

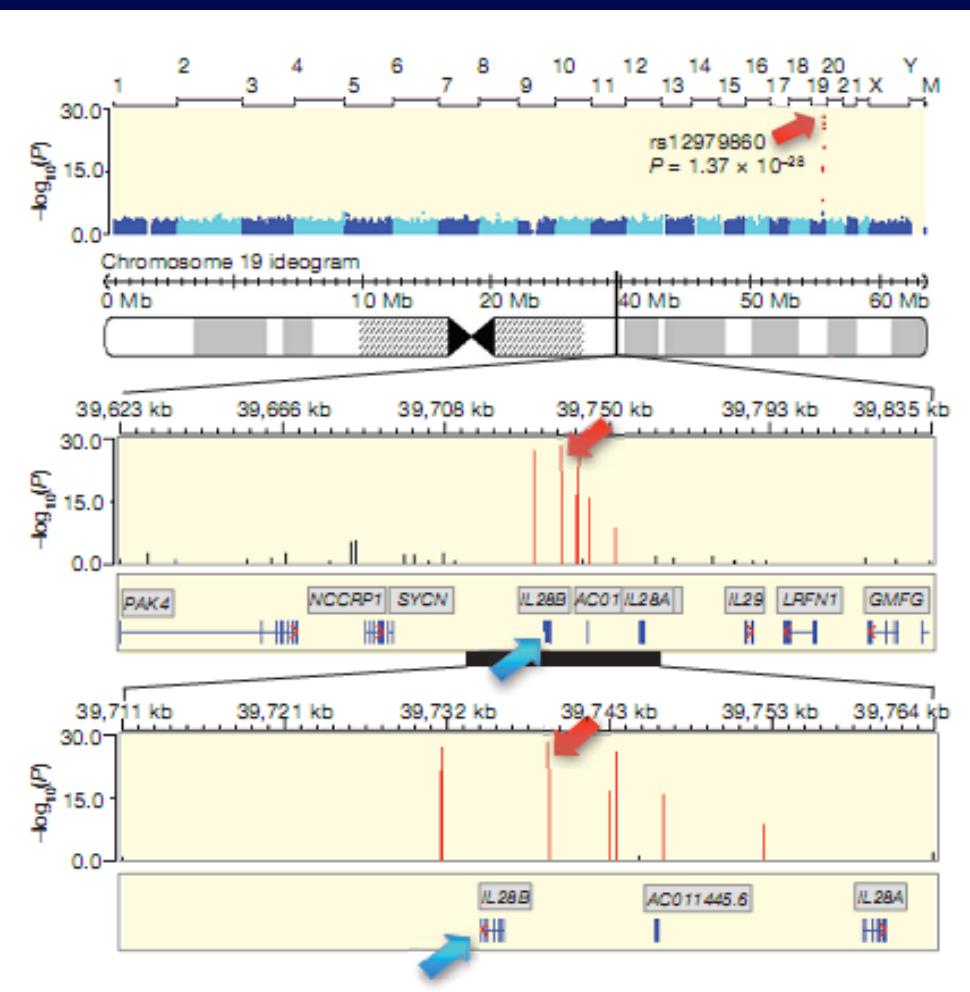
Actualités sur le virus de l'hépatite C

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

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

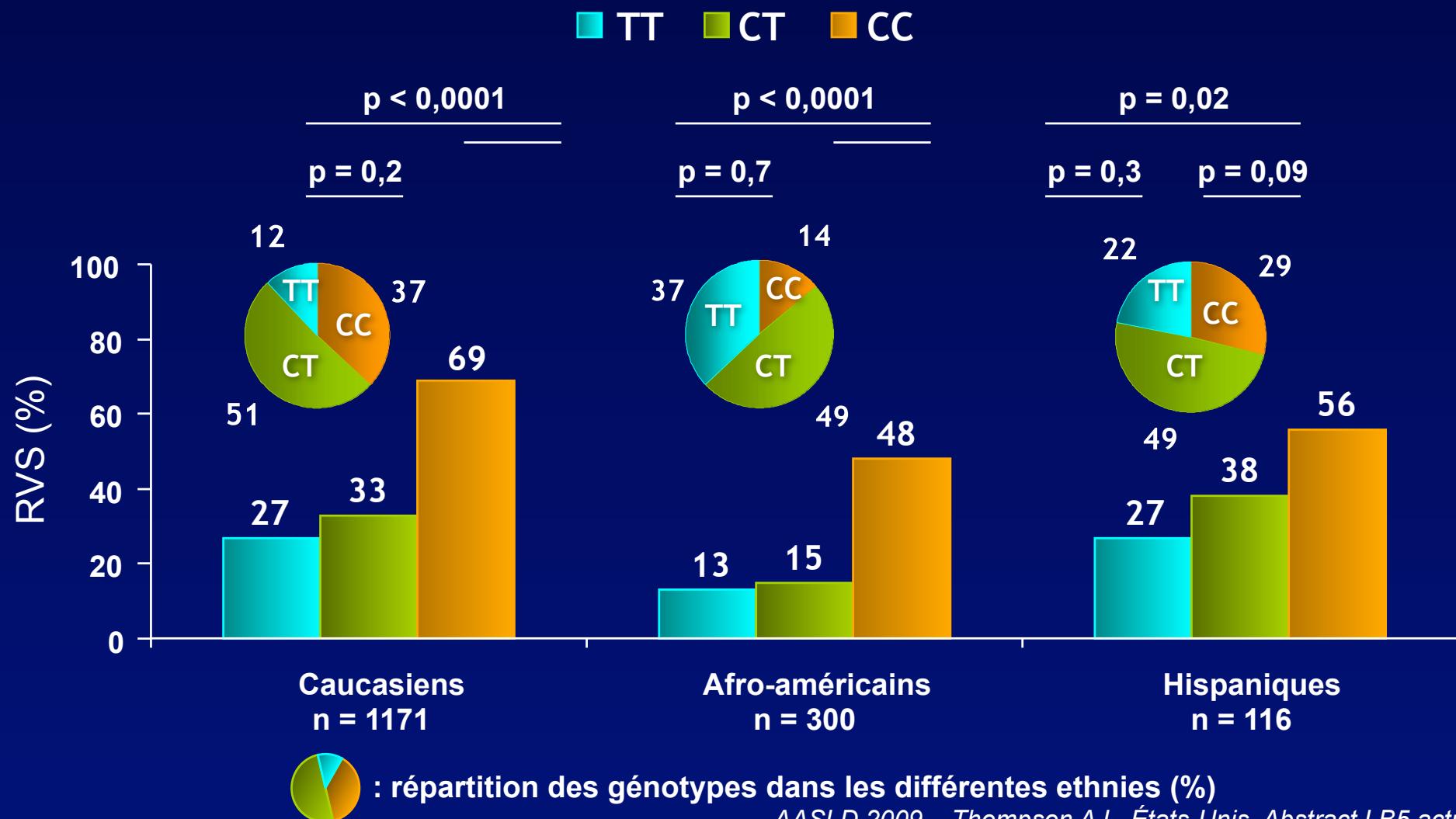
- 1 628 malades (essais de bithérapie pégylée)
- Origine ethnique déclarée
- Réponse virologique définie
- Étude pangénomique : recherche de SNP associés à la réponse au traitement
- 1 polymorphisme situé sur le chromosome 19 « rs 12979860 » fortement lié à la RVS ($p = 1,4 \times 10^{-28}$), situé à proximité du gène de l'IL28B (IFN λ-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)

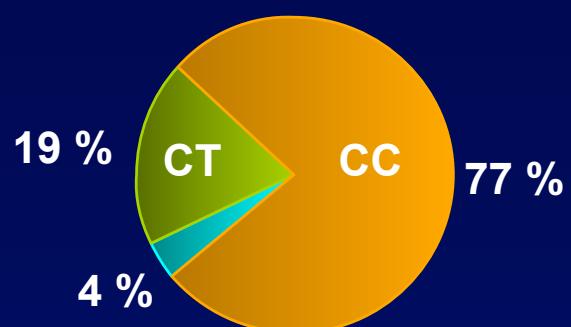


: répartition des génotypes dans les différentes ethnies (%)

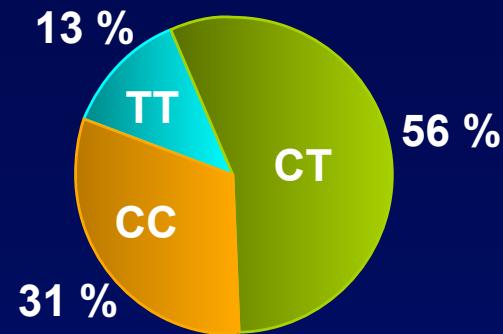
AASLD 2009 – Thompson AJ., États-Unis, Abstract LB5 actualisé

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

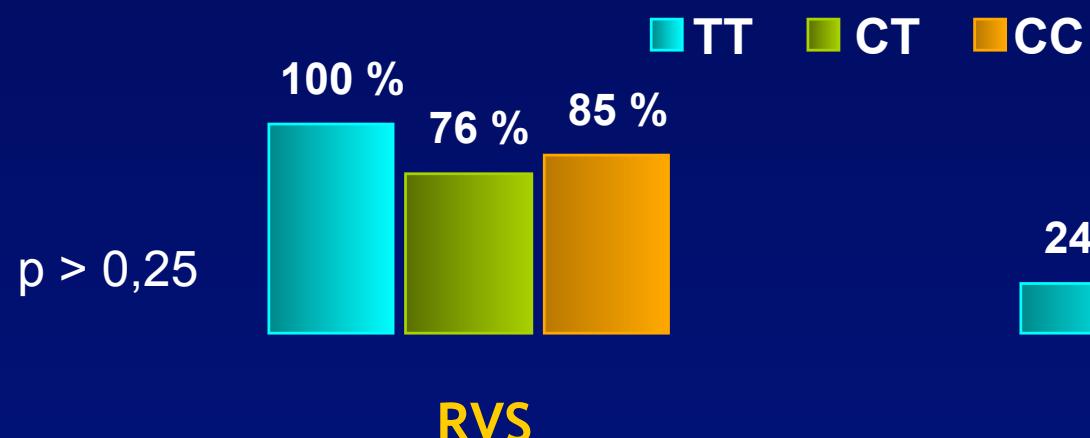
Le génotype CC de l'IL28B prédit la RVS chez les caucasiens sans réponse virologique rapide (RVR)



RVR = 14 %



Non-RVR = 86 %



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 ₉₅	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)

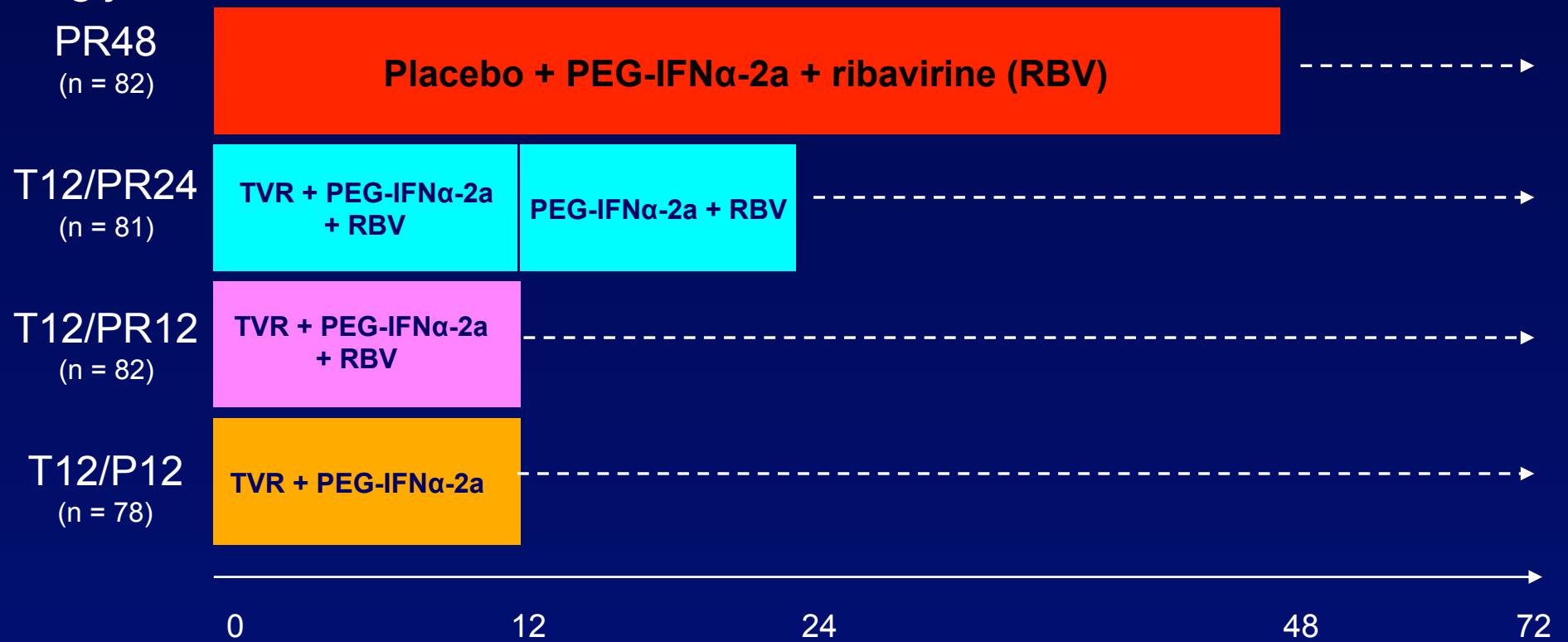
- Le génotype IL28B rend compte d'environ la moitié de la différence du taux de RVS entre caucasiens et afro-américains

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

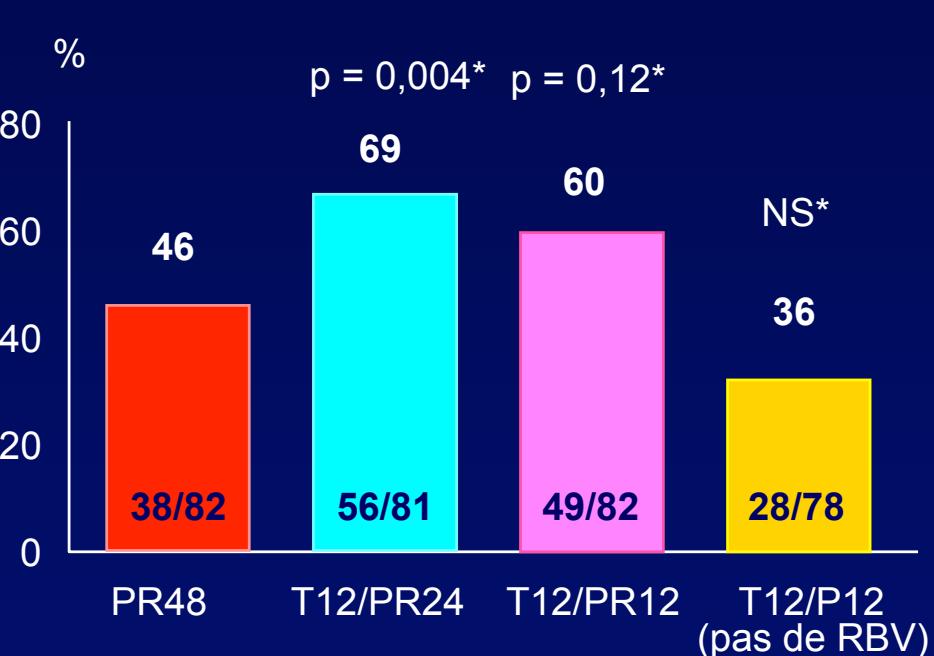
Telaprevir : PROVE 2 - Résultats finaux (1)

- 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

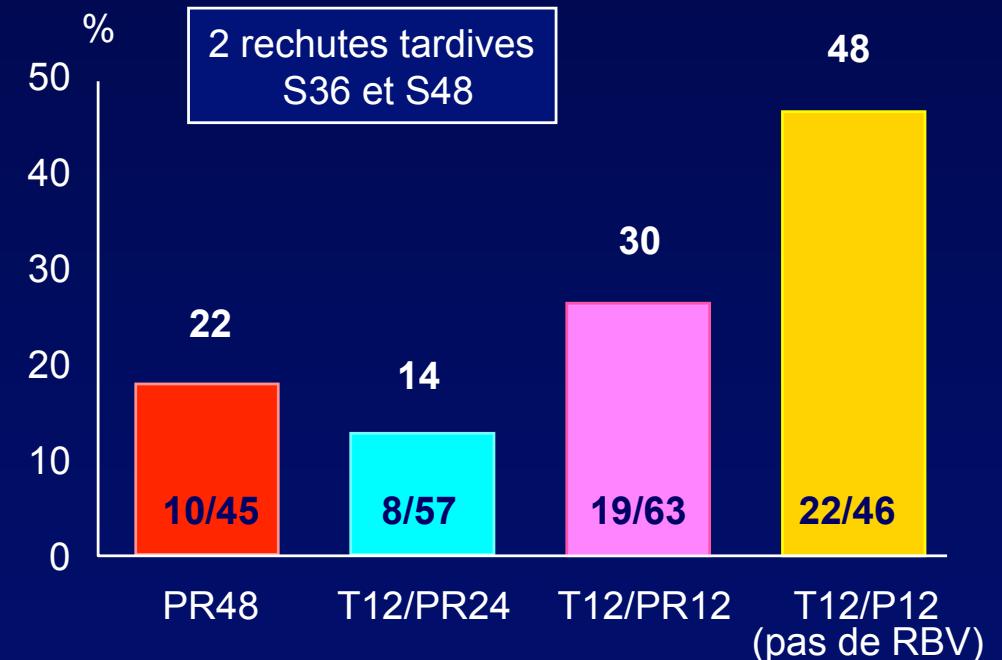


Telaprevir : PROVE 2 - Résultats finaux (2)

Réponse virologique soutenue



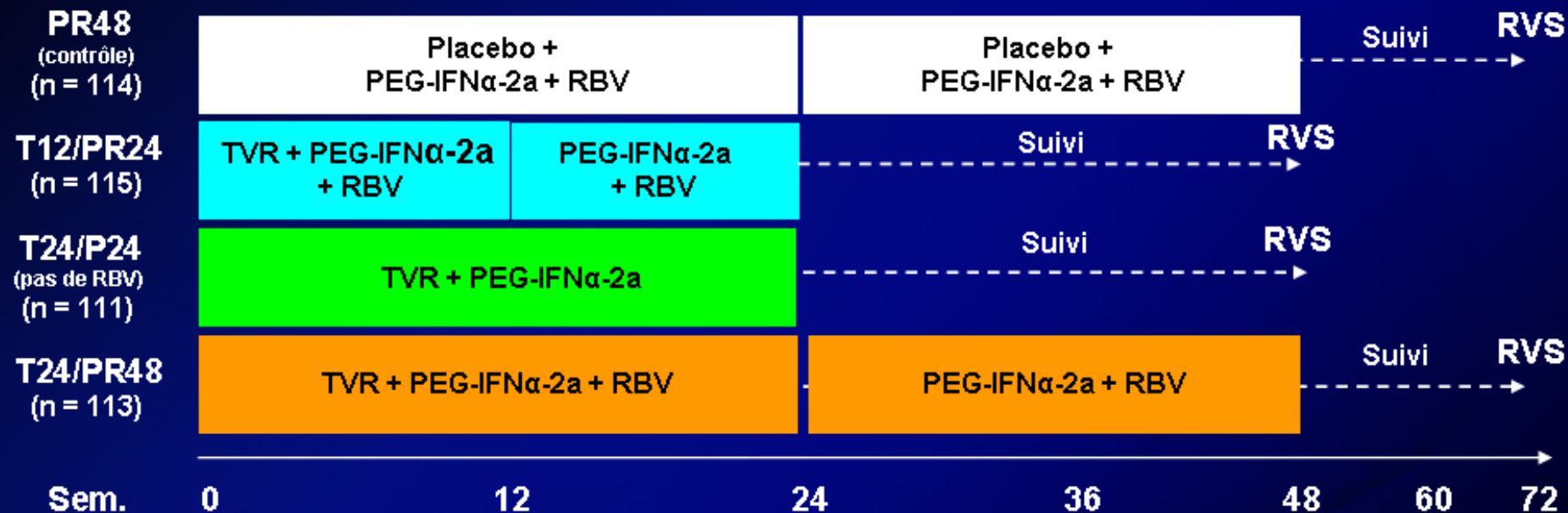
Rechute (%)



* vs PR48

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

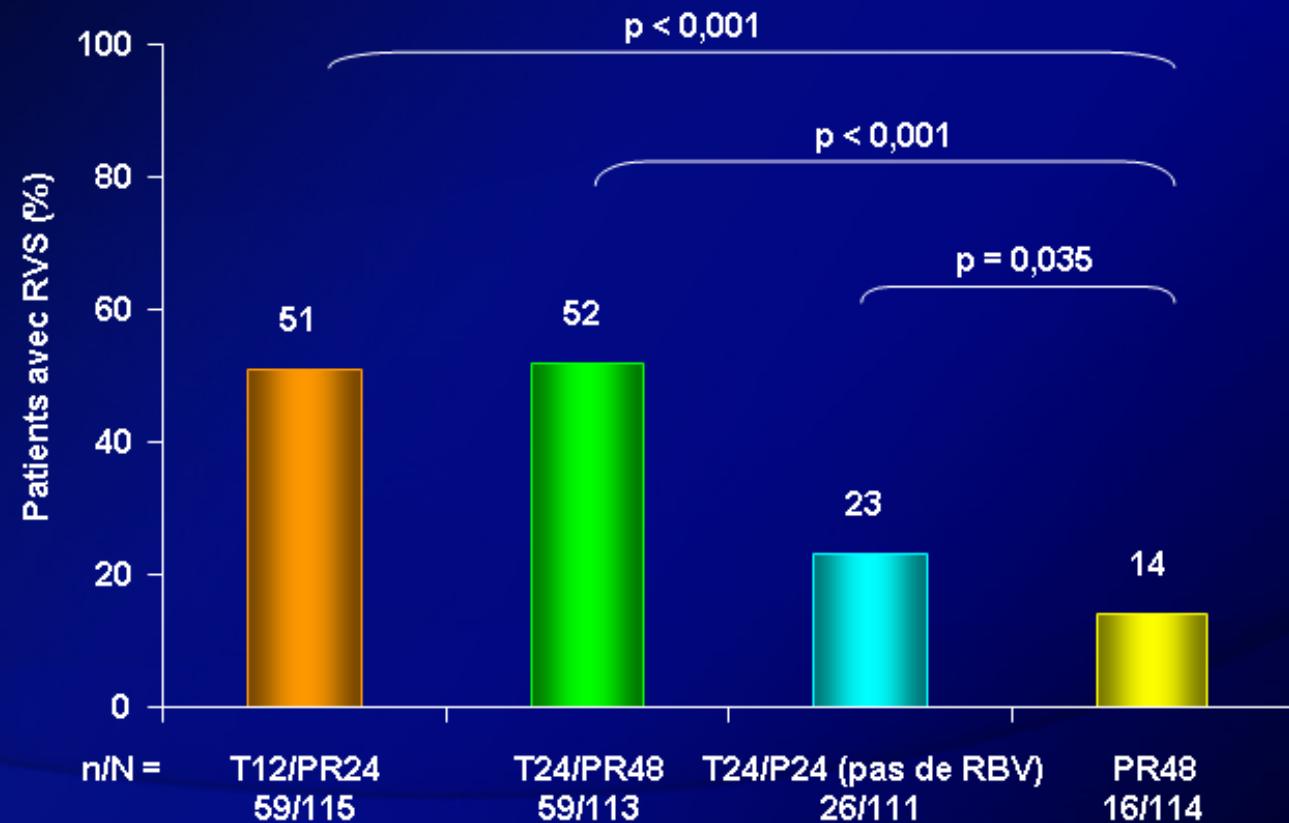
- Étude randomisée, multicentrique, contrôlée de phase IIb : 453 patients génotype 1
 - non répondeurs ou rechuteurs à une bithérapie pégylée



PEG-IFN α -2a : 180 μ g/sem.
 RBV : 1 000/1 200 mg/j
 TVR : 750 mg x 8 h

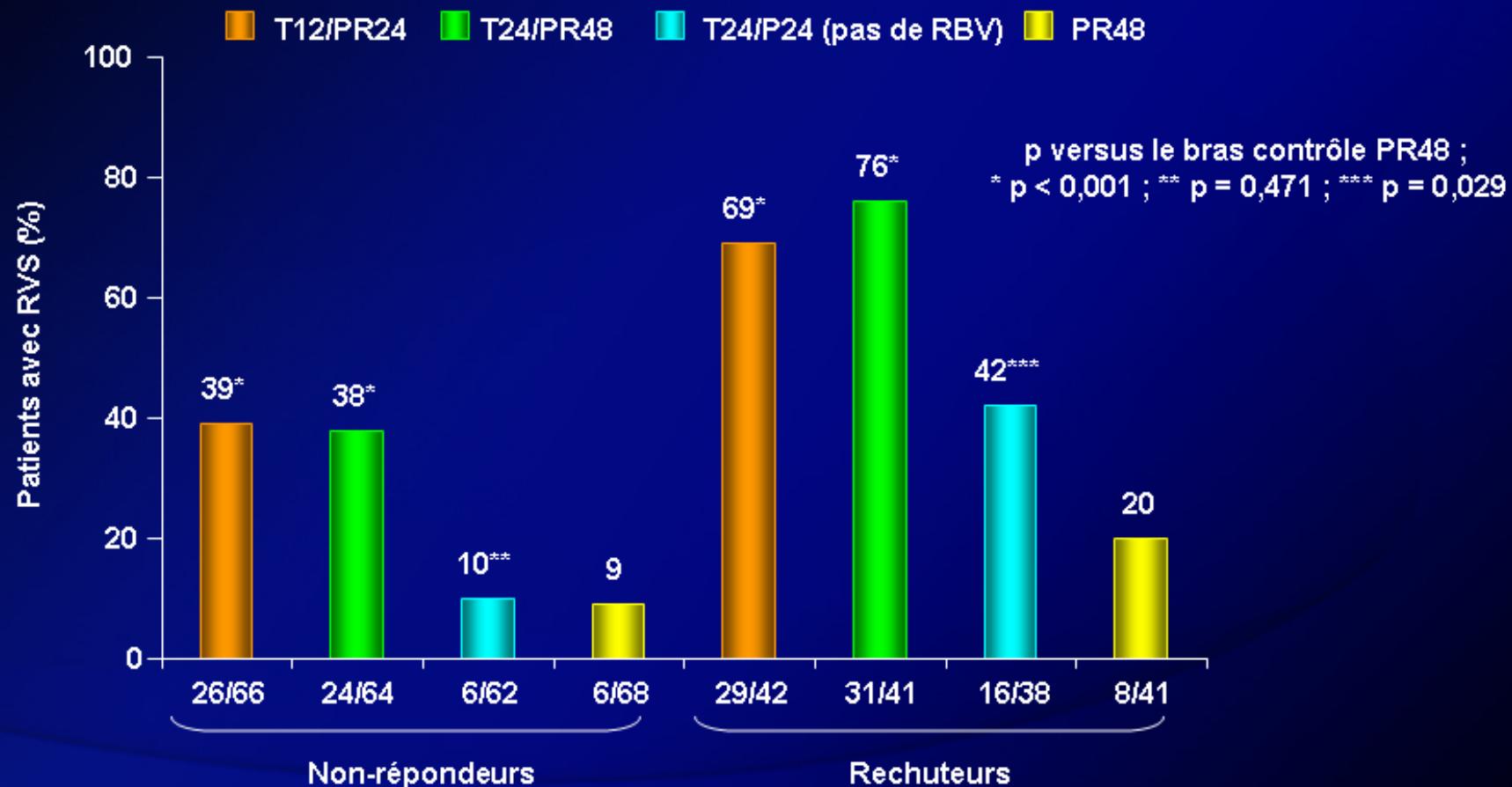
Telaprevir chez les patients en échec thérapeutique : résultats finaux de PROVE 3 (2)

Pourcentages de réponse virologique soutenue (ITT)



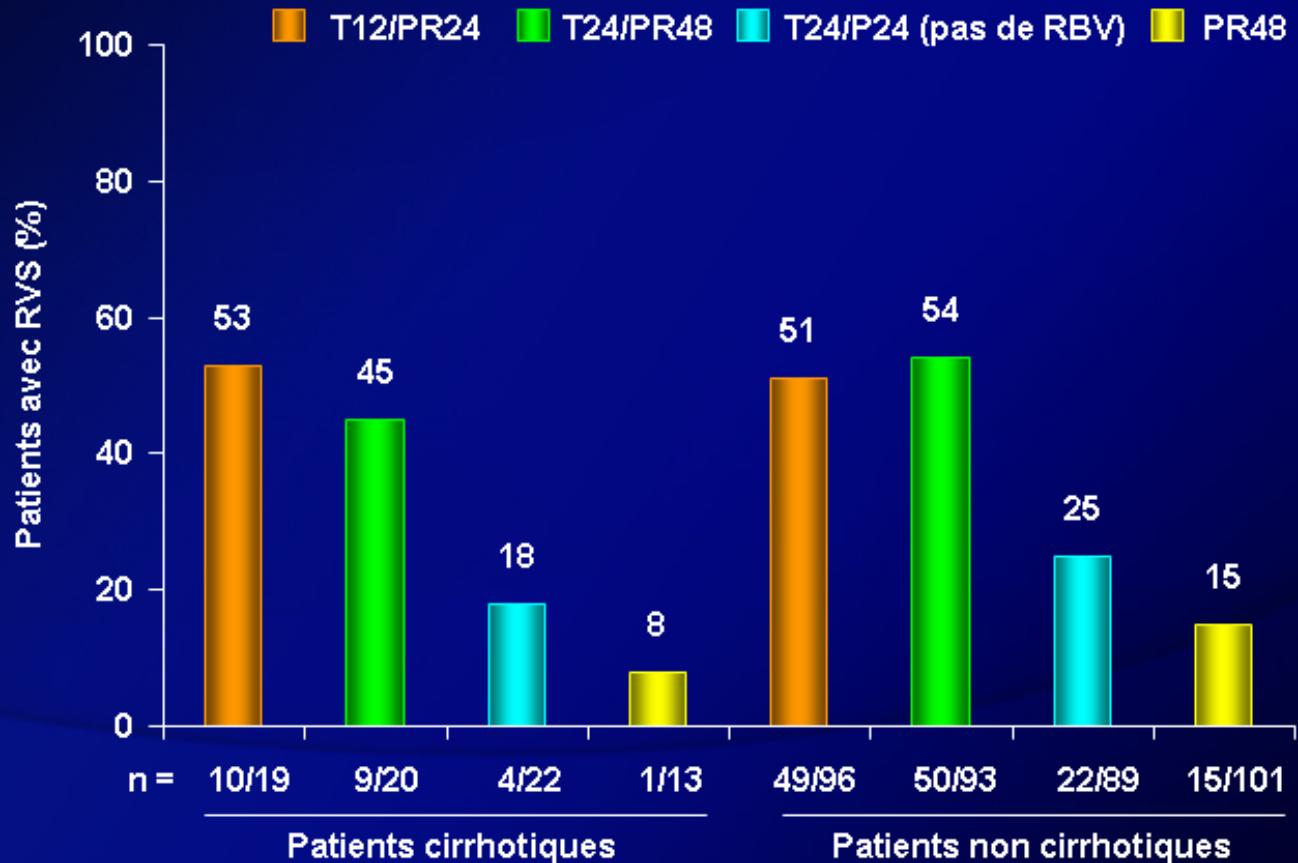
Telaprevir chez les patients en échec thérapeutique : résultats finaux de PROVE 3 (3)

Pourcentages de RVS selon la réponse antérieure (ITT)



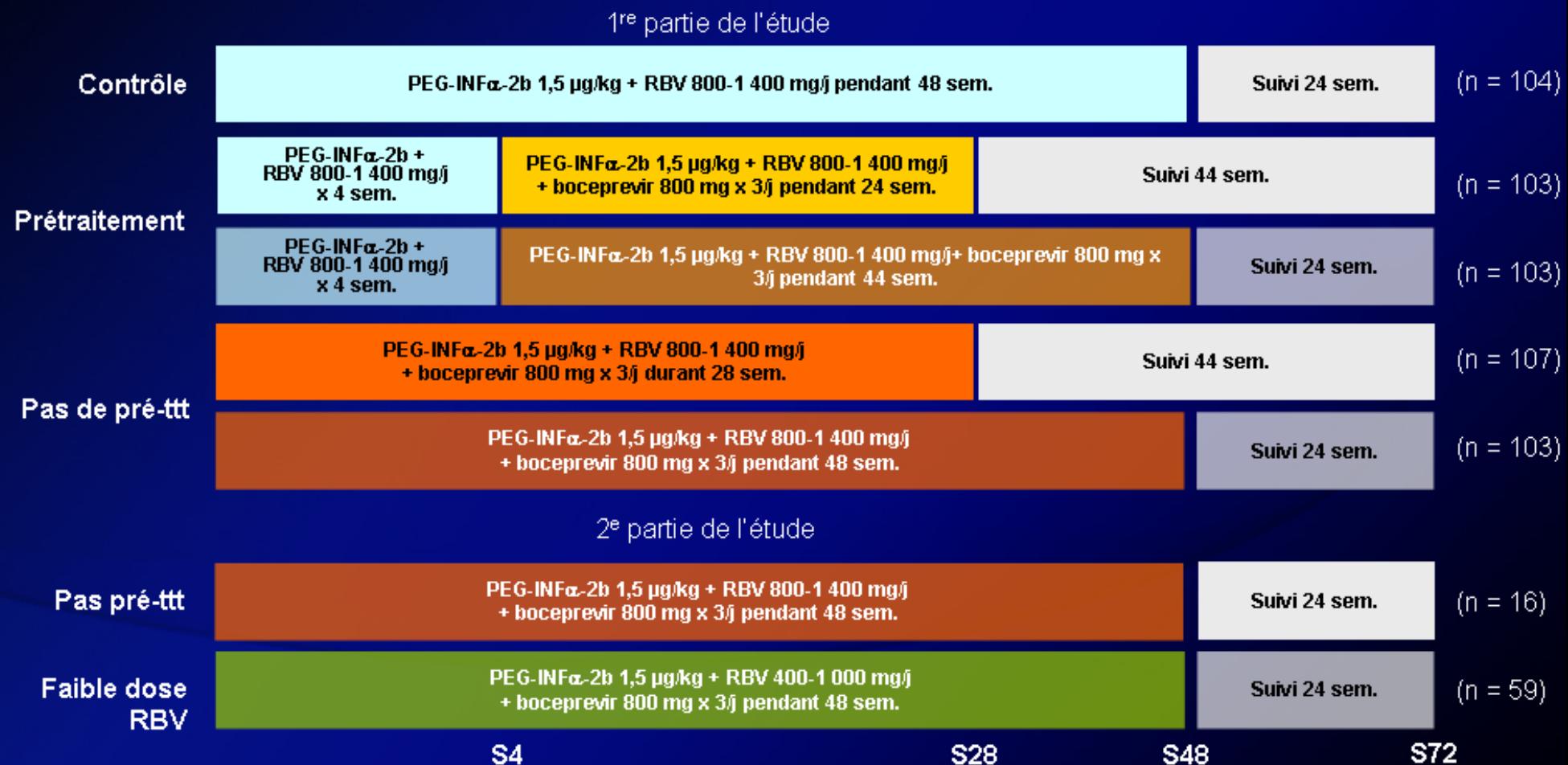
Dans le sous-groupe échapeur, les taux de RVS dans les 2 bras T/PR étaient de 57 % (4/7) et 50 % (4/8)

Pourcentages de RVS chez les cirrhotiques



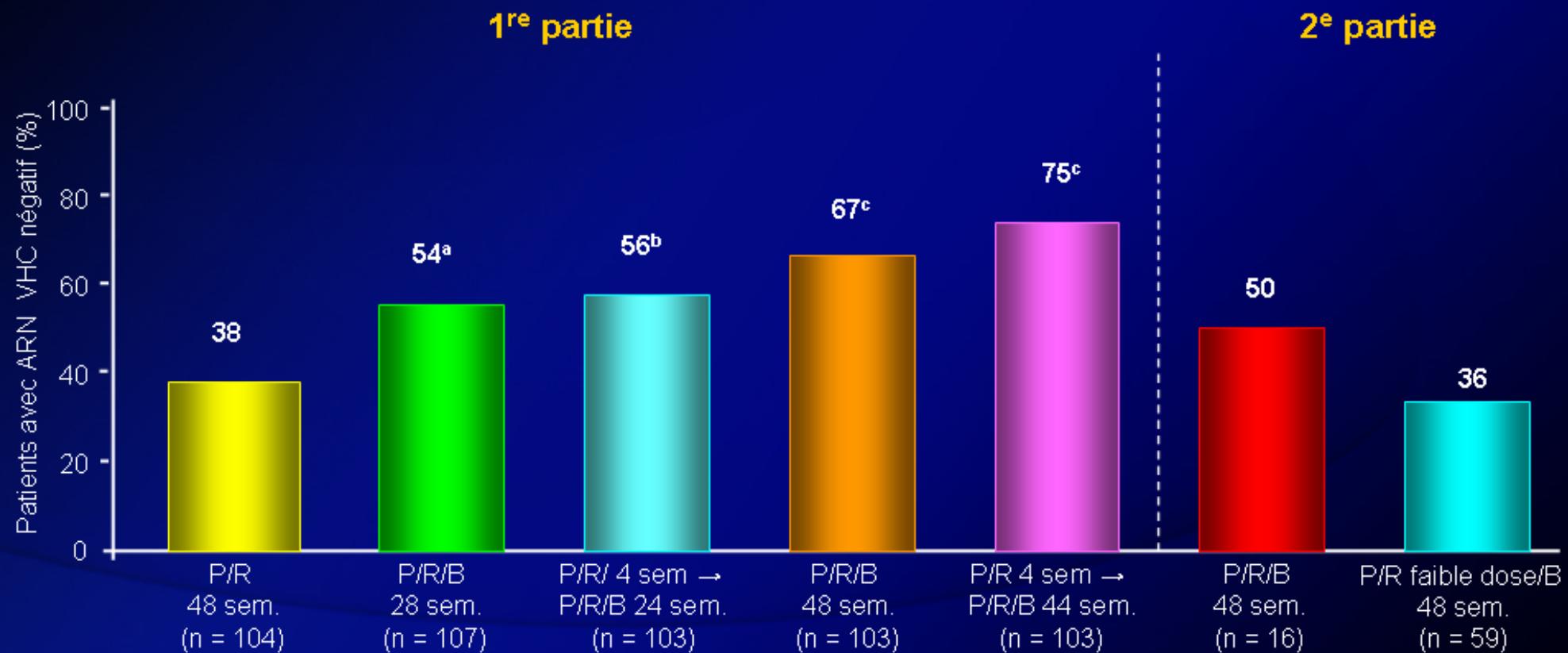
SPRINT 1 : boceprevir chez les malades naïfs de génotype 1 - résultats finaux (1)

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



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

Réponse virologique soutenue (< 15 UI/ml)



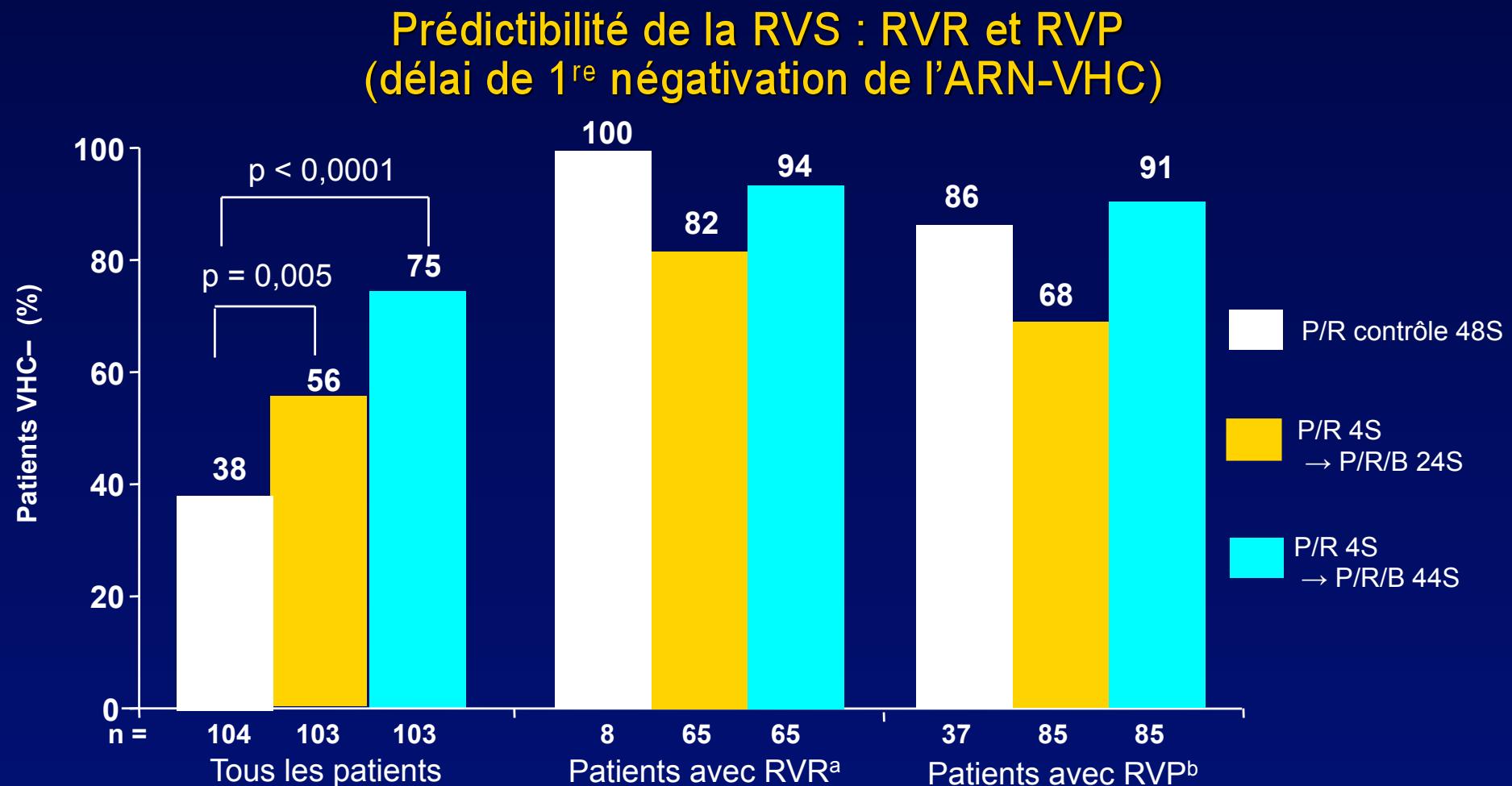
a : p = 0,013 ; b : p = 0,005 ; c : p < 0,0001 versus bras contrôle

SPRINT 1 : résultats finaux (3)

Effets de la durée du traitement sur la RVS

Délai de la 1 ^{re} 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)



^a ARN-VHC indétectable à S4 du traitement par BOC ou avant. ARN-VHC indétectable à S4 du traitement par PEG-IFN + RBV ou avant

^b 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