

Facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie pégylée au cours de l'hépatite chronique C dans une population tunisienne: à propos de 141 cas

Sondes Bizid, Hatem Ben Abdallah, Ichrak Kilani, Ghanem Mohamed, Riadh Bouali, Nabil Abdelli

Université Tunis El Manar, Faculté de médecine de Tunis, Hôpital militaire de Tunis, Service d'hépatogastro-entérologie, 1089, Tunis, Tunisie

S. Bizid, H. Ben Abdallah, I. Kilani, G. Mohamed, R. Bouali, N. Abdelli

S. Bizid, H. Ben Abdallah, I. Kilani, G. Mohamed, R. Bouali, N. Abdelli

Facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie pégylée au cours de l'hépatite chronique C dans une population tunisienne: à propos de 141 cas

Predictive factors of response to peginterferon and ribavirin in Tunisians patients with chronic hepatitis c: about 141 cases

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°05) : 327-331

LA TUNISIE MEDICALE - 2013 ; Vol 91 (n°05) : 327-331

R É S U M É

Prérequis : Le traitement par bithérapie pégylée est actuellement le traitement de référence de l'hépatite chronique C.

Buts : Evaluer l'efficacité du traitement associant l'interféron pégylé à la ribavirine et déterminer les facteurs prédictifs de bonne réponse thérapeutique.

Méthodes : Etude rétrospective ayant colligé les dossiers des patients ayant une hépatite chronique C et traités par bithérapie pégylée du 1er janvier 2000 au 31 décembre 2009.

Résultats : Cent quarante et un patients d'âge moyen 50 ans ont été inclus. 75% des patients étaient infectés par un virus de l'hépatite C de génotype 1. 22,6% des patients étaient cirrhotiques. 7% des patients (n=10) ont dû arrêter le traitement en raison d'effets indésirables sévères. Une réduction des doses de traitement a été indiquée chez 16% des patients (n=23). 24 (20,5%) sur les 117 patients ayant eu une réponse virologique en fin de traitement ont eu une rechute à six mois de l'arrêt du traitement. Le taux de réponse virologique soutenue tous génotypes confondus était de 66% (57,9% en cas de génotype 1-4 et 91 % en cas de génotype 2-3). En analyse multivariée, 4 facteurs étaient indépendamment liés à une réponse virologique soutenue : le sexe masculin, un génotype viral C non 1, une charge virale pré-thérapeutique \leq à 600.000 UI/ml et une réponse virologique rapide.

Conclusion : Une réponse virologique soutenue a été obtenue chez deux tiers des patients. Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature. Ils seront vraisemblablement améliorés par l'introduction, dans la stratégie thérapeutique, des nouveaux agents antiviraux.

S U M M A R Y

Background: The current treatment recommendation for chronic hepatitis C is the combination of peginterferon and ribavirin.

Aims: To report our experience in the treatment of chronic hepatitis C and determine the predictive factors of sustained virologic response.

Methods: Analysis of consecutive patients treated with peginterferon and ribavirin from 1st January 2000 and 31st December 2009.

Results: 141 patients with an average age of 50 years were included. 75 % of the patients were infected by a VHC of genotype 1. 22.6 % of the patients were cirrhotics. 7 % of the patients (n=10) had to stop the treatment because of severe side-effects. A reduction of the dose was indicated for 16 % of the patients (n=23). Among the 117 patients with the end of treatment virologic response, 24 patients (20.5%) relapse during the 6 months after the end of therapy. The sustained virologic response in intention to treat was 66 % (57.9 % in case of genotype 1-4 and 91 % in case of genotype 2-3). In multivariate analysis, 4 independent factors of sustained virologic response were identified: the male gender, a viral genotype not 1, a pre-therapeutic viral load \leq 600 000 UI / ml and a rapid virologic response.

Conclusion: Approximately two thirds of the patients with chronic hepatitis C achieved a sustained virologic response with peginterferon and ribavirin. Our results are comparable to those of the literature. They will credibly be improved by the introduction of the new antiviral agents.

M o t s - c l é s

Hépatite chronique C, Traitement, interféron pégylé, Pronostic

Key - w o r d s

Chronic hepatitis C, Treatment, Peg interferon, Prognosis

L'hépatite C représente actuellement un enjeu de santé publique majeur puisque 180 millions de personnes sont touchées par le virus de l'hépatite C (VHC) à travers le monde avec 3 à 4 millions de nouveaux cas chaque année (1). La gravité de cette infection réside dans la fréquence du passage à la chronicité avec un risque de développement d'une cirrhose estimé à 20%, après 20 ans d'infection chronique. La mortalité au stade de cirrhose est estimée à environ 5% par an (2). Le traitement par l'interféron pégylé (INF Peg) a révolutionné la prise en charge de l'infection chronique C. Il est globalement deux fois plus efficace que l'interféron standard. L'utilisation d'une bithérapie associant l'INF Peg et la ribavirine a permis d'obtenir 55% de réponse virale soutenue (RVS), tous génotypes confondus, contre, respectivement, 20% pour l'INF alpha en monothérapie et 40% pour l'association INF alpha et la ribavirine. Notre travail a pour objectif d'évaluer l'efficacité du traitement associant l'INF Peg α à la ribavirine chez des patients ayant une hépatite chronique C et de déterminer les facteurs prédictifs de bonne réponse thérapeutique.

PATIENTS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective portant sur les patients atteints d'une hépatite chronique C candidats selon les recommandations tunisiennes à un traitement antiviral et suivis au service d'hépatogastro-entérologie de l'hôpital militaire de Tunis. Les dossiers médicaux de ces patients ont été colligés sur une période de dix ans entre le 01/01/2000 et le 31/12/2009. Nous avons exclu de l'étude tous les patients perdus de vue en cours de traitement.

Un bilan pré-thérapeutique exhaustif à la recherche de contre-indications absolues ou relatives était réalisé chez tous les patients. L'INF Peg α -2a (Pégasys®) et l'INF Peg α -2b (Viraféron®) étaient administrés respectivement à la dose de 180 μ g/semaine et d'1,5 μ g/kg/semaine. La ribavirine était administrée à des doses variant selon le poids pour les génotypes 1 et 4: 1000 mg/j en dessous de 75 kg et 1200 mg/j au-delà en cas de traitement par INF Peg α -2a. Les doses étaient fixes à 800 mg/j pour les génotypes 2 et 3. En cas de bithérapie par INF Peg α -2b, les doses de ribavirine quelque soit le génotype viral étaient de 800 mg/j en dessous de 65 kg, 1000 mg/j entre 65 kg et 80 kg et 1200 mg/j au-delà. La durée du traitement était de 48 semaines chez les patients ayant un VHC de génotype 1 ou 4, de 24 semaines chez les patients ayant un VHC de génotype 2 ou 3 et de 72 semaines chez les patients répondeurs virologiques lents et répondeurs-rechuteurs à une bithérapie pégylée. Les taux de réponse virologique en fin de traitement (RVFT) et de réponse virologique soutenue (RVS) ont été calculés en intention de traiter (IT). Les données étaient analysées au moyen du logiciel SPSS version 11.5. Nous avons étudié les facteurs prédictifs de RVFT et de RVS en analyse univariée puis multivariée. Pour cette analyse, nous avons exclu les patients qui ont du arrêter prématurément et définitivement leur traitement. Tous les patients inclus avaient un suivi supérieur ou égal à 6 mois après la fin de traitement. Dans tous les tests statistiques, le seuil de signification a été fixé à 0,05.

RESULTATS

180 patients atteints d'hépatite chronique C ont été traités par bithérapie pégylée entre le 1er Janvier 2000 et le 31 Décembre 2009. 39 patients ont été perdus de vue en cours de traitement et ont donc été exclus du travail. Notre étude a donc concerné 141 patients.

1. Caractéristiques des patients :

L'âge moyen de nos patients était de 50 ans, le sexe ratio de 1,04 (72 hommes et 69 femmes).

L'indice de masse corporelle (IMC) moyen de nos malades était de $26,02 \pm 4,56$ kg/m² (Tableau 1). Les modes présumés de contamination les plus fréquemment retrouvés étaient représentés par les soins dentaires (54%), les pratiques traditionnelles (tatouages et scarifications) (41%) et les antécédents de chirurgie (39%). Les antécédents de transfusion et la transmission par voie sexuelle étaient retrouvés respectivement dans 9% et 1% des cas.

Tableau 1: Caractéristiques de la population

Effectif	n =141
Age moyen (extrêmes)	50 \pm 10.53 ans (28-73)
Hommes / Femmes	n=72 / 69
IMC (extrêmes)	26,02 \pm 4,56 kg/m ² (18-37)
Antécédents	
Diabète	n = 33
Hypertension artérielle	n= 27
Antécédents psychiatriques	n= 12
Dysthyroïdie	n= 5
Cardiopathie	n= 4

L'infection virale C a été découverte de façon fortuite dans les deux tiers des cas (n=90) et le plus souvent lors d'un don de sang (25%) ou lors d'un bilan de réengagement militaire (23%). Une perturbation du bilan hépatique a révélé la maladie dans 24% des cas et a été le plus souvent demandé devant une symptomatologie faite d'asthénie (90%). 63 patients avaient une cytolysé hépatique, elle était supérieure à 2 fois la normale dans 21 cas.

2. Caractéristiques virologiques et histologiques :

La virémie moyenne pré-thérapeutique était de $5,59 \pm 1,17$ log UI/ml. 75 patients (53%) avaient une charge virale supérieure à 800.000 UI/ml. Le génotype 1 a été retrouvé chez 106 patients (75%) de sous-type 1b chez 103 patients, 1a chez 3 patients. Les génotypes 2, 3 et 4 étaient retrouvés dans respectivement 20% (n=29), 3% (n=5) et 0,7% (n=1) des cas.

Cent dix sept patients ont eu une évaluation histologique par PBF ou Fibrotest® de la fibrose. Il s'agissait des patients ayant un VHC de génotype 1 (n=106) ou 4 (n=1), ainsi que des patients de génotype 2 ou 3 traités avant octobre 2006 (n=10) (Tableau 2).

Tableau 2 : Caractéristiques de l'infection virale C

Circonstances de découverte	
Fortuite	n= 90 (64%)
Cytolyse hépatique	n= 34 (24%)
Hypertension portale	n= 10 (7%)
Manifestations extra-hépatiques	n= 7 (5%)
Virémie moyenne pré-thérapeutique	5,59 ± 1,17 log UI/ml
Génotype	
1	n= 106 (75%)
2/3	n= 34 (24,3%)
4	n= 1 (0,7%)

La fibrose était classée F2 dans 49,6% des cas (n=58), F3 dans 27,3% des cas (n=32) et F4 dans 23,1% des cas (n=27).

3. Tolérance au traitement :

Des effets indésirables ont été notés chez 67 patients (47%). Il s'agissait dans la majorité des cas de troubles hématologiques (n=54). Un décès toxique en rapport avec une neutropénie associée à une septicémie à point de départ urinaire chez une dame diabétique a été noté. 10 patients (7,1%) ont du interrompre définitivement le traitement, dans tous les cas en raison d'effets indésirables du traitement qui étaient principalement d'ordre hématologiques (n=7). Ceci était du au fait que le recours aux facteurs de croissance était limité. L'érythropoïétine (Hemax® 2000UI) a été utilisée chez 45% des patients (n=17/34) ayant une anémie et le Lénograstim (Granocyte® 34) chez 68% des patients (n=13/19) ayant une neutropénie. Les autres causes d'arrêt du traitement étaient une hépatite auto-immune (n=1) et une insuffisance rénale aigue (n=2). Une réduction des doses de traitement a été indiquée chez 23 patients (16,3%). Elle était due dans tous les cas à des effets indésirables hématologiques.

4. Réponse virologique :

Les taux de réponse virologique ont été calculés en intention de traiter (IT) c'est-à-dire par rapport à la totalité des patients ayant reçu le traitement (n=141). Le taux de réponse biochimique était de 90,5%. Le taux de RVFT en IT, tous génotypes confondus, était de 83% (n=117). Le taux de RVS était de 66% (n=93). Parmi les patients infectés par un VHC de génotype 1, le taux de RVS en IT était de 58,5% (n=62). Ce taux était de 91% (n=31) en cas de VHC de génotype 2 ou 3. Une seule patiente avait une hépatite chronique C de génotype 4. On a obtenu une RVFT mais pas de RVS. 32 patients cirrhotiques ont été recensés dans notre travail. Le taux de RVS en IT était de 43,7% (n=14). 13 patients avaient un âge ≥ 65 ans. Le taux de RVS en IT était de 61,5% (n=8) tous génotypes confondus. Le taux de RVS tous génotypes confondus chez les patients naïfs de tout traitement antiviral (n=113) était de 69%. Il était de 60,5% parmi les patients ayant un VHC de génotype 1 et de 90,6% en cas de VHC de génotype 2 ou 3. Vingt huit patients étaient non naïfs de traitement antiviral. 23 avaient un profil de répondeurs-rechuteurs et 5 patients de non répondeurs à une

bithérapie standard (n = 4) ou à un à l'INF standard seul (n= 1). Indépendamment du génotype viral, le taux de RVS dans ce groupe de patient était de 53,6%.

Sept patients étaient des répondeurs virologiques lents (RVL). Ce chiffre est vraisemblablement sous-estimé vu que le dosage de la charge virale à S24 chez les patients ayant une RVP partielle n'a été pratiqué dans notre service qu'à partir de juin 2008. Ces 7 patients ont reçu un traitement de 72 semaines. La RVFT et la RVS en IT étaient respectivement de 100% et 43%. En analyse multivariée, quatre facteurs ont été identifiés comme des facteurs prédictifs indépendants de RVS : le sexe masculin (risque relatif (RR): 3,92), une charge virale pré-thérapeutique ≤ à 600.000 UI/ml (RR: 3,8), un génotype viral C non 1 (RR: 8,3), une réponse virologique rapide (RR: 7,93) (Tableau 3).

Tableau 3 : Facteurs prédictifs de RVS en étude multivariée

	Significativité statistique (p)	RR	IC
Sexe masculin	0,031	3,92	1,1 - 7,74
Virémie pré-thérapeutique ≤ 600.000 UI/ml	0,032	3,8	0,9 - 25,66
Génotype non 1	0,023	8,3	1,4 - 33,7
Réponse virologique rapide	0,025	7,93	1,29 - 49,25

DISCUSSION

Nos résultats concordent avec ceux de la littérature occidentale avec un taux de RVS tous génotypes confondus de 66%. En analyse multivariée, 4 facteurs prédictifs de réponse ont été identifiés. La meilleure connaissance de ces facteurs prédictifs de bonne réponse que l'on classe en facteurs liés au virus et en facteurs liés à l'hôte est la clé de l'optimisation du traitement. Concernant les facteurs liés au virus, le génotype est un facteur prédictif indépendant de la réponse virologique (3,4). Ainsi, la détermination du génotype chez les patients ayant une hépatite chronique C permet non seulement de planifier une stratégie thérapeutique en précisant la durée optimale du traitement et en prévoyant l'efficacité thérapeutique, mais aussi de déterminer le pronostic de la maladie (5). Dans notre travail, le taux de RVS chez les patients de génotype 1 était de 58,5%. Ces résultats sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature européenne et américaine (3, 6). Dans la seule série tunisienne publiée, sur les 33 patients infectés par un VHC de génotype 1, 17 patients (52 %) avaient une RVS (7). Dans les séries asiatiques, le taux de RVS semble plus élevé de l'ordre de 76% à 84% (8,9). La race asiatique serait un facteur indépendant de RVS (10). Parmi nos patients ayant un VHC de génotype 2 ou 3, le taux de RVS était de 91,1%. Il est actuellement bien établi que ce groupe de patients est le plus facile à traiter puisque le taux de RVS pour un traitement de 24 semaines varie entre 70 et 93% selon les études (8, 11). Cependant ce groupe n'est pas parfaitement homogène. En effet, plusieurs études ont montré que le génotype 3 répond moins bien que le 2 (93% versus 79%)

(12). Bien qu'il n'y ait pas assez de données concernant les génotypes 4, 5 et 6, on peut actuellement les ranger comme suit et selon leur susceptibilité au traitement antiviral : génotypes 2, 3, 4 et finalement 1 (11). Dans notre série, le génotype non 1 a été identifié comme un facteur prédictif indépendant de RVS. Le second facteur prédictif indépendant de RVS est la charge virale pré-thérapeutique. En effet, une virémie pré-thérapeutique inférieure à 600 000 UI/ml est associée à un taux de RVS significativement plus important (13). Le seuil de distinction entre virémie faible et forte varie selon les études entre 400.000 et 800.000 UI/ml. Dans notre travail, les patients ayant une charge virale pré-thérapeutique \leq 600.000 UI/ml avaient un RR de RVS multiplié par 3,8. La variation de la charge virale au cours du traitement intervient également dans la RVS. La réponse virologique rapide (RVR) est un facteur de risque indépendant de RVS (14). Elle a une valeur prédictive positive (VPP), une valeur prédictive négative (VPN), une sensibilité et une spécificité respectivement de 100%, 97%, 95% et 89% aussi bien chez les patients naïfs que non-naïfs de traitement (14). Ce critère est actuellement crucial pour la prise en charge clinique (15). La durée consensuelle du traitement antiviral pour le génotype 1 est de 48 semaines (16). Cependant, le traitement a été optimisé en affinant la prédiction de la réponse grâce à la cinétique virale précoce, la réponse virologique précoce (RVP), étant définie par une diminution d'au moins 2 log₁₀ de la charge virale. La très forte valeur prédictive négative de la RVP (97 %) justifie d'arrêter le traitement chez les malades de génotype 1 sans RVP (16). Plus récemment, la forte valeur prédictive de la RVR a permis avec la réponse précoce d'affiner l'algorithme, avec la possibilité de diminuer la durée de traitement chez les patients ayant une RVR et d'augmenter la durée de traitement chez les patients ayant une réponse virologique lente (RVL) (14). Il est recommandé de traiter 24 semaines, les patients de génotype 2 ou 3, en cas de RVR. La durée de traitement sera prolongée à 48 semaines en l'absence de RVR mais en présence d'une RVP ou en cas de facteurs prédictifs de mauvaise réponse telle qu'une fibrose sévère ou un syndrome métabolique. Le niveau de preuve pour réduire la durée du traitement à 12-16 semaines chez les RVR sans facteurs prédictifs de mauvaise réponse est faible (17). La réponse des VHC de génotype 4,5 ou 6 à une bithérapie pegylée se rapproche plus de celle du groupe du génotype 1 que de celle du groupe de génotype 2/3 avec un taux de RVS à 55% (18). En attendant les résultats d'autres essais randomisés, la durée actuellement recommandée est de 48 semaines (16-17). Concernant les facteurs liés à l'hôte, l'âge avancé, la race noire, l'obésité, le diabète, l'insulino-résistance et la stéatose hépatique sont connus pour être des facteurs de mauvaise réponse à une bithérapie pegylée (11). Dans notre série, le sexe masculin a été identifié comme un facteur indépendant de RVS. Les données à ce sujet sont controversées (11). Des facteurs génétiques liés à l'hôte, associés à la clairance virale spontanée ou après traitement antiviral, ont été récemment démontrés pour le génotype 1 (19). Concernant l'effet de l'alcool sur la réponse au traitement antiviral, Bourlière et al a montré sur une cohorte de 2101 malades que la poursuite de la consommation de l'alcool au cours du traitement antiviral est un facteur de

mauvaise réponse sans pour autant préciser un seuil bien défini (20). La présence d'une insulino-résistance est associée à une diminution de la RVS (21). Dans notre série, un IMC \leq 25 kg/m² était un facteur de meilleure RVS en analyse univariée. Patton et al a montré que chez les patients infectés par un VHC de génotype 1, l'existence d'une stéatose est une variable indépendante prédictive de mauvaise RVS (21). Cette dernière varie également en fonction de la sévérité des lésions hépatiques et surtout du degré de fibrose (22). Nos résultats corroborent ceux de la littérature puisque l'absence de fibrose F3- F4, selon la classification de Métavir, a été identifiée comme un facteur de risque indépendant de réponse virologique en fin de traitement mais n'avait pas d'influence en analyse multivariée sur la RVS. Pour finir, il nous paraît important de définir la non réponse virologique qui oppose deux situations. Une « insuffisance thérapeutique » liée à des doses d'INF-Peg et/ou de ribavirine ou des durées de traitement insuffisantes et une « résistance virologique » liée à une non réponse virologique malgré un traitement suffisant en termes de dose et de durée. Chez les malades non-répondeurs à une bithérapie pegylée et ayant des facteurs de mauvaise réponse, comme une surcharge pondérale, une consommation excessive d'alcool ou une insulino-résistance, le traitement préalable de ces facteurs peut éventuellement permettre le succès d'un nouveau traitement. Si le traitement initial a dû être interrompu ou si les doses d'INF Peg et/ou de ribavirine ont dû être diminuées, un traitement adjuvant favorisant la poursuite du nouveau traitement jusqu'à son terme à dose efficace peut également permettre son succès. En effet, les doses reçues aussi bien d'INF Peg que de ribavirine constituent un important facteur prédictif de RVS (8, 11). Bien que maintenir une dose optimale du traitement tout le long du traitement est crucial pour améliorer le taux de RVS, les douze premières semaines du traitement semblent les plus importantes. En effet, toute réduction des doses pendant cet intervalle a une influence négative sur le taux de RVS (23). Cet élément n'a cependant pas été retrouvé dans notre série. Malgré l'optimisation de la bithérapie pegylée, il faut néanmoins reconnaître que celle-ci reste inefficace chez un peu moins du tiers des patients, en particulier chez ceux infectés par le génotype 1. Les anti-viraux les mieux placés dans la course aux nouveaux traitements sont les anti-protéases et anti-polymérases (24-25). Avec ces nouveaux anti-viraux, on peut espérer en trithérapie incluant l'INF-Peg et la ribavirine, d'obtenir des taux de réponse proches de 100%, même chez les malades atteints de génotype 1 ou 4. La meilleure efficacité de ces nouveaux anti-viraux pourrait également permettre soit de réduire encore la durée de traitement, soit d'utiliser des associations d'antiviraux tels que les antiprotéase-antipolymérase sans avoir recours à la ribavirine et l'INF-Peg.

CONCLUSION

La bithérapie pegylée a permis d'obtenir une RVS chez deux tiers de nos patients. Le sexe masculin, un génotype viral C non 1, une charge virale pré-thérapeutique \leq à 600.000 UI/ml et une

RVR étaient, en analyse multivariée, les 4 facteurs indépendamment liés à une RVS. Globalement, ces résultats concordent avec ceux de la littérature occidentale. L'individualisation des répondeurs virologiques lents, candidats

à un allongement de la durée du traitement permettra d'augmenter le taux de RVS qui sera notablement amélioré par l'utilisation, dans la stratégie thérapeutique future, des nouveaux agents antiviraux.

Références

- Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis* 2005;5:558-67.
- Bronowicki JP, Barraud H, Peyrin-Biroulet L. Epidemiology and natural history of hepatitis C. *Rev Prat* 2005;55:607-14
- Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alpha-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-65.
- Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140:346-55.
- Marcellin P. Hepatitis C: The recovery. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:819-29.
- Sporea I, Sirli R, Curescu M, et al. Outcome of antiviral treatment in patients with chronic genotype 1 HCV hepatitis. A retrospective study in 507 patients. *J Gastrointestin Liver Dis* 2010;19:261-4.
- Belhadj N, Houissa F, Elloumi H, et al. Virological response of Tunisians patients treated by peginterferon plus ribavirin for chronic hepatitis C: a preliminary study. *Tunis Med* 2008;86:341-5.
- Goh PG, Kim MJ, Kim HJ, et al. Importance of medication adherence to peginterferon-ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Korean J Gastroenterol* 2011;57:294-301.
- Liu CH, Liu CJ, Lin CL, et al. Pegylated interferon-alpha-2a plus ribavirin for treatment-naïve Asian patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a multicenter randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2008;47:1260-9.
- Pattullo V, Heathcote JE, Wong DK. Superior response to pegylated interferon and ribavirin in Asians with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010;47:723-31.
- Tsubota A, Fujise K, Namiki Y, Tada N. Peginterferon and ribavirin treatment for hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2011;17:419-32.
- Zeuzem S, Pawlotsky JM, Lukasiewicz E, et al. International, multicenter, randomized, controlled study comparing dynamically individualized versus standard treatment in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2005;43:250-7.
- McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. For the IDEAL study team peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361:580-93.
- Martinot-Peignoux M, Maylin S, Mouchari R, et al. Virological response at 4 weeks to predict outcome of hepatitis C treatment with peginterferon and ribavirin. *Antivir Ther* 2009;13:701-7.
- Hezode C. Traitement sur mesure du génotype 1. *Hépatogastro* 2008;15:7-10.
- Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. AASLD practice guidelines: diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;29:1335-74
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;55:245-64.
- D'Heygere F, George C, Van Vlierberghe H, et al. Efficacy of interferon-based antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 5: a meta-analysis of two large prospective clinical trials. *J Med Virol* 2011;83:815-9.
- Ge D, Fellay J, Thompson AJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009;461:399-401.
- M. Bourlière, D. Ouzan, M. Rosenheim, et al. Traitement de l'hépatite chronique C par Peginterferon alfa 2a et ribavirine en milieu hospitalier et libéral : résultats des 2101 malades inclus dans l'étude Hepatys. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:40.
- Patton HM, Patel K, Behling C, et al. The impact of steatosis on disease progression and early sustained treatment response in chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2004;40:484-90.
- Bruno S, Cammà C, Di Marco V, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for naïve patients with genotype 1 chronic hepatitis C: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2004;41:474-81.
- Afdhal NH, Dieterich DT, Pockros PJ, et al. Epoetin alfa maintains ribavirin dose in HCV-infected patients: a prospective, double-blind, randomized controlled study. *Gastroenterology* 2004;126:1302-11.
- 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* 2011;376:705-16.
- McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010;362:1292-303.