



HAL
open science

Efficacité et tolérance de la trithérapie antivirale C, incluant un inhibiteur de protéase de première génération : résultats des CHU d'Amiens et Rouen

Caroline Lemaitre

► To cite this version:

Caroline Lemaitre. Efficacité et tolérance de la trithérapie antivirale C, incluant un inhibiteur de protéase de première génération : résultats des CHU d'Amiens et Rouen. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01072516

HAL Id: dumas-01072516

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072516>

Submitted on 8 Oct 2014

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.

ANNEE 2014

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LEMAITRE Caroline

NEE LE 10 DECEMBRE 1985 A ROUBAIX

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 13 JUIN 2014

**Efficacité et tolérance de la trithérapie
antivirale C, incluant un inhibiteur de protéase
de première génération : résultats des CHU
d'Amiens et Rouen**

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Eric LEREBOURS

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Docteur Ghassan RIACHI

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MICHEL

Madame le Docteur Odile GORIA

Monsieur le Docteur Thomas MOUREZ

ANNEE 2014

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

LEMAITRE Caroline

NEE LE 10 DECEMBRE 1985 A ROUBAIX

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE VENDREDI 13 JUIN 2014

**Efficacité et tolérance de la trithérapie
antivirale C, incluant un inhibiteur de protéase
de première génération : résultats des CHU
d'Amiens et Rouen**

PRESIDENT DU JURY :

Monsieur le Professeur Eric LEREBOURS

DIRECTEUR DE THESE :

Monsieur le Docteur Ghassan RIACHI

MEMBRES DU JURY :

Monsieur le Professeur Pierre MICHEL

Madame le Docteur Odile GORIA

Monsieur le Docteur Thomas MOUREZ

ANNEE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014
U.F.R. DE MEDECINE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY

DOYENS HONORAIRES : **Professeurs J. BORDE - Ph. LAURET - H. PIGUET – C. THUILLEZ**

PROFESSEURS HONORAIRES : **MM. M-P AUGUSTIN - J.ANDRIEU-GUITRANCOURT - M.BENOZIO-
J.BORDE - Ph. BRASSEUR - R. COLIN - E. COMOY - J. DALION -.
DESHAYES - C. FESSARD – J.P FILLASTRE - P.FRIGOT -J. GARNIER - J.
HEMET - B. HILLEMAND - G. HUMBERT - J.M. JOUANY - R. LAUMONIER –
Ph. LAURET - M. LE FUR – J.P. LEMERCIER - J.P LEMOINE - M^{le} MAGARD -
MM. B. MAITROT - M. MAISONNET - F. MATRAY - P.MITROFANOFF - Mme A.
M. ORECCHIONI - P. PASQUIS - H.PIGUET - M.SAMSON – Mme SAMSON-
DOLLFUS – J.C. SCHRUB - R.SOYER - B.TARDIF -.TESTART - J.M. THOMINE
– C. THUILLEZ - P.TRON - C.WINCKLER - L.M.WOLF**

I - MEDECINE

PROFESSEURS

M. Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie Plastique
M. Bruno BACHY (Surnombre)	HCN	Chirurgie pédiatrique
M. Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
M. Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (Surnombre)		CRMPR Médecine physique et de réadaptation
M. Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
M. Olivier BOYER	UFR	Immunologie
M. Jean-François CAILLARD (Surnombre)	HCN	Médecine et santé au Travail
M. François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (Gériatrie)
M. Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
M. Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
M. Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean - Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et Imagerie Médicale
M. Stéfan DARMONI	HCN	Informatique Médicale/Techniques de communication
M. Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (Surnombre)	HCN	Oto-Rhino-Laryngologie
M. Jean DOUCET	HB	Thérapeutique/Médecine – Interne - Gériatrie.
M. Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
M. Philippe DUCROTTE	HCN	Hépat – Gastro - Entérologie
M. Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
M. Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
M. Pierre FREGER	HCN	Anatomie/Neurochirurgie
M. Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et Santé au Travail
M. Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie Médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
M. Philippe GRISE	HCN	Urologie
M. Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
M. Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
M. Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
M. Pascal JOLY	HCN	Dermato - vénéréologie
M. Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie cytologie pathologiques
M. Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
M. Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
M. Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
M. Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
M. Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
M. Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
M. Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie Cardiaque
M. Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
M. Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine Interne
M. Jean-Paul MARIE	HCN	ORL
M. Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - obstétrique
M. Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
M. Pierre MICHEL	HCN	Hépat - Gastro - Entérologie
M. Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
M. Bruno MIHOUT (Surnombre)	HCN	Neurologie
M. Jean-François MUIR	HB	Pneumologie

M. Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
M. Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
M. Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
M. Jean-Marc PERON	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
M. Christian PFISTER	HCN	Urologie
M. Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
M. Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
M. Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
M. François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie et méd. du dévelop. et de la reprod.
M. Jean-Christophe RICHARD (<i>Mise en dispo</i>)	HCN	Réanimation Médicale, Médecine d'urgence
M. Horace ROMAN	HCN	Gynécologie Obstétrique
M. Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
M. Guillaume SAVOYE	HCN	Hépat – Gastro
Mme Céline SAVOYE – COLLET	HCN	Imagerie Médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
M. Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mme Florence THIBAUT	HCN	Psychiatrie d'adultes
M. Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
M. Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
M. Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. François TRON (<i>Surnombre</i>)	UFR	Immunologie
M. Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
M. Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
M. Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie Réanimation chirurgicale
M. Pierre VERA	C.B	Biophysique et traitement de l'image
M. Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
M. Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
M. Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
M. Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
M. Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
M. Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
M. Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
M. Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie

M. Eric DURAND	HCN	Cardiologie
M. Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
M. Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
M. Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
M. Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie Cellulaire
M. Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
M. Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et Biologie moléculaire
M. Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
M. Francis ROUSSEL	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
M. Pierre Hugues VIVIER	HCN	Imagerie Médicale

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

M. Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
M. Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
M. Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
M. Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX	Physiologie
M. Paul MULDER	Sciences du médicament
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie Hospitalière
M Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
M. Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
M. Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
M. Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
M. Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
M. Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
M. François ESTOUR	Chimie Organique
M. Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

M. Hervé HUE	Biophysique et Mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie Galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
M. Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEUR CONTRACTUEL

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
--------------------------------	---------

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Imane EL MEOUCHE	Bactériologie
Mme Juliette GAUTIER	Galénique
M. Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DE DISCIPLINE

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
M. Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
M. Roland CAPRON	Biophysique
M Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation, Economie de la Santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
M. Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
M. Loïc FAVENNEC	Parasitologie
M. Michel GUERBET	Toxicologie
M. Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
M. Mohamed SKIBA	Pharmacie Galénique
M. Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

MAITRES DE CONFERENCES

M. Sahil ADRIOUCH	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
M. Antoine OUVRARD-PASCAUD	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mme Isabelle TOURNIER	Biochimie (UMR 1079)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. Serguei FETISSOV	Physiologie (Groupe ADEN)
Mme Su RUAN	Génie Informatique

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des abréviations

AAD : Antiviral d'Action Directe

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AFEF : Association Française pour l'Etude du Foie

ALAT : Alanine Amino Transférase

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANRS : Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les hépatites virales

ARN : Acide Ribonucléique

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CHC : Carcinome Hépatocellulaire

CHU : Centre Hospitalier Régional

CV : Charge Virale

DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

EASL : European Association of Study Liver

EPO : Erythropoïétine

eRVR : Réponse Virologique Rapide Etendue

F : Fibrose

Hb : hémoglobine

IC: Intervalle de Confiance

IFN : Interféron

IP : Inhibiteur de Protéase

IMC : Indice de Masse Corporelle

ITT : Intention de Traiter

OR: Odds Ratio

PCR : Polymerase Chain Reaction

PEAG : Pustulose Exanthématique aiguë généralisée

pegIFN : Interféron Pégylé

RT-PCR : Retrotranscriptase Polymerase Chain Reaction

RVR : Réponse Virologique Rapide

RVS12 : Réponse Virologique Soutenue à S12

RVS24 : Réponse Virologique Soutenue à S24

S: Semaine

TIV : Toxicomanie Intra-Veineuse

TIN : Toxicomanie Intra-Nasale

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Table des matières

1. Introduction	20
1.1. Généralités	20
1.1.1. Définition.....	20
1.1.1.1. Propriétés et classification	20
1.1.1.2. Organisation génomique.....	21
1.1.1.3. Cycle réplicatif	23
1.1.1.4. Génétique.....	25
1.1.1.4.1. Variabilité virale ou quasi-espèce.....	25
1.1.1.4.2. Génotypes	26
1.1.2. Epidémiologie.....	27
1.1.2.1. Une pathologie mondiale.....	27
1.1.2.2. Situation en France	28
1.1.2.3. Modes de transmission	28
1.1.2.3.1. Transmission par voie parentérale.....	29
1.1.2.3.2. Transmission par voie sexuelle.....	30
1.1.2.3.3. Transmission verticale.....	30
1.1.3. Histoire naturelle et pathogénèse du VHC.....	30
1.1.3.1. Généralités	30
1.1.3.2. Hépatite aiguë	31
1.1.3.3. Hépatite chronique	31
1.1.3.4. Cirrhose	32
1.1.3.5. Carcinome hépato-cellulaire (CHC)	34
1.1.4. Méthodes diagnostiques.....	34
1.1.4.1. Sérologie.....	34
1.1.4.2. Détection de l'ARN viral	35
1.1.4.3. Histologie	35
1.1.4.4. Tests non invasifs de fibrose	36
1.1.5. Cas particulier de la co-infection VIH-VHC	38
1.1.5.1. Présentation du VIH	38
1.1.5.2. Epidémiologie de la co-infection	39

1.1.5.3.	Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH.....	39
1.1.5.4.	Influence du VIH sur l'histoire naturelle du VHC.....	40
1.2.	Traitement de l'hépatite C	40
1.2.1.	Objectifs des traitements.....	40
1.2.2.	Quelques définitions	41
1.2.3.	Historiques des thérapeutiques du VHC	42
1.2.3.1.	Traitement par Interferon-alpha (IFNa)	42
1.2.3.1.1.	Mécanisme d'action	42
1.2.3.1.2.	Efficacité.....	42
1.2.3.1.3.	Effets secondaires	43
1.2.3.2.	Association IFN pégylé-ribavirine.....	43
1.2.3.2.1.	Mécanisme d'action	43
1.2.3.2.2.	Efficacité.....	43
1.2.3.2.3.	Effets secondaires	44
1.2.4.	Nouveaux inhibiteurs de protéase dans la prise en charge du génotype 1 44	
1.2.4.1.	Mécanismes d'action	45
1.2.4.2.	Quelques nouvelles définitions	45
1.2.4.3.	Résultats des études de phase III	46
1.2.4.3.1.	Patients naïfs de bithérapie.....	46
1.2.4.3.2.	Patients en échec de bithérapie.....	47
1.2.4.4.	Tolérance.....	48
1.2.4.4.1.	Effets secondaires cutanés.....	49
1.2.4.4.2.	Anémie	49
1.2.4.4.3.	Interactions médicamenteuses	50
1.2.4.5.	Prise en charge du patient sous trithérapie	50
1.2.4.5.1.	Indication au traitement	50
1.2.4.5.2.	La place de la recherche du polymorphisme de l'IL28B	50
1.2.4.6.	Cas particulier de la coinfection VIH-VHC	51
2.	Problématique.....	53
3.	Objectifs	54
4.	Matériels et méthodes.....	55
4.1.	Type d'étude	55
4.2.	Patients	55

4.3.	Définitions	55
4.3.1	Réponse à une bithérapie pégylée antérieure	55
4.3.2	Réponse virologique sous trithérapie	56
4.4	Traitements	56
4.4.1	Schémas thérapeutiques.....	56
4.4.1.1	Bocéprévir	56
4.4.1.2	Télaprevir	58
4.4.2	Choix du traitement	59
4.5	Management du patient.....	59
4.5.1	Interactions médicamenteuses	59
4.5.2	Education thérapeutique	60
4.6	Recueil de données	60
4.6.1	Mode de recueil	60
4.6.2	Données recueillies	61
4.6.2.1	Avant traitement	61
4.6.2.2	En cours de traitement.....	62
4.7	Effets indésirables	64
4.7.1	Définitions	64
4.7.2	Effets secondaires cutanés.....	64
4.7.3	Anémie	65
4.8	Recherche de mutation	66
4.9	Analyses statistiques	66
5	Résultats.....	67
5.1	Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la maladie.....	67
5.1.1	Patients du CHU d'Amiens	67
5.1.2	Patients du CHU de Rouen	68
5.1.3	Population globale	69
5.2	Réponses virologiques aux traitements	72
5.2.1	Réponse virologique globale	73
5.2.1.1	Réponse virologique selon le stade de fibrose.....	73
5.2.1.2	Réponse virologique selon la situation thérapeutique antérieure... 74	
5.2.1.3	Réponse virologique selon le génotype	75
5.2.1.4	Réponse virologique selon l'obtention d'une RVR	76
5.2.1.5	Réponse virologique selon l'obtention d'une eRVR	77

5.2.1.6	Respect des règles d'arrêt du traitement.....	77
5.2.1.7	Réponse virologique chez les patients co-infectés.....	78
5.2.1.8	Réponse virologique selon le sexe, l'ethnie, la charge virale et l'IMC	
	79	
5.2.2	Réponse virologique sous bocéprevir	79
5.2.3	Réponse virologique sous télaprevir	80
5.2.4	Facteurs prédictifs de RVS24.....	81
5.2.4.1	Traitement par bocéprevir	81
5.2.4.2	Traitement par Télaprevir	82
5.3	Echecs du traitement.....	84
5.3.1	Causes d'échec du traitement.....	84
5.3.2	Type d'échec virologique	85
5.3.3	Echec thérapeutique selon le stade de fibrose	85
5.3.4	Echec thérapeutique selon le statut thérapeutique antérieur.....	86
5.4	Recherche de mutations de résistance	87
5.5	Effets secondaires des traitements	90
5.5.1	Effets secondaires graves	90
5.5.2	Effets secondaires non graves.....	92
5.5.2.1	Effets secondaires généraux	92
5.5.2.2	Effets secondaires cutanés.....	94
5.5.2.3	Effets secondaires hématologiques	94
5.5.2.3.1	Prévalence des effets secondaires hématologiques	94
5.5.2.3.2	Facteurs prédictifs d'anémie sous trithérapie.....	95
5.5.2.3.3	Validation d'un score de risque d'anémie sous trithérapie	96
5.5.2.3.4	Prise en charge de l'anémie sous trithérapie	98
6	Discussion.....	99
7	Conclusion.....	114

1. Introduction

1.1. Généralités

Dans les années 70, Harvey J. Alter démontrait que la plupart des hépatites post-transfusionnelles n'étaient pas dues au virus de l'hépatite A ni à celui de l'hépatite B. Le virus, non encore identifié, était donc appelé « hépatite non A non B » (1). En 1978, Alter démontrait que le virus est transmissible, et que cette infection est active à long terme. En 1983, Feinstone démontrait que le chloroforme détruisait le virus, suggérant qu'il s'agissait probablement d'un virus enveloppé (2). Ce n'est qu'en 1987, que Choo mit au point une nouvelle approche du clonage moléculaire ; qui permit l'identification du virus, nommé, en 1989, virus de l'hépatite C (3).

1.1.1. Définition

1.1.1.1. Propriétés et classification

Le VHC est un virus à ARN (acide ribonucléique) à simple brin, enveloppé, de 55 à 65 nm de diamètre (4). Sa structure, son organisation génomique, son cycle de réplication le classent dans la famille des *Flaviviridae*, du genre des Hepacivirus.

Il est constitué de trois structures principales (figure 1):

- une enveloppe lipidique externe, où sont ancrées deux glycoprotéines E1 et E2
- une capsidie protéique icosaédrique, formée par l'oligomérisation de la protéine virale Core
- un génome viral, constitué d'un ARN monocaténaire linéaire de polarité positive

L'enveloppe est responsable de la fragilité du virus, expliquant pourquoi la transmission à distance par l'environnement est impossible.

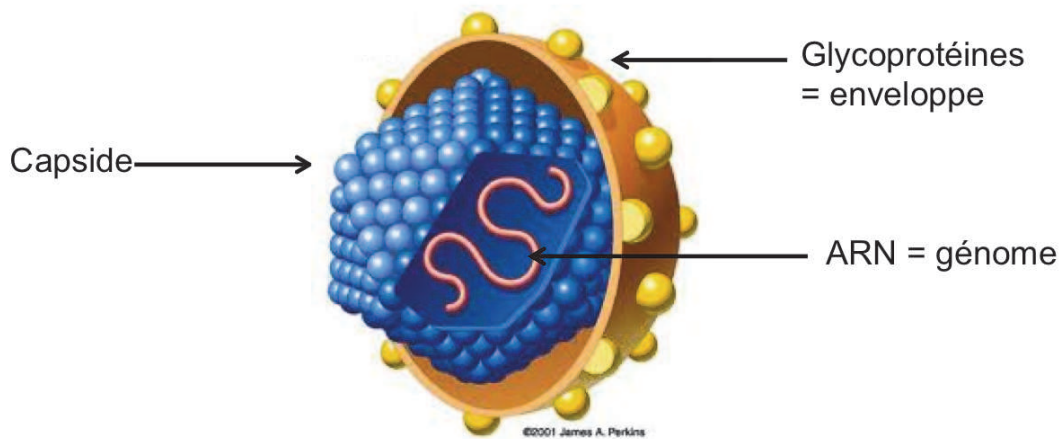


Figure 1: Structure du VHC

(d'après James A. Perkins)

1.1.1.2. Organisation génomique

Le génome de l'hépatite C peut être schématiquement divisé en trois régions (5) (figure 2):

- Une région 5' non codante (5'NTR), hautement conservée, contenant le site interne d'entrée du ribosome et permettant une traduction coiffe-indépendante du génome viral (6)
- Une région codante pour une polyprotéine d'environ 3000 acides aminés. Une fois clivée par des protéases cellulaires et virales, 4 protéines structurales et 6 non-structurales sont obtenues. (7)
- Une région 3' non traduite (5'NTR) composée d'une séquence X très conservée, d'une queue interne et d'une région variable en séquence ou longueur. Elle servirait de site de reconnaissance pour une réplisase, active dans l'initiation de la synthèse du brin négatif de l'ARN viral (8).

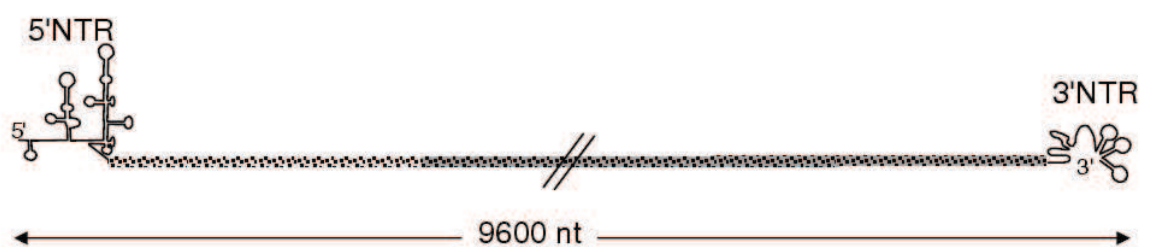


Figure 2: Organisation du génome du VHC

(d'après(9))

Les protéines issues de la polyprotéine sont donc de deux types : structurales et non-structurales (figure 3).

Les protéines structurales sont :

- la protéine de capsid (Core) : protéine immunologique, gènes contre laquelle des anticorps sont dirigés.
- les glycoprotéines d'enveloppe E1 et E2. Du coté amino-terminal, il peut exister une région hypervariable appelée "région hypervariable 1" ou HVR1. Cette région pourrait être le lieu de mutations, expliquant l'échappement à la réponse immunitaire. La protéine E2 est également immunogénique puisque l'on retrouve des anticorps dirigés contre les séquences HVR1. (8)
- la protéine p7, impliquée dans l'infectivité du virus.

Les six protéines non structurales sont :

- la protéase NS2 : en association avec NS3, elle permet l'auto-clivage NS2-NS3
- la sérine protéase NS3 : protéine bi-fonctionnelle, une activité protéinase responsable du clivage NS3-NS4, NS4A-NS4B, NS4B-NS5 et NS5A- NS5B, lorsqu'elle est liée de façon non-covalente à la protéine NS4A ; et une activité hélicase/nucléotide triphosphatase impliquée dans la réplication
- NS4A : co-facteur permettant à NS3 de se lier au ribosome
- NS4B et NS5A, probables protéines régulatrices, dont les véritables rôles ne sont pas connus
- NS5B est une ARN polymérase-ARN dépendante

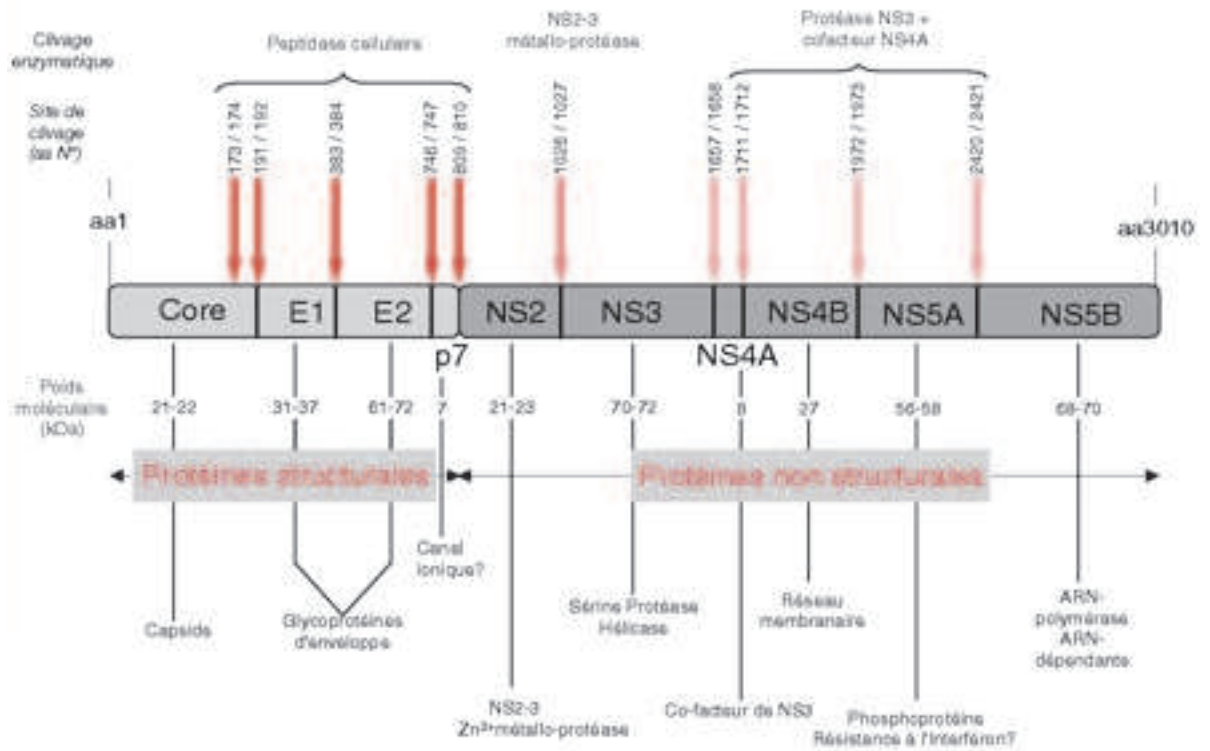


Figure 3 : Maturation de la polyprotéine (d'après (9))

Les clivages protéolytiques sont représentés par des flèches. Les fonctions des différentes protéines du HCV sont précisées.

1.1.1.3. Cycle réplcatif

L'absence de système d'infection simple in vitro ou de modèle animal de petite taille explique la limite de nos connaissances actuelles. La principale cible du virus est l'hépatocyte. Il est capable d'infecter également d'autres cellules, telles que les lymphocytes B et les cellules dendritiques circulantes : c'est pourquoi on peut le trouver en faible quantité dans d'autres liquides biologiques que le plasma (salive, sperme, liquide céphalo-rachidien, liquide d'ascite). La comparaison avec d'autres flavivirus a permis de déduire les différentes étapes (figure 4) (10) :

- Infection de la cellule : le virus se lie à un récepteur de surface, lui permettant de pénétrer dans la cellule. Ce récepteur n'est pas clairement identifié, mais pourrait être la protéine d'enveloppe E2 qui interagit avec la protéine CD81. Cette protéine est exprimée à la surface de cellules de nombreux organes, dont le foie. Le virus rentre dans le cytoplasme par endocytose. Le pH acide de l'endosome altère les protéines de l'enveloppe, jusqu'à la fusion avec la membrane endosomiale. L'ARN viral est libéré dans le cytoplasme, après décapsidation.

- Synthèse protéique : L'étape de traduction de l'ARN a lieu dans le réticulum endoplasmique, donnant naissance à la polyprotéine. Les différents clivages protéolytiques sont ensuite effectués, pour libérer les protéines structurales ou non structurales.
- Réplication : L'ARN est déroulé par l'activité hélicase de la protéase NS3. Les protéines non structurales forment un complexe de réplication, reconnaissant la région 3' terminale du génome, permettant la transcription du brin complémentaire. Celui-ci est également reconnu par le complexe de réplication, et sert de matrice pour la synthèse des génomes viraux. La protéine NS5B ne possède pas de capacité correctrice lors de la synthèse de nouveaux brins d'ARN, responsable de l'apparition de variants. La polymérase NS5B ne possède pas l'activité reverse transcriptase, comme dans le cas du VIH ou du VHB. Ainsi, il n'y a pas de synthèse d'ADN (acide désoxyribonucléique) viral et donc, pas d'intégration dans le génome de la cellule.
- Assemblage : Ces multiples copies sont ensuite encapsidées et assemblées dans des nouvelles particules virales, puis libérées dans des vésicules sécrétoires.

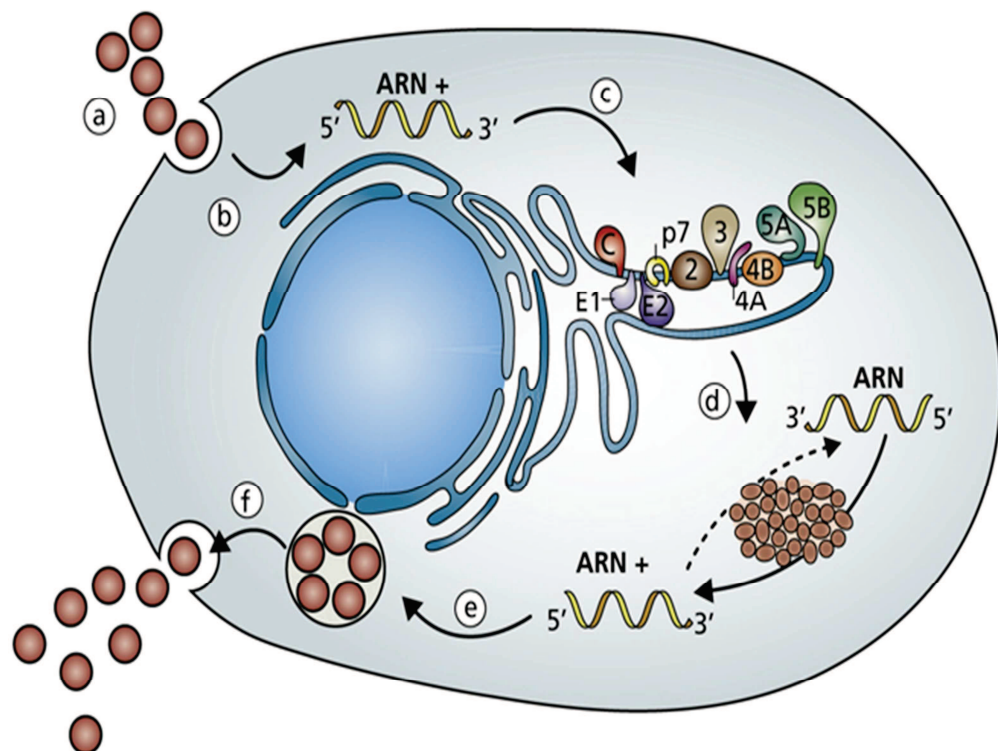


Figure 4: Cycle viral du VHC

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 (11).

1.1.1.4. Génétique

Le VHC, comme de nombreux virus à ARN, est caractérisé par une grande variabilité génétique. L'hétérogénéité est à la fois, inter et intra-individuelle.

1.1.1.4.1. Variabilité virale ou quasi-espèce

Les activités correctrices de l'ARN-polymérase ARN-dépendante sont déficientes et sont en grande partie responsables de cette diversité génétique (12). Le taux annuel de mutation nucléotidique est estimé à $1,5 \cdot 10^{-3}$ substitution par nucléotides et par an. Ces mutations se font au hasard et la survie de cette population dépendra du site de la mutation. Les régions du génome correspondant aux fonctions essentielles pour le virus sont les plus conservées. Par exemple, la région 5' non codante présente plus de 90% de similarité entre des souches éloignées (13). Les régions codant les glycoprotéines de l'enveloppe E1 et E2 sont les zones les plus variables, avec près de 50% de variation nucléotidiques entre les souches. Les mutations non synonymes sont responsables de modification de la structure de la protéine et donc de l'émergence de variants, contrairement aux mutations silencieuses, qui peuvent avoir un impact sur la structure secondaire de l'ARN.

Chez un même patient infecté par le VHC, à un instant t , de multiples variants du virus sont retrouvés, dans le plasma ou dans les hépatocytes. Cet ensemble est appelé « quasi-espèce ». Ces multiples variants présentent, par définition, 90% d'homologie de séquence (14). Dans 1 ml de sérum, il est estimé qu'une population virale comprend plusieurs centaines de milliers de variants. Elle comprend un ou plusieurs variants majeurs, prédominants en nombre, dont la proportion par rapport à l'ensemble de la population virale est variable. La quasi-espèce est en permanence en équilibre transitoire. Elle se modifie en permanence sous l'effet de pressions de sélection, extérieures ou immunitaires, liées à l'hôte. Par exemple, la région HRV1 de l'E2, cible d'anticorps neutralisants, subit de fortes pressions de sélection. Lors de traitement par interféron-alpha (IFNa), la réponse immunitaire est modifiée, responsable de nombreuses évolutions du génome viral (15). Le virus bénéficie ainsi d'une meilleure survie dans l'hôte (16).

1.1.2. Epidémiologie

1.1.2.1. Une pathologie mondiale

Le nombre de personnes infectées est estimé actuellement à plus de 185 millions dans le monde, soit plus de 3% de la population mondiale (figure 6) (21). La prévalence aurait augmentée de 2,3% entre 1990 et 2005 (22). Elle varie selon les pays. Les pays asiatiques, l'Afrique du Nord et le Moyen Orient sont les régions de plus forte prévalence, de plus de 3,5%. L'Amérique Latine et l'Amérique du Nord présentent une faible prévalence (moins de 1,5%) (22). Aux Etats Unis, on estime que 1,8% de la population générale est infectée, soit 3,9 millions de personnes, dont 2,7 millions présentant une infection chronique. L'Egypte, le Japon, Taiwan et l'Italie sont les pays les plus touchés, avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 30%. Les patients infectés ont majoritairement plus de 40 ans, faisant suspecter l'utilisation de pratiques médicales à risque (campagne de vaccination à aiguille unique, médecine traditionnelle, acuponcture), sans doute moins utilisées actuellement ou avec davantage de précaution. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que 3 à 4 millions de personnes seraient infectées chaque année (23). Le nombre de décès secondaire à l'infection chronique du VHC est estimé à 350 000 par an. Quinze pourcent de ces décès sont observés chez des patients VIH +.

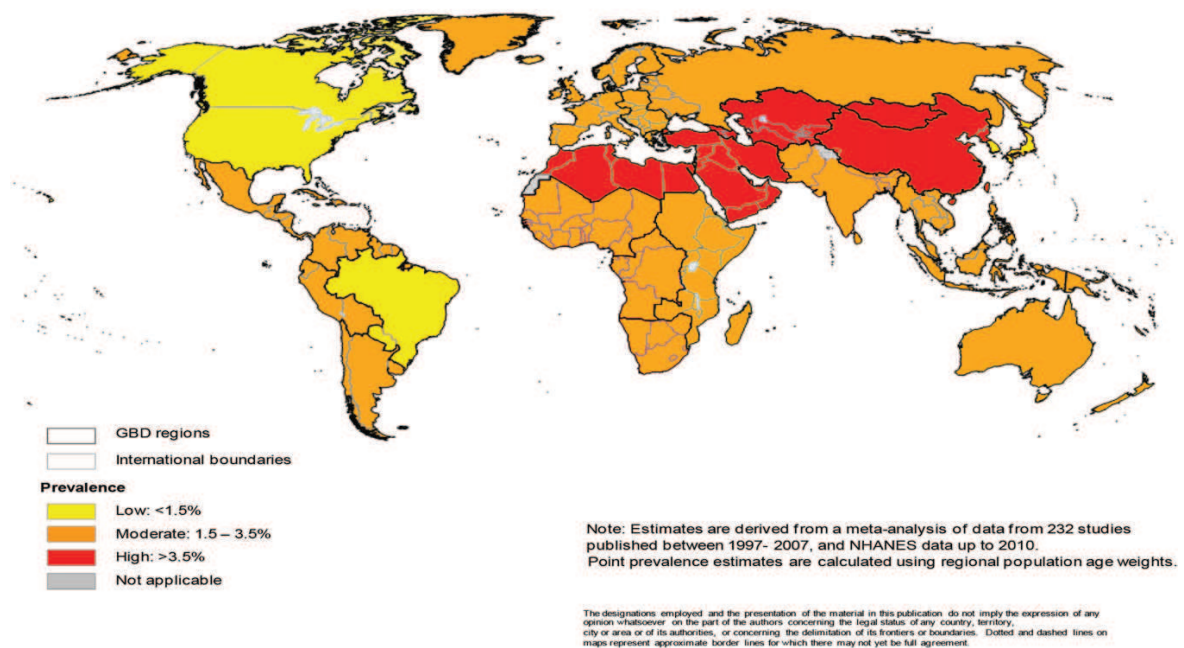


Figure 6 : Prévalence de l'infection à VHC dans le monde
(d'après (22))

1.1.2.2. Situation en France

La France, comme la majorité des pays européens, est un pays de faible endémie pour l'infection par le VHC. L'infection par le VHC représente la cause la plus fréquente des hépatites virales chroniques. En 2004, la prévalence de la séropositivité des anticorps anti-VHC était estimée à 0,84%, soit 370 000 individus. La prévalence de l'ARN VHC était estimée, à la même date, à 0,53% (24). Ces chiffres sont en diminution depuis 1994. Seuls 56% des sujets infectés se sauraient séropositifs (25). Le dépistage des anticorps anti-VHC est en constante augmentation depuis 2000. La séropositivité est donc mieux connue par la population, avec une forte hétérogénéité selon le mode de transmission : plus de 90% des usagers de drogues connaissent leur statut, contre 66% des transfusés avant 1992, mais moins de 5% des individus venant de zones d'endémie. La prévalence est variable selon le sexe, prédominante chez la femme (1,02%), contre 0,66% chez l'homme (24). Elle est plus faible chez les jeunes (2,28% pour les 45-49 ans et 0,04% pour les 18-24 ans). Cela s'explique par une diminution de la transmission: d'une part grâce au dépistage systématique lors du don du sang depuis 1991, d'autre part grâce aux mesures obligatoires de désinfection du matériel médical depuis 1996. Le risque de contamination par transfusion continue de diminuer actuellement mais reste bien réel.

L'incidence de cette maladie est très difficile à évaluer car l'hépatite aiguë est le plus souvent asymptomatique. Elle est estimée à 5000 nouveaux cas par an avec une majorité d'usagers de drogues intra-veineuses (environ 70%) (26). Malgré toutes les campagnes de dépistage, prévention et traitement, le réservoir du VHC persiste. En effet, le caractère silencieux et le passage à la chronicité retardent le diagnostic. L'absence de vaccin est également une cause d'échec de l'éradication.

Le nombre de décès associés au VHC était estimé en 2001 à 3600, dont 2600 directement imputables au virus (27). Même si la France est un pays de faible endémie, l'évolution vers la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire fait de l'infection un enjeu de santé publique.

1.1.2.3. Modes de transmission

Le VHC n'infecte que l'homme qui est son réservoir. La transmission du VHC nécessite un contact entre le virion et des cellules susceptibles de permettre la réplication,

essentiellement par voie parentérale (28). Il semble que le passage du virus dans le sang soit obligatoire pour atteindre les cellules hépatiques.

1.1.2.3.1. *Transmission par voie parentérale*

- Transmission nosocomiale :

La transfusion de produits sanguins labiles a été un facteur principal dans la diffusion du virus en Europe et Amérique du Nord, jusqu'aux années 90. Les personnes les plus concernées sont les polytransfusés, hémophiles, dialysés et transplantés. Depuis 1991, le test de dépistage du VHC est obligatoire avant le don du sang. En 2001, le dépistage systématique par PCR (polymerase chain reaction) a fait chuter le risque de transmission à 1/6 650 000 (29), soit 1 don tous les 2,5 ans en France. Les mesures de sécurité accompagnant tout geste médical invasif (greffe d'organe, acte chirurgical, acte endoscopique, matériel invasif) ont fait également diminuer ce risque de transmission. Dans les pays développés, le risque de contamination par transfusion est réduit. Il persiste dans certaines régions du monde, du fait de l'utilisation de seringues souillées ou de transfusions non sécurisées.

- Usage de drogues par voie intra-veineuse (IV)

Ce mode de transmission est actuellement la première cause d'hépatite C dans les pays développés, à hauteur de 66%. La séroprévalence est estimée entre 50 et 95% chez les usagers de drogues IV (30). Le risque après un an de toxicomanie est de 50%. Cette prévalence est plus élevée que celle de l'hépatite B ou le VIH, probablement liée à une charge virale plus élevée. Le virus peut également être transmis par voie nasale, lors du partage de paille, en cas de lésion de la muqueuse nasale. Les usagers doivent donc être éduqués à la nécessité de ne pas partager les matériels d'injection ou de préparation. Le risque de transmission est plus élevé en cas de charge virale détectable et de co-infection par le VIH (31).

- Transmission « iatrogène »

La pratique de tatouage ou piercing peut être responsable de transmission du virus, nécessitant l'application de mesures d'hygiène similaires à celles précédemment citées.

- Accident d'exposition aux liquides biologiques

Le taux de transmission du virus lors d'une pique involontaire par aiguille est estimée à 0,5% (32). Des cas de transmission par le fait d'éclaboussures de sang dans les conjonctives ont été décrits (33).

1.1.2.3.2. *Transmission par voie sexuelle*

Celle-ci est extrêmement rare, lors de rapports sexuels traumatiques, des périodes menstruelles ou d'infections sexuellement transmissibles. Le virus n'est pas présent dans les sécrétions vaginales, et présent de manière très inconstante dans le sperme. Des cas de transmission par voie sexuelle chez l'homme homosexuel ont été décrits, liés à l'apparition de nouvelles pratiques sexuelles, tel le fist (34). L'usage systématique de préservatifs chez les couples stables n'est pas justifié, sauf en périodes menstruelles ou en cas de lésions génitales.

1.1.2.3.3. *Transmission verticale*

La contamination materno-fœtale a lieu lors de l'accouchement et est estimé à 4% (35). Le risque augmente avec la charge virale de la mère, l'utilisation d'un forceps, la durée prolongée de l'accouchement. La contamination est également plus fréquente lors de la co-infection avec le VIH. L'allaitement n'est pas connu comme mode de transmission, donc non contre-indiqué (36).

Enfin, dans 20% des cas, le mode de transmission reste inconnu.

1.1.3. Histoire naturelle et pathogénèse du VHC

1.1.3.1. Généralités

L'incubation moyenne est de 7 à 8 semaines, mais elle peut être très variable. Dans le foie, le virus peut être à l'origine d'une hépatite aiguë, souvent suivie d'une hépatite chronique. L'histoire naturelle de l'infection par le VHC est schématiquement représentée dans la figure 7. Cependant cette représentation est probablement erronée. En effet, la

faiblesse des études rétrospectives et la diversité des populations empêchent une étude précise de ces populations.

1.1.3.2. Hépatite aiguë

L'hépatite aiguë C est asymptomatique dans 90% des cas. Son existence est même controversée. Elle surviendrait lorsque l'inoculum est important. Quand elle est symptomatique, elle est rarement spécifique : ictère, fatigue, nausées, douleurs de l'hypochondre droit. La phase prodromique est quasiment inexistante. Le diagnostic est donc rarement fait à ce stade. Les transaminases s'élèvent rapidement, l'ARN est détectable dans le sang dès la première semaine, les Ac anti-VHC sont encore négatifs. La probabilité de guérison à ce stade serait proportionnelle au pic virémique et à la présence d'un ictère. Le passage à la chronicité est plus fréquent chez l'adulte, la personne âgée, le patient immunodéprimé, le sexe masculin et les sujets afro-américains.

Après une hépatite aiguë, 15 à 30% des individus auront une virémie indétectable à 24 mois. Les anticorps anti-VHC persistent des années après l'élimination du virus (37). Cette guérison ne protège pas contre une réinfection.

1.1.3.3. Hépatite chronique

Parmi les patients porteurs chroniques du VHC, l'infection peut évoluer de deux manières : le portage sain (20 à 30%) ou l'hépatite chronique active (70 à 80%).

Les porteurs sains, ou encore « hépatite chronique à transaminases normales », ont une activité des aminotransférases constamment normale. Parmi eux, 80% présenteront des lésions d'hépatite chronique à l'histologie. La fibrose est rare, peu abondante et la cirrhose extrêmement rare. Le risque nécessite, tout de même, une surveillance.

Le groupe d'hépatites chroniques actives est divisé en deux : l'hépatite chronique minime et celle modérée ou sévère. En cas d'hépatite chronique active, les aminotransférases sont fluctuantes. Elles sont souvent plus élevées dans le stade modéré ou sévère, sans que ce soit un facteur pronostic. Les lésions d'activité de la maladie et de la fibrose sont variables, témoins de l'échappement immunitaire de l'hôte. Le symptôme principal est l'asthénie. Celle-ci n'est pas proportionnelle à la gravité de la maladie. Des manifestations extra-hépatiques peuvent apparaître, telles que la cryoglobulinémie mixte,

la porphyrie cutanée tardive, le lichen plan ou une glomérulonéphrite extra-membraneuse. Chez ces patients, le risque principal est la progression vers le stade de cirrhose.

L'hépatite chronique peut être d'activité variable, avec l'évolution vers une fibrose. Une fois l'apparition de l'hépatite chronique, l'élimination spontanée du virus est rare, malgré une réponse immunitaire adaptée.

L'inflammation chronique est responsable de nécrose hépatocytaire, d'apoptose et d'activation de stimuli inflammatoires. La conséquence est la prolifération de cellules myéloblastiques et de synthèse de collagène, responsable de l'apparition de fibrose. Dans le cas des hépatites virales, elle est essentiellement de localisation porto-septale.

La progression de la fibrose est un phénomène non linéaire, dont la vitesse augmente au cours de l'évolution. La progression de l'atteinte hépatique ne dépend pas de la charge virale mais de nombreux paramètres. Les principaux facteurs de progression sont : l'âge au moment de la contamination (> 40-50 ans), le sexe masculin et la consommation d'alcool (38). La fibrose évolue également plus rapidement en présence de cofacteurs d'agression hépatique : le surpoids, la stéatose hépatique, l'insulino-résistance, l'immunodépression, la co-infection avec le VIH ou le VHB (39)(40).

1.1.3.4. Cirrhose

Le VHC est la deuxième cause de cirrhose en France. La cirrhose serait présente au moment du diagnostic dans 14 à 56% des cas. Le délai de survenue d'une cirrhose par rapport à la date de contamination est estimé entre 10 et 40 ans. Cette variabilité est liée à l'hétérogénéité des populations. Après 20 ans d'évolution, la progression vers la cirrhose est estimée à 20% dans les populations des services d'hépatologie, à 24% pour les cohortes de patients transfusés contre 4% chez les donneurs de sang (41). Les facteurs de progression vers la cirrhose sont sensiblement les mêmes que ceux de la progression de la fibrose (41). Le risque est, bien sûr, la décompensation de cirrhose, avec l'apparition de signes cliniques d'insuffisance hépatocellulaire et/ou d'hypertension portale. Les signes peuvent en être l'ictère, l'encéphalopathie hépatique, l'hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes ou cardiotubérositaires et l'ascite. Le délai de survenue d'une décompensation de cirrhose varie entre 20 et 27 ans par rapport à la date de la contamination (42).

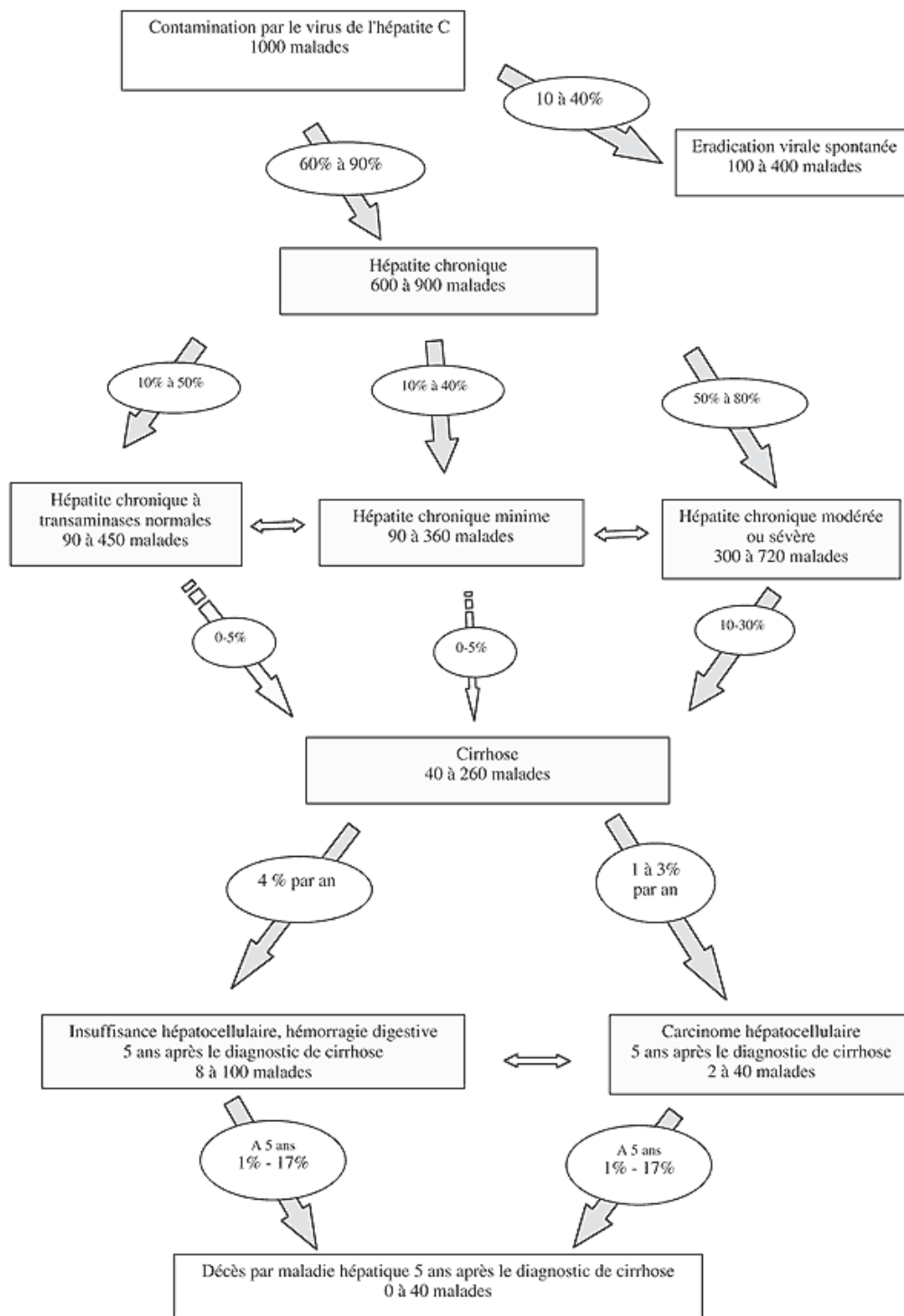


Figure 7: Représentation schématique de l'histoire naturelle de l'hépatite C. Les pourcentages sont les incidences ou prévalences obtenues par la littérature. (d'après (43))

1.1.3.5. Carcinome hépato-cellulaire (CHC)

Le VHC est l'une des principales causes de CHC (40% en Europe). Il survient majoritairement sur foie cirrhotique, mais dans 7 à 20% des cas, il peut survenir sur foie non cirrhotique. L'incidence est de 2 à 4% par an chez le sujet ayant une cirrhose virale C (44). Le délai de survenue du CHC par rapport à la date de diagnostic de la cirrhose varie de 4 à 13 ans (45).

La pathogénie reste encore inconnue. Le génome du VHC n'étant pas intégré au génome de l'hôte, il ne semble pas s'agir d'un effet carcinogène direct du virus. L'inflammation chronique, le renouvellement hépatocytaire et la stimulation par des facteurs de croissance pourraient en être responsable. Chez la souris, les protéines NS3 et core auraient des activités pro-carcinogènes (46). La protéine NS5A inhiberait l'activité anti-tumorale de la protéine kinase R (47). Toutefois, les protéines NS3 et core ont été décrites comme possédant des activités pro-carcinogènes dans des études effectuées chez les souris, de même que la protéine NS5A favorise le développement de cellules tumorales en inhibant l'activité anti-tumorale de la protéine kinase R35. Les principaux facteurs de risque sont : le sexe masculin, la co-infection VHB et l'âge supérieur à 60 ans (48).

1.1.4. Méthodes diagnostiques

1.1.4.1. Sérologie

Le diagnostic repose surtout sur la détection des anticorps anti-VHC (Ac anti-VHC) par technique ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) de troisième génération. Les anticorps détectés sont des anticorps dirigés contre les protéines NS4, NS3, NS5 et core. La spécificité est de plus de 99% et les tests détectent les anticorps environ 6 semaines après la contamination (49). La positivité ou le caractère douteux du test impose un deuxième prélèvement, avec un test différent, afin de confirmer la spécificité du signal positif et l'identité du patient. La positivité n'implique pas toujours existence d'une hépatite chronique C.

1.1.4.2. Détection de l'ARN viral

Il s'agit du marqueur de l'infection le plus précoce, dès les premières semaines après la contamination. En cas de positivité du dépistage, la recherche de l'ARN viral dans le sang doit être réalisé. En cas de négativité de l'ARN viral, à plusieurs reprises, le sujet est considéré comme guéri. Cette détection se fait par PCR (Polymerase Chain Reaction) avec amplification de la région 5' non codante (50). Elle consiste à rechercher le virus dans le sang. La mesure peut être qualitative ou quantitative. Une mesure qualitative positive confirme la présence du virus. La mesure quantitative n'a d'intérêt que si un traitement est envisagé, afin d'évaluer l'efficacité du traitement. Si le traitement est envisagé, la détermination du génotype est également essentielle. Actuellement, les traitements et leurs durées diffèrent selon le génotype.

1.1.4.3. Histologie

En cas d'hépatite chronique C, il est important d'évaluer le degré de fibrose hépatique. Il influencera l'indication d'un traitement et sa durée. Enfin, en cas de cirrhose, la stratégie de surveillance des complications sera différente. Historiquement, il était évalué grâce à l'histologie d'une carotte de foie, obtenue par une ponction biopsie hépatique. Le score Métavir, rendu par l'anatomopathologiste, rend compte (51):

- du score d'activité de la maladie, fonction de l'importance des lésions nécrotico-inflammatoires, allant de A0 (absence d'activité) à A3 (activité sévère)
- du score de fibrose, allant de F0 (absence de fibrose) à F4 (cirrhose)

Devant les risques de complications de la PBH et son caractère invasif, de multiples tests non invasifs ont été développés.

	Activité (nécrose et inflammation)	Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4

Figure 8 : Score de fibrose et d'activité selon Métavir

1.1.4.4. Tests non invasifs de fibrose

Devant la multiplicité de ces tests, la Haute Autorité de Santé a recommandé l'utilisation concomitante du Fibroscan[®] et d'un test sanguin (Fibromètre[®], Fibrotest[®], Actitest[®]) (52). L'ensemble de ces tests non invasifs donne des résultats sous forme de stade allant de F0 à F4. Si les deux tests donnent un résultat similaire, la PBH peut être évitée. En cas de discordance, la PBH doit être envisagée afin de trancher les résultats.

Le Fibroscan[®] est une élastographie impulsionnelle ultrasonore qui consiste à mesurer la dureté du foie. L'examen, durant une dizaine de minutes, est indolore. Il consiste à poser une sonde, à hauteur du foie, en position intercostale droite. Le transducteur de la sonde de Fibroscan[®] mesure la vitesse de propagation de l'onde ultrasonore dans le tissu qui dépend de la dureté de ce tissu. Plus le tissu est fibreux, donc dur, plus la vitesse de propagation est élevée. Le score obtenu en kiloPascal (kPa) est converti en score de fibrose selon Métavir, de 0 à 4. Dans l'hépatite chronique C, un seuil supérieur ou égal à 7,1 kPa signe un score de fibrose supérieur ou égal à F2, un seuil respectivement supérieur ou égal à 9,5 kPa et 12,5 kPa, un score de fibrose F3 et F4 (53).

Les tests sanguins consistent à mesurer un certain nombre de paramètres lors d'une prise de sang unique. A partir de ces résultats, un algorithme permet l'obtention d'un score composite. Les marqueurs biologiques sont variables d'un test à l'autre, et les résultats sont pondérés selon l'âge et le sexe :

- FibroTest[®] : α -2-macroglobuline, haptoglobine, apolipoprotéineA1, bilirubine totale et gamma-glutamyl-transpeptidase (GGT)

- FibroMètre[®] : α -2-macroglobuline, acide hyaluronique, aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase, bilirubine totale, GGT, plaquettes, Taux de prothrombine (TP) et urée.

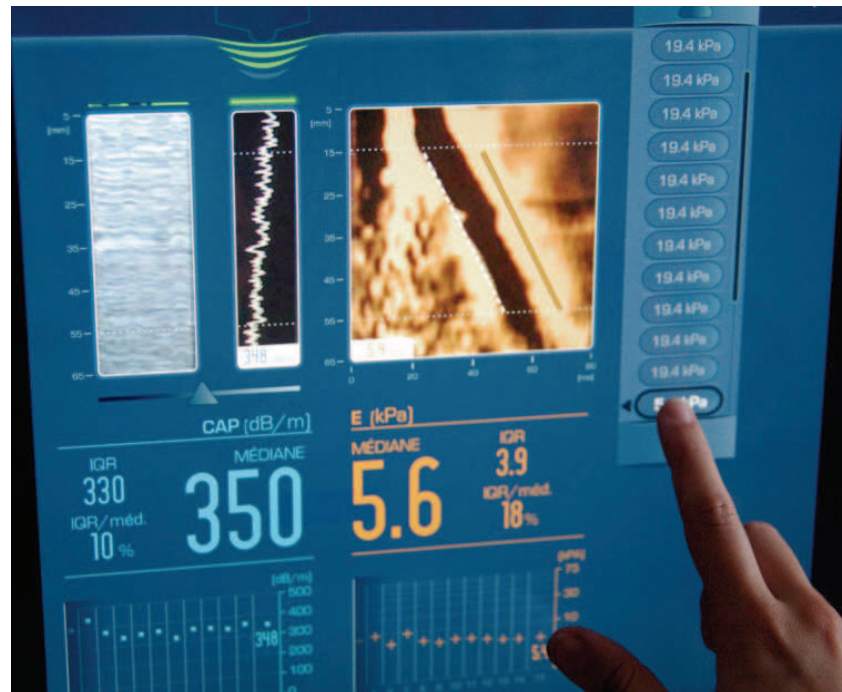


Figure 9 : Exemple de résultat de Fibroscan[®]

Les scores, de 0 à 1, sont également convertis en stade de fibrose selon Métavir.

La limite de ces tests est, bien sûr, l'existence de comorbidités pouvant perturber un ou plusieurs des paramètres dosés. Par exemple, une hémolyse ou une maladie de Gilbert peuvent être responsables d'une surestimation du score de fibrose.

En cas de source d'erreur ou d'éléments discordants, l'HAS rappelle que la PBH avec analyse anatomopathologie reste le gold standard dans le diagnostic de fibrose.

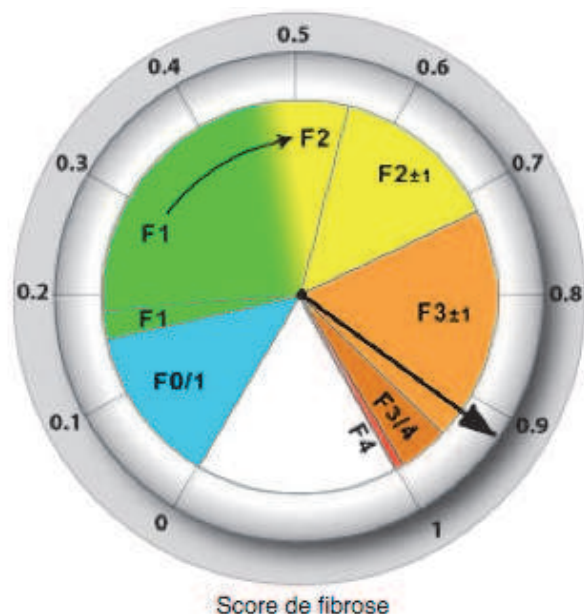


Figure 10 : Equivalence score de Fibromètre et score de Fibrose selon Métavir

1.1.5. Cas particulier de la co-infection VIH-VHC

1.1.5.1. Présentation du VIH

Le VIH est un virus à ARN, présentant deux types : VIH-1, ubiquitaire et VIH-2 prédominant en Afrique de l'Ouest. Il présente, à la différence du VHC, une transcriptase inverse, qui permet la transcription en ADN, et donc une intégration au sein du génome de la cellule.

Le virus infecte principalement les cellules immunitaires, notamment les lymphocytes T CD4+. La cellule, une fois infectée, est le lieu de multiplication du virus, et est vouée à la destruction. La conséquence est bien sûr une immunodépression cellulaire, avec une vulnérabilité à certaines infections, appelées opportunistes.

La transmission se fait essentiellement par voie sexuelle, mais également par voie parentérale et materno-foetale.

Alors que 33,4 millions de personnes sont infectées dans le monde (54), on estime que la prévalence est de l'ordre de 0,21% en France. Environ 6000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France (55).

1.1.5.2. Epidémiologie de la co-infection

Les modes de transmission étant similaires, la co-infection VIH-VHC est relativement fréquente. La prévalence des individus ayant une sérologie positive, est de l'ordre de 30% aux Etats Unis, de 34% en Europe contre 26% en Asie (figure). L'estimation africaine est difficilement interprétable (56). Au sein de l'Europe, les variations sont importantes : 5,4% en Grèce contre 57% en Italie (56). La prévalence varie également selon le mode de transmission : de 10 à 30 % par voie sexuelle, mais jusqu'à 95% selon certaines études chez les usagers de drogues par voie intra-veineuse (57).

En France, lors d'une étude épidémiologique un jour donné, réalisée en 2004, 24,3% des individus avaient des Ac anti-VHC positifs, dont 72% avec une charge virale positive (58).

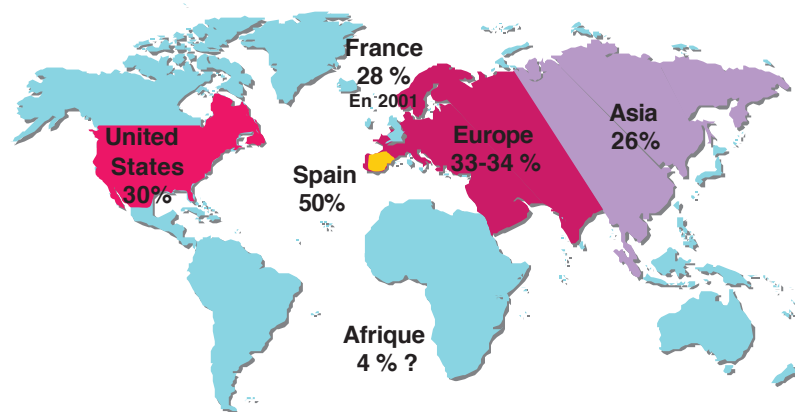


Figure 11: Prévalence de la co-infection VIH-VHC

(d'après www.infectiologie.com)

1.1.5.3. Influence du VHC sur l'histoire naturelle du VIH

L'influence du VHC sur l'histoire de l'infection à VIH est controversée. Elle ne semblerait pas modifier le taux de CD4 en réponse aux antirétroviraux (59). Les causes de décès diffèrent. Chez les mono-infectés VIH, 60% des décès sont imputables aux complications opportunistes du SIDA. Chez les co-infectés, seulement 38% des décès sont imputables au stade SIDA, et 22% sont liés à la maladie hépatique (60). Celle-ci est, actuellement, la troisième cause de décès chez ces patients (61). Malgré cela, il n'existerait pas de différence en terme de survie (59).

Par contre, lorsqu'il existe une cirrhose virale C, le risque infectieux pré-existant chez les patients infectés par le VIH est majoré en cas de co-infection (62).

1.1.5.4. Influence du VIH sur l'histoire naturelle du VHC

En cas d'infection par le VIH, la charge virale VHC est multipliée par 2 voire 8 (63). Il en résulte une augmentation de la transmission materno-fœtale (de 3 à 20%) et sexuelle (de <1% à 20%) (63). Elle diminue également le taux de guérison spontanée de l'hépatite aiguë (64).

Cette co-infection aggrave la maladie hépatique essentiellement par l'accélération du processus de fibrose hépatique (65). Le stade cirrhose est deux à cinq fois plus fréquent, et apparaît très précocement (entre 7 et 14 ans après l'infection VHC) (66). Cela justifie donc une prise en charge adaptée et rapide de ces patients. Un taux de CD4 inférieur à 200/mm³ est un facteur de progression de la fibrose, ce qui n'est pas le cas de la charge virale VIH ou VHC (67).

Les facteurs confondants d'aggravation de la fibrose sont plus souvent retrouvés chez les patients co-infectés : consommation excessive d'alcool, stéatose hépatique multifactorielle (toxique, métabolique, médicamenteuse) et la toxicité hépatique des antirétroviraux. Ils favorisent donc l'apparition d'une cirrhose.

1.2. Traitement de l'hépatite C

1.2.1. Objectifs des traitements

L'objectif du traitement est l'éradication du virus, qui stoppe la progression de la fibrose – ou la ralentit (68)(69) . Cette régression n'est bien sûr possible que si les cofacteurs de fibrose (alcool, stéatose...) sont absents. Au stade de cirrhose, l'éradication présente encore son intérêt et diminue le risque de CHC, de décompensation hépatique et de décès (68)(69).

Chez les patients porteurs inactifs, le bénéfice est peu personnel mais collectif. En effet, l'homme étant le seul réservoir du virus, l'éradication est la seule manière de limiter son extension.

Il existe différents profils de réponse virologique aux antiviraux. Nous allons chacun les définir, afin de faciliter la compréhension de ce chapitre (figure 12).

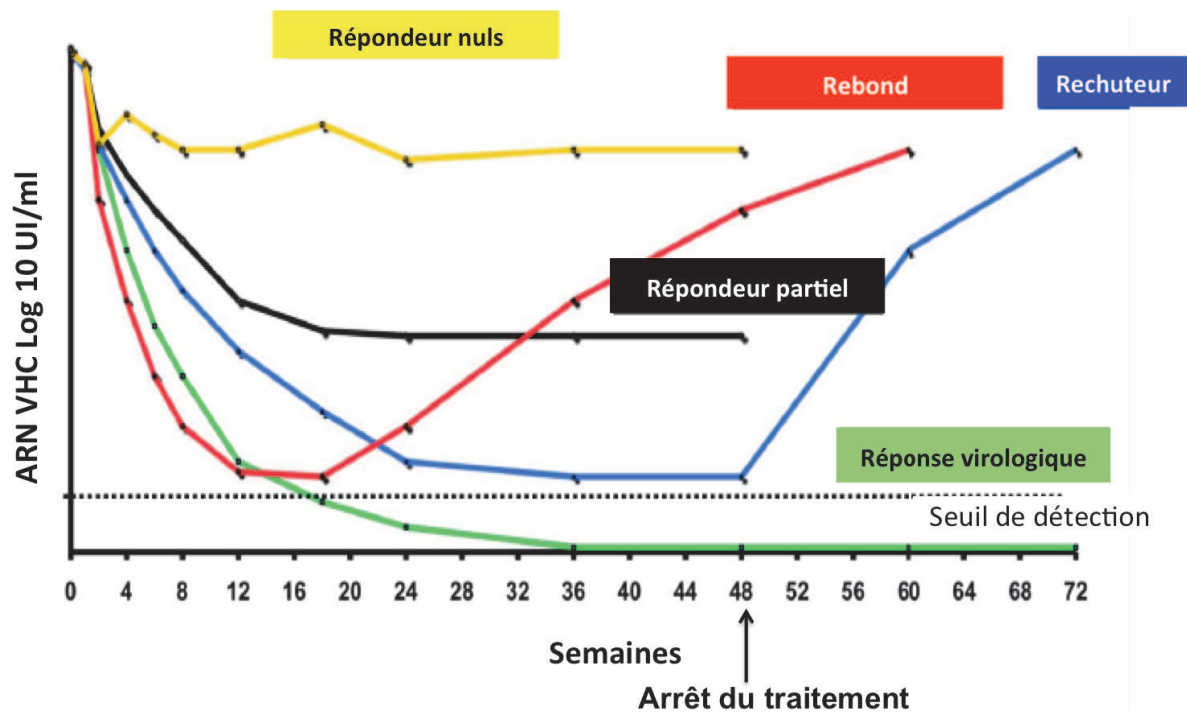


Figure 12 : Différents profils virologiques

1.2.2. Quelques définitions

- La guérison virologique est définie par la Réponse Virologique Soutenue (RVS). Elle correspond à la négativité de la charge virale à 6 mois de l'arrêt du traitement.
- Les patients rechuteurs sont définis par une négativation de la virémie sous traitement, puis la réapparition d'une charge virale positive après l'arrêt du traitement et avant la 24^{ème} semaine suivant l'arrêt du traitement.
- Le rebond est défini par la réapparition d'une charge virale positive en cours de traitement.
- Les non-répondeurs sont définis comme ayant une charge virale toujours détectable à 24 semaines de traitement. Ils se distinguent en deux catégories :
 - Répondeurs nuls : la charge virale n'a pas diminuée de plus de 2 log à la 24^{ème} semaine
 - Répondeurs partiels : la charge virale a diminué de plus de 2 log à la 24^{ème} semaine, mais reste toujours détectable.

1.2.3. Historiques des thérapeutiques du VHC

1.2.3.1. Traitement par Interferon-alpha (IFNa)

En 1986, l'efficacité de l'INF fut démontrée de manière empirique chez les patients atteints d'hépatite non A non B, bien avant la découverte du virus de l'hépatite C (70). Secondairement, la perte de l'ARN viral sérique sous traitement a été démontrée (71).

1.2.3.1.1. Mécanisme d'action

L'IFN fait partie des interférons, protéines produites naturellement par les cellules immunitaires. Ils sont produits en réaction à la présence d'ADN étranger dans l'organisme et ont un rôle anti-infectieux. En thérapeutique, l'IFN a notamment une action anti-virale et anti-proliférative de la cellule infectée. Il existerait également une modulation de la réponse immune, par l'expression des antigènes d'histocompatibilité à la surface des hépatocytes.

1.2.3.1.2. Efficacité

Suite aux essais préliminaires, de nombreux essais thérapeutiques randomisés ont démontré une nouvelle fois son efficacité. Il était responsable d'une négativation du taux d'ARN viral dans le plasma et dans le foie. Son efficacité était par contre limitée dans le temps. Une RVS n'était obtenue que dans 6 à 12% des cas, après 6 mois de monothérapie (72). L'augmentation de la dose améliorait légèrement les résultats, au prix d'une augmentation des effets secondaires. L'allongement de la durée du traitement, a été logiquement proposé. Il n'a pas eu le résultat escompté, avec une RVS augmentée entre 16 et 20%, après 12 mois de traitement (72). Malgré cela, le traitement améliorait le score Métavir à l'histologie hépatique. Il diminuerait également l'apparition d'un CHC ou d'une décompensation de cirrhose (72). L'efficacité du traitement dépend de différents facteurs, avec en premier lieu le génotype. Les patients génotype 1 ont globalement une moins bonne réponse à l'IFN que les patients infectés par les génotypes 2 ou 3. Egalement, les patients ayant une fibrose F3 ou F4, et une virémie basale élevée sont moins bons répondeurs au traitement (72).

1.2.3.1.3. *Effets secondaires*

Ils sont fréquents et peuvent être une cause d'échec du traitement par inobservance. Dans les premières heures après l'injection par voie intramusculaire, la grande majorité des patients décrivent un syndrome pseudo-grippal. Cet effet a tendance à diminuer au fil des injections. Initialement injecté trois fois par semaine, la forme pégylé a permis les injections selon un rythme hebdomadaire, améliorant nettement la qualité de vie. Les effets secondaires décrits étaient l'asthénie, syndrome dépressif, dysthroïdie ou des troubles psychiatriques. Anémie, thrombopénie et neutropénie peuvent également apparaître et justifier une diminution de posologie, une injection de facteurs de croissance voire un arrêt définitif du traitement.

1.2.3.2. Association IFN pégylé-ribavirine

1.2.3.2.1. *Mécanisme d'action*

La ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine, à large spectre anti-viral. Ses mécanismes d'action sont partiellement élucidés. Elle aurait une action double : directe sur le virus et indirecte sur l'hôte. Elle a plusieurs sites d'action qui peuvent se potentialiser. Elle a essentiellement un effet immunomodulateur, par diminution de la réponse de type Th2 au profit de la réponse type Th1, et réduit ainsi la prolifération lymphocytaire. Elle interfère également avec la synthèse de la guanosine triphosphate (GTP), nécessaire à la polymérase virale, empêchant donc la réplication virale.

1.2.3.2.2. *Efficacité*

La ribavirine seule n'a quasiment aucune efficacité. L'efficacité de cette association est probablement liée à une potentialisation de la réponse immune. Depuis 1998, l'association IFN pégylé-ribavirine a permis une nette amélioration de la réponse virologique. La bithérapie est devenue le traitement de référence, quel que soit le génotype, avec des posologies et des durées variables. Chez les patients naïfs de tout traitement, la réponse virologique soutenue est de l'ordre de 80% pour les génotypes 2, 3, 5 et 6, après 24 semaines de traitement (39). Malheureusement, les résultats sont de l'ordre de 40% pour le

génotype 1 malgré un temps de traitement doublé (48 semaines), et entre 45 et 77% pour le génotype 4 (73)(74).

Le taux de rechute est estimé entre 15 et 25% sous bithérapie. Elle varie en fonction du délai de négativation de la charge virale. Le deuxième traitement par bithérapie, à des doses différentes ou durées différentes selon les époques, permettaient une réponse virologique de l'ordre de 32 à 53 % des cas (75), mais seulement 27% des génotypes 1 (76). Un deuxième traitement par une bithérapie standard chez les patients génotype 1 non répondeurs permet une RVS dans 4 à 14% des cas (76).

La cinétique de répllication du VHC a montré que les concentrations sériques de l'IFN α étaient très fluctuantes. La forme pégylé a donc fait son apparition, par association de l'IFN α à une molécule de polyéthylène glycol. Elle offre une amélioration de la demi-vie, par diminution de l'absorption tissulaire et rénale, et permet une meilleure stabilité et une pression antivirale constante après une seule injection hebdomadaire (77). Trois études multicentriques, chez des patients naïfs, ont montré la supériorité de la combinaison d'IFN α pégylé-ribavirine sur la combinaison IFN α -ribavirine (78)(79)(80). Les deux formes d'IFN pégylé α 2a et α 2b ont prouvé toutes les deux leur efficacité dans le traitement de l'hépatite C (78)(79).

De multiples études ont suggéré la possibilité de moduler la durée de la bithérapie pégylé en fonction de la cinétique de décroissance virale. Malgré la mise en place d'une bithérapie « sur mesure » chez les malades infectés par un VHC de génotype 1, la moitié d'entre eux environ n'élimine pas le virus. Cela souligne bien la nécessité d'introduire de nouvelles thérapeutiques dans l'arsenal de l'hépatologue.

1.2.3.2.3. *Effets secondaires*

Le principal effet secondaire constaté, propre à la ribavirine, est la survenue d'une anémie hémolytique dans les premières semaines de traitement. Il convient alors de modifier la dose ou d'y associer de l'érythropoïétine (EPO) si nécessaire.

1.2.4. Nouveaux inhibiteurs de protéase dans la prise en charge du génotype 1

Devant ces mauvais résultats virologiques des traitements, il parut nécessaire de développer de nouveaux antiviraux. Le télaprévir (Incivo[®]) et le bocéprévir (Victrelis[®]), inhibiteurs de protéase de première génération, arrivés sur le marché en 2011, ont

complètement bouleversé la prise en charge des patients infectés par un génotype 1. Ces traitements sont associés avec l'IFN pégylé et la ribavirine, donnant lieu à une trithérapie. Nous ne parlerons dans ce chapitre que de la prise en charge des patients infectés par un génotype 1.

1.2.4.1. Mécanismes d'action

La sérine protéase NS3 du virus a deux activités, après liaison à un cofacteur NS4A. La première est responsable du clivage de protéines non structurales du virus (NS4B, NS5A et NS5B). La deuxième est une activité hélicase impliquée dans la réplication du virus.

Les deux inhibiteurs de protéase (IP) de première génération se lient de manière covalente mais réversible à la sérine du site actif de la protéase NS3 par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel kétoamide. Elles bloquent ainsi la protéase virale et inhibe la réplication virale dans les cellules hôtes infectées.

1.2.4.2. Quelques nouvelles définitions

L'ARN est contrôlé mensuellement chez l'ensemble des patients bénéficiant de la trithérapie. Grace à cette surveillance, des critères sont définis :

- La réponse virologique rapide (RVR), lorsque la charge virale est indétectable à la 4^{ème} semaine de trithérapie, ce qui correspond à la 8^{ème} semaine de traitement lorsqu'on utilise un traitement par bocéprévir, ou la 4^{ème} semaine lors du traitement par télaprévir.
- La réponse virologique rapide étendue (eRVR), définie par une charge virale négative de la 4^{ème} à la 12^{ème} semaine de trithérapie sous télaprévir, et de la 4^{ème} à la 24^{ème} sous bocéprévir.
- La réponse virologique soutenue (RVS) définie par une charge virale négative à 24 semaines de l'arrêt du traitement. Cela correspond à une guérison virologique. Il a été mis en évidence qu'une charge virale négative à 12 semaines de la fin du traitement, soit RVS12, était équivalente en terme de guérison à RVS 24.

1.2.4.3. Résultats des études de phase III

1.2.4.3.1. *Patients naïfs de bithérapie*

Dans l'étude de phase III du bocéprévir, Sprint-2, plus de 1000 patients ont été randomisés en trois groupes. Les trois groupes recevaient une bithérapie pégylé pendant 4 semaines, durant une phase appelée « phase initiale de bithérapie » ou « lead-in phase ». Ensuite :

- le groupe témoin recevait un placebo en association à la bithérapie pégylé (Peg IFN 2b et ribavirine ou PR) pour une durée totale de 48 semaines.
- le groupe trithérapie par bocéprévir pendant 48 semaines au total.
- le groupe trithérapie guidé par la réponse : la trithérapie est arrêtée à la 28^{ème} semaine si la charge virale est négative à S8 et S24 (eRVR). Dans le cas contraire, la bithérapie est poursuivie pour une durée totale de 48 semaines.

En cas de charge virale détectable à S24, le traitement était arrêté. La trithérapie permettait d'augmenter le pourcentage de RVS de 38% dans le groupe témoin, et à 63-68% dans les groupes trithérapie. En cas de eRVR, 96% des patients traités pendant 28 semaines présentaient une RVS, contre 72% en cas d'absence eRVR, traités durant 48 semaines (81). Seulement 9% des patients présentaient une fibrose F3-F4, mais le score de fibrose élevée était prédictif négatif de RVS (41-52% versus 67% en cas de fibrose nulle ou modérée). Les autres facteurs prédictifs de réponse étaient l'origine non afro-américaine, la charge virale et l'âge.

L'objectif de la phase initiale de bithérapie est d'augmenter le taux de RVR, et ainsi diminuer la durée de traitement à 28 semaines. Dans l'étude de phase II, Sprint-1, la RVR était très nettement supérieure dans le groupe PIB (62% versus 38%). Cela suggérait que le nombre de malades pouvant bénéficier d'un traitement d'une durée de 28 semaines serait majoré. L'étude Sprint-2 a étudié la RVS en fonction de la baisse de la charge virale à la fin de la phase initiale de bithérapie. Lorsque la charge virale diminue de plus de 1 log, la RVS est de 80%, contre 28 à 43% dans le cas contraire. Ce seuil de 1 log est prédictif de la sélection de variants de résistance chez les patients répondeurs nuls à la trithérapie (68% contre 31%).

Pour le télaprévir, nous disposons de deux études de phase III, Advance (82) et Illuminate (83). Dans l'étude Advance, trois groupes sont constitués :

- un groupe témoin : PegIFN 2a et ribavirine

- un groupe trithérapie de 8 semaines, suivie d'une bithérapie. En cas de eRVR, la bithérapie est arrêtée à la 24ème semaine. Dans le cas inverse, le traitement est poursuivi pour une durée de total de 48 semaines.
- Un bras trithérapie de 12 semaines. Le schéma est similaire au groupe précédent.

Dans l'étude Illuminate, tous les patients bénéficient de 12 semaines de trithérapie par le télaprévir, suivies de 12 semaines de bithérapie. En l'absence d'eRVR, les patients poursuivent la bithérapie pour une durée totale de 48 semaines de traitement. En cas de eRVR, les patients étaient randomisés en un groupe poursuivant la bithérapie pour une durée totale de 24 semaines de traitement et un groupe pour une durée de 48 semaines.

Dans les deux études, le traitement étaient arrêté en cas de :

- charge virale > 1000 UI/ml à S4
- charge virale détectable à S12, ou entre S24 et S40.

Soixante pourcent des patients étaient génotype 1a, et 20 à 27% des patients présentaient une fibrose sévère.

Dans l'étude Advance, la RVS était de 72% dans les groupes trithérapie versus 44% pour la bithérapie. La RVS est similaire quelle que soit la durée de la trithérapie. Par contre, le taux d'échappement est supérieur dans le groupe 8 semaines (13% contre 8% dans le groupe 12 semaines). Dans l'étude Illuminate, parmi les patients randomisés pour une eRVR, 92% et 88% des patients traités respectivement pendant 24 et 48 semaines présentaient une RVS. La RVS était de 73-78% en cas de F0F2, contre 53-62% chez les F3F4.

1.2.4.3.2. *Patients en échec de bithérapie*

L'étude Respond-2 (84), évalue le bocéprevir chez des patients en échec de bithérapie. Seuls étaient inclus les répondeurs partiels et rechuteurs. Le design était le suivant :

- un groupe témoin
- un groupe de trithérapie à durée variable, 36 semaines au total en cas de eRVR, 48 semaines en l'absence de eRVR
- un groupe de trithérapie de 48 semaines quel que soit eRVR.

Une phase initiale de bithérapie était effectuée dans les trois groupes, selon le schéma de l'étude Sprint-2. Le traitement était arrêté en cas charge virale positive à S12. La RVS était de 21% en cas de bithérapie contre 63% en cas de trithérapie. La RVS était de 69-75% chez les patients rechuteurs et de 40-52% chez les répondeurs partiels.

Secondairement, une étude multicentrique américaine a fourni les premiers résultats des répondeurs nuls, avec une RVS de 41%. Elle confirmait également les bons résultats de l'étude Respond-2 (85).

A nouveau, le stade de fibrose avait une forte influence sur la réponse au traitement. En effet, les patients ayant une fibrose nulle ou modérée présentaient une RVS de 66-68% contre 35-77% en cas de cirrhose (86). Par contre, dans le groupe 48 semaines, le pourcentage de RVS était similaire quel que soit le degré de fibrose. La RVR était un facteur prédictif de RVS : 76% de RVS en cas de RVR contre 33% (84).

L'étude de phase III évaluant le télaprévir chez les patients en échec est l'étude Realize (87). Cette fois ci, les répondeurs nuls n'étaient pas exclus. Les patients étaient randomisés en 4 bras :

- un bras témoin traité par 48 semaines de bithérapie
- un bras avec une phase initiale de bithérapie de 4 semaines, suivies de 12 semaines de trithérapie, et enfin 32 semaines de bithérapie
- et enfin un bras traité par 12 semaines de trithérapie suivies de 36 semaines de bithérapie.

La RVS était de 17% dans le bras témoin, contre 65% dans les bras trithérapie. La RVS était cependant très différente en fonction de la réponse thérapeutique antérieure : 83-88% chez les rechuteurs, 54-59% des répondeurs partiels et 29-33% chez les répondeurs nuls. La RVS était encore une fois très variable selon le degré de fibrose : 74% chez les F0F2, contre 47% chez les cirrhotiques. Dans le cas particulier du cirrhotique non répondeur, le RVS était de 14%. A nouveau, la RVR était un facteur prédictif de RVS (82% versus 33%). Le pourcentage de RVS était meilleur en cas de génotype 1b (72%) que le génotype 1a (59%).

1.2.4.4. Tolérance

En plus des effets secondaires propres de la bithérapie, sont venus se rajouter ceux des IP. Très fréquents, ils sont responsables d'une altération franche de la qualité de vie des malades. Dans les études de phase III, la prévalence des effets secondaires était supérieure de 5% par rapport à la bithérapie. Les principaux étaient le prurit (40-50%), les nausées (42%), l'anémie (40%) et la diarrhée (30%).

1.2.4.4.1. Effets secondaires cutanés

Les atteintes cutanées, touchant près d'un patient sur deux, étaient majoritairement bénignes. Cinq pourcent étaient sévères, responsables de l'arrêt du traitement dans 1% des cas.

Leur sévérité est classée par grade :

- grade 1 ou léger : éruption localisée et/ou peu étendue, avec ou sans prurit.
- grade 2 ou modéré : éruption diffuse atteignant jusqu'à 50% de la surface corporelle avec éventuellement desquamation, prurit, atteinte muqueuse sans ulcération.
- grade 3 ou sévère : atteinte de plus de 50% de la surface corporelle et/ou présence de vésicules, ulcérations muqueuses superficielles, décollement épidermique, lésions atypiques, purpura infiltré.

La xérose est un effet secondaire fréquent. Il convient de la prévenir par des crèmes émoullientes dès l'introduction du traitement. En cas de lésion cutanée grade 2, il est nécessaire d'envisager une consultation avec le dermatologue, qui introduira éventuellement des dermocorticoïdes. Le traitement doit être poursuivi au maximum et à dose pleine, sous peine d'une diminution franche de la RVS (88). Sous télaprevir, 11 cas de DRESS syndrome ont été décrits (Drug Reaction Eosinophiles Systemic Symptoms), et 4 cas de syndrome de Steven Johnson. Sous bocéprevir, un seul cas de DRESS syndrome n'a été décrit jusque là (89). La présence de lésions grade 3 imposent un arrêt immédiat du traitement et une hospitalisation en urgence.

1.2.4.4.2. Anémie

L'ajout d'un IP majore l'anémie de 20% par rapport à la bithérapie pégylé (90). L'anémie était présente dans 50% des cas sous bocéprevir, et 40% sous télaprevir.

En cas de charge virale détectable, la ribavirine doit être maintenue à pleine dose. L'érythropoïétine (EPO) peut être administrée jusqu'à négativation de la charge virale. Lorsqu'elle est négative, la dose de ribavirine peut être diminuée sans franchir le seuil des 50%. Dans ce cas, la diminution n'a pas de conséquences sur la RVS. En cas d'échec, l'EPO peut être prescrit. En dernier recours, la transfusion peut être nécessaire (91).

1.2.4.4.3. *Interactions médicamenteuses*

Les deux IP sont métabolisés par les cytochromes P450 3A4 et 3A5. Ils ont également une action inhibitrice sur la même famille de cytochrome P450, constituant 30% du cytochrome P450 hépatique. Les interactions sont donc nombreuses et de différents types :

- les médicaments inducteurs du CYP3A seront responsable d'une baisse de la concentration de l'IP (exemple : carbamazépine) ; à l'opposé les médicaments inhibiteurs majoreront la concentration des IP, avec un risque de surdosage.
- De la même manière, les IP peuvent être responsables d'un surdosage d'un autre traitement, ou au contraire d'un sous-dosage.

Il convient donc de rechercher toutes les interactions médicamenteuses potentielles, lors de l'introduction de la trithérapie.

1.2.4.5. *Prise en charge du patient sous trithérapie*

Il s'agit de l'état des lieux lors de l'introduction de notre cohorte, avant l'arrivée récente du sofosbuvir sur le marché.

1.2.4.5.1. *Indication au traitement*

La disponibilité de la trithérapie ne modifie pas les indications mais les modalités de la prise en charge de l'infection chronique génotype 1. La trithérapie doit être discutée chez tout patient, sauf en cas de cirrhose décompensée. Elle est à débiter rapidement en cas de fibrose sévère F3-F4, et indiquée en cas de fibrose F2. En cas de fibrose F0-F1, elle est à discuter au cas par cas, en fonction des cofacteurs de progression de fibrose, de la symptomatologie, d'un éventuel désir de grossesse chez la femme et de la motivation du patient (92).

1.2.4.5.2. *La place de la recherche du polymorphisme de l'IL28B*

Les études pangénomiques ont amené à la découverte d'un polymorphisme au sein du chromosome 19, en amont d'un gène de l'IL28B, codant pour l'IFN λ 3. Ce polymorphisme a non seulement une influence sur la clairance du virus en cas d'hépatite aiguë, mais surtout un rôle dans la réponse à la bi et trithérapie (93).

Concernant la bithérapie, la présence d'un génotype CC est prédictif d'une meilleure RVS, quelle que soit l'ethnie (66% versus 30% et 21% pour les génotypes CT et TT). Il s'agit du facteur prédictif de RVS le plus puissant (94). Ces observations sont valables quel que soit le génotype du virus, avec quelques résultats discordants pour les génotypes 2 et 3.

Concernant les trithérapies, les résultats sont variables :

- dans l'étude Sprint-2, un traitement par bithérapie donne des résultats comparables à la trithérapie par bocéprevir, en cas de génotype CC. Dans ce cas, le taux de RVS est également plus élevé qu'en cas de génotype non CC.
- Dans l'étude Respond-2, Advance et Realize, il n'y a que peu d'impact du polymorphisme sur la réponse au traitement

Selon les recommandations de l'EASL, la détermination du génotype de l'IL28B peut aider à la décision thérapeutique. En cas de fibrose non sévère, la présence d'un génotype CC permet d'envisager un traitement par bithérapie en première intention. En cas de RVR, le traitement est ainsi poursuivi. Dans le cas contraire, une trithérapie doit être envisagée (39).

1.2.4.6. Cas particulier de la coinfection VIH-VHC

Devant l'accélération de la fibrose hépatique, en particulier chez les patients ayant un taux de CD4 faible, l'introduction d'une thérapie anti-VHC doit être envisagée rapidement. En cas de taux de CD4 trop bas, une thérapie anti-rétrovirale VIH doit être débutée préalablement (95).

Chez les patients co-infectés naïfs de bithérapie anti-VHC, deux essais ont montré un bénéfice de la trithérapie de 30 à 35% en terme de RVS par rapport à la bithérapie standard (96)(97). Ces résultats sont donc similaires aux patients mono-infectés. Il n'y avait pas de différence en terme de RVS selon la molécule antirétrovirale autorisée. Les posologies de la trithérapie, le suivi et le management du patient sont similaires à ceux du patient mono-infecté.

Chez le patient en échec de bithérapie, les études TelapreVIH et BocepreVIH ont montré des résultats similaires aux mono-infectés (98)(99).

L'histoire naturelle de la co-infection pousse à élargir les indications thérapeutiques. Chez les patients rechuteurs ou répondeurs partiels, la trithérapie doit être mise en route rapidement en cas de fibrose sévère ; elle est indiquée en cas de fibrose F2. Si la fibrose est minimale ou absente, la discussion se fait au cas par cas. Pour les patients répondeurs nuls, les résultats médiocres chez les patients F4 (15%) et F3 (40%), la trithérapie peut être proposée

en l'absence d'alternative. Chez les patients F2, le traitement peut être débuté si des facteurs de progression sont repérés. Dans les autres cas, la perspective d'alternatives thérapeutiques permet de sursoir au traitement.

La durée du traitement est de 48 semaines. Il n'est pas possible de réduire la durée de traitement, même pas en cas de réponse virologique rapide.

Les nombreuses interactions médicamenteuses imposent de discuter du choix des molécules anti-rétrovirales :

- Avec le télaprévir : le ténofovir, l'emtricitabine, la lamivudine, le raltégravir, l'étravirine et la rilpivirine peuvent être utilisés sans adaptation de dose des antirétroviraux et du télaprévir. L'association avec l'éfavirenz impose une augmentation de 50% de la posologie quotidienne de télaprévir. Parmi les antiprotéases du VIH, seul l'atazanavir boosté peut être utilisé sans risque majoré d'échec thérapeutique, sous réserve d'une surveillance pharmacologique.

- Avec le bocéprévir : le ténofovir, l'emtricitabine, la lamivudine et le raltégravir peuvent être utilisés sans adaptation de dose des antirétroviraux et des inhibiteurs de protéase du VHC. Parmi les antiprotéases du VIH, seul l'atazanavir boosté peut être utilisé sans risque majoré d'échec thérapeutique, sous réserve d'une surveillance pharmacologique.

2. Problématique

Les études de phase III donnent des résultats très encourageants, concernant l'efficacité virologique des nouvelles trithérapies, utilisant les IP de première génération. Cependant, dans ces études, les patients étaient présélectionnés. Notamment, le pourcentage de patients cirrhotiques n'atteignait jamais le seuil de 5%.

Il semble donc important d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement, dans une population représentative de la réalité d'une consultation d'hépatologie.

3. Objectifs

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'efficacité des nouvelles trithérapies anti-VHC, comportant un inhibiteur de protéase de première génération, bocéprevir ou télaprevir, aux centres hospitaliers universitaires (CHU) de Rouen et d'Amiens, de mai 2011 à janvier 2013.

Les objectifs secondaires sont

- d'identifier les facteurs prédictifs de RVS
- d'évaluer la tolérance de ces nouvelles molécules
- de comprendre les échecs virologiques potentiels, notamment par la recherche de mutation de résistance du virus à la trithérapie.

4. Matériels et méthodes

4.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et bicentrique. Ont été inclus consécutivement les patients dont le traitement a été débuté, aux CHU de Rouen et d'Amiens, entre mai 2011 et janvier 2013. Elle se terminait après la fin du traitement chez l'ensemble des patients, afin d'obtenir un recul minimum de 24 semaines.

4.2. Patients

Dans le CHU d'Amiens et de Rouen, l'ensemble des patients présentant une hépatite chronique virale C, génotype 1, et répondant aux indications thérapeutiques d'une trithérapie était inclus, de mai 2011 à janvier 2013. Les indications thérapeutiques étaient celles de l'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) initiale puis celles de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : « traitement de l'hépatite chronique due au virus VHC de génotype 1, en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, chez les patients adultes atteints de maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement ». Ont donc été inclus les patients majeurs, naïfs ou non de tout traitement antiviral VHC, quelque soit le stade de fibrose. Les patients cirrhotiques étaient inclus, à condition que la cirrhose soit compensée (Child Pugh A). Les patients co-infectés par le VIH étaient également inclus.

4.3. Définitions

4.3.1 Réponse à une bithérapie pégylée antérieure

Etaient définis comme :

- Naïfs, les patients n'ayant eu aucun traitement antiviral anti-VHC.
- Rechuteurs, les patients ayant eu une négativation de la virémie sous traitement, puis ayant eu une réapparition d'une charge virale positive après l'arrêt du traitement et avant la 24^{ème} semaine suivant l'arrêt du traitement.

- Non-répondeurs, les patients ayant eu une charge virale toujours détectable à 24 semaines de traitement.

4.3.2 Réponse virologique sous trithérapie

Etaient définis :

- La réponse virologique rapide (RVR), lorsque la charge virale est indétectable à la 4^{ème} semaine de trithérapie, ce qui correspond à la 8^{ème} semaine de traitement lorsqu'on utilise un traitement par bocéprévir, ou la 4^{ème} semaine lors du traitement par téléprévir.
- La réponse virologique rapide étendue (eRVR), définie par une charge virale négative de la 4^{ème} à la 12^{ème} semaine de trithérapie sous téléprévir, et de la 4^{ème} à la 24^{ème} sous bocéprévir.
- La réponse virologique soutenue (RVS) définie par une charge virale négative à 24 semaines de l'arrêt du traitement. Cela correspond à une guérison virologique.

4.4 Traitements

4.4.1 Schémas thérapeutiques

Le traitement était prescrit selon l'AMM. Le schéma thérapeutique et la durée du traitement étaient adaptés selon la réponse virologique à une bithérapie précédente potentielle, la présence d'une cirrhose et/ou la présence d'une eRVR sous trithérapie :

4.4.1.1 Bocéprévir

L'ensemble des patients bénéficiait d'une phase initiale de bithérapie pendant 4 semaines : IFN pégylé (α 2a 180 μ g/semaine ou α 2b 1,5 μ g/kg/semaine) en injection sous-cutanée, ribavirine 1000 mg à 1200 mg par voie orale en deux prises par jour (1000 mg si poids < 75kg, 1200 mg si poids > 75 kg) (figure 13).

Les patients naïfs :

- A S4, introduction du bocéprévir, 2400 mg par jour (800 mg x 3/j) au moment des repas.
- En cas de charge virale négative à S8, l'ensemble de la trithérapie pouvait être stoppée à S28.
- Dans le cas contraire, la trithérapie devait être poursuivie jusqu'à S36, et la bithérapie poursuivie jusqu'à S48.

Les patients en échec d'une bithérapie précédente (rechuteurs ou répondeurs partiels) :

- A S4, introduction du bocéprévir aux mêmes posologies.
- A S36, et quelque soit la charge virale à S8, arrêt du bocéprévir et poursuite de la bithérapie jusqu'à S48.

Chez le patient cirrhotique ou répondeur nul à une précédente bithérapie :

- Introduction à S4 du bocéprévir et poursuite de la trithérapie pendant 48 semaines.

Le traitement devait être arrêté en cas d'échec, défini par :

- Une charge virale supérieure ou égale à 100 UI/ml à S12
- Ou une charge virale détectable à S24

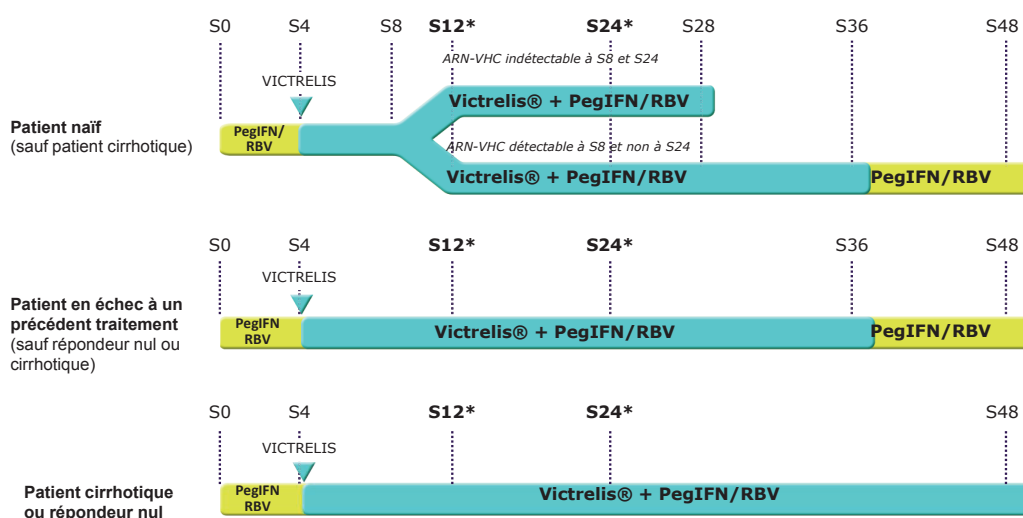


Figure 13 : Schéma thérapeutique de la trithérapie par bocéprévir, adapté au profil du patient (selon Victrelis®)

4.4.1.2 Télaprevir

- Comme décrit dans l'AMM, il n'existait pas de phase initiale de bithérapie (figure 14).
- Patients naïfs ou rechuteurs :
 - o La trithérapie incluant le télaprevir était instituée durant 12 semaines. La posologie du télaprevir est de 1125 mg x 2/j ou 750mg x 3/j au moment des repas.
 - o En cas de charge virale indétectable à S4 et S12, la bithérapie était poursuivie 12 semaines, pour une durée totale de traitement de 24 semaines
 - o Dans le cas contraire, la bithérapie était poursuivie pour une durée totale de 48 semaines
- Patients répondeurs partiels ou nuls à une bithérapie précédente :
 - o La trithérapie était instituée pendant 12 semaines, et la bithérapie était ensuite poursuivie, pour une durée totale de 48 semaines
- Patients cirrhotiques :
 - o La trithérapie était instituée pendant 12 semaines, et la bithérapie était ensuite poursuivie, pour une durée totale de 48 semaines
- Le traitement devait être arrêté en cas d'échec, défini par
 - o Une charge virale supérieure ou égale à 1000 UI/ml à S4 et/ou S12
 - o Ou une charge virale détectable à S24 ou S36

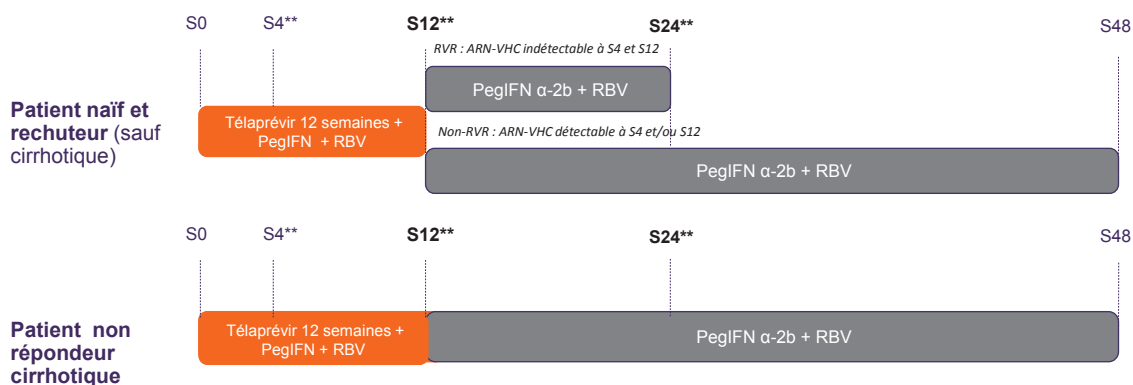


Figure 14 : Schéma thérapeutique de la trithérapie par télaprevir, adapté au profil du patient (selon Incivo®)

4.4.2 Choix du traitement

Le choix du traitement était laissé à la discrétion du médecin, sans randomisation. Le choix du traitement était globalement guidé par les antécédents du patient, ses comorbidités et la tolérance des traitements antérieurs. Par exemple, en cas d'insuffisance coronarienne, et devant le risque plus important d'anémie sous bocéprevir, un traitement par télaprevir était privilégié. A contrario, en cas d'effets secondaires cutanés préalable sous IFN, et devant le risque majoré d'évènements cutanés graves sous télaprevir, le bocéprevir était souvent préféré.

4.5 Management du patient

4.5.1 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses sous ces IP. En effet, le bocéprevir est un inhibiteur du cytochrome 3A4/5 et un substrat de la glycoprotéine-P. Le télaprevir est métabolisé par le cytochrome CYP3A et un substrat de la glycoprotéine-P. Devant le risque de modification du métabolisme de l'IP mais, également, de la molécule incriminée, il était donc nécessaire de rechercher toutes les molécules pouvant interagir avec le traitement. Par exemple, les statines sont pour certaines contre-indiquées (simvastatine, atorvastatine sous télaprevir), d'autres à utiliser avec précaution (pravastatine). De la même manière, les alpha-bloquants et les anti-arythmiques sont à rechercher. En cas de nécessité, il convenait de prendre contact avec le médecin prescripteur de la molécule incriminée pour discuter de la nécessité de la poursuite du traitement et d'une éventuelle alternative thérapeutique. La méthadone pouvait être poursuivie mais nécessitait une surveillance, car des cas de torsades de pointe par allongement du QT ont été décrits. Les autres traitements de substitution pouvaient être utilisés sans surveillance particulière. En cas de nécessité, le site <http://www.hep-druginteractions.org> pouvait être utilisé comme base de données.

4.5.2 Education thérapeutique

L'ensemble des patients bénéficiait d'une consultation d'éducation thérapeutique, avec une infirmière du service, possédant un diplôme universitaire d'éducation des patients. Ce programme d'éducation thérapeutique, appelé « Hépatites », est autorisé par l'Agence Régionale de Santé depuis février 2011.

La première consultation avait lieu à l'initiation du traitement. Elle permettait de réaliser un diagnostic éducatif. L'infirmière éducation revoyait ensuite régulièrement le patient, en binôme avec le médecin, lors des consultations médicales. Un contact téléphonique était également régulièrement réalisé par l'infirmière. Une diététicienne et une psychologue étaient également disponibles lors du suivi.

Les séances abordaient les sujets suivants : pathologie du VHC, atteinte hépatique, mode de contamination, traitement et gestion des effets secondaires, vie pratique, hygiène de vie et vécu de la maladie.

4.6 Recueil de données

4.6.1 Mode de recueil

Les différentes données ont été recueillies de manière prospective, à partir du dossier médical et du logiciel Nadis[®] (Fédialis Medica 100), disponible au CHU de Rouen. Il n'était pas utilisé par les hépatologues du CHU d'Amiens. De par son fonctionnement en réseau, l'ensemble de l'équipe soignante avait accès à Nadis[®] en consultation en temps réel par les médecins ou en hospitalisation. Les dossiers de la file active de patients étaient centralisés et leurs analyses étaient facilitées grâce à un module statistique spécifique. Nadis[®] peut être utilisé dans un service de médecine, dans plusieurs services du même hôpital, en collaboration avec des médecins libéraux dans le cadre de réseaux ville-hôpital ou dans plusieurs établissements dans le cadre de réseaux hospitaliers.

Au CHU d'Amiens, le recueil de données s'effectuait à partir des dossiers papier des patients.

4.6.2 Données recueillies

4.6.2.1 Avant traitement

Les données suivantes étaient recueillies avant le début du traitement :

- Démographiques :
 - Ethnie
 - Sexe, âge
 - Indice de masse corporelle (IMC)
- Epidémiologiques :
 - Mode de contamination, date estimée de la contamination, date du diagnostic de l'infection VHC
 - Statut virologique antérieur : naïf, rechuteur, répondeur partiel ou répondeur nul
 - Type et nombre de bithérapies antérieures
- Virologiques - biologiques :
 - Statut virologique VIH
 - Génotype (1a, 1b ou non groupable)
 - Statut IL28B (CT, TT ou CC)
 - ALAT (Alanine Amino Transférase)
 - Plaquettes et albumine sérique en début de traitement
- Hépatiques :
 - Score de fibrose selon le score Métavir (F0 à F4) et mode de diagnostic (PBH, Fibrotest[®], Fibromètre[®], Fibroscan[®]), qui était laissé à l'appréciation du médecin
- Comorbidités – traitements :
 - Prise de statine
 - Diabète insulino-dépendant
 - Antécédents psychiatriques
 - Stéatose hépatique et son mode de diagnostic

4.6.2.2 En cours de traitement

Conformément aux recommandations, les charges virales étaient mesurées pour chacun des patients avec la même technique du début à la fin du traitement. Les techniques de PCR quantitative utilisées étaient : COBAS AmpliPrep®/COBAS TaqMan® (Roche Molecular Systems, Pleasanton, California), avec un seuil limite de détection à 15 UI/mL et m2000SP/m2000RT (Abbott Molecular, Des Plaines, Illinois), avec un seuil limite de détection à 12 UI/mL. Au CHU d'Amiens, la technique utilisée était celle d'Abott®, jusqu'en septembre 2013, puis celle de Roche®. Au CHU de Rouen, la technique utilisée était celle de d'Abott®. Lorsque les patients faisaient leur suivi biologique en ville, il s'agissait de l'une ou l'autre méthode. Ces deux techniques ont été validées dans la quantification des patients infectés par le VHC génotype 1 (100)(101).

L'évaluation a été effectuée à chaque visite prévue par la cohorte à l'inclusion et aux semaines 2, 4, 8, 12, 16, 24, 36, 48 du traitement. Une visite a été effectuée à la semaine 60 et 72 du début de traitement, correspondant aux S12 et S24 de fin de traitement. Au CHU de Rouen, un cahier de suivi personnalisé était fourni à chaque patient lors de la première consultation (figures 15 et 16).

Planning Patient							
Bocéprévir							
J0							
03/01/14							
Début Bi-thérapie							
S2	S4	S6	S8	S12	S16	S20	S24
17/01/14	31/01/14	14/02/14	28/02/14	28/03/14	25/04/14	23/05/14	20/06/14
NFS, Plq ARN-VHC	Début Bocéprévir NFS, Plq, Alat ARN-VHC	NFS, Plq ARN-VHC	NFS, Plq, Alat ARN-VHC	NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC	NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC
S28	S32	S36	S40	S44	S48	S60	S72
18/07/14	15/08/14	12/09/14	10/10/14	07/11/14	05/12/14	27/02/15	22/05/15
NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC	NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat	Fin Trithérapie NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC	NFS, Plq, Alat ARN-VHC	NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC

Figure 15 : planning de suivi fourni au patient lors de l'éducation thérapeutique, patient sous bocéprévir

Planning Patient							
Télaprévir							
J0							
17/10/13							
Début Tri-thérapie							
S2	S4	S6	S8	S12	S16	S20	S24
31/10/13	14/11/13	28/11/13	12/12/13	09/01/14	06/02/14	06/03/14	03/04/14
NFS, Plq ARN-VHC	NFS, Plq, Alat ARN-VHC	NFS, Plq ARN-VHC	NFS, Plq, Alat ARN-VHC	Fin télaprévir NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC	NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC
S28	S32	S36	S40	S44	S48	S60	S72
01/05/14	29/05/14	26/06/14	24/07/14	21/08/14	18/09/14	11/12/14	05/03/15
NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC	NFS, Plq, Alat	NFS, Plq, Alat	Fin Bithérapie NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC	NFS, Plq, Alat ARN-VHC	NFS, Plq, Alat TSH ARN-VHC

Figure 16 : planning de suivi fourni au patient lors de l'éducation thérapeutique, patient sous télaprévir

A chaque point, étaient évaluées les données suivantes :

- La tolérance :

- Hématologique :
 - Hémoglobine en début de traitement et son taux le plus bas en cours de traitement.
 - La nécessité d'adaptation de dose de la ribavirine ou de l'IFN, et sa quantification, nécessité de mise sous EPO ou de transfusion de culots globulaires.
- Cutanée :
 - Types et nécessité ou non d'une consultation dermatologique spécialisée.
- Autres : généraux (asthénie, fièvre, digestifs (douleurs abdominales, symptomatologie anale, diarrhée, nausée, anorexie, dysphagie), psychiatriques (troubles de l'humeur, insomnie), autres (céphalées, toux, dyspnée, sueurs nocturnes, rhinorrhée, troubles visuels, paresthésie, myalgie, crampes, troubles de la libido)

- Virologiques :

- Charge virale en début de traitement, à S4, S8, S12, S24
- La possibilité d'arrêt prématuré du traitement pour eRVR, et son application

4.6.2.3 En fin de traitement

La charge virale a été évaluée en fin de traitement, ainsi qu'à S12 et S24 après la fin du traitement. Les ALAT en fin de traitement ont été mesurées. Dans les cas où elle était disponible, la fibrose en fin de traitement a été recueillie.

4.7 Effets indésirables

4.7.1 Définitions

Les effets indésirables graves ont été définis comme un événement médical responsable de la mort ou de la mise en danger de la vie, nécessitant une hospitalisation, ou entraînant une invalidité ou incapacité persistante et importante, ou nécessitant une intervention médicale ou chirurgicale pour éviter les événements précédemment cités.

La décompensation de cirrhose a été définie comme l'apparition d'ascite, d'encéphalopathie hépatique ou hémorragie secondaire à l'hypertension portale.

4.7.2 Effets secondaires cutanés

Les éruptions cutanées ont été classées en grade de sévérité :

- Grade 1 ou légère : dermatite eczématiforme localisée, éventuellement associée à un prurit
- Grade 2 ou modérée : dermatite eczématiforme atteignant moins de 50% de la surface corporelle
- Grade 3 ou sévère : éruption cutanée généralisée atteignant plus de 50% de la surface corporelle, ou une éruption ayant l'une des caractéristiques suivantes : vésicules, cloques, ulcération superficielle des muqueuses, détachement de l'épiderme, lésions cibles atypiques, purpura
- Grade 4 : pronostic vital engagé, avec réaction systémique associée : syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell, DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), érythème polymorphe et PEAG (Pustulose Exanthématique aiguë généralisée)

En cas d'effets secondaires cutanés, les patients pouvaient bénéficier d'une consultation dermatologique spécialisée rapide, par une filière spécifiquement dédiée à ces patients dans les deux CHU.

4.7.3 Anémie

L'anémie a été classée selon l'échelle OMS :

- Grade 0 : hémoglobine (Hb) supérieure à 11 g/dl
- Grade 1 : $9,5 < \text{Hb} < 10,9$ g/dl
- Grade 2 : $8 < \text{Hb} < 9,4$ g/dl
- Grade 3 : $6,5 < \text{Hb} < 7,9$ g/dl
- Grade 4 : $\text{Hb} < 6,5$ g/dl, considérée comme un événement indésirable grave

La prise en charge de l'anémie a été laissée à la discrétion du médecin, selon les recommandations françaises. En cas d'hémoglobine inférieure à 10 g/dL, l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) propose de diminuer la posologie de la ribavirine ou de réaliser des injections d'EPO. Si la charge virale est encore détectable, il est recommandé de maintenir la ribavirine à posologie complète, et de privilégier les injections d'EPO. Dans le cas contraire, la ribavirine peut être diminuée par paliers de 200 mg, sans diminuer de plus de 50% de la dose totale. L'EPO est à discuter au cas par cas.

Suite à la mise en évidence de certains facteurs de risque d'anémie sous télaprevir en analyse multivariée, Zeuzem et al. ont mis en place un score, estimant le pourcentage, de 0 à 100%, de risque d'anémie au cours du traitement, en fonction du taux d'hémoglobine à S2. Ce score était pondéré selon l'âge, l'IMC et le taux d'hémoglobine initiale.

Nous avons donc évalué la reproductibilité du score chez les patients traités par télaprevir. Le score a été évalué de la même manière pour les patients sous bocéprevir, en utilisant le taux d'hémoglobine à S2 et S6. Le rationnel de l'évaluation du score à S6 est lié à l'introduction du bocéprevir après 4 semaines de bithérapie.

4.8 Recherche de mutation

En cas d'échec virologique, une recherche de mutations dans le gène codant la protéase du VHC était effectuée chez les patients chez qui un prélèvement post-trithérapie était disponible. La recherche de mutation était réalisée par RT-PCR (Retrotranscriptase Polymerase Chain Reaction) suivie de la réaction de Sanger pour le séquençage capillaire. Les amorces utilisées ont été déterminées par le groupe AC33 ANRS, avec des adaptations mineures.

4.9 Analyses statistiques

Pour les données quantitatives, les tests du Khi2 et de Fisher exact ont été utilisés. Le seuil de significativité était de 0,05. Les données ont été arrondies au dixième.

Pour chaque covariable, un modèle univarié a été testé. Les covariables ayant un $p < 0,20$ en analyse univariée, ont été inclus dans le modèle multivarié. Un modèle de régression logistique a été utilisé pour identifier les facteurs prédictifs de RVS24 et d'anémie. Pour l'analyse multivariée, ont été retenues que les variables avec un $p < 0,05$. Le logiciel utilisé est le logiciel SAS version 9.3, SAS Institut Inc.

5 Résultats

Entre mai 2011 et janvier 2013, 151 patients de plus de 18 ans ont été inclus, soit 100 patients au CHU de Rouen et 51 au CHU d'Amiens.

5.1 Caractéristiques démographiques et caractéristiques de la maladie

5.1.1 Patients du CHU d'Amiens

Parmi les 51 patients inclus, 35 étaient des hommes (68,6%). L'âge moyen était de 52,1 ans (21-76). La répartition des génotypes était la suivante : 19 patients présentaient un génotype 1a (37,3%), 24 un génotype 1b (47,0%) et 8 présentaient un génotype 1 non groupable (15,7%). L'ensemble des patients était d'origine caucasienne. L'IMC moyen était de 26,5 kg/m² (16 - 40). Trois patients (5,8%) étaient co-infectés par le VIH. Trois patients présentaient une exogénose chronique.

Le mode de contamination était par transfusion sanguine chez 19 patients (37,3%), toxicomanie intraveineuse chez 15 patients (31,4%), par voie horizontale chez 2 patients (3,9%), lors d'un AES chez 1 patient (1,9%), et toxicomanie intra-nasale chez 1 patient (1,9%). Le mode de contamination était inconnu chez 7 patients (13,7%). Le temps moyen entre la date de contamination estimée et le diagnostic de l'infection était de 17,6 ans (0-46).

Concernant la situation thérapeutique antérieure :

- 15 (29,4%) patients étaient naïfs de tout traitement,
- 17 (33,3%) étaient rechuteurs à une bithérapie pégylée,
- 19 (37,3%) étaient répondeurs nuls à une bithérapie pégylée.

Le mode de diagnostic de fibrose était disponible chez l'ensemble des patients :

- 24 (47,0%) patients ont bénéficié d'une association de tests non invasifs,
- 9 (17,6%) patients de marqueurs sériques,
- 7 (13,7%) patients d'un Fibroscan® seul,
- 7 (13,7%) ont bénéficié d'une PBH et d'un test non-invasifs,
- 3 (5,8%) patients ont bénéficié d'une PBH seule.

Quatorze patients (27,5%) présentaient une cirrhose (F4). L'ensemble des patients cirrhotique était Child-Pugh A. Pour les autres patients, la fibrose était mesurée :

- F3 : 13 patients (25,5%)
- F2 : 7 patients (13,7%)
- F1 : 12 patients (23,5%)
- F0 : 5 patients (9,8%)

5.1.2 Patients du CHU de Rouen

Parmi les 100 patients inclus, 56 étaient des hommes (56%). L'âge moyen était de 50,8 ans (18-75). La répartition des génotypes était la suivante : 24 patients présentaient un génotype 1a (24%), 47 un génotype 1b (47%) et 29 présentaient un génotype 1 non groupable (29%). Les patients étaient majoritairement caucasien (90%), 5 patients étaient originaires du Moyen-Orient, 4 d'Afrique Noire et une patiente était asiatique. L'IMC moyen était de 24,7 kg/m² (16-45,5). Neuf patients (9%) étaient co-infectés par le VIH. Treize patients présentaient une exogénose chronique, et trois présentaient une consommation de cannabis.

Le mode de contamination était par transfusion sanguine chez 28 patients (28%), toxicomanie intraveineuse chez 29 patients (29%), par voie verticale chez 6 patients (6%), par voie sexuelle chez 4 patients (4%), lors d'un AES chez 2 patients (2%), et toxicomanie intra-nasale chez 3 patients (3%). Le mode de contamination était inconnu chez 28 patients (28%). Le temps moyen entre la date de contamination estimée et le diagnostic de l'infection était de 14 ans (3-36).

Concernant la situation thérapeutique antérieure :

- 37 (37%) patients étaient naïfs de tout traitement,
- 30 (30%) étaient rechuteurs à une bithérapie pégylée,
- 29 (29%) étaient répondeurs nuls à une bithérapie pégylée,
- 4 (4%) étaient répondeurs partiels à une bithérapie pégylée.

Le mode de diagnostic de fibrose était disponible chez l'ensemble des patients sauf un :

- 19 (19%) patients ont bénéficié d'une association de tests non invasifs,

- 5 (5%) patients de marqueurs sériques,
- 41 (41%) patients d'un Fibroscan® seul,
- 8 (8%) ont bénéficié d'une PBH et d'un test non-invasifs,
- 26 (26%) patients ont bénéficié d'une PBH seule,

Vingt-quatre patients (24%) présentaient une cirrhose (F4). L'ensemble des patients cirrhotique était Child-Pugh A. Pour les autres patients, la fibrose était mesurée :

- F3 : 12 patients (12%)
- F2 : 37 patients (37%)
- F1 : 19 patients (19%)
- F0 : 7 patients (7%)

5.1.3 Population globale

Au total, 151 patients ont été inclus dans les deux centres. Les caractéristiques démographiques et cliniques sont résumées dans le tableau 1. Il n'existait pas de différence statistique entre les populations rouennaises et amiénoises, excepté sur le stade de fibrose, l'hémoglobémie initiale et les antécédents psychiatriques. Il y avait plus de patients F3 et F4 dans la population amiénoise ($p=0,021$).

	Rouen	Amiens	p	Population totale
Sexe ratio (H/F)	1,27	2,19	0,1355	1,52
Age médian (années : médiane, écart type)	50,8 (18;75)	52,1 (21; 76)	0,5633	51,2 (18; 76)
IMC (kg/m ²)	24,7 (16; 45,5)	26,5 (16; 40)	0,2945	25,2 (16; 45,5)
Mode de contamination (%)			0.468	
Transfusion	28,00%	37,25%		31,13%
TIV-TIN	32,00%	31,37%		31,79%
Horizontal	6,00%	3,92%		5,30%
AES	2,00%	1,96%		1,99%
Sexuelle	4,00%	1,96%		3,31%
Non connue	28,00%	13,73%		23,18%
Délai moyen contamination - diagnostic (années)	14,50 (3; 36)	17 (0; 46)	0,2687	15,9(0; 46)
Ethnie (%)			0.153	
Caucasien	90,00%	100,00%		93,38%
Afrique du Nord	5,00%	0,00%		3,31%
Afrique Noire	4,00%	0,00%		2,65%
Asiatique	1,00%	0,00%		0,66%
Génotype (%)			0.103	
1a	24,00%	37,25%		28,48%
1b	47,00%	47,06%		47,02%
1	29,00%	15,69%		24,50%
Stade de fibrose (%)			<u>0.021</u>	
F0	7,00%	9,80%		7,95%
F1	19,00%	23,53%		20,53%
F2	37,00%	13,73%		29,14%
F3	12,00%	25,49%		16,56%
F4	24,00%	27,45%		25,17%
Comorbidités (%)				
Antécédents psychiatriques	18,00%	3,92%	<u>0.02</u>	13,25%
Diabète	6,00%	15,69%	0.073	9,27%
Exogénose	13,00%	5,88%	0.26	10,60%
Consommation de cannabis	3,00%	0,00%	0.246	1,99%
Réponse aux traitements antérieurs (%)			0.649	
Naïf	33,00%	37,25%		34,44%
Rechuteurs	37,00%	29,41%		34,44%
Répondeurs nuls	30,00%	33,33%		31,13%

IL28B (n=81,%)			0,43	
CC	5,00%	17,65%		
CT	22,00%	52,94%		
TT	5,00%	25,49%		
Charge virale > 800.000 UI/ml	57,00%	59,57%	0.768	57,82%
Hémoglobine initiale (g/dl)	14,64 ± 0,1355	15,34 ± 0,1578	0,0021	14,88 ± 0,1075
ALAT initiale (N x la normale)	1,668 ± 0,1342	1,544 ± 0,1635	0,588	1,630 ± 0,1053
Si cirrhose:				
Taux de plaquettes initial (G/l)	116 (32-277)	NC		116625 (32-277)
Albumine sérique initiale (g/l)	40,28 (35-46)	NC		40,28 (35-46)
Traitement (n/%)			0,72	
Bocéprevir	37 (37%)	21 (41,2%)		58 (38,4%)
Télaprevir	63 (63%)	30 (58,8%)		93 (61,6%)

Tableau 1: Caractéristiques démographiques et cliniques des patients, du CHU de Rouen et d'Amiens.

IMC : Indice de masse corporelle, ALAT : Alanine Amino Transférase, NC : non connu, F= score de fibrose selon Métavir, TIV : toxicomanie intra-veineuse, TIN : toxicomanie intra-nasale

Trente-huit patients (25,2%) présentaient une cirrhose. La répartition du stade de fibrose selon la ville est représentée figure 17.

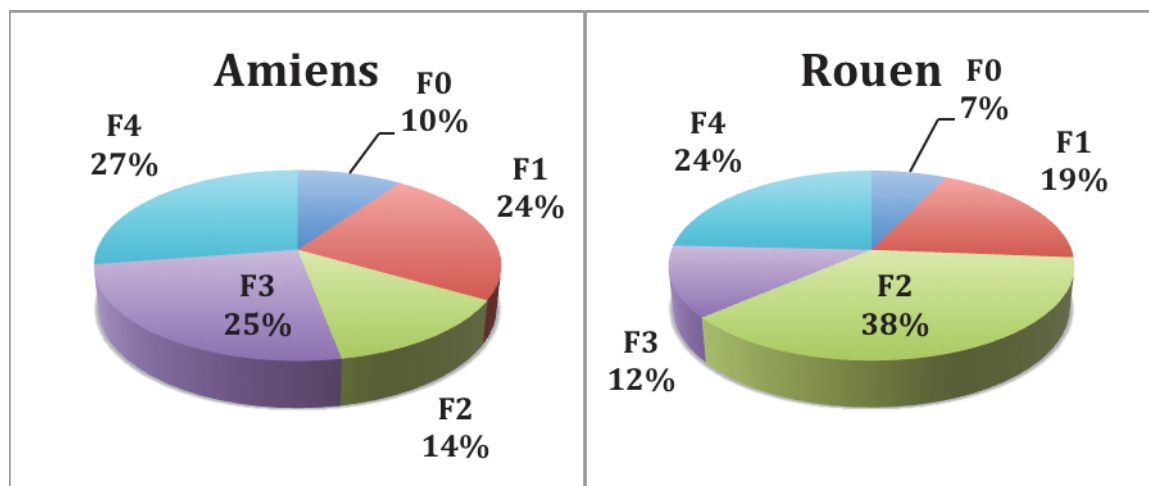


Figure 17 : Répartition des patients selon la ville et selon le stade de fibrose (selon le score Métavir)

F= score de fibrose selon Métavir

5.2 Réponses virologiques aux traitements

Il n'existait pas de différence statistique entre les caractéristiques démographiques des patients traités par bocéprévir et télaprévir, excepté sur le stade de fibrose (tableau 2).

Les différents résultats présentés concernent donc les patients du CHU de Rouen et d'Amiens.

	Télaprévir	Bocéprévir	P
Sexe ratio (H/F)	1,325	1,761904762	0.40
Age médian (années : médiane, écart type)	47,88 (18-75)	50,46 (24-76)	0,3134
IMC (kg/m ²)	24,72 (16-40)	25,39 (17-45,5)	0,4425
Mode de contamination (%)			0.118
Transfusion	31,18%	31,03%	
TIV-TIN	30,11%	34,48%	
Horizontal	7,53%	1,72%	
AES	2,15%	1,72%	
Sexuelle	0,00%	6,90%	
Non connue	23,66%	22,41%	
Délai moyen contamination - diagnostic (années)	15,24 (0-44)	18,55 (3-46)	0,2345
Ethnie (%)			0.391
Caucasien	93,55%	93,10%	
Afrique du Nord	2,15%	5,17%	
Afrique Noire	0,00%	1,72%	
Asiatique	1,08%	0,00%	
Génotype (%)			0.950
1a	29,03%	27,59%	
1b	47,31%	46,55%	
1 non groupable	23,66%	25,86%	
Stade de fibrose (%)			<0,0001
F0	8,60%	6,90%	
F1	19,35%	22,41%	
F2	34,41%	20,69%	
F3	20,43%	10,34%	
F4	5,38%	39,66%	
Comorbidités (%)			
Antécédents psychiatriques	17,20%	6,90%	0.085
Diabète	6,45%	13,79%	0.154
Exogénose	10,75%	10,34%	1

Consommation de cannabis	3,23%	0,00%	0.285
Réponse aux traitements antérieurs (%)			0.209
Naïf	32,26%	37,93%	
Rechuteurs	39,78%	25,86%	
Répondeurs nuls	27,96%	36,21%	
Charge virale > 800.000 UI/ml (%)	53,76%	64,81%	0.190
Hémoglobine initiale (g/dl)	14,85 ± 0,1188	14,88 ± 0,2089	0,8919
ALAT initiale (x N)	1,580 ± 0,1339	1,711 ± 0,1716	0,548
Si cirrhose:			
Taux de plaquettes initiales (G/l)	112 ± 150	121 ± 236	0,7597
Albumine sérique initiale (g/l)	40,88 ± 1,391	39,93 ± 1,280	0,6324

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques et cliniques des patients selon le traitement (bocéprevir et télaprevir)

IMC : Indice de masse corporelle, ALAT : Alanine Amino Transférase, F= score de fibrose selon Métavir, TIV : toxicomanie intra-veineuse, TIN : toxicomanie intra-nasale

5.2.1 Réponse virologique globale

En intention de traiter (ITT), la RVS24 était de 48,28% chez les patients traités par bocéprevir, contre 72,04% chez les patients traités par télaprevir. En per protocole, la RVS24 était de 62,22% chez les patients traités par bocéprevir contre 79,07% chez les patients traités par télaprevir.

Pour la suite des résultats, nous ne présenterons que les résultats en ITT.

5.2.1.1 Réponse virologique selon le stade de fibrose

La RVS24 est plus souvent atteinte en cas de fibrose minime à modérée (F0 à F2) qu'en cas de fibrose F3 ($p=0,02$) et qu'en cas de cirrhose ($p<0,0001$). Elle était également plus souvent atteinte en cas de F3 par rapport à la cirrhose ($p=0,037$). Cette différence était observée quel que soit le traitement utilisé (figure 18).

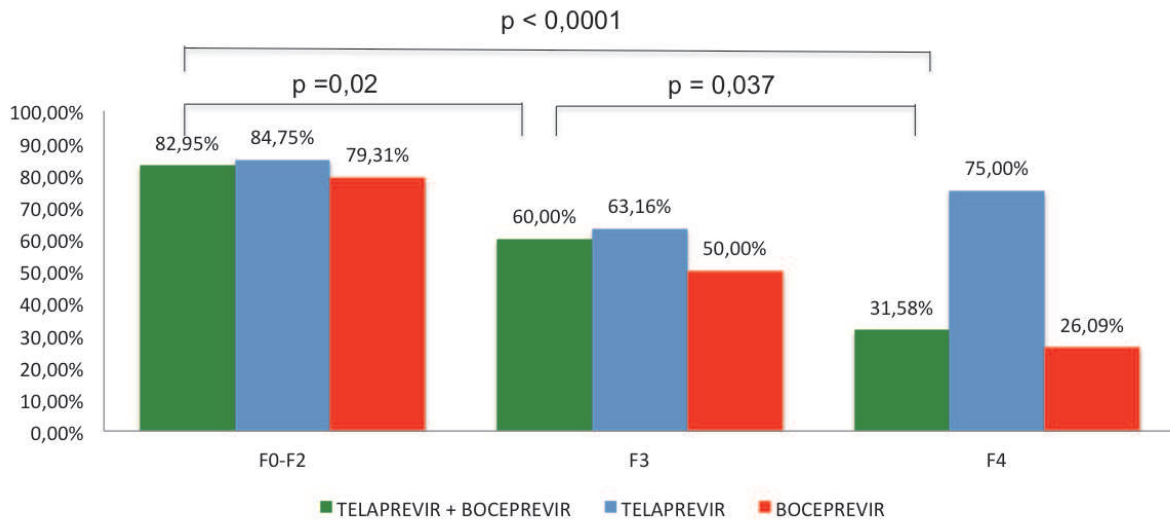


Figure 18 : Pourcentage de RVS24 atteinte selon le stade de fibrose, chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir.

F= score de fibrose selon Métavir

5.2.1.2 Réponse virologique selon la situation thérapeutique antérieure

La charge virale était plus souvent négative chez les patients rechuteurs, par rapport aux patients naïfs ($p=0,49$), et aux patients répondeurs nuls ($p=0,008$). Les patients naïfs obtenaient plus facilement une charge virale négative que les patients répondeurs nuls ($p<0,0001$) (figure 19).

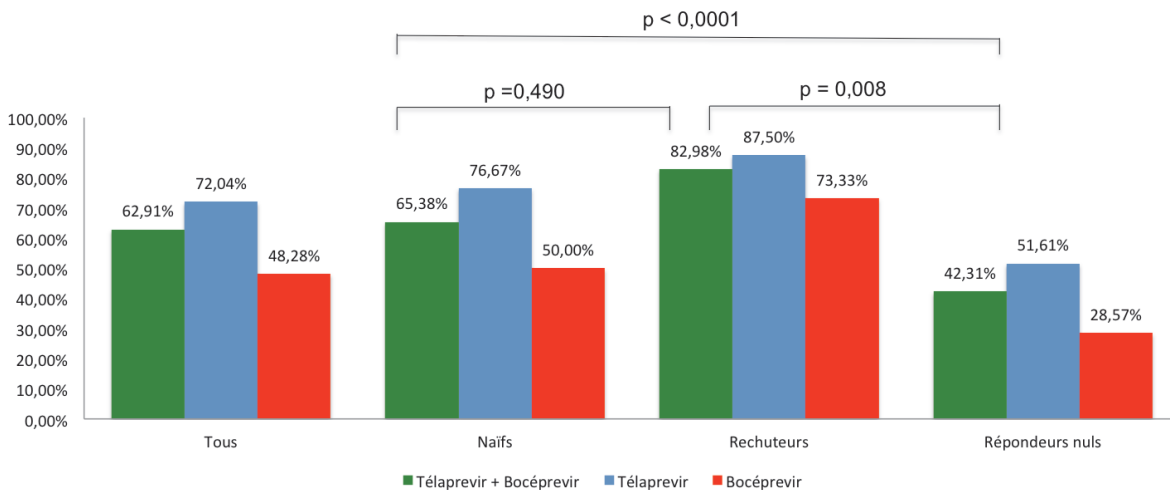


Figure 19 : Pourcentage de RVS24 atteinte selon le statut de réponse antérieure à la bithérapie, chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir.

Les résultats de RVS24 obtenus selon la situation thérapeutique antérieure et le stade de fibrose sont représentés figure 20.

Chez les patients cirrhotiques, il y avait plus de guérison dans les groupes naïfs et rechuteurs que dans le groupe répondeur nul ($p=0,064$). Statistiquement, il y avait plus de guérison dans le groupe rechuteur que dans le groupe répondeur nuls traités par télaprevir ($p=0,025$).

Chez les patients F3, les patients rechuteurs avaient une meilleure réponse virologique que les patients naïfs et répondeurs nuls ($p=0,012$).

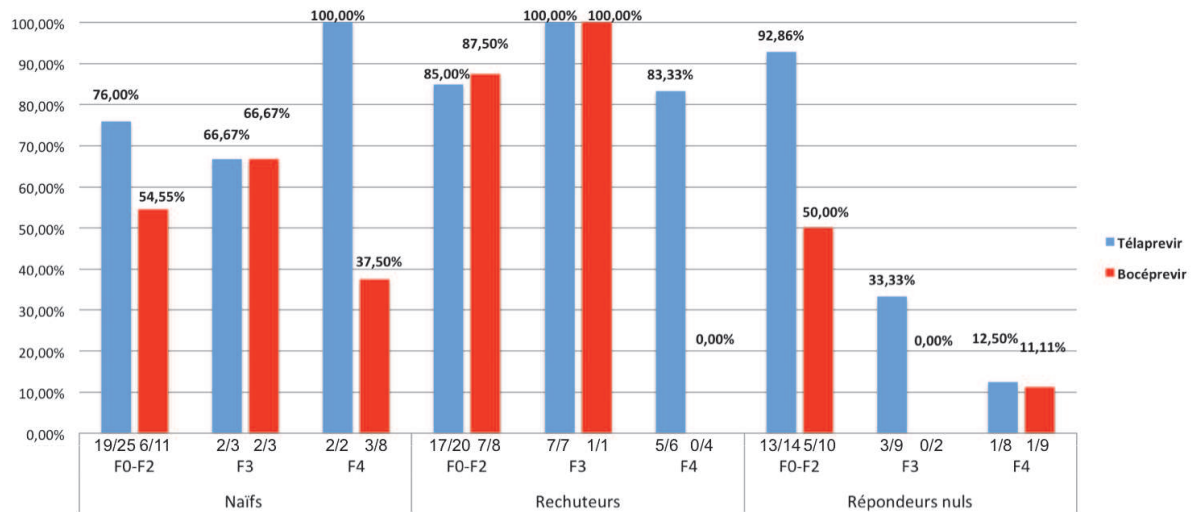


Figure 20 : Pourcentage de RVS24 atteinte selon le statut de réponse antérieur à la bithérapie, et selon le statut de fibrose.

En abscisse, valeur brute de patients ayant une RVS24 sur le nombre de patients traités, F= score de fibrose selon Métavir

5.2.1.3 Réponse virologique selon le génotype

La RVS24 était plus souvent obtenue lorsque le virus était de génotype 1 non groupable (76,00%), par rapport au génotype 1a (60,00%) ou 1b (71,64%) ($p=0,29$). Cette différence était retrouvée dans le groupe bocéprevir: 100% versus 52,9% et 59,1%. Dans le groupe télaprevir, la RVS24 était plus souvent obtenue dans le groupe 1b (77,8%) que dans le groupe 1a (64,3%) et non groupable (70%) (non significatif) (figure 21).

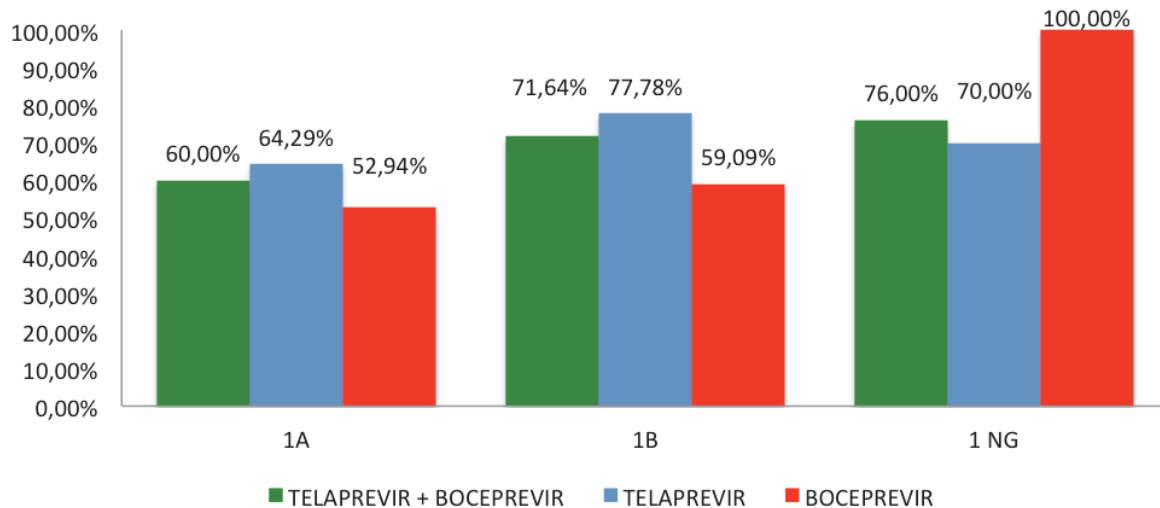


Figure 21 : Pourcentage de RVS24 atteinte selon le génotype, chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir.

NG : non groupable

5.2.1.4 Réponse virologique selon l'obtention d'une RVR

En cas d'obtention d'une RVR, les chances de guérison (RVS24) étaient de l'ordre de 82,7% tous traitements confondus ($p < 0,0001$). Elles étaient de 81% en cas de traitement par télaprevir et 89,5% en cas de traitement par bocéprevir.

A l'opposé, en l'absence de RVR, les chances de guérison atteignaient que 22,2%, précisément de 15,4% sous télaprevir et 25% sous bocéprevir (figure 22).

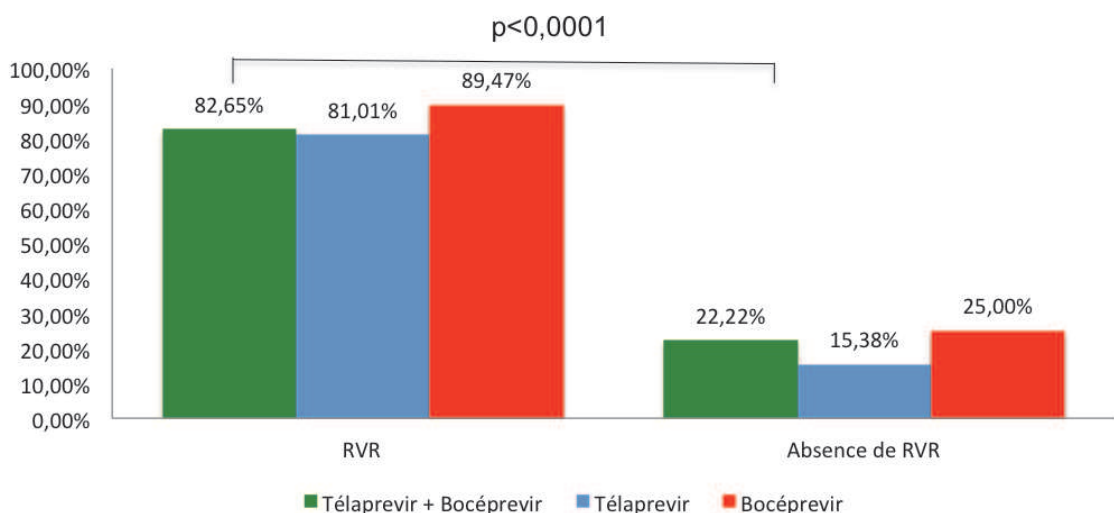


Figure 22 : Pourcentage de RVS24 atteinte selon l'obtention ou non d'une RVR, chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir.

RVR : Réponse Virologique Rapide.

5.2.1.5 Réponse virologique selon l'obtention d'une eRVR

En cas d'obtention d'une eRVR, les chances de guérison (RVS24) étaient de l'ordre de 86% tous traitements confondus ($p < 0,0001$). Elles étaient de 83,5% en cas de traitement par télaprevir et 95,2% en cas de traitement par bocéprevir.

A l'opposé, en l'absence de RVR, les chances de guérison atteignaient que 17,5%, précisément de 7,1% sous télaprevir et 23,1% sous bocéprevir (figure23).

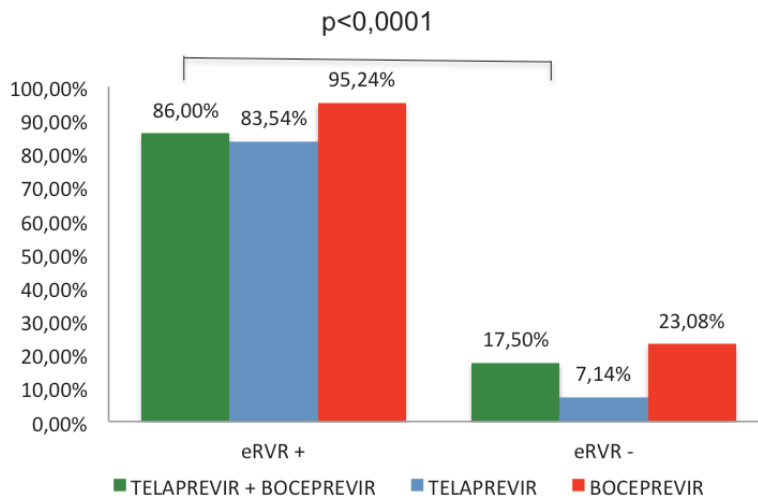


Figure 23 : Pourcentage de RVS24 atteinte selon l'obtention ou non d'une eRVR, chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir.

eRVR : Réponse Virologique Etendue

5.2.1.6 Respect des règles d'arrêt du traitement

Le traitement guidé par la réponse permet à certains patients de bénéficier d'un traitement court en cas de eRVR. Parmi l'ensemble des patients, 51 étaient éligibles à un traitement raccourci. La répartition des patients est décrite tableau 3.

	Nombres de patients (n/%)	Nombres de patients traités par bocéprevir (n/%)	Nombres de patients traités par télaprevir (n/%)	RVS24 (n/%)
Patients éligibles à un traitement court	51 (33,8%)	7 (12,1%)	44 (47,3%)	46 (90,2%)
Dont F0F2	45 (88,2%)	6 (85,7%)	39 (88,6%)	40 (88,9%)
Dont F3	6 (11,8%)	1 (14,3%)	5 (11,4%)	6 (100%)
Dont naïfs	27 (52,9%)	6 (85,7%)	21 (47,7%)	23 (85,2%)
Dont rechuteurs	24 (47,1%)	1 (14,3%)	23 (52,3%)	23 (95,8%)
Patients ayant bénéficiés du traitement court	37 (72,6%)	5 (71,4%)	32 (72,7%)	34 (91,9%)

Tableau 3 : Répartition des patients pouvant et ayant bénéficiés d'un traitement court.
F= score de fibrose selon Métavir

5.2.1.7 Réponse virologique chez les patients co-infectés

Chez les 12 patients co-infectés, 58,3% obtenaient une RVS24 : 66,7% sous télaprevir et 50% sous bocéprevir. Ces résultats n'étaient pas différents des résultats des patients non co-infectés ($p=0,76$) (figure 24).

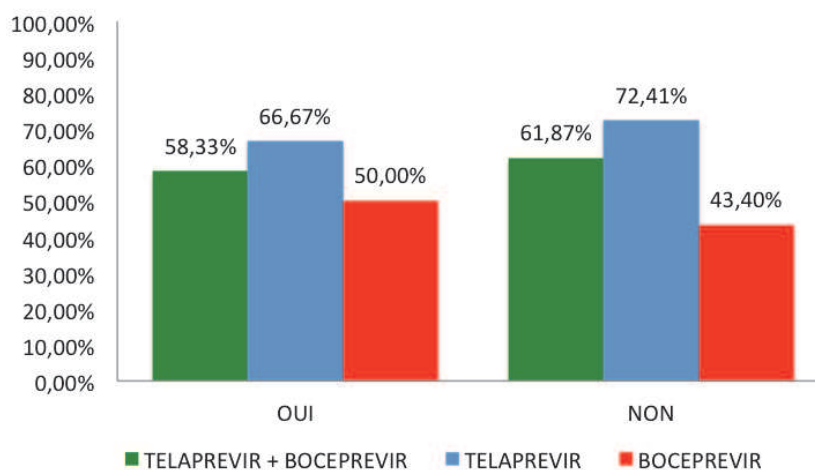


Figure 24 : Pourcentage de RVS24 atteinte selon le statut VIH, chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir.

Oui : patients co-infectés VIH-VHC, Non : patients mono-infectés VHC

5.2.1.8 Réponse virologique selon le sexe, l'ethnie, la charge virale et l'IMC

La RVS24 était atteinte plus souvent chez l'homme (68,5%) que chez la femme (57,6%) ($p=0,3$), et ce quel que soit le type de traitement : télaprevir (75,4% versus 71,8%) et bocéprevir (57,1% versus 30%).

La RVS24 était obtenue dans 62,4% des cas chez les patients caucasiens, dans 75% des cas chez les patients originaires d'Afrique Noire et 60% des cas chez les patients d'Afrique du nord. La seule patiente asiatique, traitée par télaprevir, n'a pas obtenu de RVS24. Il n'existait pas de différence statistiquement significative ($p=0,33$).

Il n'existait pas de différence d'efficacité du traitement, en fonction de la charge virale initiale ($p=0,38$). En cas de charge virale inférieure à 800.000 UI/ml, la RVS24 était obtenue dans 67,2% des cas, contre 60,9% des cas lorsque la charge virale est supérieure à ce seuil.

L'IMC moyen des patients guéris est de 25,5 kg/m², supérieur à celui des patients non guéris (23,9 kg/m²). Cette observation est retrouvée dans le groupe de patient traités par télaprevir (24,8 kg/m² versus 22,7 kg/m²) et bocéprevir (26,1 kg/m² versus 25,2 kg/m²). Il n'existait pas de différence d'efficacité du traitement, en fonction de l'IMC ($p=0,9$).

5.2.2 Réponse virologique sous bocéprevir

La durée moyenne de traitement était de 29,4 semaines (0-49).

La RVS24 était obtenue dans 73,3% des cas chez les patients rechuteurs, dans 50% des cas chez les patients naïfs et 28,6% des cas chez les répondeurs nuls. La cinétique de la négativation de la charge virale est présentée figure 25.

La charge virale était plus souvent négative chez les patients rechuteurs, par rapport aux patients naïfs ($p= 0,0102$), et aux patients répondeurs nuls ($p<0,0001$). Les patients naïfs obtenaient plus facilement une charge virale négative que les patients répondeurs nuls ($p<0,0001$).

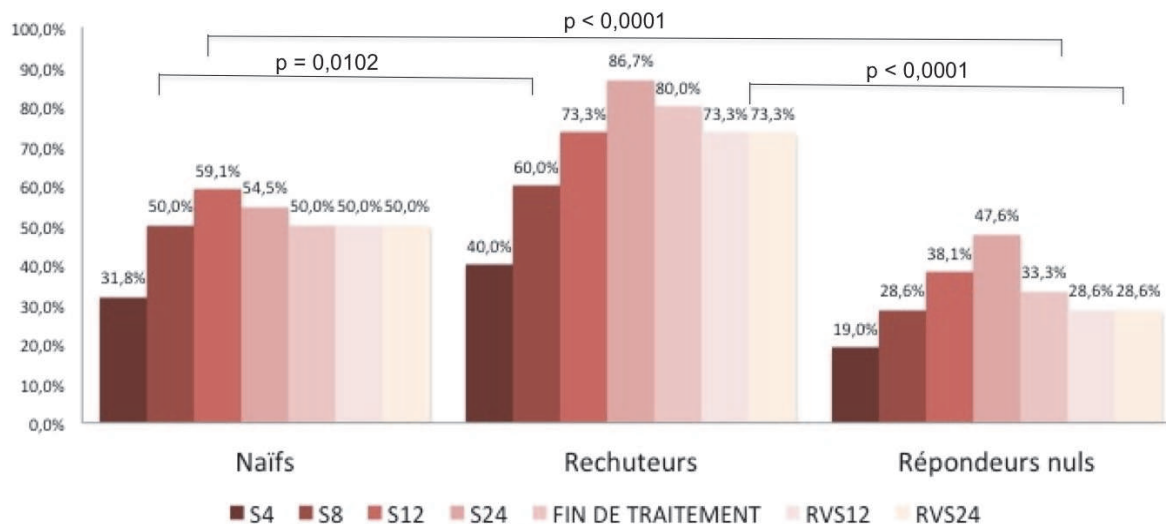


Figure 25 : Pourcentage de charge virale négative au cours du suivi thérapeutique sous bocéprevir, selon le statut de réponse antérieure à la bithérapie (en intention de traiter).

RVS : Réponse Virologique Soutenue

5.2.3 Réponse virologique sous télaprevir

La durée moyenne de traitement était de 32,56 semaines (0-49).

La RVS24 était obtenue dans 87,5% des cas chez les patients rechuteurs, dans 76,7% des cas chez les patients naïfs et dans 51,6% des cas chez les répondeurs nuls. La cinétique de la négativation de la charge virale est présentée figure 26.

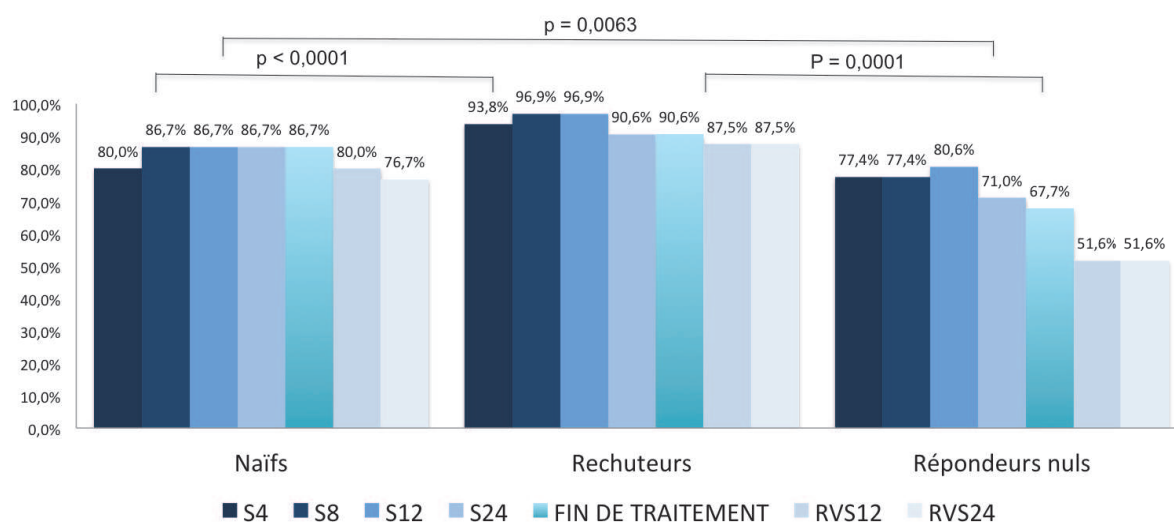


Figure 26 : Pourcentage de charge virale négative au cours du suivi thérapeutique sous télaprevir, selon le statut de réponse antérieure à la bithérapie (en intention de traiter).

RVS : Réponse Virologique Soutenue

La charge virale était plus souvent négative chez les patients rechuteurs, par rapport aux patients naïfs ($p < 0,0001$), et aux patients répondeurs nuls ($p = 0,0001$). Les patients naïfs obtenaient plus facilement une charge virale négative que les patients répondeurs nuls ($p = 0,0063$).

5.2.4 Facteurs prédictifs de RVS24

5.2.4.1 Traitement par bocéprevir

En analyse univariée, la situation thérapeutique antérieure « naïf » et « rechuteur » est associée à une RVS24. Les patients cirrhotiques sont associés à une absence de RVS24. L'obtention d'une RVR et d'une eRVR sont associées à une RVS24. Les femmes et les patients ayant des effets secondaires cutanés ont une moins bonne RVS24. L'IMC, l'âge, le taux ALAT initial, la coinfection VIH, le stade IL28B, l'ethnie, le mode de contamination, la présence d'une anémie, la consommation d'alcool, de cannabis, le diabète, le centre et le génotype ne sont pas associées, statistiquement, à une RVS24.

En analyse multivariée, la présence de cirrhose et le sexe féminin sont associés à une absence de RVS24 (tableau 4).

	RVS24 + (n=27)	RVS24- (n=31)	Analyse univariée p	Analyse multivariée p	Odds-ratio	(IC 95%)
Situation thérapeutique antérieure			<u>0.0307</u>			
Naïf	11	11				
Rechuteur	10	5				
Répondeur nul	6	15				
Stade de fibrose			<u>0.0325</u>			
F0-F2	18	11				
F3	3	3				
F4	6	17				
Cirrhose			<u>0.0158</u>	<u>0,0066</u>	5,432	(1,603; 18,405)
Absence de cirrhose	21	14				
Cirrhose	6	17				
Selon l'obtention d'une RVR			<u><0,0001</u>			
RVR+	19	2				
RVR-	8	29				
Selon l'obtention d'une eRVR			<u><0,0001</u>			
eRVR+	19	1				
eRVR-	8	30				
Selon le sexe			<u>0.0558</u>	<u>0,0359</u>	0,263	(0,075. 0,916)
Homme	21	16				
Femme	6	15				
Effets secondaires cutanés			<u>0.011</u>			
Oui	0	7				
Non	27	24				

Tableau 4 : Facteurs prédictifs de RVS24 chez les patients traités par bocéprevir : analyse univariée et multivariée

F= score de fibrose selon Métavir, eRVR : Réponse Virologique Etendue, RVR : Réponse virologique Rapide

5.2.4.2 Traitement par Télaprevir

En analyse univariée, la situation thérapeutique antérieure « naïf » et « rechuteur » est associée à une RVS24. Les patients cirrhotiques et F3 sont associés à une absence de RVS24. L'obtention d'une RVR et d'une eRVR sont associées à une RVS24. Les patients ayant une exogénose chronique ont une moins bonne RVS24. L'IMC, l'âge, le taux ALAT initial, la coinfection VIH, le stade IL28B, l'ethnie, le mode de contamination, la présence d'une

anémie et d'effets secondaires cutanés, de cannabis, le diabète, le sexe, le centre et le génotype ne sont pas associées, statistiquement, à une RVS24.

En analyse multivariée, la présence de cirrhose, le sexe féminin et l'exogénose chronique sont associés à une absence de RVS24. Les patients naïfs et rechuteurs ont une meilleure RVS24, sous réserve d'un petit effectif, gênant l'interprétation de l'OR. C'est le cas également de la présence d'une RVR qui semble être prédictif de RVS24, sous réserve d'un effectif réduit (tableau 5).

			Analyse univariée	Analyse multivariée		
	RVS24 + (n=67)	RVS24- (n=26)	p	p	Odds-ratio	(IC 95%)
Situation thérapeutique antérieure			<u>0.0056</u>	<u>0.0258</u>	0.293	(0.070; 1,220)
Naïf	23	7				
Rechuteur	28	4				
Répondeur nul	16	15				
Stade de fibrose			<u>0.001</u>			
F0-F2	50	9				
F3	11	8				
F4	6	9				
Cirrhose			<u>0.00473</u>	<u>0.0176</u>	0,16	(0,03 ; 0,72)
Absence de cirrhose	61	17				
Cirrhose	6	9				
Selon l'obtention d'une RVR			<u>0.0001</u>	<u>0.0005</u>	21.449	(3.868; 118,94)
RVR+	64	16				
RVR-	3	10				
Selon l'obtention d'une eRVR			<u>0.0001</u>			
eRVR+	66	13				
eRVR-	1	13				
Exogénose chronique			<u>0.026</u>	<u>0.0110</u>	0.091	(0.014; 0,577)
Oui	4	6				
Non	63	20				

Tableau 5 : Facteurs prédictifs de RVS24 chez les patients traités par télaprevir : analyse univariée et multivariée

F= score de fibrose selon Métavir, eRVR : Réponse Virologique Etendue, RVR : Réponse virologique Rapide

5.3 Echecs du traitement

5.3.1 Causes d'échec du traitement

Sur 151 patients, 57 ont présenté un échec thérapeutique (figure 27):

- 40 patients par échec virologique,
- 9 patients par arrêt prématuré du traitement en raison d'effets secondaires,
- 7 patients par inobservance.

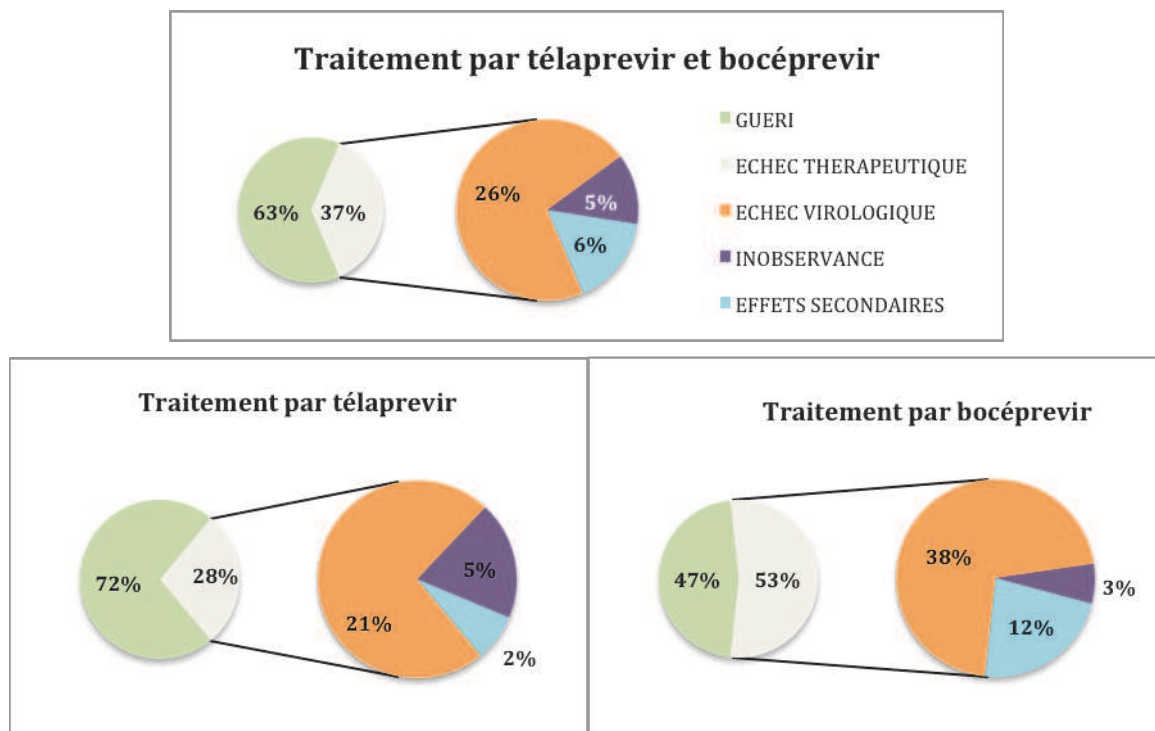


Figure 27 : Causes d'échec thérapeutique chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir

Chez les 93 patients traités par télaprevir, 25 patients étaient en échec thérapeutique :

- 19 patients étaient en échec virologique,
- 5 patients ont été inobservants,
- 2 patients ont eu un arrêt prématuré du traitement en raison d'effets secondaires.

Chez les 58 patients traités par bocéprevir, 30 étaient en échec de traitement, soit plus de la moitié d'entre eux :

- 22 étaient en échec virologique,

- 7 présentaient des effets secondaires, incompatibles avec la poursuite du traitement,
- 2 étaient inobservants.

5.3.2 Type d'échec virologique

Parmi les 41 patients en échec virologique, 24 patients n'ont jamais négativé leur charge virale, 11 ont rechuté et 6 ont présenté un rebond à la fin du traitement (figure 28). Cette répartition était différente en fonction de l'IP utilisé. Lors d'un traitement par bocéprevir, 86% des patients n'ont jamais négativé leur charge virale, 9% ont rechuté et 1 patient a présenté un rebond à la fin du traitement. Lors d'un traitement par télaprevir, 26% n'ont jamais négativé leur charge virale, 48% ont rechuté et 26% ont présenté un rebond à la fin du traitement.

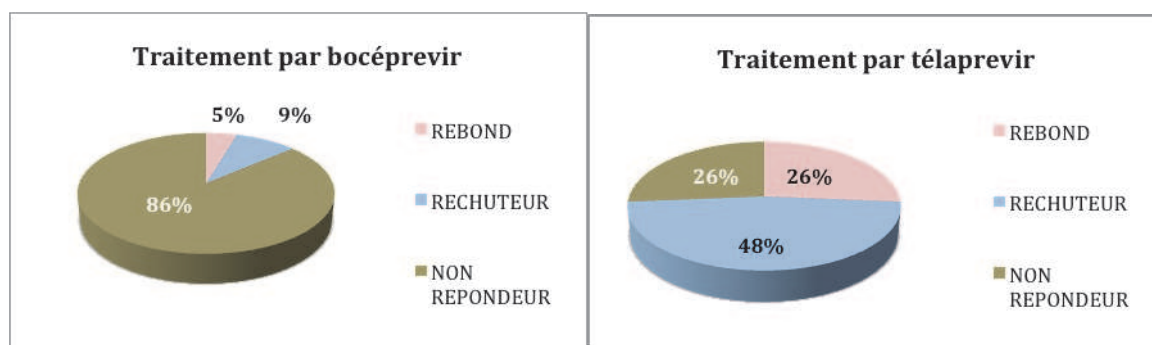


Figure 28 : Causes d'échec virologique chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir

5.3.3 Echec thérapeutique selon le stade de fibrose

Chez les 57 patients en échec thérapeutique, 20 présentaient une fibrose F0 à F2, 10 présentaient une fibrose F3 et 27 étaient cirrhotiques.

Les patients, qui n'ont pas répondu à la trithérapie, étaient majoritairement cirrhotiques ($p=0,03$). Les patients cirrhotiques présentaient plus d'effets secondaires ($p=0,6$). Par ailleurs, la répartition des échecs thérapeutique est identique quel que soit le stade de fibrose (figure 29).

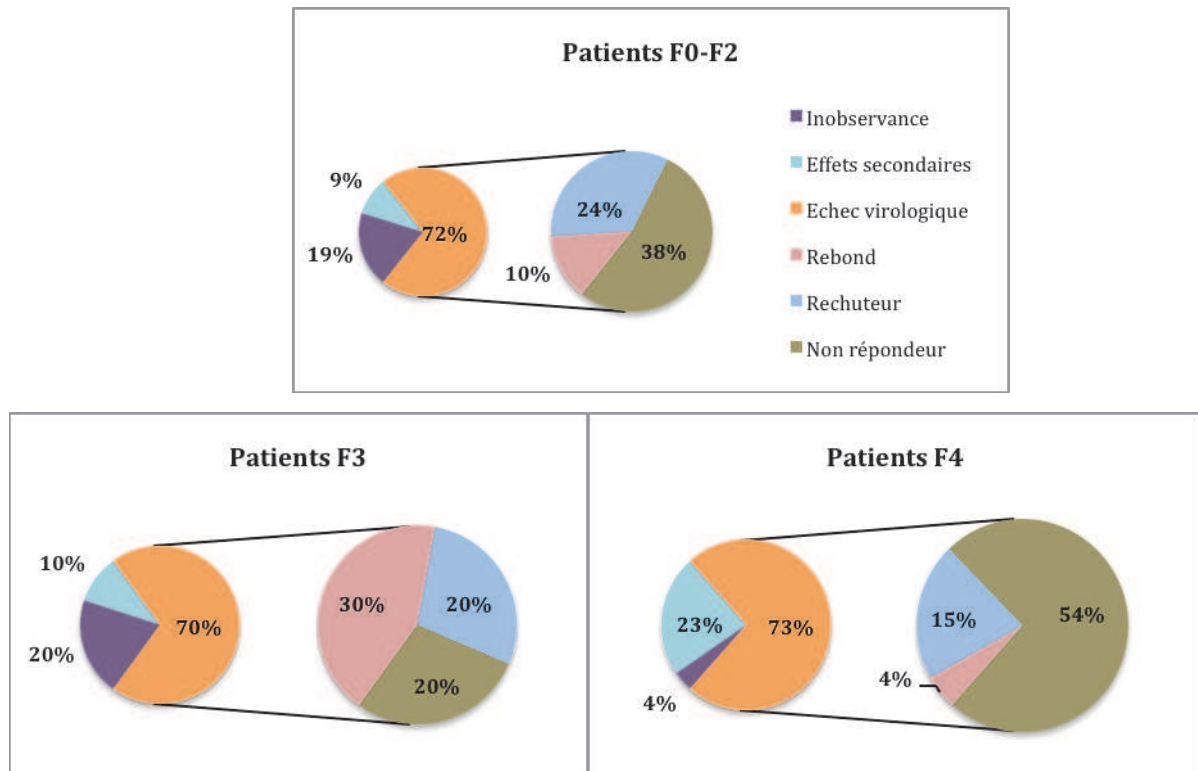


Figure 29 : Causes d'échec thérapeutique selon le stade de fibrose

F= score de fibrose selon Métavir

5.3.4 Echec thérapeutique selon le statut thérapeutique antérieur

Chez les 57 patients en échec thérapeutique, 18 patients étaient naïfs, 12 étaient rechuteurs et 27 étaient répondeurs nuls à un traitement antérieur.

Les patients répondeurs nuls à un traitement antérieur présentaient plus d'échec virologique que les patients naïfs ($p=0,019$) et rechuteurs ($p=0,006$). Ils étaient également plus souvent répondeurs nuls à la trithérapie que les naïfs ($p=0,055$) et rechuteurs à un traitement antérieur ($p=0,002$) (figure 30).

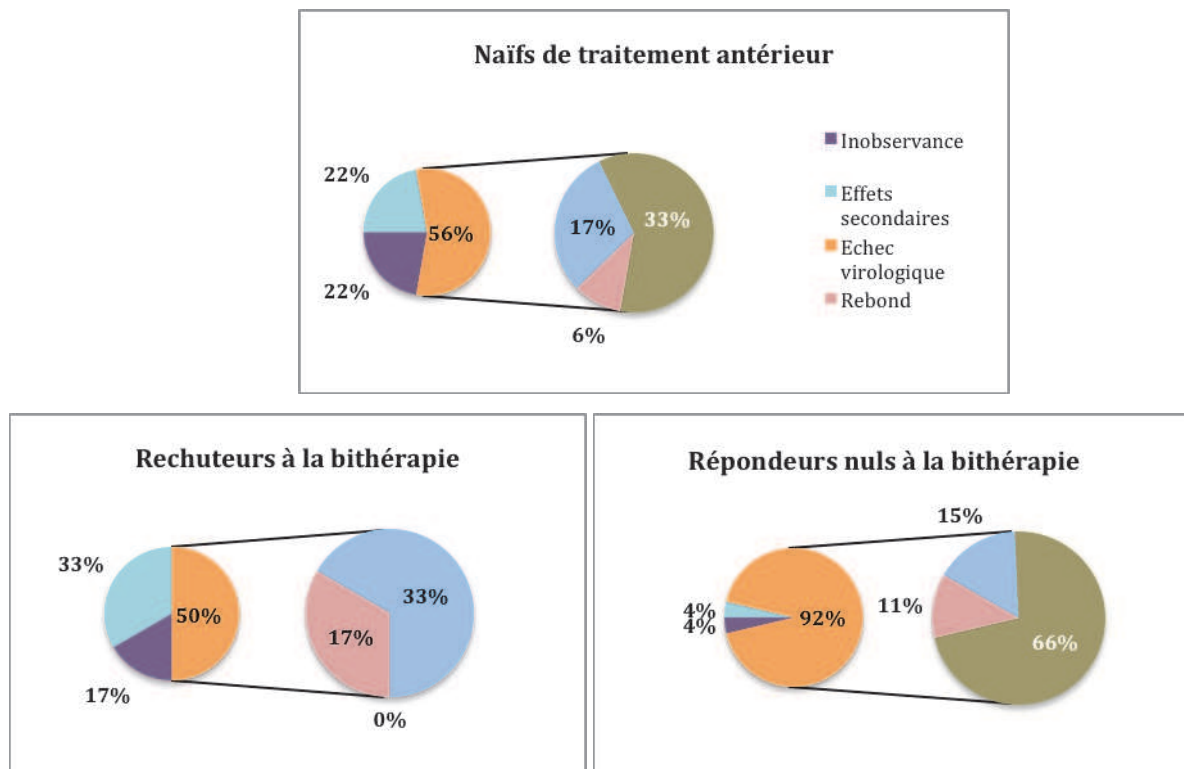


Figure 30: Causes d'échec thérapeutique en fonction de la réponse antérieure à la bithérapie pégylée

5.4 Recherche de mutations de résistance

Sur les 30 patients en échec virologique au CHU de Rouen, 19 avaient un prélèvement de plasma disponible en fin de traitement (63,3%). Au CHU d'Amiens, 8 plasmas étaient disponibles sur les 12 patients en échec virologique (66,7%).

Sur ces 27 prélèvements analysés à l'échec, 19 présentaient des mutations de résistance aux IP de première génération (70,3%) et 8 avaient un virus sauvage. La position des acides aminés associés à une mutation de résistance est décrite figure 31.

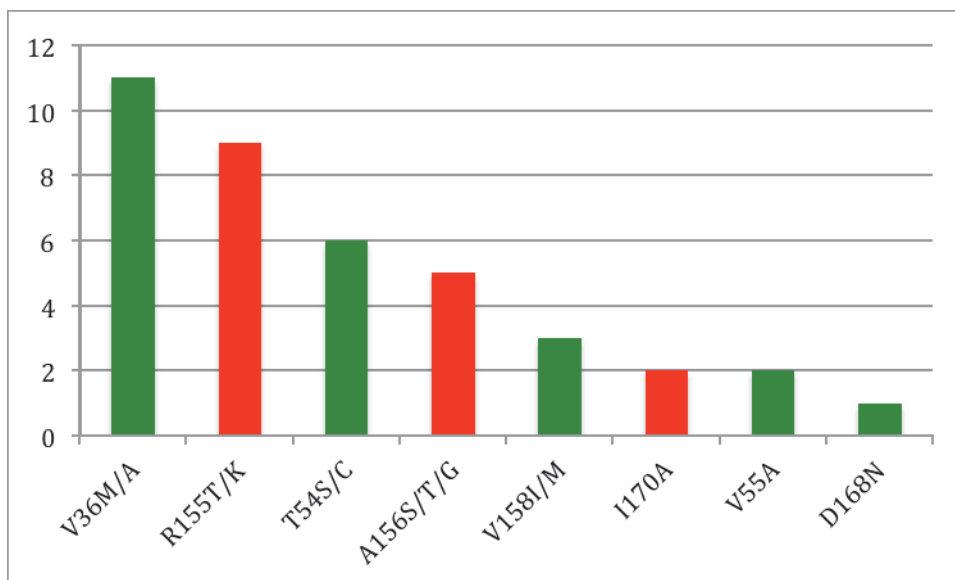


Figure 31 : Nombre de mutations de résistance aux IP observées chez les patients en échec. En vert, mutation associées à un haut niveau de résistance, en rouge, mutations associées à un niveau modéré ou bas de résistance. En abscisse, le type de mutation, en ordonnées, le nombre de mutation.

La majorité des virus mutés présentaient 2 mutations (11/19 patients). Quatre virus présentaient une mutation. Deux virus présentaient 3 et 4 mutations.

Chez les 16 patients traités par bocéprevir, 11 présentaient un virus muté (68,7%). Les mutations étaient : T54S/C, T57A, V158I/M, A156S, T170A/V, V36M, R155T et D168N. Dans le groupe traité par télaprevir, 8 patients sur 11 (72,7%) présentaient un virus muté. Les mutations étaient : V36A, A156G, V36M, R155K et V55A.

Chez les 19 patients répondeurs nuls à la trithérapie, 14 souches (73,7%) présentaient une mutation de résistance aux inhibiteurs NS3. Sur les 5 patients en rebond, l'ensemble présentait une ou plusieurs souches résistantes. A contrario, aucuns des 3 patients rechuteurs n'avaient de souches résistantes (figure 32). Les patients ayant eu un rebond sous trithérapie présentaient plus de souches résistantes que les autres patients en échec ($p=0.012$).

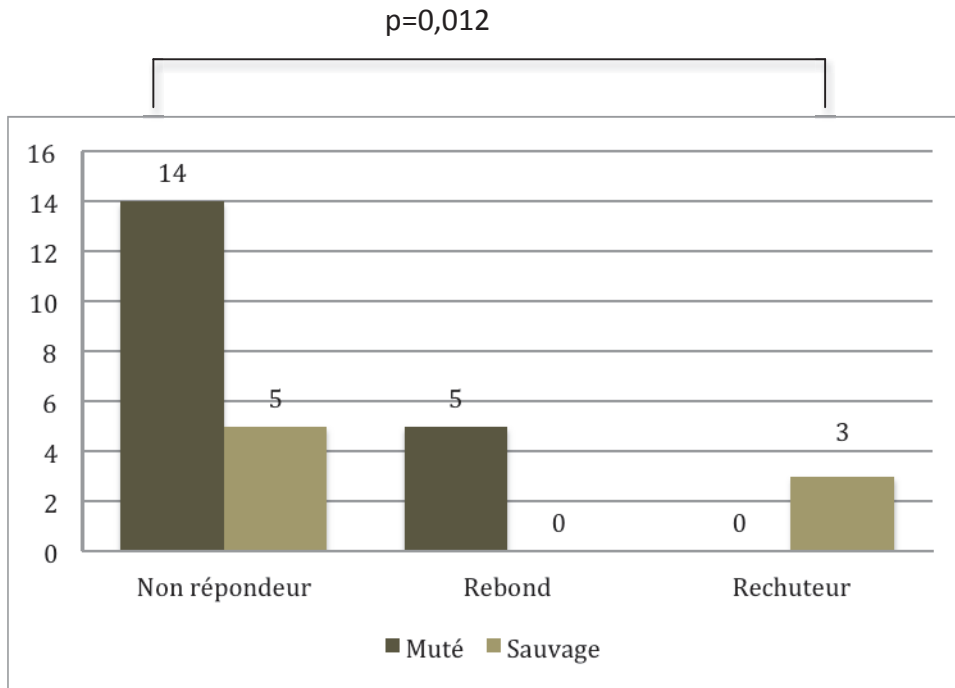


Figure 32 : Nombre de virus mutés ou sauvage en fonction de la réponse virologique à la trithérapie.

Lorsqu'on analysait les mutations de résistance en fonction de la réponse aux traitements antérieurs, on observait que 5 patients sur 7 naïfs (71,4%) présentaient une ou plusieurs mutations de résistance. Aucun patient sur les trois rechuteurs à la bithérapie pégylée n'avaient de mutation. Enfin, chez 14 des 17 patients (82,4%) répondeurs nuls à la bithérapie pégylée, était retrouvée une ou plusieurs mutations (figure 33). Les patients répondeurs nuls à la bithérapie pégylée présentaient plus de mutation de résistance ($p=0.029$).

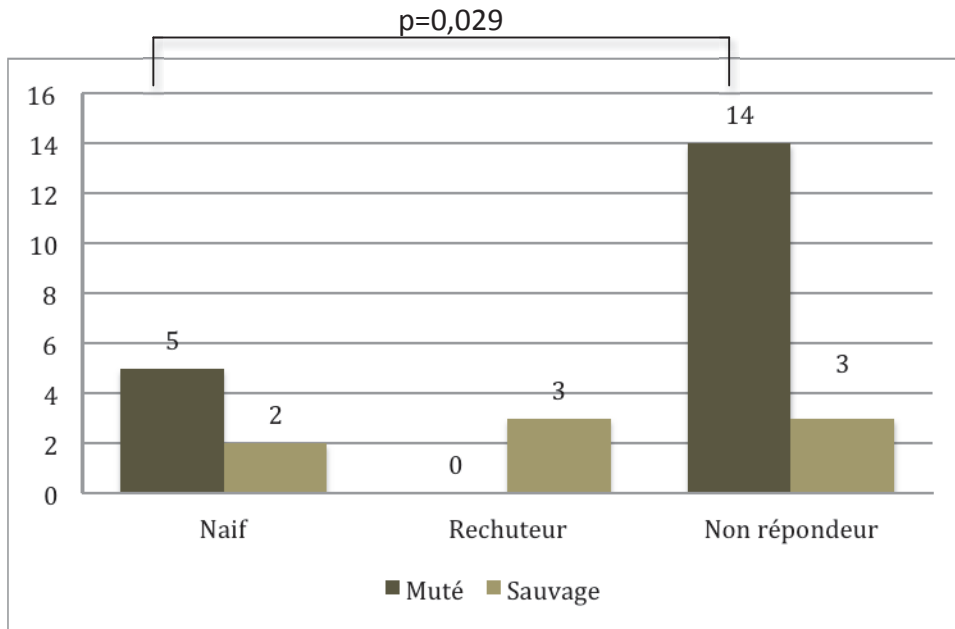


Figure 33 : Nombre de virus mutés ou sauvage en fonction du profil de réponse aux traitements antérieurs.

Chez les 10 patients génotype 1a, 8 avaient une ou plusieurs mutations de résistance. Chez les patients avec un génotype 1b, 9 sur 13 avaient une mutation. Chez les 4 patients du CHU d'Amiens présentant un génotype 1 non groupable, la moitié avaient une mutation de résistance ($p=0.54$). Dans les génotypes 1a, les mutations les plus fréquentes étaient : V36M (7 mutations), R155T (3 mutations), R155K (3 mutations). En cas de génotype 1b, les mutations les plus fréquentes étaient : T54S (4 mutations), V158I (2 mutations), I170A (2 mutations), V36M (2 mutations), R155K (2 mutations) et A156S (2 mutations).

5.5 Effets secondaires des traitements

5.5.1 Effets secondaires graves

Sur 151 patients, 12 (7,9%) ont présenté des effets secondaires graves, ayant nécessité un arrêt de traitement par le médecin. La majorité était traitée par bocéprevir (10 patients, soit 17,3% des patients traités par bocéprevir). Seuls 2 étaient traités par télaprevir (soit 2,2% des patients traités par télaprevir) (tableau 6). Ils étaient répartis équitablement entre les deux centres (7 au CHU de Rouen, 5 au CHU d'Amiens). Huit patients étaient cirrhotiques (66,7%).

Les traitements étaient suspendus le plus souvent pour des épisodes septiques, deux d'origine urinaire, un respiratoire et une aplasie fébrile sans porte d'entrée retrouvée. La patiente décédée était cirrhotique.

Deux cas de Dress syndrome sous bocéprevir ont été suspectés, dont un a été confirmé par l'anatomopathologie. Dans les deux cas, l'évolution a été favorable après l'arrêt du traitement.

Deux patients ont présenté une anémie grade 4 sous bocéprevir, respectivement à 4,5g/dl et 6,5 g/dl

Un patient a présenté une asthénie grade 3 selon l'OMS. Un autre présentait une asthénie grade 4 et une dénutrition sévère, avec une perte de plus de 25% du poids.

Enfin, deux autres patients ont nécessité l'arrêt du traitement, pour des événements inhabituels sous traitement : lésion pulmonaire suspecte et chirurgie d'un anévrisme du tronc coeliaque.

Type d'effets secondaires	Tous traitements (n)	Bocéprevir (n)	Télaprevir (n)
Infectieux	4	3	1
Dont décès	1	1	0
Cutanés	2	2	0
Dont DRESS Syndrome	1	1	0
Anémie grade 4	2	2	0
AEG	2	2	0
Dont dénutrition sévère	1	1	0
Autres	2	1	1
Dont décès	1	0	1
Total	12	10	2

Tableau 6: Type d'effets secondaires graves, ayant nécessité un arrêt de traitement

Comparativement à la population n'ayant pas d'effets secondaires graves, les patients étaient plus souvent cirrhotiques ($p=0,0019$), des femmes ($p=0,06$), caucasien ($p=0,028$) et diabétiques ($p=0,08$). En analyse multivariée, le traitement par bocéprevir était associé aux effets secondaires, ainsi que la présence d'une cirrhose et le sexe féminin (tableau 7).

Chez les huit patients cirrhotiques, 2 (28%) présentaient une albuminémie sérique inférieure à 35 g/l et 3 (37,5%) présentaient un taux de plaquettes inférieur à 100 G/l (non significatif). Un seul patient présentait les deux caractéristiques. Nous ne disposons pas d'une valeur chez un patient.

	Effets secondaires graves n=12	Absence d'effets secondaires graves n=139	Analyse univariée	Analyse multivariée		
			p	p	Odds-ratio	(IC95%)
Traitement			<u>0,0013</u>	<u>0,0121</u>	0,123	(0,024 ; 0,632)
Bocéprevir	10	48				
Télaprevir	2	91				
Cirrhose			<u>0,0019</u>	<u>0,0252</u>	4,736	(1,214; 18,478)
Cirrhose	8	30				
Absence de cirrhose	4	109				
Diabète			0,08			
Oui	3	11				
Non	9	128				
Sexe			0,06	<u>0,0287</u>	4,627	(1,173; 18,253)
Homme	4	87				
Femme	8	52				
Ethnie			<u>0,028</u>			
Afrique noire	1	3				
Autre	11	136				

Tableau 7 : Facteurs prédictifs d'effets secondaires graves : analyse uni- et multivariée

5.5.2 Effets secondaires non graves

5.5.2.1 Effets secondaires généraux

Nous ne parlerons que des effets secondaires non graves. Des effets secondaires ont été décrits chez 92,3% des patients sous bocéprevir et 93,4% sous télaprevir. Les effets secondaires les plus fréquemment retrouvés sont présentés dans le tableau 8.

L'amaigrissement était en moyenne de 7,8kg (2-20). Il existait également 12 patients qui décrivaient des crampes. Six patients ont présenté une modification de la TSH en cours

de traitement. Trois patients avaient une thyroïdite préexistante, nécessitant un ajustement de l'hormonothérapie substitutive. Les trois autres avaient un déséquilibre de la TSH isolé.

Trois patients ont été traité par anti-dépresseur en cours de trithérapie. Un patient a présenté un syndrome dépressif après l'arrêt du traitement.

Type d'effets secondaires	Tous traitements (n=151, %)	Bocéprevir (n=58,%)	Télaprevir (n=93, %)
AEG			
Asthénie	89 (58,9%)	35 (60,3%)	54 (58,1%)
Anorexie	40 (26,5%)	16 (27,6%)	24 (25,8%)
Amaigrissement	22 (14,6%)	8 (13,8%)	14 (15,1%)
Syndrome pseudogrippal			
Fièvre	14 (9,2%)	3 (5,2%)	11 (11,8%)
Myalgies	34 (22,5%)	15 (25,9%)	19 (20,4%)
Arthralgies	35 (23,2%)	17 (29,3%)	18 (19,4%)
Céphalées	19 (12,6%)	6 (10,3%)	13 (13,9%)
Autres	13 (8,6%)	4 (6,8%)	9 (9,6%)
Digestif			
Nausées, vomissements	21 (13,9%)	9 (15,5%)	12 (12,9%)
Douleurs	10 (6,6%)	5 (8,6%)	5 (5,3%)
Maladie hémorroïdaire	12 (7,9%)	1 (1,7%)	11 (11,8%)
Diarrhée	12 (7,9%)	3 (5,2%)	9 (9,6%)
Respiratoires			
Dyspnée	40 (26,5%)	16 (27,6%)	24 (25,8%)
Toux	14 (9,2%)	3 (5,2%)	11 (11,8%)
Infection	6 (3,9%)	4 (6,8%)	2 (2,1%)
Psychologiques			
Troubles de l'humeur	34 (22,5%)	12 (20,6%)	22 (23,7%)
Insomnie	20 (13,2%)	6 (10,3%)	12 (12,9%)
Autres			
Dysgueusie	7 (4,6%)	4 (6,8%)	3 (3,2%)

Tableau 8 : Description des effets secondaires cliniques non graves

5.5.2.2 Effets secondaires cutanés

Une symptomatologie dermatologique était rapportée chez 23,8% des patients. Elle était plus fréquente dans le groupe télaprevir (31,2%) que dans le groupe bocéprevir (12,1%). Chez ces patients, 83,3% ont bénéficié d'une consultation spécialisée : 82,8% des patients sous télaprevir et 85,7% des patients traités par bocéprevir.

L'atteinte la plus fréquente était un eczéma (12,9% sous télaprevir, 1,7% sous bocéprevir). Six cas de toxidermies aspécifiques ont été décrits : 5 sous télaprevir, dont un érythème maculopapuleux grade 3, et 1 sous bocéprevir.

Comme décrit plus haut, un cas et une suspicion de DRESS syndrome sous bocéprevir ont conduit à l'arrêt du traitement chez deux patientes.

D'autres atteintes ont été décrites : xérose cutanée, dermite seborrheique, sarcoidose cutanée, psoriasis, alopecie et lichen plan. Des événements infectieux ont également été rapportés : érysipèle, mal perforant plantaire, gale, herpès labial, orgelet, mycose de pli.

Deux cas de poussées de porphyrie cutanée tardive ont été décrits sous télaprevir.

5.5.2.3 Effets secondaires hématologiques

5.5.2.3.1 *Prévalence des effets secondaires hématologiques*

L'hémoglobine en cours de traitement n'était pas disponible chez 7 patients (4,6%). Quatre-vingt cinq patients ont présenté une anémie en cours de traitement (59,6%). Sous télaprevir, la prévalence était de 58,1%. Sous bocéprevir, la prévalence était de 70,6%.

Sous télaprevir, l'anémie était classée grade 1 dans 64,8% des cas, contre une anémie grade 2, 3 et 4 dans respectivement 25,5%, 3,9% et 5,8% des cas. Sous bocéprevir, l'anémie était classée grade 1 dans 55,9% des cas, contre une anémie grade 2, 3 et 4 dans respectivement 29,5%, 8,8% et 5,8% des cas. La baisse d'hémoglobine est de 4,2 g/dl en moyenne : 4,19 g/dl en moyenne dans le groupe télaprevir, et 4,21 g/dl dans le groupe bocéprevir.

La répartition du nadir de l'hémoglobinémie, par traitement, est rapportée dans la figure 34. Nous n'avons pas pu recueillir précisément à quelle date l'hémoglobinémie était abaissée au cours du suivi.

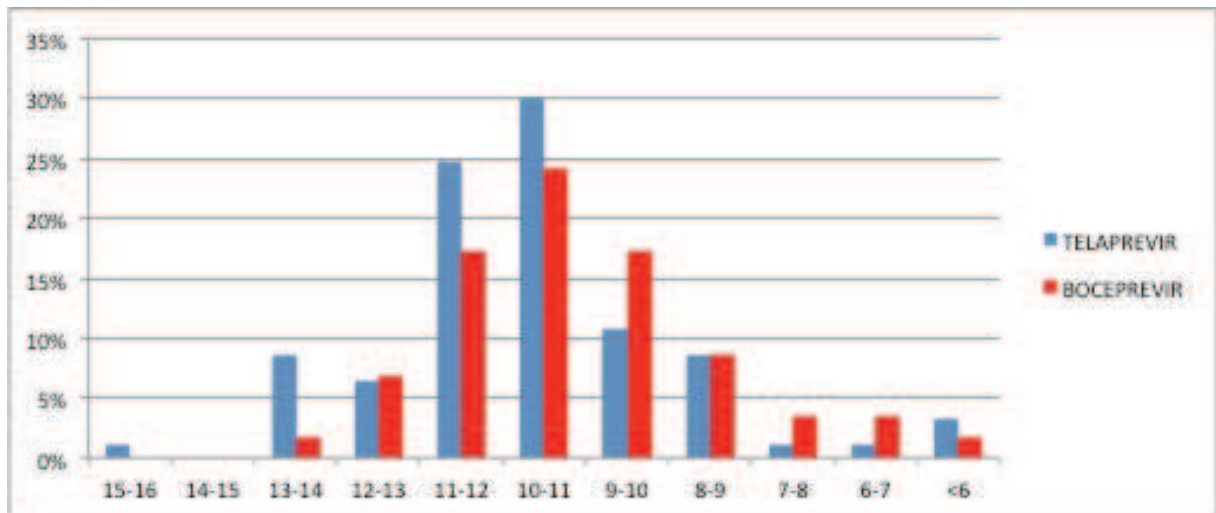


Figure 34 : Répartition du nadir de l'hémoglobinémie chez les patients traités par bocéprevir et télaprevir. En abscisse, le taux d'hémoglobine en g/dl

Une neutropénie était retrouvée chez 7,53% des patients traités par télaprevir et 8,62% des patients sous bocéprevir. Seuls 3 patients ont nécessité une introduction de facteurs de croissance granulocytaire, deux traités par télaprevir et un par bocéprevir.

La thrombopénie était retrouvée chez 10,34% sous bocéprevir et 3,23% sous télaprevir.

5.5.2.3.2 Facteurs prédictifs d'anémie sous trithérapie

L'anémie était plus fréquente dans le groupe bocéprevir que dans le groupe télaprevir ($p=0,6$). En analyse univariée, les seules variables associées à un surrisque d'anémie étaient : le taux d'hémoglobine bas initial ($p=0,013$) et le sexe féminin ($p=0,0007$) (tableau 9).

	Anémie % (n= 90)	Absence d'anémie % (n=61)	p
Traitement			0.6257
Télaprevir	58,1% (54)	41,9% (39)	
Bocéprevir	70,6% (36)	29,4% (22)	
Stade de fibrose			0.605
Cirrhose	63,2% (24)	36,8% (14)	
Absence de cirrhose	58,4% (66)	41,6% (47)	
Hémoglobininémie initiale			0.013
>15 g/dl	48,6% (34)	51,4% (36)	
13-15 g/dl	64,1% (41)	35,9% (23)	
11-13 g/dl	86,67% (13)	13,34% (2)	
<11 g/dl	0% (0)	0% (0)	
Sexe			0.0007
Femme	78,6% (44)	21,4% (12)	
Homme	50,5% (46)	49,5% (45)	
Situation thérapeutique antérieure			0.917
Naïfs	59,6% (31)	40,4% (21)	
Rechuteur	57,4% (27)	42,6% (20)	
Répondeur nul	61,5% (32)	38,5% (20)	

Tableau 9: Facteurs prédictifs d'anémie sous trithérapie par bocéprevir et télaprevir : analyse univariée.

5.5.2.3.3 Validation d'un score de risque d'anémie sous trithérapie

Dans le groupe télaprevir, le score était calculable chez 52 patients sur 93 (55,9%). La courbe ROC (Receiving Operating Characteristic) est représenté figure 35. L'aire sous la courbe est de 0,72. Pour un cut-off du score à 50%, la spécificité est de 0,68, la sensibilité de 0,62, la valeur prédictive positive de 0,81 et la valeur prédictive négative de 0,46.

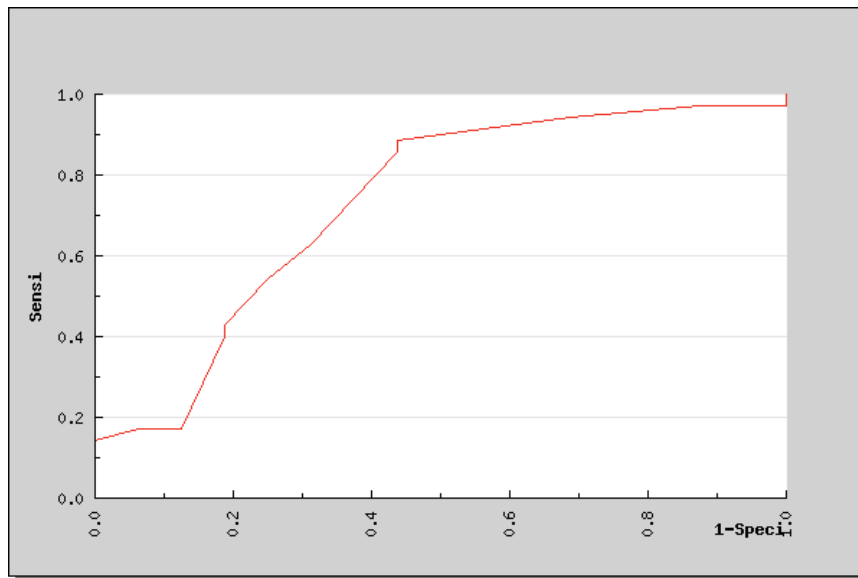


Figure 35 : Courbe ROC évaluant le lien entre l'hémoglobinémie à S2 et le risque d'anémie en cours de traitement par télaprevir.

Dans le groupe bocéprevir, la courbe ROC du score S6, utilisant l'hémoglobinémie à S6, est présentée figure 36. L'aire sous la courbe est de 0,71. Pour un cut-off du score à 50%, la sensibilité est de 0,54, la spécificité de 0,70, la valeur prédictive positive de 0,73 et la valeur prédictive négative de 0,50.

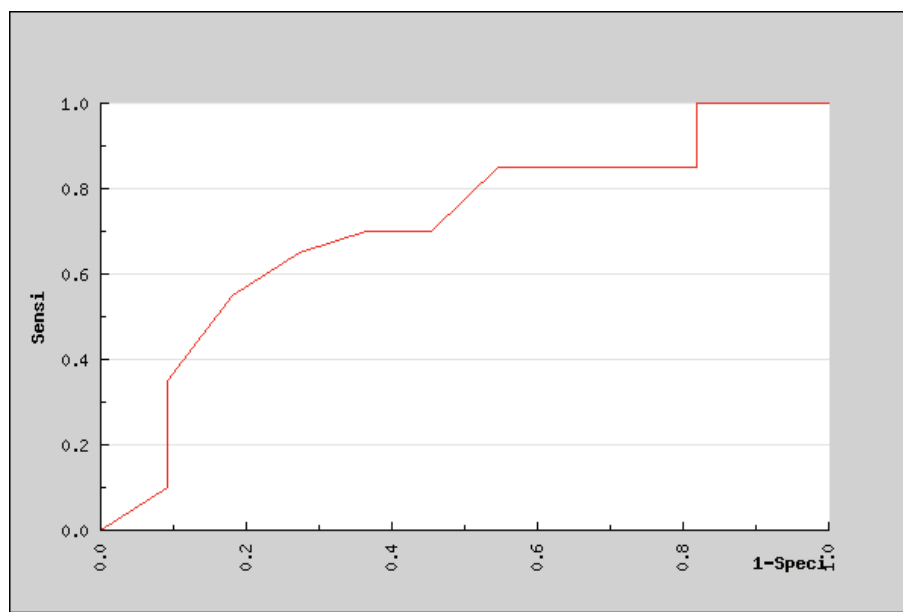


Figure 36 : Courbe ROC évaluant le lien entre l'hémoglobinémie à S6 et le risque d'anémie en cours de traitement par bocéprevir.

5.5.2.3.4 Prise en charge de l'anémie sous trithérapie

Chez les 90 patients présentant une anémie sous traitement, seulement 28,8% ne nécessitaient pas d'une adaptation de la thérapeutique : 33,3% sous bocéprevir, 25,9% sous télaprevir (tableau 10).

Dans plus d'un cas sur deux, la posologie de la ribavirine a du être réduite. Le traitement a du être stoppé chez 2 patients. Le traitement était diminué de 254,9 mg en moyenne (200-600), quel que soit l'IP utilisé. Plus de la moitié des patients ont été traités par EPO. Plus de 15% des patients ont été transfusé de culots globulaires, avec une moyenne de 2,8 culots par patient (2,63 dans le groupe télaprevir et 3,14 dans le groupe bocéprevir).

La modification de posologie des traitements n'était pas responsable d'une diminution du taux de RVS24.

	Tous traitements (n=90, %)	Bocéprevir (n=36, %)	Télaprevir (n=54, %)
Absence d'adaptation thérapeutique	26 (28,8%)	12 (33,3%)	14 (25,9%)
Modification Ribavirine			
Diminution posologie	51 (56,7%)	16 (44,4%)	35 (64,8%)
Arrêt Ribavirine	2 (2,22%)	1 (2,7%)	1 (1,8%)
Modification IFN			
Diminution posologie	5 (5,5%)	3 (8,3%)	2 (3,7%)
Arrêt IFN	2 (2,22%)	1 (2,7%)	1 (1,8%)
Arrêt trithérapie	2 (2,22%)	2 (5,5%)	0 (0%)
Transfusion de culots globulaires (CG)	14 (15,6%)	6 (16,7%)	8 (14,8%)
EPO	47 (52,2%)	19 (52,8%)	28 (51,8%)

Tableau 10 : Prise en charge de l'anémie sous trithérapie au CHU de Rouen et d'Amiens.

EPO : Erythropoïétine

6 Discussion

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la trithérapie antivirale C, incluant un IP de première génération, aux CHU de Rouen et d'Amiens.

Initialement, seuls étaient disponibles les résultats des essais de phase II et III, réalisés chez des patients très sélectionnés, donc moins représentatifs d'une population standard de personnes infectées par le VHC. L'objectif était donc d'évaluer dans une population non sélectionnée, l'efficacité du traitement. Nos résultats sont donc un reflet de la réalité en terme d'efficacité et de tolérance des deux traitements.

Une seule étude, évaluant l'efficacité de la trithérapie dans la « vraie vie », est actuellement disponible sur Pubmed. Il s'agit d'une étude hawaïenne avec un effectif global faible de 59 patients, naïfs ou en échec de bithérapie, dont la majorité était traitée par télaprevir (45 patients) (102). L'autre étude disponible est l'étude CUPIC, étude de l'ANRS. Cependant, elle évalue l'efficacité de ce traitement chez les patients infectés, tous cirrhotiques et en échec de bithérapie (103).

Notre étude est observationnelle, rétrospective, incluant l'ensemble des patients dans deux centres hospitaliers universitaires différents. Ce travail sur deux centres nous permet d'avoir des résultats représentatifs de la pratique globale des CHU, principaux centres prescripteurs de ces molécules. Entre les deux CHU, les pratiques professionnelles étaient similaires, et fidèles à l'AMM ; en particulier en ce qui concerne le suivi du patient, la prise en charge thérapeutique et le respect des règles d'arrêt du traitement. Dans les deux centres, l'ensemble des patients inclus était de génotype 1. Les populations des deux centres étaient comparables excepté le stade de fibrose. Le CHU d'Amiens comptait un nombre un peu plus important de patients classés F3 (tableau 1).

Nos résultats confirment l'intérêt de l'ajout d'un inhibiteur de protéase de première génération à la bithérapie classique. Tous types de patients confondus, la RVS24 était obtenue dans 72,0% des cas sous télaprevir, mais seulement dans 48,3% des cas sous bocéprevir. Nous avons choisi de représenter les résultats en ITT. En effet, ces résultats sont

plus représentatifs de la réalité de la réponse au traitement, compte tenu du risque d'arrêt pour effets secondaires ou inobservance.

Pour plus de visibilité, nous avons choisi de présenter la réponse virologique à S24 de la fin du traitement. A l'origine de notre étude, la RVS12 n'était pas encore considérée comme synonyme de RVS24. Depuis, une étude de Martinot-Peignoux *et al.* a démontré que l'obtention d'une RVS12 était équivalente à une RVS24. 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% (104). Nous confirmons, par ailleurs, cette donnée. En effet, sur les 96 patients ayant une RVS12, un seul a rechuté à 24 semaines de l'arrêt du traitement (1%).

Chez les patients naïfs de traitement, la RVS24 était obtenue, dans notre étude, dans 50% des cas sous bocéprevir et 76,7% des cas sous télaprevir. Comparativement aux résultats obtenus sous bithérapie pour une durée de 48 semaines, de l'ordre de 40%, nous confirmons l'efficacité globalement supérieure de la trithérapie.

L'étude Sprint-2, essai de phase III du bocéprevir, observait une RVS24 en moyenne à 65%. Les auteurs obtenaient cependant seulement 42% de RVS24 chez les patients cirrhotiques, qui composaient 9% de leur cohorte (81). De notre côté, la RVS24 était de 37,5% chez les patients cirrhotiques traités par bocéprevir, qui cette fois-ci étaient plus nombreux (36%). Cette proportion de cirrhotiques parmi nos patients traités par bocéprevir explique probablement notre résultat discordant par rapport aux études de phase III du bocéprevir. Les résultats de l'étude hawaïenne vont dans ce sens : 43% de RVS24 chez les patients naïfs sous bocéprevir, un patient sur les 7 était cirrhotique (102). Ces résultats sont à comparer avec les résultats obtenus sous bithérapie pégylée chez les patients de l'ordre de 46%, et moins de 30% chez les cirrhotiques (105). Le bénéfice de la trithérapie par bocéprevir ne semble donc pas évident dans cette catégorie de patient.

Dans le cas du télaprevir, les résultats sont sensiblement similaires aux études de phase III : la RVS24 était obtenue dans 72% dans l'étude Advance et dans environ 75% des cas dans l'étude Illuminate (82)(83). Notre taux de guérison selon le stade de fibrose est comparable à ces études (82)(83). Concernant les patients cirrhotiques, nous obtenons une RVS24 de 100% sous réserve que seuls 2 patients étaient concernés. Nous avons moins de patients cirrhotiques dans ce groupe que l'étude pivot (6% versus 11%). Dans celle-ci, la RVS24 était de l'ordre de 62% (82). Une étude allemande, présentée au congrès de l'European Association for the Study of the Liver (EASL) retrouve une RVS12 dans 63,4% des

cas, avec 11% des cirrhotiques (106). Ces excellents résultats sont à comparer aux résultats de la bithérapie de l'ordre de 33% chez les patients cirrhotiques et 47% chez les non cirrhotiques.

Chez les patients naïfs, nous confirmons le bon résultat des deux molécules. Cependant, les patients cirrhotiques semblent difficiles à traiter sous bocéprevir. Cela ne semble pas être le cas sous télaprevir.

Concernant les patients rechuteurs, nos résultats confirment la bonne efficacité de la trithérapie : 73,3% sous bocéprevir et 87,5% sous télaprevir. Ces résultats étaient supérieurs à ceux obtenus chez les patients naïfs. Les résultats sont relativement comparables aux études pivots et autres études d'expérience.

Dans l'étude de phase III du bocéprevir, Respond-2, la RVS24 était obtenue dans 83% chez les patients cirrhotiques et 75% chez les patients non cirrhotiques, avec une durée de traitement de 48 semaines (84). L'étude hawaïenne n'avait que 3 patients rechuteurs sous bocéprevir, dont 2 ont obtenu une RVS24. Le dernier patient était cirrhotique (102). Dans CUPIC, évaluant uniquement des patients cirrhotiques, la RVS12 était obtenue dans 54% des cas. Dans notre travail, 4 patients rechuteurs cirrhotiques ont été traités par bocéprevir. Aucun n'obtenait de RVS24. A nouveau, les résultats semblent donc moins bons chez les patients cirrhotiques traités par bocéprevir (103). Devant notre faible effectif de patients rechuteurs cirrhotiques et traités par bocéprevir, il semble difficile de conclure formellement à une inefficacité de ce traitement. En comparaison, la bithérapie n'obtient que 13% de RVS chez ce type de patients.

Sous télaprevir, le stade de fibrose ne semble pas modifier le profil de réponse virologique. Ces résultats confirment les données de l'étude Realize, qui trouvait des taux similaires quel que soit le score de fibrose, de l'ordre de 85% (87). La RVS12 est de 74,2% dans CUPIC chez les cirrhotiques (103), et de 74,5% dans une étude allemande (11% de cirrhotiques) (106).

Les traitements semblent donc très efficace chez ces patients rechuteurs, quel que soit le stade de fibrose sous télaprevir. Les résultats sont moins encourageants chez les patients cirrhotiques sous bocéprevir.

Chez les patients répondeurs nuls, nos résultats étaient nettement moins bons que chez les autres patients: 28,6% de RVS24 sous bocéprevir et 51,6% sous télaprevir, en intention de traiter.

Parmi nos patients traités par bocéprevir, la RVS24 était obtenue chez 50% des patients ayant une fibrose inférieure à F2 et dans 11% des cas chez les patients cirrhotiques. Une étude américaine s'est intéressée à cette population, et retrouve une RVS24 dans 41% des cas, tout stade de fibrose confondu (107). Nous confirmons donc la difficulté de traiter les patients cirrhotiques répondeurs nuls par le bocéprevir, ce que CUPIC avait montré avec aucune RVS12 sur 10 patients évalués (103). Une étude présentée à EASL en 2014 observait quand à elle une RVS12 dans seulement 14,3% des cas. Leur population était composée de 28% de cirrhotiques (108). Ainsi, notre faible taux de RVS24 s'explique en grande partie par la forte proportion de patients cirrhotiques (42,9%).

Sous télaprevir, nos résultats sont légèrement supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature. Comparativement à nos 51,6% obtenus, l'étude Realize ne trouvait que 41% et une étude allemande 25% (87)(109). Cette variation du taux de RVS24 s'explique en partie par le pourcentage de cirrhotiques dans chaque cohorte. En effet, nous confirmons que les patients cirrhotiques sont plus difficiles à traiter : 12,5% de nos patients cirrhotiques obtenaient une RVS24. Ces données sont concordantes avec la littérature (103)(87). Dans l'ensemble, ces résultats restent nettement supérieurs à la bithérapie. En effet, la bithérapie obtient moins de 10% de RVS24, et ce quel que soit le stade de fibrose (87).

La réponse au traitement semble moins bonne chez les patients répondeurs nuls à la bithérapie, notamment sous bocéprevir. Encore une fois, les patients cirrhotiques ont une moins bonne efficacité du traitement.

Depuis l'utilisation des antiviraux à action directe (AAD), comme les IP de première génération, la notion de durée de traitement guidée par la réponse a été validée. Nous confirmons que l'obtention d'une RVR et eRVR est prédictive de RVS24.

Environ 34% de nos patients étaient éligibles à un traitement court. Dans la majorité des cas (72,6%), cette règle a été respectée. Un quart de nos patients aurait donc du bénéficier d'un traitement raccourci mais celui-ci a été poursuivi. Cette poursuite du traitement semblait liée à la crainte de l'échec virologique du médecin prescripteur, notamment chez des patients difficiles à traiter. L'idée était qu'un traitement long améliorerait les chances de succès. *A posteriori*, cette prudence était injustifiée. En effet, nous confirmons qu'un traitement court, en cas d'eRVR, ne réduit pas le taux de RVS24. En effet, la RVS24 était obtenue dans 92% des cas chez nos patients ayant bénéficié d'un traitement court, comme décrit dans la littérature (81)(82).

Dans l'étude Sprint-2, traitée par bocéprevir, la population afro-américaine était associée à l'absence de RVS24. La charge virale initiale, l'âge inférieur à 40 ans, l'absence de cirrhose et la prise concomitante de statines étaient prédictifs de RVS24, chez les patients naïfs (81). La rechute à l'arrêt de la bithérapie était fortement associée à une RVS24 comparativement aux répondeurs nuls. Chez les patients en échec de bithérapie, la charge virale initiale inférieure à 800.000 UI/ml, la diminution de la charge virale de plus d'un log à S4 et l'absence de cirrhose étaient prédictives de RVS24 (109). Dans notre étude, les facteurs prédictifs de RVS24 sont moins nombreux. Pour le bocéprevir, seuls l'absence de cirrhose et le sexe masculin étaient prédictifs d'une RVS24. Concernant la situation thérapeutique antérieure, elle n'est pas mise en évidence dans notre étude, dans l'analyse multivariée. Il s'agit probablement d'un manque de puissance, lié à un faible effectif. Nous sommes les seuls à avoir mis en évidence le sexe masculin comme facteur prédictif. Nous n'avons à l'heure actuelle pas d'explication à apporter. Dans CUPIC, le taux de plaquettes $>100.000/\text{mm}^3$ et le génotype 1b étaient prédictifs de RVS24. Le taux de plaquettes est probablement lié à la gravité de la cirrhose. L'absence de thrombopénie serait donc probablement associée à une meilleure tolérance du traitement (103). Concernant le génotype, d'autres études ont montré que le génotype 1b répondait mieux au traitement (82)(110). En effet, il est responsable de moins de mutations de résistance par rapport au génotype 1a (3% versus 23%) (110)(111). Les mutations restent moins longtemps en circulation : 1 à 2 mois contre 8 à 11 mois en cas de génotype 1a (111). Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence une différence concernant la RVS et le génotype. Les patients infectés par un génotype 1b semblaient obtenir plus de RVS24 que les patients 1a. Cette observation n'était pas significative, probablement par manque d'effectif. En effet, pour beaucoup de nos patients, le sous-typage de génotype n'était pas disponible. Ils ont donc été classés en « non groupable ». Cette absence de classification est majoritairement due à la réalisation du génotypage ancienne, souvent en laboratoire de ville, qui ne le réalise pas avec des techniques de séquençage mais avec des techniques d'hybridation moléculaire. Nous n'avons pas réalisé à nouveau le séquençage chez ces patients.

Pour les patients traités par télaprevir, les facteurs prédictifs de RVS24 observés dans notre étude étaient la réponse antérieure à la bithérapie (naïfs et rechuteurs versus répondeurs nuls), l'absence de cirrhose, l'obtention d'une RVR et l'exogénose chronique. Ces résultats sont relativement comparables à ceux de la littérature. En effet, l'étude Illuminate affirmait que la présence de cirrhose était un facteur de mauvais pronostic pour l'obtention

d'une RVS24. L'étude Advance trouvait l'absence de cirrhose et la RVR comme facteurs prédictifs de RVS24 (82). L'étude Realize et CUPIC montraient que le génotype 1b était encore une fois de meilleur pronostic (103)(87). Concernant le génotype, les patients génotype 1b obtenaient plus de RVS24 dans notre étude, sans que ce soit significatif, probablement par manque de puissance.

Notre étude n'étant pas construite dans le but de comparer les deux molécules entre elles, nous ne pouvons affirmer si l'une d'elle est plus efficace. En effet, il s'agit d'une étude observationnelle et non d'une étude randomisée comparative.

Dans les deux centres, le choix du traitement était laissé à la liberté du médecin en accord avec le patient. Les critères pris en compte étaient les antécédents, les traitements associés, l'histoire thérapeutique antivirale et la durée du traitement. Le traitement par télaprevir étant plus court, et donnant une impression globale d'efficacité supérieure au bocéprevir, il a été majoritairement prescrit dans les deux centres. Une étude nantaise présentée aux journées françaises d'hépatogastroentérologie en 2014, évaluait la prescription d'IP de première génération dans leur centre : en première partie de travail, ils avaient prescrit le bocéprevir et le télaprevir équitablement. Suite à l'évaluation de la réponse virologique, ils avaient prescrit beaucoup moins de bocéprevir pendant la deuxième partie du travail (112). Cette moins bonne efficacité n'a cependant jamais été prouvée.

Aucune étude n'a comparé les deux molécules. Dans notre travail, les deux groupes de traitement étaient comparables à l'inclusion, excepté concernant la fibrose. En effet, il existait nettement plus de patients cirrhotiques dans le groupe traité par bocéprevir. Le stade de fibrose étant un facteur prédictif de RVS24 reconnu, nous ne pouvons comparer ces résultats.

Dans notre travail, les échecs thérapeutiques étaient nombreux : 53% sous bocéprevir et 28% sous télaprevir. Dans ces échecs, la majorité était des échecs virologiques : 38% sous bocéprevir et 21% sous télaprevir. Parmi ces échecs virologiques, la composition est différente en fonction du traitement. En effet, la très grande majorité des échecs sous bocéprevir étaient des non-réponses au traitement (86%). Dans le groupe télaprevir, près de la moitié des patients avaient rechuté à l'arrêt de la trithérapie.

Ces résultats sont comparables à ceux de la littérature. Dans l'étude CUPIC, la majorité des patients en échec sous bocéprevir étaient par non réponse à la trithérapie.

Sous téléprevir, les patients avaient majoritairement rechuté à l'arrêt (103). Cette répartition est identique dans l'étude hawaïenne (102).

L'éducation thérapeutique a montré sa pertinence et son efficacité en terme d'observance et de compréhension de la maladie, dans diverses pathologies (comme par exemple les rhumatismes inflammatoires, l'insuffisance cardiaque et le diabète). Elle est associée à une réduction de morbi-mortalité et du coût de santé (113)(114)(115). Dans l'hépatite C, une étude s'est intéressée à l'efficacité de l'éducation thérapeutique chez les personnes infectées par les génotype 2 et 3 traités par bithérapie. L'éducation thérapeutique améliorait l'observance aux deux molécules mais également la RVS, avec un Odd-ratio à 1,58 (116). Malgré l'éducation, le pourcentage d'inobservance reste sensiblement autour de 5%, quelles que soient les études (87)(82)(81). Dans les études de phases III, le pourcentage était de cet ordre, alors que le management du patient était intense (82)(103)(117)(83)(84)(108). Dans notre travail, l'inobservance déclarée était de l'ordre de 3 à 5%, malgré une éducation thérapeutique adaptée dans les deux services. Nous pouvons imaginer que ce pourcentage serait bien supérieur si l'éducation thérapeutique n'avait pas été mise en place.

Dans les études de phase III, le taux d'effets secondaires graves était de l'ordre de 12% en moyenne (82)(83)(117)(81)(84). Dans CUPIC, les auteurs rapportaient 14,2% d'effets secondaires graves sous téléprevir et 21,3% sous bocéprevir, chez les patients cirrhotiques. Ils montraient également qu'une albuminémie inférieure à 35 g/l, accompagnée d'une thrombopénie à 100 G/l, étaient associées à un sur-risque de mortalité et d'effets secondaires graves (103). Dans notre étude, le taux d'arrêt du traitement pour effets secondaires graves était de 7,9%. Chez les patients cirrhotiques, 21% présentaient des effets secondaires graves.

Malheureusement, nous n'étions pas en mesure d'évaluer le taux de plaquettes et d'albuminémie chez tous les patients. Les données étaient manquantes chez près de la moitié des patients cirrhotiques.

Les effets secondaires graves étaient majoritairement infectieux, ce qui est cohérent avec la littérature. En effet, la prévalence des épisodes infectieux est majorée, passant de 8% sous bithérapie à 27% sous trithérapie (118).

Les effets secondaires graves étaient observés chez 17,3% de l'ensemble des patients traités par bocéprevir contre 2,2% des patients traités par téléprevir. Une autre étude

menée « dans la vraie vie » trouvait un taux plus élevé sous bocéprevir (13,6%) que sous télaprevir (11,3%) (119).

Nous avons donc observé un taux plus faible d'arrêt pour effets secondaires que les autres études. Ceci s'explique probablement par l'amélioration de nos connaissances sur les effets secondaires des traitements et de leur gestion, l'anticipation de la prise en charge et l'éducation thérapeutique.

Environ 93% des patients présentaient au moins un effet secondaire non grave. Ces résultats étaient comparables à ceux de la littérature. En comparaison, la bithérapie pégylée était responsable d'environ 81% d'effets secondaires (73). Les études de phase III montraient une augmentation de ces effets secondaires par rapport à la bithérapie pégylée, de plus de 5%. Ces effets secondaires sont notables et peuvent être invalidants. Certains peuvent nécessiter un arrêt de travail parfois jusqu'à la fin du traitement, entraînant un coût supplémentaire. Malheureusement, nous n'avons pas pu évaluer le pourcentage de patients ayant bénéficié d'un arrêt de travail. Le type d'effet secondaire selon la molécule était similaire aux études de phase III (tableau 8) (81)(82). La prévention et la gestion de ces effets indésirables sont essentielles afin d'éviter tout arrêt des traitements (103), et donc du risque d'absence de guérison.

L'incidence de l'anémie est majorée de 20% entre la bi- et les trithérapies, et les grades d'anémie sont en moyenne plus sévères sous trithérapies (120). Il s'agit d'un enjeu majeur de la prise en charge du patient. Dans les études, elle est estimée en moyenne à 50% sous bocéprevir et 40% sous télaprevir (120). Dans notre étude, l'incidence était plus élevée, à 59,6%. Elle est nettement plus importante chez les patients traités par bocéprevir que chez les patients traités par télaprevir. Les facteurs prédictifs trouvés étaient le sexe féminin et une hémoglobémie initiale basse. Dans l'analyse *post-hoc* de Realize, Zeuzem *et al.* a trouvé le sexe féminin, un IMC inférieur à 25, l'hémoglobémie initiale, l'âge de plus de 40 ans et l'hémoglobémie à S2 comme facteurs prédictifs d'anémie sous télaprevir (121). De la même manière, une autre étude avaient trouvé le sexe féminin et l'hémoglobémie basse (122). L'incidence élevée chez les femmes est probablement expliquée, par le fait que les femmes présentent plus souvent les autres facteurs de risque (tels que le poids et l'hémoglobémie initiale basse). Sous bocéprevir, les facteurs prédictifs observés dans la littérature étaient le sexe féminin et l'âge de plus de 40 ans (123).

Comme conseillée dans les recommandations, notre prise en charge a nécessité des injections d'EPO et une diminution de la posologie de ribavirine dans plus d'un cas sur deux, et une transfusion de culots globulaires dans 16% des cas. Dans deux cas, le traitement a du être stoppé. Ces pourcentages sont relativement proches de ceux de la littérature (122)(123). Concernant l'EPO, elle n'était pas autorisée dans les études de phase II et III du télaprevir. Par contre, dans celles du bocéprevir, ce fut un recours fréquent (81). De nombreuses études ont mis en évidence que la réduction de dose de la ribavirine lorsque la charge virale est négative n'entraînait pas de diminution de RVS24, que ce soit sous bi- ou trithérapie (124)(123)(121). Nous confirmons ces données dans notre travail. La diminution de posologie de l'IP n'était pas autorisée en raison du risque d'apparition de variants mutés. Elle n'a pas été réalisée dans notre travail. Par ailleurs, aucun dosage évaluant la concentration sérique des IP n'existe en routine.

Nous n'avons pas recueilli la cinétique de la chute d'hémoglobine, et ne pouvons donc pas estimer le délai moyen d'apparition du nadir. Dans son étude, Zeuzem *et al.* mettaient en évidence que la majorité des anémies avaient lieu avant la semaine 12, c'est à dire lorsque le patient est sous trithérapie. Ils ont constitué un score prédictif du risque d'anémie sous télaprevir, dont un des critères était l'hémoglobine à S2. Par exemple, en cas d'hémoglobine inférieure à 13g/dl à S2, le risque d'anémie en cours de traitement avoisinait les 60%. (121). Nos analyses confirment la validité de ce score avec une aire sous la courbe de 0,72 et une valeur prédictive à 0,81. De la même manière, nous avons adapté ce score aux patients traités par bocéprevir. Nous avons choisi de considérer l'hémoglobine cette fois-ci à la semaine 6, soit à S2 du début du bocéprevir. Ce score semble également être prédictif d'anémie avec une aire sous la courbe à 0,71 et une valeur prédictive positive à 0,73. Bien que ce score a été réalisé *a posteriori*, il semble applicable aux potentiels patients qui bénéficieront des traitements. Il pourrait permettre de diminuer le taux d'incidence d'anémie.

Dans les études, les effets secondaires cutanés sont plus fréquents sous trithérapie qu'en bithérapie (55% versus 33%). La majorité était des lésions de grade 1 et 2. Le traitement a du être arrêté dans 5% des cas pour des lésions cutanées sévères (125). Dans notre travail, la prévalence des effets secondaires cutanés était seulement de 24%. Le taux d'arrêt du traitement était de 1,3%. Notre faible taux d'arrêt du traitement peut être expliqué par le recours rapide à la consultation dermatologique spécialisée. L'anticipation,

par nos deux centres, des complications cutanées a permis de mettre en place un accès privilégié à la consultation dermatologique dans les 24h si nécessaire.

Dans les études de phase II et III du bocéprevir, aucune toxicité cutanée grade 3 ou 4 n'avait été décrite. Cependant sous télaprevir, des cas de DRESS syndrome et de syndrome de Stevens–Johnson avaient été décrits (126). Dans nos centres, nous avons décrit le premier cas de DRESS syndrome sous bocéprevir (89), rappelant que la vigilance doit être la même quelle que soit la molécule.

Les échecs virologiques étaient nombreux dans notre étude. Les résistances aux traitements apparaissent toujours lors d'une suppression virale incomplète qui peut s'expliquer par différents facteurs liés à l'hôte, au virus ou à la molécule. Le principal facteur lié à l'hôte est l'inobservance au traitement, qui entraîne des concentrations sub-optimales de l'agent anti-viral direct. Les facteurs viraux sont constitués par la présence d'une quasi-espèce et parmi celle-là, la présence de variants mutés minoritaires résistants. Les facteurs pharmacologiques sont : l'efficacité antivirale intrinsèque du traitement, la pharmacocinétique et la barrière génétique à la résistance – c'est-à-dire le nombre de substitutions nucléotidiques nécessaires pour être responsable d'une résistance.

Afin de mieux comprendre les échecs virologiques, nous avons cherché la présence à l'échec de mutations de résistance, et ceci pour les deux traitements. Parmi les patients en échec, seuls 64,3% avaient un plasma en fin de traitement disponible pour le séquençage. Parmi ces patients, 70,3% présentaient un virus muté. Dans les études de phase III, environ la moitié des patients en échec avaient des populations virales résistantes à l'IP. Les mutations observées étaient celles habituellement décrites dans la littérature (110)(127). Dans notre étude, après un traitement par télaprevir, nous avons trouvé les mutations suivantes : V36A/M, A156G et R155K. Ce sont toutes des mutations de bas niveau de résistance. Après un traitement par bocéprevir, nous avons observé les mutations suivantes : V36M, T54S/T/C, R155T, A156S, V158I/M/V, D168N et I/V170A. Parmi ces mutations, certaines sont décrites comme des mutations de haut niveau de résistance (T54, V158, D168). La plupart de ces mutations sont des mutations croisées, empêchant un traitement ultérieur par la deuxième molécule disponible.

En cas de virus de génotype 1a, les mutations observées étaient essentiellement en position V36 et/ou R155. L'association est responsable d'un haut niveau de résistance. En cas de génotype 1b, les mutations étaient plus variées. Il n'existait pas plus de mutation dans

le groupe génotype 1a, probablement par manque d'effectif. En effet, dans la littérature, les échecs et les mutations de résistance sont plus nombreux en cas de génotype 1a (110)(111). Cela s'explique par le fait que la barrière à la résistance du génotype 1a est plus faible. Une seule substitution nucléotidique est nécessaire pour être responsable d'une mutation, contre deux nécessaires au génotype 1b (128). Cela peut expliquer pourquoi nos patients génotype 1a semblaient moins bien répondre à la trithérapie.

La présence de variants mutés était observée chez l'ensemble de nos patients en rebond par apparition d'une résistance secondaire au traitement. Chez les patients répondeurs nuls à la trithérapie, 73,7% présentaient des variants mutés en fin de traitement, probablement par résistance primaire.

Certaines études se sont intéressées à la présence de variants mutés avant l'introduction de l'IP. Ils sont présents chez 3% des patients naïfs de tout traitement, et chez 5 à 7% tous patients confondus, sous forme de populations virales minoritaires (129)(130). En cas d'administration d'un IP seul, la pression médicamenteuse sélectionne les variants porteurs de mutations de résistance qui vont croître, au dépend des autres, de façon exponentielle, et devenir ainsi l'espèce majoritaire (128). C'est pourquoi, l'association de trois molécules est nécessaire pour empêcher la croissance de ces variants résistants. Chacune des molécules, sans résistance croisée, avec une forte puissance antivirale et avec une haute barrière à la résistance, est associée pour être synergique. Elles empêchent donc la multiplication de ces variants minoritaires mutés pré-existants (128). En théorie, les variants mutés préexistants n'ont pas d'impact sur la réponse au traitement.

Nous nous posons donc la question : l'apparition de ces mutations sont-elles la cause ou la conséquence de l'échec virologique ? Est-ce la présence du variant muté qui est responsable du rebond ou de la non-réponse au traitement, ou est-ce l'inefficacité du traitement qui permet la sélection et la multiplication de ces variants ? La persistance de l'infection à une trithérapie incluant une antiprotéase est essentiellement liée à une réponse insuffisante à l'IFN et à la ribavirine (131). La croissance des populations virales résistantes à l'inhibiteur de protéase en serait donc la conséquence et non la cause.

L'impact à long terme de la résistance est inconnu. En effet, la disparition des populations virales résistantes se fait progressivement après l'arrêt du traitement, avec un délai variable (entre 1 mois et 1 an) (110)(127). Les sociétés françaises, européennes et américaines sur l'étude du foie ne recommandent pas, dans la pratique clinique, la recherche systématique de mutations, devant la difficulté d'interprétation des résultats (92)(39). Malgré tout, le séquençage pourrait être indiqué dans certains cas. En effet, il

existe un polymorphisme génétique en position Q80, impactant l'utilisation de certains traitements. Le polymorphisme Q80K est présent chez 30 à 40% des personnes infectées. En cas de génotype 1a et de la présence de ce polymorphisme Q80K, il existe une résistance naturelle au siméprevir, sans résistance au bocéprevir ni télaprevir (132).

Le traitement de l'hépatite chronique C est actuellement en plein bouleversement (figure 37). Après dix ans de bithérapie pégylée, les premiers anti-viraux directs (bocéprevir et télaprevir) ont été prescrits, avec des résultats, certes meilleurs que ceux de la bithérapie, mais finalement partiellement satisfaisants. De plus, leurs effets secondaires et les interactions médicamenteuses rendent le management du patient complexe. De nouvelles molécules ont été développées : les IP-NS3-4A de deuxième génération (par exemple : siméprevir, faldaprevir ou asunaprevir), les inhibiteurs NS5A (daclatasvir par exemple), inhibiteurs nucléotidiques ou nucléosidiques de la polymérase NS5B (exemple : sofosbuvir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la polymérase NS5B (exemple : dasabuvir). Ces nouvelles molécules sont progressivement disponibles, certaines ont obtenu l'AMM en France (sofosbuvir et siméprevir), d'autres sont en ATU et dans l'attente de l'AMM (daclatasvir). Chaque mois apporte de nouvelles molécules et les recommandations de prescription évoluent très rapidement.

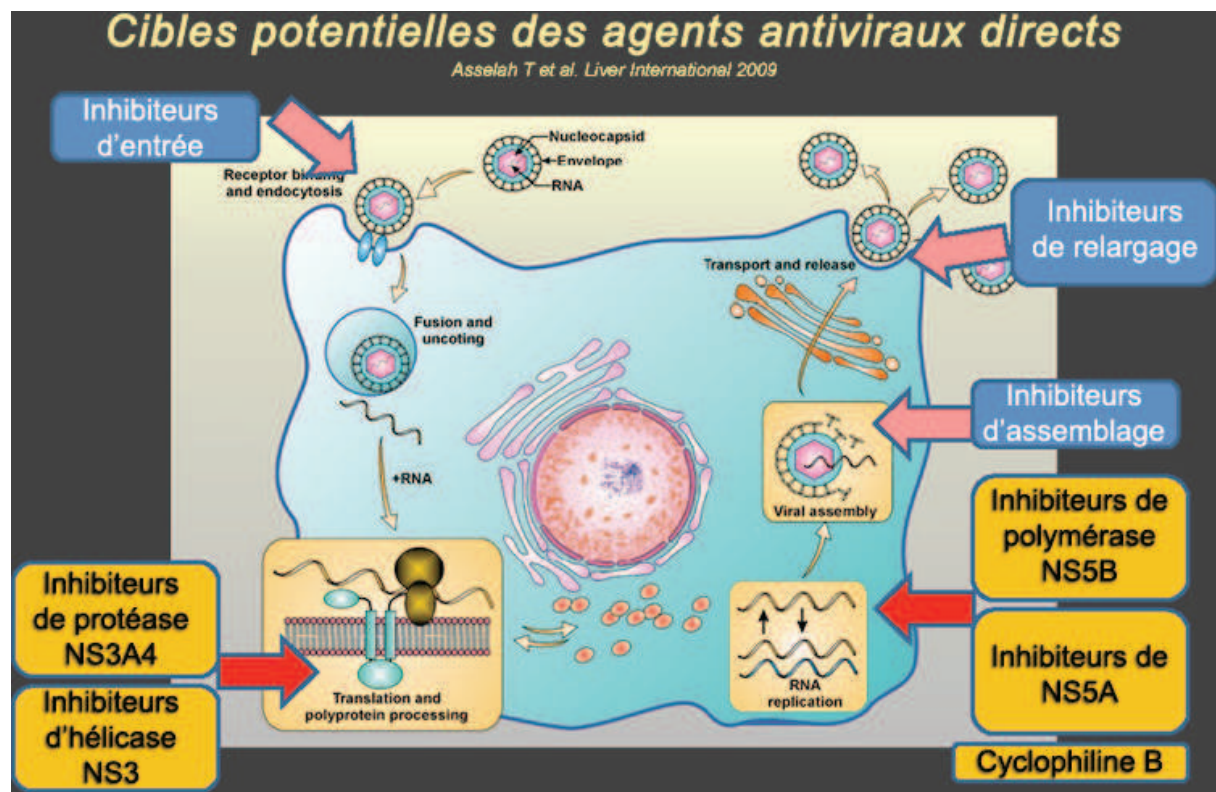


Figure 37 : Cibles potentiels de nouveaux antiviraux directs, d'après (133).

L'un des problèmes posés par la présence de mutations de résistance décrites après traitement par bocéprevir et télaprevir, est que, parmi ces mutations, certaines peuvent être responsables de résistances croisées avec les nouveaux inhibiteurs de 2^{ème} génération, en raison de leur barrière à la résistance faible. Par exemple, les mutations R155K et D168E/V/Y peuvent être responsables de résistance au traitement par siméprevir, faldaprevir, asunaprevir et ABT-450. Parmi nos 19 patients ayant des mutations de résistance, 6 présentaient une ou plusieurs mutations qui pourraient être responsables d'échecs sous ces traitements, s'ils devaient être introduits.

Actuellement, l'AFEF recommande une bithérapie par sofosbuvir et daclatasvir pour les personnes infectées en échec de trithérapie par télaprevir ou bocéprevir (134). Dans l'étude de Sulkowski, 98% des patients en échec de la trithérapie obtenaient une guérison sous cette association sofosbuvir et daclatasvir de 24 semaines (135). Le sofosbuvir, inhibiteur de polymérase nucléotidique, et le daclatasvir, inhibiteur NS5A, sont des molécules d'action pangénotypique, sans mutation croisée avec les IP de première génération, car ils n'appartiennent pas à la même classe thérapeutique. Ils ont également une barrière à la résistance élevée.

Idéalement, le traitement serait un traitement très efficace, en une prise orale quotidienne, sans IFN ni ribavirine, de courte durée, n'induisant pas de résistance croisée et pangénotypique. Il doit avoir une bonne tolérance et être peu coûteux. Les recommandations actuelles approchent de cet objectif.

Pour les personnes infectées par le génotype 1, naïfs d'IP de première génération, il convient d'utiliser des associations de deux ou trois molécules : daclatasvir, siméprevir et sofosbuvir. Dans quelques cas, l'IFN et la ribavirine peuvent être encore utilisés (134). Selon les recommandations récentes de l'AFEF et de l'EASL, chez les patients naïfs ou rechuteurs de bithérapie, trois options sont envisageables : une association IFN-ribavirine-sofosbuvir, une association sofosbuvir-daclatasvir ou une association sofosbuvir-siméprevir pendant 12 semaines. Pour les patients non répondeurs à la bithérapie, seuls les associations sofosbuvir-siméprevir ou sofosbuvir-daclatasvir pendant 12 à 24 semaines sont envisageables. Ces recommandations sont similaires quel que soit le génotype (134)(136). Le sofosbuvir a obtenu l'AMM en janvier et le siméprevir en mai 2014. Le daclatasvir est actuellement disponible en ATU, mais devrait obtenir l'AMM dans les prochains mois. Le sofosbuvir et le

siméprevir peuvent être actuellement prescrits en France selon leur AMM, c'est-à-dire, sans restriction d'indication. Cependant, ils ne seront pris en charge par l'assurance maladie que dans le périmètre de leur ex-ATU. C'est-à-dire, qu'ils ne seront remboursés que pour les personnes infectées ayant une maladie hépatique au stade avancé (F3-F4), sans alternative thérapeutique, inscrits sur liste de transplantation ou récidivants après transplantation avec une maladie agressive, ou ayant des atteintes extra-hépatiques de leur hépatite C (134).

Les patients les plus difficiles à traiter dans notre cohorte et dans la littérature étaient les patients cirrhotiques et/ou répondeurs nuls à la bithérapie pégylée. Pour les patients non répondeurs, les études avec les nouvelles molécules montrent des résultats très prometteurs. Dans l'étude Cosmos, 100% des patients non répondeurs à la bithérapie pégylée et traités par une combinaison sofosbuvir et siméprevir obtenaient une RVS24. Le traitement ne comprenait pas d'IFN et ne durait que 12 semaines (137). L'association daclatasvir et sofosbuvir pendant 24 semaines obtenaient également 100% de RVS24 chez ces patients (135). Enfin, l'association de ces deux molécules avec la ribavirine permettait un traitement de court de 12 semaines avec la même efficacité (135).

Chez les patients F3-F4, l'association sofosbuvir-siméprevir pendant 12 semaines obtenaient une RVS12 dans 93% des cas (138). L'association sofosbuvir-daclatasvir pendant 12 semaines obtenaient 100% de RVS12 dans l'étude de phase III, qui comprenaient 15% de patients cirrhotiques (135). L'étude Neutrino obtenait 90% de RVS12 par l'association IFN-ribavirine-sofosbuvir en 12 semaines. La population était composé de 17% de patients cirrhotiques (139).

Les traitements par bocéprevir et télaprevir étaient des traitements coûteux, par le prix de la molécule elle-même, mais aussi par la prise en charge associée (comme par exemple le suivi, les examens complémentaires, le traitement par EPO ou les éventuelles transfusions). Selon les modèles mathématiques, le traitement coûterait en moyenne, chez tous types de patients confondus, de 43.992 à 54.936 USD (United States Dollars) pour un traitement par télaprevir, et environ 31.300 USD pour un traitement par bocéprevir. La QALY (Quality Adjusted Life Year) ou année de vie ajustée par sa qualité, est un indicateur économique estimant la valeur de la vie. La QALY est estimée à environ 29.184 USD pour le bocéprevir et 44.247 pour le télaprevir (140).

Devant l'efficacité finalement imparfaite des IP de première génération, sur certaines populations, notamment les cirrhotiques et non répondeurs, et le coût de la prise en charge globale, d'autres traitements de première ligne peuvent être intéressants.

Cependant, pour une association sofosbuvir et siméprevir, le coût total est pour le moment bien supérieur. En excluant uniquement les personnes infectées en échec des IP de première génération, le coût est estimé à 165.336 USD. Par contre, le QALY est bien plus intéressant, à 14.690 USD (141). Aucune étude de coût-efficacité n'a été réalisée sur l'association sofosbuvir et daclatasvir chez les patients en échec de la trithérapie par IP de première génération.

Devant l'émergence et l'efficacité des nouveaux AAD, le bocéprevir et le télaprevir ne seront plus utilisés dorénavant dans les pays développés. Dans les pays à faibles ressources, il semble difficile de prescrire ces deux molécules, notamment en raison du coût et de la difficulté de prise en charge des effets secondaires. De plus, les nouveaux AAD sont actuellement trop onéreuses pour ces pays. De la même manière que le coût des molécules antirétrovirales contre le VIH a baissé de manière spectaculaire dans ces pays, nous pouvons espérer que l'arrivée d'une concurrence diminuera les prix des molécules antivirales C.

Une étude a montré que le traitement par trithérapie incluant un nouvel AAD était actuellement coût-efficace en cas de fibrose supérieure ou égale à F2. Il ne l'est pas pour les personnes infectées ayant une fibrose moins sévère. De l'autre côté, les traitements sans interféron sont plus efficaces mais plus onéreux. Attendre l'arrivée de ces associations n'est pas coût-efficace pour les personnes infectées ayant une fibrose supérieure ou égale à F2, devant le risque de progression ou de complication. Par contre, si le coût des traitements diminue, il deviendrait intéressant, tous stades de fibrose confondus, d'attendre les nouvelles associations (142).

7 Conclusion

En 2011, l'arrivée des IP a bouleversé le traitement de l'hépatite C chronique des patients atteints de génotype 1. Les essais cliniques annonçaient des résultats très encourageants par rapport aux résultats obtenus sous bithérapie pégylée. L'objectif de notre travail était de comparer les résultats dans la pratique courante aux résultats des essais cliniques.

Nous confirmons donc les bons résultats de la trithérapie avec un IP de première génération, avec des pourcentages de guérison proches de ceux obtenus lors des essais de phase III. Cependant, nous avons eu des résultats beaucoup moins bons pour des sous-populations : les patients cirrhotiques et les patients non-répondeurs à une bithérapie pégylée, surtout chez les patients traités par bocéprevir. Pour eux, les résultats étaient aussi médiocres que ceux obtenus anciennement sous bithérapie.

Nous confirmons, également, la tolérance médiocre du traitement, sur le plan général. La quasi-totalité des patients ont, en effet, déclaré des effets secondaires. L'anémie est un enjeu réel dans la prise en charge de ces patients. Les patients ont un risque infectieux majoré. L'éducation thérapeutique a un rôle majeur dans la prise en charge de ces patients, afin d'éviter toute inobservance ou arrêt du traitement, qui pourrait être synonyme d'échec.

Parmi les patients en échec, la grande majorité présentait des mutations de résistance aux traitements. Ces mutations seraient plutôt une conséquence qu'une cause d'échec du traitement. Certaines de ces mutations sont croisées avec les IP de deuxième génération, pouvant être responsable d'un potentiel échec du traitement.

L'arrivée récente des nouvelles molécules va de nouveau bousculer la prise en charge de ces patients. Le bocéprevir et le télaprevir ne sont plus un traitement d'actualité. Le traitement idéal sera composé d'antiviraux directs, sans IFN ni ribavirine, bien toléré et de courte durée.

Références bibliographiques

1. Alter HJ, Purcell RH, Holland PV, Popper H. Transmissible agent in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*. 1978 Mar 4;1(8062):459–63.
2. Feinstone SM, Mihalik KB, Kamimura T, Alter HJ, London WT, Purcell RH. Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. *Infect Immun*. 1983 Aug;41(2):816–21.
3. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989 Apr 21;244(4902):359–62.
4. Kaito M, Watanabe S, Tsukiyama-Kohara K, Yamaguchi K, Kobayashi Y, Konishi M, et al. Hepatitis C virus particle detected by immunoelectron microscopic study. *J Gen Virol*. 1994 Jul;75 (Pt 7):1755–60.
5. Rosenberg S. Recent advances in the molecular biology of hepatitis C virus. *J Mol Biol*. 2001 Oct 26;313(3):451–64.
6. Rijnbrand RC, Lemon SM. Internal ribosome entry site-mediated translation in hepatitis C virus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2000;242:85–116.
7. Dubuisson J. Folding, assembly and subcellular localization of hepatitis C virus glycoproteins. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2000;242:135–48.
8. Kolykhalov AA, Feinstone SM, Rice CM. Identification of a highly conserved sequence element at the 3' terminus of hepatitis C virus genome RNA. *J Virol*. 1996 Jun;70(6):3363–71.
9. Imbert I, Dimitrova M, Wolf M et al. Réplication du virus de l'hépatite C : systèmes d'étude, avantages et limites. *Virologie*. 2004 juillet-août;281–95.
10. Bartosch B, Vitelli A, Granier C, Goujon C, Dubuisson J, Pascale S, et al. Cell entry of hepatitis C virus requires a set of co-receptors that include the CD81 tetraspanin and the SR-B1 scavenger receptor. *J Biol Chem*. 2003 Oct 24;278(43):41624–30.
11. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol*. 2007 Jun;5(6):453–63.
12. Steinhauer DA, Domingo E, Holland JJ. Lack of evidence for proofreading mechanisms associated with an RNA virus polymerase. *Gene*. 1992 Dec 15;122(2):281–8.
13. Bukh J, Purcell RH, Miller RH. Sequence analysis of the 5' noncoding region of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Jun 1;89(11):4942–6.
14. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Apr;13(2):223–35.

15. Pawlotsky JM, Germanidis G, Frainais PO, Bouvier M, Soulier A, Pellerin M, et al. Evolution of the hepatitis C virus second envelope protein hypervariable region in chronically infected patients receiving alpha interferon therapy. *J Virol*. 1999 Aug;73(8):6490–9.
16. Van Doorn LJ, Capriles I, Maertens G, DeLeys R, Murray K, Kos T, et al. Sequence evolution of the hypervariable region in the putative envelope region E2/NS1 of hepatitis C virus is correlated with specific humoral immune responses. *J Virol*. 1995 Feb;69(2):773–8.
17. Zein NN, Rakela J, Krawitt EL, Reddy KR, Tominaga T, Persing DH. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15;125(8):634–9.
18. Pawlotsky JM, Tsakiris L, Roudot-Thoraval F, Pellet C, Stuyver L, Duval J, et al. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C. *J Infect Dis*. 1995 Jun;171(6):1607–10.
19. Simmonds P, Mellor J, Sakuldamrongpanich T, Nuchaprayoon C, Tanprasert S, Holmes EC, et al. Evolutionary analysis of variants of hepatitis C virus found in South-East Asia: comparison with classifications based upon sequence similarity. *J Gen Virol*. 1996 Dec;77 (Pt 12):3013–24.
20. Simmonds P. Viral heterogeneity of the hepatitis C virus. *J Hepatol*. 1999;31 Suppl 1:54–60.
21. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J Viral Hepat*. 1999 Jan;6(1):35–47.
22. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatol Baltim Md*. 2013 Apr;57(4):1333–42.
23. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/fr/>.
24. INVS. Prévalence des hépatites B et C en France en 2004 [Internet]. 2007 mars. Disponible sur: http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/.
25. INVS. Estimation des taux de prévalence des anticorps anti-VHC et de marqueurs de l'hépatite b chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004 (Internet), disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2005/analyse_descriptive_140205/.
26. HAS. Hépatite Chronique C [Internet]. 2006 mai. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/06-072_hepat-c_internet_sans_liste.pdf.
27. Pequignot F, Hillon P, Antona D, Ganne N, Zarski J-P, Méchain M, et al. Estimation nationale de la mortalité associée et imputable à l'hépatite C et à l'hépatite B en France métropolitaine en 2001. *Bull Epidemiol Hebd*. 1 juill 2008;(27):237-40.

28. Inpes. Hépatite C - Du dépistage au traitement - Questions et réponse à l'usage des patients - 1055.pdf [Internet]. 2007 [cité 20 avr 2013]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1055.pdf>.
29. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology*. 1997 Aug;26(2):485–90.
30. Bell J, Batey RG, Farrell GC, Crewe EB, Cunningham AL, Byth K. Hepatitis C virus in intravenous drug users. *Med J Aust*. 1990 Sep 3;153(5):274–6.
31. Telfer PT, Brown D, Devereux H, Lee CA, DuSheiko GM. HCV RNA levels and HIV infection: evidence for a viral interaction in haemophilic patients. *Br J Haematol*. 1994 Oct;88(2):397–9.
32. Yazdanpanah Y, De Carli G, Miguères B, Lot F, Campins M, Colombo C, et al. Risk factors for hepatitis C virus transmission to health care workers after occupational exposure: a European case-control study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2005 Nov 15;41(10):1423–30.
33. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep Morb Mortal Wkly Rep Recomm Rep Cent Dis Control*. 1998 Oct 16;47(RR-19):1–39.
34. Ghosn J, Pierre-François S, Thibault V, Duvivier C, Tubiana R, Simon A, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med*. 2004 Jul;5(4):303–6.
35. Carre N, Joret P. Hépatite C chronique : apport des antiprotéases, télaprévir et bocoprévir. *Dossier du CNHIM*. 2013; XXXIV (1):7-66.
36. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2):191–7.
37. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology*. 1999 Mar;29(3):908–14.
38. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol*. 2001 May;34(5):730–9.
39. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011 Aug;55(2):245–64.
40. 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 Off J Int Assoc Study Liver*. 2012 Nov;32(10):1477–92.

41. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* Baltim Md. 2001 Oct;34(4 Pt 1):809–16.
42. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus-related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* Baltim Md. 1999 Apr;29(4):1311–6.
43. De Lédighen V. [Natural history of hepatitis C virus infection]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2002 Apr;26 Spec No 2:B9–22.
44. Bréchot C, Jaffredo F, Lagorce D, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde K, Papakonstantinou A, et al. Impact of HBV, HCV and GBV-C/HGV on hepatocellular carcinomas in Europe: results of a European concerted action. *J Hepatol*. 1998 Aug;29(2):173–83.
45. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Shimizu A, Tamai S, Miyakawa K, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. *Cancer*. 1999 Aug 15;86(4):589–95.
46. Ray RB, Lagging LM, Meyer K, Ray R. Hepatitis C virus core protein cooperates with ras and transforms primary rat embryo fibroblasts to tumorigenic phenotype. *J Virol*. 1996 Jul;70(7):4438–43.
47. Gale MJ Jr, Korth MJ, Tang NM, Tan SL, Hopkins DA, Dever TE, et al. Evidence that hepatitis C virus resistance to interferon is mediated through repression of the PKR protein kinase by the nonstructural 5A protein. *Virology*. 1997 Apr 14;230(2):217–27.
48. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Crocè LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut*. 1999 Jun;44(6):874–80.
49. Colin C, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C, et al. Sensitivity and specificity of third-generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat*. 2001 Mar;8(2):87–95.
50. Lunel F, Mariotti M, Cresta P, De la Croix I, Huraux JM, Lefrère JJ. Comparative study of conventional and novel strategies for the detection of hepatitis C virus RNA in serum: amplicor, branched-DNA, NASBA and in-house PCR. *J Virol Methods*. 1995 Aug;54(2-3):159–71.
51. Bedossa P. Liver biopsy. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2008 Sep;32(6 Suppl 1):4–7.
52. JORF N°0116 du 19 mai 2011 texte n° 17. Décision de l'union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie.
53. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2005 Feb;128(2):343–50.

54. INVS, Josiane Pillonel, Françoise Cazein. Lutte contre le VIH/Sida et les infections sexuellement transmissibles en France- 10 ans de surveillance, 1996-2005. mars 2007.
55. Report on the global AIDS epidemic 2008: UNAIDS, 2008.
56. Rockstroh JK, Vogel M. Therapy of hepatitis C in HIV-coinfection. *Eur J Med Res.* 2004 Jun 30;9(6):304–8.
57. Sulkowski MS, Moore RD, Mehta SH, Chaisson RE, Thomas DL. Hepatitis C and progression of HIV disease. *JAMA J Am Med Assoc.* 2002 Jul 10;288(2):199–206.
58. Larsen C, Pialoux G, Salmon D, Antona D, Le Strat Y, Piroth L, et al. Prevalence of hepatitis C and hepatitis B infection in the HIV-infected population of France, 2004. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull.* 2008 May 29;13(22).
59. Amin J, Kaye M, Skidmore S, Pillay D, Cooper DA, Dore GJ. HIV and hepatitis C coinfection within the CAESAR study. *HIV Med.* 2004 May;5(3):174–9.
60. Salmon D. Mortalité des patients VIH Co-infectés VHB/VHC. *CROI.* 2004;A.798.
61. Lewden C, May T, Rosenthal E, Burty C, Bonnet F, Costagliola D, et al. Changes in causes of death among adults infected by HIV between 2000 and 2005: The “Mortalité 2000 and 2005” surveys (ANRS EN19 and Mortavic). *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2008 Aug 15;48(5):590–8.
62. Singal A-K, Anand BS. Management of hepatitis C virus infection in HIV/HCV co-infected patients: clinical review. *World J Gastroenterol WJG.* 2009 Aug 14;15(30):3713–24.
63. Cribier B, Rey D, Schmitt C, Lang JM, Kirn A, Stoll-Keller F. High hepatitis C viraemia and impaired antibody response in patients coinfecting with HIV. *AIDS Lond Engl.* 1995 Oct;9(10):1131–6.
64. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) co-infection. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S28–34.
65. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2004 Mar 1;38 Suppl 2:S65–72.
66. De Lédighen V, Barreiro P, Foucher J, Labarga P, Castéra L, Vispo ME, et al. Liver fibrosis on account of chronic hepatitis C is more severe in HIV-positive than HIV-negative patients despite antiretroviral therapy. *J Viral Hepat.* 2008 Jun;15(6):427–33.
67. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatol Baltim Md.* 2001 Dec;34(6):1193–9.
68. 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 Dec;137(6):1986–94.

69. 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 Sep;34(6):656–63.
70. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med.* 1986 Dec 18;315(25):1575–8.
71. Lau DT, Kleiner DE, Ghany MG, Park Y, Schmid P, Hoofnagle JH. 10-Year follow-up after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology Baltim Md.* 1998 Oct;28(4):1121–7.
72. Thévenot T, Regimbeau C, Ratziu V, Leroy V, Opolon P, Poynard T. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients: 1999 update. *J Viral Hepat.* 2001 Jan;8(1):48–62.
73. 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 Aug 6;361(6):580–93.
74. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet.* 1998 Oct 31;352(9138):1426–32.
75. Sarrazin C, Susser S, Doehring A, Lange CM, Müller T, Schlecker C, et al. Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients. *J Hepatol.* 2011 Mar;54(3):415–21.
76. 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 May;136(5):1618–1628.e2.
77. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK, et al. Pegylated interferon-alpha2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther.* 2000 Nov;68(5):556–67.
78. 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 Sep 22;358(9286):958–65.
79. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002 Sep 26;347(13):975–82.
80. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004 Mar 2;140(5):346–55.

81. 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*. 2011 Mar 31;364(13):1195–206.
82. 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 Jun 23;364(25):2405–16.
83. 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 Sep 15;365(11):1014–24.
84. 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 Mar 31;364(13):1207–17.
85. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J Hepatol*. 2014 Apr;60(4):748–56.
86. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, et al. Boceprevir in addition to standard of care enhanced SVR in hepatitis C virus genotype-1 with advanced fibrosis/ cirrhosis: subgroup analysis of SPRINT-2 and RESPOND-2 studies. *J Hepatol* 2011 ; 54 : S4.
87. 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 Jun 23;364(25):2417–28.
88. Gordon SC, Yoshida EM, Lawitz EJ, Bacon BR, Sulkowski MS, Davis M, et al. Adherence to assigned dosing regimen and sustained virological response among chronic hepatitis C genotype 1 patients treated with boceprevir plus peginterferon alfa-2b/ribavirin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Jul;38(1):16–27.
89. Samain A, Duval-Modeste A-B, Joly P, Leblanc C, Massy N, Courville P, et al. First case of drug rash eosinophilia and systemic symptoms due to boceprevir. *J Hepatol*. 2014 Apr;60(4):891–3.
90. 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 Aug 28;376(9742):705–16.
91. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki J-P, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatol Baltim Md*. 2013 Mar;57(3):974–84.
92. Prise de position de l'Association française pour l'étude du foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. www.afef.fr

93. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature*. 2009 Sep 17;461(7262):399–401.
94. 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 Jul;139(1):120–129.18.
95. Qurishi N, Kreuzberg C, Lüchters G, Effenberger W, Kupfer B, Sauerbruch T, et al. Effect of antiretroviral therapy on liver-related mortality in patients with HIV and hepatitis C virus coinfection. *Lancet*. 2003 Nov 22;362(9397):1708–13.
96. SulKowski MS, Kenneth E, Sherman K, et al. Telaprevir in Combination with Peginterferon Alfa- 2a/Ribavirin in HCV/HIV Co-infected Patients: SVR24 Final Study Results. The Liver Meeting The 63rd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD 2012) November 9-13, 2012 Boston, US In *Hepatology* 2012;56(S1):191A-1144A.
97. Sulkowski MS, Pol S, Cooper C, et al. Boceprevir + Pegylated Interferon + Ribavirin for the Treatment of HCV/HIV-co-infected Patients: End of Treatment (Week-48) Interim Results. 19th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2012) Atlanta, WA, US March 5-8, 2012 2012;Abstract 47.
98. Cotte L, Braun J, Lascoux-Combe C. High End-Of-Treatment (EOT) Response Rate with Telaprevir-PegIFN-RBV in Treatment-Experienced HIV Coinfected Patients with HCV genotype 1: ANRS HC26 TelapreVIH Study. *AASLD*. 2013;A.1108.
99. Poizot-Martin I, Belissant E, Piroth L. ANRS-HC27 BocepreVIH Interim analysis: high early virologic responses with boceprevir +pegylated interferon +rivavirin in hepatitis C virus/HIV coinfectd patients with previous failure to pegylated interferon + ribavirin. *AASLD*. 2013(A.1105).
100. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Brillet R, Pawlotsky J-M. Overestimation and underestimation of hepatitis C virus RNA levels in a widely used real-time polymerase chain reaction-based method. *Hepatology* Baltim Md. 2007 Jul;46(1):22–31.
101. Chevaliez S, Bouvier-Alias M, Pawlotsky J-M. Performance of the Abbott real-time PCR assay using m2000sp and m2000rt for hepatitis C virus RNA quantification. *J Clin Microbiol*. 2009 Jun;47(6):1726–32.
102. Akiyama MJ, Piotrowski JI, Roytman MM, Chan SMA, Hong LK, Huddleston L, et al. New triple therapy for chronic hepatitis C: real life clinical experience in a community setting. *Hawaii J Med Public Health J Asia Pac Med Public Health*. 2013 Sep;72(9 Suppl 4):6–13.
103. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, Zoulim F, Larrey D, Canva V, et al. Effectiveness of Telaprevir or Boceprevir in Treatment-experienced Patients with HCV Genotype 1 Infection and Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2014 Apr 3;S0016-5085(14)00449-1.

104. 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. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1122–6.
105. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med*. 2009 Apr 30;360(18):1827–38.
106. Mauss S, Schober C, John T, Hueppe D. Physician adherence to and efficacy of triple therapy with telaprevir plus peginterferon alfa-2a/ribavirin (PegIFN/RBV) in a real life setting. *EASL*. 2014;P.1149.
107. Vierling JM, Davis M, Flamm S, Gordon SC, Lawitz E, Yoshida EM, et al. Boceprevir for chronic HCV genotype 1 infection in patients with prior treatment failure to peginterferon/ribavirin, including prior null response. *J Hepatol*. 2013 Dec 19;60(4):748-756
108. Boeker KHW, Link R, Baumgarten A, Hueppe D. Sustained virological response in HCV treatment-experienced patients after triple therapy with boceprevir plus peginterferon alfa-2a/ribavirin in a real-life setting. *EASL*. 2014;P.1141.
109. Hoffmann W., Mauss S, Baumgarten A, Alshuth U. Baseline characteristics and treatment efficacy of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in 253 HCV genotype 1 non-responder patients in a real-world setting. *EASL*. 2014;P1150.
110. Kieffer TL, De Meyer S, Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges A, et al. Hepatitis C viral evolution in genotype 1 treatment-naïve and treatment-experienced patients receiving telaprevir-based therapy in clinical trials. *PLoS One*. 2012;7(4):e34372.
111. Sullivan JC, De Meyer S, Bartels DJ, Dierynck I, Zhang EZ, Spinks J, et al. Evolution of treatment-emergent resistant variants in telaprevir phase 3 clinical trials. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2013 Jul;57(2):221–9.
112. Guillouche P, Archambeaud I, Gournay J. Efficacité et tolérance de la trithérapie antivirale C (interféron-pégylé, ribavirine, télaprévir ou bocéprévir). Etude d'une cohorte de 108 patients. *JFHOD*. 2014;P.342.
113. Juillière Y, Trochu JN, Jourdain P. [Importance of therapeutic education in the multidisciplinary management of heart failure]. *Ann Cardiol Angéiologie*. 2006 Jan;55(1):11–6.
114. Schäfer I, Pawels M, Küver C, Pohontsch NJ, Scherer M, van den Bussche H, et al. Strategies for improving participation in diabetes education. A qualitative study. *PLoS One*. 2014;9(4):e95035.
115. Riemsma RP, Kirwan JR, Taal E, Rasker JJ. Patient education for adults with rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD003688.
116. Cacoub P, Ouzan D, Melin P, Lang J-P, Rotily M, Fontanges T, et al. Patient education improves adherence to peg-interferon and ribavirin in chronic genotype 2 or 3

- hepatitis C virus infection: a prospective, real-life, observational study. *World J Gastroenterol WJG*. 2008 Oct 28;14(40):6195–203.
117. 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 Apr 8;362(14):1292–303.
 118. Londoño M, Perello C, Forns X. Addition of telaprevir or boceprevir to PEG-RIB therapy increases the risk of infections in patients with hepatitis C-related cirrhosis: a comparative study. *EASL*. 2014;P1135.
 119. Schott E., Schober A., Hueppe D. Adverse events and co-medication: a comparison between dual- and triple-combination therapies in genotype 1 patients with chronic hepatitis C. *EASL*. 2014;P.730.
 120. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2012 Feb;32 Suppl 1:32–8.
 121. Zeuzem S, Demasi R, Baldini A, Coate B, Luo D, Mrus J, et al. Risk factors predictive of anemia development during telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy in treatment-experienced patients. *J Hepatol*. 2014 Jan 29; 60(6):1112-7
 122. Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Sezaki H, Hiraoka M, Kawamura Y, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatol Baltim Md*. 2011 Feb;53(2):415–21.
 123. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki J-P, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatol Baltim Md*. 2013 Mar;57(3):974–84.
 124. Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, Wright EC, Everson GT, Lindsay KL, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 2007 Jan;132(1):103–12.
 125. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012 Feb;56(2):455–63.
 126. Roujeau J-C, Mockenhaupt M, Tahan SR, Henshaw J, Martin EC, Harding M, et al. Telaprevir-related dermatitis. *JAMA Dermatol*. 2013 Feb;149(2):152–8.
 127. Wyles DL. Beyond telaprevir and boceprevir: resistance and new agents for hepatitis C virus infection. *Top Antivir Med*. 2012 Nov;20(4):139–45.
 128. Wyles DL, Gutierrez JA. Importance of HCV genotype 1 subtypes for drug resistance and response to therapy. *J Viral Hepat*. 2014 Apr;21(4):229–40.
 129. Bartels DJ, Zhou Y, Zhang EZ, Marcial M, Byrn RA, Pfeiffer T, et al. Natural prevalence of hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to NS3.4A protease inhibitors in treatment-naive subjects. *J Infect Dis*. 2008 Sep 15;198(6):800–7.

130. Bartels DJ, Sullivan JC, Zhang EZ, Tigges AM, Dorrian JL, De Meyer S, et al. Hepatitis C virus variants with decreased sensitivity to direct-acting antivirals (DAAs) were rarely observed in DAA-naive patients prior to treatment. *J Virol*. 2013 Feb;87(3):1544–53.
131. 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 Apr 30;360(18):1839–50.
132. Palanisamy N, Danielsson A, Kokkula C, Yin H, Bondeson K, Wesslén L, et al. Implications of baseline polymorphisms for potential resistance to NS3 protease inhibitors in Hepatitis C virus genotypes 1a, 2b and 3a. *Antiviral Res*. 2013 Jul;99(1):12–7.
133. Asselah T, Benhamou Y, Marcellin P. Protease and polymerase inhibitors for the treatment of hepatitis C. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver*. 2009 Jan;29 Suppl 1:57–67.
134. Bourlière M, Bronowicki J-P, Hezode C, Zoulim F. Avis d'experts AFEF pour le traitement de l'hépatite C chronique. www.afef.asso.fr. Mai 2014.
135. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med*. 2014 Jan 16;370(3):211–21.
136. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014 [Internet]. [cited 2014 May 28]. Available from: <http://files.easl.eu/easl-recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C/index.html#p=II>
137. Lawitz E, Ghalib R, Rodriguez-Torres M, Younossi Z, Corregidor A, Jacobson I. COSMOS Study: SVR4 results of a once-daily regimen of simeprevir (TMC435) plus sofosbuvir (GS-7977) with or without ribavirin in HCV genotype 1 null responders. 20th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); March 3–6, 2013; Atlanta, GA.
138. Lawitz EJ. EASL. 2014;A.165.
139. 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 May 16;368(20):1878–87.
140. Cammà C, Petta S, Cabibbo G, Ruggeri M, Enea M, Bruno R, et al. Cost-effectiveness of boceprevir or telaprevir for previously treated patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Hepatol*. 2013 Oct;59(4):658–66.
141. Hagan LM, Sulkowski MS, Schinazi RF. Cost analysis of sofosbuvir/ribavirin versus sofosbuvir/simeprevir for genotype 1 hepatitis C virus in interferon-ineligible/intolerant individuals. *Hepatol Baltim Md*. 2014 Mar 28; Epub ahead of print
142. Deuffic-Burban S, Schwarzinger M, Yazdanpanah Y. Should we await interferon-free regimens to treat HCVB genotype 1 treatment naive-patients? a cost-effectiveness analysis (ANRS 12188). EASL. 2014;O.85.

Résumé

Introduction: En 2011, l'arrivée des inhibiteurs de protéase (IP) NS3, bocéprevir (BOC) et télaprevir (TVR), en association avec le PEG-Interféron alfa et la ribavirine, en ont fait la nouvelle référence du traitement de l'hépatite C chronique génotype 1.

Objectif : L'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance des deux traitements, en-dehors des essais cliniques.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective, observationnelle, bicentrique. De mai 2011 à janvier 2013, les caractéristiques clinico-virologiques des 151 premiers patients VHC génotype 1 ayant bénéficié d'une trithérapie anti-VHC dans le service d'hépatogastroentérologie du CHU d'Amiens et de Rouen ont été analysées. La durée du traitement et ses modalités respectaient les recommandations des AMM françaises.

Résultats : Les caractéristiques à l'inclusion des 151 patients étaient similaires dans les 2 centres, exceptées sur le stade de fibrose. La RVS24 a été obtenue, respectivement, dans 48% des cas sous BOC et 72% sous TVR. Les résultats étaient globalement similaires aux essais de phase III. Cependant, de moins bons résultats étaient obtenus sous BOC chez les patients cirrhotiques (26% de RVS24) et non répondeurs à la bithérapie pégylée (28%). Les échecs étaient principalement des non réponses sous BOC et des rechutes sous TVR. Les mutations de résistance étaient retrouvées chez 70,3% des patients en échec, dont certaines peuvent être responsables de mutations croisées aux IP de deuxième génération. Le traitement a été arrêté pour effets secondaires graves dans 7,9% (dont 2 décès), plus souvent chez les patients cirrhotiques et chez les patients traités par BOC. La majorité des patients rapportait au moins un effet secondaire. L'anémie était fréquente (59,6%), la prise en charge selon les recommandations françaises ne modifiait pas le taux de RVS24.

Conclusion : Nous confirmons les bons résultats sous télaprevir. Sous bocéprevir, les résultats étaient moins encourageants, notamment chez les patients répondeurs nuls à la bithérapie pégylée et/ou cirrhotiques. Certaines mutations retrouvées chez les patients en échec peuvent être responsable de mutations croisées aux futurs IP de 2^{ème} génération.

Mots clés : VHC, bocéprevir, télaprevir, RVS24, hépatite, infection, résistance