



HAL
open science

Influence de la concentration plasmatique en DHEA sur l'anémie induite par la ribavirine chez les patients traités pour une hépatite C chronique

Jean-Philippe Le Mouel

► **To cite this version:**

Jean-Philippe Le Mouel. Influence de la concentration plasmatique en DHEA sur l'anémie induite par la ribavirine chez les patients traités pour une hépatite C chronique. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01256181

HAL Id: dumas-01256181

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01256181>

Submitted on 14 Jan 2016

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2015

Thèse n° 2015 - 142

**INFLUENCE DE LA CONCENTRATION PLASMATIQUE
EN DHEA SUR L'ANEMIE INDUITE PAR LA
RIBAVIRINE CHEZ LES PATIENTS TRAITES POUR
UNE HEPATITE CHRONIQUE C**

THESE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)

SPECIALISE EN HEPATOASTROENTEROLOGIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 12 OCTOBRE 2015

PAR

Jean-Philippe LE MOUEL

PRESIDENT DU JURY	Monsieur le Professeur NGUYEN-KHAC
MEMBRES DU JURY	Monsieur le Professeur SCHMIT
	Madame le Professeur DESAILLOUD
	Monsieur le Professeur DUVERLIE
DIRECTEUR DE THESE	Monsieur le Docteur BROCHOT

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Eric NGUYEN-KHAC

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Hépatogastroentérologie)

Chef du Service d'Hépatogastroentérologie

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »
(DRIME)

Vous me faites l'honneur et de juger ce travail.

Je tenais à vous remercier pour ces quatre années d'internat durant lesquelles vous m'avez apporté votre soutien et fait profiter de votre enseignement.

Vous m'avez accueilli et intégré dans votre service, après mon choix de changement de spécialité, et pour cela, je vous serez toujours redevable.

Veillez trouver dans ces quelques lignes l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon maître,

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMIT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Maladies infectieuses et tropicales)

Responsable du service des maladies infectieuses et tropicales

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »
(DRIME)

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Durant mes années d'externat puis d'internat, j'ai pu apprécier votre enthousiasme et votre implication dans l'exercice et le partage de votre spécialité. J'ai eu plaisir à profiter de votre enseignement.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)

Pôle « Médico-chirurgical digestif, rénal, infectieux, médecine interne et endocrinologie »
(DRIME)

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître,

Monsieur le Professeur Gilles DUVERLIE

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

(Virologie, biologie)

Chef du laboratoire de Virologie

Pôle biologie, pharmacie et santé des populations

Doyen, Directeur de l'Unité de Formation et de Recherche de Pharmacie d'Amiens

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon sincère respect.

A mon Maître

Monsieur le Docteur Etienne BROCHOT

Pharmacien Biologiste - Maître de Conférence

(Virologie, biologie)

Laboratoire de virologie

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je te remercie sincèrement de m'avoir confié ce travail. Merci pour toute l'aide, le soutien et la patience dont tu as fait preuve pour sa réalisation.

Je tiens à t'assurer de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenu, d'avoir toujours été présents. Vous avez su me transmettre l'envie d'apprendre et l'importance du travail. Je sais que je pourrais toujours compter sur vous.

A mon frère, Jean-Christophe, ma belle-sœur, Marie-Laure, et mes neveux, Jules et Louis,

Merci d'avoir toujours été mon grand frère protecteur et mon ami. Marie Laure et toi êtes des parents attentifs et aimants, et grâce à vous deux, je suis aujourd'hui un tonton heureux.

A mes grands-parents André et Antoinette, à mes oncles et tantes, Gilles, Marie-Thérèse, Myrienne, Micky,

Merci pour tous ces bons souvenirs d'enfance et pour le soutien dont vous avez toujours fait preuve.

A mon ami, Romain,

Merci pour tous ces moments de joie, de rire, et ces discussions partagées depuis notre rencontre sur les bancs de la fac. Nous avons grandi ensemble durant ces années d'étude, et ainsi forgé une amitié qui perdurera. Tu poursuis désormais ton chemin loin d'ici, mais tu resteras toujours mon ami.

A mon amie, Marie,

Un premier stage en A5sud m'aura permis de te rencontrer. Nous avons partagé notre internat, et plusieurs moments importants de nos vies. Travailler auprès de toi a été un immense plaisir. J'espère que cela continuera encore longtemps. Je te souhaite beaucoup de bonheur auprès de Pierre et Martin.

A mon amie, et ancienne colocataire, Charlotte,

Merci pour ces années de collocation. Malgré mon manque d'assiduité pour les tâches ménagères, et mon gout inexistant pour la décoration, j'espère que tu auras passé des aussi bons moments que moi. Bonne chance sur Senlis et à très bientôt.

A mes co-internes et amis, Virginie, Alexia, Justine, Ruxandra, Valérie, Marion, Constance, Clémentine, Aline, Clara, Quentin, Julien,

Nous avons vécu de très bon moments et passé d'excellentes soirées. Nous avons su créer une relation particulière dans cette équipe et j'espère que ce lien se transmettra.

A mes amis Compiégnois (Hivers 2012 et 2014) : Pauline, Victoria, Flore, Charlotte, Ilan, Romain L., Romain S., Julien, Elsa, Lola, Claire, Clara, Lina, Sarah, Diana, David, Arnaud, Guillaume, Hugo, Clément, Yohann, Pierre,

Ces 2 stages à Compiègne m'auront permis de vivre de très bons moments et cela grâce à vous tous. Des soirées inoubliables (enfin certaines sont plutôt floues !!), des visites à l'hippodrome et quelques après-midi au soleil, seront autant de souvenirs que je garderai précieusement. Merci à tous.

A mes co-internes marseillais, Coline, Pauline, Maxime, Valentin, Sylvain,

Merci de m'avoir fait une place durant ce semestre. Ce séjour marseillais à vos côtés restera un excellent souvenir. « J'ai dit Allez l'OM ! »

A Justine, Morgane, Marthe, Marie-Laure,

Merci de m'avoir si chaleureusement accueilli dans votre équipe. Vous m'avez apporté, votre aide, votre soutien, et surtout votre amitié. Nous avons passé de très bons moments durant ces années, et j'espère en passer encore de nombreux avec vous.

A Adrien, Henri, Sami, Mathurin,

Merci pour ces années partagées en tant que chef ou co-interne. J'ai apprécié tous ces moments passés à vos côtés. Je suis aujourd'hui heureux de rejoindre l'équipe dont vous faites partie.

A Franck, Pierre, Matthieu, Vincent,

Vous m'avez accueilli lors de mon premier semestre, lorsque je n'avais pas encore fait le choix de l'hépatogastro-entérologie. Votre bonne humeur, votre disponibilité, vos conseils m'ont profondément touché. Vous m'avez fait découvrir et aimer votre discipline. Je vous dois mon parcours dans cette belle spécialité. Je ne regrette rien.

A Eric Bartoli,

Parce que nous ne t'oublions pas.

A Jean-Louis Dupas, Richard Delcenserie, Jean-Paul Joly,

Merci de votre dévouement, de votre implication et de votre gentillesse. Vous avez su transmettre à vos internes des valeurs importantes et nous montrer que ce métier était avant tout une passion.

Aux infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, ASH et secrétaires du service d'HGE d'Amiens,

Merci pour ces années passées à vos côtés et pour celles qui vont bientôt commencer.

A l'équipe de Médecine Interne et Pathologies Infectieuses (MIPI) de Compiègne, Dr Domart, Dr Merrien, Dr Boubrit, Dr Maus, à toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH et secrétaires,

En souvenir de tous mes étés d'externats passés avec vous. Je n'oublierai jamais la bienveillance et l'attention dont vous avez fait preuve envers moi. Je vous dois mon choix initial pour la médecine interne, et même si je me suis finalement détourné de cette voie, votre influence sur ma façon d'aborder la médecine sera toujours présente.

A l'équipe d'HGE de Compiègne, Dr Duchmann, Dr Latrive, Dr Messerschmitt, Dr Deneux-Pricope, Dr Sebbagh, à toutes les infirmier(e)s, aides-soignant(e)s, ASH et secrétaires,

Merci de la gentillesse dont vous avez fait preuve envers moi. Travailler avec vous a été un réel plaisir.

A l'équipe d'HGE de l'hôpital nord de Marseille, Pr Barthet, Pr Grimaud, Dr Gonzalez, Dr Gasmi, Dr Desjeux, Dr Aider, Dr Piera, à toutes les infirmières, aides-soignant(e)s, ASH et secrétaires,

Merci de m'avoir si bien accueilli durant ce semestre. Ce stage a été passionnant, enrichissant, et m'a permis de faire de très belles rencontres.

Parce que l'apprentissage de la médecine est un travail perpétuel, qui se réalise au contact des autres, merci à tous ceux qui ont jalonné mon parcours durant toutes ces années.

Liste des abréviations utilisées

VHC : Virus de l'hépatite C

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ARN : Acide ribonucléique

CHC : Carcinome hépatocellulaire

ATP : Adénosine triphosphate

DHEA : Déhydroépiandrostérone

DHEA-S : Déhydroépiandrostérone sulfoconjuguée

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

J0 : Pré traitement

S12 : Douzième semaine de traitement

IMC : Indice de Masse Corporelle

ALAT : Alanine amino transferase

TSH : Thyroestimuline

Cl MDRD : Clairance de la créatinine

EPO : Erythropoïétine

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VHE : Virus de l'hépatite E

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	23
1.1. Le virus de l'hépatite C	23
1.2. Ribavirine et hémolyse	24
1.3. Déhydroépiandrostérone : DHEA	25
1.4. Objectif de l'étude.....	25
2. MATERIELS ET METHODES	27
2.1. Critères d'inclusion	27
2.2. Recueil des données	27
2.3. Variables recueillies	27
2.3.1. Variables liées au patient	27
2.3.2. Variables liées au virus.....	28
2.3.3. Variables liées au traitement	28
2.4. Dosage de la DHEA-S.....	29
2.5. Dosage de la ribavirine.....	29
2.6. Analyse statistique.....	29
3. RESULTATS	30
3.1. Période d'inclusion	30
3.2. Caractéristiques des patients	30
3.3. Taux de DHEA-S, âge et sexe.....	34
3.4. Age et hémoglobine à S12.....	36
3.5. Ribavirinémie et hémoglobine à S12	36
3.6. Taux de DHEA-S et hémoglobine à S12.....	38
3.6.1. DHEA-S et hémoglobine à S12 dans la population globale	38
3.6.2. DHEA-S et hémoglobine à S12 selon la thérapie reçue	38
3.6.3. Faible taux de DHEA-S et hémoglobine à S12.....	41
3.7. Performance de la DHEA comme marqueur du risque d'anémie à la semaine 12.....	43
3.8. Analyse univariée et multivariée	44
4. DISCUSSION	46
5. CONCLUSION	52
6. ANNEXES	53
7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	59

1. INTRODUCTION

1.1. Le virus de l'hépatite C

Il fallut attendre 1989 pour que l'identification du virus de l'hépatite C (VHC) ait lieu, et qu'enfin le corps médical prenne la pleine mesure de la pandémie dont ce dernier était responsable (1).

A l'échelle mondiale, la prévalence de l'hépatite chronique C est d'environ 3 %, mais présente de grandes disparités selon les régions du monde ; de moins de 1,5 % en Amérique du nord à plus de 3,5 % dans certains secteurs d'Afrique ou d'Asie (2). En 2015, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que l'infection chronique par le VHC toucherait entre 130 à 150 millions de personnes et serait responsable de 350 000 à 500 000 décès par an.

Le VHC est un virus enveloppé, d'environ 60 nanomètres, de la famille des flaviviridae, du genre des hepacivirus, présentant un tropisme pour les hépatocytes. Son génome est constitué d'un brin d'acide ribonucléique (ARN) monocaténaire (3). Le VHC se divise en 7 génotypes, influençant sa prise en charge thérapeutique (4).

La transmission du VHC est exclusivement interhumaine, préférentiellement par voie parentérale. En France, le principal mode de transmission reste l'usage de drogue injectable, avec partage de matériel contaminé. Le risque transfusionnel est devenu exceptionnel (1/10 000 000) (5), la contamination materno-fœtale faible (5 %) (6), la transmission sexuelle rarissime (0,07 %) (7).

L'hépatite aiguë C est asymptomatique dans environ 80 % des cas, expliquant l'absence de diagnostic initial des infections évoluant vers la chronicité. Il est estimé qu'entre 15 à 40 % des personnes infectées présentent une clairance spontanée du virus. L'hépatite chronique C se définit par la persistance de l'ARN virale après une période de 6 mois suivant l'hépatite aiguë. La fréquence du passage à la chronicité est donc comprise entre 60 et 85 %. La prévalence de la cirrhose est évaluée entre 10 et 20 % après 20 ans d'évolution. A ce stade, il est noté une fréquence de décompensation de l'hépatopathie de 3 à 6 % par an, et un risque de développer un carcinome hépatocellulaire (CHC) de 1 à 5 % par an (*Annexe 1*). A noter que dans l'année suivant une décompensation hépatique, la mortalité atteint 15 à 20 %. (8)

1.2. Ribavirine et hémolyse

L'objectif du traitement de l'hépatite chronique C est d'obtenir une inhibition rapide et durable de la réplication virale, suffisamment longue pour permettre l'éradication complète du virus, sans rechute (9).

L'interféron alpha fut le premier traitement utilisé, avant même l'identification du VHC (10). Au début des années 90, la ribavirine fut testée (11). En 1994, l'association interféron-ribavirine (bithérapie) démontra une meilleure efficacité (12). Début 2000, l'amélioration pharmacocinétique de l'interféron par pégylation permis d'accroître le taux de réponse soutenue (13). Tout ceci avant l'apparition en 2011 des anti-protéases de première génération (bocéprévir et télaprévir), associées à la ribavirine pour le traitement des génotypes 1 (14–17), puis l'avènement récent des nouveaux antiviraux directs de seconde génération.

Le principal effet indésirable de l'utilisation de ribavirine est son caractère hémolytique. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement connu. Il a été démontré que la ribavirine diminue les réserves en adénosine triphosphate (ATP) au sein du globule rouge, rendant celui-ci moins à même de réguler son homéostasie, et donc plus sensible au stress oxydant (18). L'anémie induite par la ribavirine est un problème majeur au cours d'un traitement contre le VHC, perturbant le suivi du traitement et donc l'efficacité thérapeutique.

Lors des bithérapies, il a été retrouvé une diminution de l'hémoglobine d'au moins 3 g/dl chez plus de la moitié des patients, et une chute de plus de 5 g/dl dans près de 10 % des cas (19). La plupart des patients sous bithérapie présentent ainsi une diminution de la concentration en hémoglobine allant de 1 à 5 g/dl, avec une baisse médiane de 3 à 4 g/dl (20). Dans plusieurs études menées avec les trithérapies de première génération, l'hémolyse était encore plus profonde, avec une incidence d'anémie inférieure à 10 g/dl dans 50 % des cas avec le bocéprévir, et dans près de 34 % avec le télaprévir (16,17,21,22). Dans une cohorte amiénoise, il a été démontré que la majorité des patients sous trithérapie étaient surdosés en ribavirine ; à dose administrée équivalente ; ceci pouvant être une des causes de la diminution plus importante du taux d'hémoglobine (23).

Des facteurs prédictifs d'anémie, en prétraitement d'une thérapie contenant de la ribavirine, ont été mis en évidence, comme un taux de plaquettes inférieur à $150\,000/\text{mm}^3$, un âge supérieur à 50 ans, le sexe féminin, un poids inférieur à 65 kg (24). Dans une seconde

étude, un taux d'hémoglobine bas ou une fonction rénale altérée, en prétraitement, représentaient d'autres facteurs de risque (25). A noter qu'une prédisposition génétique a également été mise en évidence (26). Par ailleurs, l'anémie semblait supérieure en terme de gravité et de fréquence chez les patients cirrhotiques (27).

1.3. Déhydroépiandrostérone : DHEA

La déhydroépiandrostérone (DHEA), ou prastérone, est l'hormone stéroïde la plus abondante chez l'être humain. Elle est principalement produite par la zone réticulée de la cortico-surrénale, mais également par les testicules et les ovaires. C'est un précurseur androgénique et, dans une moindre mesure, oestrogénique (*Annexe 2*). La DHEA existe sous deux configurations, en inter-conversion permanente : libre (DHEA), ou sulfoconjuguée (DHEA-S), plus stable, correspondant à une forme de stockage. Il existe un parallélisme strict entre le taux de ces deux formes circulantes. En raison de la stabilité de sa concentration et de son niveau élevé ; jusqu'à 1000 fois supérieur à celui de la DHEA ; la mesure de la DHEA-S est plus aisée et plus fiable, faisant de celle-ci le marqueur privilégié en pratique clinique (28).

Les concentrations de DHEA et DHEA-S varient au cours de la vie. La sécrétion reste faible pendant la première décennie, puis atteint un pic au cours de la seconde, avant de diminuer progressivement avec le vieillissement. La concentration hormonale varie au cours de la journée (rythme circadien). Les taux de DHEA et DHEA-S sont plus élevés chez l'homme que chez la femme, sans qu'il n'y ait d'explication claire à ces variations selon l'âge et le sexe. Dans la population générale, les concentrations sont très variables d'un individu à l'autre, se situant en moyenne entre 200 à plus de 4000 ng/ml (29,30). (*Annexe 3*)

Les rôles et les mécanismes d'actions directs de la DHEA restent encore mal compris. En effet, elle ne semble pas agir uniquement via ses dérivés principaux (testostérone ou œstrogènes). Il a été mis en évidence des récepteurs spécifiques à la DHEA aboutissant à un effet anti-inflammatoire et antioxydant. Ce rôle a en particulier été étudié au niveau des cellules endothéliales avec l'activation de la synthèse de monoxyde d'azote (31–33).

1.4. Objectif de l'étude

Par manque de modèle d'étude in vitro de l'hémolyse induite par la ribavirine, aucun protocole clinique n'a permis d'améliorer efficacement la prise en charge de cet effet indésirable majeur. L'équipe du laboratoire de virologie du Centre Hospitalier Universitaire

(CHU) d'Amiens à récemment mis au point un modèle in vitro d'hémolyse, qui est fonction des concentrations de ribavirine utilisées. Ce test a permis de mieux comprendre le mécanisme de l'anémie induite par la ribavirine, mais surtout de tester des molécules susceptibles d'atténuer cet effet (34).

Une étude récente a mis en évidence une différence de décroissance du taux d'hémoglobine entre les femmes ménopausées et non ménopausées, traitées pour une hépatite chronique C (35). Ces données ont ainsi amené l'équipe amiénoise à tester diverses hormones stéroïdiennes sur son modèle d'hémolyse in vitro. Parmi ces molécules, la DHEA s'est avérée capable d'inhiber significativement l'effet hémolytique de la ribavirine à des concentrations physiologiques (*Annexe 4*) (36). Pour la condition expérimentale avec ajout de DHEA à la concentration de 0.01 mg/ml, il était obtenu une décroissance significative de l'hémolyse induite par la ribavirine, d'environ 40%, par rapport à la condition sans DHEA. La concentration de DHEA, pour cette condition expérimentale, a été mesurée à environ 500 ng/ml (*Figure 1*).

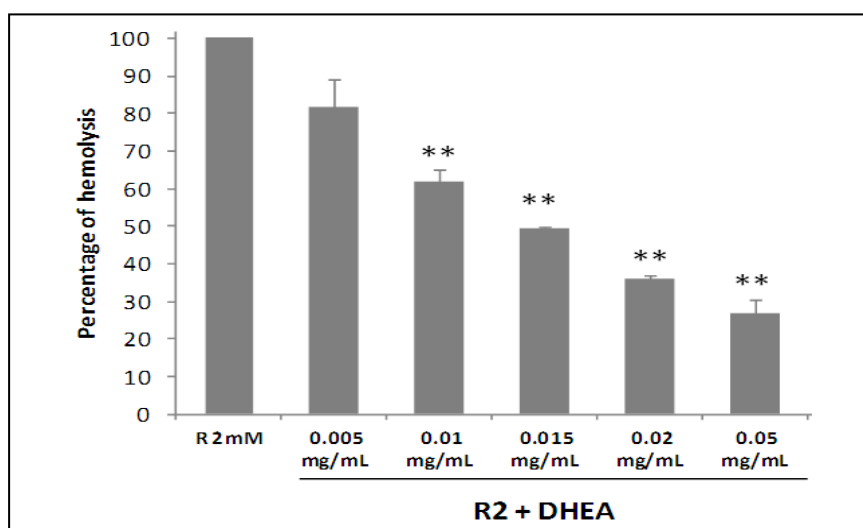


Figure 1 : Diminution de l'hémolyse induite par la ribavirine par ajout de la DHEA. Le pourcentage d'hémolyse en présence de 2 millimolaires de ribavirine a été fixé à 100%.

Chaque expérience a été menée 6 fois. (* : $P < 0,05$; ** : $p < 0,001$) (36).

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la concentration de DHEA-S, en prétraitement, sur le taux d'hémoglobine après 12 semaines de traitement par ribavirine, chez les patients traités par bithérapie ou trithérapie de première génération, pour une hépatite chronique C.

2. MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique. Les inclusions se sont déroulées du 09 Mars 2007 au 19 juillet 2013 dans le service d'hépatogastro-entérologie du CHU d'Amiens.

2.1. Critères d'inclusion

Tous les patients atteints d'une hépatite chronique C et ayant bénéficié d'une bithérapie pegylé ou d'une trithérapie de première génération, par bocéprévir ou télaprévir, pouvaient être inclus, s'ils remplissaient les critères suivant :

- Disposer d'un prélèvement sanguin en pré traitement (J0), disponible à la bio-banque du CHU d'Amiens, afin de réaliser, à posteriori, le dosage de la concentration de DHEA-S au J0.
- Avoir reçu un minimum de 12 semaines de traitement.
- Disposer d'un dosage de l'hémoglobine à la douzième semaine (S12).

Un même patient pouvait être inclus plusieurs fois s'il avait bénéficié de plusieurs lignes de traitement.

Le protocole a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest II.

2.2. Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé de façon rétrospective, à partir du dossier médical informatisé (Logiciel Dxcare®) et du dossier médical papier. Les variables étaient saisies sur un tableur Excel.

2.3. Variables recueillies

2.3.1. Variables liées au patient

2.3.1.1. Variables démographiques :

Les principales données démographiques recueillies étaient le sexe et l'âge au J0 du traitement.

2.3.1.2. Variables cliniques :

La taille et le poids en prétraitement étaient enregistrés, puis le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) était réalisé à partir de ces deux éléments.

2.3.1.3. Variables biologiques :

Le taux de DHEA-S en prétraitement était mesuré à posteriori à partir d'un échantillon conservé à la bio banque du CHU d'Amiens.

Les autres variables biologiques recueillis étaient le taux d'hémoglobine, le nombre de leucocytes et de plaquettes en prétraitement et à la douzième semaine du traitement anti-viral ; le taux d'alanine amino transférase (ALAT), de thyroïdostimuline (TSH) et la clairance de la créatinine (Cl MDRD) en prétraitement, ainsi que le polymorphisme génétique IL28B.

2.3.1.4. Variable morphologique :

L'état de fibrose hépatique, le plus récemment évalué par fibroscanner avant le début du traitement, était enregistré.

2.3.2. Variables liées au virus

Le génotype viral et la charge virale en prétraitement étaient recueillis.

2.3.3. Variables liées au traitement

Le type de thérapie ; bithérapie ou trithérapie de première génération incluant le type d'interféron pégylé ; était pris en compte, ainsi que l'existence ou non d'une ou plusieurs lignes de traitements antérieures.

La dose par kilogramme de ribavirine était calculée à partir des doses de ribavirine reçues au début du traitement et du poids en prétraitement.

Le dosage de la ribavirinémie (ng/ml) à S12 avait été réalisé pour la majorité des patients.

La diminution de dose de ribavirine et la mise en route d'un traitement par érythropoïétine (EPO), avant S12, étaient enregistrées.

2.4. Dosage de la DHEA-S

Le dosage de la DHEA-S a été effectué sur des échantillons de plasma, conservés à la bio banque du CHU d'Amiens, avec l'automate Centaur XP (Siemens ®).

2.5. Dosage de la ribavirine

Les concentrations plasmatiques de ribavirine ont été analysées à la fin de l'intervalle de dosage (Concentration minimum), à la semaine 12 de traitement, en utilisant une chromatographie liquide - spectrométrie de masse en tandem validée (LC-MS / MS) utilisées couramment dans le laboratoire de pharmacologie et toxicologie du CHU d'Amiens. Le volume de plasma nécessaire était de 100 µl. La ribavirine $^{13}\text{C}_5$ a été utilisée comme standard interne. Les précisions intra et inter-essai étaient respectivement de 2,53 % à 8,49 % et de 2,98 % à 10,74 %. La gamme de linéarité allait de 7,5 à 10 000 ng/ml. Tous ces paramètres ont été validés selon les recommandations européennes et la norme ISO 15189.

2.6. Analyse statistique

L'ensemble des données statistiques ont été effectuées par un statisticien de la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) à l'aide du logiciel R. Les variables qualitatives ont été évaluées par le test du khi-deux (χ^2) et les variables quantitatives par un test de Student. Les différentes corrélations ont été évaluées par un test de Pearson. Une analyse univariée puis multivariée ont été effectuées avec comme critère de jugement une hémoglobine inférieure à 11 g/dl à la semaine 12. Toutes les variables avec une valeur de « p » inférieure à 0,1 en analyse univariée ont été incluses dans l'analyse multivariée.

3. RESULTATS

3.1. Période d'inclusion

L'inclusion s'est déroulée du 09 mars 2007 au 19 juillet 2013 au sein du service d'hépatogastro-entérologie du CHU d'Amiens.

3.2. Caractéristiques des patients

Durant la période d'inclusion, 109 thérapies disposant d'un prélèvement à J0 ont été enregistrées. Ces traitements ont concernés 107 patients, dont 2 ayant bénéficié de 2 lignes thérapeutiques. Les caractéristiques cliniques, biologiques, ainsi que les modalités du traitement des patients inclus sont résumées dans les *tableaux 1 à 3*.

Cinquante-sept patients (52,3 %) bénéficiaient d'une bithérapie pégylé contre 52 (47,7 %) recevant une trithérapie de première génération, par bocéprévir ou télaprévir sans distinction. Dans la population globale, l'âge médian était de 50,5 (\pm 12,5) ans ; respectivement 47,8 (\pm 12) et 53,4 (\pm 12,4) ans, en bi et trithérapie. La majorité des patients (70,6 %) étaient des hommes ; 68,4 et 73,1 % dans les groupes bi et trithérapie.

Vingt-huit patients (49,1 %) en bithérapie et 30 (57,7 %) en trithérapie avaient une fibrose hépatique supérieure ou égale au stade F3. Dans le groupe bithérapie, il était retrouvé 23 génotypes 1 (40,4 %) puis respectivement 4 (7 %), 17 (29,8 %) et 11 (19,3 %) génotypes 2, 3 et 4. Tous les patients en trithérapie étaient de génotype 1.

La concentration moyenne de DHEA-S dans l'ensemble de la population de l'étude était de 1150 (\pm 847) ng/ml ; 1219 (\pm 873) ng/ml en bithérapie contre 1073 (\pm 820) ng/ml en trithérapie. Le taux moyen d'hémoglobine en prétraitement était de 15 (\pm 1,4) g/dl, sans différence significative selon les deux groupes. La dose de ribavirine par kilogramme administrée était similaire dans les deux populations, mais les concentrations sériques dosées à la semaine 12 étaient supérieures dans le groupe trithérapie, avec un taux de 3431 (\pm 1832) ng/ml versus 1812 (\pm 716) ng/ml dans le groupe bithérapie ($p < 0,001$).

Neuf patients (8,5%) avaient bénéficié d'une réduction de dose de ribavirine avant S12 ; 5 (9 %) dans le groupe bithérapie contre 4 (8 %) dans le groupe trithérapie, alors qu'un traitement par EPO était débuté, avant S12, chez 3 patients (5 %) en bithérapie contre 13 (25 %) en trithérapie ($p = 0,008$).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population étudiée

	<i>Tous traitements (n = 109)</i>	<i>Bithérapie (n = 57)</i>	<i>Trithérapie (n = 52)</i>	<i>P</i>
Age médian, années (moyenne ± ET)	50,5 ± 12,5	47,8 ± 12	53,4 ± 12,4	0,018
Homme, (n, %)	77 (70,6)	39 (68,4)	38 (73,1)	NS
IMC, kg/m ² , (moyenne ± ET)	25,7 ± 4,4	25,9 ± 5	25,4 ± 3,7	NS
Fibrose hépatique, (n, %)				NS
F0 - F1 - F2	49 (45)	27 (47,4)	22 (42,3)	
F3 - F4	58 (53,2)	28 (49,1)	30 (57,7)	
Non connu	2 (1,8)	2 (3,5)	0	
Polymorphisme IL28B, (n, %)				NS
CC	28 (25,7)	19 (33,3)	9 (17,3)	
CT	47 (43,1)	18 (31,6)	29 (55,8)	
TT	21 (19,3)	7 (12,3)	14 (26,9)	
Non connu	13 (11,9)	13 (22,8)	0	

Tableau 2 : Caractéristiques biologiques de la population étudiée

	<i>Tous traitements</i> (n = 109)	<i>Bithérapie</i> (n = 57)	<i>Trithérapie</i> (n = 52)	<i>P</i>
DHEA-S J0, ng/ml, (moyenne, ± ET)	1150 ± 847	1219 ± 873	1073 ± 820	NS
Hémoglobine J0, g/dl, (moyenne, ± ET)	15 ± 1,4	15 ± 1,3	14,9 ± 1,6	NS
Plaquette J0 /mm ³ (moyenne, ± ET)	210 257 ± 69 976	214 298 ± 58 501	205 827 ± 81 074	NS
TSH J0 (moyenne, ± ET)	1,89 ± 1,22	2,01 ± 1,26	1,75 ± 1,18	NS
Cl MDRD J0, ml/min/1,73m ² , (moyenne, ± ET)	93 ± 20	95 ± 19	91 ± 22	NS
Charge virale J0, UI/ml*10 ⁶ , (moyenne, ± ET)	5,92 ± 0,69	5,91 ± 0,65	5,93 ± 0,73	NS
ALAT J0, x la normale, (moyenne, ± ET)	2,05 ± 2,91	2,02 ± 1,57	2,08 ± 3,9	NS
Génotype viral, (n, %)				
1	75 (68,8)	23 (40,4)	52 (100)	∅
2	4 (3,7)	4 (7)	0	
3	17 (15,6)	17 (29,8)	0	
4	11 (10,1)	11 (19,3)	0	
Non connu	2 (1,8)	2 (3,5)	0	

Tableau 3 : Caractéristiques du traitement de la population étudiée

	<i>Tous traitements</i> (n = 109)	<i>Bithérapie</i> (n = 57)	<i>Trithérapie</i> (n = 52)	<i>P</i>
Ligne de traitement, (n, %)				
Naïf	51 (46,8)	33 (57,9)	18 (34,6)	0,025
≥ 1 ligne	58 (53,2)	24 (42,1)	34 (65,4)	
Type de Peg-interferon, (n, %)				
2a	85 (78)	44 (77,2)	41 (78,9)	NS
2b	24 (22)	13 (22,8)	11 (21,1)	
Dose ribavirine, mg/kg/j, (moyenne, ± ET)	14,77 ± 2,39	14,67 ± 2,82	14,88 ± 1,85	NS
[Ribavirine] S12, ng/ml (moyenne, ± ET)	2677 ± 1629	1822 ± 716	3431 ± 1832	< 0,001
Reduction de ribavirine avant S12, (n, %)	9 (8,5)	5 (9)	4 (8)	NS
EPO avant S12, (n, %)	16 (15)	3 (5)	13 (25)	0,008

3.3. Taux de DHEA-S, âge et sexe

Dans un premier temps, nous avons étudié les concentrations de DHEA-S en fonction de l'âge et du sexe afin de confirmer la décroissance progressive du taux de DHEA-S avec le vieillissement (*Figure 2 et 3*).

La population étudiée se composait de 77 hommes (70,6 %) contre 32 femmes (29,4 %). L'âge variait de 17 à 77 ans avec un âge médian de 50,5 ($\pm 12,5$) ans, s'étalant de 23 à 77 ans chez les hommes ($49,8 \pm 11,3$ ans), et de 17 à 75 ans chez les femmes ($52,3 \pm 15$ ans).

Les taux de DHEA-S variaient de 93 à 4735 ng/ml dans la population globale (1150 ± 847 ng/ml) ; de 128 à 4735 ng/ml chez les hommes (1277 ± 885 ng/ml) et de 93 à 3458 ng/ml chez les femmes (844 ± 665 ng/ml). La différence de concentration entre homme et femme était statistiquement significative ($p = 0,0066$).

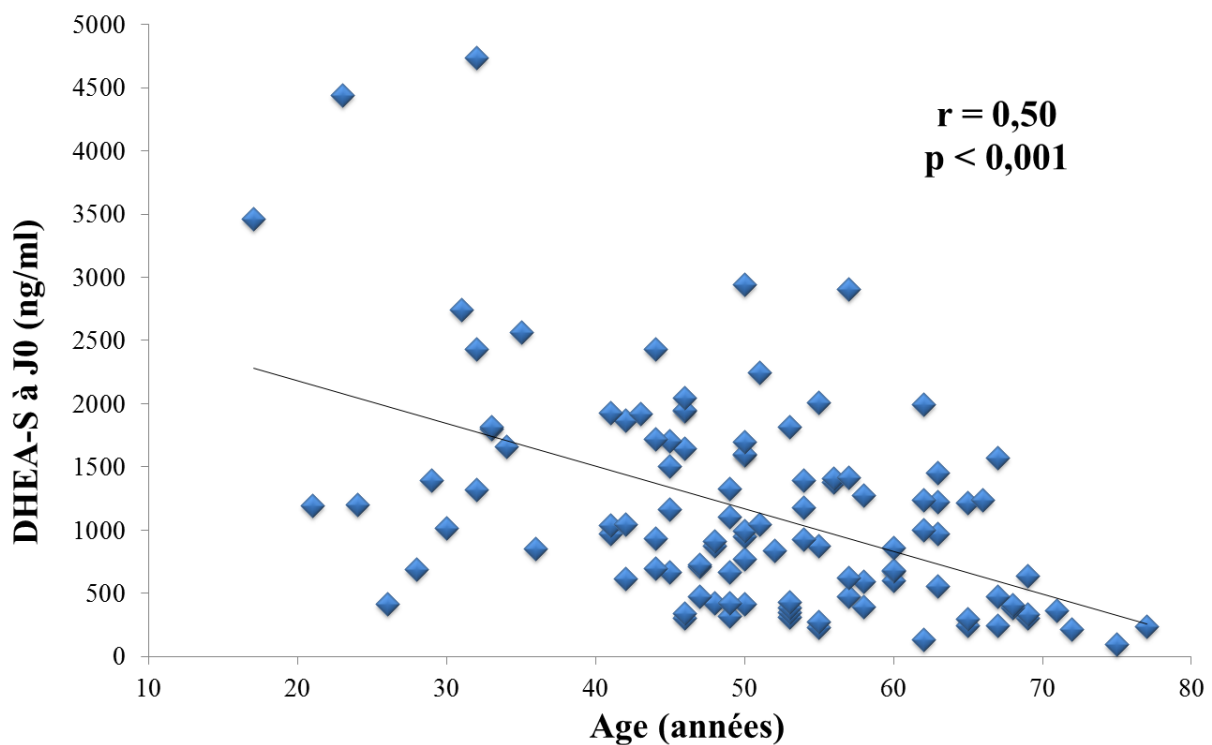


Figure 2 : Taux de DHEA-S (ng/ml) en fonction de l'âge (années) en population globale.

Comme attendu, il existait une corrélation entre le taux de DHEA-S et le vieillissement de la population ($r = 0,50$; $p < 0,001$), avec des variations importantes au sein d'une même classe d'âge.

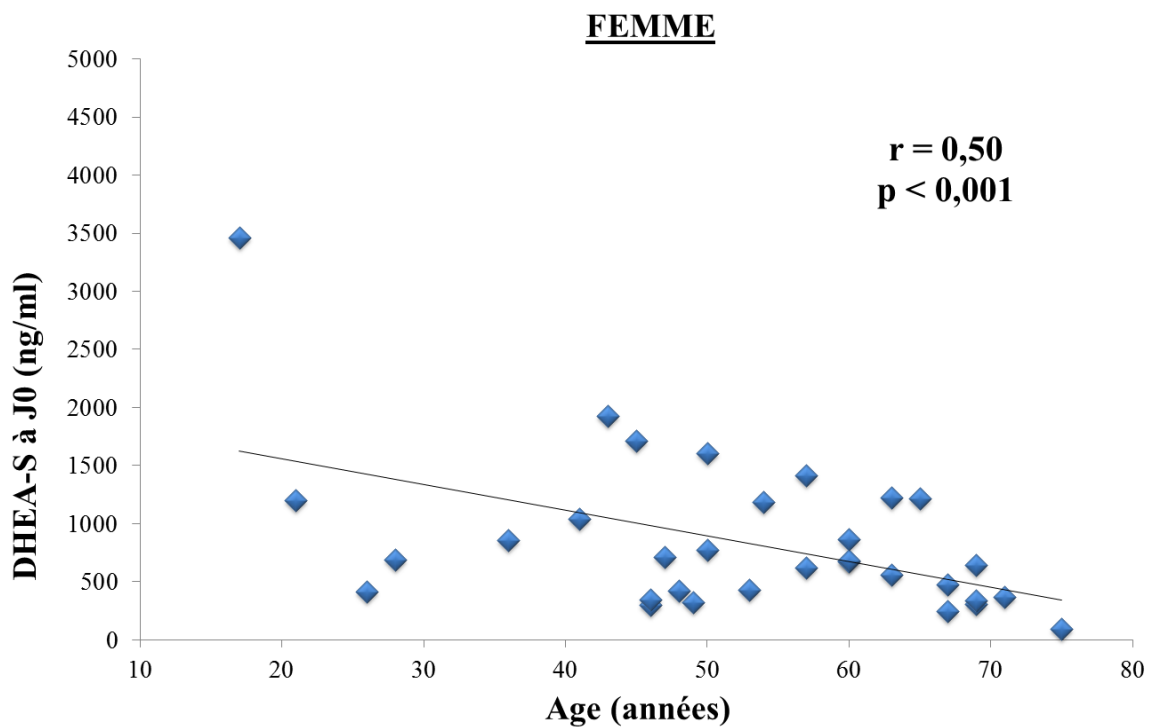
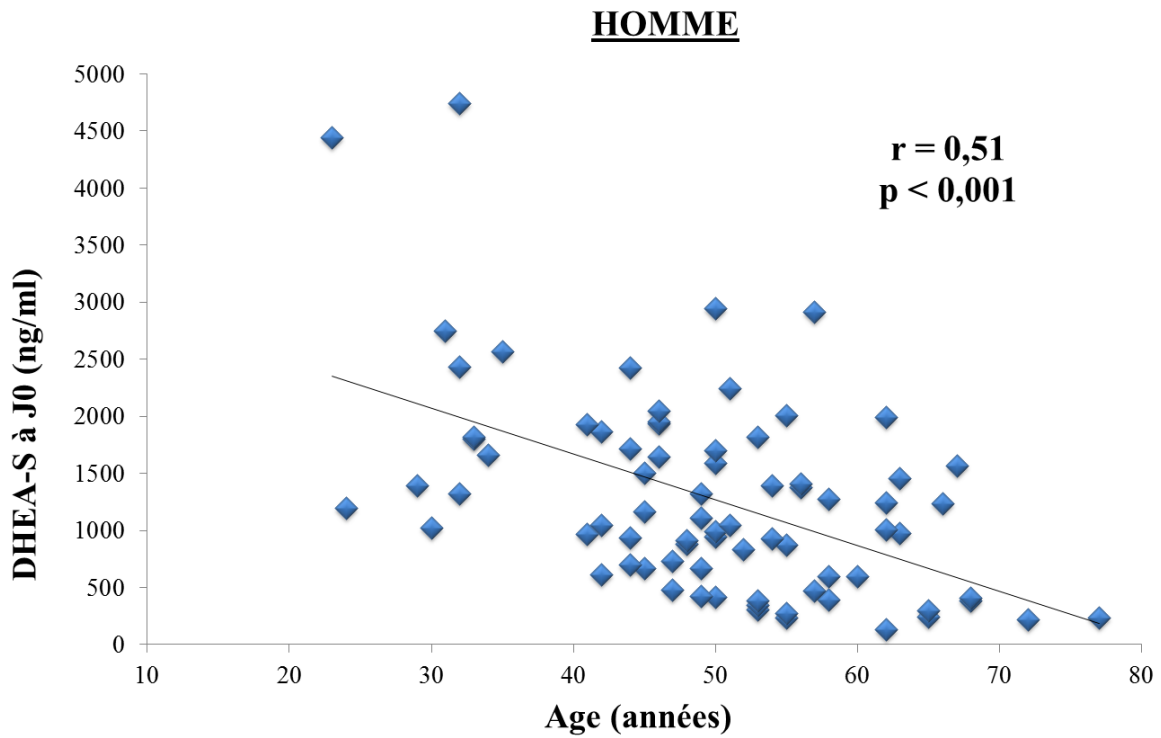


Figure 3 : Taux de DHEA-S (ng/ml) à J0 en fonction de l'âge (années) et du sexe.

Cette diminution significative des concentrations de DHEA-S avec l'âge était retrouvée chez les hommes ($r = 0,51$, $p < 0,001$) comme chez les femmes ($r = 0,50$, $p < 0,001$) de la population étudiée.

3.4. Age et hémoglobine à S12

Dans un second temps, nous avons voulu évaluer si la diminution du taux d'hémoglobine à la douzième semaine était liée au vieillissement (*Figure 4*).

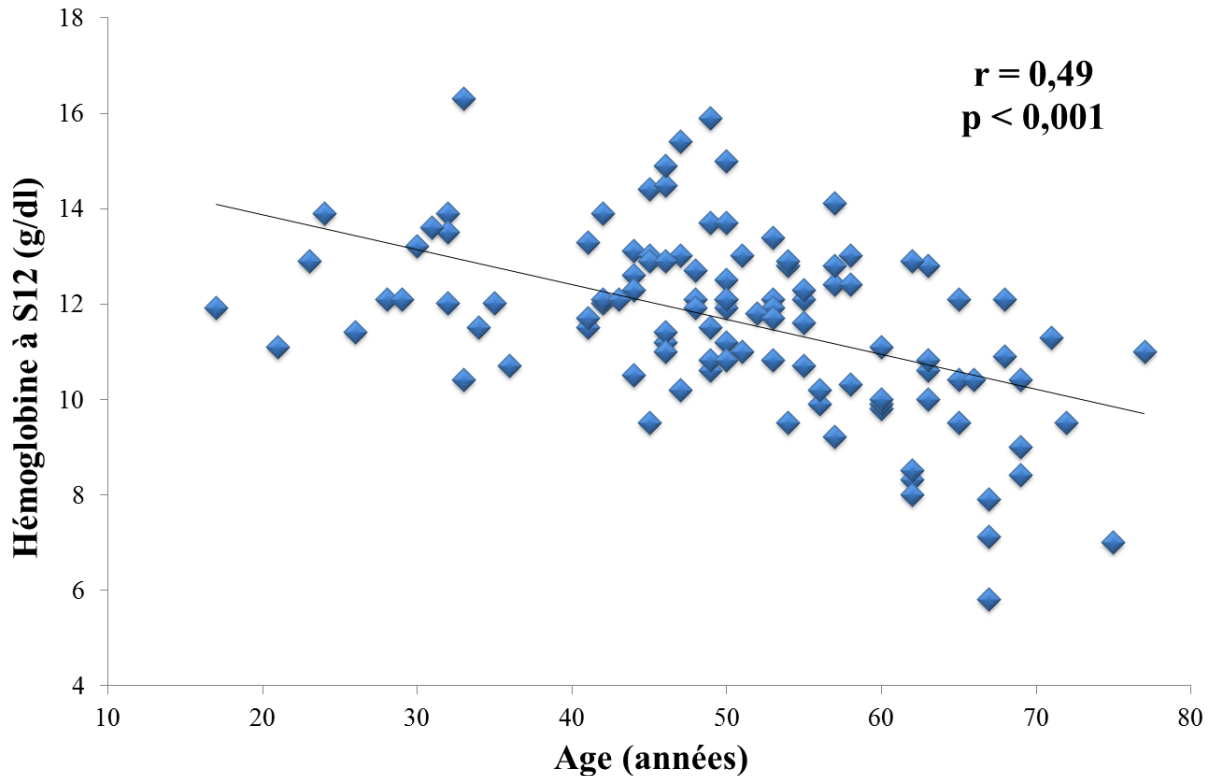


Figure 4 : Taux d'hémoglobine (g/dl) à S12 en fonction de l'âge (années)

Alors que le taux d'hémoglobine n'était pas significativement différent selon l'âge en prétraitement (données non montrées), le vieillissement était un facteur de risque de développer une anémie plus sévère sous ribavirine, que se soit chez l'homme ou chez la femme ($r = 0,49$, $p < 0,001$) ; comme il l'avait déjà été démontré dans de précédentes études (24,25).

3.5. Ribavirinémie et hémoglobine à S12

Il existe une forte variabilité inter individuelle dans la pharmacocinétique de la ribavirine. Ainsi, malgré des doses adaptées au poids, les concentrations plasmatiques peuvent être extrêmement divergentes. Il a été démontré que le taux plasmatique de ribavirine à l'équilibre, c'est-à-dire à partir de la huitième semaine de traitement, influait sur la chute de l'hémoglobine au cours du traitement. L'équipe amiénoise avait d'ailleurs proposé des concentrations de ribavirine adaptées en fonction de la période du traitement (37). Ainsi, nous

avons étudié la concentration de ribavirine plasmatique à la semaine 12 du traitement pour la mettre en relation avec la diminution du taux d'hémoglobine (**Figure 5**).

Les taux de ribavirine à S12 variaient de 61 à 9230 ng/ml. Cette mesure n'était pas connue chez 13 patients (12 %). La ribavirinémie moyenne dans la population globale était de 2677 (\pm 1629) ng/ml. Ce taux était significativement plus élevé dans la population recevant une trithérapie avec une concentration moyenne de 3431 (\pm 1832) ng/ml, contre 1812 (\pm 716) ng/ml dans le groupe bithérapie ($p < 0,001$). A noter que la posologie de ribavirine était semblable dans les 2 groupes, avec respectivement 14,67 (\pm 2,82) et 14,88 (\pm 1,85) mg/kg/j en bi et trithérapie.

Globalement, le taux moyen d'hémoglobine passait de 15 (\pm 1,4) g/dl à J0, à 11,6 (\pm 1,9) g/dl à S12. Dans le groupe bithérapie, ce taux moyen passait de 15 (\pm 1,3) à 12,4 (\pm 1,5) g/dl, contre 14,9 (\pm 1,6) à 10,8 (\pm 1,9) g/dl dans le groupe trithérapie.

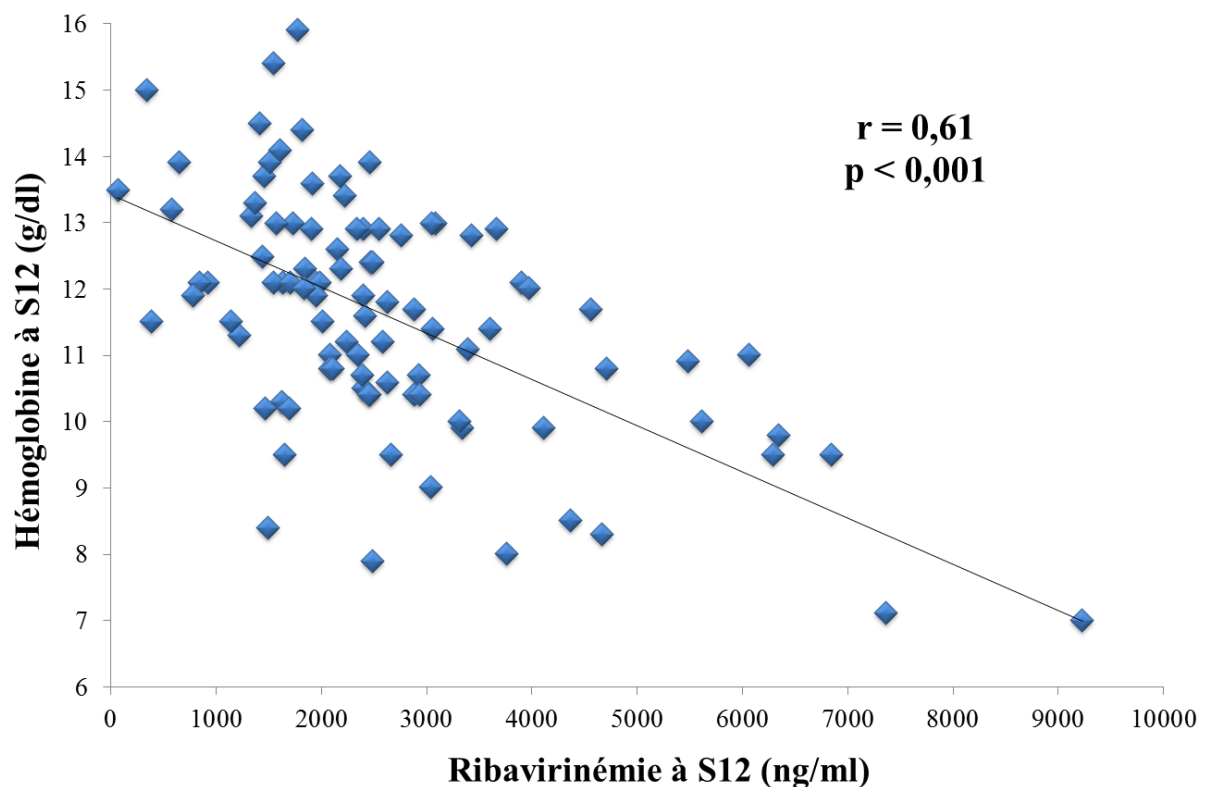


Figure 5 : Taux d'hémoglobine (g/dl) à S12 en fonction de la ribavirinémie (ng/ml) à S12

A la semaine 12, il existait une corrélation forte entre le taux d'hémoglobine et la concentration sérique de ribavirine ($r = 0,61$; $p < 0,001$).

3.6. Taux de DHEA-S et hémoglobine à S12

3.6.1. DHEA-S et hémoglobine à S12 dans la population globale

Nous nous sommes enfin intéressés à la relation entre le taux de DHEA-S en prétraitement et le taux d'hémoglobine à la semaine 12, pour l'ensemble de nos patients (*Figure 6*).

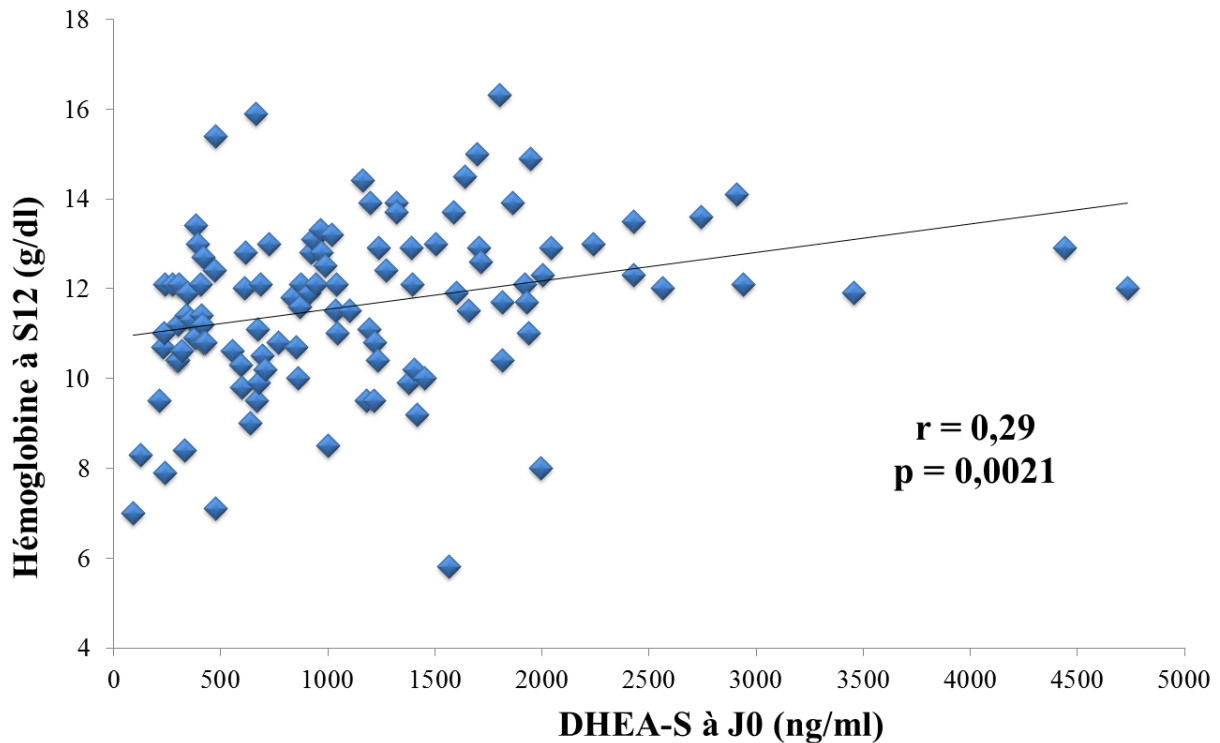


Figure 6 : Taux d'hémoglobine (g/dl) à S12 en fonction du taux de DHEA-S (ng/ml) à J0

Dans la population globale, il existait une corrélation faible, mais cependant significative ($r = 0,29$; $p = 0,0021$), entre ces deux éléments. De plus, nous pouvions observer pour de faibles concentrations en DHEA-S, un lien semblant plus étroit avec le taux d'hémoglobine à la douzième semaine.

3.6.2. DHEA-S et hémoglobine à S12 selon la thérapie reçue

Nous avons secondairement analysé cette relation par sous-groupe, selon la thérapie dont bénéficiaient les patients. (*Figure 7*)

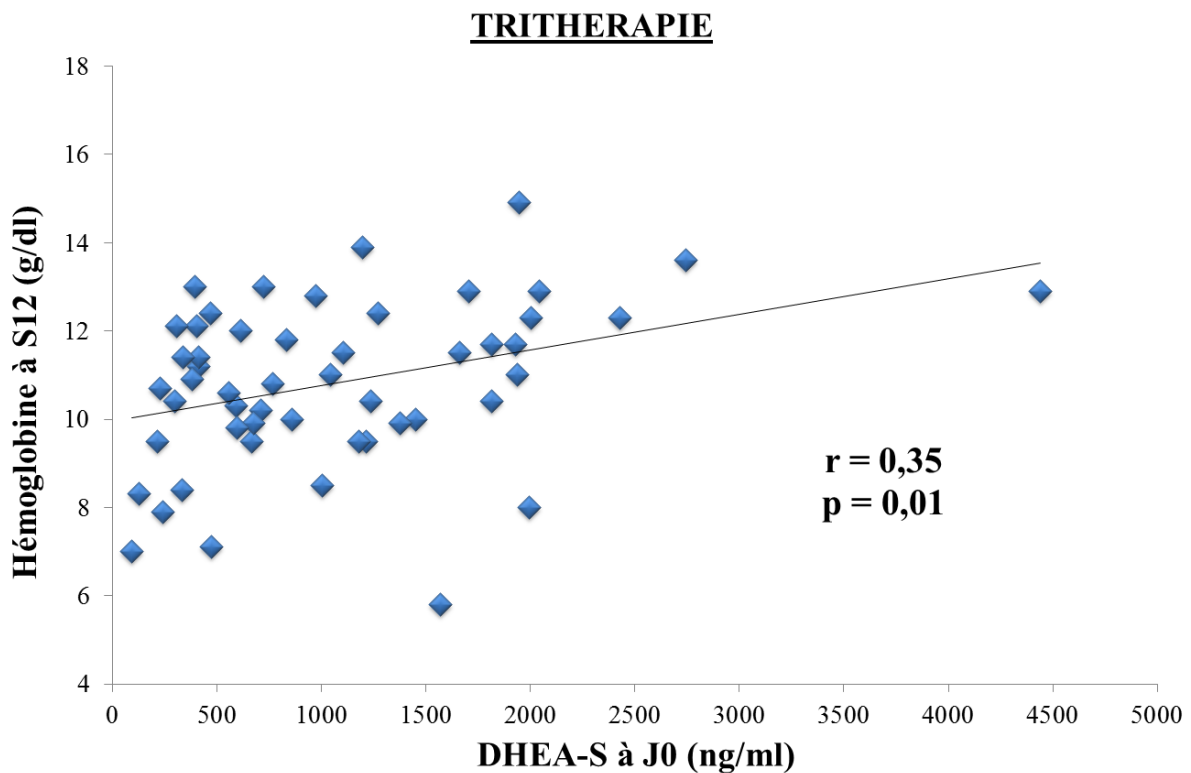
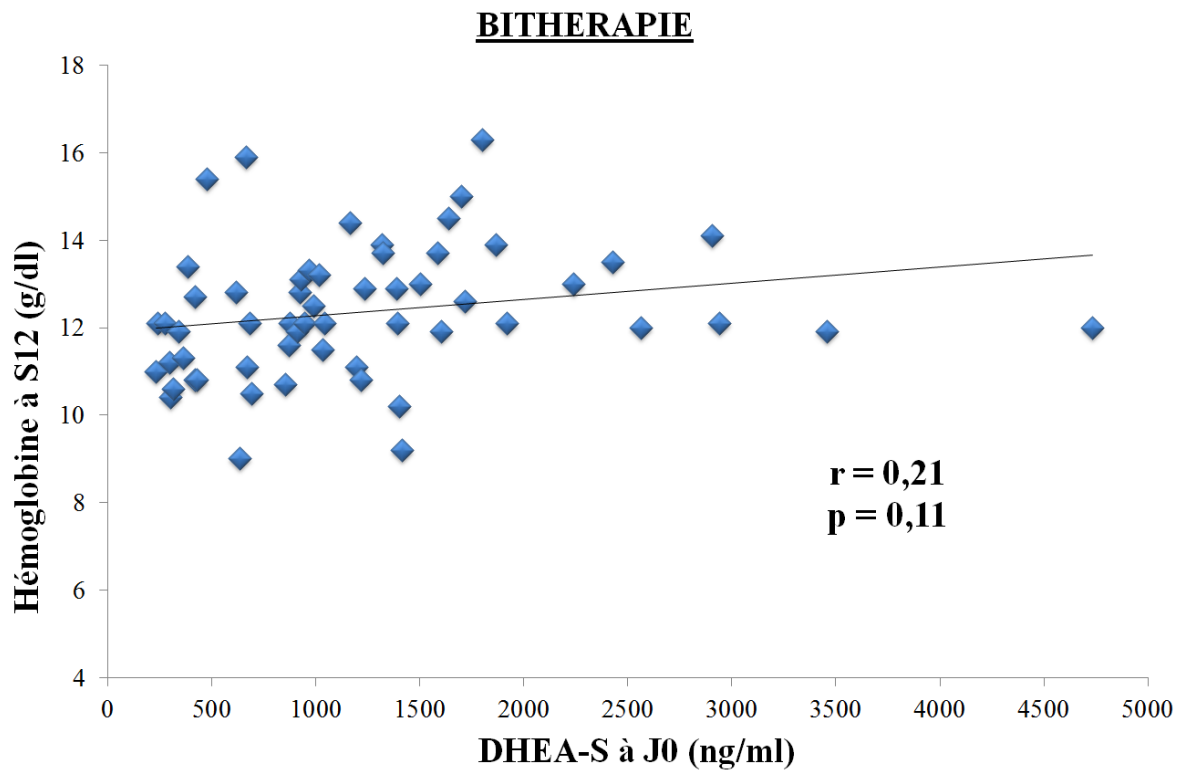


Figure 7 : Taux d'hémoglobine (g/dl) à S12 en fonction du taux de DHEA-S (ng/ml) à J0 selon la thérapie reçue.

Dans le groupe bithérapie, nous observons une tendance mais aucun résultat significatif n'était mis en évidence ($r = 0,21$; $p = 0,11$), alors qu'il existait un lien faible, mais significatif, entre le taux d'hémoglobine à S12 et la concentration de DHEA-S dans la population sous trithérapie ($r = 0,35$; $p = 0,01$).

Il était observé dans notre population, ainsi que dans une précédente étude (23), que les patients sous trithérapie de première génération présentaient souvent une concentration plus élevée de ribavirine à la douzième semaine de traitement. Pour éliminer un éventuel biais de confusion, nous avons étudié le lien entre le taux d'hémoglobine à S12 et la concentration de DHEA-S, pour les patients sous trithérapie ayant une ribavirinémie à S12 strictement inférieure à 3000 ng/ml, seuil défini comme hématologiquement toxique (37). (**Figure 8**).

Cette sous population se composait de 27 patients (24,8 %). La ribavirinémie moyenne était de 2127 (± 632) ng/ml alors que le taux de DHEA-S moyen était de 1183 (± 956) ng/ml.

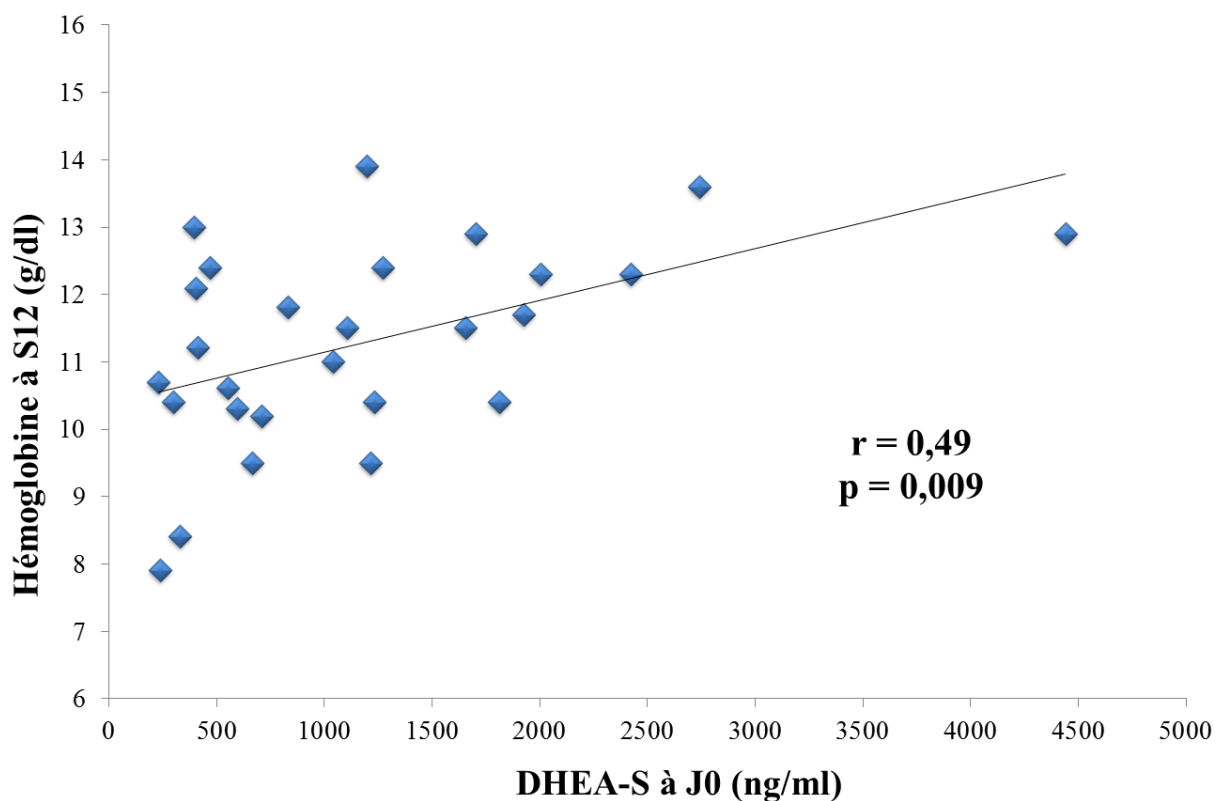


Figure 8 : Taux d'hémoglobine (g/dl) à S12 en fonction du taux de DHEA-S (ng/ml) à J0 chez les patients en trithérapie avec ribavirinémie à S12 < 3000 ng/ml.

Une relation apparaissait plus clairement entre le taux de DHEA-S à J0 et le taux d'hémoglobine à S12 dans ce sous-groupe ($r = 0,49$; $p = 0,009$).

3.6.3. Faible taux de DHEA-S et hémoglobine à S12

D'après les résultats précédents, nous avons pu observer un lien entre la concentration en DHEA-S en prétraitement et le taux d'hémoglobine à la semaine 12. Par ailleurs, il avait été démontré dans l'étude in vitro amiénoise, que la diminution significative de l'hémolyse était obtenue à partir de l'ajout d'une dose de DHEA à la concentration de 0,01 mg/ml. Ce dosage correspondant à une concentration de DHEA-S mesurée aux alentours de 500 ng/ml (36). De plus, en **figure 6**, il semblait exister un lien plus étroit entre la concentration en DHEA-S et l'hémoglobine à S12 pour les patients présentant une concentration basse en cette hormone. Ainsi, nous avons réalisé une analyse sur la population présentant un taux de DHEA-S faible, strictement inférieur à 450 ng/ml avant le début du traitement (**Figure 9**). Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le **tableau 4**.

Vingt-six des 109 patients (23,9 %) de l'étude, présentaient un tel taux. Ils se composaient de 15 hommes (57,7 %) et 11 femmes (42,3 %). L'âge médian était de 58,5 (\pm 11,7) ans, soit dix années de plus que le reste de la population ($p < 0,001$). Douze patients (46 %) recevaient une bithérapie contre 14 trithérapies (53,8 %). La ribavirinémie moyenne à S12 était de 3111 (\pm 1951) ng/ml. Le taux moyen de DHEA-S à J0 était de 316 (\pm 90) ng/ml. Le taux d'hémoglobine passait, quant à lui, de 14,7 (\pm 1,4) g/dl à J0 à 10,9 (\pm 1,6) g/dl à S12.

Figure 9 : Taux d'hémoglobine (g/dl) à S12 en fonction du taux de DHEA-S (ng/ml) à J0 chez les patients présentant un taux de DHEA-S à J0 < 450 ng/ml

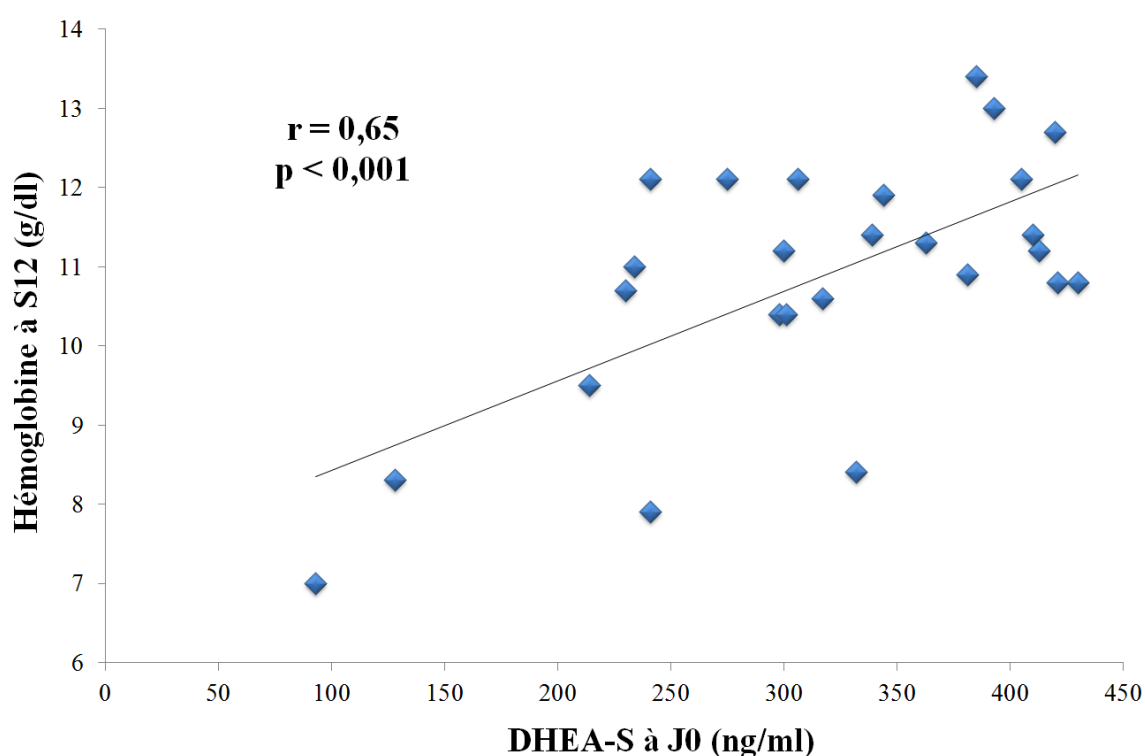


Tableau 4 : Caractéristiques de la population avec un taux de DHEA-S < 450 ng/ml

	<i>Population globale</i> (n = 109)	<i>DHEA-S > 450 ng/l</i> (n = 83)	<i>DHEA-S < 450 ng/l</i> (n = 26)	<i>p</i>
Bithérapie (n, %)	57 (52)	45 (54)	12 (46)	NS
Age médian, années (moyenne ± ET)	50,5 ± 12,5	48 ± 11,7	58,5 ± 11,7	< 0,001
Homme, (n, %)	77 (70,6)	62 (74,7)	15 (57,7)	NS
IMC, kg/m ² , (moyenne ± ET)	25,7 ± 4,4	25,3 ± 4,4	26,9 ± 4,1	NS
Fibrose hépatique, (n, %)				NS
F0 - F1 - F2	49 (45)	42 (50,6)	7 (27)	
F3 - F4	58 (53,2)	39 (47)	19 (73)	
Non connu	2 (1,8)	2 (2,4)	0	
Hémoglobine J0, g/dl, (moyenne, ± ET)	15 ± 1,4	15 ± 1,5	14,7 ± 1,4	NS
Plaquette J0 / mm ³ (moyenne, ± ET)	210 257 ± 69 976	214 349 ± 67 488	197 192 ± 77 336	NS
Cl MDRD J0, ml/min/1,73m ² , (moyenne, ± ET)	93 ± 20	92 ± 19	93 ± 22	NS
[Ribavirine] S12, ng/ml (moyenne, ± ET)	2677 ± 1629	2547 ± 1512	3111 ± 1951	NS
Reduction de ribavirine avant S12, (n, %)	9 (8)	5 (6)	4 (14)	NS
EPO avant S12, (n, %)	16 (15)	11 (13)	5 (19)	NS

Ainsi, pour les patients avec un taux faible de DHEA-S, strictement inférieur à 450 ng/ml, nous observons une très nette corrélation entre le taux de DHEA-S en prétraitement et le taux d'hémoglobine à la douzième semaine de traitement ($r = 0,65$; $p < 0,001$).

3.7. Performance de la DHEA comme marqueur du risque d'anémie à la semaine 12

Par la suite, nous avons voulu déterminer le seuil de DHEA-S permettant au mieux de prédire une hémoglobine inférieure à 11 g/dl, à la semaine 12 d'un traitement par ribavirine. Pour cela nous avons établi une courbe ROC (*Figure 10*). L'aire sous la courbe était de 0,68 (IC 95% [0,57-0,1]).

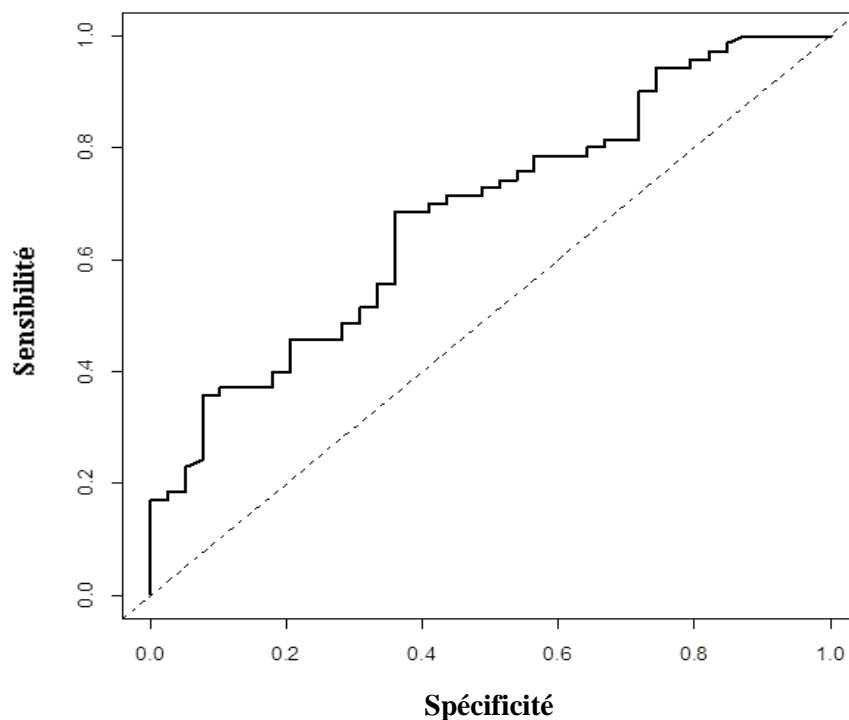


Figure 10 : Courbe ROC : Aire sous la courbe = 0,68 (IC 95% [0,57-0,79])

Cette courbe nous a permis de déterminer la concentration de DHEA-S avec le meilleur compromis entre sensibilité et spécificité. Ce seuil se situait à 872 ng/ml avec une sensibilité à 69,4 % et une spécificité à 69,8 %.

Si nous souhaitons obtenir la meilleure sensibilité, nous retrouvons un seuil à 1503 ng/ml avec une sensibilité à 91,6 % et une spécificité à 36,9 %. Dans notre cohorte, 36 patients

avaient avec une hémoglobine inférieure à 11 g/dl à la semaine 12. Parmi ces 36 sujets, 33 avaient une concentration de DHEA-S en prétraitement inférieure à ce seuil de 1503 ng/ml.

A l'inverse, le seuil permettant d'obtenir la meilleure spécificité était de 332 ng/ml avec une sensibilité à 27 % et une spécificité à 94,3 %.

3.8. Analyse univariée et multivariée

Nous avons finalement effectuée une analyse univariée puis multivariée afin de déterminer les variables liées à un taux d'hémoglobine inférieure à 11 g/dl à la semaine 12 de traitement. Tous les facteurs recueillis ont été analysés et seuls ceux présentant une significativité inférieure à 0,1 en analyse univariée sont présentés ci-dessous, puis inclus dans l'analyse multivariée (*tableau 5*).

En analyse univariée, le sexe féminin, l'âge, le taux d'hémoglobine initiale, la ribavirinémie à la semaine 12 et la prise d'une trithérapie étaient des facteurs de risque significatif prédisposant à une anémie inférieure à 11 g/dl. La concentration en DHEA-S en prétraitement était également un facteur de risque significatif, avec 4 à 6 fois plus de risque de développer une anémie profonde sous ribavirine.

En analyse multivariée, les seuls facteurs significatifs mis en évidence, étaient l'âge, par tranche de 10 ans (odds ratio 1,12 [IC 95% : 1,04-1,20]), le taux d'hémoglobine à J0 (odds ratio 0,18 [IC 95% : 0,072-1,20]) et surtout la prise d'une trithérapie (odds ratio 10,8 [1,35-86,49]). La concentration en DHEA-S ne ressortait plus comme un élément significatif.

Tableau 5 : Analyse univariée et multivariée des facteurs de risque d'hémoglobine < 11 g/dl

Variable	Analyse univariée		Analyse multivariée	
	Odds ratio (IC 95%)	p	Odds ratio (IC 95%)	p
Sexe (Femme Vs homme)	3,43 [1,43-8,24]	0,005	-	-
Age (Par tranche de 10 ans)	3,08 [1,83-5,16]	< 0,001	1,12 [1,04-1,20]	0,0017
DHEA-S ≤ 332 (ng/ml)	4,53 [1,36-15,12]	0,0121	-	-
DHEA-S ≤ 872 (ng/ml)	4,35 [1,82-10,36]	0,00071	-	-
DHEA-S ≤ 1503 (ng/ml)	6,46 [1,76-23,68]	0,0041	-	-
Hémoglobine à J0 (Par tranche de 1 point)	0,41 [0,27-0,63]	< 0,001	0,18 [0,072-1,20]	0,00038
Ribavirinémie à S12 (Par tranche de 500 ng/ml)	1,48 [1,21-1,82]	0,000127	-	-
Traitement par trithérapie	4,70 [1,93-11,45]	0,0005	10,8 [1,35-86,49]	0,022

4. DISCUSSION

Notre étude laisse supposer que la concentration en DHEA-S en prétraitement peut influencer le taux d'hémoglobine à la douzième semaine de traitement, chez les patients traités pour une hépatite chronique C par ribavirine, dans le cadre de bithérapie pégylé ou de trithérapie de première génération.

Ce résultat était statistiquement significatif pour l'ensemble de nos patients mais particulièrement pour ceux présentant un faible taux de DHEA-S, défini dans notre étude par un seuil strictement inférieur 450 ng/ml. De plus, il est à noter que dans cette sous population, 5 des 26 patients (19 %) recevaient un traitement par EPO alors que 4 autres (14 %) bénéficiaient d'une diminution de la dose de ribavirine, tout ceci avant la douzième semaine de traitement. Ainsi, chez 33 % de ces patients, les taux d'hémoglobine relevés à S12 étaient artificiellement majorés. En analyse univariée, la concentration de DHEA-S était un facteur de risque d'anémie inférieure à 11 g/dl significatif. Cependant ce résultat n'était pas confirmé en analyse multivariée.

L'utilisation de ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique, entraîne de façon très fréquente une anémie hémolytique pouvant être profonde (16–22). Cette anémie atteint en moyenne son équilibre à partir de la huitième semaine de traitement, raison pour laquelle nous avons choisi dans notre étude de prendre en compte l'hémoglobine à la semaine 12. En pratique clinique, cette anémie peut être responsable d'un retentissement clinique majeur pour le patient, allant de l'asthénie à la décompensation de pathologies chroniques, entraînant la diminution de dose de ribavirine, l'inobservance, ou même l'arrêt définitif du traitement. Jusqu'à maintenant, deux stratégies étaient envisageables pour tenter de pallier à cet effet indésirable et avaient été évaluées dans une étude en 2013 (38).

Soit diminuer la dose de ribavirine pour limiter l'hémolyse mais avec un risque de compromettre les chances de guérison. En effet, les patients ayant reçu moins de 50% de leur dose de ribavirine sur la durée totale du traitement, avaient une réponse virologique soutenue significativement moindre que ceux ayant pu recevoir plus de 50% de leur dose ($p < 0,0001$).

Soit utiliser l'EPO pour pallier à l'hémolyse en stimulant l'érythropoïèse. Dans cette étude, les résultats en termes de réponse virologique étaient similaires à la stratégie de diminution de dose de ribavirine. Par ailleurs, le traitement par EPO ; en plus d'ajouter une nouvelle thérapeutique invasive au patient et de majorer de façon non négligeable le cout de la thérapie ; entraînait plus de complications thromboemboliques (3,1% versus 0,3%), du fait

d'un délai et d'une profondeur de réponse inter individuelle variable, entraînant un état d'hyperviscosité difficilement prévisible.

Notre étude pourrait permettre d'identifier un nouveau facteur de risque d'anémie sous ribavirine. Ainsi le dosage de la DHEA-S en prétraitement informerait sur le risque potentiel d'hémolyse. Il est vrai qu'à l'heure actuelle, les nouvelles thérapies antivirales C ont profondément modifié les schémas thérapeutiques. Il est aujourd'hui possible, dans une grande majorité des cas, de se substituer à la ribavirine ; ou du moins de diminuer largement la durée du traitement ; et ainsi de s'affranchir considérablement du problème hémolytique. Ainsi, l'Association Européenne pour l'Etude du Foie (EASL) (39) puis l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) ont rédigé, en 2015, de nouvelles recommandations de traitements, prenant en compte les dernières anti-protéases, dans les différentes situations cliniques (*Annexe 5*).

Chez les patients non cirrhotiques, mono infectés par le VHC, ou co-infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), naïfs ou bien en échec après une première bithérapie pegylé, des combinaisons d'antiviraux directs de seconde génération, telles que sofosbuvir - ledipasvir, sofosbuvir - siméprévir ou sofosbuvir - daclatasvir, permettent d'obtenir des réponses virologiques soutenus dans plus de 90 % des cas, sans association avec la ribavirine, ou alors avec des durées de traitement combiné ne dépassant que rarement les 12 semaines. Le recours à une thérapie à base de ribavirine pour une durée de 24 semaines peut encore être nécessaire dans certaines niches thérapeutiques précises, comme chez les patients présentant une cirrhose compensée (CHILD A), génotype 2 ou 3. Pour les patients cirrhotiques décompensés (CHILD B), ces dernières recommandations incluent encore des trithérapies à base de ribavirine durant 12 à 24 semaines, chez les patients génotype 1, 3 ou 4. Dans cette population cirrhotique, plus à risque de développer une anémie sévère sous ribavirine (27), l'intérêt d'une prévention de l'anémie induite par la ribavirine garde encore son sens. Enfin, chez les patients en échec d'un premier traitement par combinaison d'agents antiviraux directs, l'avis des experts français est une trithérapie combinant, le sofosbuvir, un agent antiviral différent de la ligne précédente, et la ribavirine, le tout durant 24 semaines. Dans cette autre situation, l'hémolyse liée à la ribavirine pourrait encore poser problème.

En France et dans les pays occidentaux, ces nouvelles molécules ont donc permis de reléguer la ribavirine au second plan dans l'arsenal des traitements de l'hépatite chronique C, et ainsi, de faire s'éloigner le spectre de l'anémie au cours des thérapies antivirales. La

ribavirine peut être encore utilisé de façon ponctuelle pour augmenter l'efficacité de nouvelles anti-protéases ou réduire la durée, et donc le coût, de certaines thérapies.

Cependant, comme le rappelle les chiffres de l'OMS et les données épidémiologiques (2), l'infection par le VHC est une pandémie sévissant, en grande majorité, dans des pays en voie de développement, moins à même de fournir à leur population des thérapeutiques aussi onéreuses. Un pays comme l'Égypte, présentant la prévalence mondiale la plus importante avec plus de 14 %, devrait traiter près de 12 millions de patients. L'Inde et la Chine, même avec un taux d'infection plus faible, compteraient respectivement 18 et 30 millions d'infectés (40) (*Annexe 6*). De plus, dans ces régions, les génotypes prédominants diffèrent de ceux retrouvés dans les pays occidentaux ; génotypes 1 et 2 en Europe et en Amérique contre génotypes 3, 4, 5 et 6 en Afrique et en Asie. Pour ces derniers, les nouvelles molécules n'ont pu obtenir des niveaux de preuves aussi importants que pour les souches « occidentales », et la ribavirine garde une place plus importante. Ainsi, pour ces populations, la bithérapie pégylée pourraient encore conserver un intérêt, et le problème hémolytique sous ribavirine, rester un enjeu de premier ordre.

Il nous paraît également intéressant d'évoquer les autres applications thérapeutiques de la ribavirine et en particulier son utilisation dans le traitement des atteintes liées au virus de l'hépatite E (VHE). Cette infection virale représente la première cause d'hépatite virale dans le monde. Un tiers de la population mondiale serait à risque d'infection par le VHE. Les pays industrialisés ne sont pas à l'abri de ces infections qui sont, au contraire, de plus en plus décrites (41). Bien que cette hépatite soit dans la grande majorité des cas bénigne ; induisant une hépatite aiguë spontanément résolutive ; une augmentation des formes chroniques, pouvant évoluer vers la cirrhose, sont rapportées dans des populations immunodéprimées (post greffe, chimiothérapie, maladie hématologique, infection par le VIH) (42–44). Une étude rétrospective multicentrique, reprenant 59 dossiers de patients transplantés et présentant une hépatite E chronique traitée par ribavirine en monothérapie, a récemment été publiée (45). La majorité des patients (63 %) étaient transplantés rénaux. Les patients recevaient une dose moyenne de ribavirine de 8,1 mg/kg, pendant une durée moyenne de 12 semaines. Ce traitement s'est révélé très efficace avec une clairance du virus chez 95 % des patients et une réponse virologique soutenue dans 78 % des cas. Cependant, le principal effet secondaire mis en évidence était l'anémie, nécessitant une diminution de la dose de ribavirine chez 29 % des patients, l'utilisation d'EPO chez 54 % d'entre eux, et le recours aux transfusions dans 12 %

des cas. Il est à noter que la dose moyenne de ribavirine reçue dans cette population était quasiment moitié moindre que celle utilisée chez nos patients (8,1 versus 14,77 mg/kg). Nous ne disposons cependant pas dans cette étude des concentrations plasmatiques de ribavirine, mieux corrélées à la profondeur de l'anémie (37). Ces patients semblent ainsi présenter un risque plus important de développer une hémolyse majeure, ceci à mettre probablement en relation avec le terrain particulier de ces populations, présentant des facteurs de risques accrus d'anémie, comme l'insuffisance rénale chronique ou la prise de certains traitements anti rejets, tel que le mycophénolate mofétyl (Cellcept®) (46). Chez ces patients chroniquement infectés par le VHE, les résultats de notre étude pourraient inciter à un dosage du taux de DHEA-S en prétraitement, et à une éventuelle supplémentation, afin d'améliorer la tolérance de la ribavirine et l'efficacité thérapeutique.

La DHEA semble donc avoir un effet protecteur, *in vitro* comme *in vivo*, sur les globules rouges exposés à la ribavirine. A l'heure actuelle, le mécanisme physiologique reste inexpliqué. La DHEA est une hormone précurseur, transformée en delta-4-androsténone puis en testostérone et en œstrogène, actifs dans les tissus périphériques. La testostérone, en fonction du sexe et des tissus, est elle même métabolisée en dihydrotestostérone par l'action de la 5-alpha-réductase, ou en œstradiol par l'action de l'aromatase (28) (*Annexe 3*). Plusieurs études ont fait le lien entre le taux d'hémoglobine et celui de testostérone, expliquant, par exemple, la différence de 1 à 2 g/dl d'hémoglobine entre homme et femme. Dans une étude épidémiologique chez des patients de plus de 65 ans, une association entre le taux de testostérone et le taux d'hémoglobine avait été mise en évidence, avec un risque plus important de développer une anémie en cas de concentrations en testostérone basses (47). L'effet de la testostérone sur le taux d'hémoglobine serait expliqué par son effet inhibiteur sur l'hepcidine, hormone régulant négativement le taux de fer plasmatique en induisant son stockage intra-cellulaire dans les macrophages et les entérocytes. Ainsi la testostérone induirait un relargage de fer et une incorporation accrue au sein des globules rouges (48).

Dans notre étude, les taux de testostérone et de progestérone avaient également été mesurés en prétraitement. Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les concentrations de DHEA-S et de testostérone, alors qu'un lien existait entre celles de DHEAS-S et de progestérone, pour les femmes comme pour les hommes. Par ailleurs, aucune relation n'apparaissait entre les concentrations de testostérone et de progestérone, et le taux d'hémoglobine à S12.

Devant les résultats de notre étude, la question d'un dosage systématique du taux de DHEA-S avant le début d'un traitement par ribavirine, et d'une supplémentation en cas de concentration basse, peut se poser. La supplémentation par voie orale a déjà été utilisée dans de nombreux essais cliniques pour des pathologies très diverses, et en particulier pour tenter de pallier aux effets du vieillissement (49,50). Elle est disponible à un coût faible, environ 0,10 euro pour une dose quotidienne de 50 mg, classiquement prescrite. Aux Etats-Unis, la DHEA est même vendue librement, considérée comme un complément nutritionnel depuis 1994.

Après absorption, la DHEA est sulfoconjuguée en DHEA-S par effet de premier passage intestinal et hépatique. La dose de 50 mg par jour permet d'atteindre, en moyenne, des concentrations de DHEA-S circulantes identiques à celles observées chez les sujets jeunes. Son métabolisme est par la suite similaire, qu'elle soit d'origine exogène ou endogène. L'administration matinale permet même de reproduire le rythme nyctéméral. Après administration orale de DHEA, il est observé une augmentation des concentrations plasmatiques de DHEA et DHEA-S, de même que celles de testostérone et d'oestradiol.

Parmi les études cliniques disponibles, l'étude DHEAge est la seule de grande envergure dont le protocole était conçu pour étudier et mettre en évidence des effets globaux de la DHEA sur le bien-être du sujet âgé et sur d'autres critères liés au vieillissement. Cette étude a en effet comparé, à un an et en double aveugle, les effets de l'administration de 50 mg/j de DHEA versus placebo, chez 280 sujets stratifiés selon le sexe et l'âge. Globalement, les données de sécurité à court terme paraissent satisfaisantes (50). Il était mis en évidence une diminution significative du taux de cholestérol-HDL dans le bras DHEA versus placebo, avec quelques atteintes cardiovasculaires rapportées ; à rapprocher de 3 décès de survenue brutale et de cause non élucidée. Il était également noté quelques cas de cancers hormono-dépendants (3 cancer du sein et 2 adénocarcinome prostatique). D'après les conclusions du rapport de l'Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) sur la DHEA, du 3 juillet 2001 :

« Au plan toxicologique, bien que la batterie des tests toxicologiques ne soit pas complète, les données disponibles ne soulèvent pas d'inquiétude majeure.

Au plan de la sécurité, aux doses inférieures ou égales à 50 mg par jour, et avec un suivi d'un an en double aveugle, il n'a pas été mis en évidence d'effets secondaires préoccupants. Cependant,

- une baisse significative du cholestérol-HDL observée dans l'étude DHEAge, pourrait traduire une augmentation du risque cardio-vasculaire. Un effet similaire de diminution du cholestérol-HDL est mis en évidence dans plusieurs autres études cliniques, et peut être expliqué par l'effet androgénique de la DHEA.

- Le risque de stimulation de la croissance de cancers hormono-dépendants, comme le cancer de la prostate, ne peut pas être exclu, notamment dans des situations d'utilisation à long terme. Ce risque nécessite, en cas d'exposition au produit, un dépistage et une surveillance systématique. De plus, l'association de la DHEA à un traitement hormonal substitutif chez les femmes ménopausées pourrait renforcer ce risque. Les bénéfices établis du traitement oestro-progestatif substitutif ne justifient en aucun cas son abandon en faveur de la DHEA. Enfin, ces risques potentiels sont susceptibles d'être plus importants en cas d'augmentation des doses et de la durée d'exposition. »

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif, et les biais qui en découlent. Les dosages de DHEAS-S ont été réalisés à posteriori sur des tubes conservés à la bio-banque du CHU d'Amiens. Les prélèvements avaient été effectués entre 9 et 16 heures, limitant ainsi la variabilité des concentrations due au rythme nyctéméral. Certaines données étaient manquantes, comme le taux de ribavirine à la semaine douze pour 13 patients (12 %). D'autres éléments, comme le poids ou le statut de fibrose hépatique, étaient relevés au plus proche de la date du début du traitement, mais dataient parfois de plusieurs semaines avant celui-ci. Un effectif plus important nous aurait également permis un gain de puissance, en particulier dans les études de sous-groupe (sous type de thérapie, patients avec des taux faibles de DHEA-S). D'autre part, certains facteurs influençant le taux d'hémoglobine étaient indisponibles dans notre étude, comme le bilan martial, les taux de vitamines B9, B12 et d'EPO, ou encore le statut génétique de nos patient pour le polymorphisme prédisposant à l'hémolyse sous ribavirine. Ces éléments pourraient éventuellement majorer, ou induire, une anémie chez certains patients, provoquant un biais de confusion.

Nous pouvons également discuter de l'hétérogénéité des traitements, avec un groupe sous bithérapie et un autre sous trithérapie. Cependant, cet aspect peut également être vu comme un atout, renforçant le lien entre les concentrations de DHEA-S en prétraitement et la chute du taux d'hémoglobine à la semaine 12, quel que soit les schémas thérapeutiques associant de la ribavirine.

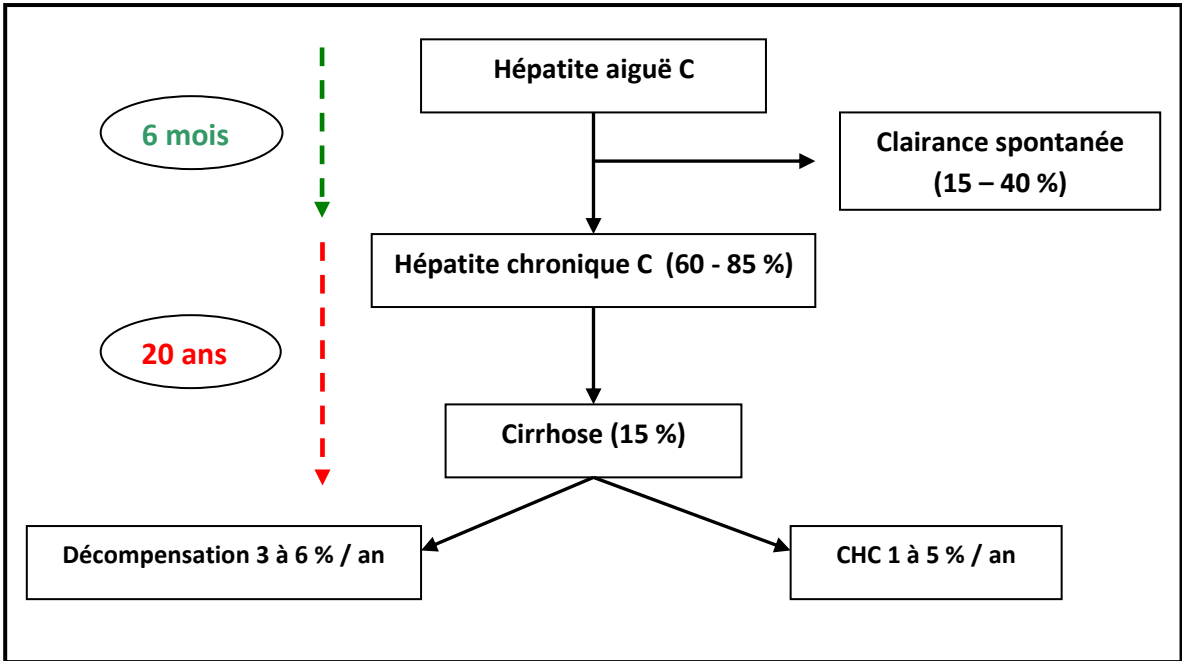
5. CONCLUSION

Nous avons montré que la concentration en DHEA-S ; d'autant plus qu'elle est basse ; pourrait être un nouveau facteur de risque d'hémolyse induite sous ribavirine. Notre étude nous amène à nous interroger sur la nécessité d'un dosage systématique de cette hormone en prétraitement, et sur l'intérêt éventuel d'une supplémentation en DHEA pour les patients avec des concentrations très faibles. Un traitement substitutif paraît à ce jour, aisé, sûr, et peu coûteux. Ainsi, nos résultats pourraient déboucher sur une méthode simple d'amélioration de la tolérance, et donc de l'efficacité, des thérapeutiques associant de la ribavirine.

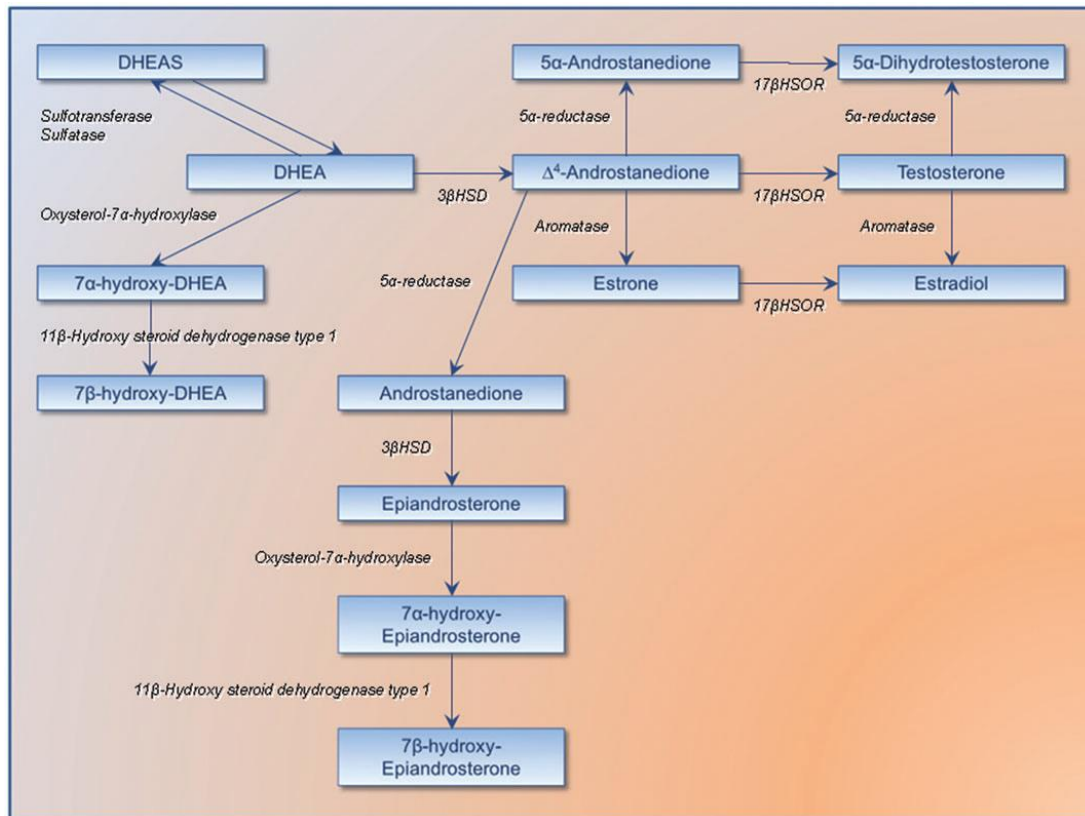
Bien entendu, sur la base de notre étude rétrospective, il paraît compliqué de conclure de façon formelle à ce lien et d'en tirer des recommandations pour la pratique clinique. Une étude prospective, avec groupe contrôle, serait nécessaire pour confirmer nos résultats et démontrer l'effet protecteur d'une supplémentation en DHEA sur l'hémolyse induite par la ribavirine.

6. ANNEXES

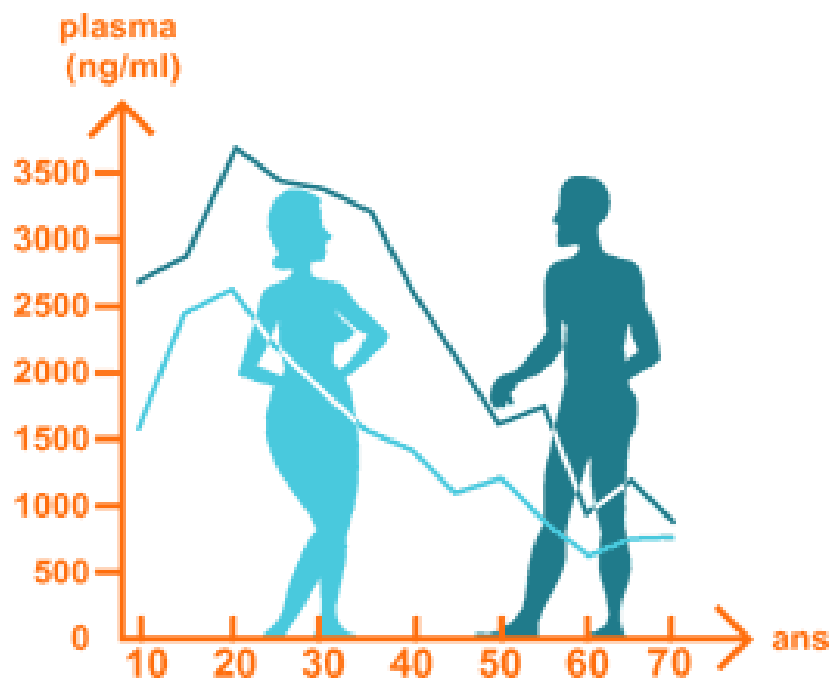
Annexe 1 : Histoire naturelle de l'infection par le VHC (d'après Westbrook et al. (8))



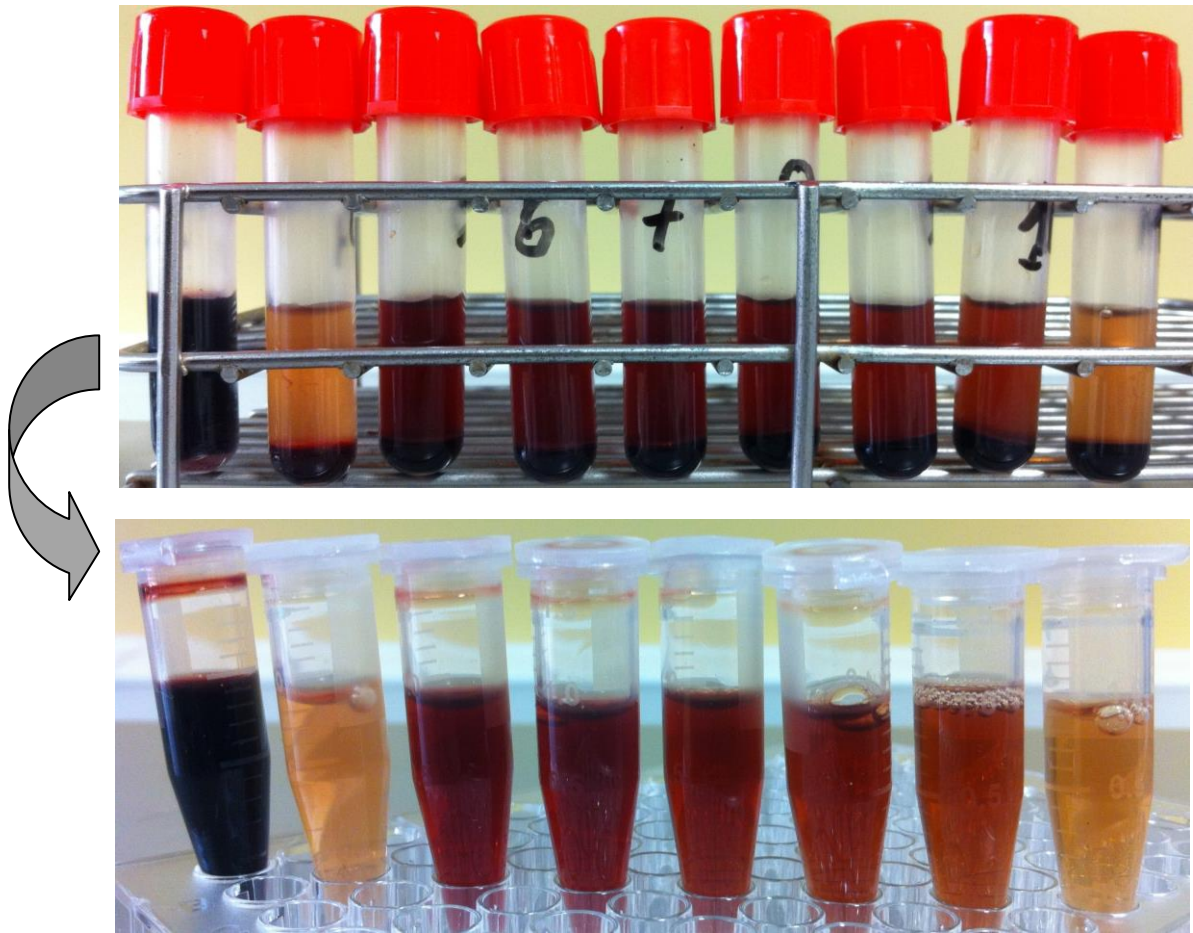
Annexe 2 : Transformation biochimique de la DHEA (d'après Abdulmaged et al.) (28)



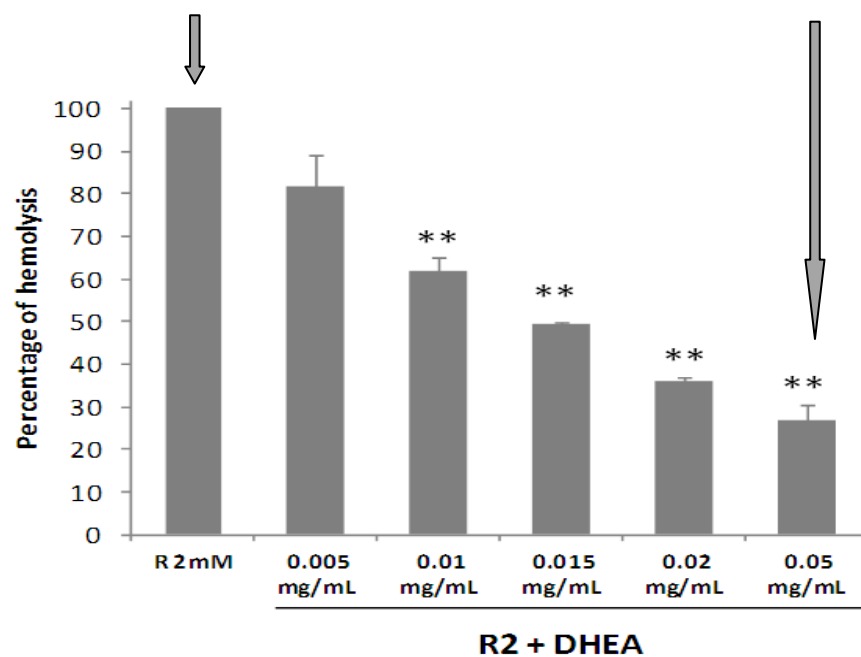
Annexe 3 : Evolution du taux de DHEA chez l'homme et chez la femme en fonction de l'âge. (d'après Orentreich et al (30))



Annexe 4 : Diminution de l'hémolyse induite par la ribavirine par ajout de la DHEA. Le pourcentage d'hémolyse en présence de 2 millimolaires de ribavirine a été fixé à 100%. (* : $P < 0,05$; ** : $p < 0,001$) (d'après Brochot et al. (36))



Témoin (hémolyse +)	Ribavir. 0	Ribavir. 2 mM	+ DHEA 0,005 mg/ml	+ DHEA 0,01 mg/ml	+ DHEA 0,015 mg/ml	+ DHEA 0,02 mg/ml	+ DHEA 0,05 mg/ml
------------------------	---------------	------------------	--------------------------	-------------------------	--------------------------	-------------------------	-------------------------



Annexe 5 : Recommandations de l'AFEF de juin 2015 sur la prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique C

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Preuve	
Génotype 1 non cirrhotique				
Naifs	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b)	12	A	
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b)	12	A	
	Grazoprevir + Elbasvir	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A	
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B	
	Pré-traités PEG ribavirine ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir (G1b, échec PEG ribavirine)	12	B
		Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
		Sofosbuvir + Ledipasvir	12	A
		Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)	12	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1b échec PEG ribavirine)		12	A	
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		12	A	
Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b échec PEG ribavirine)		12	C	
Sofosbuvir + GS-5816		12	B	
Génotype 1 avec cirrhose compensée				
Naifs	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C	
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A	
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine	12	A	
	Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	A	
	Daclatasvir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b)	12	A	
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B	
	Pré-traités PEG RBV ± Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
		Sofosbuvir + Daclatasvir	24	A
		Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	A
		Sofosbuvir + Ledipasvir	24	A
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a échec PEG ribavirine)		24	A	
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1b échec PEG ribavirine)		12	A	
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		16	C	
Génotype 1 avec cirrhose décompensée Child B				
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	B	
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE	
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	B	
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	AE	

Annexe 5 (suite) : Recommandations de l'AFEF de juin 2015 sur la prise en charge thérapeutique de l'hépatite chronique C

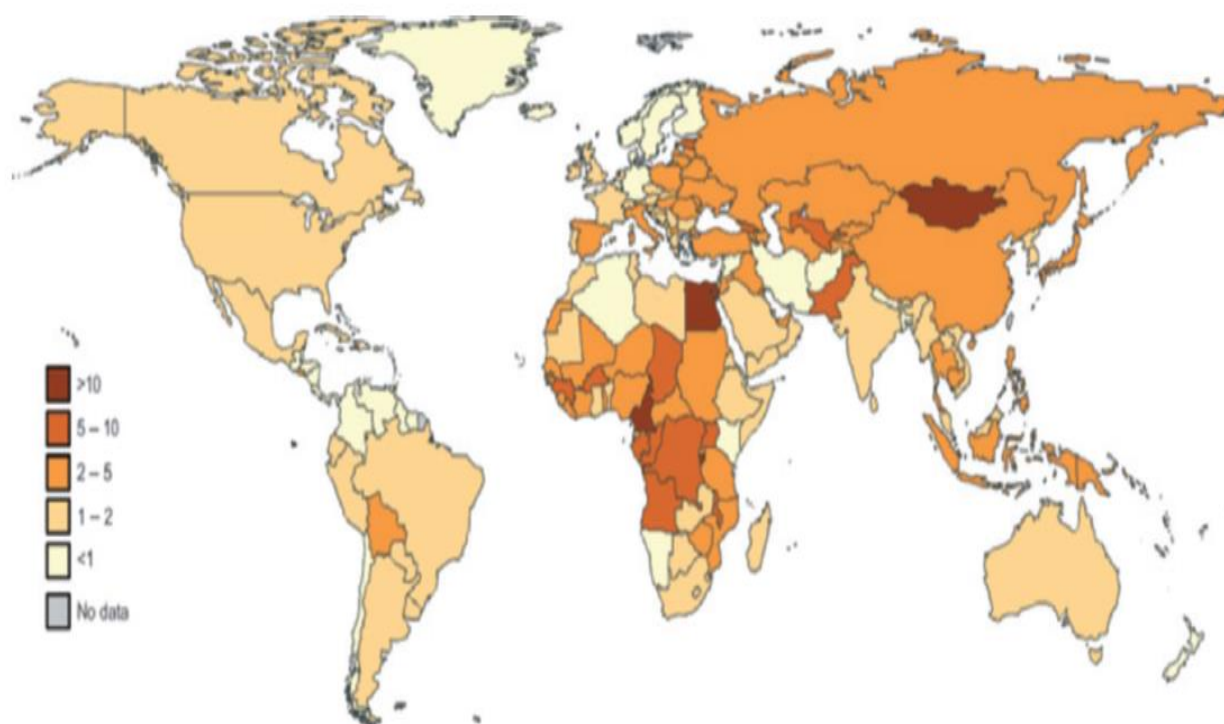
Génotype 2	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose compensée			
Naifs	Sofosbuvir + ribavirine	12	A
Pré-traités	Sofosbuvir + ribavirine	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE

Génotype 3	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	A
	Sofosbuvir + GS-5816	12	B
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + interféron pégylé + ribavirine	12	B
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	B
	Sofosbuvir + GS-5816 + ribavirine	12	B
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	24	AE

Génotype 4	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + ribavirine	12	A
Naifs	Grazoprevir + Elbasvir	12	C
	Sofosbuvir + GS-5816	12	C
Cirrhose compensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Simeprevir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Simeprevir	24	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	AE
Cirrhose décompensée			
Naifs & pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	24	C

Génotype 5 et 6	Traitement	Durée (semaines)	Preuve
Pas de cirrhose			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	B
Cirrhose compensée			
Naifs ou pré-traités	Sofosbuvir + Daclatasvir + ribavirine	12	AE
	Sofosbuvir + Daclatasvir	24	AE
	Sofosbuvir + Ledipasvir + ribavirine	12	C
	Sofosbuvir + Ledipasvir	24	C

Annexe 6 : Prévalence de l'infection par le VHC en 2010 (d'après D. Lavanchy (40))



7. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Farci P, 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;244:359-362]. *J Hepatol.* mai 2002;36(5):582-5.
2. 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. *Hepatology.* 1 avr 2013;57(4):1333-42.
3. Moradpour D, Penin F, Rice CM. Replication of hepatitis C virus. *Nat Rev Microbiol.* juin 2007;5(6):453-63.
4. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatol Baltim Md.* janv 2014;59(1):318-27.
5. Pillonel J, Legrand D, Sommen C, Laperche S. Surveillance épidémiologique des donneurs de sang et risque résiduel de transmission du VIH, de l'HTLV, du VHC et du VHB par transfusion en France entre 2008 et 2010. *Bull Epidémiol Hebd.* 23 oct 2012;(39-40):438-42.
6. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatol Baltim Md.* nov 2002;36(5 Suppl 1):S106-13.
7. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: the HCV partners study. *Hepatol Baltim Md.* mars 2013;57(3):881-9.
8. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* nov 2014;61(1 Suppl):S58-68.
9. Marcellin P, Heathcote EJ, Craxi A. Which patients with genotype 1 chronic hepatitis C can benefit from prolonged treatment with the 'accordion' regimen? *J Hepatol.* oct 2007;47(4):580-7.
10. 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.* 18 déc 1986;315(25):1575-8.
11. Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, Weiland O. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet.* 4 mai 1991;337(8749):1058-61.

12. Brillanti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, et al. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon alfa for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. sept 1994;107(3):812-7.
13. Rajender Reddy K, Modi MW, Pedder S. Use of peginterferon alfa-2a (40 KD) (Pegasys) for the treatment of hepatitis C. *Adv Drug Deliv Rev*. 17 juin 2002;54(4):571-86.
14. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for Untreated Chronic HCV Genotype 1 Infection. *N Engl J Med*. 31 mars 2011;364(13):1195-206.
15. 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*. 31 mars 2011;364(13):1207-17.
16. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med*. 23 juin 2011;364(25):2417-28.
17. 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*. 23 juin 2011;364(25):2405-16.
18. De Franceschi L, Fattovich G, Turrini F, Ayi K, Brugnara C, Manzato F, et al. Hemolytic anemia induced by ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus infection: role of membrane oxidative damage. *Hepatology*. avr 2000;31(4):997-1004.
19. Sulkowski MS, Wasserman R, Brooks L, Ball L, Gish R. Changes in haemoglobin during interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat*. mai 2004;11(3):243-50.
20. Sulkowski MS, Cooper C, Hunyady B, Jia J, Ogurtsov P, Peck-Radosavljevic M, et al. Management of adverse effects of Peg-IFN and ribavirin therapy for hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. avr 2011;8(4):212-23.
21. 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. *Hepatology*. mars 2013;57(3):974-84.
22. 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*. 15 sept 2011;365(11):1014-24.

23. Bodeau S, Nguyen-Khac E, Solas C, Bennis Y, Capron D, Duverlie G, et al. Patients treated with first-generation HCV protease inhibitors exhibit high ribavirin concentrations. *J Clin Pharmacol.* mai 2015;55(5):517-24.
24. Hung C-H, Lee C-M, Lu S-N, Wang J-H, Chen C-H, Hu T-H, et al. Anemia associated with antiviral therapy in chronic hepatitis C: incidence, risk factors, and impact on treatment response. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver.* nov 2006;26(9):1079-86.
25. Reau N, Hadziyannis SJ, Messinger D, Fried MW, Jensen DM. Early predictors of anemia in patients with hepatitis C genotype 1 treated with peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin. *Am J Gastroenterol.* août 2008;103(8):1981-8.
26. Fellay J, Thompson AJ, Ge D, Gumbs CE, Urban TJ, Shianna KV, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature.* 18 mars 2010;464(7287):405-8.
27. Hezode C, Fontaine H, Barthe Y, Carrat F, Bronowicki J-P. Reply to: « From the CUPIC study: great times are not coming(?) ». *J Hepatol.* avr 2014;60(4):900-1.
28. Traish AM, Kang HP, Saad F, Guay AT. Dehydroepiandrosterone (DHEA)--a precursor steroid or an active hormone in human physiology. *J Sex Med.* nov 2011;8(11):2960-82; quiz 2983.
29. Rainey WE, Carr BR, Sasano H, Suzuki T, Mason JI. Dissecting human adrenal androgen production. *Trends Endocrinol Metab TEM.* août 2002;13(6):234-9.
30. Orentreich N, Brind JL, Rizer RL, Vogelmann JH. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 1984;59(3):551-5.
31. Liu D, Dillon JS. Dehydroepiandrosterone stimulates nitric oxide release in vascular endothelial cells: evidence for a cell surface receptor. *Steroids.* avr 2004;69(4):279-89.
32. Simoncini T, Mannella P, Fornari L, Varone G, Caruso A, Genazzani AR. Dehydroepiandrosterone modulates endothelial nitric oxide synthesis via direct genomic and nongenomic mechanisms. *Endocrinology.* août 2003;144(8):3449-55.
33. Gutiérrez G, Mendoza C, Zapata E, Montiel A, Reyes E, Montañón LF, et al. Dehydroepiandrosterone inhibits the TNF-alpha-induced inflammatory response in human umbilical vein endothelial cells. *Atherosclerosis.* janv 2007;190(1):90-9.
34. Brochot E, François C, Castelain S, Helle F, Van Nhien AN, Duchaussoy I, et al. A new tool to study ribavirin-induced haemolysis. *Antivir Ther.* 2012;17(7):1311-7.

35. Scherzer T-M, Stättermayer AF, Stauber R, Maieron A, Strasser M, Laferl H, et al. Effect of gender and ITPA polymorphisms on ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol.* nov 2013;59(5):964-71.
36. Brochot E, Bodeau S, Nguyen-Khac E, Duverlie G. DHEA and progesterone have a protective effect on ribavirin-induced hemolysis. *J Hepatol.* avr 2014;60(4):897-8.
37. Brochot E, Castelain S, Duverlie G, Capron D, Nguyen-Khac E, François C. Ribavirin monitoring in chronic hepatitis C therapy: anaemia versus efficacy. *Antivir Ther.* 2010;15(5):687-95.
38. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, Afdhal NH, Hézode C, Zeuzem S, et al. Effects of ribavirin dose reduction vs erythropoietin for boceprevir-related anemia in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection--a randomized trial. *Gastroenterology.* nov 2013;145(5):1035-44.e5.
39. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* juill 2015;63(1):199-236.
40. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* févr 2011;17(2):107-15.
41. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abrevanel F, Xia N-S, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *The Lancet.* 6 juill 2012;379(9835):2477-88.
42. Kamar N, Selves J, Mansuy J-M, Ouezzani L, Péron J-M, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.* 21 févr 2008;358(8):811-7.
43. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med.* 3 sept 2009;361(10):1025-7.
44. Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet J-G, et al. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. *Ann Intern Med.* 17 mars 2009;150(6):430-1.
45. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med.* 20 mars 2014;370(12):1111-20.
46. Brochot E, Choukroun G, Duverlie G. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection. *N Engl J Med.* 19 juin 2014;370(25):2446-7.
47. Ferrucci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med.* 10 juill 2006;166(13):1380-8.

48. Guo W, Bachman E, Li M, Roy CN, Blusztajn J, Wong S, et al. Testosterone administration inhibits hepcidin transcription and is associated with increased iron incorporation into red blood cells. *Aging Cell.* avr 2013;12(2):280-91.
49. Corona G, Rastrelli G, Giagulli VA, Sila A, Sforza A, Forti G, et al. Dehydroepiandrosterone Supplementation in Elderly Men: A Meta-Analysis Study of Placebo-Controlled Trials. *J Clin Endocrinol Metab.* sept 2013;98(9):3615-26.
50. Baulieu E-E, Thomas G, Legrain S, Lahlou N, Roger M, Debuire B, et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: Contribution of the DHEAge Study to a sociobiomedical issue. *Proc Natl Acad Sci.* 4 nov 2000;97(8):4279-84.

Influence de la concentration plasmatique en DHEA sur l'anémie induite par la ribavirine chez les patients traités pour une hépatite chronique C.

Introduction : La ribavirine est une molécule de choix dans le traitement des hépatites C chroniques. Son principal effet indésirable est l'anémie hémolytique. Le développement d'une nouvelle technique expérimentale d'hémolyse in vitro a permis de mettre en évidence un effet protecteur de la déhydroépiandrostérone (DHEA). L'objectif de notre étude était d'évaluer chez des patients traités par ribavirine, l'impact de la concentration initiale en DHEA sur le taux d'hémoglobine à la douzième semaine de traitement.

Matériels et Méthodes : Une analyse rétrospective a été réalisée sur 109 thérapies antivirales, entre mars 2007 et juillet 2013. Le taux de DHEA, en pré thérapeutique, était mesuré sur des échantillons sanguins, conservés dans une bio banque. L'hémoglobine à la douzième semaine, ainsi que des données cliniques, biologiques et thérapeutiques pouvant influencer l'hémolyse, étaient relevées.

Résultats : La concentration en DHEA, d'autant plus qu'elle était basse, était un facteur de risque d'hémolyse induite sous ribavirine. En analyse univariée, le taux de DHEA était un facteur de risque important d'anémie. En analyse multivariée, seuls l'âge, le taux d'hémoglobine initial et les trithérapies de première génération étaient significativement associés à l'anémie.

Discussion : La concentration en DHEA pourrait être un nouveau facteur de risque d'anémie induite sous ribavirine. Bien que cette molécule soit de moins en moins utilisée dans les nouvelles thérapies antivirales, il persiste toujours des indications à son utilisation. Une supplémentation pourrait ainsi se discuter chez les patients présentant de taux faibles de DHEA. Des études prospectives seraient nécessaires pour confirmer ces résultats en pratique clinique.

Mots clés : hépatite C, DHEA, anémie hémolytique, hémoglobine, ribavirine

Influence of DHEA concentration on ribavirin-induced anemia in patients treated for chronic hepatitis C.

Introduction: Ribavirin is an important molecule in the treatment of chronic hepatitis C. One major side effect is hemolytic anemia. A new hemolysis experimental technology demonstrated a protective effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) in vitro. The aim of our study was to prove, in patients treated with ribavirin, the relationship between baseline concentration of DHEA and hemoglobin level after 12 weeks of treatment.

Methods: A retrospective analysis was performed on 109 antiviral therapies, between March 2007 and July 2013. The initial DHEA concentration was measured on blood samples, stored in a biobank. Hemoglobin in the twelfth week and clinical, biological and therapeutic data, influencing hemolysis, were recorded.

Results: DHEA level, especially for low rate, was a risk factor ribavirin-induced anemia. In univariate analysis, DHEA concentration was associated with anemia. In multivariate logistic regression analysis, only age, initial hemoglobin and triple therapy with first generation protease inhibitors, were significantly associated with anemia.

Discussion: DHEA level could be a new risk factor ribavirin-induced hemolysis. Although ribavirin is less used in new antiviral therapies, this treatment is always prescribed. So, Supplementation could be discussed in patients with low DHEA concentration. Prospective studies are needed to confirm these findings in clinical practice.

Keywords: hepatitis C, dhea, anemia, hemolytic, hemoglobin, ribavirin