



Nouveaux traitements de l'hépatite C: quelles cibles, quel calendrier ?

Rev Med Suisse 2011; 7: 1683-8

N. Goossens
F. Negro

Drs Nicolas Goossens
et Francesco Negro
Service de gastroentérologie
et d'hépatologie
Département des spécialités
HUG, 1211 Genève 14
nicolas.goossens@hcuge.ch
francesco.negro@hcuge.ch

New treatments against hepatitis C, which targets, what timeline ?

The hepatitis C virus (HCV) is a global major health burden, its response to current treatment is unfortunately inadequate, in particular for genotype 1. Two new direct acting antivirals, that inhibit NS3/4A viral protease, will soon be available on the Swiss market: telaprevir and boceprevir. These substances increase the rate of sustained viral response, in HCV genotype 1 infected patients, when co-administered with pegylated interferon and ribavirin. However, these new molecules may lead to serious adverse effects and drug interactions with which the specialist and the primary care physician must be familiar.

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème majeur de santé publique; son taux de guérison avec les traitements actuels est malheureusement insuffisant, notamment pour le génotype 1. De nouveaux antiviraux d'action directe, inhibant la protéase virale NS3/4A, vont bientôt apparaître sur le marché suisse: le télaprévir et le bocéprévir. Combinées avec le traitement standard d'interféron pégylé et de ribavirine, ces molécules permettent d'augmenter le taux de réponse virologique soutenue chez les patients infectés par le génotype 1. Toutefois, ces nouvelles molécules sont associées à des effets secondaires et des interactions médicamenteuses à connaître tant par le spécialiste que par le médecin de premier recours.

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un problème majeur de santé publique, avec environ 180 millions de personnes infectées dans le monde; environ 54 000-78 000 personnes infectées en Suisse, soit approximativement 2000 personnes dans une agglomération comme Genève ou Lausanne. Tout médecin de premier recours est, ou sera, confronté à un patient infecté par

le VHC et se doit donc de connaître les nouveaux développements thérapeutiques dans ce domaine.

Après infection par le VHC, la majorité des patients développe une infection chronique avec un risque de cirrhose d'environ 14-19% à vingt ans d'évolution.¹ La cirrhose liée au VHC est la première indication de transplantation hépatique en Suisse et dans la plupart des pays occidentaux. En raison d'une latence entre l'infection par le VHC et les complications qui s'ensuivent (cirrhose, carcinome hépatocellulaire, décompensation hépatique), la morbidité liée au VHC augmentera au cours des prochaines décennies surtout si la proportion de patients traités et guéris demeure aux taux actuels.²

Le but du traitement du VHC est l'éradication virale, définie comme l'absence d'ARN viral circulant détecté 24 semaines après l'arrêt du traitement (réponse virale soutenue, RVS). Le traitement actuel est composé d'interféron- α pégylé (pegIFN α) et de ribavirine administrés en combinaison pendant 24-48 semaines. Le taux global de RVS est de 40-50% pour le VHC génotype 1 et de 70-80% pour les génotypes 2 ou 3.³ Les génotypes 4-6 ont des taux intermédiaires de RVS. En raison de la forte prévalence du génotype 1 dans les pays occidentaux (environ 50% en Suisse) et du taux de RVS abaissé chez ces patients, un important effort de recherche a été fourni pour mettre sur le marché de nouvelles molécules permettant d'améliorer les taux de RVS. Dans cette revue, nous discuterons des nouveaux antiviraux d'action directe (AAD) prochainement disponibles sur le marché suisse.

LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

Le VHC est un virus à ARN, long d'environ 9600 nucléotides, codant pour un polypeptide d'environ 3000 acides aminés. Ce polypeptide est clivé en plusieurs protéines structurelles et protéines non structurelles nécessaires au virus (figure 1).

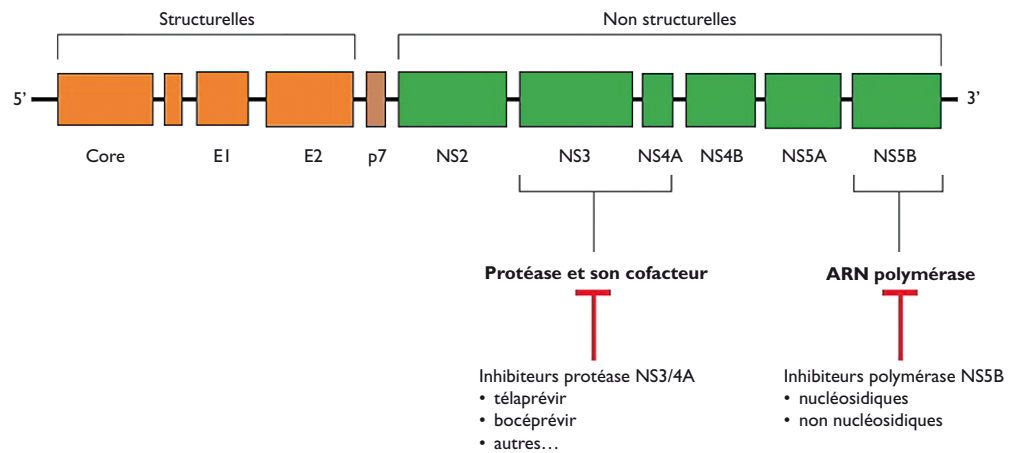


Figure 1. Structure simplifiée de l'ARN viral du VHC avec représentations du polypeptide et de sa division en multiples protéines structurelles et non structurelles

La protéase NS3/4A, parmi d'autres rôles, clive les jonctions entre plusieurs protéines non structurelles. Elle est inhibée par les antiprotéases NS3/4A, dont le bocéprévir et le téléprévir font partie. Le site de l'ARN polymérase ARN dépendant, NS5B est aussi indiqué, celle-ci est inhibée par la famille des antipolymérase NS5B. Les sites d'action d'autres antiviraux en voie de développement ne sont pas indiqués ici.

Le cycle viral offre de multiples cibles pour de potentiels agents thérapeutiques.

Après pénétration dans la cellule par endocytose, la nucléocapside puis l'ARN viral sont relâchés dans le cytoplasme. L'ARN viral est traduit en un polypeptide par les ribosomes, ensuite clivé par des protéases cellulaires et virales, notamment la protéine non structurale 3 (NS3) et son cofacteur NS4A : la *protéase NS3/4A*. La protéine NS5B, qui est une ARN polymérase dépendante d'ARN, catalyse la synthèse de l'ARN viral, qui est finalement emballé et relâché hors de la cellule.⁴

Nous allons nous concentrer dans cette revue sur les inhibiteurs de la protéase NS3/4A.

LE NOUVEL ARSENAL THÉRAPEUTIQUE : TÉLAPRÉVIR ET BOCÉPRÉVIR

Basé sur les résultats des études de phase 3 du téléprévir et du bocéprévir, la FDA (*Food and drug administration*) a autorisé la mise sur le marché américain de cette première génération d'antiprotéases, en mai 2011. Ces molécules ont été essentiellement développées et testées contre le génotype 1 du VHC, sur lequel elles montrent une activité maximale. Des études de phase I ont pourtant montré une activité antivirale similaire en cas d'infection par le génotype 2, mais ces études n'ont pas abouti à des essais de plus large échelle, au vu du taux très élevé de RVS déjà obtenu par la double combinaison actuelle. En raison de l'absence d'études d'enregistrement, l'indication retenue pour le téléprévir et le bocéprévir sera donc limitée au traitement des patients infectés par le génotype 1. Pour retraiter des patients avec génotype 2 ayant eu un échec thérapeutique préalable (et qui présentent par exemple une cirrhose), il faudra donc demander une dérogation en s'appuyant uniquement sur les données des études de phase 1.

Ni le téléprévir ni le bocéprévir ne montrent une activité significative contre les génotypes 3 et 4, pour lesquels il faudra donc attendre des nouveaux médicaments, qui ne seront pas disponibles avant 2014.

Efficacité du téléprévir

Le téléprévir est un inhibiteur réversible et covalent de la protéase NS3/4A développé par Vertex Pharmaceuticals. Il sera commercialisé en Suisse par la firme Janssen. Il se prend oralement à la dose de 750 mg (2 comprimés à 375 mg) toutes les huit heures en combinaison avec le traitement classique de pegIFN α et de ribavirine.

Les études ADVANCE et ILLUMINATE ont étudié l'efficacité du téléprévir chez les patients n'ayant jamais été traités auparavant. L'étude ADVANCE était une étude de phase III qui avait pour but de comparer l'efficacité et la sécurité d'une thérapie basée sur le téléprévir contre le traitement standard de pegIFN α /ribavirine et de comparer un traitement de téléprévir de 8 et de 12 semaines.⁵ Au total, 1088 patients VHC génotype 1 ont été randomisés en trois groupes : un groupe contrôle traité par pegIFN α + ribavirine (PR) pendant 48 semaines (groupe PR48), un groupe traité par téléprévir+PR pendant 12 semaines suivi de 12 ou 36 semaines de traitement supplémentaire par PR selon la réponse virale dans les douze premières semaines (groupe nommé T12PR), et un groupe traité par téléprévir+PR pendant huit semaines complété par 16 ou 40 semaines de traitement par PR (groupe T8PR). La mesure primaire était la RVS. Le taux de RVS dans le groupe PR48, le groupe T12PR et le groupe T8PR était de 44, 75 et de 69% respectivement (figure 2A).

La durée variable de traitement selon la réponse virale dans les premières semaines est nommée «thérapie guidée par la réponse» (tableau 1). L'absence de détection d'ARN viral de la semaine 4 à 12 (nommé eRVR) permettait un trai-

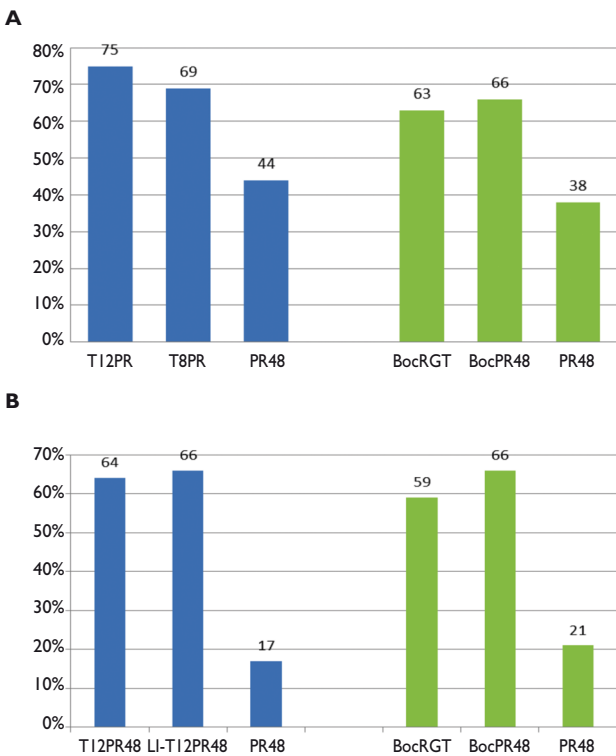


Figure 2. Taux de RVS (réponse virale soutenue)

A. Taux de RVS chez les patients sans traitement préalable traités par télaprévir⁵ (bleu) ou bocéprévir⁸ (vert). T12PR et T8PR, télaprévir 12 ou 8 semaines suivis d'un traitement par PR (peginterféron et ribavirine) d'une durée variable (cf. texte). BocRGT, thérapie par bocéprévir guidée par la réponse virale (cf. texte). BocPR48, après un *lead-in* par PR seuls, thérapie par bocéprévir et PR pendant 44 semaines. PR48, traitement par PR pendant 48 semaines.

B. Taux de RVS chez les patients avec traitement antiviral préalable traités par télaprévir⁷ (bleu) ou bocéprévir⁹ (vert). A noter que l'étude bocéprévir n'incluait pas les patients préalablement non répondeurs. T12PR48, télaprévir 12 semaines suivi de PR 36 semaines. LI-T12PR48, 4 semaines de *lead-in* par PR suivi de 12 semaines de traitement avec télaprévir puis 32 semaines de PR. BocRGT, traitement par bocéprévir guidé par la réponse (cf. texte). BocPR48, après *lead-in*, trithérapie bocéprévir et PR pendant 44 semaines. PR48, traitement par PR pendant 48 semaines.

tement raccourci de 24 semaines chez 57-58% des patients des groupes T8PR et T12PR. Dans les groupes T8PR et T12PR, les taux de RVS étaient de 83 et 89% chez les patients avec un eRVR mais seulement de 50 et 54% si les patients n'atteignaient pas les critères de eRVR (ARN détectable aux semaines 4 ou 12). Cette étude a clairement démontré la supériorité du régime combinant le télaprévir par rapport au double traitement standard. En outre, le taux d'échec thérapeutique survenant pendant le traitement étant légèrement supérieur dans le groupe T8PR par rapport au T12PR, la durée de douze semaines de triple traitement s'est imposée dans les études suivantes comme dans le dossier d'enregistrement.

L'étude ILLUMINATE visait à démontrer la non-infériorité d'un traitement raccourci à 24 semaines contre un traitement de 48 semaines pour les patients infectés par le VHC

Tableau 1. Glossaires

En italique, les équivalents anglo-saxons quand ceux-ci existent. (Adapté de réf³).

AAD	Antiviral d'action directe (<i>DAA, direct acting antiviral</i>), molécule avec action antivirale directe contre le VHC
RVS	Réponse Virale Soutenue (<i>SVR, sustained viral response</i>) signifiant l'absence de détection d'ARN viral (< 50 IU/ml) 24 semaines après l'interruption du traitement. Considéré comme un marqueur de guérison virologique
RVR	Réponse Virale Rapide (<i>RVR, rapid viral response</i>) signifiant ARN viral indétectable 4 semaines après l'introduction du traitement
eRVR	Réponse Virale Rapide Etendue (<i>eRVR, extended rapid viral response</i>) ARN viral indétectable aux semaines 4 et 12 de traitement
Non-réponse	Baisse d'ARN viral de moins de 2 log ₁₀ depuis le niveau de base à 12 semaines de traitement (<i>null response</i>)
Non-réponse partielle	Baisse d'ARN viral de plus de 2 log ₁₀ depuis le niveau de base à 12 semaines de traitement mais avec l'ARN restant détectable pendant la durée du traitement (<i>partial nonresponse</i>)
Echappement	Réapparition d'ARN viral pendant le traitement après sa disparition préalable (<i>breakthrough</i>)
Thérapie guidée par la réponse	Modalités et durée du traitement dépendante de la réponse virologique au début du traitement (<i>RGT, response guided therapy</i>)
Lead-in	Période de prétraitement par pegIFN α et ribavirine seuls avant l'introduction de l'AAD

génotype 1 qui atteignaient un eRVR.⁶ Des 540 patients randomisés, 60% ont atteint un eRVR et reçu un traitement de 24 semaines ou 48 semaines au total (les deux groupes recevant un traitement de 12 semaines de télaprévir). Le taux de RVS était de 92 et 90% dans les groupes 24 et 48 semaines respectivement, démontrant la non-infériorité d'un traitement raccourci chez les patients avec eRVR. Il faut souligner qu'environ deux tiers des patients recevant un triple traitement aboutissaient à un eRVR, par rapport au 20% d'eRVR obtenus avec la double combinaison actuelle. L'avantage du télaprévir est d'autant plus évident si l'on considère que ces patients peuvent bénéficier d'un traitement raccourci par rapport aux 48 semaines standard.

L'étude REALIZE, en randomisant 663 patients, a montré l'efficacité d'un traitement à base de télaprévir chez les patients avec un échec préalable d'un traitement antiviral.⁷ 64% des patients traités par un schéma de télaprévir+PR pendant 12 semaines suivis de PR seuls pendant un total de 48 semaines (groupe T12PR48) ont atteint une RVS contre seulement 17% dans le groupe contrôle (PR48, $p < 0,001$, figure 2B). Les taux de RVS étaient significativement améliorés dans les groupes recevant le télaprévir quel que soit le type d'échec préalable, bien que les taux de RVS aient été plus élevés chez les patients au préalable répondeurs-rechuteurs que chez les non-répondeurs (83 et 29% respectivement).

Efficacité du bocéprévir

Le bocéprévir est aussi un inhibiteur de la protéase



NS3/4A développé par Schering-Plough (actuellement Merck). Il se prend oralement à une dose de 800 mg toutes les huit heures en combinaison avec un traitement de pegIFN α et ribavirine. Une particularité du bocéprévir est l'importance d'un prétraitement (*lead-in*) par quatre semaines de pegIFN α et ribavirine avant l'introduction de bocéprévir afin de maximiser la réponse virologique.

L'efficacité et la sécurité du bocéprévir ont été étudiées dans une étude de phase III, SPRINT-2, chez les patients génotype 1, naïfs de tous traitements antiviraux. 1097 patients ont été randomisés en trois groupes: un groupe contrôle (PR pendant 48 semaines, groupe PR48), un groupe avec une thérapie guidée par la réponse virale avec un traitement d'une durée totale de 28 ou 48 semaines (soit 4 semaines de *lead-in* par pegIFN α et ribavirine, suivi de 24 semaines de trithérapie par bocéprévir+PR suivi de 20 semaines supplémentaires de thérapie par PR en cas d'ARN viral détecté entre les semaines 8-24 (groupe BocRGT) et un troisième groupe qui, après un *lead-in* de PR seuls pendant quatre semaines, a reçu une trithérapie bocéprévir, pegIFN α et ribavirine pendant 44 semaines, soit un total de 48 semaines de traitement (groupe BocPR48).⁸ Les taux de RVS étaient de 37, 63 et 66% pour les groupes PR48, le BocRGT et le groupe BocPR48 respectivement (figure 2A, $p < 0,001$). Dans le groupe de thérapie guidée par la réponse virale (BocRGT), 44% des patients avec un ARN indétectable pendant les semaines 8-24 ont pu bénéficier d'un traitement raccourci à 28 semaines.

RESPOND-2 a étudié 403 patients traités préalablement sans succès. Contrairement à l'étude équivalente REALIZE du télaprévir, les non-répondeurs étaient exclus de cette étude. Le taux de RVS (figure 2B) était de 21% dans le groupe contrôle traité par 48 semaines de PR (PR48), de 59% dans un groupe avec une thérapie guidée par la réponse traitée pendant 36-48 semaines (groupe BocRGT, dont 32 semaines de thérapie triple) et un taux de RVS de 66% pour le dernier groupe traité par triple thérapie pendant 44 semaines après les quatre semaines habituelles de *lead-in* (groupe BocPR48, figure 2B).⁹

Aspects pratiques du traitement associant une antiprotéase

L'ajout d'une antiprotéase à la double combinaison actuelle a amélioré l'efficacité du traitement mais a aussi créé de nouveaux problèmes de prise en charge. En ce qui concerne la *tolérance*, il faut noter l'aggravation de certains effets secondaires classiques du traitement par pegIFN α et ribavirine (tels que l'anémie) et l'apparition de nouveaux événements indésirables. Les études de phase III ont démontré une incidence augmentée d'anémie dans le cas des deux antiviraux. Dans l'étude ADVANCE, où les facteurs de croissance érythropoïétique étaient prohibés, 1-3% des patients sous télaprévir ont dû interrompre tous les traitements antiviraux en raison d'une anémie par rapport à < 1% dans le groupe contrôle.⁵ Les résultats sont similaires pour l'étude SPRINT-2 dans laquelle 2% des patients des groupes recevant le bocéprévir ont interrompu l'étude en raison d'une anémie comparés à 1% dans le groupe contrôle.⁸ A noter que cette dernière étude autorisait l'utilisation d'érythropoïétine. En outre, la prise de télaprévir est aussi

associée à une plus haute incidence d'éruption cutanée (37% dans le groupe télaprévir, 24% dans le groupe contrôle). Cet effet secondaire cutané a nécessité l'interruption de télaprévir chez 7-11% des patients mais n'était considéré comme sévère que chez 1% des patients, comprenant tout de même quelques rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et de DRESS (Drug Reaction (or Rash) with Eosinophilia and Systemic Symptoms). En ce qui concerne le bocéprévir, on remarquait l'apparition d'une dysgueusie survenant chez environ 40% des patients et un prurit anal.

Une tolérance réduite aux nouveaux médicaments pourrait se répercuter sur la compliance, avec des conséquences négatives sur leur taux plasmatique et, par conséquent, l'efficacité antivirale. Ceci est d'autant plus vrai si l'on considère la courte demi-vie des deux molécules, qui exige trois prises quotidiennes à des intervalles stricts. Le télaprévir sera disponible en comprimés de 375 mg, deux comprimés devront être ingurgités toutes les huit heures avec de la nourriture préférablement riche en lipides, qui en améliore la biodisponibilité. Quant au bocéprévir, il sera consommé à raison de quatre gélules de 200 mg toutes les 7-9 heures avec un régime normal. Il est évident qu'une surveillance stricte de l'adhérence s'avère indispensable surtout lors de l'apparition des premiers événements indésirables.

Un deuxième problème concerne la *sélection de souches virales résistant au traitement*. En raison de la mauvaise fidélité de l'ARN polymérase virale, un nombre important de variants est produit à tout moment. Lorsqu'un antiviral est administré, les variants avec une mutation altérant l'efficacité de cet antiviral seront sélectionnés et un échappement virologique pourrait en découler. A ce jour, de nombreuses mutations du VHC qui confèrent une résistance au bocéprévir et télaprévir¹⁰ ont été identifiées. La réponse à l'interféron, un antiviral non sélectif, semble cruciale pour limiter l'apparition de souches résistantes. Par exemple, dans l'étude SPRINT-2 décrite ci-dessus, seuls 4% des patients avec une réponse virologique favorable après la période de *lead-in* ont sélectionné des souches résistant au bocéprévir contre jusqu'à 52% des patients qui n'avaient pas répondu à l'interféron.⁸ La sélection d'une souche virale mutée impose l'arrêt du traitement. De façon importante, le génotype 1a semble développer des mutations contre les inhibiteurs de protéase plus facilement que le génotype 1b. Comme l'expérience avec ces nouvelles classes de médicaments demeure limitée, de nombreuses questions sont encore en suspens, par exemple les combinaisons idéales de classes d'AAD ou le retraitement avec la même molécule en cas d'échec.¹¹

Un dernier problème soulevé par ces nouvelles molécules est celui des *interactions médicamenteuses*. Le télaprévir et le bocéprévir sont métabolisés par le cytochrome P450 3A4 et sont également un puissant inhibiteur de ce même cytochrome, ce qui mène à de nombreuses interactions médicamenteuses qu'il est important de systématiquement rechercher avant de débiter tout traitement (tableau 2).¹² A noter que les données sur les interactions médicamenteuses du bocéprévir sont nettement plus limitées que pour le télaprévir. Ces interactions peuvent aboutir à une augmentation des taux plasmatiques soit de l'antiprotéase, soit du médicament concomitant, parfois à des niveaux potentiellement toxiques (par exemple en cas de prise simultanée



Tableau 2. Interactions médicamenteuses du télaprévir et du bocéprévir

Informations tirées des Autorités de régulations médicamenteuses françaises¹² (AFSSAPS). En cas d'interactions potentielles un avis spécialisé s'impose. (HTAP, hypertension artérielle pulmonaire).

Télaprévir	Bocéprévir
Associations médicamenteuses contre-indiquées	
<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'arythmie: amiodarone, astémizole, bépridil, cisapride, flécaïnide, pimozide, la propafénone, quinidine, terfénaire • Dérivés de l'ergot: dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine • Statines: lovastatine et simvastatine • Benzodiazépines: midazolam oral et triazolam • Autres: alfuzosine, sildénafil (indication HTAP), rifampicine et millepertuis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risque d'arythmie: amiodarone, bépridil, flécaïnide, pimozide, propafénone, quinidine, terfénaire • Dérivés de l'ergot: dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine • Benzodiazépines: midazolam oral et triazolam
Autres interactions médicamenteuses	
<ul style="list-style-type: none"> • Antiarythmiques: lidocaïne, digoxine • Antibiotiques: clarithromycine, érythromycine, tétracycline, troléandomycine • Anticoagulants: warfarine • Antiepileptiques: carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne • Antidépresseurs: escitalopram, désipramine, trazodone • Antifongiques: kétoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole • Antigoutteux: colchicine • Antimycobactériens: rifabutine • Benzodiazépines: alprazolam, midazolam parentéral, zolpidem • Inhibiteurs calciques: amlodipine, diltiazem, félopidine, nicardipine, nifédipine, nisoldipine, vérapamil • Corticoïdes: Par voie systémique: dexaméthasone Par inhalation/voie nasale: fluticasone, budésonide • Antagonistes des récepteurs de l'endothéline: bosentan • Agents antiviraux anti-VIH: multiples interactions, se référer à la documentation officielle • Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase: atorvastatine • Contraceptifs hormonaux/œstrogènes: éthinyloestradiol, noréthindrone • Immunosuppresseurs: ciclosporine, sirolimus, tacrolimus • Bêta-agonistes inhalés: salmétérol • Analgésiques opioïdes: méthadone • Inhibiteurs de la PDE-5: sildénafil, tadalafil, vardenafil (tous pour indication: dysfonction érectile) 	<p>Les données disponibles sur les interactions sont limitées, en particulier il n'existe pas de données concernant la coadministration avec les contraceptifs oraux, les inhibiteurs de l'HMG CoA reductase, les dérivés opioïdes (méthadone, buprénorphine), les immunosuppresseurs, la rifampicine et le millepertuis</p>

de midazolam ou de sildénafil). Une évaluation détaillée (et spécialisée) de ces risques doit précéder toute introduction d'un traitement antiviral contenant une antiprotéase.

vers le spécialiste. Ensemble, nous disposons de nouvelles armes pour aider nos patients et tenter d'éradiquer ce fléau qu'est le virus de l'hépatite C. ■

CONCLUSION

Nous sommes en train de vivre une révolution dans le traitement de l'hépatite C chronique. Deux nouveaux antiviraux, le télaprévir et le bocéprévir, prochainement mis sur le marché en Suisse, vont augmenter de façon importante le taux de réponse au traitement du VHC génotype 1. Ces nouvelles molécules permettront de guérir plus de 50% des patients qui appartiennent à certaines populations de patients dits difficiles, tels que les patients cirrhotiques ou ceux avec une charge virale élevée. Cependant, elles ne pourront pas encore être utilisées dans d'autres groupes de patients difficiles à traiter, tels que les patients coinfectés VHC/VIH ou les patients post-transplantation hépatique, en raison de données, pour l'instant, encore insuffisantes. Dans le cadre de ces nouveaux développements, le rôle du médecin de premier recours sera primordial; c'est vers lui que se tournera le patient, c'est aussi lui qui effectuera le premier bilan et jugera de l'indication à envoyer le patient

Implications pratiques

- > Des nouveaux antiviraux contre le VHC génotype 1 vont prochainement arriver sur le marché suisse: le télaprévir et le bocéprévir
- > Ces nouvelles molécules inhibent la protéase NS3/4A virale
- > En adjonction à un traitement standard d'interféron pégylé et ribavirine ces substances permettent d'obtenir de meilleurs taux de réponse
- > De nombreuses interactions et de nouveaux effets secondaires sont imputables à ces nouvelles molécules
- > Le traitement et le suivi sont complexes et devraient être initialement conduits par des praticiens expérimentés dans le traitement des malades infectés par le VHC



Bibliographie

- 1 Thein HH, Yi Q, Dore GJ, et al. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: A meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008;48:418-31.
- 2 Davis GL, Alter MJ, El-Serag H, et al. Aging of hepatitis C virus (HCV)-infected persons in the United States: A multiple cohort model of HCV prevalence and disease progression. *Gastroenterology* 2010;138:513-21, 21 e1-6.
- 3 ** Craxi A. EASL Clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 Feb 28.
- 4 Rosen HR. Chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2011;364:2429-38.
- 5 Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
- 6 Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2A and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: Final results of phase 3 ILLUMINATE study. *Hepatology* 2010;52:320A-421A.
- 7 Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
- 8 Poordad F, McCone J, Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
- 9 Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
- 10 * Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010;138:447-62.
- 11 Pawlotsky JM. Treatment failure and resistance with direct-acting antiviral drugs against hepatitis C virus. *Hepatology* 2011;53:1742-51.
- 12 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, accédé 05.07.2011. Available from: www.afssaps.fr/

* à lire

** à lire absolument