

Jean Pierre BRONOWICKI

VHC et résistance à la bithérapie : que faire ?

- - Savoir repérer les facteurs de non réponse du traitement
- - Savoir quand proposer un traitement d'entretien
- - Savoir quand proposer les nouvelles molécules

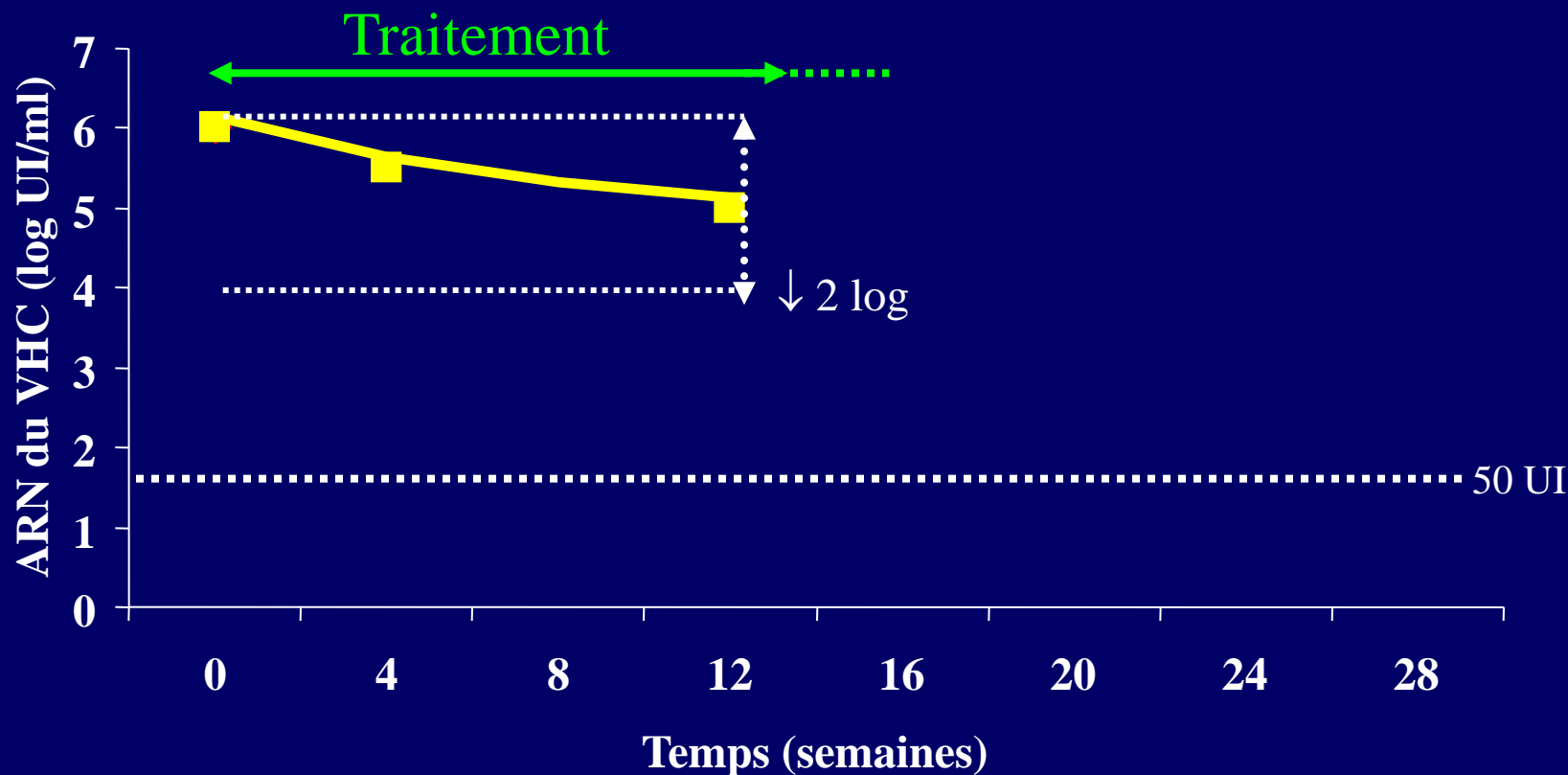
VHC et résistance à la bithérapie: que faire ?

Jean-Pierre Bronowicki

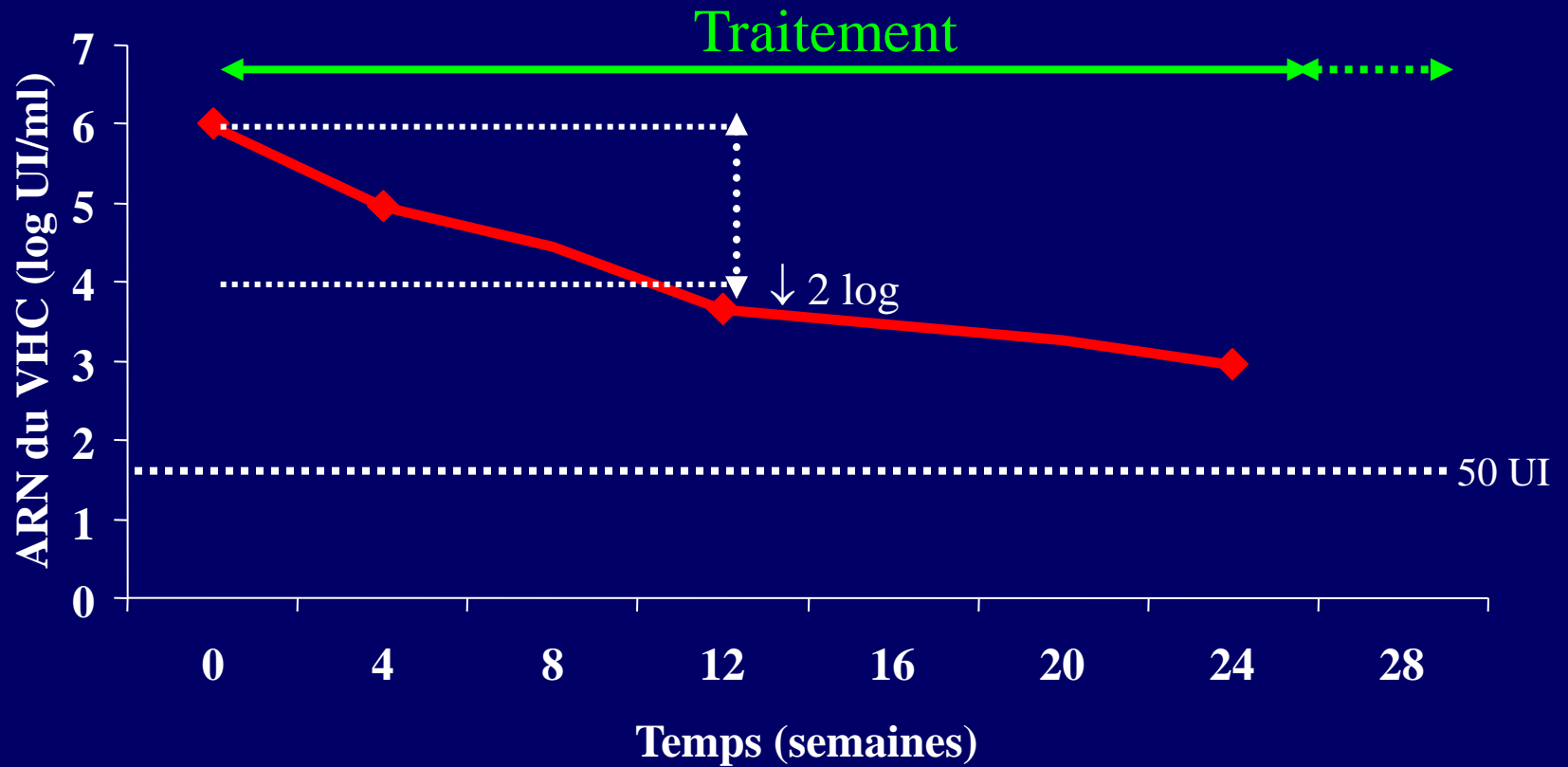
CHU de Nancy

Définitions de l'échec thérapeutique

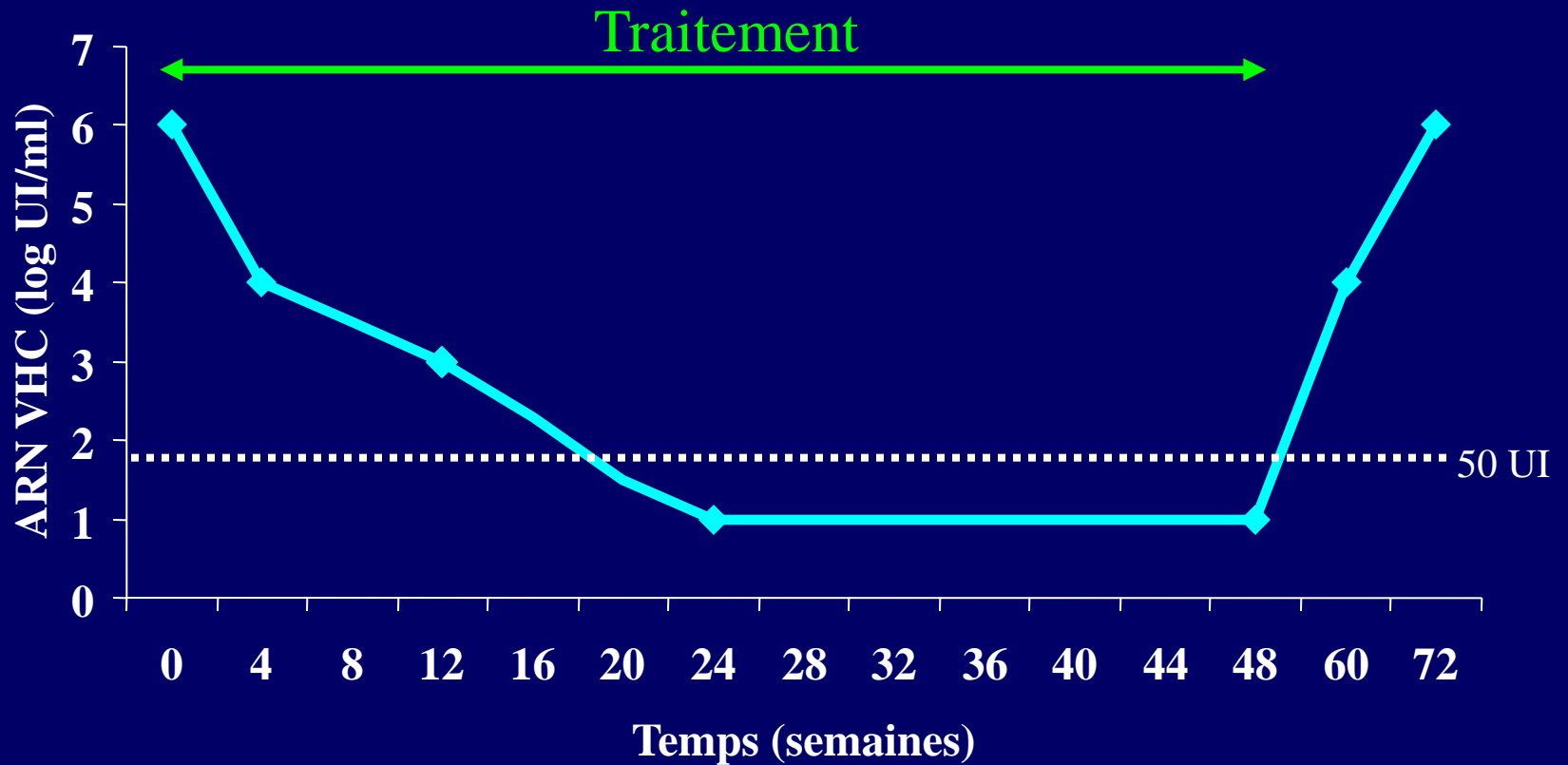
Définition de l'échec thérapeutique: NON REPONSE



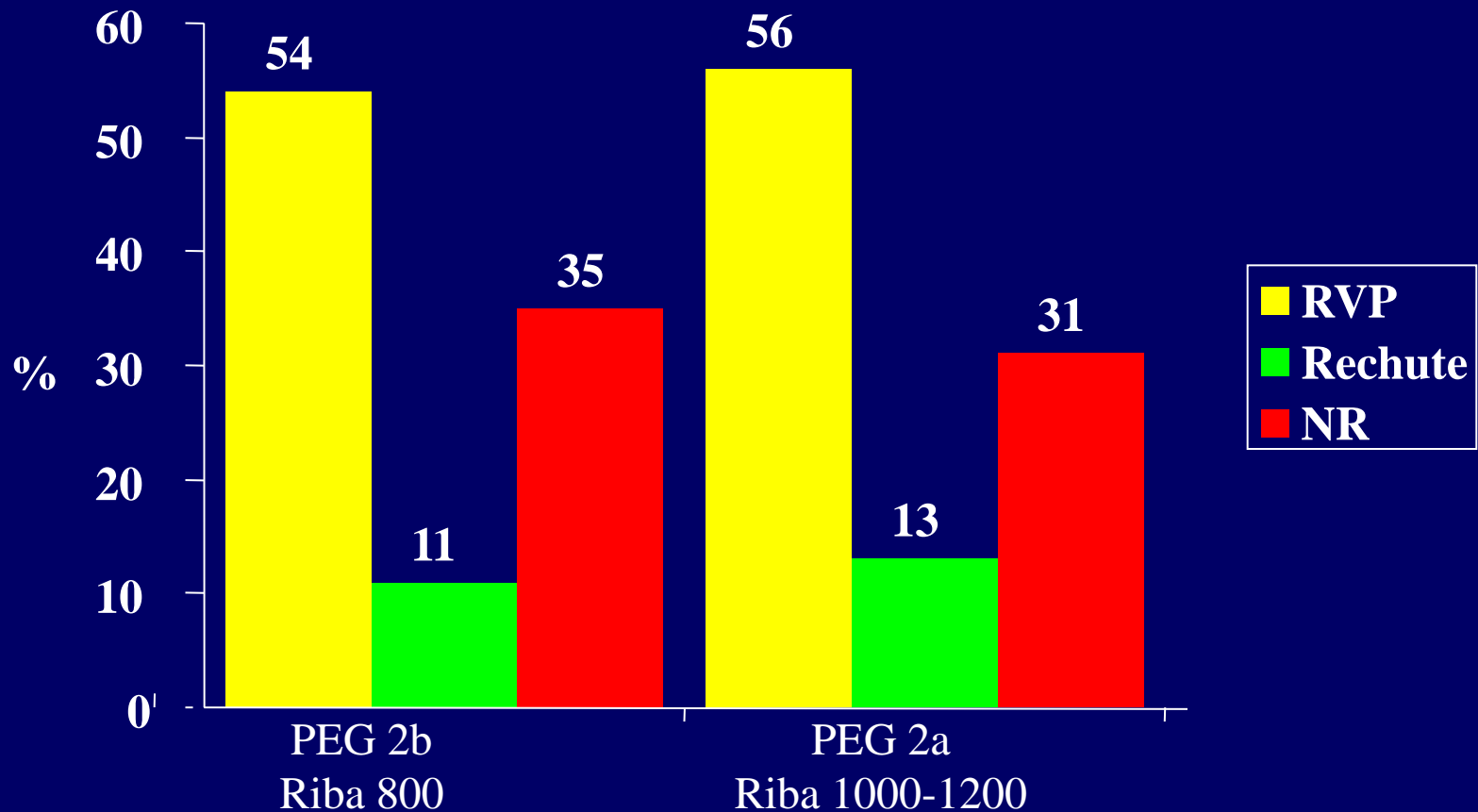
Définitions de l'échec thérapeutique: NON REPONSE



Définitions de l'échec thérapeutique: RECHUTE



Bithérapie pegylée: % échec thérapeutique

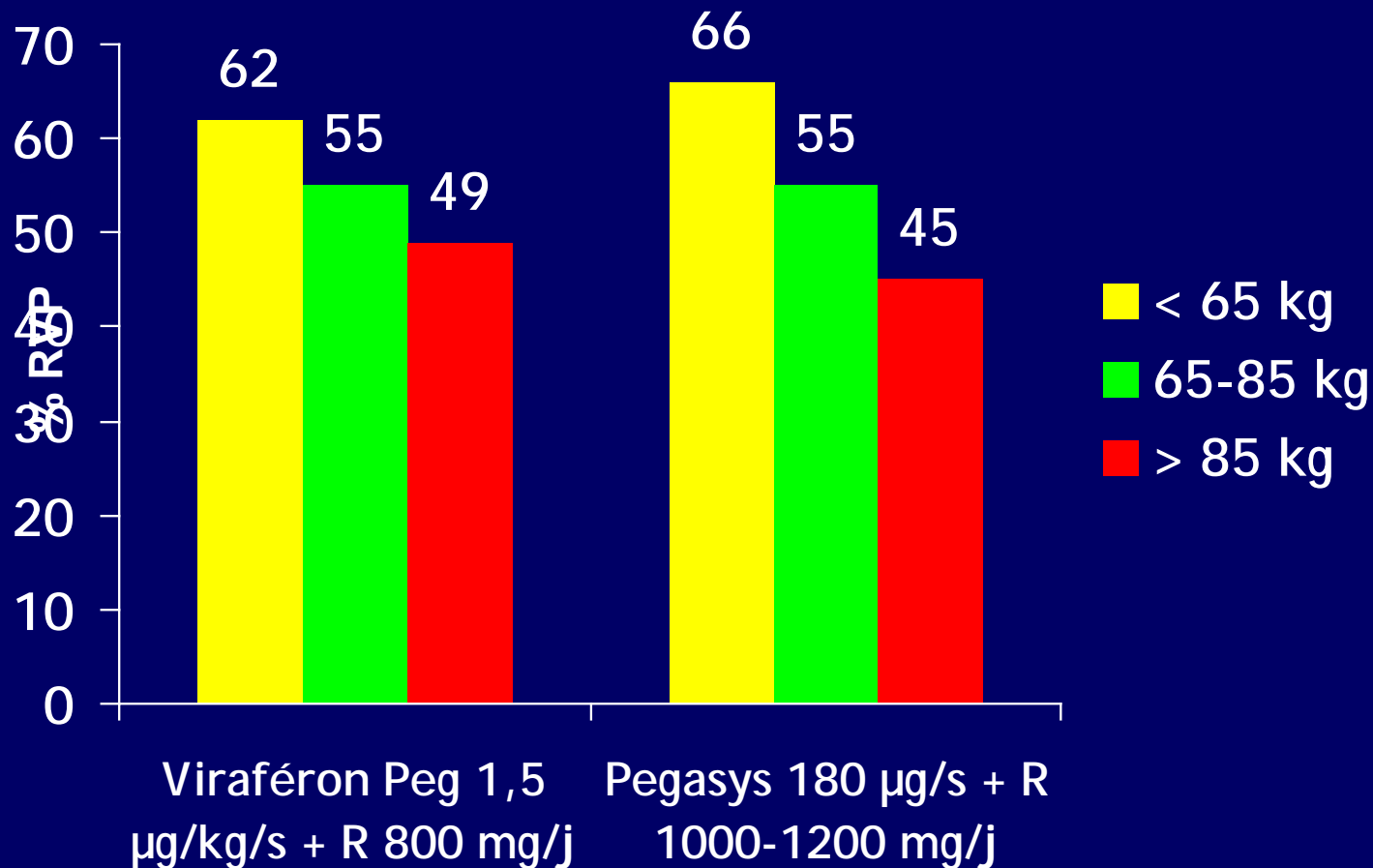


Causes de l'échec thérapeutique

Causes de l'échec thérapeutique: Comorbidités

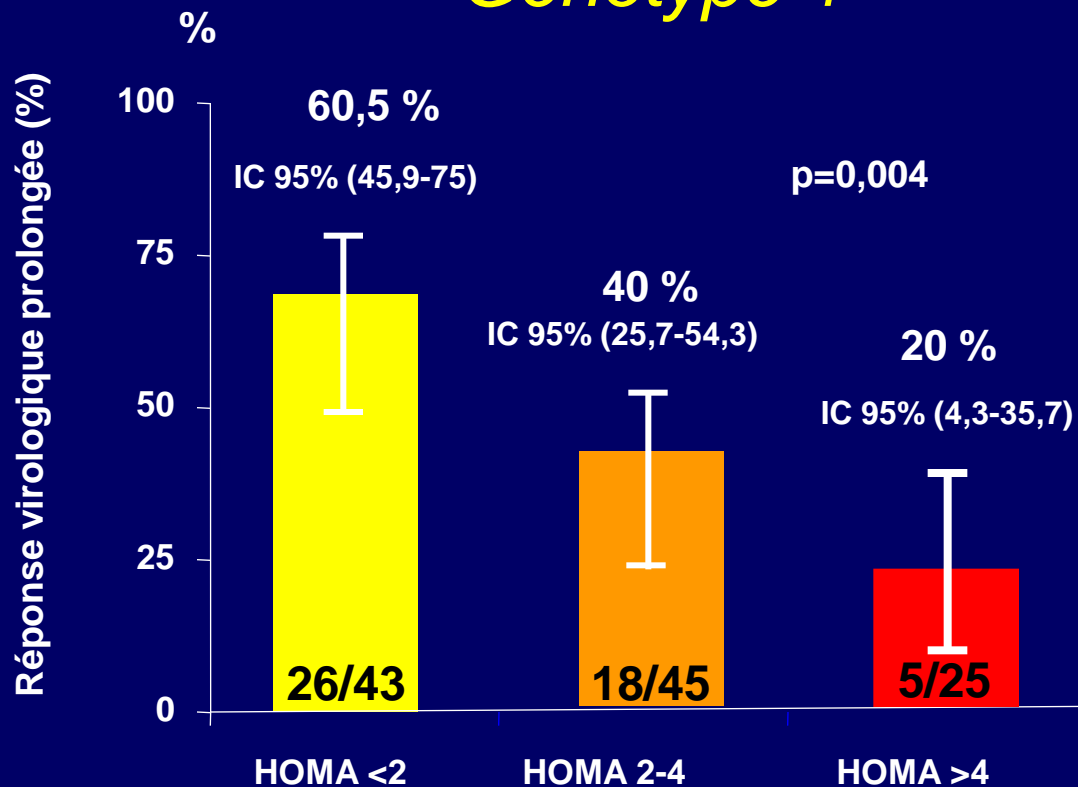
- **Génotypes 1 et 4**
- **CV élevée**
- **Fibrose sévère**
- **Stéatose**
- **Âge**
- **Sexe masculin**
- **Poids**
- **IMC**
- **Insulino-résistance**
- **Alcool**

Réponse virologique prolongée en fonction du poids



Insulino résistance et réponse à l'interféron pégylée

Génotype 1



Conclusion 1

Lutter contre les co-morbidités avant de (re-)commencer un traitement

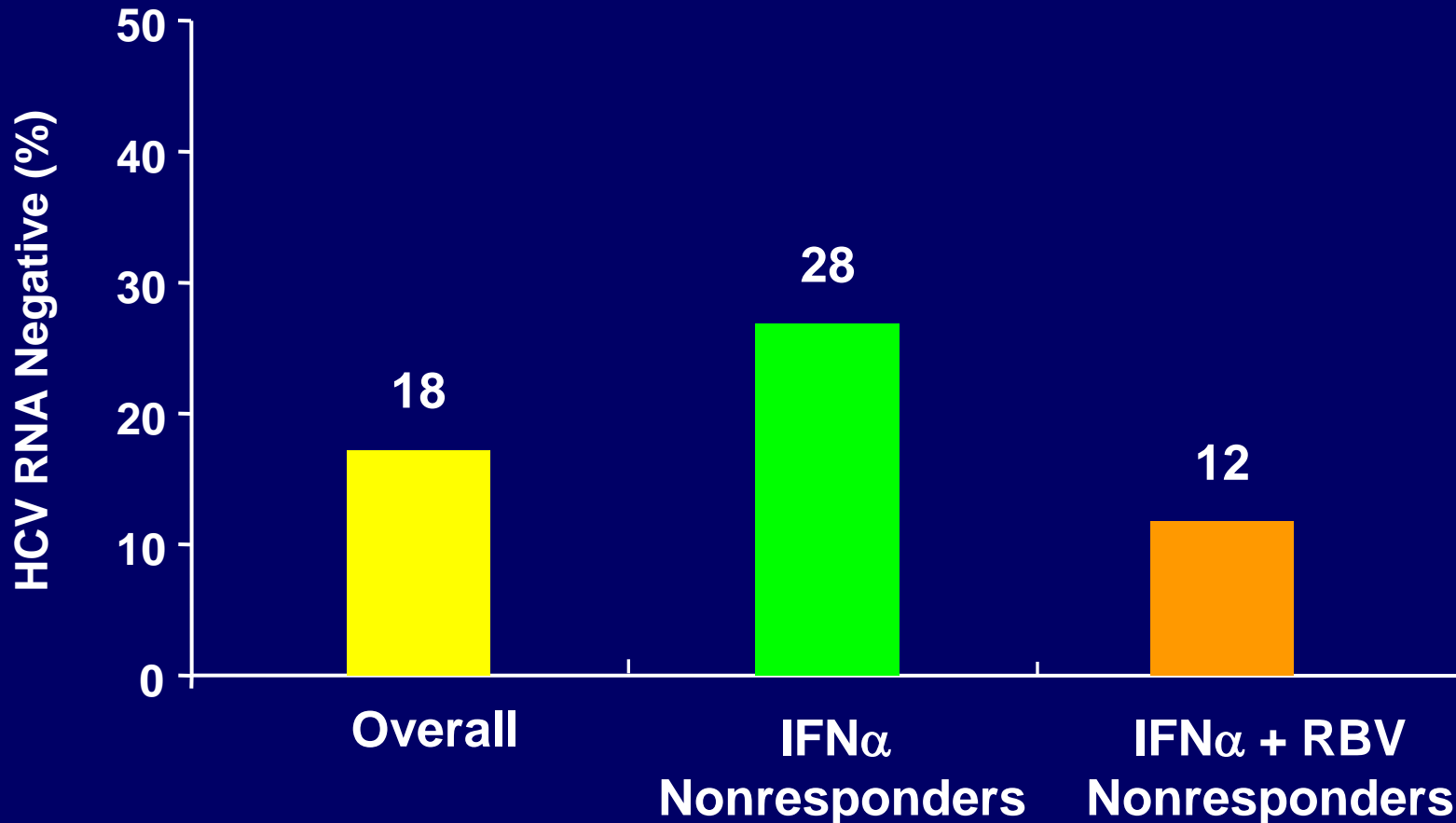
- Consommation alcool < 10 g/j
- Lutte contre l'excès pondérale : (stéatose fibrose)
- Corriger l'insulino-résistance
- Arrêt du tabac, cannabis

Causes de l'échec thérapeutique: Traitement insuffisant

- **Posologie insuffisante :**
 - **Interféron monothérapie**
 - **Ribavirine non adaptée au poids (800 mg/j)**
- **Problème d'observance : 80/80**
- **Durée insuffisante:**
 - **↑ rechute chez les répondeurs lents**

Retraitement par PEG α 2a + RBV

NR à monothérapie vs bithérapie



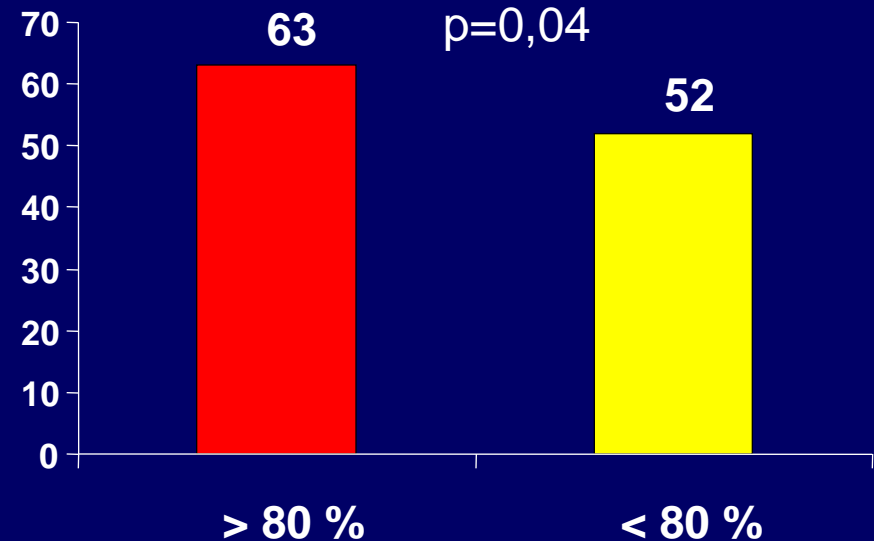
Patients > F2

Causes de l'échec thérapeutique: Traitement insuffisant

- **Posologie insuffisante :**
 - Interféron monothérapie
 - Ribavirine non adaptée au poids (800 mg/j)
- **Problème d'observance**
- **Durée insuffisante:**
 - ↑ rechute chez les répondeurs lents

Essayer de maintenir les doses > 80 % patients naïfs

PEG IFN 2b +
ribavirine :
80 % de la dose



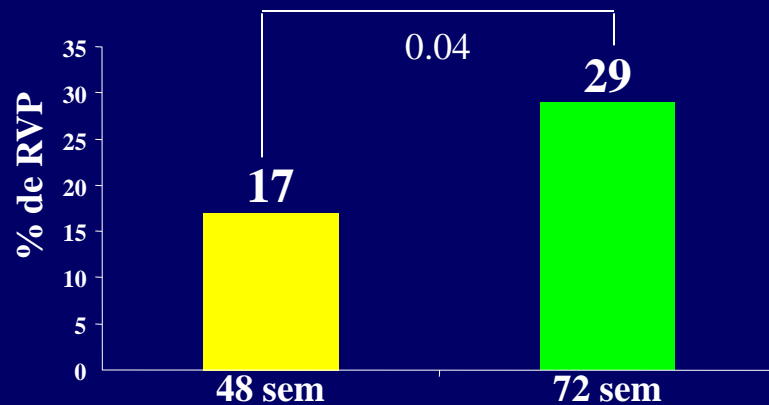
Réponse virologique prolongée

Génotypes 1 : Si 80 % de la durée du traitement :
réponse virologique prolongée : 51 % vs 34 % (p=0,01)

Causes de l'échec thérapeutique: Traitement insuffisant

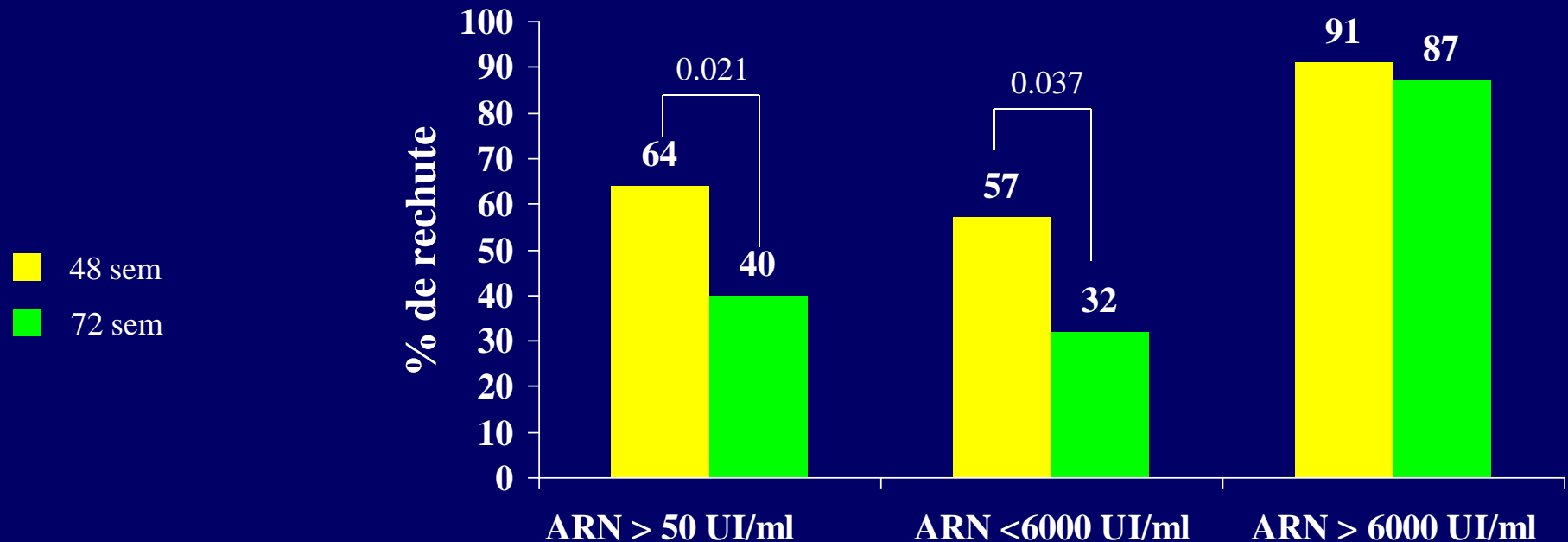
- **Posologie insuffisante :**
 - Interféron monothérapie
 - Ribavirine non adaptée au poids (800 mg/j)
- **Problème d'observance**
- **Durée insuffisante:**
 - ↑ rechute chez les répondeurs lents

Génotypes 1 naïfs: répondeurs lents



ARN ≥ 50 UI/ml à S12

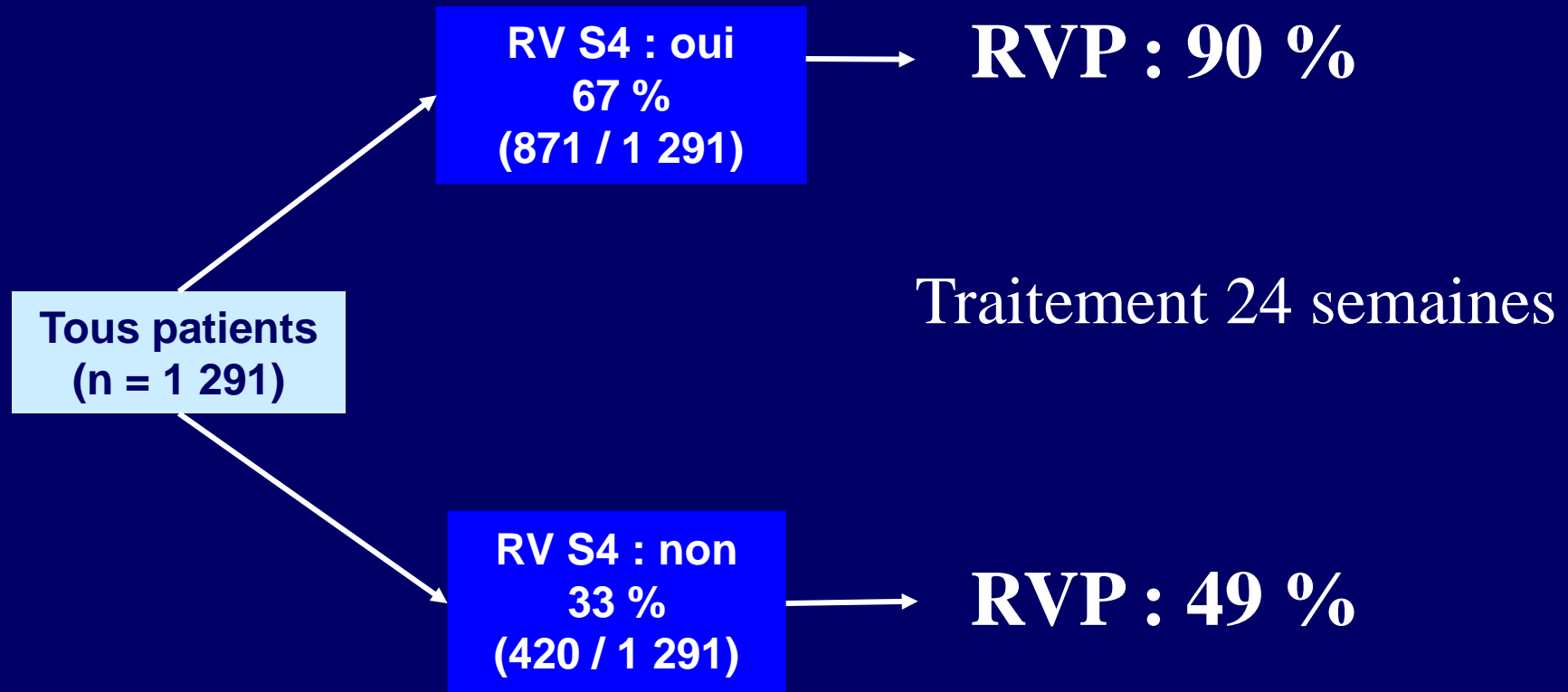
Rechute chez les patients ARN ≥ 50 UI/ml à S4 et
ARN < 50 UI/ml à S12



■ 48 sem
■ 72 sem

Génotypes 2-3: Répondeurs lents

RVP en fonction de la réponse virologique précoce à S4



RV S4 : ARN VHC < 50 IU/ml

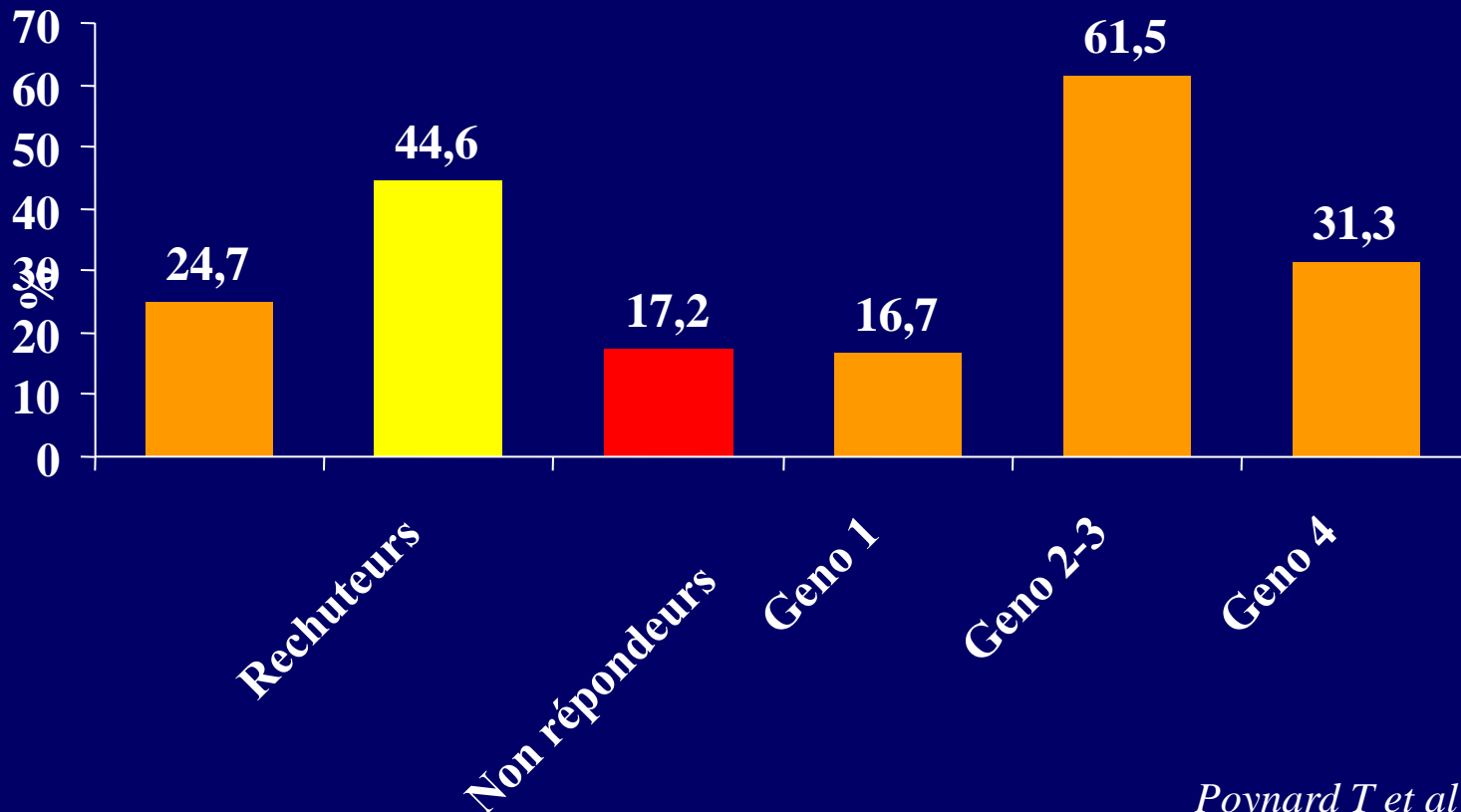
Conclusion 2

- Chez les patients en échec thérapeutique et ayant une fibrose significative (\geq F2), il faut analyser les causes de l'échec
- Si traitement insuffisant, un nouveau traitement par PEG + riba peut être justifié

RVP après échec IFN+RBV

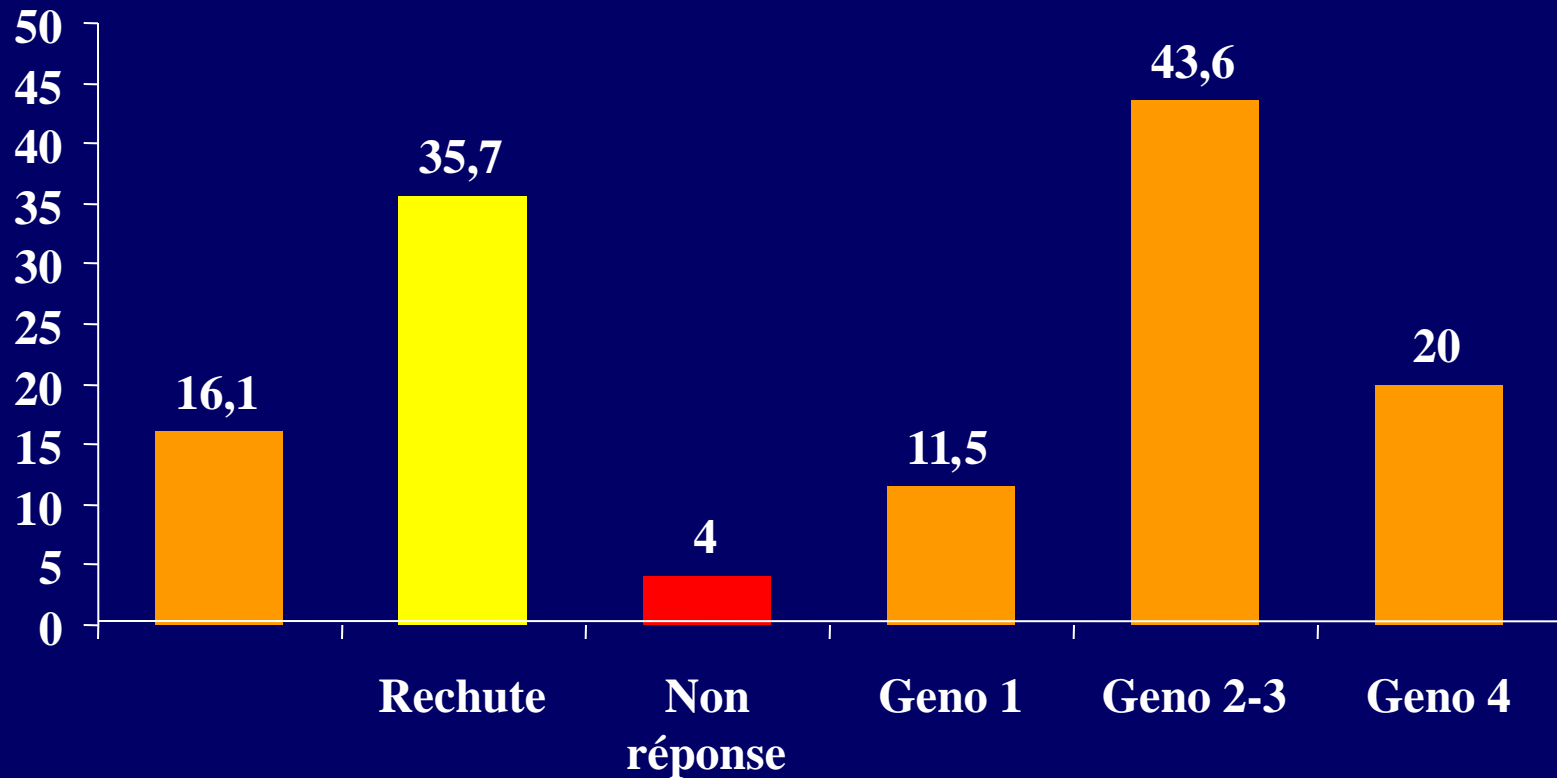
Etude EPIC

1336 malades (F2,F3,F4) en échec traités par
PEG-IFN 2b 1,5 µg/Kg/sem + riba 800 - 1400 mg



RVP après échec PEG-IFN+RBV

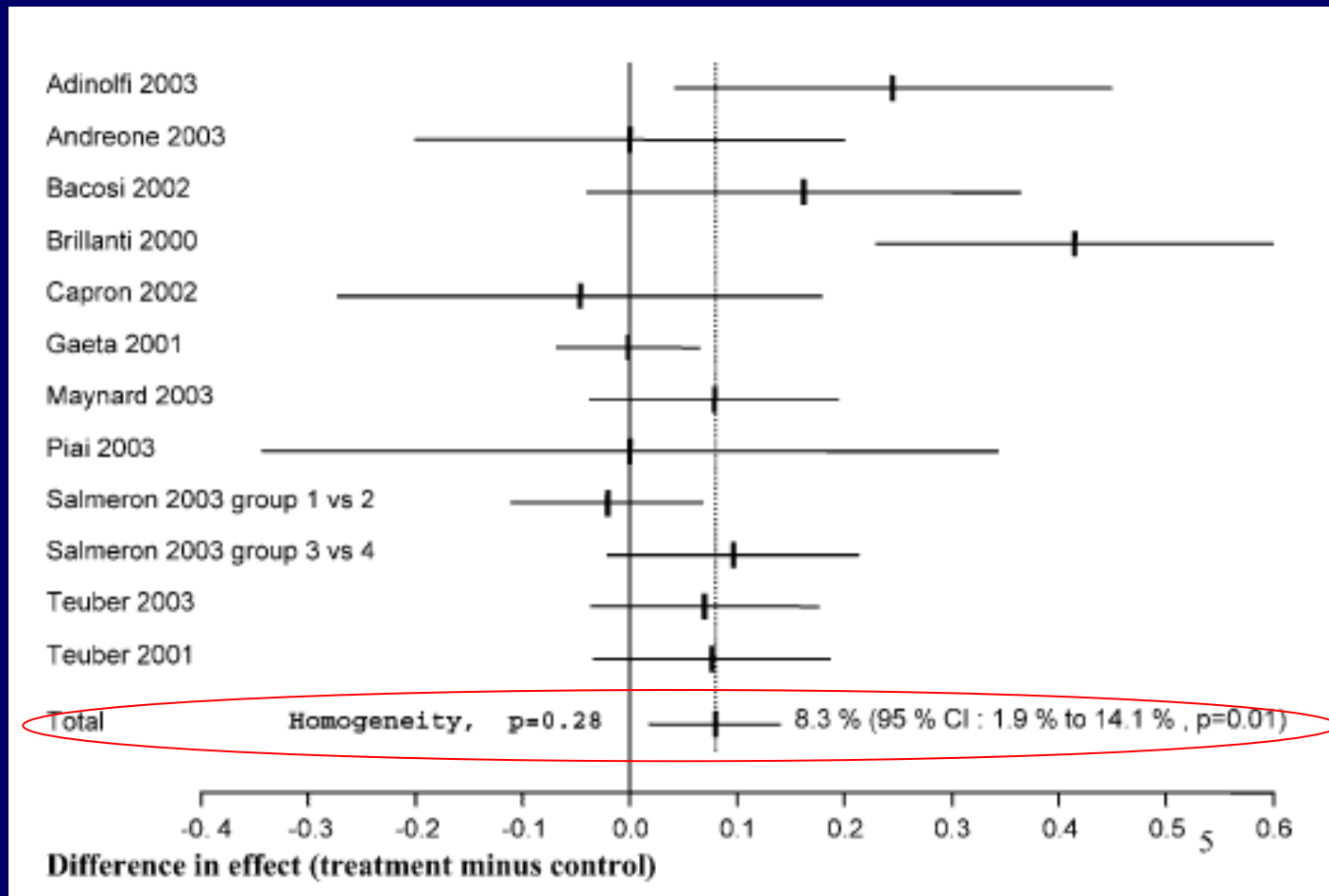
Etude EPIC



Intérêt du PEG + Riba

- TTT des rechuteurs : 35 à 45 % de RVP
- TTT des NR à une bithérapie standard : 10 à 17 % de RVP
- TTT des NR à PEG + RBV = mission impossible ?
- Les stratégies restent à valider:
 - Amantadine ?
 - Induction ? PEG ou Riba
 - TTT suspensif ?

Intérêt de l'amantadine ?



Faut-il augmenter la dose de PEG ?

Non-répondeurs IFN/ribavirine : intérêt d'une double dose PEG-IFN α -2b + ribavirine

- Étude prospective randomisée multicentrique

963 malades inclus

~~0,5 μ g/kg/sem.
+
ribavirine*
48 sem.~~

1,5 μ g/kg/sem.
+
ribavirine*
48 sem.

3 μ g/kg/sem.
+
ribavirine*
48 sem.

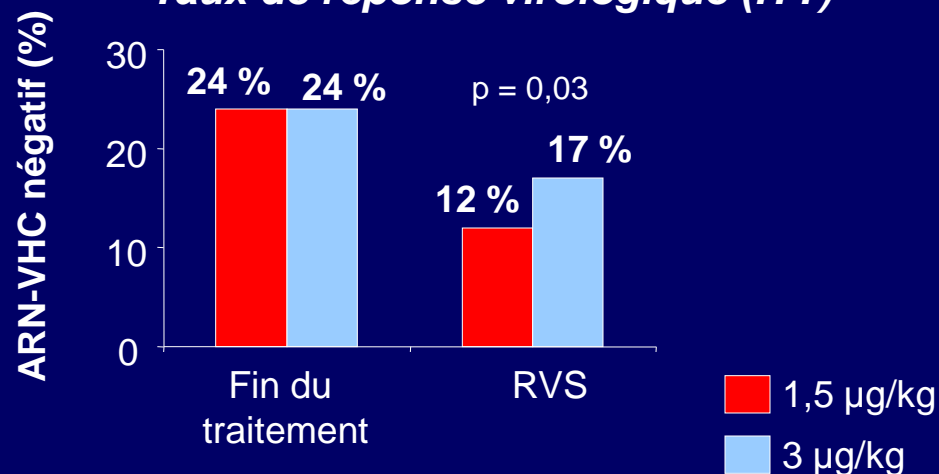
Inclusions stoppées
(n = 137)

(n = 352)

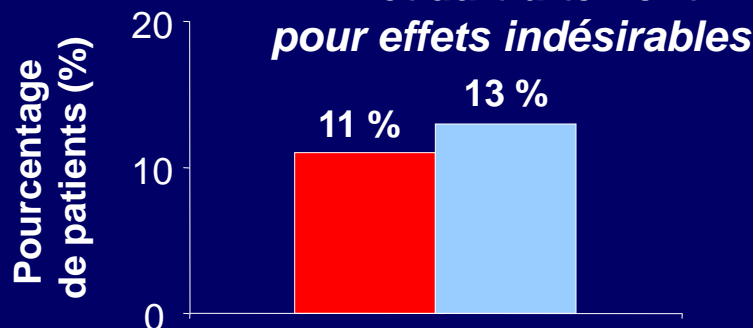
(n = 352)

* ribavirine = 12-15 mg/kg/j (800-1 400 mg/j)

Taux de réponse virologique (ITT)



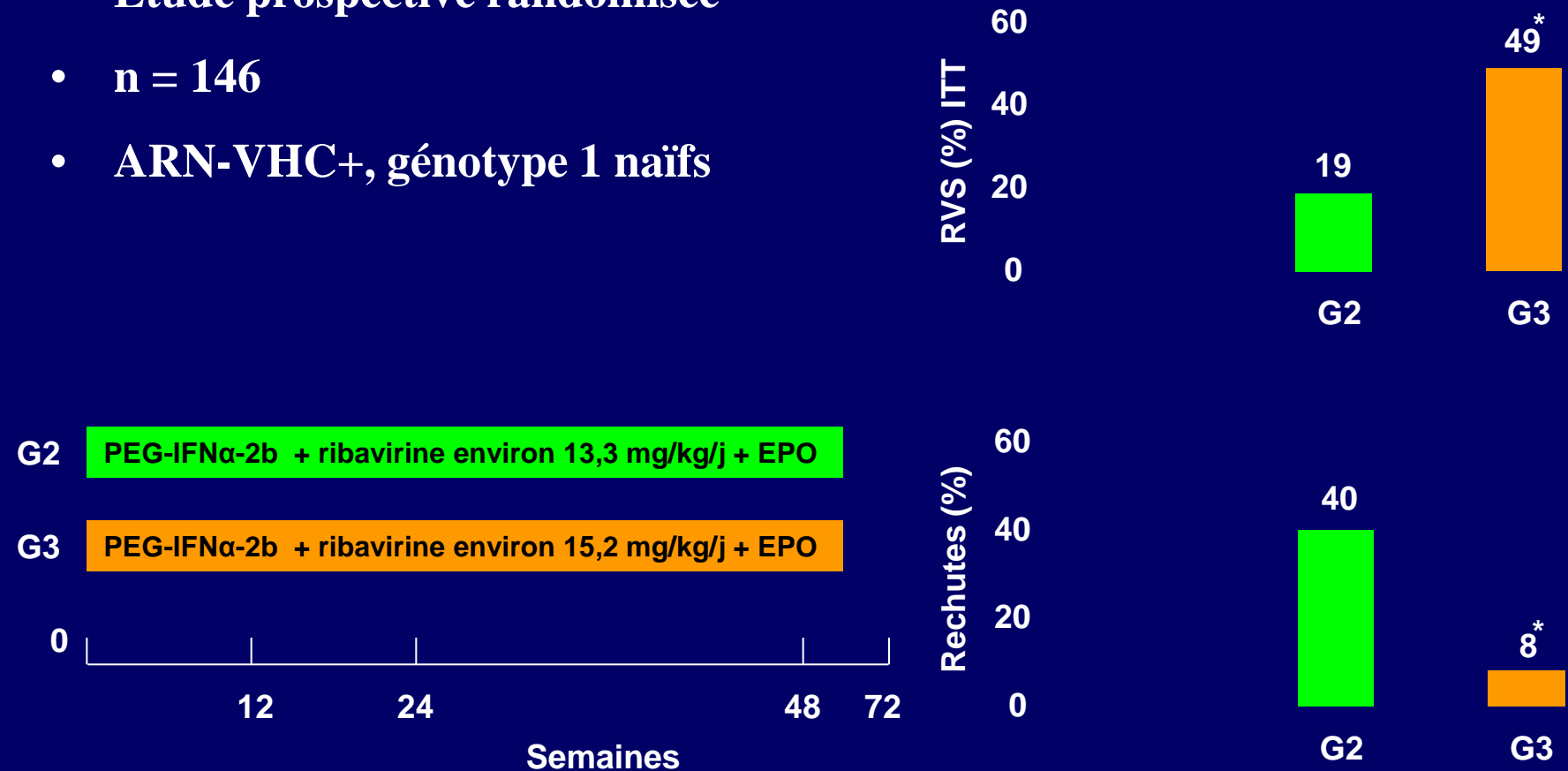
Arrêt du traitement pour effets indésirables



Faut-il augmenter la dose de ribavirine ?

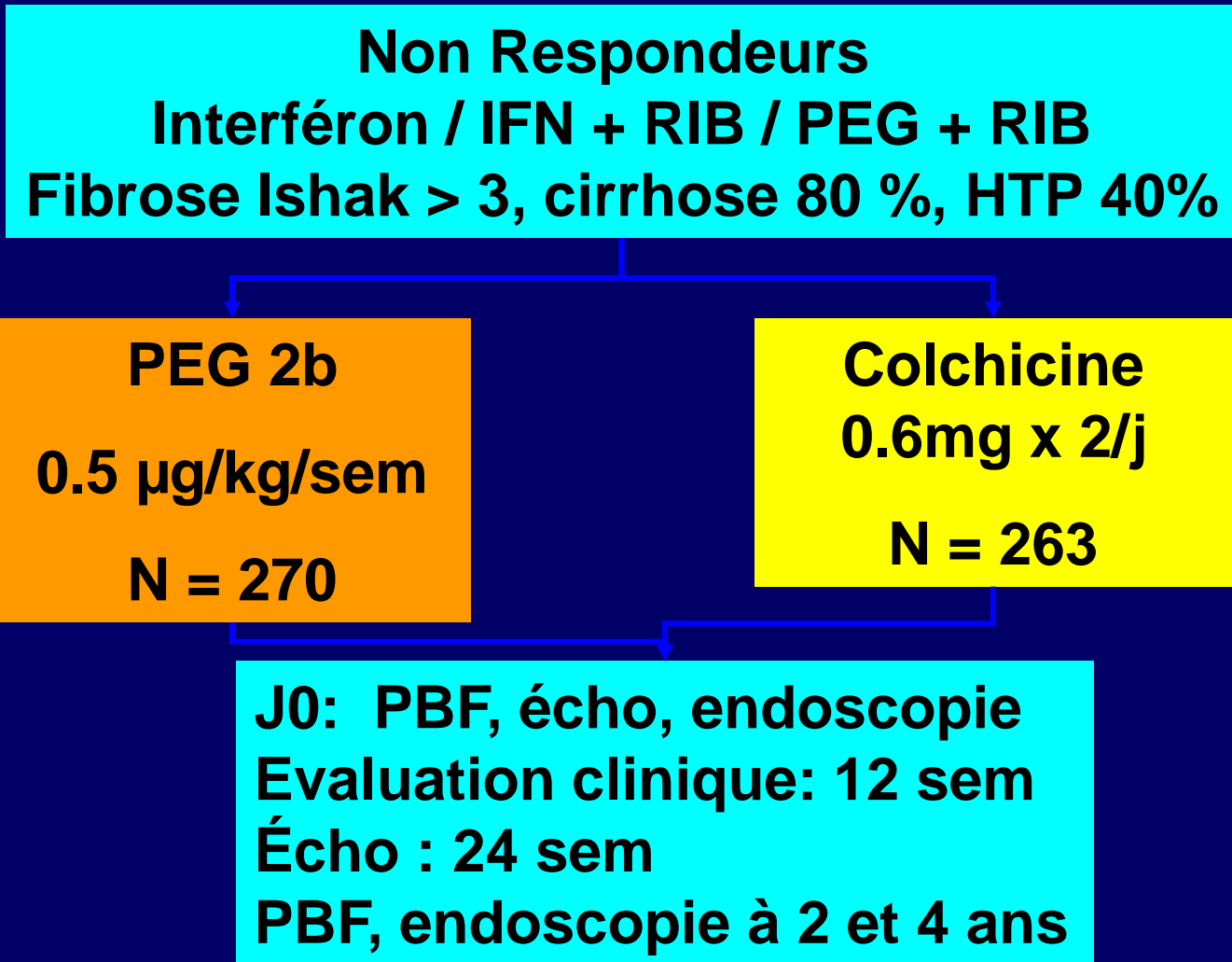
Etude chez les naïfs

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



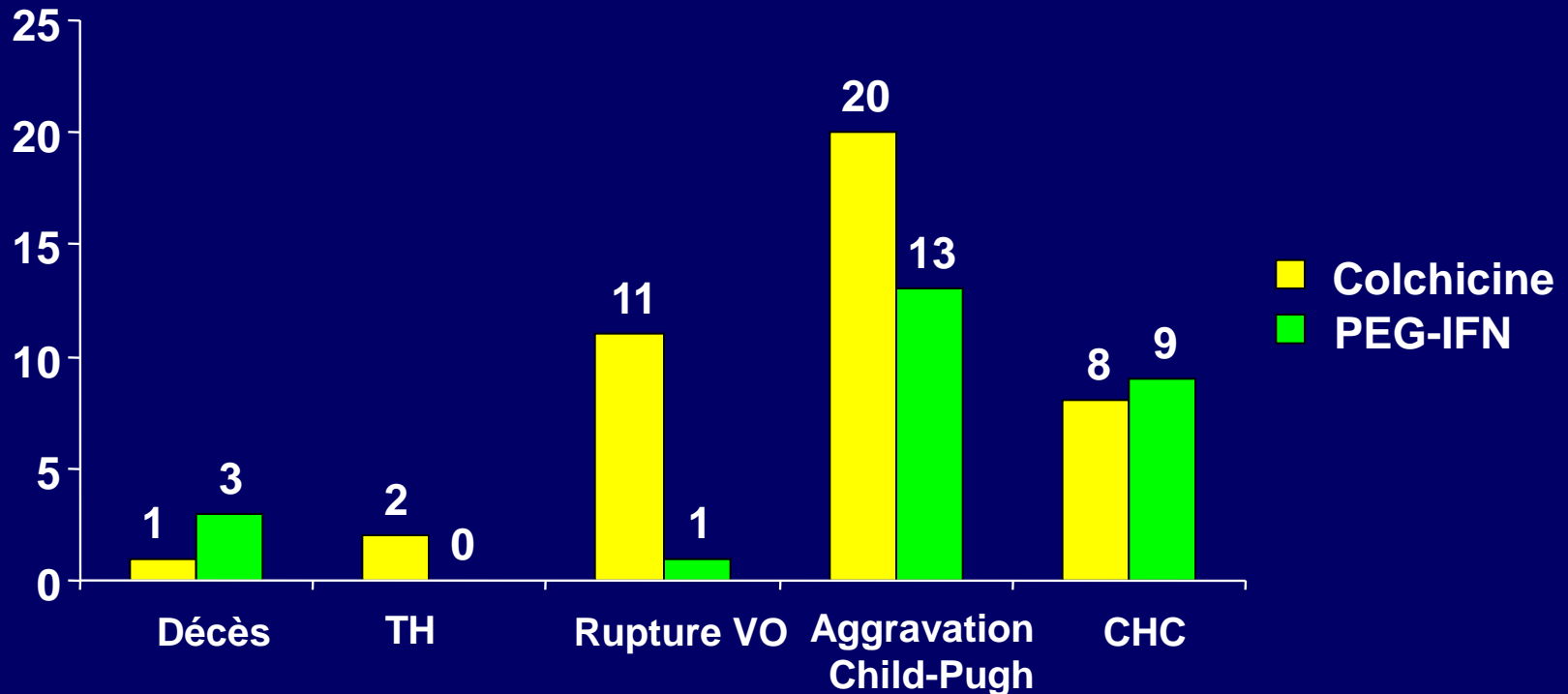
Intérêt du traitement suspensif ?

Etude COPILOT



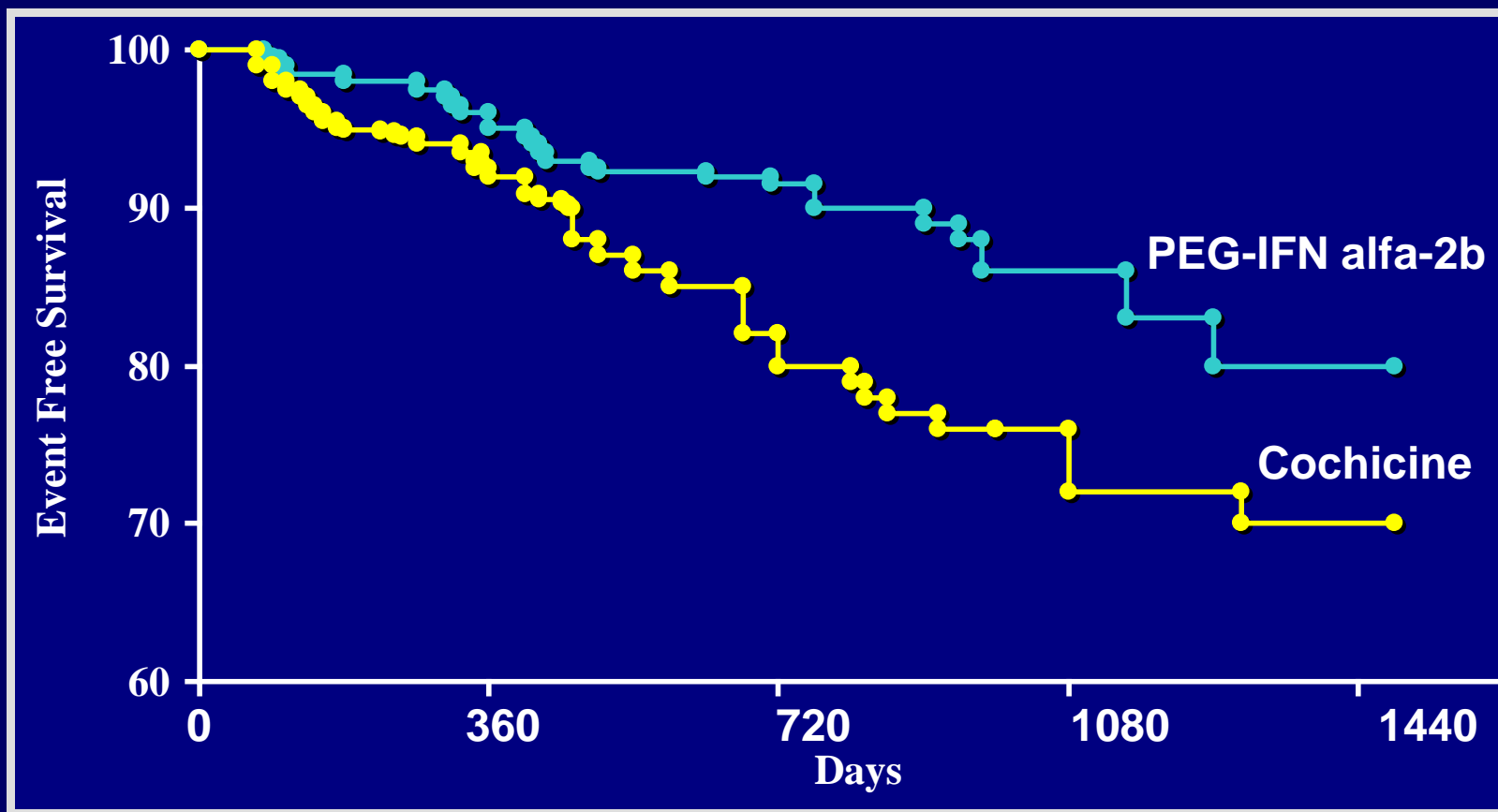
Etude COPILOT

- Analyse intermédiaire à 2 ans
- incidence des complications en ITT :
colchicine (n = 42) versus PEG-IFN (n = 26)



Etude COPILOT

Survie sans évènement, tous les patients analysés

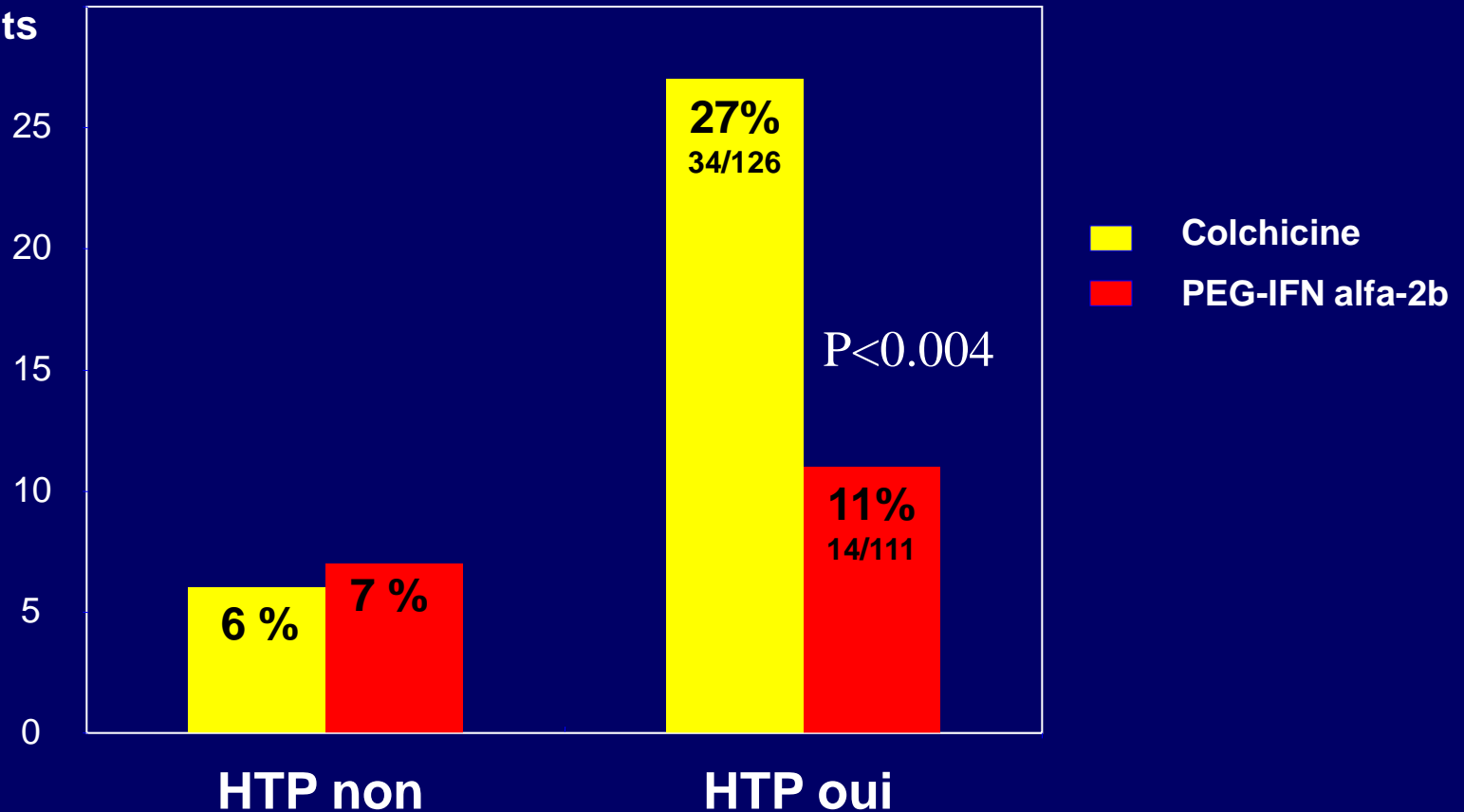


P = 0.007; 95% CI 1.18 - 3.08

Etude COPILOT

Incidence des complications en fonction de l'existence d'une HTP ou non

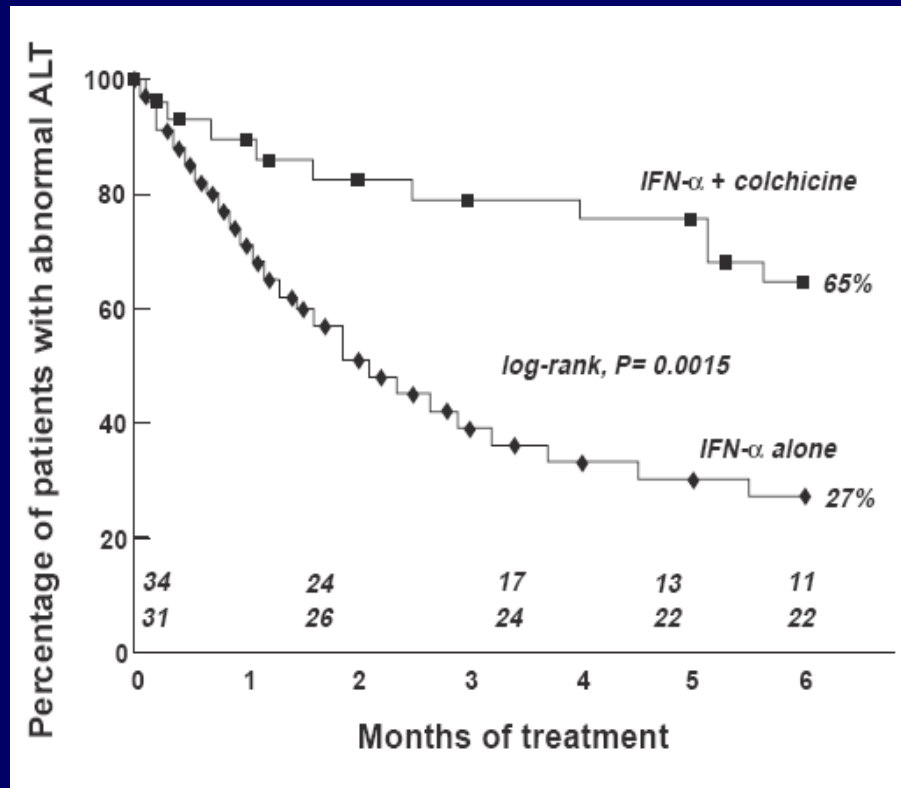
% d'évènements



Est-ce l'argument définitif en faveur
du TTT d'entretien chez les patients
F3-F4 ?

IFN versus IFN + colchicine

	IFN n = 34	IFN + colc n = 31	p
RV fin TTT	29 %	10 %	0.05
RVP	20 %	3 %	0.04



Etude NRfi (ANRS) Pr Guyader (Rennes)

Patients non répondeurs à PEG + Riba, $F \geq 2$

Peg $\alpha 2b$ 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + placebo

N = 450

Peg $\alpha 2b$ 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ + ribavirine

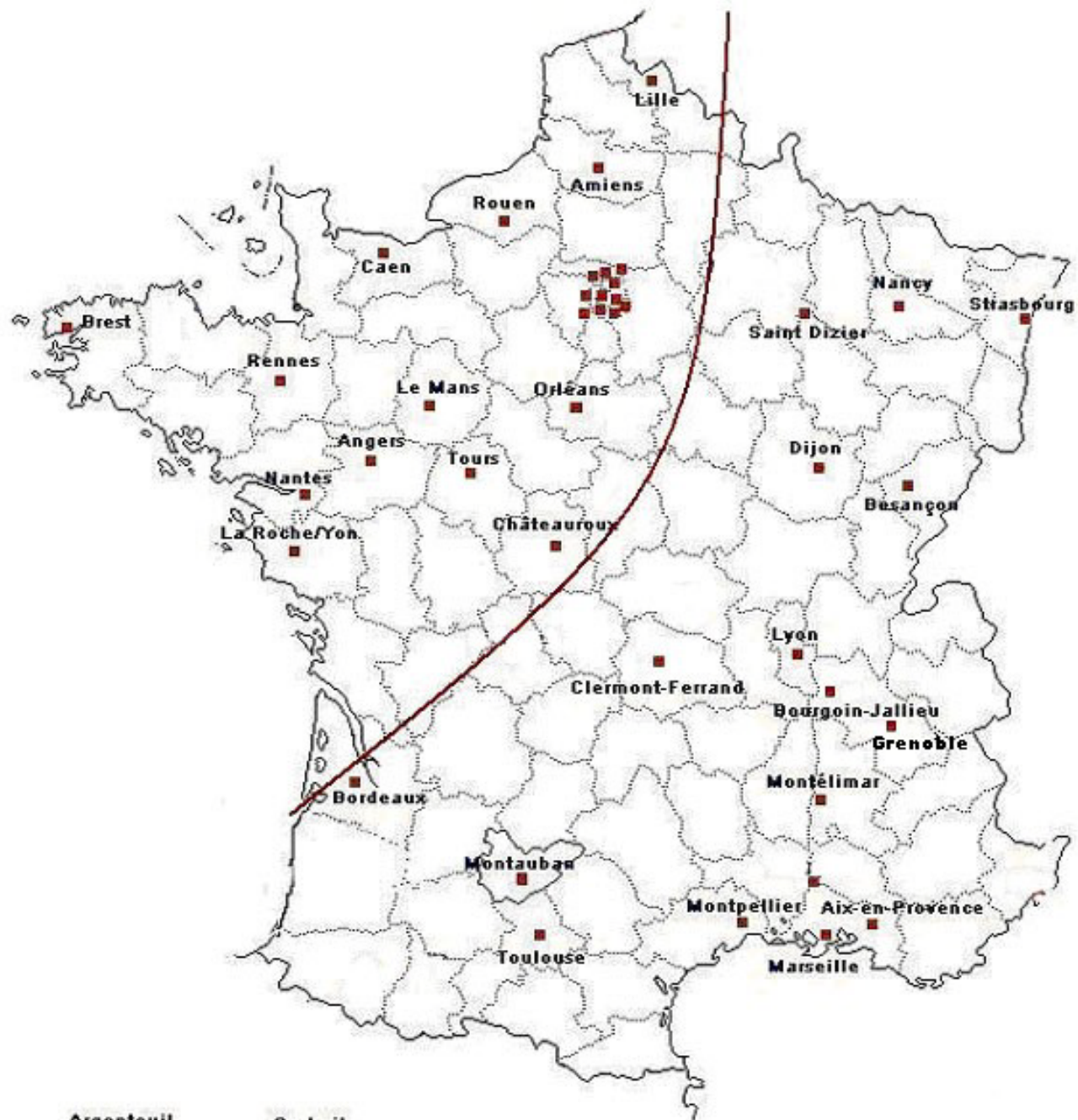
0

12

24

36

mois



Argenteuil
Bondy
Bobigny
Clichy

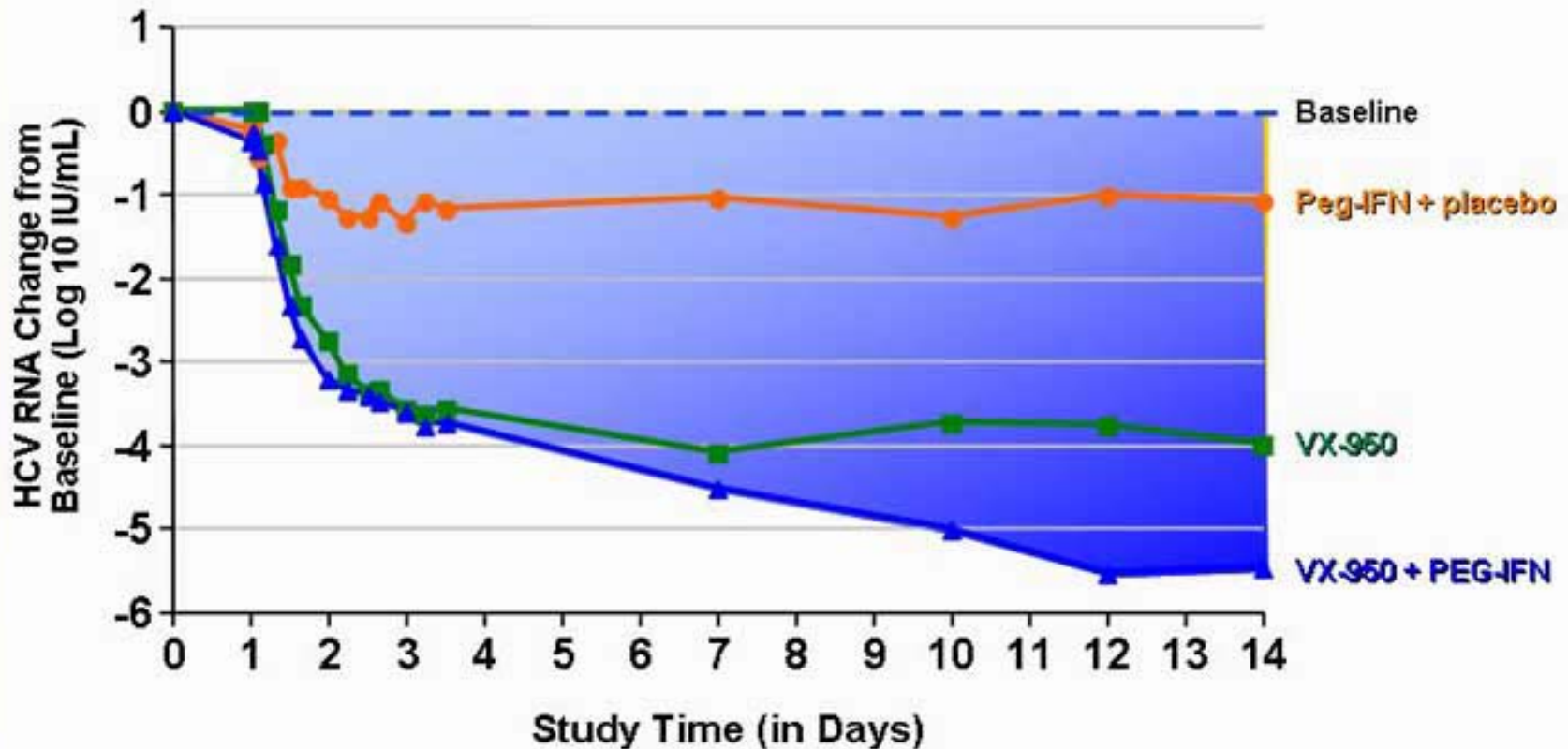
Corbeil
Le Kremlin-Bicêtre
Paris : Cochin, La Pitié Salpêtrière, Tenon
Villejuif

TTT suspensif

- Ne doit être discuté en ouvert que si $F > 2$ voire uniquement F4
- Bénéfice chez les non répondeurs biochimique ?
- Évaluer le rapport bénéfice-risque
- Il est toujours licite d'inclure ces patients (même F3-F4) dans des études randomisées

Nouvelles molécules

Combinaison IFN Pégylé-VX950



- Anti-protéases:
 - VX 950, Sch 503034 : phase IIb chez les naïfs
 - Sch 503034: phase II chez NR
- Inhibiteurs de la RNA polymérase:
 - valopicitabine, RN : phase IIa ou b naïfs
- Ces molécules devront tj être associées à IFN et riba
- Ne seront pas commercialisées avant 3-5 ans
 - Pb de résistance
 - Pb de tolérance

- Une bonne gestion des effets secondaires permet souvent d'éviter l'échec thérapeutique.
- Le retraitement par PEG-IFN + ribavirine est licite en cas de :
 - non réponse à une monothérapie IFN,
 - rechute à une bithérapie standard,
 - bithérapie pégylée insuffisante.
- En cas d'échec par résistance virologique, la prise en charge dépendra de la fibrose:
 - Fibrose < F3: surveillance ou inclusion dans des études
 - Fibrose \geq F3: adresser le malade au centre de référence pour inclusion dans des études, éventuellement traitement suspensif