

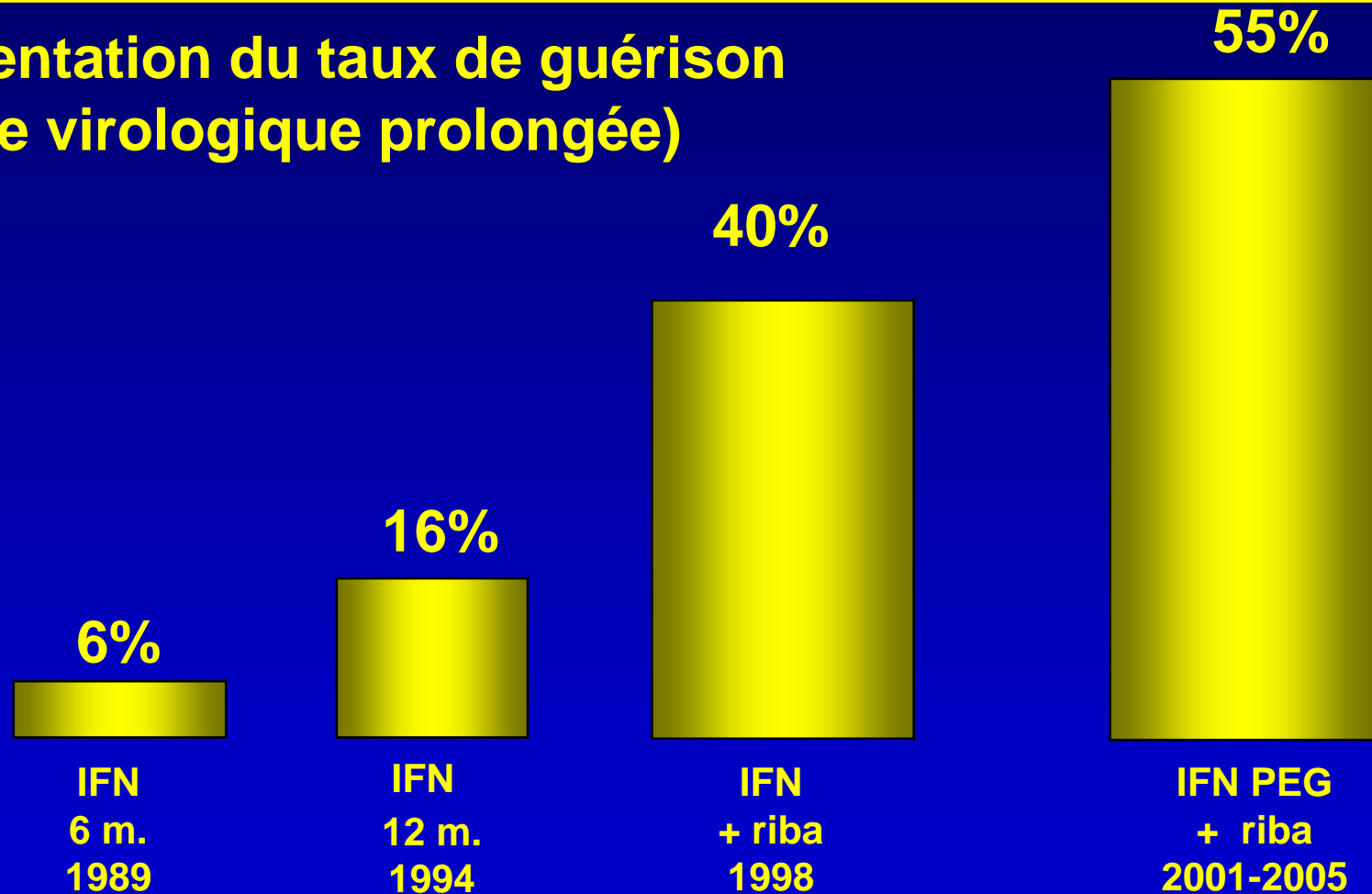
# Optimisation du traitement de l'hépatite C

---

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

# Évolution et Optimisation des traitements

→ augmentation du taux de guérison  
(réponse virologique prolongée)



# Traitement de l'hépatite chronique C

## Recommandations thérapeutiques

---

Génotype 2 ou 3



Ribavirine 800 mg  
+ PEG Interferon  
180µg α2a  
ou 1,5µg α2b /sem  
24 sem.

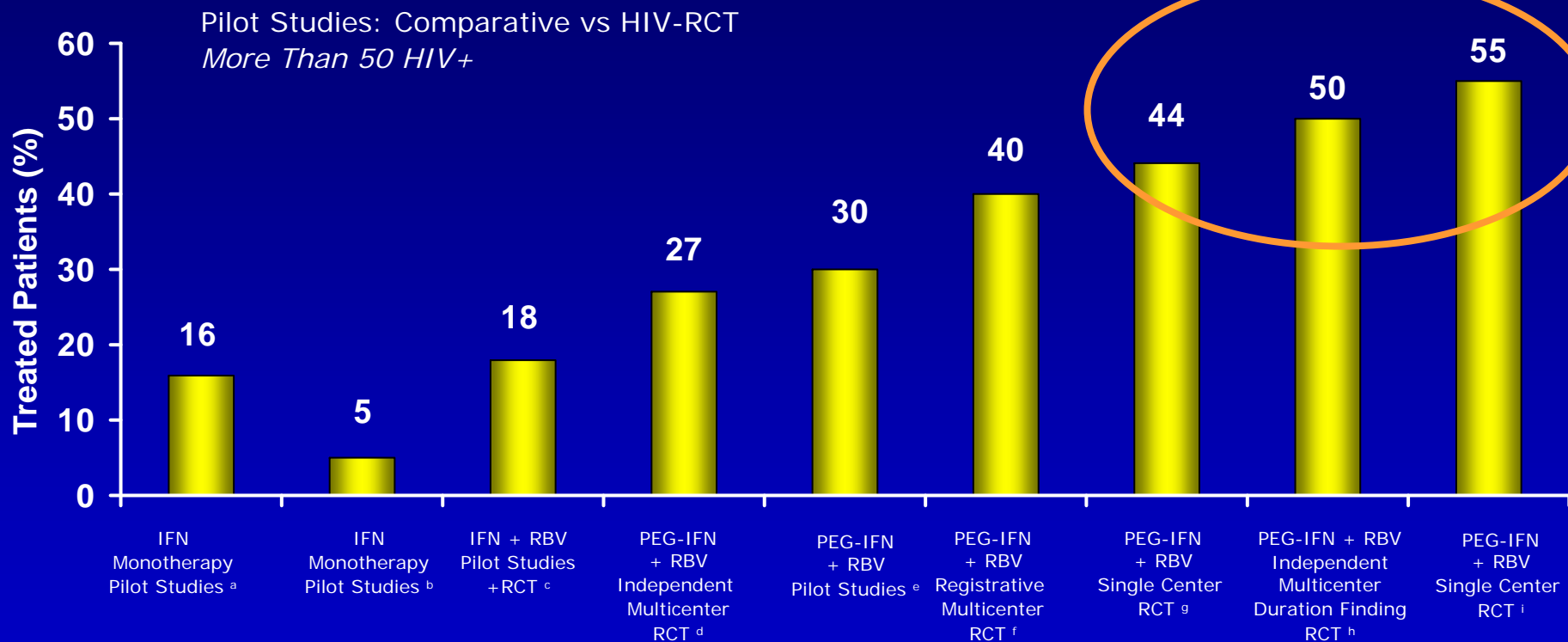
Génotype 1 ou 4



Ribavirine 1000-1200 mg  
+ PEG Interferon 180µg  
α2a  
ou 1,5µg α2b /sem 48  
sem.\*

\*48 sem. si ARN VHC > 2 log  
à S12  
et PCR – à S24

# Évolution des taux de RVP selon traitements chez patients co-infectés VIH-VHC

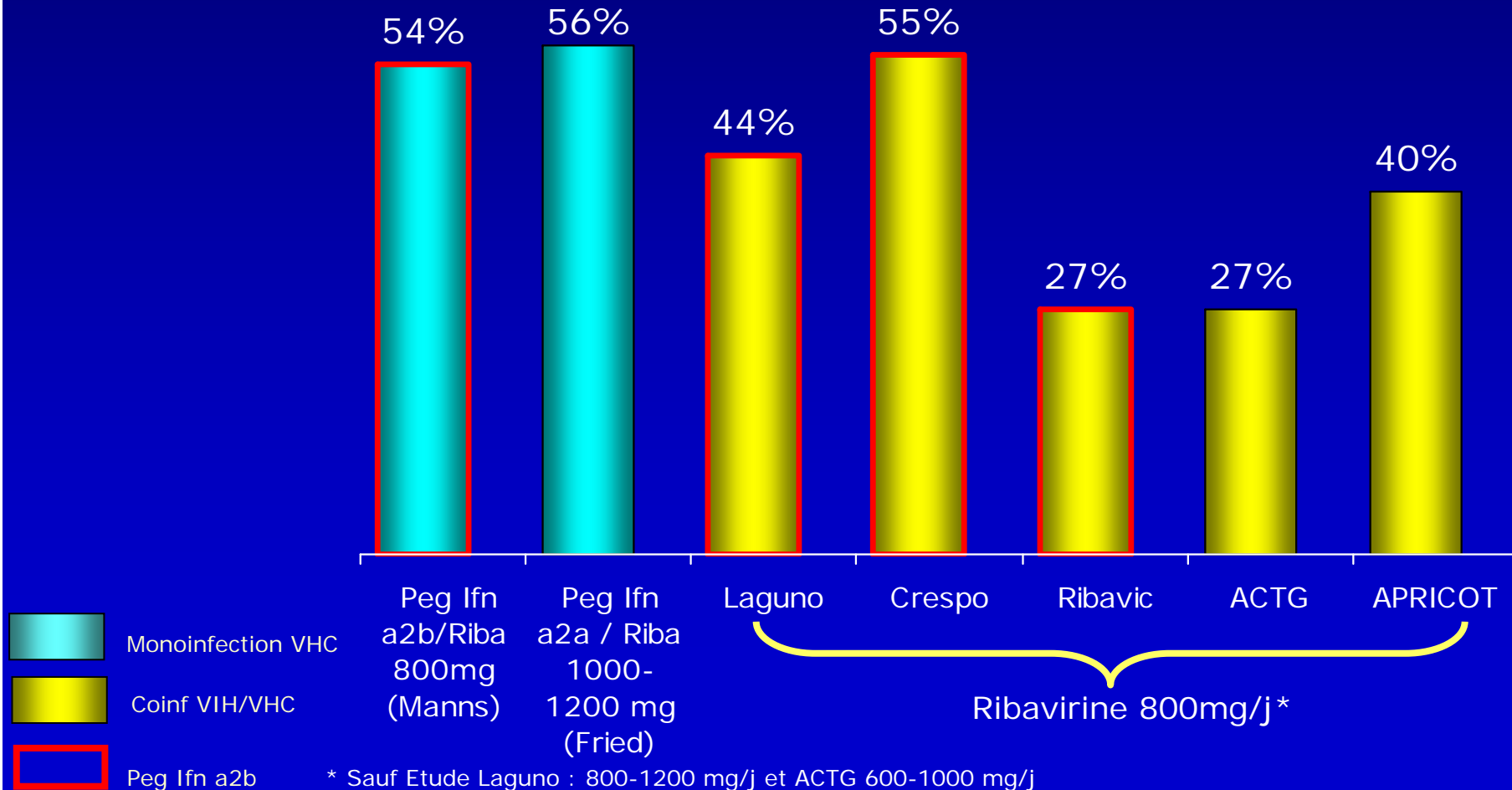


a Boyer N et al. *J Infect Dis.* 1992;165:723-6. Marriott E et al. *J Med Virol.* 1993;40:107-11. Soriano V et al. *J Infect.* 1997;35:225-30. Mauss S et al. *Hepatogastroenterology.* 1995;42:528-34. Soriano V et al. *Clin Infect Dis.* 1996;23:585-91. Soriano V et al. *AIDS.* 1997;11:400-1. Mauss S et al. *Hepatogastro enterology.* 1995;42:528-34. Ramon 1998. Cargnel A et al. *Hepatology.* 1999;30:584-5. Causse X et al. *J Hepatol.* 2000;32:1003-10. b. Prestileo T et al. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16:373-8. Hayashi K et al. *Haemophilia.* 2000;6:677-81. Bruno R et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2000;25:372-3. Di Martino V et al. *Gastroenterology.* 2002;123:1812-22. c. Landau A et al. *AIDS.* 2000;14:839-44. Nasti 2000. Sauleda S et al. *Hepatology.* 2001;34:1035-40. Rockstroh 2001. Perez Olmeda M et al. *AIDS.* 2002;16:493-5. Puoti M et al. *J Hepatol.* 2004;41:312-8. Sulkowski MS et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004;35:464-72. Brau et al. *Hepatology.* 2004;39:989-98. d. Chung Rt et al. *N Engl J Med.* 2004;351:451-9. Carrat F et al. *JAMA.* 2004;292:2839-48. e. Perez-Olmeda M et al. *AIDS.* 2003;17:1023-8. Ballesteros AL et al. *AIDS.* 2004;18:59-66. Moreno L et al. *AIDS.* 2004;18:67-73. f. Torriani FJ et al. *N Engl J Med.* 2004;351:438-50. g. Laguno M et al. *AIDS.* 2004;18:F27-36. h. Nunez M et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007 (in press) [Epub ahead of print]. i Crespo Journal of viral hepatitis 2006.

# Mono et coinfection VHC/VIH

## % Réponse virologique Prolongée

Etudes randomisées contrôlées, tous génotypes confondus



# Optimisation des traitements anti-VHC

---

- Traiter au «bon» moment
- Traiter aux bonnes doses
- Traiter aux bonnes durées
- Améliorer l'adhésion
- Ne pas traiter
- Surveiller

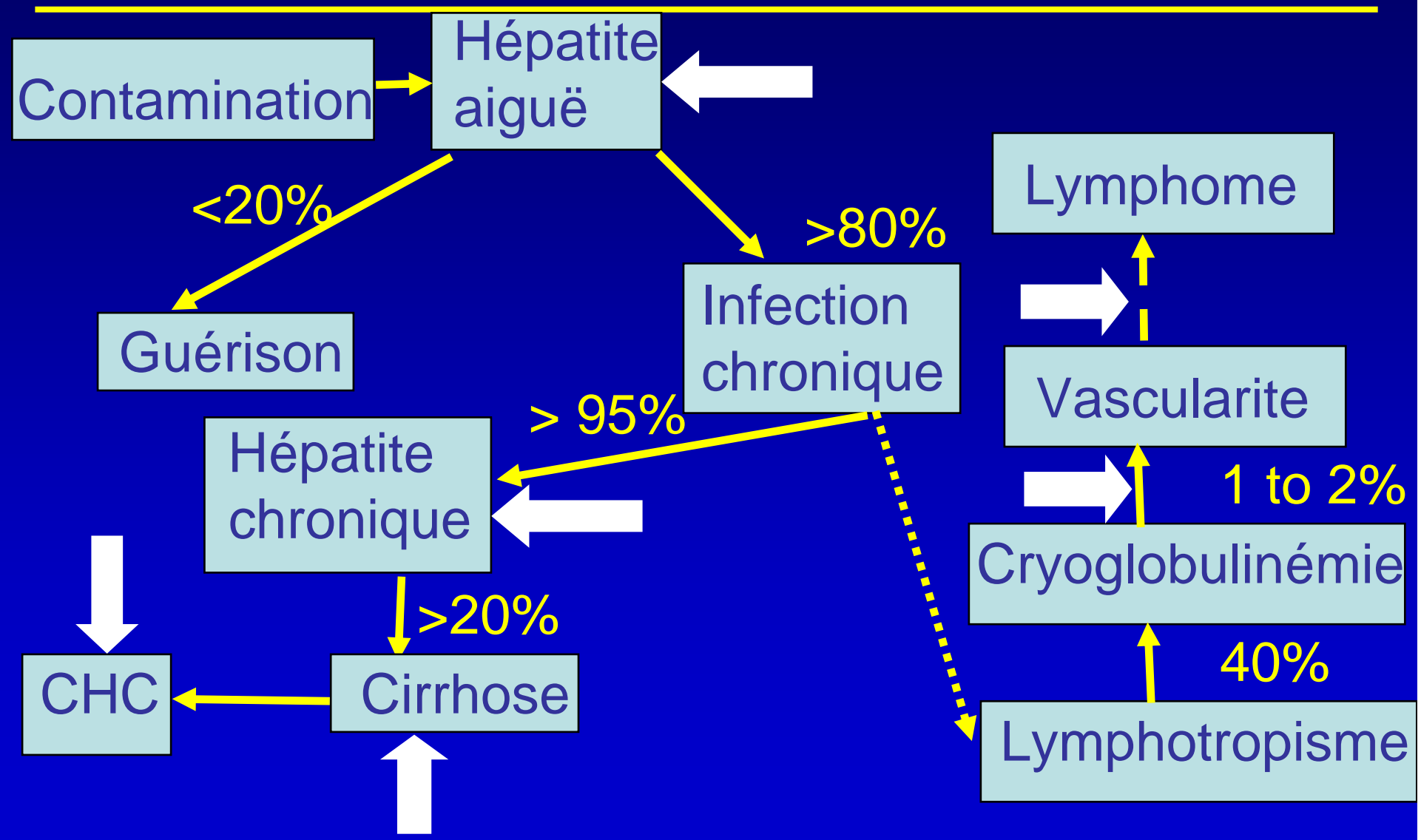
# Optimisation des traitements anti-VHC

---

- Traiter au «bon» moment
- Traiter aux bonnes doses
- Traiter aux bonnes durées
- Améliorer l'adhésion
- Ne pas traiter
- Surveiller

# Infection VHC

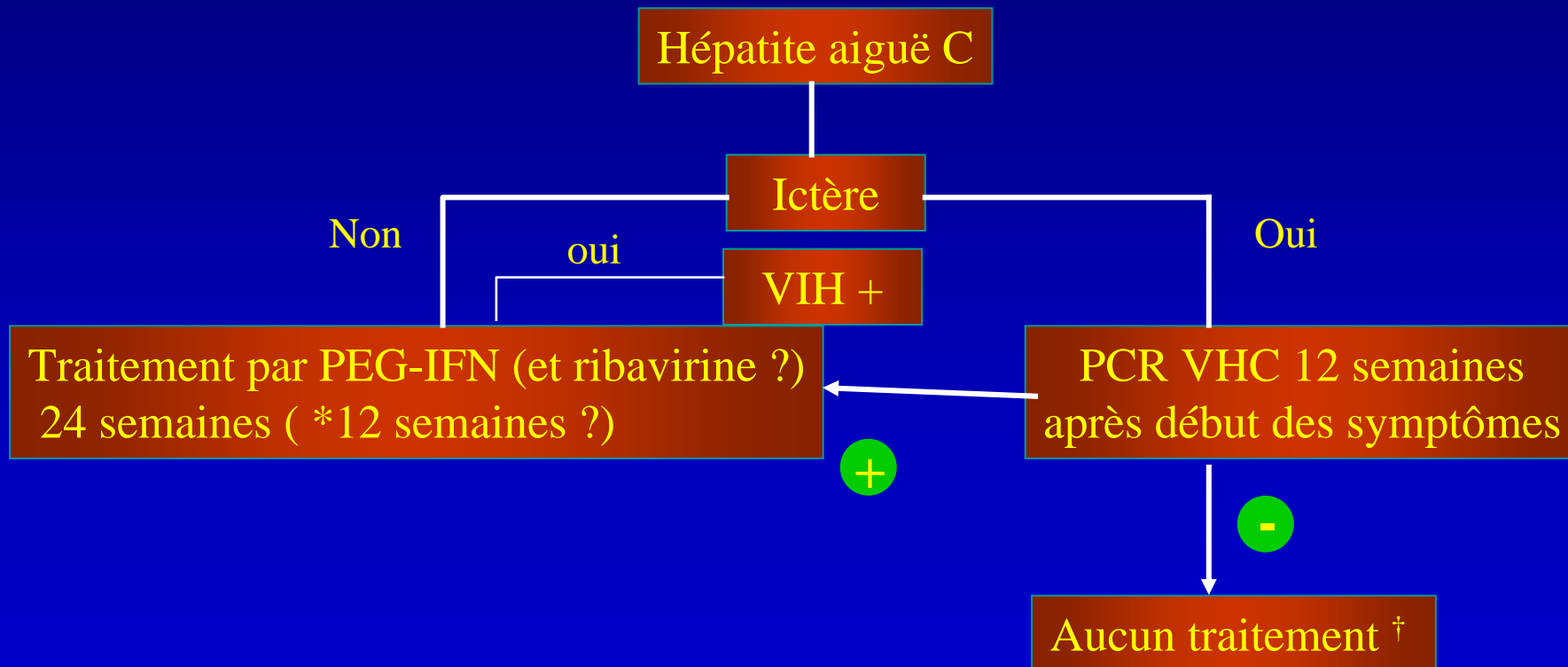
## Moments où traiter →



# Traitement de l'hépatite aiguë C

## Recommandations

---



\* Calleri et al. J Hepatol 2004

† Répéter PCR VHC; traiter si PCR devient positive

# Optimisation des traitements anti-VHC

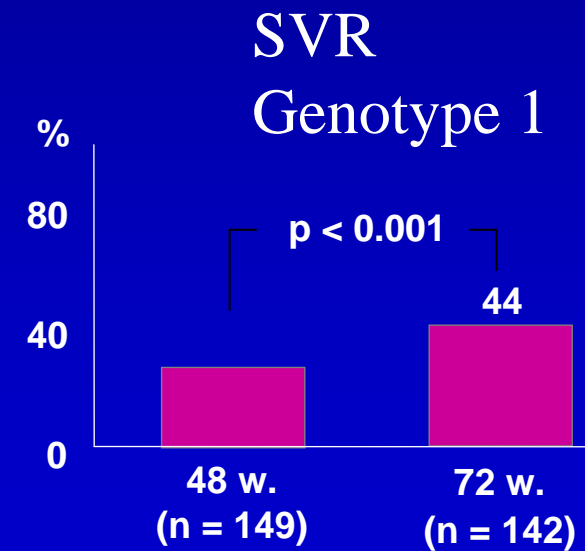
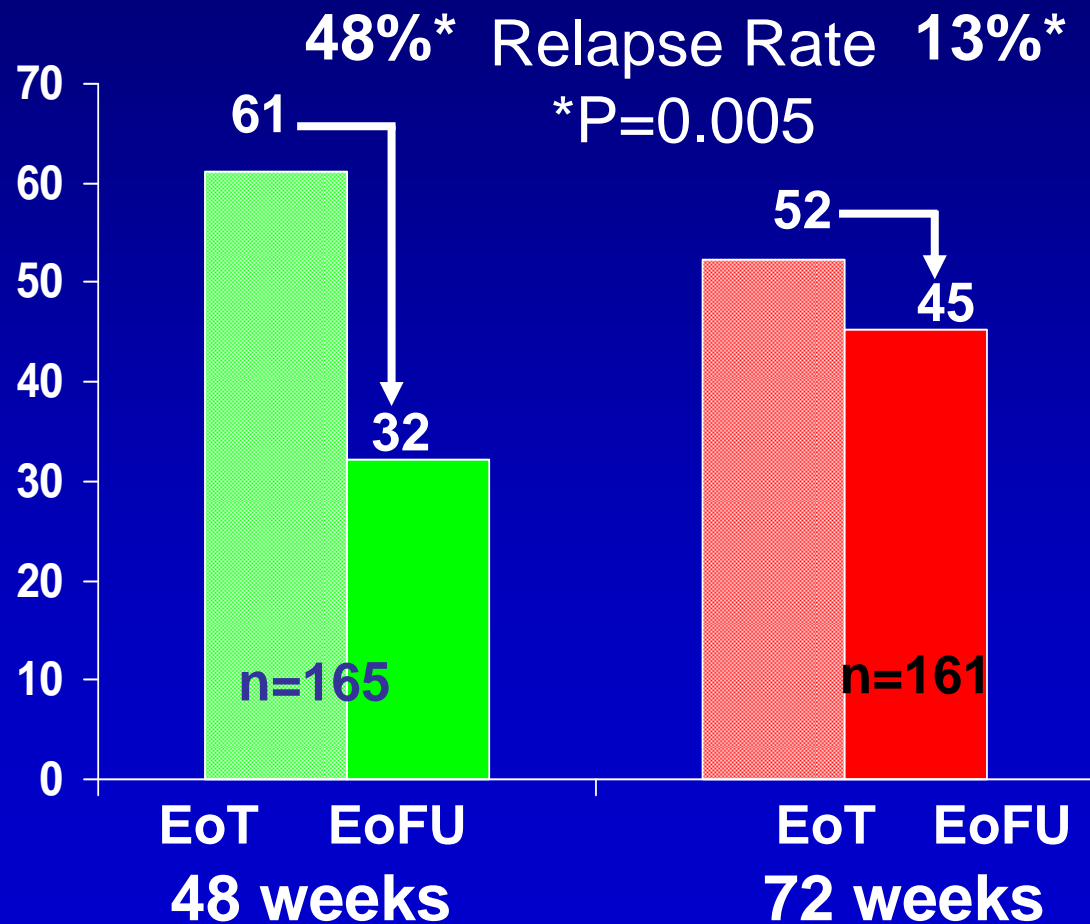
---

- Traiter au « bon » moment
- Traiter aux bonnes durées
- Traiter aux bonnes doses
- Améliorer l'adhésion
- Ne pas traiter
- Surveiller

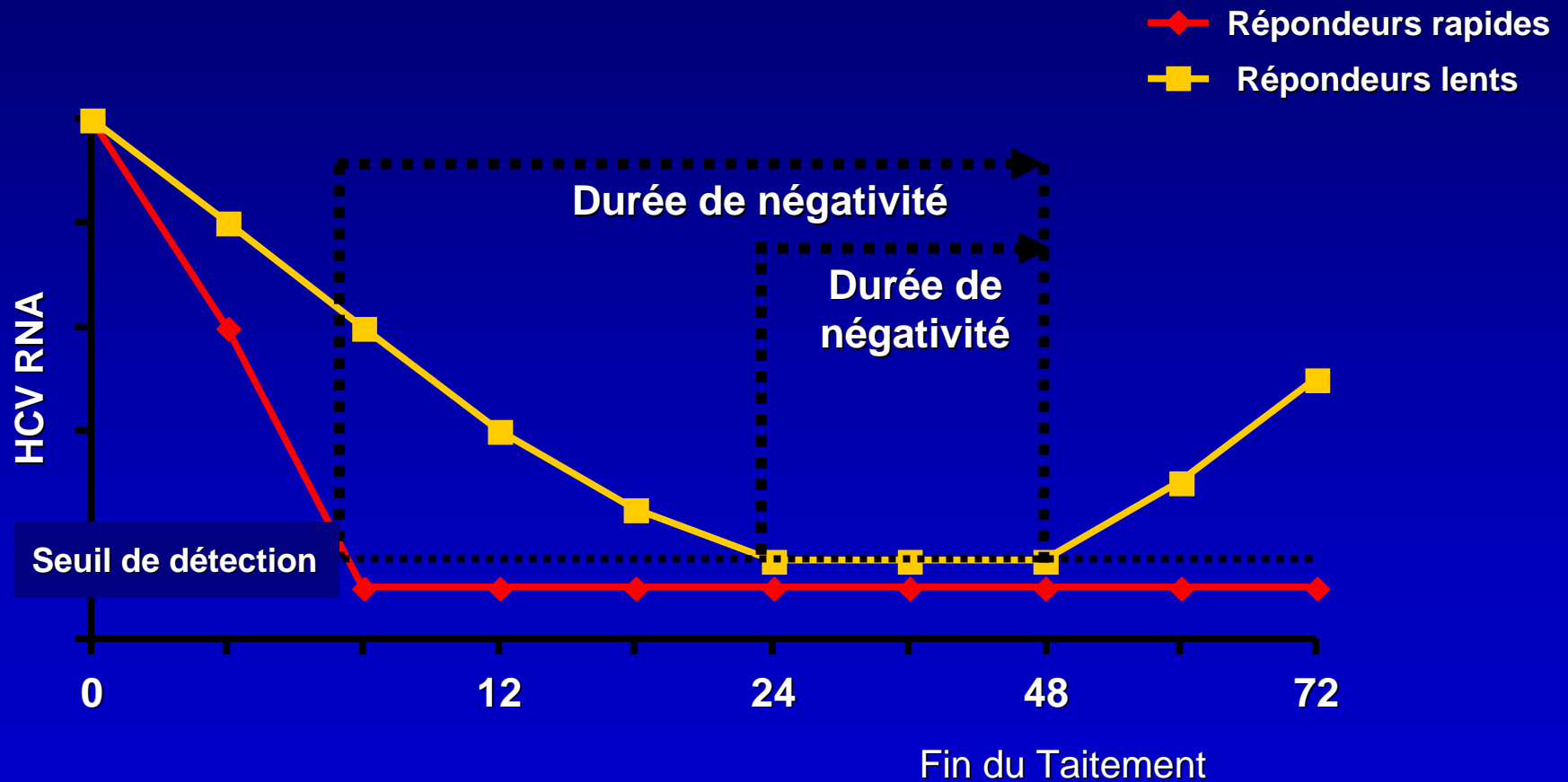
# Traitement de l'hépatite chronique C

## Augmenter la durée de traitement

TeraViC-4 Study: EoT vs EoFU Virological Responses



# Optimiser la prédiction de la durée à moduler



Adapté de Bekkering F et al. Hepatology 2001.  
Buti M et al. Hepatology, Vol. 35, No.4, 2002.

# Traitement de l'hépatite chronique C

## Améliorations thérapeutiques

---

Génotype 2 or 3

Ribavirine 800-1200 mg +  
PEG Interferon\* 180 $\mu$ g  $\alpha$ 2a  
ou 1,5 $\mu$ g  $\alpha$ 2b /sem  
12-14 sem. si PCR- à S4?  
Sinon, 24 sem. Voire 48  
sem.

Génotype 1 or 4

Ribavirine 1000-1200 mg + PEG  
Interferon 180 $\mu$ g  $\alpha$ 2a ou 1,5 $\mu$ g  
 $\alpha$ 2b /sem  
24 sem. si PCR- à S4  
(et < 250.000 UI/ml à J0)\*  
48 sem. si PCR- à S12 et 72  
sem. si > 2log S12  
et PCR- à S24

\*Zeuzem et al., J Hepatol 2005

# Optimisation des traitements anti-VHC

---

- Traiter au « bon » moment
- Traiter aux bonnes durées
- Traiter aux bonnes doses
- Améliorer l'adhésion
- Ne pas traiter
- Surveiller

# Traitement de l'hépatite chronique C

## Améliorations thérapeutiques

---

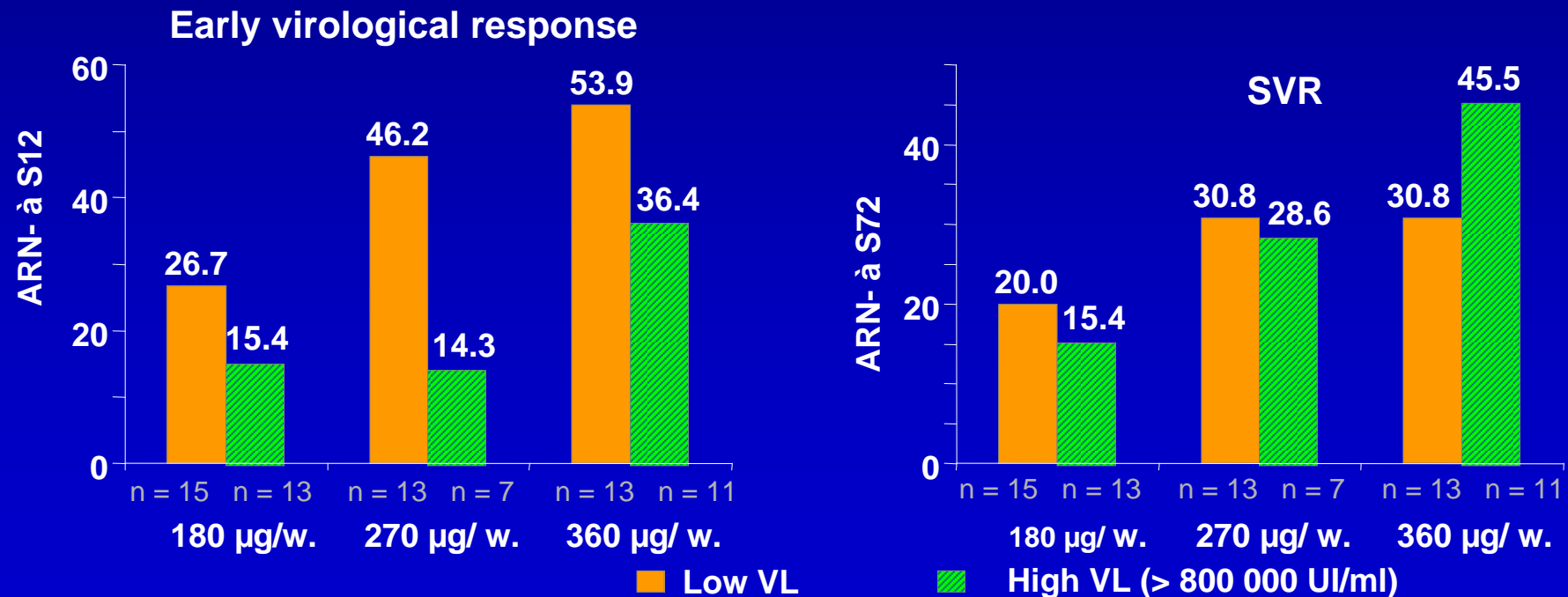
Accroître les doses de PEG-IFN?

# Traitement de l'hépatite chronique C

## Augmenter les doses (induction de 12 sem)

Non-responders to IFN + ribavirin (RBV) in G1-infected patients

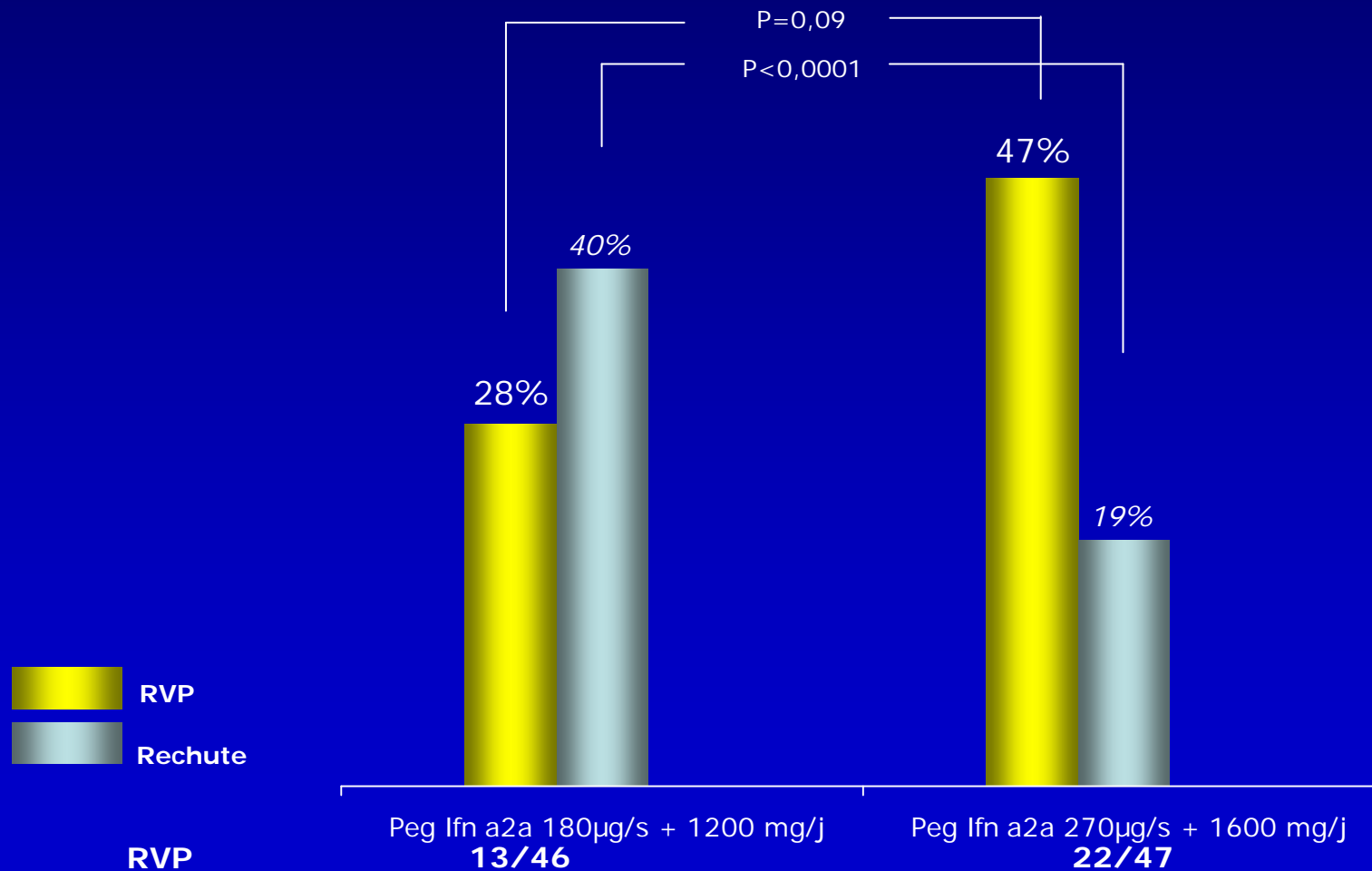
Similar safety profile (Aes: 25 %)



Diago et al., AASLD 2004 , abstract 522

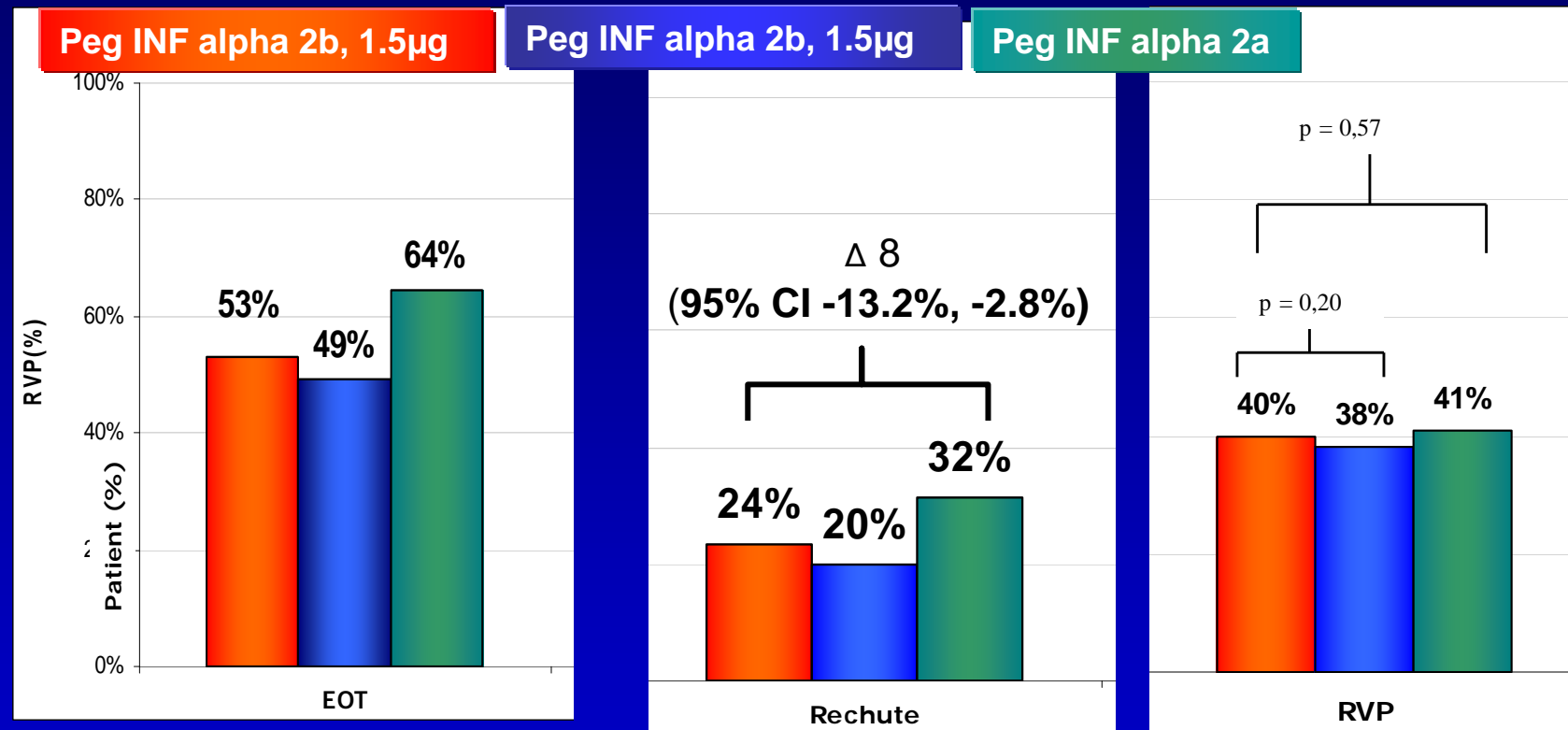
# VHC G1 HVL : Augmentation des posologies de peg lfn et/ou ribavirine

Patient VHC G1 naif, ARN VHC > 800,000 UI/mL, et poids > 85 kg



# IDEAL- Résultats

## Résultats d'efficacité (ITT)



1. Absence de différence significative en terme de SVR entre PEG-a2b à 1.5 et 1.0 mg/kg
2. Absence de différence significative en terme de SVR entre PEG-a2a et -a2b
3. **Taux de rechute significativement plus faible** dans les deux groupes PEG-a2b

# Traitement de l'hépatite chronique C

## Améliorations thérapeutiques

---

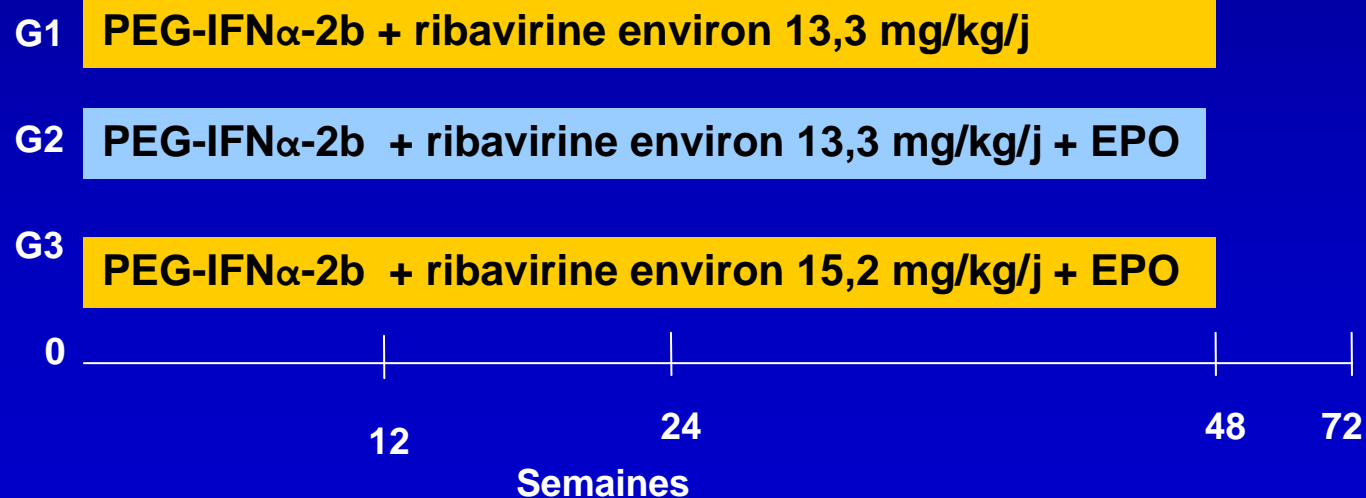
Accroître les doses de Ribavirine?

# Effet-dose de la ribavirine

## IFN-PEG $\alpha$ 2b + ribavirine (+ Erythropoïétine)

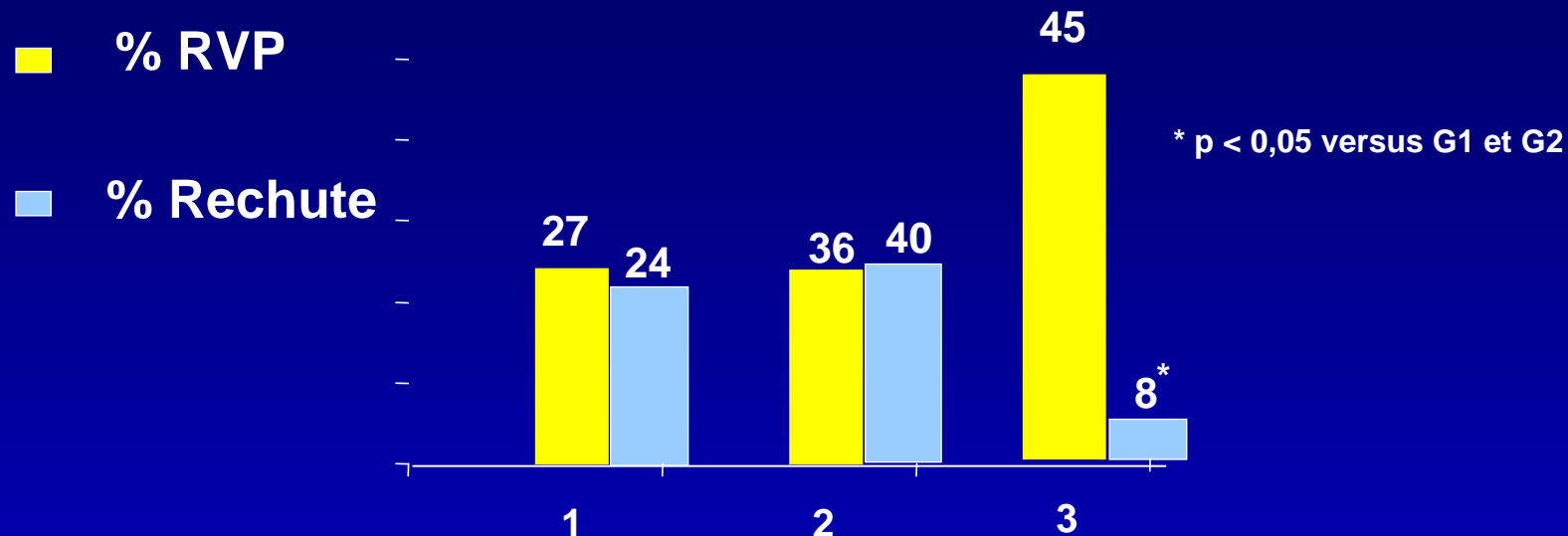
---

- Étude prospective randomisée
- n = 146
- ARN-VHC+, génotype 1 naïfs



# Effet-dose de la ribavirine

## IFN-PEG $\alpha$ 2b + ribavirine (+ Erythropoïétine)



	(1)	(2)	(3)
RFT	48 %	46 %	55 %
RVP	27 %	24 %	45 % *
Dim Max Hb	4.1	3.6	3.8
Dose moyennes RBV	1027	1088	1227
Réduction de dose (%)	36 %	13 %	27 %

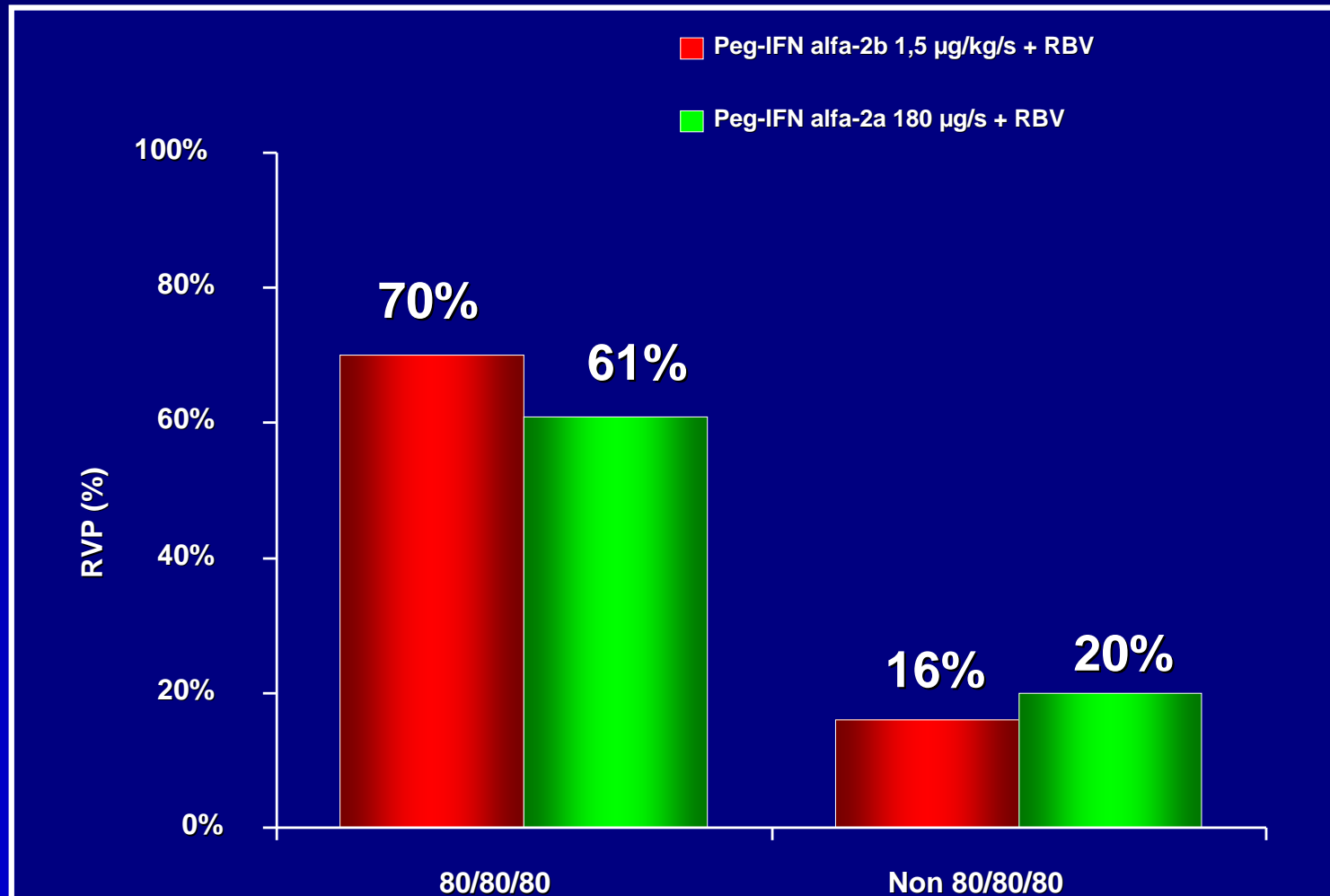
# Optimisation des traitements anti-VHC

---

- Traiter au « bon » moment
- Traiter aux bonnes durées
- Traiter aux bonnes doses
- Améliorer l'adhésion
- Ne pas traiter
- Surveiller

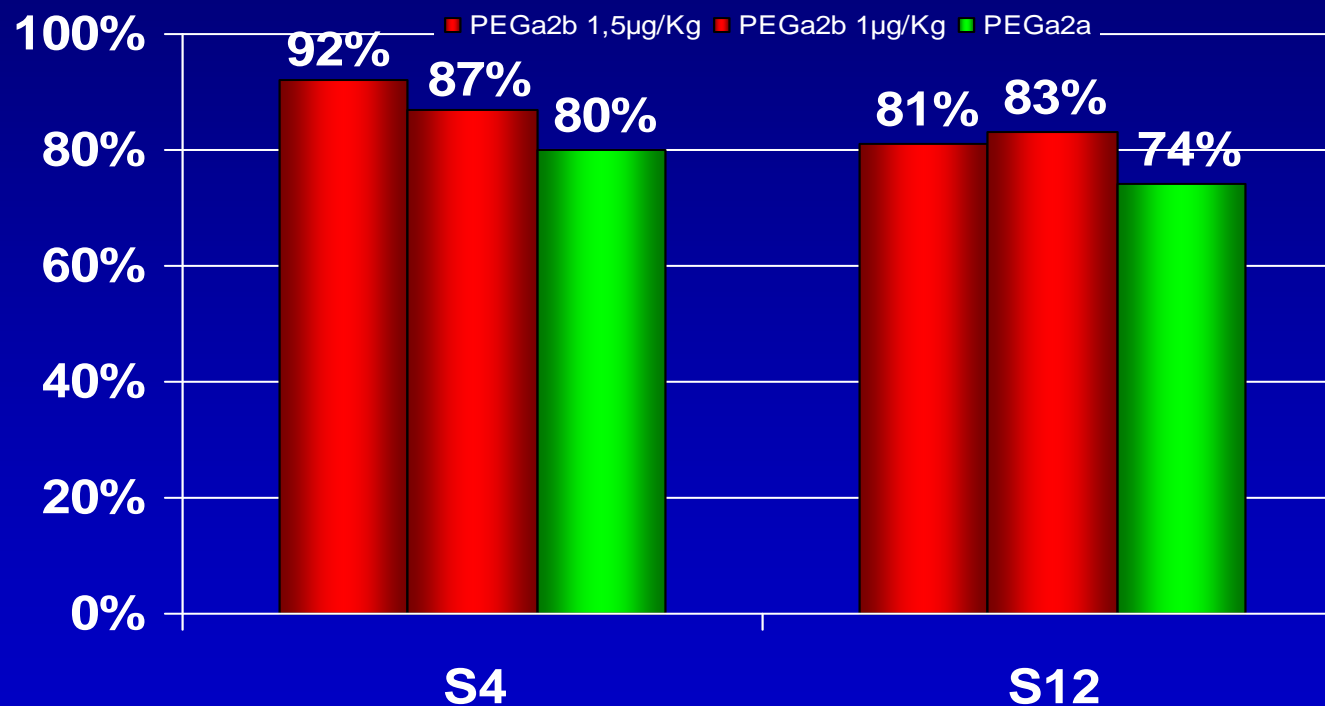
# Bithérapie PegIFN $\alpha$ /ribavirine

## Impact de l'adhérence: IDEAL



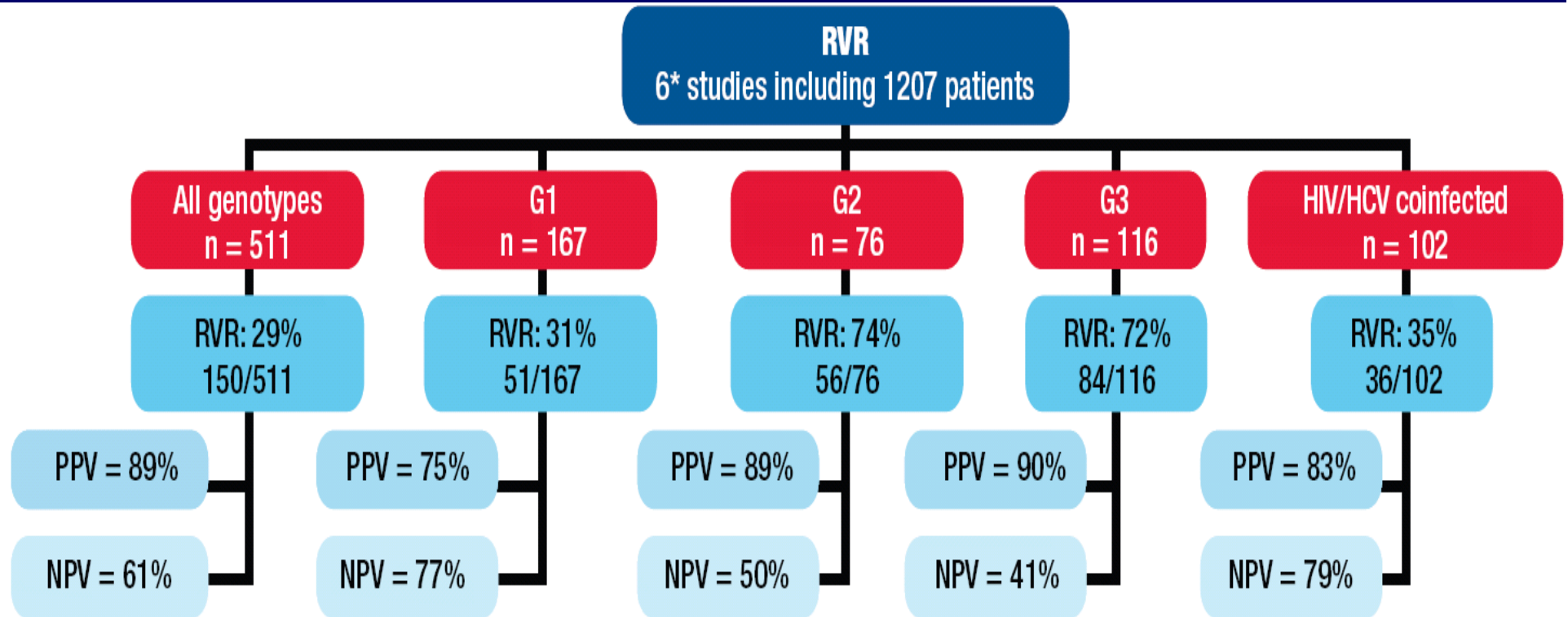
# Optimiser la prédiction d'efficacité

## Cinétiques virales précoces: **information**



➔ Valeurs prédictives positives de RVS des réponses virologiques rapides (S4) et précoces (S12) plus élevée dans les groupes Alpha 2b

# VPP et VPN des Réponses virologiques rapides (RVR) chez les patients VHC traités avec Peg Ifn a2b/Ribavirine



1Payan C et al. *Gut*. 2007;56:1111-1116; 2Pearlman B et al. *Hepatology*. 2007;44(suppl 1):318A; 3Mangia A et al. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-2617; 4Davis GL et al. *Hepatology*. 2003;38:645-652; 5Wong JB et al. *Hepatology*. 2002;36:281A. Abstract 472; 6Segadas-Soares JA et al. *Hepatology*. 2006;44(4 suppl 1):S334. Abstract 384; 7Dalgard O et al. *Hepatology*. 2004;40:1260-1265; 8Dalgard O et al. *J Hepatol*. 2007;46(suppl 1):S57; 9Crespo M et al. *J Viral Hepat*. 2007;14:228-238; 10Carrat F et al. *JAMA*. 2004;292:2839-2848; 11Laguno M et al. *AIDS*. 2004;18:F27-F36; 12Moreno L et al. *AIDS*. 2004;18:67-73; 13Muir AJ et al. *N Engl J Med*. 2004;350:2265-2271; 14Kamal SM et al. *Gut*. 2005;54:858-866; 15Hasan F et al. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1733-1737; 16El-Zayadi A-R et al. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2447-2452.

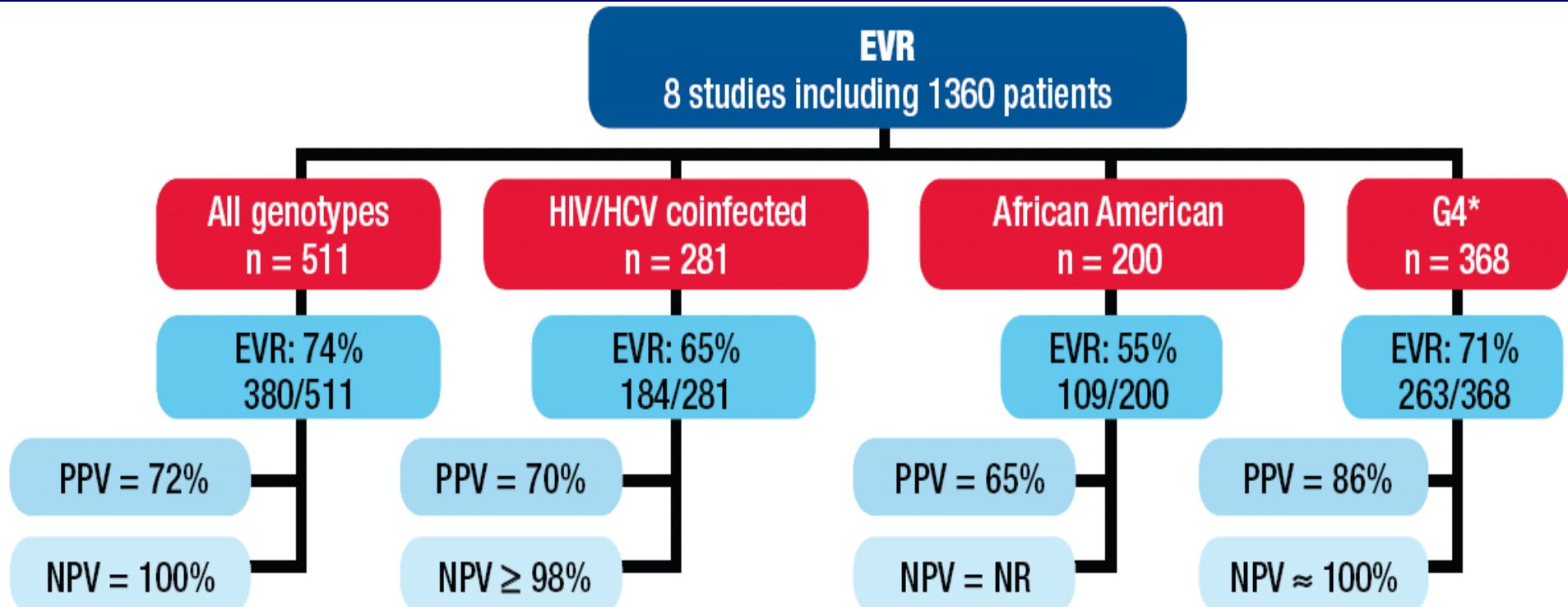
\*North-C

study not included because attainment of RVR was basis of enrollment; Wong data not included because same cohort as Davis et al (both Manns' cohorts).

F. Poordad # 305 AASLD 2007

« Certaines informations de ce document sont susceptibles de ne pas être validées par la Commission d'AMM de l'AFSSAPS »

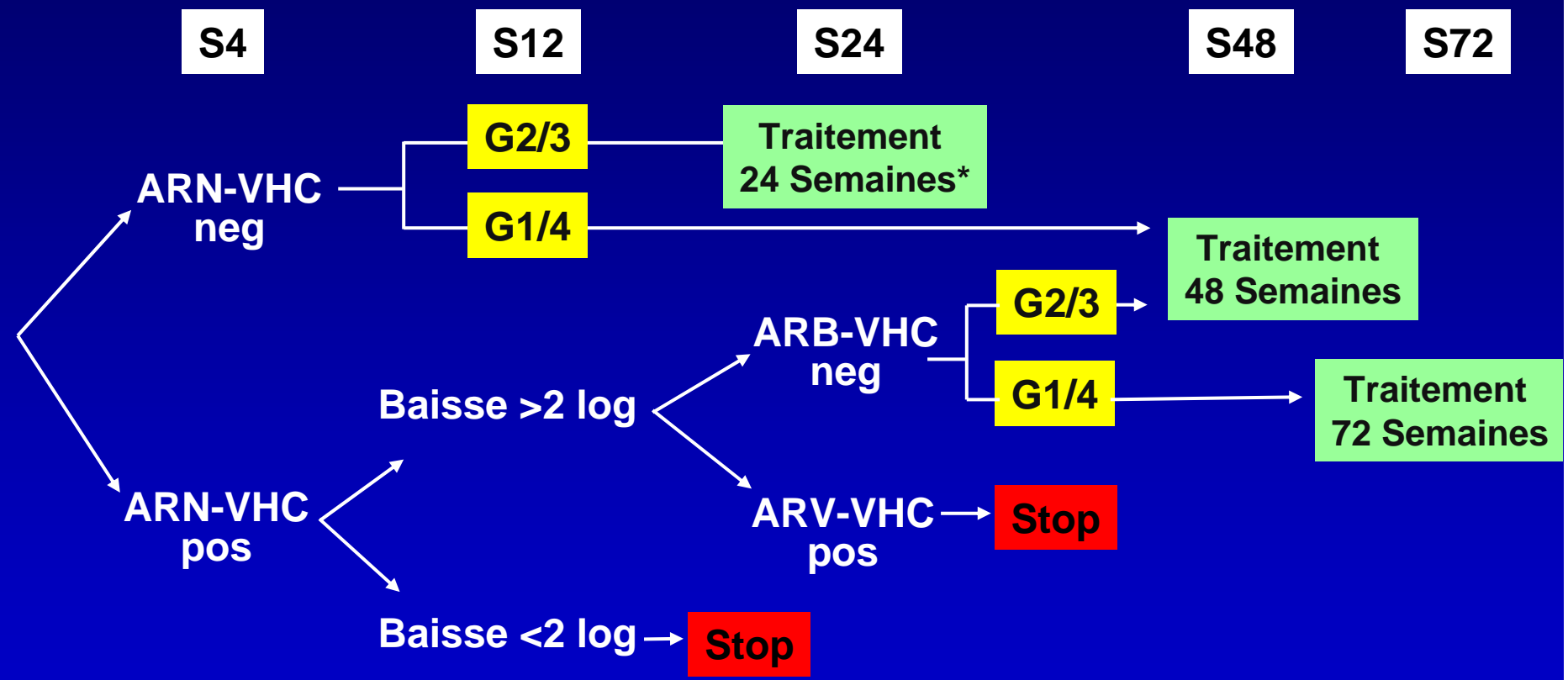
# VPP et VPN des Réponses virologiques précoces (EVR) chez les patients VHC traités avec Peg Ifn a2b/Ribavirine



1Payan C et al. *Gut*. 2007;56:1111-1116; 2Pearlman B et al. *Hepatology*. 2007;44(suppl 1):318A; 3Mangia A et al. *N Engl J Med*. 2005;352:2609-2617; 4Davis GL et al. *Hepatology*. 2003;38:645-652; 5Wong JB et al. *Hepatology*. 2002;36:281A. Abstract 472; 6Segadas-Soares JA et al. *Hepatology*. 2006;44(4 suppl 1):S334. Abstract 384; 7Dalgard O et al. *Hepatology*. 2004;40:1260-1265; 8Dalgard O et al. *J Hepatol*. 2007;46(suppl 1):S57; 9Crespo M et al. *J Viral Hepat*. 2007;14:228-238; 10Carrat F et al. *JAMA*. 2004;292:2839-2848; 11Laguno M et al. *AIDS*. 2004;18:F27-F36; 12Moreno L et al. *AIDS*. 2004;18:67-73; 13Muir AJ et al. *N Engl J Med*. 2004;350:2265-2271; 14Kamal SM et al. *Gut*. 2005;54:858-866; 15Hasan F et al. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:1733-1737; 16El-Zayadi A-R et al. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2447-2452.

F. Poordad # 305 AASLD 2007

# Durée optimale de traitement anti VHC chez des patients coinfectés VIH-VHC



\*patients avec CV baseline Faible et fibrose hépatique légère

# Optimiser la prise en charge

## Gestion des effets indésirables

---

L'observance du traitement anti-VHC améliore la RVP

Des efforts doivent être faits pour :

- Maintenir des doses optimales de PegIFN et de RBV
- Gérer les effets indésirables
  - Paracétamol (+/- AINS) pour syndrome pseudo-grippal
  - EPO pour anémie sévère
  - G-CSF pour neutropénies sévères
  - Antidépresseurs antisérotoninergiques en cas de dépression
  - Hormones thyroïdiennes de substitution en cas d'hypothyroïdie
  - Bêtabloquants pour symptômes d'hyperthyroïdie

# Optimisation des traitements anti-VHC

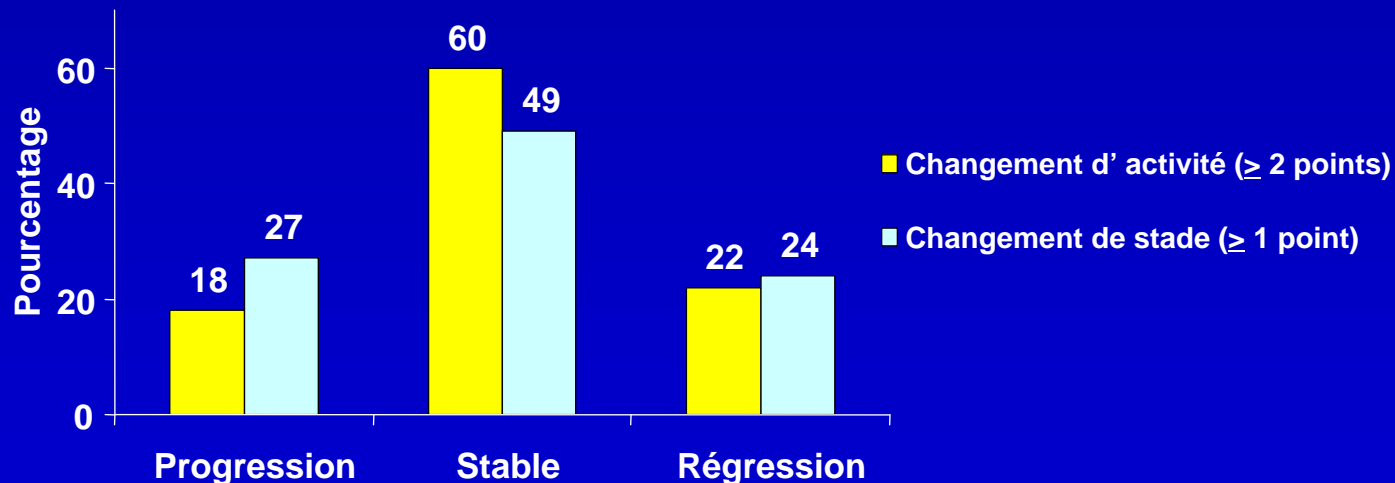
---

- Traiter au « bon » moment
- Traiter aux bonnes durées
- Traiter aux bonnes doses
- Améliorer l'adhésion
- Ne pas traiter
- Surveiller

# Ne pas traiter et surveiller

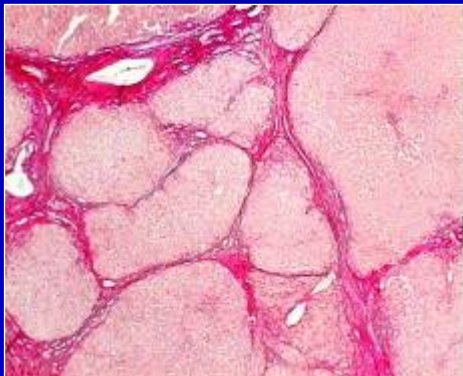
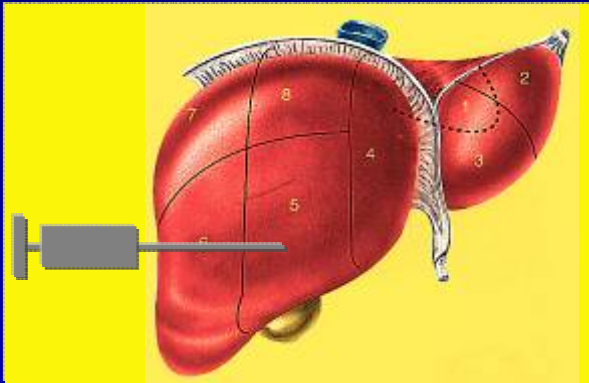
## Régression spontanée de la fibrose

- 184 irlandaises ( cohorte de 390 contaminées en 1977 par des Ig anti-D, non traitées)
- 1<sup>re</sup> biopsie en 1994, puis biopsies ultérieures avec un intervalle moyen de 3 ans (1 à 8 ans)
- Variation : au moins 2 grades d'activité ou 1 stade de fibrose
- Facteurs prédictifs indépendants d'activité et de fibrose histologique : ALAT initiales, lésions histologiques initiales (mais pas la consommation d'alcool, de tabac, de paracétamol ou de phytothérapie)

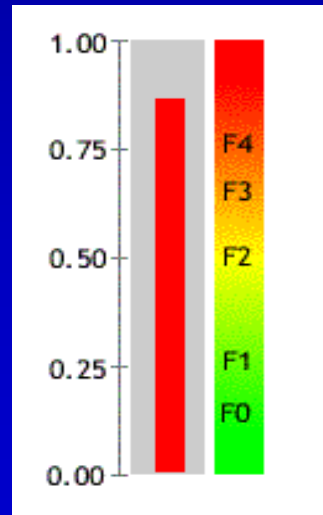


# Evaluation des lésions hépatiques

## PBH



## Tests sanguins

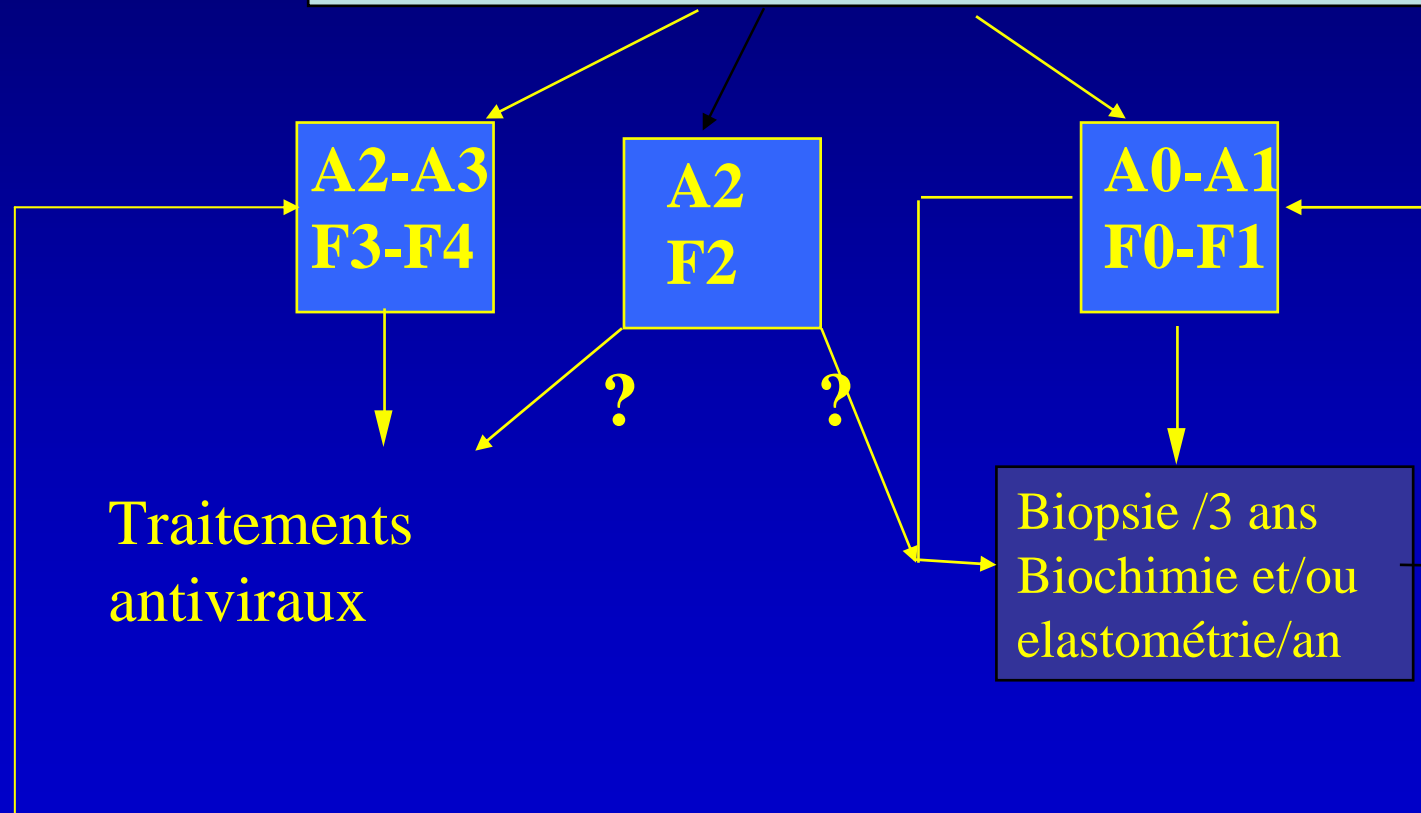


## Elastométrie



# Evaluation

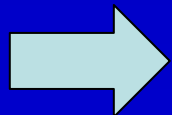
**Biopsie et/ou tests non invasifs**



# Optimisation de la prise en charge de l'infection virale C

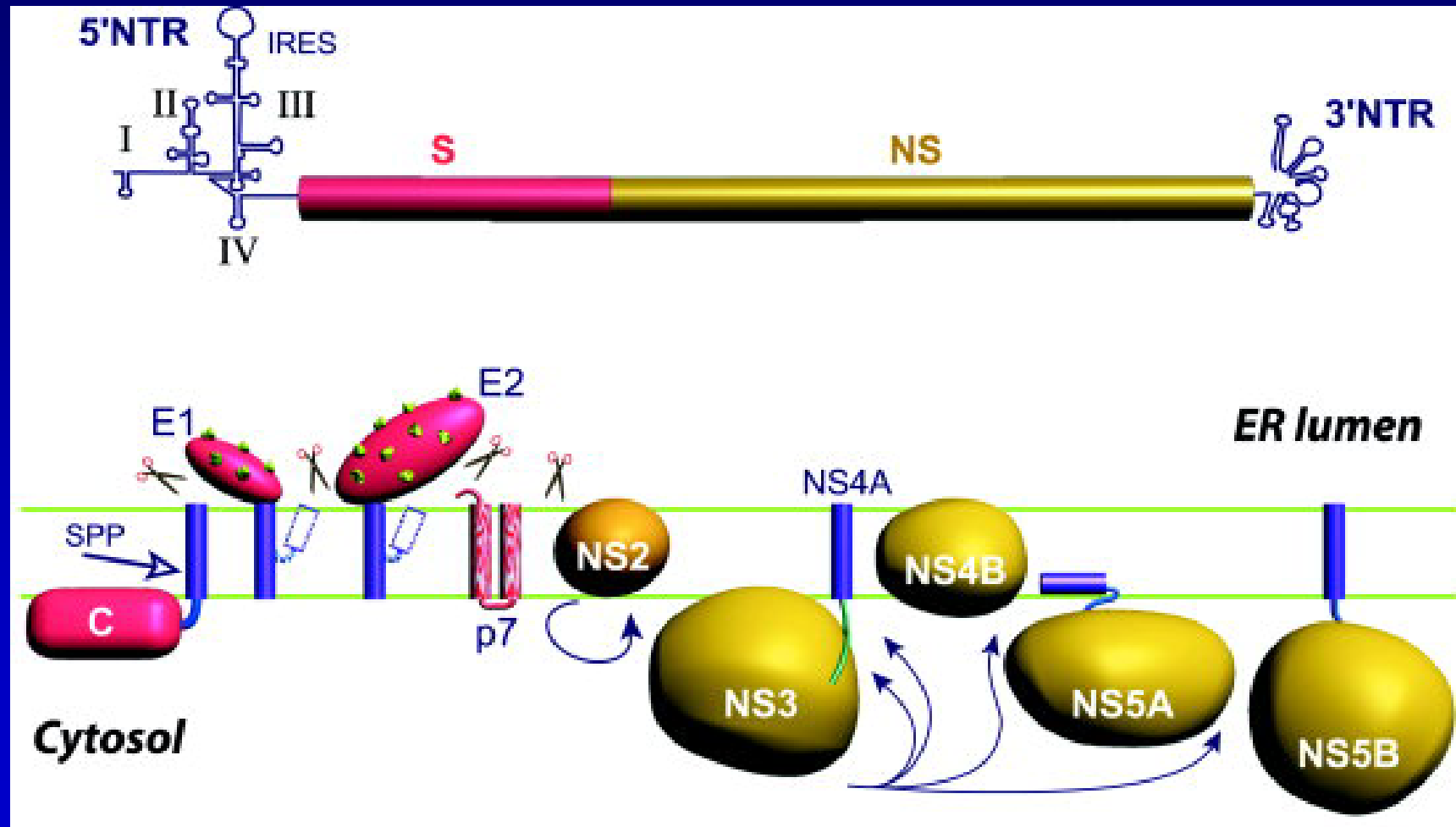
---

- Traiter au «bon» moment
- Traiter aux bonnes doses
- Traiter aux bonnes durées
- Améliorer l'adhésion
- Ne pas traiter et Surveiller

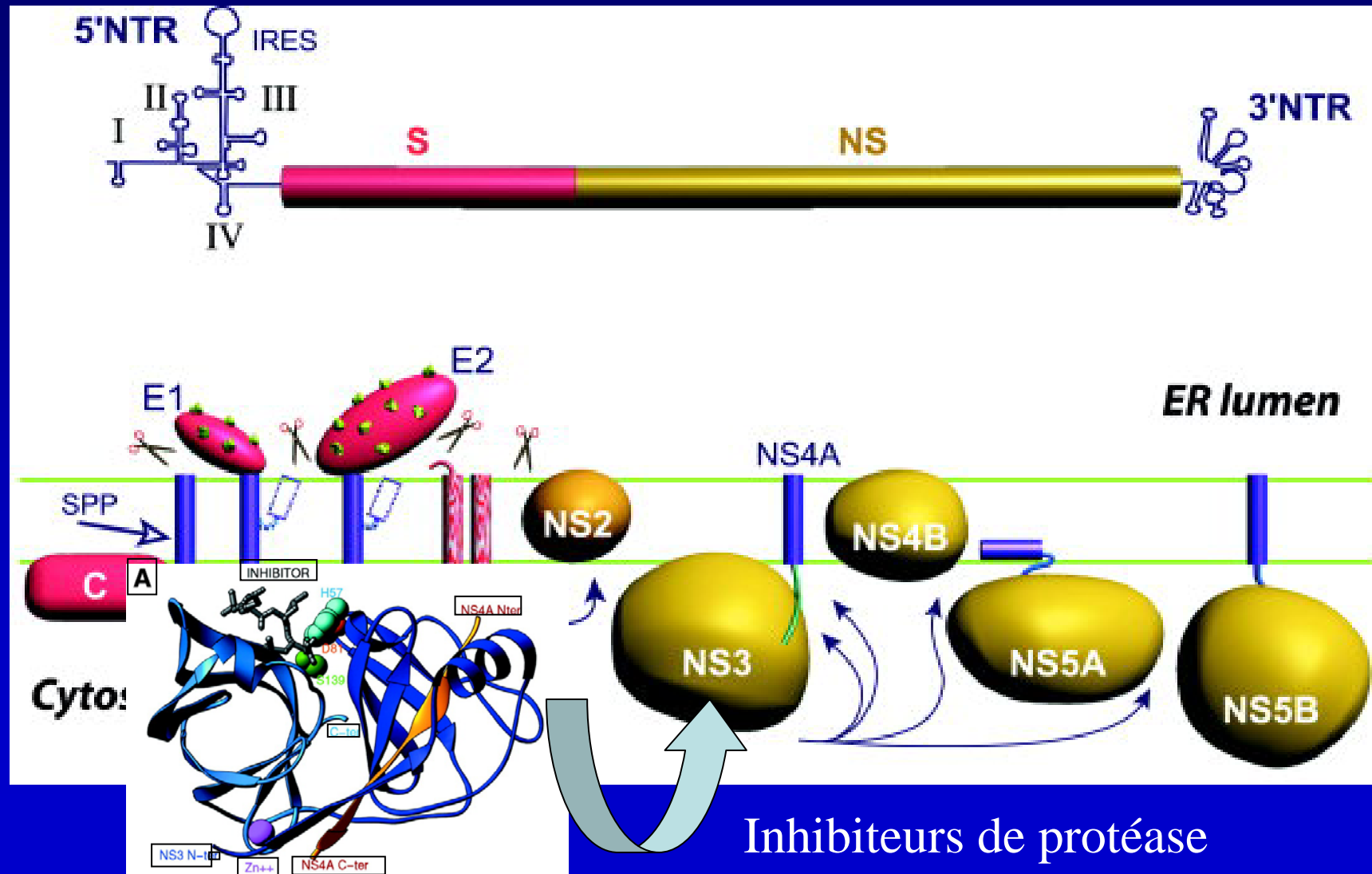


Environ 60% d'éradication virale complète

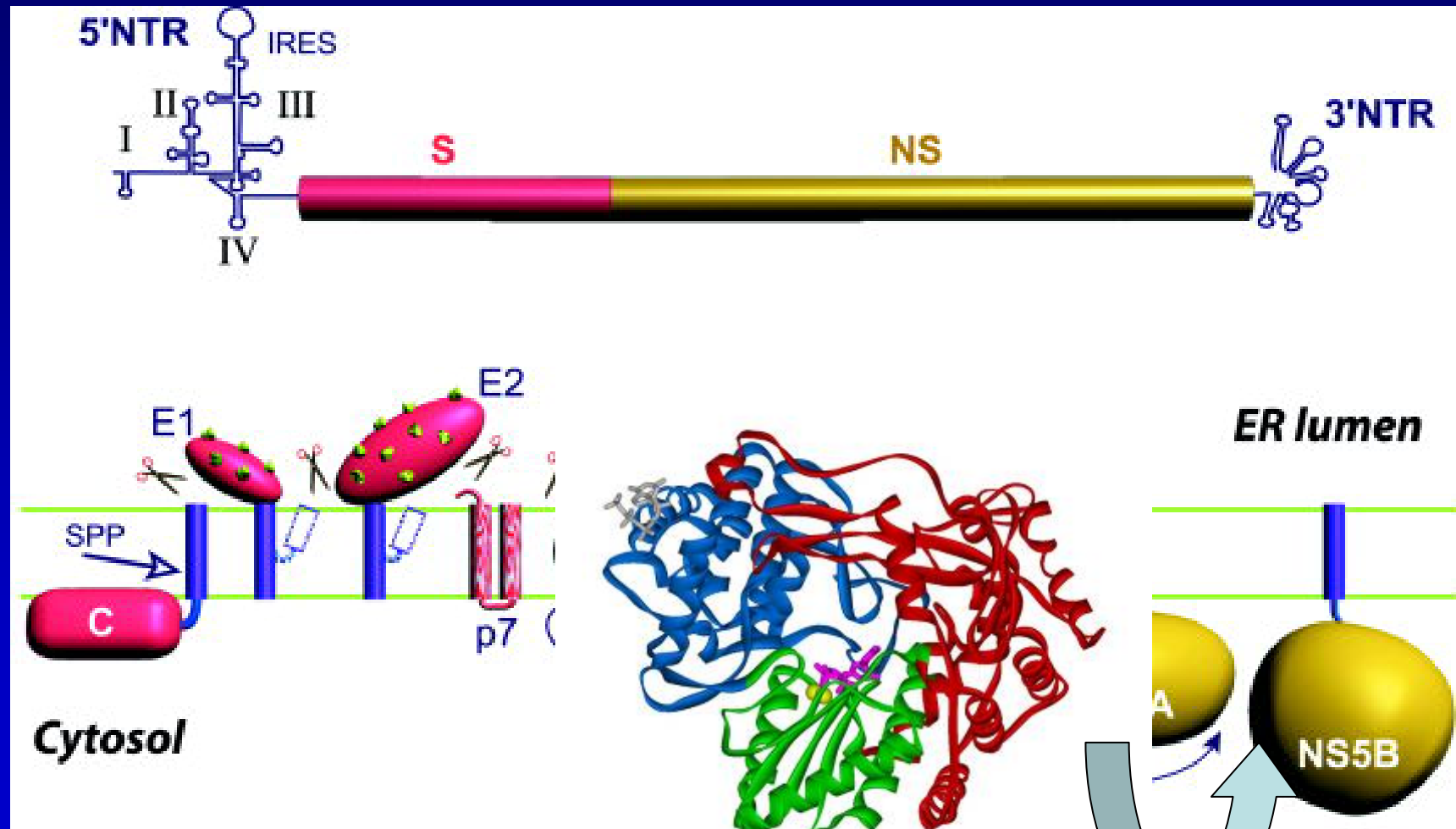
# Les inhibiteurs spécifiques du VHC



# Les inhibiteurs spécifiques du VHC



# Les inhibiteurs spécifiques du VHC



Inhibiteurs de polymérase

# Optimiser les traitements disponibles

---

