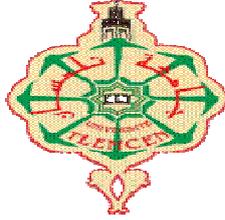


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMCEM



وزارة التعليم العالي
والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد
كلية الطب
د. ب. بن زرجب - تلمسان

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

L'évaluation des effets secondaires dus à la trithérapie (Interféron Pégylé + Ribavirine +Bocéprévir) de l'Hépatite C au sein de service d'Hépto-gastro-entérologie du CHU de Tlemcen en 2014

Présenté par :

M^{elle} SAIM Djahida

M^{elle} BENRAMDANE Khayra

Soutenu le 25/06/2014

Le jury

Président :

Dr. F. DIB

Maitre assistant en Hépto-gastro-entérologie

Membres :

Pr. T. HABRI
Dr.B. BENABADJI
Dr. N. ABOUREJAL

Maitre de conférence de Médecine interne
Maitre assistant en pharmacologie
Maitre assistante en Toxicologie

Encadreur:

Dr.M. ZENNAKI

Assistante en Hépto-gastro-entérologie

Remerciements

En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH le tout puissant, qui nous a aidé et nous a donné la patience d'accomplir ce modeste travail et le courage durant ces longues années d'étude.

« Merci ALLAH pour nous avoir guidées dans le bon chemin ».

Notre plus grand merci est naturellement adressé à nos parents pour nous avoir permis d'être là aujourd'hui et pour nous avoir toujours soutenu.

« Merci pour votre amour et pour vos encouragements ».

*Nous sommes très reconnaissantes au Pr. **B. ARBAOUI**, chef de service d'Hépatogastro-entérologie pour l'honneur qu'il nous a fait en nous acceptant dans le service, nous lui témoignons notre plus profond respect et toute notre gratitude.*

*A notre directrice de thèse, Docteur **M. ZENNAKI**, Assistante en Hépatogastro-entérologie, Pour nous avoir fait l'honneur de nous confier ce travail, nous remercions pour votre disponibilité, votre sympathie et vos précieux conseils tout au long de ce travail, qui ont permis son aboutissement. Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre sincère gratitude.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à Dr. **F. DIB**, Maître assistant en Hépatogastro-entérologie, d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous tenons à exprimer notre gratitude aux membres du jury Dr. **N. ABOUREJAL** maître assistante en Toxicologie, Dr. **B. BENABADJI** maître assistant en pharmacologie et Pr. **T. HABRI** maître de conférence de médecine interne, pour l'intérêt qu'ils nous ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Nous remercions très sincèrement Dr. **I. CHRIF**, résidente en épidémiologie, pour son aide et sa gentillesse.*

Nos vifs remerciements à tous les enseignants du département de pharmacie à la faculté de médecine, université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, de nous avoir enseigné le long de notre cursus de formation.

A tous ceux, qui, d'une manière ou d'une autre, ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

Table des matières

Liste des abréviations.....	i
Liste des figures.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Introduction.....	vii
Partie théorique	
CHAPITRE I: GENERALITE SUR L'HEPATITE CHRONIQUE C.....	02
I.1. Notions virologiques.....	02
I.1.1. Découverte de l'agent pathogène.....	02
I.1.2. Caractéristiques du virus.....	02
I.1. 2.1. Particule virale.....	02
I.1. 2.1.1. Classification taxinomique.....	02
I.1. 2.1.2. Structure.....	03
I.1. 2.2. Génome viral.....	03
I.1.3. Variabilités génétiques.....	05
I.1.4. Répartition géographique des géotypes.....	05
I.2. Epidémiologie de l'infection virale C.....	06
I.2.1. Facteurs de risque.....	08
I.2.2. Sujets exposés : cibles de dépistage.....	09
I.3.Histoire naturelle de l'infection virale C.....	10
I.3.1. L'infection aiguë.....	11
I.3.2. L'infection chronique.....	11
I.3.2.1. La cirrhose	11
I.3.2.2. Le carcinome hépatocellulaire.....	12
I.3.2.3. Les manifestations extra-hépatiques.....	12
I.4. Diagnostic de l'hépatite chronique C.....	13
I.4.1. Diagnostic clinique.....	13
I.4.2. Diagnostic biologique.....	13
I.4.2.1. Examen biochimique.....	13
I.4.2.2. Examen sérologique.....	13
I.4.2.2.1. Détection des anticorps anti-VHC.....	13
I.4.2.2.2. Détection de l'antigène de capside.....	13
I.4.2.3. Examen virologique.....	13
I.4.3. Diagnostic histologique.....	14
I.4.4. Bilan initial.....	14

CHAPITRE II: TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C.....	17
II.1. L'évolution du traitement de l'hépatite chronique C au fil des années.....	17
II.1.1. Historique : L'évolution dans le temps du taux de réponses virologique en fonction des différents traitements.....	17
II.1.2. Principe et objectifs du traitement antiviral.....	18
II.2. Les différents médicaments et stratégies thérapeutiques utilisées en trithérapie.....	19
II.2.1. Indications thérapeutiques de la trithérapie par Bocéprévir	19
II.2.2. Facteurs prédictifs positifs de réponse à la trithérapie.....	20
II.2.3. Les différents profils de réponse au traitement	20
II.2.4. Les médicaments utilisés en trithérapie par Bocéprévir.....	21
II.2.4.1. L'Interféron pégylé	21
II.2.4.2. La Ribavirine.....	21
II.2.4.3. Le Bocéprévir.....	21
II.2.4.4. Pharmacologie des médicaments utilisés dans la trithérapie.....	22
II.2.4.4.1. Posologie et mode d'administration.....	22
II.2.4.4.2. Mode d'action.....	23
II.2.4.4.3. Pharmacocinétique.....	23
II.2.4.4.4. Contre indications	25
II.2.4.4.5. Grossesse et allaitement.....	26
II.2.5. Les modalités thérapeutiques	26
II.2.5.1. Le schéma thérapeutique en fonction des situations cliniques	26
II.2.5.2. Quel est l'intérêt de la phase initiale de bithérapie avant trithérapie par Bocéprévir.....	27
II.3. La surveillance virologique du traitement par trithérapie.....	27
II.3.1. Surveillance de la réponse virologique.....	27
II.3.2. Quelles sont les critères d'arrêt du traitement ?	28
II.3.3. Comment évaluer la résistance aux inhibiteurs de protéase?	28
II.3.4. L'influence de la mauvaise observance sur la RVS (Suivi de l'observance thérapeutique).....	29
II.4. Les résultats des études : efficacité de la trithérapie avec Bocéprévir.....	29
II.4.1. À propos des études.....	29
II.4.2. Profil de tolérance chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique.....	30
II.4.3. Profil de tolérance chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement.....	31
II.5. Interactions médicamenteuses et effets indésirables.....	31

II.5.1. Interactions médicamenteuses.....	31
II.5.1.1. Effets des autres médicaments sur l'anti-protéase	32
II.5.1.2. Effets de l'anti-protéase sur le métabolisme des autres médicaments	32
II.5.2. Tolérance au traitement.....	34
II.5.2.1. Effets indésirables induits par l'Interféron alpha.....	34
II.5.2.2. Effets indésirables induits par la Ribavirine.....	36
II.5.2.3. Effets indésirables induits par le Bocéprévir.....	36
Partie pratique	
I. Objectifs de notre étude.....	43
II. Matériel et méthode.....	44
II.1. Type et durée d'étude	44
II.2. Population de l'étude.....	44
II.3. Déroulement de l'étude.....	44
III. Résultat.....	50
IV. Discussion.....	81
Conclusion.....	102
Références bibliographiques.....	104
Annexes	

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ALAT: ALanine Amino Transferase
AMM : Autorisation de mise sur le marché
ARN : Acide ribonucléique
ASAT: Aspartate Amino Transférase
BOC : Bocéprévir
CYP : Cytochrome P
CHC : Carcinome hépatocellulaire
CHU : Centre hospitalo- universitaire
ECG : électrocardiogramme
ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbentAssay
EPO : Erythropoïétine
HAS : Haute autorité de santé
Hb : Hémoglobine
IMC : Indice de masse corporel
IM : Intra musculaire
IV : Intraveineuse
LDL: Low density lipoprotein
mg : Mili gramme
µg : Micro gramme
NMP : Nez-Monton-Plaqué
ORL : Oto-rhino-laryngologiste
PBH : Ponction biopsie hépatique
PCR : Polymérase chain réaction
Peg-INF : Peg-Interféron ou Interféron pégylé
PIB : lead-in phase ou phase d'initiation par bithérapie
PNN : Polynucléaire neutrophiles
PR : Peg-Interféron- Ribavirine
RBV : Ribavirine
RT-PCR : Transcriptase-polymerase chain reaction
RVR : Réponse Virologique Rapide
RVRe : Réponse Virologique Rapide étendue
RVS : Réponse virologique soutenue

S : Semaine

SC : Sous cutanée

TAR : Traitement axé sur la réponse

Th 1 : T helper

TP : Taux de prothrombine

TSH : Thyroïd Stimulating Hormone

UI : Unité internationale

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus d'Immunodéficience Humaine

Liste des figures

Figure 1 : Structure schématique de la particule virale VHC.....	03
Figure 2 : Structure du génome du VHC.....	04
Figure 3 : Arbre phylogénique représentant les différents génotypes et sous-types du VHC.....	05
Figure 4 : Distribution géographique des génotypes et sous-types du VHC.....	06
Figure 5 : Prévalence de l'hépatite C.....	07
Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection virale C.....	10
Figure 7 : Algorithme biologique de dépistage de l'hépatite C proposé par l'Inpes en 2007.....	15
Figure 8 : Les taux de guérison ont considérablement augmenté en 20-25 ans.....	18
Figure 9 : Structure chimique de la Ribavirine.....	21
Figure 10 : Structure moléculaire du Boceprevir.....	22
Figure 11 : Schémas thérapeutiques AMM : Victrelis® Bocéprévir.....	27
Figure 12 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.....	50
Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe.....	51
Figure 14 : Répartition des patients selon leur origine.....	52
Figure 15 : Répartition des patients selon leur statut professionnel.....	53
Figure 16 : Répartition des patients selon leur IMC.....	54
Figure 17 : Répartition des patients selon leurs antécédents médicaux.....	55
Figure 18 : Répartition des patients selon leurs antécédents chirurgicaux.....	56
Figure 19 : Répartition des patients selon leurs habitudes toxiques.....	57
Figure 20 : les circonstances de découverte de l'hépatite chronique C.....	58
Figure 21 : Les modes de contamination en pourcentages.....	59
Figure 22 : Répartition des patients selon leur profil.....	60
Figure 23 : Répartition des patients selon l'existence d'une cirrhose.....	61
Figure 24 : Répartition des patients selon le degré de fibrose.....	62
Figure 25 : Répartition des patients selon L'activité nécrotico-inflammatoire.....	63
Figure 26 : Les effets secondaires observés au cours de la phase initiale de la bithérapie (Lead-in).....	64
Figure 27 : La répartition en fonction du sexe des principaux troubles généraux observés après la phase initiale de la bithérapie.....	65
Figure 28 : La répartition en fonction du sexe des troubles digestifs observés après la phase initiale de la bithérapie.....	66

Figure 29 : La répartition en fonction du sexe de manifestations cutanées observée après quatre semaines du traitement.....	67
Figure 30 : La répartition des patients en fonction des manifestations respiratoires.....	68
Figure 31 : La répartition des affections hématologiques en fonction du sexe.....	69
Figure 32 : Les effets secondaires observés après l'introduction de Bocéprévir.....	70
Figure 33 : La répartition en fonction du sexe des principaux troubles généraux observés après l'introduction de Bocéprévir.....	71
Figure 34 : La répartition en fonction du sexe des troubles digestifs observés après le début du traitement par trithérapie.....	72
Figure 35 : La répartition en fonction du sexe des troubles digestifs observés après le début du traitement par le Bocéprévir.....	73
Figure 36 : La répartition en fonction du sexe de manifestations respiratoires après le début du traitement par le Bocéprévir.....	74
Figure 37 : La répartition en fonction du sexe des affections hématologiques après le début du traitement par le Bocéprévir.....	75
Figure 38 : La répartition en fonction du sexe des affections psychiatriques après le début du traitement par le Bocéprévir.....	76

Liste des tableaux

Tableau I : Indication des tests virologiques dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection par le VHC.....	14
Tableau II : Score de METAVIR.....	14
Tableau III : Paramètres pharmacocinétiques de l'Interféron alpha, de la Ribavirine et de Bocéprévir	23
Tableau IV : Règles d'arrêt selon l'AMM.....	28
Tableau V : Médicaments contre-indiqués avec le Bocéprévir.....	33
Tableau VI : les effets indésirables induits par Bocéprévir.....	37
Tableau VII : Les posologies de la ribavirine en fonction du poids des patients.....	47
Tableau VIII: Quantification de l'ARN-VHC à S0, S4, S8, S12.....	77
Tableau IX: Tableau représentatif des taux d'ALAT au cours du traitement.....	78
Tableau X: Comparaison entre les effets secondaires observés avant et après l'introduction de Boceprevir.....	81
Tableau XI : Comparaison entre les résultats de notre étude et celles de l'étude RESPOND-2.....	84

Introduction

Introduction

L'hépatite C est une inflammation du foie, qui résulte d'une infection par le virus de cette maladie. Elle se manifeste avec une gravité variable, qui peut aller d'une forme bénigne qui dure quelques semaines à une maladie grave qui s'installe à vie. **(1)**

Anciennement appelée hépatite Non A Non B, ce n'est qu'en 1989 que le virus de l'hépatite C a été identifié, grâce aux techniques de biologie moléculaire utilisant l'amplification génomique ou polymérase chain réaction (PCR).

L'infection par le VHC constitue aujourd'hui un problème de santé publique mondiale majeure. **(2,3,4)** En effet, environ 170 millions d'individus (soit 3% de la population mondiale) sont infectés par le VHC et plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l'hépatite C, mais la prévalence varie considérablement d'une zone géographique à l'autre et à l'intérieur de la population évaluée. **(1)**

L'ampleur du problème de l'hépatite virale C ne découle pas seulement de sa fréquence, mais également de son potentiel évolutif et donc de ses complications. Elle est le plus souvent asymptomatique et se caractérise par le passage à la chronicité pouvant conduire à une cirrhose puis à un carcinome hépatocellulaire. **(5)**

Ces dernières années la priorité était de stopper l'épidémie en dépistant le plus grand nombre de personnes et en appliquant des mesures de prévention adaptées au mode de transmission de ce virus. Actuellement, si le dépistage reste fondamental, le suivi, la prise en charge thérapeutique, et la définition du meilleur parcours de soins, sont mis en avant. **(6)**

En effet, depuis la découverte du virus de l'hépatite C en 1989, le traitement de l'hépatite C a considérablement progressé. Avec l'interféron alpha en monothérapie, le taux de réponse virologique prolongée était inférieur à 20 %. Par la suite, l'utilisation d'une bithérapie associant l'interféron alpha et la ribavirine a permis d'obtenir 40 % de réponse prolongée. **(7)**

L'apparition de médicaments plus spécifiques du virus de l'hépatite C offre un espoir de guérison pour des patients jusqu'ici réfractaires au traitement. **(8)** Deux inhibiteurs de protéases : le télaprévir et le bocéprévir ont été récemment commercialisés en association à l'interféron et la ribavirine (trithérapie) pour le traitement de l'hépatite chronique virale C de génotype 1. Les malades infectés par les autres génotypes : 2, 3, 4, 5 et 6 relèvent toujours d'une bithérapie : interféron pégylé + ribavirine. **(9)**

Le développement de ces nouvelles molécules antivirales C efficaces contre les souches de génotype 1, représente un véritable tournant dans la prise en charge, en modifiant les indications, les schémas thérapeutiques, la surveillance virologique, les facteurs prédictifs de réponse au traitement et la gestion de sa tolérance. Le risque «nouveau» de ces trithérapies est le développement de mutation génotypique et l'apparition de nouveaux effets secondaires. **(10,11)**. De profonds changements sont encore à venir, avec le développement actuel de nouvelles molécules pangénomiques. Des essais thérapeutiques de phase II avec des antiviraux directs montrent des taux de réponse virologique prolongée de 90 à 100% **(12)**.

Notre étude prospective descriptive est effectuée sur les malades du génotype 1 atteints d'hépatite C chronique et traités par l'IFN pégylé, la Ribavirine et le Bocéprévir au sein du service d'hépatogastroentérologie du CHU de TLEMCEM.

Ce mémoire a pour objectif, d'une part, d'évaluer les effets secondaires de la trithérapie associant l'Interféron pégylé, la Ribavirine et le Bocéprévir, de proposer des conduites à tenir pour leur gestion, et d'analyser les interactions médicamenteuses avec les autres traitements et d'autre part de déterminer l'efficacité thérapeutique et la réponse virologique au cours du traitement.

Dans la première partie de ce travail, nous ferons le point sur les connaissances actuelles concernant l'infection et le virus responsable. Puis nous présenterons les stratégies thérapeutiques actuelles.

Dans la deuxième partie nous rapportons les résultats descriptifs de notre étude.

Partie théorique

CHAPITRE I: GENERALITE SUR L'HEPATITE CHRONIQUE C**I.1. Notions virologiques :****I.1.1. Découverte de l'agent pathogène :**

Au milieu des années 70, un médecin américain travaillant au département de médecine transfusionnelle au NIH (National Health Institutes), Harvey Alter, a cherché à savoir quel agent était responsable des infections consécutives aux transfusions sanguines. En effet, celles-ci étaient parfois suivies d'un syndrome pseudo grippal et quelques années plus tard d'une maladie hépatique. Il a dans un premier temps découvert que la majorité d'entre elles était due à un virus inconnu et différent de ceux provoquant l'hépatite A ou B, le virus de l'hépatite non-A non-B transmissible au chimpanzé.

Une dizaine d'années de recherche et les progrès immenses de la biologie moléculaire permirent à Qui-Lim Choo, Michael Houghton et George Kuo d'identifier l'agent inconnu en 1989 et la mise au point d'un test de dépistage.

La découverte du VHC est assez remarquable dans le sens qu'il s'agit de la première entièrement réalisée par des méthodes de biologie moléculaire. (13).

I.1.2. Caractéristiques du virus :**I.1.2.1. Particule virale :****I.1.2.1.1. Classification taxinomique :**

Le virus de l'hépatite C appartient à la famille des *Flaviviridae*, du genre *Hepacivirus*. Cette famille regroupe les flavivirus, tels que les virus de la fièvre jaune, de la dengue ou de l'encéphalite japonaise, mais aussi les pestivirus et les virus des hépatites G. Tous les virus appartenant à cette famille sont de petits virus enveloppés possédant un génome à ARN simple brin de polarité positive. (2,14)

I.1.2.1.2. Structure

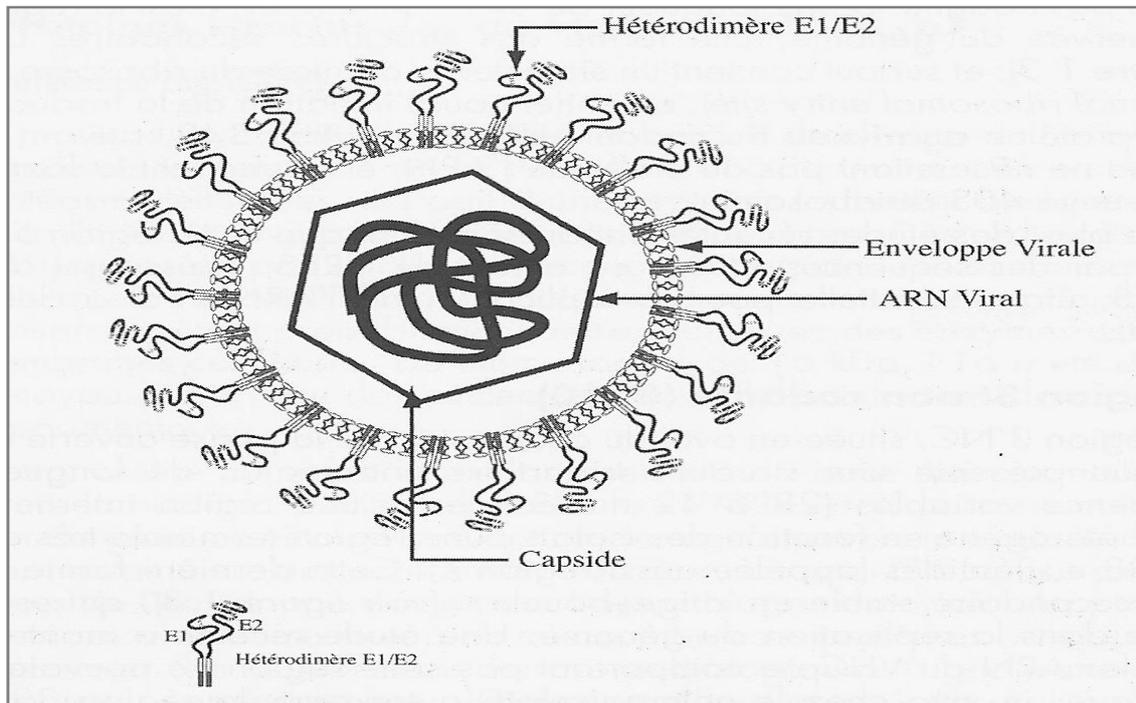


Figure 1 : Structure schématique de la particule virale VHC. (2)

Le VHC est un petit virus enveloppé de 55 à 65 nm de diamètre. Son génome est constitué d'un ARN (acide ribonucléique) qui est contenu dans une capsidie protéique à symétrie icosaédrique. Cette capsidie est entourée d'une enveloppe lipidique d'origine cellulaire dans laquelle sont insérées les protéines virales spécifiques E1 et E2 organisées en complexes dimériques. (2)

I.1.2.2. Génome viral :

Le génome viral est constitué d'un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive, d'une taille de 9600 nucléotides environ, et se divise en 4 parties. Les régions non codantes situées aux extrémités 5' et 3' du génome encadrent une phase de lecture qui code pour une polyprotéine de 3000 acides aminés environ. Chaque région a des fonctions ou porte des éléments essentiels à la multiplication du virus. (15,16,17)

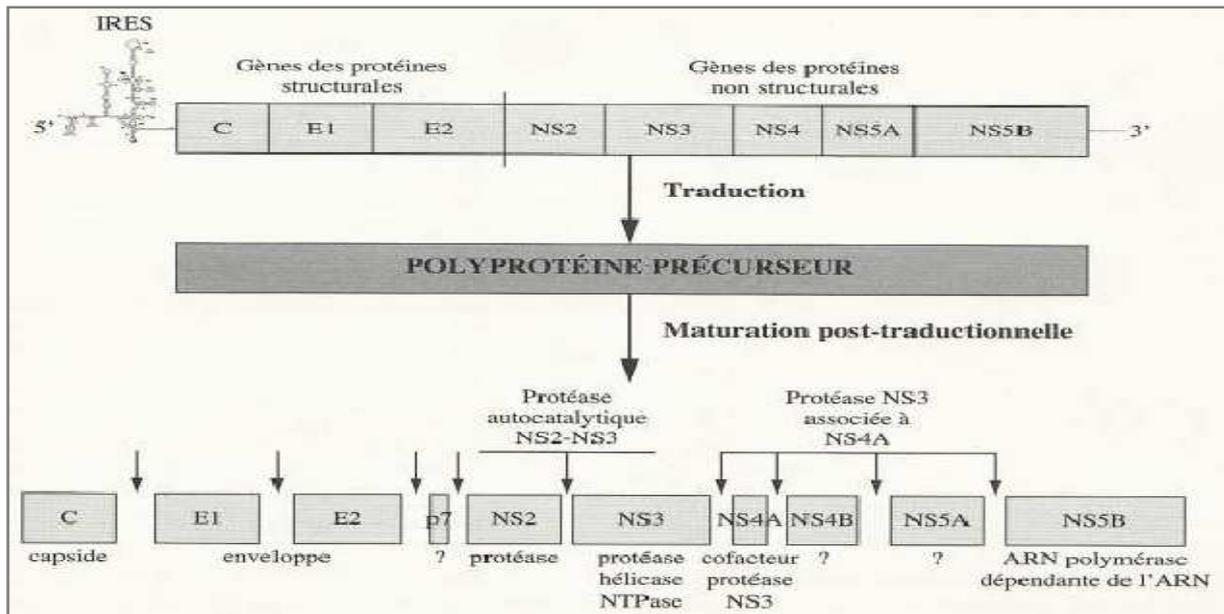


Figure 2 : Structure du génome du VHC, traduction du cadre de lecture ouvert et maturation post-traductionnelle conduisant à la libération des protéines virales structurales (capside, E1 et E2) et non structurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A et NS5B). (16)

🚩 Région 5' non codante:

C'est la partie la plus conservée (constante) parmi les différents sous-types de VHC, joue un rôle important dans la réplication et la synthèse de protéines virales.

🚩 Grand cadre de lecture ouvert:

a) Région codant pour les protéines structurales:

Codant les protéines de la capsid et de l'enveloppe. Elle comporte 3 gènes:

- C : codant la protéine de la capsid.
- E1 et E2 codant les protéines d'enveloppe.

b) Région codant pour les protéines non structurales : ces protéines sont des enzymes nécessaires à la réplication. Cette région comporte 4 domaines:

- NS2 et NS3: codant une sérine protéase et une hélicase.
- NS4: intervenant dans la maturation.
- NS5: codant l'ARN polymérase.

🚩 Région 3' non codante:

Interviendrait également dans la réplication virale. (3,4)

Le VHC circule sous diverses formes chez un hôte infecté : libre ou associée à des lipoprotéines de faible densité (LDL) et de très faible densité (VLDL) ; les VLDL constituant la fraction infectieuse majeure du virus. Les hépatocytes sont la principale cible du virus, mais il est également capable d'infecter les lymphocytes B et les cellules dendritiques circulantes. Le VHC est présent principalement dans le sang, mais le génome du VHC est également

de type 3 sont présents en Inde. A côté de ces trois principaux génotypes, la répartition des types 4, 5 et 6 apparaît confinée à des régions particulières du globe. Le VHC de type 4 infecte principalement les populations d’Egypte, du Moyen-Orient et d’un grand nombre de pays d’Afrique centrale. Le type 5 est presque exclusivement retrouvé en Afrique du sud et les virus de type 6 sont essentiellement observés dans les populations d’Asie du sud-est. Dans les pays industrialisés, dont la France, les génotypes les plus fréquents sont les génotypes 1 (1a et 1b), 2 (2a, 2b, 2c) et 3 (3a) (19). Dans notre pays, c’est le génotype 1 qui est prédominant, retrouvé dans près de 80% des cas (45). Certains génotypes sont associés aux modes de transmission. Le génotype 1b est associé aux transfusions tandis que les génotypes 1a et 3a sont associés à la toxicomanie intraveineuse. (19)

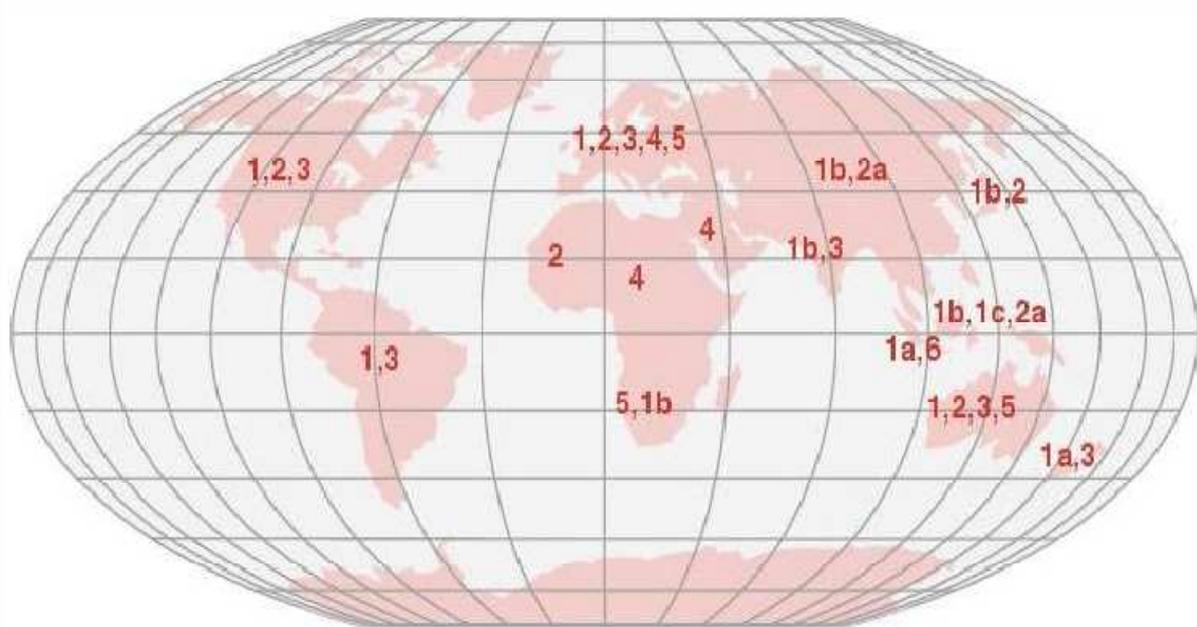


Figure 4 : Distribution géographique des génotypes et sous-types du VHC

I.2. Epidémiologie de l’infection virale C :

Depuis sa découverte en 1989, le VHC est identifié comme étant une des causes majeures des maladies chroniques du foie. (21)

Selon l’Organisation Mondiale de la Santé :

- 170 millions de personnes sont touchées par le VHC dans le monde. Environ 150 millions d’entre elles sont infectées chroniquement par le virus de l’hépatite C.
- Plus de 350 000 individus meurent chaque année de pathologies hépatiques liées à l’hépatite C.
- 3 à 4 millions de personnes infectées chaque année. (1)

- Chaque année, cette maladie est à l'origine d'environ 20 % des 800 transplantations de foie réalisée en France. (22)

Le VHC est un virus ubiquitaire mais sa prévalence varie d'une région à une autre, d'un pays à un autre. On distingue trois zones schématiques de séroprévalence :

- Une zone de basse endémicité avec moins de 0,5% de séroprévalence : pays scandinaves, Australie, Canada, Suisse, Espagne, Portugal, Allemagne et Italie.
- Une zone de prévalence intermédiaire autour de 1% : Europe de l'Ouest et Etats-Unis.
- Une zone de forte endémicité avec une séroprévalence supérieure à 2% : Europe de l'Est, Asie, Afrique et Amérique du Sud. (figure 4). (23)

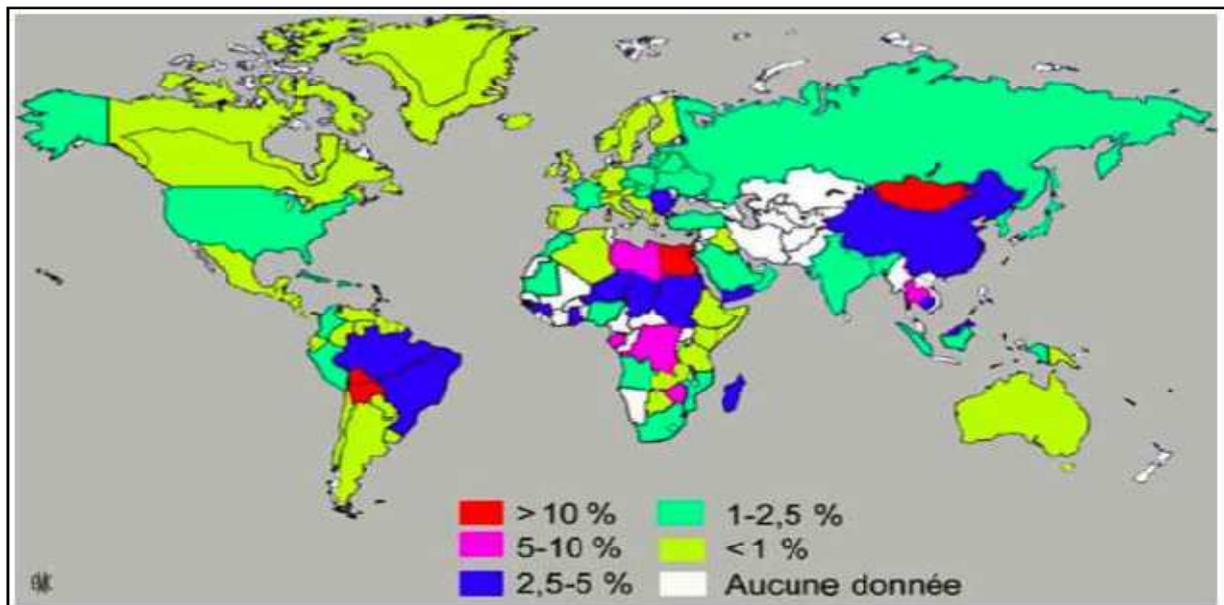


Figure 5 : Prévalence de l'hépatite C. (23)

En France, les chiffres récents font état de 1,3% de séropositifs pour le VHC (soit plus de 800 000 personnes) dont 65% sont chroniquement infectées. (24) Environ 25% des personnes porteuses du VIH seraient également infectés par le VHC soit 25.000 à 30.000 sujets. (25)

Pour le cas algérien, les estimations approximatives démontrent un taux d'incidence de plus de 3% de la population, soit environ 400 000 souffrant des hépatites. (40) La prévalence des anticorps anti-VHC est de 0,49% chez les donneurs de sang (43), 23,8% chez les hémodialysés (44), 31% chez les hémophiles (42). Dans la population générale, elle serait d'au moins 1% (45).

Suite à une enquête menée par le ministère de la Santé, il a été relevé une prévalence de 3,43% enregistrée au niveau de six wilayas de l'est de l'Algérie. Par ailleurs, des milliers de personnes sont recensées dans les deux endémies, à savoir Khenchela et Barika et des dizaines de décès sont comptabilisés chaque année.

I.2.1. Facteurs de risque:

Dans les pays développés, 90 % des personnes porteuses d'infection chronique par le VHC ont été infectées par transfusion ou par usage de drogues intraveineuses. Dans les pays en développement, les premières sources d'infection par le VHC sont le matériel d'injection non stérilisé des toxicomanes et la transfusion de sang ou de produits sanguins mal testés (26).

Transfusion sanguine:

Avant le dépistage du VHC dans les dons de sang qui est apparu au début des années 90, les transfusions sanguines étaient responsables de la majorité des nouvelles infections. (27).

Depuis la mise en place du dépistage systématique des anticorps anti-VHC dans les produits du sang, l'hépatite post-transfusionnelle est devenue extrêmement rare. Ainsi, le risque résiduel de transmission du VHC par transfusion estimé à 1 pour 1 million de dons, alors que les injections thérapeutiques non sécuritaires sont encore fréquents dans les pays sous développés (28).

Cependant, la transfusion représente encore une part importante des nouveaux cas diagnostiqués, car il s'écoule en moyenne 15 ans entre la contamination et le dépistage (29).

Toxicomanie par voie intraveineuse:

L'utilisation de drogues injectables sont la cause principale des nouveaux cas d'infections par le VHC, du fait du partage encore fréquent des éléments du matériel d'injection entre plusieurs utilisateurs: seringue, aiguille, cuillère, coton. (27).

Transmission nosocomiale ou iatrogène:

En effet, des cas de transmission nosocomiale non transfusionnelle de malade à malade par l'intermédiaire d'objets souillés ont été démontrés dans les centres d'hémodialyse, au cours de procédures chirurgicales invasives (endoscopies avec biopsies, cathétérisme, coloscopie), de procédures anesthésiques (même flacon d'anesthésique utilisé pour plusieurs malades), de soins dentaires, d'acupuncture ou encore avec l'utilisation d'auto-piqueurs pour le dosage de la glycémie. Par ailleurs, de rares cas (de l'ordre de 4 pour 10 000) de transmission de médecin à malade ont été signalés à l'occasion d'interventions chirurgicales sanglante.

A côté de la transmission nosocomiale, il existe, en ville, la transmission iatrogène liée notamment à des pratiques invasives de modification corporelle comme le tatouage, scarification et le piercing qui relèveraient également de l'utilisation de matériel mal désinfecté. (31)

Transmission par voie sexuelle:

La transmission sexuelle du VHC est rare. Cependant, elle est facilitée lors de rapports traumatique ou pendant les menstruations, ou en cas de lésions génitales le plus souvent associées à des maladies sexuellement transmissibles. (26,30)

La transmission est également plus fréquente si un des partenaires sexuels est infecté par le VIH. (26)

✚ Transmission materno-foetale:

Le risque de transmission est inférieur à 5 %. Il est plus grand chez les femmes ayant une forte virémie ou une co-infection par le VIH (33). La transmission du virus C a lieu probablement au moment de l'accouchement. Le mode d'accouchement (par voie naturelle ou par césarienne) ne modifie pas le risque de transmission du virus C au nouveau-né (26). L'allaitement n'est pas reconnu comme mode de transmission et n'est donc pas contre-indiqué lorsque la mère est porteuse du VHC (30).

✚ Transmission interhumaine (Horizontale):

La transmission horizontale (conjoint, enfants) est rare, mais possible et correspond à l'utilisation commune d'ustensiles de toilette (ciseaux, brosse à dent, rasoirs). (33).

✚ Exposition professionnelle:

L'exposition professionnelle après une blessure accidentelle avec du matériel souillé est estimée à environ 3 %, mais elle est susceptible d'atteindre 10 % lorsque le patient source présente une virémie très élevée.(31,32)

✚ Cas sporadique:

Dans un certain nombre de cas non négligeables (environ 40% des cas), aucun facteur de contamination évident n'est retrouvé (33).

I.2.2. Sujets exposés : cibles de dépistage :

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

Il n'est pas recommandé de pratiquer un dépistage systématique dans la population générale, car les populations à risque élevé de contamination sont connues. Ainsi un dépistage systématique doit être proposé :

✚ Aux sujets exposés à des actes médicaux ou ayant des comportements à risque de contamination quantifié et élevé (prévalence > 2 %). Il s'agit :

- ✓ Des personnes qui ont eu avant 1992 :
 - une transfusion.
 - une greffe de tissus, cellules ou organes.
 - une intervention chirurgicale lourde (cardiaque, vasculaire, cérébrale, digestive, pulmonaire, gynéco-obstétricale, rachidienne, prothèse de hanche ou genou...).
 - un séjour en réanimation.
 - un accouchement difficile.
 - une hémorragie digestive.
 - des soins à la naissance en néonatalogie ou en pédiatrie (grand prématuré, pathologie néonatale grave, exsanguino-transfusion).

- ✓ Des patients hémodialysés.
- ✓ Des sujets découverts séropositifs pour le VIH.
- ✓ Des enfants nés de mère séropositive pour le VHC.
- ✓ Des personnes ayant utilisé une fois dans leur vie, une drogue par voie intraveineuse ou per nasale.

✚ **Aux sujets ayant un facteur d'exposition avec un risque non quantifié ou faible (Prévalence < 2 %). Il s'agit :**

- ✓ Des partenaires sexuels des personnes atteintes d'hépatite C.
- ✓ Des membres de l'entourage familial des personnes contaminées par le VHC.
- ✓ Des personnes incarcérées ou ayant été incarcérées (du fait de partage d'objets coupants, de pratiques addictives).
- ✓ Des personnes ayant eu un tatouage, piercing, de la mésothérapie ou de l'acupuncture, sans utilisation de matériel à usage unique ou personnel.
- ✓ Des sujets originaires ou ayant reçu des soins dans des pays à forte prévalence du VHC (Asie du Sud-Est, Moyen-Orient, Afrique, Amérique du Sud). (34,47)

✚ **Aux patients présentant une asthénie importante prolongée et inexpliquée ou devant un antécédent d'ictère non expliqué.**

I.3.Histoire naturelle de l'infection virale C :

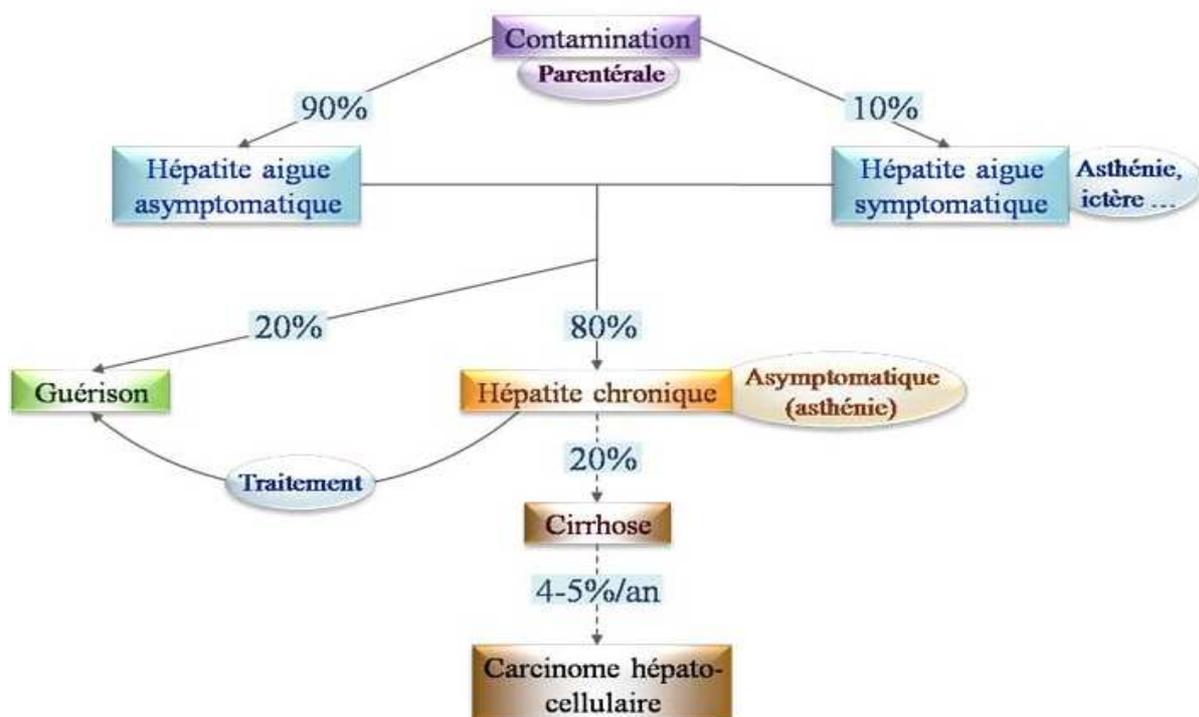


Figure 6 : Histoire naturelle de l'infection virale C.

I.3.1. L'infection aiguë :

La contamination par le VHC est suivie par l'apparition d'une hépatite aiguë après un délai d'incubation de 30 à 100 jours.

Le premier marqueur de l'infection par le VHC est l'apparition de l'ARN viral. Celui-ci est détectable dans le sérum 1 à 3 semaines après la contamination. En revanche, l'augmentation des transaminases sériques survient au-delà du 15^{ème} jour et elles sont souvent supérieures à 10 fois la normale. Les anticorps anti-VHC apparaissent dans le sérum 20 à 150 jours après la contamination. Cette séroconversion est l'élément majeur du diagnostic de l'infection aiguë qui est souvent fortuit et parfois fait à un stade tardif de la maladie. L'infection aiguë par le VHC est cliniquement inapparente dans la plupart des cas, seuls 10% des patients présentent des symptômes cliniques 2 à 12 semaines après la contamination. La forme symptomatique se caractérise par un ictère, une asthénie, des nausées, des vomissements, des myalgies, de la fièvre et des douleurs de l'hypocondre droit. La guérison de l'infection aiguë est définie par la disparition spontanée de détection de l'ARN du VHC, il devient indétectable dans un délai médian de 19 mois et le demeure ultérieurement. Néanmoins, dans 80 % des cas le patient ne guérit pas spontanément et l'hépatite devient chronique. (38)

I.3.2. L'infection chronique :

L'infection chronique est définie par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après l'hépatite aiguë. Les mutations apparues lors de la réplication du virus lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire. Suite à l'agression virale, il se développe une réaction inflammatoire chronique, on parle d'hépatite chronique active. Ceci entraîne le développement d'une fibrose pouvant aboutir à la cirrhose généralement plusieurs décennies après la contamination. Le passage à la chronicité semble dépendre de plusieurs facteurs, il est plus élevé chez les patients âgés, les hommes, les sujets de race noire et les sujets ayant un déficit immunitaire. Il semblerait par ailleurs que la réponse immunitaire cellulaire, en particulier de type Th1 et cytotoxique, soit plus marquée chez les sujets évoluant vers la guérison. En cas de passage à la chronicité, les transaminases peuvent se normaliser ou rester discrètement ou modérément élevées, cependant, l'ARN viral reste détectable malgré une négativation transitoire dans certains cas. (35,36)

I.3.2.1. La cirrhose :

Pour réagir contre l'agression virale, le foie met en place un mécanisme de défense qui vise initialement à limiter l'extension de la réaction inflammatoire, il s'agit de la fibrogenèse. C'est un processus dynamique, réactionnel et précoce, caractérisé par la synthèse de molécules constitutives de la matrice extracellulaire. Au début, la fibrogenèse est un processus physiologique bénéfique pour l'organisme puisqu'elle fait partie intégrante de la cicatrisation et perdure tant que le virus est présent dans le foie. Or, elle s'accompagne du remodelage de la matrice extracellulaire existante, ce qui aboutit à la destruction de la matrice extracellulaire normale et à son remplacement par une matrice extracellulaire pathologique. Ainsi, lors d'infection chronique, la fibrogenèse se prolonge et devient pathologique. La fibrose est la conséquence de ce processus. Elle se caractérise par un dépôt anarchique et en

excès de matrice extracellulaire qui perturbe l'architecture du tissu hépatique. L'extension de cette fibrose va entraver le bon fonctionnement du foie notamment en perturbant les échanges entre les cellules et le sang ainsi que les connexions vasculaires. (37)

Plusieurs facteurs influencent le mode de progression de la fibrose hépatique notamment l'âge du patient, son sexe, sa consommation d'alcool, son système immunitaire, sa stéatose et certains facteurs génétiques. La vitesse de progression de la fibrose est beaucoup plus rapide en cas de contamination après 40 ans, chez les hommes, et en cas de stéatose, d'immunodépression ou de consommation d'alcool supérieure à 50g par jour. Enfin, certains polymorphismes génétiques sont associés à l'évolution de la maladie. Après plusieurs années d'évolution, cette fibrose hépatique aboutit à un stade ultime : la cirrhose, dont la définition est histologique. C'est une affection irréversible et diffuse du foie caractérisée par une fibrose cicatricielle, évolutive ou non, qui désorganise l'architecture lobaire normale et aboutit à la formation de nodule. Le diagnostic est fait sur la biopsie hépatique, on retrouve des bandes de tissu fibreux qui isolent des nodules hépatocytaires de régénération. On estime qu'environ 20% des patients présentant une hépatite C chronique développeront une cirrhose en 20 ans. Une cirrhose compensée peut rester silencieuse pendant de nombreuses années. (37)

I.3.2.2. Le carcinome hépatocellulaire :

Chez les patients ayant une cirrhose virale C, l'incidence du carcinome hépatocellulaire (CHC) est de l'ordre de 4 à 5% par an. Le CHC représente aujourd'hui une importante cause de mortalité liée à l'hépatite C. La cirrhose semble être le facteur étiologique essentiel et non spécifique. Il ne peut toutefois être exclu que des facteurs purement viraux participent au déclenchement puis à l'entretien du processus carcinogénétique, même si l'existence d'une cirrhose sous-jacente apparaît comme un élément indispensable. (18)

I.3.2.3. Les manifestations extra-hépatiques :

Même si le virus de l'hépatite C est un virus hépatotrope, son tropisme ne se limite pas seulement au tissu hépatique. Il serait en effet capable d'infecter les lymphocytes B et T, de même que des cellules de la lignée monocyttaire. Cela pourrait expliquer les nombreuses manifestations extra-hépatiques associées à l'infection chronique par le VHC dont le mécanisme est essentiellement immunologique et qui doivent être connues et reconnues du fait de leur grande fréquence et de leur polymorphisme (39). Certaines manifestations sont sensibles à un traitement antiviral efficace : vascularites cryoglobulinémiques, néphro-pathies glomérulaires, fatigue, lymphome splénique à lymphocytes villeux. D'autres sont peu ou pas sensibles au traitement antiviral : syndromes secs, prurit, myalgies, diabète. Enfin, certaines atteintes extra hépatiques peuvent être induites par l'Interféron : sarcoïdose, psoriasis, vascularite cutanée, dysthyroïdie, thrombopénie auto-immune(46).

I.4. Diagnostic de l'hépatite chronique C :

I.4.1. Diagnostic clinique:

Le diagnostic de l'hépatite C est difficile à établir puisque une majorité de patients ne présente pas de symptôme dans les premiers temps de la maladie et qu'une fois présents, ces symptômes peuvent être relativement aspécifiques. C'est pourquoi le diagnostic n'est que rarement établi durant la phase aiguë et souvent posé tardivement et de manière fortuite (82). Pour la détection d'une hépatite C chronique il est important de prescrire un dosage de transaminases devant une asthénie ou devant une gêne de l'hypochondre droit (et bien sûr chez les individus appartenant à un groupe à risque) (4).

I.4.2. Diagnostic biologique:

I.4.2.1. Examen biochimique:

Il s'agit essentiellement des transaminases (ALAT, ASAT), qui sont augmentées s'il existe une réaction inflammatoire dans le foie. Il faut cependant bien garder à l'esprit que le taux des transaminases peut fluctuer dans le temps.

Un dosage du taux de prothrombine (TP) qui correspond à la fonction hépatique (4).

I.4.2.2. Examen sérologique:

I.4.2.2.1. Détection des anticorps anti-VHC:

Les tests sérologiques utilisés sont basés sur l'utilisation de tests immuno-enzymatiques de troisième génération (ELISA), qui permettent de détecter des anticorps dirigés contre les protéines structurales et non structurales 4 à 10 semaines après le début de l'infection.

I.4.2.2.2. Détection de l'antigène de capsid:

Ce test repose sur la détection de l'antigène de capsid (ou de core) après traitement de l'échantillon de plasma ou de sérum avec trois détergents pendant 30 minutes à 56° C, pour exposer les antigènes de capsid.

Dans une version japonaise du test, la positivité de l'Ag VHC Core apparaît en moyenne 26 jours avant la détection d'anticorps par des tests dits de troisième génération. Il devient indétectable rapidement après l'apparition des anticorps.

La sensibilité de ce test par rapport à la détection de l'ARN viral demeure cependant moindre(62).

I.4.2.3. Examen virologique:

Les tests moléculaires reposent sur la détection de l'ARN viral. Ce test peut se faire dès le septième jour après l'infection.

Ces méthodes de biologie moléculaire incluent des tests qualitatifs (b DNA) pour la détection d'ARN viral présent dans des fluides corporels, et des tests quantitatifs (RT-PCR) pour la détermination de la charge virale, et des tests spécialisés par hybridation ou séquençage du

génomique viral pour le génotypage. Le tableau 1 résume les indications des tests virologiques dans la prise en charge des infections par le VHC.

Tableau I : Indication des tests virologiques dans le diagnostic et la prise en charge de l'infection par le VHC. (5)

Indications	Tests recommandés
Diagnostic de l'infection	Détection des anticorps anti-VHC
	Détection qualitative de l'ARN viral
Etablissement du pronostic	Aucun test virologique
Décision de traiter	Détection qualitative de l'ARN viral
Durée du traitement	Détermination du génotype
	Mesure de la charge virale
Evaluation de la réponse au traitement	Détection qualitative de l'ARN viral

I.4.3. Diagnostic histologique:

La ponction biopsie hépatique (PBH) a longtemps été considérée comme l'examen de référence dans l'évaluation de l'hépatite C chronique (48). En effet, les corrélations entre les signes cliniques, biologiques et les lésions histologiques sont relativement mauvaises. La PBH est le seul examen permettant une évaluation précise des lésions du foie: nécrose, inflammation, fibrose. L'activité nécrotico-inflammatoire, cotée de A0 à A3, et le degré de fibrose, coté de F0 à F4, constituent les deux paramètres du score METAVIR (4). **Tableau II**

Tableau II : Score de METAVIR

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

Les marqueurs biologiques de fibrose peuvent constituer une alternative à la PBH quand ils sont validés par les études en cours. Depuis 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande l'utilisation du Fibrotest pour confirmer le diagnostic de cirrhose non compliquée au cours de l'hépatite chronique C non traitée chez l'adulte (49).

L'élastométrie impulsionnelle ultrasonore (Fibroscan®) est validée chez des patients atteints d'hépatite chronique C non traitée et chez des patients coinfectés VIH-VHC, en respectant les précautions d'utilisation et d'interprétation des résultats (49).

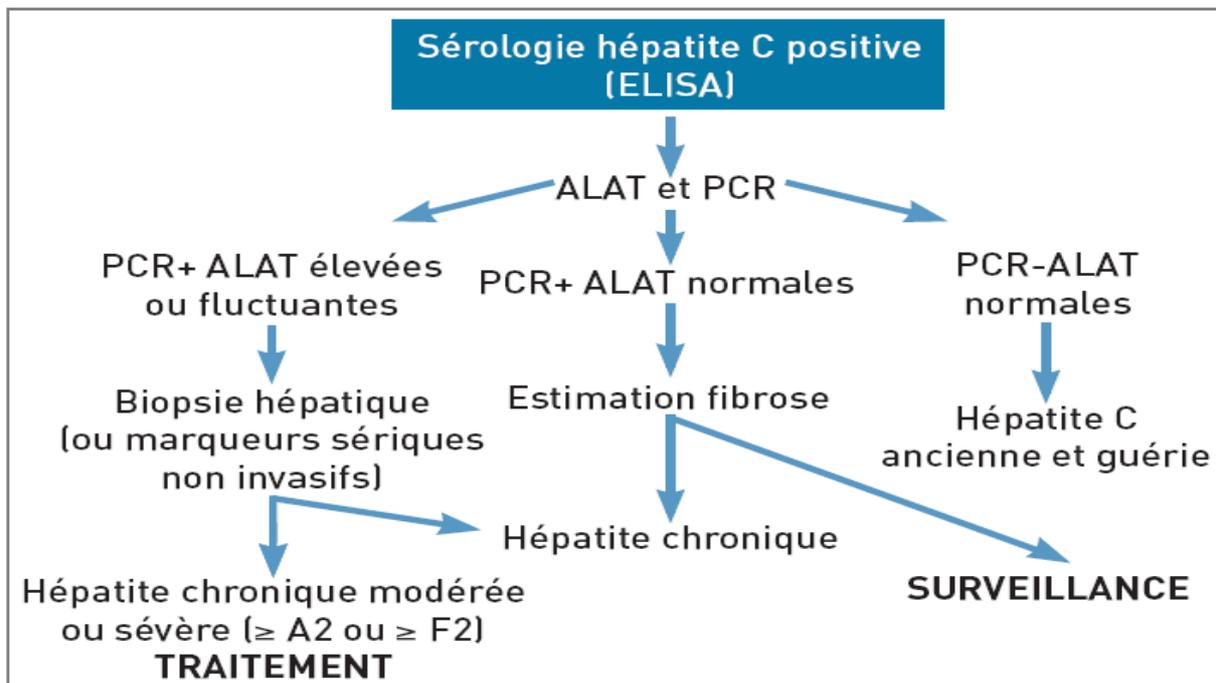


Figure 7 : Algorithme biologique de dépistage de l'hépatite C proposé par l'Inpes en 2007(47)

I.4.4. Bilan initial

Étant donné les effets indésirables potentiellement graves du traitement, une évaluation préliminaire de l'état du patient est primordiale. La décision de traiter dépendra du souhait de la personne atteinte, de son âge, de ses autres maladies, des chances de succès du traitement et des contre-indications.

L'anamnèse permet de trouver le mode et la date présumés de la contamination, les symptômes, les facteurs de risque, le contexte social du patient et ses antécédents.

L'examen clinique peut orienter le clinicien vers une hépatopathie chronique ou une maladie associée (stigmates de cirrhose, signes cutanés, syndrome métabolique, problème cardiovasculaire).

Les épreuves biologiques détecteront une co-infection ou une maladie concomitante.

Le bilan hépatique ou la formule sanguine (taux de plaquettes diminué) peuvent constituer des indicateurs d'un stade avancé de la maladie. À noter que l'élévation des taux de transaminases est souvent fluctuante dans les cas d'hépatite C chronique et qu'elle n'est pas en lien avec la gravité de l'atteinte hépatique.

Avant de commencer le traitement, un dosage de la TSH et de l'acide urique ainsi qu'une recherche de diabète ou d'insuffisance rénale sont également recommandés, compte tenu des risques potentiels de décompensation de ces maladies.

L'interféron, la Ribavirine et le Bocéprévir étant contre-indiqués pendant la grossesse, une méthode de contraception efficace doit être prescrite pendant toute la durée du traitement et poursuivie pendant les quatre mois suivants chez les femmes et les sept mois suivants chez les hommes.

Le bilan d'hépatite C comprend le génotypage du virus et un dosage initial de l'ARN du VHC dans le sérum.

Enfin, l'échographie permet d'évaluer la morphologie hépatique ainsi que les signes indirects d'hypertension portale et d'éliminer la présence d'un hépatome ou d'une autre affection intra-abdominale. En cas de maladies concomitantes, d'autres tests peuvent s'avérer nécessaires (radiographie pulmonaire, ECG, etc.)(48).

CHAPITRE II: TRAITEMENT DE L'HEPATITE CHRONIQUE C**II.1. L'évolution du traitement de l'hépatite chronique C au fil des années :****II.1.1. Historique : L'évolution dans le temps du taux de réponses virologique en fonction des différents traitements :**

Depuis la découverte du virus de l'hépatite C (VHC) en 1989, l'efficacité du traitement de l'hépatite chronique C a considérablement progressé. **(Figure 8)**

En 1989, la monothérapie avec l'Interféron alpha (IFN) standard utilisée pendant une durée de 6 mois permettait d'obtenir moins de 10 % de réponse virologique prolongée. L'utilisation de l'IFN en monothérapie pendant une durée de 12 mois a permis d'obtenir 15 % de réponse prolongée. C'est ce traitement qui était recommandé par la conférence de consensus de 1997.

Depuis, en 1998, la bithérapie associant l'IFN et la Ribavirine a nettement augmenté l'efficacité, avec un taux de réponse prolongée d'environ 40 %. **(51)**

En 2001, il a été montré que les Interférons pégylés sont globalement deux fois plus efficaces que l'Interféron standard. La bithérapie associant les Interférons pégylés et la Ribavirine donne environ 55 % de réponse virologique prolongée. Avec le recul, il apparaît que la réponse virologique prolongée est durable et qu'elle est associée à un bénéfice histologique et probablement à une diminution du risque de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. **(52)**

La faible efficacité, la longue durée et les effets secondaires du traitement à base d'IFN pégylé et de Ribavirine ont poussé les chercheurs à développer de nouveaux traitements **(53)**.

En 2011, Deux médicaments qui agissent directement sur la réplication virale sont arrivés sur le marché **(54)**. Le Bocéprévir et le Télaprévir qui sont des inhibiteurs de la protéase non structurale du VHC. En combinaison avec l'IFN-pégylé et la Ribavirine, ces nouveaux inhibiteurs de protéase de première génération améliorent le taux de guérison de l'hépatite C de génotype 1 qui est nettement augmenté puisque en moyenne, 70 % des patients obtiennent une RVS. C'est près de 30% de plus par rapport à la bithérapie seule. De plus, près de 60% des patients peuvent bénéficier d'une réduction de la durée du traitement de 48 à 24 semaines. **(55,56)**

Cette période se termine aujourd'hui avec l'arrivée sur le marché de deux nouveaux médicaments : le Simeprevir, qui appartient à la deuxième vague des inhibiteurs de protéase du virus, et le Sofosbuvir, premier inhibiteur de la polymérase du virus de l'hépatite C. Ces deux médicaments bloquent de façon puissante la multiplication du virus, et ils sont tous les deux extrêmement bien tolérés. L'un et l'autre peuvent être combinés à l'Interféron alpha et à la Ribavirine. **(54)**

De très nombreuses autres combinaisons thérapeutiques orales sans Interféron sont en cours d'évaluation dans des études de grande ampleur. Certaines seront sur le marché dès 2015. (54)

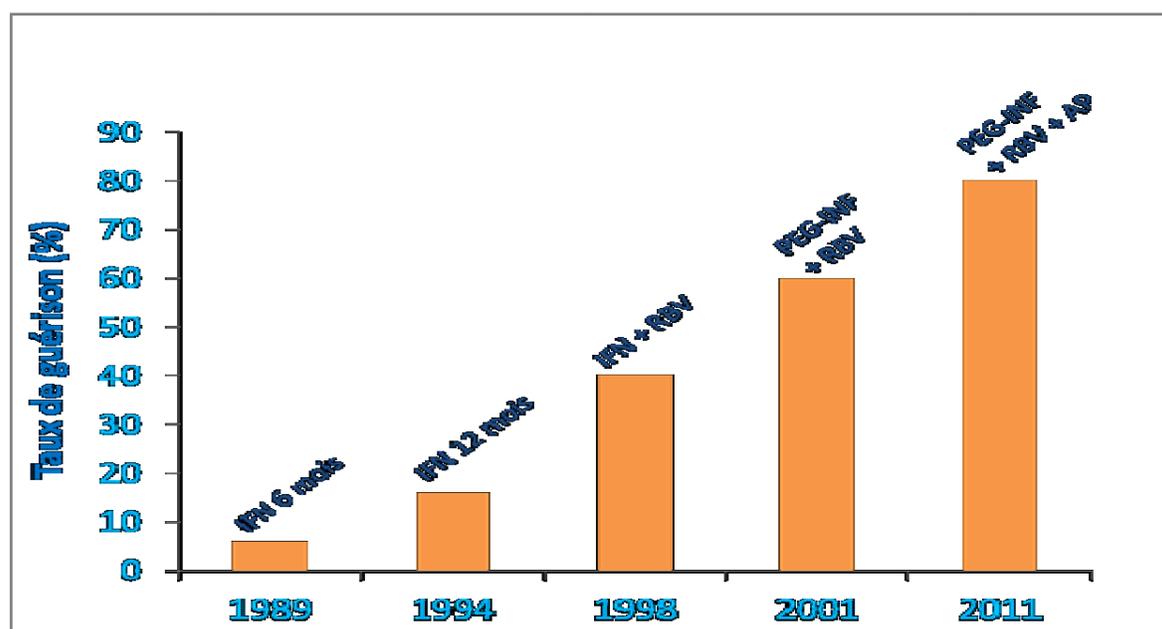


Figure 8. Les taux de guérison ont considérablement augmenté en 20-25 ans. (56)

II.1.2. Principe et objectifs du traitement antiviral :

L'objectif principal du traitement de l'hépatite C consiste à l'éradication de l'infection virale c'est-à-dire obtenir une réponse virologique soutenue (RVS) : il s'agit d'un résultat négatif au test de recherche de l'ARN VHC six mois après la fin du traitement. Ce résultat signifie que le corps du patient s'est débarrassé du virus. Le patient sera toujours porteur des anticorps anti-VHC, mais il n'y aura plus de virus actif dans son corps. Il n'existe toutefois aucune immunité contre le VHC, et il est possible d'être infecté de nouveau par le virus.

Les autres objectifs du traitement consistent à :

- Minimiser les dommages subis par le foie et prévenir la progression de l'infection vers le stade de l'insuffisance hépatique terminale.
- Améliorer la qualité de vie du patient.
- Prévenir la propagation du VHC à d'autres personnes en réduisant le nombre de personnes infectées. (57,58)

En pratique, il est conseillé de traiter les malades infectés par un autre génotype que le génotype 1, par l'association IFN-Peg + Ribavirine. Les malades infectés par un génotype 1 seront préférentiellement traités par l'association IFN-Peg + Ribavirine et antiprotéase, l'objet de notre mémoire est donc d'étudier cette trithérapie avec le Bocéprévir qui sera détaillée dans les chapitres suivants.

II.2. Les différents médicaments et stratégies thérapeutiques utilisées en trithérapie :

II.2.1. Indications thérapeutiques de la trithérapie par Bocéprévir :

Le Bocéprévir en association avec le Peg-interféron alfa et la Ribavirine est indiqué dans le traitement de l'hépatite C chronique due au VHC de génotype 1, chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée:

- Soit non préalablement traités
- Ou en échec à un précédent traitement par bithérapie(85)

La disponibilité de la trithérapie ne modifie pas les indications du traitement de l'hépatite C, mais ses modalités (10).

Malades naïfs de traitement

- Une trithérapie doit être discutée chez tous les malades naïfs ayant une hépatite chronique C (sauf cirrhose décompensée).
- Chez les malades transplantés d'organe, dialysés ou co-infectés par le VIH, la trithérapie ne peut pas être envisagée en dehors des centres expérimentés et si possible dans le cadre d'essais thérapeutiques.
- Le traitement doit être rapidement débuté chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiqué chez les malades ayant une fibrose modérée (F2).
- Chez les malades ayant une fibrose non sévère (F0-F1), l'indication du traitement est envisagée au cas par cas, en prenant en compte les facteurs connus de progression de la maladie hépatique (âge, sexe, syndrome métabolique, activité nécrotico-inflammatoire notamment) ainsi que les symptômes et la motivation du patient.
- Les malades non traités doivent être surveillés au moins annuellement selon les recommandations de la HAS.

Malades en échec de traitement antérieur

Chez les malades en échec de traitement par bithérapie, la trithérapie Peg-IFN, Ribavirine et Bocéprévir devient le traitement de référence.

- Chez les malades rechuteurs à la bithérapie, la trithérapie doit être rapidement débutée chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et est indiquée chez ceux ayant une fibrose modérée (F2). Elle doit être discutée au cas par cas chez les patients ayant des lésions minimales (F0-F1).
- Chez les malades répondeurs partiels à la bithérapie, la trithérapie doit être rapidement débutée chez les malades ayant une fibrose sévère (F3-F4) et doit être discutée au cas par cas chez ceux ayant une fibrose minime à modérée (\leq F2).

- Chez les malades répondeurs nuls à la bithérapie ayant une fibrose sévère, une RVS ne peut être espérée que chez environ 15% des malades F4 et 40% des malades F3. Ce traitement est indiqué en l'absence d'alternative(10).

II.2.2. Facteurs prédictifs positifs de réponse à la trithérapie :

✚ Pour les malades naïfs :

Il existe des facteurs prédictifs positifs de réponse à la trithérapie associés à la RVS qui sont les mêmes qu'en bithérapie mais leur poids paraît plus faible. On peut citer : le sexe féminin, l'âge < 40 ans, l'absence de fibrose sévère, un index de masse corporelle IMC < 25 kg/m² et une infection par le génotype 1b versus 1a, l'origine ethnique, la charge virale. Le gène IL28B est le facteur le plus sensible associé à la réponse virologique. Quatre génotypes ont été identifiés : CC, CT, TC et TT. Les patients avec le génotype CC obtiendraient plus souvent une RVS par rapport aux génotypes CT, TC ou TT.

✚ Pour les malades en échec de traitement antérieur :

Le principal facteur prédictif est le profil de réponse antérieure (67).

II.2.3. Les différents profils de réponse au traitement :

Différents types de réponse au traitement ont été définis par les conférences de consensus. La réponse virologique est évaluée durant le traitement, à la fin de celui-ci et 24 semaines après la fin du traitement. Elle repose sur la recherche d'ARN viral C par des techniques de Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) qualitatives ou quantitatives sensibles.

Les différents profils de réponse sont définis comme suit :

✚ Une réponse virologique prolongée ou soutenue (RVS) se caractérise par un ARN viral C indétectable à la fin du traitement et 6 mois après l'arrêt de celui-ci. En effet, plusieurs études ont montré que lorsque l'ARN viral C restait indétectable 6 mois après l'arrêt du traitement, les risques de rechute virologique tardive devenaient très faibles et n'excédaient pas 5% au cours de périodes de suivi de 4 à 7 ans.

✚ Une réponse partielle, lors d'une diminution significative de la charge virale sous traitement, sans négatation.

✚ Un échappement, si l'ARN-VHC devient indétectable en cours du traitement mais se positive à nouveau avant la fin de celui-ci.

✚ Une rechute lors d'une négatation de l'ARN-VHC sous traitement et à la fin de celui-ci, avec repositivation durant le suivi post-thérapeutique de 24 semaines.

✚ Une non-réponse si l'ARN-VHC reste détectable en fin de traitement.

D'autres situations sont également observées sous traitement, comme la réponse biochimique qui se caractérise par une normalisation des transaminases sans réponse virologique, ou la réponse histologique qui est appréciée par une amélioration des scores d'activité et de fibrose à la fin du suivi post-thérapeutique. Cette réponse histologique est un important critère de jugement du bénéfice du traitement (83).

II.2.4. Les médicaments utilisés en trithérapie par Bocéprévir :

II.2.4.1. L'Interféron pégylé :

L'Interféron est une substance naturellement produite par certaines cellules du système immunitaire, Il stimule l'immunité et bloque la multiplication de certains virus. Le PEG-INF est une version de synthèse de cette substance chimique à laquelle on a ajouté une molécule de polyéthylène glycol (PEG) afin de garder les taux d'INF plus élevés dans la circulation sanguine pendant des périodes plus longues. Il existe deux formes de PEG-INF pour le traitement du VHC. Le Viraferon-Peg (IFN α -2b pégylé) et le Pegasys (IFN α -2a pégylé). Les deux se sont révélées efficaces. (59,60)

II.2.4.2. La Ribavirine :

La RBV est un analogue nucléosidique de la guanosine, Antiviral à large spectre actif sur les virus à ADN et ARN : virus de l'hépatite C (VHC), influenza A et B, parainfluenza, virus respiratoire syncytial (VRS), virus de la fièvre de Lassa. (61,63)

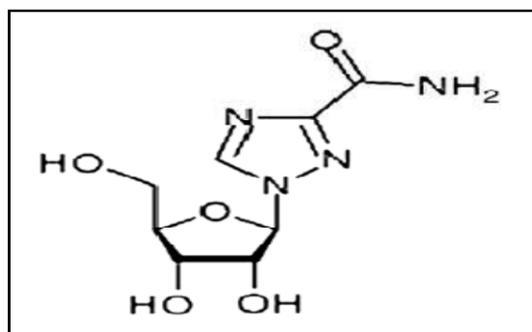


Figure 9 : Structure chimique de la Ribavirine.

II.2.4.3. Le Bocéprévir :

Il s'agit d'un inhibiteur de protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C de génotype 1. VICTRELIS est utilisé en association avec le traitement standard actuel (Interféron alpha pégylé et Ribavirine). Comme il s'agit d'un agent antiviral à action directe, le Bocéprévir s'attaque au virus lui-même, à la différence du traitement standard actuel qui renforce le système immunitaire pour susciter une réponse (64).

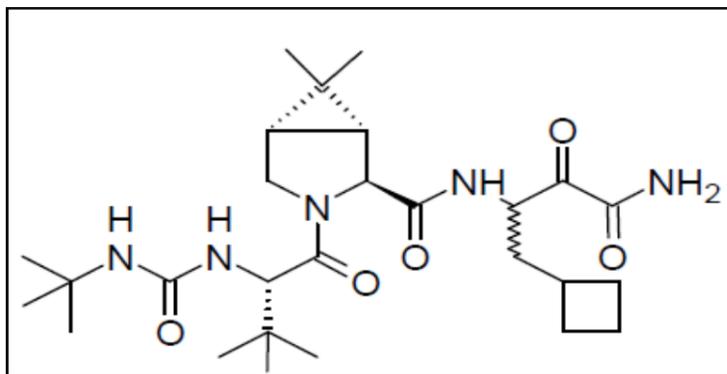


Figure 10 : Structure moléculaire du Boceprevir.

II.2.4.4. Pharmacologie des médicaments utilisés dans la trithérapie :

II.2.4.4.1. Posologie et mode d'administration:

✚ L'Interféron pégylé :

Les deux interférons alpha commercialisés sont le ViraferonPeg (IFN α -2b pégylé) et le Pegasys (IFN α -2a pégylé). Ils sont administrés une fois par semaine par voie sous-cutanée à la dose de 180 μ g pour l'IFN α -2a et de 1,5 μ g/kg pour l'IFN α -2b.

✚ La Ribavirine :

Il existe deux spécialités commercialisées : le Rebetol (gélules à 200mg ou solution buvable dosée à 40mg/ml) qui s'administre en association avec l'IFN pégylé α -2b et le Copegus (comprimés pelliculés à 200 ou 400mg) qui s'administre avec l'IFN pégylé α -2a. La posologie de Ribavirine du poids du patient, elle se situe entre 600 mg et 1200 mg/j. La Ribavirine devant être administrée par voie orale en deux prises quotidiennes, on peut proposer aux patients de l'associer à la première dose de l'antiprotéase du matin et à la dernière du soir. (66)

✚ Bocéprévir : (Victrelis)

Victrelis doit être administré en association avec le Peginterféron alfa et la Ribavirine. La posologie recommandée de Victrelis est de 800 mg administrés trois fois par jour par voie orale avec de la nourriture. L'administration sans nourriture peut être associée à une perte d'efficacité marquée en raison d'une exposition sous-optimale.

En cas d'oubli d'une dose de Victrelis, si celui-ci est constaté moins de 2 heures avant l'horaire prévu de la prochaine prise, la dose oubliée ne doit pas être prise et reprendre le schéma habituel. En revanche, s'il reste plus de 2 heures avant l'horaire prévu de la prochaine prise, la dose oubliée doit être prise avec de la nourriture, puis le schéma habituel sera poursuivi.(67)

Le respect des horaires est fondamental au vu de la courte demi-vie des molécules, et permet ainsi d'éviter la sélection de souches résistantes en gardant des concentrations plasmatiques suffisantes le long de toute la journée (66). La dose journalière maximale de Victrelis est de 2400 mg. (85)

II.2.4.4.2. Mode d'action :**✚ L'Interféron :**

Les Interférons exercent leurs activités cellulaires en se fixant à des récepteurs membranaires spécifiques à la surface des cellules. Les différentes actions biologiques de l'Interféron ainsi que leur induction sont sous la dépendance de mécanismes biochimiques et cellulaires complexes. Dans l'hépatite C chronique, l'Interféron alpha agit par différents mécanismes : une activité antivirale, immunomodulatrice et antiproliférative (59,60).

✚ La Ribavirine :

Le mécanisme par lequel la Ribavirine exerce son effet sur le VHC reste à élucider. Aux concentrations physiologiques, ni la Ribavirine ni ses métabolites nucléotidiques intracellulaires n'ont montré d'action inhibitrice contre les enzymes spécifiques du VHC ou contre la réplication du VHC. À l'issue de plusieurs études cliniques portant sur l'administration de Ribavirine sous sa forme orale en monothérapie pour traiter l'hépatite C chronique, on a conclu que la Ribavirine n'éliminait pas le VHC du sérum, pas plus qu'elle n'améliorait les données histologiques hépatiques après 6 à 12 mois de traitement et une période de post-observation de 6 mois. Toutefois, à la lumière de la réduction de la charge virale qui a été observée, il a été démontré que la Ribavirine augmente l'efficacité de l'Interféron alfa-2b pégylé lorsqu'elle est utilisée en association avec ce médicament dans le traitement de l'hépatite C chronique (68).

✚ Bocéprévir :

Le Bocéprévir est un inhibiteur de la protéase NS3/4A du VHC. VICTRELIS™ se lie de façon covalente, mais réversible, à la sérine (Ser139) du site actif de la protéase NS3/4A par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-céto-amide afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC (84).

II.2.4.4.3. Pharmacocinétique :

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'INF alfa, de la RBV et de BOC sont présentés au tableau suivant (63,68,85) :

Tableau III: Paramètres pharmacocinétiques de l'Interféron alpha, de la Ribavirine et de Bocéprévir (63,68)

Paramètres	INF	RBV	BOC
Biodisponibilité	Orale: minimale Sous cutané : 80 %	Orale : 50-64 %	Orale, La biodisponibilité absolue de VICTRELIS n'a pas été évaluée.
Demi- vie plasmatique	Prolongée par comparaison à l'interféron alfa-2b non pégylé.	3,73 heures après l'administration de doses uniques de 200 -1200 mg	3 heures Après l'administration orale d'une dose unique de 800 mg
Métabolisme	Dégradation extensive par les enzymes du tractus gastro-intestinal et le rein	Hépatique : deux métabolites sont formés dont un avec une activité antivirale similaire à la Ribavirine	principalement hépatique, métabolisé par l'aldokéto-réductase, en métabolites cétoniques inactifs
Élimination	Principalement rénale sous forme de Métabolites	Principalement rénale sous forme de métabolites	Environ 9% de la dose administrée est retrouvée dans les Urines
Liaison aux protéines Plasmatiques	Non disponible	Minimale	le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 75 %

L'Interféron :

L'administration parentérale de l'INF est nécessaire, car sa biodisponibilité est presque nulle lors d'une administration orale. Une administration en sous cutané permet d'atteindre une concentration adéquate et une distribution tissulaire rapide(63).

La Ribavirine :

La RBV est rapidement absorbée au niveau de l'intestin grêle et transportée activement dans presque toutes les cellules de l'organisme. La nourriture ralentit la vitesse d'absorption de la RBV et augmente légèrement la biodisponibilité. Au niveau intracellulaire, la RBV est phosphorylée principalement en RBV triphosphate. La RBV doit être déphosphorylée pour être transportée au niveau extracellulaire. Les érythrocytes ne possèdent pas les enzymes nécessaires à la déphosphorylation de la RBV intracellulaire. On observe ainsi une accumulation plus importante

de RBV dans les érythrocytes. Des études effectuées chez les animaux suggèrent que seule l'hémolyse permettrait la libération de la RBV. Une diminution de la demi-vie des érythrocytes a d'ailleurs été observée(63).

Le Bocéprévir :

L'accumulation est minime et l'état d'équilibre pharmacocinétique est atteint au bout d'environ 1 jour à raison d'une administration trois fois par jour.

L'administration du Bocéprévir avec des aliments, comparativement à l'administration à jeun, a augmenté la biodisponibilité orale de 40 % à 60 %. L'administration du Bocéprévir avec des aliments a aussi généralement retardé modestement le Tmax médian d'environ 1 heure à environ 2 heures. Le type de repas et le moment de la prise par rapport au repas n'ont pas modifié de façon importante l'augmentation de l'exposition au médicament(68).

II.2.4.4. Contre indications :

Victrelis, en association avec le Peginterféron alfa et la Ribavirine, est contre-indiqué :

- Chez les patients présentant une hypersensibilité connue au Bocéprévir, à la Ribavirine, aux interférons, ou à tout ingrédient entrant dans la composition des capsules ou de la poudre pour solution injectable.
- Chez les patients atteints d'hépatite auto-immune ou ayant des antécédents de maladie auto-immune.
- Chez les patients qui présentent une décompensation hépatique (score de Child-Pugh > 6 [Classes B et C]).
- Chez les femmes enceintes ou chez les hommes dont la partenaire est enceinte.
- Chez les patients qui présentent une affection mentale grave ou des antécédents de trouble mental grave.
- Chez les patients qui présentent une anomalie fonctionnelle thyroïdienne réfractaire à la pharmacothérapie.
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (dont la clairance de la créatinine se chiffre à moins de 50 mL/min).
- Chez les épileptiques.
- Conjointement avec des médicaments dont la clairance dépend fortement de l'isoenzyme CYP3A4/5 et pour lesquels des concentrations plasmatiques élevées sont associées à des réactions graves ou mettant la vie en danger (indice thérapeutique étroit).
- Conjointement avec des médicaments qui sont de puissants inducteurs du CYP3A4/5 et qui sont susceptibles d'entraîner une diminution considérable des concentrations plasmatiques du Bocéprévir, et donc de son efficacité(68).

II.2.4.4.5. Grossesse et allaitement:

Grossesse:

Victrelis, associé à la Ribavirine et au Peg-interféron alfa, est contre-indiqué chez la femme enceinte.

Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les patientes. Le traitement par RBV ne doit être débuté qu'après obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement. Les patientes en âge de procréer et leurs partenaires doivent utiliser une contraception efficace pendant toute la durée du traitement et pendant quatre mois après son arrêt ; un test de grossesse doit être réalisé tous les mois pendant cette période. Si une grossesse survient au cours du traitement ou dans les quatre mois qui suivent son arrêt, la patiente doit être avertie qu'il existe un risque tératogène significatif.

Toutes les précautions doivent être prises afin d'éviter la survenue d'une grossesse chez les partenaires des patients traités par RBV. La RBV s'accumule dans l'espace intracellulaire et est éliminée très lentement de l'organisme. On ne sait pas si la RBV présente dans le sperme peut provoquer des effets tératogènes ou génotoxiques chez l'embryon/fœtus humain. Les hommes dont les partenaires sont enceintes doivent être informés de l'obligation d'utiliser un préservatif afin de réduire au cours des rapports sexuels l'exposition à la RBV de leur partenaire.

Allaitement:

L'excrétion dans le lait maternel de la RBV n'est pas connue. En raison du risque d'effets indésirables chez le nourrisson allaité, l'allaitement doit être interrompu avant le début du traitement. (63)

Le Bocéprévir et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait du rat. On ne sait pas si le Bocéprévir est excrété dans le lait humain. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut pas être exclu. La décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Victrelis, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme (84,85).

II.2.5. Les modalités thérapeutiques :

II.2.5.1. Le schéma thérapeutique en fonction des situations clinique :

La conduite pratique d'un traitement par Bocéprévir doit tenir compte des facteurs prédictifs de réponse (en particulier le stade de fibrose qui doit donc être évalué), du caractère naïf ou non du malade à traiter, et des cinétiques virales sous traitement. La figure 11 montre les schémas thérapeutiques recommandés par l'AMM, qui diffèrent en partie de ceux utilisés dans les essais de phase III. Pour le Bocéprévir, le schéma de référence est un traitement de 48 semaines qui associe 4 semaines de bithérapie (PIB), suivies de 32 semaines de trithérapie, suivies de 12 semaines de bithérapie (il s'agissait du schéma guidé par la réponse de l'essai de phase III non répondeur). Chez les malades naïfs, la durée du traitement peut-être raccourcie à 28 semaines en cas d'une RVRe. En revanche, en cas de cirrhose ou d'antécédent de réponse virologique nulle à

la bithérapie la durée du traitement doit être de 48 semaines, associant 4 semaines de bithérapie (PIB) et 44 semaines de trithérapie.

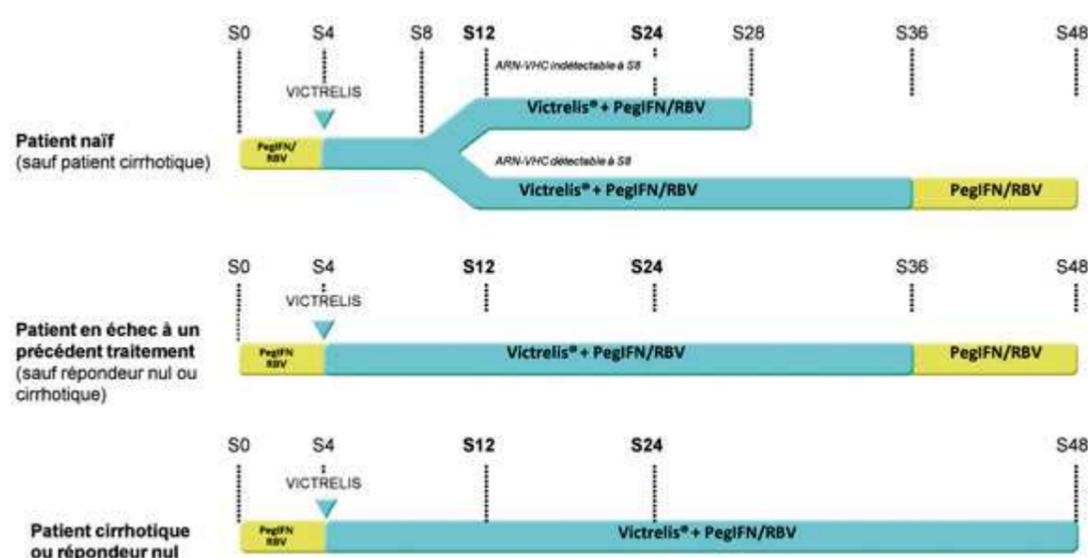


Figure 11 : Schémas thérapeutiques AMM : Victrelis® Bocéprévir

II.2.5.2. Quel est l'intérêt de la phase initiale de bithérapie avant trithérapie par Bocéprévir ?

La trithérapie Bocéprévir est toujours précédée d'une phase de 4 semaines de bithérapie pégylée (lead-in phase ou phase d'initiation par bithérapie).

Chez les malades naïfs traités par Bocéprévir, la phase initiale de bithérapie est associée à une augmentation du taux de RVR sous trithérapie, permettant de raccourcir la durée de traitement à 28 semaines. Chez ceux ayant une baisse de charge virale $< 1 \log \text{ UI/mL}$ à l'issue de la phase initiale de bithérapie, les chances de succès sont plus limitées mais néanmoins suffisantes pour débiter la trithérapie Bocéprévir après avoir réévalué le rapport bénéfice-risque.

Comme pour les malades naïfs de traitement, Chez les malades rechuteurs ou répondeurs partiels à un traitement antérieur, la phase initiale de bithérapie permet de prédire la réponse à la trithérapie avec le Bocéprévir. (10,86)

II.3. La surveillance virologique du traitement par trithérapie :

II.3.1. Surveillance de la réponse virologique :

La surveillance de l'efficacité du traitement repose sur la mesure répétée de la charge virale(10). La mesure répétée de la charge virale permet de définir le délai de négativation virale, d'adapter la durée du traitement et de reconnaître un éventuel échappement. Celle-ci doit être effectuée par une méthode quantitative sensible utilisant un test par PCR en temps réel. La charge virale doit

être effectuée le jour du début du traitement, puis toutes les 4 semaines jusqu'à l'obtention d'une virémie indétectable. Compte tenu de la cinétique de décroissance virale très rapide au cours des deux premières semaines sous trithérapie, il est important de contrôler la charge virale 2 semaines après le début du traitement afin d'anticiper la décision thérapeutique prise à S4 (9).

II.3.2. Quelles sont les critères d'arrêt du traitement ?

Par analogie avec d'autres maladies virales (VIH, VHB), la poursuite du traitement par trithérapie est une attitude logique si la décroissance de la charge virale est importante et se poursuit régulièrement. En revanche, et par analogie à la bithérapie, un ARN du VHC détectable à S24 rend très peu probable une RVS et l'arrêt du traitement doit dans ces conditions être envisagé. De la même manière, une remontée de la charge virale sous trithérapie traduit, si l'observance est satisfaisante, un échec thérapeutique qui peut être associé à la sélection de variants viraux résistants à l'antiprotéase qui doit être interrompue.

Tableau IV : Règles d'arrêt selon l'AMM

Patient naïf	Patient en échec
S12 : ARN du VHC > 100 UI/ml → stop Bocéprévir et PR S24 : ARN du VHC détectable → stop Bocéprévir et PR	S12 : ARN du VHC > 100 UI/ml → stop Bocéprévir et PR S24 : ARN du VHC détectable → stop Bocéprévir et PR

II.3.3. Comment évaluer la résistance aux inhibiteurs de la protéase?

La résistance aux inhibiteurs de protéase de première génération est conférée par un nombre relativement important de substitutions d'acides-amino. Ces substitutions d'acides-amino conférant une résistance croisée aux inhibiteurs de protéase de première génération préexistent sous la forme de populations virales très minoritaires chez tous les malades naïfs de traitement. L'administration d'un inhibiteur de protéase sélectionne les variants viraux porteurs de substitutions de résistance préexistants qui croissent de façon exponentielle jusqu'à devenir majoritaires si le traitement est poursuivi.

L'échec thérapeutique (persistance de l'infection) à une trithérapie incluant une antiprotéase est essentiellement lié à une réponse insuffisante à l'IFN et à la Ribavirine. La croissance des populations virales résistantes à l'inhibiteur de protéase en est la conséquence et non la cause. Dans les essais de phase III, environ la moitié des malades en échec thérapeutique avaient des populations virales dominantes résistantes au Bocéprévir au moment de l'échappement ou de la rechute. La décroissance des populations virales résistantes au Bocéprévir commence dès l'arrêt de l'administration de ce traitement. Elle est lente et aboutit, après plusieurs mois à plusieurs années, à leur remplacement par une population virale majoritaire sensible aux inhibiteurs de protéase, rétablissant une situation voisine de celle observée avant traitement (populations virales

résistantes minoritaires). L'impact à long terme de la résistance n'est pas connu. Seule l'analyse de la réponse à un futur traitement utilisant une antiprotéase ayant des résistances croisées permettrait de connaître l'impact thérapeutique de ces mutations de résistance à long terme. Des études doivent être réalisées rapidement, mais celles-ci devront inclure la possibilité d'accès à de nouveaux antiviraux n'ayant pas de résistance croisée. Aujourd'hui la sensibilité des tests de détection des mutations de résistance tels que le séquençage est insuffisante. Avec ces tests, l'absence de détection de mutants ne signifie pas l'absence de résistance. Des techniques plus sensibles de détection telles que le pyroséquençage sont encore du domaine de la recherche.

II.3.4. L'influence de la mauvaise observance sur la RVS (Suivi de l'observance thérapeutique) :

La dose d'inhibiteur de protéase ne doit pas être réduite, car cela est susceptible de faciliter l'émergence de souches résistantes et donc d'entraîner un échec thérapeutique. Il est donc impératif de bien éduquer le malade pour que l'observance soit la meilleure possible. Une analyse rétrospective des études de phase III du Bocéprévir montre que le respect de la durée du traitement influence significativement le taux de RVS (**10,69**). En revanche, l'oubli de quelques doses de Bocéprévir ne semble pas avoir d'impact sur la RVS. De la même manière, si la durée de traitement est respectée, le non respect d'un intervalle de 7 à 9 heures entre 2 prises ne semble pas avoir d'influence sur la RVS. (**10**)

II.4. Les résultats des études : efficacité de la trithérapie avec Bocéprévir :

Les résultats de deux études de phase III sur le virus de l'hépatite C (RESPOND-2 et SPRINT-2), démontrent que l'ajout du Bocéprévir, un médicament expérimental administré par voie orale, au traitement standard entraîne une amélioration significative de la réponse virologique soutenue (RVS), soit l'objectif thérapeutique, chez un nombre significativement plus élevé d'adultes ayant déjà connu un échec thérapeutique et d'adultes recevant pour la première fois un traitement (patients n'ayant jamais été traités) contre une infection chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C (VHC), comparativement au traitement standard pris seul. Ces deux études ont évalué une nouvelle stratégie thérapeutique qui s'est traduite par une réduction de la durée du traitement, qui est habituellement de 48 semaines (**70**).

II.4.1. À propos des études :

Les deux études (RESPOND-2 et SPRINT-2) visaient toutes deux à comparer les résultats obtenus avec deux nouvelles stratégies thérapeutiques prévoyant l'administration du bocéprévir en association avec l'interféron alfa-2b pégylé et la Ribavirine (PR) aux résultats obtenus avec l'association PR employée seule, afin de déterminer la capacité du bocéprévir d'améliorer les taux de RVS, soit l'objectif thérapeutique, et de raccourcir éventuellement la durée totale du traitement standard qui est actuellement de 48 semaines.

L'étude RESPOND-2 a porté sur l'utilisation du Bocéprévir chez des patients adultes qui n'avaient pas réussi à éliminer le virus avec le traitement standard actuel, y compris chez des

patients dont la maladie avait récidivé et d'autres qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur par l'association PR. L'étude SPRINT-2 a porté sur l'utilisation du Bocéprévir chez des adultes patients n'ayant jamais reçu aucun traitement.

Dans les deux études, les patients ont été divisés aléatoirement en trois groupes de traitement :

- ✚ **Traitement axé sur la réponse (TAR)** – la durée totale du traitement reposait sur certains critères de réponse précoce. Les patients ayant connu un échec thérapeutique et qui présentaient une charge virale (ARN du VHC) indétectable après 8 semaines, pouvaient cesser le traitement après 36 semaines. Les patients n'ayant jamais été traités auparavant et qui présentaient une charge virale (ARN du VHC) indétectable de la 8e à la 24e semaine, pouvaient cesser le traitement après 28 semaines.
- ✚ **Traitement de 48 semaines** comportant l'administration préalable de l'association PR seule durant 4 semaines suivie de l'administration de l'association PR plus Bocéprévir durant 44 semaines.
- ✚ **Traitement témoin** comportant l'administration de l'association PR pendant 48 semaines.

Dans l'étude RESPOND-2 (patients ayant connu un échec thérapeutique), l'ajout du Bocéprévir a permis à 59 % des patients dans le groupe de TAR et 66 % des patients dans le groupe de traitement de 48 semaines d'éliminer le virus, comparativement à 21 % dans le groupe témoin. (71)

Dans l'étude SPRINT-2 (patients n'ayant jamais été traités), l'ajout du Bocéprévir a permis à 63 % des patients dans le groupe de TAR et à 66 % des patients dans le groupe de traitement de 48 semaines d'éliminer le virus, comparativement à 38 % dans le groupe témoin. (3)

Les auteurs des études ont signalé que près de la moitié des patients assignés au groupe de TAR ont satisfait aux critères de réponse précoce, ce qui signifie qu'ils ont reçu le traitement durant une période totale plus courte. Dans l'étude RESPOND-2, 46 % des patients ont satisfait aux critères de réponse précoce et ont pu cesser le traitement après 36 semaines, ce qui représente 12 semaines de moins que la durée du traitement standard actuel. Dans l'étude SPRINT-2, 44 % des patients ont satisfait aux critères de réponse précoce et ont pu cesser le traitement après 28 semaines, ce qui représente 20 semaines de moins que la durée du traitement standard actuel. (70).

II.4.2. Profil de tolérance chez les patients ayant déjà connu un échec thérapeutique

Dans l'étude RESPOND-2, les cinq effets indésirables reliés au traitement les plus fréquemment rapportés dans les trois groupes suivants: groupe de TAR recevant du Bocéprévir, groupe de traitement de 48 semaines recevant du Bocéprévir et groupe témoin, ont été la fatigue, des maux de tête, des nausées, de l'anémie et des frissons. Des effets indésirables graves ont été rapportés chez respectivement 10 %, 14 % et 5 % des patients des trois groupes, Un décès a été rapporté:

un patient du groupe de TAR qui avait reçu du Bocéprévir et qui s'est suicidé 18 semaines après la fin du traitement à l'étude. Ce suicide a été considéré comme n'étant pas relié au traitement de l'étude.

Pendant toute la durée du traitement, le taux global d'abandon en raison d'effets indésirables a été de 8 % dans le groupe de TAR recevant du Bocéprévir et de 12 % dans le groupe de traitement de 48 semaines recevant du Bocéprévir, comparativement à 2 % dans le groupe témoin. Les taux d'abandon dus à l'anémie ont été respectivement de 0 % et de 3 % dans les groupes de traitement recevant du Bocéprévir, comparativement à 0 % dans le groupe témoin. (71)

II.4.3. Profil de tolérance chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement :

Dans l'étude SPRINT-2, les cinq effets indésirables reliés au traitement les plus fréquemment rapportés dans les trois groupes suivants: groupe de TAR recevant du Bocéprévir, groupe de traitement de 48 semaines recevant du Bocéprévir et groupe témoin, ont été : la fatigue, des maux de tête, des nausées, de l'anémie et de la dysgueusie (mauvais goût). Des effets indésirables graves ont été rapportés chez respectivement 11 %, 12 % et 9 % des patients des trois groupes. Six décès ont été rapportés durant l'étude : quatre patients du groupe témoin sont décédés et deux patients des groupes recevant du Bocéprévir. Deux suicides (un patient du groupe témoin et un patient du groupe de TAR recevant du Bocéprévir) ont été considérés comme étant possiblement reliés à l'Interféron pégylé. Aucun autre décès n'a été considéré comme étant relié à un médicament.

Pendant toute la durée du traitement, le taux global d'abandon en raison d'effets indésirables a été de 12 % dans le groupe de TAR recevant du Bocéprévir et de 16 % dans le groupe de traitement de 48 semaines recevant du Bocéprévir, comparativement à 16 % dans le groupe témoin. Les taux d'abandon dus à l'anémie ont été de 2 % pour chacun des groupes de traitement recevant du Bocéprévir, comparativement à 1 % pour le groupe témoin. (72)

Les études RESPOND-2 et SPRINT-2 employaient toutes deux des règles de futilité ou d'« arrêt » du traitement, selon lesquelles le traitement était jugé avoir échoué et était cessé chez tout patient présentant une charge virale détectable après 12 semaines dans le cadre de l'étude RESPOND-2, et après 24 semaines dans le cadre de l'étude SPRINT-2. Ces règles ont permis aux patients qui ne répondaient pas au traitement d'y mettre fin plus tôt et d'éviter ainsi de prendre des médicaments inutilement. (70).

II.5. Interactions médicamenteuses et effets indésirables :

II.5.1. Interactions médicamenteuses :

Le Bocéprévir a pour caractéristiques d'être métabolisés par les cytochromes P450 3A4 et 3A5 (CYP3A4/5). Par ailleurs, ce médicament a une action inhibitrice forte sur la même famille de cytochrome P450 qui constitue plus de 30 % du cytochrome P450 total hépatique. Il en résulte des risques d'interactions avec d'autres médicaments métabolisés selon les mêmes voies avec 4 situations pharmaco-cliniques. (10)

II.5.1.1. Effets des autres médicaments sur l'anti-protéase :

✚ **Induction** des CYP3A avec une baisse de la concentration plasmatique de l'antiprotéase p et risque de perte d'efficacité thérapeutique et éventuellement de développement de mutants résistants. Les principaux inducteurs incriminés sont la *rifampicine*, la *Rifabutine* et le *millepertuis* qui doivent être contre-indiqués. Pour d'autres inducteurs moins puissants comme la *Phénytoïne*, la *Carbamazépine*, le *phénobarbital* ou la *Dexaméthasone*, le risque est moindre. Leur utilisation doit être évaluée par rapport au bénéfice apporté.

✚ Certains médicaments sont des **inhibiteurs** compétitifs ou non compétitifs des CYP3A, ce qui va aboutir à une diminution du métabolisme du Bocéprévir, et exposer à un risque de surdosage pouvant favoriser les effets secondaires. Ces médicaments sont principalement des antifongiques au premier rang duquel le *Kétoconazole* qui est contre-indiqué. Peuvent être également impliqués d'autres antifongiques de la même famille, l'*Itraconazole* et le *Posaconazole*. Le *Méthoxsalène* et la *Cimétidine* qui sont des inhibiteurs non compétitifs puissants sont contre-indiqués. Le *Pamplemousse* inhibiteur de CYP3A doit être évité.

Pour d'autres médicaments comme les macrolides, l'effet inhibiteur est non significatif pour le Bocéprévir.

II.5.1.2. Effets de l'anti-protéase sur le métabolisme des autres médicaments :

✚ Un **effet inhibiteur** de l'anti-protéase peut se traduire par un surdosage d'autres médicaments métabolisés par les mêmes voies avec des effets thérapeutiques accrus et/ou des effets secondaires. Le risque est particulièrement net pour les médicaments ayant un index thérapeutique faible. Les anti-arythmiques de classe I et III sont particulièrement concernés: *Amiodarone*, *Flécaïnide*, *Propafénone*, *Quinidine* et *Bépridil*, qui peuvent exposer à un allongement de l'espace QT et exposer à des risques de torsade de pointe. De la même façon, l'inhibition des dérivés de l'ergot de seigle (*Dihydroergotamine*, *Ergotamine*, etc) peut entraîner des risques graves. Les benzodiazépines telles que le *Midazolam* par voie veineuse sont également contre-indiquées ainsi que d'autres médicaments comme le *Sildenafil* et le *Cisapride*. En ce qui concerne les statines, la contre-indication est moins forte. Néanmoins, il n'est pas recommandé d'utiliser la *Simvastatine* et la *Lovastatine*. D'autres médicaments subissent des effets moins importants tels que la *Lidocaïne*, la *Digoxine*, la *Warfarine* ou des anti-hypertenseurs de la famille des anti-calciques, ainsi que les immuno-suppresseurs tels que la *Cyclosporine* et le *Tracrolimus*. Une surveillance accrue et des adaptations posologiques sont nécessaires.

✚ **Augmentation de l'élimination** d'autres médicaments par l'antiprotéase aboutissant à une baisse de concentration plasmatique et d'efficacité: *Ethinylestradiol* (attention au risque de baisse d'efficacité de la contraception orale), *Escitalopram*, *Desipramine*, *Zolpidem (10)*.

Tableau V : Médicaments contre-indiqués avec le Bocéprévir (68).

Classe thérapeutique/Nom du médicament	Répercussions cliniques
Antagonistes des récepteurs alpha-1 adrénergiques <i>Alfuzosine</i>	Des concentrations accrues d' <i>alfuzosine</i> peuvent causer une hypotension.
Antiarythmiques <i>Amiodarone, propafénone, quinidine</i>	Peuvent provoquer des effets indésirables graves ou mettant la vie du patient en danger.
Anticonvulsivants <i>Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne</i>	Peuvent causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
Antimycobactériens <i>Rifampine</i>	Peut causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
Dérivés de l'ergot <i>Dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine</i>	Peuvent causer un ergotisme aigu caractérisé par un angiospasme périphérique et une ischémie des membres et d'autres tissus.
Régulateurs de la motilité gastro-intestinale <i>Cisapride</i>	Peut provoquer des arythmies cardiaques.
Herbes médicinales <i>Millepertuis (Hypericum perforatum)</i>	Peut causer une perte de la réponse virologique à VICTRELIS™.
Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase <i>Lovastatine, simvastatine</i>	Peuvent causer une myopathie, incluant une rhabdomyolyse.
Neuroleptiques <i>Pimozide</i>	Peut provoquer des arythmies cardiaques.
Contraceptifs oraux <i>Drospirénone</i>	Peut provoquer une hyperkaliémie.
Inhibiteurs de la PDE-5 Sildénafil ou tadalafil lorsqu'utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire	Peuvent accroître le risque d'effets indésirables reliés aux inhibiteurs de la PDE-5, tels les troubles visuels, l'hypotension, le priapisme et la syncope.
Antihistaminiques de deuxième génération <i>Astémizole, terfénadine</i>	Peuvent provoquer des arythmies cardiaques.
Sédatifs/Hypnotiques <i>Midazolam, triazolam (administration orale)</i>	Peuvent provoquer une sédation prolongée ou accrue ou une dépression respiratoire.

II.5.2. Tolérance au traitement :

Malgré les effets secondaires, il est important de ne pas interrompre le traitement sans avis médical, car les médicaments sont le seul moyen de contrôler le virus et d'empêcher ses effets dévastateurs. Les traitements actuellement disponibles contre l'hépatite C pouvant être très fatigants, des périodes de repos doivent être spécialement aménagées dans l'emploi du temps des patients.

Les principaux effets indésirables du traitement par l'Interféron pégylé et Ribavirine sont somatiques et psychiatriques et altèrent la qualité de vie des patients. Une mauvaise tolérance au traitement est un motif fréquent de diminution posologique et conduit dans 10 à 15% des cas à un arrêt thérapeutique, ce qui compromet les chances d'obtenir une éradication virale (76).

II.5.2.1. Effets indésirables induits par l'Interféron alpha :

De nombreux effets indésirables sont associés à l'injection d'IFN. Ils sont fréquents mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement.

✚ Le syndrome pseudogrippal :

Ce syndrome est maximal dans les heures qui suivent la première injection mais tend à s'amender au fil des semaines. Il est habituellement modéré et bien contrôlé par la prise de paracétamol (76).

✚ l'asthénie (Fatigue extrême) :

La fatigue extrême est aussi appelée asthénie retrouvée dans près de 70% des cas, elle peut être très invalidante dans la vie quotidienne du patient et peut être majorée par d'autres effets indésirables causés par le traitement comme les troubles du sommeil ou encore l'anémie(58).

✚ Céphalées:

Environ 40 à 60 % des patients éprouveront des maux de tête allant de légers à graves mais, pour la plupart d'entre eux, il s'agira d'un mal de tête léger qui va et vient(58).

✚ Les manifestations hématologiques :

Des manifestations hématologiques telles qu'une anémie, neutropénie ou une thrombopénie sont observées dans 30% des cas.

La thrombopénie peut survenir très rapidement après le début du traitement mais la stabilisation du nombre de plaquettes est souvent rapide. En revanche, les leucocytes peuvent continuer de diminuer progressivement tout au long du traitement, ce qui représente la cause majeure de réduction de posologie d'interféron (76).

✚ Affections psychiatriques :

La survenue de manifestations psychiatriques au cours du traitement de l'hépatite chronique C est rapportée avec une prévalence dépassant 20%. Celles-ci sont principalement liées à l'INF. La RBV ne semble pas aggraver les manifestations psychiatriques dues à l'INF, en particulier

l'incidence de la dépression. Les manifestations psychiatriques peuvent survenir dès la première semaine de traitement, mais sont particulièrement marquées entre le premier et le troisième mois. L'incidence et la sévérité des symptômes psychiatriques semblent liées à la dose et à la durée du traitement. L'incidence dépend plus de la posologie d'INF que de la dose cumulée.

Les affections psychiatriques pouvant être responsable d'une altération importante de la qualité de vie des patients. Ces troubles se manifestent principalement par une asthénie chronique, une insomnie (30% des cas), une altération de l'humeur, de la nervosité, de l'anxiété (10 à 20% des cas), de l'irritabilité (20 à 30% des cas), des difficultés de concentration, une diminution de la libido, mais peuvent aussi parfois entraîner une dépression avec idées suicidaires, des états psychotiques ou maniaques et des suicides.

La dépression est la manifestation sévère la plus fréquente avec une prévalence comprise entre 16 et 31%. Elle doit être dépistée et traitée car elle peut avoir des conséquences graves (tentative de suicide). Cette neurotoxicité est responsable d'une volonté d'arrêt de traitement chez environ 10 à 15% des patients(74).

✚ Manifestations dermatologiques:

Des manifestations cutanées sont également fréquentes mais restent modérées et bien tolérées.

- Irritation au point d'injection
- L'alopécie (Perte des cheveux)
- Une sécheresse cutanée

L'interféron peut aussi être responsable de lésions eczématiformes ou d'un prurit même si celui-ci est surtout lié à la prise de ribavirine.

✚ Manifestations digestives :

L'interféron cause également des troubles digestifs à type de nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée ou encore constipation, dans 20 à 30 % des cas.

✚ Manifestations thyroïdiennes :

Les dysthyroïdies liées à l'INF sont les plus fréquents des effets secondaires rares (1 à 5% des cas). Elles touchent surtout la femme, plus fréquemment sous forme d'hypothyroïdie que l'hyperthyroïdie. Le plus souvent, elles n'ont pas d'expression clinique et sont diagnostiquées par le dosage trimestriel de la TSH.

✚ Manifestations respiratoires :

L'apparition d'une dyspnée et d'une toux est également très fréquente.

✚ D'autres effets indésirables :

D'autres effets indésirables plus rares ont également été décrits. Il s'agit de neuropathies, d'atteintes neurosensitives comme des lésions rétiniennes ou une perte brutale d'audition, d'atteintes cardiovasculaires à type de troubles du rythme, d'atteintes auto-immunes, d'atteintes

pulmonaires avec des pneumopathies interstitielles ou encore d'atteintes rénales à type de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale aiguë (75,77,78,79).

II.5.2.2. Effets indésirables induits par la Ribavirine :

✚ Anémie hémolytique :

La toxicité principale de la Ribavirine est d'ordre hématologique avec l'induction rapide et fréquente d'une anémie hémolytique qui nécessite une diminution de posologie. Cette anémie est quasiment constante, dose-dépendante et est directement liée aux propriétés pharmacologiques de la Ribavirine, notamment à son accumulation dans les érythrocytes. La prescription d'érythropoïétine est parfois nécessaire.

✚ Teratogénéité (embryolétal) :

La Ribavirine étant très tératogène, les patientes ne doivent débuter leur traitement qu'après l'obtention d'un résultat négatif à un test de grossesse effectué juste avant l'initiation du traitement.

De même, il est impératif qu'une contraception efficace soit mise en place chez chaque partenaire durant toute la durée du traitement et durant au moins les 4 mois suivant l'arrêt du traitement pour la femme et les 7 mois suivant l'arrêt du traitement pour l'homme.

✚ Toux :

L'apparition d'une toux sèche est également fréquemment associée à la prise de ribavirine.

✚ Manifestations cutanées :

La ribavirine peut également entraîner de nombreuses manifestations cutanées : éruptions cutanées, prurit, sécheresse cutanée, alopecie, photosensibilisation. Le prurit est présent dans près d'un tiers des cas, il est souvent gênant et peut parfois aboutir à un véritable eczéma.

✚ Plaies (ulcères) dans la bouche :

Elles peuvent survenir à n'importe quel moment durant le traitement.

Tout comme l'interféron, la ribavirine est aussi responsable de l'apparition de troubles digestifs, d'anorexie, d'atteintes psychiatriques (insomnie, dépression, irritabilité), d'affections du système nerveux, de myalgies, d'arthralgies, de vertiges, d'acouphènes, de gingivites, de stomatites (76,80,81).

II.5.2.3. Effets indésirables induits par le Bocéprévir :

Les effets indésirables sont listés selon les classes de systèmes d'organes (voir Tableau). Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$). (85)

Tableau VI : les effets indésirables induits par Bocéprévir (85).

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	
Fréquent :	Bronchite*, cellulite*, herpes simplex, grippe, infection fongique orale, sinusite
Peu fréquent :	Gastro-entérite*, pneumonie, infection à staphylocoque*, candidose, otite, mycose cutanée, rhinopharyngite, onychomycose, pharyngite, infection respiratoire, rhinite, infection cutanée, infection urinaire
Rare :	Épiglotite*, sepsis, otite moyenne
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)	
Rare :	Tumeur de la thyroïde (nodules)
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent :	Anémie*, neutropénie*
Fréquent :	Leucopénie*, thrombopénie*
Peu fréquent :	Troubles de la coagulation, adénopathie, lymphopénie
Rare :	Hémolyse
Affections du système immunitaire	
Rare :	Sarcoïdose*, porphyrie non-aiguë
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Goitre, hypothyroïdie
Peu fréquent :	Hyperthyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Diminution de l'appétit*
Fréquent :	Déshydratation*, hyperglycémie*, hypertriglycémie, hyperuricémie
Peu fréquent :	Hypokaliémie*, troubles de l'appétit, diabète, goutte, hypercalcémie,
Affections psychiatriques	
Très fréquent :	Anxiété*, dépression*, insomnie, irritabilité
Fréquent :	Instabilité émotionnelle, agitation, troubles de la libido, altération de l'humeur,

	troubles du sommeil
Peu fréquent :	Agressivité*, idées d'homicide*, attaques de panique*, toxicomanie*, idées suicidaires*, troubles du comportement, colère, apathie, état de confusion, changements de l'état mental, instabilité psychomotrice
Rare :	Trouble bipolaire*, suicide*, tentative de suicide*, hallucination auditive, hallucination visuelle, décompensation psychiatrique
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Etourdissements*, céphalées*
Fréquent :	Hypoesthésie*, paresthésie*, syncope*, amnésie, troubles de l'attention, troubles de la mémoire, migraine, parosmie, tremblements, vertige
Peu fréquent :	Neuropathie périphérique*, troubles cognitifs, hyperesthésie, léthargie, perte de connaissance, troubles mentaux, névralgie, pré-syncope
Rare :	Ischémie cérébrale*, encéphalopathie
Affections oculaires	
Fréquent :	Sécheresse oculaire, exsudats rétiens, vision trouble, altération de la vue
Peu fréquent :	Ischémie rétinienne*, rétinopathie*, sensation anormale dans l'œil, hémorragie conjonctivale, conjonctivite, douleur oculaire, prurit oculaire, œdème de la paupière, larmoiements, hyperémie oculaire, photophobie
Rare :	Cedème de la papille
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Acouphènes
Peu fréquent :	Surdité*, gêne de l'oreille, trouble de l'audition
Affections cardiaques	
Fréquent :	Palpitations
Peu fréquent :	Tachycardie*, arythmies, troubles cardiovasculaires
Rare :	Infarctus du myocarde aigu*, fibrillation auriculaire*, maladie coronarienne*, péricardite*, épanchement péricardique
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hypotension*, hypertension
Peu fréquent :	Thrombose veineuse profonde*, bouffées vasomotrices, pâleur, extrémités froides

Rare :	Thrombose veineuse
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent :	Toux*, dyspnée*
Fréquent :	Epistaxis, congestion nasale, douleur oropharyngée, congestion du tractus respiratoire, congestion sinusale, respiration sifflante
Peu fréquent :	Douleur pleurétique*, embolie pulmonaire*, sécheresse de la gorge, dysphonie, hypersécrétion des voies aériennes supérieures, vésicules oropharyngées
Rare :	Fibrose pleurale*, orthopnée, insuffisance respiratoire
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée*, nausées*, vomissements*, sécheresse buccale, dysgueusie
Fréquent :	Douleur abdominale*, douleur de l'abdomen supérieur*, constipation*, reflux gastro-oesophagien*, hémorroïdes*, gêne abdominale, distension abdominale, gêne anorectale, stomatite aphteuse, chéilite, dyspepsie, flatulences, glossodynie, ulcération de la bouche, douleur buccale, stomatite, affections dentaires
Peu fréquent :	Douleurs de l'abdomen inférieur*, gastrite*, pancréatite*, prurit anal, colite, dysphagie, changements de la coloration des selles, selles fréquentes, saignements gingivaux, douleurs gingivales, gingivite, glossite, sécheresse des lèvres, odynophagie, proctalgie, hémorragie rectale, hypersécrétion salivaire, sensibilité dentaire, changement de la couleur de la langue, ulcération de la langue
Rare :	Insuffisance pancréatique
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Hyperbilirubinémie
Rare :	Cholécystite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Alopécie, sécheresse cutanée, prurit, rash
Fréquent :	Dermatite, eczéma, érythème, hyperhidrose, sueurs nocturnes, oedème périphérique, psoriasis, rash érythémateux, rash maculaire, rash maculo-papulaire, rash papulaire, rash pruritique, lésion cutanée
Peu fréquent :	Réaction de photosensibilité, ulcération cutanée, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent :	Arthralgie, myalgie

Fréquent :	Douleur dorsale*, douleur des extrémités*, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur dans le cou
Peu fréquent :	Douleurs musculo-squelettiques thoraciques*, arthrite, douleur osseuse, gonflement articulaire, douleur musculo-squelettique
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Pollakiurie
Peu fréquent :	Dysurie, nocturie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Fréquent :	Dysfonctionnement érectile
Peu fréquent :	Aménorrhée, ménorragie, métrorragie
Rare :	Aspermie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Asthénie*, frissons, fatigue*, fièvre*, syndrome pseudo-grippal
Fréquent :	Inconfort thoracique*, douleur dans la poitrine*, malaise*, sensation de changement de la température corporelle, sécheresse des muqueuses, douleur
Peu fréquent :	Sensation de malaise, troubles de la cicatrisation, douleur thoracique non cardiaque
Investigations	
Très fréquent :	Perte de poids
Peu fréquent :	Souffle cardiaque, augmentation de la fréquence cardiaque

‡ Les réactions au point d'injection n'ont pas été incluses étant donné que Victrelis est administré par voie orale.

* Comprend les effets indésirables qui peuvent être graves, selon l'évaluation de l'investigateur chez les sujets des essais cliniques.

✓ **Description de certains effets secondaires :**

✚ **Anémie :**

Une anémie a été observée chez 49 % des patients traités par trithérapie, contre 29 % chez les patients traités par bithérapie. Le Boceprevir a été associé à une diminution supplémentaire d'environ 1 g/dl de la concentration en hémoglobine. Les diminutions moyennes des valeurs de l'hémoglobine par rapport aux valeurs de référence étaient plus importantes chez les patients ayant reçu un traitement antérieur par rapport aux patients naïfs de traitement. Les modifications de dose en raison d'une anémie ont été deux fois plus nombreuses chez les patients traités par trithérapie (26 %) que chez les patients sous bithérapie (13 %).

✚ **Neutropénie:**

L'utilisation de bocéprevir conduit à une augmentation de l'incidence des neutropénies grade 3-4 ($<0.75 \times 10^9/l$), 29% sous trithérapie vs 17% sous bithérapie. 7% des patients avait une neutropénie grade 4 ($<0.5 \times 10^9/l$) sous trithérapie vs 2% sous bithérapie. La fréquence des infections mettant en jeu le pronostic vital tend à être plus élevée sous bocéprevir que dans le bras contrôle. La réalisation d'une numération des neutrophiles avant l'initiation du traitement puis régulièrement par la suite est indispensable.

✚ **Thrombocytopénie :**

La numération plaquettaire était diminuée chez les patients recevant le Boceprevir (3 %) par rapport aux sujets recevant le peg-interféron alfa-2b et ribavirine seuls (1 %). Dans les 2 bras de traitement, les patients cirrhotiques avaient un risque accru de présenter une thrombocytopénie de grade 3-4 par rapport aux patients non cirrhotiques. (85)

Partie pratique

I. Objectifs de notre étude :

Un des plus grands soucis pour les personnes qui considèrent un traitement par trithérapie (Interféron pégylé, Ribavirine et le Bocéprévir) contre l'hépatite C est le profil d'effets secondaires des médicaments utilisés. Guérir un malade atteint d'hépatite C, c'est pouvoir aider cette personne à prendre le traitement de façon optimale et à supporter ses effets secondaires qui sont parfois nombreux, mais rarement sévères.

Une meilleure gestion et une prévention des principaux effets indésirables avec une analyse exhaustive des traitements pour éviter les interactions médicamenteuses dangereuses et une surveillance accrue permettent d'ailleurs d'améliorer la tolérance et l'observance au traitement. L'adaptation de la dose et de la durée du traitement en fonction du génotype et de la réponse virologique précoce, pourrait permettre d'optimiser le traitement.

Rien n'est cependant possible en dehors d'un climat de confiance et d'un soutien qui fait intervenir tous les acteurs de santé et l'entourage du malade.

Objectif principal :

Cette étude a pour objectif d'évaluer les effets secondaires dus au traitement par trithérapie (PEG-INF, RBV et BOC) de l'Hépatite C au sein du service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Tlemcen.

Objectifs secondaires :

- préciser s'il y a une relation entre les effets secondaires, le sexe, la durée du traitement et l'influence sur l'observance.
- Prise en charges des effets secondaires avec prise en considération des interactions médicamenteuses de la trithérapie (améliorer la tolérance et la réponse au traitement).
- Déterminer l'efficacité thérapeutique (la réponse virologique) au cours du traitement.

II. Patients et méthode :

II.1. Type et durée de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective descriptive effectuée dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Tlemcen, entre Janvier et Mai 2014.

II.2. Population de l'étude :

Ont été inclus dans l'étude 6 patients (4 hommes et 2 femmes) porteurs chroniques du VHC de génotype 1 (déjà traités : soit des rechuteurs, soit des non répondeurs) bénéficiant d'un traitement par le PEG-INF, la RBV et le BOC en conformité avec les directives actuelles pour le traitement des maladies chroniques des infections par le VHC.

II.3. Déroulement de l'étude :

L'étude comprend deux phases :

-  **Phase A** : Phase de recrutement des patients.
-  **Phase B** : Phase de traitement et de suivi.

A- Phase de recrutement des patients selon les critères de sélection:

1. Les Critères de sélection:

1.1. Les Critères d'inclusion :

- Age : Plus de 18 ans.
- Les patients ayant une infection chronique par le VHC avec un test positif du sérum qualitatif pour l'ARN-VHC.
- patients avec VHC de génotype 1.
- Patients en échec thérapeutique à un précédent traitement antérieur par Interféron pégylé et Ribavirine pendant 48 semaines.
- Patients ayant une cirrhose compensée.

1.2 Les Critères d'exclusion :

- patients avec VHC de génotype non 1.
- patients présentant une hypersensibilité connue au Bocéprévir, à la Ribavirine, aux interférons, ou à tout ingrédient entrant dans la composition des capsules ou de la poudre pour solution injectable.
- patients atteints d'hépatite auto-immune.
- patients qui présentent une décompensation hépatique (score de Child-Pugh > 6 [Classes B et C]).
- Les femmes enceintes ou les hommes dont la partenaire est enceinte.
- patients qui présentent une affection mentale grave ou des antécédents de trouble mental grave.
- patients qui présentent une anomalie fonctionnelle thyroïdienne réfractaire à la pharmacothérapie.
- patients atteints d'une insuffisance rénale grave (dont la clairance de la créatinine se chiffre à moins de 50 mL/min).
- Les épileptiques.

2. Le recueil de données et Traitement des dossiers :

Le recueil de l'information commençait dès que l'indication d'un traitement par Bocéprévir a été posée.

Le recueil des données concernant le malade et ses antécédents s'est fait d'une manière passive à partir des dossiers et d'une manière active par l'interrogatoire lors de la consultation hebdomadaire avec l'assistance des médecins traitants.

Ces données sont mentionnées dans une fiche de suivie qui comporte :

Partie identification :

- Données sociodémographiques.
- Les Caractéristiques individuelles des patients avant le traitement.
- Antécédents : médicamenteux, familiaux et chirurgicaux....

Données cliniques et paracliniques

- Les examens cliniques.
- Les caractéristiques virologiques et histologiques de l'hépatite C avant le traitement.
- Les données biologiques concernant la surveillance habituelle du traitement antiviral de l'hépatite C chronique
- Les effets secondaires dus au traitement.
- Les prescriptions médicamenteuses pour la gestion des effets indésirables et leurs éventuelles interactions avec le Bocéprévir. (**Annexe 1**)

B - Phase de traitement et de suivi :

1. Modalités

Les traitements ont été administrés en conformité avec les directives standards:

L'Interféron pégylé

Le PEG-INF alfa-2b commercialisé sous forme de stylo pré-injectable dosé à 80, 100, 120,150 µg/ 0,5 mL (ViraferonPeg). La dose recommandée est : 1,5µg/kg par voie sous-cutané en une seule injection par semaine.

La Ribavirine

La ribavirine (Copegus ou Rebetol), 800 à 1 400 mg par jour, en fonction du poids du patient (voir le tableau VII).

Tableau VII : Les posologies de la Ribavirine en fonction du poids des patients.

Poids du patient (kg)	Dose quotidienne (mg)	Capsules de ribavirine
40 à 50	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
51 à 65	800	2 capsules de 200 mg (matin) 2 capsules de 200 mg (soir)
66 à 85	1000	2 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
86 à 105	1200	3 capsules de 200 mg (matin) 3 capsules de 200 mg (soir)
>105	1400	3 capsules de 200 mg (matin) 4 capsules de 200 mg (soir)

Les capsules de Ribavirine doivent être administrées chaque jour, par voie orale, en deux doses fractionnées (matin et soir) avec de la nourriture. Les malades suivies durant toute la durée du traitement pour éventuelle adaptation des doses.

Le Bocéprévir

Le Bocéprévir : (Victrelis), 800 mg (quatre capsules de 200 mg) administrés par voie orale trois fois par jour (à intervalles de huit heures) avec des aliments (avec un repas ou une collation).

2. Le suivi des patients :

Les médecins ont la capacité d'adapter le traitement des patients selon leurs situations cliniques et les résultats des bilans de contrôle. Le génotype viral et la charge virale ont été enregistrés pour chaque patient.

La surveillance consiste en une consultation chaque semaine, les effets indésirables ont été notés à chaque visite, nous avons posé des questions ouvertes pour rechercher tous les effets indésirables possibles.

Ainsi, la surveillance de l'efficacité du traitement repose sur les critères biochimiques et virologiques. Chez les malades ayant initialement des transaminases élevées, leur normalisation ou leur diminution est un critère d'efficacité en cours de traitement et après son arrêt. Mais les critères essentiels sont virologiques (charge virale).

L'évaluation de l'efficacité a été basée sur des critères communément admis pour la réponse virologique rapide (RVR) au cours du traitement. La surveillance virologique du traitement par trithérapie donc est indispensable et doit être rigoureuse avec un test de détection sensible ; un contrôle de l'ARN du VHC doit être effectué 4 semaines après le début de la trithérapie pour identifier les échappements virologiques précoces et ensuite l'ARN du VHC doit être contrôlé mensuellement tant que la charge virale est détectable.

La réalisation des analyses sanguines courantes, d'un bilan biochimique et d'épreuves fonctionnelles thyroïdiennes est obligatoire chez tout patient avant la mise en route du traitement par trithérapie. Ces épreuves devront être répétées après le début du traitement, puis périodiquement selon l'état clinique du patient :

- Une formule sanguine complète (avec formule leucocytaire différentielle) est faite chaque semaine après le début du traitement, le premier mois puis chaque mois ou chaque 2 semaine en fonction des résultats.
- un dosage de la thyroïd stimulating hormone (TSH) tous les 3 mois.
- Un bilan hépatique est effectué chaque mois.
- Bilan rénale comprenant une urémie, créatinémie et une protéinurie des 24 heures chaque 3mois
- Un test de grossesse chaque 3mois est indispensable chez les femmes en âge de procréation.

3. Contraintes:

- La durée d'étude est courte pour un traitement plus long.
- Parmi les limites de notre travail, le faible effectif de l'échantillon car l'utilisation de Bocéprévir dans la thérapie de l'hépatite C à Tlemcen n'a été commencée qu'au début de 2014, Si on avait une large population on pourrait avoir une étude plus représentative.
- Une patiente âgée de 69 ans demande d'arrêter le traitement parce qu'elle n'a pas toléré les effets secondaires à la phase de lead-in.
- Difficulté d'expression par les patients sur les symptômes engendrés par le traitement.

4. Traitement statistique des données:

Le recueil des données a été faite sur support papier (questionnaire) soit en interrogeant les patients soit en collectant les informations à partir des dossiers médicaux.

La saisie et l'analyse de ces données a été faite sur le logiciel Excel 2007.

Du fait de la petitesse de l'échantillon on a fait une analyse seulement descriptive.

III. Résultats :

III .1. Caractéristiques sociodémographiques :

III .1.1. L'âge :

La répartition en tranche d'âge est représentée dans le graphique suivant:

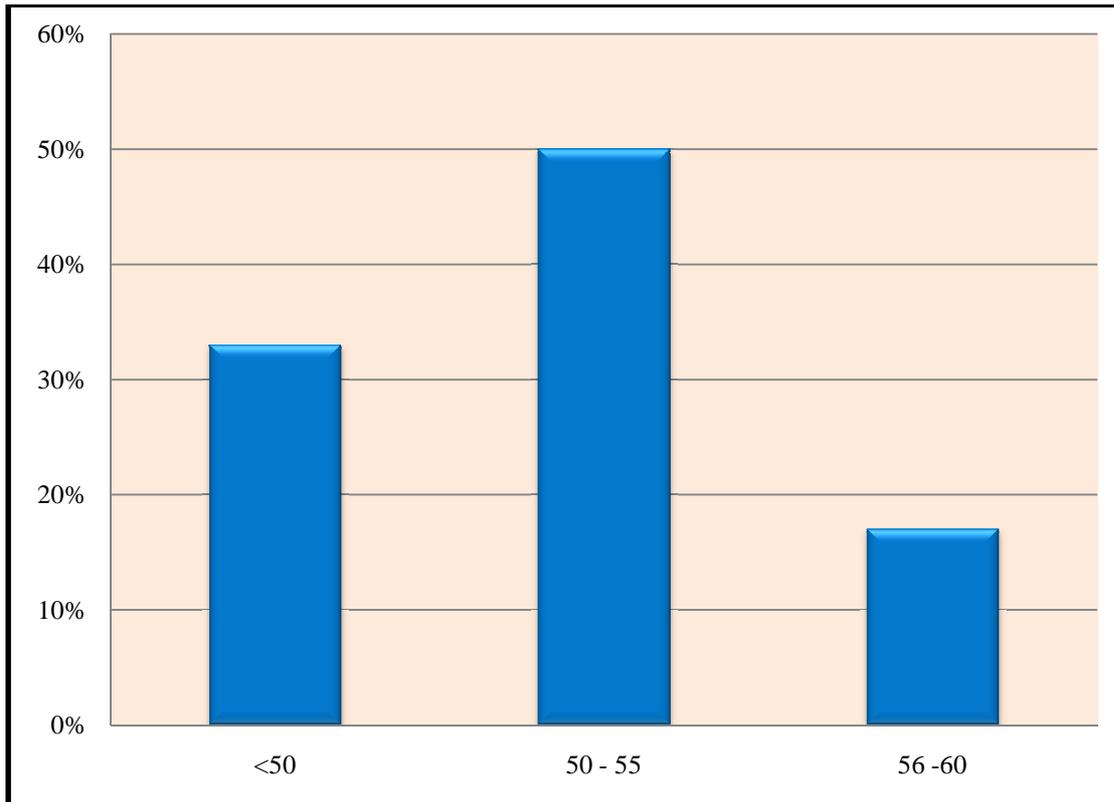


Figure 12 : Répartition des patients selon la tranche d'âge.

- La moyenne d'âge de nos malades était de 54,5 +/- 5 ans avec des extrêmes allant de 49 à 60 ans ; et un pic de fréquence entre 50 et 55 ans.

III .1.2.Le sexe :

La figure suivante résume la répartition des patients selon le sexe:

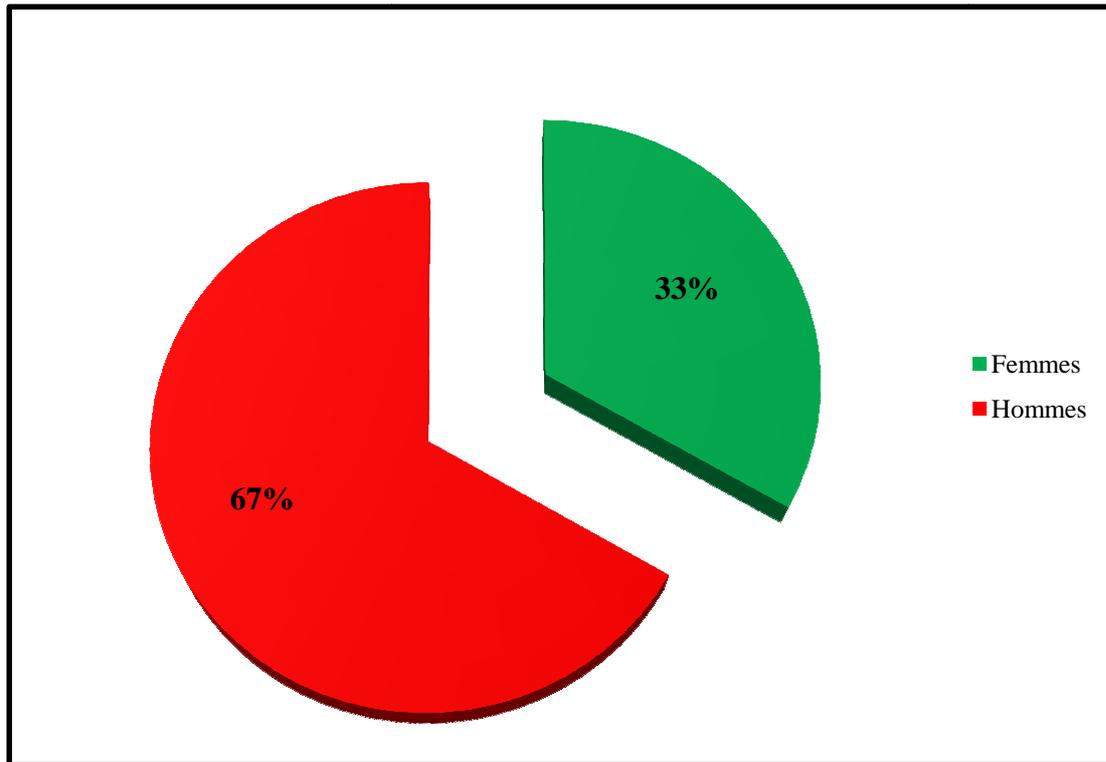


Figure 13 : Répartition des patients selon le sexe.

- On note une prédominance masculine (67%) avec *sex ratio* = 2

III .1.3.L'origine des patients :

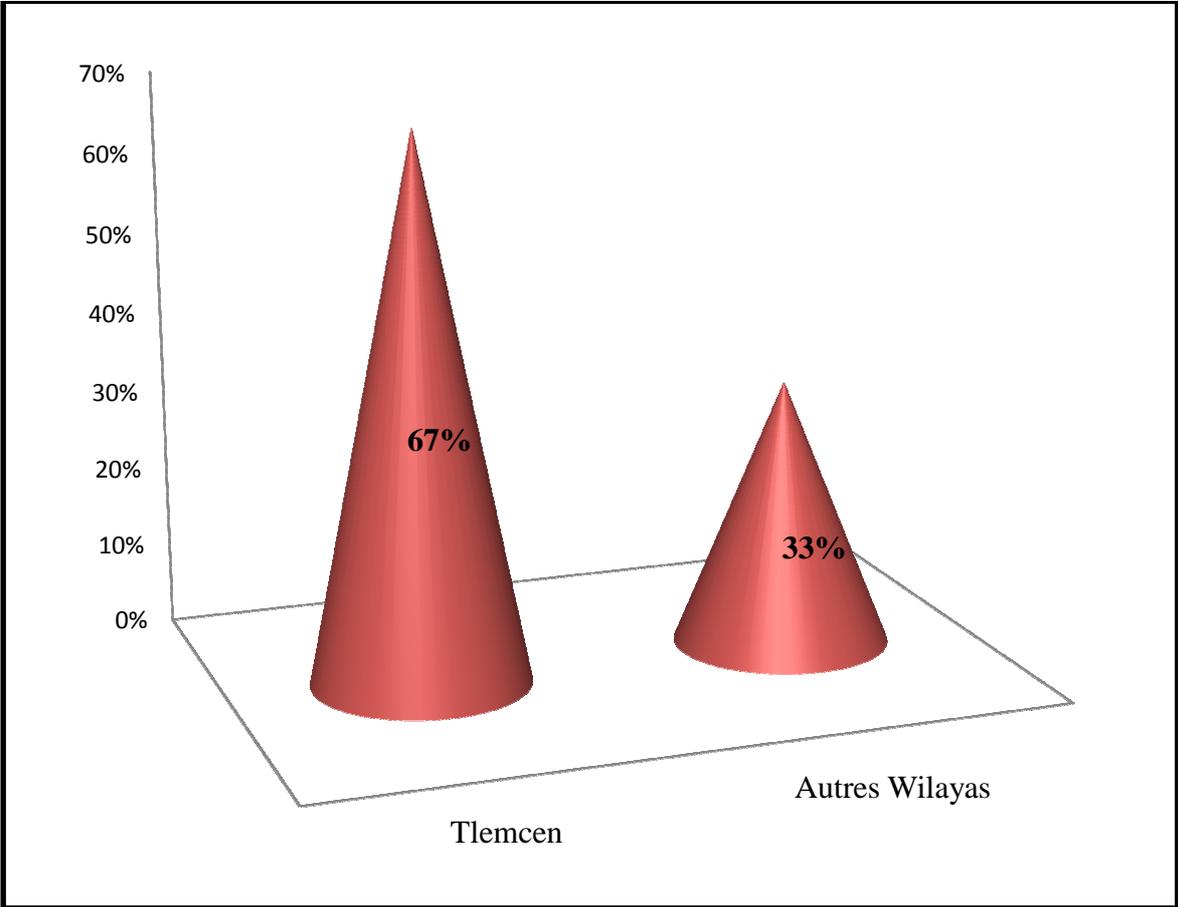


Figure 14 : Répartition des patients selon leur origine

- 67% des patients sont originaire de Tlemcen

III .1.4.Profession :

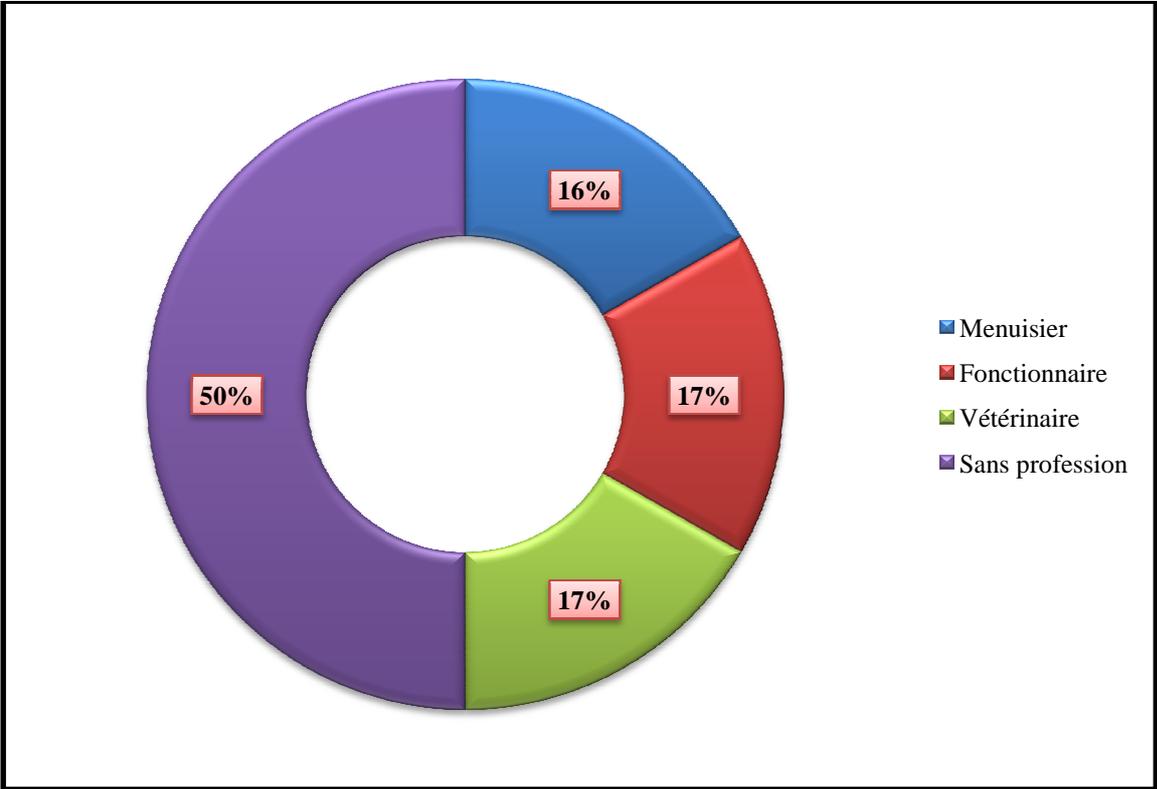


Figure 15 : Répartition des patients selon leur statu professionnel

- 50% de notre population sont sans profession

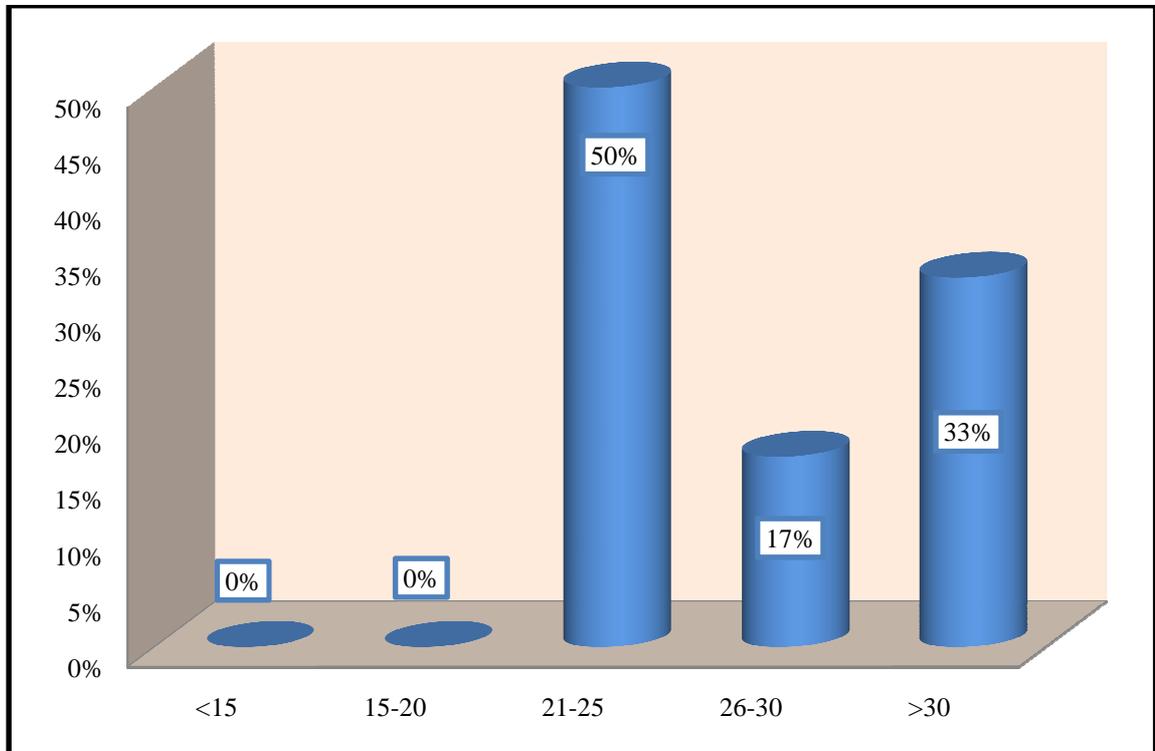
III .1.5.L'indice de masse corporel

Figure 16 : Répartition des patients selon leur IMC

- 50% des patients ont un poids normale (BMI entre 21-25),17% ont un surpoids et 33% présentent une obésité

III .1.6.Les antécédents médicaux :

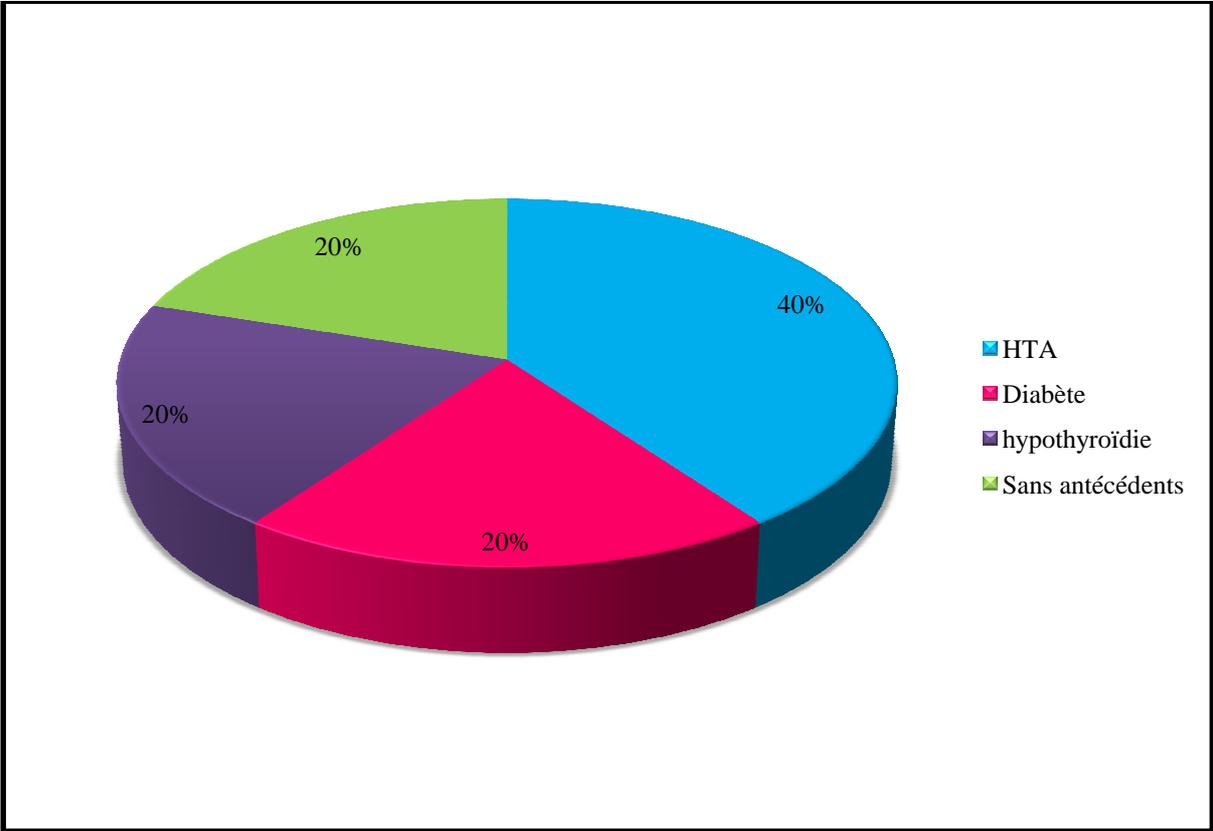


Figure 17 : Répartition des patients selon leurs antécédents médicaux

- 40% des patients sont hypertendus, 20 % sont des diabétiques.

III .1.7.Les antécédents chirurgicaux :

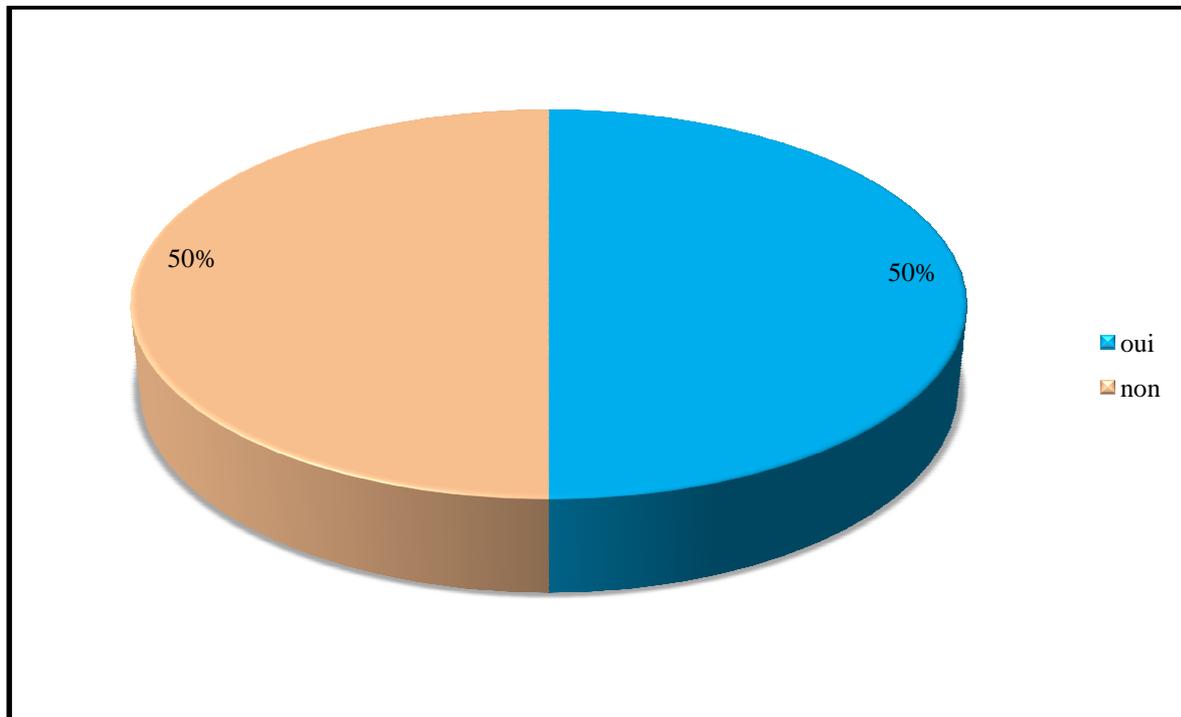


Figure 18: répartition des patients selon leurs antécédents chirurgicaux.

- 50 % de nos patients ont déjà été opéré.

III .1.8. Les habitudes toxiques

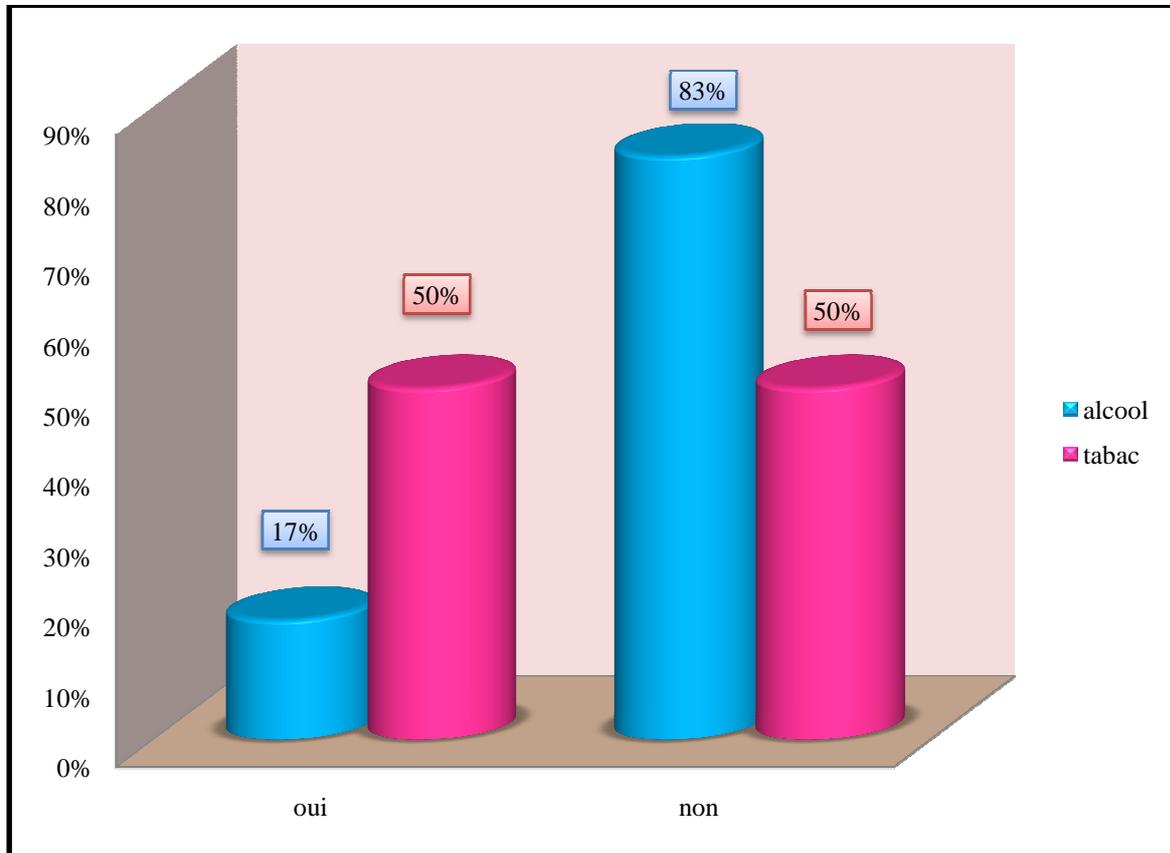


Figure 19 : répartition des patients selon leurs Les habitudes toxiques.

- 50% de nos malades sont des tabagiques. 1patient de notre population était alcoolique (mais il a cessé de boire dès le début du traitement)

III .2. Caractéristiques de l'hépatite C :

III .2.1. Circonstances de découverte :

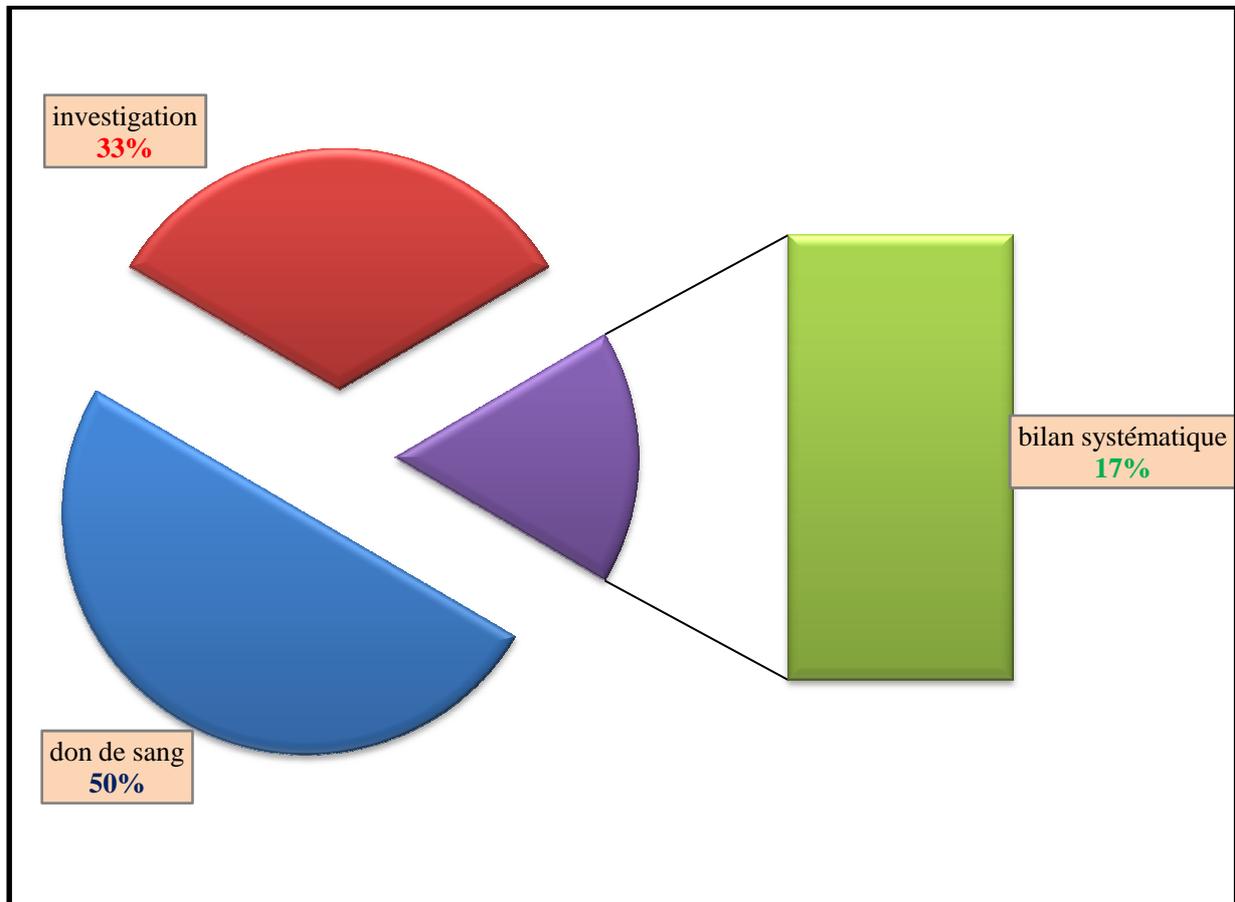


Figure 20 : les circonstances de découverte de l'hépatite chronique C

- Le bilan de dépistage lors du don de sang représente 50% des circonstances de découverte de l'hépatite C dans notre série.

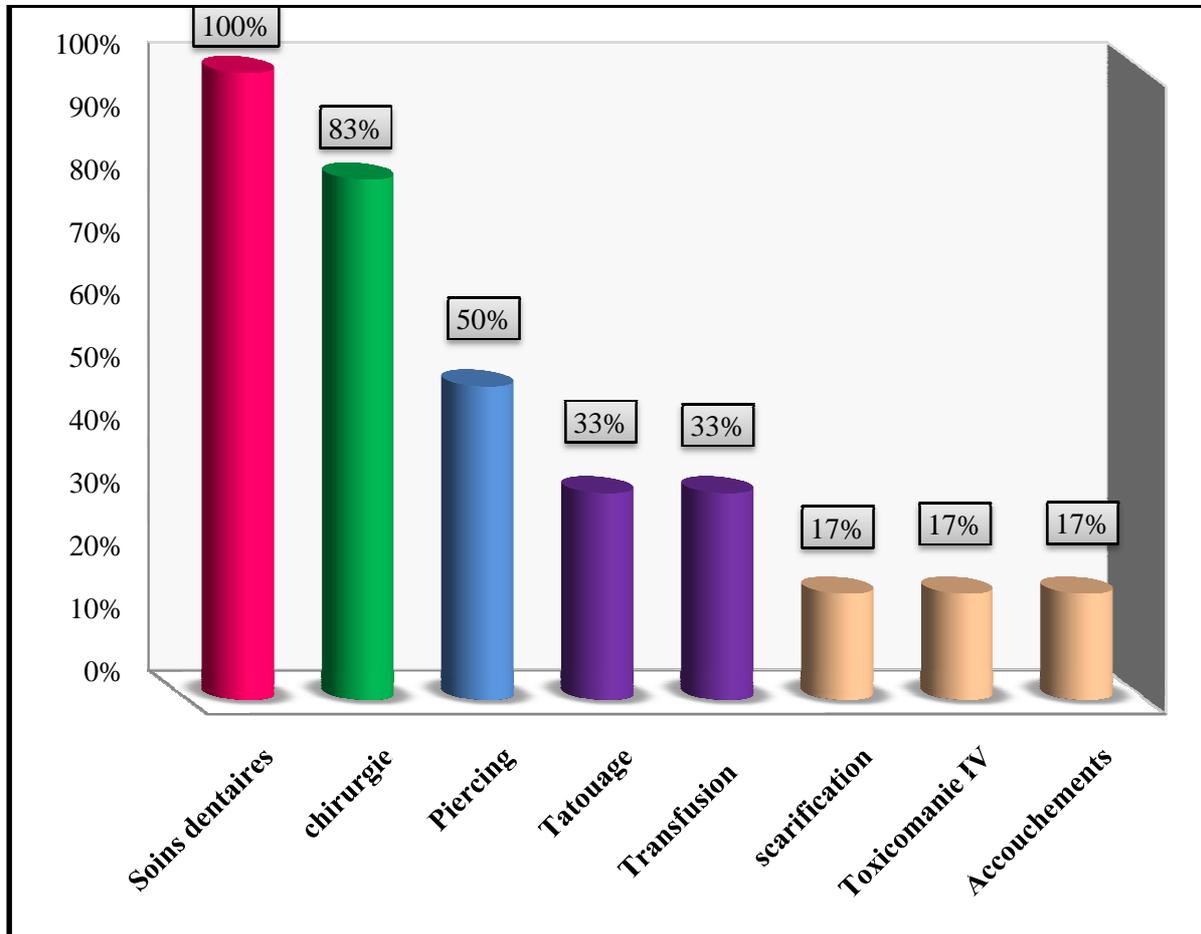
III .2.2. Modes de contamination :

Figure 21 : Les modes de contamination en pourcentages.

- Les soins dentaires représentent le mode de contamination le plus répandu avec un pourcentage de 100% puis la chirurgie avec 83%.

III .2.3. Profil des patients :

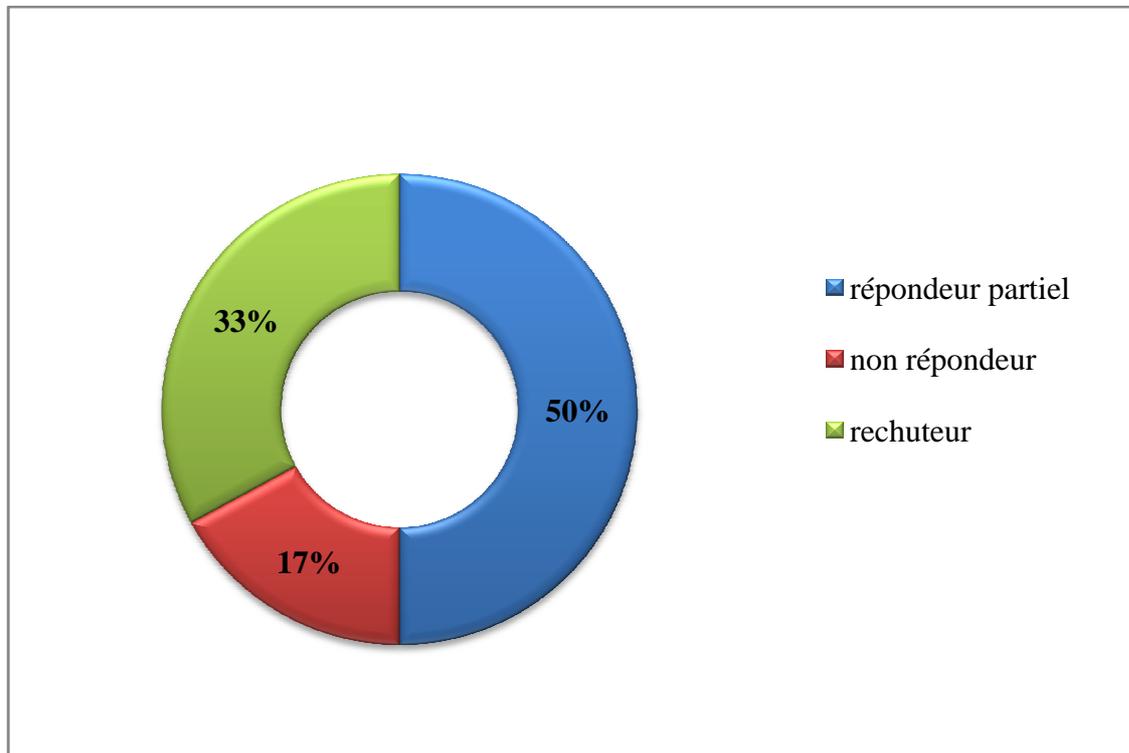


Figure 22 : Répartition des patients selon leur profil avant le début de la trithérapie.

- 33% des patients sont des rechuteurs.
- 50% des patients avaient une réponse partielle et 17% sont non répondeurs à la bithérapie.

III .2.4. La cirrhose :

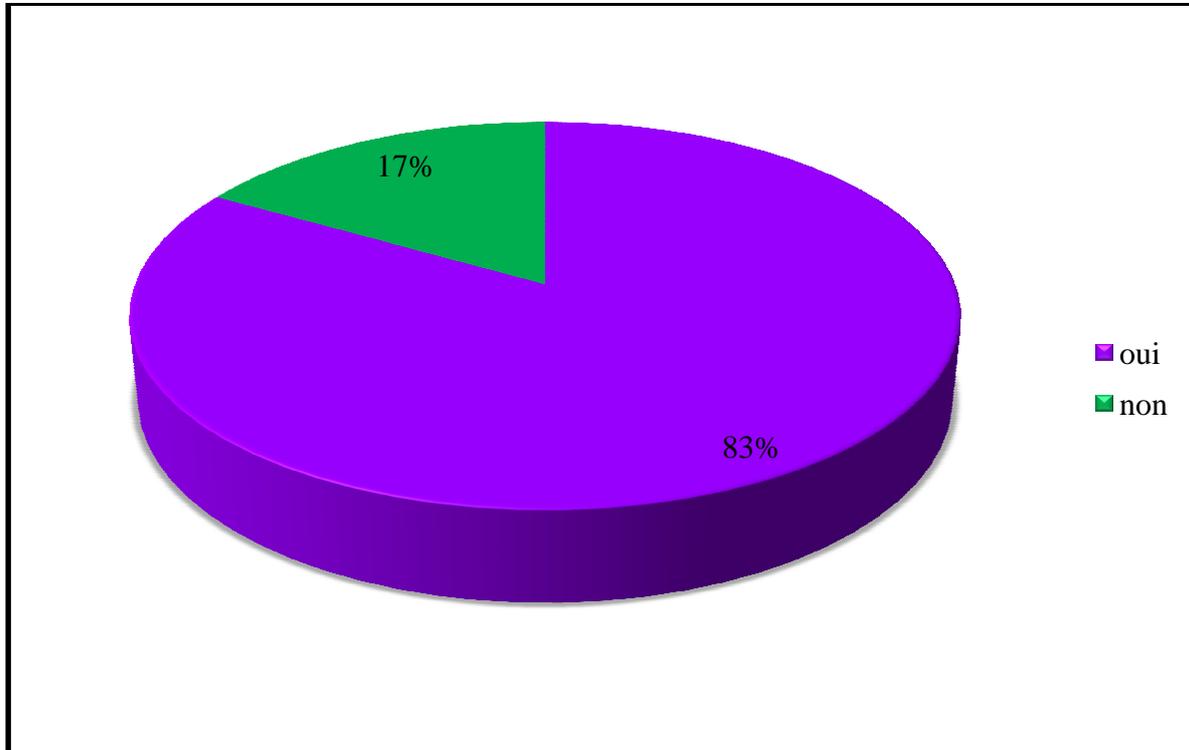


Figure 23 : répartition des patients selon l'existence d'une cirrhose compensée

- 83% de nos patients présentent une cirrhose compensée

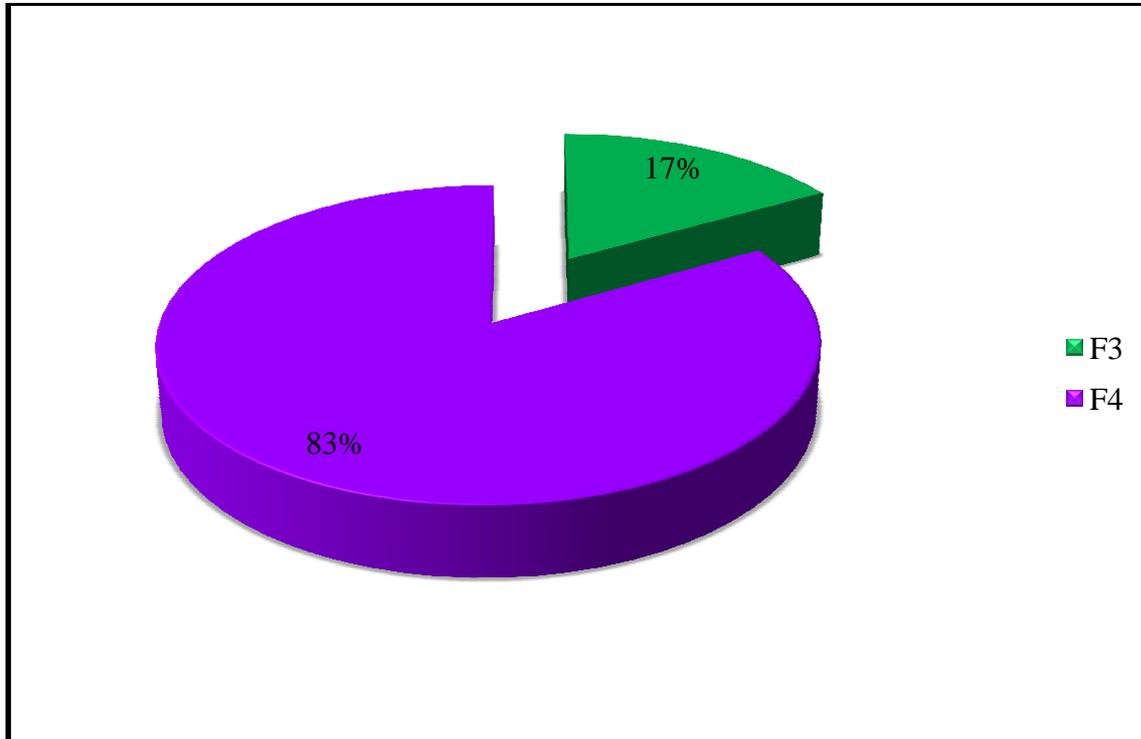
III.2.5. Score de MITA VIR :**III .2.5.1. Degré de fibrose :**

Figure 24 : Répartition des patients selon le degré de fibrose.

- 83% des patients sont au stade F4 (cirrhose), les autres sont au stade F3 (fibrose).

III .2.5.2. L'activité nécrotico-inflammatoire :

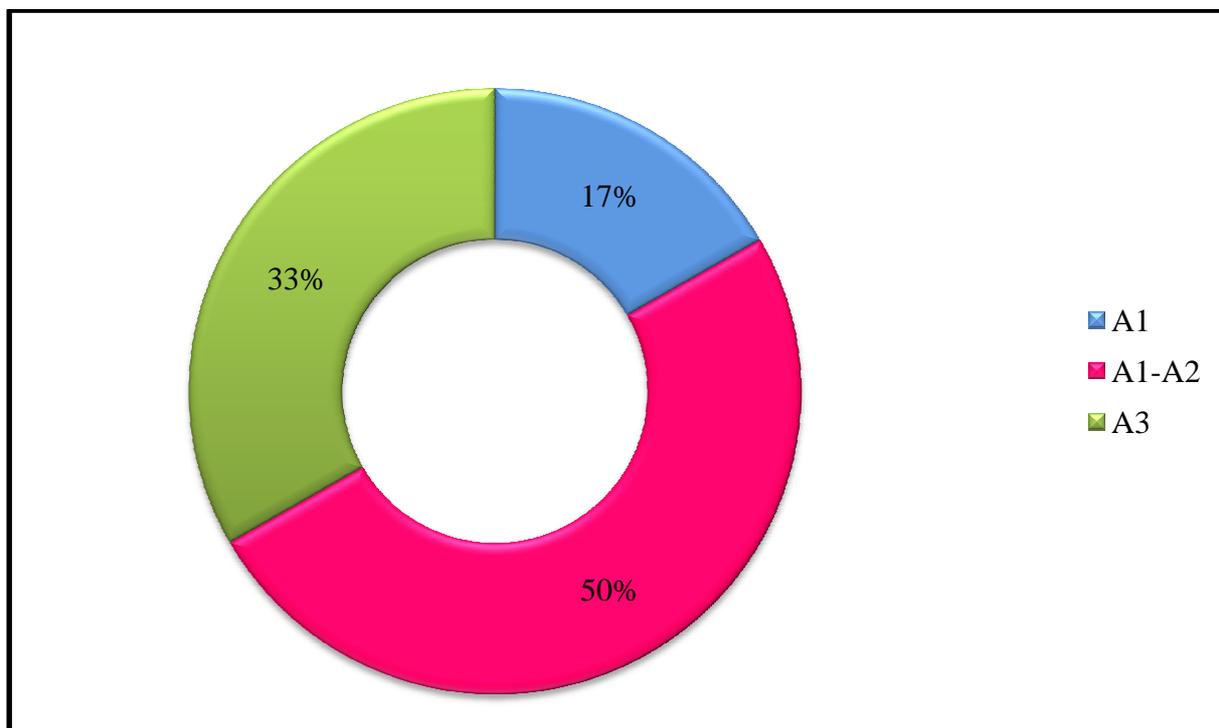


Figure 25 : Répartition des patients selon L'activité nécrotico-inflammatoire.

- 17% des patients ont une activité nécrotico-inflammatoire faible (A1), 33% des patients ont une activité nécrotico-inflammatoire sévère (A3), les autres ont une activité nécrotico-inflammatoire modérée (A1-A2).

III.3. Les effets secondaires observés au cours de la phase initiale de la bithérapie (Lead-in) :

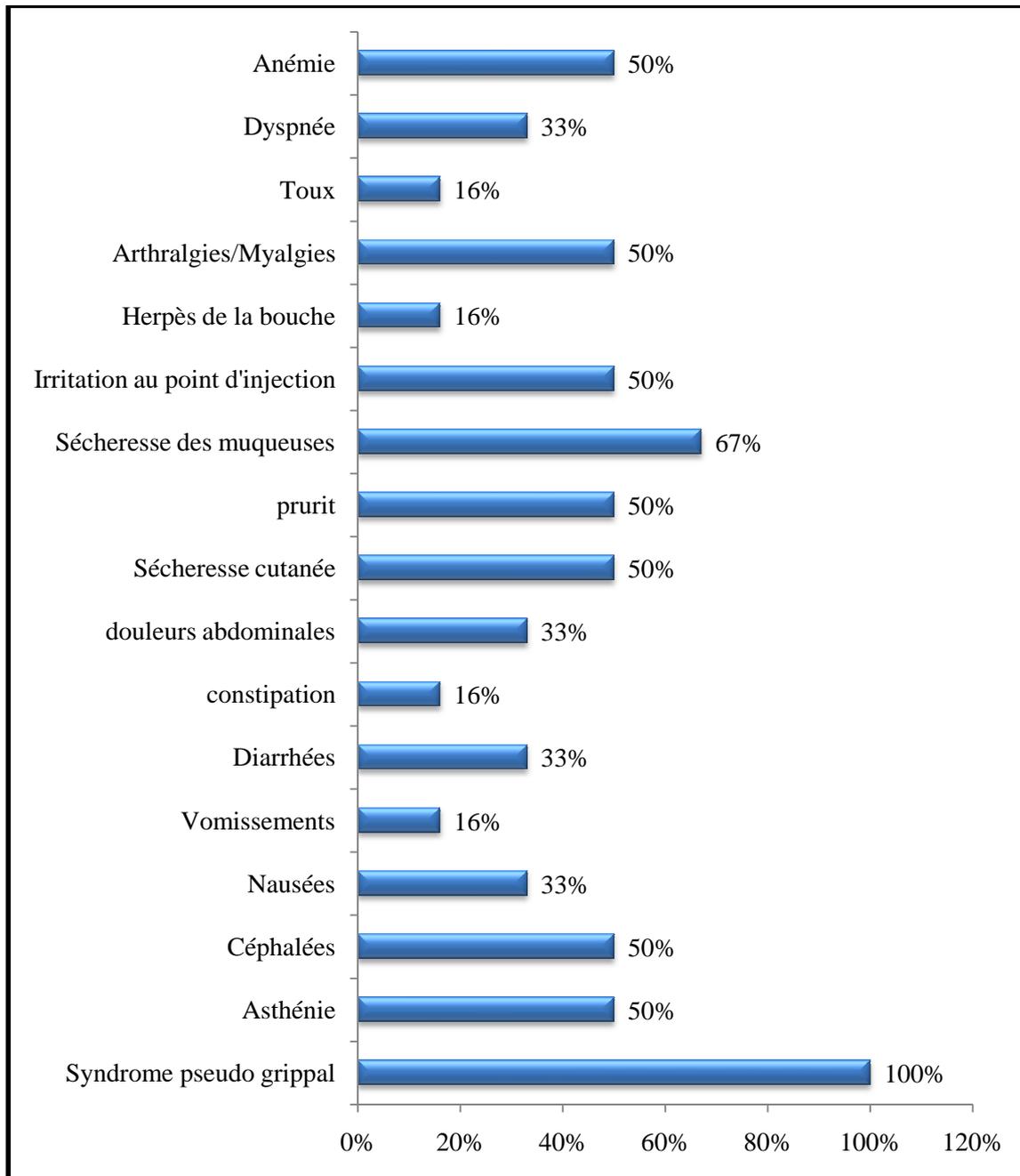


Figure 26 : Les effets secondaires observés à la phase initiale de la bithérapie

➤ Répartition des effets secondaires en fonction de sexe :

✚ Les troubles généraux :

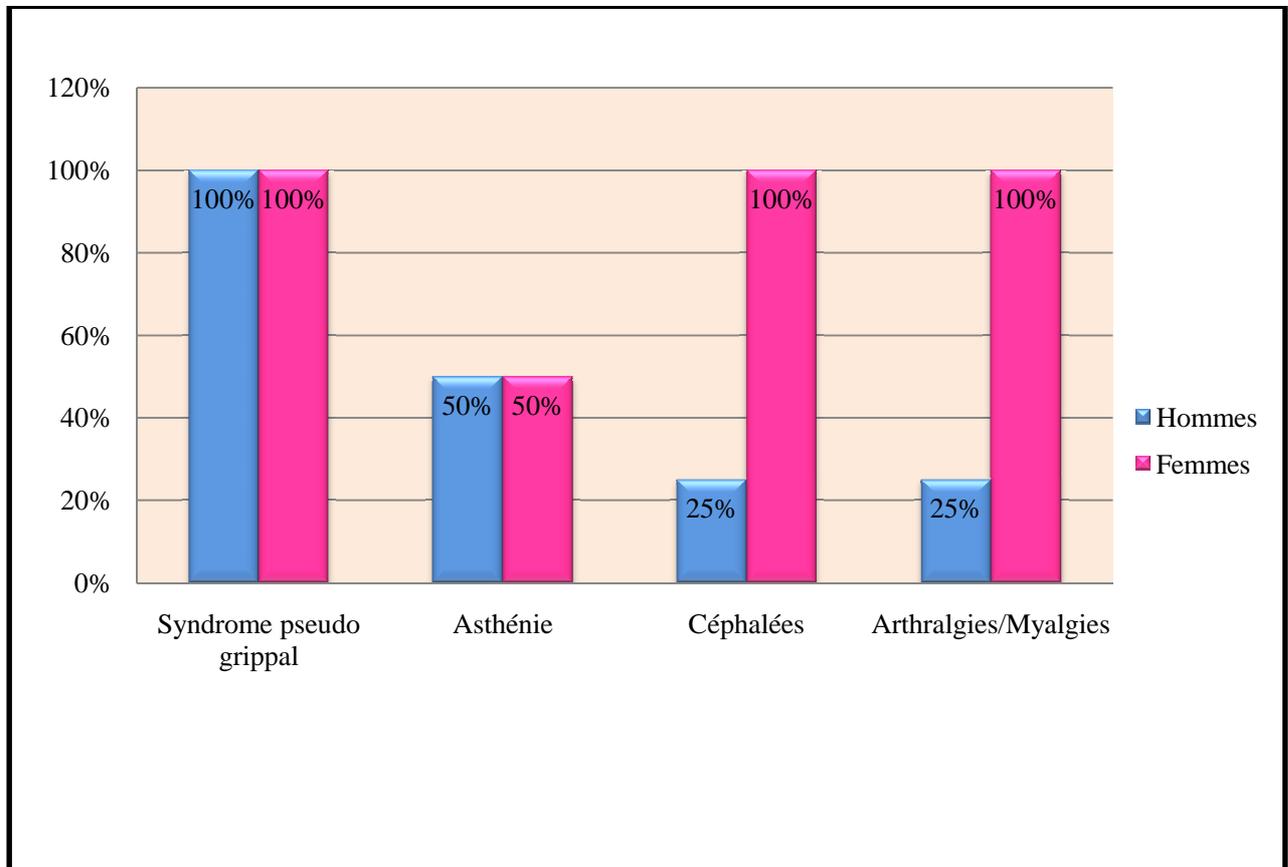


Figure 27: La répartition en fonction du sexe des principaux troubles généraux observés après la phase initiale de la bithérapie

- Le syndrome pseudo grippal est présent chez tous les patients.
- L'asthénie est présentée dans 50% des cas chez les deux sexes.
- Toutes les femmes présentent des céphalées, des arthralgies et myalgies ; par contre ces symptômes ne sont retrouvés que chez 25% des hommes.

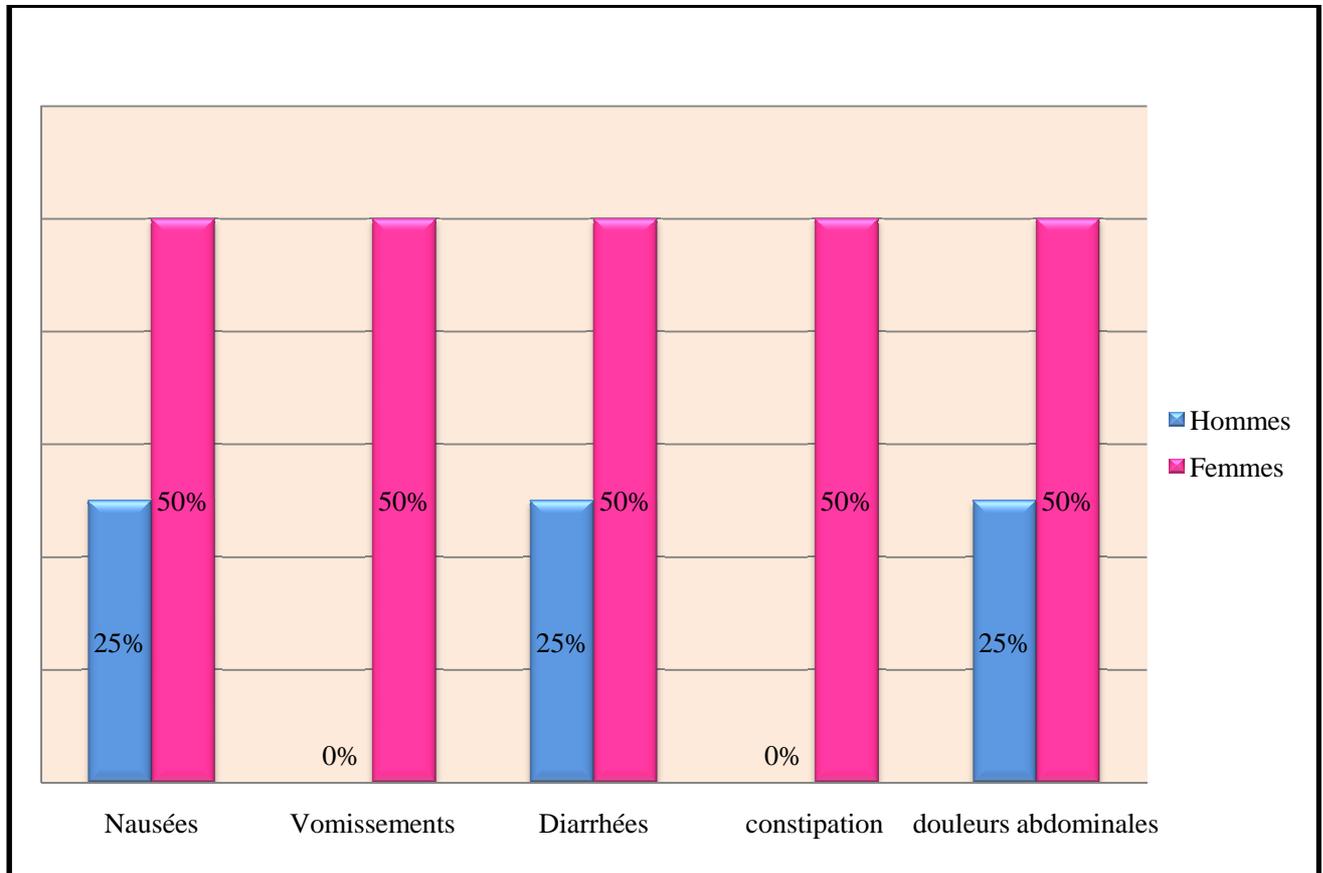
Les troubles digestifs :

Figure 28 : La répartition en fonction du sexe des troubles digestifs observés après la phase initiale de la bithérapie

- Les nausées, diarrhées et les douleurs abdominales sont plus fréquentes chez les femmes au double par rapport aux hommes.
- Le vomissement et la constipation ne sont présentés que chez 50% des femmes et pas chez les hommes.

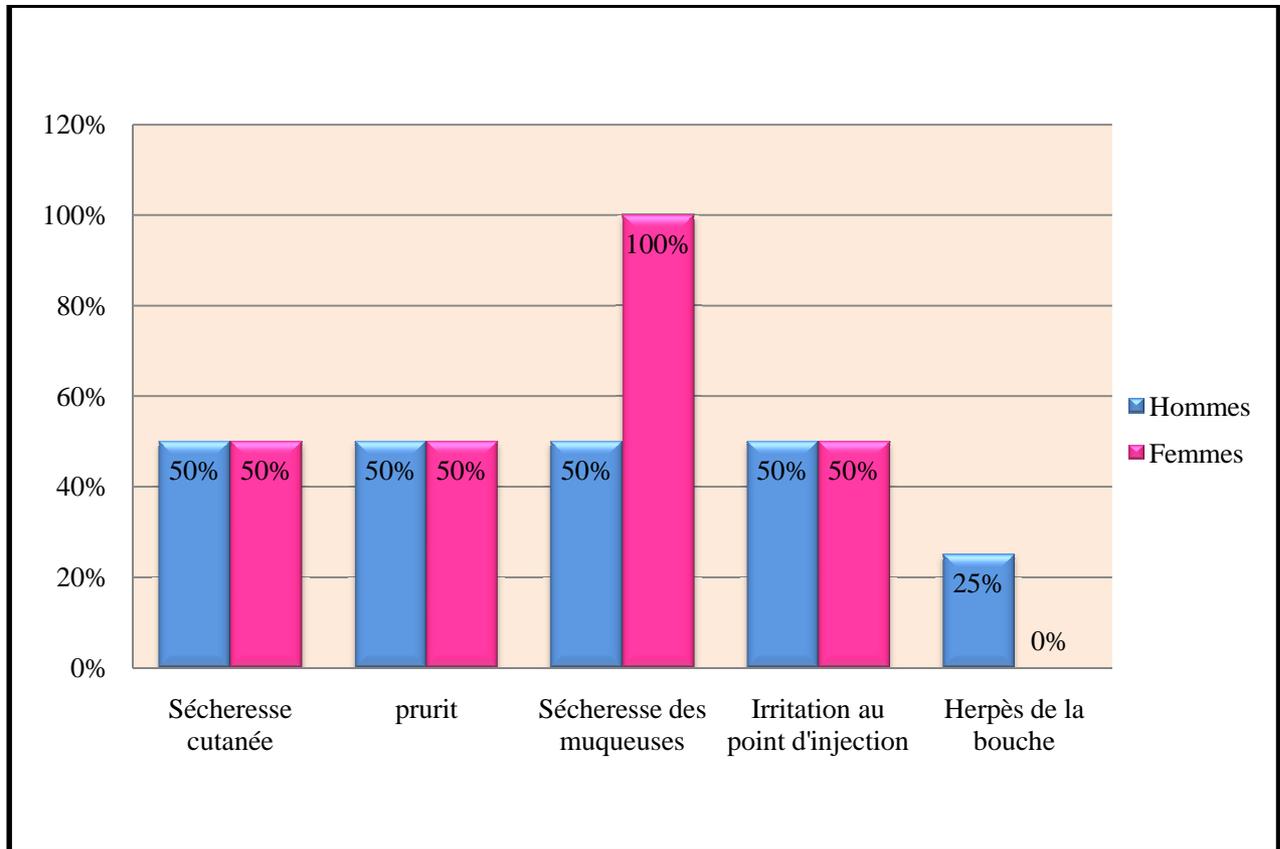
Les manifestations cutanées :

Figure 29 : La répartition en fonction du sexe de manifestations cutanées observée après quatre semaines du traitement

- La sécheresse des muqueuses présentent chez toutes les femmes et 50% des hommes.
- L'herpès n'a été observé que chez un seul patient.
- Les autres manifestations cutanées sont présentées dans 50% des cas chez les deux sexes.

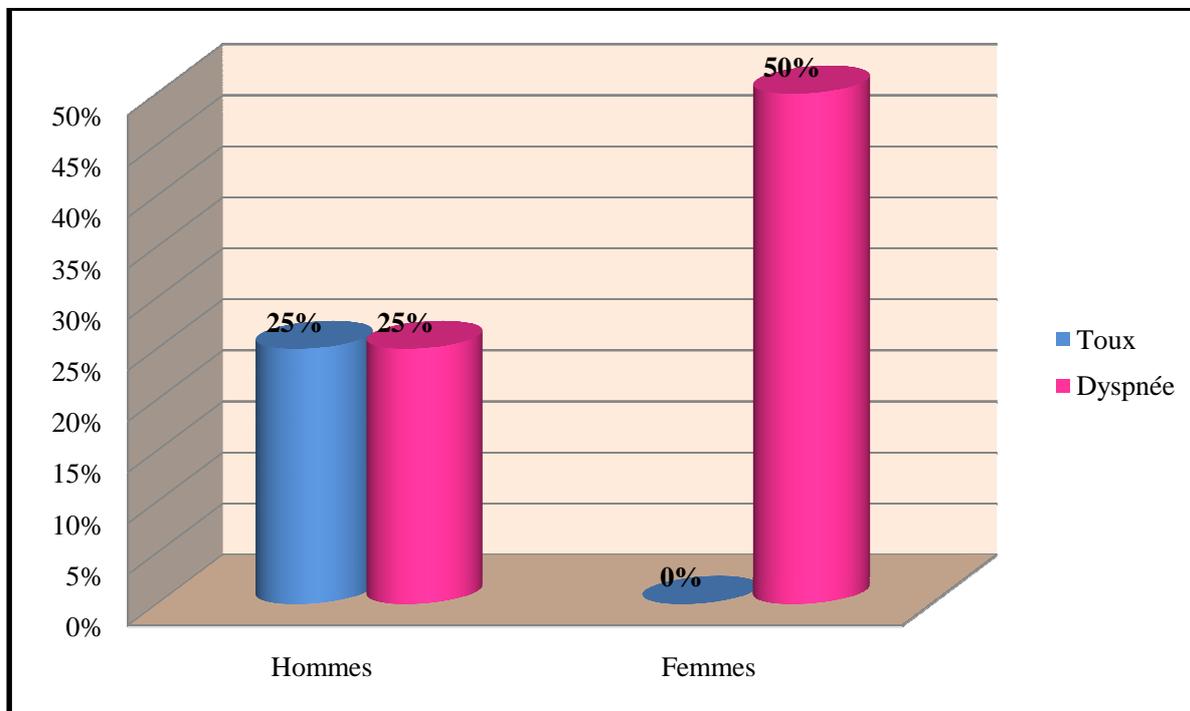
Les manifestations respiratoires :

Figure 30 : La répartition des manifestations respiratoires en fonction du sexe après la phase initiale de la bithérapie

- La dyspnée est retrouvée chez les femmes deux fois plus par rapport aux hommes.
- La toux n'a été observée que chez un seul patient.

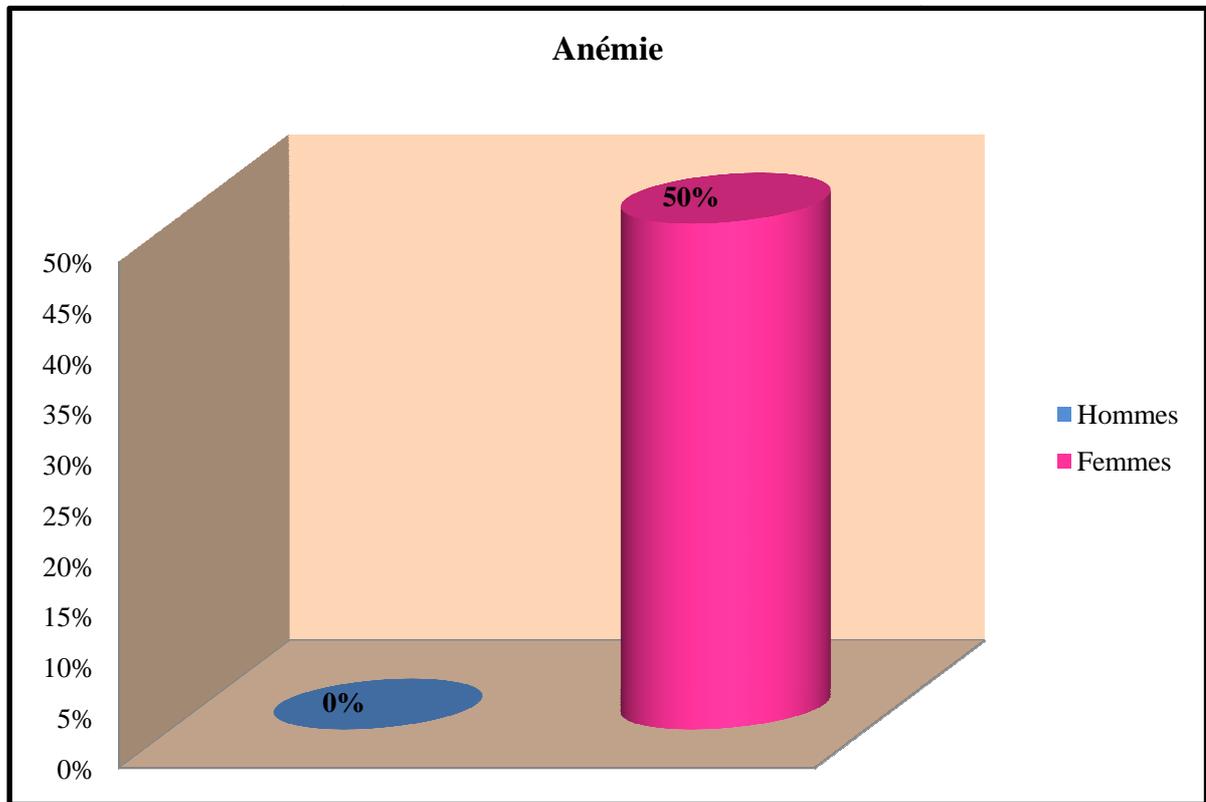
Les affections hématologiques :

Figure 31 : La répartition des affections hématologiques en fonction du sexe

- Une chute de l'hémoglobine (anémie) à la phase initiale de lead in n'a été observée que chez une seule patiente.

III.4. Les effets secondaires observés après l'introduction de Bocéprévir :

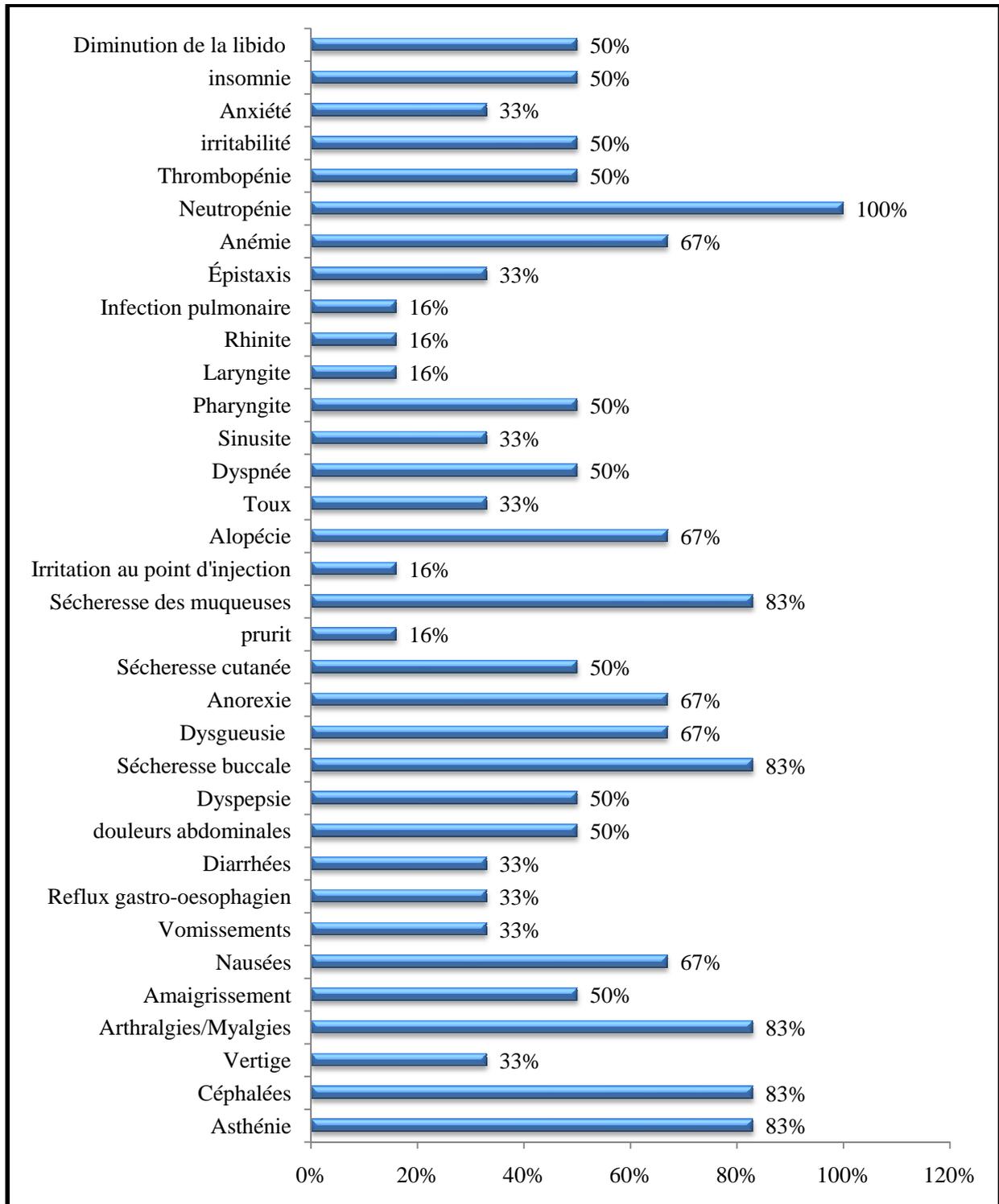


Figure 32 : Les effets secondaires observés après l'introduction de Bocéprévir

➤ Répartition des effets secondaires en fonction de sexe :

✚ Les troubles généraux :

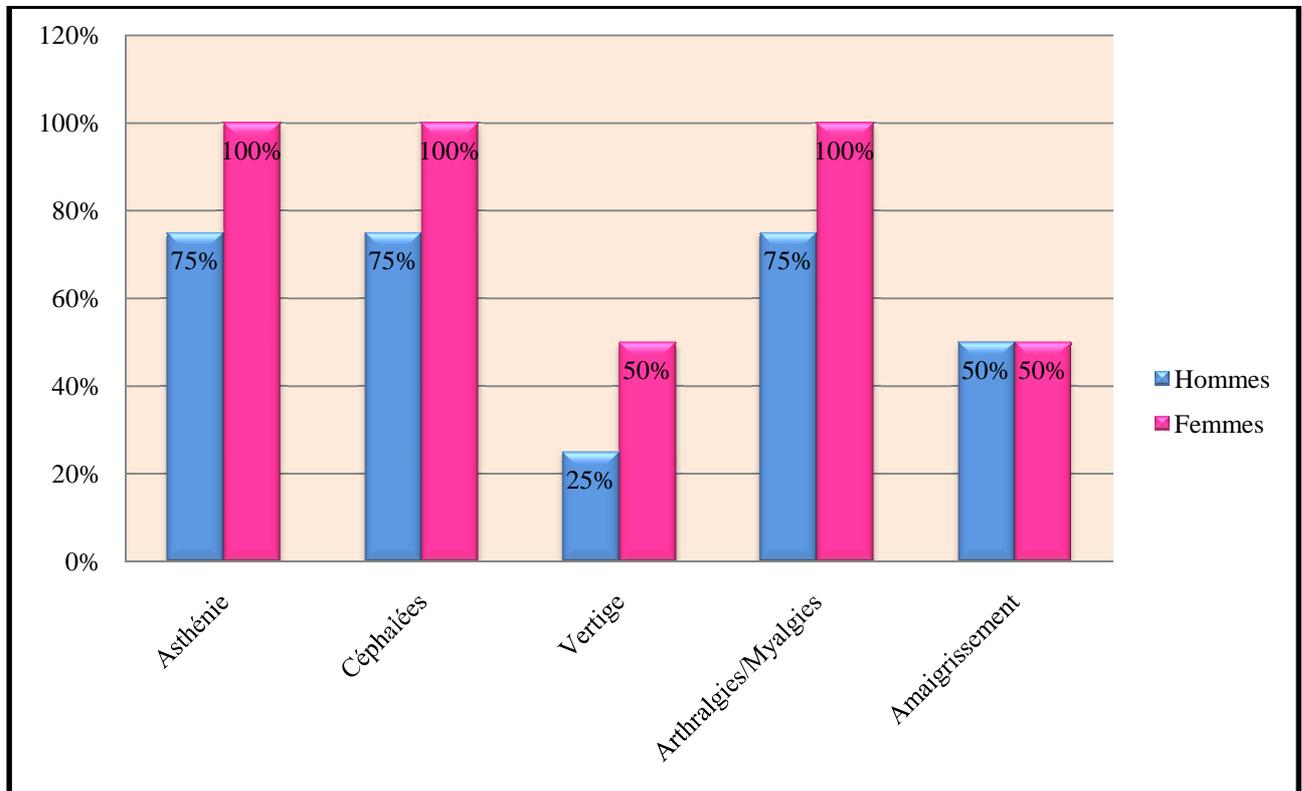


Figure 33: La répartition en fonction du sexe des principaux troubles généraux observés après l'introduction de Bocéprévir.

- L'amaigrissement est présenté chez les deux sexes dans 50% des cas.
- Les vertiges sont retrouvés dans notre série pour deux cas, une femme et un homme.
- Les autres signes présentent chez toutes les femmes et 75% des hommes.

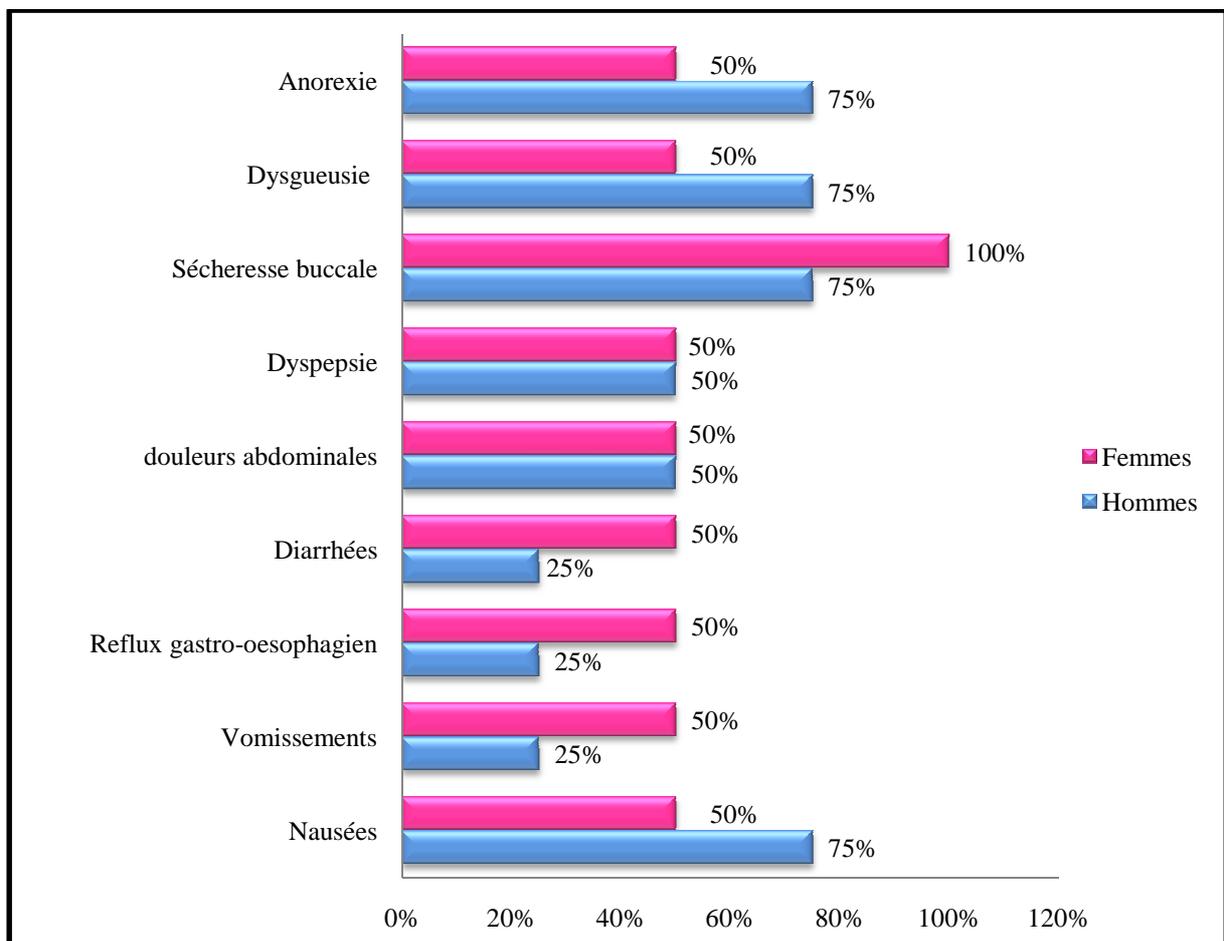
Les troubles digestifs :

Figure 34 : La répartition en fonction du sexe des troubles digestifs observés après le début du traitement par trithérapie

- Les nausées, la dyspepsie et l'anorexie sont nettement l'apanage des hommes.
- Les vomissements le reflux gastro-œsophagien et les diarrhées sont présentés dans 50% des cas chez les femmes et 25% des cas chez les hommes.
- La sécheresse buccale est fréquente chez les femmes.
- Les autres manifestations sont retrouvées dans 50% s cas chez les deux sexes.

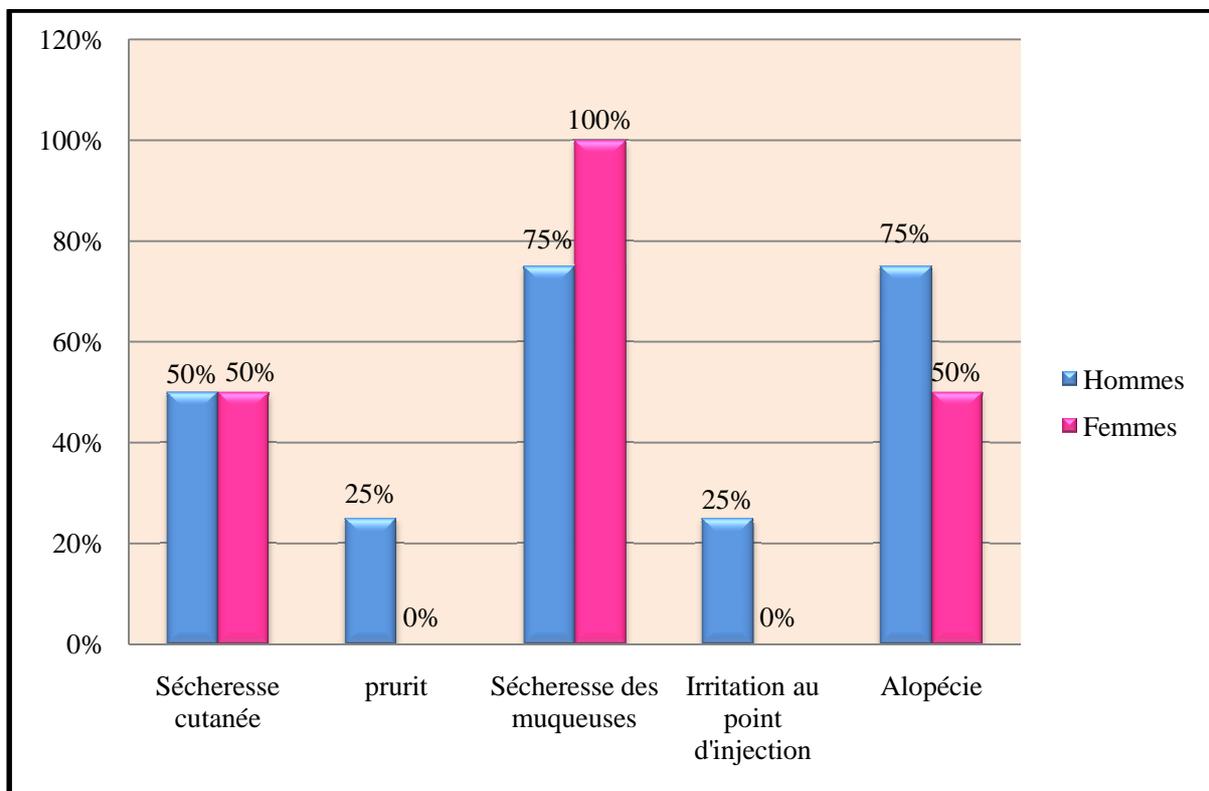
Les manifestations cutanées :

Figure 35: La répartition en fonction du sexe des troubles digestifs observés après le début du traitement par le Bocéprévir.

- La sécheresse cutanée est retrouvée dans 50% s cas chez les deux sexes.
- Le prurit et l'irritation au point d'injection sont présentés dans notre série pour un seul homme.
- La sécheresse des muqueuses est fréquente chez toutes les femmes par contre l'alopecie est présentée beaucoup plus chez les hommes.

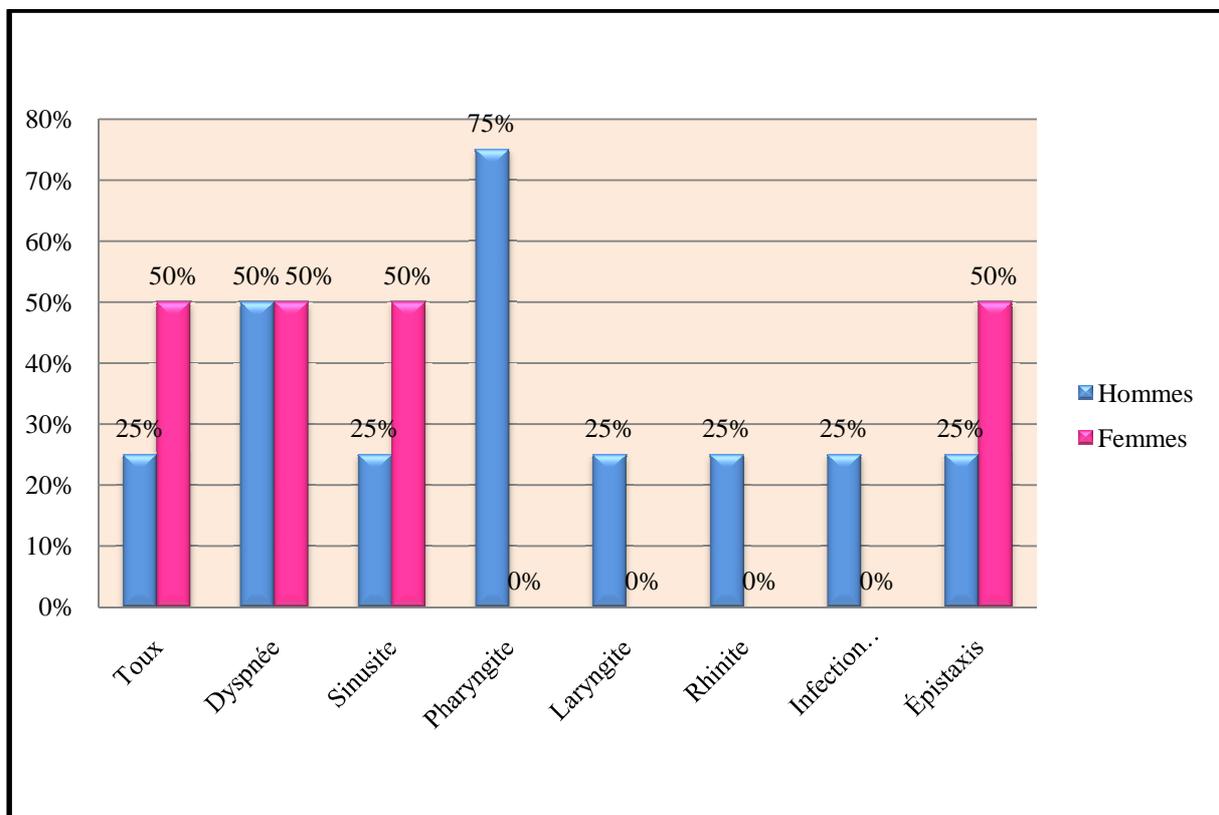
 Les manifestations ORL et respiratoires :

Figure 36 : La répartition en fonction du sexe de manifestations respiratoires après le début du traitement par le Bocéprévir.

- La toux, la sinusite, et les épistaxis sont plus fréquentes chez les femmes au double par rapport aux hommes.
- La dyspnée est retrouvée dans 50% des cas chez les deux sexes.
- Les autres signes ne présentent que chez les hommes.

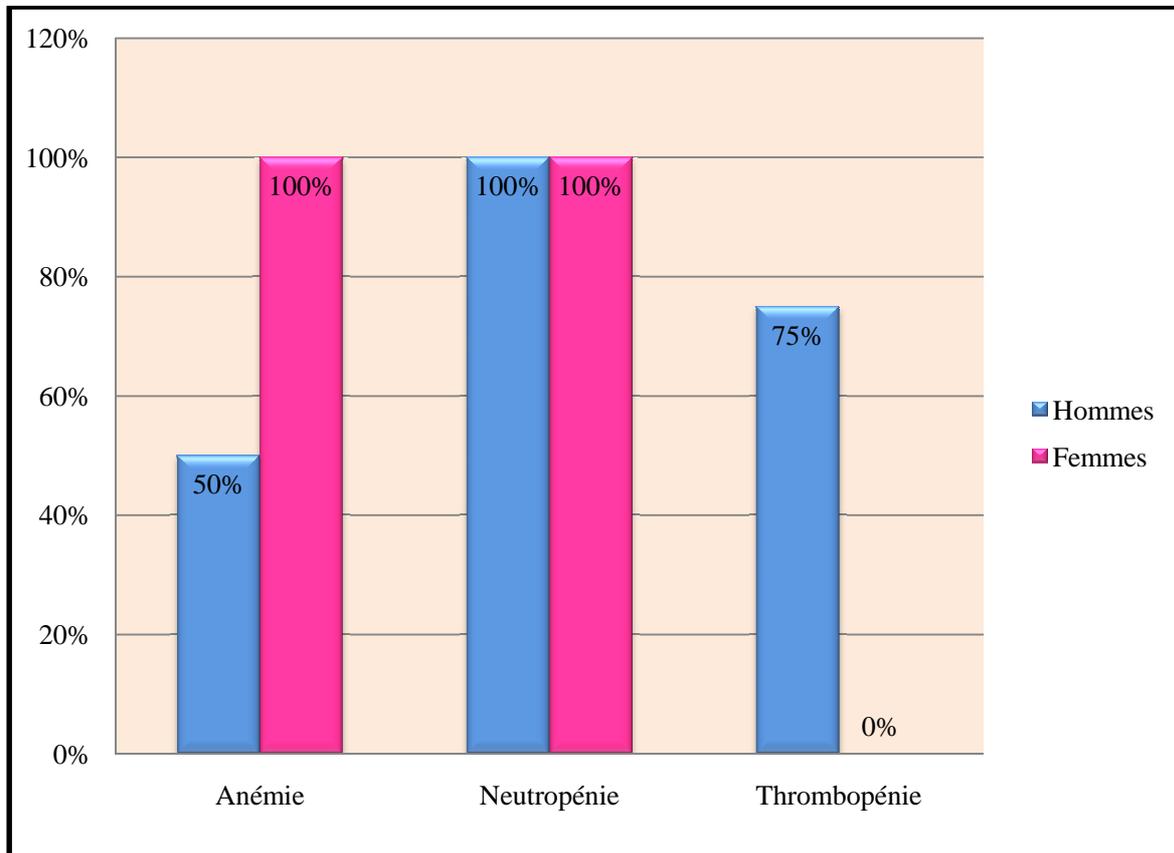
Les affections hématologiques :

Figure 37: La répartition en fonction du sexe des affections hématologiques après le début du traitement par le Bocéprévir.

- Concernant l'anémie, 4 cas ont été signalés pour notre série : 2 femmes et 2 hommes
- La neutropénie est observée chez tous les malades.
- La thrombopénie n'est présentée que chez les hommes dans 75% des cas.

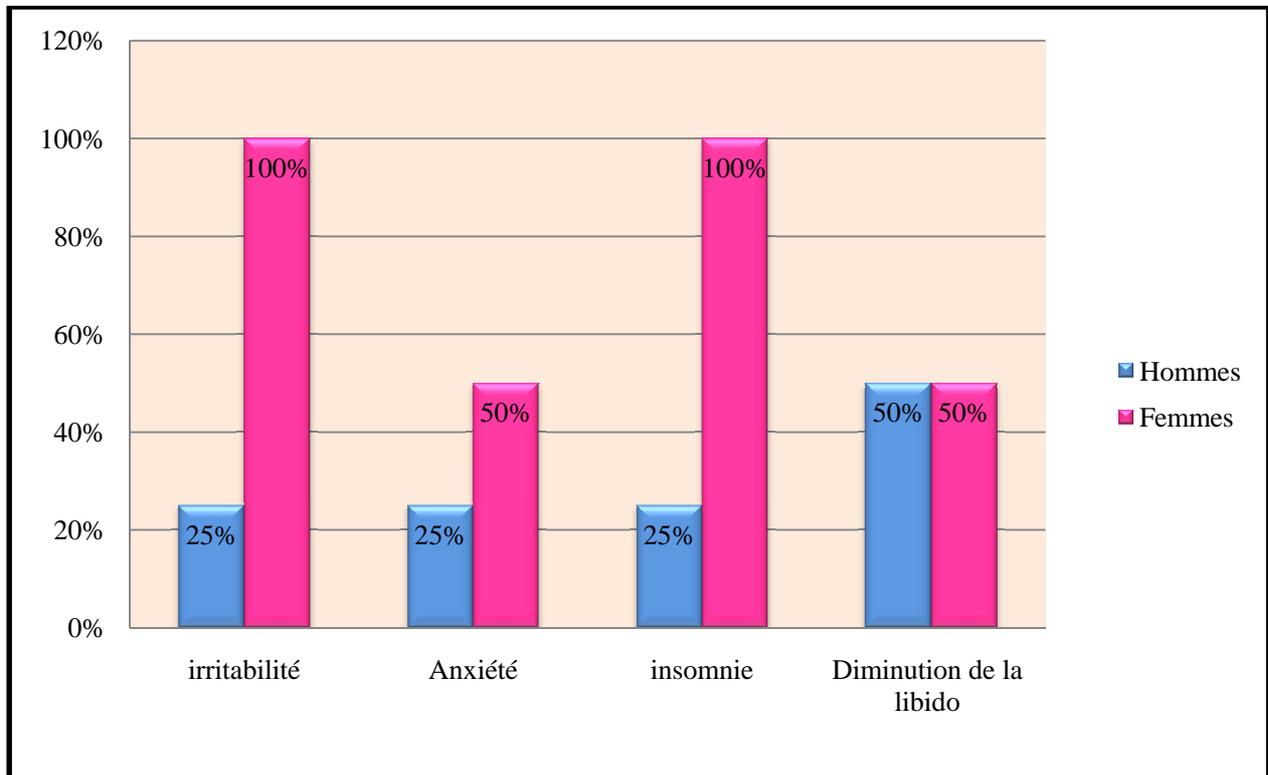
Affections psychiatriques :

Figure 38: La répartition en fonction du sexe des affections psychiatriques après le début du traitement par le Bocéprévir

- L'irritabilité et l'insomnie sont présentées chez toutes les femmes.
- L'anxiété est retrouvée chez une femme et un homme.
- Les troubles de la libido sont aussi présentes chez les deux sexes.

➤ **Réponse au traitement :**✚ **Quantification de l'ARN-VHC au cours du traitement:****Tableau VIII :** Quantification de l'ARN-VHC à S0, S4, S8, S12.

La charge virale	S0	S4	S8	S12
Patient n°1	6063621UI/ml 6.78 Log	122316UI/ml (5.09 Log)	<15 UI/ml	<15 UI/ml
Patient n°2	2544209UI/ml 6.41 Log	64387UI/ml 4.81 Log	<15 UI/ml	<15 UI/ml
Patient n°3	1557590UI/ml 6.19 Log	1197759UI/ml 4.76 Log	<15 UI/ml	<15 UI/ml
Patient n°4	3351568UI/ml 6.55 Log	<15 UI/ml	<15 UI/ml	<15 UI/ml
Patient n°5	2770427UI/ml 6.44 Log	41053UI/ml 4.61 Log	<15 UI/ml	<15 UI/ml
Patient n°6	1903664UI/ml 6.28 Log	48176 UI/ml 4.71 Log	<15 UI/ml	<15 UI/ml

- Les patients inclus avaient une charge virale à J0 significativement élevée considéré comme charge virale forte (>600000 UI/ml).

 **Quantification d'ALAT pendant la période du traitement:**

Tableau IX : Tableau représentatif des taux d'ALAT au cours du traitement

Le taux d'ALAT	S0	S4	S8	S12
Patient n°1	20 UI/L	10.44 UI/L	11.68 UI/L	11 UI/L
Patient n°2	157 UI/L	21.20 UI/L	19 UI/L	12 UI/L
Patient n°3	57 UI/L	27 UI/L	14 UI/L	12 UI/L
Patient n°4	75 UI/L	38 UI/L	37 UI/L	21 UI/L
Patient n°5	24 UI/L	16 UI/L	14 UI/L	6.11 UI/L
Patient n°6	35 UI/L	31 UI/L	29 UI/L	23 UI/L

- 50% des malades avaient un taux d'ALAT normale.

IV. Discussion

L'étude des différentes bases de données disponibles sur l'hépatite virale C a relevé l'importance de cette pathologie et la difficulté de sa prise en charge thérapeutique.

La mise sur le marché de nouvelles molécules inhibant spécifiquement le VHC a révolutionné la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique et a augmenté les taux d'éradication virale. Cependant, ces molécules sont associées à de nombreux effets secondaires qui viennent se surajoutés aux effets secondaires de la bithérapie, ces troubles sont considérées comme la source d'une souffrance et peuvent être responsables d'une réduction des doses de la part des médecins et non observance de la part des patients, ce qui compromet les chances d'obtenir une éradication virale.

Notre travail a pour objectif d'une part d'évaluer de façon prospective ces effets secondaires et de proposer des conduites à tenir pour leur gestion et d'autre part de déterminer l'efficacité thérapeutique de la trithérapie avec le Bocéprévir. Cette situation a été confrontée à de nombreuses limites ressenties sur le terrain et rendant ce travail laborieux. Les contraintes étaient revenues en premier lieu sur la durée d'étude courte par rapport à un traitement total de 48 semaines chez la plupart des patients en utilisant des molécules pour la première fois au niveau du CHU de Tlemcen et sur l'effectif de notre échantillon présenté par six patients seulement, ce qui a aboutit à une surveillance partielle des effets secondaires. Il est parfois très difficile d'évaluer ces effets car certaines troubles apparaissent chez ces malades au cours du traitement mais non liées aux médicaments administrés.

Notre étude s'est déroulée dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU de Tlemcen, Il s'agit d'une étude prospective descriptive réalisée entre Janvier et Mai 2014 chez 6 patients porteurs chroniques du VHC de génotype 1 d'âge moyen de 54,5 +/- 5 ans avec des extrêmes allant de 49 à 60 ans. Un sex-ratio = 2(4H/2F) avec prédominance des hommes à un taux de 67 %, l'IMC moyen de nos patients était de 26.52 kg/m². 2/3 des patients sont originaires de Tlemcen. Les principaux modes de contamination évoqués chez nos patients sont la notion de soins dentaires retrouvés chez 100% des patients et aussi la notion de la chirurgie retrouvée chez 83% des patients. Aucun patient de notre série ne présente une profession à risque élevé pour l'hépatite C.

40% des patients sont des hypertendus et 20% sont des diabétiques, ces deux antécédents médicaux n'influencent pas sur l'efficacité du traitement mais sur l'interaction de Bocéprévir avec certains médicaments utilisés dans le traitement de ces pathologies.

Le sevrage tabagique est obtenu chez 100% des patients tabagiques ainsi l'arrêt d'alcool chez le patient qui consomme de l'alcool avant le début du traitement. Ceci dans le but d'éviter le rôle fibrosant possible du tabac et certain de l'alcool au niveau du foie, et de prévenir l'augmentation de la réplication virale, le risque des lésions hépatocellulaires, le développement des complications, la diminution de l'efficacité du traitement causés par l'alcool.

Les six patients avaient eu une évaluation de l'atteinte hépatique par le Fibrotest, 17% des patients ont une activité nécrotico-inflammatoire faible (A1), 33% des patients ont une activité nécrotico-inflammatoire sévère (A3), les autres ont une activité nécrotico-inflammatoire modérée (A1-A2). Par ailleurs, 83% des patients inclus dans l'étude étaient cirrhotiques au début de leur traitement c'est-à-dire présentaient un stade de fibrose F4 et donc représentés une urgence thérapeutique.

Tous les malades inclus dans notre série sont en échec thérapeutique à un précédent traitement antérieur par bithérapie (INF pégylé, RBV), Concernant donc les résultats lors du dernier traitement antiviral, deux patients étaient rechuteurs, quatre étaient non-répondeurs (un répondeur nul et trois répondeurs partiels).

Les effets secondaires observés

Tableau X: Comparaison entre les effets secondaires observés avant et après l'introduction de Boceprevir.

Les effets secondaires	Bithérapie	Trithérapie
Syndrome pseudo grippal	100%	0%
Irritation au point d'injection	50%	0%
Asthénie	50%	83%
Céphalées	50%	83%
Vertige	0%	33%
Arthralgies/Myalgies	50%	83%
Amaigrissement	0%	50%
Nausées	33%	67%
Vomissements	16%	33%
Reflux gastro-oesophagien	0%	33%
Diarrhées	33%	33%
Constipation	16%	0%
douleurs abdominales	33%	50%
Dyspepsie	0%	50%
Sécheresse buccale	0%	83%
Dysguesie	0%	67%
Anorexie	0%	67%
Sécheresse cutanée	50%	50%
Prurit	50%	16%
Sécheresse des muqueuses	67%	83%
Alopécie	0%	67%
Toux	16%	33%
Dyspnée	33%	50%
Sinusite	0%	33%
Épistaxis	0%	33%
Anémie	50%	67%
Neutropénie	0%	100%
Thrombopénie	0%	50%
irritabilité	0%	50%
Anxiété	0%	33%
Diminution de la libido	0%	50%
Insomnie	0%	50%

Les résultats de notre étude portent essentiellement sur les effets secondaires que nous avons divisés en deux phases : les effets secondaires sous bithérapie à la lead-in phase et ceux apparaissant après l'introduction de Bocéprévir (l'antiprotéase).

L'un des plus fréquents effets est le syndrome pseudo-grippal, il est présenté chez 100% des malades au cours du traitement par le Peg-interféron+RBV. Ce syndrome est plus fréquent dans les heures qui suivent la première injection mais tend à s'amender au fil des semaines et disparaît après un mois de traitement car le corps s'adapte à cette injection qui a été faite chaque semaine. Cependant cet effet n'a pas été noté chez aucun patient après l'introduction de Bocéprévir.

Les douleurs musculaires et articulaires, l'asthénie et les céphalées représentent des symptômes majeurs qui touchent 50% de nos patients au cours de la bithérapie. Ces symptômes surviennent en général le lendemain de l'injection de Peg-interféron et durent plusieurs jours, leur aggravation est très marquée après l'introduction de Boceprevir et atteint 83% de nos malades. Les céphalées ont régressé au moyen au bout d'un mois de traitement par le Bocéprévir mais cependant chez 2/3 des patients continuer toujours a persisté une asthénie impotente et 1/3 des patients ont eu leur asthénie diminuer en intensité.

Plus de 50% de nos patients souffrent d'une aggravation des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales après l'introduction de Bocéprévir contre 33% seulement au cours de la bithérapie Peg-interféron+RBV.

Les diarrhées sont observées chez 33% des patients au cours de la bithérapie et ce pourcentage reste le même après l'introduction de Bocéprévir contrairement à la constipation qui disparaît complètement après le début de la trithérapie.

La dysgueusie, la dyspepsie et le reflux gastro-œsophagien sont des symptômes causés nettement par le Bocéprévir (mais ne sont pas présent a la phase initial). Une perturbation du goût au cours de la trithérapie est très marquée chez 67% des malades et les deux derniers effets sont observés chez la moitié des malades après l'introduction de Bocéprévir.

Plus de la moitié de nos malades souffrent d'une anorexie après la prise de l'anti-protéase et 50% perdent leurs poids après la cinquième semaine de traitement.

Concernant les manifestations cutanées, la sécheresse des muqueuses est le symptôme le plus fréquent, touche plus de 3/4 de nos malades après l'introduction de Bocéprévir. La sécheresse

buccale et l'alopecie n'apparaissent qu'après la prise de l'anti-protéase par contre l'irritation au point d'injection qui a été observée chez 50% de nos malades disparaît après la phase de Lead-in.

Pour les manifestations respiratoires au cours du traitement il n'y a que la dyspnée et la toux qui apparaissent à la phase de Lead-in avec un pourcentage de 33% et 16% respectivement. L'exagération de ces deux symptômes avec le temps a été notée chez plus de 50% des malades. Les autres manifestations respiratoires et ORL (sinusite, rhinite, pharyngite, laryngite) n'ont été observées qu'après l'introduction de Boceprevir.

Pour les affections hématologiques, une seule patiente présente une anémie pendant la phase de Lead-in avec un taux d'hémoglobine de 10.4g/dl à la quatrième semaine d'où la transfusion de trois culots globulaires pour atteindre le seuil de 12g/dl d'hémoglobine nécessaire pour l'introduction de Bocéprévir se qui a retarder l'administration de cette dernière molécule jusqu'à la septième semaine.

L'incidence de l'anémie passe de 16% à 67% après le début de la trithérapie, ainsi que la sévérité qui devient plus importante.

Les deux autres manifestations hématologiques : la neutropénie et la thrombopénie n'ont été observées chez nos patients qu'après l'introduction de Bocéprévir. La neutropénie a touché tous les malades de notre série, cependant elle n'était importante ($<500 /\text{mm}^3$) que chez une patiente nécessitant l'arrêt de l'Interféron-peg pendant une semaine. La thrombopénie qui touche 50% des patients n'avait jamais diminué à moins de $75000/\text{mm}^3$ et donc ne nécessitait pas une adaptation des doses.

On note que les manifestations hématologiques sont les effets secondaires les plus sévères observées après l'introduction de Bocéprévir dans le traitement de l'hépatite C chronique, en raison que la gestion de l'anémie reste toujours difficile : 50% de nos patients ont reçu de l'EPO avec une réduction de la dose de Ribavirine et une seule patiente a été transfusée.

Les affections psychiatriques (l'irritabilité, l'insomnie, l'anxiété et la diminution de la libido) n'ont été observées qu'après l'introduction de Bocéprévir et elles touchent 50% de nos malades.

D'après les données recueillies concernant les effets secondaires au cours du traitement de l'hépatite C par l'association de Peg-interféron+RBV+Bocéprévir, on note que l'introduction

de Bocéprévir à la quatrième semaine après la phase de Lead-in s'est accompagnée de l'aggravation des effets secondaires chez la plupart des malades, et l'apparition des autres troubles chez quelques patients de l'échantillon.

Tableau XI : Comparaison entre les résultats de notre étude et les résultats de l'étude RESPOND-2

Les effets secondaires	Notre étude	Etude (RESPOND-2)
Asthénie	83%	21%
Céphalées	83%	40%
Vertige	33%	16%
Arthralgies/Myalgies	83%	21%
Amaigrissement	50%	11%
Nausées	67%	41%
Vomissements	33%	13%
Reflux gastro-oesophagien	33%	5%
Diarrhées	33%	23%
douleurs abdominales	50%	3%
Dyspepsie	50%	6%
Sécheresse buccale	83%	14%
Dysguesie	67%	44%
Anorexie	67%	25%
Sécheresse cutanée	50%	22%
Prurit	16%	21%
Sécheresse des muqueuses	83%	2%
Alopécie	67%	22%
Toux	33%	23%
Dyspnée	50%	33%
Sinusite	33%	1%
Épistaxis	33%	5%
Anémie	67%	45%
Neutropénie	100%	14%
Thrombopénie	50%	3%
Irritabilité	50%	21%
Anxiété	33%	12%
Insomnie	50%	29%
Diminution de la libido	50%	2%

Les essais de phase II et III en trithérapie, réalisés contre le placebo, dans l'étude de RESPOND 2 (qui a porté sur l'utilisation du Bocéprévir chez des patients adultes qui n'avaient pas réussi à éliminer le virus avec le traitement standard actuel, y compris chez des patients dont la maladie avait récidivé et d'autres qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur par l'association PR) montraient une augmentation du nombre d'effets indésirables, pour le Bocéprévir les plus fréquents étaient la fatigue, l'anémie, les troubles digestifs et la neutropénie. Dans notre étude on note l'exagération de ces effets après l'introduction de Bocéprévir et l'apparition des autres effets secondaires comme la dysgueusie, l'anorexie, l'amaigrissement, l'alopecie, la neutropénie et les affections psychiatriques.

Au cours de notre travail on remarque que certains effets secondaires comme la dyspnée, la toux, les nausées, l'anorexie et la dysgueusie sont plus fréquents chez les hommes que chez les femmes, par contre autres effets comme les troubles digestifs, les manifestations hématologiques et les affections psychiatriques sont beaucoup plus marqués chez les femmes. Pour les manifestations cutanées on a observé qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux sexes.

D'après ces données on a constaté qu'au cours du traitement de l'hépatite C par la trithérapie associant le Peg-interféron, la RBV et le Bocéprévir, la fréquence des effets secondaires est beaucoup plus importante chez les femmes que chez les hommes.

L'incidence élevée de ces complications souligne l'importance d'une information détaillée des effets secondaires chez le patient infecté par le VHC, La gestion de ces effets secondaires est la responsabilité du médecin traitant qui a un rôle important dans l'enseignement des bons gestes au patient pour réussir son traitement en toute sécurité.

Gestion des effets indésirables

1. Le syndrome pseudo-grippal:

La survenue d'un syndrome pseudo-grippal (fièvre, frissons, sueurs, céphalées, arthralgies, myalgies) est très fréquente, tous les patients présentent ce type de symptômes avec une intensité variable. Il apparaît en général le soir, ou dans les jours qui suivent la première injection d'Interféron. Ce syndrome est intense dès la 1^{ère} semaine d'injection d'INF, puis atteint le maximum jusqu'à la 4^{ème} semaine.

La prise de *Paracétamol* à la dose d'un gramme par prise avant l'injection est en général efficace pour atténuer ces symptômes. La prise peut être renouvelée toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 4 g/j. Si le paracétamol ne parvient pas à soulager les symptômes, l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'ibuprofène est possible.

Parmi les anti-inflammatoires utilisés pour nos malades:

L'Ibuprofène PROF[®] 4000 (1 Cp de 400 mg/prise à renouveler si nécessaire sans dépasser 3 Cp/j soit 1200 mg/j).

L'Aspirine 1 g/prise, une à trois fois par jour, sans dépasser 6 g/j.

En général, le syndrome pseudo-grippal diminue avec le temps et il est rare de ressentir cet effet indésirable tout au long du traitement.

✓ Conseils :

- ✚ Une bonne hydratation et un exercice physique régulier seront également utiles pour lutter contre les douleurs musculaires.
- ✚ Pour plus de confort, l'injection peut se faire au moment du coucher pour échapper à certains signes pendant le sommeil.

2. L'asthénie:

La fatigue représente un symptôme majeur au cours du traitement de l'hépatite chronique C. Il s'agit d'un signe subjectif dont l'intensité est difficile à quantifier. Il est retrouvé dans 83% des cas. Il survient en général le lendemain de l'injection et dure plusieurs jours. Lorsqu'il existe, il se répète après chaque injection. Les malades sont souvent rassurés d'apprendre qu'il s'agit d'un effet fréquent du traitement. Ils décrivent une fatigue générale et une fatigabilité au

moindre effort qui rendent parfois impossible le travail. Ce syndrome est exagéré chez nos patients après l'introduction de Bocéprévir.

✓ **Conseils :**

- ✚ Administrer l'interféron plutôt en fin de semaine pour pouvoir se reposer le week-end.
- ✚ Une bonne alimentation riche en vitamines et minéraux (fruits et légumes), en sucres lents (pâtes, riz, pain, céréales, pommes de terre) pour leur apport énergétique est également indispensable, ainsi qu'un exercice physique régulier. Des complexes vitamines-minéraux (par exemples Supradyne®) peuvent être proposés pour compléter ces apports énergétiques.
- ✚ Il est bien sûr nécessaire de se reposer en s'accordant au minimum 6 à 8 heures de sommeil par nuit et en se réservant des plages de repos dans la semaine.

3. Les troubles digestifs :

A) Nausées et Vomissements : Représentent respectivement 67% et 33% des malades, secondaires à l'INF, et la RBV, apparaissent après quelques semaines du traitement.

La prescription de *Metoclopramide* PRIMPERON® (comprimé sécable 10 mg), 30 mg/j et *Dompéridone* MOTILIUM® (comprimé 10 mg), 30 mg/j peut soulager ces symptômes mais il existe une interaction possible avec le Bocéprévir. Cependant leur prescription est parfois nécessaire.

✓ **Conseils :**

- ✚ Il faut éviter les boissons gazeuses, il est aussi conseillé de prendre les comprimés de RBV et de BOC au milieu des repas.

B) Dyspepsie et Douleurs abdominales : chez 50% des malades, surviennent aussi tardivement et peuvent être soulagés par la prescription des inhibiteurs de la pompe à proton (IPP):

Oméprazole MOPRAL® (gélule 10 mg, 20 mg gastro-résistantes), 20 mg/j en une prise.

Pantoprazole EUPANTOL® (comprimé 20 mg, 40 mg gastro-résistants), 40 mg/j en une prise.

Les antispasmodiques musculotropes peuvent aussi être administré pour calmer les douleurs abdominales, par exemple : *Phloroglucinol* SPASFON-LYOOC® un comprimé à renouveler si la douleur persiste.

C) Troubles du transit (diarrhées) : retrouvés chez 33% des malades.

Prescription de ralentisseurs de transit comme *Lopéramide* - IMODIUM®: 4mg en une prise, puis 2 mg 1 à 3 fois par jour et de pansements digestifs comme SMECTA®, BEDELIX®

✓ **Conseils :**

✚ Il est recommandé de boire beaucoup d'eau, fractionner les repas, consommer des aliments riches en Potassium comme les bananes.

D) Anorexie/ Amaigrissement: L'amaigrissement représente aussi un symptôme important, au cours du traitement observé chez 50% des malades, la perte de poids est de 2 à 5 Kg, nécessitant rarement une réduction de la dose de RBV. Une surveillance mensuelle du poids est nécessaire pour adapter les doses d'Interféron pegylé et Ribavérine en fonction des recommandations, une réduction des doses était nécessaire chez seulement un patient.

Il faut stimuler l'appétit, en prenant un comprimé de *cyprohéptadine* - HEPTAGYL® 4mg par jour.

✓ **Conseils:**

✚ Fractionner les repas et rassurer le patient, il est aussi conseillé de consommer énormément de fruits.

E) Sécheresse buccale : Elle peut entraîner des problèmes dentaires, des gingivites, des aphtes...

✓ **Conseils:**

✚ Une bonne hygiène dentaire, l'utilisation de bain de bouches au *bicarbonate* 3 fois/j ou encore mâcher des chewing-gums sans sucre permettant de favoriser la production de salive, sont des solutions pour prévenir d'éventuelles complications.

F) troubles du goût (Dysgueusie): Observé chez 67% de nos patients sous Bocéprévir, la perturbation du goût est due à l'INF, elle a été progressive au début il y avait une sensation de goût métallique, la dysgueusie persiste au cours du traitement et dans la théorie le goût ne devient normale que 12 semaines après l'arrêt du traitement.

✓ **Conseils :**

- ✚ Il a été recommandé d'éviter les aliments en conserve, faire un bon assaisonnement des salades, masquer le goût en utilisant des épices, moutardes, jus, vinaigre.
- ✚ Se rincer la bouche avec du Bicarbonate avant de prendre les repas quotidiens.

3. Symptomatologie respiratoire:

Les signes pulmonaires sont faits d'une toux sèche évoluant par quintes et liée plus particulièrement à la Ribavirine.

A) Toux :

Les sirops, collutoires ou autres pastilles pour la gorge sont des remèdes pour atténuer les irritations dues à la toux.

L'intensité de la toux impose parfois de réduire les doses de Ribavirine.

Deux antitussifs qui ont été administrés pour nos malades :

Prométhazine RHINATHIOL® (sirop 7.5 mg/càc), 3 càc/j.

Chlorphénamine HEXAPNEUMINE® (sirop 0.6 mg/càc), 2càc 4 fois/j.

B) Dyspnée :

Une dyspnée est souvent rapportée, Il s'agit en général d'une dyspnée intermittente, d'intensité légère observé chez 50% des patients. La majoration de la dyspnée doit conduire à faire pratiquer une radiographie pulmonaire. C'est pourquoi on a réalisé pour nos malades des consultations de pneumologie qui ont indiqué des examens complémentaires : un Téléthorax et une EFR (épreuve fonctionnelle Respiratoire) pour éliminer une pneumopathie.

C) Bronchite:

Un patient a présenté une toux productive avec des signes radiologiques de bronchite apparu à la phase de Lead-in et qui a persisté et même s'est aggravé après l'introduction de Bocéprévir. Le patient était suivi parallèlement avec le pneumo-phtisiologue. Il a bénéficié de plusieurs antibiothérapies en respectant les interactions médicamenteuses.

Les antibiotiques indiqués séparément (sous trois épisodes) sont:

Amoxicilline CLAMOXYL® (voie orale) 1g 3 fois /j.

Azithromycine ZITHROMAX® (voie orale) 1 Cp 2 fois /j pendant 3 jours.

Cephazoline CEFACIDAL® (IM, IV) 3g/j pendant 10 jours.

D) Infection pulmonaire :

L'infection pulmonaire survenue chez un seul malade et traité par : *Céfotaxime* CLAFORAN® (IV) 1g/6h soit 4 fois /j pendant 5 jours

E) Sinusite:

Chez 33% de nos malades confirmé par Radio NMP, un avis ORL était pris avec indication du traitement par un anti-inflammatoire + Vibramycine.

4. Les signes cutanés:

A) Sécheresse cutanée : liée à l'Interféron et la Ribavirine, elle est retrouvée dans environ 50% des cas. Cependant elle affecte les mains et les pieds, elles ne sont pas dangereuses à moins qu'elles s'infectent ce qui n'a pas été le cas dans notre série.

La sécheresse de la peau pourra être atténuée par l'utilisation d'un savon doux ou surgras pour se laver et une hydratation régulière de la peau avec des crèmes hydratantes comme DEXERYL® (glycérol, vaseline, paraffine liquide), LIPIKAR®, huile d'amande douce.

✓ **Conseils:**

- ✚ Frictionner la peau plutôt de la gratter, garder les ongles courts, boire beaucoup d'eau, utilisation de savon renfermant de fortes teneurs en huiles, porter des vêtements amples, éviter les douches et les bains chauds prolongés et laisser la peau légèrement humide pour mettre la crème.

B) Sécheresse cutanéomuqueuse: gingivite, douleurs dentaires, gênes à l'alimentation.

Prescription d'*Amphotéricine B* - FUNGIZONE®: 2g par 24h, soit 4 cuillères à café (20 ml) par 24h.

✓ **Conseils :**

- ✚ Utiliser des bains de bouches au bicarbonate 3 fois par jours.

C) Eruptions cutanées prurigineuses : Sont diffuses, urticariennes, lésions de grattage.

Il est en général bien soulagé par la prescription d'antihistaminiques comme

Désloratidine AIREUS® (Cp 5mg) : 1cp une fois par jour.

D) Sécheresse oculaire: Cet effet peut être un effet secondaire dû au traitement, mais il faut éliminer un syndrome auto immunitaire secondaire au VHC.

✓ **Conseils :**

- ✚ S'humidifier les yeux avec du sérum physiologique stérile ou des larmes artificielles (1e goutte 4 fois / jour) réduiront la sensation de picotements dans les yeux.

E) Sécheresse vaginale: induisant une baisse de la libido, donc un rapport douloureux.

✓ **Conseils :**

- ✚ utiliser des gèles lubrifiants.

F) Alopecie (Chute des cheveux) : L'alopecie apparaît dans environ 67% des cas, de façon souvent retardée à partir du 3^{ème} mois de traitement. Elle est en général légère et peut être complètement réversible à l'arrêt du traitement. Elle n'est jamais complète et n'atteint pas la gravité des chimiothérapies anticancéreuses.

Des traitements à base d'acides aminés soufrés, de vitamines (B6) et minéraux, ou l'application locale d'une solution de minoxidil à 2 % peuvent être envisagés.

✓ **Conseils:**

- ✚ Eviter les séchoirs, utilisation des champoings revitalisants comme *ALPHA CTIF®*, voire adapter une coupe de cheveux plus courte.

G) Réaction au point d'injection : Après l'injection, des réactions peuvent se développer comme une rougeur, un gonflement, une irritation, des démangeaisons, apparaissent chez 50% des malades.

✓ **Conseils :**

- ✚ Avant de procéder à l'injection d'Interféron en sous cutané, respecter quelques règles d'asepsie en se lavant les mains au savon et en nettoyant la zone d'injection avec de l'alcool ou une autre solution désinfectante.
- ✚ Changer la zone d'injection d'une semaine sur l'autre, dans l'abdomen ou la cuisse.
- ✚ Appliquer des crèmes comme HEMOCLAR®, REPARIL®... ou d'un glaçon à l'endroit.
- ✚ Pour éviter l'inflammation appliquer l'alcool, laisser sécher pendant 15 secondes avant l'injection puis injecter le médicament à angle de 90° et surtout ne pas masser le point d'injection.

- ✚ Avec une bonne éducation du personnel soignant et des malades, ces manifestations ont nettement diminué.

5. Les douleurs musculaires et articulaires :

Les arthralgies et les myalgies sont apparus presque chez tous nos malades mais à des fréquences variables.

L'antalgique administré chez nos patients pour calmer les douleurs est le PERFALGAN® (perf IV en flacon 500 mg, 1000 mg), 1 g 3 fois/j.

L'alimentation riche en magnésium (Chocolat noir) et calcium (produits laitiers) reste le meilleur moyen pour prévenir ces douleurs.

✓ Conseils:

- ✚ Jambe en l'air: Mettez les pieds contre le mur pour favoriser la circulation au niveau des jambes ou surélevez votre matelas au niveau des pieds pour accélérer la circulation sanguine.

6. Les manifestations hématologiques

Les effets hématologiques de la trithérapie chez nos malades sont fréquents incluant surtout des anémies, et à un degré moindre les neutropénies et les thrombopénies.

A) L'anémie:

A la fin de la phase initiale de bithérapie, la majorité des patients présentait une diminution de l'hémoglobine: environ 67% avait une diminution d'hémoglobine ≥ 1 g/dl par rapport au début du traitement et près de 16% une diminution ≥ 3 g/dl.

L'utilisation d'érythropoïétine 40000 UI en sous cutanée une fois par semaines si la charge virale est encore positive. On a utilisé l'érythropoïétine chez 50% de nos patients.

La réduction des doses de Ribavirine si la charge virale est négative, 2/3 patients ont bénéficié d'une réduction des doses de Ribavirine, deux patients ont bénéficié initialement d'injection d'érythropoïétine puis réduction des doses de Ribavirine après résultat de charge virale qui est devenue négative.

✓ **Conseils:**

- ✚ Il est recommandé de consommer d'avantage de viande rouge afin d'augmenter l'apport en fer.

B) Neutropénie:

Les six patients ont présentés une neutropénie mais la réduction des doses de l'Interféron n'était nécessaire que chez deux patients.

Un patient avait un taux de PNN de 712 élément/mm³. La conduite à tenir était une réduction de la dose d'Interféron avec utilisation de Neupogène qui permet de réaugmenter les doses d'Interféron

Une patiente avait un taux de PNN de 333 élément/mm³. La conduite à tenir était un arrêt de l'Interféron pendant une semaine avec utilisation de Neupogène qui permet de reprendre l'Interféron.

7. Troubles thyroïdiennes :

Une patiente avait une dysthyroidie sous Levothyrox depuis 1978, la malade a reçu habituellement 125 mg de Levothyrox pour avoir une euthyroidie. Le traitement par Bocéprévir a provoqué une aggravation de l'hypothyroïdie à la cinquième semaine nécessitant une adaptation de la posologie de Levothyrox à 150 mg pendant 4 semaines puis à 175mg à partir de la dixième semaine.

Interactions médicamenteuses

Comme objectif secondaire de notre étude, nous avons détecté certaines Interactions médicamenteuses surtout avec le Bocéprévir. Cette étude s'est faite sur la base de certaines prescription médicamenteuses chez nos patients (avant le traitement : médicament déjà pris par le patient, et au cours du traitement pour la gestion des effets secondaires).

Les prescripteurs pourront s'aider d'un document téléchargeable permettant d'anticiper les interactions médicamenteuses et de guider les choix thérapeutiques. (Une liste des médicaments disponibles sur le site : www.hep-drug-interaction.org) (Annexe 2)

Quand un médicament prescrit présentant une interaction possible, il était changé par le médecin traitant ou après avis de médecins spécialistes par un autre médicament qui ne présente pas d'interaction avec le Bocéprévir. Par exemple :

- ✚ Avant le traitement, deux patients hypertendus ont été traités par ATACAND® (*Candesartan cilextil*) mais ce dernier ne doit pas être co-administré avec le Bocéprévir, pour cela le médecin traitant à demander l'avis d'un cardiologue pour changer ce médicament par un autre antihypertenseur comme COVERSYL® (*Périndopril*) administrés chez ces patients 1fois par jour.
- ✚ Deux patients diabétiques ont été traités par GLUCOPHAGE® (*Metformine*) puis celui-ci présente une interaction possible avec le Bocéprévir, c'est pour cette raison que ce médicament a été changé par AMAREL® (*Glimépiride*).
- ✚ Chez un patient le pneumo-phtisiologue a prescrit l'*Erythromycine* pour traiter une bronchite mais du fait de l'existence d'une interaction possible avec le Bocéprévir, le médecin traitant l'a remplacé par l'*Azithromycine*, antibiotique de la même famille (macrolide) et qui ne présentant pas d'interaction avec le Bocéprévir.
- ✚ PRINPERAN® (*Métoclopramide*) : une interaction possible est rapportée entre ce médicament et le Bocéprévir néanmoins on été dans l'obligation de le prescrire chez un seul patient qui faisait des vomissements importantes.

- ✚ Un antihistaminique : le *Diphénhydramine* utilisé par voie orale pour traiter les prurits a été changé par le *Désloratidine*.
- ✚ Pour des céphalées intenses PROPOFAN® (*Dextropropoxyphène + Paracétamol*) était prescrit mais vu que ce médicament ne peut pas co-administré avec le Bocéprévir il était changé par DICLOFENAC®.
- ✚ La prescription de (*Sulpiride*) par le médecin pour le traitement d'une anxiété mineure chez les patients était évitée vu l'interaction possible avec Bocéprévir.

Enfin, il faut noter que pour certains médicaments il n'y a pas de nécessité de faire un changement par d'autres car il n'y a pas d'interaction significative.

Réponse au traitement

Comme deuxième objectif secondaire de notre étude, nous avons surveillé la réponse virologique des patients au cours de traitement pour évaluer l'efficacité de la trithérapie ce qui permet de décider si les patients peuvent continuer leur traitement selon leur schéma thérapeutique, ou bien la trithérapie doit être interrompue selon les critères d'arrêt.

Tous les malades inclus dans notre série sont en échec thérapeutique à un précédent traitement antérieur par bithérapie (INF pégylé, RBV) :

- Deux patients étaient rechuteurs.
- Quatre étaient non-répondeurs (un répondeur nul et trois répondeurs partiels).

✚ À S0 tous les patients ont présentés une charge virale forte, > 600000 UI/ml, la charge virale moyenne des patients était de 3031846 UI/ml soit 6.44 log.

La trithérapie par l'association (IFN peg, Ribavirine et Bocéprévir) est toujours précédée d'une phase de 4 semaines de bithérapie (lead-in phase). Cette phase initiale de bithérapie permet de prédire la réponse à la trithérapie avec le Bocéprévir.

✚ À la 4^{ème} semaine après la phase initiale « lead-in-phase » :

D'après les données recueillies tous les patients ont présentés une diminution de la charge virale ARN-VHC > 1Log, ce qui permet d'introduire le Bocéprévir.

La réponse au traitement avec l'Interféron (définie par une réduction ≥ 1 log de la charge virale à la semaine 4) constituait un facteur prédictif de la réponse virologique soutenue chez les patients qui avaient connu une rechute après un traitement antérieur et chez ceux qui n'avaient pas répondu à un traitement antérieur.

Pour un seul patient rechuteur au premier traitement l'ARN viral est devenu indétectable dès la fin de la phase initiale « lead-in-phase » ce qui présente un facteur prédictif de réponse au traitement de l'hépatite C.

Au début de traitement trois patients avaient un taux d'ALAT supérieur à la normal. Dès S4 ce taux est devenu normal, ce qui est prédictive d'une réponse virologique.

🚦 À la 8^{ème} semaine : 4 semaines après l'introduction de Bocéprévir :

Tous les patients avaient un taux d'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) indétectable, cela signifie que tous les patients ayant obtenu une réponse rapide au traitement.

🚦 À la 12^{ème} semaine :

Tous les patients avaient un taux d'acide ribonucléique du virus de l'hépatite C (ARN-VHC) < 100 UI/ml, donc la poursuite du traitement par trithérapie est une attitude logique car la décroissance de la charge virale est importante et se poursuit régulièrement.

Dans le cas où le taux d'ARN-VHC \geq 100 UI/ml à S12, la trithérapie doit être interrompue.

Les patients par la suite doivent effectuer leurs charges virales :

- À S24, car Si le patient a un ARN-VHC détectable confirmé à S 24, la trithérapie est arrêtée.
- À la fin du traitement et au cours du suivi : 24 semaines après l'arrêt du traitement pour voir si la RVS est obtenue et qui défini par l'absence de détection d'ARN viral (<50UI/ml) 24 semaines après l'arrêt du traitement. C'est un marqueur de guérison virologique.
- Et à d'autres points d'évaluation si indiqué sur le plan clinique.

Conseils d'hygiène de vie

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

1. Régime alimentaire:

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

Il est conseillé de boire du café. Le café a été associé à des taux moindres de progression de la maladie hépatique chez les personnes infectées par le VHC. L'apport en caféine contenu dans environ deux tasses de café par jour a été associé à un taux moindre de fibrose hépatique. C'est le café, et non la caféine provenant d'autres sources comme le thé ou des comprimés de caféine, qui a été associé à des bienfaits sur le foie.

2. Consommation de tabac:

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

3. Consommation d'alcool:

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

traitement antiviral. Il doit être conseillé aux malades atteints d'hépatite chronique C d'arrêter leur consommation d'alcool.

4. Médicaments:

La prise de certains médicaments comme les immunosuppresseurs sont susceptibles d'aggraver l'hépatite chronique C. En effet, ces médicaments peuvent influencer l'évolution de l'infection virale C en augmentant la réplication virale et accélérant la progression de la fibrose. Il est donc souhaitable de diminuer la posologie des traitements immunosuppresseurs.

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

Certains médicaments utilisés dans le traitement du diabète, de l'asthme, de l'hypertension, de la dépression..., sont incompatibles avec la prise du traitement anti-VHC nécessitant un remplacement par des autres médicaments ne présentant aucune interaction avec le Boceprevir.

Autres conseils:

*Les suppléments tels que le fer et les vitamines B2, A et D peuvent aussi causer un tort additionnel au foie.

*Certains aliments, comme le pamplemousse, peuvent interagir avec les médicaments prescrits par le médecin. Informez-vous auprès de celui-ci au sujet des aliments qui pourraient occasionner des problèmes.

*Un apport calorique excessif provenant des glucides alimentaires peut entraîner des dépôts graisseux dans le foie.

*De nombreuses substances chimiques (par exemple les solvants détachants, les pesticides et les aérosols) en milieu de travail et à la maison posent un risque pour le foie. Bien que l'exposition à ces substances chimiques ne se soit pas révélée toxique pour le foie à des concentrations faibles, il semble logique de les éviter si possible.

***L'auto-injection :**

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

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

Conclusion

Conclusion

Le traitement de l'hépatite C chronique entre dans une nouvelle ère thérapeutique avec le développement d'inhibiteurs spécifiques du VHC comme les inhibiteurs de la protéase. Chez les patients en échec thérapeutique, ces nouvelles stratégies antivirales suscitent beaucoup d'espoir. Les taux de réponses virologiques soutenues (RVS) ont ainsi augmenté de 40-50% avec la bithérapie standard associant Interféron- α pégylé et Ribavirine à environ 70% avec la trithérapie comprenant un inhibiteur de la protéase de première génération notamment Bocéprévir, avec une durée du traitement raccourcie de 48 semaines à 24-28 semaines chez environ 50% des malades.

La bithérapie est susceptible d'entraîner un nombre important d'effets indésirables. L'ajout d'une nouvelle molécule à ce traitement est susceptible de majorer ces effets indésirables et d'en entraîner l'apparition de nouveaux. En effet, comme la Ribavirine, le Bocéprévir est responsable de la survenue d'anémie, mais contrairement à cette molécule, on ne peut pas réduire les doses de l'inhibiteur de la protéase et s'il est arrêté, il ne peut pas être réintroduit. De nombreux autres effets indésirables ne nécessitant pas l'arrêt du traitement, ont été décrits. C'est pourquoi, les professionnels de santé devront être vigilants afin de gérer au mieux la survenue de ces effets indésirables pour éviter de compromettre les chances de succès du traitement. Les effets secondaires ainsi décrits ici ne signifient toutefois pas qu'une personne manifestera la totalité ou même une partie de ces symptômes du traitement.

Un autre point important est l'existence d'interactions médicamenteuses associées au Bocéprévir. Celles-ci peuvent être évitées grâce au médecin traitant et au pharmacien impliqués dans le parcours de soins qui inclut les périodes avant la mise en place, pendant et après le traitement.

Des conseils pratiques ont été inclus pour tous les symptômes et effets secondaires du traitement mentionnés dans cette étude. Ces suggestions proviennent de la recherche médicale, des professionnels de la santé et plus important encore, de personnes vivant avec l'hépatite C.

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

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- (1) OMS. Hépatite C. Aide-mémoire N°164. Juil 2013.
- (2) Gordien E. dynamique, réplication intracellulaire. In: Deny P, Roulot D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS; 2003. P. 13-26.
- (3) Euyène C. Hépatites virales. Paris : Masson. 2000. P. 145-182
- (4) Euyène C, Costentin L, Beaulien S. Hépatites virales. 2^{ème} éd. Paris : Masson. 2004. P.110-163.
- (5) Touzani S. Estimation de l'impact sanitaire de l'Hépatite C au Maroc (Modélisation Prévisionnelle). [Thèse Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine]. Fès : Université Sidi Mohammed Ben Abdallah Faculté de Médecine et de Pharmacie ; 2012 Mar 02.
- (6) Florence P. Place et obstacles au suivi de fibrose hépatique, en médecine générale, chez les patients porteurs d'une hépatite C non traitée. [Thèse Pour le Diplôme d'État de Docteur en Médecine]. Paris : Université Paris Diderot - Paris 7 Faculté de Médecine; 2013Jan 28.
- (7) Asselah T, Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. Elsevier SAS. Hépatologie. 2003; p10.
- (8) Pierre Kaldy .Une trithérapie pour l'hépatite C. 2007Avr30 ; 408: 25
- (9) Ouzan D. Trithérapie : mode d'emploi. Post'U 2012 ; 201-208.
- (10) Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C, AFEF. 2011.
- (11) Fontaine H, Sogni P, Pol S. Nouveaux traitements de l'hépatite C chronique. Presse Med 2012; 41(2): 138-145.
- (12) Bourlière M, Khaloun A, Wartelle-Bladou C, Oules V, Portal I, Benali S, et al. Future treatment of patients with HCV cirrhosis. Liver Int. 2012; 32 Suppl 1:S113-119.
- (13) Camous X. Paramètres Immunologiques dans Les Hépatites Virales Chroniques : Evaluation des Réponses Lymphocytaires Spécifiques CD4+ et CD8+ au Cours de L'Hépatite Virale Chronique C. [Thèse Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Joseph Fourier Discipline : Biologie]. Grenoble: Université Joseph Fourier ; 2009 Déc 23.
- (14) Legrand-Abravanel F, IZOPET J. Recombinaison génétique et virus de l'hépatite C. Virologie 2008;12 Suppl 1:S7-14.

Références bibliographiques

- (15) Chalopin S, Hadjoudja M. L'hépatite C chronique : état des connaissances en 2009. [Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie]. Université Joseph Fourier. 2009.
- (16) Pawlotsky JM. Le virus de l'hépatite C. In: Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Hépatite C. éd EDK. Paris. 2004. P. 1-17.
- (17) Durantel D, Vuillermoz I. Virologie. In: Trepo C, Merle P, Zoulim F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext. 2006. P.125-147.
- (18) Pawlotsky JM. Physiopathologie de l'hépatite C : des progrès et des attentes. Revue critique de l'actualité scientifique internationale sur le VIH et les virus des hépatites. Hôpital Henri Mondor, Université Paris XII ; 2002.
- (19) Morice Y, Thiers V, Gault E. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C. In: Dény P, Roulot D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS. Paris. 2003. P.27-39.
- (20) Asselah T, Martinot M, Boyer N, Marcellin P. Variabilité génétique du virus de l'hépatite C : implications cliniques. Mise au point. Gastroenterol Clin Biol. 2000; 24: 175-184.
- (21) Ahlenstiel GR, Titerence C, Koh B, Edlich J J, Feld Y, Rotman MG, Ghany JH, Hoofnagle TJ, LiangT, Heller B. Natural killer cells are polarized toward cytotoxicity in chronic hepatitis C in an interferon-alfa-dependent manner. Gastroenterology. 2010;138:325-335.
- (22) Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. L'hépatite C.2012 Fév 09.
- (23) SOUSSAN P, LE PENDEVEN C. Virus de l'hépatite C. EMC. Paris : Masson Elsevier SAS; Biologie Clinique. 2010. P. 55-90.
- (24) Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. Clinical Microbiology and Infection. 2011;17:107-115.
- (25) Institut national de Veil sanitaire. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004. 2007. p.28.
- (26) Bonjour M, Boujenah JL. Hépatite C dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Inpes; 2007. P. 6-24
- (27) Shoukry NH, Cawthon AG, Walker CM. Cell-mediated immunity and the outcome of hepatitis C virus infection. Annu Rev Microbiol. 2004;58: 391–424

Références bibliographiques

- (28) Delarocque E, Pillonel J, Perra A, Laperche S, Desenclos JC. Les modes de transmission du virus de l'hépatite C : approches méthodologiques. Rev Epidemiol Sante Publique. 2006 ; 54 Suppl 1 :S5-14.
- (29) ROUDOT-THORAVAL F. Hépatite C : épidémiologie et santé publique In : MARCELLIN P, ASSELAH T. Hépatite Virales. France : Wolters Kluwer SAS; 2008.P. 116-105
- (30) European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2011; 55: 245-264
- (31) Guirlet FX. L'Hépatite C: les stratégies thérapeutiques actuelles et en essais cliniques place du pharmacien d'officine dans le conseil et la prise en charge des patients. [Thèse pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie]. Université de Lorraine ; 2012 Sept 19.
- (32) Roudot TF. Évolution des caractéristiques épidémiologiques de l'hépatite C Gastroenterol Clin Biol 2002; 26: 138-143.
- (33) Berrebi W. Maladies des voies biliaires. Hépatogastro-entérologie. Estem Med-Line. 2003.
- (34) Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé(ANAES). Hépatite C, Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. 2001.
- (35) Marcellin P, Asselah T, BOYER N. Histoire naturelle de l'hépatite C. In : Pawlotsky J.M, Dhumeaux D. Hépatite C. Paris : Edition E.D.K. 2004. P. 69-94.
- (36) Lejeun O. La maladie. In : Trepo C, Merle P, Zoulim F, editors. Hépatites virales B et C. Paris: John Libbey Eurotext. 2006 : 149-161.
- (37) Bedossa P. Mécanismes de la fibrose associée aux hépatites chroniques C. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Hépatite C. Paris : Edition E.D.K. 2004 : 129-141.
- (38) Grando-Lemaire V, Trinchet JC. Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite C. In : Dény P, Roulot D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS; 2003 : 77-88.
- (39) Cacoub P, Terrier B, Sene D. Manifestations extra-hépatiques liées au virus de l'hépatite C. In : Marcellin P, Asselah T. Hépatites Virales. France : Wolters Kluwer SAS. 2008 : 295-308.
- (40) Liberté : quotidien national d'information. Prise en charge des hépatites C et B en Algérie 2011 Mai 15.

Références bibliographiques

- (41) Debzi N. Unité hépatologie CHU Mustapha au Midi Libre «L'hépatite C, un mal qui évolue insidieusement» 2010 Août 11.
- (42) Saadi B. Hépatites chroniques virales de l'adulte: Etude anatomo-clinique et évolutive. [Thèse de DEMS]. 2003.
- (43) Agence nationale du sang. 2007.
- (44) Enquête nationale MSRH, 2009.
- (45) Prise en charge de l'hépatite chronique virale en Algérie [DOSSIER]. Santé-MAG N°14. 2013. P. 40-41.
- (46) Cacoub P. Les manifestations extra-hépatiques au cours de l'infection par le virus de l'hépatite C. Paris. 2013. P.181-190.
- (47) Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Hépatite C. Dépistage, clinique, prise en charge et conseils aux patients. Document à l'usage des médecins. Saint-Denis: Inpes; 2007.
- (48) Claire F et Bernard W .L'hépatite C chronique... une maladie curable. 2012; 47(4): 53-59.
- (49) Haute Autorité de Santé (HAS). Critères diagnostiques et bilan initial de la cirrhose non compliquée. 2008.
- (50) Zarski JP, Claude S. Physiopathologie de l'infection virale C. Gastroentérologie clinique et biologique. Paris : Masson. 2002; 26: 154-162.
- (51) Marcellin P, Boyer N. Traitement des malades atteints d'hépatite chronique C n'ayant jamais été traités. Paris : Masson. 2002;26:194-201.
- (52) Boyer N, Marcellin P. Traitement de l'hépatite C. Virologie. 2002; 6(4):259-66.
- (53) Myers RP, Ramji A, Bilodeau M, Wong S, Feld JJ. An update on the management of hepatitis C: consensus guidelines from the Canadian Association for the Study of the Liver. Can J Gastroenterol. 2012;26:359-375.
- (54) Pawlotsky JP. Hépatite C, vers la guérison totale : une révolution thérapeutique, mais très coûteuse. 2014 Jan 15.

Références bibliographiques

- (55) Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la commission de la transparence, INCIVO 375 mg, comprimé pelliculé. Pdf. 2011 Déc 14.
- (56) Haute Autorité de Santé (HAS). Avis de la commission de la transparence, VICTRELIS 200 mg, gélules. pdf. 2011 Déc 14.
- (57) Conférence de Consensus sur le Traitement de l'hépatite C- soutenu par l'Inserm, l'ANRS, l'INVS. 2002 Fév 27,28.
- (58) La source canadienne de renseignement sur le VIH et l'hépatite C. Hépatite C : Prise en charge des symptômes courants et effets secondaires du traitement. 2^{ème} éd. 2011.
- (59) Souvignet C. Les classes thérapeutiques actuelles. In: Trepo C, Merle P, Zoulim F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext, Paris, 2006: 167-171.
- (60) Hezode C, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Traitement de l'hépatite chronique C. In : Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Hépatite C. Paris: Edition E.D.K ; 2004. p. 205-225.
- (61) Perlemnter L, Perlemnter G. Guide de thérapeutique : Hépatite virale C. Elsevier SAS; 2010. P. 641-642.
- (62) Deny P, Lependeven C, Brin F. Approches virologiques du diagnostic et de suivi thérapeutique de l'infection virale C. in : Deny P, Roulot D. Virus de l'hépatite C. Elsevier SAS. 2003. P. 94-95.
- (63) Vidal Expert 113 2012.
- (64) Fiche de renseignement sur VICTRELIS™ (BOCÉPRÉVIR).
- (65) Müllhaupt B, Moradpour D. Informations importantes concernant l'hépatite C chronique. Hépatologie. Forum Med Suisse 2013;13(3):28–30.
- (66) Francesco N. Télaprévir et bocéprévir, deux inhibiteurs de la protéase du virus de l'hépatite C NOVA. Forum Med Suisse 2013;13(21):414–415.
- (67) Copyright MedQual©. Les traitements de l'hépatite C chronique: Ressources et informations, Situation clinique, Hépatites. Fiche n°868-Traitement de l'hépatite C chronique-2012;2012 Jul 05. p.1-13.
- (68) Merck C. Monographie de produit. Victrelis triple (bocéprévir, ribavirine et interféron alfa-2b péguylé). 2013 Juin 13. P.105.

Références bibliographiques

- (69) Berg T, Andreone P, Pol S, Roberts SK, Younossi ZM, Diago M, Lawitz E, Focaccia R, Foster GR, Horban A. Predictors of virologic response with telaprevir-based combination treatment in HCV genotype 1-infected patients with prior peg-IFN/ribavirin failure: post-hoc analysis of the phase III REALIZE study. *Hepatology*. 2011;54 Suppl 32.
- (70) Communiqué de presse de Merck : Dans des études pivots de phase III, le bocéprévir, un médicament expérimental de Merck, a permis à la majorité des patients infectés de façon chronique par le génotype 1 du virus de l'hépatite C d'obtenir une réponse virologique soutenue (paramètre principal des études. 2011 mars 15.
- (71) Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
- (72) Poordad F, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; 364:1195-206.
- (73) VIDAL Recos –Hépatite C-2013 1/9
- (74) Brihaye B, Papo T. Interférons : utilisation thérapeutique. Elsevier Masson SAS, Paris, 2009: 7-11.
- (75) Hadziyannis S, et al . Peginterferon- α 2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140 : 346-355.
- (76) Couzigou P, Castera L. Effets secondaires des traitements et qualité de vie. In : Marcellin P, Asselah T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 191-211.
- (77) Asselah T, Marcellin P. Traitement de l'hépatite chronique C. In : Marcellin P, Asselah T. Hépatite Virales. Wolters Kluwer France SAS, 2008 : 163-178.
- (78) Dictionnaire VIDAL. Monographie du Pégasys. 86^{ème} éd. Paris; 2010. p.1616 -1621.
- (79) Dictionnaire VIDAL. Monographie du ViraferonPeg. 86^{ème} éd. Paris; 2010. p.2320 -2324.
- (80) Dictionnaire VIDAL. Monographie du Copegus. 86^{ème} éd. Paris; 2010. p.486 -490.
- (81) Dictionnaire VIDAL. Monographie du Rebetol. 86^{ème} éd. Paris; 2010. p.1763 -1768.

Références bibliographiques

- (82) Pawlotsky JM, Chevaliez S, Mc Hutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Basic and clinical gastroenterology*; 2007.
- (83) Bailly F. Le traitement de l'hépatite C. In : Trepo C, Merle P, Zoulim F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext, Paris; 2006. P.171-184.
- (84) Résumé des caractéristiques du produit du Bocéprévir.
- (85) Dictionnaire VIDAL 2013. Monographie du VICTRELIS®- Copyright VIDAL 2013.
- (86) Jean-Pierre ZARSKI. Comment utiliser les nouveaux agents antiviraux directs dans l'hépatite C
- (87) Moreno C. Deltenre P. Prise en charge de l'hépatite C chronique en 2012 en Belgique. *Gastroentérologie – Hépatologie*. 2012 : 223-226

Annexes

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCEN

SERVICE D'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

Fiche de suivi d'une hépatite virale C sous traitement (peg INF-RBV-BOC)

Nom: Prénom:

Age: Sexe:

Adresse:

Téléphone:

Circonstances de découverte:

.....
.....

Date présumée de contamination:.....

Mode de contamination :

Transfusion chirurgie Soins dentaires

Accouchements profession exposée portage familial Piercing

Tatouage scarification toxicomanie IV injection par matériel souillé

Autres :
.....

Antécédents:

Médicaux:
.....

Chirurgicaux:
.....

Familiaux:
.....

Consommation d'alcool:

Tabagisme:

Examen clinique: Poids:Kg BMI.....Kg/m² TA:.....mmhg

Virologie:

Date de la première sérologie VHC positive:...../...../.....

PCR quantitative: Technique:
.....

Sérologie B: Date: Résultat:

Sérologie VIH: Date: Résultat:.....

Le bilan pré-thérapeutique :

FNS : GB: PN: Plq :
HB: HT: VGM: CCMH:
TP: Protéine: Albumine: γ Globuline:
Chol: ... HDL: LDL: TRG:
Glycémie: Urée: Créat: TGO:
TGP: TGP: GGT: PAL:
BT: BC: TSH: α FP:
Ac Urique: Fer sérique: Ferritinémie:

Test de grossesse:

Bilan d'auto-immunité :

Antimuscle lisse Anti-lkm1 Anti DNA
Anticorps antinucléaires
Anticorps antithyroglobuline
Anticorps antithyropéroxydase

Bilan morphologique :

Téléthorax :
.....
.....

Echographie abdominale :

Signes d'HTP..... Stéatose FOGD
.....

Evaluation de la fibrose :

PBF : date..... Resultat.....
Fibroscan : date..... Resultat.....
Fibrotest : date..... Resultat.....

Examen ophtalmologique :

Examen cardiovasculaire :

Evaluation psychiatrique :

Les effets secondaires marqués :

Effet secondaires	Après la phase initiale de la bithérapie	Après la trithérapie	Gestion de l'effet secondaire
.....			

Résumé : L'infection chronique par le virus de l'hépatite C est un problème de santé publique. L'avènement de la trithérapie faite avec les anti-protéases de première génération comme le Bocéprévir représente un véritable tournant dans la prise en charge thérapeutique des patients infectés par le VHC de génotype 1. Notre étude a pour objectif, d'évaluer les effets secondaires de la trithérapie associant l'Interféron pégylé, la Ribavirine et le Bocéprévir, et d'analyser les interactions médicamenteuses d'une part, et d'autre part de déterminer l'efficacité thérapeutique et la réponse virologique au cours du traitement. Il s'agissait d'une étude prospective descriptive effectuée dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Tlemcen, entre Janvier et Mai 2014 et portée sur un échantillon de 6 patients porteurs chroniques du VHC de génotype 1 en échec à un traitement antérieur par bithérapie. Le recueil des données concernant les malades s'est fait d'une manière passive à partir des dossiers et d'une manière active par l'interrogatoire lors de la consultation hebdomadaire avec l'assistance des médecins traitants. Ces données sont mentionnées dans une fiche de suivi en utilisant le logiciel Excel comme base de données informatiques après avoir saisi les données recueillis. Les principaux effets secondaires retrouvés chez nos patients sont : la fatigue, les douleurs musculaires et articulaires, l'anémie, la neutropénie, les troubles digestifs, la dysgueusie, les troubles de l'humeur et du sommeil. Dans notre étude l'apparition de certains effets et l'exagération des autres après l'introduction de Bocéprévir était très marquée pour toute la population d'étude. Une meilleure gestion et une prévention de ces effets indésirables avec une analyse exhaustive des traitements pour éviter les interactions médicamenteuses dangereuses et une surveillance accrue permettent d'ailleurs d'améliorer la tolérance et l'observance au traitement.

Mots clés : L'infection chronique C, VHC, Génotype 1, Trithérapie, Anti-protéases, Interféron pégylé, Ribavirine, Bocéprévir, Effets secondaires

Summary: The chronic infection by the virus of hepatitis C is public health problems. The advent of the combination therapy made with the anti protease ones of first generation as to Boceprevir it represents a true turning in the therapeutic assumption of responsibility of the patients infected by the VHC of genotype 1. Our study aims at, to evaluate the side-effects of the combination therapy associating the peg- Interferon, Ribavirin and Boceprevir, and to analyze the drug interactions on the one hand, and on the other hand to determine the therapeutic effectiveness and the virological answer during the treatment. It was about a descriptive exploratory study carried out in the service of Hepato-Gastro-enterologie of CHU Tlemcen, between January and May 2014 and focused on a sample of 6 chronic patients carrying VHC of genotype 1 en failure with a former treatment by bitherapy. The collection of the data concerning the patients was done in a passive way starting from the files and an active way by the interrogation during the weekly consultation with the assistance of the attending physicians. These data are mentioned in a card of followed while using the Excel software like database data processing after having seized the data collected. The principal side-effects found among our patients are: tiredness, pains muscular and articular, anaemia, neutropenia, digestive disorders, dysgueusy, disorders of mood and the sleep. In our study the appearance of certain effects and the exaggeration of the others after the introduction of Boceprevir were very marked for all the population of study. Besides a better management and a prevention of these undesirable effects with an exhaustive analysis of the treatments to avoid the dangerous drug interactions and a heightened surveillance make it possible to improve the tolerance and the observance with the treatment.

Keywords: The chronic infection C, VHC, Genotype 1, Combination therapy, anti protease, peg-Interferon, Ribavirin, Boceprevir, Side-effects.

ملخص: العدوى المزمنة بفيروس التهاب الكبد C هي مشكلة صحية عامة. ظهور العلاج الثلاثي الذي يحتوي على أحد الأدوية المصنوعة من مثبطات الإنزيم البروتيني المتمثل في بوسيفير يشكّل نقطة تحول حقيقية في إدارة علاج المرضى الحاملين لفيروس التهاب الكبد C ذو النمط الوراثي 1. دراستنا تهدف إلى تقييم الآثار الجانبية الناجمة عن العلاج الثلاثي المكون من الأنتيفيروس البغليي، الريفارين و البوسيفير وتحليل التداخلات الدوائية من جهة، ومن جهة أخرى تحليل مدى الفعالية العلاجية والإستجابة الفيروسية أثناء العلاج. هي دراسة وصفية مستقبلية أجريت في مصلحة أمراض الكبد والمعدة والأمعاء بالمركز الإستشفائي الجامعي بولاية تلمسان بين جانفي وماي 2014 وركزت على عينة متكونة من ست مرضى حاملين لفيروس التهاب الكبد C ذو النمط الوراثي 1 سبق وأن إستفادوا من علاج ثنائي غير ناجح. جمع البيانات المتعلقة بالمرضى تم بطريقة غير مباشرة من خلال الملفات الخاصة بهم أو مباشرة من خلال الحوار أثناء الإستشارة الأسبوعية مع حضور الأطباء المعالجين. هذه البيانات تم تسجيلها في إيدارة لمتابعة المرضى مستخدمين نظام المجدول 2007 كقاعدة إعلامية بعد إدخال البيانات المسجلة. الآثار الجانبية الرئيسية التي تم تسجيلها عند مرضانا هي التعب، آلام العضلات والمفاصل، فقر الدم، نقص كريات الدم البيضاء، اضطرابات الجهاز الهضمي، خلل التذوق، تقلبات المزاج وقلة النوم. أثناء الدراسة ظهور بعض الآثار وحدها بعضها الآخر بعد إضافة البوسيفير فكانت مسجلة. أفضل حماية من هذه الآثار الجانبية مع تحليل مكثف للأدوية من أجل تجنب التداخلات الدوائية الخطيرة مع المراقبة المستمرة تسمح بتحسين التحمل والإلتزام بالعلاج.

الكلمات المفتاحية : العدوى المزمنة C، فيروس التهاب الكبد C، النمط الوراثي 1، العلاج الثلاثي، مثبطات الإنزيم البروتيني، الأنتيفيروس البغليي، الريفارين، البوسيفير، الآثار الجانبية.