



HAL
open science

Génotypage IL28b et nouvelles thérapies contre l'hépatite C. Quelle efficacité? Et à quel coût?

Antoine Grimaldi

► **To cite this version:**

Antoine Grimaldi. Génotypage IL28b et nouvelles thérapies contre l'hépatite C. Quelle efficacité? Et à quel coût?. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01266437

HAL Id: dumas-01266437

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01266437v1>

Submitted on 2 Feb 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.

UNIVERSITÉ DE ROUEN
UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année : 2015

Thèse N°[]

Thèse
pour obtenir le diplôme d'état de
DOCTEUR EN PHARMACIE
Présentée et soutenue publiquement par
Antoine GRIMALDI

Le 14 Décembre 2015
Né le 18 Juin 1987 à Bourg-la-Reine

**Génotypage IL28b et nouvelles thérapies contre
l'hépatite C :**
Quelle efficacité ? Et à quel coût ?

JURY :

Professeur Jean COSTENTIN, Professeur émérite

Président

Docteur Fabien LAMOUREUX, PH

Directeur de Thèse

Docteur Gilles GARGALA, MCU-PH

Codirecteur de Thèse

A Sylvie...

REMERCIEMENTS

A mon Président de Jury,

Monsieur Jean Costentin, professeur émérite de la faculté de pharmacie de Rouen de pharmacologie

En cordial hommage. En vous conviant à présider mon jury de thèse et d'apprécier mon travail je suis très honoré. Je vous remercie pour toutes les heures d'enseignement passionnantes auxquelles j'ai assisté. Dès 8h, votre maîtrise de l'art de décaler les sons que débite notre bouche a rythmé les réveils de ma vie étudiante. Votre regard sur ce travail met un point d'honneur à ma vie universitaire.

A mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Fabien Lamoureux

Je te remercie pour ta patience, ta confiance et ton encadrement tout au long de ma thèse. Tes remarques pertinentes et tes relances m'ont permis d'avancer quand ne voyant pas où j'allais je me décourageais. Je tiens à saluer ton engagement à mon égard, tu m'as soutenu avec enthousiasme et encouragé jusqu'au bout. Merci.

A mon co-directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Gilles Gargala

Je suis ravi que vous me fassiez l'honneur d'évaluer mon travail. Je garderais toujours en mémoire nos vifs échanges au moment des exercices dirigés. Ces échanges m'ont conforté dans le choix de m'orienter vers l'officine, métier dans lequel je m'épanouis.

A l'ensemble du personnel du laboratoire de pharmacologie UF2491 de l'institut biologique clinique de Rouen,

Aux amis pharmaciens et médecins,

à mon trinôme, Quentin et Angélique,

à cette équipe de rugby pharma médecine unifiés (PMU), gardons en mémoire cette victoire arrachée face aux stapsiens (17-5),

à Guillaume, merci pour ton amitié, ta fraternité, ton soutien, ta capacité à galvaniser les troupes,

à Valentin, Romain, NCDK et Joey pour leur indéfectible amitié,

à Lucie, Noémie, Myriam, Jeanne, Yann, Link, Marym, Cécile, Bérénice, Maxime, Henri, Aurélie, Astrid, Julie, Jimmy, Brice, Steven, Agathe, Hakima la fée, Pelouse, FX...

A mes parents,

Maintenant vous êtes tranquille, vous n'aurez plus à subir de concours ou d'examens,

A mes sœurs et mes frères, belles-sœurs et beaux-frères,

Merci pour votre amour et votre soutien.

A ma nièce, Alice, et mon futur neveu,

A mes parents bis, merci de me considérer comme votre 4^{ème} fiston,

A ma 3^{ème} famille, la famille Kassarian, merci de m'avoir accueilli les bras grands ouverts.

*« Aujourd'hui les gens connaissent
le prix de tout et la valeur de rien. »*

OSCAR WILDE

*« La santé n'a pas de
prix mais elle a un coût. »*

PHILIPPE SEGUIN

L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.

LISTE ACTUALISÉE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE L'UFR DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2015 - 2016
U.F.R. DE MÉDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

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

I – MÉDECINE

PROFESSEURS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Biostatistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Guy BONMARCHAND	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HB	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie

Mr Jean DOUCET	HB	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE	HCN	Urologie
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mr Jean-Marc KUHN	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Francis MICHOT	HCN	Chirurgie digestive
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie

Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr 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 AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mme Cristina BADULESCU	UFR	Communication

II – PHARMACIE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique

Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB de la santé	Législation pharmaceutique et économie
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURS CONTRACTUELS

Mme Elizabeth DE PAOLIS	Anglais
Mr Thierry WABLE	Communication

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Imane EL MEOUCHE	Microbiologie
Mme Juliette GAUTIER	Pharmacie galénique
Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr Olivier LAFONT	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MÉDECINE GÉNÉRALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Pierre **FAINSILBER** UFR Médecine générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAÎTRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉE A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURSMr Serguei **FETISSOV**

Physiologie (ADEN)

Mme Su **RUAN**

Génie Informatique

MAÎTRES DE CONFÉERENCESMr Sahil **ADRIOUCH**

Biochimie et biologie moléculaire (Unité

Inserm 905)

Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE**
1079)

Biochimie et biologie moléculaire (UMR

Mme Carine **CLEREN**

Neurosciences (Néovasc)

Mme Pascaline **GAILDRAT**
1079)

Génétique moléculaire humaine (UMR

Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD**

Physiologie (Unité Inserm 1076)

Mme Isabelle **TOURNIER**

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE*HCN - Hôpital Charles Nicolle**HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME**CB - Centre Henri Becquerel**CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray**CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

TABLE DES MATIÈRES

VIRUS DE L'HÉPATITE C : GÉNÉRALITÉS	25
1. HISTORIQUE	25
2. VIROLOGIE : CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS	26
2.1 <i>STRUCTURE</i>	26
2.2 <i>GÉNOME : LES PROTÉINES VIRALES ET LEURS FONCTIONS</i>	27
2.3 <i>CYCLE DE RÉPLICATION DU VHC</i>	30
3. VARIATION GÉNOMIQUE : GÉNOTYPES ET SOUS TYPES	31
4. ÉPIDÉMIOLOGIE	31
4.1 <i>GÉNÉRALITÉS</i>	31
4.2 <i>CAS PARTICULIER DE LA CO-INFECTION VIH-VHC</i>	32
5. PHYSIOPATHOLOGIE ET SYMPTOMATOLOGIE : SIGNES ET SYMPTOMES	33
5.1 <i>GÉNÉRALITÉS</i>	33
5.2 <i>HÉPATITE C AÏGUE</i>	34
5.3 <i>HÉPATITE C CHRONIQUE</i>	35
5.4 <i>COMPLICATIONS</i>	35
5.5 <i>SCORES DE GRAVITÉ DE L'HÉPATITE C</i>	37
6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE	39
7. TRANSMISSION	40
8. PRONOSTIC	45
9. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C	45
9.1 <i>OBJECTIFS DU TRAITEMENT</i>	45
9.2 <i>FACTEURS PRÉTHÉRAPEUTIQUES PRÉDICTIONNELS DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT</i>	47
9.3 <i>TRAITEMENT ANTIVIRAL DE L'HEPATITE C</i>	49
VHC : PHARMACOGÉNÉTIQUE ET PHARMACO-ÉCONOMIE	56
1. LA PHARMACOGÉNÉTIQUE	56
1.1 <i>GÉNOTYPE IL28b ET VHC</i>	57
1.2 <i>GÉNOTYPE IFNL4 ET VHC</i>	58
2. LES ÉTUDES PHARMACO-ÉCONOMIQUES	59
2.1 <i>DÉFINITION</i>	59
2.2 <i>LES DIFFÉRENTS TYPES D'ANALYSES</i>	60
2.3 <i>DÉFINITION DES DIFFÉRENTS COÛTS</i>	63
2.4 <i>POINT DE VUE ADOPTÉ : PERSPECTIVE DE L'ANALYSE</i>	65
2.5 <i>CHOIX DU COMPARATEUR</i>	66
PROBLÉMATIQUE	68
OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	71
MATÉRIELS ET MÉTHODES	73
1. TYPE D'ÉTUDE ET CRITÈRES ETUDIÉS	73
2. PATIENTS	73

3. DÉFINITIONS	74
4. TRAITEMENTS	76
4.1 <i>SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES</i>	76
4.2 <i>CHOIX DU TRAITEMENT</i>	81
5 MANAGEMENT DU PATIENT	81
5.1 <i>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET VARIABILITE D'EXPOSITION</i>	81
5.2 <i>ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE</i>	82
6. RECUEIL DES DONNÉES	83
6.1 <i>MODE DE RECUEIL</i>	83
6.2 <i>DONNÉES RECUEILLIES</i>	83
7. EFFETS INDÉSIRABLES	86
RÉSULTATS	88
1. POPULATION DE PATIENTS ÉTUDIÉS	89
1.1 <i>CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES CHEZ L'ENSEMBLE DES PATIENTS</i>	89
1.2.1 Patients de génotype viral 1 CC ayant bénéficié d'un traitement	95
1.2.2 Patients de génotype viral 1 non CC : CT et TT, ayant bénéficié d'un traitement	96
2. COÛT DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DU VHC AU CHU DE ROUEN	97
2.1 <i>COÛTS ENGAGÉS</i>	98
2.1.1 Coût total des génotypages IL28b	98
2.1.2 Coûts liés à la prise en charge des patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3 et ayant reçu une bithérapie IFNpeg/RBV	98
2.1.3 Coûts de prise en charge des patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3 et ayant reçu une trithérapie	99
2.1.4 Coûts de prise en charge des patients CC, traités antérieurement > F3 ayant reçu une trithérapie	100
2.1.5 Coûts de prise en charge des patients CT/TT ayant reçu une trithérapie	101
2.1.6 Coûts indirects : coûts de la prise en charge des anémies	102
2.2 <i>COÛTS ÉVITÉS</i>	104
2.3 <i>EFFICACITÉ DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES</i>	105
2.3.1 Réponse virologique en cours de traitement de S4 (RVR) à S24 (RVP)	105
2.3.2 Réponse virologique à l'issue du traitement : S24 post traitement (RVS)	105
2.3.3 Tolérance des traitements	107
DISCUSSION	112
ANNEXE	117
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	120

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Représentation détaillée du score de Knodell [23].	37
Tableau 2 : Représentation de la grille européenne du score Metavir [24].	38
Tableau 3 : Tableau récapitulatif des coûts unitaires de chaque médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C en 2014 [41, 42, 43, 44].	55
Tableau 4 : Types d'analyses pharmaco-économiques d'après Woronoff-Lemsi [60].	61
Tableau 5 : Recommandations posologiques pour l'association PegASYS®/RBV chez les patients infectés par le VHC d'après le Vidal 2014 [69].	76
Tableau 6 : Recommandations posologiques pour l'association VIRAFERONPeg®/ RBV chez les patients infectés par le VHC*d'après le Vidal 2014 [70].	77
Tableau 7 : Posologie recommandée de COPegUS® en association avec le peginterféron alfa-2a chez les patients infectés par le VHC [71].	78
Tableau 8 : Posologie de REBETOL® en fonction du poids pour les patients mono-infectés par le VHC ou co-infectés VHC-VIH, quel que soit le génotype [72].	78
Tableau 9 : Caractéristiques démographiques de l'ensemble des patients et traitement instauré.	93
Tableau 10 : Coûts de prise en charge des patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3 et ayant reçu une bithérapie IFNpeg/RBV.	99
Tableau 11 : Coûts de prise en charge des patients CC naïf <F3 ayant reçu une trithérapie.	100
Tableau 12 : Coûts de prise en charge des patients CC non naïf > F3 ayant reçu une trithérapie.	100

Tableau 1 : Coûts de prise en charge des patients CT/TT ayant reçu une trithérapie.....	101
Tableau 2 : Proportion des patients ayant eu recours à l'administration d'EPO ou à une transfusion suite à une anémie imputée au traitement.....	102
Tableau 15 : Evaluation du coût indirect des thérapies anti VHC: coût de la prise en charge des anémies.....	103
Tableau 16 : Tableau récapitulatif incluant tous les coûts directs, indirects pour les patients sous bithérapie et trithérapie.....	104
Tableau 17 : Tableau synthétique des coûts des nouveaux traitements chez des patients de génotype viral 1 non cirrhotique d'après les recommandations AFEF de Juin 2015.....	115

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification du VHC.	26
Figure 2 : Représentation schématique de la structure du VHC [6].	27
Figure 3 : Représentation schématique du génome du VHC [8].	28
Figure 4 : (A) Organisation du génome du VHC. (B) Représentation schématique du génome du VHC [11].	29
Figure 1 : Représentation schématique du cycle de réplication du VHC [12].	30
Figure 6 : Représentation schématique des sources de contamination des personnes atteintes par le VHC [29].	41
Figure 7 : Démarche de l'évaluation pharmaco-économique d'après Woronoff-Lemsi [60].	61
Figure 8 : INCIVO® (télaprévir) en trithérapie chez les patient de génotype 1 : schémas thérapeutique de l'AMM : patient naïf ou rechuteur (sauf F4) [72, 73].	79
Figure 2 : INCIVO® (télaprévir) en trithérapie chez les patient de génotype 1 : schémas thérapeutique de l'AMM : patient F4, patient répondeur partiel ou nul [73, 74].	79
Figure 10 : VICTRELIS® (bocéprévir) en trithérapie chez les patient de génotype 1 : schémas thérapeutique de l'AMM [74, 75].	80
Figure 11 : Planning de suivi fourni aux patients lors l'éducation thérapeutique, patient sous bocéprévir.	85
Figure 12 : Planning de suivi fourni aux patients lors l'éducation thérapeutique, patient sous bocéprévir.	86
Figure 13 : Diagramme général de l'étude.	88
Figure 3 : Répartition des génotypes du virus de l'hépatite C dans la population étudiée.	89
Figure 15 : Répartition des différents modes de contamination par le VHC dans la population étudiée	90
Figure 16 : Représentation graphique de la situation thérapeutique antérieure des patients.	91
Figure 17 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) dans la population étudiée.	92
Figure 18 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype 1 ayant reçu un traitement.	94

Figure 19 : Réponses thérapeutiques des patients de génotype VHC1 et IL28b CC.	95
Figure 20 : Représentation graphique de la charge virale à S4 S8 S12 et S24.....	105
Figure 21 : Représentation graphique de la RVS chez les patients CC naïf <F3.....	106
Figure 4 : Représentation schématique récapitulant l'efficacité des traitements chez les patients CC, naïf de tout traitement, fibrose <F3 traités par bithérapie et trithérapie.....	107
Figure 23: Fréquence des effets indésirables chez les patients CC, naïf de tout traitement, fibrose <F3 traités.....	108
Figure 24 : Fréquence des effets indésirables chez les patients traités inclus dans l'étude.	109
Figure 25 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype viral 2.	117
Figure 26 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype viral 3.	117
Figure 27 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype viral 4.	118
Figure 28 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype viral 5.	118
Figure 29 : Schéma et réponses thérapeutiques des patients de génotype 1 non-CC (CT+TT).	119

LISTE DES PRINCIPALES ABRÉVIATIONS

AFFEF : Association Française de l'Étude du Foie

AP : Antiprotéase

ARN : Acide Ribonucléique

BOC : Bocéprévir

CHC : Carcinome hépatocellulaire

EPO : Érythropoïétine

eRVR : Extended Rapid Virological Response :

IFN : Interféron

IFNpeg : interféron pégylée

IL28b : Interleukine 28B

IFNL4 : interféron lambda 4

PCR : Polymerase Chain Reaction

RBV : Ribavirine

RVP : Réponse virologique prolongée

RVR : Réponse Virologique Rapide

RVS : Réponse Virologique Soutenue

SNP : Single-Nucleotide Polymorphism

TVR : Télaprévir

VHC : Virus de l'Hépatite C

VIRUS DE L'HÉPATITE C : GÉNÉRALITÉS

1. HISTORIQUE

En 1974, des tests sérologiques font leur apparition afin de détecter la présence des virus de l'hépatite A (VHA) et de l'hépatite B (VHB) dans le sang des patients potentiellement contaminés. Au cours des années 1970, Stephen Harvey Alter, responsable de la section des maladies infectieuses au département de médecine transfusionnelle du National Institutes of Health (NIH, U.S.A.), a démontré avec son équipe que la plupart des cas d'hépatite post-transfusionnelles n'étaient pas liés au virus de l'hépatite A ni à celui de l'hépatite B, seuls décrits jusque là. Malgré cette découverte, les efforts de recherche coordonnés au niveau international pour identifier le virus responsable de cette maladie, initialement baptisée hépatite « non A non B » (« NANBH » en anglais), sont restés sans résultat pendant une décennie [1].

En 1987, Michael Houghton, Qui-Lim Choo, et George Kuo de la Chiron Corporation (United States), en collaboration avec le D^r DW Bradley du centre pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC, United States), ont utilisé une nouvelle approche de clonage moléculaire pour identifier l'organisme inconnu [2]. En 1988, l'existence d'un nouveau virus a été confirmée par Alter qui a vérifié sa présence chez un groupe de patients atteints d'hépatite non A non B. En avril 1989, la découverte du virus, par Choo connu maintenant sous le nouveau nom de virus de l'hépatite C (VHC), a fait l'objet de publication dans la revue Science [3].

En 2000, les docteurs Alter et Houghton ont reçu le prix Lasker pour leurs travaux novateurs qui ont abouti à la découverte du virus de l'hépatite C et au développement de méthodes de dépistage permettant de réduire les risques d'hépatite post-transfusionnelle aux États-Unis de 30 % dès 1970 et à le réduire à un niveau proche de zéro en 2000 [4].

2. VIROLOGIE : CARACTÉRISTIQUES DU VIRUS

2.1 STRUCTURE

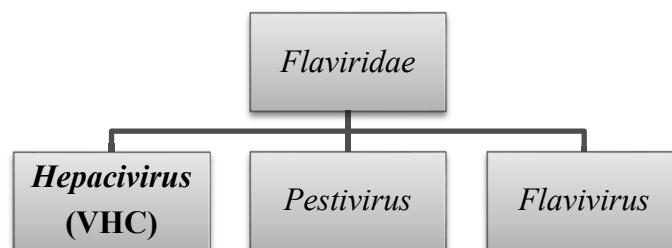


Figure 5 : Classification du VHC.

Le virus de l'hépatite C est le principal membre du genre des *Hepacivirus* qui, avec les *Pestivirus* et les *Flavivirus*, constituent la famille des *Flaviviridae* (**Figure 1**). Les virus de cette famille présentent des caractéristiques communes telles que l'organisation génomique et la stratégie de réplication [5].

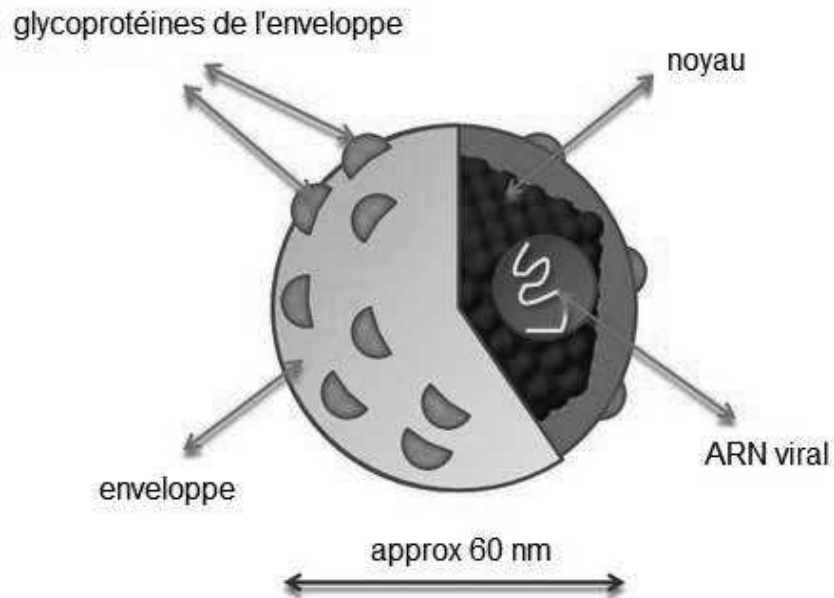


Figure 6 : Représentation schématique de la structure du VHC [6].

Le VHC est un petit virus enveloppé, d'environ 50 à 60 nm de diamètre (**Figure 2**). Il est pourvu d'un ARN simple brin (monocaténaire) linéaire de polarité positive, constitué de 9400 nucléotides, contenu dans une capsidie protéique icosaédrique [7]. Il présente une grande variabilité génétique : 7 géotypes différents ont été identifiés.

2.2 GÉNOME : LES PROTÉINES VIRALES ET LEURS FONCTIONS

2.2.1 Organisation du génome

Le génome du VHC se compose de trois régions. Les régions non codantes situées aux extrémités 5' et 3' du génome encadrent une phase de lecture qui code pour une polyprotéine de 3000 acides aminés environ.

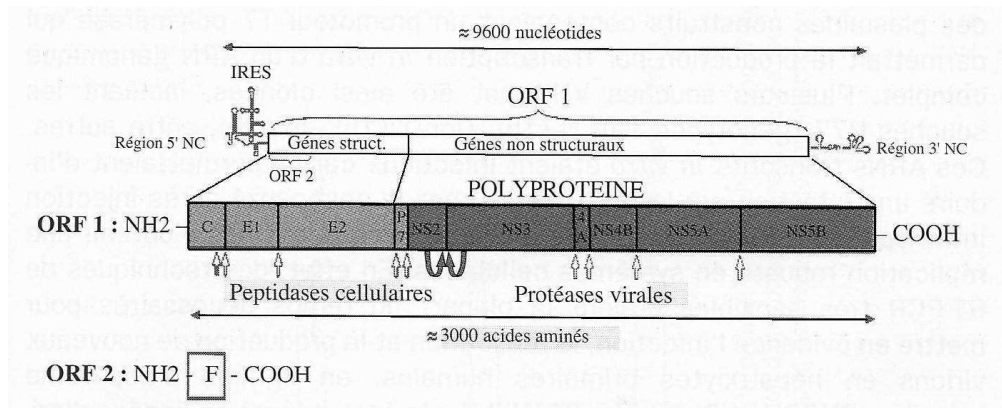


Figure 7 : Représentation schématique du génome du VHC [8].

L'extrémité 5' du génome viral, dénommée région 5' non codante, n'est pas traduite. C'est la région la plus conservée du génome, elle comprend 341 nucléotides et forme des structures secondaires complexes formées de tiges et de boucles (**Figure 3**). Cette région contient un site interne d'entrée du ribosome (ou IRES : Internal Ribosomal Entry Site) essentiel pour l'initiation de la traduction de la polyprotéine, et un signal d'encapsidation indispensable à la formation de la nucléocapside virale. Cette région joue donc un rôle essentiel dans la traduction et la réplication du virus [9].

Une région codante pour la polyprotéine qui, une fois clivée par des protéases cellulaires et virales, permettent d'obtenir 4 protéines structurales et 6 non structurales [10].

La région 3' non traduite composée d'une séquence très conservée, d'une queue interne et d'une région variable en séquence ou longueur. Elle servirait de site de reconnaissance pour une réplicase, active dans l'initiation de la synthèse du brin négatif de l'ARN viral [10].

2.2.2 Protéines structurales

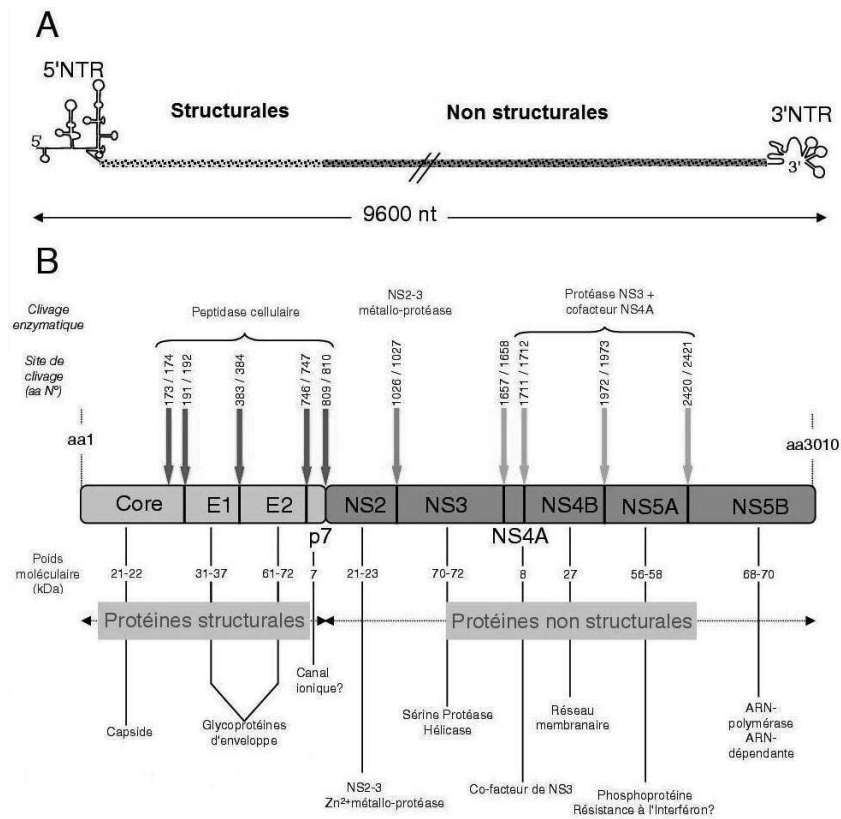


Figure 8 : (A) Organisation du génome du VHC. (B) Représentation schématique du génome du VHC [11].

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 (**Figure 4**). Du côté 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 [10].

2.2.3 Protéines non structurales

Les protéines non structurales sont la protéase NS2, qui en association avec NS3 permet l'autoclivage NS2-NS3. La sérine protéase NS3, qui est une protéine bifonctionnelle ayant 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. La NS4A, qui est le cofacteur permettant à NS3 de se lier au ribosome. La NS4B et NS5A, probables protéines régulatrices, dont les véritables rôles ne sont pas connus et la NS5B qui est une ARN polymérase-ARN dépendante [10].

2.3 CYCLE DE RÉPLICATION DU VHC

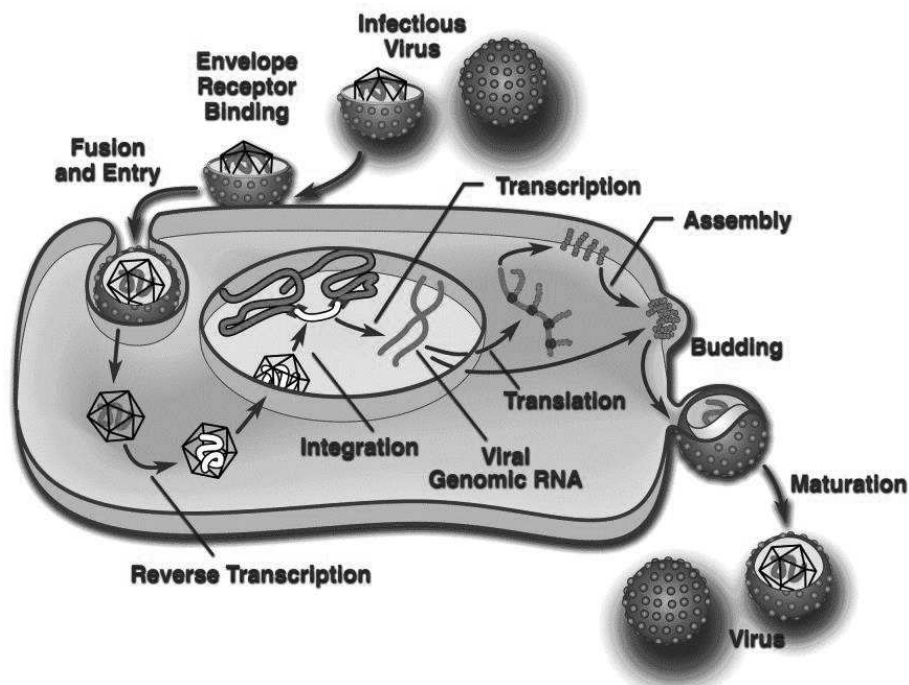


Figure 9 : Représentation schématique du cycle de réplication du VHC [12].

Le cycle de réplication du VHC se divise en différentes étapes : la fixation du VHC, l'entrée du virus dans la cellule cible par fusion membranaire, la libération de l'ARN génomique, la traduction de l'ARN génomique et sa réplication, l'assemblage et sécrétion des vibrions (**Figure 5**).

3. VARIATION GÉNOMIQUE : GÉNOTYPES ET SOUS TYPES

Il existe six génotypes principaux. Ils sont numérotés de 1 à 6 en fonction de leur date de découverte [13]. Au sein de chaque type, on a identifié de nombreux sous types désignés par des lettres en minuscules. Ces génotypes ne sont pas responsables d'évolutions significativement différentes de l'hépatite. Ils ont par contre une importance dans la réponse aux traitements.

L'origine des Flaviridae remonterait à 35 millions d'années, au moment de la diversification des espèces. Le VHC serait apparu depuis 100 à 150 000 ans. Il aurait évolué avec la migration des espèces hors d'Afrique et les génotypes seraient apparus plus récemment [14].

4. ÉPIDÉMIOLOGIE

4.1 GÉNÉRALITÉS

Actuellement en France, moins de 1% des individus adultes de 18 à 80 ans, soit environ 370 000 sujets, sont porteurs d'anticorps anti VHC. Parmi ceux-ci, 65% soit environ 240 000, ont une positivité de l'ARN du VHC témoignant d'une infection

chronique. Seulement 57% des sujets connaissent leur statut VHC. Des disparités géographiques notables existent : le nord-ouest de la France a la prévalence la plus faible, 2 à 3 fois moindre que celle des autres régions [15].

La prévalence de l'hépatite C est difficile à estimer car elle survient sans signe apparent dans une forte proportion des cas ce qui tend à sous-estimer les chiffres réels. En 1999, l'hépatite C infectait environ 170 millions de personnes dans le monde [16]. L'estimation est aujourd'hui de 200 millions de personnes, ce qui provoque environ 50 000 morts par an dans le monde [17]. La prévalence est plus élevée chez les femmes que chez les hommes, surtout après 40 ans. La séroprévalence de l'hépatite C chez les enfants et les adolescents est de 0,2 à 0,4 %. Elle est très liée au continent de naissance, avec une forte prévalence pour les sujets originaires du Moyen-Orient (10,2%), d'Afrique sub-saharienne (3,1%) ou d'Asie (1,4%) [15]. En France, le pic de prévalence de l'infection à VHC est passé, mais le nombre de patients infectés de longue date continue à augmenter, avec un risque de mortalité par cirrhose et cancer primitif du foie qui devrait continuer de croître [15].

4.2 CAS PARTICULIER DE LA CO-INFECTION VIH-VHC

Par la possible voie de transmission commune des deux virus, la co-infection par le VHC et le VIH est fréquente. Une infection par le VHC touche ainsi 20 à 30 % des sujets infectés par le VIH, essentiellement la population d'utilisateurs de drogues par voie intraveineuse (80%), beaucoup moins les groupes infectés par le VIH par voie sexuelle, homo ou hétérosexuelle. Si l'infection virale C ne semble pas avoir d'influence sur la progression de l'infection VIH, à l'inverse, l'infection VIH a un effet néfaste sur

l'infection VHC. Une augmentation de la réplication du VHC, et donc de la charge virale C, est habituelle, pouvant rendre compte d'une plus fréquente transmission mère-enfant ou sexuelle du VHC [18]. Par ailleurs, des interactions médicamenteuses sont généralement redoutées entre les traitements antirétroviraux et ceux de l'hépatite C. Ces interactions sont fréquemment à l'origine d'un risque accru de toxicité ou d'inefficacité des traitements, pouvant conduire à une mauvaise observance et/ou un échec thérapeutique.

5. PHYSIOPATHOLOGIE ET SYMPTOMATOLOGIE : SIGNES ET SYMPTOMES

5.1 GÉNÉRALITÉS

Le virus peut rester plusieurs années à l'état latent. Le patient est appelé porteur sain, c'est-à-dire qu'il n'a aucun symptôme, mais peut transmettre la maladie. Le danger vient du fait que de nombreux patients sont infectés par le virus sans le savoir, ils peuvent contaminer leurs proches. Le dépistage prend toute son importance devant le risque de contamination encouru.

Lorsque la maladie se déclare, elle peut avoir plusieurs conséquences parmi lesquelles la survenue d'une cirrhose (suite à une chronicité d'une hépatite aiguë). Le virus favorise également le cancer du foie (dans 10 % des cas). Généralement, l'hépatite C ne produit aucun signe ou symptôme au cours de ses premiers stades. Lorsque les signes et symptômes se présentent, ils sont généralement bénins et grippaux et peuvent inclure : de la fatigue ; de la fièvre ; des nausées ; des vomissements ; des pertes d'appétit ; des douleurs musculaires ; des douleurs articulaires ; une sensibilité au niveau de la zone

abdominale où se trouve le foie ; un ictère (jaunissement de la peau et du blanc des yeux) ; une coloration grisâtre des fèces ; une coloration sombre des urines [19].

5.2 HÉPATITE C AIGÜE

L'hépatite aiguë C est asymptomatique chez la majorité des sujets exposés au virus. La durée moyenne d'incubation varie de 4 à 12 semaines. L'étude des événements virologiques précoces lors de l'infection aiguë a permis d'identifier quatre phases : une première phase durant laquelle une faible charge virale est détectée de façon intermittente, une phase croissante avec une augmentation exponentielle de la charge virale, puis une virémie décroissante associée à une séroconversion et/ou une évolution vers la chronicité. Durant la phase croissante, qui survient entre 1 et 2 semaines après le contage, le temps de doublement de l'ARN du VHC est estimé entre 11 et 17 heures. La phase en plateau dure entre 40 et 60 jours. L'apparition des anticorps anti VHC survient, en moyenne, 9 semaines après le contage. Les transaminases s'élèvent durant la phase en plateau à virémie élevée, environ 1 à 2 semaines avant la séroconversion, le plus souvent à plus de 10 fois la normale mais rarement de façon plus importante. En cas de formes sévères, voire fulminantes, il faut rechercher une cause surajoutée. En cas de résolution de l'infection aiguë, l'ARN du VHC devient indétectable à 3 mois mais peut également persister plus de 2 ans après le contage. Le titre d'ARN du VHC ne semble pas être corrélé à la sévérité de l'atteinte hépatique mesurée par le niveau de transaminases [20].

La majorité des patients ayant une infection à VHC aiguë développent une infection chronique. Les facteurs le plus souvent associés au passage à la chronicité sont l'âge au moment de l'infection, ainsi que le statut immunitaire comme l'infection à VIH ou la

transplantation d'un organe infecté par le VHC. La taille de l'inoculum et le mode de transmission ne semble pas avoir d'influence sur la clairance virale spontanée ou la sévérité de l'infection chronique [20].

5.3 HÉPATITE C CHRONIQUE

L'hépatite chronique C est définie par la persistance de l'ARN du VHC détectable dans le sérum pendant plus de 6 mois après l'hépatite aiguë. Les mutations apparues lors de la réplication du virus lui permettent d'échapper à la réponse immunitaire. Suite à l'agression virale, il se développe une réaction inflammatoire chronique, on parle d'hépatite chronique active. La progression de la maladie est très variable, et seulement une minorité de patients développent des complications sévères de l'infection chronique, comme la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC) généralement plusieurs décennies après la contamination. D'après les études publiées, la cirrhose se développe chez 4 à 24 % des patients après 20 ans d'évolution. Le passage à la chronicité semble dépendre de plusieurs facteurs, il est plus élevé chez les patients âgés, les hommes, les sujets de race noire et les sujets ayant un déficit immunitaire [20,21].

5.4 COMPLICATIONS

5.4.1 Cirrhose

L'hépatite chronique C est la deuxième cause de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire (CHC) après l'alcool en France.

La cirrhose décompensée et le CHC liés au VHC représentent la première indication de transplantation hépatique dans les pays industrialisés. La survenue des complications associées à la cirrhose décompensée (hémorragie digestive par rupture de varices œsophagiennes, ascite, ictère, encéphalopathie) est habituellement liée à l'aggravation des lésions d'hépatite chronique. Le risque de décompensation de cirrhose liée au VHC est de l'ordre de 3 à 5 % par an, tandis que la mortalité liée à l'hypertension portale, l'insuffisance hépatocellulaire ou au CHC est de l'ordre de 2 à 5 % par an. A près une première décompensation, le risque de décès est de 10 % par an et l'espérance de vie à 5 ans est donc de 50 %.

Un certain nombre de paramètres, communs à toutes les cirrhoses, sont associés à un risque accru de décès : l'âge, le sexe masculin, et les marqueurs de gravité de la cirrhose (bilirubinémie, taux de plaquettes, albuminémie, taux de prothrombine, présence de varices œsophagiennes) [22].

5.4.2 Carcinome hépatocellulaire (CHC)

La survenue d'un CHC est exceptionnelle en l'absence de cirrhose. Il survient le plus souvent dans un contexte de cirrhose compensée. Il peut rester longtemps asymptomatique. L'incidence du CHC est de l'ordre de 2 à 4 % par an chez les malades atteints d'une cirrhose virale C. Elle justifie le dépistage systématique par échographie et dosage de l'alpha fœtoprotéine de façon semestrielle chez les patients atteints d'hépatite chronique active à VHC. Le pronostic vital des CHC reste aujourd'hui médiocre, qu'elle qu'en soit l'origine [22].

5.5 SCORES DE GRAVITÉ DE L'HÉPATITE C

5.5.1 Score de Knodell

Le score de Knodell, décrit dans le **tableau 1**, est un score international intégrant différents paramètres de l'atteinte hépatique [23].

Tableau 3 : Représentation détaillée du score de Knodell [23].

NECROSE PERIPORTALE ET BRIDGING (Piece Meal Necrosis : PMN)	
- Nulle.....	0
- PMN discrète.....	1
- PMN modérée (< 50 % de la circonf. de la plupart des espaces portes).....	3
- PMN marquée (>50 % de la circonf. de la plupart des espaces portes).....	4
- PMN modérée + bridging.....	5
- PMN marquée + bridging.....	6
- Nécrose multilobulaire (> 2 lobes contigus).....	10
NECROSE HEPATOCYTAIRE ET/OU DEGENERESCENCE HEPATOCYTAIRE	
- Nulle.....	0
- Légère (lésions retrouvées dans <1/3 des lobules).....	1
- Modérée (entre 1/3 et 2/3 des lobules).....	3
- Marquée (>2/3 des lobules).....	4
INFLAMMATION PORTALE	
- Nulle.....	0
- Légère (cellules inflammatoires <1/3 des espaces portes).....	1
- Moyenne (1/3 à 2/3 des espaces portes).....	3
- Marquée (> 2/3 des espaces portes).....	4
INFLAMMATION INTRA LOBULAIRE	
- Nulle.....	0
- Légère.....	1
- Moyenne.....	2
- Marquée.....	3
FIBROSE	
- Nulle.....	0
- Expansion fibreuse des espaces portes.....	1
- Fibrose en pont (porto-portale ou porto-sus-hépatique au moins 2 sur la biopsie).....	3
- Cirrhose.....	4

5.5.2 Scores Metavir

La classification MétaVir tient compte de l'activité nécro-inflammatoire et de la fibrose. Elle résume le résultat dans un score d'activité (A) et de fibrose (F) [23]. Le score

d'activité traduit l'activité de l'hépatite et donc sa rapidité d'évolution alors que le score de fibrose caractérise les lésions fibreuses déjà existantes sur le foie [25].

Tableau 4 : Représentation de la grille européenne du score Metavir [24].

I. Identification (N° identification)									
II. Interprétabilité 0 : non 1 : oui									<input type="checkbox"/>
III. Longueur du fragment (en mm)									<input type="checkbox"/>
IV. Fibrose (espace porte (EP), septa, cirrhose) 0 : EP normaux, 1 : EP élargis sans septa, 2 : EP élargis avec quelques septa, 3 : septa sans cirrhose, 4 : cirrhose									<input type="checkbox"/>
V. Inflammation portale et/ou septale									
1. Quantification générale 0 : absente, 1 : minime, 2 : modérée, 3 : sévère (la quantification générale est l'intensité moyenne de l'infiltrat inflammatoire appréciée au faible grossissement sur l'ensemble des espaces portes et des septa)									<input type="checkbox"/>
2. Nodules lymphoïdes 0 : aucun, 1 : présent dans moins de 1/3 des EP, 2 : 1/3 à 2/3 des EP, 3 : > 2/3 des EP (nodules lymphoïdes avec ou sans centre germinatif)									<input type="checkbox"/>
VI. Nécrose									
1. Nécrose parcellaire péri-portale et/ou péri-septale 0 : absente, 1 : minime, 2 : modérée, 3 : sévère (cet item inclut aussi bien la nécrose acidophile isolée péri portale, la lésion associant lymphocytes et nécrose acidophile, ou l'infiltrat lymphoïde isolé dissociant la lame bordante)									<input type="checkbox"/>
2. Nécrose acidophile intra lobulaire 0 : absente ou minime, 1 : modérée, 2 : sévère (cette lésion exclut les nécroses situées à proximité immédiate des espaces portes ; elle inclut les corps acidophiles, les amas lympho-histiocytaires isolés ou l'association d'amas lympho-histiocytaires et de cellules nécrosées ; la présence d'un corps acidophile sur l'ensemble du fragment biopsique n'est pas pathologique ; la présence d'un corps acidophile par lobule est classée 1, la présence de plusieurs corps acidophiles par lobule correspond à une lésion classée 2)									<input type="checkbox"/>
VII. Stéatose 0 : absente, 1 : < 10 % des hépatocytes (minime), 2 : 10 à 30 % des hépatocytes (modérée), 3 : > 30 % (sévère)									<input type="checkbox"/>
VIII. Classification de l'hépatite chronique 0 : hépatite chronique sans activité histopathologique 1 : hépatite chronique avec activité minime 2 : hépatite chronique avec activité modérée 3 : hépatite chronique avec activité sévère 4 : hépatite chronique lobulaire									<input type="checkbox"/>
IX. Cirrhose 0 : non, 1 : cirrhose possible, 2 : cirrhose certaine									<input type="checkbox"/>
X. Conclusion La conclusion reprend la lésion VIII et la lésion IV. Entourer l'item approprié :									
Hépatite chronique C : Sans activité (A0) et sans fibrose (F0) Avec activité minime (A1) avec fibrose portale sans septa (F1) Avec activité modérée (A2) avec fibrose portale et qqes septa (F2) Avec activité sévère (A3) avec fibrose septale sans cirrhose (F3) Avec cirrhose (F4)									

6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

6.1 SÉROLOGIE

- Détection des anticorps anti-VHC

Les tests de mise en évidence d'une contamination par l'hépatite C débutent par des tests sanguins permettant de détecter les anticorps anti-VHC. Ces derniers apparaissent vers la sixième semaine après la contamination [26]. De manière générale, le dosage des anticorps anti-VHC possède une forte valeur prédictive positive pour caractériser l'exposition au virus de l'hépatite C. Il existe de manière ponctuelle des personnes infectées par le VHC qui ne développeront jamais d'anticorps contre le virus et donc, n'auront jamais de test positif au dosage des anticorps anti-VHC. En raison de cette possibilité, la recherche d'ARN viral devrait être proposée lorsque la recherche d'anticorps est négative, mais qu'il existe une suspicion élevée d'hépatite C.

En l'absence de signes cliniques ou de notion d'exposition à un risque, on limite le diagnostic biologique d'hépatite C à la mise en évidence des anticorps anti-VHC par un test de dépistage. Si ce test est négatif, le sujet n'a jamais été en contact avec le virus. Si ce test de dépistage est positif, il faudra le contrôler sur un second prélèvement sanguin et utiliser une autre technique de détection des anticorps. Lorsque les deux tests sont positifs, le sujet a été en contact avec le virus et possède des anticorps qui ne sont malheureusement pas protecteurs contre une éventuelle nouvelle infection. Dans certains cas, l'hépatite virale C a pu toutefois être guérie spontanément, on parle alors de réponse virale ou de clairance virale « spontanée », en l'absence de toute thérapeutique anti-VHC.

- Détermination sérologique du génotype

Le génotype du VHC peut être déterminé à l'aide d'un test ELISA compétitif qui détecte des anticorps spécifiques de génotype. Le test ne différencie pas les sous-types [27].

6.2 RECHERCHE DU VIRUS : DÉTÉCTION DE L'ARN VIRAL

La détection et la quantification de l'ARN du VHC reposent essentiellement sur les techniques de PCR en temps réel. Ces techniques offrent l'avantage d'une grande sensibilité analytique, d'une rapidité et d'un intervalle de quantification qui permet de couvrir l'essentiel des charges virales rencontrées en pratique clinique. Elles ont un seuil inférieur de détection de l'ordre de 10 à 15 unités internationales par millilitre [27].

7. TRANSMISSION

La transmission du VHC est dite parentérale, lorsqu'elle se transmet par une autre voie que celle du tube digestif. Dans les pays développés, 90 % des personnes porteuses d'infection chronique par le virus de l'hépatite C ont été infectées par la transfusion de sang ou de produits sanguins non testés ou par usage de drogues par injection ou de drogues par inhalation. Dans les pays en développement, les premières sources d'infection par le VHC sont le matériel d'injection non stérilisé et la transfusion de sang ou de produits sanguins mal testés.

Bien que l'utilisation de drogues injectables et l'administration de sang ou de produits sanguins infectés soient les voies de transmission les plus répandues de l'infection par le VHC, toute pratique, activité ou situation qui implique un contact de sang à sang peut potentiellement être une source d'infection par le VHC (à titre d'exemples : relations sexuelles à risque, transfusion sanguine, échange de brosses à dents ou de rasoirs, ...) [28].

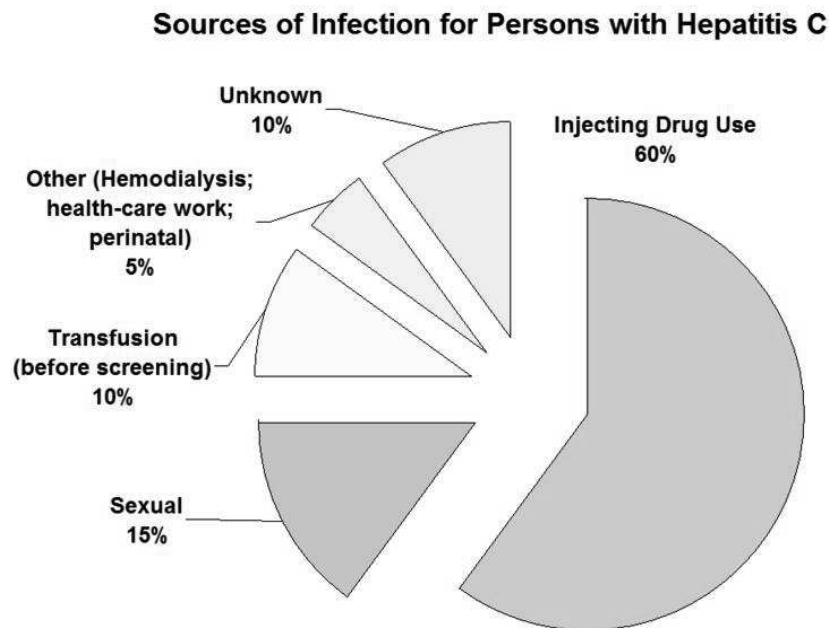


Figure 10 : Représentation schématique des sources de contamination des personnes atteintes par le VHC [29].

- Utilisation de drogues par voie intraveineuse

Les toxicomanes utilisant ou ayant utilisé des drogues en intraveineuse sont plus exposés à contracter l'hépatite C parce qu'ils peuvent partager les aiguilles ou d'autres ustensiles utilisés (comme les réchauds, le coton, les cuillères, l'eau.), qui peuvent avoir été contaminés par du sang infecté par le virus de l'hépatite C [28].

- Utilisation de drogues « sniffées »

Des chercheurs ont suggéré que la transmission du VHC pouvait être possible par inhalation nasale de drogues illégales comme la cocaïne et les cristaux de méthamphétamine lorsque les pailles (contenant des traces de mucus et de sang) sont partagées entre les utilisateurs [30].

- Transfusion de produits sanguins et dérivés

Elle a été la première cause reconnue et a joué un rôle majeur dans la diffusion de l'infection jusqu'en 1990. Le nombre de sujets infectés par voie transfusionnelle en France au cours des dernières décennies a été estimé entre 100 000 et 400 000. Les produits en cause étaient aussi bien des produits labiles (provenant le plus souvent d'un seul donneur) que des produits stables (médicaments dérivés du sang, préparés par fractionnement de pools plasmatiques provenant de donneurs multiples). Cependant, ces quinze dernières années ont été marquées par une diminution progressive du risque d'hépatite post-transfusionnelle en rapport avec l'ensemble des mesures de prévention prises entre 1987 et 2001 pour aboutir à un risque résiduel calculé d'une hépatite pour 10 millions de dons [31].

- Exposition au cours de soins médicaux ou dentaires

Les personnes peuvent être exposées au virus de l'hépatite C par l'intermédiaire d'instruments médicaux ou dentaires mal stérilisés. Parmi le matériel qui peut être souillé par du sang contaminé, s'il est mal stérilisé, on compte les aiguilles ou les seringues, le matériel d'hémodialyse, les instruments dentaires et d'hygiène bucco-dentaire [28].

- Exposition professionnelle au sang

Les professionnels des soins médicaux et dentaires, les intervenants de premiers secours comme les pompiers, les ambulanciers, le personnel des services médicaux d'urgence, les agents des services de police, les militaires et les combattants peuvent être exposés au virus de l'hépatite C par le biais d'une exposition accidentelle au sang à l'occasion de piqûres accidentelles ou d'éclaboussures de sang sur les yeux ou des plaies ouvertes. Les mesures universelles de protection contre les risques de tels accidents permettent de réduire très sensiblement le risque d'exposition au VHC. [28].

- Exposition au sang au cours des sports et loisirs

Les sports de extrêmes tels que le rugby ou la boxe peuvent entraîner une exposition par contact accidentel de sang à sang, source potentielle d'exposition au VHC.

- Transmission entre partenaires sexuels

La transmission entre partenaires sexuels a été initialement évoquée devant la constatation d'une séroprévalence plus élevée chez les partenaires de sujets séropositifs que dans la population de donneurs de sang. Cependant les études de séroprévalence transversales ne permettent pas d'affirmer que la transmission du VHC est réellement sexuelle, par l'intermédiaire des sécrétions biologiques. L'ARN du VHC est présent dans le sang menstruel des femmes infectées, mais il n'a pas été trouvé dans les sécrétions vaginales et sa présence dans le sperme est inconstante [33]. Le virus peut se transmettre par voie

sexuelle, mais cette éventualité est rare et, en général, ne se produit qu'en cas d'association avec une MST (comme le VIH) ou de lésions des muqueuses [33].

- Piercings et tatouages

Les tatouages à base de colorants ou d'encre, le port de stylets et de piercing peuvent constituer une voie de contamination de l'hépatite C d'une personne à une autre par le sang infecté si des techniques de stérilisation correctes ne sont pas respectées. Les tatouages ou piercing réalisés avant le milieu des années 1980, « Underground », ou non professionnels sont particulièrement préoccupantes, car les techniques de stérilisation dans de tels contextes peuvent avoir été insuffisantes pour prévenir la maladie [28].

- Transmission entre sujets vivant sous le même toit

Notamment par le partage d'articles de soins personnels comme des objets de toilettes responsables de petites plaies pouvant être favorisée par une promiscuité forte et des conditions d'hygiène défectueuses [33].

- Transmission mère-enfant

Elle est estimée à 5 % en l'absence de co infection par le VIH. La contamination du nouveau-né semble survenir le plus souvent au moment de la naissance. L'efficacité d'une césarienne programmée reste controversée, mais ne semble pas capable de prévenir la transmission. L'allaitement n'apparaît pas comme un risque supplémentaire de transmission du VHC et n'est donc pas contre-indiqué. [33].

8. PRONOSTIC

Lors d'une hépatite aiguë, en l'absence de tout traitement la maladie évolue dans les proportions suivantes : 2/3 cirrhose et 1/3 de CHC. Le traitement permet par bithérapie de traiter 66,7% des cas et près de 100% par trithérapie et nouveaux traitements en développement. Un peu moins d'un tiers des patients élimine spontanément le virus et guérissent de cette forme d'hépatite aiguë [34]. Les deux tiers restants évoluent vers une hépatite chronique. Parmi ces derniers, une très faible proportion contrôle spontanément l'infection pour devenir porteuses chroniques de l'hépatite C (0,5 à 0,74 % par an) [35]. La grande majorité des patients atteints n'en guérissent donc pas sans traitement. La régression d'une cirrhose post hépatite C n'est pas exceptionnelle sous traitement [36].

9. TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C

9.1 OBJECTIFS DU TRAITEMENT

9.1.1 Régression de la réplication virale et éradication virale

Contrairement à d'autres infections virales chroniques (comme le VHB ou le VIH), l'infection chronique par le VHC est curable. Le but du traitement est d'obtenir une inhibition rapide et persistante de la réplication virale pendant une durée suffisamment longue pour permettre l'éradication du virus sans rechute. A l'issue du traitement, la réponse virologique soutenue (RVS) est actuellement définie par « l'indéteçtabilité de l'ARN du VHC à douze semaines (RVS12) ». La RVS est synonyme d'éradication virale, car le risque de réactivation après ce délai n'excède pas 1%. L'élimination progressive du

virus dans les cellules hépatocytaires au cours des premières semaines de traitement doit aboutir à une indélectabilité de la charge virale, traduisant l'absence de résistance à ce stade du traitement [37].

9.1.2 Régression de la fibrose et réversibilité de la cirrhose

Le traitement antiviral ralentit, arrête et peut permettre la régression de la fibrose. Chez les patients traités par bithérapie IFN-peg/RBV ayant une RVS, on constate une amélioration de l'activité histologique et du score de Knodell dans 90% des cas alors qu'il est seulement de 44% chez les patients n'ayant pas de RVS. La régression de la fibrose est probablement lente, comme le suggère une étude récente ayant utilisé les tests non invasifs de fibrose (Fibrotest[®] et Fibroscan[®]). Malgré l'éradication virale, la régression de la fibrose peut être incomplète et des lésions de fibrose persistante ont pu être observées à l'examen histologique [37].

9.1.3 Diminution de l'incidence des complications, du carcinome hépatocellulaire et de la mortalité

En cas de RVS, le traitement antiviral est associé à une réduction des complications de la maladie (en particulier de la survenue d'un CHC) et une amélioration de la survie. L'incidence cumulée à 10 ans de la mortalité secondaire à la maladie du foie est de 1.9% chez les patients ayant une RVS versus 27,4% chez ceux n'ayant pas présenté d'éradication virale. Chez les patients ayant une RVS, seulement 5,1% développaient à 10 ans un CHC et 2,1% une insuffisance hépatique. Au total, le traitement antiviral, quel qu'il soit, diminue l'incidence des complications, surtout en cas de RVS [37].

9.2 FACTEURS PRÉTHÉRAPEUTIQUES PRÉDICTIFS DE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT

La connaissance des facteurs prédictifs de réponse au traitement est d'une importance majeure. En effet, si la probabilité d'obtenir une RVP est très élevée, le traitement optimal pourrait être prescrit en s'assurant d'une bonne observance. Si à l'inverse, la probabilité d'obtenir une RVP est très faible, le traitement, et ses effets secondaires, pourrait être évité [37,38].

9.2.1 Facteurs virologiques

Ils sont principalement liés au virus : Génotype non-1 ; et charge virale faible.

9.2.2 Facteurs cliniques et épidémiologiques

- Age et sexe du patient

Le rôle délétère d'un âge supérieur à 40 ans au moment de la contamination sur la vitesse de progression de la fibrose a été démontré dès 1997. L'âge par lui-même a également un impact important, puisque la cirrhose et ses complications sont plus fréquemment observées après 60 ans, indépendamment de l'âge à la contamination.

Le sexe féminin apparaît comme un facteur protecteur, avec une vitesse de progression de la fibrose et un risque de CHC moindres. Une explication pourrait être une fréquence de consommation excessive d'alcool, de surcharge en fer et de syndrome métabolique plus faible chez la femme que chez l'homme [37,38].

- Poids du patient

Dans une récente étude menée aux Etats Unis, une obésité était un facteur indépendant de non-réponse à la bithérapie IFN peg-RBV. Une posologie insuffisante d'IFN peg-RBV chez les malades ayant un surpoids pourrait être une des explications à cette mauvaise réponse [37,38].

- Consommation d'alcool

Un antécédent de consommation d'alcool ne doit pas être un frein à l'instauration du traitement cependant l'arrêt de l'alcool est recommandé afin d'améliorer l'adhérence et la réponse au traitement.

- Paramètres histologiques et biochimiques

- Taux de cholestérol et stress oxydant

- Insulinorésistance et syndrome métabolique

L'insulinorésistance associée à l'obésité pourrait être en cause. En effet, le taux de RVP pourrait être fortement influencé par le degré d'insulinorésistance. Chez les malades de génotype 1 et traités par bithérapie IFNpeg-RBV, il a été démontré que l'insulinorésistance initiale était un facteur prédictif indépendant de RVP. Le syndrome métabolique est en constante augmentation dans les pays occidentaux. Il associe une adiposité viscérale à au moins deux facteurs métaboliques parmi les suivants : hypertension artérielle, diabète de type 2 ou baisse du HDL cholestérol. Il est étroitement lié au syndrome d'insulinorésistance [37,38].

- Enzymes hépatiques

- Taux basal de vitamine D

9.2.3 Facteurs génétiques de l'hôte

Le polymorphisme du gène de l'interleukine 28B (IL28b), codant l'interféron-lambda 3 (IFNL3) impliqué dans la réponse innée antivirale joue un rôle primordial dans la clairance virale chez le patient ayant une hépatite aiguë C. Les patients qui ont un génotype défavorable (allèle rs12979860 CT ou TT) de l'IL28b ont une probabilité plus élevée de passage à la chronicité, comparée à celle observée chez les patients IL28b CC. Les polymorphismes génétiques de l'interféron lambda 4 (INFL4), gène situé à proximité de l'IL28B, pourraient être associés à une diminution de la réponse au traitement antiviral même si leur fonctionnalité reste à préciser à l'heure actuelle.

9.3. TRAITEMENT ANTIVIRAL DE L'HEPATITE C

Le traitement de l'hépatite C est actuellement en plein bouleversement depuis 2014. Après dix ans de bithérapie « pégylée » (IFNpeg-RBV), les premiers antiviraux directs (inhibiteurs de la protéase NS3-4A, l'INCIVO® et le VICTRELIS®) et un inhibiteur de la polymérase NS5B (le SOVALDI®) ont eu une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne et plusieurs dizaines de nouveaux antiviraux directs sont en cours de développement [37].

9.3.1 Bithérapie

9.3.1.1 Interféron

- Mécanisme d'action

Les interférons exercent leurs activités en se fixant à des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire. Une fois fixé à la membrane cellulaire, l'interféron déclenche une séquence complexe de réactions intracellulaires et notamment l'induction de certaines enzymes. On pense que ce processus est responsable, du moins en partie, des diverses réponses cellulaires à l'interféron, telles que l'inhibition de la réplication virale dans les cellules infectées par des virus, la suppression de la prolifération cellulaire et des activités immunomodulatrices comme l'augmentation de l'activité phagocytaire des macrophages [39].

- Tolérance : effets secondaires

Les effets secondaires sont fréquents, nombreux, mais généralement peu graves et réversibles à l'arrêt du traitement. Le plus fréquent est le syndrome pseudo grippal (fièvre, arthralgies, céphalées, frissons). Il est habituellement modéré et bien contrôlé par le paracétamol. Les autres effets secondaires possibles sont : une asthénie, un amaigrissement, une alopécie modérée, des troubles du sommeil, des troubles de l'humeur avec irritabilité, des troubles de l'attention et une sécheresse cutanée

Certains effets secondaires rares peuvent être graves et doivent être anticipés, comme les troubles psychiatriques. Une dépression peut survenir dans environ 10% des

cas. Celle-ci doit être dépistée et traitée car elle peut avoir des conséquences graves (tentative de suicide). Une dysthyroïdie peut se déclarer. Le traitement par IFN est contre indiqué pendant la grossesse. [40].

- Coût

Ce référer au **Tableau 3** page 55.

9.3.1.2 Ribavirine

- Mécanisme d'action

La ribavirine est un analogue nucléosidique de synthèse montrant une activité à l'égard de certains virus à ADN et à ARN. Le mécanisme par lequel la ribavirine associée à peginterféron alfa-2b ou interféron alfa-2b exerce ses effets contre le virus de l'hépatite C est inconnu [43].

- Tolérance : effets secondaires

Le principal effet secondaire de la RBV est l'anémie hémolytique. Une anémie conduit à un arrêt du traitement dans environ 5% des cas. Le traitement par RBV est contre indiqué pendant la grossesse et nécessite la mise en place d'une contraception efficace avant et pendant le traitement [40].

- Coût

Les coûts unitaire et par conditionnement sont mentionnés dans le **Tableau 3** page 55.

9.3.1.3 Effets secondaires de l'association interféron pégylé et ribavirine

Les effets indésirables survenant lors de l'association IFN-RBV sont généralement modérés et semblent correspondre à l'addition des effets indésirables connus pour chacune des deux molécules. Toutes causes confondues, l'arrêt du traitement est nécessaire dans moins de 10% des cas. La tolérance de la bithérapie avec l'IFNpeg semble peu différente de celle de la bithérapie standard. La diminution de dose est un peu plus souvent observée sans que l'arrêt du traitement ne soit plus fréquent [40].

9.3.2 Trithérapie

9.3.2.1 Antiprotéases : VICTRELIS® (bocéprévir) et INCIVO® (télaprévir)

- Mécanisme d'action [44,45]

Le VICTRELIS® (bocéprévir) commercialisé depuis le 18 Juillet 2011 est un antiviral pour usage systémique, inhibiteur de la protéase NS3 du virus de l'hépatite C. Le bocéprévir se lie de manière covalente mais réversible à la sérine (Ser139) du site actif de la protéase NS3 par l'intermédiaire d'un groupement fonctionnel (alpha)-kétoamide afin d'inhiber la réplication virale dans les cellules hôtes infectées par le VHC.

Le télaprévir est un inhibiteur de la sérine protéase NS3-4A du virus de l'hépatite C, qui est essentielle pour la réplication virale.

- Efficacité

Les inhibiteurs de la protéase du VHC semblent présenter une meilleure puissance antivirale, un meilleur profil de résistance, une meilleure tolérance et un mode d'administration moins contraignant, par rapport aux traitements précédents [37].

9.3.2.2 Tolérance : effets indésirables

Aux effets secondaires connus du traitement de référence, interféron et ribavirine, s'ajoutent ceux des deux nouvelles molécules.

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés avec le télaprévir sont la fatigue, l'anémie, les démangeaisons, et la survenue de rash cutané. Pour le bocéprévir, il s'agit de la fatigue, d'anémies profondes, des vomissements, des nausées, des diarrhées, de la perte du sens du goût ou de l'altération du goût et des maux de tête [46].

9.3.2.3 Coûts

- INCIVO® (télaprévir)

Le prix par boîte est de 2295,83 euros (42 comprimés, soit 1 semaine de traitement) [45].

Le **Tableau 3** décrit page 55 mentionne les coûts par unité de prise.

- VICTRELIS® (bocéprévir)

Le prix par boîte est de 3313,88 euros (336 comprimés, soit 4 semaines de traitement) [44].

Ce reporter au **Tableau 3** décrit page 55 pour les coûts par unité de prise.

9.3.3 SOVALDI® (sofosbuvir)

- Mécanisme d'action

Le sofosbuvir est un inhibiteur de l'ARN polymérase ARN-dépendante NS5B du VHC, qui est essentielle pour la réplication du virus. Le sofosbuvir est la prodrogue d'un nucléotide qui subit une métabolisation intracellulaire pour former un analogue de l'uridine triphosphate (GT-461203) actif au plan pharmacologique, qui peut être incorporé dans l'ARN viral par la polymérase NS5B et agit comme terminateur de chaîne [47].

- Efficacité et tolérance : effets secondaires

L'efficacité et la tolérance d'une trithérapie combinant la sofosbuvir à l'interféron pégylé et à la ribavirine ont été étudiées dans un essai de phase III qui a inclus 327 malades naïfs, principalement infectés par le génotype 1. L'étude n'était pas contrôlée par un groupe « témoins » et le taux de RVS a été comparé à un taux « historique » de 60% observé avec la bithérapie pégylée. Une virosuppression a été obtenue chez tous les patients, plus de 90% ayant un ARN du VHC indétectable dès la deuxième semaine de traitement. Une RVS a été obtenue chez 89% de l'ensemble des patients, chez 93% des patients non cirrhotiques et chez 82% des patients cirrhotiques [37].

- Coût

Le prix d'un comprimé de SOVALDI est de 488,095 euros [47]. Le **Tableau 3**, page 55 décrit les coûts par boîte et par unité de prise. Un traitement de trois mois correspond à 41 000 €.

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des coûts unitaires de chaque médicament utilisé dans le traitement de l'hépatite C en 2014 [41, 42, 43, 44].

Médicament	Forme galénique	Dosage	Nombre d'unité par boîte	Prix par boîte	Prix par unité de prise
PegASYS® <i>(peginterféron alfa-2a)</i>	seringue	180 µg	1	147,42 €	147,42 €
	stylo	180 µg	1	147,42 €	147,42 €
VIRAFERONPeg® <i>(peginterféron alfa-2b)</i>	stylo	80 µg	4	571 €	142,75 €
	stylo	100 µg	1	186,45 €	186,45 €
	stylo	100 µg	4	703,47 €	175,87 €
	stylo	120 µg	4	835,93 €	208,99 €
	stylo	150 µg	4	1 034,64 €	258,66 €
COPEGUS®, REBETOL® <i>(ribavirine)</i>	comprimé	200 mg	168	329,25 €	1,96 €
VICTRELIS® <i>(bocéprévir)</i>	comprimé	200 mg	336	3 313,88 €	9,87 €
INCIVO® <i>(télaprévir)</i>	comprimé	375 mg	42	2 295,83 €	54,66 €
SOVALDI <i>(sofosbuvir)</i>	comprimé	400 mg	28	13 667 €	488,11 €

1. LA PHARMACOGÉNÉTIQUE

La pharmacogénétique est une discipline récente de la pharmacologie. Elle étudie l'influence du génotype des individus sur la variabilité de la réponse aux traitements médicamenteux. En effet, certains variants alléliques de gènes codant pour des cibles pharmacologiques, des transporteurs ou des enzymes du métabolisme des médicaments sont associés à des pertes ou des gains de fonction, définissant des populations à risque de toxicité ou d'échec thérapeutique.

Ses objectifs sont de comprendre les mécanismes impliqués dans la variabilité de réponse à un traitement ainsi que d'optimiser la prise en charge thérapeutique en améliorant l'efficacité des traitements et/ou en anticipant le risque de toxicité en fonction du génotype des patients. Au delà de l'intérêt du patient, la pharmacogénétique pourrait également contribuer à réaliser des économies de santé en limitant des dépenses supplémentaires liées à certaines toxicités médicamenteuses ou à une prise en charge thérapeutique inadaptée.

Une prise en charge thérapeutique optimisée en fonction du patrimoine génétique du patient, permettrait ainsi de sécuriser le traitement de pathologies graves et de réaliser des économies conséquentes [48]. Parmi les multiples causes de variabilité interindividuelle de réponse aux médicaments au cours du traitement de l'hépatite C, l'interleukine 28B (IL28b) intervient dans la pharmacodynamie de la bithérapie IFNpeg / RBV conventionnellement utilisée jusqu'à l'apparition récente de nouvelles stratégies

thérapeutiques antiVHC. Des polymorphismes génétiques fréquents de l'IL28b sont associés à une diminution de la clairance spontanée du VHC ainsi qu'à une moindre réponse à la bithérapie.

1.1 GÉNOTYPE IL28b ET VHC

Le génotypage d'un « Single Nucleotide Polymorphism » (SNP), le rs12979860 C>T, localisé dans le promoteur du gène IL28b (interféron lambda 3 ou INFL3), est aujourd'hui utilisé pour prédire la réponse virologique à la bithérapie IFNpeg-RBV. INFL3 est l'un des 3 gènes de la famille interféron lambda, aux propriétés antivirales et impliqué notamment dans la clairance du virus de l'hépatite C dans l'organisme. Plusieurs études indépendantes ont identifié ce SNP comme étant associé à la réponse antivirale prolongée de la combinaison IFNpeg-RBV pour le traitement de l'hépatite C (de génotype 1) [49, 50, 51]. Plus récemment en 2013, il a été montré que ce polymorphisme était toujours associé à une diminution de la réponse au traitement antiviral, même si ce traitement ne comprenait pas d'IFNpeg [52]. Si la fonctionnalité de ce SNP reste non élucidée, il semble que ce polymorphisme soit en lui même associé à la capacité de l'organisme d'éliminer ce virus en l'absence de tout traitement (clairance virale spontanée). En effet, l'hypothèse actuellement proposée est l'implication de la protéine IL28b dans la clairance virale spontanée et la capacité du principal polymorphisme à réduire son expression (patients porteurs d'un ou deux allèles mutés « T » en lieu et place de l'allèle sauvage « C »).

La fréquence allélique "C" (bonne réponse au traitement antiviral) du rs 12979860 est de 0,76 chez les Occidentaux, 0,93 chez les Asiatiques et 0,35 chez les sujets d'origine Africaine. La différence de fréquence du SNP rs12979860 entre Occidentaux, Africains et

Asiatiques explique en bonne partie la réponse antivirale prolongée sous bithérapie qui varie selon l'ethnie et qui ne dépasse guère 50% dans la population occidentale. Parmi les facteurs prédictifs de réponse au traitement le SNP rs12979860 apparait meilleur que la charge virale initiale, le score METAVIR ou l'ethnie. Le taux de guérison est de l'ordre de 78% chez les CC, 38% chez les CT et 26% chez les TT.

En 2013, d'autres travaux ont suggéré que ce SNP est également en « déséquilibre de liaison » important avec un autre SNP situé à proximité sur le gène de l'interféron lambda 4 (INFL4). Ce déséquilibre de liaison « important » implique une transmission quasi-systématique des deux SNP conjointement et pourrait apporter une explication mécanistique rationnelle et alternative de l'association entre la réponse au traitement et polymorphismes génétiques. INFL4 pourrait ainsi être considéré comme gène causal de cette association.

1.2. GENOTYPE IFNL4 ET VHC

En séquençant les régions localisées à proximité de L'IL28b afin d'élucider les mécanismes impliqués dans la relation « réponse au traitement / génotype IL28b », en 2013 plusieurs équipes ont mis en évidence un variant dinucléotidique, le rs368234815 (ou ss469415590), $\Delta G/TT$ en déséquilibre de liaison avec le variant rs12979860 de l'IL28b. Ce polymorphisme correspond à la délétion d'un doublet « TT » et à l'insertion d'un « G » dans la séquence génétique en amont du gène IL28b (mutation de type « InDel »).

Ce nouveau variant dinucléotidique est à l'origine d'un décalage du cadre de lecture aboutissant à l'apparition d'un nouveau gène, l'interféron lambda 4 (INFL4). Il est associé

à une diminution de la réponse au traitement antiviral (comprenant de l'interféron pégylé) [53, 54, 55]. La fonctionnalité de l'INFL4 n'est pas très claire : l'interféron lambda 4 serait transitoirement exprimé dans certains tissus lors d'infections virales et le génotype TT (sauvage) est associé à une meilleure réponse antivirale et une meilleure clairance spontanée du virus HCV. Le polymorphisme génétique rs12979860 de l'INFL3 et le rs368234815 du nouveau gène INFL4 étant en déséquilibre de liaison, l'INFL4 pourrait être le gène causal expliquant l'association précédemment observée mais mal expliquée entre IL28b (INFL3) et la réponse au traitement antiviral.

En attendant de connaître le polymorphisme génétique causal entre l'*IL28b* et l'*INFL4*, il est proposé en 2013 par le réseau Français de pharmacogénétique (RNPGx), de génotyper ces 2 variants qui sont en étroit déséquilibre de liaison [56]. Par ailleurs, L'AMM européenne faisant pour l'instant référence au rs12979860 de l'IL28b, il apparaît pour l'instant préférable en cas d'haplotype INFL3-INFL4 divergent de privilégier le résultat du génotypage rs12979860 de l'IL28b.

2. LES ÉTUDES PHARMACO-ÉCONOMIQUES

2.1 DÉFINITION

Les études économiques appliquées au domaine de la santé ont pour objectif de relier le coût de différentes interventions à leurs résultats médicaux. En développement constant depuis la fin des années 1960, c'est l'outil privilégié de l'évaluation de l'efficacité (c'est-à-dire du rapport entre coût et performance) des stratégies médicales [57]. Les raisons de la nécessité de cette évaluation économique sont au moins de deux

ordres. En premier lieu, si les ressources destinées à financer les soins de santé étaient illimitées, les évaluations économiques seraient inutiles. Mais la limitation des ressources, ou même leur insuffisance, ne permet pas de financer tous les traitements dont l'efficacité est positive, et l'évaluation économique va éclairer cet arbitrage nécessaire. En second lieu, l'évaluation économique de ces programmes de santé est intéressante parce que le secteur des soins de santé n'est pas un marché concurrentiel, à la différence des produits, biens ou services acquis par les consommateurs qui réalisent un arbitrage individuel dans le cadre de leur contrainte de budget familial. Dans le cas des soins, ces arbitrages individuels ne sont pas réalisés, et c'est donc à un tiers qu'il revient de mesurer les avantages attendus en contrepartie des moyens mobilisés, pour les utiliser le mieux possible [58].

Dans la démarche méthodologique adoptée, trois dimensions sont à considérer : le type d'analyse, le point de vue de l'analyse, le type de coûts pris en compte, et les résultats de l'analyse.

Après une présentation de l'environnement dans lequel doit se réaliser l'évaluation économique et plus particulièrement la pharmaco-économie, nous présenterons des notions méthodologiques puis notre exemple issu du CHU de Rouen.

2.2 LES DIFFÉRENTS TYPES D'ANALYSES

Toutes les études pharmaco-économiques comparent des alternatives thérapeutiques, et leurs résultats sont exprimés de façon différentielle dans la **Figure 7** [59]. Quatre différents types d'études sont pratiquées : l'analyse de minimisation des coûts

ou analyse coût-coût, l'analyse coût-efficacité, l'analyse coût-utilité et l'analyse coût-bénéfice (voir **Tableau 4**).

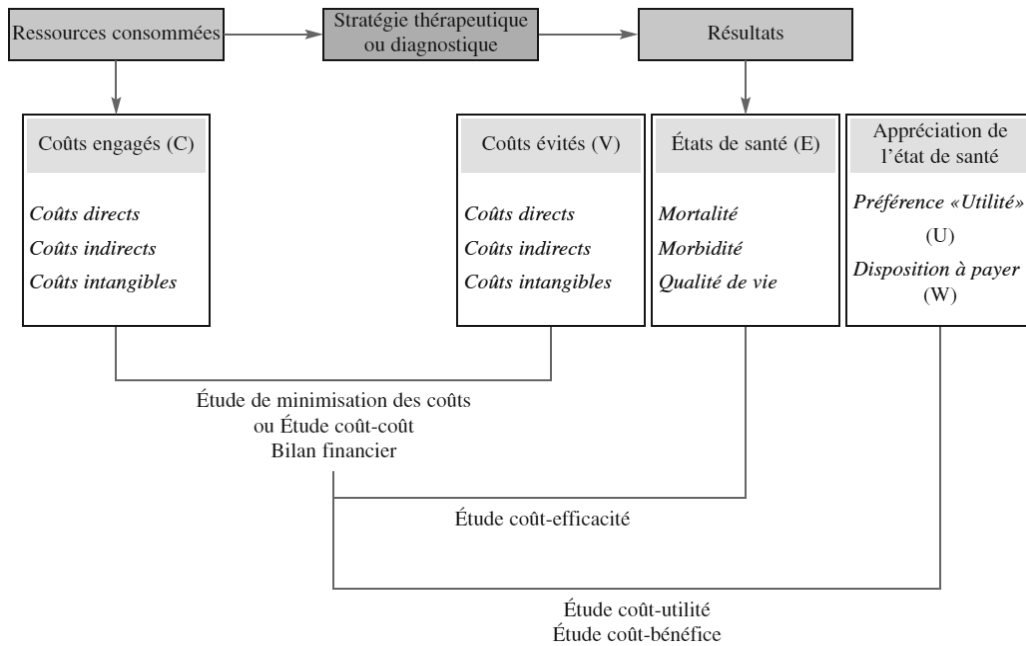


Figure 11 : Démarche de l'évaluation pharmaco-économique d'après Woronoff-Lemsi [60].

Tableau 6 : Types d'analyses pharmaco-économiques d'après Woronoff-Lemsi [60].

Analyse	Stratégie A	Stratégie B	Évaluation pharmaco-économique
Coût-coût	CA - VA	CB - VB	= (CA - VA) - (CB - VB)
Coût-efficacité	(CA - VA) / EA	(CB - VB) / EB	= (CA - VA) - (CB - VB) / EA - EB
Coût-utilité	(CA - VA) / UA	(CB - VB) / UB	= (CA - VA) - (CB - VB) / UA - UB

(C = coûts engagés, V = coûts évités, E = états de santé et U = utilité)

2.2.1 Analyse de minimisation des coûts

Ce type d'analyse permet simplement de répondre à la question : "Quelle stratégie est la moins chère ?". Elles ne sont réalisées que dans le cas où les stratégies comparées ne diffèrent que par les coûts impliqués dans leur mise en œuvre [59, 61]. La stratégie à favoriser sera la moins coûteuse, les deux stratégies comparées étant équivalentes en termes d'efficacité [57].

2.2.2 Analyse coût-efficacité

L'analyse coût-efficacité (ACE) est une analyse où sont comparées des interventions dont l'indicateur de résultat est le même comme, par exemple, le taux de réponses virologiques soutenues. L'analyse coût-efficacité mesure le coût de stratégies et leur bénéfice clinique. L'intérêt des analyses coût-efficacité réside dans leur capacité à associer à un différentiel d'efficacité mesuré avec un critère pertinent, la dépense nécessaire à son obtention [59, 61]. Au final, ce type d'étude est le plus fréquemment utilisé, grâce à sa relative simplicité de mise en œuvre. Il est recommandé par la Haute Autorité de santé (HAS) lorsque la qualité de vie liée à la santé n'est pas identifiée comme conséquence importante des stratégies étudiées [57].

2.2.3 Analyse coût-utilité

L'analyse coût-utilité (ACU) est considérée comme une forme particulière d'analyse coût-efficacité où les résultats sont mesurés en années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie ou AVAQ (QALY en Anglais, *quality adjusted life-year*) [59, 61]. Cette analyse a un double intérêt : élargir le champ de mesure de l'efficacité mais aussi intégrer la notion d'utilité et donc d'approcher la notion de « préférence du patient ». Cela correspond parfaitement à la transformation des mentalités actuelles où le patient ne subit plus des soins décidés par le médecin, mais devient acteur de sa thérapeutique. [57].

2.2.4 Analyse coût-bénéfice

Dans une analyse coût-bénéfice (ACB), les coûts et les résultats sont exprimés dans

la même unité, en termes monétaires [59, 61]. En d'autres termes, cela revient à poser le problème du bénéfice net (monétaire) entre deux stratégies thérapeutiques en tenant compte du coût de la vie humaine. Le décideur doit alors se positionner en fonction de sa disposition à payer. Au final, de par l'approche problématique du coût du capital humain, ce type d'étude est l'un des moins utilisés en santé et n'est pas recommandé par la HAS. Il est cependant largement appliqué hors du domaine de la santé (environnement, défense) [57].

2.3 DÉFINITION DES DIFFÉRENTS COUTS

L'évaluation économique suppose que soit précisé le point de vue adopté : ceux du patient, des prestataires de soins, du payeur ou de la société, orientent directement la comptabilité des ressources consommées par les stratégies comparées et donc leur valorisation (les coûts). Les coûts sont calculés par rapport à une stratégie de référence. Les coûts à inclure sont les coûts directs, les coûts indirects, et les coûts intangibles. L'efficacité de l'analyse peut se définir par la mesure du résultat d'un traitement en termes médicaux, pour un patient ou pour une population [60].

2.3.1 Coûts directs

Les coûts directs sont les coûts directement imputables à la pathologie et/ou sa prise en charge. Ils peuvent être médicaux (hospitalisation, consultations, examens, explorations, imagerie, traitement) ou non médicaux et ils ont trait, par exemple, au transport du patient, aux aides à domicile [62]. Parmi les coûts médicaux, on peut distinguer à l'hôpital les coûts médicaux variables (c'est à dire directement imputables aux soins du malade comme

les actes de laboratoire, d'imagerie, médicaments) des coûts médicaux fixes (c'est-à-dire qui doivent être financés même s'il n'y a pas de malade dans l'hôpital, comme une grande partie des coûts de personnel) [57].

2.3.2 Coûts indirects

Ce sont les coûts des conséquences négatives indirectement induites par la pathologie ou son traitement, c'est-à-dire la perte de productivité : arrêts de travail, absentéisme du patient et entourage au travail ou à l'école, mortalité précoce d'actif, perte de productivité secondaire au handicap [57].

2.3.3 Coûts intangibles

Ces coûts intangibles représentent les conséquences sociales ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement, c'est la perte du bien-être du patient et de son entourage (douleur, souffrance, l'impact affectif). L'importance de ces coûts intangibles peut être appréhendée par des questionnaires de qualité de vie. Mais leur nature subjective rend leur monétarisation difficile et aléatoire [62].

Au final, il persiste encore beaucoup d'incertitudes et de variabilité dans les recommandations sur l'évaluation des coûts de santé. Le guide de la HAS fonde son évaluation économique sur l'analyse des coûts de production. En conséquence, seuls les coûts médicaux directs sont pris en compte. L'analyse des coûts indirects, si elle est jugée pertinente par l'auteur de l'étude, est présentée en analyse complémentaire [57].

2.4 POINT DE VUE ADOPTÉ : PERSPECTIVE DE L'ANALYSE

Toute évaluation économique suppose que l'on précise le point de vue adopté et l'objectif poursuivi. Le choix de la perspective oriente directement la valorisation des coûts. Ces différences de points de vue provoquent également des conséquences importantes pour le choix des critères d'efficacité retenus [63].

2.4.1 Le point de vue du patient

Le patient considère le prix des biens et des services médicaux qui ne lui sont pas remboursés. De son point de vue, les coûts à retenir sont très différents des autres perspectives, et ce sont essentiellement les coûts intangibles qu'il faudrait pouvoir analyser.

2.4.2 Le point de vue de l'hôpital

Il s'agit du coût réel du service fourni, c'est-à-dire des coûts directement imputables aux soins du malade sans que l'on tienne obligatoirement compte des charges fixes ou de structures [63]. Ce point de vue garde néanmoins un intérêt pour le décideur hospitalier. Il peut être utile aux outils de maîtrise des dépenses de santé hospitalières et doit refléter la réalité des coûts de prise en charge [57].

2.4.3 Le point de vue de l'assurance-maladie

Du point de vue de l'assurance-maladie (dit "du payeur"), les coûts à retenir sont ceux pris en charge par celle-ci. L'assurance-maladie s'intéresse généralement à l'impact

financier des choix de stratégie thérapeutique et à cette fin prend en compte les coûts qu'elle rembourse sur la base des tarifs de remboursement de prestations, même si ceux-ci sont éloignés des dépenses réellement engagées [57].

2.4.4 Le point de vue de la société

C'est la perspective, la plus globale sur le plan macro-économique, permet d'éviter des biais consécutifs aux règles de gestion propres aux institutions (hôpital, assurance-maladie). Elle prend en compte toutes les ressources engagées pour un patient: hospitalières, ambulatoires mais également les coûts indirects et intangibles de la maladie. Ainsi, la perspective sociétale est la perspective référence des recommandations internationales et françaises qui suggèrent de réaliser les études pharmaco-économiques dans les "conditions réelles de mise en œuvre des interventions". En pratique, cette analyse est très complexe et difficilement réalisable [57].

2.5 CHOIX DU COMPAREUR

L'identification du "bon" comparateur en pharmaco-économie n'est pas évidente, mais elle dicte l'interprétation finale qui pourra être faite de l'évaluation pharmaco-économique. En situation clinique, ce choix est déjà difficile. Mais en pharmaco-économie, se surajoute le problème du coût du comparateur. Ainsi, faut-il choisir l'alternative actuellement la plus utilisée ? La plus efficace (lors des essais cliniques ou en situation réelle) ? La plus coût-efficace ? La moins coûteuse ? Enfin, l'option "ne rien faire" peut-elle être envisagée ? Pour permettre cette transposabilité, seul le choix du comparateur "ne rien faire" pourrait sembler logique. Mais il n'est pas forcément éthique. Dans le cas

contraire (choix d'une alternative autre que "ne rien faire"), la validité des résultats de l'étude pharmaco-économique est alors fortement liée à ce choix : choisir un comparateur non coût-efficace au lieu de l'option "ne rien faire", augmente artificiellement l'efficacité de la stratégie comparée. Dans la pratique, les recommandations d'experts préconisent souvent le choix du traitement standard ou du plus utilisé. Le guide de la HAS n'impose pas de choix particulier, mais précise que toutes les interventions de référence doivent être référencées et les arguments d'inclusion/ exclusion justifiés [57].

PROBLÉMATIQUE

En 2013, la dépense courante de santé (DCS), qui regroupe l'ensemble des dépenses du système de santé en France, s'élevait à 247,7 milliards d'euros, soit 11,7 % du PIB, une part quasi stable depuis 2009. La consommation de soins et de biens médicaux (CSBM) atteint 186,7 milliards d'euros en 2013, soit 8,8 % du PIB, ce qui représente une consommation de 2 840 euros par habitant et par an [65]. Tous les systèmes de santé des pays développés sont désormais confrontés à une urgente nécessité de contrôler l'évolution de leurs dépenses de santé [57].

En France, 200 000 personnes seraient actuellement touchées par le virus de l'hépatite C et 3 000 personnes en décèderaient chaque année. L'émergence de nouvelles classes de molécules antivirales constitue aujourd'hui une innovation thérapeutique majeure, avec des profils de tolérance et d'efficacité élevés : taux d'éradication de l'infection proche de 100% chez les patients porteurs du virus de génotype 1 et non cirrhotiques. Toutefois, ces médicaments sont à ce jour vendus à des prix très élevés. La France a consacré, en 2013, quelques 150 millions d'euros à la prise en charge des traitements contre l'hépatite C. En vertu de l'article 3 du projet de loi de finance de la sécurité sociale 2015 (PLFSS 2015) intitulé "Contribution au titre de médicaments destinés au traitement de l'hépatite C", lesdits crédits sont fixés à 450 millions d'euros pour 2014 et portés à 700 millions d'euros pour 2015. Au-delà de ces montants très élevés et toujours croissants, les soins continueront d'être financés. Simplement, des mécanismes de rétrocession ou de reversement devraient être mis en œuvre par les laboratoires pour permettre l'accès à ces soins [65].

En somme, les crédits alloués à la prise en charge des traitements contre l'hépatite C vont être multipliés par 4 ou 5 en à peine deux ans (entre 2013 et 2015). A titre indicatif, ce surcoût de 550 millions d'euros représenterait environ $\frac{1}{4}$ des économies réalisées grâce aux génériques en 2013 (2,4 milliards d'euros) [66].

Des outils récents tels que le génotypage IL28b permettent de prédire la réponse à la bithérapie conventionnelle (IFN peg-RBV) chez une catégorie de patients atteints par le VHC et ainsi d'orienter le clinicien vers une prise en charge thérapeutique par bi- ou trithérapie. Cependant, en France cette analyse n'est proposée actuellement que par un nombre très limité de centres hospitaliers. En conséquence, de nombreux cliniciens ne disposant pas de cette analyse à visée prédictive de la réponse à la bithérapie, dans un délai satisfaisant, sont amenés à systématiser une prise en charge thérapeutique de l'hépatite C par trithérapie, engendrant un surcoût probable et d'un risque toxique accru pour certains patients.

Bien que les nouveaux traitements par antiprotéases, en association à la bithérapie conventionnelle, présentent une très bonne efficacité thérapeutique, leur utilisation est associée à un coût et des effets indésirables importants. Le choix entre bithérapie et trithérapie demeure d'actualité chez les patients infectés par le virus de l'hépatite C de génotype 1. Les caractéristiques de ces nouvelles molécules, telles que le sofosbuvir ou le télaprévir, rendent donc leur évaluation pharmaco-économique pertinente. D'autre part, le surcoût engendré par une prescription systématique d'une trithérapie reste à évaluer même si ce recours est justifié par une difficulté d'accès au génotypage IL28b.

Dans ce contexte, il apparaît particulièrement intéressant d'évaluer d'une part, l'utilité d'un génotypage IL28b systématique, généralisé à l'ensemble des patients, sur le plan économique et thérapeutique et d'autre part l'efficacité, la tolérance, les conditions de prescription et le coût des traitements mis en œuvre après un génotypage IL28b chez un patient infecté par le VHC.

OBJECTIFS DE L'ÉTUDE

Les principaux objectifs de cette étude étaient :

(1) d'évaluer l'utilité clinique du génotypage IL28b, en étudiant l'efficacité thérapeutique des bi- ou trithérapie en fonction du génotype IL28b dans une série de patients suivis au CHU de Rouen entre 2012 et 2014;

(2) d'évaluer la rentabilité ou pharmaco-économie du génotypage IL28b à visée prédictive de la réponse en comparant les rapports coût-efficacité et la tolérance des différentes stratégies thérapeutiques à notre disposition pendant cette période, en particulier chez les patients porteurs du VHC de génotype 1.

Pour répondre aux objectifs de l'étude, nous avons considéré comme référence les règles de bonnes pratiques thérapeutiques proposées par l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF), règles suivies par les hépatologues du CHU de Rouen [67]. Selon les recommandations de l'AFEF publiée en 2011, le génotypage IL28b doit être réalisé avant initiation du traitement comme aide à la décision thérapeutique selon les critères suivants:

- patient VHC génotype 1 / IL28b CC / naïf de tout traitement / stade de fibrose non sévère (<F3) : stratégie avec bithérapie pégylée conventionnelle.

- alternativement chez les patients ne réunissant pas tout ces critères, une stratégie avec trithérapie correspondant, à l'heure de cette étude, à celle décrite dans l'AMM des antiprotéases de première génération télaprévir (TVR) et bocéprévir (BOC) [68].

La prise en charge thérapeutique de 94 patients génotypés pour l'IL28b au CHU de Rouen entre 2012 et 2014 a été analysée et comparée à ces recommandations de l'AFEF. Enfin, les coûts thérapeutiques et les effets indésirables attribuables aux traitements mis en œuvre dans la population étudiée ont été comparés à une stratégie de « trithérapie systématique ».

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. TYPE D'ÉTUDE ET CRITERES ETUDIÉS

Il s'agit d'une étude observationnelle des pratiques cliniques et analytiques chez les patients atteints d'hépatite C chronique et ayant bénéficié d'un génotypage IL28b entre 2012 et 2014 au CHU de Rouen. Elle porte sur les événements cliniques et thérapeutiques intervenant pendant toute la durée du traitement antiviral et ainsi que sur les vingt quatre semaines après la fin du traitement pour l'ensemble des patients. Les principaux critères étudiés pour l'évaluation des coûts, de la tolérance et de l'efficacité thérapeutique sont :

- génotype IL28b ;
- traitement instauré : nature, posologie, conditions de prescription (critères cliniques décrits par l'AFEF) ;
- efficacité thérapeutique jusqu'à S24 de traitement et à S48 au delà de la période de traitement (réponse virologique rapide et soutenue) ;
- tolérance du traitement : survenue d'événement(s) indésirable(s) attribuée au traitement.

2. PATIENTS

L'ensemble des patients majeurs atteints d'hépatites C chronique et ayant bénéficié d'un génotypage IL28b à visée prédictive de la réponse au traitement entre 2012 et 2014 ont été inclus pour cette étude : naïfs ou ayant reçu un traitement antérieurement, quelque soit le stade de fibrose ou le génotype IL28b, co-infecté par le VIH ou non.

3. DÉFINITIONS

3.1 RÉPONSE A UNE BITHÉRAPIE PÉGYLÉE ANTÉRIEURE

- Patients naïfs

Les patients naïfs sont définis comme les patients n'ayant reçu aucun traitement anti-VHC antérieurement.

- Patients rechuteurs

Les patients rechuteurs correspondent aux patients ayant eu une négativation de la virémie VHC sous traitement, puis ayant eu une repositivation de la charge virale après l'arrêt du traitement et avant la 24^{ème} semaine suivant l'arrêt du traitement.

- Patients non répondeurs

Les patients n'ayant pas obtenu la négativation la charge virale en fin de traitement sont appelés non répondeurs.

Ils peuvent être divisés en deux catégories :

- répondeurs partiels c'est à dire les malades dont la virémie a diminué d'au moins 2 log UI/mL sans se négativer au cours du traitement,
- répondeurs nuls : malades dont la virémie a augmenté ou a diminué de moins de 2 log UI/mL au cours d'un traitement d'au moins 12 semaines.

3.2 RÉPONSE VIROLOGIQUE

- Réponse virologique rapide (RVR)

Elle est définie par l'indélectabilité de l'ARN du VHC généralement après 4 semaines de traitement. En trithérapie, son évaluation dépend du schéma thérapeutique : elle est mesurée soit, à la 4ème semaine si la thérapie par antiprotéase est initiée au premier jour en association à la bithérapie conventionnelle, soit, à la 8ème semaine si l'antiprotéase est associée après 4 semaines de phase initiale de bithérapie.

- Réponse virologique rapide étendue (eRVR)

Elle est déterminée par une virémie devenue non détectable après 4 semaines de trithérapie et le restant (sans rechute) jusqu' à la semaine 12 pour le téléprévir, et la semaine 24 pour le bocéprévir.

- Réponse virologique soutenue (RVS)

Elle est définie par l'indélectabilité de l'ARN du VHC à 24 semaines après l'arrêt du traitement. Après bithérapie, elle est synonyme de guérison. Après trithérapie, il est possible d'observer chez de rares malades une repositivation de la virémie après le 6ème mois.

4. TRAITEMENTS

4.1 SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Au cours de cette étude, le traitement était prescrit selon les conditions prévues dans l'AMM des produits. Le schéma thérapeutique et la durée du traitement étaient adaptés selon divers facteurs de risques associés : la réponse virologique à une bithérapie précédente potentielle, l'importance de la fibrose hépatique et/ou la présence d'une eRVR sous trithérapie.

4.1.1 PegASYS® : peginterféron alfa-2a

La posologie recommandée pour PegASYS® est de 180 µg une fois par semaine, par injection sous-cutanée dans l'abdomen ou la cuisse, en association avec la ribavirine [69]. Elle est décrite dans le **Tableau 5** ci-dessous.

Tableau 7 : Recommandations posologiques pour l'association PegASYS®/RBV chez les patients infectés par le VHC d'après le Vidal 2014 [69].

Génotype	Dose de PegASYS® (µg)	Dose de ribavirine (mg)	Durée (semaines)
Génotype 1, charge virale faible avec RVR *	180	< 75 kg = 1000	24
		>= 75 kg = 1200	ou 48
Génotype 1, charge virale élevée avec RVR *	180	< 75 kg = 1000	48
		>= 75 kg = 1200	

4.1.2 VIRAFERONPeg® : peginterféron alfa-2a

VIRAFERONPeg® doit être administré en une injection sous-cutanée hebdomadaire. Chez l'adulte, la dose administrée dépend de son utilisation en traitement combiné (bi- ou trithérapie) ou en monothérapie [70] tel que décrit dans le **Tableau 6**.

Tableau 8 : Recommandations posologiques pour l'association VIRAFERONPeg®/ RBV chez les patients infectés par le VHC*d'après le Vidal 2014 [70].

Poids (kg)	VIRAFERONPeg®		Gélules de ribavirine	
	Dosage de VIRAFERONPeg® à utiliser (µg/0,5 ml)	Volume à injecter 1 fois/semaine (ml)	Dose quotidienne totale de ribavirine (mg)	Nombre de gélules (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^(a)
40 - 50	80	0,4	800	4 ^(a)
51 - 64	80	0,5	800	4 ^(a)
65 - 75	100	0,5	1000	5 ^(b)
76 - 80	120	0,5	1000	5 ^(b)
81 - 85	120	0,5	1200	6 ^(c)
86-105	150	0,5	1200	6 ^(c)
> 105	150	0,5	1400	7 ^(d)

^(a) 2 le matin, 2 le soir, ^(b) 2 le matin, 3 le soir, ^(c) 3 le matin, 3 le soir, ^(d) 3 le matin, 4 le soir.

4.1.3 COpegUS®, REBETOL® : ribavirine

Tableau 9 : Posologie recommandée de COpegUS® en association avec le peginterféron alfa-2a chez les patients infectés par le VHC [71].

Génotype	Dose quotidienne de COpegUS® (mg)	Durée du traitement (semaines)	Nombre de cp à 200/400 mg
Génotype 1 charge virale faible avec RVR*	< 75 kg = 1000	24 ou 48	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	>= 75 kg = 1200		6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)
Génotype 1 charge virale élevée avec RVR*	< 75 kg = 1000	48	5 x 200 mg (2 le matin, 3 le soir)
	>= 75 kg = 1200		6 x 200 mg (3 le matin, 3 le soir)

Tableau 10 : Posologie de REBETOL® en fonction du poids pour les patients mono-infectés par le VHC ou co-infectés VHC-VIH, quel que soit le génotype [72].

Poids du patient (kg)	Posologie quotidienne de REBETOL®	Nombre de gélules à 200 mg
< 65	800 mg	4 ⁽¹⁾
65-80	1000 mg	5 ⁽²⁾
81-105	1200 mg	6 ⁽³⁾
> 105	1400 mg	7 ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ 2 le matin, 2 le soir. ⁽²⁾ 2 le matin, 3 le soir. ⁽³⁾ 3 le matin, 3 le soir. ⁽⁴⁾ 3 le matin, 4 le soir.

4.1.4 INCIVO® : télaprévir

Une dose de 1125 mg de télaprévir (trois comprimés pelliculés à 375 mg) doit être prise par voie orale deux fois par jour avec de la nourriture. Autrement, il est possible de prendre une dose de 750 mg (deux comprimés à 375 mg) par voie orale toutes les 8 heures avec de la nourriture. La dose quotidienne totale est de 6 comprimés (ou 2250 mg). Prendre le bocéprévir sans nourriture ou sans respecter l'intervalle de temps entre deux doses peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques du télaprévir, ce qui pourrait réduire l'effet thérapeutique du télaprévir. INCIVO® doit être administré en association avec la ribavirine et le peginterféron alfa-2a ou -2b [73].

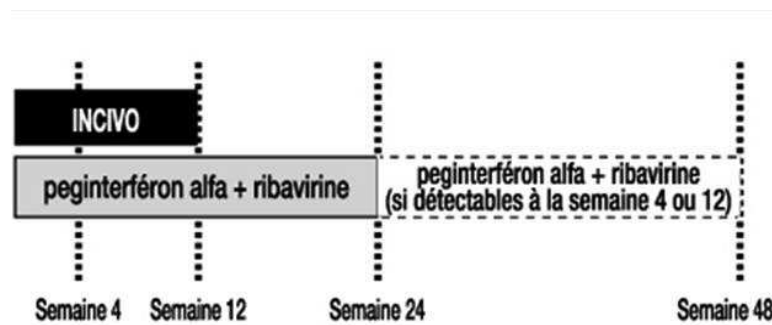


Figure 12 : INCIVO® (télaprévir) en trithérapie chez les patient de génotype 1 : schémas thérapeutique de l'AMM : patient naïf ou rechuteur (sauf F4) [72, 73].

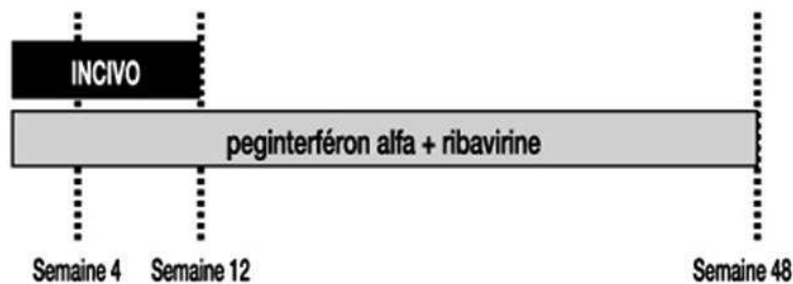


Figure 13 : INCIVO® (télaprévir) en trithérapie chez les patient de génotype 1 : schémas thérapeutique de l'AMM : patient F4, patient répondeur partiel ou nul [73, 74].

Règle d'arrêt de la trithérapie en fonction du taux d'ARN-VHC : si ARN-VHC 1000 UI/ml à S4, si ARN-VHC 1000 UI/ml à S12.

4.1.5 VICTRELIS® : bocéprévir

La trithérapie est instaurée après 4 semaines de bithérapie par IFNpeg alfa-2b et RBV. La posologie recommandée de bocéprévir est de 800 mg par prise, soit 4 gélules, administrées par voie orale trois fois par jour (avec un intervalle recommandé de 7 à 9 heures), avec de la nourriture (soit une dose quotidienne de 12 gélules). La dose de bocéprévir ne doit pas être réduite, car cela est susceptible d'entraîner un échec thérapeutique. Le traitement doit débuter par 4 semaines de bithérapie par IFNpeg alfa-2b et ribavirine seuls. Le traitement par bocéprévir n'est ajouté à la bithérapie qu'à partir du début de la 5^{ème} semaine de traitement. La trithérapie sera poursuivie pendant 44 semaines (soit une durée totale de traitement de 48 semaines). Si le patient a un ARN-VHC détectable à la 12^{ème} semaine de traitement, il est recommandé d'arrêter les trois médicaments [74].

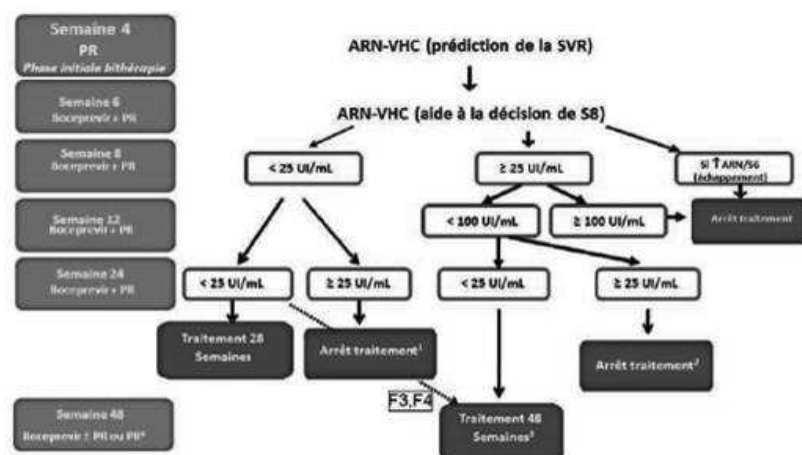


Figure 14 : VICTRELIS® (bocéprévir) en trithérapie chez les patient de génotype 1 : schémas thérapeutique de l'AMM [74, 75].

4.2 CHOIX DU TRAITEMENT

Le choix du traitement était laissé à la discrétion du médecin. Il était généralement guidé par les recommandations en vigueur prenant en compte les facteurs prédictifs de bonne réponse au traitement : antécédents du patient, comorbidités et tolérance des traitements antérieurs. [76].

5 MANAGEMENT DU PATIENT

5.1 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES ET VARIABILITE D'EXPOSITION

Les interactions médicamenteuses sont nombreuses sous inhibiteur de protéase. En effet, le bocéprévir est un inhibiteur du cytochrome 3A4/5 et un substrat de la glycoprotéine-P. Le télaprévir est métabolisé par le cytochrome CYP3A et un substrat de la glycoprotéine-P. A ce titre, ces deux molécules sont susceptibles de présenter une importante variabilité interindividuelle de leur profil pharmacocinétique, et potentiellement de la réponse thérapeutique associée, du fait des polymorphismes génétiques fréquents qui influencent l'activité de toutes ces protéines. Cependant, aucun test pharmacogénétique n'est actuellement proposé pour anticiper ou expliquer un risque de sur-/sous-exposition aux inhibiteurs de protéase.

Devant le risque de modification du métabolisme de l'inhibiteur de protéase 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 télaprévir), 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 convient 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 nécessite une surveillance particulière car des cas de torsades de pointe par allongement du QT ont été décrits. Les autres traitements de substitution peuvent être utilisés sans surveillance particulière. [76].

5.2 ÉDUCATION 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. 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 [76].

6. RECUEIL DES DONNÉES

6.1 MODE DE RECUEIL

Le recueil des données s'est effectué au sein du service de d'hépatogastroentérologie et de Pharmacologie du CHU de Rouen, à partir des dossiers patients informatisés via CDP2 consultable par "Accès à la Gestion des Applications Informatiques" (AGATE), dans le strict respect du secret médical. Il a parfois été nécessaire de recourir aux dossiers papiers complets des patients via le secrétariat du service.

6.2 DONNÉES RECUEILLIES

6.2.1 Avant traitement

- Données démographiques
 - Âge à l'inclusion
 - Sexe
 - Ethnie

- Données épidémiologiques - Mode de contamination
 - Année probable de contamination
 - Année du diagnostic du VHC
 - Statut virologique du patient à l'inclusion : naïf, non répondeur (répondeur partiel, répondeur nul), rechuteur

- Date d'initiation du traitement
 - Tolérance biologique et clinique à S0, S4 S8, S12, S24 voire S36 et S48
 - Effets indésirables liées aux traitements
- Données virologiques
 - Génotype et sous-type viral
 - Génotype IL28b
 - Charge virale à S0, S4 S8, S12, S24 voire S36 et S48
 - Mutations virales
 - Présence d'anticorps HCV
- Données hépatiques
 - Score Métavir
- Données économiques
 - Coûts individuels des traitements: interférons pégylés, ribavirine, télaprévir, bocéprévir (hors prise en charge thérapeutique particulière)
 - Coût de l'EPO
 - Coût des transfusions sanguines
- Comorbidités - Co-infection VIH
 - Diabète insulino-dépendant
 - Traitement de substitution aux opiacés
 - Consommation d'alcool
 - Consommation de cannabis

6.2.2 En cours de traitement

Conformément aux recommandations, les charges virales étaient mesurées pour chacun des patients par une technique de PCR quantitative m2000SP/m2000RT (Abbot Molecular) avec un seuil de détection de 12 UI/mL[76].

Au CHU de Rouen, un cahier de suivi personnalisé était fourni à chaque patient lors de la première consultation. Il se présentait de la manière suivante :

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 aux patients lors de l'éducation thérapeutique, patient sous bocéprévir.

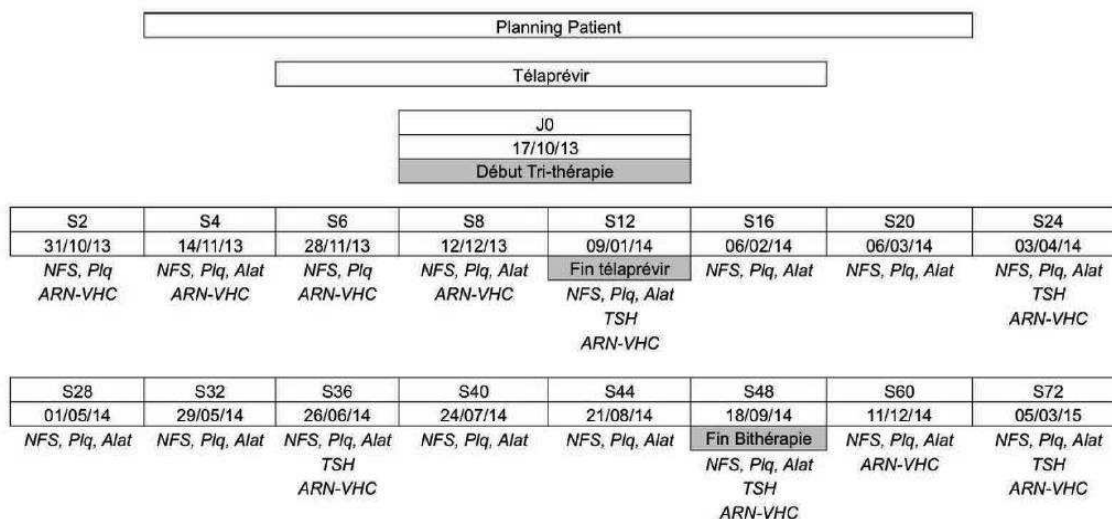


Figure 16 : Planning de suivi fourni aux patients lors de l'éducation thérapeutique, patient sous bocéprévir.

6.2.3 En fin de traitement

La charge virale était évaluée en fin de traitement, ainsi que 12 semaines et 24 semaines après la fin du traitement afin de déterminer si le patient était guéri.

7. EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 DÉFINITION

Les effets indésirables graves les plus fréquents sous ribavirine / IFNpeg +/- inhibiteurs de protéase sont généralement d'ordre cutanés et hématologique (anémies profondes) pouvant nécessiter de l'EPO.

7.2 EFFETS SECONDAIRES CUTANÉES

Les éruptions cutanées étaient de sévérité variée : allant de la simple dermatite eczématiforme localisée à l'apparition de lésions bulleuses plus sévères. Les patients pouvaient bénéficier d'une consultation dermatologique spécialisée rapide par une filière spécifiquement dédiée à ces patients au CHU.

7.3 EFFET SECONDAIRE HÉMATOLOGIQUE IMPORTANT : L'ANÉMIE

Selon l'OMS, l'anémie est classée comme suit :

- Grade 0: hémoglobine (Hb) > 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

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 de 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 des injections d'EPO. Dans le cas contraire, la ribavirine peut être diminuée par palier de 200 mg, sans diminuer de plus de 50% la dose totale. L'EPO est à discuter au cas par cas [76].

RÉSULTATS

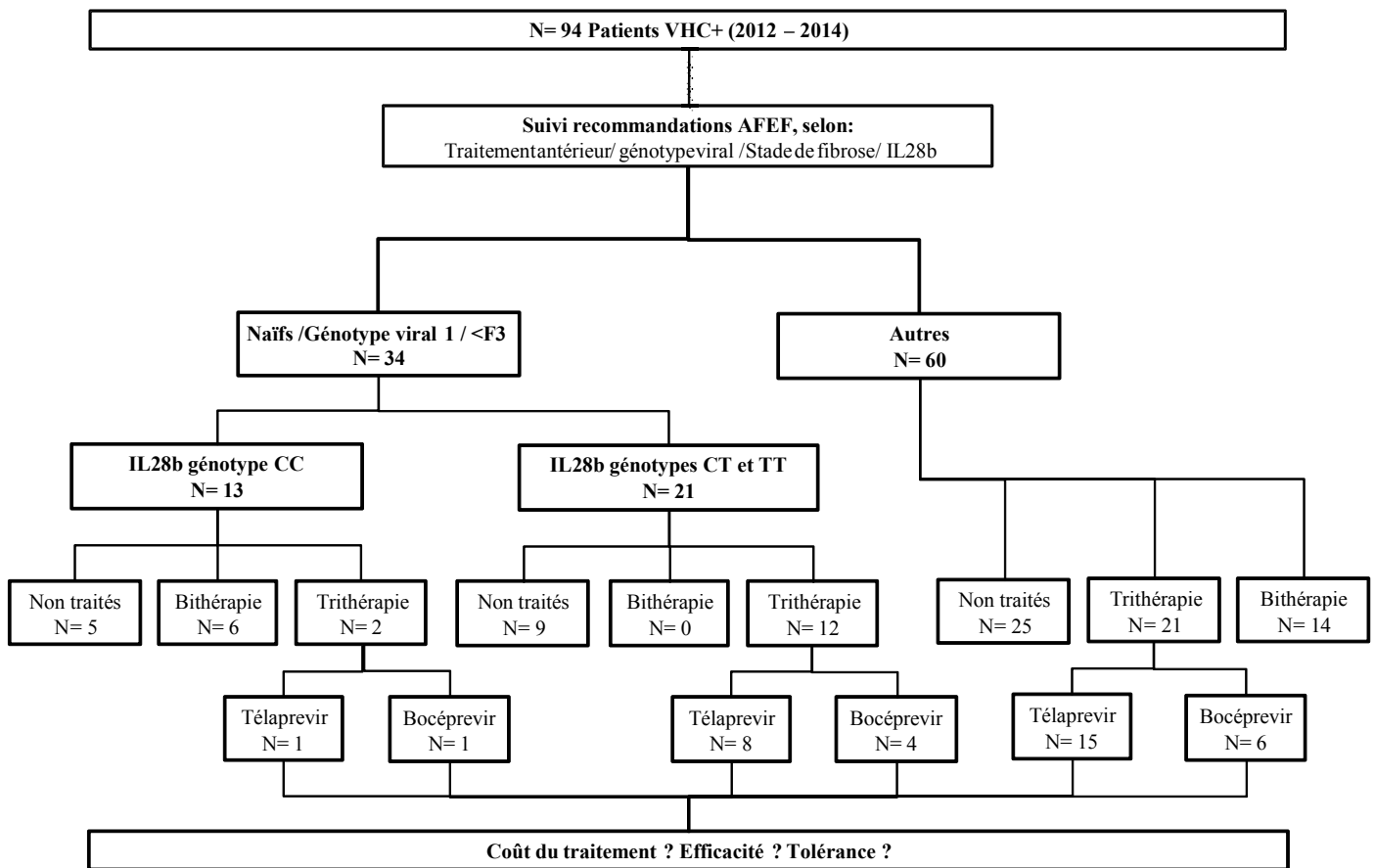


Figure 17 : Diagramme général de l'étude.

1. POPULATION DE PATIENTS ÉTUDIÉS

La majorité des patients atteints d'hépatites C chronique, traités au CHU de Rouen entre septembre 2012 et novembre 2014, et régulièrement suivis, ont bénéficié d'un génotypage du polymorphisme rs12979860 de l'IL28b. Au total, 94 patients ont été génotypés au laboratoire de pharmacologie du CHU de Rouen au moyen d'une technique de discrimination allélique par PCR en temps réel.

1.1 CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES CHEZ L'ENSEMBLE DES PATIENTS

Parmi les 94 patients étudiés, 55 sont des hommes (58,5%) et 39 sont des femmes (41.5%), soit un sex-ratio égal à 1,41. A titre indicatif, en France, le sex-ratio était de 0.94 en 2013 dans la population générale [77]. On observe donc au sein de la population étudiée une nette prévalence de cette affection dans la population masculine. L'âge moyen était de 53,6 ans (20-78) et 82 patients avaient plus de 40 ans (soit 87,23%).

La répartition génotypique du virus était la suivante :

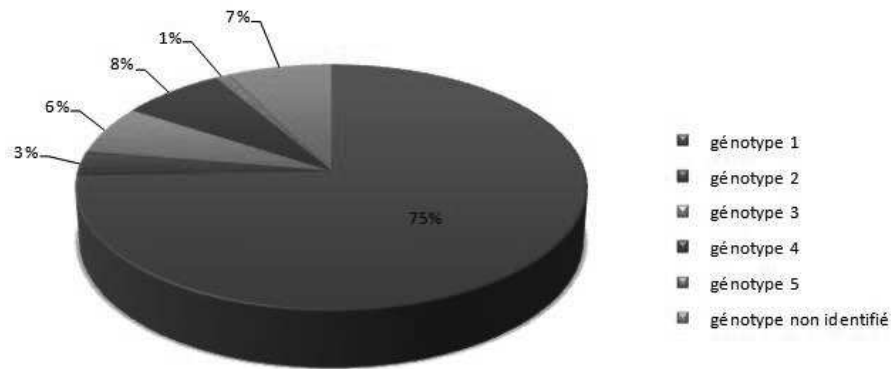


Figure 18 : Répartition des génotypes du virus de l'hépatite C dans la population étudiée.

Parmi les 70 cas de génotype viral 1, les sous-types viraux 1a et 1b étaient répartis de manière suivante (voir **Tableau 9** page 93).

Les patients étaient majoritairement caucasiens : 92 sur 94 (soit 97.9%) et 2 patients étaient d'origine africaine.

Le mode de contamination était identifié chez seulement 49 patients (**Figure 15**). On retrouvait principalement une contamination par toxicomanie intraveineuse chez 23 patients (24,47%) et par transfusion sanguine chez 20 patients (21,28%).

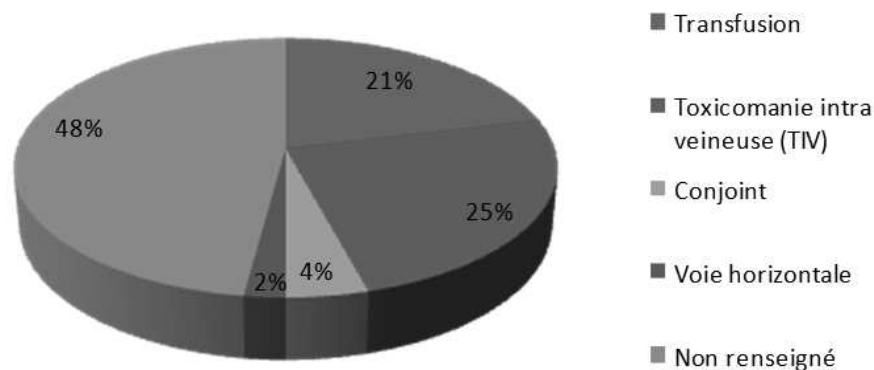


Figure 19 : Répartition des différents modes de contamination par le VHC dans la population étudiée

Le délai moyen entre la contamination présumée et le diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite C était important : 18 années +/- 10 ans.

Certains patients présentaient des comorbidités : 7 patients étaient co-infectés par le VIH (7,45%), 11 patients étaient insulino-résistants (11,70%), 10 patients consommaient de l'alcool dont 6 avaient une consommation d'alcool à risque (6,38%), 3 patients consommaient régulièrement du cannabis (3,19%), 5 présentaient une dépendance aux opiacés en cours de traitement et répartis de la manière suivant : 4 étaient traités par SUBUTEX® (buprénorphine) et 1 par méthadone.

Les conditions de prescription du traitement anti-VHC chez ces 94 patients sont décrites dans la **Figure 16** ci-dessous.

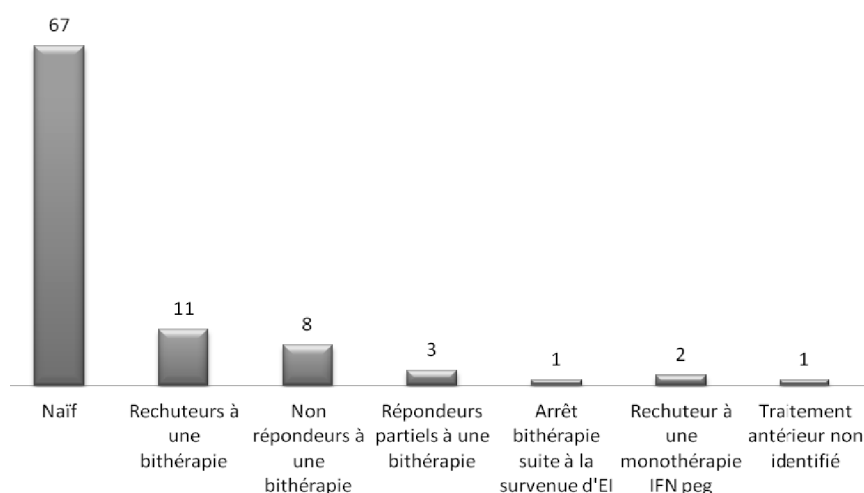


Figure 20 : Représentation graphique de la situation thérapeutique antérieure des patients.

Lors de l'initiation du traitement, 8 patients présentaient une cirrhose (stade de fibrose F4) soit 8%, 9 patients présentaient un stade de fibrose sévère F3 (10%), 52 patients présentaient un stade <F3 (45%). Bien que ce soit une donnée figurant systématiquement dans les dossiers patients, nous n'avons pas l'information pour 25 patients (soit 27%).

La majorité des patients présentaient un faible taux d'ARN du VHC à l'initiation du traitement : 54 patients avaient une charge virale inférieure ou égale à 600 000 UI/ml (57,44%) et 40 patients avaient une charge virale supérieure à 600 000 UI/ml (42,56%).

Les résultats du génotypage IL28b (rs12979860) sont décrits dans la **Figure 17** : la fréquence des génotypes associés à une moindre réponse à la bithérapie (génotypes IL28b CT et TT) était globalement de 76% et une bonne réponse à la bithérapie n'était prévisible que chez seulement 24% des patients (génotype IL28b CC). A titre comparatif, dans la littérature la répartition des génotypes TT, CT et CC dans la population caucasienne est estimée respectivement à 12%, 51% et 37%, [78].

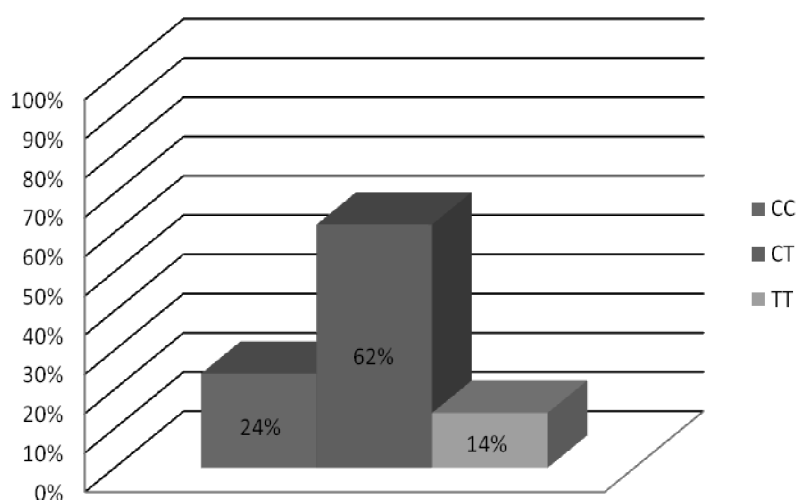


Figure 21 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) dans la population étudiée.

Au total, une majorité de patients (67/94) étaient naïfs de tout traitement. Cette caractéristique joue un rôle important dans le choix du traitement mis en place et surtout lorsque le patient est de génotype CC. Parmi ces patients 24% étaient porteurs du génotype CC pour l'IL28b et auraient potentiellement pu recevoir une bithérapie, sous réserve de facteurs de risques associés compatibles.

Tableau 11 : Caractéristiques démographiques de l'ensemble des patients et traitement instauré.

Caractéristiques démographiques et cliniques	Tous les patients
Génotypes VHC	
Génotype 1	70 (74,47%)
génotype 1a	33 (35,11%)
génotype 1b	59 (62,77%)
Autres génotypes	24 (25,53%)
génotype 2	3 (3,19%)
génotype 3	6 (6,38%)
génotype 4	7 (7,45%)
génotype 5	1 (1,06%)
génotype non identifié	7 (7,45%)
Fréquence du génotype IL28b (SNP rs12979860)	
CC	23 (24,47%)
CT	58 (61,70%)
TT	13 (13,83%)
Traitement antérieur	
Naïfs	67 (71,28%)
Réponse au traitement	
Rechuteurs	13 (13,83%)
Non répondeurs	8 (8,51%)
Répondeurs partiel	3 (3,19%)
Non renseigné	3 (3,19%)
Traitement instauré post-génotypage IL28b	
Bithérapie INFpeg/RBV	19 (20,22%)
Trithérapie TVR	24 (25,53%)
Trithérapie BOC	11 (11,70%)
Non traité	40

1.2 TRAITEMENT INSTAURE

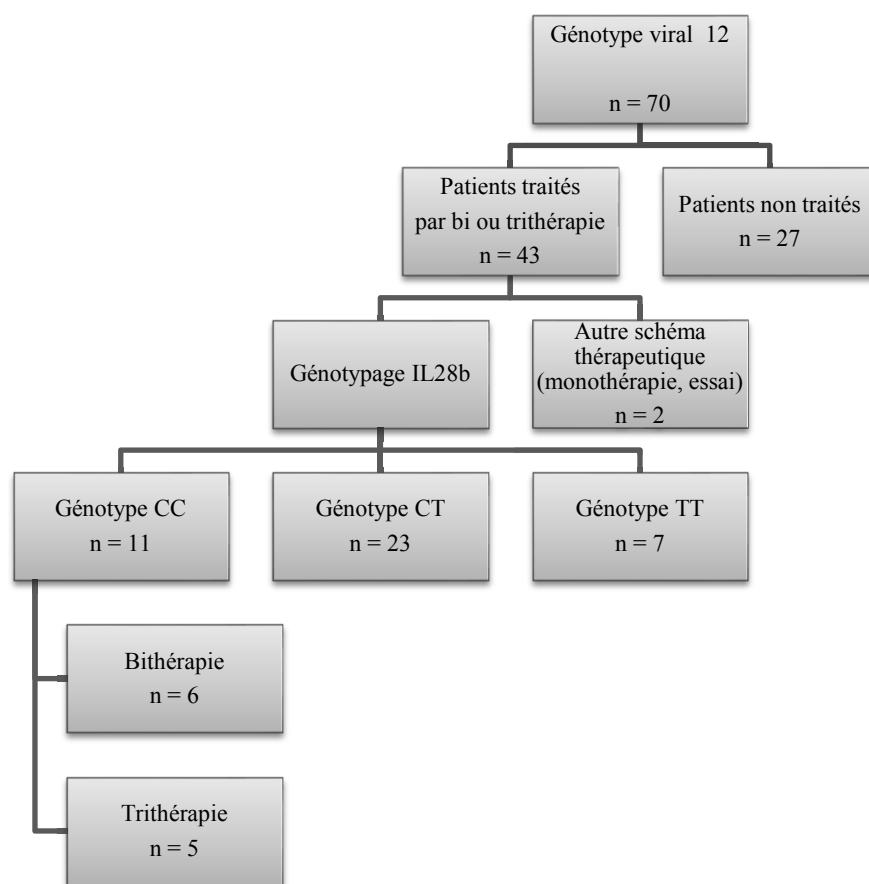


Figure 22 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype 1 ayant reçu un traitement.

Parmi les 70 patients porteurs d'un virus de génotype 1 et ayant bénéficié du génotypage IL28b, seulement 43 d'entre eux ont reçu un traitement dont 41 par bithérapie IFN-Peg ou trithérapie TVR ou BOC (**Figure 18**).

Voici la réponse thérapeutique antérieure de ces 41 patients : 26 patients étaient naïfs de tout traitement, 8 patients étaient rechuteurs à une bithérapie IFNpeg/RBV, 4 patients étaient non répondeurs à une bithérapie IFNpeg/RBV, 1 patient était répondeur partiel à une bithérapie IFNpeg/RBV, 1 patient était rechuteur à une monothérapie par IFNpeg et 1 patient avait reçu un traitement antérieur non identifié.

Parmi ces 41 patients, la fréquence des génotypes IL28b TT, CT et CC était la suivante : 7 patients présentaient un génotype TT (17%, phénotype « mauvais répondeur »), 23 patients un génotype CT (56%, « mauvais répondeur ») et 11 patients un génotype CC (27%, « bon répondeur »).

La fréquence des génotypes de l'IL28b et la prise en charge thérapeutique des patients porteurs de VHC de génotype 2, 3, 4, 5 sont décrites dans les **Figures 25, 26, 27 et 28** dans l'annexe, respectivement.

1.2.1 Patients de génotype viral 1 CC ayant bénéficié d'un traitement

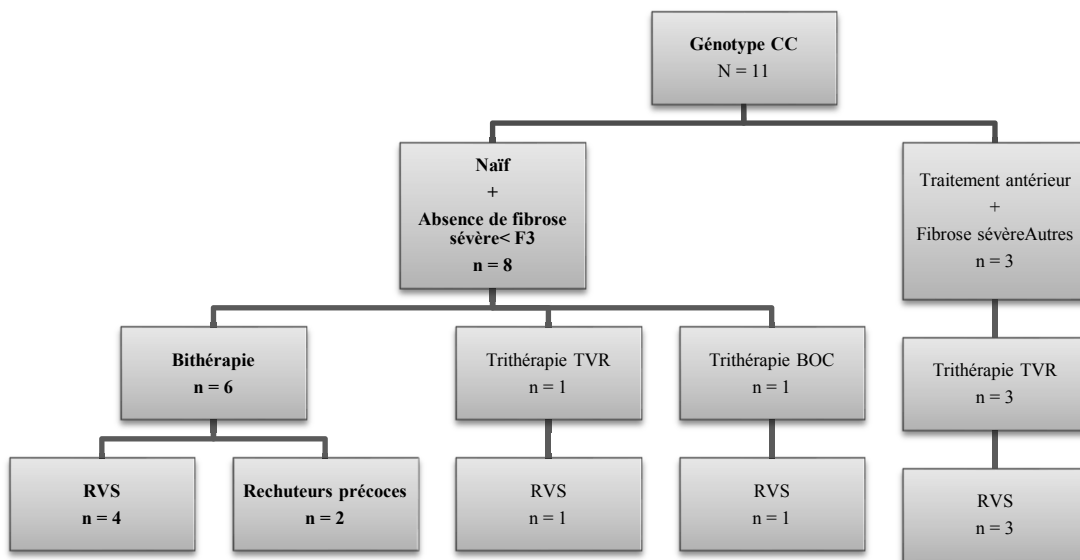


Figure 23 : Réponses thérapeutiques des patients de génotype VHC1 et IL28b CC.

Seuls 6 patients naïfs de tout traitement et ne présentant pas de fibrose sévère (stade <F3) ont bénéficié d'une bithérapie IFNpeg/RBV (**Figure 19**). En tenant compte des facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie (réponse virologique soutenue ou RVS), dans la population étudiée le pourcentage de RVS chez les patients homozygotes CC d'origine

caucasienne sans fibrose sévère est de 66,7% (4 patients sur les 6 traités par bithérapie INF-Peg/RBV), on l'estime à 86% dans la littérature [80]. Cela peut s'expliquer par les 2 patients rechuteurs précoces au sein de ce groupe qui ne réunissaient pas l'ensemble des facteurs prédictifs de bonne réponse à la bithérapie IFNpeg/RBV : âge > 40 ans, charge virale élevée à l'initiation du traitement (entre 2,8 et 4,4 x 10⁶) et absence de RVR.

L'étude des cinétiques virales indique qu'une RVR est obtenue chez 46% des malades CC (5 patients sur 11). Rappelons que la RVR correspond est définie par l'indétectabilité de l'ARN du VHC généralement après 4 semaines de traitement. Près de 21% des malades ayant une RVR sont de génotype CC (5 patients sur les 24 ayant eu une RVR). En cas de RVR, et ce quel que soit le génotype IL28b, les chances de RVS sont supérieures à 90%. En l'absence de RVR, la RVS est obtenue chez 83% des malades CC (5 patients sur 6) et 67% des malades CC ayant reçu une bithérapie (2 patients sur 3).

1.2.2 Patients de génotype viral 1 non CC : CT et TT, ayant bénéficié d'un traitement

Les patients ayant un VHC1 et un génotype non CC (**Figure 29** en annexe) ont majoritairement reçu une trithérapie avec du TVR. Sous TVR, on observe une RVS pour 60% des 20 patients et 50% pour les 10 patients sous BOC. La seule différence notable correspond au nombre de personnes ayant arrêté leur traitement. Sous TVR, on observe 2 arrêts thérapeutiques : le premier à cause d'un rebond virologique à la 24^{ème} semaine de traitement, et une non réponse au traitement pour le second. Sous BOC, on constate 3 arrêts thérapeutiques (alors qu'il y avait 2 fois moins de patients traités). Cela est dû à la survenue d'EI important tels qu'un DRESS syndrome (syndrome septique cutanée et osseux). Ainsi, les effets indésirables graves semblent plus fréquents avec le BOC dans la population étudiée.

2. COÛT DE LA PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DU VHC AU CHU DE ROUEN

Afin d'évaluer les coûts directs associés aux différentes stratégies thérapeutiques de l'hépatite C au CHU de Rouen, les informations contenues dans les dossiers des patients du service de gastroentérologie ont été recueillis.

Nous avons pratiqué une analyse coût-efficacité. Elle relie les coûts des différentes stratégies médicales à leur efficacité exprimée en nombre de patient guéris, c'est-à-dire les patients ayant une réponse virologique soutenue (RVS) 24 semaines après l'arrêt du traitement. Pour mener cette étude pharmaco-économique, les coûts imputables aux traitements prescrits ont été recueillis sur la durée totale de la prise en charge thérapeutique. Les coûts correspondent à ceux des traitements de la pathologie et de la prise en charge de l'anémie (coût indirect), principale complication des traitements, par érythropoïétine (EPO). L'efficacité du traitement a été mesurée par le taux de RVS.

Certaines dépenses communes aux différentes stratégies thérapeutiques (bithérapie/trithérapie, génotypage IL28b / trithérapie systématique) ou encore jugés négligeables n'ont pas été pris en compte (dont examens biologiques, hospitalisation, soins infirmiers, accessoires et dispositifs médicaux courants, biopsies et imagerie). Ont été pris en compte : les coûts directs des médicaments, les principaux coûts indirects associés (correspondant à la prise en charge des anémies) et les coûts évités. Les coûts « intangibles » de la prise en charge thérapeutique, qui correspondent aux dépenses associées aux conséquences psychologiques et sociales des traitements, n'ont pas été prises en compte dans cette analyse. Pour chaque patient on a recueilli : la quantité de médicament(s) utilisée pendant le traitement (nombre de comprimés ou d'injections,

fréquence d'administration en tenant compte d'éventuelles variations de posologie durant le traitement, durée moyenne d'administration), le coût unitaire (prix d'un comprimé, d'une seringue).

2.1 COUTS ENGAGES

2.1.1 Coût total des génotypages IL28b

La cotation d'un génotypage IL28b comprend d'une part l'extraction d'ADN à partir du sang total (acte N920, BHN170 soit 45,9 euros) et la recherche d'un SNP connu (acte N300, BHN120 soit 32,40 euros), soit une facturation totale de 78,30 euros par examen. Au cours de ce travail, 94 patients ont bénéficié d'un génotypage IL28b pour un coût global de 7360 euros (4314 euros d'extraction d'ADN et 3046 euros pour la recherche de SNP).

2.1.2 Coûts liés à la prise en charge des patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3 et ayant reçu une bithérapie IFNpeg/RBV

En considérant uniquement l'aspect médicamenteux, le coût moyen de la bithérapie chez un patient ayant terminé le traitement standard s'élève à 6 022 +/- 1717 euros (**Tableau 10**). Cette variabilité de coût s'explique notamment par l'utilisation de VIRAFERONpeg® chez certains patients, plus coûteux que la spécialité PegASYS®.

Tableau 12 : Coûts de prise en charge des patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3 et ayant reçu une bithérapie IFNpeg/RBV.

Traitement	Efficacité	
Bithérapie	=	Coût (euros)
IFN-Peg/RBV	RVS	
	(O/N)	
1	N	5 843
2	O	4 197
3	O	7 854
4	N	8 183
5	O	4 197
6	O	5 858
	RVS	66,7%
Total (n=6)	Coût moyen	6022 €
	Ecart type	1717 €
	Coût total	36 131 €

2.1.3 Coûts de prise en charge des patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3 et ayant reçu une trithérapie

Le coût moyen d'une trithérapie chez un patient CC est de 34 972 euros, en tenant compte de tous les patients ayant suivi la totalité du traitement initialement prescrit (**Tableau 11**).

Tableau 13 : Coûts de prise en charge des patients CC naïf <F3 ayant reçu une trithérapie.

Traitements	Efficacité	
	=	Coût (euros)
	RVS (O/N)	
Trithérapie TVR	O	32 734
Trithérapie BOC	O	36 209
Total (n=2)	RVS	100%
	Coût moyen	34 972 €
	Ecart type	1 416 €
	Coût total	69 943 €

2.1.4 Coûts de prise en charge des patients CC, traités antérieurement > F3 ayant reçu une trithérapie

Tableau 14 : Coûts de prise en charge des patients CC non naïf > F3 ayant reçu une trithérapie.

Traitements	Efficacité	
	=	Coût (euros)
	RVS (O/N)	
Trithérapie	O	32 405
	O	36 272
	O	43 258
Total (n=3)	RVS	100%
	Coût moyen	37 312 €
	Ecart type	1 420 €
	Coût total	111 936 €

2.1.5 Coûts de prise en charge des patients CT/TT ayant reçu une trithérapie

Tableau 15 : Coûts de prise en charge des patients CT/TT ayant reçu une trithérapie.

Traitements	Patients (n)	Efficacité = RVS(O/N)	Coût (euros)
Trithérapie TVR	20		
CT	15	O	37 589
		O	32 734
		O	33 064
		N	32 734
		O	32 734
		N	32 734
		O	37 273
		N	
		O	41 908
		O	37 919
		N	
		O	32 103
		O	37 382
		O	32 405
TT	5	N	35 733
		N	
		N	34 393
		N	34 928
		O	32 734
		O	33 064
Trithérapie BOC	10		
CT	8	N	
		N	
		O	37 916
		N	25 750
		N	14 587
		N	31 363
		N	12 651
TT	2	O	29 101
		N	25 718
		N	37 538
	RVS		46,67 %
Total (n=30)	Coût moyen		32 242 €
	Ecart type		6 720 €
	Coût total		806 056 €

2.1.6 Coûts indirects : coûts de la prise en charge des anémies

Dans certains cas, le coût de la prise en charge des effets indésirables est majeur, particulièrement lors de la survenue d'une anémie sévère, nécessitant l'administration d'EPO voire le recours à la transfusion lorsque l'anémie est plus marquée (**Tableau 14**).

Tableau 16 : Proportion des patients ayant eu recours à l'administration d'EPO ou à une transfusion suite à une anémie imputée au traitement.

Traitement	(n) patients	Anémie	nécessitant EPO	Transfusion
Bithérapie	19	21,05 % (4)	5,26 % (1)	5,26 % (1)
Trithérapie TVR	24	52,63 % (10)	36,84 % (7)	5,26 % (1)
Trithérapie BOC	10	21,05 % (4)	15,79 % (3)	10,52 % (2)

En effet, sur les 34 patients ayant reçu une trithérapie, 14 patients ont présenté une anémie dont 10 ayant nécessité un traitement par EPO, soit 29,5% de l'effectif. Pour un coût équivalent en moyenne à 2 896 euros +/- 2 064, soit au total 28 960 euros de coût indirect lié à la trithérapie anti-VHC.

Quatre patients ont été transfusés afin de pallier à une anémie profonde plus marquée, soit 5,26% de l'effectif. Le coût d'une transfusion varie en fonction du nombre de CGR (concentré de globules rouges), de concentré de plaquettes (CP) et de plasma frais congelé (PFC) administrés. D'après l'arrêté du 12 avril 2011 relatif au tarif de cession des produits sanguins labiles, les coûts respectifs des CGR, CP et PFC sont les suivants : 183,84€, 97,21€ et 217,56€. Les coûts indirects pour ces 4 patients sont :

- 1^{er} patient : 2xCGR = 368 €
- 2^{ème} patient : 7xCGR + 1xCP + 1xPFC = 1602 €
- 3^{ème} patient : 4xCGR = 736 €
- 4^{ème} patient : 1xCGR = 183,84 €

Dans la population de patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3 et traités par trithérapie, on dénombre seulement un patient anémique sous trithérapie incluant du TVR, celle-ci n'a pas entraîné l'ajout d'EPO ou le recours à la transfusion et n'est donc pas associée à un coût indirect supplémentaire. Le délai moyen de survenue de cette anémie est de 12 semaines après initiation du traitement.

Tous génotypes VHC confondus, les coûts indirects des anémies lors de traitement par bithérapie ribavirine/interféron s'élèvent à 7 440 euros (**Tableau 15**). On note l'ajout d'EPO pour un seul patient sur trois sous bithérapie.

Tableau 17 : Evaluation du coût indirect des thérapies anti VHC: coût de la prise en charge des anémies

Traitements	Nombre de patients anémiés	Nombre de patients ayant eu de l'EPO	Coût EPO (euros)	Nombre de patients transfusés	Coût transfusion (CGR,CP,PFC) (euros)
Bithérapie	3	1	7 440	1	368
Trithérapie TVR	24	7	1 659	1	183,84
			2 896		
			4 977		
			850		
			4 977		
			1 659		
			1 659		
Trithérapie BOC	10	3	1 693	2	1 602
			1 143		
			2 903		736
		Coût moyen EPO	2 896 €	Coût moyen Tf	723 €
Total (n=10/4)		Ecart type	2 064 €	Ecart type	630 €
		Coût total EPO	28 960 €	Coût total Tf	2 890€

Les coûts liés à la prise en charge de la baisse des autres lignées sanguines a été négligé dans l'étude à cause du manque d'informations liées à ce sujet dans les dossiers patients.

2.2 COÛTS ÉVITÉS

Les coûts évités correspondent aux différences de coûts de prise en charge des patients CC pour l'IL28b ayant reçu une bithérapie IFNpeg/RBV *versus* trithérapie (coût moyen observé sous trithérapie).

Tableau 18 : Tableau récapitulatif incluant tous les coûts directs, indirects pour les patients sous bithérapie et trithérapie.

Groupe de patients traités	(n)	RVS (%)	COÛTS DIRECTS			COÛTS INDIRECTS				COÛTS GÉNOTYPAGE (€)	COÛTS TOTAL (€)	ÉCONOMIES RÉALISÉES (€)	SURCOÛT ÉVALUÉ (€)	
			Coût moyen (€)	Ecart type	Coût total (€)	Coût moyen (€)	Ecart type	Coût total (€)	Coût moyen (€)					Ecart type
Patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3, biT	6	66,7	6 022	1 717	36 131	2 440				368	470	36 601	209 832	
Patients CC, naïf de tout traitement, fibrose <F3, triT	2	100	34 972	1 416	69 943						157	70 100		22 928
Patients CC, non naïf, fibrose > F3, traité par trithérapie	3	100	37 312	1 420	111 936						235	112 171		
patients CT/TT, traité par trithérapie	30	46,67	32 242	6 720	806 056	2 896	2 064	28 960	7 23	630	2 890	2 349	839 887	

En multipliant le coût moyen de prise en charge des patients CC naïf <F3 ayant reçu une trithérapie par le nombre de patients CC naïf <F3 ayant reçu une bithérapie, la somme brute économisée est de : $34\,972 \times 6 = 209\,832 \text{ €}$ "économisé." Néanmoins il existe

des surcoûts associés à la bithérapie : un échec de la bithérapie conduira sans doute à la mise en place d'une trithérapie chez 2 des 6 patients. Sachant que le coût moyen d'une trithérapie est de 37 312 euros, le surcoût lié à cet échec équivaut à 74 624 euros. L'économie potentielle réalisée serait alors de $209\,832 - 36\,601 - 74\,624 = 98\,607$ euros.

2.3 EFFICACITÉ DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES

2.3.1 Réponse virologique en cours de traitement de S4 (RVR) à S24 (RVP)

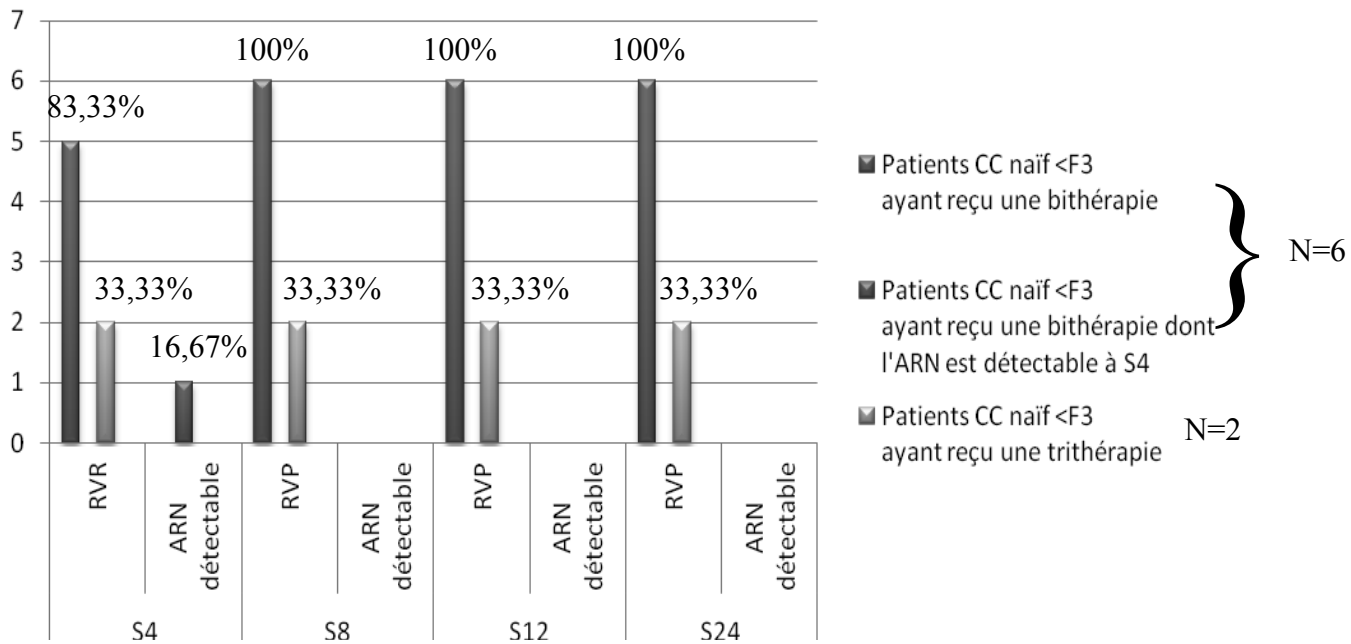


Figure 24 : Représentation graphique de la charge virale à S4 S8 S12 et S24.

2.3.2 Réponse virologique à l'issue du traitement : S24 post traitement (RVS)

Parmi les 6 patients CC, naïfs de tout traitement, fibrose <F3 et ayant reçu une bithérapie, une RVS a pu être observée chez 4 d'entre eux (définie par l'indélectabilité de

l'ARN viral 24 semaines après la fin du traitement). Cela représente 66,7% de l'effectif étudié. Les 2 autres patients sont rechuteurs précoces (ARN viral a été détecté 12 semaines après la fin du traitement).

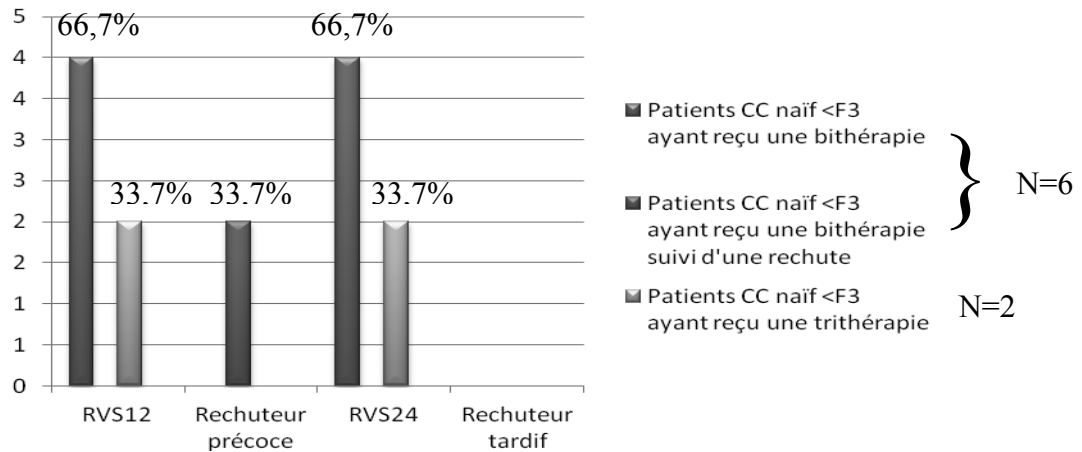


Figure 25 : Représentation graphique de la RVS chez les patients CC naïf <F3.

Concernant les 2 patients CC, naïf de tout traitement, fibrose <F3 ayant reçu une trithérapie, 2 ont présenté une RVS, soit 100% de l'effectif. On note que 1 patient a reçu une trithérapie TVR et 1 patient a reçu une trithérapie BOC.

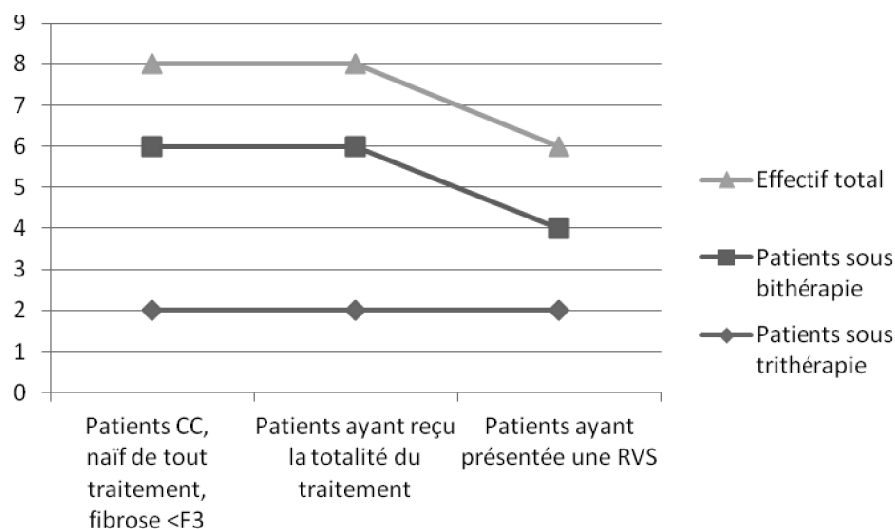


Figure 26 : Efficacité des traitements chez les patients CC, naïf de tout traitement, fibrose <F3 traités par bithérapie et trithérapie.

A titre comparatif, l'efficacité globale des trithérapies chez les patients de génotype CT/TT est de 81,8 % (22 patients ayant reçu la totalité du traitement et 18 patients ont présenté une RVS).

2.3.3 Tolérance des traitements

La fréquence et le détail des effets indésirables observés chez les 8 patients CC, naïf de tout traitement, fibrose <F3 sont indiqués dans la **Figure 30**.

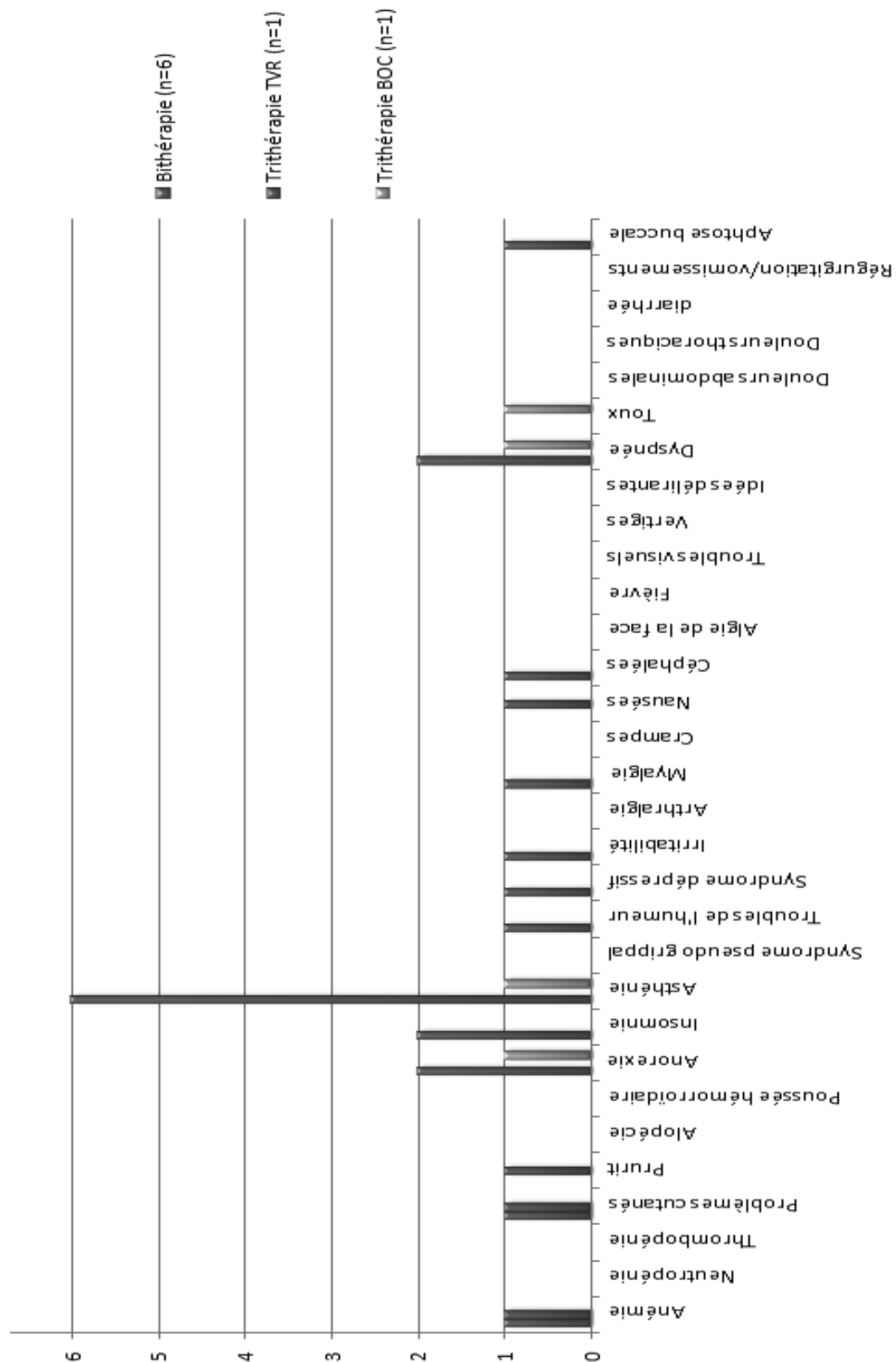


Figure 27: Fréquence des effets indésirables chez les patients CC, naïf de tout traitement, fibrose <F3 traités par bi- ou tri-thérapie.

A titre comparatif, la **Figure 31** décrit la fréquence de survenue d'effets indésirables chez l'ensemble des patients traités dans l'étude.

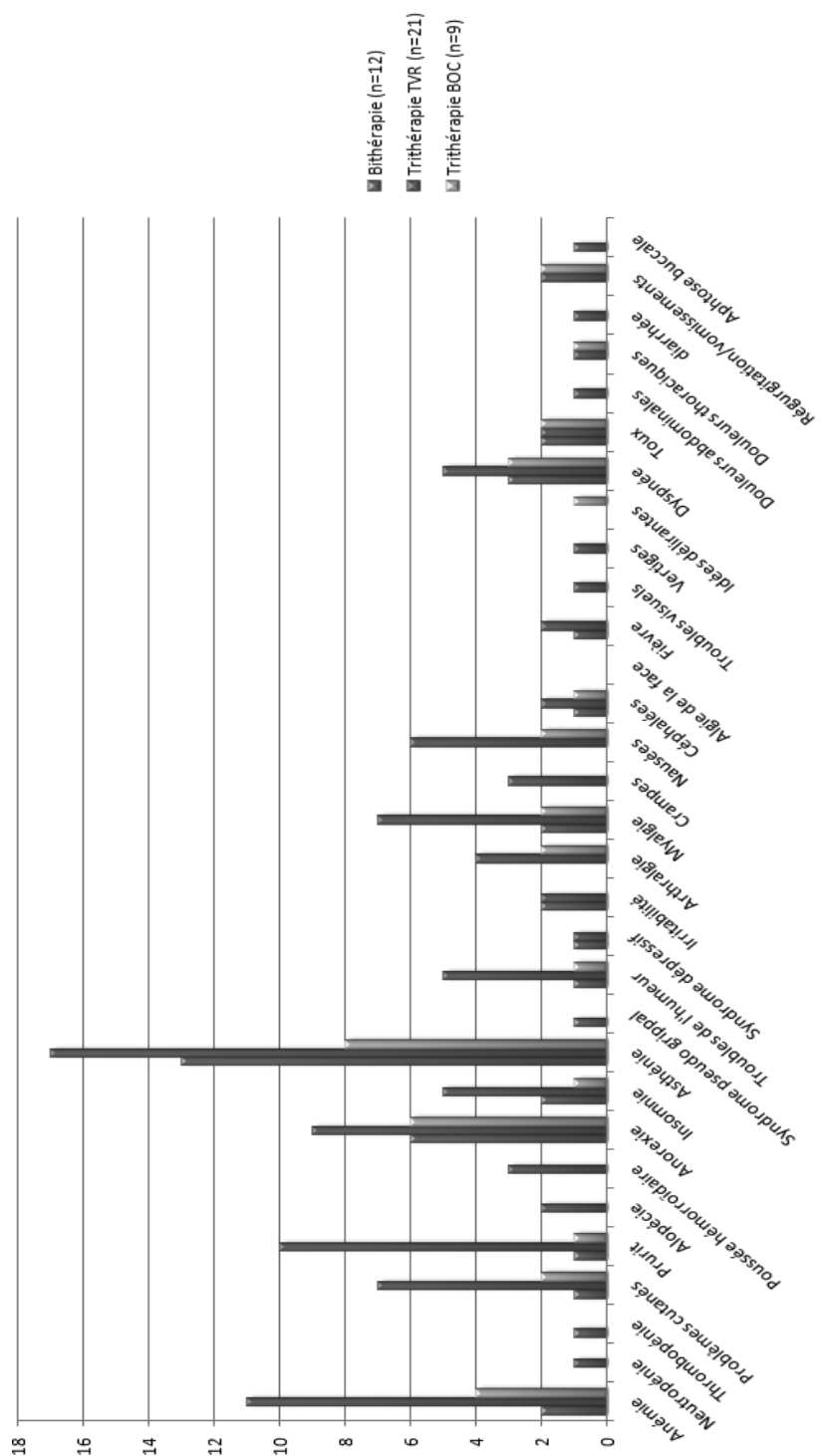


Figure 28 : Fréquence des effets indésirables chez les patients traités inclus dans l'étude.

2.4 BILAN DE LA DÉMARCHE D'ÉVALUATION PHARMACO-ÉCONOMIQUE

A propos des patients de génotype 1 CC naïf de tout traitement, fibrose <F3, il existe des recommandations de l'AFEF selon lesquelles la fréquence d'obtention d'une RVS sous bithérapie est aussi élevée qu'avec une trithérapie avec une plus forte probabilité de clairance spontanée. C'est pourquoi nous avons comparé les coûts de la prise en charge thérapeutique des patients CC naïf <F3 ayant reçu une bithérapie au coût de prise en charge de ces même patients s'ils avaient reçu une trithérapie systématiquement (comme pratiqué actuellement par certains établissements ne proposant pas le génotypage de l'IL28b à visée prédictive de la réponse à la bithérapie).

Le coût moyen de la prise en charge des patients CC naïf <F3 ayant reçu une bithérapie est de 6 022 euros (voir 2.1.2 page 99) et le coût du génotypage IL28b effectué en amont étant de 78,30 euros (voir 2.1.1 page 98), le coût de la prise en charge thérapeutique par patient est donc de 6 100 euros soit 36 600 euros pour les 6 patients.

Dans le cas d'une trithérapie systématisée, en l'absence de génotypage IL28b, le coût moyen aurait été de 34 972 euros par patient soit 209 832 euros pour ces 6 patients (2.1.3 page 100).

Le dépistage de patients répondeurs à la bithérapie par le génotypage de l'IL28b aurait engendré une économie de 173 232 euros (209 832-36 600) versus stratégie de trithérapie systématique si les 6 patients avaient tous été guéris. En réalité, 4 patients ont obtenu une RVS. En supposant que l'on entreprenne une trithérapie chez ces 2 patients tout en tenant compte du coût de leur bithérapie antérieure, l'économie potentielle correspondrait à 98 607 euros calculé de la manière suivante : 209 832 euros moins le coût

moyen des 6 bithérapies (36 600 euros), moins le coût moyen de 2 trithérapies (37 312 euros par trithérapie), soit 74 624 euros +/- 2 896 euros (si anémie). Le coût de la prise en charge des patients CC, naïf de tout traitement, fibrose <F3 ayant reçu une bithérapie apparaît donc nettement inférieur au coût de prise en charge de ces mêmes patients s'ils avaient reçu une trithérapie systématique, en l'absence de génotypage IL28b.

Le coût qui aurait été observé pour le traitement des 41 patients par trithérapie systématique si les recommandations AFEF n'avaient pas été observées (comme le font les établissements qui ne pratiquent pas le génotypage IL28b de façon systématique) s'élèverait à 1 346 153 euros +/- 38 343 euros si anémie nécessitant l'administration d'EPO (au lieu de 1 056 237 euros).

DISCUSSION et CONCLUSIONS

L'évaluation pharmaco-économique du génotypage IL28b et de la prise en charge de l'infection par le virus de l'hépatite C au CHU de Rouen montre que le génotypage présente un intérêt économique en réduisant les coûts de prise en charge thérapeutique de l'infection par le VHC dans certaines catégories de patients.. Les recommandations de l'AFEF permettent d'optimiser la prise en charge thérapeutique des patients en termes d'efficacité et de tolérance selon des facteurs de comorbidités associés à la maladie.

Dans ce contexte particulier de la prise en charge thérapeutique de l'hépatite C, le génotypage IL28b présente donc deux principaux intérêts :

- un **intérêt économique majeur** : la détection de patients répondeurs à la bithérapie génère une économie non négligeable, car on a pu observer une diminution de dépense importante même si la fréquence de patients prédits « répondeurs à la bithérapie » (génotype IL28b « CC ») dans la population est relativement faible (11/94). Ceci indique que les tests de pharmacogénétique, dont le coût est généralement limité, pourraient permettre d'aboutir à des économies de santé importantes;
- dans le contexte de cette étude, le génotypage IL28b apporte une aide à la décision de la stratégie thérapeutique la plus adaptée en optimisant le ratio efficacité / tolérance du traitement ainsi que le coût de la prise en charge thérapeutique.
- **Efficacité** des traitements observée : elle est quasiment identique entre trithérapie (toute confondue) et bithérapie, ce qui montre que le génotypage IL28b et la détection de patients CC, à traiter par bithérapie, ne constitue pas un manque à gagner pour les patients éligibles à la bithérapie

- **Tolérance** : sans réelle surprise mais de façon intéressante, au cours de ce travail le profil de tolérance apparaît globalement bien meilleur pour les patients sous bithérapie versus trithérapie dans la population étudiée.

Cette étude est limitée principalement par les effectifs de patients dans chaque catégorie et la complexité du choix de la stratégie thérapeutique en fonction de nombreux facteurs de réponse au traitement et des comorbidités associées à l'infection. Ainsi, seuls quelques patients de génotype 1, CC, naïfs de tout traitement et non cirrhotiques ont été traités par bithérapie et ont pu être comparés aux patients ayant bénéficié d'une stratégie « trithérapie ». Ce nombre limité de patients de génotype 1, CC, naïf, <F3 peut sembler faible compte tenu du temps imparti pour cette étude mais il est représentatif de la population de malades atteints du VHC et pris en charge en gastro-entérologie au CHU de Rouen sur presque deux années.

D'autres limites de cette évaluation pharmaco-économique concernent l'estimation des coûts à prendre en compte ou à négliger. Dans cette étude, on a fait le choix d'estimer uniquement les coûts directs des différentes stratégies thérapeutiques, de la prise en charge du principal effet indésirable (l'anémie) et le coût du génotypage IL28b. Cependant, on aurait pu évoquer d'autres coûts tels que : le coût de la prise en charge de l'hospitalisation ou de la prolongation de celle-ci, le coût lié à la prise en charge de la baisse des autres lignées sanguines, le coût lié au transport (VSL, véhicule sanitaire léger), le coût lié aux consultations supplémentaires, le coût lié aux arrêts de travail et le coût lié à l'injection des médicaments par une infirmière d'état. Le fait de ne pas prendre en compte l'ensemble des coûts associés pourrait introduire un biais dans cette évaluation. Afin de simplifier l'analyse, nous avons considéré dans ce travail que ces coûts étaient répartis de façon homogène entre les différents groupes de patients et que, dans le cas contraire, ils seraient

probablement accrus chez les patients recevant une trithérapie *versus* bithérapie, ce qui ne changerait pas les conclusions de cette étude. De façon similaire, au cours de ce travail nous ne nous sommes pas intéressés aux coûts « intangibles ». Ces coûts intangibles représentent les conséquences sociales, professionnelles ou psychologiques induites par la pathologie et son traitement (perte du bien-être du patient et/ou de son entourage, douleur, souffrance, impact affectif, arrêts de travail, perte d'emploi etc.). L'étude de ces « coûts » aurait également présenté un grand intérêt mais aurait imposé l'emploi de questionnaires standardisés et aurait imposé le recours à une étude clinique prospective.

Génotypage IL28b et nouvelles thérapie anti-VHC entre 2012 et 2014 : Quelle efficacité ? Et à quel coût ?

Le coût moyen d'une bithérapie incluant le génotypage IL28b a été évalué à 6 100 euros pour un pourcentage de RVS de 66,67%. La prise en charge des effets secondaires a surtout été marquée par la gestion de l'anémie que ce soit par l'introduction d'un traitement par EPO ou par la nécessité de réaliser des transfusions.

Cette étude s'est heurté à certaines limites, bien que le nombre total de patients génotypés soit important, celui-ci reste relativement faible notamment concernant les patients de génotype 1, CC, naïf et <F3. Bien que le génotypage IL28b ait été systématisé au CHU de Rouen au cours de la période d'étude chez les patients séropositifs pour le VHC souhaitant entreprendre un traitement, un nombre relativement important de patients ont été perdus de vue. La recherche bibliographique nous a permis de constater que si les publications concernant l'efficacité des nouvelles thérapies anti-VHC étaient très nombreuses, l'aspect économique, qui alimente tant de discussion depuis leur apparition reste très rarement

abordé voire inexistant. Il est d'autant plus important qu'avec les récentes évolutions thérapeutiques dans ce domaine, le coût des traitements prend une place de plus en plus importante dans la décision de traiter ou non un patient avec ces molécules très coûteuses. A l'heure actuelle, les thérapies étudiées au cours de ce travail ont déjà disparu au profit de nouvelles molécules dont l'efficacité et la tolérance ont été démontrées meilleures en bi- ou trithérapies associées ou non à la ribavirine selon les indications.

Tableau 17 : Tableau synthétique des coûts des nouveaux traitements chez des patients de génotype viral 1 non cirrhotique d'après les recommandations AFEF de Juin 2015

Génotype 1	Traitement	Durée (semaines)	Coût TTC en €
Génotype 1 non cirrhotique			
Naïfs	Sofosbuvir + Simeprevir	12	63 302
	Sofosbuvir + Daclatasvir	12	67 786
	Sofosbuvir + Ledipasvir	12	49 008
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a)	12	46 620
	Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1a)	12	45 945
	Grazoprevir + Elbasvir	12	
	Daclastavir + Asunaprevir + Beclabuvir + ribavirine (G1a)	12	
	Daclastavir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1a)	12	
	Sofosbuvir + GS-5816	12	
	Pré-traités PEG-ribavirine +/- Telaprevir ou Boceprevir	Sofosbuvir + Simeprevir(G1b), échec PEGribavirine	12
Sofosbuvir + Daclatasvir		12	67 896
Sofosbuvir + Ledipasvir		12	49 008
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir + ribavirine (G1a, échec PEG-ribavirine)		12	46 620
Paritaprevir/r + Ombitasvir + Dasabuvir (G1a, échec PEG-ribavirine)		12	45 945
Grazoprevir + Elbasvir + ribavirine		12	
Daclastavir + Asunaprevir + Beclabuvir (G1b, échec PEG-ribavirine)		12	
Sofosbuvir + GS-5816		12	

En conséquence, le 2 Janvier 2015, le VICTRELIS® et l'INCIVO ® ont subi une nouvelle baisse de prix de 50% avant l'arrêt de commercialisation de ce dernier le 30 Avril 2015. Nous avons montré l'intérêt du génotypage IL28b sur le plan économique: avec la disparition rapide des thérapies à base d'interféron au profit de ces nouvelles stratégies thérapeutiques, il est très probable que le recours au génotypage IL28b, que nous démontrons « pharmaco-économiquement » dans ce travail, disparaisse tout aussi rapidement. .

Les nouvelles thérapies seront-elle synonymes de meilleur confort pour le patient et d'efficacité thérapeutique justifiant un coût exorbitant ? (**Tableau 17**)

ANNEXES

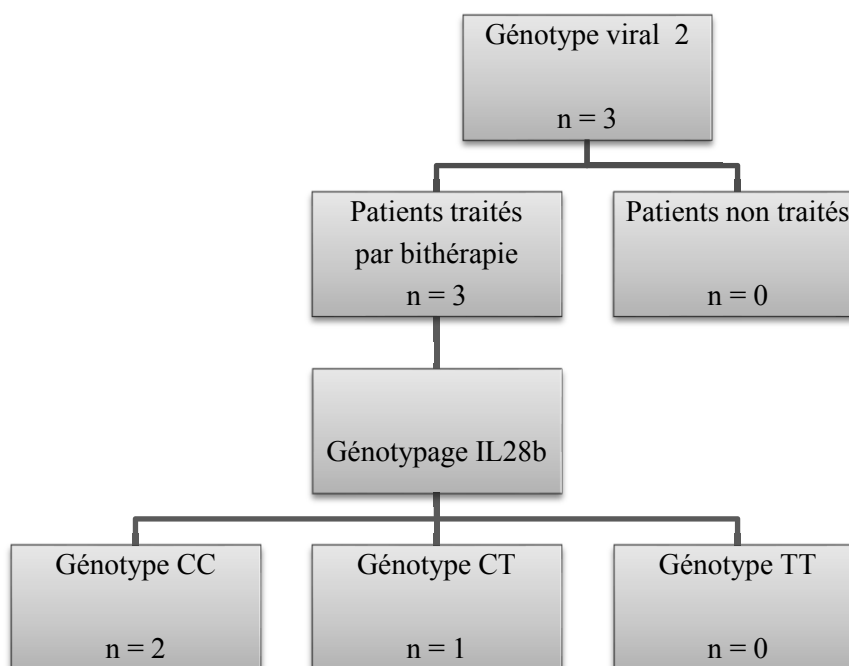


Figure 29 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype viral 2.

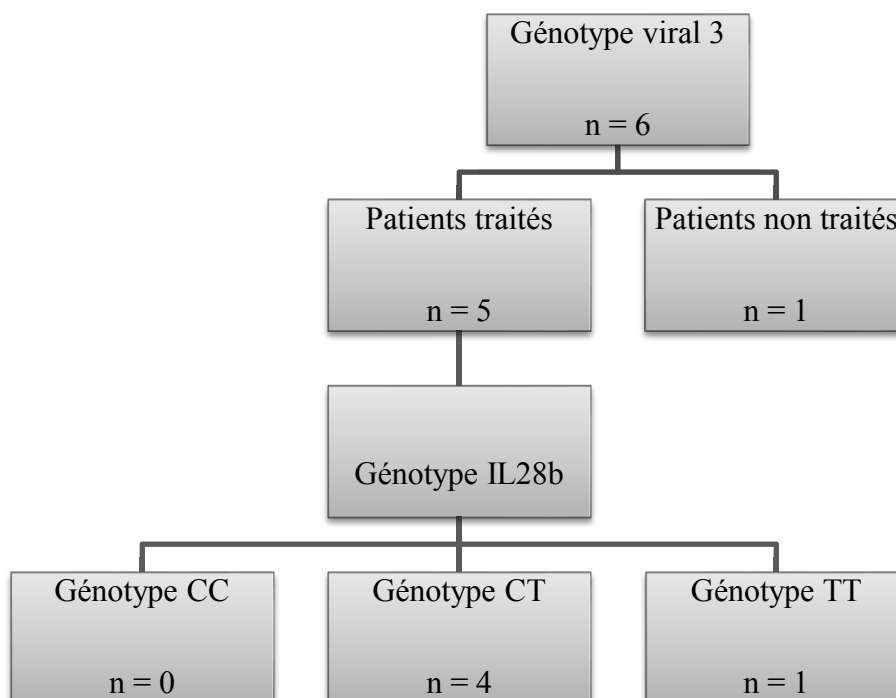


Figure 30 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype viral 3.

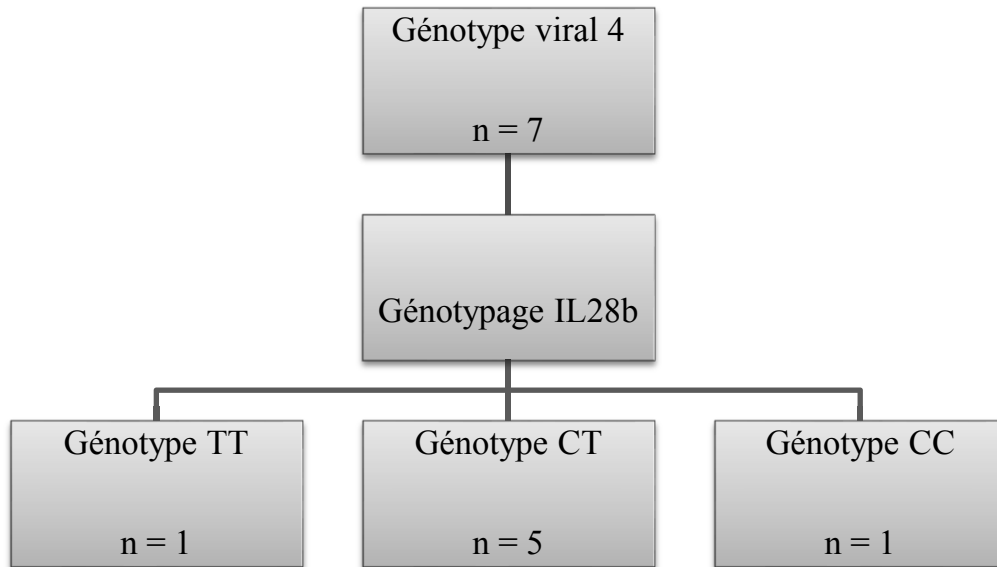


Figure 31 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype viral 4.

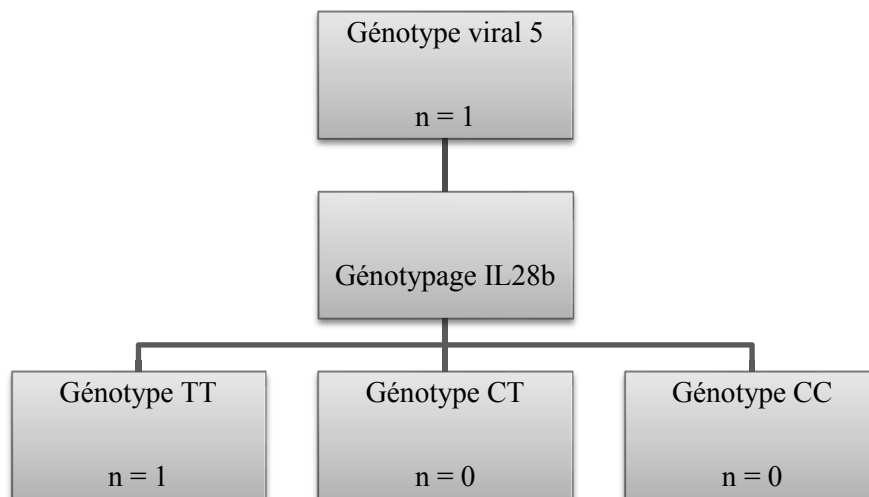


Figure 32 : Fréquence des génotypes de l'IL28b (SNP rs12979860) chez les patients de génotype viral 5.

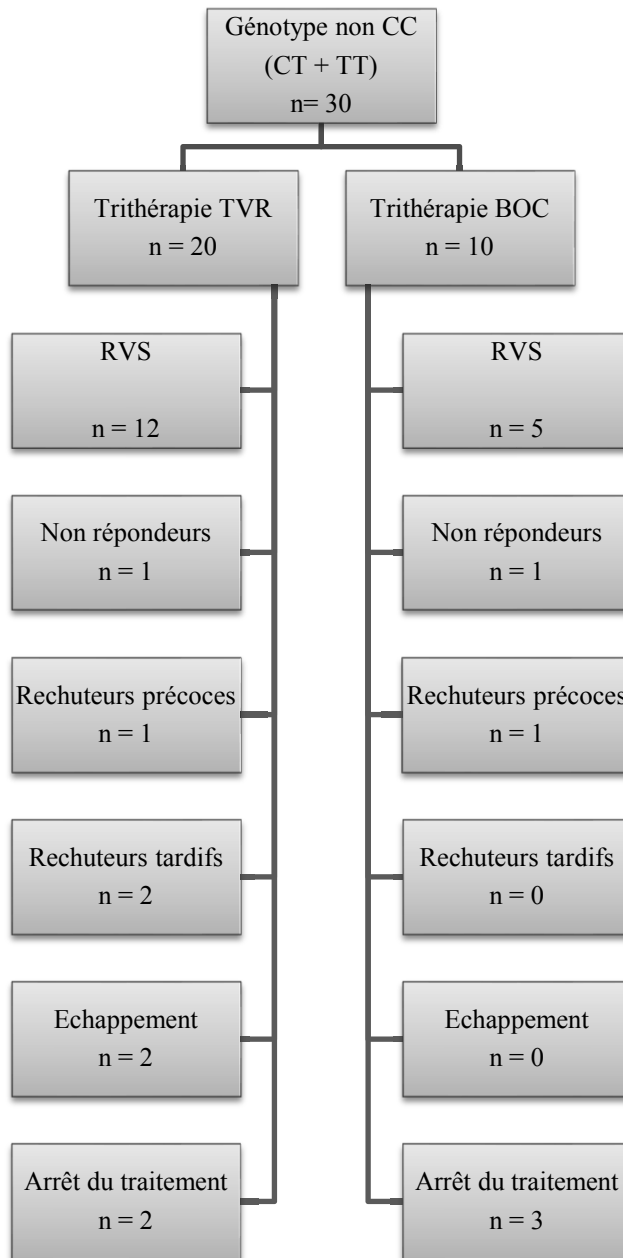


Figure 33 : Schéma et réponses thérapeutiques des patients de génotype 1 non-CC (CT+TT).

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

¹ H.J. ALTER, R.H. PURCELL, J.W. SHIH, J.C. MELPODER, M. Houghton, Q.L. CHOO, G. KOU,. Detection of Antibody to Hepatitis C Virus in Prospectively Followed Transfusion Recipients with Acute and Chronic Non-A, Non-B Hepatitis. *The New England Journal of Medicine*, 1989, 321, 1494-1500.

² Q.L. CHOO, G. KUO, A.J. WEINER, L.R. OVERBY, D.W. BRADLEY, M. HOUGHTON. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science*, 1989, 244, (4902), 359-362.

³ Q. CHOO, G. KUO, A. WEINER, L. OVERBY, D. BRADLEY, M. HOUGHTON, Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome, *Science*. 1989, 244, (4902), 359-62.

⁴ 2000 Winners Albert Lasker Award for Clinical Medical Research, The Lasker Foundation

⁵ C. TREPO, P. MERLE, F. ZOULIN. Hépatites virales B et C. John Libbey Eurotext, Paris, 2006.

⁶ Wikipedia. Virus de l'hépatite C.

http://fr.wikipedia.org/wiki/Virus_de_l'h%C3%A9patite_C , consulté le 28 Janvier 2015.

⁷ C. EUGENE, L. COSTENTIN, S. BEAULIEU. Les hépatites virales. 2^{ème} édition, Masson, Paris, 2004.

⁸ URANTEL D., VUILLERMOZ I. Virologie. *In* : TREPO C., MERLE P., ZOULIM F. Hépatites virales B et C. Editions John Libbey Eurotext, 2006 : 125-147.

⁹ PEREIRA S.. Facteurs prédictifs de réponse au traitement de l'hépatite C : étude rétrospective au CHU de Grenoble. Th D Pharm, Grenoble, 2010. 18-19.

¹⁰ LEMAITRE C. Efficacité et tolérance de la trithérapie antivirale C, incluant un inhibiteur de protéase de première génération : résultats des CHU d'Amiens et Rouen. Th D Med, Rouen, 2014. 21-22.

¹¹ MORADPOUR ET AL. Nature Reviews Microbiology, 2007, 5 : 453-463.

¹² IMBERT I., DIMITROVA M., WOLF M., SCHUSTER C. Réplication du virus de l'hépatite C : systèmes d'étude, avantages et limites. Virologie, 2004, 8 (4) : 281-295.

¹³ DOMINGO E. Biological significance of viral quasispecies. Viral Hepat Rev, 1996.

¹⁴ ROBERTSON B, MYERS G, HOWARD C, BRETTIN T, BUKH J. Classification, nomenclature, and database development for hepatitis C virus (HCV) and related viruses: proposals for standardization. International Committee on Virus Taxonomy. Arch. Virol. 1998; 143: 2493-503.

¹⁵ MARCELLIN P, ASSELAH T. Hépatites virales. Progrès en hépato-gastroentérologie 9, 2008. 105.

¹⁶ WHO. « Hepatitis C - global prevalence (update) » *Wkly Epidemiol Rec.* 1999;49:421-8.

¹⁷ CNRS. « Hépatite C, une nouvelle piste vaccinale ». Communiqué de presse, le 3 août 2011.

¹⁸ MARCELLIN P, ASSELAH T. Hépatites virales. Progrès en hépato-gastroentérologie 9, 2008. 110.

¹⁹ Wikipedia, Hépatite C,

http://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_C#Signes_et_sympt.C3.B4mes , consulté le 12 Mars 2015.

²⁰ MARCELLIN P, ASSELAH T. Hépatites virales. Progrès en hépato-gastroentérologie 9, 2008. 130.

²¹ MARCELLIN P, ASSELAH T , BOYER N. Histoire naturelle de l'hépatite C. E.D.K. , Paris, 2004 : 69-94.

²² BERTHIAUX-VANDAËLE N. Aspect clinique et évaluation du traitement de l'hépatite C au sein d'une cohorte de patients co-infectés VIH-VHC. Th D Pharm, Rouen, 2010.

²³ C. EUGENE, L. COSTENTIN, S. BEAULIEU. Les hépatites virales. 2^{ème} édition, Masson, Paris, 2004 :132.

²⁴ Site internet de l'université de Montpellier,
http://www.med.univ-montp1.fr/enseignement/cycle_2/MIB/Ressources_locales/App-Digest/anapath-hepatites/cours/images-hepatites/tab1.jpg , consulté le 12 Mars 2015.

²⁵ Wikipedia, Score Metavir,
http://fr.wikipedia.org/wiki/Score_Metavir , consulté le 12 Mars 2015.

²⁶ NETSKI DM, MOSBRUGER T, Depla E ET AL.. Humoral immune response in acute hepatitis C virus infection, *Clin Infect Dis.* 2005;41:667-75

²⁷ MARCELLIN P, ASSELAH T. Hépatites virales. Progrès en hépato-gastroentérologie 9, 2008. 121-122.

²⁸ Wikipedia, Hépatite C,
http://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_C#Signes_et_sympt.C3.B4mes , consulté le 12 Mars 2015.

²⁹ Wikipedia,
http://fr.wikipedia.org/wiki/H%C3%A9patite_C#/media/File:Sources_of_Infection_for_Persons_with_Hepatitis_C_%28CDC%29_US.png , consulté le 13 Mars 2015.

³⁰ THOMPSON S, HEMBERGER F, WALE E, CROFTS N. Hepatitis C transmission through tattooing: a case report, *Aust N Z J Public Health*, vol. 20, n° 3, 1996 : 317-8.

³¹ MARCELLIN P, ASSELAH T. Hépatites virales. Progrès en hépato-gastroentérologie 9, 2008 : 107.

³² KARMOCHKINE M, CARRAT F, DOS SANTOS O, CACOUB P, RAGUIN G. A case-control study of risk factors for hepatitis C infection in patients with unexplained routes of infection, *J Viral Hepat*, vol. 13, n° 11, 2006, p. 775–82.

³³ MARCELLIN P, ASSELAH T. Hépatites virales. Progrès en hépato-gastroentérologie 9, 2008 : 109-110.

³⁴ MAHESHWARI A, RAY S, THULUVATH PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008 : 372:321-32.

³⁵ SCOTT J, McMAHON B, BRUDEN D, SULLIVAN D, HOMAN C, CHRISTENSEN C, GRETCH D. High rate of spontaneous negativity for hepatitis C virus RNA after establishment of chronic infection in Alaska Natives, *Clin Infect Dis*, vol. 42, n° 7, 2006, 945-52

³⁶ MALLET V, GILGENKRANTZ H, SERPAGGI J *et al.* The relationship of regression of cirrhosis to outcome in chronic hepatitis C *Ann Int Med.* 2008: 149:399-403.

³⁷ DHUMEAUX D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. . E.D.K. , Paris, 2014 : 203-225.

³⁸ DHUMEAUX D. Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. . E.D.K. , Paris, 2014 : 164-174..

³⁹ Vidal, Interféron, http://www.vidal.fr/substances/10737/interferon_alfa/ , consulté le 13 Mars 2014.

⁴⁰ MARCELLIN P, ASSELAH T. Hépatites virales. Progrès en hépato-gastroentérologie 9, 2008 : 166-175.

⁴¹ Vidal. PegASYS® peginterféron alpha-2a.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=109193#posol>, consulté le 11 décembre 2014.

⁴² Vidal. VIRAFERONPeg® peginterféron alpha-2b.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=19896>, consulté le 11 décembre 2014

⁴³ Vidal. COPEGUS® ribavirine.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=107378#rensadm>, consulté le 11 décembre 2014.

⁴⁴ Vidal. VICTRELIS® bocéprévir.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=104556>, consulté le 11 décembre 2014.

⁴⁵ Vidal. INCIVO® télaprévir.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=110167>, consulté le 11 décembre 2014.

⁴⁶ https://www.hepatites-info-service.org/sites/his/IMG/pdf/boceprevir_et_telaprevirl.pdf , consulté le 13 Mars 2015.

⁴⁷ Vidal. SOLVADI® sofosbuvir.

<http://www.vidal.fr/Medicament/sovaldi-138395.htm> , consulté le 13 Mars 2015.

⁴⁸ <http://www.sequencage-genome.com/quest-ce-que-la-pharmacogenetique>, consulté le 11 janvier 2015.

⁴⁹ THOMAS DL, THIO CL, Martin MP, QI Y, GE D. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature*. 2009 Oct 8;461(7265):798-801.

⁵⁰ SUPPIAH V, MOLDOVAN M, AHLENSTIEL G, BERG T, WELTMAN M. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alpha and ribavirin therapy. *Nat Genet*. 2009 Oct;41(10):1100-4.

⁵¹ TANAKA Y, NISHIDA N, SUGIYAMA M, KUROSAKI M, MATSURA K. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet.* 2009 Oct;41(10):1105-9.

⁵² ZEUMZEUM S, SORIANO V, ASSELAH T, BRONOWICKI JP, LOHSE AW. Faldaprevir and deleobuvir for HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2013 Aug 15;369(7):630-9.

⁵³ BOOTH D, GEORGES J. Loss of function of the new interferon IFN- λ 4 may confer protection from hepatitis C. *Nat Genet.* 2013 Feb;45(2):119-20.

⁵⁴ BILBERT S, ROGER T, CALANDRA T, BOCHUD M, CERNY A. IL28B expression depends on a novel TT/-G polymorphism which improves HCV clearance prediction. *J Exp Med.* 2013 Jun 3;210(6):1109-16.

⁵⁵ PROKUNINA-OLSSON L, MUCHMORE B, TANG W, PFEIFFER RM, PARK H. A variant upstream of IFNL3 (IL28B) creating a new interferon gene IFNL4 is associated with impaired clearance of hepatitis C virus. *Nat Genet.* 2013;45(2):164-71.

⁵⁶ <http://www.pharmacogenetics.fr/4.html> , consulté le 11 janvier 2015.

⁵⁷ FAGNONI P. (2012). La pharmaco-économie. *Le moniteur HOSPITALIER*, 246, 19-25.

⁵⁸ CARRERE M.. Évaluation économique, qualité de vie et choix collectifs en santé. *In* : MOATTI JP, ed. *Recherche clinique, qualité de vie*. Paris : Flammarion, Médecine-Sciences, 1996 : 55-60.

⁵⁹ Collèges des Économistes de la Santé. Évaluation économique des stratégies thérapeutiques. Recommandations de bonne pratique. *La Lettre du Collège* 1997 ; (numéro spécial) : 1-16

⁶⁰ WORONOFF-LEMSI M., LIMAT S., HUSSON M. et la participation du comité de rédaction (2000). Approche pharmaco-économique : évaluation pharmaco-médico-économique de stratégies thérapeutiques : éléments de méthodologie. 40.

http://193.51.50.30/master/Biblio%20E6/2000_Woronoff.pdf, consulté le 21 novembre 2012.

⁶¹ EISENBERG JM. Clinical economics. A guide to the economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989 ; 262 : 2879-86.

⁶² BALADI JF (1996). *Guide pour le processus d'évaluation des coûts*. Version 1.0. Ottawa : Occets, 15.

⁶³ EISENBERG JM (1989). Clinical economics. *A guide to the economic analysis of clinical practices*. *JAMA*; 262 : 2879-86.

⁶⁴ Insee. Fiches thématiques - Conditions de vie. 230.

http://www.insee.fr/fr/ffc/docs_ffc/FPORSOC14p_FTL05conditions.pdf, consulté le 8 décembre 2014.

⁶⁵ Legifrance. Annexe 10 fiches d'évaluation préalable des articles du projet de loi - plfss 2015. Article 3 - Contribution au titre de médicaments destinés au traitement de l'hépatite C. 6-12.

www.legifrance.gouv.fr/content/.../1/.../ei_plfss_2015_cm_08.10.2014.pdf, consulté le 8 décembre 2014.

⁶⁶ Association des professionnels du médicament générique. Le médicament générique - Chiffres clés.

<http://www.medicamentsgeneriques.info/le-medicament-generique/chiffres-cles/>, consulté le 8 décembre 2014.

⁶⁷ Afef. Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. 16-21.

<http://www.soshepatites.org/actu/pdf/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf>, consulté le 21 novembre 2012.

⁶⁸ DAO T., GUILLEMARD C., KOTTLER M., LACAZE E., LE TOUX A., MORELLO R. et al. P340 - IL28b : intérêt de la combinaison des polymorphismes rs12979860 et rs8099917 pour prédire la réponse virologique soutenue

<http://www.snfge.org/content/IL28b-interet-de-la-combinaison-des-polymorph>, consulté le 11 mai 2014.

⁶⁹ Vidal. PegASYS® peginterféron alpha-2a.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=109193#posol>, consulté le 11 décembre 2014.

⁷⁰ Vidal. VIRAFERONPeg® peginterféron alpha-2b.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=19896>, consulté le 11 décembre 2014

⁷¹ Vidal. COPegUS® ribavirine.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=107378#rensadm>, consulté le 11 décembre 2014.

⁷² Vidal. REBETOL® ribavirine.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=14215>, consulté le 11 décembre 2014.

⁷³ Vidal. INCIVO® télaprévir.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=110167>, consulté le 11 décembre 2014.

⁷⁴ Afef. Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des malades atteints d'hépatite chronique C. 16-17.

<http://www.soshepatites.org/actu/pdf/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf>,
consulté le 9 novembre 2014.

⁷⁵ Vidal. VICTRELIS® bocéprévir.

<http://www.vidalhoptimal.fr/showProduct.html?productId=104556>, consulté le 11
décembre 2014.

⁷⁶ LEMAITRE C. Efficacité et tolérance de la trithérapie antivirale C, incluant un
inhibiteur de protéase de première génération : résultats des CHU d'Amiens et Rouen. Th
D Pharm, Rouen, 2014. 55-66.

⁷⁷ Insee. Estimations de population (2013).

[http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-
detaillees/bilan-demo/pop_age2.htm](http://www.insee.fr/fr/themes/detail.asp?ref_id=bilan-demo®_id=0&page=donnees-detaillees/bilan-demo/pop_age2.htm), consulté le 5 décembre 2014.

⁷⁸ MEDRANO J., NEUKAM K., RALLON N, RIVERO A, RESINOS, NAGGIES et al
(2010). Modeling the probability of sustained virological response to therapy with
pegylated interferon plus ribavirin in patients coinfecting with hepatitis C virus and HIV.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20964522>, consulté le 7 décembre 2014.

⁷⁹ Afef. Prise de position de l'Association Française pour l'Etude du Foie (AFEF) sur les
trithérapies (Peg-IFN + ribavirine + inhibiteur de protéase) dans la prise en charge des
malades atteints d'hépatite chronique C. 2-4.

<http://www.soshepatites.org/actu/pdf/reco%20afef%20V2%2030%2011%2011.pdf>,
consulté le 6 novembre 2014.

⁸⁰ THOMPSON A., MUIR A., SULKOWSKI M., GE D., FELLAY J., SHIANNA K. ET AL (2010). Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*;139:120-9 e18.

⁸¹ INTERLEUKINE 28 B

http://www.biomnis.com/referentiel/fichereferentiel.php?site=LMM&num_analyse=12263
, consulté le 29 Mars 2015.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



GRIMALDI Antoine

Génotypage IL28b et nouvelles thérapies contre l'hépatite C : Quelle efficacité ? Et à quel coût ?
IL28b Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 134 p.

RESUME

Contexte : Le virus de l'hépatite C a un impact social, sociétal et économique majeur. L'évolution des connaissances virologiques des dix dernières années a permis le développement de nouvelles thérapies. Ces nouvelles thérapeutiques, ont permis ou vont permettre d'apporter un réel bénéfice aux patients atteints par le virus de l'hépatite C. La mise en place de ces traitements nécessite au préalable de nombreux examens biologiques comme le génotypage IL28b dont l'objectif est de prédire la réponse thérapeutique à la bithérapie peg-IFN/Ribavirine.

Objectifs : Les objectifs de ce travail étaient d'évaluer l'utilité clinique du génotypage IL28b, en étudiant l'efficacité thérapeutique des bi- ou trithérapie en fonction du génotype IL28b dans une série de patients suivis au CHU de Rouen entre 2012 et 2014; d'évaluer la rentabilité ou pharmacoeconomie du génotypage IL28b à visée prédictive de la réponse en comparant les rapports coût-efficacité et la tolérance des différentes stratégies thérapeutiques à notre disposition pendant cette période, en particulier chez les patients porteurs du VHC de génotype 1.

Résultats : Au cours de ce travail, 94 patients infectés par le VHC ont bénéficié d'un génotypage IL28b à visée prédictive de la réponse à la bithérapie entre 2012 et 2014 au CHU de Rouen. Parmi ces patients 13 étaient prédits répondeurs par ce test et 6 ont reçu une bithérapie peg-IFN/Ribavirine. Les autres patients ont bénéficié de trithérapie avec télaprévir ou bocéprévir. 66,67% des patients sous bithérapie ont présenté une réponse virologique soutenue à 12 semaines après arrêt du traitement vs 56,67% chez les patients sous trithérapie. La durée du traitement était de 24 à 48 semaines. La fréquence des effets indésirables tels que l'anémie était supérieure chez les patients ayant bénéficié d'une trithérapie (41,18% vs 21,05% sous bithérapie). Dans cette population de patients, le coût global d'un génotypage IL28b systématisé représentait 7360 euros alors que les dépenses thérapeutiques pour les trithérapies s'élevaient à 32 242 euros et à 6022 euros pour les bithérapies. Le coût moyen de prise en charge des effets secondaires tels que l'anémie s'élevait à 2896 euros et 723 euros par respectivement pour l'EPO et/ou les transfusions. Au cours de cette période, le génotypage IL28b à visée prédictive de la réponse thérapeutique a permis de réaliser une économie de 209 832 euros par rapport à une stratégie thérapeutique de trithérapie systématisée.

Conclusion : Il n'existe pas ou peu de données pharmaco-économiques sur le sujet. Dans le cadre de la maîtrise des dépenses de santé, les études pharmaco économiques sont indispensables afin d'étayer des choix de politiques de santé publique qui soient favorables à la société tout entière. Ainsi, pour cette thèse, on a choisi une approche quantitative qui permet de dresser un état des lieux des données pharmaco-économiques disponibles au sein du service de gastroentérologie du CHU de Rouen. Au cours de la période d'étude, le génotypage IL28B, dans cette indication, s'est avéré être un test tant pharmaco-économique que efficace.

MOTS CLES : Virus – Hépatite – IL28b – Génotypage – Efficacité – Tolérance – Coût

JURY : Président : COSTENTIN Jean, Professeur émérite
Membres : Directeur de thèse : LAMOUREUX Fabien, PH
Co-directeur de thèse : GARGALA Gilles, MCU-PH

DATE DE SOUTENANCE : 14 Décembre 2015