

CHU Constantine
Service de gastro-entérologie
Dr Hmmada
Séminaire atelier janvier 2010

Traitement de l'hépatite C en 2010

Dr O.AISSOUS

Dr L.Belghazi

Dr F.Boutraa

Pathologie d'actualité statistiques alarmantes:

- **170 millions** dans le monde
- **30000 NV. cas /an**
- **8000-10000 décès /an**

Besoin critique

Prévenir

Controler

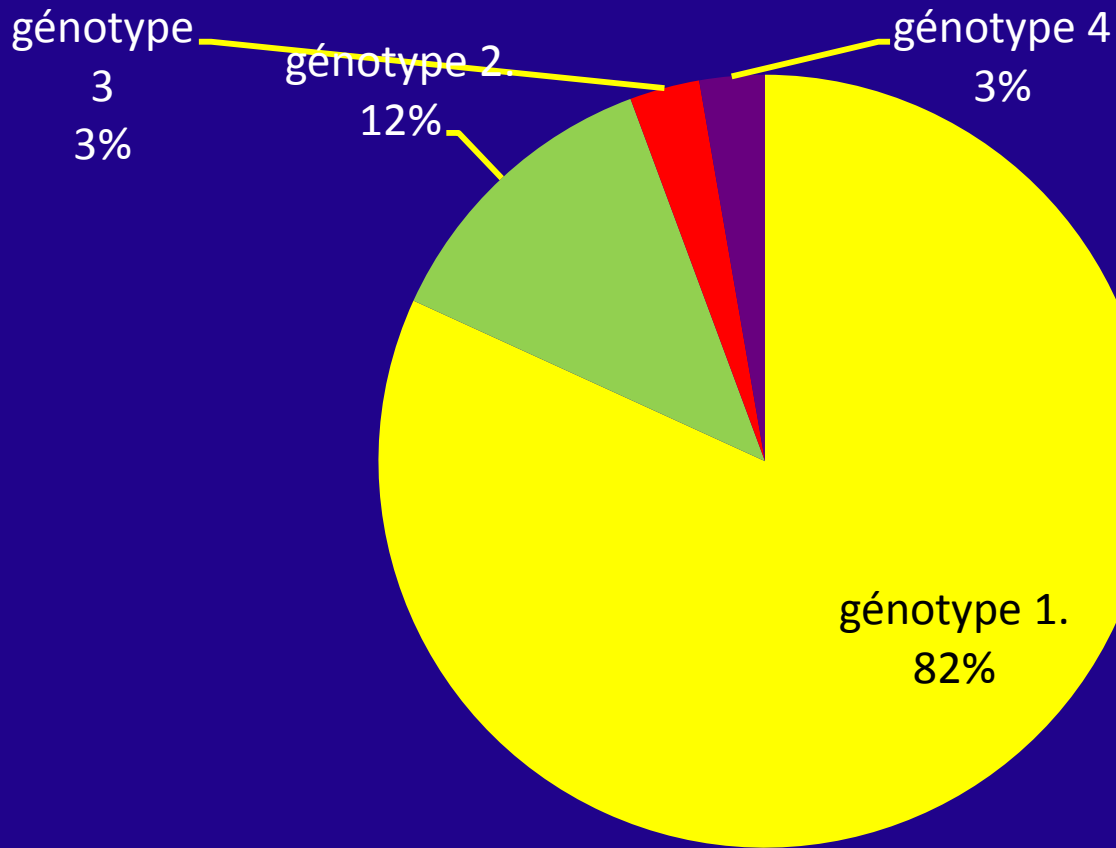
Etats des lieux en Algerie

Enquête 6 wilayas de l'est
2006

6049 prélèvements

prévalence = 3.43% [1.09-7.63]

Génotypes de l'Algerie



TRAITEMENT

BUT

Éradiquer le virus

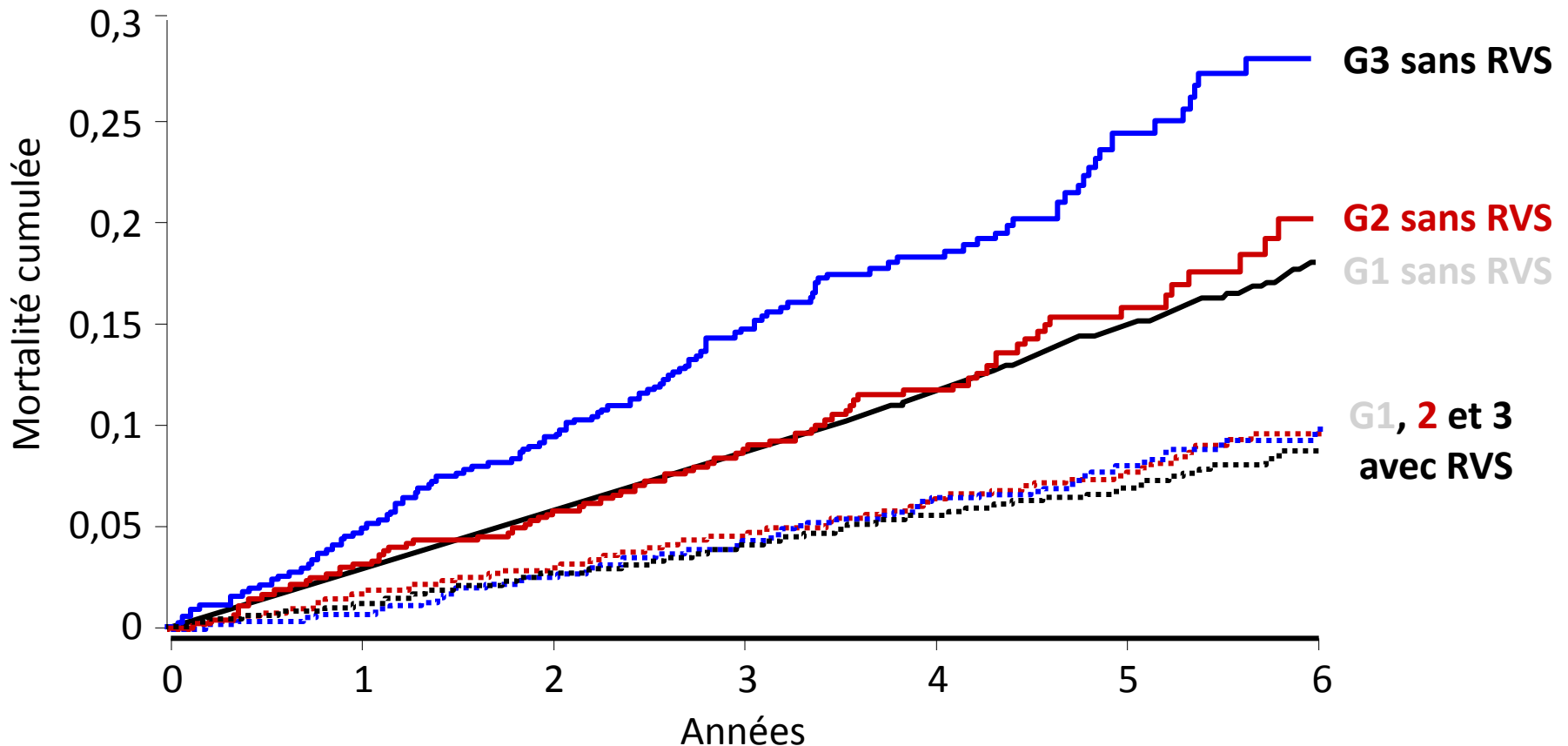
Améliorer les lésions
histologiques

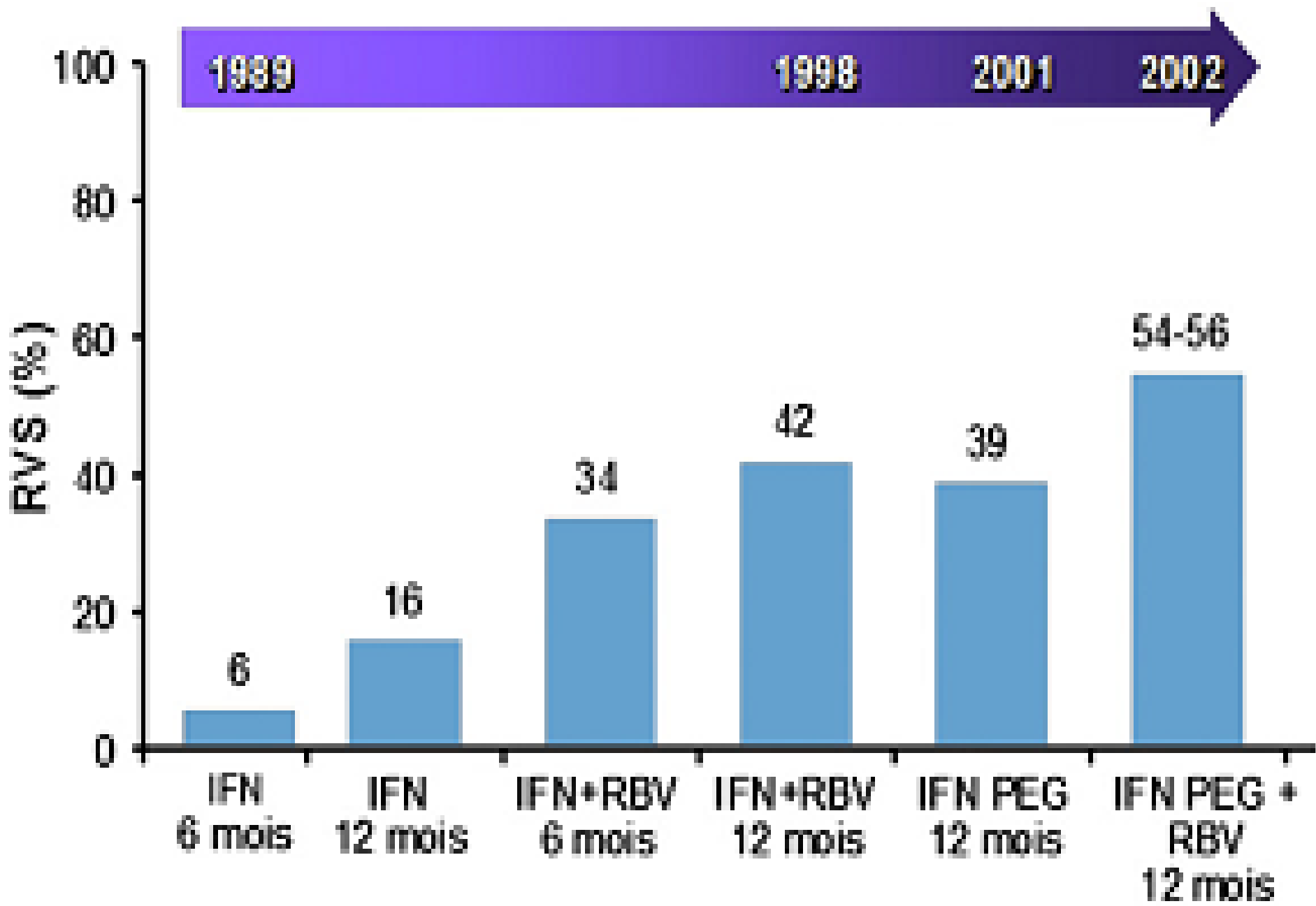
Réduire les complications

Améliorer la qualité de vie

VHC, guérison et mortalité

Mortalité par génotype en fonction de la Réponse Virologique Soutenue





MOYEN

PEG –INF alpha + RBV

NOUVELLES THERAPEUTIQUES

La bithérapie

Traitement de référence consiste en l'association

→ IFN PEG 2b (1,5 µg/kg/sem) + ribavirine

→ IFN PEG 2a (180 µg/sem) + ribavirine

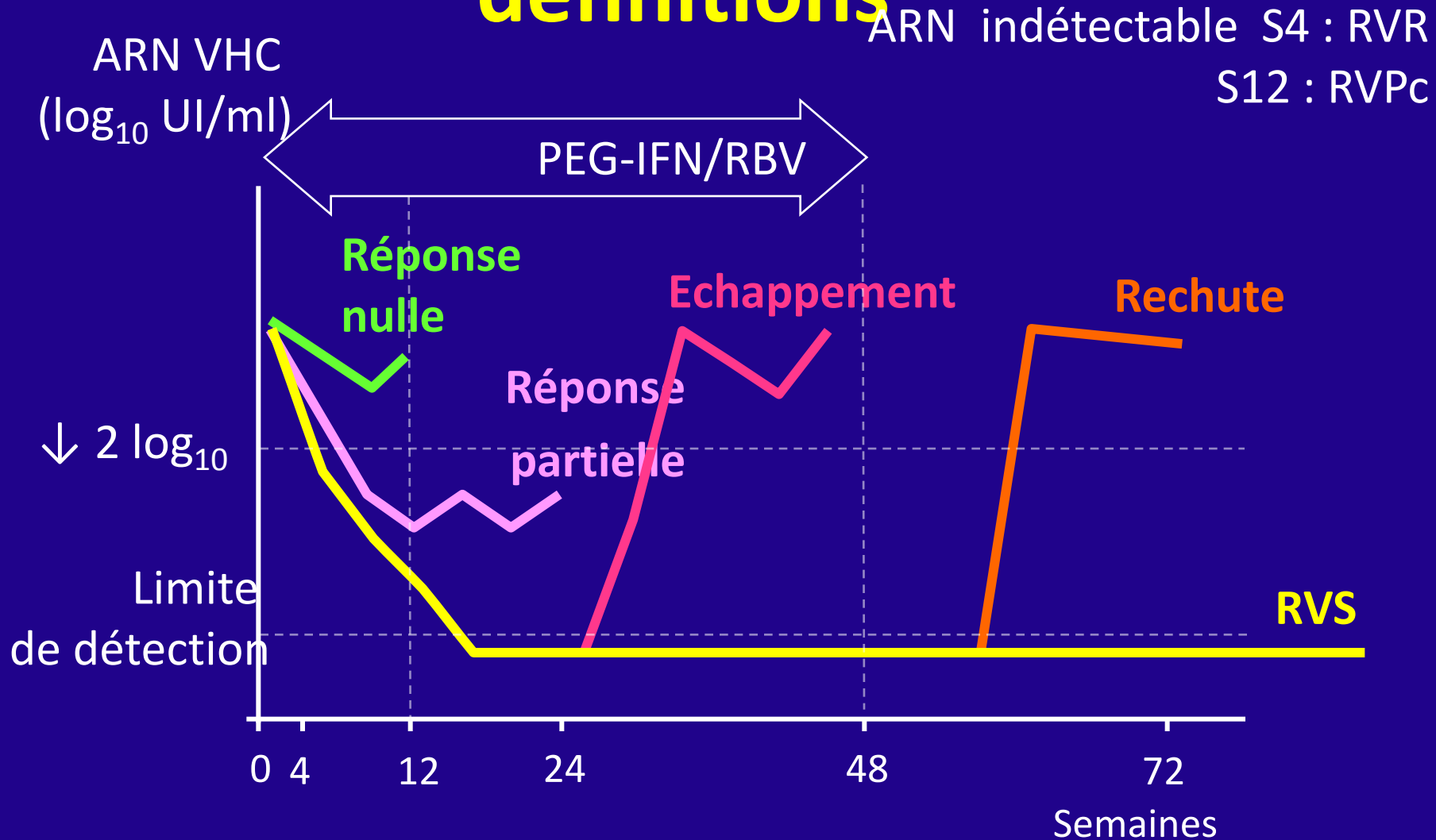
Ribavirine : G2, G3 : 800mg/j

G1 : < 75kg → 1000mg/j, >
75kg → 1200mg/j.

La durée du traitement :

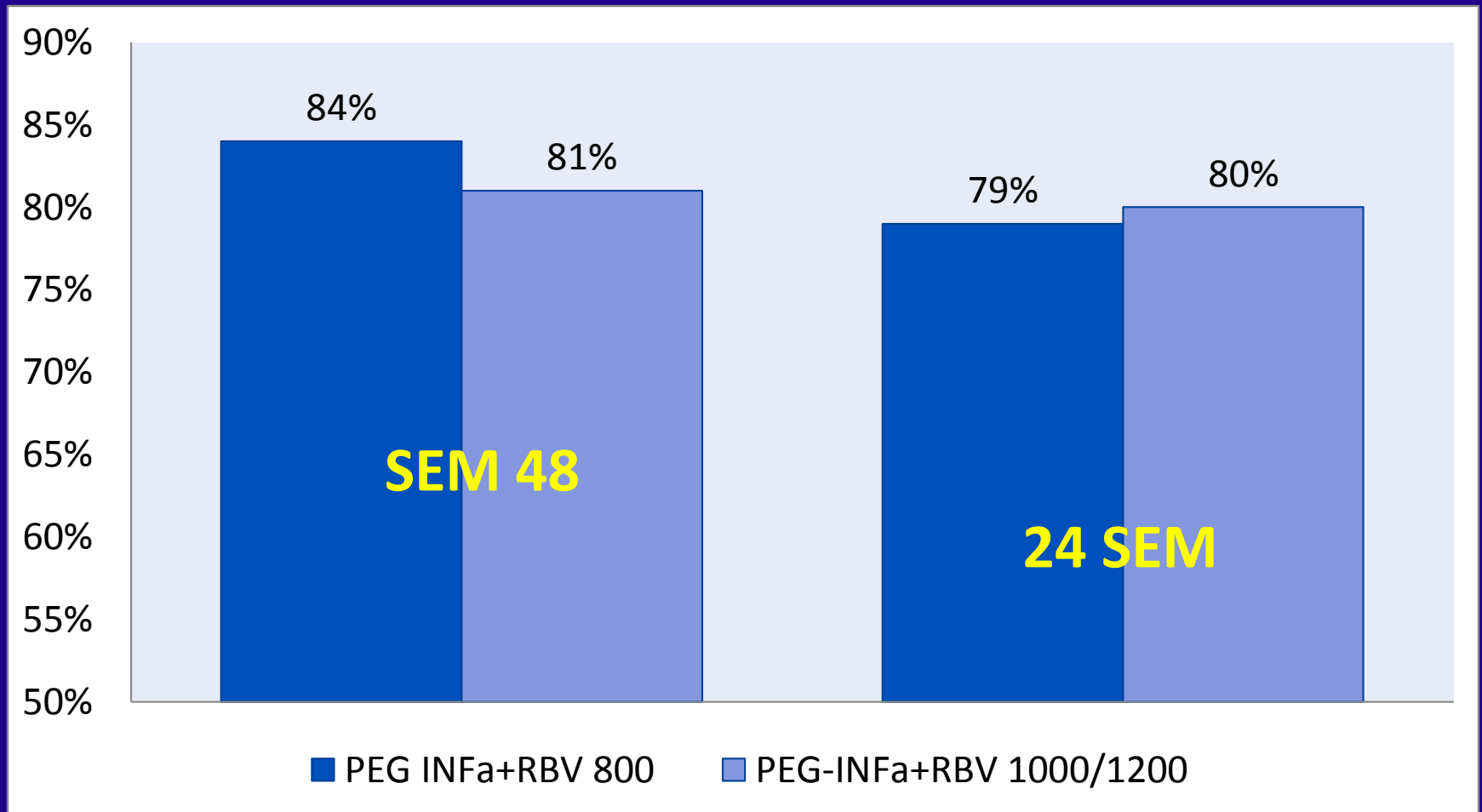
- 24 semaines en cas de génotypes 2 et 3 ;
- 48 semaines en cas de génotype

Réponses au traitement standard : définitions

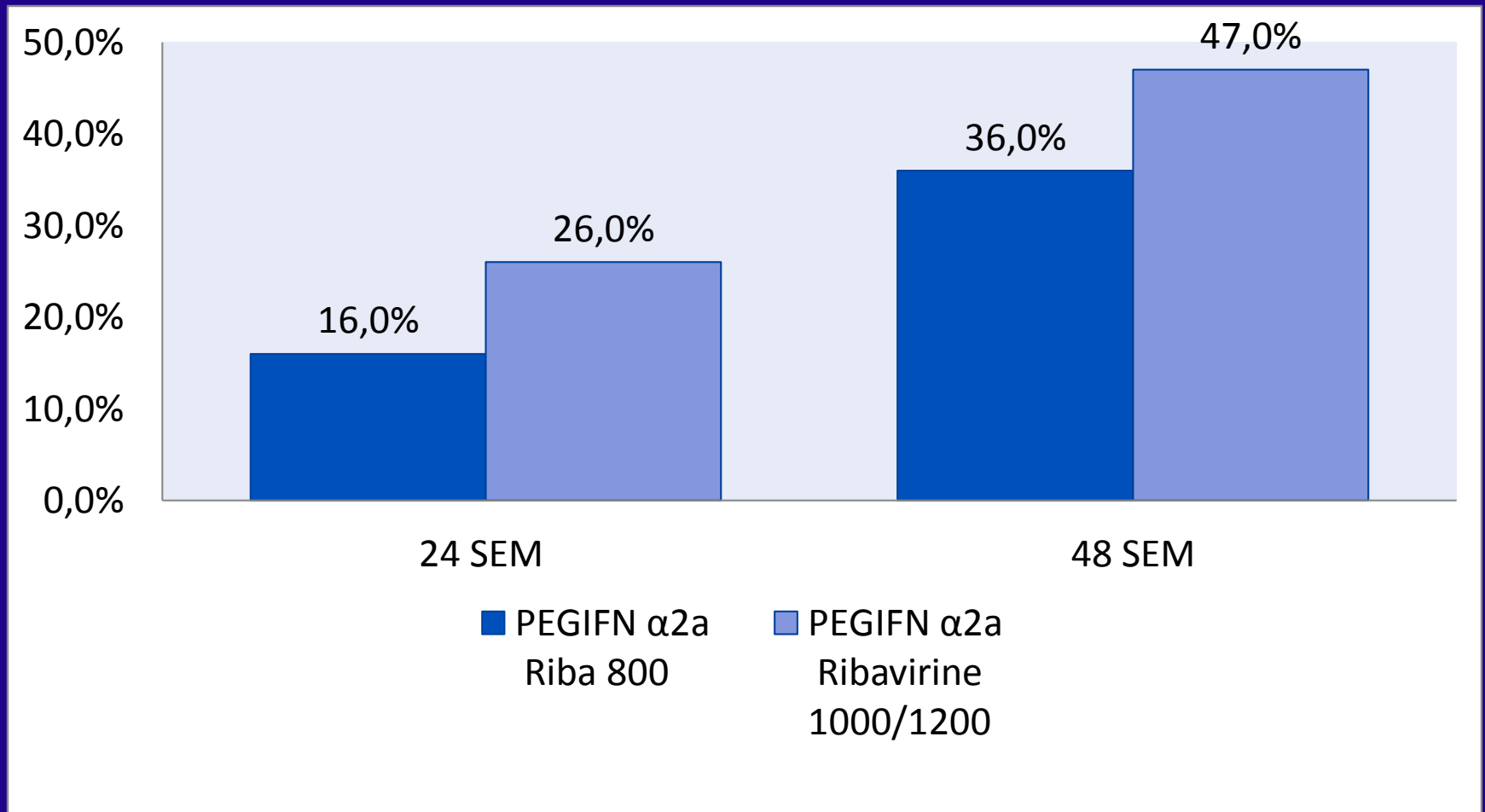


Génotype 2 ou 3

Réponse virologique prolongée



Génotype 1



Le schéma thérapeutique standard

G 2-3

- 24 SEM RBV
800mg

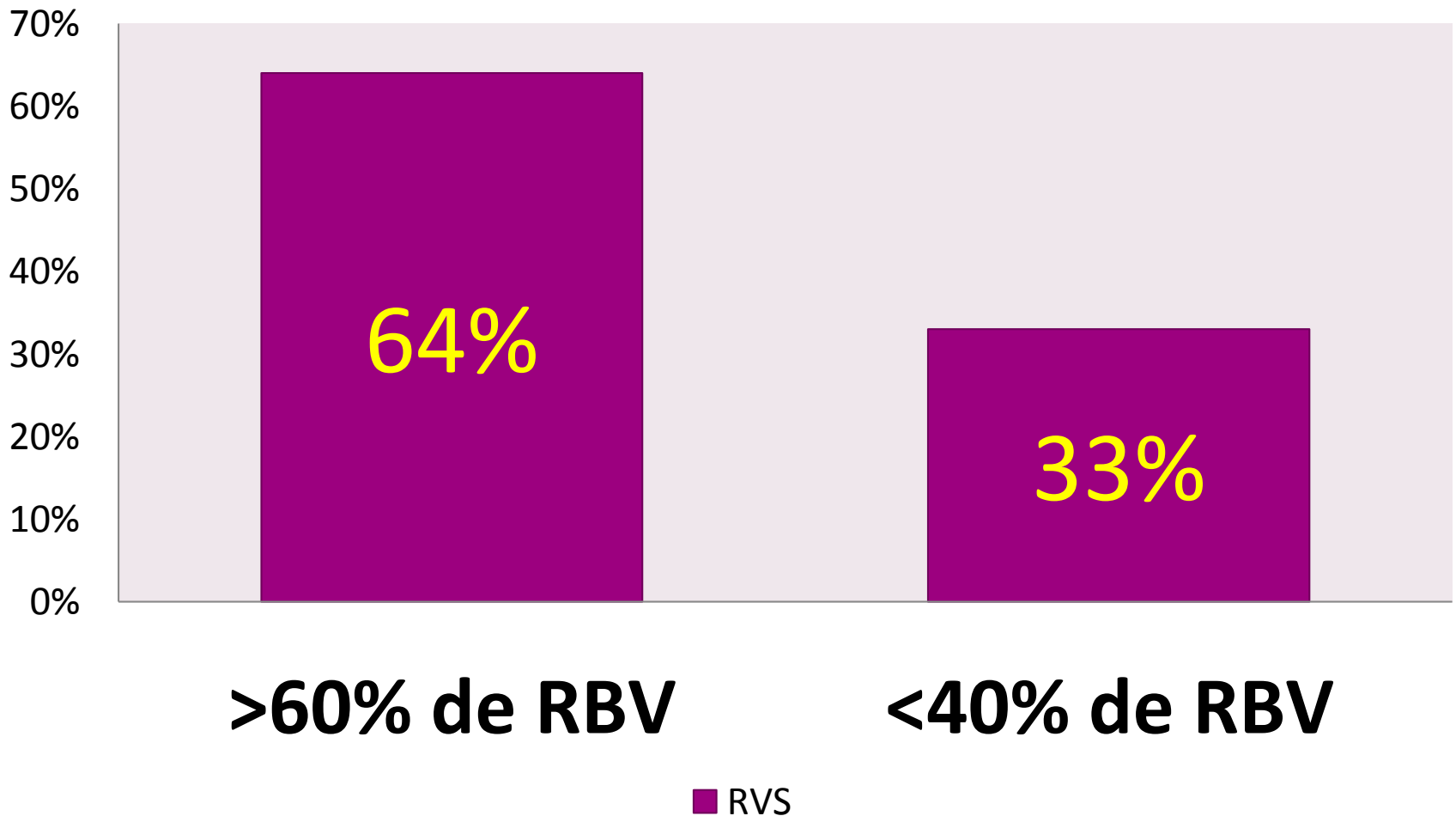
G 1

- 48 SEM RBV
1000/1200mg
Selon le pds

Optimisation thérapeutique

1. L' Observance (règle des 80%) en contrôlant: les effet secondaire du traitement
2. Meilleur connaissances des facteurs prédictifs de mauvaise réponse .
3. Traitement guidé par la réponse (la forte valeur prédictive de RVR)

Observance



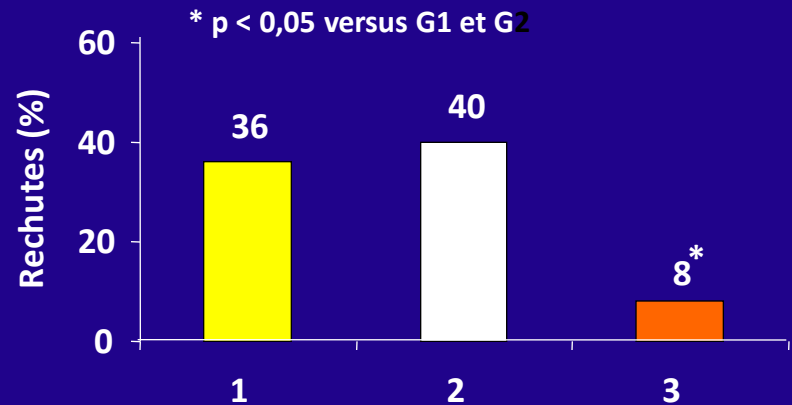
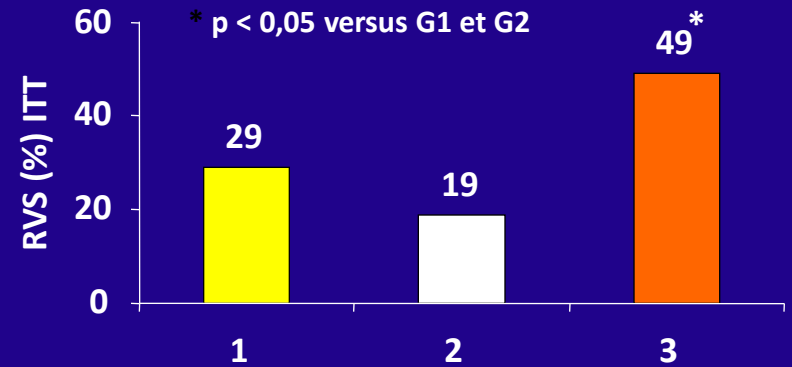
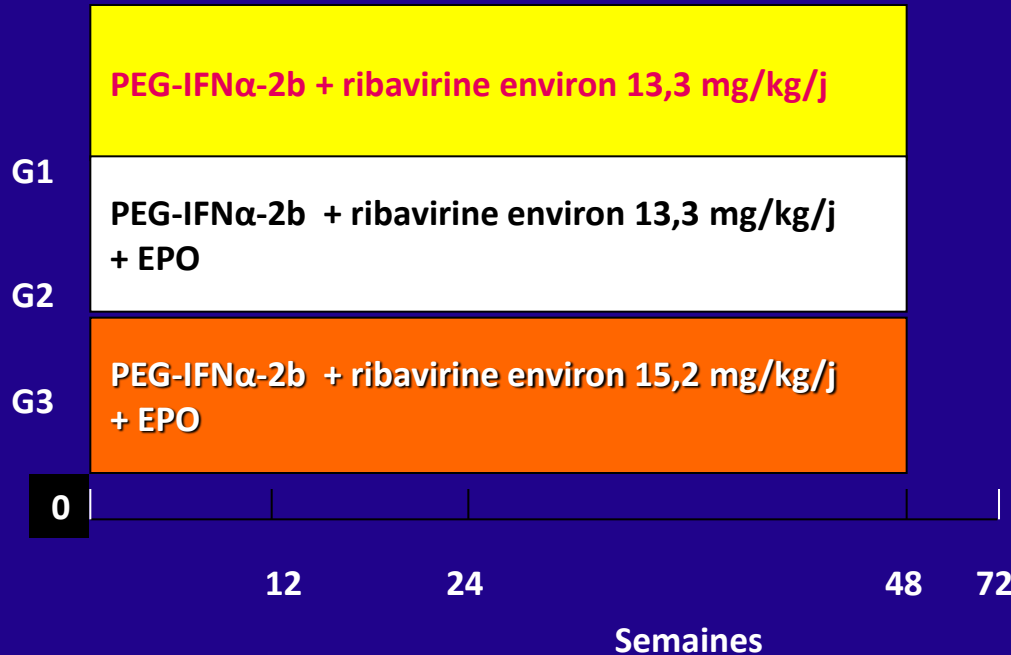
Gestion des effets secondaires

Érythropoïétine et hépatite C

Étude prospective randomisée •

n = 146 •

ARN-VHC+, génotype 1 naïfs •



Neutropénie :

- si PNN < 750 : laisser le PEG pleine dose mais surveillance NFS régulière
- Si PNN < 500 : diminution ou arrêt du PEG ou G-CSF: surveillance NFS

- **Neupogen[®] (300 ou 480 ug) ou Granocyte[®] (13,4 MUI ou 33,6 MUI)**

1 injection SC entre J-2 et J0 de celle du PEG-IFN ++

- **Neulasta[®] (Neupogen pegylé) :**

1 injection SC toutes les 2 semaines

Optimisation thérapeutique

1. L' Observance (règle des 80%) en contrôlant: les effet secondaire du traitement
2. Meilleure connaissances des facteurs prédictifs de mauvaise réponse .
3. Traitement guidé par la réponse (la forte valeur prédictive de RVR)

Facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie

HOTE

Âge, Sexe

Insulinorésistance

Fibrose

Génétique IL28B *

VIRUS

Génotype

Charge virale

TRAITEMENT

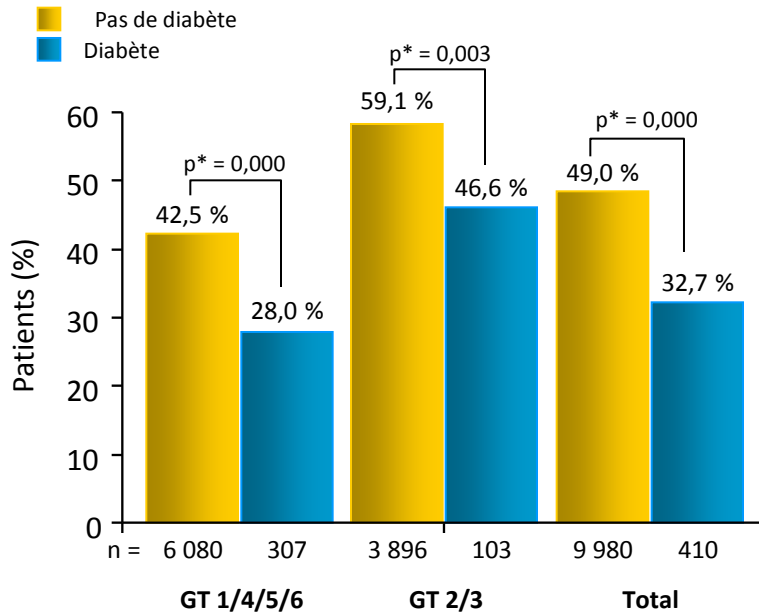
Cinétique

de décroissance virale

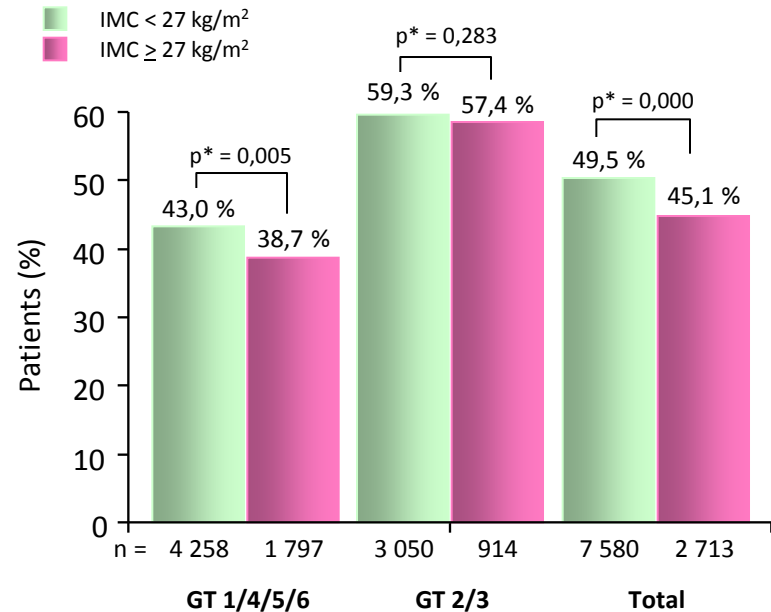
Facteurs prédictifs de mauvaise réponse

Diabète et surpoids

RVS selon la présence de diabète



RVS selon l'IMC

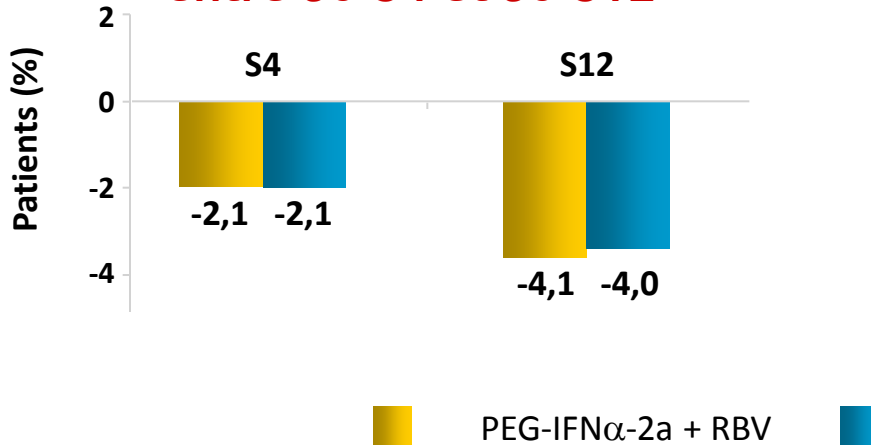


*Pearson Chi-Square (2-sided)

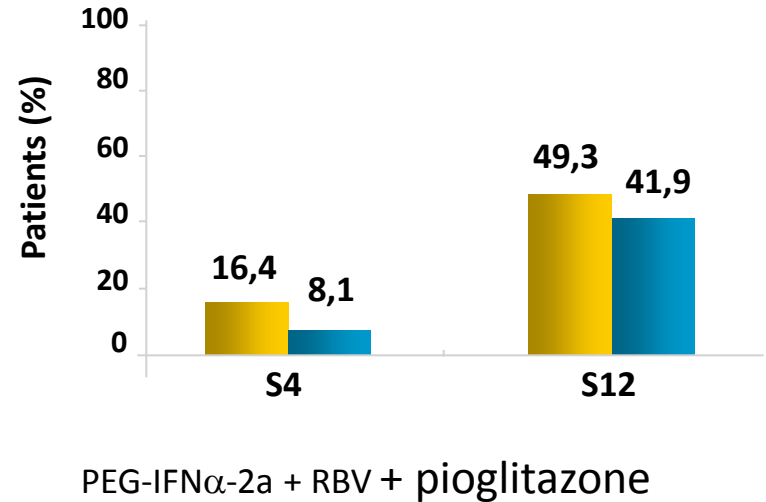
Le diabète est un facteur de mauvaise réponse

La réduction de l'insulinorésistance par la pioglitazone n'améliore pas la réponse virologique précoce à la bithérapie PEG-IFN α -2a et ribavirine (2)

Diminution (médiane) de l'ARN-VHC
entre J0-S4 et J0-S12



ARN-VHC-



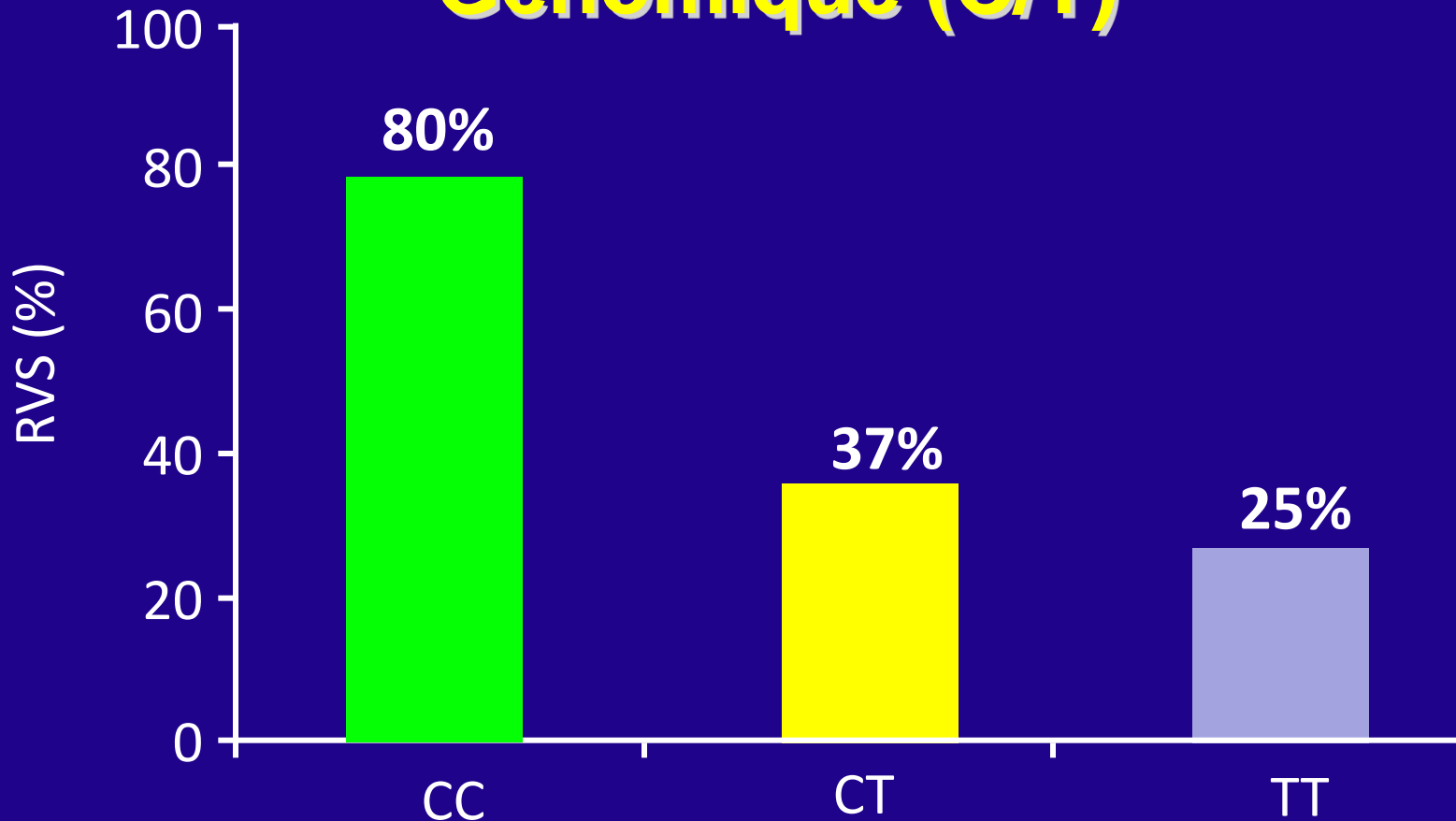
- Dans le bras pioglitazone
 - Prise de poids de 1,4 kg pendant la phase initiale
 - Amélioration significative de la glycémie, de l'insulinémie, du score HOMA et de l'HbA1c
 - Augmentation de l'adiponectine

➔ Conclusion : malgré une amélioration de l'insulinorésistance, le traitement par la pioglitazone n'améliore pas la réponse à S12 après 1 et 3 mois de bithérapie pégylée

**Nouveau facteur de réponse
à la bithérapie standard**

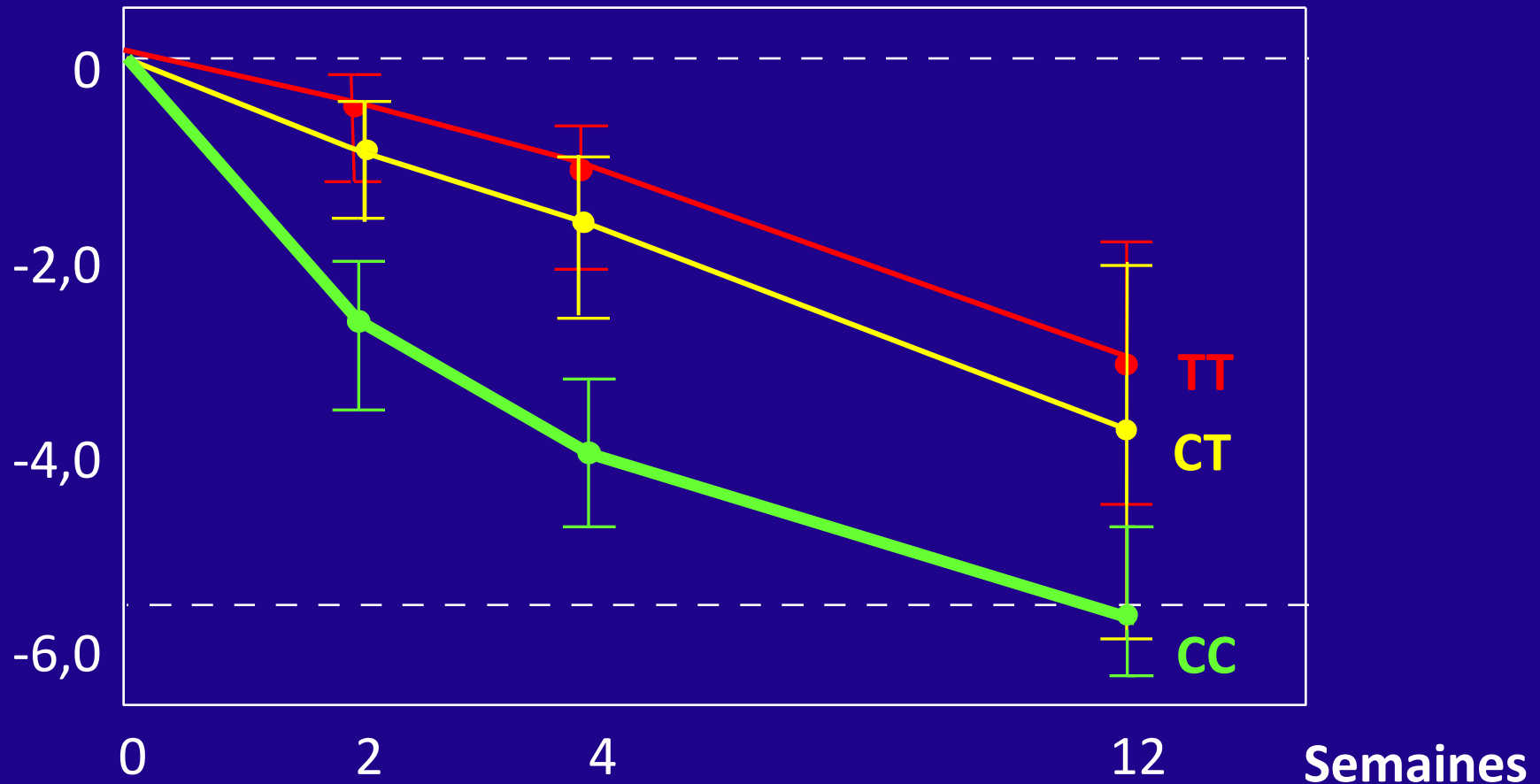
Etude IDEAL : RVS en fonction du génotype de l'IL28B - SNP rs12979860

Génomique (C/T)



Cinétique virale en fonction du génotype de l'IL28B

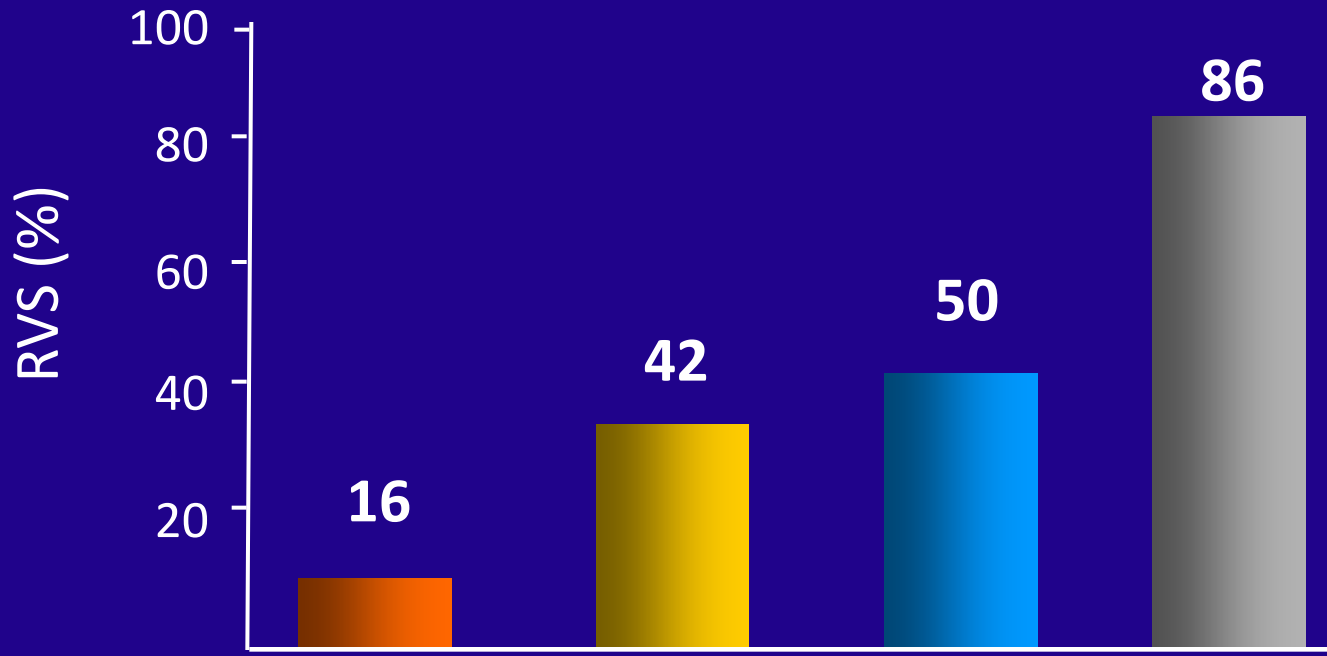
Patients caucasiens



Association des polymorphismes de L'IL28B et réponse au traitement

après transplantation chez les patients infectés par le VHC

RVS après transplantation



Génotype IL28B

Donneur

non-CC

non-CC

CC

CC

Receveur

non-CC

CC

non-CC

CC

Est il utile de réaliser un génotype de l'IL28B chez les malades de génotype 1 jamais traités ?

Si Génotype IL28B CC
et/ou RVR



Bithérapie
standard

Si Génotype IL28B CT/TT
et lésions minimales



Attendre

Problème de disponibilité

Facteurs prédictifs de réponse à la bithérapie

HOTE

Âge, Sexe

Insulinorésistance

Fibrose

Génétique IL28B *

VIRUS

Génotype

Charge virale

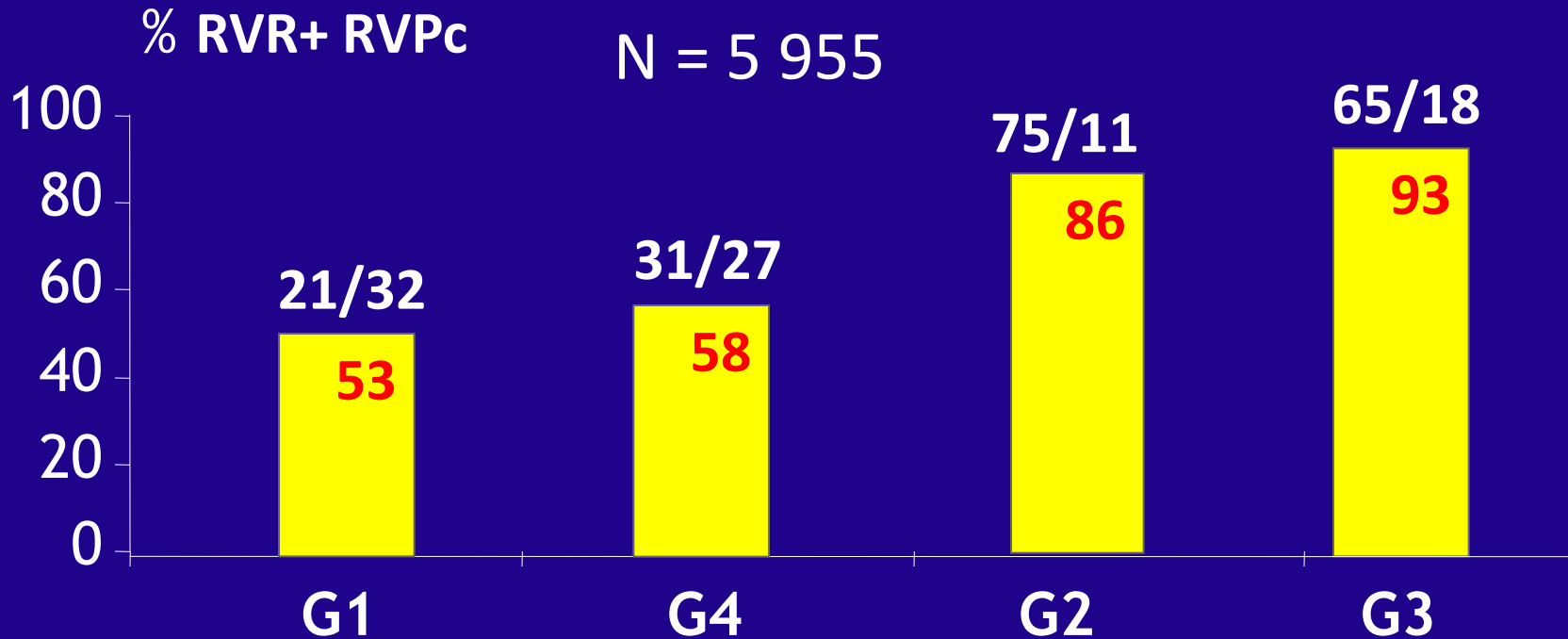
TRAITEMENT

Cinétique

de décroissance virale

PROPHESYS : PEG-IFN α -2a + RBV

% de patients ayant une réponse précoce



Une majorité de patients de Génotype 2,3 →
« guérissables » avec la bithérapie

Cinétique de décroissance virale

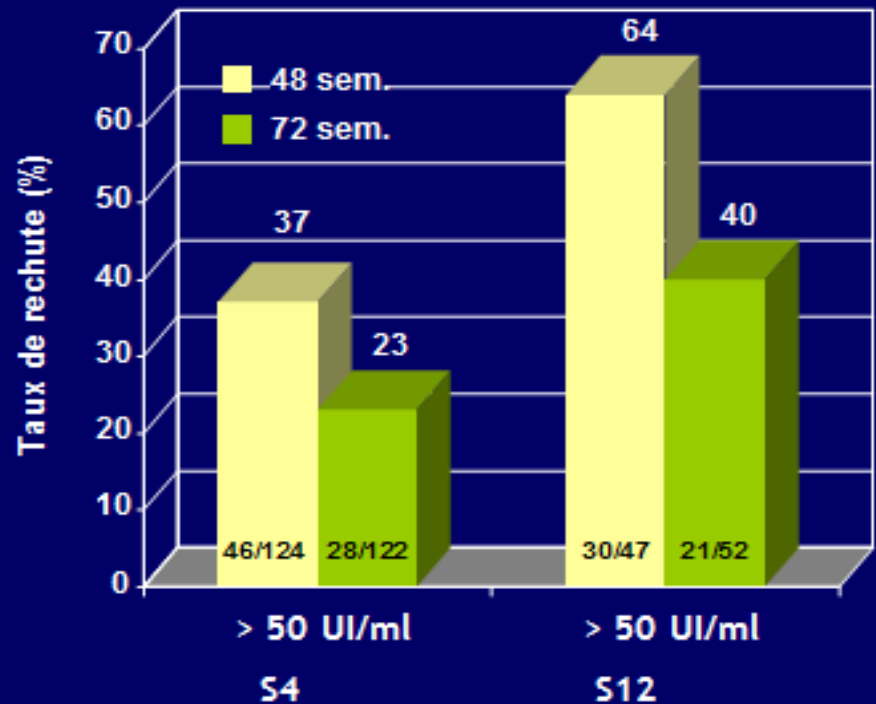
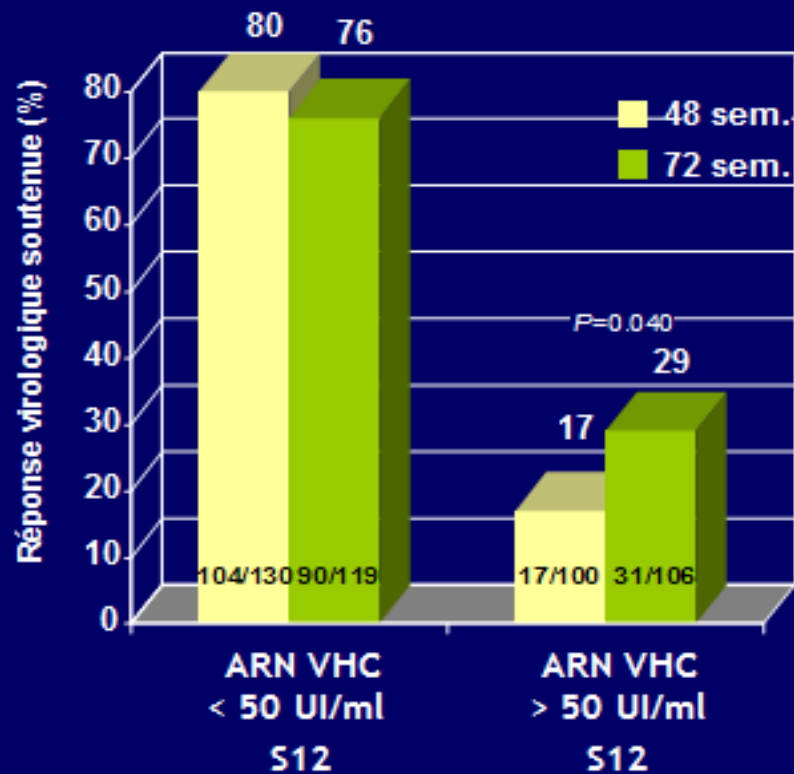
RVR valeur prédictive +

RVP valeur prédictive -

Prolongation de la durée du traitement , génotype 1 répondeurs lents

**Prolongation de la durée de traitement G-1 :
48 vs 72S d'IFN-PEG α -2a + RBV**

**Taux de rechute virologique chez
les patients avec réponse lente**



G 2 or 3
RVR



G 1 avec RVR et
Faible CV

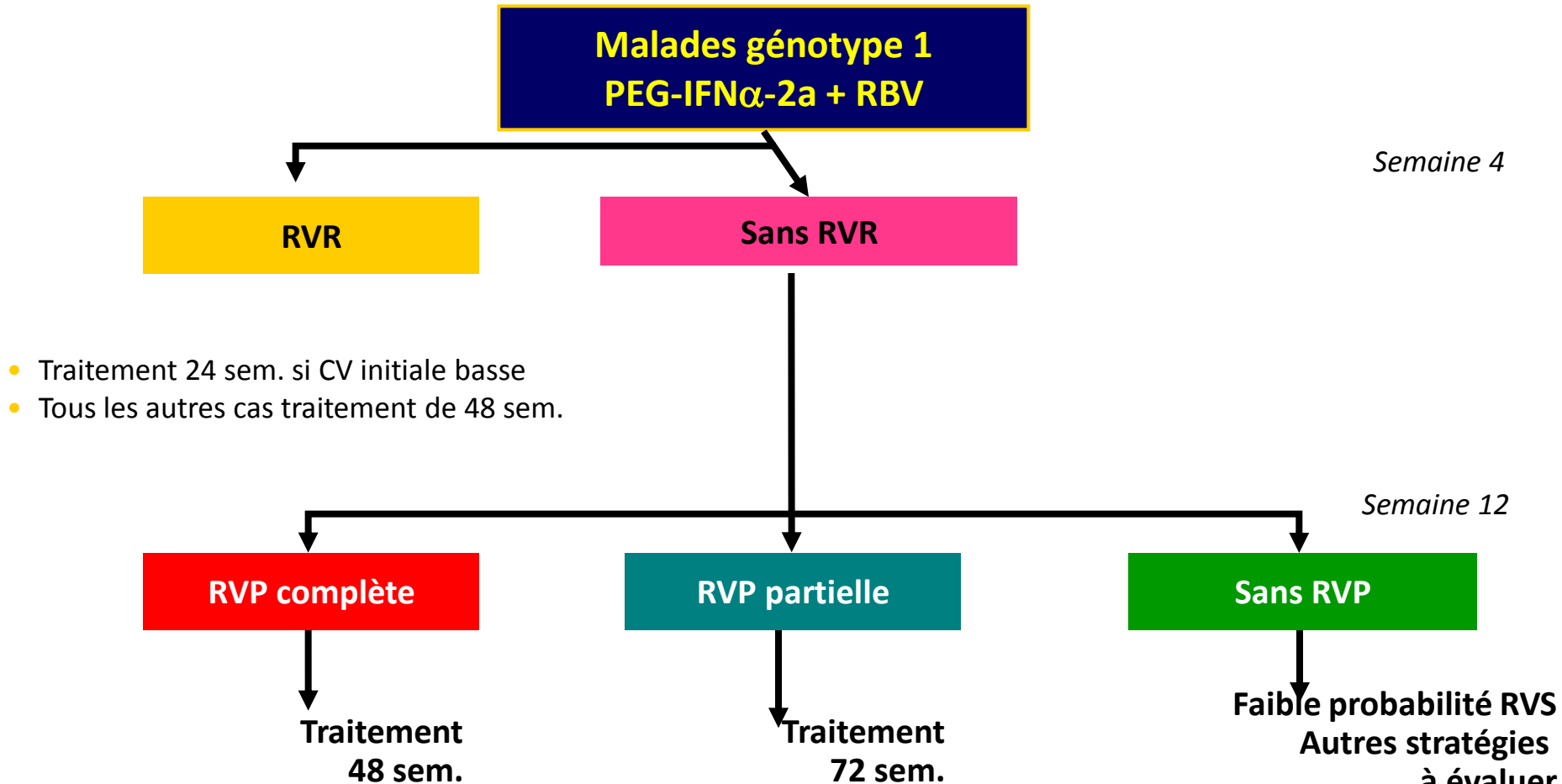


G 1
Sans RVR et
Réponse virologique lente (entre S 12 et 24)



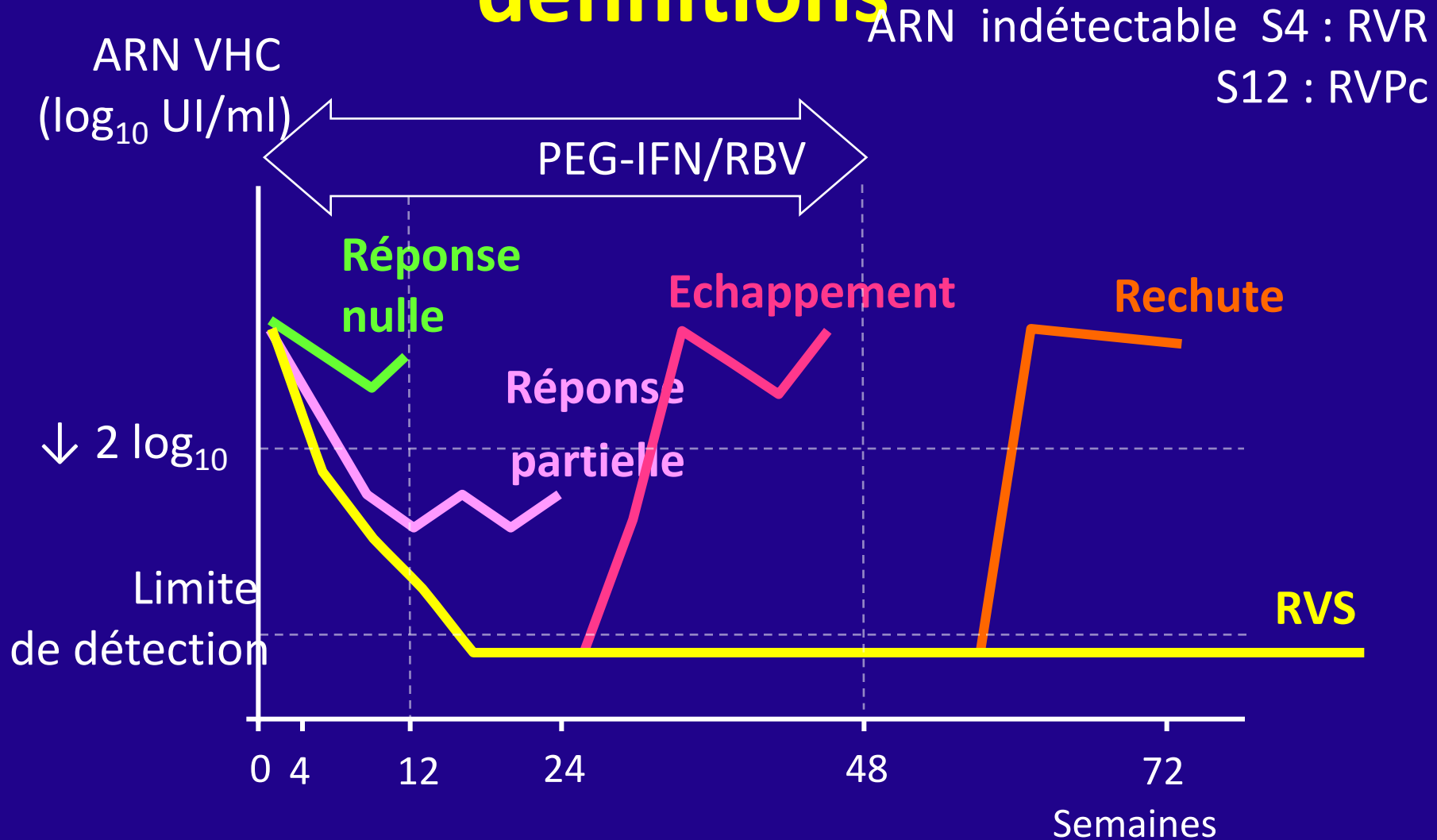
Baseline 12-16 24 72
Durée du traitement (semaines)

Proposition d'un algorithme de traitement par PEG-IFN α -2a + RBV chez des malades infectés par le génotype 1 en fonction de la RVR et de la RVP



Que faire chez les malades
non répondeurs ?

Réponses au traitement standard : définitions



Non répondeur

Résistance virologique,

(12 % des patients naïfs)

Traitement mal conduit

(observance effets secondaire; oh)

Doit-on retraiter ces malades par bithérapie interféron pégylé + ribavirine?

?(Au total, en cas de premier traitement par interféron pégylé + ribavirine bien conduit, les chances de succès à un second traitement sont faibles et en tout cas)

RSV < à 10 %

Doit-on renforcer la posologie de l'interféron pégylé et/ou de la ribavirine ?

PEG INF

(REVIEW, REPEAT) Autotal, l'utilisation de doses plus fortes d'interféron pégylé chez le malade non répondeur apparaît inutile

RBV

Efficacité des doses >2000mg pour les patients naif[1]

(RIBAJUSTE) teste actuellement la reponse selon le dosage de la RBV

[1]High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. Hepatology 2005 ; 41 : 275-9.*

**Faut-il proposer un traitement
suspensif par Interféron pégylé
seul ou associé à la Ribavirine ?**

Prévenir l'aggravation de la fibrose et la survenue des complications chez les malades cirrhotiques.

le niveau de preuve est faible

et

**de plus, le traitement est souvent
arrêté en raison de la survenue
d'effets indésirables**

Nouveaux traitements

Antiviraux à action directe (génotype 1)



TELAPREVIR

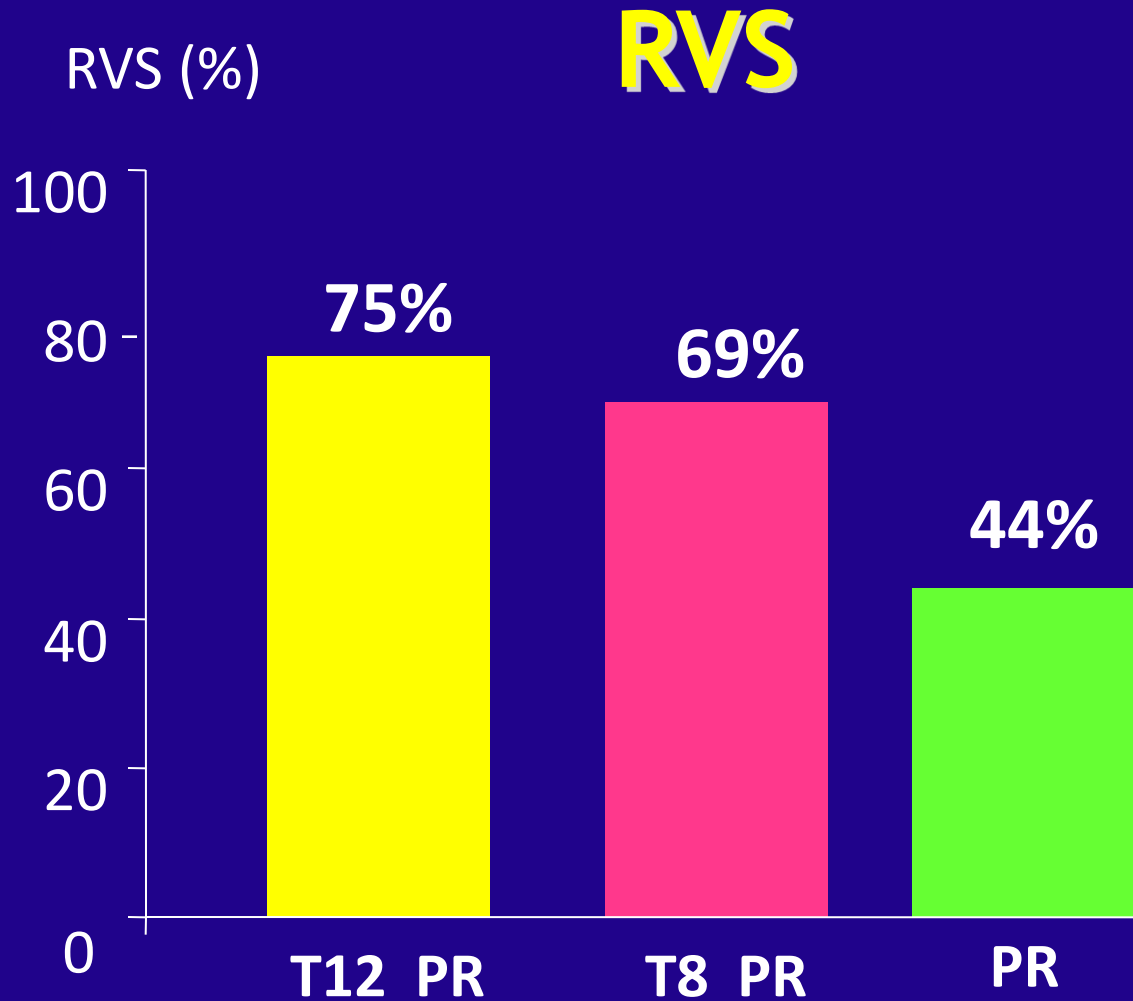
BOCEPREVIR

+ une vingtaine de nouvelles molécules ...

Télaprécier patient naïf

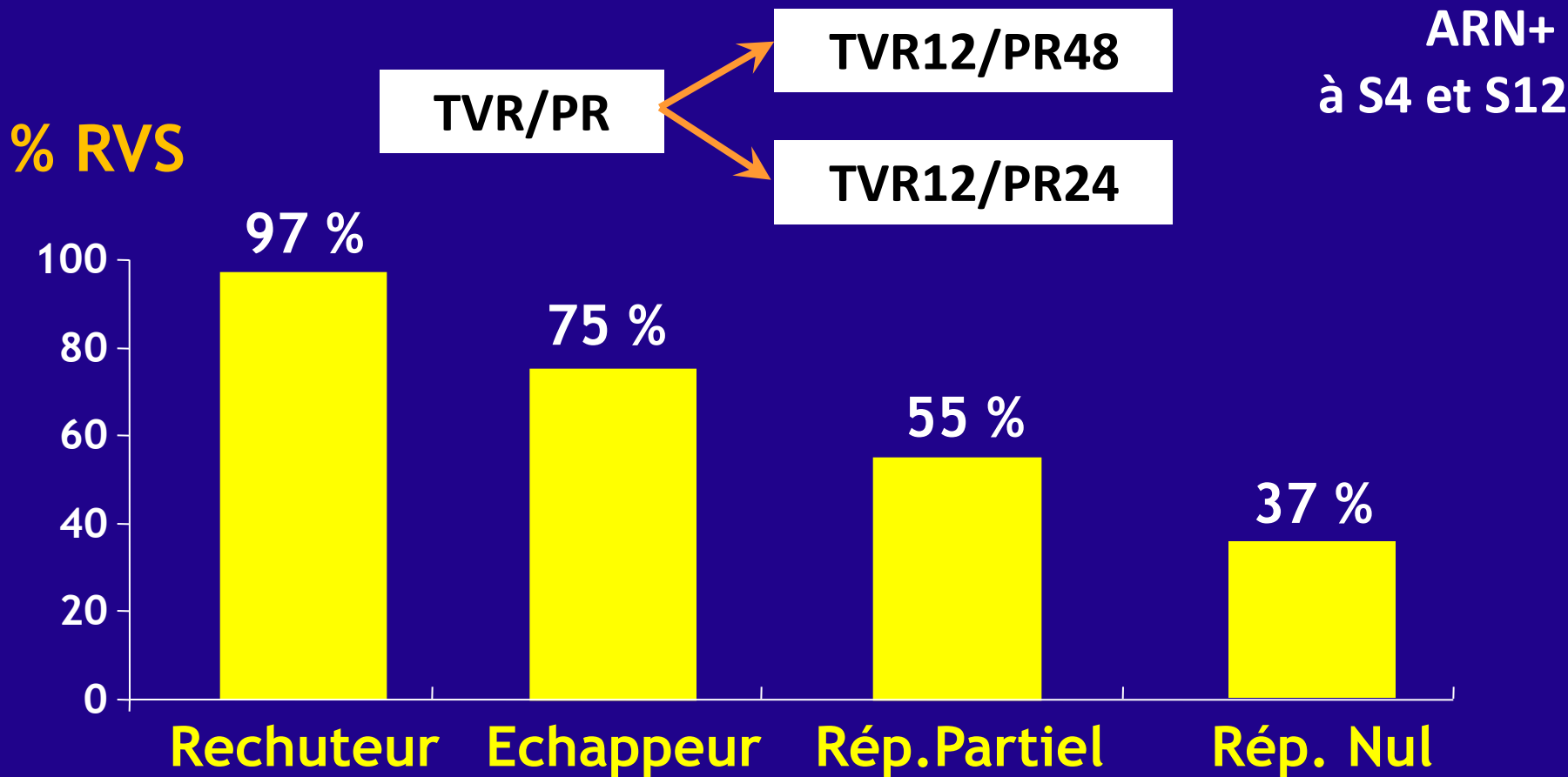
ADVANCE : Télaprevir

Essai randomisé chez 1088 patients G1 naïfs



Télaprivilir patients en échec

Télaprévir - Patients en échec des essais PROVE 1,2,3



T12/PR24 : 96 (24/25)

86 (6/7)

60 (15/25)

17 (4/24)

T12/PR48 : 100 (3/3)

0

0

56 (15/27)

ADVANCE – Trithérapie Télaprévir

Effets secondaires

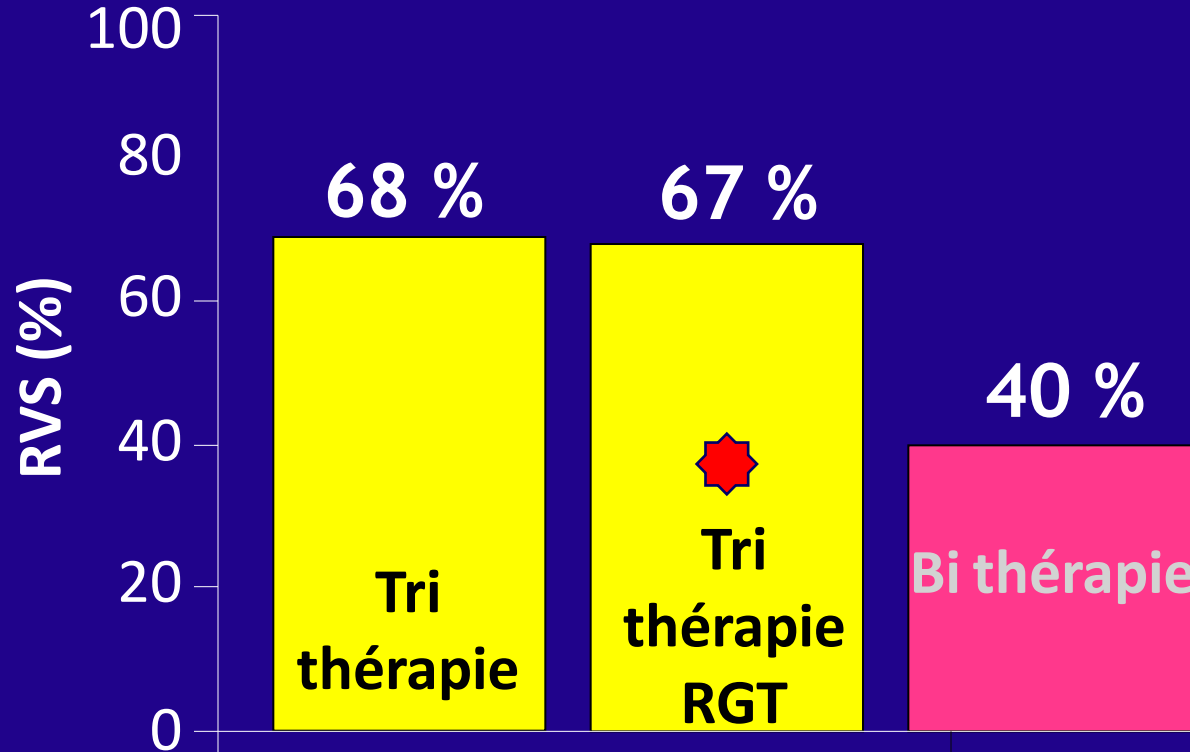
	12-Sem trithérapie + bithérapie	8-Sem trithérapie + bithérapie	Bithérapie
Effets secondaires (%)			
Prurit	50	46	36
Rash	37	34	24
Anémie	37	39	17
Arrêts pour ES	8	7	4

BOCEPREVIR

SPRINT-2 : Bocéprevir - Résultats finaux

Patients naïfs - génotype 1

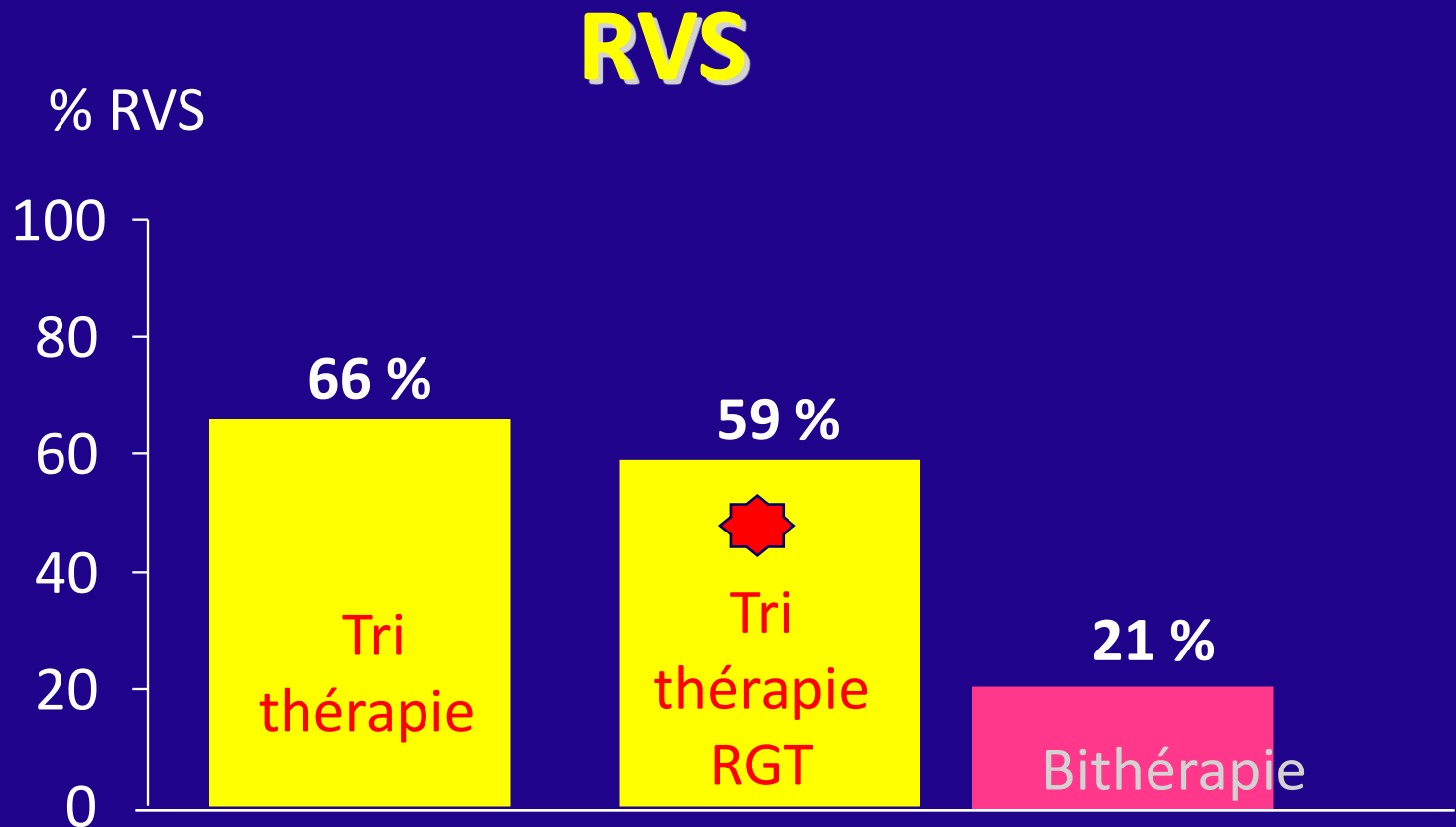
RVS chez les caucasiens



 Critère de raccourcissement de durée
ARN VHC neg sur période S8-S24

RESPOND 2 : Bocéprevir

Patients en échec - Résultats finaux



 Critère de raccourcissement de durée
ARN VHC neg à S8 et S20

SPRINT-2 : Bocéprevir - Tolérance

Patients naïfs - génotype 1

	Trithérapie RGT	Trithérapie	Bithérapie
Effets secondaires (%)			
Dysgueusie	37	43	18
Anémie	49	49	29
Utilisation de l'EPO (%)	41	46	21
Arrêts pour effets secondaires (%)	12	16	16

En attendant la TTR

La BTR pour G2-3

G1(traiter tout les malade de la même manière?
Intérêt de IL28B

Traitement de 72 sem ?

Retraitement !!

Messages

L'association IFN pégylé, ribavirine et antiprotéase pourrait devenir le traitement de référence des malades de **génotype1**

- **Taux de RVS attendus avec les trithérapies**

- naïfs RVS = 63% à 75%

- diminution de la durée de traitement (RGT)

- Echec à la bithérapie RVS = 29%-88%
en fonction de la réponse antérieure

- **Inconvénients potentiels des antiprotéases**

- résistances, rash, anémie, dysgueusie