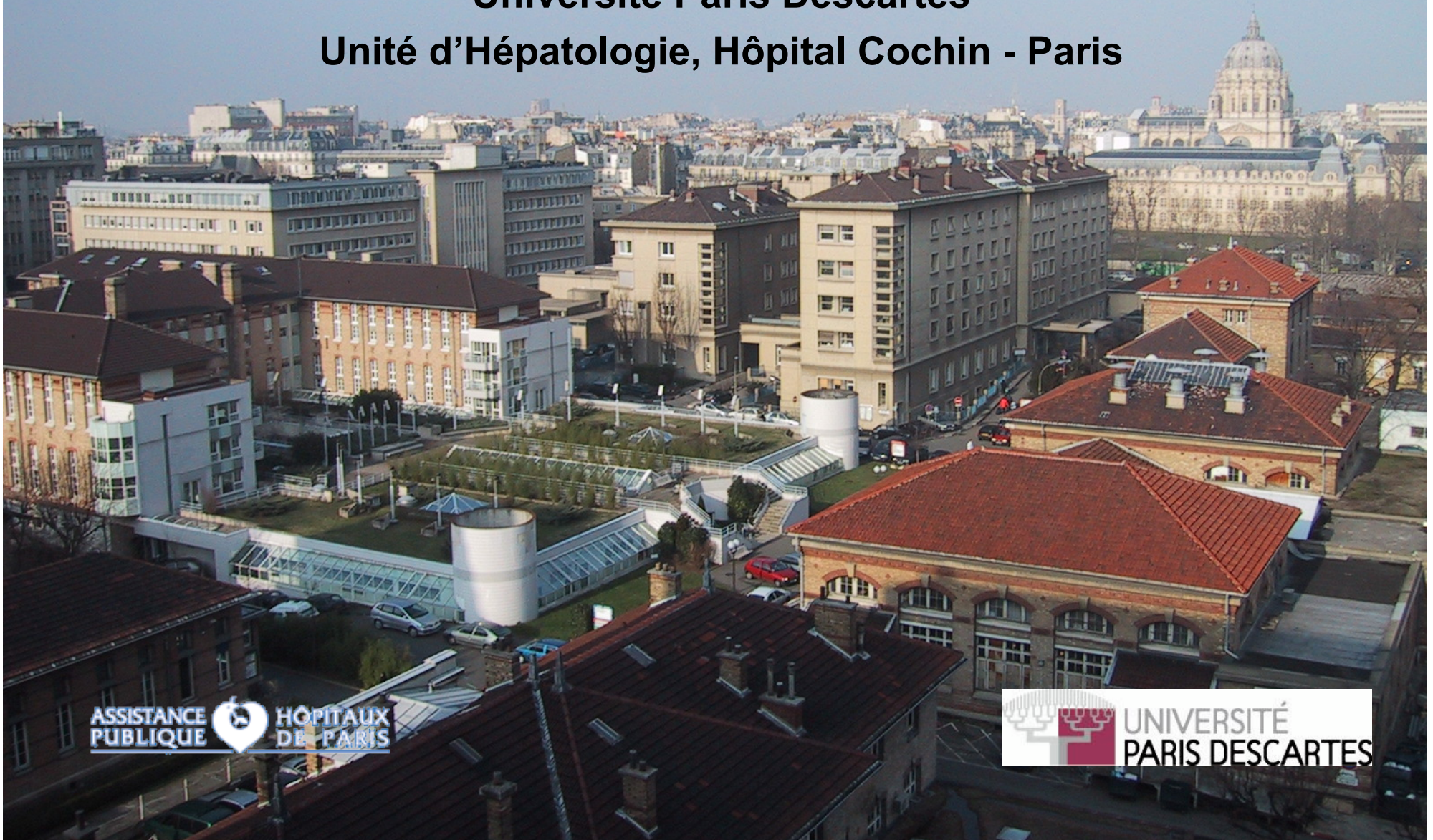


# VHC : rechuteurs & non-répondeurs

**Philippe Sogni**

Université Paris Descartes

Unité d'Hépatologie, Hôpital Cochin - Paris



# Définitions des échecs thérapeutiques

---

Réponse	PCR du VHC
Nulle (NR)	$\downarrow < 2 \log$ à S12
Lente (NR)	$\downarrow > 2 \log$ 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<sup>er</sup> traitement

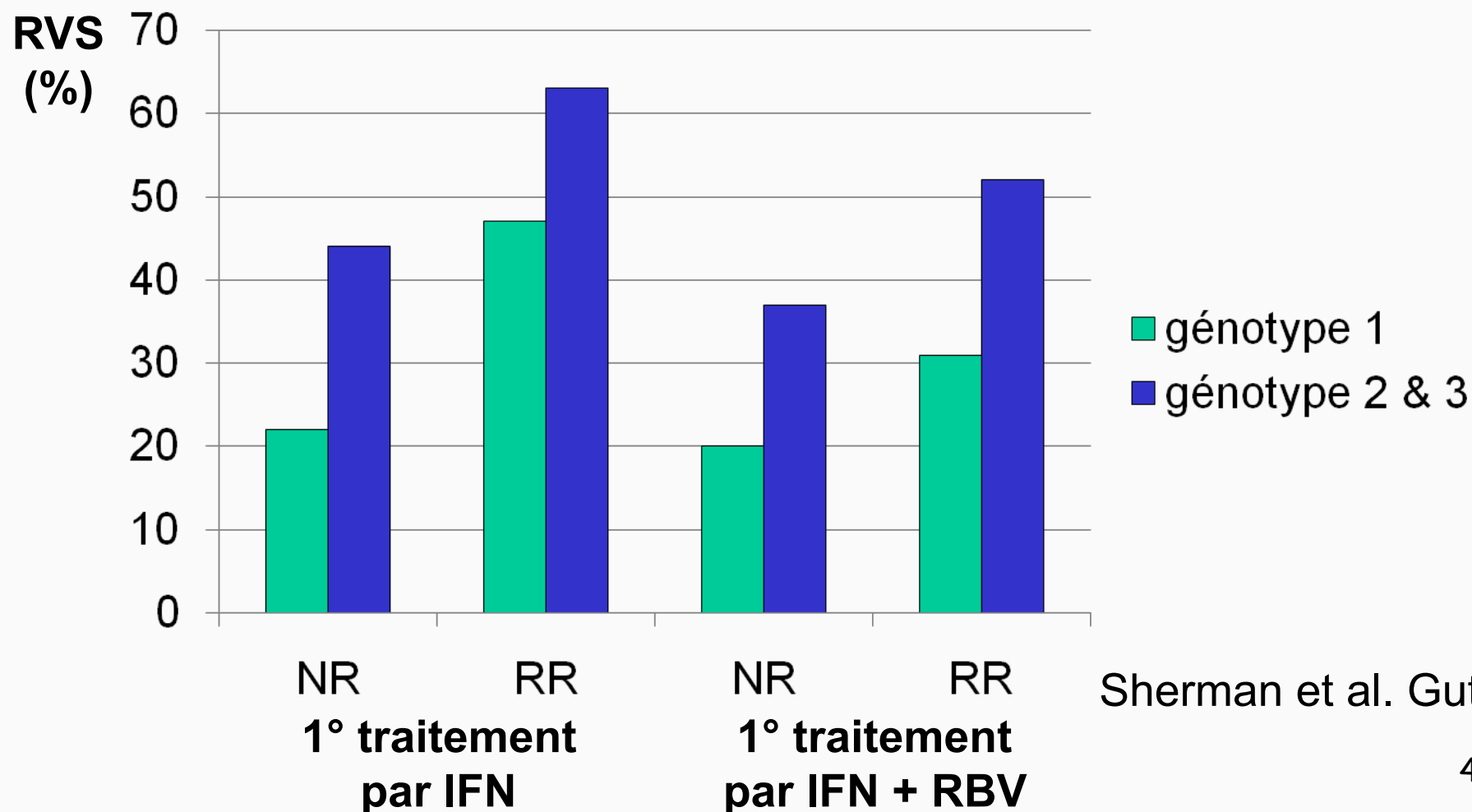
---

- Type d'échec : NR / rechute (NR nul / NR lent)
- Type de 1<sup>er</sup> 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

Retraitement par PEG-IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem. + Ribavirine 800 mg/j pendant 24 – 48 sem. (n = 312)

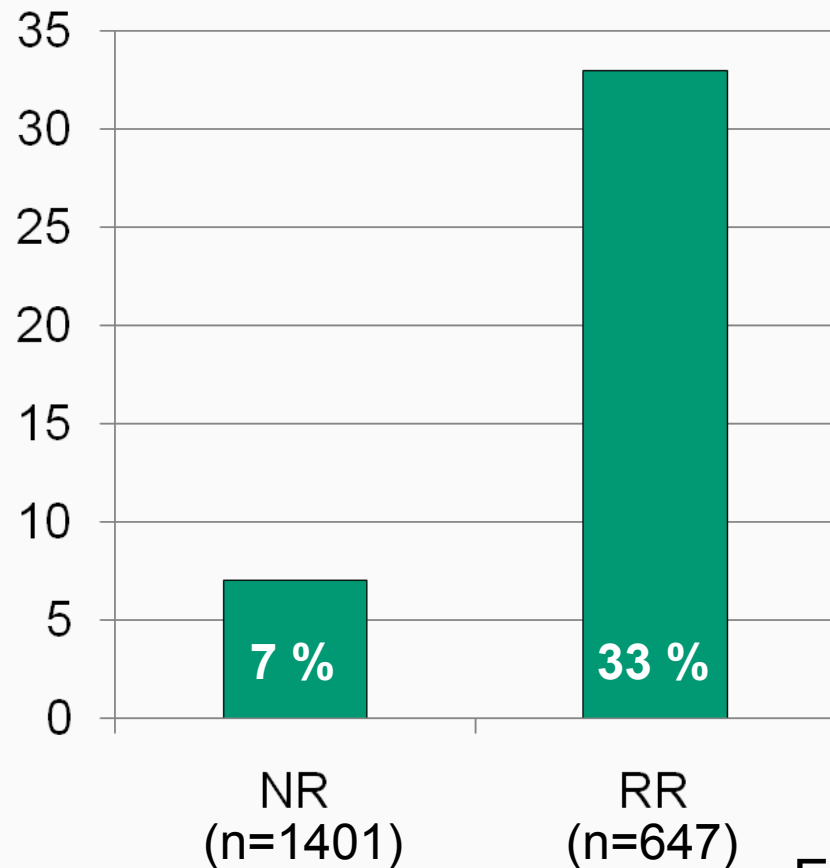


# Re-traitement par PEG-IFN + RBV

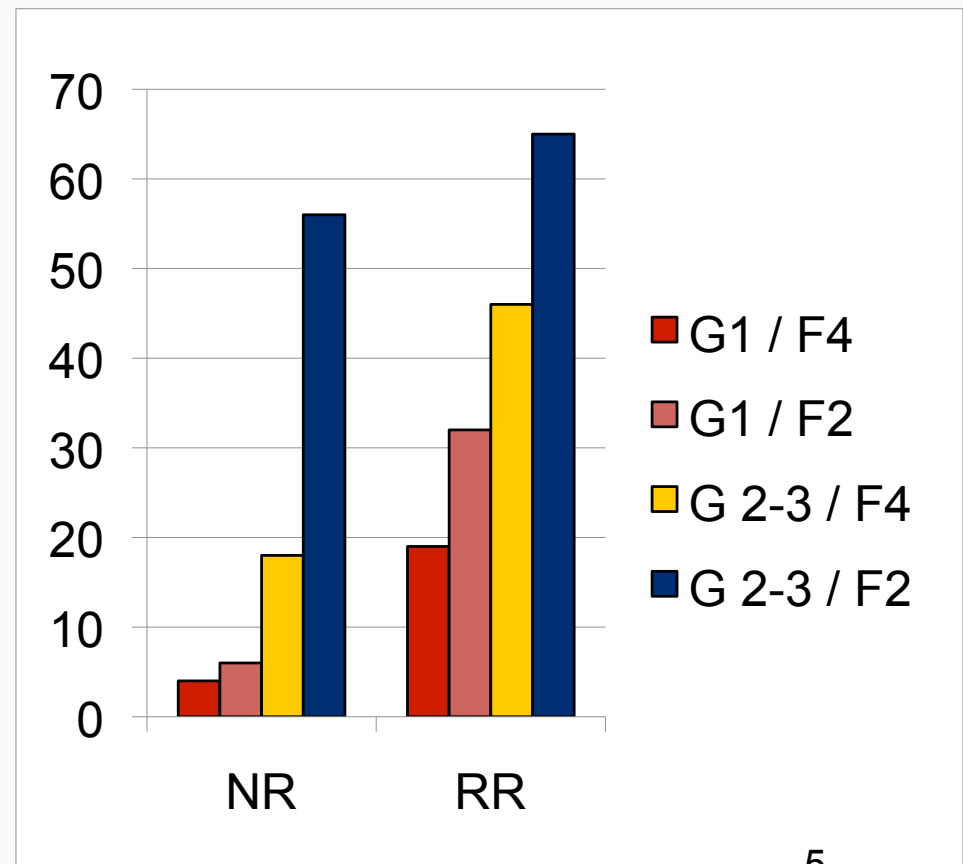
## Non-répondeurs ou rechuteurs à PEG-IFN + RBV

Re-traitement par PEG-IFN $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem. + Ribavirine 800 - 1400 mg/j

RVS (%) en fonction de la réponse au 1<sup>o</sup> 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° traitement par IFN + RBV ou par PEG-IFN + RBV**

**Re-traitement par PEG-IFN $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/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 $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem ou PEG-IFN $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem + Ribavirine 1.000 – 1.400 mg/j
  - Licite chez les patients F3 – F4
  - Licite chez les rechuteurs à un 1<sup>o</sup> traitement
  - Licite chez les patients non-répondeurs à une 1<sup>o</sup>traitement par IFN monothérapie
  - Licite chez les patients avec une observance insuffisante lors du 1<sup>o</sup> traitement
  - Stop à S12 si absence de RVP

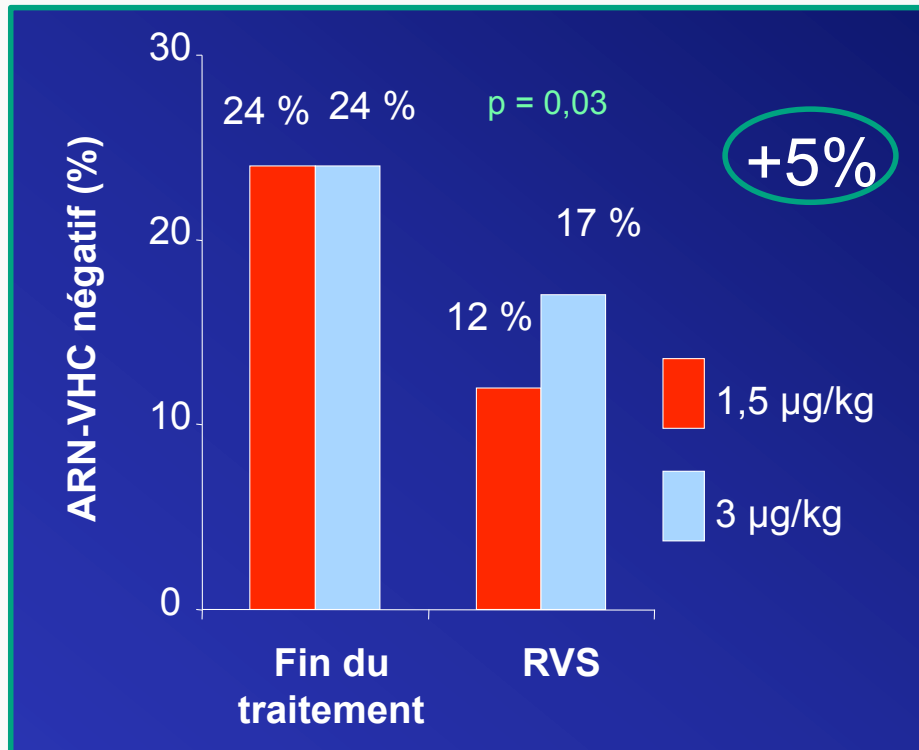
Chez les patients NR à IFN + RBV ou PEG-IFN + RBV ?

→ Intérêt  $\uparrow$  dose ou  $\uparrow$  durée ?

# Intérêt ↑ dose d'interféron ?

## **RENEW** : NR à IFN + RBV

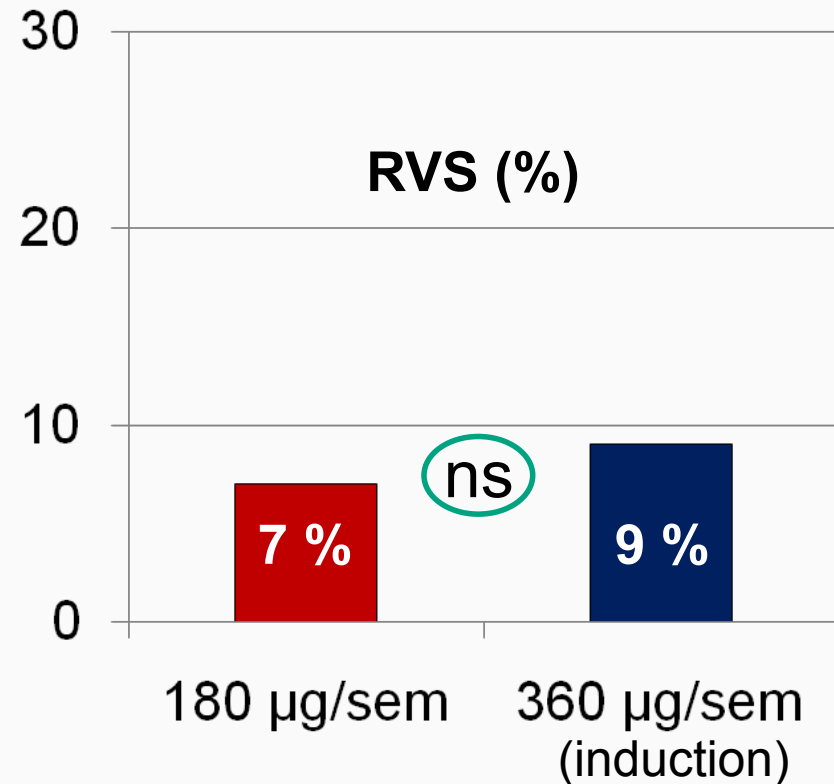
PEG-IFN $\alpha$ -2b 1,5 vs. 3,0  $\mu$ g/kg/sem  
+ Ribavirine 12 – 15 mg/kg/j pendant  
48 semaines



Gross et al. AASLD 2005

## **REPEAT** : NR à PEG-IFN + RBV

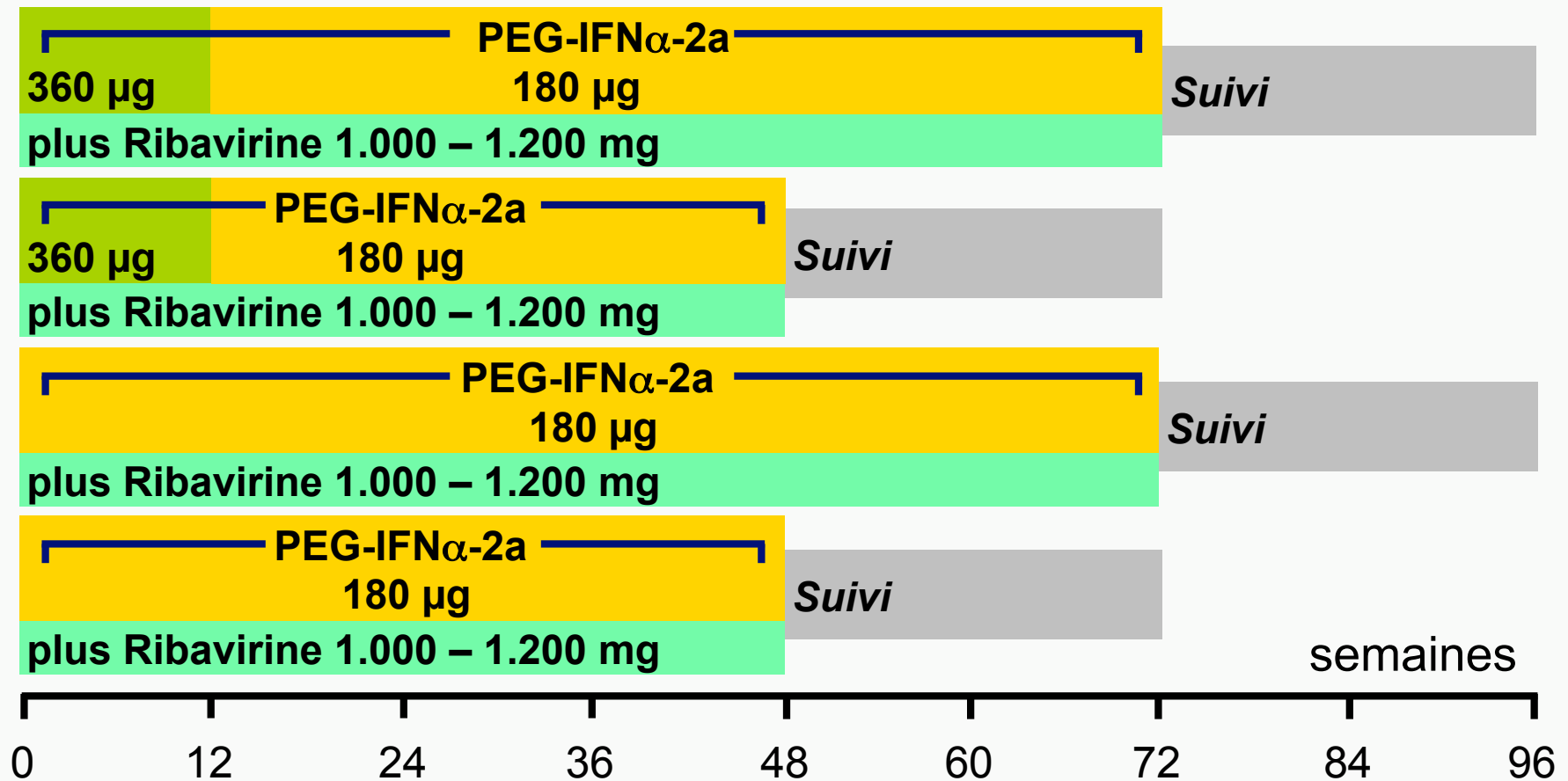
PEG-IFN $\alpha$ -2a 180 vs. 360  $\mu$ g/sem  
(induction) + Ribavirine 1000 – 1200 mg/j  
pendant 48 semaines



Jensen et al. AASLD 2007

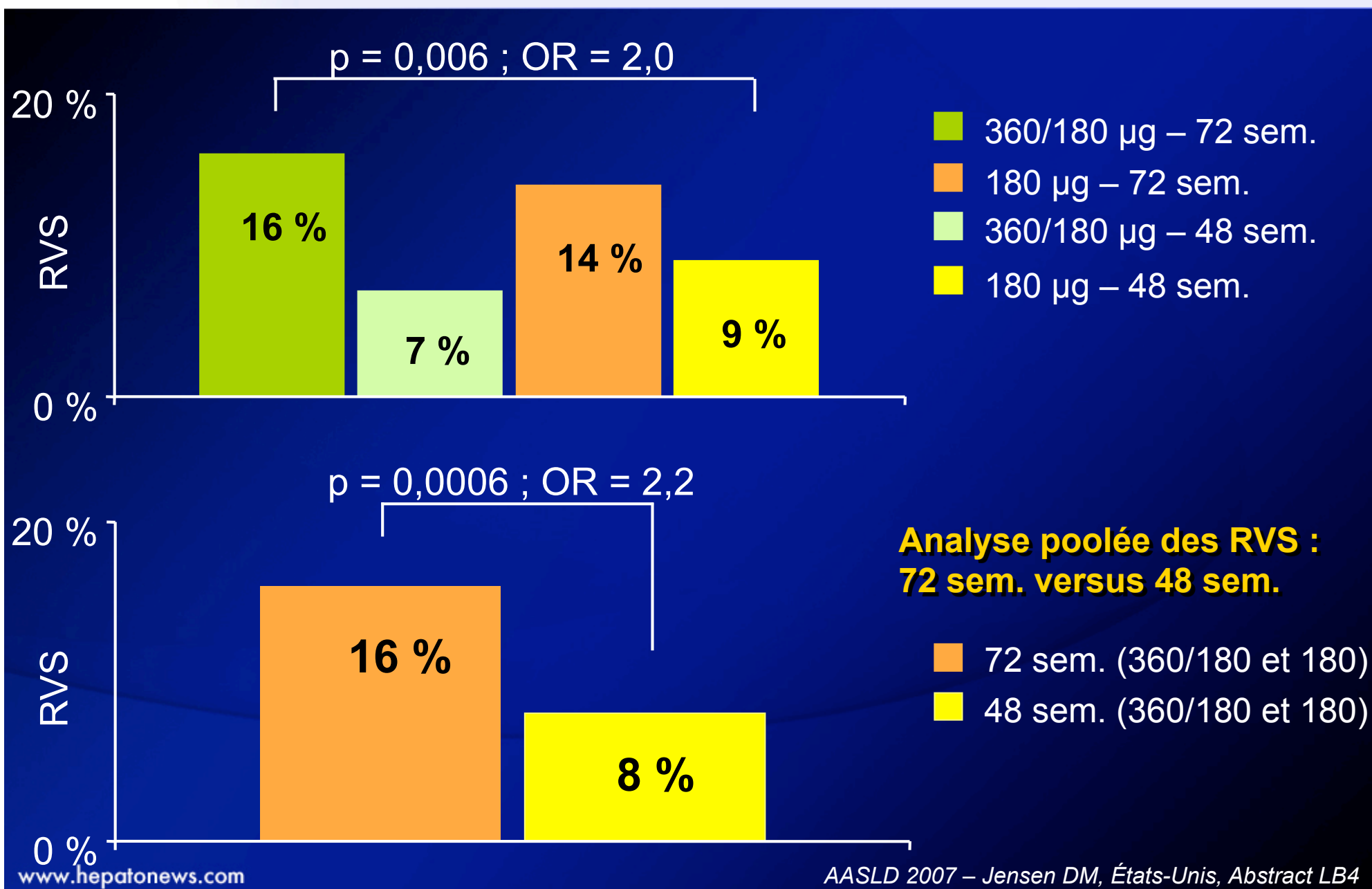
# Intérêt ↑ durée ?

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



## Traitement des non répondeurs à PEG-IFN $\alpha$ -2b + ribavirine

### Résultats finaux de l'étude REPEAT (2)



# Autres : ce qui peut marcher !

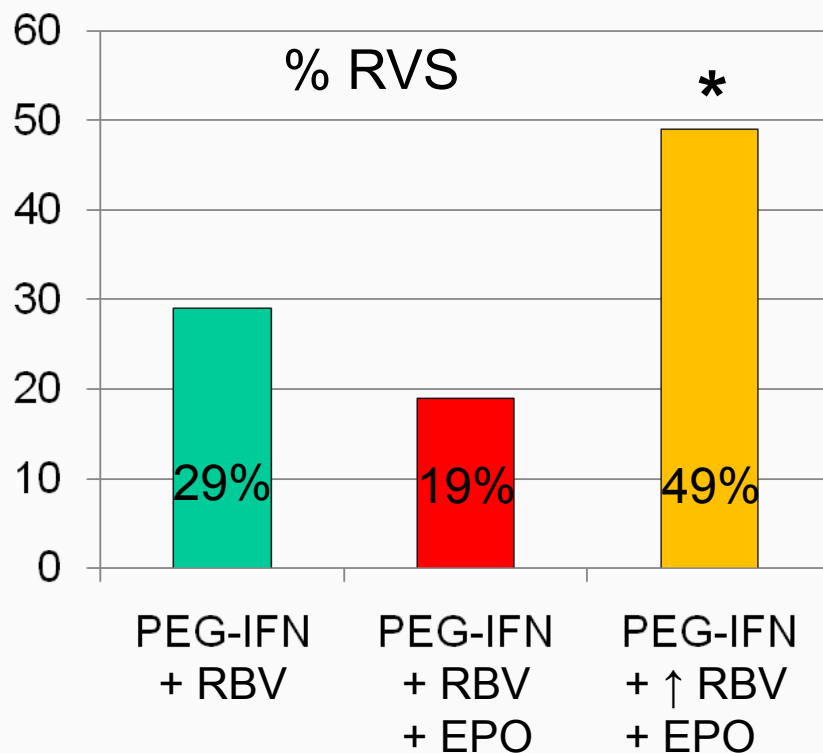
---

- 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

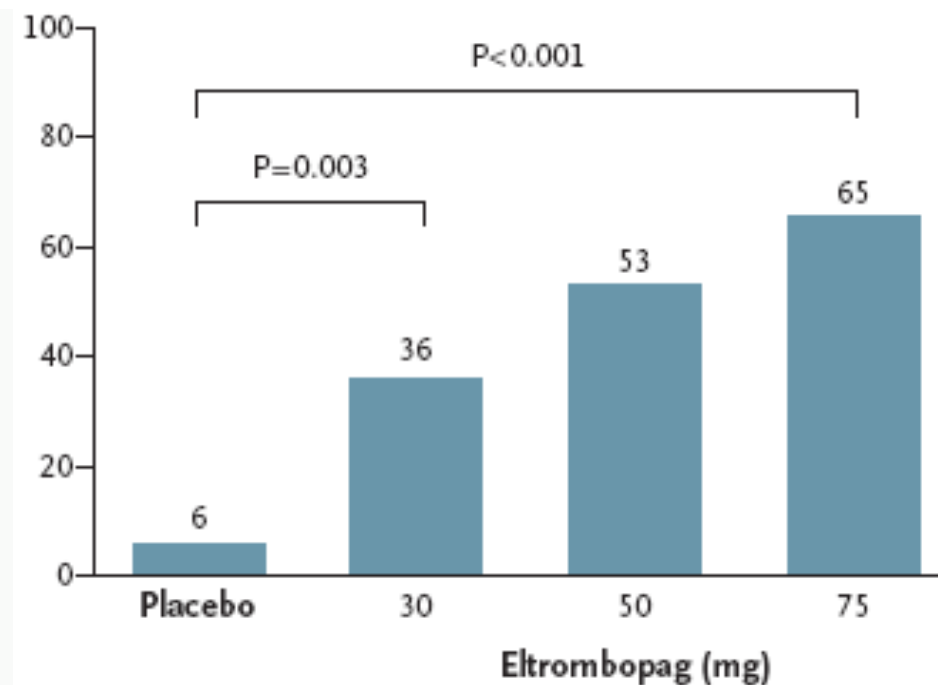
VHC naïfs génotype 1 : PEG-IFN $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem + RBV 800 – 1400 mg/j vs. idem + EPO vs. idem + RBV 1000 – 1600 mg/j + EPO



Shiffman et al. Hepatology 2007

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

% patients à S12 de traitement antiVHC



McHutchison et al. N Engl J Med 2007

# Autres : ce qui ne marche pas !

---

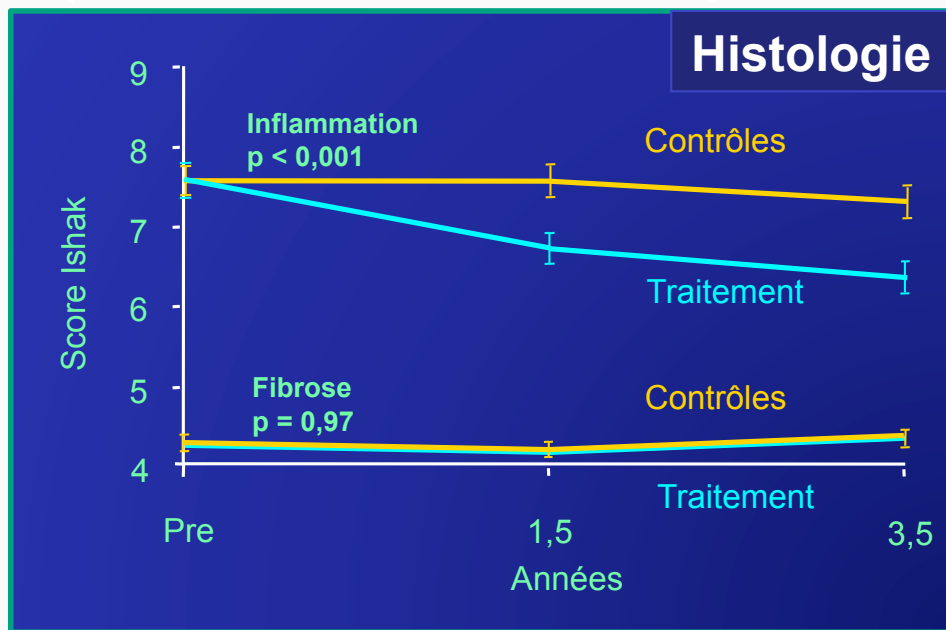
- Insulino-résistance associée au VHC  
L'IR aggrave les lésions hépatiques et diminue les chances de réussite du traitement anti-viral  
Pas de bénéfice démontré d'un traitement diminuant l'IR
- Traitement systématique par anti-dépresseur  
Bénéfice d'un traitement au cas par cas par IRS sous traitement 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 $\alpha$ -2a : 90  $\mu$ g/sem** n = 517

**Pas de traitement** n = 533

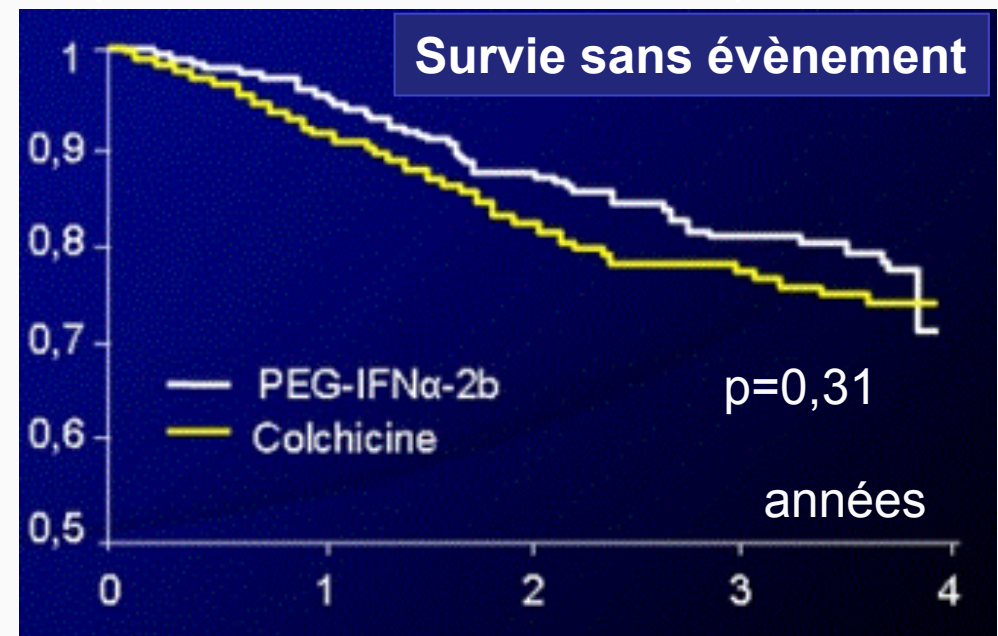


Di Bisceglie et al. N Engl J Med 2008

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

**PEG-IFN $\alpha$ -2b : 0,5  $\mu$ g/kg/sem** n = 286

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



Afdahl et al. EASL 2008 <sup>14</sup>

# Re-traitement par PEG-IFN + RBV

---

- Surtout chez les patients NR à un 1<sup>o</sup> 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 »**