

Actualités sur l'hépatite C

Journées de Cochin 08.02.2008

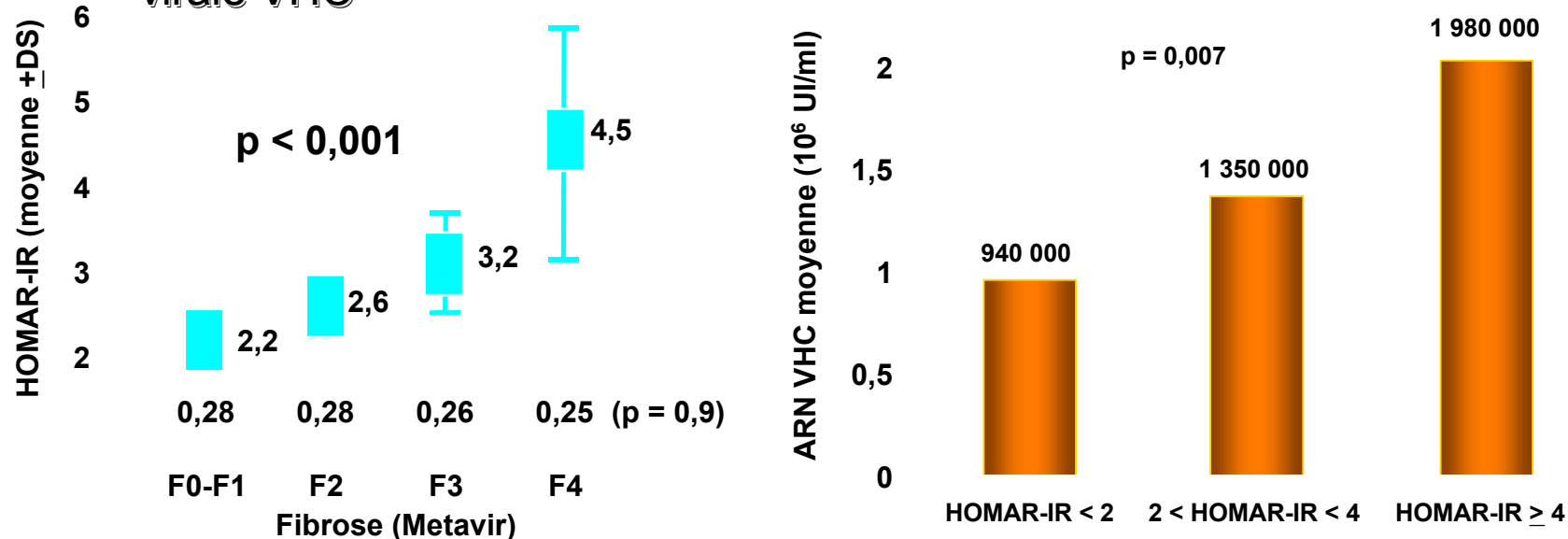
Stanislas Pol, MD, PhD
Unité d'Hépatologie & Inserm U-567
Hôpital Cochin, Paris, France

**Quelques données sur les co-facteurs
de sévérité de l'hépatite C
et de réponse thérapeutique**

L'insulino-résistance est un facteur indépendant de fibrose dans l'hépatite chronique C (génotype 1/4)

L'insulino-résistance est corrélée à la charge virale

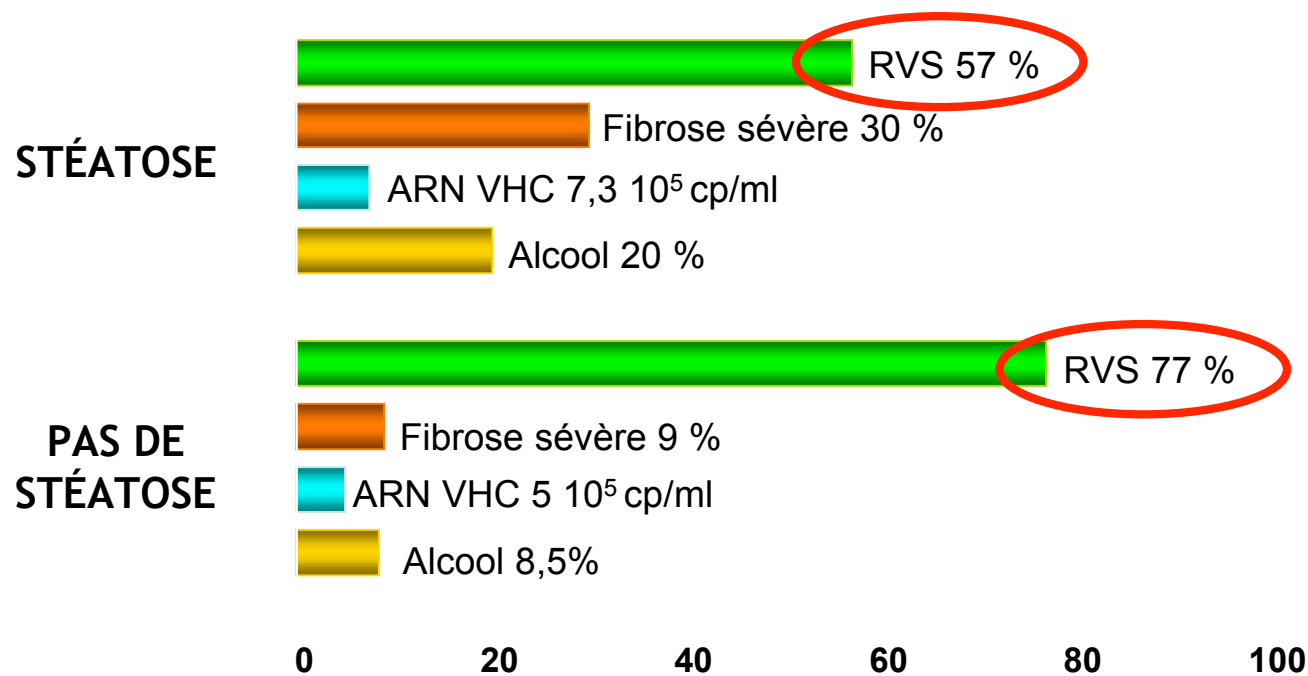
- Étude prospective 500 patients VHC et 100 patients VHB
- Evaluation interactions insulino-résistance (IR) vs stade de fibrose et charge virale VHC



- Le niveau d'IR était positivement corrélé au stade de fibrose, à la stéatose et à la charge virale
- L'interaction IR fibrose existait même chez les sujets sans surpoids et dès les stades précoces de fibrose
- Après contrôle sur les FDR métaboliques, âge, sexe et fibrose, le VHC était plus souvent associé à l'IR que le VHB

La stéatose et l'insulinorésistance ont un effet délétère sur la RVS qui se confirme dans la vraie vie

- But : évaluer l'impact de la stéatose et de l'insulinorésistance sur la réponse au traitement antiviral par interféron pégylé alfa 2a ou 2b
- 433 naïfs consécutifs VHC sans comorbidités, traités par PegIFN + RBV
- 47 % génotype 1 et 33 % génotype 3
- 32 % des sujets avec stéatose quel qu'en soit le degré



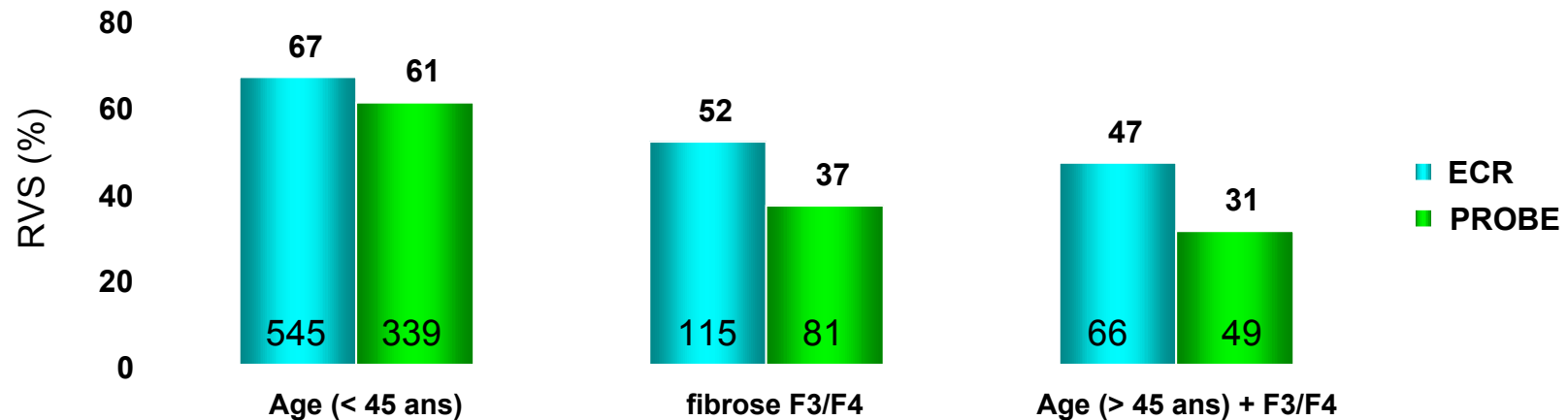
La réponse thérapeutique complète (SVR) dans la vraie vie

Etude PROBE: comparaison des essais contrôlés randomisés (ECR) à la vraie vie (1)

3 études Roche (ECR) vs. 4 études indépendantes (PROBE)

PEG-IFN_α-2a + ribavirine

	ECR n = 1 022			PROBE n = 3 855			
	1	2	3	4	5	6	7
% arrêt de traitement	22		23	19			
% RVS							
Génotype 1	46	52	60	48	43	39	48
Génotype 2	76	84	87	69	72	76	



1. Alberti A. et al, 12th ISVHLD 2006; Abstract 64
2. Lee S. et al, Aliment Pharmacol. Ther 2006 ; 23 : 397

3. Diago M. et al, 41th EASL 2006; Abstract 567
4. Zehnter E. et al, 66th AASLD 2006; Abstract 1233

Etude PROBE: comparaison des essais contrôlés randomisés (ECR) à la vraie vie (2)

RVS dans l'étude PROBE

	F0-F1	F2	F3-F4	Cirrhose Child A
VHC géno 1a	59,4 %	63,6 %	28,6 %	33 %
VHC géno 1b	51,4 %	30,1 %	33,3 %	32 %
VHC géno 2	85,7 %	68 %	33,3 %	30 %
			95 % traités 24 sem. avec 800 mg de RBV	
VHC géno 3	67,2 %	67,5 %	55 %	50 %
			76 % traités 48 sem. avec 1 000/1 200 mg de RBV	
VHC géno 4	82,4 %	na	16,7 %	na

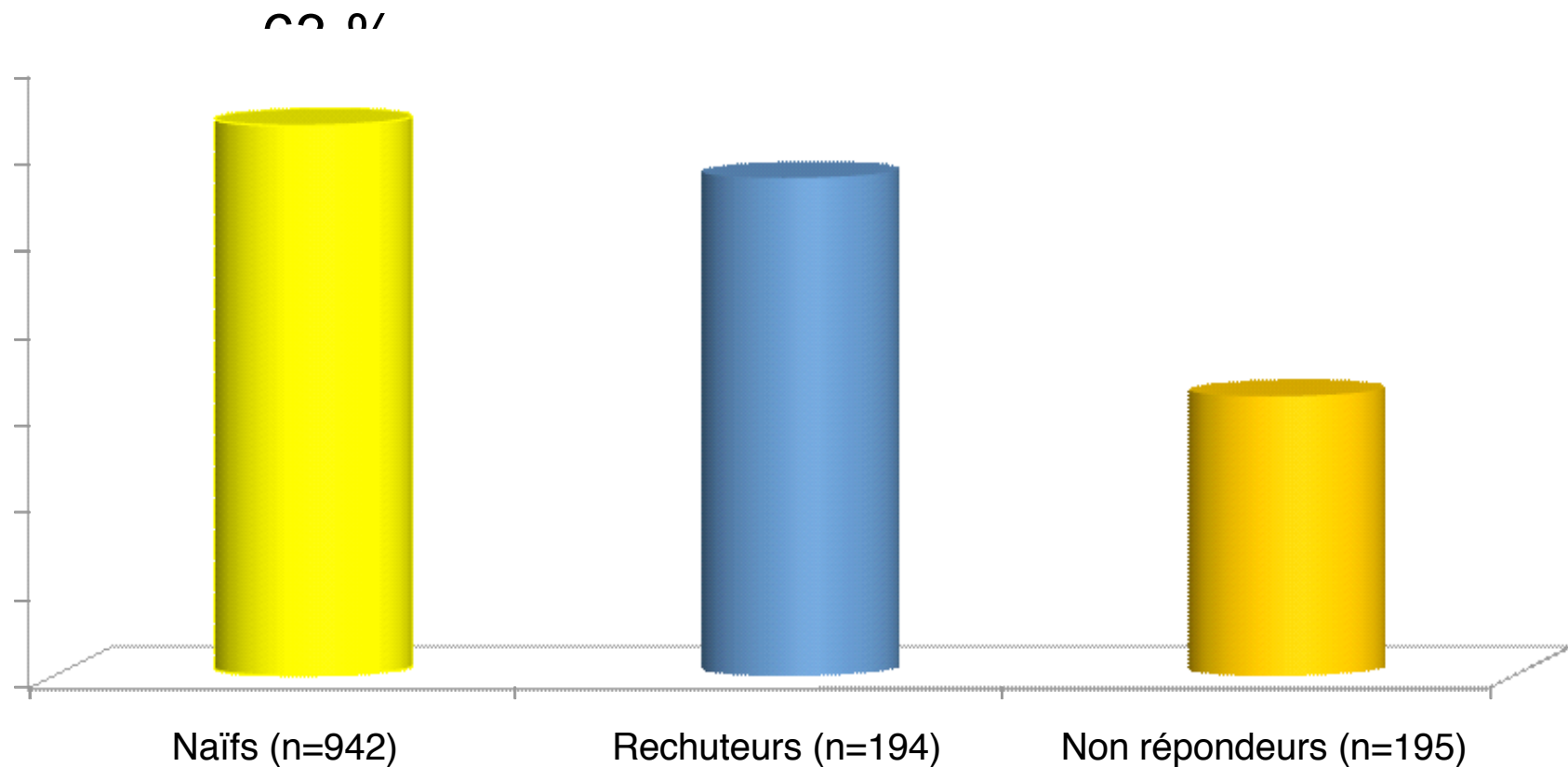
L'efficacité antivirale de la combinaison PEG-IFN α -2a + RBV dans les essais contrôlés est comparable dans la vraie vie (RVS obtenues chez 73 % des patients)

L'âge, le niveau de fibrose et le syndrome métabolique conditionnent la RVS

Il n'y a pas de génotype « facile à traiter »

Hepatys: la bithérapie pégylée dans la vraie vie en France

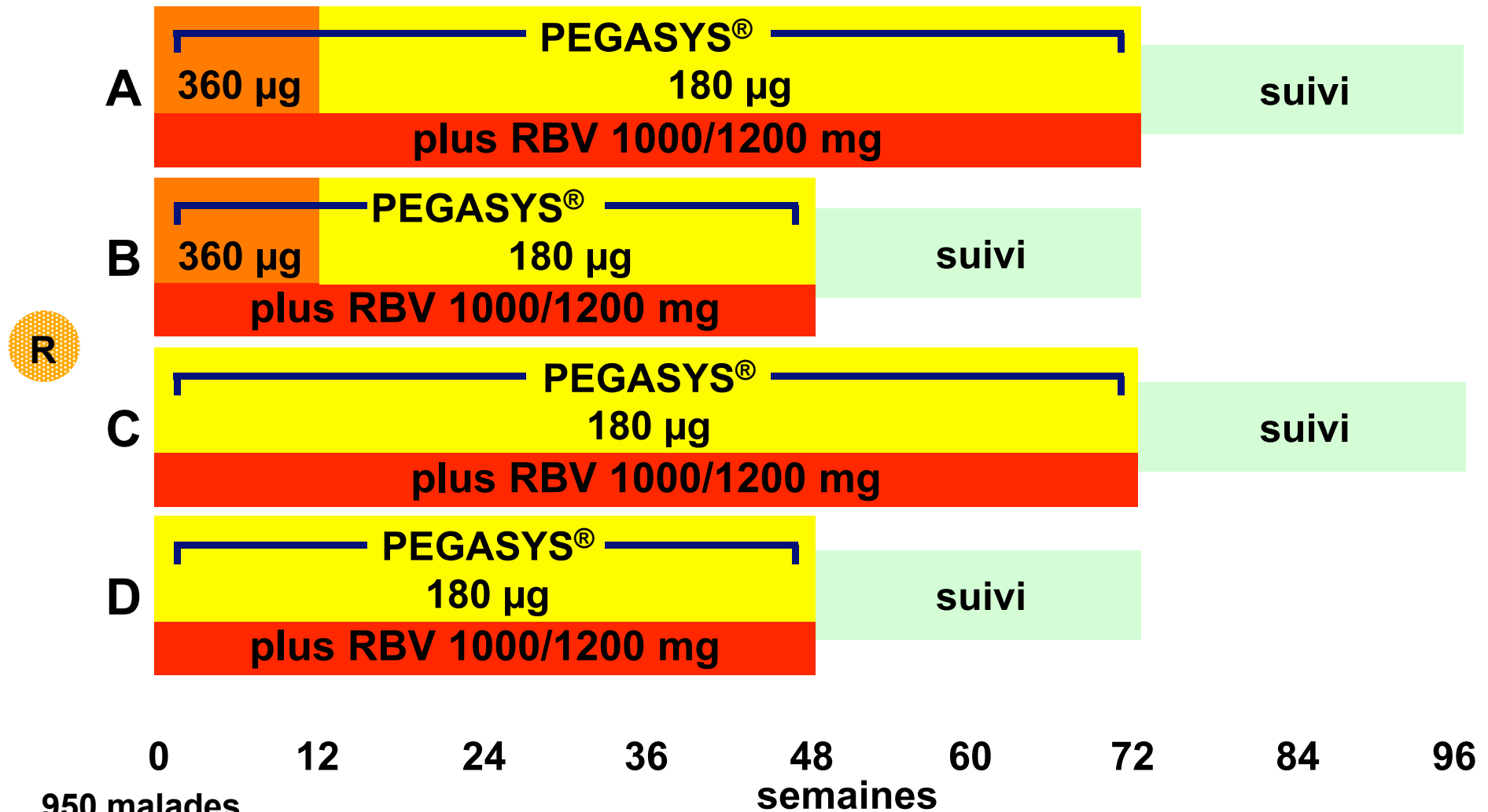
Réponse virologique soutenue en fonction du statut thérapeutique (n = 1 354)



Les désillusions dans le traitement de l'hépatite C:

- Inefficacité des doses d'induction
- Inefficacité du traitement de maintenance

Etude REPEAT : Retraitement par PEG-IFN_{2a} + ribavirine



Etude REPEAT : Retraitement par PEG-IFN_2a + ribavirine

	A (n = 317) 360/180 µg/sem 72 sem	B (n = 156) 360/180µg/sem 48 sem	C (n = 156) 180 µg/sem 72 sem	D (n = 313) 180 µg/sem 48 sem
% SVR	16	7	14	9
A+B = 13		C+D = 10		NS
A+C = 16		B+D = 8		p < 0,006
% rechute	52	78	64	68
% effets secondaires sévères	10	9	18	11

Pas d'intérêt aux doses renforcées chez les non répondeurs mais à la prolongation de la durée de traitement chez les répondeurs initiaux

Halt-C: la fin des traitements de maintenance?

Essai randomisé contrôlé comparant 90 µg/semaine de PEG α2a pendant 3,5 ans vs. absence de traitement (contrôle) chez 1050 patients avec fibrose significative (622 avec fibrose Ishak \geq 3 et 428 cirrhotiques) non répondeurs à une bithérapie pégylée

	Traitement N= 517	Contrôle n = 533
% évènement	34,1	33,8
% décès	6,6	4,6
% décompensation	14,3	13,2
% CHC	2,8	3,2
% fibrose majorée	28,2	31,9

Malgré une amélioration significative des transaminases, de la charge virale et de l'activité nécrotico-inflammatoire, le traitement de maintenance ne semble pas Apporter de bénéfice clinique significatif

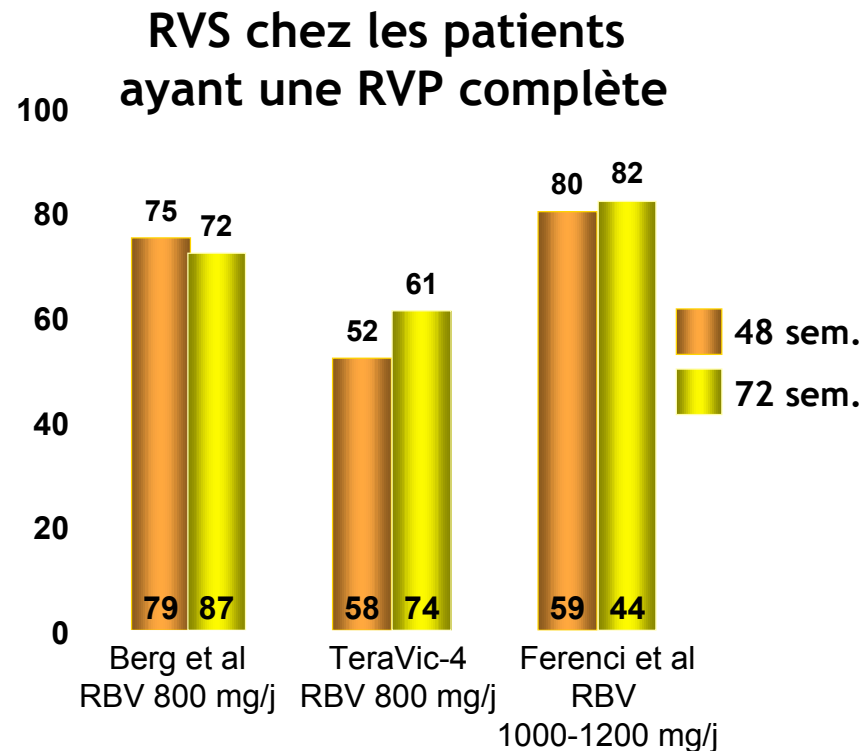
Di Bisceglie A et al, AASLD 2007, LB1, 290A

Les espoirs dans le traitement de l'hépatite C:

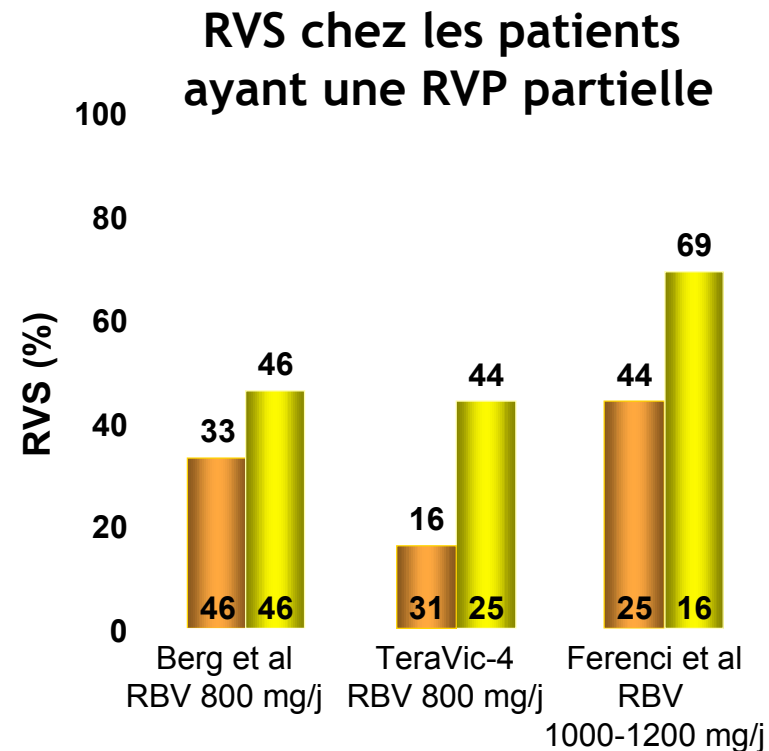
- Prolongation des durées
- Nouveaux traitements
- Bénéfices associés à la viro-suppression

Génotype 1 et réponse virologique précoce lente: prolongation du traitement

- Patients naïfs génotype 1 inclus dans 3 études randomisées, multicentriques comparant 48 versus 72 semaines de traitement par PEG-interféron α -2a + ribavirine



RVP complète : ARN VHC < 50 UI/ml S12

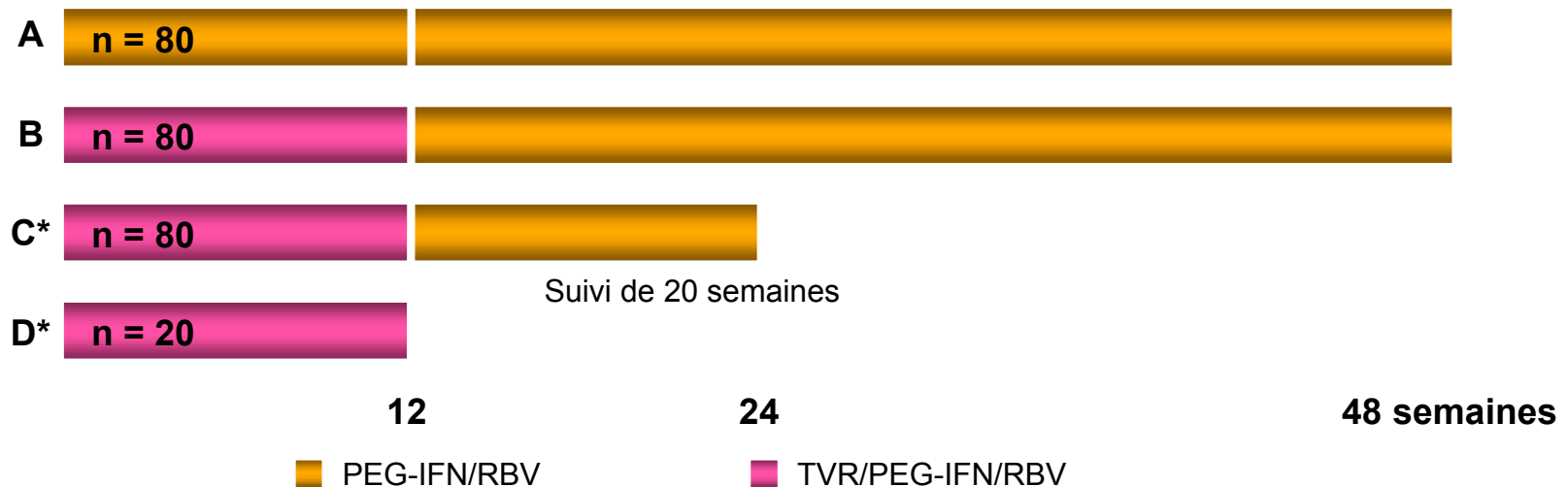


RVP partielle : ARN ∇ > 2 log UI
et ARN VHC > 50 UI/ml S12

Effacité du telaprevir

Génotype 1 naïfs: Prove 1 (1)

- Résultats intermédiaires : phase II, randomisée, en aveugle
- 260 patients naïfs, génotype 1, non cirrhotiques américains
- Traitements :
 - Telaprevir (TVR) 750 mg/8 h ou placebo
 - Ribavirine (RBV) 1000-1200 mg/j
 - PEG-IFN α -2a 180 μ g/sem



* Le traitement était arrêté à S24 ou S12 uniquement si ARN < 10 UI à S4

Effacité du telaprevir

Génotype 1 naïfs: Prove 1 (2)

	n	n (%) HCV RNA négatif à S48
Peg/RBV 48 sem	75	34 (45)
TVR/ Peg/RBV 12 sem Peg/RBV 36 sem	79	51 (65%)

Durée de Tt	n 24 sem. Suivi	n (%) rechute
< 12 sem (n=27)	19	12 (63%)
12 sem (n=9)	9	3 (33%)
24 sem (n=43)	42	1 (2,4%)

Efficacité du telaprevir Génotype 1 naïfs: Prove 2 Analyse intermédiaire à 36 semaines (1)

	n	% HCV RNA négatif (< 10 UI/mL)	
		S4	S12
Peg/RBV 48 sem	81	13	41
TVR/Peg/RBV 12 sem	82	69	73
Peg/RBV 12 sem			
TVR/Peg/RBV 12 sem	82	80	79
TVR/Peg sans RBV 12 sem	78	51	62

Efficacité du telaprevir

Génotype 1 naïfs: Prove 2

Analyse intermédiaire à 36 semaines (2)

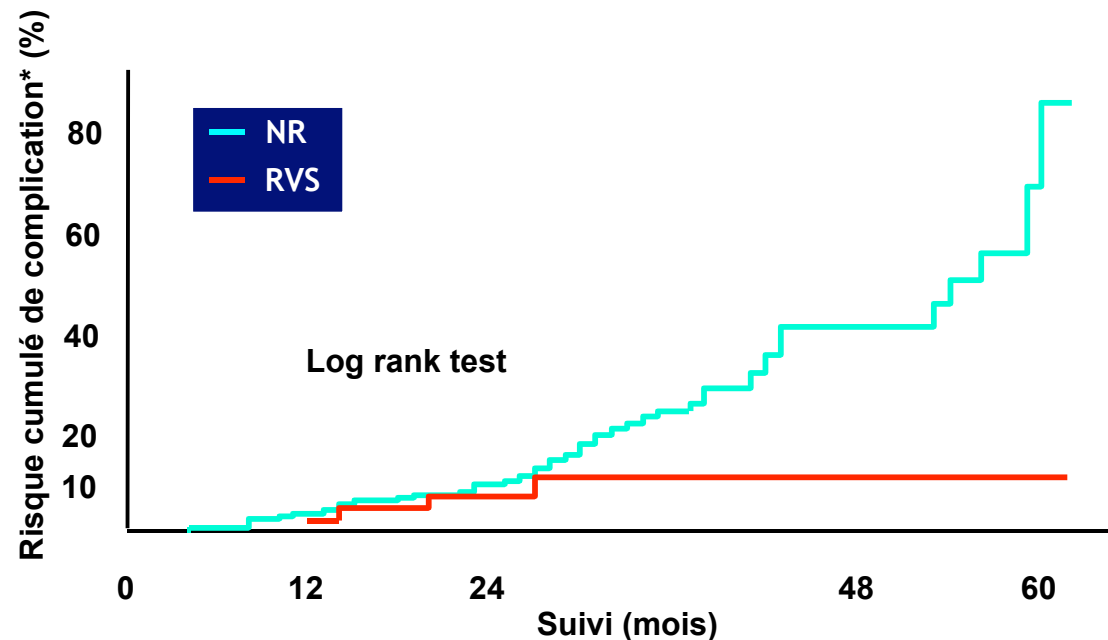
	n	% HCV RNA négatif
Peg/RBV 48 sem	81	en cours
TVR/Peg/RBV 12 sem Peg/RBV 12 sem	82	65% (à 12 semaines)*
TVR/Peg/RBV 12 sem	82	59% (à 24 semaines)**
TVR/Peg sans RBV 12 sem	78	29% (à 24 semaines)

*** 14% de rechute (11% si RVR et 30% sans RVR) vs. ** 28% (22% si RVR et 75% sans RVR)**

Impact de la RVS sur l'évolution de la cirrhose compensée VHC

- 222 cirrhotiques naïfs ou traités antérieurement par IFN standard
- Traités par PegIFN α 2b 1 μ g/kg/sem.(n = 43) ou PegIFN α 2b 1-1,5 μ g/kg/sem. + RBV (800-1200 mg/j) (n = 169)

Prédiction de la RVS	RR
Génotype 2-3	5,42
GGT <1N	4,23
ALT >3N	4,63
Prédiction des complications (26,9 % à 31 mois; 4,7 % de décès)	RR
NR vs RVS	4,06
Présence de VO (58 %)	1,96
Bilirubine	1,92

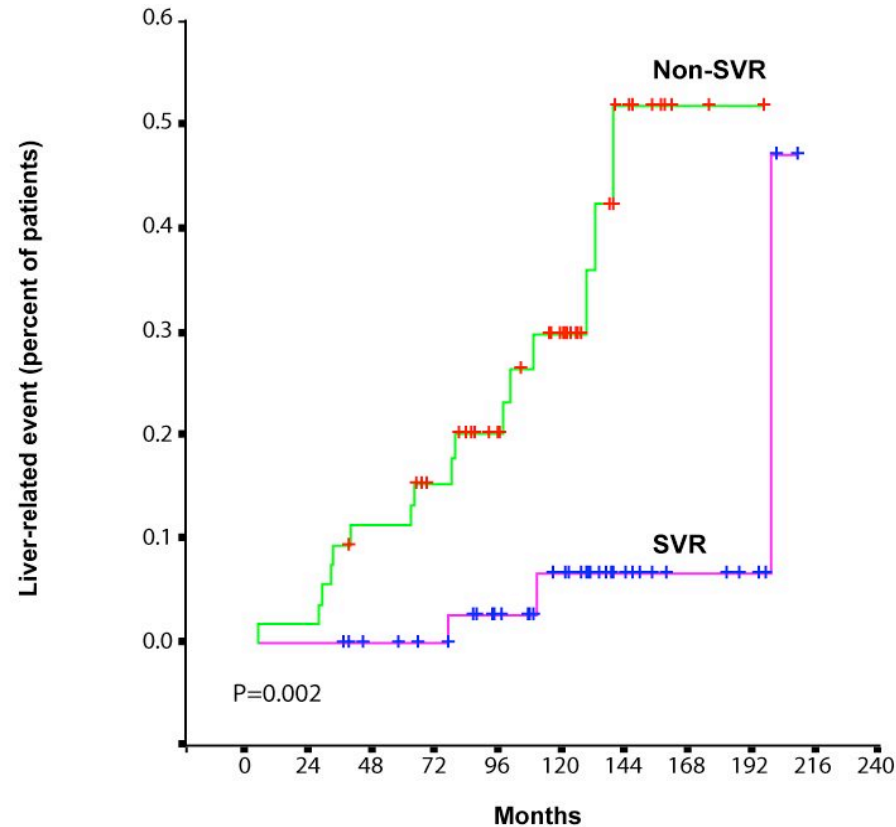


1/5 des cirrhotiques traités ont une RVS

- ➔ Adhérence insuffisante du fait des effets secondaires, notamment hématologiques
Réduction des complications après RVS en l'absence d'HTP et d'IHC

Impact de la RVS et de la réversibilité de la cirrhose

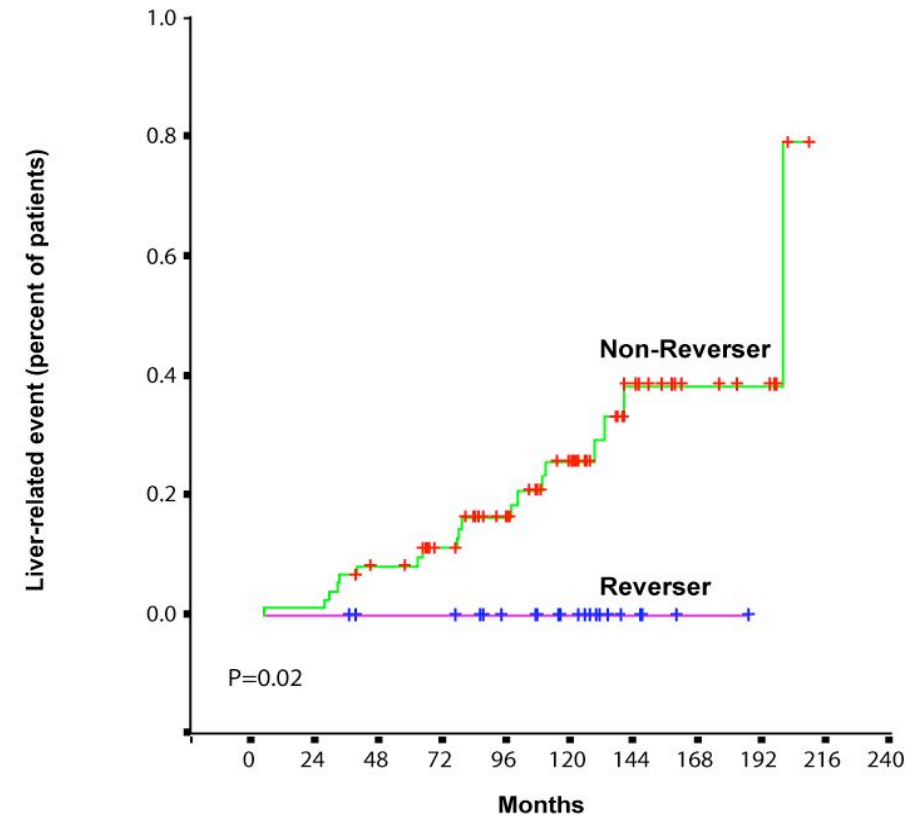
Impact sur la morbidité



Number at risk

Non-SVR	56	55	47	39	31	19	6	2	1
---------	----	----	----	----	----	----	---	---	---

SVR	44	43	40	36	29	19	11	7	3
-----	----	----	----	----	----	----	----	---	---



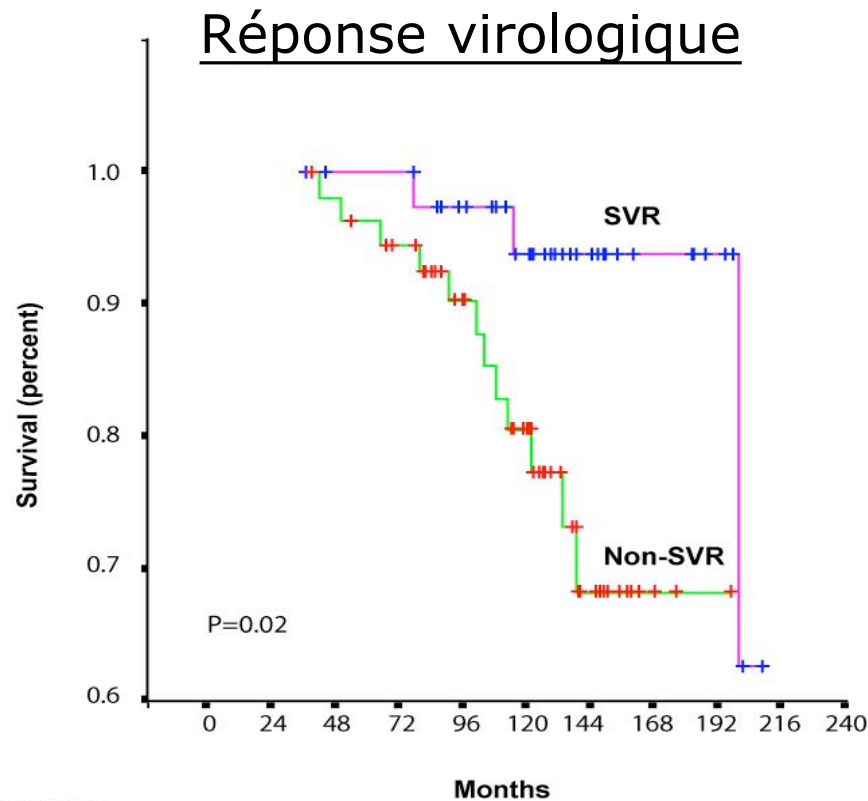
Number at risk

Non-Reverser	76	74	65	56	44	29	14	8
--------------	----	----	----	----	----	----	----	---

Reverser	24	23	22	20	15	9	3	1
----------	----	----	----	----	----	---	---	---

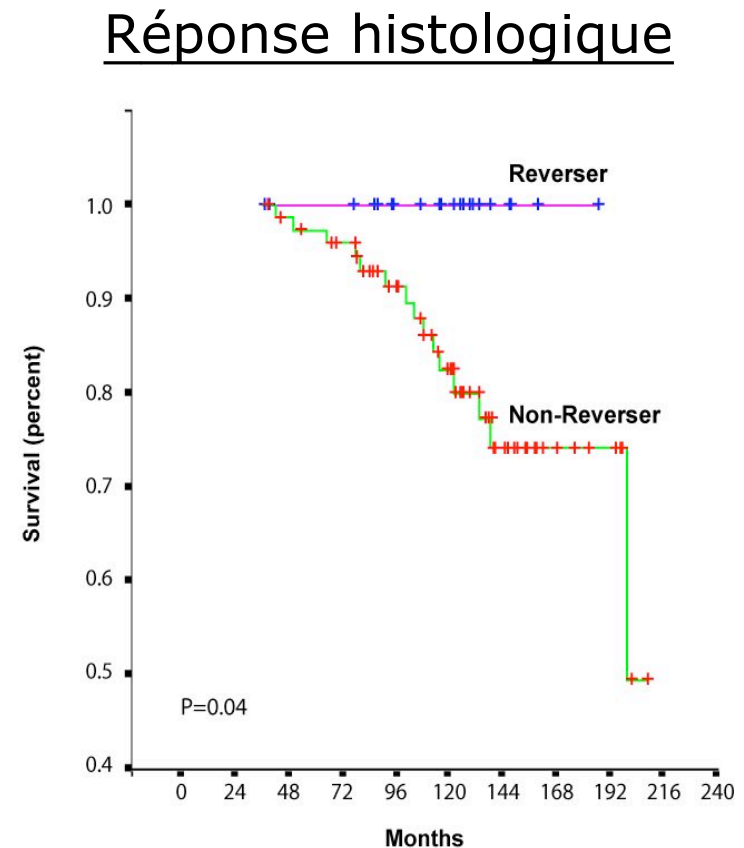
Impact de la RVS et de la réversibilité de la cirrhose

Impact sur la mortalité



Number at risk

	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240
Non-SVR	56	56	53	44	35	22	7	2	1		
SVR	44	43	41	38	30	20	11	7	3		



Number at risk

	0	24	48	72	96	120	144	168	192	216	240
Non-Reverser	76	75	72	63	50	33	16	8			
Reverser	24	23	22	20	15	9	3	1			