



Article Original

Traitement de l'Hépatite C de Génotype 1 par les Antiviraux d'Action Directe au Cameroun : Résultats Préliminaires

Preliminary results of the treatment of genotype 1 viral hepatitis C by direct acting antivirals in Cameroon:

Nina H. Mairamou Hamadou¹, Oudou Njoya^{1,2}, Mathurin Pierre Kowo^{1,2}, Firmin Ankouane², Paul Talla², Isabelle Dang Babagna², Michèle Tagni Sartre², Mauriceau Fodjo², Christian Tzeuton², Rosine Chougouo², Magloire Biwolé Sida², Elie-Claude Ndjitoyap Ndam²

RÉSUMÉ

Introduction. Les antiviraux d'action directe (AAD) sont d'introduction récente au Cameroun. Ils sont plus efficaces, mieux tolérés et permettent des traitements de courte durée. Le but de cette étude était de décrire les taux de réponse virologique aux semaines 4, 12 et 24 de traitement chez des patients camerounais ayant une hépatite virale C chronique de génotype 1 traités par la combinaison Sofosbuvir/Lédipasvir avec ou sans Ribavirine. **Méthodologie.** Il s'agit d'une étude de cohorte multicentrique dans cinq centres de prise en charge de l'hépatite virale C au Cameroun. Les données épidémiologiques, cliniques et paracliniques des patients traités pendant au moins 4 semaines par la combinaison Sofosbuvir-Lédipasvir avec ou sans Ribavirine pour une hépatite virale C chronique de génotype 1 entre Mars 2016 et Avril 2017 ont été colligées. Les réponses virologiques aux semaines 4, 12 et 24 ont été décrites. **Résultats.** Un total de 144 patients ont été inclus, dont 57 hommes et 87 femmes, soit un sex ratio de 0,6. Leur âge moyen était de 61,6+/-9,2 ans. Les patients cirrhotiques représentaient 53,4% des cas. Les taux de réponse virologique à S4, S12 et S24 étaient respectivement de 72,9%, 99,2%, et 84,9%. **Conclusion.** La combinaison Sofosbuvir/Ledipasvir avec ou sans Ribavirine permet l'obtention des taux de réponse virologique à S4, S12 et S24 respectifs de 72,9%, 99,2%, et 84,9% chez des patients Camerounais ayant une hépatite C chronique de génotype 1.

¹ Laboratoire de Recherche sur les Hépatites Virales et la Communication en Santé, Faculté de Médecine et des Sciences Biomédicales, Université de Yaoundé 1.
² Société Camerounaise de Gastro entérologie.

Correspondance : Oudou Njoya Email
oudou_nj@yahoo.fr

Mots clés : Hépatite virale C, génotype 1, sofosbuvir, ledipasvir, Cameroun.

Keywords: Viral hepatitis C, genotype 1, sofosbuvir, ledipasvir

ABSTRACT

Introduction. Direct acting antivirals (DAAs) are known to be more effective, better tolerated allowing short-term treatments. They are of recent introduction in Cameroon. The purpose of this study was to describe the virological response rates at weeks 4, 12 and 24 of treatment in Cameroonian patients with chronic viral hepatitis C genotype 1 treated with the combination Sofosbuvir / Ledipasvir with or without Ribavirin. **Methodology.** It was a multicenter cohort study involving patients from five centers for the treatment of viral hepatitis C in Cameroon. We collected epidemiological, clinical and paraclinical data of patients treated for at least 4 weeks with the combination Sofosbuvir-Ledipasvir with or without Ribavirin for chronic viral hepatitis C genotype 1. Virological responses at weeks 4, 12 and 24 were described. **Results.** A total of 144 patients were included, including 57 men and 87 women, a sex ratio of 0.6. The average age of the patients was 61.6 +/- 9.2 years. Cirrhotic patients accounted for 53.4% of cases. The virological response rates at week 4, week 12 and week 24 were 72.9%, 99.2%, and 84.9%, respectively. **Conclusion.** The combination Sofosbuvir / Ledipasvir with or without Ribavirin makes it possible to obtain respective week 4, week 12 and week 24 virological response rates of 72.9%, 99.2%, and 84.9% in Cameroonian patients with hepatitis Chronic C of genotype 1.

INTRODUCTION

L'hépatite virale chronique C (HVC) est une pathologie fréquente. L'OMS estime que 3% de la population mondiale est infectée par ce virus, avec 170 millions de porteurs chroniques dans le monde. C'est une maladie grave pouvant se chroniciser dans 80 à 85% des cas, [1,2]. L'infection par le virus de l'hépatite C est endémique au Cameroun qui est l'un des pays les plus touchés au monde avec une prévalence des anticorps anti-virus de l'hépatite virale C (anti-VHC) estimée à

13,8% d'après l'OMS [3,4]. N'étant pas une infection immunisante, d'une part et en l'absence d'un vaccin, le traitement efficace des patients qui constituent les réservoirs de virus est capital pour faire reculer la maladie.

Au Cameroun comme ailleurs, les protocoles traitement de l'HVC comportant de l'interféron (Inf) quel qu'en soit la forme, associé à la ribavirine (RBV) ont montré leurs limites pour ce qui est de l'atteinte d'une réponse

virologique soutenue (RVS) qui signe la guérison. Sous ces protocoles, les réponses thérapeutiques sont restées faibles (6,7) Le traitement de l'HVC est aujourd'hui révolutionné par l'arrivée sur le marché de nouveaux médicaments, plus efficaces, mieux tolérés et d'administration orale. Ils sont crédités dans les populations caucasiennes, de taux de RVS élevés comparés aux protocoles comportant Inf pégylé. (8,13,14). Ce sont les antiviraux d'action directe (AAD). Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité et de décrire la tolérance de la combinaison Sofosbuvir-Ledipasvir, avec ou sans RBV dans le traitement de l'HVC de génotype 1, dans une population de sujets Africains du Sud du Sahara.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agissait d'une étude de cohorte multicentrique s'adressant aux patients suivis dans les centres de traitements des hépatites virales du Cameroun. Nous avons consécutivement inclus les patients adultes porteurs d'une hépatite virale C chronique de génotype 1, traités par la combinaison Sofosbuvir-ledipasvir associé ou non à la RBV ayant eu au moins 4 semaines de traitement.

Les patients ont été sélectionnés sur la base de la charge virale (quantification de l'ARN du virus exprimé en unité internationale par milli litre (UI/ml) et converti en logarithme de cette valeur (log UI/ml) ; selon de degré de fibrose évaluée par méthode indirecte. La quantification de l'ARN été faite par PCR en temps réel. Tous ces tests ont été réalisés dans le laboratoire Cerba en France. Nous avons considéré F1, F2, F3 comme de fibroses modérées et F4 comme une fibrose sévère. Les patients de degré de fibrose FO F1 F2 et F3, recevaient la combinaison Sofosbuvir-Ledipasvir 400/90 mg (Harvoni® Gilead) à la posologie de un comprimé par jour pendant 12 semaines. Aux patients de degré de fibrose F4, nous associons la RBV (Copegus®, Hoffmann-La Roche) en deux prises journalières à la posologie de 1000mg/24 heures si poids < 75kg et de 1200mg/24 heures si poids ≥ 75kg par jour, par voie orale pendant 12 semaines. La réponse virologique a été évaluée par la cinétique virale aux 4^{ème} et 12^{ème} semaines (S4, S12) de traitement et 12 semaines après la fin du traitement (S24). La réponse virologique à S12 étant la réponse virologique de fin de traitement.

Nous avons effectué une analyse bivariée pour rechercher les déterminants des réponses virologiques. Pour les comparaisons entre les variables qualitatives nous avons utilisé le test de Khi carré ou le cas échéant le test exact de Fisher. Le seuil de significativité retenu était une valeur p inférieure à 0,05.

RÉSULTATS

Nous avons inclus 144 patients dont 57 hommes (39,6%) et 87 femmes (60,4%) soit un sex ratio de 0,63. L'âge moyen était de **61,6 +/- 9,2** ans avec un minimum de 34 ans, un maximum de 88 ans et une médiane de 60,0

(57,0-67,0). La tranche d'âge la plus représentée était celle de 50 à 60 ans (37,5%) suivie de celle de 60 à 70 (36,1%). La charge virale moyenne pré thérapeutique était de 5,9 +/- 0,5 log UI/ml. Une charge virale élevée (>= 800000

UI/ml) était retrouvée chez 76 patients (46,1%). Les sous-types viraux les plus représentés étaient le « b » avec 23,6% des cas (34/144) et le « e » dans 12,5% des cas (18/144). 61 patients (42,4%) avaient un sous-type viral non caractérisé. Dans notre étude, 58 patients (40,2%) ont reçu l'association SOF/LED+RBV pendant 12 semaines, 6 patients (4,1%) ont reçu l'association SOF/LED+RBV pendant 24 semaines ; 67 patients (46,5%) ont reçu SOF/LED pendant 12 semaines et 13 patients (9%) recevaient SOF/LED pendant 24 semaines. A la semaine 4 de traitement, la charge virale du VHC a été quantifiée chez 144 patients. Elle était indétectable chez 105 (soit 72,9%) parmi lesquels 45 ont reçu SOF/LED+RBV et 60 ont reçu SOF/LED. A la fin du traitement, nous avons 130 patients chez qui la charge virale du VHC avait été quantifiée. 111 patients ont reçu 12 semaines de traitement dont, 50 ont reçu le SOF/LED+RBV et 61 ont reçu le SOF/LED. 19 patients ont reçu 24 semaines de traitement dont, 6 ont reçu le SOF/LED+RBV et 13 ont reçu le SOF/LED. Elle était indétectable chez 129 patients (99,2%). Un cas d'échappement thérapeutique a été observé parmi les 130 patients. C'était un patient de sexe masculin, âgé de 78 ans présentant une cirrhose avec greffe, sans autres comorbidités, sous le protocole SOF/LED+RBV pendant 3 mois et présentant comme effets secondaires une asthénie et des myalgies. A la semaine 12 après la fin du traitement, nous avons 53 patients. 23 patients ont reçu le SOF/LED/RBV dont 20 pendant 12 semaines et 3 pendant 24 semaines. 30 patients ont reçu le SOF/LED dont 26 pendant 12 semaines et 4 pendant 24 semaines. La charge virale à la semaine 12 après la fin du traitement était indétectable chez 45 patients ; ce qui nous donne un taux de réponse virologique soutenue de 84,9%. La charge virale trois mois après la fin du traitement était positive chez 8 patients (15,1%).

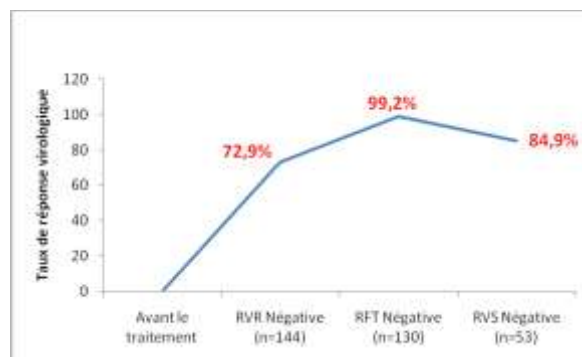


Figure 1 : Courbe d'évolution de la réponse virologique

Tableau I : Répartition des différentes réponses virologiques en fonction du protocole de traitement et de la durée de traitement

	SOF/LED+RBV	SOF/LED	Total	Valeur p
	N(%)			
RVR (réponse virologique rapide)				
Bonne	45(70,3)	60(75)	105	0,945
Mauvaise	19(29,7)	20(25)	39	
RFT12 (réponse virologique de fin de traitement)				
Bonne	49(44,5)	61(55,5)	110	0,450
Mauvaise	1(100)	0(0,0)	1	
RFT24 (réponse virologique)				
Bonne	6(31,6)	13(68,4)	19	0,213
Mauvaise	0(0,0)	0(0,0)	0	
RVS12 (réponse virologique soutenue)				
Bonne	15(38,5)	24(61,5)	39	1,000
Mauvaise	5(71,4)	2(28,6)	7	
RVS24 (réponse virologique soutenue)				
Bonne	3(50,0)	3(50,0)	6	1,000
Mauvaise	0(0,0)	0(0,0)	1	

L'effet secondaire clinique le plus fréquent était l'asthénie dans 10,4% des cas (15/144). D'autres parts, les céphalées étaient retrouvées dans 2,8% des cas (4/144), la toux dans 1,4% des cas (2/144), les myalgies dans 0,7% (1/144), le prurit dans 0,7% (1/144) également.

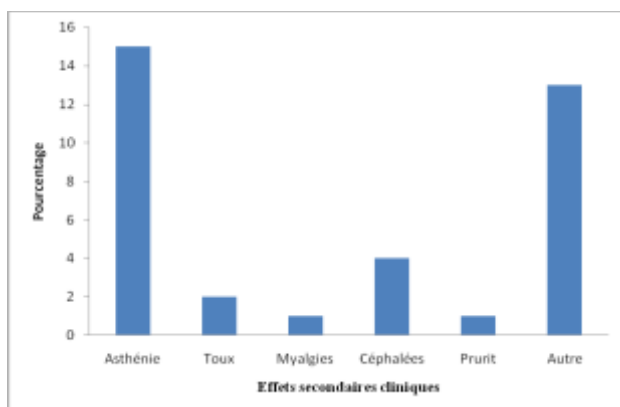


Figure 2 : Effets secondaires cliniques retrouvés

DISCUSSION

La distribution de la population d'étude par rapport au sexe et à l'âge montre une prédominance féminine (87 femmes et 57 hommes) et un âge moyen de 61,6+/- 9,2. Ces données sont différentes de celles de la littérature au Cameroun. En effet 4 travaux au Cameroun ont montré une prédominance masculine et un âge moyen élevé à plus de 50ans [3,9,10,11]. La moyenne d'âge des patients s'expliquerait par une diffusion iatrogène du VHC au Cameroun entre 1920 et 1960 [3].

La charge virale moyenne du VHC avant le traitement était de 5,9+/- 0,5 logUI/ml et 46,1% des patients avaient une charge virale élevée (>= 800000 par mm3 ou 5,9logUI/ml). Cette virémie moyenne élevée dans cette population pourrait être liée à la sélection prioritaire des patients ayant une charge virale élevée lors des comités d'éligibilité thérapeutique.

Le sous-type le plus représenté était le 1b dans 23,6%, suivi du sous-type 1 e dans 12,5% et 1a dans 10,4% des cas. 61 patients (42,4%) avaient un sous-type viral non classé. La prédominance du sous-type 1b a été rapportée dans d'autres études [12]. Cette prédominance du sous-type 1b s'expliquerait par sa forte association à une charge élevée, ce qui faciliterait sa transmission [12].

Une réponse virologique rapide était observée chez 105 patients (72,9%) avec des taux de 49,9% et 57,1% respectivement pour les protocoles SOF/LED+RBV et SOF/LED. La charge virale restant détectable à la semaine 4 chez 39 patients, avec des taux respectifs de 48,7% et 51,3% pour les protocoles SOF/LED+RBV et SOF/LED. Parmi ces 39 patients, 2 étaient âgés de moins de 50 ans et 37 âgés de plus de 50ans. 18 patients (22,2%) avaient un IMC élevé, 10 patients (25,6%) avaient un sous-type viral « e », 8 (20,5%) un sous-type « b », 4(10,2%) un sous-type « a », 2 (5,1%) un sous-type « h », 2 (5,1%) un sous-type « l ». 19 patients étaient sous protocole SOF/LED+RBV, 20 sous SOF/LED. La charge virale initiale était élevée chez 30 patients (76,9%). Il faut par ailleurs relever l'inflexion de la courbe de la réponse thérapeutique dans le temps. Cette inflexion avait déjà été observée dans la réponse thérapeutique du protocole interféron pégylé RBV(6,7). Un des 19 patients avaient un score de fibrose sévère. 10 patients étaient non naïfs au traitement. Il existait une association significative entre la charge virale de départ faible et une réponse virologique rapide et entre un sous-type viral « e » et une réponse virologique rapide (p=0,008).

Le taux de RVR de 72,9% observé dans notre étude est inférieur au taux de 100% observé au cours de l'essai clinique phase III, sur une population japonaise de 341 patients dont 50,1% recevaient le protocole SOF/LED pendant 12semaines et 49,8% recevaient SOF/LED+RBV pendant 12semaines ; 97% des cas appartenaient au sous-type « b », 3% au sous-type « a » ; et 22% des patients étaient non cirrhotiques [13]. Cette différence de résultats s'expliquant par la répartition des

sous-types du génotype viral et les données histologiques des patients différentes dans nos deux études. En effet, les patients inclus dans l'essai clinique phase III réalisé au Japon, avaient un sous-type viral « b » dans 97% des cas, comparativement à 23,6% des cas retrouvés dans notre étude ; 22% de leur échantillon étaient des patients cirrhotiques ; ce qui est inférieur au taux de 44,9% retrouvé dans notre cohorte. Cependant, ce taux de RVR de 72,9% observé dans notre étude est supérieur au taux de 6,7% retrouvé par Boyoum et collaborateurs au cours d'une étude de cohorte multicentrique menée sur une population de 150 patients camerounais [12]. Cette différence se justifierait par les protocoles de traitement différents dans nos deux études. En effet, dans cette étude, les patients recevaient un protocole de traitement n'incluant pas d'AAD, notamment la bithérapie interféron pégylé+Ribavirine pendant 48 à 72 semaines, bien que les caractéristiques des patients de cette étude étaient plus ou moins superposables à celles de notre étude. Par ailleurs, cette l'étude avait la particularité porter sur une population dont la moyenne d'âge était de 55 ans, et constituée de 65,3% de sujets de sexe masculin, de 60% de sujets ayant une charge virale initiale élevée, 97,7% de sujets naïfs au traitement, et de 39% de patients présentant une cirrhose.

Concernant la réponse de fin de traitement, 129 patients sur 130 (ayant été évalué pour la RFT), ont eu une charge virale indétectable à la 12^{ème} semaine de traitement. Soit un taux de RFT de 99,2%. Ce taux de 99,2% est proche du taux de 100% observé au cours de l'essai clinique SIRIUS [12], ayant porté sur 155 patients porteurs d'une HVC de génotype 1, dont 49,6% recevaient le protocole SOF/LED+RBV pendant 12 semaines, et 50,3% recevaient le protocole SOF/LED pendant 24 semaines. Un cas sur les 130 patients a eu une charge virale détectable à la 12^{ème} semaine de traitement. C'était un sujet de sexe masculin, âgé de plus de 50 ans, ayant un sous-type viral non caractérisé, une charge virale de départ élevée, un score à F4, naïf au traitement recevant le protocole SOF/LED+RBV. Ces caractéristiques sont similaires à celles retrouvées dans l'essai clinique phase III réalisé au Japon, qui a rapporté un taux de RFT de 98% [13]. Cependant ce taux de 99,2% obtenu dans notre étude est supérieur au taux de 30,6% au bout de 48 semaines et 42% au bout de 72 semaines retrouvé par Boyoum et al [14].

La similarité observée avec l'essai clinique SIRIUS et la différence de taux de RFT avec les études précédentes dans notre pays se justifieraient par la présence ou l'absence d'un AAD dans le protocole de traitement utilisé.

Dans notre étude, 45 patients (45/53) ont obtenu une réponse virologique soutenue 12 semaines après la fin de traitement. Soit un taux de RVS de 84,9%. Ce résultat est inférieur à celui retrouvé dans l'essai clinique phase II, LONESTAR qui a rapporté un taux de RVS de [95-100%] ; étude ayant porté sur 100 patients âgés de plus de 18 ans dans un centre au USA, dont 60% étaient non cirrhotiques et naïfs, et 40% non naïfs au traitement [15]. Cette différence de taux pourrait s'expliquer par le fait

que dans notre étude, 62% des patients étaient cirrhotiques ou avaient un score de fibrose sévère, contrairement à l'essai LONESTAR où 60% des patients étaient non cirrhotiques.

Par ailleurs, le taux de RVS de 84,9% obtenu dans notre cohorte est proche du taux de 84% obtenu par Curry et al ; étude ayant porté sur des patients cirrhotiques recevant le protocole SOF/LED pendant 12 semaines [16].

Une fois de plus, le taux de RVS obtenu dans notre étude est supérieur au taux de 24,7% retrouvé par Boyoum et al [12].

L'effet secondaire clinique le plus fréquent était l'asthénie dans 10,4% des cas (15/144). L'asthénie peut à la fois révéler l'hépatite virale C et être aussi l'effet secondaire le plus fréquent tel que rapporté par la plupart des auteurs [12]. D'autre part, les céphalées étaient retrouvées dans 2,8% des cas (4/144), la toux dans 1,4% des cas (2/144), les myalgies dans 0,7% (1/144), le prurit dans 0,7% (1/144) également.

En outre, 9% (13/144) des patients présentaient des effets secondaires autres que ceux cités plus haut (insomnie, somnolence, épistaxis, douleurs abdominales). Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'essai clinique phase II ELECTRON, ayant porté sur 54 patients de génotype 1 avec ou sans cirrhose, recevant les protocoles SOF/LED, SOF/LED+RBV. L'anémie était l'effet secondaire biologique le plus retrouvé dans 15,9% des cas (23/144). Ce résultat est inférieur au taux de 29% retrouvé dans l'essai LONESTAR ayant porté sur un groupe de 31 patients recevant SOF/LED+RBV pendant 12 semaines. La survenue de l'anémie s'explique par la présence de la Ribavirine qui a pour principal effet secondaire l'anémie. Néanmoins le taux de survenue d'effets secondaires dans notre étude est inférieur à celui observé par Njoya et al dans une population de 391 patients camerounais de génotype 1, 2 ou 3 recevant la bithérapie Interferon pégylé-Ribavirine pendant 24-48 semaines.

Notre étude a rapporté un taux d'interruption de traitement de 0,6% (1/144). Ce taux est proche de celui retrouvé dans l'essai clinique phase II ELECTRON rapportant aucune interruption de traitement.

CONCLUSION

Ces résultats préliminaire de la réponse thérapeutique de la combinaison Sofosbuvir Ledipasvir sont très prometteurs pour le traitement à large échelle de l'hépatite C. Au terme de notre étude dont le but était de décrire la réponse thérapeutique par la combinaison Sofosbuvir/Ledipasvir avec ou sans Ribavirine, dans le traitement de l'hépatite virale C chez des patients ayant une hépatite virale C chronique de génotype 1 au Cameroun, nous avons enregistré 144 patients. L'âge moyen était de 61,6+/-9,2 ans avec un sex ratio de 0,6. Les sous-types du génotype viral le plus représenté étaient 1b et 1c. L'analyse des données a permis de noter que la combinaison Sofosbuvir/Ledipasvir avec ou sans Ribavirine permet en une durée de traitement de 12-24 semaines d'obtenir un taux de réponse virologique rapide

de 72,9%. Une charge virale de départ faible ainsi que le sous-type viral le étaient prédictifs d'une réponse virologique rapide. Elle permet par ailleurs d'obtenir un taux de réponse virologique de fin de traitement de 99,2%, un taux de réponse virologique soutenue évalué

dès la 12^e semaine après la fin du traitement de 84,9%, une bonne tolérance et une bonne observance au traitement. La réponse virologique rapide était prédictive de la réponse virologique soutenue.

RÉFÉRENCES

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001;345(1):41–52.
2. Miaillhes P, Trépo C. L'histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite c.
4. Biwolé Sida M, Noah D. Prévalence du portage des anticorps anti VHC dans une population de travailleurs (dépistage en milieu professionnel) au Cameroun. *J AfrHepatolGastroenterol*. 2015;9:26–9.
5. Smith DB, Bukh J, Kuiken C, Muerhoff AS, Rice CM, Stapleton JT, et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: updated criteria and genotype assignment web resource. *Hepatology*. 2014;59(1):318–27.
6. Njoya O, Ntsama L, Essi MJ et al. Therapeutic response of black africans in the treatment of genotype 2 chronic viral hepatitis C by pegylated interferon-ribavirine. *Austin J Gastroenterol*. 2014;1(2):1009.
7. Njoya O, Ndong EE, Essi MJ et al. Therapeutic response to pegylated interferon alpha-2a and ribavirine in genotype 4 chronic hepatitis C in sub saharan africans. *JSM Gastroenterol Hepatol*. 2015;3(2):1041.
8. Nm W, Dm J. Pegylated interferon based therapy with second-wave direct-acting antivirals in genotype 1 chronic hepatitis C. *Liver Int Off J IntAssoc Study Liver*. 2015;35Suppl 1:11–7.
9. Marcellin P. Hépatite C : la guérison. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2009;33(8-9):819–29.
10. Saadoun D, Asselah T, Resche-Ringon. Cryoglobulinemia is associated with steatosis and fibrosis in chronic hepatitis C. *HepatolBaltim Md*. 2006;43:13337–1345.
11. Galossi A, Guarisso R, Bellas L. Extrahepatic manifestations of chronic HCV infection. *J Gastroenterol Liver Dis*. 2007;16:65–73.
13. Mizokami M, Yokosuka O, Takiyama T et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C. *N Engl J Med*. 2015; 15(6) 645-53.
14. Boulière M, Bronowicki J, Zoulin F et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat Patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy. *N Engl J Med*. 2015;15(4): 397-404.
15. Lawitz E, Poordad F, Pang S, Hyland Robert H et al. Sofosbuvir and ledipasvir fixed-dose combination with or without ribavirine in treatment naïve and previously treated patients with genotype 1 hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2014;383(20):515-23.
16. Frossard DM. Progrès et nouveaux défis dans l'hépatite C. *Gastroentérologie*. 2013;396(29):1563–4.