

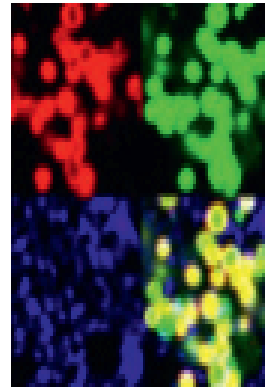
► Le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) a singulièrement progressé ces deux dernières décennies. Depuis 15 ans environ, la combinaison de l'interféron α pégylé et de la ribavirine permet d'obtenir un taux de réponse virologique prolongée, assimilable à une guérison, chez 45 % des patients infectés par un génotype 1, 65 % de ceux infectés par un génotype 4, 70 % de ceux infectés par un génotype 3 et environ 85 % de ceux infectés par un génotype 2. Une meilleure compréhension du cycle réplcatif du VHC a permis le développement d'antiviraux directs spécifiques du virus ciblant les protéines virales (la protéase NS [non structural] 3/4A, la polymérase NS5B avec des inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques, la protéine multifonctionnelle NS5A du complexe de replication). De nombreux résultats ont montré que des combinaisons d'inhibiteurs de première génération, notamment les inhibiteurs de protéases, en association avec l'interféron pégylé et la ribavirine, avaient une efficacité antivirale élevée (75 % de guérison des patients infectés par un VHC de génotype 1) avec une tolérance difficile. Cette première étape majeure a été rapidement suivie de l'utilisation d'une combinaison des antiviraux directs de deuxième génération avec l'interféron pégylé et la ribavirine, permettant d'augmenter sensiblement les taux de guérison (de 75 à 90 %) avec une réduction des durées de traitement et du nombre de comprimés administrés. La prochaine étape sera la combinaison des antiviraux directs, qui deviendra le standard de traitement en 2015. La plupart des études ont inclus des patients « faciles à traiter », en petit nombre, avec des résultats d'efficacité et de tolérance remarquables. Cependant, les résultats obtenus avec les « populations difficiles à traiter » (sujets en échec de traitements antérieurs, notamment par les inhibiteurs de protéases, sujets cirrhotiques, sujets transplantés hépatiques ou rénaux, et sujets infectés par le VIH [virus de l'immunodéficience humaine]) restent à confirmer et sont impatientement attendus. ◀

Vignette (Photo © Inserm - Baptiste Jammart).

Virus de l'hépatite C

25 ans, la fin de l'histoire ?

Stanislas Pol



Université Paris Descartes,
Inserm U1016,
unité d'hépatologie,
hôpital Cochin APHP,
27, rue du Faubourg
Saint-Jacques,
75014 Paris, France.
stanislas.pol@cch.aphp.fr

Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN découvert en 1988, responsable des hépatites précédemment appelées « non A, non B ». Il est à l'origine d'hépatites aiguës spontanément résolutive dans 1/3 des cas ; le taux de chronicité est élevé (environ 70 %) et explique qu'environ 170 millions d'individus dans le monde ont une infection chronique [1]. Le VHC est, au moins dans les pays industrialisés, l'une des causes principales de transplantation hépatique et de carcinome hépatocellulaire (CHC), dont l'augmentation est prévue jusqu'à environ 2020 [2]. La véritable révolution thérapeutique à laquelle on assiste aujourd'hui est probablement unique, à plus d'un titre. L'infection par le VHC est la seule infection chronique dont on guérit. La rapidité de développement de nouveaux traitements, constamment plus efficaces et mieux tolérés, est sans doute sans comparaison dans l'histoire pharmaceutique. Les capacités de remodelage et de régénération hépatiques, permettent potentiellement, avec la guérison virale, la réparation des lésions, notamment de fibrose, générées lors de l'infection. S'ouvrent ainsi de nouveaux défis pour un dépistage plus large, un accès facilité aux traitements les plus efficaces, et une réflexion sociétale sur le rapport coût/efficacité des stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Sur cette thématique clinique et de recherche, la France a été et reste dans le trio de tête depuis ces deux dernières décennies. Cette revue résume cette courte histoire exemplaire et récente.

Épidémiologie du VHC

La transmission du VHC est principalement parentérale et touche, non seulement les usagers de drogues intraveineuses (ou intranasales), mais aussi tous les sujets exposés à des soins médico-chirurgicaux dans les années 1960-1989. L'hémovigilance était alors encore

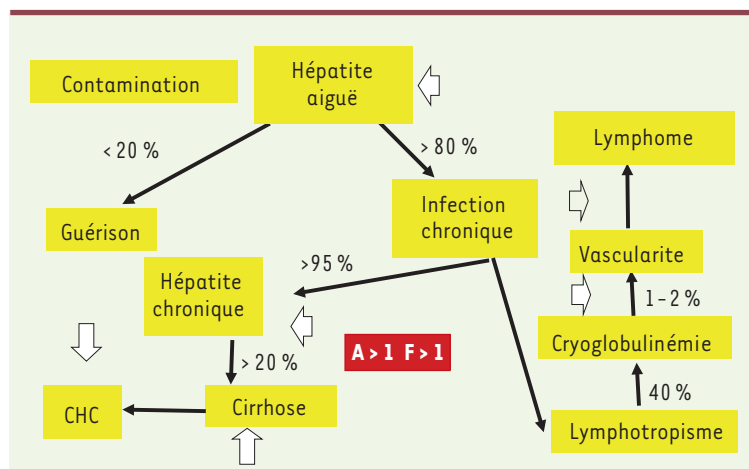


Figure 1. Histoire naturelle de l'infection virale C. Les flèches blanches indiquent les actions thérapeutiques potentielles. Le score Métavir synthétise les résultats des biopsies hépatiques pratiquées chez les patients atteints d'hépatite C chronique suivant deux paramètres : l'activité nécrotico-inflammatoire (A) et la fibrose (F). A < 1 indique une activité minimale, A2 une activité moyenne et A3 une activité marquée ; F > 1 indique la fibrose avec un élargissement des espaces portes et des septums peu nombreux (F2), nombreux (F3) et F4 la présence d'une cirrhose. CHC : carcinome hépatocellulaire.

insuffisante, avec des risques de transmission nosocomiale, à la fois par le matériel à usage non unique, mais aussi par les produits sanguins qui n'étaient pas testés avant les années 1990 [3]. Si l'incidence et la prévalence du VHC sont en cours de diminution dans les pays industrialisés, les conséquences de l'infection chronique pèseront sur le système de santé jusqu'aux années 2025. Dans les autres pays, et principalement en raison d'une hémovigilance insuffisante et/ou de l'augmentation de l'usage de drogues, incidence et prévalence sont en augmentation constante. La répartition des 170 millions d'infectés par le VHC est variable selon les zones géographiques. La prévalence est d'environ 0,5 à 2 % en Europe, mais peut atteindre 8 % dans certaines régions d'Afrique, voire 14 % en Égypte (contamination nosocomiale massive par le traitement collectif de la schistosomiase dans les années 1960-1980) ou en Mongolie.

Le diagnostic de rencontre avec le VHC repose sur l'identification des anticorps anti-VHC (tests Elisa de troisième génération, à confirmer réglementairement par un deuxième test) et l'affirmation d'une infection active sur la détection de l'ARN du VHC par amplification génomique. Six différents génotypes (1 à 6) sont décrits, auxquels sont associés des sous-types (a, b, c, etc. ; par exemple, le plus fréquent en France est le génotype 1b, environ 55 % des cas). Un nouveau génotype, génotype 7, vient d'être décrit. Les infections multiples peuvent s'observer chez environ 15 % des patients, de même que des réinfections. La guérison d'une infection par un sous-type donné ne confère pas de protection contre d'autres sous-types, et cette absence de protection croisée a été confirmée par les essais de vaccination chez le chimpanzé.

Histoire naturelle de l'infection virale par le VHC

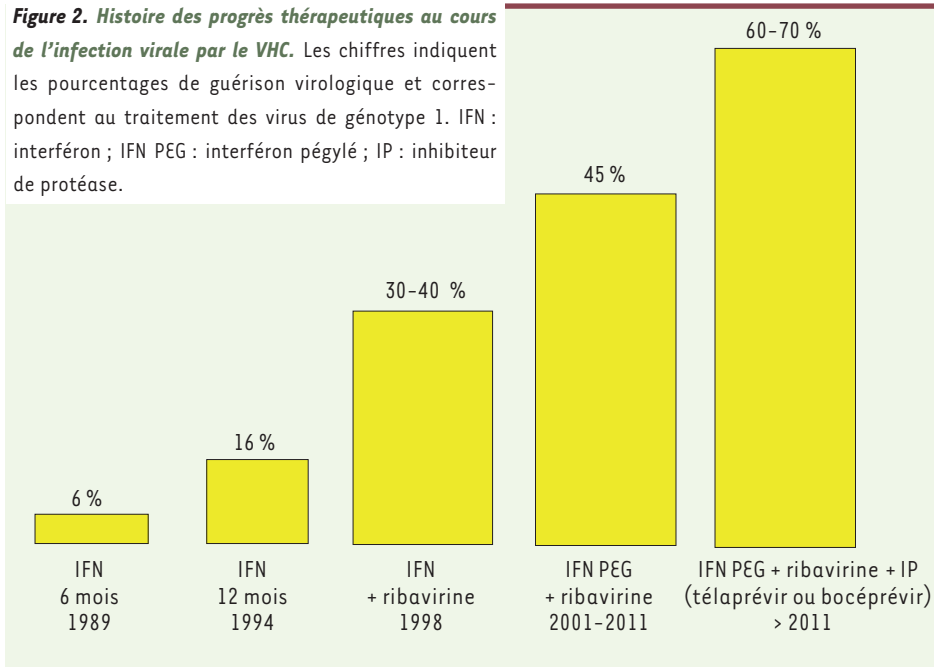
L'histoire naturelle de l'infection virale par le VHC est marquée par une atteinte hépatique, principalement dépendante de l'immunité, responsable d'une hépatite chronique [4] qui peut, dans 1/3 des cas, aboutir à une fibrose extensive ou une cirrhose. Cette cirrhose favorise la survenue du carcinome hépatocellulaire (CHC) principalement du fait de mécanismes associés à l'inflammation chronique et à la régénération hépatique, et rarement par hépatocarcinogénèse

virale directe (la capacité transformante de certaines protéines virales - NS [*non structural*] 3, NS5A - est discutée) (Figure 1). Parallèlement à l'hépatotropisme, un lymphotropisme du VHC est suggéré, expliquant la présence d'une cryoglobulinémie mixte (contingent d'immunoglobulines [Ig]G et d'IgM à chaîne légère kappa polyclonal IgG et monoclonal IgM κ) majoritairement de type II chez environ la moitié des patients infectés. Pour un sous-groupe d'entre eux (5 à 10 %), il existe une vascularite cryoglobulinémique symptomatique : les dépôts dans les artères de moyen calibre de complexes antigène/anticorps anti-VHC et de facteur rhumatoïde peuvent entraîner des atteintes cutanées (purpura vasculaire), rhumatologiques (polyarthrite), néphrologiques (glomérulonéphrite membrano-proliférative), et neurologiques (polyneuropathie périphérique). Enfin, un sur-risque de lymphome, notamment de lymphome splénique vilieux, est lié à une sélection clonale, lien de causalité d'autant plus convaincant que l'éradication de l'infection virale permet la rémission du lymphome [5].

Ces manifestations hépatiques et extra-hépatiques font l'essentiel de la morbidité et de la mortalité liées au VHC (1 500 décès par an en France). Parallèlement, d'autres manifestations extra-hépatiques sont clairement associées à l'infection virale C. Le risque de diabète est multiplié par 2, celui d'atteintes cardiovasculaires ou cérébrovasculaires multiplié par 1,5 à 3, et un risque accru de cancers (hépatocarcinome bien sûr, mais aussi cancers extra-hépatiques dont le cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans n'est qu'un exemple) a été suggéré.

Ainsi, parallèlement aux manifestations directement en rapport avec les mécanismes dépendant de l'immunité - hépatiques et extra-hépatiques (Figure 1) -, il est possible que, comme cela a été montré pour l'infection par le VIH responsable d'une activation lymphocytaire,

Figure 2. Histoire des progrès thérapeutiques au cours de l'infection virale par le VHC. Les chiffres indiquent les pourcentages de guérison virologique et correspondent au traitement des virus de génotype 1. IFN : interféron ; IFN PEG : interféron pégylé ; IP : inhibiteur de protéase.



un état d'inflammation chronique puisse induire ces manifestations cliniques, de même que l'asthénie chronique et la perte de qualité de vie à la fois physique et psychique qu'éprouve le patient.

Le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C

Histoire du traitement et des bénéfices associés

Une particularité de l'infection virale par le VHC est d'être la seule infection chronique dont il soit possible de guérir. Il n'y a en effet pas de réservoir viral et la réponse virologique prolongée (RVP) est assimilable à une guérison virologique. Ainsi, l'ARN viral devient et reste indétectable dans le foie ou les cellules mononucléées du sang périphérique après RVP [6], et il n'y a pas de rechute tardive en l'absence de réinfection, même en cas d'immunosuppression puissante comme après une transplantation hépatique.

Durant les deux dernières décennies, le traitement du virus de l'hépatite C a évolué avec un taux de RVP qui a été multiplié par 10. À la fin des années 1980, au moment de la découverte du virus, l'interféron α utilisé à la posologie de 3 à 5 millions d'unités, 3 à 5 fois par semaine pendant six mois, par injection sous-cutanée, permettait la guérison d'environ 7 % des patients traités (Figure 2). Au début des années 1990, la ribavirine a été associée à l'interféron ce qui a doublé l'efficacité thérapeutique, pour atteindre environ 15 % de patients. La pégylation de la molécule d'interféron a permis l'augmentation de la durée de vie de la molécule et une plus grande efficacité antivirale. Une injection sous-cutanée hebdomadaire, associée à la ribavirine et avec des posologies adaptées au poids, a augmenté l'efficacité thérapeutique et permet, depuis 1995, d'obtenir une guérison virologique chez 45 % des sujets infectés par un génotype 1 [7], 85 % des sujets infectés par un génotype 2, 70 % des sujets infectés par un génotype 3, et 65 % des sujets infectés par un génotype 4. Les génotypes 5 et 6

étaient rares, mais le taux de guérison espéré était d'environ 75 %.

En cas de guérison virologique, les anomalies biologiques associées à l'infection (hypertransaminasémie), les anomalies morphologiques (adénopathies du pédicule cœliaque) et les manifestations extrahépatiques (vascularite) disparaissent majoritairement [4]. Sur le plan hépatique et en l'absence de comorbidité, la fibrose va se remodeler et, ainsi, la RVP permettra une réparation progressive du foie. La meilleure illustration en est la réduction significative de la mortalité hépatique (notamment par complication des cirrhoses

incluant le CHC) chez les patients guéris par rapport aux autres patients [8]. Ceci est particulièrement observé chez les sujets ayant initialement une cirrhose. Le remodelage hépatique permet même d'espérer une disparition de la cirrhose, et cette réversibilité, histologiquement prouvée, conduit à la disparition complète des complications hépatiques [9]. Plus récemment, il a été montré dans de larges cohortes de sujets mono-infectés par le VHC et non virémiques, par rapport aux sujets virémiques [10] ou aux sujets co-infectés VIH/VHC qu'ils aient ou non une RVP [11], qu'il existait, parallèlement à la réduction de la mortalité globale et de la mortalité hépatique, une réduction de la mortalité extrahépatique, qu'elle soit cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou par cancer extrahépatique. Ainsi, la guérison virologique permet de réduire les risques de complications hépatiques et extrahépatiques (comme les manifestations vasculaires, métaboliques ou carcinomateuses extrahépatiques), et permet également l'arrêt de l'activation inflammatoire associée à l'infection chronique.

Une révolution thérapeutique en marche

Au milieu des années 2000, la meilleure caractérisation des protéines du VHC impliquées dans la réplication virale [12, 13] a conduit au développement d'antiviraux spécifiques du virus de l'hépatite C [14] (Figures 2 et 3). Le télaprévir et le bocéprévir ont été les premiers inhibiteurs de protéase mis sur le marché en 2011. Ils ont permis, en combinaison avec l'interféron et la ribavirine, d'obtenir une fréquence plus élevée de guérison virologique (75 % chez les sujets infectés par

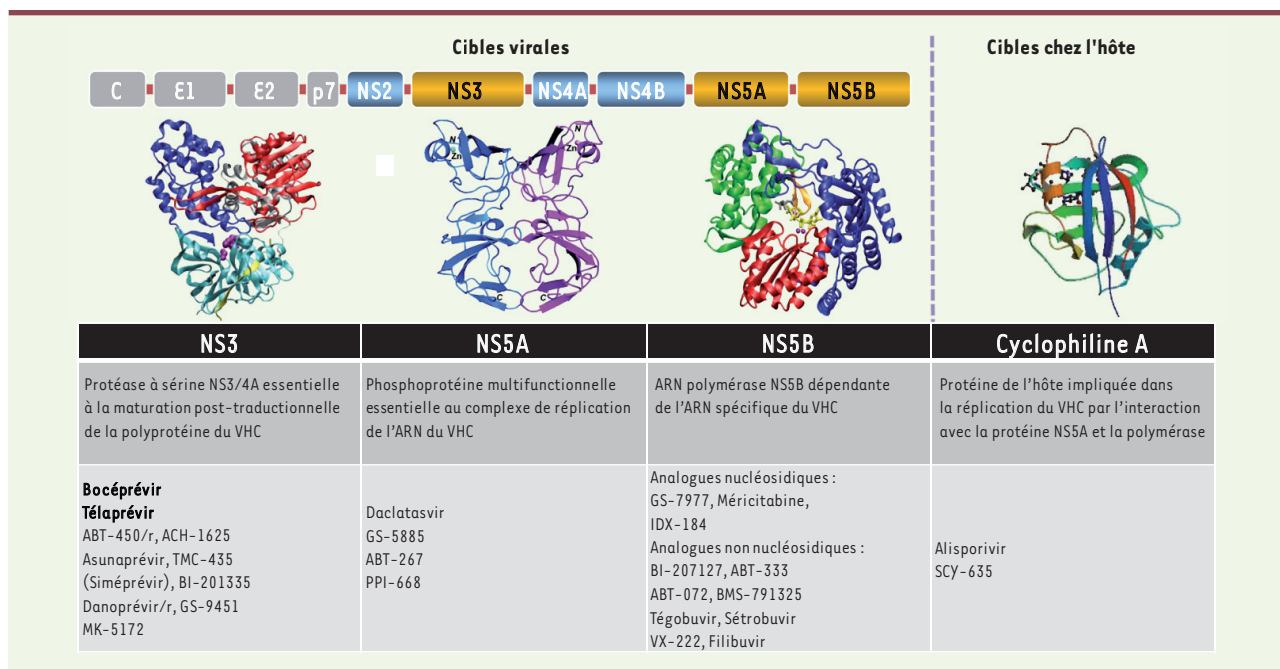


Figure 3. Cibles thérapeutiques virales et de la cellule hôte spécifiques du VHC. Les cibles virales sont des protéines essentielles à la réplication à la réplication du virus. Certains antiviraux oraux, inhibiteurs spécifiques de ces cibles, sont en cours de développement. NS : non structural ; AVD : antiviraux directs.

un génotype 1), avec une réduction de 48 à 24 semaines de la durée du traitement chez la moitié des patients (ceux qui ont une réponse virologique rapide définie par l'absence de détection du virus après 4 semaines de traitement) [15-20]. La limite principale de ces traitements est celle des effets secondaires, en plus de ceux liés au traitement classique : effets cutanés (télaprévir) avec des *rashes* sévères dans 5 à 10 % des cas [21], et une anémie (télaprévir ou bocéprévir) [22]. Une des limites du traitement est aussi celle du coût (environ 35 000 euros pour les coûts directs) et le nombre de gélules à administrer : 6 gélules/jour pour le télaprévir ou 12 gélules/jour pour le bocéprévir (prises toutes les 12 h ou 8 h), s'ajoutant aux 4-6 gélules de ribavirine. Ces deux antiviraux oraux ont constitué la première étape de la révolution thérapeutique et restent le traitement de référence en 2013. Ils sont indispensables, notamment chez les patients ayant une fibrose extensive, une fibrose intermédiaire ou une cirrhose, mais des comorbidités hépatiques (surconsommation d'alcool, surpoids) favorisent une progression rapide de la fibrose [4, 22].

De nombreux autres antiviraux ont été développés, tels que les inhibiteurs de la polymérase NS5B de type nucléotidiques [23, 24] ou non [24], les inhibiteurs du complexe de réplication NS5A [25] et les inhibiteurs de protéases de deuxième génération [26, 27]. Ces nouveaux antiviraux ont été, dans un premier temps, associés à l'interféron pégylé et la ribavirine, permettant d'obtenir une guérison des patients dans 75 à 95 % des cas (Figure 4). Cette deuxième phase de progrès, marquée par un éventail élargi de nouvelles armes thérapeutiques, a également bénéficié d'une réduction de la durée des traitements (24 à 12 semaines) et du nombre de gélules administrées.

Le progrès récent le plus marquant, et qui constitue la vraie révolution, est le développement de stratégies thérapeutiques combinant des antiviraux directs (AVD) s'affranchissant de l'utilisation d'interféron pégylé combiné à la ribavirine et, ainsi, de ses effets secondaires propres [28-30]. Ces multithérapies orales ont l'avantage d'être mieux tolérées, d'autoriser une prise moindre de comprimés et de réduire la durée des traitements (24 à 12 semaines). Surtout, ces combinaisons orales permettent d'espérer plus de 90 % de guérison chez des patients qui n'ont jamais été traités, mais aussi chez des patients en échec de traitements antérieurs, incluant même les échecs à la trithérapie de première génération (inhibiteurs de protéase + interféron pégylé + ribavirine).

On ne peut aujourd'hui résumer l'ensemble des essais en cours et leur efficacité, mais il est clair qu'à moyen terme ces multithérapies orales de 12 semaines permettront de guérir probablement tous les patients (Figure 5). En effet, les nouvelles drogues ont une activité pangénotypique, il n'y a pas de résistance génotypique croisée entre les différentes classes d'antiviraux directs, et d'autres types de traitement sont en cours de développement. Ces autres antiviraux, tels que les inhibiteurs de la cyclophiline, les inhibiteurs d'entrée du virus dans les cellules, les ARN anti-sens, ainsi que la vaccinothérapie, permettront, dans les situations les plus difficiles, de dépasser

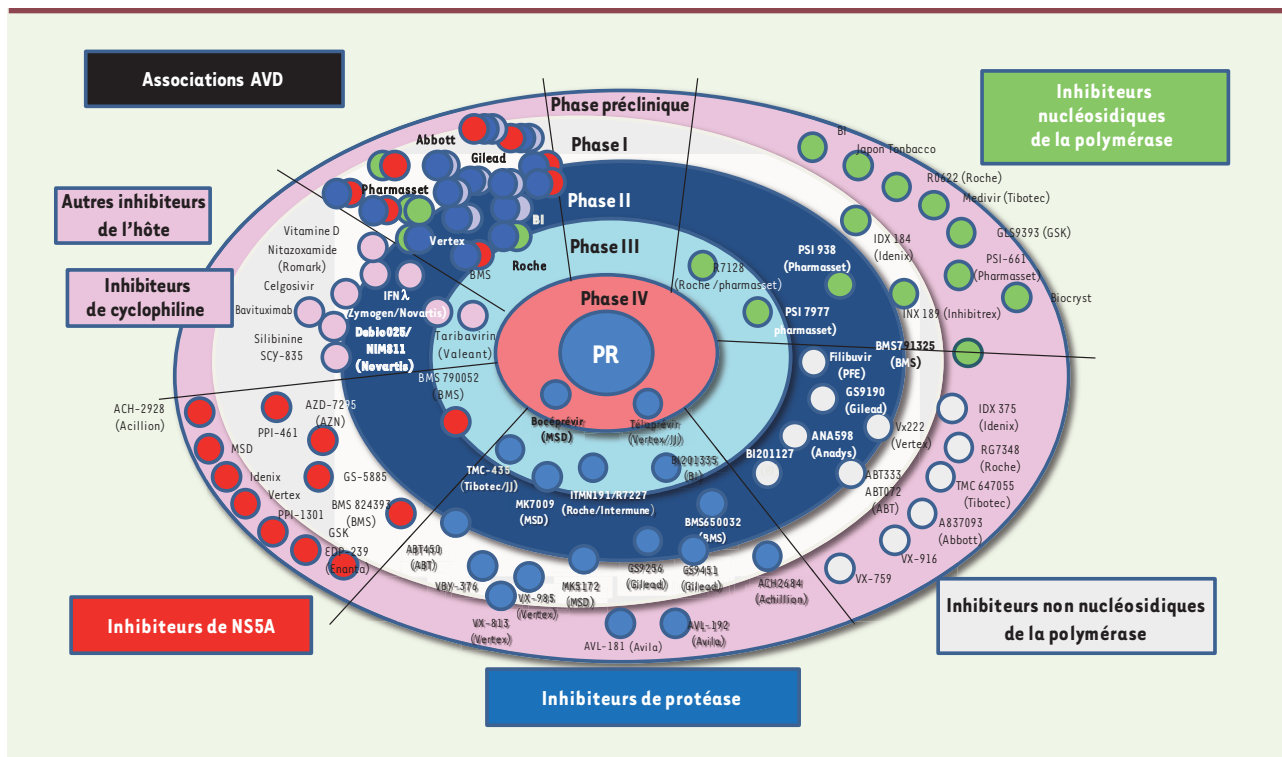


Figure 4. Les différents traitements spécifiques du virus de l'hépatite C en cours de développement. AVD : antiviraux directs ; PR : interféron pégylé + ribavirine.

une non-réponse initiale à une première ligne de traitement. Ainsi, le développement de tous ces antiviraux spécifiques du virus ou de l'hôte permettra une élimination progressive de l'interféron des traitements contre le VHC.

Conclusion

L'histoire du virus de l'hépatite C semble ainsi se terminer 25 ans après sa découverte. Ces dernières années ont été marquées par l'engagement des chercheurs (virologues, immunologistes), des cliniciens (hépatologues, infectiologues, internistes en collaboration avec les psychiatres et dermatologues notamment), et surtout des patients qui ont été confrontés aux nombreux effets secondaires des traitements anti-VHC. Cependant, un certain nombre de défis restent à affronter. Le premier d'entre eux est économique, car ces traitements coûtent cher et il nous faudra apporter la preuve que la guérison de l'infection virale C est « coût-efficace » par la réduction de la morbidité et de la mortalité hépatiques, mais aussi extrahépatiques. L'autre défi est celui du dépistage. Si la France est au premier rang pour la prise en charge de l'infection virale C (pour le dépistage, puisqu'on estime à 60 % le pourcentage de sujets infectés dépistés), il reste un gros travail à effectuer dans le monde, et particulièrement dans les pays du Sud, à la fois pour le dépistage mais aussi pour l'accès aux soins spécifiques. Le troisième défi est préventif : le développement d'un vaccin prophylactique est essentiel, mais reste limité par la très grande variabilité du virus. Ainsi, en théorie, les progrès médicaux permettent

d'espérer une éradication complète de l'infection virale C dans les pays développés. Cependant, moins de 10 % des sujets infectés ont été traités et guéris au Royaume-Uni ou aux États-Unis, où le dépistage systématique de l'infection virale C chez les *baby-boomers* a été recommandé en 2012 par le CDC (*Centers for disease control and prevention*). Il est donc évident que, pour le VHC, l'essentiel reste à faire quant au dépistage des patients, à leur prise en charge et à leur guérison. ♦

SUMMARY

Hepatitis C virus: 25 years-old, the end?

The treatment of hepatitis C virus (HCV) infection markedly progressed these two last decades. Since 15 years, the combination of pegylated interferon α and ribavirin led to a sustained virologic response (SVR) which corresponds to a complete recovery in around 45 % of patients with HCV genotype 1, 65 % with HCV genotype 4, 70 % with HCV genotype 3 and around 85 % with HCV genotype 2. A better understanding of the HCV life-cycle recently resulted in the development of several potential direct-acting antiviral drugs (DAA) targeting viral proteins (NS3/4A protease inhibitors, NS5B nucleosidic and non nucleosidic polymerase inhibitors, NS5A replication complex inhibitors). A lot of data has been reported with the combinations of pegylated

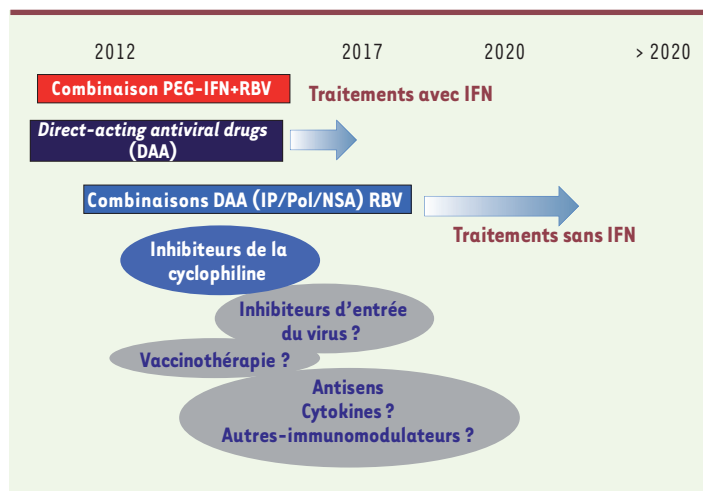


Figure 5. Histoire récente et progrès thérapeutiques anticipés dans le traitement de l'infection par le virus de l'hépatite C.

interferon α /ribavirin and the first generation oral DAA, Telaprevir and Boceprevir. These regimens have demonstrated a high level of antiviral efficacy (75 % of SVR) and an acceptable safety profile. After this first major step, the combination of the second generation DAA with pegylated interferon α /ribavirin will impact antiviral potency (75 to 90 % of SVR) and tolerance and will reduce the duration of therapies and the pill burden. The next step, which is an actual revolution, will be the oral combination of new DAA which is likely to become the standard of care for chronic HCV after 2015. Most studies have been conducted in small numbers of “easy-to-treat” patients with short post-treatment period with outstanding results but we are now waiting for confirming these results in more difficult-to-treat patients (experienced genotype 3-infected or genotype 1-infected patients who failed to first generation protease inhibitors, cirrhotic, HIV co-infected patients, allograft recipients or candidates to transplantation). \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

Le professeur Stanislas Pol est :

– Membre de board : BMS ; Boehringer Ingelheim ; Tibotec/Janssen Cilag ; Gilead ; Roche ; Merck/Schering Plough ; Abbott ; GSK.

– Orateur : BMS ; Boehringer Ingelheim ; Tibotec/Janssen Cilag ; Gilead ; Roche ; Merck/Schering Plough ; GSK.

– Bourses : BMS ; Gilead ; Roche ; Merck/Schering Plough.

RÉFÉRENCES

- Muhlberger N, Schwarzer R, Lettmeier B, et al. HCV-related burden of disease in Europe: a systematic assessment of incidence, prevalence, morbidity, and mortality. *BMC Public Health* 2009 ; 9 : 34.
- Omland LH, Krarup H, Jepsen P, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol* 2010 ; 53 : 36-42.
- Esteban JI, Sauleda S, Quer J. The changing epidemiology of hepatitis C virus infection in Europe. *J Hepatol* 2008 ; 48 : 148-62.
- European association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011 ; 55 : 245-64.
- Hermine O, Lefrère F, Bronowicki JP, et al. Regression of splenic lymphoma with lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 89-94.
- Fontaine H, Chaix ML, Lagneau JL, et al. Recovery from chronic hepatitis C in long-term responders to ribavirin plus interferon alfa. *Lancet* 2000 ; 356 : 41.

- Mchutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 580-93.
- Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007 ; 147 : 677-84.
- Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med* 2008 ; 149 : 399-403.
- Lee MH, Yang HI, Lu SN, et al. Chronic hepatitis C virus infection increases mortality from hepatic and extrahepatic diseases: a community-based long-term prospective study. *J Infect Dis* 2012 ; 206 : 469-77.
- Berenguer J, Rodríguez E, Miralles P, et al. Sustained virological response to interferon plus ribavirin reduces non-liver-related mortality in patients coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 728-36.
- Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol* 2007 ; 5 : 453-63.
- Buhler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012 ; 32 : 19-16.
- Yang PL, Gao M, Lin K, et al. Anti-HCV drugs in the pipeline. *Curr Opin Virol* 2011 ; 1 : 607-16.
- Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1839-50.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentric phase 2 trial. *Lancet* 2011 ; 376 : 705-16.
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010 ; 362 : 1292-303.
- Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 2417-28.
- 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.
- 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.
- Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012 ; 56 : 455-63.
- Hezode C, Dorival C, Zoulim F, et al. Safety of telaprevir or boceprevir in combination with peginterferon/alpha/ribavirin, in cirrhotic non responders. First results of the French early access program (ANRS C020-CUPIC). 47th Meeting of the European association for the study of the liver. Barcelona: EASL, 2012 (abstract 8).
- Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, et al. Sofosbuvir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin for treatment-naïve patients with hepatitis C genotype 1, infection (ATOMIC): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2013 ; 381 : 2100-7.
- Gane EJ, Roberts SK, Stedman CA, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG7128) and Danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet* 2010 ; 376 : 1467-75.
- Pol S, Ghalib RH, Rustgi VK, et al. Daclatasvir for previously untreated chronic hepatitis C genotype-1 infection: a randomised, parallel-group, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 2a trial. *Lancet Infect Dis* 2012 ; 12 : 671-7.
- Zeuzem S, Asselah T, Angus PW, et al. Efficacy of the protease inhibitor BI 201335, the polymerase inhibitor BI 207127 and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011 ; 141 : 2047-55.
- Lenz O, Vijgen L, Berke JM, et al. Virologic response and characterisation of HCV genotype 2-6 in patients receiving TMC435 monotherapy (study TMC435-C202). *J Hepatol* 2013 ; 58 : 445-51.
- Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med* 2012 ; 366 : 216-24.
- Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, et al. Nucleotide polymerase inhibitor Sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 34-44.
- Poordard F, Lawitz E, Kowdley KV, et al. Exploratory study of oral combination antiviral therapy for hepatitis C. *N Engl J Med* 2013 ; 56 : S560.

TIRÉS À PART

S. Pol