

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2013

THESE 2013 TOU3 2044

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

RAPHAËL BELLEUF

**EFFET ANTI-FIBROSANT DU TRAITEMENT DE L'HEPATITE C : COMPARAISON
DE LA TRITHERAPIE ET DE LA BITHERAPIE (ETUDE CAS-TEMOIN)**

Présentée et soutenue le
17 mai 2013 à Pessac

Directeur de thèse : VICTOR DE-LEDINGHEN, médecin PU-PH, Bordeaux

JURY

Président : BREILH Dominique, PU-PH
1er assesseur : SAUX Marie-Claude, PU-PH
2ème assesseur : XUEREB Fabien, MCU-PH
3ème assesseur : BERRONEAU Aude, PH
4^{ème} assesseur : CESTAC Philippe, MCU-PH

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2013

THESE 2013 TOU3 2044

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

RAPHAËL BELLEUF

**EFFET ANTI-FIBROSANT DU TRAITEMENT DE L'HEPATITE C : COMPARAISON
DE LA TRITHERAPIE ET DE LA BITHERAPIE (ETUDE CAS-TEMOIN)**

Présentée et soutenue le
17 mai 2013 à Pessac

Directeur de thèse : VICTOR DE-LEDINGHEN, médecin PU-PH, Bordeaux

JURY

Président : BREILH Dominique, PU-PH
1er assesseur : SAUX Marie-Claude, PU-PH
2ème assesseur : XUEREB Fabien, MCU-PH
3ème assesseur : BERRONEAU Aude, PH
4^{ème} assesseur : CESTAC Philippe, MCU-PH

REMERCIEMENTS

Au Professeur Victor De Lédinghen, mon Directeur de thèse, pour vos conseils et votre disponibilité, et bien sûr pour m'avoir accordé votre confiance pour traiter mon sujet. J'ai énormément appris grâce à vous. Vous avez toute ma gratitude.

Au Professeur Dominique Breilh, chef de service et ma Présidente de Jury. J'ai eu la chance d'arriver à la pharmacie de l'Hôpital Haut-Lévêque pour ma dernière année d'internat et vous m'avez immédiatement accordé votre confiance. Grâce à vous j'ai pu intégrer le service d'hépatogastroentérologie et élaborer mon projet de thèse. Grâce à vous encore, après la fin de mon internat, j'ai pu rester au sein de votre équipe. Je vous en remercie infiniment.

Au Professeur Marie-Claude Saux, je fais partie de tous ces étudiants qui vous doivent tant. Vous m'avez impressionné par votre énergie et votre détermination dans le travail, et touché par votre bienveillance et votre indulgence à mon égard. Je ne sais pas si j'y serai arrivé sans vous. Merci.

A Fabien Xuereb, MCU-PH et voisin de bureau pendant un an. Ton professionnalisme et ta rigueur sont un exemple pour moi. Je te souhaite d'aller aussi loin que tu le mérites, tout en gardant cet humour qui te va si bien.

Au Docteur Aude Berroneau, praticien hospitalier. Merci d'avoir accepté de participer à mon jury. Ton expérience de la pharmacie hospitalière et tes connaissances scientifiques sont un précieux atout pour le service je n'en doute pas. Je me réjouis de t'avoir connue.

A Philippe Cestac, MCU-PH au CHU de Toulouse. Je t'ai connu en début d'internat et tu fais partie de ces enseignants qui suivent et soutiennent les étudiants, à 100%. Je te remercie de participer à mon jury et te souhaite le meilleur pour ta carrière et ta vie personnelle.

A ma mère, mon père et mon frère, présents en toute circonstance. Que de bouleversements dans nos vies cette année ! A notre quatuor de choc en tout cas !

A ma famille, en particulier à ma grand-mère que j'aime tant, à Danièle et Annie et à ceux qui ont fait le déplacement : Cédric et Gouliza.

A mes amis d'enfance : Jean, Bruno, Mikaël et Jérémie. La vie a beau nous éloigner, on reste toujours aussi proches. Aux centaines, non, milliers d'heures passées à rire depuis la cour de l'école maternelle Charles Dijon à Saint-Mandé : Les cours de latin avec Mme Hautecoeur, les voyages scolaires en Italie, les vacances à Saint-Jean, les Magic® ..., le voyage en Israël, et la chambre partagée à Londres. Bon j'arrête là !

Aux amis rencontrés un peu plus tard ! Nico et Débo, le seul couple qui donne envie de se marier ET de faire des enfants ;) Merci pour votre amitié et votre simplicité. A Alice et Julien, le seul couple qui donne envie de se pacser ET de faire des enfants. Je vous aime très très fort.

A Romain, Aurélien, Caroline, Stéphane, Romuald, Pauline et Guillaume, bordelais d'adoption comme moi. Combien de nos salaires avons-nous gracieusement laissé dans les restaurants et bars de la capitale girondine ? Je préfère ne pas savoir...

A Guillaume et Thomas, nous partageons une même vision de la vie, c'est réconfortant !

Aux pharmaciens, internes et préparateurs en pharmacie : tenter de tous vous citer serait compliqué, mais dans le désordre : Adrien, Vincent et Rachel, Michèle, Caroline, Laetitia, Mallory, Amina, Emilie, Virginie, Olivier, Monsieur S., Alan, Delphine, Myriam, Sarah,...

A la PDMS dans son ensemble. Il fait bon vivre et travailler chez vous. Vous êtes une équipe incroyable. Merci de m'avoir si bien accueilli.

Aux secrétaires : Claudine, Hélène et Jennyfer. J'ai toujours pu compter sur vous quand j'en ai eu besoin.

Aux toulousains et clermontois (Marie, Pascaline, Sandrine Bagel et Marion en particulier. Vive le poney !).

A Wassil, merci pour ton aide. A Dominique Dubois, c'était un plaisir de travailler avec toi pendant un an.

A Vincent, de tout mon cœur. Le monde nous attend !

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	12
LISTE DES ABREVIATIONS.....	13
INTRODUCTION.....	15
L'HEPATITE C.....	16
1 Epidémiologie.....	16
1.1 Prévalence	16
1.2 Incidence	18
1.3 Modes de transmission	19
2 Le virus de l'hépatite C	20
2.1 Place dans la classification.....	20
2.2 Variabilité génomique	20
2.2.1 Géotypes et sous-types.....	21
2.2.2 Quasi-espèces.....	21
2.3 Structure de la particule virale	22
2.4 Structure génomique	23
2.4.1 Protéines virales	24
2.4.1.1 Protéine C.....	24
2.4.1.2 Protéine E1 et E2.....	25
2.4.1.3 La protéine p7.....	25
2.4.1.4 La protéine F	25
2.4.1.5 La protéine NS2.....	25
2.4.1.6 La protéine NS3.....	26
2.4.1.7 La protéine NS4A	26
2.4.1.8 La protéine NS4B.....	27
2.4.1.9 La protéine NS5.....	27
2.4.2 Extrémités non codantes.....	28
2.4.2.1 La région 5' non codante	28

2.4.2.2	La région 3' non codante	28
2.5	Cycle viral.....	29
2.5.1	Entrée dans la cellule	29
2.5.2	Traduction	30
2.5.3	Réplication.....	31
2.5.4	Assemblage et libération des particules virales	31
3	Histoire naturelle.....	32
3.1	Du foie normal à la fibrose puis à la cirrhose puis au cancer	32
3.1.1	L'hépatite C aiguë	32
3.1.2	Hépatite C chronique	33
3.1.3	Les lésions hépatiques	34
3.1.4	La fibrose et la cirrhose dans l'hépatite C	34
3.1.5	Carcinome hépatocellulaire	38
3.2	Facteurs de progression de la fibrose	38
3.2.1	Facteurs liés au malade.....	38
3.2.1.1	L'âge	38
3.2.1.2	Le sexe	39
3.2.1.3	La stéatose hépatique	39
3.2.1.4	Les facteurs génétiques.....	39
3.2.1.5	L'immunodépression.....	40
3.2.1.6	La fibrose	40
3.2.1.7	L'activité de la maladie.....	40
3.2.2	Facteurs environnementaux	41
3.2.2.1	La consommation d'alcool.....	41
3.2.3	Facteurs liés au virus.....	41
3.3	Diagnostic.....	41
3.3.1	Virologique	42
3.3.1.1	Anticorps anti-VHC.....	43
3.3.1.2	ARN du VHC	43

3.3.1.3	Génotype du VHC.....	43
3.3.2	Evaluation de la fibrose hépatique	44
3.3.2.1	Marqueurs sanguins.....	45
3.3.2.2	Fibroscan®	47
3.3.2.2.1	Principe	47
3.3.2.2.2	Indications	47
3.3.2.2.3	Limites.....	48
3.3.2.2.4	Interprétation des résultats	49
	TRAITEMENT DE L'HEPATITE C.....	51
1	Objectifs du traitement	50
2	Les médicaments de l'hépatite C	51
2.1	Les interférons	51
2.1.1	Mécanismes d'action	52
2.1.1.1	Action antivirale.....	52
2.1.1.1.1	Induction de la PKR.....	52
2.1.1.1.2	Induction de la 2'5' oligoadénylate synthétase.....	53
2.1.1.1.3	Les protéines Mx.....	53
2.1.1.1.4	Les adénosine déaminases spécifiques des ARN double brin.....	53
2.1.1.1.5	ISG15	53
2.1.1.2	Activité immunomodulatrice.....	54
2.1.2	Pharmacocinétique.....	54
2.1.3	Effets indésirables.....	55
2.1.3.1	Effets précoces.....	55
2.1.3.2	Effets plus tardifs	55
2.2	La ribavirine	56
2.2.1	Efficacité de la ribavirine.....	57
2.2.2	Mécanismes d'action	58
2.2.2.1	Inhibition directe de la réplication et action sur l'ARN polymérase	58
2.2.2.2	Inhibition de l'inosine monophosphate déshydrogénase	58
2.2.2.3	Immunomodulation	59
2.2.2.4	Mutagénèse létale	59

2.2.2.5	Interactions avec l'interféron- α	60
2.2.3	Pharmacocinétique	60
2.2.4	Effets indésirables.....	61
2.3	Les antiviraux directs.....	61
2.3.1	Télaprévir	62
2.3.1.1	Mécanisme d'action	63
2.3.1.2	Pharmacocinétique	63
2.3.1.3	Effets indésirables	64
2.3.1.4	Interactions médicamenteuses.....	65
2.3.2	Bocéprévir	66
2.3.2.1	Mécanisme d'action	67
2.3.2.2	Pharmacocinétique	67
2.3.2.3	Effets indésirables	67
2.3.2.4	Interactions médicamenteuses.....	68
2.4	Les recommandations	68
3	Les facteurs influençant la réponse au traitement	73
3.1	Facteurs virologiques	73
3.1.1	Génotype et sous-type	73
3.1.2	Charge virale.....	74
3.1.3	Quasi-espèces.....	74
3.2	Facteurs liés à l'hôte	74
3.2.1	Polymorphismes génétiques	74
3.2.2	Âge et sexe	75
3.2.3	Fibrose.....	75
3.2.4	Réponse au traitement antérieur	75
3.2.5	Facteurs métaboliques.....	76
3.2.6	Origine ethnique.....	76
3.3	Facteurs évalués en cours de traitement	77
3.3.1	Cinétique de décroissance de l'ARN viral.....	77

3.3.2	Dose de ribavirine.....	77
	ETUDE CLINIQUE.....	79
1	Objectifs de l'étude	78
2	Matériel et méthodes.....	78
2.1	Patients.....	78
2.2	Paramètres cliniques et biologiques	79
2.3	Mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®.....	79
3	Analyse des données	79
4	Résultats	80
4.1	Caractéristiques des malades	80
4.2	Fibrose.....	83
4.2.1	Fibroscan®	83
4.2.2	Fibrotest®	86
5	Discussion	89
6	Conclusion.....	93
	BIBLIOGRAPHIE.....	95
	SERMENT DE GALLIEN.....	103

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Prévalence de l'infection dans le monde	17
Figure 2 Prévalence des anticorps anti-VHC en France	18
Figure 3 Représentation schématique de l'arbre phylogénétique du VHC.....	22
Figure 4. Structure de la particule virale.....	23
Figure 5 Organisation génomique du VHC.....	24
Figure 6 Etapes du cycle viral	30
Figure 7 Histoire naturelle de la maladie.....	33
Figure 8 Progression schématique de la fibrose en fonction du score METAVIR.....	35
Figure 9 Calcul du score METAVIR	36
Figure 10 Calcul du score de Child Pugh	37
Figure 11 Bilan initial d'une hépatite C chronique	42
Figure 12 Corrélation entre les scores du Fibrotest® et les stades de fibrose METAVIR.....	46
Figure 13 Principe de l'élastométrie impulsionnelle appliquée à la mesure de l'élasticité hépatique .	48
Figure 14 Structure chimique de la ribavirine	56
Figure 15 Structure chimique du télaprévir	62
Figure 16 Structure chimique du bocéprévir.....	66
Figure 17 Différents profils de non-réponse	69
Figure 18 Schéma de traitement par télaprévir chez les patients naïfs ou rechuteurs.....	70
Figure 19 Schéma de traitement par télaprévir chez les patients non répondeurs ou répondeurs partiels à un précédent traitement	70
Figure 20 Schéma de traitement par bocéprévir d'après l'AMM	72
Figure 21 Résultats du Fibroscan® pour l'ensemble des patients (n=152) à T1, T2 et T3.....	84
Figure 22 Différence entre FS3 et FS1 par groupe.....	85
Figure 23 Résultats du Fibroscan® à T1 et T3 en fonction de la réponse	85
Figure 24 Résultats du Fibroscan® par groupe en fonction de la réponse virologique	86
Figure 25 Résultats du Fibrotest® pour l'ensemble des patients (n=152) à T1, T2 et T3	87

Figure 26 Différence entre FT3 et FT1 par groupe	88
Figure 27 Résultats du Fibrotest® à T1 et T3 en fonction de la réponse	88
Figure 28 Résultats du Fibrotest® par groupe en fonction de la réponse	89

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Caractéristiques des malades.....	82
Tableau 2 Taux de survie en fonction des valeurs de Fibroscan	90

LISTE DES ABREVIATIONS

AFEF : Association française pour l'étude du foie

ApAd : ARN polymérase-ARN dépendante

ARN : acide ribo-nucléique

CHC : carcinome hépato-cellulaire

DNID : diabète non insulino-dépendant

EASL : European Association for the study of liver

ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

eRVR : réponse virologique rapide étendue

GGT : gamma-glutamyl transférase

HDL : High density lipoprotein

INVS : Institut National de Veille Sanitaire

LDL : low density lipoprotein

LVP : lipo-viro particules

OMS : organisation mondiale de la santé

PBH: ponction biopsie hépatique

PCR: polymerizing chain reaction

RE : reticulum endoplasmique

RVR : réponse virologique rapide

RVR : réponse virologique rapide

RVS : réponse virologique soutenue

VHA : virus de l'hépatite A

VHB : virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VLDL : very low density lipoprotein

INTRODUCTION

Le traitement de l'hépatite C a considérablement évolué depuis la mise sur le marché des inhibiteurs de protéase de première génération en 2011. Associés à la ribavirine et à l'interféron pégylé, ils ont grandement amélioré les taux de réponses virologiques chez les patients infectés par un virus de génotype 1. Si l'objectif premier du traitement de l'hépatite C chronique est l'éradication durable du virus, le but ultime reste de limiter la survenue des complications liées à la progression de la fibrose, principales responsables de la mortalité de la maladie.

De nouvelles méthodes non invasives de mesure de la fibrose ont récemment été validées par l'HAS et tendent à remplacer la biopsie, qui faisait figure de *gold standard*. Elles permettent un suivi efficace de l'évolution de la fibrose et permettent de prédire ses complications de façon fiable.

L'effet du traitement par bithérapie sur la régression de la fibrose est connu, mais celui de la trithérapie n'a pas encore été étudié. Des travaux récents ont montré que la régression de la fibrose améliorait la survie des patients à long terme.

Nous avons comparé l'effet anti-fibrosant de la bithérapie et de la trithérapie chez des malades suivis au CHU de Bordeaux pour une hépatite C chronique, dans le cadre d'une étude cas-témoin.

Nous ferons dans un premier temps quelques rappels sur la pathologie et son traitement actuel, avant de présenter et discuter les résultats obtenus.

L'HEPATITE C

Connues depuis l'Antiquité, les hépatites constituent un ensemble de pathologies du sujet jeune caractérisées par un symptôme principal : la jaunisse. Les découvertes successives du virus de l'hépatite A (VHA) en 1967 puis de l'hépatite B (VHB) en 1973 ont fait suite aux grandes épidémies de la Seconde Guerre Mondiale. Mais il apparut rapidement après ces découvertes qu'un grand nombre d'hépatites virales et jusqu'à 90% des hépatites post-transfusionnelles n'étaient causées ni par le VHA ni par le VHB. Ces hépatites furent provisoirement nommées non-A non-B.

Ce n'est qu'en 1989 que Choo et al. identifient le virus de l'hépatite C (VHC) grâce à des méthodes de biologie moléculaire et de séquençage, après avoir réussi à infecter des chimpanzés à partir de *sera* de patients souffrant d'hépatite non-A non-B. [1, 2]. C'est la première fois dans l'histoire de la virologie qu'un virus est identifié par son génome sans qu'une particule virale ait pu être isolée. Par ailleurs, c'est aussi grâce à ces méthodes de séquençage qu'un test de dépistage ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) a pu être mis au point, mettant ainsi un terme à la première cause de contamination : les transfusions sanguines.

1 Epidémiologie

1.1 Prévalence

L'hépatite C chronique est actuellement un problème de Santé Publique majeur dans le monde entier : l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à environ 150 millions le nombre de personnes infectées, soit approximativement 3% de la population mondiale. L'hépatite C est la cause la plus fréquente d'infection hépatique chronique en Europe et aux Etats-Unis. Elle est responsable

de 20% des hépatites aiguës, 70% des hépatites chroniques et 40% des cirrhoses décompensées. Par ailleurs, toujours d'après l'OMS, plus de 350 000 personnes mourraient chaque année à cause de l'hépatite C.

Il est difficile d'estimer avec justesse la prévalence de l'hépatite C dans la population générale car les études épidémiologiques en la matière reposent essentiellement sur des données de séroprévalence du VHC. Or ces données ne sont accessibles que pour des populations bien spécifiques : donneurs de sang, usagers de drogue, patients atteints d'affections hépatiques chroniques, qui ne sont pas représentatives de l'ensemble d'une population [3].

Il existe cependant des différences notables en terme de prévalence selon la région du globe considérée (figure 1). Ainsi, les pays les plus touchés sont situés en Asie et en Afrique, avec des taux de séroprévalence allant jusqu'à 22% en Egypte. En revanche, les pays d'Amérique du Nord, d'Europe du Nord et de l'Ouest présentent des taux plus faibles généralement compris entre 0.5 et 2.5% [3].

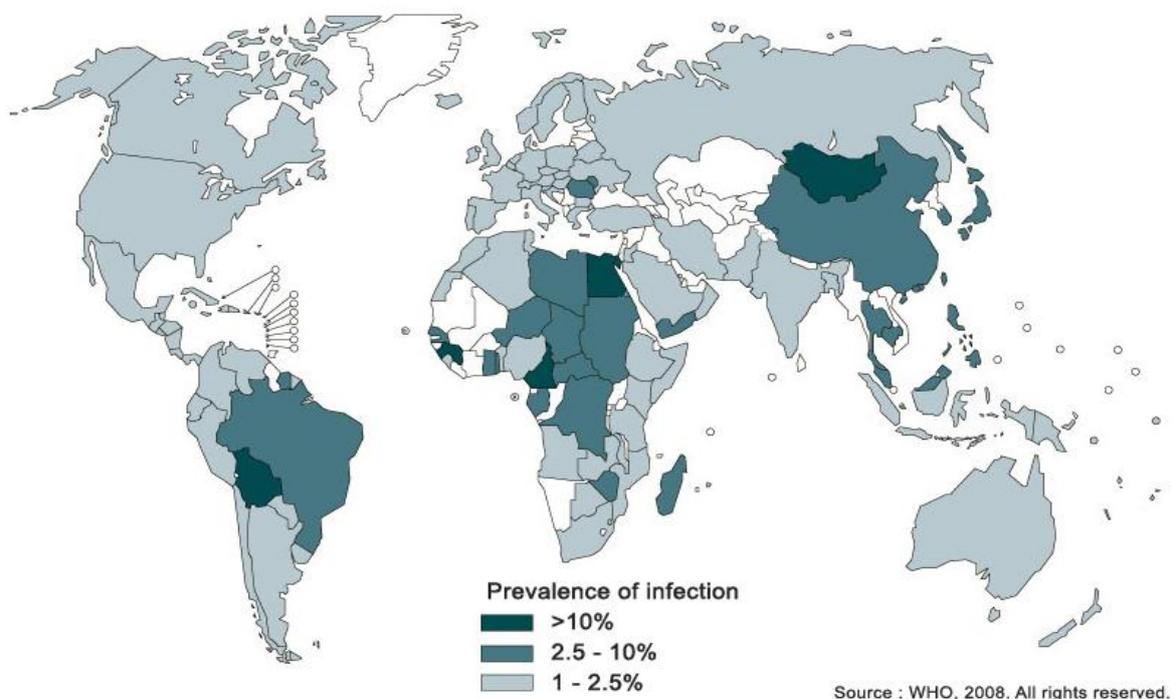


Figure 1 Prévalence de l'infection dans le monde (Source: OMS 2008)

En France, lors de la dernière enquête nationale en 2004, la séroprévalence des anticorps anti-VHC chez les adultes de 18 à 80 ans a été estimée à 0.84% (figure 2), soit plus de 360000 personnes porteuses d'anticorps anti-VHC, dont près de la moitié ignorent leur séropositivité [4].

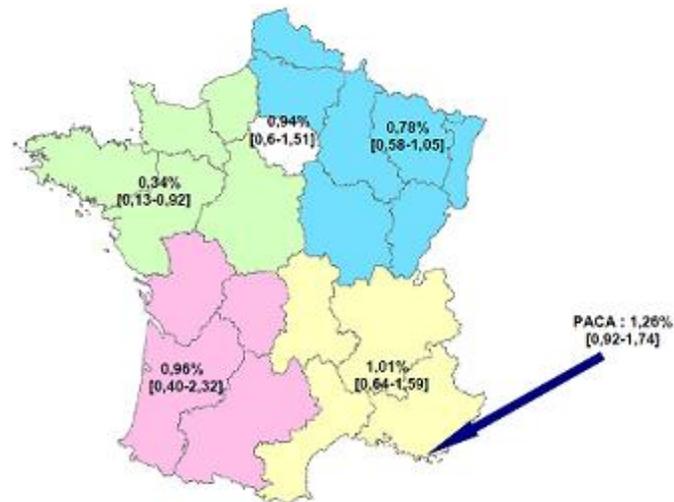


Figure 2 Prévalence des anticorps anti-VHC en France (Source: INVS 2005)

1.2 Incidence

Etant donné que la morbi-mortalité liée au VHC est essentiellement due à la forme chronique de la maladie, qui se développe sur de nombreuses années, il faudrait idéalement disposer de données fiables sur l'évolution de l'incidence de l'infection afin d'évaluer l'impact à venir de la maladie en terme de Santé Publique. La tâche s'avère d'autant plus difficile que la phase aiguë de l'infection est le plus souvent asymptomatique et que peu de pays disposent de moyens suffisants pour un suivi épidémiologique de l'hépatite C [3].

Les chercheurs ont donc mis au point des modèles mathématiques visant à estimer l'incidence de l'hépatite C au sein des populations. Les résultats indiquent clairement, en France notamment, une augmentation très nette de l'incidence depuis le milieu des années 1960 jusqu'à la fin des années 1980, puis une diminution conséquente des nouveaux cas dès le début des années 1990 [5]. D'après la dernière enquête nationale menée par l'INVS en 2004, la séroprévalence variable selon l'âge

(2.28% chez les 45-49 ans vs. 0.04% chez les 18-24 ans) corrobore la conclusion selon laquelle la jeune génération d'aujourd'hui a été beaucoup moins exposée qu'il y a une trentaine d'années [4].

1.3 Modes de transmission

La transmission du VHC se fait aujourd'hui essentiellement par voie parentérale [4]. Avant 1992 et l'arrivée des tests sérologiques de dépistage systématique des dons, les transfusions ainsi que les transplantations constituaient les principales sources de transmission du VHC [6].

De nos jours, en France et dans les autres pays développés, la principale cause de contamination par le VHC est l'utilisation de matériel souillé par les toxicomanes lors de l'injection ou de l'inhalation de drogue. L'incidence de la contamination par le VHC dans ces populations demeure très élevée, de l'ordre de 15 à 30% par an [7]. Ce mode de contamination est par ailleurs responsable de la majorité des co-infections VHC/VIH. Dans les pays en voie de développement, la transmission par voie parentérale lors d'injections thérapeutiques avec du matériel souillé explique certains taux de prévalence préoccupants, notamment en Egypte à la suite des campagnes de traitement contre la bilharziose [6].

D'autres modes de transmission ont été rapportés mais ne concernent qu'une minorité de cas : tatouages, acupuncture, piercings, matériel d'hémodialyse ou dentaire mal stérilisé. En revanche, leur contribution aux taux de prévalence et d'incidence de la maladie sont restés relativement constants au fil du temps [6].

Pour ce qui est des infections chez l'enfant, il apparaît que la transmission verticale directe de la mère à l'enfant est le mode de contamination prédominant [6].

2 Le virus de l'hépatite C

2.1 Place dans la classification

Le VHC est un petit virus d'environ 55 à 65 nm de diamètre [8] classé dans la famille des Flaviviridae. Cette famille compte trois genres, en plus des GB virus A et C et du virus de l'hépatite G dont la place dans la taxonomie n'est pas clairement établie : les *Flavivirus* (virus de la fièvre jaune, de la dengue, de l'encéphalite japonaise, ...), les *Pestivirus* animaux et les *Hepacivirus* dont le VHC et le GB virus B sont les uniques représentants [9].

2.2 Variabilité génomique

Dès le début des années 1990, la grande variabilité génétique du VHC a été mise en évidence [10, 11].

En effet, le VHC est un virus dont l'ARN code pour sa propre ARN polymérase ARN-dépendante (ApAd). A l'instar des autres ApAd virale, étant dépourvue d'activité exonucléasique 5'-3', celle-ci n'a aucun moyen de corriger les erreurs commises lors de la réplication, ce qui a pour conséquence de générer un très grand nombre de mutations génétiques. En moyenne, l'ARN polymérase commet une erreur toutes les 10^4 à 10^5 nucléotides copiés [12]. Donc théoriquement chaque virion produit contient au moins une mutation génétique. Si la plupart de ces mutations sont silencieuses, et ne modifient pas la composition en acides aminés des protéines virales, certaines d'entre elles sont susceptibles d'impacter la séquence en acides aminés de la protéine et d'altérer les propriétés antigéniques et biologiques des particules virales [10]. Par ailleurs, le VHC se réplique très rapidement : plus de 10^{12} virions sont produits chaque jour.

Cette variabilité génétique est diversement distribuée au sein du génome [11]. En effet, bien que la probabilité d'apparition d'une mutation soit constante quelque soit le nucléotide considéré, la plupart des erreurs commises lors de la réplication aboutissent à la production de particules virales non viables. Il en résulte que certaines régions sont plus variables que d'autres : par exemple, les

régions HVR1, HVR2 et HVR3 du gène codant la protéine d'enveloppe E2 sont parmi les plus variables du génome [13, 14]. En revanche, certaines séquences sont très conservées, à l'exemple de l'extrémité non codante (5'NC) de l'ARN [10]. La production constante de nouveaux variants génétiques et leur pérennisation a eu pour conséquence d'une part la constitution de génotypes dans des zones géographiques ou des populations spécifiques, et d'autre part la diversification au sein d'un même individu en « quasi-espèces ».[12]

2.2.1 Génotypes et sous-types

Plusieurs méthodes de classification ont été proposées avant d'arriver à un premier consensus en 1994 qui établit 6 génotypes approximativement équidistants en terme de distance phylogénétique [15]. Chaque génotype contient un nombre variable de sous-types génétiquement et épidémiologiquement distincts (figure 3). Leurs séquences génétiques divergent de 31 à 33% entre génotypes et de 20 à 25% entre sous-types [9]. Les sous-types les plus fréquemment retrouvés en France sont le 1b (41%) suivi du 3a (22%) et 1a (16%).

2.2.2 Quasi-espèces

Le VHC circule chez l'hôte sous forme mélange complexe de variants génétiquement distincts bien qu'apparentés : ils diffèrent de 1 à 4 nucléotides sur l'ensemble de leur génome [12]. Environ 50% des particules virales présentes chez un malade donné sont génétiquement identiques et l'autre moitié est constituée de mutants. Cette population évolue en permanence au gré de l'adaptation des quasi-espèces à leur environnement et ce notamment sous l'influence de la réponse immunitaire de l'hôte [12], ce qui explique en grande partie l'échappement du virus vis-à-vis du système immunitaire.

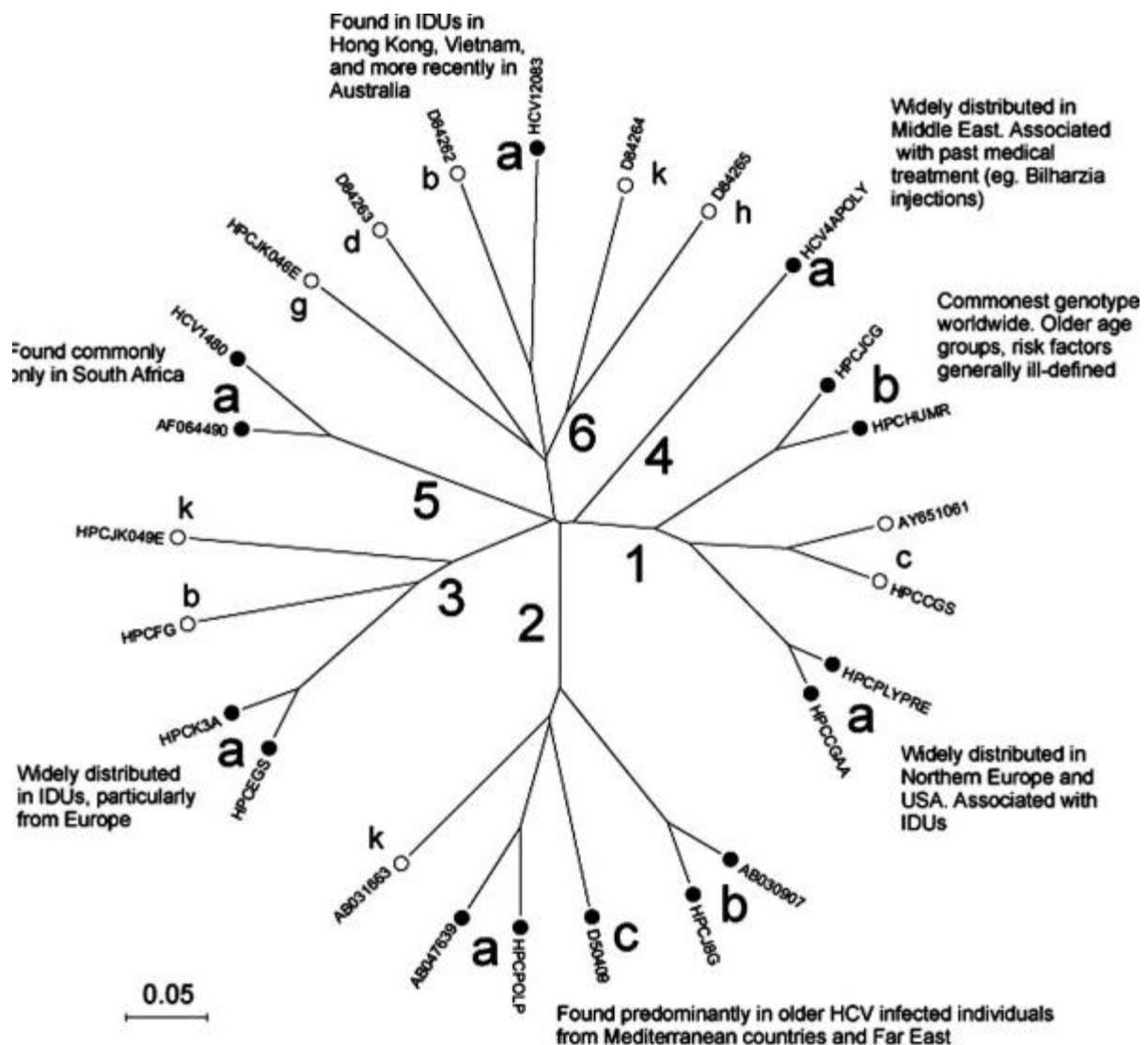


Figure 3 Représentation schématique de l'arbre phylogénétique du VHC

2.3 Structure de la particule virale (figure 4)

Le VHC se présente sous forme de particules enveloppées sphériques d'environ 60nm de diamètre [8]. Cette enveloppe est constituée d'une bicouche lipidique probablement d'origine cellulaire, de 5 à 6nm d'épaisseur, dans laquelle sont ancrées les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2. A l'intérieur se trouve la capside d'environ 45nm de diamètre, qui renferme l'ARN viral.

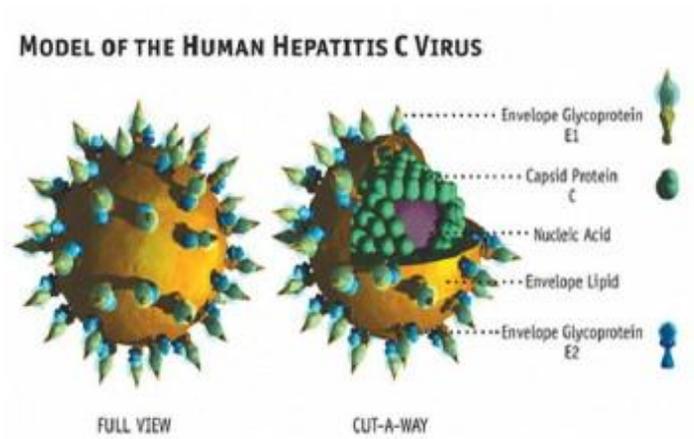


Figure 4. Structure de la particule virale

Mais le VHC ne circule pas uniquement sous cette forme à l'intérieur de l'hôte infecté. En effet, de nombreux travaux ont montré que dans la majorité des cas, il est associé aux lipoprotéines de faible densité (LDL et VLDL) sous forme de lipo-viro-particules (LVP), qui constituent les formes infectieuses du virus[16]. Ces LVP sembleraient principalement issues des entérocytes, ce qui suggère une interaction entre les chylomicrons et l'assemblage de ces particules, en dehors de l'hépatocyte. Le virus peut aussi se retrouver sous forme de particules de haute densité, beaucoup moins infectieuses. Dans ce cas, l'observation par microscopie électronique a mis en évidence des nucléocapsides dépourvues d'enveloppe associées à des immunoglobulines [16].

2.4 Structure génomique

Le VHC est un virus à acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité positive d'environ

9600 nucléotides entouré d'une capsidie icosaédrique. La capsidie est elle-même entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées des protéines virales spécifiques E1 et E2 organisées en complexes hétérodimériques.

Son génome peut être découpé en 3 régions distinctes : la région 3' non codante, le cadre de lecture ouvert et la région 5' NC (figure 5)

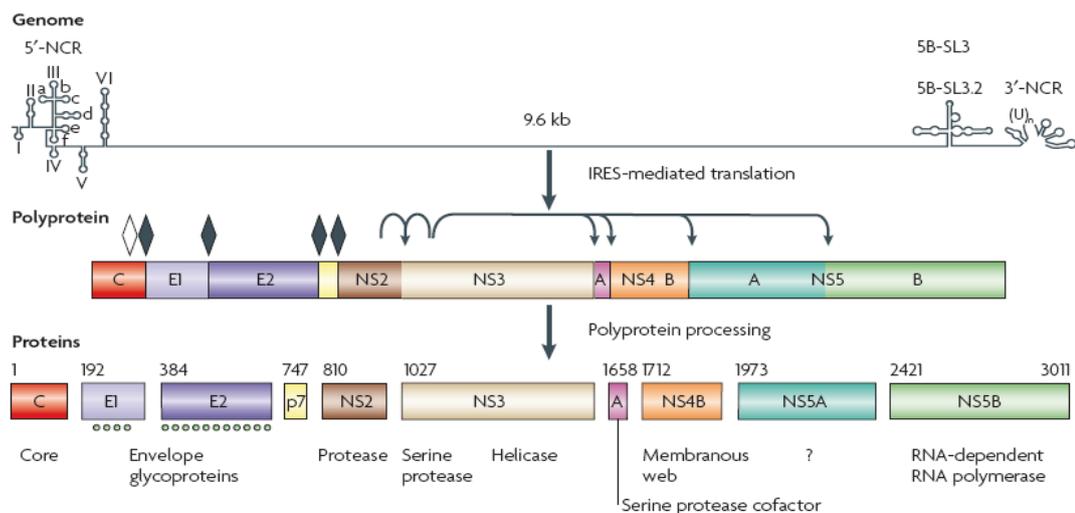


Figure 5 Organisation génomique du VHC

2.4.1 Protéines virales

2.4.1.1 Protéine C

La protéine C est la première protéine structurale codée par le génome du VHC, et résulte du clivage de l'extrémité N-terminale de la polyprotéine. Elle est riche en résidus hydrophobes et sa séquence est très conservée. Sa principale fonction est de former la nucléocapside du VHC par multimérisation. C'est une protéine constituée de 3 domaines distincts sous sa forme immature de 23kDa : le premier, constitué des 118 premiers acides aminés, permet la fixation de la région 5' non codante de l'ARN viral et l'homo-oligomérisation de la protéine pour former la capsid. Le second domaine, jusqu'au 174^{ème} acide aminé, relativement hydrophobe, assure la mise en conformation du premier domaine et la liaison de la protéine aux membranes du reticulum endoplasmique (RE) et des gouttelettes lipidiques. Le dernier domaine est en fait un peptide signal qui permet le clivage entre la protéine C mature et E1 par une peptide signal peptidase et l'adressage de E1 dans le RE [17]. Cette dernière étape aboutit à la libération de la protéine C mature de 21kDa.

2.4.1.2 Protéine E1 et E2

Les protéines d'enveloppe E1 et E2 de 30 et 70kDa respectivement sont des protéines fortement glycosylées organisées en hétérodimères par des liaisons non-covalentes et principalement situées dans le RE. Elles ont un rôle prépondérant dans le cycle viral du VHC. En effet, ce sont les principaux constituants de l'enveloppe virale. De plus ce sont elles qui permettent l'interaction avec les récepteurs membranaires des cellules hôtes et induisent la fusion de l'enveloppe lipidique virale avec la membrane cellulaire [18]. La protéine E2 constitue l'une des cibles privilégiées du système immunitaire, ce qui explique en partie la grande variabilité de sa séquence nucléotidique [13]

2.4.1.3 La protéine p7

P7 est une petite protéine membranaire de 63 acides aminés dont la fonction n'est pas connue avec certitude. Elle possède 2 domaines transmembranaires reliés par une boucle cytoplasmique. Si elle n'est pas nécessaire à la réplication *in vitro*, elle est cependant indispensable à la production de particules virales infectieuses *in vivo* [19]. Par ailleurs, il a été montré que p7 avait la particularité de s'oligomériser pour former un canal ionique impliqué dans la maturation et la libération de la particule virale [20].

2.4.1.4 La protéine F

La protéine F provient de traduction d'un cadre de lecture alternatif par le ribosome. C'est une protéine d'une taille moyenne de 150 acides aminés, variable en fonction des génotypes, et dont la demi-vie de 10 minutes est extrêmement brève. Son rôle n'a pas encore été élucidé. Elle ne semble pas indispensable à la réplication, mais des anticorps et des lymphocytes B spécifiquement dirigés contre elle ont déjà pu être détectés [17].

2.4.1.5 La protéine NS2

La protéase NS2-3 est une autoprotéase dont le rôle n'a pas encore été clairement élucidé. L'activité catalytique de la protéine réside dans la partie C-terminale de NS2 et le premier tiers de la partie N-terminale de NS3 [21, 22]. Elle n'est pas indispensable à la réplication de l'ARN *in vitro* mais s'avère

essentielle à la production de particules virales infectieuses. Elle interviendrait dans les dernières étapes du cycle répliatif [23].

2.4.1.6 La protéine NS3

La protéine NS3 a fait l'objet de nombreuses études au vu de son rôle clé dans la répliation du VHC. C'est une protéine hydrophile de masse moléculaire de 70kDa. Elle possède dans sa région N terminale un domaine sérine protéase qui permet le clivage de la polyprotéine en aval en différents points: clivage en cis pour la jonction NS3/NS4A, et clivage en trans- pour NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5a/NS5B. Elle permet ainsi la production des protéines virales matures. Sa partie C terminale constitue la NTPase/hélicase.

L'hélicase a pour rôle la séparation des brins positifs et négatifs de l'ARN viral afin de permettre la répliation. L'énergie nécessaire est fournie par l'hydrolyse de l'ATP grâce à l'activité NTPase. Elle est également impliquée dans la régulation de la transduction du signal via la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique et semble par ce biais pouvoir influencer la survie et la prolifération de sa cellule hôte.

Enfin, l'activité protéasique de NS3 ne semble pas se limiter à la maturation de la polyprotéine virale. Des études ont montré qu'elle était responsable du clivage et donc de l'inactivation de TRIF et CARDIF, deux protéines cruciales dans la réponse immune au virus [17]. On comprend alors qu'elle ait pu faire l'objet d'intenses recherches en tant que cible potentielle dans le développement de nouveaux médicaments antiviraux. Ces travaux ont d'ailleurs permis l'élaboration de molécules comme le télaprèvir et le bocépèvir, directement dirigés contre NS3/4A.

2.4.1.7 La protéine NS4A

Cette petite protéine joue le rôle de cofacteur de la protéine NS3 en stabilisant le site catalytique de l'enzyme lors de sa fixation. Elle participe aussi à la fixation de NS3 et d'autres protéines du complexe

de réplication du VHC aux membranes cellulaires [17]. A ce titre, on parle donc généralement du complexe NS3/4A.

2.4.1.8 La protéine NS4B

Cette petite protéine hydrophobe n'a été étudiée plus en profondeur que récemment. D'un poids moléculaire de 27kDa, elle provient du clivage de la polyprotéine virale par la protéase NS3/4A. Les études de sa structure primaire lui prédisent 4 domaines transmembranaires [24]. L'une des principales fonctions de NS4B est de réorganiser les membranes intracellulaires (principalement issues du réticulum endoplasmique) en structures membranaires spécifiques appelées « toile membranaire » au niveau du site de réplication virale. [25], servant en quelque sorte de matrice pour l'élaboration du complexe de réplication virale [26].

2.4.1.9 La protéine NS5

La région NS5 de la polyprotéine comprend 2 protéines majeures obtenues après clivage par la protéine NS3 associée à son cofacteur NS4A :

-NS5A est une protéine hydrophile ancrée dans la membrane cellulaire par sa partie N-terminale amphiphile. Elle peut être retrouvée sous deux isoformes de 56 kDa et 58 kDa correspondant à différents degrés de phosphorylation médiée par une kinase cellulaire. Cette phosphorylation de NS5A est une caractéristique conservée parmi les Hepacivirus et les Pestivirus, ainsi que les Flavivirus, ce qui fait présumer d'un rôle important dans le cycle répliatif [27]. Une corrélation inverse entre le degré de phosphorylation de NS5A et la réplication virale a notamment été montré. Par ailleurs, l'élaboration des systèmes de culture cellulaires du VHC ont permis de constater que la phosphorylation de NS5A était modulée par l'activité traductionnelle [17].

-NS5B est une protéine de masse moléculaire de 68 kDa. C'est une ApAd qui permet dans un premier temps la synthèse d'un brin d'ARN négatif complémentaire de l'ARN positif du génome viral, puis d'un brin de polarité positive en utilisant comme modèle ce premier brin d'ARN négatif. Cette

protéine a été particulièrement étudiée et sa structure tridimensionnelle en « main droite », caractéristique des ApAd, est bien connue [28]. Elle constitue de ce fait une cible intéressante pour l'élaboration de thérapies antivirales [17].

2.4.2 Extrémités non codantes

2.4.2.1 La région 5' non codante

L'extrémité 5' du génome viral, constituée de 341 nucléotides, est particulièrement conservée parmi les différentes souches de VHC [29]. Elle présente une structure secondaire spécifique organisée autour de 4 grands domaines transmembranaires I à IV. Les domaines II, III et IV constituent le site interne d'entrée du ribosome à partir duquel s'initie la traduction [17]. Les domaines I et II possèdent des fonctions régulatrices de la réplication virale [29].

D'autre part, des études récentes ont montré qu'un micro-ARN spécifique des cellules hépatiques pouvait se lier à l'extrémité 5'NC et favoriserait la réplication. Si ces résultats n'ont toutefois pas été retrouvés *in vivo* pour l'instant, ils suggèrent que le VHC serait capable d'exploiter certains micro-ARN cellulaires pour se multiplier, ce qui pourrait constituer un nouvel axe de recherche pour des futurs antiviraux [30].

2.4.2.2 La région 3' non codante

La région 3'NC, de taille variable, est constituée de 3 régions distinctes : une partie courte et peu conservée d'une cinquantaine de nucléotides, une séquence poly(U/UC) de longueur variable (80 nucléotides en moyenne) mais essentielle à la réplication, et une région 3' terminale très conservée de 98 nucléotides, dénommée région X et dont la structure secondaire forme 3 tiges-boucles, elle aussi indispensable non seulement à l'initiation de la réplication mais aussi de la traduction du génome [31].

2.5 Cycle viral (figure 6)

2.5.1 Entrée dans la cellule

Le VHC circule sous plusieurs formes à l'intérieur de l'hôte, notamment associé au LDL et aux VLDL, ce qui constitue la fraction infectieuse du virus [17]. Le VHC possède un tropisme particulier pour les hépatocytes mais ce ne sont pas les seules cellules à pouvoir être infectées : les lymphocytes B et les cellules dendritiques sont aussi des cibles [17].

L'entrée du VHC dans la cellule fait intervenir plusieurs récepteurs membranaires dont certains ont été identifiés avec certitude [17]. Dans un premier temps, les glycosaminoglycanes (particulièrement l'héparane sulfate) et les récepteurs aux LDL constituent une sorte de système collecteur des particules virales circulantes et interviennent dans la phase précoce d'entrée cellulaire [19, 32], bien que leur rôle précis reste à déterminer. D'autre part, les lectines DC-SIGN et L-SIGN semblent aussi avoir un rôle dans le processus infectieux. Elles se lient à la protéine d'enveloppe E2 avec une forte affinité [33]. Bien que ces récepteurs n'existent pas à la surface des hépatocytes, on les retrouve dans les cellules de Küpffer et dans les cellules endothéliales des sinusoides hépatiques. L'infection de ces cellules sinusoidales pourrait être une porte d'entrée vers les hépatocytes voisins, même s'ils ne sont pas en contact direct avec le sang circulant [34].

La particule virale est ensuite adressée à CD81, une protéine de la famille des tétraspanines, dont la distribution est très large dans l'organisme [17]. De nombreuses expérimentations ont démontré que CD81 était indispensable à l'entrée du virus dans la cellule [34]. De plus, il semblerait que la densité membranaire de CD81 soit corrélée à l'infectiosité du VHC [35]. A peu près simultanément intervient SR-BI, un récepteur fortement exprimé à la surface des cellules hépatiques, responsable du transport bidirectionnel du cholestérol sous ses formes HDL, LDL et LDL oxydé [36].

Plus récemment, des travaux ont mis en avant le rôle de claudine-1, une molécule retrouvée habituellement au niveau des jonctions cellulaires serrées, à un stade plus tardif de la pénétration cellulaire, après l'interaction de la particule infectante avec CD81 et SR-BI[37].

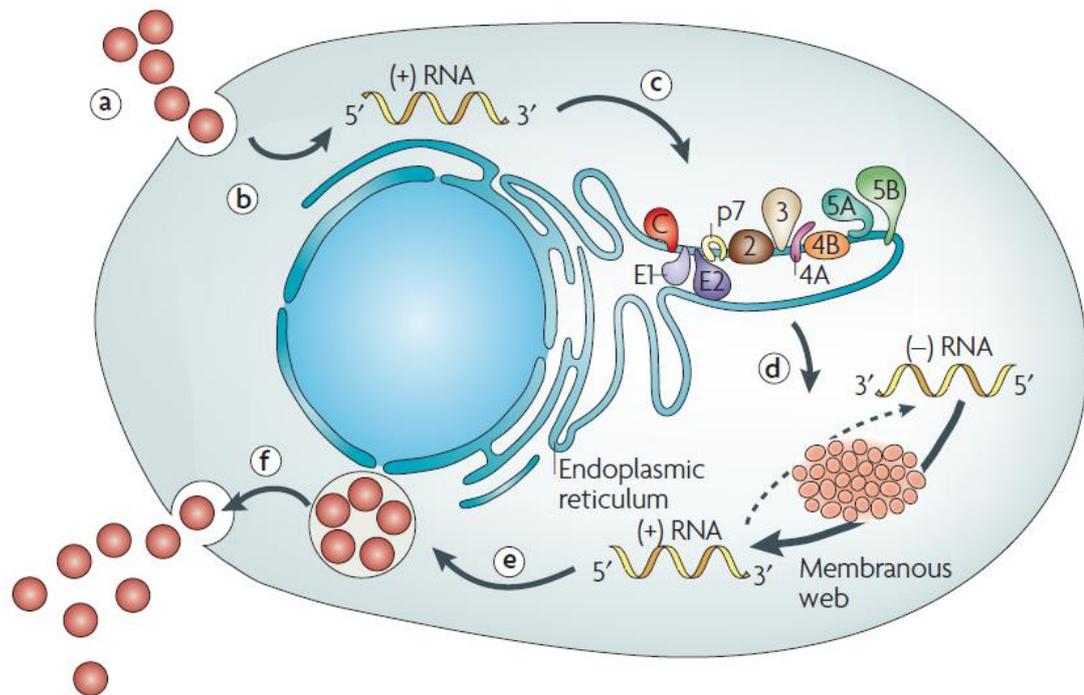


Figure 6 Etapes du cycle viral

Le VHC est ensuite internalisé par endocytose clathrine-dépendante [38]. A la suite de la fusion de la vésicule avec un endosome, la baisse du pH entraîne l'exposition d'un peptide qui induit la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomale. Cette dernière étape aboutit à la libération de la nucléocapside dans le cytosol [34].

2.5.2 Traduction[17]

Le virus va ensuite utiliser la machinerie cellulaire de l'hôte pour traduire son ARN en protéines. Les domaines II, III et IV de l'extrémité 5'NC ainsi que les 20 à 40 premiers nucléotides du gène de la protéine Core forment le site d'entrée pour le ribosome. Cette région permet la fixation de la sous-unité 40S du ribosome, puis la formation du complexe d'initiation de la traduction.

La traduction de l'ORF aboutit à la synthèse d'une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés, précurseur dont la maturation sera effectuée au niveau du réticulum endoplasmique, par une série de clivages protéolytiques. Les protéines structurales ainsi que p7 seront clivées par des peptidases cellulaires et les protéines non structurales seront clivées par les protéases virales.

2.5.3 Réplication

Conjointement, les protéines virales nouvellement synthétisées vont s'associer entre elles et à l'ARN viral, ainsi qu'à des structures membranaires pour former le complexe de réplication [39]. Il a été montré que cette « toile membranaire » (*membranous web*), induite par le virus et au sein de laquelle se déroule la réplication virale, dérive de membranes du RE. Ces remaniements membranaires peuvent être induits *in vitro* grâce à la seule action de la protéine virale NS4B [40]. La réplication en elle-même peut ensuite avoir lieu, sous l'action de l'ARN polymérase ARN-dépendante, qui synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome viral. Ce brin servira par la suite de matrice pour synthétiser de nombreux brins de polarité positive.

Des études récentes se sont penchées sur les interactions complexes entre le métabolisme lipidique de la cellule et la réplication du VHC : la réplication est stimulée en présence d'acides gras saturés et mono-insaturés, mais inhibée par les acides gras poly-insaturés. Ces résultats suggèrent l'importance de la fluidité des membranes pour l'efficacité du complexe de répliatif[41].

2.5.4 Assemblage et libération des particules virales

Les dernières étapes du cycle répliatif sont les moins bien connues. Et pour cause : les systèmes de culture cellulaires du VHC sont d'apparition récente, on comprend donc qu'il était auparavant très difficile d'étudier ces mécanismes cellulaires. L'assemblage du virus résulte de l'interaction de l'ARN avec la protéine Core, ce qui aboutit à la formation de la nucléocapside par bourgeonnement à partir du RE. Des études ont montré que la protéine NS2 était essentielle à la production de nouveaux virions [42], mais d'autres protéines non structurales ainsi que certaines

régions de l'ARN sont probablement impliquées[17]. Les virions matures sortent ensuite de la cellule par exocytose. L'assemblage et la libération du virus sont vraisemblablement liés au métabolisme des lipoprotéines[16].

3 Histoire naturelle

3.1 Du foie normal à la fibrose puis à la cirrhose puis au cancer

L'évolution naturelle de l'hépatite C est représentée schématiquement dans la figure 7. Après la contamination par le VHC, les malades développent une hépatite aigüe, le plus souvent inapparente, mais avec un taux de passage à la chronicité important. Des lésions hépatiques nécrotico-inflammatoires vont alors progressivement se développer et évoluer en parallèle d'une fibrose hépatique qui peut aboutir à une cirrhose, dont les complications, souvent plusieurs décennies plus tard (insuffisance hépatocellulaire, hémorragie digestive, carcinome hépatocellulaire) sont responsables de la morbidité et de la mortalité de l'hépatite C.

3.1.1 L'hépatite C aigüe

Le premier marqueur de l'hépatite C aigüe est l'ARN viral qui peut être détecté entre 7 et 21 jours après l'infection [43]. Cette durée d'incubation est toutefois variable et peut être allongée, notamment en cas d'inoculum faible [43]. Dans un second temps, entre 4 et 12 semaines après la contamination, on observe une augmentation quasi-constante du taux des transaminases sériques, qui atteignent souvent des valeurs plus de 10 fois supérieures à la normale [44]. Cette élévation est d'autant plus forte que la période d'incubation est brève [43].

Seuls 10 à 20% des patients développent des symptômes, qui sont alors la plupart du temps peu spécifiques : nausées, fatigue, douleurs abdominales, perte d'appétit, fièvre, démangeaisons. L'ictère, caractéristique d'une atteinte hépatique, n'est alors pas toujours observé [45]. Les hépatites aigües C sont rarement sévères et jamais fulminantes, en l'absence de facteurs de risque [46].

Par la suite, les anticorps anti-VHC peuvent être détectés dans le sérum au bout de 3 à 20 semaines suivant l'infection. C'est l'élément essentiel du diagnostic d'infection à VHC. Ces anticorps vont persister dans le sang du patient pendant toute la durée de l'infection, et même après une éventuelle guérison, parfois pendant plusieurs années [47].

La guérison de l'infection est définie par la disparition de l'ARN viral dans le sang. Selon les études, le pourcentage de malades qui guérissent spontanément varie de 11 à 46% [48-51]. On estime aujourd'hui le pourcentage de guérison spontanée à 25% environ [52].

Il existe cependant des facteurs individuels favorables à cette éradication [44]: le sexe féminin, les sujets jeunes, la race caucasienne, une phase aiguë ictérique, certains groupes HLA, l'absence de co-infection (par le VIH notamment), un pic de virémie faible, une réponse immunitaire Th1 forte et une réponse Th2 faible, certains polymorphismes du gène codant pour l'IL28B [53].

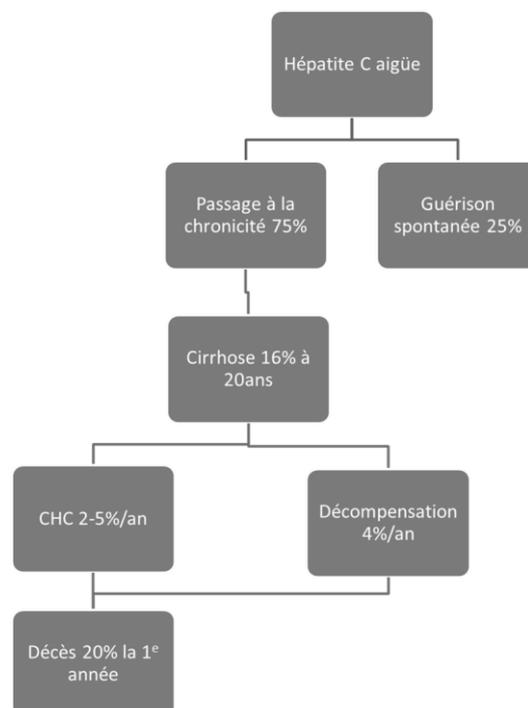


Figure 7 Histoire naturelle de la maladie

3.1.2 Hépatite C chronique

Environ 75% des patients développent une forme chronique de la maladie [54]. On parle d'hépatite C chronique lorsque l'ARN viral reste détectable dans le sang au-delà de 6 mois après la contamination.

L'évolution de la maladie est alors éminemment variable selon les patients et on distingue plusieurs formes de la maladie en fonction de la sévérité des lésions et du niveau d'élévation des transaminases [55].

Cependant, en l'absence de maladie hépatique évoluée, l'infection reste dans la plupart des cas asymptomatique [56], et les symptômes cliniques s'ils existent sont vagues et il est difficile d'en déterminer la cause : fatigue (asthénie), malaises, nausées, gêne abdominale, douleurs articulaires, etc. En raison de l'absence de symptômes spécifiques et de plaintes claires, le diagnostic de l'hépatite C est généralement établi fortuitement. La plupart du temps, il n'est d'ailleurs posé que 10 à 30 ans après la contamination initiale [56].

En revanche, quasiment tous les malades présentent des lésions histologiques, dont l'évolution sur plusieurs années est responsable de la morbi-mortalité de l'hépatite C.

3.1.3 Les lésions hépatiques [57]

L'ensemble des lésions hépatiques, en dehors de la fibrose, constituent l'activité ou le grade de la maladie. A l'échelle morphologique, on distingue un infiltrat essentiellement lymphocytaire au niveau des espaces portes, organisé en agrégats ou en follicules péri-portaux. Sont associées une nécrose hépatocytaire péri-portale et une inflammation lobulaire modérée.

3.1.4 La fibrose et la cirrhose dans l'hépatite C

La fibrose est la principale complication de l'hépatite C chronique. Son évaluation est capitale dans la prise en charge des malades [46]. Elle est liée à la persistance du VHC dans le foie, qui provoque une inflammation chronique dont l'une des composantes est la fibrogénèse. Cette réaction non spécifique est retrouvée au cours de nombreuses autres affections [58]. Elle se traduit par la synthèse de divers constituants de la matrice extracellulaire (collagène, glycoprotéines, protéoglycanes) dans le but premier de limiter l'étendue de l'inflammation et favoriser la cicatrisation des lésions hépatiques [57].

Lorsque ce mécanisme se pérennise, comme au cours de l'hépatite C chronique par exemple, il devient pathologique. Les composants de la matrice extracellulaire vont peu à peu former des dépôts de façon anarchique et s'organiser en polymères complexes, résistants à la dégradation enzymatique, qui perturbent l'architecture hépatique [57]. Localisée dans un premier temps autour des espaces portes [58], la fibrose va progressivement s'étendre dans les lobules hépatiques vers les veines centro-lobulaires en formant des septa fibreux puis des ponts fibreux qui relient les espaces portes aux espaces centro-lobulaires, isolant peu à peu les hépatocytes de la circulation portale et perturbant les échanges qui y ont normalement lieu (figure 8).

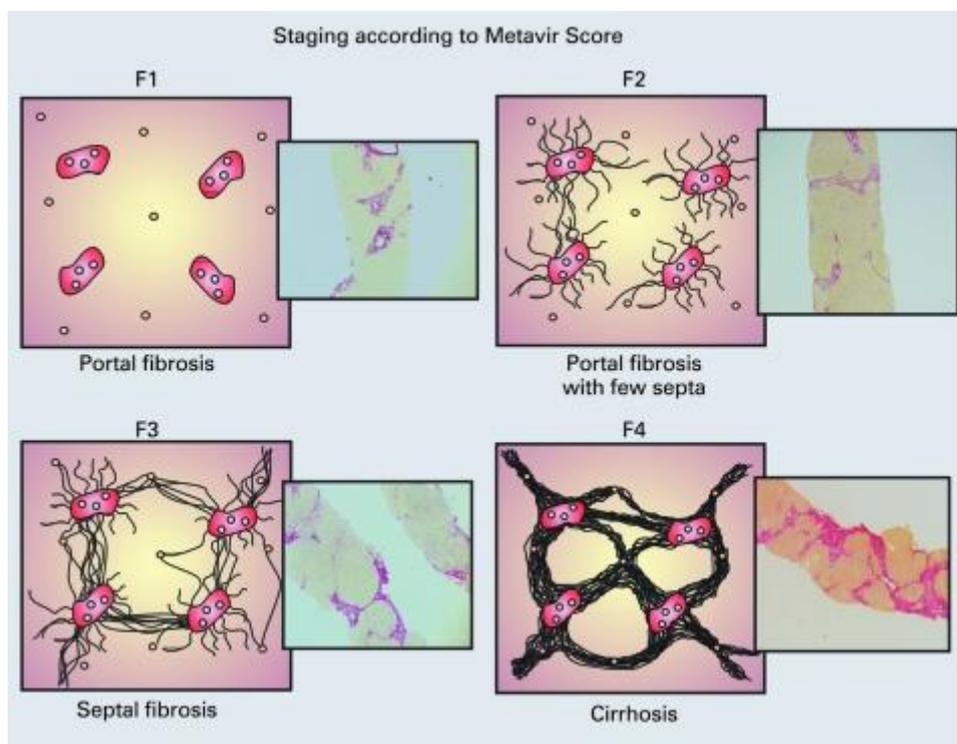


Figure 8 Progression schématique de la fibrose en fonction du score METAVIR

L'implication des cellules étoilées du foie dans ce mécanisme a été démontrée dans de nombreuses études [59]. Ces cellules sont activées au cours de l'hépatite C chronique et perdent leur phénotype normal lipocytaire pour acquérir un phénotype de cellule musculaire lisse capable de se contracter et de synthétiser les constituants de la matrice extracellulaire [59].

Il existe différentes méthodes de classification des stades de fibrose, la plus utilisée en France étant la classification METAVIR (figure 9).

Nécrose à l'emporte-pièce	Nécrose lobulaire	Score d'activité
0 (absente)	0 (absente ou légère)	A0
0	1 (modérée)	A1
0	2 (sévère)	A2
1 (légère)	0,1	A1
1	2	A2
2 (modérée)	0,1	A2
2	2	A3
3 (sévère)	0,1,2	A3

Score	Description
A0	Hépatite chronique sans activité histologique
A1	Activité histologique légère
A2	Activité modérée
A3	Activité sévère

Score	Description
F0	Absence de fibrose
F1	Fibrose portale et périportale sans septum fibreux
F2	Fibrose portale et périportale avec de rares septa fibreux
F3	Fibrose portale et périportale avec de nombreux septa fibreux
F4	Cirrhose

Figure 9 Calcul du score METAVIR

Le score METAVIR, proposé par des médecins français en 1996 (Bedossa), permet de mesurer l'atteinte tissulaire. Il dissocie le stade de fibrose (F) et l'activité nécrotico-inflammatoire (A), pour établir un score composite, dont la reproductibilité intra- et inter-opérateur a été démontrée [60]. C'est le score le plus utilisé à l'heure actuelle en France. Le premier tableau présente l'algorithme utilisé pour déterminer le score d'activité dont la signification est donnée dans le second tableau. Le troisième tableau fournit le score de fibrose en fonction de sa progression. Historiquement ce score était déterminé par observation microscopique d'une biopsie. Actuellement, celle-ci n'est plus obligatoire puisque des tests non invasifs ont été mis au point.

La cirrhose constitue quant à elle le terme évolutif de la fibrose hépatique. Elle se définit histologiquement par un état de fibrose avancée considéré comme irréversible et correspond à un score de fibrose F4 dans la classification METAVIR. A la biopsie, on observe une structure micronodulaire du parenchyme hépatique, avec présence de nodules de régénération incapables d'assurer les fonctions normales des hépatocytes car n'étant plus en contact avec la circulation sanguine. Cliniquement et biologiquement apparaissent des signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire. La cirrhose peut rester longtemps asymptomatique, c'est-à-dire « compensée », mais le risque majeur pour le patient est la décompensation de la cirrhose, avec un taux de mortalité élevé : environ 50% à 5 ans de la première décompensation [61]. Cette décompensation peut se manifester par les symptômes suivants [61]: ascite, hémorragie digestive due à l'hypertension portale, infections bactériennes sévères et encéphalopathie hépatique [61]. Le risque annuel de décompensation d'une cirrhose à VHC est d'environ 4% [61].

Les résultats des nombreuses études publiées depuis une vingtaine d'années divergent considérablement quant à l'incidence de la cirrhose dans une population de malades. Dans une méta-analyse de 111 études publiée en 2008, le taux de prévalence à 20 ans était estimé à 16% tous patients confondus [62].

La sévérité de la cirrhose est communément évaluée par le score de Child-Pugh [63] (figure 10). Plus celui-ci est élevé, plus la cirrhose est grave. En général, les patients qui présentent une cirrhose compensée ont une Child-Pugh

	1 POINT	2 POINTS	3 POINTS
Encéphalopathie	Absente	Grade I et II	Grade III et IV
Ascite	Absente	Minime	Modérée
Bilirubine totale (µmol/L)	<35	35 à 50	> 50
Albumine (g/L)	>35	28 à 35	<28
Taux de prothrombine (%)	>50	40 à 50	<40

Entre 5 et 6 points	Classe A
Entre 7 et 9 points	Classe B
Entre 10 et 15 points	Classe C

Figure 10 Calcul du score de Child Pugh

A, les stades B et C correspondent à des cirrheses décompensées. Néanmoins, ce score ne tient pas

compte de certains paramètres, tels que la présence ou non d'un carcinome hépatocellulaire ou bien d'hémorragies gastro-intestinales.

3.1.5 Carcinome hépatocellulaire

La deuxième cause majeure de mortalité des patients atteints d'hépatite C chronique est la survenue d'un CHC. L'incidence du CHC chez les patients cirrhotiques est de 2 à 5% par an [56]. L'hépatite C est responsable de près d'un quart des cas de CHC dans le monde. Etant donné que l'évolution très lente de la maladie, il est très probable que le pic d'incidence de CHC du à l'infection par le VHC n'ait pas encore été atteint, notamment aux Etats-Unis et en Europe, où la majorité des infections a eu lieu dans les années 1970-1980 [44]. Une fois le diagnostic de CHC posé, la mortalité est évaluée à 33% durant la première année [46].

3.2 Facteurs de progression de la fibrose

La progression de la fibrose est très variable selon les malades [64]. Elle est particulièrement étudiée car c'est un marqueur fiable de l'évolution de la maladie et des lésions hépatiques, et un élément décisif dans le choix ou non de traiter un malade. De nombreuses études étudient donc les facteurs impliqués dans la progression de la fibrose, d'une part afin d'identifier les malades à risque de développer des complications telles que la cirrhose, et d'autre part pour pouvoir à terme se passer de la PBH au profit de méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose.

3.2.1 Facteurs liés au malade

3.2.1.1 L'âge

C'est l'un des facteurs de risque de progression majeurs de la fibrose, identifié dans plusieurs études [44, 64-66]. En effet, les patients âgés de plus de 40 ans voient leur fibrose évoluer plus rapidement. Les mécanismes impliqués sont mal connus, mais pourraient faire intervenir le vieillissement du système immunitaire, ainsi qu'une intensification de la fibrogénèse au détriment de la fibrolyse.

L'âge au moment de la contamination joue lui aussi un rôle dans l'évolution de la fibrose : plus le patient est âgé, plus la fibrose aura tendance à progresser rapidement [66].

3.2.1.2 Le sexe

Il est lui aussi corrélé à l'évolution de la fibrose : les femmes ont une maladie qui progresse plus lentement que chez les hommes [62, 64, 66]. Les mécanismes en jeu restent là aussi peu connus, bien qu'un effet inhibiteur des œstrogènes sur la fibrogénèse soit évoqué [44]. Il est possible que d'autres cofacteurs tels qu'un moindre IMC et une consommation d'alcool plus faible chez la femme expliquent en partie les différences observées [65].

3.2.1.3 La stéatose hépatique

Ce marqueur histologique est fréquemment retrouvé lors des hépatites C chroniques [44], caractérisé par une accumulation intrahépatocytaire de vésicules contenant des lipides envahissant une grande partie de la cellule. La stéatose est souvent liée au surpoids et aux troubles métaboliques qui l'accompagnent ou en résultent : diabète non-insulino-dépendant (DNID), hyperlipidémie, insulino-résistance. Des études ont par ailleurs montré un lien entre indice de masse corporelle (IMC) élevé et aggravation de la fibrose [67].

3.2.1.4 Les facteurs génétiques

Les polymorphismes génétiques prédisposants sont de plus en plus étudiés [68]. Une revue publiée en 2012 [69] fait état des connaissances en la matière en s'intéressant plus particulièrement aux variations d'expression de certains ARN messagers et micro-ARN d'une part, puis aux SNP impliqués dans l'évolution de la fibrose d'autre part. Il en ressort que certains gènes impliqués dans la croissance et le remodelage cellulaire sont activés chez les malades atteints de fibrose. Les résultats obtenus sur les SNP sont utilisés pour établir une mesure du risque de passage à la cirrhose mais manquent encore à l'heure actuelle de sensibilité.

Enfin, on note chez les sujets de race noire une tendance moindre à l'évolution de la fibrose par rapport aux malades de race blanche [44].

3.2.1.5 L'immunodépression

L'immunodépression, en particulier dans la co-infection avec le VIH, accélère l'aggravation de la fibrose et notamment l'apparition de la cirrhose, dont l'incidence est significativement plus élevée chez les co-infectés [70]. Une étude espagnole de 2009 [71] portant sur 135 patients co-infectés s'intéressant aux cofacteurs de la progression de la fibrose permet d'affiner ce constat : des lésions hépatiques plus sévères initialement et une charge virale du VIH mal contrôlée par les antirétroviraux alourdit encore le pronostic.

3.2.1.6 La fibrose

Lorsqu'elle est significative, à un instant donné, la fibrose hépatique est elle-même prédictive de sa propre aggravation. Les mécanismes ne sont pas clairement connus mais il semblerait que les dépôts anarchiques de matrice extracellulaire stimulent la fibrogénèse [57]. Plus précisément, la progression de la fibrose n'est pas un phénomène linéaire dans le temps. Dans une méta-analyse parue en 2008, Thein et al. analysent entre autre les vitesses de transition d'un stade de fibrose au suivant et constatent que les malades évoluent lentement de F0 à F2 puis plus rapidement de F2 à F3 [62].

3.2.1.7 L'activité de la maladie

Évaluée par l'étendue et la gravité des lésions nécrotico-inflammatoires, elle est fréquemment associée à la fibrose dans les publications scientifiques [71]. Le rôle délétère des lymphocytes T cytotoxiques sur la fibrogénèse a été évoqué [57].

3.2.2 Facteurs environnementaux

3.2.2.1 La consommation d'alcool

C'est sans conteste le facteur de risque de progression évitable dont le rôle est le plus marqué [64, 66]. Dans un article paru en 2002, Perlemuter [72] fait le point sur les mécanismes d'action en cause. L'alcool augmente la virémie ainsi que la complexité des quasi-espèces et la surcharge en fer. Il induit la mort des hépatocytes et diminue la réponse immunitaire. Son action néfaste sur la fibrose est clairement établie pour une consommation d'au moins 50g/jour chez les patients ayant déjà une fibrose significative (F2 à F4) [66], après 10 ans d'infection. Bien que l'effet d'une consommation plus faible reste controversé, en pratique, il est conseillé aux patients d'arrêter toute consommation d'alcool [46] en cas d'hépatite C chronique.

3.2.3 Facteurs liés au virus

Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve que les paramètres tels que le génotype ou la charge virale aient une influence sur l'évolution de la fibrose [44, 64-66], même si l'infection par un virus de génotype 1 ou 3 semble entraîner une fibrose plus rapidement évolutive [44, 62]. Cependant, le sujet reste débattu et seules des études portant sur un grand nombre de patients avec une méthodologie rigoureuse permettront de conclure sur ce point, notamment sur le rôle de certaines quasi-espèces.

3.3 Diagnostic

La démarche diagnostique de l'hépatite C est résumée dans la figure 11. Elle fait appel à des tests biologiques dans un premier temps pour affirmer l'infection, aiguë ou chronique, puis à des tests histologiques ensuite afin d'évaluer la sévérité de la maladie et le besoin ou non de traiter.

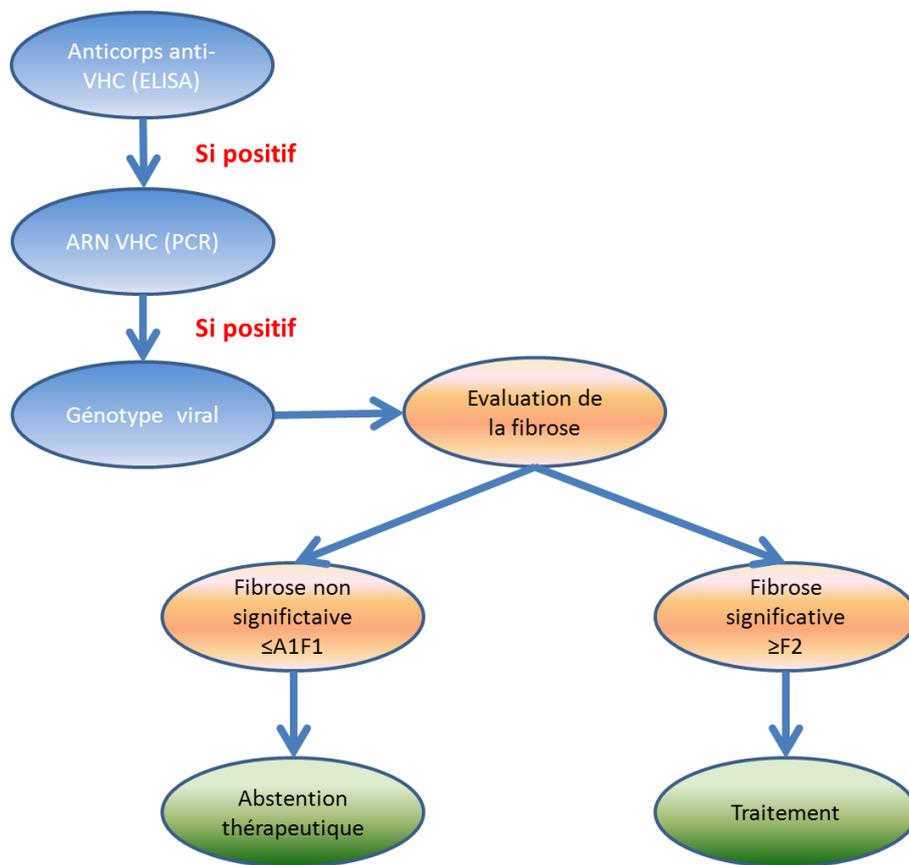


Figure 11 Bilan initial d'une hépatite C chronique

3.3.1 Virologique

Le diagnostic et le suivi de l'infection par le VHC reposent sur 3 catégories de tests virologiques : d'un côté les tests dits indirects qui permettent de détecter les anticorps spécifiquement dirigés contre le VHC et de déterminer la « sérologie », de l'autre les tests directs qui mettent en évidence et permettent de quantifier l'ARN viral dans le sang, et enfin les méthodes de détermination du génotype viral. Ces tests sont indispensables au diagnostic, à l'orientation de la stratégie thérapeutique et à l'évaluation de l'efficacité du traitement [46]. Ils n'ont en revanche aucune valeur pronostique ni aucun rôle dans l'évaluation de la sévérité de la maladie [73].

3.3.1.1 Anticorps anti-VHC [74]

La détection des anticorps anti-VHC constitue la première étape du diagnostic et fait appel à des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA de 3^e génération . A l'heure actuelle, en France, les kits commercialisés détectent les anticorps dirigés contre plusieurs épitopes viraux. Ils présentent une sensibilité proche de 100% et une spécificité de 99,5%. Cependant, dans de rares cas chez des patients immunodéprimés, il existe un risque de faux positifs [46]. Dans tous les cas, un premier résultat positif devra être confirmé sur un second prélèvement, qui servira alors à la fois à la détection d'anticorps et à celle de l'ARN viral.

3.3.1.2 ARN du VHC

En cas de positivité de la sérologie, le premier test à effectuer est une PCR. Actuellement c'est la PCR quantitative ou « en temps réel » qui est préconisée. Les améliorations récentes de cette technique ont permis d'abaisser le seuil de détection de l'ARN à 10 UI/mL, ce qui à l'avènement des agents antiviraux directs présente un intérêt crucial dans l'évaluation précise de la réponse au traitement, notamment en cas de persistance d'une réplication virale faible [46]. De plus elle possède une plage de quantification très large de la charge virale ($10\text{-}10^7$ UI/mL) compatible avec les exigences de diagnostic et de suivi de la maladie. Historiquement plus sensible, la PCR qualitative n'est à présent plus recommandée en systématique.

En cas de PCR négative, l'infection est ancienne et le sujet peut être considéré comme guéri.

En revanche, si la PCR est positive, c'est que l'infection est active et il faudra alors élargir le bilan.

3.3.1.3 Génotype du VHC

L'identification du génotype et du sous-type du VHC chez un patient infecté a une grande importance clinique, qui a une forte valeur prédictive de la réponse au traitement et va conditionner sa durée ainsi que la dose de ribavirine [75].

Elle fait appel à des tests dits de « sérotypage » qui permettent la détection d'anticorps spécifiques des 6 génotypes par ELISA. Ces techniques sont incapables de différencier les sous-types viraux, mais présentent une bonne sensibilité, de l'ordre de 90%, et concordent dans 95% des cas avec les tests moléculaires pour la détermination du génotype [76].

Il existe aussi des tests moléculaires dits de « génotypage », basés sur l'analyse de séquences génomiques, qui font appel à des techniques de biologie moléculaire : séquençage direct, hybridation inverse et PCR quantitative [46].

Ceux qui explorent **la région 5'UTR** sont les plus utilisés en pratique : en effet, comme son nom l'indique cette partie du génome est très conservée au sein de l'espèce mais présente un ensemble de polymorphismes bien connus dont la détection permet de différencier les génotypes. Malheureusement, si les erreurs sur le génotype sont rares, <3% [73], elles sont beaucoup plus fréquentes, entre 10 et 25%, sur les sous-types viraux, notamment 1a et 1b [9, 46]. Il est donc nécessaire de faire appel à d'autres séquences du génome pour affiner le génotypage en limitant le risque d'erreur, ce qui pourrait avoir des conséquences sur la prise en charge du patient.

Le séquençage de la région codant pour la protéine **NS5B** fait aujourd'hui figure de référence [77], cette séquence a été particulièrement étudiée dans le monde entier, et a donc permis la constitution d'une banque de données remarquablement exhaustive. Elle permet la même précision que la région 5'-UTR pour le génotype mais est en plus capable de discriminer avec fiabilité les différents sous-types viraux [77, 78]. Néanmoins, le coût de cette technique ne permet pas son utilisation en routine.

3.3.2 Evaluation de la fibrose hépatique

Si la ponction biopsie hépatique (PBH) a longtemps fait figure de gold standard, de nouvelles méthodes d'évaluation non-invasives de la maladie ont fait leur apparition au début du XXIe siècle. En effet, la PBH est un geste invasif et potentiellement dangereux pour le patient : en dehors de

l'anxiété et de la douleur présentes chez environ 30% des patients, il existe un risque de complications graves telles que des hémorragies chez 0.3% des patients ainsi qu'une mortalité d'environ 1/10000 [79]. Ces éléments peuvent constituer pour certains patients un motif de refus d'une consultation. De plus, la PBH reste une méthode diagnostique imparfaite et il a été démontré que seules 65% des biopsies de 15mm et 75% des biopsies de 25mm donnaient le bon résultat en terme de stade de fibrose [80]. Enfin, certaines pathologies contre-indiquent ce geste, tels que les troubles hémorragiques à explorer impérativement au préalable [81]. Au regard de ces difficultés et dans le contexte épidémiologique actuel de l'hépatite C, et l'augmentation probable des cas de cirrhose dans les années à venir, les tests diagnostiques non invasifs permettraient d'étendre le dépistage de l'hépatite C aux populations à risques sans avoir recours à la PBH. Il existe 2 approches : l'une biologique qui fait appel au dosage de marqueurs sanguins de la fibrose, et la seconde mécanique qui repose sur la mesure de la « dureté » du foie. L'HAS a d'ailleurs recommandé en 2011 le Fibroscan®, le Fibrotest®, le Fibromètre®, l'Hépascore® ou la PBH au choix dans l'évaluation de la fibrose en l'absence de comorbidités et en l'absence de signes évidents de cirrhose [74].

3.3.2.1 Marqueurs sanguins

De nombreux marqueurs sanguins ont été explorés dans le cadre de l'évaluation de la fibrose, au rang desquels se trouvent : le rapport ASAT/ALAT, la thrombocyttémie, le taux de prothromine (TP), la laminine, le collagène de type IV, le procollagène III, l'acide hyaluronique, etc... [79]. Pris isolément, ils ne peuvent rendre compte efficacement du stade de fibrose [81]. En revanche, en les combinant, des scores de fibrose ont été élaborés afin de gagner en précision. Ils présentent tous une efficacité comparable en terme diagnostique [82].

Le **Fibromètre®** explore 9 marqueurs sanguins : l' α 2-macroglobuline, l'acide hyaluronique, les plaquettes le TP, les transaminases, l'urée, la bilirubine totale et la gamma-glutamyl transférase (GGT), avec un ajustement sur l'âge et le sexe. Il livre un score compris entre 0 et 1 selon le degré de fibrose estimé.

L'**Hepascore**[®], quant à lui, associe l'âge et le sexe à 4 marqueurs sanguins : l'acide hyaluronique, l' α 2-macroglobuline, la bilirubine et la GGT. Le score, là encore compris entre 0 et 1, doit être interprété par un spécialiste pour estimer le degré de fibrose.

Ces 2 tests ne sont pas utilisés au CHU de Bordeaux. C'est le Fibrotest[®] qui a été choisi.

Le **Fibrotest**[®], l'un des plus étudiés et utilisés en France, permet le calcul d'un score corrélé au stade de fibrose METAVIR (figure 12) et calculé à partir du dosage de 5 marqueurs sanguins indirectement liés au stade de fibrose, avec un ajustement en fonction de l'âge et du sexe : l' α 2-macroglobuline, la gamma-glutamyl-transférase, l'apolipoprotéine A1, l'haptoglobine et la bilirubine totale. Dans une méta-analyse incluant plus de 3500 patients atteints d'hépatite C chronique, les aires sous la courbe receiver operating characteristics (ROC) du Fibrotest[®] ont été calculées et ont montré une précision diagnostique de 0.85 en moyenne pour la fibrose significative [82]. La spécificité et la sensibilité rapportées lors d'une étude récente sur plus de 1200 patients atteints d'hépatite C chronique étaient de 93% et 99% respectivement [83]. De plus, le Fibrotest[®] s'avère particulièrement performant dans la détection de la cirrhose, avec une sensibilité de 87% environ [83].

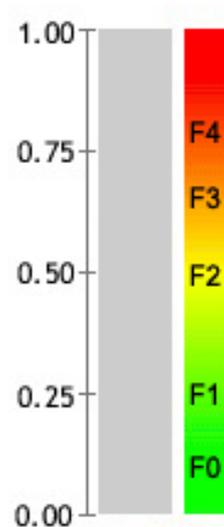


Figure 12 Corrélation entre les scores du Fibrotest[®] et les stades de fibrose METAVIR

Ce marqueur a aussi d'autres limites d'utilisation, qui doivent être prises en compte : en cas de syndrome de Gilbert ou d'hémolyse, les concentrations sanguines de bilirubine et d'haptoglobine peuvent, respectivement, être augmentées [81].

3.3.2.2 Fibroscan®

3.3.2.2.1 Principe

Le Fibroscan® permet la mesure de l'élasticité tissulaire du foie par élastométrie impulsionnelle. Celle-ci est corrélée au stade de fibrose hépatique [84]. En pratique, cet outil transmet une impulsion au travers de la peau par l'intermédiaire d'un piston. L'onde qui en résulte va se propager dans les tissus, plus ou moins rapidement selon leur élasticité (figure 13). La propagation de l'onde est suivie par ultrasons, l'appareil effectue une série de mesures, puis calcule une estimation de l'élasticité du parenchyme hépatique, exprimée en kPa. Plus le foie est dur et donc fibreux, plus l'onde se propagera rapidement. L'examen ne dure que quelques minutes et est indolore. La sonde doit être placée en regard du lobe hépatique droit, au niveau intercostal. La technique s'avère tout à fait reproductible, et d'un apprentissage rapide [85].

La valeur normale moyenne chez un sujet sain est estimée à 5.5 kPa [86]. Le sexe masculin, l'obésité et le syndrome métabolique sont associés à des scores plus élevés [86], indépendamment de toute pathologie hépatique.

En comparaison, cette technique permet d'explorer un volume hépatique 100 fois supérieur à la PBH, et reflète donc mieux l'état général du parenchyme.

3.3.2.2.2 Indications

En pratique, le Fibroscan® s'avère particulièrement performant dans le diagnostic de la fibrose significative et sévère (F2 à F4) et de la cirrhose, avec des résultats qui concordent avec ceux de la PBH, qui reste à l'heure actuelle la méthode de référence [79, 84]. Dans 2 études étudiant la

performance du Fibroscan®, les AUROC pour la détection des fibroses significatives étaient d'environ 0,8, 0,9 pour les fibroses sévères et plus de 0,95 pour les cirrhoses [79, 84].

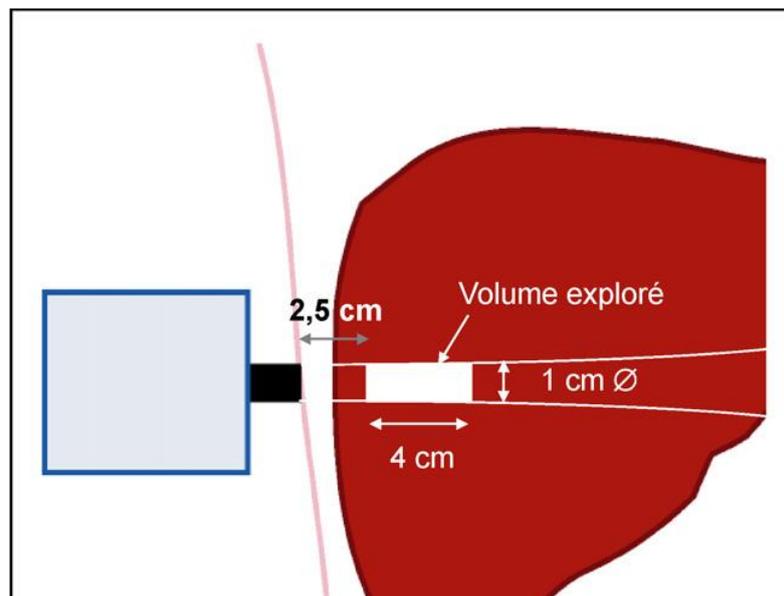


Figure 13 Principe de l'élastométrie impulsionnelle appliquée à la mesure de l'élasticité hépatique [84]

3.3.2.2.3 Limites

Cette technique présente toutefois des limites qu'il convient de mentionner. Dans certaines situations cliniques l'appareil s'avère inutilisable : en cas d'ascite, l'onde élastique ne peut se propager à travers un liquide. Mais comme l'ascite est elle-même souvent symptomatique d'une cirrhose, cette limitation est assez relative [84]. De même, le taux d'échec chez les patients obèses est plus élevé, de l'ordre de 10% [87], car le tissu adipeux freine la propagation des ondes. Cette limitation ne concerne qu'un petit nombre de malades en France mais pourrait rapidement devenir critique dans d'autres pays où l'obésité est plus fréquente. Une sonde adaptée a été développée [87]. Enfin, chez les enfants et les patients avec un faible espace intercostal, la mesure peut là aussi échouer [84].

3.3.2.2.4 Interprétation des résultats

La valeur d'élasticité obtenue grâce au Fibroscan® est fortement liée au stade de fibrose donné par le score METAVIR [87]. Cependant, certains facteurs pourraient modifier la corrélation entre les valeurs d'élasticité mesurées et le score de fibrose, tels que la stéatose sévère, ce qui pourrait remettre en question la pertinence des valeurs seuils proposées. En effet, en fonction des études considérées, une fibrose significative était retrouvée pour des valeurs allant de 7,1 à 8,7kPa [87]. En cas de valeur proche d'un seuil, l'interprétation devient délicate.

TRAITEMENT DE L'HEPATITE C

Le traitement de l'hépatite C chronique a considérablement progressé ces dernières années. A la bithérapie par interféron pegylé (Pegasys® ou ViraferonPeg®) et ribavirine (Copegus® ou Rebetol®) qui constitue toujours le traitement de référence pour les patients infectés par un virus de génotype 2, 3, 4, 5 ou 6, se sont récemment ajoutés les antiviraux d'action directe pour les patients infectés par une souche de génotype 1, le plus fréquent en Europe et en France. Leur introduction a initié une nouvelle approche dans la prise en charge thérapeutique des malades et suscité de nombreux espoirs, tant en terme d'augmentation du taux de guérison que de perspectives pour l'avenir.

1 Objectifs du traitement

Comme vu précédemment, l'hépatite C chronique n'est que rarement symptomatique dans les premiers stades de la maladie. Il n'est d'ailleurs pas recommandé d'initier un traitement chez les malades dont l'atteinte hépatique n'est pas significative. Mais c'est l'accumulation des lésions et l'extension de la fibrose pendant des années voire des dizaines d'années qui sont la source des complications graves voire mortelles. Les objectifs de la prise en charge sont donc :

- l'éradication du virus en visant l'obtention d'une réponse virale soutenue (RVS), définie par un ARN viral indétectable pendant plus de 6 mois consécutifs après l'arrêt du traitement. Cette SVR équivaut à une guérison dans 99% des cas [46]. C'est l'objectif principal du traitement.
- l'arrêt de la progression de la fibrose et des lésions inflammatoires, voire leur régression.
- minimiser les manifestations extra-hépatiques de la maladie, en améliorant du même coup la qualité de vie des malades,

2 Les médicaments de l'hépatite C

Le traitement de l'hépatite C fait appel à trois grandes catégories de médicaments dont la découverte successive et la combinaison a conduit à l'amélioration des chances de guérison des malades. L'interféron α , désormais sous forme pégylé, utilisé d'abord en monothérapie puis rapidement associé à la ribavirine. Et enfin, derniers nés de la recherche après 15 ans sans innovation majeure dans le traitement de l'hépatite C, les inhibiteurs de protéase.

2.1 Les interférons

Les interférons ont été découverts en 1957 par Issacs et al. Ce sont des glycoprotéines naturellement présentes dans l'organisme et interfèrent avec la synthèse protéique virale. Ils sont répartis en 3 types de I à III et désignés en fonction du type de récepteur cellulaire qu'ils activent. Les interférons de type I sont principalement sécrétés par les leucocytes, les interférons de type II par les fibroblastes. Les interférons de type III sont de découverte beaucoup plus récente et pourraient être les ancêtres de tous les autres interférons [88].

Les interférons α -2a et α -2b font partie des interférons de type I et sont les seuls à disposer d'une AMM et à être utilisés en thérapeutique. Ils ne diffèrent que par un de leurs acides aminés, en position 23. Leur introduction dans le traitement de l'hépatite C en 1989 a marqué le début d'une prise en charge efficace de l'hépatite C chronique, du moins tant que le traitement durait [89, 90].

Dans l'organisme, ils sont principalement sécrétés par les monocytes et les macrophages en réponse à une infection virale. Afin d'améliorer leur propriétés pharmacodynamiques, des formes pégylées ont été mises au point et ce sont elles qui sont aujourd'hui commercialisées sous les noms de Pegasys® pour l'interféron- α -2a pégylé (pegIFN- α -2a) et Viraféronpeg® pour l'interféron- α -2b pégylé (pegIFN- α -2b). Pegasys® est administré à la posologie de 180 μ g en injection sous-cutanée. Le Viraferonpeg® est administré à la dose de 1,5 μ g/kg/semaine en une injection sous-cutanée. La conjugaison covalente d'un groupement polyéthylène glycol (PEG) a pour effet d'augmenter considérablement la stabilité et la demi-vie de la molécule, tout en limitant le volume de distribution,

l'immunogénicité, les effets indésirables et la clairance [91]. Cette innovation a permis (i) d'améliorer les taux de RVS de 33 à 42% dans l'étude de Manns et de 36 à 46% dans celle de Fried en cas de génotype 1 (ii) et de passer d'un schéma de prise en injections pluriquotidiennes à une unique injection sous-cutanée hebdomadaire tout en maintenant des concentrations plasmatiques optimales d'interféron, source de confort et d'observance accrues [92, 93]. Par ailleurs, une étude menée sur plus de 300 patients en 2009 conclut que les taux de RVS obtenus avec le pegIFN- α -2a et le peg IFN- α -2b ne diffèrent pas significativement. Leur efficacité est donc comparable [94].

Son mécanisme d'action est complexe et implique l'inhibition de la transcription et de la traduction des protéines virales, ainsi qu'une activité immunomodulatrice [95].

2.1.1 Mécanismes d'action

Lors d'une infection par le VHC, l'un des premiers mécanismes de défense mis en place par l'organisme au cours de la réponse immune innée est la production d'interférons de type I.

Ceux-ci vont ensuite se lier à des récepteurs membranaires sur différentes cellules cibles et déclencher une cascade de signalisation qui va aboutir à la production de plusieurs protéines effectrices à activité antivirale.

2.1.1.1 Action antivirale [96]

2.1.1.1.1 Induction de la PKR

L'IFN α est un inducteur de la PKR. La PKR est une protéine kinase ARN-dépendante. Sa fixation à un ARN double brin par sa partie N-terminale va provoquer son activation par auto-phosphorylation.

Elle possède une activité sérine-thréonine kinase située dans sa partie C-terminale, par laquelle elle assure un rôle de contrôle de la transcription et de la traduction. En l'occurrence, son substrat principal est la sous-unité α du facteur d'initiation de la traduction eIF2, dont la phosphorylation va bloquer la synthèse protéique virale et cellulaire. Récemment certaines études contestent l'efficacité de ce mécanisme sur le VHC [97].

Son second substrat est la protéine κB (inhibitor of Kappa B) qui une fois phosphorylée libère le facteur de transcription NF- κB permettant l'activation de certains gènes codant notamment pour l'interféron β .

Enfin la PKR constitue un médiateur de l'apoptose cellulaire par des mécanismes qui n'ont à l'heure actuelle pas encore été élucidés.

2.1.1.1.2 Induction de la 2'5' oligoadénylate synthétase (2'5'OAS)

L'expression de 2'5'OAS augmente après stimulation par l'interféron α . Celle-ci, en présence d'ARN double brin, polymérise l'ATP en oligoadénylates qui à leur tour activent l'endoribonucléase L (RNase L). La RNase L clive les ARN simple brin et inhibe *de facto* la synthèse protéique.

2.1.1.1.3 Les protéines Mx

L'activation de ces protéines de la famille des dynamines constitue la voie effectrice majeure des interférons α et β . Ce sont des GTPases qui se lient et hydrolysent le GTP. Elles auraient vraisemblablement deux grandes actions : le blocage de la transcription du génome viral ainsi que l'inhibition du transport des protéines virales, en les séquestrant à proximité du RE en empêchant l'assemblage des particules virales.

2.1.1.1.4 Les adénosine déaminases spécifiques des ARN double brin (ADAR)

Ces enzymes reconnaissent les ARN double brin, qui constituent un intermédiaire lors de la réplication du virus. Elles déroulent ces ARN et remplacent systématiquement toutes les adénosines par des inosines. Cela provoque une déstabilisation de l'ARN et entraîne une mutagenèse qui peut s'avérer létale.

2.1.1.1.5 ISG15

La liaison des interférons de type I à leurs récepteurs entraîne l'induction de plus de 300 gènes (ISG pour interferon-stimulated genes). Le gène ISG15 code pour une protéine de 17kDa qui est l'une des

plus fortement induites par les interférons. Elle possède de très nombreuses cibles cellulaires et son activité antivirale n'a été montrée que très récemment.

2.1.1.2 *Activité immunomodulatrice*

L'action immunomodulatrice de l'interféron alpha est encore mal connue car très complexe. Elle semble impliquer l'activation des cellules dendritiques et la stimulation de la présentation des molécules du CMH I et CMH II ce qui a pour conséquence l'activation des lymphocytes CD8+ et NK[95].

2.1.2 **Pharmacocinétique[98, 99]**

Deux formes d'interférons α pégylées sont actuellement commercialisées en France. Elles sont administrées en une injection hebdomadaire sous-cutanée. Leurs profils pharmacocinétiques diffèrent grandement.

Le pegIFN- α -2a (Pegasys®) a un poids moléculaire de 40kDa. Sa biodisponibilité absolue est de 84%, et le pic des concentrations plasmatiques est atteint 72 à 96 heures après une administration unique de 180 μ g en sous-cutané. Le volume de distribution réduit (6-14L) traduit une dissémination limitée au compartiment vasculaire ainsi qu'à certains organes : foie, rein et moelle. Ce volume est 4 fois moins grand que celui de l'interféron α -2a standard. La demi-vie d'élimination est de 80h en moyenne, et l'élimination se fait par voie rénale.

Le pegIFN- α -2b (Viraferonpeg®) quant à lui, a un poids moléculaire de 12kDa. Sa biodisponibilité est similaire à celle du pegIFN- α -2a mais le pic plasmatique est atteint plus rapidement, en 14 à 44h, après injection sous-cutanée d'une dose de 1,5 μ g/kg. Le volume de distribution est de 0,99L/kg. Ce volume plus faible est dû à la plus petite taille du résidu PEG par rapport au pegIFN- α -2a.

L'élimination est là aussi rénale.

Les concentrations à l'équilibre sont atteintes en 8 semaines environ. Il n'y a pas d'accumulation supplémentaire au-delà.

2.1.3 Effets indésirables [100]

2.1.3.1 Effets précoces

L'IFN α provoque fréquemment des effets indésirables qui, bien que rarement graves, peuvent tout de même avoir un fort retentissement sur la qualité de vie du patient. Un syndrome pseudo-grippal est retrouvé chez plus de la moitié des malades et peut s'accompagner de fatigue, fièvre, céphalées, myalgie, arthralgies et frissons. Il est d'apparition précoce, dans les 8 à 24 heures qui suivent l'injection, et peut être prévenu par la prise concomitante de paracétamol. L'asthénie peut en revanche persister et altérer considérablement la qualité de vie du malade, voire entraîner une diminution des doses.

Les troubles hématologiques sont eux aussi fréquents. On peut observer une neutropénie et/ou une thrombocytopénie chez environ un tiers des patients, plus fréquemment en cas d'anomalie hématologique pré-existante et notamment chez les patients cirrhotiques. Ils sont d'ailleurs plus marqués avec les formes pégyliées qu'avec les formes standards d'interférons. Si le nombre de plaquettes a tendance à se stabiliser, la neutropénie peut elle au contraire continuer à s'aggraver et nécessiter une adaptation des doses voire une interruption de traitement. Elle constitue la cause la plus fréquente de réduction des doses de l'interféron [101].

Enfin, des troubles dermatologiques sont retrouvés chez plus de la moitié des patients, à type de prurit, eczéma, dermite séborrhéique, dermatites diverses, ou encore d'alopécies. Ces dernières peuvent être spectaculaires mais toujours réversibles et ne contre-indiquent pas la poursuite du traitement.

2.1.3.2 Effets plus tardifs

Les effets indésirables neuropsychologiques des interférons sont nombreux et sont parmi les plus graves. Ils peuvent aller d'une simple irritabilité à une dépression sévère chez environ un tiers des patients, qui peut même conduire au suicide. On retrouve aussi une anxiété, des modifications de

l'humeur, des troubles bipolaires, des hallucinations. Ils peuvent amener à rediscuter la poursuite du traitement, en fonction notamment de la gravité de l'atteinte hépatique. Certains de ces troubles peuvent préexister à la mise en place du traitement par interféron. Ils ne le contre-indiquent pas en soi mais imposent une prise en charge rapprochée et pluridisciplinaire [91].

Des troubles gastro-intestinaux (nausées, dyspepsie, anorexie, douleurs abdominales) d'intensité faible à modérée sont fréquemment retrouvés.

Des troubles thyroïdiens se produisent chez environ 6% des patients (hyperthyroïdie 1% et hypothyroïdie 5%). Ces effets sont réversibles dans la grande majorité des cas mais justifient néanmoins un suivi de routine des patients.

Plus rarement peuvent survenir : des atteintes pulmonaires, cardiaques ou encore ophtalmiques.

2.2 La ribavirine

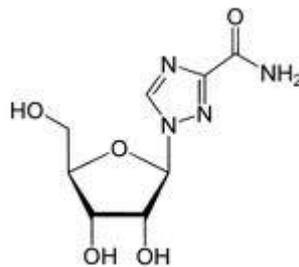


Figure 14 Structure chimique de la ribavirine

De sa dénomination chimique 1-β-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide, cet analogue de la guanosine est indiqué dans le traitement des infections à VHC dans les hépatites C chroniques en association avec le pegIFN-α et éventuellement un inhibiteur de protéase en cas de génotype 1. Sa posologie est fonction du poids du patient et est de 1000 à 1200mg/j pour un virus de génotype 1.

Elle possède une activité *in vitro* sur de nombreux virus à ADN et à ARN [102]. Son introduction dans le traitement de l'hépatite C chronique fut une avancée majeure dès les années 80 et suivit de près celle de l'interféron. Pourtant, si son efficacité, surtout en association avec l'interféron- α , et ses effets indésirables sont bien connus, son utilisation dans l'hépatite C chronique demeure encore largement empirique [103].

Malgré l'avènement des nouveaux antiviraux directs, il est encore nécessaire de conserver la bithérapie conventionnelle associant ribavirine et interféron- α pégylé, en plus de ces nouveaux agents. Cela dit, une meilleure compréhension des mécanismes d'action de la ribavirine s'avère indispensable au vu des interactions potentielles avec les antiviraux directs.

2.2.1 Efficacité de la ribavirine

Les espoirs d'utiliser la ribavirine en monothérapie par voie orale furent rapidement abandonnés, bien que plusieurs études montrèrent dès 1991 qu'un tel traitement entraînait une diminution des taux circulants d'aminotransférases chez les patients souffrant d'hépatite C chronique [104-108]. Pour autant, ces travaux s'accordèrent tous sur le fait que la ribavirine utilisée en monothérapie ne pouvait suffire à éliminer ou même à faire baisser les taux d'ARN du VHC. Malgré tout, une amélioration histologique non statistiquement significative est rapportée en cas de traitement prolongé chez les patients cirrhotiques.

Mais en définitive, comme le rapporte une méta-analyse Cochrane en 2009 [109], une monothérapie de ribavirine n'aboutit jamais à une RVS, ni à aucun bénéfice en terme de morbi-mortalité hépatique.

Des études pivots suggérèrent très tôt que la bithérapie par interféron et ribavirine était plus efficace que la monothérapie par interféron seul [110, 111]. Les travaux suivants ne firent que confirmer l'importance de la bithérapie en terme de RVS, ainsi que l'efficacité d'un traitement de 48 semaines pour les patients infectés par un virus de génotype 1. Le taux de guérison avoisine les 40 à 50% chez les patients recevant une bithérapie par interféron pégylé et ribavirine [93].

Les travaux de Kjaergard et al en 2001 [112] dans le cadre d'une revue systématique des pratiques comparant les patients sous monothérapie et ceux recevant une bithérapie montrèrent que cette dernière réduisait les taux de non réponse (absence de RVS) de 26% chez les patients naïfs de traitement.

L'intérêt de la ribavirine est de prévenir la rechute chez les patients répondeurs au traitement.

2.2.2 Mécanismes d'action

L'utilisation de la ribavirine comme agent antiviral est en grande partie empirique depuis son introduction dans l'arsenal thérapeutique. Malgré tout, de nombreux travaux ont cherché à élucider son mode d'action. Certains mécanismes ont pu être identifiés.

2.2.2.1 Inhibition directe de la réplication et action sur l'ARN polymérase

Après phosphorylation intracellulaire par l'adénosine kinase, puis par des nucléoside mono- et diphosphate kinases, la ribavirine triphosphate (RTP) se lie à l'ARN polymérase virale sur son site de fixation aux nucléotides. En empêchant la liaison des nucléotides habituels, la réplication virale s'en trouve *in fine* diminuée ou bien aboutit à la production de virions non viables. [113, 114].

En fait, la ribavirine peut être appariée aussi bien à la cytidine qu'à l'uridine, mais la liaison se fait beaucoup plus lentement qu'avec une guanine ou une adénine, de plus avec une moins bonne affinité [115]. Mais par la suite, l'élongation de l'ARN s'en trouve bloquée, d'où un pouvoir mutagène et inhibiteur de la synthèse d'ARN. Par ailleurs, la ribavirine semble pouvoir inhiber le coiffage des ARN soit par inhibition enzymatique soit en étant directement incorporée à la coiffe.

2.2.2.2 Inhibition de l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH)

Ce mécanisme d'action a été très rapidement proposé après la découverte de la molécule. [116]. La ribavirine monophosphate (RMP) est un inhibiteur de l'IMPDH, une enzyme indispensable catalysant la synthèse *de novo* de la guanosine, elle-même essentielle à la réplication virale ainsi qu'à la

prolifération lymphocytaire (ce mécanisme d'action est retrouvé avec d'autres molécules telles que le mycophénolate, puissant immunosuppresseur). La RMP, en déplaçant la cellule en GMP, inhibe de ce fait la synthèse d'ARN.

Mais des études ultérieures ont montré que le simple fait d'ajouter artificiellement de la guanosine *in vitro* ne supprimait pas totalement l'activité antivirale de la ribavirine, ce qui a conduit à rechercher d'autres modes d'action pour la molécule.

2.2.2.3 Immunomodulation

La réponse immunitaire de l'hôte à une infection virale implique des lymphocytes T helper ou auxiliaire CD4+ spécifiquement dirigés contre le virus ainsi que des lymphocytes CD8+ cytotoxiques. Les lymphocytes auxiliaires activent les lymphocytes cytotoxiques et lymphocytes B, les premiers étant directement cytotoxiques pour les cellules infectées et les seconds produisant les anticorps.

Les lymphocytes T auxiliaires se spécialisent ensuite en 2 sous-types :

- Th1 qui produisent essentiellement de l'IL-2, du TNF- α et de l'interféron- γ

- Th2 qui produisent quant à eux de l'IL-4, 5 et 10.

La ribavirine favorise la réponse immunitaire Th1 aux dépens de la Th2, *in vitro* et *in vivo* [117]. Des études ont montré qu'une réponse Th1 précoce et forte lors de l'infection aiguë par VHC était plus favorable à une élimination du virus alors qu'une réponse de type Th2 orienterait plutôt vers un passage à la chronicité [118].

2.2.2.4 Mutagenèse létale

L'incorporation de la ribavirine dans le génome viral augmente la fréquence des mutations. Leur accumulation au-delà d'un certain seuil s'avère délétère pour le virus [115].

2.2.2.5 Interactions avec l'interféron- α

Ces mécanismes sont mal connus. La ribavirine augmente de manière considérable l'action de l'interféron contre le VHC, comme l'ont montré quantité d'études. C'est d'ailleurs cette synergie d'action qui la rend encore indispensable dans le traitement de l'hépatite C car utilisée seule, son activité reste modeste et transitoire.

2.2.3 Pharmacocinétique[119]

L'administration de la ribavirine se fait par voie orale. Sa biodisponibilité, qui présente une grande variabilité inter- et intra-individuelle, est comprise entre 45% et 65% et est augmentée en cas de prise avec un repas ou une collation riche en graisse. Il est donc recommandé, comme pour les inhibiteurs de protéase, d'administrer la ribavirine au cours d'un repas, afin d'atteindre plus rapidement et pouvoir maintenir une concentration plasmatique optimale. Elle est fortement absorbée puisque moins de 10% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les selles. La Cmax est atteinte 1 à 2h après son administration. La ribavirine est un analogue nucléosidique qui ne se lie pas aux protéines plasmatiques et présente un très grand volume de distribution, de l'ordre de 4500L après administration d'une dose unique. Ce dernier point pourrait s'expliquer par le fait que son transport vers les compartiments extraplasmatiques s'effectue par l'intermédiaire d'un transporteur de nucléosides présent sur presque tous les types de cellules. La ribavirine s'accumule progressivement dans l'organisme : sa demi-vie d'élimination passe de 150h après administration d'une dose unique à environ 300h en fin de traitement. Les concentrations à l'équilibre sont atteintes 4 à 8 semaines après le début du traitement, et pourront être 2 à 3 fois supérieures aux concentrations résiduelles [120]. La ribavirine est métabolisée d'une part par phosphorylation réversible cellulaire et d'autre part par déribosylation et hydrolyse de la fonction amide en un métabolite inactif.

Elle est enfin éliminée ainsi que ses métabolites par filtration rénale, et a donc tendance à s'accumuler encore davantage chez les patients présentant une fonction rénale altérée.

2.2.4 Effets indésirables

La principale toxicité de la ribavirine est d'ordre hématologique. En effet, dès les premiers jours de traitement, la forme triphosphorylée de la molécule va s'accumuler dans les érythrocytes qui n'ont pas de système de déphosphorylation pour la métaboliser et provoquer une hémolyse. Le rapport des concentrations entre le sang total et le plasma peut atteindre 60/1. Ce phénomène est quasi-constant et dose-dépendant. L'anémie étant plus ou moins bien tolérée par les patients, la prescription d'agents stimulant l'érythropoïèse s'avère parfois nécessaire, afin d'éviter une réduction des posologies qui risquerait de compromettre la réussite du traitement [121]. C'est particulièrement vrai pour les patients infectés par un virus de génotype 1 chez qui une réduction de plus de 20% de la dose cumulée totale de ribavirine fait chuter les taux de RVS de 51% à 34%, en cas de bithérapie [122].

Par ailleurs, la ribavirine est aussi responsable de manifestations cutanées fréquentes allant du simple prurit à l'eczéma généralisé. Dans le cadre de l'association avec les antiviraux d'action directe, ces troubles pourront constituer, s'ils perdurent ou s'aggravent, un motif de réduction des doses voire d'interruption de traitement.

2.3 Les antiviraux directs

Grâce à la résolution des structures tridimensionnelles des protéines du VHC ainsi qu'à la mise au point des systèmes de culture cellulaires *in vitro*, de nouvelles cibles thérapeutiques ont pu être identifiées. Deux puissants inhibiteurs de la protéase NS3/4A ont obtenu leur AMM en 2011 en association à la bithérapie conventionnelle par pegIFN et ribavirine chez les patients infectés par un virus de génotype 1: le télaprévir (Incivo®) et le bocéprévir (Victrelis®). Ils sont indiqués, en association avec une bithérapie par pegIFN et ribavirine, dans le traitement des patients atteints d'hépatite C chronique due à un VHC de génotype 1, qu'ils aient ou non déjà bénéficié d'un traitement antérieur. Ils sont réservés aux patients dont la maladie hépatique est compensée.

Ils sont soumis à prescription initiale hospitalière obligatoire par un spécialiste. Leur dispensation s'effectue dans le cadre de la rétrocession. Ces médicaments ne sont pas disponibles en ville. Leur utilisation a permis l'augmentation des taux de réponse virale soutenue et permet d'envisager une réduction de la durée des traitements.

2.3.1 Télaprévir

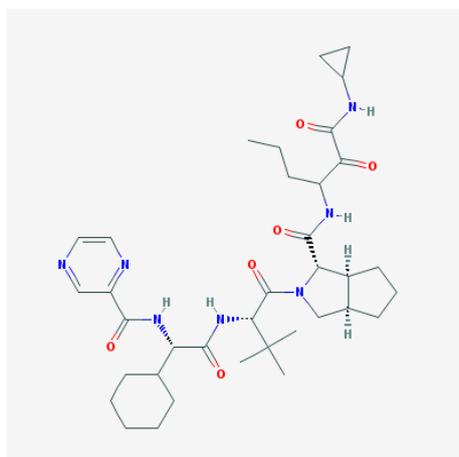


Figure 15 Structure chimique du télaprévir

Le télaprévir est une molécule de formule brute $C_{36}H_{53}N_7O_6$ et de poids moléculaire 679,85Da qui appartient à la famille des α kétoamides. Il est peu soluble dans l'eau [123]. Sa structure chimique est présentée dans la figure 15.

Son efficacité a été montrée dans trois grandes études de phase 3 [124-126] en terme de réponse virologique. Une RVS était atteinte chez 72 et 75% des patients naïfs de traitement pour les études ADVANCE et ILLUMINATE, et 64 à 66% pour les patients prétraités de l'étude REALIZE, contre respectivement 44% et 17% de ceux recevant une bithérapie. Le télaprévir s'est montré plus efficace que la bithérapie en terme de RVS aussi bien chez les rechuteurs (83% vs 24%), que chez les répondeurs partiels (59% vs 15%) et les répondeurs nuls (29% vs 5%). Il a d'autre part été montré

dans l'étude ADVANCE qu'en cas de réponse virologique rapide (ARN indétectable à S4), le taux de RVS était encore supérieur : 84% contre 56% en l'absence de RVR.

Il est commercialisé sous le nom de Incivo® et se présente sous forme de comprimés pelliculés dosés à 375mg de principe actif. La posologie est de 2 comprimés 3 fois par jour, à prendre au moment des repas.

2.3.1.1 Mécanisme d'action

Le télaprévir est un inhibiteur réversible de la sérine protéase NS3/4A[127]. La liaison s'effectue en 2 étapes : d'abord une liaison faible puis une liaison covalente entre un groupement hydroxyle du site catalytique de NS3/4A et le groupement kéto-carbonyle du télaprévir. Le complexe ainsi formé a une demi-vie de dissociation de 58 minutes *in vitro* [127]. Compte tenu du rôle clé du complexe NS3/4A dans le cycle viral, le télaprévir va inhiber la production des protéines non structurales dont le clivage est normalement assuré par NS3/4A.

2.3.1.2 Pharmacocinétique

Le télaprévir est administré par voie orale. La Cmax est atteinte au bout de 2,5 à 5h. La biodisponibilité augmente en cas d'administration avec un repas riche en graisses. L'exposition au télaprévir diminue de 73% en cas de prise à jeun, et d'environ 30% en cas de repas peu calorique. Il est donc indispensable de prendre le télaprévir pendant un repas ou avec une collation riche en lipides. Par ailleurs, l'exposition au télaprévir est meilleure quand il est co-administré avec une bithérapie de pegIFN- α et de ribavirine plutôt qu'en monothérapie. Le télaprévir est à la fois un substrat et un inhibiteur de la P-gp *in vitro*[128].

Le volume de distribution est d'environ 250L, avec une forte variabilité interindividuelle. La fixation aux protéines plasmatiques est variable et comprise entre 59% et 76%. Le télaprévir est principalement lié à l'albumine et à l'alpha-1-glycoprotéine acide. La liaison aux protéines plasmatiques est inversement proportionnelle aux concentrations plasmatiques[123].

Le télaprévir, dont la forme active est le S-diaitéréoisomère, est fortement métabolisé par le foie. Il est à la fois substrat et inhibiteur de l'isoforme 3A4 du cytochrome p450, ce qui implique de nombreuses interactions médicamenteuses, notamment avec les antirétroviraux utilisés dans le traitement du VIH. Ses principaux métabolites sont le R-diaitéréoisomère, 30 fois moins actif, l'acide pyrazinoïque et un métabolite inactif issu d'une réduction au niveau de la liaison alpha-cétoamide [123].

Le télaprévir est principalement éliminé dans les selles à 82%, ainsi que dans l'air expiré à 9% et de façon marginale dans les urines, pour 1% d'une dose unique de 750mg. La demi-vie d'élimination est d'environ 4h, mais plus longue (environ 10h) à l'état d'équilibre en cours de traitement [129].

2.3.1.3 Effets indésirables

Les effets indésirables du télaprévir ont été évalués dans de nombreuses publications et notamment lors des études de phase 3 ADVANCE, ILLUMINATE et REALIZE, en association avec une bithérapie standard par pegIFN et ribavirine [124-126]. Les résultats de ces études ont été publiés en 2011 dans le New England Journal of Medicine. Les patients recevant une trithérapie avaient significativement plus d'effets indésirables que ceux sous bithérapie.

Dans l'étude ADVANCE en particulier, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le groupe trithérapie étaient les manifestations cutanées avec un prurit chez 58 à 61% des patients contre seulement 48% dans le groupe témoin. Ces effets cutanés se sont avérés sévères dans 4 à 6% des cas dans le groupe télaprévir, contre seulement 1% dans le groupe bithérapie, et ont conduit à l'arrêt du traitement [125]. Il s'agit dans 90% d'une dermatite eczématiforme de grade 1 (légère) ou 2 (modérée) affectant moins de la moitié de la surface corporelle, mais néanmoins plus intense que celle induite par la ribavirine seule [123]. Dans la majorité des cas, ces manifestations cutanées surviennent au cours du premier mois de traitement et disparaissent en quelques semaines après l'arrêt du télaprévir [129]. Toutefois, plusieurs cas de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et de syndrome de Stevens Johnson liés à la prise de télaprévir ont été décrits.

Toutefois, aucun décès n'est à déplorer en rapport avec ces effets cutanés. Les mécanismes impliqués dans la survenue de ces effets sont encore inconnus, de même que l'existence d'éventuels facteurs prédisposants [123].

Au second rang se trouve l'anémie, rapportée dans les études de phase 2 et 3 chez 37 à 39% sous trithérapie contenant du télaprévir versus 19% sous bithérapie. Chez 9% des patients versus 2%, des taux d'hémoglobine <8,5dg/dL ont été rapportés [130].

Enfin les nausées et diarrhées sont retrouvées respectivement chez 39% et 26% des patients [129].

Dans les études de phase 2 et 3, 14% des patients ont interrompu leur traitement à cause de ces effets secondaires [124-126, 131-133]

2.3.1.4 Interactions médicamenteuses [129]

Du fait de son métabolisme hépatique intense, le télaprévir est contre-indiqué avec de nombreux autres traitements. L'amiodarone, le bépridil et la quinidine verraient leur concentrations plasmatiques augmentées, exposant le patient à un risque d'arythmie. De la même manière, les dérivés de l'ergot de seigle, certaines statines (lovastatine, simvastatine et atorvastatine) et benzodiazépines (midazolam et triazolam), le tadalafil et le sildénafil utilisés dans l'hypertension artérielle pulmonaire sont contre-indiqués. Enfin, le télaprévir ne doit pas être administré avec du millepertuis, de l'halofantrine, de l'alfuzosine, de la rifampicine et certains anticonvulsivants tels que la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital.

D'autres associations nécessitent un suivi rapproché des patients ou une adaptation posologique de ces traitements concomitants : certains antirétroviraux, antifongiques ou encore les contraceptifs hormonaux.

2.3.2 Bocéprévir

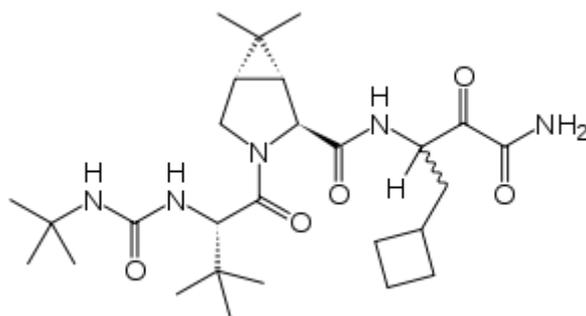


Figure 16 Structure chimique du bocéprévir

La formule brute du bocéprévir est $C_{27}H_{45}N_5O_5$. Son poids moléculaire est de 519,7Da. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche à blanchâtre qui contient un mélange de 2 diastéréoisomères, dont seule la configuration S est active. Il appartient comme le télaprévir à la famille des α kétomaides. Il est commercialisé sous le nom de Victrelis[®], sous forme de gélules dosées à 200mg de principe actif. La posologie est de 4 gélules 3 fois par jour à prendre au moment des repas.

Son efficacité dans le traitement de l'hépatite C à VHC de génotype 1 a été montrée au cours de 2 études de phase 3 : SPRINT-2 chez les patients naïfs de traitement [134] et RESPOND-2 chez les patients pré-traités [135]. Dans SPRINT-2, les patients étaient randomisés dans 3 bras de traitement : un bras bithérapie standard pegIFN + ribavirine, et 2 bras trithérapie dont la durée était fonction de la réponse virologique en cours de traitement. Une RVS était obtenue chez 63% et 66% dans les groupes trithérapie contre seulement 38% des patients qui recevaient une bithérapie standard. Dans l'étude RESPOND-2, des taux de RVS de 59 à 66% dans les 2 bras trithérapie contre seulement 21% pour le groupe bithérapie ont été retrouvés.

Par ailleurs, dans ces 2 études comme pour le télaprévir dans l'étude ADVANCE, une diminution supérieure à $1 \log_{10}$ de la charge virale à S4 s'est révélée associée à de plus forts taux de RVS dans les groupes trithérapie.

2.3.2.1 Mécanisme d'action

En tant qu'inhibiteur réversible et sélectif de la protéase virale NS3/4A, le bocéprévir a un mécanisme d'action similaire à celui du télaprévir [130].

2.3.2.2 Pharmacocinétique

Après administration par voie orale, la Cmax est atteinte en 2h. Sa biodisponibilité, de l'ordre de 30%, est fortement augmentée lors de la prise avec un repas, indépendamment de sa composition, au contraire du télaprévir [130]. Le télaprévir circule sous forme liée aux protéines plasmatiques à 75%. Le volume de distribution est d'environ 772L. Des études sur l'animal ont confirmé que le bocéprévir diffusait bien dans le foie, avec un ratio de concentrations de 30/1 par rapport au plasma [136]. Les deux diastéréoisomères qui constituent le médicament s'interconvertissent rapidement dans le sang. A l'état d'équilibre, le ratio de concentrations est d'environ 2/1 en faveur de la forme active [137].

Le bocéprévir est principalement métabolisé par l'aldokéto-réductase en dérivés inactifs. Il subit dans une moindre mesure l'action des cytochromes CYP450 3A4 et 3A5. Il en découle des interactions médicamenteuses similaires à celles retrouvées avec le télaprévir.

La demi-vie d'élimination du bocéprévir est de 3,4h. L'élimination se fait pour 79% de la dose dans les selles et pour 9% dans les urines, essentiellement sous forme de métabolites inactifs [137].

2.3.2.3 Effets indésirables

Comme pour le télaprévir, l'association du bocéprévir à la bithérapie standard augmente la fréquence des effets indésirables [134, 135]. Les plus fréquemment associés à la trithérapie dans ces études sont l'anémie et la dysgueusie, qui touchent respectivement 43-50% et 37-43% des patients sous trithérapie, contre seulement 20% et 18% des patients sous bithérapie.

L'anémie est en général légère à modérée, mais les formes sévères sont plus souvent associées à la trithérapie. En moyenne, les patients sous trithérapie ont un taux d'hémoglobine inférieur d'1g/dL

par rapport à ceux traités par bithérapie [134]. Cette anémie mène à une réduction de dose de ribavirine dans 20% des cas environ.

La neutropénie est également fréquente lors d'un traitement par bocéprévir. Elle est retrouvée chez 30 à 43% des patients contre 18% sous bithérapie pégylée [134].

Contrairement en télaprévir, aucune manifestation cutanée en rapport avec le bocéprévir n'a pu être constatée, à l'exception d'une relative sécheresse cutanée.

Les autres effets indésirables retrouvés sont une asthénie, des nausées et des céphalées [137].

Les arrêts de traitement pour cause d'effets indésirables sont moins fréquents sous bocéprévir que sous télaprévir .

2.3.2.4 Interactions médicamenteuses

Pour les mêmes raisons que le télaprévir, le bocéprévir est contre-indiqué avec le bépridil, le midazolam et le triazolam par voie orale, les dérivés de l'ergot de seigle. Les autres interactions contre-indiquées avec les télaprévir ne sont que déconseillées avec le bocéprévir.

2.4 Les recommandations

Depuis la mise sur le marché de Incivo® et Victrelis®, la trithérapie associant un inhibiteur de protéase à la bithérapie pégylée est devenue le traitement de référence pour la majorité des malades infectés par un VHC de génotype 1, qu'ils aient ou non déjà été traités par bithérapie dans le passé [138]. Les différents profils de réponse antérieure sont représentés dans la figure 17 et définis comme suit :

-réponse nulle ou non réponse : diminution $< 2 \log_{10}$ de l'ARN viral à S12, et qui reste positif pendant tout le traitement.

-réponse partielle : diminution de l'ARN viral $\geq 2 \log_{10}$ à S24 qui devient indétectable puis se repositiver par la suite.

-**rechute** : ARN indétectable en fin de traitement qui redevient détectable durant la période de suivi.

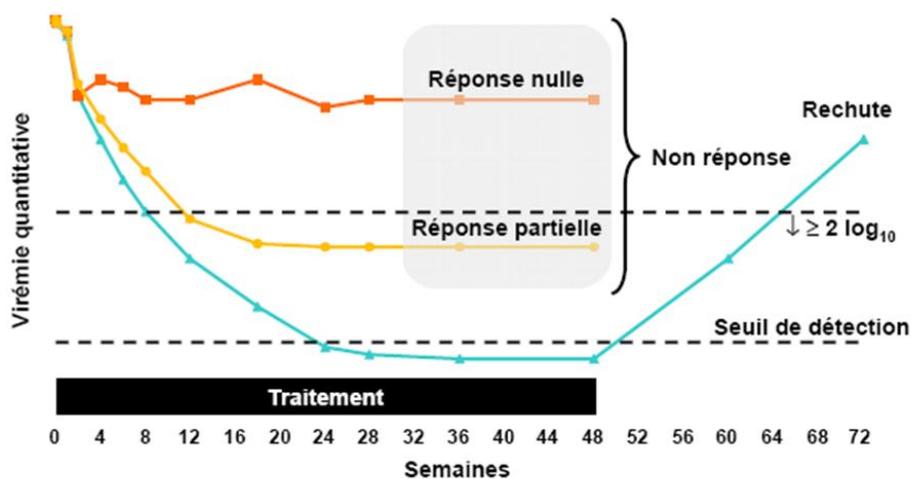


Figure 17 Différents profils de non-réponse

En l'absence de recommandations depuis celles de l'EASL en 2011 qui ne prenaient pas en compte les nouveaux antiviraux [46], l'Agence Française pour l'étude du foie (AFEF) a pris position fin 2011 sur la place qu'il convient d'accorder aux nouvelles trithérapies, aux vu de leur efficacité mais aussi de leurs effets indésirables et de leur coût.

Chez les patients naïfs, en l'absence de fibrose significative (score METAVIR \leq A1F1) ou de facteurs de risque d'évolution rapide de la maladie, l'abstention thérapeutique est de mise. Si un traitement est initié, en cas de facteur prédictif de bonne réponse à la bithérapie, celle-ci devra être préférée à la trithérapie.

En revanche, chez les patients en échec d'un précédent traitement, la trithérapie deviendrait la référence [138]. En pratique, la trithérapie doit être conduite tel qu'il est indiqué dans les AMM d'Incivo® et de Victrelis® [129, 137].

Les schémas de traitements par Incivo® sont présentés dans les figures 18 et 19. Le traitement commence toujours par une phase de 12 semaines de trithérapie. La posologie d'Incivo® est de 2 comprimés à 375mg toutes les 8h, à prendre au moment des repas. Il est associé à la ribavirine et au pegIFN aux posologies standards. Chez les patients naïfs ou rechuteurs, si la CV est indétectable à S4 et S12, la bithérapie sera poursuivie jusqu'à S24 uniquement. Dans le cas contraire, elle sera poursuivie jusqu'à S48.

En revanche, chez les patients non répondeurs ou répondeurs partiels à un précédent traitement, et chez tous les patients cirrhotiques, la bithérapie pégylée continue jusqu'à S48.

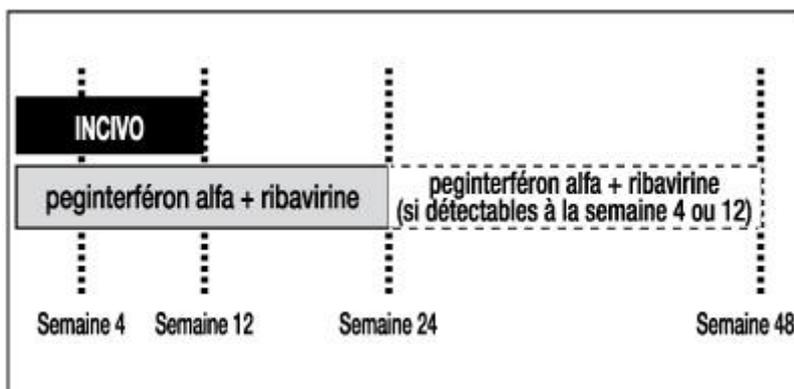


Figure 18 Schéma de traitement par télaprévir chez les patients naïfs ou rechuteurs (Source: VIDAL 2012)

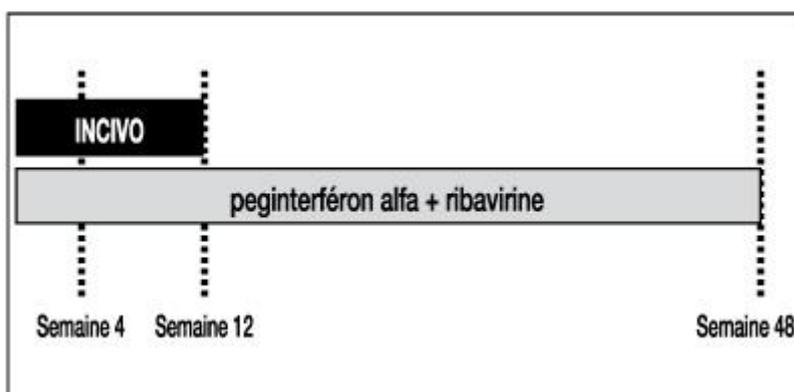


Figure 19 Schéma de traitement par télaprévir chez les patients non répondeurs ou répondeurs partiels à un précédent traitement (Source: VIDAL 2012)

Chez tous les patients, un ARN > 1000 copies/mL à S4 ou S12 signe l'arrêt définitif d'Incivo® et de la bithérapie, car les risques d'apparition de mutations de résistance sont trop grands. Il conviendra dans la mesure du possible d'inclure les patients dans des protocoles d'essai clinique utilisant d'autres antiviraux.

Le schéma thérapeutique par Victrelis® est représenté sur la figure 20. Le traitement débute toujours par une phase de 4 semaines de bithérapie pégylée ou phase de « lead-in » qui permet d'évaluer la sensibilité des malades à l'interféron et les chances de succès du traitement. En effet, une décroissance de la CV <1 log₁₀ pendant cette première phase est prédictive de moins bon taux de RVS et de sélection de mutants résistants aux antiviraux [134]. Victrelis® est ensuite ajouté pour une durée variable.

Chez les patients naïfs dont l'ARN est indétectable à S4 et S12, le traitement pourra être arrêté à S28. Chez les patients cirrhotiques ou précédemment non répondeurs, la trithérapie sera poursuivie jusqu'à S48. Pour les autres, la trithérapie est arrêtée à S36. Puis le relais est pris par la bithérapie pégylée pendant les 12 semaines qui suivent. En cas d'ARN > 1000 copies/mL à S12, le traitement doit être arrêté.

Quoiqu'il en soit, quelque soit l'inhibiteur de protéase considéré, toute trithérapie devrait être interrompue en cas d'ARN détectable à S24 [138], afin de préserver les chances du patient d'être à nouveau traité efficacement avec des molécules encore en développement.

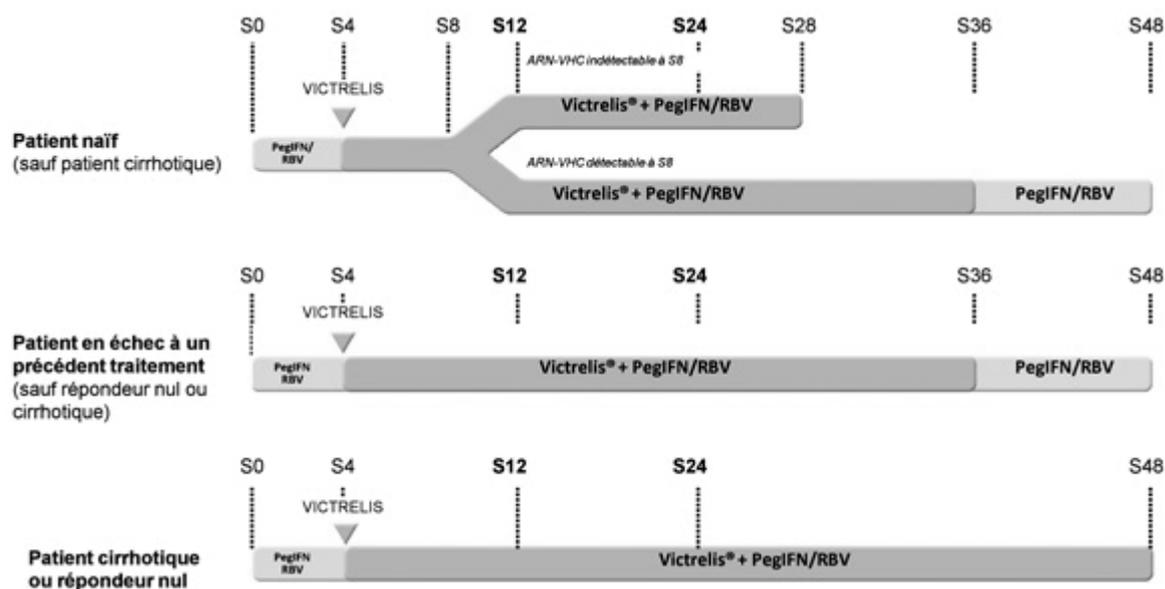


Figure 20 Schéma de traitement par bocéprévir d'après l'AMM (Source : fmcgastro.org)

La gestion des effets indésirables peut s'avérer problématique car à ceux de la bithérapie pégylée s'ajoutent ceux des inhibiteurs de protéase. Sauf en cas d'effet indésirable grave imposant l'arrêt de l'antiprotéase, les doses d'Incivo® ou de Victrelis® ne doivent pas être réduites.

En cas d'anémie avec une hémoglobine < 10g/dL, les agents stimulants l'érythropoïèse (ASE) peuvent être employés car ils permettent de maintenir les doses de ribavirine jusqu'à la négativation de l'ARN viral, tout en améliorant la qualité de vie des malades [138]. La diminution par palier de dose de 200mg de la ribavirine par la suite ne semble pas avoir d'impact négatif sur la RVS.

Les manifestations cutanées liées à Incivo® nécessitent de pouvoir disposer d'un avis dermatologique rapidement. Elles sont gradées en fonction de leur sévérité : les lésions de grade I autorisent la poursuite du traitement sans avis dermatologique. L'application quotidienne de crèmes hydratantes est recommandée [138]. En cas de lésions de grade II, la poursuite du traitement est soumise à l'avis du dermatologue qui pourra prescrire des corticoïdes locaux et des anti-histaminiques par voie orale. L'extension des lésions ou l'absence d'amélioration au bout d'une semaine impose l'arrêt du téléprévir, puis de la ribavirine si les signes persistent. En cas de lésion de grade 3, le traitement doit immédiatement être interrompu sans avis dermatologique préalable [138].

3 Les facteurs influençant la réponse au traitement

Dès les premières études évaluant l'efficacité de l'interféron seul, les équipes ont constaté que les patients ne répondaient pas tous de la même façon au traitement et plusieurs facteurs de variabilité ont été identifiés [139]. Depuis, les chances d'obtenir une RVS ont largement progressé notamment en cas d'infection par un virus de génotype 1. Il reste néanmoins crucial d'évaluer en amont et en cours de traitement les différents paramètres qui modulent les chances de succès thérapeutique, afin d'affiner et d'individualiser la prise en charge des patients, et ainsi maximiser les chances d'obtenir une réponse virologique, ou bien au contraire leur épargner un traitement lourd et coûteux si les chances de réussite sont minces.

3.1 Facteurs virologiques

3.1.1 Génotype et sous-type

C'est le premier paramètre à explorer avant de décider la mise sous traitement. Tout d'abord parce que la trithérapie n'est indiquée qu'en cas de génotype 1. Pour les autres génotypes, le traitement de référence reste la bithérapie pegIFN + ribavirine, dont la durée sera modulée en fonction du génotype viral. Un nombre considérable d'études ont montré que le VHC de génotype 1 était beaucoup plus résistant que les autres à la bithérapie, et que les génotypes 2 et 3 étaient plus faciles à éradiquer. Les grandes études randomisées multicentriques sur l'efficacité de la bithérapie l'ont confirmé [92, 93, 110, 111]. En moyenne, les taux de RVS pour un génotype 1 sont de 42 à 46% contre 50 à 82% pour les autres génotypes [92, 93].

Par ailleurs, et uniquement dans le cadre de la trithérapie, le sous-type viral 1b semble être indépendamment associé à de meilleurs taux de RVS [124, 125], au contraire du 1a qui est moins favorable. Dans ses recommandations de 2011, l'EASL évoque le diagnostic du sous-type viral comme un outil intéressant pour les traitements contenant des inhibiteurs de protéase [46].

3.1.2 Charge virale

La charge virale (CV) en début de traitement est un facteur prédictif fort de RVS, comme l'ont montré plusieurs études [139]. Dans l'étude IDEAL sur la bithérapie, une charge virale initiale ≤ 600000 UI/mL était associée à des taux de RVS voisins de 60% contre seulement 35% dans le cas contraire [94]. Ce constat est transposable à la trithérapie : ainsi dans l'étude SPRINT-2, les patients dont la CV avant traitement était ≤ 400000 UI/mL avaient 4 fois plus de chances d'atteindre une RVS [134].

3.1.3 Quasi-espèces

Dans de nombreuses publications, la diversité génétique était inversement corrélée à la réponse virologique. Plus il y a de quasi-espèces circulantes en début de traitement, moins bonne sera la réponse [139]. Malgré tout, cet élément demande à être analysé dans le cadre d'études sur de grandes populations.

3.2 Facteurs liés à l'hôte

3.2.1 Polymorphismes génétiques

De récentes études ont permis d'identifier des facteurs génétiques de l'hôte dans la réponse virologique. Deux SNP très spécifiquement associés à la réponse au traitement ont été découverts en amont du gène codant pour l'IL-28B (ou interféron $\lambda 3$) dans 2 études publiées en 2009 [140, 141]. Le SNP rs12979860 peut donner lieu à 3 génotypes différents : CC qui est favorable et représente 30% des malades, CT et TT qui sont défavorables [140]. Le génotype CC est désormais considéré comme le plus important facteur de réponse au traitement chez les patients recevant une bithérapie [142]. Chez les malades génotype 1, le génotype CC assure plus de 5 fois plus de chances de guérison que les génotypes non-CC (OR : 5,2 ; $p < 0.0001$) [142]. Le gain en terme de RVS est retrouvé indépendamment de l'origine ethnique du patient et avoisine les résultats obtenus avec une trithérapie, ce qui justifie de s'en tenir à la bithérapie chez les patients à génotype CC favorable, sauf en cas de fibrose sévère ou de cirrhose [138].

Pour les patients sous trithérapie, le génotype CC a un impact fort sur la RVS uniquement chez les patients naïfs [125, 134]. En revanche, son influence est modeste voire nulle chez les patients en échec d'un traitement précédent [124, 135]. L'analyse du polymorphisme n'est donc pas recommandée car inutile chez les patients prétraités qui s'apprêtent à recevoir une trithérapie [138].

3.2.2 Âge et sexe

On retrouve la même corrélation de l'âge et du sexe avec la réponse virologique que dans la progression de la fibrose. Les sujets de 40 ans ou moins au début du traitement présentent des taux de RVS supérieurs [92, 134], et les femmes ont de meilleures chances de guérison que les hommes [92]. Ces facteurs sont connus depuis les résultats des études pivots sur la bithérapie et ont été confirmés pour la trithérapie lors des études de phase 3 [125]. En revanche, la corrélation n'est pas retrouvée pour les patients déjà traités auparavant recevant une trithérapie [124, 135].

3.2.3 Fibrose

Le degré de fibrose hépatique est inversement corrélé aux taux de RVS, comme l'ont montré de nombreuses études [125, 134]. Les patients génotypé 1 naïfs souffrant de fibrose sévère $\geq F3$ traités par trithérapie atteignent une SVR dans 50 à 62% des cas seulement contre 70 à 78% de ceux ayant une fibrose $\leq F2$ [125, 134]. L'impact de la fibrose est encore plus fort chez certains patients prétraités, le profil le plus défavorable étant les cirrhotiques précédemment non-répondeurs dont les chances d'atteindre la RVS sont de 14%. A ce titre, l'AFEF s'est récemment prononcée sur le recours à la trithérapie, ne le réservant qu'en dernier lieu, en l'absence de possibilités d'inclusion dans un étude clinique par exemple [138]. En revanche, chez les rechuteurs, le stade de fibrose n'a pas d'influence sur la réponse virologique [124].

3.2.4 Réponse au traitement antérieur

Le traitement par trithérapie s'adresse à la fois aux patients naïfs et à ceux qui sont en échec après une bithérapie [129, 137]. Les études de phase 3 REALIZE et RESPOND-2 soulignent que le facteur prédictif le plus important de RVS chez les patients prétraités était le profil de réponse antérieure :

dans REALIZE avec télaprévir, les pourcentages de guérison étaient plus importants (83%) chez les rechuteurs que chez les répondeurs partiels (54%) et les non-répondeurs (33%). Dans RESPOND-2 avec bocéprévir, aucun non-répondeur n'a été inclus mais les taux de RVS étaient de 75% chez les rechuteurs et 52% chez les répondeurs partiels [124, 135].

3.2.5 Facteurs métaboliques

Le profil lipidique des patients est lui aussi associé à la réponse virologique. Grâce aux systèmes de culture cellulaire du VHC, il a été mis en évidence que les récepteurs aux LDL des cellules de l'hôte sont impliqués dans l'entrée du virus dans la cellule [32]. Des niveaux élevés de cholestérol sanguin, et notamment de LDL sont liés de façon indépendante à de plus fréquentes RVS [124]. Par ailleurs, la prise de certaines statines est aussi liée à de meilleures chances de réponses [134, 135].

Certaines vitamines moduleraient aussi la réponse. Des études récentes ont mis en évidence que des concentrations basses en vitamine D étaient associées à une maladie hépatique plus sévère et une moins bonne réponse à la bithérapie. Une supplémentation en vitamine D aurait un impact positif sur la RVS [143]. Le rôle d'une carence en vitamine B12 dans la réduction des chances de guérison est actuellement à l'étude.

Le diabète et l'insulino-résistance sont eux aussi des facteurs défavorables, de même qu'un poids >75kg et un IMC > 30kg/m². Cela a été montré dans plusieurs études. Concernant les enzymes hépatiques, le rôle des transaminases est controversé. En revanche, des GGT basses sont liées à de meilleurs taux de RVS [144].

3.2.6 Origine ethnique

Les études les plus récentes sur la trithérapie suggèrent que les sujets caucasiens ont de meilleurs taux de réponse que les sujets noirs, indépendamment d'un traitement antérieur [134, 135].

3.3 Facteurs évalués en cours de traitement

3.3.1 Cinétique de décroissance de l'ARN viral

C'est le facteur individuel le plus important de la réponse au traitement lors d'une bithérapie. En particulier en cas de réponse virologique rapide (RVR) définie comme la négativation de l'ARN virale à S4, les chances de succès du traitement sont de l'ordre de 90% alors qu'en cas de diminution $<1 \log_{10}$ ces chances tombent à moins de 10% [94].

Il en va de même pour la trithérapie. Le concept de RVR a d'ailleurs été complété par celui de réponse virologique rapide étendue (eRVR), caractérisée par un ARN viral indétectable à S4 ainsi qu'à S12 pour le télaprévir et S20 pour le bocéprévir [125, 134]. Chez les malades atteignant une eRVR, les taux de RVS atteignent 80 à 90%.

La notion de traitement guidé par la réponse (RGT pour response-guided treatment) a été explorée notamment pour le télaprévir dans l'étude ILLUMINATE qui a prouvé que chez les patients eRVR, une durée de traitement totale de 24 semaines s'avérait aussi efficace qu'un traitement de 48 semaines avec 92% et 88% de RVS respectivement [126].

3.3.2 Dose de ribavirine

Une étude récente a mis en évidence le rôle de l'exposition à la ribavirine après la première dose dans la survenue d'une RVS. Des concentrations élevées sont un facteur prédictif positif [145], ainsi que des doses supérieures à 13mg/kg/j [94]. Cette étude propose des concentrations plasmatiques cibles à J0 pour la ribavirine. En revanche, les patients qui reçoivent moins de 80% de la dose totale de ribavirine au cours du traitement ont des taux de RVS plus faibles [146]. Il est donc important d'éviter au maximum les réductions de dose de ribavirine pour effets indésirables qui seraient susceptibles de réduire les chances de succès du traitement.

ETUDE CLINIQUE

1 Objectifs de l'étude

L'objectif de cette étude est de comparer l'impact de la trithérapie à celui de la bithérapie pégylée sur l'évolution de la fibrose hépatique, évaluée par Fibroscan® et Fibrotest® chez des patients infectés par un VHC de génotype 1.

2 Matériel et méthodes

2.1 Patients

Il s'agit d'une étude cas-témoin rétrospective, monocentrique. Le recrutement des patients a été réalisé à partir de la base de données du service d'hépatogastroentérologie. Cette base de données a permis le recueil prospectif de données d'une cohorte de plus de 1500 patients suivis pour une hépatite C à l'hôpital Haut-Lévêque depuis 2003. Tous les patients consécutifs ont été recrutés, dans l'ordre chronologique de début de traitement, afin de minimiser les biais de sélection. Les critères de sélection des patients étaient l'infection par un virus de génotype 1 et la mesure de la fibrose par Fibroscan® et Fibrotest® en début de traitement (T1) et 6 mois après la fin du traitement (T3).

Tout d'abord, 87 patients ayant bénéficié d'une trithérapie ont été sélectionnés pour former un premier groupe. Dans un second temps, chaque patient du groupe trithérapie a été apparié avec un patient ayant reçu une bithérapie, sur la base du génotype viral, de la réponse au traitement (NR ou rechute vs. RVS), et du résultat du Fibroscan® à T1. Au total, 174 patients ont été sélectionnés, 87 dans chaque groupe.

Le premier groupe a reçu une trithérapie contenant un inhibiteur de protéase : le télaprévir ou le bocéprévir. Le second groupe a reçu une bithérapie standard associant la ribavirine à l'interféron α -2a ou α -2b pégylé. Le traitement a été conduit, dans les 2 groupes, d'après les AMM des molécules.

Les critères d'exclusion étaient l'ininterprétabilité du Fibroscan®, et la décompensation d'une éventuelle cirrhose.

2.2 Paramètres cliniques et biologiques

Pour tous les patients, les paramètres cliniques et biologiques ont été mesurés à T1, le même jour que le Fibroscan®. Les paramètres cliniques incluent la taille et le poids (avec calcul de l'IMC), l'âge et le tour de taille. Les paramètres biologiques incluent l'haptoglobine, l'apolipoprotéine A1, l' α 2-macroglobuline, la bilirubine et les GGT afin de calculer le score du Fibrotest®. Les taux de transaminases et les plaquettes ont aussi été mesurés. Par ailleurs, l'évaluation du diabète et de l'hypertension a été réalisée. Enfin, des paramètres liés au mode de vie des patients, tels que la consommation d'alcool et de tabac, ont été indiqués dans la base de données grâce aux informations recueillies par les médecins lors des consultations.

2.3 Mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan®

La mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan® a été pratiquée sur les patients en décubitus dorsal. La sonde était positionnée en regard du lobe hépatique droit, au niveau de l'espace intercostal, grâce à une assistance par imagerie ultrasonore. L'opérateur déclenchait ensuite les mesures. Les résultats sont exprimés en kiloPascals (kPa).

3 Analyse des données

Les données des patients ont été recueillies prospectivement depuis 2003 dans un tableur Excel®.

Le logiciel utilisé pour les statistiques est SPSS® 17. Pour l'ensemble des variables quantitatives, la moyenne dans chaque groupe a été calculée. Pour les variables qualitatives, ce sont les effectifs par groupe qui sont pris en compte.

La comparabilité des deux groupes a ensuite été évaluée par le test de Student (test t) pour échantillons indépendants sur l'égalité des moyennes pour les variables quantitatives, avec un

intervalle de confiance à 95%, et avec le test du Khi-Deux pour les variables qualitatives. La signification statistique est acceptée pour $p < 0,05$.

4 Résultats

4.1 Caractéristiques des malades

Sur les 174 patients sélectionnés, 22 ont été exclus dans le groupe trithérapie car leur Fibroscan® à T1 et/ou T3 était ininterprétable. Cent-cinquante deux patients ont donc été inclus et traités entre janvier 2004 et juin 2012. Les caractéristiques des malades sont présentées dans le tableau 1. Les patients du groupe bithérapie ont reçu une bithérapie standard contenant de la ribavirine associée à de l'interféron pégylé α -2a ou α -2b. Dans le groupe trithérapie, les patients ont reçu, en plus de ces deux molécules, un inhibiteur de protéase : le télaprévir Incivo® (n=53) ou le bocéprévir Victrelis® (n=12). Les posologies et les adaptations posologiques éventuelles étaient en conformité avec les AMM en vigueur.

Les deux groupes contenaient une majorité d'hommes, 57 (65,5%) dans le groupe bithérapie et 41 (63,1%) dans le groupe trithérapie. L'âge des patients étaient compris entre 28 et 78 ans, avec une moyenne de 52,7 et 54 ans respectivement dans le groupe bithérapie et le groupe trithérapie. Le polymorphisme rs12979860 du gène de l'IL28B a été analysé : le génotype [CC] était considéré comme favorable et les génotypes [CT] et [TT] étaient considérés défavorables. En tout, 82 (53,9%) patients étaient naïfs de traitement, 25 (16,4%) étaient rechuteurs et 45 (29,7%) étaient précédemment non répondeurs. Dans le groupe bithérapie, 63,2% des patients ont répondu au traitement contre 72,3% dans le groupe trithérapie.

Les tests statistiques utilisés indiquent que les différences constatées en début de traitement à T1 entre les 2 groupes ne sont pas significatives ($p > 0,05$), sauf pour les plaquettes ($p = 0,025$). Les patients du groupe trithérapie avaient un taux significativement plus bas que ceux du groupe

bithérapie. En effet, les plaquettes sont un marqueur sensible du degré de cirrhose et en règle général, les malades recevant une trithérapie avaient une maladie hépatique plus évoluée.

L'évaluation de la fibrose à T1 a donné des résultats comparables dans les 2 groupes, quelque soit la méthode utilisée. Les valeurs de Fibroscan® étaient en moyenne de $14,091 \pm 10,451$ dans le groupe bithérapie et de $15,589 \pm 10,696$ dans le groupe trithérapie. Les scores de Fibrotest® étaient de $0,6276 \pm 0,2406$ dans le groupe bithérapie et de $0,6653 \pm 0,2626$ dans le groupe bithérapie. De même, aucune différence significative entre les groupes à T3, pour ces 2 tests, n'a été constatée ($p > 0,05$).

Concernant les enzymes hépatiques, transaminases et GGT, les valeurs étaient plus élevées que la normale, sans différence significative toutefois entre les 2 groupes.

Enfin, dans les 2 groupes, l'IMC moyens des patients était $< 27\text{kg}/\text{m}^2$. Plus précisément, 66,7% dans le groupe bithérapie et 67,7% dans le groupe trithérapie

Ces résultats permettent de conclure que le groupe « bithérapie » et le groupe « trithérapie » constituent 2 populations appariées en particulier pour des variables qualitatives dont le rôle dans la progression de la fibrose a été clairement identifié : le génotype lié au polymorphisme de l'IL28b, la réponse virologique (RVS versus NR ou rechute), la fibrose initiale, le sexe et la présence ou non d'un diabète.

Tableau 1 Caractéristiques des malades

	Bithérapie	Trithérapie	p
n	87	65	
Âge - n (amplitude)	52,7 (30-78)	54 (28-77)	NS
IMC (kg,m⁻²)	25,8	26,2	NS
Tour de taille (cm)	91,4	90,9	NS
Alcool (nb. de verres/sem)	7,6	5,9	NS
Tabac (paquet/année)	10	12	NS
Plaquettes	209758	181230	0,025
Albumine (g/L)	41,9	41,9	NS
GGT (UI/L)	132,8	107	NS
TP (%)	91,8	88,8	NS
ASAT (UI/L)	96,8	88,7	NS
ALAT (UI/L)	147,1	146,9	NS
Diabète	10 (11,5)	10 (15,4)	NS
HTA - n (%)	20 (23,0)	14 (21,5)	NS
IL28B			
Favorable	23 (50,0)	23 (42,6)	NS
Défavorable	23 (50,0)	31 (57,4)	NS
Réponse – n (%)			
NR ou rechute	10 (11,5)	5 (7,7)	NS
rechute	22 (25,3)	13 (20,0)	NS
SVR	55 (63,2)	47 (72,3)	NS
Sexe – n (%)			
hommes	57 (65,5)	41 (63,1)	NS
femmes	30 (34,5)	24 (36,9)	NS
Génotype - n (%)			
1 (non précisé)	12 (13,8)	6 (9,2)	NS
1a	19 (21,8)	13 (20,0)	NS
1b	56 (64,4)	46 (70,8)	NS
Fibroscan®(kPa) - $\mu \pm \sigma$			
FS1	14,091 \pm 10,451	15,589 \pm 10,696	NS
FS2	10,757 \pm 7,737	13,089 \pm 8,410	NS
FS3	13,594 \pm 14,791	11,920 \pm 9,026	NS
FS3-FS1	-0,497 \pm 9,647	-3,669 \pm 6,830	0,025
FS2-FS1	-0,581 \pm 6,448	-2,973 \pm 7,402	NS
FS3-FS2	0,078 \pm 9,154	-1,500 \pm 3,590	NS
Fibrotest® - $\mu \pm \sigma$			
FT1	0,6276 \pm 0,2406	0,6653 \pm 0,2626	NS
FT2	0,6191 \pm 0,2667	0,5894 \pm 0,2846	NS
FT3	0,6175 \pm 0,2445	0,6182 \pm 0,2540	NS
FT3-FT1	-0,0069 \pm 0,1361	-0,0100 \pm 0,1197	NS
FT2-FT1	-0,0122 \pm 0,2516	-0,0787 \pm 0,2410	NS
FT3-FT2	0,0042 \pm 0,2481	0,0432 \pm 0,2523	NS

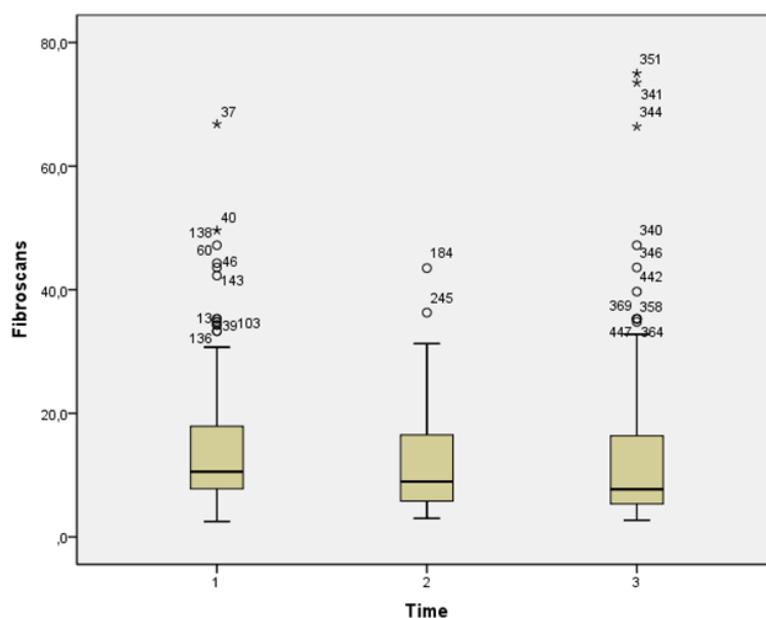
4.2 Fibrose

La fibrose hépatique a été mesurée en 3 points : à l'initiation du traitement (T1), à la fin de celui-ci (T2) et 6 mois après la fin du traitement (T3). Deux méthodes non invasives dont l'efficacité diagnostique est reconnue, ont été utilisées pour la mesure de la fibrose : le Fibroscan® (FS) et le Fibrotest® (FT).

4.2.1 Fibroscan®

Les données du Fibroscan® sont disponibles pour tous les patients à T1 (FS1) et T3 (FS3). En revanche, la mesure intermédiaire à T2 (FS2) manquent pour 54 (35%) patients. La cause la plus fréquente est l'absence de mesure en fin de traitement pour 53 patients, et l'échec de la mesure pour 1 patient.

Les valeurs de Fibroscan® pour l'ensemble des 152 patients sont équivalentes à T1, T2 et T3 (figure 21). De plus, les résultats ne diffèrent pas non plus d'un groupe à l'autre ($p > 0,05$).



	T1	T2	T3	P
Moyenne	14,7	11,8	12,9	NS
Ecart-type	10,5	8,1	12,5	NS

Figure 21 Résultats du Fibroscan® pour l'ensemble des patients (n=152) à T1, T2 et T3

En moyenne, la fibrose estimée par Fibroscan® a diminué dans les deux groupes de patients. La moyenne de FS3-FS1 dans le groupe trithérapie ($-3,669 \pm 6,829$) est significativement plus basse ($p=0,025$) que dans le groupe bithérapie ($-0,497 \pm 9,647$) (figure 23). Cinquante-huit (66,7%) patients du groupe bithérapie et 51 (78,5%) patients du groupe trithérapie ont une valeur FS3 plus basse que FS1. En revanche, les moyennes de FS2-FS1 et FS3-FS2 ne montrent pas de différence significative entre les 2 groupes ($p>0,05$).

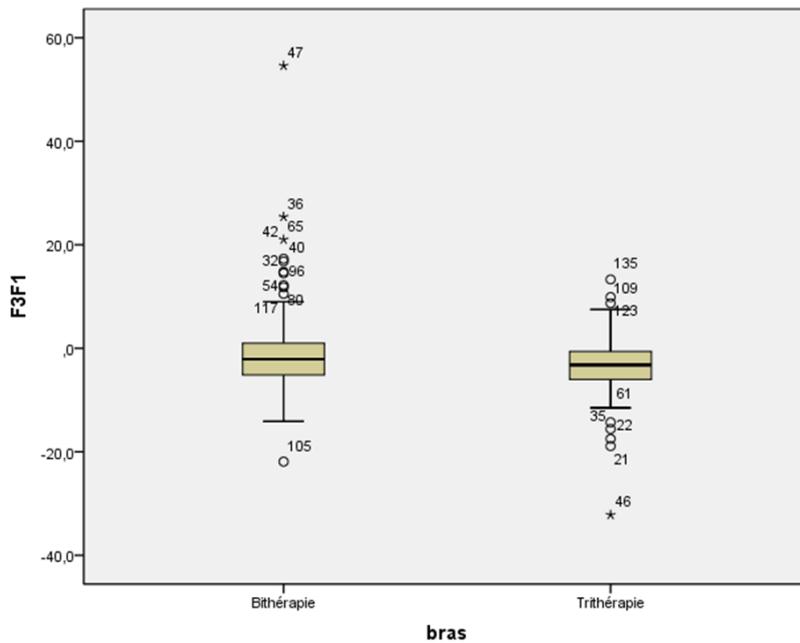


Figure 22 Différence entre FS3 et FS1 par groupe

Sur l'ensemble des patients des 2 groupes, on constate une diminution ou une stabilisation de l'élasticité hépatique chez 37 (67,2%) femmes et chez 71 (73,2%) hommes. De même, les valeurs constatées sont plus basses chez les répondeurs que chez les non répondeurs ou les rechuteurs, à T1 ($13,560 \pm 10,512$ vs $17,122 \pm 10,313$; $p = 0,05$) et à T3 ($10,724 \pm 12,759$ vs $17,274 \pm 10,829$; $p=0,001$) (figure 23).

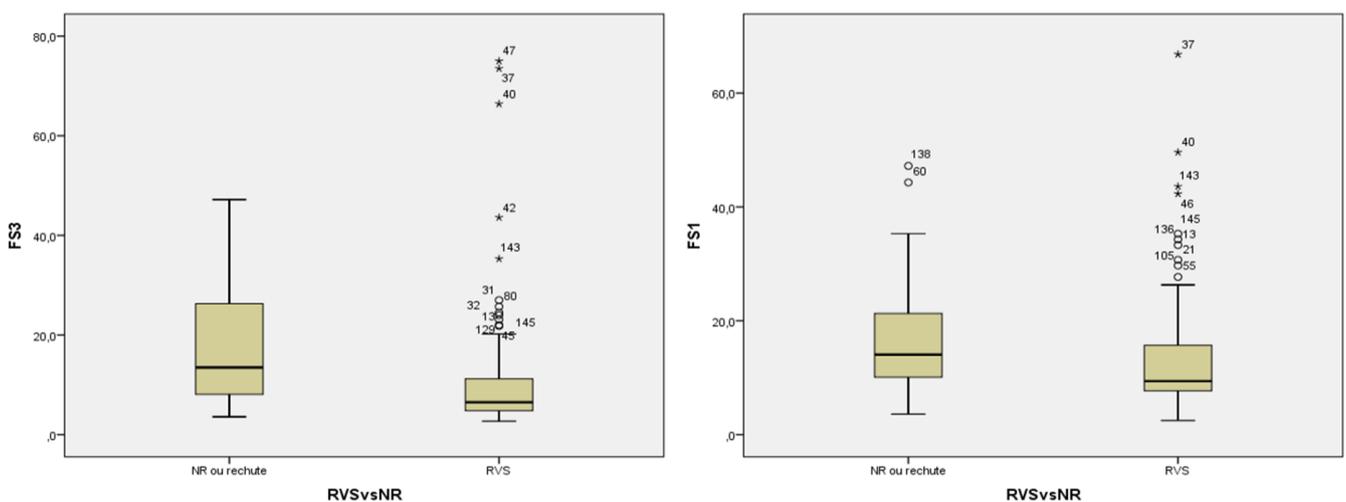


Figure 23 Résultats du Fibroscan® à T1 et T3 en fonction de la réponse

L'analyse en sous-groupe en fonction de la réponse virologique au traitement permet d'affiner ce constat (figure 24). En moyenne, dans le groupe trithérapie, la fibrose régresse davantage chez les répondeurs ($-4,619 \pm 6,210$) que chez les non-répondeurs ($-1,189 \pm 7,889$). Et l'écart des moyennes entre le groupe bithérapie et trithérapie est plus grand en cas de RVS ($2,095$ vs $3,306$). D'autre part, l'effet anti-fibrosant est plus grand en cas de RVS dans le groupe trithérapie que dans le groupe bithérapie ($p = 0,049$).

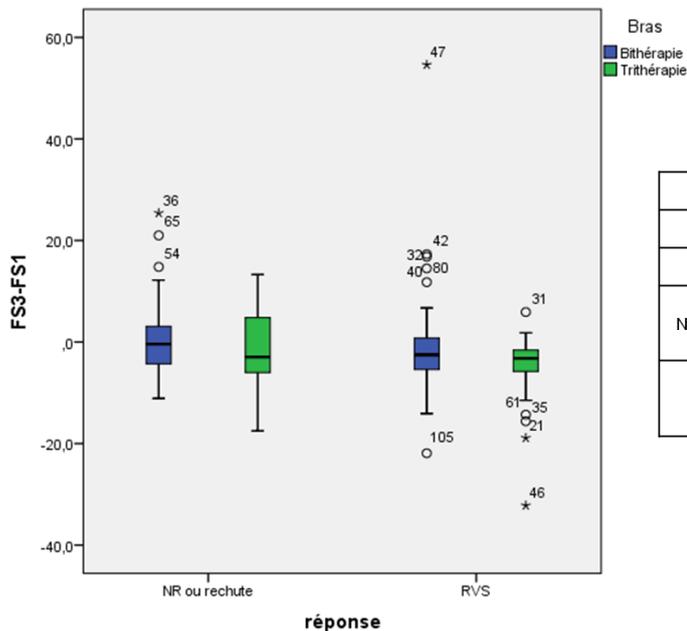
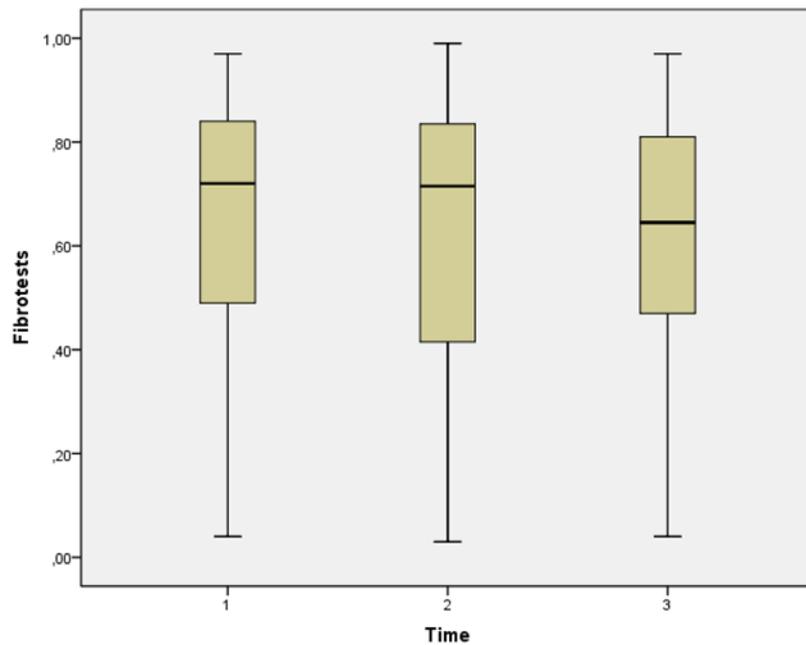


Tableau de bord					P
FS3-FS1					
réponse	Bras	Moyenne	N	Ecart-type	
NR ou rechute	Bithérapie	0,906	32	8,3447	NS
	Trithérapie	-1,189	18	7,8889	
RVS	Bithérapie	-1,313	55	10,3140	0,049
	Trithérapie	-4,619	47	6,2097	

Figure 24 Résultats du Fibroscan® par groupe en fonction de la réponse virologique

4.2.2 Fibrotest®

Les résultats du Fibrotest® aux 3 points de mesure (FT1, FT2 et FT3) pour l'ensemble des 152 patients ne différaient pas significativement ($p > 0,05$) et sont présentés dans la figure 25.



	T1	T2	T3	P
Moyenne	0,6439	0,6082	0,6181	NS
Ecart-type	0,2563	0,2720	0,2475	NS

Figure 25 Résultats du Fibrotest® pour l'ensemble des patients (n=152) à T1, T2 et T3

Là encore, en moyenne, le différence de score Fibrotest® FT3-FT1 montre une diminution de la fibrose dans les 2 groupes, mais sans différence significative ($p > 0,05$). Cela dit, on observe une tendance à la baisse plus importante en cas de trithérapie (-0,01) qu'en cas de bithérapie (-0,0069). Les moyennes de FT3-FT2 et FT2-FT1 ne sont pas non plus significativement différentes entre les 2 groupes.

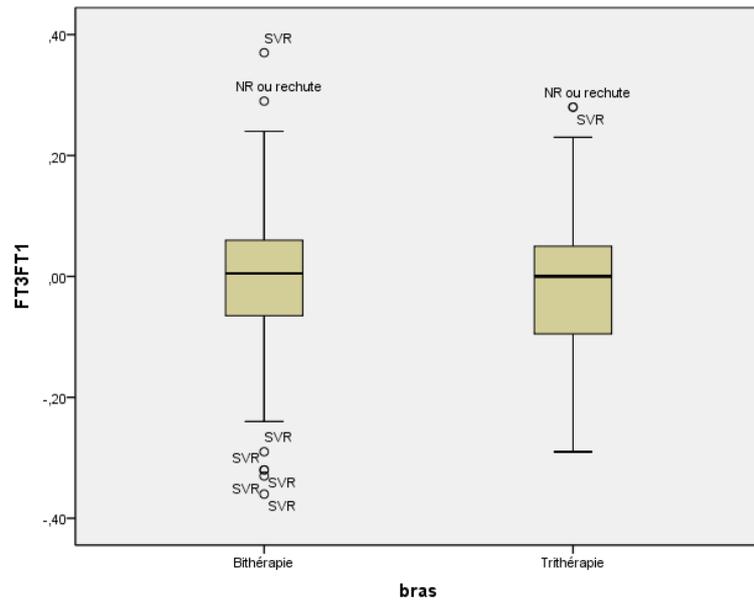


Figure 26 Différence entre FT3 et FT1 par groupe

D'autre part, on constate que les patients ayant atteint une RVS souffraient d'une fibrose significativement moins prononcée à T1 ($0,6041 \pm 0,2546$ vs $0,7275 \pm 0,2202$; $p = 0,003$) et T3 ($0,5660 \pm 0,2486$ vs $0,7332 \pm 0,2043$) (figure 27).

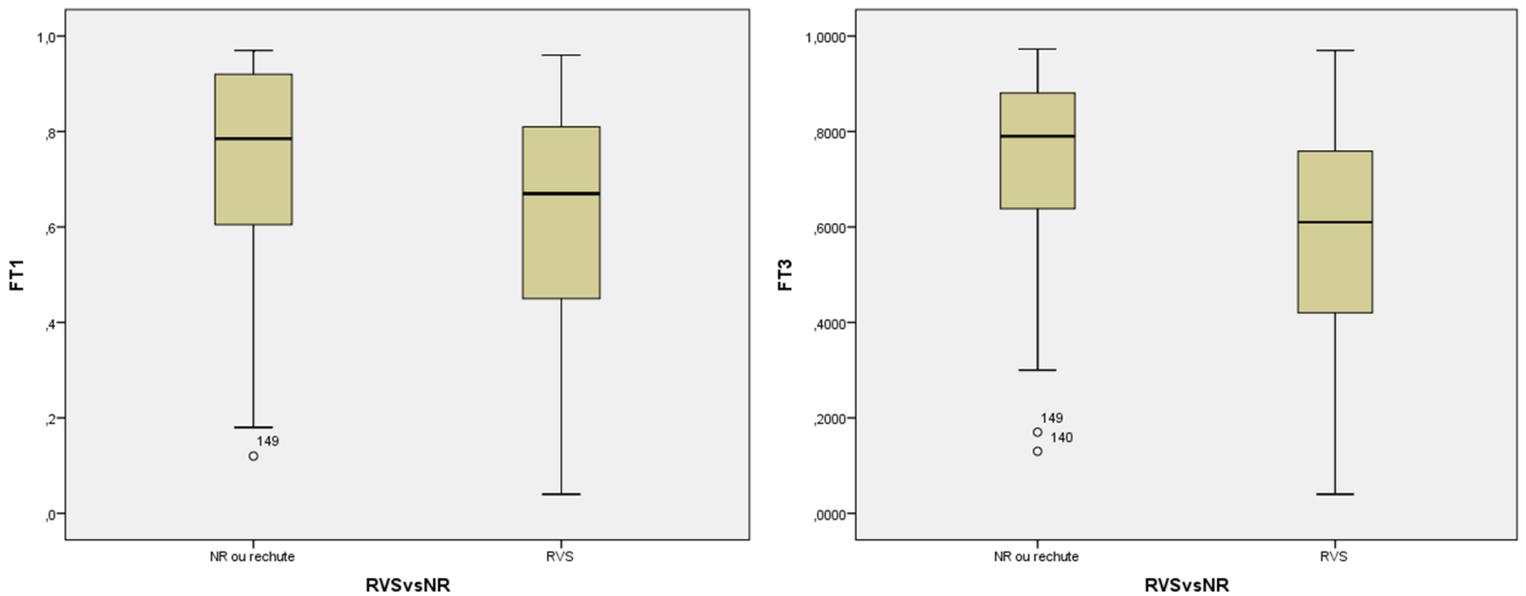
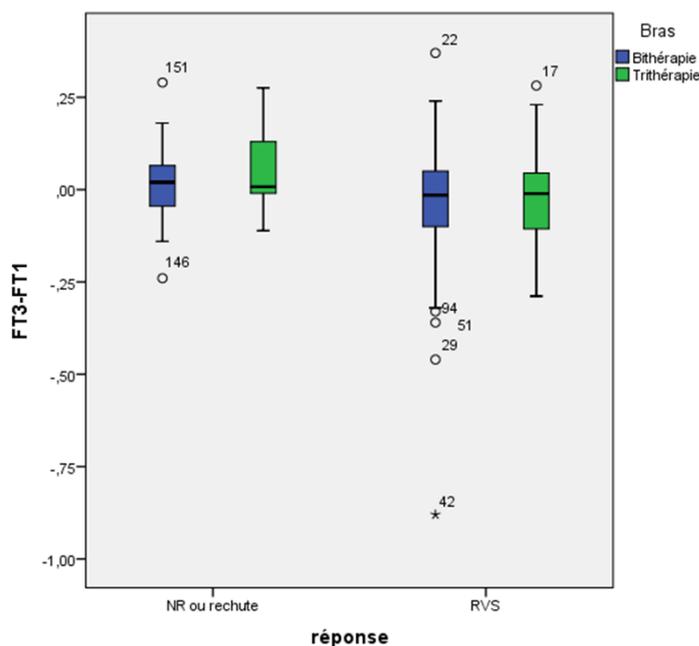


Figure 27 Résultats du Fibrotest® à T1 et T3 en fonction de la réponse

Lors de l'analyse en sous-groupe des résultats du Fibrotest® par bras en fonction de la réponse, on n'observe aucune différence statistique en terme de variation entre T1 et T3. La diminution du score Fibrotest® est plus importante dans le groupe bithérapie, quelque soit la réponse virologique obtenue après traitement (figure 28).



FT3-FT1					p
Réponse	Bras	Moyenne	N	Ecart-type	
NR ou rechute	Bithérapie	0,2430	28	0,1099	NS
	Trithérapie	0,4660	14	0,1063	
RVS	Bithérapie	-0,0475	54	0,1937	NS
	Trithérapie	-0,0281	42	0,1190	

Figure 28 Résultats du Fibrotest par groupe en fonction de la réponse

5 Discussion

La fibrose a longtemps été considérée comme un phénomène irréversible, tout du moins dans ses formes avancées et notamment en cas de cirrhose. Il est désormais établi que c'est en réalité un processus dynamique et potentiellement bidirectionnel. Il a ainsi été montré qu'à la suite d'un traitement par ribavirine et interféron pégylé, la fibrose régressait de façon significative chez environ 20% des patients traités [147]. Ces résultats étaient supérieurs à ceux d'un traitement par interféron non pégylé. La réversibilité de la cirrhose a même été constatée chez près de la moitié des patients dans plusieurs essais randomisés [148]. Cela dit, une étude récente a montré sur modèle animal que la déstructuration de l'architecture lobulaire hépatique n'était pas totalement réversible en cas de

cirrhose [149]. Parallèlement à ces découvertes, certains facteurs tels que l'âge au moment de l'infection, le sexe, la réponse au traitement ou bien encore la charge virale initiale ont pu être identifiés comme étant associés de façon indépendante à l'évolution de la fibrose après traitement [148], et recourent en partie les facteurs impliqués dans la réponse au traitement.

Plusieurs marqueurs non invasifs de la fibrose ont été évalués depuis quelques années. Leurs performances en terme de diagnostic de la fibrose et de la cirrhose divergent. L'HAS a notamment validé en 2011 la mesure de l'élasticité hépatique par Fibroscan® ainsi que le Fibrotest® pour le suivi de la fibrose [74]. En effet, il existe une relation entre la valeur de l'élasticité hépatique et la survenue des complications de la cirrhose telles que le CHC [150]. Dans un article paru dans *Gastroenterology* en 2011 [151], Vergniol et al. ont montré que les patients dont l'élasticité hépatique augmentait voyaient leurs chances de survie à 5 ans diminuer, et inversement. L'étude va même plus loin en démontrant que plus la baisse de la valeur de Fibroscan® ou de Fibrotest® est marquée, plus forte sera l'augmentation des taux de survie (tableaux 2a et 2b).

Tableaux 2a et 2b Taux de survie en fonction des valeurs de Fibroscan® (2a) et Fibrotest® (2b)

(d'après Vergniol et al, *Gastroenterology*, 2011)

Valeurs du Fibroscan® (kPa)	Survie globale à 5 ans
≤9,5	96%
>9,5	77%
>20	66%
>30	57%
>40	47%
>50	42%

Valeurs du Fibrotest®	Survie globale à 5 ans
≤ 0,75	97%
>0,75	87%
>0,80	84%
>0,85	75%
>0,90	69%
>0,95	0

L'élasticité hépatique et le score du Fibrotest® ont donc une bonne valeur pronostique sur l'évolution à long terme de la maladie et sont corrélés à la sévérité de l'atteinte hépatique. Ces nouveaux outils permettent donc de détecter les patients exposés à un risque plus important de complications et d'en assurer une prise en charge plus étroite [150, 151].

Les résultats obtenus indiquent qu'un traitement par trithérapie est significativement associé à une plus forte régression de la fibrose évaluée par Fibroscan®, et ce indépendamment d'autres facteurs connus pour interagir avec l'évolution de la fibrose. Cette régression est plus marquée 6 mois après la fin du traitement qu'à l'arrêt de celui-ci. Ces observations sont en accord avec les données des études disponibles qui indiquent que la fibrose est un phénomène lentement réversible [147].

De plus, les résultats du Fibrotest® et du Fibroscan® concordent et montrent de façon significative que la fibrose diminue davantage chez les patients répondeurs que chez ceux qui rechutent ou ne répondent pas. Là encore, cela va dans le sens des études récentes qui placent la réponse virologique parmi les variables les plus fortement et indépendamment associées à l'évolution favorable de la fibrose à long terme [148].

Nous avons volontairement exclus de notre analyse la corrélation entre les résultats des mesures et le score METAVIR. En effet, les valeurs *cut-offs* qui permettent de différencier les stades de fibrose sont sujettes à débat.

Malgré tout, nos résultats sont à interpréter avec précaution. D'une part, ce type d'étude cas-témoin ne permet pas d'apporter de conclusions définitives à la question initialement posée, et d'autre part le nombre de patients inclus, même s'il permet d'atteindre le seuil de significativité pour certaines questions formulées, est assez faible. Bien que le recueil des données ait été effectué en prospectif, on ne peut qu'échafauder des hypothèses qui demandent à être confirmées par la réalisation d'études à plus grande échelle, avec une méthodologie rigoureuse et un effectif suffisant pour

bénéficier d'une plus grande puissance statistique. Il convient aussi de garder à l'esprit que l'amélioration histologique que l'on peut constater sous traitement est à l'image de la progression de la fibrose au cours de la maladie : très lente et progressive. Il semble évident qu'un suivi prolongé des patients soit nécessaire, sur plusieurs années certainement. L'évolution de la fibrose serait ainsi mieux évaluée.

Les biais de sélection ont pu être maîtrisés grâce à la méthode de sélection consécutive des patients à partir d'une base de données constituée en prospectif, ainsi que par la comparabilité des 2 groupes à T1, le but étant de limiter l'influence de toute autre variable que le bras de traitement sur l'évolution de la fibrose. Néanmoins, certaines d'entre elles n'ont pu être prises en compte faute de disposer de toutes les informations nécessaires, notamment la charge virale à T1 qui n'était pas disponible pour la majorité des patients. Il est donc possible que les populations des 2 groupes ne soient pas appariées sur ce paramètre, dont l'impact sur la régression de la fibrose est pourtant bien connu [147].

Par ailleurs, seuls les résultats de la mesure du Fibroscan® s'avèrent significatifs en terme de réduction de la fibrose. Ceux du Fibrotest® décrivent une même tendance à la supériorité de la trithérapie sur l'amélioration histologique de la maladie, mais demandent à être confirmés dans une étude à plus grande échelle. Nous gardons à l'esprit que si ces deux méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose ont été validées par l'HAS, elles n'en demeurent pas moins très différentes dans leur fonctionnement et peuvent dans certains cas apporter des résultats divergents. Par exemple chez les patients cirrhotiques dont la fibrose régresse, il est difficile de prédire de quelle manière chacun de ces tests peut se comporter.

D'une façon plus générale, la diminution des complications liées à la fibrose après un traitement est l'objet d'un débat : elle pourrait être due à l'abolition du potentiel carcinogénétique du VHC, mais aussi à la restauration de l'architecture hépatique, majorée en cas de RVS [148]. Quoiqu'il en soit, ces mécanismes demandent à être mieux compris.

6 Conclusion

Le suivi des patients atteints d'hépatite C chronique est crucial, à plus forte raison depuis que le télaprévir et le bocéprévir ont été commercialisés, car l'importance de l'observance du traitement et la gestion des effets indésirables sont venus s'ajouter à la surveillance de l'évolution de la maladie.

Les équipes soignantes disposent à présent d'outils performants et sûrs à la fois. Le Fibroscan® et le Fibrotest® sont utilisés dans la pratique courante depuis plusieurs années déjà pour évaluer le stade de fibrose des malades. Leur efficacité diagnostique, comparable à celle de la PBH, n'est plus à démontrer. Et ils sont beaucoup plus simples à mettre en œuvre. En outre, les informations qu'ils fournissent s'avèrent avoir une forte valeur prédictive sur l'évolution à long terme des malades.

Parallèlement, les taux de réponse virologiques ont grandement augmenté ce qui laisse espérer une amélioration de la survie à long terme. Notre étude apporte quelques éléments nouveaux : il semble que la fibrose des patients traités par trithérapie régresse davantage, surtout s'ils sont répondeurs, qu'en cas de bithérapie. Compte tenu de la valeur pronostique de l'évolution de l'élasticité hépatique mesurée par Fibroscan® et de celle du Fibrotest®, il est raisonnable de penser que la trithérapie apporte une amélioration sur plusieurs points : non seulement sur la réponse virologique, mais aussi sur l'évolution de la fibrose et la survenue des complications.

Dans un avenir proche, de nouveaux antiviraux vont être mis sur le marché en France. Des modifications en profondeur des schémas thérapeutiques sont attendues : les associations d'antiviraux seront privilégiées, à l'instar des thérapies anti-VIH. Et à moyen terme, l'interféron risque fort d'être en grande partie abandonné. Au vu de l'amélioration des taux de RVS rapportée lors des essais de phase 3, il sera capital d'évaluer aussi l'impact de ces nouvelles molécules sur l'évolution de la fibrose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Choo, Q.L., et al., *Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome*. Science, 1989. **244**(4902): p. 359-62.
2. Kuo, G., et al., *An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis*. Science, 1989. **244**(4902): p. 362-4.
3. Shepard, C.W., L. Finelli, and M.J. Alter, *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. Lancet Infect Dis, 2005. **5**(9): p. 558-67.
4. INVS, *Prévalence des hépatites B et C en France en 2004, 2007*, INVS. p. 112.
5. Deuffic, S., et al., *Modeling the hepatitis C virus epidemic in France*. Hepatology, 1999. **29**(5): p. 1596-601.
6. Alter, M.J., *Epidemiology of hepatitis C virus infection*. World J Gastroenterol, 2007. **13**(17): p. 2436-41.
7. Des Jarlais, D.C., et al., *Variability in the incidence of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infection among young injecting drug users in New York City*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(5): p. 467-71.
8. Kaito, M., et al., *Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study*. J Gen Virol, 1994. **75** (Pt 7): p. 1755-60.
9. Simmonds, P., et al., *Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes*. Hepatology, 2005. **42**(4): p. 962-73.
10. Simmonds, P., et al., *Classification of hepatitis C virus into six major genotypes and a series of subtypes by phylogenetic analysis of the NS-5 region*. J Gen Virol, 1993. **74** (Pt 11): p. 2391-9.
11. Okamoto, H., et al., *Nucleotide sequence of the genomic RNA of hepatitis C virus isolated from a human carrier: comparison with reported isolates for conserved and divergent regions*. J Gen Virol, 1991. **72** (Pt 11): p. 2697-704.
12. Martell, M., et al., *Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution*. J Virol, 1992. **66**(5): p. 3225-9.
13. Troesch, M., et al., *Study of a novel hypervariable region in hepatitis C virus (HCV) E2 envelope glycoprotein*. Virology, 2006. **352**(2): p. 357-67.
14. Kato, N., et al., *Characterization of hypervariable regions in the putative envelope protein of hepatitis C virus*. Biochem Biophys Res Commun, 1992. **189**(1): p. 119-27.
15. Simmonds, P., et al., *A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes*. Hepatology, 1994. **19**(5): p. 1321-4.
16. Andre, P., et al., *Hepatitis C virus particles and lipoprotein metabolism*. Semin Liver Dis, 2005. **25**(1): p. 93-104.
17. Moradpour, D., F. Penin, and C.M. Rice, *Replication of hepatitis C virus*. Nat Rev Microbiol, 2007. **5**(6): p. 453-63.
18. Op De Beeck, A., et al., *Characterization of functional hepatitis C virus envelope glycoproteins*. J Virol, 2004. **78**(6): p. 2994-3002.
19. Agnello, V., et al., *Hepatitis C virus and other flaviviridae viruses enter cells via low density lipoprotein receptor*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(22): p. 12766-71.
20. Pileri, P., et al., *Binding of hepatitis C virus to CD81*. Science, 1998. **282**(5390): p. 938-41.

21. Grakoui, A., et al., *A second hepatitis C virus-encoded proteinase*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1993. **90**(22): p. 10583-7.
22. Hijikata, M., et al., *Two distinct proteinase activities required for the processing of a putative nonstructural precursor protein of hepatitis C virus*. J Virol, 1993. **67**(8): p. 4665-75.
23. Erdtmann, L., et al., *The hepatitis C virus NS2 protein is an inhibitor of CIDE-B-induced apoptosis*. J Biol Chem, 2003. **278**(20): p. 18256-64.
24. Lundin, M., et al., *Topology of the membrane-associated hepatitis C virus protein NS4B*. J Virol, 2003. **77**(9): p. 5428-38.
25. Rai, R. and J. Deval, *New opportunities in anti-hepatitis C virus drug discovery: targeting NS4B*. Antiviral Res, 2011. **90**(2): p. 93-101.
26. Gouttenoire, J., F. Penin, and D. Moradpour, *Hepatitis C virus nonstructural protein 4B: a journey into unexplored territory*. Rev Med Virol, 2010. **20**(2): p. 117-29.
27. Reed, K.E., A.E. Gorbalenya, and C.M. Rice, *The NS5A/NS5 proteins of viruses from three genera of the family flaviviridae are phosphorylated by associated serine/threonine kinases*. J Virol, 1998. **72**(7): p. 6199-206.
28. Bressanelli, S., et al., *Structural analysis of the hepatitis C virus RNA polymerase in complex with ribonucleotides*. J Virol, 2002. **76**(7): p. 3482-92.
29. Friebe, P., et al., *Sequences in the 5' nontranslated region of hepatitis C virus required for RNA replication*. J Virol, 2001. **75**(24): p. 12047-57.
30. Jopling, C.L., et al., *Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA*. Science, 2005. **309**(5740): p. 1577-81.
31. Kolykhalov, A.A., S.M. Feinstone, and C.M. Rice, *Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA*. J Virol, 1996. **70**(6): p. 3363-71.
32. Koutsoudakis, G., et al., *Characterization of the early steps of hepatitis C virus infection by using luciferase reporter viruses*. J Virol, 2006. **80**(11): p. 5308-20.
33. Lozach, P.Y., et al., *C-type lectins L-SIGN and DC-SIGN capture and transmit infectious hepatitis C virus pseudotype particles*. J Biol Chem, 2004. **279**(31): p. 32035-45.
34. Zeisel, M.B., et al., *Hepatitis C virus entry: molecular mechanisms and targets for antiviral therapy*. Front Biosci, 2009. **14**: p. 3274-85.
35. Koutsoudakis, G., et al., *The level of CD81 cell surface expression is a key determinant for productive entry of hepatitis C virus into host cells*. J Virol, 2007. **81**(2): p. 588-98.
36. Scarselli, E., et al., *The human scavenger receptor class B type I is a novel candidate receptor for the hepatitis C virus*. EMBO J, 2002. **21**(19): p. 5017-25.
37. Evans, M.J., et al., *Claudin-1 is a hepatitis C virus co-receptor required for a late step in entry*. Nature, 2007. **446**(7137): p. 801-5.
38. Blanchard, E., et al., *Hepatitis C virus entry depends on clathrin-mediated endocytosis*. J Virol, 2006. **80**(14): p. 6964-72.
39. Salonen, A., T. Ahola, and L. Kaariainen, *Viral RNA replication in association with cellular membranes*. Curr Top Microbiol Immunol, 2005. **285**: p. 139-73.
40. Egger, D., et al., *Expression of hepatitis C virus proteins induces distinct membrane alterations including a candidate viral replication complex*. J Virol, 2002. **76**(12): p. 5974-84.
41. Kapadia, S.B. and F.V. Chisari, *Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005. **102**(7): p. 2561-6.

42. Yi, M., et al., *Trans-complementation of an NS2 defect in a late step in hepatitis C virus (HCV) particle assembly and maturation*. PLoS Pathog, 2009. **5**(5): p. e1000403.
43. Mosley, J.W., et al., *Viral and host factors in early hepatitis C virus infection*. Hepatology, 2005. **42**(1): p. 86-92.
44. Maasoumy, B. and H. Wedemeyer, *Natural history of acute and chronic hepatitis C*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2012. **26**(4): p. 401-12.
45. Orland, J.R., T.L. Wright, and S. Cooper, *Acute hepatitis C*. Hepatology, 2001. **33**(2): p. 321-7.
46. Craxi, A., *EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. J Hepatol, 2011. **55**(2): p. 245-64.
47. Takaki, A., et al., *Cellular immune responses persist and humoral responses decrease two decades after recovery from a single-source outbreak of hepatitis C*. Nat Med, 2000. **6**(5): p. 578-82.
48. Alter, M.J., et al., *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994*. N Engl J Med, 1999. **341**(8): p. 556-62.
49. Franchini, M., et al., *The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders*. Blood, 2001. **98**(6): p. 1836-41.
50. Rodger, A.J., et al., *Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975*. Hepatology, 2000. **32**(3): p. 582-7.
51. Villano, S.A., et al., *Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection*. Hepatology, 1999. **29**(3): p. 908-14.
52. Micalef, J.M., J.M. Kaldor, and G.J. Dore, *Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies*. J Viral Hepat, 2006. **13**(1): p. 34-41.
53. Thomas, D.L., et al., *Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus*. Nature, 2009. **461**(7265): p. 798-801.
54. Hoofnagle, J.H., *Hepatitis C: the clinical spectrum of disease*. Hepatology, 1997. **26**(3 Suppl 1): p. 15S-20S.
55. de Ledinghen, V., *[Natural history of hepatitis C virus infection]*. Gastroenterol Clin Biol, 2002. **26 Spec No 2**: p. B9-22.
56. Marcellin, P., *Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease*. J Hepatol, 1999. **31 Suppl 1**: p. 9-16.
57. Bedossa, P., *[Fibrosis in chronic hepatitis C infection: mechanisms and cofactors]*. Gastroenterol Clin Biol, 2002. **26 Spec No 2**: p. B163-7.
58. Friedman, S.L., *Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The cellular basis of hepatic fibrosis. Mechanisms and treatment strategies*. N Engl J Med, 1993. **328**(25): p. 1828-35.
59. Eng, F.J. and S.L. Friedman, *Fibrogenesis I. New insights into hepatic stellate cell activation: the simple becomes complex*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2000. **279**(1): p. G7-G11.
60. Bedossa, P. and T. Poynard, *An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group*. Hepatology, 1996. **24**(2): p. 289-93.
61. Planas, R., et al., *Natural history of decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis. A study of 200 patients*. J Hepatol, 2004. **40**(5): p. 823-30.
62. Thein, H.H., et al., *Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression*. Hepatology, 2008. **48**(2): p. 418-31.

63. Fontaine, H., et al., *Guidelines for the diagnosis of uncomplicated cirrhosis*. Gastroenterol Clin Biol, 2007. **31**(5): p. 504-9.
64. Poynard, T., P. Bedossa, and P. Opolon, *Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups*. Lancet, 1997. **349**(9055): p. 825-32.
65. Marcellin, P., T. Asselah, and N. Boyer, *Fibrosis and disease progression in hepatitis C*. Hepatology, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S47-56.
66. Poynard, T., et al., *Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c*. J Hepatol, 2001. **34**(5): p. 730-9.
67. Hourigan, L.F., et al., *Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis*. Hepatology, 1999. **29**(4): p. 1215-9.
68. Asselah, T., et al., *Gene expression and hepatitis C virus infection*. Gut, 2009. **58**(6): p. 846-58.
69. Estrabaud, E., et al., *Genomics and HCV infection: progression of fibrosis and treatment response*. J Hepatol, 2012. **57**(5): p. 1110-25.
70. Di Martino, V., et al., *The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study*. Hepatology, 2001. **34**(6): p. 1193-9.
71. Macias, J., et al., *Fast fibrosis progression between repeated liver biopsies in patients coinfecting with human immunodeficiency virus/hepatitis C virus*. Hepatology, 2009. **50**(4): p. 1056-63.
72. Perlemuter, G., [*Hepatitis C and alcohol*]. Gastroenterol Clin Biol, 2002. **26 Spec No 2**: p. B105-11.
73. Ghany, M.G., et al., *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update*. Hepatology, 2009. **49**(4): p. 1335-74.
74. HAS, *Stratégies de dépistage biologique des hépatites B et C*, 2011, HAS: Saint-Denis La Plaine. p. 33.
75. Scott, J.D. and D.R. Gretch, *Molecular diagnostics of hepatitis C virus infection: a systematic review*. Jama, 2007. **297**(7): p. 724-32.
76. Pawlotsky, J.M., [*Management of patients with hepatitis C virus infection. Virological tests*]. Gastroenterol Clin Biol, 2002. **26 Spec No 2**: p. B180-7.
77. Murphy, D.G., et al., *Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences*. J Clin Microbiol, 2007. **45**(4): p. 1102-12.
78. Cantaloube, J.F., et al., *Analysis of the 5' noncoding region versus the NS5b region in genotyping hepatitis C virus isolates from blood donors in France*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(6): p. 2051-6.
79. Castera, L., *Invasive and non-invasive methods for the assessment of fibrosis and disease progression in chronic liver disease*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2011. **25**(2): p. 291-303.
80. Bedossa, P., D. Dargere, and V. Paradis, *Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C*. Hepatology, 2003. **38**(6): p. 1449-57.
81. HAS, *Méthodes d'évaluation de la fibrose hépatique au cours des hépatopathies chroniques*, 2006, HAS: Saint-Denis La Plaine. p. 160.
82. Poynard, T., et al., *Meta-analyses of FibroTest diagnostic value in chronic liver disease*. BMC Gastroenterol, 2007. **7**: p. 40.
83. Poynard, T., et al., *Performances of Elasto-FibroTest((R)), a combination between FibroTest((R)) and liver stiffness measurements for assessing the stage of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012. **36**(5): p. 455-63.

84. Ziol, M., et al., *Noninvasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2005. **41**(1): p. 48-54.
85. Fraquelli, M., et al., *Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease*. *Gut*, 2007. **56**(7): p. 968-73.
86. Roulot, D., et al., *Liver stiffness values in apparently healthy subjects: influence of gender and metabolic syndrome*. *J Hepatol*, 2008. **48**(4): p. 606-13.
87. Vergniol, J. and V. de Ledinghen, *[Transient elastography (FibroScan): a new tool in hepatology]*. *Presse Med*, 2009. **38**(10): p. 1516-25.
88. Levraud, J.P., et al., *Identification of the zebrafish IFN receptor: implications for the origin of the vertebrate IFN system*. *J Immunol*, 2007. **178**(7): p. 4385-94.
89. Davis, G.L., et al., *Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A multicenter randomized, controlled trial*. *Hepatitis Interventional Therapy Group*. *N Engl J Med*, 1989. **321**(22): p. 1501-6.
90. Di Bisceglie, A.M., et al., *Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. *N Engl J Med*, 1989. **321**(22): p. 1506-10.
91. Foster, G.R., *Pegylated interferons for the treatment of chronic hepatitis C: pharmacological and clinical differences between peginterferon-alpha-2a and peginterferon-alpha-2b*. *Drugs*, 2010. **70**(2): p. 147-65.
92. Manns, M.P., 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. **358**(9286): p. 958-65.
93. Fried, M.W., et al., *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection*. *N Engl J Med*, 2002. **347**(13): p. 975-82.
94. McHutchison, J.G., et al., *Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(6): p. 580-93.
95. Rizza, P., F. Moretti, and F. Belardelli, *Recent advances on the immunomodulatory effects of IFN-alpha: implications for cancer immunotherapy and autoimmunity*. *Autoimmunity*, 2010. **43**(3): p. 204-9.
96. Sadler, A.J. and B.R. Williams, *Interferon-inducible antiviral effectors*. *Nat Rev Immunol*, 2008. **8**(7): p. 559-68.
97. Garaigorta, U. and F.V. Chisari, *Hepatitis C virus blocks interferon effector function by inducing protein kinase R phosphorylation*. *Cell Host Microbe*, 2009. **6**(6): p. 513-22.
98. *Monographie du ViraféronPeg*, in *Dictionnaire VIDAL 2012*, E.d. VIDAL, Editor 2012: Paris.
99. *Monographie du Pegasys*, in *Dictionnaire VIDAL 2012*, E.d. VIDAL, Editor 2012: Paris.
100. Hashemi, N., et al., *Safety of peginterferon in the treatment of chronic hepatitis C*. *Expert Opin Drug Saf*, 2008. **7**(6): p. 771-81.
101. Fried, M.W., *Side effects of therapy of hepatitis C and their management*. *Hepatology*, 2002. **36**(5 Suppl 1): p. S237-44.
102. Sidwell, R.W., et al., *Broad-spectrum antiviral activity of Virazole: 1-beta-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide*. *Science*, 1972. **177**(4050): p. 705-6.
103. Hofmann, W.P., et al., *Ribavirin mode of action in chronic hepatitis C: from clinical use back to molecular mechanisms*. *Liver Int*, 2008. **28**(10): p. 1332-43.
104. Dusheiko, G., et al., *Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study*. *J Hepatol*, 1996. **25**(5): p. 591-8.
105. Reichard, O., et al., *Ribavirin treatment for chronic hepatitis C*. *Lancet*, 1991. **337**(8749): p. 1058-61.

106. Di Bisceglie, A.M., et al., *Ribavirin as therapy for chronic hepatitis C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Ann Intern Med, 1995. **123**(12): p. 897-903.
107. Di Bisceglie, A.M., et al., *A pilot study of ribavirin therapy for chronic hepatitis C.* Hepatology, 1992. **16**(3): p. 649-54.
108. Hoofnagle, J.H., et al., *Prolonged therapy of chronic hepatitis C with ribavirin.* J Viral Hepat, 1996. **3**(5): p. 247-52.
109. Brok, J., L.L. Gluud, and C. Gluud, *Ribavirin monotherapy for chronic hepatitis C.* Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD005527.
110. McHutchison, J.G., et al., *Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group.* N Engl J Med, 1998. **339**(21): p. 1485-92.
111. Poynard, T., et al., *Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT).* Lancet, 1998. **352**(9138): p. 1426-32.
112. Kjaergard, L.L., K. Krogsgaard, and C. Gluud, *Interferon alfa with or without ribavirin for chronic hepatitis C: systematic review of randomised trials.* BMJ, 2001. **323**(7322): p. 1151-5.
113. Miller, J.P., et al., *The relationship between the metabolism of ribavirin and its proposed mechanism of action.* Ann N Y Acad Sci, 1977. **284**: p. 211-29.
114. Gallois-Montbrun, S., et al., *Structural analysis of the activation of ribavirin analogs by NDP kinase: comparison with other ribavirin targets.* Mol Pharmacol, 2003. **63**(3): p. 538-46.
115. Crotty, S., et al., *The broad-spectrum antiviral ribonucleoside ribavirin is an RNA virus mutagen.* Nat Med, 2000. **6**(12): p. 1375-9.
116. Streeter, D.G., et al., *Mechanism of action of 1-*D*-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide (Virazole), a new broad-spectrum antiviral agent.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1973. **70**(4): p. 1174-8.
117. Te, H.S., G. Randall, and D.M. Jensen, *Mechanism of action of ribavirin in the treatment of chronic hepatitis C.* Gastroenterol Hepatol (N Y), 2007. **3**(3): p. 218-25.
118. Rehmann, B. and M. Nascimbeni, *Immunology of hepatitis B virus and hepatitis C virus infection.* Nat Rev Immunol, 2005. **5**(3): p. 215-29.
119. *Monographie du Copegus, in Dictionnaire VIDAL 2012, E.d. VIDAL, Editor 2012: Paris.*
120. Breilh, D., et al., *Ribavirin plasma concentration predicts sustained virological response to peginterferon Alfa 2a plus ribavirin in previously treated HCV-HIV-coinfected patients.* J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(3): p. 428-30.
121. Chung, W.J., *Impact of ribavirin dose reduction during treatment in chronic hepatitis C genotype 1 patients.* Clin Mol Hepatol, 2012. **18**(3): p. 268-71.
122. McHutchison, J.G., et al., *Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C.* Gastroenterology, 2002. **123**(4): p. 1061-9.
123. Matthews, S.J. and J.W. Lancaster, *Telaprevir: a hepatitis C NS3/4A protease inhibitor.* Clin Ther, 2012. **34**(9): p. 1857-82.
124. Zeuzem, S., et al., *Telaprevir for retreatment of HCV infection.* N Engl J Med, 2011. **364**(25): p. 2417-28.
125. Jacobson, I.M., et al., *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection.* N Engl J Med, 2011. **364**(25): p. 2405-16.
126. Sherman, K.E., et al., *Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection.* N Engl J Med, 2011. **365**(11): p. 1014-24.

127. Perni, R.B., et al., *Preclinical profile of VX-950, a potent, selective, and orally bioavailable inhibitor of hepatitis C virus NS3-4A serine protease*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2006. **50**(3): p. 899-909.
128. Garg, V., et al., *Effect of telaprevir on the pharmacokinetics of midazolam and digoxin*. *J Clin Pharmacol*, 2012. **52**(10): p. 1566-73.
129. *Monographie de Incivo*, in *Dictionnaire VIDAL 2012*, E.d. VIDAL, Editor 2012: Paris.
130. Chang, M.H., L.A. Gordon, and H.B. Fung, *Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of hepatitis C*. *Clin Ther*, 2012. **34**(10): p. 2021-38.
131. McHutchison, J.G., et al., *Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(18): p. 1827-38.
132. McHutchison, J.G., et al., *Telaprevir for previously treated chronic HCV infection*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(14): p. 1292-303.
133. Hezode, C., et al., *Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection*. *N Engl J Med*, 2009. **360**(18): p. 1839-50.
134. Poordad, F., et al., *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(13): p. 1195-206.
135. Bacon, B.R., et al., *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection*. *N Engl J Med*, 2011. **364**(13): p. 1207-17.
136. Njoroge, F.G., et al., *Challenges in modern drug discovery: a case study of boceprevir, an HCV protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection*. *Acc Chem Res*, 2008. **41**(1): p. 50-9.
137. *Monographie de Victrelis*, in *Dictionnaire VIDAL 2012*, E.d. VIDAL, Editor 2012: Paris.
138. AFEF. *Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C*. 2011; Available from: http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/htm-20110414-094626-465/src/htm_fullText/fr/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf.
139. Davis, G.L. and J.Y. Lau, *Factors predictive of a beneficial response to therapy of hepatitis C*. *Hepatology*, 1997. **26**(3 Suppl 1): p. 122S-127S.
140. Ge, D., et al., *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance*. *Nature*, 2009. **461**(7262): p. 399-401.
141. Tanaka, Y., et al., *Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C*. *Nat Genet*, 2009. **41**(10): p. 1105-9.
142. Thompson, A.J., et al., *Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus*. *Gastroenterology*, 2010. **139**(1): p. 120-9 e18.
143. Petta, S., et al., *Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2010. **51**(4): p. 1158-67.
144. Kau, A., J. Vermehren, and C. Sarrazin, *Treatment predictors of a sustained virologic response in hepatitis B and C*. *J Hepatol*, 2008. **49**(4): p. 634-51.
145. Loustaud-Ratti, V., et al., *Ribavirin exposure after the first dose is predictive of sustained virological response in chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2008. **47**(5): p. 1453-61.
146. Reddy, K.R., et al., *Efficacy and safety of pegylated (40-kd) interferon alpha-2a compared with interferon alpha-2a in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C*. *Hepatology*, 2001. **33**(2): p. 433-8.

147. Poynard, T., et al., *Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(5): p. 1303-13.
148. D'Ambrosio, R. and A. Aghemo, *Treatment of patients with HCV related cirrhosis: many rewards with very few risks*. *Hepat Mon*, 2012. **12**(6): p. 361-8.
149. Pellicoro, A., P. Ramachandran, and J.P. Iredale, *Reversibility of liver fibrosis*. *Fibrogenesis Tissue Repair*, 2012. **5 Suppl 1**: p. S26.
150. Foucher, J., et al., *Diagnosis of cirrhosis by transient elastography (FibroScan): a prospective study*. *Gut*, 2006. **55**(3): p. 403-8.
151. Vergniol, J., et al., *Noninvasive tests for fibrosis and liver stiffness predict 5-year outcomes of patients with chronic hepatitis C*. *Gastroenterology*, 2011. **140**(7): p. 1970-9, 1979 e1-3.

Serment de Galien

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

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

RESUME: Au cours de l'hépatite C chronique, la persistance virale provoque une fibrose progressive du tissu hépatique, dont les complications à long terme sont source d'une morbi-mortalité importante. De récentes études ont montré qu'une régression de la fibrose était non seulement possible, mais directement liée à l'amélioration de la survie. Nous avons donc étudié l'impact des nouvelles trithérapies contenant du télaprévir et du bocéprévir sur l'évolution de la fibrose mesurée par Fibroscan® et Fibrotest®. Celle-ci régresse davantage chez les patients qui bénéficient d'une trithérapie que chez ceux traités par bithérapie. Cette amélioration est encore plus marquée chez les patients répondeurs au traitement. Les résultats obtenus dans notre étude sont encourageants et permettent d'espérer une réduction significative de la mortalité liée à la maladie dans les années à venir, d'autant que de nouvelles molécules antivirales plus puissantes seront très bientôt commercialisées.

TITLE : ANTI-FIBROSING EFFECT OF THE TREATMENT OF HEPATITIS C : COMPARING BITHERAPY AND TRITHERAPY (A CASE-CONTROL STUDY)

SUMMARY : During chronic hepatitis C, viral persistence leads to progressive fibrosis of the liver tissue. Its long-term complications are responsible for high morbidity and mortality. Recent studies have shown that fibrosis regression is not only possible, but is also directly involved in overall survival. We studied the impact of triple therapies with télaprévir or bocéprévir on the evolution of fibrosis measured with both Fibroscan® and Fibrotest®. Fibrosis reversal is higher in triple therapy patients than with bitherapy. The improvement is even greater in patients who achieved virological response. The results of our study are encouraging and raise hope in a significant decrease in disease-related mortality in the next few years, considering that new and more potent antiviral drugs are about to arrive on the market.

DISCIPLINE administrative : Hépatologie

MOTS-CLES : hépatite C, régression de la fibrose, inhibiteur de protéase, trithérapie, bithérapie

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

Université Paul Sabatier Toulouse III

35, chemin des Maraîchers

31062 TOULOUSE Cedex 09

Directeur de thèse : Victor DE-LEDINGHEN