



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Année 2014

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Emmanuel GIZARD

le 14 octobre 2014

**IMPACT DU TAUX DE 25-OH VITAMINE D SUR LA REPONSE
AU TRAITEMENT ET LA PROGRESSION DE
LA FIBROSE DANS L'HEPATITE CHRONIQUE C**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur J-P Bronowicki
M. le Professeur M Barthet
M. le Professeur J-L Gueant
M. le Docteur A Belle

Président
Juge
Juge
Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE

Vice-Doyen « Finances » : Professeur Marc BRAUN
Vice-Doyen « Formation permanente » : Professeur Hervé VESPIGNANI
Vice-Doyen « Vie étudiante » : M. Pierre-Olivier BRICE

Asseseurs

- 1 ^{er} Cycle et délégué FMN Paces :	Docteur Mathias POUSSEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Mme la Professeure Marie-Reine LOSSER
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Associé Paolo DI PATRIZIO
• « Gestion DU – DIU »	Mme la Professeure I. CHARY-VALKENAERE
- Plan campus :	Professeur Bruno LEHEUP
- Ecole de chirurgie et nouvelles pédagogies :	Professeur Laurent BRESLER
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Mono appartenants, filières professionnalisantes :	Docteur Christophe NEMOS
- Vie Universitaire et Commission vie Facultaire :	Docteur Stéphane ZUILY
- Affaires juridiques, modernisation et gestions partenaires externes:	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Réingénierie professions paramédicales :	Mme la Professeure Annick BARBAUD

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY

Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE

Jean-Louis BOUTROY - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT -

François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de

LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS

Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH

Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone

GILGENKRANTZ

Oliéro GUERCI - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE

Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre

LEDERLIN Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU -

Michel MERLE

Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT -

Francis PENIN Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON –

François PLENAT - Jean-Marie POLU Jacques POUREL Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine

RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON

Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT- Augusta TREHEUX -

Hubert UFFHOLTZ Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET – Jean-Pierre

VILLEMOT - Michel WAYOFF

Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Marc-André BIGARD – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jacques LECLÈRE - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Jacques POUREL
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Christo CHRISTOV

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD – Professeure Céline PULCINI

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeure Eliane ALBUISSON – Professeur Nicolas JAY (*à partir du 1^{er} novembre*)

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET – Professeur J.Y. JOUZEAU (*pharmacien*)

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD – Professeure Louise TYVAERT

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC (*jusqu'au 1^{er} novembre*) – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO – Professeure Rachel VIEUX

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Olivier MOREL

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL – Docteur Guillaume GAUCHOTTE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY – Docteur Pedro TEIXEIRA (stagiaire)

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA – Docteur Abderrahim OUSSALAH (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie (type mixte : biologique))

Docteure Anne DEBOURGOGNE (sciences)

3^{ème} sous-section : (Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales)

Docteure Sandrine HENARD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN –

Docteure Nelly AGRINIER (stagiaire)

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion : option hématologique (type mixte : clinique))

Docteur Aurore PERROT (stagiaire)

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX (stagiaire)

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse, et êtes à l'origine de son sujet. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Mr le Professeur Marc BARTHET

Marc, je te remercie encore vivement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, malgré la distance. Merci de faire partie de ceux qui m'ont donné gout à cette spécialité, et à la médecine en général. Merci également pour tous ces bons moments passés depuis de nombreuses années. Reçois l'expression de mon profond respect.

A Mr le Professeur Jean-Louis GUEANT

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Mr le Docteur Arthur BELLE

Arthur, je suis très heureux que tu puisses faire partie de mon jury. C'est un vrai plaisir de travailler avec toi. Je suis sûr que nous formerons une bonne équipe à partir de Novembre ! Reçois l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Mr le Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

Merci pour tout le savoir transmis dans le domaine des MICI et de la gastro-entérologie en général. Ainsi que pour l'implication dans les activités de publication. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Mr le Professeur Marc André BIGARD

Merci pour tout le savoir transmis. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Docteur Marc BOURLIERE

Marc, tu ne peux malheureusement pas être présent dans mon jury. Merci de ta participation à mon cursus, notamment de m'avoir permis de développer mes talents de photographe à l'EASL. Reçois l'expression de mon profond respect.

A Mrs les Professeur Philippe REY et Docteur Damien CORBERAND

Merci pour ce bon semestre passé à l'HIA LEGOUEST. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Au Docteur Patrick BRUCKER

Vous m'avez permis de débiter idéalement mon internat, et m'avez très vite conforté dans mon choix de spécialité. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A l'ensemble des praticiens hospitaliers du service d'HGE du CHU de Nancy : Docteur Hélène BARRAUD, Docteur Laurence CHONE, Docteur Hervé HUDZIAK, Docteur Jérôme WATELET.

Merci pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Aux Docteurs Patrick MERLIN et Didier RIEDER.

Encore merci pour ce semestre Meusien passé à Verdun. Merci pour la confiance que vous m'avez accordé et l'ensemble de ce que vous m'avez transmis, professionnellement et humainement. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A l'ensemble des praticiens hospitaliers du CHR de METZ : Docteur Alain COURRIER, Docteur Eric KULL, Docteur Mouhcine BENGHANEM, Dr Laurence DELIQUE.

Merci pour ce semestre passé avec vous. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A l'ensemble des praticiens et manipulateurs du service de radiologie du CHR de METZ.

Merci pour votre accueil et pour la formation prodiguée, notamment en échographie. Merci pour la confiance que vous m'avez accordée. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A tous les co-internes, ex-co-internes-néo-assistants, ex-assistants. Parce qu'on a la chance d'être un très bon groupe, d'avoir cette bonne entente entre nous qui facilite bien le quotidien ! Je compte sur vous pour qu'on reste la meilleure ville aux journées de DES ! Nancy au top !!

A l'ensemble des équipes para-médicales croisées pendant ces quatre années d'internat.

A ma S-chérie, merci pour tout, oui TOUT. D'être là, d'être au top, de me soutenir, de me comprendre. Surtout, de me rendre heureux. Je t'aime.

A Papa, Maman, Vincent. Et Kuta bien sûr, le petit frère. Gros bisous.

A Bonne maman, merci d'avoir fait le voyage pour venir, tu ne peux pas savoir combien ça me fait plaisir.

A Mamie, Papi et Bon Papa, je sais que vous auriez aimé être là. Je pense très fort à vous.

A toute la famille, vous comptez beaucoup pour moi.

A ma belle-famille, qui est comme son nom l'indique. Merci de m'avoir si bien et si vite accueilli.

Aux Jackson five, parce que je vous adore. Parce que c'est un tas de souvenirs énormes, un gros bout de moi, et que ça continue encore aujourd'hui. « Orcières c'était de la bombe ! ».

A mes « bros », Ben et Lo, la fine équipe ! J'vous adore les gars, ça commence aussi à faire un sacré bout de temps ! Et c'est pas près de s'arrêter.

Aux « Marseillais à la Timone », parce que ces années de fac ont été énormes, parce que malgré notre exil nancéen on continue à se voir comme si on n'était pas vraiment partis !

A tous les amis lorrains, qui m'ont vite fait voir les attraits de cette froide région ! Merci !

SERMENT

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières :

RESUME.....	16
ARTICLE	17
INTRODUCTION	17
METHODES.....	18
RESULTATS	19
DISCUSSION	21
BIBLIOGRAPHIE	25
ANNEXES	29
MATERIEL SUPPLEMENTAIRE.....	34

RESUME

CONTEXTE : Le rôle prédictif de la vitamine D dans l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS), sous traitement anti viral, et dans la progression de la fibrose hépatique, dans l'hépatite C chronique, reste à définir.

BUT : Etudier la corrélation entre le taux de 25-OH vitamine D et la réponse virologique sous traitement, ainsi qu'avec la fibrose hépatique.

METHODES : La population d'étude était constituée de patients infectés par un virus de génotype 1, naïfs de traitement, inclus dans un essai randomisé contrôlé prospectif. 516 patients recevait du peginterferon α -2a 180 μ g/semaine associé à de la ribavirine 800 mg/jour pendant 24 semaines. 349 patients avec une charge virale indétectable (<50 UI/ml) à la semaine 24 étaient randomisés pour poursuivre la bithérapie ou pour continuer le peginterferon α -2a en monothérapie, pour un total de 48 semaines. Le taux de 25-OH vitamine D était mesuré avant le début de l'étude. L'analyse portait sur la corrélation entre le taux de 25-OH vitamine D et la réponse virologique à S24, la RVS, et la fibrose hépatique.

RESULTATS : La corrélation avec la réponse virologique à S24 était analysable chez 461 patients. La corrélation avec la RVS était analysable chez 285 patients. Le taux médian de 25-OH vitamine D était bas dans la population d'étude (13,4 ng/ml). Le taux médian de 25-OH vitamine D était similaire chez les répondeurs (13,5 ng/ml) et les non-répondeurs (12,6 ng/ml) à S24, ainsi que chez les patients avec RVS (12,8 ng/ml) et sans RVS (12,8 ng/ml). Il n'y avait pas de corrélation entre le taux de 25-OH vitamine D et le score de fibrose hépatique.

CONCLUSION : Le taux de 25-OH vitamine D n'était pas associé à l'obtention d'une réponse virologique chez des patients infectés par l'hépatite C chronique, de génotype 1, naïfs de traitement. Il n'y avait pas non plus d'association avec le score de fibrose.

INTRODUCTION

L'hépatite C est une des causes majeures d'hépatopathie chronique à travers le monde. Elle peut évoluer vers la fibrose hépatique sévère, la cirrhose, et le carcinome hépatocellulaire. Le nombre de patients infectés de manière chronique à l'échelle mondiale est estimé à 160 millions d'individus. La plupart n'étant pas conscients de leur infection (1,2). La prévalence de l'hépatite C chronique varie en fonction des régions géographiques. Elle semble plus élevée dans les pays en voie de développement. Les taux de prévalence rapportés sont de : moins de 2,5% en Amérique du nord et en Europe de l'ouest, environ 3,2% en Afrique, 1,5 à 5% en Europe de l'est, 2,5 à 4,9% dans la région Pacifique ouest, et de 1 à plus de 12% au Moyen Orient et en Asie centrale (1).

Malgré de récentes avancées thérapeutiques majeures (3,4), la base du traitement reste l'association d'interféron pégylé alfa et de ribavirine dans la plupart des pays. En effet, des molécules telles que le telaprevir, le boceprevir, le simeprevir ou le sofosbuvir, restent inaccessibles pour la majorité des patients infectés, du fait de leur coût. De ce fait, trouver des moyens moins onéreux d'optimiser la réponse virologique présente un intérêt majeur.

La vitamine D, sous sa forme hydroxylée en position 1 et 25, est un sécostéroïde liposoluble avec des effets pléiotropiques. De récentes études génétiques ont révélé que ses rôles s'étendent bien au delà du simple contrôle de l'homéostasie calcique (5). Elle joue un rôle dans la différenciation et la prolifération cellulaire, ainsi que dans le système immunitaire. Elle serait un médiateur des fonctions innées et adaptatives du système immunitaire (6).

La carence en 25-OH vitamine D est fréquente dans l'hépatite C chronique (7-9). Dans plusieurs études, le taux sérique de vitamine D était un facteur prédictif indépendant de réponse virologique (10-14). Ces résultats sont particulièrement intéressants, la carence en vitamine D étant facilement corrigeable par une supplémentation orale, moyennant un faible coût. Mais ils

restent contestés. Certaines études ne retrouvant pas de lien entre taux de vitamine D et réponse virologique (15). Un rôle additionnel sur la progression de la fibrose est également soupçonné, mais non encore clairement établi (10,16,17).

Devant des résultats discordants, le potentiel rôle prédictif de la vitamine D dans la réponse virologique sous traitement dans l'hépatite chronique C reste à définir.

Le but de cette étude était de déterminer la corrélation entre le taux sérique de 25-OH vitamine D et la réponse virologique. Nous avons également analysé l'influence du taux de 25-Oh vitamine D sur la progression de la fibrose.

METHODES

La population de l'étude était une cohorte de patients enrôlés dans une étude évaluant l'effet de la ribavirine chez des patients naïfs, infectés par un virus de génotype 1, ayant initialement répondu à une bithérapie par peginterféron alpha 2a et ribavirine (18). Tous les patients étaient traités par interféron pégylé alfa-2a (40 kilodaltons) (Pegasys ; Roche, Basel, Switzerland), 180 µg/semaine, par voie sous cutanée, associé à de la ribavirine (Copegus ; Roche) 400 mg deux fois par jour, par voie orale. Ce traitement était poursuivi pendant 24 semaines. A la semaine 24, un dosage qualitatif d'ARN VHC était réalisé, par le biais d'une réaction en chaîne par polymérase (Cobas Amplicor HCV v2.0 ; Roche Molecular Systems), avec un taux de détection minimal de 50 UI/ml. Les patients étaient revus à la semaine 26 avec le résultat de détection de l'ARN VHC. Ceux ayant un taux indétectable d'ARN VHC à la semaine 24 étaient randomisés à la semaine 26 (selon un ratio 1/1), pour poursuivre le traitement pendant 22 semaines supplémentaires, soit un total de 48 semaines. Ils recevaient soit du peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine sans ribavirine, soit ils continuaient un traitement par peginterféron alfa-2a 180 µg/semaine associé à 400 mg de ribavirine deux fois par jour. Le traitement était stoppé chez les patients avec un taux d'ARN VHC détectable à la semaine 24, devant la faible probabilité d'obtenir une réponse virologique soutenue en le poursuivant.

Tous les patients avaient une biopsie hépatique compatible avec le diagnostic d'hépatite chronique C, réalisée dans les 18 mois précédant l'initiation du traitement (score Metavir supérieur ou égal à A1 et F1, avec relecture centralisée). Le taux de 25-OH vitamine D était déterminé avant initiation du traitement sur sérum, conservé congelé à -80°C, au moyen d'un test en chimioluminescence qui mesure le taux de 25-OH vitamine D ainsi que d'autres métabolites hydroxylés de la vitamine D (LIAISON® 25 OH Vitamin D TOTAL Assay DiaSorin, Antony, France). Ce test a une limite inférieure de mesure de 4 ng/ml. Toute concentration <4 ng/ml était rendue comme égale à 3,99 ng/ml. Les patients sans dosage de 25-OH vitamine D avant l'initiation du traitement étaient exclus de l'analyse de corrélation.

Analyse statistique

Les variables continues étaient décrites sous forme de médiane, moyenne, quartiles et gamme. Les variables catégorielles étaient reportées en fréquences et pourcentages. Les différences inter-groupes étaient analysées à l'aide du test de Kruskal-Wallis ou du test de Wilcoxon pour les variables quantitatives. Les différences inter-groupes étaient analysées à l'aide du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher pour les variables catégorielles. Les valeurs seuils optimales de 25-OH vitamine D permettant de distinguer les répondeurs des non-répondeurs étaient recherchées à l'aide de courbes ROC (receiver operating characteristic).

Une valeur de $p < 0,005$ était considérée comme statistiquement significative. Tous les calculs étaient effectués à l'aide du logiciel SAS V9.1.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

RESULTATS

Taux basal de 25-OH vitamine D

516 patients ont été inclus dans l'étude. Leurs caractéristiques sont rapportées dans le tableau 1. Le taux basal de 25-OH vitamine D était disponible chez 489 patients. Dans notre population, le taux médian était de 13,4 ng/ml (moyenne 15,8 ng/ml, gamme 3,99 à 57,8 ng/ml). 24,9% des patients avaient une concentration inférieure au 1er quartile (<8 ng/ml) et 25,4% avaient une concentration supérieure au 3e quartile. (>21,7 ng/ml). Les patients étaient divisés en deux

groupes, selon qu'ils habitaient au Nord ou au Sud de la France. Le Sud de la France étant une région plus ensoleillée. Le taux de 25-OH vitamine D était significativement plus élevé chez les patients du Sud de la France, avec un taux médian de 16,8 ng/ml, compare à 12,2 ng/ml chez les patients du Nord de la France ($p<0,001$).

Corrélation entre le taux de 25-OH vitamine D et la réponse virologique à S24 et avec la réponse virologique soutenue.

Parmi les 489 patients pour lesquels nous disposions du taux basal de 25-OH vitamine D, la réponse virologique à S24 était manquante chez 28 patients. Ainsi, 461 patients étaient éligibles pour l'étude de corrélation avec la réponse virologique à S24. Un total de 342 parmi ces 461 patients (74%) avaient un ARN VHC négatif à S24 de bithérapie. Ils étaient alors randomisés en deux bras. Le premier continuait la bithérapie à la même posologie ($n=173$), le second bras poursuivait une monothérapie simple par peginterferon alfa ($n=119$). Les patients inclus dans le second bras étaient exclus de l'analyse de corrélation avec la réponse virologique soutenue.

Parmi 173 patients poursuivant la bithérapie pour un total de 48 semaines, une réponse virologique soutenue était obtenue chez 118 patients. 55 patients n'obtenaient pas de RVS. Les données sur le taux de 25-OH vitamine D à S72 étaient manquantes chez 3 des 118 patients avec RVS et chez 4 des 55 patients sans RVS. Le diagramme de flux est présenté en figure 1.

Le taux médian de 25-OH vitamine D était similaire dans le groupe avec réponse virologique (13,5 ng/ml) et sans réponse virologique à S24 (12,6 ng/ml). Le taux médian de 25-OH vitamine D était également similaire chez les patients avec RVS (12,8 ng/ml) et sans RVS (12,8 ng/ml). Ces résultats sont présentés dans les tableaux 2 et 3.

Nous n'avons pas pu identifier un taux de 25-OH vitamine D prédictif de la réponse virologique à l'aide des courbes ROC (matériel supplémentaire, figures 1 et 2). La réponse virologique était semblable dans les différents sous groupes de patients divisés par quartiles selon leur taux de 25-OH vitamine D. Ces résultats sont présentés dans les tableaux 4 et 5.

L'analyse de sous groupe selon la provenance géographique ne permettait pas de retrouver une influence du taux de 25-OH vitamine D sur la réponse virologique.

Corrélation entre taux basal de 25-OH vitamine D et score de fibrose

Pour cette analyse, les taux de 25-OH vitamine D étaient disponibles chez 487 patients. Les taux médians de 25-OH vitamine D en fonction du score de fibrose étaient : F1 : 14,3 ng/ml, F2 : 13,5 ng/ml, F3 : 13,3 ng/ml, F4 : 12,8 ng/ml. Il n'y avait pas de différence entre les différents groupes. Ces résultats sont présentés dans le tableau 6.

DISCUSSION

Notre étude est la plus importante série analysant la corrélation entre le taux de 25-OH vitamine D et la réponse virologique, et le score de fibrose, chez des patients génotype 1 naïfs. Dans notre étude, le taux de 25-OH vitamine D avant initiation d'un traitement antiviral n'était pas associé à l'obtention d'une réponse virologique chez des patients infectés par un virus de l'hépatite C de génotype 1, naïfs de traitement. De plus, aucune association significative avec le score de fibrose n'était retrouvée.

La 1,25-OH vitamine D a des effets pléiotropiques (5). C'est un agent antiviral inné, elle possède également des propriétés anti fibrotiques (16,19,20). Plusieurs études se sont intéressées à la corrélation entre taux de 25-OH vitamine D et réponse virologique dans l'hépatite chronique C. Chez 274 patients génotype 1, naïfs de traitement, inclus dans la cohorte CHARIOT, le taux basal de 25-OH vitamine D n'était pas associé avec l'obtention d'une RVS (15). Cette absence de corrélation était également retrouvée dans une autre étude ayant inclus 391 patients infectés par un virus de génotype 1, suivis prospectivement (21). Six études ont en revanche mis en évidence une corrélation entre taux de 25-OH vitamine D et obtention d'une RVS (8,10,11,13,22,23). La plus importante est une étude rétrospective ayant inclus 468 patients allemands, de tout génotype (8). Un taux bas de 25-OH vitamine D était associé à un échec d'obtention de RVS, chez des patients avec virus de génotypes 1, 2 et 3 (8). Chez 117 patients naïfs, infectés par un virus de génotype 1, le taux de 25-OH vitamine D était indépendamment

associé avec la probabilité d'obtention d'une RVS. Le suivi était prospectif (22). Dans l'hépatite C récidivante après transplantation hépatique, la carence en 25-OH vitamine D était prédictive d'une réponse défavorable au traitement antiviral (11). Une méta analyse récente de Garcia-Alvarez et al, regroupant 11 études, a évalué la relation entre taux de 25-OH vitamine D et réponse virologique chez des patients naïfs, traités par bithérapie pégylée (24). Cela représentait un total de 2672 patients. Il y avait une importante hétérogénéité dans les études. Une association significative avec la RVS était retrouvée au seuil de 20 ng/ml (OR=0,53 (95%CI=0,31-0,91) (24). Plus récemment, une autre méta-analyse ne retrouvait pas d'association entre taux de 25-OH vitamine D et RVS sous bithérapie pégylée, dans l'hépatite chronique C, quelque soit le génotype (25).

Notre étude n'a pas permis de mettre en évidence une corrélation entre taux de 25-OH vitamine D et stade de fibrose. Les résultats disponibles dans la littérature sont discordants (10,15,26–29). Dans la cohorte CHARIOT, le taux de 25-OH vitamine D n'était pas associé avec le score de fibrose, mais il existait un lien avec l'activité histologique, chez 274 patients génotype 1, naïfs (15). Inversement, un taux bas de 25-OH vitamine D était indépendamment associé avec la sévérité de la fibrose chez 260 patients italiens infectés par un virus de génotype 1, naïfs de traitement. Il est intéressant de noter que des variations génétiques ayant un rôle dans la synthèse de cholestérol, l'hydroxylation et le transport de la vitamine D, sont également associées avec la sévérité de la fibrose (26). Trois autres études retrouvaient une corrélation entre taux de 25-OH vitamine D et score de fibrose dans l'hépatite C chronique (10,28,29), une autre chez des patients co-infectés VIH/VHC (27). Dans la méta analyse de Garcia-Alvarez et al, sept articles étudiant le lien entre taux de 25-OH vitamine D et fibrose étaient inclus. Une carence en 25-OH vitamine D était significativement associée à un score de fibrose avancé, aux seuils de 10 ng/ml (OR=2,37 (95%CI=1,20, 4,72)) et 30 ng/ml (OR=2,22 (95%CI=1,24, 3,97)) (24).

Concernant l'influence de la supplémentation en 25-OH vitamine D sur la réponse virologique, les données sont peu nombreuses dans la littérature. Quatre études ont étudié l'effet d'une telle

supplémentation (11,23,30,31). La réponse virologique rapide était significativement augmentée dans un sous groupe de patients recevant de la 1-OH-vitamine D3, en plus d'une bithérapie pégylée, et ayant un génotype de l'IL 28B T/T (30). Dans une autre étude, la supplémentation en 25-OH vitamine D augmentait la probabilité d'obtenir une RVS chez des patients avec une hépatite C récidivante et en présence d'un taux normal ou subnormal de 25-OH vitamine D (11). Une troisième étude s'est intéressée à 72 patients consécutifs, infectés par un virus de génotype 1, naïfs. L'ajout de 25-OH vitamine D à une bithérapie pégylée conventionnelle améliorait significativement la réponse virologique (23). Dans cette étude, une RVS était obtenue chez 86% des patients supplémentés en 25-OH vitamine D, contre 42% des patients sans supplémentation ($p < 0,001$). Ainsi, cette dernière pourrait être aussi efficace que l'ajout d'une anti-protéase à une bithérapie pégylée standard (32–35). Une dernière étude ne retrouvait pas d'influence de la supplémentation en vitamine D3 (cholécalférol) sur la RVS chez des patients génotype 4 (31).

Le taux médian de 25-OH vitamine D dans notre étude était très bas (13,4 ng/ml) comparé aux autres études (10,15). Par exemple, le taux médian de 25-OH vitamine D était de 31,6 ng/ml dans l'étude de Kitson et al (15). Ceci peut être dû à une différence dans la technique de dosage utilisée. Nous avons utilisé une méthode fiable et reproductible, recommandée par les autorités françaises (36). La proportion de patients infectés par l'hépatite C chronique avec carence sévère en 25-OH vitamine D est élevée dans toutes les études publiées, quelle que soit l'origine géographique. Il n'est pas clair que l'infection par l'hépatite C soit directement responsable d'une carence en 25-OH vitamine D. Néanmoins dans l'étude de Lange et al, incluant 468 patients, de tout génotype, le taux de 25-OH vitamine D était plus bas dans le groupe de patients infectés, par rapport à un groupe contrôle (8).

De plus, la prévalence de l'ostéoporose et de l'ostéopénie est plus élevée chez les patients infectés par l'hépatite C chronique. Parmi 43 patients non-cirrhotiques, 30 infectés par l'hépatite C, 13 par l'hépatite B, il existait une baisse significative de la densité minérale osseuse (37). La clairance virale pourrait réduire ce risque. Chez 420 femmes ménopausées, infectées par

l'hépatite C et traitées par interféron en monothérapie, la clairance virale entraînait une réduction de deux tiers du risque de fracture après arrêt du traitement (38). Les patients cirrhotiques suite à une infection par l'hépatite C ont une augmentation précoce de la résorption osseuse, conduisant à l'ostéoporose (39). La sévérité de l'ostéopathie est corrélée à l'altération de la fonction hépatique (39). Les traitements de l'hépatite C, notamment la ribavirine, ont été décrits comme induisant une augmentation de la résorption osseuse (40,41). Chez 32 hommes avec une hépatite C chronique, traités pendant 12 mois avec soit de l'interféron seul soit une association interféron-ribavirine, la densité minérale osseuse était significativement moins importante dans le groupe bithérapie (40). In vitro, la ribavirine, et non l'interféron alfa-2b, est associée à une altération de la prolifération et de la différenciation des ostéoblastes (41). Mais des résultats contradictoires sont également reportés (42,43). Une bithérapie par interféron alfa et ribavirine permettait d'obtenir une augmentation de la densité minérale osseuse sous traitement, chez 30 patients non cirrhotiques, infectés par un virus de génotype 1 (43).

Les forces de notre étude sont qu'il s'agit de la plus importante évaluant la corrélation entre taux de 25-OH vitamine D et réponse virologique chez des patients infectés par un virus de génotype 1, naïfs de traitement, et que la relecture des biopsies hépatiques était centralisée. Mais elle souffre également de limites. C'est une étude rétrospective et nous n'avons pas pu étudier l'impact du taux de 25-OH vitamine D en fonction d'autres facteurs prédictifs de la réponse virologique, comme l'insulino-résistance (44) ou le polymorphisme de l'IL 28B (45).

En conclusion, dans notre étude, le taux de 25-OH vitamine D avant initiation d'un traitement antiviral par peginterféron et ribavirine n'était pas corrélé à l'obtention d'une réponse virologique, chez des patients infectés par un virus de génotype 1, naïfs de traitement. De plus, nous n'avons pas retrouvé d'association avec le score de fibrose.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* févr 2011;17(2):107-15.
2. European Association for Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* févr 2014;60(2):392-420.
3. Pawlotsky J-M. New hepatitis C therapies: the toolbox, strategies, and challenges. *Gastroenterology.* mai 2014;146(5):1176-92.
4. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med.* mai 2013;368(20):1878-87.
5. Lin R, White JH. The pleiotropic actions of vitamin D. *BioEssays.* janv 2004;26(1):21-8.
6. Hewison M. Vitamin D and the Immune System: New Perspectives on an Old Theme. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* juin 2010;39(2):365-79.
7. Ladero JM, Torrejón MJ, Sánchez-Pobre P, Suárez A, Cuenca F, de la Orden V, et al. Vitamin D deficiency and vitamin D therapy in chronic hepatitis C. *Ann Hepatol.* avr 2013;12(2):199-204.
8. Lange CM, Bojunga J, Ramos-Lopez E, von Wagner M, Hassler A, Vermehren J, et al. Vitamin D deficiency and a CYP27B1-1260 promoter polymorphism are associated with chronic hepatitis C and poor response to interferon-alfa based therapy. *Journal of hepatology.* 2011;54(5):887-93.
9. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of Vitamin D Deficiency in Chronic Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences.* sept 2010;55(9):2624-8.
10. Petta S, Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* avr 2010;51(4):1158-67.
11. Bitetto D, Fabris C, Fornasiere E, Pipan C, Fumolo E, Cussigh A, et al. Vitamin D supplementation improves response to antiviral treatment for recurrent hepatitis C. *Transpl Int.* janv 2011;24(1):43-50.
12. Bitetto D, Fattovich G, Fabris C, Ceriani E, Falleti E, Fornasiere E, et al. Complementary role of vitamin D deficiency and the interleukin-28B rs12979860 C/T polymorphism in predicting antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology.* avr 2011;53(4):1118-26.
13. Falleti E, Bitetto D, Fabris C, Fattovich G, Cussigh A, Cmet S, et al. Vitamin D binding protein gene polymorphisms and baseline vitamin D levels as predictors of antiviral response in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2012;56(5):1641-50.

14. Kitson M.T. Vitamin D status is associated with complete EVR but not SVR in chronic hepatitis C genotype 1 infection : analysis of the Australasian Chariot study cohort. EASL 2012.
15. Kitson MT, Dore GJ, George J, Button P, McCaughan GW, Crawford DHG, et al. Vitamin D status does not predict sustained virologic response or fibrosis stage in chronic hepatitis C genotype 1 infection. *J Hepatol.* mars 2013;58(3):467-72.
16. Abramovitch S, Dahan-Bachar L, Sharvit E, Weisman Y, Tov AB, Brazowski E, et al. Vitamin D inhibits proliferation and profibrotic marker expression in hepatic stellate cells and decreases thioacetamide-induced liver fibrosis in rats. *Gut.* 1 déc 2011;60(12):1728-37.
17. Cammà C, Scazzone C, Tripodo C, Di Marco V, Bono A, Cabibi D, et al. Low vitamin D serum level is related to severe fibrosis and low responsiveness to interferon-based therapy in genotype 1 chronic hepatitis C. *Hepatology.* avr 2010;51(4):1158-67.
18. Bronowicki JP, Ouzan D, Asselah T, Desmorat H, Zarski JP, Foucher J, et al. Effect of ribavirin in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology.* 2006;131(4):1040-8.
19. Gal-Tanamy M, Bachmetov L, Ravid A, Koren R, Erman A, Tur-Kaspa R, et al. Vitamin D: an innate antiviral agent suppressing hepatitis C virus in human hepatocytes. *Hepatology.* nov 2011;54(5):1570-9.
20. Shen L. Vitamin D controls T cell activation: implication for causal association between vitamin D deficiency and fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* nov 2010;52(5):1864.
21. Grammatikos G, Lange C, Susser S, Schwendy S, Dikopoulos N, Buggisch P, et al. Vitamin D Levels Vary during Antiviral Treatment but Are Unable to Predict Treatment Outcome in HCV Genotype 1 Infected Patients. *Pantopoulos K, éditeur. PLoS ONE.* 7 févr 2014;9(2):e87974.
22. Petta S, Ferraro D, Cammà C, Cabibi D, Di Cristina A, Di Marco V, et al. Vitamin D levels and IL28B polymorphisms are related to rapid virological response to standard of care in genotype 1 chronic hepatitis C. *Antivir Ther (Lond).* 2012;17(5):823-31.
23. Abu-Mouch S. Vitamin D supplementation improves sustained virologic response in chronic hepatitis C (genotype 1)-naïve patients. *World Journal of Gastroenterology.* 2011;17(47):5184.
24. García-Álvarez M, Pineda-Tenor D, Jiménez-Sousa MA, Fernández-Rodríguez A, Guzmán-Fulgencio M, Resino S. Relationship of vitamin D status with advanced liver fibrosis and response to hepatitis C virus therapy: A meta-analysis. *Hepatology.* 27 juin 2014;
25. Kitson MT, Sarrazin C, Toniutto P, Eslick GD, Roberts SK. Vitamin D level and sustained virologic response to interferon-based antiviral therapy in chronic hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 15 août 2014;
26. Petta S, Grimaudo S, Marco VD, Scazzone C, Macaluso FS, Cammà C, et al. Association of vitamin D serum levels and its common genetic determinants, with severity of liver fibrosis in genotype 1 chronic hepatitis C patients. *Journal of Viral Hepatitis.* juill 2013;20(7):486-93.

27. Terrier B, Carrat F, Geri G, Pol S, Piroth L, Halfon P, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *J Hepatol.* oct 2011;55(4):756-61.
28. Ho A-S, Cheng C-C, Lee S-C, Liu M-L, Lee J-Y, Wang W-M, et al. Novel biomarkers predict liver fibrosis in hepatitis C patients: alpha 2 macroglobulin, vitamin D binding protein and apolipoprotein AI. *J Biomed Sci.* 2010;17:58.
29. Baur K, Mertens JC, Schmitt J, Iwata R, Stieger B, Eloranta JJ, et al. Combined effect of 25-OH vitamin D plasma levels and genetic Vitamin D Receptor (NR 111) variants on fibrosis progression rate in HCV patients. *Liver International.* avr 2012;32(4):635-43.
30. Kondo Y, Kato T, Kimura O, Iwata T, Ninomiya M, Kakazu E, et al. 1(OH) Vitamin D3 Supplementation Improves the Sensitivity of the Immune-Response during Peg-IFN/RBV Therapy in Chronic Hepatitis C Patients-Case Controlled Trial. Makishima M, éditeur. *PLoS ONE.* 23 mai 2013;8(5):e63672.
31. Esmat G, El Raziky M, Elsharkawy A, Sabry D, Hassany M, Ahmed A, et al. Impact of Vitamin D Supplementation on Sustained Virological Response in Chronic Hepatitis C Genotype 4 Patients Treated by Pegylated Interferon/Ribavirin. *J Interferon Cytokine Res.* 25 juill 2014;
32. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 23 juin 2011;364(25):2405-16.
33. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med.* 23 juin 2011;364(25):2417-28.
34. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor, in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 28 août 2010;376(9742):705-16.
35. Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 31 mars 2011;364(13):1195-206.
36. Afssaps – juillet 2009 Recommandations à destination des biologistes concernant la spécificité des dosages de vitamine D. [Internet]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b8d261e1e6faae42c5423a93bc104224.pdf
37. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol.* 2005;11(12):1843-7.
38. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, et al. Virus clearance reduces bone fracture in postmenopausal women with osteoporosis and chronic liver disease caused by hepatitis C virus. *Journal of Medical Virology.* mars 2010;82(3):390-5.

39. Corazza GR, Trevisani F, Di Stefano M, De Notariis S, Veneto G, Cecchetti L, et al. Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci.* juill 2000;45(7):1392-9.
40. Solís-Herruzo JA, Castellano G, Fernández I, Muñoz R, Hawkins F. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol.* nov 2000;33(5):812-7.
41. Moreira RO, Balduino A, Martins HSLH, Reis JSN, Duarte MEL, Farias MLF, et al. Ribavirin, but not interferon alpha-2b, is associated with impaired osteoblast proliferation and differentiation in vitro. *Calcif Tissue Int.* août 2004;75(2):160-8.
42. Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Negro F, Rizzoli R. Lack of evidence for ribavirin-induced bone loss. *Hepatology.* juill 2002;36(1):255-7.
43. Hofmann WP, Kronenberger B, Bojunga J, Stamm B, Herrmann E, Bucker A, et al. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon α and ribavirin therapy. *Journal of Viral Hepatitis.* juill 2008;??? - ???
44. Romero-Gómez M, Del Mar Vilorio M, Andrade RJ, Salmerón J, Diago M, Fernández-Rodríguez CM, et al. Insulin resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology.* mars 2005;128(3):636-41.
45. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 17 sept 2009;461(7262):399-401.

ANNEXES

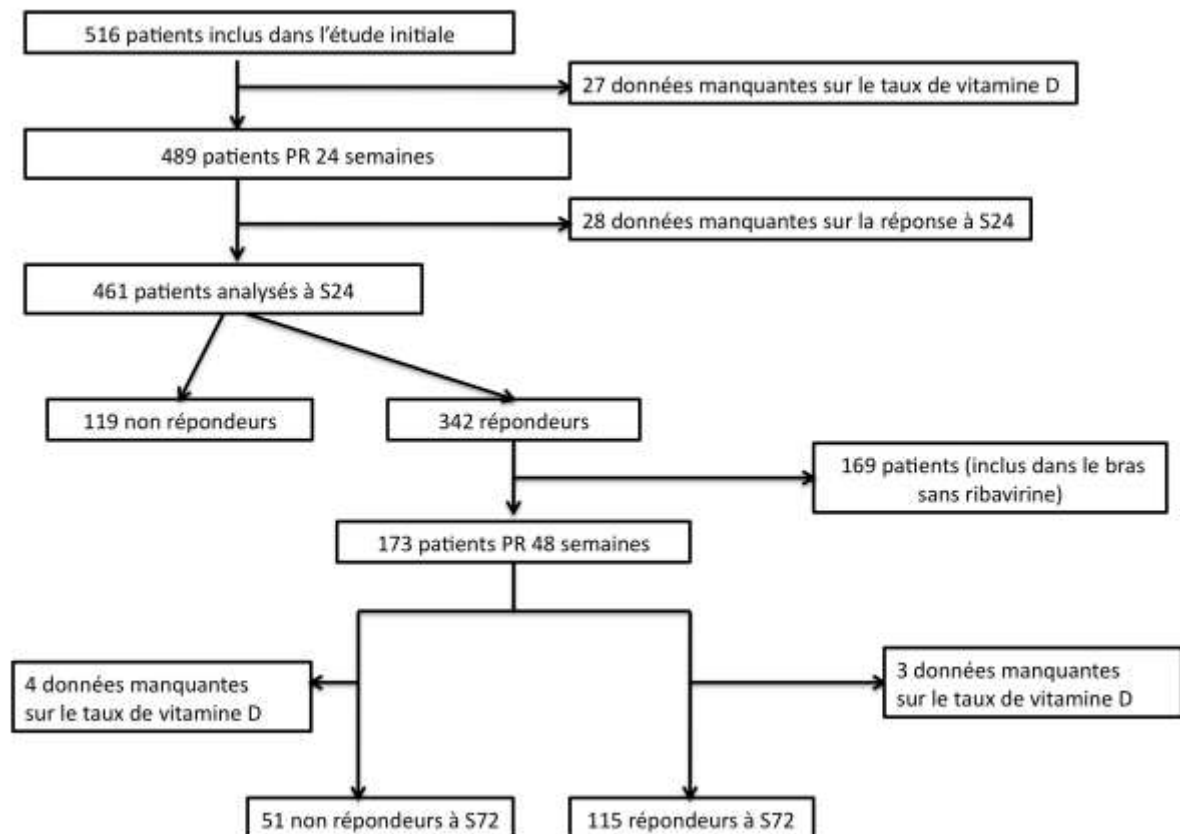


Figure 1: Diagramme de flux

	Patients inclus et traités n = 516
Sexe : homme/femme (%)	306/210
Age, années	46,2 +/- 15
Poids, kg	70,8 +/- 11,5
IMC, kg/m ²	24,6 +/- 4,4
Mode d'infection : n (%)	
Transfusion	180 (34,9)
Drogue intra-veineuse	155 (30,0)
Autres/inconnu	181 (35,1)
Taux d'ALAT (UI/l)	94,2 +/- 66,9
ARN-VHC Log	6,2 +/- 0,8
ARN VHC >800000 UI/ml n (%)	354 (70,2)
Score de fibrose, n (%)	
F1	150 (30,7)
F2	176 (34,4)
F3	135 (26,4)
F4	44 (8,6)
Données manquantes	4

Tableau 1. Caractéristiques des patients

Taux de 25-OH vitamine D (ng/ml)		Répondeurs n = 342	Non-répondeurs n = 119	Total n = 461
	Médiane	13,5 ng/ml	12,6ng/ml	13,4 ng/ml
	Moyenne	16,19 ng/ml	14,7 ng/ml	15,8 ng/ml
	Min-Max	3,99 – 57,80	3,99 – 54,30	3,99 – 57,80

Tableau 2. Taux basal de 25-OH vitamine D et réponse virologique à S24

Taux de 25-OH vitamine D (ng/ml)		RVS n = 115	Non-RVS n = 170	Total n = 285
	Médiane	12,8 ng/ml	12,8 ng/ml	12,8 ng/ml
	Moyenne	15,43 ng/ml	14,93 ng/ml	15,13 ng/ml
	Min-Max	3,99 – 55,20	3,99 – 54,30	3,99 – 55,20

Tableau 3. Taux basal de 25-OH vitamine D et RVS

		Répondeurs n = 342	Non-répondeurs n = 119	Total n = 461
Taux de 25-OH vitamine D (ng/ml)	<7,95	84 (24,6%)	30 (25,2%)	114 (24,7%)
	7,95-13,4	85 (24,9%)	31 (26,1%)	116 (25,2%)
	13,4-21,8	80 (24,3%)	35 (29,4%)	115 (24,9%)
	>21,8	93 (27,2%)	23 (19,3%)	116 (25,2%)
				test du Chi-2 : 0,318

Tableau 4. Réponse virologique à S24 selon les quartiles de concentration en 25-OH vitamine D

		Répondeurs n = 115	Non-répondeurs n = 170	Total n = 285
Taux de 25-OH vitamine D (ng/ml)	<7,37	32 (27,8%)	39 (22,9%)	71 (24,9%)
	7,37-12,8	24 (20,9%)	46 (27,1%)	70 (24,6%)
	12,8-20,3	29 (25,2%)	43 (25,3%)	72 (25,3%)
	>20,3	30 (26,1%)	42 (24,7%)	72 (25,3%)
				test du Chi-2 : 0,620

Tableau 5. Réponse virologique à S72 selon les quartiles de concentration en 25-OH vitamine D

Taux de 25-OH vitamine D (ng/ml)		F1 n = 147	F2 n = 168	F3 n = 130	F4 n = 42	Total n = 487
	Médiane	14,3 ng/ml	13,5 ng/ml	13,3 ng/ml	12,8 ng/ml	13,4 ng/ml
	Moyenne	16,04 ng/ml	16,51 ng/ml	15,13 ng/ml	14,96 ng/ml	15,84 ng/ml
	Min - Max	3,99 - 53,30	3,99 - 55,20	3,99 - 57,80	3,99 - 34,40	3,99 - 57,80
						p = 0,67

Tableau 6. Taux basal de 25-OH vitamine D et score de fibrose

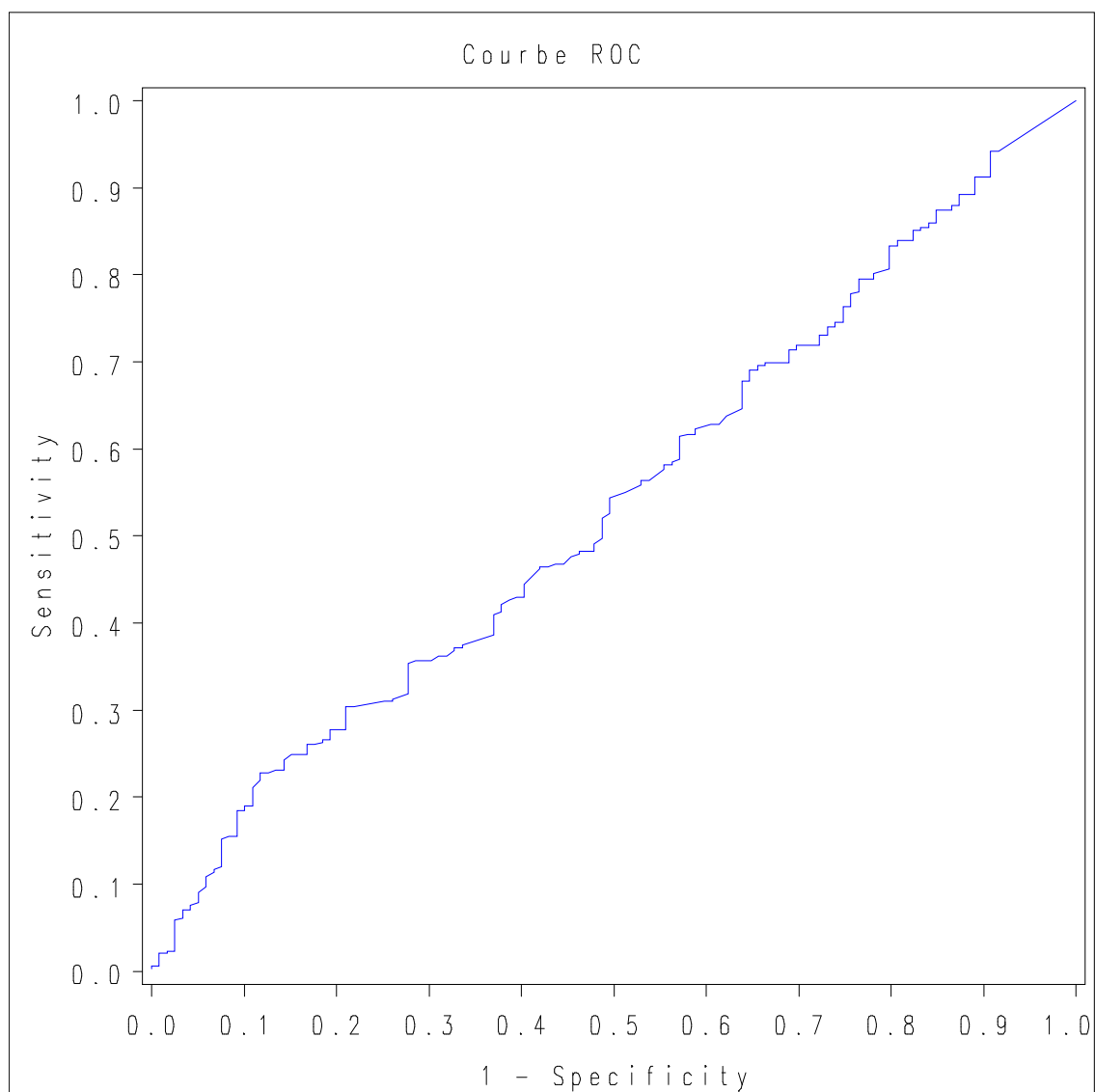


Figure 1. Taux de 25-OH vitamine D et réponse virologique à S24, courbe ROC

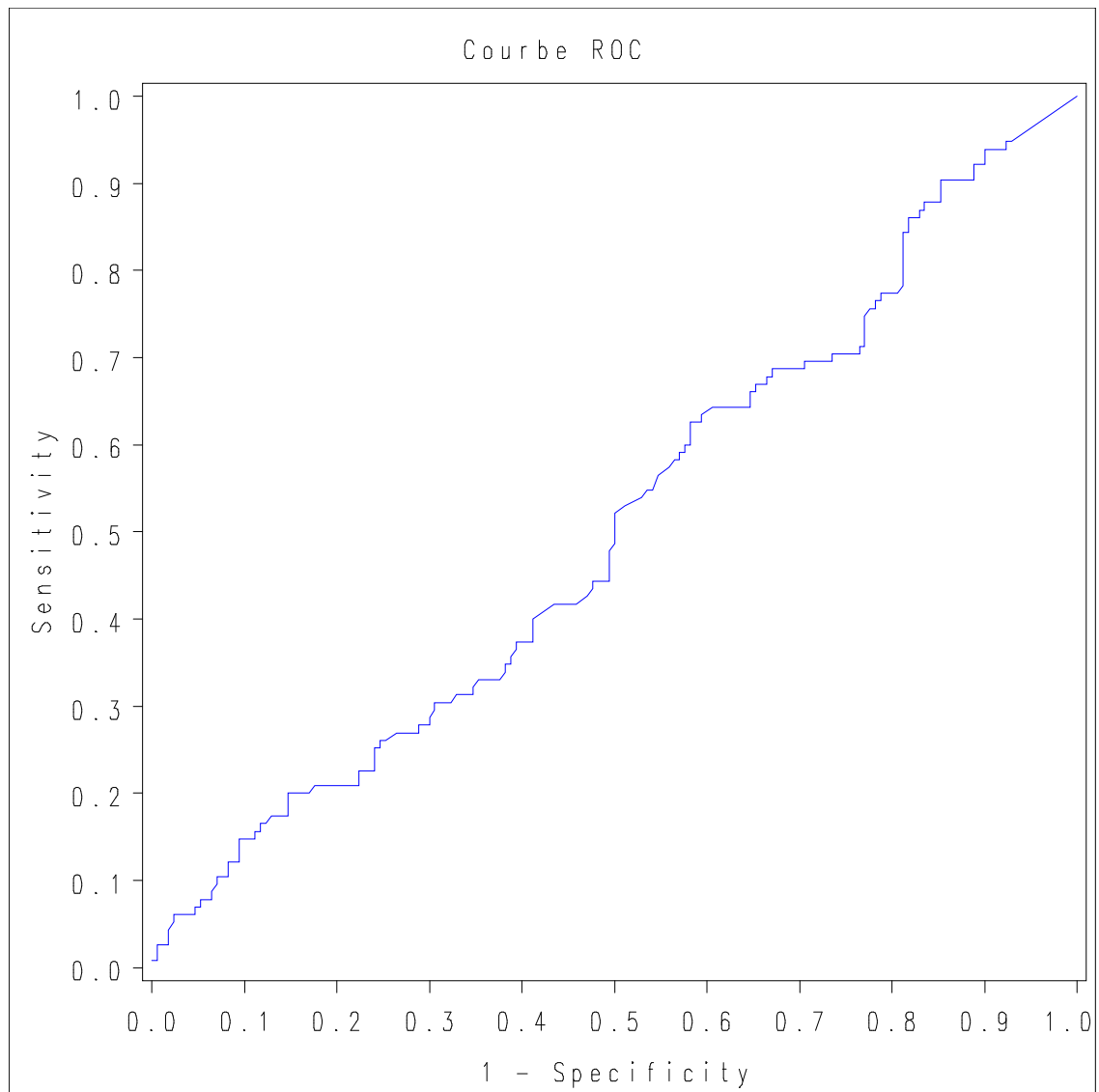


Figure 2. Taux de 25-OH vitamine D et réponse virologique soutenue, courbe ROC

RESUME DE LA THESE :

CONTEXTE : Le rôle prédictif de la vitamine D dans l'obtention d'une réponse virologique soutenue (RVS), sous traitement anti viral, et dans la progression de la fibrose hépatique, dans l'hépatite C chronique, reste à définir.

BUT : Etudier la corrélation entre le taux de 25-OH vitamine D et la réponse virologique sous traitement, ainsi qu'avec la fibrose hépatique.

METHODES : La population d'étude était constituée de patients infectés par un virus de génotype 1, naïfs de traitement, inclus dans un essai randomisé contrôlé prospectif. 516 patients recevaient du peginterferon α -2a 180 μ g/semaine associé à de la ribavirine 800 mg/jour pendant 24 semaines. 349 patients avec une charge virale indétectable (<50 UI/ml) à la semaine 24 étaient randomisés pour poursuivre la bithérapie ou pour continuer le peginterferon α -2a en monothérapie, pour un total de 48 semaines. Le taux de 25-OH vitamine D était mesuré avant le début de l'étude. L'analyse portait sur la corrélation entre le taux de 25-OH vitamine D et la réponse virologique à S24, la RVS, et la fibrose hépatique.

RESULTATS : La corrélation avec la réponse virologique à S24 était analysable chez 461 patients. La corrélation avec la RVS était analysable chez 285 patients. Le taux médian de 25-OH vitamine D était bas dans la population d'étude (13,4 ng/ml). Le taux médian de 25-OH vitamine D était similaire chez les répondeurs (13,5 ng/ml) et les non-répondeurs (12,6 ng/mL) à S24, ainsi que chez les patients avec RVS (12,8 ng/ml) et sans RVS (12,8 ng/ml). Il n'y avait pas de corrélation entre le taux de 25-OH vitamine D et le score de fibrose hépatique.

CONCLUSION : Le taux de 25-OH vitamine D n'était pas associé à l'obtention d'une réponse virologique chez des patients infectés par l'hépatite C chronique, de génotype 1, naïfs de traitement. Il n'y avait pas non plus d'association avec le score de fibrose.

25-OH VITAMIN D LEVEL IS NOT ASSOCIATED WITH THE OUTCOME OF ANTIVIRAL THERAPY IN NAIVE GENOTYPE 1 HCV INFECTED PATIENTS.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE-ANNEE 2014

MOTS CLEFS : Vitamine D, hépatite C chronique, fibrose hépatique

INTITULE ET ADRESSE :

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
