



HAL
open science

L'hépatite à virus C : Les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques et la place du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des patients

François-Xavier Guirlet

► To cite this version:

François-Xavier Guirlet. L'hépatite à virus C : Les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques et la place du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des patients. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01732199

HAL Id: hal-01732199

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732199>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2012

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 19 septembre 2012, sur un sujet dédié à :

**L'HEPATITE A VIRUS C :
LES STRATEGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES ET EN
ESSAIS CLINIQUES
PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE CONSEIL ET
LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par François-Xavier GUIRLET
né le 21 février 1985 à Thionville (57)

Membres du Jury

Président :	Pr Chantal FINANCE	PU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
Juges :	Dr Axelle PAQUIN	AHU, Faculté de Médecine, Université de Lorraine et CHU de Nancy
	Dr Béatrice DEMORE	MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy
	Dr Delphine CHAPELLE	Pharmacien d'officine à Vandœuvre-lès-Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Yves JOUZEAU	80	<i>Bioanalyse du médicament</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Max HENRY	87	<i>Botanique, Mycologie</i>
Pierre LABRUDE	86	<i>Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Mariette BEAUD	87	<i>Biologie cellulaire</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>

ENSEIGNANTS (suite)	<i>Section CNU*</i>	<i>Discipline d'enseignement</i>
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique
Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Discipline du Conseil National des Universités :**

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



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.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A ma présidente et directrice de thèse,

Madame le Professeur Chantal FINANCE, PU-PH en virologie, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy.

Pour m'avoir fait l'honneur de me confier ce travail,
Je vous remercie pour votre disponibilité, votre sympathie et vos précieux conseils tout au long de ce travail, qui ont permis son aboutissement.
Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A mon jury,

Madame Axelle PAQUIN, AHU en virologie, Faculté de Médecine, Université de Lorraine et CHU de Nancy.

Je vous remercie d'avoir aimablement accepté de participer à mon jury de thèse.
J'espère que vous apprécierez ce travail. Qu'il soit la preuve de toute ma reconnaissance.

Madame Béatrice DEMORE, MCU-PH, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine et CHU de Nancy.

Je tiens à vous remercier de m'avoir fait l'honneur d'être membre de ce jury.
Pour le plaisir d'avoir travaillé avec vous au cours de mon stage de cinquième année hospitalo-universitaire,
Pour votre bonne humeur, votre gentillesse,
Pour la qualité de vos enseignements tout au long de ces six années d'études.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus profonde estime.

Madame Delphine CHAPELLE, Pharmacien d'officine

Collègues depuis peu de temps, c'est un réel plaisir de travailler avec toi,
J'apprécie beaucoup ta bonne humeur et ton grand professionnalisme,
Ta présence dans ce jury me tient tout particulièrement à cœur.

A mes parents,

Pour m'avoir soutenu durant toutes ces années,
Pour m'avoir permis d'étudier dans les meilleures conditions,
Pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises,
Pour le courage et la persévérance que vous m'avez inculqués,
J'espère vous avoir rendus fiers. Trouvez en ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

A ma sœur et mon frère, Anne-Sophie et Sébastien.

La retenue m'empêche trop souvent de vous dire combien je tiens à vous.

A mes filleuls, Aymène et Johannes.

J'espère que je serai un bon parrain.

A toute ma famille, mes grands-parents, Pascale, Claude, Minette, Brigitte, mes cousines.

Merci pour tout votre soutien et vos marques d'affection.

A Delphine,

Pour ta présence à mes côtés et toute la tendresse que tu m'apportes.

A mes acolytes nancéiens, Ariane, Hubert, Lisa, Matthieu, Romain.

Pour tous ces agréables moments que nous avons partagés ensemble, et pour tous ceux à venir !

A mes amis expatriés, Charline, Pich, PoLo.

Vous retrouver est toujours un grand plaisir !

A mes amis de la fac, Julie, Fred, Cyrielle, Titi, Cha, Flo, Sabri, Marion.

Pour les bons moments passés à la fac et surtout en dehors !

A toute l'équipe de la pharmacie d'Haussonville pour m'avoir si bien accueilli lors de mon stage de sixième année, pour avoir participé à ma formation en me transmettant votre expérience professionnelle.

Merci pour tous les bons moments passés à vos côtés.

A tous mes collègues de la pharmacie Hantelle pour m'avoir si bien intégré dans l'équipe officinale. A Patrick et Dominique pour votre confiance et votre gentillesse.

A toutes les personnes qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont apporté leur soutien et leur aide, je vous en remercie.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	7
INTRODUCTION.....	10
1. LE VIRUS DE L'HÉPATITE C.....	11
1.1. CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS.....	11
1.1.1. <i>Classification taxinomique.....</i>	11
1.1.2. <i>Structure des particules virales.....</i>	12
1.1.3. <i>Structure du génome.....</i>	12
1.1.3.1. Région 5' non codante.....	13
1.1.3.2. Région codant les protéines virales.....	13
1.1.3.3. Région 3' non codante.....	14
1.1.4. <i>Structure et fonction des protéines virales.....</i>	14
1.1.4.1. Protéines structurales du virus.....	14
1.1.4.1.1. Protéine de capsid.....	14
1.1.4.1.2. Protéine F.....	15
1.1.4.1.3. Protéines d'enveloppe E1 et E2.....	15
1.1.4.1.4. Protéine p7.....	16
1.1.4.2. Protéines non structurales du virus.....	16
1.1.4.2.1. Protéine NS2.....	16
1.1.4.2.2. Protéine NS3.....	17
1.1.4.2.3. Protéine NS4A.....	17
1.1.4.2.4. Protéine NS4B.....	17
1.1.4.2.5. Protéine NS5A.....	18
1.1.4.2.6. Protéine NS5B.....	18
1.2. LE CYCLE DE RÉPLICATION DU VHC.....	19
1.2.1. <i>Etapes précoces du cycle cellulaire.....</i>	21
1.2.2. <i>Traduction et apprêtement de la polyprotéine.....</i>	22
1.2.3. <i>Réplication de l'ARN génomique.....</i>	23
1.2.4. <i>Assemblage et excréctions des virions.....</i>	24
1.3. VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE.....	25
1.3.1. <i>Les génotypes.....</i>	25
1.3.2. <i>Les quasi-espèces.....</i>	27
1.3.3. <i>Les recombinaisons génétiques.....</i>	28
2. L'HÉPATITE À VIRUS C.....	30
2.1. EPIDÉMIOLOGIE ET SANTÉ PUBLIQUE.....	30
2.1.1. <i>Prévalence de l'infection virale.....</i>	30
2.1.1.1. Dans le monde.....	30
2.1.1.2. En France.....	31
2.1.2. <i>Incidence de l'infection virale C en France.....</i>	33
2.1.3. <i>Modes de transmission.....</i>	34
2.1.3.1. Transfusion de produits sanguins.....	34
2.1.3.2. Usage de drogue par voie veineuse.....	35
2.1.3.3. Transmission nosocomiale ou iatrogène.....	36
2.1.3.4. Autres modes de transmission.....	37

2.1.3.4.1. Exposition professionnelle.....	37
2.1.3.4.2. Transmission familiale.....	38
2.1.3.5. Modes de transmission non identifiés.....	39
2.1.4. <i>Prévention</i>	40
2.1.4.1. Réduction de la transmission.....	41
2.1.4.2. Renforcer le dépistage.....	41
2.1.4.3. Amélioration de la prise en charge.....	43
2.2. HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION.....	43
2.2.1. <i>L'infection aiguë</i>	45
2.2.2. <i>L'infection chronique</i>	45
2.2.2.1. Hépatite chronique avec transaminases normales.....	46
2.2.2.2. Hépatite chronique minime.....	46
2.2.2.3. Hépatite chronique modérée à sévère.....	46
2.2.3. <i>Cirrhose et carcinome hépatocellulaire</i>	47
2.2.4. <i>Manifestations extra-hépatiques</i>	48
2.3. DIAGNOSTIC, BILAN ET SUIVI DE L'INFECTION VIRALE.....	50
2.3.1. <i>Diagnostic de l'infection virale</i>	51
2.3.1.1. Détection des anticorps anti-VHC.....	51
2.3.1.1.1. Test ELISA.....	51
2.3.1.1.2. Test rapide d'orientation diagnostique.....	51
2.3.1.2. Détection et quantification de l'ARN viral.....	53
2.3.1.3. Interprétation des résultats.....	53
2.3.1.3.1. Hépatite aiguë C.....	53
2.3.1.3.2. Hépatite chronique C.....	54
2.3.2. <i>Décision thérapeutique</i>	55
2.3.2.1. Typage du génome viral.....	56
2.3.2.1.1. Sérologique.....	56
2.3.2.1.2. Moléculaire.....	56
2.3.3. <i>Suivi thérapeutique</i>	57
3. TRAITEMENT DE L'INFECTION À VIRUS DE L'HÉPATITE C.....	58
3.1. MOLÉCULES ACTUELLEMENT UTILISÉES.....	59
3.1.1. <i>Interférons pégylés</i>	59
3.1.2. <i>Ribavirine</i>	60
3.2. HÉPATITE AIGUË.....	61
3.3. HÉPATITE CHRONIQUE.....	62
3.3.1. <i>Objectifs du traitement</i>	62
3.3.2. <i>Indications thérapeutiques</i>	62
3.3.3. <i>Modalités et résultats du traitement</i>	63
3.3.3.1. Patients naïfs.....	63
3.3.3.2. Patients rechuteurs et non répondeurs.....	65
3.3.3.3. Cas particulier : les patients co-infectés VIH-VHC.....	67
3.3.4. <i>Prédiction de la réponse virologique et optimisation du traitement</i>	68
3.3.4.1. Facteurs liés à l'hôte.....	68
3.3.4.2. Facteurs liés au virus.....	73
3.3.4.3. Facteurs liés au traitement.....	76
3.3.4.3.1. Adaptation des doses de peginterféron et de ribavirine.....	76
3.3.4.3.2. Effets indésirables et observance thérapeutique.....	76
4. LES NOUVELLES PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES.....	80
4.1. LES NOUVEAUX INTERFÉRONS.....	81
4.1.1. <i>L'albuféron</i>	81
4.1.2. <i>Interféron lambda</i>	81

4.1.3. Les autres interférons.....	82
4.2. LES ALTERNATIVES À LA RIBAVIRINE.....	84
4.3. LES TRAITEMENTS IMMUNOMODULATEURS	84
4.4. LES AGENTS ANTIVIRAUX DIRECTS SPÉCIFIQUES DU VHC	85
4.4.1. Les inhibiteurs d'entrée.....	86
4.4.2. Les inhibiteurs du site interne d'entrée ribosomale (IRES).....	87
4.4.3. Les inhibiteurs de protéase NS3/4A.....	87
4.4.3.1. Les recommandations d'utilisation.....	88
4.4.3.1.1. Le bocéprévir	88
4.4.3.1.2. Le télaprévir	91
4.4.3.2. Limites et inconvénients des trithérapies	92
4.4.4. Les inhibiteurs de la protéine NS5A	94
4.4.5. Les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B.....	96
4.5. LES AUTRES STRATÉGIES ANTIVIRALES.....	98
4.5.1. Le nitazoxanide	98
4.5.2. Le celgosivir.....	99
4.5.3. Les inhibiteurs de la cyclophiline	99
4.5.4. La vaccination.....	100
4.5.4.1. Les vaccins thérapeutiques.....	100
4.5.4.2. Les vaccins préventifs	102
5. L'HÉPATITE C DANS LA PRATIQUE OFFICINALE	103
5.1. CONSEILS AUX PATIENTS	103
5.1.1. L'auto-injection.....	103
5.1.2. Gestion des effets indésirables liés au traitement.....	103
5.1.2.1. La fatigue	104
5.1.2.2. Le syndrome pseudo-grippal.....	104
5.1.2.3. Réaction de la peau au niveau du point d'injection	104
5.1.2.4. Chute des cheveux.....	105
5.1.2.5. Sécheresse de la peau, des yeux et des muqueuses	105
5.1.2.6. La toux	105
5.1.2.7. Les troubles digestifs.....	105
5.1.3. Conseils d'hygiène de vie	106
5.1.3.1. Régime alimentaire	106
5.1.3.2. Consommation de tabac et de cannabis	106
5.1.3.3. Consommation d'alcool.....	106
5.1.3.4. Médicaments	107
5.1.3.5. Vaccination	107
5.2. PRÉVENTION DE LA TRANSMISSION DU VHC CHEZ LES USAGERS DE DROGUES PAR VOIE INTRAVEINEUSE.....	107
5.2.1. Réduire les risques liés à l'injection	108
5.2.2. Faciliter l'accès au matériel stérile.....	110
5.2.3. Inciter au dépistage.....	112
5.2.4. Orienter vers les structures médico-sociales spécialisées.....	112
CONCLUSION.....	114
BIBLIOGRAPHIE.....	115
WEBOGRAPHIE.....	122
ANNEXES.....	126

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : ARBRE PHYLOGÉNÉTIQUE SCHÉMATIQUE DES GENRES ET DES PRINCIPAUX VIRUS DE LA FAMILLE DES <i>FLAVIVIRIDAE</i> . BVDV : VIRUS DE LA DIARRHÉE BOVINE VIRALE, CSFV : VIRUS DE LA FIÈVRE CLASSIQUE PORCINE, JEV : VIRUS DE L'ENCÉPHALITE JAPONAISE, DENV : VIRUS DE LA DENGUE, YFV : VIRUS DE LA FIÈVRE JAUNE, GBV : VIRUS DES HÉPATITES G ; HCV : VIRUS DE L'HÉPATITE C.	11
FIGURE 2 : STRUCTURE SCHÉMATIQUE DE LA PARTICULE VIRALE VHC.	12
FIGURE 3 : STRUCTURE DU GÉNOME DU VHC.	13
FIGURE 4 : LES GLYCOPROTÉINES (GP) D'ENVELOPPE E1 ET E2 DU VHC. SUR LE VIRION, LES DEUX GLYCOPROTÉINES E1 ET E2 SONT ASSOCIÉES DE FAÇON NON COVALENTE EN HÉTÉRODIMÈRES. LES REPLIEMENTS SONT DÉPENDANTS DE LA COEXPRESSION DE E1 ET E2 DANS LA LUMIÈRE DU RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE (RE), E2 REMPLISSANT LE RÔLE DE PROTÉINE CHAPERON POUR E1.	16
FIGURE 5 : REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES PROTÉINES VIRALES STRUCTURALES ET NON STRUCTURALES DU VIRUS DE L'HÉPATITE C.	19
FIGURE 6 : CYCLE DE RÉPLICATION DU VHC.	20
FIGURE 7 : LES ÉTAPES PRÉCOCES DU CYCLE CELLULAIRE DU VHC.	22
FIGURE 8 : STRUCTURE DU GÉNOME DU VHC, TRADUCTION DU CADRE DE LECTURE OUVERT ET MATURATION POST-TRADUCTIONNELLE CONDUISANT À LA LIBÉRATION DES PROTÉINES VIRALES STRUCTURALES (CAPSIDE, E1 ET E2) ET NON STRUCTURALES (P7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A ET NS5B).	24
FIGURE 9 : ARBRE PHYLOGÉNIQUE.	26
FIGURE 10 : MÉCANISMES DE RECOMBINAISON POUR LES VIRUS À ARN DE POLARITÉ POSITIVE : A) CHOIX DE COPIE ; B) NON RÉPLICATIF.	29
FIGURE 11 : PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE C.	30
FIGURE 12 : ESTIMATIONS DE LA PRÉVALENCE DES ANTICORPS ANTI-VHC SELON L'ÂGE ET LE SEXE POUR LA POPULATION DE FRANCE MÉTROPOLITAINE ÂGÉE DE 18 À 80 ANS, 2003-2004.	31
FIGURE 13 : ESTIMATIONS DE LA PRÉVALENCE DES ANTICORPS ANTI-VHC PAR INTERRÉGION DE RÉSIDENCE POUR LA POPULATION DE FRANCE MÉTROPOLITAINE ÂGÉE DE 18 À 80 ANS, 2003-2004.	32
FIGURE 14 : HISTOIRE NATURELLE DE L'INFECTION VIRALE C.	44
FIGURE 15 : CINÉTIQUES DES MARQUEURS VIROLOGIQUES AU COURS DES INFECTIONS PAR LE VHC : A) INFECTION AIGUË C ; B) INFECTION CHRONIQUE C.	55

FIGURE 16 : TAUX DE RÉPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE (RVS) OBTENUE ENTRE 1989 ET 2000 AVEC SUCCESSIVEMENT 6 MOIS PUIS 12 MOIS D'INTERFÉRON STANDARD (IFN), PUIS 12 MOIS DE BITHÉRAPIE IFN + RIBAVIRINE (RBV), PUIS 12 MOIS DE BITHÉRAPIE INTERFÉRON PÉGYLÉ (IFN-PEG) + RBV.	58
FIGURE 17 : RÉPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE EN FONCTION DU POLYMORPHISME RS12979860 DU GÈNE DE L'IL-28B.	69
FIGURE 18 : IMPACT DE L'INSULINORÉSISTANCE SUR LA RÉPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE.....	72
FIGURE 19 : BÉNÉFICE DE LA CORRECTION DE L'HYPOVITAMINOSE D.	73
FIGURE 20 : ALGORITHME DÉCISIONNEL ET DE SUIVI DU TRAITEMENT DE L'HÉPATITE CHRONIQUE C PAR LA COMBINAISON D'INTERFÉRON ALPHA PÉGYLÉ ET DE RIBAVIRINE EN FONCTION DU GÉNOTYPE.	75
FIGURE 21 : SCHÉMA REPRÉSENTANT LES DIFFÉRENTES MOLÉCULES ANTI-VHC EN ESSAIS CLINIQUES.	80
FIGURE 22: LES CIBLES POTENTIELLES DES AGENTS ANTIVIRAUX DIRECTS.	86
FIGURE 23 : SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE STANDARD DE LA TRITHÉRAPIE PAR BOCÉPRÉVIR, INTERFÉRON PÉGYLÉ ET RIBAVIRINE.	89
FIGURE 24 : DURÉE DU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS NON CIRRHOTIQUES NAÏFS DE TRAITEMENT OU RECHUTEURS À UN PRÉCÉDENT TRAITEMENT.	91
FIGURE 25 : DURÉE DU TRAITEMENT CHEZ LES PATIENTS CIRRHOTIQUES NAÏFS DE TRAITEMENT OU RECHUTEURS À UN PRÉCÉDENT TRAITEMENT ET CHEZ LES PATIENTS NON RÉPONDEURS À UN PRÉCÉDENT TRAITEMENT.	92
FIGURE 26 : SCHÉMA REPRÉSENTANT L'ÉVOLUTION FUTURE DU TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C.	98
FIGURE 27 : SCHÉMA ILLUSTRANT LES PSEUDO-PARTICULES VIRALES UTILISÉES DANS L'ÉTUDE : « A PRIME-BOOST USING VIRUS-LIKE PARTICLES PSEUDOTYPED FOR HCV PROTEINS TRIGGERS BROADLY NEUTRALIZING ANTIBODIES IN MACAQUES ».....	102
FIGURE 28 : LES POINTS D'INJECTION À RISQUES.....	110
FIGURE 29 : CONTENU D'UNE TROUSSE DE PRÉVENTION DE TYPE STÉRIBOX®.....	111

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES VARIANTS DU VHC BASÉE SUR LES SIMILARITÉS DES SÉQUENCES NUCLÉOTIDIQUES (EN %) D'UNE RÉGION DE 329 PB DU GÈNE NS5B.	26
TABLEAU 2 : FACTEURS ASSOCIÉS À LA POSITIVITÉ DES ANTICORPS ANTI-VHC EN FRANCE. ...	33
TABLEAU 3 : DESCRIPTION DES TRANSMISSIONS NOSOCOMIALES CHEZ DES PATIENTS.	37
TABLEAU 4 : ÉVOLUTION DES PRINCIPAUX MODES DE CONTAMINATIONS.	40
TABLEAU 5 : MANIFESTATIONS EXTRAHÉPATIQUES.	50
TABLEAU 6 : CARACTÉRISTIQUES IDÉALES D'UN "POINT OF CARE TESTING" (POCT) : CRITÈRES ASSURED.	52
TABLEAU 7 : AVANTAGES ET INCONVÉNIENTS DES SYSTÈMES DE DÉPISTAGE DES ANTICORPS ANTI-VHC.	52
TABLEAU 8 : POURCENTAGES DE RÉPONSE VIROLOGIQUE SOUTENUE (RVS) APRÈS UN NOUVEAU TRAITEMENT PAR PEGINTERFÉRON A-2B PLUS RIBAVIRINE DE MALADES EN ÉCHEC THÉRAPEUTIQUE.	66
TABLEAU 9 : POSSIBILITÉS DE RETRAITEMENT ET CHANCES DE SUCCÈS.	66
TABLEAU 10 : DURÉE DU TRAITEMENT ADAPTÉE EN FONCTION DE LA CINÉTIQUE VIRALE PRÉCOCE CHEZ LES PATIENTS NON CIRRHOTIQUES NON PRÉALABLEMENT TRAITÉS OU EN ÉCHEC À UN PRÉCÉDENT TRAITEMENT PAR INTERFÉRON ET RIBAVIRINE.	90

LISTE DES ABREVIATIONS

AASLD : American Association for the Study of the Liver Disease
ADN : Acide Désoxyribonucléique
AES : Accident d'Exposition au Sang
AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie
AG : Anesthésie Générale
ALAT : Alanine Aminotransférase
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Adénosine Monophosphate
ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé
ARFP : Alternative Reading Frame Protein
ARN : Acide Ribonucléique
AVD : Antiviraux Directs
CCAA : Centre de Cure Ambulatoire en Alcoologie
CCLIN : Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections nosocomiales
CDAG : Centre de Dépistage Anonyme et Gratuit
CHC : Carcinome Hépatocellulaire
CIDAG : Centre d'Information et de Dépistage Anonyme et Gratuit
CIDDIST : Centre d'Information, de Dépistage et de Diagnostic des Infections Sexuellement Transmissibles
CM : Cryoglobulinémie Mixte
CMIA : Chemiluminescent Microparticle Immunoassay
CMU-c : Couverture Maladie Universelle Complémentaire
CSAPA : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST : Centre de Soins Spécialisés pour Toxicomanes
DM : Dispositif Médical
EASL : European Association for the Study of the Liver
EGF : Epidermal Growth Factor
ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EpHA2 : Ephedrin Receptor A2
EPO : Érythropoïétine
eRVR : Réponse Virologique Rapide Etendue

GAGs : Glycosaminoglycanes
G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor
Gp : Glycoprotéine
 γ GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase
HAART : Highly Active Antiretroviral Therapy
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL : High Density Lipoprotein
HLA : Human Leucocyte Antigen
hnRNPI : Heterogeneous Nuclear Ribonucleoprotein I
HOMA : Homeostasis Model Assessment
HVR : Hyper Variable Region
IFN : Interféron
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
INTI : Inhibiteur Nucléosidique de la Transcriptase Inverse
IP-10 : Interferon-gamma-induced Protein 10
IRES : Internal Ribosomal Entry Site
ISDR : Interferon Sensibility Determining Region
ITPA : Inosine Triphosphatase
IV : Intraveineuse
LDL : Low Density Lipoprotein
MEC : Matrice Extra Cellulaire
NC : Non Codante
NFS : Numération de Formule Sanguine
NTZ : Nitazoxanide
NS : Non Structurale
Pb : Paire de bases
PBH : Ponction Biopsie Hépatique
PCR : Polymerase Chain Reaction
PEG : Polyéthylène Glycol
PKA : Protéine Kinase A
PKR : Protéine Kinase R
PNPLA3 : Patatin-Like Phospholipase Domain Containing-3

PTB : Polypyrimidine Tract-Binding Protein
RBV : Ribavirine
RE : Réticulum Endoplasmique
RVP : Réponse Virologique Précoce
RVR : Réponse Virologique Rapide
RVS : Réponse Virologique Soutenue
SR-B1 : Scavenger Receptor B de type 1
TGF : Transforming Growth Factor
TLR : Toll-like Receptor
TNF : Tumor Necrosis Factor
TROD : Test Rapide d'Orientation Diagnostic
TSH : Thyroid Stimulating Hormone
UDIV : Usager de Drogues par voie Intraveineuse
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VLP : Virus Like Particles

Introduction

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été découvert en 1989 par l'équipe de Michael Houghton grâce à de nouvelles méthodes de biologie moléculaire qui ont permis de séquencer le virus à partir du plasma d'un chimpanzé expérimentalement infecté par le sang d'un patient présentant une hépatite post-transfusionnelle non-A non-B.

La découverte du VHC a révolutionné l'hépatologie du fait de la fréquence de l'hépatite chronique liée à ce virus et de sa responsabilité en tant que cause majeure de cirrhose et carcinome hépatocellulaire, représentant ainsi un problème majeur de santé publique.

Depuis sa découverte, les progrès thérapeutiques ont été considérables : en 20 ans, le pourcentage de réponse virologique soutenue synonyme d'éradication virale et donc de guérison a été multiplié par dix (de 6 à 60%). Cependant, de nombreux patients sont encore rechuteurs ou non répondeurs avec le traitement standard de l'hépatite chronique C associant l'interféron pégylé et la ribavirine. De plus, ce traitement provoque de nombreux effets indésirables avec un retentissement sur la qualité de vie des patients. C'est pourquoi il était nécessaire de développer de nouveaux traitements.

C'est ainsi qu'au cours de ces dernières années, l'amélioration de la compréhension du cycle de réplication virale et la caractérisation d'enzymes virales, cibles thérapeutiques potentielles, ont permis le développement de nouvelles molécules très prometteuses qui devraient permettre d'obtenir dans le futur la guérison d'un plus grand nombre de patients.

En dépit du recul de l'incidence de la maladie, certaines populations à risque comme les usagers de drogues par voie intraveineuse restent particulièrement touchées, en effet ils représentent environ deux tiers des nouvelles contaminations. C'est pourquoi le pharmacien d'officine, du fait de sa proximité, se doit d'intervenir auprès de cette population particulièrement exposée afin de contribuer efficacement à la prévention de la propagation de ce virus.

Dans un premier temps, nous ferons le point sur les connaissances actuelles concernant l'infection et le virus responsable. Puis nous présenterons les thérapeutiques en développement et, pour finir, nous aborderons la contribution du pharmacien d'officine en matière de prévention, d'information et de conseils.

1. Le virus de l'hépatite C

Dans cette partie consacrée au virus de l'hépatite C, nous aborderons dans un premier temps les caractéristiques taxinomiques et structurales du virus, puis nous détaillerons les différentes étapes du cycle de réplication virale et dans un dernier temps nous étudierons la variabilité du génome viral.

1.1. Caractéristiques du virus

1.1.1. Classification taxinomique

Le virus de l'hépatite C (VHC) est classé au sein de la famille des *Flaviviridae* dans un nouveau genre créé pour lui nommé *Hepacivirus*, constitué exclusivement de l'ensemble de ses variants. Cette famille regroupe les *Flavivirus* (virus de la fièvre jaune, de la dengue ou de l'encéphalite japonaise), les *Pestivirus*, responsables de pathologies animales et les virus des hépatites G (GBV) (figure 1). Tous les virus appartenant à cette famille sont de petits virus enveloppés possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive (Gordien, 2003).

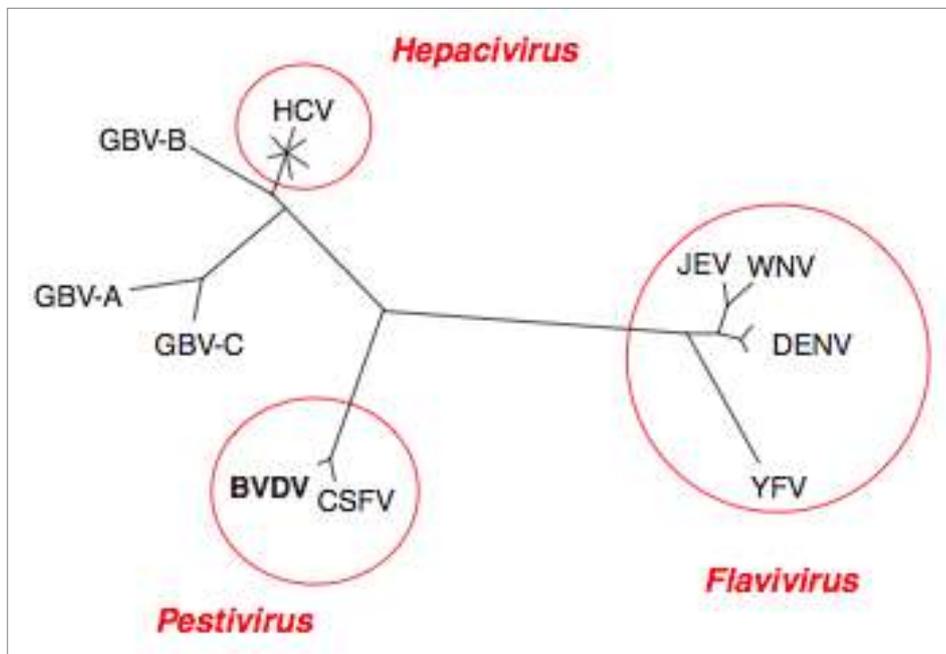


Figure 1 : Arbre phylogénétique schématisé des genres et des principaux virus de la famille des *Flaviviridae*. BVDV : virus de la diarrhée bovine virale, CSFV : virus de la fièvre classique porcine, JEV : virus de l'encéphalite japonaise, DENV : virus de la dengue, YFV : virus de la fièvre jaune, GBV : virus des hépatites G ; HCV : virus de l'hépatite C (Legrand-AbraVanel, 2008).

1.1.2. Structure des particules virales

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre, très difficilement visualisé en microscopie électronique. Le génome viral, constitué d'une molécule d'ARN simple brin de polarité positive, est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique qui est elle-même entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines d'enveloppe virales, E1 et E2, organisées en complexes hétérodimériques non covalents (figure 2), (Pawlotsky, 2004).

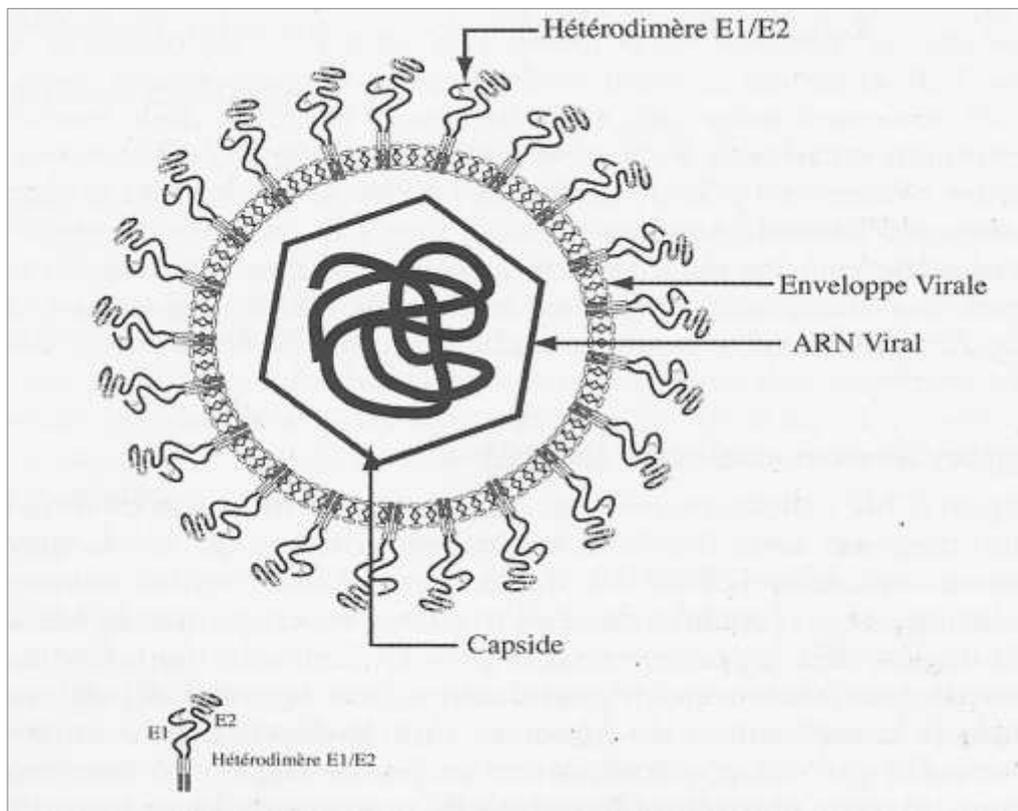


Figure 2 : Structure schématique de la particule virale VHC (Gordien, 2003).

1.1.3. Structure du génome

Le génome du VHC est constitué d'un ARN simple brin de polarité positive, d'environ 9600 paires de bases (pb) comportant trois régions : deux régions non codantes très conservées aux extrémités 5' et 3' encadrant une région codant les protéines virales (figure 3).

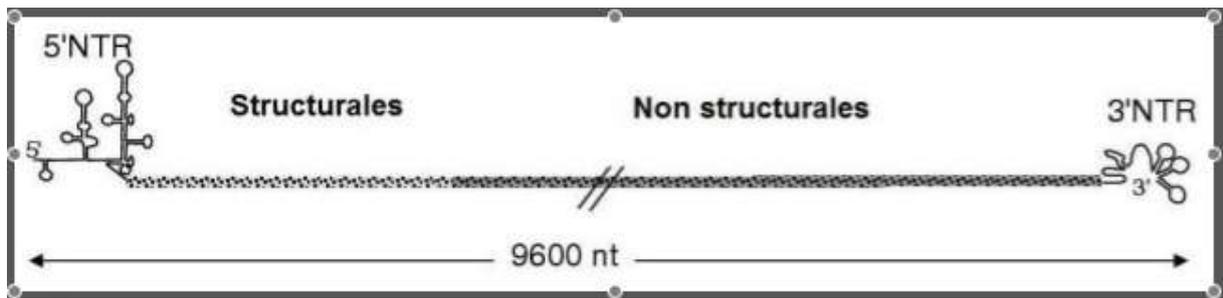


Figure 3 : Structure du génome du VHC (Imbert *et al.*, 2004).

1.1.3.1. Région 5' non codante

L'extrémité 5' non codante (5'NC) d'une longueur de 341 nucléotides est la région la plus conservée du génome entre les différents sous-types du VHC.

Elle présente des structures secondaires complexes en tige-boucle formant un site interne d'entrée du ribosome ou IRES (*Internal Ribosomal Entry Site*). L'IRES forme un complexe avec la petite sous-unité ribosomale 40S et des facteurs de traduction, essentiel à la production des protéines virales (Soussan, 2010).

De plus, cette région 5'NC, à la fois par des séquences situées en amont de l'IRES, mais aussi au sein de l'IRES, semble être impliquée dans la réplication virale.

1.1.3.2. Région codant les protéines virales

La région 5'NC est suivie d'un cadre de lecture ouvert débutant par un codon AUG initiateur de la traduction. Il comporte 9024 à 9111 nucléotides qui codent une grande polyprotéine de 3010 à 3033 acides aminés. Cette polyprotéine sera ensuite clivée pendant et après sa traduction par des protéases virales et des protéases cellulaires de l'hôte pour donner au moins 10 protéines virales distinctes, de 5' en 3' : les protéines structurales (protéine de capsid C et glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2), une protéine appelée p7 et les protéines fonctionnelles non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B).

Un cadre unique de lecture a longtemps été admis jusqu'à ce que des anticorps dirigés contre une protéine inconnue du VHC soient identifiés dans le sérum de patients infectés chroniquement. Ils révélaient l'existence d'une nouvelle protéine F possédant une extrémité N-terminale commune avec la capsid, mais résultant d'un changement de phase de lecture des ribosomes. Bien que son rôle exact soit inconnu, elle pourrait partager une ou certaines

des nombreuses fonctions attribuées à la capsid (Cahour, 2006).

1.1.3.3. Région 3' non codante

L'extrémité 3'NC du génome, située en aval du codon stop du cadre de lecture ouvert, comporte trois régions successives, de 5' en 3' : une région non traduite de longueur et de séquences variables (28 à 42 nucléotides) d'une souche virale à l'autre ; une queue poly-U/UC de taille hétérogène (de 30 à 150 nucléotides) et une région 3' terminale très conservée de 98 nucléotides : la région X, repliée en trois tiges-boucles successives. Cette région X joue un rôle important dans l'initiation de la synthèse du brin d'ARN négatif, servant de matrice à la réplication virale et a également un rôle régulateur dans la traduction de la polyprotéine du VHC (Gordien, 2003 ; Pawlotsky, 2004).

1.1.4. Structure et fonction des protéines virales

1.1.4.1. Protéines structurales du virus

1.1.4.1.1. Protéine de capsid

La protéine de capsid est une phosphoprotéine fortement basique de 21 kDa (p21), avec des régions très hydrophobes. Elle est issue du clivage de l'extrémité N-terminale de la polyprotéine virale au niveau de l'acide aminé 191 sous l'action de protéases cellulaires. Sa localisation est cytoplasmique et semble associée à des gouttelettes lipidiques.

D'autres formes de cette protéine ont été décrites dans des modèles cellulaires expérimentaux : une protéine de 19 kDa (p19) générée par un clivage secondaire, localisée dans le réticulum endoplasmique et une protéine de 16 kDa (p16) localisée dans le noyau (au niveau des nucléoles) des cellules infectées.

La protéine de capsid est la sous unité de base qui par multimérisation forme la nucléocapsid virale. Elle fixe l'ARN viral, permettant l'encapsidation du génome viral et a une action de régulation de la traduction en s'associant notamment aux sous-unités 60S du ribosome. Elle se fixe aux glycoprotéines de l'enveloppe virale pour l'assemblage des virions (Gordien, 2003).

En plus de sa fonction d'encapsidation de l'ARN du VHC, la protéine de capsid présente un grand nombre d'activités fonctionnelles. En effet, il a été montré qu'elle pouvait interagir avec de nombreuses protéines cellulaires participant à des fonctions aussi diverses que la

régulation de la croissance cellulaire, ou encore le métabolisme des lipides. Cette protéine aurait donc un rôle important dans la pathogenèse en modifiant le métabolisme lipidique, en modulant certaines voies de signalisation cellulaire, l'apoptose, ou encore l'expression de certains gènes. C'est ainsi qu'elle participerait à la transformation cellulaire et au processus de cancérisation induit par le VHC (Durantel *et al.*, 2006).

1.1.4.1.2. Protéine F

La protéine F, dont la masse moléculaire est de l'ordre de 17 kDa, est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codant pour la capsid, appelée aussi ARFP pour *Alternative Reading Frame Protein*, ou protéine F pour *Frameshift*. Sa fonction dans le cycle viral et sa localisation subcellulaire restent à ce jour peu connues (Soussan *et al.*, 2010), mais elle ne semble pas nécessaire à la réplication virale en culture cellulaire ainsi qu'*in vivo* chez le chimpanzé (McMullan *et al.*, 2007). Une étude suggère que la protéine F pourrait avoir des fonctions immunomodulatrices (Fiorucci *et al.*, 2007).

1.1.4.1.3. Protéines d'enveloppe E1 et E2

Les protéines E1 et E2 sont des constituants majeurs de l'enveloppe virale. Elles résultent du clivage de la polyprotéine par des signal-peptidases respectivement en position 383 et 746. Parfois, une forme E2/p7 (qui peut être stable chez certaines souches) est retrouvée, mais le plus souvent elle est rapidement clivée à son tour.

Ce sont des glycoprotéines transmembranaires de masse moléculaire apparente de 30 à 35 kDa et 70 kDa respectivement, contenant des régions hypervariables. Elles sont capables de s'associer entre elles par leur domaine transmembranaire en deux types d'hétérodimères stables (respectivement avec ou sans pont disulfure), ce qui constitue une étape critique de la morphogenèse des virions. Les protéines E1 et E2 s'associent aussi aux autres protéines virales et participent ainsi à la régulation de la réplication virale. E2 serait capable de se lier à une boucle extracellulaire du CD81, protéine de la membrane cellulaire de la superfamille des tétraspanines. Cette interaction permettrait l'entrée du virus dans les hépatocytes. Par ailleurs, il a été montré que la protéine E2 pouvait interférer avec la fonction de la protéine PKR, protéine kinase associée aux ARN double brin, inductible par le système interféron de type I. Il s'agirait d'un mécanisme d'échappement du virus aux défenses de l'hôte.

La protéine E2 représente la partie la plus variable du génome du VHC. Elle possède deux

régions hypervariables HVR1 et 2 (*hyper variable region 1 et 2*), qui seraient à la base de la diversité génétique du virus (quasi-espèces), mais également impliquées dans la sélection de variants d'échappement à la réponse immunologique de l'hôte infectieux (figure 4), (Pawlotsky, 2004).

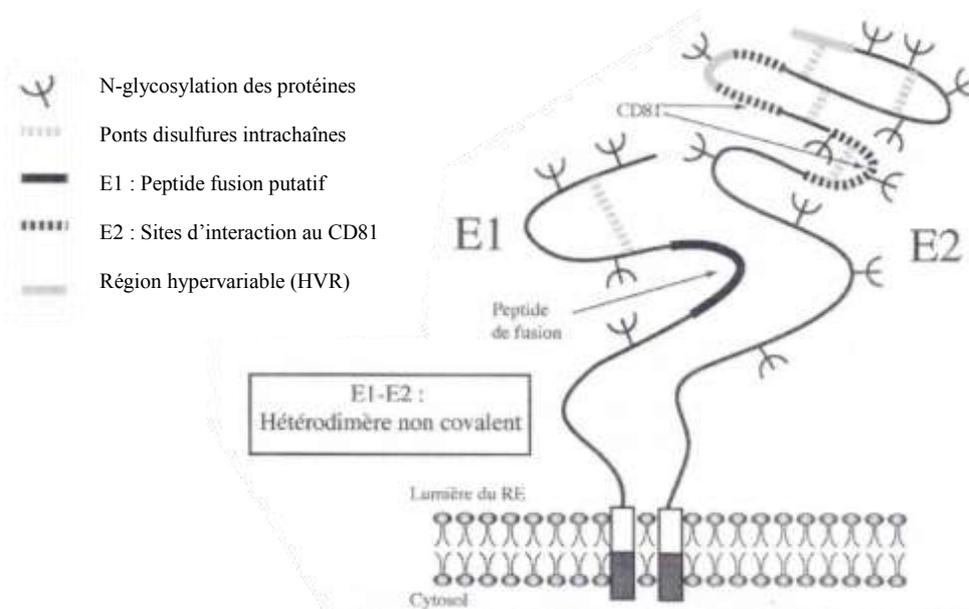


Figure 4 : Les glycoprotéines (gp) d'enveloppe E1 et E2 du VHC. Sur le virion, les deux glycoprotéines E1 et E2 sont associées de façon non covalente en hétérodimères. Les repliements sont dépendants de la coexpression de E1 et E2 dans la lumière du réticulum endoplasmique (RE), E2 remplissant le rôle de protéine chaperon pour E1 (Gordien, 2003).

1.1.4.1.4. Protéine p7

La protéine p7 (7 kDa), localisée au niveau de l'extrémité C-terminale de la protéine E2, est une petite protéine très hydrophobe exclusivement membranaire du réticulum endoplasmique. Sa fonction semble être, après polymérisation, la formation de canaux ioniques potentiellement impliqués dans la morphogenèse et la sécrétion du VHC (Soussan, 2010).

1.1.4.2. Protéines non structurales du virus

1.1.4.2.1. Protéine NS2

La protéine NS2 est une protéine transmembranaire de 23 kDa, insérée dans la membrane du réticulum endoplasmique. Cette protéine forme avec le domaine N-terminal de la protéine

NS3, une métallo-protéase zinc-dépendante responsable du clivage autocatalytique de la jonction NS2/NS3.

1.1.4.2.2. Protéine NS3

La protéine NS3 est une protéine hydrophile de 70 kDa avec deux domaines fonctionnels. Elle possède une activité sérine protéase dans sa région N-terminale et une activité NTPase et hélicase pour l'ARN dans sa région C-terminale.

L'activité sérine protéase de NS3 assure le clivage des protéines situées en aval : clivage en cis de la jonction NS3/NS4A et clivage en trans des jonctions NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B. Cette activité nécessite la liaison de NS3 avec son cofacteur NS4A.

L'activité hélicase couplée à une activité NTPase est essentielle pour la traduction et la réplication du génome viral. L'hydrolyse de nucléosides triphosphates fournirait l'énergie nécessaire à l'hélicase pour « casser » les structures secondaires et séparer les brins positifs et négatifs de l'ARN du VHC, permettant ainsi l'accès du génome viral aux enzymes virales et cellulaires.

Enfin, la portion hélicase de NS3 est également impliquée dans la régulation de la transduction du signal par la protéine kinase dépendante de l'AMP cyclique (PKA) et semble pouvoir influencer la survie et la prolifération de la cellule hôte.

1.1.4.2.3. Protéine NS4A

La protéine NS4A est une protéine transmembranaire de 54 acides aminés et de 8 kDa. Sa principale fonction est celle de cofacteur de la sérine protéase NS3 avec laquelle elle forme un complexe avec sa région centrale. Elle permet également l'ancrage de NS3 et d'autres protéines du complexe de réplication du VHC aux membranes cellulaires grâce à son domaine hydrophobe et interagit avec la protéine NS5A dont elle régule la phosphorylation. De plus, des études récentes suggèrent qu'elle pourrait inhiber la synthèse protéique cellulaire, favorisant ainsi la traduction des protéines virales.

1.1.4.2.4. Protéine NS4B

La protéine NS4B est une protéine hydrophobe de 27 kDa et longue de 260 acides aminés,

fortement associée à la membrane du réticulum endoplasmique. Sa fonction pourrait être de modifier la nature de la membrane du réticulum endoplasmique afin de faciliter la formation du complexe de réplication au sein duquel elle est associée à l'ARN polymérase dépendante de l'ARN et autres protéines virales non structurales. De plus, cette protéine semble bloquer la synthèse de certaines protéines de l'hôte et coopérer avec des oncogènes (H-Ras) dans la transformation cellulaire.

1.1.4.2.5. Protéine NS5A

La protéine NS5A est une protéine hydrophile longue de 446 acides aminés qui existe sous deux isoformes distinctes de masse moléculaire de 56 et 58 kDa correspondant à des degrés différents de phosphorylation sur résidus sérine, phosphorylations médiées par des sérine-thréonine kinases cellulaires. La phosphorylation de NS5A semble nécessaire à son activité et les différences de phosphorylation, qui dépendent notamment du génotype viral, l'influencent probablement. NS5A est localisée à proximité des membranes du réticulum endoplasmique où elle est associée aux autres protéines non structurales au sein du complexe de réplication. Sa fonction au sein de ce complexe reste inconnue, mais elle participe probablement à la régulation de l'activité de l'ARN polymérase dépendante de l'ARN. De plus, la protéine NS5A possède de nombreuses propriétés qui pourraient jouer un rôle dans la résistance aux traitements par interféron alpha. En effet, elle possède une région hypervariable appelée ISDR (*Interferon Sensibility Determining Region*) capable de fixer la PKR (protéine kinase associée aux ARN double brin) bloquant ainsi son action antivirale et il a été montré que NS5A pouvait aussi induire l'interleukine 8 (IL-8) qui, à son tour, inhibe les effets de l'interféron.

1.1.4.2.6. Protéine NS5B

La protéine NS5B est une protéine cytosolique longue de 592 acides aminés et de masse moléculaire apparente de 68 kDa. Elle est ancrée à la membrane du réticulum endoplasmique par sa partie C-terminale. Sa séquence nucléotidique est extrêmement conservée, non seulement dans les différents isolats du VHC, mais aussi chez les Pestivirus, les Flavivirus et d'autres virus à ARN. Elle possède en particulier un motif en acides aminés G-D-D totalement conservé, caractéristique des ARN polymérases dépendantes de l'ARN. Ainsi, NS5B serait donc l'ARN polymérase du VHC. Elle exerce très probablement son action au sein d'un complexe multimoléculaire de réplication, du fait d'interaction directe avec les

protéines NS3, NS4 et, par l'intermédiaire de celles-ci, avec NS4B et NS5A. La résolution de sa structure tridimensionnelle par cristallographie aux rayons X a révélé une structure en main droite, avec des sous-domaines « doigts », « paume » et « pouce » caractéristiques constituant le domaine catalytique, ce qui a permis de mieux comprendre le mécanisme de réplication de l'ARN viral et le développement d'inhibiteurs spécifiques à visée thérapeutique (Gordien, 2003 ; Durantel *et al.*, 2006 ; Pawlotsky, 2004).

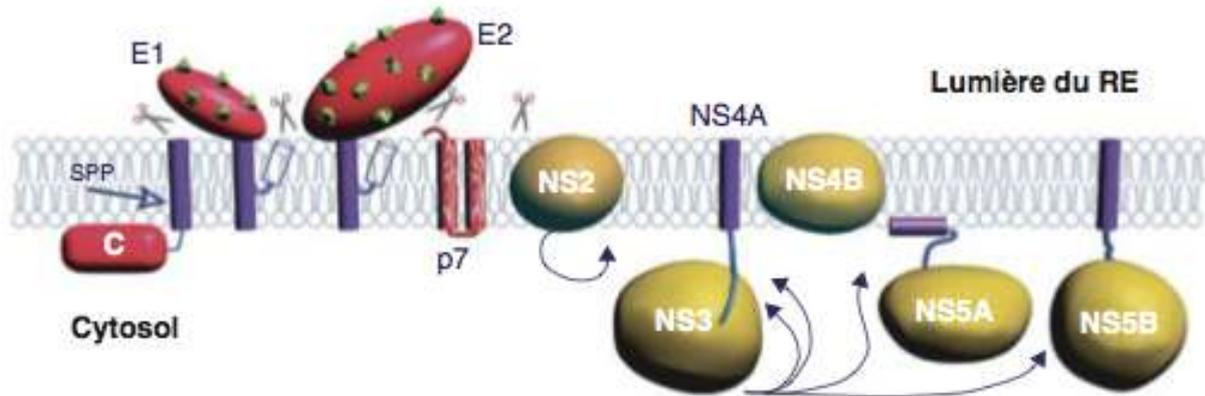


Figure 5 : Représentation schématique des protéines virales structurales et non structurales du virus de l'hépatite C (Cahour, 2006).

1.2. Le cycle de réplication du VHC

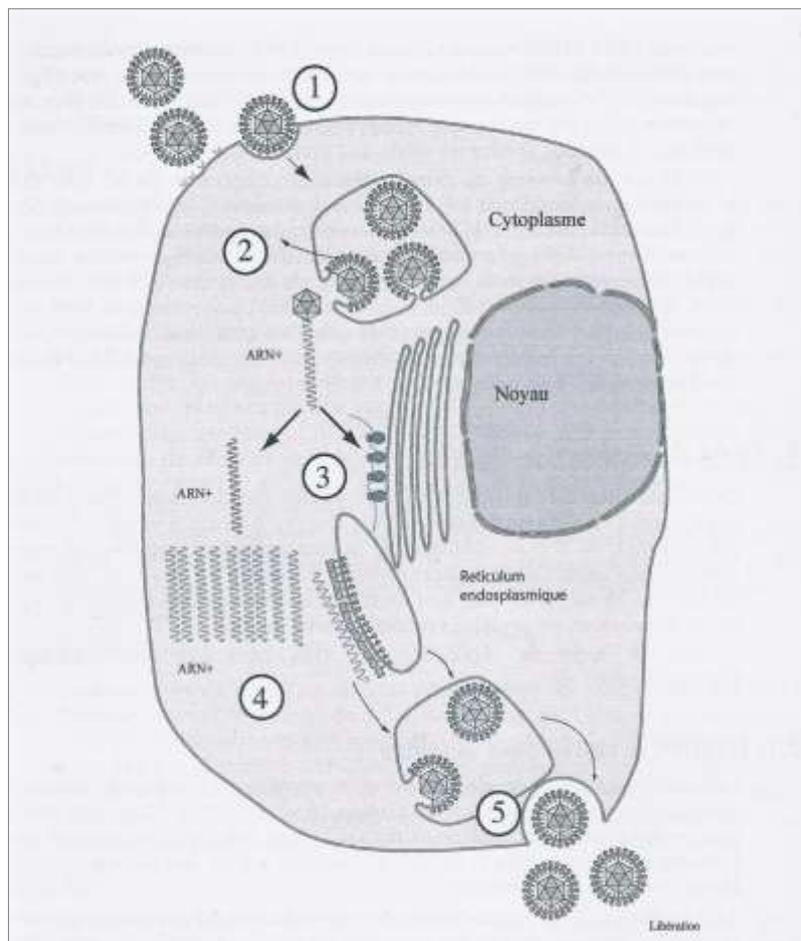
L'étude du cycle cellulaire du virus de l'hépatite C a longtemps été freinée du fait de l'absence d'un système cellulaire permettant une réplication complète du VHC. Cependant, de nombreux modèles d'études ont permis de progresser sur la connaissance des différentes étapes du cycle viral.

C'est en 2005, 16 ans après la découverte du virus de l'hépatite C, qu'un système cellulaire permettant de reproduire un cycle infectieux complet du virus a enfin été obtenu grâce à l'utilisation d'une souche particulière de VHC (souche JFH-1 de génotype 2a) isolée d'un patient atteint d'une hépatite C fulminante, forme clinique exceptionnelle dans les hépatites C (Kato *et al.*, 2003). En effet, cette souche possède des propriétés biologiques particulières, la rendant très compétente pour la réplication et la production de virions en système cellulaire. La transfection du génome complet de JFH-1 dans les cellules Huh7 a permis d'obtenir un fort niveau de réplication du génome et une forte production de particules virales infectieuses

in vitro, mais aussi *in vivo* chez le chimpanzé (Wakita *et al.*, 2005).

Le modèle de culture cellulaire du VHC avec la souche JFH-1 a donc permis l'étude des étapes du cycle viral encore mal connues et la confirmation des données précédemment établies à partir d'autres modèles.

Ainsi, le cycle répliation du VHC peut être décrit en cinq étapes (figure 6).



1. Fixation du virus.
2. Entrée du virus dans la cellule cible et libération de l'ARN génomique.
3. Traduction de l'ARN génomique, apprêtement de la polyprotéine produite et formation du complexe de répliation associé aux membranes intracellulaires.
4. Répliation de l'ARN génomique en brins négatifs intermédiaires et synthèse *de novo* d'ARN génomique positif.
5. Assemblage et libération des virions.

Figure 6 : Cycle de répliation du VHC (Gordien, 2003).

1.2.1. Etapes précoces du cycle cellulaire

Le cycle cellulaire du VHC est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes.

La fixation et l'entrée du virus dans la cellule cible nécessitent des protéines de surface du virus et des molécules de surface cellulaire impliquées dans le complexe du récepteur.

Les deux glycoprotéines d'enveloppe du VHC, E1 et E2, localisées à la surface cellulaire du virus et organisées en complexes hétérodimériques non covalents, jouent un rôle important dans l'entrée virale et la fusion qui libère le génome viral dans le cytoplasme cellulaire. En effet, la mise en évidence d'anticorps anti-E2 capables de bloquer ce processus a révélé qu'une région hypervariable 1 (HRV1), située à l'extrémité N-terminale de la glycoprotéine d'enveloppe E2, participerait à la fixation de la particule virale à sa cellule cible. Le rôle de la glycoprotéine d'enveloppe E1 reste peu connu, elle serait impliquée dans le processus de fusion des membranes qui suit la pénétration du virus dans le cytoplasme cellulaire.

Plusieurs molécules de surface cellulaire semblent jouer un rôle dans le complexe récepteur :

- Les glycosaminoglycanes (GAGs), exprimées de façon ubiquitaire à la surface cellulaire, semblent servir de site initial d'attachement du VHC avant transfert vers des molécules de surface de plus grande affinité.
- La molécule CD81, appartenant à la superfamille des tétraspanines et se trouvant à la surface de nombreux types cellulaires comme les hépatocytes et les lymphocytes B, semble capable de fixer spécifiquement la glycoprotéine d'enveloppe E2 *in vitro*.
- Le *scavenger receptor B* de type 1 (SR-B1), ligand naturel des lipoprotéines de haute densité (HDL), interagit avec la région hypervariable 1 de la glycoprotéine d'enveloppe E2.
- La claudin-1, molécule impliquée dans les jonctions serrées intercellulaires et fortement exprimée au niveau du foie, interviendrait à un niveau tardif du processus d'entrée, après les récepteurs cellulaires CD81 et SR-B1.
- La *dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing non integrin* (DC-SIGN ou CD209) et la *liver/lymph node-specific intercellular adhesion molecule-3 (ICAM-3)-grabbing integrin* (L-SIGN ou CD209L).
- Le récepteur des lipoprotéines de faible densité (LDL).
- Le récepteur des asiaglycoprotéines.

Il existe probablement d'autres facteurs d'entrée du VHC spécifiques des hépatocytes, car d'autres lignées de cellules non-hépatiques exprimant CD81 et SR-B1 ne sont pas sensibles à l'infection.

Après l'attachement et l'entrée virale par endocytose médiée par la clathrine, la fusion entre les membranes virales et cellulaires se ferait au niveau des endosomes tardifs à pH acides. L'acidité du pH permettrait un changement conformationnel des glycoprotéines d'enveloppe qui permettrait l'exposition du (ou des) peptide(s) de fusion. Après fusion des membranes, la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme de la cellule avant d'être désassemblée libérant ainsi les brins d'ARN génomique de polarité positive qui serviront d'ARN messagers pour la synthèse des protéines virales et de matrice pour la réplication afin de produire de nouveaux ARN génomiques (figure 7), (Durantel *et al.*, 2006 ; Pawlotsky, 2008).

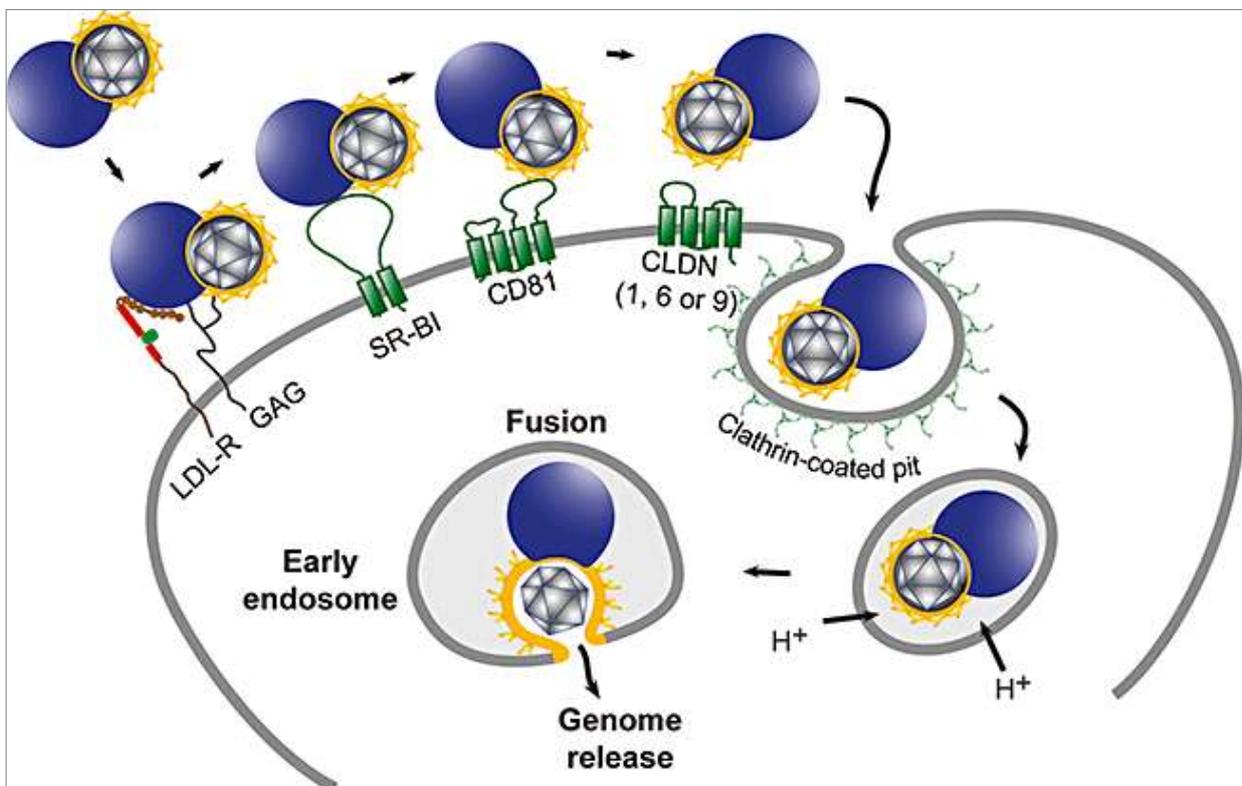


Figure 7 : Les étapes précoces du cycle cellulaire du VHC (Dubuisson *et al.*, 2008).

1.2.2. Traduction et apprêtement de la polyprotéine

Une fois dans le cytoplasme, le génome viral est mis à la disposition de la machinerie cellulaire. La traduction du cadre de lecture ouvert du VHC est initiée grâce au site interne d'entrée du ribosome (IRES), localisé dans la région 5'NC du génome viral, où se fixent les sous-unités 40S des ribosomes directement au contact du codon initiateur inclus dans sa structure. Différentes protéines cellulaires, capables d'interagir spécifiquement avec l'IRES du VHC, pourraient jouer un rôle dans l'initiation de la traduction. C'est le cas de la

polypyrimidine tract-binding protein (PTB) ou *heterogeneous nuclear ribonucleoprotein I* (hnRNPI), de l'auto-antigène La qui protégerait les ARN viraux de la dégradation par les ARNases cellulaires et de la protéine hnRNP L. La région X conservée de la région 3'NC du génome viral semblerait également jouer un rôle régulateur dans la traduction du cadre de lecture ouvert, par l'intermédiaire de la fixation de la PTB qui faciliterait l'interaction avec la région 5'NC.

Le cadre de lecture ouvert contient 9024 à 9111 nucléotides en fonction du génotype viral. Sa traduction aboutit à la production d'une polyprotéine virale unique qui est ensuite clivée pour donner naissance aux différentes protéines virales : structurales (protéine de capsid, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B).

La polyprotéine virale est ensuite adressée à la membrane du réticulum endoplasmique, où des peptidases cellulaires assurent le clivage de la protéine de capsid et des deux glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, ainsi que celui de la protéine p7.

Les protéines non structurales sont clivées par deux protéases virales. La protéase auto-catalytique NS2-NS3 assure le clivage en *cis* entre les protéines NS2 et NS3. La sérine protéase NS3 s'associe à son cofacteur NS4A pour assurer le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval : NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B.

Il existe des protéines virales supplémentaires synthétisées par le biais d'un glissement (*frameshift*) ribosomique au cours de la traduction. C'est le cas de la protéine F qui est issue d'une phase ouverte de lecture alternative à la séquence codante pour la protéine de capsid.

1.2.3. Réplication de l'ARN génomique

La synthèse des ARN viraux génomiques est assurée par l'ARN polymérase dépendante de l'ARN viral (protéine NS5B) qui s'assemble avec les autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A) et des protéines cellulaires de l'hôte pour former le complexe de réplication. Cette ARN polymérase synthétise un brin d'ARN de polarité négative à partir du génome viral, qui servira à son tour de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. Ces derniers seront encapsidés et serviront à la formation de nouveaux virions ou seront utilisés comme ARNm pour la synthèse des protéines virales.

1.2.4. Assemblage et excréctions des virions

Les connaissances des modalités de l'assemblage et l'excrétion des virions sont encore partielles, du fait des limites des modèles d'étude. L'assemblage est déclenché par l'interaction de la protéine de capsid avec l'ARN génomique, aboutissant à la formation des particules virales. Cette étape semble se dérouler à l'intérieur du réticulum endoplasmique. Par analogie avec les Flavivirus, les nucléocapsides nouvellement formées pourraient ensuite s'envelopper par bourgeonnement dans les membranes du réticulum endoplasmique et de l'appareil de Golgi. Les mécanismes d'excrétion des virions ne sont pas connus et font sans doute appel à l'appareil sécrétoire cellulaire (Gordien, 2003, Pawlotsky, 2004).

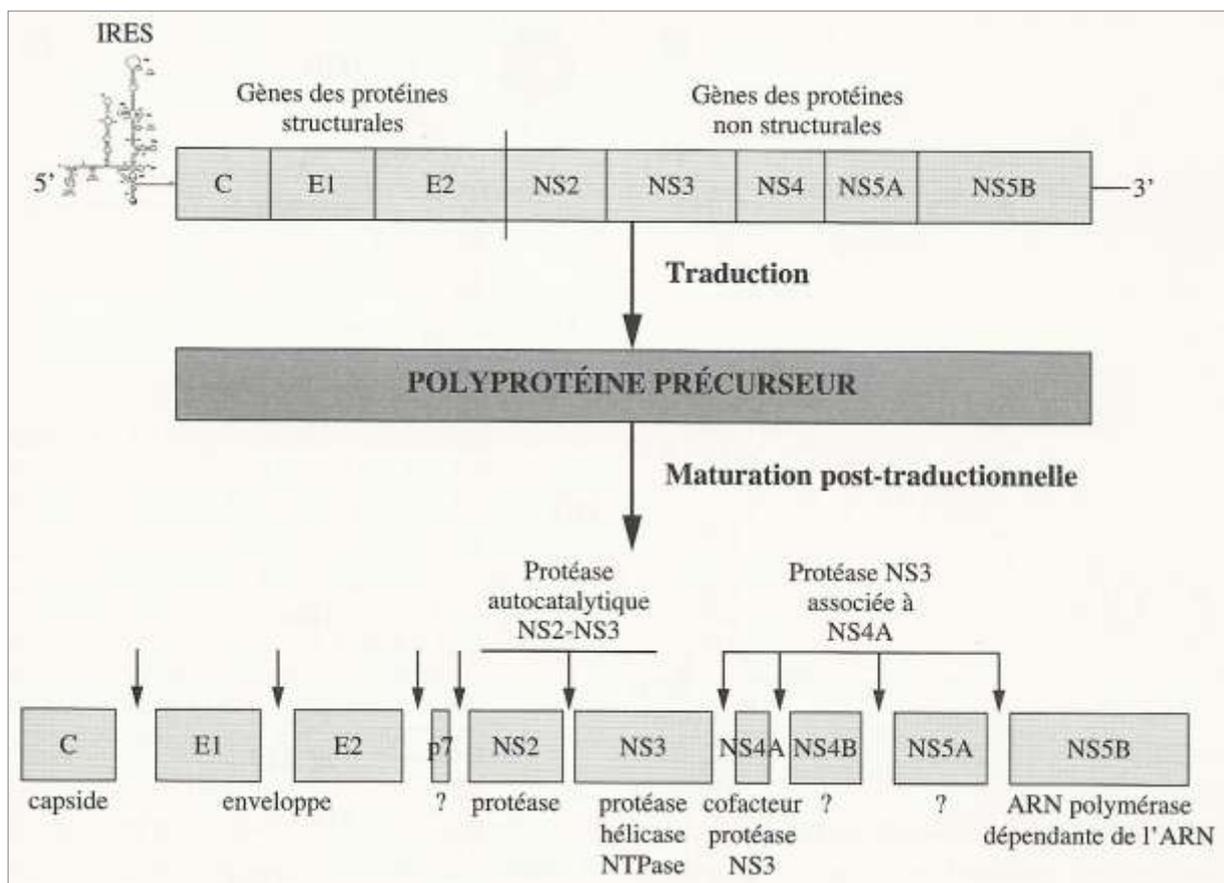


Figure 8 : Structure du génome du VHC, traduction du cadre de lecture ouvert et maturation post-traductionnelle conduisant à la libération des protéines virales structurales (capside, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) (Pawlotsky, 2004).

1.3. Variabilité génétique

Le génome du virus de l'hépatite C présente une grande variabilité. Cette hétérogénéité virale s'explique par l'abondance de la production virale, de l'ordre de 10^{12} virions par jour en moyenne, au cours de l'infection humaine et par le manque de fidélité de l'ARN polymérase virale au cours de cette réplication. En effet, l'ARN polymérase fait en moyenne 10^{-4} à 10^{-5} erreurs par nucléotide copié, soit environ une erreur par copie du génome qu'elle ne peut corriger, car elle est dépourvue d'activité correctrice 3'-5' exonucléase. Une accumulation des mutations s'observe donc au cours des différents cycles de réplication successifs (Neumann *et al.*, 1998).

On a pu constater que les erreurs portent le plus souvent sur les régions du génome qui codent les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2, protéines directement soumises aux pressions immunitaires de l'hôte, alors que la région 5'NC et l'extrémité terminale de la région 3'NC, jouant un rôle essentiel dans la réplication et la traduction, sont relativement conservées (Morice *et al.*, 2003).

Cette variabilité génétique due à des mutations ponctuelles s'observe à deux niveaux différents : le génotype et la quasi-espèce.

1.3.1. Les génotypes

L'analyse phylogénique de séquences nucléotidiques de souches virales isolées dans différentes régions du monde a permis de classer ces souches en six principaux groupes appelés génotypes, numérotés de 1 à 6. On distingue également, au sein de ces génotypes, plus d'une centaine de sous-types, identifiés par une lettre minuscule a, b, c etc. (figure 9).

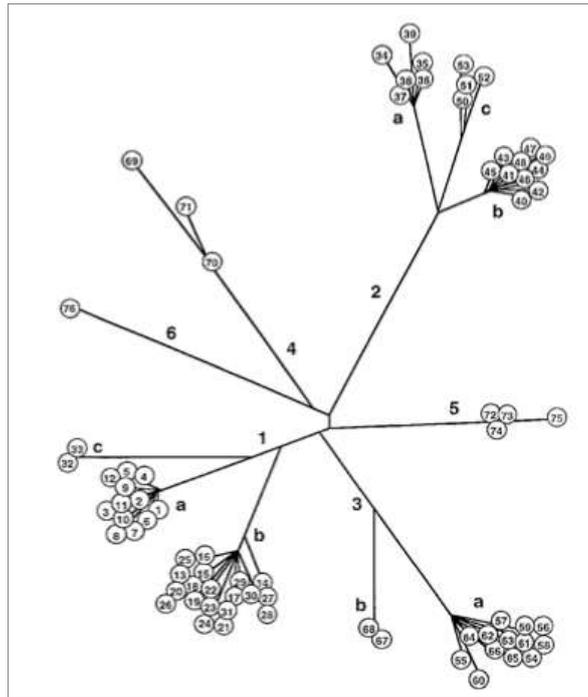


Figure 9 : Arbre phylogénique (Asselah *et al.*, 2000).

Il a été admis que les virus appartiennent au même génotype et au même sous-type s'ils présentent une homologie de séquences d'au moins 90 %. Par contre, des virus de même génotype seraient de sous-types différents si la similarité de leur génome avoisine les 80 %. Enfin, si les virus présentent une homologie de séquences de moins de 70 %, alors ils sont de deux génotypes différents (tableau 1), (Simmonds *et al.*, 2005).

Tableau 1 : Classification des variants du VHC basée sur les similarités des séquences nucléotidiques (en %) d'une région de 329 pb du gène NS5B (Morice *et al.*, 2003).

	Niveau de similarité en excluant les isolats asiatiques (en %)	Niveau de similarité en incluant les isolats asiatiques (en %)
Isolats	90-97	90-97
Sous-types	74-88	64-88
Types	58-66	58-75

La répartition géographique du virus n'est pas uniforme et reflète l'histoire épidémiologique du virus. Il apparaît, en effet, que cette distribution inégale des génotypes est déterminée par l'ancienneté de l'apparition de chaque génotype, les mouvements des populations et les différents modes de contamination.

C'est ainsi que l'on retrouve les génotypes 1, 2 et 3 sur l'ensemble des continents avec cependant des prévalences différentes selon les régions. A l'inverse, les autres génotypes ne sont retrouvés que dans des régions spécifiques du monde : le génotype 4 est principalement observé en Egypte et au Moyen-Orient, le génotype 5 se retrouve presque exclusivement en Afrique du Sud et le génotype 6 infecte principalement les populations d'Asie.

En France, le génotype 1b est prédominant, il représente entre 40 et 50 % des sujets infectés et correspond à une transmission ancienne acquise par transfusion sanguine et à un âge supérieur à 50 ans. Puis, viennent les génotypes 1a et 3a représentant 25 % des cas, associés à une transmission par toxicomanie intraveineuse et à un âge inférieur à 40 ans (Durantel *et al.*, 2006).

1.3.2. Les quasi-espèces

Comme de nombreux virus à ARN, le VHC circule chez l'hôte sous forme d'une quasi-espèce virale, c'est-à-dire un mélange complexe et en équilibre instable de variants génétiquement distincts, mais apparentés (Martell *et al.*, 1992). La présence simultanée de variants viraux et la rapidité avec laquelle de nouveaux variants émergent (on estime que le taux d'évolution du génome est d'environ 10^{-3} substitutions par site et par an chez un individu donné), permettent la sélection rapide et continue des variants viraux les mieux adaptés à l'environnement au sein duquel le virus se réplique, ce qui participe donc à la survie du virus chez son hôte (Domingo *et al.*, 1998 ; Duarte *et al.*, 1994).

Cette capacité d'adaptation résulte de pressions de sélection qui sont de deux ordres :

- Les pressions de sélection négatives, liées à l'obligation de conserver la structure de l'ARN et des protéines virales afin de préserver les fonctions essentielles de la réplication, indispensables à la survie du virus.
- Les pressions de sélection positives, liées principalement à la réponse immunitaire de l'hôte dirigée contre le virus mais également à l'environnement. En effet, des modifications de l'environnement spontanées liées au métabolisme de l'hôte ou déclenchées par des facteurs extérieurs de sélection comme l'administration d'un

traitement antirétroviral, une prise médicamenteuse ou encore la présence d'infections intercurrentes, induisent des changements plus ou moins importants de cette quasi-espèce (Pawlotsky, 2004).

Pour conclure, les différences génétiques observées entre génotypes, entre sous-types ou entre variants d'une même quasi-espèce au sein d'un individu, permettent au virus de s'adapter très facilement à un nouvel environnement ou à des pressions particulières. Nous verrons au fil de notre travail les implications que cela peut avoir sur la durée et la réponse aux traitements antiviraux.

1.3.3. Les recombinaisons génétiques

Nous avons vu précédemment que les mutations ponctuelles liées d'une part au hasard par un manque de fidélité de l'ARN polymérase et à l'absence d'un système de correction des erreurs au cours de la réplication, et d'autre part aux pressions de sélection (système immunitaire, contraintes structurales), contribuaient à une grande variabilité génétique du virus. Mais un nouveau phénomène, mis en évidence récemment, participe également à cette variabilité génétique, ce phénomène est la recombinaison génétique.

C'est un processus moléculaire permettant aux virus à génome à ARN non segmentés d'échanger leur matériel génétique.

Au cours de ces dernières années, différents travaux de recherche ont montré l'existence de virus recombinants intergénotypiques naturels. Le premier de ces virus fut découvert en Russie en 2002, c'était une souche recombinante 2k/1b (Kalinina *et al.*, 2002). Puis d'autres souches ont été caractérisées *in vivo* : une souche 2i/6p au Vietnam (Noppornpanth *et al.*, 2006), une souche 2b/1b aux Philippines (Kageyama *et al.*, 2006), une souche 2/5 en France (Legrand-Abravanel *et al.*, 2007) et dernièrement une souche 2b/6w (Lee *et al.*, 2010). Quelques recombinants intragénotypiques ont également été décrits : un 1a/1b au Pérou (Colina *et al.*, 2004) et un 1a/1c en analysant 89 génomes complets disponibles dans la banque de données Genbank (Cristina *et al.*, 2006).

Malgré toutes ces découvertes, la recombinaison génétique reste un phénomène rarement observé pour le virus de l'hépatite C, mais il est probable que le nombre de virus recombinants *in vivo* soit sous-estimé, car la mise en évidence de génome recombinant est assez difficile. En effet, elle nécessite le séquençage d'au moins deux régions différentes du génome or, en pratique courante, la détermination du génotype est réalisée par l'analyse d'un

seul fragment génomique.

Après avoir étudié la localisation des points de recombinaison des souches naturelles et conforté leurs résultats avec la construction de virus chimères, les différentes équipes de chercheurs ont montré que les points de recombinaison semblent préférentiellement être localisés entre les gènes structuraux NS2 et NS3 pour les recombinants intergénomiques, alors que pour les recombinants intragénomiques, le point de cassure aurait une localisation préférentielle au niveau des gènes E1-E2 (Legrand-Abravanel, 2008).

Deux mécanismes de recombinaison ont été décrits pour les virus à ARN : un mécanisme de choix de copie correspondant à un changement de matrice lors de la réplication et un mécanisme de recombinaison non répliatif qui implique la ligation simple de deux fragments d'ARN (figure 10), (Fligerowicz *et al.*, 2003).

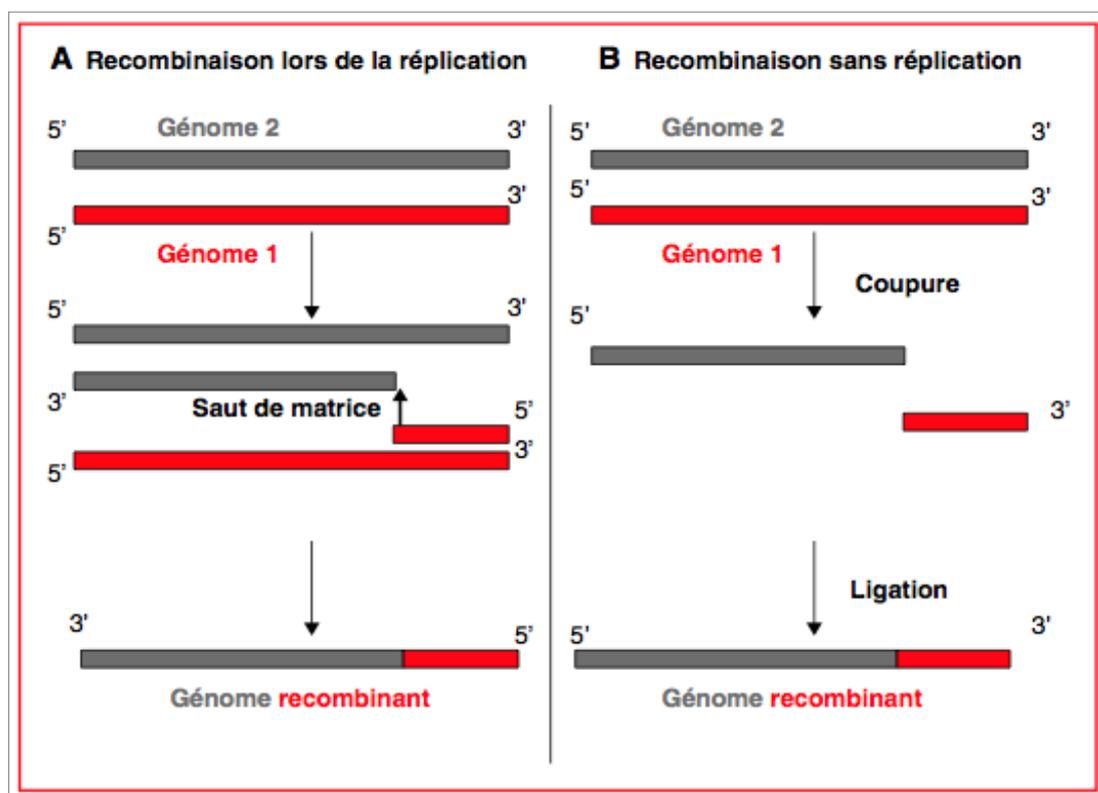


Figure 10 : Mécanismes de recombinaison pour les virus à ARN de polarité positive : A) choix de copie ; B) non répliatif (Legrand-Abravanel *et al.*, 2008).

Il est pour le moment difficile de connaître l'étendue de la recombinaison pour le VHC, mais elle pourrait jouer un rôle non négligeable dans son évolution en permettant l'apparition de virus chimères dont les propriétés phénotypiques nouvelles (virulence, résistance aux traitements...) restent à évaluer.

2. L'hépatite à virus C

Dans cette deuxième partie consacrée à l'hépatite à virus C, nous ferons tout d'abord le point sur l'épidémiologie de l'infection virale, puis nous développerons l'histoire naturelle de cette infection. Enfin, nous aborderons le diagnostic, le bilan et le suivi biologique de l'hépatite à virus C.

2.1. Epidémiologie et santé publique

2.1.1. Prévalence de l'infection virale

2.1.1.1. Dans le monde

L'infection par le virus de l'hépatite C est un problème majeur de santé publique.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime qu'actuellement plus de 170 millions de sujets seraient porteurs du virus dans le monde, soit environ 3% de la population mondiale.

On distingue trois zones schématiques de séroprévalence :

- Une zone de basse endémicité avec moins de 0,5% de séroprévalence : pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse, Espagne, Portugal, Allemagne et Italie ;
- Une zone de prévalence intermédiaire autour de 1% : Europe de l'Ouest et Etats-Unis ;
- Une zone de forte endémicité avec une séroprévalence supérieure à 2% : Europe de l'Est, Asie, Afrique et Amérique du Sud (figure 11), (Soussan *et al.*, 2010).

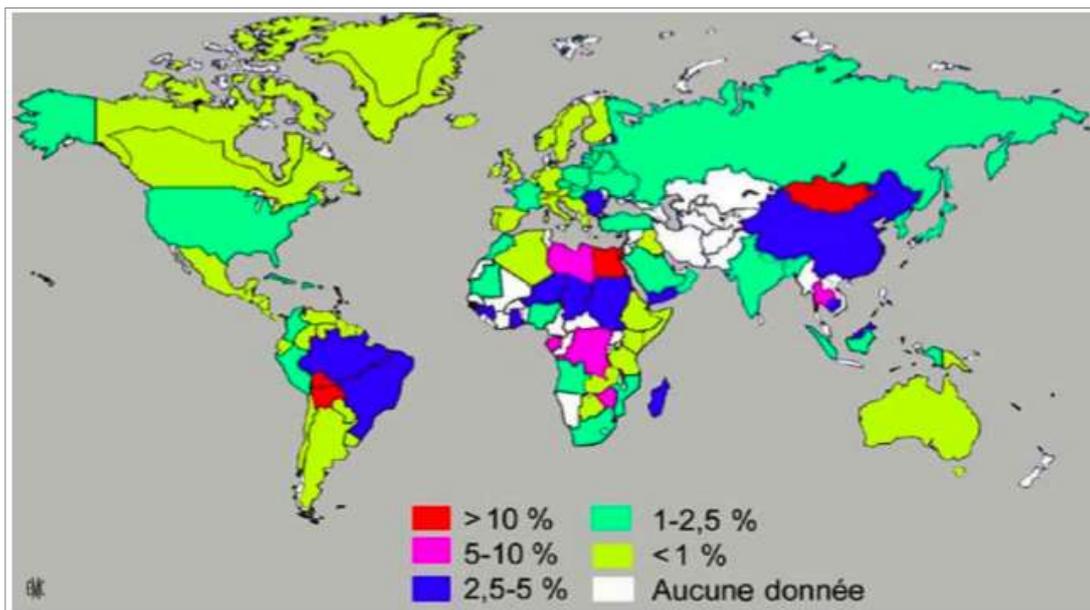


Figure 11 : Prévalence de l'hépatite C (Soussan, 2010).

2.1.1.2. En France

D'après une enquête nationale de prévalence des hépatites B et C réalisée en France métropolitaine en 2004, on estime que plus de 350 000 personnes âgées de 18 à 80 ans présentent des anticorps contre le virus de l'hépatite C, soit 0,84 % de la population. Parmi ces personnes, seulement 57 % connaissent leur séropositivité et 65 % d'entre eux présentent une infection virale persistante laissant estimer à plus de 220 000 le nombre de personnes ayant une hépatite C chronique (InVS, 2004).

La prévalence des anticorps anti-VHC est plus élevée chez les femmes (1,02 %) que chez les hommes (0,66 %). De plus, on observe pour les deux sexes une prévalence plus élevée après 45 ans. Ces chiffres reflètent un effet générationnel et correspondent à la transmission du virus associée à la transfusion avant 1992, plus fréquente chez les femmes après les accouchements (figure 12).

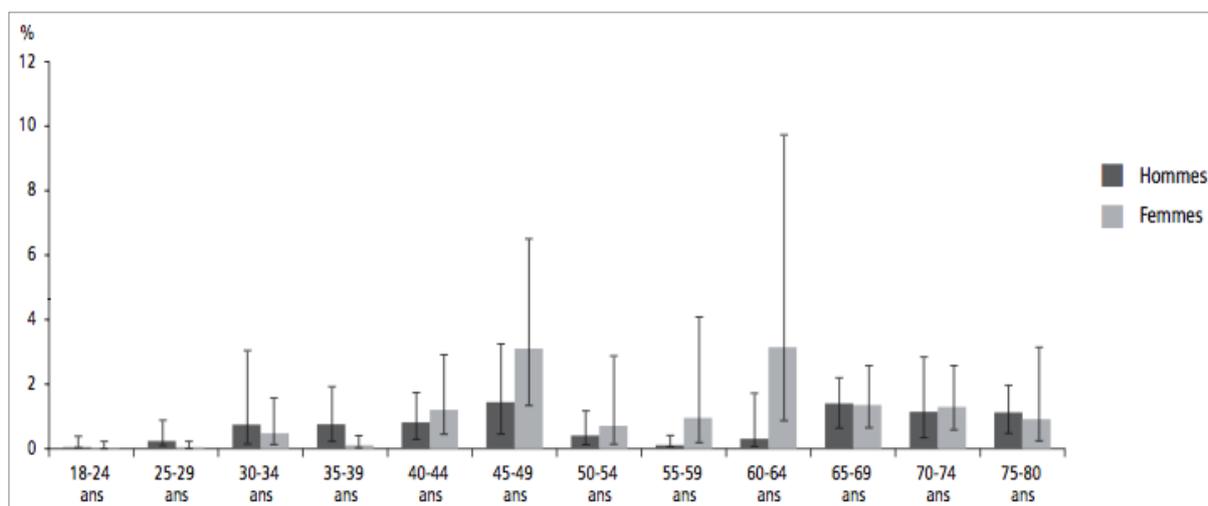


Figure 12 : Estimations de la prévalence des anticorps anti-VHC selon l'âge et le sexe pour la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans, 2003-2004 (InVS, 2004).

Il existe aussi une grande disparité régionale dans la prévalence de l'hépatite C, elle est de 0,35 % dans le quart nord-ouest du territoire, c'est la plus basse de France, tandis qu'elle se situe à 1,10 % en Ile de France. Cette disparité est principalement liée à la concentration d'usagers de drogues intraveineuses et de migrants (figure 13).

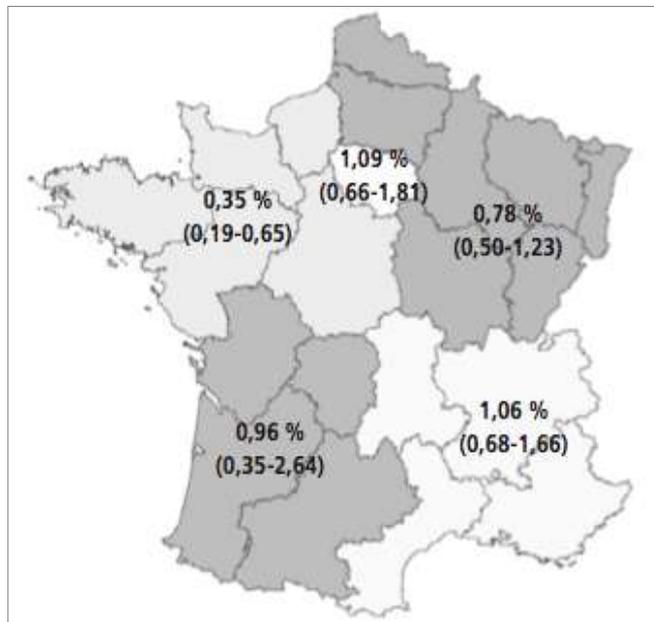


Figure 13 : Estimations de la prévalence des anticorps anti-VHC par interrégion de résidence pour la population de France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans, 2003-2004 (InVS, 2004).

La prévalence varie également en fonction du continent ou du sous-continent de naissance, c'est ainsi que l'on observe une très forte prévalence, de l'ordre de 10,17 %, chez les personnes provenant du Moyen-Orient qui est la zone avec la plus forte endémicité dans le monde (InVS, 2004).

L'enquête a également révélé que la prévalence est nettement plus élevée en cas de précarité : 3,5 fois plus élevée chez les personnes bénéficiaires de la couverture maladie universelle complémentaire (CMUc) que chez les non bénéficiaires. La précarité n'est pas à proprement parler un facteur de risque d'hépatite, mais un marqueur de risque. En effet, il a été mis en évidence chez les personnes en situation de précarité et de pauvreté, des comportements ou des situations à risque de transmission.

La prévalence dépend enfin du mode de contamination (utilisation de drogues par voie intraveineuse ou nasale, transfusion de produits sanguins avant 1992), en raison du poids de l'histoire épidémiologique des différents modes de contamination (tableau 2), (Meffre *et al.*, 2004).

Tableau 2 : Facteurs associés à la positivité des anticorps anti-VHC en France (Roudot-Thoraval, 2008).

	Analyse univariée		Analyse multivariée
	OR*	OR**	IC95 %
Bénéficiaires de la CMUc	3,5	2,0	0,9-4,3
Continent de naissance selon la prévalence des anti-VHC :			
- prévalence de 2,5-5 %	2,2	3,1	1,3-7,5
- prévalence de > 5 %	18	66,9	6,0-750,7
Transfusion avant 1992	5,8	6,0	2,5-14,6
Drogue par voie nasale	15,3	6,9	2,2-21,3
Drogue intraveineuse	191	94,1	25,9-342,0
OR = odds ratio			
CMUc = couverture maladie universelle complémentaire			
* p < 0,05.			
** Ajusté sur l'âge et le sexe			

2.1.2. Incidence de l'infection virale C en France

L'incidence annuelle de l'infection correspond aux nouvelles contaminations authentifiées par la mise en évidence d'une séroconversion. Elle ne doit pas être confondue avec les nouveaux cas diagnostiqués qui comprennent aussi bien les nouvelles infections que les infections chroniques.

Une simulation à partir d'un modèle de calcul rétrograde (Deuffic *et al.*, 1999), basé sur des données épidémiologiques mesurées, a permis d'établir que le plateau d'incidence au cours des décennies 1970 et 1980 devait se situer à environ 25 000 ± 5 000 nouveaux cas par an, avant de diminuer de 40 % au début des années 90. L'incidence de l'infection a donc considérablement régressé depuis les années 90 et cette baisse est en majeure partie liée à la diminution des infections nosocomiales, et principalement celles secondaires à la transfusion de sang et de produits dérivés du sang.

A l'heure actuelle, l'incidence de l'infection n'est pas connue de façon précise. Une étude réalisée chez des donneurs de sang réguliers âgés de 20 à 64 ans entre 1994 et 2000, a estimé à environ 350 le nombre de nouvelles séroconversions par an (Pillonel *et al.*, 2001). De plus, il a été estimé qu'il pourrait survenir en France, 10 nouvelles séroconversions par jour dans la population des usagers de drogues. Donc l'incidence annuelle des nouvelles contaminations pourrait être de l'ordre de 5 000 nouveaux cas par an, dont environ 70 % en rapport avec l'usage de drogue (Roudot-Thoraval, 2002).

2.1.3. Modes de transmission

La transmission du VHC est exclusivement parentérale, elle se fait par le contact direct ou indirect du sang d'un sujet indemne avec celui d'un sujet infecté.

2.1.3.1. Transfusion de produits sanguins

Jusqu'en 1990, ce mode de transmission a joué un rôle majeur dans la dissémination de l'infection virale C. On estime entre 100 000 et 400 000 le nombre de sujets infectés en France par voie transfusionnelle.

Entre 1987 et 2001, un ensemble de mesures préventives a été pris comme l'introduction d'étapes d'inactivation virale dans la préparation des fractions coagulantes en 1987, puis des poches de plasma frais congelé en 1992 et surtout, de nombreuses précautions dans la sélection clinique et biologique des donneurs, ont été élaborées telles que :

- L'élimination des unités de sang provenant de sujets ayant une valeur de l'activité de l'alanine aminotransférase (ALAT) supérieure à deux fois la limite supérieure de la normale et contenant des anticorps anti-HBc en 1988.
- L'élimination des unités de sang contenant des anticorps anti-VHC par les tests de première génération en mars 1990, puis de deuxième génération en mars 1991.
- L'éviction des donneurs dont la valeur de l'activité de l'ALAT est strictement supérieure à la limite supérieure de la normale en 1992.
- L'utilisation des tests anti-VHC de troisième génération en 1993.
- La sélection clinique stricte des donneurs, allant jusqu'à éliminer du don du sang tout sujet ayant des antécédents transfusionnels ou ayant eu une endoscopie dans les six mois précédant le don du sang en 1997 (Roudot-Thoraval, 2002).
- Enfin, le 1^{er} juillet 2001, la recherche systématique du génome viral pour tout don du sang, permettant ainsi de réduire la durée de la « fenêtre sérologique » de 70 jours avec les tests ELISA de troisième génération à 13 jours avec la recherche d'ARN du VHC.

C'est ainsi que depuis une vingtaine d'années, grâce à l'ensemble de ces mesures de prévention, on a pu observer une diminution progressive du risque d'hépatite post-transfusionnelle aboutissant à un risque résiduel calculé d'une hépatite pour 10 millions de dons, soit environ une hépatite tous les 3 ans. Cependant, la transfusion représente encore une part importante des nouveaux cas diagnostiqués, car il s'écoule en moyenne 15 ans entre la contamination et le dépistage (Roudot-Thoraval, 2008). En 2004, ce mode de contamination était suspecté chez 37 % des femmes et 22 % des hommes (Delarocque-Astagneau *et al.*, 2006).

2.1.3.2. Usage de drogue par voie veineuse

L'utilisation de drogue par voie intraveineuse est actuellement le principal mode de transmission du virus de l'hépatite C, nous avons vu précédemment qu'il représentait plus des deux tiers des nouvelles contaminations et c'est également le mode le plus fréquent chez les malades nouvellement diagnostiqués. Ainsi, en 2004, dans les pôles de référence volontaires (services d'hépatologie en CHU), on suspecte l'usage de drogue par voie intraveineuse comme mode de contamination chez 46 % des hommes et 19 % des femmes (Delarocque-Astagneau *et al.*, 2006).

L'usage de drogue par voie IV s'est développé à la fin des années 60 dans une population jeune à prédominance masculine. La mise en place, dès 1987, d'une politique de réduction des risques avec la vente libre de seringues en pharmacie, puis la mise à disposition de kits Stéribox[®] en 1994 et la mise sur le marché de thérapeutiques de substitution en 1996 diminuant ainsi le nombre d'usagers injecteurs (Delarocque-Astagneau *et al.*, 2006), a permis de diminuer le risque de transmission du VHC lié à la toxicomanie. En effet, les résultats d'une enquête réalisée dans 5 villes de France en 2004 ont montré une prévalence chez les usagers de drogues de moins de 30 ans de 27 % contre 66 % chez les plus âgés. Mais cependant, les comportements à risque comme le partage des seringues, du petit matériel nécessaire aux injections (filtre, cuillère) peuvent expliquer la persistance des contaminations. De plus, il a été mis en évidence que le VHC pouvait être transmis par voie nasale, par le partage de la paille utilisée pour « sniffer », lorsque des lésions de la muqueuse existaient. Donc pour arrêter la progression de ce mode de contamination, il est nécessaire d'informer les usagers de drogues sur les risques infectieux qu'ils encourent afin de réduire les comportements à risque liés à la toxicomanie. Nous verrons dans la dernière partie de notre travail que le pharmacien d'officine a un grand rôle à jouer dans cette politique de prévention (Roudot-Thoraval, 2008).

2.1.3.3. Transmission nosocomiale ou iatrogène

La transmission nosocomiale non transfusionnelle est très difficile à évaluer. En 2004, on estimait une possible exposition nosocomiale chez 26 % des femmes et 17 % des hommes nouvellement pris en charge dans les pôles de référence (Delarocque-Astagneau *et al.*, 2006). Elle a sans doute été très fréquente dans les années 1950-1970 lorsque le matériel à usage unique n'existait pas et que les mesures de désinfection étaient inappropriées pour éliminer le VHC. De plus, ce mode de transmission a pu être une source importante d'infection virale C lors de la transplantation d'organes ou de tissus avant 1996, date à partir de laquelle les autorités sanitaires ont mis en place la sélection de donneurs indemnes d'anticorps anti-VHC. Aujourd'hui, la transmission nosocomiale non transfusionnelle relèverait principalement de l'utilisation de matériel mal désinfecté. Depuis la mise en place par décret en juillet 2001 du signalement des infections nosocomiales aux CCLINs et aux autorités sanitaires, plusieurs cas de transmission du virus de l'hépatite C liée à des pratiques médicales ont été rapportés. En effet, des cas de transmission nosocomiale non transfusionnelle de malade à malade par l'intermédiaire d'objets souillés ont été démontrés dans les centres d'hémodialyse, au cours de procédures chirurgicales invasives (endoscopies avec biopsies, cathétérisme, coloscopie), de procédures anesthésiques (même flacon d'anesthésique utilisé pour plusieurs malades), de soins dentaires, d'acupuncture ou encore avec l'utilisation d'auto-piqueurs pour le dosage de la glycémie. Par ailleurs, de rares cas (de l'ordre de 4 pour 10 000) de transmission de médecin à malade ont été signalés à l'occasion d'interventions chirurgicales sanglantes (tableau 3).

A côté de la transmission nosocomiale, il existe, en ville, la transmission iatrogène liée notamment à des pratiques invasives de modification corporelle comme le tatouage et le piercing qui relèveraient également de l'utilisation de matériel mal désinfecté.

A terme, l'amélioration des techniques de désinfection et le respect des règles d'hygiène et des procédures de décontamination devraient permettre de réduire ce risque jusqu'à sa quasi-disparition (INSERM, 2003).

Tableau 3 : Description des transmissions nosocomiales chez des patients (Carbonne *et al.*, 2011).

Procédure invasive	Mode de contamination suspecté	Nombre de cas acquis
Endoscopie sous AG	Défaut des « précautions standard » lors de l'AG	1
Petite chirurgie sous AG	Partage de flacons d'anesthésique	3
Endoscopie digestive et arthroscopie	Partage de seringues	3
Endoscopie digestive sous AG	Défaut des « précautions standard » lors de l'AG	2
Glycémie capillaire	Partage d'autopiqueurs	1
Endoscopie digestive	Défaut de désinfection du DM	1
Transplantation hépatique**	Manipulation du greffon lors de la transplantation (coreceveuse VHC +)	1
Hémodialyse	Défaut de « précautions standard »	1
Hémodialyse**	-	1
Chirurgie cardiaque**	Défaut de « précautions standard »	1
Radiologie interventionnelle	Partage de flacons de produits de contraste	1
AG : anesthésie générale ; DM : dispositif médical.		
**Acte de soin à risque chez un patient transfusé.		

2.1.3.4. Autres modes de transmission

2.1.3.4.1. Exposition professionnelle

L'exposition professionnelle après une blessure accidentelle avec du matériel souillé est estimée à environ 3 %, mais elle est susceptible d'atteindre 10 % lorsque le patient source présente une virémie très élevée.

Afin de réduire l'incidence des accidents d'exposition au sang (AES) au sein des établissements de santé, des recommandations pratiques à l'usage du personnel ont été élaborées telles que :

- Eviter les gestes à risque comme le recapuchonnage des aiguilles.
- Utiliser du matériel sécuritaire à usage unique ou encore des containers pour aiguilles

usagées.

- Port de gants, de lunettes et de surblouses, etc.

Un suivi des accidents d'exposition au sang avec malade source VHC positif effectué dans les hôpitaux de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et les hospices civils de Marseille a montré un taux de séroconversion nul, donc le respect de ces recommandations a permis, au cours de ces dernières années, de réduire considérablement le nombre de transmission professionnelle (Roudot-Thoraval, 2002).

Mais si, malgré ces précautions, un AES avec un patient source VHC positif survient, hormis la désinfection initiale, il n'y a pas de traitement d'urgence comme pour l'hépatite B ou le VIH par prophylaxie par gammaglobulines ou par traitement antirétroviral. Il faut que le patient soit suivi cliniquement et sérologiquement pendant 6 mois, car il est fondamental de dépister une primo-infection afin d'envisager un traitement antiviral précoce pour limiter le risque de passage à la chronicité (Robert *et al.*, 2009).

2.1.3.4.2. Transmission familiale

- Transmission sexuelle

La transmission sexuelle est très faible, variant de 0 à 5 %. En effet, l'ARN du VHC est absent ou à de très faibles concentrations dans les sécrétions vaginales ou le sperme, mais il est présent dans le sang menstruel des femmes infectées, c'est pourquoi la transmission sexuelle dépend essentiellement du risque de saignement pendant un rapport (rapport pendant les règles, lésion des organes sexuels, pratiques sexuelles traumatiques et sanglantes). L'utilisation de préservatifs limite ce risque de transmission.

- Transmission mère-enfant

La transmission materno-fœtale est d'environ 3 %, mais elle concerne surtout les mères co-infectées par le VIH chez qui le risque est plus élevé avec une estimation de l'ordre de 20 %, cela s'expliquerait par l'influence néfaste de l'infection VIH sur l'infection VHC qui augmenterait la répllication du VHC et donc par la même occasion la charge virale. La contamination survient le plus souvent au moment de la naissance, mais cependant une césarienne programmée ne semble pas prévenir la transmission. L'allaitement n'est pas contre-indiqué car il n'apparaît pas comme un risque de transmission.

- Transmission intra-familiale

La transmission intra-familiale est très rare, elle pourrait être favorisée par une forte promiscuité et des conditions d'hygiène défectueuses, c'est pourquoi il est recommandé aux personnes vivant sous le même toit d'éviter le partage d'objets de toilette courants susceptibles de véhiculer du sang comme les rasoirs, les brosses à dents ou les coupe-ongles.

2.1.3.5. Modes de transmission non identifiés

La dissimulation d'un comportement à risque par le malade comme l'usage de drogue, ou un facteur de risque méconnu ou oublié comme un épisode transfusionnel suite à une chirurgie lourde, ou encore la méconnaissance d'une transmission lors de soins médicaux, de vaccinations de masse, de tatouages et de piercings, font que dans environ 20 % des cas, l'origine de l'infection virale n'est pas retrouvée (Roudot-Thoraval, 2008).

Pour conclure, les trois principaux modes de contamination rencontrés au cours de l'histoire de l'infection par le VHC sont la transfusion de produits sanguins, la transmission nosocomiale et l'usage de drogue par voie veineuse. Ces différents modes de contamination ont fortement évolué depuis l'introduction des tests de dépistage devenus de plus en plus performants au fil du temps et l'établissement des différentes mesures de prévention primaire. Aujourd'hui, le risque d'hépatite post-transfusionnelle est devenu exceptionnel grâce à l'ensemble des mesures de prévention prises par les autorités de santé. Le risque de transmission nosocomiale, quant à lui, a fortement diminué depuis l'amélioration des techniques de désinfection et le développement de matériel à usage unique, mais c'est encore un mode résiduel de contamination en rapport avec des brèches dans le respect des précautions universelles. Enfin, la contamination liée à l'usage de drogue par voie intraveineuse a diminué, mais de façon insuffisante. En effet, malgré les mesures permettant de faciliter l'accès au matériel stérile et aux produits de substitution, la toxicomanie par voie veineuse reste le principal mode de contamination. Il apparaît donc indispensable de renforcer la politique de réduction des risques vis à vis des usagers de drogues (tableau 4).

Tableau 4 : Evolution des principaux modes de contaminations (INSERM, 2003).

Avant 1970	Transfusion de produits sanguins Soins médicaux et chirurgicaux
1970-1990	Transfusion de produits sanguins ++ Actes invasifs Toxicomanie
Après 1990	Toxicomanie +++

2.1.4. Prévention

La prévention passe par l'établissement de véritables programmes au niveau national. C'est ainsi que depuis 1999, deux plans de prévention des hépatites virales chroniques ont été mis en œuvre : le Plan national de lutte contre l'hépatite C 1999-2002 et le Programme national hépatites C et B 2002-2005. Cependant le bilan de ces deux plans reste mitigé. En effet, il montre que :

- Le dépistage des personnes infectées par le VHC a plus que doublé en 10 ans, seulement 57 % des personnes connaissent leur séropositivité, donc il reste encore incomplet.
- De plus, si la mise en place de mesures de prévention a permis de réduire considérablement le nombre de nouvelles contaminations, la transmission de l'infection persiste notamment chez les usagers de drogues.
- Enfin, si la prise en charge médicale a permis de réduire la morbidité et la mortalité liées à l'infection, elle reste encore trop tardive et trop hospitalière.

C'est pourquoi il s'est avéré nécessaire de lancer un nouveau plan de lutte contre les hépatites B et C en 2009 qui s'articule avec d'autres plans ou programmes comme le plan gouvernemental de lutte contre les drogues et les toxicomanies (2008-2011), le plan sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes de maladies chroniques (2007-2011), le programme de lutte contre les infections nosocomiales (2005-2008), etc.

Ce plan comprend plusieurs axes stratégiques comme la réduction de la transmission des virus B et C, le renforcement du dépistage des hépatites B et C et le renforcement de l'accès aux soins afin de permettre l'amélioration de la qualité des soins et de la qualité de vie des personnes atteintes d'hépatite chronique (Ministère de la Santé et des Sports, 2010).

2.1.4.1. Réduction de la transmission

La réduction de la transmission passe tout d'abord par la mise en œuvre de moyens d'information et de communication aussi bien à l'usage de la population que des professionnels de santé afin de sensibiliser la population sur les facteurs de risque de transmission de l'infection virale, sur l'efficacité des traitements actuels et l'intérêt d'un dépistage précoce dans les populations à risque comme les usagers de drogues et les migrants, car l'évolution de l'hépatite C est insidieuse.

Par ailleurs, nous avons vu précédemment que les deux principaux modes résiduels de transmission de l'infection virale C étaient l'usage de drogues par voie veineuse et, loin derrière, la transmission nosocomiale.

En effet, les usagers de drogues représentent la population la plus touchée par l'hépatite C et celle où l'épidémiologie à VHC n'est pas maîtrisée. C'est pourquoi il est nécessaire de renforcer la politique de réduction des risques de transmission chez les usagers de drogues. Nous détaillerons dans la dernière partie de notre travail l'intérêt de l'éducation à la santé des usagers de drogues injecteurs par les professionnels de santé, en particulier le pharmacien d'officine qui est en contact direct avec eux afin de réduire les risques de transmission.

Concernant la transmission nosocomiale ou iatrogène du virus de l'hépatite C lors des actes à risque comportant une effraction cutanée, une piqûre, un contact des muqueuses avec un matériel ou un liquide biologique contaminé (que ce soit lors des soins et chez les soignants ou lors de tatouages et perçages avec effraction cutanée), de nombreuses recommandations ont déjà été prises. Cependant, un défaut du respect des précautions universelles persiste malgré une obligation de formation aux règles d'hygiène, c'est pourquoi il est nécessaire de répéter les informations et de faire un effort permanent pour respecter les règles générales d'hygiène et de salubrité. De plus, une recherche visant à améliorer les techniques de désinfection et les rendre plus compatibles avec l'exercice médical quotidien doit être menée (Ministère de la Santé et des Sports, 2010).

2.1.4.2. Renforcer le dépistage

Trop de patients méconnaissent encore leur statut sérologique pour l'hépatite C, de plus l'évolution silencieuse de l'infection virale C vers une hépatite chronique, puis une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire, nécessite un dépistage précoce afin de réduire la morbi-mortalité liée à l'infection.

L'actualisation des recommandations de dépistage faite en 2001 sous l'égide de l'ANAES n'a pas été remise en cause. Il n'est pas recommandé de pratiquer un dépistage systématique dans la population générale, car les populations à risque élevé de contamination sont connues et il a été montré que l'efficacité d'un dépistage généralisé est à peine supérieure à celle d'un dépistage ciblé, mais qu'en revanche son coût était bien supérieur. C'est pourquoi le principe d'un dépistage ciblé est maintenu à l'égard des groupes à risques déjà définis. Ainsi un dépistage systématique doit être proposé :

- Aux sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination quantifié et élevé (prévalence > 2 %). Il s'agit :
 - Des personnes qui ont eu avant 1992 :
 - une transfusion ;
 - une greffe de tissus, cellules ou organes ;
 - une intervention chirurgicale lourde (cardiaque, vasculaire, cérébrale, digestive, pulmonaire, gynéco-obstétricale, rachidienne, prothèse de hanche ou genou...) ;
 - un séjour en réanimation ;
 - un accouchement difficile ;
 - une hémorragie digestive ;
 - des soins à la naissance en néonatalogie ou en pédiatrie (grand prématuré, pathologie néonatale grave, exsanguino-transfusion).
 - Des patients hémodialysés.
 - Des sujets découverts séropositifs pour le VIH.
 - Des enfants nés de mère séropositive pour le VHC.
 - Des personnes ayant utilisé une fois dans leur vie, une drogue par voie intraveineuse ou pernasale.
- Aux sujets ayant un facteur d'exposition avec un risque non quantifié ou faible (prévalence < 2 %). Il s'agit :
 - Des partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite C.
 - Des membres de l'entourage familial des personnes contaminées par le VHC.
 - Des personnes incarcérées ou ayant été incarcérées (du fait de partage d'objets coupants, de pratiques addictives).
 - Des personnes ayant eu un tatouage, piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel.

- Des sujets originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud) (ANAES, 2001).
- Aux patients présentant une asthénie importante prolongée et inexpliquée ou devant un antécédent d'ictère non expliqué.

Pour renforcer le dépistage, il est indispensable de créer des conditions d'un recours accru au dépistage. Pour cela, les professionnels de santé doivent proposer systématiquement un dépistage en cas de détection d'un facteur de risque et des campagnes d'information grand public doivent inciter les patients au dépistage.

2.1.4.3. Amélioration de la prise en charge

La prise en charge des malades infectés par le VHC reste aujourd'hui principalement hospitalière. L'intervention du secteur libéral reste limitée, c'est pourquoi il faut renforcer l'accès aux soins par une meilleure coordination entre les différents acteurs de santé afin de mieux répartir la prise en charge entre le secteur libéral et le secteur hospitalier. Une augmentation de la proportion de patients pris en charge en médecine de ville pourrait réduire les délais de consultation et faciliter la prise en charge des nouveaux cas dépistés et des formes compliquées de l'infection (Doffoel *et al.*, 2008).

Nous verrons dans la dernière partie de notre travail que le pharmacien d'officine peut également participer à l'amélioration de la prise en charge des patients infectés par le VHC en développant une démarche d'éducation thérapeutique visant à améliorer la qualité de vie des patients et de ce fait mieux adhérer à leur traitement.

2.2. Histoire naturelle de l'infection

Après la contamination par le virus de l'hépatite C et une phase d'incubation qui dure en moyenne 4 à 12 semaines, survient la phase aiguë de l'infection. Au cours de cette phase, le plus souvent asymptomatique, environ 15 à 20 % des patients infectés éliminent spontanément le virus et dans 80 à 85 % des cas, on observe un passage à la chronicité. Il existe différentes formes d'atteintes chroniques : dans 10 à 50 % des cas, il s'agit d'une hépatite chronique à transaminases normales ; dans 10 à 40 % des cas c'est une hépatite chronique minime et enfin, on observe chez 50 à 80 % des patients, une hépatite chronique modérée ou sévère. Dans les deux premières formes d'atteintes chroniques, le risque de développer une cirrhose est faible ou nul, alors que l'on estime que 20 % des malades

présentant une hépatite chronique modérée ou sévère en développeront une en 20 ans.

En cas de cirrhose, l'incidence annuelle du carcinome hépatocellulaire (CHC) est de 1 à 4% (figure 14), (Ledingham, 2002).

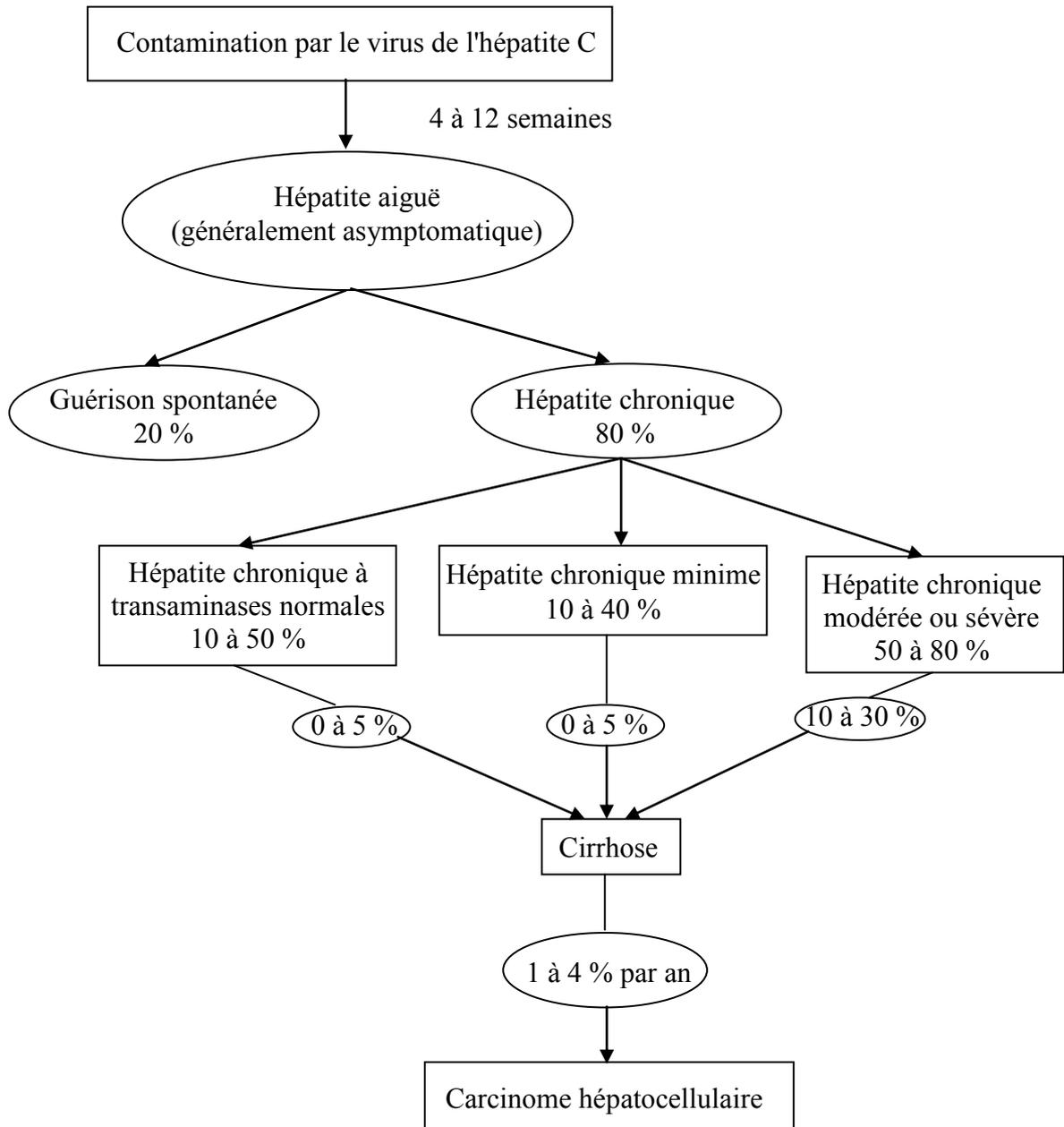


Figure 14 : Histoire naturelle de l'infection virale C (Ledingham, 2002)

2.2.1. L'infection aiguë

L'apparition d'une hépatite aiguë, suite à une contamination, survient après une période d'incubation durant en moyenne 4 à 12 semaines. L'infection est dans la plupart des cas (80 %) anictérique et asymptomatique, mais chez une minorité de patients (20%), elle est ictérique et dure généralement de 2 à 12 semaines. Ces patients présentent des symptômes tels que fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit, qui sont semblables à ceux observés au cours d'autres hépatites aiguës virales. Du fait de l'absence ou de la non spécificité des symptômes, le diagnostic clinique de l'hépatite aiguë C est rarement fait. Il sera essentiellement fondé sur les tests virologiques (Marcellin *et al.*, 2004).

Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral, détectable dans le sérum 7 à 21 jours après la contamination. Au-delà du 15^{ème} jour, on observe une augmentation des transaminases sériques, souvent supérieure à dix fois la limite supérieure de la normale. Une séroconversion, traduite par l'apparition des anticorps anti-VHC dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination, est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë.

L'évolution de l'hépatite aiguë dépend essentiellement de l'intensité et de la persistance de la réponse immune cellulaire médiée par les lymphocytes T. C'est ainsi que dans 20 % des cas, l'infection aiguë évolue spontanément vers la guérison, qui est définie par l'absence de détection de l'ARN viral dans le sang au-delà de 6 mois après l'infection aiguë et la présence d'anticorps anti-VHC, et dans 80 % des cas, on observe une évolution vers une infection chronique (Grando-Lemaire *et al.*, 2003).

2.2.2. L'infection chronique

La persistance de l'ARN viral détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après le début de l'infection traduit le passage à la chronicité. Ce risque de passage à la chronicité est plus élevé chez les sujets masculins, âgés ou présentant un déficit immunitaire. L'hépatite chronique C est généralement asymptomatique malgré l'activité de la maladie et la progression de la fibrose hépatique.

On peut distinguer trois formes d'hépatite chronique C : l'hépatite chronique avec transaminases normales, l'hépatite chronique minime et l'hépatite chronique modérée ou sévère.

2.2.2.1. Hépatite chronique avec transaminases normales

Dans 10 à 50 % des cas, les patients atteints d'une infection chronique par le VHC ont des transaminases normales de façon persistante définie par 3 dosages normaux effectués durant une période de 6 mois, malgré la présence d'une virémie détectable par PCR dans le sérum.

Ces patients ne présentent habituellement aucun symptôme, mais pour environ 80 % d'entre eux des lésions histologiques hépatiques modérées sont retrouvées, alors que seulement 20 % des sujets ont une histologie hépatique normale.

Les caractéristiques virologiques (génotype, charge virale, quasi-espèces) et épidémiologiques (mode de contamination, consommation d'alcool...) de ces patients ne semblent pas différentes de celles observées chez les patients atteints d'hépatite chronique C avec transaminases élevées. Cependant, d'après certaines études, une proportion plus élevée de femmes jeunes a été retrouvée dans ce groupe.

L'évolution clinique à long terme de ces patients est le plus souvent bénigne, mais il est toutefois recommandé malgré un pronostic qui paraît favorable de doser deux fois par an les transaminases.

2.2.2.2. Hépatite chronique minime

Pour 10 à 40 % des malades atteints d'hépatite chronique C, on retrouve une maladie du foie minime avec de l'ARN viral détectable dans le sérum par PCR et des transaminases très modérément élevées. La biopsie hépatique montre chez ces patients des lésions d'activité et de fibrose minimales. En effet, avec le score Metavir (Annexe 1), l'activité ne dépasse pas A1 et la fibrose est absente ou égale à 1.

Cette forme d'hépatite chronique C est la plus fréquente chez les patients jeunes et en particulier chez les femmes. En règle générale, ces malades ne présentent pas de symptômes, mais ils peuvent se plaindre d'une fatigue anormale.

L'évolution à long terme de l'hépatite chronique C minime est très lente, et de ce fait, le risque de développer une cirrhose est faible. Mais, il existe pour une minorité de patients, surtout après 50 ans, un risque éventuel de développer une maladie plus évolutive. Il est donc nécessaire de les surveiller régulièrement.

2.2.2.3. Hépatite chronique modérée à sévère

Enfin, il existe une troisième forme : l'hépatite chronique C modérée ou sévère, qui représente environ 50 à 80 % des patients atteints d'une infection chronique C.

Bien que la maladie hépatique soit plus sévère, il est difficile de distinguer cliniquement les patients atteints de cette forme de ceux atteints d'une hépatite chronique C minime, car la grande majorité des malades ne présentent pas de symptômes. Toutefois, il peut exister une fatigue anormale et certains patients peuvent présenter également des manifestations extra-hépatiques comme des douleurs articulaires, musculaires, de l'anxiété ou encore une dépression, mais ces symptômes ne sont pas corrélés avec la sévérité de la maladie hépatique. D'un point de vue biochimique, les malades ont tendance à avoir des transaminases plus élevées que les patients atteints d'hépatite chronique C minime. On peut aussi retrouver une augmentation des gamma-glutamyl-transpeptidases, de la ferritine, des immunoglobulines ou une thrombopénie, mais ces indices d'une maladie plus sévère ne sont pas toujours présents. De plus, des informations utiles peuvent être apportées par une échographie hépatique, mais elle est le plus souvent normale. C'est pourquoi, à l'heure actuelle, la biopsie hépatique est l'examen qui permet au mieux d'évaluer la gravité de la maladie et de distinguer ainsi une hépatite chronique C minime d'une hépatite chronique modérée ou sévère. En effet, l'hépatite chronique modérée ou sévère est définie par un score de fibrose F2, F3 ou F4 et/ou un score d'activité A2 ou A3 avec le score Metavir (Annexe 1). Cependant, lorsque la biopsie hépatique n'est pas possible pour diverses raisons (troubles de la coagulation, sujet âgé, refus du malade), un marqueur sérique de fibrose et une étude par élastométrie permet de faire relativement bien la distinction entre une hépatite chronique C minime et une hépatite chronique C modérée ou sévère.

Cette forme d'hépatite chronique C est la plus fréquente et progresse plus vite chez les patients âgés, chez les hommes et chez les patients ayant un cofacteur tel que l'alcool ou un déficit immunitaire (co-infection VIH-VHC). Pour ces patients, le risque d'évolution vers une cirrhose est élevé et justifie l'indication d'un traitement (Marcellin *et al.*, 2004).

2.2.3. Cirrhose et carcinome hépatocellulaire

On estime qu'environ 20 % des malades atteints d'hépatite chronique C modérée ou sévère développeront une cirrhose en 20 ans. La cirrhose, définie par un score Metavir de A3F4 (Annexe 1), est le stade ultime de développement de la fibrose hépatique. En effet, face à l'agression par le VHC, le foie met en place un processus de fibrogenèse qui a pour but de limiter l'extension de la réaction inflammatoire. La fibrogenèse permet la synthèse de molécules constitutives de la matrice extra-cellulaire (MEC) du foie : les collagènes, les glycoprotéines non collagéniques, les fibres élastiques et les protéoglycanes permettant la cicatrisation de celui-ci. Elle s'accompagne du remodelage de la MEC existante, caractérisé

par la destruction de la MEC normale avant son remplacement par une MEC pathologique. Au début, ce mécanisme est bénéfique, mais tant que le virus est présent dans le foie, la fibrogenèse se prolonge et devient pathologique, aboutissant à un dépôt en excès de tissu fibreux et à la destruction du parenchyme hépatique provoquant donc une perturbation des échanges métaboliques entre le secteur vasculaire et les hépatocytes concourant au développement de l'insuffisance hépatique et de l'hypertension portale (Bedossa, 2004).

La progression de la fibrose et donc la survenue à plus ou moins long terme d'une cirrhose dépend de plusieurs facteurs comme l'âge de contamination et le sexe du patient, la consommation d'alcool, la co-infection par le VIH, la stéatose et les facteurs métaboliques (diabète et/ou surpoids), ainsi que certains facteurs génétiques. En effet, la fibrose progresse plus rapidement chez les hommes qui se contaminent après 40 ans présentant une stéatose métabolique associée au surpoids et à l'insulinorésistance, avec un déficit immunitaire et une consommation d'alcool supérieure à 50 grammes par jour (Serfaty, 2008).

Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. L'examen clinique, l'échographie et les tests hépatiques peuvent suggérer l'existence d'une cirrhose, mais le plus souvent elle est découverte lors de la biopsie hépatique.

Dans d'autres cas, la cirrhose est diagnostiquée lorsqu'elle se décompense, c'est-à-dire à l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale (hémorragie par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie hépatique).

L'incidence annuelle du CHC des patients ayant une cirrhose est de 1 à 4 % par an. De plus, il survient habituellement sur une cirrhose compensée et reste asymptomatique longtemps, ce qui justifie un dépistage systématique par échographie et dosage de l'alpha-fœtoprotéine tous les 6 mois.

En France, la cirrhose décompensée ou le CHC liés au VHC représente la deuxième cause de transplantation hépatique après la cirrhose alcoolique (Marcellin *et al.*, 2004).

2.2.4. Manifestations extra-hépatiques

Le VHC est un virus hépatotrope, mais il a également un tropisme pour d'autres cellules de l'organisme comme les lymphocytes B et T et les cellules de la lignée monocyttaire causant ainsi de nombreuses manifestations extra-hépatiques principalement d'origine immunologique.

La production d'une cryoglobulinémie mixte (CM) est la manifestation extra-hépatique la plus clairement liée au VHC. Les CM sont des complexes immuns circulants composés d'immunoglobulines, de protéines virales et de lipoprotéines qui précipitent au froid et se

resolubilisent au réchauffement. Selon la classification de Brouet, il existe trois types de cryoglobulines, mais seules les cryoglobulines de type II (composées d'immunoglobulines monoclonales de type IgM kappa et d'immunoglobulines polyclonales) et III (composées d'immunoglobulines polyclonales) sont associées à l'infection par le VHC. Bien qu'une cryoglobulinémie soit détectable chez 36 à 55 % des patients ayant une hépatite chronique C, elle est le plus souvent asymptomatique. Cependant les cryoglobulinémies mixtes peuvent entraîner chez environ 20 % des patients des vascularites des petits vaisseaux notamment de la peau, des reins ou des nerfs périphériques se traduisant respectivement par un purpura des membres inférieurs, une glomérulonéphrite membranoproliférative ou des troubles de la sensibilité dans les mains ou les pieds.

La prise en charge thérapeutique des vascularites cryoglobulinémiques repose sur un traitement antiviral efficace parfois associé à un anti-CD20 (Rituximab®).

D'autres atteintes extra-hépatiques cliniques et biologiques liées avec certitude au VHC ont été mises en évidence, il s'agit de l'asthénie, des arthralgies ou myalgies, des syndromes secs provoquant une xérophtalmie et une xérostomie, des maladies lymphoprolifératives telles que le lymphome non hodgkinien de bas grade de malignité, le prurit, le diabète non insulino-dépendant, les porphyries cutanées tardives, les vascularites systémiques de type périartérite noueuse, la production d'auto-anticorps, les thrombopénies auto-immunes, etc.

En revanche, d'autres manifestations extra-hépatiques comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive, l'ulcère cornéen de Mooren, la fibrose pulmonaire, l'érythème noueux ou la polyradiculonévrite chronique ont été rapportées, mais le lien de cause à effet avec le VHC n'a pas été prouvé.

Enfin, certaines manifestations extra-hépatiques comme la sarcoïdose, le lichen, le psoriasis, la vascularite cutanée ou la dysthyroïdie, peuvent être induites par l'interféron (tableau 5), (Cacoub *et al.*, 2008).

Tableau 5 : Manifestations extrahépatiques (Cacoub *et al.*, 2008).

Atteintes extrahépatiques liées au VHC
Cryoglobulinémies mixtes (36-55 %)
Neuropathies périphériques (9-45 %)
Néphropathies glomérulaires membranoprolifératives (4-6 %)
Fatigue (35-67 %)
Arthralgies-myalgies (23-35 %)
Syndromes secs (9-67 %)
Production d'autoanticorps : antinucléaires (17-41 %), anticardiolipine (3-44 %), anti-muscle lisse (9-40 %),
Antithyroglobuline (8-13 %), anti-LKM1 (3-6 %)
Vascularites systémiques de type périartérite noueuse (1-2 %)
Lymphoproliférations malignes (0-39 %)
Prurit (15-20 %)
Thrombopénies auto-immunes (10 %)
Porphyries cutanées tardives (1-5 %)
Diabète sucré (14-33 %)

Atteintes extrahépatiques dont l'association au VHC paraît fortuite
Leucoencéphalite multifocale progressive
Ulcère cornéen de Mooren
Polyradiculonévrite chronique
Erythème noueux
Fibrose pulmonaire

Atteintes extrahépatiques induites par l'interféron
Sarcoïdose
Lichen
Psoriasis
Vascularite cutanée
Dysthyroïdie

2.3. Diagnostic, bilan et suivi de l'infection virale

Les outils virologiques sont indispensables à la prise en charge de l'hépatite C, à la fois pour le diagnostic de l'infection, la mise en place du traitement antiviral et le suivi de la réponse virologique au traitement. En pratique clinique, trois marqueurs virologiques sont étudiés dans le sérum ou le plasma du malade : les anticorps anti-VHC, l'ARN viral et le génotype.

2.3.1. Diagnostic de l'infection virale

2.3.1.1. Détection des anticorps anti-VHC

2.3.1.1.1. Test ELISA

La détection des anticorps anti-VHC dans le sérum ou le plasma repose sur l'utilisation de tests ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) de troisième génération et de tests CMIA (*chemiluminescent microparticle immunoassay*), pour la plupart automatisés. Ces tests permettent la détection d'anticorps dirigés contre un mélange de peptides synthétiques ou de protéines recombinantes correspondant aux protéines du VHC : capsid, NS3, NS4 et NS5. La spécificité et la sensibilité de ces tests sont comprises entre 97 et 100 %. Cependant, ils peuvent être pris en défaut dans certains cas. En effet, des faux négatifs peuvent être obtenus lorsque le test est réalisé pendant la phase aiguë précédant la séroconversion ou encore chez les patients présentant une immunodépression sévère (Pawlotsky, 2004).

En cas de résultats positifs ou douteux, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande le contrôle de la sérologie par un nouveau test immuno-enzymatique (EIA) avec un autre réactif sur un deuxième prélèvement.

En cas de sérologie de contrôle positive sur le deuxième prélèvement, la HAS recommande la recherche de l'ARN du VHC par *Polymerase Chain Reaction* (PCR) qualitative ou quantitative sur ce même deuxième prélèvement (HAS, 2011).

2.3.1.1.2. Test rapide d'orientation diagnostique

Les examens que nous avons vus précédemment se font classiquement sur sérum ou plasma à partir d'un prélèvement veineux, mais aujourd'hui il existe une méthode alternative au prélèvement sanguin, prometteuse pour le diagnostic de l'infection par le VHC.

En effet, un test immunochromatographique utilisant comme matrice biologique la salive, le liquide cravicaire (liquide sécrété entre le sillon antérieur de la gencive et les lèvres) ou le sang total capillaire prélevé au bout du doigt est développé. Il permet la mise en évidence d'antigènes ou d'anticorps spécifiques sur carte ou bandelettes.

Du fait de sa facilité d'utilisation et de l'absence de besoin d'équipement spécifique, il pourrait être utilisé directement dans les cabinets médicaux, les structures de prévention, les structures associatives ou encore les CIDAG (Centres d'information et de dépistage anonyme et gratuit), permettant ainsi une biologie délocalisée auprès du patient, ou « *point-of-care testing* ».

A terme, ce test pourrait être utilisé pour dépister massivement la population dans les pays

industrialisés ou encore utilisé comme alternative au diagnostic dans les pays en voie de développement ne disposant pas d'appareillages de biologie moléculaire performants.

Mais il reste encore à évaluer ses performances analytiques, ses avantages et ses limites (tableaux 6, 7), (Chevaliez *et al.*, 2011).

Tableau 6 : Caractéristiques idéales d'un "Point Of Care Testing" (POCT) : critères ASSURED (Chevaliez *et al.*, 2011).

A = Prix Abordable
S = Sensible
S = Spécifique
U = Utilisation facile
R = Robuste et rapide
E = Sans Equipement spécifique
D = Disponible pour tous

Tableau 7 : Avantages et inconvénients des systèmes de dépistage des anticorps anti-VHC (Chevaliez *et al.*, 2011).

	Tests rapides d'orientation diagnostique (TROD)	Test ELISA 3ème génération
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Spécificité et sensibilité satisfaisantes - Facilité d'emploi - Réalisable en tout lieu, tout endroit - Stockage à température ambiante - Résultat rapide (moins de 30 minutes) 	<ul style="list-style-type: none"> - Grande sensibilité - Excellente spécificité - Automatisables à haut débit - Réalisables à 37 °C - Prix avantageux - Traçabilité et enregistrement informatique des résultats
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Manque de traçabilité, résultats pouvant ne pas être enregistrés - Lecture subjective (dépendante de l'opérateur) - Problème d'élimination des déchets infectieux si utilisés en dehors des circuits de soins habituels - Prix élevé (> 10 €) 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité de chaînes de froid, d'électricité et de matériel (centrifugeuse, automate, spectrophotomètre)

2.3.1.2. Détection et quantification de l'ARN viral

Les techniques classiques de détection et quantification de l'ARN viral comme les méthodes d'amplification de la cible par PCR ou les méthodes d'amplification du signal par ADN branché sont actuellement remplacées par les techniques de PCR « en temps réel ».

Ces techniques sont en effet plus sensibles que celles de PCR classique avec un seuil inférieur de détection de l'ordre de 10 à 15 unités internationales (UI)/mL. De plus, elles offrent un intervalle de quantification linéaire étendu permettant de couvrir l'essentiel des charges virales observées en clinique et peuvent être entièrement automatisées réduisant ainsi considérablement le temps d'analyse.

Aujourd'hui, plusieurs trousse de PCR « en temps réel » sont commercialisées : Cobas Ampliprep-Cobas Taqman HCV (CAP-CTM, Roche Diagnostics et Abbott Real-time HCV Assay, Abbott diagnostic). Les performances de ces trousse sont variables. En effet, la technique CAP-CTM sous-estime la charge virale dans environ 15 % des cas des échantillons de génotype 2 et 30 % des échantillons de génotype 4 alors que la trousse commercialisée par Abbott ne semble pas avoir ce problème (Chevaliez, 2008). Une seconde génération de trousse de PCR « en temps réel » est actuellement en développement : CAP-CTM, Mastermix 1 (MMx1) et 2 (MMx2). Ces nouvelles trousse permettent une meilleure détection et quantification de l'ARN du VHC, y compris pour les échantillons de génotype 4 qui étaient sous-estimés avec les précédentes trousse (Vermehren *et al.*, 2011).

2.3.1.3. Interprétation des résultats

2.3.1.3.1. Hépatite aiguë C

En cas de suspicion d'hépatite aiguë chez un malade, deux marqueurs d'infection par le VHC doivent être recherchés : les anticorps anti-VHC et l'ARN viral.

Selon la présence ou l'absence de chaque marqueur, on distingue quatre profils d'interprétation :

- Si aucun des deux marqueurs n'est présent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est improbable.
- Si les anticorps anti-VHC sont présents et que l'ARN viral est absent, le diagnostic d'une hépatite aiguë est peu probable, mais il faudra tout de même refaire une recherche de l'ARN viral ultérieurement, car il peut être indétectable de façon transitoire au cours de l'évolution d'une hépatite aiguë et réapparaître plus tard lorsque l'infection devient chronique.

- La présence de l'ARN viral en l'absence d'anticorps anti-VHC signe le diagnostic d'une hépatite aiguë, la détection d'une séroconversion survenant quelques jours à quelques semaines plus tard confirmera le diagnostic.
- Enfin, si les deux marqueurs sont présents simultanément, cela permet d'affirmer la présence du virus, mais il sera difficile de différencier une hépatite aiguë d'une exacerbation aiguë d'une hépatite chronique ou d'une hépatite aiguë d'autre origine chez un patient atteint d'hépatite chronique (figure 15).

2.3.1.3.2. Hépatite chronique C

Le diagnostic d'hépatite chronique C repose sur la recherche des deux mêmes marqueurs. Ce diagnostic est fait avec certitude lorsque les deux marqueurs sont présents chez un malade ayant des signes cliniques et/ou biologiques d'hépatopathie chronique (figure 15). Cependant, dans de rares cas, il est possible de ne pas détecter d'anticorps anti-VHC, cela peut s'observer notamment chez les malades présentant une immunodépression sévère ou les malades dialysés ou agammaglobulinémiques.

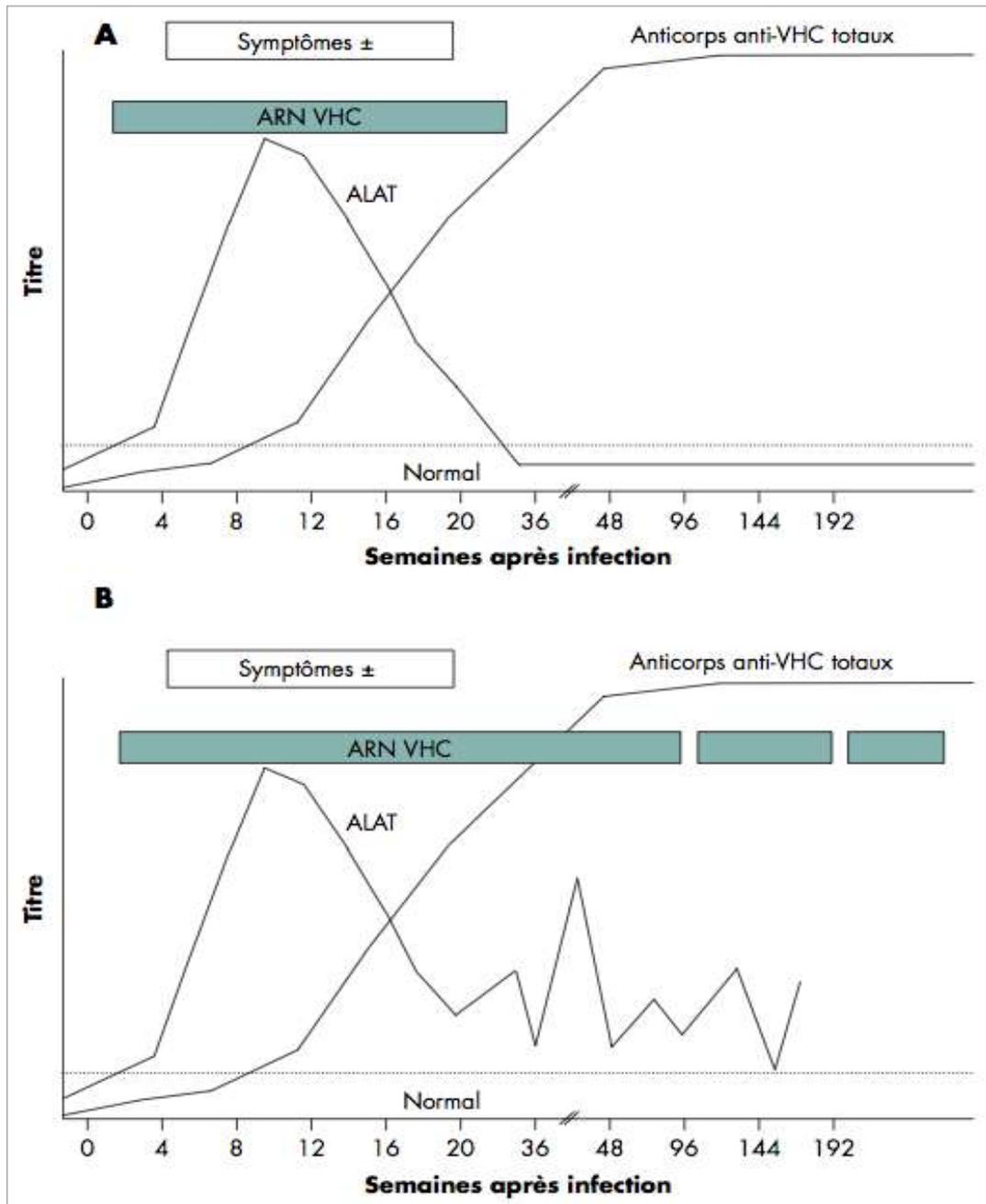


Figure 15 : Cinétiques des marqueurs virologiques au cours des infections par le VHC : A) infection aiguë C ; B) infection chronique C (Chevaliez, 2008).

2.3.2. Décision thérapeutique

Le traitement actuel de l'hépatite chronique C repose sur l'association d'interféron alpha pégylé et de ribavirine. L'objectif de ce traitement est d'obtenir une réponse virologique soutenue (RVS), caractérisée par un ARN viral indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Selon les recommandations de la conférence de consensus française de février 2002, seuls les patients atteints d'une infection chronique authentifiée par la présence d'ARN viral dans le sérum peuvent bénéficier d'un traitement. Cette décision de traiter repose également sur de nombreux autres paramètres que nous détaillerons plus loin dans les indications thérapeutiques.

Une fois que cette décision est prise, la détermination du génotype doit être réalisée, car ce dernier influence la durée de traitement, la dose de ribavirine à administrer et le suivi de l'efficacité antivirale. C'est ainsi que pour les malades infectés par un génotype 2 ou 3, une bithérapie de 24 semaines avec une faible dose de ribavirine (800 mg/j) est préconisée, alors que pour ceux infectés par un génotype 1, 4, 5 ou 6, le traitement sera administré pendant 48 semaines et avec une dose plus forte de ribavirine de l'ordre de 1000 à 1400 mg/j en fonction de la masse corporelle du patient.

2.3.2.1. Typage du génome viral

2.3.2.1.1. Sérologique

La détermination du génotype peut être réalisée à l'aide d'une technique sérologique fondée sur un ELISA compétitif permettant la détection d'anticorps dirigés contre des épitopes viraux connus spécifiques des différents types. En revanche, ce test ne différencie pas les sous-types. Le taux de concordance avec les résultats obtenus avec les tests moléculaires est d'environ 95 %. De ce fait, le sérotypage peut être une alternative intéressante à moindre coût pour les laboratoires non équipés pour la biologie moléculaire (Pawlotsky, 2008). Toutefois, ce sérotypage a vu son intérêt décroître avec la généralisation du génotypage moléculaire.

2.3.2.1.2. Moléculaire

Pour déterminer le génotype du VHC, la technique de référence est le séquençage de la région NS5B ou de la région E1 du génome, suivi de l'analyse phylogénique des séquences en comparaison à des séquences de référence.

En pratique clinique, on détermine le génotype soit par séquençage direct de la région 5'NC que l'on compare ensuite avec des séquences de référence des bases de données, soit par hybridation inverse de produits de PCR de la région 5'NC à des sondes oligonucléotidiques spécifiques de type ou de sous-type fixées sur des bandelettes de nitrocellulose. Cependant, ces techniques qui reposent sur l'étude de la région 5'NC sont responsables d'erreurs de sous-

typage de génotype dans environ 20 % des cas.

Actuellement, une nouvelle méthode (VERSANT[®] HCV Genotype 2.0 (LiPa)) qui analyse à la fois la région 5'NC et la région de la capsid par hybridation inverse a donné de très bons résultats de sous-typage avec plus que 4 % d'erreurs de sous-types. Cette deuxième génération de test Inno-LiPa permet une meilleure discrimination des souches de génotype 1a et 1b, ainsi que des souches de génotype 6 par rapport à la première génération (Chevaliez, 2011). Or il est désormais important de distinguer les patients infectés par un génotype 1a des patients infectés par un génotype 1b, car le pronostic n'est pas le même. En effet, il paraît plus difficile de traiter les patients infectés par un génotype 1a (environ 10 % de RVS en moins) que les patients infectés par un génotype 1b.

2.3.3. Suivi thérapeutique

Après l'instauration du traitement, le suivi thérapeutique repose essentiellement sur la recherche de l'ARN viral, qui est le reflet à long terme du succès du traitement.

Classiquement, la mesure de la charge virale se fait en début de traitement permettant de définir la charge virale initiale ou pré-thérapeutique, puis à la 12^{ème} et la 24^{ème} semaine de traitement pour les patients infectés par un génotype 2 ou 3, plus une mesure supplémentaire à la 48^{ème} semaine pour les patients infectés par un génotype 1, 4, 5 ou 6. Enfin, une mesure en fin de traitement, puis 24 semaines après l'arrêt de celui-ci seront faites pour attester ou non d'une réponse virologique soutenue (Chevaliez, 2008).

Nous verrons en détail dans la partie consacrée au traitement, l'implication de ces différentes mesures dans les décisions d'arrêt, de poursuite ou de prolongation du traitement.

3. Traitement de l'infection à virus de l'hépatite C

Le traitement de l'hépatite chronique C a fait d'énormes progrès depuis que Jay Hoofnagle a démontré en 1986 l'efficacité de l'interféron alpha dans le traitement de l'hépatite chronique non-A non-B, avant même la découverte du VHC.

En effet, jusqu'en 1998, l'interféron alpha utilisé en monothérapie, était le seul traitement disponible, il permettait d'obtenir une réponse virologique soutenue dans environ 6 % des cas pour une durée de traitement de 6 mois et 16 % des cas pour une durée de traitement de 12 mois. Puis en 1998, une étude confirma les travaux de Stephano Brillanti qui le premier avait montré l'efficacité de l'association de l'interféron avec la ribavirine chez les patients qui n'avaient pas répondu à l'interféron seul, cette association a permis d'augmenter le taux de réponse virologique aux alentours de 40 %. C'est ainsi qu'en 1999, la première conférence de consensus de l'*European Association for the Study of the Liver* (EASL), organisée à Paris, préconisa la bithérapie IFN-Ribavirine comme traitement de référence. Enfin, l'introduction d'IFN pégylés, il y a une dizaine d'années, a permis d'obtenir toujours en association avec la ribavirine environ 55 % de réponse virologique soutenue (figure 16).

Aujourd'hui, cette association d'IFN pégylés et de ribavirine constitue toujours le traitement de référence de l'hépatite chronique C (Marcellin, 2009).

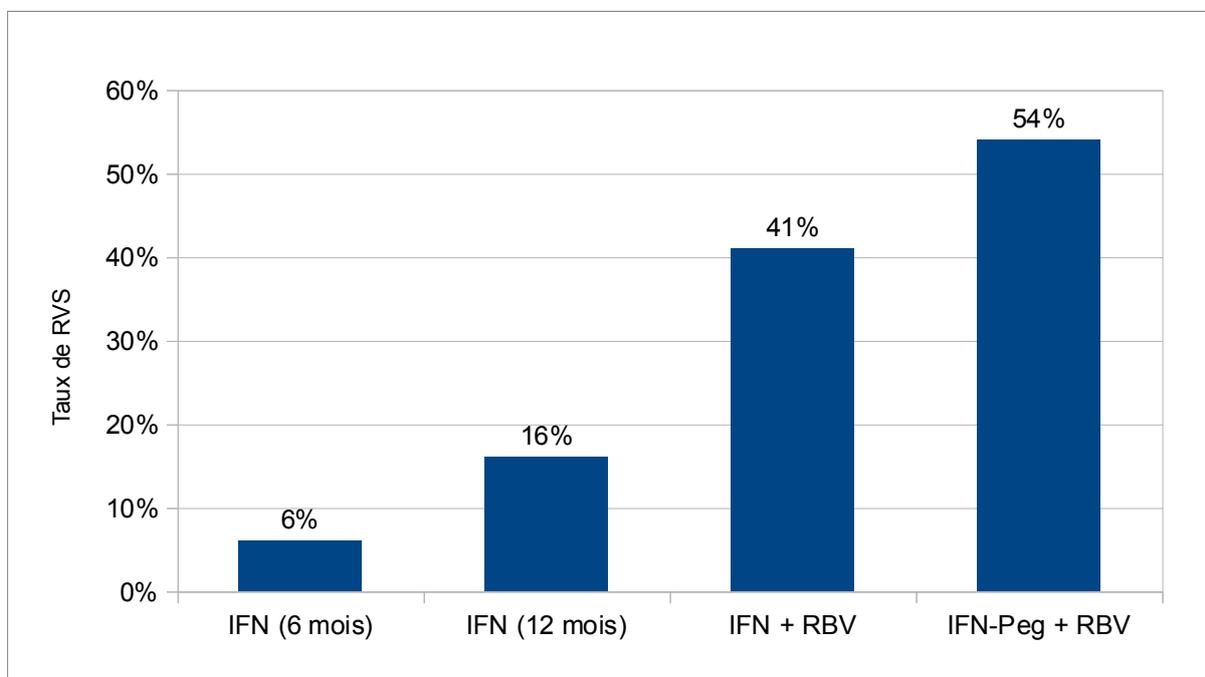


Figure 16 : Taux de réponse virologique soutenue (RVS) obtenue entre 1989 et 2000 avec successivement 6 mois puis 12 mois d'interféron standard (IFN), puis 12 mois de bithérapie IFN + ribavirine (RBV), puis 12 mois de bithérapie interféron pégylé (IFN-Peg) + RBV (Marcellin, 2009).

3.1. Molécules actuellement utilisées

Le traitement de l'hépatite chronique C repose sur l'association d'IFN pégylés et de ribavirine. Nous détaillerons dans cette partie le mécanisme d'action de ces molécules vis-à-vis du virus de l'hépatite C.

3.1.1. Interférons pégylés

Les interférons sont des glycoprotéines appartenant à la famille des cytokines endogènes, produites par l'organisme sous l'effet de différents stimuli, notamment les infections virales. Selon le récepteur qu'ils contactent à la surface cellulaire et les effets qui en découlent, on distingue trois catégories d'interférons :

- Type I (IFN α/β) : les IFN de type I constituent une grande famille regroupant les IFN α , IFN β , IFN ω , IFN ϵ/τ , IFN κ , et la limitine (ou IFN ζ). Ils jouent un rôle primordial dans la défense de l'organisme contre les infections virales et possèdent également des activités antiprolifératives et immunomodulatrices ;
- Type II (IFN γ) : l'IFN est l'unique représentant du sous-groupe des IFN de type II. Il est synthétisé principalement par les lymphocytes T activés et les cellules *natural killer* (NK). Sa fonction majeure est d'activer et de moduler la réponse immunitaire naturelle et acquise.
- Type III (IFN λ) : Les IFN de type III (ou IFN λ) ont été découverts plus récemment et correspondent aux interleukines (IL) IL28 et IL29. Ces cytokines présentent moins de 20% d'identité de séquence avec les IFN de type I et utilisent un récepteur différent. Cependant, ils semblent activer des voies de transduction du signal et exercer des activités antivirale et antiproliférative comparables à celles des IFN de type I (Delhaye *et al.*, 2006).

Ces molécules ont de nombreux effets biologiques. Elles sont douées, en outre, de propriétés antivirale, antiproliférative, antifibrosante et immunomodulatrice. En effet, la fixation de l'interféron, sur des récepteurs spécifiques à la surface des cellules infectées par le VHC, déclenche une cascade de signalisation intracellulaire aboutissant à l'induction de différentes protéines effectrices comme la protéine kinase dépendante de l'ARN double brin (PKR), le système 2'5' oligoadénylate synthétase/RNase L et certaines formes de protéine Mx.

L'activation de ces voies enzymatiques entraîne respectivement une inhibition de la synthèse protéique, une dégradation de la synthèse des acides nucléiques viraux et un blocage de la

transcription des ARNm viraux au niveau nucléaire, diminuant ainsi la réplication virale.

A côté de ses effets antiviraux directs, l'interféron possède des propriétés immunomodulatrices. Sa liaison à des récepteurs à la surface des cellules immunitaires provoque une augmentation de l'expression des antigènes d'histocompatibilité de classe I et II qui sont impliqués dans la présentation des épitopes viraux aux lymphocytes CD4 et CD8, ce qui stimule l'activité des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques et augmente donc la lyse des cellules infectées (Asselah *et al.*, 2003). L'interféron augmente aussi la synthèse des cellules T *helper* de type 1 (Th1), responsable de la synthèse d'interféron gamma et d'interleukine 2 (IL2) et diminue la production de cellules Th2 qui synthétisent l'IL4 et l'IL5. De plus, l'interféron montre des propriétés anti-inflammatoires (inhibition de production d'IL8, du *Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha* et stimulation de production d'IL10), mais également des propriétés anti-fibrosantes liées à l'inhibition du *Transforming Growth Factor (TGF) beta* (Nousbaum *et al.*, 2003).

Deux types d'interféron ont été approuvés dans le traitement de l'hépatite chronique C : le Viraferonpeg® (interféron alpha-2b + PEG 27 000 kDa) et le Pegasys® (interféron alpha-2a + PEG 40 000 kDa). Ces deux interférons sont des polypeptides de 165 acides aminés qui diffèrent l'un de l'autre par un acide aminé en position 23. Ils sont tous deux conjugués à une molécule de polyéthylène glycol (PEG) permettant ainsi une diminution de leur clairance rénale et de ce fait une augmentation de leur demi-vie. Ce procédé a permis d'obtenir une concentration plasmatique plus stable et prolongée de ces médicaments réduisant leur administration par voie sous-cutanée à une fois par semaine (Fournier *et al.*, 2008).

3.1.2. Ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine montrant des propriétés antivirales *in vitro* vis-à-vis de nombreux virus (virus de la rougeole, virus respiratoire syncytial, flavivirus...). *In vivo*, cette molécule possède une activité antivirale à l'encontre du VHC, mais les mécanismes d'action de cette activité anti-VHC ne sont pas encore complètement élucidés du fait de l'absence de système efficace de réplication du VHC en culture cellulaire et de modèle animal facilement disponible. Cependant, plusieurs hypothèses, obtenues à partir de systèmes de culture de virus apparentés au VHC, ont été avancées et permettraient d'expliquer les propriétés antivirales de la ribavirine contre le VHC. En effet, la ribavirine diminuerait la réplication virale en inhibant l'inosine monophosphate déshydrogénase vidant ainsi les stocks intracellulaires de guanosine triphosphate et de désoxyguanosine triphosphate, indispensables à cette réplication. Elle serait également

capable de la retarder en provoquant des modifications du cycle cellulaire, en particulier un retard de progression vers la phase S. De plus, elle inhiberait l'ARN polymérase du virus affectant ainsi la synthèse de nouvelles protéines virales. Enfin, la ribavirine pourrait induire des mutations virales létales dans le génome du VHC.

A côté de ces effets antiviraux directs, la ribavirine aurait aussi un effet immunomodulateur en stimulant la réponse T auxiliaire de type 1 (Th1) permettant d'augmenter la production d'IL2, d'IFN gamma et de TNF alpha tout en réprimant la réponse de type Th2 diminuant ainsi la production d'IL4, 5 et 10.

L'efficacité antivirale directe de la ribavirine sur le VHC reste modeste et transitoire chez les patients atteints d'hépatite chronique C traités par la ribavirine en monothérapie. L'intérêt de son utilisation réside dans son association avec l'interféron dont elle potentialise l'effet antiviral (Asselah *et al.*, 2003)

3.2. Hépatite aiguë

Dans la plupart des cas, l'infection aiguë passe inaperçue, car elle est le plus souvent asymptomatique ou ne provoque que des symptômes non spécifiques. De plus, elle touche principalement une population particulière : les usagers de drogues par voie intraveineuse, qui ont difficilement accès aux soins. Donc elle est rarement diagnostiquée à ce stade.

De ce fait, la plupart des études évaluant les bénéfices de la mise en place d'un traitement antiviral au cours de l'infection aiguë n'ont pu inclure qu'un nombre limité de patients. Cependant, elles ont montré l'intérêt de mettre en place précocement un traitement antiviral et ont permis d'élaborer des recommandations pratiques (Bailly, 2006).

En effet, si l'ARN du VHC est toujours présent au-delà de la 12^{ème} semaine suivant le début de l'infection, l'élimination spontanée du virus paraît exclue. Un traitement est donc proposé aux alentours de la 12^{ème} semaine, il repose sur une monothérapie d'interféron pégylé à la posologie d'1,5 µg/kg/semaine pendant 24 semaines. Cette procédure permet une éradication du virus dans plus de 90 % des cas et permet ainsi d'éviter l'évolution vers la chronicité. L'évaluation de la bithérapie associant la ribavirine au traitement par interféron ne semble pas augmenter le taux de succès thérapeutique, donc, il n'est pas recommandé en termes de bénéfice/risque d'utiliser cette association. En revanche, pour les patients porteurs d'une co-infection par le VIH, les experts recommandent de traiter par l'association de ribavirine et d'interféron pégylé en raison de la sévérité évolutive associée à la co-infection.

Pour conclure, l'hépatite C aiguë doit être activement recherchée chez les patients soumis à un risque d'exposition, car un traitement efficace et bien codifié peut être proposé à tout patient

nouvellement infecté permettant l'élimination définitive du virus et prévenir ainsi l'installation d'une hépatite chronique dont la prise en charge est longue et difficile (Fournier *et al.*, 2008).

3.3. Hépatite chronique

3.3.1. Objectifs du traitement

Le principal objectif du traitement de l'hépatite chronique C est d'obtenir l'éradication du virus permettant la guérison de l'infection et l'arrêt de la progression vers la cirrhose. Les objectifs secondaires de la thérapie sont de ralentir la progression de la fibrose et, chez les patients où la cirrhose est déjà constituée, à en prévenir les complications et à retarder le développement d'un carcinome hépatocellulaire.

3.3.2. Indications thérapeutiques

Selon les recommandations de la conférence de consensus française de février 2002, le traitement s'adresse aux malades adultes atteints d'une infection chronique par le VHC authentifiée par la présence de l'ARN viral dans le sérum.

L'indication d'une thérapie antivirale repose principalement sur l'évaluation de la sévérité des lésions histologiques hépatiques et le risque d'évolution vers la cirrhose. De ce fait, un bilan pré-thérapeutique de fibrose hépatique et d'activité nécrotico-inflammatoire est indispensable (HAS, 2002). Pour ce faire, l'examen de référence était la ponction biopsie hépatique (PBH) dont le résultat est exprimé le plus souvent par le score Metavir (annexe 1), mais la PBH est un examen invasif et douloureux qui peut entraîner des complications rares mais potentiellement graves. De plus, la biopsie, en particulier lorsqu'elle est de petite taille (<20 mm) et comprend moins de 5 à 7 espaces portes, peut aboutir à une erreur dans environ 33 % des cas pour le stade de fibrose et 24 % des cas pour la nécrose sans compter une variabilité intra et interobservateurs dans environ 10 % des cas. Les limites de la biopsie, et surtout son caractère invasif ont donc conduit au développement de méthodes alternatives et non invasives pour la quantification de la fibrose. C'est ainsi que de nombreux marqueurs biologiques statistiques corrélés au degré de fibrose ont été décrits (Zarski *et al.*, 2008) et depuis décembre 2006, la Haute Autorité de Santé (HAS) a validé plusieurs de ces méthodes non invasives pour mesurer le stade de fibrose dans l'hépatite chronique virale C non traitée et sans comorbidité :

- le score Fibrotest[®] (annexe 2) ;
- l'élastographie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan[®]) (voir annexe 3) (HAS, 2006).

Puis en décembre 2008, une actualisation de ces recommandations a permis d'ajouter deux techniques :

- le score FibroMetre[®] (annexe 4) ;
- le score Hepascore[®] (annexe 5).

Donc, dans le cas d'une hépatite chronique C chez l'adulte non traitée et sans comorbidité, (hors diagnostic évident de cirrhose), cinq techniques permettent la mesure de la fibrose/cirrhose hépatique. En première intention, il est proposé de réaliser l'une des quatre techniques non invasives. Puis, s'il n'y a pas de concordance entre la clinique et le résultat de la technique réalisée en première intention, ou si ce résultat n'est pas interprétable, une des trois autres techniques non invasives ou la PBH peut être alors réalisée (HAS, 2008).

Suite aux résultats du bilan pré-thérapeutique, un traitement par interféron pégylé et ribavirine sera proposé :

- aux patients atteints d'hépatite chronique modérée ou sévère (Metavir F2 ou F3) ;
- aux patients ayant une cirrhose compensée (Metavir F4) ;
- aux patients transplantés pour cirrhose ou CHC liés au VHC ;
- aux patients rechuteurs ou non répondeurs après monothérapie par interféron.

Cependant, la décision d'entreprendre un traitement doit être également modulée en fonction de facteurs individuels comme l'âge, la consommation chronique d'alcool, l'usage de drogues, la co-infection VIH-VHC, l'existence de troubles psychiatriques ou encore la volonté du patient de se faire traiter.

Enfin, une simple surveillance, sans traitement, est recommandée aux patients atteints d'hépatite chronique minime correspondant à un score Metavir F0 ou F1 ou d'hépatite chronique associée à des transaminases normales, sauf s'ils présentent des manifestations extra-hépatiques de type vascularites qui peuvent justifier un traitement afin de faire régresser les symptômes (HAS, 2002).

3.3.3. Modalités et résultats du traitement

3.3.3.1. Patients naïfs

Les recommandations actuelles du traitement des patients naïfs atteints d'hépatite chronique virale C sont issues des dernières conférences de consensus française et américaine de 2002 et

reposent sur les résultats de grandes études internationales multicentriques incluant un grand nombre de patients.

Les résultats de ces études ont démontré, tout d'abord, la supériorité de l'association du peginterféron et de la ribavirine par rapport à l'association d'interféron standard et de ribavirine. De plus, elles ont mis en évidence de meilleurs taux de réponse virologique chez les patients infectés par un génotype 1 traités pendant 48 semaines avec de fortes doses de ribavirine et qu'une baisse de la charge virale à la douzième semaine de traitement était prédictive d'une réponse virologique soutenue. En revanche, pour les patients infectés par un génotype 2 ou 3, il a été montré que les taux de réponse virologique obtenus étaient semblables quelles que soient la durée du traitement (24 ou 48 semaines) ou la posologie de ribavirine (800 ou 1000-1200 mg/j). Enfin, il a été également montré que les patients ayant reçu une posologie de ribavirine supérieure à 10,6 mg/kg/j obtenaient une meilleure réponse virologique que ceux ayant reçu moins de 10,6 mg/kg/j (61 contre 50 %), ce qui a conduit à proposer une posologie de ribavirine adaptée au poids (Bailly, 2006).

C'est ainsi que le traitement actuel repose sur l'administration par voie sous-cutanée d'interféron pégylé α -2b à la dose de 1,5 μ g/kg/semaine ou d'interféron α -2a à la dose de 180 μ g/semaine en association avec la ribavirine donnée quotidiennement par voie orale à la posologie de 800 mg/j pour un poids inférieur à 65 kg, 1000 mg/j pour un poids situé entre 65 et 85 kg et 1200 mg/j pour un poids supérieur à 85 kg.

La durée du traitement est variable en fonction du génotype, c'est ainsi que pour les infections liées au génotype 2 et 3, la durée de traitement proposée est de 24 semaines, alors que pour les patients infectés par un génotype 1, 4, 5 ou 6, la durée de traitement préconisée est de 48 semaines si la mesure de la charge virale à la douzième semaine a montré une disparition ou une réduction de plus de 2 log de l'ARN viral initial. Dans le cas contraire, le traitement peut être arrêté en raison d'une forte probabilité d'échec virologique (HAS, 2002).

Avec le traitement actuel, le taux de réponse virologique soutenue obtenu chez les malades, indépendamment de leur génotype et de leur charge virale, est de 54 % pour le peginterféron α -2b et de 56 % pour le peginterféron α -2a. Chez les patients infectés par un virus de génotype 1, le taux de réponse virologique obtenu est de 42 % pour le peginterféron α -2b et de 46 % pour le peginterféron α -2a et pour ceux infectés par un virus de génotype 2 ou 3, les taux de réponse virologique sont respectivement de 82 % et 76 % avec le peginterféron α -2b et le peginterféron α -2a (Fournier *et al.*, 2008).

Nous verrons dans la partie consacrée aux nouvelles thérapeutiques que depuis septembre 2011, deux nouvelles molécules : le bocéprevir et le télaprevir ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement des patients naïfs infectés par un VHC de génotype 1.

3.3.3.2. Patients rechuteurs et non répondeurs

La rechute est caractérisée par un ARN du VHC indétectable en fin de traitement, mais qui se repositivise dans les 6 mois après l'arrêt de celui-ci, alors que la non réponse virologique est définie par un ARN du VHC qui reste détectable à la fin d'un traitement conduit de façon optimale.

D'après les études d'enregistrement du peginterféron α -2a et du peginterféron α -2b et de la ribavirine, on rapporte un taux de non réponse virologique variant de 31 à 35 % et un pourcentage de rechute de l'ordre de 18 % chez les patients ayant présenté une réponse virologique en fin de traitement.

Deux situations différentes peuvent être à l'origine de ces échecs thérapeutiques. En effet, soit il existe une véritable résistance virologique, c'est le cas chez environ 12 % des patients naïfs, soit l'échec est secondaire à un traitement insuffisant (arrêt prématuré, réduction des doses, présence d'une comorbidité, défaut d'adhésion...).

Face à ces situations de rechute et de non réponse à un précédent traitement par interféron standard ou pégylé associé ou non à la ribavirine, plusieurs études ont évalué l'intérêt de retraiter de tels patients par une bithérapie pégylée.

Les résultats de ces études ont ainsi démontré le bénéfice de traiter à nouveau par bithérapie pégylée les patients rechuteurs ou non répondeurs à une monothérapie par interféron standard. Pour les patients qui avaient été préalablement traités par une association d'interféron standard et de ribavirine, l'intérêt d'un nouveau traitement par bithérapie pégylée chez les rechuteurs a bien été mis en évidence. En revanche, pour les patients non répondeurs, le bénéfice d'un retraitement par peginterféron et ribavirine semble plus faible, surtout en cas de fibrose sévère.

Enfin, le bénéfice d'un nouveau traitement par bithérapie pégylée chez les patients n'ayant pas répondu une première fois à ce même traitement paraît très incertain, sauf si celui-ci a dû être diminué ou arrêté précocement en raison de la survenue d'effets secondaires biologiques et/ou cliniques. Dans ce cas, un nouveau traitement pourra être envisagé, sous réserve d'une gestion attentive des effets secondaires pour éviter au maximum les réductions de posologie (Bronowicki *et al.*, 2009).

Les résultats de ces études ont également mis en évidence que les patients rechuteurs ou non répondeurs infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 obtenaient des réponses virologiques nettement supérieures après un nouveau traitement que celles des patients de génotype 1 (tableau 8), mais nous verrons, dans la partie consacrée aux nouveaux traitements, que depuis septembre 2011, une trithérapie associant peginterféron alpha, ribavirine et un inhibiteur de la protéase (télaprevir ou bocéprevir) peut être proposée aux patients rechuteurs ou non répondeurs infectés par un VHC de génotype 1 préalablement traités par interféron alpha (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine. Cette trithérapie améliore grandement les taux de réponse virologique soutenue chez ces patients après retraitement (tableau 9).

Tableau 8 : Pourcentages de réponse virologique soutenue (RVS) après un nouveau traitement par peginterféron α -2b plus ribavirine de malades en échec thérapeutiques (Bronowicki *et al.*, 2009).

	Non-répondeurs			Rechuteurs		
	Peg-2b n = 280 (%)	Peg-2a n = 196 (%)	IFN α n = 903 (%)	Peg-2b n = 180 (%)	Peg-2a n = 164 (%)	IFN α n = 300 (%)
Tous les malades	7	6	18	32	34	43
Géno-1, fibrose F2	8	4	18	37	27	42
Géno-1, fibrose F3	4	2	16	29	10	28
Géno-1, fibrose F4	5	2	8	18	20	26
Géno-2/3, fibrose F2	57	50	68	75	50	76
Géno-2/3, fibrose F3	50	33	39	63	62	67
Géno-2/3, fibrose F4	0	33	40	36	58	59

Tableau 9 : Possibilités de retraitement et chances de succès (Witteck *et al.*, 2010).

Premier traitement de l'infection à VHC	Retraitement	Chances de succès
Absence de réponse sous Peg-IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	5-14 % RVS
	Traitement d'entretien à plus faible dose avec Peg-IFN α -2a 90 μ g/semaine	ALAT, présence d'ARN du VHC inflammation nécrotique du foie significativement plus faible ; cependant, pas d'influence sur le taux de décompensation hépatique et la progression vers la cirrhose
	Si génotype 1 : Peg-IFN + RBV + telaprevir	40-57 % RVS
	Si génotype 1 : Peg-IFN + RBV + boceprevir	25-55 % RVS
Rechute après Peg-IFN + RBV	Si génotype 1 : Peg-IFN + RBV + telaprevir	70-75 % RVS
Absence de réponse sous traitement standard IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	8-10 % RVS
Rechute après traitement standard IFN + RBV	Peg-IFN + RBV	40-50 % RVS
Absence de réponse sous traitement standard IFN en monothérapie	Peg-IFN + RBV	20-40 % RVS

Peg-IFN = interféron pégylé ; RBV = ribavirine ;
RVS = réponse virologique soutenue (6 mois après la fin du traitement, ARN du VHC indétectable) ; ALAT = Alanine-Aminotransférase

Une autre étude a testé l'efficacité de l'association d'interféron pégylé alpha-2a et ribavirine à deux posologies distinctes 180 µg et 360 µg chez les malades non répondeurs à une association d'interféron pégylé alpha-2b et ribavirine. Les résultats de cette étude ont montré que l'utilisation d'une dose d'induction (360 µg) n'était pas efficace, mais que prolonger le traitement durant 72 semaines chez les patients ayant une diminution de 2 log de la charge virale à la 12^{ème} semaine, sans négativation de l'ARN du VHC à la 24^{ème} semaine, semblait bénéfique (Fournier *et al.*, 2008).

L'hépatite chronique C provoque une destruction lente mais progressive du foie avec un risque important de développer une cirrhose et des complications telles que le carcinome hépatocellulaire. De plus, l'interféron possède des propriétés antifibrosantes. C'est pourquoi, le concept d'un traitement d'entretien par faibles doses d'interféron s'est progressivement imposé pour les patients non répondeurs présentant une fibrose évoluée afin d'éviter au plus grand nombre de malades la progression vers des complications hépatiques irréversibles. Trois grandes études (HALT-C, COPILOT, EPIC-3) ont évalué le bénéfice de la mise en place d'un tel traitement (Fournier *et al.*, 2008), mais les résultats se sont montrés assez décevants. Il paraît donc inutile de proposer ces traitements d'entretien aux malades hors protocole (Bronowicki *et al.*, 2009).

3.3.3.3. Cas particulier : les patients co-infectés VIH-VHC

En France, la co-infection VIH-VHC touche environ 25 % des patients infectés par le VIH. Le rôle du VHC sur la progression clinique et virologique du VIH reste controversé, mais il ne semble pas avoir d'impact important. En revanche, il a été démontré que l'infection à VIH modifiait significativement l'histoire naturelle de l'hépatite chronique C. En effet, on observe chez les patients co-infectés, une charge virale plasmatique 1,5 à 2 fois plus élevée que chez les patients mono-infectés par le VHC. Cette répllication virale plus intense diminue les chances de guérison spontanée en cas d'hépatite C aiguë et augmente les risques de transmission sexuelle et materno-fœtale du VHC. De plus, il a été estimé que le délai moyen d'évolution vers la cirrhose était de 15 ans chez les patients co-infectés, contre 30 ans chez les patients mono-infectés par le VHC. Donc, l'infection à VIH accélère la progression de la fibrose hépatique et l'évolution vers la cirrhose (Bani-Sadr, 2008).

Depuis, l'avènement des trithérapies antirétrovirales hautement actives (*Highly Active Antiretroviral Therapy* ou HAART) en 1996, la durée de vie des patients infectés par le VIH s'est améliorée et l'hépatite chronique C est devenue une cause importante de comorbidité et de mortalité chez le patient co-infecté VIH-VHC. En effet, la mortalité due à une défaillance

hépatique terminale est passée de 1,4 % en 1995 à 12,6 % en 2003 et sur cette même période, la fréquence des carcinomes hépatocellulaires a été multipliée par cinq. Cependant, les trithérapies semblent ralentir la progression de la fibrose (Fournier *et al.*, 2008).

Le traitement de l'hépatite chronique C des patients co-infectés VIH-VHC repose également sur l'association d'interféron pégylé et de ribavirine, cependant les taux de RVS obtenus chez ces patients sont plus décevants, ils sont de l'ordre de 40 %. Les règles de prescription sont aussi les mêmes que chez les patients mono-infectés par le VHC. Toutefois, des recommandations particulières dans la prise en charge de ces patients sont à prendre en compte. En effet, pour les patients co-infectés, non immunodéprimés (taux de CD4 > 500 mm³), sans indication immédiate de traitement antirétroviral, il faut instaurer le traitement anti-VHC en premier afin d'éviter les interactions médicamenteuses entre la ribavirine et les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) utilisés dans le traitement anti-VIH, et la majoration de l'hépatotoxicité des antirétroviraux par l'hépatopathie sous-jacente. A l'inverse, chez les patients présentant une immunodépression sévère (taux de CD4 < 200 mm³), la priorité est de débiter le traitement antirétroviral avant d'initier un traitement anti-VHC afin de rétablir l'immunité, car l'immunodépression sévère diminue la réponse virologique, la tolérance clinique et biologique du traitement anti-VHC. Enfin, l'association de la ribavirine et de la zidovudine (AZT) augmente le risque d'anémie sévère et la co-administration de la ribavirine avec la didanosine (ddi) ou la stavudine (d4T) majore le risque de toxicité mitochondriale avec parfois la survenue d'acidose lactique mortelle. Donc, en cas d'instauration d'un traitement anti-VHC chez un patient co-infecté recevant déjà un traitement anti-VIH, il faut interrompre, dans la mesure du possible, les traitements par ces molécules avant de débiter le traitement anti-VHC (Bani-Sadr, 2008).

3.3.4. Prédiction de la réponse virologique et optimisation du traitement

Depuis 2002, de nombreux facteurs prédictifs de l'efficacité du traitement ont été mis en évidence et plusieurs études récentes, qui n'ont pas encore fait l'objet de validation par des conférences de consensus, ont évalué la possibilité d'optimiser le traitement de référence actuel en fonction de ces facteurs prédictifs de réponse au traitement.

3.3.4.1. Facteurs liés à l'hôte

Un certain nombre de facteurs liés à l'hôte comme un âge supérieur à 45 ans, le sexe masculin, un stade de fibrose avancé, une co-infection avec le VIH, une consommation

excessive d'alcool ou encore un indice de masse corporelle élevé sont connus pour être des facteurs prédictifs d'une mauvaise réponse virologique.

Récemment, d'autres facteurs liés à l'hôte, en particulier génétiques, ont été identifiés. En effet, plusieurs études ont mis en évidence des polymorphismes génétiques qui pourraient agir sur la réponse au traitement par interféron pégylé et ribavirine.

La découverte la plus importante est l'identification de plusieurs polymorphismes génétiques situés sur le chromosome 19 à proximité du gène IL-28B codant l'interféron $\lambda 3$, qui est, comme l'interféron alpha, une cytokine entraînant la stimulation de nombreux gènes (*IFN stimulated genes*) impliqués dans la réponse antivirale. Il a été montré que les individus homozygotes pour l'allèle C en position rs12979860 infectés par un VHC de génotype 1 avaient un taux de réponse virologique soutenue après traitement par peginterféron et ribavirine de 80 %, alors que celui des patients hétérozygotes C/T et homozygotes T/T étaient respectivement de 39 et 25 %. Ce polymorphisme favorable est rencontré plus fréquemment dans la population caucasienne que dans la population d'origine africaine, ce qui pourrait expliquer les différences de réponse au traitement au sein de ces populations (figure 17). Un autre polymorphisme du gène de l'IL-28B : le rs8099917TT est également associé à un taux élevé de clairance virale soutenue, spontanément et après traitement antiviral (Halfon *et al.*, 2010).

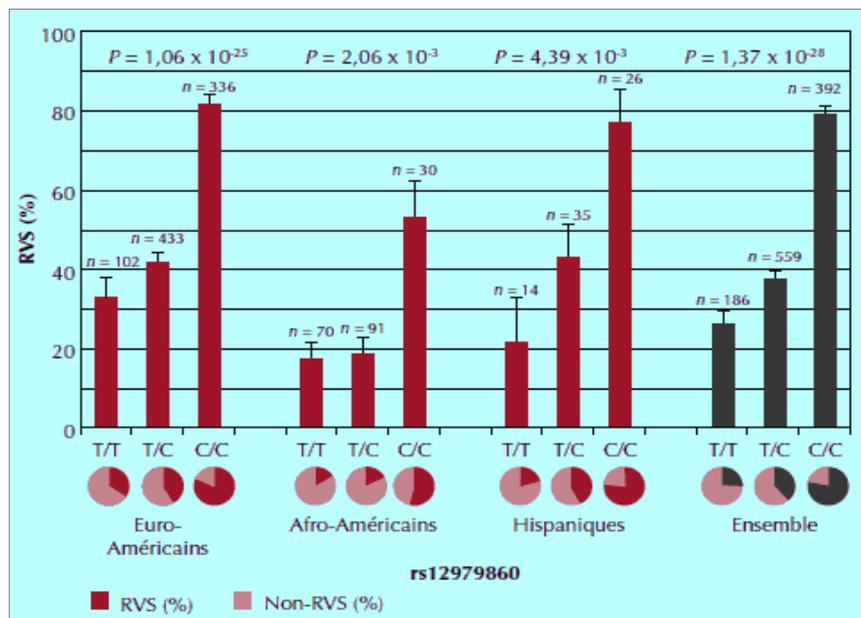


Figure 17 : Réponse virologique soutenue en fonction du polymorphisme rs12979860 du gène de l'IL-28B (Asselah, 2011).

Le polymorphisme de l'IL-28B apparaît comme un facteur prédictif plus fort que les facteurs habituellement associés à la réponse au traitement tels que la charge virale initiale, le stade de fibrose ou encore l'origine ethnique (tableau 10), donc l'intérêt de réaliser l'analyse du polymorphisme de l'IL-28B avant de commencer un traitement antiviral pour préciser ses chances de succès semble net. C'est ainsi qu'un laboratoire a développé un nouveau score prédictif de réponse virologique soutenue appelé HCV Geno-FibroTest[®] basé sur 5 facteurs : le génotype du VHC, la charge virale, les valeurs du FibroTest[®]-ActiTest[®] et le génotype CC de l'IL-28B (Sogni *et al.*, 2011).

Tableau 1 : Facteurs pré-thérapeutiques associés à la réponse virologique soutenue (analyse multivariée) (Vallet-Pichard, 2011).

	Odds Ratio	IC 95 %	p
Génotype CC vs. Non-CC (rs12979860)	5,2	4,1 – 6,7	< 0,0001
Charge virale < vs. > 600 000 UI/mL	3,1	2,3 – 4,1	< 0,0001
Caucasiens vs. Afro-américains	2,8	2,0 – 4,0	< 0,0001
Hispaniques vs. Afro-américains	2,1	1,3 – 3,6	0,004
METAVIR F0F1F2 vs. F3F4	2,7	1,8 – 4,0	< 0,0001
Glycémie à jeun < vs. > 5,6 mmol/L	1,7	1,3 – 2,2	< 0,0001

De plus, d'autres études ont montré que la valeur prédictive de la RVS de l'IL-28B pouvait être encore améliorée en l'associant au taux sanguin de la protéine IP10 (*IFN- γ -induced Protein 10*). En effet, la protéine IP10, sécrétée par plusieurs types de cellules en réponse à l'interféron gamma, serait un facteur prédictif d'une mauvaise réponse au traitement quand son taux sanguin est supérieur à 400 pg/mL, car elle pourrait gêner l'activité des interférons exogènes en modifiant leurs voies de signalisation et inversement un taux sanguin inférieur à 400 pg/mL serait en faveur d'une RVS. L'association du sous-type de l'IL-28B et du taux sanguin d'IP10 a une meilleure valeur prédictive de RVS que chacun des deux critères pris séparément (tableau 11), (L'Henaff, 2011).

Tableau 2 : Association IP-10 et IL-28B pour prédire la réponse au traitement anti-VHC (Sogni *et al.*, 2011).

	Mono-infectés n = 159	Co-infectés VIH/VHC n = 72
IP-10 faible et CC (%)	85	97
IP-10 faible et non-CC (%)	47	78
IP-10 élevé et CC (%)	43	60
IP-10 élevé et non-CC (%)	42	25

Parmi les facteurs génétiques récemment mis en évidence, on trouve aussi le polymorphisme du gène de l'ITPA (inosine triphosphatase). Des chercheurs ont révélé que les génotype AA et CA protégeaient de l'anémie sans ribavirine et seuls les patients homozygotes CC connaissaient des anémies sévères. Ainsi, chez les individus porteurs du polymorphisme génétique défavorable, on pourrait observer une majoration de l'anémie secondaire à la ribavirine obligeant une réduction des doses de ce médicament, ce qui participerait donc de manière indirecte à une mauvaise réponse au traitement. L'identification de ce facteur permettrait d'anticiper l'anémie et donc d'améliorer la prise en charge du patient (L'Henaff, 2011).

Une mutation homozygote GG du gène codant la PNPLA3 (*patatin-like phospholipase domain containing-3*) a été récemment présentée comme un facteur de risque de stéatose, de fibrose et de progression de la fibrose. La PNPLA3 est une protéine fortement exprimée dans le foie, possédant une activité triglycéride hydroxylase. La mutation du rs738409 de PNPLA3 provoque une diminution de la fixation des triglycérides sur l'enzyme, ce qui bloque sa voie métabolique et est responsable de la formation de gouttelettes lipidiques (Sogni *et al.*, 2011).

En conclusion, l'analyse des facteurs génétiques semble être un outil indispensable pour identifier les malades ayant des facteurs prédictifs de bonne réponse pour lesquels le traitement pourrait être « allégé » (durée plus courte et/ou posologie plus faible) et, à l'inverse, les malades ayant des facteurs prédictifs de mauvaise réponse pour lesquels le traitement pourrait être intensifié (durée prolongée et/ou forte dose).

Ainsi, le génotypage de l'hôte, au même titre que le génotypage du virus, devrait très prochainement faire partie intégrante de l'arbre décisionnel du traitement de l'hépatite C.

A côté des facteurs génétiques, une association entre le profil lipidique des patients, l'insulinorésistance, des concentrations basses en vitamine D et la gravité de la maladie a été soulignée.

En effet, le cycle du VHC est fortement lié au métabolisme des lipoprotéines, car le récepteur au LDL cholestérol est également un récepteur du virus. De ce fait, il a été montré qu'un taux initial élevé en cholestérol total, LDL cholestérol et triglycérides est associé de façon indépendante à une meilleure RVS. Mais paradoxalement, des études *in vitro* ont prouvé que l'administration de statines, médicaments hypocholestérolémiants, pouvait inhiber la réplication du VHC et donc améliorer la réponse thérapeutique au traitement standard par peginterféron et ribavirine (Serfaty, 2010).

L'insulinorésistance initiale semble être également un mécanisme de résistance au traitement antiviral, car il a été observé chez les patients infectés par un VHC de génotype 1 et traités par bithérapie peginterféron et ribavirine que pour un HOMA (*homeostasis model assessment*, index appréciant l'insulinorésistance périphérique et le déficit insulinosécrétoire) inférieur à 2, compris entre 2 et 4, ou supérieur à 4, les taux de RVS passaient de 60 à 40 et 20 % (figure 18). De plus, lorsque des antidiabétiques oraux comme la metformine ou la pioglitazone sont administrés en plus de la bithérapie standard, une augmentation des taux de RVS est observée. Donc l'insulinorésistance est un facteur prédictif de mauvaise réponse au traitement (Asselah *et al.*, 2008).

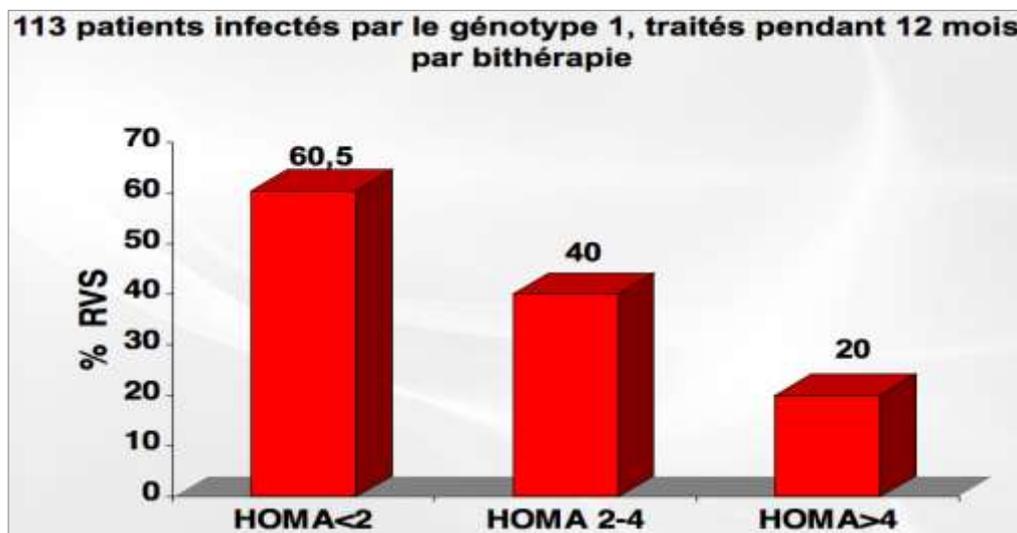


Figure 18 : Impact de l'insulinorésistance sur la réponse virologique soutenue (Leroy, 2011).

Enfin, certaines vitamines, en particulier la vitamine D, pourraient aussi jouer un rôle dans la réponse virologique au traitement. En effet, il a été constaté une association entre des concentrations basses de vitamine D et l'absence de RVS, ce qui pourrait expliquer la plus mauvaise réponse thérapeutique chez les sujets d'origine africaine et d'Amérique latine qui ont des taux plus faibles de vitamine D en raison de leur couleur de peau plus foncée. De plus, les résultats d'une étude montre qu'une supplémentation en vitamine D améliore la réponse à la bithérapie pégylée, ce phénomène est probablement lié aux propriétés immunomodulatrices de la vitamine D (figure 19), (Serfaty, 2010 ; Vallet-Pichard, 2011).

ARN indétectable (<50 UI/mL)

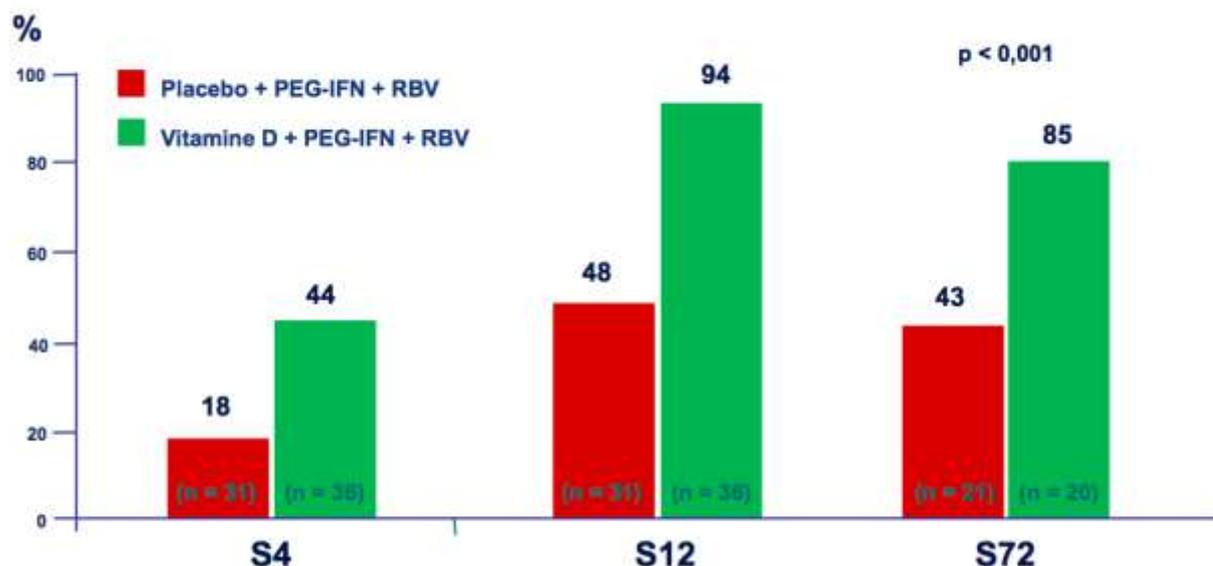


Figure 19 : Bénéfice de la correction de l'hypovitaminose D (Vallet-Pichard, 2011).

Un effet inhibiteur de la vitamine B12 sur la réplication du VHC a été mis en évidence *in vitro*, donc une carence en vitamine B12 semble pouvoir aussi entraîner une moins bonne réponse au traitement (Serfaty, 2010).

Pour conclure, il pourrait être possible à l'avenir d'optimiser le traitement antiviral grâce à des traitements adjuvants par statines, antidiabétiques oraux, vitamine D ou vitamine B12.

3.3.4.2. Facteurs liés au virus

Jusqu'à présent dans les recommandations actuelles de traitement validées par des conférences de consensus, seuls le génotype et la mesure de la charge virale à la 12^{ème} semaine de traitement chez les malades infectés par un VHC de génotype 1 étaient reconnus comme facteurs influençant le taux de RVS et utilisés pour moduler la durée de traitement. Mais plusieurs études ont évalué les taux de RVS en fonction de la charge virale pré-thérapeutique et de la réponse virologique précoce (ARN-VHC négatif à la 4^{ème} semaine de traitement) et ont ainsi permis d'établir de nouveaux schémas thérapeutiques affinant considérablement l'algorithme décisionnel du traitement en mettant en avant la possibilité de réduire ou d'augmenter la durée du traitement en fonction de ces deux paramètres.

En effet, les données de ces études suggèrent que la durée du traitement pourrait être réduite pour certaines catégories de patients, sans compromettre les taux de RVS.

Ainsi, les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 pourraient voir la durée de leur

traitement réduite à 12 ou 16 semaines au lieu des 24 semaines prévues initialement, en cas de faible charge virale initiale ($< 600\,000$ UI/mL) et de négativation de la charge virale à la 4^{ème} semaine de traitement. En revanche, si la quantification de l'ARN viral est positive à S4 ou que le patient présente une haute charge virale pré-thérapeutique ($> 800\,000$ UI/mL), alors la durée conventionnelle de traitement de 24 semaines doit être maintenue.

Pour les malades infectés par un VHC de génotype 1 ayant une faible charge virale pré-thérapeutique ($< 600\,000$ UI/mL) et une réponse virologique précoce à la 4^{ème} semaine, les taux de réponse virologique soutenue obtenus après 24 semaines de traitement étaient de 89 % contre 85 % chez les patients traités durant 48 semaines, donc un traitement de 24 semaines semble s'avérer suffisant.

A l'inverse, deux études multicentriques ont révélé le bénéfice de prolonger le traitement jusqu'à 72 semaines, pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, si l'ARN viral reste détectable en dépit de la décroissance de 2 log à la semaine 12 (figure 20).

Pour conclure, la réponse virologique précoce à la 4^{ème} semaine de traitement s'est révélé un facteur prédictif important de la guérison quel que soit le génotype, mais il est également important de tenir compte des autres facteurs pronostiques (âge, poids, degré de fibrose, comorbidités) avant d'envisager un traitement antiviral plus court (Fournier *et al.*, 2008).

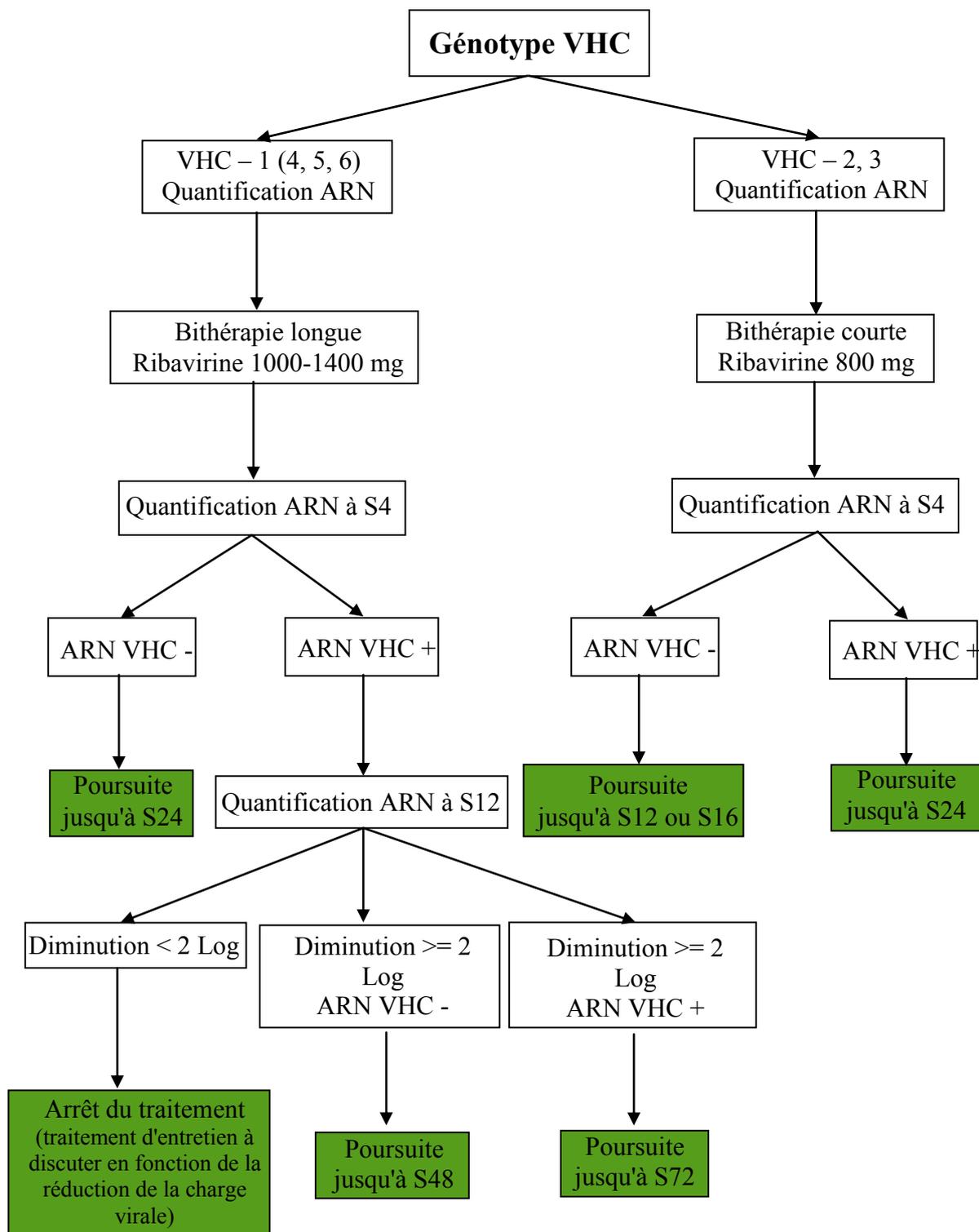


Figure 20 : Algorithme décisionnel et de suivi du traitement de l'hépatite chronique C par la combinaison d'interféron alpha pégylé et de ribavirine en fonction du génotype (Chevaliez, 2008).

3.3.4.3. Facteurs liés au traitement

3.3.4.3.1. Adaptation des doses de peginterféron et de ribavirine

Le principe d'adaptation des doses de ribavirine selon le poids du patient est actuellement bien reconnu. Mais, il a été démontré qu'il n'existait pas de corrélation entre la dose ingérée de ribavirine et les doses circulantes. De plus, plusieurs études ont mis en évidence que les patients obtenant une réponse virologique soutenue avaient des concentrations plasmatiques de ribavirine supérieures à celles des non répondeurs (Fournier *et al.*, 2008). En effet, une première étude a évalué l'efficacité et la tolérance de fortes doses de ribavirine, ajustées pour atteindre une concentration plasmatique de 3,66 mg/L, chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 et 90 % des patients ont obtenu une réponse virologique soutenue malgré la survenue d'une anémie plus fréquente et plus sévère (Lindahl *et al.*, 2005). Une autre étude a mis en évidence que des concentrations plasmatiques de ribavirine comprises entre 3 et 3,5 mg/L étaient prédictives d'une bonne réponse au traitement (Arase *et al.*, 2005). Enfin, une dernière étude a montré qu'une concentration plasmatique de 3 mg/L de ribavirine à la 12^{ème} semaine de traitement avait une valeur prédictive positive de 77 % pour la réponse virologique soutenue (Breilh *et al.*, 2005). Donc un nouveau concept d'adaptation des doses de ribavirine en fonction des concentrations plasmatiques cibles pourrait être utilisé pour optimiser les chances de réponse soutenue au traitement.

Il semblerait que les concentrations plasmatiques d'interféron peuvent également influencer la réponse au traitement, car il a été mis en évidence des taux de réponse virologique soutenue plus élevés chez les patients hémodialysés traités par interféron standard que chez les patients ayant une fonction rénale normale du fait d'une clairance plus faible du médicament, mais trop peu de données sur le peginterféron sont disponibles pour le moment.

3.3.4.3.2. Effets indésirables et observance thérapeutique

Le traitement par interféron pégylé et ribavirine engendre de nombreux effets indésirables, variables dans leur survenue et leur sévérité, conduisant à une diminution de posologie dans près d'un tiers des cas et à un arrêt du traitement près d'une fois sur dix (Couzigou *et al.*, 2008), or il a été montré que l'observance thérapeutique était primordiale dans la prise en charge des patients traités. En effet, des taux plus élevés de RVS ont été obtenus chez les patients qui ont reçu au moins 80 % des doses prescrites d'interféron pégylé et de ribavirine pendant une durée d'au moins 80 % du temps prévu du traitement par rapport à ceux qui ont dû interrompre précocement leur traitement ou diminuer les posologies en raison de la

survenue d'effets indésirables. C'est pourquoi, une gestion attentive des effets indésirables et un meilleur accompagnement permet d'optimiser le traitement et d'augmenter les chances de réponse virologique soutenue (Fournier *et al.*, 2008).

Nous verrons dans la partie consacrée à l'hépatite C dans la pratique officinale que le pharmacien d'officine, par les conseils avisés qu'il peut prodiguer, a un rôle majeur dans l'information du malade et de son entourage sur la prise en charge des comorbidités (alcool, tabac, régime alimentaire...), ainsi que sur les effets indésirables fréquents mais généralement peu graves comme la fatigue, le syndrome pseudo-grippal, les pertes d'appétit, la diarrhée, la constipation, les quintes de toux, la sécheresse de la peau et des yeux, etc., afin de permettre aux patients de mieux adhérer à leur traitement et donc de favoriser la réussite de celui-ci.

En revanche, certains effets indésirables rares, qui ne sont pas du ressort du pharmacien d'officine, peuvent être potentiellement graves et doivent donc être anticipés pour augmenter les chances de succès du traitement.

En effet, il a été rapporté dans environ 10 % des cas des troubles psychiatriques, notamment une dépression principalement liée à l'interféron. Celle-ci doit être dépistée et traitée car elle peut avoir des conséquences graves (tentative de suicide) (Asselah *et al.*, 2003). Afin de gérer au mieux cet effet indésirable, une évaluation avant de débiter le traitement par interféron et un suivi pendant toute la durée de ce traitement doivent être faits par un spécialiste, si le patient présente des facteurs de fragilité psychique. De plus, il peut être recommandé dans certains cas de débiter un traitement anxiolytique et/ou antidépresseur avant d'entamer la bithérapie antivirale et si la dépression s'aggrave sous traitement, l'interféron doit être interrompu (Fournier *et al.*, 2008).

Des cas de dysthyroïdies liés à l'interféron ont également été observés dans environ 1 à 5 % des cas. Ces troubles touchent plus fréquemment la femme. Il s'agit le plus souvent de la survenue d'une hypothyroïdie, qui peut être habituellement contrôlée par un traitement médical, donc ne constitue pas une contre-indication à la poursuite du traitement. En revanche, l'apparition d'une hyperthyroïdie peut poser problème et la poursuite du traitement dépendra de l'intensité et de la sévérité de la maladie, mais aussi de la réponse du malade au traitement.

Des manifestations hématologiques de type anémie, neutropénie ou encore thrombopénie pouvant conduire à une diminution des doses ou un arrêt du traitement ont également été décrites. En effet, le principal effet indésirable de la ribavirine est la survenue d'une anémie hémolytique dose-dépendante, directement liée aux propriétés pharmacologiques de la ribavirine et à son accumulation dans les érythrocytes. Cette anémie peut aggraver une

maladie cardiovasculaire ancienne ou actuelle, donc une consultation de cardiologie est recommandée avant l'instauration du traitement en cas d'antécédents de cardiopathie, d'hypertension artérielle, voire systématiquement si l'âge est supérieur à 50 ans. Un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL doit conduire à la réduction des doses de ribavirine afin d'éviter un retentissement clinique. Dans certains cas, si l'anémie persiste, l'administration d'érythropoïétine peut être envisagée. La neutropénie et la thrombopénie surviennent dans environ 30 % des cas et sont en rapport avec l'interféron. La baisse des polynucléaires neutrophiles et des plaquettes est la principale cause de diminution des doses et d'arrêt prématuré du traitement du fait des risques infectieux ou hémorragiques qu'elle peut entraîner. En pratique, lorsque le taux de polynucléaires neutrophiles est inférieur à $500/\text{mm}^3$ ou que le taux de plaquettes est inférieur à $30\,000/\text{mm}^3$, il est recommandé d'arrêter le traitement ou d'envisager la prescription de thérapies adjuvantes telles que le *granulocyte-colony stimulating factor* (G-CSF) pour la neutropénie ou l'eltrombopag pour la thrombopénie (Couzigou *et al.*, 2008).

Enfin, en raison d'effets tératogènes et embryotoxiques de la ribavirine, une grossesse est contre-indiquée pendant le traitement et les 4 mois qui suivent l'arrêt du traitement chez la femme et les 7 mois qui suivent l'arrêt du traitement chez l'homme, donc un moyen de contraception efficace est indispensable chez l'homme et la femme (Asselah *et al.*, 2003).

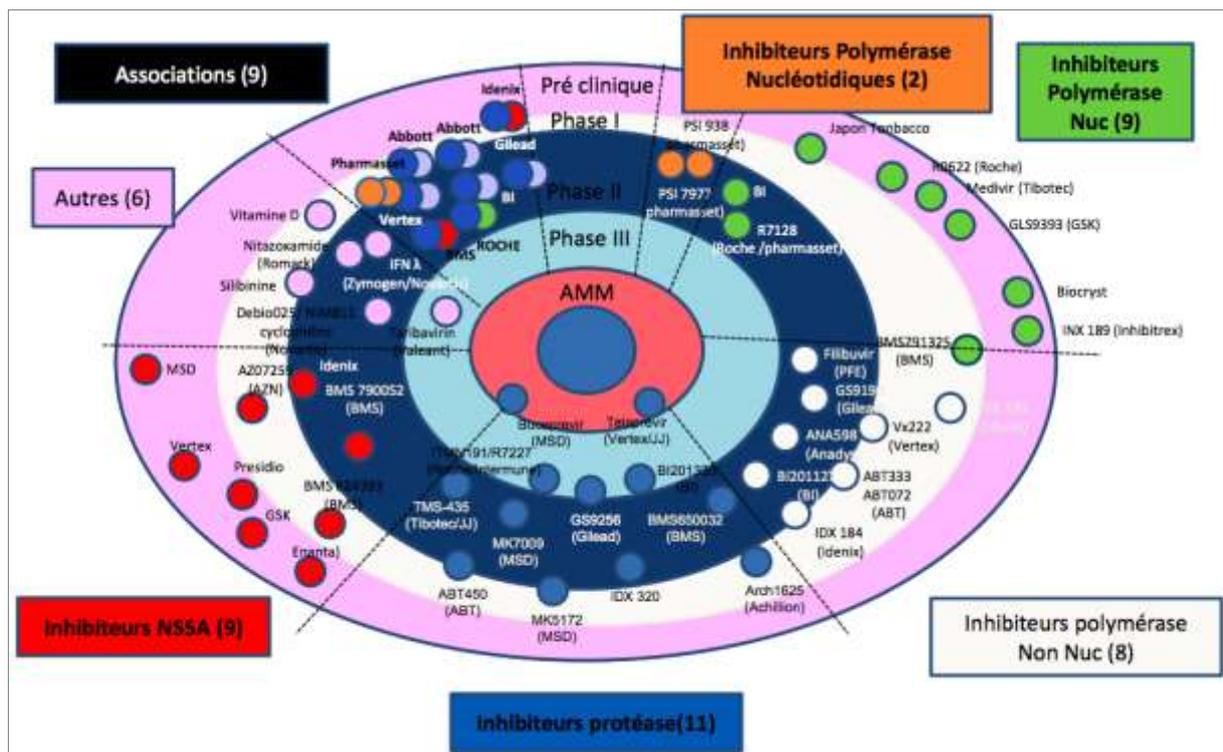
Pour conclure, les effets indésirables du traitement sont nombreux et potentiellement graves, donc pour ne pas diminuer ou arrêter trop vite le traitement, un suivi régulier du patient est indispensable, il consiste en une surveillance biologique (une numération-formule sanguine (NFS) bimensuelle durant le premier mois, puis mensuelle, ainsi qu'une mesure trimestrielle de la *thyroid stimulating hormone* (TSH), de la créatinine et de l'acide urique, un suivi mensuel des transaminases durant le traitement, puis tous les deux mois en phase post-thérapeutique est recommandé et un test de grossesse tous les mois, mais aussi clinique, en particulier psychiatrique (Fournier *et al.*, 2008).

Nous avons vu dans cette partie consacrée au traitement de l'hépatite chronique C que de nombreux progrès ont été réalisés en 20 ans, d'une part, grâce à une meilleure compréhension des mécanismes d'action de l'interféron et de la ribavirine et une meilleure utilisation de ces molécules, et d'autre part, grâce à une optimisation de ce traitement, liée à une meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse et une amélioration de la prise en charge des patients. Cependant, le traitement actuel permet d'obtenir chez les patients naïfs des taux de RVS aux alentours de 55 % et peu d'options thérapeutiques sont disponibles à ce jour pour les patients ayant rechuté ou non répondu à un premier traitement, ce qui souligne la nécessité de

nouveaux traitements afin d'obtenir l'éradication du VHC chez une proportion plus élevée de patients.

4. Les nouvelles perspectives thérapeutiques

La recherche dans le développement de nouveaux traitements de l'hépatite C est très importante. En effet, de nombreuses molécules ayant des mécanismes d'action divers sont en cours d'évaluation (figure 21). Nous allons voir, dans un premier temps, les nombreux efforts que fournissent les chercheurs pour améliorer ou renforcer le traitement actuel en développant de nouveaux interférons, des alternatives à la ribavirine ou des traitements immunomodulateurs. Puis nous détaillerons les différentes classes d'une toute nouvelle famille de molécules : les agents antiviraux directs spécifiques du virus de l'hépatite C. Enfin, nous aborderons les autres stratégies antivirales prometteuses comme les inhibiteurs de la cyclophiline, le nitazoxanide, le celgosivir ou encore la vaccination thérapeutique et préventive.



(n°) = nombre de molécules en essais cliniques

Figure 21 : Schéma représentant les différentes molécules anti-VHC en essais cliniques (Bourlière *et al.*, 2011).

4.1. Les nouveaux interférons

De nouveaux interférons sont en cours de développement par différents laboratoires avec l'objectif d'obtenir de nouvelles molécules ayant une meilleure efficacité antivirale et immunomodulatrice, une administration facilitée et moins d'effets indésirables.

4.1.1. L'albuféron

L'albuféron (laboratoire Human Genome Science) est une protéine de fusion d'interféron α -2b et d'albumine humaine. L'avantage principal de cette molécule est sa longue demi-vie (141 h) permettant de réduire le nombre d'injections à une fois toutes les deux voire quatre semaines (Fournier *et al.*, 2008).

Deux études de phase III ont évalué l'efficacité et la tolérance de l'Albuferon administré soit à la dose de 900 μ g soit à la dose de 1200 μ g toutes les deux semaines en association à la ribavirine par rapport à l'association Peg-IFN α -2a (180 μ g) et ribavirine, d'une part pendant 48 semaines chez des patients naïfs de traitement infectés par un VHC de génotype 1 et d'autre part pendant 24 semaines chez des patients également naïfs de traitement, mais infectés par un VHC de génotype 2 ou 3.

Les résultats de ces études ont montré des taux de RVS de 51 %, 48,2 % et 47,3 % pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 et de 84,8 %, 79,8 % et 80% pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 respectivement traités par Peg-IFN α -2a , Albuferon (900 μ g) et Albuferon (1200 μ g). De plus, les effets indésirables liés au traitement étaient similaires à ceux observés habituellement chez les patients traités par bithérapie pégylée (Sulkowski *et al.*, 2009 ; Nelson *et al.*, 2009).

Donc, l'Albuferon semble avoir une efficacité et une tolérance clinique comparables à celles du Peg-IFN α -2a, tout en ayant un mode d'administration plus commode.

4.1.2. Interféron lambda

Des chercheurs se sont intéressés à une nouvelle classe de cytokines, nommées interféron lambda (IFN λ) 1, 2 et 3 (ou IL29, IL28A et IL28B), car comme les interférons alpha ou bêta, ils sont capables d'induire un état de résistance antivirale dans la cellule et d'augmenter l'expression des HLA de classe I, cependant ils se fixent à un récepteur particulier, distinct de celui des IFN alpha ou bêta (Boulestin, 2005), dont l'expression est limitée dans les cellules hématopoïétiques (Kanda *et al.*, 2010). Donc, l'IFN lambda possède un effet inhibiteur sur la réplication du VHC, mais du fait de la distribution moins ubiquitaire de ses récepteurs, il

pourrait apporter une meilleure tolérance et même une amélioration de l'efficacité.

Une étude de phase IIb (EMERGE), toujours en cours, compare l'efficacité et la tolérance du Peg-IFN λ au Peg-IFN α -2a, chez des patients naïfs ayant une hépatite virale C chronique de génotype 1, 2, 3 ou 4. Les patients sont traités soit par une association d'interféron lambda à différentes doses (120, 180 ou 240 μ g/semaine) et de ribavirine, soit par une bithérapie pégylée de Peg-IFN α -2a (180 μ g/semaine) et de ribavirine et ce pendant 48 semaines pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 ou pendant 24 semaines pour les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. Les pourcentages de réponse virologique précoce (RVP), c'est-à-dire un ARN du VHC indétectable à la 12^{ème} semaine de traitement pour les patients infectés par un VHC de génotype 1 ou 4 sont de 55 %, 55,9 % et 56,3 % selon les doses d'interféron lambda et de 37,9 % pour l'interféron alpha. Ce bénéfice est constaté pour les génotypes IL-28B favorables et défavorables. En revanche, les taux de RVP obtenus chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 sont de 83 % et 90 % pour ceux traités avec l'interféron lambda à 180 et 240 μ g/semaine et de 86 % pour ceux ayant reçu de l'interféron alpha, donc l'efficacité antivirale pour ces génotypes est moins marquée. De plus, il a été observé une meilleure tolérance de l'interféron lambda avec 4 à 5 fois moins de syndromes pseudo-grippaux, moins de douleurs neuro-musculaires, moins d'arthralgies, moins de cytopénies (baisse des plaquettes et des globules blancs), ne nécessitant donc pas de réduction de doses. Par contre, le nombre d'épisodes dépressifs observés avec ce nouveau médicament est comparable à celui des patients traités avec du Peg-IFN α et dans le bras des patients traités par du Peg-IFN λ à forte dose (240 μ g/semaine), une augmentation des transaminases, associée ou non à une hyperbilirubinémie a été plus fréquente et a nécessité une réduction de dose.

Donc, comparé au Peg-IFN α , le Peg-IFN λ paraît plus efficace sur tous les génotypes, y compris ceux difficiles à traiter (génotype 1 et 4) et même en cas de génotype IL-28B défavorable (non-CC) et ce avec un meilleur profil de tolérance (L'Henaff, 2011).

4.1.3. Les autres interférons

De nombreuses autres molécules avec des stratégies de développement différentes sont actuellement à l'étude.

En effet, des chercheurs se sont intéressés à d'autres cytokines produites par l'organisme ayant des propriétés antivirales comme les interférons oméga ou gamma, mais ces molécules n'ont pas semblé apporter de réels bénéfices en termes de réponse virologique dans le traitement de l'hépatite C seul ou en association avec l'interféron alpha ou la ribavirine.

De plus, différents laboratoires fournissent de nombreux efforts pour essayer d'optimiser l'administration des interférons existants (Bourlière, 2008).

Le laboratoire Intarcia Therapeutics a développé une minipompe implantable osmotique (dispositif DUROS[®]) permettant une libération continue et prolongée durant 3 mois d'interféron oméga nécessitant donc que 4 implantations sous-cutanée de ce dispositif par an (ablation/insertion : 10-15 minutes selon les protocoles).

Un partenariat entre les laboratoires Biolex Therapeutics et Octoplus a permis l'encapsulation dans des microsphères polyether-ester biodégradables d'interféron α -2b non glycosylé (Locteron[®]) produit par une plante (*Lemna*), cette forme galénique particulière permet, après injection sous-cutanée, une libération continue de cette molécule pendant deux semaines. De plus, dans un essai clinique de phase IIb, la combinaison de Locteron[®] et de ribavirine a montré des résultats similaires à une bithérapie pégylée après 12 semaines de traitement avec une réduction du nombre de syndromes pseudo-grippaux et de dépression (Quer *et al.*, 2010).

Le laboratoire Flamel Technologies a permis le développement d'une molécule (IFN α -XL), dont la formulation à libération contrôlée constituée d'interféron α -2b en suspension dans un polymère qui s'autoassemble dans l'eau pour produire des nanoparticules (système Medusa), permet d'obtenir avec une administration hebdomadaire, une meilleure efficacité antivirale que l'interféron standard et une efficacité identique, mais une meilleure tolérance que l'interféron pégylé (Bourlière, 2008).

Une autre préparation (Belerofon[®]), mise au point par le laboratoire Nautilus Biotech, basée sur une variante unique d'acides aminés de l'interféron alpha naturel et disposant d'une demi-vie prolongée, semble prometteuse, car elle peut être administrée par voie sous-cutanée, mais également par voie orale.

Un interféron de synthèse (interféron alfacon-1, Infergen[®]) développé en introduisant à chaque position de la molécule, les acides aminés les plus fréquemment observés dans différents sous-types d'interféron, avait obtenu une AMM le 1^{er} février 1999, mais pour des raisons commerciales, ce médicament n'est plus disponible en France depuis 2006. Une démarche similaire, visant à générer un interféron en sélectionnant les séquences associées à une forte efficacité antivirale (*gene shuffled interferon alpha*) semblent prometteuses (Guyader, 2006).

4.2. Les alternatives à la ribavirine

Le développement d'alternatives à la ribavirine avait pour objectif d'obtenir des molécules avec une meilleure efficacité antivirale et surtout de réduire l'incidence de la survenue d'anémie hémolytique, mais les nouvelles « ribavirine » se sont montrés assez décevantes. Une première molécule, la levovirine (isomère lévogyre de la ribavirine) a été abandonnée à un stade précoce de son développement du fait d'une moindre efficacité. D'autres molécules, inhibitrices de l'inosine monophosphate déshydrogénase comme le mérimépodib et le mycophénolate mofétil, ont donné également des résultats médiocres, donc leur développement a été pour le moment suspendu. Enfin, une dernière molécule, la taribavirine qui est une prodrogue de la ribavirine, pourrait quant à elle remplacer à l'avenir la ribavirine, car elle a démontré avoir une capacité antivirale comparable à celle de la ribavirine, mais tout en réduisant le risque de survenue d'une anémie du fait d'une moindre capacité à pénétrer dans les globules rouges (Bourlière, 2008).

4.3. Les traitements immunomodulateurs

Les traitements immunomodulateurs ont pour but d'intensifier la réponse immune dirigée contre le virus de l'hépatite C.

Une piste de recherche intéressante concerne les agonistes des toll-like récepteurs (TLR). Les TLR sont des récepteurs présents à la surface des cellules immunitaires. L'activation de ces récepteurs par des molécules agonistes, entraîne une stimulation des cellules NK et des lymphocytes B et la sécrétion d'interféron alpha endogène par les cellules dendritiques.

L'isatoribine, agoniste TLR7, a démontré sur un petit nombre de malades une efficacité antivirale, mais son développement a été interrompu en raison d'effets indésirables sévères.

Le CPG10101, agoniste TLR9, a montré des résultats encourageants. En effet, en association à la bithérapie peg-IFN/Ribavirine chez des malades rechuteurs à un primo-traitement, la diminution de la charge virale était plus marquée et plus rapide dans les groupes CPG10101 en comparaison au placebo. Malgré des résultats qui semblaient prometteurs, son développement a été interrompu (Leroy, 2008).

Deux autres agonistes des toll-like récepteurs sont actuellement en cours d'évaluation dans des études de phase I. Il s'agit de l'ANA773 (Anadys), agoniste TLR7 et de l'IMO-2125, agoniste TLR9. Ce dernier a montré des résultats plutôt encourageants. En effet, son efficacité a été

testée pendant 28 jours sur 41 patients, dont 40 infectés par un VHC de génotype 1 non répondeurs à une bithérapie pégylée traditionnelle. L'injection sous-cutanée hebdomadaire de l'IMO-2125 a permis une stimulation de la réponse immunitaire qui a conduit à une augmentation de la concentration sérique d'interféron alpha endogène d'un facteur 10 pour la dose d'IMO-2125 la plus élevée. De plus, il a été aussi observé une diminution de la charge virale du VHC de manière dose-dépendante (Corouge *et al.*, 2011).

D'autres molécules telles que la thymosine alpha-1 (thymalfasine) possédant de multiples fonctions immunomodulatrices comme celle de favoriser la différenciation et la maturation des lymphocytes T, d'augmenter la production des cytokines TH1, IL2 et IFN γ , d'augmenter la cytotoxicité des cellules NK et également l'expression de TLR9 sur les cellules dendritiques, sont en cours d'évaluation (Leroy, 2008).

L'intérêt de ces traitements immunostimulants dans des associations thérapeutiques futures reste à démontrer.

4.4. Les agents antiviraux directs spécifiques du VHC

Au cours de ces dernières années, l'amélioration de la compréhension des différentes étapes du cycle de réplication du VHC et la caractérisation des enzymes virales, ont permis le développement de nouvelles molécules : les antiviraux directs spécifiques du virus de l'hépatite C, du génotype 1 (inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A et inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B) et à plus large spectre (inhibiteurs d'entrée, inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques de la polymérase NS5B, inhibiteurs de la protéine NS5A), (figure 22).

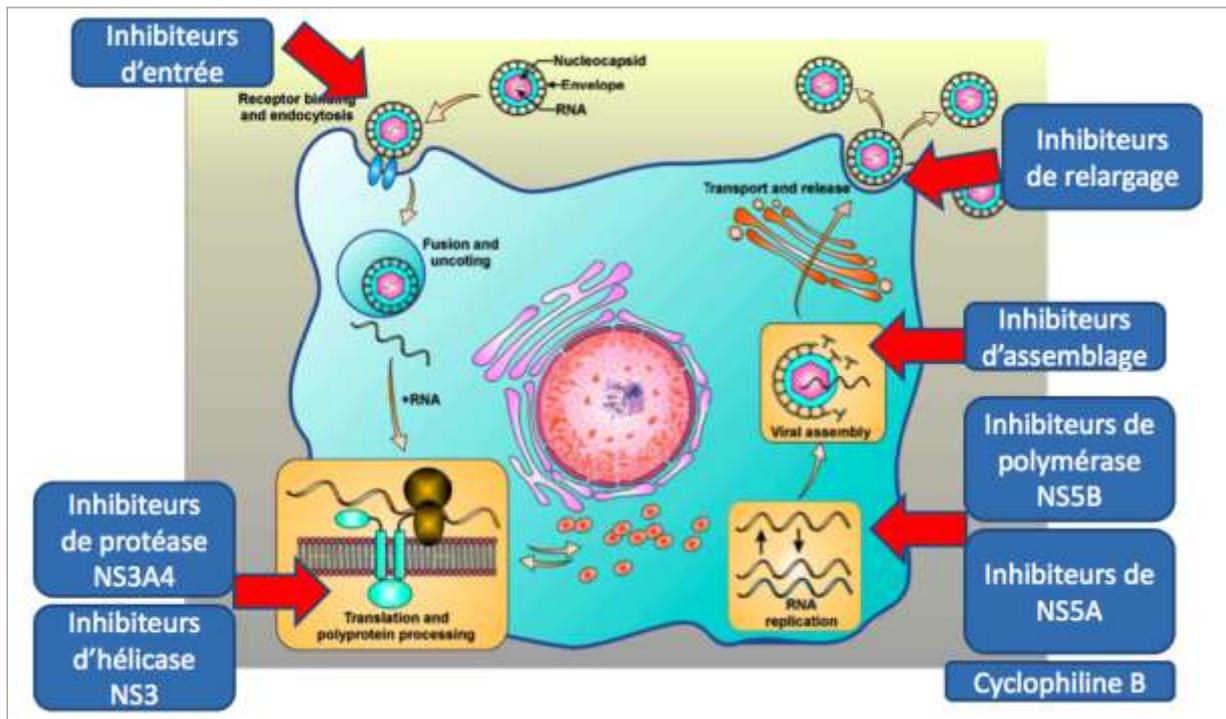


Figure 22: Les cibles potentielles des agents antiviraux directs (Bourlière *et al.*, 2011).

4.4.1. Les inhibiteurs d'entrée

Une équipe de chercheurs dirigée par Thomas Baumert a réalisé un criblage des cellules du foie exprimant des enzymes particulières, les kinases, afin de mieux connaître leur rôle dans l'infection par le VHC.

A ce jour, 58 kinases ont été identifiées au niveau des hépatocytes et deux d'entre elles jouent un rôle important : *l'epidermal growth factor (EGF)* et *l'ephedrin receptor A2 (EpHA2)*. En effet, ces kinases participent à l'assemblage, à la surface des cellules cibles, des récepteurs CD81 et claudin-1, assemblage nécessaire aux premières étapes de l'infection.

Suite à cette découverte, les chercheurs ont eu l'idée d'inhiber l'une de ces deux kinases, l'EGF, avec un produit déjà utilisé dans le traitement du cancer du poumon, un anti-EGFR : l'erlotinib ainsi qu'avec des anticorps spécifiques, en raison de leur caractère central dans les réseaux enzymatiques identifiés et de leur expression abondante au niveau de l'hépatocyte.

Suite à l'inhibition spécifique de cette kinase dans un modèle de souris chimérique, humanisée avec des hépatocytes humains, les chercheurs ont observé une limitation de l'entrée du VHC dans les hépatocytes *in vitro*. Ces facteurs cellulaires jouent donc un rôle important dans l'entrée du virus dans la cellule, ce qui laisse entrevoir l'espoir de disposer d'une nouvelle classe d'antiviraux ciblée sur les kinases.

Suite à ces résultats prometteurs, les chercheurs projettent de mettre en place une étude clinique pilote pour évaluer l'efficacité de l'erlotinib chez des patients infectés par le VHC (Lupberger *et al.*, 2011).

4.4.2. Les inhibiteurs du site interne d'entrée ribosomale (IRES)

Face à la grande variabilité génétique du virus de l'hépatite C, des chercheurs ont choisi de cibler une région très conservée du génome viral afin de prévenir l'émergence rapide de résistances aux antiviraux. Cette région est la région 5' UTR comprenant l'IRES, très conservée et indispensable à la traduction de la polyprotéine virale, c'est une cible idéale d'une stratégie antisens (Martin *et al.*, 2003) utilisant une nouvelle génération de molécules : les oligodeoxynucléotides antisens, les ribozymes et les ARN interférents.

Toutes ces molécules inhibent l'IRES dans les modèles *in vitro*, mais cependant les résultats en clinique ont été décevants que ce soit pour l'ISIS 14803, pour l'Heptazyme ou pour les petits ARN interférents, car ces molécules ont été conçues pour cibler la structure bidimensionnelle de l'IRES, alors que dans la cellule infectée l'IRES est présent sous une forme de complexe tridimensionnel. De nouvelles approches ciblant cette structure tridimensionnelle de l'IRES sont actuellement à un stade de développement pré-clinique (Bourlière, 2008).

4.4.3. Les inhibiteurs de protéase NS3/4A

La protéase virale NS3 associée à son cofacteur NS4 joue un rôle majeur dans la réplication du virus de l'hépatite C. La découverte de sa structure tridimensionnelle a permis le développement d'une nouvelle classe de médicaments : les inhibiteurs de protéase NS3/4A.

La première molécule de cette classe à avoir été développée fut le BILN-2061 (Boehringer-Ingelheim), mais son développement a dû être précocement arrêté en raison de la survenue d'une toxicité myocardique chez le chimpanzé (Bourlière, 2008).

Depuis, d'énormes progrès ont été réalisés et c'est ainsi que deux nouvelles molécules, le bocéprévir et le télaprévir, font dorénavant partie intégrante des molécules disponibles pour le traitement des patients infectés par un VHC de génotype 1, les plus nombreux et les plus difficiles à traiter, ce qui représente un véritable tournant dans le traitement de l'hépatite chronique C.

En effet, le bocéprévir (Victrelis[®], Schering-Plough) et le télaprévir (Incivo[®], Janssen) ont obtenu leur AMM respectivement en juillet et septembre 2011, modifiant ainsi considérablement la prise en charge thérapeutique des patients infectés par un VHC de

génotype 1.

Ces deux molécules sont indiquées dans le traitement des patients adultes atteints d'hépatite chronique C due au VHC de génotype 1, en cas de maladie hépatique compensée et de cirrhose documentée (F4) qu'ils soient naïfs de traitement ou qu'ils soient rechuteurs ou non répondeurs à un précédent traitement par interféron alpha (pégylé ou non), utilisé seul ou en association avec la ribavirine. Cependant, la décision d'entreprendre un traitement par bocéprévir ou télaprévir doit tenir compte des facteurs prédictifs de réponse, en particulier le stade de fibrose et du caractère naïf ou non du malade à traiter.

Utilisées en association avec le traitement standard de référence, ces deux molécules, qu'il s'agisse du bocéprévir ou du télaprévir, ont démontré durant de grandes études internationales, leur efficacité virologique. En effet, l'utilisation de ces nouvelles trithérapies a permis aux patients infectés par un VHC de génotype 1 d'obtenir des taux de réponse virologique soutenue respectivement de 72 %, 80 % et 31 % chez les patients naïfs, rechuteurs et non répondeurs, soit une augmentation de l'efficacité de l'ordre de 20 à 30 % pour les patients naïfs et non répondeurs et une augmentation de l'ordre de 40 à 50 % pour les patients rechuteurs, par rapport au traitement standard de référence. De plus une réduction de la durée du traitement à 24 semaines au lieu des 48 semaines prévues initialement a pu être possible pour environ la moitié des patients sans compromettre les taux de RVS.

Donc, la trithérapie est devenue le nouveau standard de soins à la fin 2011 pour les patients infectés par un VHC de génotype 1, c'est pourquoi nous allons aborder pour chaque molécule leurs recommandations d'utilisation, mais nous verrons également les limites et les inconvénients de ces nouvelles trithérapies (Fontaine *et al.*, 2011).

4.4.3.1. Les recommandations d'utilisation

4.4.3.1.1. Le bocéprévir

Le bocéprévir se lie de manière covalente mais réversible à la sérine du site actif de la protéase NS3 par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-kétoamide permettant d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC.

La posologie du bocéprévir est de 4 gélules de 200 mg 3 fois/j, administrées par voie orale, soit 12 gélules par jour à prendre pendant les repas, car l'administration sans nourriture peut être associée à une perte d'efficacité du médicament.

Le bocéprévir est ajouté après 4 semaines de bithérapie par interféron pégylé α -2b et ribavirine, donc la trithérapie ne débute qu'à partir de la 5^{ème} semaine de traitement et sera

poursuivie pendant 44 semaines, soit une durée totale de traitement de 48 semaines (figure 23).

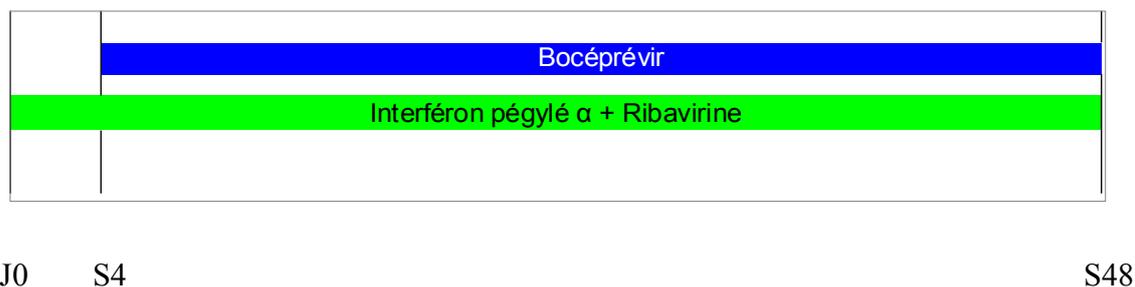


Figure 23 : Schéma thérapeutique standard de la trithérapie par bocéprévir, interféron pégylé et ribavirine.

Cependant la durée du traitement peut être adaptée pour les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement en fonction de la cinétique virale précoce. En effet, pour les patients naïfs de traitement présentant une réponse virologique rapide étendue (eRVR) définie par une PCR indétectable à la quatrième semaine de trithérapie (semaine 8) et maintenue jusqu'à la 24^{ème} semaine de traitement, le traitement peut être arrêté au bout de 28 semaines sans compromettre les chances de RVS. Dans les autres cas, la trithérapie est arrêtée à la fin de la 36^{ème} semaine de traitement, mais la bithérapie est maintenue jusqu'à S48 (tableau 10). Pour les patients cirrhotiques (F4) ou non répondeurs, le schéma thérapeutique standard est maintenu.

En revanche, si l'ARN du VHC est toujours détectable à la 12^{ème} semaine de traitement, il est recommandé d'arrêter les trois médicaments, car il y a un risque élevé de développement de résistance virale (Agence Européenne du Médicament, 2011).

Tableau 10 : Durée du traitement adaptée en fonction de la cinétique virale précoce chez les patients non cirrhotiques non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement par interféron et ribavirine (Agence Européenne du Médicament, 2011).

	EVALUATION* (Taux d'ARN-VHC)		ACTION
	A la semaine de traitement 8	A la semaine de traitement 24	
Patients non préalablement traités	Indétectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 28 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alpha et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (peginterféron alpha et ribavirine (PR) + Victrelis) et arrêter le traitement à la fin de la semaine 28 (S 28).
	Détectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 48 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alpha et ribavirine pendant 4 semaines, puis 2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de S 36, puis 3. Administrer peginterféron alpha et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.
Patient en échec à un précédent traitement	Indétectable	Indétectable	<i>Durée du traitement = 48 semaines</i> 1. Administrer peginterféron alpha et ribavirine pendant 4 semaines, puis
	Détectable	Indétectable	2. Poursuivre avec les trois médicaments (PR + Victrelis) jusqu'à la fin de S 36, puis 3. Administrer peginterféron alpha et ribavirine et arrêter le traitement à la fin de S 48.

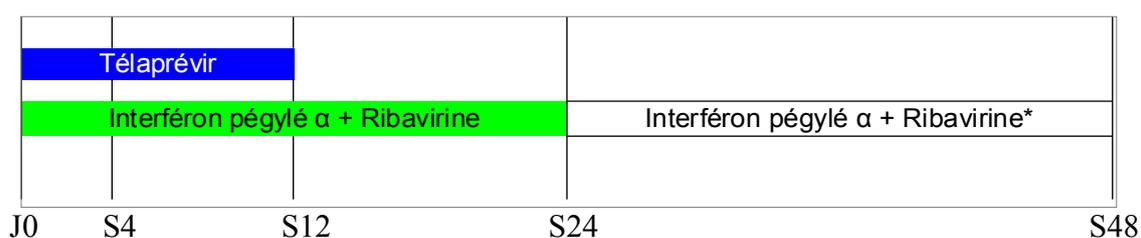
***Règles d'arrêt de traitement :**

- Si le patient a un taux d'ARN-VHC ≥ 100 UI/mL à S 12 ; arrêter la trithérapie.
- Si le patient a un ARN-VHC détectable confirmé à S 24 ; arrêter la trithérapie.

4.4.3.1.2. Le télaprévir

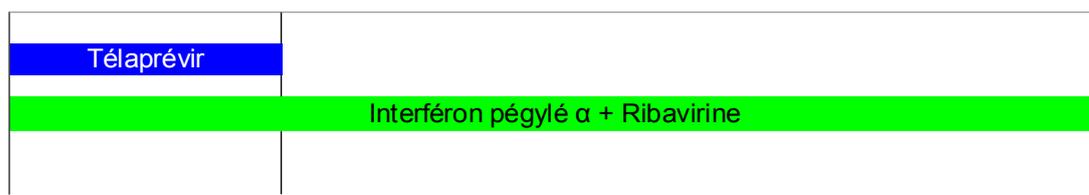
La posologie du télaprévir est de deux comprimés de 375 mg trois fois par jour, soit six comprimés par jour. L'administration se fait par voie orale et pendant les repas, car l'administration sans nourriture peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques pouvant réduire l'effet thérapeutique.

Contrairement au bocéprévir, le télaprévir est administré en association avec l'interféron pégylé alpha et la ribavirine dès le premier jour de traitement et pendant une durée de 12 semaines, puis en fonction des antécédents thérapeutiques des patients et de la mesure des taux d'ARN du VHC aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines de traitement, la trithérapie sera suivie d'une bithérapie par interféron pégylé et ribavirine pendant une durée plus ou moins longue. En effet, les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement pour lesquels l'ARN du VHC est indétectable aux semaines 4 et 12, recevront 12 semaines supplémentaires d'interféron pégylé alpha et de ribavirine seuls, soit une durée totale de traitement de 24 semaines. En revanche pour ceux ayant un taux d'ARN du VHC détectable à la semaine 4 ou à la semaine 12, ils recevront 36 semaines supplémentaires de traitement par bithérapie pégylée, soit une durée totale de 48 semaines de traitement (figure 24). Ce schéma thérapeutique de 48 semaines est également valable pour les patients naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement ayant une cirrhose et pour les patients non répondeurs à un précédent traitement, même si leurs taux d'ARN du VHC étaient indétectables aux semaines 4 ou 12 (figure 25).



*Si ARN du VHC détectable à la semaine 4 ou 12

Figure 24 : Durée du traitement chez les patients non cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement (Agence Européenne du Médicament, 2011).



J0

S12

S48

Figure 25 : Durée du traitement chez les patients cirrhotiques naïfs de traitement ou rechuteurs à un précédent traitement et chez les patients non répondeurs à un précédent traitement (Agence Européenne du Médicament, 2011).

Enfin, pour les patients ayant des réponses virales insuffisantes (taux d'ARN du VHC > 1 000 UI/mL à la semaine 4 ou 12), leur chance d'obtenir une RVS est très faible, donc il est recommandé d'arrêter la trithérapie (Agence Européenne du Médicament, 2011).

4.4.3.2. Limites et inconvénients des trithérapies

L'avantage de la trithérapie est indéniable en terme d'efficacité virologique. Cependant, nous allons voir que cette nouvelle option thérapeutique n'est pas sans limites ni dénuée d'inconvénients.

Tout d'abord, cette nouvelle classe de médicaments concerne uniquement les patients infectés par un VHC de génotype 1 et parmi ceux-ci, elle ne conviendra pas aux patients atteints de cirrhose décompensée ni aux malades transplantés d'organe, dialysés ou co-infectés par le VIH. Donc, même si ces patients sont à l'heure actuelle les plus nombreux et les plus difficiles à traiter, aucune nouvelle option thérapeutique n'est disponible pour les patients infectés par un autre génotype du VHC.

De plus, il faut soulever le problème de l'observance, car nous avons vu dans les recommandations d'utilisation de ces nouveaux médicaments que le télaprévir nécessitait 6 prises par jour et que le bocéprévir en nécessitait 12 par jour, à prendre impérativement avec de la nourriture pour éviter une diminution de l'efficacité virologique, auxquelles s'ajoutent 5 ou 6 comprimés (en fonction du poids du patient) de ribavirine par jour. Or ces molécules ne tolèrent aucune inobservance, car une réduction des doses est susceptible d'entraîner la sélection de variants viraux résistants conduisant à un échec du traitement. Donc, l'observance est primordiale pour la réussite du traitement et une démarche d'éducation thérapeutique des patients avec des consultations d'observance comme on peut le voir pour les patients infectés

par le VIH sera sans doute indispensable.

L'émergence de souches virales résistantes aux inhibiteurs de protéase, du fait d'une réduction des doses ou de l'utilisation en monothérapie de ces molécules, est un réel problème, car il existe une résistance croisée entre les différents inhibiteurs de protéase pouvant limiter grandement les options de traitements futurs pour les patients en échec thérapeutique.

Nous avons vu précédemment que le traitement standard par interféron pégylé et ribavirine provoquait de nombreux effets indésirables. L'ajout d'une nouvelle molécule à ce traitement est susceptible de majorer ces effets indésirables et d'en entraîner l'apparition de nouveaux. En effet, comme la ribavirine, ces deux médicaments sont responsables de la survenue d'anémie, mais contrairement à cette molécule, on ne peut pas réduire les doses des inhibiteurs de protéase et s'ils sont arrêtés, ils ne peuvent pas être réintroduits. Donc, une surveillance régulière du taux d'hémoglobine est indispensable et l'utilisation d'érythropoïétine est à envisager au cas par cas. Le télaprévir peut être également responsable de manifestations cutanées sévères pouvant conduire à un arrêt immédiat de la trithérapie et une hospitalisation en urgence. Le patient doit donc être informé du risque d'éruptions cutanées sévères afin qu'il puisse consulter un médecin le plus précocement possible (Fontaine *et al.*, 2011). Cependant, la plupart du temps, ces réactions cutanées sont minimales ou modérées et régressent avec l'application de corticoïdes locaux (Corouge *et al.*, 2011).

De nombreux autres effets indésirables ne nécessitant pas l'arrêt du traitement, ont été décrits. C'est pourquoi, les professionnels de santé devront être vigilants afin de gérer au mieux la survenue de ces effets indésirables pour éviter de compromettre les chances de succès du traitement.

Le bocéprévir et le télaprévir sont métabolisés par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 et ont une action inhibitrice puissante sur ces mêmes cytochromes, donc il existe un risque important d'interactions avec d'autres médicaments métabolisés par ces voies.

D'une part, l'administration d'autres médicaments peut influencer les concentrations plasmatiques de ces deux inhibiteurs de protéase. En effet, l'administration concomitante de médicaments inducteurs enzymatiques du CYP3A comme la rifampicine, la rifabutine ou encore le millepertuis (disponible sans ordonnance), peut provoquer une baisse de la concentration plasmatique du bocéprévir et du télaprévir aboutissant à une perte d'efficacité et au risque de développement de mutants résistants. Le risque est moindre pour d'autres inducteurs enzymatiques moins puissants comme la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital ou la dexaméthasone, leur utilisation doit cependant être évaluée par rapport au bénéfice apporté. Au contraire, l'administration simultanée d'inhibiteurs enzymatiques comme

les antifongiques (kétoconazole, itraconazole, posaconazole), le méthoxslalène, la cimétidine (anti-H2 utilisé dans le traitement du reflux gastro-œsophagien) ou encore le jus de pamplemousse, peut entraîner un risque de surdosage avec l'apparition d'effets indésirables. D'autres inhibiteurs enzymatiques comme les macrolides ont un effet limité sur les concentrations du télaprévir et non significatif sur celles du bocéprévir.

D'autre part, les inhibiteurs de protéase peuvent aussi augmenter, de par leur effet inhibiteur enzymatique, la concentration d'autres médicaments et cela peut se révéler dangereux pour les médicaments à marge thérapeutique étroite comme les anti-vitamine K, les immunosuppresseurs, la digoxine, les antiépileptiques ou les médicaments torsadogènes comme les antiarythmiques de classe I et III, ainsi que d'autres médicaments comme les dérivés de l'ergot de seigle, les benzodiazépines, les statines ou encore certains anti-hypertenseurs comme les inhibiteurs calciques. Ces deux molécules sont également capables d'augmenter l'élimination de certains médicaments pouvant entraîner une perte de leur efficacité (contraception orale (éthinyloestradiol), antidépresseurs (escitalopram, desipramine), hypnotique (zolpidem)) (Association Française pour l'Etude du Foie, 2011).

Donc, une analyse exhaustive des traitements pour éviter les interactions dangereuses, une surveillance accrue et, si nécessaire, des adaptations posologiques seront indispensables avec ces nouvelles trithérapies.

Pour conclure, en attendant l'arrivée des inhibiteurs de protéase de deuxième génération comme le danoprévir (RG7227), le BI-201335, le vaniprévir (MK-7009), le MK-5172, le TMC-435 etc., actuellement en développement, qui présentent l'avantage d'être efficaces sur d'autres génotypes, de réduire le nombre de prises par jour (jusqu'à une prise unique) et dans certains cas, conserver une efficacité en cas de mutation (Guignot, 2011), le bocéprévir et le télaprévir deviennent le standard de soins dans le traitement de l'hépatite chronique C des patients infectés par un VHC de génotype 1. L'avènement de ces trithérapies représente un véritable tournant dans la prise en charge thérapeutique des patients, car elles vont permettre de réduire considérablement la mortalité liée à cette maladie.

4.4.4. Les inhibiteurs de la protéine NS5A

La protéine NS5A est une protéine virale indispensable à la formation des complexes de réplication, elle est donc apparue comme une cible potentielle prometteuse pour le développement d'une nouvelle classe d'antiviraux directs spécifiques du VHC, les inhibiteurs de la protéine NS5A. Ces molécules perturberaient le fonctionnement des complexes de réplication en provoquant une redistribution de la protéine NS5A du réticulum endoplasmique

vers les gouttelettes lipidiques (Targett-Adams *et al.*, 2011) et en bloquant l'expression de la forme hyperphosphorylée de la protéine NS5A (Qiu *et al.*, 2011).

La première molécule de cette nouvelle classe thérapeutique à être entrée en développement clinique fut le daclatasvir ou BMS-790052 (Bristol-Myers Squibb). Cette molécule semble posséder une activité antivirale puissante et une excellente tolérance.

En effet, les résultats d'un premier essai de phase IIb dirigé par S. Pol ont montré, chez 48 patients naïfs infectés par un VHC de génotype 1 ayant reçu, selon leur groupe, soit un placebo, soit 3, 10 ou 60 mg de BMS-790052, en une prise unique quotidienne, associé à la bithérapie pégylée pendant 48 semaines, des taux de RVS de 25 % pour le groupe placebo, 42 % avec la faible dose de BMS-790052 et 83 % avec les deux doses les plus élevées du médicament. Donc, l'addition du BMS-790052 (10 ou 60 mg) à la bithérapie pégylée permet d'obtenir des taux de RVS de plus de 80 % chez les patients naïfs de traitement infectés par un VHC de génotype 1 (Easterman-Ulmann *et al.*, 2011).

De plus, une autre étude, présentée au congrès de l'AASLD en novembre 2011, incluant 395 patients naïfs de traitement majoritairement infectés par un VHC de génotype 1 (92,4 %) recevant du daclatasvir à la dose de 20 ou 60 mg en association avec la bithérapie pégylée pendant 12 ou 24 semaines, a confirmé ces résultats, puisque les taux de guérison étaient significativement plus élevés chez les patients recevant la trithérapie que ceux traités par la bithérapie pégylée seule.

Enfin, une dernière étude, a testé l'efficacité de traiter à nouveau pendant 24 semaines par daclatasvir à la dose de 60 mg/j en association à un inhibiteur de protéase de deuxième génération : le BMS-650032 à la dose de 800 mg/j, des patients infectés par un VHC de génotype 1 non répondeurs à une précédente bithérapie pégylée. Les résultats ont été impressionnants puisque 9 des 10 patients non répondeurs, réputés difficiles à traiter, avaient un ARN indétectable 12 semaines après l'arrêt du traitement, sans présenter d'effets indésirables et ce avec l'utilisation de deux antiviraux directs utilisables par voie orale (Sogni *et al.*, 2011).

Donc, le daclatasvir semble présenter une grande efficacité antivirale et ce avec une prise orale unique par jour. De plus, contrairement aux inhibiteurs de protéase de première génération, il ne provoque pas d'anémie ou de rash cutané. Seuls quelques nausées et un dessèchement de la peau ont été rapportés, ce qui témoigne de son excellente tolérance.

D'autres inhibiteurs de la protéine NS5A comme l'ACH-2928, le PPI-461, le PPI-1301, l'AZD7295 ou encore l'EDP-239 sont actuellement en développement, de plus une autre étude évaluant l'association du daclatasvir à un inhibiteur de la polymérase NS5B (PSI-7977) est actuellement en cours, ce qui devrait permettre de confirmer le grand rôle que pourrait jouer

cette nouvelle classe de médicaments dans les stratégies antivirales futures.

4.4.5. Les inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B

Les inhibiteurs de l'ARN polymérase, courants dans les pathologies virales comme le VIH, commencent à être développés dans le traitement du VHC. Cependant, leur développement est difficile et a dû être interrompu pour plusieurs molécules en raison de problèmes de tolérance. En se liant à l'ARN polymérase NS5B, ces molécules inhibent l'initiation de la transcription de l'ARN et l'élongation de la chaîne d'ARN naissante, perturbant ainsi la réplication du VHC.

On distingue deux groupes de molécules qui ciblent l'ARN polymérase NS5B :

- Les inhibiteurs nucléosidiques ou nucléotidiques qui miment les substrats naturels et ciblent le site catalytique de l'enzyme. Ils présentent l'avantage de ne pas être spécifiques de génotypes et d'avoir une barrière génétique à la résistance élevée.
- Les inhibiteurs non nucléosidiques, quant à eux, ciblent un des cinq sites allostériques (A à E) situés à la surface de l'enzyme, empêchant la transition conformationnelle de l'enzyme, nécessaire à l'initiation de la synthèse d'ARN. Ils sont efficaces exclusivement sur les VHC de génotype 1 et sont exposés à un risque plus élevé de résistance (Pawlotsky, 2010).

A ce jour, de nombreux inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B sont à des stades précoces de la recherche clinique. Les plus avancés et pour lesquels on dispose de données cliniques récentes et intéressantes sont :

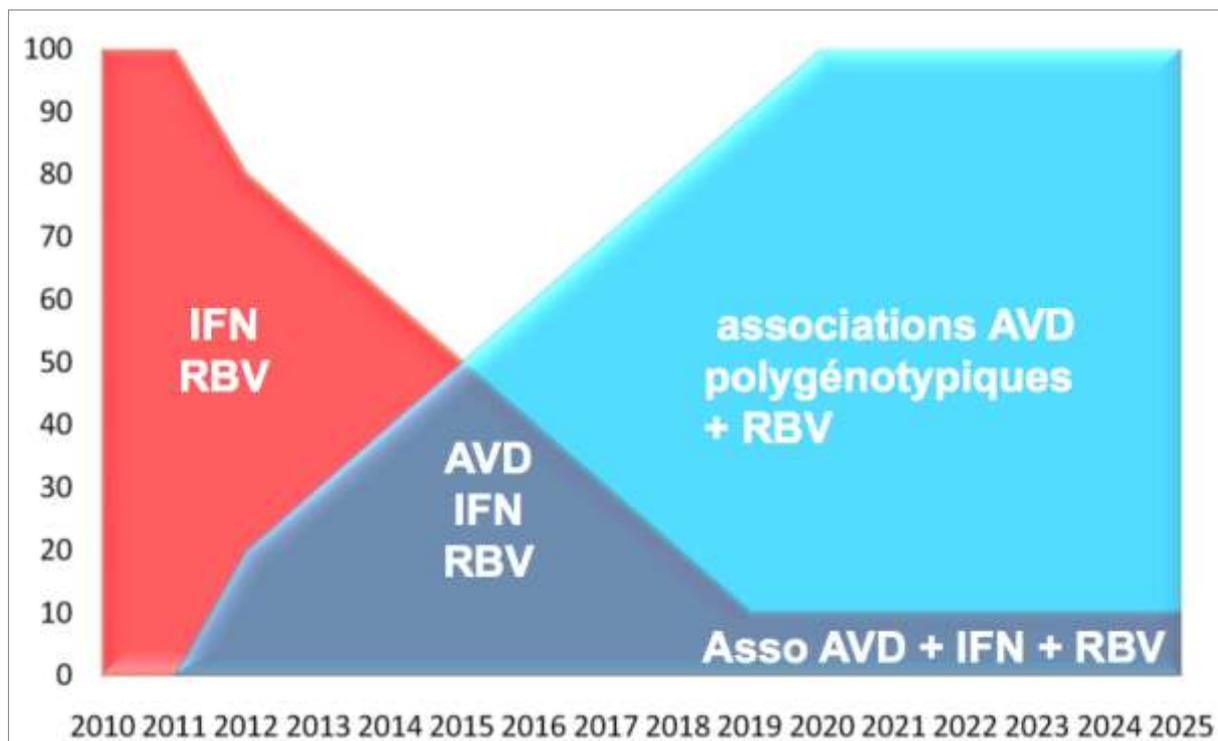
Le RG-7128 (laboratoires Pharmasset et Roche) est un inhibiteur de la polymérase NS5B. Une étude (PROPEL), présentée récemment au congrès de l'AASLD de 2010, a démontré l'efficacité antivirale de cette molécule chez des patients naïfs de traitement infectés par un VHC de génotype 1, 2, 3 ou 4. En effet, l'association du RG-7128 à la bithérapie pégylée a permis d'obtenir des taux de réponse virologique précoce après 12 semaines de traitement de 80 à 88 % contre 49 % pour les patients traités par bithérapie pégylée seule. En plus d'être actif sur tous les génotypes, aucune apparition de résistance n'a été observée et la molécule étant excrétée par le rein et non métabolisée par le foie, permet de limiter le risque d'interactions médicamenteuses (Guyader *et al.*, 2010).

Donc, son efficacité antivirale sur les génotypes 1 à 4, son bon profil de tolérance et son absence de résistance seront à confirmer par d'autres études, mais ces premiers résultats laissent suggérer que le RG-7128 pourrait avoir une place de choix dans les futurs traitements de l'hépatite C chronique.

Le PSI-7977 (laboratoire Pharmasset) est un inhibiteur nucléosidique de l'ARN polymérase NS5B. Des résultats impressionnants d'une étude de phase II, nommée ELECTRON, ont été présentés au congrès de l'AASLD en novembre 2011. Cette étude concerne des patients naïfs de traitement infectés par un VHC de génotype 2 ou 3. Ils étaient traités avec du PSI-7977 (400 mg/j en une prise unique) et de la ribavirine pendant 12 semaines associés selon les groupes à de l'interféron pégylé pendant 0, 4, 8 ou 12 semaines. Pour la totalité des patients de l'étude, l'ARN du VHC était indétectable à la 12^{ème} semaine de traitement et le restait 12 semaines après l'arrêt de celui-ci. De plus, la tolérance de la molécule s'est avérée excellente et aucune mutation n'a été observée. Cette étude confirme donc les très bons résultats (étude PROTON) obtenus avec la combinaison du PSI-7977 à la bithérapie pégylée, mais cette fois-ci, il semblerait que l'on puisse se passer de l'interféron.

Donc, cette molécule semble avoir un potentiel certain chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 dans des schémas thérapeutiques courts et sans interféron. De plus, de bons résultats ont également été obtenus chez des patients infectés par un VHC de génotype 1 (Sogni *et al.*, 2011). Les études de phase III incluant des patients infectés par tous les génotypes du VHC traités par PSI-7977 avec de la ribavirine seule, devraient confirmer ces résultats. Cette molécule est également évaluée dans d'autres essais en combinaison avec différents antiviraux directs spécifiques du VHC (daclatasvir (inhibiteur de la protéine NS5A), TMC-435 (inhibiteur de la protéase NS3) et PSI-938 (inhibiteur de la polymérase NS5B)), laissant espérer dans un avenir proche un traitement entièrement pris par voie orale, sans interféron et actif sur tous les génotypes du VHC.

En conclusion, un nombre très important d'antiviraux directs spécifiques du VHC sont en cours de développement. Ces nouveaux médicaments en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine, laissent espérer obtenir dans un avenir proche des taux de réponse virologique soutenue avoisinant les 100 % pour tous les patients infectés par le virus de l'hépatite C tout en réduisant la durée de traitement. De plus, de nombreuses combinaisons d'antiviraux directs spécifiques du VHC sont en cours d'étude et laissent présager dans un avenir plus lointain l'utilisation de multithérapies orales qui permettront de s'affranchir de l'interféron et de ses effets indésirables pour les patients naïfs de traitement. En revanche, pour les patients non répondeurs, l'utilisation d'interféron semble nécessaire pour prévenir un échappement viral et des efforts restent encore à faire pour étudier ces nouvelles molécules dans les populations particulières les plus difficiles à traiter (patients cirrhotiques, transplantés, dialysés, co-infectés par le VIH...) (figure 26).



AVD : Antiviraux Directs ; IFN : Interféron ; RBV : Ribavirine.

Figure 26 : Schéma représentant l'évolution future du traitement de l'hépatite C (Bourlière *et al.*, 2011).

4.5. Les autres stratégies antivirales

4.5.1. Le nitazoxanide

Le nitazoxanide (NTZ), molécule utilisée comme antiparasitaire dans le traitement de la cryptosporidiose, semble être une option intéressante dans le traitement de l'hépatite C. Son mécanisme d'action reste mal connu, mais il a été montré, dans une étude incluant des patients naïfs infectés par un VHC de génotype 4, que les patients traités par du NTZ pendant 12 semaines suivi d'une trithérapie de NTZ, d'interféron pégylé et de ribavirine pendant 36 semaines atteignaient une RVS de 79 % contre 50 % pour ceux traités uniquement par bithérapie pégylée. Cependant, les résultats récents concernant les patients naïfs ou non répondeurs infectés par un VHC de génotype 1 sont plus décevants (Corouge *et al.*, 2011).

4.5.2. Le celgosivir

Le celgosivir ou MX-3253 est une prodrogue orale de la castanospermine, molécule issue des graines du châtaignier d'Australie (*Castanospermum Austral*). Cet agent est un dérivé iminosucre capable d'inhiber de façon compétitive les α -glucosidases du réticulum endoplasmique et ainsi d'altérer la glycosylation des protéines d'enveloppe et d'interférer avec l'assemblage des virions (Pawlotsky, 2010). Il n'est pas efficace en monothérapie, mais a démontré un effet synergique en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine (Kanda *et al.*, 2010).

4.5.3. Les inhibiteurs de la cyclophiline

La cyclophiline B est une protéine cellulaire douée d'une activité peptidyl-propyl cis-trans isomérase qui stabiliserait la liaison de la polymérase NS5B à l'ARN augmentant ainsi son activité et de ce fait aurait un rôle primordial dans la réplication du VHC.

La cyclosporine A, molécule immunosuppressive, utilisée dans la prévention des rejets de greffe, a présenté une activité anti-VHC *in vitro* et *in vivo* chez le chimpanzé. Elle perturbe la formation du complexe entre la cyclophiline B et la polymérase NS5B rendant la réplication du virus moins efficace.

Les chercheurs ont donc développé des dérivés de la cyclosporine, mais dénués d'effet immunosuppresseur et possédant une activité inhibitrice de la cyclophiline plus marquée.

La molécule la plus avancée dans son développement clinique est le DEB-025 ou alisporivir (laboratoire Novartis). C'est un inhibiteur de la cyclophiline possédant une activité inhibitrice 10 fois plus puissante que celle de la cyclosporine A tout en étant dénué d'activité immunosuppressive.

Les résultats d'un essai de phase IIb récemment présenté au 46^{ème} meeting de l'*European Association for the Study of Liver* (EASL) sont particulièrement intéressants.

Cet essai a évalué l'efficacité et l'innocuité de la combinaison de l'alisporivir prescrit à la dose de 600 mg x 2/j pendant une semaine puis de 600 m/j avec le peginterferon alpha 2a et la ribavirine sur 288 patients naïfs avec une infection VHC de génotype 1.

Les durées de traitement étaient fixes ou adaptées à la rapidité de la réponse virologique : 24 semaines en cas de réponse virologique rapide (ARN du VHC < 10 UI/mL à S4), 48 semaines en l'absence de RVR.

Les résultats ont montré que 76 % des patients traités avec l'alisporivir + Peg-IFN + RBV ont atteint une RVS contre 55 % de ceux traités avec la seule thérapie standard.

De plus, le nouvel agent présente un bon profil d'innocuité et de tolérance, avec une faible

incidence d'effets indésirables graves. Cependant, 32,9 % des patients traités avec l'alisporivir présentaient une hyperbilirubinémie contre 1,9 % de ceux traités avec la thérapie standard, mais elle n'était pas associée à une augmentation des ALAT ou des γ GT. Elle a été transitoire, notée lors de la première semaine de traitement (double dose), et disparaissait ensuite. Bien que son mécanisme précis reste inconnu, une interaction avec les transporteurs biliaires de la bilirubine est vraisemblable.

Cette étude se poursuit actuellement en phase III et les résultats devraient être disponibles en 2013.

Une autre étude de phase II récemment présentée au congrès de l'AASLD de San Francisco en novembre 2011 a permis de montrer que l'alisporivir était également actif chez les patients infectés par un VHC de génotype 2 ou 3 en association avec la ribavirine seule, sans interféron en obtenant des taux de réponse virologique rapide après 4 semaines de traitement aux alentours de 40 %.

Donc, les résultats de l'alisporivir sont intéressants, car il serait actif sur plusieurs génotypes. En revanche, les possibilités de réduction de la durée du traitement sont moins flagrantes qu'avec les inhibiteurs de la protéase.

4.5.4. La vaccination

4.5.4.1. Les vaccins thérapeutiques

La recherche s'intéresse également au développement de vaccins thérapeutiques, destinés aux malades déjà infectés par le VHC. L'objectif de l'administration d'antigènes vaccinaux en complément d'un traitement de l'hépatite C est de renforcer la réponse immunitaire de l'hôte et de favoriser l'élimination des cellules infectées. Les antigènes vaccinaux peuvent être des protéines recombinantes du VHC, des vecteurs viraux défectifs, de l'ADN viral sous forme plasmidique ou encore des pseudo-particules virales associées à des adjuvants.

Le IC41 (Intercell) est un vaccin peptidique contenant des antigènes du VHC comme épitopes des lymphocytes T CD4 et CD8 et de la polyarginine comme adjuvant. Une étude réalisée sur 35 patients infectés par un VHC de génotype 1 et traités par bithérapie pégylée a montré que l'administration concomitante de IC41 permettait de renforcer la réponse immunitaire et de réduire les taux de rechutes (Wedemeyer *et al.*, 2009).

Le TG4040 (Transgene) est un vaccin thérapeutique à base du vecteur MVA (*Modified Vaccinia Ankara*) exprimant des protéines non structurales du virus de l'hépatite C (NS3, NS4

et NS5B). Les résultats d'une étude de phase II nommée HCVac, récemment présentés au congrès de l'AASLD (*American Association for the Study of the Liver Disease*) en novembre 2011, ont montré l'obtention d'une réponse antivirale plus importante à la 12^{ème} semaine de traitement chez les patients ayant reçu le TG4040 en plus du traitement actuel de l'hépatite chronique C (IFN α pégylé et ribavirine) (Transgene, 2011).

Le vaccin ChronVac-C (ChronTech) est un vaccin ADN consistant en une séquence améliorée du gène codant la protéine NS3/4A du VHC. Son administration s'effectue à l'aide d'un « MedPulser », un appareil d'électroporation d'Inovio Pharmaceuticals permettant d'augmenter la pénétration cellulaire des vaccins ADN. Dans une étude de phase I/IIa, une réponse virologique rapide a été observée chez 5 des 7 patients ayant reçu le traitement standard (IFN α pégylé et ribavirine) après la vaccination.

Transgene devrait débiter une nouvelle étude à la fin de l'année 2011 en partenariat avec ChronTech AB et Inovio Pharmaceuticals, afin d'évaluer la tolérance et l'immunogénicité d'une toute nouvelle stratégie de vaccination thérapeutique dans l'hépatite chronique virale C. Cette stratégie repose sur l'utilisation de vaccins différents pour la première (« prime ») et la deuxième vaccination (« boost ») en vue d'obtenir une protection efficace et durable contre l'agent infectieux par le biais de réponses immunitaires différentes. Le vaccin utilisé comme « prime » sera le vaccin ChronVac-C administré par MedPulser et le vaccin TG4040 sera utilisé comme « boost » (Transgene, 2011).

Enfin, une étude, présentée lors du congrès de l'AASLD à Boston fin 2010, a montré la capacité d'un vaccin anti-VHC (le GI-5005) de nature protéique (protéine de fusion NS3-core exprimée par *Saccharomyces cerevisiae*), d'augmenter les taux de réponse virologique soutenue chez des malades naïfs ou non répondeurs infectés par un VHC de génotype 1, traités par trithérapie associant le GI-5005 à l'interféron pégylé et à la ribavirine par rapport aux patients traités par bithérapie pégylée seule.

En conclusion, de nombreux vaccins thérapeutiques sont actuellement en cours d'étude. Au vu des premiers résultats, l'immunothérapie utilisée en association avec la bithérapie pégylée semble apporter un bénéfice, mais modeste et sans comparaison avec les inhibiteurs spécifiques du VHC. Donc la place de cette stratégie dans les nouvelles associations thérapeutiques reste à déterminer (Corouge *et al.*, 2011).

4.5.4.2. Les vaccins préventifs

La grande variabilité génétique du VHC rend difficile la mise au point d'un vaccin préventif, mais pour la première fois une équipe de chercheurs coordonnée par David Klatzmann est parvenue à produire chez l'animal des anticorps à large spectre contre le virus de l'hépatite C. En effet, les chercheurs ont élaboré des pseudo-particules virales chimériques issues d'un rétrovirus murin recouvertes de protéines du VHC. Ces structures artificielles ressemblent aux particules virales, mais elles sont dépourvues de matériel génétique ne permettant donc pas au virus de se multiplier (figure 27).

La vaccination avec ces pseudo-particules virales a abouti à la production d'anticorps neutralisants ayant une activité à large spectre, capables d'induire une immunité neutralisante contre les différents sous-types du VHC chez la souris et le macaque.

Les résultats de ces travaux sont très encourageants pour la mise au point d'un vaccin préventif contre le virus de l'hépatite C dans un futur proche (Garrone *et al.*, 2011).

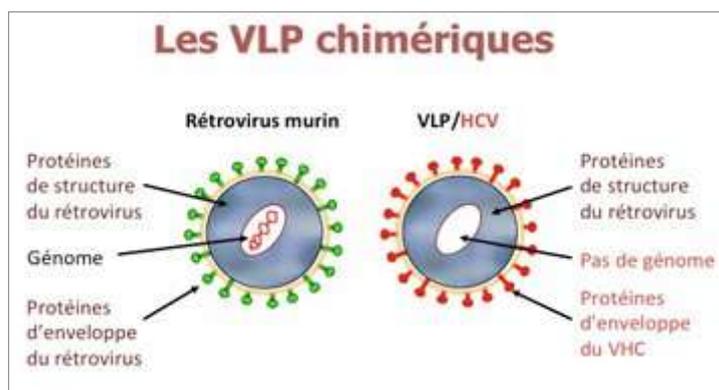


Figure 27 : Schéma illustrant les pseudo-particules virales utilisées dans l'étude : « A prime-boost using virus-like particles pseudotyped for HCV proteins triggers broadly neutralizing antibodies in macaques » (Garrone *et al.*, 2011).

5. L'hépatite C dans la pratique officinale

5.1. Conseils aux patients

5.1.1. L'auto-injection

Le pharmacien d'officine a un rôle important dans l'enseignement des bons gestes au patient pour qu'il puisse réaliser seul et dans de bonnes conditions l'injection de l'interféron alpha.

Les conseils pratiques à donner au patient pour réussir son injection en toute sécurité sont :

- Avant de procéder à l'injection, respecter quelques règles d'asepsie en se lavant les mains au savon et en nettoyant la zone d'injection avec de l'alcool ou une autre solution désinfectante ;
- Si possible, sortir le médicament du réfrigérateur une heure avant l'injection pour qu'il soit à température ambiante, sinon le réchauffer quelques instants entre les mains ;
- Vérifier que la solution contenue dans le flacon, le stylo ou la seringue pré-remplie est transparente ou légèrement opalescente et incolore. Il ne doit pas y avoir de particules en suspension dans le liquide. S'il s'agit d'une seringue pré-remplie, il faut chasser l'air de celle-ci ;
- Ne pas agiter la seringue, le flacon ou le stylo avant de pratiquer l'injection, car la présence de bulles et de mousse rend plus difficile le prélèvement d'une dose complète ;
- Pour l'injection, pincer la peau entre le pouce et l'index afin de former un pli au niveau de l'abdomen ou du dessus de la cuisse et piquer l'aiguille perpendiculairement à la peau (changer de site d'injection à chaque administration) ;
- Procéder à l'injection, comptez jusqu'à 5 avant de retirer l'aiguille ;
- Comprimer ensuite le point d'injection à l'aide d'une compresse stérile et sèche ;
- Enfin, jeter l'aiguille dans un container spécifique.

5.1.2. Gestion des effets indésirables liés au traitement

Le traitement de l'hépatite chronique C par interféron pégylé α -2a ou α -2b et ribavirine est susceptible d'entraîner un nombre important et divers d'effets indésirables qui ne sont pas graves, mais qui peuvent détériorer la qualité de vie des patients. Le pharmacien d'officine grâce à ses conseils peut participer à l'amélioration de la qualité de vie des patients en les

aidant à gérer au mieux ces effets indésirables liés au traitement.

5.1.2.1. La fatigue

La fatigue est un effet indésirable fréquent du traitement par interféron, elle est présente chez plus de 50 % des malades. En général, elle survient le plus souvent le lendemain de l'injection d'interféron et peut durer plusieurs jours. C'est pourquoi, il est judicieux de s'administrer l'interféron plutôt en fin de semaine pour pouvoir se reposer le week-end. Une bonne alimentation riche en vitamines et minéraux (fruits et légumes), en sucres lents (pâtes, riz, pain, céréales, pommes de terre) pour leur apport énergétique est également indispensable, ainsi qu'un exercice physique régulier. Des complexes vitamines-minéraux sous forme de cure de 3 semaines (par exemples Supradyne[®], Berocca[®]...) peuvent être proposés pour compléter ces apports énergétiques. Il est bien sûr nécessaire de se reposer en s'accordant au minimum 6 à 8 heures de sommeil par nuit et en se réservant des plages de repos dans la semaine.

5.1.2.2. Le syndrome pseudo-grippal

La survenue d'un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, sueurs, céphalées, arthralgies, myalgies) est très fréquente, environ un patient sur deux présente ce type de symptômes après l'injection d'interféron.

La prise de paracétamol à la dose de un gramme par prise au moment de l'injection est en général efficace pour atténuer ces symptômes. La prise peut être renouvelée toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 4 g/j. Si le paracétamol ne parvient pas à soulager les symptômes, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène est possible, sauf en cas de problèmes gastriques. Une bonne hydratation et un exercice physique régulier seront également utiles pour lutter contre les douleurs musculaires. Pour plus de confort, l'injection peut se faire au moment du coucher pour échapper à certains signes pendant le sommeil. En général, le syndrome pseudo-grippal diminue avec le temps et il est rare de ressentir cet effet indésirable tout au long du traitement.

5.1.2.3. Réaction de la peau au niveau du point d'injection

Après l'injection, des réactions peuvent se développer comme une rougeur, un gonflement, une irritation, des démangeaisons. Ces réactions peuvent durer plusieurs jours, c'est pourquoi il est conseillé de changer la zone d'injection d'une semaine sur l'autre, dans l'abdomen ou la cuisse. L'application de certaines crèmes (comme Hemoclar[®], Reparil[®]...) ou d'un glaçon

enveloppé dans un gant de toilette peut être efficace pour accélérer la disparition des réactions.

5.1.2.4. Chute des cheveux

La perte des cheveux est retrouvée dans environ 30 % des cas, mais elle est généralement légère et complètement réversible à l'arrêt du traitement. Des traitements à base d'acides aminés soufrés, de vitamines et minéraux (Cystine B6[®], Forcapil Arkopharma[®] entre autres) ou l'application locale d'une solution de minoxidil à 2 % peuvent être envisagés.

5.1.2.5. Sécheresse de la peau, des yeux et des muqueuses

La sécheresse de la peau, des yeux et des muqueuses, liée à l'interféron et la ribavirine, est retrouvée dans environ 30 % des cas.

La sécheresse de la peau pourra être atténuée par l'utilisation d'un savon doux ou surgras pour se laver et une hydratation régulière de la peau avec des crèmes hydratantes (par exemples Lipikar[®], Dexeryl[®]...). L'apparition de démangeaisons accompagnées de lésions cutanées d'allure eczématiforme est également fréquente avec la ribavirine. Ces effets indésirables peuvent être très bien contrôlés grâce à l'utilisation d'anti-histaminiques ou de crèmes à base de corticoïdes, évitant ainsi une réduction voir un arrêt de la ribavirine.

La sécheresse de la bouche peut entraîner des problèmes dentaires, des gingivites, des aphtes... Une bonne hygiène dentaire, l'utilisation de bain de bouches ou encore mâcher des chewing-gums sans sucre permettant de favoriser la production de salive, sont des solutions pour prévenir d'éventuelles complications.

S'humidifier les yeux avec du sérum physiologique stérile ou des larmes artificielles réduiront la sensation de picotements dans les yeux.

5.1.2.6. La toux

La toux est retrouvée dans 20 à 30 % des cas, elle est liée à la prise de ribavirine. Les sirops, collutoires ou autres pastilles pour la gorge sont des remèdes pour atténuer les irritations dues à la toux.

5.1.2.7. Les troubles digestifs

Des troubles digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, troubles du transit à

type de diarrhée ou de constipations sont retrouvées dans 20 à 30 % des cas. La fréquence de survenue de ces troubles digestifs augmente avec la durée du traitement. Ils peuvent être facilement soulagés par des traitements symptomatiques de type antiémétique, antispasmodique musculotrope, ralentisseur du transit ou laxatif. Lors des épisodes diarrhéiques, il faut privilégier la consommation de viande blanche et de riz. L'utilisation d'huile de paraffine en remplacement de l'huile végétale dans l'alimentation peut faciliter le transit intestinal en cas de constipation (SOS Hépatites, 2011).

5.1.3. Conseils d'hygiène de vie

Les conseils d'hygiène de vie sont importants, car ils peuvent limiter l'aggravation de la maladie et améliorer l'efficacité du traitement antiviral.

5.1.3.1. Régime alimentaire

Il n'y a aucune raison de changer les habitudes alimentaires des malades ayant un rapport statur pondéral normal et une alimentation équilibrée. En revanche, en cas d'excès pondéral, une perte de poids est conseillée, car l'obésité est souvent associée à une stéatose et, moins fréquemment à une stéato-hépatite non alcoolique pouvant évoluer vers une fibrose et une cirrhose. De plus, il a été mis en évidence que l'obésité était un facteur indépendant de non réponse au traitement antiviral. Donc, l'instauration d'un régime alimentaire est une mesure bénéfique pour la santé en général, mais également pour améliorer la réponse au traitement antiviral.

5.1.3.2. Consommation de tabac et de cannabis

Des études, qui doivent encore être confirmées, ont mis en évidence un rôle fibrosant possible du tabac et du cannabis au niveau du foie. Donc, au-delà de l'intérêt évident que cela représente pour la santé en général, le pharmacien d'officine doit conseiller un sevrage tabagique aux patients atteints d'hépatite chronique C.

5.1.3.3. Consommation d'alcool

La consommation régulière et importante d'alcool est un facteur de progression de la maladie vers une cirrhose. De plus, elle augmente la réplication virale, le risque de lésions hépatocellulaires, le développement de complications, diminuant ainsi l'efficacité du

traitement antiviral. Il doit être conseillé aux malades atteints d'hépatite chronique C de limiter leur consommation d'alcool à moins d'un verre de boisson alcoolisée par jour. Pour les patients atteints de cirrhose et/ou sous traitement antiviral, il est souhaitable de recommander un arrêt total de l'alcool.

5.1.3.4. Médicaments

La majorité des médicaments utilisés dans le traitement du diabète, de l'asthme, de l'hypertension, de la dépression..., sont compatibles avec la prise du traitement anti-VHC. Seule la prise de certains médicaments comme les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, azathioprine) sont susceptibles d'aggraver l'hépatite chronique C. En effet, ces médicaments peuvent influencer l'évolution de l'infection virale C en augmentant la réplication virale et accélérant la progression de la fibrose. Il est donc souhaitable de diminuer la posologie des traitements immunosuppresseurs.

En revanche, il n'y a pas d'arguments scientifiques montrant que l'hépatite chronique C pourrait augmenter le risque d'hépatotoxicité des médicaments métabolisés par le foie.

5.1.3.5. Vaccination

La co-infection VHC-VHB est un facteur pronostique péjoratif. Donc, la vaccination contre le virus de l'hépatite B est conseillée, particulièrement chez les malades à risque (usagers de drogues par voie veineuse ou nasale, personnes à partenaires multiples) (Larrey, 2002 ; Bonjour *et al.*, 2007).

5.2. Prévention de la transmission du VHC chez les usagers de drogues par voie intraveineuse

L'usage de drogues par voie intraveineuse est le principal mode de contamination du VHC représentant près des deux tiers des nouvelles contaminations et 59,8 % des usagers de drogues sont porteurs du VHC. Depuis plusieurs années, différentes mesures de réduction des risques infectieux ont été mises en place comme l'autorisation et la facilitation de l'accès aux seringues et autres matériels d'injection, le développement des traitements de substitution... Malgré la mise en place de ces mesures, le risque de transmission du VHC chez les usagers de drogues par voie intraveineuse (UDIV) n'a pas diminué aussi vite que le risque d'infection par le VIH.

Le pharmacien d'officine est le premier des professionnels de santé avec lequel tous les usagers de drogues entrent en contact, il a donc de nombreuses occasions pour intervenir auprès des UDIV et contribuer à prévenir la transmission du VHC. La pharmacie est un lieu d'information et de conseil où les UDIV peuvent acheter leur matériel d'injection stérile et être sensibilisés aux bonnes pratiques d'injection afin de limiter au maximum les risques de transmission du virus. De plus, le pharmacien d'officine dans une démarche de réduction des risques pourra inciter les UDIV au dépistage ou encore pour ceux qui en sont demandeurs, les orienter vers des structures médico-sociales spécialisées pour une prise en charge de leur dépendance.

5.2.1. Réduire les risques liés à l'injection

Contrairement au partage de la seringue, la réutilisation de la seringue et le partage du matériel de préparation : récipient, filtre, tampon, eau, restent des pratiques courantes chez les UDIV. De plus, 35 % de ces usagers ignorent que le partage du matériel de préparation est une pratique à risque de transmission du virus de l'hépatite C, qui est très résistant à l'air libre. Le pharmacien d'officine peut fournir aux UDIV des supports d'information écrits ou lorsque l'opportunité se présente les informer sur les risques infectieux qu'ils encourent et leur donner des conseils permettant de réduire ces risques.

Conseils visant à réduire les risques liés à l'injection :

- Trouver un lieu adapté calme, propre, suffisamment éclairé et muni d'un point d'eau. Eviter d'être trop nombreux dans le même endroit, car la promiscuité augmente le risque infectieux (risque de partage du matériel d'injection, risque de transmission sanguine par contact entre les usagers).
- Si possible, nettoyer à l'eau de Javel, les surfaces où sera posé le matériel d'injection et éviter surtout de poser le matériel à même le sol.
- Bien se laver les mains, si possible avec du savon liquide bactéricide. S'il n'y a pas de point d'eau, utiliser des gels bactéricides séchant instantanément ou des tampons alcoolisés (inclus dans les trousse de prévention).
- Après lavage, garder les mains propres en évitant de fumer une cigarette ou de se toucher les cheveux.
- Utiliser systématiquement du matériel d'injection neuf, stérile, à usage unique et personnel. Ce matériel ne doit jamais être réutilisé ou partagé.
- Ecraser la drogue ou le médicament dans un papier propre, le dissoudre dans un

récipient stérile (type Stéricup[®]) avec de l'eau stérile ou minérale si la bouteille est neuve. Si besoin, ajouter le jus d'un citron venant juste d'être entamé et le jeter immédiatement.

- Chauffer le mélange dans le récipient jusqu'à ébullition en utilisant de préférence un coton alcoolisé enflammé, plutôt qu'un briquet ou une bougie afin d'éviter le dépôt de particules de suie sur le récipient.
- Remuer le mélange avec un ustensile stérile, nettoyé à l'alcool.
- Filtrer la solution avec un filtre stérile (Stérifilt[®] ou filtre stérile contenu dans les trousses de prévention).
- Utiliser un garrot individuel et propre.
- Désinfecter la peau avant l'injection à l'aide d'un tampon alcoolisé neuf.
- L'injection ne doit jamais se faire dans une artère, éviter également les veines du cou, de l'aîne, des poignets, du visage, du sexe, des seins, des jambes et des pieds. Les veines du bras sont les moins à risque si l'on change régulièrement le site d'injection (figure 28).
- Avant l'injection, éjecter les bulles d'air hors de la seringue.
- L'injection doit se faire dans une veine, dans le sens de la circulation veineuse (vers le cœur).
- Après l'injection, il faut comprimer pendant au moins 30 secondes le point d'injection pour arrêter le saignement à l'aide d'un tampon sec, puis appliquer un gel ou une crème réparatrice pour éviter que les veines ne s'abîment. Il ne faut pas utiliser de tampons alcoolisés, car ils peuvent retarder la coagulation.
- Jeter tout le matériel dans un container de récupération ou une canette métallique que l'on peut écraser pour éviter que le matériel ne ressorte.



Figure 28 : Les points d'injection à risques (INPES, 2009).

5.2.2. Faciliter l'accès au matériel stérile

Afin de contribuer à la réduction des risques de transmission du VHC, le pharmacien d'officine peut faciliter l'accès au matériel d'injection stérile de différentes manières :

- Vente de seringues et d'aiguilles pour les adultes de plus de 18 ans, sans prescription médicale.
- Vente de trousse de prévention de type Stéribox[®] à prix réduit. Ces trousse de prévention contiennent : 2 seringues à insuline, 2 tampons alcoolisés, 2 récipients de chauffe et de dilution, 2 filtres, 2 tampons secs, 2 ampoules d'eau stérile pour l'injection, un préservatif (figure 29).



Figure 29 : Contenu d'une trousse de prévention de type Stéribox[®] (INPES, 2009).

- Installer à l'extérieur un distributeur de trousse de prévention.
- Inciter à la participation à des programmes d'échange de seringues (PES). Ces programmes permettent de responsabiliser les usagers de drogues qui reçoivent des trousse neuves contre du matériel usagé, limitant ainsi le partage ou la réutilisation du matériel et évitant également la dissémination du matériel usagé dans les ordures ménagères.

5.2.3. Inciter au dépistage

De nombreux usagers de drogues par voie intraveineuse (et/ou intranasale) sont porteurs du VHC sans le savoir. De plus, la persistance de comportements à risque (injection, partage de petit matériel) peut être à l'origine d'une contamination alors même qu'un dépistage antérieur négatif a pu être jugé rassurant. C'est pourquoi, le pharmacien d'officine doit inciter les usagers de drogues à se faire dépister régulièrement (par exemple, tous les 6 mois) tant que persiste l'exposition au risque. Pour cela, le pharmacien d'officine peut communiquer les adresses de CIDAG, CIDDIST, CSAPA, CSST, CCAA (annexe 6) où le test de dépistage peut être réalisé de manière anonyme et gratuite, y compris pour les personnes mineures et les personnes sans couverture sociale ou bien conseiller de consulter un médecin, car le dépistage peut être réalisé sur prescription médicale, dans un laboratoire d'analyse médicale et dans ce cas, l'examen est remboursé à 100% par l'assurance maladie. Le résultat est rendu quelques jours après le test et doit être expliqué par un médecin.

5.2.4. Orienter vers les structures médico-sociales spécialisées

Le pharmacien d'officine est parfois le seul professionnel de santé en contact avec les usagers de drogues, il est important que celui-ci soit bien informé des ressources disponibles pour la prise en charge des toxicomanes afin de pouvoir les orienter vers des structures médico-sociales.

Il existe trois types d'établissements médico-sociaux spécialisés :

- Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD)

Les CAARUD sont des structures dites de « seuil adapté » où l'utilisateur de drogue est accueilli sans condition préalable et sans jugement. Les missions des CAARUD sont :

- l'accueil collectif et individuel, l'information et le conseil personnalisé ;
- le soutien aux usagers dans l'accès aux soins qui comprend :
 - l'aide à l'hygiène et l'accès aux soins de première nécessité ;
 - l'orientation vers le système de soins spécialisés ou de droit commun ;
 - l'incitation au dépistage des infections transmissibles ;
 - le soutien aux usagers dans l'accès aux droits, l'accès au logement et à l'insertion ou la réinsertion professionnelle ;
 - la mise à disposition de matériel de prévention des infections (matériel stérile

- de consommation de drogues, préservatifs et gel lubrifiant) ;
 - l'intervention de proximité à l'extérieur du centre, en vue d'établir un contact avec les usagers ;
 - les actions de médiation sociale afin d'assurer une bonne intégration du centre dans le quartier et de prévenir les nuisances liées à l'usage des drogues.
- Les centres de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA)

Les CSAPA rassemblent dans un cadre juridique unique les Centres de cure ambulatoire en alcoologie (CCAA) et les Centres de soins spécialisés pour toxicomanes (CSST). Ils prennent en charge les personnes en difficulté avec les substances psychoactives, licites ou non, y compris le tabac, l'alcool et les médicaments détournés de leur usage et également les personnes présentant des addictions sans substances comme le jeu pathologique. Les missions des CSAPA sont :

- l'accueil, l'information, l'évaluation médicale, psychologique et sociale et l'orientation de la personne ou de son entourage ;
 - la réduction des risques associés à la consommation de substances psychoactives ;
 - la prise en charge médicale, psychologique, sociale et éducative ;
 - le sevrage et son accompagnement, la prescription et le suivi des traitements médicamenteux, dont les traitements de substitution aux opiacés.
- Les communautés thérapeutiques

Les communautés thérapeutiques sont des structures d'hébergement qui s'adressent à un public de consommateurs dépendants à une ou plusieurs substances psychoactives, dans un objectif d'abstinence, avec la spécificité de placer le groupe au cœur du projet thérapeutique et d'insertion sociale. Elles peuvent accueillir des patients sous traitement de substitution aux opiacés au moment de leur entrée dans la communauté. Elles doivent s'inscrire dans un réseau de prise en charge sanitaire et sociale (INPES, 2009).

Conclusion

Au cours de ces dernières années, des progrès considérables ont été réalisés dans la compréhension de l'histoire naturelle du virus de l'hépatite C. Ceci a rendu possible le développement de nouvelles approches thérapeutiques spécifiques du virus de l'hépatite C et de mieux préciser la place des différents marqueurs virologiques, sérologiques et histologiques dans le diagnostic et le suivi du traitement, permettant d'optimiser ce dernier.

Aujourd'hui, il est possible d'obtenir une éradication virale dans environ 80 % des cas limitant l'évolution de l'infection vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.

De plus, le nombre important de combinaison d'antiviraux directs spécifiques du virus de l'hépatite C en cours d'étude, laisse espérer dans un avenir proche l'utilisation de multithérapies orales permettant de s'affranchir de l'interféron et de ses effets indésirables.

Des stratégies de vaccination préventive sont également en cours d'étude, mais la très grande variabilité du virus rend difficile la mise au point d'un vaccin efficace permettant d'empêcher de nouvelles contaminations.

Donc, le traitement préventif reste le moyen le plus efficace pour lutter contre la propagation du virus de l'hépatite C. Pour ce faire, les pharmaciens d'officine, très souvent seuls professionnels de santé en contact direct avec la population la plus touchée par l'infection (usagers de drogues par voie intraveineuse) ont un rôle majeur à jouer dans la prévention du VHC.

BIBLIOGRAPHIE

ARASE Y., IKEDA K., TSUBOTA A., SUZUKI F., SUZUKI Y., SAITOH S., KOBAYASHI M., AKUTA N., SOMEYA T., HOSAKA T., SEZAKI H., KUMADA H. Significance of serum ribavirin concentration in combination therapy of interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *Intervirology* 2005 ; 48(2-3): 138-44.

ASSELAH T., BOYER N., MARCELLIN P. Traitement de l'hépatite C. *Encycl Méd Chir. Elsevier SAS. Hépatologie* 2003 ; 7-015-B-51, 10 p.

ASSELAH T., MARCELLIN P. Traitement de l'hépatite C chronique.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 163-178.

ASSELAH T., MARTINOT M., BOYER N., MARCELLIN P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 175-184.

BAILLY F. Le traitement de l'hépatite C.

In : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext, 2006 : 171-184.

BANI-SADR F. Co-infection VIH-VHC.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 309-320.

BEDOSSA P. Mécanismes de la fibrose associée aux hépatites chroniques C.

In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 129-141.

BONJOUR M., BOUJENAH JL., COUZIGOU P., DEGODET A., JESTIN C., LANG JP., LARSEN C., MARCELLIN P., MBODGE A, MICHEL L., MIDDLETON O., MORGENSZTEJN N., POL S., REBILLON M., ROUDOT-THORAVALE F., ZARSKI JP. Hépatite C : Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé (INPES) 2007 : 25-26.

BOULESTIN A. La nouvelle classe d'interféron, les interférons lambda, inhiberait la réplication du VHB et du VHC. *Virologie*. Vol. 9, n°4, juillet-août 2005.

BREILH D., CASTERA L., TRIMOULET P., FOUCHER J., DJABAROUTI S., BERNARD P., BERTELET J. COUZIGOU P., SAUX MC., DE LEDINGHEN V. La concentration plasmatique de ribavirine est prédictive de la réponse virologique prolongée chez les malades infectés par le virus de l'hépatite C. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2005 ; 29, n° 8-9.

BRONOWICKI JP., NANI A., BARRAUD H. Prise en charge des hépatites chroniques virales C ne répondant pas au traitement. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2009 ; 33 : 345-352.

CACOUB P., TERRIER B., SENE D. Manifestations extrahépatiques liées au virus de l'hépatite C.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 295-308.

CAHOUR A. Un nouveau défi pour la recherche sur le virus de l'hépatite C. *Virologie* 2006 ; 10 : 159-65.

CHEVALIEZ S. Tests virologiques dans les hépatites B et C. *Hépatogastro* 2008 ; 15, n° 5 : 345-53.

CHEVALIEZ S. Nouveaux outils pour le diagnostic et le suivi des hépatites virales chroniques. *Revue Francophone des Laboratoires*. Elsevier Masson SAS 2011. Supplément au n° 429.

COLINA R., CASANE D., *et al.* Evidence of intratypic recombination in natural populations of hepatitis C virus. *J Gen Virol* 2004 ; 85(Pt 1): 31-7.

COROUGE M., POL S. New treatments for chronic hepatitis C virus infection. *Med Mal Infect* (2011), doi : 10.1016/j.medmal.2011.04.003.

COUZIGOU P., CASTERA L. Effets secondaires des traitements et qualité de vie.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 191-211.

CRISTINA J., COLINA R. Evidence of structural genomic region recombination in Hepatitis C virus. *Virol J* 2006 ; 3 : 53.

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E., PILLONEL J., DE VALK H., PERRA A., LAPERCHE S., DESENCLOS JC. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2006 ; 54 : 1S5-1S14.

DELAROCQUE-ASTAGNEAU E., PIOCHE C., DESENCLOS JC., pour le comité de pilotage. Surveillance nationale de l'hépatite C dans les pôles de référence volontaires : années 2001-2004. *Bull Epidemiol* 2006 ; 51-52 : 414-18.

DELHAYE S., PAUL S., SOMMEREYNS C., VAN PESCH V., MICHIELS T. Les interférons de type I. *Virologie* 2006, 10 : 167-78.

DEUFFIC S., BUFFAT L., POYNARD T., VALLERON AJ. Modelling the hepatitis C virus epidemic in France. *Hepatology* 1999 ; 29 : 1596-1601.

DOFFOEL M., CZERNICHOW P., DHUMEAUX D. Stratégies de lutte contre les hépatites B et C en France.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 341-353.

DOMINGO E., BARANOWSKI E., RUIZ-JARABO CM., MARTIN-HERNANDEZ AM., SAIZ JC., ESCARMIS C. Quasispecies structure and persistence of RNA viruses. *Emerg Infect Dis* 1998 ; 4 : 521-527.

DUARTE EA., NOVELLA IS., WEAVER SC., DOMINGO E., WAIN-HOSON S., CLARKE DK., MOYA A., *et al.* RNA virus quasispecies: significance for viral disease and epidemiology. *Infect Agents Dis* 1994 ; 3, 201-214.

DUBUISSON J., HELLE F., COCQUEREL L. Early steps of the hepatitis C virus life cycle. *In Cellular microbiology* 2008 ; 10 : 821-827.

DURANTE D., VUILLERMOZ I. *Virologie*.

In : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext, 2006 : 125-147.

FIGLEROWICZ M., ALEJSKA M., KURZYNSKA-KOKORNIAK A. Genetic variability : the key problem in the prevention and therapy of RNA-based virus infections. *Med Res Rev* 2003 ; 23 : 488-518.

FIORUCCI M., BOULANT S., FOURNILLIER A., ABRAHAM JD., LAVERGNE JP., PARANHOS-BACCALA G., INCHAUSPE G., BAIN C. Expression of the alternative reading frame protein of hepatitis C virus induces cytokines involved in hepatic injuries. *J Gen Virol* 2007 ; 88 : 1149-62.

FONTAINE H., SOGNI P., POL S. Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique. *Presse Med* 2011, doi : 10.1016/j.lpm.2011.09.006.

FOURNIER C., SOUVIGNET C., MERLE P., MIALHES P., LACK P., TRPO C. Traitement de l'hépatite C. Elsevier Masson SAS. *Hépatologie* 2008, 7-015-B-50.

GARRONE P., FLUCKIGER AC., MANGEOT PE., GAUTHIER E., DUPEYROT-LACAS P., MANCIP J., CANGIALOSI A., DU CHENE I., LEGRAND R., MANGEOT I., LAVILLETTE D., BELLIER B., COSSET FL., TANGY F., KLATZMANN D., DALBA C. A prime-boost strategy using virus-like particles pseudotyped for HCV proteins triggers broadly neutralizing antibodies in macaques. *Sci Transl Med* 3 août 2011 ; 3(94) : 94ra71.

GORDIEN E. Virus de l'hépatite C : dynamique, réplication intracellulaire.

In : DENY P., ROULOT D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS. 2003 : 13-26.

GRANDO-LEMAIRE V., TRINCHET JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C.

In : DENY P., ROULOT D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS. 2003 : 77-88.

HALFON P., CACOUB P. Polymorphisme de l'IL-28B et infection par le virus de l'hépatite C : impact sur la clairance virale prolongée, spontanée et après traitement antiviral. *Rev Med Interne* (2010), doi:10.1016/j.revmed.2010.10.354.

IMBERT I., DIMITROVA M., WOLF M., SCHUSTER C. Réplication du virus de l'hépatite C : systèmes d'étude, avantages et limites. *Virologie*, 2004, 8 (4) : 281-295.

INPES. Réduire les risques infectieux chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. 2009 : 74 p.

KAGEYAMA S., AGDAMAG DM., ALESNA ET., *et al.* A natural intergenotypic (2b/1b) recombinant of hepatitis C virus in the Philippines. *J Med Virol* 2006 ; 78 : 1423-8.

KALININA O., NORDER H., MUKOMOLOV S., MAGNIUS LO. A natural intergenotypic recombinant of hepatitis C virus identified in St. Petersburg. *J Virol* 2002 ; 76 : 4034-43.

KANDA T., IMAZEKI F., YOKOSUKA O. New antiviral therapies for chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2010 ; 4 : 548-561.

KATO T., DATE T., MIYAMOTO M., *et al.* Efficient replication of the genotype 2a hepatitis C virus subgenomic replicon. *Gastroenterology* 2003 ; 125 : 1808-17.

LARREY D. Hépatite chronique C : quelles sont les recommandations en dehors du traitement antiviral ? *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2002 ; 26 : 283-290.

LEE YM., LIN HJ., *et al.* Molecular epidemiology of HCV genotypes among injection drug users in Taiwan: Full-length sequences of two new subtype 6w strains and a recombinant form_2b6w. *J Med Virol* 2010 ; 82(1): 57-68.

LEGRAND-ABRAVANEL F., CLAUDINON J., NICOT F., *et al.* New natural intergenotypic (2/5) recombinant of hepatitis C virus. *J Virol* 2007 ; 81 : 4357-62.

LEGRAND-ABRAVANEL F., IZOPET J. Recombinaison génétique et virus de l'hépatite C. *Virologie* 2008, 12 (1) : 7-14.

LEMOINE M., BEAUGRAND M. Fibroscan® : évaluation non invasive de la fibrose hépatique par élastométrie impulsionnelle.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 267-276.

LEROY V. Effecteurs immunitaires au cours de l'hépatite virale C : perspectives thérapeutiques. *Hépatogastro* 2008 ; 15(2) : 127-137.

L'HENAFF M. Congrès de l'EASL : Les hépatites au pied du mur. *Journal du Sida* n°220. Juillet-Août-Septembre 2011.

LINDAHL K., STAHL L., BRUCHFELD A., SCHVARCZ R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005 ; 41(2) : 275-9.

LUPBERGER J., ZEISEL MB., XIAO F., THUMANN C., FOFANA I., ZONA L., DAVIS C., MEE CJ., TUREK M., GORKE S., ROYER C., FISCHER B., ZAHID MN., LAVILLETTE D., FRESQUET J., COSSET FL., ROTHENBERG SM., PIETSCHMANN T., PATEL AH., PESSAUX P., DOFFOEL M., RAFFELSBERGER W., POCH O., MC KEATING JA., BRINO L., BAUMERT TF. EGFR and EphA2 are host factors for hepatitis C virus entry and possible targets for antiviral therapy. *Nature Medicine* 2011 ; 17 : 589-595.

McMULLAN LK., GRAKOUI A., EVANS MJ., MIHALIK K., PUIG M., BRANCH AD., FEINSTONE SM., RICE CM. Evidence for a functional RNA element in the hepatitis C virus core gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 2879-84.

MARCELLIN P. Hépatite C : la guérison. *Gastroenterol Clin Biol* 2009 ; volume 33, numéro 8-9 : 819-829.

- MARCELLIN P., ASSELAH T., BOYER N. Histoire naturelle de l'hépatite C.
In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 69-94.
- MARTELL M., ESTEBAN JI., *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): 3225-9.
- MARTIN A., DI GIORGIO A., MEHIRI M., BOURG S., CONDOM R., ZOULIM F., HANTZ O. Nouvelles approches de chimiothérapie antivirale de l'hépatite C : ciblage de l'ires du VHC par des antisens de type PNA et des peptides modifiés. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27, numéro 8-9 : 750-765.
- MORICE Y., THIERS V., GAULT E. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C.
In : DENY P., ROULOT D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS. 2003 : 27-39.
- NELSON D., BENHAMOU Y., CHUANG WL., LAWITZ E., FLISIAK R., RODRIGUEZ-TORRES M., BAIN V., PATEL K., CRONIN PW., PULKSTENIS E., SUBRAMANIAN GM., MC HUTCHINSON JG. Efficacy and safety results of albinterferon alfa-2b in combination with ribavirin in interferon-alfa treatment naive patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Hepatology* 2009 ; 50 : S378.
- NOUSBAUM JB., CHOLET F., BOURLIERE M. Interférons et maladies infectieuses. *Encycl Méd Chir. Elsevier SAS. Maladies infectieuses*, 2003 ; 8-006-1-10, 12 p.
- NOPPORNANTH S., LIEN TX., POOVORAWAN Y., SMITS SL., OSTERHAUS AD., HAAGMANS BL. Identification of a naturally occurring recombinant genotype 2/6 hepatitis C virus. *J Virol* 2006 ; 80 : 7569-77.
- PAWLOTSKY JM. Le virus de l'hépatite C.
In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 1-17.
- PAWLOTSKY JM. Marqueurs virologiques de l'hépatite C et utilisation des tests.
In : PAWLOTSKY JM., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 143-157.
- PAWLOTSKY JM. Hépatite C : virologie.
In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 117-128.
- PAWLOTSKY JM. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C.
In : PAWLOTSKY JM., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 18-33.
- PAWLOTSKY JM. Quels traitements pour le futur ? *Hepato-gastro et oncologie digestive*, novembre 2010 ; Vol. 17 supplément 5.
- PILLONEL J., LAPERCHE S. Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France de 1991 à 2000. *BEH* 2001 ; 46 :207-9.
- QUER J., BUTI M., CUBERO M., GUARDIA J., ESTEBAN R., ESTEBAN JI. New strategies for the treatment of hepatitis C virus infection and implications of resistance to new direct-acting antiviral agents. *Infection and drug resistance* 2010 ; 3 : 133-145.

QIU D., LEMM JA., O,BOYLE DR., SUN JH., NOWER PT., NGUYEN V., HAMANN LG., SNYDER LB., DEON DH., RUEDIGER E., MEANWELL NA., BELEMA M., GAO M., FRIDELL RA. The effects of NS5A inhibitors on NS5A phosphorylation, polyprotein processing and localization. J Gen Virol November 2011 ; Vol. 92 n°11 : 2502-2511.

ROUDOT-THORAVAL F. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 : 138-143.

ROUDOT-THORAVAL F. Epidémiologie de l'hépatite C.

In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004 : 49-67.

ROUDOT-THORAVAL F. Hépatite C : épidémiologie et santé publique.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 105-116.

SERFATY L. Hépatite C : histoire naturelle.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 129-139.

SOUSSAN P., LE PENDEVEN C. Virus de l'hépatite C. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Biologie clinique, 90-55-0115, 2010.

SULKOWSKI MS., ZEUZEM S., LAWITZ E., GRIGORESCU M., TICE AD., RUSTGI VK., RODRIGUEZ-TORRES M., LURIE Y., CIANCIARA J., BACON BR., BAIN VG., KRYCZKA W., PULKSTENIS E., SUBRAMANIAN GM., MC HUTCHINSON JG. Efficacy and safety of albinterferon alfa-2b in combination with ribavirin in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1. Hepatology 2009 ; 50 : 333A.

TARGETT-ADAMS P., J. S. GRAHAM E., MIDDLETON J., PALMER A., M. SHAW S., LAVENDER H., BRAIN P., DUC TRAN T., H. JONES L., WAKENHUT F., STAMMEN B., PRYDE D., PICKFORD C., WESTBY M. Small molecules targeting hepatitis C virus-encoded NS5A cause subcellular redistribution of their target : insights into compound modes of action. J Virol July 2011 ; vol. 85 n°13 : 6353-6368.

VERMEHREN J., COLUCCI G., GOHL P., HAMDY N., IHAB ABDELAZIZ A., KAREY U., THAMKE D., ZITZER H., ZEUZEM S., SARRAZIN C. Development of a second version of the cobas ampliprep/cobas taqman hepatitis c virus quantitative test with improved genotype inclusivity. Journal of clinical microbiology sept 2011; Vol. 49 n°9: 3309-3315.

WAKITA T., PIETSCHMANN T., KATO T., *et al.* Production of infectious hepatitis C virus in tissue culture from a cloned viral genome. Nat Med 2005 ; 11 : 791-6.

SIMMONDS P., BUKH J., COMBET C., *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. Hepatology 2005 ; 42 : 962-73.

WEDEMEYER H., SCHULLER E., SCHLAPHOFF V., STAUBER RE., WIEGAND J., SCHIEFKE I., FIRBAS C., JILMA B., THURSZ M, ZEUZEM S., HOFMANN WP., HINRICHSEN H., TAUBER E., MANN S MP., KLADE CS. Therapeutic vaccine IC41 as late add-onto standard treatment in patients with chronic hepatitis C. Vaccine 2009 ; 27 : 5142-5151.

WITTECK A., SCHMID P. Hépatite C : mise à jour 2010. Forum Med Suisse 2010 ; 10 (42) : 729-736.

ZAFRANI E. Aspects histologiques de l'hépatite C.

In : PAWLOTSKY J.M., DHUMEAUX.D. Hépatite C. Edition E.D.K., Paris, 2004: 159-177.

ZARSKI JP., LEROY V. Marqueurs sériques de fibrose.

In : MARCELLIN P. ASSELAH T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 255-265.

WEBOGRAPHIE

ASSOCIATION FRANCAISE POUR L'ETUDE DU FOIE

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, 30 p.

Disponible sur : http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/htm-20110414-094626-465/src/htm_fullText/fr/POSITION_AFEF_TRITHERAPIE_VHC.pdf

AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT

Victrelis[®] : résumé des caractéristiques du produit. 2011, 47 p.

Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf

AGENCE EUROPEENNE DU MEDICAMENT

Incivo[®] : résumé des caractéristiques du produit. 2011, 57 p.

Disponible sur : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf

ANAES (AGENCE NATIONALE D'ACCREDITATION ET D'EVALUATION EN SANTÉ)

Dépistage de l'hépatite C – populations à dépister et modalités du dépistage. Paris : 2001, 8p.

Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/vhc_rapport_final_format-recommandations.pdf

ASSELAH T. Apport de la génétique dans le traitement de l'hépatite C.

Journées d'Hépatologie du Centre Hépatobiliaire. Paris, juin 2011, 7p.

Disponible sur : <http://hepatoweb.com/congres/chb2011/Asselah.pdf>

BIOLIVESCALE

Les fibromètres, tests diagnostiques sanguins de fibrose hépatique (virus B ou C, alcool, stéatopathie métabolique).

Disponible sur : <http://www.biols.fr/public.php>

BOURLIERE M. Les nouvelles molécules anti-VHC : quand seront-elles disponibles et comment ?

Journées en Hépatologie du Centre Hépatobiliaire, Paris, juin 2008, 14 p.

Disponible sur : <http://hepatoweb.com/congres/chb2008/BOURLIERE.pdf>

BOURLIERE M., BENHAMOU Y. Perspectives thérapeutiques dans le traitement du VHC – Les agents antiviraux directs. 2011, 56 p.

Disponible sur : http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/htm-20110414-094626-465/src/htm_fullText/fr/04_Bourliere.pdf

CARBONNE A., HASSANI Y., LANDRIU D., AGGOUNE M., ASTAGNEAU P. Bilan des signalements d'hépatite C au CCLIN Paris Nord depuis 2001 : risque transfusionnel ou lié aux soins ? Hémovigilance 2011 ; n°22 : 20-22.

Disponible sur : <http://www.sfvtt.org/images/stories/actualite/bulletin-hemovigilance-afssaps-22-2011-08.pdf>

CHEVALIEZ S., PAWLOTSKY JM. Méthodes alternatives au prélèvement sanguin pour le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C. BEHWeb n°1, 25 mai 2011, 5p.
Disponible sur : www.invs.sante.fr/behweb/2011/01/r-4.htm

COROUGE M., POL S. Nouveaux traitements de l'infection chronique par le VHC. Hémophilie et maladie de Willebrand n°193, mars 2011, 4p.
Disponible sur : <http://afh2011.org/IMG/pdf/hemophilie-mars2011.pdf>

EASTERMAN-ULMANN R., FISCHER H., KAPUSTA-PALMER C., MATIN J., MOLINA M., PERON S., TUCKER G., VANNIER C. Traitement VHC : nouvelle piste prometteuse. Protocoles, le bulletin d'Act Up-Paris Octobre 2011, n°67-68, 40p.
Disponible sur : <http://www.actupparis.org/IMG/pdf/Protocoles67-68-web-2.pdf>

GUIGNOT C. Hépatite C : chronique d'une révolution annoncée. Décision santé n°275 : profession médecin, mai 2011, 2p.
Disponible sur : http://www.decisionsante.com/fileadmin/uploads/Profession_medecin_PDF/PM275_sanspub_1_.pdf

GUYADER D. Comment traiter les patients non répondeurs à la bithérapie antivirale C. 2006.
Disponible sur : <http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/0J-Seminaire/PDF/2006/2006-mod2-1.pdf>

GUYADER D., CHEVALIEZ S., LEROY V., PAUWELS A., ROSENTHAL E. Partie II a : Antipolymérasés : nucléos(t)idiques. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Boston, 29 octobre-2 novembre 2010.
Disponible sur : <http://www.edimark.fr/diaporamas/AASLD/2010/partie3.php>

HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)
Méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose/cirrhose hépatique. Décembre 2006.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/avis_has_tests_non_invasifs_mesure_fibrose_cirrhose.pdf

HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)
Méthodes non invasives de mesure de la fibrose/cirrhose hépatique. Décembre 2008.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/document_avis_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf

HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)
Stratégies de dépistage biologique des hépatites virales B et C. Mars 2011.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-05/strategies_de_depistage_biologique_des_hepatites_virales_b_et_c_argumentaire.pdf

HAUTE AUTORITE DE SANTE (HAS)
Conférence de consensus – Traitement de l'hépatite C. Février 2002.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite_C.pdf

HEPATOWEB

Fibroscan

Disponible sur : <http://hepatoweb.com/fibroscan.php>

INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM)
Hépatite C : transmission nosocomiale, état de santé et devenir des personnes atteintes. Paris, INSERM, 2003, (Expertise collective), 257 p.

Disponible sur :

http://www.inserm.fr/content/download/8520/63766/file/hepatites_c_2003.pdf

LEROY V. Facteurs prédictifs de réponse.

Actualités thérapeutiques dans le VHC : les recommandations de l'AFEF. Paris. Vendredi 8 et samedi 9 avril 2011.

Disponible sur :

<http://www.afef.asso.fr/bibliotheque/recommandations/recommandation/article.phtml?id=rc%2F0rg%2Fafef%2Fhtm%2FArticle%2F2011%2Fhtm-20110414-094626-465>

MEFFRE C., LE STRAT Y., DELAROCQUE-ASTAGNEAU E., ANTONA D., DESENCLOS JC. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. Saint-Maurice : InVS, 2006, 114 p.

Disponible sur :

http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf

MINISTERE DE LA SANTE ET DES SPORTS

Plan national de lutte contre les hépatites B et C 2009-2012. Paris, janvier 2010, 88p.

Disponible sur : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatitis.pdf

ROBERT O., VOLCKMANN C. Prévention et prise en charge des accidents d'exposition au sang. Lyon, CCLIN Sud-Est, Octobre 2009, 7p.

Disponible sur : [http://cclin-sudest.chu-](http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Doc_Reco/guides/FCPRI/Risques_professionnels/PERSONNEL_AES.pdf)

[lyon.fr/Doc_Reco/guides/FCPRI/Risques_professionnels/PERSONNEL_AES.pdf](http://cclin-sudest.chu-lyon.fr/Doc_Reco/guides/FCPRI/Risques_professionnels/PERSONNEL_AES.pdf)

ROCHE B. Fibrotest, Actitest - Tests sanguins pour l'évaluation de la fibrose.

Disponible sur : <http://www.chb.aphp.fr/soin/examens/fibrotestActitest/index.phtml>

SERFATY L. Les nouveaux facteurs prédictifs de réponse au traitement.

Journées d'Hépatologie de l'Hôpital Saint-Antoine. Paris, novembre 2010, 4p.

Disponible sur : <http://hepatoweb.com/congres/saintantoine2010/SERFATY.pdf>

SIDA INFO SERVICE

Centres de dépistage CDAG VIH/SIDA – Meurthe-et-Moselle

Disponible sur : <http://www.sida-info-service.org/Centre-De-Depistage-VIH-Sida-Meurthe-et-Moselle-54>

SOGNI P., FONTAINE H., GUYADER D., PAUWELS A., ROSENTHAL E. IL-28 B et autres polymorphismes. In : Actualités et nouvelles perspectives thérapeutiques. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Berlin, 30 mars-3avril 2011 : 71-81.

Disponible sur : <http://www.edimark.fr/diaporamas/EASL/2011/chap7.php>

SOGNI P., FONTAINE H., GUYADER D., PAUWELS A., ROSENTHAL E. VHC: autres nouvelles molécules. In : Actualités et nouvelles perspectives thérapeutiques. 46th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. Berlin, 30 mars-3avril 2011 : 26-28.

Disponible sur : <http://www.edimark.fr/diaporamas/EASL/2011/chap3.php>

SOGNI P., ROSENTHAL E., CHEVALIEZ S., MADIOU JP., BIGARD MA. Traitement anti-VHC : Efficacité et tolérance du daclatasvir (BMS-790052) en combinaison à l'interféron pégylé et la ribavirine ou en combinaison avec une antiprotéase. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. San Francisco, 4-8 novembre 2011. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/ejournaux/AASLD/2011/ejournal/08-11-11/breves.php#5>

SOGNI P., ROSENTHAL E., CHEVALIEZ S., MADIOU JP., BIGARD MA. Traitement anti-VHC : Comment faire mieux ? Une étude de phase II du PSI-7977 chez des patients naïfs génotype 2 ou 3. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. San Francisco, 4-8 novembre 2011. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/ejournaux/AASLD/2011/ejournal/07-11-11/breves.php#2>

SOS HEPATITES

Hépatite conseil n°3 : « Les effets indésirables du traitement de l'hépatite chronique C et des petits trucs pour les soulager... ».

Disponible sur : <http://www.soshepatites.org/publications/docpdf/hc3.pdf>

SOS HEPATITES

Etre hépatant n°12 : Vivre au mieux pendant le traitement de l'hépatite C, 2011.

Disponible sur : <http://www.soshepatites.org/publications/docpdf/12.pdf>

TRANSGENE

TG4040, le vaccin thérapeutique de Transgene contre l'hépatite C, démontre une action antivirale substantielle en combinaison avec le traitement courant le plus utilisé. Strasbourg, 7 novembre 2011, 4p.

Disponible sur :

http://www.transgene.fr/index.php?option=com_press_release&task=download&id=199&l=fr

TRANSGENE

Collaboration entre Transgene, ChronTech Pharma et Inovio Pharmaceuticals sur une approche vaccinale "prime-boost" dans l'hépatite virale de type C, Illkirch, avril 2011, 3p.

Disponible sur :

http://www.transgene.fr/index.php?option=com_press_release&task=download&id=184&l=fr

VALLET-PICHARD A. Best of hépatologie 2010.

Réunion Annuelle de Pathologie Digestive de l'Hôpital Cochin et de l'Hôtel Dieu. Paris, février 2011, 34p.

Disponible sur : <http://hepatoweb.com/congres/cochin2011/VALLET.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : Le score Métavir

Le score Métavir apprécie deux éléments : l'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4) (Zafrani, 2004).

Activité nécrotico-inflammatoire : A			
	Nécrose intralobulaire		
	Absente ou minime	Modérée	Sévère
Nécrose périportale			
Absente	A0	A1	A2
Minime	A1	A1	A2
Modérée	A2	A2	A3
Sévère	A3	A3	A3
Absence d'activité nécrotico-inflammatoire			A0
Activité nécrotico-inflammatoire minime			A1
Activité nécrotico-inflammatoire modérée			A2
Activité nécrotico-inflammatoire sévère			A3
Fibrose F			
Absence de fibrose portale et périportale			F0
Fibrose portale et périportale sans septums			F1
Fibrose portale et périportale avec de rares septums fibreux			F2
Fibrose portale et périportale avec de nombreux septums fibreux			F3
Cirrhose			F4

Annexe 2 : Le Fibrotest®

Le fibrotest® est un index estimatif de fibrose hépatique basé sur la mesure des concentrations sériques de la bilirubine totale, des gamma-glutamyl-transpeptidases, de l'haptoglobine, de l'apolipoprotéine A1 et de l'alpha-2- macroglobuline.

Il est ajusté en fonction de l'âge et du sexe du patient et varie de 0 à 1.

Il a une performance diagnostique supérieure à 80 % pour le diagnostic d'une fibrose significative (F \geq 2).

Une correspondance entre les résultats du Fibrotest et le stade de fibrose a été établie.

Fibrotest	Estimation du stade de fibrose
0,75 – 1,00	F4
0,73 – 0,74	F3 - F4
0,59 – 0,72	F3
0,49 – 0,58	F2
0,32 – 0,48	F1 – F2
0,28 – 0,31	F1
0,22 – 0,27	F0 – F1
0,00 – 0,21	F0

Il existe un autre test appelé Actitest® qui utilise les 5 marqueurs du fibrotest auxquels est ajouté le dosage des Alanine Aminotransférases (ALAT) pour estimer l'activité nécrotico-inflammatoire.

Une correspondance entre les résultats de l'Actitest® et l'activité nécrotico-inflammatoire a été établie (Roche, 2011).

Actitest	Estimation du grade d'activité
0,64 – 1,00	A3
0,61 – 0,63	A2 – A3
0,53 – 0,60	A2
0,37 – 0,52	A1 – A2
0,30 – 0,36	A1
0,18 – 0,29	A0 - A1
0,00 – 0,17	A0

Annexe 3 : Le Fibroscan®

Le Fibroscan® utilise le principe de l'élastométrie impulsionnelle ultrasonore. Il s'agit de la mesure par ultrasons de la vitesse de propagation dans le foie d'une onde mécanique permettant d'estimer un coefficient d'élasticité. Ce paramètre physique est étroitement corrélé à la fibrose hépatique.

Le résultat obtenu, exprimé en kPa, est une médiane de 10 à 20 mesures successives.

Cette méthode permet une évaluation fiable de la fibrose hépatique au cours de l'hépatite chronique virale C, mais ne s'applique pas aux patients obèses ou ayant une ascite (Lemoine *et al.*, 2008).

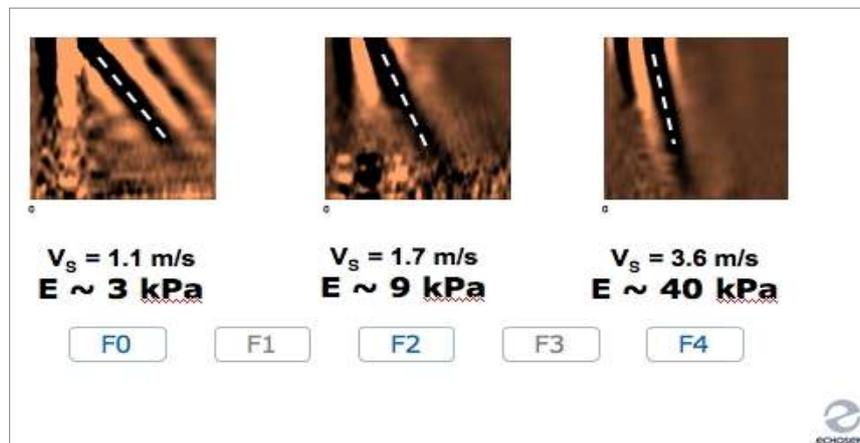


Figure : Exemple de correspondance d'élasticité et de niveau de fibrose (Hepatoweb, 2011).

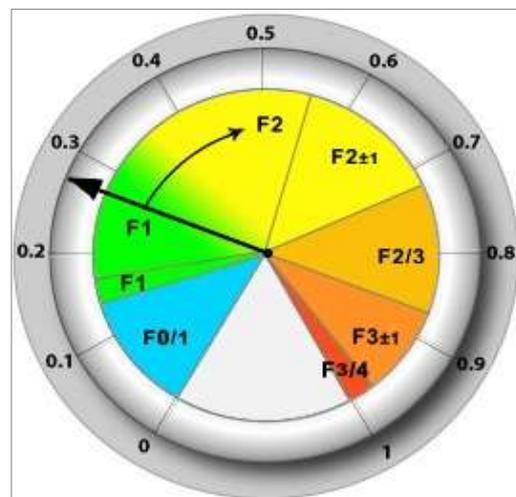
Annexe 4 : Le FibroMètre®

Le FibroMètre® est un score non invasif de fibrose basé sur la mesure de neuf marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, numération plaquettaire, taux de prothrombine, aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase, urée, bilirubine totale et gamma-glutamyl-transpeptidase, avec un ajustement sur l'âge et le sexe (HAS, 2008).

Le FibroMètre® est adapté à chaque étiologie et précise, en plus du score de fibrose, le pourcentage de fibrose dans le foie, appelé aire de fibrose.

Il existe un FibroMètre® spécifique pour les hépatopathies d'origine virale, alcoolique et métabolique (stéatose).

Ce test génère un score de fibrose avec une équivalence en stade Metavir F (BioLiveScale, 2011).



Annexe 5 : L'Hépascore[®]

L'Hépascore[®] combine la mesure de quatre marqueurs sanguins : alpha2-macroglobuline, acide hyaluronique, bilirubine totale et gamma-glutamyl-transpeptidase, avec un ajustement sur le sexe et l'âge (HAS, 2008).

Annexe 6 : Adresses des centres de dépistage en Meurthe-et-Moselle

- Centre de santé de la MGEN – Nancy

CIDDIST

6 rue Désilles

54000 NANCY

Tel : 03.83.17.76.00

Transports : Bus n°10, 131, 132, 133 : Désilles

www.mgen.fr

Proche du centre ville, à l'extrémité du cours Léopold

Secrétariat : du lundi au vendredi de 8h à 18h

Consultations sur RDV

- CHU de Nancy - Hôpital central – Nancy

Centre de Planification et d'Education Familiale – CIDDIST

29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny

54000 NANCY

Tel : 03.83.85.24.90

www.chu-nancy.fr

Entrée CH 4, 1^{er} étage

Accueil et informations : lundi et mercredi de 9h à 17h, mardi, jeudi et vendredi de 8h30 à 17h

Consultations sur RDV

- Maternité régionale – Nancy

Centre de Planification et d'Education Familiale – CIDDIST

10 rue du Docteur Heydenreich

54000 NANCY

Tel : 03.83.34.43.18

www.maternite.chu-nancy.fr

Accueil et informations : du lundi au vendredi de 8h à 16h30

Consultations sur RDV

- Centre hospitalier – Briey

Centre de Planification et d'Education Familiale – CIDDIST

31 avenue Albert de Briey

54150 BRIEY

Tel : 03.83.47.50.74

Transports : Bus : CHG Maillot

www.ch-briey.fr

Entrée extérieure, prendre les escaliers à droite de la cafétéria

De préférence sur RDV : du lundi au vendredi de 8h45 à 16h (jeudi jusqu'à 19h30)

- Centre hospitalier Saint Charles – Toul

Centre de Planification et d'Education Familiale – CIDDIST

1 cours Raymond Poincaré

54200 TOUL

Tel : 03.83.62.21.82

www.ch-toul.fr

Entrée : 1 rue du Docteur Denis

Accueil et informations : du lundi au vendredi de 8h30 à 12h et de 14h à 17h

Consultations sur RDV

- Centre hospitalier – Lunéville

Centre de Planification et d'Education Familiale – CIDDIST

6 rue Girardet

54300 LUNEVILLE

Tel : 03.83.74.24.81

www.ch-luneville.fr

Bâtiment Direction, à droite de l'entrée de l'hôpital

Sur ou sans RDV : lundi, mercredi et jeudi de 9h à 17h30, mardi et vendredi de 13h30 à 17h30

- Centre hospitalier Hôtel Dieu - Mont Saint Martin

Centre de Planification et d'Education Familiale – CIDDIST

4 rue Alfred Labbé

54350 MONT SAINT MARTIN

Tel : 03.82.44.72.61

www.alpha-sante.com

Sur RDV : du lundi au jeudi de 8h30 à 17h, vendredi de 8h30 à 16h

- CHU de Nancy – Hôpital de Brabois – Vandœuvre les Nancy

Maladies Infectieuses et Tropicales

Avenue de Bourgogne

54511 VANDŒUVRE LES NANCY

Tel : 03.83.15.37.58

Transports : Tramway n°1 : CHU Brabois

www.chu-nancy.fr

Bâtiment Philippe Canton, Niveau 1

- CDAG (VIH, Hépatites) sans RDV :

_ matin : lundi, mardi, jeudi et vendredi de 8h30 à 12h30, mercredi de 10h à 12h30, samedi de 10h à 12h

_ après-midi : lundi, mardi et jeudi de 14h à 16h30, mercredi et vendredi de 14h à 18h15

- CIDDIST (IST) sans RDV :

_ matin : lundi, mardi, jeudi et vendredi de 8h30 à 12h30, mercredi de 10h à 12h30

_ après-midi : du lundi au vendredi de 14h à 16h30

- AES : en journée jusqu'à 17h. Sinon, service des Urgences
- Consultations VIH sur RDV

- Centre hospitalier – Pont à Mousson

Centre de Planification et d'Education Familiale – CIDDIST

1 place Colombé

54700 PONT A MOUSSON

Tel : 03.83.80.20.09

www.ch-pontamousson.fr

2^{ème} étage

Accueil et informations : du lundi au vendredi de 9h à 17h

Consultations sur RDV (Sida Info Service, 2012).

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 19 SEPTEMBRE 2012

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE

présenté par : François-Xavier GUIRLET

Sujet : L'hépatite à virus C :
les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques,
la place du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en
charge des patients.

Jury :

Président : Pr Chantal FINANCE, PU-PH

Juges : Dr Axelle PAQUIN, AHU
Dr Béatrice DEMORE, MCU-PH
Dr Delphine CHAPELLE, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 20 Juillet 2012

Le Président du Jury et Directeur de Thèse



Mme le Professeur Chantal FINANCE

Vu et approuvé,

Nancy, le 21.08.2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,




Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 30.08.2012

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 4059

N° d'identification :

TITRE

L'HEPATITE A VIRUS C :
LES STRATÉGIES THERAPEUTIQUES ACTUELLES ET EN ESSAIS CLINIQUES
LA PLACE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE CONSEIL ET LA PRISE EN
CHARGE DES PATIENTS

**Thèse soutenue le 19 septembre 2012
Par François-Xavier GUIRLET**

RESUME :

Le Virus de l'Hépatite C ou VHC, avec plus de 170 millions de personnes infectées dans le monde, constitue un problème majeur de santé publique.

L'hépatite à virus C est une maladie insidieuse évoluant dans 80% des cas vers une infection chronique généralement asymptomatique, mais avec des conséquences gravissimes et parfois fatales.

De nos jours, le principal mode de transmission de cette maladie est l'usage de drogues par voie intraveineuse. Un renforcement du dépistage et une réduction de la transmission auprès de cette population particulière sont indispensables pour éradiquer le virus.

La variabilité génétique du virus rend difficile la mise au point d'un traitement efficace. L'association d'interférons pégylés et de ribavirine constitue le traitement de référence de l'hépatite chronique C depuis une dizaine d'années. Il permet d'obtenir environ 55% de réponse virologique soutenue, synonyme de guérison. Mais avec de nombreux effets indésirables.

La mise sur le marché en 2011 de deux inhibiteurs de la protéase virale NS3, le développement de nombreux autres antiviraux directs spécifiques du virus de l'hépatite C et la meilleure connaissance des facteurs prédictifs de réponse au traitement, laissent présager dans un avenir proche, la mise au point d'un traitement efficace permettant l'élimination définitive du virus et la prévention de l'installation d'une hépatite chronique dont la prise en charge est longue et difficile.

Dans un premier temps, nous ferons le point sur les connaissances actuelles concernant l'infection et le virus responsable. Puis nous présenterons les thérapeutiques en développement. Enfin, nous aborderons la contribution du pharmacien d'officine en matière de prévention, d'information et de conseils.

MOTS CLES : VHC, antiprotéases, antipolymérase, interférons, traitement.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>Madame Chantal FINANCE</u>	<u>Laboratoire de microbiologie moléculaire</u>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes 1 – Sciences fondamentales 2 – Hygiène/Environnement
 3 – Médicament 4 – Alimentation – Nutrition
 5 - Biologie 6 – Pratique professionnelle