

# Actualités sur l'hépatite C

Journées de Cochin 08.02.2008

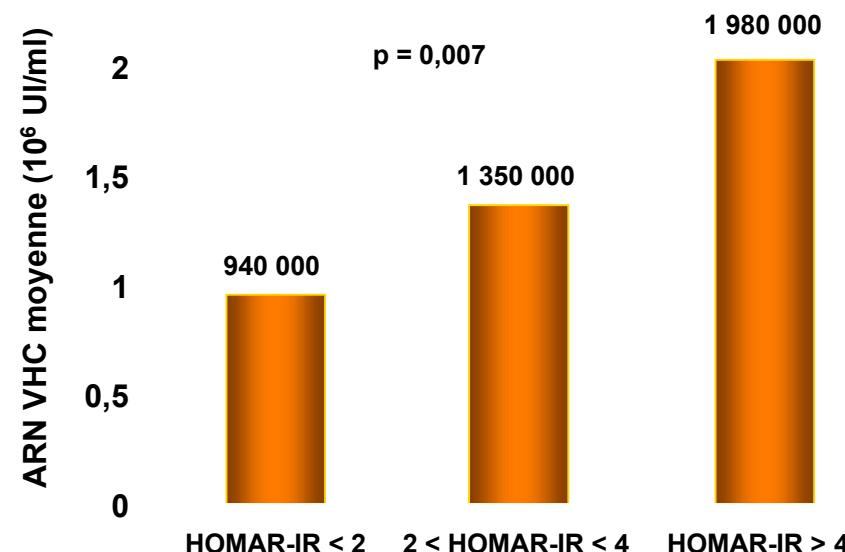
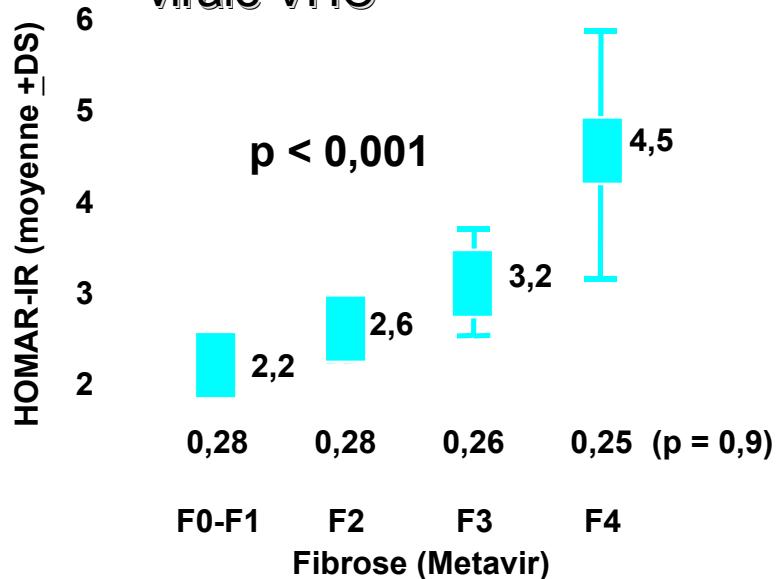
Stanislas Pol, MD, PhD  
Unité d'Hépatologie & Inserm U-567  
Hôpital Cochin, Paris, France

## **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

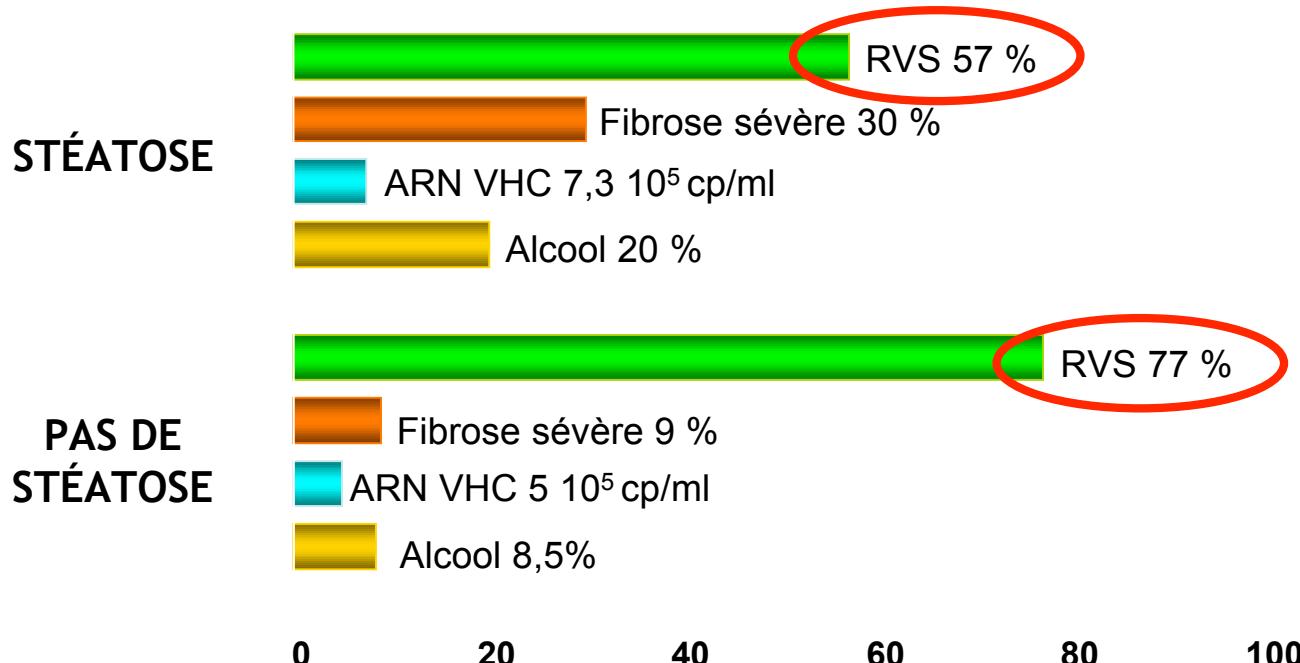
- Étude prospective 500 patients VHC et 100 patients VHB
- Evaluation interactions insulino-résistance (IR) vs stade de fibrose et charge virale VHC



- 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 précoce 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

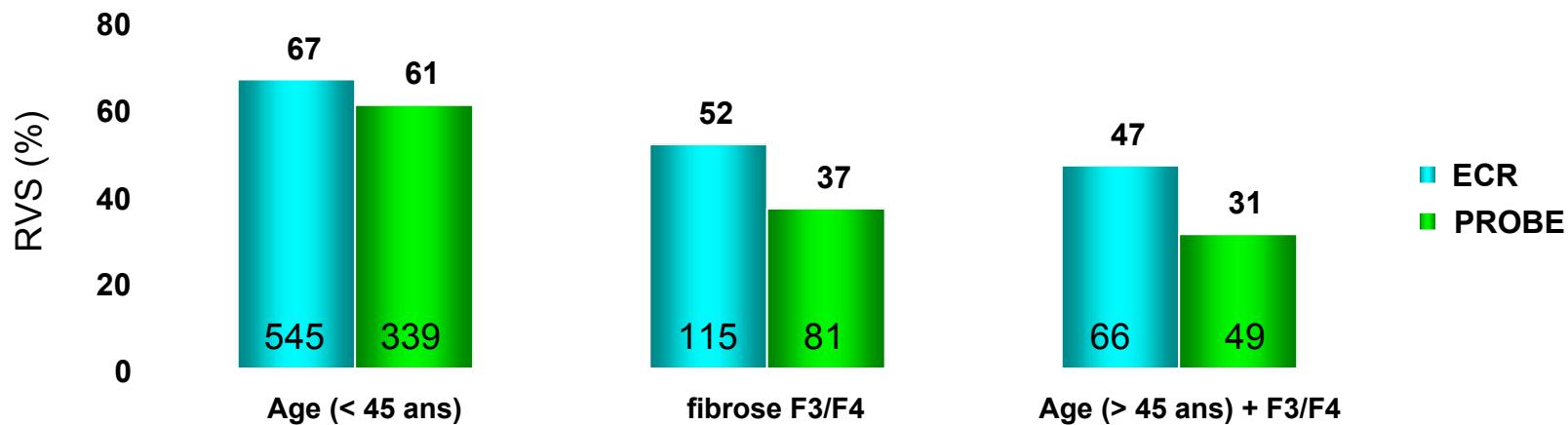


**La réponse thérapeutique complète (SVR) dans la vraie vie**

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

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

	PEG-IFN -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 -2a + RBV dans les essais contrôlés est comparable dans la vraie vie (RVS obtenues chez 73 % des patients)

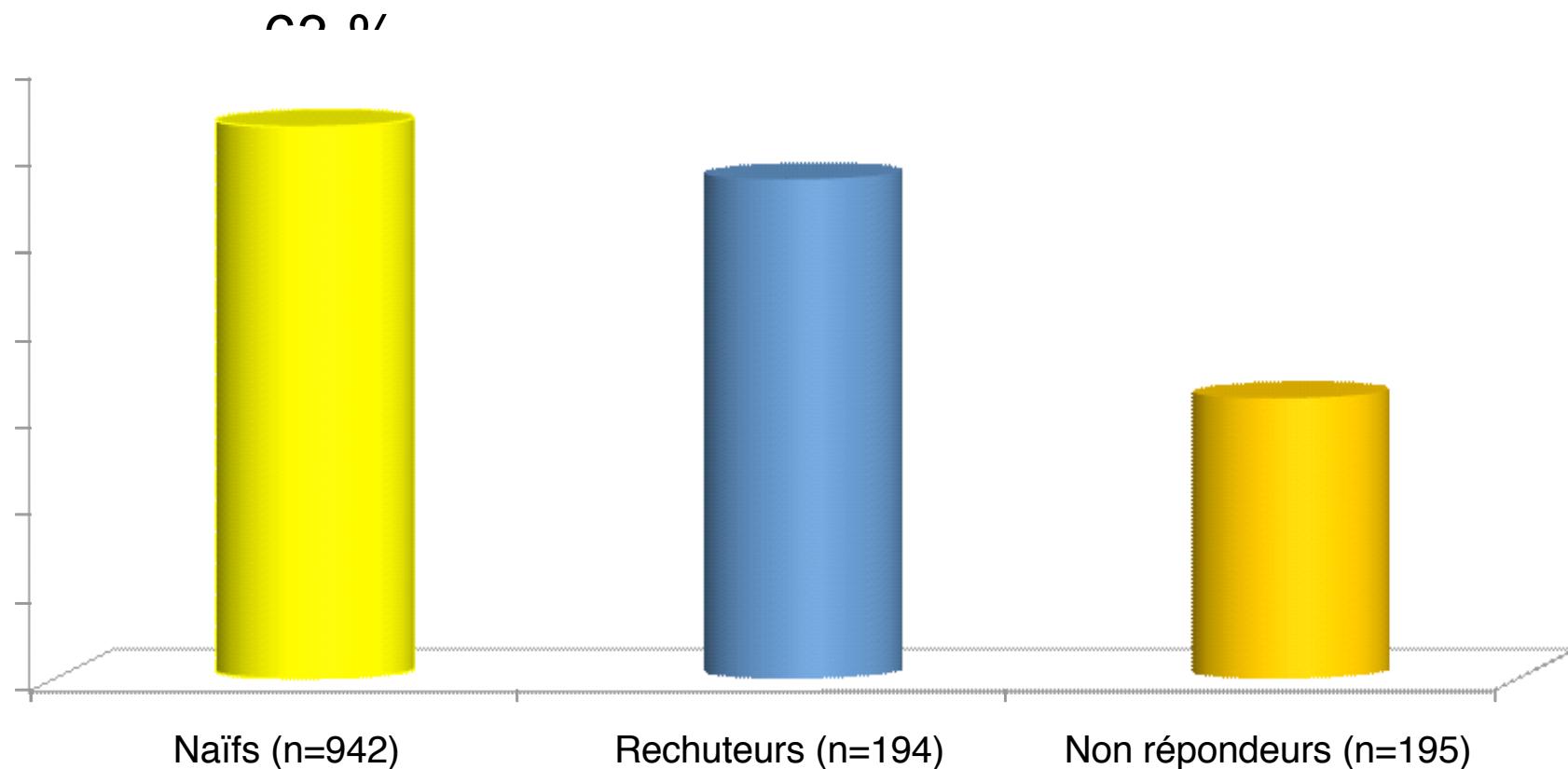
L'âge, le niveau de fibrose et le syndrome métabolique conditionnent la RVS

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



# Hepatys: la bithérapie pégylée dans la vraie vie en France

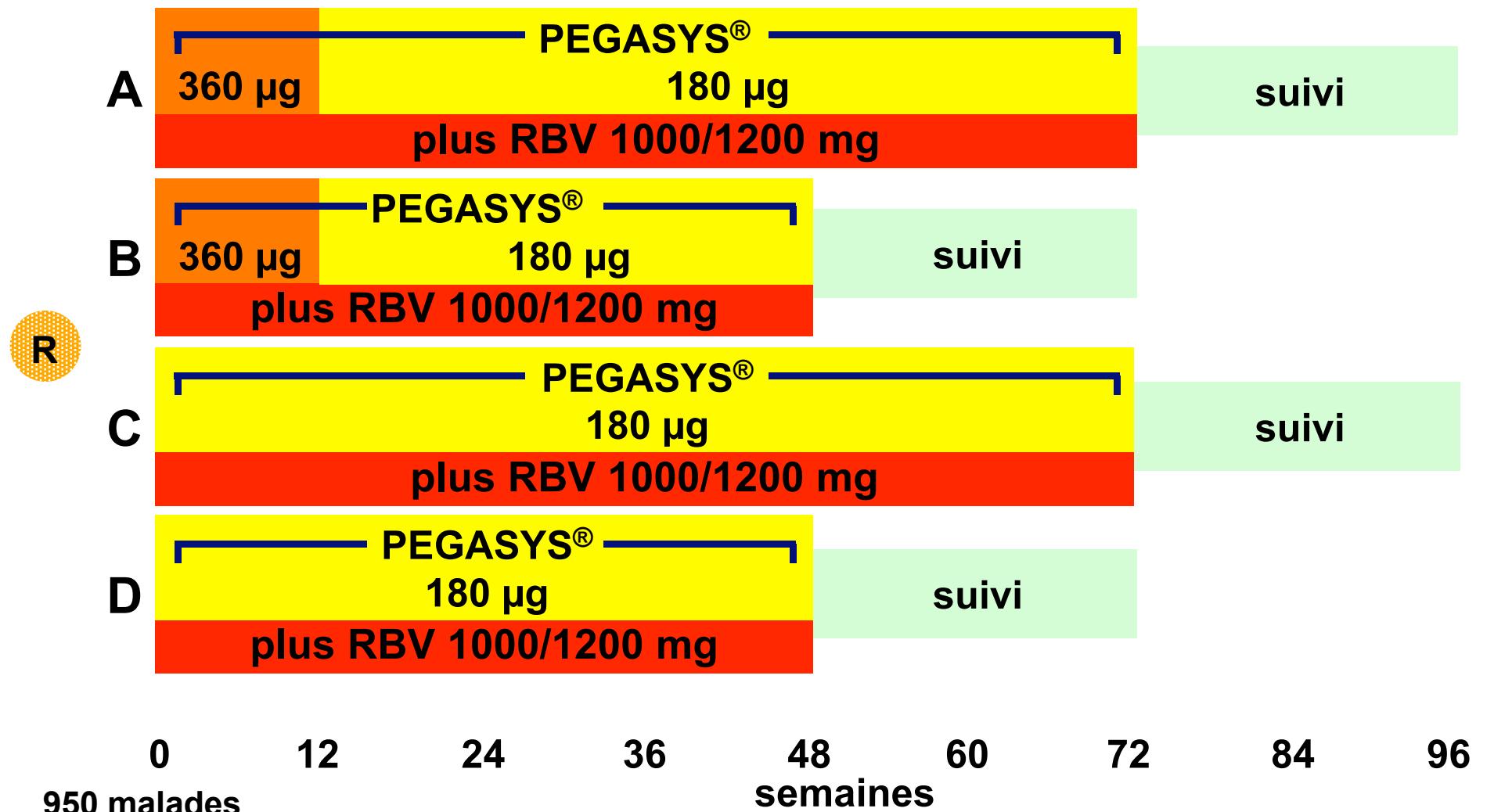
Réponse virologique soutenue en fonction  
du statut thérapeutique (n = 1 354)



## Les désillusions dans le traitement de l'hépatite C:

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

# Etude REPEAT : Retraitemen<sup>t</sup> par PEG-IFN\_2a + ribavirine



# Etude REPEAT : Retraitements par PEG-IFN\_2a + ribavirine

A (n = 317)	B (n = 156)	C (n = 156)	D (n = 313)
360/180 µg/sem	360/180µg/sem	180 µg/sem	180 µg/sem
72 sem	48 sem	72 sem	48 sem
% SVR	16	7	14
	<b>A+B = 13</b>		<b>C+D = 10</b>
	<b>A+C = 16</b>		<b>B+D = 8</b>
			<b>p &lt; 0,006</b>
% rechute	52	78	64
% 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  $\alpha$ 2a 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

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

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

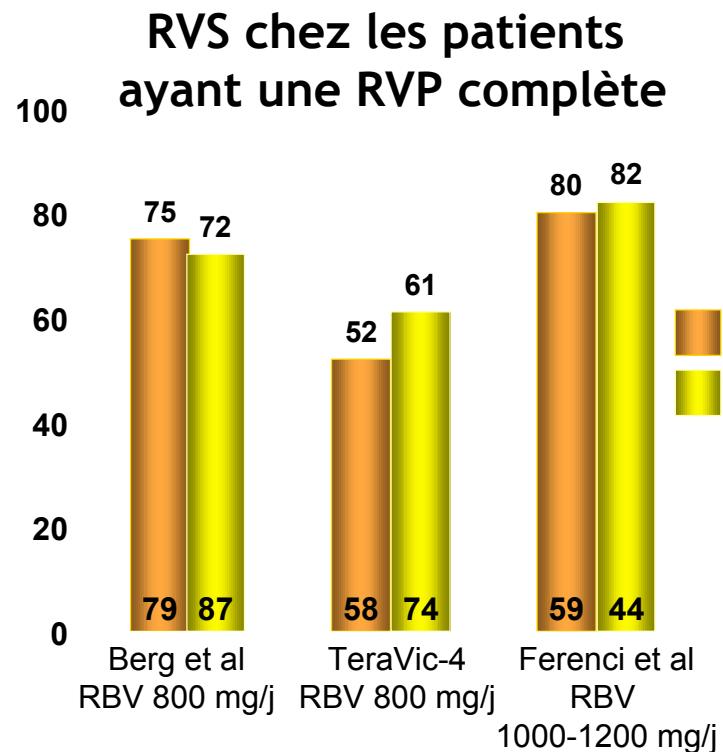
Di Bisceglie A et al, AASLD 2007, LB1, 290A

## Les espoirs dans le traitement de l'hépatite C:

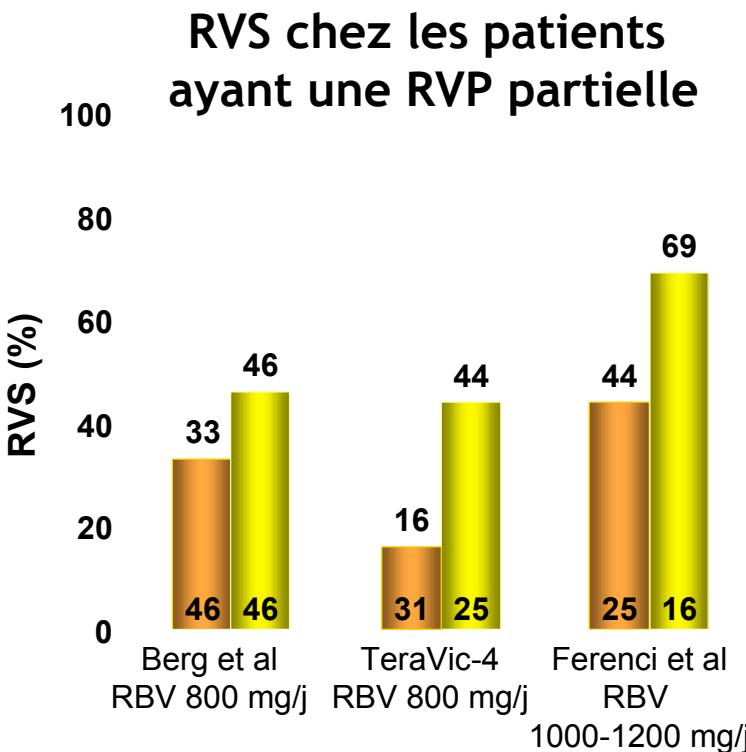
- Prolongation des durées
- Nouveaux traitements
- Bénéfices associés à la viro-suppression

# 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  $\alpha$ -2a + ribavirine



RVP complète : ARN VHC  $< 50$  UI/ml S12

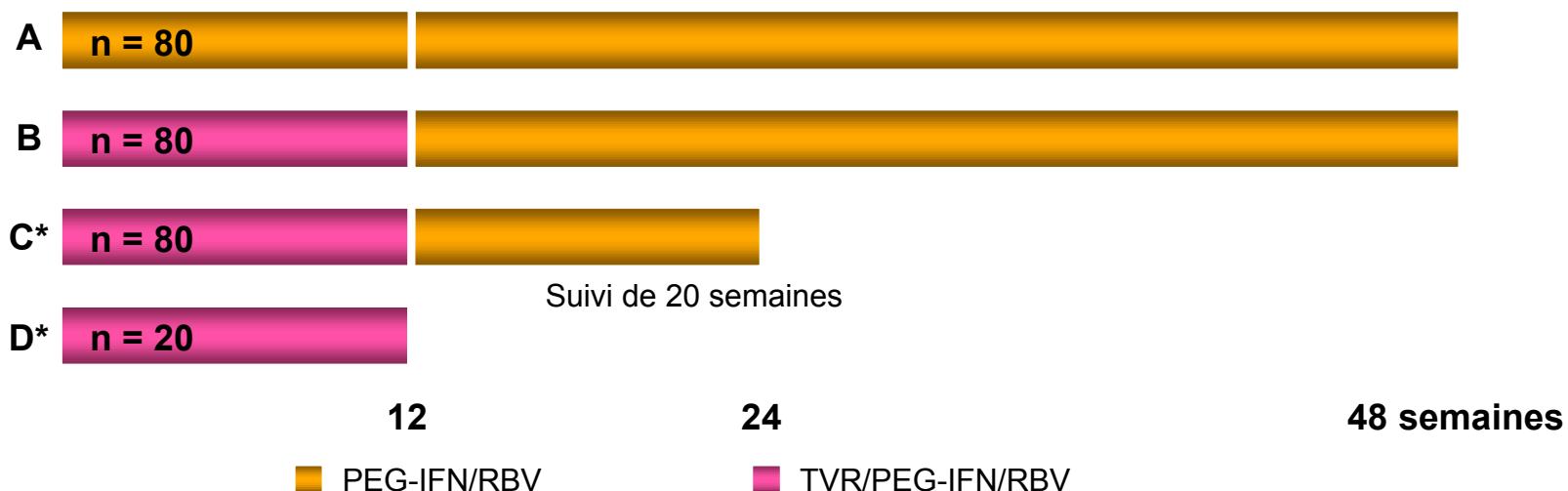


RVP partielle : ARN  $\Delta > 2 \log$  UI et ARN VHC  $> 50$  UI/ml S12

# Efficacité 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  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem



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

# Efficacité 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	79	51 (65%)
Peg/RBV 36 sem		
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
<b>Peg/RBV 48 sem</b>	<b>81</b>	<b>13</b>	<b>41</b>
<b>TVR/Peg/RBV 12 sem</b>	<b>82</b>	<b>69</b>	<b>73</b>
<b>Peg/RBV 12 sem</b>			
<b>TVR/Peg/RBV 12 sem</b>	<b>82</b>	<b>80</b>	<b>79</b>
<b>TVR/Peg sans RBV 12 sem</b>	<b>78</b>	<b>51</b>	<b>62</b>

# Efficacité du telaprevir

## Génotype 1 naïfs: Prove 2

### Analyse intermédiaire à 36 semaines (2)

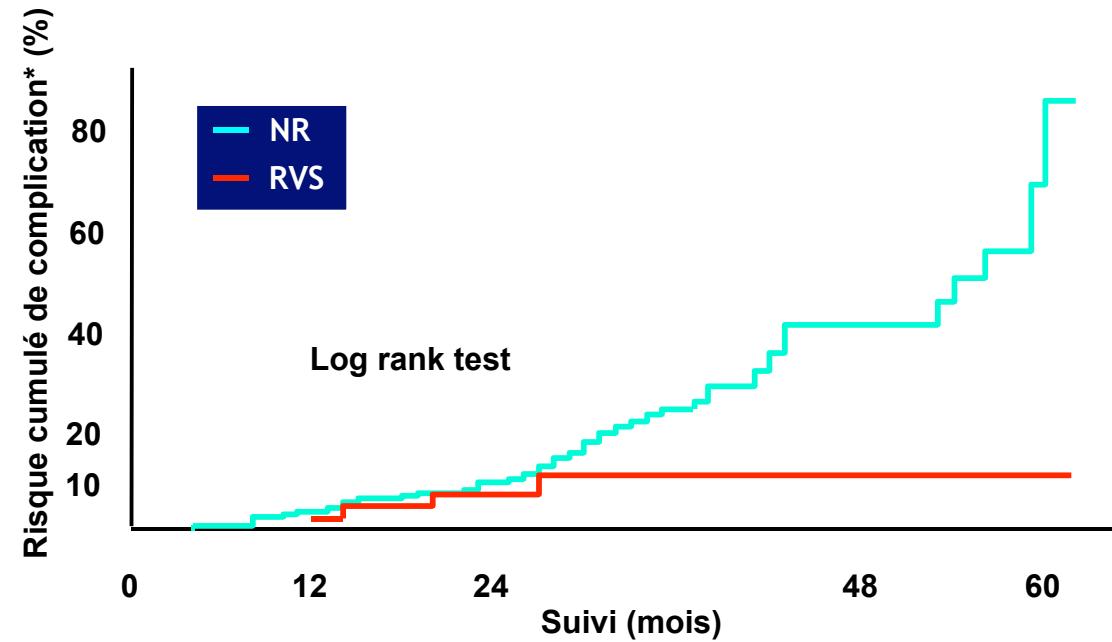
	n	% HCV RNA négatif
Peg/RBV 48 sem	81	en cours
TVR/Peg/RBV 12 sem	82	65% (à 12 semaines)*
Peg/RBV 12 sem		
TVR/Peg/RBV 12 sem	82	59% (à 24 semaines)**
TVR/Peg sans RBV 12 sem	78	29% (à 24 semaines)

\* 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  $\alpha$ 2b 1  $\mu$ g/kg/sem. (n = 43) ou PegIFN  $\alpha$ 2b 1-1,5  $\mu$ 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

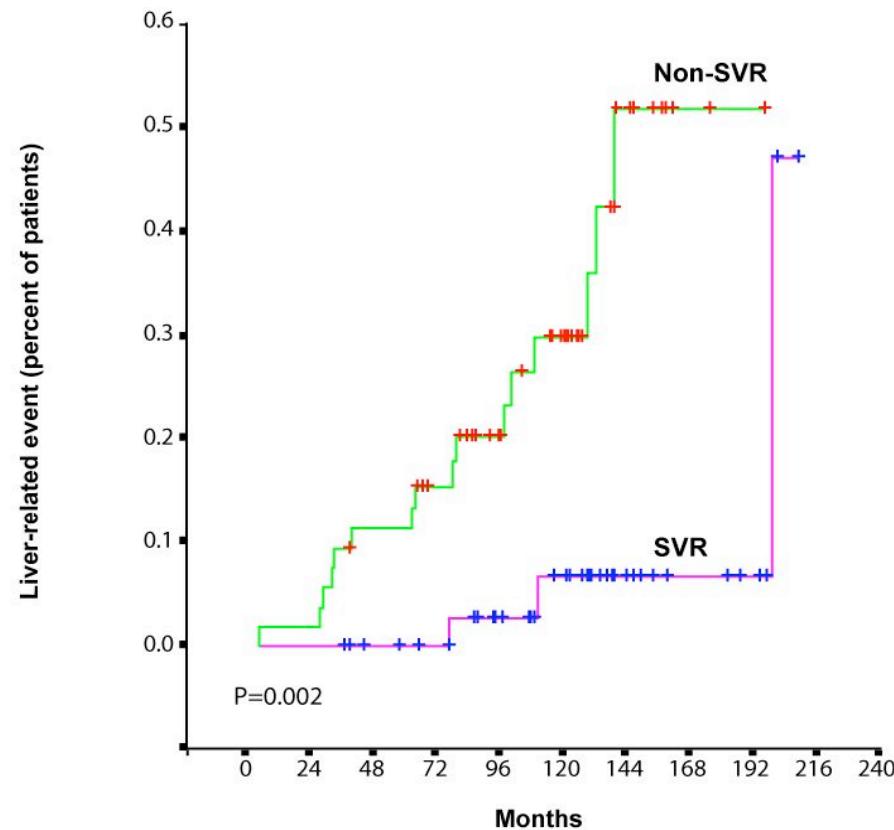


1/5 des cirrhotiques traités ont une RVS

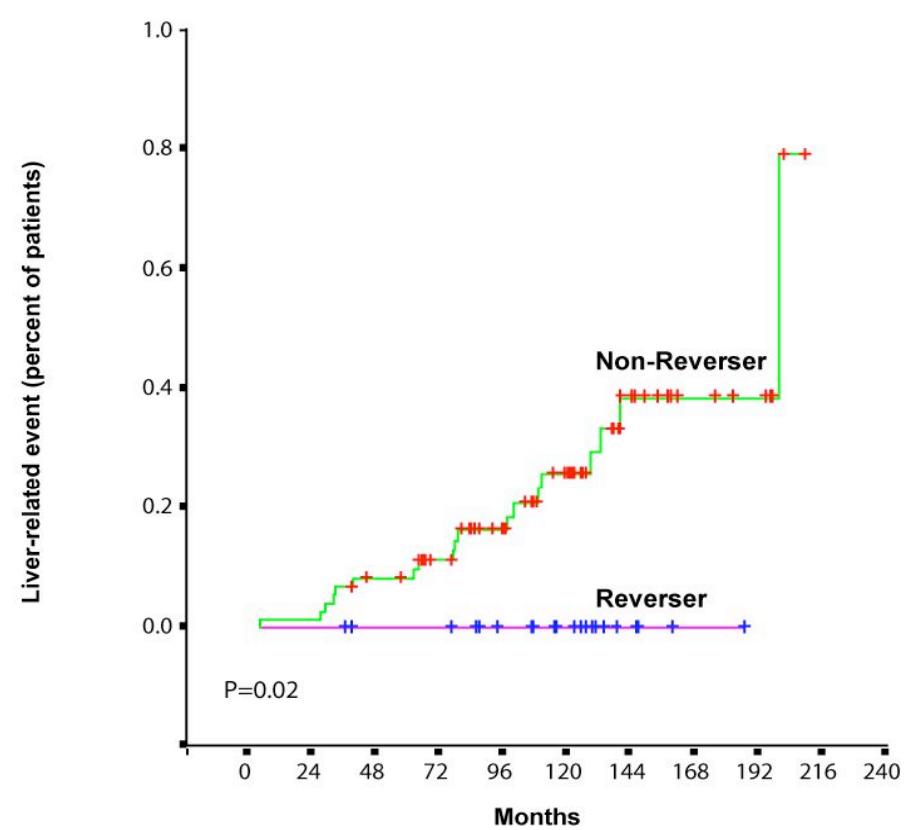
→ Adhérence insuffisante du fait des effets secondaires, notamment hématologiques  
Réduction des complications après RVS en l'absence d'HTP et d'IHC

# 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	11	6	2	1
SVR	44	43	40	36	29	19	11	7	7	3



Number at risk										
Non-Reverser	76	74	65	56	44	29	14	8	8	1
Reverser	24	23	22	20	15	9	3	1	1	1

# Impact de la RVS et de la réversibilité de la cirrhose

## Impact sur la mortalité

