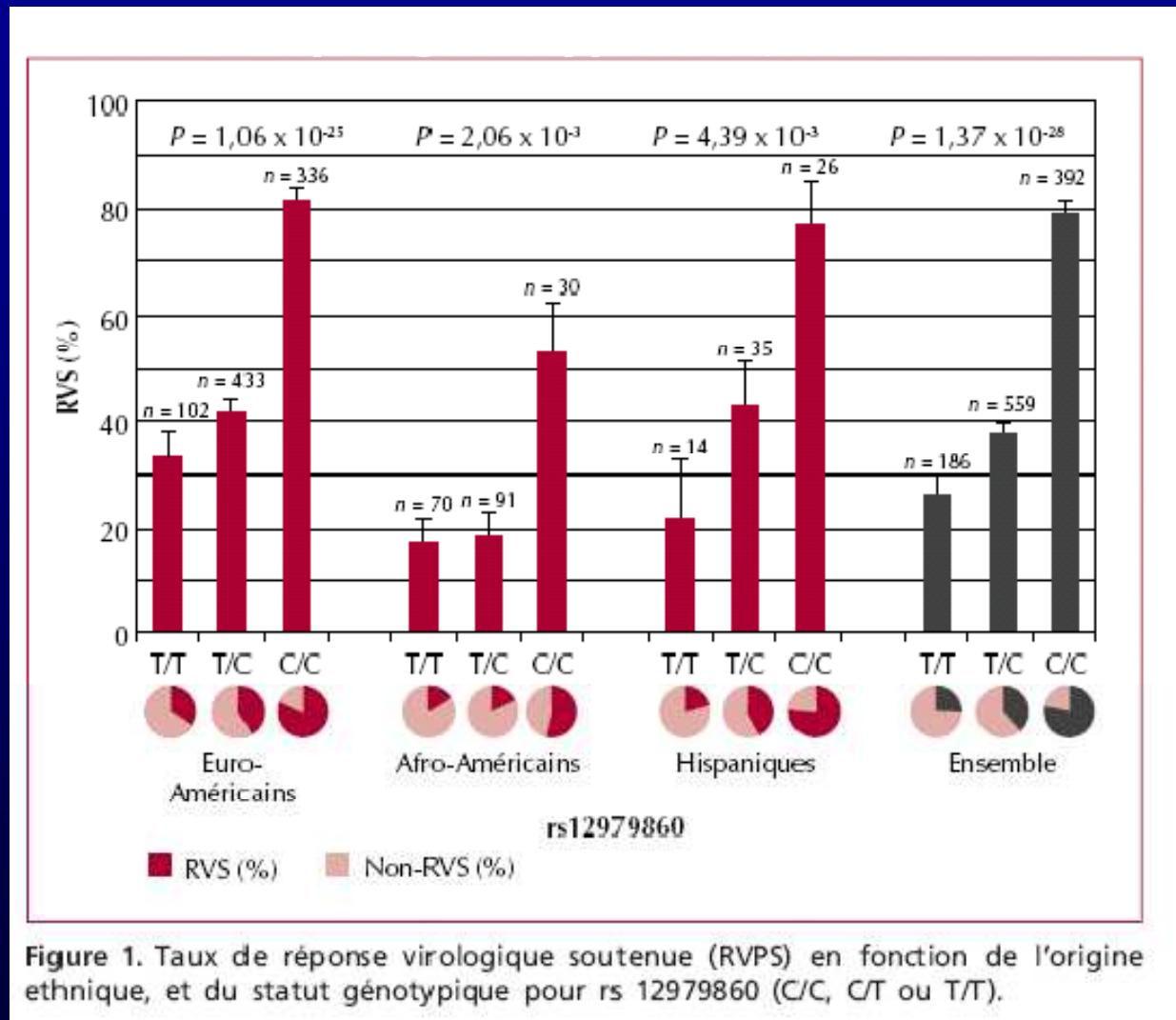


# **Actualités en Hépatologie Hépatites virales**

**I. Fouchard Hubert (CHU Angers)**

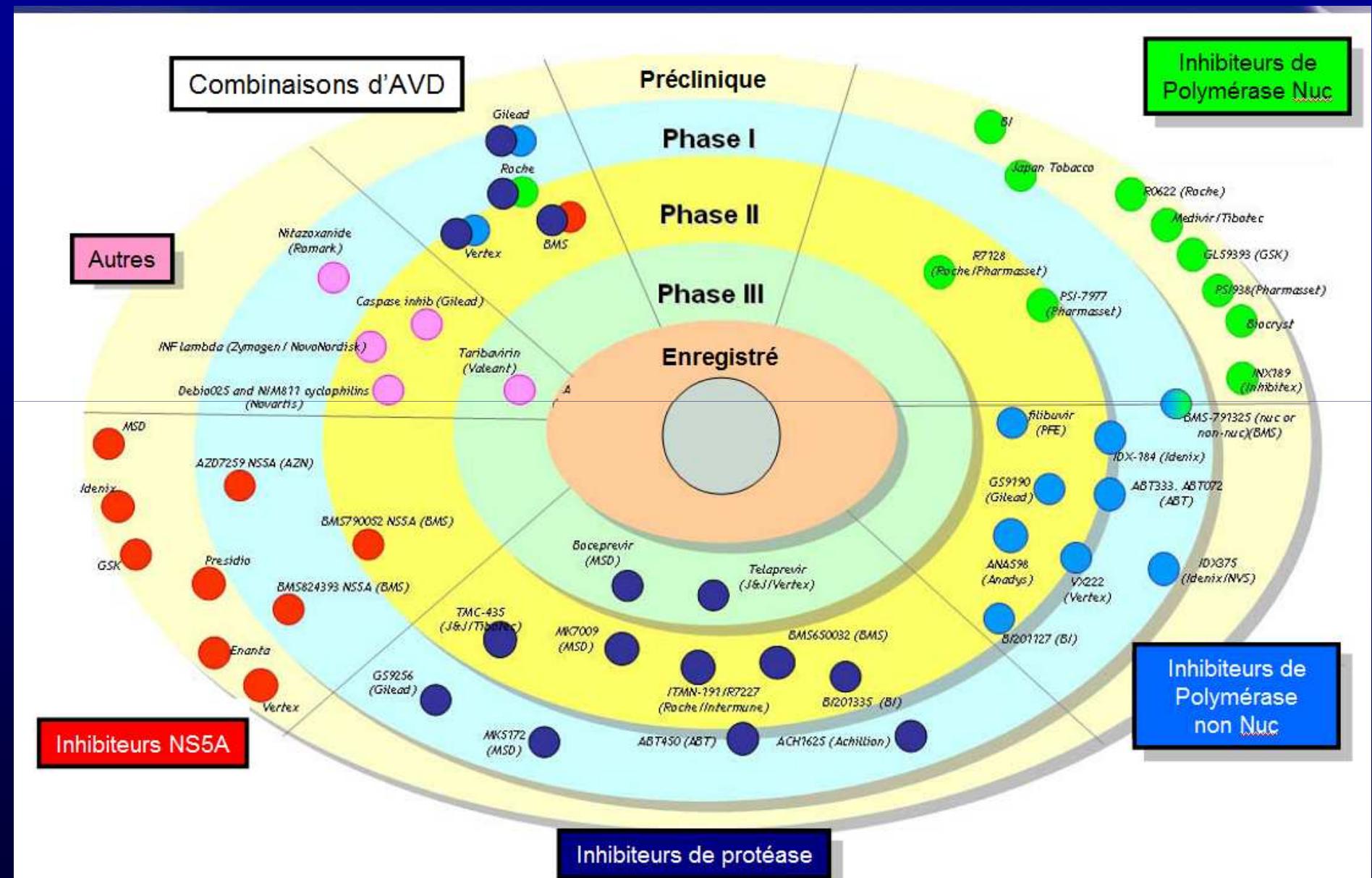
# **VHC: Génétique et réponse virale**

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



- 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)

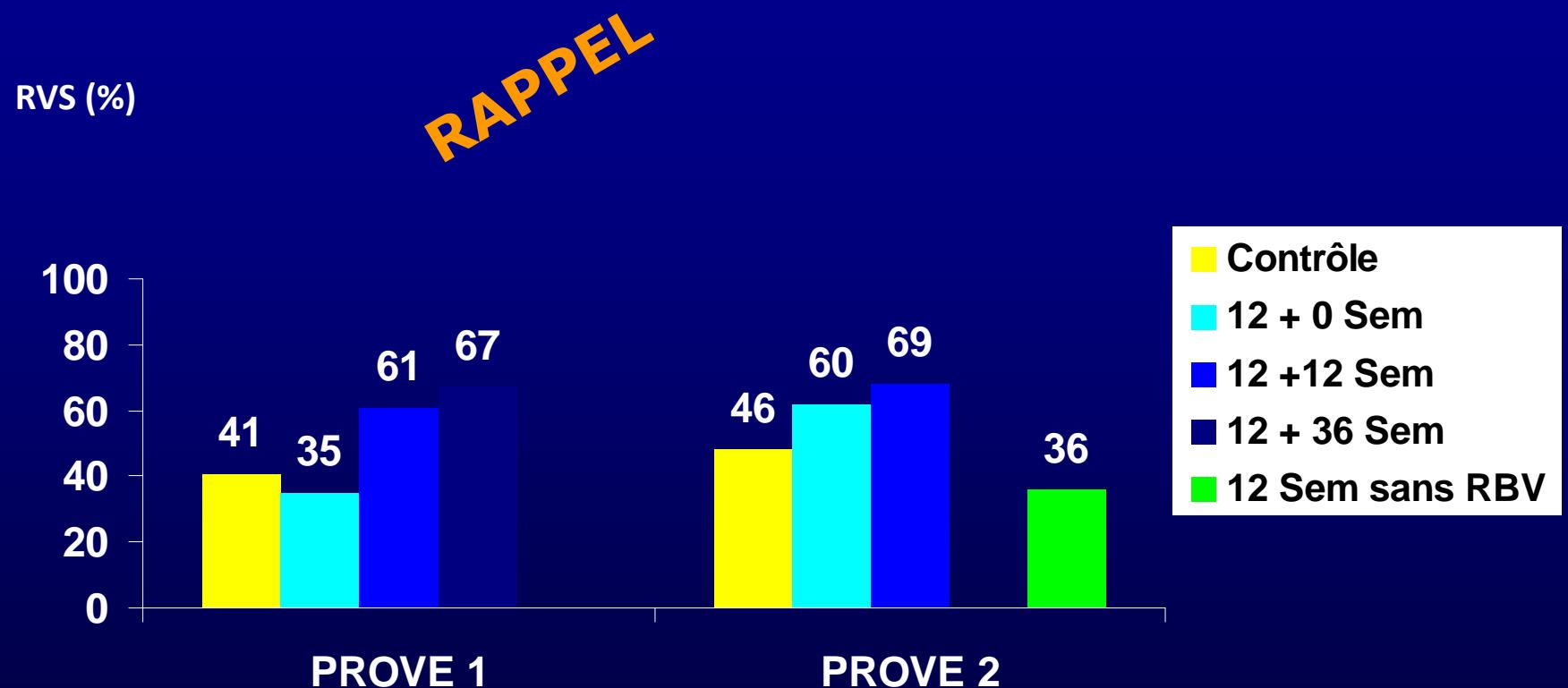
## **VHC: NOUVELLES MOLECULES**



« Certaines informations de ce document sont susceptibles de ne pas être validées par la Commission d'AMM de l'AFSSAPS »

# **Télaprévir : patients naïfs G1**

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

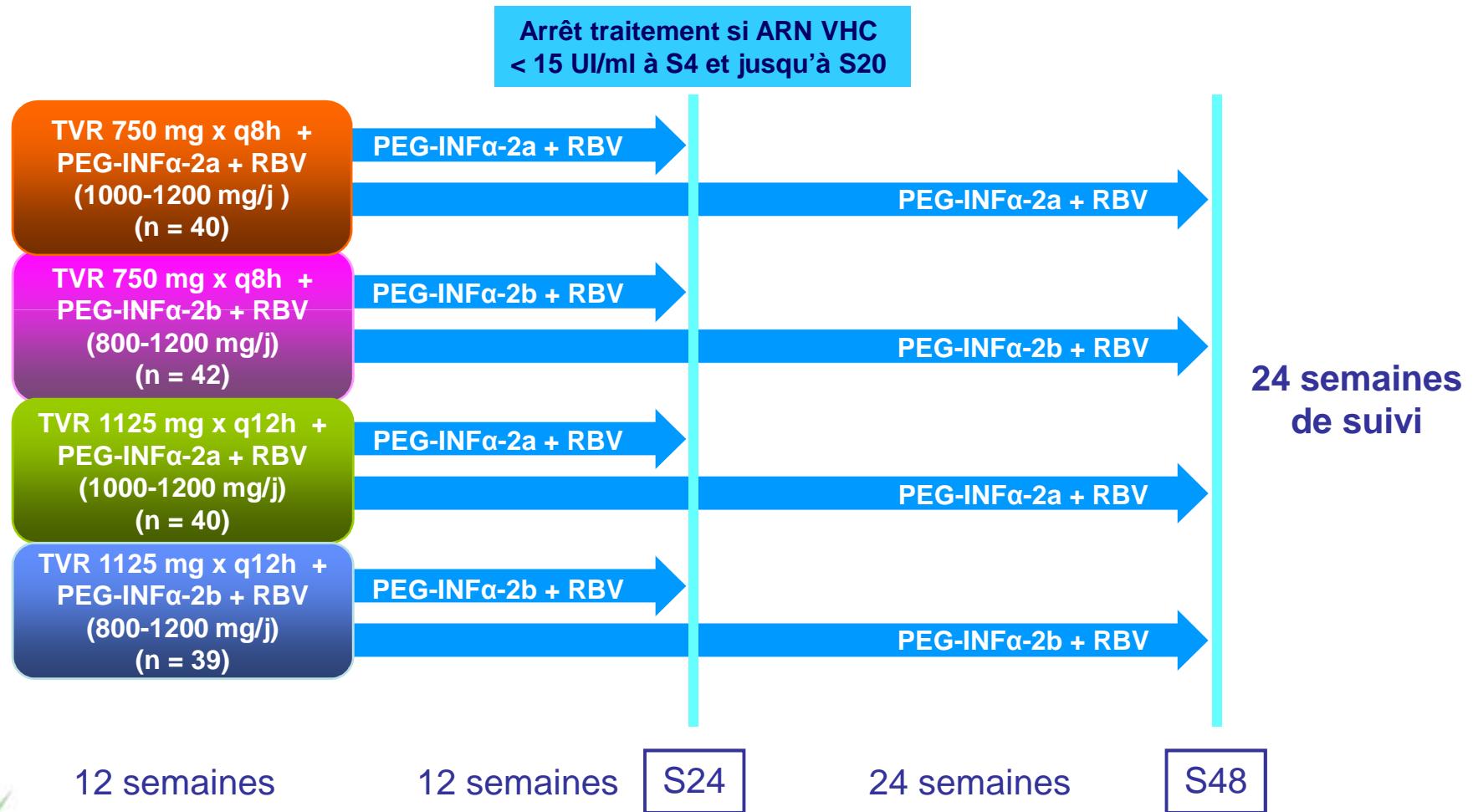


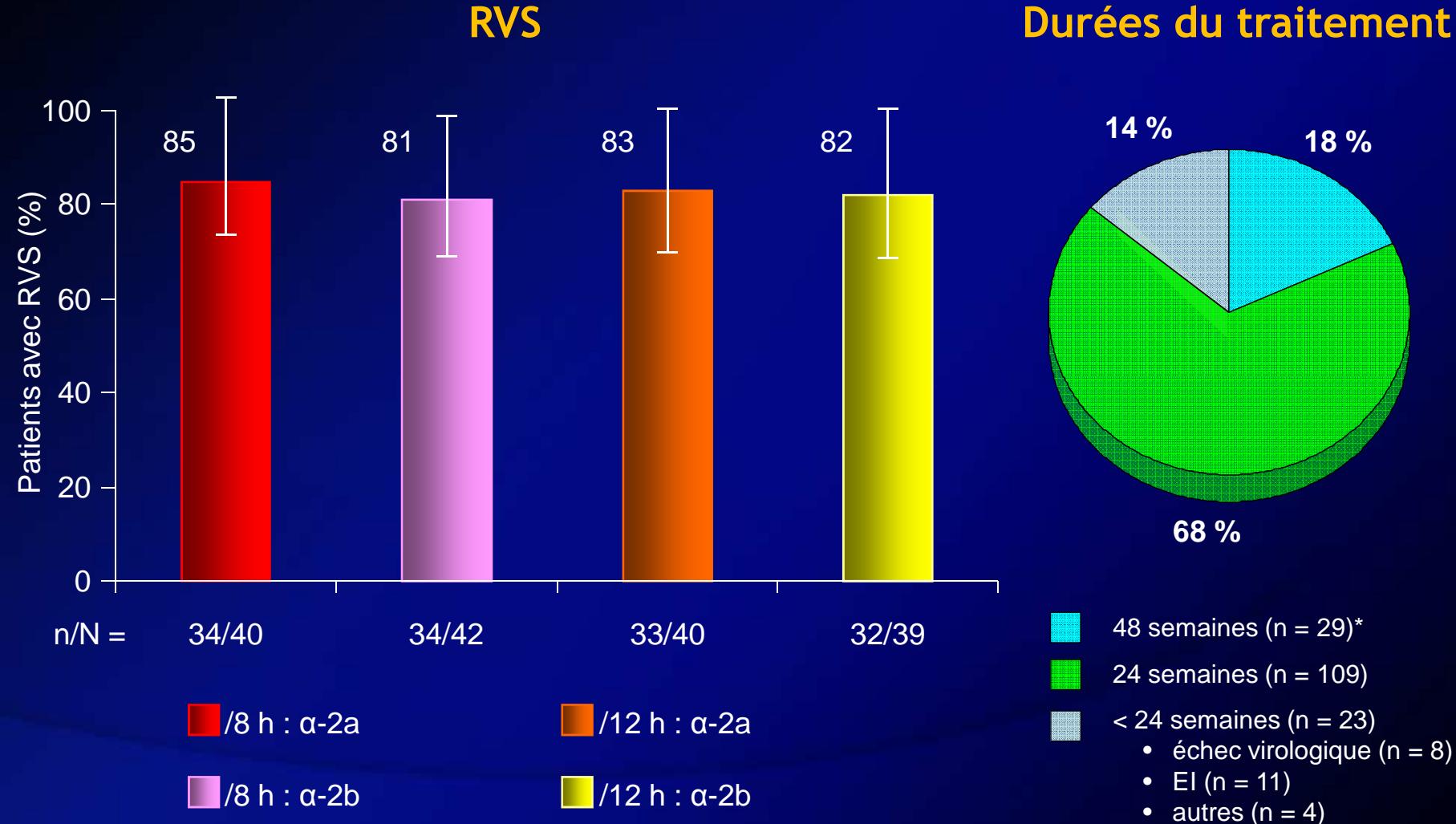
McHutchison J et al, *N Engl J Med* 2009; 360 : 1827-1838

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

# Télaprévir chez les patients naïfs de génotype 1

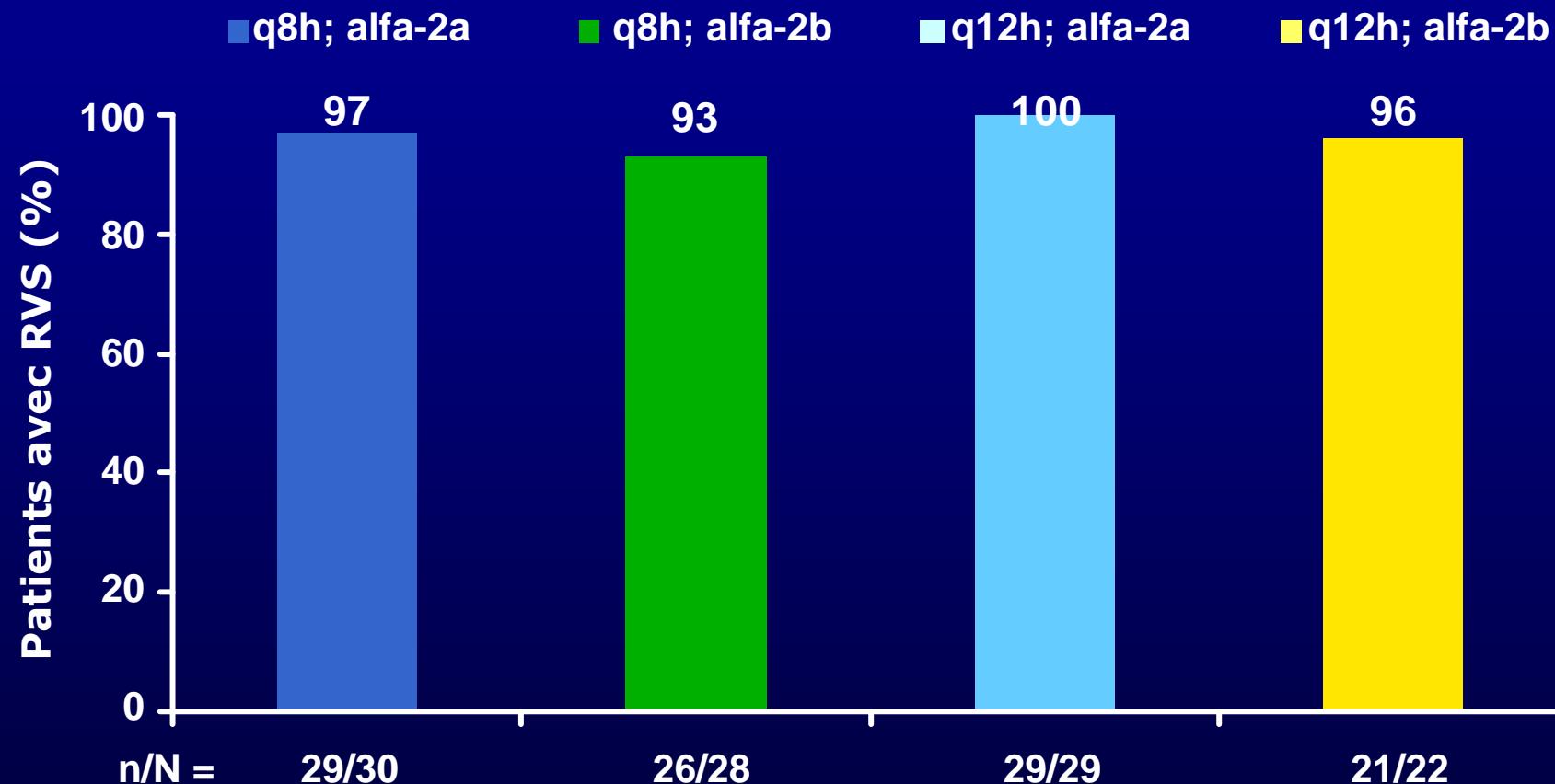
## Schéma de l'étude





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

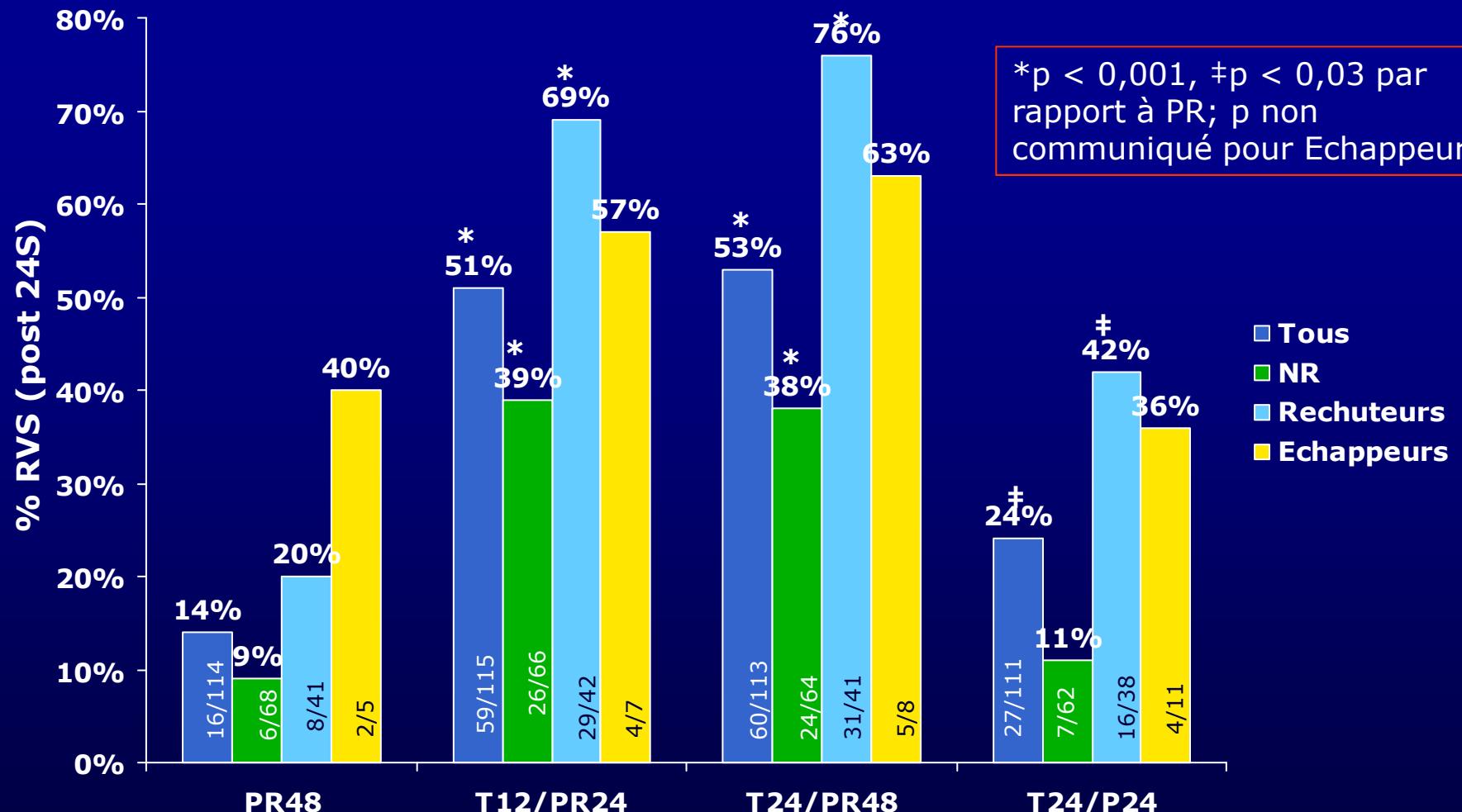
## RVS chez les patients avec RVR (ARN-VHC indétectable à S4)



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

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

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



RVS à 48S : -  
(DC exclus)

98%  
(1 PDV)

100%

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

# RVS avec Télaprévir, PegIFN a-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%)

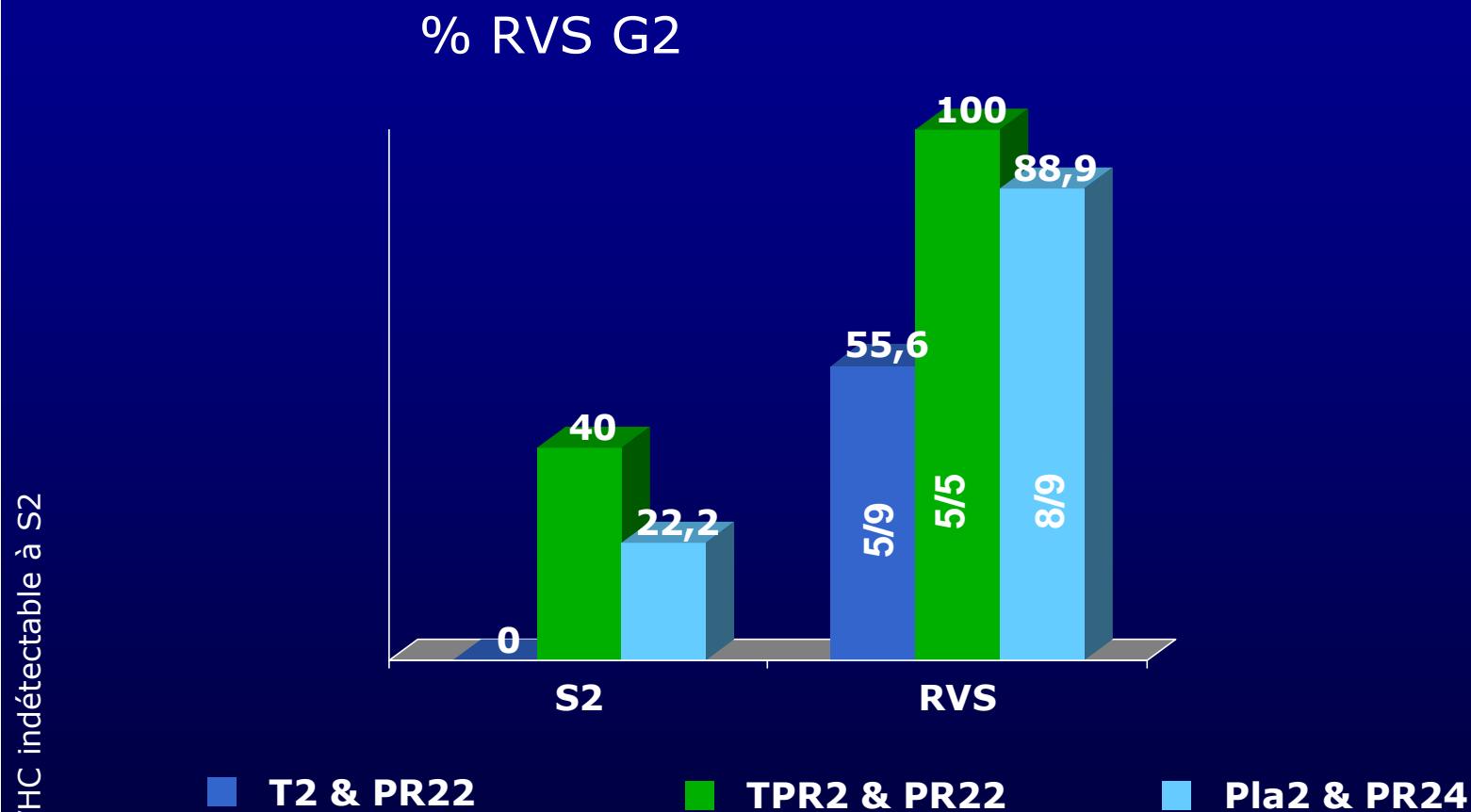
**10 (9%) arrêts de traitement pour EI**

5 rashes cutanés  
2 anémies

Berg et al. J Hepatol 2010;52(Suppl 1):S2. #4

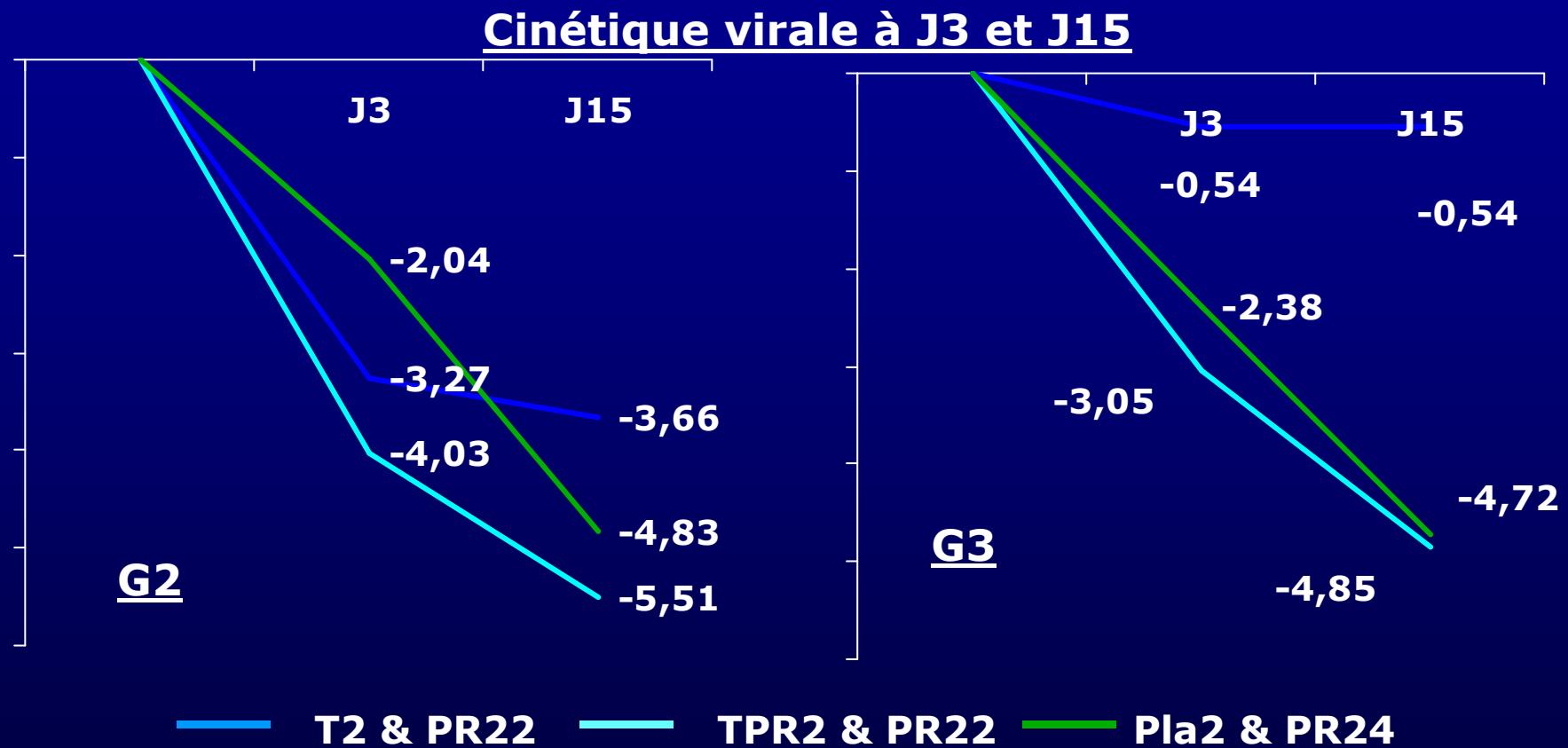
# **Télaprévir : patients naïfs G2 et 3**

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



\*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 ?



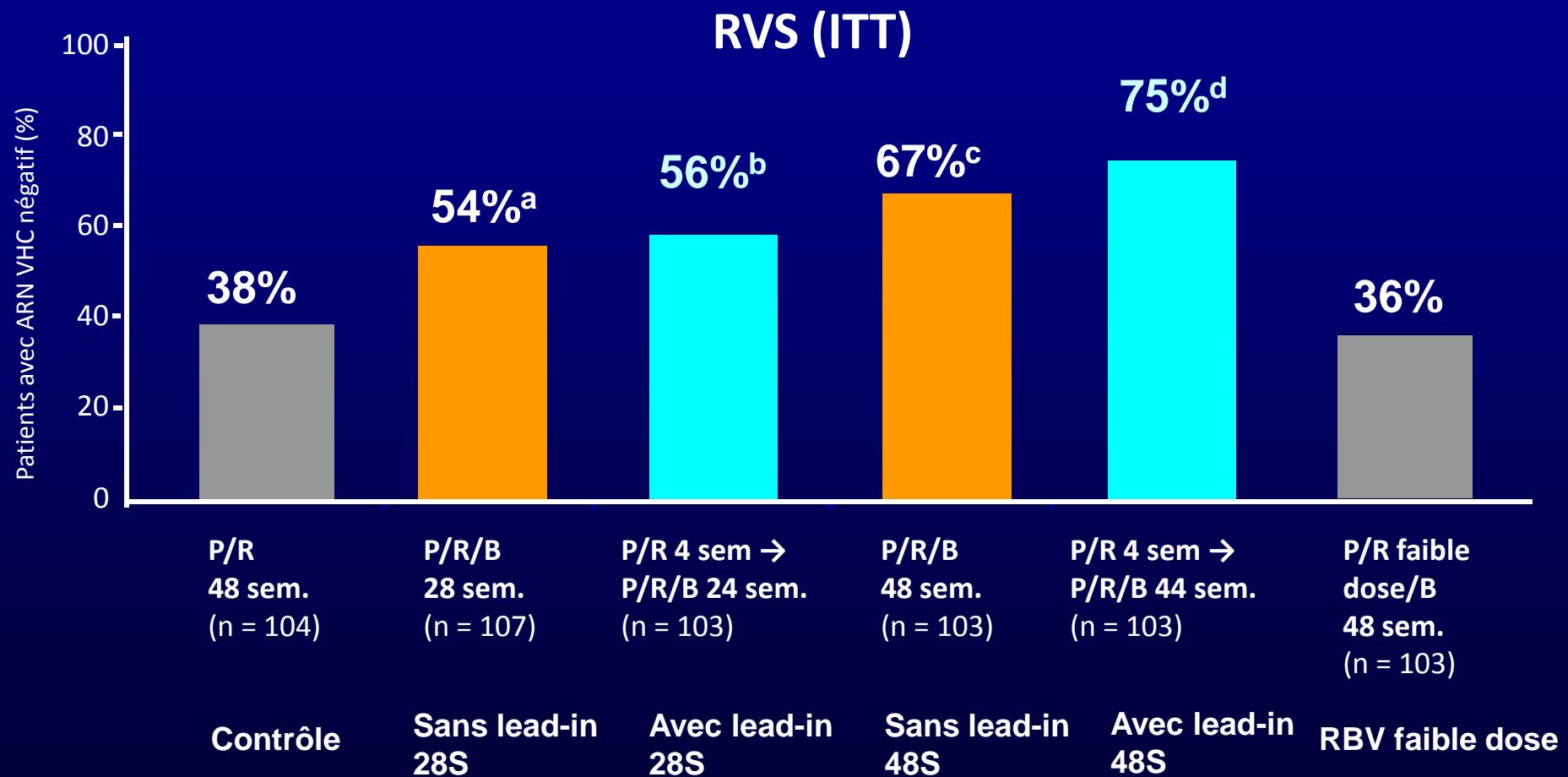
**Efficacité antivirale sur G2 mais pas sur G3**

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



<sup>a</sup>p = 0,013, <sup>b</sup>p = 0,005, <sup>c</sup>p < 0,0001, <sup>d</sup>p < 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*

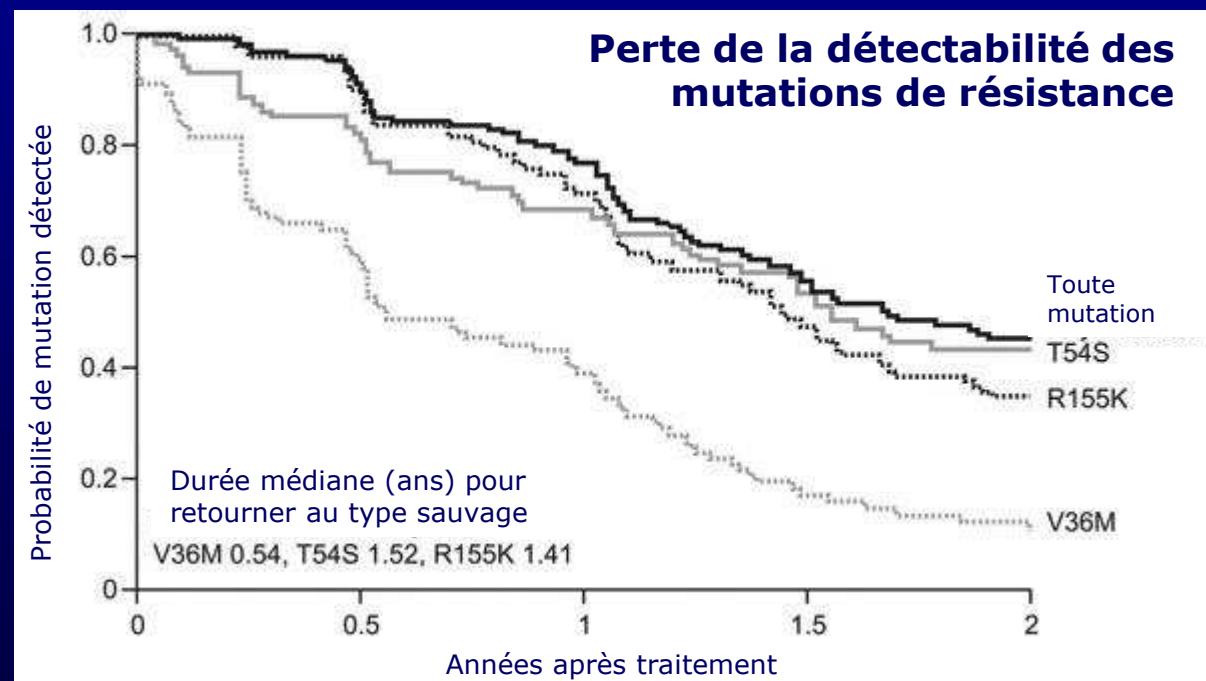
# Mutations de Résistance au Bocéprévir

**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

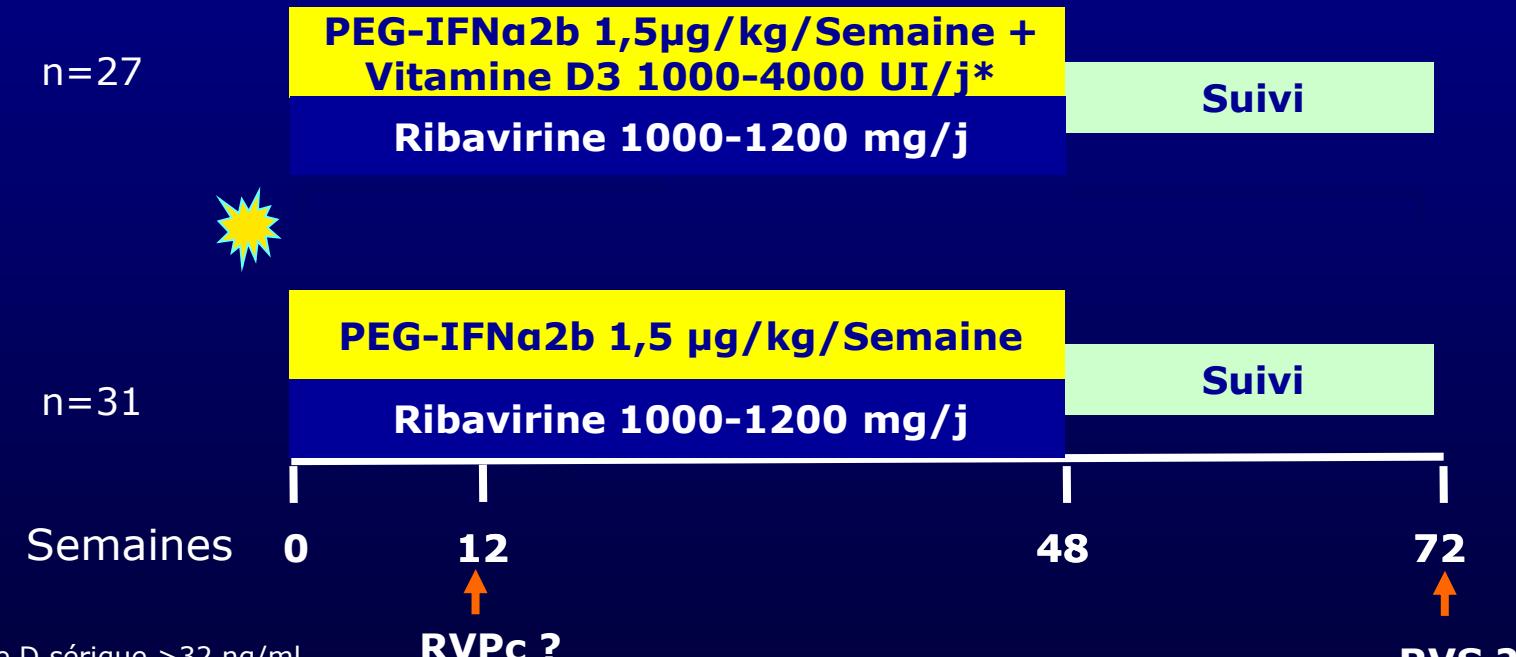
J.M. Vierling et al. EASL 2010, abstract n°2016

**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

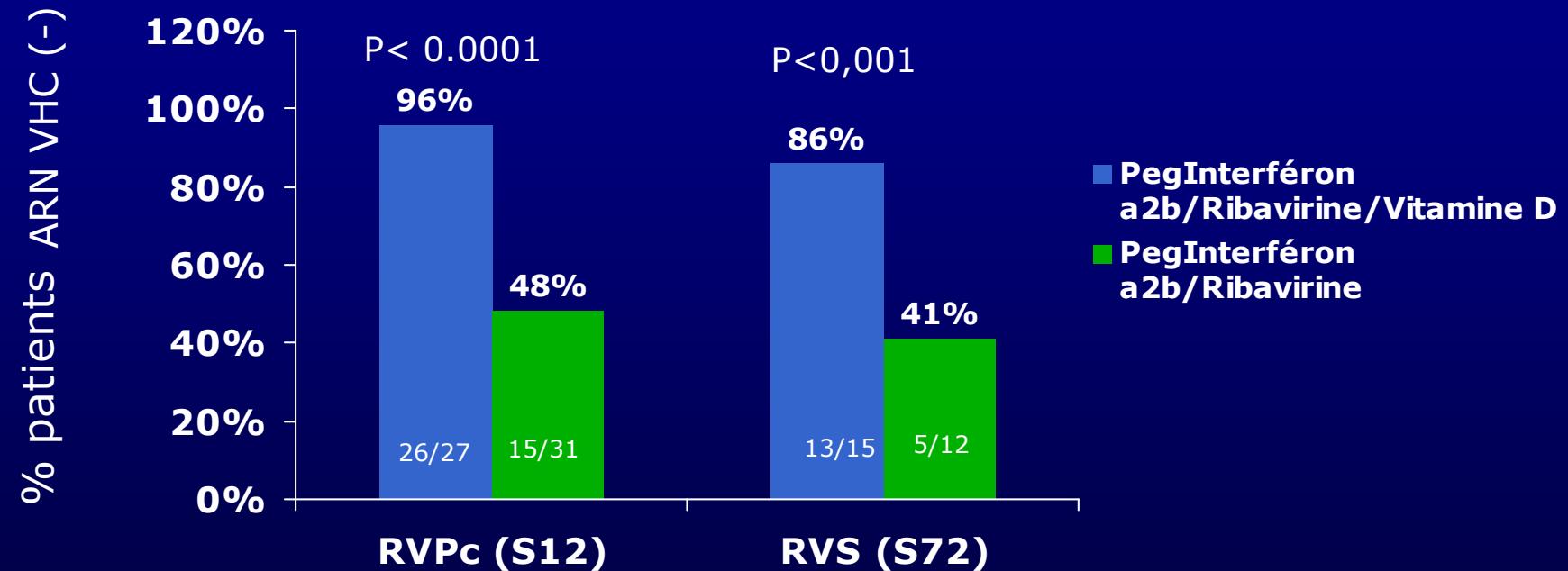
# Complémentation en vitamine D chez des patients G1 naïfs

	<b>Bras intervention N=27</b>	<b>Bras témoin N=31</b>	<b>P value</b>
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



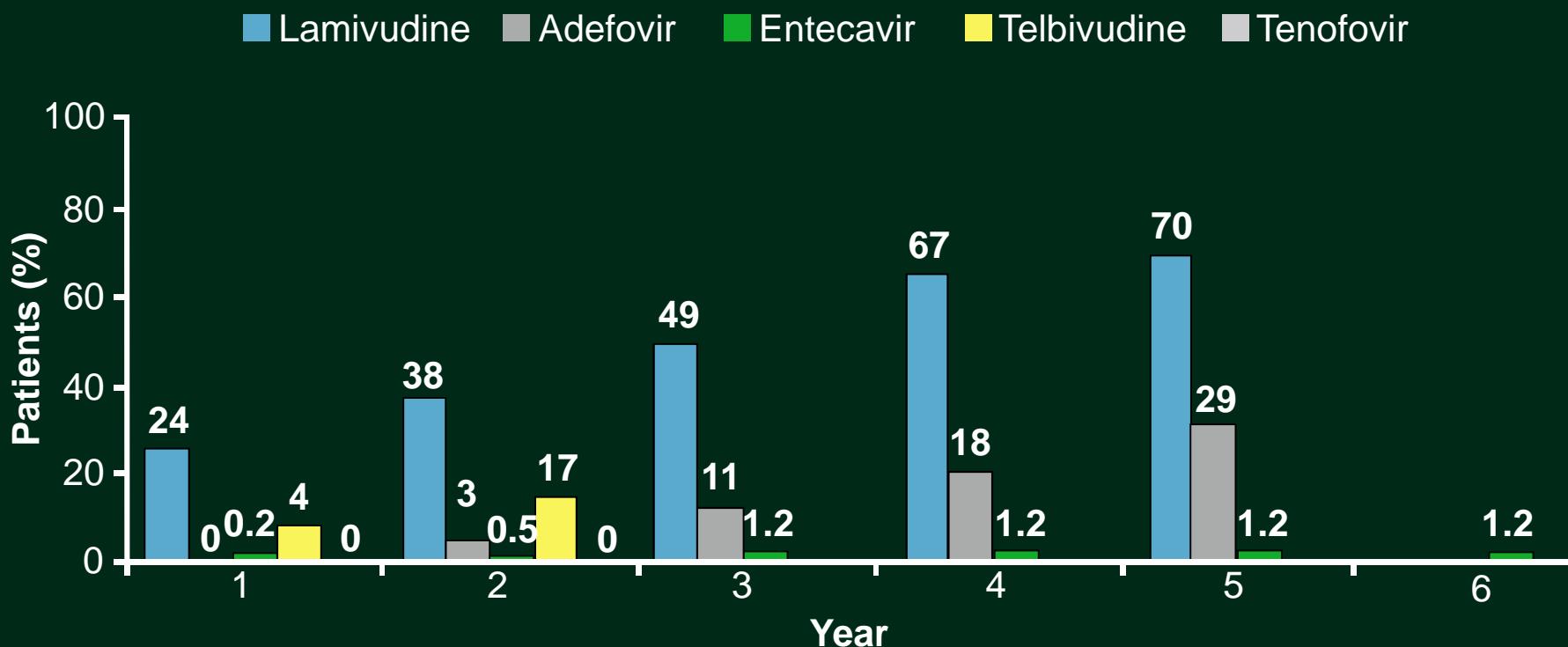
La vitamine D améliore significativement la RVS

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-naive Patients

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

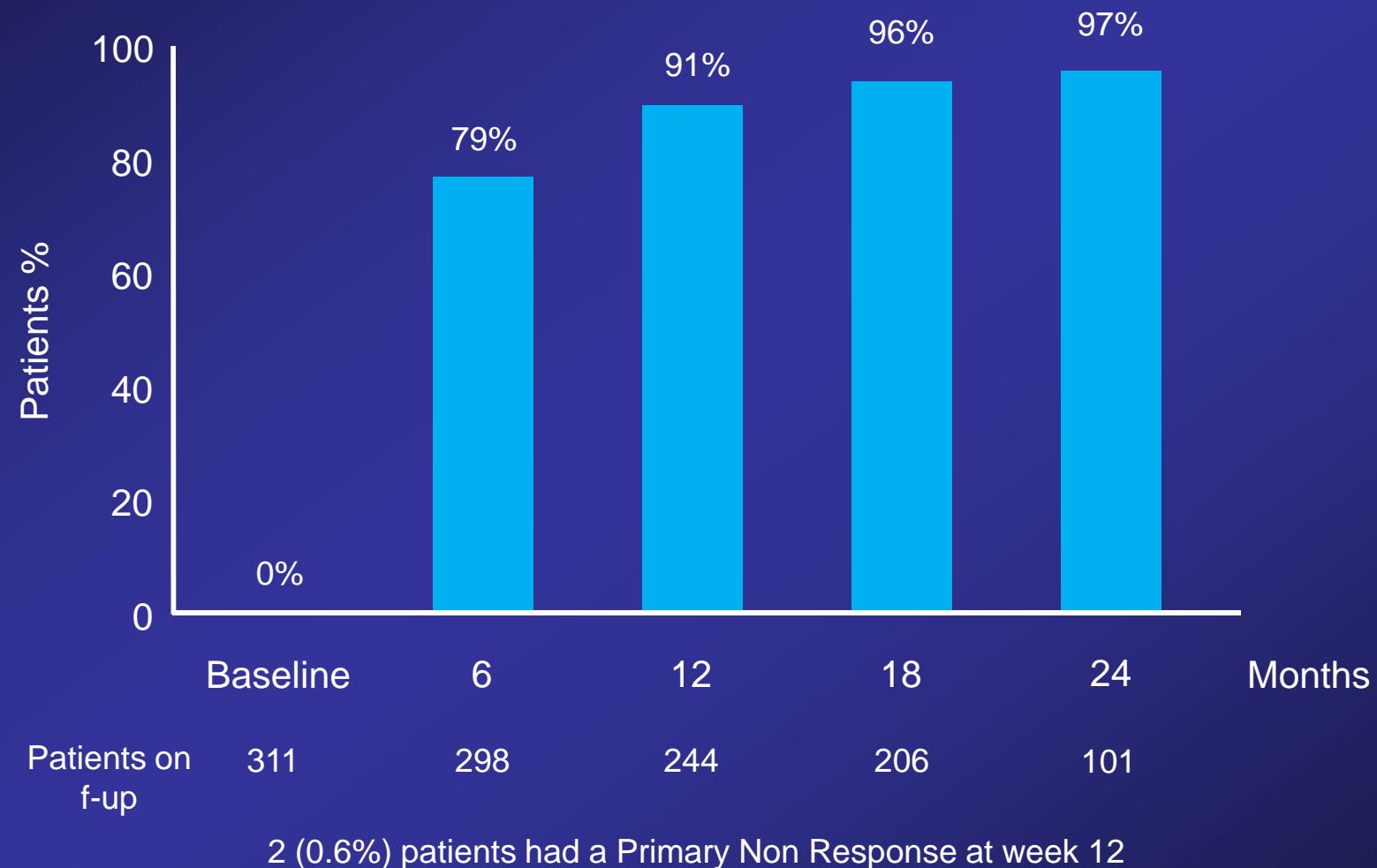


EASL clinical practice guidelines. J Hepatol. 2009;50:227-242. Tenney DJ, et al. EASL; 2009; Copenhagen, Denmark. Abstract 20.

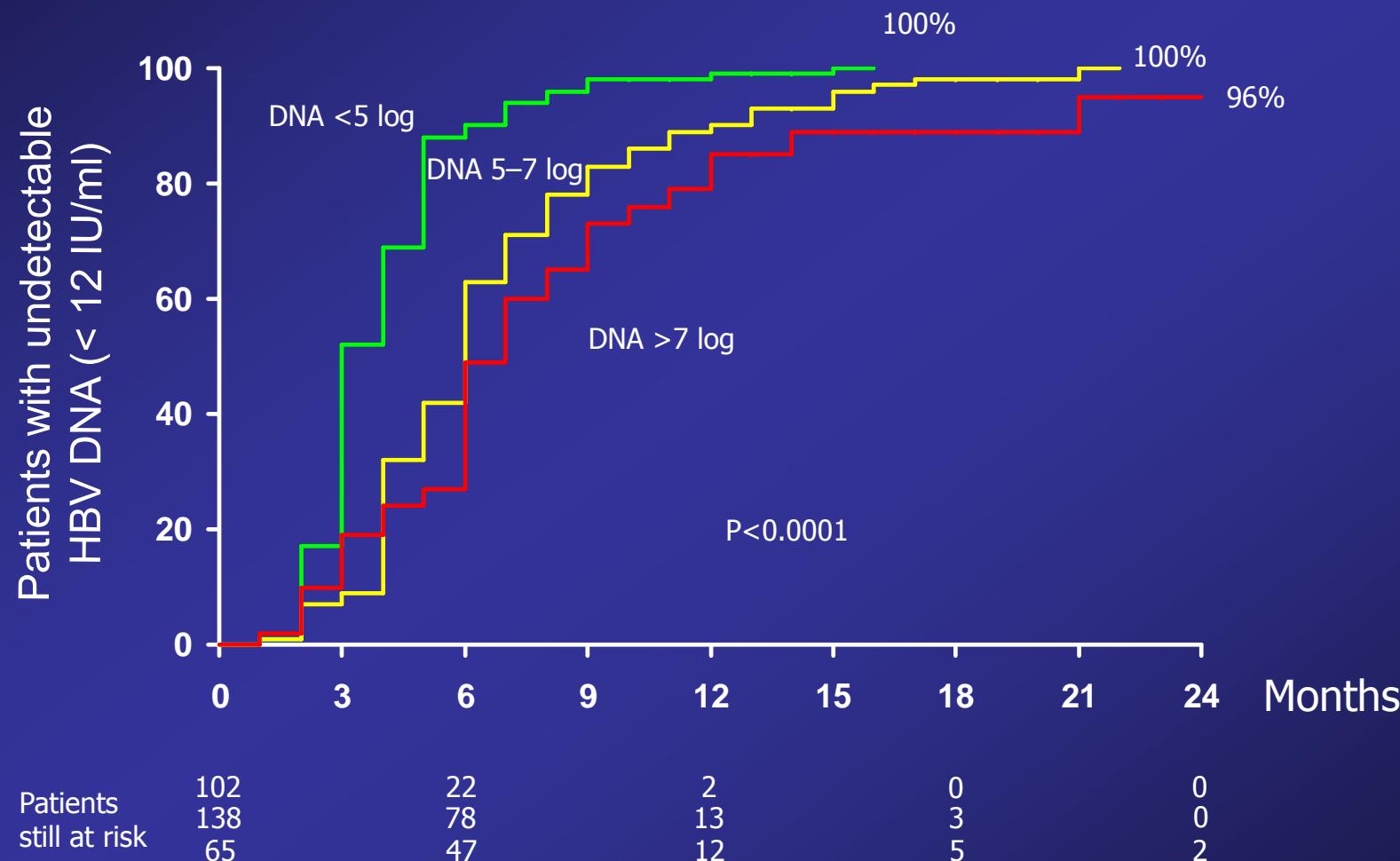
# Entécavir

---

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



# Cumulative probability of virological response\* by baseline viremia



\* 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) yes (4)	0 (0%) 4 (100%)	0 (0%) 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

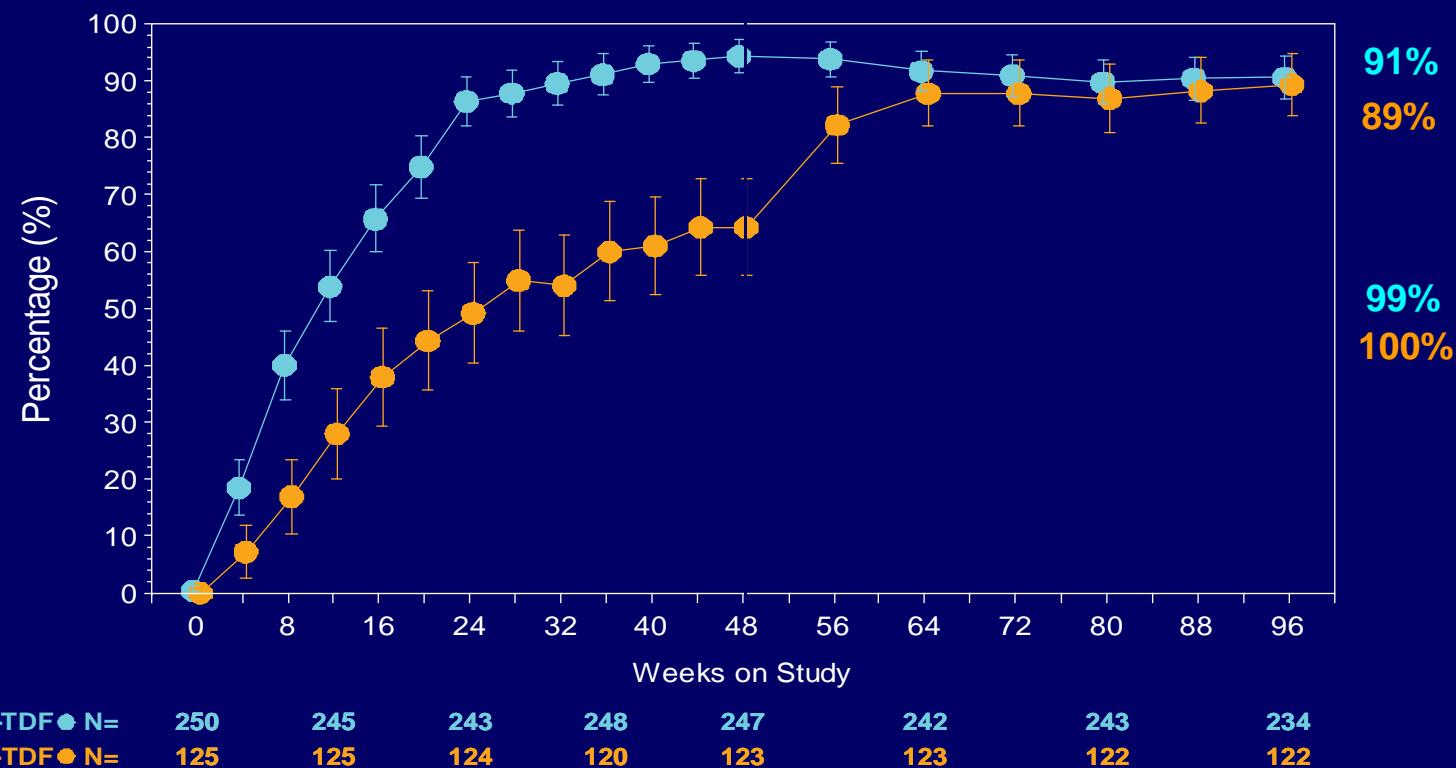
Myalgia	5%
Neuropathy events	4%
Increased lipase	2%
Increase serum creatinine	<1%
Lactate increase or bicarbonate decrease	<1%
Hypophosphatemia	<1%
Muscular weakness	<1%
Pancreatitis	<1%
Creatinine phosphokinase elevation	<1%

## Liver Disease Progression

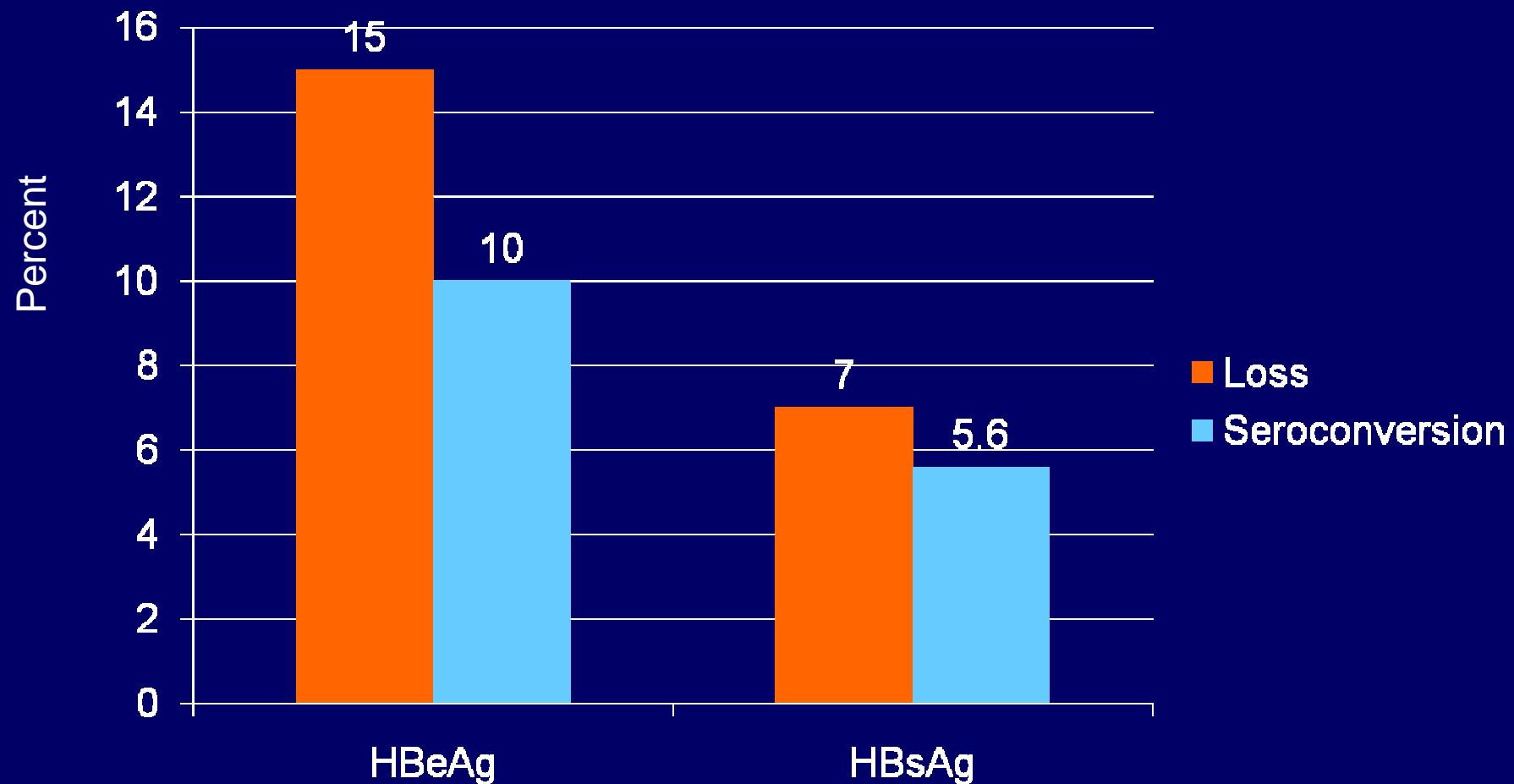
New diagnosis of cirrhosis	3%
Gastro-Esophageal Varices (+/- hemorrhage)	<1%
Ascites	1%
Spontaneous bacterial infection	<1%
Hepatic encephalopathy	<1%
Hepatocellular carcinoma	2%

# Ténofovir

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



## Résultats à 2 ans

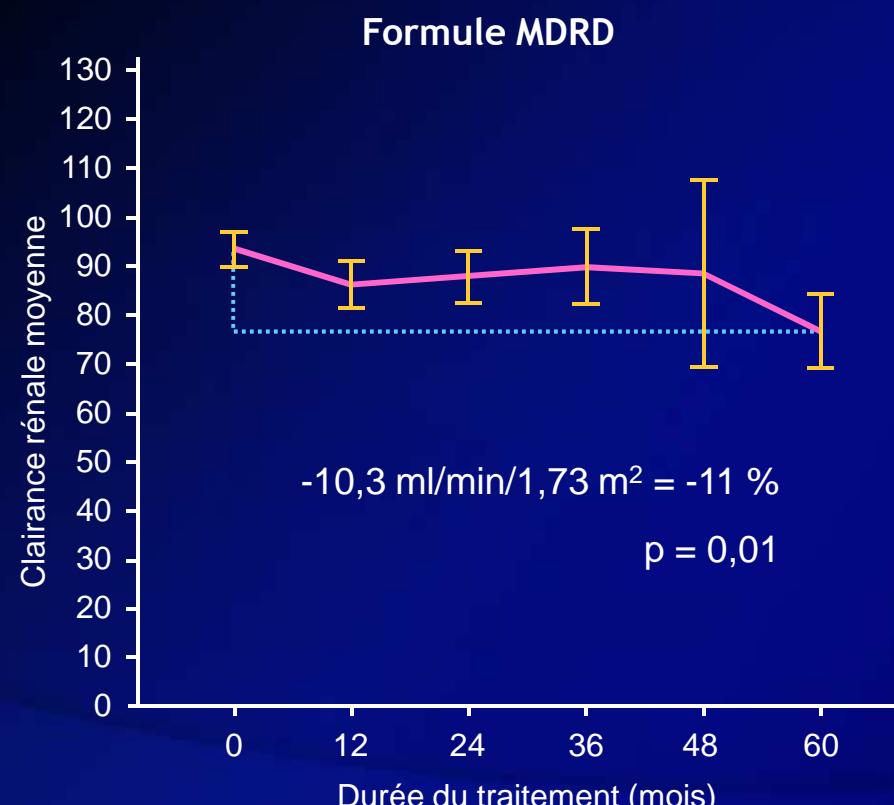


# Tolérance rénale sous ténofovir

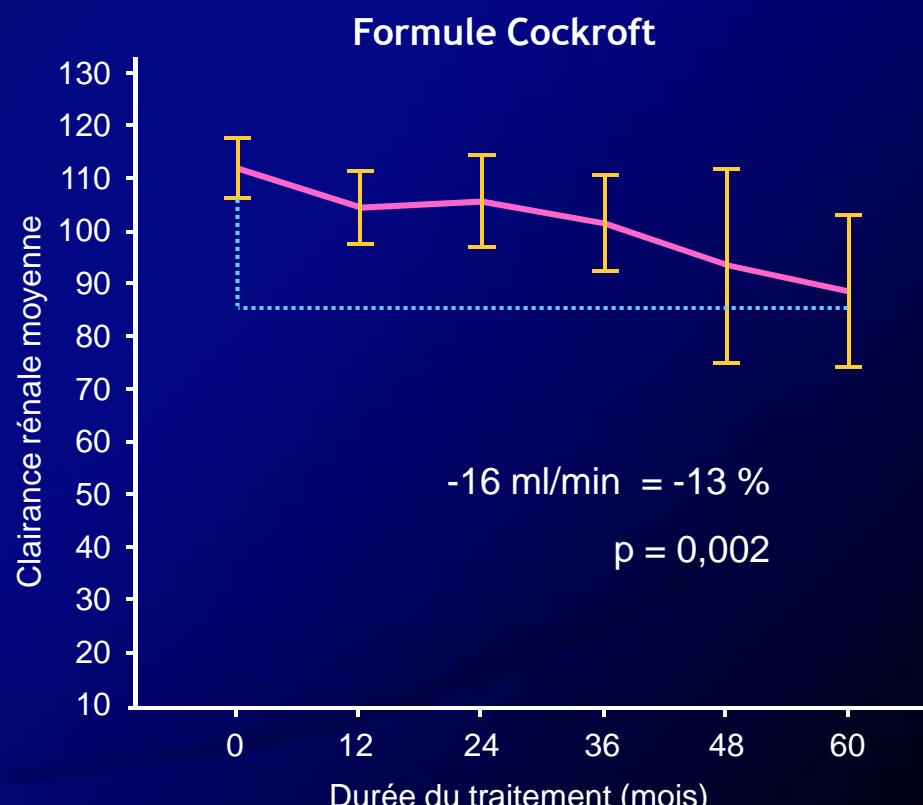
- 19 centres européens (156 patients traités comparés à un groupe de 66 patients dit contrôle VHB non traités)
- Analyse rétrospective
- Période de suivi de 48 mois
- Crétatine et clearance par MDRD (Modification of Diet in Renal Disease )

## Tenofovir en pratique courante (3)

### Fonction rénale (MDRD et Cockroft) sous TDF

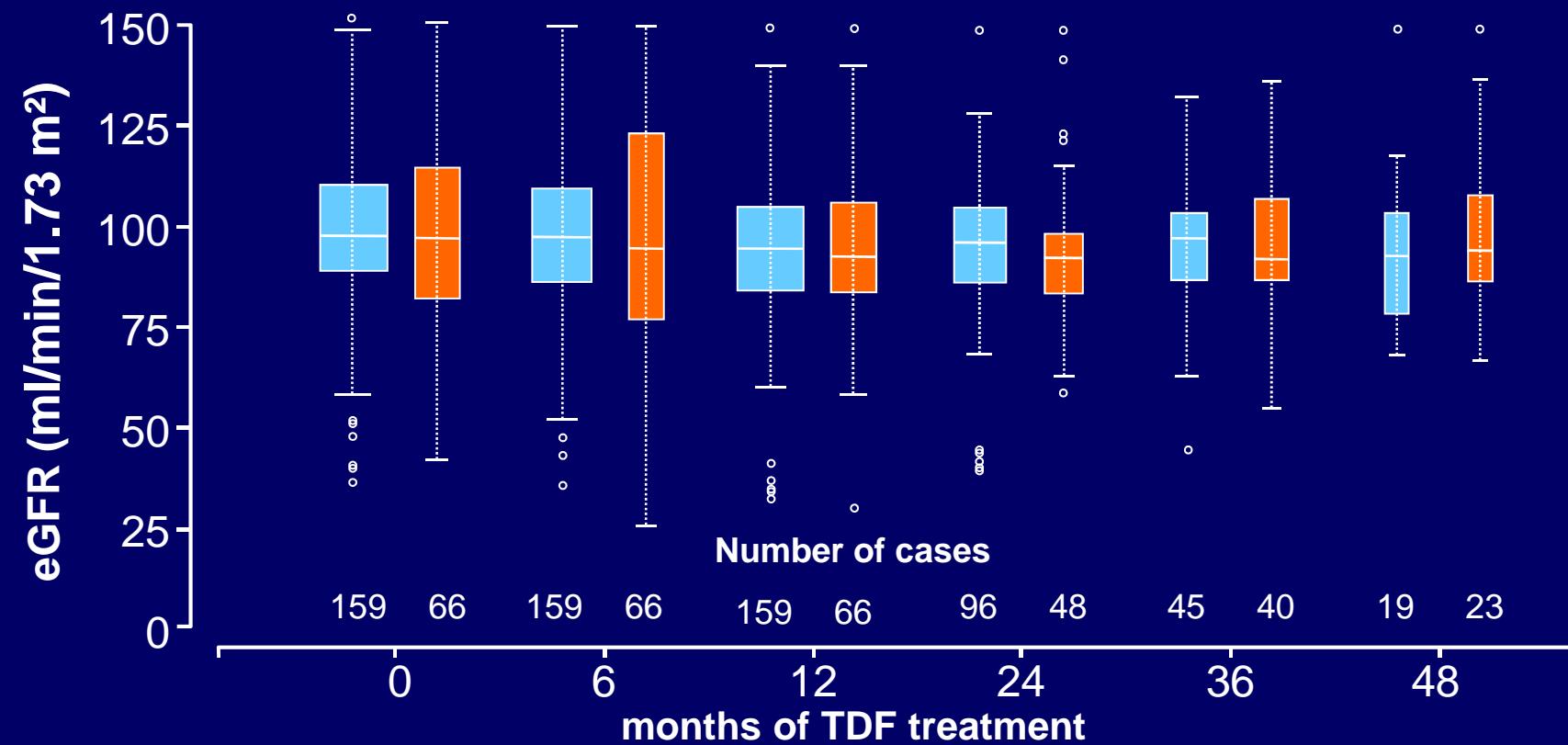


Patients sous observation (n) :  
181 131 124 97 54 34



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



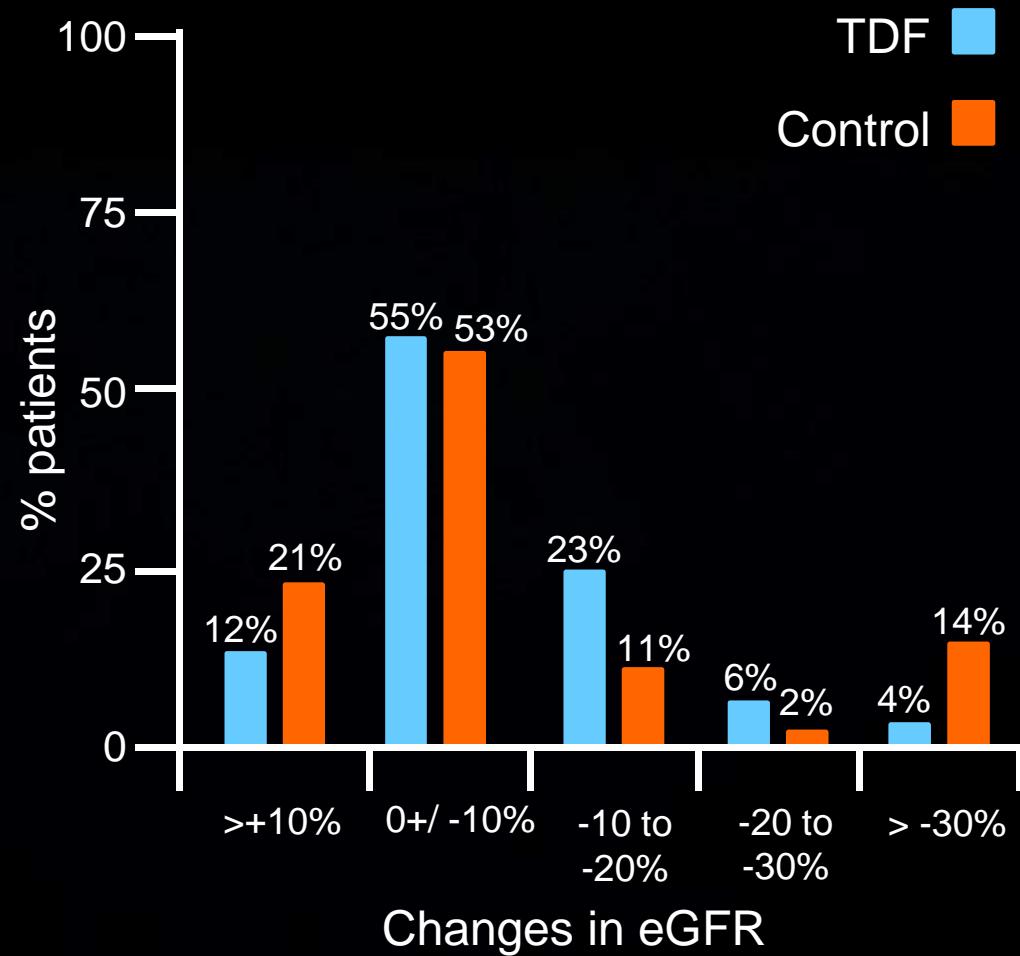
Mean changes in eGFR (%) compared to month 0:

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 m<sup>2</sup> (9%)
  - 10 Moderate (20 – 30%) and 6 severe (>30%)
  - No pt had an eGFR <50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>
  - 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

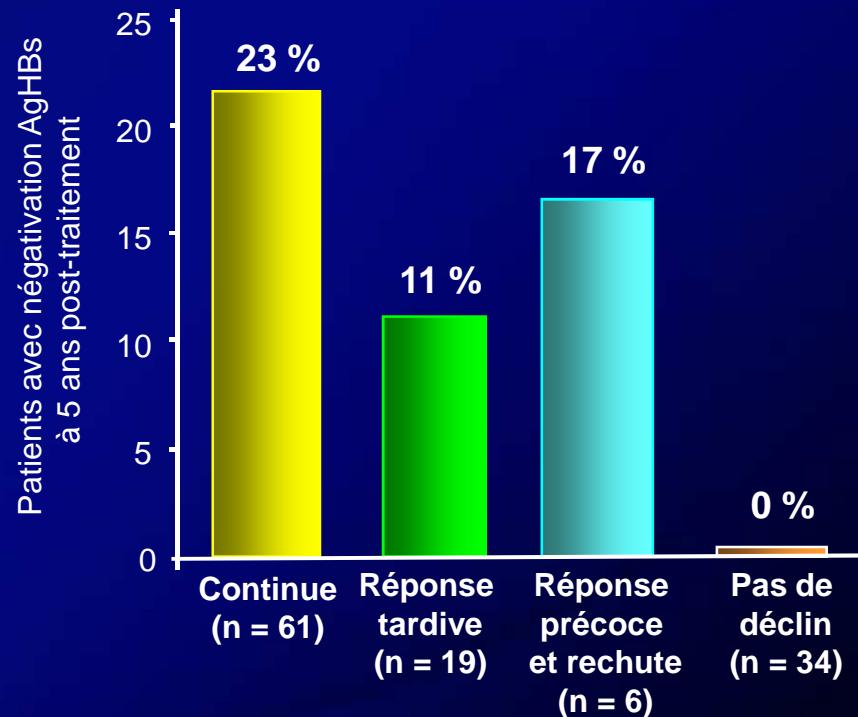


# Interféron

- 120 patients traités par PEG-IFN $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g/sem.) pendant 48 semaines

## Définitions des différents profils de décroissance du titre AgHBs

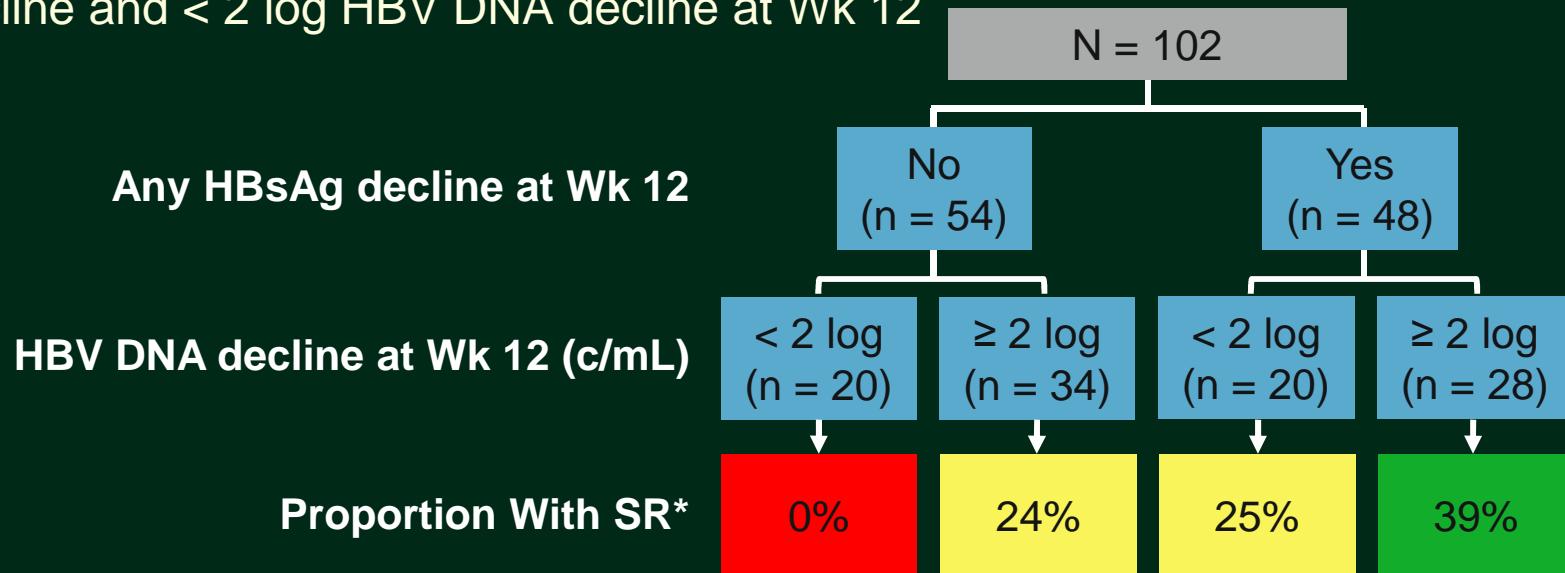
Groupe	$\geq 10\%$ de J0 à S24	$\geq 10\%$ de J0 à S48
Continue	Oui	Oui
Réponse tardive	Non	Oui
Réponse précoce et rechute	Oui	Non
Pas de déclin	Non	Non



→ Le profil de cinétique de décroissance du titre de l'AgHBs sous PEG-IFN $\alpha$ -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.

Rijckborst V, et al. EASL 2010. Abstract 8. Figure used with permission.