Le traitement de l'hépatite C (VHC) a connu une révolution récente, rapide et exemplaire grâce à l'arrivée de nouveaux agents antiviraux directs (AAD) en plusieurs vagues depuis 2011, détrônant ainsi la bithérapie interféron-pégylé/ribavirine. Ces nouveaux traitements plus efficaces que la bithérapie ont été rapidement confrontés à des limites concernant leur efficacité et leur tolérance notamment à leurs débuts avec les inhibiteurs de la protéase NS3/4A de première génération. L'arrivée de nouvelles molécules sur le marché lors d'une 2ème vague en 2014 a toutefois permis de surpasser celles-ci. Leur taux élevé de guérison virologique associé, leur excellente tolérance et leur simplicité d'utilisation ont permis à ces traitements de prendre une place centrale dans la thérapeutique du VHC, devenant ainsi le traitement de référence dans les pays développés.

Leur efficacité remarquable a laissé naître l'idée d'une potentielle éradication du VHC grâce à l'utilisation universelle de ces traitements. Cependant, leur coût élevé entraînant une limitation de leur utilisation dans de nombreux pays et les comportements à risque observés dans des sous-groupes de la population VHC (utilisateurs de drogues intraveineuses et homosexuels) restent encore des problématiques cruciales à surmonter pour espérer atteindre les objectifs fixés par l'Organisation Mondiale de la Santé en 2030 concernant l'éradication du VHC. De plus ces traitements, permettant l'éradication virale quasi-systématique et donc consécutivement une diminution du risque de complications hépatiques, ont été récemment confrontés à une polémique concernant un potentiel risque de récidive précoce de carcinome hépatocellulaire (CHC) suite à une exposition à ces derniers.

Le travail présenté dans cette thèse s'articule autour de trois problématiques ayant toutes pour objectif principal d'optimiser l'utilisation de ces traitements dans l'optique de contrôler l'histoire naturelle de la maladie à l'échelle individuelle et à l'échelle populationnelle par l'intermédiaire de diverses méthodes statistiques.

Nos résultats ont permis de montrer concernant l'efficacité et la tolérance des ces traitements antiviraux: (i) une efficacité antivirale moindre que celle annoncée dans les essais de phase III des inhibiteurs de protéase de première génération (télaprévir et bocéprévir), (ii) un effet indésirable significatif des inhibiteurs de protéase de première génération sur la fonction rénale, (iii) une tolérance moins bonne de ces premières molécules que lors du traitement par bithérapie avec une incidence accrue d'anémie probablement liée à un surdosage en ribavirine induit par les inhibiteurs de protéase et (iv) une efficacité antivirale remarquable des AAD arrivés depuis 2014 avec aucun impact des caractéristiques du patient ni des dosages pharmacologiques sur la réponse virologique. La problématique d'un risque de récidive de CHC accru après un traitement par AAD a également été explorée par l'analyse d'une cohorte locale, celle-ci ayant conclu à l'absence de risque accru comparé à un groupe de patients non exposés. Enfin, nos travaux basés sur la modélisation de la transmission du VHC en France dans la population coinfectée VIH-VHC ont montré qu'un taux annuel de traitement par AAD de 50% était nécessaire dans la population homosexuelle ayant des pratiques à haut-risque de transmission pour contrer l'épidémie actuellement observée.

Nos travaux ont donc permis d'apporter des données pour optimiser l'utilisation des nouveaux traitements anti-VHC par l'intermédiaire de diverses approches statistiques et ont apporté des éléments de réponse aux grandes problématiques actuelles. L'efficacité examplaire et la tolérance quasi-parfaite des dernières molécules antivirales permettent une utilisation universelle de ces traitements dans toutes les populations de patients. Des études complémentaires robustes sont cependant nécessaires pour apporter des arguments à la question de la récidive du CHC. Des efforts sont également attendus concernant l'accès au traitement, la diminution des coûts associés et un dépistage renforcé du VHC pour espérer pouvoir éradiquer un jour cette maladie.

**Mots-clés:** hépatite C, carcinome hépatocellulaire, coinfection, agents antiviraux directs, modélisation, dosage pharmacologique, récidive, réponse virologique soutenue, tolérance, inhibiteurs de protéase, virus de l'immunodéficience humaine