino-1- β -D-ribofuranosyl-imidazole-4-carboxamide and related five membered heterocycles to 5'-triphosphates in human blood and L5178Y cells. *Biochem. Pharmacol.* 1978, Vol. 27, pp. 709-716.
88. **BALZARINI J., KARLSSON A., WANG L. et al.** EICAR (5-ethynyl-1- β -D-ribofuranosyl-imidazole-4-carboxamide): a novel potent inhibitor of inosinate deshydrogenase activity and guanylate biosynthesis. *The Journal of Biological Chemistry*. 1993, Vol. 268, pp. 24591-24598.
89. **GALLOIS-MONTBRUN S., CHEN Y., DUTARTRE H. et al.** Structural analysis of the activation of ribavirin analogs by NDP kinase: comparison with other ribavirin targets. *Molecular Pharmacology*. 2003, Vol. 63, pp. 538-546.
90. **PARKER W.B.** Metabolism and antiviral activity of ribavirin. *Virus Research*. 2005, Vol. 107, pp. 165-171.
91. **GRACI J.D., CAMERON C.E.** Mechanisms of action of ribavirin against distinct viruses. *Reviews in Medical Virology*. 2006, Vol. 16, pp. 37-48.
92. **MAAG D., CASTRO M., HONG Z. et al.** Hepatitis C virus RNA-dependant RNA polymerase (NS5B) as a mediator of the antiviral activity of ribavirin. *The Journal of Biological Chemistry*. 2001, Vol. 276, pp. 46094-46098.
93. **RIGOPOULOU E.I., ABBOTT W.G.H, WILLIAMS R. et al.** Direct evidence for immunomodulatory properties of ribavirin on T-cell reactivity to hepatitis C virus. *Antiviral Research*. 2007, Vol. 75, pp. 36-42.
94. **MARTIN J., NAVAS S., QUIROGA J.A. et al.** Effects of the ribavirin-interferon alpha combination on cultured peripheral blood mononuclear cells from chronic hepatitis C patients. *Cytokine*. 1998, Vol. 10, pp. 635-644.

95. **LIU S.Y., SANCHEZ D.J., CHENG G.** New developments in the induction and antiviral effectors of type I interferon. *Current Opinion in Immunology*. 2011, Vol. 23, pp. 57-64.
96. **KENTSIS A., TOPISIROVIC I., CULJKOVIC B. et al.** Ribavirin suppresses eIF4E-mediated oncogenic transformation by physical mimicry of the 7-methyl guanosine mRNA cap. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004, Vol. 101, pp. 18105-18110.
97. **PAESHUYSE J., DALLMEIER K., NEYTS J.** Ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a review of the proposed mechanisms of action. *Current Opinion in Virology*. 2011, Vol. 1, pp. 590-598.
98. **Laboratoire Roche.** *Résumé des Caractéristiques du Produit COPEGUS*. 2012.
99. **GIRISH S.N., MANOJ G.T.** A pharmacological profile of ribavirin and monitoring of its plasma concentration in chronic hepatitis C infection. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2012, Vol. 2, 1, pp. 45-54.
100. **Laboratoire Schering-Plough.** *Résumé des Caractéristiques du Produit REBETOL*.
101. **ARNAUD P.** Les différents interférons : pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires. *Revue de Médecine Interne*. 2002, Vol. 23 (Suppl 4), pp. 449s-458s.
102. **MEURS E.F.** Mécanismes d'action antivirale de l'interféron. *Virologie*. 1997, Vol. 1, pp. 481-497.
103. **JONASCH E., HALUSKA F.G.** Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *The Oncologist*. 2001, Vol. 6, pp. 34-55.
104. **CHIEUX V., HOBBER D., CHEHADEH W. et al.** Interferon alpha, protéines antivirales et applications médicales. *Annales de Biologie Clinique*. 1999, Vol. 57, pp. 659-666.

105. **Laboratoire Roche.** *Résumé des Caractéristiques du Produit PEGASYS.* 2013.
106. **FOSTER G.R.** Pegylated interferons: chemical and clinical differences. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2004, Vol. 20, pp. 825-830.
107. **MATTHEWS S.J., McCOY C.** *Pegylated interferons: Clinical application in the management of hepatitis C infection.* s.l. : Springer New York, 2008. pp. 237-296. 978-0-387-71376-2.
108. **BERLAND Y., DERAY G., LAVILLE M. et al.** L'adaptation de la posologie des peginterférons alfa chez le patient insuffisant rénal. *La Lettre d'ICAR en Néphrologie.* 2007.
109. **HARRIS J.M., MARTIN N.E., MODI M.** Pegylation. A novel process for modifying pharmacokinetics. *Clinical Pharmacokinetics.* 2001, Vol. 40, pp. 539-551.
110. **KOZLOWSKI A., CHARLES S.A., HARRIS J.M.** Development of pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C. *Drugs.* 2001, Vol. 61, pp. 419-429.
111. **Haute Autorité de Santé.** *Avis de la Commission de Transparence : PEGASYS.* Direction de l'Evaluation Médicale, Economique et de Santé Publique. 10 Mars 2010.
112. **PERNI R.B., ALMQUIST S.J., BYRN R.A. et al.** Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006, Vol. 50, pp. 899-909.
113. **CHEN K.X., NJOROGE F.G.** The journey to the discovery of boceprevir: an NS3-NS4 HCV protease inhibitor for the treatment of chronic hepatitis C. *Progress in Medicinal Chemistry.* 2010, Vol. 49, pp. 1-36.
114. **BERENGUER M., LOPEZ-LABRADOR F.X.** Boceprevir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Virus Adaptation and Treatment.* 2011, Vol. 3, pp. 7-17.
115. **Laboratoire Janssen.** *Résumé des Caractéristiques du Produit INCIVO.*

116. **Laboratoires Merck Sharp & Dohme Ltd.** *Résumé des Caractéristiques du Produit VICTRELIS.*
117. **KWO P.Y., LAWITZ E.J., McCONE J. et al.** Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): a open-label, randomized, multicentre Phase 2 trial. *Lancet.* 2010, Vol. 376, pp. 705-716.
118. **POORDAD F., McCONE J., BACON B. et al.** Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *The New England Journal of Medicine.* 2011, Vol. 364, pp. 1195-1206.
119. **MADDUR H., KWO P.Y.** Boceprevir. *Hepatology.* 2011, Vol. 54, pp. 2254-2257.
120. **SHERMAN K.E., FLAMM S.L., AFDHAL N.H. et al.** Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine.* 2011, Vol. 365, pp. 1014-1024.
121. **HAYASHI N., OKANOUE T., TSUBOUCHI H. et al.** Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis.* 2012, Vol. 19, pp. e134-e142.
122. **DUPIN N., MALLET V., CARLOTTI A. et al.** Severe skin rash in case of re-administration of telaprevir in patient who previously experienced a non severe rash. *Hepatology.* 2012, Vol. 55, pp. 2042-2043.
123. **HALFON P., CACOUB P.** Polymorphisme de l'IL-28B et infection par le virus de l'hépatite C : impact sur la clairance virale prolongée, spontanée et après traitement antiviral. *La Revue de Médecine Interne.* 2011, Vol. 32, pp. 271-274.
124. **PURI C.P.** Interleukin 28B polymorphisms and hepatitis C-translating the association into clinical decision making. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2011, Vol. 1, pp. 27-33.
125. **GE D., FELLAY J., THOMPSON A.J. et al.** Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009, Vol. 461, pp. 399-401.

126. **THOMPSON A.J., MUIR A.J., SULKOWSKI M.S. et al.** Interleukin-28B polymorphisms improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010, Vol. 139, pp. 120-129.
127. **LI S., HU P., ZHANG Q.Q. et al.** Single nucleotide polymorphisms of the IL28B and sustained virologic response of patients with chronic hepatitis C to PEG-interferon/ribavirin therapy: a meta-analysis. *Hepatitis Monthly*. 2011, Vol. 11, pp. 163-172.
128. **AKUTA N., SUZUKI F., HIRAKAWA M. et al.** Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology*. 2010, Vol. 52, pp. 421-429.
129. **RAUCH A., KUTALIK Z., DESCOMBES P. et al.** Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study. *Gastroenterology*. 2010, Vol. 138, pp. 1338-1345.
130. **PINEDA J.A., CARUZ A., RIVERO A. et al.** Prediction of response to pegylated interferon plus ribavirin by IL28B gene variation in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clinical Infectious Diseases*. 2010, Vol. 51, pp. 788-795.
131. **SUPPIAH V., MOLDOVAN M., AHLENSTIEL G. et al.** IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nature Genetics*. 2009, Vol. 41, pp. 1100-1104.
132. **JACOBSON I.M., BROWN R.S., FREILICH B. et al.** Peginterferon alfa-2b and weight-based or flat-dose ribavirin in chronic hepatitis C patients: a randomized trial. *Hepatology*. 2007, Vol. 46, pp. 971-981.
133. **JEN J.F., GLUE P., GUPTA S. et al.** Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2000, Vol. 22, pp. 555-565.

134. **GHANY M.G., STRADER D.B., THOMAS D.L. et al.** AASLD practice guidelines - diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology*. 2009, Vol. 49, pp. 1335-1374.
135. **JEN J., LAUGHLIN M., CHUNG C. et al.** Ribavirin dosing in chronic hepatitis C: application of population pharmacokinetic-pharmacodynamic models. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2002, Vol. 72, pp. 349-361.
136. **DAHARI H., MARKATOU M., ZEREMSKI M. et al.** Early ribavirin pharmacokinetics, HCV RNA and alanine aminotransferase kinetics in HIV/HCV co-infected patients during treatment with pegylated interferon and ribavirin. *Journal of Hepatology*. 2007, Vol. 47, pp. 23-30.
137. **LARRAT S., STANKE-LABESQUE F., PLAGES A. et al.** Ribavirin quantification in combination treatment of chronic hepatitis C. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2003, Vol. 47, pp. 124-129.
138. **BREILH D., FOUCHER J., CASTERA L. et al.** Impact of ribavirin plasma level on sustained virological response in patients treated with pegylated interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2009, Vol. 30, pp. 487-494.
139. **NICOT F., LEGRAND-ABRAVANEL F., LAFONT T., et al.** Serum concentrations of ribavirin and pegylated interferon and viral responses in patients infected with HIV and HCV. *Journal of Medical Virology*. 2008, Vol. 80, pp. 1523-1529.
140. **RENDON A.L., NUNEZ M., ROMERO M. et al.** Early monitoring of ribavirin plasma concentrations may predict anemia and early virologic response in HIV/Hepatitis C virus-coinfected patients. *Clinical Science*. 2005, Vol. 39, pp. 401-405.
141. **LINDAHL K., SCHVARCZ R., BRUCHFELD A. et al.** Evidence that plasma concentration rather than dose per kilogram body weight predicts ribavirin-induced anaemia. *Journal of Viral Hepatitis*. 2004, Vol. 11, pp. 84-87.

142. **ARASE Y., IKEDA K., TSUBOTA A. et al.** Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Intervirology*. 2005, Vol. 48, pp. 138-144.
143. **SAITO H., TADA S., EBINUMA H. et al.** Role of erythrocytes as a reservoir for ribavirin and relationship with adverse reactions in the early phase of interferon combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Journal of Clinical Microbiology*. 2006, Vol. 44, pp. 3562-3568.
144. **ROMERO-GOMEZ M., BERENGUER M., MOLINA E. et al.** Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: challenges, opportunities and recommendations. *Journal of Hepatology*. 2013, Vol. 59, pp. 1323-1330.
145. **ZEUZEM S., DEMASI R., BALDINI A. et al.** Risk factors predictive of anemia development during telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy in treatment-experienced patients. *Journal of Hepatology*. 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2014.01.013>.
146. **POORDAD F., LAWITZ E., REDDY R. et al.** Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection - A randomized trial. *Gastroenterology*. 2013, Vol. 145, pp. 1035-1044.
147. **KARINO Y., OZEKI I., HIGE S. et al.** Telaprevir impairs renal function and increases blood ribavirin concentration during telaprevir/pegylated interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. 2013. doi:10.1111/jvh.12162.
148. **COTTE L., BARRAIL-TRAN A., VINCENT C. et al.** Telaprevir increases ribavirin toxicity through eGFR decrease in HIV-HCV coinfecting patients. *CROI 2014*. 2014.
149. **HEZODE C., FONTAINE H., DORIVAL C. et al.** Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early

Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *Journal of Hepatology*. 2013, Vol. 59, pp. 434-441.

150. **MAUSS S., HUEPPE D., ALSHUTH U.** Renal impairment is frequent in chronic hepatitis C patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *Hepatology*. 2014, Vol. 59, pp. 46-48.

151. **FUKUDA K., IMAI Y., HIRAMATSU N. et al.** Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology Research*. 2014. doi.10.1111/hepr.12229.

152. **PATEL K., FRIEDRICH-RUST M., LURIE Y. et al.** FibroSURE and FibroScan in relation to treatment response in chronic hepatitis C virus. *World Journal of Gastroenterology*. 2011, Vol. 17, pp. 4581-4589.

153. **MARTINEZ S.M., FOUCHER J., COMBIS J.M. et al.** Longitudinal liver stiffness assessment in patients with chronic hepatitis C undergoing antiviral therapy. *PLoS ONE*. 2012, Vol. 7, p. e47715. doi:10.1371/journal.pone.0047715.

INFLUENCE DE LA RIBAVIRINEMIE SUR LA REPONSE AUX TRITHERAPIES ANTIVIRALES CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE HEPATITE VIRALE C CHRONIQUE

L'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème majeur de santé publique. L'influence de la concentration plasmatique en ribavirine est corrélée à la réponse virologique et à la tolérance lors d'un traitement par interféron pégylé et ribavirine mais reste à évaluer au cours des trithérapies par télaprévir ou bocéprévir. Cette étude prospective sur 66 patients infectés par le VHC ayant été traités par trithérapie a permis de montrer que la ribavirinémie n'est ni corrélée à la réponse virologique soutenue, ni à la réponse virologique rapide. La ribavirinémie permet de prédire l'apparition d'une anémie et d'une altération de la fonction rénale. Le taux d'hémoglobine conditionne la réponse virologique lors d'un traitement par bocéprévir.

IMPACT OF RIBAVIRIN PLASMA CONCENTRATIONS ON THE VIROLOGICAL RESPONSE OF PATIENTS INFECTED WITH THE CHRONIC HEPATITIS C VIRUS TREATED BY COMBINATION THERAPY WITH TELAPREVIR OR BOCEPREVIR

Hepatitis C virus infection (HCV) is a worldwide burden. Ribavirin plasma concentrations are correlated to the virological response and safety when patients are treated with standard therapy (pegylated interferon plus ribavirin), but this impact still remains unexplored for patients treated by triple therapy with telaprevir or boceprevir. We prospectively included 66 patients infected with HCV and treated by triple therapy. Our study shows that ribavirin plasma concentrations are not correlated with the sustained or rapid virological response. However, ribavirin plasma concentrations are associated with anemia and renal impairment. Hemoglobin concentration is a predictive factor for the virological response when patients received boceprevir.

Discipline administrative : Pharmacie

Mots-clés : Hépatite chronique C, trithérapie, ribavirinémie

Faculté des Sciences Pharmaceutiques - 35 Chemin des Maraîchers 31062
Toulouse Cedex 9

Directeur de thèse : Professeur Laurent ALRIC