



**HAL**  
open science

## Traitement de l'hépatite C en 2011-2013 : les résultats dans la "vraie vie" à l'heure de la trithérapie

Marie Feillant

► **To cite this version:**

Marie Feillant. Traitement de l'hépatite C en 2011-2013 : les résultats dans la "vraie vie" à l'heure de la trithérapie. Hépatologie et Gastroentérologie. 2013. dumas-00905808

**HAL Id: dumas-00905808**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00905808>**

Submitted on 18 Nov 2013

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

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

**UNIVERSITE DE BREST – BRETAGNE OCCIDENTALE**

**Faculté de Médecine**

**\*\*\*\*\***

**Année 2013**

**N°**

**THESE DE  
DOCTORAT en MEDECINE**

**DIPLÔME D'ETAT**

**Par**

**Marie FEILLANT**

Née le 29 mai 1985 à Quimper

**Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2013**

**TRAITEMENT DE L'HEPATITE C EN 2011-2013 : LES RESULTATS  
DANS LA « VRAIE VIE » A L'HEURE DE LA TRITHERAPIE.**

Président : Monsieur le Professeur Michel ROBASZKIEWICZ  
Membres du jury : Monsieur le Professeur Jean-Baptiste NOUSBAUM  
Monsieur le Professeur Christopher PAYAN  
Madame le Docteur Florence TANNE



**UNIVERSITE DE BRETAGNE OCCIDENTALE**  
**FACULTE DE MEDECINE ET**  
**DES SCIENCES DE LA SANTE BREST**

***DOYENS HONORAIRES* : Professeur H. H. FLOCH**

**Professeur G. LE MENN (†)**

**Professeur B. SENECAIL**

**Professeur J. M. BOLES**

**Professeur Y. BIZAIS (†)**

**Professeur M. DE BRAEKELEER**

***DOYEN* :**

**Professeur C. BERTHOU**

**PROFESSEURS EMERITES**

---

**Professeur BARRA Jean-Aubert**

**Chirurgie Thoracique & Cardiovasculaire**

**Professeur LAZARTIGUES Alain**

**Pédopsychiatrie**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES EN SURNOMBRE**

---

**Professeur BLANC Jean-Jacques**

**Cardiologie**

**Professeur CENAC Arnaud**

**Médecine Interne**

---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALIERS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

---

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>BOLES Jean-Michel</b> | <b>Réanimation Médicale</b>                           |
| <b>FEREC Claude</b>      | <b>Génétique</b>                                      |
| <b>GARRE Michel</b>      | <b>Maladies Infectieuses-<br/>Maladies tropicales</b> |
| <b>MOTTIER Dominique</b> | <b>Thérapeutique</b>                                  |

---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALIERS DE 1<sup>ERE</sup> CLASSE**

---

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>ABGRALL Jean-François</b>      | <b>Hématologie - Transfusion</b>                                      |
| <b>BOSCHAT Jacques</b>            | <b>Cardiologie &amp; Maladies Vasculaires</b>                         |
| <b>BRESSOLLETTE Luc</b>           | <b>Médecine Vasculaire</b>  |
| <b>COCHENER - LAMARD Béatrice</b> | <b>Ophtalmologie</b>  |
| <b>COLLET Michel</b>              | <b>Gynécologie - Obstétrique</b>                                      |
| <b>DE PARSCAU DU PLESSIX Loïc</b> | <b>Pédiatrie</b>  |
| <b>DE BRAEKELEER Marc</b>         | <b>Génétique</b>  |
| <b>DEWITTE Jean-Dominique</b>     | <b>Médecine &amp; Santé au Travail</b>                                |
| <b>FENOLL Bertrand</b>            | <b>Chirurgie Infantile</b>  |
| <b>GOUNY Pierre</b>               | <b>Chirurgie Vasculaire</b>   |
| <b>JOUQUAN Jean</b>               | <b>Médecine Interne</b>   |
| <b>KERLAN Véronique</b>           | <b>Endocrinologie, Diabète &amp;<br/>maladies métaboliques</b>        |
| <b>LEFEVRE Christian</b>          | <b>Anatomie</b>   |
| <b>LEJEUNE Benoist</b>            | <b>Epidémiologie, Economie de la<br/>santé &amp; de la prévention</b> |
| <b>LEHN Pierre</b>                | <b>Biologie Cellulaire</b>  |

|                                |  |
|--------------------------------|--|
| <b>LEROYER Christophe</b>      | <b>Pneumologie</b>                                     |
| <b>LE MEUR Yannick</b>         | <b>Néphrologie</b>                                     |
| <b>LE NEN Dominique</b>        | <b>Chirurgie Orthopédique et<br/>Traumatologique</b>   |
| <b>LOZAC'H Patrick</b>         | <b>Chirurgie Digestive</b>                             |
| <b>MANSOURATI Jacques</b>      | <b>Cardiologie</b>                                     |
| <b>OZIER Yves</b>              | <b>Anesthésiologie et Réanimation<br/>Chirurgicale</b> |
| <b>REMY-NERIS Olivier</b>      | <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>               |
| <b>ROBASZKIEWICZ Michel</b>    | <b>Gastroentérologie - Hépatologie</b>                 |
| <b>SENECAIL Bernard</b>        | <b>Anatomie</b>  |
| <b>SIZUN Jacques</b>           | <b>Pédiatrie</b>                                       |
| <b>TILLY - GENTRIC Armelle</b> | <b>Gériatrie &amp; biologie du<br/>vieillessement</b>  |

---

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES- PRATICIENS HOSPITALIERS DE 2<sup>EME</sup> CLASSE**

|                          |   |
|--------------------------|---|
| <b>BAIL Jean-Pierre</b>  | <b>Chirurgie Digestive</b>                          |
| <b>BERTHOU Christian</b> | <b>Hématologie – Transfusion</b>                    |
| <b>BEZON Eric</b>        | <b>Chirurgie thoracique et<br/>cardiovasculaire</b> |
| <b>BLONDEL Marc</b>      | <b>Biologie cellulaire</b>                          |
| <b>BOTBOL Michel</b>     | <b>Psychiatrie Infantile</b>                        |
| <b>CARRE Jean-Luc</b>    | <b>Biochimie et Biologie moléculaire</b>            |
| <b>COUTURAUD Francis</b> | <b>Pneumologie</b>                                  |
| <b>DAM HIEU Phong</b>    | <b>Neurochirurgie</b>                               |
| <b>DEHNI Nidal</b>       | <b>Chirurgie Générale</b>                           |

|                            |   |
|----------------------------|---|
| DELARUE Jacques            | Nutrition   |
| DEVAUCHELLE-PENSEC Valérie | Rhumatologie  |
| DUBRANA Frédéric           | Chirurgie Orthopédique et<br>Traumatologique                                  |
| FOURNIER Georges           | Urologie  |
| GILARD Martine             | Cardiologie   |
| GIROUX-METGES Marie-Agnès  | Physiologie   |
| HU Weigo                   | Chirurgie plastique, reconstructrice<br>et esthétique ; brûlologie            |
| LACUT Karine               | Thérapeutique   |
| LE GAL Grégoire            | Médecine interne  |
| LE MARECHAL Cédric         | Génétique   |
| L'HER Erwan                | Réanimation Médicale  |
| MARIANOWSKI Rémi           | Oto. Rhino. Laryngologie  |
| MISERY Laurent             | Dermatologie - Vénérologie  |
| NEVEZ Gilles               | Parasitologie et Mycologie  |
| NONENT Michel              | Radiologie & Imagerie médicale  |
| NOUSBAUM Jean-Baptiste     | Gastroentérologie - Hépatologie   |
| PAYAN Christopher          | Bactériologie – Virologie; Hygiène  |
| PRADIER Olivier            | Cancérologie - Radiothérapie  |
| REMY-NERIS Olivier         | Médecine physique et de<br>réadaptation                                       |
| RENAUDINEAU Yves           | Immunologie   |
| RICHE Christian            | Pharmacologie fondamentale  |
| SALAUN Pierre-Yves         | Biophysique et Médecine Nucléaire   |
| SARAUX Alain               | Rhumatologie  |
| STINDEL Eric               | Biostatistiques, Informatique<br>Médicale et technologies de<br>communication |

**TIMSIT Serge**

**Neurologie**

**VALERI Antoine**

**Urologie**

**WALTER Michel**

**Psychiatrie d'Adultes**

**PROFESSEURS ASSOCIES**

---

**LE RESTE Jean Yves**

**Médecine Générale**



**MAÎTRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**  
-  
**PRATICIENS HOSPITALIERS**

**HORS CLASSE**

---

|                                    |  |
|------------------------------------|--|
| <b>ABALAIN-COLLOC Marie Louise</b> | <b>Bactériologie – Virologie ; Hygiène</b> |
| <b>AMET Yolande</b>                | <b>Biochimie et Biologie moléculaire</b>   |
| <b>LE MEVEL Jean Claude</b>        | <b>Physiologie</b>                         |
| <b>LUCAS Danièle</b>               | <b>Biochimie et Biologie moléculaire</b>   |
| <b>RATANASAVANH Damrong</b>        | <b>Pharmacologie fondamentale</b>          |
| <b>SEBERT Philippe</b>             | <b>Physiologie</b>                         |

**1ERE CLASSE**

---

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| <b>ABALAIN Jean-Hervé</b>      | <b>Biochimie et Biologie moléculaire</b>                                      |
| <b>AMICE Jean</b>              | <b>Cytologie et Histologie</b>  |
| <b>CHEZE-LE REST Catherine</b> | <b>Biophysique et Médecine nucléaire</b>                                      |
| <b>DOUET-GUILBERT Nathalie</b> | <b>Génétique</b>  |
| <b>JAMIN Christophe</b>        | <b>Immunologie</b>  |
| <b>MIALON Philippe</b>         | <b>Physiologie</b>  |
| <b>MOREL Frédéric</b>          | <b>Médecine &amp; biologie du<br/>développement et de la<br/>reproduction</b> |
| <b>PERSON Hervé</b>            | <b>Anatomie</b>   |
| <b>PLEE-GAUTIER Emmanuelle</b> | <b>Biochimie et Biologie Moléculaire</b>                                      |

**UGO Valérie**

**Hématologie, transfusion**

**VALLET Sophie**

**Bactériologie – Virologie ; Hygiène**

**VOLANT Alain**

**Anatomie et Cytologie**

**Pathologiques**

**2EME CLASSE**

---

**DELLUC Aurélien**

**Médecine interne**

**DE VRIES Philine**

**Chirurgie infantile**

**HILLION Sophie**

**Immunologie**

**LE BERRE Rozenn**

**Maladies infectieuses-Maladies  
tropicales**

**LE GAC Gérald**

**Génétique**

**LODDE Brice**

**Médecine et santé au travail**

**QUERELLOU Solène**

**Biophysique et Médecine nucléaire**

**SEIZEUR Romuald**

**Anatomie-Neurochirurgie**

**MAITRES DE CONFERENCES - CHAIRE INSERM**

---

**MIGNEN Olivier**

**Physiologie**

## **MAITRES DE CONFERENCES**

---

|                         |  |
|-------------------------|--|
| <b>AMOUROUX Rémy</b>    | <b>Psychologie</b>                       |
| <b>HAXAIRE Claudie</b>  | <b>Sociologie - Démographie</b>          |
| <b>LANCIEN Frédéric</b> | <b>Physiologie</b>                       |
| <b>LE CORRE Rozenn</b>  | <b>Biologie cellulaire</b>               |
| <b>MONTIER Tristan</b>  | <b>Biochimie et biologie moléculaire</b> |
| <b>MORIN Vincent</b>    | <b>Electronique et Informatique</b>      |

## **MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES MI-TEMPS**

---

|                          |                          |
|--------------------------|--------------------------|
| <b>BARRAINE Pierre</b>   | <b>Médecine Générale</b> |
| <b>LE FLOC'H Bernard</b> | <b>Médecine Générale</b> |
| <b>NABBE Patrice</b>     | <b>Médecine Générale</b> |

## **AGREGES DU SECOND DEGRE**

---

|                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| <b>MONOT Alain</b> | <b>Français</b> |
| <b>RIOU Morgan</b> | <b>Anglais</b>  |

## **REMERCIEMENTS**

### **À Monsieur le Professeur ROBASZKIEWICZ**

Je vous remercie de m'avoir guidée au cours de mon apprentissage médical. Merci pour votre enseignement, pour l'étendue de votre savoir. Merci pour la bonne ambiance de votre service, qu'on ne quitte, je pense, qu'avec un petit pincement au cœur. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

### **À Monsieur le Professeur NOUSBAUM**

Je vous remercie de m'avoir accompagnée tout au long de mon internat. Merci de m'avoir proposée ce sujet et de m'avoir guidée tout au long de sa réalisation. Merci d'être autant à l'écoute, tant de vos internes que de vos patients. Votre savoir et vos qualités humaines sont, pour moi, sources d'estime.

### **À Monsieur le Professeur PAYAN**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette soutenance de thèse.

### **À Madame le Docteur TANNÉ**

Je te remercie pour la passion avec laquelle tu partages tes connaissances en hépatologie. Merci Florence pour les discussions, les pauses-café, les rires (précieux !), et tes bons conseils aux moments opportuns.

### **À Monsieur le Docteur DELLUC**

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre réactivité dans la réalisation des statistiques.

### **À Monsieur le Docteur FAYÇAL**

Merci Joseph pour ta disponibilité et tes conseils, tant en endoscopie, qu'en échographie.

**À Monsieur le Docteur CHOLET**

Merci Franck pour tes connaissances et la bonne humeur avec laquelle tu les partages.

**À Monsieur le Docteur JÉZÉQUEL**

Merci Julien pour tes précieux conseils et ton soutien, dans le service puis en endoscopie.

**À Monsieur le Docteur LE COADOU**

Merci Gwendal de m'avoir guidée au début de l'internat, puis de m'avoir fait découvrir ton activité libérale actuelle.

**À Monsieur le Docteur CALAMENT**

Merci Gilles pour ton aide lors de l'apprentissage de la proctologie.

**À Monsieur le Docteur PENNEC**

Merci Olivier pour ta gentillesse, ta disponibilité et tes précieux conseils au bloc.

**À Madame le Docteur BILLET**

Merci Elise de m'avoir transmis tes connaissances. Merci d'avoir toujours été là pour répondre à mes questions et me donner de bons conseils.

**À Madame le Docteur LE MÉE**

Je te remercie tout particulièrement. Merci Delphine de m'avoir très souvent transmis ta bonne humeur et mis du baume au cœur (notamment lors de mon premier semestre d'internat). Merci pour tous ces bons moments.

**À mes cointernes :** merci pour votre soutien et les moments de détente partagés pendant ce long chemin qu'est l'internat : Marie-Clémence, Clément, Christophe, Lynda, Marion, Rubesh, Thomas, Carole, Mathilde, Amandine, Maxime, Rackel, Anaïs, Gabrielle, Anne, Sandra...

**Merci aux différentes équipes médicales et paramédicales** rencontrées, pour leur accueil et leur gentillesse, la transmission de leurs savoirs... les services d'hépatogastro-entérologie et de réanimation de Quimper, la radiologie de Morlaix... et tout particulièrement les Docteurs Jean Kernéis, Jean-René Pennarun, Fabien Pinard et Karine Bideau. Je remercie également l'équipe des endoscopies et les médecins libéraux.

**À toute ma famille et à ma belle-famille,**

Un grand merci à vous tous sans qui, probablement, je ne serai pas arrivée à cette étape de ma pour votre présence, merci d'être vous. Merci Maman, pour les incroyables factures téléphoniques lors de la première année de médecine, pour ton soutien inconditionnel ; merci Papa pour les heures de photocopieuses (et tout le reste !) ; merci Romain, de me soutenir encore et toujours, et pour cette belle aventure que nous entamons ; merci à mes frangins Manuel et Pierre ...

**Merci aux copains.** Spéciale dédicace à toi, Camille, pour les cafés-mots croisés, les longues discussions et notre belle amitié.

# Sommaire

|      |   |    |
|------|---|----|
| 1.   | Introduction.....   | 2  |
| 2.   | Généralités sur le virus de l'hépatite C .....  | 3  |
| 2.1. | Epidémiologie.....  | 3  |
| 2.2. | Transmission et évolution naturelle .....   | 5  |
| 2.3. | Bases virologiques et cibles thérapeutiques .....   | 7  |
| 3.   | Positionnement de l'étude.....  | 16 |
| 3.1. | Une éradication indispensable.....  | 16 |
| 3.2. | Evolution thérapeutique .....   | 17 |
| 3.3. | Recommandations actuelles .....   | 19 |
| 4.   | Objectifs de l'étude.....   | 24 |
| 4.1. | Objectifs.....  | 24 |
| 4.2. | Patients et méthodes.....   | 24 |
| 5.   | Résultats.....  | 26 |
| 5.1. | Description de la population totale.....  | 26 |
| 5.2. | Caractéristiques des patients traités versus non traités.....                                 | 26 |
| 5.3. | Informations concernant les patients traités et non évaluables.....                           | 33 |
| 5.4. | Patients traités et évaluables.....   | 34 |
| 6.   | Discussion.....   | 52 |
| 6.1. | Méthodologie.....   | 52 |
| 6.2. | Population globale .....  | 53 |
| 6.3. | Patients traités versus non traités .....   | 54 |
| 6.4. | Analyse des génotypes 1 versus génotypes non 1 parmi les patients traités et évaluables ..... | 60 |
| 6.5. | Analyse des facteurs en fonction de la RVS .....  | 62 |
| 6.6. | Les patients de génotype 1, traités et évaluables.....  | 62 |
| 6.7. | Les patients de génotype non 1, traités et évaluables .....                                   | 72 |
| 7.   | Conclusion .....  | 74 |
| 8.   | Abréviations utilisées.....   | 76 |
| 9.   | Références.....   | 78 |

# 1. Introduction

La prise en charge du virus de l'hépatite C (VHC) est un enjeu majeur de santé public. En effet, environ 3% de la population mondiale est porteuse d'une infection chronique par le VHC (1). Le but du traitement est l'éradication du VHC. Il est démontré que celle-ci permet de prévenir les complications induites par le virus, telles que l'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (2). L'objectif est la réponse virologique soutenue (RVS), soit une PCR de l'ARN du VHC indétectable à 24 semaines de la fin du traitement.

Les traitements disponibles ont évolué récemment avec l'avènement des inhibiteurs de protéases de 1ère génération, spécifiques du VHC pour les génotypes 1, le bocéprévir et le télaprévir, disponibles depuis 2011. 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% (3).

Les experts de l'EASL préconisent d'envisager un traitement chez tous les sujets non préalablement traités atteints d'hépatite C compensée, en l'absence de contre-indication (4). Le traitement doit être rapidement débuté chez les patients présentant une fibrose extensive F3-F4 et est également indiqué chez les patients ayant une fibrose F2. En cas de fibrose F0-F1, l'indication se fait au cas par cas.

Quel que soit le stade de fibrose, d'autres paramètres influencent la décision : le génotype, les facteurs de risque de progression de fibrose, la présence de manifestations extra-hépatiques, la motivation du patient. Chez les patients préalablement traités, le profil de réponse virologique antérieur conditionne le traitement futur.

Une étude de modélisation estimait que le nombre de patients à traiter serait multiplié par 3 ou 4 (5). L'impression initiale était que peu de patients étaient éligibles aux anti-protéases. Pourtant, les



recommandations préconisaient de traiter les patients présentant une fibrose extensive et d'envisager un traitement chez les patients naïfs.

Les patients issus de la population générale diffèrent des patients sélectionnés pour les essais thérapeutiques (6). Ils ont souvent davantage de comorbidités qui ne permettent pas forcément d'envisager un traitement long et non dépourvu d'effets indésirables potentiels. Les premiers résultats de l'étude CUPIC chez les patients cirrhotiques montrent des limites à la trithérapie en terme de tolérance avec des risques d'effets indésirables potentiellement mortels (7).

L'objectif de ce travail était d'évaluer la prise en charge des patients atteints d'une hépatite chronique virale C au CHU de Brest entre 2011 et 2013. En cette période de transition thérapeutique, il était intéressant de connaître la proportion de patients traités, de comparer les caractéristiques des patients traités avec celles des patients non traités, d'évaluer les taux d'efficacité des traitements et leurs effets indésirables, de comparer ces données avec les résultats de la littérature.

## **2. Généralités sur le virus de l'hépatite C**

### **2.1. Epidémiologie**

La prévalence de l'infection chronique par le VHC est estimée à 3% de la population mondiale, soit près de 170 millions de personnes dans le monde (1). La France, comme la majorité des pays européens, est un pays de faible endémicité pour l'infection par le VHC (8). En comparaison, l'Egypte est un pays de forte endémicité avec 15% de la population atteinte.

Dans la population française, les prévalences de la séropositivité des anticorps anti-VHC et de l'ARN VHC diminuent depuis 1994. Dans une enquête réalisée en 2004 en population générale, elles sont

estimées respectivement à 0,84 % (soit environ 370 000 personnes) et 0,53 % (8). La prévalence est plus faible chez les sujets âgés de 18 à 29 ans (1). Ceci s'explique par une diminution de la transmission grâce notamment au dépistage systématique du virus lors des dons du sang depuis 1991 et aux mesures de désinfection universelle des dispositifs médicaux obligatoires depuis 1996. Depuis 2004, le risque résiduel par transfusion sanguine, déjà extrêmement faible, continue de diminuer.

Outre l'usage de drogues (par injection et par voie nasale) et la transfusion sanguine avant 1992, le fait d'être né dans un pays de moyenne ou forte de endémicité pour le VHC est indépendamment associé à la positivité des anticorps anti-VHC (8). L'incidence de l'infection par le VHC est difficile voire impossible à évaluer car l'hépatite aigüe est le plus souvent asymptomatique (9). L'évolution silencieuse de la maladie et la fréquence élevée de passage à la chronicité expliquent la persistance d'un grand réservoir de sujets infectés. De plus, il n'existe pas de vaccin contre le virus. La découverte de l'infection par le VHC est souvent fortuite devant un bilan systématique.

L'activité de dépistage des anticorps anti-VHC est en constante augmentation depuis 2000 (plus de trois millions de sérologies réalisées en 2010). Il existe donc une meilleure connaissance de la séropositivité des anticorps anti-VHC dans la population générale atteignant 57% en 2004. Mais, cette connaissance est très variable en fonction des facteurs de risque des personnes: si plus de 90% des usagers de drogue par injection et plus de 66% des transfusés avant 1992 connaissaient ce statut en 2004, cette connaissance est très insuffisante (moins de 5%) parmi les personnes nées dans un pays de forte endémicité pour le VHC (ex : Asie, Afrique subsaharienne). Or, ces personnes constituent, avec les usagers de drogues, le principal réservoir du VHC. Une information spécifique et un renforcement du dépistage de l'hépatite C à destination de cette population sont donc essentiels afin d'en améliorer l'accès aux soins et aux traitements.

La mortalité annuelle associée au VHC est estimée en 2001 à plus de 3 600 décès, décès qui surviennent dans plus de 90% des cas chez des malades atteints de cirrhose (8). Même si la France est un pays de faible endémicité pour le VHC, le potentiel évolutif vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire avec ses taux de mortalité non négligeables font du virus de l'hépatite C un enjeu de santé publique.

## **2.2. Transmission et évolution naturelle**

Le VHC a été découvert en 1989. Il infecte uniquement l'espèce humaine : l'Homme est son propre réservoir. La transmission du VHC est due au contact du sang d'une personne infectée avec celui d'une personne susceptible, de manière directe (transfusion) ou indirecte (utilisation de matériel d'injection contaminé). Ainsi, la transfusion de produits sanguins a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord jusqu'au début des années 1990. Puis, en 1991, le test sérologique de dépistage anti-VHC et différentes mesures ont été mis en œuvre. Actuellement, dans les pays à faible endémicité et grâce à des programmes de dépistage bien établis, le principal facteur de risque est l'usage de drogues injectables. Dans les autres régions, les infections nosocomiales, l'usage de seringues souillées et de transfusions non sécurisées continuent de jouer un rôle important dans les nouvelles contaminations.

La contamination materno-fœtale lors de l'accouchement est estimée en France à 4-5% et dépend de l'importance de la charge virale de la mère (10). L'allaitement n'est pas reconnu comme mode de transmission et n'est donc pas contre-indiqué lorsque la mère est porteuse du VHC. La transmission sexuelle est exceptionnelle. Quelques données indiquent des contaminations chez des hommes homosexuels aux mœurs libres. L'usage systématique de préservatifs chez les couples stables n'est pas justifié, sauf en périodes menstruelles ou en cas de lésions génitales.

Le patient infecté doit être informé des précautions à prendre pour protéger son entourage (4). Le risque de transmission verticale est de 1 à 6%. Le partage des objets potentiellement contaminés avec du sang doit être évité (rasoirs, brosses à dents, ciseaux). Les usagers de drogues doivent être éduqués à la nécessité du non partage des seringues et matériaux de préparation (cuillère, filtre, eau). Ils doivent comprendre qu'ils ne sont pas protégés de nouvelles contaminations par d'autres souches virales ou d'autres virus (VIH, VHB).

La majorité des infections aiguës (50 à 90%) par le VHC évolue vers la chronicité (4). Par ailleurs, la probabilité de guérison de l'hépatite aiguë est plus importante si elle est symptomatique : syndrome pseudo-grippal et surtout apparition d'un ictère.

Chez les malades porteurs chroniques du VHC, l'infection évolue soit vers un portage sain (20-30%), soit vers une hépatite chronique active (70 à 80%). L'infection se développe vers un état chronique du fait d'un échappement à la réponse immunitaire de l'hôte, elle occasionne alors une inflammation chronique à l'origine d'une fibrose hépatique. L'évolution vers une cirrhose (20%) et un CHC (2% des cirrhoses/an) est en général lente, observés habituellement plusieurs dizaines d'années après la contamination, mais elle peut être aussi très variable selon les situations. L'infection chronique par le VHC est actuellement une des principales causes de cancer primitif du foie en Europe et de transplantation hépatique.

Des manifestations extra-hépatiques au VHC telles la cryoglobulinémie, la porphyrie cutanée tardive, le lichen plan, la glomérulonéphrite extra-membraneuse peuvent apparaître.

La progression de l'atteinte hépatique est plus rapide chez les hommes et chez les personnes ayant un âge avancé au moment de la contamination (> 40-50 ans). La fibrose évolue également plus rapidement en présence de cofacteurs tels que la consommation excessive d'alcool, le surpoids, la stéatose hépatique

métabolique, l'insulino-résistance, la coinfection avec le VIH ou d'autres virus hépatotropes (VHB) ainsi que l'immunodépression sévère (4,9,11).

## 2.3. Bases virologiques et cibles thérapeutiques

### 2.3.1. Structure virale

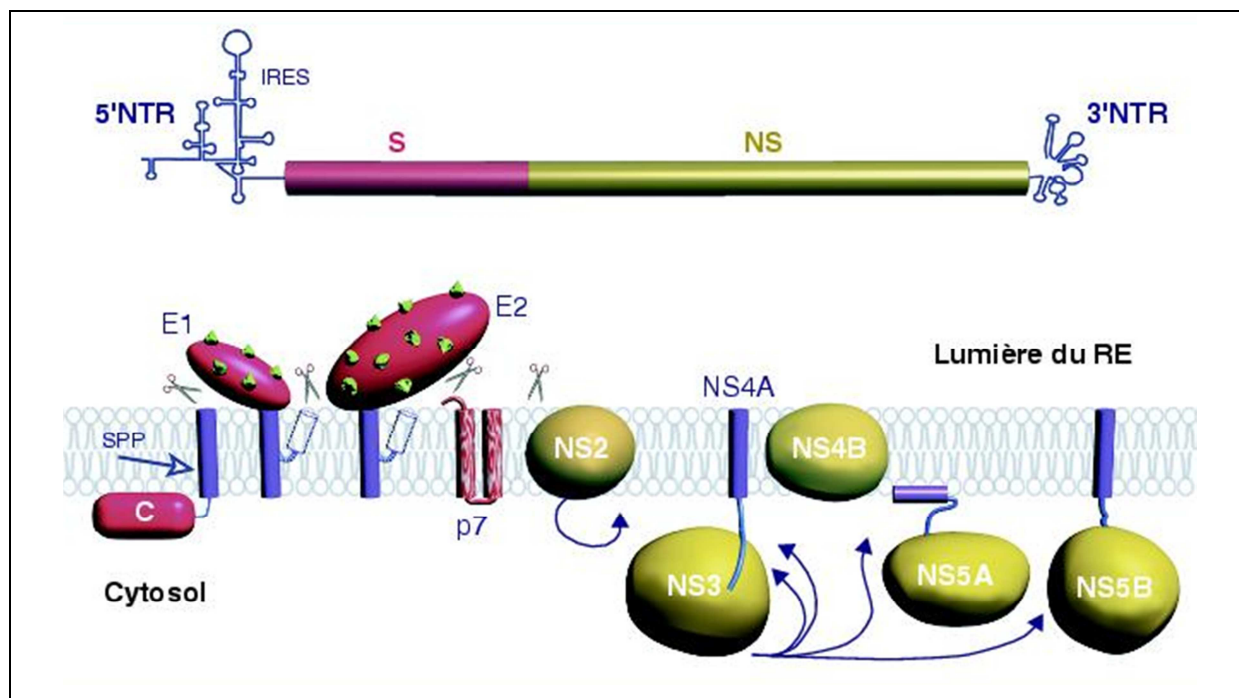
Le virus de l'hépatite C est un virus enveloppé d'environ 50 nm de diamètre de la famille des *Flaviviridae*. Il est constitué d'un ARN simple brin linéaire contenu dans une capsidie protéique icosaédrique (9). Celle-ci est formée par la polymérisation de la protéine de capsidie C. Le tout est entouré par une enveloppe lipidique externe au sein de laquelle sont ancrées deux glycoprotéines : E1 et E2. Cette enveloppe confère au virus une certaine fragilité, expliquant l'impossibilité de transmission à distance par l'environnement : un contact étroit avec le sang contaminé est nécessaire.

Le VHC présente une grande variabilité génétique : 6 génotypes majeurs sont identifiés, numérotés de 1 à 6. Les génotypes se définissent par une homologie de séquence génétique supérieure à 80%. Si la similitude est supérieure à 90%, des sous-types sont définis (entre 14 et 54 auxquels sont attribués une lettre a, b, c...).

L'ARN du VHC, composé de 9600 bases, possède un seul cadre de lecture ouvert, codant pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés (figure 1). Il comprend trois régions distinctes de 5' en 3' : la région 5' non codante (5' NTR), le cadre de lecture ouvert et la région 3' non codante (3' NTR).

La traduction du grand cadre de lecture ouvert dans les cellules infectées a pour résultat la synthèse d'une polyprotéine précurseur unique. Cette polyprotéine est ensuite clivée, grâce à l'action de protéases virales (NS2 et NS3) et cellulaires, donnant naissance à au moins 10 protéines virales : les protéines structurales (protéine de capsidie C et glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2), les protéines non structurales (NS) et la protéine p7 dont on ne sait s'il s'agit d'une protéine structurale ou non structurale, qui joue un rôle dans la

réplication et la production du virus. Parmi les protéines non structurales, on distingue : la protéase NS2, la sérine protéase NS3, la protéine NS4A, cofacteur de l'activité de la NS3, la protéine régulatrice NS5A et l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B.



**Figure 1.** Organisation du génome du VHC (en haut) et maturation de la polyprotéine (en bas) :

La région 5' non traduite (5'NTR) comprend le site d'entrée direct des ribosomes (IRES). Le cadre de lecture interne code pour une polyprotéine unique. La maturation de la polyprotéine et la localisation des 10 protéines virales par rapport au réticulum endoplasmique (RE), S (structurales) et NS (non structurales) sont schématiquement représentées ; les ciseaux indiquent les clivages effectués par une signal peptidase du RE ; la flèche cyclique, le clivage auto-catalytique de la jonction NS2-NS3 ; les flèches noires, les sites de clivage par le complexe protéinase NS3/NS4A ; la flèche intra-membranaire, le clivage par la signal peptide peptidase (SPP). Les domaines transmembranaires d'E1 et E2 sont montrés après le clivage par la signal peptidase et réorientation des motifs hydrophobes C terminaux respectifs (rectangles avec des points). Les tâches vertes représentent les sites de glycosylation des protéines d'enveloppe E1 et E2 (12).

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 retrouvé en faible quantité dans d'autres liquides biologiques : salive, sperme, liquide céphalo-rachidien ou encore liquide d'ascite.

Malgré l'absence d'intégration du VHC dans la cellule infectée, certaines protéines virales pourraient être impliquées dans l'évolution vers le carcinome hépatocellulaire (protéines C et NS5A ou protéase NS3), il reste à identifier les variants VHC en cause.

### **2.3.2. Cycle viral**

La production virale est autour de  $7 \times 10^{10}$  par jour, la demi-vie du VHC de 0,7 jour, soit un taux de renouvellement des particules virales de  $3 \times 10^{10}$  par jour (9). Avec un taux important de mutations, ce sont autant de variants viraux qui sont produits chaque jour et qui témoignent d'une grande diversité du VHC chez chaque personne infectée.

Les quatre étapes de la réplication du VHC constituent des cibles potentielles pour les antiviraux d'action directe (AAD) (figure 2) :

#### **1. Inclusion du VHC dans la cellule:**

Le VHC se lie aux récepteurs de surface de la cellule-cible grâce à ses glycoprotéines d'enveloppe. Après formation du complexe virus-récepteurs, la particule virale pénètre la cellule par endocytose. Le génome viral est libéré après passage par des compartiments acides de type endosomes. Il est ensuite relargué dans le cytoplasme.

#### **2. Synthèse protéique :**

L'étape de traduction de l'ARN présent dans le cytoplasme par des ribosomes cellulaires donne naissance à une polyprotéine, précurseur viral unique.

Le clivage de la polyprotéine unique est assuré par au moins trois protéases :

- une peptidase cellulaire qui clive les protéines structurales ;
- deux protéases virales: la protéase NS2 avec la partie N-terminale de la NS3 assure un auto-clivage entre NS2 et NS3 puis, la protéase NS3 avec son cofacteur la protéine NS4A assure le clivage des autres régions non structurales (NS4B, NS5A, NS5B).

### 3. Réplication :

La protéase NS3 comporte également une activité hélicase qui joue un rôle dans le déroulement de l'ARN génomique avant la réplication.

La réplication du virus nécessite la formation d'un complexe de réplication composé par l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B et d'autres protéines non structurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B et NS5A).

L'ARN polymérase synthétise un brin d'ARN négatif à partir du génome. Ce dernier sert ensuite de matrice pour la synthèse de nouveaux brins d'ARN de polarité positive. La protéine NS5B comme toutes les ARN polymérases ne possède pas de capacité correctrice lors de la synthèse de nouveaux brins d'ARN et est à l'origine de la production de nombreux variants du VHC.

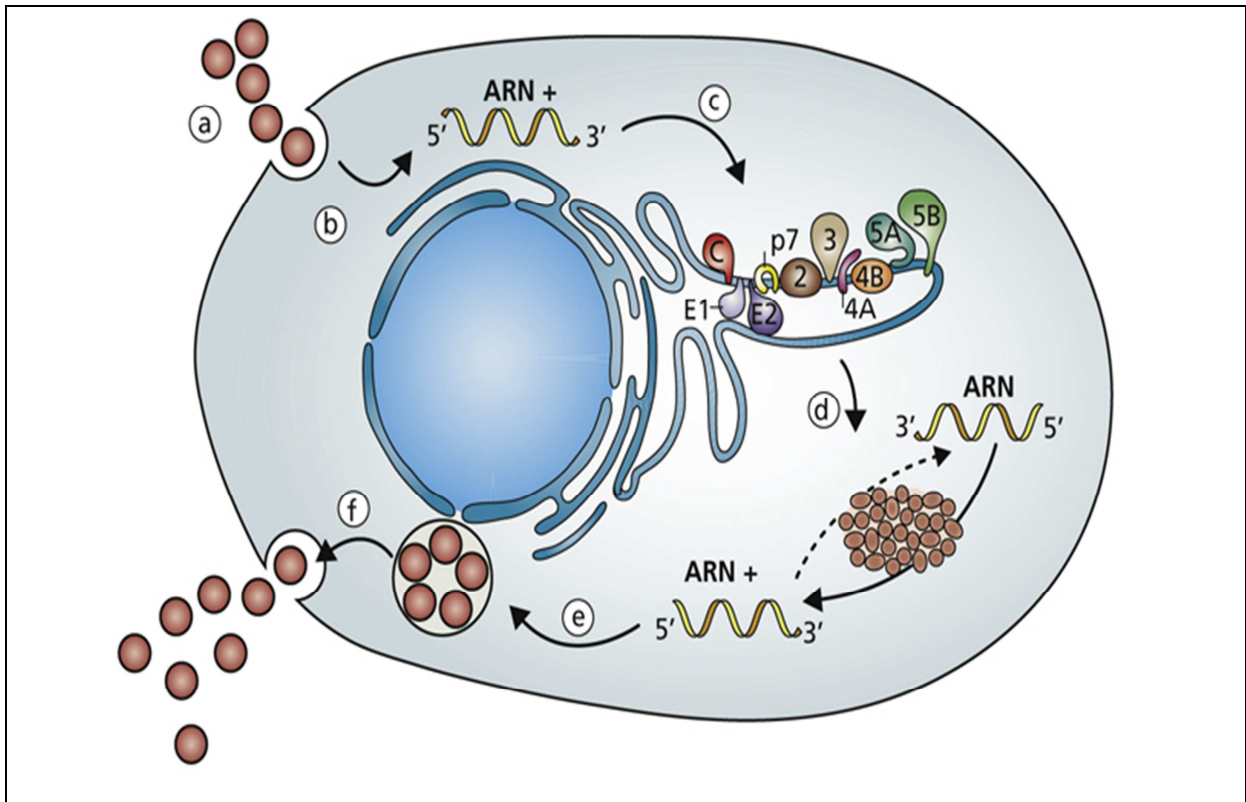
En revanche, la polymérase NS5B ne possède pas l'activité reverse transcriptase connue pour le VIH et le VHB. Il n'y a donc pas de synthèse d'ADN viral et ainsi, pas d'intégration dans le génome de la cellule.

La protéine NS5A possède un rôle dans la régulation de la réplication virale qui n'est pas encore complètement élucidé. La cyclophiline A (protéine de l'hôte) possède une activité isomérase et aide au repliement des protéines virales.



#### 4. Assemblage :

La dernière étape consiste à entourer l'ARN grâce à la formation de la capsidie par la polymérisation des protéines core C. L'ARN encapsidé va ensuite bourgeonner dans le réticulum endoplasmique pour obtenir son enveloppe. Les particules virales sont excrétées par exocytose.



**Figure 2.** Cycle viral du VHC dans l'hépatocyte :

a) entrée du virus dans le cellule hôte ; b) libération du génome viral (ARN) ; c) synthèse de la polyprotéine et scission en protéines de structures et non structurales ; d) synthèse de l'ARN ; e) assemblage ARN et protéines ; f) libération du virus mature (13).

#### 2.3.3. Cibles thérapeutiques

Il existe deux principales classes d'antiviraux anti-VHC : les antiviraux ciblant l'hôte et les antiviraux d'action directe (AAD) sur le virus (10). Des substances actives ciblant des protéines de l'hôte sont également à l'étude (inhibiteurs de la cyclophiline).

## 1. Les antiviraux ciblant l'hôte et le virus

Ils ont été les premiers utilisés, avec les interférons alpha indiqués dès 1991 pour le traitement de l'hépatite C chronique.

L'interféron (INF) est une glycoprotéine de la famille des cytokines qui possède à la fois une activité antivirale, immuno-modulatrice et antiproliférative. Ce sont des molécules synthétisées de façon endogène par les cellules immunitaires en réponse à une infection virale.

La ribavirine, analogue nucléosidique de la guanosine, présente une activité antivirale sur de nombreux virus. Son mode d'action reste en partie non élucidé mais plusieurs mécanismes semblent impliqués avec une action double à la fois directe sur le virus (AAD) et indirecte sur l'hôte. La ribavirine inhibe la réplication de l'ARN viral par inhibition de l'ARN polymérase NS5B.

## 2. Les antiviraux d'action directe sur le virus

Ils se distinguent par leur cible virale et actuellement trois classes sont principalement développées (10) :

- les inhibiteurs de la sérine protéase NS3/4A ;
- les inhibiteurs de l'ARN polymérase ARN dépendante NS5B ;
- les inhibiteurs de la protéase NS5A.

### a. Inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A

La protéase NS3 possède une activité ARN hélicase. Elle est rendue fonctionnelle par son association au cofacteur NS4A. Elle assure le clivage des autres protéines non structurales (NS4B, NS5A et NS5B). Les inhibiteurs de ces protéases NS3/NS4A de 1ère génération de 1ère vague sont le bocéprévir et le télaprévir. Ces derniers sont très efficaces sur le génotype 1. Par contre, ils sont inefficaces sur le génotype 3. En effet, ces molécules ont une haute spécificité vis-à-vis de la séquence en acides aminés de la

protéase NS3 de génotype 1. Cette séquence est différente d'un génotype à l'autre, expliquant l'inefficacité de ces molécules sur les autres génotypes.

D'autres molécules (1ère génération de 2ème vague et 2ème génération) sont en cours d'étude avec de possibles activités pangénotypiques (3). Les inhibiteurs de 1ère génération de 2ème vague de la protéase NS3/NS4A possèdent une activité antivirale comparable à celle du télaprévir et du bocéprévir, restreinte au génotype 1 : le siméprévir, le faldaprévir, l'asunaprévir et ABT450/r sont en étude phase III. Ils possèdent une faible barrière génétique à la résistance. Ils doivent être utilisés en association à des substances d'autres classes thérapeutiques.

Le MK-5172 appartient à la nouvelle classe des inhibiteurs de la protéase NS3/NS4A dits de 2ème génération. Il possède une activité pangénotypique.

#### b. Inhibiteurs de l'ARN polymérase NS5B

L'ARN polymérase ARN dépendante NS5B assure la réplication virale. Les inhibiteurs de cette polymérase interfèrent dans la réplication du VHC. Il existe deux mécanismes différents : les inhibiteurs nucléos(t)idiques et les inhibiteurs non-nucléos(t)idiques. Leur activité est équivalente sur tous les génotypes. Ils possèdent une haute barrière génétique à la résistance.

Les inhibiteurs nucléos(t)idiques agissent par inhibition compétitive au niveau du site actif de l'enzyme : ils miment le substrat naturel de la polymérase. Après trois étapes successives d'activation métabolique (triphosphorylation), ils sont incorporés à l'ARN viral en cours de synthèse, ce qui interrompt la réplication en empêchant l'incorporation de nouvelles bases. Comme le site actif de l'enzyme est bien conservé, ces molécules peuvent avoir une efficacité similaire sur tous les génotypes.

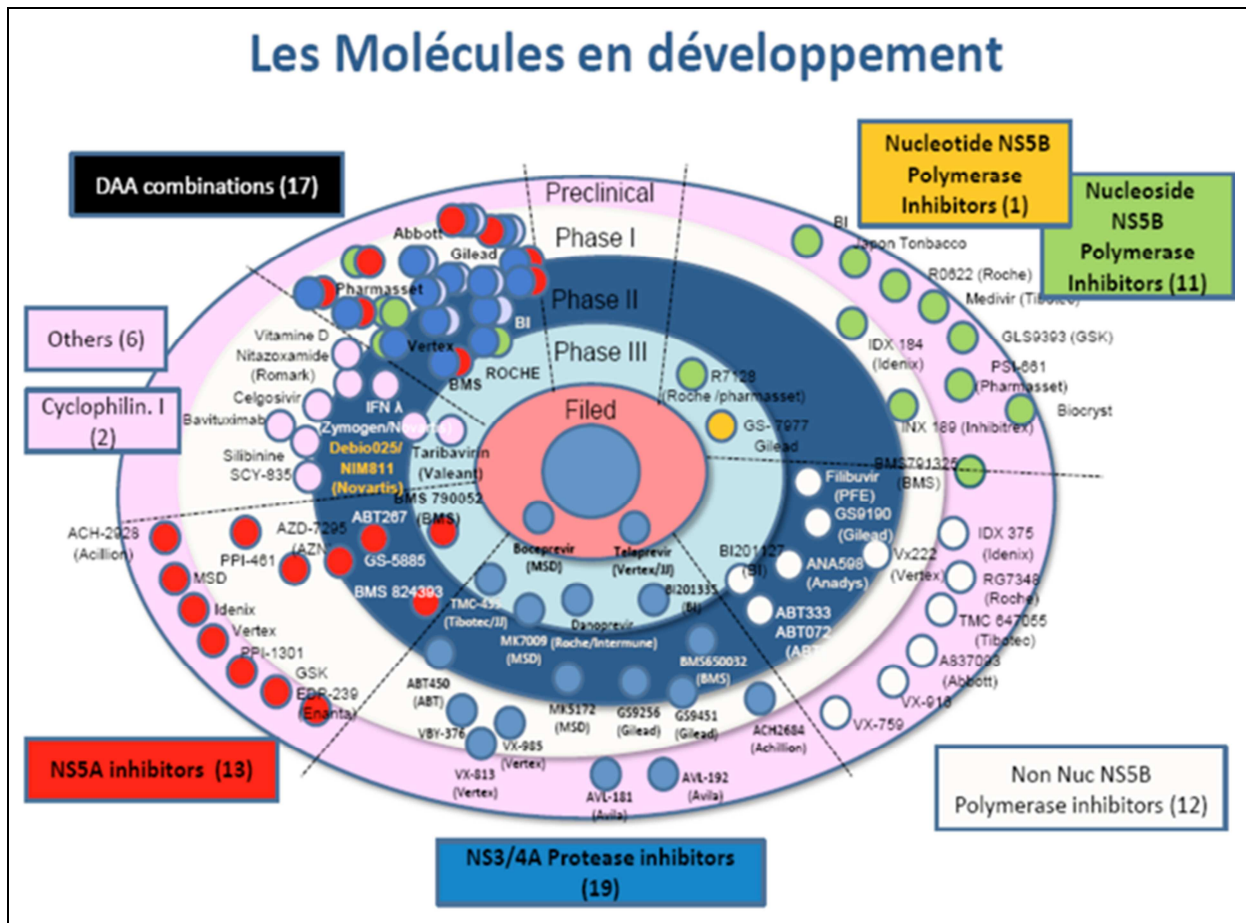
Les inhibiteurs non-nucléos(t)idiques agissent par inhibition compétitive : ils se lient à des sites distants du site actif et provoquent un changement de conformation de la polymérase, la rendant inefficace.

Le sofosbuvir (GS-7977) est un inhibiteur nucléotidique de la polymérase NS5B avec une activité pangénotypique.

c. Inhibiteurs NS5A

La protéine NS5A est une importante protéine virale dont la fonction reste énigmatique. Le daclatasvir (BMS-790052) a un impact sur la réplication virale avec une activité pangénotypique.

Ainsi, de nombreuses molécules (une cinquantaine) sont actuellement testées contre le VHC, à des stades de développement différents (figure 3). Leurs buts sont une meilleure efficacité, une durée de traitement plus courte, une facilité d'administration (prise orale), une amélioration de la tolérance et de l'adhérence du patient.



**Figure 3.** Molécules anti-VHC (DAA) en développement en 2013 (Marc Bourlière, avril 2013) (14)

### **2.3.4. Molécules en études de phase II ou III**

#### **1. Les traitements avec interféron :**

Une étude, menée par Ferenci et al, a inclus des patients naïfs de génotype 1. L'association faldaprévir, interféron pégylé et ribavirine pendant 24 semaines permettaient d'obtenir un taux de RVS de 80% (15). La tolérance était bonne.

Une étude similaire (chez des patients naïfs de génotype 1) a étudié le siméprévir associé avec l'interféron pégylé et la ribavirine pendant 24 semaines. Le taux de RVS était de 80% avec une bonne tolérance également (15).

Dore et al ont étudié l'association daclatasvir, interféron pégylé et ribavirine chez des patients naïfs de génotype 2 ou 3, pendant une durée de 12 à 16 semaines, prolongée à 24 semaines en l'absence de RVR (15). Les taux de RVS étaient de l'ordre de 85% pour les génotypes 2 (versus 59% pour le groupe contrôle : bithérapie pégylée pendant 24 semaines) et de 70% pour les génotypes 3 versus 59%. Peu de patients cirrhotiques étaient inclus.

En cas d'association du sofosbuvir avec une bithérapie pégylée standard pendant 12 semaines, chez des patients naïfs de génotype 1, les taux de RVS étaient de 80 à 90% (16–19). Il n'y avait pas d'effets indésirables supplémentaires liés à l'ajout du sofosbuvir.

Lawitz et al ont étudié la combinaison sofosbuvir, interféron pégylé et ribavirine pendant 12 semaines chez des patients naïfs de génotypes 1, 4, 5 et 6 (15). Les taux de RVS étaient de 92% chez les non cirrhotiques et de 80% chez les cirrhotiques. Il y avait peu d'effets indésirables.

#### **2. Les traitements sans interféron :**

Chez des patients de génotype 2/3, naïfs de traitement antérieur, le taux de RVS était de 100% avec la combinaison de sofosbuvir et ribavirine seule pendant 12 semaines de traitement (16).

Une autre étude a inclus des patients de génotype 2 ou 3 chez lesquels l'interféron n'était pas envisageable ou qui étaient en échec d'un traitement à base d'interféron (sofosbuvir et ribavirine seule). Les taux de RVS étaient respectivement de 78% (12 semaines de traitement) et de 73% (16 semaines de traitement) (20).

Une autre étude a inclus des patients naïfs de génotype 1 : l'association de faldaprévir, déléobuvir et ribavirine pour une durée de 28 semaines permettaient d'obtenir un taux de guérison de 69% (21).

Une association orale par daclatasvir, sofosbuvir avec ou sans ribavirine a été testée pendant 24 semaines chez des patients non cirrhotiques, infectés par un génotype 1 et en échec de traitement par une trithérapie avec téléprévir ou bocéprévir. Les taux de RVS étaient, respectivement avec et sans ribavirine, de 100 et 95% (22).

Ces résultats sont très encourageants. Les nouvelles molécules offrent des possibilités très prometteuses : des durées courtes de traitement, une facilité de prise (orale), des effets secondaires moindres, pour une meilleure efficacité : de l'ordre de 90 à 100%. De multiples combinaisons sont en cours d'étude. Des traitements vont s'ouvrir aux patients jusqu'à présent sans possibilité de traitement.

## **3. Positionnement de l'étude**

### **3.1. Une éradication indispensable**

L'éradication du virus est importante. En effet, il est bien démontré que la progression vers la fibrose extensive est arrêtée, avec une possibilité de régression de la fibrose (2,23,24). Elle peut être seulement diminuée s'il existe d'autres facteurs favorisant la fibrose. Le but est d'éviter l'évolution vers la cirrhose. Même s'il existe déjà une fibrose extensive, l'intérêt reste majeur puisqu'il est prouvé que l'incidence du CHC est diminuée ainsi que l'incidence des décompensations hépatiques (2,24).

Pour les patients porteurs inactifs, la question de l'éradication peut se poser. En effet, le bénéfice individuel est moins important que pour les patients avec une hépatite chronique active. Cependant, le bénéfice public est évident, puisque l'homme est le seul réservoir du virus de l'hépatite C. L'éradication du VHC chez le porteur « sain » permet une protection de son entourage, et limite ainsi l'expansion du VHC.

L'éradication du VHC est le but du praticien, le « graal » de l'hépatologue. Des facteurs importants influencent la décision de traitement tels le génotype, le degré de sévérité de la fibrose, les facteurs de risque de progression rapide vers la fibrose extensive éventuellement présents. De plus, les moyens thérapeutiques ont évolué ces dernières années, notamment pour les patients infectés par un génotype 1.

### **3.2. Evolution thérapeutique**

Depuis plus de dix ans, le traitement de référence pour tout génotype était la bithérapie standard, association d'interféron pégylé et de ribavirine, avec des posologies et des durées de traitement variables (25). En 2002, la conférence de consensus française recommandait de ne pas traiter les patients de génotype 1 ayant une hépatite minime ( $\leq$  A1F1 selon la classification de METAVIR) en raison d'un bénéfice/risque insuffisant dans cette population.

Le taux de réponse virologique soutenue (RVS), tous stades de fibrose confondus, était de l'ordre de 40% pour le génotype 1 (26). Pour les autres génotypes (2, 3, 5 et 6), le taux de RVS était plus élevé, de l'ordre de 80% (4).

Malgré différentes optimisations thérapeutiques telles l'augmentation des posologies, des durées de traitement, l'optimisation de l'observance et de la gestion des effets indésirables, ces taux n'ont pas été améliorés de manière significative.

De plus, un retraitement par une bithérapie standard chez les patients infectés par le génotype 1 en échec de traitement antérieur permet une RVS chez 27% des rechuteurs et 10% des non répondeurs (27). Ceci montrait l'enjeu et la nécessité de trouver de nouveaux traitements pour ces patients.

La prise en charge des patients porteurs de génotype 1 a évolué en 2011 avec les inhibiteurs de protéase de 1ère génération, le bocéprévir et le télaprévir. Les études ont été menées chez des patients n'ayant jamais été traités auparavant et chez des patients en échec de traitement (28–35).

Chez les patients naïfs de traitement, l'étude SPRINT-2 a évalué l'efficacité du bocéprévir associé à la bithérapie pégylée (31). La RVS était de 68% dans le groupe des patients traités 48 semaines par trithérapie et de 40% dans le groupe bithérapie seule. Une fibrose sévère était présente chez 9% des patients. Les facteurs prédictifs de réponse étaient l'origine ethnique (non afro-américaine), la charge virale, l'âge, l'absence de cirrhose. Dans les études concernant le bocéprévir, l'introduction de l'antiprotéase est précédée d'une phase initiale de bithérapie de 4 semaines ou « lead-in-phase » (LIP).

L'étude ADVANCE a évalué l'efficacité du télaprévir associé à la bithérapie pégylée (32). La RVS était de 75% dans le bras traité par 12 semaines de télaprévir suivi de 12 à 36 semaines de bithérapie standard en fonction de la présence ou non d'une eRVR contre 44% dans le bras bithérapie pégylée seule. Vingt pour cent des patients inclus présentaient une fibrose F4. Les facteurs prédictifs de réponse en analyse univariée étaient l'âge < 40 ans, le sexe féminin, l'absence de fibrose sévère, l'IMC < 25 kg/m<sup>2</sup>, le génotype 1b (vs 1a).

Les facteurs prédictifs de bonne réponse étaient les mêmes en trithérapie qu'en bithérapie mais leurs poids apparaissaient plus faibles.



Pour les patients en échec de traitement antérieur, l'étude RESPOND-2 a évalué l'efficacité du bocéprévir associé à la bithérapie pégylée (35). La RVS était de 66% dans le groupe traité par trithérapie pendant 48 semaines versus 21% dans le bras contrôle (bithérapie pégylée seule pendant 48 semaines).

L'étude REALIZE a étudié l'efficacité du télaprévir associé à la bithérapie pégylée (33). Un groupe recevait une bithérapie de 4 semaines (LIP) suivie d'une trithérapie pendant 12 semaines puis une bithérapie seule pendant 32 semaines (Lead-in T12PR48). Le groupe contrôle recevait une bithérapie pégylée seule pendant 48 semaines (PR48). Les RVS, en fonction du profil virologique antérieur, étaient respectivement pour le groupe Lead-in T12PR48 et le groupe PR48 : chez les rechuteurs (88% vs 24%), les répondeurs partiels (54% vs 15%), les non répondeurs nuls (33% vs 5%).

Les taux d'efficacité ont augmenté d'environ 40% à 50% tous stades de fibrose confondus pour les génotypes 1. Cependant, l'étude multicentrique CUPIC montrait que la tolérance au traitement chez les patients cirrhotiques était médiocre et devait faire nuancer l'application des résultats de ces études (7).

### **3.3. Recommandations actuelles**

#### **3.3.1. Evaluation pré-thérapeutique**

L'évaluation pré-thérapeutique du patient doit être globale (4,36). Elle permet d'affirmer l'indication thérapeutique et l'absence de contre-indication. Une période d'éducation est indispensable afin d'assurer une étroite collaboration entre le médecin, le patient et son entourage.

La charge virale et le génotype doivent être déterminés. L'évaluation de la maladie hépatique est un facteur très important dans la décision thérapeutique. La biopsie hépatique est toujours l'examen de référence pour estimer l'activité d'inflammation et le stade de fibrose (score Métavir). Cependant, les

examens non-invasifs sont largement utilisés (tests sanguins et/ou élastométrie). La biopsie hépatique se discute principalement s'il existe des discordances ou un doute sur une autre maladie hépatique coexistante. Les autres causes de maladie hépatique chronique doivent être éliminées. La recherche du polymorphisme génétique H28B n'est pas systématique (actuellement non remboursée par la sécurité sociale, hors prélèvement hospitalier).

Le profil de réponse virologique en cas d'échec à un traitement antérieur influence la décision.

Les comorbidités du patient doivent être connues de manière à les stabiliser si possible avant le début du traitement antiviral. La recherche des facteurs de risque de progression de la fibrose est indispensable : âge élevé au moment de la contamination, consommation d'alcool, indice de masse corporelle, diabète, syndrome métabolique, coinfection par le VIH ou d'autres virus hépatotropes (VHB).

Le recueil des médicaments doit être rigoureux et complet, y compris les automédications. En effet, les interactions médicamenteuses sont nombreuses avec les inhibiteurs de protéase de 1ère génération, principalement les médicaments dont le métabolisme implique le cytochrome P450 3A4, et peuvent contre-indiquer leur utilisation (vérification sur le site [http : //www.druginteractions.org](http://www.druginteractions.org)). En ce qui concerne la contraception, toujours indispensable, en lien avec la tératogénicité de la ribavirine jusque 6 mois après la fin des prises, elle doit être mécanique au cours d'une trithérapie.

Les manifestations extra-hépatiques sévères du VHC constituent à elles-seules une indication thérapeutique.

L'entourage familial et socio-professionnel du patient doit également être pris en compte.

### 3.3.2. Génotype 1

La trithérapie est devenue le traitement de référence chez les patients adultes infectés par le VHC de génotype 1, y compris en cas de cirrhose compensée. Le télaprévir (Incivo®) et le bocéprévir (Victrelis®) ont actuellement les mêmes indications, mais les modalités de traitement diffèrent selon le profil du malade et la réponse virologique au traitement.

Selon les recommandations des experts français et européens en 2011, actualisées en 2012, le traitement doit être considéré chez tout patient naïf de traitement avec une maladie hépatique compensée, imputable au VHC (4,11). Il doit être instauré rapidement chez les patients qui ont une fibrose extensive (F3-F4 dans la classification de Métavir) et sérieusement envisagé chez ceux ayant une fibrose modérée ( $\geq$ F2). En cas de fibrose minime F0-F1, les indications de traitement se discutent au cas par cas, en prenant en compte les facteurs de progression de la maladie hépatique ainsi que les symptômes et la motivation du patient. Chez les patients symptomatiques avec cryoglobulinémie, il a été montré que l'éradication du VHC diminuait la sévérité des symptômes (37).

Il est donc préconisé de discuter un traitement pour tout patient présentant une maladie compensée, en l'absence de contre-indication.

L'urgence thérapeutique est déterminée en fonction du stade de fibrose : plus la fibrose est sévère, plus le traitement doit être initié rapidement. Cependant, on sait que les taux d'efficacité sont plus faibles dès lors que la fibrose est évoluée. Le traitement des patients ayant une fibrose hépatique minime doit être discuté au cas par cas car de nouvelles molécules avec une meilleure tolérance, une durée de traitement plus courte et de meilleur taux d'efficacité sont en cours d'étude (3). Il est donc recommandé une discussion avec le patient, en fonction des facteurs de risque de progression notamment, des symptômes et du souhait du patient.

L'absence de traitement antérieur ou, en cas d'échec à un traitement antérieur, le profil de réponse virologique influence la décision. Ainsi, les recommandations distinguent ces deux situations.

#### 1. Les patients naïfs :

En fonction des facteurs prédictifs de bonne réponse (fibrose minimale, génotype CC de l'IL28B) et du profil de réponse virologique obtenu (RVR), un traitement par bithérapie standard peut être envisagé chez certains patients naïfs (4,38). En effet, les chances de RVS sont supérieures à 90% chez ces patients.

Chez les patients naïfs qui ont des facteurs prédictifs de mauvaise réponse (génotypes CT ou TT de l'IL28B ou fibrose F3-F4), une trithérapie doit être envisagée en première intention.

#### 2. Les patients en échec de traitement antérieur :

Les patients en échec de traitement antérieur ne doivent pas être retraités par bithérapie standard. Le traitement par trithérapie est le traitement de référence. Les indications de traitement se discutent en fonction du stade de fibrose puis du profil de réponse virologique antérieur. Pour tous les patients ayant une fibrose minimale F0-F1, une discussion au cas par cas est préconisée.

Chez les patients rechuteurs à la bithérapie, la trithérapie doit être débutée rapidement en cas de fibrose F3/F4 et est indiquée en cas de fibrose modérée F2.

Chez les répondeurs partiels, le traitement doit être instauré rapidement en cas de fibrose F3/F4.

Chez les patients répondeurs nuls à la bithérapie ayant une fibrose sévère, une RVS ne peut être espérée que chez environ 15% des patients F4 et 40% des patients F3, avec une trithérapie par télaprévir (patients exclus des études avec le bocéprévir) (33). Ce traitement est indiqué en l'absence d'alternative (essais cliniques) (39).

### 3.3.3. Génotypes non 1

Le traitement de référence reste la bithérapie combinant l'interféron pégylé et la ribavirine, en raison de l'efficacité nulle à faible des inhibiteurs de protéase de 1ère génération (40).

Comme pour les patients de génotype 1, le stade de fibrose guide le degré d'urgence de traitement : indication à un traitement rapide chez les patients F3-F4. Une discussion au cas par cas est raisonnable en cas de fibrose minime F0-F1.

Chez les patients naïfs, les posologies et les durées varient principalement en fonction du génotype. Les patients infectés par un génotype 2 ou 3 sont habituellement traités pendant 24 semaines avec un taux d'efficacité de 80% environ. Les patients infectés par un génotype 4 sont maintenant les plus difficiles à traiter, nécessitant de fortes doses de ribavirine et une durée prolongée de traitement, avec une efficacité moindre (50 à 65%). Peu d'informations sont disponibles sur les génotypes plus rares (5 et 6).

Chez les patients en échec de traitement, la RVS est de 61% (pour les rechuteurs) et de 46% (pour les non répondeurs) tous stades de fibrose confondus (27). Mais, en l'absence d'alternative thérapeutique, il est possible de retraiter par une bithérapie pégylée standard (4).

Cependant, avec le développement de molécules pangénomiques, de nouvelles combinaisons thérapeutiques de durée brève et mieux tolérées (sans interféron) devraient être disponibles à court ou moyen terme (3). Une étude prometteuse montre une RVS de 100% au bout de 12 semaines de traitement (inhibiteurs de polymérase en combinaison avec la ribavirine seule) (16,40).

## 4. Objectifs de l'étude

### 4.1. Objectifs

Les buts de cette étude étaient d'évaluer les patients atteints d'hépatite chronique virale C suivis au CHU de Brest entre 2011 et 2013.

En cette période de transition thérapeutique, il était intéressant de :

- connaître la proportion de patients traités ;
- comparer les caractéristiques des patients traités versus non traités ;
- évaluer les taux d'efficacité des traitements et les comparer avec les données de la littérature ;
- évaluer les effets indésirables, les motifs d'arrêt de traitement.

### 4.2. Patients et méthodes

#### 4.2.1. Type d'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective et prospective, unicentrique au centre hospitalier universitaire de Brest. La période d'inclusion s'étendait de janvier 2011 à décembre 2012. Puis, les résultats ont été recueillis jusqu'en juillet 2013, pour disposer d'un recul d'au minimum 3 mois après la fin de la bi- ou de la trithérapie chez les malades traités.

#### 4.2.2. Population étudiée

Toute personne ayant une hépatite chronique virale C vue en consultation en hépatologie au CHU de Brest de janvier 2011 à décembre 2012 a été incluse : patient en cours de traitement, décision de

traitement, avis spécialisé ou surveillance (annuelle en l'absence de fibrose extensive ou biannuelle pour les patients présentant une fibrose extensive).

Il n'y avait pas de critère d'exclusion.

#### **4.2.3. Méthodes**

Les données ont été recueillies dans les dossiers médicaux des patients.

Les PCR étaient effectuées dans le même laboratoire d'analyse pour chaque patient, au moins tant que l'ARN était détectable. Le seuil de détection était de 15 UI/mL et le seuil de quantification de 43 UI/mL.

Le choix était de réaliser une phase initiale de bithérapie ou « lead-in-phase » (LIP) chez tous les patients candidats à une trithérapie, y compris si un traitement par télaprévir était envisagé. S'il existait une baisse supérieure à 1 log UI/mL à S4, l'antiprotéase de 1ère génération choisie était introduite. Si par contre, à S4, la diminution de la charge virale était insuffisante, on prolongeait la bithérapie jusqu'à S8 voire S12 : si la réponse à la bithérapie était suffisante ( $>1$  log UI/mL), on introduisait l'antiprotéase, sinon le patient était considéré comme répondeur nul à la bithérapie et avait une probabilité de réponse insuffisante pour débiter la trithérapie (41).

Dans ce travail, la réponse virologique soutenue (RVS) était considérée à 12 semaines en post-thérapeutique.

#### **4.2.4. Analyse statistique**

Les tests du  $\chi^2$  de Pearson et de Fisher exact ont été utilisés. Pour les variables continues, le test de Levene a été utilisé. Pour les données chiffrées, notamment biologiques, le choix a été fait d'utiliser les

valeurs moyennes et ceci pour toutes les données, pour plus de visibilité. Le seuil de significativité était de 0,05. Les données ont été arrondies au dixième.

## **5. Résultats**

Entre janvier 2011 et décembre 2012, 177 patients atteints d'hépatite chronique virale C ont été suivis au CHU de Brest. Parmi ces patients, 84 ont reçu un traitement antiviral (47,5%). L'analyse des résultats concernant l'efficacité et les effets indésirables n'a pu être réalisée que chez 59 patients. Les autres patients traités, soit n'avaient pas terminé le traitement, soit n'avaient pas les trois mois de recul post-thérapeutique nécessaire pour évaluer la réponse virologique.

### **5.1. Description de la population totale**

Parmi les 177 patients suivis, 103 étaient des hommes (58%). L'âge moyen était de 52,6 ans. Cent un patients présentaient une infection par un virus de génotype 1 (57%). Cent huit patients n'avaient jamais reçu de traitement avant la période étudiée (61%). Quarante-sept patients (49,2%) avaient une fibrose sévère (F3/F4 classification Métavir) dont 63 une fibrose estimée F4 (35,6% de la population globale).

### **5.2. Caractéristiques des patients traités versus non traités**

Un traitement a été effectué chez 47,5% de la population étudiée (84 patients versus 93 non traités). Les données des deux groupes, non traités et traités, concernant l'âge, le sexe, la taille, la cause de l'infection, l'évaluation de la fibrose et la charge virale initiale étaient comparables (tableau 1). Les femmes étaient plus traitées que les hommes (40,6% versus 52,4%). Il existait une différence significative pour la durée d'évolution estimée de l'infection (3,3 ans plus longue dans le groupe traité) et pour l'IMC (23,6 kg/m<sup>2</sup> chez les patients non traités vs 25,6 kg/m<sup>2</sup> chez les patients traités).



**Tableau 1.** Caractéristiques des patients non traités versus traités

| Caractéristiques                                      | Non traités (n=93) | Traités (n=84) | Seuils de significativité |
|---|--------------------|----------------|---------------------------|
| Sexe (masculin) (%)                                   | 52,7               | 64,3           | NS                        |
| Age (ans)   | 52                 | 52,5           | NS                        |
| Cause (%) :   |                    |                | NS                        |
| - Transfusion   | 33,3               | 35,7           |                           |
| - Drogue  | 38,7               | 28,6           |                           |
| - Autres ou indéterminée                              | 28                 | 35,7           |                           |
| Durée évolution estimée (années)                      | 26,6               | 29,9           | p=0,047                   |
| Taille (cm)   | 169,1              | 168,8          | NS                        |
| Poids (kg)  | 67,4               | 72,5           | p=0,021                   |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (indice de masse corporelle) | 23,6               | 25,6           | p=0,011                   |
| Génotype (%) :  |                    |                | p=0,014                   |
| - 1   | 54,8               | 59,5           |                           |
| - 2   | 5,4                | 9,5            |                           |
| - 3   | 18,3               | 28,6           |                           |
| - 4   | 8,6                | 2,4            |                           |
| - 5   | 1,1                | 0              |                           |
| - 1 et 2  | 1,1                | 0              |                           |
| - Non disponible                                      | 10,8               | 0              |                           |
| Evaluation fibrose (%) :                              |                    |                | NS                        |
| - PBH (ponction biopsie hépatique)                    | 9,7                | 7,1            |                           |
| - Fibroscan®  | 35,5               | 40,5           |                           |
| - Test sanguin  | 3,2                | 4,8            |                           |
| - Fibroscan + test sanguin                            | 34,4               | 26,2           |                           |
| - PBH + test non invasif                              | 10,8               | 16,7           |                           |
| - Clinique  | 3,2                | 4,8            |                           |
| Fibrose (%) :   |                    |                | p<0,0001                  |
| - F0  | 17,2               | 7,1            |                           |
| - F1  | 32,3               | 13,1           |                           |
| - F2  | 14                 | 14,3           |                           |
| - F3  | 6,5                | 21,4           |                           |
| - F4  | 28                 | 44             |                           |
| Absence de traitement antérieur (%)                   | 61,7               | 60,2           | NS                        |
| Charge virale (log UI/ml)                             | 6,18               | 6,23           | NS                        |
| Hémoglobine (g/dl)                                    | 13,3               | 14,4           | p<0,0001                  |
| Plaquettes (G/l)                                      | 249,8              | 178,2          | p=0,054                   |

En ce qui concerne les paramètres biologiques, le taux d'hémoglobine était significativement plus élevé chez les patients traités que chez les non traités (14,4 g/dL vs 13,4 g/dL,  $p < 0,0001$ ). Le nombre de plaquettes était inférieur chez les malades traités par rapport aux malades non traités (178 Giga/L vs 249 Giga/L), cependant cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,054$ ). Les autres paramètres étudiés étaient comparables (nombre de polynucléaires neutrophiles, bilirubine totale, créatinine, TP,  $\alpha$ FP) (données non montrées).

Les patients infectés par le génotype 1 représentaient 59,5% du groupe traité et 54,8 % du groupe non traité. Parmi les patients non traités, 17 patients (18,3%) étaient infectés par un génotype 3 et 10 patients (10,8%) avaient un génotype indéterminé. Dans le groupe traité, 24 patients (28,6%) étaient de génotype 3 et aucun patient n'avait de génotype indéterminé. La différence de génotypes entre les deux groupes était statistiquement significative ( $p = 0,014$ ).

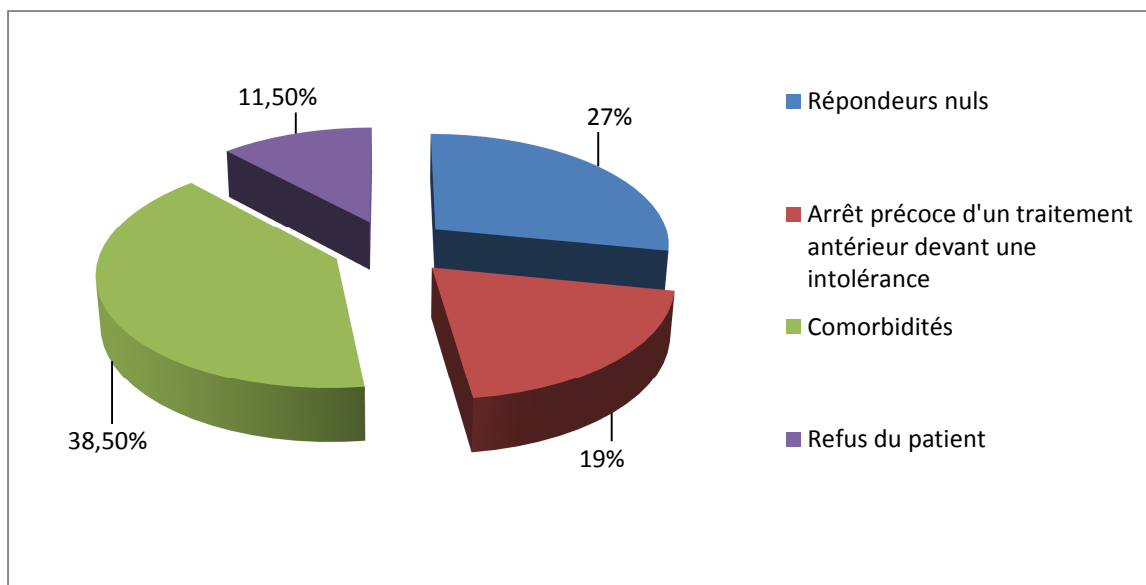
Les patients infectés par le génotype 1 avaient tendance à être plus traités (49/101, 48,5%) que ceux ayant un génotype non 1 (34/76, 44,7%). 58,5% des patients de génotype 3 étaient traités (24/41).

La proportion des techniques utilisées pour estimer le stade de fibrose (test non invasif, ponction biopsie hépatique, combinaison) était comparable dans les deux groupes.

Par contre, il existait une différence selon le degré de fibrose. Près de 80% des patients traités avaient une fibrose  $\geq$  F2, contre 48,4% des patients non traités ( $p < 0,0001$ ). De même, la proportion de patients ayant une fibrose minimale (F0-F1) était plus importante chez les patients non traités que chez les patients traités, respectivement 50,5% versus 20,2% ( $p < 0,0001$ ).

Vingt-huit pour cent des patients F4 (26 patients) n'étaient pas traités (figure 4). Parmi ces patients cirrhotiques non traités, 7 étaient répondeurs nuls à un traitement antérieur (27%) ; 5 avaient arrêté une bithérapie antérieure pour intolérance au traitement (troubles psychiques notamment) (19%) et 10 avaient

des comorbidités importantes (âge important, psychose chronique, éthylisme important, anémie préexistante, CHC évolué) (38,5%). Trois patients (11,5%) ont refusé le traitement.



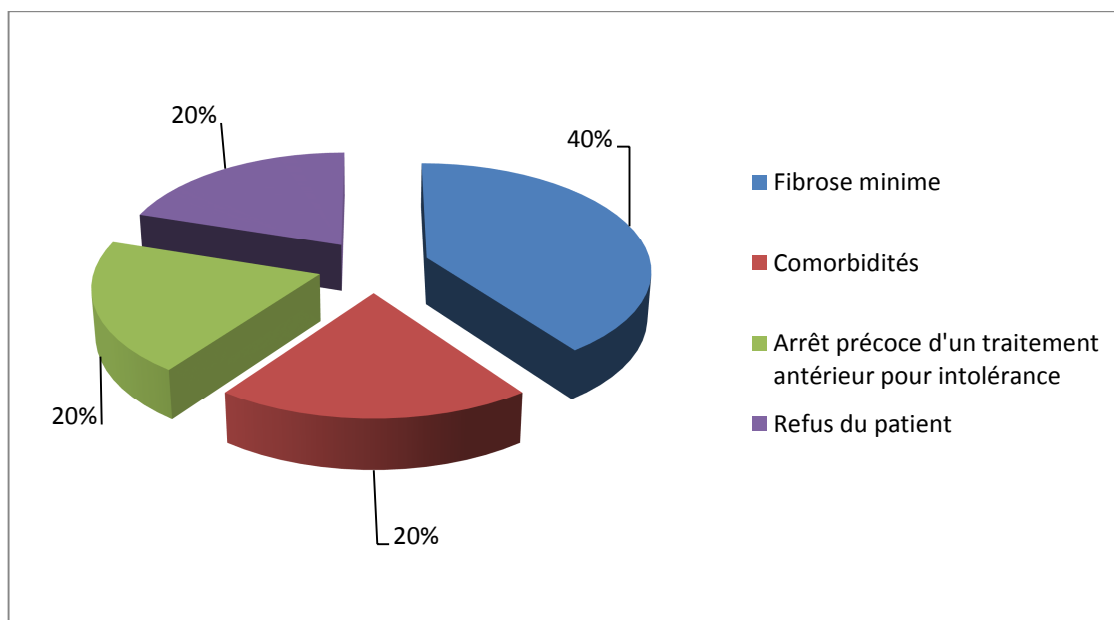
**Figure 4.** Raisons de non traitement des patients cirrhotiques (%).

La proportion de patients n'ayant jamais reçu de traitement n'était pas différente entre les 2 groupes. Il n'y avait pas de différence significative selon le profil de réponse au traitement antérieur ( $p=0,479$ ), bien que la proportion de patients rechuteurs était plus importante dans le groupe traité que dans le groupe non traité (50% vs 44,1%) (tableau 2). De même, les patients répondeurs nuls avaient tendance à être moins traités (23,5% des patients traités vs 32,4% des patients non traités). La tolérance du traitement antérieur, s'il était présent ainsi que les motifs d'arrêt prématuré ne différaient pas non plus d'un groupe à l'autre.

Parmi les patients rechuteurs, 40% avaient une fibrose minimale. Soixante pour cent avaient une fibrose  $F \geq 2$  ( $n=9$ ) : 3 avaient des comorbidités contre-indiquant le traitement (troubles psychiatriques, pathologie cardiaque, altération majeure de l'état général) ; 3 avaient arrêté un traitement antérieur pour intolérance et 3 (20% des rechuteurs) ont refusé le traitement proposé sans raisons évidentes (figure 5).

**Tableau 2.** Comparaisons des profils de réponse virologique antérieure chez les patients en échec de traitement des patients non traités et des patients traités

| Profils de réponse virologique antérieure (%) | Non traités (n=34) | Traités (n=34) | Seuil de significativité |
|---|--------------------|----------------|--------------------------|
| Rechuteurs                                    | 44,1               | 50             | NS                       |
| Répondeurs partiels                           | 5,9                | 8,9            | NS                       |
| Répondeurs nuls                               | 32,4               | 26,5           | NS                       |
| Indéterminés                                  | 14,7               | 5,9            | NS                       |
| Echappements                                  | 2,9                | 8,8            | NS                       |



**Figure 5.** Raisons de non traitement des patients rechuteurs à un traitement antérieur.

L'existence de comorbidités influençait la décision de traitement (tableau 3). La présence de transplantation d'organes était statistiquement différente entre les deux groupes : 6,4% des patients non traités étaient transplantés hépatiques, versus 2,4% des patients traités. Les patients transplantés rénaux représentaient 6,4 % des patients non traités, et aucun n'a reçu de traitement antiviral. Toutes les comorbidités moins fréquentes ont été également été présentées (tableau 4).

**Tableau 3.** Comparaisons des comorbidités fréquentes des patients non traités et des patients traités.

| <b>Comorbidités (%)</b>            | <b>Non traités (n=93)</b> | <b>Traités (n=84)</b> | <b>Seuils de significativité</b> |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| Carcinome hépatocellulaire         | 8,6                       | 1,2                   | NS                               |
| Consommation alcool :              |                           |                       | NS                               |
| - Absente ou occasionnelle         | 78,5                      | 85,7                  |                                  |
| - 20 g/j                           | 3,2                       | 7,1                   |                                  |
| - Entre 20 à 50 g/j                | 8,6                       | 4,8                   |                                  |
| - > 50 g/j                         | 8,6                       | 2,4                   |                                  |
| Coinfection VIH traitée            | 3,2                       | 3,6                   | NS                               |
| Coinfection VHB                    | 4,3                       | 1,2                   | NS                               |
| Toxicomanie active                 | 1,1                       | 1,2                   | NS                               |
| Hypertension artérielle            | 19,4                      | 19                    | NS                               |
| Cardiovasculaire :                 |                           |                       | NS                               |
| - AOMI, valve, ACFA                | 8,6                       | 8,3                   |                                  |
| - Coronarienne                     | 3,2                       | 1,2                   |                                  |
| - Insuffisance cardiaque           | 1,1                       | 0                     |                                  |
| Insuffisance rénale :              |                           |                       | NS                               |
| - Présente, mais non dialysé       | 4,3                       | 1,2                   |                                  |
| - Dialysée                         | 1,1                       | 0                     |                                  |
| Diabète                            | 5,4                       | 11,9                  | NS                               |
| Troubles psychiques :              |                           |                       | NS                               |
| - Présents                         | 18,3                      | 13,1                  |                                  |
| - Dépression                       | 6,5                       | 7,1                   |                                  |
| - Autres (psychose, bipolarité...) | 2,2                       | 1,2                   |                                  |
| Transplantation :                  |                           |                       | p= 0,035                         |
| - Hépatique                        | 6,5                       | 2,4                   |                                  |
| - Rénale                           | 6,5                       | 0                     |                                  |
| Problèmes thyroïdiens              | 3,2                       | 8,3                   | NS                               |

**Tableau 4.** Comorbidités peu fréquentes des patients non traités et des patients traités

| Comorbidités (n=effectifs)                     | Non traités (n=93) | Traités (n=84) |
|--|--------------------|----------------|
| <b>Hématologiques :</b>                        |                    |                |
| - Drépanocytose                                | 2                  | .              |
| - $\beta$ -thalassémie                         | 1                  | .              |
| - Anémie préexistante                          | 1                  | .              |
| - Hémophilie                                   | 1                  | 2              |
| Tumorales                                      | 4                  | 3              |
| <b>Pulmonaires :</b>                           |                    |                |
| - BPCO   | 2                  | 1              |
| - Pneumopathies récidivantes                   | 1                  | .              |
| - Asthme invalidant                            | 1                  | 1              |
| - Hypertension artérielle pulmonaire           | 2                  | .              |
| Accident vasculaire cérébral                   | 1                  | 1              |
| Polyarthrite rhumatoïde traitée par infliximab | 1                  | .              |
| Maladie de Parkinson sévère                    | 1                  | .              |
| Sarcoïdose pulmonaire                          | .                  | 1              |
| Paraplégie                                     | .                  | 1              |
| Anévrisme aorte abdominale                     | .                  | 1              |
| Dénutrition                                    | 1                  | .              |
| Ostéoporose fracturaire                        | 1                  | .              |
| Maladie inflammatoire chronique de l'intestin  | 2                  | 1              |
| Ulcère cutané                                  | 1                  | 2              |
| Mauvais état veineux                           | 1                  | .              |
| Risque interactions médicamenteuses            | 1                  | .              |
| <b>Total</b>                                   | <b>25</b>          | <b>14</b>      |

Pour les patients infectés par un génotype 1, la détermination du polymorphisme de l'IL28B n'influait pas la décision de traitement. Il n'était pas réalisé chez 89,2 % du groupe non traité et 82,1% du groupe traité. Il n'y avait pas de différence significative en fonction des polymorphismes entre les deux groupes lorsque celui-ci était réalisé.

### 5.3. Informations concernant les patients traités et non évaluables

Parmi les 84 patients traités, seuls 59 patients ont pu être évalués (PCR à 12 semaines de la fin de traitement disponible).

Vingt-cinq patients n'ont pas été inclus :

- Quinze patients étaient en cours de traitement.
- Six patients avaient terminé le traitement mais 5 d'entre eux n'avaient pas les trois mois de recul post-thérapeutique nécessaire ; le dernier a été suivi pour une majeure partie de son traitement à Chambéry avec de nombreuses données manquantes (charge virale S4, effets indésirables).
- Un patient a été suivi à Paimpol, les données concernant le déroulement de la thérapeutique n'étaient pas disponibles.
- Trois patients reçoivent un traitement hors recommandations : un patient est sous bithérapie au long cours depuis 2009, porteur d'un génotype 1, répondeur partiel, transplanté hépatique depuis 2002 ; une patiente infectée par un génotype 3 a présenté un échappement sous bithérapie pégylée mais il existait un risque de rebond virologique à l'arrêt de la thérapeutique (séropositivité pour le VIH) : poursuite de ribavirine seule ; et un patient a participé au protocole nRFI entre octobre 2009 et janvier 2013.

## 5.4. Patients traités et évaluables

Cinquante-neuf patients ont été traités et avaient effectué la PCR à 12 semaines de la fin du traitement. Trente-six patients étaient porteurs d'un génotype 1 et 23 patients étaient infectés par un génotype non 1.

### 5.4.1. Analyse des patients en fonction du génotype 1 versus non 1

Les principales caractéristiques des patients traités comparées en fonction de leur génotype, 1 ou non 1, ne montraient pas de différence significative (tableau 5), hormis pour deux données :

- La durée estimée d'évolution de l'infection était significativement plus longue pour les patients infectés par le génotype 1 (33 années vs 25,6,  $p=0,013$ ).
- La proportion de patients naïfs était plus importante en cas d'infection par un génotype non 1 (82,6% vs 47,2%,  $p=0,007$ ).

Il y avait une proportion plus importante mais non significative de patients présentant une fibrose  $\geq 2$  dans le groupe infecté par le génotype 1 (86,1% versus 65,2%). Une plus grande proportion de patients présentait une fibrose minimale dans le groupe de génotype non 1 (34,8% versus 13,9%).

Les données biologiques initiales et les comorbidités les plus fréquentes étaient comparables dans les 2 groupes (données non montrées).

Les recommandations strictes des consensus (traitement en cas de fibrose  $\geq 2$  et attente en cas de fibrose minimale F0-F1) étaient plus appliquées en cas de génotype 1 que de génotype non 1 (83,3% versus 65,2%).



**Tableau 5.** Caractéristiques des patients traités et évaluables en fonction de leur génotype, 1 ou non 1

| <b>Caractéristiques</b>                | <b>Génotype non 1<br/>(n=23)</b> | <b>Génotype 1<br/>(n=36)</b> | <b>Seuils de significativité</b> |
|--|----------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Sexe (masculin) (%)                    | 56,5                             | 75                           | NS                               |
| Age (années)                           | 53                               | 54,9                         | NS                               |
| Cause (%) :                            |                                  |                              | NS                               |
| - Transfusion                          | 30,4                             | 38,9                         |                                  |
| - Drogue                               | 39,1                             | 27,8                         |                                  |
| - Autres ou indéterminée               | 30,4                             | 33,4                         |                                  |
| Durée d'évolution estimée (années)     | 26,4                             | 33                           | p=0,025                          |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )               | 26,2                             | 25,8                         | NS                               |
| Evaluation fibrose (%) :               |                                  |                              | NS                               |
| - PBH                                  | 0                                | 5,6                          |                                  |
| - Fibroscan®                           | 52,2                             | 30,6                         |                                  |
| - Test sanguin                         | 0                                | 5,6                          |                                  |
| - Fibroscan® + test sanguin            | 26,1                             | 36,1                         |                                  |
| - PBH + test non invasif               | 21,7                             | 13,9                         |                                  |
| - Clinique                             | 0                                | 8,3                          |                                  |
| Fibrose (%) :                          |                                  |                              | NS                               |
| - F0                                   | 4,3                              | 8,3                          |                                  |
| - F1                                   | 30,4                             | 5,6                          |                                  |
| - F2                                   | 8,7                              | 11,1                         |                                  |
| - F3                                   | 13                               | 27,8                         |                                  |
| - F4                                   | 43,5                             | 47,2                         |                                  |
| Carcinome hépatocellulaire (%)         | 4,3                              | 0                            | NS                               |
| Absence de traitement<br>antérieur (%) | 82,6                             | 47,2                         | p=0,007                          |
| Charge virale (log UI/mL)              | 6,1                              | 6,3                          | NS                               |

Les profils de réponses virologiques actuels, en intention de traiter, n'étaient pas significativement différents (tableau 6). Dans le groupe de patients infectés par le génotype 1, le taux de RVS était de 58,3%. Dans le groupe de patients infectés par un génotype non 1, il était de 82,6%. La différence n'était cependant pas significative ( $p=0,052$ ). Onze pour cent (11,1%) des patients de génotype 1 ont eu un échappement, aucun patient de génotype non 1.

Une réponse virologique rapide a été observée de manière comparable dans chaque groupe (47,8% pour les patients infectés par un génotype non 1 versus 41,7% pour les patients ayant un génotype 1).

Une proportion plus importante d'arrêt de traitement toutes causes confondues était noté dans le groupe de génotype 1 (33,3% versus 17,4%). Il existait une différence significative en ce qui concerne les arrêts de traitement pour inefficacité (aucun arrêt de traitement en cas d'infection par un génotype non 1 versus 8 en cas d'infection par un génotype 1 (22,2% des patients évaluable de génotype 1)). Il n'y avait pas de différence en ce qui concerne les arrêts de traitement pour effets indésirables (13% pour les génotypes non 1 versus 11,1% pour les génotypes 1) ou pour les perdus de vue (1 seul patient dans le groupe génotype non 1).

Il existait une proportion plus importante de patients répondeurs en fin de traitement chez les patients infectés par un génotype non 1 (95,6% versus 66,7% pour le groupe génotype 1).

Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne la durée de traitement entre les deux groupes. Cependant, une durée de traitement de 24 semaines était plus fréquemment prescrite chez les patients ayant un génotype non 1 que chez les patients ayant un génotype 1 (26,1% versus 5,9%). Presque la moitié des patients des deux groupes était traitée pour une durée de 48 semaines.

En fonction du profil de réponse virologique antérieure, il n'existait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la RVS. Pour les patients naïfs, le taux de RVS était de 79% chez les patients de génotype non 1 et de 76,5% chez ceux de génotype 1.

**Tableau 6.** Efficacité et tolérance de la thérapeutique en fonction du génotype, 1 ou non 1 (pourcentages/effectifs).

|   | Génotype non 1<br>(n=23) | Génotype 1<br>(n=36) | Seuils de significativité |
|---|--------------------------|----------------------|---------------------------|
| Répondeurs virologiques rapides                 | 47,8 (11)                | 41,7 (15)            | NS                        |
| Répondeurs en fin de traitement                 | 95,6 (22)                | 66,7 (24)            | p= 0,05                   |
| Durée de traitement :                           |                          |                      | NS                        |
| - Arrêt de traitement                           | 17,4 (4)                 | 33,3 (12)            |                           |
| - 24S   | 26,1 (6)                 | 5,9 (2)              |                           |
| - 36S   | 4,3 (1)                  | 0                    |                           |
| - 48S   | 47,8 (11)                | 47,2 (17)            |                           |
| - 72S   | 0                        | 5,9 (2)              |                           |
| - Autres  | 4,3 (1)                  | 8,8 (3)              |                           |
| Profils de réponse, en intention de traiter :   |                          |                      | NS                        |
| - Arrêts de traitement pour effets indésirables | 4,3 (1)                  | 11,1 (4)             |                           |
| - Répondeurs nuls                               | 0                        | 11,1 (4)             |                           |
| - RVS 12S                                       | 82,6 (19)                | 58,3 (21)            |                           |
| - Rechuteurs                                    | 13 (3)                   | 8,3 (3)              |                           |
| - Echappements                                  | 0                        | 11,1 (4)             |                           |
| Arrêt pour inefficacité                         | 0                        | 22,2 (8)             | p= 0,015                  |
| Arrêt pour effets indésirables                  | 13 (3)                   | 11,1 (4)             | NS                        |
| Arrêt car perdus de vue                         | 4,3 (1)                  | 0                    | NS                        |

Les effets indésirables hématologiques des traitements n'étaient pas significativement différents en fonction du génotype 1 ou non 1 (tableau 7). Cependant, le pourcentage total d'effets indésirables était plus important dans le groupe de patients infectés par le génotype 1 (94,4 % versus 78,4%) ainsi qu'en ne retenant que les effets indésirables non hématologiques (respectivement 75% versus 60,9%). Seuls 2 patients étaient indemnes de tout effet indésirable parmi les patients de génotype 1. Les nombres minimums de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de plaquettes étaient plus faibles chez les patients de génotype 1.

**Tableau 7.** Comparaison des effets indésirables en fonction du génotype, non 1 ou 1.

|   | <b>Génotype non 1<br/>(n=23)</b> | <b>Génotype 1<br/>(n=36)</b> | <b>Seuils de<br/>significativité</b> |
|---|----------------------------------|------------------------------|--------------------------------------|
| Effets indésirables totaux              | 78,3 (18)                        | 94,4 (34)                    | p= 0,061                             |
| Effets indésirables hors hématologiques | 60,9 (14)                        | 75 (27)                      | NS                                   |
| Anémie < 10g/dl                         | 30,4 (7)                         | 30,6 (11)                    | NS                                   |
| Hb minimale                             | 10,4                             | 10,5                         | NS                                   |
| Delta Hb                                | 3,9                              | 4,3                          | NS                                   |
| EPO                                     | 60,9 (14)                        | 63,9 (23)                    | NS                                   |
| Transfusion                             | 8,7 (2)                          | 0                            | NS                                   |
| Neutropénie < 1000 PNN/mm <sup>3</sup>  | 60,9 (14)                        | 63,9 (23)                    | NS                                   |
| PNN minimums                            | 1093                             | 938                          | NS                                   |
| G-CSF                                   | 26,1 (6)                         | 25 (9)                       | NS                                   |
| Thrombopénie < 50 G/l                   | 30,4 (7)                         | 23,2 (8)                     | NS                                   |
| Plaquettes minimums                     | 103                              | 82                           | NS                                   |
| Eltrombopag                             | 4,3 (1)                          | 8,3 (3)                      | NS                                   |
| Infection                               | 4,3 (1)                          | 5,6 (2)                      | NS                                   |
| Décompensation hépatique                | 4,3 (1)                          | 2,8 (1)                      | NS                                   |
| Décès                                   | 0                                | 0                            | Pas de calcul                        |
| Troubles de l'humeur                    | 26,1 (6)                         | 25 (9)                       | NS                                   |
| Asthénie :                              |                                  |                              | NS                                   |
| - Modérée                               | 43,5 (10)                        | 44,4 (16)                    |                                      |
| - Intense, OMS 3                        | 8,7 (2)                          | 22,2 (8)                     |                                      |
| Perte de poids                          | 30,4 (7)                         | 36,1 (13)                    | NS                                   |

Hb : hémoglobine, Delta Hb : différence entre le taux d'Hb initiale et le taux d'Hb minimum ; PNN : polynucléaires neutrophiles, G-CSF : facteur de croissance granulocytaire.

#### **5.4.2. Analyse des patients en fonction de la réponse virologique soutenue**

Différents facteurs influençaient la RVS, en dehors du génotype (tableau 8).

Le taux de RVS était de 60% chez les hommes et de 84,2% chez les femmes.

Le score moyen de fibrose était de 2,75 dans le groupe RVS et de 3 dans le groupe non RVS. Une fibrose  $\geq 2$  était associée à une moins bonne réponse virologique soutenue (84,2% dans le groupe non RVS versus 75% dans le groupe RVS), sans que la différence soit significative.

L'absence de traitement antérieur influençait la RVS (70% chez les patients répondeurs vs 30% chez les non répondeurs). Le profil de réponse virologique antérieur n'influçait pas la RVS.

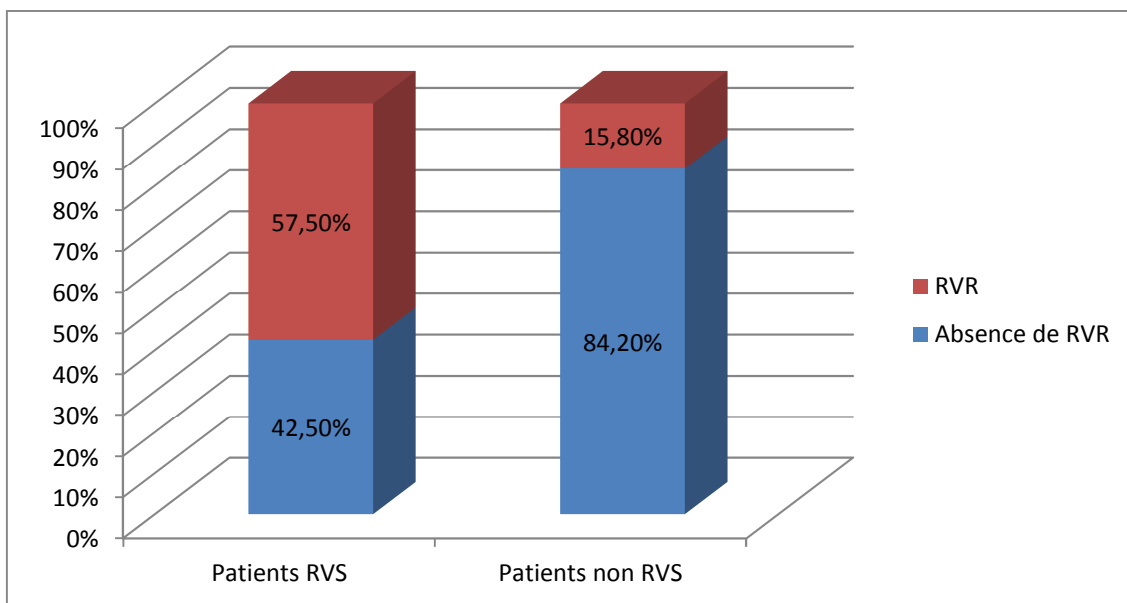
Les comorbidités n'influçaient pas la RVS, même le diabète et la consommation d'alcool. Un surpoids était associé à une moins bonne réponse mais la différence n'était pas statistiquement significative.

La charge virale initiale n'influçait pas la réponse virologique soutenue. Une réponse virologique rapide (à S4 pour la bithérapie pégylée et S4 de trithérapie après une phase initiale de bithérapie) était prédictive de la RVS (57,5% des patients RVS ont eu une RVR contre 15,8% des patients non RVS) (figure 6).

Parmi les patients ayant une réponse virologique soutenue, 62,5% avaient une fibrose sévère (42,5% de cirrhotiques).

**Tableau 8.** Analyse des données des patients évaluables en fonction de la RVS à 12S

| Caractéristiques                    | Absence de RVS (n=19) | RVS (n=40) | Seuils de significativité |
|-------------------------------------|-----------------------|------------|---------------------------|
| Age (années)                        | 54,3                  | 54         | NS                        |
| Sexe masculin (%)                   | 84,2 (16)             | 60 (24)    | p=0,052                   |
| Durée d'évolution (années)          | 31,4                  | 29,7       | NS                        |
| Fibrose (%) :                       |                       |            | NS                        |
| - F0                                | 10,5 (2)              | 5 (2)      |                           |
| - F1                                | 5,3 (1)               | 20 (8)     |                           |
| - F2                                | 5,3 (1)               | 12,5 (5)   |                           |
| - F3                                | 26,3 (5)              | 20 (8)     |                           |
| - F4                                | 52,6 (10)             | 42,5 (17)  |                           |
| Absence de traitement antérieur (%) | 42,1 (8)              | 70 (28)    | p=0,04                    |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )            | 27,2                  | 25,4       | NS                        |
| Charge virale initiale (log UI/mL)  | 6,25                  | 6,23       | NS                        |
| Réponse virologique rapide (%)      | 15,8 (3)              | 57,5 (23)  | p=0,002                   |



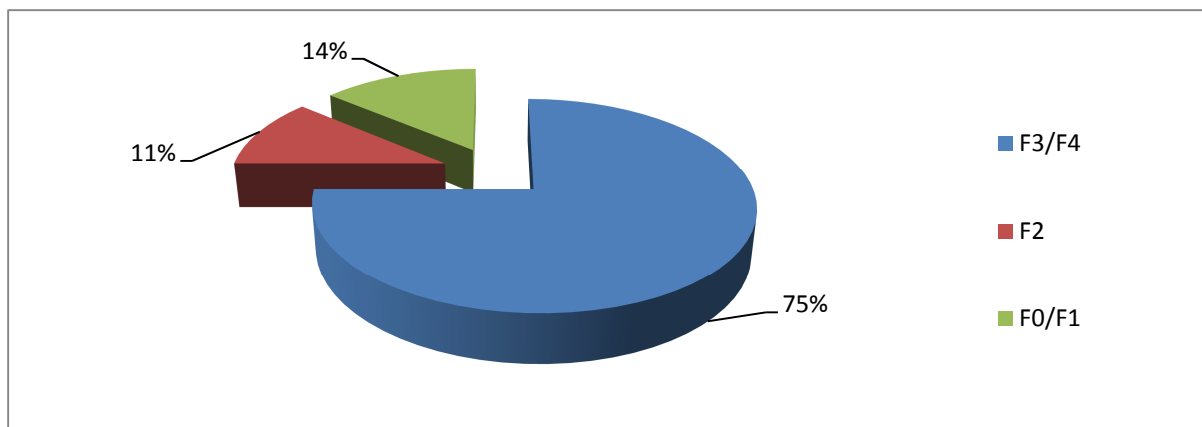
**Figure 6.** Proportion de réponses virologiques rapides en fonction de la RVS ou non.

#### 5.4.3. Analyse des patients de génotype 1 traités et évaluables

Parmi les 36 patients traités et évaluables:

- Sept ont reçu une bithérapie (19,5%), les traitements avaient débuté en 2010 ou antérieurement (sauf 1 patiente qui participait au protocole « ribajuste »).
- Vingt-huit étaient candidats à une trithérapie (77,8%), 7 patients ont arrêté le traitement avant l'introduction de l'anti-protéase, 4 en raison d'une réponse nulle entre S4 et S12, 3 en raison d'effets indésirables. Dix-sept patients ont reçu un traitement par bocéprévir et 4 par télaprévir.
- Une patiente a reçu une quadrithérapie dans le cadre d'un protocole à Rennes.

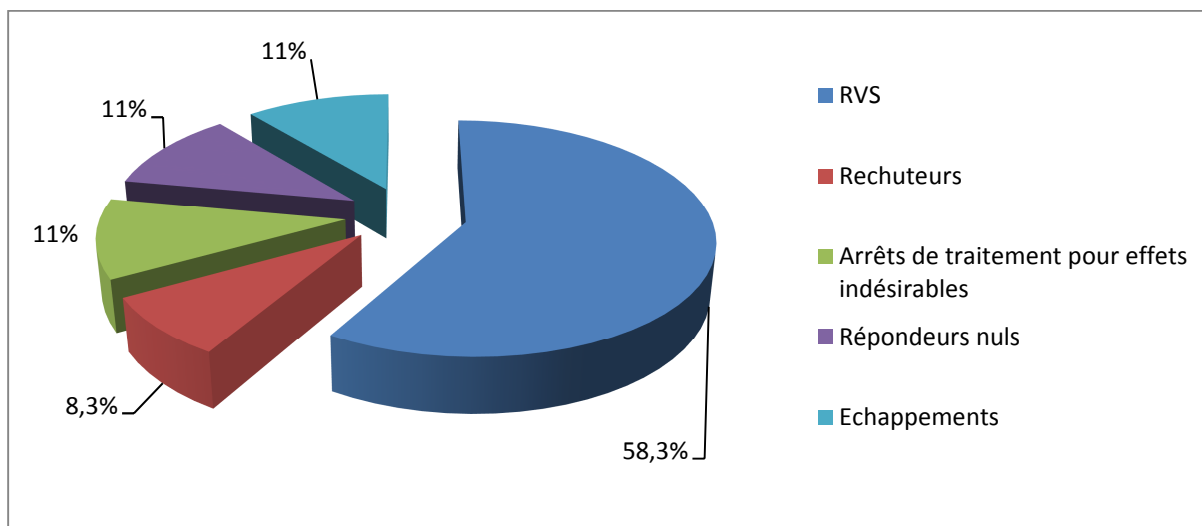
Vingt-sept patients de génotype 1 traités et évaluables avaient une fibrose extensive (F3/F4), soit 75% de cette population (figure 7).



**Figure 7.** Répartition des stades de fibrose chez les patients de génotype 1, traités et évaluables (n=36)

En intention de traiter, le taux de RVS était de 58,3% (n=21/36).

Quinze patients étaient en échec de traitement : 8 ont arrêté le traitement pour inefficacité (4 répondeurs nuls et 4 échappements), 4 ont arrêté pour effets indésirables et 3 patients étaient rechuteurs. La répartition des réponses virologiques en intention de traiter est représentée par la figure 8.



**Figure 8.** Répartition des réponses virologiques en intention de traiter chez les patients de génotype 1, traités et évaluables (n=36)

Si on excluait la patiente traitée par quadrithérapie dans le cadre d'un protocole et les 7 patients traités par bithérapie, le taux de RVS des patients évaluables de génotype 1 (traités par trithérapie) était de 50%.

Parmi les patients qui ont guéri (n=21), 76,2% avaient une fibrose extensive (F3/F4), 14,3% une fibrose F2 et 9,5% une fibrose F0/F1.

#### 1. Analyse de la RVS en fonction du profil virologique de réponse antérieure :

- Dix-sept patients n'avaient jamais reçu de traitement antérieur. Treize de ces patients (76,5%) avaient une réponse virologique soutenue. Parmi les 4 patients non répondeurs au traitement actuel, 2 étaient répondeurs nuls et 2 ont arrêté le traitement pour effets indésirables.

- Dix-neuf patients étaient en échec de traitement antérieur :

- Le taux de RVS chez les patients rechuteurs était de 44,4% (4/9).
- Parmi les patients non répondeurs (nuls ou partiels), 42,9% obtenaient une réponse virologique soutenue (3/7). Pour les 6 patients répondeurs nuls antérieurement, 3 patients ont eu un échappement, 3 ont guéri (50%) (dont une était incluse dans un protocole de quadrithérapie à Rennes, soit 40% de RVS en trithérapie). Le seul patient répondeur partiel n'a pas répondu.

- Un patient présentait une réponse virologique antérieure indéterminée, il était répondeur virologique soutenu.

- Deux patients ont présenté un échappement à une bithérapie classique : 1 était répondeur nul et 1 a de nouveau échappé à la thérapeutique.



## 2. Les autres facteurs associés à la RVS :

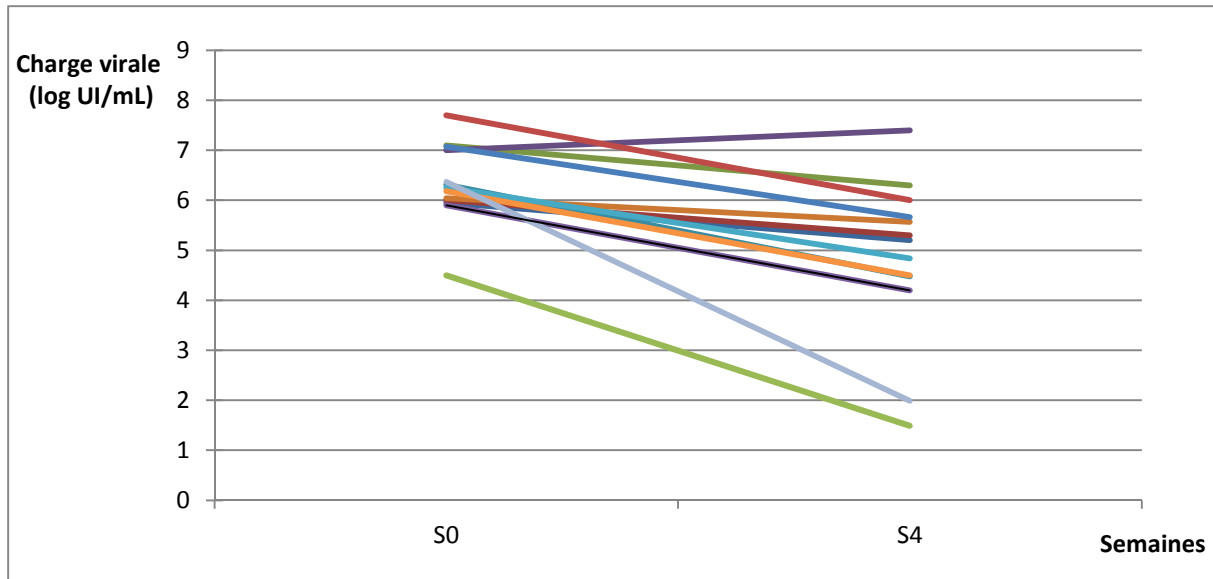
Il n'y avait pas de différence de charge virale initiale chez les non répondeurs par rapport aux répondeurs (6,31 log UI/mL vs 6,29 log UI/mL).

Il existait une différence significative selon la réponse à S4 (fin de la « lead-in-phase »): chez les répondeurs, la charge virale était de 2,88 log UI/mL versus 4,61 log UI/mL chez les non répondeurs (p=0,013).

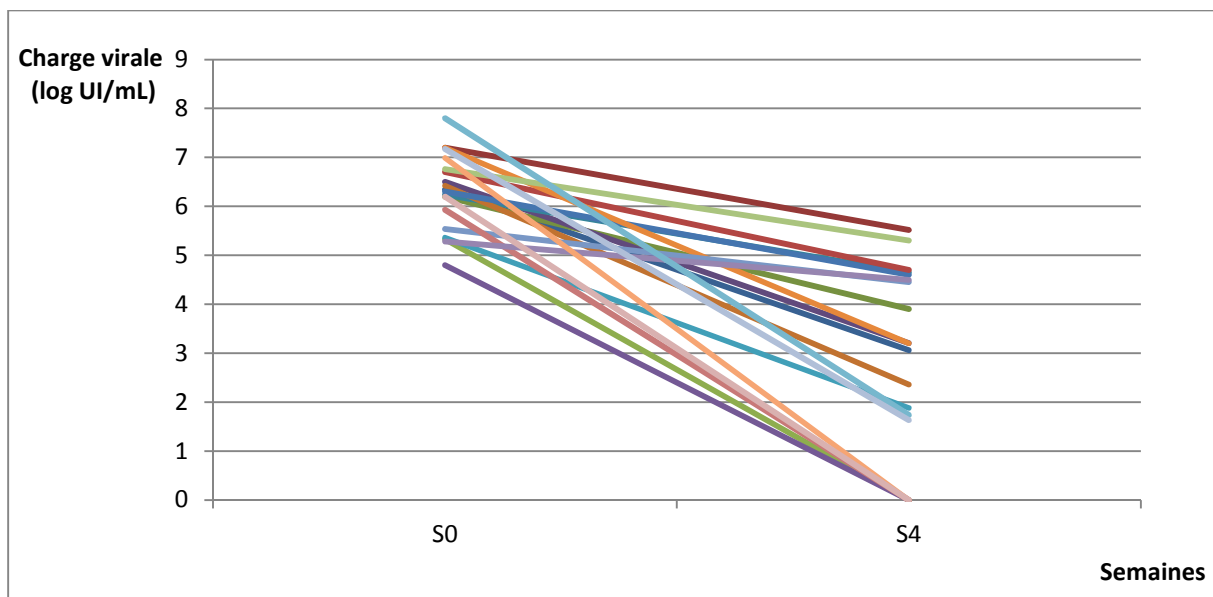
La variation de la charge virale entre S0 et S4 était en moyenne de 1,5 log UI/mL pour les non répondeurs versus 3,58 log UI/mL pour les répondeurs. Cette différence était très significative (p=0,002).

Ces variations de charge virale entre S0 et S4 sont représentées chez les non répondeurs (figure 9) et chez les répondeurs (figure 10).

Parmi les patients non RVS, 2 patients avaient un profil similaire à celui des patients RVS (lignes verte claire et bleue ciel sur la figure 6). Un patient a arrêté le traitement pour effets indésirables. Un patient avait un profil biaisé : il était répondeur nul à la lead-in-phase (S16) mais, en l'absence d'autre alternative, la posologie de ribavirine a été doublée et au bout de 2 semaines, la baisse de la charge virale permettait l'introduction d'un inhibiteur de protéase de 1ère génération (la charge virale retenue comme S4 était la charge virale à l'introduction de l'antiprotéase (S18)). Le patient a échappé 8 semaines après l'introduction du télaprévir.



**Figure 9.** Charges virales à S0 (semaine 0) et S4 (fin de la 4ème semaine) chez les patients non RVS de génotype 1, traités et évaluables.



**Figure 10.** Charges virales à S0 et S4 chez les patients RVS de génotype 1, traités et évaluables.

Parmi les 15 patients ayant eu une réponse virologique rapide (41,7%), 2 n'ont pas eu de RVS : 1 patient a arrêté le traitement pour effets indésirables et 1 patient a échappé 8 semaines après la fin du télaprévir (il avait pourtant une fibrose minime F0 mais il était répondeur nul à une bithérapie antérieure).

Parmi les patients avec une fibrose sévère (n=27), 16 ont présenté une RVS (59,3%). Le taux de RVS des patients cirrhotiques (n=17) était de 58,8%. Par contre, parmi les patients qui avaient une fibrose minime (n=5), seuls 2 patients ont guéri (40%). Donc, 3 étaient en échec de traitement (tous étaient en échec de traitement antérieurement (1 répondeur partiel, 1 répondeur nul et 1 rechuteur mais ce dernier a dû arrêter le traitement pour effets indésirables). Le taux de RVS des patients F2 (n=4) était de 75%.

Seuls 11 patients ont eu une détermination du polymorphisme de l'IL28B. Les taux de RVS étaient respectivement en fonction des profils CC, CT et TT de 75% (n=3/4), 67% (n=4/6) et de 0% (n=0/1).

### 3. Analyse des patients n'ayant pas répondu au traitement :

Quinze patients étaient en échec de traitement : 8 arrêts de traitement pour inefficacité (4 répondeurs nuls et 4 échappements), 4 arrêts pour effets indésirables et 3 patients rechuteurs.

- Les patients rechuteurs étaient tous en échec de traitement antérieur : 2 patients rechuteurs et 1 patient répondeur partiel. Chez les deux premiers patients, la fibrose était estimée F3 et F4. L'autre patient avait une fibrose minime F0. Un des patients rechuteurs a été traité avant l'autorisation temporaire d'utilisation des anti-protéases et a reçu une bithérapie pégylée classique. Aucun des patients n'a eu de réponse virologique rapide.

- Parmi les patients répondeurs nuls : 2 patients n'avaient jamais reçu de traitement antérieurement, ils avaient une fibrose estimée F3 et F2. 2 patients étaient en échec de traitement antérieur : 1 rechuteur, fibrose estimée F4 et 1 patient en échappement à la bithérapie, F4.

- Les patients en échappement à la thérapeutique étaient tous en échec de traitement antérieur : 3 répondeurs nuls et 1 en échappement à la bithérapie. La fibrose était sévère chez 3 patients et minime chez 1 patient. Deux patients ont été traités avec du bocéprévir et 2 patients avec du télaprévir.

- Le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables était de 11,1% (n=4). 3 patients ont arrêté avant la quatrième semaine de bithérapie (pendant la lead-in-phase) pour altération majeure de l'état général et 1 patient a arrêté après 6 semaines de trithérapie pour sepsis sévère.

#### 4. Les effets indésirables :

Trente-quatre patients (94,4%) ont présenté un ou plusieurs effets indésirables. Vingt-quatre patients (66,7%) ont présenté des complications d'ordre hématologique et 27 patients (75%) des effets indésirables non hématologiques.

Onze patients (30,6%) ont présenté une anémie inférieure à 10g/dl. Le taux d'hémoglobine moyen était de 10,3 g/dL avec des extrêmes de 7,3 à 13,1 g/dL. La baisse moyenne d'hémoglobine était de 4,3 g/dL. Vingt-trois patients ont reçu de l'érythropoïétine (63,4%). Aucun patient n'a été transfusé.

Vingt-trois patients (63,9%) ont eu un nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) inférieur à 1000 éléments/mm<sup>3</sup>. Le nombre moyen de PNN minimum était de 938 éléments/mm<sup>3</sup> avec des extrêmes de [70 à 2420 éléments/mm<sup>3</sup>]. Neuf patients ont reçu des facteurs de croissance (G-CSF).

Huit patients (22,2%) ont eu une thrombopénie inférieure à 50 G/L, 3 patients ont reçu des facteurs de croissance thrombopoïétiques (eltrombopag). Le nombre moyen de plaquettes était de 82 G/L avec des extrêmes de [24 à 192 G/L].

Les effets indésirables non hématologiques sont présentés dans le tableau 9. Parmi les effets indésirables dermatologiques, aucun n'a été sévère (2 éruptions papuleuse ou eczématiforme de grade 1, 1 complication à un point d'injection sous-cutané, 1 porphyrie cutanée tardive nécessitant des saignées, prurit, xérose cutanée, furoncle, prurit du canal lacrymal, alopecie). Pour les troubles de l'humeur, il ne s'agissait que de troubles mineurs de type insomnie, irritabilité, tristesse, anxiété, ou tendance à l'agressivité. Vingt-

quatre patients ont présenté une asthénie : 9 une asthénie légère à modérée et 15 une asthénie majeure (OMS 3). Parmi les autres effets indésirables, les troubles digestifs étaient prépondérants avec notamment des diarrhées, des gênes anales, des nausées et des dysgueusies.

**Tableau 9.** Les effets indésirables non hématologiques des patients traités évaluables de génotype 1

| <b>Effets indésirables</b>        | <b>n=effectifs (%)</b> |
|-----------------------------------|------------------------|
| Infections                        | 2 (5,6)                |
| Décompensation hépatique          | 1 (0,03)               |
| Décès                             | 0 (0)                  |
| Dermatologiques                   | 8 (22,2)               |
| Troubles de l'humeur              | 9 (25)                 |
| Asthénie                          | 24 (66,7)              |
| Perte de poids                    | 13 (36,1)              |
| Autres :                          | 18 (50)                |
| - Digestifs :                     |                        |
| • Nausée, intolérance alimentaire | 3                      |
| • Anorexie                        | 2                      |
| • Dysgueusie                      | 3                      |
| • Hyposialie                      | 1                      |
| • Mycose buccale                  | 1                      |
| • Proctalgies ou prurit anal      | 3                      |
| • Diarrhées                       | 6                      |
| - Thrombose portale partielle     | 1                      |
| - Hypothyroïdie                   | 1                      |
| - Céphalées                       | 2                      |
| - Douleurs musculaires diffuses   | 2                      |
| - Déchaussement dentaire          | 1                      |
| - Majoration d'asthme             | 1                      |
| - Toux                            | 1                      |
| - Prise de poids 10 kg            | 1                      |
| <b>Total</b>                      | <b>26 (72,2)</b>       |

#### 5.4.4. Analyse des patients infectés par un génotype non 1

Le groupe des 23 patients évaluables de génotype non 1 était composé de 6 génotypes 2 (26%), 16 génotypes 3 (69,6%) et 1 génotype 4 (4,4%).

Le taux de RVS était de 82,6 % (19/23). Quatre patients étaient en échec de traitement : 1 a arrêté le traitement pour effets indésirables et 3 ont rechuté. Il n'y a eu aucun arrêt de traitement pour inefficacité.

Le taux de RVS chez les patients naïfs de traitement antérieur était de 79 % (n=15).

Les taux de RVS des patients en échec de traitement antérieur étaient de 100% dans tous les sous-groupes représentés :

- Un seul patient était rechuteur à un traitement antérieur.
- Deux patients étaient non répondeurs (un répondeur nul et un répondeur partiel).
- Un patient avec un profil antérieur de réponse indéterminé.

##### 1. Les facteurs associés à la RVS :

- Le score moyen de fibrose était moins élevé chez les patients ayant eu une RVS que chez les patients n'ayant pas eu de RVS (2,37 vs 3,75).

- Onze patients étaient répondeurs virologiques rapides, 1 a rechuté, les autres ont guéri.

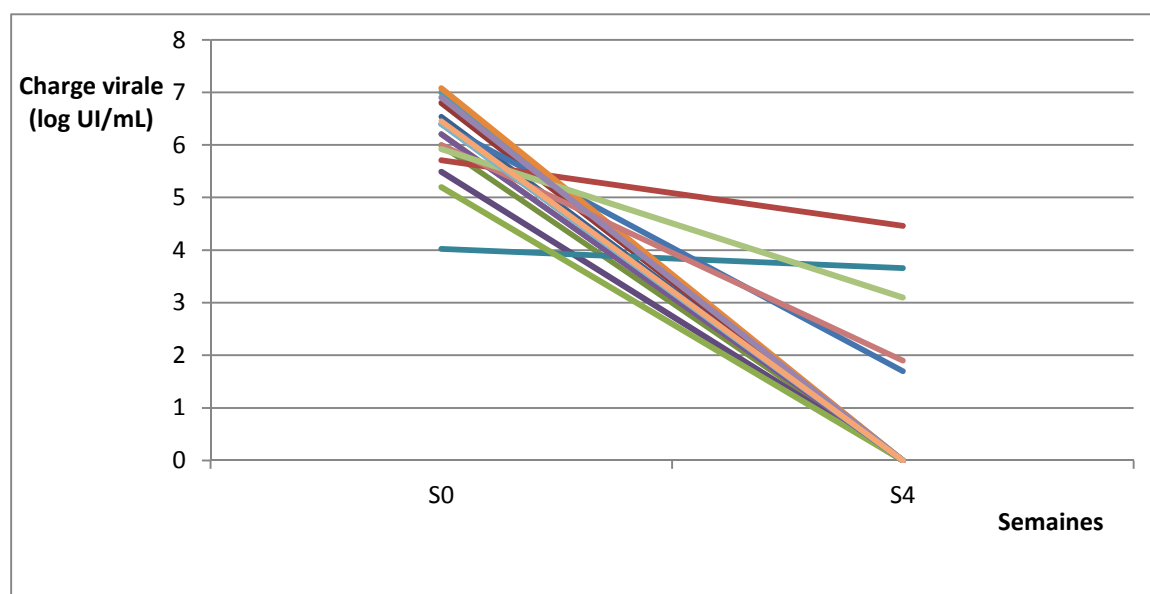
- Les études des charges virales à S0, S4 et du delta de la charge virale en fonction de la RVS ou non, sont à analyser avec précaution (pour les patients RVS, les données ont été présentées dans la figure 11).

En effet, seuls 4 patients étaient non RVS : 1 a arrêté le traitement pour effets indésirables, 1 patient a été perdu de vue, 1 était RVR (rechuteur).

Il n'y avait pas de différence de charge virale initiale chez les non répondeurs par rapport aux répondeurs (6,05 log UI/mL vs 6,15 log UI/mL).

Il existait une différence selon la réponse à la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement, mais non significative : chez les répondeurs, la charge virale était de 0,93 log UI/mL versus 2,37 log UI/mL chez les non répondeurs.

La variation de la charge virale à S4 par rapport à S0 était en moyenne de 4,6 log UI/mL pour les non répondeurs versus 5,33 log UI/mL pour les répondeurs.



**Figure 11.** Charges virales à S0 et S4 chez les patients RVS de génotype non 1.

## 2. Analyse des patients n'ayant pas répondu au traitement :

Les 4 patients en échec de traitement actuel avaient tous une fibrose sévère F3/F4. Ils étaient tous infectés par un génotype 3.

- Un patient a arrêté le traitement pour effets indésirables à la 9<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- Un patient a été perdu de vue à la 41<sup>ème</sup> semaine de traitement alors qu'il n'avait pas été répondeur virologique rapide et était cirrhotique. Il a été revu à distance mais il avait rechuté (une durée de 48 semaines était envisagée).
- Un patient a été traité 48 semaines, il avait eu une RVR. Il était cirrhotique, son IMC était à 32 kg/m<sup>2</sup>, il n'avait pas d'autre comorbidité. Une rechute a été objectivée.

- Un patient a été traité 28 semaines. Il était naïf de traitement, avait une fibrose F3, et n'avait pas eu de RVR. Il a également rechuté.

### 3. Les arrêts de traitement pour effets indésirables :

Trois patients ont arrêté le traitement pour effets indésirables :

- Un patient a arrêté à la 9<sup>e</sup> semaine de traitement pour altération majeure de l'état général (OMS 3) avec majoration de douleurs musculaires très intenses, il était naïf de traitement, avait une fibrose F4, sans RVR.
- Une patiente a arrêté le traitement d'elle-même à la 36<sup>e</sup> semaine de traitement pour altération de l'état général. Elle avait une fibrose F2, était naïve de traitement. Elle a eu une RVR. Une durée de traitement de 48 semaines était envisagée. Elle était répondeuse virologique soutenue.
- Une patiente avait une fibrose F1, était naïve de traitement. Elle n'avait pas eu de RVR, et avait un ARN détectable mais non quantifiable à S12 : elle a arrêté le traitement spontanément à la 32<sup>e</sup> semaine de traitement pour des problèmes dentaires invalidants. Elle a eu une RVS.

### 4. Les effets indésirables :

Dix-huit patients (78,3%) ont eu des effets indésirables : 14 patients (60,9%) d'ordre hématologique et 4 patients (60,9%) d'ordre non hématologique.

Sept patients ont eu une anémie inférieure à 10 g/dL. Le taux minimal moyen d'hémoglobine était de 10,4 g/dL. La baisse moyenne du taux d'hémoglobine était de 3,8 grammes/L. Quatorze ont reçu de l'érythropoïétine et 2 ont été transfusés.

Quatorze patients ont eu une neutropénie inférieure à 1000 éléments/mm<sup>3</sup>. Le taux moyen de PNN était de 1034 éléments/mm<sup>3</sup>. Six ont reçu un traitement par facteur de croissance type G-CSF.



Sept patients ont eu une thrombopénie inférieure 50 G/L. Le nombre de plaquettes moyen minimal était de 101 G/L. 1 patient a reçu de l'eltrombopag.

Les effets indésirables moins fréquents sont présentés dans le tableau 10.

**Tableau 10.** Les effets indésirables non hématologiques des patients traités évaluable de génotype non 1.

| <b>Effets indésirables</b>                                   | <b>n=effectifs (%)</b> |
|--|------------------------|
| Infection  | 1                      |
| Décompensation hépatique                                     | 1                      |
| Décès  | 0                      |
| Dermatologiques  | 3                      |
| Troubles de l'humeur   | 6                      |
| Asthénie   | 12 (52,2)              |
| Perte de poids   | 7                      |
| Autres : (patients)  | 9                      |
| - Digestifs :  |                        |
| • Nausée   | 1                      |
| • Douleur ou prurit anal                                     | 1                      |
| • Diarrhées  | 1                      |
| - Trouble érection (impuissance)                             | 1                      |
| - Majoration de douleurs musculaires                         | 1                      |
| - Maladie parodontale avec déchaussements dentaires complets | 1                      |
| - Malaise, vertiges  | 2                      |
| - Douleurs osseuses  | 1                      |
| - Baisse audition préexistante                               | 1                      |
| <b>Total</b>   | <b>15 (62,5)</b>       |

## 6. Discussion

### 6.1. Méthodologie

Les seuils de PCR répondaient aux critères préconisés dans les recommandations: seuil de détection de 15 UI/mL et seuil de quantification de 43 UI/mL (4).

Dans notre centre, le choix était de réaliser une « lead-in-phase » (LIP) ou phase initiale de bithérapie chez tous les patients candidats à une trithérapie, y compris si un traitement par télaprévir était envisagé. La phase initiale de bithérapie permettait d'évaluer la sensibilité des patients à l'interféron, qui est impliquée dans l'efficacité de la trithérapie. Ainsi, dans l'étude SPRINT-2 qui évaluait la trithérapie avec le bocéprévir, la décroissance de la charge virale en fin de LIP prédisait le taux de RVS (31). Les taux de RVS n'étaient que de 28 à 43% chez les malades ayant une baisse de la charge virale  $< 1 \log$  UI/mL, alors qu'ils étaient de l'ordre de 80% chez ceux ayant une baisse de la charge virale  $> 1 \log$  UI/mL. Au seuil de 1 log UI/ml, la baisse de la charge virale à l'issue de la phase initiale de bithérapie était fortement prédictive de la sélection de variants viraux résistants chez les malades n'ayant pas éliminé l'infection sous trithérapie.

Ainsi, s'il existait une baisse supérieure à 1 log UI/mL à la fin de la LIP (S4) et si la charge virale était autour de 4 log UI/mL, l'antiprotéase de 1ère génération choisie était introduite. Si par contre, à S4, la diminution de la charge virale était insuffisante, on prolongeait la bithérapie jusqu'à S8 voire S12 : si la réponse à la bithérapie était suffisante ( $>1 \log$  UI/mL et charge virale autour de 4 log UI/mL), on introduisait l'antiprotéase, sinon le malade était répondeur nul à la bithérapie et avait une probabilité de réponse insuffisante pour débiter la trithérapie (41). L'intérêt était aussi de ne pas exposer les patients à une des antiprotéases, et de leur permettre une inclusion potentielle dans un protocole de traitement par les

antiviraux directs chez les répondeurs nuls à la bithérapie, les essais thérapeutiques étant rares pour les non répondeurs à la trithérapie.

Dans les études, la LIP ne montrait pas de diminution en terme d'efficacité (30,33). Elle permettait une meilleure gestion des effets indésirables. Les taux d'échappement virologique n'étaient pas significativement influencés par la LIP. Il y avait moins de sélection de variants résistants associés aux échecs de traitement. Dans les études, il y avait davantage de réponses virologiques rapides (RVR), et ainsi, des durées de traitement plus courtes (28 versus 48 semaines).

Dans ce travail, la réponse virologique soutenue (RVS) a été considérée à 12 semaines de la fin du traitement. Ce choix était fondé sur une étude, publiée en 2010 (42). Parmi les 573 patients répondeurs en fin de traitement inclus dans cette étude, 409 patients avaient une PCR indétectable à 12 semaines contre 408 à 24 semaines de la fin du traitement. Le taux de réponse virologique à 12 semaines était fiable avec une valeur prédictive de 99,7% pour un intervalle de confiance de 95% situé entre 99,1 et 100%. L'utilisation de la PCR à 12 semaines dans ce travail permettait d'évaluer plus précocement les patients traités, tout en gardant une excellente fiabilité dans la prédiction des réponses virologiques soutenues.

## **6.2. Population globale**

Un traitement a été initié chez 47,5% des patients. Ce taux était similaire à celui de la population étudiée par Niederau et al (45%) (43). Cette étude a évalué 13 999 patients suivis en Allemagne entre 2003 et 2008, seulement la période étudiée se déroulait avant l'arrivée des inhibiteurs de protéases de 1ère génération (2011). On ne connaît pas la proportion de malades traités en France, depuis la mise sur le marché des anti-protéases.

Une étude de modélisation, publiée en 2012, estimait que le nombre de patients infectés par un génotype 1 à traiter serait multiplié par 3 ou 4 (5). Cependant, dans une étude américaine récente, seulement 18,7% des

patients de génotype 1 étaient traités sur une période rétrospective de juin 2011 à février 2012 (487 patients suivis) (44). D'après les auteurs, cette proportion de patients traités de génotype 1 était similaire à celle avant l'arrivée des inhibiteurs de 1<sup>ère</sup> génération, dans cette même région. Pourtant, la majorité des patients suivis avait une fibrose avancée et n'avait jamais été traitée auparavant pour la moitié d'entre eux. Dans notre travail, 48,5% des patients de génotype 1 étaient traités.

Le CHU de Brest ne participe pas en tant qu'investigateur aux essais thérapeutiques actuels de phase II (nouvelles molécules hors ATU). Il n'y est pas pratiqué de transplantation hépatique. Il est probable que la population suivie s'apparente à la population générale.

Compte-tenu de la complexité de prise en charge des patients notamment sous trithérapie, il est possible que la majorité des patients habitants la moitié nord du Finistère soit suivie au CHU de Brest, hormis pour des génotypes non 1 traités par des praticiens libéraux. Cependant, avec le panel actuel de protocoles pour tout génotype, il paraît probable qu'une consultation d'avis ait été prise avant l'initiation du traitement. Mais, ceci peut s'être inscrit dans les réunions « hépatite C » biennuelles organisées dans le Finistère et participer à un biais de recrutement, notamment pour les patients que l'on pressent difficiles à gérer (comorbidités, effets indésirables attendus).

Une patiente a été traitée au CHU de Rennes pour inclusion dans un protocole de quadrithérapie, incluse car suivie initialement puis conjointement avec le centre référent.

### **6.3. Patients traités versus non traités**

Il y a davantage d'hommes que de femmes infectés dans la population globale (58%). Parmi les patients traités, on note une proportion d'hommes plus importante (65,1%). Pourtant, 40,6% des femmes étaient traitées contre 52,4% des hommes. Cette différence de traitement en fonction du sexe était également présente dans l'étude de Niederau et al. Les femmes avaient davantage peur des effets

indésirables et avaient tendance à être plus réticentes que les hommes au traitement antiviral s'il était proposé par le médecin (43). Pourtant, il est montré que pour le traitement par bithérapie pégylée (actuellement essentiellement les patients infectés par un génotype non 1), le fait d'être une femme offrait une meilleure probabilité de réponse (4,25,43).

Les patients traités avaient une durée estimée d'évolution de l'infection statistiquement plus élevée que les patients non traités (29,9 ans versus 26,6 ans). Cette différence était peut-être corrélée au stade de fibrose, qui était plus avancé dans le groupe des patients traités.

Les patients traités avaient un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé que les patients non traités. Parmi les patients traités, une majorité était infectée par un génotype 1 (59,1%) et relevait d'un traitement par trithérapie. Cependant, il n'y avait pas de différence entre les IMC des patients traités en fonction de leur génotype. Ceci suggère que l'IMC aurait actuellement moins d'influence sur la décision thérapeutique. Même s'il s'agit d'un facteur de risque de progression de fibrose, un IMC élevé (>35 kg/m<sup>2</sup>) est un facteur prédictif de mauvaise réponse, en bithérapie standard. A noter, dans l'étude ADVANCE, un IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> était également un facteur prédictif de bonne réponse (32).

La moyenne du taux d'hémoglobine était statistiquement plus élevée dans le groupe des patients traités. Cette différence était liée au fait que les traitements sont pourvoyeurs d'anémie : 30% des patients avaient une anémie <10 g/dL pendant le traitement avec une baisse de 4 g/dL en moyenne. Pour les patients qui avaient une anémie préexistante quel que soit le motif (drépanocytose,  $\beta$ -thalassémie, anémie liée à une insuffisance rénale sévère...), il existait un risque important de gestion très difficile de cet effet indésirable et il s'agissait d'une contre-indication relative.

Le nombre de plaquettes était inférieur dans le groupe des patients traités. Ceci était probablement corrélé au stade de fibrose et témoigne que les patients ont été traités de manière conforme aux recommandations.

Il aurait été intéressant d'analyser l'albuminémie, notamment pour les patients présentant une cirrhose, cependant ce paramètre n'était pas évaluable devant le nombre de données manquantes (67 patients sur 177).

Parmi la population globale, il y avait davantage de patients infectés par un génotype 1. Avec les nouvelles anti-protéases, il était normal de trouver une proportion plus importante de génotype 1 parmi les patients traités. La différence significative de génotype entre les 2 groupes était probablement à rapporter aux 10,6% de génotypes indéterminés dans le groupe non traité, et à la proportion légèrement plus importante de génotype 3 dans le groupe traité. Par contre, quand on regardait la proportion de patients traités en fonction du génotype, 1 ou non 1, il ne semblait pas y avoir de différence significative, respectivement 48,5% des patients de génotype 1 et 44,7% des génotypes non 1. Cependant, au sein des génotypes non 1, 58,5% des génotypes 3 étaient traités. Ainsi, le génotype ne semble plus être un facteur aussi discriminant dans la décision thérapeutique comme lorsque le traitement de référence de l'hépatite C était la bithérapie pégylée classique pour tous les génotypes. Cela tient en partie au fait que de nombreux patients ayant un génotype 2 ou 3, avec une fibrose non extensive attendent les multithérapies plus efficaces et mieux tolérées.

Dans cette étude, les différentes techniques d'évaluation de la fibrose (techniques non invasives, combinées ou seule, et la ponction biopsie hépatique (PBH), combinée ou non) étaient comparables dans les 2 groupes. Dans l'étude de Niederau, il existait une différence significative : 66,1% des patients qui avaient eu une PBH étaient traités contre seulement 39,9% des patients qui n'avaient pas eu de PBH (43). Depuis, les tests non invasifs ont été développés et largement évalués dans le VHC, notamment pour différencier la fibrose modérée de la cirrhose (4). Ces progrès dans l'évaluation de la fibrose expliquent qu'un faible nombre de patients ait eu une biopsie hépatique au cours des dernières années.

Il existait une différence significative selon le degré de fibrose entre les 2 groupes. Une majorité des patients traités avait une fibrose  $F \geq 2$  et la moitié des patients non traités avait une fibrose minime. Ces résultats étaient attendus, en accord avec les recommandations (4,11,39).

Il faut cependant noter que seulement 70% des malades atteints de cirrhose étaient traités. Trente pour cent des patients F4 n'étaient pas traités. Les raisons de l'abstention thérapeutique chez les 26 patients étaient soit un profil prédictif de mauvaise réponse (répondeurs nuls à un traitement antérieur), soit une intolérance à un traitement antérieur ayant imposé un arrêt précoce, soit des comorbidités contre-indiquant le traitement. Cependant, 11,5% ont refusé le traitement proposé.

La proportion de patients naïfs était comparable dans les 2 groupes. Le stade de fibrose était donc un facteur décisionnel plus important (moyenne de fibrose : 1,54 chez les patients non traités versus 2,66 chez les patients traités). En effet, comme il y avait davantage de patients de génotype 1 dans la population globale (traitée et non traitée), l'échec de traitement antérieur n'était plus un obstacle aussi important qu'à l'ère de la bithérapie pégylée standard pour les patients de génotype 1.

Chez les patients en échec de traitement antérieur, il n'y avait pas de différence significative selon le profil de réponse en fonction des patients traités versus non traités. Ceci était peut-être dû à un manque de puissance lié à l'effectif réduit de cette étude. En effet, il existait des tendances non statistiquement significatives. Les patients rechuteurs avaient tendance à être davantage traités. Les patients répondeurs nuls étaient moins souvent traités. Ces résultats allaient dans le sens des recommandations sans être toutefois significatifs (4).

Vingt pour cent des patients rechuteurs n'étaient pas été traités. Pour 80% d'entre eux, les raisons étaient attendues et cohérentes (fibrose minime, intolérance imposant arrêt précoce du traitement antérieur, comorbidités) mais 20% avaient refusé un traitement (qui leur était proposé). Le refus de traitement a été

peu étudié dans la littérature, les études incluant des patients sélectionnés et déterminés à recevoir un traitement.

Dans l'étude de Niederau, le refus de traitement par souhait des patients participait pour 60% aux motifs de non traitement (43). Les raisons de refus de traitement des patients étaient, seules ou associées, la peur des effets indésirables, le manque de compréhension du besoin de traitement, le souhait de différer le traitement, des problèmes familiaux ou professionnels ou d'autres raisons personnelles.

Les comorbidités influençaient la décision de traitement. Les maladies hématologiques ont déjà été évoquées. La présence d'une transplantation d'organe était discriminante dans la décision thérapeutique. Si une transplantation hépatique est envisagée, l'éradication préalable est souhaitable, si une thérapeutique est envisageable. En effet, il existe une infection systématique du greffon avec une progression plus rapide de la fibrose sous immunosuppresseurs (en 3 à 5 ans). De même, avant une transplantation rénale, un traitement doit être discuté car il existe ensuite une contre-indication à l'utilisation de l'interféron. Les multithérapies sans interféron amèneront probablement une modification de cette pratique. Actuellement, un traitement préalable est recommandé, si celui-ci est envisageable.

Il n'existait pas de différence significative pour les autres pathologies, notamment cardiovasculaires, peut-être par le faible effectif de l'étude pour les pathologies peu fréquentes. Le diabète, soit l'insulino-résistance, ne semblait plus représenter un obstacle pour la thérapeutique (11,9% des patients traités versus 5,4% des patients non traités). Il s'agissait d'un facteur prédictif de mauvaise réponse à la bithérapie, mais son influence semble moins importante actuellement. Les patients avec une consommation d'alcool importante (>50g/l) semblaient être un peu moins fréquemment traités (8,6% versus 2,4% des patients traités).

Pour les patients de génotype 1, les profils de polymorphisme génétique de l'IL28B n'étaient pas différents entre les 2 groupes : le génotypage n'était pas recherché dans la plupart des cas (86%). Parmi les



patients traités, seuls 11 patients ont eu la recherche génétique. Les taux de RVS étaient de 75% chez les patients avec un profil CC (n=3/4), 67% chez les patients avec un profil CT (n=4/6) et de 0% chez le patient avec un profil TT.

En effet, son intérêt était majeur en bithérapie pégylée puisqu'il était le facteur prédictif de réponse le plus fort (38). Il a peu de place aujourd'hui dans la stratégie thérapeutique actuelle de trithérapie (45,46). Pourtant, on peut noter qu'il existait une différence de RVS chez les patients naïfs traités par trithérapie, selon que les patients ont un génotype CC de l'IL28B, CT ou TT (respectivement 90%, 71% et 73% avec le télaprévir ; 80%, 71% et 59% avec le bocéprévir) (31,32,39). Le gain thérapeutique était plus important pour les profils génétiques CT et TT. Ainsi, chez les patients naïfs de traitement, la recherche du polymorphisme est intéressante chez les patients avec une fibrose minime. En effet, si ces patients ont un génotype CC et une réponse virologique rapide, ils sont potentiellement candidats à un traitement par bithérapie pégylée seule avec une probabilité importante de RVS (80%) (4). Les patients naïfs, en fonction de leur génotype IL28B et de la cinétique de leur réponse virologique, peuvent également avoir une durée de traitement réduite (24 ou 28 semaines). Par contre, chez les patients en échec de traitement, l'intérêt de l'IL28B est limité et la cinétique des réponses virologiques est suffisante. Certains auteurs s'interrogent sur l'intérêt du polymorphisme de l'IL28B, dont la découverte était majeure à l'époque de la bithérapie, mais dont l'intérêt semble actuellement dépassé.

La population des patients traités à Brest était comparable à celle d'une cohorte multicentrique française de patients traités entre 2003 et 2007 (avant l'arrivée des anti-protéases de 1ère génération). Deux mille soixante-six patients avaient été inclus. Soixante-dix pour cent des patients étaient naïfs de traitement (vs 60%), 53% porteurs d'un génotype 1 (vs 59%), 38% infectés par un génotype 2 ou 3. Cependant, une proportion moins importante de patients avait une fibrose sévère F3-F4 (35% vs 65 % dans notre travail) (47). Le traitement par bithérapie pégylé standard offrait un meilleur taux de guérison des patients naïfs de

génotype 1 avec une fibrose minimale (69% versus 31% en cas de fibrose extensive). Une suggestion des auteurs était de traiter les patients plus tôt, avant l'évolution de la fibrose.

#### **6.4. Analyse des génotypes 1 versus génotypes non 1 parmi les patients traités et évaluable**

Les patients infectés par un génotype 1 avaient une durée d'évolution de l'infection plus longue que ceux infectés par un génotype ou non 1, respectivement 33 versus 25,6 années. Ceci reflète l'épidémiologie du virus, les patients infectés par le génotype 1 ont été contaminés dans les années 70-80 tandis que ceux infectés par un génotype non 1 ont été infectés plus tard (48).

Le stade de fibrose n'était pas significativement différent en fonction du génotype 1 ou non 1. Cependant, il existait une tendance pour les patients ayant une fibrose minimale à être plus traités dans le groupe des génotypes non 1 (34,8% vs 13,9% des patients génotype 1). Ceci s'explique probablement par le fait que, pour les génotypes 1, la trithérapie impose un suivi rapproché, une durée de traitement généralement de 48 semaines et a des effets indésirables potentiellement graves. Si la fibrose est minimale, il ne paraît pas déraisonnable d'attendre de nouvelles molécules. Et pour les génotypes non 1, le traitement de référence (bithérapie pégylée) offre le plus souvent une durée de traitement de 24 semaines. De plus, cette thérapeutique est maîtrisée depuis plus de 10 ans par les praticiens.

La proportion de patients naïfs était comparable entre les groupes traités et non traités. Par contre, parmi les patients traités (et évaluable), il existait une différence significative en fonction du génotype. En cas d'infection par un génotype non 1, une majorité des patients n'avait jamais reçu de traitement antérieur (83,3%) contre la moitié environ des patients de génotype 1. Ces résultats étaient attendus. En effet, le traitement proposé aux patients de génotype non 1 en cas d'échec de traitement antérieur était identique

(nouvelle bithérapie pégylée) avec des taux d'efficacité moindre (27). Comme la RVS était de 80% pour les patients de génotype non 1, il y avait plus de naïfs dans cette population que chez les génotypes 1. En effet, les patients de génotype 1 avaient un mauvais taux de RVS sous bithérapie pégylée (de l'ordre de 40%) et donc davantage de patients en échec de traitement antérieur étaient candidats à une trithérapie.

La tolérance des patients attendue était moins bonne pour les patients infectés par un génotype 1 (traités par trithérapie) et particulièrement en cas de cirrhose. Cependant, il y avait autant d'arrêt de traitement pour effets indésirables dans les deux groupes. Les effets indésirables étaient plus fréquents mais non statistiquement significatifs chez les patients porteurs de génotype 1, 94,4% versus 78,3% chez les patients infectés par un génotype non 1. Ceci était probablement dû au manque de puissance de l'étude (effectifs faibles). En effet, les effets indésirables étaient majorés par la trithérapie dans les essais thérapeutiques menés contre le traitement de référence (bithérapie pégylée standard) (49).

Parmi les effets indésirables, nous avons observé 2 cas de maladie parodontale sévère avec déchaussement dentaire (un patient de chaque groupe). Cet effet indésirable peu fréquent a été décrit avec l'utilisation d'interféron alpha (quelle que soit la molécule) en association avec la ribavirine (50).

L'applicabilité des résultats des essais contrôlés randomisés à la population générale est mal connue. Une étude prospective a été réalisée entre 1999 et 2002 afin d'évaluer les résultats du traitement de référence de l'hépatite chronique C (bithérapie pégylée) et de les comparer avec ceux de l'essai thérapeutique référent (6,27). Deux cent soixante-deux patients ont été inclus. La population traitée avait davantage de comorbidités que la population sélectionnée dans l'essai thérapeutique, ces patients auraient d'ailleurs été exclus de l'essai thérapeutique. Ils étaient significativement plus âgés, plus souvent atteints de fibrose plus sévère (17% de cirrhose). Pourtant, les taux de réponse virologique soutenue n'étaient pas statistiquement inférieurs. Cet essai concluait que les résultats des essais cliniques devraient être diffusés plus prudemment dans la population générale.

Dans la pratique courante, les patients ont potentiellement plus de comorbidités : ce qui implique un taux d'effets indésirables plus importants potentiellement plus graves, voire de décès ou d'obligation d'arrêt thérapeutique (6).

## **6.5. Analyse des facteurs en fonction de la RVS**

Les facteurs associés à la RVS correspondaient aux facteurs connus prédictifs de bonne réponse (sexe féminin, absence de fibrose avancée, RVR) tandis que les facteurs associés à une absence de RVS correspondaient aux facteurs connus prédictifs de mauvaise réponse (fibrose avancée). Ces résultats étaient attendus. Par contre, les comorbidités tels le diabète et la consommation d'alcool, n'étaient pas associées à la RVS. Le surpoids était associé à une moins bonne réponse, mais la différence n'était pas significative. Ces données confortaient le fait que ces comorbidités influençaient peu la décision médicale de traitement ou de non traitement.

## **6.6. Les patients infectés par un génotype 1, traités et évaluables**

### **6.6.1. Comparaison des taux d'efficacité dans cette étude et des essais thérapeutiques en fonction du profil virologique de réponse antérieure**

Dans cette étude, le taux de RVS chez les patients naïfs était de 76,5%. En excluant les patients traités par bithérapie, il était de 66,7% chez les patients naïfs (n=8/12). Chez les 5 patients naïfs traités par bithérapie, le taux de RVS était de 100%.

Dans les essais thérapeutiques en trithérapie, les taux de RVS chez des patients naïfs mais avec une faible proportion de fibrose sévère étaient de :

- 68% dans le groupe des patients traités 48 semaines versus 40% dans le groupe contrôle par bithérapie, dans l'étude SPRINT-2 (bocéprévir) (31) ;
- 75% (trithérapie 12S puis bithérapie 36S) versus 44% dans le groupe bithérapie, dans l'étude ADVANCE (télaprévir) (32).

En intention de traiter, les taux d'efficacité chez les patients infectés par un génotype 1 n'ayant jamais été traités étaient comparables.

Toutefois, il faut noter dans notre étude que la proportion de malades avec une fibrose F4 (n=7/17, 41,2%) ou avec une fibrose sévère F3/F4 (n=13, 76,5%) était très supérieure à celle des essais pivotaux (9% de patients cirrhotiques dans l'étude SPRINT-2 et 7% dans l'étude ADVANCE).

Les effectifs des patients en échec de traitement étaient faibles. Les taux de RVS étaient de 44,4% chez les rechuteurs (n=9), 42,9% chez les non répondeurs (0% chez le répondeur partiel, 40% chez les répondeurs nuls, 0% chez les patients ayant eu un échappement à une bithérapie antérieure).

Dans les études, respectivement avec le bocéprévir (RESPOND-2) et le télaprévir (REALIZE), les taux de RVS étaient, en fonction du profil virologique de réponse antérieure (33,35) :

- chez les rechuteurs : 75% versus 88% ;
- chez les répondeurs partiels : 52% versus 54% ;
- chez les répondeurs nuls : 33% pour les deux molécules.

Les taux de RVS étaient plus faibles chez les patients rechuteurs dans cette étude que dans les essais thérapeutiques. La proportion de patients rechuteurs avec une fibrose sévère F3/F4 (n=7/9, 77,8%) ou cirrhotiques (n=5/9, 55,6%) était importante et supérieure à la proportion de cirrhotiques des essais thérapeutiques (10% dans l'étude RESPOND-2, 25% dans l'étude REALIZE). Le taux de RVS des patients

rechuteurs cirrhotiques était de 40% (42,8% chez les patients rechuteurs avec une fibrose F3/F4). Ce taux d'efficacité était légèrement inférieur à celui obtenu dans l'étude CUPIC (50%), qui a étudié les patients cirrhotiques en échec de traitement antérieur (51). Seuls 2 patients rechuteurs avaient une fibrose minime. Un patient a arrêté le traitement pendant la lead-in-phase en raison d'effets indésirables, l'autre a guéri. Le taux de RVS n'était que de 50% mais il ne s'agissait que 2 patients.

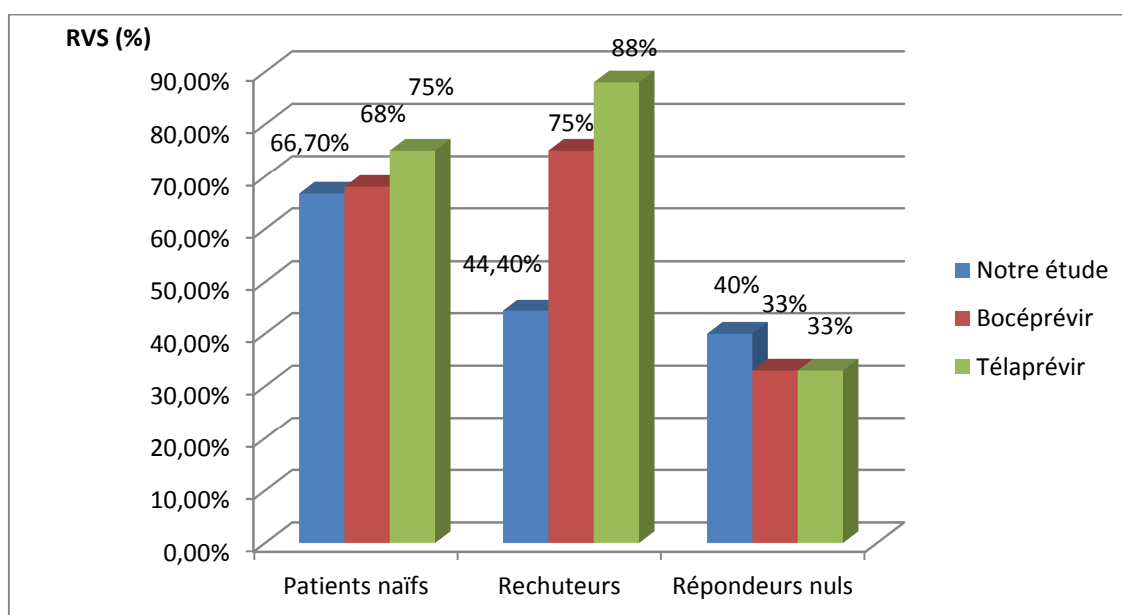
Les taux de RVS n'étaient pas très élevés chez les patients répondeurs nuls à un traitement antérieur, tant dans les essais que dans notre étude (même si les effectifs étaient faibles (n=6), avec un biais puisque l'un des patients a été traité par un protocole de quadrithérapie). En excluant la patiente traitée par quadrithérapie dans le cadre d'un protocole de recherche, le taux de RVS était de 40% (n=2/5) versus 33% dans les essais pivotaux (33,35). Les patients répondeurs nuls à un traitement antérieur devraient être inclus dans des protocoles de recherche ou attendre l'arrivée de nouvelles molécules si cela est possible. Cependant, dans notre étude, 83% des patients répondeurs nuls traités avaient une fibrose sévère. Chez les patients répondeurs nuls, atteints de fibrose sévère ou de cirrhose, on sait que les chances de guérison sont inférieures à 15% (33), et l'on peut donc considérer que ces résultats étaient satisfaisants.

Afin d'augmenter les chances de guérison chez ces malades difficiles à traiter, nous avons choisi de prolonger la lead-in-phase et d'attendre une baisse de la virémie autour de 4 log, plutôt que de se fonder seulement sur la variation de plus d'un log, afin de garantir l'efficacité antivirale au cours du premier mois de trithérapie, et de ne pas prendre le risque d'une résistance aux antiprotéases. En effet, on sait que la baisse de la virémie est d'environ 4 log pour le bocéprévir au cours des 4 premières semaines et de 5,5 log pour le télaprévir (28,30). Cette approche a été efficace chez 2 de nos malades qui avaient une cirrhose et étaient répondeurs nuls à un, voire deux traitements antérieurs. Notre stratégie était de ne pas exposer les patients à l'une ou l'autre des antiprotéases si la virémie ne baissait pas significativement à S12.

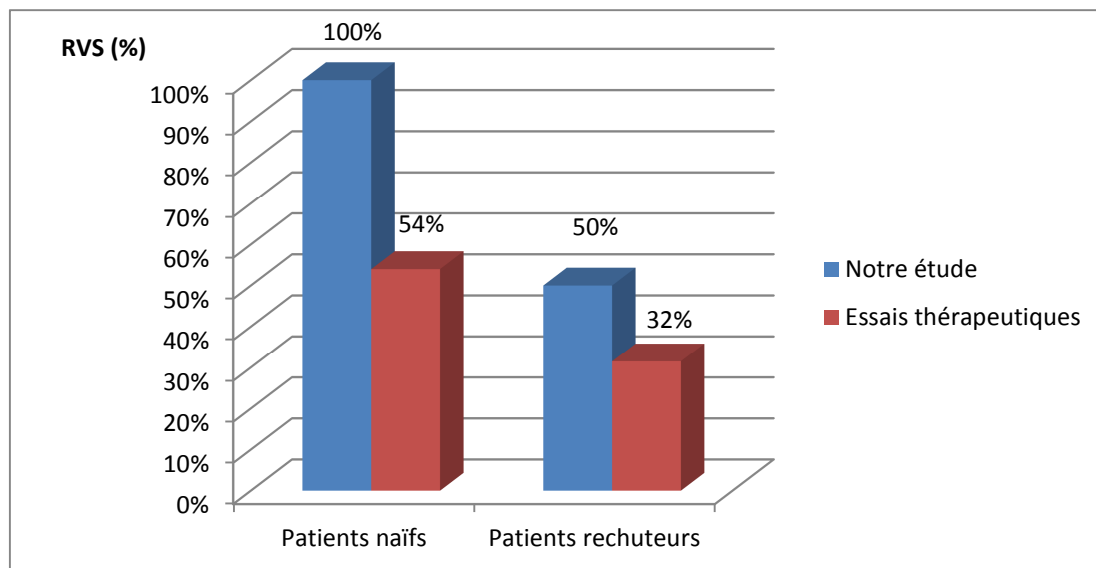
Parmi les patients en échappement à une bithérapie antérieure, aucun n'a répondu à la trithérapie par antiprotéases de première génération (1 répondeur nul et 1 échappement). Ce profil particulier a été peu évalué dans les essais. Par conséquent, bien que nos données soient limitées, elles suggèrent qu'il n'est pas raisonnable de proposer une trithérapie par inhibiteurs de protéase de 1ère génération aux patients en échappement d'une bithérapie pégylée.

Chez les patients traités par bithérapie, les taux de RVS étaient de 100% (n=5) chez les patients naïfs et 50% chez les patients rechuteurs (n=2). Ces taux étaient supérieurs à ceux des essais thérapeutiques pivots, 54% chez les patients naïfs et 31,5% chez les patients rechuteurs, d'autant plus que ces patients avaient une fibrose sévère pour 5 d'entre eux (71,4%) (26,52,53). Chez ces malades nous avons choisi d'optimiser la dose de ribavirine à plus de 15 mg/kg/j afin d'augmenter leurs chances de guérison. Cependant, les effectifs étaient très faibles (n=7).

Les résultats les plus importants sont colligés dans les figures 12 et 13, comparés avec les résultats des études pivots (31–33,35).



**Figure 12.** Principaux résultats de notre étude et des essais pivotaux, concernant les patients de génotype 1, traités par trithérapie, en fonction du profil de réponse virologique antérieure (31–33,35).



**Figure 13.** Principaux résultats de notre étude et des essais thérapeutiques, concernant les patients de génotype 1, traités par bithérapie, en fonction du profil de réponse virologique antérieure (52,53).

#### 6.6.2. Caractéristiques des patients

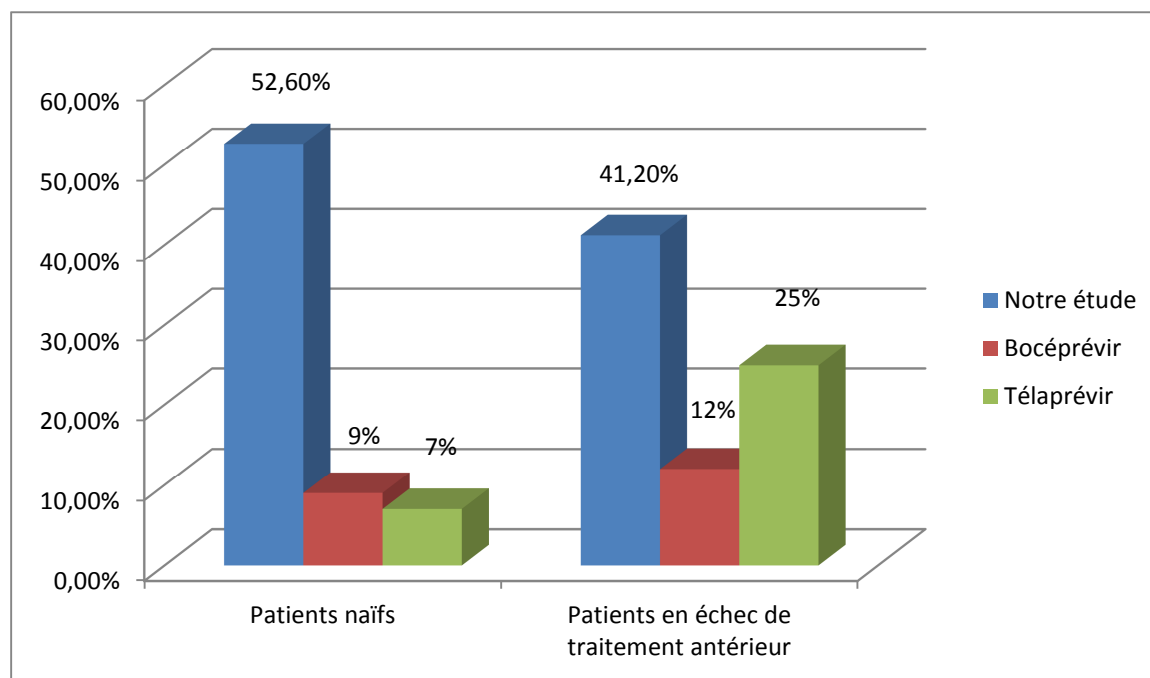
L'objectif était d'étudier les patients suivis entre début 2011 et fin 2012. Ceci afin notamment d'évaluer l'impact de l'arrivée de la trithérapie dans la pratique quotidienne. Les patients en cours de traitement lors de la période d'inclusion ont été inclus dans notre analyse. Ainsi, 19,5% de la population traitée et évaluable des génotypes 1 étaient traités par bithérapie. Ceci introduisait un biais dans l'étude. Cependant, le taux de RVS était plus faible en ne sélectionnant que les patients traités par trithérapie (50%). Les patients traités par bithérapie étaient majoritairement naïfs (2 rechuteurs), ils présentaient tous une fibrose extensive (sauf un patient qui avait une fibrose F1 et a présenté une RVR, le génotypage de l'II28B n'était pas disponible). Le taux de RVS de ces patients était important (86%). Ceci s'explique probablement par le fait que les patients candidats à la trithérapie présentaient également une majorité de fibrose extensive (67,9%) mais surtout, un mauvais profil virologique de réponse à un traitement antérieur (32% de répondeurs partiels, répondeurs nuls, échappements).



Les patients traités et évaluables de génotype 1 avaient pour 75% d'entre eux une fibrose sévère F3-F4. Ceci montre une application large des recommandations.

Il existait donc une différence majeure par rapport aux essais thérapeutiques (figure 14). En effet, seuls 9% des patients avaient une fibrose F4 dans l'étude SPRINT-2 (bocéprévir, patients naïfs) ; 12% dans l'étude RESPOND-2 (bocéprévir, patients en échec de traitement) ; 7% dans l'étude ADVANCE (télaprévir, patients naïfs) et 25% dans l'étude REALIZE (télaprévir, patients en échec de traitement) (31–33,35).

Cette différence de profils de stade de fibrose à l'inclusion des patients avait donc un impact attendu sur la RVS. Un fait intéressant est le taux de guérison significatif chez les patients atteints de cirrhose, par comparaison aux résultats des essais publiés. L'optimisation des doses de ribavirine en cas de bithérapie, l'utilisation précoce d'érythropoïétine (EPO) pour limiter les diminutions de doses de ribavirine et les arrêts prématurés de la bithérapie pégylée, l'utilisation précoce d'EPO en cas de trithérapie, et une éducation thérapeutique peuvent expliquer ces bons résultats.



**Figure 14.** Proportion de patients cirrhotiques dans notre étude et les essais thérapeutiques (31–33,35).

### 6.6.3. Les autres facteurs associés à la RVS

#### 1. Charge virale à S4 et surtout le delta S0/S4 :

Les patients répondeurs nuls à une bithérapie antérieure ne sont pas de bons candidats à la trithérapie. En l'absence de sensibilité à l'interféron, les taux d'efficacité sont faibles et le rapport bénéfice/risque est peu en faveur d'un traitement. Il paraît raisonnable d'attendre de nouvelles molécules (si la fibrose n'est pas trop sévère) ou d'envisager une inclusion dans un protocole. En l'absence d'alternative thérapeutique, le traitement doit être discuté au cas par cas avec un patient bien informé. La réalisation d'une lead-in-phase permet d'évaluer la réponse à l'interféron : le seuil d'une baisse de 1 log UI/mL minimum est recommandé (11). En effet, dans l'étude SPRINT-2, les taux de RVS n'étaient que de 28 à 43% chez les patients ayant une baisse < 1 log UI/mL, alors qu'ils étaient de l'ordre de 80% chez ceux ayant une baisse > 1 log UI/mL (31). Dans ce travail, on observe que, chez les patients RVS, le delta de la charge virale entre le début et la fin de la lead-in-phase, est plus important (3,58 log UI/mL versus 1,5 log UI/mL chez les patients non RVS). Cependant, il paraît difficile de suggérer un seuil de baisse de la charge virale plus grand (comme 2 log UI/mL) car des RVS étaient observées chez des patients avec des variations de charge virale entre 1 et 2 log UI/mL. Mais il nous paraît raisonnable d'atteindre une charge virale autour de 4 log UI/mL à la fin de la lead-in-phase avant l'introduction de l'antiprotéase : ainsi de prolonger si nécessaire la durée de la LIP. On peut également envisager de majorer les posologies de ribavirine à la phase initiale de bithérapie : ceci a été réalisé chez deux patients qui étaient répondeurs nuls à un traitement antérieur (RVS 50%).

## 2. Fibrose

Parmi les patients qui avaient une fibrose sévère F3-F4, 59,3% ont eu une RVS. Le taux de RVS des patients cirrhotiques (n=17) était de 58,8%. Parmi eux, 10 étaient en échec de traitement antérieur.

L'étude CUPIC, menée de février 2011 à mars 2012, a inclus des patients cirrhotiques, avec maladie hépatique compensée, de génotype 1, en échec de traitement antérieur (réponse rechute ou réponse partielle) et traités par trithérapie (7). Dans les résultats préliminaires de cette étude, le taux de RVS global était de 40% (50% chez les rechuteurs, 35% chez les répondeurs partiels et 25% chez les répondeurs nuls) (51).

Les patients qui avaient une fibrose minime étaient peu représentés dans notre étude (n=5). Ceci était en accord avec les recommandations actuelles (discussion de traitement au cas par cas pour ces patients) (4,11,39). Le taux de RVS était de 40% seulement (n=2/5), avec un effectif faible. Cependant, ces patients avaient des mauvais profils de réponses antérieurs.

### **6.6.4. Les effets indésirables**

Le taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables était de 11%. Dans une étude américaine récente de population générale, 15% des patients traités stoppaient le traitement pour effets indésirables (44). Les taux d'arrêt de traitement pour effets indésirables étaient similaires dans les essais pivotaux, de 7 à 18%, alors que les patients de notre étude étaient réputés plus difficiles à traiter (comorbidités, majorité de fibrose sévère) (29,34,35). Ces résultats suggèrent une amélioration de la gestion des effets indésirables par, notamment, une meilleure anticipation (utilisation de facteurs de croissance, éducation thérapeutique du patient). Cependant, les taux d'arrêt de traitement dans l'étude CUPIC étaient de 14,2% avec le bocéprévir et de 21,3% avec le télaprévir (sans lead-in-phase) (54). Ceci suggère que la réalisation d'une

LIP peut aider à mieux anticiper (utilisation précoce de facteurs de croissance) et devrait être préconisée, y compris pour les patients traités par télaprévir.

Les effets indésirables sont bien connus en bithérapie pégylée (26). Les essais de phase II et III en trithérapie, réalisés contre placebo, montraient une augmentation du nombre d'effets indésirables. Pour le bocéprévir, les effets indésirables les plus fréquents étaient la fatigue, l'anémie, les troubles digestifs (dysgueusie, nausée, diarrhée, symptômes ano-rectaux) et la neutropénie (31,35). Le télaprévir entraînait plus de prurit, de rash, d'anémie et également de troubles digestifs (identiques sauf en ce qui concerne la dysgueusie) (27,28). De par les conséquences d'un arrêt de traitement pour effets indésirables, l'importance de maîtriser la prévention et la gestion de ces effets indésirables est essentiel (49).

Dans notre étude, on constatait que :

- 94,4% des patients avaient au moins un effet indésirable. Seuls deux patients ont été indemnes d'effets indésirables ;
- 66,7% des patients ont eu des effets secondaires d'ordre hématologique : 30% d'anémie, 63,9% avaient recours à l'EPO ;
- 75% avaient d'autres complications.

Dans les essais thérapeutiques (trithérapie versus bithérapie), l'incidence d'une anémie se majorait de 20% (50% pour le bocéprévir et 40% pour le télaprévir), ainsi que la sévérité (49). Cependant, dans notre cohorte, le taux d'anémie était de 30% avec un taux moyen similaire de 10,5 g/dL. Un biais pourrait être en lien avec les 20% de patients de génotype 1 traité par bithérapie. La lead-in-phase permettait peut-être une meilleure gestion de l'anémie, imputable à la ribavirine, avant l'introduction de l'antiprotéase. De plus, dans les essais avec le télaprévir, l'utilisation de l'érythropoïétine (EPO) n'était pas autorisée. Dans ceux avec le bocéprévir, 43% des patients ont reçu de l'EPO. Dans notre cohorte, 64% des patients ont reçu

de l'érythropoïétine. Par contre, les adaptations de posologie de ribavirine n'ont pas été étudiées dans ce travail. Une étude récente menée avec le bocéprévir ne montrait pas différence d'efficacité en fonction de la méthode de gestion de l'anémie (diminution de posologie de ribavirine, sous réserve que la posologie de ribavirine ne soit pas < 50% de la posologie optimale, versus utilisation d'EPO, après introduction du bocéprévir) (28,55). Nous avons suggéré de moduler la dose de ribavirine, élevée à la phase initiale de bithérapie afin de baisser rapidement la virémie puis, lors de l'introduction de l'antiprotéase, de diminuer éventuellement sa posologie conformément aux résultats des études récentes.

Dans les essais thérapeutiques, les effets indésirables dermatologiques étaient plus fréquents qu'avec la bithérapie pégylée standard : 55% des patients recevant du télaprévir versus 33% de ceux traités par bithérapie standard (31–33,35). Plus de 90% de ces lésions étaient de grade 1 ou 2. L'incidence des rashs sévères ou de grade 3 était de 4,8% (vs 0,4% en bithérapie standard). La thérapeutique devait être stoppée chez 5,6% des patients (vs 2,6% pour ceux en bithérapie pégylée).

Dans notre étude, 25% des patients ont eu des effets indésirables dermatologiques (aucun n'était sévère, aucune thérapeutique n'a dû être interrompue).

Les troubles digestifs ano-rectaux étaient plus fréquents en trithérapie qu'en bithérapie dans les essais, de l'ordre de 26%.

Les effets indésirables étaient plus marqués chez les patients présentant une cirrhose. L'étude multicentrique française CUPIC a inclus des patients cirrhotiques, avec maladie hépatique compensée, de génotype 1, en échec de traitement antérieur (réponse rechute ou réponse partielle) (7). Les premiers résultats disponibles, à la 16ème semaine de thérapie, montraient 40% d'effets indésirables sévères avec 6,4% d'infections sévères ou de décompensations hépatiques. La gestion de l'anémie était difficile : 50,7% ont reçu de l'EPO et 12,1% ont été transfusés.

L'incidence élevée de ces complications souligne l'importance d'une information détaillée des effets secondaires chez le patient infecté par le VHC, d'une éducation thérapeutique. Et cela justifie aussi le fait de ne pas s'engager dans une trithérapie chez les malades ayant une fibrose minime F0-F1, à moins d'une forte demande des patients qui doivent être parfaitement informés des effets secondaires, et bien entourés lors du traitement. En cas de cirrhose, la trithérapie peut exposer à un risque de complications fatales, bien supérieur à celui de la bithérapie. L'étude CUPIC a montré un taux de décès de 1,6% avec le bocéprévir, 2,4% avec le télaprévir (54). Elle a également montré que deux facteurs pronostiques indépendants étaient associés à ces complications : la thrombopénie inférieure à 100 G/L et l'hypoalbuminémie inférieure à 35 g/L. Il était donc suggéré qu'un nombre de plaquettes < 100 G/l et une albuminémie < 35 g/l devraient être une contre-indication à une trithérapie.

### **6.7. Les patients de génotype non 1, traités et évaluables**

Le traitement de référence de l'hépatite chronique C pour les génotypes non 1 reste la bithérapie standard comprenant l'association interféron pégylé et ribavirine.

La réponse virologique soutenue dans notre étude était de 82,6% tous génotypes confondus (hors génotype 1). Parmi les patients naïfs de traitement antérieur, elle était de 80%, ce qui était similaire aux résultats de Manns et al (52).

Dans l'étude de cohorte française « Hépatys », le taux de RVS chez les patients infectés par des génotypes 2 et 3 était de 69% (47).

Chez les patients en échec de traitement antérieur, les taux de RVS étaient de 100%, quel que soit le profil virologique de réponse antérieure. Ces résultats étaient supérieurs à ceux de Poynard et al, il s'agissait probablement d'un biais lié aux faibles effectifs (5 patients seulement) (27).

Les patients en échec de traitement actuel (n=4, 18%) présentaient tous une fibrose extensive dont 75% d'entre eux étaient cirrhotiques. Ils étaient tous infectés par un génotype 3. Aucun n'avait reçu de traitement antérieurement. Ils n'avaient pas de comorbidités importantes associées. Un patient a arrêté le traitement pour effets indésirables à S9. Trois patients ont rechuté :

- un patient avait été perdu de vue et n'avait pas eu la durée optimale de traitement ;
- un patient était F4, avec un IMC à 32 kg/m<sup>2</sup>, il avait pourtant eu une réponse virologique rapide et une durée de traitement recommandée de 48 semaines.
- un patient avait une fibrose F3, pas de RVR, il a été traité 28 semaines.

Les facteurs associés à la RVS correspondaient aux facteurs prédictifs de réponse connus : fibrose minime, répondeur virologique rapide.

Les multiples molécules dont le sofosbuvir en études de phase III sont très prometteuses et devraient modifier les prises en charge des patients atteints d'hépatite chronique virale C de génotype non 1 dans un avenir très proche, notamment chez les patients difficiles à traiter (fibrose sévère ou en échec de traitement antérieur) ou encore en impasse thérapeutique (contre-indication à l'interféron). On peut espérer des chances de guérison élevées avec des durées plus courtes de traitement.

On peut s'interroger sur le fait que, si les 80% de patients de génotype non 1 guéris par bithérapie étaient traités avec les nouvelles molécules, le coût de traitement pourrait être multiplié par 3. Ces traitements devraient-ils être réservés aux patients difficiles à traiter (fibrose extensive, échec de traitement antérieur, comorbidités contre-indiquant l'interféron) ? Cependant, ceci est à mettre en balance avec la diminution attendue de la durée de traitement (répercussion sur les arrêts de travail, l'utilisation de facteurs de croissance...) Et, à long terme, si la guérison est de 100%, on peut espérer la disparition des cirrhoses liées au VHC et des complications qui en découlent (CHC, transplantation hépatique) !!!

## 7. Conclusion

Le traitement de l'hépatite chronique virale C des patients de génotype 1 a évolué en 2011 avec l'arrivée des antiprotéases de 1ère génération, le bocéprévir et le télaprévir. Dans notre étude chez des patients atteints d'hépatite chronique virale C suivis au CHU de Brest entre 2011 et 2013, nous avons constaté plusieurs éléments :

En ce qui concerne les patients de génotype 1 :

- Les critères de traitement étaient conformes à ceux proposés par les experts de l'AFEF avec une proportion élevée de patients ayant une fibrose sévère, ou une cirrhose, très supérieure à celle des essais thérapeutiques.
- Les taux de réponse virologique soutenue étaient satisfaisants, notamment chez des patients réputés difficiles à traiter.
- Les arrêts de traitement pour effets indésirables étaient similaires à ceux observés dans les essais thérapeutiques, et pourtant avec une proportion plus importante de patients avec une fibrose sévère (75%). Ceci suggère une meilleure gestion de ces effets indésirables avec une meilleure anticipation (notamment l'utilisation des facteurs de croissance).
- Nous suggérons que la lead-in-phase soit appliquée chez tous les malades en échec d'un traitement antérieur, même lorsque l'on envisage un traitement par télaprévir, afin de connaître la sensibilité à l'interféron. Nous avons attendu une baisse significative de la virémie autour de 4 log UI/mL avant d'engager le traitement par antiprotéase chez des patients répondeurs nuls à la bithérapie et ceci a permis d'obtenir un taux de RVS de 40%, par rapport à un taux de RVS attendu de 15% dans cette population.
- Bien que de nombreux patients aient pu être guéris, nous estimons qu'il reste de nombreux patients à traiter, et parfois dans des situations les plus difficiles (âge élevé, comorbidités, cirrhose, coinfection avec le VIH, transplantation d'organes). On peut néanmoins espérer que les multithérapies seront plus efficaces



dans ces groupes particuliers, et avec une meilleure tolérance. Mais on ne connaît pas les résultats à large échelle des multithérapies chez les patients atteints de cirrhose ou de transplantés d'organes.

Les patients de génotype non 1 avaient des taux de réponse virologique soutenue élevés.

Le développement de nouvelles molécules pangénomiques dans le cadre d'associations thérapeutiques devrait améliorer l'efficacité et la tolérance des traitements, notamment les multithérapies sans interféron. Ainsi, de nouveaux schémas thérapeutiques très prometteurs sont attendus dans un futur proche, par exemple le sofosbuvir en combinaison avec la ribavirine seule. La possibilité d'éradiquer le VHC pourrait se concrétiser, sachant toutefois que les nouveaux cas en France correspondent à des contaminations par toxicomanie, que l'on pourrait prévenir, et aussi à l'arrivée de populations migrantes, ayant une prévalence élevée d'infection virale. Pour cela, il faudrait également renforcer les programmes de dépistage des populations issues de zones endémiques.

## 8. Abréviations utilisées

AAD : antiviraux d'action directe.

ATU : autorisation temporaire d'utilisation.

CHC : carcinome hépatocellulaire.

EPO : érythropoïétine

eRVR : réponse virologique rapide « étendue » :

- bocéprévir : ARN indétectable de la 8e semaine du début de traitement S8 à S24
- télaprévir : ARN indétectable de la 8e semaine du début de traitement (car LIP systématique à Brest) à S16 soit S12 de télaprévir.

LIP (Lead-in-phase) : 4 semaines de bithérapie avant l'introduction d'une anti-protéase pour évaluer la sensibilité à l'interféron, prédictif de bonne réponse à la trithérapie. Elle peut être prolongée jusqu'à 12 semaines (cf. méthode).

METAVIR : score histopathologique hépatique :

### SCORE METAVIR

#### **Score A (activité)**

|            |    |
|------------|----|
| - Absente  | A0 |
| - Minimale | A1 |
| - Modérée  | A2 |
| - Sévère   | A3 |

#### **Score F (fibrose)**

|  |    |
|--|----|
| - Absence de fibrose                   | F0 |
| - Fibrose portale stellaire sans septa | F1 |
| - Fibrose portale avec rares septa     | F2 |
| - Nombreux septa sans cirrhose         | F3 |
| - Cirrhose                             | F4 |

PCR : technique de réaction en chaîne par polymérisation pour détecter et quantifier le virus étudié.

RVR : réponse virologique rapide :

- en bithérapie : ARN indétectable 4 semaines après l'initiation du traitement.
- en trithérapie, dans ce travail, après une phase de 4 semaines de lead-in-phase, ARN indétectable 4 semaines après l'introduction de l'anti-protéase de 1ère génération, bocéprévir ou télaprévir.

RVS : réponse virologique soutenue, ARN indétectable à la 24e semaine de la fin de traitement. Dans ce travail, elle est considérée à 12 semaines en post-thérapeutique. (cf : discussion)

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

VHC : virus de l'hépatite C.

## 9. Références

1. Negro F, Alberti A. The global health burden of hepatitis C virus infection. *Liver Int.* 2011;31 Suppl 2:1-3.
2. Mallet V, Gilgenkrantz H, Serpaggi J, Verkarre V, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Brief communication: the relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2008;149:399-403.
3. 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 1:113-119.
4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2011;55:245-264.
5. Deuffic-Burban S, Mathurin P, Pol S, Larsen C, Roudot-Thoraval F, Desenclos JC, et al. Impact of hepatitis C triple therapy availability upon the number of patients to be treated and associated costs in France: a model-based analysis. *Gut.* 2012;61:290-296.
6. Pariente A, Lahmek P, Duprat C, Denis J, Faroux R, Renou C, et al. Treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve patients in « true life »: a plea in favor of independent postmarketing evaluations. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1297-1302.
7. Hézode C, Dorival C, Lucidarme D, Dao T, Cacoub P, Rosa I, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with HCV-cirrhosis in a multicentre cohort of the French Early Access Programme (ANRS CO20-CUPIC) - NCT01514890. *J Hepatol.* 2013; 59:434-41.
8. Larsen C, Pioche C, Brouard C, Jauffret-Roustide M, Pillonel J, Velter A, et al. Épidémiologie de l'infection par le virus de l'hépatite C en France. *Hépatogastro.* 2012;19(8):635-640.
9. Payan C. Du virus à l'histoire naturelle de l'hépatite C. *Hépatogastro.* 2012;19(8):641-648.
10. Carre N, Joret P. Hépatite C chronique: apport des antiprotéases, télaprévir et bocéprévir. Dossier du CNHIM. 2013; XXXIV (1):7-66.
11. Leroy V, Serfaty L, Bourlière M, Bronowicki J-P, Delasalle P, Pariente A, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int.* 2012;32:1477-1492.

12. Cahour A. A new challenge for the HCV research. *Virologie*. 2006;10:159-165.
13. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007;5:453-463.
14. Pialoux G. Hépatite C : un pas vers l'éradication ? [en ligne].  
<http://www.rue89.com/2013/04/26/hepatite-c-vers-leradication-241842>. 2013. Consulté le 29 août 2013.
15. Bourlière M. Les nouvelles molécules à l'EASL [en ligne].  
<http://www.edimark.fr/EditionSpeciale/EASL/2013/>. Consulté le 29 août 2013.
16. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Engl J Med*. 2013;368:34-44.
17. Kowdley KV, Lawitz E, Crespo I, Hassanein T, Davis MN, DeMicco M, 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*. 15 juin 2013;381:2100-2107.
18. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878-1887.
19. Rodriguez-Torres M, Lawitz E, Kowdley KV, Nelson DR, Dejesus E, McHutchison JG, et al. Sofosbuvir (GS-7977) plus peginterferon/ribavirin in treatment-naïve patients with HCV genotype 1: a randomized, 28-day, dose-ranging trial. *J Hepatol*. 2013;58:663-668.
20. Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med*. 2013;368:1867-1877.
21. Zeuzem S, Soriano V, Asselah T, Bronowicki J-P, Lohse AW, Müllhaupt B, et al. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2013;369:630-639.
22. Rosenthal E. 100% de réponse virologique soutenue chez des patients G 1 en échec de trithérapie par téléprévir ou bocéprévir avec une association orale par daclatasvir, sofosbuvir avec ou sans ribavirine [en ligne] <http://www.edimark.fr/ejournaux/EASL/2013/breve/1499/100-de-reponse-virologique-soutenue-chez-des-patients-g-1-en-echec-de-trithherapie-par-telaprevir-ou-boceprevir-avec-une-association-orale-par-daclatasvir-sofosbuvir-avec-ou-sans-ribavirine>. Consulté le 27 août 2013.

23. Shiffman ML, Morishima C, Dienstag JL, Lindsay KL, Hoefs JC, Lee WM, et al. Effect of HCV RNA suppression during peginterferon alfa-2a maintenance therapy on clinical outcomes in the HALT-C trial. *Gastroenterology*. 2009;137:1986-1994.
24. Hézode C, Castéra L, Roudot-Thoraval F, Bouvier-Alias M, Rosa I, Roulot D, et al. Liver stiffness diminishes with antiviral response in chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;34:656-663.
25. ANAES. Conférence de consensus. Traitement de l'hépatite C. [en ligne]. 2002. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite\\_C.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/hepatite_C.pdf). Consulté le 27 août 2013.
26. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2009;361:580-593.
27. Poynard T, Colombo M, Bruix J, Schiff E, Terg R, Flamm S, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology*. 2009;136:1618-1628.
28. Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goeser T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1839-1850.
29. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1292-1303.
30. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, 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, multicentre phase 2 trial. *Lancet*. 2010;376:705-716.
31. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 31 mars 2011;364(13):1195-1206.
32. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2405-2416.
33. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 2011;364:2417-2428.
34. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011;365:1014-1024.

35. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2011;364:1207-1217.
36. Fontaine H. Organisation du traitement antiviral C et effets secondaires. *Hépato-Gastro*. 2012;19:661-667.
37. Saadoun D, Delluc A, Piette JC, Cacoub P. Treatment of hepatitis C-associated mixed cryoglobulinemia vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20:23-28.
38. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010;139:120-129.
39. AFEF. 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. [en ligne]. 2011. <http://afef.asso>. Consulté le 28 août 2013.
40. Fontaine H. Traitement de l'hépatite chronique virale C : infection par un génotype non 1. *Hépato-Gastro*. 2012;19:683-686.
41. Pascale A, Serfaty L. Triple therapy with first generation HCV protease inhibitors: lead-in or no lead-in phase? *J Hepatol*. 2013;58:391-394.
42. Martinot-Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault M-P, Boyer N, Leclere L, et al. Twelve weeks posttreatment follow-up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin. *Hepatol Baltim Md*. 2010;51:1122-1126.
43. Niederau C, Hüppe D, Zehnter E, Möller B, Heyne R, Christensen S, et al. Chronic hepatitis C: treat or wait? Medical decision making in clinical practice. *World J Gastroenterol*. 2012;18:1339-1347.
44. Chen EY, Sclair SN, Czul F, Apica B, Dubin P, Martin P, et al. A Small Percentage of Patients With Hepatitis C Receive Triple Therapy With Boceprevir or Telaprevir. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:1014-1020.
45. Holmes JA, Desmond PV, Thompson AJ. Does IL28B genotyping still have a role in the era of direct-acting antiviral therapy for chronic hepatitis C infection? *J Viral Hepat*. 2012;19:677-684.
46. Jensen DM, Pol S. IL28B genetic polymorphism testing in the era of direct acting antivirals therapy for chronic hepatitis C: ten years too late? *Liver Int*. 2012;32 Suppl 1:74-78.

47. Bourlière M, Ouzan D, Rosenheim M, Doffoël M, Marcellin P, Pawlotsky J-M, et al. Pegylated interferon- $\alpha$ 2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in a real-life setting: the Hepatys French cohort (2003-2007). *Antivir Ther.* 2012;17:101-110.
48. Pol S, Thiers V, Nousbaum JB, Legendre C, Berthelot P, Kreis H, et al. The changing relative prevalence of hepatitis C virus genotypes: evidence in hemodialyzed patients and kidney recipients. *Gastroenterology.* 1995;108:581-583.
49. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver Int.* 2012;32 Suppl 1:32-38.
50. RCP de Pegasys. ANNEXE I RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT. [en ligne]. [http://www.ema.europa.eu/docs/fr\\_FR/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000395/WC500039195.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000395/WC500039195.pdf). Consulté le 29 août 2013.
51. Fontaine H. CUPIC : efficacité et tolérance 12 semaines après l'arrêt de la trithérapie. [en ligne]. <http://www.edimark.fr/ejournaux/EASL/2013/breve/1461/cupic-efficacite-et-tolerance-12-semaines-apres-l-arret-de-la-trithérapie>. Consulté le 28 août 2013.
52. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-965.
53. Shiffman ML, Di Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, Wright EC, Everson GT, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology.* 2004;126:1015-1023; discussion 947.
54. Hézode C. SVR 12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or boceprevir in 485 cirrhotic non responders treated in the French Early Access Program (ANRS CO20-CUPIC). [en ligne]. Amsterdam; 2013. [http://www.natap.org/2013/EASL/EASL\\_16.htm](http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_16.htm). Consulté le 4 septembre 2013.
55. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, et al. Effects of Ribavirin Dose Reduction vs Erythropoietin for Boceprevir-Related Anemia in Patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection-a Randomized Trial. *Gastroenterology.* 2013 Aug 4. pii: S0016-5085(13)01141-4. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.051. [Epub ahead of print]



**FEILLANT (Marie) - Traitement de l'hépatite C en 2011- 2013 : Les résultats dans la « vraie vie » à l'heure de la trithérapie. – 14 f, 10 tabl.**

Th. : Méd. : Brest 2013.

**RESUME :**

**Introduction:** Le traitement de l'hépatite chronique virale C des patients de génotype 1 a évolué en 2011 avec l'arrivée des antiprotéases de 1ère génération, le bocéprévir et le télaprévir.

**Objectifs de l'étude:** a) évaluer la proportion de patients traités pour hépatite C au CHU de Brest entre 2011 et 2013, b) comparer les taux d'efficacité des traitements dans la « vraie vie » aux résultats de la littérature, et c) évaluer la tolérance des trithérapies.

**Résultats:** Un traitement était réalisé chez 47,5% des malades (84/177). Une fibrose sévère F3/F4 était constatée dans 50% des cas. Les recommandations strictes des consensus (traitement en cas de fibrose  $\geq 2$  et attente en cas de fibrose minimale F0-F1) étaient plus souvent appliquées en cas de génotype 1 (83,3% vs 65,2%) qu'en cas de génotype non 1. Les taux de réponse virologique soutenue étaient de 58,3% chez les patients de génotype 1 et de 82,6% chez les patients de génotype non 1. Les arrêts de traitement étaient plus fréquents chez les patients ayant un génotype 1 (33,3% vs 17,4% en cas de génotype non 1), dont 22% pour inefficacité en cas d'infection par le génotype 1.

**Conclusion:** Ces résultats étaient satisfaisants compte-tenu de la complexité des situations (comorbidités, fibrose sévère, non réponse au traitement antérieur, patients en impasse thérapeutique). Nos résultats suggèrent que la phase initiale de bithérapie soit appliquée chez tous les patients en échec de traitement antérieur, même lorsqu'un traitement par télaprévir est envisagé. Malgré cela, il reste de nombreux patients à traiter et parfois dans des situations difficiles, qui relèveront des multithérapies plus efficaces et probablement mieux tolérées.

**MOTS CLES :**

Hépatite chronique virale C

Inhibiteurs de protéase

Réponse virologique soutenue

Effets indésirables

**JURY :**

**Président :** Monsieur le Professeur Michel ROBASZKIEWICZ

**Membres :** Monsieur le Professeur Jean-Baptiste NOUSBAUM  
Monsieur le Professeur Christopher PAYAN  
Madame le Docteur Florence TANNE

**DATE DE SOUTENANCE :** 8 octobre 2013

**ADRESSE DE L'AUTEUR :** 780, route de Kererault - 29470 Plougastel-Daoulas