

Table des matières

Table des matières	9
Liste des abréviations	13
Liste des figures.....	16
Liste des tableaux.....	18
Introduction	21
1 Le virus de l'hépatite C.....	22
1.1 Structure et caractéristiques du virus.....	22
1.1.1 Structure du génome.....	23
1.1.2 Structures et fonctions des protéines virales.....	24
1.1.3 Cycle viral.....	33
1.2 Variabilité du virus, génotypes et sous-types	40
1.2.1 Variabilité du virus	40
1.2.2 Variabilité interindividuelle et génotypes.....	41
1.2.3 Variabilité intra-individuelle et quasi-espèces.....	42
1.3 Cibles connues pour traiter l'infection due au VHC.....	43
1.3.1 La particule virale.....	45
1.3.2 L'entrée du virus.....	45
1.3.3 Traduction et formation de la polyprotéine	45
1.3.4 La réplication	46
1.3.5 L'assemblage et le relargage des particules virales.....	48
2 L'hépatite C.....	49
2.1 L'hépatite C et son évolution naturelle.....	49
2.1.1 Histoire naturelle de l'infection	49
2.1.2 Le foie, organe cible de l'infection.....	53
2.1.3 Facteurs influençant l'évolution de l'hépatite C.....	55
2.1.4 Pathologie extra hépatique.....	56
2.2 Dépistage et suivi du VHC	57
2.2.1 Diagnostic de l'hépatite C aiguë et chronique.....	57
2.2.2 Evaluation histologique des lésions hépatiques.....	60
2.2.3 Paramètres de l'évaluation d'une infection par le VHC après le diagnostic	61

2.3	Epidémiologie et santé publique.....	61
2.3.1	<i>Epidémiologie mondiale.....</i>	61
2.3.2	<i>Epidémiologie aux Etats-Unis.....</i>	64
2.3.3	<i>Epidémiologie au Japon.....</i>	64
2.3.4	<i>Epidémiologie en Europe.....</i>	65
2.3.5	<i>Epidémiologie en France.....</i>	67
3	Traitements disponibles et stratégie thérapeutique.....	68
3.1	Traitements pharmacologiques actuellement disponibles	68
3.1.1	<i>L'interféron α.....</i>	69
3.1.2	<i>La ribavirine</i>	71
3.1.3	<i>Inhibiteurs de la protéine NS3/4A: le bocéprévir et le télaprévir.....</i>	72
3.1.4	<i>Inhibiteur de l'ARN polymérase : le sofosbuvir.....</i>	78
3.2	Stratégies thérapeutiques de l'hépatite C chronique.....	82
3.2.1	<i>Objectif de la prise en charge de l'hépatite C chronique</i>	82
3.2.2	<i>Quels patients traiter ?.....</i>	82
3.2.3	<i>Mesure de la charge virale</i>	83
3.2.4	<i>Durée du traitement.....</i>	84
3.2.5	<i>Cas particuliers.....</i>	86
3.2.6	<i>Surveillance et suivi de traitement.....</i>	87
3.2.7	<i>Résistance au traitement.....</i>	88
3.2.8	<i>Facteurs prévisionnels de réponse.....</i>	89
3.2.9	<i>Interruption du traitement.....</i>	90
4	Rationnel de développement de nouveaux antiviraux dans l'hépatite C chronique ..	91
4.1	Limite des traitements de l'hépatite C chronique et de la prise en charge actuelle.....	91
4.2	Besoin de développer de nouvelles molécules.....	92
4.3	Besoin médical non couvert.....	93
5	Molécules en développement	94
5.1	Présentation générale des classes thérapeutiques en fonction des cibles d'action.....	94
5.2	Antiviraux d'action directe	99
5.2.1	<i>Inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A</i>	99
5.2.2	<i>Inhibiteurs de la NS5A.....</i>	128
5.2.3	<i>Inhibiteurs de la polymérase NS5B.....</i>	146
5.2.4	<i>Conclusion sur les antiviraux d'action directe.....</i>	162
5.3	Traitements ciblant les facteurs de l'hôte indispensables à la réplication du VHC.....	167
5.3.1	<i>Statines.....</i>	167
5.3.2	<i>ARN interférents.....</i>	168

5.3.3	<i>Inhibiteurs de la ciclophiline</i>	169
5.3.4	<i>Métalloprotéinases matricielles</i>	170
5.4	Molécules ciblant le cycle cellulaire du VHC.....	171
5.4.1	<i>Inhibiteur de l'entrée du virus</i>	171
5.4.2	<i>Inhibiteur de la sécrétion virale</i>	171
5.5	Immunomodulateurs	172
5.5.1	<i>Agonistes de récepteur Toll-like</i>	172
5.5.2	<i>Anti-inflammatoires</i>	173
5.5.3	<i>Autres immunomodulateurs</i>	174
5.5.4	<i>Interleukine-7</i>	175
5.6	Immunothérapie	175
5.6.1	<i>Anticorps anti-VHC</i>	175
5.6.2	<i>Vaccins thérapeutiques</i>	176
5.7	Autres agents ayant une activité contre le VHC	177
5.7.1	<i>Protéine-kinase R</i>	177
5.7.2	<i>Silybum marianum (le Chardon-Marie)</i>	177
5.7.3	<i>Traitements additionnels</i>	178
6	Conclusion et interrogations sur les nouvelles molécules et leur stratégie de développement, nouveaux concepts et nouvelles attentes.	179
6.1	Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique mis sur le marché	179
6.2	Stratégie de développement des molécules dans l'hépatite C chronique	179
6.2.1	<i>Constitution de combinaisons thérapeutiques dans l'hépatite C chronique</i>	180
6.2.2	<i>Évolution des traitements dans l'hépatite C chronique</i>	183
6.2.3	<i>Innocuité et effets indésirables des molécules en développement dans l'hépatite C chronique</i>	185
6.2.4	<i>Vers une activité « pangénotypique »</i>	186
6.2.5	<i>Raccourcissement et simplification du traitement</i>	186
6.3	Défis actuels pour traiter l'hépatite C chronique.....	186
6.3.1	<i>Dépistage</i>	186
6.3.2	<i>Efficacité et tolérance</i>	187
6.3.3	<i>Populations particulières</i>	187
6.3.4	<i>Prix et accès aux traitements</i>	190
	Conclusion	192
	Annexe 1 : Répertoire des antiviraux d'action directe en développement dans l'hépatite C chronique	193

Annexe 2 : Liste des laboratoires pharmaceutiques.....	194
Annexe 3 : Structure des principaux inhibiteurs de la protéase NS3/4A (107)	195
Annexe 4 : Structure des principaux inhibiteurs de la protéine NS5A.....	197
Annexe 5 : Structure des principaux inhibiteurs non nucléosidique de la polymérase NS5B	198
Bibliographie.....	200

Liste des abréviations

AA	Acide Aminé
AES	Accident d'exposition au sang
Apo	Apolipoprotéine
ARNi	ARN interférent
ARNm	Acide ribonucléique messenger
ARNt	ARN de transfert
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CD81	Cluster de différenciation 81
CEPS	Comité économique des produits de santé
CHMP	Comité européen des médicaments à usage humain (Committee for Medicinal Product for Human Use)
CKI	Caséine kinase I
CTL	Lymphocyte T cytotoxique (cytotoxic T lymphocyte)
DCI	Dénomination commune internationale
DC-SIGN ou CD209	Dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin
DGAT1	Diacylglycérol acyltransférase-1
DRESS	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
E1/E2	Protéine d'enveloppe 1 et 2
EC ₅₀	Concentration efficace médiane
EGFR	Récepteur du facteur épidermique de croissance (Epidermal growth factor receptor)
ELISA	Dosage d'immunoabsorption par enzyme liée (enzyme-linked immunosorbent assay)
EMA	Agence européenne des médicaments (European Medicines Agency)
EphA2	Récepteur de l'éphrine A2 (Ephrin receptor A2)
FBL2	Protéine F-box 2
FDA	Agence du médicament aux Etats-Unis (Food and Drug Administration)
FDC	Combinaison fixe (fixed-dose combinaison)
GAG	Glycosaminoglycanes
γ -GT	γ -glutamyl transpeptidase
GLc	Gouttelette lipidique cytoplasmique

GLu	Gouttelette lipidique située dans la lumière du réticulum endoplasmique
HAS	Haute Autorité de Santé
HDL	Lipoprotéines de haute densité
HMG-CoA	3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase
HTS	Criblage à haut débit (high throughput screening)
INN	Inhibiteur non nucléosidique de la NS5A
IP	Inhibiteur de protéase
IRES	Site interne d'entrée du ribosome (internal ribosome entry site)
IRF	Facteur de régulation de l'interféron (Interferon stimulating gene)
LDL	Lipoprotéine de faible densité (Low density lipoprotein)
L-SIGN/CD 209L	Liver/lymph node-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing integrin
MBL	Mannan-Binding Lectin
mi-ARN	Micro-ARN
NCT	Numéro d'identification unique d'une étude clinique sur clinicaltrial.gov
ND	Non disponible
NDA	Demande d'AMM aux USA (New Drug Application)
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like L1
NS	Non-structural
NTP	Nucléoside triphosphate
ORF	Cadre ouvert de lecture (Open reading frame)
PAMP	Motif moléculaire des agents pathogènes associés (Pathogen-associated molecular pattern)
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase Chain Reaction)
pegIFN	Interféron pégylé
PI-10	Protéine-10
PI4KIII α	Phosphatidylinositol 4-kinase III alpha
PI4P	Phosphatidylinositol 4-phosphate
r	Ritonavir
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RIG-I	Gène-I induit par l'acide rétinoïque (Retinoic-acid-inductible gene-I)
RT-PCR	Transcriptase Inverse - Réaction de polymérisation en chaîne (Revers Transcriptase - Polymerase Chain Reaction)
RVR	Réponse virologique rapide

RVRe	Réponse virologique rapide étendue
RVS	Réponse virologique soutenue
SD	Déviatiion standard (Standard deviation)
SR-B1	Récepteur humain de type scavenger de classe B et de type 1
TGR	Traitement guidé par la réponse virologique (reponse guided therapy)
TIP47	Facteur de tri cytoplasmique - protéine associée aux Gouttelette lipidique
TLR-3	Toll-like receptor 3
U.E.	Union Européenne
USA	Etats-Unis d'Amérique
UTR	Région non traduite (untranslated region)
v.o.	Voie orale
VAR	Variation d'acide aminé associé à la résistance
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	Lipoprotéine de très faible densité (Very low density lipoprotein)

Liste des figures

Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite C.

Figure 2 : Structure du génome du VHC, traduction du cadre ouvert de lecture et maturation après la traduction conduisant à la libération des protéines virales structurales (capside, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B).

Figure 3 : Protéines structurales et non structurales matures après leur clivage. Le numéro d'acide aminé est indiqué au-dessus de chaque protéine (brin d'ARN d'un VHC de génotype 1a, numéro d'accès GenBank AF009606).

Figure 4 : Structure et association membranaire des protéines du VHC. Les ciseaux du côté de la lumière du réticulum endoplasmique indiquent le clivage par une « signal peptidase ». Les ciseaux du côté du cytosol indiquent le clivage de la protéine de capsidie par une « signal peptide peptidase ». La flèche circulaire indique le clivage par la protéase NS2. Les flèches noires montrent le point de clivage par la protéase NS3-4A.

Figure 5 : Représentation schématique de la région NS3-4A de la polyprotéine du VHC. L'hélice α amphiphile à l'extrémité N est représentée en vert. Les sites actifs de la sérine protéase sont indiqués en fuchsia (His 57, Asp 81 et Ser 139). Un ion zinc stabilise la structure de la sérine protéase. La flèche blanche représente le clivage par la NS2. Les flèches noires représentent le clivage par la protéase NS3-4A.

Figure 6 : Représentation schématique du cycle cellulaire du VHC.

Figure 7 : Cycle viral du VHC et cibles connues pour le traitement de l'hépatite C chronique. (1) La particule virale : les anticorps neutralisants, les peptides virucides ; (2) L'entrée du virus et ses interactions avec les récepteurs : anticorps et petites molécules ciblant les récepteurs, inhibiteur de kinase ; (3) Traduction et transformation de la polyprotéine : inhibiteur de la protéase NS3-NS4A ; (4) La réplication de l'ARN viral : inhibiteur de la polymérase NS5B et de la NS5A, antagoniste du microARN-122, inhibiteur de la cyclophiline, statines, inhibiteurs de la PI4KIII α ; (5) Assemblage et morphogénèse de la particule virale : inhibiteur de la NS5A, inhibiteur de DGAT1, inhibiteurs de glycosidase, inhibiteur de MTP.

Figure 8 : Représentation de l'extrémité 5' du génome du VHC. L'encadré met en évidence la liaison de deux copies de miR-122 (en vert) sur l'extrémité de la région non traduite (UTR) 5'.

Figure 9 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC.

Figure 10 : Pathogénie des maladies hépatiques associées au VHC et mode de prise en charge.

Figure 11 : Évolution des marqueurs d'une infection par le VHC lors de l'infection aiguë (A) et chronique (B). Les anticorps anti-VHC apparaissent quatre à huit semaines après l'infection et persistent chez les sujets qui développent une hépatite C chronique. L'ARN viral et l'antigène de capsid sont détectables à partir de deux jours après la contamination.

Figure 12 : Algorithme du diagnostic de l'infection par le VHC

Figure 13 : Estimation de la prévalence de l'infection par le VHC et de la répartition des géotypes du VHC chez les patients atteints d'hépatite C dans le monde en 2011.

Figure 14 : Estimation de la prévalence de l'infection par VHC et de la répartition des géotypes du VHC chez les patients atteints d'hépatite C en Europe, au Canada et Israël en 2011.

Figure 15 : Classement de familles thérapeutiques en fonction de leur barrière génétique.

Figure 16 : Résultats de l'étude clinique phase 2 SOUND-C2 associant le déléobuvir 400 ou 600 mg au faldaprévir 120 mg 1 fois/j avec ou sans ribavirine.

Figure 17 : Exemples de molécules appartenant à chacune des deux classes d'inhibiteurs de la NS5A.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Structure et fonction des protéines du VHC.

Tableau 2 : Facteurs viraux et de l'hôte ayant un rôle dans le cycle viral.

Tableau 3 : Comparaison du bocéprévir et du télaprévir

Tableau 4 : Description des quatre études pivots de phase 3 du sofosbuvir dans l'hépatite C chronique et résultats du taux de guérison virale 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Tableau 5 : Médicaments co-administrés et durée du traitement recommandée pour le sofosbuvir dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Tableau 6 : Score Métavir.

Tableau 7 : Terminologie des réponses virologiques des traitements de l'hépatite C.

Tableau 8 : Exemple de traitement de l'hépatite C chronique en fonction de la charge virale par PCR pour le VHC de génotype 1.

Tableau 9 : Exemple de traitement de l'hépatite C chronique par pegIFN et ribavirine en fonction de la charge virale par PCR pour le VHC de génotype 2, 3, 4, 5 et 6 (39).

Tableau 10 : Comparaison des classes des molécules en développement pour le traitement de l'hépatite C.

Tableau 11 : Inhibiteurs de la protéase NS3/4A de première génération et de deuxième génération en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Tableau 12 : Comparaison des principaux inhibiteurs de protéase en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Tableau 13 : Etudes cliniques de phase 3 du programme de développement d'AbbVie explorant l'efficacité de la combinaison de trois antiviraux d'action directe : l'ABT-450, l'ombitasvir et le dasabuvir.

Tableau 14 : Réponse virologique soutenue à 12 semaines obtenue avec l'ABT-450 dans différentes combinaisons en fonction du statut du patient et du génotype du VHC dans l'étude AVIATOR.

Tableau 15 : Résultats obtenus chez les sujets adultes naïfs de traitement antiviral infectés par le VHC de génotype 1 selon leur quasi-espèce et leur score de fibrose dans les études QUEST 1 et 2 de phase 3 (102).

Tableau 16 : Résultats de l'étude PROMISE chez les sujets adultes infectés par le VHC de génotype 1 en échec thérapeutique après un traitement par pegIFN + ribavirine.

Tableau 17 : Résultats de l'étude sur les patients co-infectés par VIH-VHC.

Tableau 18 : Résultats de l'étude COSMOS chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1 traités pendant 12 semaines par le siméprévir et le sofosbuvir.

Tableau 19 : Résumé des études cliniques des inhibiteurs de la protéase NS3 du VHC de deuxième génération.

Tableau 20 : Inhibiteurs de la NS5A en développement dans le traitement de l'hépatite C.

Tableau 21 : Comparaison des inhibiteurs de la NS5A en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique, dans l'ordre de la molécule dont le développement est le plus avancé jusqu'à celle dont le développement est le moins avancé.

Tableau 22 : Mutation de résistance, aptitude à la réplication et efficacité (EC_{50}) du daclatasvir sur les systèmes de réplication des génotypes 1a et 1b du VHC.

Tableau 23 : Résultats de l'étude HALLMARK-DUAL chez les sujets adultes infectés par le VHC de génotype 1b après 24 semaines de traitement par daclatasvir + asunaprévir (126).

Tableau 24 : Réponse virale soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement dans l'étude COMMAND-1 chez les sujets adultes infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 après 24 semaines de traitement par daclatasvir + pegINF + ribavirine.

Tableau 25 : Réponse virale soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement dans l'étude UNITY-2 chez les sujets adultes infectés par le VHC de génotype 1 après 12 semaines de traitement par daclatasvir + asunaprévir + BMS-791325.

Tableau 26 : Efficacité des inhibiteurs de la NS5A du VHC pendant les études cliniques.

Tableau 27 : Inhibiteurs nucléos(t)idique de la NS5B du VHC en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Tableau 28 : Inhibiteurs nucléos(t)idique de la NS5B en développement dans l'hépatite C chronique.

Tableau 29 : Description de combinaisons d'antiviraux évaluées chez des patients atteints d'hépatite C chronique dans l'étude pilote de phase 2 réalisées par Gilead en 2013-2014.

Tableau 30 : Inhibiteurs non-nucléos(t)idiques de la NS5B du VHC en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Tableau 31 : Principaux INN de la polymérase NS5B du VHC en développement dans l'hépatite C chronique.

Tableau 32 : Résumé de l'efficacité clinique des inhibiteurs nucléo(s)tidiques ou non nucléosidiques de la polymérase NS5B dans le traitement de l'hépatite C chronique

Tableau 33 : Combinaisons d'antiviraux d'action directe en développement clinique dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Tableau 34 : Inhibiteurs de la cyclophiline en développement dans l'hépatite C chronique

Tableau 35 : Agonistes TLR en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Tableau 36 : Molécules anti-inflammatoires développées dans l'hépatite C chronique.

Tableau 37 : Autres immunomodulateurs en développement dans l'hépatite C chronique.

Tableau 38 : Anticorps anti-VHC en développement.

Tableau 39 : Stratégies thérapeutiques et phase de développement (si disponible) d'associations d'antiviraux dans l'hépatite C chronique.

Tableau 40 : Prévision d'association de molécules développées par différents laboratoires

Tableau 41 : Combinaisons antivirales contre le VHC à l'étude et leur avancement chez les patients co- infectés VIH-VHC.

Introduction

Avec plus de 2% de la population mondiale touchée, l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) demeure un défi de santé publique à l'échelle mondiale.

Selon l'organisation mondiale de la santé, en 2013 dans le monde, environ 150 millions de personnes étaient infectées chroniquement par le VHC. Plus de 350 000 individus meurent chaque année de maladies hépatiques liées à l'hépatite C.

L'efficacité du traitement actuel est encore limitée chez de nombreux patients infectés par le VHC. Cependant, plus de vingt ans de recherche sur le VHC ont apporté une connaissance approfondie de la progression de ce virus et de ses conséquences sur la physiopathologie de l'infection. Ces recherches ont permis de déterminer les cibles thérapeutiques potentielles pouvant mener au développement de nouveaux antiviraux. La mise sur le marché en 2011 de deux inhibiteurs de protéase a ouvert de nouvelles perspectives thérapeutiques. Mais ce n'est que le début d'une nouvelle ère pour le traitement du VHC puisque de nombreuses autres classes d'antiviraux avec des cibles distinctes sont en développement. Ces nouvelles molécules devront permettre de créer des combinaisons très efficaces, de s'affranchir de l'interféron, voire de la ribavirine et d'offrir des traitements de durée plus courte et avec moins d'effets indésirables. Actuellement, les études cliniques tentent de déterminer la meilleure combinaison antivirale afin de traiter tous les patients, quel que soit le génotype du VHC, la résistance virale, l'influence des caractères génétiques de l'hôte, le stade de la maladie et les facteurs de comorbidité.

Dans un premier temps, le virus et ses caractéristiques seront décrits afin de définir les cibles thérapeutiques possibles. Ensuite, la description de l'évolution de l'hépatite C et de sa prise en charge actuelle limitée conduira au constat qu'il est nécessaire de développer des alternatives thérapeutiques.

En se basant sur ces connaissances, un bilan de la littérature sur les molécules en cours d'études cliniques et leur plan de développement en fonction de leur mécanisme d'action sera effectué.

Enfin, un regard critique sera porté sur les différents protocoles des études cliniques des laboratoires pharmaceutiques. Ces programmes cliniques reflètent les différentes stratégies de développement et présagent de l'indication qui sera revendiquée. Le but de ce travail est de comparer les molécules en développement afin d'envisager la prise en charge future.

1 Le virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C (VHC) a été identifié en 1989 par l'équipe de Michael Houghton (1). Depuis cette découverte majeure pour la virologie et l'hépatologie, de nombreuses connaissances sur ce virus ont été acquises. Le VHC a été classé dans la famille des *Flaviviridae* (2) et un nouveau genre constitué uniquement de l'ensemble des variants du VHC fut créé, le genre *Hépacivirus*. Jusqu'en 2013, il était admis par la proposition de consensus pour le classement des génotypes du VHC que les souches virales se classaient en six génotypes (3). Grâce aux techniques de séquençage de l'ADN et à l'intérêt porté sur le rôle des variations génétiques du VHC dans la maladie et dans la réponse aux traitements, une bonne connaissance sur la succession des nucléotides composant l'ARN a été acquise. En mai 2013, des bases de données ont rendu public le séquençage de presque 1300 séquences complètes de VHC. Il en résulte une nouvelle classification du VHC en 7 génotypes confirmés et 67 sous-types (4).

L'étude du VHC a permis d'identifier la structure du virus, son génome, les fonctions des protéines virales et son cycle cellulaire.

1.1 Structure et caractéristiques du virus

Les particules virales ont un diamètre de 55 à 65 nm. Elles sont composées de l'intérieur vers l'extérieur de trois structures (Figure 1) :

- un génome viral constitué d'une molécule d'ARN +,
- une capsidie protéique icosaédrique formée d'environ 32 capsomères,
- une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées deux glycoprotéines d'enveloppe virale, E1 (31kDa) et E2 (70kDa), transmembranaires de type I. Elles jouent un rôle dans la morphogénèse des particules virales et pour leur infectiosité.

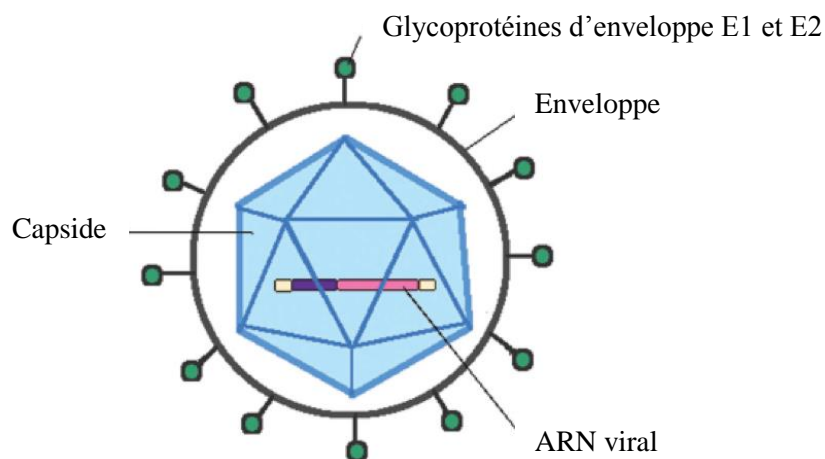


Figure 1 : Structure du virus de l'hépatite C (5).

1.1.1 Structure du génome

Le génome du VHC est un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive et d'environ 9,6 kb. Il comprend trois régions distinctes de 5' en 3' : la région 5' non codante, le cadre de lecture ouvert (ORF) et la région 3' non codante.

La région 5' non codante est constituée des 341 premiers nucléotides du génome. Bien que celui-ci serve d'ARN messager pour la synthèse des protéines virales, son extrémité 5' ne comporte pas de coiffe méthylée. L'initiation de la traduction du cadre ouvert de lecture est permise par le site interne d'entrée du ribosome (internal ribosome entry site, IRES)

La région 5' est suivie d'un cadre ouvert de lecture contenant 9024 à 9011 nucléotides en fonction du génotype viral. Sa traduction aboutit à la production d'une polyprotéine unique d'environ 3000 acides aminés. Cette polyprotéine est ensuite clivée en 10 protéines virales distinctes par les protéases du virus et de l'hôte, de 5' en 3' (Figure 2) :

- La protéine F, synthétisée à partir du décalage du cadre de lecture dans la région codant la capsid. Sa fonction est inconnue.
- Les protéines structurales (protéine de capsid, glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2).
- Les protéines non structurales, protéines enzymatiques nécessaires à la réplication (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B).

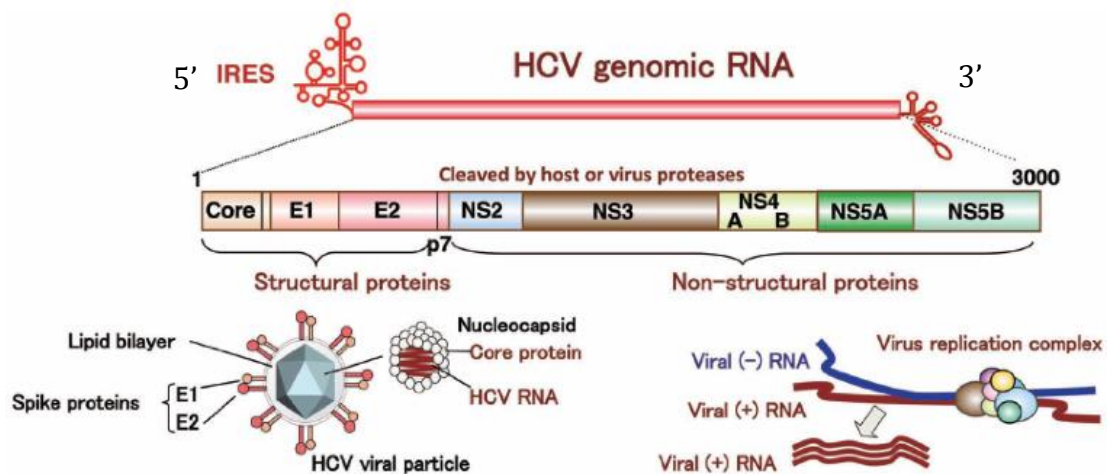


Figure 2 : Structure du génome du VHC, traduction du cadre ouvert de lecture et maturation après la traduction conduisant à la libération des protéines virales structurales (capside, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B) (6).

La région 3' non codante stimule fortement la traduction du génome viral dans les hépatocytes. Cette stimulation est faible dans les autres lignées cellulaires (7). Cette région du génome permet le début de la synthèse de la chaîne négative de l'ARN viral par la fixation de la protéine « polypyrimidine tract-binding (PTB) », puis intervention de l'IRES.

1.1.2 Structures et fonctions des protéines virales

Les progrès technologiques récents ont permis d'élucider la structure et les fonctions des protéines du VHC. Ces connaissances permettront d'appréhender les cibles virales.

Les protéines du VHC peuvent être classées en deux groupes selon leur fonction (Figure 3) :

- le module d'assemblage, depuis la protéine de capsid jusqu'à la protéine NS2,
- le module de réplication, depuis la protéine NS3 jusqu'à la protéine NS5B.

Cependant les protéines exercent de multiples activités tout au long du cycle cellulaire en fonction de leur conformation et de leur interaction avec d'autres éléments viraux ou cellulaires. Il a été démontré que les protéines engagées dans la réplication ont aussi un rôle dans l'assemblage viral. Ainsi, certaines protéines non structurales exercent une fonction « structurale » au-delà de leur activité enzymatique (8). Le VHC réplique son génome grâce à un complexe de réplication associé à la membrane qui comprend les protéines virales, l'ARN à répliquer, les membranes intracellulaires ré-arrangées et des facteurs additionnels de l'hôte.

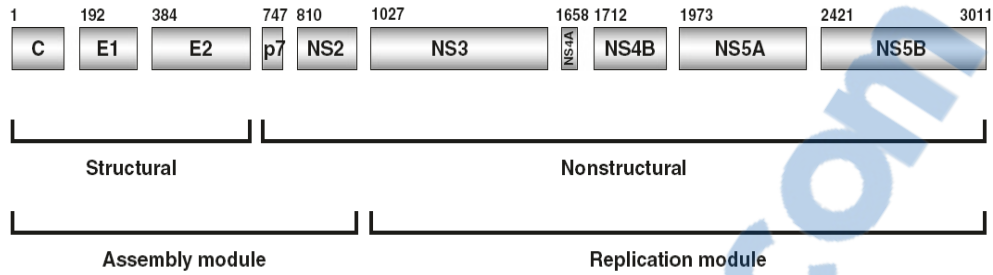


Figure 3 : Protéines structurales et non structurales matures après leur clivage. Le numéro d'acide aminé est indiqué au-dessus de chaque protéine (brin d'ARN d'un VHC de génotype 1a, numéro d'accès GenBank AF009606) (9).

Comme le montre la Figure 4, chaque protéine virale est ancrée dans les membranes intracellulaires.

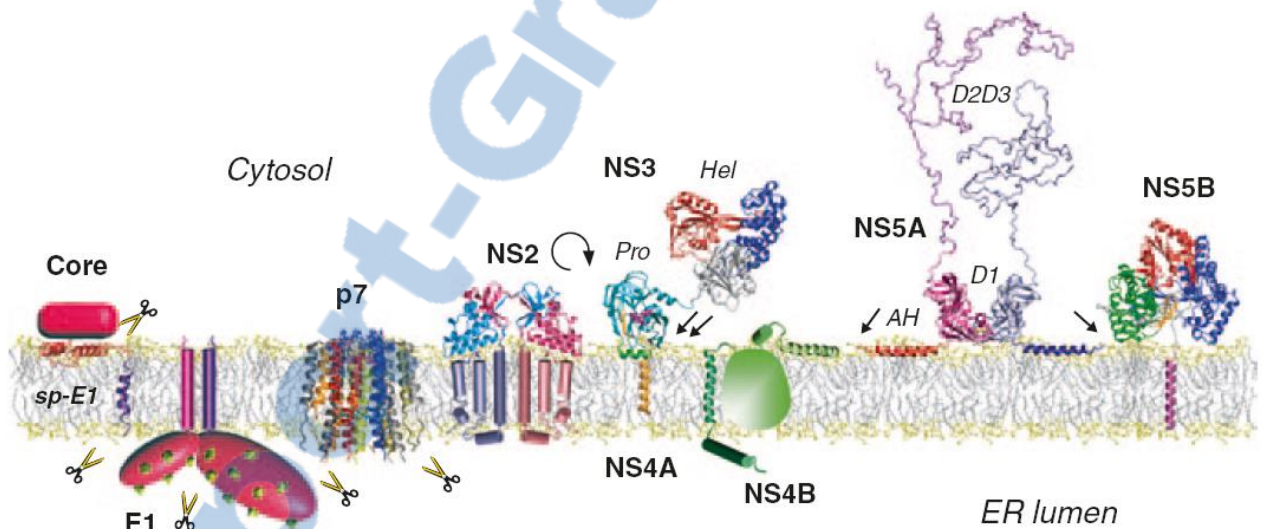


Figure 4 : Structure et association membranaire des protéines du VHC. Les ciseaux du côté de la lumière du réticulum endoplasmique indiquent le clivage par une « signal peptidase ». Les ciseaux du côté du cytosol indiquent le clivage de la protéine de capsid par une « signal peptide peptidase ». La flèche circulaire indique le clivage par la protéase NS2. Les flèches noires montrent le point de clivage par la protéase NS3-4A (9).

Il est important de comprendre les rôles de chaque protéine en fonction de leur structure afin de mieux appréhender les cibles antivirales choisies pour le développement de molécules contre le VHC. C'est pourquoi les protéines du VHC sont décrites en détail ci-dessous.

1.1.2.1 Protéines structurales

1.1.2.1.1 La protéine de capsid

La première protéine codée par le cadre de lecture ouvert est la protéine de capsid, aussi appelée « protéine C ».

Le peptide signal interne, situé entre C et E1, oriente le polypeptide en cours de synthèse vers le complexe de translocation dans le réticulum endoplasmique. Puis a lieu la translocation de l'ectodomaine de E1 dans la lumière du réticulum endoplasmique.

Le clivage de la séquence signal C-E1 par une signal peptidase conduit à la formation d'une protéine immature. Ce précurseur de la protéine C permettrait de débiter toute la morphogénèse du VHC. Cette morphogénèse semble favorisée lorsque la protéine C reste ancrée dans la membrane du réticulum endoplasmique sous la forme de précurseur car aucune particule virale n'est retrouvée dans le milieu de culture lorsque le clivage par la signal peptidase est inhibé (9).

De plus, ce clivage préalable est indispensable pour amorcer le clivage par la signal peptide peptidase intra-membranaire qui conduit à la formation de la protéine C mature, la p21. Le clivage par la signal peptidase puis par la signal peptide peptidase aurait lieu après le début du bourgeonnement (10).

La protéine C mature est une protéine membranaire dimérique stabilisée par la formation de ponts disulfures au niveau de la Cys 128.

La protéine de capsid modifie le métabolisme lipidique et dérègle la voie de signalisation menant à l'apoptose. Elle participerait à la transformation cellulaire et au processus de cancérisation induit par le VHC (11).

Son association avec les gouttelettes lipidiques et avec la NS5A joue un rôle central dans son rôle d'assemblage de la nucléocapsid.

NS5A fournit l'ARN du génome du VHC à la protéine de capsid. Son ancrage à la membrane permet son association avec la monocouche de phospholipides des gouttelettes

lipidiques. Le transfert de l'ARN se produit probablement sur les gouttelettes lipidiques ou à l'interface des gouttelettes lipidiques et du réticulum endoplasmique.

C'est une protéine multifonctionnelle. En plus de ces fonctions structurales que sont l'encapsidation du virus après interaction avec le génome viral et auto-assemblage, elle peut interagir avec de nombreuses protéines cellulaires, participant ainsi à des fonctions de régulation de la croissance cellulaire.

1.1.2.1.2 Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2

Les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2 forment des hétérodimères dans le réticulum endoplasmique des cellules infectées. E1 et E2 jouent un rôle clé à plusieurs étapes du cycle cellulaire. Ces protéines d'enveloppe assurent l'assemblage viral, permettent l'interaction avec le ou les récepteurs cellulaires, l'entrée du virus dans les hépatocytes et la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane endosomale.

Pour remplir ces différentes fonctions, E1 et E2 adoptent différentes conformations qui sont étroitement contrôlées pour être mises en place au moment approprié du cycle cellulaire.

La maturation et le repliement d'E1 et E2 dépend de protéines chaperones du réticulum endoplasmique, des ponts disulfures et de la glycosylation.

Un domaine d'E1 et E2 assure l'ancrage à la membrane, le maintien à la membrane et la formation de l'hétéromère non-covalent E1-E2.

De plus, des ponts disulfures permettent à E1 et E2 de se stabiliser en complexes covalents. Ces interactions ont un rôle dans le bourgeonnement du virus. Ce sont les nombreux résidus de cystéine très conservés qui permettent de former des ponts disulfures.

La région hypervariable 1 de E2 est connectée à l'extrémité C et forme le principal facteur déterminant pour la liaison avec la molécule CD81 qui est impliquée dans l'attachement et l'entrée de la particule virale. Cette région est une cible de la réponse immunitaire humorale (9).

1.1.2.2 Protéines non structurales

1.1.2.2.1 La protéine p7

La protéine p7 est une viroporine. C'est un polypeptide membranaire intégral. Les extrémités N et C sont orientées vers la lumière du réticulum endoplasmique.

Elle est capable de s'oligomériser en hexamère ou en heptamère pour former des canaux ioniques impliqués dans la morphogenèse et le relargage de la particule virale. Le rôle du canal ionique formé par p7 pourrait être de supprimer l'acidification des organites cellulaires afin de protéger les particules virales en cours de synthèse d'un changement de conformation prématuré induit par un milieu acide.

La p7 aurait aussi d'autres fonctions en lien avec l'assemblage viral et la libération du virus grâce à ses interactions avec la protéine de capsid, E1, E2 et NS2.

Enfin, p7 a la faculté de s'adapter à l'épaisseur de la bicouche lipidique de la membrane du réticulum endoplasmique (9).

1.1.2.2.2 La protéine NS2

La protéine NS2 est une protéine dimérique à deux sites actifs. NS2 est une métalloprotéase zinc-dépendante responsable du clivage autocatalytique entre NS2 et NS3. Son fonctionnement est nettement amélioré par le tiers N-terminal de la NS3. L'activité catalytique de NS2 est portée à son extrémité C. L'extrémité N porte un domaine membranaire avec trois segments transmembranaires et une petite hélice α .

La NS2 protéase n'est pas essentielle pour la réplication, mais le clivage à la jonction de NS2 avec NS3 est indispensable pour libérer la protéine NS3 fonctionnelle et donc promouvoir la réplication de l'ARN.

NS2 est essentielle dans l'organisation de l'assemblage du VHC qui est indépendant de son activité de protéase. Ce rôle impliquerait un réseau complexe d'interactions avec d'autres protéines virales, structurales ou non (E1, E2, p7, NS3, NS5A) (9).

1.1.2.2.3 Le complexe NS3-4A

NS3-4A est un complexe non covalent composé de la NS3 et du cofacteur NS4A (Figure 5).

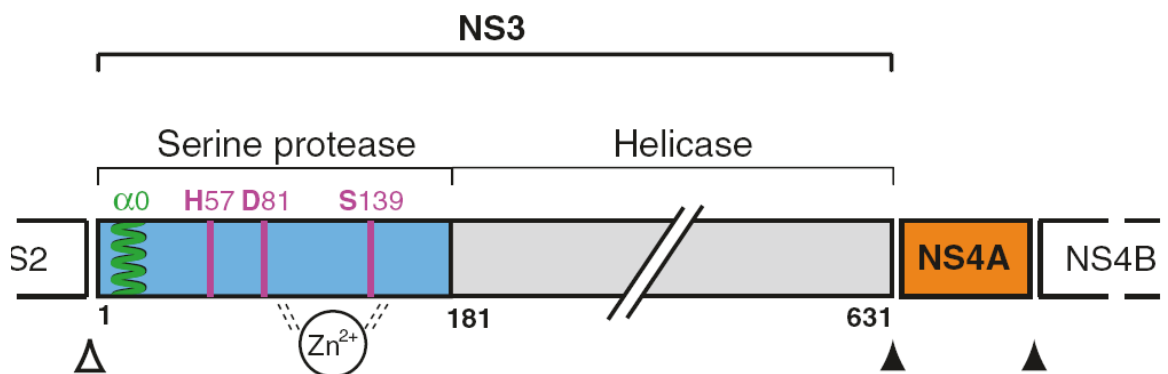


Figure 5 : Représentation schématique de la région NS3-4A de la polyprotéine du VHC. L'hélice α amphiphile à l'extrémité N est représentée en vert. Les sites actifs de la sérine protéase sont indiqués en fuchsia (His 57, Asp 81 et Ser 139). Un ion zinc stabilise la structure de la sérine protéase. La flèche blanche représente le clivage par la NS2. Les flèches noires représentent le clivage par la protéase NS3-4A (9).

NS3 est une protéine multifonctionnelle. Une sérine-protéase est localisée dans le tiers terminal de l'extrémité N. Elle coupe au niveau des jonctions NS3/NS4A en *cis*, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A et NS5A/NS5B en *trans*.

La protéine NS3 a également une activité NTPase/ARN hélicase à l'extrémité C. Elle joue un rôle dans le déroulement de l'ARN génomique pendant la réplication et dans l'assemblage des particules virales. Elle est capable de se lier aux acides nucléiques et de les transporter de 3' en 5' grâce à l'hydrolyse de l'ATP. Même si son rôle exact reste à déterminer, son activité pourrait être importante pour la séparation de la chaîne matrice et de la chaîne naissante et pour le déroulement de l'ARN (12).

La protéine NS4A a une région N-terminale hydrophobe formant une hélice α transmembranaire indispensable à l'association du complexe NS3-4A à la membrane. L'extrémité C de NS4A porte une hélice α chargée négativement, qui interagit avec d'autres agents de la réplication et ainsi contribue à la réplication et à l'assemblage viral.

Le complexe NS3-4A permet d'organiser la formation du complexe de réplication grâce à son activité protéasique et NTPase/ARN hélicase. L'association à la membrane du complexe NS3-4A est assurée par les hélices α à l'extrémité N de la NS3 et l'extrémité N de

NS4A. NS3-4A est non seulement localisée sur la membrane du réticulum endoplasmique et sur le complexe de réplication, mais aussi, dans une moindre mesure, sur la membrane mitochondriale. La NS3-4A protéase peut cliver et donc inactiver une protéine mitochondriale de l'hôte, la RIG-I / MAVS, aussi connue sous les noms de Cardif, IPS-1 et VISA. La NS3-4A protéase coupe aussi une autre protéine cruciale dans la réponse immunitaire innée, le TLR3/TRIF et la protéine tyrosine phosphatase du lymphocyte T qui est un modulateur d'un facteur de croissance. Ainsi, la NS3-4A joue un rôle dans la persistance et la pathogénicité du VHC (9).

1.1.2.2.4 La protéine NS4B

NS4B est une protéine membranaire (Figure 4). L'orientation transmembranaire de l'extrémité N est variable en fonction de l'expression des autres protéines non-structurales, notamment la NS5A. La conformation de NS4B est flexible au sein du complexe de réplication.

NS4B induit la formation d'un réseau membranaire. Ce réseau est constitué par la modification de vésicules membraneuses et sert de squelette pour le complexe de réplication du VHC.

NS4B interagit avec d'autres protéines non-structurales pour se lier à l'ARN viral. NS4B aurait une activité NTPase et aurait un rôle dans l'assemblage viral (9).

1.1.2.2.5 La protéine NS5A

La protéine NS5A est une phosphoprotéine multifonctionnelle.

Elle est impliquée dans la régulation de la réplication de l'ARN viral et la production de particules virales. Elle permet la liaison avec les gouttelettes lipidiques. Elle est aussi essentielle pour l'assemblage viral en interagissant avec les autres protéines virales.

NS5A peut être sous la forme phosphorylée ou hyper-phosphorylée. Ces états de phosphorylation modulent la réplication de l'ARN viral ainsi que l'assemblage spécifique des facteurs de l'hôte. La phosphorylation semblerait essentielle pour l'assemblage des particules virales.

NS5A interagit avec la protéine de capsid. La structure de la NS5A peut accueillir soit de l'ARN en chaîne simple ou en double chaîne. Plusieurs dimères de la NS5A pourraient former un « chemin » sur la membrane intracellulaire qui permettrait l'attache et le glissement de l'ARN viral afin de contrôler sa destinée au cours de la réplication du VHC.

Cette structure dimérique pourrait avoir deux conformations. Elles permettraient de moduler les différents rôles de la NS5A dans la réplication et l'assemblage viral.

NS5A a la capacité d'interagir facilement avec de nombreuses protéines. Par exemple, la cyclophiline A est un facteur de l'hôte indispensable pour la réplication et l'assemblage viral, qui interagit avec la NS5A (13).

La phosphatidylinositol 4-kinase III α (PI4KIII α) a été identifiée comme un facteur de l'hôte indispensable pour la réplication du VHC. L'absence de PI4KIII α interfère avec la formation du réseau membranaire et inhibe la réplication virale. La NS5A interagit et stimule l'activité de PI4KIII α ainsi que la production de phosphatidylinositol 4-phosphate (PI4P). La présence de ce phospholipide crée un environnement propice à la réplication du VHC. PI4P module aussi la phosphorylation de la NS5A (13) (9).

1.1.2.2.6 La protéine NS5B

La protéine NS5B est une ARN-polymérase dépendante de l'ARN. Lors de la réplication, elle est responsable de :

- de la synthèse de la chaîne négative (-) de l'ARN à partir de la chaîne positive (+) servant de matrice,
- de la synthèse ultérieure de la chaîne (+) de l'ARN génomique à partir de la chaîne (-).

Contrairement au VIH et au virus de l'hépatite B, la polymérase du VHC n'a pas d'activité transcriptase inverse connue lui permettant la synthèse d'ADN viral et son intégration dans la cellule (14).

Le domaine catalytique est formé de sous-domaines interagissant afin de former :

- Un sillon dans lequel le brin d'ARN est guidé vers le site actif,
- Un tunnel chargé positivement permettant l'entrée des NTP jusqu'au site actif.

In vitro, cette enzyme peut déclencher à elle seule la synthèse d'ARN *de novo*. L'association de NS5B à la membrane est nécessaire à la réplication du VHC (9).

Le tableau 1 récapitule la fonction de chacune des protéines du VHC.

Tableau 1 : Structure et fonction des protéines du VHC.

Protéine	AA	MM (kDa)	Fonction
C	191	21	Protéine multifonctionnelle. Formation de la nucléocapside. Influence sur le métabolisme lipidique de la cellule infectée. Régulation de la croissance cellulaire et apoptose.
E1	192	35	Glycoprotéines d'enveloppe. Formation d'un hétérodimère E1-E2. Assemblage des particules virales. Entrée du virus, fusion de l'enveloppe du VHC avec la membrane endosomale.
E2	363	70	
p7	67	7	Viroporine. Assemblage et libération des particules virales
NS2	217	23	Clivage autocatalytique entre NS2 et NS3 par la protéase Organisation de l'assemblage du VHC
NS3	631	70	Protéine multifonctionnelle. Protéase à sérine : clivage de la polyprotéine Activité NTPase/ARN hélicase ayant un rôle dans la réplication et l'assemblage viral.
NS4A	54	8	Cofacteur de la NS3.
NS4B	261	27	Formation d'un réseau membranaire favorable à l'assemblage du complexe de réplication fonctionnel. Liaison de l'ARN Activité NTPase ? Assemblage viral ?
NS5A	447	56-58	Phosphoprotéine à sérine. Liaison à l'ARN, modulation de la réplication de l'ARN dépendante de la phosphorylation Assemblage viral
NS5B	591	68	ARN-polymérase dépendante de l'ARN.

Abréviations : AA = acide aminé ; MM = masse moléculaire.

1.1.3 Cycle viral

Le cycle cellulaire du VHC est cytoplasmique et concerne essentiellement les hépatocytes (Figure 6) (15).

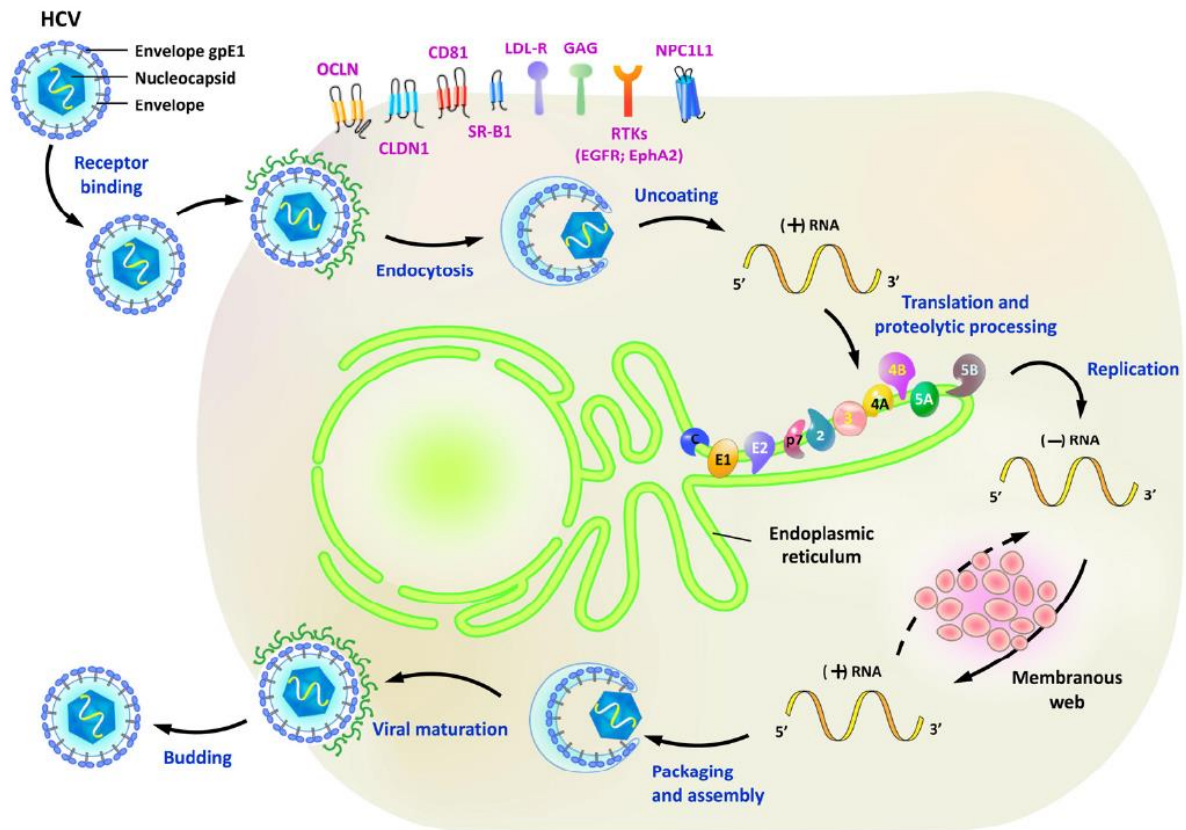


Figure 6 : Représentation schématique du cycle cellulaire du VHC (11).

1.1.3.1 Attachement et entrée de la particule virale

L'entrée du virus dans la cellule et la fusion des membranes, qui libère le génome viral dans le cytoplasme cellulaire, impliquent les protéines de surface du virus et les molécules de surface cellulaire du complexe récepteur. La fixation du VHC à l'hépatocyte débute par l'interaction de E2 avec une ou plusieurs molécules de surface cellulaire, les particules virales formant un complexe avec des lipoprotéines. Le complexe récepteur du VHC implique successivement plusieurs molécules de la surface cellulaire décrites ci-après (Figure 6) (16).

1.1.3.1.1 Les glycosaminoglycanes

Les glycosaminoglycanes (GAG), exprimées de façon ubiquiste à la surface cellulaire, sont le site initial d'attachement du VHC. La particule virale est ensuite transférée vers des molécules de surface d'affinité croissante (16).

1.1.3.1.2 Le récepteur des lipoprotéines de faible densité

Les particules virales peuvent se fixer spécifiquement sur les récepteurs des lipoprotéines de faible densité (LDL). Ces lipoprotéines jouent donc un rôle dans les étapes précoces de l'infection. D'une part elles facilitent les liaisons et l'internalisation du virus ; d'autre part elles favorisent le masquage des particules virales, rendant l'action des anticorps neutralisants nulle (16).

1.1.3.1.3 Le récepteur humain de type *scavenger* de classe B et de type 1

Le récepteur humain de type *scavenger* de classe B et de type 1 (SR-B1) est le ligand naturel des lipoprotéines de haute densité (HDL). C'est aussi un ligand de la glycoprotéine E2. SR-B1 est fortement exprimé dans le foie où il favorise l'absorption sélective des esters de cholestérol HDL dans les hépatocytes. E2 se lierait à SR-B1 pour amorcer l'entrée du VHC dans l'hépatocyte. L'activité de transfert des lipides de SR-B1 serait nécessaire à l'entrée du VHC puisque les ligands des lipoprotéines peuvent moduler les interactions entre VHC et SRB1 avec une amélioration de l'entrée du VHC par les HDL mais une inhibition par les LDL oxydées. Le taux de SR-B1 dans la cellule peut réguler le taux d'entrée des VHC et de leur infectiosité. Les stéroïdes comme la prednisolone peuvent promouvoir l'entrée du virus en amplifiant l'expression de SR-B1 (16).

1.1.3.1.4 La tétraspanine CD81

Cette protéine appartient à une famille de 33 tétraspanines, protéines transmembranaires dépourvues d'activité enzymatique intrinsèque. CD81 est impliquée dans plusieurs fonctions cellulaires dont l'adhérence, la morphologie, la prolifération et la différenciation. E1 et E2 se fixent sur CD81 qui joue le rôle de corécepteur d'entrée du virus après son attachement.

CD81 intervient après la phase précoce d'entrée du virus (après SR-B1). CD81 favorise un changement de conformation d'E1/E2 qui facilite la fusion cellulaire. Sa participation à une étude de phase ultérieure après l'internalisation du virus a été également suggérée (17).

CD81 est ubiquiste et est exprimée sur les cellules endothéliales. Elle est différente d'une espèce à l'autre, ce qui réduit le tropisme du VHC.

1.1.3.1.5 Les protéines Claudin-1 et Occludin

Les protéines de membrane Claudin-1 et Occludin sont des p impliquées dans les jonctions serrées intercellulaires. Ni Claudin-1 ni Occludin ne semblent se fixer directement avec les particules du VHC. Claudin-1 et CD81 feraient partie du complexe récepteur du VHC.

Le virus migre du complexe récepteur vers les jonctions serrées où l'entrée du virus a lieu. Il a également été démontré que E1 et E2 promouvaient la co-endocytose de CD81 et Claudin-1 dans le processus dépendant de la clarithine. Tout comme CD81, les différences de l'Occludin entre espèces restreignent le tropisme du VHC (12).

1.1.3.1.6 Epidermal growth factor receptor (EGFR) and ephrin receptor A2 (EphA2)

Les récepteurs à tyrosine kinase EGFR et EphA2 sont des cofacteurs d'entrée favorisant l'association CD81-CLDN1 et la fusion membranaire du complexe VHC-glycoprotéine. Les récepteurs à tyrosine kinase favorisent aussi la transmission du VHC cellule à cellule (16).

1.1.3.1.7 Niemann-Pick C1-like L1

Le co-récepteur Niemann-Pick C1-like L1 (NPC1L1) est essentiel à l'entrée du VHC dans les hépatocytes. Il est présent à la surface apicale des hépatocytes et des entérocytes pour l'absorption du cholestérol (11).

1.1.3.1.8 Les lectines de type C

La protéine E2 produite se lie spécifiquement à la molécule d'adhérence « dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3-grabbing nonintegrin » (DC-SIGN ou CD209) et à l'intégrine « liver-lymph node-specific intercellular adhesion molecule-3(ICAM-3)-grabbing integrin » (L-SIGN ou CD 209L). DC-SIGN et L-SIGN appartiennent à la famille des lectines de type C exprimées à la surface des cellules endothéliales (18).

DC-SIGN et L-SIGN ne sont pas exprimées à la surface des hépatocytes. Elles ne sont donc pas des récepteurs spécifiques du VHC.

DC-SIGN est exprimé sur les cellules dendritiques. L-SIGN est présent à la surface des cellules endothéliales sinusoidales hépatiques et dans les nœuds lymphatiques (19).

1.1.3.2 Internalisation de la particule virale

L'attachement du virus à la cellule et son entrée par endocytose sont suivies de la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane cellulaire. La fusion nécessite un pH acide (pH<5). Les particules virales fusionnent ensuite avec un endosome. Le pH des endosomes est probablement favorable au changement conformationnel des glycoprotéines d'enveloppe qui mènent à l'exposition des peptides de fusion.

Cette fusion permet la libération de la nucléocapside dans le cytoplasme. La décapsidation libère les brins d'ARN génomique. Ces brins d'ARN servent d'ARN messager pour la synthèse de la polyprotéine et de matrice pour la réplication (16).

1.1.3.3 Traduction des protéines virales

La traduction du génome est l'étape nécessaire à la synthèse des protéines virales indispensables à la réplication et donc à la production de nouvelles particules virales.

Une seule polyprotéine non mature d'environ 3000 acides aminés est produite lors de la traduction.

La traduction a lieu au niveau du réticulum endoplasmique rugueux où sont présentes des signal-peptidase et signal-peptide peptidase cellulaires ainsi que les activités protéases des protéines non-structurales NS2, NS3/4A, ce qui permet la maturation complète de la polyprotéine. Au cours de la maturation de la polyprotéine, les protéines virales sont associées à « un réseau membranaire » comprenant des vésicules à double membrane contenant les protéines non structurales du VHC, l'ARN viral, les membranes du réticulum

endoplasmique et les gouttelettes lipidiques. La NS4A, probablement accompagnée par la NS5A, déclencherait la formation de ce réseau membranaire.

Pour devenir mature, la polyprotéine virale est tout d'abord dirigée vers la membrane du réticulum endoplasmique où les peptidases cellulaires assurent le clivage de la protéine de capsid et des deux glycoprotéines d'enveloppe ainsi que celui de la protéine p7. La protéase autocatalytique NS2-NS3 assure le clivage entre les protéines NS2 et NS3. La partie protéasique de la NS3 s'assemble avec son co-facteur NS4A pour assurer le clivage de l'ensemble des jonctions situées en aval : NS3-NS4A, NS4A-NS4B, NS4B-NS5A et NS5A-NS5B (12).

1.1.3.4 Réplication de l'ARN viral

La réplication a lieu au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique (Figure 6). La réplication du virus est assurée par la protéine NS5B polymérase au sein d'un complexe de réplication. La formation de ce complexe résulte du réarrangement des membranes intracellulaires ; elle associe protéines virales non structurales, protéines cellulaires et molécules d'ARN en formation. Le brin d'ARN de polarité positive sert de matrice pour la synthèse d'ARN de polarité négative qui est un intermédiaire obligatoire de la réplication. Cet ARN de polarité négative servira à son tour de matrice pour la synthèse de nouveaux brins génomiques qui, soit seront encapsidés pour former de nouvelles particules virales, soit seront utilisés comme ARN messager pour la synthèse des protéines virales, soit serviront de matrice pour une nouvelle réplication.

Plusieurs facteurs cellulaires sont impliqués dans la réplication, dont la cyclophiline A et la phosphatidylinositol 4-kinase III alpha (PI4KIII α) (12).

1.1.3.5 Assemblage et relargage des particules virales

Les particules virales sont ensuite assemblées. Le rôle clé des gouttelettes lipidiques dans l'assemblage viral a été montré (20).

Les protéines structurales se déplacent du réticulum endoplasmique jusqu'à la surface des gouttelettes lipidiques cytoplasmiques (GLC) pour recruter les protéines non structurales. La rupture de l'association entre les particules virales et les gouttelettes lipidiques ou entre les protéines structurales et NS5A diminue l'infectiosité du VHC (11).

Les nucléocapsides s'enveloppent ensuite par bourgeonnement à l'intérieur du réticulum endoplasmique. Cela impliquerait l'interaction de la protéine de capsid et de la

NS5A. L'arrivée de l'ARN viral sur le site de l'assemblage viral est encore mal comprise. Elle serait facilitée par la proximité étroite des sites de réplication et du site d'assemblage. Les interactions entre la NS2 et les glycoprotéines, p7, NS3 et NS5A participeraient aussi à l'assemblage des particules virales.

Lors des étapes finales de l'assemblage, le VHC coopte la voie des VLDL. Cette stratégie favorise l'hépatotropisme et contribue à la persistance du virus. La nucléocapside serait transférée vers les gouttelettes lipidiques situées dans la lumière du réticulum endoplasmique (GLlu). Ces GLlu sont les précurseurs des VLDL. Les GLlu contenant des nucléocapsides fusionnent ensuite avec des particules pré-VLDL contenant des apolipoprotéines B (ApoB) pour former des lipoviroparticules. Ces lipoviroparticules acquièrent ensuite des apoE et des apoC puis sortent par l'appareil de Golgi (12).

Les protéines de transfert microsomal, situées dans la lumière du réticulum endoplasmique, seraient responsables du transfert des triglycérides et des phospholipides vers les GLlu naissantes. Les protéines de transfert microsomal auraient donc un rôle dans l'assemblage du VHC.

Enfin, les protéines virales sont excrétées par exocytose.

En résumé, le tableau 2 récapitule les facteurs entrant en jeu à chaque étape du cycle viral.

Tableau 2 : Facteurs viraux et de l'hôte ayant un rôle dans le cycle viral.

Etape du cycle viral	Facteur viral	Facteur cellulaire de l'hôte
Attachement et entrée de la particule virale	Glycoprotéine d'enveloppe E1	GAG
	Glycoprotéine d'enveloppe E2	Le récepteur aux LDL
		SR-BI
		La tétraspanine CD81
		Occludin
		Claudin-1
		Récepteurs tyrosine kinase : EGFR et EphA2
		NPC1L1
		DC-SIGN
	L-SIGN	

Etape du cycle viral	Facteur viral	Facteur cellulaire de l'hôte
Traduction de l'ARN du VHC	IRES	Sous-unité du ribosome
	Région non codante 5'	Facteurs eucaryotes de démarrage 2 et 3
	Cadre ouvert de lecture du VHC	ARNt
	Région non codante 3'	
	NS2-NS3	
	NS4A et NS5B	
Processus après la traduction	NS2 Métalloprotéase dépendante du zinc	Signal peptidase
	NS3/4A serine protéase	Signal peptide peptidase
Réplication du VHC	Polymérase de NS5B	Membrane du réticulum endoplasmique
	NS5A	Ciclophiline A
	NS4B	PI4KIII α
	NS3 hélicase-NTPase	miR-122
Assemblage viral et relargage des particules virales	Protéine de capsid	Gouttelettes lipidiques
	Glycoprotéines d'enveloppe E1, E2	Membrane du réticulum endoplasmique
	Génome viral	Appareil de Golgi
	NS5A	Voie de sécrétion des VLDL
	NS2	ApoB, ApoE et Apo C
	p7	DGAT1
		Glycosidases I et II
	Protéines de transfert microsomal	

Abréviations : IRES = Site interne d'entrée du ribosome ; ARNt = ARN de transfert ; NS = protéine non structurale ; NTP = Nucléoside triphosphate ; PI4KIII = Phosphatidylinositol 4-kinase III ; miR-122 = micro ARN-122 ; VLDL = Lipoprotéine de très faible densité ; Apo = Apolipoprotéine ; DGAT1 = Diacylglycérol acyltransférase-1

1.2 Variabilité du virus, géotypes et sous-types

1.2.1 Variabilité du virus

Comme la plupart des virus à ARN, le génome du VHC est très variable.

Cette variabilité vient en partie de l'activité ARN-polymérase à la protéine NS5B du VHC. Comme toutes les ARN polymérases, elle ne possède pas de capacité correctrice lors de la synthèse de nouveaux brins d'ARN dans la cellule infectée. Elle est à l'origine de la production des nombreux variants du VHC, le taux moyen de mutation nucléotidique du VHC étant d'environ 10^{-4} , soit une mutation par ARN produit (9).

D'autre part, cette dérive génétique est due au manque d'activité de relecture et de correction des erreurs par cette même ARN polymérase ainsi qu'à la cinétique de réplication virale très rapide (demi-vie des virus libres : trois heures, production quotidienne de l'ordre de 10^{12} particules virales chez les patients infectés) (21).

Ainsi de nombreuses mutations peuvent apparaître dans une souche donnée. La variabilité de séquence du VHC n'est pas uniformément répartie sur le génome, ce qui suggère des pressions de sélection différentes selon la fonction des régions du génome.

Cette variabilité est à l'origine des modifications de la maladie. Il existe différents géotypes du VHC et des quasi-espèces.

Grâce à l'analyse de souches virales isolées dans les 5 continents, 7 géotypes du VHC (de 1 à 7), 67 sous-types (identifiés au sein de chaque géotype par une lettre minuscule : 1a, 1b, 1c, etc.) et plusieurs variants ou « quasi espèces » ont été identifiés (4).

Les géotypes diffèrent les uns des autres par environ 30% de leurs séquences nucléotidiques et en acides-aminés. Les sous-types diffèrent les uns des autres par environ 20% de leurs séquences nucléotidiques, avec des différences importantes selon la région du génome considérée.

Les souches virales sont groupées en types et sous-types en fonction des mutations qui leur sont communes. L'analyse de la séquence de la polymérase NS5B fait référence pour distinguer les différents types et sous-types. Cette distinction peut se faire aussi par l'analyse de la séquence de la protéase NS3 (8).

1.2.2 Variabilité interindividuelle et géotypes

Parmi les mutations interindividuelles, certaines sont silencieuses et n'ont pas de retentissement sur la structure en acides aminés de la polyprotéine virale. D'autres sont ponctuelles ce qui provoquent la modification de la structure protéique et l'apparition de mutants. Enfin, certaines mutations peuvent être létales. Les régions codant les fonctions vitales du virus impliquées dans la traduction et la réplication ou réalisant des contraintes structurales majeures (parties non codantes 5' et 3') sont les plus conservées. La région codant la protéine de capsid est aussi bien conservée (22).

Entre les géotypes il existe bien sûr des différences de séquence, mais aussi de taille du génome. Au sein d'un même géotype, les différences de taille proviennent surtout de la région 3' non codante alors que la taille du cadre de lecture ouvert est quasi constante.

Cependant, la taille de la polyprotéine virale varie plus fortement entre les souches de types différents. Ces différences sont dues principalement à des insertions/délétions dans les régions E2 et NS5 et quelquefois dans la région E1.

La répartition géographique des différents géotypes identifiés n'est pas uniforme à cause des différents modes de transmission, des mouvements de populations et de l'ancienneté d'apparition de chaque géotype. Les géotypes 1, 2 et 3 sont présents sur les 5 continents avec des prévalences différentes selon les régions. En revanche d'autres géotypes sont spécifiques de certains pays ou de certaines parties du monde comme par exemple le géotype 6 que l'on retrouve principalement en Asie et le géotype 4 au Moyen-Orient et en Afrique du Nord (16).

Les manifestations cliniques sont très similaires pour tous les géotypes. Cependant un risque plus élevé de stéatose hépatique et de progression de l'hépatite est associé au géotype 3 (12).

Certains géotypes comme 1a et 1b sont responsables de maladies plus symptomatiques et entraînent des résistances au traitement plus importantes.

1.2.3 Variabilité intra-individuelle et quasi-espèces

Une variabilité du génome viral peut également être observée chez une même personne au cours de l'évolution de son infection par le VHC. Ce virus circule sous la forme d'un mélange de variants génétiquement proches appelés quasi-espèces. La présence de différentes formes du VHC très proches génétiquement et issus d'un même virus parental est à l'origine du mélange de variants formant une quasi espèce. Ils présentent entre eux au moins 90% d'homologie de séquence (8).

La composition d'une population virale donnée peut être déterminée par les différents variants composant une quasi-espèce par l'étude de la région hypervariable 1 de la protéine d'enveloppe E2 du VHC (23). Cette région hypervariable pourrait être le site du principal épitope neutralisant le VHC. En effet, cette région mute rapidement pendant l'évolution de l'infection aiguë vers une hépatite chronique sous l'effet de la pression immunitaire de l'hôte. La région hypervariable 1 de E2 peut différer de plus de 50% d'un patient à l'autre. Les gènes codant E1, NS4 et NS5A sont également très variables (22). Ces mutations entraînent l'apparition et la sélection, chez un malade donné, de plusieurs sous-populations virales. Lorsque l'infection devient chronique, ces sous-populations atteignent un état d'équilibre.

Les contraintes liées à la biologie du virus et à l'environnement dans lequel il se reproduit sont responsables de la présence ou de l'élimination des mutants produits au hasard des erreurs de l'ARN polymérase.

La quasi-espèce se modifie en permanence, subit des variations à la fois quantitatives (nombre et fréquence des variants) et qualitatives (séquences des variants) sous l'influence des pressions de sélections positives et négatives.

La pression de sélection positive exercée sur le génome est due aux réponses immunitaires cellulaires et humorales de l'hôte et la pression négative résulte du besoin de conserver les fonctions essentielles à la réplication du virus.

L'influence de facteurs extrinsèques comme l'administration d'un traitement antiviral ou le passage chez un nouvel hôte lors d'une contamination peut induire des changements plus ou moins importants de cette quasi-espèce.

Dans l'organisme, il y a une compartimentation des quasi-espèces. En effet, les hépatocytes constituent les lieux principaux de la réplication du VHC, mais les quasi-espèces présentes dans le foie ne semblent pas être les mêmes que celles présentes dans le sérum. Il existerait aussi des différences intra-hépatiques.

Par ailleurs, l'évolution des quasi-espèces pendant la phase aiguë de l'hépatite C est prédictive de l'évolution ultérieure de la maladie et de sa persistance. Par exemple, les patients dont le virus évolue peu ont une bonne capacité d'élimination du virus pendant la phase aiguë de l'hépatite. Les patients infectés par une souche ayant une forte capacité à produire des variants viraux pendant la phase aiguë de l'hépatite C seront incapables d'éliminer le virus. Enfin, au début de l'infection, la diversité des quasi-espèces est l'un des facteurs prédictifs de passage de l'infection à la chronicité (24).

La réplication du VHC, son tropisme cellulaire, sa pathogenèse ou encore sa réponse au traitement sont influencés par les différences génétiques observées entre les types, les sous-types et les variants d'une même quasi-espèce chez un patient donné. Il faut tenir compte de la variabilité génétique lors du développement de nouveaux médicaments afin d'anticiper la résistance possible au traitement dans la prise en charge médicamenteuse (23).

1.3 Cibles connues pour traiter l'infection due au VHC

Pour traiter une infection due au VHC, les cibles exploitées visent la particule virale et les protéines, virales ou de l'hôte, indispensables à la réplication ou l'assemblage lors du cycle viral (Figure 7).

Les connaissances acquises sur la structure et la fonction des protéines du VHC ainsi que sur son cycle cellulaire ont mené au développement de nouvelles cibles antivirales. Cependant, il reste encore à découvrir la structure précise de la protéine de capsid, des protéines membranaires telles que les glycoprotéines d'enveloppe et des protéines NS2 et NS4B. La connaissance des rôles précis des protéines non structurales multifonctionnelles (NS3-4A, NS5A), des protéines engagées dans la réplication et des interactions avec les facteurs de l'hôte lors des différentes étapes du cycle cellulaire permettra de mieux comprendre la pathogenèse du VHC afin de développer des médicaments innovants et des traitements préventifs (12).

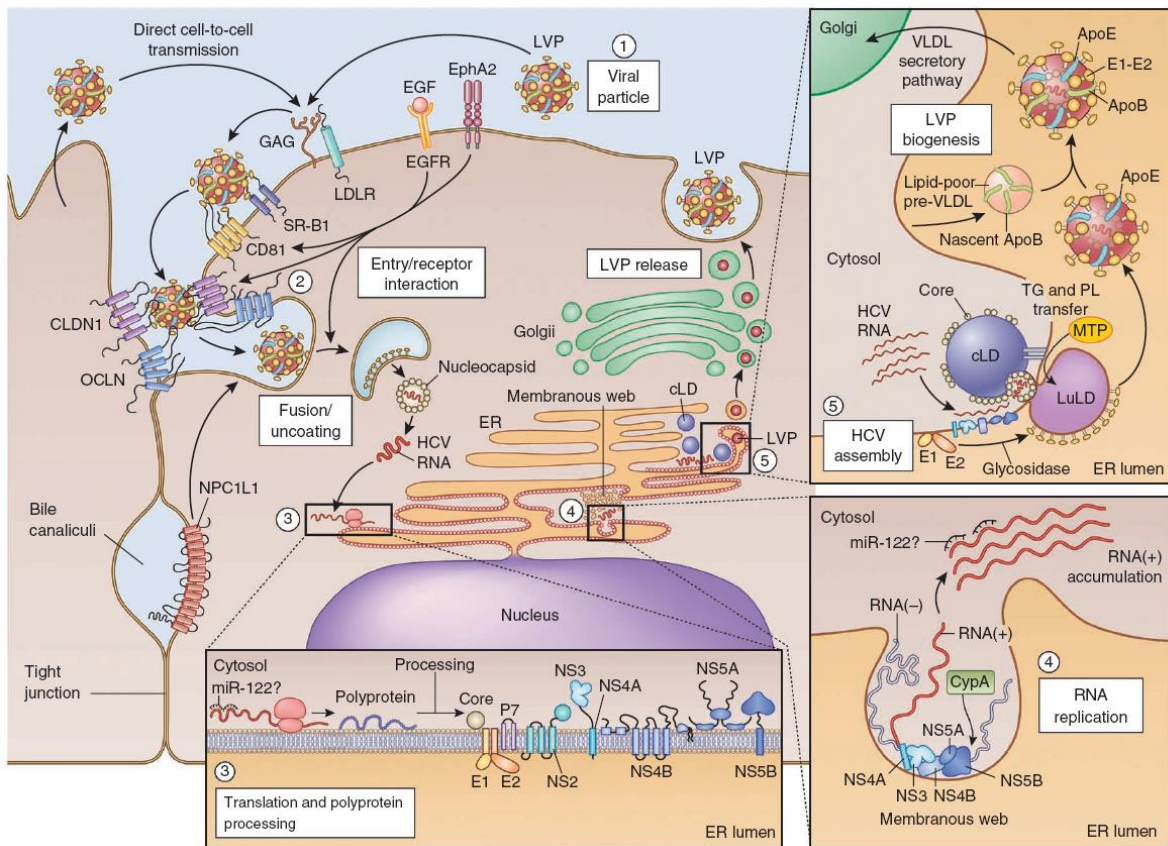


Figure 7 : Cycle viral du VHC et cibles connues pour le traitement de l'hépatite C chronique. (1) La particule virale : les anticorps neutralisants, les peptides virucides ; (2) L'entrée du virus et ses interactions avec les récepteurs : anticorps et petites molécules ciblant les récepteurs, inhibiteur de kinase ; (3) Traduction et transformation de la polyprotéine : inhibiteur de la protéase NS3-NS4A ; (4) La réplication de l'ARN viral : inhibiteur de la polymérase NS5B et de la NS5A, antagoniste du microARN-122, inhibiteur de la cyclophiline, statines, inhibiteurs de la PI4KIII α ; (5) Assemblage et morphogénèse de la particule virale : inhibiteur de la NS5A, inhibiteur de DGAT1, inhibiteurs de glycosidase, inhibiteur de MTP (12).

1.3.1 La particule virale

Le virus possède des stratégies de camouflage qui le protègent des défenses immunitaires de l'hôte. Par exemple, le VHC, existant sous la forme de « lipoviroparticule », n'est pas icosaoédrique. À cause de son association avec des lipoprotéines de faible et très faible densité (LDL, VLDL) de l'hôte, le VHC est polymorphe. Enfin, par sa transmission directe d'une cellule à une autre, le virus évite une éventuelle neutralisation par les anticorps sériques.

En théorie, la lyse sélective des particules infectieuses devrait empêcher la ré-infection des cellules hépatiques après une transplantation hépatique (9).

1.3.2 L'entrée du virus

Chez la souris, les anticorps anti-CD81 ou SR-B1 protègent de l'infection et les anticorps SR-B1 empêchent la dissémination virale. Le caractère ubiquiste de CD81 présent sur plusieurs types cellulaires pourrait limiter une application thérapeutique éventuelle. Les facteurs de l'hôte peuvent aussi être des cibles pour les antiviraux. Par exemple, l'inhibition de l'absorption des HDL par SR-B1 peut inhiber l'adsorption du VHC.

De plus, des peptidomimétiques inhibant la fusion avec les membranes de l'hôte ou la décapsidation ont été décrits. Ces molécules (anticorps ou petite molécule inhibitrice) ciblant les facteurs de l'hôte indispensables à l'entrée du virus pourraient empêcher la réplication des variants résistants aux antiviraux d'action directe et perturber le mécanisme de l'infection (25).

1.3.3 La traduction et la formation de la polyprotéine

La phase de traduction fournit une quantité de cibles comprenant les enzymes virales clés pour la production des protéines et l'amplification de l'ARN. Les protéases cellulaires (signal peptidase et signal peptide peptidase) ainsi que les protéases virales NS2-NS3 et NS3-NS4A sont indispensables pour libérer les dix protéines virales.

La NS3-NS4A a été une cible privilégiée lors du développement des antiviraux.

Peu de recherches ont été entreprises sur la traduction mettant en jeu l'IRES et sur la protéase NS2-NS3. Cependant, comme le clivage de NS2-NS3 est essentiel à la formation de l'ARN réplicase et que la forme mature de NS2 est requise pour la production de virus infectieux, NS2 ferait une bonne cible antivirale (12).

1.3.4 La réplication

Avec son rôle d'hélicase, la NS3 pourrait être une cible pour les antiviraux. Une meilleure compréhension du rôle de la NS3 dans la réplication de l'ARN, notamment dans les étapes et la conformation de cette enzyme lors du déroulement de l'ARN, pourrait déboucher sur des molécules efficaces et spécifiques ciblant la NS3 hélicase.

NS4B et son activité de liaison à l'ARN pourrait aussi être une cible des antiviraux.

Peu de protéines non structurales du VHC participent en même temps activement à la réplication du VHC. Ces protéines pourraient donc avoir des fonctions structurales complémentaires en tant que matrices ou réseaux sur les membranes. Cela expliquerait par exemple l'activité puissante des molécules antivirales qui visent le domaine 1 de la NS5A permettant l'attachement de l'ARN viral. NS5A n'est apparue comme cible thérapeutique que tardivement puisque son activité enzymatique était perçue comme faible. Aujourd'hui, NS5A est considérée comme l'une des cibles majeures pour les antiviraux.

Par son activité clé dans la réplication, la NS5B constitue la cible la plus intéressante pour les antiviraux. Étant donné que son site actif est très conservé, l'activité antivirale couvrirait tous les génotypes (12).

Les cyclophilines sont des peptidyl-propyl cis-trans isomérases. Elles ont des activités de repliement de la protéine substrat, de transport et d'assemblage de multi-protéines complexes. La cyclophiline A est un facteur de l'hôte indispensable à la réplication et à l'assemblage viral.

La cyclophiline A se fixe sur la NS5A et catalyserait les changements conformationnels indispensables à la réplication.

Un autre facteur de l'hôte interagissant avec la NS5A est la PI4KIII α . Cette enzyme est détournée par la NS5A pour stimuler la production de phosphatidylinositol-4-phosphate. La PI4KIII α étant une enzyme indispensable à l'hôte, elle devra être inhibée partiellement, être ciblée dans les hépatocytes et être utilisée dans un traitement court.

La réplication du VHC est dépendante du microARN miR-122 abondamment présent dans les hépatocytes. Près de son extrémité 5', l'ARN génomique porte deux sites très conservés pour miR-122 (Figure 8). La liaison de miR-122 à l'ARN a un effet stimulant sur la traduction. MiR-122 agit de façon coordonnée avec le complexe protéique Argonaute 2 (Ago2) pour protéger le génome viral de l'exonucléase Xrn1 de l'hôte qui dégrade les extrémités de l'ARN du VHC (26).

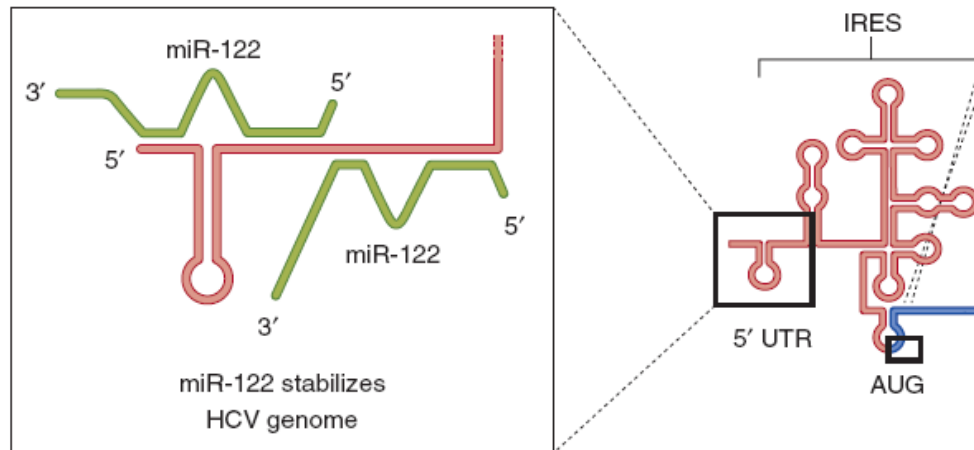


Figure 8 : Représentation de l'extrémité 5' du génome du VHC. L'encadré met en évidence la liaison de deux copies de miR-122 (en vert) sur l'extrémité de la région non traduite (UTR) 5' (12).

La liaison du miR-122 à l'extrémité 5' de l'ARN du VHC pourrait aussi protéger cette extrémité du VHC de l'immunité innée de l'hôte. Pour toutes ces activités, miR-122 est une bonne cible antivirale. Comme miR-122 n'est pas spécifique d'un génotype, cette cible permettrait d'atteindre tous les génotypes. Cependant, comme miR-122 régule des centaines d'ARNm des hépatocytes, cela pourrait causer des effets indésirables.

L'étude de l'interaction entre le VHC et les hépatocytes, leur membrane et leur métabolisme lipidique a permis de découvrir de nombreux autres facteurs de l'hôte influençant le cycle viral et autant de nouvelles cibles potentielles. Le cholestérol et les acides gras bio-synthétisés ainsi que la géranylgéranylation sont importants pour former des complexes de réplication de l'ARN associés à la membrane (27). L'hydroxyméthylglutaryl-CoA (HMG-CoA) réductase intervient dans la voie de synthèse du cholestérol. Elle pourrait être la cible d'inhibiteurs comme les statines, utilisées dans le contrôle du cholestérol mais à plus forte dose. Les statines seraient utilisées en combinaison car elles ne suffiraient pas à diminuer le taux d'ARN viral à elles seules (28).



1.3.5 L'assemblage et le relargage des particules virales

L'assemblage et la libération des particules virales sont régulés et étroitement liés à la synthèse des lipides de la cellule hôte. Chaque interaction protéine - protéine, chaque machinerie cellulaire nécessaire pour ces étapes peut être une cible potentielle.

La principale cible étudiée est la NS5A car elle permettrait de toucher la réplication et l'assemblage viral et ainsi d'obtenir une diminution rapide de la charge virale.

La DGAT1, qui participe au transport de la NS5A pourrait être une cible utilisée pour contrôler l'infection par le VHC.

Les glycosidases du réticulum endoplasmique pourraient aussi être inhibées pour empêcher E1 et E2 d'être matures. Enfin, les protéines de transfert microsomal sont déjà la cible d'inhibiteurs pour traiter les dyslipidémies. Les protéines de transfert microsomal pourraient aussi être inhibées pour diminuer l'assemblage viral (25).

2 L'hépatite C

2.1 L'hépatite C et son évolution naturelle

2.1.1 Histoire naturelle de l'infection

Les étapes successives de l'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C sont bien connues (Figure 9). C'est une maladie silencieuse avec un large impact sur le système de santé (19).

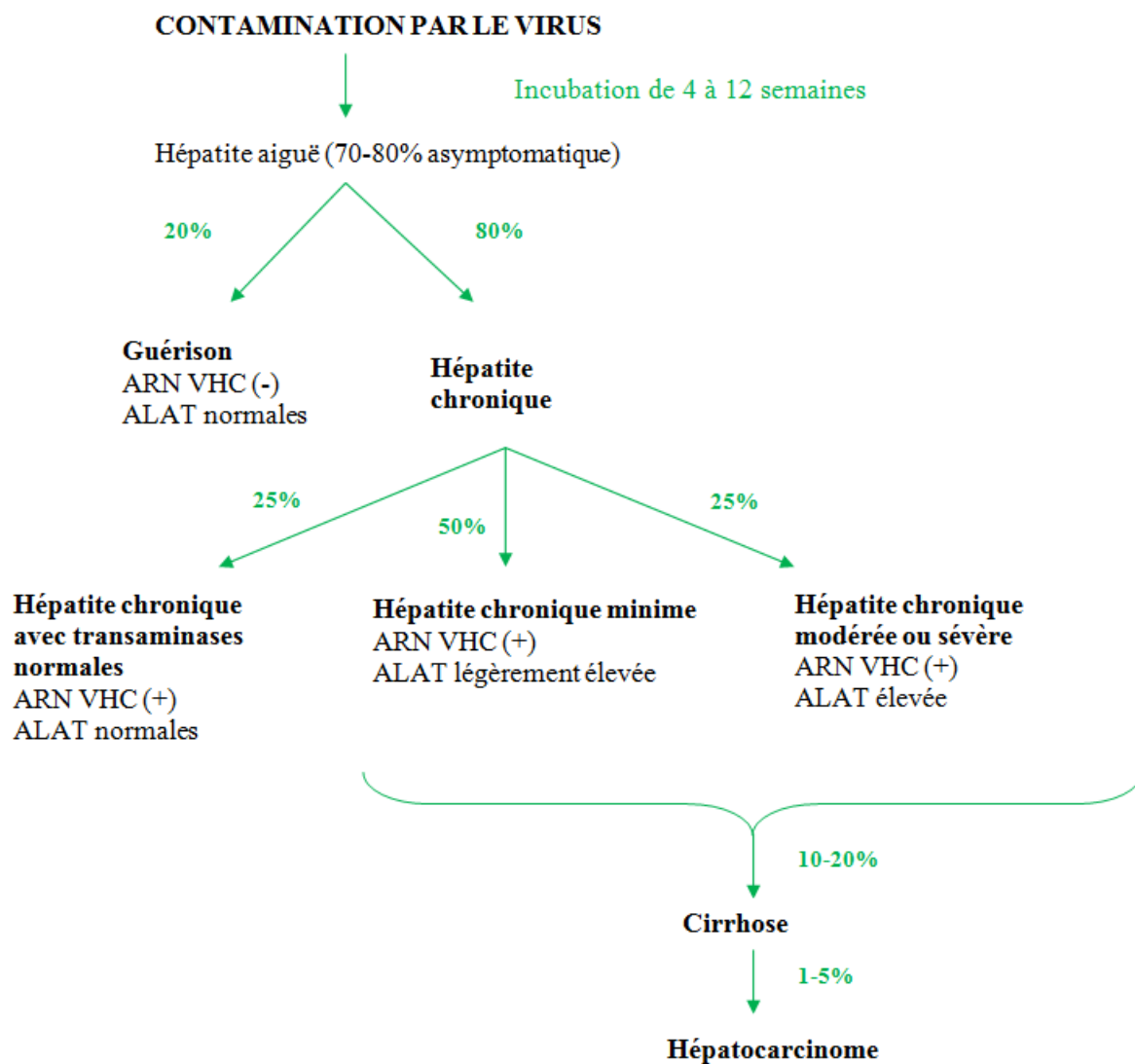


Figure 9 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC.

2.1.1.1 La phase aiguë

Tous les individus infectés par le VHC développent une hépatite C aiguë. La période d'incubation du virus varie entre 4 et 12 semaines. L'importance de l'inoculum pourrait être liée à la sévérité de l'hépatite aiguë et à la période d'incubation.

L'hépatite C aiguë est asymptomatique dans 70 à 80% des cas. Dans les autres cas, les symptômes sont aspécifiques : fièvre, fatigue, nausées, vomissements, douleurs de l'hypochondre droit, suivies par une coloration sombre des urines, une coloration grisâtre des fèces, des douleurs articulaires et un ictère (jaunissement de la peau et du blanc des yeux). Le diagnostic est donc rarement fait à ce stade de la maladie (29).

L'infection aiguë est définie par une virémie détectable et une sérologie anti-VHC négative puisque la séroconversion intervient dans une période de 3 mois en moyenne.

L'intensité et la qualité de la réponse immunitaire du sujet sont prédictives de l'évolution de l'infection par le VHC dans un délai de six mois (8).

Comme le traitement de l'hépatite C aiguë permet la guérison dans 95% des cas, la détection des cas de VHC pendant cette phase précoce permettrait de limiter l'évolution de la maladie.

Dans de très rares cas (environ 0,1%), les patients déclarent une hépatite fulminante pendant cette période, affection fatale qui conduit à la destruction du foie et dont le seul traitement est la greffe hépatique (23).

2.1.1.2 La résolution de l'infection

Le système immunitaire peut mettre en place une réponse humorale et une réponse cellulaire pour obtenir la disparition de la charge virale.

La réponse humorale permet la production de très nombreux anticorps dirigés contre les protéines virales. Des anticorps neutralisants sont produits et dirigés contre la région hypervariable 1 (HVR1) de la glycoprotéine d'enveloppe E2.

Une réponse cellulaire T CD4+ spécifique restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II est observée au cours de l'infection, en particulier au niveau hépatique. L'élimination spontanée de l'infection virale semble associée à une réponse CD4+ forte et constante, principalement dirigée contre les protéines virales non structurales, ce d'autant que la réponse est de type Th1, c'est-à-dire que l'interleukine 2 (IL-2) et l'interféron- γ sont produits. L'IL-2 et l'interféron- γ sont des cytokines capables d'activer à la fois les

cellules NK et les lymphocytes T cytotoxique. Le rôle direct du virus sur la réponse immunitaire est possible, en particulier par sa présence au sein de certaines cellules du système immunitaire. L'activation des lymphocytes T cytotoxiques, restreinte par le complexe majeur d'histocompatibilité de classe I, est également présente chez les malades infectés par le VHC, en particulier au niveau hépatique (21).

2.1.1.3 L'infection chronique

Dans la majorité des cas, l'infection persiste plus de six mois et devient chronique.

La persistance virale est le résultat d'un échec de la réponse immunitaire, pourtant présente et adaptée, à éliminer le virus et les cellules qui l'abritent. La réponse CD4+ quantitativement faible, est principalement de type Th2 et est caractérisée par la production préférentielle d'IL-4 et d'IL-10. L'activation des lymphocytes T cytotoxiques semble moins forte et moins étendue chez les sujets développant une infection persistante que chez ceux qui guérissent (21).

La fréquence de passage à la chronicité varie entre 60 et 80% en fonction de la variabilité génomique du VHC. Lors de la multiplication du VHC, les mutations constantes de l'ARN génomique lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire. L'hépatite C chronique est habituellement asymptomatique. Le diagnostic est le plus souvent fortuit, parfois à un stade tardif de la maladie.

Le génotype du gène de l'interleukine 28B (IL28B) localisé sur le chromosome 19 influence aussi le passage à la chronicité. Trois variant du polymorphisme existent : CC, TT et CT. Les patients dotés du génotype CC de l'IL28B ont une réponse immunitaire plus efficace contre le VHC (30).

La persistance de l'infection virale conduit à l'apparition de lésions hépatiques et au développement d'une fibrose. Dix à 20% des porteurs chroniques développent une cirrhose dans une moyenne de 15 ans après la contagion. La cirrhose évolue dans 1 à 5% des cas en hépatocarcinome dans un délai d'une vingtaine d'années. Pour 25% des cas de cancer du foie, la cause sous-jacente du cancer est l'hépatite C (29).

2.1.1.3.1 Hépatite chronique avec transaminases normales

Les patients ont des anticorps anti-VHC, une positivité de l'ARN VHC par PCR dans le sérum et des transaminases strictement normales (dosages des transaminases sur une période d'au moins six mois).

Ces patients représentent environ 25% des patients porteurs chroniques du VHC.

Ces sujets n'ont généralement aucun symptôme. Cependant 90% d'entre eux ont des lésions d'hépatite chronique à la biopsie hépatique. Les lésions histologiques hépatiques sont habituellement minimales et les lésions sévères, comme la cirrhose, sont rares en l'absence d'autres facteurs hépatotoxiques (antécédent d'alcoolisme, co-infection avec le VIH). Le génotype et la charge virale ne semblent pas différents de ce qui est observé chez les patients atteints d'hépatite C chronique avec des transaminases élevées.

L'évolution de ces patients à long terme n'est pas connue mais paraît à priori favorable. Cependant une surveillance régulière des transaminases, deux fois par an, est recommandée dans la mesure où une cytololyse peut apparaître (31).

2.1.1.3.2 L'hépatite C chronique minimale

D'autres patients victimes d'une infection chronique par le VHC ont une atteinte hépatique minimale, de l'ARN viral détectable dans le sérum par PCR et des transaminases légèrement élevées, parfois fluctuantes voire transitoirement normales. Ces patients présentent des lésions d'activité et une fibrose minimales visibles sur la biopsie hépatique.

L'hépatite chronique minimale touche 50% des patients atteints d'hépatite C chronique.

Ces sujets sont généralement asymptomatiques, mais peuvent se plaindre de fatigue anormale. L'hépatite chronique minimale est celle qui se retrouve le plus souvent chez les sujets jeunes. L'évolution de ce type d'hépatite C chronique est lente. Le patient a peu de risque de développer une cirrhose. Le risque d'aggravation de la maladie est accru après 50 ans. Il est donc nécessaire de surveiller régulièrement ces patients (31).

2.1.1.3.3 L'hépatite chronique modérée ou sévère

Ces patients représentent 25% des patients atteints d'hépatite C chronique.

L'examen clinique est habituellement normal, les transaminases sont plus élevées à la biopsie hépatique et les lésions sont plus graves que celles du groupe précédent. Cependant, il ne s'agit pas d'un facteur pronostic pour un malade donné. En revanche l'augmentation de la γ -glutamyl transpeptidase (γ -GT), de la ferritine, des immunoglobulines ou une thrombopénie est un indice d'une maladie plus sévère. Ces signes biologiques ne sont pas toujours tous présents. L'échographie hépatique peut apporter d'autres informations, mais elle est souvent normale.

Cette forme d'hépatite C chronique est plus fréquente et progresse plus vite chez les hommes, chez les patients âgés et chez ceux qui ont d'autres facteurs de risque hépatotoxiques comme la prise d'alcool ou un déficit immunitaire comme la co-infection par le VIH (31).

2.1.2 Le foie, organe cible de l'infection

À la suite de la contamination, les hépatocytes infectés produisent une grande quantité de particules virales avant d'être détruits par apoptose. Les particules virales néo-synthétisées sont relarguées dans la circulation et infectent des hépatocytes sains. Cependant, la plupart des particules virales sont neutralisées. Lors de l'infection chronique, la virémie atteint un état d'équilibre entre la mise en circulation de nouvelles particules virales et leur destruction. Les hépatocytes infectés ont une demi-vie de 2,7 heures (11).

L'infection chronique par le VHC expose les patients à des affections hépatiques incluant fibrose, stéatose, cirrhose et carcinome hépatocellulaire (Figure 10). Après avoir établi le diagnostic d'hépatite C chronique, il est nécessaire de caractériser la progression de la fibrose. En effet, la progression de la fibrose hépatique permet de prédire le risque de survenue des complications et d'adapter les traitements.

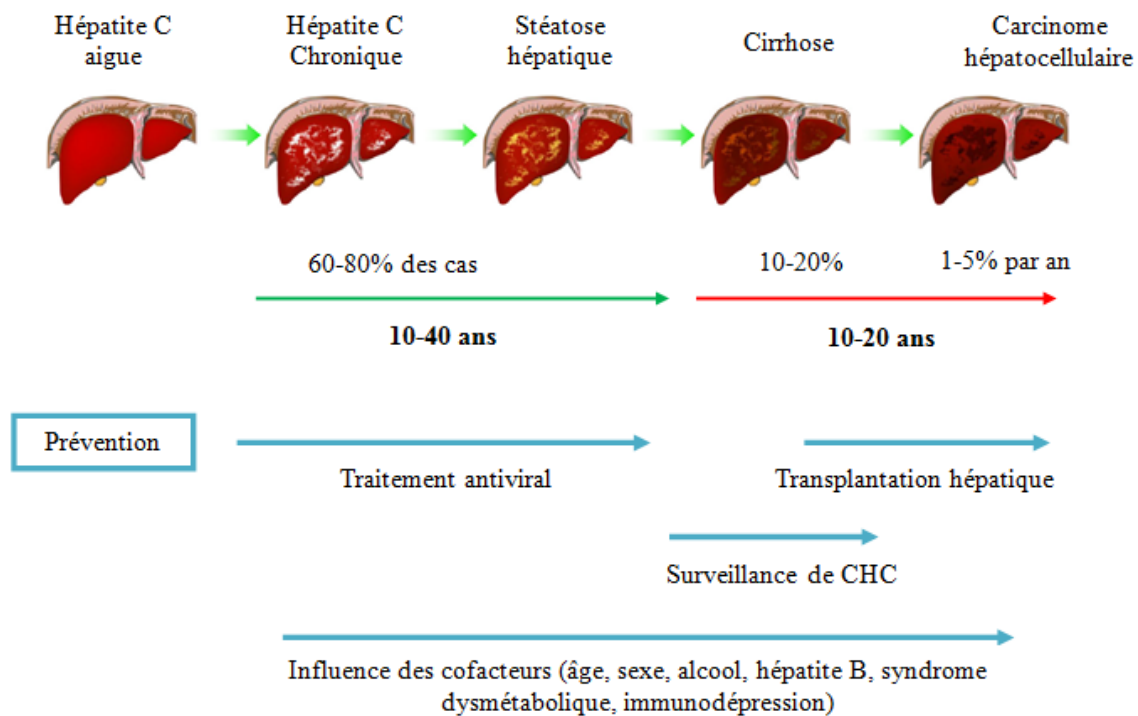


Figure 10 : Pathogénie des maladies hépatiques associées au VHC et mode de prise en charge (11).

2.1.2.1 La cirrhose

En moyenne, 10 à 20% des patients développent une cirrhose entre 20 et 30 ans après l'infection (32). La destruction progressive des hépatocytes et les mécanismes antiviraux de type inflammatoire aboutissent à la cirrhose. Elle est souvent asymptomatique. Elle est définie par une fibrose diffuse importante, une modification de l'architecture vasculaire et la présence de nodules de régénération. La formation de ce tissu cicatriciel aboutit à une insuffisance hépatocellulaire (ascite, encéphalopathies, ictères, infections) et à une hypertension portale (ascite, hémorragie digestive par rupture des varices œsophagiennes ou gastriques). La morbidité liée à la cirrhose est estimée à environ 3% par an des patients ayant une hépatite chronique (19, 33).

2.1.2.2 Hépatocarcinome

L'augmentation du renouvellement cellulaire face à une lésion hépatique chronique, dans un contexte d'inflammation et de stress oxydatif entraîne une transformation des hépatocytes. C'est pourquoi le carcinome hépatocellulaire survient dans la majorité des cas sur une cirrhose décompensée.

Les études de l'expression des gènes exprimés dans des tissus infectés par le VHC ont identifié un grand nombre de gènes surexprimés (principalement des gènes de croissance cellulaire) ou réprimés (principalement des gènes d'inhibition de croissance). Cependant, aucune signature spécifique pouvant expliquer l'oncogenèse provoquée par le VHC n'a été mise en évidence. Malgré l'absence d'intégration du VHC dans la cellule infectée, certaines protéines virales pourraient être impliquées dans l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire (protéines de capsidite et NS5A ou protéase NS3) ; il reste à identifier les variants VHC en cause.

La cirrhose décompensée résultant d'une hépatite C chronique est la deuxième cause de transplantation hépatique en France et la 1^{ère} cause en Europe (23% des transplantations).

Cependant, la transplantation ne permet pas la guérison du patient puisque la réinfection du greffon est quasi systématique. Dans les 5 ans suivant la greffe, 90% des foies greffés présentent une récurrence histologique.

Les patients dont le diagnostic de carcinome hépatocellulaire a été prouvé ont une probabilité de mourir dans l'année de 33% (30).

2.1.3 Facteurs influençant l'évolution de l'hépatite C

Non seulement les facteurs viraux et la réponse immunitaire du patient influencent la progression de l'hépatite C, mais aussi le pronostic varie en fonction du sexe (homme), de l'âge de la contamination (> 40-50 ans), de la consommation d'alcool (seuil 40 g/j), de la stéatose hépatique métabolique, de l'insulino-résistance, de la co-infection par le VHB ou encore de la présence d'une immunodépression (greffe d'organe ou infection par le VIH) (Figure 10) (33).

Le tabac et la consommation régulière de cannabis seraient aussi associés à une accélération de l'inflammation.

Enfin, la plupart de ces co-facteurs peuvent aussi réduire le taux de réponse à l'interféron dans le traitement consensuel (30).

2.1.4 Pathologie extra hépatique

L'infection des lymphocytes B et des cellules dendritiques par le VHC est à l'origine des manifestations extra-hépatiques associées au VHC.

Les conséquences cliniques sont essentiellement cutanées, musculaires et articulaires. Les signes biologiques sont principalement la cryoglobulinémie et la présence d'auto-anticorps (23).

2.1.4.1 La cryoglobulinémie mixte

Les complexes immuns circulants, qui précipitent de façon réversible, sont à l'origine de la cryoglobulinémie mixte qui se manifeste par une éruption cutanée (purpura), de la fatigue, des arthralgies et des ulcères des jambes. Des cas d'atteintes rénales, de neuropathies ou de syndrome de Raynaud ont également été décrits. La précipitation des immunoglobines peut aussi causer un syndrome vasculaire si elle a lieu dans des petits vaisseaux sanguins (19).

2.1.4.2 Désordres lympho-prolifératifs

L'autre manifestation extra-hépatique fréquemment rencontrée dans l'infection par le VHC est la production d'auto-anticorps. Des maladies auto-immunes comme les hépatites auto-immunes de type 1 ou 2, le syndrome de Sjögren, le lichen plan et la thyroïdite auto-immune seraient donc liés au VHC. L'expression clinique de la porphyrie cutanée tardive serait aussi stimulée par l'infection due au VHC (19).

2.2 Dépistage et suivi du VHC

2.2.1 Diagnostic de l'hépatite C aiguë et chronique

Tout d'abord, en fonction des facteurs de risque et des potentiels symptômes, un interrogatoire par un diagnostic clinique permet d'éclaircir les circonstances de la contamination. Un dépistage est recommandée chez les personnes ayant des antécédents de transfusion, de toxicomanie intraveineuse ou d'acte invasif diagnostique ou thérapeutique, dans l'entourage d'un sujet atteint d'hépatite C, les enfants de mère infectée par le VHC, les hémodialysés, les personnes atteintes du VIH, de cytolysse hépatique, les homosexuels masculins et lors de la modification inexplicquée de l'état général (34).

Ensuite, si un dépistage est jugé nécessaire, un test ELISA est effectué en premier car il est facile à utiliser et peu coûteux. Le diagnostic étiologique biologique de l'hépatite C aiguë et chronique est basé sur la détection d'anticorps anti-VHC par des tests indirects immuno-enzymatiques (ELISA) de 3^{ème} génération (35). Ces tests immuno-enzymatiques détectent des immunoglobulines G anti-VHC qui témoignent d'un contact plus ou moins récent avec le VHC, de quatre à dix semaines après la contamination. Ces tests sérologiques peuvent donc se révéler négatifs s'ils sont effectués avant l'apparition des anticorps ou si le patient est immunodéprimé. Toutes les sérologies douteuses ou positives font l'objet d'un deuxième test réalisé sur un nouveau prélèvement avec un réactif différent du premier. La sensibilité et la spécificité des tests sérologiques actuels sont comprises entre 97% et 100% pour les patients à haut risque d'infection par le VHC (31).

Par ailleurs, ces tests peuvent être faussement positifs si les anticorps persistent même après que la charge virale soit devenue indétectable spontanément ou à la suite d'un traitement (36).

De plus, les tests de sérotypage mettent en évidence les anticorps spécifiques des génotypes existants. La concordance avec le génotypage moléculaire réalisé est de 95 % (35).

Enfin, pour confirmer qu'une infection est en cours, un test direct est effectué pour détecter, quantifier et caractériser les marqueurs de la réplication virale. La technique principalement utilisée est la transcription inverse de l'ARN en ADN suivie de la polymérisation en chaîne (RT-PCR). L'avantage des tests directs est qu'ils peuvent détecter

l'ARN du VHC deux à cinq jours après la contamination avec une limite de détection inférieure à 15 IU/mL (Figure 11) (35).

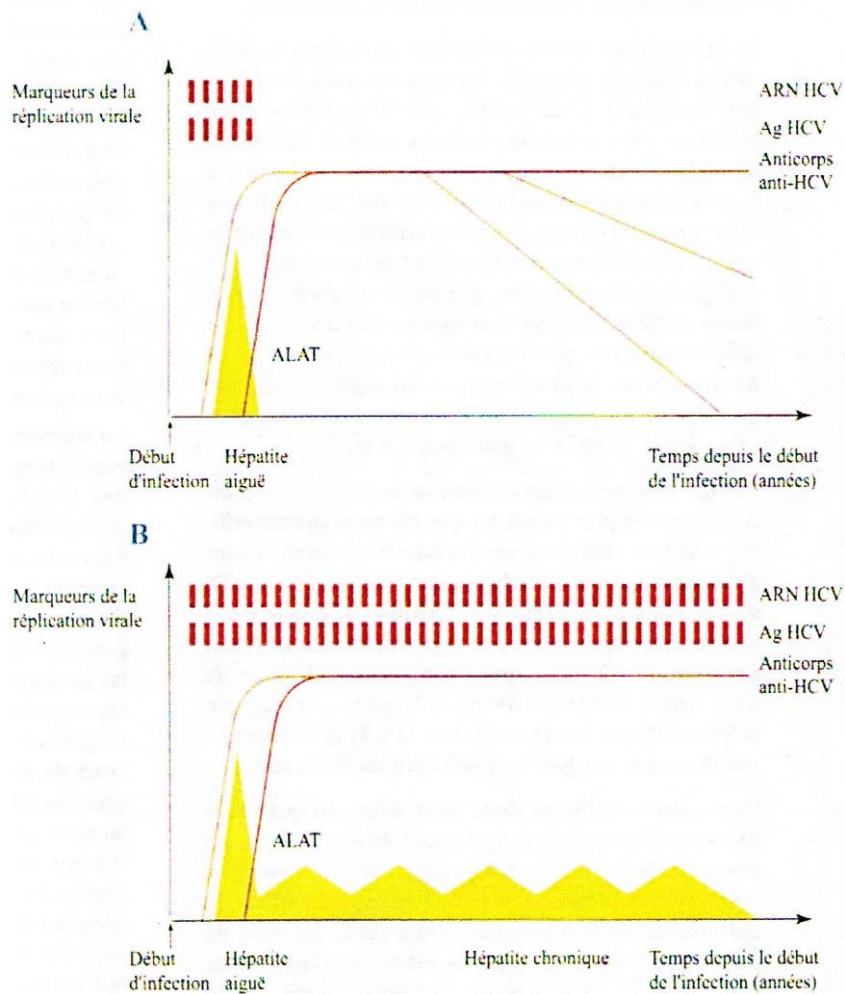


Figure 11 : Évolution des marqueurs d'une infection par le VHC lors de l'infection aiguë (A) et chronique (B). Les anticorps anti-VHC apparaissent quatre à huit semaines après l'infection et persistent chez les sujets qui développent une hépatite C chronique. L'ARN viral et l'antigène de capside sont détectables à partir de deux jours après la contamination (37).

Le diagnostic d'hépatite C aiguë se fait par un test ELISA. Si le test immunoenzymatique est négatif malgré la présence de symptômes comme une augmentation des transaminases supérieure à dix fois la normale et si un comportement récent entraînant un risque de transmission est identifié, le diagnostic d'hépatite C aiguë peut être confirmé par un test direct (36).

Le diagnostic de l'hépatite C chronique se fait par la détection des anticorps anti-VHC et de l'ARN viral qui persistent plus de six mois (Figure 12). En effet, la détection d'anticorps anti-VHC ne suffit pas pour affirmer qu'une infection virale par le VHC est en cours. C'est uniquement la présence de l'ARN du VHC qui permet de l'affirmer.

Les anticorps anti-VHC sont détectables au stade d'hépatite C aiguë dans 50 à 70% des cas et au cours d'une hépatite C chronique dans 90 à 100% des cas avec les tests de dépistage (35).

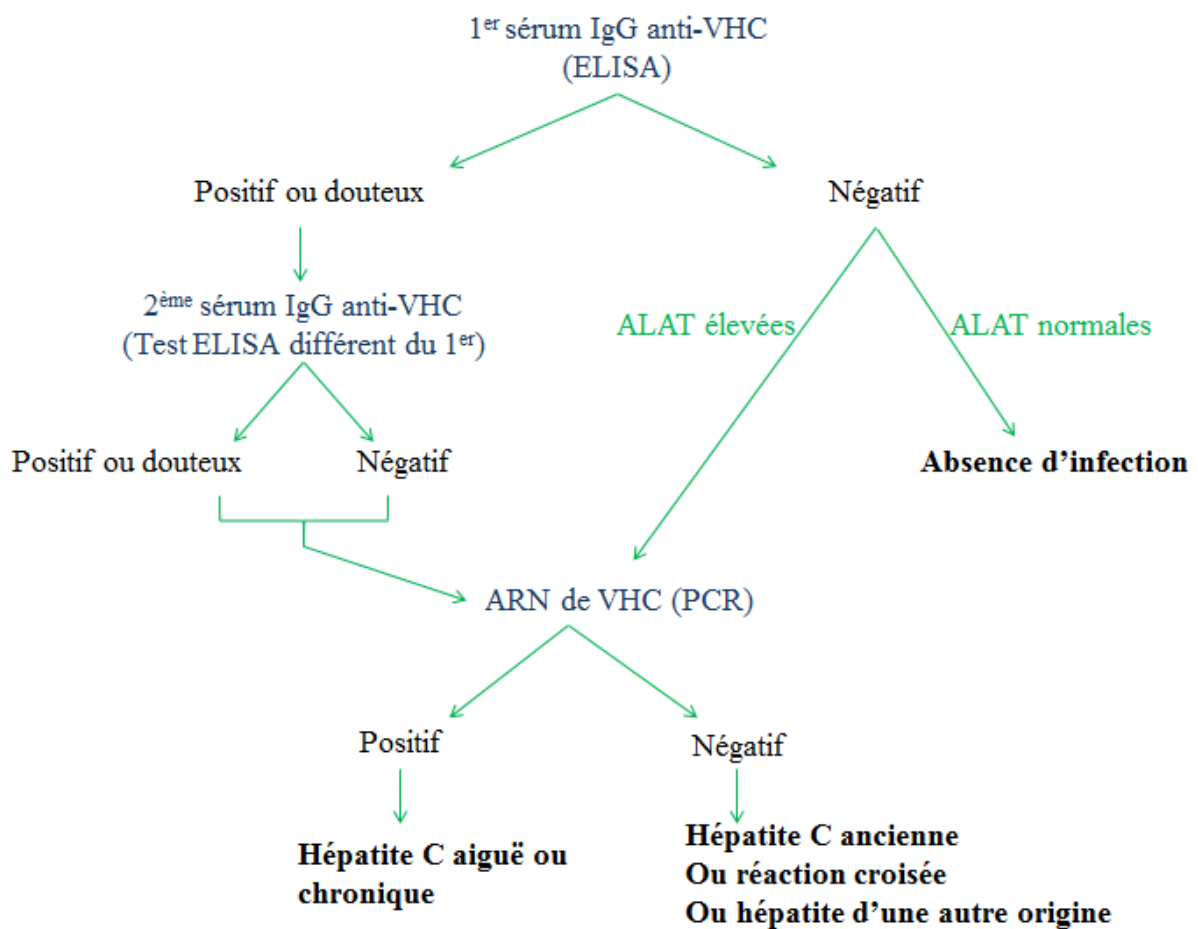


Figure 12 : Algorithme du diagnostic de l'infection par le VHC

Les tests biologiques directs sont non seulement utilisés pour le diagnostic de l'infection mais aussi pour appuyer la décision de traiter, pour déterminer le traitement et sa durée les plus appropriés et enfin pour évaluer la réponse virologique au traitement.

En effet, même si la charge virale n'est pas corrélée à l'intensité des lésions hépatiques, sa valeur initiale et son évolution pendant les douze premières semaines de traitement sont prédictives de la réponse virologique au traitement et permettent d'en adapter la durée. En

effet, la virémie est corrélée à la concentration intra-hépatique du virus et reflète donc la réplication du VHC dans le foie.

Les tests de génotypage moléculaire permettent de déterminer le génotype du VHC du patient à traiter. La réponse au traitement est fortement influencée par le génotype. Celui-ci est donc indiqué lorsqu'un traitement est envisagé, mais aussi pour l'étude épidémiologique et phylogénétique du virus.

2.2.2 Evaluation histologique des lésions hépatiques

La ponction biopsie hépatique est le seul moyen qui permet d'apprécier directement l'atteinte anatomique du foie et de poser un diagnostic histologique de la lésion hépatique : nécrose, inflammation, fibrose ou cirrhose (38). Comme il y a peu de corrélations entre les signes cliniques, biologiques et histologiques, la biopsie hépatique permet d'évaluer si un traitement anti-VHC doit être mis en place ou non et est utilisée comme un point de repère pour le début du traitement (39).

Actuellement, les classifications des hépatites chroniques les plus utilisées reposent sur l'évaluation des lésions d'activités nécro-inflammatoires (grades) et de fibroses (stade). La classification de Knodell (score international) et la classification Métavir sont les plus connues en France (40).

La biopsie hépatique a cependant ses limites. En effet, c'est un geste invasif dont le taux de complication est d'environ 0.5% (41). Cette méthode est dépendante de l'observateur et manque de pertinence pour le suivi longitudinal (39).

Les méthodes non invasives d'évaluation de la fibrose limitent désormais l'utilisation de la biopsie hépatique. En effet, depuis la conférence de consensus de 2002, la ponction biopsie hépatique n'est plus indispensable si la décision de traiter a été prise, c'est-à-dire si l'objectif est l'éradication virale ou si le diagnostic de cirrhose est évident (38).

Les tests biochimiques et élastométriques d'évaluation de la fibrose et de la cirrhose hépatiques sont largement utilisés.

En effet, pour les patients atteints d'hépatite C chronique non traitée et sans comorbidité, le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) a validé l'utilisation du Fibrotest® et du Fibroscan® en 2006. Ce dernier est aussi utilisé depuis 2008 chez les patients co-infectés VIH-VHC pour le diagnostic de la cirrhose. En 2008 l'actualisation de ce rapport a mis à disposition chez ces patients deux nouveaux systèmes de diagnostic : FibroMètre V® et Hépascore® (40).

2.2.3 Paramètres de l'évaluation d'une infection par le VHC après le diagnostic

Les paramètres cliniques à prendre en considération sont : l'âge, le sexe, le pays d'origine, le mode de contamination, la date du diagnostic, la date de prise en charge, la consommation excessive d'alcool et de substances illicites, les signes révélateurs et autres antécédents.

Les paramètres biologiques à suivre sont la numération formule sanguine (NFS), les transaminases, la γ -GT et la phosphatase alcaline (PAL).

Les paramètres virologiques à suivre sont la charge virologique, la co-infection par le VHB et le VIH et le génotypage du VHC.

Enfin la fibrose hépatique doit être évaluée de préférence par des moyens non invasifs ou par des moyens invasifs dans un deuxième temps.

2.3 Epidémiologie et santé publique

Le VHC est présent partout dans le monde. Il est la principale cause d'hépatite chronique, de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire dans le monde. L'apogée du fléau est attendu en 2020 environ. L'hépatite C est un enjeu de santé publique majeur à l'échelle mondiale du fait de la transmission de ce virus par le sang contaminé et de l'évolutif possible de l'infection vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (9).

2.3.1 Epidémiologie mondiale

2.3.1.1 Contexte

Le VHC infecterait 150 millions d'individus dans le monde, dont environ 13 millions en Europe (en incluant la Russie et la Turquie), 28 millions en Afrique, 83 millions en Asie. Entre 2,3 et 4,7 millions de nouveaux cas seraient déclarés chaque année (42).

L'incidence de l'hépatite C aiguë diminue et est maintenant d'environ 1/100 000 par an. Cependant comme la majorité des patients diagnostiqués sont ceux qui présentent des symptômes, l'incidence de l'hépatite C aiguë est sous-estimée (30). Environ 350 000 individus meurent chaque année de maladies hépatiques liées à l'hépatite C (29).

Les pays comptant un pourcentage élevé de la population infectée par l'hépatite C chronique sont l'Égypte (15% de la population avec 100 000 nouveaux cas par an (42)), le Pakistan (4,8%) et la Chine (3,2%). Le mode de transmission responsable de ces taux élevés dans ces pays est l'utilisation de matériel d'injection contaminé (29).

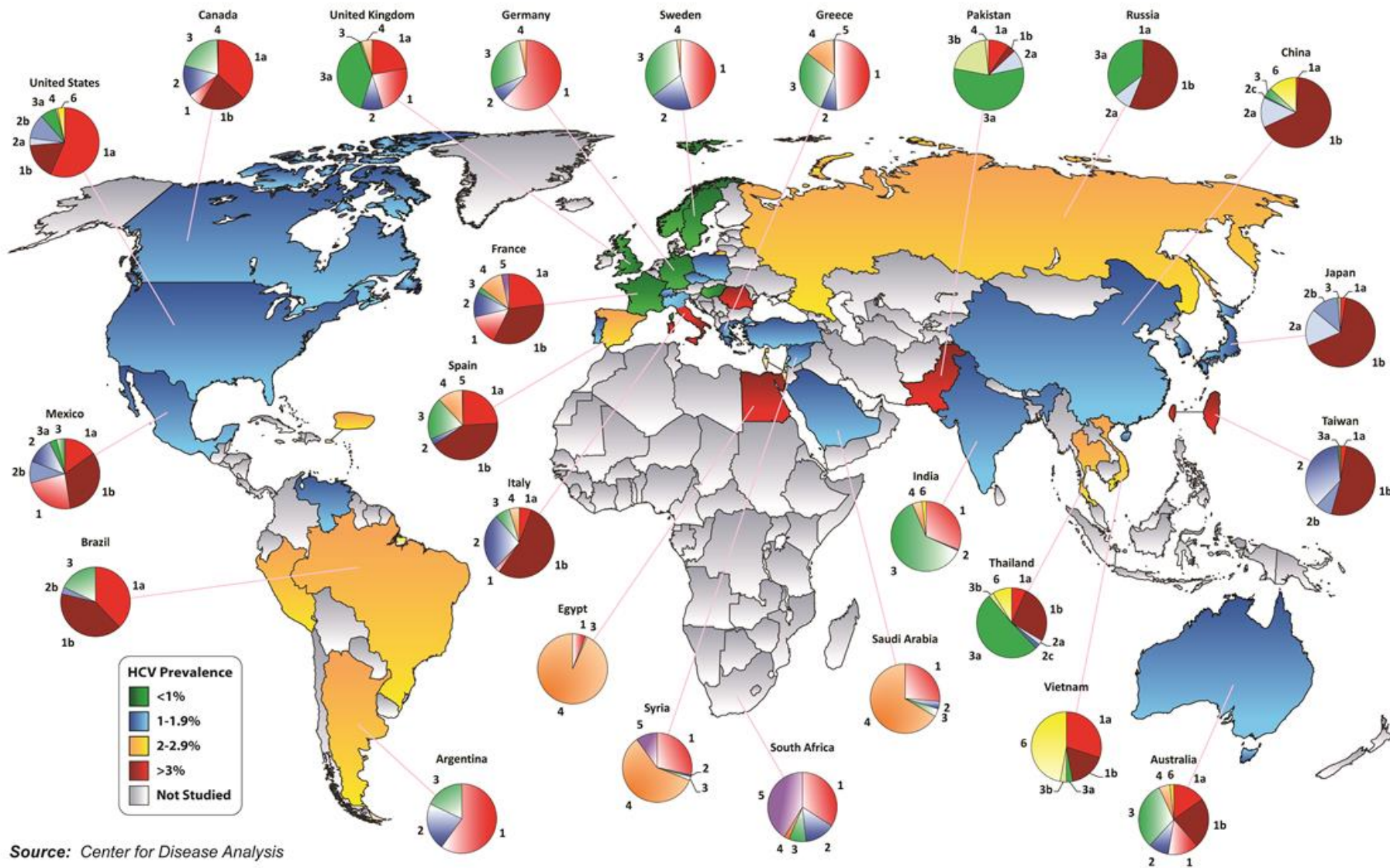
2.3.1.2 Répartition des génotypes

Les génotypes ont une répartition géographique différente (Figure 13). Le génotype 1 est le plus courant dans le monde. Il est dominant aux Etats-Unis (70% des cas), au Japon (75%) et en Europe (50-70%). Le sous-type 1a est très courant en Europe et le sous-type 1b est prédominant aux États-Unis. Les génotypes 2 et 3 sont aussi prédominants dans ces régions. Le génotype 3a est le plus courant chez les usagers de drogues par voie intraveineuse en Europe. Cependant, le génotype 4 a une incidence et une prévalence croissantes chez ces personnes. Le génotype 2 est retrouvé principalement dans les régions méditerranéennes (12).

Les génotypes 3 et 6 sont répandus au Sud et au Sud-Est de l'Asie (Taiwan, Vietnam).

Les génotypes 4 et 5 sont plus fréquents en Afrique, mais se propagent en Europe avec la mondialisation et la circulation des personnes. Le génotype 4 infecte plus particulièrement les populations d'Égypte (91% des patients infectés (43)), du Moyen-Orient, d'Afrique du Nord et d'Afrique Sub-saharienne. Le génotype 5 circule principalement en Afrique du Sud.

Le génotype 7 a été récemment diagnostiqué chez des patients d'Afrique centrale ainsi que chez des canadiens et des belges probablement infectés en Afrique centrale (30).



Source: Center for Disease Analysis

Figure 13 : Estimation de la prévalence de l'infection par le VHC et de la répartition des génotypes du VHC chez les patients atteints d'hépatite C dans le monde en 2011 (44).

2.3.1.3 Co-infection VIH-VHC

Etant donné que le VIH et le VHC se transmettent tous les deux par voie parentérale par le contact direct du sang de la personne infectée avec celui du sujet exposé, la prévalence de la co-infection VIH-VHC peut aller jusqu'à 90% chez les usagers de drogues par voie intraveineuse. En moyenne, 30% des patients séropositifs au VIH sont aussi infectés par le VHC (45).

2.3.2 Epidémiologie aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, en 2010, environ 1,3% (0,9-1,8%) de la population était atteinte d'hépatite C. Cela représente 3,9 millions des personnes infectées chroniquement par le VHC. La plupart sont nées entre 1945 et 1965 et ont été contaminées avant les années 1990 par des transfusions sanguines. Ces personnes ont plus de risque de développer actuellement des complications de la maladie.

Les nouvelles contaminations par le VHC sont limitées aux personnes s'injectant de la drogue. En 2010, 17 000 personnes auraient été contaminées par le VHC, alors qu'entre 1970 et 1990, il y aurait eu 230 000 nouvelles infections par an.

La prévalence de l'hépatite C a décliné jusqu'en 2006 et depuis elle s'est stabilisée (46).

2.3.3 Epidémiologie au Japon

Au Japon, il est estimé que plus de 1,5 million de personnes sont infectées par l'hépatite C chronique. La majorité des patients ont plus de 55 ans (47). L'hépatite C chronique est un lourd fardeau de santé publique puisque le VHC est la cause de carcinome hépatocellulaire dans 70% des cas. Le carcinome hépatocellulaire est la quatrième cause de décès chez les hommes et la cinquième chez les femmes. Depuis 50 ans, le nombre de décès en raison d'un carcinome hépatocellulaire a légèrement augmenté, mais l'incidence de l'hépatite C a diminué (48).

2.3.4 Epidémiologie en Europe

L'Union Européenne compterait entre 7,3 et 8,8 millions de patients infectés par le VHC. Globalement, la prévalence du VHC en Europe varie entre 0,4% et 3,5% avec des disparités géographiques et des taux plus élevés dans le Sud et l'Est de l'Europe (30).

En Europe, trois grandes vagues de dissémination se sont succédées. À partir des années 1960, les contaminations étaient liées aux activités de soins par des aiguilles et des seringues réutilisables non stérilisées, puis les contaminations ont été liées aux transfusions sanguines jusqu'en 1992. De nos jours, la toxicomanie par voie intraveineuse est la principale cause de transmission du VHC.

L'infection par le VHC et ses paramètres épidémiologiques (prévalence, incidence, voies de transmission du virus et distribution des géotypes) ont évolué depuis 15 ans. Les précautions prises lors des transfusions sanguines, l'amélioration des conditions de soins, l'expansion de l'usage de drogues par voie intraveineuse et l'immigration de populations venant de zones endémiques vers l'Europe sont les facteurs responsables de cette évolution. Les différences de prévalence ont été expliquées par les variations locales et régionales des voies de transmission et des différentes mesures de santé publique.

Les contaminations par une injection thérapeutique ou un usage de drogue par voie intraveineuse entraînent des différences épidémiologiques entre les pays du Nord-Ouest et du Sud-Est. En Europe du Nord, l'usage de drogue est la principale cause d'incidence. Les pays d'Europe du Nord ont une prévalence générale entre 0,1 et 1%. Les adultes entre 30 et 50 ans présentent la plus forte prévalence. En Europe centrale, la prévalence est intermédiaire, allant de 0,2% aux Pays-Bas jusqu'à 1,2% en France. En Europe du Sud (Espagne, Italie, Grèce, Sud de la France), la prévalence générale varie de 2,5% jusqu'à 3,5% (Figure 14) (32).

La prévalence de l'infection par le VHC n'est pas homogène. Il y a des zones en Grèce, Italie, Roumanie ou Russie où 7 à 20% de la population adulte est infectée à cause de l'usage courant dans le passé de méthodes médicales à risque, notamment la transfusion sanguine (49).

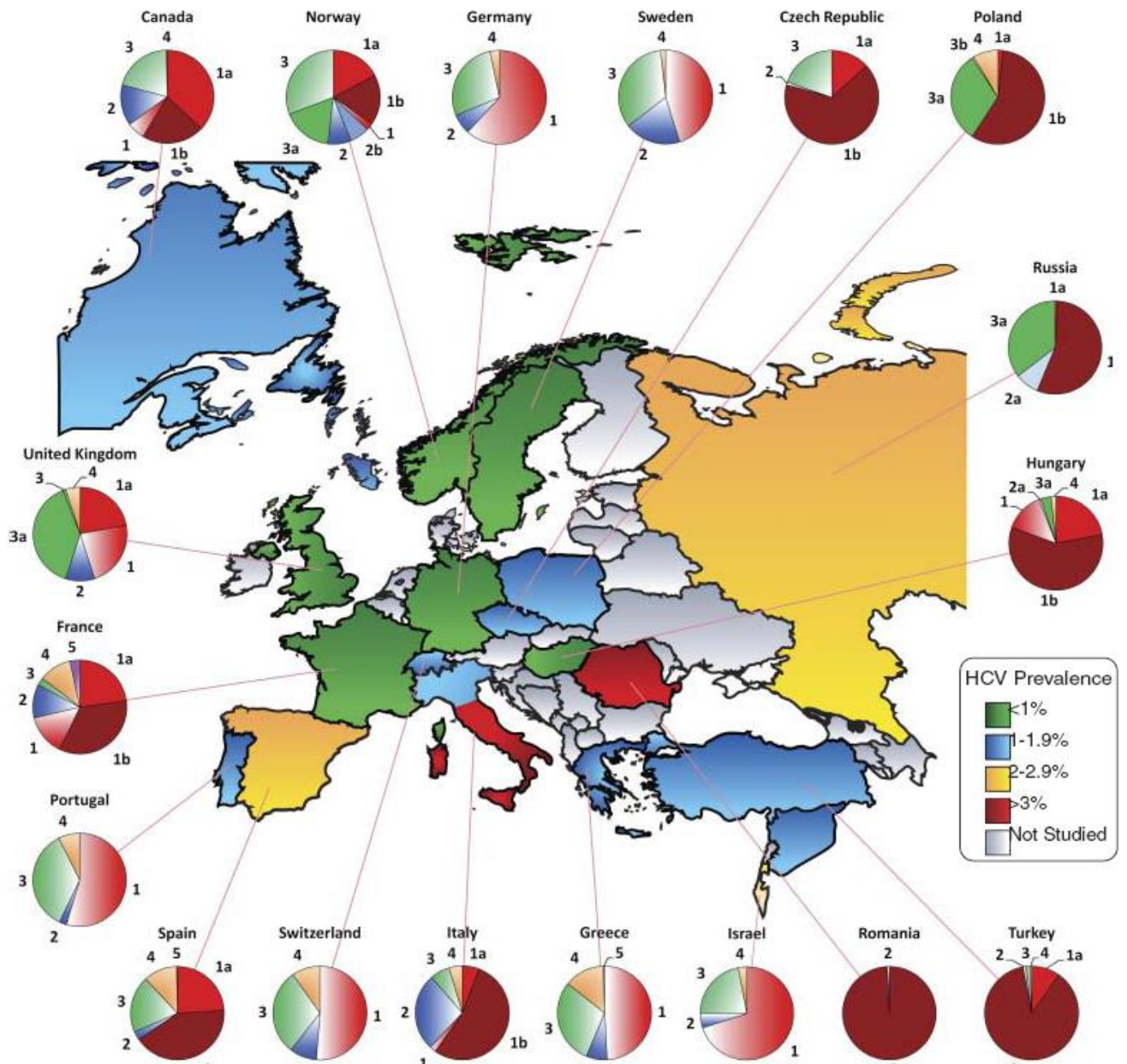


Figure 14 : Estimation de la prévalence de l'infection par VHC et de la répartition des génotypes du VHC chez les patients atteints d'hépatite C en Europe, au Canada et Israël en 2011 (49).

La prévalence de chacun des génotypes du virus varie selon les pays en Europe (Figure 14). Le génotype 1 est prédominant (prévalence > 3%). Les génotypes 4, 5 et 6 ont une prévalence inférieure à 1%.

Les génotypes 1a, 3a et 4 sont associés à l'usage de drogues par voie intraveineuse. Les génotypes 1b et 2 sont associés aux transfusions et aux pratiques médicales dangereuses. Le génotype 5a, que l'on croyait limité à l'Afrique du Sud, a été endémique pendant les années 90 dans les régions isolées du centre de la France et de Flandre occidentale. La figure 14 montre la répartition estimée des génotypes du VHC dans différents pays d'Europe (49).

2.3.5 Epidémiologie en France

L'enquête nationale de prévalence, réalisée en 2003-2004 auprès de 14 416 assurés sociaux du régime général, a permis d'estimer la prévalence des anticorps anti-VHC à 0,84% (intervalle de confiance (IC) 95 % : 0,65-1,10) pour la population de la France métropolitaine âgée de 18 à 80 ans. Cela représente un peu moins de 400 000 personnes. En 1994 elle était estimée à 1,05%.

La prévalence de l'infection est majoritaire chez les usagers de drogue par voie intraveineuse (60%), les détenus (25%) et les sujets porteurs du VIH (25%) (38). La principale cause de contamination est la transfusion sanguine pratiquée avant 1992.

Un quart des individus qui ont été en contact avec l'hépatite C (présence d'anti-VHC dans le sang) sont nés dans des pays de moyenne ou forte endémie de VHC, un quart a des antécédents d'usage de drogues par injection et plus d'un tiers a des antécédents de transfusion sanguine avant 1992 (50).

Cette infection reste endémique essentiellement à cause du déficit de dépistage, de l'insuffisance de l'entrée dans le système de soins et à cause de la complexité, l'insuffisance ou l'indisponibilité des traitements actuels. En France seuls 11 000 des 265 000 porteurs chroniques du VHC (5%) ont été traités par la bithérapie pegIFN + ribavirine ou la trithérapie pegIFN + ribavirine + inhibiteur de protéase et près de 95 000 personnes ignorent leur séropositivité VHC (42).

Depuis la moitié des années 90, la prévalence de l'hépatite C tend à diminuer dans la population générale, en particulier chez les sujets âgés de 20 à 29 ans. Chez les nouveaux donneurs de sang sélectionnés selon leur âge, leur vie sexuelle et leurs antécédents médicaux, la prévalence des anticorps anti-VHC est en constante réduction et est très faible. En 2010 elle était de 0,028%. Le programme promouvant l'usage de seringue à usage unique et les précautions prises lors des soins médicaux sont à l'origine de la baisse de l'incidence (49).

3 Traitements disponibles et stratégie thérapeutique

3.1 Traitements pharmacologiques actuellement disponibles

Jusqu'en 2011, le seul traitement étiologique disponible était l'association d'un interféron α avec une molécule antivirale :

- interféron α (IntronA[®], Pegasys[®], Viraferonpeg[®])
- ribavirine (Rebetol[®], Copegus[®]).

Cette bithérapie est active sur tous les génotypes du VHC.

Deux antiviraux d'action directe ont eu une autorisation de mise sur le marché en Europe : ce sont les inhibiteurs de protéase de première génération, le bocéprévir et le télaprévir (52, 53). Ils sont indiqués en combinaison avec ce traitement de référence en cas d'infection par le VHC de génotype 1.

En janvier 2014, le sofosbuvir, inhibiteur pangénotypique de l'ARN polymérase NS5B, a obtenu l'AMM en Europe (51). Il est indiqué en combinaison avec d'autres médicaments, mais c'est le premier traitement qui peut être utilisé sans interféron.

Afin de caractériser la réponse virologique au traitement, les termes suivants seront utilisés :

- réponse virologique rapide (RVR) : ARN du VHC indétectable après 4 semaines de traitement. Pour la bithérapie, elle est mesurée à la 4^{ème} semaine. En trithérapie, elle est mesurée à la 4^{ème} semaine si l'inhibiteur de protéase est commencé au premier jour, mais à la 8^{ème} semaine si l'inhibiteur de protéase est ajouté 4 semaines après le début du traitement pegIFN + ribavirine.
- réponse virologique rapide « étendue » (RVRe) : virémie non détectable à la semaine 4 et le restant jusqu'à la fin du traitement par le pegIFN et la ribavirine, à la semaine 4 et 12 pour la trithérapie pegIFN + ribavirine-télaprévir et à la semaine 8 et 24 pour la trithérapie pegIFN + ribavirine-bocéprévir.
- réponse virologique précoce : la virémie est détectable après 4 semaines de traitement, mais ne l'est plus après 12 semaines.
- réponse virologique soutenue (RVS) : La guérison définitive est admise lorsque l'ARN du VHC est indétectable à la 24^{ème} semaine après le traitement (RVS₂₄). Cependant, il a été prouvé que la plupart des patients présentant une RVS plus tôt, comme 12 semaines après la fin du traitement (RVS₁₂), la maintiennent jusqu'à 24 semaines (52). La RVS₁₂ est donc de plus en plus utilisée comme critère principal d'évaluation de l'efficacité dans les études cliniques.

- échappement (ou rebond) : réapparition de l'ARN du VHC survenant pendant le traitement.
- rechuteur : malade chez qui l'ARN du VHC est devenu indétectable pendant le traitement, mais dont la virémie est réapparue après l'arrêt du traitement.
- non-répondeur : malade chez qui l'ARN du VHC est encore détectable à la fin du traitement. Ces malades peuvent être soit des répondeurs partiels (malades chez qui la virémie a diminué d'au moins 2 log UI/mL sans devenir indétectable au cours du traitement), soit des répondeurs nuls (malades chez qui la virémie a diminué de moins de 2 log UI/mL au cours du traitement) (53).

3.1.1 L'interféron α

Les interférons sont présentés en solutions injectables administrées par voie sous-cutanée ou intraveineuse.

3.1.1.1 Mécanisme d'action

L'interféron α a une activité antivirale, antiproliférative et immuno-modulatrice.

Il active des enzymes intracellulaires (2'5'-oligo-adenylate-synthétase, protéine-kinase) qui vont interférer avec les facteurs nucléaires de transcription.

La 2'5'-oligoadénylate active une ARNase qui passe alors de sa forme inactive à la forme active. Elle provoque la dégradation des ARNm et empêche les synthèses protéiques par le virus.

L'interféron α n'est pas spécifique d'un virus et il protège contre les virus à ARN ou à ADN. Il est spécifique de l'être humain, ce qui rend l'expérimentation animale difficile.

Il inhibe les capacités de détoxification de l'organisme et le cytochrome P450 de façon non sélective, ce qui augmente la toxicité des médicaments associés.

L'interféron α pégylé (pegIFN) est un interféron standard sur lequel a été greffé un polyéthylène glycol. Cela permet de prolonger de 20 heures la durée de vie plasmatique de la molécule. La pégylation permet ainsi de réduire la fréquence des injections à une fois par semaine et de mieux contrôler la charge virale (38).

3.1.1.2 Indication

Le pegIFN α a largement remplacé l'interféron α standard dans le traitement de l'hépatite C. L'interféron standard reste toutefois indiqué dans le traitement de la primo-infection asymptomatique par le VHC ou de l'hépatite C aiguë ictérique en cas d'ARN viral détectable 12 semaines après l'apparition de l'ictère.

Le pegIFN α est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique, de préférence en combinaison avec la ribavirine, chez l'adulte avec des transaminases élevées et un ARN du VHC positif, y compris chez les patients avec une cirrhose compensée. Cette association est indiquée aussi bien chez les patients n'ayant jamais été traités que chez les patients ayant préalablement répondu à l'interféron α , puis rechuté après l'arrêt du traitement. Il est également indiqué en monothérapie en cas de contre-indication à la ribavirine et en traitement d'entretien pour tenter de ralentir la progression de la fibrose en cas de non-réponse virologique (38).

3.1.1.3 Contre-indications

Le pegIFN α est contre-indiqué en cas :

- d'affection cardiaque sévère persistante,
- d'insuffisance rénale ou hépatique sévère, de cirrhose hépatique décompensée, d'hépatite chronique récemment traitée ou en cours de traitement par des agents immunosuppresseurs (à l'exception d'une corticothérapie de courte durée),
- d'hépatite auto-immune ou d'antécédent de maladie auto-immune,
- de transplantation,
- d'épilepsie et atteinte des fonctions nerveuses centrales,
- d'état psychiatrique sévère préexistant ou d'antécédent de désordre psychiatrique sévère,
- de troubles thyroïdiens préexistants, sauf s'ils sont contrôlés par des traitements conventionnels,
- de grossesse (une contraception doit être mise en place durant le traitement) (54) (55).

3.1.1.4 Effets indésirables

Les effets indésirables sont en rapport avec les propriétés pro-inflammatoires de l'interféron α . Les plus fréquents sont l'apparition d'un syndrome pseudo grippal ; qui est souvent amélioré par le paracétamol ; de la fatigue, une anorexie, une perte de poids, des troubles digestifs, un rash cutané et une inflammation au point d'injection (57, 58).

À dose forte, les effets indésirables suivants peuvent survenir :

- une neutropénie et une thrombopénie (surveillance de l'hémogramme et adaptation des posologies en cas d'anomalie),
- une alopécie,
- une dépression et un risque suicidaire (la poursuite du traitement est possible sous antidépresseur),
- une hypotension et une tachycardie.

3.1.2 La ribavirine

3.1.2.1 Mécanisme d'action de la ribavirine

La ribavirine est un analogue nucléosidique à large spectre antiviral qui potentialise l'effet de l'interféron par un mécanisme mal connu.

3.1.2.2 Indication de la ribavirine

La ribavirine est indiquée dans le traitement de l'hépatite C et doit être utilisée uniquement en association avec un pegIFN α -2a ou α -2b. La posologie est ajustée au poids du patient et au génotype du virus (56).

3.1.2.3 Contre-indications à la ribavirine

Les contre-indications pour l'utilisation de la ribavirine sont les suivantes :

- les antécédents d'affection cardiaque sévère, dont les maladies cardiaques non contrôlées ou instables dans les six derniers mois,
- une insuffisance rénale chronique avec une clairance à la créatinine inférieure à 50 mL/minute et qui nécessite une hémodialyse,
- l'insuffisance hépatique sévère ou la cirrhose du foie décompensée,
- l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,

- la grossesse ; le traitement par la ribavirine ne sera débuté que si le résultat du test de grossesse, effectué juste avant le début du traitement, est négatif,
- l'allaitement,
- les patients présentant un état clinique sévère,
- l'hémoglobinopathie (telle que les thalassémies ou la drépanocytose) (57).

En raison de la co-administration avec un interféron α , les contre-indications de l'interféron s'ajoutent à celles-ci.

3.1.2.4 Effets indésirables de la ribavirine

Les principaux effets indésirables de la ribavirine sont hématologiques, avec un risque d'anémie hémolytique. Nausées, sécheresse cutanée, prurit, toux et hyper-uricémie peuvent également survenir.

En raison de son pouvoir tératogène, une contraception est nécessaire et doit être poursuivie pendant quatre mois après l'arrêt du traitement pour la femme et 7 mois chez l'homme (57).

3.1.3 Inhibiteurs de la protéine NS3/4A: le bocéprévir et le télaprévir

Le bocéprévir et le télaprévir sont des antiviraux d'action directe qui ont une activité inhibitrice sur les protéines du VHC nécessaires à sa réplication.

3.1.3.1 Mécanisme d'action des inhibiteurs de la NS3/4A

La protéine virale NS3/4A a une activité sérine protéase requise pour le clivage de la polyprotéine virale sur quatre sites. Le clivage permet la libération de protéines virales fonctionnelles et matures (58).

Le bocéprévir et le télaprévir sont des inhibiteurs de la protéase NS3/4A de première génération. Ils se fixent à la protéine virale NS3/4A et bloquent ainsi son action.

Ce sont les deux premiers antiviraux d'action directe à avoir été mis sur le marché pour le traitement de l'hépatite C (59).

3.1.3.2 Bocéprévir (Victrelis®)

3.1.3.2.1 Mécanisme d'action du bocéprévir

Le bocéprévir se lie de façon covalente et réversible au site actif de la protéase NS3/4A grâce à son groupe fonctionnel α -kétoamide. L'inhibition de cette protéase empêche la réplication virale et la production de particules virales (60).

3.1.3.2.2 Indication du bocéprévir

Victrelis® du laboratoire MSD a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe en juillet 2011. Il est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique suite à une infection par le VHC de génotype 1, en association avec le pegIFN α et la ribavirine, chez les patients adultes atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement (61).

3.1.3.2.3 Contre-indications au bocéprévir

Le bocéprévir, en association avec le pegIFN et la ribavirine, est contre indiqué en cas de :

- allergie à l'un des composants,
- grossesse,
- trouble hépatique grave (autre que l'hépatite C),
- hépatite auto-immune (61).

3.1.3.2.4 Effets indésirables du bocéprévir

Les effets les plus fréquents sont des troubles digestifs, des maux de tête pulsatiles, une modification de l'odorat, des plaies gonflées et douloureuses dans la bouche, des troubles cutanés, une hypoactivité de la glande thyroïde, de la fatigue, une faiblesse musculaire, une diminution de la libido, des difficultés à avoir ou maintenir une érection, une maladie mentale, une difficulté à respirer et une thrombopénie (61).

De plus, dans les essais cliniques, une anémie et une neutropénie ont été observées plus fréquemment chez les patients traités par l'association bocéprévir, pegIFN α -2b et la ribavirine que par la bithérapie pegIFN α -2b et ribavirine. Chez les patients traités par le bocéprévir, la prise en charge de l'anémie a nécessité plus fréquemment une réduction de la dose de ribavirine, l'administration d'érythropoïétine et une transfusion (61).

3.1.3.2.5 Interactions médicamenteuses

Le bocéprévir inhibe le cytochrome P3A4/5. L'administration concomitante de médicaments métabolisés principalement par cette enzyme peut comporter des risques (61).

3.1.3.3 **Télaprévir (Incivo®)**

3.1.3.3.1 Mécanisme d'action du télaprévir

Le télaprévir se fixe sur la protéase NS3/4A, tout d'abord par une liaison faible suivie par une liaison covalente entre le groupe hydroxyle de la sérine catalytique et le groupe kéto-carbonyl du télaprévir. Il empêche ainsi la formation des protéines nécessaires à la réplication du génome de l'ARN viral et du virus (62).

3.1.3.3.2 Indication

Incivo®, développé par Janssen-Cilag, a obtenu l'AMM en Europe en septembre 2011. Incivo® est indiqué en association avec le pegIFN α et la ribavirine pour traiter le VHC de génotype 1 dans l'hépatite C chronique, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée (y compris ayant une cirrhose) :

- soit naïfs de traitement antiviral,
- soit ayant préalablement été traités par l'interféron α (pégylé ou non pégylé) seul ou en association avec la ribavirine, y compris les patients en échec d'un précédent traitement (63).

Incivo® est administré pendant 12 semaines en association avec le pegIFN et la ribavirine, puis le pegIFN et la ribavirine sont poursuivis en bithérapie seule jusqu'à 24 ou 48 semaines de traitement en fonction de la réponse virologique précoce.

3.1.3.3 Contre-indications au télaprévir

Le télaprévir est contre indiqué en cas :

- d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- d'administration concomitante avec des substances actives dont la clairance dépend fortement du CYP3A et pour lesquelles des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des événements graves et mettant en jeu le pronostic vital car le télaprévir inhibe fortement le cytochrome P3A4,
- d'administration concomitante avec des substances actives qui induisent fortement le CYP3A, pouvant entraîner ainsi une diminution de l'exposition et une perte de l'efficacité du télaprévir,
- d'administration concomitante avec les antiarythmiques (63).

De plus, le télaprévir doit être utilisé avec précaution chez les patients :

- ayant des antécédents d'allongement de l'intervalle QT acquis,
- présentant une bradycardie,
- ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque,
- traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, mais dont le métabolisme ne dépend pas majoritairement du CYP3A4 (63).

3.1.3.4 Effets indésirables du télaprévir

Les effets indésirables les plus fréquents (incidence > 1,0%) et graves (grade >3) sont le risque d'éruptions cutanées sévères, une anémie, une thrombopénie, une lymphopénie, un prurit et des troubles digestifs.

Durant les essais cliniques, ces effets secondaires étaient plus fréquents dans le groupe recevant le traitement par télaprévir en association que dans le groupe recevant la bithérapie pegINF-ribavirine (63).

En 2013, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) d'Incivo[®] a été mis à jour pour intégrer les nouvelles informations sur les effets indésirables. Des recommandations pour la surveillance et la gestion des éruptions cutanées ont été mises à jour et les informations rapportées sur les cas d'érythèmes multiformes, incluant des cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS), de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell, ont été ajoutées (63).

3.1.3.3.5 Interactions médicamenteuses

Le télaprévir est un inhibiteur puissant du CYP3A4. Une augmentation de l'exposition systémique est attendue lorsque le télaprévir est associé à des médicaments fortement métabolisés par cette enzyme.

3.1.3.4 Comparaison du bocéprévir et du télaprévir

Le tableau 3 compare les principales caractéristiques de ces deux inhibiteurs de la protéase du VHC.

Tableau 3 : Comparaison du bocéprévir et du télaprévir (64, 66).

DCI et nom commercial (laboratoire)	Durée totale du traitement	Forme pharmaceutique	Posologie	Schéma thérapeutique	Génotype du VHC du produit	Coût hebdomadaire	Principaux effets indésirables
bocéprévir Victrelis® (MSD)	De 28 à 48 semaines	Gélule, 200 mg	4 gélules 3 fois par jour lors d'un repas ou d'un encas léger	En association avec le pegIFN et la ribavirine après 4 semaines de bithérapie	1	828,45€	Anémie, thrombopénie, neutropénie
télaprévir Incivo® (Janssen-Cilag)	De 24 à 48 semaines	Comprimés pelliculés, 375mg	3 comprimés 2 fois par jour avec de la nourriture*	Associé au pegIFN et à la ribavirine pendant les 12 premières semaines du traitement	1	2264,96€	Eruption cutanée sévère, anémie

* Nouveau rythme d'administration du télaprévir depuis mai 2013. Auparavant, le rythme d'administration était de 2 comprimés 3 fois par jour (toutes les 8 h) (64).

3.1.4 Inhibiteur de l'ARN polymérase : le sofosbuvir

3.1.4.1 Développement du sofosbuvir

Le sofosbuvir est un analogue nucléotidique de la pyrimidine qui inhibe l'ARN polymérase NS5B. Il a été développé par Gilead à la suite de l'acquisition de Pharmasset en 2011.

Le sofosbuvir a été mis à la disposition des patients ne pouvant pas entrer dans les essais cliniques grâce à un programme compassionnel en France, en Espagne, en Allemagne, en Autriche, au Royaume-Uni, au Pays-Bas, en Suisse, en Australie et aux Etats-Unis. L'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) de cohorte en France est indiquée pour les patients adultes atteints d'une infection chronique par le VHC, étant sur liste d'attente pour une transplantation hépatique ou ayant subi une transplantation hépatique et présentant une récurrence agressive de l'infection par le VHC. Depuis décembre 2013, l'indication de l'ATU s'est élargie aux patients présentant un stade avancé de l'hépatite C chronique pour lesquels il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques appropriées.

L'ATU a cessé le 23 janvier 2014 à la suite de l'obtention de l'AMM le 16 janvier 2014 (65). Cette date a été déterminée en fonction du délai nécessaire à la mise sur le marché du médicament (66). Les procédures de demande de prix et de remboursement sont actuellement en cours. Malgré l'AMM centralisée, chaque pays a sa propre procédure de remboursement. Cependant, la spécialité Sovaldi[®] est disponible en France, en Allemagne, au Royaume-Uni, en Irlande, en Suède, en Finlande et en Autriche. Par exemple, Sovaldi[®] a été lancé en France avant que la procédure de remboursement soit terminée sous condition de rembourser la différence si le prix fixé ultérieurement par le comité économique des produits de santé (CEPS) est inférieur au montant demandé par Gilead Sciences. Sovaldi[®] sera prochainement disponible dans les autres pays de l'U.E. lorsque les procédures de remboursement locales auront abouti. Le sofosbuvir a aussi été autorisé aux USA, au Canada, en Nouvelle-Zélande et en Suisse.

Quatre études pivots impliquant 1305 patients ont soutenu la demande d'AMM en Europe (Tableau 4).

L'étude clinique NEUTRINO a exploré l'efficacité du sofosbuvir associé au pegIFN et à la ribavirine pendant 12 semaines chez les patients non traités précédemment et infectés par le VHC de génotype 1, 4, 5 ou 6. La réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement (RVS₁₂) a été atteinte chez 91% des patients (67).

L'essai clinique de phase 3 FISSION a exploré l'efficacité du sofosbuvir associé à la ribavirine chez des patients naïfs de traitement antiviral anti-VHC et infectés par le VHC de génotype 2 ou 3. La RVS₁₂ a été atteintes dans 67% des cas. Cette efficacité moindre est expliquée par l'absence d'interféron dans la bithérapie sofosbuvir-ribavirine, par le pourcentage élevé de patients présentant le génotype 3 (72%) que la molécule ne cible pas particulièrement et par le pourcentage important de patients atteints de cirrhose (20%). Cette bithérapie présente une efficacité similaire au traitement pegIFN-ribavirine, mais sans interféron, avec peu de comprimés à prendre en une seule prise et un traitement plus court.

Les essais POSITRON et FUSION ont aussi étudié l'efficacité du sofosbuvir associé à la ribavirine sans interféron sauf que les patients de l'étude clinique POSITRON étaient intolérants, résistants ou ne souhaitaient pas prendre d'interféron et que les patients de l'étude clinique FUSION avaient déjà reçu un traitement. L'étude clinique POSITRON a montré un taux de RVS₁₂ de 78% (51). L'essai FUSION a permis de démontrer qu'un traitement de 16 semaines chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 était plus efficace qu'un traitement de 12 semaines (51).

Ces résultats sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Description des quatre études pivots de phase 3 du sofosbuvir dans l'hépatite C chronique et résultats du taux de guérison virale 12 semaines après l'arrêt du traitement.

Etude de phase 3	Génotype	Population	Traitement	Durée (semaine)	Taux RVS ₁₂ (%)
NEUTRINO	1, 3-6	naïfs de traitement	sofosbuvir + pegIFN + ribavirine	12	90
FISSION	2 et 3		sofosbuvir + ribavirine		
			pegIFN + ribavirine	24	67
POSITRON		intolérants, inéligibles ou réticents à l'interféron	sofosbuvir + ribavirine	12	78
	Placebo		0		
FUSION		prétraités	sofosbuvir + pegIFN + ribavirine	12 ou	50
				16	73

3.1.4.2 Mécanisme d'action du sofosbuvir

Le sofosbuvir est un inhibiteur pangénotypique de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est la pro-drogue d'un nucléotide qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate, le GS-461203, métabolite actif du sofosbuvir, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et qui agit comme facteur de terminaison. Le sofosbuvir n'inhibe pas les ADN- et ARN-polymérases humaines, ni l'ARN-polymérase mitochondriale (68).

3.1.4.3 Indication du sofosbuvir

Le sofosbuvir est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique chez les adultes, y compris chez les sujets co-infectés par le VIH et le VHC. Il doit être utilisé en association avec d'autres médicaments (Tableau 5). Il peut être combiné à la ribavirine ou à la bithérapie pegIFN + ribavirine. D'autres associations sont actuellement étudiées pour éviter l'utilisation

du pegIFN et diminuer les effets indésirables. En raison du manque de données, l'association au bocéprévir ou au téléprévir est déconseillée. Sovaldi® n'est pas indiqué en monothérapie. L'association thérapeutique et la durée du traitement sont adaptées en fonction du génotype du VHC. La durée du traitement varie de 12 à 24 semaines (54, 70).

Tableau 5 : Médicaments co-administrés et durée du traitement recommandée pour le sofosbuvir dans le traitement de l'hépatite C chronique (67).

Populations de patients	Médicament(s) co-administré(s) avec Sovaldi®	Durée (semaines)
Patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 1, 4-6	pegIFN + ribavirine	12
	ribavirine (uniquement chez les patients inéligibles ou intolérants au pegIFN)	24
Patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 2	ribavirine	12 (jusqu'à 24 semaines pour les cas compliqués)
Patients atteints d'une hépatite C chronique de génotype 3	pegIFN + ribavirine	12 (jusqu'à 24 semaines pour les cas compliqués)
	ribavirine	24
Patients atteints d'une hépatite C chronique en attente de transplantation hépatique	ribavirine	Jusqu'à la transplantation hépatique

3.1.4.4 Effets indésirables du sofosbuvir

Le sofosbuvir a été étudié principalement en association avec la ribavirine, avec ou sans pegIFN α . Dans ce contexte, aucun effet indésirable spécifique au sofosbuvir n'a été détecté. Les effets indésirables les plus fréquemment survenus ont été la fatigue, les maux de tête, les nausées et l'insomnie (67). A cela s'ajoutent les effets indésirables dus à la ribavirine et au pegIFN le cas échéant.

3.1.4.5 Interactions médicamenteuses

Le sofosbuvir est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp) un transporteur de médicaments. Les inducteurs de la P-gp ne doivent pas être administrés avec le sofosbuvir. En effet, ils peuvent diminuer significativement les concentrations plasmatiques du sofosbuvir et donc diminuer son effet thérapeutique (67).

3.2 Stratégies thérapeutiques de l'hépatite C chronique

3.2.1 Objectif de la prise en charge de l'hépatite C chronique

Le traitement doit permettre d'éradiquer l'infection virale, de ralentir la fibrose, d'empêcher l'installation de la cirrhose et d'empêcher les complications de la cirrhose et du carcinome hépatocellulaire quel que soit le génotype du VHC (69).

Le but du traitement est d'atteindre la réponse virologique soutenue qui est définie par un ARN VHC indétectable, 24 semaines après la fin du traitement.

L'évolution de l'hépatite dépend de l'élévation des transaminases et des lésions histologiques mesurées par exemple par la classification Métavir présentée dans le tableau 6.

Tableau 6 : Score Métavir.

Activité nécro-inflammatoire	Degré de fibrose
A0 : Absence d'activité	F0 : Absence de fibrose
A1 : Activité minimale	F1 : Fibrose portale sans septa
A2 : Activité modérée	F2 : Fibrose portale avec quelques septums
A3 : Activité sévère	F3 : Fibrose septale sans cirrhose
	F4 : Cirrhose

3.2.2 Quels patients traiter ?

L'hépatite C ne nécessite pas toujours un traitement. Les divers génotypes du virus étant susceptibles de réagir différemment au traitement, un dépistage précis est nécessaire avant de commencer à traiter afin de déterminer les modalités de traitement les plus appropriées (29).

Pour les scores Métavir F0 ou F1 avec des transaminases normales, il faut surveiller la progression de la maladie. Un examen clinique et un dosage des transaminases sont pratiqués

tous les six mois. Cependant, des transaminases normales ne sont pas synonymes d'absence d'évolution histologique.

Si l'activité nécrotico-inflammatoire devient importante (A2 ou A3), la mise en place d'un traitement peut être discutée.

Les patients atteints d'une hépatite chronique modérée ou sévère avec fibrose (Métavir F2-F3) doivent être traités quel que soit le grade d'activité nécrotico-inflammatoire. Des traitements sont aussi conseillés chez les patients atteints de cirrhose (Métavir F4).

Les patients ayant une primo-infection par le VHC, avec ou sans hépatite aiguë, doivent systématiquement être traités si la PCR reste positive à la 12^{ème} semaine, notamment en cas de contamination accidentelle par du sang (38).

Les patients ayant une cirrhose et qui ne sont pas traités doivent être surveillés par échographie abdominale et par un dosage de l' α -foetoprotéine tous les six mois afin de dépister un éventuel carcinome hépatocellulaire et par fibroscopie œsogastroduodénale tous les 1 à 4 ans afin de dépister les varices œsophagiennes ou gastriques (38).

3.2.3 Mesure de la charge virale

La charge virale n'est pas corrélée à l'intensité des lésions hépatiques. Sa valeur initiale et son évolution durant le traitement permettent de prédire la réponse au traitement et d'en adapter la durée.

La mesure de la charge virale doit être réalisée avant le traitement, puis aux semaines 4, 12 et 24 du traitement. Plus sa négativation est rapide, plus la probabilité de réponse virologique prolongée est grande et *vice versa*. L'absence de diminution de la charge virale à la 12^{ème} semaine (ou à la 4^{ème} semaine de trithérapie) ou sa positivité à la 24^{ème} semaine sont prédictives d'un échec virologique. L'intérêt de la mesure de la charge virale à la 2^{ème} semaine de trithérapie est en cours d'évaluation. Une PCR VHC qualitative peut être proposée 12 à 24 mois après la fin du traitement pour dépister les exceptionnelles rechutes tardives (38).

Le tableau 7 récapitule les différentes réponses virologiques possibles au traitement.

Tableau 7 : Terminologie des réponses virologiques des traitements de l'hépatite C.

Réponse	Définition
Réponse virologique rapide (RVR)	ARN < seuil à s4
Réponse virologique précoce	ARN > seuil à s4 ARN < seuil à s12
Réponse virologique rapide « étendue » (RVRe)	ARN < seuil à s4 et le restant jusqu'à la fin du traitement
Réponse virologique soutenue (RVS ₁₂ ou RVS ₂₄)	ARN < seuil 12 ou 24s après arrêt traitement
Echappement	Réapparition de l'ARN pendant le traitement
Rechute	Réapparition de l'ARN après l'arrêt du traitement
Non-répondeur	ARN > seuil à s24
Répondeur partiel	Diminution de l'ARN > 2 log, mais ARN > seuil à s24
Répondeur nul	Diminution de l'ARN > 2 log à s24

Abréviation : s = semaines

Le seuil pour la recherche et la quantification de l'ARN du VHC est déterminé par un test utilisant une PCR en temps réel ayant une limite inférieure de détection à 25 UI/mL, voire au-dessous de 10-20 UI/mL. Le seuil de distinction entre virémie faible et forte varie selon les études entre 400.000 et 800.000 UI/mL (69).

3.2.4 Durée du traitement

La durée du traitement varie de 12 à 48 semaines selon :

- le génotype et la charge virale initiale,
- le degré de fibrose hépatique,
- la rapidité de la réponse virologique durant les 12 premières semaines de traitement,
- le génotype du gène IL28B.

Pour les génotypes 2 et 3 et une faible charge virale (charge virale initiale < 800 000 UI/mL) sans facteurs de risque, d'évolution plus favorable pendant le traitement, un traitement de 16 à 24 semaines est suffisant.

Pour les autres génotypes, la durée du traitement peut varier de 24 à 48 semaines, voire être prolongée en cas de traitement antifibrosant d'une fibrose évoluée par pegIFN en monothérapie.

Le taux de guérison est aussi influencé par le polymorphisme génétique de l'IL28B, un fort prédicteur de la réponse virologique soutenue, mais sa détermination n'est pas disponible en routine. Les patients dotés du génotype CC de l'IL28B ont une réponse virologique plus favorable avec le traitement associant pegIFN et ribavirine. Les patients ayant le génotype TT ont une réponse moins favorable.

Les tableaux 8 et 9 présentent les modalités de traitement d'une hépatite C chronique en fonction de la charge virale par PCR pour les différents génotypes.

Tableau 8 : Exemple de traitement de l'hépatite C chronique en fonction de la charge virale par PCR pour le VHC de génotype 1 (38).

Traitement	Résultats de la PCR	Type de patients	Durée de traitement
télaprévir + pegIFN + ribavirine	PCR s4 négative et s12 négative	naïfs et rechuteurs	12s télaprévir + pegIFN + ribavirine puis 12s pegIFN + ribavirine
	PCR s4 positive et s12 positive <1000 UI/mL, PCR s24 négative		12s télaprévir + pegIFN + ribavirine puis 36s pegIFN + ribavirine
	PCR s4 et s12 négative ou pos <1000 UI/mL, PCR s24 négative	répondeurs partiels ou nuls, ou les patients F4	12s télaprévir + pegIFN + ribavirine puis 36s pegIFN + ribavirine
4s par pegIFN + ribavirine puis bocéprévir + pegIFN + ribavirine	PCR s8 négative	patients naïfs	24s bocéprévir + pegIFN + ribavirine
	PCR s8 positive		32s bocéprévir + pegIFN + ribavirine puis 12s PR
	PCR s8 négative ou positive	rechuteurs ou répondeurs partiels	32s bocéprévir + pegIFN + ribavirine puis 12s PR
	PCR s4 négative	répondeurs nuls, ou les patients F4	44s bocéprévir + pegIFN + ribavirine

Abréviation : s = semaines

Tableau 9 : Exemple de traitement de l'hépatite C chronique par pegIFN et ribavirine en fonction de la charge virale par PCR pour le VHC de génotype 2, 3, 4, 5 et 6 (38).

Génotype et charge virale	Résultats de la PCR	Durée du traitement
génotype 2 et 3 faible charge virale	PCR s4 négative et absence de facteur de risque (fibrose, résistance à l'insuline)	12 à 16 s
génotype 2 et 3 faible charge virale	PCR s4 positive et PCR s12 négative	24 s
génotype 3 avec une forte charge virale génotype 4	PCR s4 négative	24 s
génotype 3 et 4 à forte charge virale	PCR s4 positive et PCR s12 négative	48 s
génotype 3 et 4 à forte charge virale	PCR s4 positive et s12 positive avec diminution de la charge virale d'au moins 2 log	48 s
génotype 5 et 6	Mêmes recommandations que pour génotype 2 et 3	24 à 48 s

Abréviation : s = semaine

3.2.5 Cas particuliers

3.2.5.1 Co-infection VIH-VHC

En l'absence d'immunosuppression, il convient de commencer par le traitement de l'infection VHC.

En cas de traitement antirétroviral pour le VIH, les indications du traitement de l'hépatite C sont les mêmes que pour un patient VIH négatif. Les doses de ribavirine seront adaptées au poids du patient et la prolongation du traitement sera discutée.

Si un traitement anti-VIH est nécessaire, le traitement de l'hépatite C n'est pas prioritaire. Il existe un risque d'interaction de la ribavirine avec certains analogues nucléosidiques anti-VIH :

- la didanosine est contre-indiquée,
- la zidovudine et la stavudine sont déconseillées,
- l'abacavir doit être utilisée avec prudence.

De plus, des interactions ont été mises en évidence entre le bocéprévir et certains inhibiteurs de protéase du VIH à savoir l'atazanavir, le darunavir et le lopinavir.

En revanche, aucune adaptation posologique des antirétroviraux n'est nécessaire en cas de co-administration avec le sofosbuvir (67).

3.2.5.2 Hépatite C et grossesse

En cas de grossesse, si les anticorps anti-VHC sont positifs, il est recommandé de faire une recherche de l'ARN du VHC pour évaluer le risque de transmission (risque estimé entre 3 et 5%), mais le traitement est contre-indiqué.

3.2.6 Surveillance et suivi de traitement

La biologie doit être contrôlée deux fois par mois pendant le premier mois de traitement, puis tous les mois pendant toute la durée du traitement.

L'interféron étant à l'origine du dysfonctionnement fréquent de la thyroïde, la TSH doit être dosée au moins tous les trois mois pendant toute la durée du traitement.

Les transaminases doivent être dosées une fois par mois pendant toute la durée du traitement puis dans les six mois qui suivent l'arrêt. Lorsque la disparition de l'ARN viral n'a pas été obtenue six mois après l'arrêt du traitement, le contrôle des transaminases doit être poursuivi 1 à 2 fois par an.

Un traitement peut être repris chez les non-répondeurs (70).

Pour les patients non-répondeurs présentant une fibrose de degré F2 qui ont eu une normalisation ou une nette amélioration de l'ALAT pendant le traitement, le pegIFN α 2-b peut être utilisé à raison de 0,5 μ g/kg par semaine.

Chez les rechuteurs précoces un nouveau traitement doit être discuté.

Le risque d'interruption du traitement pour intolérance (fatigue, myalgie) ou effets indésirables (dépression, leucopénie) n'est pas exceptionnel et peut justifier des mesures adaptées (suivi renforcé, recours à des traitements associés, notamment les cytokines).

3.2.7 Résistance au traitement

Le traitement de référence de l'hépatite C, associant la ribavirine et le pegIFN, n'induit pas la sélection de mutants résistants. En revanche, les antiviraux d'action directe peuvent induire la sélection de variants qui portent des mutations modifiant la conformation des sites de liaison de ces molécules. On peut se demander si ces variants auront un impact sur l'évolution naturelle de l'hépatite C chronique et sur les traitements dans l'avenir (71).

C'est pourquoi les antiviraux d'action directe ne peuvent pas être utilisés en monothérapie. En effet, les mutants résistants peuvent apparaître après quelques jours de traitement, provoquant un rebond virologique et un échec thérapeutique. Des antiviraux d'action directe ciblant différentes fonctions vitales du VHC et ne présentant pas de résistance croisée sont étudiés en combinaison pour éviter le développement de mutations de résistance. Cette stratégie augmente les chances d'obtenir une charge virale indétectable (c'est la puissance du traitement) et d'empêcher ou de retarder l'émergence de résistance virale (c'est la barrière génétique). L'apparition de mutants résistants ayant une capacité répliquative empêche d'atteindre la RVS (71).

La résistance d'un génotype peut être déterminée par séquençage du gène codant la cible de la molécule antivirale, après la survenue d'un échec primaire ou d'un échappement virologique. Des techniques plus sensibles (pyroséquençage) permettent de mettre en évidence, au sein de la quasi-espèce présente chez un malade donné, l'existence de populations très minoritaires (72, 75).

La barrière génétique des antiviraux d'action directe permet d'évaluer leur capacité à rester efficaces malgré les mutations du VHC. La barrière génétique est définie par le nombre de substitutions d'acides aminés nécessaires pour que le virus devienne résistant à une molécule et par la probabilité que cette mutation soit sélectionnée en présence de la molécule. Plus la barrière génétique est élevée, plus le virus a des difficultés à développer une résistance. Les antiviraux d'action directe avec une faible barrière génétique permettent le développement de virus résistants seulement après une ou deux substitutions d'acides aminés. Lorsque les antiviraux d'action directe ont une barrière élevée génétique, au moins trois substitutions d'acides aminés dans la même région doivent avoir lieu pour que le virus devienne résistant (Figure 15) (72).

Enfin, à la suite d'une rechute ou d'un échec thérapeutique, il faut veiller à ne pas retraiter le patient avec des médicaments présentant des « résistances croisées ». Une résistance croisée se produit lorsqu'une mutation sélectionnée est commune à plus d'une molécule par classe thérapeutique. C'est une des caractéristiques des inhibiteurs viraux qui se fixent sur le même site viral, mais pas forcément de ceux qui ont le même mécanisme d'action.

3.2.8 Facteurs prévisionnels de réponse

Les facteurs prédictifs du succès du traitement pegIFN + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase de première génération sont liés au virus (un génotype viral 2 ou 3, une charge virale initiale faible) et à l'hôte (un génotype CC de l'IL28B, une contamination récente, une absence de fibrose, un âge inférieur à 65 ans ou de cofacteurs comme le surpoids, l'alcool, une surcharge martiale).

Ces facteurs prédictifs peuvent être utilisés pour optimiser le traitement. Par exemple, l'étude clinique CONCISE avait pour but de déterminer si la trithérapie interféron-ribavirine-télaprévir peut être administrée seulement pendant 12 semaines chez les patients non-cirrhotiques ayant l'allèle CC de l'IL28B et naïfs de traitement par interféron. L'analyse intermédiaire a montré que 99% des patients atteignaient une RVRe après 12 semaines de trithérapie. Cela indique qu'un traitement de seulement 12 semaines serait possible chez certains patients, ce qui serait intéressant pour les patients qui observent mal le traitement et pour réduire le coût du traitement (73).

De plus, dans l'analyse rétrospective de l'étude REALIZE, une relation a été montrée entre le taux de la protéine inductible 10 (PI-10) et le taux de RVS après traitement par la bithérapie pegIFN + ribavirine. Le taux de PI-10 est faible chez les rechuteurs, intermédiaire chez les répondeurs partiels et élevé chez les répondeurs nuls (74).

L'impact de ces facteurs est moindre lors du traitement par sofosbuvir du fait de la RVS très élevée. La cirrhose et la présence de mutations de résistance ont un impact négatif sur la réussite du traitement avec sofosbuvir (75).

3.2.9 Interruption du traitement

Le traitement peut-être interrompu si :

- la charge virale reste stable ou a diminué de moins de 2 log à 12 semaines,
- la PCR est positive à 24 semaines.

L'interruption du traitement peut être décidée si l'objectif était l'éradication virale, mais le traitement peut être poursuivi si l'objectif est le ralentissement de la progression des lésions hépatiques (38).

4 Rationnel de développement de nouveaux antiviraux dans l'hépatite C chronique

4.1 Limite des traitements de l'hépatite C chronique et de la prise en charge actuelle

Le traitement standard pegIFN + ribavirine avec ou sans un inhibiteur de protéase de première génération selon le génotype viral pendant une durée de 24 à 48 semaines est en train d'évoluer vers un traitement fondé sur l'administration de sofosbuvir + ribavirine associé ou non au pegIFN pendant 12 à 24 semaines.

Les effets indésirables et le taux de réponse faible au traitement par interféron montrent l'importance de faire évoluer le traitement de l'hépatite C chronique. D'une part, l'administration de l'INF en injection sous-cutanée, contraignante et douloureuse, ne facilite pas l'adhésion au traitement et limite son accès dans le monde. D'autre part, beaucoup de patients ne sont pas traités ou ne finissent pas un traitement à base d'interféron à cause des effets indésirables, notamment une dégradation de l'état général et des effets psychiatriques, et de la longueur du traitement (76).

En plus d'être mal tolérée, la bithérapie a un taux de réussite particulièrement faible contre le VHC de génotype 1. Seuls 40 à 50% des patients infectés par le VHC de génotype 1 atteignent une RVS. Plus des deux tiers des patients infectés par le VHC de génotype 1 ne sont pas traités par la bithérapie pegIFN + ribavirine à cause des contre-indications, des effets indésirables et de son inefficacité menant à l'arrêt de traitement (15). En revanche, le traitement pegINF-ribavirine atteint 80% de RVS chez les patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 du VHC (55).

La mise sur le marché des médicaments ciblant les protéines virales a récemment amélioré le traitement de l'hépatite C chronique. La trithérapie composée d'un inhibiteur de la protéase NS3/4A de première génération, comme le bocéprévir ou le télaprévir, combiné au pegIFN et à la ribavirine a augmenté significativement le taux de réponse virologique soutenue du VHC de génotype 1 (RVS atteignant 70%), par rapport au pegIFN + ribavirine. Cependant ces nouveaux traitements ont une efficacité limitée dans certaines populations (les patients atteints de cirrhose, les hémodialysés, les transplantés hépatiques et les non-répondeurs à la bithérapie) du fait de l'intolérance à l'interféron ou de son inefficacité, de l'émergence de mutations entraînant la résistance aux inhibiteurs de protéases et des

interactions médicamenteuses. Leur durée d'utilisation est limitée en raison de l'augmentation des effets indésirables, comme une anémie ou en raison de l'apparition d'effets indésirables qui n'étaient pas observés avec le traitement pegIFN + ribavirine, comme une dysgueusie ou une éruption cutanée. La trithérapie a ajouté de la complexité au traitement pour les patients car le bocéprévir doit être administré 3 fois par jour et le télaprévir 2 fois par jour. Ces deux inhibiteurs de protéase doivent être administrés avec de la nourriture (15). Leur efficacité est limitée puisqu'il reste un pourcentage significatif de patients naïfs de traitement antiviral qui n'atteignent pas la RVS avec la combinaison inhibiteurs de protéase-pegIFN + ribavirine. De plus, cette combinaison n'est pas indiquée pour les autres génotypes et ne permet pas de s'affranchir de l'interféron.

La commercialisation du sofosbuvir a révolutionné le traitement de l'hépatite C chronique pour les 50 à 70 millions de patients infectés par les génotypes autres que le génotype 1.

Cependant, l'accès à ces nouveaux antiviraux d'action directe reste limité à certains pays. Il reste beaucoup à faire pour que les nouveaux traitements soient accessibles dans le monde entier (12).

En conséquence, si l'hépatite C est considérée comme une maladie curable, ce n'est pas une réalité pour nombre de malades.

4.2 Besoin de développer de nouvelles molécules

A cause des limites des traitements actuels, de l'effet limité de la prévention sur les populations à risque et du développement difficile d'un vaccin compte tenu notamment de la variabilité génétique du VHC, de nouvelles molécules doivent être développées. En effet, sans traitement correct de l'hépatite C la maladie risque de poursuivre son évolution vers des complications qui menacent la vie du patient. Les nouveaux traitements devront pouvoir :

- traiter indifféremment tous les génotypes,
- augmenter la réponse virologique soutenue par la suppression de la réplication virale grâce à une activité antivirale puissante,
- diminuer l'incidence des effets indésirables du pegIFN et de la ribavirine,
- faire de nouvelles combinaisons de médicaments afin de s'affranchir de l'interféron,
- raccourcir la durée du traitement,
- éviter la survenue de résistance,
- être plus adaptés aux patients grâce au guidage par la réponse virologique,

- et faciliter l'adhésion au traitement grâce à une administration par voie orale avec un rythme d'administration simple. Les molécules ayant une bonne biodisponibilité et une demi-vie longue seront favorisées (12).

Par ailleurs, de nouvelles molécules doivent être développées afin de permettre un plus large accès au traitement dans les pays d'Afrique. L'hépatite C représente un fléau économique en Afrique. Le coût du traitement pegIFN + ribavirine, déjà élevé (environ 15000 € par patient) a augmenté avec l'ajout d'un inhibiteur de protéase. De plus, l'interféron n'existe que sous la forme de solution injectable qui doit être conservée à 4°C. Maintenir les conditions de stérilité et de conservation pose donc des problèmes. Enfin, peu de laboratoires d'analyses possèdent le matériel permettant d'effectuer le suivi virologique des patients traités. Des molécules qui répondent à ces contraintes devront être développées en prenant compte du coût qui doit être abordable pour de nombreux marchés (77).

4.3 Besoin médical non couvert

Des traitements individualisés seraient nécessaires pour les populations particulières décrites ci-dessous chez qui aucun traitement approprié n'est disponible :

- les patients co-infectés VIH-VHC chez qui les interactions médicamenteuses sont problématiques,
- les patients ayant une atteinte hépatique sévère (fibrose, cirrhose décompensée) et n'ayant pas d'autre choix de traitement en raison d'un échec thérapeutique ou d'une rechute,
- les patients intolérants ou résistants à l'interféron,
- les patients en attente d'une transplantation hépatique qui nécessitent un traitement pour éviter une réinfection par le VHC,
- les patients ayant subi une transplantation hépatique qui présentent une récurrence de l'infection par le VHC (12).

Afin de répondre à ce besoin médical, les efforts faits pour clarifier les structures et les fonctions des protéines virales et mieux comprendre le cycle viral ont abouti à la découverte de nouvelles cibles potentielles pour les antiviraux.

5 Molécules en développement

5.1 Présentation générale des classes thérapeutiques en fonction des cibles d'action

Le besoin médical non satisfait pour des millions de patients atteints par l'hépatite C chronique et l'étendue de l'infection ont amené les autorités de santé à encourager de nombreux projets de recherche avec l'objectif de répondre aux urgences de santé publique. Par exemple, en France, depuis 1999, le ministère de la santé a soutenu trois plans nationaux de lutte contre les hépatites. Chaque plan de lutte a duré trois ans (78). Des agences de santé ont aussi fourni des directives pour guider les industriels lors du développement clinique de médicaments contre l'hépatite C chronique. En 2011, l'EMA a publié une directive sur le développement de tous les médicaments contre l'hépatite C chronique, y compris les antiviraux d'action directe et les molécules ciblant les protéines de l'hôte (79). En 2013, la FDA a mis à jour des indications pour aider les industries pharmaceutiques dans l'ensemble du développement clinique et la conception des essais cliniques des antiviraux d'action directe pour le traitement de l'hépatite C chronique (80). Enfin, le marché de l'hépatite C chronique atteindrait 20 milliards de dollars US par an dans le monde entre 2014 et 2020 (81).

Cette prise de conscience du besoin médical et le soutien des autorités de santé ont poussé les laboratoires à s'intéresser à cette maladie. Grâce à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques, de plus en plus de molécules cherchant à obtenir une éradication de la charge virale sont en cours d'évaluation clinique (82).

Actuellement, les principales classes thérapeutiques en développement sont les antiviraux d'action directe et les inhibiteurs des protéines de l'hôte essentielles à la réplication du virus. Ces classes sont brièvement comparées dans le tableau 10 (61, 75, 86).

Les antiviraux d'action directe ciblent les protéines virales indispensables pour la réplication et le cycle cellulaire du virus comme la protéase NS3/4A, la protéine multifonctionnelle NS5A et la polymérase NS5B (58). Des inhibiteurs d'autres protéines virales telles que NS2 et NS4B ou le domaine hélicase de la NS3A sont au stade de développement préclinique et ne seront pas abordés ici à cause du manque de données publiées.

Les inhibiteurs des protéines de l'hôte ayant leur développement le plus avancé sont les inhibiteurs de cyclophilines (83).

D'autres molécules ciblent les étapes clés du cycle cellulaire du virus, comme l'entrée du virus et la sécrétion virale. Des immuno-modulateurs sont aussi en développement (83).

Les différentes classes de molécules en cours d'essais cliniques seront comparées et les stratégies des différents laboratoires confrontées afin de dégager les effets attendus des médicaments sur la pratique médicale et les nouveaux paradigmes dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Les recherches les plus récentes et les essais cliniques en cours pour le traitement de l'hépatite C chronique avec les principales molécules de chaque classe seront résumés. Les molécules seront nommées de préférence par leur nom en DCI lorsqu'il existe. Toutes les molécules en développement sont listées dans l'annexe 1. Cette liste a été mise à jour en avril 2014, mais il faut garder à l'esprit que la recherche très dynamique en virologie fait évoluer les connaissances et le développement de nouveaux médicaments extrêmement rapidement. Par ailleurs, l'avancée de la recherche sera abordée du point de vue européen.

Rapport-Gratuit.com

Tableau 10 : Comparaison des classes des molécules en développement pour le traitement de l'hépatite C.

Classe thérapeutique	Mécanisme d'action	Génotype ciblé	Barrière génétique	Résistance croisée	Interactions médicamenteuses
Inhibiteurs de la protéase NS3/4A	Liaison covalente avec le site actif de la protéase empêchant la maturation des protéines virales et donc la réplication du virus				Pharmacocinétique (cytochrome P450)
1 ^{ère} génération		Forte efficacité sur le génotype 1 (génotype 1b>1a)	Faible	Vaste entre les différents médicaments de cette classe	
2 ^{ème} génération		Activité antivirale sur tous les génotypes	Plus forte que la 1 ^{ère} génération	En cas de substitution, résistance aux inhibiteurs de protéase de 1 ^{ère} génération	
Inhibiteurs de la NS5A	Liaison au domaine 1 de la protéine NS5A	Antiviral puissant sur plusieurs génotypes (génotype 1b>1a)	Faible	Haute	Pharmacocinétique (cytochrome P450)

Classe thérapeutique	Mécanisme d'action	Génotype ciblé	Barrière génétique	Résistance croisée	Interactions médicamenteuses
Inhibiteurs de la polymérase NS5B	Inhibition de la polymérase NS5B indispensable à la copie du génome viral et à sa transcription				
inhibiteurs nucléos(t)idiques de la NS5B	Se fixent sur le site actif de la polymérase.	Actif contre tous les génotypes.	Haute	Faible	Pharmacodynamique et pharmacocinétique (Ex : glycoprotéine P pour le sofosbuvir)
inhibiteurs non-nucléos(t)idiques de la NS5B	Se fixent sur différents sites allostériques (plusieurs sites cibles identifiés) induisant un changement de conformation de la polymérase.	Efficacité modérée contre le génotype 1. L'efficacité dépend du génotype du VHC.	Faible	Pas de résistance croisée pour les molécules se fixant sur différents sites.	Pharmacocinétique
Inhibiteurs de la cyclophiline	Ciblent la cyclophiline de la cellule hôte, enzyme nécessaire à la réplication du VHC.	Antiviral puissant sur tous les génotypes.	Haute	Non disponible	Non disponible

La figure 15 représente et compare les niveaux de barrière génétique des classes d'antiviraux d'action directe. Une faible barrière génétique permet l'apparition rapide de mutants résistants et a peu d'impact sur la capacité répliquative. Une haute barrière génétique de résistance permet la sélection de mutants ne pouvant plus assurer une réplication virale normale, deux ou trois mutations consécutives sont alors indispensables pour que le virus puisse se répliquer (71).

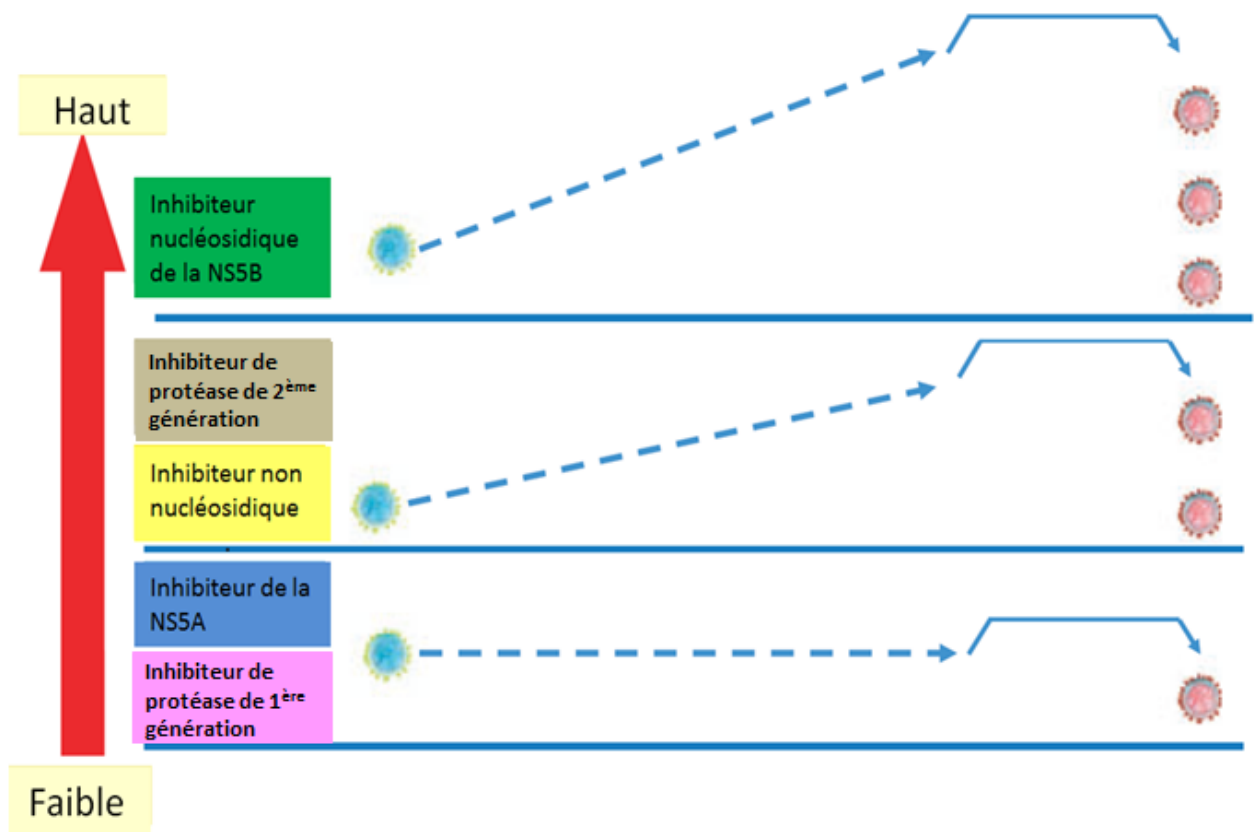


Figure 15 : Classement de familles thérapeutiques en fonction de leur barrière génétique (71).

5.2 Antiviraux d'action directe

5.2.1 Inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A

Deux inhibiteurs de la protéase de 1^{ère} génération sont déjà sur le marché, le télaprévir et le bocéprévir. De nombreuses autres molécules sont en développement et la 2^{ème} génération d'inhibiteurs de protéase est en développement.

5.2.1.1 Caractéristiques principales

Les inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A en développement visent à inhiber les sites de protéolyse de la protéase NS3. On peut diviser les inhibiteurs de protéase en deux classes chimiques :

- La première classe est constituée par des inhibiteurs covalents, comme le télaprévir et le bocéprévir qui sont des dérivés tétrapeptides α -cétoamide linéaires.

- La seconde classe est composée par les inhibiteurs non covalents qui sont séparés en deux groupes.

- Les molécules du premier groupe contiennent un acide carboxylique et sont linéaires (ex. faldaprévir).
- Le second groupe est constitué de dérivés d'acides sulfonamidiques qui peuvent être linéaires (ex. asunaprévir) ou macrocycliques (ex. danoprévir, vaniprévir, siméprévir).

Les structures des principaux inhibiteurs de protéase sont illustrées en annexe 2.

La plupart des molécules de la 2^{ème} génération sont des molécules macrocycliques. Par rapport aux inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération, les molécules de 2^{ème} génération attendues pourraient induire une réponse virologique comparable, voire meilleure, une barrière de résistance plus haute, une pharmacocinétique plus favorable, une couverture plus large des génotypes du virus et enfin une tolérance améliorée. Par exemple, les inhibiteurs de la protéase de la 2^{ème} génération ne sont pas responsables d'anémie (58).

5.2.1.2 Génotypes

Les inhibiteurs de protéase sont très spécifiques. Comme la séquence en acides aminés de la protéase NS3/4A varie significativement entre les génotypes du VHC, l'efficacité antivirale des inhibiteurs de protéase diffère selon le génotype du VHC.

La 1^{ère} génération d'inhibiteurs de protéase est surtout efficace sur le VHC de génotype 1. La 2^{ème} génération a une activité antivirale contre tous les génotypes (Tableau 10).

5.2.1.3 Barrière génétique et réponse aux traitements antiviraux spécifiques de la NS3

Le domaine NS3 du VHC est l'une des régions la plus stable du génome. Cela en fait une cible attirante. Néanmoins, il est important de prendre en considération la diversité du gène codant la protéase. Il existe une variabilité dans les séquences nucléotidiques et de la chaîne d'acides aminés de la protéine NS3. La proportion de mutations synonymes est supérieure à la proportion de mutations non synonymes. Cela suggère que les mutations de la NS3 sont le produit de dérives génétiques produites au hasard plutôt qu'à des pressions de sélection. L'intégrité chimique et structurale de la protéase NS3 est obligatoire pour qu'elle assure le clivage de la polyprotéine et ses fonctions lors de la réplication. La persistance des substitutions dépend de la façon dont la protéase les tolère tout en continuant à assurer sa fonction. La NS3 paraît être particulièrement tolérante aux mutations qui surviennent dans les boucles de l'enzyme.

Il existe des variants de la NS3 présentant des mutations de résistance aux inhibiteurs de protéase chez les patients naïfs de traitement antiviral. Cependant, les virus les plus résistants ont une aptitude diminuée à se répliquer.

La résistance aux inhibiteurs de protéase peut non seulement provenir de mutations survenant sur le gène, mais aussi de mutations survenant directement sur les sites de clivage de la protéine. Avec les inhibiteurs de protéase, il existe une forte corrélation entre leur effet antiviral, leur concentration sérique et le développement de résistance. Si la concentration sérique du médicament n'est pas suffisante, les clones résistants sont sélectionnés et la charge virale augmente (22, 88).

La mutation A156T a un haut niveau de résistance, mais elle ne confère pas une réplication virale très compétente. Cette mutation a lieu *in vitro*, mais peu *in vivo*. La mutation R155K confère un faible niveau de résistance aux composés linéaires, mais un haut niveau de résistance pour les molécules macrocycliques et est fréquemment retrouvée *in vivo*. Ces mutations entraînent une perte d'activité pour le virus. Plus le variant est résistant, moins il est actif. Une seule mutation du nucléotide dans la région NS3 (R155K) provoque une résistance dans les cas d'une infection par le VHC de génotype 1a. Il faut toutefois deux mutations pour qu'il y ait une résistance dans les cas d'une infection par le VHC de génotype 1b. Cela explique l'apparition plus fréquente de résistances avec le génotype 1a qu'avec le génotype 1b (84).

5.2.1.4 Résistance croisée

La combinaison de plusieurs inhibiteurs de protéase est limitée par la sélection de mutations de résistance croisée. Parmi les substitutions identifiées au niveau de la protéine NS3, les mutations A156T et R155K sont associées à de la résistance envers tous les inhibiteurs de protéase, qu'ils aient une structure linéaire ou macrocyclique.

Si le variant résistant à l'inhibiteur de protéase est le variant dominant lorsqu'un nouveau traitement est envisagé après un échec thérapeutique ou une rechute, l'utilisation d'inhibiteurs de protéase de première génération n'est pas recommandée. En effet, la persistance du mutant résistant à un inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération chez des patients traités par cette molécule entraîne une diminution de l'activité antivirale de cette molécule. En revanche, si la quasi-espèce dominante est le génotype sauvage, il n'y a pas de contre-indication à utiliser une combinaison de molécules incluant un inhibiteur de protéase de 1^{ère} génération. Les autres molécules doivent présenter un puissant effet antiviral et pas de résistance croisée avec l'inhibiteur de protéase, c'est-à-dire qu'elles doivent être actives contre les populations virales minoritaires résistantes à l'inhibiteur de protéase. Cependant, un 2^{ème} traitement par une trithérapie est souvent un échec à cause d'un effet antiviral inadéquat du pegIFN et de la ribavirine. Traiter de nouveau les patients ne peut seulement être envisagé que si plusieurs antiviraux d'action directe ayant des cibles et des mécanismes d'action distincts sont disponibles pour être utilisés en multi-thérapie (71).

5.2.1.5 Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante de médicaments inhibiteurs enzymatiques modérés ou puissants du cytochrome P450 peut augmenter significativement les concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéase. À l'inverse, l'administration d'inducteurs enzymatiques peut réduire les concentrations et conduire à la perte de l'efficacité des inhibiteurs de protéase. Les interactions médicamenteuses possibles doivent être étudiées avant et pendant le traitement avec un inhibiteur de protéase.

5.2.1.6 Inhibiteurs de protéase en développement

Le tableau 11 présente les 14 principaux inhibiteurs de protéase en cours de développement clinique (62, 89, 90, 91).

Tableau 11 : Inhibiteurs de la protéase NS3/4A de première génération et de deuxième génération en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Laboratoire	Molécule en développement	DCI	Génération	Phase de développement
AbbVie (Abbott)	ABT-450		1	En cours d'évaluation par le CHMP
Achillion Pharmaceuticals	ACH-0141625	sovaprévir	1	Phase 2. Développement suspendu par la FDA
	ACH-2684	nécéprévir	2	Phase 2
Boehringer Ingelheim	BI201335	faldaprévir	1	Phase 3
Bristol-Myers Squibb	BMS-650032	asunaprévir	1	Phase 3
Gilead Sciences	GS-9256		1	Phase 2
	GS-9451	védroprévir	1	Phase 2
	GS-9857		2	Phase 1
	GS-9132		2	Phase 2
Janssen (Medivir/Tibotec)	TMC435	siméprévir <i>Olysio</i> [®]	2	En cours d'évaluation par le CHMP Approuvé par la FDA en novembre 2013
Merck	MK-5172		2	Phase 2
	MK-7009	vaniprévir	1	Phase 3
Roche (en partenariat avec Asclétis pour la Chine) (Intermune)	RG-7227 (ITMN-191)	danoprévir	1	Phase 2
Schering-Plough	SCH 900518	narlaprévir	2	Phase 2

D'autres molécules comme AVL-181 et AVL-192 ont donné des résultats prometteurs *in vitro* (85).

Le tableau 12 compare les principaux inhibiteurs de protéase dans l'ordre de la molécule dont le développement est le plus avancé jusqu'à celle dont le développement est le moins avancé.

Tableau 12 : Comparaison des principaux inhibiteurs de protéase en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique (86).

Molécule	Activité <i>in vitro</i> (CE₅₀)*	Génotypes sensibles	Substitution d'acide aminé et développement de résistance	Combinaisons de molécules évaluées en phase 1, 2 ou 3	Effets indésirables
ABT-450 - ritonavir	génotype 1a : 0,87 nM génotype 1b : 0,05 nM	1b > 1a	R155K pour le génotype 1a D168V pour le génotype 1b	quadri ou quintathérapie de ABT-450+r avec ombitasvir + dasabuvir +/- ribavirine	céphalée, fatigue, nausées
siméprévir	9,4 nM	1b > 1a > 2, 4-6	R155K et Q80 pour le génotype 1a D168V pour le génotype 1b	siméprévir + pegIFN et ribavirine	éruptions cutanées, photosensibilité, prurit, dyspnée, hyperbilirubinémie, fatigue, maux de tête
faldaprévir	génotype 1a : 0,0065-8,7 µM génotype 1b : 0,0031-4,9 µM	1 > 2 > 4-6	R155K pour le génotype 1a D168V pour le génotype 1b	faldaprévir + pegIFN et ribavirine faldaprévir + déléobuvir + ribavirine	éruptions cutanées, photosensibilité, hyperbilirubinémie, jaunisse, céphalée, fatigue, nausées, diarrhée, anémie

Molécule	Activité <i>in vitro</i> (CE₅₀)*	Génotypes sensibles	Substitution d'acide aminé et développement de résistance	Combinaisons de molécules évaluées en phase 1, 2 ou 3	Effets indésirables
danoprévir	génotype 1a : 0,4-1,0 nM génotype 1b : 1,1 nM	1, 2, 4 et 6	non disponible	danoprévir+r + pegIFN et ribavirine danoprévir + méricitabine	diarrhée, nausées, neutropénie, augmentation des ALAT
asunaprévir	génotype 1a : 4.0 nM génotype 1b : 1.0 nM	1, 4	R155K et Q30R pour le génotype 1a D168V pour le génotype 1b	asunaprévir + daclatasvir + pegIFN et ribavirine asunaprévir + daclatasvir (sans pegIFN)	hépatotoxicité
védoprévir	génotype 1a : 13 nM génotype 1b : 5,4 nM génotype 2a : 316 nM	1b > 1a > 2a	R155K pour le génotype 1a D168V pour le génotype 1b	védoprévir + ledipasvir + pegIFN +ribavirine védoprévir + sofosbuvir + GS-9669 +/- pegIFN	céphalée, dyspepsie
sovaprévir	génotype 1a : 28 nM génotype 1b : 11 nM	1	R155, A156, D168	sovaprévir + ACH-3102 + ribavirine	hépatotoxicité lors de son association avec un traitement anti-VIH (atazanavir + r)
vaniprévir	non disponible	1, 2	R155, D168 et A156	vaniprévir + pegIFN + ribavirine	diarrhée, nausées

Molécule	Activité <i>in vitro</i> (CE ₅₀)*	Génotypes sensibles	Substitution d'acide aminé et développement de résistance	Combinaisons de molécules évaluées en phase 1, 2 ou 3	Effets indésirables
MK-5172	génotype 1a : 2,0 nM génotype 1b : 0,5 nM génotype 2a : 8,0 nM	1b > 1a > 2, 4-6 > 3	Actif contre les variants R155 et D168	MK-5172 + MK-8742 (combinaison fixe)	éruptions cutanées et anémie hyperbilirubinémie et élévation des transaminases observée à des doses élevées
nécéprévir	génotype 1 : 100 pM	pangénotype	R155, A156, D168	nécéprévir + ACH-3102	aucun à ce jour

Abréviations : CE₅₀ = Concentration efficace médiane

* L'activité est d'autant plus puissante que la molécule est active à faible dose (CE₅₀ sur la réplication < 10 nM).

Le développement de chaque inhibiteur de protéase présenté dans le tableau 12 est décrit ci-dessous.

5.2.1.6.1 ABT-450

L'ABT-450 a été étudié en association avec le ritonavir et d'autres antiviraux d'action directe. L'ABT-450 est toujours administré avec 100 mg de ritonavir pour renforcer son efficacité (75, 93). Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP3A4. Il augmente la concentration de l'ABT-450 qui est métabolisé principalement par le CYP3A4.

Dans l'étude clinique de phase 2b AVIATOR, l'ABT-450-ritonavir a été étudié en association avec l'ombitasvir, inhibiteur de la NS5A et le dasabuvir, inhibiteur non nucléosidique de la polymérase NS5B, avec ou sans la ribavirine pendant 8 ou 12 semaines chez des patients naïfs de traitement antiviral ou non-répondeurs, infectés par le VHC de génotype 1 et ayant une cirrhose.

Les résultats de la combinaison ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine administrée pendant 12 semaines ont donné une RVS₁₂ de 98,7 % et une RVS₂₄ de 96,2 % chez les patients naïfs de tout traitement. Chez les patients préalablement non-répondeurs à un traitement, les RVS₁₂ et RVS₂₄ ont toutes deux été de 93%. Seuls quatre des 247 patients inclus (1,6%) ont arrêté le traitement pour des effets indésirables, ce qui prouve la bonne tolérance de ces molécules. De plus, ces premiers résultats ne sont pas influencés par le sous-type de VHC, le sexe, la charge virale initiale du VHC, le niveau de fibrose et le génotype IL28B qui conditionnent la réponse au traitement par pegIFN + ribavirine. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 13 (89).

Tableau 13 : Réponse virologique soutenue à 12 semaines obtenue avec l'ABT-450 dans différentes combinaisons en fonction du statut du patient et du génotype du VHC dans l'étude AVIATOR.

	Statut du patient	naïf de traitement				Répondeur nul	
		8 semaines		12 semaines		12 semaines	
	Génotype du VHC	1a	1b	1a	1b	1a	1b
Traitement	ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine	84%	96%	96%	100%	89%	100%
	ABT-450 + ritonavir + dasabuvir + ribavirine			79%	100%		
	ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + ribavirine			85%	100%	81%	100%
	ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir			83%	96%		

Ensuite, AbbVie a lancé un vaste programme clinique avec un traitement oral combinant trois antiviraux d'action directe, l'ABT-450, l'ombitasvir et le dasabuvir, avec ou sans ribavirine chez les patients infectés par le VHC de génotype 1. Ce programme comprend six essais cliniques de phase 3 et prévoit d'inclure plus de 2300 patients infectés par le VHC de génotype 1 (Tableau 14) (87).

Les essais cliniques ont prouvé que l'utilisation de l'ABT-450 permettait de réduire la durée du traitement et de s'affranchir de l'interféron et de la ribavirine. Le génotype de l'IL28B ne semble pas modifier l'efficacité du traitement.

Ce programme clinique a appuyé le dépôt de la demande d'AMM à l'EMA le 08 mai 2014 de la combinaison ABT-450 + ombitasvir + dasabuvir. Grâce à une revue accélérée, cette combinaison pourrait être disponible sur le marché au début de l'année 2015 (87).

Tableau 14 : Etudes cliniques de phase 3 du programme de développement d'AbbVie explorant l'efficacité de la combinaison de trois antiviraux d'action directe : l'ABT-450, l'ombitasvir et le dasabuvir (94, 95).

Etude	Patients (nombre)	Traitement	Durée	RVS ₁₂
PEARL-II	génotype 1b, non-répondeur (179)	ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine	12 s	97%
		ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir	12 s	100%
PEARL-III	génotype 1b, naïf (419)	ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine	12 s	99%
		ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + placebo	12 s	99%
PEARL-IV	génotype 1a, naïf (305)	ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine	12 s	97%
		ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + placebo	12 s	90%
TURQUOISE-II	génotype 1 naïf et non-répondeur avec cirrhose compensée (380)	ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine	12 s	92%
		ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine	24 s	96%
SAPPHIRE-I	génotype 1, naïf (631)	ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine	12 s	96%
		Placebo	12 s, puis traitement actif pendant 12 s	ND
SAPPHIRE-II	génotype 1, non-répondeur (394)	ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir + ribavirine	12 s	96%
		Placebo	12 s, puis traitement actif pendant 12 s	ND

Abréviations : s = semaines ; r = ritonavir ; ND = non disponible

Légende : **En vert : inhibiteur de protéase**

En rouge : inhibiteur non nucléosidique de la NS5B

En bleu : inhibiteur de la NS5A

En décembre 2013, AbbVie a publié les résultats de l'étude clinique de phase 3 SAPPHERE-II. Cette étude avait pour but d'évaluer un régime combinant trois antiviraux d'action directe (ABT-450 + ombitasvir + dasabuvir) avec le ritonavir et la ribavirine chez des patients infectés par le VHC de génotype 1. Les 394 patients traités ont été en échec thérapeutique avec la bithérapie pegIFN + ribavirine dont la moitié était des répondeurs-nuls. Ce dernier groupe est considéré comme plus difficile à traiter. Quatre-vingt-seize pour cent des patients infectés par le sous-type 1a du VHC et 97% de ceux infectés par le sous-type 1b ont atteint une RVS₁₂. Le taux de rechute ou d'échappement au traitement a été de 2% (87).

La tolérance est similaire à celle du traitement pegIFN + ribavirine (74). Dans l'étude SAPPHERE-II, 1% des patients a arrêté l'étude à cause des effets indésirables. Céphalées, fatigue et nausées sont les effets indésirables les plus fréquents (87).

L'étude clinique PEARL-III a comparé l'efficacité de l'association avec ou sans ribavirine chez les patients naïfs de traitement infectés par le VHC de génotype 1b. La RVS₁₂ a été de 99.5% chez les patients ayant le traitement avec la ribavirine et de 99.0% chez les patients ayant le traitement sans ribavirine. Aucun patient n'a arrêté le traitement à cause d'effets indésirables (88).

AbbVie développe aussi un traitement associant l'ABT-450 + le ritonavir + l'ombitasvir, inhibiteur de la NS5A. Cette association en phase 3 de développement clinique s'affranchit de la ribavirine et elle parviendrait à être efficace chez les patients en impasse thérapeutique, comme les patients en rechute ou les non-répondeurs au traitement standard, les patients atteints d'une cirrhose ou d'une fibrose avancée. L'ABT-450 et le ritonavir sont développés en association fixe (87).

5.2.1.6.2 Siméprévir

Le siméprévir est développé conjointement par Janssen R&D Ireland et Médivir pour le traitement de l'hépatite C chronique en combinaison avec d'autres antiviraux chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4, ayant une maladie hépatique compensée incluant la cirrhose et chez les patients co-infectés VIH-VHC (90).

Le siméprévir a été autorisé en septembre 2013 au Japon et en novembre 2013 aux Etats-Unis et au Canada. Aux Etats-Unis, il est indiqué en combinaison avec la ribavirine et le pegIFN chez les patients atteints pas le génotype 1. Le dossier de demande d'autorisation de siméprévir a été déposé en Europe en avril 2013 pour l'évaluation par le CHMP (75, 98).

Une ATU de cohorte a été accordée en France pour le traitement siméprévir + pegIFN α + ribavirine pour les patients infectés par le VHC de génotype 4, chez les adultes ayant une maladie hépatique compensée avec un stade de fibrose F4 (cirrhose), avec ou sans co-infection par le VIH et en échec après un traitement par l'interféron (pégylé ou non) avec ou sans ribavirine (91).

Le siméprévir est abordé dans cette partie « traitement en développement » car il n'est pas encore autorisé en Europe. Il n'est donc pas à la disposition des patients européens. L'avis de la commission européenne est attendu en mai 2014.

Le siméprévir est un inhibiteur de protéase de première génération qui est administré une fois par jour. Les effets indésirables cutanés sont les plus fréquents. Ils comprennent éruptions cutanées, photosensibilité et prurits. Une dyspnée de sévérité modérée est un autre effet indésirable observé. Une hyperbilirubinémie a été observée et serait associée à l'action inhibitrice et réversible du siméprévir sur les transporteurs OATP1B1 et MRP2 (82).

Jusqu'à maintenant, plus de 3700 patients dans le monde ont été traités par le siméprévir dans des essais cliniques (92).

Dans l'essai clinique PILLAR chez des patients naïfs de traitement antiviral, la RVS était de 75 à 86% pour les quatre groupes de l'étude contenant du siméprévir en association avec le traitement pegIFN + ribavirine contre 65% avec le traitement pegIFN + ribavirine seule (82).

L'essai clinique de phase 2b ASPIRE comparait deux doses de siméprévir (100 et 150 mg/jour) en association avec le pegIFN α et la ribavirine pendant 48 semaines chez des patients ayant déjà été traités par l'interféron α . La RVS était de 51% chez les répondeurs nuls, 75% chez les répondeurs partiels et 85% chez les rechuteurs, par rapport à respectivement 19%, 9% et 37% pour le traitement pegIFN + ribavirine. Les patients infectés par le VHC de génotype 1a et ayant une cirrhose ont une réponse virologique plus faible que les autres patients. Cet effet n'a cependant pas été remarqué chez les rechuteurs. L'ictère a été le seul effet indésirable important (74).

Chez la majorité des patients ayant reçu la dose de 150 mg et n'ayant pas atteint la RVS, une substitution d'AA aux positions Q80, S122, R155 et D168 de la NS3 a été observée. Ces substitutions réduisent l'efficacité du siméprévir (93).

Trois études de phase 3 ont été réalisées pour appuyer la demande d'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis. Les patients étaient infectés par le VHC de génotype 1 et avaient une maladie hépatique compensée, incluant une cirrhose. Ils ont reçu 150 mg de siméprévir par jour pendant 12 semaines ou le placebo avec le pegIFN et la ribavirine. Le traitement pouvait être arrêté à la semaine 12 si une réponse virologique précoce était atteinte. Dans les autres cas, le traitement pegIFN + ribavirine devait être poursuivi jusqu'à 24 ou 48 semaines. Dans ces essais, l'efficacité du siméprévir était plus faible chez les patients infectés par le VHC de génotype 1a et ayant le polymorphisme Q80K de la NS3.

Deux de ces études de phase 3, QUEST 1 et QUEST 2, ont été réalisées chez des patients naïfs de traitement antiviral. Les patients inclus dans l'essai QUEST 1 ont reçu du pegIFN α -2a et ceux de l'essai QUEST 2 du pegIFN α -2b. Après 12 semaines de traitement, la RVS₁₂ a été obtenue chez 75% des patients infectés par le VHC de génotype 1a et 85% des patients ayant le génotype 1b (Tableau 15). Chez les patients ayant une fibrose avec un score Métavir de 3 ou 4, la RVS₁₂ a été obtenue dans 68% des cas. La RVS₁₂ a été globalement plus élevée lorsque le siméprévir était associé au pegIFN α -2a que lorsqu'il était associé au pegIFN α -2b. Le traitement ne se passe pas de l'interféron, mais il permet de raccourcir la durée du traitement combiné siméprévir + pegIFN + ribavirine.

Tableau 15 : Résultats obtenus chez les sujets adultes naïfs de traitement antiviral infectés par le VHC de génotype 1 selon leur quasi-espèce et leur score de fibrose dans les études QUEST 1 et 2 de phase 3 (94).

	siméprévir + pegIFN + ribavirine 521 patients	pegIFN + ribavirine 264 patients
Résultat du traitement	RVS₁₂	RVS₁₂
Total	80%	50%
génotype 1a	75%	47%
- sans Q80K	84%	43%
- avec Q80K	58%	52%
génotype 1b	85%	53%
F0-2	84%	55%
F3-4	68%	36%

Abréviations : F = score de fibrose ; RVS₁₂ = réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement.

La 3^{ème} étude clinique de phase 3, PROMISE, a été réalisée chez les patients rechuteurs et non-répondeurs après un traitement par pegIFN + ribavirine. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 16 (90).

Tableau 16 : Résultats de l'étude PROMISE chez les sujets adultes infectés par le VHC de génotype 1 en échec thérapeutique après un traitement par pegIFN + ribavirine.

	siméprévir + pegIFN + ribavirine 260 patients	pegIFN + ribavirine 133 patients
Résultat du traitement	RVS₁₂	RVS₁₂
Total	79%	36%
Génotype 1a	70%	26%
- sans Q80K	78%	24%
- avec Q80K	47%	30%
Génotype 1b	86%	43%

Abréviation : RVS₁₂ = réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement.

De plus, le siméprévir est en développement pour le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 4 et chez les patients co-infectés VIH-VHC (95).

Une étude de phase 3 évalue actuellement l'effet du siméprévir chez 106 patients co-infectés VIH-VHC de génotype 1 (96). Les patients naïfs de traitement antiviral ou rechuteurs (non-cirrhotiques) avaient un traitement guidé avec 12 semaines de siméprévir associé au pegIFN et à la ribavirine, suivi par 12 à 36 semaines de pegIFN + ribavirine. Les répondeurs nuls ou partiels à un traitement antérieur ou avec une cirrhose (12%) étaient traités par 12 semaines de trithérapie suivies par 36 semaines de bithérapie. Parmi les participants, 93 prenaient en même temps un traitement antirétroviral à base de raltégravir, rilpivirine, maraviroc ou enfuvirtide. Aucun rebond du VIH n'a été observé. Les résultats préliminaires sont prometteurs (Tableau 17). Parmi les patients sélectionnés pour un traitement de plus courte durée, 87% ont atteint un RVS₁₂. Le traitement est plutôt bien toléré, sans plus d'effets indésirables lié au traitement antirétroviral (96).

Tableau 17 : Résultats de l'étude évaluant le siméprévir associé au pegIFN et à la ribavirine sur les patients co-infectés par VIH-VHC (96).

Statut des patients	RVS₁₂ (%)
Naïfs	79
Rechuteurs	87
Répondeurs partiels	70
Répondeurs nuls	57
Infectés par génotype 1a	70
avec Q80K	67
Infectés par génotype 1b	89
Avec F0-2	80
Avec F3-4	64

Abréviations : F = score de fibrose, RVS₁₂ = réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement.

Par ailleurs, une étude clinique de phase 3 a étudié l'effet du siméprévir sur 107 patients infectés par le VHC de génotype 4 du VHC. La conception de l'étude est la même que celle pour les patients co-infectés par VIH-VHC. Seuls les résultats chez les patients ayant bénéficié d'un traitement guidé et d'un traitement de plus courte durée sont disponibles pour l'instant. Chez ces patients, la RVS₄ et RVS₁₂ variaient entre 89-91% et 67-100% en fonction du statut du patient (96).

Enfin, des études incluant le siméprévir dans des combinaisons sans interféron sont en cours (95).

Par exemple, le siméprévir associé au sofosbuvir a été évalué dans l'étude COSMOS (97). C'est une étude de phase 2a réalisée chez 168 patients divisés en deux populations en fonction de leur score Métavir de fibrose, pendant 12 semaines, avec ou sans ribavirine. Les patients étaient non-répondeurs ou naïfs de traitement. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Résultats de l'étude COSMOS chez les sujets infectés par le VHC de génotype 1 traités pendant 12 semaines par le siméprévir et le sofosbuvir (97).

	siméprévir + sofosbuvir	siméprévir + sofosbuvir + ribavirine
Résultat du traitement	RVS ₁₂	RVS ₁₂
Cohorte 1 : génotype 1, F0-2	96%	93%
Cohorte 1 : génotype 1, F2-4	93%	93%

Abréviations : F = score de fibrose, RVS₁₂ = réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement.

Malgré les bons résultats de cette étude, les laboratoires Janssen et Gilead ne souhaitent pas rester associés (95).

Avec les taux élevés de RVS aussi bien chez les patients naïfs que chez les patients non-répondeurs à un traitement précédent et une tolérance améliorée par rapport aux inhibiteurs de protéase de 1^{ère} génération, le siméprévir est l'antiviral d'action directe sur le point d'être autorisé le plus prometteur pour le traitement de l'hépatite C chronique en association avec le pegIFN et la ribavirine.

5.2.1.6.3 Faldaprévir

Le faldaprévir est un inhibiteur de protéase puissant dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1. Il est administré par voie orale, une fois par jour à la dose de 120 mg. Il n'aggrave pas l'anémie provoquée par le pegIFN et la ribavirine. Le faldaprévir est un inhibiteur de la glucuronyl transférase et peut provoquer un pseudo-syndrome de Gilbert (hyperbilirubinémie non conjuguée). Le faldaprévir est également associé à des éruptions cutanées et à une photosensibilité.

Boehringer Ingelheim a déposé une demande d'AMM en Europe en novembre 2013. Si le faldaprévir est autorisé par la Commission européenne, il pourrait être disponible dans la seconde moitié de 2014. Ce laboratoire a aussi déposé une NDA à la FDA. Le faldaprévir est actuellement en train d'être revu et l'autorisation est attendue fin 2014. L'indication revendiquée serait le traitement des patients ayant reçu précédemment un traitement contenant un interféron ou des patients naïfs de traitement antiviral, chez les patients atteints

de cirrhose, ayant une maladie hépatique compensée ou chez les patients co-infectés VIH-VHC.

Le faldaprévir a été exploré chez plus de 3300 patients dans des études cliniques. Les principales études sont détaillées ci-après et résumées dans le tableau 19.

L'étude clinique de phase 2 SILEN-C (NCT00774397) a évalué l'effet du faldaprévir à la dose de 120 ou 240 mg/j en combinaison avec le pegINF et la ribavirine. Cette association était administrée pendant 24 ou 48 semaines chez les patients atteints de VHC de génotype 1. La première partie de l'étude, SILEN-C1, a inclus des patients naïfs de traitement antiviral (98). Les taux de RVS₂₄ atteints allaient de 71% à 83%. La RVS₂₄ la plus élevée a été obtenue chez les patients recevant 240 mg/jour. Le groupe contrôle traité par pegINF + ribavirine pendant 48 semaines avait un taux de RVS de 56%. La seconde partie de l'étude, SILEN-C2, a été réalisée chez des patients non-répondeurs. Le taux de RVS s'étendait de 27 à 41% en fonction du rythme d'administration (240 mg 1 ou 2 fois/j) et la durée du traitement (24 ou 48 semaines).

Un programme de quatre études de phase 3 (STARTVerso) a étudié le faldaprévir associé au pegIFN et à la ribavirine chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 (98).

L'étude clinique STARTVerso1 a étudié cette trithérapie chez les patients naïfs de tout traitement. Elle a concerné 652 patients en Europe et au Japon. Malgré la présence de l'interféron dans le schéma thérapeutique, l'essai était conçu pour que les patients présentant une réponse virologique précoce (S4, S8) puissent interrompre le traitement à la 24^{ème} semaine. Quarante-huit pour cent des patients ont pu écourter le traitement à 24 semaines. La RVS a été atteinte par 88% de ces patients. Ce taux de RVS est élevé compte tenu que le génotype 1 est considéré comme difficile à traiter et que la durée de traitement est réduite (42).

L'étude clinique STARTVerso2 a la même conception que STARTVerso1, mais il a concerné plus de 650 patients en Amérique du Nord et en Asie. L'étude clinique STARTVerso3 a évalué la trithérapie sur plus de 670 patients rechuteurs. La fin de ces deux études est prévue en avril 2014 (98).

L'étude clinique de phase 3 STARTVerso4 a évalué l'efficacité et la tolérance du faldaprévir en combinaison avec le pegIFN + la ribavirine chez des patients ayant déjà reçu

un traitement contre le VHC ou non, atteints de cirrhose ou non et étant co-infectés par le VIH. Globalement, la RVS₁₂ a été atteinte chez 72% des patients. La majorité des patients (80%) ont bénéficié d'un traitement de 24 semaines au lieu de 48 semaines. Pour ces patients, 86% ont atteint une RVS₁₂. De plus, il n'y a pas eu d'interactions médicamenteuses entre le faldaprévir et les antirétroviraux efavirenz, atazanavir + r, darunavir + r, reltegravir et ténofovir. Lors de cette étude, trois patients sont décédés dont un en raison d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). Cet évènement est en train d'être analysé (95).

Un programme clinique de phase 2 composé de trois études (SOUND-C1, -C2 et -C3) est actuellement en cours (NCT01132313) (98). Ce programme évalue la tolérance, l'efficacité antivirale et la pharmacocinétique du faldaprévir 120 mg 1 fois /j en combinaison avec le déléobuvir, inhibiteurs non-nucléos(t)idiques de la NS5B, avec ou sans ribavirine (82).

L'étude SOUND-C2 a examiné cette combinaison à 16, 28 ou 40 semaines (99). La RVS₁₂ était de 49 à 69% dans le groupe traité par la ribavirine, mais tombait à 39% chez les patients recevant la bithérapie par voie orale (Figure 16). Aucun effet indésirable hématologique sévère n'a été rapporté. Les effets indésirables le plus fréquemment observés ont été des éruptions cutanées, des ictères et des troubles gastro-intestinaux. Les patients infectés par le VHC de sous-type 1b répondaient mieux que ceux atteints par le sous-type 1a (74).

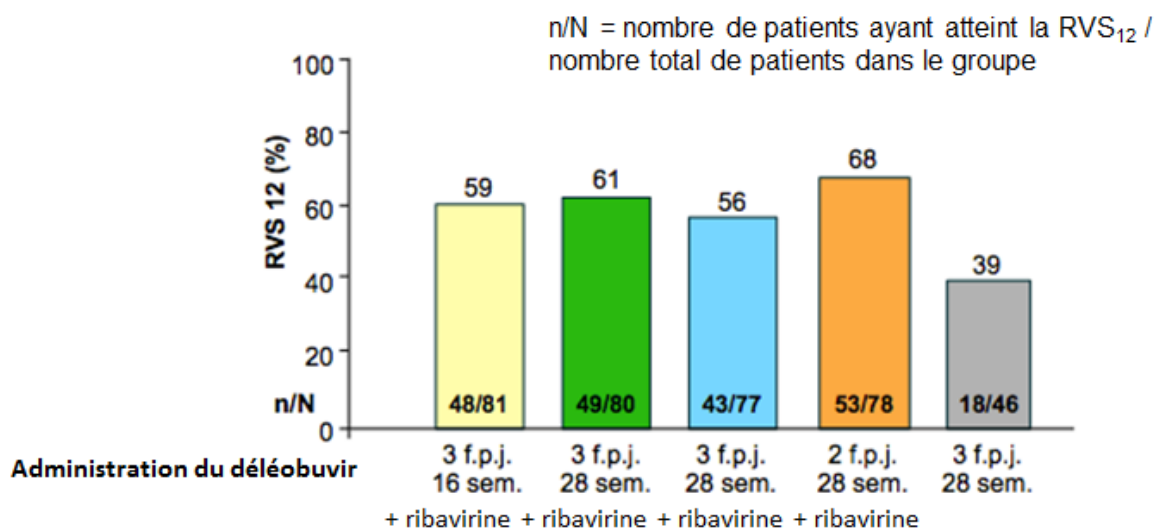


Figure 16 : Résultats de l'étude clinique phase 2 SOUND-C2 associant le déléobuvir 400 ou 600 mg au faldaprévir 120 mg 1 fois/j avec ou sans ribavirine (99).

L'étude clinique de phase 2 SOUND-C3 compare la combinaison déléobuvir-faldaprévir-ribavirine en traitement de 16 ou 24 semaines, avec une prise de déléobuvir 400 ou 600 mg 2 ou 3 fois par jour. La fin de cette étude est prévue pour octobre 2014 (82).

5.2.1.6.4 Danoprévir

Le danoprévir est une molécule macrocyclique ayant une activité puissante contre les génotypes 1, 4 et 6 du VHC. Il s'accumule dans le foie (100). Comme il est principalement métabolisé par le CYP450-A3, l'administration concomitante de ritonavir améliore sa pharmacocinétique et son profil de toxicité. Son administration isolée à une forte dose est associée à une hépatotoxicité. Cependant, une faible dose de danoprévir associée à une faible dose de ritonavir semble plus sûre tout en assurant une activité appropriée (74). De plus, il est actif contre les principaux mutants résistants.

L'essai clinique de phase 2b DAUPHINE (NCT01220947) a comparé l'efficacité de différentes doses de danoprévir (50 mg, 100 mg et 200 mg) en association avec le ritonavir (100 mg), le pegIFN et la ribavirine pendant 24 semaines (98). Un groupe de l'étude a exploré l'association danoprévir 100 mg + ritonavir 100 mg pendant douze semaines chez les patients qui atteignaient une réponse virologique rapide (RVR). Le taux de RVS₁₂ était de 66%, 77% et 86% pour les patients traités par 50, 100 et 200 mg de danoprévir respectivement. Des différences ont été observées entre le sous-type 1a (77% avec 100 mg et 90% avec 200 mg), le sous-type 1b (96% et 97%) et le génotype 4 (100% pour les deux doses). Le seul événement indésirable directement attribué au danoprévir est la diarrhée (74). Dans le groupe ayant un traitement guidé en fonction de la RVR, la RVS₁₂ globale était de 66%. Les patients avec une RVRe ont eu un taux plus élevé de réponse (RVS₁₂ : 71,4%) que ceux sans RVRe (RVS₁₂ : 65,8%). La proportion importante de sujets répondeurs partiels à un traitement antérieur à base d'interféron explique ces résultats médiocres.

L'étude INFORM-1 (NCT00801255) de phase 1 suivie de INFORM-SVR (NCT01278134) de phase 2, ont exploré le danoprévir avec la méricitabine, inhibiteur nucléosidique de la NS5A pendant 13 jours chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, suivis par 24 ou 48 semaines de traitement par pegIFN + ribavirine (98). Le danoprévir était administré à la dose de 100 ou 200 mg toutes les 8h ou 600 ou 900 mg 2 fois/j et la méricitabine a été administrée à la dose de 500 ou 1000 mg 2 fois/j. INFORM-1 a

commencé en 2008 et a été l'une des premières études à tester une association sans interféron. La diminution moyenne de l'ARN viral allait de 3,7 à 5,2 log₁₀ UI/mL et ce traitement a été bien toléré (101). Le taux de RVS₂₄ de cette bithérapie a cependant été décevant lors d'INFROM-SVR. Son développement n'a donc pas été poursuivi (102).

Le traitement combinant danoprévir + ritonavir + méricitabine +/- pegIFN +/- ribavirine a été évalué lors de l'étude de phase 2 MATTERHORN (NCT01579019) chez des patients non-répondeurs infectés par le VHC de génotype 1 (98). Le danoprévir a été administré à 379 patients à une dose de 100 mg 2 fois/j et la méricitabine à une dose de 1000 ou 1500mg/j pendant 24 ou 26 semaines. Avec la quinta-thérapie, le taux de RVS₁₂ atteint était de 86% chez les répondeurs partiels et de 84% chez les répondeurs nuls au traitement pegIFN + ribavirine. Le taux de réponse est moins élevé chez les patients infectés par le sous-type 1a : 75% chez les répondeurs partiels et de 73% chez les répondeurs nuls. Des taux de réponse significativement supérieurs ont été obtenus avec la quinta-thérapie par rapport à ceux obtenus chez les patients ayant reçu seulement une quadrithérapie, que ce soit l'association danoprévir + ritonavir + pegIFN + ribavirine ou trois antiviraux d'action directe oraux sans pegIFN (85, 110).

5.2.1.6.5 Asunaprévir

L'asunaprévir est un inhibiteur de protéase macrocyclique ayant une activité *in vitro* contre les génotypes 1 et 4. Il a un tropisme hépatique. Il a été administré à la dose de 600 mg 2 fois par jour en association avec le pegIFN et la ribavirine à des patients naïfs de traitement antiviral infectés par le VHC de génotype 1. L'asunaprévir a donné une RVRe chez 75% des patients contre 0% dans le groupe contrôle (pegIFN + ribavirine). La RVS a été atteinte chez 86% des patients dans le groupe traité par l'asunaprévir, contre 46% dans le groupe contrôle. Cependant, une hépatotoxicité a été détectée à cette dose. L'utilisation d'asunaprévir sera restreinte à une dose de 100 à 200 mg 2 fois par jour. Ces doses limitent son utilisation avec le pegIFN et la ribavirine. En revanche, il pourra être utilisé en combinaison avec d'autres antiviraux d'action directe.

L'asunaprévir a été étudié en association avec le daclatasvir, un inhibiteur de la NS5A, dans une combinaison sans interféron ni ribavirine (cf. paragraphe 5.2.2.5.1 sur le daclatasvir). BMS a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché de cette association à la FDA aux Etats-Unis en avril 2014. Les données soumises supportent

l'utilisation de l'asunaprévir associé au daclatasvir chez les patients infectés par le VHC de génotype 1b (103).

5.2.1.6.6 Védoprévir

Le védoprévir est un nouvel inhibiteur de protéase acyclique développé pour le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1. Il se concentre 40 fois plus dans le foie que dans le plasma sanguin (104).

Dans l'idéal, cette molécule pourrait être utilisée en combinaison afin d'obtenir une éradication rapide et complète du virus chez une forte proportion de patients grâce à son activité puissante et sa capacité à empêcher la survenue de résistances.

Son activité est additive voire synergique lorsqu'il est associé à d'autres molécules comme l'interféron α , la ribavirine, le GS-6620 ; inhibiteur nucléosidique de la NS5B ; le tégobuvir ; inhibiteur non nucléosidique de la NS5B ; ou le ledipasvir ; inhibiteur de la NS5A. Le védoprévir a l'avantage de conserver son activité contre les mutants résistants développés contre les inhibiteurs de la NS5A et NS5B. Il existe toutefois une résistance croisée du védoprévir avec les autres inhibiteurs de protéase.

Une étude de phase 1b a permis d'évaluer que le védoprévir avait une demi-vie de 14 à 17h pour les doses de 60 à 400 mg administrées une fois par jour (104).

Une étude clinique de phase 2b étudie actuellement l'efficacité et l'innocuité du védoprévir en association avec le traitement pegIFN + ribavirine pendant 6 ou 12 semaines ou avec d'autres molécules en développement comme le tégobuvir et le ledipasvir.

D'autres études sont réalisées avec le védoprévir associé au sofosbuvir et au GS-9669 ; inhibiteur non nucléosidique de la NS5B ; avec ou sans interféron (cf paragraphe sur le sofosbuvir 5.2.3.5.1) (104).

5.2.1.6.7 Sovaprévir

Environ 560 patients ont reçu le sovalprévir jusqu'à maintenant. Le sovalprévir est principalement actif le génotype 1. A la dose de 400 mg en une prise par jour, il a diminué l'ARN viral de 3,73 log₁₀ en moyenne chez les patients atteints de cirrhose ou non.

Une étude clinique de phase 1 chez des volontaires sains a évalué les interactions médicamenteuses du sovalprévir avec l'atazanavir amplifié par le ritonavir, traitement antirétroviral fréquemment utilisé. Le développement du sovalprévir en monothérapie a été arrêté par la FDA à cause de l'élévation importante des enzymes hépatiques dans cet essai (105).

La FDA a toutefois autorisé une étude de phase 2 étudiant le sovalprévir en association avec ACH-3102, inhibiteur de la NS5A (cf paragraphe 5.2.2.5.4), mais la toxicité hépatique sera surveillée de près.

5.2.1.6.8 Vaniprévir

Le vaniprévir est un inhibiteur de protéase macrocyclique. Il pourrait s'imposer comme traitement oral de base à raison d'une à deux prises par jour en combinaison avec d'autres antiviraux. Sa demi-vie est de 4 à 9h selon la dose.

Une étude clinique de phase 1b (NCT00954993) a été réalisée pour évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du vaniprévir en monothérapie chez une quarantaine de patients (98). Cette étude a montré que le vaniprévir avait une activité antivirale puissante et était généralement bien toléré chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, naïfs de traitement ou prétraités et non-atteints de cirrhose. Aucun patient n'a arrêté le traitement à cause d'effets indésirables (Tableau 12). L'augmentation de la créatinine sérique observée chez trois patients n'était pas cliniquement significative. Après une semaine, la diminution du taux d'ARN viral allait de 1,8 à 4,6 log₁₀ IU/mL selon la dose reçue (106).

Ces données ont permis de poursuivre l'étude de cet inhibiteur de protéase en combinaison avec le pegIFN et la ribavirine dans un programme de plus grande envergure chez 700 patients. Aucune association entre le vaniprévir et une néphrotoxicité n'a été observée (106).

Un essai clinique de phase 2b (NCT00704405) étudiant le vaniprévir (300 ou 600 mg 2 fois/j), associé au traitement pegIFN + ribavirine pendant 24 ou 48 semaines a été mené chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, non-répondeurs au traitement pegIFN + ribavirine et atteints de cirrhose (98). La RVS était significativement plus élevée chez les

patients traités par le vaniprévir que dans le groupe placebo (107). Les patients ayant reçu la dose de 600 mg pendant 24 semaines et infectés par le VHC de génotype 1a ont atteint une RVS₂₄ de 56% alors que la RVS₂₄ était de 81,8% en moyenne dans les cas de génotype 1b. La RVS₂₄ la plus élevée (91%) a été observée chez les patients rechuteurs après un traitement par bithérapie de référence (107).

Une étude clinique de phase 2 (NCT01370642) a été réalisée chez des patients japonais infectés par le VHC de génotype 1, naïfs de traitement antiviral (98).

Une étude clinique de phase 3 (NCT01405937) s'est déroulée dans la même population sauf qu'il s'agissait de patients ayant précédemment été traités par l'interféron. Cette étude de phase 3 s'est terminée en mars 2013 et les résultats sont attendus très prochainement (98).

5.2.1.6.9 MK-5172

Le MK-5172 est un inhibiteur de protéase macrocyclique. Il est efficace contre tous les génotypes. Parmi tous les patients traités par le MK-5172 à la dose de 400 mg/jour, les effets indésirables le plus fréquents étaient des éruptions cutanées et l'anémie. Une hyperbilirubinémie et une élévation des transaminases ont été observées à de fortes doses (108). Contrairement à la plupart des inhibiteurs de protéase, il est resté actif contre les deux mutants résistants, R155K et D168A. Les résultats des principales études évaluant le MK-5172 sont résumés dans le tableau 19.

Le MK-5172 a été étudié dans une étude de phase 2 (NCT01710501) pendant 12 semaines en association avec le pegIFN α -2b et la ribavirine lors d'un traitement de 24 semaines chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, naïfs de traitement et non atteints par une cirrhose. A la dose de 100 mg/jour, la RVS₁₂ a été de 96,2% (98).

L'étude clinique de phase 2 C-WORTHY (NCT01717326) évalue l'efficacité de MK-5172, en combinaison avec le MK-8742, inhibiteur de la NS5A, avec ou sans la ribavirine (109). La prise est de 1 comprimé de 100 mg par jour. La partie A de l'étude clinique C-WORTHY évalue l'association de ces deux antiviraux d'action directe avec la ribavirine pendant 12 semaines. La RVS₁₂ a été de 100% chez des patients naïfs de traitement antiviral, non-cirrhotiques et infectés par le VHC de génotype 1. Les résultats de la partie B de cette étude chez des patients co-infectés par le VHC et le VIH ont montré un taux de RVS₄ de 100% avec la ribavirine et de 90% sans la ribavirine. Les résultats de la

RVS₁₂ sont attendus. Ces données présentent un progrès réel puisque peu d'études sont réalisées dans cette population difficile à traiter. En comparaison, l'étude de Sovaldi[®] avec le traitement pegIFN + ribavirine pendant 24 semaines a donné un taux de RVS de 70% (109) (110).

Les autres parties de cette étude sont toujours en cours et devront démontrer l'efficacité de cette combinaison chez les patients plus difficiles à traiter (répondeurs nuls au traitement pegIFN + ribavirine, atteints de cirrhose), sans la ribavirine et pour une durée de 8 semaines.

En se basant sur ces données, Merck souhaite développer les MK-5172 et MK-8742 en combinaison fixe et non individuellement lors du programme de phase 3 C-EDGE (119, 120).

5.2.1.6.10 GS-9256

Le GS-9256 est un dérivé de l'acide phosphinique. Il a été étudié en association avec le pegIFN et la ribavirine ou en association avec le tégobuvir et la ribavirine. Il est efficace chez les patients naïfs de traitement antiviral infectés par le VHC de génotype 1 (111).

5.2.1.7 Conclusion sur les inhibiteurs de protéase

Les réponses virologiques des principaux inhibiteurs de protéase obtenues dans essais cliniques sont récapitulées dans le tableau 19 (105, 108, 122).

Tableau 19 : Résumé des études cliniques des inhibiteurs de la protéase NS3 du VHC de deuxième génération.

Inhibiteur de protéase	Phase de l'étude (nom)	Nombre de patients	Dose/jour	Durée du traitement	Statut du patient et réponse virologique
ABT-450 + r	2	35	100 ou 200 mg 1 fois/j.	IP+PR : 12 s +PR : 12 à 36 s	naïf génotype 1 : RVS ₁₂ 88%
siméprévir	2	461	150 mg 1 fois/j.	IP+PR : 12, 24 ou 48 s +PR : 24 ou 36 s	naïf génotype 1 : RVS 51% rechuteur génotype 1 : RVS 85% répondeur partiel génotype 1 : RVS 75%
	3 (QUEST-1)	394 48 cirrhotiques		IP+ pegIFN α -2b + R : 12 s +PR : 12-36 s (TGR)	naïf génotype 1 : RVS 80% naïf cirrhotique génotype 1 : RVS ₁₂ 85%
	3 (QUEST-2)	391 32 cirrhotiques		IP+PR : 12 s +PR : 12 à 36 s (TGR)	naïf génotype 1 : RVS 81% naïf cirrhotique génotype 1 : RVS ₁₂ 65%
	3 (PROMISE)	393		IP+PR : 12 s +PR : 12 s	non-répondeur génotype 1 : RVS ₁₂ 79% (génotype 1a 70%, génotype 1b 86%)
faldaprévir	2 (SILEN-C1 et 2)	710	120 ou 240 mg	IP : 24 s + PR 24 ou 48 s	naïf génotype 1 : RVS 71% à 83% non-répondeur génotype 1 : RVS 27 à 41%
	3 (STARTVerso 1)	652	120 ou 240 mg 1 fois/j.	IP : 12 ou 24 s + PR 24 ou 48 s (TGR) groupe contrôle PR : 48 s	naïf génotype 1, IP 120 mg : RVS ₁₂ 73% 240 mg : RVS ₁₂ 72% groupe contrôle : RVS ₁₂ 50%

Inhibiteur de protéase	Phase de l'étude (nom)	Nombre de patients	Dose/jour	Durée du traitement	Statut du patient et réponse virologique
faldaprévir (suite)	3 (STARTVerso 2)	656	120 mg ou 240 mg 1 fois/j.	IP : 12/24 + pegIFN α -2b + R : 24 ou 48 s	naïf génotype 1 : RVS ₁₂ 79% à 120 mg 80% à 240 mg
	3 (STARTVerso 3)	678	240 mg 1 fois/j.	IP : 12 ou 24 s + PR 24 ou 48 s (TGR)	rechuteur RVS ₁₂ : 70% pour IP 12 s 70% pour IP 24 s TGR : 87% traitement de 24s : RVS ₁₂ : 75% répondeur partiel RVS ₁₂ : 58% pour IP 12 s 47% pour IP 24 s répondeur nul RVS ₁₂ : 33% pour IP 12 s 33% pour IP 24 s
	3 (STARTVerso 4)	310	120 ou 240 mg 1 fois/j.	IP : 12 ou 24 s + PR 48 s	co-infecté VIH-VHC, naïf ou rechuteurs : RVS ₄ : 72% IP 120 mg 79% IP 240 mg 12 s 84% IP 240 mg 24 s
	2	288	240 mg 1 fois/j.	IP+ PR : 24 s +/- PR : 24-48 s	répondeur nul génotype 1 : RVS 35% répondeur partiel génotype 1 : RVS 50%
	1b (SOUND-C1)	32	120 1 fois/j.+ déléobuvir 400 ou 600 mg 3 fois/j	IP+ INN + R : 4 s +IP + R : 24 s +R : 48 s	naïf génotype 1, RVS ₂₄ : 73% INN 400 mg 94% pour INN 600 mg

Inhibiteur de protéase	Phase de l'étude (nom)	Nombre de patients	Dose/jour	Durée du traitement	Statut du patient et réponse virologique
	2 (SOUND-C2)	465	120 mg 1 fois/j.+ déléobuvir 400 ou 600 mg 3 fois/j ou 2 fois/j	IP+ INN + R : 16, 28 ou 40 s IP+ INN : 28 s	naïf génotype 1, RVS ₁₂ : 49 à 69% naïf génotype 1, RVS ₁₂ : 39%
	3 (SOUND-C3)	83	120 mg 1 fois/j.+ déléobuvir 400 ou 600 mg 2 fois/j ou 3 fois/j	IP+ INN + R : 16 ou 24 s	ND : Étude en cours sur patients naïfs
danoprévir + ritonavir	2b (DAUPHINE)	421 29 49	100 mg 2 fois/j. 200 mg 2 fois/j. 50 mg 2 fois/j. 100 mg 2 fois/j.	IP+ ritonavir + PR : 24 s	naïf génotype 1 : RVS ₂₄ 79% 89% 66% génotype 4 : RVS ₁₂ 100% répondeur partiel génotype 1 RVS ₁₂ 56% (génotype 1a 30% génotype 1b 91%)

Inhibiteur de protéase	Phase de l'étude (nom)	Nombre de patients	Dose/jour	Durée du traitement	Statut du patient et réponse virologique
asunaprévir	2	47	200-600 mg 2 fois/j. 600 mg 2 fois/j. + daclatasvir 60 mg 1 fois/j. +/- PR	IP+ PR : 48 s IP+ inhibiteur NS5A : 24 s IP+ inhibiteur NS5A + PR : 24 s	naïf génotype 1 : RVS ₁₂ 83-92% répondeur nul génotype 1 : RVS 36% RVS 100%
	2	ND	600 mg 2 fois/j	IP : 12 s + PR : 24 à 48 s	naïf génotype 1 RVR à 4 semaines 75% et RVS ₁₂ : 83%
sovaprévir	2	64 58	200-800 mg 1 fois/j.	IP+ PR : 4 s +PR : 44 s IP+ PR : 12 s +PR : 36 s	naïf génotype 1 : RVS ₁₂ 83-92% naïf génotype 1 : Réponse virologique après le- traitement 69-100%
vaniprévir	2/3	94 naïfs	300 mg 2 fois/j 600 mg 2 fois/j 600 mg 1 fois/j. 800 mg 1 fois/j.	4 s + PR 44 s	naïf génotype 1 : RVS 61% 80% 78% 84%
		211 déjà traités	600 mg 2 fois/j 600 mg 2 fois/j 600 mg 2 fois/j 300 mg 2 fois/j	IP+ PR : 24 s IP+ PR : 24 s + PR : 24 s IP+ PR : 48 s IP+ PR : 48 s	déjà traité RVS répondeur nul RVS 71% 50% 85% 80% 67% 50% 78% 40%

Inhibiteur de protéase	Phase de l'étude (nom)	Nombre de patients	Dose/jour	Durée du traitement	Statut du patient et réponse virologique
MK-5172	2 (cohort Vanguard)	ND	100 mg/j	IP+ PR : 12 s + PR : 24 s	naïf génotype 1 : RVS ₁₂ 96,2%
	2	390	100 mg/j 200 mg/j 400 mg/j 800 mg/j	IP+ PR : 12 s + PR : 24-48 s	naïf génotype 1 : RVS ₂₄ 84% 92% 91% 87% pas d'effet de l'IL28B
	2 (C-WORTHY)	610	1 cpr/j 1 cpr/j	IP + MK-8742 + R : 12 s IP + MK-8742 + R : 12 s IP + MK-8742 : 12 s	naïf génotype 1 : RVS 100% co-infecté VIH-VHC : RVS 100% RVS 90%

Abréviations : 1 fois/j = une fois par jour ; 2 fois/j = 2 fois par jour ; 3 fois/j = 3 fois par jour ; IP = inhibiteur de protéase ; ND = non disponible ; PR = pegIFN et ribavirine ; R = ribavirine ; RVS = réponse virologique soutenue ; s = semaine ; TGR = traitement guidé par la réponse virologique.

Légende :

En vert : inhibiteur de protéase

En bleu : inhibiteur de la NS5A

En rouge : inhibiteur non nucléosidique de la NS5B

5.2.2 Inhibiteurs de la NS5A

5.2.2.1 Caractéristiques principales

La protéine NS5A semble essentielle pour la réplication, l'assemblage et la libération des particules virales. C'est pourquoi les inhibiteurs de la protéine NS5A, en bloquant ces rôles clés, représentent les antiviraux d'action directe les plus efficaces.

Les inhibiteurs de la NS5A sont efficaces à des concentrations de l'ordre du picomolaire, mais leur mécanisme d'action précis n'a pas encore été élucidé. Si les inhibiteurs de la NS5A n'affectaient que la formation de nouveaux complexes de réplication, leur action serait limitée à une courte période du cycle de réplication viral. Hors la diminution de la charge virale en plusieurs phases dans l'étude de la cinétique des inhibiteurs de la NS5A pourrait être expliquée par le blocage de l'assemblage, de la maturation et du relargage des particules virales (13).

Ils pourraient empêcher la NS5A de s'associer avec la protéine de capsid au niveau des gouttelettes lipidiques. Cela expliquerait l'altération de l'assemblage viral et de la réplication et par conséquent la diminution rapide de la virémie dans les études de la cinétique. Les inhibiteurs de la NS5A entraînent la redistribution de la NS5A depuis le réticulum endoplasmique jusqu'aux gouttelettes lipidiques. Cette redistribution n'a pas lieu dans les cellules infectées par des virus résistants.

De plus, les inhibiteurs de la NS5A pourraient limiter les interactions entre la NS5A et la NS3 ainsi qu'entre la NS4A et la NS5B pour bloquer la phosphorylation et altérer ainsi la réplication. Enfin, les inhibiteurs de la NS5A pourraient entraver le transport de l'ARN.

D'autres facteurs de l'hôte et viraux seraient aussi nécessaires pour cibler la NS5A. La réponse clinique en deux temps des inhibiteurs de la NS5A pourrait être expliquée par un mécanisme d'action supplémentaire. En effet, les inhibiteurs de la NS5A pourraient former des complexes fonctionnels avec les facteurs de l'hôte essentiels à la réplication, comme la PI4KIII α ou la TIP47 (13).

In vivo, les inhibiteurs de la NS5A ont donné des résultats satisfaisants comme traitement en combinaisons avec d'autres antiviraux d'action directe (112).

5.2.2.2 Génotypes

La plupart des inhibiteurs de la NS5A sont actifs contre tous les génotypes. Certaines molécules ont une efficacité variable selon le génotype du VHC.

5.2.2.3 Barrière génétique

Les inhibiteurs de la NS5A ont une faible barrière de résistance et induisent rapidement la sélection de mutants résistants. Leur action pourrait être stimulée par l'association avec d'autres antiviraux d'action directe ayant une activité sur différentes protéines virales, aboutissant à la limitation de l'émergence des résistances virales. Les interactions avec les domaines cibles et les interactions spatiales ont été identifiées. Par exemple, les mutations sur les résidus 93 et 31 de la région codante de la NS5A du génotype 1 entraînent une perte significative de l'efficacité des inhibiteurs de la NS5A (13).

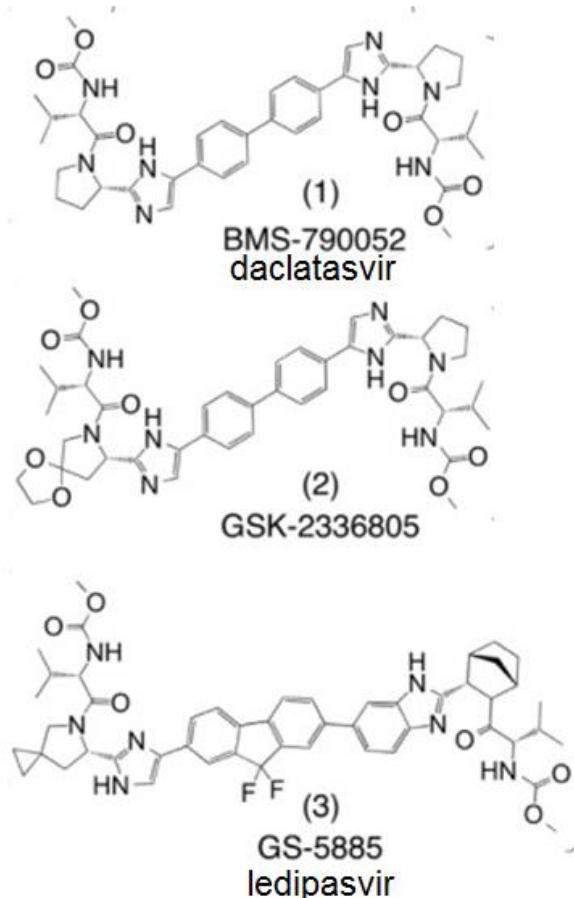
5.2.2.4 Interactions médicamenteuses

Les inhibiteurs de la NS5A sont métabolisés par le cytochrome P450. L'administration concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques doit être évitée afin d'empêcher les risques de sur- ou sous-dosage respectivement (113).

5.2.2.5 Inhibiteurs de la NS5A en développement

Plusieurs médicaments se fixant directement sur la NS5A sont actuellement en cours d'évaluation clinique. Le daclatasvir a été le premier inhibiteur de la NS5A découvert par criblage à haut débit. Les structures chimiques de la plupart des molécules en développement dérivent de la structure du daclatasvir. Plus de 50 molécules appartenant à cette famille ont été recensées. Cette famille peut être divisée en deux classes (Figure 17). Les molécules de la première classe sont des dimères composés de deux peptides reliés au niveau du cycle aromatique par des liaisons covalentes. La deuxième classe comprend divers monomères qui ne rentrent pas dans la première classe. En général, l'efficacité des molécules de la première classe est supérieure à celle de la deuxième classe. Cependant, la deuxième classe prouve que la symétrie et un poids moléculaire élevé ne sont pas obligatoires pour créer des interactions efficaces avec la NS5A (13).

Molécules de la 1^{ère} classe



Molécules de la 2^{ème} classe

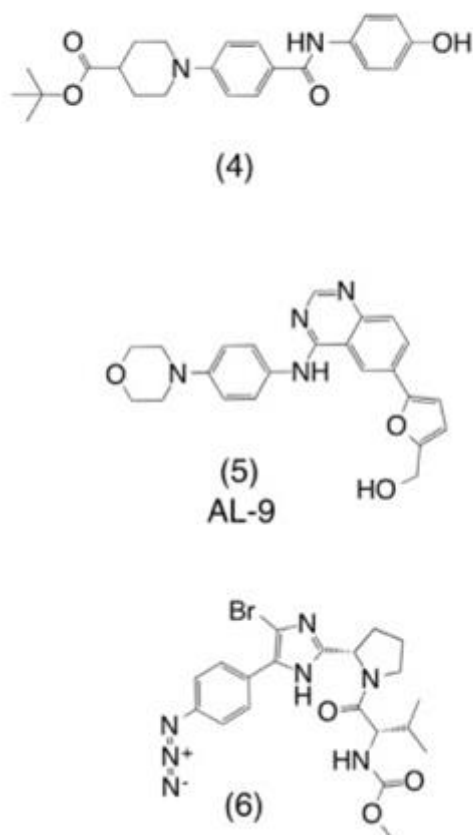


Figure 17 : Exemples de molécules appartenant à chacune des deux classes d'inhibiteurs de la NS5A (13).

Parmi les molécules illustrées dans la figure 17, la molécule numéro 4 présente l'activité la plus puissante de la famille des pipérazinyl-N-(aryl)benzamides et elle a été découverte par Merck and Co, Inc. La molécule 5, l'AL-9, fait partie de la famille des 4-anilino quinazolines et elle a été découverte par Arrow Therapeutics Ltd (13). La molécule 6 est un monomère dont la structure a été inspirée par le BMS-790052 et elle a été découverte par RFS Pharma, LLC (59).

Parmi les inhibiteurs de la NS5A en développement, les molécules dont le développement est le plus avancé sont le daclatasvir, le ledipasvir et l'ombitasvir (Tableau 21). Ces trois molécules ont des demi-vies longues qui leur autorisent une seule prise par jour. Cependant, les molécules ayant une demi-vie plus courte peuvent aussi être étudiées en une prise par jour si une dose suffisante permet de garder une concentration stable sans

causer une toxicité systémique (13). Le tableau 20 présente les 14 principaux inhibiteurs de la NS5A en cours de développement clinique (62, 89, 90, 91).

Tableau 20 : Inhibiteurs de la NS5A en développement dans le traitement de l'hépatite C.

Laboratoire	Molécule en développement	DCI (si disponible)	Phase de développement
AbbVie	ABT-267	ombitasvir	Phase 3
Achillion	ACH-3102		Phase 2a
	ACH-2928		Phase 1
Arrow Therapeutics/ Astra Zeneca	AZD-7295 (AZ-689/A-831)		Phase 2
Bristol-Myers Squibb	BMS-790052	daclatasvir	en cours d'évaluation par le CHMP en procédure accélérée depuis janvier 2014
	BMS-824393		Phase 2
Gilead Sciences	GS-5816		Phase 2
	GS-5885	ledipasvir	combinaison fixe sofosbuvir- ledipasvir en cours d'évaluation par le CHMP en procédure accélérée depuis février 2014
GlaxoSmithKline	GSK2336805		Phase 2
Idenix	IDX-719	samatasvir	Phase 2
Merck	MK-8742		Phase 2
Novartis/Enenta	EDP-239		Phase 1
Presidio	PPI-668		Phase 2a
	PPI-461		Phase 1

Tableau 21 : Comparaison des inhibiteurs de la NS5A en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique, dans l'ordre de la molécule dont le développement est le plus avancé jusqu'à celle dont le développement est le moins avancé.

Molécule	Activité <i>in vitro</i> (CE ₅₀) (pM)	Génotypes sensibles à la molécule	Développement de résistance	Combinaison de molécules en phase 1, 2 ou 3	Effets indésirables
daclatasvir	9-50	4>1b > 2a> 1a > 3	faible ou intermédiaire Y95H et L31M	bi- ou tri-thérapie avec d'autres AAD RVS _{4/12/24} 91-100%	céphalée, fatigue, nausées, diarrhée, peau sèche
ledipasvir	4-2,1x 10 ³	1b > 4a, 6a> 2a, 3a, 1a> 2-6	30 et 31 pour le génotype 1a 93 pour le génotype 1b	+ sofosbuvir +/- ribavirine + pegIFN + ribavirine +/- GS-6451 bi, triple ou quadrithérapie avec d'autres AAD +/- ribavirine RVS _{8/12} 87-98%	anémie, dépression, céphalée, anémie,
ombitasvir	5-14	1 > 2-5 > 6a	faible ou intermédiaire	bi, triple ou quadrithérapie avec d'autres AAD +/- ribavirine RVS _{8/12} 87-98%	céphalée, fatigue, nausées
ACH-3102	4-10	1 – 5	faible	monothérapie dose unique : taux d'ARN viral diminué > 3,7 log ₁₀ pour le génotype 1a Etude clinique en bithérapie avec la ribavirine débutée	aucun effet significatif dans la phase 1
IDX-719	2-24	1 - 5	Y93H	monothérapie durant trois jours : taux d'ARN viral diminué > 3 log ₁₀ pour les génotypes 1 à 4 Etude clinique en trithérapie avec d'autres AAD débutée	aucun effet significatif
MK-8742	génotype	1-4	faible	Phase 2 : + ribavirine + MK-5172	ND

Molécule	Activité <i>in vitro</i> (CE₅₀) (pM)	Génotypes sensibles à la molécule	Développement de résistance	Combinaison de molécules en phase 1, 2 ou 3	Effets indésirables
	1a/b, 2a, 3a et 4a : 3-20				
AZD-7295	génotype 1b : 7 x 10 ³ génotype 1a : 1,2 x 10 ³	Pas d'effet détecté sur génotype 1a ou 3	ND	ND	ND
GSK2336805	1,8-44	4a, 5a > 1b, 6a/b > 1a > 2a, 3a, 6c-g, 6h-n	ND	+ VX-135 +/- ribavirine	céphalée modérée
PPI-668	20-1,3 x 10 ³	Pangénotypique	ND	+ faldaprévir et déléobuvir +/- ribavirine	aucun à ce jour
GS-5816	7-59	Pangénotypique	ND	+ sofosbuvir	aucun à ce jour
EDP-239	4-34	1b > 1a	ND	actuellement en phase 1	ND
ACH-2928	2-46	1 > 2-6	intermédiaire	3 jours de monothérapie	anémie, fatigue, état grippal, dépression
PPI-461	ND	Pangénotypique	28, 30, 31 et 93	NA	aucun à ce jour

Abréviations : AAD = antiviraux d'action directe ; CE₅₀ = concentration efficace médiane ; NA = Non applicable ; ND = non disponible ;

RVS = réponse virologique soutenue

5.2.2.5.1 Daclatasvir

Le daclatasvir a été la première molécule de cette famille médicamenteuse à être développée. C'est un inhibiteur du complexe de réplication de la NS5A qui a été étudié chez plus de 5500 patients dans des études cliniques. Cette molécule est utilisée dans plusieurs combinaisons avec d'autres antiviraux d'action directe.

Le daclatasvir a une grande efficacité contre tous les génotypes du VHC *in vitro*. Il a une demi-vie longue ($t_{1/2} = 12,8$ h) qui permet une seule prise par jour. Les données *in vivo* ont montré une diminution rapide et importante de l'ARN du VHC ($3,6 \log_{10}$) sans effets indésirables notoires.

Le daclatasvir est en cours d'évaluation par les autorités compétentes au Japon (dépôt en octobre 2013) pour les patients atteints d'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1b. En Europe, la demande d'autorisation de mise sur le marché a été validée par l'EMA en janvier 2014. La revue par le CHMP est en procédure accélérée (114). L'indication revendiquée est le traitement de l'hépatite C chez les patients infectés par le VHC de génotypes 1 à 4 en association avec d'autres molécules, dont le sofosbuvir. Cette soumission propose ainsi le premier traitement oral sans interféron ni ribavirine pour les patients naïfs de traitement antiviral infectés par les génotypes 1, 2 ou 3 (92).

La FDA a accordé la désignation de découverte majeure pour la combinaison à dose fixe du daclatasvir + de l'asunaprévir + du BMS-791325, un INN de la NS5B, en 2013. BMS prévoit de soumettre à la FDA cette trithérapie en pour une évaluation en 2015. Le daclatasvir et l'asunaprévir en bithérapie ont aussi reçu cette désignation de découverte majeure en février 2014 dans le traitement de l'hépatite C chronique par le VHC de génotype 1b. Cela permet d'accélérer le développement et la revue de cette association. La désignation repose sur les données préliminaires du programme clinique de phase 3 montrant que les deux molécules associées apportent une amélioration considérable de la réponse virologique par rapport aux autres traitements disponibles (115). Le dossier de demande d'autorisation de cette association a été déposé à la FDA en avril 2014 (103).

Le daclatasvir bloque la phosphorylation de la NS5A et la fige dans une conformation qui favorise sa localisation sur les gouttelettes lipidiques plutôt que sur le réticulum endoplasmique. Lorsque la NS5A se fixe sur l'ARN, sur la NS5B ou sur d'autres protéines

favorisant la formation du complexe de réplication virale dans un réseau membranaire, l'affinité de la liaison du daclatasvir pour la NS5A décroît fortement.

Individuellement, les mutations Y93H et L31V sur la NS5A du VHC de génotype 1b confèrent respectivement une résistance au daclatasvir d'un facteur 24 et 28. Lorsque deux mutations co-existent, la résistance augmente d'environ 15000 fois (Tableau 22). Cela suggère l'existence d'un site spécifique de liaison du daclatasvir.

Tableau 22 : Mutation de résistance, aptitude à la réplication et efficacité (EC₅₀) du daclatasvir sur les systèmes de réplication des génotypes 1a et 1b du VHC (13).

Genotype	Amino acid substitutions	Replication fitness (%) average ± SD	Potency EC ₅₀ (ng/mL), average ± SD	FR
Genotype 1a	WT	100	0.0044±0.0028	1
	M28A	27±25	20.2±13.3	4,591
	M28T	31±23	3.0±0.3	682
	M28V	16±11	0.0055±0.0019	1.3
	Q30E	130±56	110.9±66.0	25,205
	Q30H	75±31	6.5±1.4	1,477
	Q30R	41±16	5.4±1.8	1,227
	Q30K	19±9	108±52	24,545
	L31M	55±15	1.5±0.5	341
	L31V	117±29	14.9±4.4	3,386
	H58D	92±9	2.2±0.3	500
	H58P	266±261	0.0053±0.0006	1.2
	Y93C	11±7	8.2±3.0	1,864
	Y93H	18±11	23.9±7.0	5,432
	Y93N	13±8	208.9±47.9	47,477
	M28V + Q30R	147±55	1.4±0.013	350
	Q30H + Y93H	20±6	409.8±153.6	93,136
	Q30R + H58D	60±12	1,867±46	424,318
Genotype 1b	WT	100	0.0019±0.0007	1
	L31M	99±23	0.0062±0.0014	3
	L31V	158±54	0.053±0.015	28
	Q54H	83±18	0.0024±0.0003	1
	Q54N	83±29	0.0027±0.0006	1
	Y93H	27±16	0.046±0.018	24
	L31M + Y93H	70±68	13.5±12.2	7,105
	L31V + Y93H	50±38	28.1±24.7	14,789
	Q54H + Y93H	22±7	0.018±0.005	9
	L31V + Q54H + Y93H	189±25	36.1±7.7	19,000

Abréviations : EC₅₀ = concentration efficace médiane ; SD = déviation standard ;

FR = résistance moyenne

Le daclatasvir est très efficace contre les génotypes 1, 2 et 4 (Tableau 21). En combinaison avec la ribavirine et le pegIFN, il a obtenu une RVS₁₂ totale chez les patients infectés par le VHC de génotype 4.

L'étude clinique de phase 3 HALLMARK-Quad (NCT01573351) a évalué l'efficacité de la quadrithérapie daclatasvir + asunaprévir + pegIFN + ribavirine pendant 24 semaines chez 398 patients atteints par une hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 ou 4 (98).

Le daclatasvir était administré à une dose de 60 mg/j et l’asunaprévir à une dose de 100 mg 2 fois/j. Les taux de RVS₁₂ variaient entre 90 et 95% chez les patients répondeurs nuls infectés par le VHC de génotype 1a ou 1b (82).

L’étude pivot de phase 3, HALLMARK-Dual (NCT01581203), a évalué l’efficacité et la tolérance de l’association daclatasvir 60 mg/j + asunaprévir 100 mg 2 fois/j, sans interféron ni ribavirine, en traitement oral, chez des patients atteints de cirrhose ou non, infectés par le VHC de génotype 1b (98). Un traitement sans interféron a été choisi car tous les patients étaient des répondeurs nuls, des rechuteurs ou ne souhaitaient pas prendre le traitement pegIFN + ribavirine. Le taux de réponse virologique n’a pas été influencé par l’état cirrhotique ou non du patient (RVS₁₂ 84 et 85% respectivement). Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 23 (116).

Tableau 23 : Résultats de l’étude HALLMARK-DUAL chez les sujets adultes infectés par le VHC de génotype 1b après 24 semaines de traitement par daclatasvir + asunaprévir (116).

	Naïf de traitement 205 patients	Intolérant au pegIFN 235 patients	Non-répondeur 205 patients
RVS₁₂	90%	82%	82%

Abréviation : RVS₁₂ = réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin du traitement.

Une étude de phase 3 (NCT01718145) a comparé l’efficacité de l’association daclatasvir + asunaprévir par rapport à la trithérapie de référence chez des patients japonais naïf de traitement ou rechuteurs et atteints par le génotype 1b. La RVS₁₂ variait entre 64 et 91% selon l’état du patient (98).

L’étude de phase 2b COMMAND-1 a évalué le traitement daclatasvir (20 ou 60 mg/j) + pegIFN + ribavirine pendant 24 semaines chez des patients infectés par le génotype 1 ou 4. Les patients étaient naïfs de tout traitement antiviral ou non-répondeurs au traitement par le téléprévir ou le bocéprévir associé au pegIFN et à la ribavirine (85).

Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Réponse virale soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement dans l'étude COMMAND-1 chez les sujets adultes infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 après 24 semaines de traitement par daclatasvir + pegINF + ribavirine (117).

Traitement	Génotype 1			Génotype 4
	total	1a	1b	
Daclatasvir 20mg + pegINF + ribavirine	60%	59%	78%	67%
Daclatasvir 60mg + pegINF + ribavirine	64%	58%	87%	100%
Placebo + pegINF + ribavirine.	36%	38%	31%	50%

Un traitement oral combinant le daclatasvir, le sofosbuvir et la ribavirine est très efficace chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2 ou 3 traités pendant 12 ou 24 semaines. Dans une étude de phase 2 évaluant ce traitement, la RVS₁₂ a été de 100% chez les patients atteints par le génotype 2 et de 91% chez les patients infectés par le génotype 2 ou 3 (13).

L'étude clinique de phase 3 ALLY-3 (NCT02032901) est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité du daclatasvir associé au sofosbuvir chez des patients naïfs de traitement ou non, infectés par le VHC de génotype 3 (98).

Une autre étude clinique de phase 3 (NCT02032875) étudie actuellement l'efficacité de cette association avec la ribavirine chez les patients atteints de cirrhose ou ayant subi une transplantation hépatique, pour tous les génotypes (98).

De plus, un programme d'usage compassionnel (NCT02097966) a été développé pour fournir le traitement daclatasvir + sofosbuvir avec ou sans ribavirine chez les sujets infectés par le VHC qui ont un fort risque de décompensation hépatique ou de décès dans les 12 mois s'ils ne reçoivent pas de traitement et pour lesquels aucun autre traitement n'est disponible (13, 105).

Des études de phase 3 sont en cours pour étudier la réponse virologique et la tolérance de l'association daclatasvir + asunaprévir + BMS-791325 chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, naïfs de traitement antiviral ou non.

L'étude clinique UNITY-1 (NTC01979939) est réalisée chez des patients non-cirrhotiques atteints par une hépatite C chronique due au génotype 1 du VHC (98). Les patients traités par le daclatasvir + asunaprévir + BMS-791325 (75 mg) pendant 12 semaines ont atteints une RVS₁₂ de 94% (118).

L'étude clinique UNITY-2 (NTC01973049) étudie l'association de ces trois antiviraux d'action directe en combinaison fixe, avec la ribavirine ou non, pendant 12 semaines, chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant une cirrhose compensée (98). La bio-équivalence du daclatasvir utilisé en combinaison à dose fixe avec l'asunaprévir et le BMS-791325 est aussi étudiée à raison de 2 fois par jour. Le traitement est bien toléré.

Tableau 25 : Réponse virale soutenue 12 semaines après l'arrêt du traitement dans l'étude UNITY-2 chez les sujets adultes infectés par le VHC de génotype 1 après 12 semaines de traitement par daclatasvir + asunaprévir + BMS-791325 (117).

Traitement	Patients			
	Cirrhotique	Non-cirrhotique	Génotype 1a	Génotype 1b
daclatasvir + asunaprévir + BMS-791325 75 mg	100%	91%	91%	100%
daclatasvir + asunaprévir + BMS-791325 150 mg	71%	94%	91%	94%

Une autre étude est prévue afin d'évaluer l'efficacité de cette trithérapie avec ou sans ribavirine dans traitement de 4, 6 ou 8 semaines chez des patients atteints par l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1, mais non-cirrhotiques (119).

Enfin une étude clinique de phase 2 (NCT01725542) est en cours chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4, naïfs ou ayant rechuté après un traitement et co-infectés par le VIH (91, 105).

5.2.2.5.2 Ledipasvir

La demande d'AMM pour la combinaison fixe ledipasvir + sofosbuvir a été déposée à l'EMA le 27 février 2014 par Gilead. Cette combinaison associe le ledipasvir (90 mg) et le sofosbuvir (400 mg) pour le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 pendant 8 ou 12 semaines en fonction de l'historique thérapeutique et de l'état cirrhotique ou non du patient. Les données issues des études de phase 3 ION ont soutenu ce dossier de demande d'AMM (120). Une revue selon la procédure centralisée en accéléré a été accordée. Si elle est autorisée, la combinaison ledipasvir + sofosbuvir pourrait être mise sur le marché fin 2014. Gilead a aussi soumis une demande d'autorisation aux USA et au Canada.

Cette association pourrait devenir le premier traitement disponible sans interféron ni ribavirine avec une durée de traitement considérablement réduite.

Le ledipasvir est très efficace contre les VHC de génotypes 1a (EC_{50} : 34 pM), 1b (4 pM), 4a (110 pM) et 6a (110 pM), mais l'activité est plus faible contre les génotypes 2a (21 nM) et 3a (41 nM) avec un excellent index de sélectivité total ($>800\ 000$) (121). Dans l'ensemble, le traitement est bien toléré. Les effets indésirables principaux observés sont une anémie (20%), une dépression (8%) et des céphalées (4%) (Tableau 21). Un autre avantage de cette molécule est sa demi-vie qui est longue ($t_{1/2} = 49,7$ h).

Une étude clinique de phase 1 comparant deux doses de ledipasvir (1 et 10 mg par jour) a montré une diminution de la charge virale de 2,3 et 3,3 \log_{10} respectivement après 3 jours de monothérapie chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 (122). Cependant, une résistance a rapidement été observée au niveau des résidus 30 et 31 pour le génotype 1a et du résidu 93 pour le génotype 1b.

Un traitement oral associant le ledipasvir au GS-9451 (inhibiteur de protéase), au tégobuvir (inhibiteur non nucléosidique de la NS5B) et à la ribavirine a permis une RVS₄ de 80 à 100%. Cette quadrithérapie a généralement été bien tolérée bien que 60% des patients aient indirectement développé une hyperbilirubinémie.

Lors de la phase 2 ELECTRON, la combinaison ledipasvir + sofosbuvir + ribavirine administrée pendant douze semaines a conduit à une RVS de 100% chez les patients naïfs de traitement ou non-répondeurs et contaminés par le VHC de génotype 1 (123).

L'étude clinique de phase 2 LONESTAR étudie l'association ledipasvir + sofosbuvir sans ribavirine, pendant 12 semaines chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 (124). La totalité des 19 patients naïfs de traitement antiviral a atteint la RVS₄. Dix-huit patients sur 19 ayant déjà bénéficié d'un traitement ont atteint la RVS₄ (Tableau 21).

Gilead a étudié l'association fixe ledipasvir + sofosbuvir, avec ou sans ribavirine, chez presque 2000 patients infectés par le VHC de génotype 1, dans trois études cliniques de phase 3 décrites ci-dessous.

En octobre 2012, l'étude clinique ION-1 a été mise en place pour étudier l'association ledipasvir + sofosbuvir pendant 12 ou 24 semaines chez des patients naïfs de traitement antiviral. La RVS₁₂ a été de 100% pour le traitement de 12 semaines et de 99% pour 24 semaines, sans effet indésirable notable (120). La RVS₁₂ a été de 94% chez les patients ayant une cirrhose compensée et ayant reçu cette bithérapie pendant 12 semaines.

A la suite de ces résultats, l'étude clinique ION-2 a commencé en janvier 2013. La même bithérapie, associée à la ribavirine pour un traitement de 12 semaines et avec ou sans la ribavirine pour un traitement de 24 semaines, a été étudiée chez des patients non-répondeurs au traitement pegINF + ribavirine (120).

Une troisième étude, ION-3, a commencé en mai 2013 pour comparer l'efficacité de cette bithérapie avec ou sans ribavirine pendant 8 semaines ou 12 semaines chez 600 patients infectés par le génotype 1, non-cirrhotiques et naïfs de traitement antiviral (120). La RVS₁₂ a été de 94% chez les patients recevant le traitement pendant 8 semaines. L'efficacité n'était pas significativement améliorée par une prolongation du traitement jusqu'à 12 semaines ou par l'ajout de la ribavirine.

L'association du ledipasvir (30 mg/jour) avec du pegIFN (180 mg/semaine), de la ribavirine (1 à 1,2 mg/jour) et avec ou sans védoprévir, a été étudiée chez des patients infectés par le VHC de génotype 1. La RVS₄ observée avec cette association est élevée autant chez les patients naïfs de traitement antiviral que chez les patients ayant déjà été traités. Cette combinaison a montré une RVS₁₂ élevée et comparable aux résultats obtenus avec le traitement pegIFN + ribavirine pendant 24 semaines chez les patients naïfs de traitement antiviral, ayant l'allèle IL28B CC. L'utilisation de cette quadrithérapie (ledipasvir + védoprévir + pegIFN + ribavirine) a été arrêtée à cause de plusieurs cas de pancytopenie sévère.

5.2.2.5.3 Ombitasvir

L'ombitasvir est un inhibiteur de la NS5A à structure N-phénylpyrolidine. Il a une activité antivirale élevée ($EC_{50} = 1,7$ à $19,3$ pM) et une demi-vie longue ($t_{1/2} = 28,1$ h). Il est actif contre tous les génotypes du VHC.

Dans une étude clinique de phase 2b étudiant l'association ombitasvir + dasabuvir ABT-450 + ritonavir + ribavirine, en une prise 2 fois par jour, la RVS obtenue était de 98% chez les patients naïfs de traitement antiviral et de 93% chez les non-répondeurs (125).

Une étude clinique de phase 3, évaluant cette quintuple thérapie, est actuellement en cours (cf paragraphe 5.2.1.6.1 sur l'ABT-450).

5.2.2.5.4 ACH-3102

C'est un inhibiteur puissant de la NS5A de deuxième génération. Il a une haute barrière pharmacologique de résistance et un faible potentiel d'émergence de variants résistants pour le génotype 1.

Dans une étude clinique de phase 1a, l'ACH-3102 a permis une diminution rapide de l'ARN du VHC de génotype 1 (entre 3,6 et 4,6 \log_{10}) (126).

Une étude clinique de phase 1b a évalué l'innocuité, la tolérance et l'activité antivirale de l'ACH-3102 en combinaison avec la ribavirine pendant 12 semaines chez des patients naïfs de traitement antiviral et infectés par le VHC de génotype 1b.

Une étude clinique de phase 2 évaluant l'efficacité et la tolérance d'ACH-3102 associé au sofosbuvir et à la ribavirine chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 a débuté en avril 2013.

5.2.2.5.5 Samatasvir

Le samatasvir est très actif contre les génotypes 1 à 4 *in vitro*. Cependant, sa faible barrière contre les résistances permet l'apparition du variant Y93H. Néanmoins, une étude clinique de phase 2 est prévue pour évaluer l'efficacité de samatasvir en association avec deux autres antiviraux d'action directe, le TMC647055 et le siméprévir (127).

5.2.2.5.6 MK-8742

Le MK-8742 est un inhibiteur puissant de la NS5A du VHC de génotype 1. En combinaison avec le MK-5172, inhibiteur de protéase, il présente une barrière élevée contre le développement de mutants. Les études de phase 2 sont en cours (128).

5.2.2.5.7 AZD-7295

L'AZD-7295 est efficace contre le VHC de génotypes 1b et 1a (CE_{50} : 7 nM et 1,24 μ M respectivement). En 2008, une étude de phase 2 est en cours. Les résultats de cette étude ne sont pas disponibles et aucune autre étude n'a été réalisée depuis (129).

5.2.2.5.8 GSK2336805

Le GSK2336805 est très efficace contre le VHC de génotypes 1a (CE_{50} : 44 pM) ; 1b (8 pM), 4a (1,8 pM), 5a (2,5 pM) et 6ab (9,1 pM). Son efficacité est moindre pour les génotypes 2a, 3a, 6c-g et 6h-n. Une étude de phase 1 a montré qu'un mal de tête (8%) était le seul effet indésirable observé après l'administration de GSK2336805 pendant 7 et 14 jours avec des doses uniques de 10, 30 ou 60 mg et multiples de 10, 30 ou 75 mg par voie orale chez des volontaires sains. En monothérapie, le GSK2336805 provoque la diminution de la charge virale de 0,93 \log_{10} pour une dose de 1 mg et de 3,9 \log_{10} pour une dose de 60 mg, chez les patients naïfs de traitement antiviral infectés par le VHC de génotype 1 (130). Une étude clinique de phase 1 (NCT02018536) évaluant l'efficacité du GSK2336805 à la dose de 30, 60 ou 120 mg en combinaison avec le TMC435 est sur le point de se terminer (98).

5.2.2.5.9 PPI-668

Le PPI-668 est un inhibiteur puissant de la NS5A de deuxième génération actif dans tous les génotypes. La CE_{50} varie entre 0,02 et 1,3 nM en fonction du génotype.

Dans les études cliniques chez les volontaires sains (80 à 320 mg par jour) et chez les patients (40 à 240 mg par jour), le PPI-668 a été bien toléré sans effets indésirables graves ou sévères.

Dans une étude clinique de phase 1 de trois jours, le PPI-668 a été administré en monothérapie, en une prise par jour par voie orale, à des patients naïfs de traitement infectés par le VHC de génotype 1 ou 2-3 (131). La réduction moyenne de la charge virale atteinte en

1 ou 2 jours variait, en fonction de la dose administrée, de 3,5 à 3,8 log₁₀ (soit plus de 99,9%) pour le génotype 1 et était de 3.01 log₁₀ pour les génotypes 2 et 3.

Une phase 2a (NCT01859962) évaluant l'efficacité du PPI-668 en association avec le faldaprévir, le déléobuvir et avec ou sans ribavirine a commencé en janvier 2014 (98).

5.2.2.5.10 GS-5816

Le GS-5816 est un inhibiteur puissant de la NS5A de deuxième génération. Les CE₅₀ sont de l'ordre du picomolaire et varient de 7 à 59 pM en fonction du génotype. Il est actif contre tous les génotypes et conserve son activité malgré le polymorphisme de la NS5A. Il a aussi présenté une barrière élevée contre les mutations de résistance. La CE₅₀ est de 130 pM contre la mutation L31M et 121 pM contre la mutation Y93C. De plus, GS-5816 reste efficace dans les virus mutés par les autres classes thérapeutiques d'antiviraux d'action directe. Il a une activité accrue, voire modérément synergique lorsqu'il est associé à d'autres antiviraux d'action directe comme le sofosbuvir (132).

La première étude clinique chez l'homme a évalué le GS-5816 pendant 7 jours chez des volontaires sains. Cette étude clinique de phase 1 a montré que cette molécule était bien tolérée entre 5 et 450 mg par jour.

Gilead a lancé un programme d'études cliniques (NCT01858766) avec le GS-5816 aux doses de 25 et 100 mg, en combinaison avec le sofosbuvir et avec ou sans la ribavirine pour un traitement oral de 12 semaines, chez les patients atteints d'hépatite C chronique, quel que soit le génotype du VHC et naïfs de traitement antiviral (98).

5.2.2.5.11 ACH-2928

En monothérapie dans une étude de phase 1 de 3 jours, l'ACH-2928 a permis une diminution impressionnante et rapide de la charge virale en ARN (3,7 log₁₀) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 (133).

5.2.2.5.12 EDP-239

In vitro, l'EDP-239 a une forte activité antivirale avec des doses de l'ordre du picomolaire contre le VHC de génotypes 1b (CE₅₀= 7 pM) et 1a-b (CE₅₀= 31 pM). La combinaison de l'EDP-239 avec un inhibiteur de la cyclophiline, l'alisporivir, montre une forte activité synergique contre le VHC de génotypes 1 à 3 (134).

5.2.2.5.13 PPI-461

Le PPI-461 est un inhibiteur de la NS5A de première génération de forte activité contre les génotypes 1 à 6. La diminution de la charge virale va jusqu'à 3,6 log₁₀ après 3 jours de monothérapie (100 et 200 mg par jour par voie orale) chez les patients infectés par le VHC de génotype 1. Cependant, l'émergence rapide de résistance a été observée par mutation au niveau des résidus 28, 30, 31 et 93 (135).

5.2.2.6 Conclusion sur les inhibiteurs de la NS5A

L'efficacité des principaux inhibiteurs de la NS5A est récapitulée dans le tableau 26 (108, 122).

Tableau 26 : Efficacité des inhibiteurs de la NS5A du VHC pendant les études cliniques.

Inhibiteur de la NS5A	Phase et nom de l'étude	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
daclatasvir	Phase 2a	-	3 mg/j 10 mg/j 60 mg/j	I.NS5A+PR : 12 s +PR : 36 s	génotype 1 RVS ₁₂ : 42% 83% 75%
	Phase 2 COMMAND-1	395 (génotype 1 365, génotype 4 30)	20 à 60 mg 1 fois/j.	I.NS5A+PR : 12-24 s +PR : 12-36 s (max 48 s)	naïf génotype 1 RVS ₁₂ : 65% (génotype 1a 58%, génotype 1b 78- 87%) Génotype 4 RVS ₁₂ : 100%
	Phase 2 COMMAND-2	419	20 à 60 mg 1 fois/j.	I.NS5A+PR : 24 s	répondeurs nuls RVRe 30-34% répondeurs partiels RVRe 44-57%
	Phase 2 COMMAND-3	151	60 mg 1 fois/j.	I.NS5A+PR : 12 s +/- PR : 12 s (TGR) I.NS5A+PR : 16 s +/- PR : 12 s (TGR) Groupe contrôle PR : 12 s	naïf génotype 2 RVRe : 83 à 92% Groupe contrôle : RVRe : 77% naïf génotype 3 RVRe : 81 à 89% Groupe contrôle : RVRe : 59%
ombitasvir	Phase 2	29	5 à 200 mg 1 fois/j.	I.NS5A+PR : 12 s +/- PR : 36 s	naïf génotype 1 RVRe : 80 à 100%

Abréviations : 1 fois/j = une fois par jour ; I.NS5A = inhibiteur de la NS5A ; PR = pegIFN et ribavirine ; RVRe = réponse virologique rapide étendue ; RVS = réponse virologique soutenue ; s = semaine ; TGR = traitement guidé par la réponse virologique

5.2.3 Inhibiteurs de la polymérase NS5B

5.2.3.1 Caractéristiques principales

Il existe deux types d'inhibiteurs de la NS5B ARN polymérase : les analogues nucléos(t)idiques et les inhibiteurs non nucléosidiques (INN).

La NS5B polymérase est requise pour la copie de l'ARN génomique du VHC et la transcription de l'ARNm (83).

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques sont des analogues qui se fixent sur site actif de la NS5B polymérase. Ils entrent en compétition avec le substrat naturel de la polymérase. Ainsi, ils mettent fin à l'élongation de la chaîne d'ARN viral. La plupart des molécules de cette classe ont une structure 2'-C'méthylribose. Une triphosphorylation de ces molécules est nécessaire pour qu'ils aient leur forme active (72).

Les INN de la NS5B se fixent sur différents sites allostériques, ce qui induit différents changements de conformation de la polymérase et empêche qu'un complexe fonctionnel d'élongation se mette en place. La phase d'initiation de la polymérisation est alors inhibée. Trois sites de liaison ont été identifiés dont il résulte trois différents types de INN (INN 1 à 3) :

- les INN 1 sont des benzothiazidines,
- les INN 2 sont des acides thiophènes 2-carboxyliques, des dérivés de la phénylalanine et des pyranones substituées,
- les INN 3 sont des inhibiteurs du benzimidazole 5-carboxamide (12, 22).

Le potentiel à inhiber tous les génotypes et la haute barrière contre les résistances rendent intéressant le développement des inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la NS5B. De plus, leur pharmacocinétique permet une administration en une prise unique par jour. Malgré leur efficacité avérée dans les études cliniques, leur activité est limitée et certaines molécules ont été associées à une toxicité.

Une nouvelle stratégie consiste à développer des prodrogues du nucléoside 5'-monophosphate. Ces prodrogues en développement inhibent fortement la réplication du VHC. De plus, plusieurs de ces prodrogues ciblent le foie lorsqu'elles sont administrées par voie orale.

5.2.3.2 Génotypes

Comme le site actif de la NS5B est très conservé, les inhibiteurs nucléos(t)idiques sont efficaces contre tous les génotypes. Ils sont aussi efficaces contre le sous-type 1a que contre le sous-type 1b.

Les INN de la NS5B ont l'avantage d'avoir plusieurs cibles et d'être efficaces contre le génotype 1, mais ils ont une activité antivirale globalement réduite. De plus, chaque type d'INN (1 à 3) est spécifique de certains génotypes (72).

5.2.3.3 Barrière génétique

Les inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B ont une barrière génétique globalement haute à la résistance. La seule mutation d'un acide aminé est suffisante pour créer une résistance à plusieurs inhibiteurs nucléos(t)idiques. Cependant les mutants générés (ex : S28T de la NS5B) sont fragiles et ont une capacité répliquative réduite car la séquence d'acides aminés de la NS5B est conservée chez tous les génotypes du VHC. En effet, le site actif de la polymérase ne tolère aucune mutation. La plupart des substitutions d'acide-aminés, ne serait-ce que d'un seul, dans les motifs conservés de la NS5B, inhibe son activité enzymatique et la réplication virale. Une légère variabilité existe cependant et fournit une base pour distinguer les différents génotypes et sous-types viraux.

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la NS5B pourraient donc être la base des combinaisons de traitements oraux grâce à son activité pangénotypique et au peu de mutations de résistance observées *in vivo* (71).

Les INN de la NS5B ont une barrière de résistance plus faible que les inhibiteurs nucléosidiques de la NS5B. Il est envisagé de ne les utiliser qu'en combinaison avec d'autres antiviraux d'action directe. Les mutations sur les sites de liaison des INN de la NS5B ne conduisent pas forcément à une dégradation de la fonction de l'enzyme virale, ce qui permet aux mutants de se répliquer. La capacité des INN de la NS5B de se fixer sur différents sites permet toutefois de ralentir le développement des résistances (12).

5.2.3.4 Effet indésirable et toxicité

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques, plus particulièrement les analogues de purine, ont été accusés de causer des effets indésirables sévères en raison de leur toxicité mitochondriale. Le développement d'un inhibiteur guanosidique de la polymérase, l'INX-189, n'a pas été poursuivi à cause de la toxicité rénale et cardiaque (Tableau 27). Le développement d'autres analogues guanosidiques a été arrêté par principe de précaution alors qu'ils n'étaient pas associés à une toxicité. Cependant, d'autres molécules, comme le sofosbuvir, analogue uridique, sont bien tolérées.

Certains INN de la NS5B ont aussi vu leur développement arrêter à cause d'effets indésirables (12).

5.2.3.5 Inhibiteurs nucléos(t)idiques en développement

Le tableau 27 présente les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la NS5B en cours de développement clinique (62, 89, 90, 91).

Tableau 27 : Inhibiteurs nucléos(t)idique de la NS5B du VHC en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Laboratoire	Molécule en développement	DCI	Phase de développement
Gilead Sciences	GS-7977	sofosbuvir	AMM européenne obtenue le 16 janvier 2014
	GS-6620		Phase 1 – statut inactif depuis 2012
	GS-0938		Phase 2 - statut inactif depuis 2013
Idenix	IDX-184		Phase 2
Inhibitex	INX-189		Développement arrêté en raison de sa toxicité rénale et cardiaque
Pharmasset	PSI-7851		Phase 2
Roche/ Pharmasset	RG-7128	méricitabine	Phase 3
Tibotec/Medvir	TMC-649128		Phase 1 - statut inactif depuis 2011
Vertex	VX-135 (ALS-2200)		Phase 2

Le tableau 28 compare les inhibiteurs nucléos(t)idique de la NS5B.

Tableau 28 : Inhibiteurs nucléos(t)idique de la NS5B en développement dans l'hépatite C chronique (89, 90, 91).

Inhibiteurs de la NS5B	Activité <i>in vitro</i> (CE ₅₀)	Génotypes sensibles à la molécule	Développement de résistance	Combinaison de molécules en phase 1, 2 ou 3	Effets indésirables
sofosbuvir	génotype 1a : 223 nM génotype 1b : 80 nM	Pangénotypique	haute barrière contre les résistances	sofosbuvir + ledipasvir	fatigue, nausées, céphalée, insomnie, syndrome pseudo-grippal, lymphopénie
méricitabine	ND	1, 2, 3	haute barrière contre les résistances	- méricitabine + pegIFN + ribavirine +/- télaprévir - méricitabine + danoprévir + r +/- ribavirine	fatigue, nausées, céphalée

Abréviations : CE₅₀ = concentration efficace médiane ; ND = non disponible ; r = ritonavir

5.2.3.5.1 Sofosbuvir

Malgré l'obtention d'une AMM en Europe, le développement du sofosbuvir continue pour élargir son indication et prouver son efficacité et son innocuité dans des combinaisons sans interféron.

Gilead s'est associé avec BMS pour étudier le sofosbuvir en association avec le daclatasvir. Le sofosbuvir a aussi été étudié avec le siméprévir, développé par Janssen, dans l'étude COSMOS. Des associations combinant le sofosbuvir avec d'autres molécules développées par Gilead (tégo buvir, GS-5816, GS-9669 et GS-6620) sont aussi en cours d'évaluation.

Une étude clinique de phase 2 compare actuellement l'efficacité de plusieurs combinaisons chez des patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4. Le tableau 29 résume les différents groupes du traitement.

Tableau 29 : Description de combinaisons d'antiviraux évaluées chez des patients atteints d'hépatite C chronique dans l'étude pilote de phase 2 réalisées par Gilead en 2013-2014.

Traitement	Génotype	Patients	Durée (semaines)	Schéma posologique
Combinaison fixe sofosbuvir + ledipasvir (FDC)	1	naïf de traitement	12	1 cpr /j
FDC + GS-9669	1	naïf de traitement	6	3 cprs/j en prise unique
FDC + védoprévir	1	naïf de traitement	6	2 cpr/j en prise unique
FDC	1	naïf de traitement avec l'interféron mais déjà traité par le sofosbuvir dans l'étude 11-I-0258	12	1 cpr/j
FDC	4	naïf de traitement	12	1 cpr/j
FDC + GS-9669	1	naïf de traitement maladie hépatique avancée	8	3 cpr/j en prise unique
FDC + védoprévir	1	naïf de traitement maladie hépatique avancée	8	2 cpr/j en prise unique
FDC + GS-9669	1	non-répondeur	8	3 cpr/j en prise unique
FDC + védoprévir	1	non-répondeur	8	2 cpr/j en prise unique

Les résultats de cette étude sont attendus fin 2014.

Une combinaison fixe de sofosbuvir avec le GS-5816, inhibiteur de la NS5A, a été développée. Cette combinaison associée ou non à la ribavirine est actuellement évaluée dans une étude de phase 2 (GS-US-342-0109) pendant 12 semaines chez des patients ayant déjà reçu un traitement, ayant une cirrhose ou non et étant infectés par le génotype 1 ou 3.

5.2.3.5.2 Méricitabine

La méricitabine est une prodrogue analogue de la cytosine qui bloque la polymérase du VHC par inhibition compétitive. L'association de la méricitabine avec le danoprévir sans interféron α a permis de prouver pour la première fois qu'un traitement oral sans interféron pouvait inhiber totalement la réplication du VHC *in vivo*.

Cependant, dans une étude sans interféron, le traitement de 12 à 24 semaines par la méricitabine en combinaison avec le danoprévir, inhibiteur de la protéase, le ritonavir et avec ou sans la ribavirine n'a donné qu'une efficacité sous-optimale chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 naïfs de traitement antiviral. L'étude clinique dans le groupe traité 12 semaines a été prématurément arrêtée en raison d'un taux de rechute important (71% pour le VHC 1b et 41% pour le VHC 1a) (74).

Dans une étude clinique de phase 1, la méricitabine associée à la ribavirine et au pegIFN a donné un ARN viral indétectable dans 85% des cas après quatre semaines de traitement, contre 10% pour le pegIFN et la ribavirine seuls. Cette étude a été réalisée chez 50 patients infectés par le VHC de génotype 1 naïfs de traitement antiviral.

La méricitabine a été étudiée avec le danoprévir + ritonavir associé au pegIFN et à la ribavirine dans l'étude clinique MATTERHORN détaillée dans le paragraphe dédié au danoprévir (cf 5.2.1.6.4)

En association avec le danoprévir, le ritonavir et la ribavirine pendant 24 semaines, chez des patients naïfs de tout traitement et qui ne présentaient pas de cirrhose, la méricitabine a permis d'obtenir une RVS₁₂ encourageante avec le génotype 1b, mais décevante avec le génotype 1a. De plus, les patients ayant le génotype CC de l'IL28B présentaient de moins bons résultats.

Dans l'ensemble, ces conclusions sont décevantes pour un traitement de 24 semaines. Deux études de phase 2 ont été entreprises. L'une a évalué la méricitabine en combinaison avec pegIFN + ribavirine et l'autre en combinaison avec pegIFN + ribavirine + télaprévir. Les résultats sont attendus (98).

5.2.3.6 Inhibiteurs non-nucléos(t)idiques en développement

Le tableau 30 présente les inhibiteurs non-nucléos(t)idiques de la NS5B du VHC en cours de développement clinique (62, 89, 90, 91).

Tableau 30 : Inhibiteurs non-nucléos(t)idiques de la NS5B du VHC en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Laboratoire	Molécule en développement	DCI	Phase de développement
AbbVie (Abbott)	ABT-072		Phase 2
	ABT-333	dasabuvir	Phase 3
	ABT-383		Phase 1
	ABT-672		Phase 1
Anadys	ANA598	sétrobuvir	Phase 2
Boehringer Ingelheim	BI207127	déléobuvir	Phase 3
Bristol-Myers Squibb	BMS-791325		Phase 2
Gilead Sciences	GS-9669		Phase 2
	GS-9190	tégobuvir	Phase 2 développement suspendu.
GlaxoSmithKline	GSK-24858552A		Phase 2
Idenix	IDX375		Phase 2
Merk	MK-8876		Phase 1
Pfizer	PF-00868554	filibuvir	Phase 2
Janssen	TMC647055		Phase 2
Vertex	VCH-759		Phase 2
	VCH-916		Phase 2
	VX-222	lomibuvir	Phase 2
	VX-759		Phase 2

Le tableau 31 présente les principaux INN de la polymérase NS5B du VHC en développement dans l'ordre de la molécule dont le développement est le plus avancé jusqu'à celle dont le développement est le moins avancé.

Tableau 31 : Principaux INN de la polymérase NS5B du VHC en développement dans l'hépatite C chronique.

Molécule INN	Activité <i>in vitro</i> (CE ₅₀) pM	Génotypes sensibles à la molécule	Développement de résistance	Combinaison de molécules en phase 1, 2 ou 3	Effets indésirables
déléobuvir	ND	1	pas d'échappement viral observé	déléobuvir + pegIFN + R déléobuvir + faldaprévir +/- R	troubles gastro-intestinaux, éruptions cutanées, hyperbilirubinémie
lomibuvir	ND	1	protéase (R155T + K, A156T) et polymérase (R422K)	lomibuvir + téléprévir +/- R +/- pegIFN	fatigue, éruptions cutanées, effets gastro-intestinaux
sétrobuvir	génotype 1a : 3 nM génotype 1b : 16 à 52 nM	1		sétrobuvir + pegIFN + R sétrobuvir + danoprévir + ribavirine +/- méricitabine	éruptions cutanées et effet gastrointestinaux.
tégobuvir	génotype 1 : < 16 nM génotype 2 à 6 : >100 nM	1	mutations sur la NS5B (C316Y, Y448H, Y452H, and C445F)	<ul style="list-style-type: none"> • tégobuvir + GS-9256 + pegIFN + R • tégobuvir + ledipasvir + védroprévir + R 	élévation de la bilirubine sérique

Abréviations : CE₅₀ = concentration efficace médiane ; ND = non disponible ; R = ribavirine

5.2.3.6.1 ABT-072 et dasabuvir

L'ABT-072 et le dasabuvir inhibent tous les deux la polymérase du VHC. Dans une étude de phase 2b, chacun a été étudié en association avec la ribavirine et le pegIFN pendant 12 semaines, suivies d'une bithérapie ribavirine + pegIFN α jusqu'à 48 semaines. La RVS était de 85% avec l'ABT-072 et de 63% avec le dasabuvir. Aucun effet indésirable sévère ni d'arrêt de traitement en raison de la toxicité n'ont été rapportés.

L'ABT-072 et le dasabuvir ont été étudiées avec l'ABT-450 et le ritonavir dans un traitement sans interféron. La combinaison ABT-072 + ABT-450 + ritonavir + ribavirine a donné une RVS de 82% chez les patients naïfs d'interféron, les non-cirrhotiques et les patients ayant l'allèle IL-28B CC. Tous les échecs des traitements ont été causés par des rechutes. Des résultats meilleurs ont été obtenus avec le dasabuvir en association avec l'ABT-450 et la ribavirine (RVS : 93%). Cependant, les patients ayant déjà été traités par de l'interféron ont eu un taux de réponse plus faible (RVS : 47%) (74).

5.2.3.6.2 Déléobuvir

Le déléobuvir est un INN de la NS5B efficace contre le génotype 1, administré en 2 prises par jour.

Dans une étude clinique de phase 1b en double aveugle, le déléobuvir a été administré en monothérapie pendant 5 jours. Des patients atteints de cirrhose ou non, naïfs de tout traitement ou n'ayant pas répondu à un traitement précédent ont été randomisés, soit pour recevoir le déléobuvir à des doses allant de 100 à 1200 mg, soit le placebo, toutes les 8h.

A la suite du traitement, les patients non-cirrhotiques ont eu une diminution de la charge virale dépendante de la dose et allant jusqu'à environ $3,0 \log_{10}$.

En combinaison avec le pegIFN et la ribavirine, le déléobuvir était bien toléré à la dose de 600 mg 3x/j pendant 28 jours. Cette trithérapie a permis d'obtenir un taux de RVR de 58% chez les patients naïfs de tout traitement. Aucun développement de résistance viral n'a été observé. Lors de ce traitement, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été des troubles gastro-intestinaux, des éruptions cutanées et une hyperbilirubinémie résultant de l'inhibition du transport des enzymes hépatiques (101).

Associé au faldaprévir et d'autres antiviraux d'action directe, il a le potentiel de conduire à une charge virale indétectable chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 sans l'utilisation de l'interféron (études SOUND-C2 et SOUND-C3) (136).

Le programme SOUND a examiné la combinaison du déléobuvir au faldaprévir, inhibiteur de protéase et avec ou sans ribavirine. Ce programme est décrit dans le paragraphe 5.2.1.6.3 sur le faldaprévir (137). Bien que les résultats de l'étude clinique de phase 3 ne soient pas encore publiés, un taux élevé d'arrêts de traitement en raison d'effets indésirables du déléobuvir a conduit à l'arrêt prématuré du développement de cette association (138).

5.2.3.6.3 Lomibuvir

La combinaison de lomibuvir avec le téléprévir a été étudiée dans l'étude clinique de phase 2a ZENITH. Cette étude comparait 3 groupes. Le premier recevait l'association lomibuvir + téléprévir pendant les douze premières semaines, le deuxième ajoutait la ribavirine à la bithérapie et le troisième y joignait le pegIFN α pour faire une quadrithérapie. Tous les patients ayant reçu la quadrithérapie ont poursuivi le traitement pendant 48 semaines. La RVS a été atteinte par 83% des patients traités avec la dose de 100mg et par 90% de ceux ayant reçu la dose de 400 mg. Au total, 17% des patients ont présenté un échappement au traitement dans le groupe 1 et 31% dans le groupe 2, menant à un arrêt prématuré du traitement. La plupart des échecs thérapeutiques ont eu lieu chez des patients infectés par le sous-type 1a et portant le variant de l'IL28B non-CC. Les mutations de résistance sur la protéase (R155T + K, A156T) et la polymérase (R422K) ont été identifiées dans tous les cas d'échappement (74).

5.2.3.6.4 Sétrobuvir

Le sétrobuvir est une INN de la NS5B d'activité modérée contre le génotype 1. Dans une étude clinique de phase 1, il a entraîné une diminution de la charge virale de 2,9 \log_{10} et a été bien toléré.

Dans une étude clinique de phase 2, le sétrobuvir a été administré à la dose de 200 ou 400 mg 2 fois par jour avec le pegIFN et la ribavirine pendant 12 semaines. Le taux de RVR a été plus élevé avec cette trithérapie qu'avec le pegIFN et la ribavirine seuls. Cependant, la même RVS a été obtenue, sûrement à cause du taux élevé de rechuteurs. Une phase 2b étudie actuellement l'efficacité du sétrobuvir administré 2x/j à la dose de 200 mg en combinaison

avec le pegIFN et la ribavirine pendant 24 ou 48 semaines chez les patients naïfs ou ayant déjà été traités et ayant rechutés (101).

L'étude clinique de phase 2 ANNAPURNA (NCT01628094) a évalué l'efficacité de la combinaison sétrouvir + danoprévir + ribavirine +/- méricitabine (98). Cette étude a été réalisée en deux parties. Dans la première partie, des patients naïfs de traitement antiviral seront inclus. En fonction des résultats, la 2^{ème} partie inclura des patients non-répondeurs au pegIFN ou des patients naïfs de traitement antiviral. Cette étude est terminée depuis novembre 2013 et les résultats sont attendus.

5.2.3.6.5 Tégobuvir

Le tégobuvir est un inhibiteur imidazo-pyrimidique de la NS5B qui a une activité antivirale puissante contre le VHC de génotype 1 (Tableau 31) (139).

Il a été prouvé dans une étude de phase 1 que le tégobuvir pouvait diminuer le taux d'ARN viral jusqu'à 1,7 log₁₀ (140).

Dans une étude clinique de phase 2, le tégobuvir a été étudié en association avec le GS-9256, inhibiteur de protéase en bithérapie, avec la ribavirine en trithérapie et avec l'interféron en quadrithérapie. Les patients étaient infectés par le VHC de génotype 1. La RVR a été atteinte chez 7% des patients traités par la bithérapie, chez 38% de ceux traités par la trithérapie et chez la totalité des patients traités par la quadrithérapie (141).

Une autre étude de phase 2 (NTC01434498) sans interféron a étudié le tégobuvir en association avec l'inhibiteur de la NS5A le ledipasvir, le GS-9451, inhibiteur de protéase et la ribavirine (98). Des analyses préliminaires ont montré que ce traitement est bien toléré et que 81% des patients non-cirrhotiques infectés par le VHC de génotype 1 atteignent la RVS₁₂. Les rebonds virologiques et les rechutes sont moins fréquents chez les patients infectés par le VHC de génotype 1b que par le VHC de génotype 1a. Il en est de même avec les patients ayant l'allèle IL28B CC par rapport à l'allèle IL28B TT (101).

5.2.3.7 Conclusion sur les inhibiteurs de la NS5B

Les réponses virologiques obtenues avec les principaux inhibiteurs de la NS5B dans les études cliniques sont résumées dans le tableau 32 (142).

Tableau 32 : Résumé de l'efficacité clinique des inhibiteurs nucléo(s)tidiques ou non nucléosidiques de la polymérase NS5B dans le traitement de l'hépatite C chronique

Inhibiteur de la NS5B	Phase de l'étude (nom)	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
méricitabine	2	ND	1000 mg/j	IN + PR : 24 à 48 s contrôle PR : 24 à 48 s	naïf génotype 1/4 RVS ₁₂ : 56,8% contrôle RVS ₁₂ : 36,5%
	2	408	1000 mg 2 fois/j	IN + PR : 12 s + PR : 12 ou 36	naïf génotype 1/4 RVS ₂₄ : 33-51%
	2	166	1000 mg 2 fois/j	IN + PR : 24 s +/- PR : 24s	naïf RVS ₂₄ 57%
	2	25	1500 mg 2 fois/j	IN + PR : 4 s + PR : 20 à 40 s	Rechuteur génotype 2/3 : RVS 70% Répondeur nul génotype 2/3 : RVS 60%
sofosbuvir	3	ND	400 mg/j	IN + PR : 12 s	naïf génotype 1 RVS ₁₂ : 89% naïf génotype 4 RVS ₁₂ : 96% naïf génotype 5-6 RVS ₁₂ : 100%
	3	ND	400 mg/j	IN + R : 12 s groupe contrôle PR : 24 à 48 s	naïf génotype 2/3 RVS ₁₂ : 67% contrôle RVS ₁₂ : 67%

Inhibiteur de la NS5B	Phase de l'étude (nom)	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
déléobuvir	2	57	400 mg 2 fois/j 600 mg 2 fois/j 800 mg 2 fois/j 400 mg 2 fois/j 600 mg 2 fois/j 800 mg 2 fois/j	INN + PR : 4 s + PR : 40 s	naïf génotype 1 RVR : 50% 57% 50% Déjà traité génotype 1 RVR : 0% 22% 18%
	2	ND	600 mg 3x/j	INN + PR : 4 s	naïf génotype 1 RVR 58%
lomibuvir	1	24	250 mg 2 fois/j 500 mg 2 fois/j 750 mg 2 fois/j 1500 mg 1 fois/j.	INN 3 jours	réduction moyenne de l'ARN du VHC de 3,2 log10 IU/mL
	2	ND	100 ou 400 mg/j	INN + télaprévir contrôle INN + télaprévir + R contrôle INN + télaprévir + PR	naïf génotype 1 RVR à 28j : 85% avec 100 mg en quadrithérapie 95% avec 400 mg en quadrithérapie
sétrobuvir	2	60	200 mg 2 fois/j 400 mg 2 fois/j	INN + PR : 12 s + PR : 24 ou 36 s	naïf génotype 1 RVR : 56% eRVR : 73% 42% 75%
tégobuvir	2	252	40 mg 2 fois/j	INN + PR : 24 ou 48 s	naïf RVS : 56%
	2	ND	40 mg 2 fois/j	INN + GS-9256 INN + GS-9256 + R INN + GS-9256 + PR	naïf génotype 1 RVR à 28j 7% 28% 100%

Inhibiteur de la NS5B	Phase de l'étude (nom)	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
filibuvir	2	35	200 mg 2 fois/j 300 mg 2 fois/j 500 mg 2 fois/j	INN + PR : 4 s + PR : 44 s	naïf génotype 1 RVR : 60% 75% 63% RVS ₁₂ : 30% 50% 50%

Abréviations : 1 fois/j = une fois par jour ; 2 fois/j = 2 fois par jour ; IN = inhibiteurs nucléotidique de la NS5B ; INN = inhibiteur non-nucléosidique de la NS5B ; ND = non disponible ; PR = pegIFN et ribavirine ; R = ribavirine ; RVR = réponse virologique rapide ; RVS = réponse virologique soutenue ; s = semaine ; TGR = traitement guidé par la réponse virologique

Légende : En violet : inhibiteur nucléosidique de la NS5B

En rouge : inhibiteur non nucléosidique de la NS5B

5.2.4 Conclusion sur les antiviraux d'action directe

Le tableau 33 résume l'efficacité des principales combinaisons d'antiviraux en développement dans l'hépatite C chronique (108, 122).

Tableau 33 : Combinaisons d'antiviraux d'action directe en développement clinique dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Combinaison	Phase et nom de l'étude	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
inhibiteur de protéase + inhibiteur nucléosidique de la NS5B					
danoprévir + méricitabine	Phase 1 INFORM-1	64	900 mg 2 fois/j 1000 mg 2 fois/j	IP + IN 2 s puis PR 48s	naïf, génotype 1, fin de traitement : 100% répondeur nul, génotype 1, fin de traitement : 66%
	Phase 2 INFORM-2	54	900 mg 2 fois/j 1000 mg 2 fois/j	IP + r + IN + R 24 s	naïf, génotype 1, RVS : 41% (génotype 1b 71%, génotype 1a 26%)
	MATTERHOR N	31		IP + r + IN + R 24 s	répondeur partiel, génotype 1b, RVS : 39% répondeur nul, génotype 1b, RVS : 55%
		124	100 mg 2 fois/j 1000 mg 2 fois/j	IP + r + IN + PR 24 s	répondeur partiel, RVS : 96% (1b) 75% (1a) répondeur nul, RVS : 100% (génotype 1b) 73% (génotype 1a)
siméprévir + sofosbuvir	Phase 2	80	150 mg 1 fois/j. 400 mg 1 fois/j.	IP + IN 12 ou 24 s IP + r + IN + R 12 ou 24 s	répondeur nul, génotype 1, RVS ₁₂ : 93%

Combinaison	Phase et nom de l'étude	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
inhibiteur de protéase + inhibiteur non nucléosidique de la NS5B					
faldaprévir + déléobuvir	Phase 2b SOUND-C2	362	120 mg 1 fois/j. 400/600 mg 3 fois/j	IP + INN + R 16, 28 ou 48s	naïf, RVS ₁₂ : génotype 1b 55 à 84% génotype 1a 38 à 47%
télaprévir + lomibuvir	Phase 2 ZENITH	5,6 13,14	1125mg 2 fois/j 100/400 mg 2 fois/j	IP + INN + R 12 s IP + INN + PR 12 s puis PR 12 s	naïf, RVS ₁₂ : génotype 1b 70%, génotype 1a 73% naïf, génotype 1, RVS ₁₂ : 83 à 90%
GS-9256 + tégobuvir	Phase 2	42	75mg 2 fois/j 40 mg 2 fois/j	IP + INN 4 s puis PR 44 s IP + INN + R 4 s puis PR 44 s IP + INN + PR 4 s puis PR 44 s	naïf, génotype 1, RVR : 7% 38% 100%
ABT-450 + r + dasabuvir	Phase 2	50	150 ou 250 mg 2 fois/j 400 mg 2 fois/j 150 mg 2 fois/j 400 mg 2 fois/j	IP + r + INN 12 s	naïf, génotype 1, RVS ₁₂ : 93 à 95%
		40	150 mg 2 fois/j 400 mg 2 fois/j		répondeur nul, génotype 1, RVS ₁₂ : 47%
					naïf, génotype 1, RVS ₁₂ : 85,4%

Combinaison	Phase et nom de l'étude	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
ABT-450/r + ABT-072	Phase 2	11	ND	IP + r + INN + R 12 s	naïf, génotype 1, IL28BCC RVS ₂₄ : 91%
inhibiteur de protéase + inhibiteur de la NS5A					
asunaprévir + daclastavir	Phase 2	21	200 mg 2 fois/j 60 mg 1 fois/j.	IP + I.NS5A +/- PR 24 s	répondeur nul, génotype 1b, RVS ₂₄ : 91% intolérant au pegIFN RVS : 64%
		38	200 mg 1 ou 2 fois/j	IP + I.NS5A 24 s	répondeur nul, génotype 1b, RVS ₁₂ : 65 à 78%
41		60 mg 2 fois/j 200 mg 1 fois/j. ou 2 fois/j 60 mg 2 fois/j	IP + I.NS5A + PR 24 s	répondeur nul, génotype 1, RVS ₄ : 90 à 95% (génotype 1a : 88%)	
	Phase 3 HALLMARK-Dual	725 (dont 32% cirrhotiques)	100 mg 2 fois/j. 60 mg 1 fois/j 100 mg 2 fois/j. 100 mg 1 fois/j	IP + I.NS5A 24 s	naïf, génotype 1b, RVS ₁₂ : 90% non-répondeur, RVS ₁₂ : 82% intolérant ou inéligible pour PR, RVS ₁₂ : 82%
ABT-450/r + ombitasvir	Phase 2	124	ND	IP/r + I.NS5A + R 12 s	naïf, génotype 1, RVS ₁₂ : 87,3% répondeur nul, génotype 1, RVS ₁₂ : 89%

Combinaison	Phase et nom de l'étude	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
védoprévir + ledipasvir	Phase 2	244	200 mg 1 fois/j. 30 mg 2 fois/j	IP + I.NS5A + PR 6s 12 s	naïf, génotype 1, IL28B CC RVS ₁₂ : 79% 98%
		348		IP + I.NS5A + PR 12/24 s (Traitement guidé)	naïf, génotype 1, RVS ₁₂ : 84%
		163		IP + I.NS5A + PR 12/24 s (Traitement guidé)	TH génotype 1 non cirrhotique RVS ₁₂ : 70%
inhibiteur de la NS5A + inhibiteur nucléosidique de la NS5B					
daclatasvir + sofosbuvir	Phase 2	88 (44 génotype 1, 44 génotype 2/3) 41 TH génotype 1 non-répondeur aux IP	60 mg 1 fois/j. 400 mg 1 fois/j.	I.NS5A + IN +/- R 24 s	naïf, génotype 1, RVS ₂₄ : 93-100% naïf, génotype 2-3, RVS ₂₄ : 88-100% TH génotype 1 non-cirrhotique RVS ₁₂ : 100%
inhibiteur de protéase + inhibiteur de la NS5A + inhibiteur non nucléosidique de la NS5B					
asunaprévir + daclatasvir + BMS-791325	Phase 2	32	200 mg 30 mg 75 mg 2 cpr/j dose fixe	IP + I.NS5A + INN 12 ou 24 s	naïf, génotype 1, RVS ₄ : 94% (génotype 1a 92-100%)

Combinaison	Phase et nom de l'étude	Nombre de patients	Dose/j	Durée du traitement	Réponse virologique
ABT-450 + r + ombitasvir + dasabuvir	Phase 2b AVIATOR	80	100 à 200 mg 1 fois/j	IP + r + I.NS5A + INN + R 8 s	naïf, génotype 1, RVS ₁₂ : 87,5%
		124	25 mg 1 fois/j	IP + r + I.NS5A + INN + R 12s	naïf, génotype 1, RVS ₁₂ : 99%
		70	400 mg 2 fois/j	IP + r + I.NS5A + INN 12 s	répondeur nul, génotype 1, RVS ₁₂ : 93%
	Phase 3 SAPPHIRE-II	631 (49% répondeur nul)	150 mg 1 fois/j 25 mg 1 fois/j	IP + r + I.NS5A + INN + R 12 s	naïf, génotype 1, RVS ₁₂ : 87%
Phase 3 PEARL-III	419	250 mg 2 fois/j	IP + r + I.NS5A + INN +/- R 12 s	non-répondeur, génotype 1 : RVS ₁₂ : 96%	
védoprévir + ledipasvir + tégobuvir	Phase 2	94	-	IP + r + I.NS5A +/- INN +/- R 12 ou 24 s	naïf, génotype 1b, RVS ₁₂ : 99% sans R RVS ₁₂ : 99,5% avec R
					naïf, génotype 1, RVS ₄ : 97% (génotype 1a 96%, génotype 1b 100%)

Abréviations : 1 fois/j = une fois par jour ; 2 fois/j = 2 fois par jour ; génotype = génotype ; IN = inhibiteurs nucléotidique de la NS5B ; INN = inhibiteur non-nucléosidique de la NS5B ; I.NS5A = inhibiteur de la NS5A ; IP = inhibiteur de la protéase ; ND = non disponible ; PR = pegIFN et ribavirine ; R = ribavirine ; r = ritonavir ; RVR = réponse virologique rapide ; RVS = réponse virologique soutenue ; s = semaine ; TH = transplanté hépatique

Légende :

En vert : inhibiteur de protéase

En bleu : inhibiteur de la NS5A

En violet : inhibiteur nucléosidique de la NS5B

En rouge : inhibiteur non nucléosidique de la NS5B

5.3 Traitements ciblant les facteurs de l'hôte indispensables à la réplication du VHC

Comme tous les virus, le VHC dépend de protéine de l'hôte dans toutes les phases de son cycle cellulaire : son entrée, sa réplication, son assemblage et son relargage.

Une autre approche antivirale serait de cibler les protéines de l'hôte dont le virus a besoin dans son cycle cellulaire, l'avantage principal étant de diminuer le développement de résistances virales.

5.3.1 Statines

Le géranylgeraniol, intermédiaire de la voie de synthèse du cholestérol, modifie la lipoprotéine F-box 2 (FBL2) de l'hôte et aide à la fixer sur la membrane du réticulum endoplasmique, où cette lipoprotéine se fixe sur la NS5A et d'autres protéines virales du complexe de réplication pour promouvoir la réplication.

Les inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl-CoA réductase (HMG CoA réductase), les statines, inhibent l'activité du VHC *in vitro*.

Cependant, il est possible que des doses de statines plus élevées que celles qui sont habituellement données dans le traitement de l'hypercholestérolémie soient nécessaires pour inhiber le VHC *in vivo*. L'association des statines avec le pegIFN est synergique et l'association des statines avec les inhibiteurs de protéase ou les inhibiteurs de la polymérase est additive. Il pourrait donc être intéressant d'étudier ces associations (143).

La fluvastatine, hypocholestérolémiant, est actuellement développé par « Oklahoma University » pour le traitement de l'hépatite C chronique. Une étude clinique de phase 2 a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la fluvastatine (80 mg/j) en association avec le pegIFN et la ribavirine chez des patients naïfs de traitement antiviral atteints d'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 ou 3 (144). Le groupe contrôle avait le traitement pegINF + ribavirine. Dans cette étude, 179 patients étaient inclus. La RVS n'était pas significativement différente dans le groupe contrôle que le groupe traité par la fluvastatine chez les patients atteints par le génotype 3. En revanche, une différence a été prouvée chez les patients atteints par le génotype 1 et ayant une forte charge virale avant le traitement. Dans ce groupe, la RVS était de 75% contre 41% dans le groupe contrôle (144).

5.3.2 ARN interférents

Les ARN interférents (ARNi) sont des facteurs de régulation des étapes suivants la transcription et peuvent ainsi inhiber la fonction de certains gènes. Sur les cellules infectées par le VHC, ils inhiberaient la réplication de l'ARN viral (145).

Les microARN sont de petits ARN régulateurs qui jouent un rôle clé dans la régulation de la traduction des ARN messagers (Figure 8). Dans le foie, le microARN-122 est le plus abondant et promeut la traduction de l'ARN du VHC par l'interaction avec des séquences clés de la région 5' non traduites. Il est indispensable pour la réplication du virus.

Le miravirsén (SPC3649) est un oligonucléotide anti-sens qui interfère avec le microARN-122. Il est développé par Santaris Pharma et est actuellement en étude clinique de phase 2 chez les patients infectés par le VHC de génotype 1. Après son injection intraveineuse, il permet de réduire le taux d'ARN viral. Il semble efficace contre tous les génotypes (145).

Le miravirsén élimine l'ARN viral de façon dose-dépendante. À la plus forte dose, l'ARN du VHC est devenu indétectable chez 4 patients sur 9. Aucun échappement ni développement de virus résistant n'a été observé. Les effets indésirables observés (céphalée, fatigue, nausée, éruption cutanée, diarrhée, myalgie, symptôme pseudo-grippal, rhino-pharyngite, prurit et réaction au site d'injection) étaient d'intensité faible à modéré. Aucun patient n'a arrêté le traitement à cause des effets indésirables (145).

Dans une étude de phase 2 (NCT01200420) incluant 38 patients naïfs de traitement antiviral et infectés par le génotype 1 du VHC, le miravirsén a été testé en monothérapie (98).

Le miravirsén induit peu mutations de résistance, il a une activité pangénotypique et ne provoque pas d'interaction médicamenteuse avec les antiviraux d'action directe. Il est donc intéressant de le développer pour les patients non-répondeurs à la thérapie de référence. Toutefois, il est administré par voie injectable ; ce mode d'administration pourrait être acceptable si l'efficacité du miravirsén était prouvée au rythme d'une injection par mois (145).

5.3.3 Inhibiteurs de la ciclophiline

Les ciclophilines A et B se fixent sur les protéines virales NS5A et NS5B pour permettre la réplication virale. Plus particulièrement, les ciclophilines modifient la structure de la NS5A et se fixe sur la NS5B polymérase ce qui augmente son affinité pour l'ARN viral (82).

La ciclosporine A est un immunosuppresseur qui a une activité inhibitrice de la réplication du virus *in vitro*. L'inhibition de la ciclophiline est due à sa liaison avec la ciclosporine A. Cependant, cet effet antiviral n'est pas observé *in vivo* du fait de la fixation du complexe ciclophiline + ciclosporine A sur la calcineurine.

Des analogues structuraux de la ciclosporine A, dépourvus des propriétés immunosuppresseuses de la ciclosporine, sont actuellement en développement. Ces molécules ont une activité antivirale contre le VHC et le VIH. De plus, ils sont efficaces contre tous les génotypes du VHC, ont une barrière élevée de résistance et ont l'avantage d'élargir les options thérapeutiques pour éviter les interactions médicamenteuses. Ces caractéristiques font de ces molécules au mécanisme d'action original des candidats très intéressants. Les mutations provoquant la résistance aux inhibiteurs de la ciclophiline sont souvent situées sur D2 de la NS5A qui est un substrat pour l'activité de la peptidylpropyl cis/trans isomérase de la ciclophiline A.

La molécule dont le développement est le plus avancé est l'alisporivir. C'est un undécapeptide cyclique de synthèse. Il est actuellement en étude clinique de phase 3 (146). Dans l'étude de phase 3 ayant pour numéro NTC01318694, l'efficacité de l'alisporivir, associé au pegIFN + ribavirine pendant 48 semaines, atteint un taux de RVS de 75% chez des patients naïfs de traitement antiviral et infectés par le VHC de génotype 1 (105, 155). Dans l'étude de phase 3 ayant pour numéro NCT01500772, l'alisporivir est efficace chez les patients non-répondeurs au traitement pegIFN + ribavirine (98). L'alisporivir est aussi efficace contre les génotypes 2 et 3 avec ou sans la ribavirine et le pegIFN. Dans cette étude, le pegIFN était ajouté de la semaine 6 à la semaine 24 si le taux sérique d'ARN viral était supérieur à 25 IU/mL à la 4^{ème} semaine. Presque la moitié des patients ont continué sans le pegIFN jusqu'à la fin du traitement et ont atteint un taux de RVS de 90% (147).

Cependant, la FDA a suspendu le développement de l'alisporivir en association avec l'interféron en avril 2012 en raison de quelques cas de pancréatites sévères, dont un mortel. Bien que l'interféron soit incriminé, cet effet indésirable doit être surveillé.

De plus, le mécanisme d'action de l'alisporivir pourrait induire des effets indésirables rénaux qui doivent donc être anticipés. Enfin, dans des études cliniques de phase 2b, certains

effets indésirables ont été notifiés comme des troubles psychologiques, des nausées, de la fatigue, des maux de tête et une augmentation de la bilirubinémie.

Le développement d’alisorivir a repris en janvier 2014 en excluant du pegIFN du plan de développement. Une étude clinique de phase 2 explorant l’alisorivir associé à la ribavirine chez des patients infectés par les génotypes 2 et 3 est actuellement en cours.

D’autres études sur l’alisorivir associé à des antiviraux d’action directe sont prévues (144, 157).

D’autres molécules de cette classe sont actuellement en développement (Tableau 34) (89, 90, 91). Grâce à la haute barrière de résistance et à la couverture pangénotypique des molécules de cette famille, il est possible d’envisager leur développement dans des combinaisons d’antiviraux sans interféron (82).

Tableau 34 : Inhibiteurs de la cyclophiline en développement dans l’hépatite C chronique

Laboratoire	Molécule en développement	DCI	Phase de développement
Novartis / Debiopharm	Debio-025	alisorivir	Phase 3 Développement arrêté puis repris
Scynexis	SCY-635		Phase 2
Novartis	NIM-811		Phase 2

5.3.4 Métalloprotéinases matricielles

Le laboratoire Conatus Pharmaceuticals a étudié le potentiel de la molécule CTS-1027 dans l’hépatite C chronique. Elle inhibe l’activité des métalloprotéinases matricielles. Le CTS-1027 est intéressant pour ces effets anti-inflammatoires et anti-fibrosants. En outre, le CTS-1027 a une activité inhibitrice sur la réplication du VHC dans des modèles précliniques *in vitro*. Cependant, le développement de cette molécule a été arrêté prématurément à cause des effets indésirables survenus dans une étude clinique de phase 2 chez des patients atteints d’hépatite C chronique (148).

5.4 Molécules ciblant le cycle cellulaire du VHC

5.4.1 Inhibiteur de l'entrée du virus

Les protéines co-réceptrices de l'hôte qui sont nécessaires pour l'entrée du virus dans la cellule ont été identifiées (cf paragraphe 1.1.3.1).

Les molécules en développement bloqueraient ces protéines et leurs interactions avec la glycoprotéine E2 du VHC. Il est peu probable qu'elles fassent partie des traitements courants futurs. En revanche, ils auraient une utilité chez les patients difficiles à traiter (82).

Elles seraient intéressantes pour bloquer la contamination virale des cellules saines pour empêcher les réinfections par le VHC dans les allogreffes hépatiques ou pour être utilisées en prophylaxie à la suite d'une première exposition.

A cet effet, un anticorps monoclonal reconnaissant les protéines E2 et MBL (Mannan-Binding Lectin) du VHC de génotype 1 est en phase 2 de développement clinique (76).

L'erlotinib, inhibiteur de l'EGFR et d'ezetimibe, inhibiteur de NPC1L1, modifient le mécanisme de l'infection chez la souris mais cela suffit-il à arrêter l'infection chez les humains ? (25).

L'ITX5061, molécule inhibitrice du facteur d'entrée SR-B1 du virus dans les cellules, a été découvert par le laboratoire iTherX. Une étude de phase 1 (NCT01292824) a évalué l'efficacité et l'innocuité d'ITX5061 en monothérapie chez les patients infectés par l'hépatite C chronique lors d'une transplantation hépatique afin d'éviter la contamination du foie transplanté (98). Les mutations sur la région hypervariable 1 de E2 peuvent provoquer des résistances aux molécules inhibitrices du facteur d'entrée SR-B1 mais ces variants s'exposent d'avantage à la neutralisation. L'ITX5061 entre en phase 2 de développement.

5.4.2 Inhibiteur de la sécrétion virale

L'identification de l'association étroite des particules de VHC avec les VLDL et de leur sécrétion hors de la cellule par exocytose, a conduit à l'hypothèse que des inhibiteurs de la sécrétion de VLDL auraient un effet antiviral contre le VHC. Des preuves de concept ont été tirées d'études sur l'inhibiteur de la protéine de transfert des triglycérides microsomaux.

Le naringenin, flavonoïde naturel de pamplemousse, est capable à bloquer en parallèle la sécrétion du VLDL (79, 159). Une étude clinique de phase 1 dont le numéro

d'identification unique est NCT01091077, évalue actuellement l'effet du naringenin chez des patients atteints d'hépatite C chronique (98).

5.5 Immunomodulateurs

Les immunomodulateurs sont des molécules qui modifient la réponse immunitaire innée ou adaptative contre le VHC.

5.5.1 Agonistes de récepteur Toll-like

Les récepteurs Toll-like 3 (TLR-3) activent deux voies de signalisation aboutissant à la phosphorylation du facteur 3 de la régulation de l'interféron (IRF-3). Ce facteur est transloqué sous la forme de dimère dans le noyau où il va activer ses gènes cibles dont le gène codant l'interféron β . Ceci conduit à la sécrétion d'interféron β par la cellule infectée (19).

Les agonistes des récepteurs Toll-like (TLR) ont été développés pour cibler les capteurs de l'infection virale qui, à leur tour, induisent une production endogène d'interféron.

Les agonistes des TLR développés dans l'hépatite C chronique sont indiqués dans le tableau 35.

Tableau 35 : Agonistes TLR en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique.

Laboratoire	Molécule en développement	Phase de développement
Anadys	ANA773	Phase 2
Gilead	GS-9620	Phase 1
Pfizer	PF-04878691	Phase 1

5.5.2 Anti-inflammatoires

Plusieurs molécules anti-inflammatoires sont développées dans l'hépatite C chronique (Tableau 36).

Tableau 36 : Molécules anti-inflammatoires développées dans l'hépatite C chronique.

Laboratoire	Molécule en développement	Phase de développement
Can-Fite	CF102	Phase 2
Antipodean	mesylate de mitoquinone (Mito-Q)	Phase 2
Novelos	NOV-205	Phase 2
Jenkin	JKB-122	Phase 2
Phynova	PYN17	Phase 2

Le CF102 a été étudié dans une étude de phase 1/2 (NCT00790673) pour évaluer son efficacité dans l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1 (98). Le CF102 est administré par voie orale pendant 16 semaines. Il permet de diminuer la charge virale

Le MitoQ est un antioxydant ciblant les mitochondries. Il pénètre rapidement dans la bicouche lipidique et s'accumule dans les mitochondries hépatiques. Une augmentation du stress oxydatif et des altérations mitochondriales conduisent à l'apoptose par l'activation des caspases. Plusieurs études ont montré que le MitoQ protège les cellules contre l'apoptose par inhibition de caspases et réduit les lésions cellulaires dans les maladies hépatiques. Mito-Q a été étudié dans une étude de phase 2 (NCT00433108) afin de comparer deux doses (98).

L'efficacité de NOV-205 a été évaluée dans une étude de phase 2 (NCT01058512) chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, non guéris par le traitement pegIFN + ribavirine (98).

5.5.3 Autres immunomodulateurs

Deux molécules ayant une action immunomodulatrice développées dans l'hépatite C chronique sont indiquées dans le tableau 37.

Tableau 37 : Autres immunomodulateurs en développement dans l'hépatite C chronique.

Laboratoire	Molécule en développement	DCI	Phase de développement
SciClone Pharma	SCV-07		Phase 2
SciClone Pharma / Sigmatau	Thymosin alpha 1	thymalfasin Zadaxin®	Phase 3 pour l'hépatite C chronique Approuvé dans d'autres indications

Le SCV-07 (γ -D-glutamyl-L-tryptophane) est un dipeptide synthétique immunomodulateur. La capacité du SCV-07 à stimuler la réponse immunitaire de type T-helper 1 (Th1) et à bloquer les signaux transducteurs et activateurs de la transcription 3 (STAT3) en fait un candidat intéressant dans le traitement de l'hépatite C chronique. Une étude clinique de phase 2 a été réalisée afin de déterminer si le SCV-07 seul ou en association avec la ribavirine était sûr et potentiellement efficace pour le traitement du VHC de génotype 1 chez les sujets ayant fait une rechute après une réponse à un traitement antérieur d'au moins 44 semaines avec le pegIFN et la ribavirine. Tous les sujets ont reçu pendant quatre semaines le SCV-07, suivi de quatre semaines de traitement par SCV-07 + ribavirine (98).

Zadaxin® est la version synthétique de la thymosine alpha 1, substance naturellement présente dans la circulation et produite dans le thymus. Il stimule le système immunitaire contre les maladies infectieuses et les cancers. Zadaxin® a été étudié en association avec le pegIFN et la ribavirine. Deux études cliniques de phase 2 ont évalué l'efficacité de Zadaxin® chez les patients non-répondeurs à un traitement précédant à base d'interféron.

Dans la 1^{ère} étude, les patients étaient non-cirrhotiques contrairement à la 2^{ème} étude où ils étaient atteints de cirrhose.

Une étude de phase 3 (NCT00039962) a étudié l'efficacité de Zadaxin® associé au pegIFN- α 2a chez les patients non-répondeurs à un traitement précédent (98).

5.5.4 Interleukine-7

L'IL-7 favorise le développement et la survie des lymphocytes T.

Le CYT107 est une IL-7 recombinante humaine développée par le laboratoire Cyterix dans l'hépatite C chronique. Le CYT107 induit une augmentation du nombre des lymphocytes T CD4 + et CD8 + T. Il est actuellement en phase 2 de développement clinique dans l'hépatite C chronique en association avec le pegIFN et la ribavirine chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 ou 4 du VHC et résistants au traitement pegIFN + ribavirine (98).

5.6 Immunothérapie

5.6.1 Anticorps anti-VHC

Plusieurs anticorps monoclonaux ou polyclonaux, pouvant potentiellement bloquer l'attachement ou l'entrée virale du VHC dans la cellule cible, sont en cours de développement dans l'hépatite C chronique (Tableau 38) (149). Ils ont cependant l'inconvénient d'avoir des conditions de conservation et d'administration contraignantes et donc, d'être moins accessibles aux pays en voie de développement.

L'administration d'anticorps anti-VHC neutralisants pourrait empêcher la réinfection du foie transplanté chez le receveur après une transplantation hépatique. Les anticorps issus de patients ou de chimpanzés infectés peuvent neutraliser le VHC.

Cependant, la neutralisation se limite à certains génotypes et le virus développe des mutations de résistance. Par exemple, la glycoprotéine E2 possède des régions hypervariables contenant des épitopes immunodominants de neutralisation supposés fonctionner comme leurs immunologiques, éventuellement en facilitant l'association avec des lipides de l'hôte pour protéger les épitopes de neutralisation plus conservés (9).

Des anticorps anti-apolipoprotéine E (ApoE) peuvent neutraliser l'infection par le VHC. Cependant, le mode d'administration et la tolérance posent des difficultés puisque les apolipoprotéines sont abondantes dans le sérum de l'hôte. De plus, l'efficacité des anticorps neutralisants est décevante jusqu'à maintenant. Compte tenu de la diversité du VHC et de son adaptabilité, plusieurs anticorps devraient être administrés pour obtenir un contrôle efficace de l'infection chronique (9).

Tableau 38 : Anticorps anti-VHC en développement.

Laboratoire	Nom	Type d'anticorps	Phase de développement
NABI / Biotest	Civacir [®]	anticorps polyclonal humanisé	Phase 3
Peregrine	bavituximab	anticorps monoclonal humanisé	Phase 2
XTL	AB68 AB6865	anticorps monoclonaux	Phase 2

Le médicament dont le développement est le plus avancé est Civacir[®]. Il contient une diversité d'anticorps se fixant sur VHC et le neutralisant. Une étude clinique de phase 2 a prouvé l'innocuité et l'efficacité de Civacir[®] chez les patients transplantés hépatiques.

Sans traitement, 80% des receveurs d'une transplantation hépatique ont une réinfection de leurs cellules hépatiques dans les quatre semaines suivant l'opération et 30% nécessitent un nouveau foie dans les 5 ans.

Civacir[®] est actuellement à l'étude dans un essai clinique de phase 3 (NCT01804829) chez des patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, afin d'empêcher la contamination des hépatocytes par le VHC (98). Civacir[®] est présenté en solution injectable et administré à la dose de 200 à 400 mg/kg. Les patients recevront 15 injections pendant 10 semaines à partir du jour de la transplantation hépatique (98).

5.6.2 Vaccins thérapeutiques

Un « vaccin thérapeutique » à ADN est en développement clinique : ChronVac-C[®] de Tripep/Inovio Biomedical. Un gène codant la protéine NS3/4A virale est introduit dans le muscle squelettique de l'hôte par la technique de l'électroporation. Le tissu musculaire exprime ensuite la protéine NS3/4A qui va stimuler la réponse immunitaire de l'hôte spécifique contre le VHC. Une étude clinique de phase 1/2 est en cours pour traiter l'hépatite C chronique des patients infectés par le VHC de génotype 1 et naïfs de traitement antiviral.

Un autre vaccin thérapeutique, le GI-5005, à base de protéines virales permet de susciter une réponse vive des lymphocytes T. Dans une étude de phase 2 (NCT00606086) le GI-5005 est combiné au pegIFN et à la ribavirine, il permet une légère amélioration de la RVS chez les patients infectés par le génotype 1 du VHC (79, 105).

Le laboratoire Transgène développe actuellement le vaccin thérapeutique, le TG4040. C'est un vaccin recombinant qui exprime les protéines NS3, NS4 et NS5B du VHC (150). Le TG4040 est en étude clinique de phase 2 (NCT01055821) en association avec le pegINF et la ribavirine chez les patients infectés par le VHC de génotype 1 (98).

5.7 Autres agents ayant une activité contre le VHC

5.7.1 Protéine-kinase R

La nitazoxanine (Alinia[®]) est développée dans l'hépatite C chronique par le laboratoire Romark. Elle est actuellement en phase 2-3 de développement clinique (151).

C'est un antiprotozoaire autorisé dans le traitement des diarrhées à *Cryptosporidium parvum* et à *Giardia lamblia*. Cependant, il a aussi une activité anti-infectieuse contre les helminthes, *Clostridium difficile* et plusieurs virus. Dans l'hépatite C chronique, son activité antivirale contre le VHC serait liée à la phosphorylation de la protéine-kinase R (PKR) de l'hôte et du facteur d'initiation eIF2 α , qui à leur tour inhibent la réplication virale. Son efficacité en monothérapie a été étudiée chez des patients égyptiens infectés par le VHC de génotype 4. La RVS était de 17% contre 0% dans le groupe placebo (151).

Il a ensuite été étudié dans l'étude de phase 2 STEALTH en monothérapie pendant 12 semaines suivies par 36 semaines en association avec le pegIFN et la ribavirine pour traiter l'hépatite C chronique chez des patients infectés par le VHC de génotype 4 (151). Le taux de RVS de 79% a été atteint contre 50% pour le traitement pegIFN + ribavirine (143).

Cette molécule a aussi été étudiée chez les patients co-infectés VIH-VHC et qui n'ont pas répondu au traitement pegIFN + ribavirine de l'hépatite C chronique (98).

5.7.2 *Silybum marianum* (le Chardon-Marie)

L'extrait de la graine de Chardon-Marie, la silymarine, contient des flavonoïdes dont le principal est la silibinine. Il est utilisé par plus de 15% des patients atteints d'hépatite C chronique. Cependant, son efficacité est discutée. Une étude clinique utilisant une préparation standardisée de silymarine a permis de supprimer de la réplication du VHC *in vitro* (143). Un essai clinique de phase 2 (NTC00680342) a évalué l'effet de la silymarine, Segalon[®] 420 ou 700 mg trois fois par jour par voie orale, sur les patients atteints d'hépatite C chronique et ayant rechuté suite à un traitement avec l'interféron (98). Les résultats sont attendus.

5.7.3 Traitements additionnels

La vitamine B12 associée au traitement pegIFN + ribavirine agit comme un inhibiteur naturel de la réplication du VHC. Son métabolite, le calcitriol, serait à l'origine de son activité. Une étude a prouvé que la RVS était significativement plus élevée chez les patients prenant le pegIFN et la ribavirine associés à la vitamine B12 que le traitement pegIFN + ribavirine seul. Dans cette étude, les patients étaient naïfs de traitement antiviral et infectés par le génotype 1, 2 ou 3. Cependant, des études complémentaires chez un plus grand nombre de patients doivent être effectuées (152).

La L-Carnitine est un facteur nutritif nécessaire à la production d'énergie. Son activité est évaluée pour empêcher la survenue des effets indésirables hématologiques (anémie, thrombopénie, leucopénie) du pegIFN α . Une étude chez 69 patients a prouvé l'amélioration significative de la RVS lorsque la L-Carnitine était ajoutée au pegIFN + ribavirine (RVS de 50%) par rapport au traitement pegIFN + ribavirine seul (RVS de 25%) (153).

Le zinc et les pro-biotiques sont d'autres traitements complémentaires pouvant être utilisés, mais leur effets sur la RVS n'est pas encore tout à fait clair (152).

6 Conclusion et interrogations sur les nouvelles molécules et leur stratégie de développement, nouveaux concepts et nouvelles attentes.

6.1 Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique mis sur le marché

L'étude de la structure du VHC et de sa réplication a permis le développement de très nombreuses molécules contre le VHC. Après 20 ans sans grande évolution, plus d'une vingtaine de laboratoires ont pris part à cette « course » au développement.

Les nouvelles molécules en développement vont changer la prise en charge de l'hépatite C dans les mois ou années à venir. Des traitements efficaces, pangénotypiques et moins toxiques sont sur le point d'être disponibles pour traiter les patients atteints d'hépatite C chronique et éviter la progression de la maladie vers la cirrhose et le cancer hépatique.

En 2011, l'ajout d'un inhibiteur de protéase au traitement de référence pegIFN + ribavirine a augmenté les chances de réussite du traitement chez les patients naïfs aussi bien que chez les non-répondeurs et les rechuteurs au traitement pegIFN + ribavirine.

En janvier 2014, Sovaldi[®] a obtenu l'AMM en Europe et va révolutionner le traitement contre l'hépatite C en termes d'efficacité et de durée du traitement. Cet inhibiteur nucléotidique de la polymérase, développé par Gilead, n'est cependant que peu accessible à cause de son prix élevé. Merck, AbbVie, BMS, Janssen et bien d'autres laboratoires travaillent actuellement au développement de molécules qui pourraient présenter d'autres avantages et entrer en concurrence avec Sovaldi[®]. Cependant, Gilead garde sa longueur d'avance en ayant déposé en février 2014 une demande d'AMM à l'EMA pour l'association à doses fixes de sofosbuvir, inhibiteur nucléosidique de l'ARN-polymérase, avec le ledipasvir, inhibiteur de la NS5A, pour le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1. Le CHMP évalue actuellement le dossier en procédure accélérée (154).

6.2 Stratégie de développement des molécules dans l'hépatite C chronique

Ces avancées majeures permettent de se rapprocher du traitement idéal qui serait un traitement en une prise orale par jour, sans interféron ni ribavirine, avec une couverture pangénotypique, peu d'effets indésirables et un taux de guérison virologique élevé chez tous les patients. Avec les dizaines de molécules en développement clinique et bien d'autres encore au stade préclinique, la probabilité d'atteindre cet objectif est élevée. Cependant, il faudra encore attendre avant qu'un médicament soit disponible car souvent de très bons résultats précliniques sont tempérés lors du passage en étude clinique.

6.2.1 Constitution de combinaisons thérapeutiques dans l'hépatite C chronique

Le développement de diverses molécules antivirales a fait évoluer le traitement de l'hépatite C chronique en un schéma thérapeutique complexe (Tableau 39).

Tableau 39 : Stratégies thérapeutiques et phase de développement (si disponible) d'associations d'antiviraux dans l'hépatite C chronique (155).

Traitement avec 1 antiviral d'action directe + pegIFN et ribavirine	Traitement avec 2 antiviraux d'action directe + pegIFN et ribavirine	Traitement sans pegIFN
faldaprévir (phase 3)		faldaprévir + déléobuvir +/- ribavirine (phase 3)
siméprévir		siméprévir + TMC647055 + ritonavir (phase 2)
vaniprévir		siméprévir + daclastavir (phase 2)
		siméprévir + VX-135 (phase 2)
		siméprévir + samatasvir (phase 2)
daclatasvir (phase 3)	daclatasvir + asunaprévir (phase 3)	daclatasvir + asunaprévir (phase 3)
	daclatasvir + sofosbuvir	daclatasvir + asunaprévir + BMS-791325 +/- ribavirine (phase 3)
		daclatasvir + VX-135 (phase 2)
		daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine (phase 3)
	védoprévir + ledipasvir	sofosbuvir + ledipasvir +/- ribavirine (En cours d'évaluation par le CHMP)
		sofosbuvir + ledipasvir + GS-9669
		sofosbuvir + ledipasvir + védoprévir
	VX-222 + télaprévir	sofosbuvir + GS-5816 (phase 2)
danoprévir	danoprévir + r + méricitabine	danoprévir
		ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir +/- ribavirine (phase 3)
		ACH-3102 + ribavirine
		ACH-3102 + sovaprévir + ribavirine
		ACH-3102 + ACH-2684
		MK-5172 + MK-8742 + MK-8876
		MK-5172 + MK-8742 (phase 2)

Légende : **En vert : inhibiteur de protéase**
En bleu : inhibiteur de la NS5A
En violet : inhibiteur nucléos(t)idique de la NS5B
En rouge : Inhibiteur non nucléosidique de la NS5B

Associer les molécules de façon à obtenir un traitement idéal requiert l'évaluation préalable des caractéristiques de chaque molécule et de la population de patients visée. Le schéma thérapeutique optimal n'est pas obligatoirement l'association des meilleures molécules de chaque classe. En effet, certaines molécules peuvent ne pas convenir dans une association ou une co-formulation à cause de différences de schémas posologiques, de conditions d'administration (nourriture) ou de conservation (réfrigération), de résistance, d'activité contre certains génotypes ou sous-types, d'effets indésirables et de contre-indication. Les interactions médicamenteuses avec d'autres médicaments couramment pris par les patients atteints d'hépatite C chronique ou les interactions entre les médicaments associés au sein d'une combinaison thérapeutique doivent être évitées pour réduire le risque d'apparition d'effets indésirables et de sur- ou sous-dosage. Chaque molécule doit être efficace sans affecter l'innocuité du traitement ni compliquer démesurément le traitement (95).

La constitution des combinaisons thérapeutiques n'est pas réalisée exclusivement sur la motivation de constituer le meilleur traitement parmi les nombreuses molécules en développement. Certains laboratoires pharmaceutiques tendent à développer des traitements constitués de molécules développées par leur propre laboratoire afin de ne pas partager les parts de marché (12). Jusqu'à maintenant, seules 3 études ont combiné des molécules venant de promoteurs différents : Gilead avec le sofosbuvir, BMS avec le daclatasvir et Janssen avec le siméprévir (Tableau 39). D'autres laboratoires ont prévu de collaborer pour rester dans la course (Tableau 40).

Tableau 40 : Préviation d'association de molécules développées par différents laboratoires

Phase de l'étude	Laboratoire / molécule(s)	Laboratoire / molécule(s)
2a	Boehringer Ingelheim faldaprévir + déléobuvir	Presidio PPI-668
2	BMS daclatasvir	Merck MK-5172
2a	Janssen siméprévir	Idenix samatasvir
2	Janssen siméprévir	Vertex VX-135
2	BMS daclatasvir	Vertex VX-135
2	GSK GSK2336805	Vertex VX-135

Légende : **En vert : inhibiteur de protéase**

En bleu : inhibiteur de la NS5A

En violet : inhibiteur nucléos(t)idique de la NS5B

En rouge : Inhibiteur non nucléosidique de la NS5B

6.2.2 Évolution des traitements dans l'hépatite C chronique

Les laboratoires ont principalement pour objectif de s'affranchir de l'utilisation de l'interféron en raison de ses effets indésirables et des contraintes de l'injection sous-cutanée. L'avancée majeure récente a été d'obtenir tout d'abord une efficacité sans interféron chez les patients les plus simples à traiter et l'objectif à long terme est de se passer de l'interféron chez tous les patients.

Pour y parvenir, certains laboratoires ont prudemment commencé par prouver l'efficacité de molécules en combinaison avec l'interféron et la ribavirine pour ensuite enlever l'IFN dans des études cliniques chez les patients naïfs de traitement antiviral, voire chez les patients plus compliqués à traiter (VHC de génotype 3, atteints de cirrhose, non-répondeurs au traitement avec l'interféron).

D'autres laboratoires ont commencé le développement de molécules directement sans interféron.

Enfin, certains combinent plusieurs molécules ayant des mécanismes d'action complémentaires. Dans la plupart des cas, une combinaison de molécules est développée par un seul laboratoire. Dans d'autres cas, des laboratoires s'unissent pour développer des associations.

Les associations mènent à des trithérapies, voire des quadrithérapies qui paraissent compliquer le traitement. Cependant, elles représentent une avancée réelle pour guérir les patients les plus difficiles à traiter (Tableau 39) (42).

Les médicaments récemment mis sur le marché ou les prochains qui vont l'être dans les mois à venir, seront des molécules en association avec le traitement pegIFN + ribavirine. Cependant, la conception des études cliniques actuelles tend à ne plus intégrer le pegIFN. L'innovation apportée par l'association d'un inhibiteur de protéase avec le pegIFN et la ribavirine est déjà dépassée. Deux scénarios peuvent être envisagés pour les inhibiteurs de protéase de deuxième génération : soit ces molécules seront utilisées avec d'autres antiviraux d'action directe dans des combinaisons sans interféron, soit la trithérapie inhibiteur de protéase + pegIFN + ribavirine pourrait être choisie pour son rapport coût/efficacité dans les pays où l'accès aux traitements sans interféron sera limité par les ressources nationales de santé.

Les quadrithérapies associant deux antiviraux d'action directe au pegIFN et à la ribavirine pourraient trouver leur place dans l'arsenal thérapeutique pour le traitement des patients particulièrement difficiles à traiter.

Les traitements récemment proposés sans l'interféron vont de toute évidence prendre une part de la place occupée par les quadrithérapies. Le pegIFN λ , dont le récepteur a une distribution tissulaire moins généralisée que l'interféron α , a donné des résultats précoces d'efficacité au moins égaux à ceux de l'interféron α , mais avec moins de toxicité hématologique. Il serait donc possible que le pegIFN λ soit utilisé dans les quadrithérapies.

Les traitements sans interféron semblent les plus prometteurs. Cependant il a été montré que les traitements combinant un inhibiteur de protéase avec un inhibiteur non nucléosidique de la NS5B (par exemple l'ABT-450 et le dasabuvir, le télaprévir et le VX-222) sont moins efficaces (Tableau 33) (82). Jusqu'à présent, la majorité des traitements sans interféron continue d'inclure la ribavirine.

L'association de molécules la plus courante dans les traitements sans interféron contre le VHC de génotype 1 est la trithérapie comprenant un inhibiteur de protéase NS3, un inhibiteur de la NS5A et un inhibiteur non nucléosidique de la NS5B. Les traitements sans interféron ayant permis à des patients infectés par le VHC de génotype 2 ou 3 d'obtenir une

RVS sont le sofosbuvir en association avec la ribavirine ou avec le daclatasvir. La ribavirine continue d'avoir un certain rôle dans les traitements comprenant des antiviraux d'action directe. En effet, le retrait de la ribavirine dans le schéma thérapeutique incluant le sofosbuvir diminue significativement la RVS.

Prochainement, le développement des inhibiteurs de la cyclophiline et des inhibiteurs du miR122, dont les mécanismes d'action sont originaux et complémentaires des antiviraux d'action directe, va aussi contribuer à supprimer l'utilisation de l'interféron et de la ribavirine.

Enfin, d'autres molécules ciblant le cycle cellulaire, les immunomodulateurs et les autres molécules ayant une activité antivirale directe contribueront aussi à créer des combinaisons très efficaces qui permettront de diminuer l'impact sur la réponse virologique de l'IL28B, de la charge virale, de l'âge, du stade de fibrose et du génotype.

6.2.3 Innocuité et effets indésirables des molécules en développement dans l'hépatite C chronique

En progressant vers le retrait de l'interféron des traitements de l'hépatite C chronique, les caractéristiques de tolérance, de pharmacocinétique, les voies métaboliques et les interactions médicamenteuses potentielles des nouvelles molécules requièrent une attention particulière. L'anémie est moins fréquente dans les traitements sans interféron, mais représente toujours un problème chez certains patients lorsque la ribavirine fait partie du traitement, sans compter le potentiel tératogène de cette dernière. Contrairement au télaprévir et au bocéprévir, les nouveaux inhibiteurs de protéase ne paraissent pas être associés à une diminution décroissante de l'hémoglobine. Les réactions cutanées sont moins ou ne sont pas plus fréquentes que lorsque la ribavirine et le pegIFN sont utilisés seuls. L'élévation de l'ALAT et de l'ASAT a été rapportée avec certains inhibiteurs de protéase. L'hyperbilirubinémie induite a une importance clinique minime.

Globalement, les inhibiteurs de la NS5A représentent la classe d'antiviraux d'action directe qui ont la meilleure efficacité et la meilleure tolérance jusqu'à maintenant. Mais la toxicité peut être responsable de l'arrêt du développement de molécules, même les plus prometteuses par efficacité (82).

6.2.4 Vers une activité « pangénotypique »

Aujourd'hui, les inhibiteurs de protéase de première génération ne sont indiqués que contre le génotype 1. A l'avenir, les molécules ou associations de molécules devront avoir une activité dite « pangénotypique ». Pour l'instant, les inhibiteurs de protéase de deuxième génération, certains inhibiteurs de la NS5A, les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la NS5B et les inhibiteurs de miR-122 ont une activité contre tous les génotypes (42).

6.2.5 Raccourcissement et simplification du traitement

Des associations d'antiviraux d'action directe avec ou sans ribavirine permettent de raccourcir le traitement de 48 à 72 semaines avec l'association pegIFN + ribavirine à 12, voire 8 semaines.

Par ailleurs, certaines molécules sont efficaces par voie orale en une prise par jour, ce qui contraste avec les 11 à 18 comprimés nécessaires dans les traitements actuellement disponibles (42).

6.3 Défis actuels pour traiter l'hépatite C chronique

L'identification des patients infectés, la prise en charge des patients les plus difficiles à traiter, l'accès global au traitement et la mise sur le marché des molécules restent des défis majeurs même si un taux de RVS supérieur à 90% est atteint.

6.3.1 Dépistage

L'accès au dépistage, aux soins puis au suivi après le traitement a un rôle primordial. En effet, les traitements en développement seraient beaucoup plus utiles s'ils étaient accompagnés par une politique de santé publique promouvant le dépistage, le contrôle virologique et le contrôle de la fibrose. Par exemple en France, malgré les plans Hépatite, l'épidémiologie de l'hépatite C reste imprécise à cause des cas non connus d'hépatite C chronique (42).

6.3.2 Efficacité et tolérance

Malgré les excellents résultats présentés dans des études cliniques, on peut se demander si cette efficacité et une tolérance aussi bonne seront retrouvées lors de la mise à disposition de ces médicaments pour le patient. Les situations de vie réelle s'avèrent souvent plus compliquées chez les patients ayant une atteinte hépatique sévère, chez les usagers de drogues et les consommateurs d'alcool.

De plus, en supposant qu'il soit possible d'identifier et de traiter chaque patient infecté par le VHC, un taux d'échec de 5% laisserait tout de même 8,5 millions de personnes sans option thérapeutique. Il ne s'agit donc ni d'une niche, ni d'une situation de maladie orpheline. C'est pourquoi il est important de maintenir la dynamique de recherche et de soutenir le développement clinique jusqu'à ce que des traitements soient disponibles et efficaces chez tous les patients (12, 85).

6.3.3 Populations particulières

Certains patients requièrent un suivi particulier, notamment les sujets obèses, infectés par le VIH et le VHC, ayant une fibrose ou une cirrhose, ayant bénéficié d'une transplantation hépatique, étant atteints par le génotype 1a ou 3 du VHC ou ayant une insuffisance rénale. De plus, des études complémentaires doivent permettre de déterminer si les traitements efficaces chez les patients naïfs de traitement antiviral sont aussi efficaces chez les non-répondeurs au traitement pegIFN + ribavirine. Les patients atteints de cirrhose, qui ont une réponse réduite à l'interféron, devront être plus largement exploités pour savoir s'ils doivent bénéficier d'un traitement plus long et d'une tri- ou d'une quadrithérapie.

6.3.3.1 Co-infection par le VIH et le VHC

Les patients co-infectés VIH-VHC représenteraient 7 millions de personnes. Du fait d'un stade de fibrose très avancé, d'interactions médicamenteuses et de la complexité de la co-observance, ce sont des sujets particulièrement difficiles à traiter. Certains laboratoires ont lancé des études cliniques chez des patients co-infectés VIH-VHC (156). Le tableau 41 récapitule les combinaisons actuellement étudiées chez les patients co-infectés VIH-VHC (89, 91).

Tableau 41 : Combinaisons antivirales contre le VHC à l'étude et leur avancement chez les patients co- infectés VIH-VHC.

Combinaison	Laboratoire	Phase de développement
MK-5172 + MK-8742 + ribavirine	Merck	Phase 2
daclatasvir + asunaprévir + pegIFN + ribavirine	BMS	Phase 3
daclatasvir + pegIFN-λ + ribavirine	BMS	Phase 3
faldaprévir + pegIFN + ribavirine	Boehringer	Phase 3
faldaprévir + déléobuvir	Boehringer	Phase 3
faldaprévir + déléobuvir + PPI-668	Boehringer / Presidio	Phase 2
siméprévir + pegIFN + ribavirine	Janssen	Phase 3
ABT-450 + ritonavir + ombitasvir + dasabuvir +/- ribavirine	AbbVie / Enanta	Phase 3
daclatasvir + sofosbuvir +/- ribavirine	BMS / Gilead	Phase 3
ledipasvir + sofosbuvir	Gilead	Phase 3

Légende : **En vert : inhibiteur de protéase**

En bleu : inhibiteur de la NS5A

En violet : inhibiteur nucléos(t)idique de la NS5B

En rouge : Inhibiteur non nucléosidique de la NS5B

L'association du sofosbuvir à la ribavirine a été la première association sans interféron à être étudiée chez les patients co-infectés VIH-VHC. Depuis mai 2013, d'autres associations sans interféron ont été évaluées. Celles dont le développement est le plus avancé sont le faldaprévir associé au déléobuvir et le sofosbuvir associé au daclatasvir ou au ledipasvir et la trithérapie d'AbbVie (95).

6.3.3.2 Fibrose hépatique

Il n'a pas été déterminé si les molécules en développement ont un effet sur la régression de la fibrose hépatique. En effet, le patient peut être guéri virologiquement, mais paradoxalement, son foie va rester fibrosé (F3/F4). Cette fibrose peut-être à l'origine notamment de la survenue d'un carcinome hépatocellulaire (12, 85).

6.3.3.3 Cirrhose

Il est admis que les traitements qui sont bien tolérés et efficaces chez les patients atteints de cirrhose le seront chez toutes les populations.

Des études ont été réalisées chez des patients présentant une cirrhose. Par exemple dans l'étude clinique de phase 2 SOUND C-2, 33 patients ayant une cirrhose compensée ont été inclus. L'étude STARTVerso4 a inclus 17% de patients atteints de cirrhose. Cependant, les personnes souffrant de cirrhose sont sous-représentées ou souvent exclues des études cliniques alors que ce sont celles qui ont un besoin urgent de traitement. Les médicaments seront mis sur le marché avec des données limitées pour cette population alors qu'elle devrait être traitée en premier. Des effets indésirables sévères ont été rapportés dans cette population lors d'études avec le bocéprévir et le télaprévir. Enfin, même lors de traitement sans interféron, l'innocuité et la tolérance restent des points sensibles.

Les études effectuées dans cette population génèrent des données soutenant la mise à disposition du traitement pour les personnes en ayant le plus besoin, avant l'obtention de l'AMM (95). Des programmes d'accès précoce peuvent être mis en place si aucun problème de tolérance n'a été détecté. Ces programmes permettent de rendre le traitement disponible aux patients qui présentent trop de complications pour être inclus dans les études cliniques. Cet accès précoce peut sauver la vie de certains patients. En contrepartie, des données de tolérance sont évaluées afin de permettre, une fois l'AMM obtenue, un plus large accès aux personnes nécessitant un traitement rapidement.

6.3.3.4 Transplantation hépatique

Une autre population critique est représentée par les personnes bénéficiant d'une transplantation hépatique. Des molécules devraient pouvoir traiter la contamination souvent dramatique du greffon après la transplantation hépatique. Deux études sont en cours pour le traitement d'une re-contamination après greffe hépatique, l'une avec le sofosbuvir et la ribavirine (cf paragraphe 3.1.4 sur le sofosbuvir), l'autre avec la quadrithérapie d'Abbott composée d'ABT-450 + ritonavir, d'ombitasvir et de dasabuvir (cf paragraphe ABT-450 5.2.1.6.1).

6.3.3.5 VHC de génotype 3

Avec l'évolution des traitements contre le VHC, le génotype 3 est devenu le plus difficile à traiter. En outre, le VHC de génotype 3 possède des caractéristiques particulières, telles que l'induction de résistance à l'insuline et des modifications du métabolisme lipidique. Ces caractéristiques peuvent expliquer en partie les réponses au traitement inférieures. C'est pourquoi il est important d'encourager le développement de molécules pour la population infectée par le génotype 3. En effet, la progression de la maladie vers une stéatose hépatique est plus rapide et l'incidence du carcinome hépatocellulaire est plus élevée dans cette population (95).

Les options thérapeutiques contre le génotype 3 sont limitées. Les inhibiteurs de protéase ne sont pas efficaces (faldaprévir, siméprévir et télaprévir) ou ont une faible efficacité (asunaprévir et danoprévir). Une résistance contre les inhibiteurs de la NS5A a été décelée chez les patients naïfs de traitement antiviral, infectés par le VHC de génotype 3 et certains de ces inhibiteurs sont connus pour être moins efficaces contre le génotype 3. Par exemple, l'ajout de daclatasvir au pegIFN + ribavirine a donné des résultats décevants. Les inhibiteurs non nucléosidiques de la NS5B sont inactifs contre le génotype 3. Seuls les inhibiteurs nucléos(t)idiques de la polymérase comme le sofosbuvir et la méricitabine sont efficaces contre le génotype 3.

Le traitement contre des infections dues au génotype 3 est plus difficile surtout chez les patients atteints de cirrhose. Des associations avec le pegIFN, la ribavirine et des antiviraux d'action directe efficaces contre le génotype 3, avec des durées de traitement plus longues, doivent être étudiées. Dans les prochaines études cliniques, il faudra déterminer si les inhibiteurs nucléotidiques de la polymérase nécessiteront une ou deux autres molécules afin d'améliorer les chances de réponses.

6.3.4 Prix et accès aux traitements

Afin de résoudre les problèmes des pays moins développés et des pays où le VHC atteint les populations les plus précarisées (Tanzanie et Égypte), les molécules en développement devront avoir un prix abordable. Cependant, le coût de la trithérapie par le bocéprévir peut aller jusqu'à environ 50 000 € en France pour un traitement de 48 semaines (32 semaines de trithérapie suivi du traitement pegIFN + ribavirine jusqu'à la 48^{ème} semaine). Le prix du télaprévir, 2250 €/semaine est plus élevé que celui du bocéprévir 800 €/semaine. Cependant, le traitement avec le télaprévir n'est que de 12 semaines et est suivi par la bithérapie par pegIFN et ribavirine jusqu'à 48 semaines. Le coût du traitement à base du

télaprévir revient donc au même prix que le traitement avec le bocéprévir (56). Ceci ne représente que le prix des médicaments. A cela s'ajoute les autres coûts directs (diagnostic, consultations, prise en charge des effets indésirables) et les coûts indirects (absentéisme, arrêt de travail). On estime le coût moyen du traitement à base de télaprévir à près de \$100000 (95). Alors que le rapport coût-efficacité des anti-protéases de première génération est favorable, leur coût pour l'assurance maladie avait posé difficulté. C'est ainsi qu'en 2013 il n'était pas commercialisé au Brésil, en Italie et en Espagne pour des raisons de contraintes économiques.

Bien que les futurs traitements soient censés causer moins d'effets indésirables, être plus efficaces, nécessiter moins de suivi et être plus simple à administrer, il est peu probable que le coût du traitement diminue à cause du prix élevé des nouvelles molécules. L'arrivée du sofosbuvir en est l'exemple. Avec l'ATU en France, son prix est estimé à 650 € le comprimé, soit un total de 110000 € pour le seul sofosbuvir, auquel il faut ajouter le prix du pegIFN et de la ribavirine, pendant 24 semaines après une transplantation hépatique. Le laboratoire a indiqué qu'il s'agissait d'une indemnité et non pas du prix de remboursement définitif, lequel sera négocié avec le comité économique des produits de santé (CEPS) et que la plupart des patients ne seront traités que 12 semaines. Cependant, il est probable que les futures molécules autorisées s'aligneront sur le prix du sofosbuvir.

Les incroyables progrès de la médecine auront un impact moindre sur la santé publique si les coûts des médicaments sont trop élevés et si ces médicaments ne peuvent pas être financés par les gouvernements. Certains patients pourraient être traités par des associations à base de pegIFN, par exemple inhibiteurs de protéase de deuxième génération + pegIFN + ribavirine. Cela représente une option plus économique qui sera prise en considération par les systèmes de santé des pays ne pouvant pas offrir un traitement sans interféron, plus coûteux, à tous les patients. Cette approche soulève la question du choix des patients qui auront accès aux traitements sans interféron, plutôt qu'aux traitements avec interféron, moins coûteux mais légèrement moins efficaces et présentant plus d'effets indésirables. Cette question d'actualité devra être étudiée non seulement par les organismes payeurs, mais aussi par les associations de patients, les cliniciens et les laboratoires pharmaceutiques (102).

Par ailleurs, la plupart des cliniciens et des patients attendent les traitements sans interféron pour commencer un traitement. Ces patients non suivis et non (re-)traités ont plus de risque de voir leur maladie se dégrader. La gestion de l'attente des nouveaux traitements doit être évaluée et encadrée (95).

Conclusion

L'hépatite C chronique est une maladie hépatique qui atteint 2 à 3% de la population mondiale. Depuis plus d'une décennie, le traitement de référence de l'hépatite C chronique associait l'interféron à la ribavirine, mais en raison d'intolérance, de résistance ou de contre-indication à ce traitement, la plupart des patients n'étaient pas traités.

La compréhension du cycle viral et de la structure du VHC a conduit au développement de nouvelles molécules antivirales, à commencer par le télaprévir et le bocéprévir autorisés en 2011 et le sofosbuvir autorisé en 2014. Les principales classes de molécules en développement sont les antiviraux d'action directe et les molécules ciblant les facteurs de l'hôte indispensables à la réplication. Une dizaine de molécules sont en phase 3 de développement et le siméprévir, le ledipasvir et le daclastavir sont en cours d'évaluation par le Comité européen des médicaments à usage humain.

L'amélioration de la compréhension des mécanismes d'action des molécules en développement permet de créer des associations améliorant la réponse virologique. Ces nouvelles combinaisons devront être dépourvues d'effets indésirables graves, offrir une couverture pangénotypique et avoir une administration simple. Ces combinaisons permettront de diminuer la durée du traitement tout en évitant l'apparition de résistances virales.

Les prochaines molécules à avoir une autorisation de mise sur le marché seront utilisées en association avec la bithérapie interféron pégylé-ribavirine afin d'augmenter l'efficacité et de réduire la durée du traitement. Les patients les plus difficiles à traiter pourront bénéficier de tri- ou quadrithérapies avec l'interféron pégylé et la ribavirine. Le développement d'antiviraux d'action directe pangénotypiques permet de créer des associations avec ou sans l'interféron et d'augmenter la réponse virale soutenue même chez les patients ayant une cirrhose. Après une période de transition en raison de la différence de l'efficacité d'un génotype à l'autre, les traitements oraux sans interféron deviendront la référence pour tous les patients.

Malgré l'amélioration considérable de l'efficacité des traitements, certaines populations restent difficiles à traiter, notamment les patients co-infectés VIH-VHC, ayant une maladie avancée du foie, nécessitant une transplantation hépatique ou infectés par le VHC de génotype 3.

Enfin, l'espoir de guérir globalement l'hépatite C chronique ne pourra devenir réalité que si les personnes infectées peuvent être dépistées et si les nouveaux traitements deviennent accessibles.

**Annexe 1 : Répertoire des antiviraux d'action directe en développement
dans l'hépatite C chronique**

Molécule	DCI
ABT-072	
ABT-267	ombitasvir
ABT-333	dasabuvir
ABT-383	
ABT-450	véruoprévir
ABT-672	
ACH-0141625	sovaprévir
ACH-2684	nécéprévir
ACH-2928	
ACH-3102	
ANA598	sétrobuvir
AZD-7295 (AZ-689/A-831)	
BI201335	faldaprévir
BI207127	déléobuvir
BMS-650032	asunaprévir
BMS-790052	daclatasvir
BMS-791325	
BMS-824393	
EDP-239	
GS-5816	
GS-5885	ledipasvir
GS-6620	
GS-7977	sofosbuvir Sovaldi®
GS-9132	
GS-9190	tégobuvir
GS-9256	
GS-9451	védroprévir
GS-9669	
GS-9857	
GSK2336805	
GSK-24858552A	
IDX-184	
IDX-375	
IDX-719	samatasvir
INX-189	
MK-5172	
MK-7009	vaniprévir
MK-8742	

Molécule	DCI
PF-00868554	filibuvir
PPI-461	
PPI-668	
PSI-7851	
PSI-7977	
PSI-938	
RG-7128	méricitabine
RG-7227 (ITMN-191)	danoprévir
SCH 900518	narlaprévir
TMC435	siméprévir Olysio®
TMC-647055	
TMC-649128	
VCH-759	
VCH-916	
VX-135 (ALS-2200)	
VX-222	lomibuvir
VX-500	
VX-759	

En vert : inhibiteur de protéase

En bleu : inhibiteur de NS5A

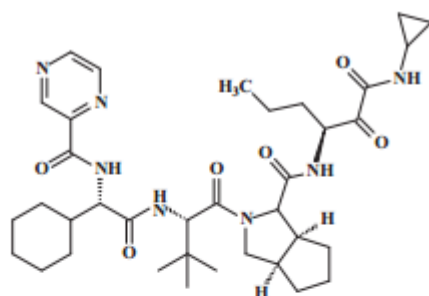
En violet : inhibiteur nucléos(t)idique de NS5B

En rouge : inhibiteur non nucléosidique de la NS5B

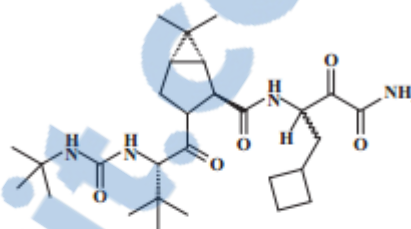
Annexe 2 : Liste des laboratoires pharmaceutiques

AbbVie (North Chicago, Illinois, USA)
Achillion Pharmaceuticals (New Haven, Connecticut, USA)
Anadys Pharmaceuticals, Inc. (San-Diego, Californie, USA) acquis par Roche en 2011
Arrow Therapeutics Limited (Londres, Royaume-Uni)
AstraZeneca (Londres, Royaume-Uni)
Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals (Ingelheim am Rhein, Rhénanie-Palatinat, Allemagne)
Bristol-Myers Squibb (New York, NY, USA)
Can-Fite BioPharma (Tel Aviv, Israel)
Cellestar Biosciences, Inc. (Madison, WI, USA) Anciennement Novelos Therapeutics du a un changement de nom en février 2014
Cyterix Pharmaceuticals, Inc. (San Carlos, Californie, USA)
Debiopharm International, SA. (Lausanne, Suisse)
Enanta Pharmaceuticals, Inc. (Watertown, Massachusetts, USA)
Gilead Sciences (Foster City, Californie, USA)
GlaxoSmithKline, PLC (Brentford, Royaume-Uni)
Idenix Pharmaceuticals, Inc (Cambridge, Massachusetts, USA)
InterMune (Brisbane, Californie, USA)
Janssen Pharmaceuticals, Inc. (Titusville, New Jersey, USA)
MSD : Merck Sharp & Dohme, Inc (Whitehouse Station, New Jersey, USA)
NABI Biopharmaceuticals (Boca Raton, FL, USA)
Novartis Pharmaceuticals Corp (Bâle, Suisse)
Peregrine Pharmaceuticals (Tustin, Californie, USA)
Pharmasset Inc. (Princeton, New Jersey, USA) acquis par Gilead en 2011
Presidio Pharmaceuticals, Inc (San Francisco, Californie, USA)
Roche Pharmaceuticals, SA (Bâle, Suisse)
Romark Laboratories, L.C. (Tampa, Floride, USA)
Schering-Plough (Kenilworth, New Jersey) racheté par Merck en 2009
Scynexis, Inc (Durham, North Carolina, USA)
XTL Biopharmaceuticals (Rehovot, Israel)

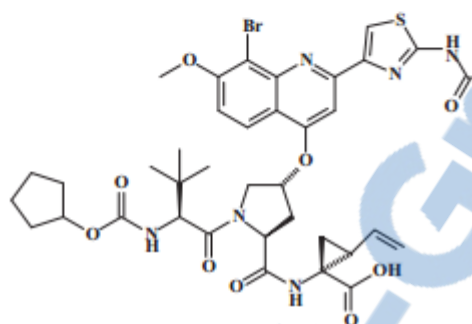
Annexe 3 : Structure des principaux inhibiteurs de la protéase NS3/4A
(100)



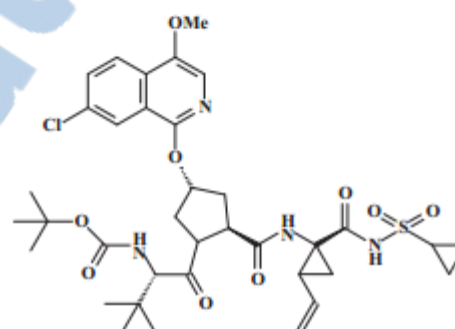
Telaprevir
Incivek®
(Vertex)



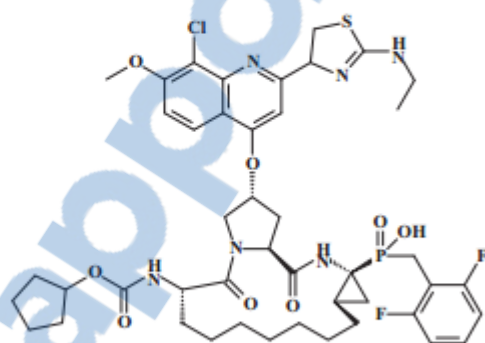
Boceprevir
Victrelis®
(Merck)



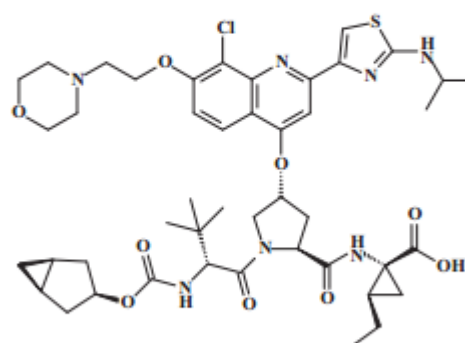
BI-201335
Faldaprevir
(Boehringer Ingelheim)



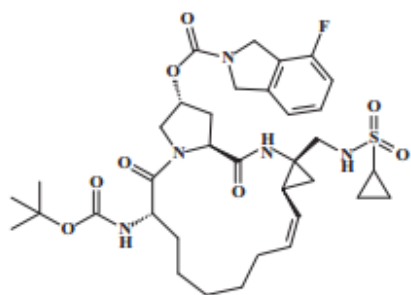
BMS-650032
Asunaprevir
(Bristol-Myers Squibb)
Phase III



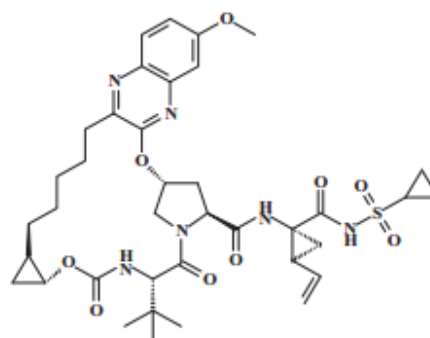
GS-9256
(Gilead Sciences)



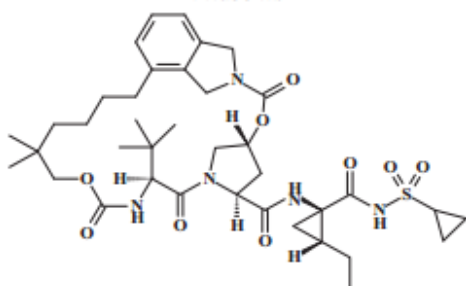
GS-9451
Vedoprevir
(Gilead Sciences)
Phase IIb



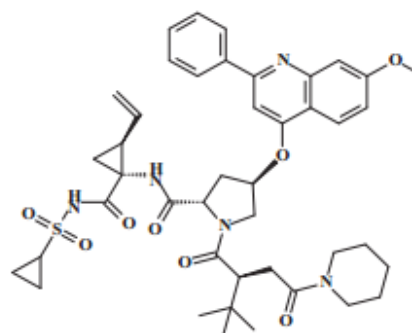
ITMN-191
RG7227
Danoprevir
(Roche/InterMune)
Phase IIb



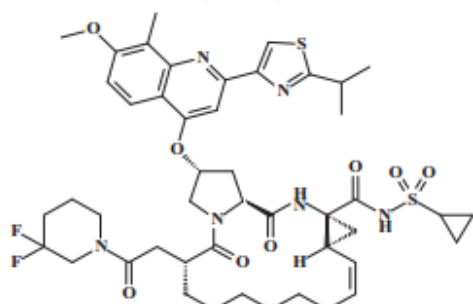
MK-5172
(Merck)



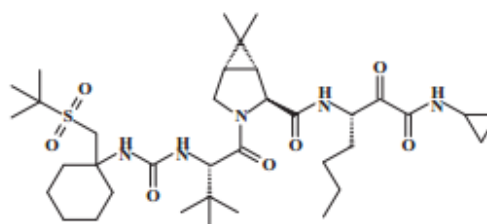
MK-7009
Vaniprevir
(Merck)



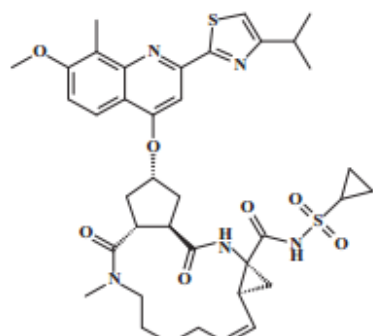
ACH-1625
Sovaprevir
(Achillion)



ACH-2684
Deldeprevir (Neceprevir)
(Achillion)

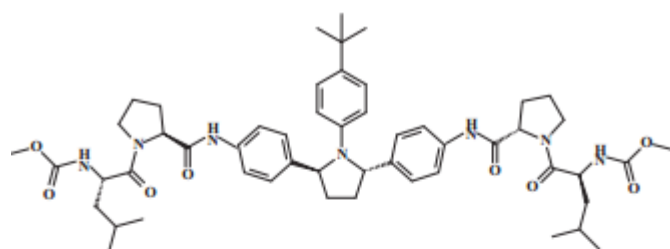


SCH900518
Narlaprevir
(Merck)

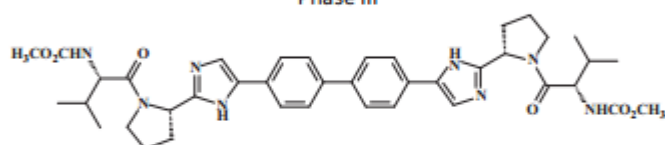


TMC435
Simeprevir
(Medivir/Janssen)
NDA

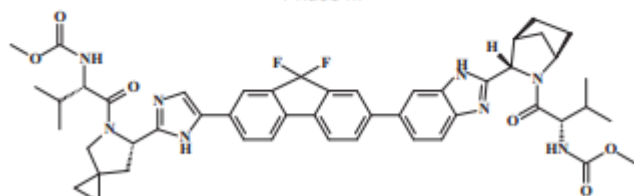
Annexe 4 : Structure des principaux inhibiteurs de la protéine NS5A



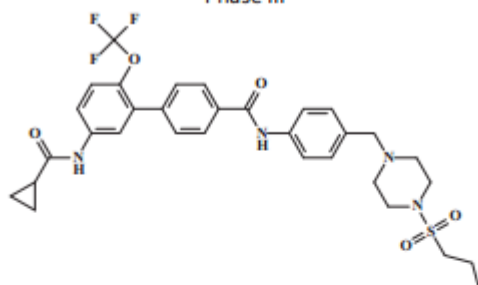
ABT-267
(AbbVie)
Phase III



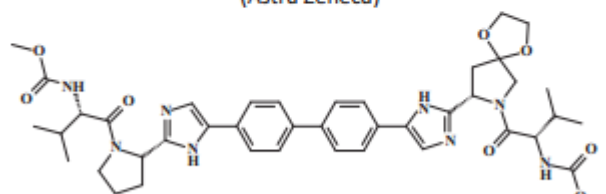
BMS-790052
Daclatasvir
(Bristol-Myers Squibb)
Phase III



GS-5885
Ledipasvir
(Gilead Sciences)
Phase III



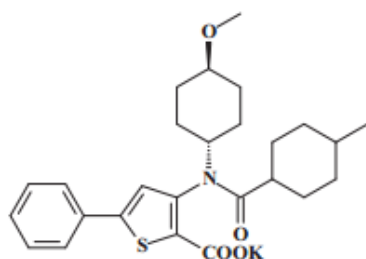
AZD-7295
(Astra Zeneca)



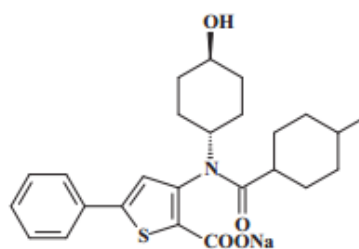
GSK 2336805
(GlaxoSmithKline)
Phase II

(100)

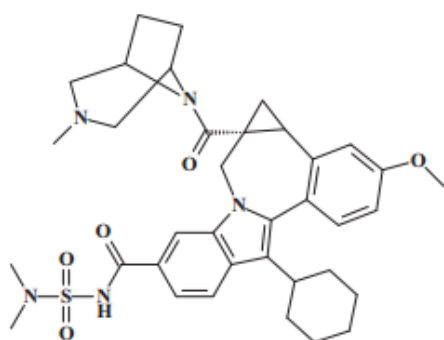
Annexe 5 : Structure des principaux inhibiteurs non nucléosidique de la polymérase NS5B



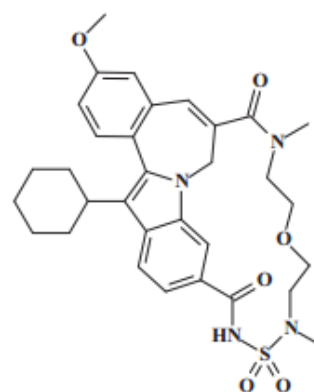
VCH-916
(ViroChem Pharma)



VCH-759
(ViroChem Pharma)

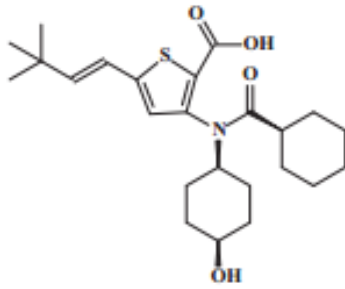


BMS-791325
(Bristol-Myers Squibb)
Phase II

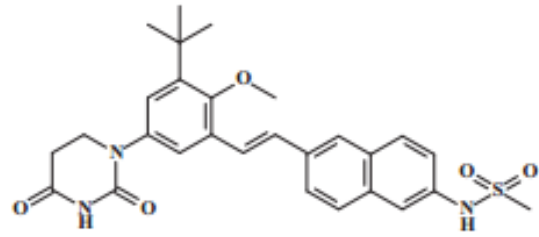


TMC-647055
(Janssen)
Phase II

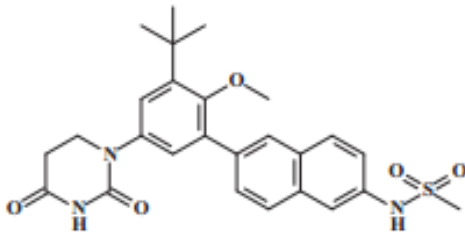
(100)



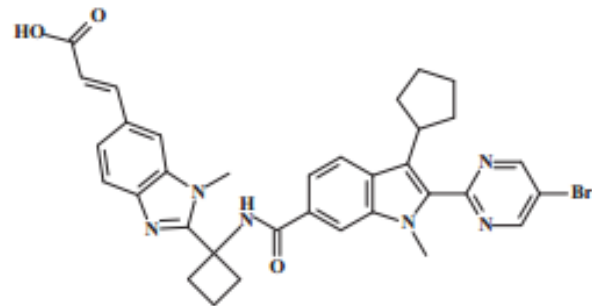
VX-222
(Vertex)



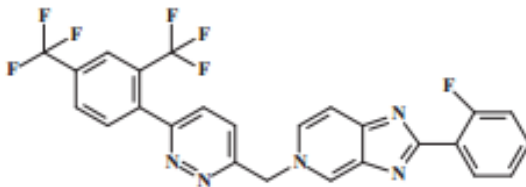
ABT-072
(AbbVie)



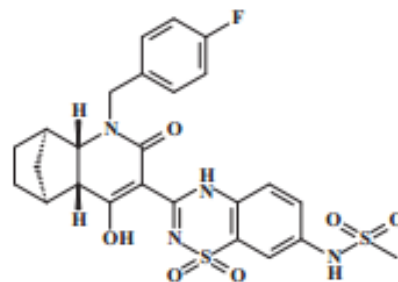
ABT-333
(AbbVie)



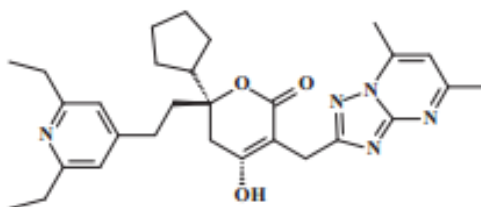
BI-207127
Deleobuvir
(Boehringer Ingelheim)
Phase III



GS-9190
Tegobuvir
(Gilead Sciences)
Phase IIb



ANA-598
Setrobuvir
(Anadys)



PF-868554
Filibuvir
(Pfizer)
(development stopped)

Bibliographie

1. Choo Q, Kuo G, Weiner A *et al.* Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244(4902): p. 359-62.
2. Zhang X, Fan X, Xu Y *et al.* Enhanced protocol for determining the 3' terminus of hepatitis C virus. *J Virol Methods*. 2010; 167(2): p. 158-64.
3. Simmonds P, Bukh J, Combet C *et al.* Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2005; 42(4): p. 962-73.
4. Smith D, Buck J, Kuiken C *et al.* Expanded classification of hepatitis C Virus into 7 genotypes and 67 subtypes : updated criteria and assignment web resource. *Hepatology*. 2014; 59(1): p. 318-27.
5. Losikoff P, Self A, Gregory S. Dendritic cells, regulatory T cells and the pathogenesis of chronic hepatitis C. *Virulence*. 2012; 3(7): p. 610-20.
6. Moriishi K, Matsuura Y. Exploitation of lipid components by viral and host proteins for hepatitis C virus infection. *Front Microbiol*. 2012; 3(54): p. 1-14.
7. Song Y, Friebe P, Tzima E *et al.* The Hepatitis C Virus RNA 3'-Untranslated Region Strongly Enhances Translation Directed by the Internal Ribosome Entry Site. *J Virol*. 2006; 80(23): p. 11579-88.
8. Payan C. Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C. *Hépatogastro*. 2012; 19(8): p. 641-8.
9. Moradpour D, Penin F. Hepatitis C virus Proteins: From Structure to Function. In Bartenschlager R, editor. *Hepatitis C virus: from molecular Virology to antiviral therapy*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 113-142.
10. Pène V. Chronologie et rôles des clivages de la protéine C dans le cycle du virus de l'hépatite C. Thèse de doctorat en Microbiologie, Virologie. Paris 6: Université de Pierre et Marie Curie; 2007. Report No.: 2007PA066486.
11. Ke P, Chen S. Hepatitis C virus and cellular stress response : implications to Molecular Pathogenesis of Liver Disease. *Viruses*. 2012; 4(10): p. 2251-90.
12. Scheel T, Rice C. Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies. *Nat Med*. 2013; 19(7): p. 837-49.
13. Kohler J, Nettles J, Amblard F *et al.* Approaches to hepatitis C treatment and cure using NS5A inhibitors. *Infect Drug Resist*. 2014; 7: p. 41-56.

14. Appleby T, Luecke H, Shim J. Crystal Structure of Complete Rhinovirus RNA Polymerase Suggests Front Loading of Protein Primer. *J Virol.* 2005; 79(1): p. 277-88.
15. Kim C, Chang K. Hepatitis C virus: virology and life cycle. *Clin Mol Hepatol.* 2013; 19(1): p. 17-21.
16. Marcellin P, Asselah T, Dupas J. Hépatites virales. 9th ed. Doin , editor. Rueil-Malmaison: Jean-Louis Dupas; 2008.
17. Fénéant L, Levy S, Cocquerel L. CD81 and Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *Viruses.* 2014; 6(2): p. 535-72.
18. Flint M, McKeating J. The role of the hepatitis C virus glycoproteins in infection. *Rev Med Virol.* 2000; 10(2): p. 101-17.
19. Wolf M. La protéine ARFP du Virus de l'Hépatite C : Mécanismes de traduction, régulation de synthèse et construction d'outils pour l'étude du rôle de la protéine dans l'infection virale. Thèse de Doctorat de recherche en Aspects Moléculaires et Cellulaires de la Biologie. Strasbourg I: Université Louis Pasteur; 2006.
20. Bartenschlager R, Penin F, Lohmann V *et al.* Assembly of infectious hepatitis C virus particles. *Trends Microbiol.* 2011; 19(2): p. 95-103.
21. Pawlotsky J. Physiopathologie de l'hépatite C : des progrès et des attentes. *Transcriptases.* 2002; 100: p. 1-6.
22. Le Guillou-Guillemette H, Vallet S, Gaudry-Graffin C *et al.* Genetic diversity of the hepatitis C virus : Impact and issues in antiviral therapy. *World J Gastroenterol.* 2007; 13(17): p. 2416-26.
23. Trépo C, Merle P, Zoulin F. Hépatites virale B et C Paris: John Libbey Eurotext; 2006.
24. Gaudy C, Goudeau A. La diversité du virus de l'hépatite C : méthode d'étude, implication dans la pathogénèse et la résistance. *Virologie.* 2005; 9(5): p. 343-55.
25. Ploss A, Dubuisson J. New advances in the molecular biology of hepatitis C virus infection: towards the identification of new treatment targets. *Int J Gastroenterol Hepatol.* 2012; 61: p. 25-35.
26. Shimakami T, Yamane D, Jangra R, *et al.* Stabilization of hepatitis C virus RNA by an Ago2-miR-122 complex. *Microbiology.* 2012; 109(3): p. 941-6.
27. Ye J, Yang C, Sumpter R *et al.* Disruption of hepatitis C virus RNA replication through inhibition of host protein geranylgeranylation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(26):

- p. 15865-70.
28. Kapadia S, Chisari F. Hepatitis C virus RNA replication is regulated by host geranylgeranylation and fatty acids. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102(7): p. 2561-6.
 29. WHO. World Health Organisation. [En ligne]. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>. Consulté le 20 janvier 2014.
 30. Mutimer D, Aghemo A, Diepolder H *et al*. European Association for the Study of the Liver, Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C. *J Hepatol*. 2014; 60(2): p. 392-420.
 31. Pawlotsky J, Dhumeaux D. *Hépatite C* Paris: Editions EDK; 2004.
 32. Esteban J, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol*. 2008; 48: p. 148-62.
 33. Grebely J, Dore G. What is killing people with hepatitis C virus infection? *Semin Liver Dis*. 2011; 31(4): p. 331-9.
 34. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Santé. Dépistage de l'hépatite C - Populations à Dépister et Modalités du Dépistage. [En ligne]. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite.pdf>. Consulté le 15 janvier 2014.
 35. Eugene C, Constantin L, Beaulieu S. Les hépatites virales : hépatite C. In. Paris: Masson; 2004. p. 199.
 36. European Association for the Study of the Liver. EASL. [En ligne]. 2014. <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C.pdf>. Consulté le 20 avril 2014.
 37. Huraux J, H A, Nicolas J *et al*. Flaviridae - Virus de l'hépatite C et virus GB-C (GVB-C). In *Traité de virologie Médicale*. Paris: ESTEM; 2003. p. 521-34.
 38. Vidal. Vidal recos: recommandations en pratique 2014, 175 stratégies thérapeutiques. In *Hépatite C*. 5th ed. Issy-les-Moulineaux: Flammarion; 2014. p. 1152-1167.
 39. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis C: A Review of the Clinical Evidence and Cost Effectiveness. [En ligne]. 2012. http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/mar-2012/RC0327_Hepatitis%20C_003_Final.pdf. Consulté le 15 février 2014.
 40. Potier P. Haute Autorité de Santé. Méthodes non invasives de mesure de la

- fibrose/cirrhose hépatique. [En ligne]. 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-05/document_avis_fibrose_cirrhose_dec_2008.pdf. Consulté le 15 février 2014.
41. ANRS, AFEF. Rapport sur la prise en charge des personnes infectées par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. Paris: Ministère des affaires sociales et de la santé; 2014.
 42. Pialoux G. Le congrès de l'EASL à Amsterdam met le VHC sur orbite. [En ligne]. 2013. <http://www.vih.org/20130426/congres-leasl-a-amsterdam-met-vhc-sur-orbite-35172>. Consulté le 21 janvier 2014.
 43. Fontaine H. Traitement de l'hépatite chronique virale C: infection par un génotype non 1. Hépatogastro. 2012; 19(8): p. 683-6.
 44. CDA. Center for Disease Analysis. [En ligne]. 2014. <http://www.centerforda.com/Maps/World%20P.jpg>. Consulté le 20 mars 2014.
 45. Sherman K, Rouster S, Chung R *et al.* Hepatitis C Virus prevalence among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: a cross-sectional analysis of the US adult AIDS Clinical Trials Group. Clin Infect Dis. 2002; 34(6): p. 831-7.
 46. Ditah I, Ditah F, Devaki P *et al.* The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in the United States: National health and nutrition examination survey 2001 through 2010. J Hepatol. 2014; 60(4): p. 691-8.
 47. Toyota J, Ozeki I, Karino Y *et al.* Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. J Viral Hepat. 2013; 20(3): p. 167-73.
 48. Chung H, Ueda T, Kudo M. Changing trends in hepatitis C infection over the past 50 years in Japan. Intervirology. 2010; 53(1): p. 39-43.
 49. Cornberg M, Razavi H, Alberti A *et al.* A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. Liver Int. 2011; 31: p. 30-60.
 50. Larsen C, Pioche C, Brouard C *et al.* Epidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. Hepato Gastro. 2012; 19(8): p. 635-40.
 51. European Medicines Agency. Sovaldi Authorisation details. [En ligne]. 2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002798/human_med_001723.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consulté le 17 janvier 2014.

52. Chen J, Florian J, Carter W *et al.* Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *J. Gastro.* 2013 juin; 144(7): p. 1450-55.
53. Payen J, Perrin H, Lavaissière de Verduzan M. Prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C de génotype 1. *Hépatogastro.* 2012; 19(8): p. 668-81.
54. Merck Sharp & Dohme Limited. European Medicines Agency - RCP intronA. [En ligne]. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000281/WC500034679.pdf. Consulté le 20 février 2014.
55. Roche Registration Limited. European Medicines Agency - RCP Pegasys. [En ligne]. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf. Consulté le 20 février 2014.
56. Vidal. Vidal 2013 : Le Dictionnaire. 89th ed. Paris: Edition du Vidal; 2012.
57. Mylan. European Medicines Agency - RCP ribavirine. [En ligne]. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001185/WC500094137.pdf. Consulté le 20 février 2014.
58. Soriano V, Vispo E, Poveda E *et al.* Directly acting antivirals against hepatitis C virus. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66(8): p. 1673-86.
59. Yang P, Gao M, Lin K *et al.* Anti-HCV drugs in the pipeline. *Curr Opin Virol.* 2011; 1(6): p. 607-16.
60. Chang M, Gordon L, Fung H. Boceprevir: a protease inhibitor for the treatment of hepatitis C. *Clin Ther.* 2012; 34(10): p. 2021-38.
61. MSD. European Medicines Agency - Boceprevir. [En ligne]. 2014. Consulté le 21 février 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002332/WC500109786.pdf.
62. Matthews S, Lancaster J. Telaprevir : A hepatitis C NS3/4A protease inhibitor. *Clin Ther.* 2012; 34(9): p. 1857-82.
63. Janssen Cilag International. European Medicines Agency - Telaprevir. [En ligne]. 2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consulté le 21 février 2014.
64. Janssen Infectious Diseases-Diagnostics BVBA. INCIVO® (telaprevir) Receives European Commission Approval for Twice Daily Dosing for Treatment of Genotype-1

- Chronic Hepatitis C Virus (HCV). [En ligne]. 2013. <http://www.prnewswire.co.uk/news-releases/incivo-telaprevir-receives-european-commission-approval-for-twice-daily-dosing-for-treatment-of-genotype-1-chronic-hepatitis-c-virus-hcv-209626271.html>. Consulté le 20 août 2013.
65. ANSM. Sofosbuvir 400mg. [En ligne]. 2014. [http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/Specialites-ayant-fait-l-objet-d-une-ATU-de-cohorte/Liste-des-specialites-ayant-fait-l-objet-d-une-ATU-de-cohorte-depuis-2010/SOFOSBUVIR-400-mg-comprime-pellicule/\(language\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/Specialites-ayant-fait-l-objet-d-une-ATU-de-cohorte/Liste-des-specialites-ayant-fait-l-objet-d-une-ATU-de-cohorte-depuis-2010/SOFOSBUVIR-400-mg-comprime-pellicule/(language)/fre-FR). Consulté le 20 février 2014.
66. Legifrance. Code de la santé publique Article R5121-76. [En ligne]. 2007. http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do;jsessionid=FE2AFAC5F23036B11ED39ED479F3B23F.tpdjo15v_1?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914818&dateTexte=20081127&categorieLien=cid. Consulté le 24 février 2014.
67. Gilead. European Medicines Agency - Sovaldi résumé caractéristique du produit. [En ligne]. 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf. Consulté le 20 février 2014.
68. Gilead. European Medicines Agency, Summary on compassionate use for Sofosbuvir. [En ligne]. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/12/WC500156825.pdf. Consulté le 10 janvier 2014.
69. AFEF. Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie sur les trithérapies (peg-INF + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. [En ligne]. 2011. http://www.afef.asso.fr/rc/org/afef/htm/Article/2011/htm-20110414-094626-465/src/htm_fullText/fr/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf. Consulté le 20 janvier 2014.
70. Haute Autorité de Santé (HAS). Hépatite Chronique C - Guide Affection Longue durée. [En ligne]. 2006. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/06-072_hepat-c_internet_sans_liste.pdf. Consulté le 10 décembre 2013.
71. Halfon P, Sarrazin C. Future treatment of chronic hepatitis C with direct acting antivirals : is resistance important ? Liver Int. 2012; 32(1): p. 79-87.

72. Asselah T, Marcellin P. Interferon free therapy with direct acting antivirals for HCV. *Liver Int.* 2013; 33(1): p. 93-104.
73. Mednet, Réseau d'éducation médicale. De nouvelles données sur les inhibiteurs de la protéase étayent un grand bond en avant dans la maîtrise de l'hépatite C. [En ligne]. 2013. <http://www.mednet.ca/fr/report/de-nouvelles-donnees-sur-les-inhibiteurs-de-la-pr.html>. Consulté le 25 février 2014.
74. Barreiro P, Vispo E, Poveda E *et al.* Hepatitis C Therapy: Highlights From the 2012 Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver. *Clin Infect Dis.* 2013; 56(4): p. 560-66.
75. Ministère des affaires sociales et de la santé. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, rapport de recommandations 2014. Paris;; 2014.
76. American Association for the Study of Liver Diseases. Viral hepatitis : five decades of progress and promises for the future Boston: Hynes Convention Center; 2010.
77. Lunel-Fabiani F, Ducancelle A. Traitement des hépatites B, C, D. [En ligne]. 2012. <http://devsante.org/base-documentaire/traitements-vaccins/traitement-des-hepatites-b-c-d>. Consulté le 25 février 2014.
78. Ministère de la santé et des sports; Direction générale de la Santé. plan National de lutte contre les Hépatites B et C 2009-2012. [En ligne]. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_national_Hepatites.pdf. Consulté le 08 mars 2014.
79. European Medicines Agency. Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. [En ligne]. 2011. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/02/WC500102109.pdf. Consulté le 20 février 2014.
80. FDA. Guidance for Industry Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment. [En ligne]. 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM225333.pdf>. Consulté le 20 février 2014.
81. Achillion. Poised to meet HCV market challenges. [En ligne]. 2014. http://www.achillion.com/HCV_overview. Consulté le 01 juin 2014.
82. Jesudian A, de Jong Y, Jacobson I. Emerging Therapeutic Target for Hepatitis C Virus

- Infection. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013; 11(6): p. 612-9.
83. Stedman CA. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. J Gastroenterol Hepatol. 2012; 28(1): p. 38-42.
84. Halfon P, Locarnini S. Hepatitis C virus resistance to protease inhibitors. J Hepatol. 2011; 55(1): p. 192-206.
85. Natap. Hepatitis C. [En ligne]. <http://www.natap.org/hcv.htm>. Consulté le 27 février 2014.
86. Najjera I. HCV Drug Resistance Figure and Table Update. [En ligne]. 2014. http://www.hivforum.org/storage/documents/New%20Project/11_03_hcv_drag_meeting_7/Session3/session3_revised_parkin_drag%20res%20data%20project3.pdf. Consulté le 28 mars 2014.
87. Abbvie. Abbvie demonstrate 96 percent SVR(12) in its phase III study of treatment-experienced patients with genotype 1 hepatitis C. [En ligne]. 2013. <http://abbvie.mediaroom.com/2013-12-10-AbbVie-Demonstrates-96-percent-SVR-12-in-its-Phase-III-Study-of-Treatment-Experienced-Patients-with-Genotype-1-Hepatitis-C>. Consulté le 27 février 2014.
88. Abbvie. AbbVie to Present Late-breaker PEARL-III Study in Patients with Chronic Hepatitis C at the 21st Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. [En ligne]. 2014. <http://abbvie.mediaroom.com/2014-03-03-AbbVie-to-Present-Late-breaker-PEARL-III-Study-in-Patients-with-Chronic-Hepatitis-C-at-the-21st-Conference-on-Retroviruses-and-Opportunistic-Infections>. Consulté le 27 mars 2014
89. Abbvie. New data from Abbvie's phase IIb aviator trial demonstrate high sustained viral response rates across multiple patient types with HCV genotype 1. [En ligne]. 2013. <http://abbvie.mediaroom.com/2013-04-23-New-Data-from-AbbVies-Phase-IIb-Aviator-Trial-Demonstrate-High-Sustained-Viral-Response-Rates-Across-Multiple-Patient-Types-with-HCV-Genotype-1>. Consulté le 28 mars 2014.
90. Janssen Therapeutics. Olysio. [En ligne]. 2014. <http://www.olsio.com/>. Consulté le 17 février 2014.
91. ANSM. Siméprévir 150mg. [En ligne]. 2014. <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-Temporaires-d-Utilisation-ATU/ATU-de-cohorte/Liste-des-specialites-faisant-actuellement-l-objet-d-une-ATU-de-cohorte/SIMEPREVIR-150-mg-gelule>. Consulté le 10 février 2014.

92. Medivir. SVR12 results from a phase IIa study evaluating Simeprevir and Daclatasvir in Hepatitis C patients of genotype 1 have been presented. [En ligne]. 2014. <http://www.medivir.se/v5/en/uptodate/pressrelease.cfm?releaseid=026BE3C1E47D5EBB&year=2014>. Consulté le 04 mars 2014.
93. FDA. Simeprevir FDA approval. [En ligne]. 2014. http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist. Consulté le 14 février 2014.
94. FDA, center for drug evaluation and research. Simeprevir summary review. [En ligne]. 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/205123Orig1s000SumR.pdf. Consulté le 04 janvier 2014.
95. Swan T. Hepatitis C Drug Development Catapults Onward. [En ligne]. 2013. <http://www.pipelinerreport.org/sites/g/files/g575521/f/201306/HCV.pdf>. Consulté le 23 février 2014.
96. Medivir. Medivir announces data from two phase III studies with Simeprevir in hepatitis C subpopulations – HCV/HIV co-infected and genotype 4 infected patients. [En ligne]. 2013. <http://www.medivir.se/v5/en/uptodate/pressrelease.cfm?releaseid=CAD94C0D6984746F&year=2013>. Consulté le 14 novembre 2013.
97. Medivir. Final data from the phase II COSMOS study with Simeprevir in combination with Sofosbuvir presented at EASL. [En ligne]. 2014. <http://www.medivir.se/v5/en/uptodate/pressrelease.cfm?releaseid=320727C60192AC12&year=2014>. Consulté le 12 avril 2014.
98. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. [En ligne]. <http://www.clinicaltrials.gov/>. Consulté le 01 mars 2014.
99. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T *et al.* Faldaprevir and Deleobuvir for HCV. *N Engl J Med.* 2013; 369(7): p. 630-9.
100. de Clercq E. Current race in the development of DAAs (Direct-Acting Antivirals) against HCV. *Biochemical Pharmacology.* 2014; 89(4): p. 441-52.
101. Au J, Pockros P. Novel therapeutic Approches for Hepatitis C. *Clin Pharmacol Ther.* 2014; 95(1): p. 78-88.
102. de Nicola S, Aghemo A. Seconde wave Anti-HCV Protease Inhibitors: Too little too

- late? Liver Int. mars 2014; p. 1-6.
103. Bristol-Myers Squibb. Bristol-Myers Squibb Submits NDAs for Daclatasvir and Asunaprevir to US FDA for the Treatment of Hepatitis C. [En ligne]. 2014. <http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-submits-ndas-daclatasvir-and-asunaprevir-us-fda-treatment-hepatit&t=635324658874289618>. Consulté le 10 avril 2014.
 104. Yang H, Robinson M, Corsa A *et al.* Preclinical Characterisation of the Novel Hepatitis C Virus NS3 Protease Inhibitor GS-9451. *Antimicrob Agents Chemoth.* 2014; 58(2): p. 647-53.
 105. Hepatitis C news. Achillion's sovalprevir on clinical hold. [En ligne]. 2013. <http://hepatitisnews.com/achillions-sovalprevir-on-clinical-hold/>. Consulté le 10 avril 2014.
 106. Lawitz E, Sulkowski M, Jacobson I. Characterization of vaniprévir, a hépatitis C virus NS3/NS4 protease inhibitor, in patients with HCV genotype 1 infection/ Safety, antiviral activity, resistance and pharmacokinetics. *Antiviral Res.* 2013; 99(3): p. 214-22.
 107. Lawitz E, Rodriguez-Torres M, Stoehr A *et al.* A phase 2B study of MK-7009 (vaniprevir) in patients with genotype 1 HCV infection who have failed previous pegylated interferon and ribavirin treatment. *J Hepatol.* 2013; 59(1): p. 11-7.
 108. American Society for Microbiology. MK-5172, a selective inhibitor of Hepatitis C Virus NS3/4a protease with broad activity across genotypes and resistant variants. [En ligne]. 2012. <http://aac.asm.org/content/early/2012/05/15/AAC.00324-12.full.pdf>. Consulté le 01 avril 2014.
 109. U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov. [En ligne]. 2014. <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01717326?term=C-WORTHY&rank=1>. Consulté le 05 janvier 2014.
 110. Merck. Merck's Investigational Chronic Hepatitis C Combination Therapy MK-5172/MK-8742 Demonstrates Antiviral Activity in Hard-to-Cure Patients with HCV Genotype 1 Infection. [En ligne]. 2014. <http://www.mercknewsroom.com/news-release/corporate-news/mercks-investigational-chronic-hepatitis-c-combination-therapy-mk-5172mk>. Consulté le 12 avril 2014.
 111. Zeuzem S, Buggisch P, Agarwal K *et al.* The protease inhibitor, GS-9256, and non-

- nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with ribavirin, or pegylated interferon plus ribavirin in hepatitis C. *Hepatology*. 2012; 55(3): p. 749-58.
112. Amblard F, Zhang H, Zhou L *et al.* Synthesis and evaluation of non-dimeric HCV NS5A inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013; 23(7): p. 2031-4.
113. Stedman C. Current prospects for interferon-free treatment of hepatitis C in 2012. *J Gastroenterol Hepatol*. 2013; 28(1): p. 38-45.
114. Bristol-Myers Squibb. Daclatasvir Marketing Authorization Application for Treatment of Chronic Hepatitis C Validated for Accelerated Regulatory Review by the European Medicines Agency. [En ligne]. 2014. <http://news.bms.com/press-release/daclatasvir-marketing-authorization-application-treatment-chronic-hepatitis-c-validate&t=635248649769299852>. Consulté le 10 janvier 2014.
115. Bristol-Myers Squibb. Bristol-Myers Squibb Receives U.S. FDA Breakthrough Therapy Designation for All-Oral Daclatasvir Dual Investigational Regimen for Chronic Hepatitis C. [En ligne]. 2014. <http://news.bms.com/press-release/bristol-myers-squibb-receives-us-fda-breakthrough-therapy-designation-all-oral-daclata&t=635288370471194291>. Consulté le 27 février 2014.
116. Bristol-Myers Squibb. Bristol-Myers Squibb Presents Phase III Data Demonstrating that Investigational All-oral Daclatasvir and Asunaprevir Therapy Achieved SVR12 Rates of up to 90% Among Broad Range of Genotype 1b Hepatitis C Patients. [En ligne]. 2014. <http://news.bms.com/press-release/rd-news/bristol-myers-squibb-presents-phase-iii-data-demonstrating-investigational-all&t=635327152052078390>. Consulté le 12 avril 2014.
117. Natap. Daclatasvir, an NS5A Replication Complex Inhibitor, Combined With Peginterferon Alfa-2a and Ribavirin in Treatment-Naive HCV-Genotype 1 or 4 Patients: Phase 2b COMMAND-1 SVR12 Results. [En ligne]. 2012. http://www.natap.org/2012/AASLD/AASLD_48.htm. Consulté le 02 février 2014.
118. Natap. All-Oral Combination of Daclatasvir, Asunaprevir, and BMS-791325 for HCV Genotype 1 Infection. [En ligne]. 2014. http://natap.org/2014/CROI/croi_10.htm. Consulté le 10 mars 2014.
119. Squibb BM. Bristol-Myers Squibb to Present Data for Daclatasvir in Multiple Investigational All-oral Combinations across Hepatitis C Genotypes at The International Liver Congress™. [En ligne]. 2014. <http://news.bms.com/press->

[release/rd-news/bristol-myers-squibb-present-data-daclatasvir-multiple-investigational-all-ora&t=635312404048736402](http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/12/gilead-announces-svr12-rates-from-three-phase-3-studies-evaluating-a-oncedaily-fixeddose-combination-of-sofosbuvir-and-ledipasvir-for-genotype-1-hepatitis-c-patients). Consulté le 24 mars 2014.

120. Gilead. Gilead Announces SVR12 Rates From Three Phase 3 Studies Evaluating a Once-Daily Fixed-Dose Combination of Sofosbuvir and Ledipasvir for Genotype 1 Hepatitis C Patients. [En ligne]. 2013. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2013/12/gilead-announces-svr12-rates-from-three-phase-3-studies-evaluating-a-oncedaily-fixeddose-combination-of-sofosbuvir-and-ledipasvir-for-genotype-1-hepatitis-c-patients>. Consulté le 02 juin 2014.
121. Wong K, Worth A, Martin R *et al.* Characterization of hepatitis C virus resistance from a multiple dose clinical trial of the novel NS5A inhibitor GS-5885. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013; 57(12): p. 6333-40.
122. Lawitz E, Gruener D, Hill J *et al.* A phase 1, randomized, placebo-controlled, 3-day, dose-ranging study of GS-5885, an NS5A inhibitor, in patients with genotype 1 hepatitis C. *J Hepatol.* 2012; 57(1): p. 24–31.
123. Gane E, Hyland R, Ding X *et al.* ELECTRON: 100% suppression of viral load through 4 weeks' post-treatment for sofosbuvir ledipasvir (gs-5885) ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and -experienced hepatitis C virus GT 1 Patients. In *The 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*; 2013; Atlanta, GA.
124. Gilead. Gilead Announces New Sustained Viral Response Data for Sofosbuvir-Based Regimens in Genotype 3-Infected Hepatitis C Patients. [En ligne]. 2013. <http://investors.gilead.com/phoenix.zhtml?c=69964&p=irol-newsArticle&ID=1814329&highlight#sthash.eUDZEi5S.dpuf2013>. Consulté le 04 février 2014.
125. Kowdley K, Lawitz E, Poordad F *et al.* Phase 2b trial of interferon-free therapy for hepatitis C virus genotype 1. *N Engl J Med.* 2014; 370: p. 222-32.
126. Marcellin P, Manns M, Janczewska E *et al.* 12 week response-guided treatment with the NS5A inhibitor, GS-5885, the NS3 protease inhibitor, GS-9451, plus pegylated interferon/ribavirin in treatment naive genotype 1 hepatitis C infected patients. In *The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver*; 2013; Amsterdam.
127. Vince B, Hill J, Lawitz E *et al.* A randomized, double-blind, multiple-dose study of the pan-genotypic NS5A inhibitor samatasvir in patients infected with hepatitis C virus

- genotype 1, 2, 3 or 4. *J Hepatol.* 2014; 60(5): p. 920-7.
128. Lahser F, Liu R, Bystol K *et al.* A combination containing MK5172 (HCV NS3 protease inhibitor) and MK-8742 (HCV NS5A inhibitor) demonstrates high barrier to resistance in HCV replicon. In The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2012; Boston.
 129. Gane E, Foster G, Clanciaru J *et al.*. Antiviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of AZD7295, a novel NS5A inhibitor, in a placebo-controlled multiple ascending dose study in HCV genotype 1 and 3 patients. In the 45th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2010; Viennes.
 130. Spreen W, Wilfret D, Bechtel J *et al.* GSK2336805 HCV NS5A inhibitor demonstrates potent antiviral activity in chronic hepatitis C (CHC) genotype 1 infection: Results from a first time in human (FTIH) single and repeat dose study. In The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2011; San Francisco.
 131. Lalezari J, Farrell G, Shah P *et al.* PPI-668, a potent new pan-genotypic HCV NS5A inhibitor: Phase 1 efficacy and safety. In The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2012; Boston.
 132. Cheng G, Yu M, Peng B *et al.* GS-5816, a second generation HCV NS5A inhibitor with potent antiviral activity, broad genotypic coverage and a high resistance barrier. In The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013; Amsterdam.
 133. Vince B, Lawitz E, Searle S *et al.* Novel NS5A inhibitor ACH-2928 Phase I results in HCV GT-1 patients. In The 47th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2012; Barcelona.
 134. Garcia-Rivera J, Chatterji U, Gallay P. Cyclophilin inhibitor alisporivir (ALV) combinations with direct acting antivirals reveal strong synergistic anti-HCV effects. In The 48th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; 2013; Amsterdam.
 135. Lalezari J, Agarwal K, Dusheiko G *et al.* Dose-ranging trial of PPI-461, a potent new pan-genotypic HCV NS5A inhibitor, in patients with HCV genotype-1 infection. In The 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases; 2011; San Francisco.
 136. Boehringer Ingelheim. Boehringer Ingelheim's investigational all-oral interferon-free

- combination achieved 95% viral cure rates in genotype-1b hepatitis C patients. [En ligne]. 2013. http://www.boehringer-ingenheim.com/news/news_releases/press_releases/2013/13_june_2013_hev.html. Consulté le 15 février 2014.
137. Natap. Presidio Pharmaceuticals Announces a High Rate of Virologic Response in an Ongoing Phase 2 Hepatitis C Trial of a New All-Oral Combination of Presidio's PPI-668 With Boehringer Ingelheim's Faldaprevir. [En ligne]. 2013. http://www.natap.org/2013/AASLD/AASLD_03.htm. Consulté le 09 février 2014.
138. Project Inform. Hep C drug deleobuvir pulled from clinical study, citing high rate of early discontinuations. [En ligne]. 2014. <http://www.projectinform.org/hepc/hep-c-drug-deleobuvir-pulled-from-clinical-study-citing-high-rate-of-early-discontinuations/>. Consulté le 26 janvier 2014.
139. Wong K, Xu S, Martin R *et al.* Tegobuvir (GS-9190) potency against HCV chimeric replicons derived from consensus NS5B sequences from genotypes 2b, 3a, 4a, 5a, and 6a. *Virology*. 2012; 429(1): p. 57-62.
140. Shih I, Vliegen I, Peng B *et al.* Mechanistic characterization of GS-9190 (Tegobuvir), a novel nonnucleoside inhibitor of hepatitis C virus NS5B polymerase. *Antimicrobial Agents Chemother*. 2011; 55(9): p. 4196-203.
141. Zeuzem S, Buggisch P, Agarwal K *et al.* The protease inhibitor GS-9256 and non-nucleoside polymerase inhibitor tegobuvir alone, with RBV or peginterferon plus RBV in hepatitis C. [En ligne]. 2012. http://www.natap.org/2012/HCV/011212_06.htm. Consulté le 13 janvier 2014.
142. Wendt A, Adhoute X, Castellani P *et al.* Chronic hepatitis C: future treatment. *Clinical Pharmacology: Advances and Application*. 2014; 6: p. 1-17.
143. Chung R. Future Therapy of Hepatitis C. In *Viral hepatitis : five decades of progress and promises for the future*. Boston: Hynes Convention Center Boston; 2010. p. 122-9.
144. Selic K, Lesnicar G, Poljak M *et al.* Impact of added fluvastatin to standard-of-care treatment on sustained virological response in naïve chronic hepatitis C Patients infected with genotypes 1 and 3. *Intervirol*. 2014; 57(1): p. 23-30.
145. Denga Y, Wanga C, Choy K *et al.* Therapeutic potentials of gene silencing by RNA interference: Principles, challenges, and new strategies. *Gene*. 2014; 538(2): p. 217-27.
146. Natap. Host targeting cyclophilin inhibitor alisporivir (DEB025) presents a high barrier

- to resistance with no cross-resistance to direct acting antivirals, in Phase 3 Now. In 6th International Workshop on Hepatitis C, Resistance; 2011; Cambridge, MA.
147. Gallay P, Lin K. Profile of alisporivir and its potential in the treatment of hepatitis C. *Drug Des Devel Ther.* 2013; 7: p. 105-15.
148. Conatus Pharmaceuticals Inc. Conatus Pharmaceuticals Terminates Phase 2 Clinical Trial of CTS-1027. [En ligne]. 2011. <http://www.prnewswire.com/news-releases/conatus-pharmaceuticals-terminates-phase-2-clinical-trial-of-cts-1027-132545253.html>. Consulté le 09 avril 2014.
149. Mir H, Birerdinc A, Younossi Z. Monoclonal and Polyclonal Antibodies Against the HCV Envelope Proteins. *Clin Liver Dis.* 2009; 13(3): p. 477-86.
150. Habersetzer F, Honnet G, Bain C *et al.* A poxvirus vaccine is safe, induces T-cell responses, and decreases viral load in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterol.* 2011; 141(3): p. 890-9.
151. Romark Laboratories. Clinical Trial of Alinia® for Chronic Hepatitis C in the United States. [En ligne]. 2007. <http://www.romark.com/news/42-clinical-trial-of-aliniar-for-chronic-hepatitis-c-in-the-united-states>. Consulté le 20 avril 2014.
152. Zhu Y, Chen S. Antiviral treatment of hepatitis C virus infection and factors affecting efficacy. *World J of Gastroenterol.* 2013; 19(47): p. 8963-73.
153. Malaguarnera M, Vacante M, Giordano M *et al.* L-carnitine supplementation improves hematological pattern in patients affected by HCV treated with Peg interferon- α 2b plus ribavirin. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: p. 4414-20.
154. Gilead Sciences. European Medicines Agency Validates Gilead's Marketing Application for Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination Tablet for Genotype 1 Chronic Hepatitis C Infection. [En ligne]. 2014. <http://www.gilead.com/news/press-releases/2014/3/european-medicines-agency-validates-gileads-marketing-application-for-ledipasvirsofosbuvir-fixeddose-combination-tablet-for-genotype-1-chronic-hepatitis-c-infection>. Consulté le 01 avril 2014.
155. Fransiscus A. Hepatitis C Treatment in Current Clinical Development. [En ligne]. 2014. http://www.hevadvocate.org/hepatitis/hepC/Quick_Ref_Guide.pdf. Consulté le 22 mars 2014.
156. Haas J. Pharma&MedTech Business Intelligence. [En ligne]. 2014. <http://www.pharmamedtechbi.com/publications/the-pink-sheet>. Consulté le 10 mars

- 2014.
157. INRS. Virus de l'hépatite C. [En ligne]. [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCVHC?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCVHC?OpenDocument). Consulté le 23 janvier 2014.
158. World Health Organisation. Hepatitis C. [En ligne]. Consulté le janvier 2014 20. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
159. European Medicines Agency. Victrelis boceprevir. [En ligne]. 2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002332/human_med_001464.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consulté le 19 février 2014.
160. European Medicines Agency. Incivo telaprevir. [En ligne]. 2014. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002313/human_med_001487.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. Consulté le 19 février 2014.
161. EMA. Applications for new human medicines under evaluation by the Committee for Medicinal Products for Human Use - Simeprevir. [En ligne]. 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2013/09/WC500148672.pdf. Consulté le 13 octobre 2013.
162. Novartis. Novartis AG 2014. [En ligne]. 2014. http://www.novartis.com/downloads/newsroom/corporate-fact-sheet/2a_Pharmaceuticals_FR.pdf. Consulté le 29 janvier 2014.
163. Carrion A, Gutierrez J, Martin P. New antiviral agents for the treatment of hepatitis C: ABT-450. *Expert Opin Pharmacother*. 2014; 15(5): p. 711-6.
164. Irshad M, Mankotia D, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(44): p. 7896–909.
165. Larsen P, Pioche C, Brouard C *et al*. Epidemiologie de l'infection de l'hepatite C en France. *Hepato Gastro*. 2012; 19: p. 635-40.
166. Zappulo E, Castaldo G, Borgia G. MK-5172: a second-generation protease inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *Expert Opin Investig Drugs*. 2014; 23(5): p. 719-28.
167. Khachatoorian R, Arumugaswami V, Raychaudhury S *et al*. Divergent antiviral effects of bioflavonoids on the hepatitis C virus life cycle. *Virology*. 2012; 433(2): p. 346-55.
168. Jacobson I, Jensen D, Pol S *et al*. Safety and efficacy of ritonavir-boosted danoprevir

(DNVr), peginterferon α -2a (40KD) (P) and ribavirin (R) with or without mericitabine in HCV genotype (G)1-infected treatment-experienced patients with advanced hepatic fibrosis. In 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012); 2012; Boston.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Suzanne ROUX JOFFRENOT de MONTLEBERT,
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

Suzanne Roux Joffrenot de Montlebert le 8 Juillet 2014

Titre : Cibles pharmacologiques et place des molécules en développement dans le traitement de l'hépatite C chronique

RÉSUMÉ

Le développement de traitements contre l'hépatite C chronique évolue à une très grande vitesse grâce à la connaissance approfondie du fonctionnement du cycle viral et du rôle de chacune des protéines virales.

L'arrivée de plusieurs classes d'antiviraux ayant des cibles distinctes ouvre une nouvelle ère pour lutter contre le VHC. Les essais cliniques en cours sont passés en revue afin de déterminer quelle pourrait-être la meilleure combinaison antivirale et si les nombreuses molécules en développement suffiront à traiter tous les malades malgré la variabilité du VHC, la résistance virale, l'influence du génome de l'hôte, du stade de la maladie et des autres facteurs de comorbidité. Le traitement idéal sans interféron, qui serait efficace chez tous les patients, avec un bon profil de tolérance, en une prise orale par jour et accessible aux pays les moins riches est sur le point de devenir une réalité.

Mots clés : VHC, Hépatite C chronique, Antiviraux d'Action Directe, Inhibiteur de la protéase NS3/4A, Inhibiteur de la protéine NS5A, Inhibiteur de la polymérase NS5B

Title: Pharmacological targets and developing drugs in the pipeline for chronic hepatitis C treatment.

ABSTRACT

A detailed understanding of HCV's life cycle and structure has led to development of antiviral compounds for the treatment of chronic hepatitis C.

An exciting new area in HCV therapy is coming with the development of multiple classes of antivirals with distinct targets. This review of on-going trials has been done in order to determine the best antiviral combinations and whether the seemingly rich pipeline is sufficient for successful treatment of all patients in the face of major challenges, such as HCV diversity, viral resistance, influence of host genetics, advanced liver disease and other co-morbidity. The ideal therapy would be an interferon free regimen with highly efficient activity in all patients, with a good safety profile, a simple posology and available in the poorest countries.

Keywords: HCV, Chronic hepatitis C, Direct acting antiviral, NS3/4A protease inhibitor, NS5A protein inhibitor, NS5B polymerase inhibitor