

Hépatite C

**Faut-il retraiter systématiquement et sans attendre
en cas d'échec d'un premier traitement ?**

Philippe Sogni

**APHP, service d'Hépatologie, hôpital Cochin, Paris
Institut Cochin, Université Paris-Descartes, INSERM U-1016**

Faut-il retraiter systématiquement et sans attendre en cas d'échec d'un premier traitement ?

Retraiter maintenant avec traitement optimisé

Attendre les nouvelles molécules

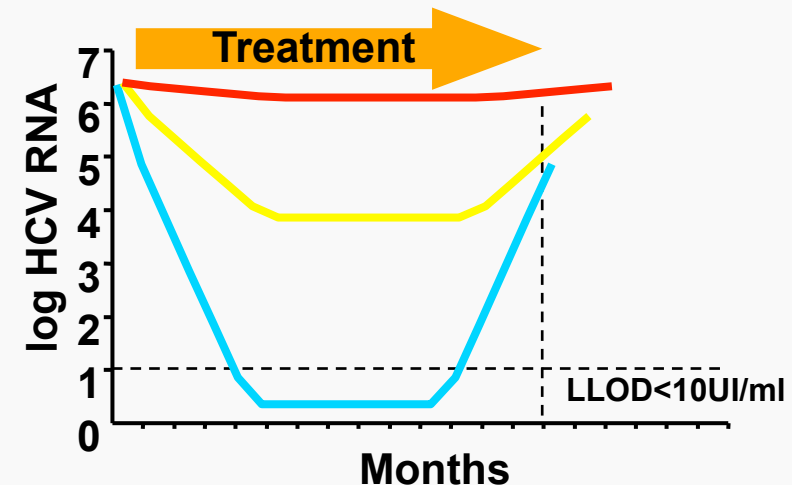
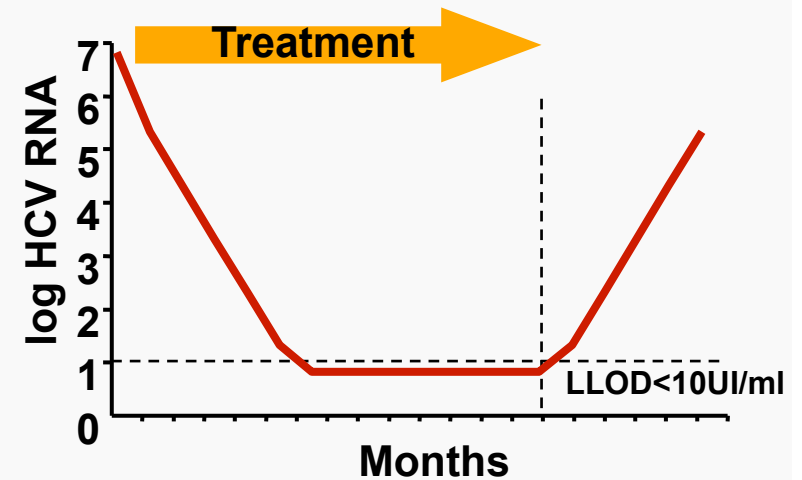
Analyse du 1^{ier} traitement

1. Sévérité de la maladie hépatique (fibrose) ?
2. Type du 1^{ier} traitement : IFN; IFN + RBV; PEG-IFN + RBV ?
3. Doses utilisées de PEG-IFN / IFN et RBV ?
4. Tolérance / observance ?
5. Utilisation de facteurs de croissance (EPO, G-CSF) ?

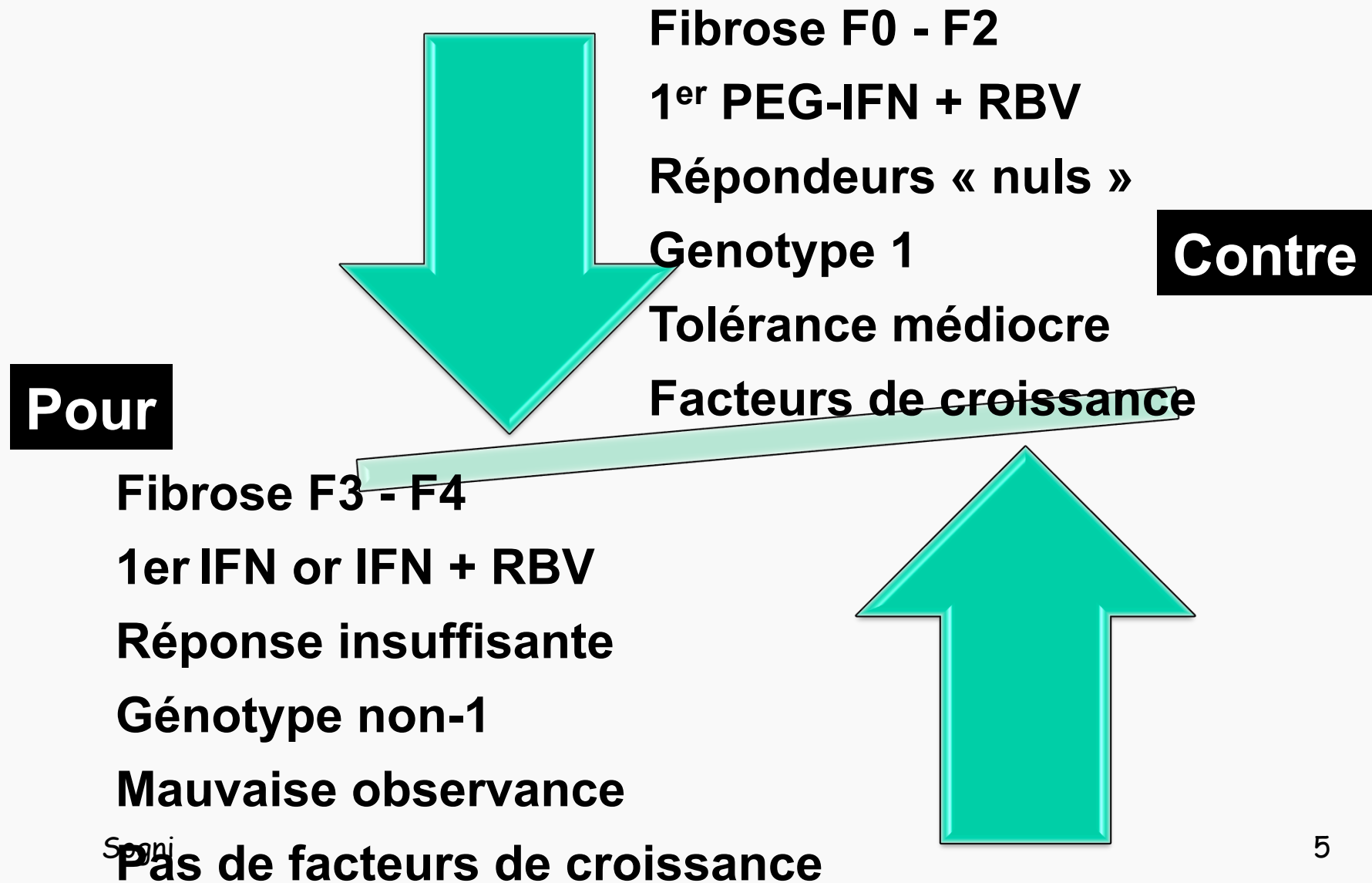
→ points-clés pour rediscuter un re-traitement

Définition de l'échec d'un traitement

- Rechuteurs
- Non-répondeurs
 - Vrai non-répondeur
 - Répondeur partiel
 - Echappement



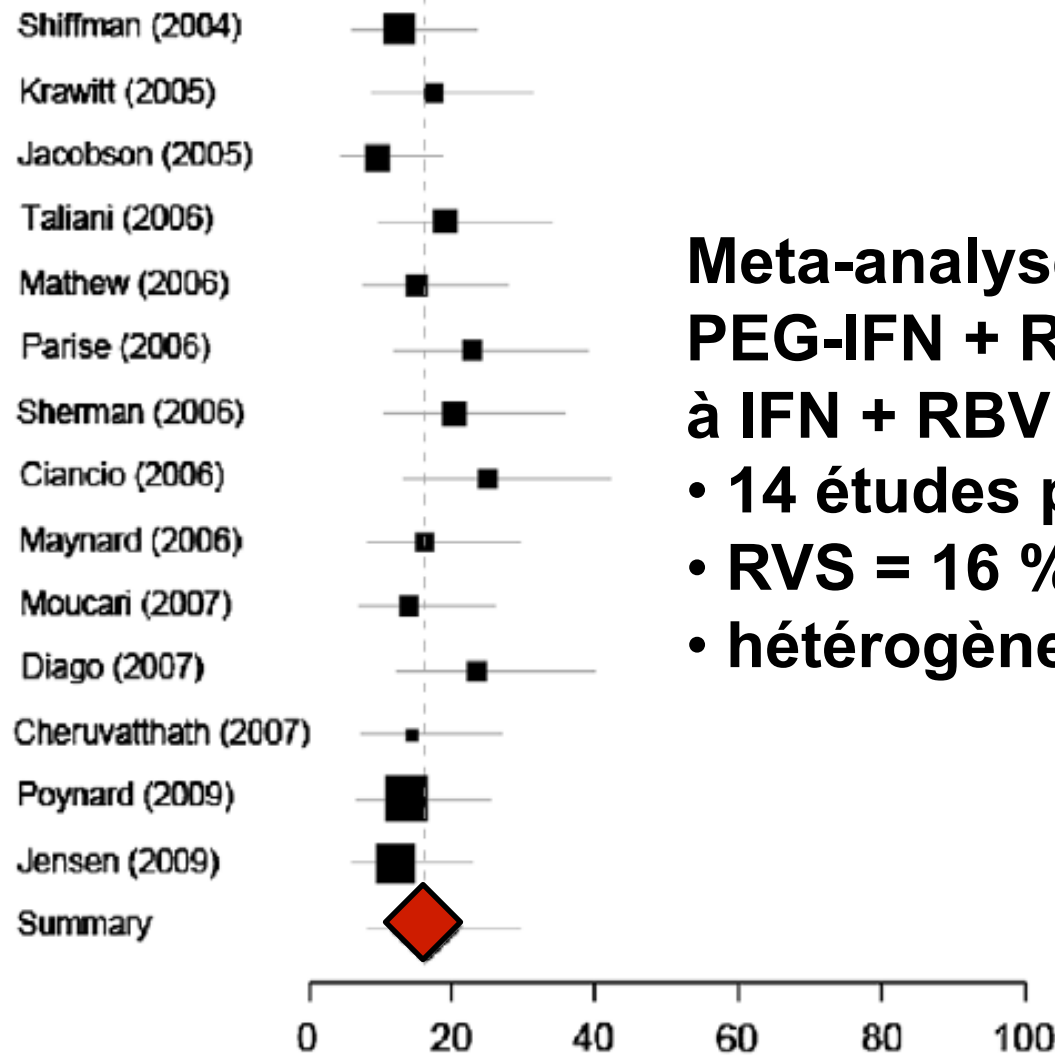
Re-traitement avec PEG-IFN + RBV



« Faux » et « vrais » non-répondeurs

- « faux » non-répondeurs = 1^{er} traitement « sub-optimal »
 - 1^{er} traitement avec IFN ou IFN+ RBV
 - Doses insuffisantes
 - Durée insuffisante
 - Mauvaise observance
- « vrais » non-répondeurs

Re-traitement des non-répondeurs

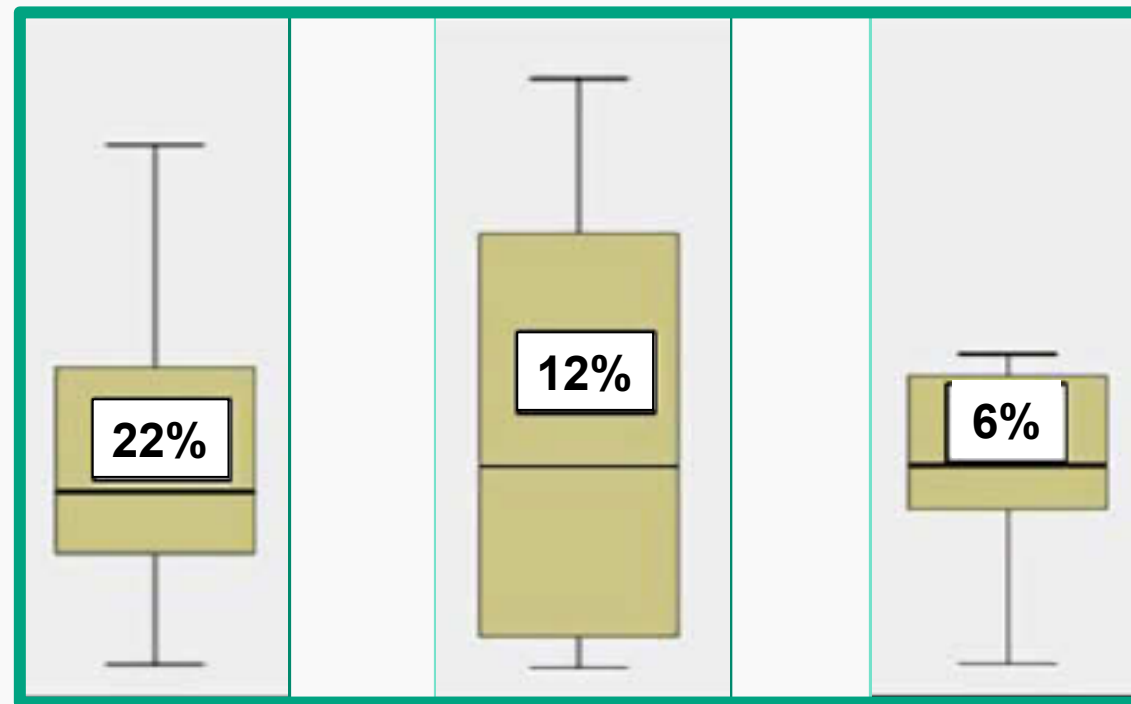


Meta-analyse des retraitements avec PEG-IFN + RBV des non-répondeurs à IFN + RBV ou PEG-IFN + RBV :

- 14 études publiées (n = 3,898)
- RVS = 16 % [8 – 30 %]
- hétérogénéité significative

Re-traitement des non-Répondeurs

Profil de tolérance (Méta-analyse)
Mediane (IQR)



Réduction
de dose

Arrêt

Effets 2°
sévéres

Non-répondeurs à PEG-IFN + RBV

- Re-traitement avec doses et durées AMM et PEG-IFN + RBV
- Avec bonnes doses et durée pendant le 1^{er} traitement

→ seulement 1 à 9 % de chance de gagner !

EPIC-3 : EASL 2008 – Poynard T et al. J Hepatol 2008;48(S2):S369

REPEAT : Jensen et al. Ann Intern Med 2009

Comment re-traiter ?

1. Utiliser PEG-IFN + RBV
2. Utiliser les bonnes doses
3. Utiliser les bonnes durées

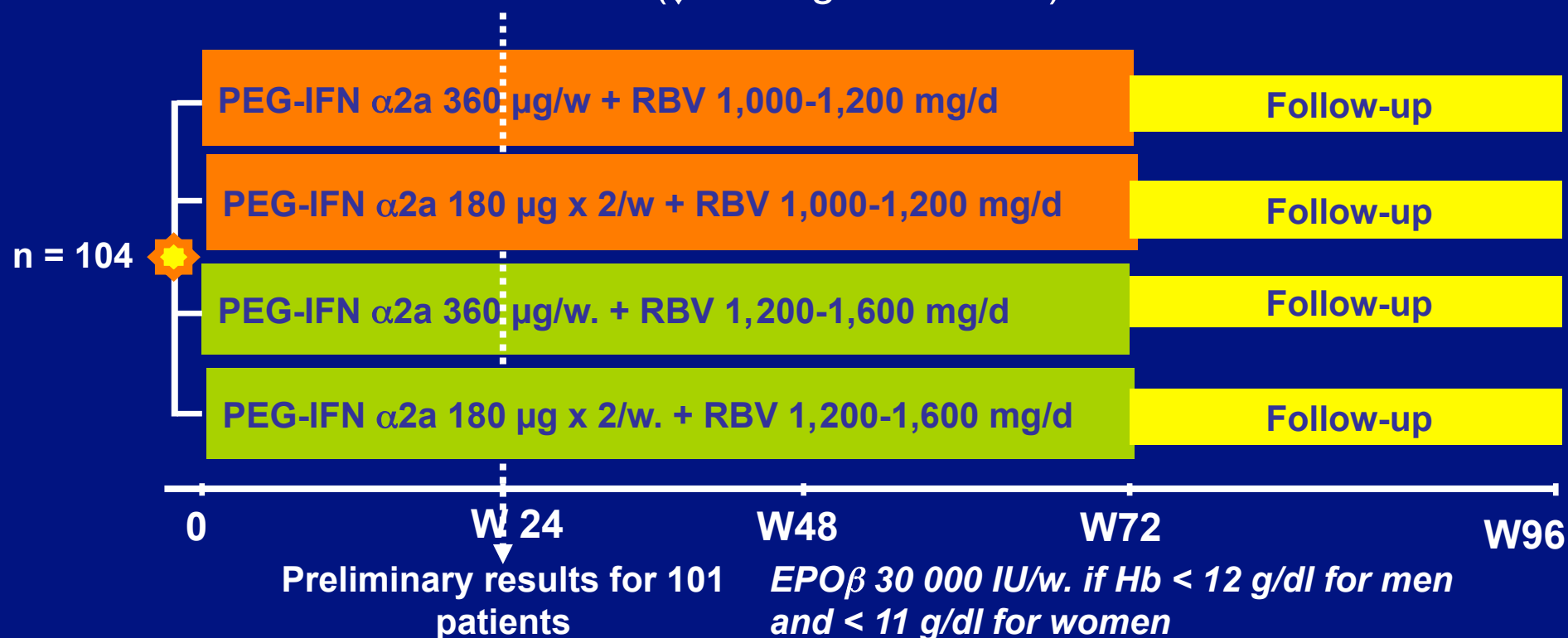
Quelle est la bonne dose ?

- Dose plus élevée que lors du 1^{er} traitement
 1. Suffisante pour avoir des troubles hématologiques
 2. Et utilisation de facteurs de croissance (pour augmenter la tolérance et éviter les modifications de dose)
- Pas d' « escalating dose »
- Dose d'induction ?

Etude SYREN: « vrais » non-répondeurs (1)

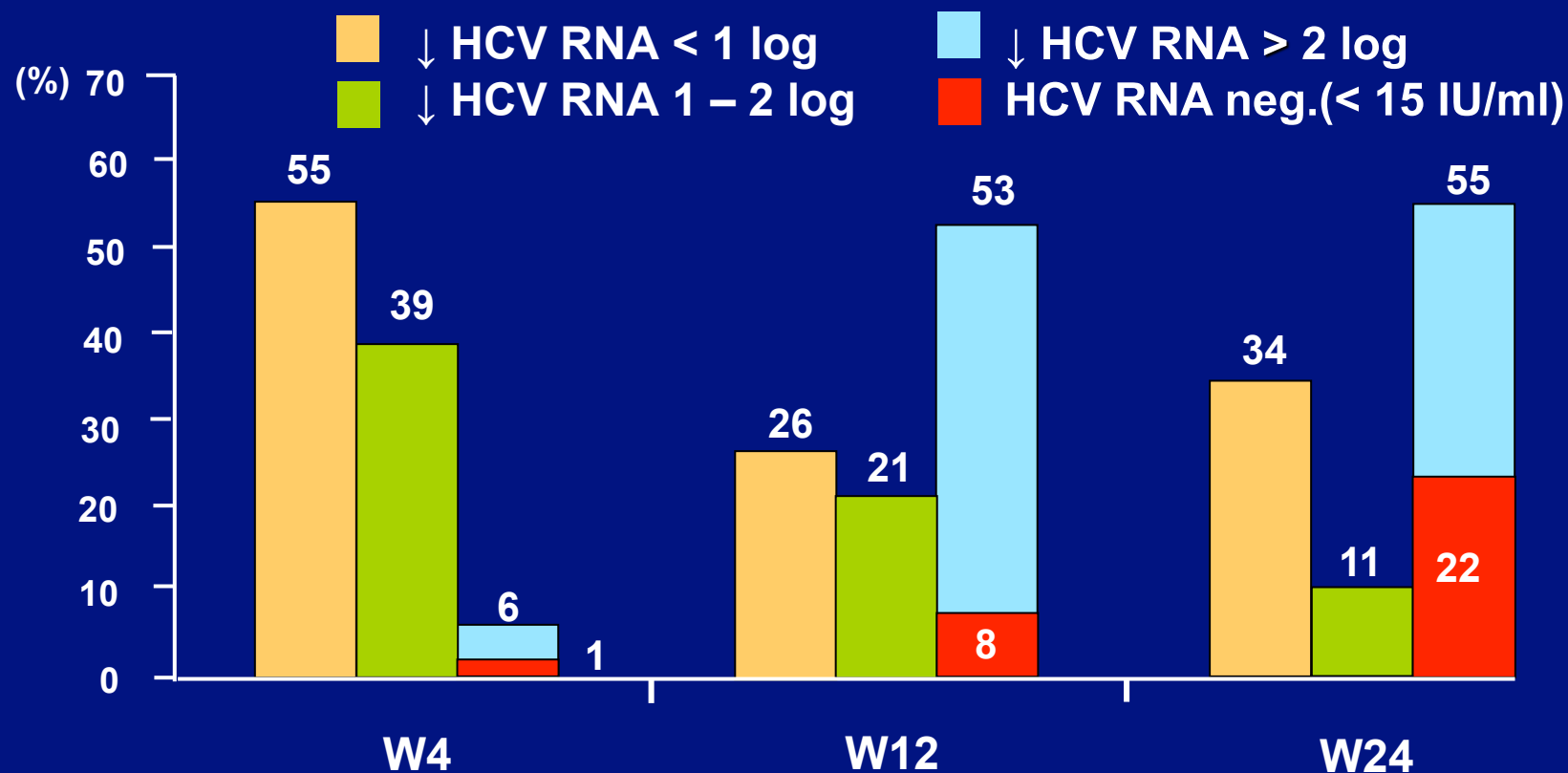
Preliminary results at W24

- Randomised multicentric phase IIb study
- 104 HCV+ patients, genotype 1, non-responder to a 1st treatment with PEG-IFN and RBV ($\downarrow < 2 \log$ HCV RNA)



Etude SYREN: « vrais » non-répondeurs (2)

Virologic Response at W4, W12 and W24 (pooled data of the 4 arms)

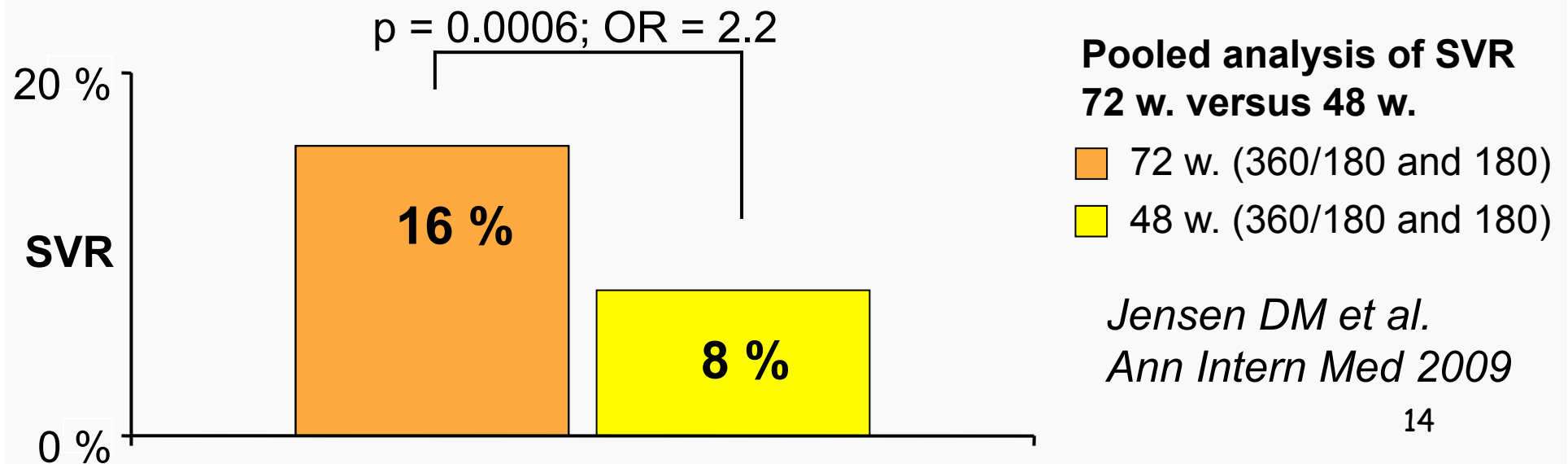
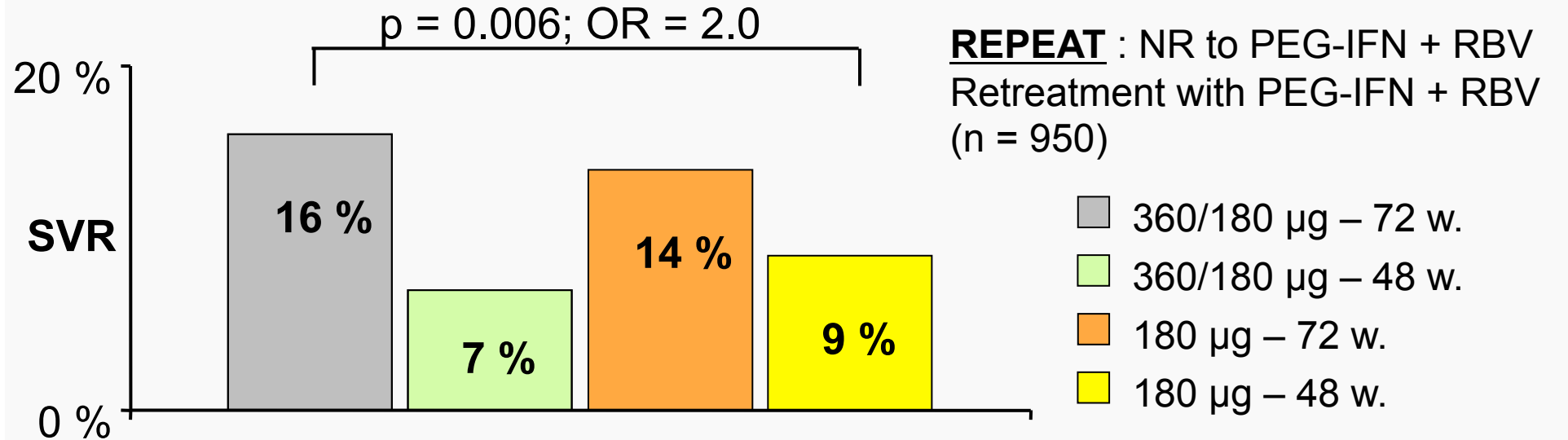


EPO used in 45 % of the patients

Neutropenia grade 3: 47 % and grade 4: 5 %

Thrombopenia grade 3: 7 %

Re-traitement : Induction / Durée ?



Autres facteurs pour optimiser un re-traitement

- Facteurs de croissance: EPO, G-CSF (Eltrombopag)
- Traitement substitutif (IDU)
- Soutien éducatif, aide à l'observance (infirmières...)
- Anti-dépresseurs à la demande
- Autres facteurs
 - Alcool
 - Résistance à l'insuline
 - Carence en vitamine D

Quand arrêter le re-traitement ?

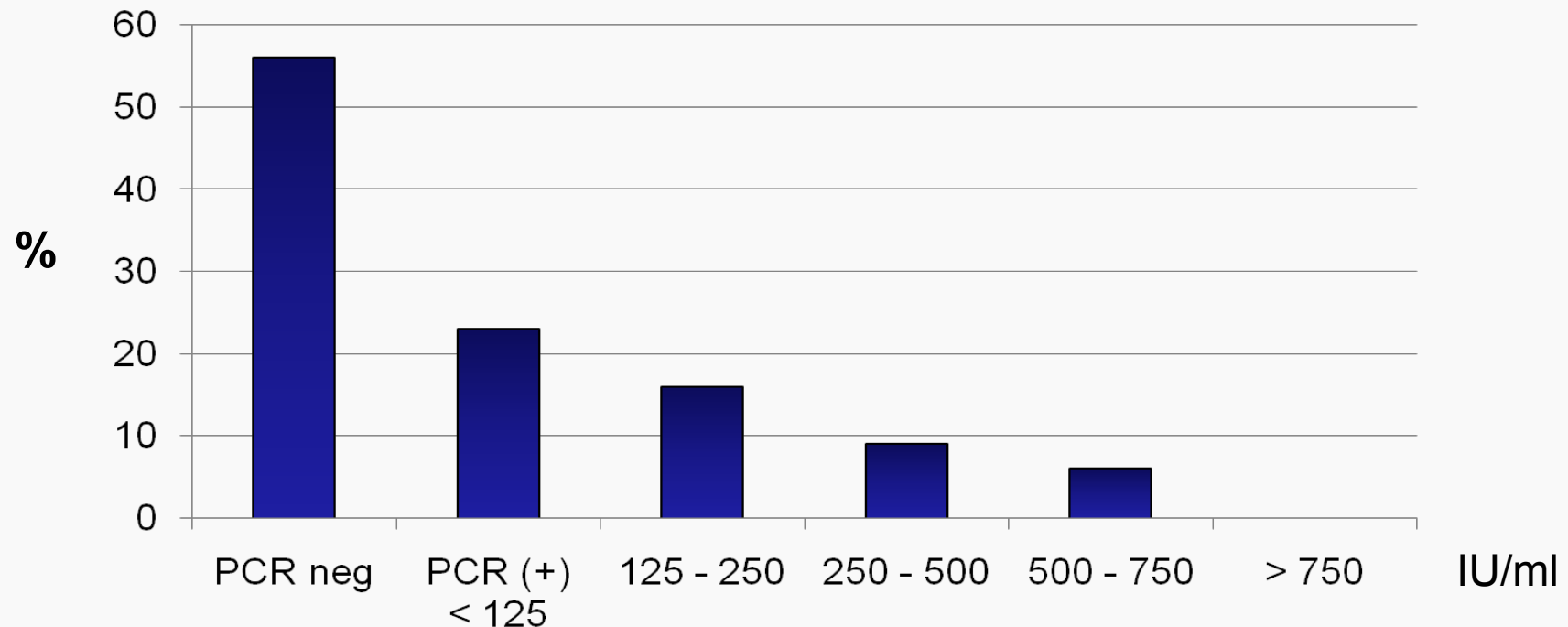
- S12 ?
- S24 ?
- ?

Réponse virologique à S12

Non responders to PEG-IFN or IFN + RBV (EPIC; n = 1,401)

Re-treatment with PEG-IFN + RBV

Sustained Virologic Response in relation to virologic response at W12



If PCR still positive at W12 → STOP retreatment

PCR reste + à S12 de re-traitement

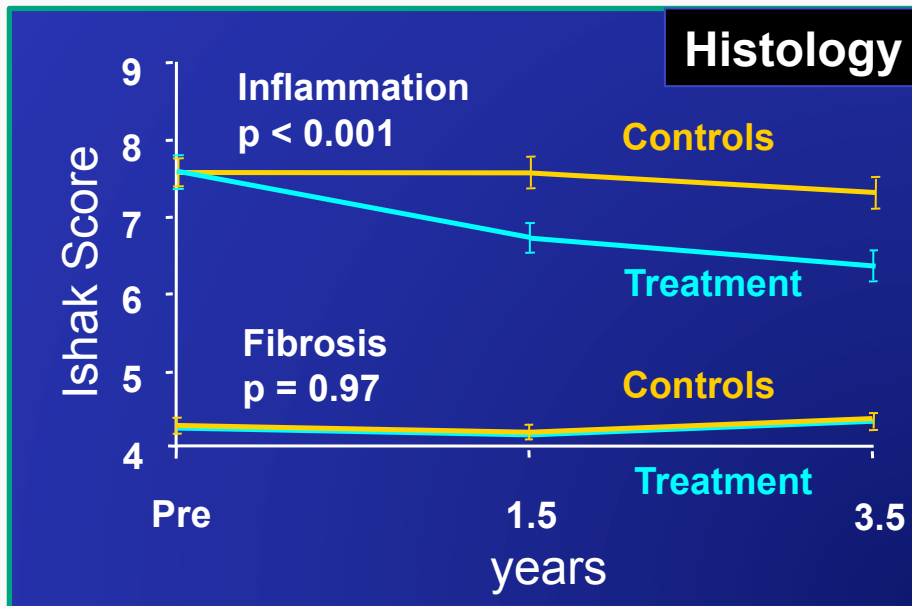
- Y-a-t'il une place pour le traitement suspensif ?
- Hypothèse :
 - Faible dose d'interféron sur une durée longue dans l'hypothèse de diminuer l'inflammation et la progression de la cirrhose

Traitement suspensif

HALT-C : NR to PEG-IFN + RBV
Ishak F3 to F6 (Child-Pugh A)

PEG-IFN α -2a : 90 μ g/w. n = 517

No traitement n = 533

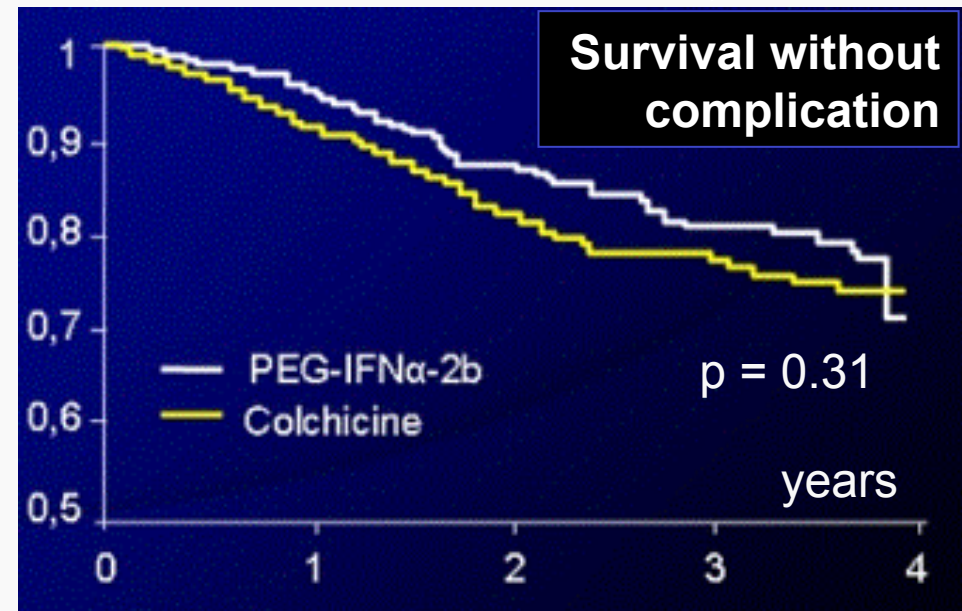


Di Bisceglie et al. N Engl J Med 2008

COPILOT : NR to a 1st treatment
Metavir F3 or F4 (Child-Pugh A)

PEG-IFN α -2b : 0.5 μ g/kg/w. n = 286

Colchicine : 0.6 mg x 2/d n = 269

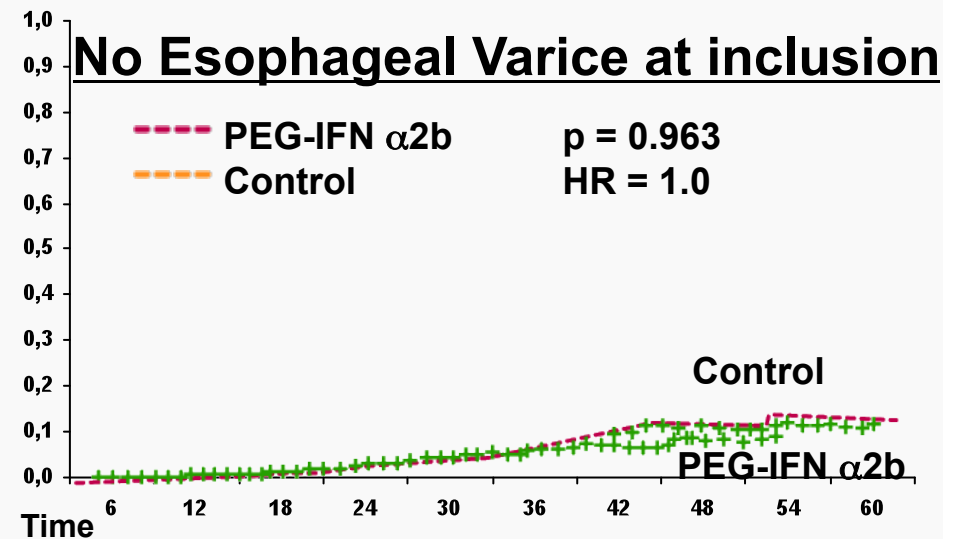
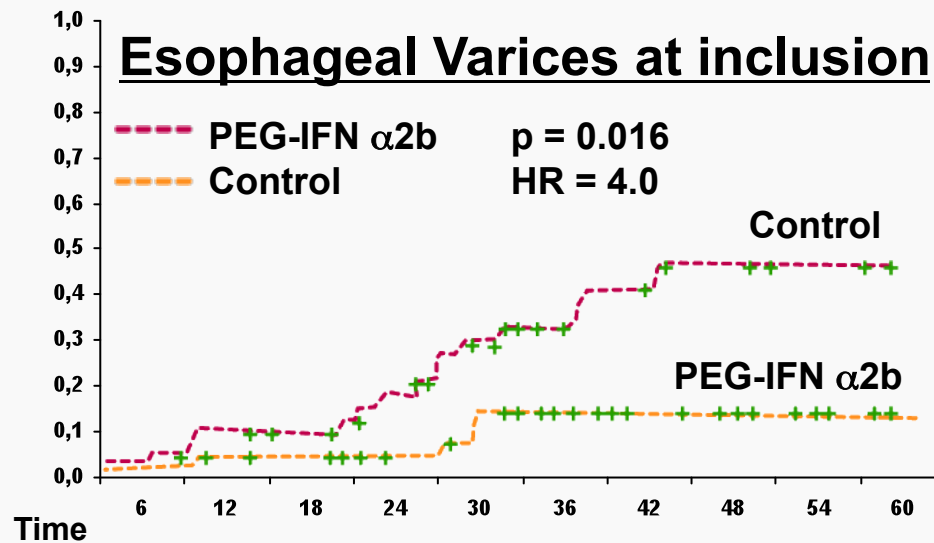


Afdahl et al. EASL 2008 ¹⁹

Effet bénéfique du traitement suspensif chez les patients avec HTP ?

- EPIC3: NR to 1st treatment and cirrhosis Child-Pugh A (n = 615)
- Randomization: PEG-IFN $\alpha 2b$ 0.5 $\mu\text{g/kg/w.}$ versus no treatment during 32 mo (mean)

Dead-line for the 1st clinical event



- Significant efficacy only in severe patients?

PCR reste + à S12

- Y-a-t'il une place pour les traitements anti-fibrosants ?

Traitement anti-fibrosant

- Randomized study in 87 NR or intolerant patients
- Pentoxifylline 800 mg/d (antiTNF activity) + α -tocopherol 1,000 mg/d (anti-oxydant) versus double placebo during one year

	Biopsy	Treatment	Placebo	p
Metavir Fibrosis score	M0	2.4 \pm 0.5	2.3 \pm 0.5	NS
	M12	2.4 \pm 0.9	2.3 \pm 0.9	NS
Metavir Activity score	M0	1.6 \pm 0.5	1.5 \pm 0.6	NS
	M12	1.5 \pm 0.6	1.5 \pm 0.7	NS
Morphometric analysis	M0	14.8 \pm 6.8	13.2 \pm 6.7	NS
	M12	15.5 \pm 6.7	14.7 \pm 7.3	NS

No change in biochemical parameters

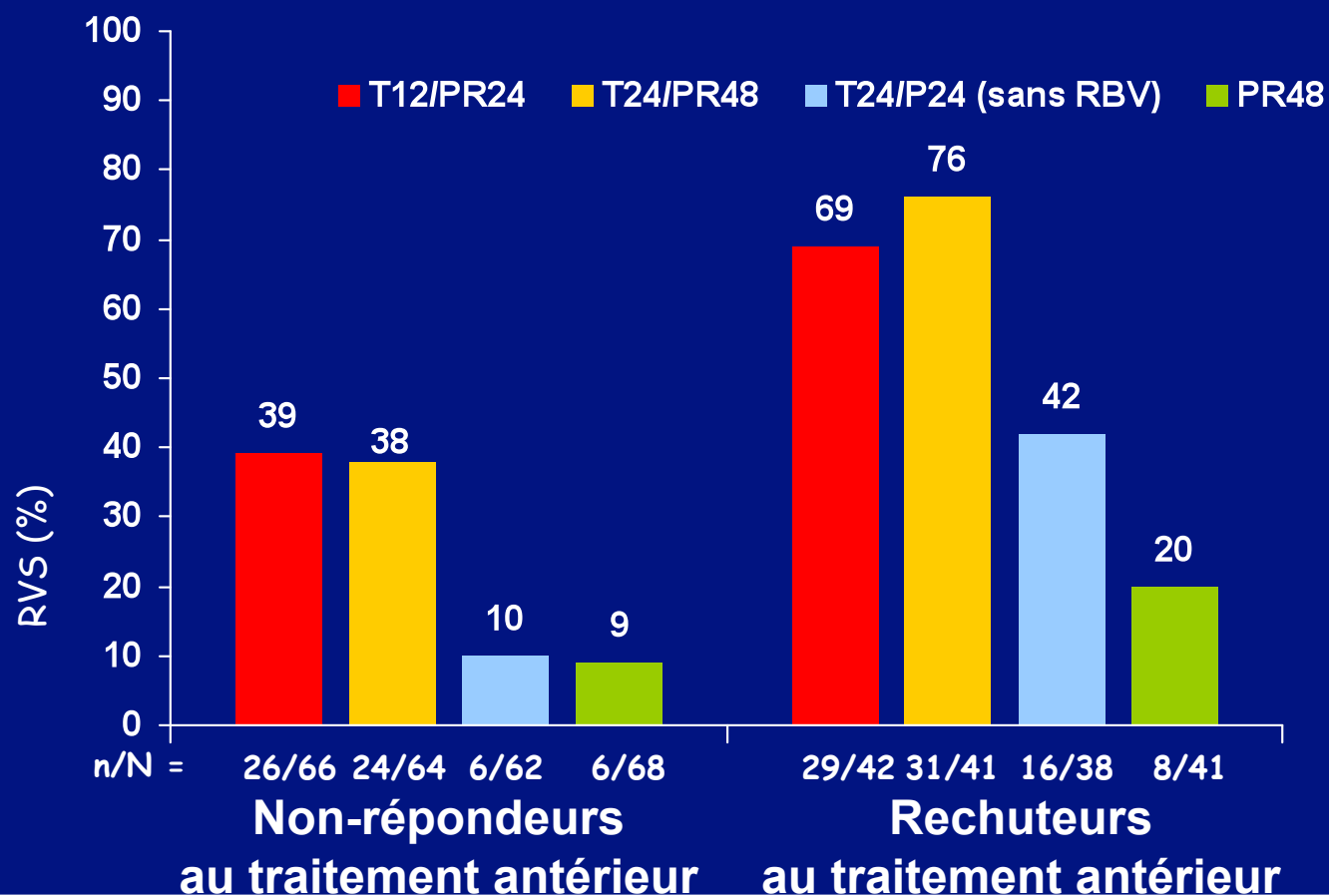
Faut-il retraiter systématiquement et sans attendre en cas d'échec d'un premier traitement ?

Retraiter maintenant avec traitement optimisé

Attendre les nouvelles molécules

Réponse virologique soutenue (patient sen échec de traitement, génotype 1)

Taux de RVS selon le type d'échec thérapeutique antérieur

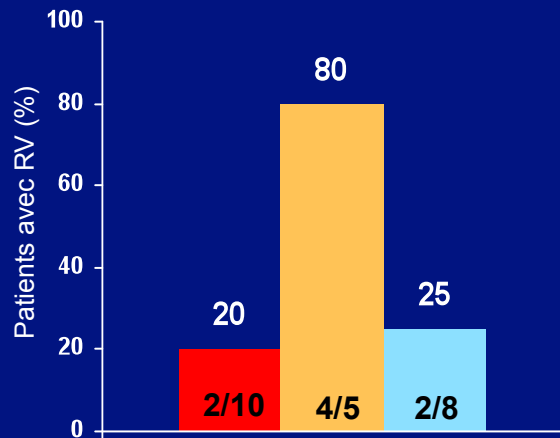




Le télaprévir a une efficacité limitée chez les patients infectés par un virus de génotype non 1

Génotype 2 n = 24

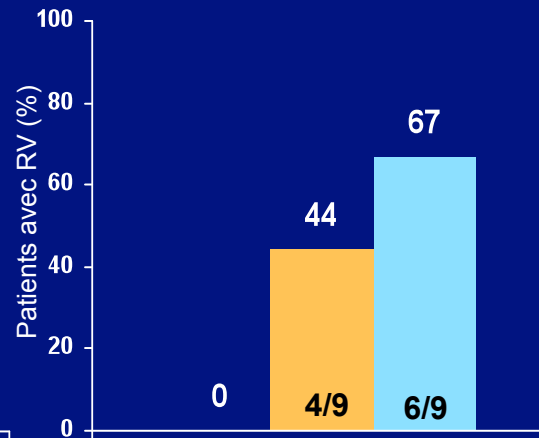
ARN-VHC < 25 UI/ml



Chute moyenne
de la charge virale
à J15

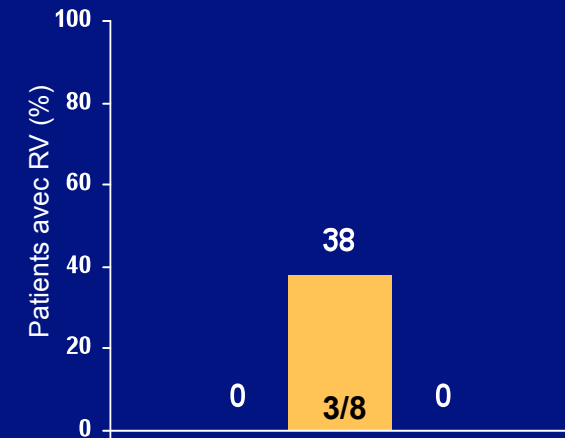
Génotype 3 n = 23

ARN-VHC < 25 UI/ml



Génotype 4 n = 26

ARN-VHC < 25 UI/ml



TVR seul



TVR + PEG-IFN + RBV



PEG-IFN + RBV

→ Le TVR a une efficacité satisfaisante dans le génotype 2, décevante dans le génotype 3 et limitée dans le génotype 4

Conclusion

Aphorisme attribué à Charles le Téméraire :
« point n'est besoin d'espérer pour entreprendre ni de
réussir pour persévérer »

**Charles le Téméraire
(1433 – 1477)
par P. P. Rubens
(Vienna)**

