

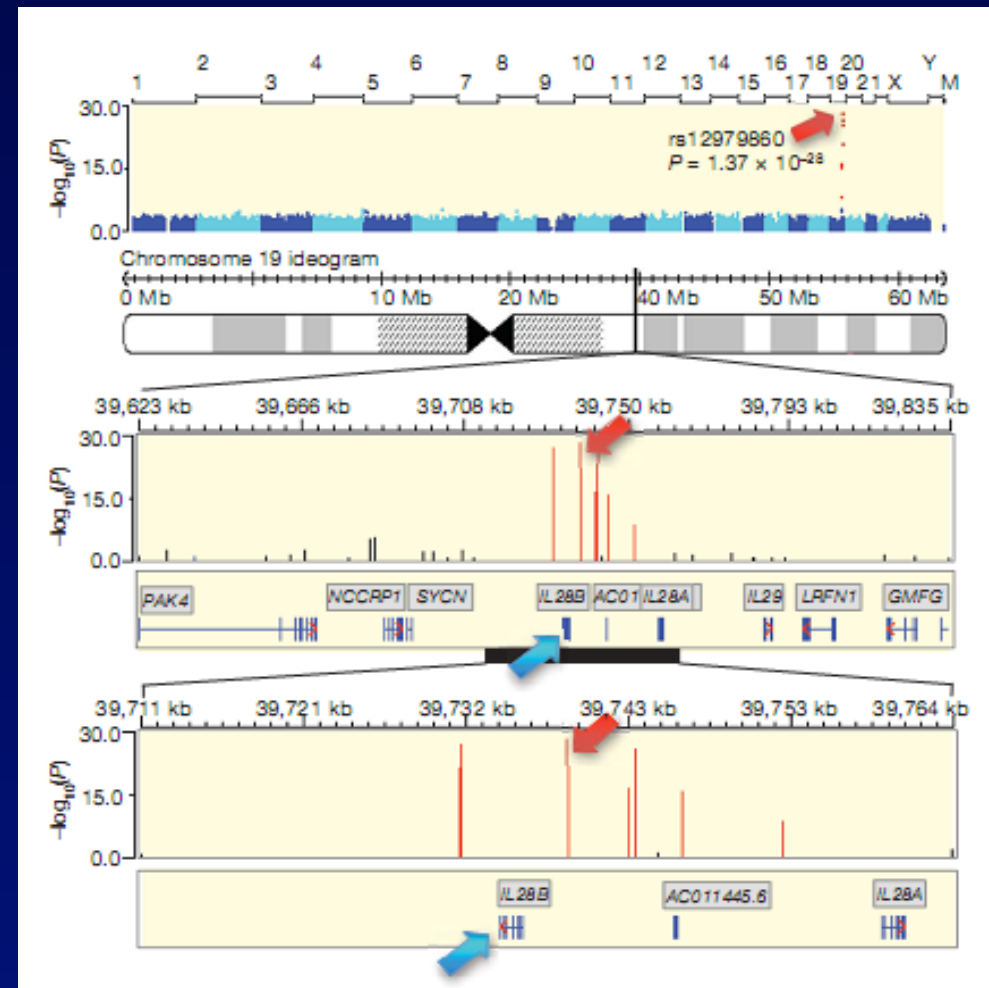
# Actualités sur le virus de l'hépatite C

Dr H. Fontaine, Unité d'Hépatologie Médicale,  
Pôle d'Hépto-Gastro-Entérologie Médico-Chirurgical, Hôpital Cochin

# Prédiction génétique de la réponse à la bithérapie pégylée - génotype 1 (1)

- 1 628 malades (essais de bithérapie pégylée)
- Origine ethnique déclarée
- Réponse virologique définie
- Étude pangénomique : recherche de SNP associés à la réponse au traitement
- 1 polymorphisme situé sur le chromosome 19 « rs 12979860 » fortement lié à la RVS ( $p = 1,4 \times 10^{-28}$ ), situé à proximité du gène de l'IL28B (IFN  $\lambda$ -3).
  - 2 allèles (C et T)

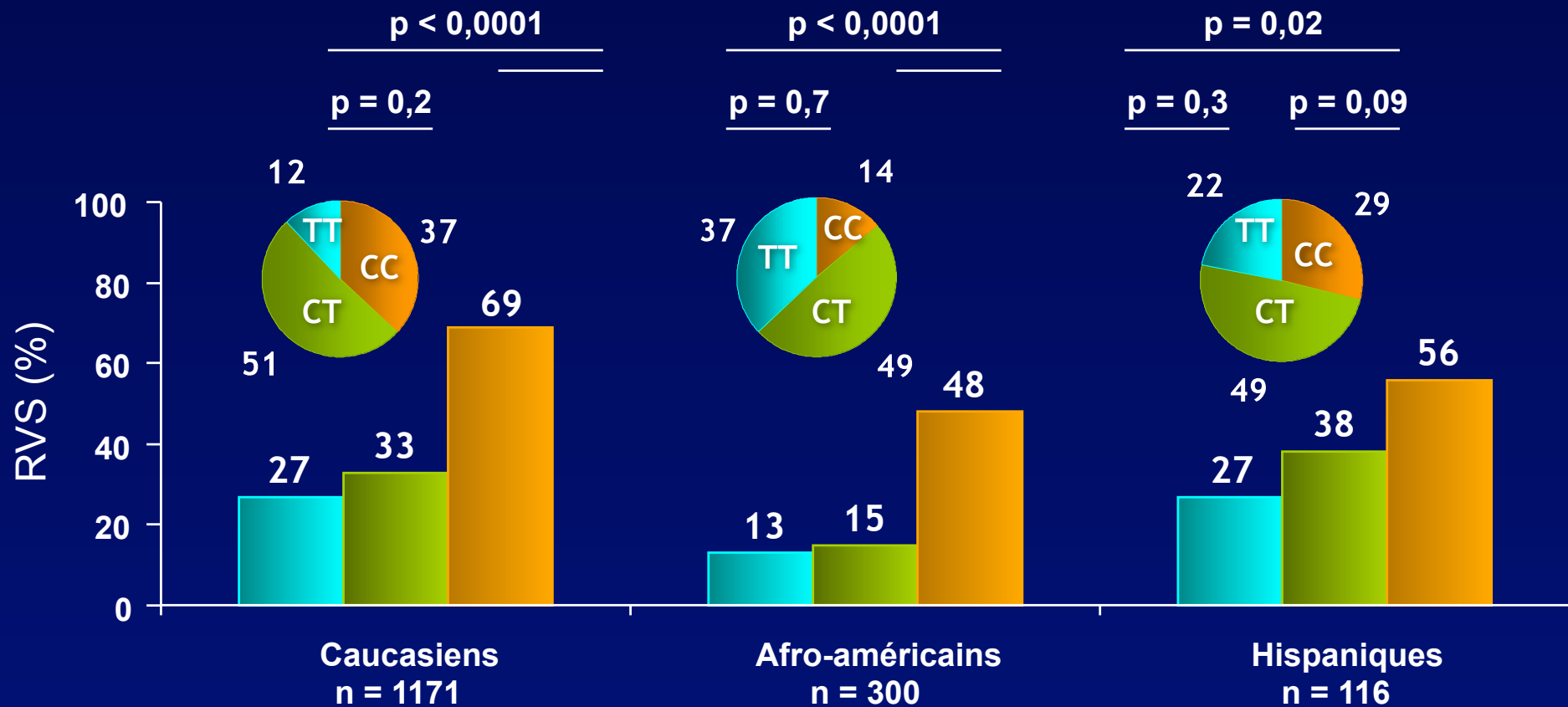
Ge D et al, Nature 2009 46:399



# Prédiction génétique de la réponse à la bithérapie pégylée - génotype 1 (2)

Le génotype de l'IL28B prédit la réponse virologique soutenue (RVS)

■ TT ■ CT ■ CC

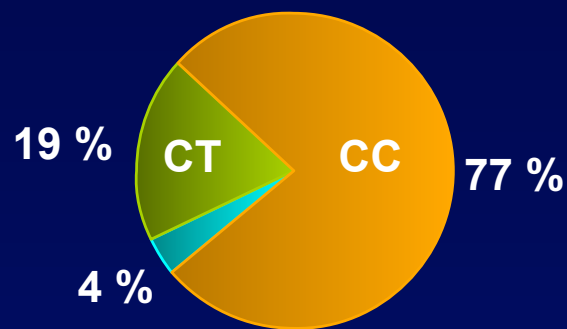


: répartition des génotypes dans les différentes ethnies (%)

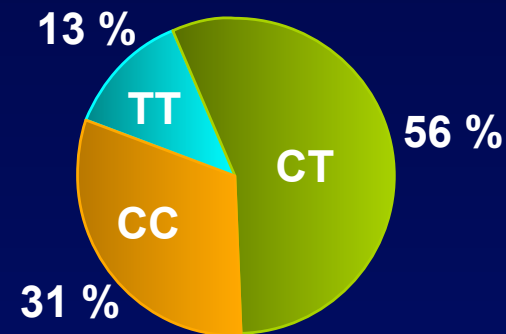
AASLD 2009 – Thompson AJ., États-Unis, Abstract LB5 actualisé

# Prédiction génétique de la réponse à la bithérapie pégylée - génotype 1 (5)

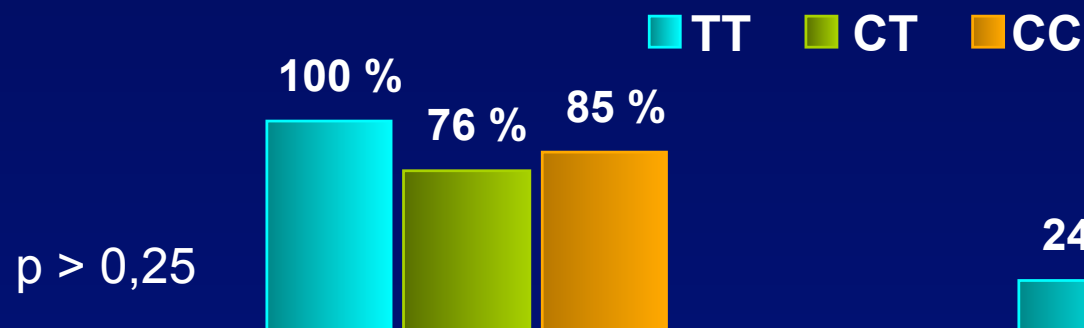
Le génotype CC de l'IL28B prédit la RVS chez les caucasiens sans réponse virologique rapide (RVR)



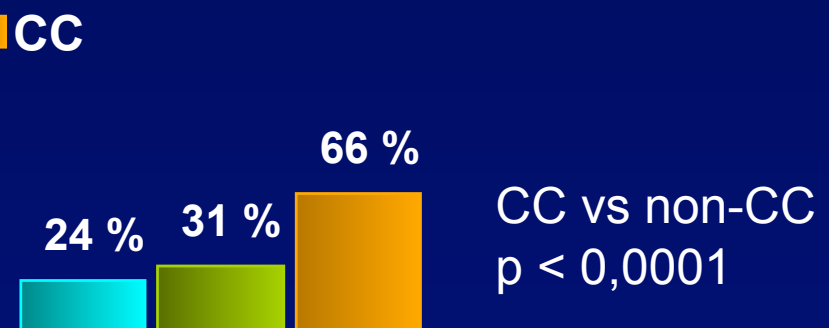
**RVR = 14 %**



**Non-RVR = 86 %**



**RVS**



**RVS**

# Prédiction génétique de la réponse à la bithérapie pégylée - génotype 1 (4)

Le génotype de l'IL28B est le meilleur prédicteur initial de RVS

	Odds-Ratio	IC <sub>95</sub>		p
Génotype CC <i>IL28B</i> vs non-CC	5,2	4,1	6,7	< 0,0001
Charge virale ≤ 600,000 UI/ml	3,1	2,3	4,1	< 0,0001
Caucasien vs afro-américains	2,8	2,0	4,0	< 0,0001
Hispaniques vs afro-américains	2,1	1,3	3,6	0,004
METAVIR F012	2,7	1,8	4,0	< 0,0001
Glycémie à jeun < 5,6 mmol/l	1,7	1,3	2,2	< 0,0001

Co-variables– rs12979860 (2-niveaux), ethnie (4-niveaux), âge (≤ 40), sexe, IMC (< 30), Charge virale (≤ 600 000), ALAT (≤ LNS), glycémie à jeun (< 5,6), stéatose hépatique (N/O [> 0 %]), fibrose (METAVIR F012), dose de ribavirine (> 13 mg/kg/j)

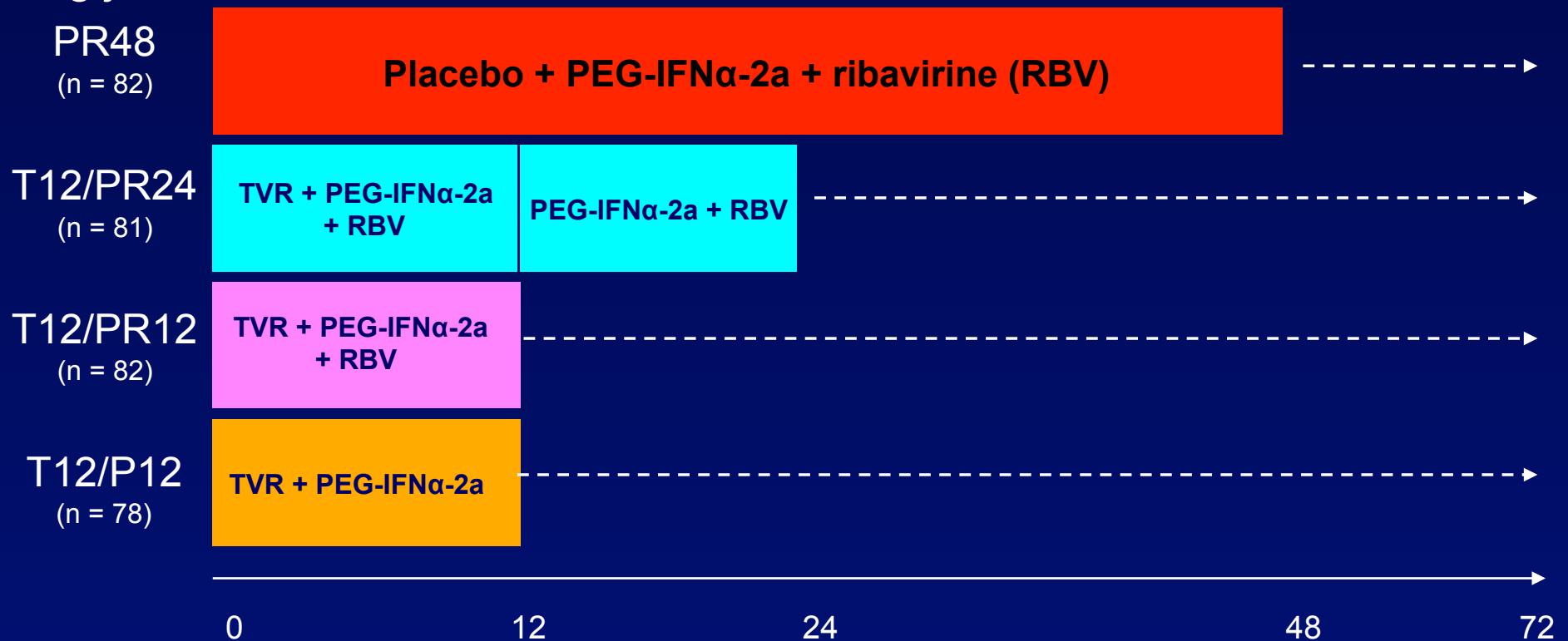
- Le génotype IL28B rend compte d'environ la moitié de la différence du taux de RVS entre caucasiens et afro-américains

# Prédiction génétique de la réponse à la bithérapie pégylée - génotype 1(6)

- Chez les malades infectés par un virus de génotype 1, le génotype CC de l'IL28B :
  - Est fortement associé à la RVS et influence la cinétique virale
  - Explique en grande partie la différence entre les taux de RVS des différentes ethnies
  - Double les chances de RVS chez les non-RVR

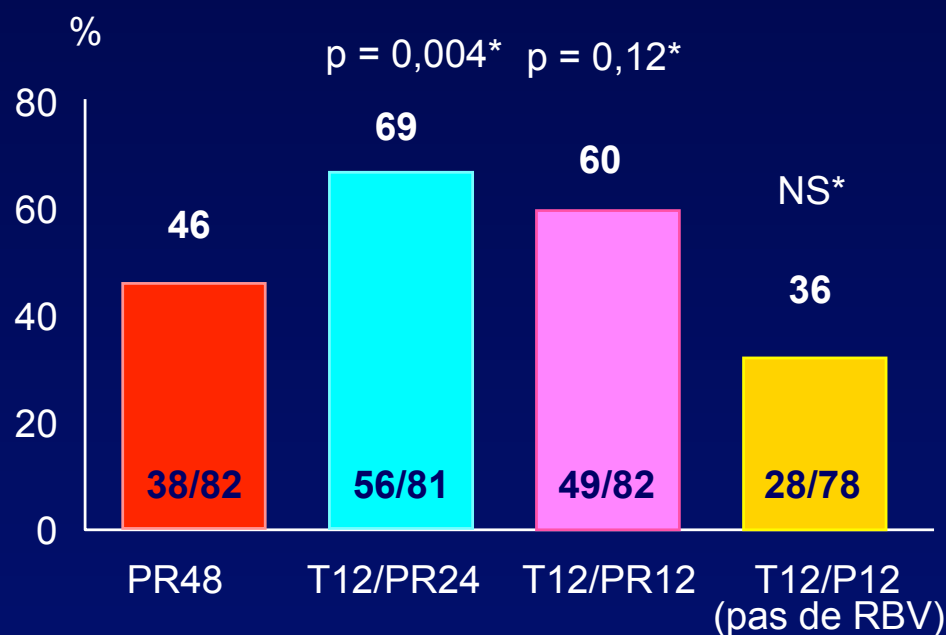
# Telaprevir : PROVE 2 - Résultats finaux (1)

- Étude de phase IIb, randomisée, contrôlée, multicentrique chez 323 patients européens naïfs, génotype 1, sans cirrhose
- Telaprevir (TVR) 750 mg/8 heures, PEG-IFN 180 µg/sem, RBV 1000-1200 mg/j



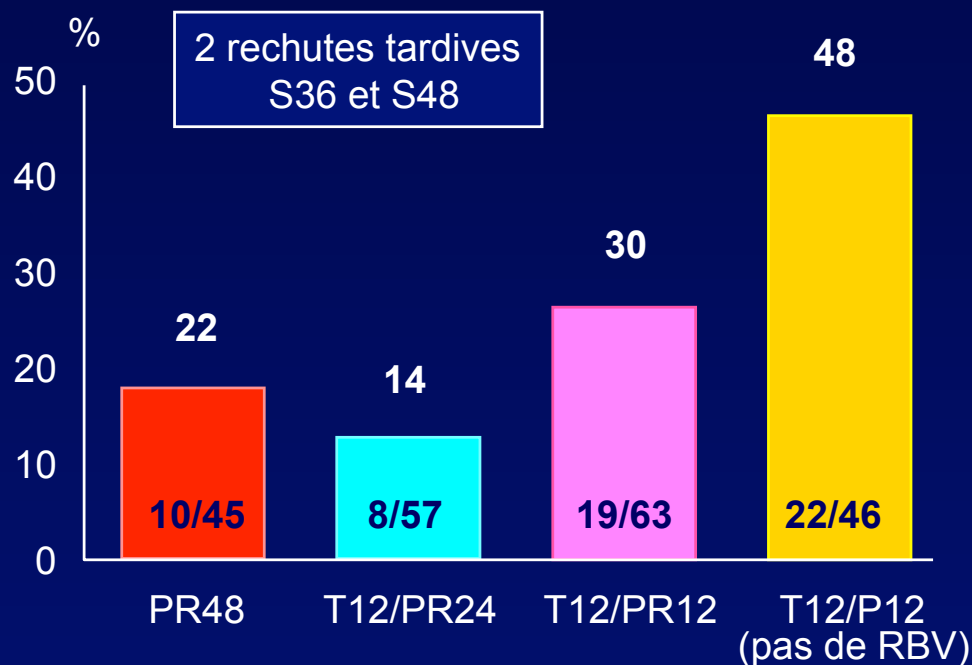
# Telaprevir : PROVE 2 - Résultats finaux (2)

## Réponse virologique soutenue



\* vs PR48

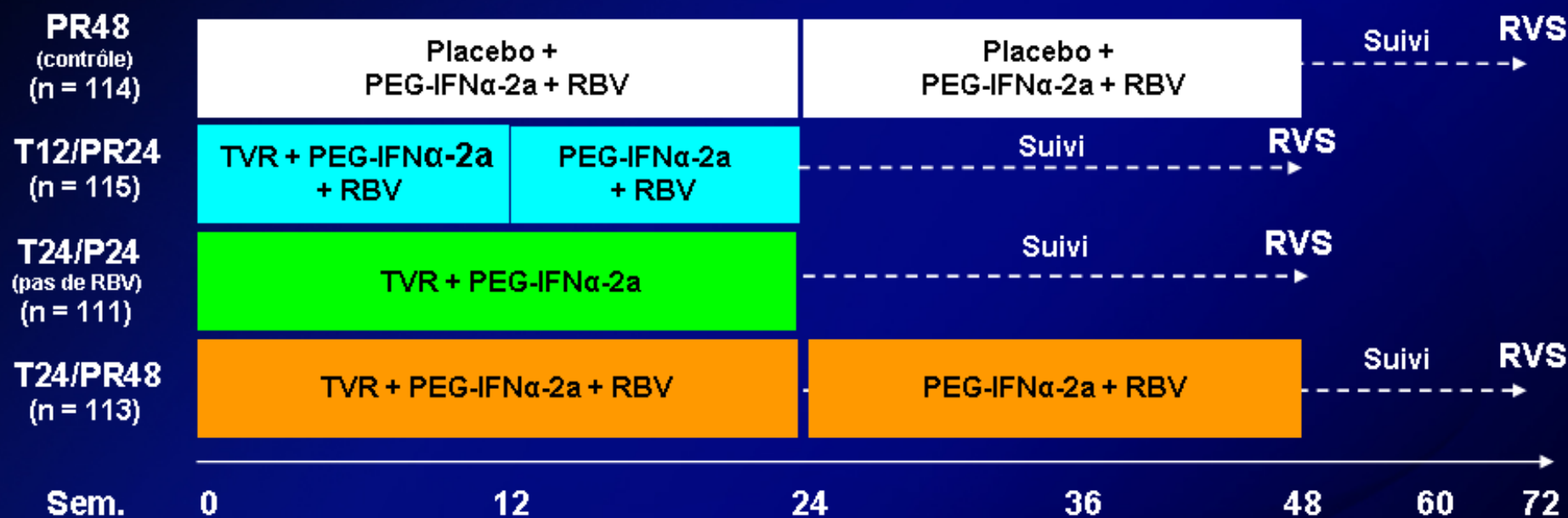
## Rechute (%)





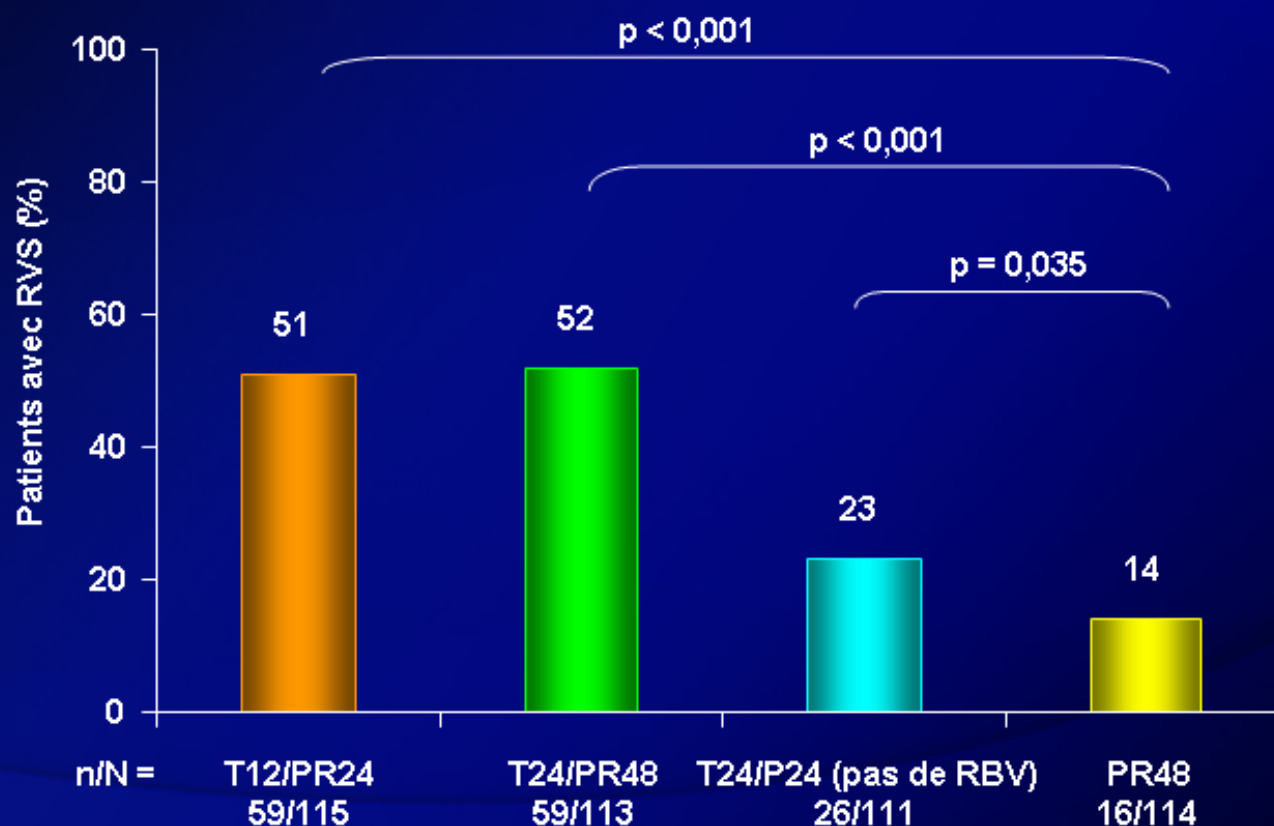
# Telaprevir chez les patients en échec thérapeutique : résultats finaux de PROVE 3 (1)

- Étude randomisée, multicentrique, contrôlée de phase IIb : 453 patients génotype 1
  - non répondeurs ou rechuteurs à une bithérapie pégylée



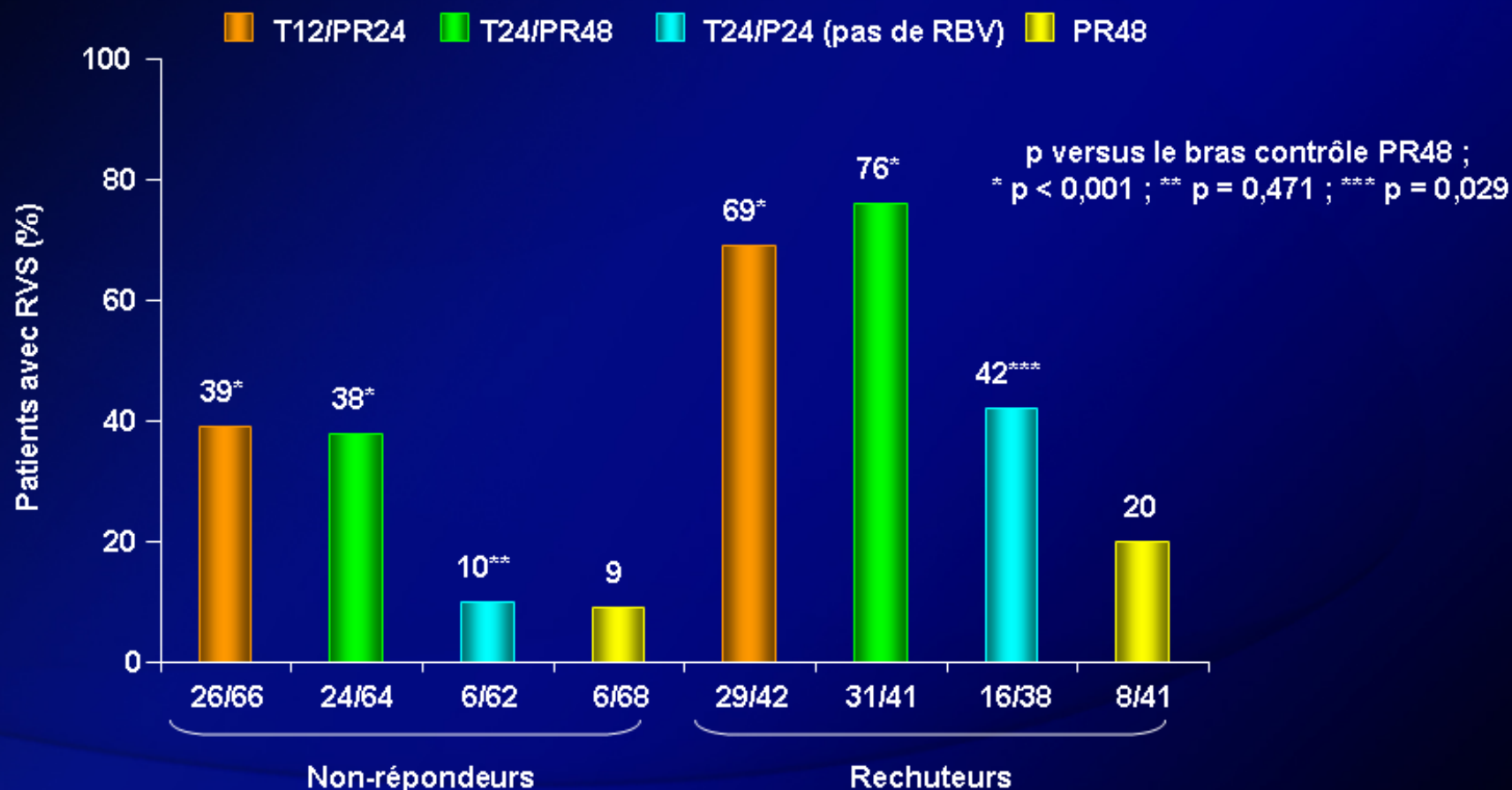
PEG-IFN $\alpha$ -2a : 180  $\mu$ g/sem.  
 RBV : 1 000/1 200 mg/j  
 TVR : 750 mg x 8 h

## Pourcentages de réponse virologique soutenue (ITT)



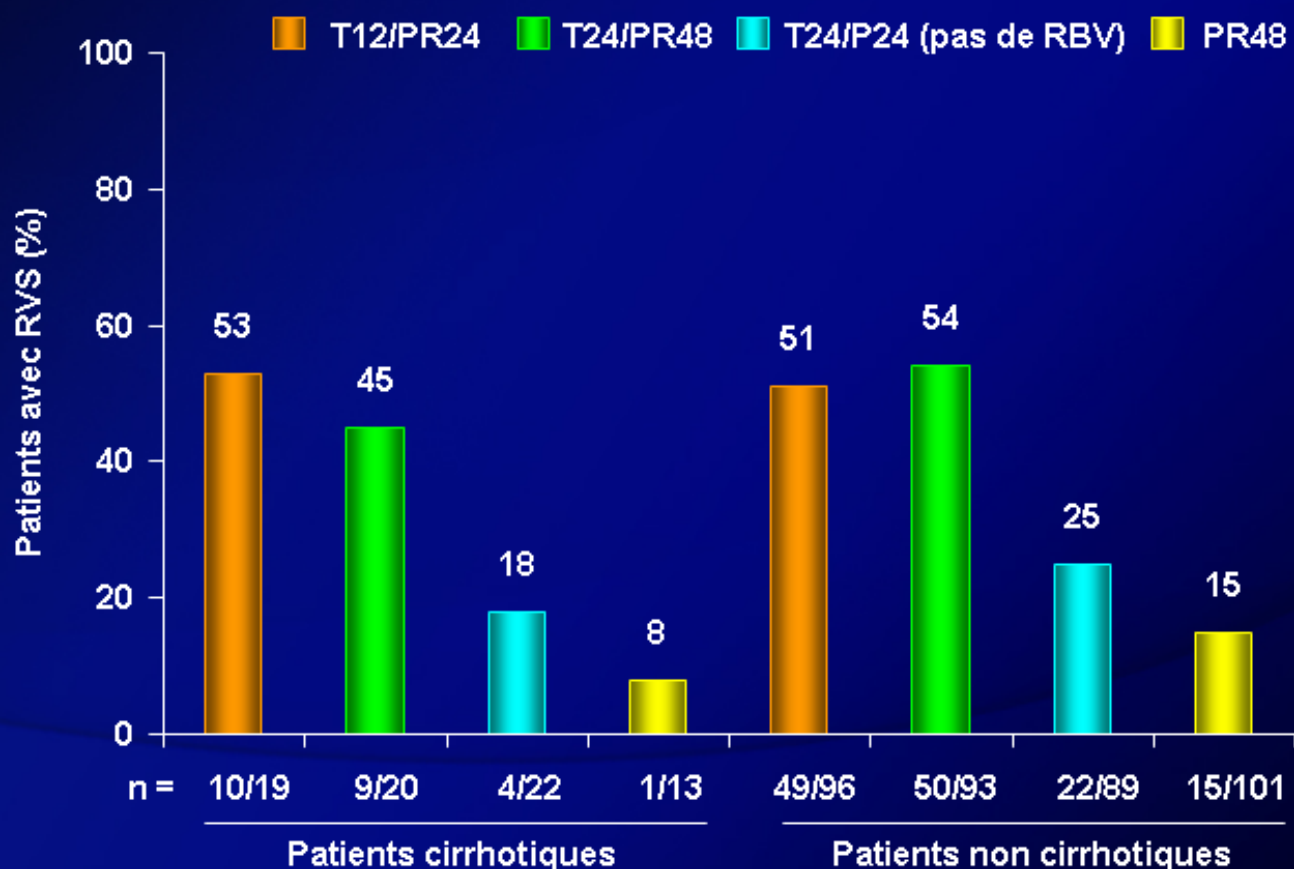
# Telaprevir chez les patients en échec thérapeutique : résultats finaux de PROVE 3 (3)

## Pourcentages de RVS selon la réponse antérieure (ITT)



Dans le sous-groupe échappeur, les taux de RVS dans les 2 bras T/PR étaient de 57 % (4/7) et 50 % (4/8)

## Pourcentages de RVS chez les cirrhotiques



# SPRINT 1 : boceprevir chez les malades naïfs de génotype 1 - résultats finaux (1)

- Étude de phase II, randomisée, contrôlée
- Malades de génotype 1 naïfs de tout traitement

1<sup>re</sup> partie de l'étude

Contrôle	PEG-INF $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j pendant 48 sem.		Suivi 24 sem.	(n = 104)
	PEG-INF $\alpha$ -2b + RBV 800-1 400 mg/j x 4 sem.	PEG-INF $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j pendant 24 sem.	Suivi 44 sem.	(n = 103)
Prétraitement	PEG-INF $\alpha$ -2b + RBV 800-1 400 mg/j x 4 sem.	PEG-INF $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j+ boceprevir 800 mg x 3/j pendant 44 sem.	Suivi 24 sem.	(n = 103)
	PEG-INF $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j durant 28 sem.		Suivi 44 sem.	(n = 107)
Pas de pré-ttt	PEG-INF $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j pendant 48 sem.		Suivi 24 sem.	(n = 103)

2<sup>e</sup> partie de l'étude

Pas pré-ttt	PEG-INF $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg + RBV 800-1 400 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j pendant 48 sem.	Suivi 24 sem.	(n = 16)
Faible dose RBV	PEG-INF $\alpha$ -2b 1,5 $\mu$ g/kg + RBV 400-1 000 mg/j + boceprevir 800 mg x 3/j pendant 48 sem.	Suivi 24 sem.	(n = 59)

S4

S28

S48

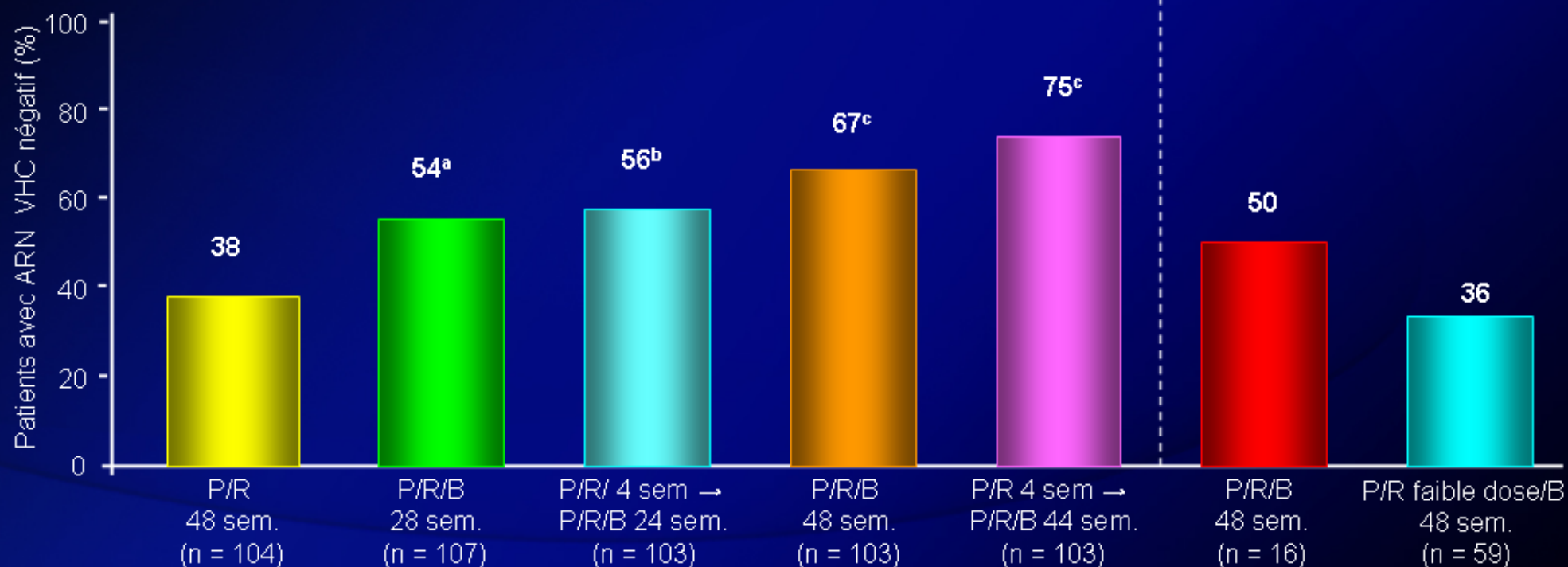
S72

# SPRINT 1 : boceprevir chez les malades naïfs de génotype 1 - résultats finaux (2)

## Réponse virologique soutenue (< 15 UI/ml)

1<sup>re</sup> partie

2<sup>e</sup> partie



a : p = 0,013 ; b : p = 0,005 ; c : p < 0,0001 versus bras contrôle

# SPRINT 1 : résultats finaux (3)

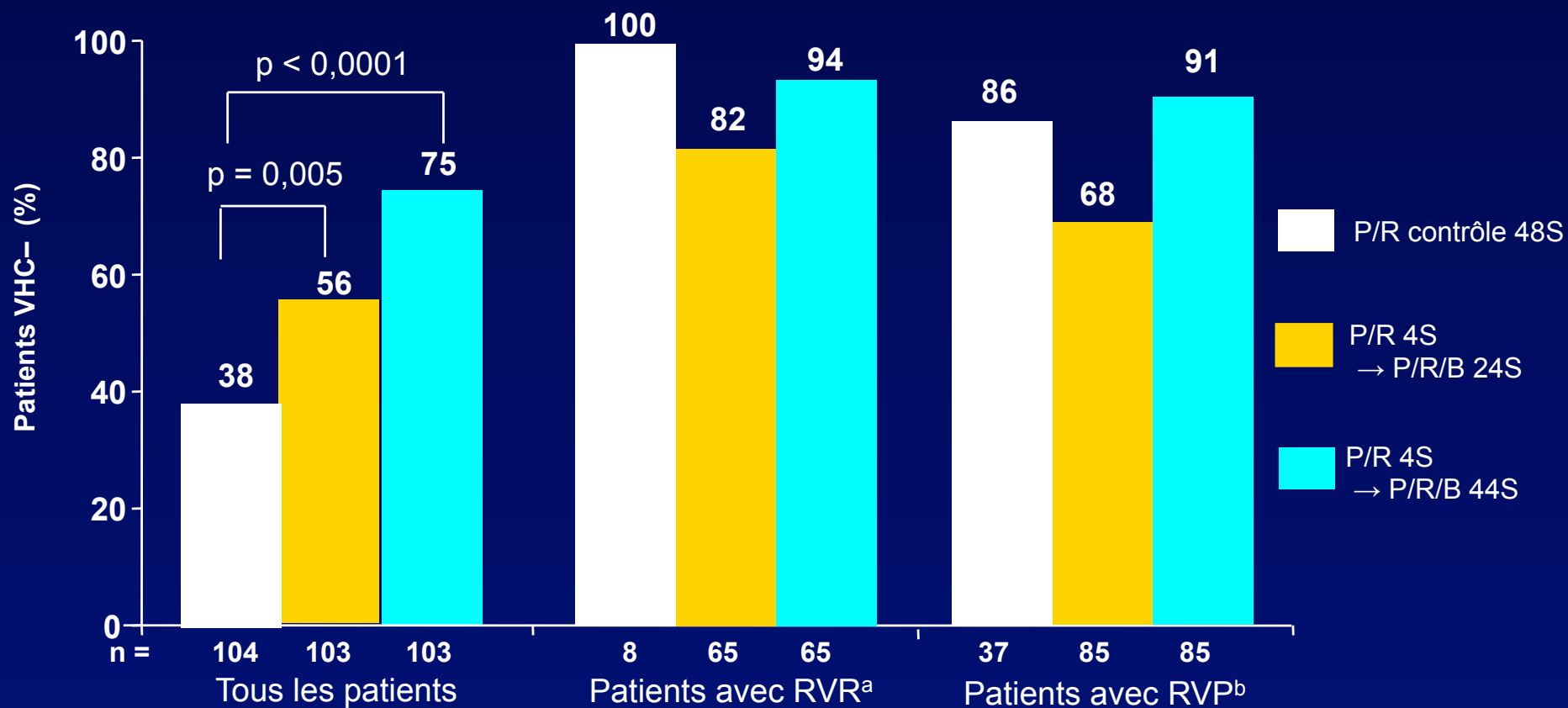
## Effets de la durée du traitement sur la RVS

Délai de la 1 <sup>re</sup> négativation de l'ARN-VHC	P/R contrôle 48S % (n/N)	P/R 4S → P/R/B 24S % (n/N)	P/R 4S → P/R/B 44S % (n/N)
≤ 4S	100 (8/8)	82 (54/66)	94 (62/66)
> 4S et ≤ 12S	83 (24/29)	21 (4/19)	79 (15/19)
> 12S	30 (7/23)	0 (0/1)	0 (0/1)
Jamais négatif	0 (0/44)	0 (0/17)	0 (0/17)



# SPRINT 1 : résultats finaux (4)

Prédictibilité de la RVS : RVR et RVP  
(délai de 1<sup>re</sup> négativation de l'ARN-VHC)



<sup>a</sup> ARN-VHC indétectable à S4 du traitement par BOC ou avant. ARN-VHC indétectable à S4 du traitement par PEG-IFN + RBV ou avant

<sup>b</sup> Mêmes définitions pour RVP à S12.



# CONCLUSIONS

- Nouvelles molécules à associer :
  - Avec la bithérapie par interféron et ribavirine
  - Entre elles
- Nouveau facteur de risque de guérison  
→ pour traiter les « bons » patients