

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**Année 2013**

**N°**

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
(DES D'HEPATO-GASTROENTEROLOGIE)**

par

**Pauline GUILLOUCHE**

née le 9 avril 1985 à NANTES

---

Présentée et soutenue publiquement le 18 octobre 2013

---

**EFFICACITE ET TOLERANCE DE LA TRITHERAPIE ANTIVIRALE C (INTERFERON PEGYLE -  
RIBAVIRINE -TELAPREVIR OU BOCEPREVIR). ETUDE D'UNE COHORTE DE 108 PATIENTS.**

---

Président : Monsieur le Professeur Stanislas Bruley des Varannes

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Jérôme Gournay

Pour mon petit prince

Je tiens à remercier Jérôme Gournay, directeur de thèse, de m'avoir proposé ce sujet. Tu as été extrêmement disponible et très investi dans ce travail. Ton aide et tes conseils me sont précieux. J'ai beaucoup appris et j'apprendrai encore à tes côtés. Pour tout cela, merci.

Merci à M. le Professeur Bruley des Varannes de présider le jury de ma thèse. En tant que chef de service, vous avez été su être à mon écoute et bienveillant tout au long de mon internat. Je vous remercie sincèrement de m'avoir fait confiance et soutenu dans mes projets.

Je remercie Emmanuel Coron d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ta motivation et ton implication dans le service sont un exemple pour l'interne que j'ai été.

Je remercie M. le Professeur Mosnier d'avoir accepté de juger mon travail. La collaboration entre hépatologues et anatomopathologistes est indispensable et je suis heureuse de vous compter parmi les membres de mon jury de thèse. Soyez assuré de ma reconnaissance.

Merci à Mme le Professeur Silvain de me faire l'honneur de siéger dans ce jury et de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

Merci à Mme le Docteur Elisabeth André-Garnier et au laboratoire de virologie de m'avoir aidé dans mon travail. En espérant que ceci est le début d'une collaboration fructueuse.

Merci et bravo à notre team d'infirmières d'éducation thérapeutique (Martine, Véronique, Peggy et Amélie) pour leur excellent travail et sans qui nous n'aurions jamais pu récolter toutes les données de cette étude.

Merci à M. le Professeur Galmiche de m'avoir donné le goût du travail bien fait et le sens de la rigueur.

Merci à Cyrille Féray de m'avoir très tôt intéressé à l'hépatologie. Pour ton aide, tes idées, ta curiosité, je te remercie.

Je tiens à remercier les médecins qui ont tous contribué à ma formation : Tamara, Arnaud, Marc, Mathurin, Yann, Estelle, François, Matthieu, Guillaume et M. Lafargue.

Merci à mes ancien(ne)s chefs de clinique qui m'ont beaucoup appris et le plus souvent dans la bonne humeur : Isa, Caro, Hélène, Céline et Matthieu.

Je remercie mes anciens co-internes d'avoir été à mes côtés pendant mon internat. Une pensée toute particulière pour Marie, une co-interne de 1<sup>er</sup> semestre devenue une amie ; Charlotte que j'ai découvert, appris à connaître et à adorer après notre externat commun ; Philippe pour notre entente parfaite, nos échanges croustillants et tes adresses de restau ; Florence pour nos longs blablas et ton soutien ; Carelle pour nos cafés-crème et ta bonne humeur sans faille ; Vincent et Nico : j'ai une pensée émue pour une soirée de DES mémorable à Tours.

J'ai appris plus récemment à découvrir Sami, Caro et Mathilde ; quel bonheur de vous avoir eu à mes côtés pendant notre semestre difficile, vous êtes au top !

Merci aux équipes IDE et AS d'hépto-gastro, avec un souvenir particulier pour l'ancienne équipe d'hépatologie du 5<sup>ème</sup> Nord qui m'a accueillie pour mon tout premier semestre. À vos côtés, j'ai beaucoup appris sur le travail en équipe.

Merci à mes amis d'enfance, Hélène, Julien, Florent, Ghislain, Aurore, Vincent, Cédric et Romain d'être devenus des amis de 30 ans. Pour le meilleur et pour le meilleur.

Merci à Marlène et Aurélie, pour leur amitié sans failles. En souvenir d'un chocolat à l'Armo.

Merci à « mes copines de fac », mes collocs, mes amies. Pour toutes ces nombreuses journées « à réviser »...

Je remercie mes parents pour leur éducation, leur soutien et leur amour. Vous êtes mon modèle. Merci à Lenaig et Julien ; vous m'avez vu grandir et évoluer tout en sachant me protéger et me guider de près ou de loin. C'est ça la force d'une fratrie.

A Bertrand,

Merci pour ton amour, ta confiance, et ton soutien au quotidien. Merci d'être patient, conciliant, tolérant et curieux. J'ai hâte de devenir ta femme.

# TABLE DES MATIERES

---

<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	6
<b>GENERALITES</b> .....	9
Le virus de l'hépatite C .....	9
1. Epidémiologie et histoire naturelle .....	10
a. Epidémiologie.....	10
b. Histoire naturelle du VHC.....	11
Le traitement du VHC de génotype 1.....	13
1. Règles d'utilisation et de prescription de la trithérapie en Europe .....	13
a. Conditions d'utilisation.....	13
b. Schéma posologique.....	13
c. Règles d'arrêt de la trithérapie.....	15
2. Efficacité .....	16
3. Tolérance .....	19
a. Toxicité hématologique .....	20
b. Toxicité cutanée du TVR .....	21
c. Interactions médicamenteuses .....	22
Perspectives de traitement .....	23
<b>ETUDE CLINIQUE</b> .....	24
Introduction .....	24
Patients et méthodes .....	26
1. Patients.....	26
2. Traitement.....	27
3. Suivi clinico-biologique des patients .....	27
4. Echec du traitement .....	27
5. Effets indésirables .....	28
6. Analyses statistiques .....	28
Résultats .....	29
1. Caractéristiques des patients.....	29
2. Traitement.....	31
3. Efficacité .....	32
4. Tolérance de la trithérapie .....	38
a. Effets indésirables graves et décès.....	38
b. Toxicité hématologique.....	40

c. Toxicité cutanée .....	41
d. Autres effets indésirables.....	42
5. Cinétique de survenue des effets indésirables .....	44
Discussion .....	45
Conclusion.....	50
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>51</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>51</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>52</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>59</b>

# LISTE DES ABREVIATIONS

---

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARN: acide ribonucléique

BMI: *body mass index* ou indice de masse corporelle

BOC: Boceprevir

CHC: carcinome hépatocellulaire

EI : effet indésirable

EIG : évènement indésirable grave

EOT: *end of treatment* ou fin de traitement

EPO: érythropoïétine

eRVR: *extended rapid virological response* ou réponse virologique rapide étendue

HTP : hypertension portale

IFN-Peg: Interferon pégylé

IL 28 b: Interleukine 28 b

IP: inhibiteur de protéase

ITT : en intention de traiter

PCR : *polymerase chain reaction*

PIB : phase initiale de bithérapie

PNN : polynucléaires neutrophiles

PP : per-protocole

RBV: Ribavirine

RN : répondeur nul

RP : répondeur partiel

RR : répondeur-rechuteur

RTG: réponse thérapeutique guidée

RVR: réponse virologique rapide

RVS: réponse virologique soutenue

TVR: Telaprevir

VHB: virus de l'hépatite B

VHC : virus de l'hépatite C

VIH: virus de l'immunodéficience humaine

# GENERALITES

---

## Le virus de l'hépatite C

---

Le virus de l'hépatite C (VHC) appartient à la famille des Flaviviridae (genre Hepacivirus). C'est un virus enveloppé de 50 à 60 nm de diamètre et entouré d'une capsidie protéique icosaédrique. Celle-ci est entourée d'une enveloppe lipidique sur laquelle sont insérées 2 protéines distinctes, E1 et E2 (Figure 1).

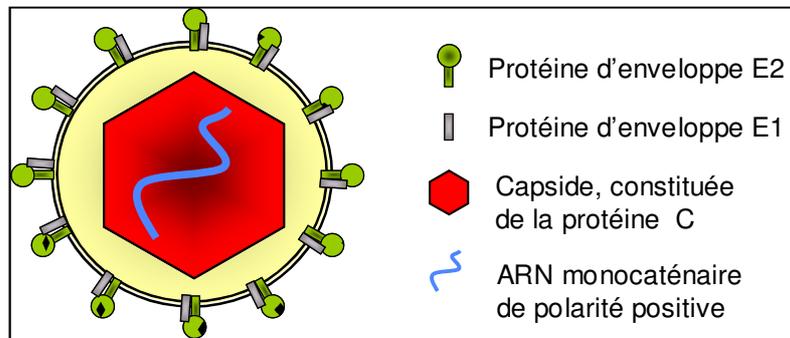


Figure 1: Particule virale du VHC

Le VHC est un virus à ARN monocaténaire d'environ 9,6 kb ayant la particularité d'être de polarité positive. Il peut servir directement de matrice pour la synthèse protéique dès son entrée dans la cellule hôte. Le génome viral comporte un cadre de lecture ouvert (ORF) flanqué par 2 régions non codantes 5'UTR et 3'UTR (Figure 2). L'ORF code pour une polyprotéine de 3010 acides aminés qui est secondairement scindée en 10 protéines. Parmi ces protéines, E1, E2 et la protéine de capsidie sont appelées structurales et font partie de la particule virale. Les autres sont nommées non-structurales (p7, NS2, NS3, NS4 et NS5) et interviennent principalement dans la réplication du génome viral ainsi que dans l'assemblage de la particule virale.

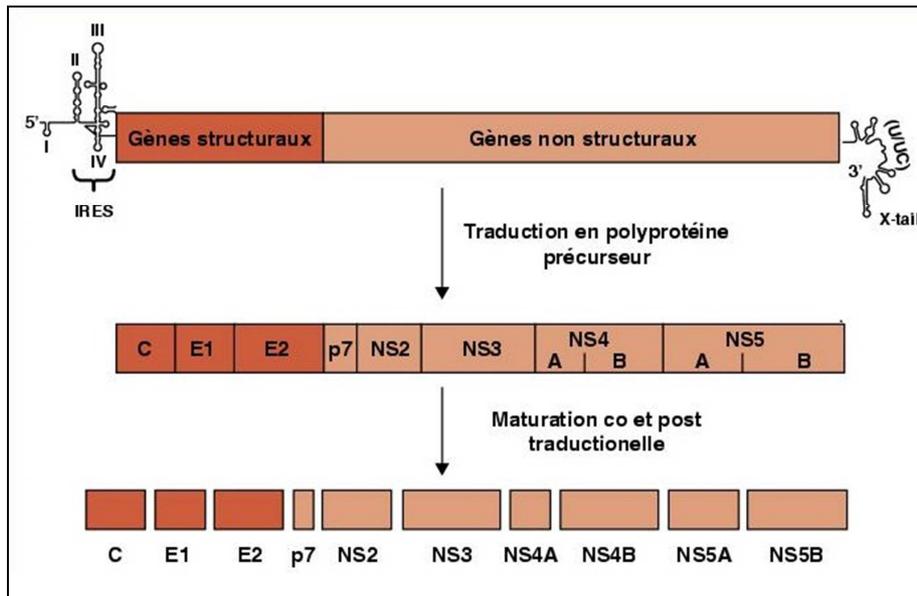


Figure 2: Organisation génomique du VHC. p7 forme un canal ionique impliqué dans la réplication du virus, NS2 est une cystéine protéase, NS3 forme un complexe stable avec NS4A créant une sérine protéase alors que son domaine C terminal contient une activité de phosphatase des nucléotides et une activité hélicase. La phosphoprotéine NS5A est un cofacteur de réplication. NS5B est l'ARN polymérase dépendante de l'ARN. NS3-4A sont la cible des IP.

Le génome du VHC possède une grande variabilité génétique. L'ARN polymérase ne possède pas d'activité de relecture ni de correction. Les erreurs s'accumulent et le nouvel ARN synthétisé diffère de la séquence native. Ainsi, il existe 6 génotypes majeurs du virus, numérotés de 1 à 6, et de nombreux sous-types au sein de chaque génotype<sup>1</sup>. Déterminer le génotype viral du patient est indispensable pour sa prise en charge : le choix et la durée du traitement en seront affectés.

## 1. Epidémiologie et histoire naturelle

### a. Epidémiologie

Cent trente à 170 millions de personnes seraient actuellement infectées par le VHC, soit environ 2-3% de la population mondiale<sup>2</sup>. La prévalence du VHC dépend des zones géographiques et est très élevée dans les pays en voie de développement (Figure 3). Par exemple, au Cameroun 13.8% des habitants sont séropositifs pour le VHC, 14% en Egypte et 10.7% en Mongolie<sup>2</sup>. Au sein de l'Union Européenne, la prévalence de la séropositivité des

anticorps anti-VHC est estimée à 8 millions, dont 815 000 en France. En 2004, l'Institut National de Veille Sanitaire a rapporté ce chiffre à 220 000 le nombre de personnes infectées de façon chronique par le VHC (ayant un ARN VHC positif)<sup>3</sup>. Chaque année en France, 5000 à 6000 nouveaux cas d'infection par le VHC sont recensés. La mortalité associée au VHC en 2011 était estimée à plus de 2600 décès par an<sup>4</sup>.

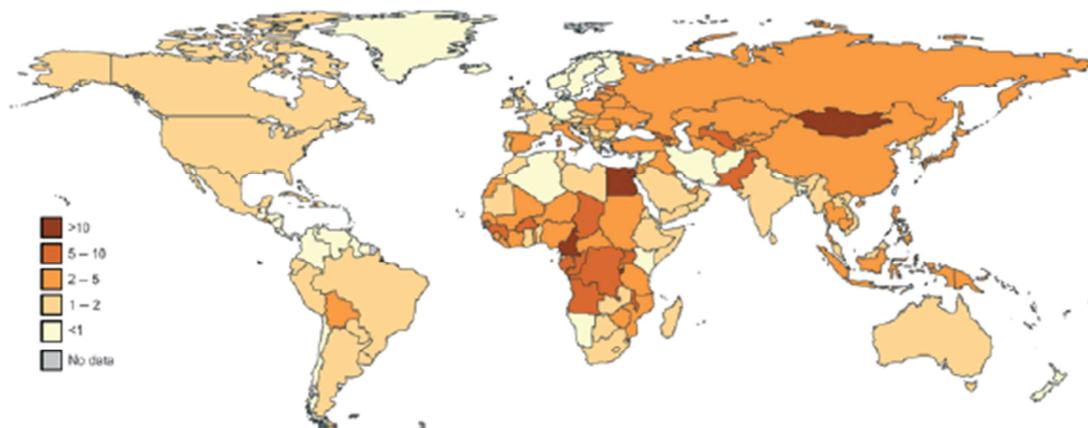


Figure 3: Prévalence du VHC en 2010 (%)<sup>2</sup>

La répartition des différents génotypes du VHC suit également une répartition géographique. Les génotypes 1, 2 et 3 rendent compte de la majorité des infections par le VHC en France et aux USA. Le VHC de génotype 1 est un virus moins sensible à la bithérapie pégylée que peuvent l'être les génotypes 2 et 3<sup>1</sup>.

## b. Histoire naturelle du VHC

---

- **Mode de transmission**

La transmission du VHC se fait par voie parentérale, lors de gestes parentéraux (dans les pays où les conditions d'asepsie ne sont pas optimales) ou de conduites à risque (toxicomanie par voie intraveineuse ou, à un moindre degré, nasale). La contamination par transfusion de produits sanguins a pratiquement disparu depuis 1991. La toxicomanie par voie intra-veineuse représente aujourd'hui 70% des modes de contamination par le VHC en France. La transmission verticale materno-fœtale concerne moins de 5% des nouveaux cas annuels.

- **Hépatite aiguë**

Après 4 à 8 semaines d'incubation, la grande majorité des hépatites C aiguës est asymptomatique et passe inaperçue. L'incidence de l'éradication spontanée du VHC (disparition de l'ARN viral) après une hépatite aiguë varie de 11 % à 46 %<sup>5-8</sup>. Les hépatites aiguës C sont rarement sévères et exceptionnellement fulminantes.

- **Hépatite chronique**

Lorsque l'ARN du VHC est présent 6 mois après la date supposée de contamination et/ou du début des symptômes, on considère alors l'infection comme chronique. On estime que 80% des porteurs chroniques du VHC ont des transaminases élevées mais sont parfaitement asymptomatiques sur le plan clinique. Les 20% restants peuvent développer des manifestations extra-hépatiques parfois très invalidantes en rapport avec la production d'auto-anticorps et de complexes immuns<sup>9</sup>: asthénie (35-54%), cryoglobulinémies (5 à 40%), arthralgies (25 à 35%), syndrome sec (10 à 25%). L'infection virale persistante aboutit à des lésions d'hépatite chronique responsable du développement d'une fibrose pouvant mener à la cirrhose 10, 15, voire 20 ans plus tard. De nombreux facteurs ont été étudiés et sont associés au développement de la fibrose<sup>10</sup>: le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans, le diabète, le surpoids, la consommation d'alcool (>40g/j) et les co-infections VIH ou VHB. L'évolution naturelle se fait alors vers la survenue de complications propres à la cirrhose<sup>11-13</sup>: développement d'un CHC, insuffisance hépatocellulaire, hypertension portale... (Figure 4)

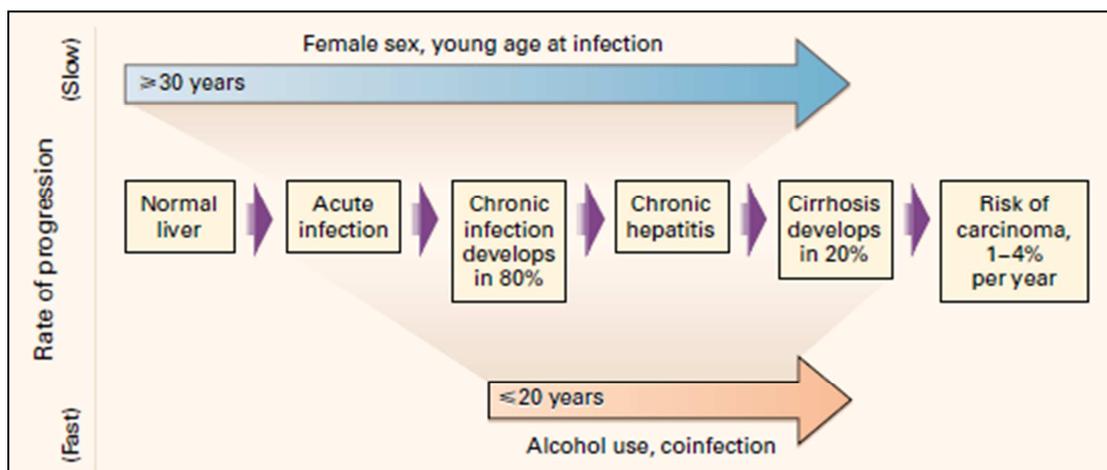


Figure 4: Histoire naturelle du VHC selon Lauer<sup>13</sup>

# Le traitement du VHC de génotype 1

---

## 1. Règles d'utilisation et de prescription de la trithérapie en Europe

---

Le traitement du VHC de génotype 1 a été bouleversé par l'arrivée sur le marché des inhibiteurs de protéases (IP). Avant 2011, seule la combinaison par interféron pégylé (IFN-Peg) et ribavirine (RBV) pouvait être proposée aux patients infectés par le VHC. Désormais, le traitement varie en fonction du génotype du VHC. Actuellement, les génotypes 1, considérés comme les moins sensibles à l'IFN, peuvent être traités par IP.

### a. Conditions d'utilisation

---

Selon l'Agence Européenne des Médicaments (AEM), tous les patients infectés par un génotype 1 et ayant une maladie hépatique compensée peuvent avoir accès à la trithérapie antivirale.

En pratique, le traitement est initié selon le degré de fibrose. Lorsque les patients ont une fibrose sévère ( $\geq F3$ ), le traitement est indiscutable. Pour les autres, il peut être initié au cas par cas selon les symptômes présentés par le patient et leur retentissement (sa motivation, son âge, ses comorbidités pouvant accélérer la fibrose : diabète/surpoids) et selon le contexte socio-familial (projet de grossesse par exemple). Dans le cas contraire, on peut différer la mise en route du traitement tout en surveillant les malades régulièrement.

### b. Schéma posologique

---

La trithérapie repose donc sur l'utilisation combinée de l'IFN-Peg alpha 2a (Pegasys®) ou 2b (Viraferon®), respectivement à 180µg et 1,5µg/kg par semaine en injection sous cutanée. S'y associe la RBV à la dose de 1000 à 1200 mg/jour selon le poids du patient, par voie orale, en 2 prises quotidiennes. Les 2 IP ayant l'AMM (Telaprevir-Incivo® et Boceprevir-Victrelis®) s'ajoutent à la bithérapie pré-existante (Incivo®-Pegasys®-RBV, Victrelis®-Viraferon®-RBV) et n'ont pas le même schéma posologique.

Le Telaprevir (TVR) est administré en 3 ou 2 prises quotidiennes respectivement à la dose de 750mg ou 1125mg par voie orale. Il n'y a pas de différence d'efficacité virologique entre les 2 modes d'administration de l'IP<sup>14, 15</sup>. Le TVR débute en même temps que la bithérapie pour une durée de 12 semaines. Pour les patients cirrhotiques ou en échec de bithérapie précédente (répondeurs partiels ou non répondeurs), la bithérapie se prolonge seule pendant 36 semaines pour obtenir une durée totale de traitement de 48 semaines. Pour tous les autres patients, la bithérapie seule se prolonge pour 12 ou 36 semaines supplémentaires selon l'indéteçtabilité de la charge virale à S4 et S12 (eRVR) ou non (Figure 5).

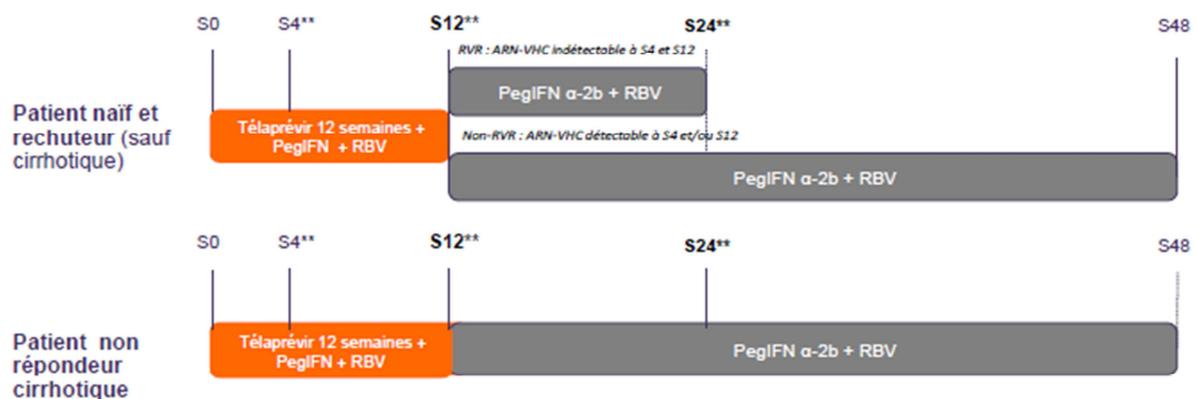


Figure 5: Schéma thérapeutique de l'AMM du TVR

Le Boceprevir (BOC) s'administre à la dose de 800 mg 3 fois par jour par voie orale. Il débute après une phase de 4 semaines de bithérapie ou « phase initiale de bithérapie » (PIB). Pour les patients cirrhotiques ou répondeurs nuls à une précédente bithérapie, le BOC est administré avec l'IFN-Peg et la RBV pendant 44 semaines supplémentaires. Pour les patients non cirrhotiques, en échec de bithérapie précédente (excepté les répondeurs nuls), la trithérapie dure 32 semaines, suivies de 12 semaines de bithérapie. Enfin les patients naïfs et non cirrhotiques reçoivent 24 semaines de trithérapie si l'ARN viral est indéteçtable à S8 et S24 (S4 et S20 de trithérapie). Dans le cas contraire, le schéma posologique est le même que pour les patients non naïfs, non cirrhotiques, non répondeurs nuls décrit précédemment (Figure 6).

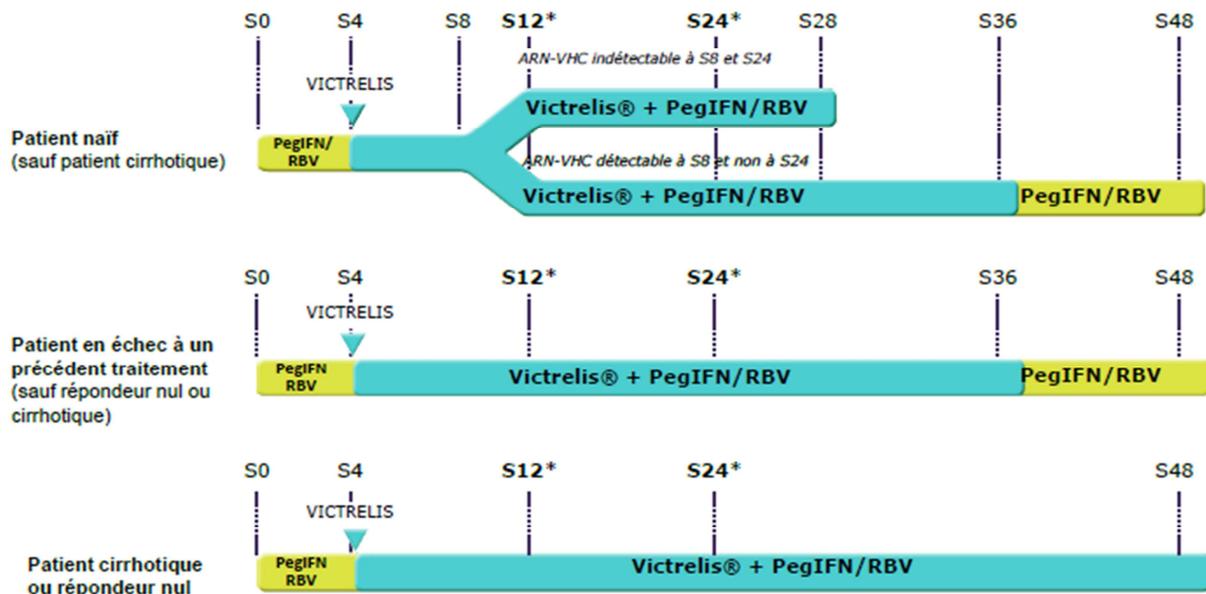


Figure 6: Schéma thérapeutique de l'AMM du BOC

### c. Règles d'arrêt de la trithérapie

En cas de non réponse ou de réponse insuffisante au traitement il est inutile de poursuivre la trithérapie antivirale. Des règles d'arrêt ont ainsi été instaurées.

Pour le TVR, le traitement doit être interrompu si :

- ARN viral  $\geq$  1000 UI/mL à S4
- ARN viral  $>$  1000 UI/mL à S12
- ARN viral détectable à S40

Pour le BOC, le traitement doit être interrompu si :

- ARN viral  $\geq$  100 UI/mL à S12
- ARN viral détectable à S24

Dans ces règles d'arrêt n'apparaît pas le cas de l'échappement virologique défini par une réascension de la charge virale sous traitement qui doit également faire interrompre la trithérapie.

## 2. Efficacité

---

L'objectif est d'obtenir la guérison du patient définie par la non détectabilité de l'ARN du virus 6 mois après la fin de traitement. C'est ce qu'on appelle la réponse virologique soutenue ou RVS.

La trithérapie a permis d'améliorer les taux de RVS passant d'environ 40% à 70% chez des patients naïfs de tout traitement (Tableau I).

Ces chiffres tendent à fortement diminuer en fonction du degré de fibrose des patients et de leur type de réponse à un précédent traitement. Ainsi, l'étude PROVE-3<sup>16</sup> a montré que les patients rechuteurs avaient de meilleurs taux de RVS en comparaison à ceux qui avaient échoué à un précédent traitement (69% vs 39% respectivement). Ces résultats ont été confirmés dans l'étude RESPOND-2<sup>17</sup> visant à étudier l'efficacité du BOC chez des patients non naïfs. Les patients rechuteurs avaient un taux de RVS significativement plus élevé que les patients non répondeurs (69% vs 40% respectivement).

En ce qui concerne l'influence de la sévérité de la fibrose, les patients ayant une fibrose sévère ou une cirrhose avaient des taux de RVS inférieurs aux autres<sup>18</sup> (14% parmi les patients recevant du BOC et ayant une fibrose évaluée F4 vs 33% pour les patients F3).

Les populations recrutées dans ces essais étaient fortement sélectionnées et probablement non représentatives de la population générale susceptible de recevoir une trithérapie antivirale, ce qui constitue un important biais de recrutement et de sélection.

Tableau I: Efficacité des IP selon les études de phase II et III

Nom de l'étude	Type d'étude	Auteur principal	Année	Journal de publication	Nombre de patients inclus	Anti-protéase(s) évalué(s)	Caractéristique(s) des patients	Groupe contrôle	RVS groupe contrôle (%)	Groupe(s) testé(s)	RVS groupe(s) testé(s) (%)
PROVE-1 <sup>19</sup>	IIb	McHutchinson	2009	N Engl J Med	263	TVR	Naïfs	PR 48	41	T12 PR24 T12PR48 T12 PR12	61 67 35
PROVE-2 <sup>20</sup>	IIb	Hézode	2009	N Engl J Med	334	TVR	Naïfs	PR 48	46	T12PR24 T12 PR12 T12 P12	69 60 36
SPRINT-1 <sup>21</sup>	II	Kwo	2010	Lancet	595	BOC	Naïfs	PR 48	38	BOC PR24 BOC PR48	56 75
PROVE-3 <sup>16</sup>	II	McHutchinson	2010	N Engl J Med	465	TVR	RP, NR ou RR	PR 48	14	T12 PR24 T12 PR48	51 53
ADVANCE <sup>22</sup>	III	Jacobson	2011	N Engl J Med	1095	TVR	Naïfs	PR 48	44	T12 PR	73
SPRINT-2 <sup>23</sup>	III	Poordad	2011	N Engl J Med	1097	BOC	Naïfs	PR 48	38	BOC RTG BOC PR48	63 66
ILLUMINATE <sup>24</sup>	III	Sherman	2011	N Engl J Med	540	TVR	Naïfs avec eRVR	T12 PR48	88	T12 PR 24	92
RESPOND-2 <sup>17</sup>	III	Bacon	2011	N Engl J Med	403	BOC	RP ou RR	PR 48	21	BOC RTG BOC PR48	59 66
REALIZE <sup>25</sup>	III	Zeuzem	2011	N Engl J Med	663	TVR	RP, NR ou RR	PR 48	17	T12 PR48 T12 PR 48 avec PIB	64 66

T=TVR=Telaprevir; B=BOC=Boceprevir; P=IFN-Peg; R=RBV

Récemment, sont parus les résultats intermédiaires à S16<sup>26</sup> et S60<sup>27</sup> de l'étude CUPIC. Cette étude française multicentrique a inclus 674 patients cirrhotiques non décompensés en échec de bithérapie (rechute, réponse partielle, réponse nulle). Tous étaient de génotype 1 et recevaient une trithérapie antivirale comportant soit du BOC soit du TVR. Les taux de réponse virologique 12 semaines après la fin du traitement ont été présentés en 2013<sup>27</sup> et sont identiques entre les groupes : 40% (118/295) dans le groupe recevant du TVR vs 41% (79/190) dans le groupe BOC. On note que seuls 485 patients ont été inclus dans cette analyse, soit 189 perdus de vue.

Les taux de RVS étaient nettement supérieurs pour les patients rechuteurs que pour les patients répondeurs partiels ou non répondeurs (Figure 7).

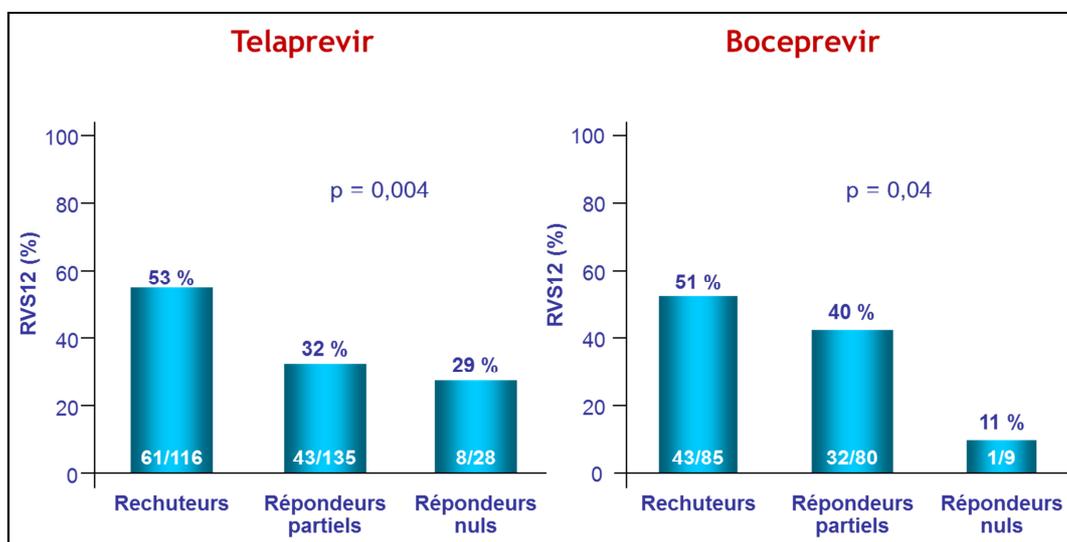


Figure 7: Efficacité des IP en fonction de la réponse au traitement antérieur, d'après Fontaine H<sup>27</sup>

Quelques autres équipes ont publié leurs résultats préliminaires issus de cohorte traitée par trithérapie « *in real life* » (Tableau II), c'est à dire dans des conditions se rapprochant de notre pratique quotidienne. Christensen<sup>28</sup> a rapporté les résultats de 537 patients en échec de bithérapie et ayant reçu du TVR. L'efficacité virologique lors des 12 premières semaines de traitement était similaire à celle des essais cliniques de phase II et III rapportés ci-dessus: le taux de eRVR s'élevait à 73% pour des patients rechuteurs vs 51% pour des patients non répondeurs (répondeurs partiels et répondeurs nuls).

Tableau II: Analyses intermédiaires des études de cohorte "in real life" présentées à l'EASL 2013.

Etude	Pays	Auteur	N° patients	IP	Patients	ITT ?	ARN négatif S4	ARN négatif S12	Autres résultats
CUPIC <sup>27</sup> Analyse à S60	France	Hézode	674	TVR/BOC	RP, NR ou RR et F4	Non	36%	73%	RVS 12 : 41%
Analyse intermédiaire <sup>29</sup>	Autriche	Rutter	110	TVR/BOC	≥ F3	Oui			RVS 24 : 6%
Analyse à S24 <sup>30</sup>	Allemagne	Berg	400	TVR	Tous	Non	79%	91%	
Analyse à S12 <sup>31</sup>	Espagne	Calleja	102	BOC	≥ F3	Oui		58%	
Analyse intermédiaire <sup>32</sup>	Japon	Furusyo	70	TVR	Tous	Oui	72%	84%	
Analyse à S24 <sup>33</sup>	Allemagne	Maasoumy	48	TVR/BOC	F4	Oui			S24: 4%
PAN study <sup>34</sup> Analyse à S12	Allemagne	Mauss	239	TVR	Tous	Non	64%	81%	
PAN study <sup>28</sup> Analyse à S12	Allemagne	Christensen	537	TVR	Tous	Non	62%	78%	
PAN study <sup>35</sup> Analyse à S12	Allemagne	Moog	68	BOC	Naïfs	Non	61%*		S8** : 77%
PAN study <sup>36</sup> Analyse à S12	Allemagne	Spengler	108	BOC	En échec	Non	41% <sup>μ</sup>		S8 <sup>μμ</sup> : 64%
Analyse intermédiaire <sup>37</sup>	Allemagne	Petersen	143	TVR/BOC	Tous	Oui			Arrêt prématuré de TT TVR: 31% BOC: 33%

\*61% à la semaine 4 de la trithérapie ; \*\*77% à la semaine 8 de la trithérapie

<sup>μ</sup> 41% à la semaine de la trithérapie ; <sup>μμ</sup>64% à la semaine 8 de la trithérapie

### 3. Tolérance

L'ajout des IP a non seulement majoré les effets indésirables qui existaient avec la bithérapie pégylée standard mais en a également ajouté de nouveaux. Ainsi, dans l'étude CUPIC<sup>26</sup>, 45% des patients recevant du TVR et 33% recevant du BOC développaient au cours de leurs 16 premières semaines de traitement un évènement indésirable grave (EIG). Environ 25% des patients des 2 groupes interrompaient prématurément leur traitement. En analyse multivariée, avoir un taux initial de plaquettes < 100 000 mm<sup>3</sup> et/ou d'albumine < 35 g/dl était prédicteur de la survenue de complications graves ou de décès. De la même manière, Rutter<sup>29</sup> a mis en évidence que la survenue d'infection sévère était prépondérante chez des

patients ayant un taux initial de plaquettes < 100 000/mm (13.4% vs 8.7%, p<0.05) et d'albumine < 35 g/dl (55.6% vs 5.4% p<0.05).

Dans une autre étude de cohorte<sup>37</sup>, Petersen et ses collaborateurs ont montré un taux d'EIG élevé (64% groupe recevant du BOC, 53% groupe recevant du TVR) pendant le traitement. Parmi eux, 42% des patients avaient une fibrose sévère et 74% n'avaient pas répondu à un traitement précédent. Les patients les plus à risque de développer un EIG étaient ceux âgés de plus de 60 ans et/ou cirrhotiques.

Parmi 400 patients recevant une trithérapie avec du TVR, 11.5% ont développé un EIG durant les 12 premières semaines de traitement<sup>30</sup>.

Il paraît donc indispensable d'en informer les patients et d'instaurer un suivi clinique et biologique étroit tout au long du traitement.

#### a. Toxicité hématologique

---

- **Anémie**

L'anémie est un effet indésirable fréquent sous trithérapie.

Dans l'étude SPRINT-2<sup>23</sup>, les patients sous IP étaient plus anémiés (49% groupe BOC vs 29% groupe contrôle bithérapie) et ce, de façon statistiquement significative. En ce qui concerne le TVR, l'étude ADVANCE<sup>22</sup> a également montré une majoration du taux d'anémie sous IP en comparaison au groupe contrôle bithérapie (38% groupe TVR vs 19% groupe contrôle bithérapie).

Les recours à l'EPO et aux transfusions de culots globulaires sont également plus fréquents dans les groupes recevant un IP dans les études SPRINT-2<sup>23</sup> et RESPOND-2<sup>17</sup>.

Les patients ayant une fibrose sévère étaient plus anémiés et recevaient plus de transfusions<sup>18</sup>. De façon logique, ce sont également eux qui étaient amenés à arrêter le traitement plus rapidement en raison de la survenue d'effets indésirables plus graves.

En ce qui concerne l'étude CUPIC<sup>26</sup>, les patients avaient recours à l'EPO dans la moitié des cas (54% groupe TVR, 46% groupe BOC). En analyse multivariée, 4 facteurs indépendants apparaissaient comme prédictifs de survenue d'une anémie de grade 3-4 : le sexe féminin (OR 2,2), l'absence de phase initiale de bithérapie, un âge ≥ 65 ans et un taux d'hémoglobine basal < 12g/dl.

En 2013, Sulkowski et collaborateurs n'ont pas montré de différence d'efficacité virologique entre le type de prise en charge de l'anémie : recours à l'EPO, transfusion ou diminution de la RBV (> 50% de la dose totale)<sup>38</sup>.

En France, depuis 2008, l'EPO (Neorecormon®) peut être administrée dans le cadre d'un protocole thérapeutique temporaire (PTT) lorsque le taux d'Hb est <10g/dl sous traitement antiviral.

- **Thrombopénie et neutropénie**

Dans l'étude CUPIC<sup>26</sup>, 12% (37/292) des patients recevant du TVR et 6% (13/205) des patients recevant du BOC développaient une thrombopénie sévère de grade 3-4. Ceci était d'autant plus fréquent que les patients avaient une cirrhose avancée avec une hypertension portale. On peut ainsi être amené à prescrire de l'Elthrombopag (Revolade®), un facteur de croissance plaquettaire pour maintenir un chiffre de plaquettes nécessaire à la poursuite du traitement.

En ce qui concerne la survenue de neutropénie, 2,7% (8/292) des patients recevant du TVR et 4,3% (9/205) des patients recevant du BOC développaient une neutropénie de grade 3 minimum<sup>26</sup>. Tout comme la prise en charge d'une thrombopénie, ces patients peuvent se voir prescrire un facteur de croissance granulocytaire (G-CSF).

## b. Toxicité cutanée du TVR

L'étude ADVANCE<sup>22</sup> a montré l'apparition d'effets indésirables cutanés potentiellement graves. En effet, 50% des patients sous TVR développaient un prurit (vs 36% groupe contrôle bithérapie) et 37% un rash cutané classé selon sa sévérité de 1 à 4, réversible à l'arrêt de l'IP (vs 24% groupe contrôle bithérapie). Les effets indésirables cutanés étaient responsables d'une interruption prématurée de traitement dans 7% des cas. Ces résultats ont été confirmés dans l'étude PROVE-3<sup>16</sup>, le rash apparaissait dans un délai entre 7 et 28 jours, la moitié des patients recevant du TVR développait un rash cutané (vs 20% groupe contrôle bithérapie). L'ensemble des résultats des essais de phase II et III comportant du TVR ont été poolés<sup>39</sup> permettant de réunir 2012 patients ayant reçu l'IP. Un rash survenait chez 55%

d'entre eux, 37% de ces patients avaient un rash de grade 1, 14% de grade 2, 5% de grade 3-4 et 49% de ces rash survenaient avant la 8<sup>ème</sup> semaine.

A l'issue de ces résultats, de nombreux guides et recommandations de prise en charge dermatologique ont été publiés<sup>39, 40</sup> (Tableau III) avec pour mot d'ordre principal : informer et éduquer le patient sur ces risques, instaurer un suivi clinique étroit pendant le traitement par TVR et référer à un dermatologue si besoin.

Tableau III: Recommandations pour la prise en charge des toxicités cutanées sous IP

<b>Grade 1 et 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poursuite du traitement</li> <li>- <b>Crèmes émollientes</b> : APRES la douche et de façon quotidienne</li> <li>- <b>Anti-histaminiques</b> PO si prurit</li> <li>- <b>Cortico-stéroïdes</b></li> <li>- Consultation dermato pour grade 2</li> <li>- Suivi clinique J2 et 4</li> </ul>
<b>Grade 3</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ARRÊT du TELAPREVIR</b></li> <li>- Arrêt de la ribavirine +/- Peg-IFN après 7 jours en l'absence d'amélioration</li> <li>- Hospitalisation indiquée</li> <li>- Suivi clinique J1, 3 et 7</li> </ul>
<b>Grade 4</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>ARRÊT immédiat de la TRITHERAPIE</b></li> <li>- <b>HOSPITALISATION URGENTE</b></li> </ul>

### c. Interactions médicamenteuses

---

Les IP sont métabolisés via le cytochrome P 3A-4/5 des cellules. Leur association avec d'autres traitements peut être dangereuse par augmentation ou perte d'efficacité des IP ou des médicaments usuels du patient. Il est capital de recueillir scrupuleusement l'ensemble des traitements du patient (prescrits et en auto-médication) pour vérifier leur compatibilité ou dans le cas contraire modifier le traitement. Pour aider les praticiens dans cette tâche, un site internet y est dédié : <http://www.hep-druginteractions.org>

# Perspectives de traitement

---

Si la commercialisation des IP de 1<sup>ère</sup> génération a révolutionné la prise en charge thérapeutique des géotypes 1, il n'en demeure pas moins un nombre important de limites : posologie contraignante en 3 prises pour le BOC, tolérance médiocre, interactions médicamenteuses. Une demande d'AMM européenne a été déposée pour un IP de seconde génération (Simeprevir) et une anti-polymérase du VHC (Sofosbuvir). En attendant celles-ci, leurs utilisations par le biais d'ATU nominatives ou de cohorte devraient être possible avant la fin de l'année. Les résultats des études de phase II et III étaient particulièrement encourageants. Dans l'étude PILLAR<sup>41</sup> de phase IIb, les taux de RVS étaient de 86% dans le groupe traité par 150 mg/jour de Simeprevir. La durée du traitement pouvait être raccourcie à 24 semaines dont 12 semaines de trithérapie dans 76% des cas. Les résultats préliminaires de l'étude de phase III QUEST-1<sup>42</sup> ont montré un taux de RVS à S12 de 80% chez des patients naïfs de géotype 1 traités par 12 semaines de trithérapie puis 12 ou 36 semaines de bithérapie selon la RTG. 58% des patients F4 étaient guéris. L'étude QUEST-2<sup>43</sup> confirmait ces résultats. Dans l'étude de phase III NEUTRINO<sup>44</sup> le taux de RVS à S12 était de 90% dans le groupe recevant du Sofosbuvir en association à l'IFN-Peg/RBV pendant 3 mois. Ce taux diminuait à 80% pour les patients F4. Pour les 2 molécules les effets indésirables étaient similaires à ceux obtenus avec la bithérapie pégylée.

L'avenir réside certainement dans les associations d'antiviraux d'action directe (IP et anti-polymérase). Plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours. Leurs résultats préliminaires sont excellents (100% de RVS 12 pour 21 patients de géotype 1 en échec de trithérapie par TVR ou BOC traités par l'association Sofosbuvir et Daclatasvir<sup>45</sup>). Ces résultats restent à confirmer mais sont très prometteurs.

# ETUDE CLINIQUE

---

## Introduction

---

L'hépatite chronique C est une maladie du foie qui touche 220000 personnes en France<sup>3</sup>. Elle est susceptible de progresser vers la cirrhose, l'hypertension portale, l'insuffisance hépatique et le carcinome hépatocellulaire. Le nombre de décès liés à cette maladie a été estimé en France à 6,1 pour 100000 habitant soit 2646 par an<sup>4</sup>. Depuis 2001 le traitement reposait sur une bithérapie associant l'interféron pégylé et la ribavirine. La majorité des patients en Europe est infectée par le génotype 1 du virus de l'hépatite C. Chez ces patients le taux de réponse virologique soutenue avec la bithérapie était de 40% avec 48 semaines de traitement<sup>46, 47</sup>.

De nouveaux antiviraux ont été développés au cours des dernières années. Ils ont une action antivirale directe sur le VHC en bloquant certaines enzymes de réplifications du virus. Une première génération a été mise sur le marché en 2011: il s'agit de deux inhibiteurs spécifiques de la protéase du VHC de génotype 1 : le telaprevir et le boceprevir. Ces 2 molécules doivent être associées à la bithérapie pégylée. Les résultats des essais de phase II et III chez les patients naïfs de traitement ou en situation d'échec après une bithérapie pégylée montraient une nette amélioration des taux de RVS chez les patients qui recevaient une trithérapie associant IP, interféron pégylé et ribavirine<sup>19-23</sup>. Chez les patients naïfs le taux de RVS passait de 40 à 70%<sup>19-23</sup>. Chez les patients en situation d'échec après une bithérapie pégylée, le taux de RVS chez les patients après trithérapie allait de 30 à 80% en fonction de la réponse antérieure<sup>16, 17, 25</sup>.

Une cohorte française de patients cirrhotiques en échec de bithérapie, traités avec l'un ou l'autre des deux IP a été constituée dès la mise à disposition de ces molécules début 2011, initialement dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation (ATU). Les données de tolérance et d'efficacité de cette cohorte appelé CUPIC ont été récemment publiées<sup>26, 27</sup>. Les taux de RVS étaient plus bas et les effets indésirables nettement supérieurs par comparaison aux résultats des études d'enregistrement. Il s'agissait cependant d'un groupe de patients

difficiles à traiter. Il y a actuellement peu de données sur l'utilisation de ces nouveaux traitements dans la vie réelle.

L'objectif principal de notre étude était de déterminer l'efficacité et la tolérance des trithérapies associant IP, interféron pegylé et ribavirine chez les patients atteints d'hépatite chronique C en pratique courante. Nous avons également cherché à identifier les facteurs prédictifs d'une part de la RVS et d'autre part de la survenue d'effets indésirables graves (EIG).

Nous avons pour cela étudié dans notre centre 108 patients infectés par le VHC de génotype 1 consécutifs, non sélectionnés, dont le traitement antiviral a commencé entre Mars 2011 et Mai 2013.

# Patients et méthodes

---

## 1. Patients

---

Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective monocentrique. Tous les patients infectés par le VHC de génotype 1 traités entre le 1<sup>er</sup> Mars 2011 et le 1<sup>er</sup> Mai 2013 par IP (BOC ou TVR), ont été inclus dans ce travail. Six d'entre eux ont été inclus la cohorte CUPIC<sup>26</sup>.

Nous avons séparé les patients en 2 groupes selon la date de début du traitement par IP. Le groupe 1 est constitué des patients qui ont débuté la trithérapie avant le 1<sup>er</sup> mai 2012. Tous ont terminé leur traitement et le suivi de 24 semaines après l'arrêt de celui-ci. Le groupe 2 est constitué des patients qui ont débuté la trithérapie entre le 1<sup>er</sup> mai 2012 et le 1<sup>er</sup> mai 2013. L'analyse a porté sur les 12 premières semaines de traitement.

Les patients naïfs de tout traitement et ceux qui avaient précédemment été traités par bithérapie pégylée ont été inclus. Les patients répondeurs-rechuteurs (RR) étaient ceux qui avaient un ARN viral indétectable en fin de traitement suivi d'une réapparition de l'ARN pendant le suivi. Les patients répondeurs partiels (RP) étaient ceux dont l'ARN viral avait diminué de plus de 2 log<sub>10</sub> au cours des 12 premières semaines de traitement par rapport à la charge virale initiale sans que la charge virale ne devienne indétectable sous traitement. Les patients répondeurs nuls étaient ceux dont l'ARN viral n'avait diminué de plus de 2 log<sub>10</sub> au cours des 12 premières semaines de traitement par rapport à la charge virale initiale.

L'évaluation de la fibrose a été faite à l'aide de tests non-invasifs : élastométrie impulsionnelle (Fibroscan®) et tests biologiques (Fibrotest® ou Fibromètre®). En cas de discordance entre les tests non-invasifs, une ponction biopsie hépatique a été réalisée. L'hypertension portale (HTP) était définie par la présence de varices œsophagiennes (VO) à la fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) ou une élastométrie impulsionnelle  $\geq 21\text{kPa}$ <sup>48</sup> quand la FOGD n'avait pas été réalisée.

Les patients co-infectés par le VHB ou le VIH, ceux qui avaient un CHC et les transplantés hépatiques ont également été inclus. Aucun patient avec une cirrhose décompensée n'a été traité.

Tous les patients traités ont eu un génotypage du VHC fait par séquençage. Le génotypage de l'IL28b a été réalisé chez certains patients avec leur consentement écrit.

## **2. Traitement**

---

Le choix de l'IP était laissé à l'appréciation du médecin conformément à l'AMM. Une phase initiale de bithérapie a été réalisée chez les patients recevant du BOC. Certains patients traités par TVR ont eu une PIB.

## **3. Suivi clinico-biologique des patients**

---

Nos patients ont été suivis régulièrement pendant toute la durée du traitement par les médecins du service mais également par les infirmières formées au programme d'éducation thérapeutique pour les hépatites chroniques virales reconnu par l'ARS.

Un examen physique et des tests biologiques de suivi ont été préconisés toutes les 2 semaines pendant les 8 premières semaines de traitement, puis toutes les 4 semaines.

La charge virale a été mesurée avant de débiter le traitement, au terme de la PIB lorsqu'elle était réalisée, après 2, 4, 6, 8, 10, 12 semaines de trithérapie puis toutes les 4 semaines jusqu'à la fin du traitement et enfin 12 et 24 semaines après l'arrêt du traitement pour déterminer la réponse virologique soutenue (RVS 12 et RVS 24). L'ARN viral était extrait du sérum puis quantifié par une technique automatisée : Roche COBAS AmpliPrep (Roche Diagnostics®) et Roche COBAS Taqman (Roche Diagnostics®) selon les instructions du fournisseur. Les seuils de détection et de quantification étaient de 15 UI/mL.

## **4. Echec du traitement**

---

Les règles d'arrêt du traitement étaient celles recommandées par l'AMM. Le traitement a également été interrompu en cas d'échappement virologique, défini par une ré-ascension de plus d'1 log<sub>10</sub> par rapport à la charge virale la plus basse ou taux d'ARN viral > 100 UI/mL chez des patients ayant un ARN indétectable auparavant.

La non-réponse au traitement était définie par la persistance d'un ARN VHC détectable pendant toute la durée du traitement. La rechute était définie par la réapparition d'un ARN

VHC détectable pendant la période de suivi chez des patients ayant un ARN viral indétectable à la fin du traitement.

En cas de survenue d'effets indésirables imputables au traitement, son arrêt ou sa poursuite était laissé à l'appréciation du médecin.

## **5. Effets indésirables**

---

Tous les effets indésirables imputables au traitement ont été collectés par les infirmières d'éducation thérapeutique ou par les médecins lors des consultations. Ils étaient gradués selon une échelle de sévérité. Un évènement indésirable était considéré comme grave (EIG) lorsqu'il mettait en jeu le pronostic vital, était responsable d'une hospitalisation ou d'une prolongation de l'hospitalisation. Tous les EI de grades 3 et 4 étaient également considérés comme grave. La prise en charge des effets indésirables était laissée à l'appréciation du médecin. Le recours aux facteurs de croissance granulocytaires ou plaquettaires, aux transfusions en culots globulaires ou concentrés plaquettaires ont également été relevés.

## **6. Analyses statistiques**

---

L'analyse des résultats a été faite en intention de traiter ; une analyse per-protocole a été réalisée. Toutes données manquantes ou arrêt prématuré du traitement étaient considérés comme un échec virologique dans l'analyse en intention de traiter. Dans l'analyse per-protocole, les patients avec données manquantes et ceux qui avaient choisi d'arrêter le traitement de leur propre gré ont été exclus. L'ensemble des statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel StatView v5 (SAS institute corp). Le test statistique du Chi<sup>2</sup> a été utilisé pour comparer les variables qualitatives et le test-t de Student pour les variables quantitatives. Le seuil de significativité a été fixé à  $p < 0,05$ . L'analyse multivariée a été réalisée par régression logistique pas à pas descendante (backward elimination).

# Résultats

## 1. Caractéristiques des patients

Entre Mars 2011 et Mai 2013, 108 patients infectés par le VHC de génotype 1 ont été traités par IFN-Peg, RBV et TVR ou BOC dans notre centre (Figure 8). Les 77 premiers patients ont terminé leur traitement ainsi que la période de suivi (groupe 1). Les 31 patients suivants ont tous achevé leurs 12 premières semaines de traitement (groupe 2). L'IP choisi a été du TVR chez 64 patients et du BOC chez les 44 autres. Tous les patients inclus ont reçu au moins une fois leur traitement. Cependant 2 ont interrompu le traitement pendant la PIB et n'ont donc pas reçu l'IP prescrit.

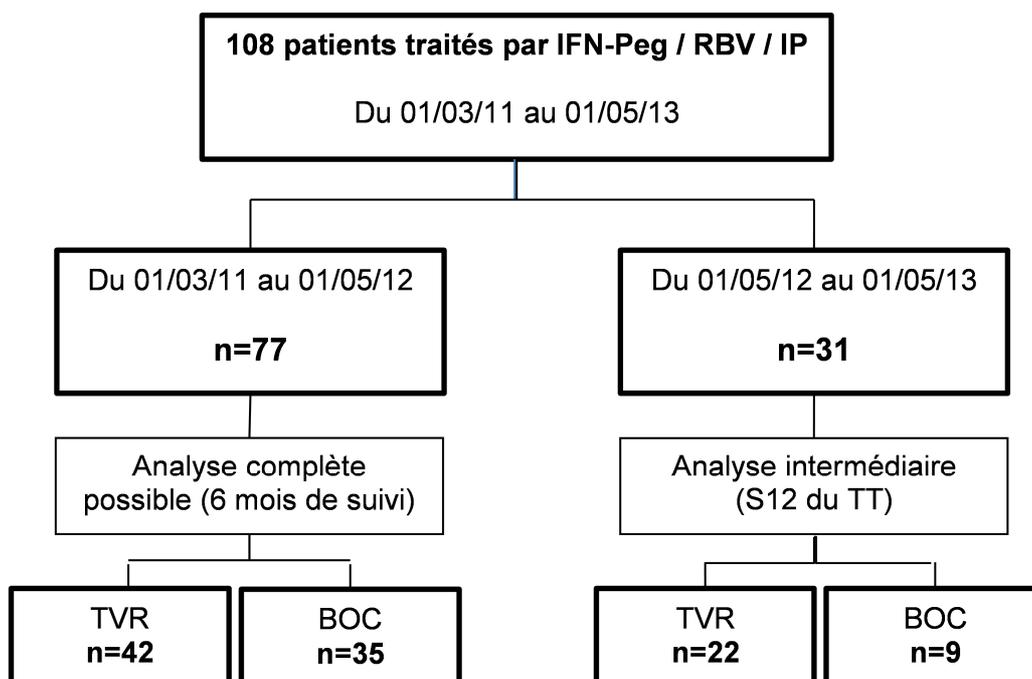


Figure 8: Flow chart

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le Tableau IV. Les trois quarts des patients (79/108) étaient des hommes. L'âge moyen était de 53 ans, 63% des patients étaient infectés par un génotype 1a du VHC. La charge virale moyenne était de 6 log UI/mL et 79 patients (73%) avaient une virémie élevée supérieure à 800 000 UI/ml. Dans le groupe

1, il y avait un patient co-infecté par le VIH, un patient co-infecté VHB, deux patients transplantés et 1 patient avec CHC inscrit sur la liste de transplantation.

Le polymorphisme de l'IL28b a été réalisé chez 59 patients et parmi eux, 13 (22%), 41 (70%), 5 (8%) patients étaient respectivement CC, CT et TT.

Trente-cinq patients (32%) étaient naïfs de tout traitement antiviral. Trente patients (28%) étaient des répondeurs-rechuteurs, 17 (16%) des répondeurs partiels et 25 des (23%) répondeurs nuls. Dans un cas la réponse au traitement antérieur n'a pas pu être déterminée. Les patients de plus de 60 ans étaient plus nombreux dans le groupe 1 (22%) que dans le groupe 2 (6% ;  $p=0,08$ ). Il y avait plus de patients en surpoids (BMI > 25) dans le groupe 1 (55%) que dans le groupe 2. Finalement, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe 1 et le groupe 2.

Soixante-six patients (61%) avaient un stade de fibrose sévère F3 ou F4. Parmi eux, 51 patients avaient une cirrhose dont 49% d'entre eux avaient une hypertension portale. Tous les patients atteints de cirrhose étaient Child-Pugh A sauf un patient du groupe 2 qui était B7. Le taux de plaquettes initial était inférieur à  $100\ 000/\text{mm}^3$  chez 14 patients du groupe 1 et 5 du groupe 2. Parmi ces 19 patients, 18 étaient F4. Le taux d'albumine était inférieur à 35 g/dl chez 6 patients du groupe 1 et 3 patients du groupe 2. Parmi eux, 6 étaient F4.

Tableau IV: Caractéristiques des patients, en général et selon leur IP

	Nombre de patients (%)					
	Groupe 1			Groupe 2		
	Tous n=77	TVR n=42	BOC n=35	Tous n=31	TVR n=22	BOC n=9
Age moyen (extrêmes)	54 (33-73)	54 (37-73)	53 (33-72)	52 (30-68)	52 (43-68)	51 (30-59)
Age > 60 ans	17 (22)	8 (19)	9 (26)	2 (6)	2 (6)	0 (0)
Sexe masculin	53 (69)	32 (76)	21 (60)	26 (84)	18 (82)	8 (89)
BMI moyen (extrêmes)*	26 (18-47)	28 (18-47)	24 (18-31)	24 (18-32)	24 (19-32)	24 (18-30)
Patients en surpoids (BMI>25)	42 (55)	30 (71)	12 (34)	9 (29)	6 (27)	3 (33)
Consommation d'alcool excessive	13 (17)	7 (17)	6 (17)	5 (16)	3 (14)	2 (22)
ARN VHC-log UI/ml	6,1	6,1	6,0	6,0	6,0	6,0
ARN VHC >800 000 UI/ml	55 (71)	32 (76)	23 (66)	24 (77)	17 (77)	7 (78)
Génotype viral						
1a	47 (61)	27 (64)	20 (57)	21 (68)	13 (59)	8 (89)
1b	30 (39)	15 (36)	15 (43)	10 (32)	9 (41)	1 (11)
Génotype IL28b						
Non déterminé	38 (49)	22 (52)	16 (46)	21 (68)	16 (73)	4 (44)
CC	39 (51)	20 (48)	19 (54)	10 (32)	6 (27)	5 (56)
CT	11 (14)	7 (17)	4 (11)	2 (6)	2 (9)	0 (0)
TT	24 (31)	13 (31)	11 (31)	17 (55)	12 (55)	4 (44)
TT	3 (4)	2 (5)	1 (3)	2 (6)	2 (9)	0 (0)
Réponse à un traitement précédent						
Naïfs	22 (29)	9 (21)	13 (37)	13 (42)	10 (45)	3 (33)
Répondeurs-rechuteurs	25 (33)	16 (38)	9 (26)	5 (16)	5 (23)	0 (0)
Répondeurs partiels	13 (17)	6 (14)	7 (20)	4 (13)	2 (9)	2 (22)
Répondeurs-nuls	16 (21)	10 (24)	6 (17)	9 (29)	5 (23)	4 (44)
Non déterminé	1 (1)	1 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Degré de fibrose						
F0	3 (4)	1 (2)	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
F1	13 (17)	7 (17)	6 (17)	7 (23)	5 (23)	2 (22)
F2	13 (17)	8 (19)	5 (14)	6 (19)	4 (18)	2 (22)
F3	11 (14)	6 (14)	5 (14)	4 (13)	3 (14)	1 (11)
F4	37 (48)	20 (48)	17 (49)	14 (45)	10 (45)	4 (44)
F4 sans HTP	10 (13)	5 (12)	5 (14)	2 (6)	1 (5)	1 (11)
F4 avec HTP	18 (23)	11 (26)	7 (20)	5 (16)	2 (9)	3 (33)
F4 HTP non déterminée	9 (12)	4 (10)	5 (14)	7 (23)	7 (32)	0 (0)

\*disponible pour 106 patients

## 2. Traitement

La dose moyenne de RBV prescrite au début du traitement était de 16,3 mg/kg/j dans le groupe 1 et de 14,0 mg/kg/j dans le groupe 2 ( $p=0,0004$ ). La plupart des patients ont reçu de l'IFN-Peg alfa 2a : 50 patients (65%) dans le groupe 1 et 25 patients (81%) dans le groupe 2. Soixante-quatre patients (59%) ont fait une PIB. La durée moyenne de la PIB était de 40,5 jours. Quarante et un des 44 patients traités par BOC et 23 des 64 patients traités TVR ont fait une PIB. La durée moyenne des IP était de 11 semaines pour les patients traités par TVR et 25 semaines pour ceux traités par BOC. Onze patients (14%) du groupe 1 ont eu un

traitement court (24 à 28 semaines) du fait d'une réponse virologique rapide étendue (eRVR : ARN indétectable aux semaines 4 et 12 et de la trithérapie).

### 3. Efficacité

---

Sur les 108 patients traités par trithérapie, la charge virale aux semaines 2, 4, 8 et 12 après le début des IP était indétectable pour 13 (12% en ITT, 24% en PP), 54 (50% en ITT, 53% en PP), 66 (61% en ITT, 72% en PP) et 69 (64% en ITT, 68% en PP) patients. Les résultats d'efficacité sont résumés dans le Tableau V. Les semaines correspondent au temps écoulé après le début des IP, la PIB n'apparaît donc pas.

Trente-huit (49% en ITT, 52% en PP) et 16 (52% en ITT, 55% en PP) patients respectivement dans les groupes 1 et 2 avaient une charge virale indétectable après 4 semaines de trithérapie (S4). Cette réponse précoce était plus fréquente dans le groupe TVR (59%) que dans la groupe BOC (36%,  $p=0,02$ ).

Une eRVR était observée dans 42% (45% en PP) des cas du groupe 1 et 45% (48% en PP) des cas du groupe 2. C'était le cas chez 13 patients (29%) traités par BOC et 33 patients (52%) traités par TVR ( $p=0,03$ ).

Le taux de réponse virologique (ARN indétectable) à S12 de la trithérapie était de 65%. Il n'y avait pas de différence significative quand au sexe, à l'âge, au poids, à la consommation d'alcool, au type d'IFN-Peg utilisé et à la dose initiale prescrite de RBV. Le stade de fibrose (79% d'ARN indétectable à S12 pour les patients  $\leq$  F2 vs 56% pour  $\geq$  F3,  $p=0,017$ ) et la réponse précédente à une bithérapie (74% d'ARN indétectable à S12 pour les patients naïfs et RR vs 50% pour RP et RN,  $p=0,01$ ) étaient les seuls facteurs prédictifs de la réponse virologique à S12. En analyse multivariée, seule la réponse antérieure au traitement était un facteur indépendant prédictif de la réponse virologique à S12 (RN ou RP : OR=0,41 [0,17-0,99]). Enfin, les patients dont l'ARN viral était indétectable à S4 avaient plus de chances d'avoir un ARN viral indétectable à S12 (63% vs 49% ;  $p=0,0018$ ).

Tableau V: Efficacité virologique en général et selon l'IP

Nombre de patients (%)						
ARN VHC indétectable	Groupe 1			Groupe 2		
	Tous n=77	TVR n=42	BOC n=35	Tous n=31	TVR n=22	BOC n=9
Semaine 2	5 (6)	4 (10)	1 (3)	8 (26)	6 (27)	2 (22)
Semaine 4	38 (49)	25 (60)	13 (37)	16 (52)	13 (59)	3 (33)
Semaine 12	50 (65)	28 (67)	22 (63)	19 (61)	17 (77)	2 (22)
En fin de traitement	45 (58)	23 (55)	22 (63)			
Semaine 60	42 (55)	23 (55)	19 (54)			
Semaine 72 (RVS)	42 (55)	23 (55)	19 (54)			
Echec du traitement	35 (45)	19 (45)	16 (46)			
Rechute*	8 (10)	3 (7)	5 (14)			
Non réponse <sup>‡</sup>	6 (8)	1 (2)	5 (14)			
Echappement virologique <sup>§</sup>	8 (10)	6 (14)	2 (6)			
Arrêt prématuré du traitement	10 (13)	7 (17)	3 (9)			
Données manquantes	3 (4)	2 (5)	1 (3)			

\*Rechute : ARN VHC détectable pendant la période de suivi chez des patients ayant un ARN viral indétectable sous traitement  
<sup>‡</sup>Non réponse : ARN VHC détectable pendant toute la durée du traitement  
<sup>§</sup>Echappement virologique : augmentation de plus d'1 log UI/mL en comparaison à la charge virale la plus basse ou taux d'ARN viral > 100 UI/mL chez des patients ayant un ARN indétectable auparavant.

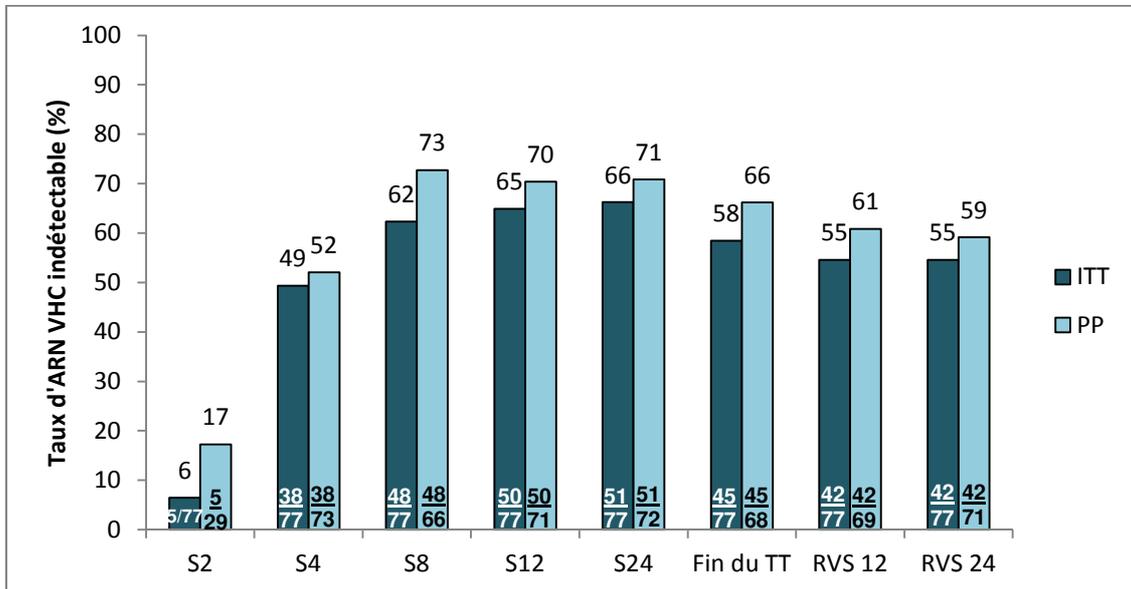
L'ensemble des résultats virologiques du groupe 1 est résumé en Figure 9. La charge virale était indétectable chez 45 (58% en ITT, 66% en PP) patients en fin de traitement et chez 42 (55% en ITT, 61% en PP) à la semaine 60. Le taux de RVS était de 55% en ITT ; 59% en PP (42 patients). Il n'y avait aucune différence entre les deux IP.

Les 24 échecs virologiques observés étaient liés à une rechute dans 8 cas, une non-réponse dans 6 cas et un échappement dans 8 cas. Les 10 autres échecs du traitement étaient liés à un arrêt prématuré du traitement. La RVS n'a pas pu être déterminée chez 3 patients qui ont été considérés comme des échecs virologiques dans l'analyse en intention de traiter (Figure 10). Parmi les patients échappeurs sous TVR, 1 était indétectable sous IP et a échappé pendant la bithérapie ; 2 autres patients étaient détectables non quantifiables sous IP et ont également échappé sous bithérapie. Il n'y a eu qu'un seul cas d'échappement sous IP après que l'ARN viral ait été indétectable.

Sur les 47 patients qui ont fait une PIB. A la fin de cette phase, parmi les 9 (19%) qui ont eu une baisse < 1 log de leur charge virale, 3 patients ont eu une RVS. Parmi les 37 patients qui

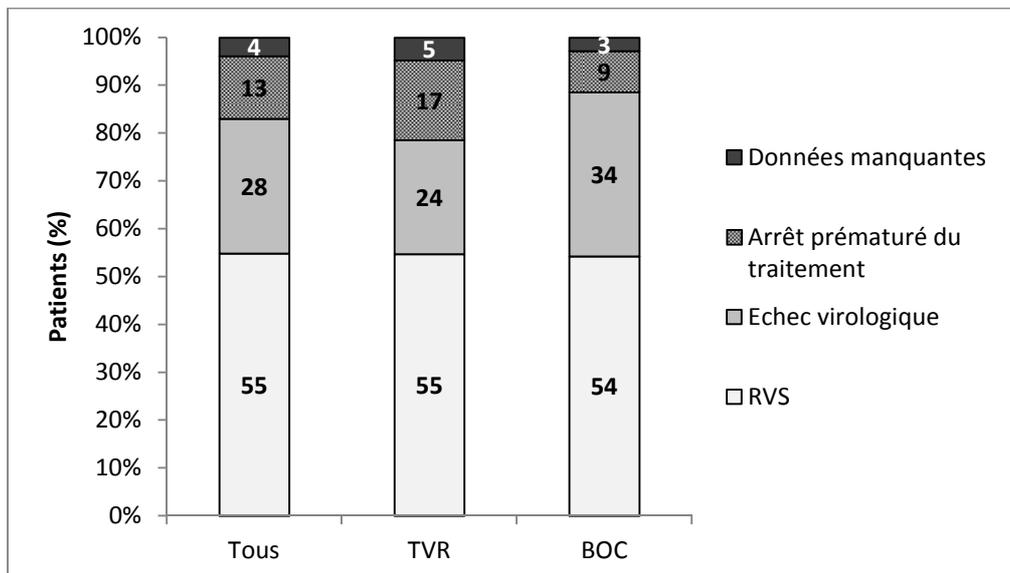
ont eu une baisse  $\geq 1$ log de leur charge virale, 21 (57%) ont eu une RVS. Le résultat de la PIB n'était pas connu chez 1 patient.

Figure 9: Résultats virologiques du groupe 1



ITT : analyse en intention de traiter. PP : analyse per-protocole. TT : traitement  
L'axe des abscisses représente les semaines de trithérapie (S2, S4, S8, S12 et S24) et n'inclue donc pas, par définition, la PIB. Pour rappel, dans le groupe 1, 47 patients ont eu une PIB.

Figure 10: RVS et échecs du groupe 1, en général et selon l'IP



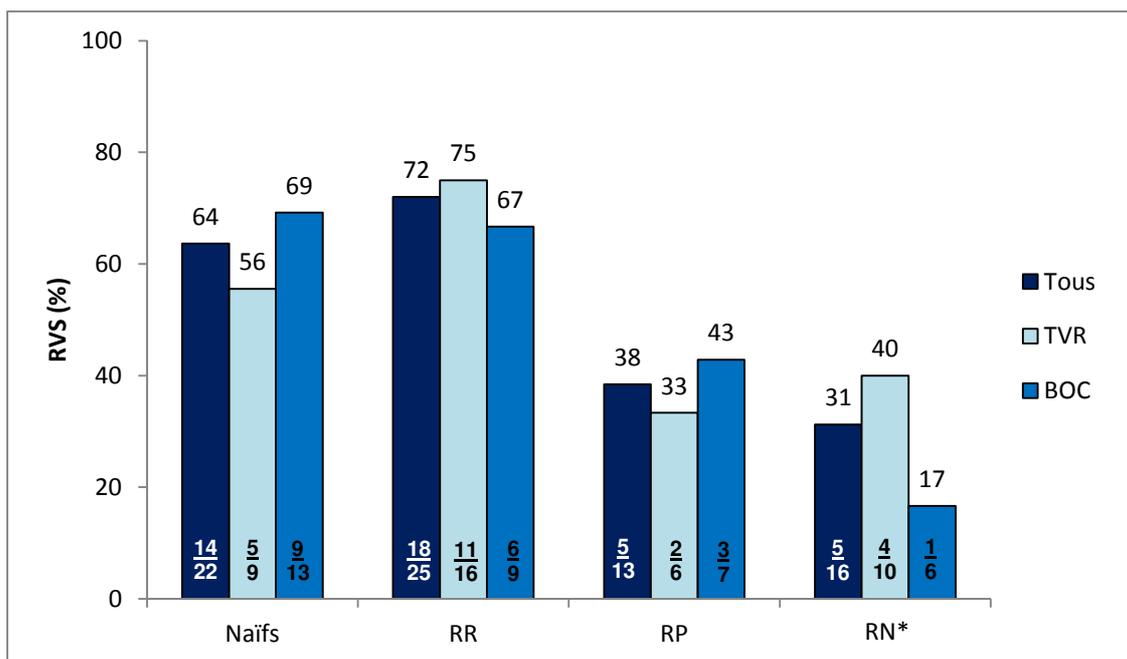
Les arrêts prématurés du traitement étaient secondaires à la survenue d'un EI ou au choix du patient.

Tableau VI: Facteurs prédictifs de RVS 24 dans le groupe 1

Nombre de patients / nombre total (%)		
	Groupe 1	p
<b>Facteurs prédictifs pré-thérapeutiques</b>		
Sexe		
Homme	29/53 (55)	0,96
Femme	13/24 (54)	
BMI		
<25	16/30 (53)	0,93
≥25	25/46 (54)	
Ethylisme chronique		
Oui	5/13 (38)	0,2
Non	37/64 (58)	
Génotype VHC		
1a	22/47 (47)	0,09
1b	20/30 (67)	
IL28b		
CC	9/11 (82)	0,06
Non CC	13/27 (48)	
Fibrose		
F0 F1 F2	21/29 (72)	0,01
F3 F4	21/48 (44)	
Réponse à un traitement antérieur		
Naïf et RR	32/48 (67)	0,006
RP et RN	10/29 (34)	
<b>Facteurs prédictifs thérapeutiques</b>		
Période de PIB		
Oui	25/48 (52)	0,58
Non	17/29 (59)	
Dose de RBV (mg/kg)		
≤13	5/13 (38)	0,22
>13	36/63 (57)	
Type IFN		
IFN 2a	30/50 (60)	0,19
IFN 2b	12/27 (44)	
Anémie < S12		
Anémie (Hb < 10 g/dL)	16/33 (48)	0,4
Pas d'anémie	25/43 (58)	
Réponse à S4		
ARN négatif	26/39 (67)	0,03
ARN positif	15/36 (42)	
Réponse à S12		
ARN négatif	36/47 (77)	<0,0001
ARN positif	6/27 (22)	

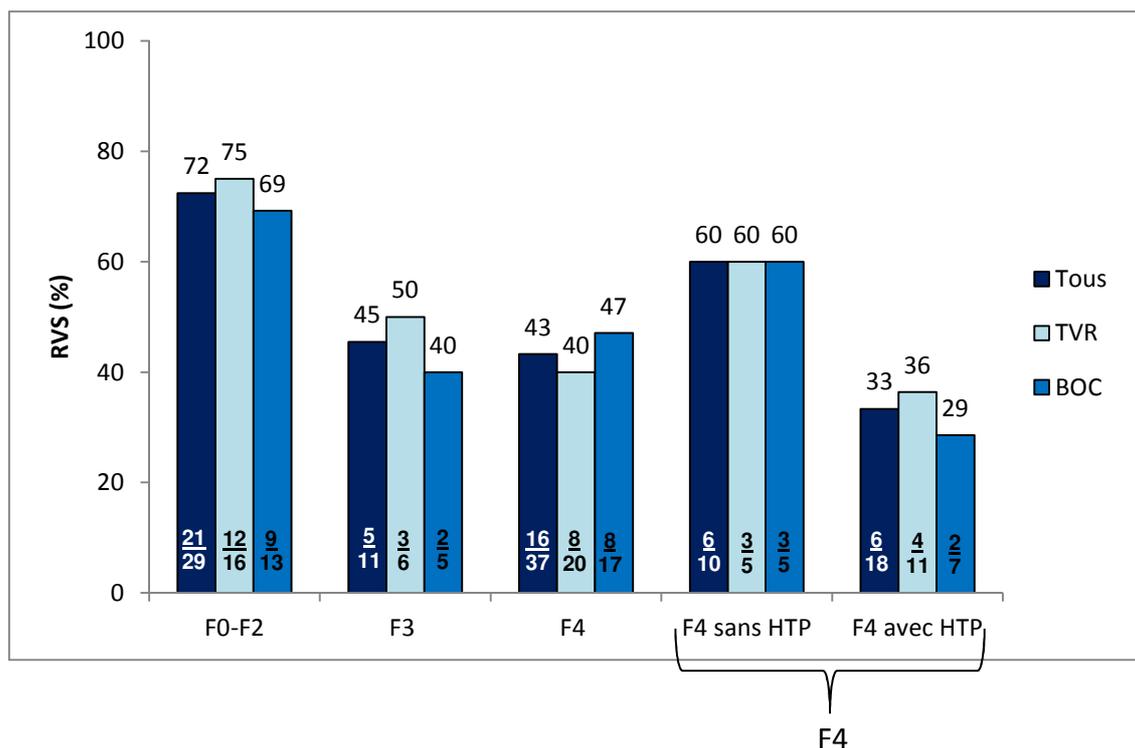
En analyse univariée, l'absence de consommation excessive d'alcool, l'infection par un génotype 1b, le génotype CC de l'IL28b n'était pas prédictif de la RVS (Tableau VI). En revanche, l'absence de fibrose sévère ( $\leq$  F2), la réponse suivie d'une rechute à une précédente bithérapie (RR) ou l'absence de traitement antérieur (naïf) étaient des facteurs prédictifs de RVS (Tableau VI et Figures 11 et 12). L'analyse multivariée réalisée sur les facteurs prédictifs pré-thérapeutiques a permis d'identifier comme facteur prédictif indépendants : l'absence de fibrose sévère (OR : 3,11 ; IC95% [1.02-9.43] ; p=0,046), être naïf ou RR (OR : 3,21 ; IC95% [1.11-9.26] ; p=0.032). Enfin la réponse virologique après 4 et 12 semaines de traitement était prédictive de la RVS. Elle était observée chez 67% des patients qui avaient un ARN indétectable à S4 (versus 42% chez les autres, p=0,03) et chez 77% des patients qui avaient un ARN indétectable à S12 (versus 22% chez les autres, p<0,0001).

Figure 11: Taux de RVS en fonction de la réponse à un précédent traitement



\*dont 2 patients F4 sans HTP

Figure 12: Taux de RVS en fonction du degré de fibrose



Certains patients avaient un profil particulier. Un patient avait une co-infection par le VIH. Il était au stade F4, RP et avait des VO. Son taux initial de plaquettes était de 50 000/mm<sup>3</sup>. Son albuminémie était à 51 g/dL. Il a été traité par BOC pendant 44 semaines après 4 semaines de PIB. Sa charge virale est devenue indétectable 8 semaines après le début de l'IP. Il a finalement obtenu une RVS.

Un second patient, transplanté hépatique, F3, RP, a également obtenu une RVS sous TVR. Pour des raisons d'intolérance au TVR, un patient, F1, naïf, IL28b TT, a interrompu l'IP 2 semaines après son introduction et a poursuivi une bithérapie seule pendant 48 semaines au total, il a obtenu une RVS. Un second patient, F2, naïf, IL28b CC, a décidé d'arrêter son traitement après 18 semaines de BOC. Il est également en RVS.

Un autre patient, après un traitement court de 28 semaines (eRVR et traitement par BOC), a obtenu une RVS12. Il a été opéré d'un petit CHC unique et a rechuté au décours : l'ARN était à nouveau détectable 24 semaines après l'arrêt du traitement.

Enfin, deux patients F4 ont été transplantés pour un CHC pendant ou après leur trithérapie. La première patiente a reçu du TVR. Elle a été transplantée à la 30<sup>ème</sup> semaine de la trithérapie. Le second patient traité par BOC a été transplanté 3 mois après la fin du

traitement. Tous les 2 étaient indétectables au moment de la transplantation hépatique et ont rechuté rapidement après.

#### 4. Tolérance de la trithérapie

##### a. Effets indésirables graves et décès

Tous les patients ont eu au minimum un effet indésirable (EI) sous traitement (asthénie invalidante ou amaigrissement). Un événement indésirable grave (EIG) est survenu chez 32 patients (30%) pendant les 3 premiers mois de traitement. Parmi ces patients, 24 patients étaient dans le groupe 1 (31%) et 8 (26%) dans le groupe 2. Un patient pouvait avoir un ou plusieurs EIG. Dans le groupe 1, sur la durée totale du traitement, 34 patients (44%) ont développé un EIG. Dans ce groupe, 59% des patients âgés de plus de 53 ans et 86% des patients ayant un taux initial de plaquettes  $<100\ 000/\text{mm}^3$  développaient un EIG et ce, de façon statistiquement significative (Tableau VII). Il n’y avait pas de différence significative en ce qui concernait le taux initial d’albumine.

Tableau VII: Incidence des EIG en fonction de l'âge et du taux initial de plaquettes dans le groupe 1

Nombre de patients / nombre total (%)				
	Groupe 1	p	OR	IC à 95%
<b>Age</b>				
≥ 53 ans	25/42 (59)	0,03	4,5	1,5-14,3
< 53 ans	9/35 (26)			
<b>Taux initial de plaquettes</b>				
≥ 100 000/mm <sup>3</sup>	22/62 (35)	0,0009	0,08	0,01-0,43
< 100 000/mm <sup>3</sup>	12/14 (86)			

Il y a eu 4 décès dans le groupe 1: 3 patients sont décédés pendant le traitement, un autre pendant la période de suivi. Leurs caractéristiques sont résumées dans le Tableau VIII.

Concernant la première patiente, avant de débiter le BOC, elle était sous bithérapie depuis 9 mois. Elle avait un taux de plaquettes à  $124\ 000/\text{mm}^3$  avant traitement. Elle a échappé à la bithérapie pégylée avec un virus de nouveau détectable mais non quantifiable et le BOC a été ajouté. Le traitement était efficace, la charge virale était négative dès la 4<sup>ème</sup> semaine de trithérapie. Une thrombopénie sévère est survenue. Elle est sortie contre avis médical au bout de quelques jours. Le second décès a eu lieu après la fin de traitement. Ce patient n’a

reçu que 45 semaines de traitement en raison d'une importante altération de l'état général secondaire au développement d'un CHC. Sa charge virale était indétectable sous traitement. Le 3<sup>ème</sup> patient est décédé 10 semaines après l'arrêt du TVR. C'était un buveur excessif avec une addiction aux psychotropes. Enfin, le 4<sup>ème</sup> décès est survenu à la fin de la période de traitement par TVR. Ce patient avait des co-morbidités cardio-vasculaires importantes : diabète, dyslipidémie, artériopathie oblitérante des membres inférieurs, insuffisance rénale chronique sévère (Cl 55 ml/min selon la formule MDRD) et schizophrénie. Il avait un traitement psychiatrique comportant des neuroleptiques et benzodiazépines. Sa charge virale était indétectable à partir de S8. Les deux derniers patients ont été retrouvés décédés à leur domicile sans étiologie précise. Leur kaliémie était normale quelques jours avant leurs décès.

Chaque décès a fait l'objet d'une déclaration à la Pharmacovigilance.

Tableau VIII: Caractéristiques des décès survenus pendant ou après la trithérapie antivirale C

	Décès N°1	Décès N°2	Décès N°3	Décès N°4
<b>Sexe</b>	Féminin	Masculin	Masculin	Masculin
<b>Age</b>	47	62	49	53
<b>Genotype</b>	1a	1b	1a	1a
<b>Réponse à un traitement précédent</b>	Naïf	RP	Naïf	RP
<b>Fibrose</b>	F4 avec VO	F4	F3	F2
<b>IP</b>	BOC	TVR	TVR	TVR
<b>Taux de plaquettes au début des IP (<math>\times 10^3/\text{mm}^3</math>)</b>	30	284	198	249
<b>Albuminémie initiale (g/dL)</b>	35	40	41	45
<b>Date du décès (semaines de trithérapie)</b>	12	49	22	12
<b>Cause(s) du décès</b>	Hémorragie intracérébrale secondaire à une thrombopénie	CHC rapidement évolutif	indéterminée	indéterminée

Vingt patients (18%) ont été hospitalisés pendant les 12 premières semaines de traitement et 6 patients du groupe 1 (8%) ont été hospitalisés durant les semaines suivantes. Parmi ces patients, 23/26 (88%) étaient  $\geq$  F4.

## b. Toxicité hématologique

---

- **Anémie**

Pendant les 12 premières semaines du traitement 43% et 48% des patients, respectivement dans les groupes 1 et 2 ont développé une anémie. Il n'y avait pas de différence entre les groupes traités par TVR ou BOC. Au total, 39%, 14%, et 13% des patients ont respectivement nécessité une prescription d'EPO, une diminution des doses de RBV et une transfusion sanguine. Le nombre moyen de culots globulaires transfusés par patient était estimé à 5.

Le taux de survenue d'une anémie était moins important après les 3 premiers mois de traitement. Effectivement, 23% des patients du groupe 1 étaient anémiés après les 12 premières semaines de traitement. L'anémie était également moins sévère ( $Hb < 8g/dL$ ), il y avait moins de recours à l'EPO, moins de diminution de RBV et moins de transfusion. Par ailleurs, parmi les patients ayant été traité par TVR, lorsque la période de traitement par IP était terminée, la proportion de patient non anémié était plus élevée.

- **Neutropénie**

Pendant les 12 premières semaines de traitement, 28% des patients ont développé une neutropénie ( $PNN < 1000/mm^3$ ). L'IFN a dû être diminué pour 8 d'entre eux ; un a été traité par G-CSF. Il n'y a pas eu d'infections sévères recensées chez ces patients considérés immunodéprimés.

Au-delà des 3 premiers mois de traitement, le taux de survenue d'une neutropénie était globalement identique dans le groupe 1.

- **Thrombopénie**

Presque la moitié des patients (46%) ont eu une thrombopénie (taux de plaquettes  $< 100\,000/mm^3$ ) pendant les 12 premières semaines de traitement. 12% avaient une thrombopénie de grade 3 et 3% de grade 4. Quatre patients ont reçu des culots plaquettaires et 2 ont nécessité l'ajout de facteur de croissance plaquettaire pour poursuivre le traitement. Ces 2 patients avaient une cirrhose et l'un d'eux des varices œsophagiennes à la FOGD. Les 4 patients ayant été transfusés ont également reçu des culots globulaires pour une anémie de grade 3/4.

Une fois les 12 premières semaines de traitement achevées, le taux de survenue de thrombopénie était moins important, estimé à 38% parmi les patients du groupe 1.

Cinq patients ont eu des complications secondaires à la survenue d'une thrombopénie. Une patiente est décédée d'une hémorragie intracérébrale (voir plus haut); un second a été hospitalisé pour une hémorragie méningée; un troisième a été hospitalisé pour aplasie avec ecchymoses cutanées; un autre a développé un purpura thrombopénique; le dernier a eu un épistaxis abondant. Respectivement leur taux minimal de plaquettes était  $<1000/\text{mm}^3$ ,  $63\,000/\text{mm}^3$ ,  $5000/\text{mm}^3$ ,  $35\,000/\text{mm}^3$  et  $40\,000/\text{mm}^3$ .

Le patient ayant présenté une aplasie sous TVR, a été transfusé de 14 culots globulaires et 18 concentrés plaquettaires. Tous les traitements antiviraux ont été stoppés à la 8<sup>ème</sup> semaine. Il était F4 avec une HTP, RR. Il avait négativé sa charge virale dès S4 puis a rechuté après l'arrêt du traitement.

Chez les 3 autres patients vivants, une RVS a été obtenue.

### c. Toxicité cutanée

---

Les effets indésirables cutanés ont principalement été rapportés lors des 3 premiers mois de traitement dans le groupe recevant du TVR. En effet, 32/64 (50%) patients sous TVR ont eu un rash. Parmi eux, 6 patients ont eu un rash de grade 2 et 2 un rash de grade 3. Aucun patient n'a eu de rash grade 4 avec mise en jeu du pronostic vital. Les 2 patients ayant présenté un rash de grade 3 ont interrompu prématurément leur traitement et l'un d'eux a été hospitalisé pour surveillance rapprochée.

Un patient, ayant eu un rash de grade 2 a été traité par corticostéroïdes topiques. Il a développé, dans un second temps, une surinfection cutanée avec une folliculite abcédée nécessitant une mise à plat chirurgicale et mise en route d'une antibiothérapie.

Dans les groupes traités par BOC, la survenue d'un rash cutané était moins fréquent (10/44 (23%)) mais la différence n'était pas significative ( $p=0,4$ ).

#### d. Autres effets indésirables

---

- **Carcinome hépatocellulaire**

Trois patients ont eu une découverte de CHC pendant leur trithérapie ou lors de leur période de suivi. Le premier a été opéré d'un nodule unique de CHC et a rechuté en post-opératoire. Il n'avait jamais reçu d'EPO.

Les deux autres patients ont développé un CHC d'emblée multifocal pendant leur trithérapie. Le premier patient avait 65 ans, était F4 sans HTP, RR, IL28b CT. Il a été traité par BOC pendant 44 semaines et a reçu de l'EPO dès la 3<sup>ème</sup> semaine de traitement pour une anémie de grade 3/4. Son CHC a été découvert 8 semaines après le début des IP. Une échographie réalisée 6 mois auparavant par le même opérateur entraîné, était normale. Après plusieurs cures de chimio-embolisation et un radio-embolisation à l'Yttrium, il a été greffé pendant la période de suivi et a rechuté sur le plan virologique. Sur le plan carcinologique il a récidivé sur le plan pulmonaire 5 mois après la greffe et est décédé 7 mois plus tard.

Le second patient a eu une histoire très similaire avec un CHC ayant une évolution très agressive. Il recevait du TVR et était également sous EPO à partir de la 8<sup>ème</sup> semaine de traitement pour une anémie de grade 3/4. Son CHC a été découvert 5 mois après le début des IP, alors qu'il était sous bithérapie seule. Il n'y a pas eu de réponse à une cure de chimio-embolisation associée à une radiothérapie externe. Il est décédé pendant la période de suivi (cf ci-dessus) 6 mois après le diagnostic.

- **Décompensation hépatique**

Il y a eu 7 décompensations hépatiques pendant le traitement antiviral (6 dans le groupe 1, 1 dans le groupe 2). Parmi eux, un patient était traité par TVR ; il avait une cirrhose compliquée d'une hypertension portale. Il avait 46 ans, était naïf, génotype IL28b CC, son taux initial de plaquettes était de 60 000/mm<sup>3</sup>, albuminémie 29g/dL. Il a été hospitalisé à la 8<sup>ème</sup> semaine pour ascite, pupura et détresse respiratoire aiguë dans un contexte de cholécystite aiguë. Tous les traitements antiviraux ont été arrêtés. Sa charge virale 24 semaines après l'arrêt du traitement était négative.

Une patiente a présenté un tableau de décompensation oedémato-ascitique 2 semaines après avoir débuté l'IFN-Peg et la RBV. Elle n'a reçu qu'une dose de BOC.

- **Insuffisance rénale aiguë**

Deux patients ont été hospitalisés pour la survenue d'une insuffisance rénale aiguë sous TVR. Ils avaient respectivement, une clairance de la créatinine selon la formule MDRD à 106 et 70 mL/min. Quatre et 6 semaines après le début de l'IP, la clairance rénale a baissé à 37 et 36 mL/min. Lors de l'hospitalisation, leur fonction rénale s'est améliorée après réhydratation par voie intraveineuse et arrêt des médicaments néphrotoxiques. Ils ont pu poursuivre leur traitement. La première patiente n'a pas récidivé mais le second patient a dû être régulièrement hospitalisé pour réhydratation par voie intraveineuse. Il est toujours sous bithérapie.

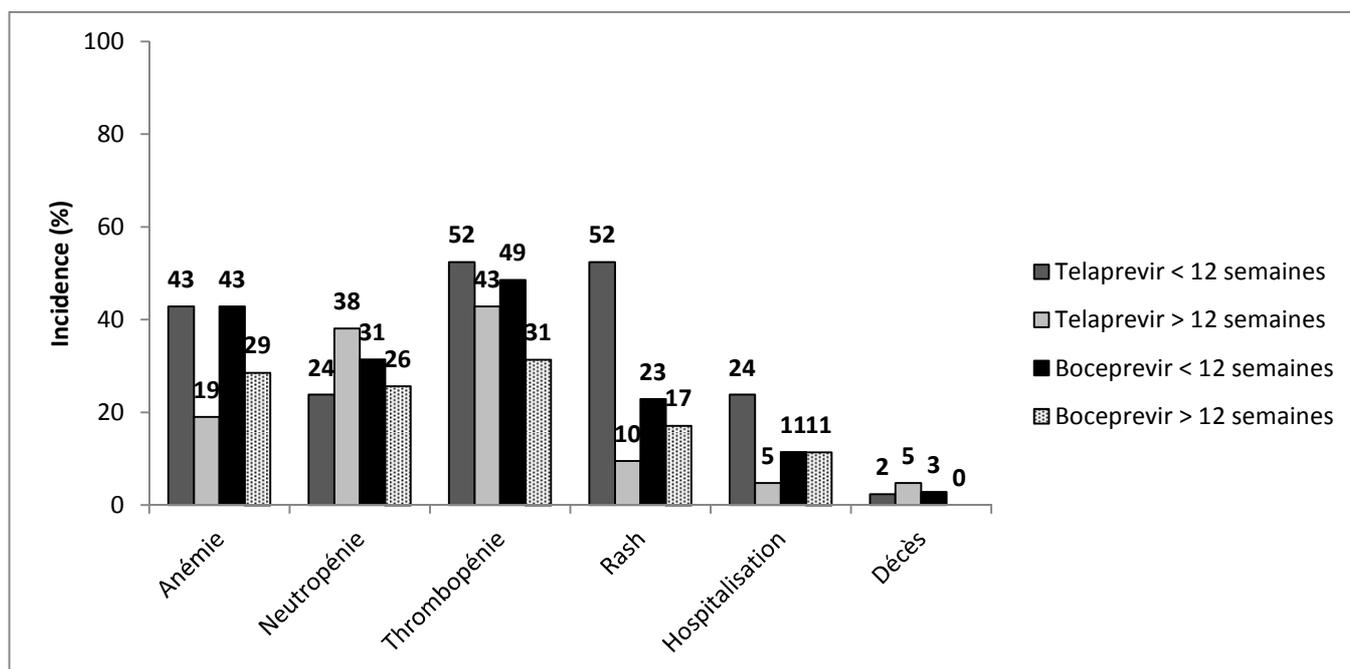
- **Autres**

Une patiente non cirrhotique (F3) a développé des troubles cognitifs sous traitement ; ceux-ci ont complètement régressé pendant la période de suivi. Cette patiente a reçu du TVR et la durée totale du traitement a été réduite à 35 semaines. Malgré cela, sa charge virale était indétectable à la 72<sup>ème</sup> semaine. Deux patients ont présenté des malaises avec pertes de connaissance sous BOC. Un patient a fait une primo-infection anale à HSV. Enfin, pendant la période de suivi, un patient a développé une polyarthrite rhumatoïde vraisemblablement secondaire à la prise d'IFN.

## 5. Cinétique de survenue des effets indésirables

Les effets indésirables sont survenus principalement pendant les 3 premiers mois suivant l'initiation des IP sauf pour la survenue de neutropénie et les décès (Figure 13). Le type d'IP utilisé ne semblait pas influencer la cinétique de survenue des EI hématologiques. Cependant le taux de survenue de rash et le nombre d'hospitalisations ont été plus fréquents dans le groupe traité par TVR pendant les 3 premiers mois de traitement.

Figure 13: Incidence des EI (groupe 1) en fonction du type d'IP reçu et de la date de survenue



N° de patients / N total						
	Anémie	Neutropénie	Thrombopénie	Rash	Hospitalisation	Décès
Telaprevir < 12S	18/42	10/42	22/42	22/42	10/42	1/42
Telaprevir > 12S	8/42	16/42	18/42	4/42	2/42	2/42
Boceprevir <12S	15/35	11/35	17/35	8/35	4/35	1/35
Boceprevir <12S	10/35	9/35	11/35	6/35	4/35	0

# Discussion

---

Notre étude avait pour objectif principal d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la trithérapie « dans la vraie vie ». Nous avons étudié rétrospectivement 108 patients traités par TVR ou BOC entre Mars 2011 et Mai 2013. Le premier groupe de 77 patients avait terminé son traitement ainsi que sa période de suivi. Avec l'étude de cohorte autrichienne<sup>29</sup>, il s'agit des premiers résultats rapportés de RVS à S24 dans une cohorte. En effet, en dehors des essais de phase III ou des résultats d'analyses intermédiaires, très peu de données d'efficacité virologique sont actuellement disponibles.

Néanmoins, des résultats d'analyse intermédiaire ont été présentés à l'EASL 2013. Une cohorte allemande<sup>30</sup> a inclus 400 patients suivis pendant 24 semaines de traitement par TVR. 79% des patients avaient un ARN viral indétectable à S4 (RVR) contre 49% dans notre travail. Il faut noter que seulement 16% des patients allemands étaient cirrhotiques contre 47% dans notre travail. Les patients en échec de traitement obtenaient une RVR dans 78% des cas mais il n'y avait pas de distinction entre les RR et RN/RP alors que 41% de leur effectif global était composé de RR. Leur analyse n'était pas réalisée en ITT. Dans l'étude de Spengler<sup>36</sup>, le taux de RVR était de 41% seulement. Les 58 patients traités par BOC et analysés à S4 de la trithérapie étaient tous en échec de traitement dont 59% étaient RN ou RP. Les taux observés dans cette étude étaient donc tout à fait comparables aux nôtres : 32% de RVR pour les RN et RP contre 36% dans notre travail. Nous notons à nouveau que leur analyse n'était pas réalisée en ITT contrairement à la nôtre.

Dans l'étude espagnole<sup>31</sup> de Calleja, 102 patients naïfs et en échec de bithérapie ont été traités par IP. La majorité des patients (85%) étaient cirrhotiques et 69% étaient RN ou RP. En ITT, 58% des patients avaient un ARN viral indétectable à S12 du traitement et ce taux diminuait à 22% pour les RN. Dans notre travail, le taux de réponse virologique à S12 était de 36% pour les RN. Cette différence s'expliquant par le taux moins important de patients F4 dans notre cohorte.

Enfin seule une cohorte autrichienne a exposé son analyse intermédiaire et ses résultats de RVS à S24<sup>29</sup>. Les patients inclus avaient tous une fibrose sévère  $\geq$ F3. Sur les 110 patients inclus, l'arrêt prématuré du traitement a été observé chez 51 patients (47%) dont 31 arrêts pour échec virologique. Au total, seulement 3 patients ont obtenu une RVS mais 35 autres

sont toujours en cours de traitement. Une autre étude de cohorte<sup>37</sup> a observé un taux d'arrêt prématuré du traitement secondaire à la survenue d'EI ou en raison d'échec virologique dans 33% et 31% chez les patients traités par BOC et TVR. Aucun détail supplémentaire (taux respectifs de survenue d'EI et d'échec virologique, définition de l'échec virologique, temps de l'analyse intermédiaire) n'était précisé.

Dans notre travail, le taux global de RVS dans le premier groupe était de 55% en ITT. Ce taux peut paraître bas mais il regroupe différentes catégories de patients. En effet, notre population n'était pas sélectionnée et la moitié des patients étaient considérés comme difficiles à traiter : 68 (61%) patients avaient une fibrose sévère  $\geq$  F3 ; 42 (39%) étaient répondeurs-partiels ou répondeurs nuls. Lorsque les taux de RVS étaient rapportés au type de réponse à une bithérapie précédente, ceux-ci se rapprochaient de ceux observés dans les études de phase III. Ainsi, 64%, 72%, 42% et 31% des patients, respectivement naïfs, répondeurs-rechuteurs, répondeurs partiels et répondeurs nuls avaient une charge virale indétectable à la 72<sup>ème</sup> semaine. Cette différence était significative. Concernant l'influence de la fibrose, de façon attendue avoir une fibrose sévère était un facteur influençant négativement la RVS. Les taux de RVS entre les patients F3 et F4 étaient similaires (45% et 43% respectivement). Il semblait avoir une différence entre les patients F4 avec ou sans hypertension portale (33% vs 60% respectivement). De ce fait, les patients F4 sans HTP avaient un meilleur taux de guérison que les patients F3. Ce résultat est à prendre avec précaution au vu du manque de représentativité lié au faible échantillon de patients du groupe F4 sans HTP (10 patients).

Les modalités du traitement en lui-même ne semblaient pas influencer la réponse virologique. L'interféron utilisé n'avait pas d'influence sur la RVS. Il n'y avait pas d'impact de la dose de ribavirine. Enfin, les taux de RVS étaient identiques avec les 2 IP.

Sulkowski<sup>38</sup> avait montré que les taux de succès virologique étaient plus élevés pour les patients qui avaient présenté une anémie sous BOC (données issues de SPRINT-2). Dans cette étude, le taux de SVR était de 72% vs 58% chez les patients non anémiés ( $Hb \geq 10g/dL$ ). Dans notre travail, 39 patients du groupe 1 ont développé une anémie. Le taux de RVS (54%) était identique entre patients anémiés et ayant une  $Hb > 10g/dL$ . Il n'y avait pas de différence entre les patients transfusés (53%) et ceux ayant reçu de l'EPO (54%). De façon un peu

paradoxalement, le taux de RVS tendait à être supérieur pour les patients qui avaient eu une adaptation des doses de RBV en réponse à leur anémie (71% de RVS).

Nous avons également étudié des cas particuliers dont un patient de génotype CC, F4 avec une HTP qui a obtenu une RVS après seulement 8 semaines de trithérapie par TVR. 82% des patients de génotype CC du groupe 1 avaient une RVS et 6/7 (86%) patients CC ayant une RVR obtenaient une RVS. Ceci laisse évidemment suggérer la possibilité de raccourcir la durée du traitement chez ces patients aux chances particulièrement élevées de guérison. Ainsi, une étude de phase IIIb<sup>49</sup> a montré qu'un traitement de 12 semaines chez des patients ayant un ARN indétectable à S4 permettait d'atteindre 89% de RVS 12.

L'analyse intermédiaire de la cohorte CUPIC à S16<sup>26</sup> nous avait alertés sur le taux élevé de survenue d'EIG (40%) sous trithérapie antivirale dans une population de patients cirrhotiques. Dans notre travail, 61% des patients avaient une fibrose sévère  $\geq$ F3 et le taux de survenue d'EIG pendant les 3 premiers mois du traitement était de 30%. 14% (7/51) des patients cirrhotiques ont été pris en charge pour une décompensation hépatique et 4 décès ont été observés pendant ou après traitement, dont 3 chez des patients F3 ou F4.

Deux facteurs prédictifs de survenue de complications sévères lors de la trithérapie virale C avaient été mis en évidence dans CUPIC : un taux initial de plaquettes  $<100\ 000/\text{mm}^3$  et un taux initial d'albumine  $<35\text{g/L}$ <sup>26</sup>. Dans notre travail, seul le taux initial de plaquettes  $<100\ 000/\text{mm}^3$  a été associé à un taux élevé de survenue d'EIG. Les patients les plus âgés semblent également à risque et doivent être surveillés étroitement.

L'anémie était un effet indésirable fréquent qui concernait 44% des patients traités dont un quart d'entre eux avaient une Hb $<8$  g/dl et ont dû être transfusés. Sur le plan hématopoïétique, plus de la moitié des patients ont développé également une thrombopénie et celle-ci était sévère (taux de plaquettes  $<50\ 000/\text{mm}^3$ ) dans 30% des cas. Ainsi, plusieurs cas de thrombopénie sévère avec complications symptomatiques ont été rapportés et, une patiente, de 47 ans seulement, est décédée d'une hémorragie intracérébrale.

La toxicité cutanée était le plus souvent liée à la prise de TVR. Dans la très grande majorité des cas (83%), elle était de grade 1 et ne gênait pas la poursuite du traitement. Seuls 2 cas de toxicité de grade 3 sous TVR ont été observés imposant la suspension du traitement. Les

patients de notre étude avaient été bien sensibilisés au risque de survenue d'un rash. Tous les patients qui ont développé un rash ont été vus en consultation et adressés au dermatologue si nécessaire. L'emploi de corticostéroïdes topiques était fréquent.

Deux patients ont développé une insuffisance rénale (IR) sous TVR. Mauss et collaborateurs<sup>50</sup> ont également rapporté lors d'une étude observationnelle ouverte que 6,6% des patients sous TVR dégradent leur fonction rénale ( $p < 0,05$ ) en comparaison à la bithérapie seule. Il n'y avait pas de différence significative avec le BOC même si la tendance était également en faveur du développement d'une IR. Les patients traités par IP doivent donc avoir un suivi régulier de leur clairance de la créatinine.

Nous avons observé 2 cas de CHC d'emblée multifocaux et d'évolution rapidement agressive pendant la trithérapie. Ces 2 patients recevaient de l'EPO depuis plusieurs semaines et ont continué ce traitement après découverte de leur CHC. L'un est décédé 6 mois après le diagnostic, l'autre a été transplanté et est finalement décédé ultérieurement. L'un d'entre eux avait eu une échographie 6 mois avant qui était considérée comme normale par le même opérateur entraîné. Il y a une controverse depuis plusieurs années sur l'EPO et son rôle potentiel dans l'angiogenèse tumorale, la croissance et le développement des cancers. Des récepteurs endothéliaux à l'EPO ont été mis en évidence dans le CHC<sup>51</sup>. Il est possible que l'EPO ait favorisé le développement et l'évolution particulièrement agressifs de ces CHC. Quarante-deux patients (39%) dans cette cohorte ont reçu de l'EPO pendant les 12 premières semaines. L'EPO est largement utilisée dans la gestion de l'anémie induite par les traitements antiviraux du VHC grâce au PTT de 2008 (Protocole Temporaire Thérapeutique mis en place en 2008). Une évaluation de l'impact de l'usage de l'EPO au cours des traitements antiviraux serait utile. Il faut noter que l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) n'a pas renouvelé officiellement le PTT. La gestion de l'anémie sous BOC a fait récemment l'objet d'une étude randomisée qui a concerné l'utilisation de l'EPO à la réduction de la RBV. Le taux de RVS était le même dans les 2 groupes (71%) et les auteurs recommandaient de réduire d'abord la dose de RBV jusqu'à 50% de la dose initiale<sup>52</sup>.

Enfin, notre étude s'est intéressée à la cinétique de survenue des effets indésirables. Ainsi, nous avons remarqué que dans la grande majorité des cas, les EI survenaient lors des 3 premiers mois de traitement après initiation des IP. Les taux d'anémie, de thrombopénie, d'hospitalisation et d'EIG tendaient à diminuer après avoir passé ce seuil « critique » des 3

mois. Cette cinétique était plus marquée avec le TVR, qui est utilisé uniquement pendant ces 3 mois. Cependant, chez les patients sous BOC, qui poursuivaient l'IP, on constatait dans ces groupes qu'il y avait tout de même moins d'anémie et moins de thrombopénie au-delà de la 12<sup>ème</sup> semaine. Cette première période de traitement semble donc être cruciale et est impératif de maintenir une surveillance étroite des patients. Les patients n'ayant pas présenté d'effets indésirables pendant ces 3 premiers mois semblent avoir moins de risque que les autres d'en développer secondairement. Les autres devront être surveillés pendant toute la durée du traitement.

# Conclusion

---

Cette étude de cohorte a montré que les taux de guérison annoncés par les études de phase III étaient plus élevés que ceux observés « dans la vraie vie ». Le traitement n'est pas dénué de risque, les EIG sont fréquents et les patients doivent être suivis de près. Dans notre travail, les patients les plus à risque d'EIG étaient ceux ayant un taux initial de plaquettes  $<100\ 000/\text{mm}^3$  et un âge  $\geq 53$  ans. Il est clair que ces patients fragiles ne doivent pas être traités avec ces IP de première génération. Pour les autres patients, toute la difficulté actuelle est de savoir s'il faut attendre les nouvelles molécules promises dans les mois (années ?) à venir. L'attente semble aujourd'hui légitime pour les patients ayant une fibrose modérée  $\leq F2$ . A l'inverse, il semble déraisonnable de patienter lorsque le malade présente des facteurs de risque de progression rapide de la fibrose et de survenue de CHC : fibrose avancée  $\geq F3$ , diabète, surpoids, consommation d'alcool.

Enfin, la prise en charge des patients de génotype 1 en échec de bithérapie ou de trithérapie va rester difficile à moyen terme. Parmi les 2 molécules annoncées prochainement sur le marché (Simeprevir et Sofosbuvir) aucune n'a été testée pour des patients en échec de traitement. L'AMM qui devrait être obtenue en 2014, concernera les patients naïfs. L'espoir de ces malades réside dans les associations d'antiviraux d'action directe. Avec plus de 2500 morts liés au VHC par an en France, leur développement est une urgence.

## LISTE DES FIGURES

---

Figure 1: Particule virale du VHC.....	9
Figure 2: Organisation génomique du VHC.....	10
Figure 3: Prévalence du VHC en 2010 .....	11
Figure 4: Histoire naturelle du VHC.....	12
Figure 5: Schéma thérapeutique de l'AMM du TVR.....	14
Figure 6: Schéma thérapeutique de l'AMM du BOC .....	15
Figure 7: Efficacité des IP en fonction de la réponse au traitement antérieur.....	18
Figure 8: Flow chart.....	29
Figure 9: Résultats virologiques du groupe 1.....	34
Figure 10: RVS et échecs du groupe 1, en général et selon l'IP .....	34
Figure 11: Taux de RVS en fonction de la réponse à un précédent traitement.....	36
Figure 12: Taux de RVS en fonction du degré de fibrose .....	37
Figure 13: Incidence des EI (groupe 1) en fonction du type d'IP reçu et de la date de survenue.....	44

## LISTE DES TABLEAUX

---

Tableau I: Efficacité des IP selon les études de phase II et III .....	17
Tableau II: Analyses intermédiaires des études de cohorte "in real life" présentées à l'EASL 2013. ...	19
Tableau III: Recommandations pour la prise en charge des toxicités cutanées sous IP .....	22
Tableau IV: Caractéristiques des patients, en général et selon leur IP.....	31
Tableau V: Efficacité virologique en général et selon l'IP .....	33
Tableau VI: Facteurs prédictifs de RVS 24 dans le groupe 1 .....	35
Tableau VII: Incidence des EIG en fonction de l'âge et du taux initial de plaquettes dans le groupe 1	38
Tableau VIII: Caractéristiques des décès survenus pendant ou après la trithérapie antivirale C.....	39

# ANNEXES

---

Annexe 1: Effets indésirables sous trithérapie antivirale C et leur classification dans notre travail

<b>Anémie</b>	
Grade 1	9 to 10g/dL
Grade 2	8 to <9g/dL
Grade 3	8 to <6,5 g/dL
Grade 4	<6,5g/dL
<b>Neutropénie</b>	
Grade 1	1500 to 1000mm <sup>3</sup>
Grade 2	750 to <1000/mm <sup>3</sup>
Grade 3	500 to <750/mm <sup>3</sup>
Grade 4	<500/mm <sup>3</sup>
<b>Thrombopénie</b>	
Grade 1	70 to 100 000/mm <sup>3</sup>
Grade 2	50 to <70 000/mm <sup>3</sup>
Grade 3	25 to <50 000/mm <sup>3</sup>
Grade 4	<25 000/mm <sup>3</sup>
<b>Effets indésirables cutanés</b>	
Grade 1	Eruption localisée
Grade 2	Eruption ou rash < 50% de la surface corporelle
Grade 3	Eruption ou rash > 50% de la surface corporelle ou en association avec des symptômes systémiques, des ulcérations des muqueuses ou décollement cutané.
Grade 4	Eruption ou rash généralisé de type DRESS syndrome ou Stevens Jonhson

Annexe 2 : Facteurs prédictifs de la réponse virologique à S12 (groupe 1 et 2)

Nombre de patients / nombre total (%)		
	108 patients	p
<b>Facteurs prédictifs pré-thérapeutiques</b>		
<b>Sexe</b>		
Homme	51/79 (65)	0,71
Femme	18/29 (62)	
<b>BMI</b>		
<25	34/47 (72)	0,16
≥25	35/59 (59)	
<b>Ethylisme chronique</b>		
Oui	10/18 (55)	0,72
Non	59/90 (66)	
<b>Génotype VHC</b>		
1a	42/68 (62)	0,39
1b	27/40 (68)	
<b>IL28b</b>		
CC	10/13 (77)	0,71
Non CC	32/46 (69)	
<b>Fibrose</b>		
≤ F2	33/42 (79)	0,02
≥F3	36/66 (54)	
<b>Réponse à un traitement antérieur</b>		
Naif + RR	48/66 (73)	0,01
RP + RN	21/42 (48)	
<b>Facteurs prédictifs thérapeutiques</b>		
<b>Période de PIB</b>		
Oui	35/64 (55)	0,03
Non	34/44 (77)	
<b>Dose de RBV (mg/kg)</b>		
≤13	14/25 (56)	0,27
>13	55/81 (68)	
<b>Type IFN</b>		
IFN 2a	49/75 (65)	0,79
IFN 2b	19/31 (61)	
<b>Anémie &lt; S12</b>		
Anémie (Hb < 10 g/dL)	28/48 (58)	0,43
Pas d'anémie	40/59 (68)	

Annexe 3 : Taux de RVS du groupe 1 en fonction du groupe de traitement

Nombre de patients / nombre total (%)			
	Groupe 1		
	Tous (n=77)	TVR (n=42)	BOC (n=35)
RVS totale	42/77 (55)	23/42 (55)	19/35 (54)
Sexe			
Masculin	29/53 (55)	18/32 (56)	11/21 (52)
Féminin	13/24 (54)	5/10 (50)	8/14 (57)
Age			
≤ 60 ans	34/60 (57)	20/34 (59)	14/26 (54)
> 60 ans	8/17 (47)	3/8 (38)	5/9 (56)
BMI			
BMI non déterminé	1/1 (100)	0/0 (0)	1/1 (100)
≤ 25	20/34 (59)	9/12 (75)	11/22 (50)
> 25	21/42 (50)	14/30 (47)	7/12 (58)
Consommation d'alcool excessive			
Oui	5/13 (38)	2/7 (29)	3/6 (50)
Non	37/64 (58)	21/35 (60)	16/29 (55)
Génotype VHC			
1a	22/47 (47)	13/27 (48)	9/20 (45)
1b	20/30 (67)	10/15 (67)	10/15 (67)
Génotype IL28b			
IL28b non réalisé	20/40 (51)	10/20 (50)	10/19 (91)
CC	9/11 (82)	5/7 (71)	4/4 (100)
CT	12/24 (50)	7/13 (54)	5/11 (45)
TT	1/3 (33)	1/2 (50)	0/1 (0)
Fibrose			
<F3	21/29 (72)	12/16 (75)	9/13 (69)
F3	5/11 (45)	3/6 (50)	2/5 (40)
F4	16/37 (43)	8/20 (40)	8/17 (47)
F4 sans HTP	6/10 (60)	3/5 (60)	3/5 (60)
F4 avec HTP	6/18 (33)	4/11 (36)	2/6 (29)
Réponse à un traitement précédent			
Naïfs	14/22 (64)	5/9 (56)	9/13 (69)
Répondeurs-rechuteurs	18/25 (72)	12/16 (75)	6/9 (67)
Répondeurs partiels	5/13 (38)	2/6 (33)	3/7 (43)
Répondeurs nuls	5/16 (31)	4/10 (40)	1/6 (17)
Charge virale initiale			
>800 000 UI/mL	31/55 (56)	19/32 (59)	12/23 (39)
<800 000 UI/mL	11/22 (50)	4/10 (40)	7/12 (58)
PIB			
Oui	24/47 (51)	6/15 (40)	18/32 (56)
Non	18/30 (60)	17/27 (63)	1/3 (33)
Dose de RBV (mg/kg)			
Non déterminé	1/1 (100)	0/0 (0)	1/1 (100)
<13	1/7 (14)	0/5 (0)	1/2 (50)
13-16	17/28 (61)	14/22 (64)	3/6 (50)
>16	23/41 (56)	9/15 (60)	14/26 (54)
Type d'IFN			
IFN 2a	30/50 (60)	23/40 (58)	7/10 (70)
IFN 2b	12/27 (44)	0/2 (0)	12/25 (48)
Anémie pendant le traitement			
Non déterminé	1/1 (100)	0/0 (0)	1/1 (100)
Pas d'anémie	20/37 (54)	13/22 (59)	7/15 (47)
Grade 1/2: 8-10 g/dl	13/26 (50)	5/11 (45)	8/15 (53)
Grade 3/4 : <8g/dl	8/13 (57)	5/9 (56)	3/4 (75)
Recours à l'EPO	21/39 (54)	10/20 (50)	11/19 (58)
Baisse de RBV	12/17 (71)	5/6 (83)	7/11 (64)
Transfusion	8/15 (53)	4/9 (44)	4/6 (67)

Annexe 4 : Effets indésirables pendant les 12 premières semaines de traitement

	Groupe 1			Groupe 2		
	Tous n=77	TVR n=42	BOC n=35	All patients n=31	TVR n=22	BOC n=9
<b>Anémie n-(%)</b>	<b>33 (43)</b>	<b>18 (43)</b>	<b>15 (43)</b>	<b>15 (48)</b>	<b>10 (45)</b>	<b>5 (56)</b>
Pas d'anémie : >10g/dl	43 (56)	24 (57)	19 (54)	16 (52)	12 (55)	4 (44)
Non déterminé	1 (1)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 1: 9 à <10g/dl	13 (17)	6 (14)	7 (20)	6 (19)	3 (14)	3 (33)
Grade 2: 8 à <9g/dl	12 (16)	6 (14)	6 (17)	5 (16)	4 (18)	1 (11)
Grade 3/4: <8g/dl	8 (10)	6 (14)	2 (6)	4 (13)	3 (14)	1 (11)
Recours à l'EPo	28 (36)	14 (33)	14 (40)	14 (45)	11 (50)	3 (33)
Baisse de la RBV	9 (12)	4 (10)	5 (14)	6 (19)	6 (27)	0 (0)
Transfusion	10 (13)	7 (17)	3 (9)	4 (13)	3 (14)	1 (11)
<b>Neutropénie n-(%)</b>	<b>21 (27)</b>	<b>10 (24)</b>	<b>11 (31)</b>	<b>9 (29)</b>	<b>5 (23)</b>	<b>4 (44)</b>
PNN >1000/mm <sup>3</sup>	55 (71)	32 (76)	23 (66)	22 (71)	17 (77)	5 (56)
Non déterminé	1 (1)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 2 : 750 à <1000/mm <sup>3</sup>	13 (17)	6 (14)	7 (20)	5 (16)	3 (14)	2 (22)
Grade 3: 500 à <750/mm <sup>3</sup>	6 (8)	3 (7)	3 (9)	3 (10)	1 (5)	2 (22)
Grade 4: <500/mm <sup>3</sup>	2 (3)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (5)	0 (0)
Baisse de l'IFN pour neutropénie	5 (6)	4 (10)	1 (3)	3 (10)	2 (9)	1 (11)
G-CSF	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)
<b>Thrombopénie n-(%)</b>	<b>39 (51)</b>	<b>22 (52)</b>	<b>17 (49)</b>	<b>11 (35)</b>	<b>7 (32)</b>	<b>4 (44)</b>
Plaquettes >100 000/mm <sup>3</sup>	37 (48)	20 (48)	17 (49)	20 (65)	15 (68)	5 (56)
Non déterminé	1 (1)	0 (0)	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 1 : 70 à 100 000/mm <sup>3</sup>	18 (23)	11 (26)	7 (20)	5 (16)	5 (23)	0 (0)
Grade 2 : 50 à <70 000/mm <sup>3</sup>	10 (13)	3 (7)	7 (20)	1 (3)	0 (0)	1 (11)
Grade 3 : 25 à <50 000/mm <sup>3</sup>	9 (12)	7 (17)	2 (6)	4 (13)	1 (5)	3 (33)
Grade 4 : <25 000/mm <sup>3</sup>	2 (3)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (5)	0 (0)
Baisse de l'IFN pour thrombopénie	8 (10)	6 (14)	2 (6)	4 (13)	2 (9)	2 (22)
Elthrombopag	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (6)	2 (9)	0 (0)
Transfusion de plaquettes	2 (3)	1 (2)	1 (3)	1 (3)	1 (5)	0 (0)
<b>Toxicité cutanée n-(%)</b>	<b>30 (39)</b>	<b>22 (52)</b>	<b>8 (23)</b>	<b>12 (39)</b>	<b>10 (45)</b>	<b>2 (22)</b>
Pas de rash	47 (61)	20 (48)	27 (77)	18 (58)	11 (50)	7 (78)
Non déterminé	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	1 (5)	0 (0)
Grade 1	25 (32)	17 (40)	8 (23)	10 (32)	8 (36)	2 (22)
Grade 2	3 (4)	3 (7)	0 (0)	2 (6)	2 (9)	0 (0)
Grade 3	2 (3)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt des traitements	2 (3)	2 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Troubles psychiatriques n-(%)</b>	<b>16 (21)</b>	<b>9 (21)</b>	<b>7 (20)</b>	<b>4 (13)</b>	<b>2 (9)</b>	<b>2 (22)</b>
<b>Hospitalisation for EI n-(%)</b>	<b>14 (18)</b>	<b>10 (24)</b>	<b>4 (11)</b>	<b>6 (19)</b>	<b>5 (23)</b>	<b>1 (11)</b>
<b>Décès n-(%)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>1 (2)</b>	<b>1 (3)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0 (0)</b>

## Annexe 5 : Effets indésirables pendant les semaines suivantes du traitement (&gt;12 semaines)

	Groupe 1		
	Tous n=76	TVR n=41	BOC n=35
<b>Anémie n-(%)</b>	<b>18 (23)</b>	<b>8 (19)</b>	<b>10 (29)</b>
Pas d'anémie : >10g/dl	42 (55)	27 (64)	15 (43)
Non déterminé	17 (22)	7 (17)	10 (29)
Grade 1: 9 à <10g/dl	6 (8)	3 (7)	3 (9)
Grade 2: 8 à <9g/dl	8 (10)	3 (7)	5 (14)
Grade 3/4: <8g/dl	4 (5)	2 (5)	2 (6)
Recours à l'EPO	9 (12)	4 (10)	5 (14)
Baisse de la RBV	7 (9)	2 (5)	5 (14)
Transfusion	6 (8)	2 (5)	4 (11)
<b>Neutropénie n-(%)</b>	<b>25 (32)</b>	<b>16 (38)</b>	<b>9 (26)</b>
PNN >1000/mm <sup>3</sup>	40 (53)	21 (50)	19 (54)
Non déterminé	12 (16)	5 (12)	7 (20)
Grade 2 : 750 à <1000/mm <sup>3</sup>	14 (18)	10 (24)	4 (11)
Grade 3: 500 à <750/mm <sup>3</sup>	9 (12)	6 (14)	3 (9)
Grade 4: <500/mm <sup>3</sup>	3 (3)	0 (0)	2 (6)
Baisse de l'IFN pour neutropénie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
G-CSF	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Thrombopénie n-(%)</b>	<b>29 (38)</b>	<b>18 (43)</b>	<b>11 (31)</b>
Plaquettes >100 000/mm <sup>3</sup>	30 (39)	17 (40)	13 (37)
Non déterminé	18 (23)	7 (17)	11 (31)
Grade 1 : 70 à 100 000/mm <sup>3</sup>	11 (14)	6 (14)	5 (14)
Grade 2 : 50 à <70 000/mm <sup>3</sup>	9 (12)	5 (12)	4 (11)
Grade 3 : 25 à <50 000/mm <sup>3</sup>	8 (10)	6 (14)	2 (6)
Grade 4 : <25 000/mm <sup>3</sup>	1 (1)	1 (2)	0 (0)
Baisse de l'IFN pour thrombopénie	2 (3)	2 (5)	0 (0)
Elthrombopag	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Transfusion de plaquettes	1 (1)	0 (0)	1 (3)
<b>Toxicité cutanée n-(%)</b>	<b>10 (13)</b>	<b>4 (10)</b>	<b>6 (17)</b>
Pas de rash	57 (74)	33 (79)	24 (69)
Non déterminé	10 (13)	5 (12)	5 (14)
Grade 1	10 (13)	4 (10)	17 (49)
Grade 2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grade 4	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Arrêt des traitements	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<b>Troubles psychiatriques n-(%)</b>	<b>19 (25)</b>	<b>11 (26)</b>	<b>8 (23)</b>
<b>Hospitalisation for EI n-(%)</b>	<b>6 (8)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>4 (11)</b>
<b>Décès n-(%)</b>	<b>2 (3)</b>	<b>2 (5)</b>	<b>0 (0)</b>

Annexes supplémentaires

Rates of RNA undetectable at week 4 n° of patients/total n° (%)						
	Groupe 1			Groupe 2		
	All patients n=77	TVR n=42	BOC n=35	All patients n=31	TVR n=22	BOC n=9
Overall RVR	38/77 (49)	25/42 (60)	13/35 (37)	16/31 (52)	13/22 (59)	3/9 (33)
Sex						
Men	27/53 (51)	19/32 (59)	8/21 (33)	13/26 (50)	10/18 (56)	3/8 (38)
Women	11/24 (46)	6/10 (60)	5/14 (42)	3/5 (60)	3/4 (75)	0/1 (0)
BMI						
BMI unknown	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/0 (0)
<ou=25	18/34 (53)	9/12 (75)	9/22 (31)	11/21 (52)	9/15 (60)	2/6 (33)
>25	20/42 (48)	16/30 (53)	4/12 (67)	5/9 (56)	4/6 (67)	1/3 (33)
Excessive alcohol consumption						
Yes	6/13 (46)	4/7 (57)	2/6 (33)	3/5 (60)	2/3 (67)	1/2 (50)
No	32/64 (52)	21/35 (60)	11/29 (38)	13/26 (50)	11/19 (58)	2/7 (29)
HCV genotype						
1a	23/47 (49)	14/27 (52)	9/20 (45)	10/21 (48)	7/13 (54)	3/8 (38)
1b	15/30 (50)	11/15 (73)	4/15 (27)	6/10 (60)	6/9 (67)	0/1 (0)
II28b status						
II 28b status unknown	19/39 (49)	14/20 (70)	5/19 (26)	3/10 (30)	3/6 (50)	0/5 (0)
CC	7/11 (64)	4/7 (57)	3/4 (75)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/0 (0)
CT	10/24 (42)	5/13 (38)	5/11 (45)	10/17 (59)	7/12 (58)	3/5 (60)
TT	2/3 (67)	2/2 (100)	0/1 (0)	1/2 (50)	1/2 (50)	0/0 (0)
Fibrosis						
<F3	19/29 (66)	10/16 (63)	9/13 (69)	9/13 (69)	6/9 (67)	3/4 (75)
F3	3/11 (27)	3/6 (50)	0/5 (0)	2/4 (50)	2/3 (67)	0/1 (0)
F4	16/37 (43)	12/20 (60)	4/17 (24)	5/14 (36)	5/10 (50)	0/4 (0)
F4 without portal hypertension	5/10 (50)	4/5 (80)	1/5 (20)	1/2 (50)	1/1 (100)	0/1 (0)
F4 with portal hypertension	7/18 (39)	6/11 (55)	1/7 (14)	0/5 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)
Previous treatment status						
Naive	16/22 (73)	7/9 (78)	9/13 (69)	8/13 (62)	5/10 (50)	3/3 (100)
Relapsers	13/25 (52)	10/16 (63)	3/9 (33)	3/5 (60)	3/5 (60)	0/0 (0)
Partial responders	3/13 (23)	3/6 (50)	0/7 (0)	2/4 (50)	2/2 (100)	0/2 (0)
Null responders	6/16 (38)	5/10 (50)	1/6 (17)	3/9 (33)	3/5 (60)	0/4 (0)
Baseline HCV-RNA						
>800 000 IU/mL	25/55 (45)	19/32 (59)	6/23 (26)	10/24 (42)	9/17 (53)	1/7 (14)
<800 000 IU/mL	13/22 (59)	6/10 (60)	7/12 (58)	6/7 (86)	4/5 (80)	2/2 (100)
Platelet count						
Platelet count unknown	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/5 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
>100 000/mm3	33/62 (53)	22/34 (65)	11/28 (39)	15/26 (58)	12/20 (60)	3/6 (50)
<100 000/mm3	5/14 (36)	3/8 (38)	2/6 (33)	1/5 (20)	1/2 (50)	0/3 (0)
Serum albumin						
Serum albumin unknown	1/4 (25)	1/1 (100)	0/3 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
>35g/L	35/67 (52)	22/36 (61)	13/31 (42)	15/28 (54)	12/19 (63)	3/9 (33)
<35g/L	2/6 (33)	2/5 (40)	0/1 (0)	1/3 (33)	1/3 (33)	0/0 (0)
Lead-in phase period						
Yes	22/47 (47)	10/15 (67)	12/32 (38)	8/17 (47)	5/8 (63)	3/9 (33)
No	16/30 (53)	15/27 (56)	1/3 (33)	8/14 (57)	8/14 (57)	0/0 (0)
RBV dose (mg/kg)						
RBV dose unknown	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (11)	0/1 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
<13	3/7 (43)	2/5 (40)	1/2 (50)	5/11 (45)	4/7 (57)	1/4 (25)
13-16	15/28 (54)	13/22 (59)	2/6 (33)	7/14 (50)	5/9 (56)	2/5 (40)
>16	20/41 (49)	10/15 (67)	10/26 (38)	4/5 (80)	4/5 (80)	0/0 (0)
IFN type						
IFN type not defined	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/2 (50)	1/2 (50)	0/0 (0)
IFN 2a	29/50 (58)	23/40 (58)	6/10 (60)	12/25 (48)	11/19 (58)	1/6 (17)
IFN 2b	9/27 (33)	2/2 (100)	7/25 (28)	3/4 (75)	1/1 (100)	2/3 (67)
Anaemia during the first 12 weeks						
Anaemia status not defined	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
No anaemia	24/43 (56)	15/24 (63)	9/19 (47)	9/16 (56)	6/12 (50)	3/4 (75)
Grade 1/2: 8-10 g/dl	7/25 (28)	5/12 (42)	2/13 (15)	5/11 (45)	5/7 (71)	0/4 (0)
Grade 3/4 : <8g/dl	7/8 (88)	5/6 (83)	2/2 (100)	2/4 (50)	2/3 (67)	0/1 (0)
Erythropoietin use	12/28 (43)	9/14 (64)	3/14 (21)	9/14 (64)	9/11 (82)	0/3 (0)
RBV dose reduction	4/9 (44)	2/4 (50)	2/5 (40)	4/6 (67)	4/6 (67)	0/0 (0)
Blood transfusion	7/10 (70)	5/7 (71)	2/3 (67)	2/3 (67)	2/3 (67)	0/0 (0)

Rates of RNA undetectable at week 4 and 12 n° of patients/total n° (%)						
	Groupe 1			Groupe 2		
	All patients n=77	TVR n=42	BOC n=35	All patients n=31	TVR n=22	BOC n=9
Overall RNA undetectable at week 4 and 12	32/77 (42)	21/42 (50)	11/35 (31)	14/31 (45)	12/22 (55)	2/9 (22)
Sex						
Men	23/53 (43)	16/32 (50)	7/21 (33)	11/26 (42)	9/18 (50)	2/8 (25)
Women	9/24 (38)	5/10 (50)	4/14 (29)	3/5 (60)	3/4 (75)	0/1 (0)
BMI						
BMI unknown	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/0 (0)
<ou=25	16/34 (47)	8/12 (67)	8/22 (36)	10/21 (45)	9/15 (56)	1/6 (17)
>25	16/42 (38)	13/30 (43)	3/12 (25)	4/9 (44)	3/6 (50)	1/3 (33)
Excessive alcohol consumption						
Yes	4/13 (31)	2/7 (29)	2/6 (33)	2/5 (40)	2/3 (67)	0/2 (0)
No	28/64 (46)	19/35 (54)	9/29 (31)	12/26 (46)	10/19 (53)	2/7 (29)
HCV genotype						
1a	17/47 (36)	10/27 (37)	7/20 (35)	8/21 (38)	6/13 (46)	2/8 (25)
1b	15/30 (50)	11/15 (73)	4/15 (27)	6/10 (60)	6/9 (67)	0/1 (0)
II28b status						
II 28b status unknown	15/39 (38)	11/20 (55)	4/19 (21)	3/10 (30)	3/6 (50)	0/5 (0)
CC	6/11 (55)	4/7 (57)	2/4 (50)	2/2 (100)	2/2 (100)	0/0 (0)
CT	10/24 (42)	5/13 (38)	5/11 (45)	8/17 (47)	6/12 (50)	2/5 (40)
TT	1/3 (33)	1/2 (50)	0/1 (0)	1/2 (50)	1/2 (50)	0/0 (0)
Fibrosis						
<F3	17/29 (59)	9/16 (56)	8/13 (62)	8/13 (62)	6/9 (67)	2/4 (50)
F3	2/11 (18)	2/6 (33)	0/5 (0)	2/4 (50)	2/3 (67)	0/1 (0)
F4	13/37 (36)	10/20 (53)	3/17 (18)	4/14 (29)	4/10 (40)	0/4 (0)
F4 without portal hypertension	5/10 (50)	4/5 (80)	1/5 (20)	1/2 (50)	1/1 (100)	0/1 (0)
F4 with portal hypertension	4/18 (22)	4/11 (36)	0/7 (0)	0/5 (0)	0/2 (0)	0/3 (0)
Previous treatment status						
Naive	12/22 (55)	5/9 (56)	7/13 (54)	6/13 (46)	4/10 (40)	2/3 (67)
Relapsers	12/25 (48)	9/16 (56)	3/9 (33)	3/5 (60)	3/5 (60)	0/0 (0)
Partial responders	3/13 (23)	3/6 (50)	0/7 (0)	2/4 (50)	2/2 (100)	0/2 (0)
Null responders	5/16 (31)	4/10 (40)	1/6 (17)	3/9 (33)	3/5 (60)	0/4 (0)
Baseline HCV-RNA						
>800 000 IU/mL	21/55 (38)	16/32 (50)	5/23 (22)	9/24 (38)	8/17 (47)	1/7 (14)
<800 000 IU/mL	11/22 (50)	5/10 (50)	6/12 (50)	5/7 (71)	4/5 (80)	1/2 (50)
Platelet count						
Platelet count unknown	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/5 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
>100 000/mm3	29/62 (47)	19/34 (56)	10/28 (36)	13/26 (50)	11/20 (55)	2/6 (33)
<100 000/mm3	3/14 (21)	2/8 (25)	1/6 (17)	1/5 (20)	1/2 (50)	0/3 (0)
Serum albumin						
Serum albumin unknown	1/4 (25)	1/1 (100)	0/3 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
>35g/L	30/67 (45)	19/36 (53)	11/31 (35)	13/28 (46)	11/19 (58)	2/9 (22)
<35g/L	1/6 (17)	1/5 (20)	0/1 (0)	1/3 (33)	1/3 (33)	0/0 (0)
Lead-in phase period						
Yes	18/47 (38)	8/15 (53)	10/32 (31)	6/17 (35)	4/8 (50)	2/9 (22)
No	14/30 (47)	13/27 (48)	1/3 (33)	8/14 (57)	8/14 (57)	0/0 (0)
RBV dose (mg/kg)						
RBV dose unknown	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
<13	2/7 (29)	1/5 (20)	1/2 (50)	4/11 (36)	3/7 (43)	1/4 (25)
13-16	13/28 (46)	12/22 (55)	1/6 (17)	6/14 (43)	5/9 (56)	1/5 (20)
>16	17/41 (41)	8/15 (53)	9/26 (35)	4/5 (80)	4/5 (80)	0/0 (0)
IFN type						
IFN type not defined	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	1/2 (50)	1/2 (50)	0/0 (0)
IFN 2a	24/50 (47)	19/40 (48)	5/10 (50)	11/25 (44)	10/19 (53)	1/6 (17)
IFN 2b	8/27 (30)	2/2 (100)	6/25 (24)	2/4 (50)	1/1 (100)	1/3 (33)
Anaemia during the first 12 weeks						
Anaemia status not defined	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
No anaemia	20/43 (47)	12/24 (50)	8/19 (42)	7/16 (44)	5/12 (42)	2/4 (50)
Grade 1/2: 8-10 g/dl	7/25 (29)	5/12 (42)	2/13 (15)	5/11 (45)	5/7 (71)	0/4 (0)
Grade 3/4 : <8g/dl	5/8 (63)	4/6 (67)	1/2 (50)	2/4 (50)	2/3 (67)	0/1 (0)
Erythropoietin use	10/28 (36)	7/14 (50)	3/14 (21)	9/14 (64)	9/11 (82)	0/3 (0)
RBV dose reduction	4/9 (44)	2/4 (50)	2/5 (40)	4/6 (67)	4/6 (67)	0/0 (0)
Blood transfusion	5/10 (50)	4/7 (57)	1/3 (33)	2/3 (67)	2/3 (67)	0/0 (0)

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Zein NN. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:223-35.
2. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:107-15.
3. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C virus infections in France in 2004: social factors are important predictors after adjusting for known risk factors. *J Med Virol* 2010;82:546-55.
4. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48:200-7.
5. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556-62.
6. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, et al. The natural history of chronic hepatitis C in a cohort of HIV-negative Italian patients with hereditary bleeding disorders. *Blood* 2001;98:1836-41.
7. Rodger AJ, Roberts S, Lanigan A, et al. Assessment of long-term outcomes of community-acquired hepatitis C infection in a cohort with sera stored from 1971 to 1975. *Hepatology* 2000;32:582-7.
8. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999;29:908-14.
9. Cacoub P, Saadoun D, Limal N, et al. Hepatitis C virus infection and mixed cryoglobulinaemia vasculitis: a review of neurological complications. *AIDS* 2005;19 Suppl 3:S128-34.
10. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, et al. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2001;34:730-9.
11. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
12. Poynard T, Mathurin P, Lai CL, et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *J Hepatol* 2003;38:257-65.
13. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001;345:41-52.
14. Marcellin P, Forns X, Goeser T, et al. Telaprevir is effective given every 8 or 12 hours with ribavirin and peginterferon alfa-2a or -2b to patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011;140:459-468 e1; quiz e14.
15. Buti M. OPTIMIZE trial: Non-inferiority of twice-daily telaprevir versus administration of every 8 hours in treatment-naïve, genotype 1 HCV infected patients. AASLD, abstract 2012.
16. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.
17. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1207-17.
18. Bruno S, Vierling JM, Esteban R, et al. Efficacy and safety of boceprevir plus peginterferon-ribavirin in patients with HCV G1 infection and advanced fibrosis/cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58:479-87.
19. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009;360:1827-38.
20. Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360:1839-50.
21. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with

- genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet* 2010;376:705-16.
22. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;364:2405-16.
  23. Poordad F, McCone J, Jr., Bacon BR, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011;364:1195-206.
  24. Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011;365:1014-24.
  25. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011;364:2417-28.
  26. Hezode C, Fontaine H, Dorival C, et al. Triple therapy in treatment-experienced patients with hcv-cirrhosis in a multicentre cohort of the french early access programme (anrs co20-cupic) - nct01514890. *J Hepatol* 2013.
  27. Fontaine H. SVR12 rates and safety of triple therapy including telaprevir or bocperevir in 221 cirrhotic non responders treated in the french early access program (ANRS CO20-CUPIC). *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S27.
  28. Christensen S. Week 4 and 12 efficacy of telaprevir in combination with peginterferon alfa2a/ribavirin in treatment experienced patients with GT-1 under real life conditions. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S329.
  29. Rutter K. Safety of triple therapy with telaprevir or boceprevir in hepatitis C patients with advanced liver disease - predictive factors for sepsis. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S31.
  30. Berg T. Real-life data of telaprevir-based triple-therapy in patients with chronic hepatitis C GT1 in Germany - an interim analysis. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S324.
  31. Calleja J. Efficacy and safety of triple-therapy with perinterferon-ribavirin, and boceprevir as compassionate-use in spanish patients with hepatitis C genotype 1 with severe fibrosis: interim-analysis at 12 weeks. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S326-327.
  32. Furusyo N. Therapeutic drug monitoring of telaprevir in chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy is useful for predicting virological response and avoidin toxic drug- exposure. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S336.
  33. Maasoumy B. Triple therapy fort hepatitis c virus infection in patients with compensated liver cirrhosis: lessons learned from the first real-worl experience. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S351.
  34. Mauss S. Real-world efficacy and safety of telaprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin: interim analysis from the german non-interventional PAN study. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S357-358.
  35. Moog G. Real-world efficacy and safety of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-naive patients: interim analysis from the german non interventional PAN study. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S359.
  36. Spengler U. Real-world efficacy of boceprevir in combination with peginterferon alfa-2a and ribavirin in treatment-experienced patients: interim analysis from the german non interventional PAN study. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S374.
  37. Petersen J. Real-worl experience with triple-therapy for HCV GT1 patients in difficult to treat patients: severe adverse events and high rates of virological breakthrough. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S367.
  38. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ribavirin and boceprevir: Analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. *Hepatology* 2013;57:974-84.
  39. Cacoub P, Bourliere M, Lubbe J, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012;56:455-63.

40. Leroy V, Serfaty L, Bourliere M, et al. Protease inhibitor-based triple therapy in chronic hepatitis C: guidelines by the French Association for the Study of the Liver. *Liver Int* 2012;32:1477-92.
41. Fried MW, Buti M, Dore GJ, et al. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology* 2013.
42. Jacobson I. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-1, a phase III trial. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S574.
43. Manns M. Simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment of chronic HCV genotype-1 infection in treatment-naïve patients: results from QUEST-2, a phase III trial. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S568.
44. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2013;368:1878-87.
45. Sulkowski M. Sustained virological response with daclatasvir plus sofosbuvir +/- ribavirin in chronic HCV genotype 1-infected patients who previously failed TVR or BOC. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S570.
46. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
47. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347:975-82.
48. Bureau C, Metivier S, Peron JM, et al. Transient elastography accurately predicts presence of significant portal hypertension in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1261-8.
49. Nelson DR. High SVR rates (SVR4) for 12-week total telaprevir combination therapy in IL28B CC treatment-naïve and prior relapsers with G1 chronic hepatitis C: concise interim analysis. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S362.
50. Mauss S. Substantial renal impairment is not infrequent in HCV patients under triple therapy with telaprevir or boceprevir. *J Hepatol* 2013;58 Suppl 1:S358.
51. Ribatti D, Marzullo A, Gentile A, et al. Erythropoietin/erythropoietin-receptor system is involved in angiogenesis in human hepatocellular carcinoma. *Histopathology* 2007;50:591-6.
52. Poordad F, Lawitz E, Reddy KR, et al. Effects of Ribavirin Dose Reduction vs Erythropoietin for Boceprevir-Related Anemia in Patients with Chronic HCV Genotype 1 Infection-a Randomized Trial. *Gastroenterology* 2013.

Vu, le Président du Jury,

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized letter 'F' with a horizontal crossbar and a vertical stem, followed by a smaller, less distinct mark.

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

## **Efficacité et tolérance de la trithérapie antivirale C (Interféron Pégylé – Ribavirine – Telaprevir ou Boceprevir). Etude d'une cohorte de 108 patients.**

---

### RESUME

Depuis 2011, le traitement de référence de l'hépatite chronique C de génotype 1 est l'association interféron pégylé, ribavirine et un inhibiteur de protéase (IP) : télaprevir ou bocéprévir. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité et à la tolérance de ce traitement « dans la vraie vie ».

Patients et méthodes : Etude rétrospective monocentrique de 108 patients consécutifs infectés par le VHC de génotype 1, non sélectionnés, dont le traitement antiviral a commencé entre mars 2011 et mai 2013.

Résultats : L'âge moyen était de 53 ans et 73% des patients étaient des hommes : 47% étaient F4 et 14% étaient F3. Le statut vis-à-vis du traitement antérieur était : naïfs 32% des cas, répondeurs-rechuteurs (RR) 28%, répondeurs partiels (RP) 16% et répondeurs nuls (RN) 23%. Après 2, 4, 8 et 12 semaines du traitement avec IP, l'ARN viral était indétectable dans 12%, 50%, 61% et 64% des cas. Parmi les 77 patients suivis 24 semaines après l'arrêt du traitement : le taux global de réponse virologique soutenue (RVS) en intention de traiter était de 55% ; 64% chez les naïfs ; 72% chez les RR ; 38% chez les RP et 31% chez les RN. Pendant les 12 premières semaines de traitement, le taux de survenue d'évènements indésirables graves (EIG) était de 30%. Quatre décès sont survenus. Un taux initial de plaquettes < 100 000/mm<sup>3</sup> et un âge ≥ 53 ans étaient associés à un risque plus élevé de survenue d'EIG.

Conclusion : Les taux de RVS « dans la vraie vie » sont inférieurs d'environ 10% à ceux des études de phase III. La tolérance du traitement est médiocre limitant l'usage des IP. De nouveaux antiviraux sont nécessaires pour traiter les patients notamment les plus graves.

---

### MOTS-CLES

Hépatite chronique C, inhibiteur de protéase, Boceprevir, Telaprevir, efficacité, réponse virologique soutenue, tolérance