

VHC : rechuteurs & non-répondeurs

Philippe Sogni

Université Paris Descartes

Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin - Paris



Définitions des échecs thérapeutiques

Réponse	PCR du VHC
Nulle (NR)	↓ < 2 log à S12
Lente (NR)	↓ > 2 log à S12 (mais détectable) et + à S24
Echappement	PCR – en cours de traitement mais + en fin de traitement
Rechute (RR)	PCR – en fin de traitement mais + 6 mois après arrêt du traitement

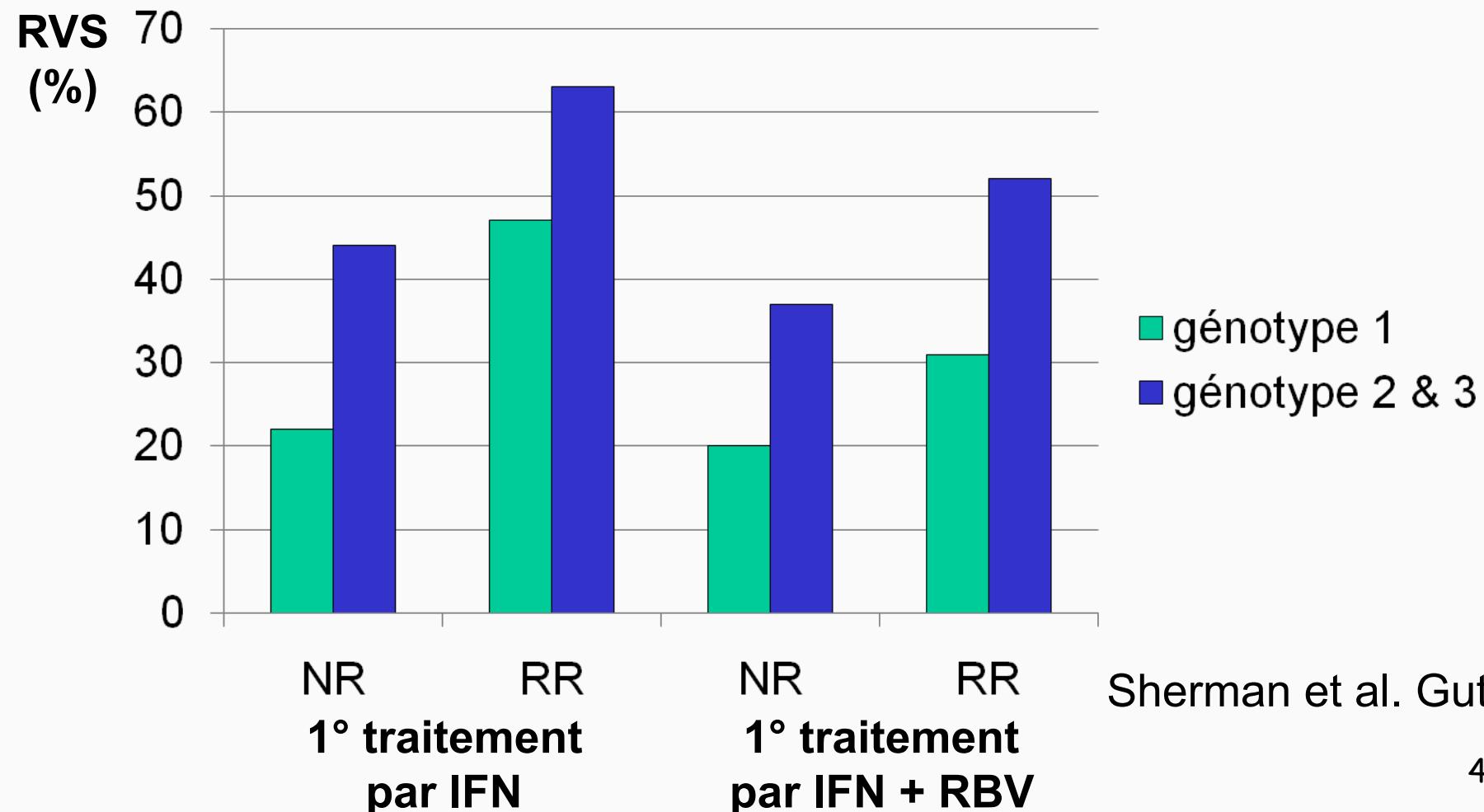
Analyse de l'échec d'un 1^{er} traitement

- Type d'échec : NR / rechute (NR nul / NR lent)
- Type de 1^{er} traitement : IFN / IFN + RBV / PEG-IFN + RBV
- Durée du traitement
- Doses reçues pour IFN et pour RBV
- Nécessité de décroissance des doses
- Nécessité d'utilisation de facteurs de croissance (EPO et/ou G-CSF)
- Analyse de l'observance et de la tolérance

Re-traitement par PEG-IFN + RBV

Type de traitement, type de réponse et génotype

Retraitemen^t par PEG-IFN α -2a 180 μ g/sem. + Ribavirine 800 mg/j pendant 24 – 48 sem. (n = 312)

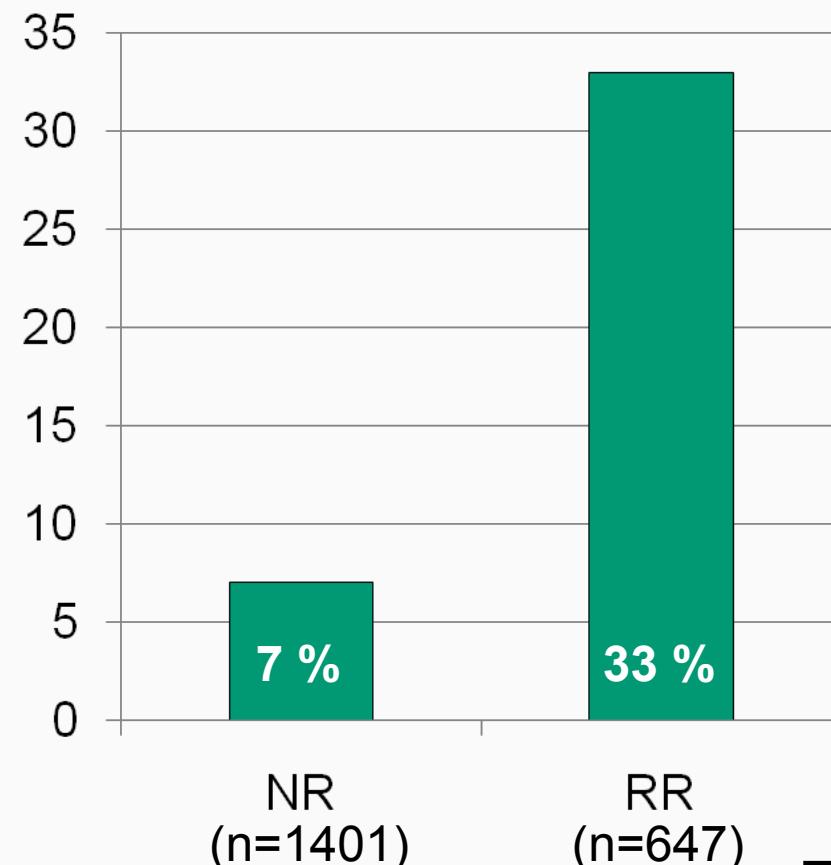


Re-traitement par PEG-IFN + RBV

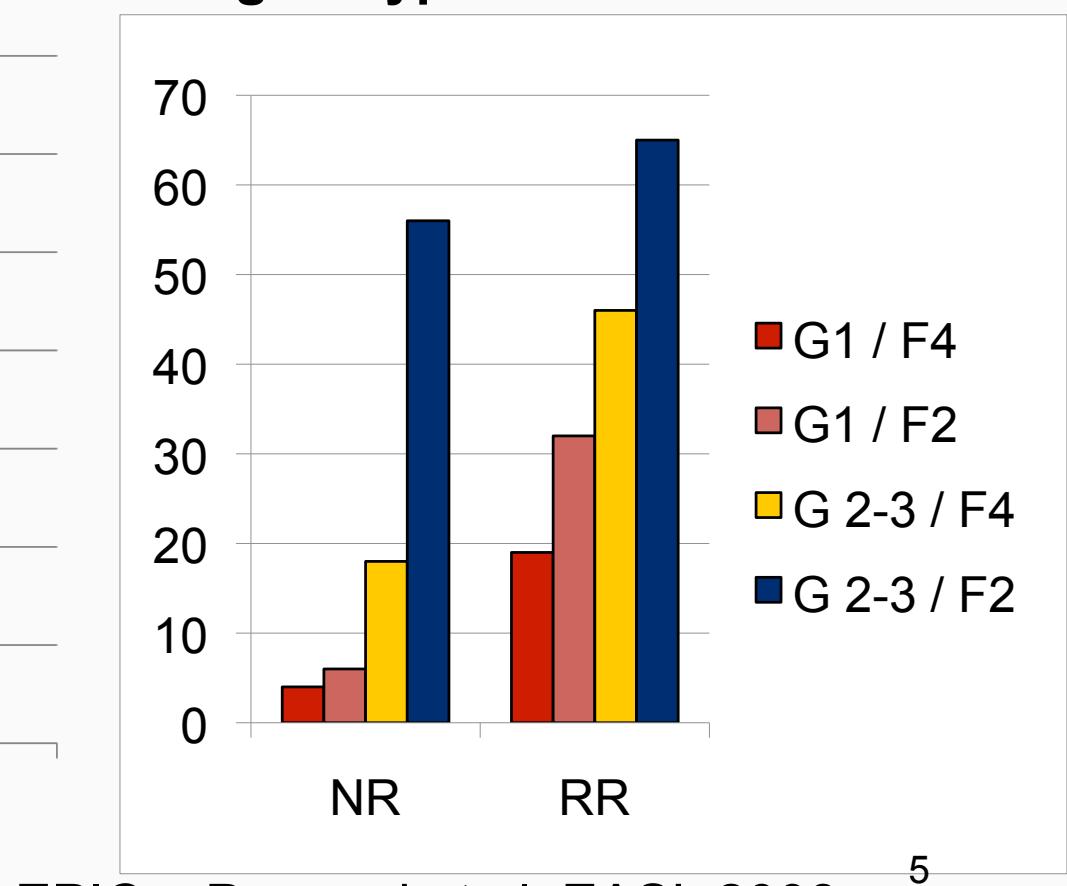
Non-répondeurs ou rechuteurs à PEG-IFN + RBV

Re-traitement par PEG-IFN α -2b 1,5 µg/kg/sem. + Ribavirine 800 - 1400 mg/j

RVS (%) en fonction de la réponse au 1° traitement



RVS (%) en fonction du génotype et de la fibrose



Importance de la cinétique virale à S12

EPIC : patients non-répondeurs ou rechuteurs à un 1^o traitement par IFN + RBV ou par PEG-IFN + RBV

Re-traitement par PEG-IFN α -2b 1,5 µg/kg/sem. + Ribavirine 800 - 1400 mg/j

	Charge virale à S12 de traitement		
	PCR < 50 UI	↓ > 2 log	↓ < 2 log
RVS (%)	56 %	12 %	0 %

PCR < 50 UI à S12	G1 (n = 507)	G2 (n = 58)	G3 (n = 223)	G4 (n = 29)
RVS (%)	48 %	76 %	68 %	62 %

→ la RVP à S12 est le principal facteur associé à la RVS

Re-traitement par PEG-IFN + RBV à bonne dose et à bonne durée

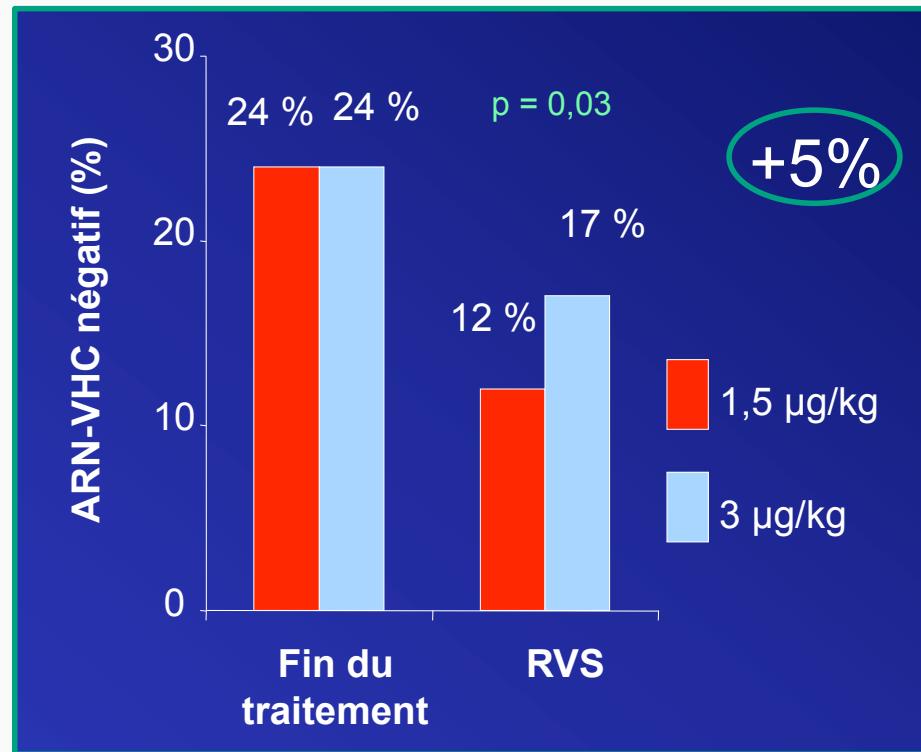
- PEG-IFN α -2a 180 µg/sem ou PEG-IFN α -2b 1,5 µg/kg/sem + Ribavirine 1.000 – 1.400 mg/j
 - Licite chez les patients F3 – F4
 - Licite chez les rechuteurs à un 1° traitement
 - Licite chez les patients non-répondeurs à une 1°traitement par IFN monothérapie
 - Licite chez les patients avec une observance insuffisante lors du 1° traitement
 - Stop à S12 si absence de RVP

Chez les patients NR à IFN + RBV ou PEG-IFN + RBV ?
→ Intérêt ↑ dose ou ↑ durée ?

Intérêt ↑ dose d'interféron ?

RENEW : NR à IFN + RBV

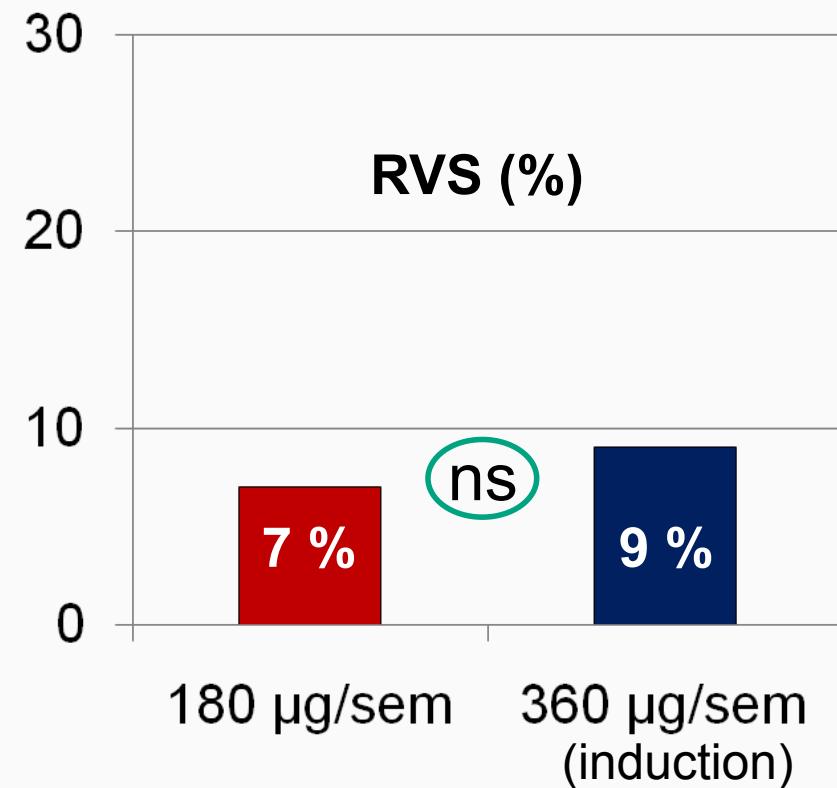
PEG-IFN α -2b 1,5 vs. 3,0 $\mu\text{g/kg/sem}$
+ Ribavirine 12 – 15 mg/kg/j pendant
48 semaines



Gross et al. AASLD 2005

REPEAT : NR à PEG-IFN + RBV

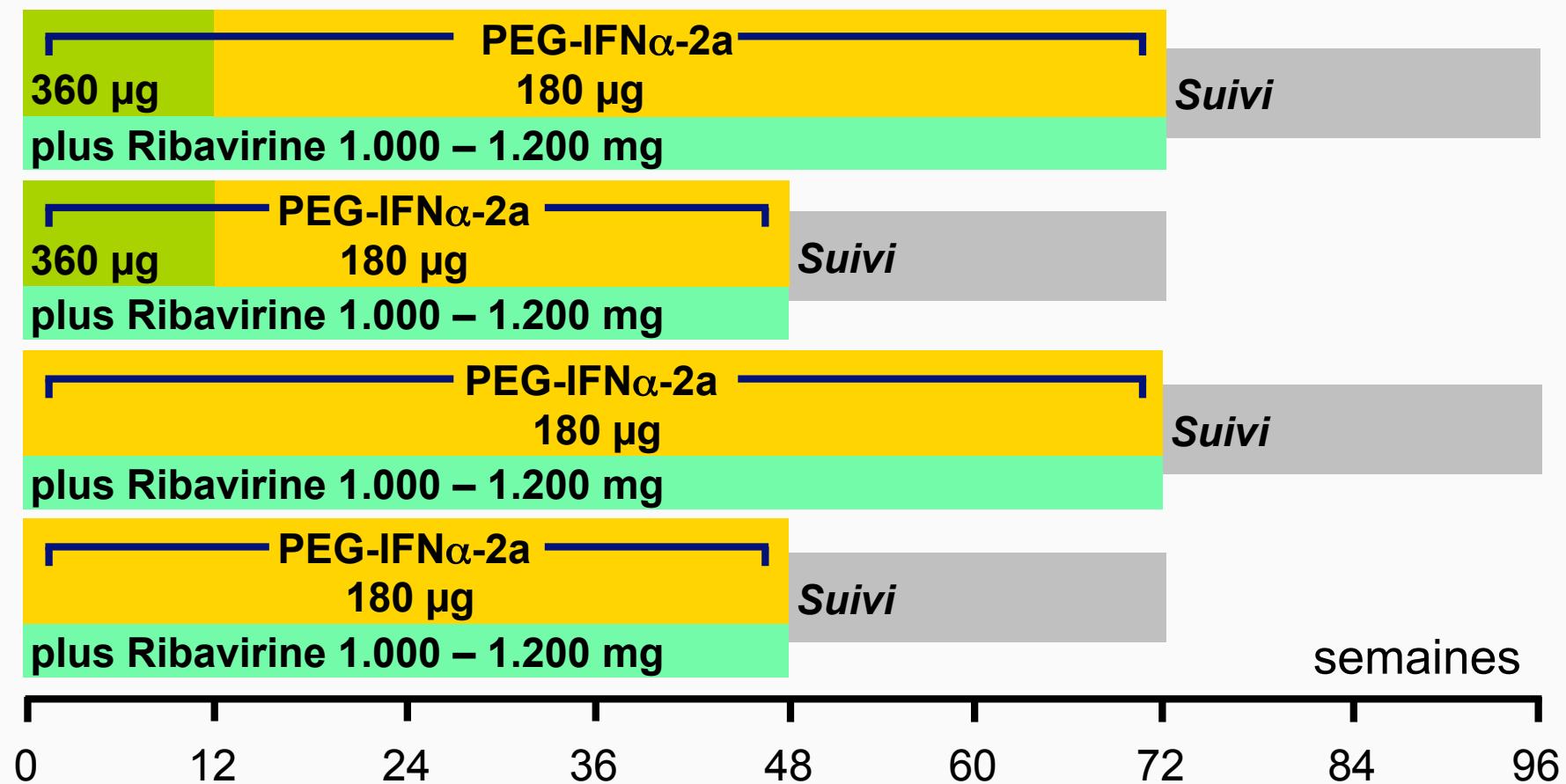
PEG-IFN α -2a 180 vs. 360 $\mu\text{g/sem}$
(induction) + Ribavirine 1000 – 1200 mg/j
pendant 48 semaines



Jensen et al. AASLD 2007

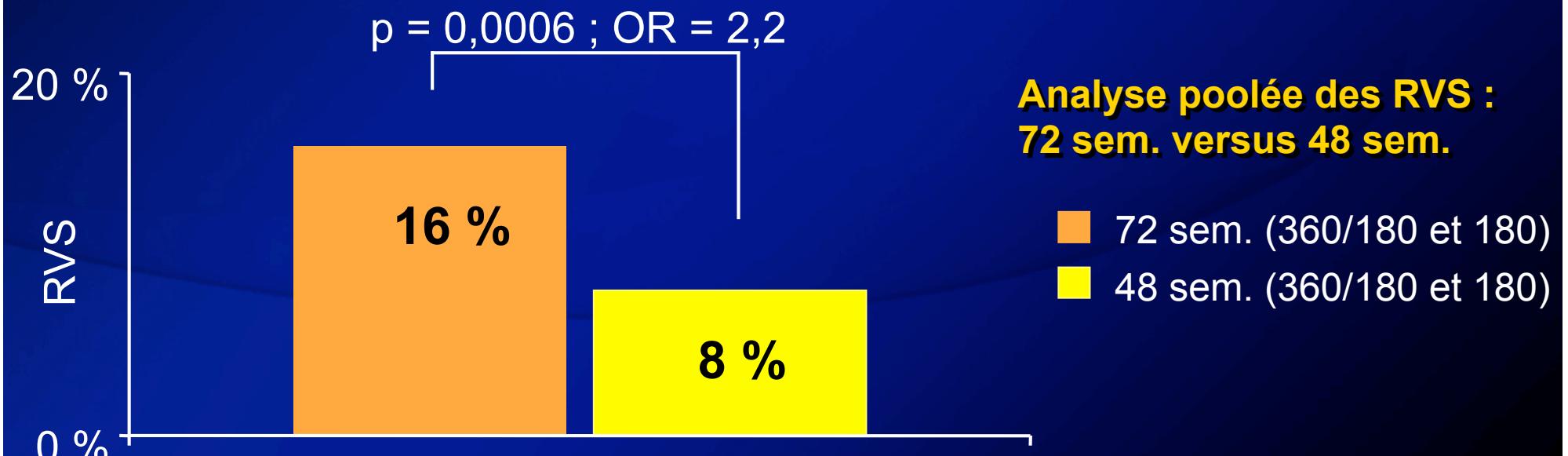
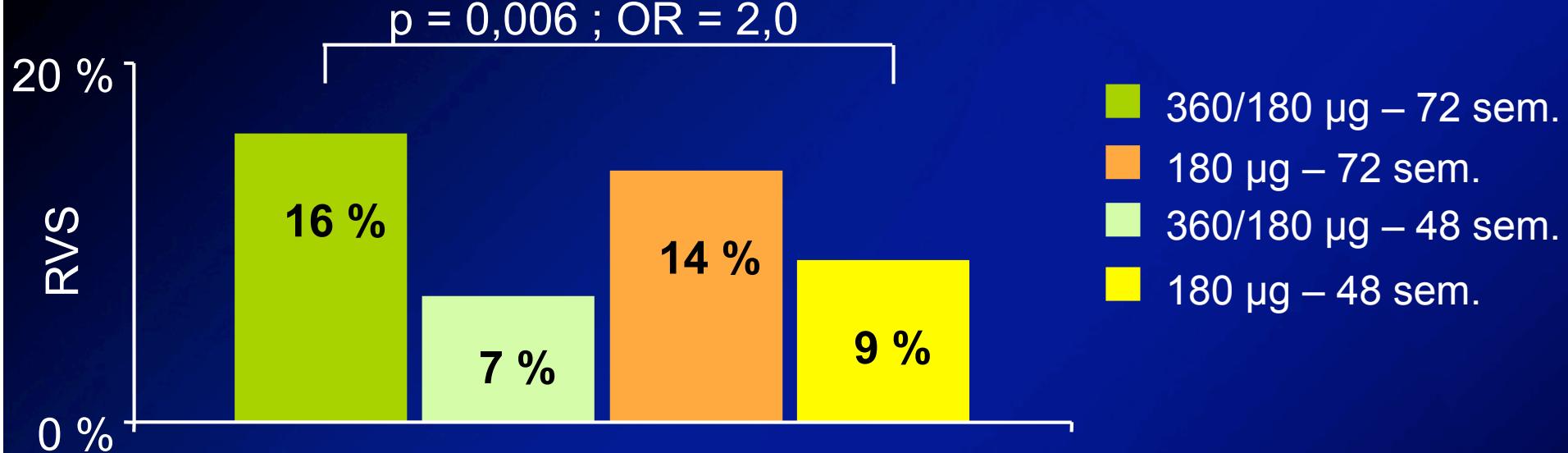
Intérêt ↑ durée ?

REPEAT : NR à PEG-IFN + RBV (n = 950; randomisation 2:1:1:2)



Traitement des non répondeurs à PEG-IFN α -2b + ribavirine

Résultats finaux de l'étude REPEAT (2)



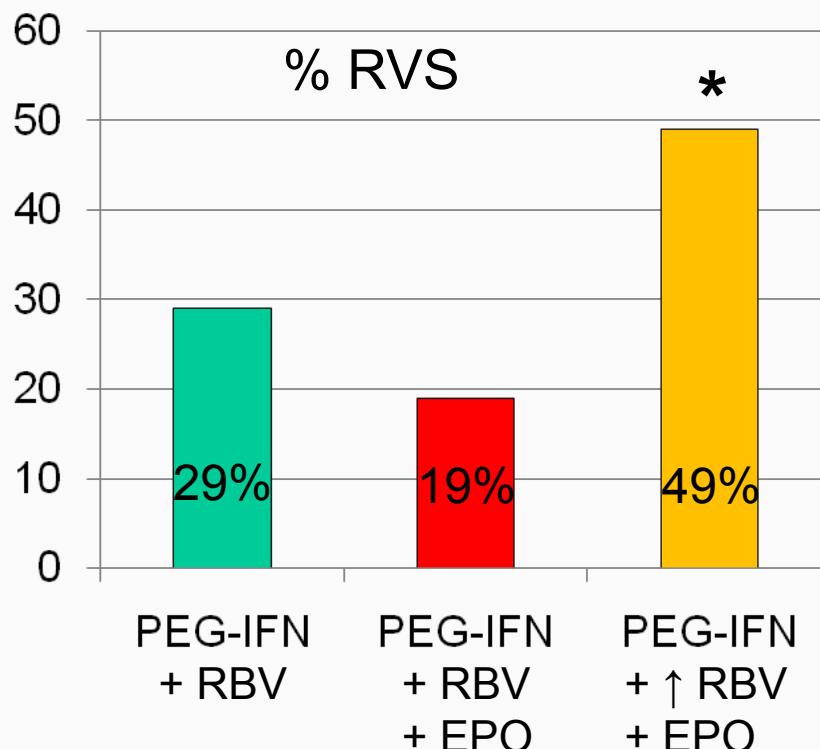
Autres : ce qui peut marcher !

- Suivi systématique par une infirmière
Augmente l'observance et les chances de RVS (43 % vs. 36 %) (Larrey et al. AASLD 2007)
- Traitement substitutif
Permet une observance et une RVS comparable entre usagers de drogues substitués et autres (CHEOBS)
- Surcharge en fer liée au VHC
Diminue les chances de réussite du traitement
Les saignées augmentent les chances de RVS sous interféron monothérapie (méta-analyse, OR = 2,43)
- Facteurs de croissance

Facteurs de croissance

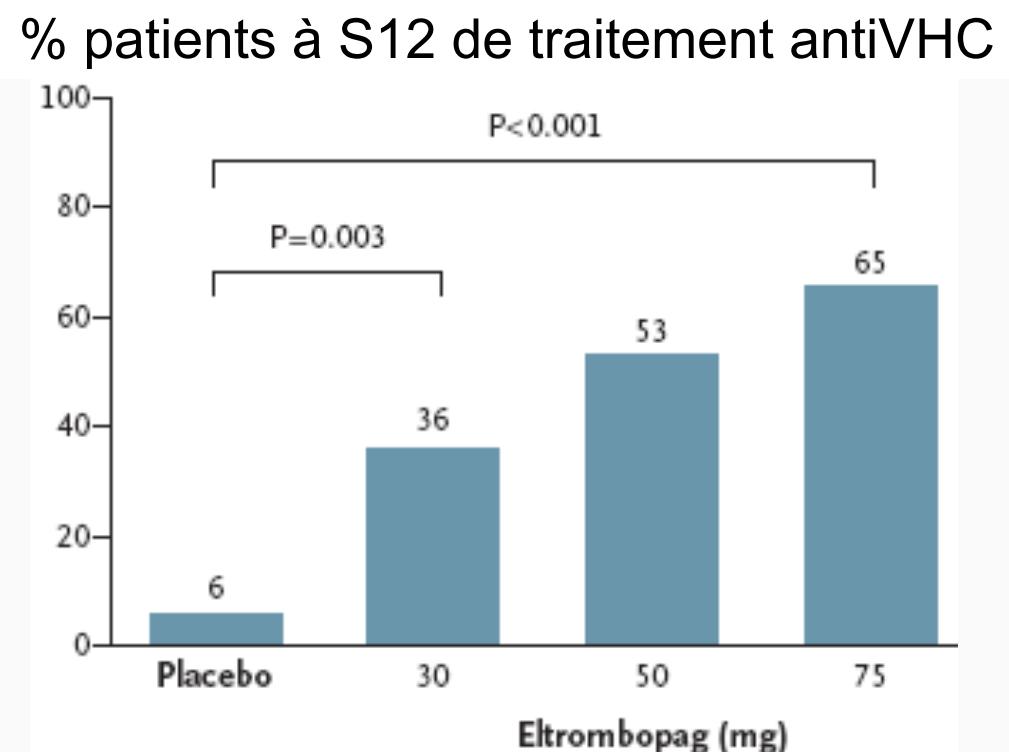
EPO, G-CSF, Eltrombopag

VHC naïfs génotype 1 : PEG-IFN α -2b 1,5 µg/kg/sem + RBV 800 – 1400 mg/j vs. idem + EPO vs. idem + RBV 1000 – 1600 mg/j + EPO



Shiffman et al. Hepatology 2007

Cirrhoses VHC & plaquettes < 70.000
Eltrombopag vs. placebo pdt 4 sem. puis
PEG-IFN + RBV (plaquettes > 100.000)



McHutchison et al. N Engl J Med 2007

Autres : ce qui ne marche pas !

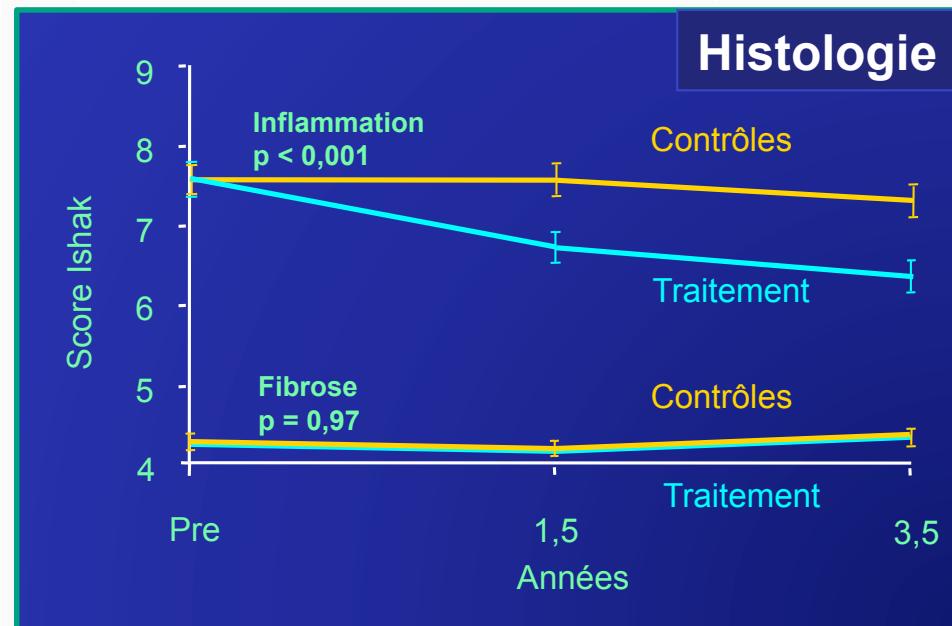
- Insulino-résistance associée au VHC
 - L'IR aggrave les lésions hépatiques et diminue les chances de réussite du traitement anti-viral
Pas de bénéfice démontré d'un traitement diminuant l'IR
- Traitement systématique par anti-dépresseur
 - Bénéfice d'un traitement au cas par cas par IRS sous traitement antiviral (Kraus et al. Gut 2008)
Absence de bénéfice démontré des IRS en systématique :
2 études (+ PAROPEG ?)
- Traitement suspensif

Traitement suspensif

HALT-C : NR à PEG-IFN + RBV
Fibrose Ishak 3 – 6 (Child-Pugh A)

PEG-IFN α -2a : 90 µg/sem n = 517

Pas de traitement n = 533

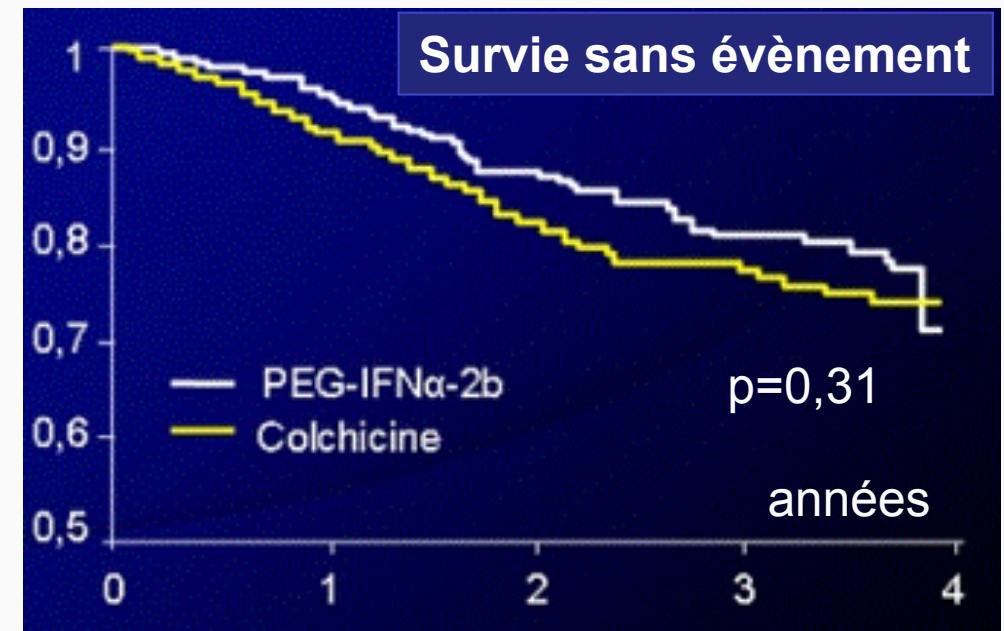


Di Bisceglie et al. N Engl J Med 2008

COPilot : NR à un 1° traitement
Fibrose F3 ou F4 (Child-Pugh A)

PEG-IFN α -2b : 0,5 µg/kg/sem n = 286

Colchicine : 0,6 mg x 2/j n = 269



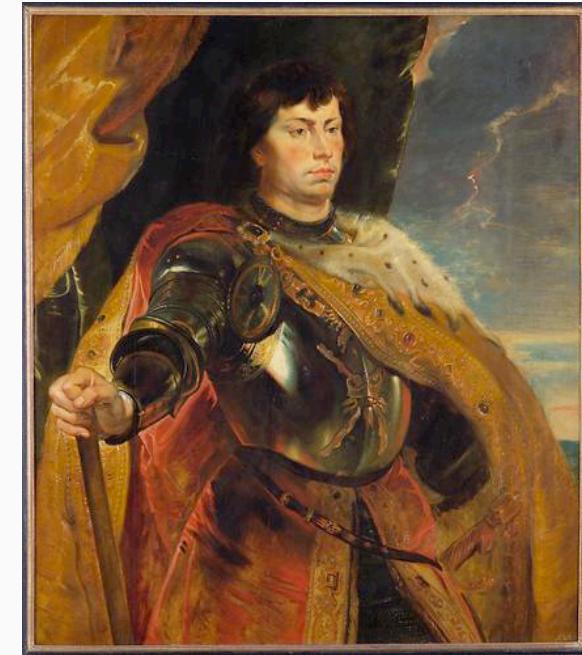
Afdahl et al. EASL 2008 ¹⁴

Re-traitement par PEG-IFN + RBV

- Surtout chez les patients NR à un 1° traitement par IFN + RBV ou PEG-IFN + RBV
 - ↑ durée à 72 semaines de traitement si RVP à S12
 - ↑ dose de Ribavirine et utilisation d'EPO ?
 - ↑ dose de PEG-IFN et utilisation de G-CSF (ou Eltrombopag) ?

Conclusion

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



Charles le Téméraire par
Pierre Paul Rubens (Vienne)

Même en l'absence de RVS

PEG-IFN + RBV optimisé :
NR « nulle » → NR « lente »
NR → RR



Bénéfice probable pour
l'adjonction d'une IP ou IPol :
→ à éviter chez NR « nulle »