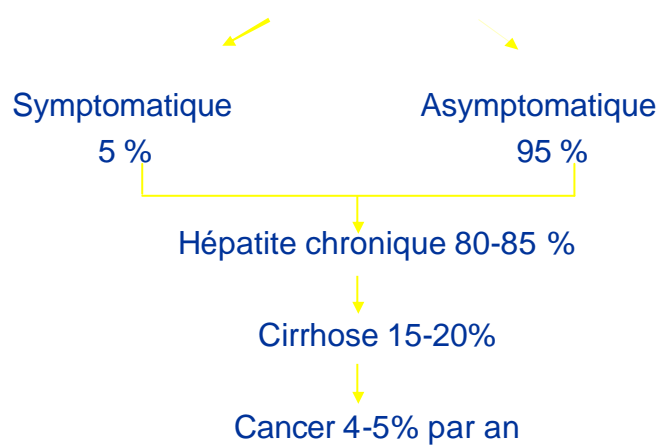


Comment traiter les infections à VHC

Dr Valérie Canva, CHRU Lille
08/12/04

Hépatite virale C aiguë



Virus de l'hépatite C

Variabilité génomique



Génotypes
Sous-types
Quasi-espèces

Génotypes du VHC en France

- Répartition
 - 1b : 40-50%
 - 1a : 15-25%
 - 3a : 15-25%
 - 2 : 10%
 - 4 : 10%
 - 5 : rare
 - 6 (-)
- Mode de transmission
 - Transfusion : 1b
 - Toxicomanie : 3a, 1a

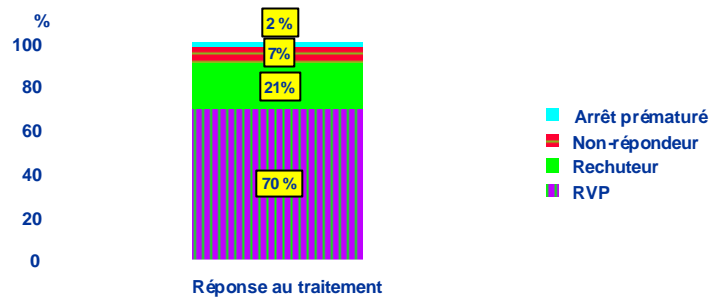
Hépatite C aiguë

Conférence de consensus Traitement de référence

- Deux schémas :
 - IFN 3 MU x 3/semaine pendant 24 semaines
 - IFN 10 MU/j jusqu'à normalisation des transaminases
- Résultats identiques
 - Eradication VHC : 90%

Hépatite aiguë: PEG-IFN α -2b

- Étude ouverte multicentrique
 - 43 malades italiens avec hépatite aiguë traités par PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/sem. pendant 12 semaines



- Négativisation ARN à S2 : prédictif de RVP
- Persistance de l'ARN à S4 : prédictif de non-réponse

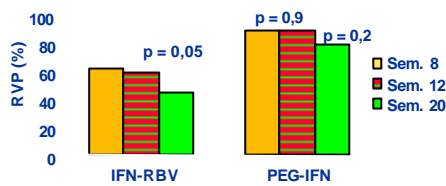
AASLD 2004 – D'après G. Calleri, Turin, Italie, abstract 38 actualisé

Hépatite C aiguë
Quand traiter ?

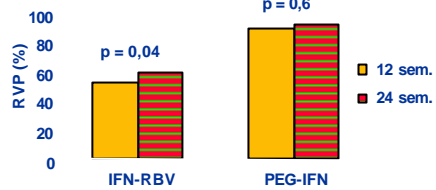
Comparaison PEG-2b vs IFN-2b + ribavirine

- Étude randomisée, contrôlée, multicentrique en double aveugle chez 75 malades égyptiens avec hépatite C aiguë asymptomatique
- Randomisation : début du traitement 8, 12 et 24 sem. après infection
 - soit PEG-IFN α -2b : 1,5 μ g/kg/sem., 12 ou 24 sem.
 - soit IFN α -2b 3 MU x 3/sem. + RBV 1 000-1 200 mg/j, 12 ou 24 sem.

Effet du délai entre infection et ttt sur RVP



Effet de la durée du ttt sur RVP



- Génotype 1 (n = 28)

– 24 sem. PEG : 83 % RVP
 – 12 sem. PEG : 58 % RVP } p = 0,03

- Génotype 4 (n = 33)

– 24 sem. PEG : 84 % RVP
 – 12 sem. PEG : 85 % RVP } p = NS

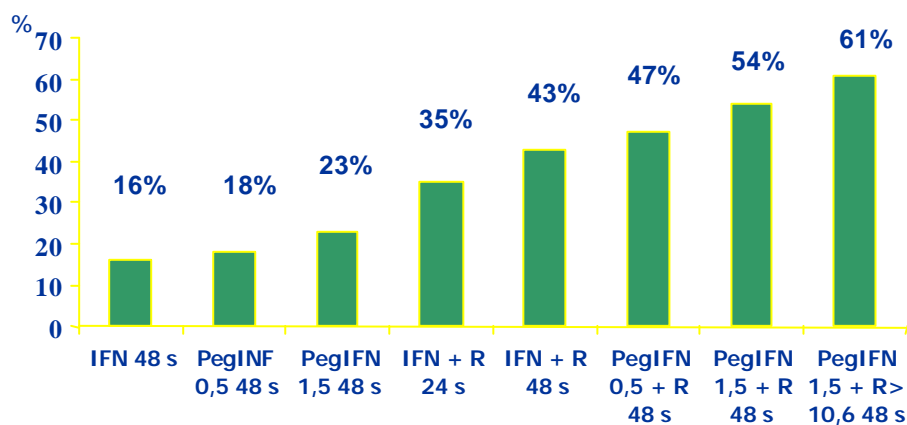
AASLD 2004 – D'après S.M. Kamal, Boston, États-Unis, abstract 37 actualisé

Hépatite chronique C

Traitement de référence Bithérapie pégylée

Interféron pégylé	+	Ribavirine
Viraféron Peg 1.5 µg/kg Pegasys 180 µg		Rébétol Copégus
1 fois par semaine Sous cutanée		0.8 à 1.2 g/j Voie orale

Évolution de la réponse virologique prolongée

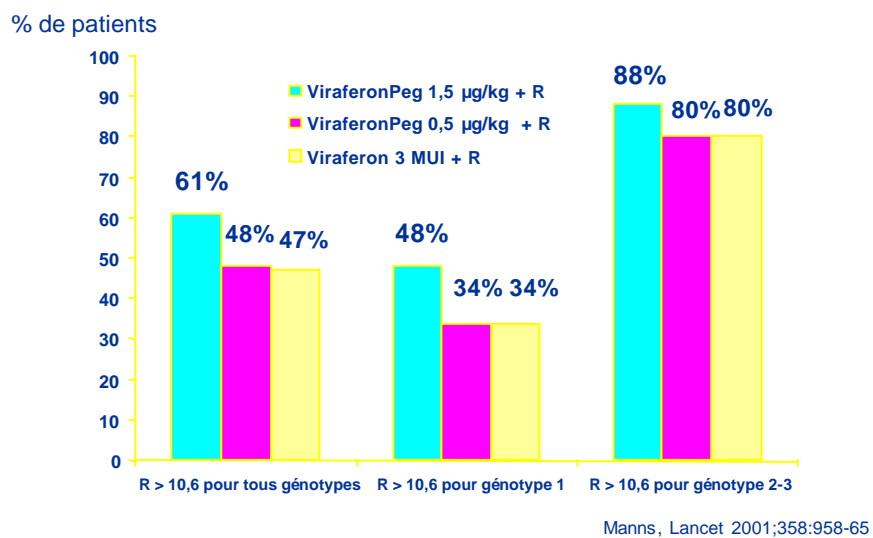


Réponse au traitement

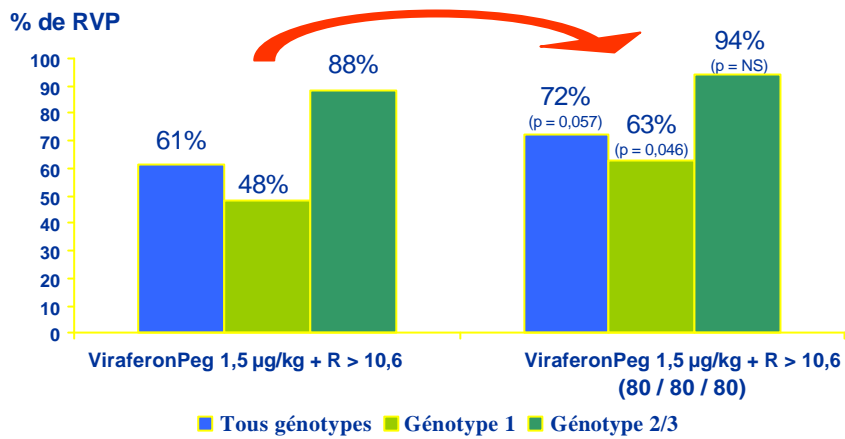
- Facteurs prédictifs positifs
 - Génotype 2 ou 3
 - Charge virale basse pré-traitement, génotype 1

 - Age jeune = 40 ans
 - Absence de fibrose septale ou portale
 - Sexe féminin

Réponse Virale Prolongée et génotype

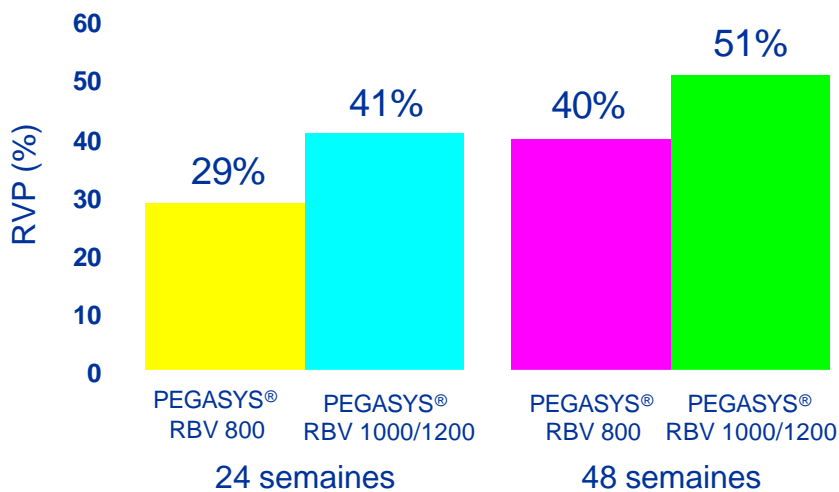


Impact des doses et de la durée du traitement sur la RVP



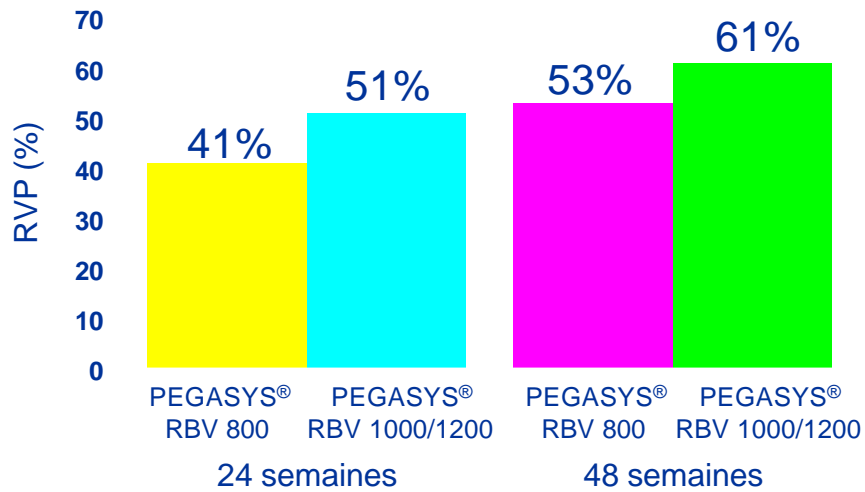
Manns, Lancet 2001;358:958-65

Génotype 1: Durée du traitement et RVP



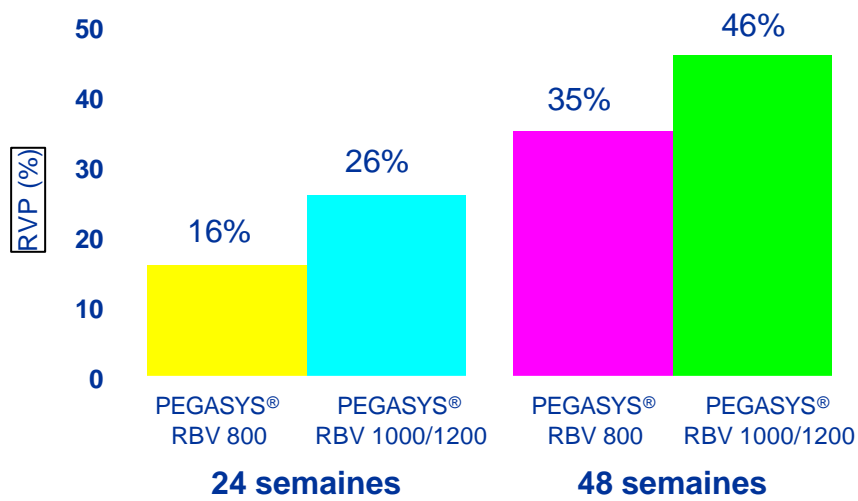
Hadziyannis, EASL 2002

RVP : Génotype 1, Charge virale faible



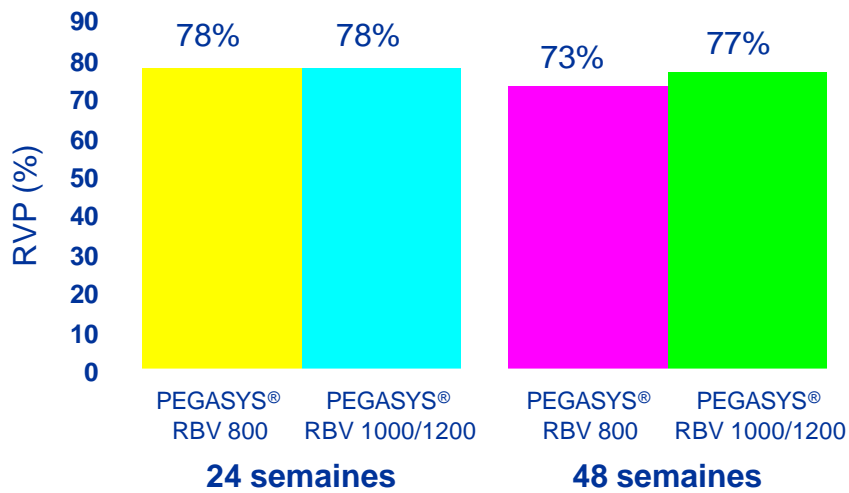
Hadziyannis, EASL 2002

RVP : Génotype 1, Charge virale élevée



Hadziyannis, EASL 2002

Génotypes non1: Durée du traitement et RVP



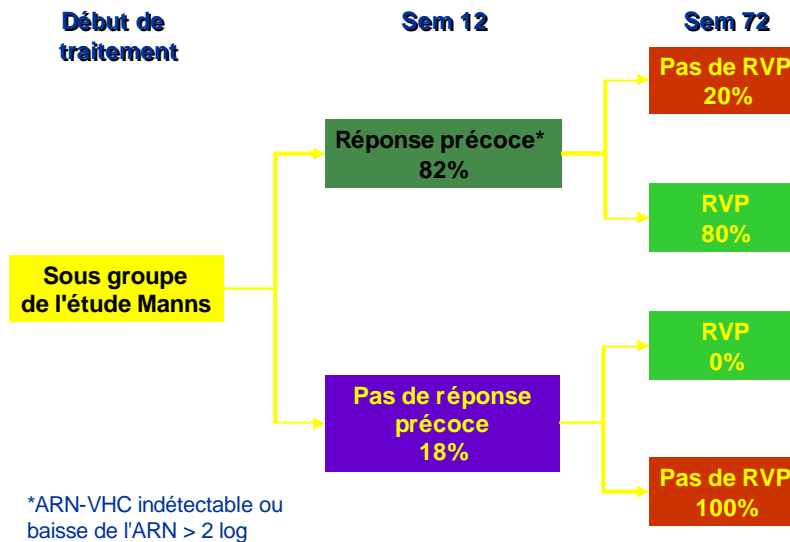
Hadziyannis, EASL 2002

Schémas thérapeutiques

- Génotypes 1
 - Durée : 48 semaines
 - Résultats : 48-51%
 - Valeur prédictive de la RV à S12
- Génotypes 2/3

Evaluation de la réponse précoce

ViraferonPeg 1.5 µg/kg + Rebetol > 10.6 mg/kg



Schémas thérapeutiques

- Génotypes 1
 - Durée : 48 semaines
 - Résultats : 48-51%
 - Valeur prédictive de la RV à S12
- Génotypes 2/3
 - Durée : 24 semaines
 - Résultats : 78-88%

Autres génotypes

- Génotype 4
- Génotypes 5 et 6

15

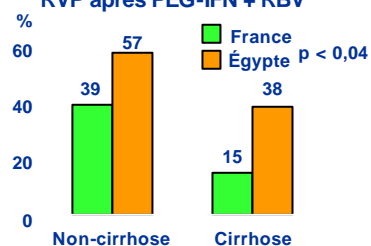
Génotype 4 : gravité de la maladie et réponse thérapeutique différentes selon l'origine géographique des patients

- Cohorte rétrospective française : 1 596 patients génotype 4
 - 69 % infectés en France
 - 15 % infectés en Égypte
 - 16 % infectés en Afrique
- 265 patients naïfs traités par bithérapie pégylée (48 sem.)

Caractéristiques des patients

	France (n = 1056)	Égypte (n = 227)	p
Âge	43,8 ± 10	44,8 ± 10	NS
Sexe masculin	64,7 %	93,4 %	0,0001
Contamination			< 0,0001
– inconnue	13 %	61,8 %	
– transfusion	18,3 %	5,8 %	
– UDVI	57,7 %	0,9 %	
– iatrogénique	11 %	31,6 %	
Durée de l'infection	20 ± 6,5	27 ± 9,8	< 0,03
A ₂ -A ₃	37 %	51,3 %	< 0,0002
F4	11 %	30 %	< 0,0001

RVP après PEG-IFN + RBV



Facteurs associés à la RVP

	RR (IC ₉₅)	p
Âge > 40 ans	0,53 (0,28-1)	0,05
Égypte	2,2 (1,1-4,5)	0,03
Cirrhose	0,37 (0,15-0,88)	0,021

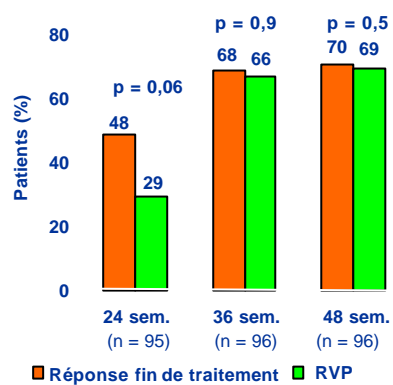
AASLD2004 – D'après D. Roulot et al., Bondy, abstract 381 actualisé

Traitement du VHC génotype 4

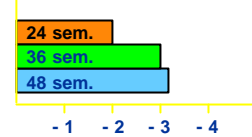
- Étude prospective randomisée en double aveugle

– 287 patients : PEG-IFN α -2b : 1,5 μ g/kg/sem. et ribavirine 1 000-1 200 mg/j pendant 24, 36 et 48 semaines

Réponse virologique en fonction de la durée du traitement



Amélioration du score nécrotico-inflammatoire en fonction de la durée du traitement



Valeur prédictive de la réponse virologique précoce

	24 sem. (%)	36 sem. (%)	48 sem. (%)
RV précoce S12	78	79	76
Rechute	19	2	1
VPP	50	82	80
VPN	100	100	100

AASLD 2004 – D'après S.M. Kamal et al., Le Caire, Égypte, abstract 366 actualisé

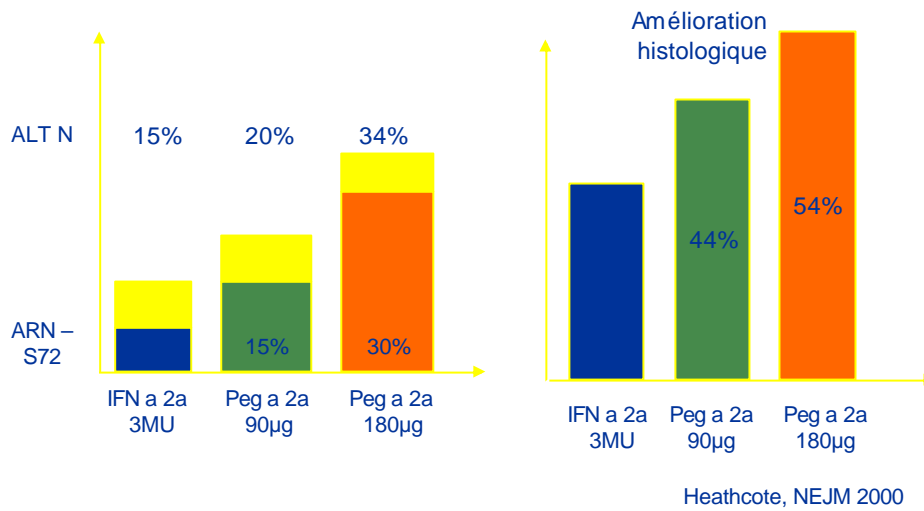
Autres génotypes

- Génotype 4
 - Durée : 48 semaines
 - Résultats variables selon l'origine de la souche virale
- Génotypes 5 et 6
 - Faute de données, analogie avec génotype 1
 - Durée : 48 semaines
 - Résultats mal connus

Cirrhose virale C

Résultats et bénéfices des
traitements antiviraux

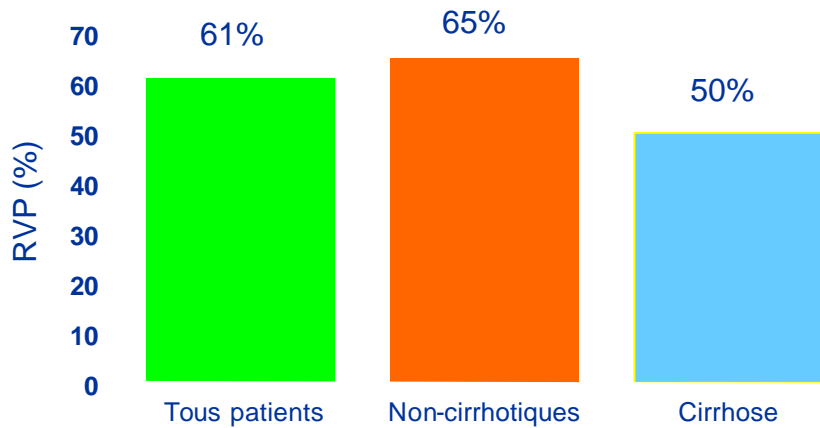
Cirrhose virale C et Peg-IFN



Cirrhose

Réponse virologique prolongée

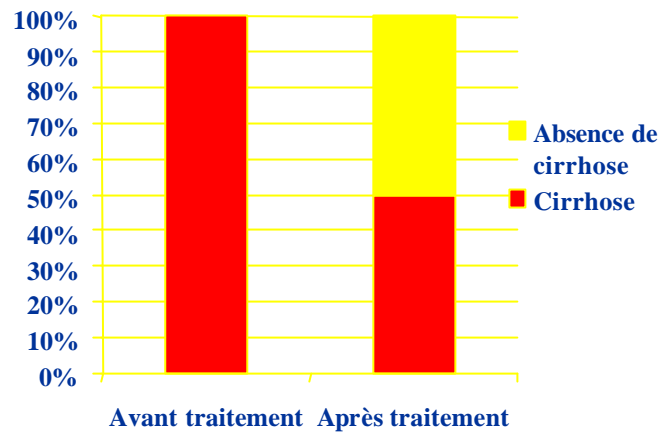
PEGASYS® + RBV 1000/1200 mg 48S



Hadziyannis, EASL 2002

Cirrhose virale C

Réversibilité sous traitement par Peg a2b

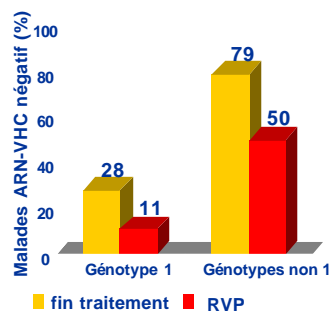


Poynard, Gastroenterol 2002

Cirrhose virale C décompensée

IFN a2b - Riba doses progressives

Réponse virologique

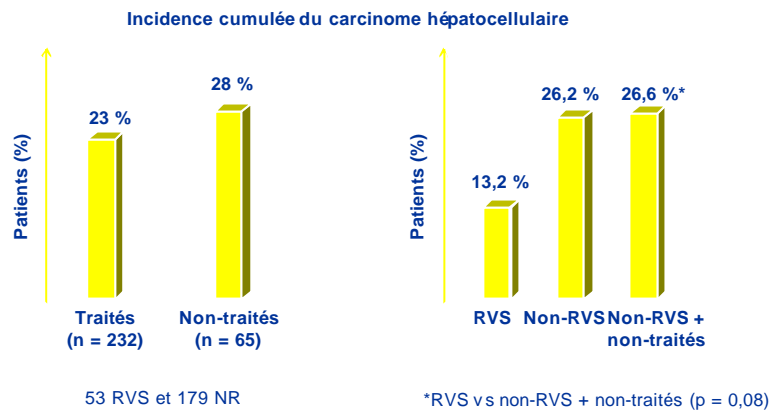


Devenir des malades

ARN-VHC Prétransplantation	Suivi virologique après transplantation	
	Positif	Négatif
Positif	22	0
Négatif	0	10

AASLD 2002 - D'après GT Everson et al, Denver, États-Unis, A 536

Cirrhose virale C Carcinome hépatocellulaire

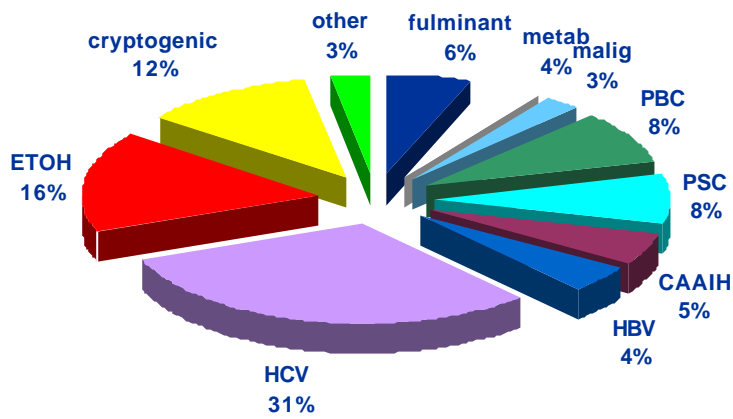


AASLD 2002 - D'après Y Shiratori et al, Okayama, abstract 774 actualisé

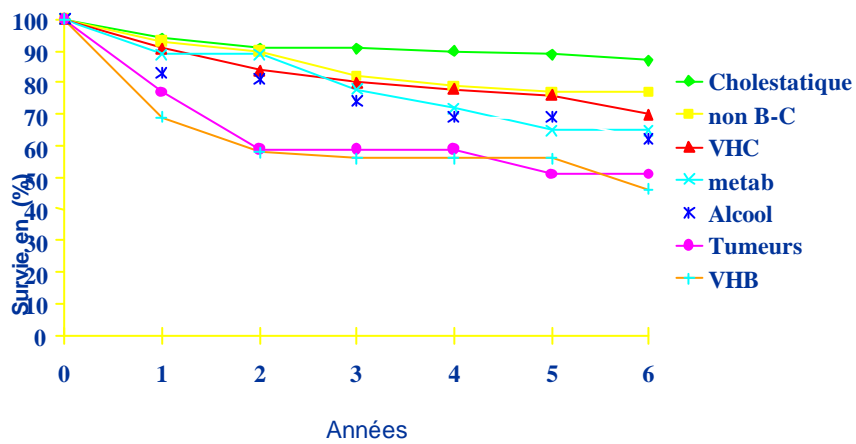
CIRRHOSE

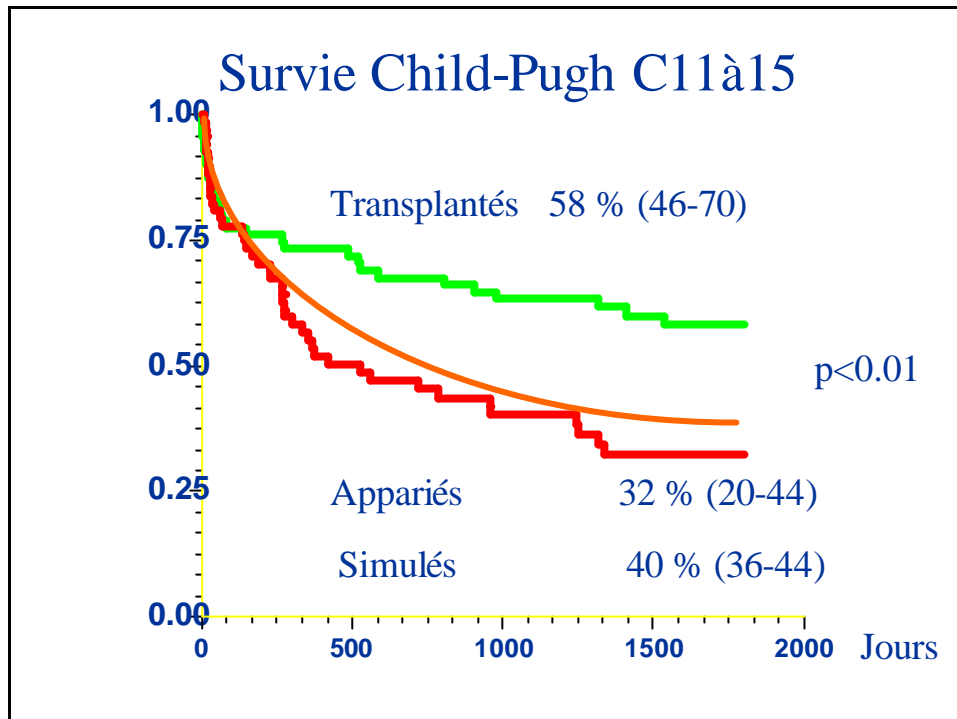
La transplantation hépatique,
un progrès majeur

Etiologies TPH Rapport UNOS 2001



Survie selon l'étiologie





Cirrhose virale C

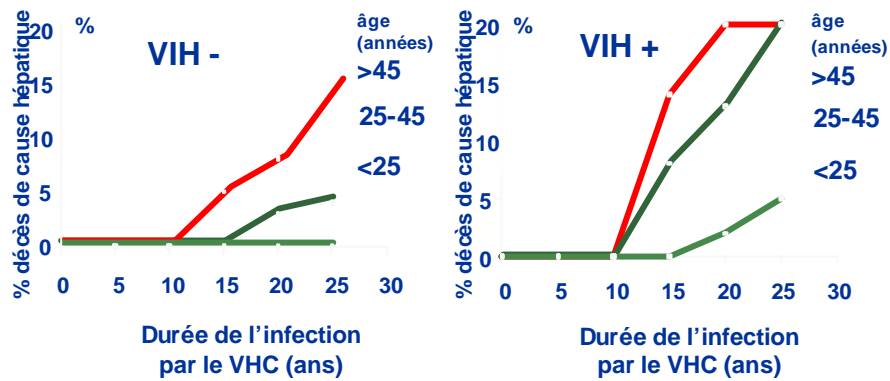
- Objectifs
 - Réponse virologique
 - Stabiliser la maladie
 - Régression de la cirrhose
 - Prévention du CHC
- Schéma
 - Traitement de référence
 - Doses progressives si décompensation

Cirrhose virale C

- Ne doit pas être considérée comme un état ultime inaccessible à toute prise en charge thérapeutique
- Bénéfice
 - clinique et biologique réel
 - en terme de survie

Co-infection VIH-VHC

Influence de la durée de l'infection à VHC, du statut VIH et de l'âge sur les décès de cause hépatique chez des hémophiles

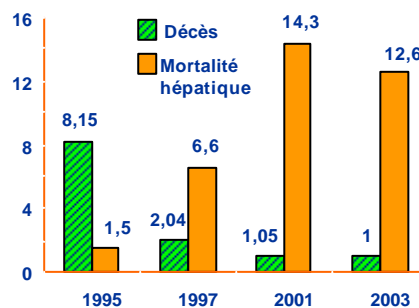


Darby SC et al. Lancet 1997;15:1425-1431

44

Mortalité hépatique chez les patients VIH+ : cohorte GERMIVIC

- 2003 : 20 940 patients VIH suivis
 - 215 décès (1 %) dont
 - 101 (46,9 %) sida
 - 27 (12,6 %) insuffisance hépatique (tous VHC+ dont 2 VHC + VHB)
 - 87 (40,5 %) autres causes



CHC/décès de cause hépatique
 1995 : 4,7 %
 1997 : 11 %
 2001 : 25 %
 2003 : 14,8 %

} X 5

AASLD 2004 – D'après E. Rosenthal et al., Nice, abstract 572 actualisé

Hépatite aiguë C chez le patient VIH+ : histoire naturelle et traitement (1)

- Étude prospective de cohorte depuis 2002
 - 38 cas d'hépatite aiguë C chez patients VIH+
 - séroconversion Ac anti-VHC (6 mois) et/ou ARN-VHC+ (PCR) et/ou cytolyse
 - 6 hépatites aiguës (15 %)
 - 13 surveillances CDAG (35 %)
 - 19 cytolyses hépatiques (50 %)

38 patients

9 (23 %) guérison spontanée

4 (11 %) suivi en cours

9 (23 %) refus traitement

16 (43 %) traitement

Facteurs associés à la guérison spontanée du VHC

	Guérison VHC	Infection persistante	p
Âge	35	31	NS
ARN-VHC	5,49 log ₁₀	6,07 log ₁₀	NS
CD4	6,34	5,42	NS
ALAT (UI/l)	597	157	0,03

AASLD 2004 – D'après M. Danta et al, Londres, Royaume-Uni, abstract 374 actualisé

Hépatite aiguë C chez le patient VIH+ : histoire naturelle et traitement (2)

- Étude prospective de cohorte depuis 2002
 - 38 cas d'hépatite aiguë C chez patients VIH+
 - surveillance de 12 semaines
 - ARN-VHC+ à S12 : traitement PEG-IFN α -2b 1,5 μ g/kg/sem. + ribavirine (> 10,5 mg/kg /j) pendant 48 semaines

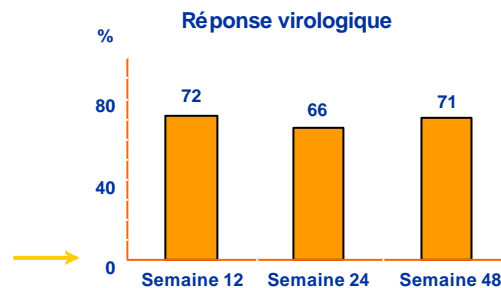
38 patients

9 (23 %) guérison spontanée

4 (11 %) en cours suivi

9 (23 %) refus traitement

16 (43 %) traitement

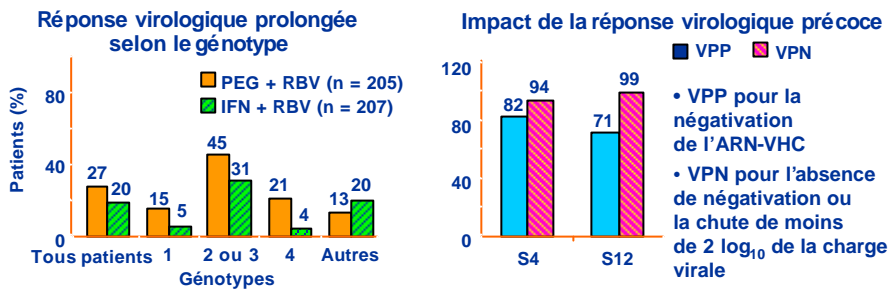


Arrêt traitement 2 1 2

AASLD 2004 – D'après M. Danta et al, Londres, Royaume-Uni, abstract 374 actualisé

RIBAVIC (ANRS HC02)

- Étude randomisée, ouverte, multicentrique
 - malades co-infectés VHC-VIH :
 - PEG-IFN α -2b (1,5 μ g/kg/sem.) + ribavirine (800 mg/j) 48 sem. (n = 206)
 - versus IFN α -2b (3 MU x 3/sem.) + ribavirine (800 mg/j) 48 sem. (n = 210)
 - HAART : 82 % malades, CD4 moyen 514/mm³, VIH indétectable 66 %
- Effets indésirables
 - toxicité mitochondriale : malades traités par d4T + ddl
 - analyse multivariée ddl : OR = 45 (IC₉₅ : 7,2- infini)



AASLD 2004 – D'après S. Pol et al., Paris, abstract 351 actualisé

Effets indésirables du traitement par PEG-IFN et ribavirine

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Syndrome pseudo-grippal	40-85 %	Interféron	Paracétamol (dose max = 4g/jour)

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Fatigue	60 %	Interféron et Ribavirine	Hydratation, exercice régulier
Anorexie	30 %	Interféron et Ribavirine	
Amaigrissement	30 %	Interféron et Ribavirine	Compléments nutritionnels

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Neutropénie	33 %	Interféron	Adaptation dose si PNN < 500-750/mm ³
Thrombopénie	1-2 %	Interféron	Adaptation dose si plaquettes < 50000/mm ³
Anémie hémolytique	15 %	Ribavirine	Adaptation dose si Hb <10 g/dl ou 12 g/dl si cardiopathie

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Tératogénicité	Chez l'animal	Ribavirine	Contraception pendant et après le traitement

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Troubles du rythme ou ischémie	< 1 %	Interféron	Arrêt du traitement
Surdiè	< 1 %	Interféron	Arrêt du traitement
Convulsions	< 1 %	Interféron	Adapter ou arrêter le traitement

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Hypothyroïdie	5 %	Interféron	Opothérapie Substitutive
Hyperthyroïdie	3 %	Interféron	Arrêt si hyperthyroïdie symptomatique

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Nausées - Vomissements Diarrhées - constipation	40 %	Interféron	Antiémétiques Ralentisseurs du transit Laxatifs
Toux	10 %	Ribavirine	Codéine retard, corticothérapie locale

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Irritabilité	30 %	Interféron	Sédatifs
Troubles de concentration	10 %	Interféron	?
Insomnie	35 %	Interféron	Hypnotique
Anxiété	10 %	Interféron	Anxiolytique
Dépression	20-30 %	Bithérapie	Antisérotoninergique

Effets indésirables

Nature de l'effet secondaire	Fréquence	Médicament responsable	Traitement symptomatique proposé
Alopécie modérée	20 %	Interféron	Produit topique et/ou Vit B
Peau sèche	15 %	Interféron	Traitement émollient (émulsions d'amande douce...) et/ou anti-H1
Prurit	20 %	Bithérapie	Traitement émollient (émulsions d'amande douce...) et/ou anti-H1
Lésions eczématiformes	15 %	Bithérapie	Dermocorticoïdes

Gestion des effets indésirables

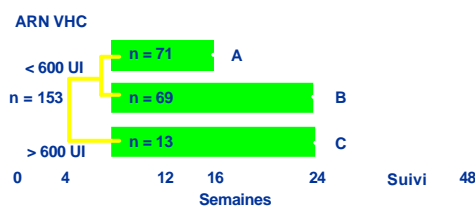
- Améliorer l'adhésion au traitement : défi majeur
 - Réduction de dose préférable à arrêt prématuré
 - Réduction Interféron préférable à ribavirine
- Prise en compte et traitement des effets indésirables « mineurs »
 - Facteur-clef de succès

Traitement de l'hépatite C

Perspectives

PEG-IFNa-2a et ribavirine – Génotypes 2 ou 3

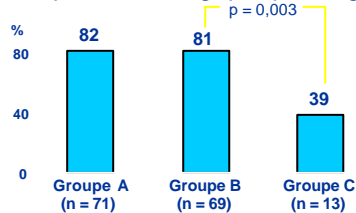
- Étude randomisée, ouverte, multicentrique



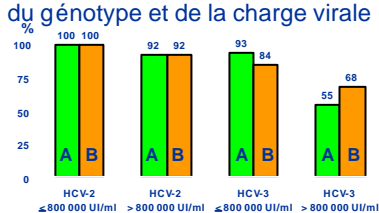
- Résultats : caractéristiques virologiques des malades

Génotype (%)	Groupe A	Groupe B	Groupe C
2	27	27	8
3	72	73	92
Virémie UI/ml	1,7 X 10 ⁶	1,8 X 10 ⁶	1,8 X 10 ⁶

- Réponse virologique prolongée



- RVP en fonction du traitement, du génotype et de la charge virale



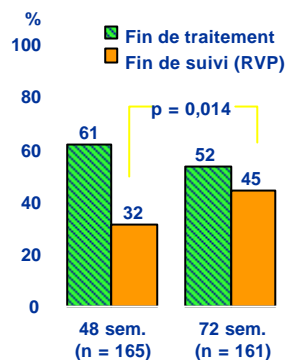
AASLD2004 – D'après M. Von Wagner et al., Hambourg, Allemagne, abstract LB 02 actualisé

48 ou 72 semaines de traitement chez des patients avec PCR+ à 4 semaines ?

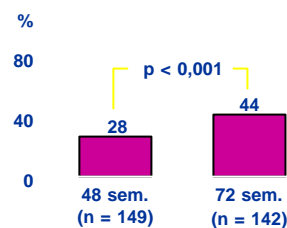
■ Étude randomisée multicentrique

- 517 patients VHC+ PEG-IFN α -2a 180 μ g/sem. + RBV 800 mg/j
- 326 patients PCR+ à S4 (48 versus 72 sem. de traitement)

Réponse virologique



Réponse virologique prolongée génotype 1

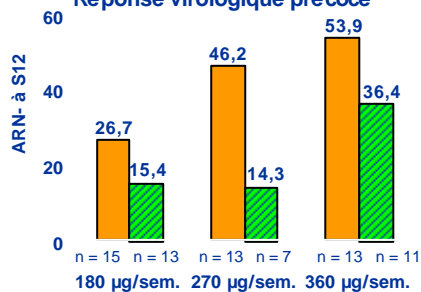


AASLD 2004 – D'après J.M. Sanchez-Tapias et al., Barcelone, Espagne, abstract 126 actualisé

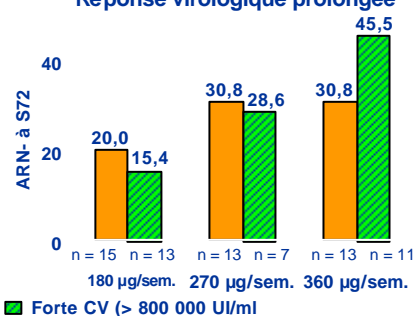
Non-répondeurs à l'IFN + ribavirine (RBV) chez les patients G1 : intérêt d'une dose d'induction de PEG-IFN α -2a

- Étude phase II randomisée, ouverte, multicentrique (n = 72)
 - malades génotype 1 non-répondeur IFN-RBV
 - PEG-IFN α -2a (180 versus 270 versus 360 μ g/sem.) pendant 12 semaines + RBV (1 000-1 200 mg/j) puis PEG-IFN α -2a (180 μ g/sem.) + RBV (1 000-1 200 mg/j) pendant 36 semaines

Réponse virologique précoce



Réponse virologique prolongée



AASLD 2004 – D'après M. Diago et al., Séville, Espagne, abstract 522 actualisé