

Actualités en Hépatologie

Hépatites virales

I. Fouchard Hubert (CHU Angers)

VHC: Génétique et réponse virale

Association du gène de l'IL28B à la Réponse Virologique Soutenue

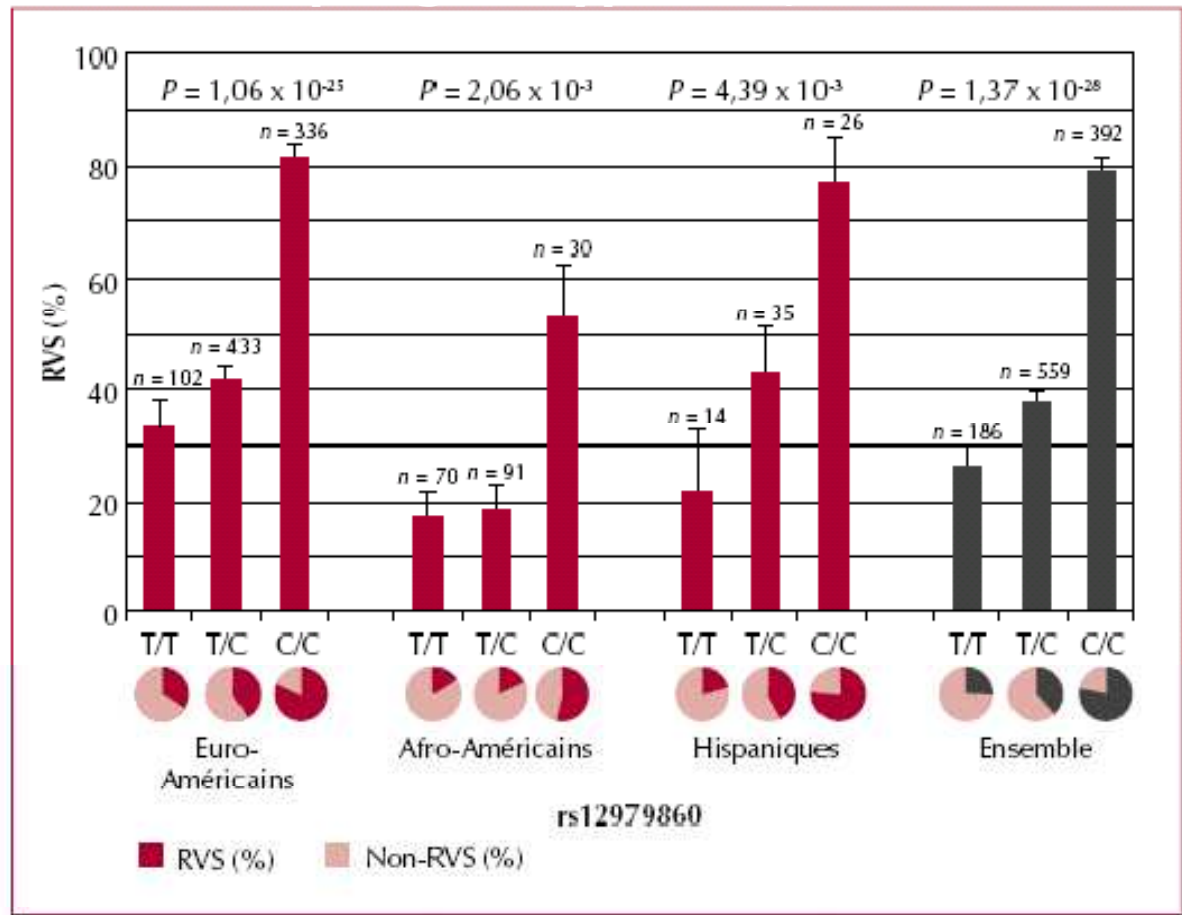
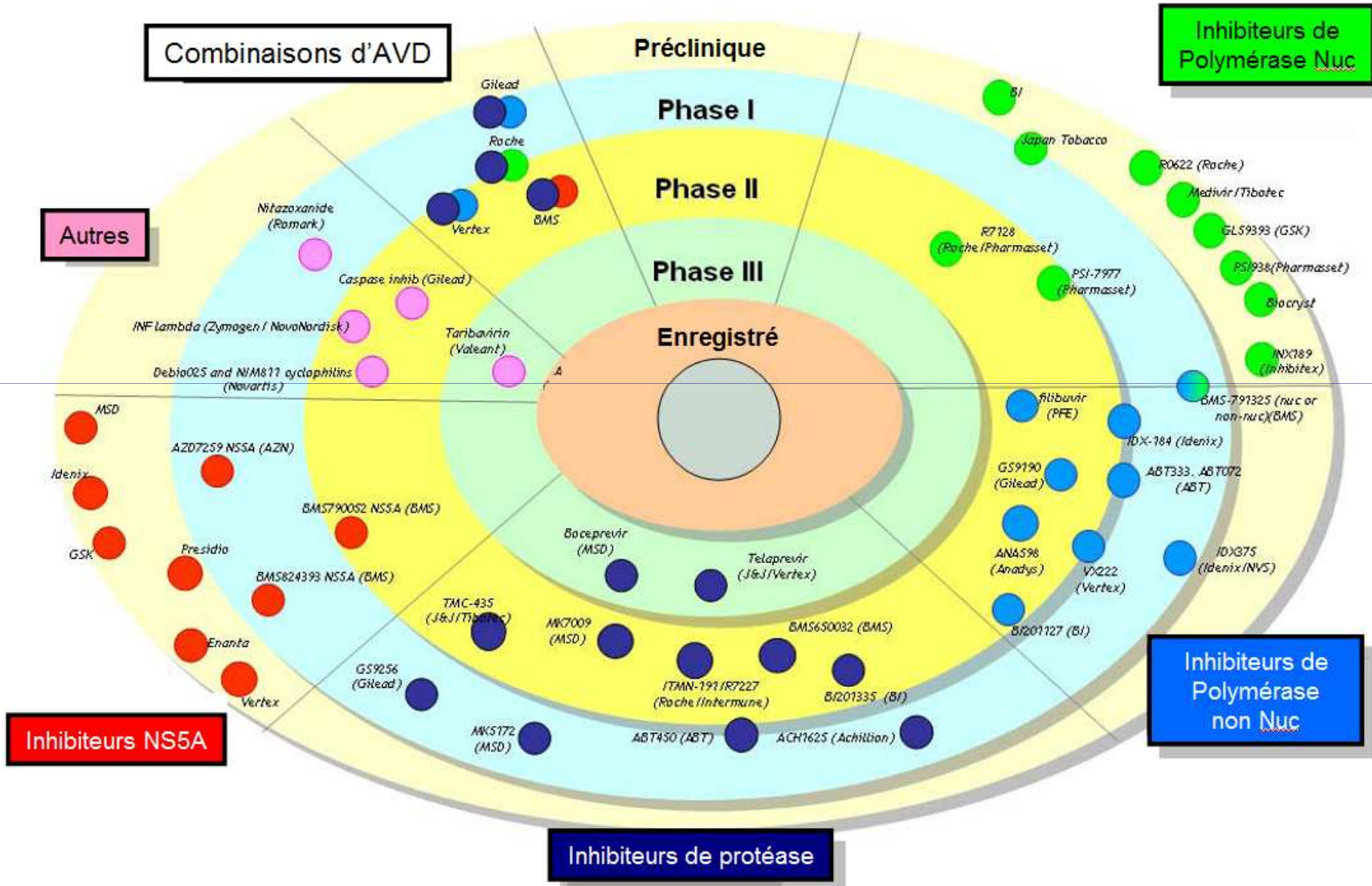


Figure 1. Taux de réponse virologique soutenue (RVS) en fonction de l'origine ethnique, et du statut génotypique pour rs 12979860 (C/C, C/T ou T/T).

- L'expression hépatique des ISG (gènes stimulés par l'IFN) serait un bien meilleur facteur prédictif de réponse au traitement antiviral que le génotype de l'IL28B.

- Dill (EASL 2010, 1187)

VHC: NOUVELLES MOLECULES

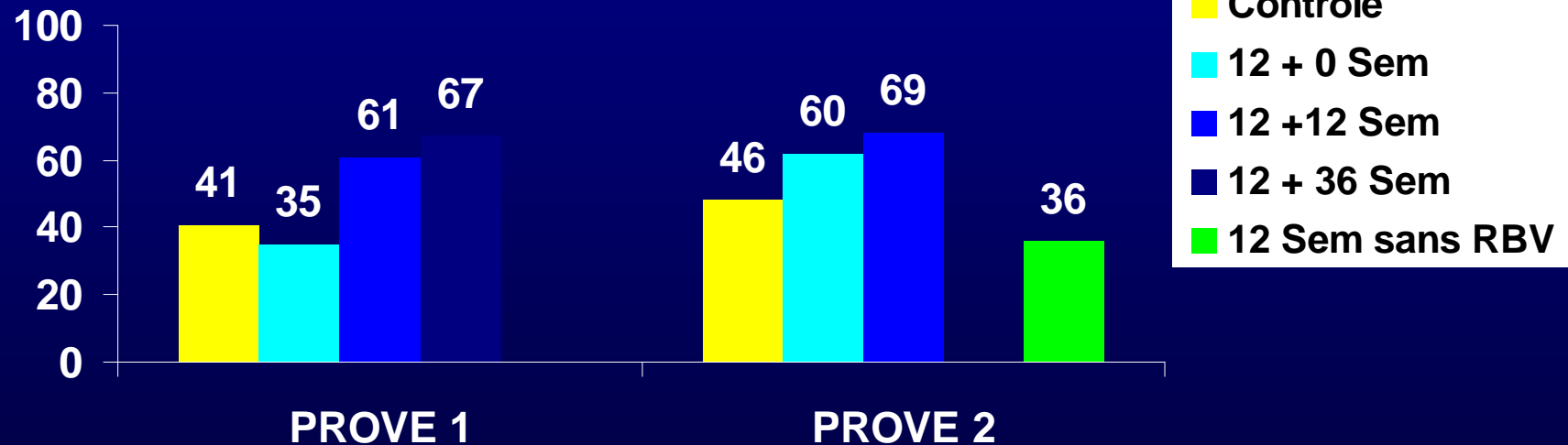


Télaprévir : patients naïfs G1

Telaprevir : Etudes de phase II chez les malades naïfs de génotype 1

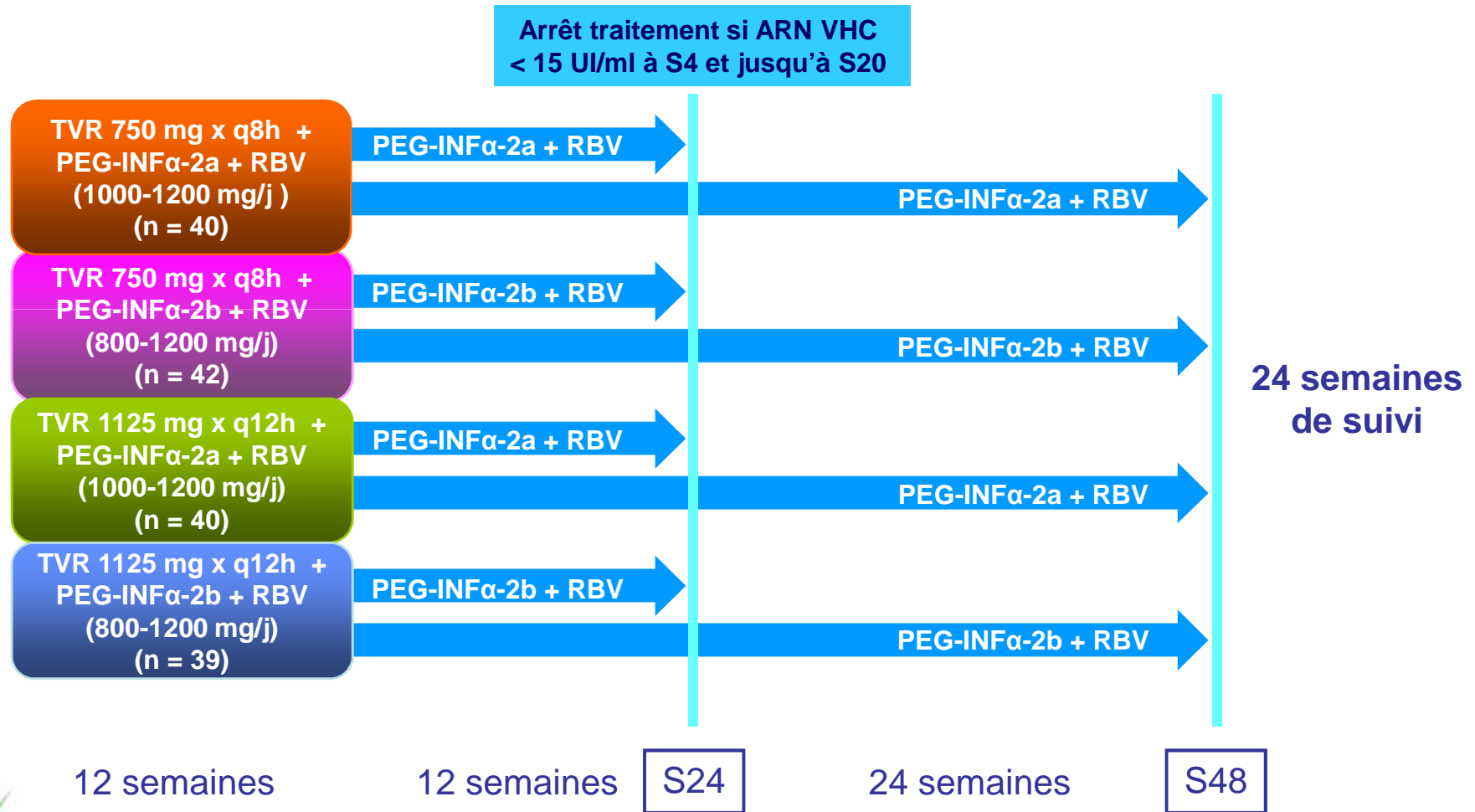
RVS (%)

RAPPEL

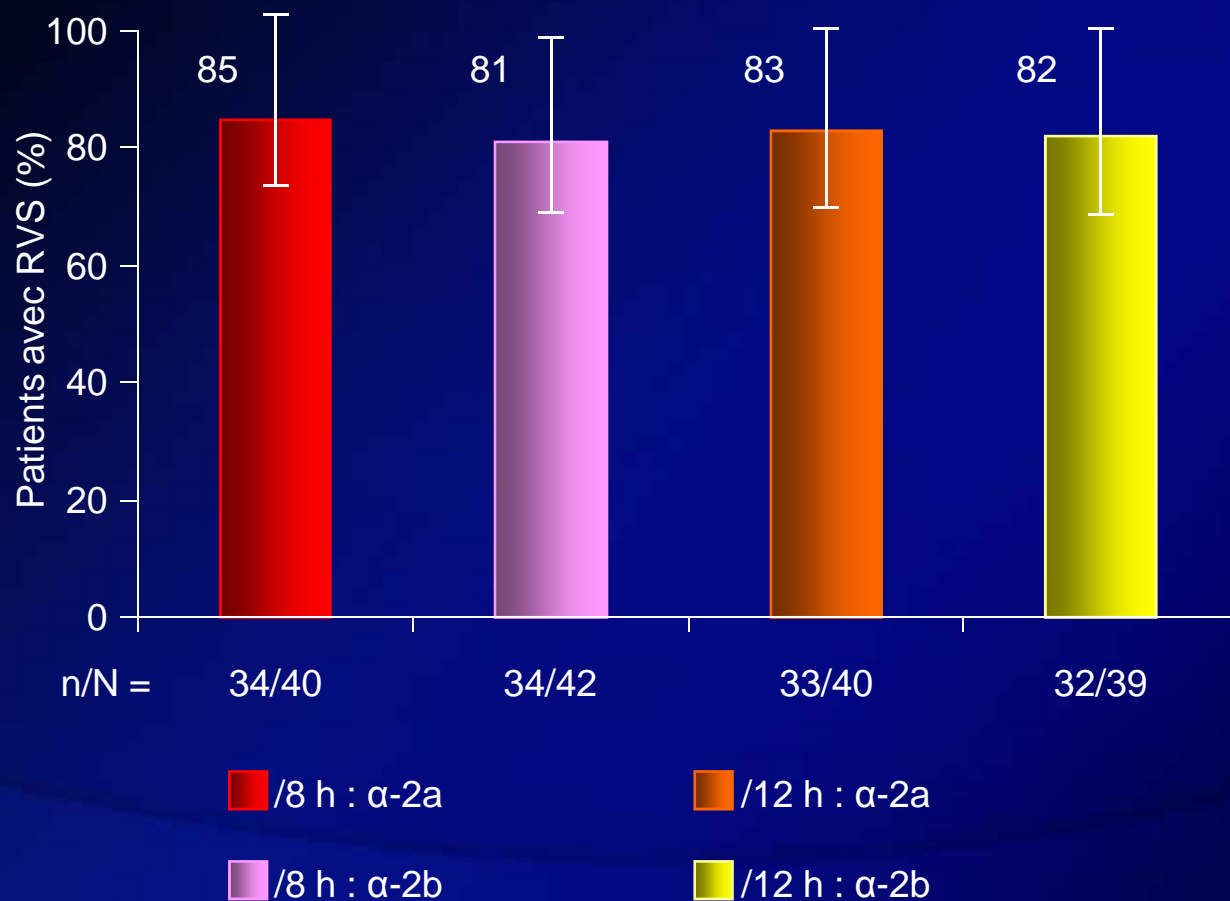


McHutchison J et al, *N Engl J Med* 2009; 360 : 1827-1838
Hezode C et al. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839-1850

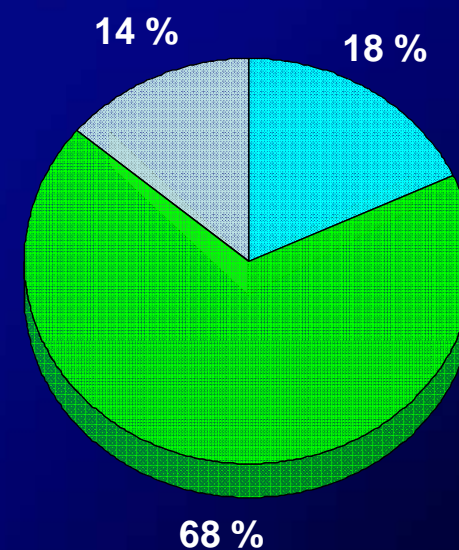
Schéma de l'étude



RVS



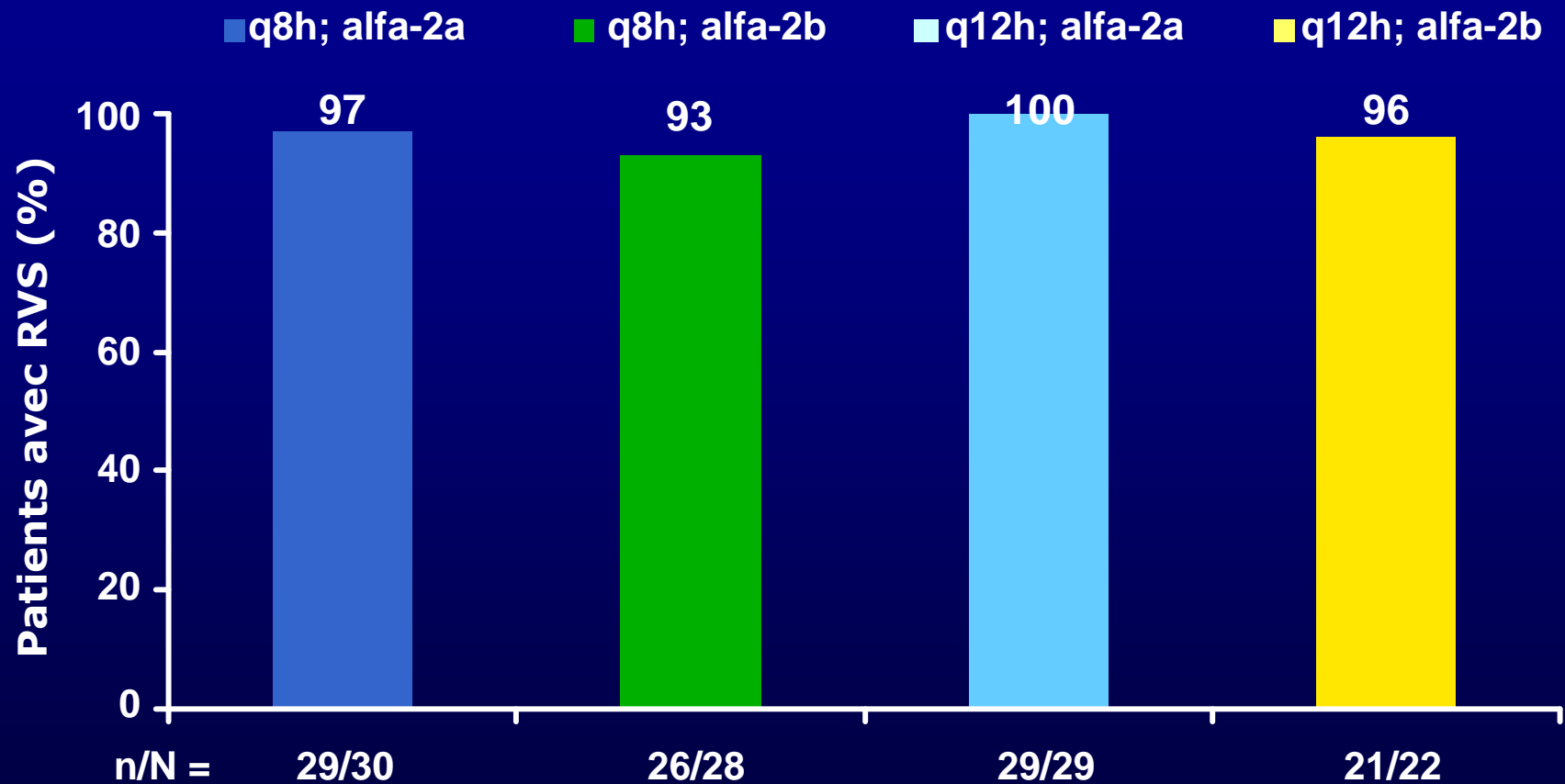
Durées du traitement



- 48 semaines (n = 29)*
- 24 semaines (n = 109)
- < 24 semaines (n = 23)
 - échec virologique (n = 8)
 - EI (n = 11)
 - autres (n = 4)

Télaprévir et adaptation du traitement à la réponse virologique chez les G1 naïfs

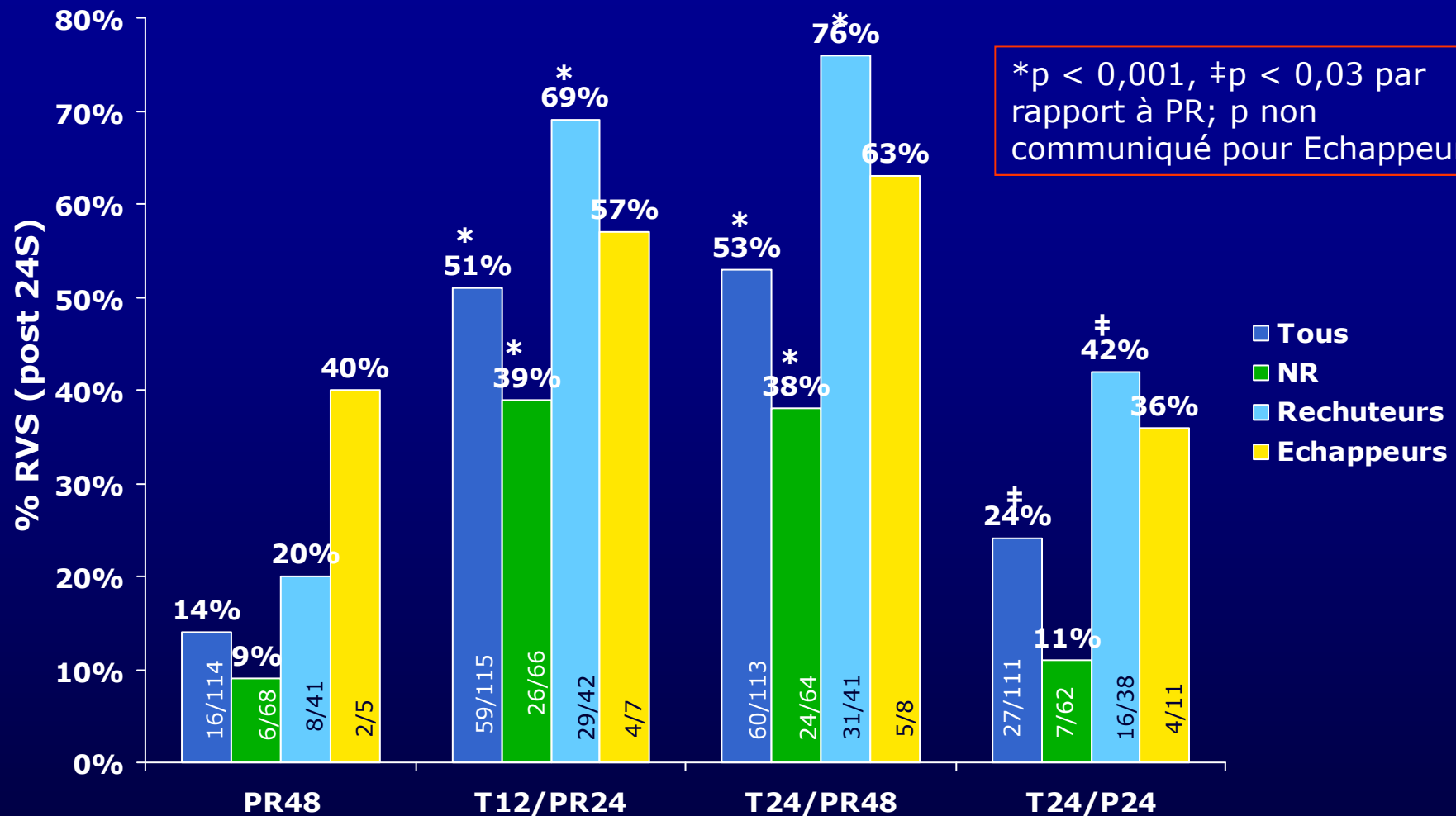
RVS chez les patients avec RVR (ARN-VHC indétectable à S4)



Forns et al. *J Hepatol* 2010;52(Suppl 1):S26.# 56

**Télaprévir : patients Génotype1
En echec (NR, rechuteur, échapt)**

PROVE 3 : RVS 24S et 48S après l'arrêt du traitement et selon le statut initial



*p < 0,001, †p < 0,03 par rapport à PR; p non communiqué pour Echappeurs

RVS à 48S : - 98% 100% 100%
 (DC exclus) (1 PDV)

McHutchison et al. Hepatology 2009; 50(4): 334A-335A. AASLD #6

RVS avec Télaprévir, PegIFN α -2a / Ribavirine chez des patients G1 en échec thérapeutique

Effets secondaires les plus fréquents (>20%)

- Fatigue
- Syndrome pseudo-grippal
- Nausées
- Diarrhées
- prurit
- Rash (6 grade 3, soit 5%)
- Céphalées
- Insomnie
- Anémie (6 grade 3, soit 5%)

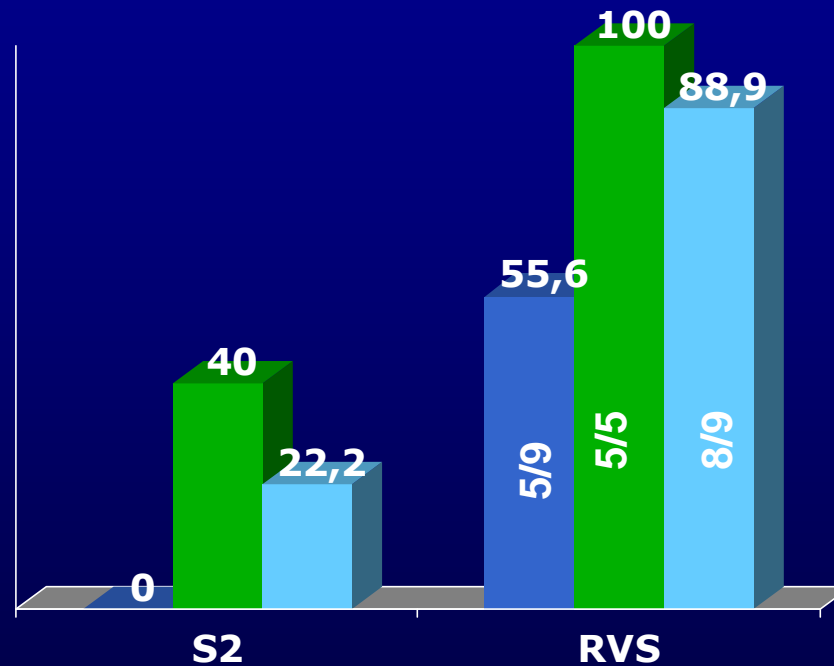
10 (9%) arrêts de traitement pour EI

5 rashes cutanés
2 anémies

Télaprévir : patients naïfs G2 et 3

Efficacité de Télaprévir (T) chez les patients infectés par un virus de génotype 2 et 3 (n=49)

% RVS G2



■ T2 & PR22

■ TPR2 & PR22

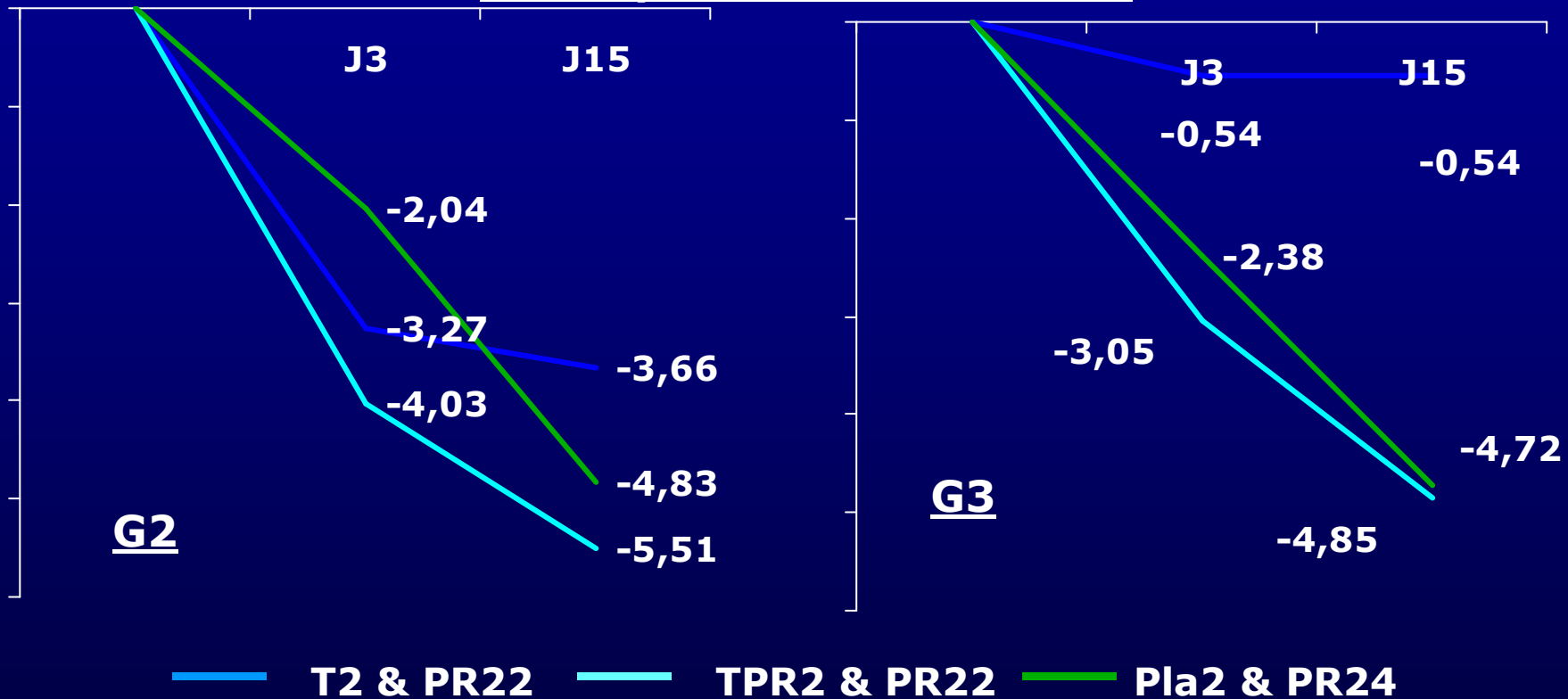
■ Pla2 & PR24

*S2 : ARN-VHC indétectable à S2

G.R. Foster et al. ACTIVITY OF TELAPREVIR ALONE OR IN COMBINATION WITH PEGINTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN IN TREATMENT-NAÏVE GENOTYPE 2 AND 3 HEPATITIS-C PATIENTS: FINAL RESULTS OF STUDY C209 ; *EASL 2010 #57.*

Efficacité de Télaprévir (T) chez les patients infectés par un virus de génotype 2 et 3 ?

Cinétique virale à J3 et J15



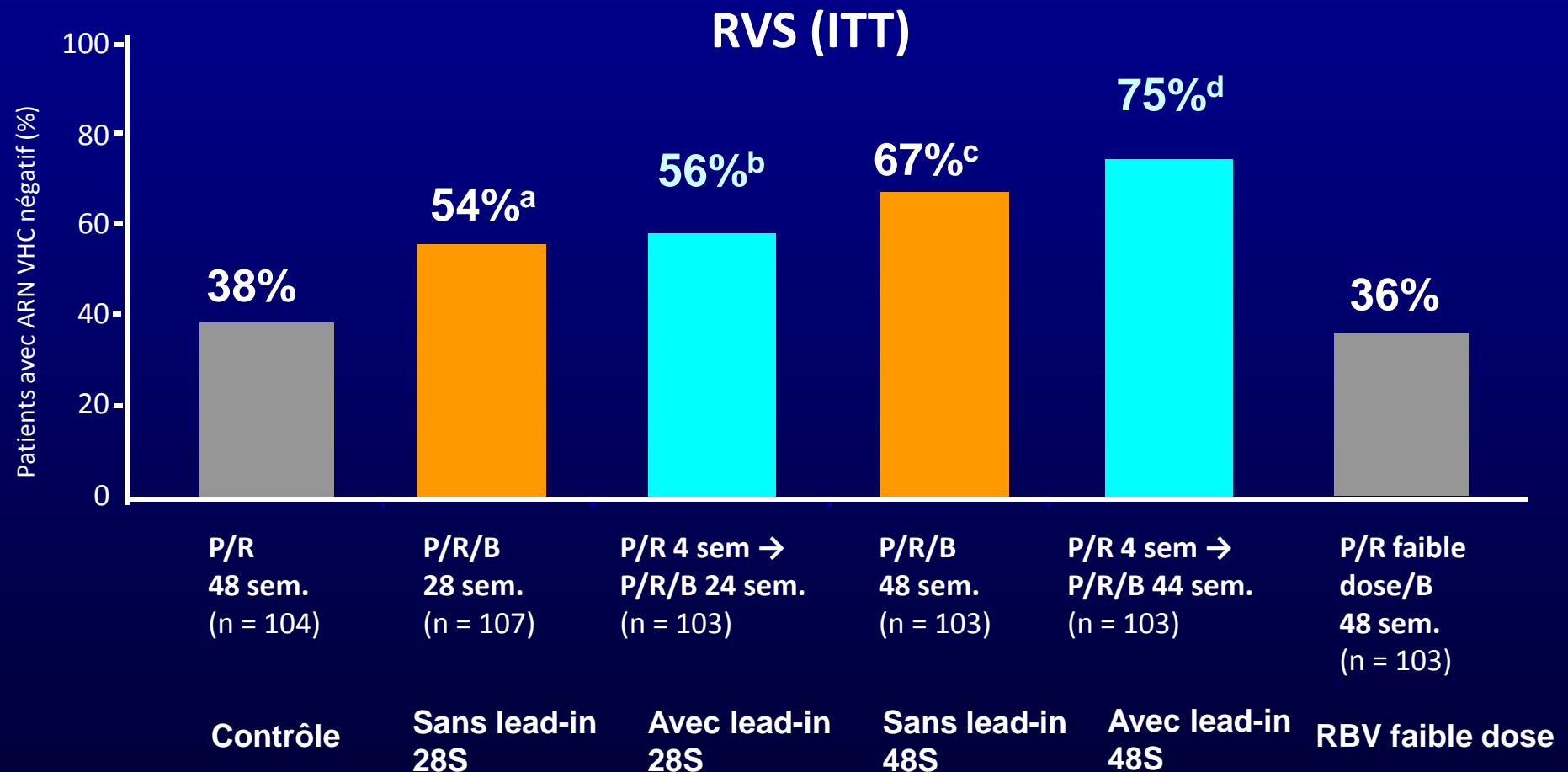
Efficacité antivirale sur G2 mais pas sur G3

G.R. Foster et al. ACTIVITY OF TELAPREVIR ALONE OR IN COMBINATION WITH PEGINTERFERON ALFA-2A AND RIBAVIRIN IN TREATMENT-NAÏVE GENOTYPE 2 AND 3 HEPATITIS-C PATIENTS: FINAL RESULTS OF STUDY C209 ;

« Certaines informations de ce document sont susceptibles de ne pas être validées par la Commission d'AMM de l'AFSSAPS » *EASL 2010 #57.*

Boceprevir : patients naïfs G1

Boceprevir : Etude de phase II chez les malades naïfs de génotype 1



^ap = 0,013, ^bp = 0,005, ^cp < 0,0001, ^dp < 0,0001 comparé au bras contrôle

EASL 2009 – Kwo P et al. (États-Unis), abstract 4, actualisé

Résultats à long terme du traitement par Bocéprévir associé à Peg-IFN alfa 2b/RBV chez les patients VHC+ G1

Résultats suivi à 3 ans :

Chez les 290 patients avec Réponse Virologique Soutenue

- Pas de rechute tardive
- 25 EI graves survenus, identiques à ceux précédemment rapportés chez les patients suivis à long-terme

J.M. Vierling et al. EASL 2010, abstract n°2016

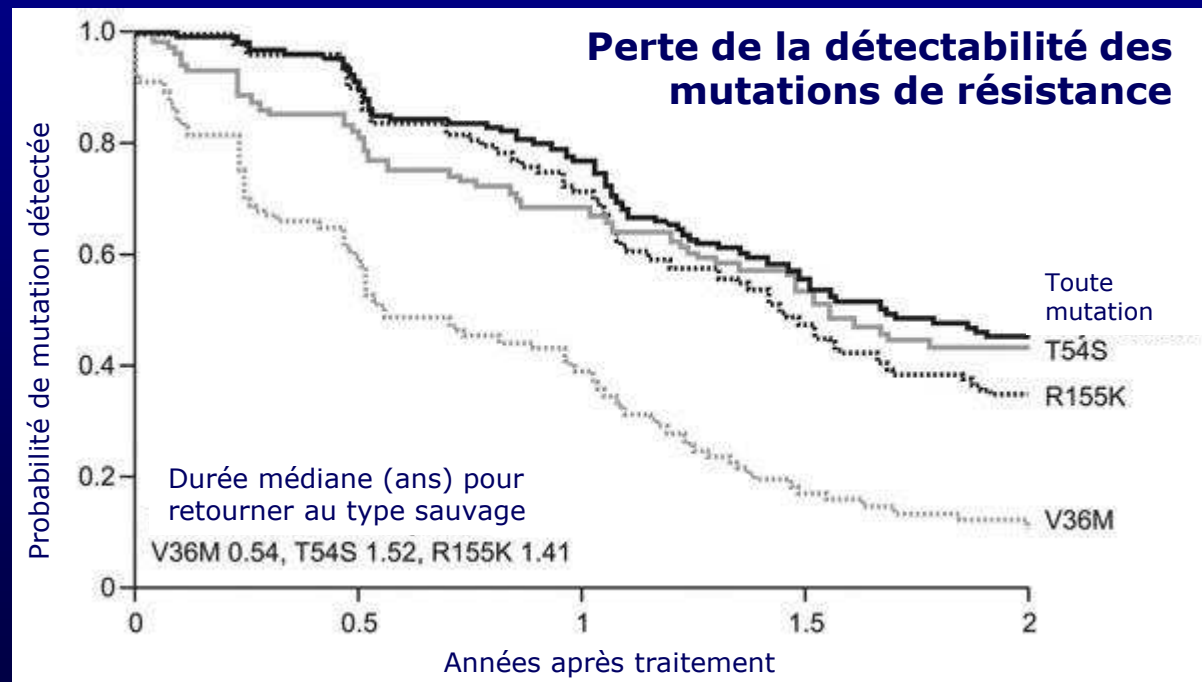
Mutations de Résistance au Bocéprévir

172 patients ayant développé une résistance suivis pendant 2 ans et plus

38/373 (16%) patients naïfs, 134/226 (59%) patients en échec de traitement

18 mutations de résistance

- R155K 64%
- T54S 54%
- V36M 54%
- T54A 22%
- Autres <9% (chacune)



Probabilité plus élevée de retrouver un type sauvage si mutation V36M

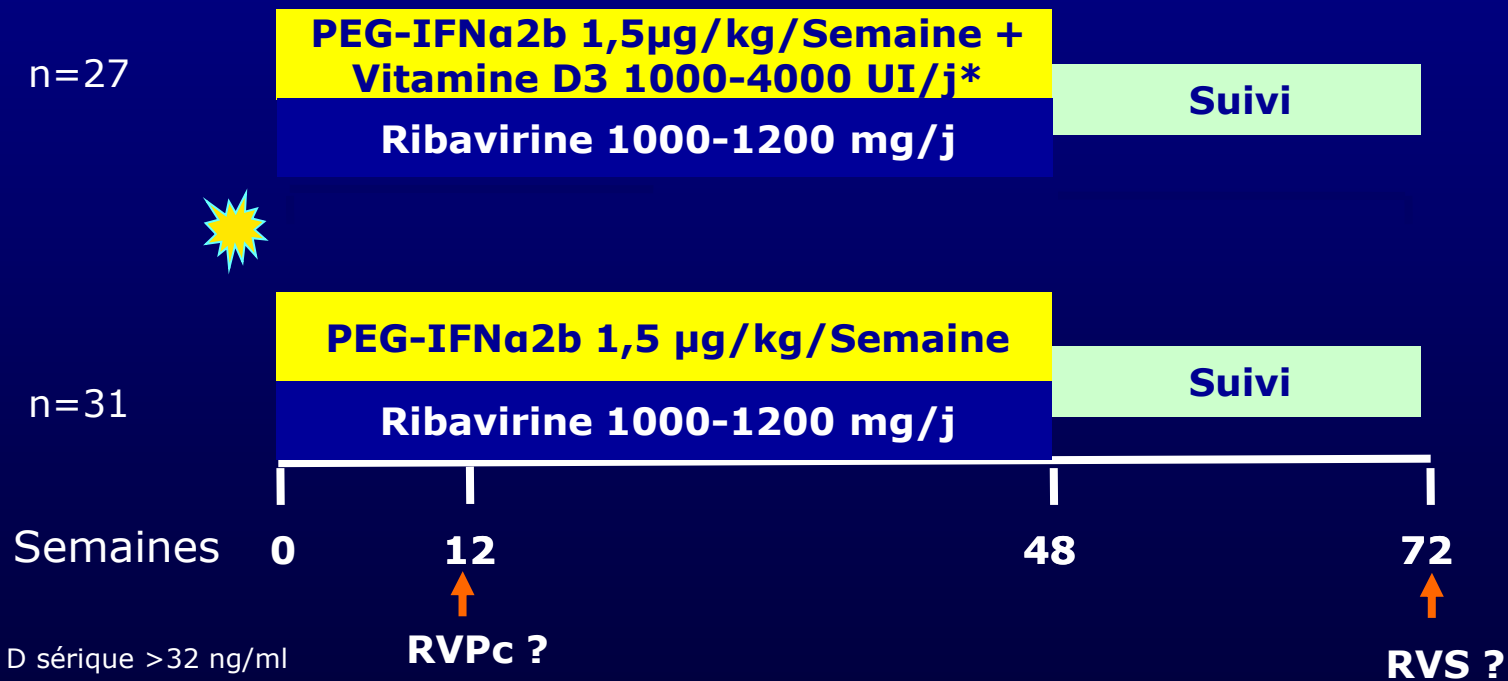
J.M. Vierling et al. EASL 2010, abstract n°2016

Plus simple ??


Complémentation en vitamine D chez des patients G1 naïfs

Etude randomisée, n=58 VHC G1

Schéma de l'étude



*Vitamine D sérique >32 ng/ml
RT PCR (50 UI/ml)

 Randomisation

S. Abu Mouch et al. EASL 2010 #55

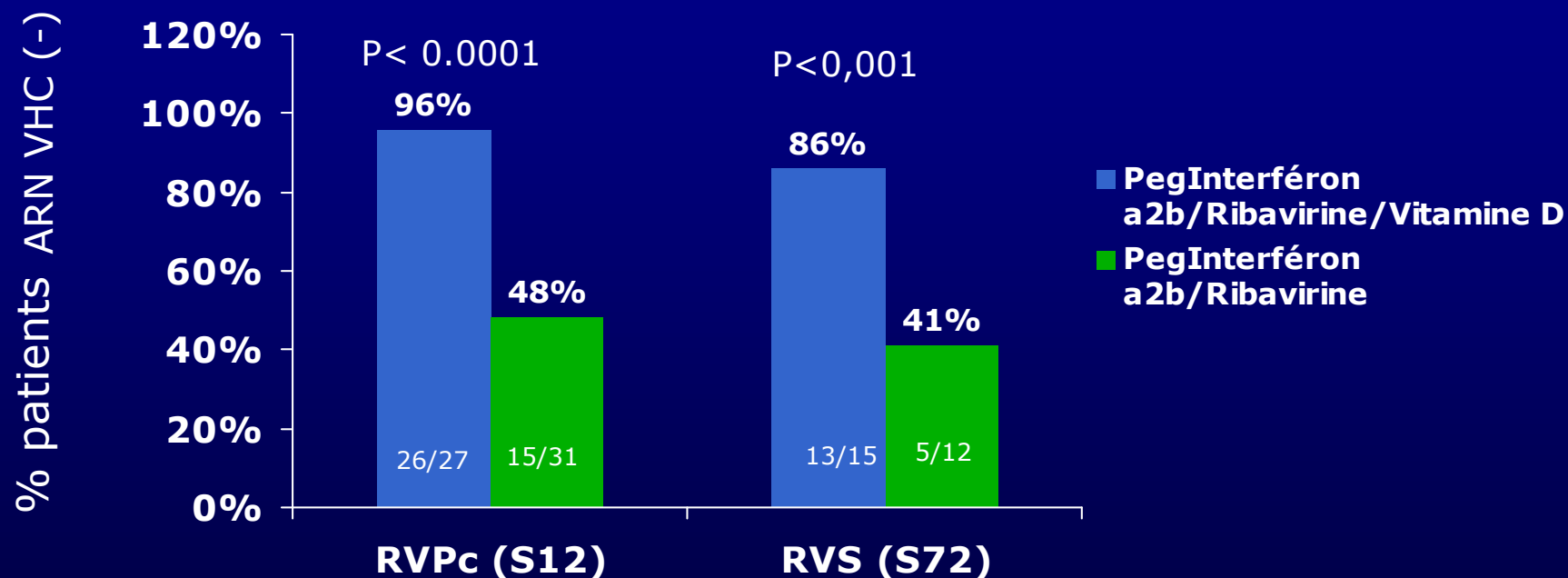
Complémentation en vitamine D chez des patients G1 naïfs

	Bras intervention N=27	Bras témoin N=31	P value
Age	47±11 ans	49±7 ans	NC
IMC moyen	27±4	24±3	P< 0.01
Hommes	50%	60%	NC
% Charge virale élevée	68%	58%	P< 0.01
Score Métavir ≥2	55%	18%	P<0,001

S. Abu Mouch et al.; EASL 2010 #55

Complémentation en vitamine D chez des patients G1 naïfs

Résultats RVS



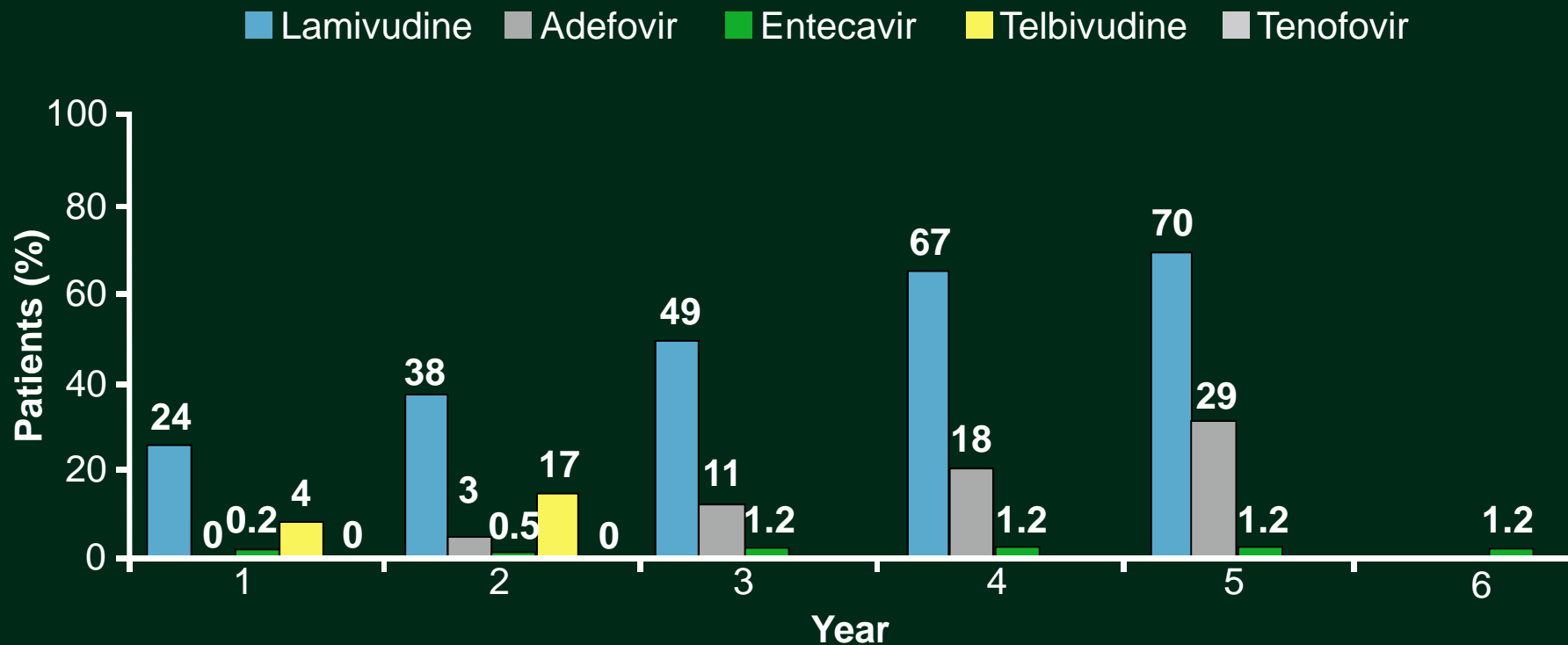
La vitamine D améliore significativement la RVS

S. Abu Mouch et al. VITAMIN D SUPPLEMENT IMPROVE SVR IN CHRONIC HEPATITIS C (GENOTYPE 1) NAÏVE PATIENTS TREATED WITH PEG INTERFERON AND RIBAVIRIN; EASL 2010 #55

Hépatite B

Cumulative Rates of Resistance With Oral Agents in Nucleos(t)ide-naïve Patients

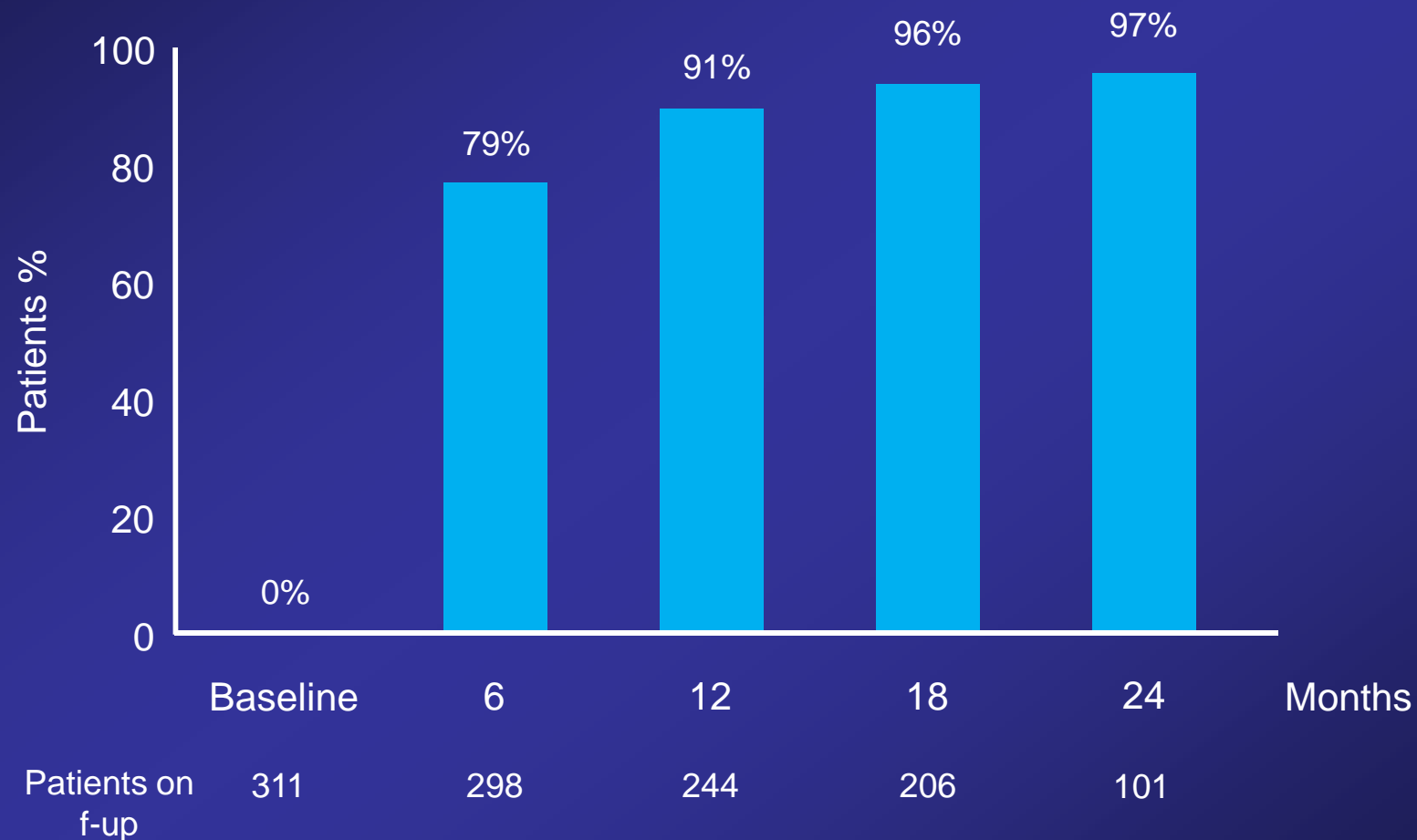
Not head-to-head trials; different patient populations and trial designs



EASL clinical practice guidelines. J Hepatol. 2009;50:227-242. Tenney DJ, et al. EASL; 2009; Copenhagen, Denmark. Abstract 20.

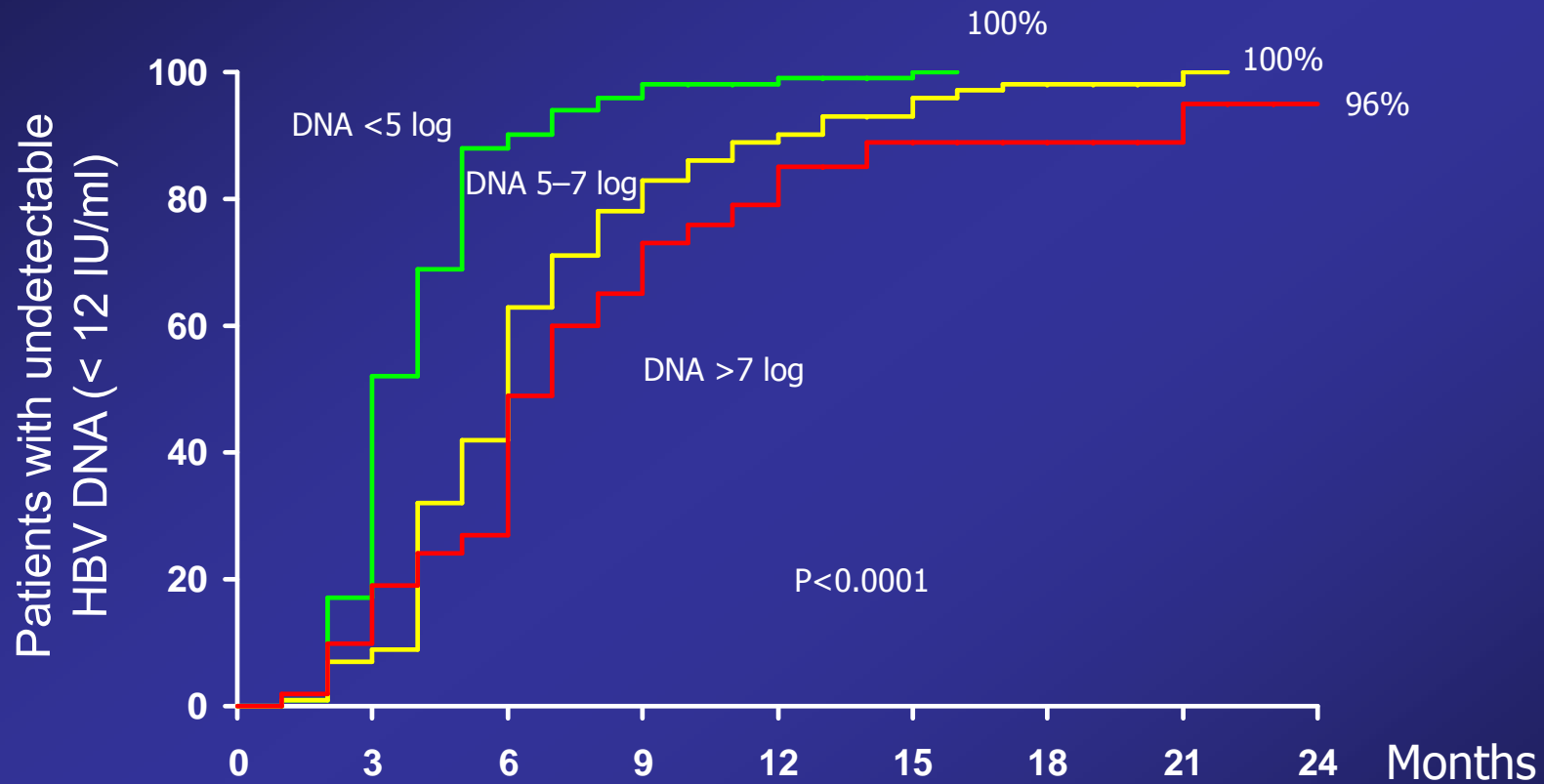
Entécavir

Etude italienne : 311 patients AgHBe- (HBV DNA < 12 IU/ml)



2 (0.6%) patients had a Primary Non Response at week 12

Cumulative probability of virological response* by baseline viremia



Patients	102	22	2	0	0
still at risk	138	78	13	3	0
	65	47	12	5	2

* Kaplan-Meier estimates

Partial virological response* at week 48

19/277 (6%) had a Partial Virological Response: HBV DNA 2.8 (1.1-5.5) log IU/ml

16 patients had >6 month follow-up

Week 48			Week 72	Week 84
HBV DNA*	No. Pts	TDF rescue**	HBV DNA undetectable	
13–100	4 (25%)	no	3 (75%)	4 (100%)
101–1000	5 (31%)	no	0 (0%)	2 (40%)
>1000	7 (44%)	no (3)	0 (0%)	0 (0%)
		yes (4)	4 (100%)	4 (100%)

* HBV DNA as IU/ml detectable at week 48 (EASL 2009 HBV guidelines)

** TDF + ETV combo

1051 patients traités entécavir (médiane tt 184 sem don't 38% plus de 5 ans)

Reported Adverse Events

Myalgia	5%
Neuropathy events	4%
Increased lipase	2%
Increase serum creatinine	<1%
Lactate increase or bicarbonate decrease	<1%
Hypophosphatemia	<1%
Muscular weakness	<1%
Pancreatitis	<1%
Creatinine phosphokinase elevation	<1%

Liver Disease Progression

New diagnosis of cirrhosis	3%
Gastro-Esophageal Varices (+/- hemorrhage)	<1%
Ascites	1%
Spontaneous bacterial infection	<1%
Hepatic encephalopathy	<1%
Hepatocellular carcinoma	2%

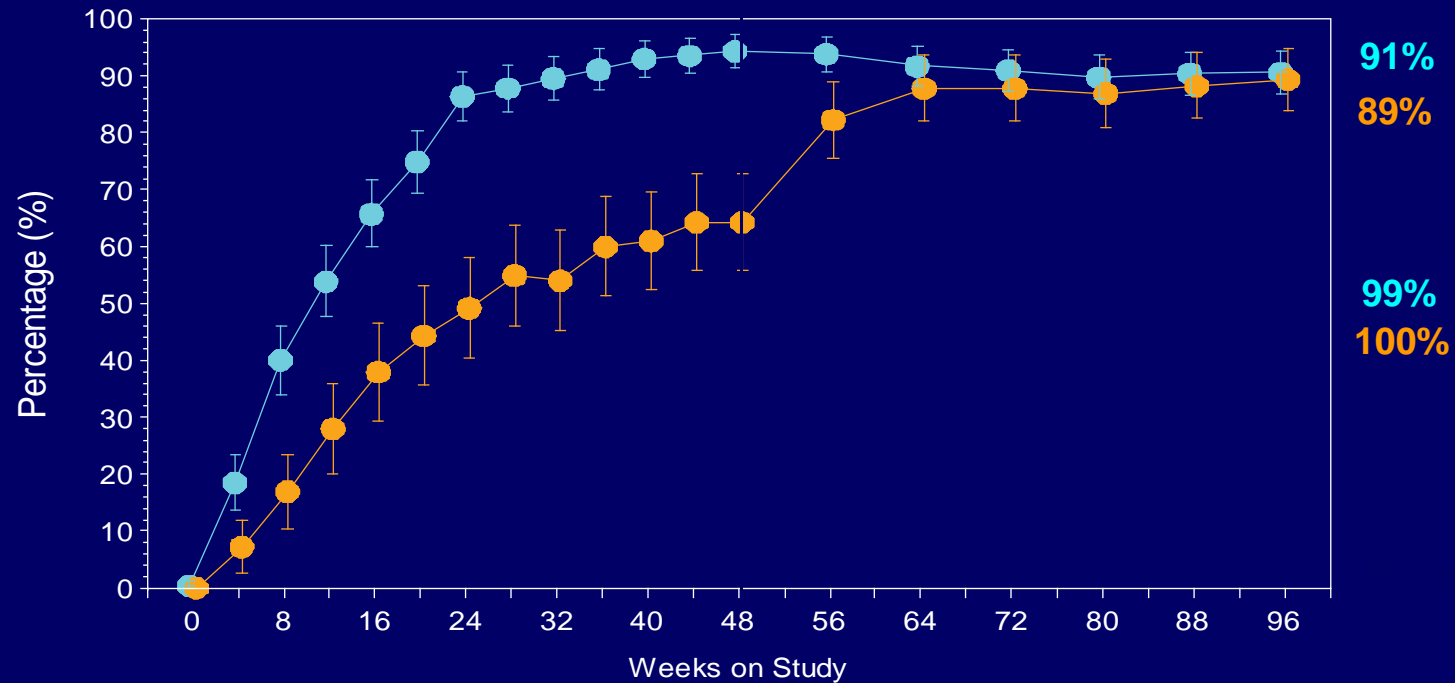


Ténofovir

HBeAg (-) Study 102



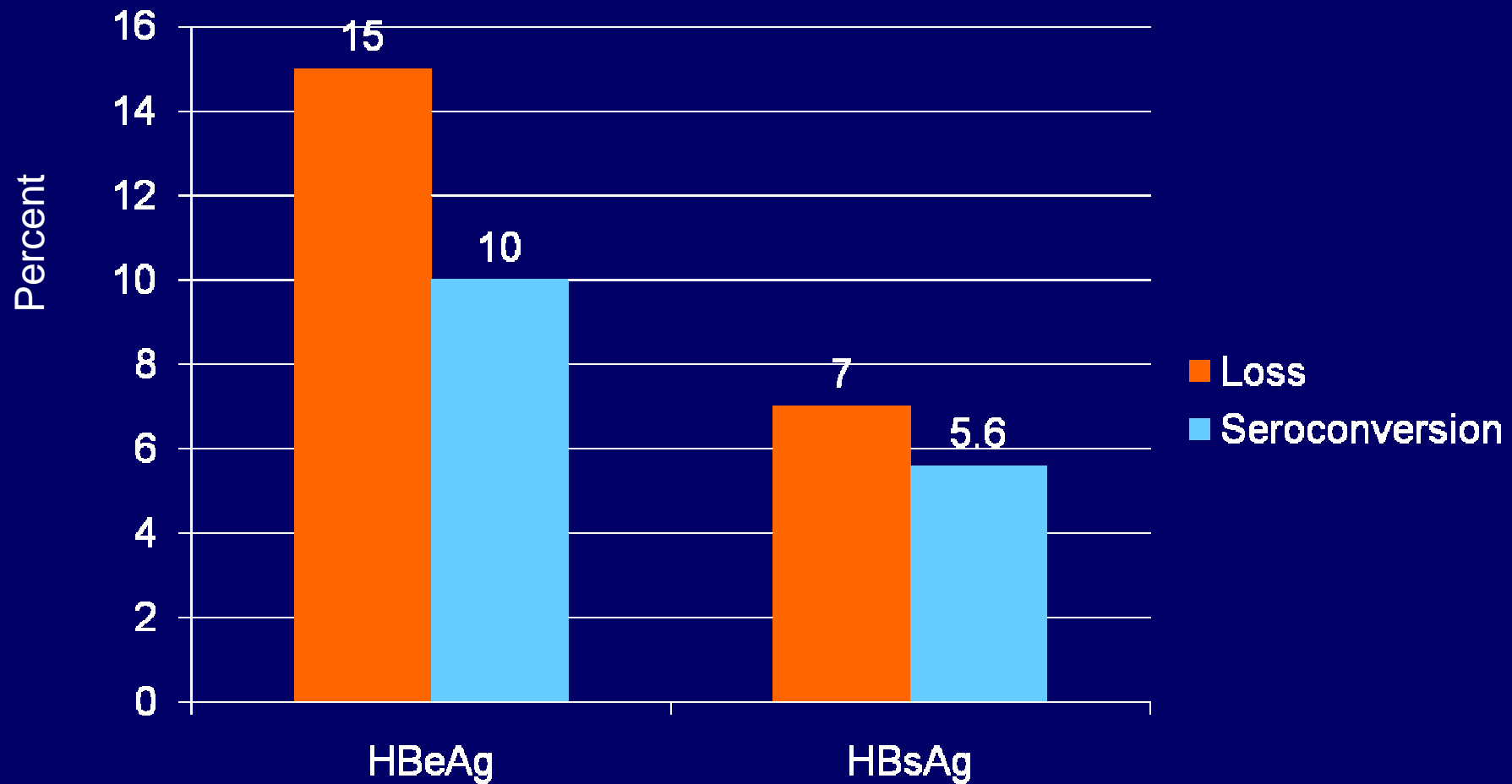
% Patients with HBV DNA <400 c/mL by Visit (95% CI) (Long Term Evaluation, ITT)



TDF-TDF ● N=	250	245	243	248	247	242	243	234
ADV-TDF ● N=	125	125	124	120	123	123	122	122

91%
89%
99%
100%

Résultats à 2 ans





Tolérance rénale sous ténofovir

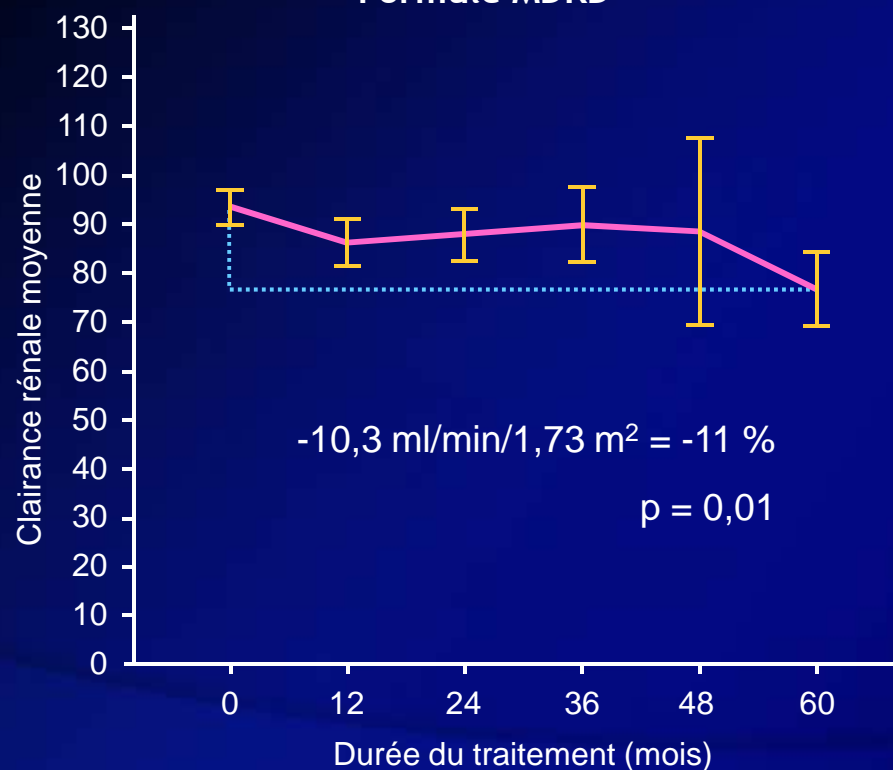
- 19 centres européens (156 patients traités comparés à un groupe de 66 patients dit contrôle VHB non traités)
- Analyse rétrospective
- Période de suivi de 48 mois

- Créatinine et clearance par MDRD (Modification of Diet in Renal Disease)

Tenofovir en pratique courante (3)

Fonction rénale (MDRD et Cockcroft) sous TDF

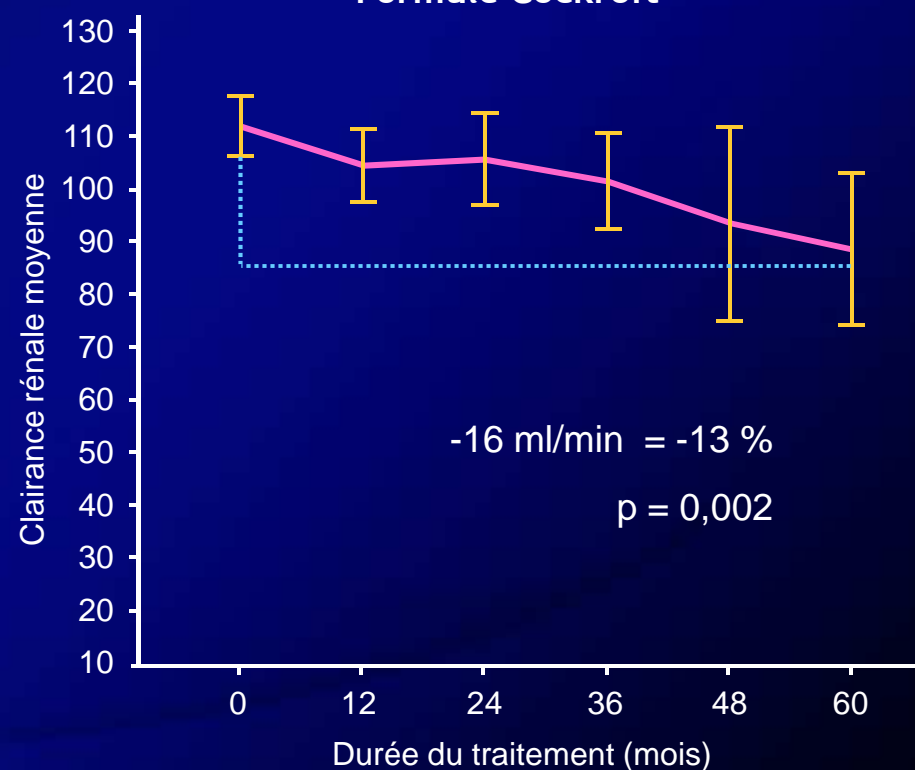
Formule MDRD



Patients sous observation (n) :

181 131 124 97 54 34

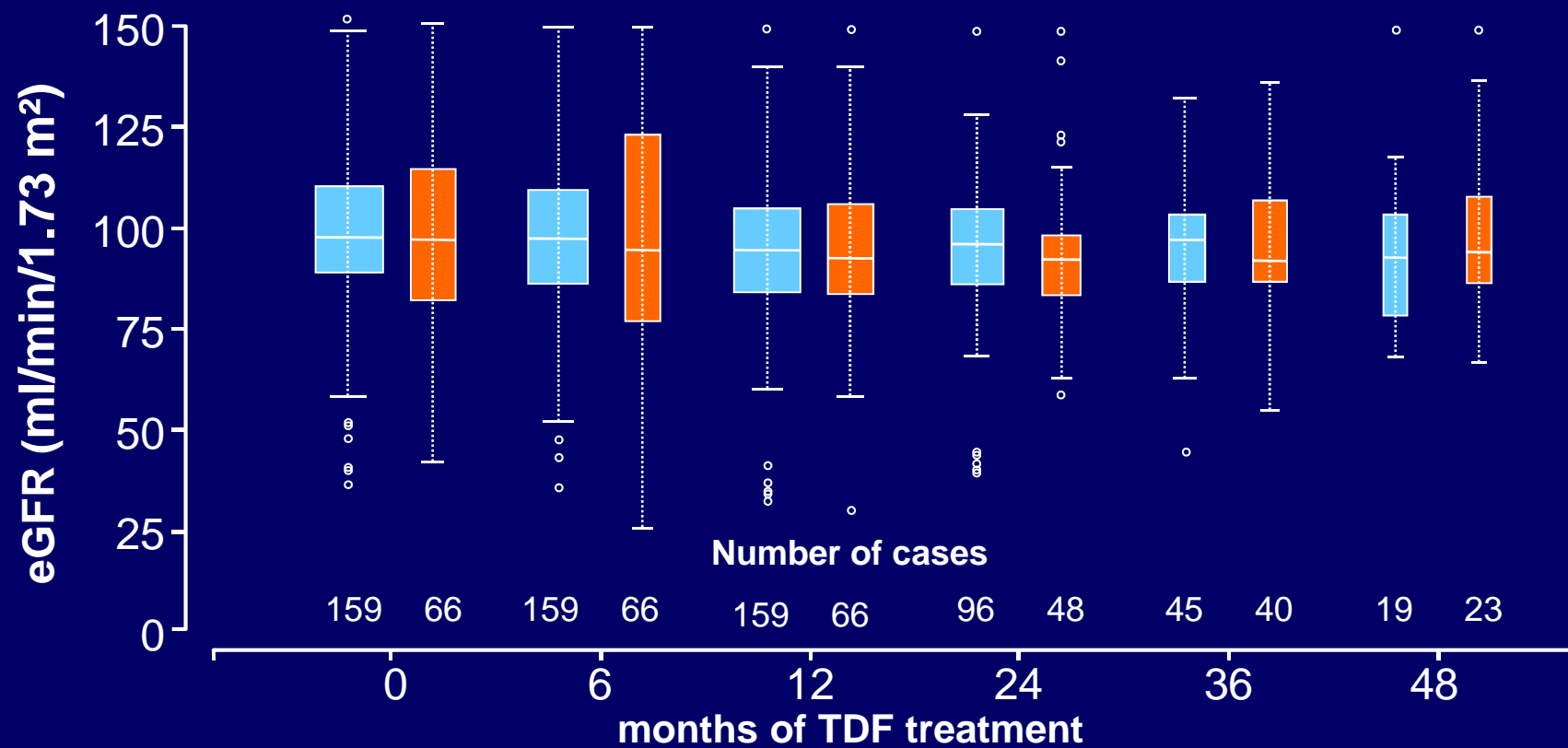
Formule Cockcroft



Patients sous observation (n) :

181 131 124 97 54 34

Mean Changes in eGFR Rates of Patients in the TDF Group Compared to Patients in the Control Group

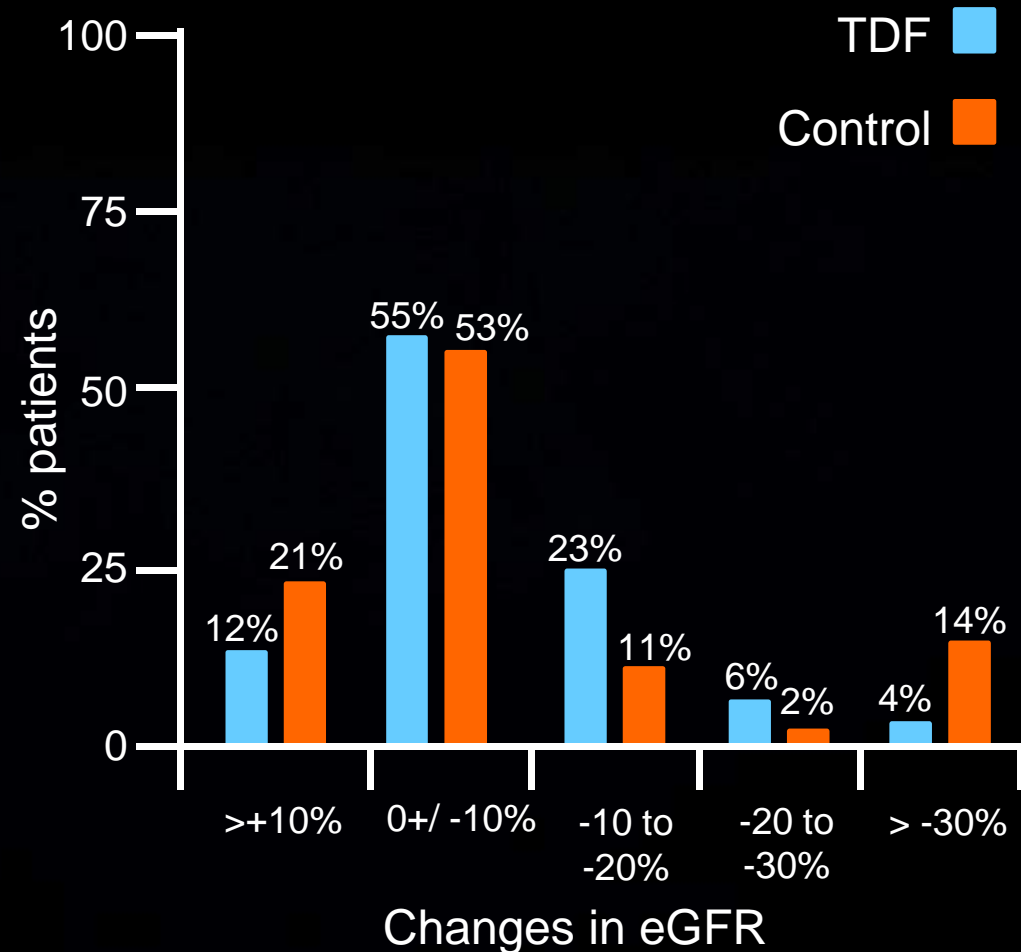


Mean changes in eGFR (%) compared to month 0:

TDF group:	■	0	-1	-4	-5	-5	-7
Control group:	■	0	-1	-4	-7	-6	-1

Renal Function Similar in Tenofovir Treated and Untreated Patients with CHB

- After 48 wks of TDF, the mean eGFR decreased from 99 to 92 mL/min/1.73 m² (9%)
 - 10 Moderate (20 – 30%) and 6 severe (>30%)
 - No pt had an eGFR <50 mL/min/1.73 m²
 - No pt had an adjustment in TDF dose
- No significant difference in the change in renal function over 48 months in the TDF compared to the Control group

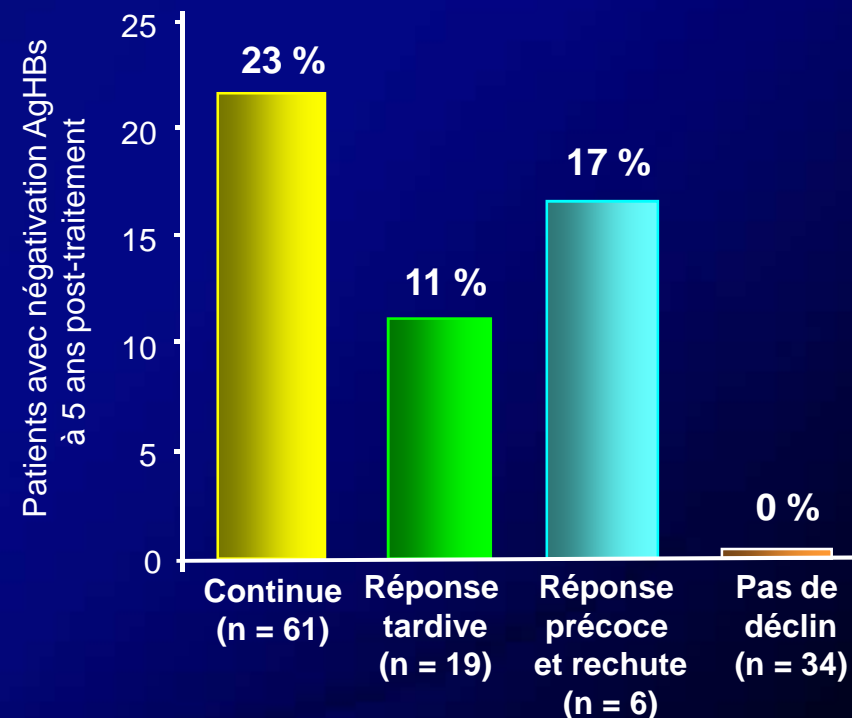


Interféron

- 120 patients traités par PEG-IFN α -2a (180 μ g/sem.) pendant 48 semaines

Définitions des différents profils de décroissance du titre AgHBs

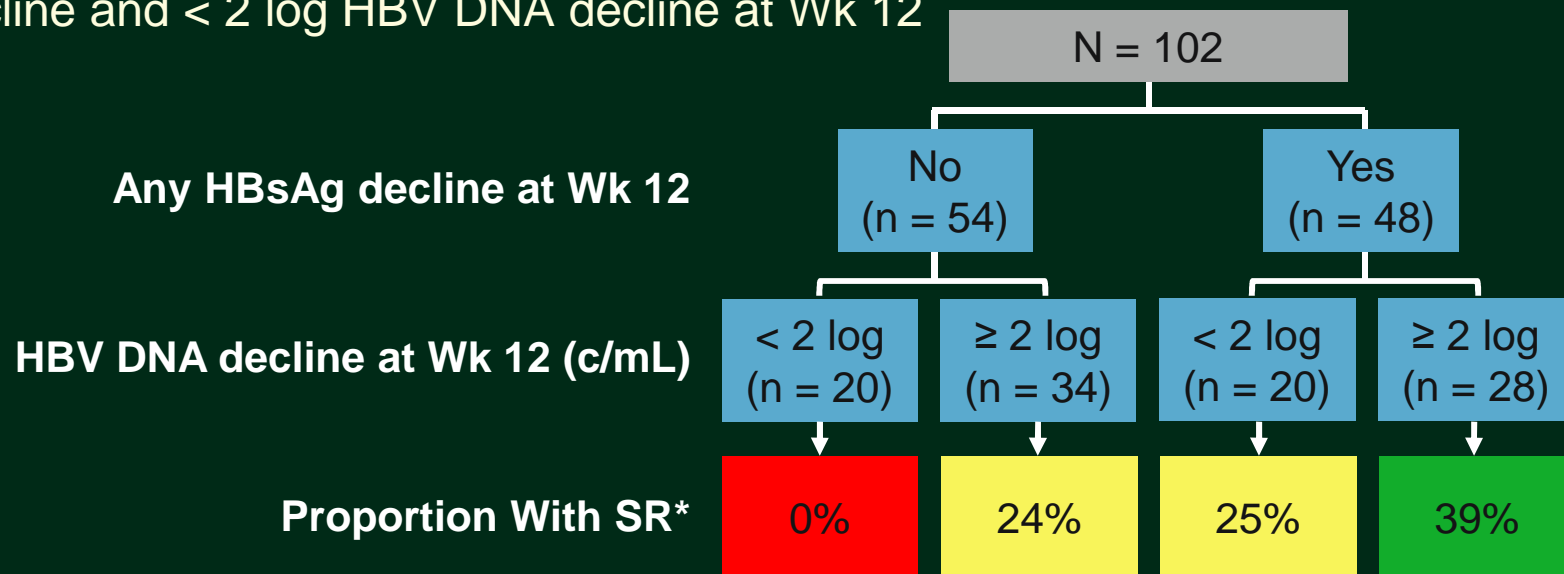
Groupe	$\geq 10\%$ de J0 à S24	$\geq 10\%$ de J0 à S48
Continue	Oui	Oui
Réponse tardive	Non	Oui
Réponse précoce et rechute	Oui	Non
Pas de déclin	Non	Non



→ Le profil de cinétique de décroissance du titre de l'AgHBs sous PEG-IFN α -2a est associé à la négativation de l'AgHBs 5 ans après l'arrêt le traitement

Using HBsAg to Predict Response to PegIFN alfa-2a in HBeAg-Negative Patients

- Exploratory analysis: pooled arms (pegIFN alfa-2a 180 µg/wk ± RBV 1000-1200 mg/day) of randomized trials
 - 48 wks of treatment and 24 wks of follow-up
- Results suggest one should consider pegIFN discontinuation if no HBsAg decline and < 2 log HBV DNA decline at Wk 12



*SR = HBV DNA < 10,000 c/mL (~ 2000 IU/mL) and normal ALT at Wk 72.