

Traitements anti-viraux au cours de l'hépatite C autorisés en 2013

H. Fontaine, Hépatologie Médicale (Pr S. Pol), Hôpital Cochin

Qui est concerné par l'hépatite C ?

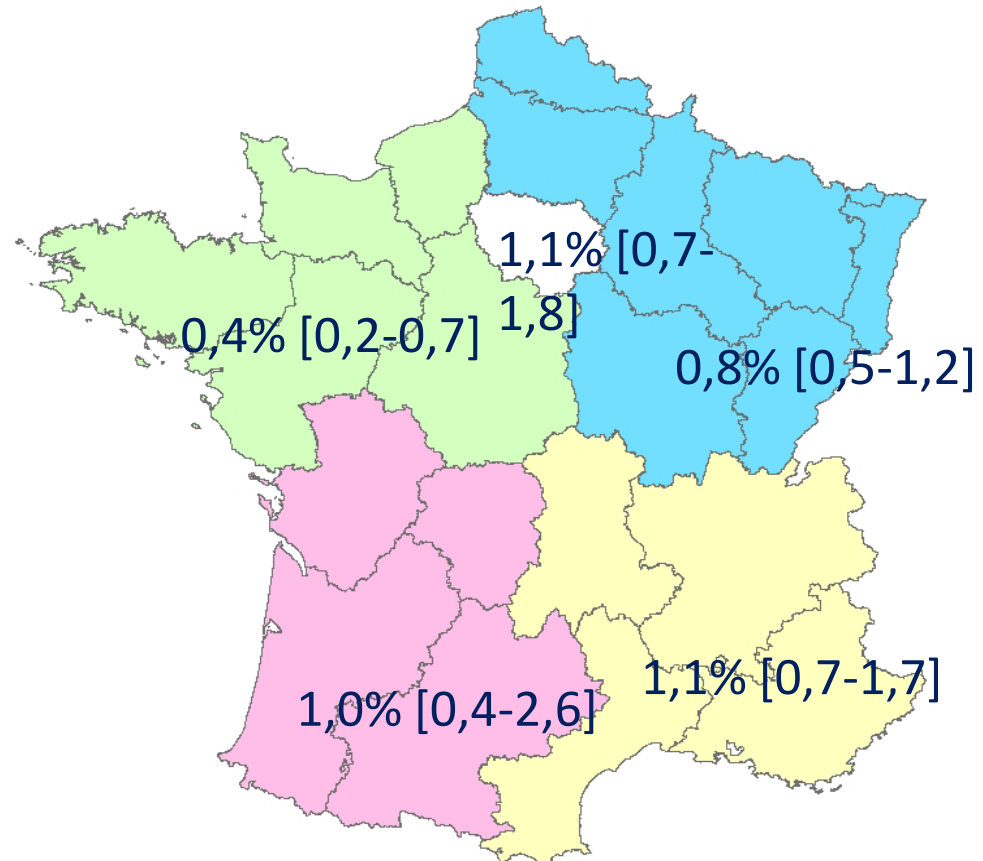
- 367 000 (0,84 %) sérologie +
- dont 65 % virémiques (0,84 %)
- dont 41 % l'ignorent leur statut
- Disparité en fonction du sexe:
 - Femme : 0,66%
 - Homme : 1,02 %

Points positifs actuels :

- Diminution de la fréquence
- Augmentation du dépistage
- Augmentation du % de patients traités

Points négatifs

- Persistance de réservoirs
- Difficultés d'accès au dépistage et aux soins des populations à risque
- Apparition de nouveaux comportements à risque



Source : Enquête de prévalence Hépatites,
Meffre et al. J Med Virol 2010

Pourquoi traiter ?

Retentissement
socio-économique

Echelle individuelle

Manifestations
extra-hépatiques
-neurologiques
-cutanées
-rénales
-lymphomes (rares)
-fatigue

➡ mortalité
(3600/an)

➡ morbidité

Liée à la cirrhose
-hépatocarcinome
-insuffisance hépatique
(encéphalopathie, sepsis)
-hypertension portale
(hémorragie digestive, ascite)

Eradication virale prolongée
= PCR VHC indétectable 24 (12 ?)
semaines après l'arrêt du traitement

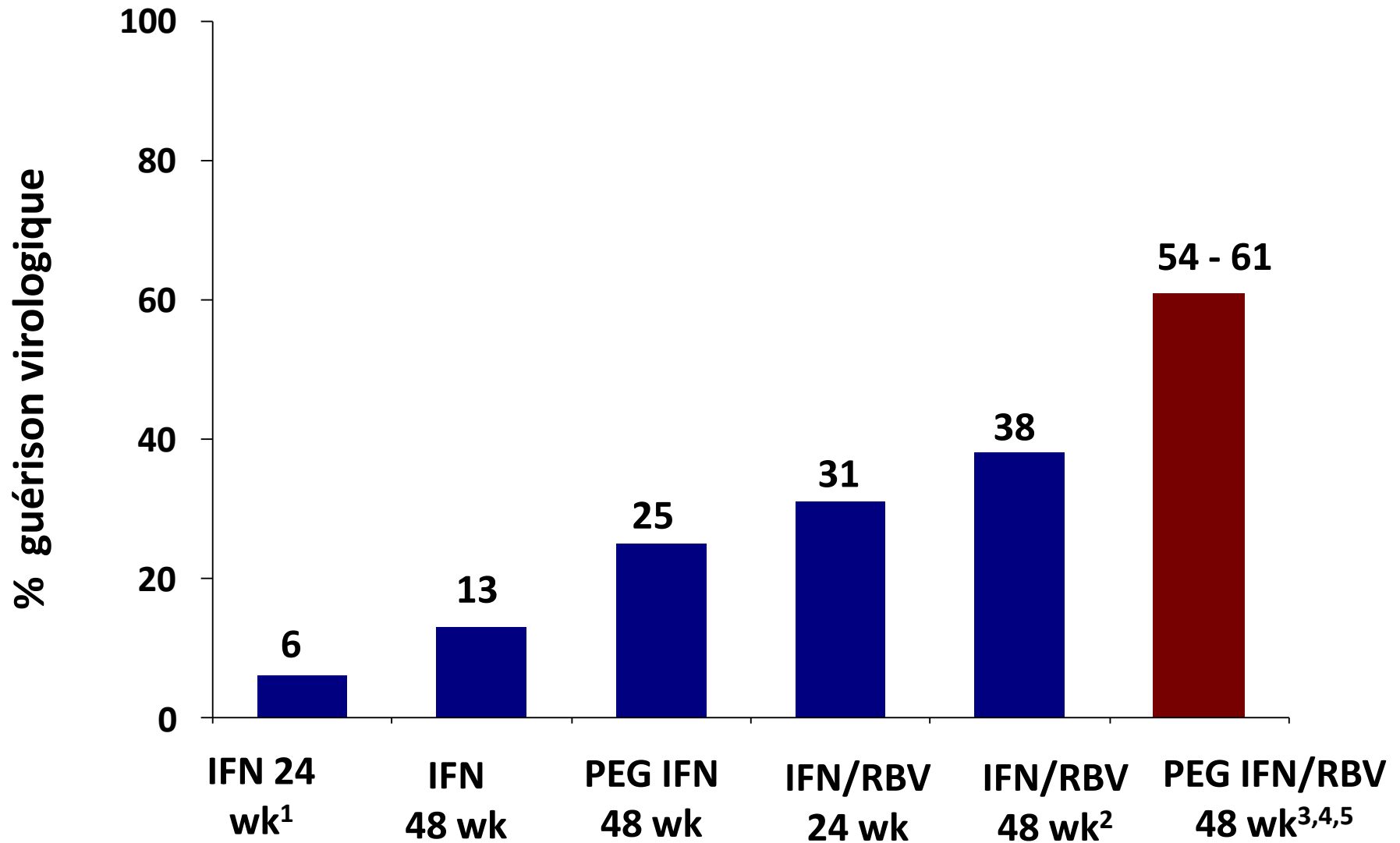
Pour diminuer la morbidité liée à la cirrhose

- Bilan semestriel:
 - Examen clinique (ascite)
 - Echographie,
 - Prélèvement sanguin
- **Et la fibroscopie oesogastrique/1 à 3 ans**

- Prise en charge des autres maladies du foie éventuellement associées :
 - Alcool
 - Stéatose
 - Surpoids
 - Diabète
 - Excès de cholestérol ou de triglycérides

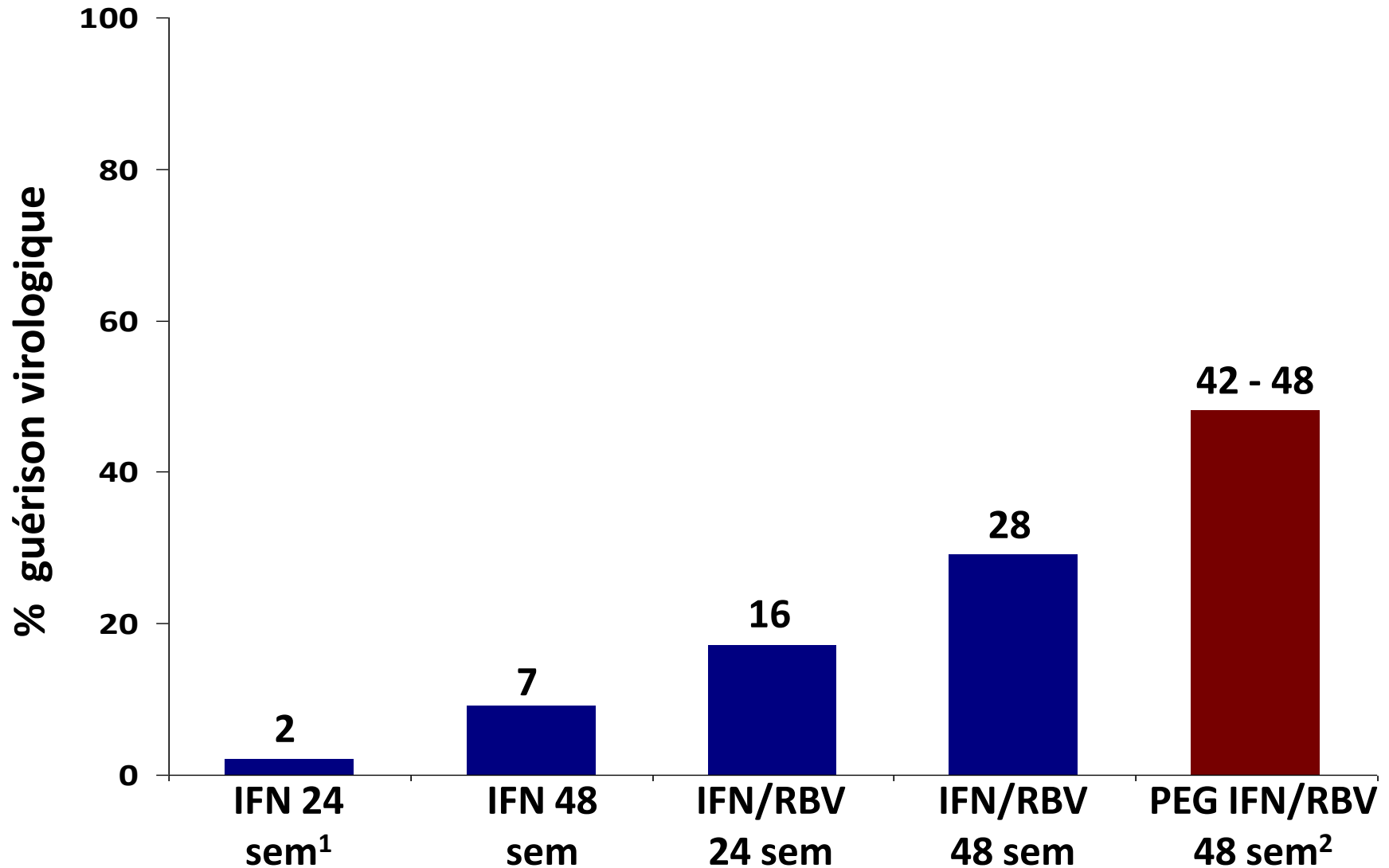
Par quoi traiter ?

Efficacité du traitement de l'hépatite chronique C : jusqu' en 2011



1. McHutchison JG, et al. *N Engl J Med*. 1998;339:1485-1492. 2. Poynard T, et al. *Lancet*. 1998;352:1426-1432. 3. Manns MP, et al. *Lancet*. 2001;358:958-965. 4. Hadziyannis SJ, et al. *Ann Intern Med*. 2004;14:346-35 5. Fried M et al *N Engl J Med* 2002;347:975-982

Effacité du traitement de l'hépatite chronique C : chez les génotypes 1



Recommandations jusqu' en 2011

Sur le traitement de l' hépatite C

Génotype 2 ou 3

Ribavirine 800 mg/j +
PEG Interféron* 180µg α2a or
1.5µg α2b /s, 24 sem.

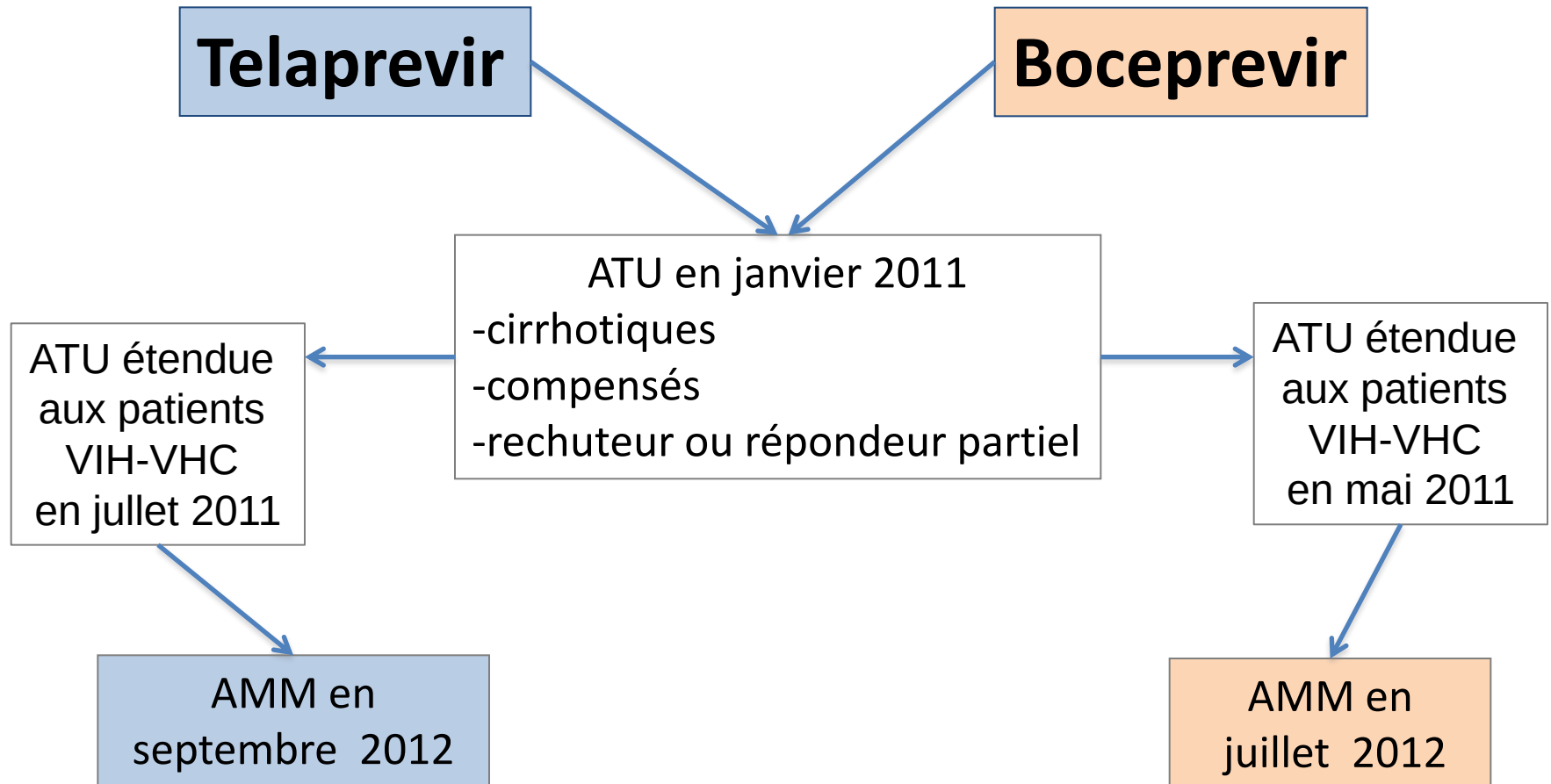
Guérison virologique
~ 80%

Génotype 1 ou 4

Ribavirine 1000-1200 mg/j +
PEG Interféron 180µg α2a or
1.5µg α2b /s 48 sem

Guérison virologique
~ 45%

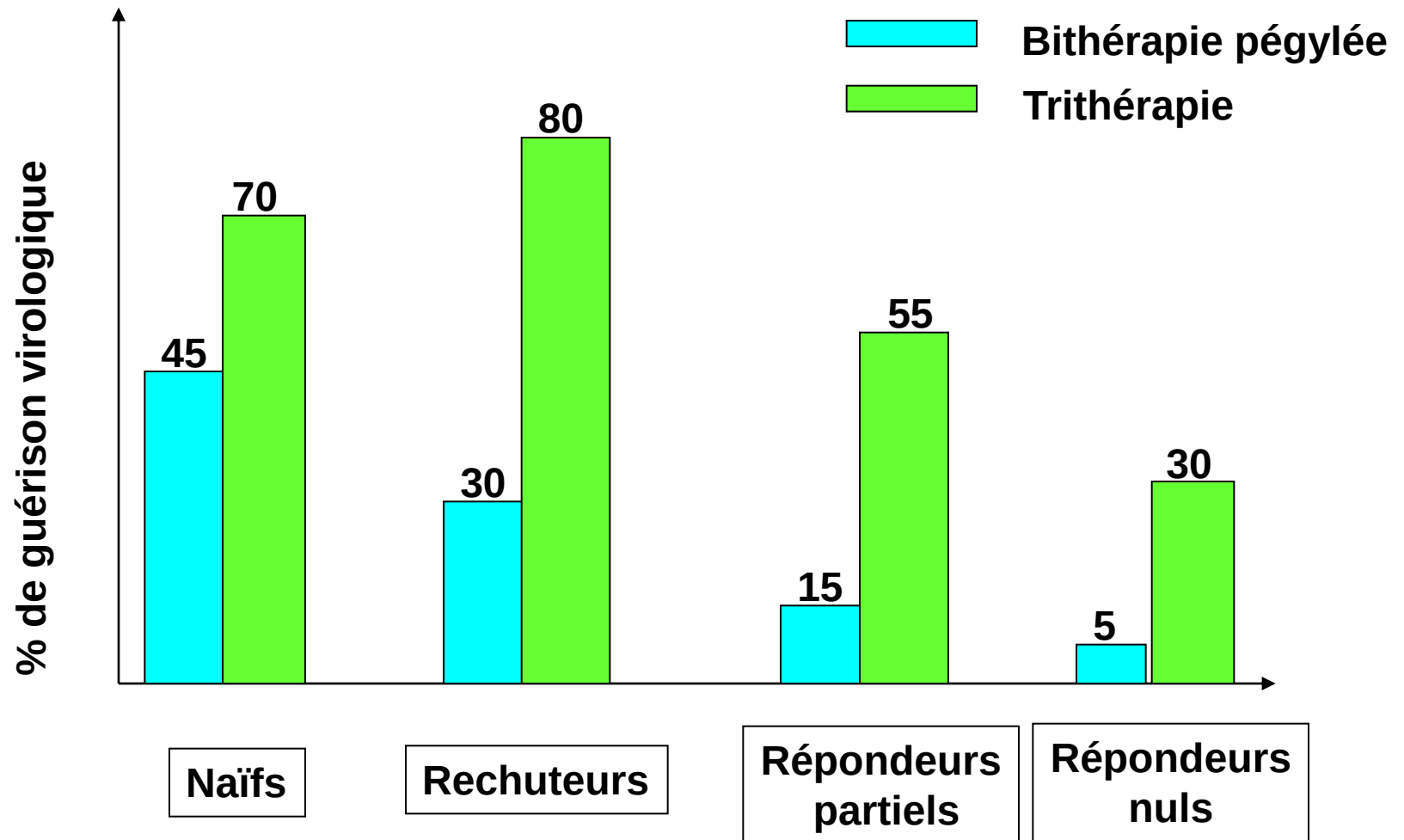
L'arrivée des inhibiteurs de protéase de 1^o génération en 2011



Indication de l' AMM

- Avec le peginterféron alfa et la ribavirine
- Hépatite chronique C due au VHC de génotype 1
- Adultes ayant une maladie hépatique compensée (cirrhose comprise)
- Jamais traités ou en échec à un précédent traitement

Efficacité des trithérapies de 1^o génération



Efficacité des trithérapies de 1^o génération : en fonction de la sévérité des lésions de fibrose

RVS (%)	Rechuteurs	Répondeurs partiels	Répondeurs nuls
Lésions faibles ou moyennes F0-2	70-85	50-70	30-40
Lésions pré-cirrhotiques F3	70-85	40-55	35
Cirrhose F4	70-85	35	15

Comment se déroule le traitement ?

P : peginterféron
R : ribavirine
T : telaprevir
B : boceprevir



S0

S4

S12

S48



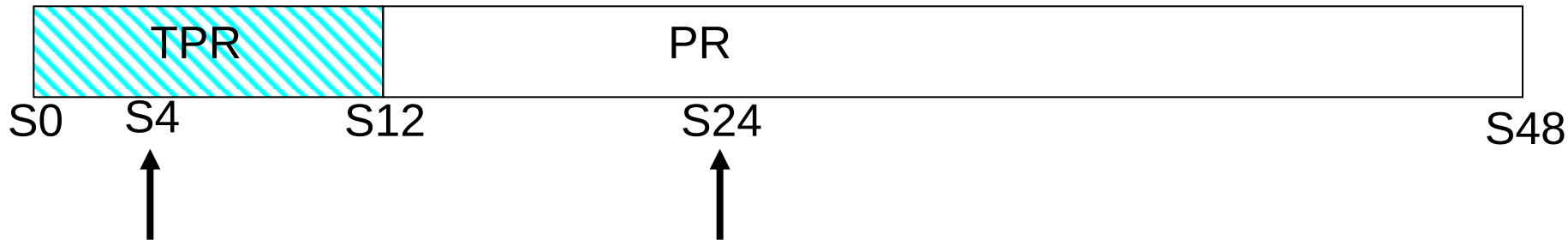
PR

BPR

Trithérapie avec le telaprevir chez les patients mono-infectés

Durée optimale du traitement :

- 24 semaines chez les patients naïfs ou rechuteurs, non cirrhotiques et avec virémie négative entre S4 et S12
- 48 semaines chez les autres (et chez tous les patients co-infectés VIH)

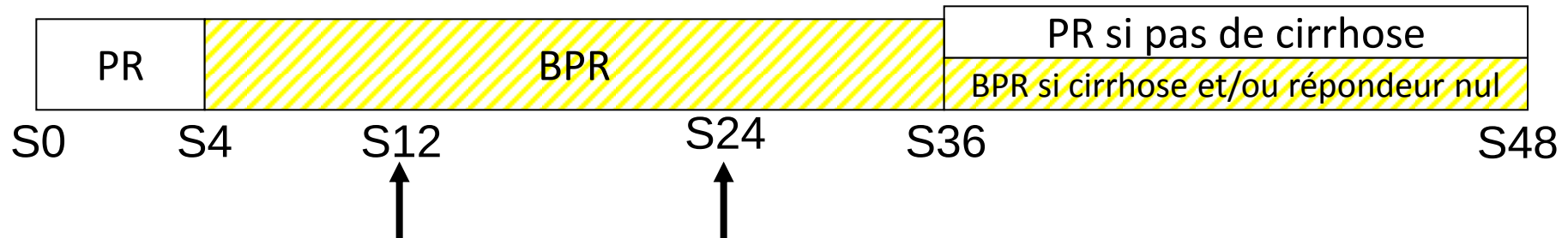


Règles d'arrêt : ARN > 1000 UI/ml à partir de S4
ARN + à partir de S24

Trithérapie avec le boceprevir chez les patients mono-infectés

Durée optimale du traitement :

- 28 semaines chez les patients naïfs, non cirrhotiques, avec virémie indétectable entre S8 et S24
- 48 semaines chez les autres (et chez tous les patients co-infectés VIH)



Règles d'arrêt : ARN ≥ 100 à partir de S12
ARN + à partir de S24

Choix difficile de l'IP

Moins de comprimés
Durée plus brève de l'IP
Plus facile pour permettre des déplacements

Telaprevir

Effets secondaires cutanés
(difficultés car profession « relationnelle »),
Disponibilité nécessaire pour consultation
dermatologique et $\pm$ transfusions

Pas d'effets secondaires cutanés

Boceprevir

Durée prolongée de l'IP
Anomalies du goût
 $\pm$ Disponibilité pour les transfusions

Avant le traitement

- 1. Vérifier l'indication thérapeutique
- 2. Vérifier l'absence de contre-indication
- 3. Evaluation de l'environnement du patient
- 4. Vérifier les interactions médicamenteuses
- 5. S'assurer de la contraception
- 6. Education

1. Vérifier l'indication thérapeutique (en 2011)

	F3-4	F2	F0-1
Naïfs	À débiter rapidement	A discuter au cas par cas	
Rechuteurs	À débiter rapidement	Indiquée	A discuter au cas par cas
Répondeurs partiels	À débiter rapidement	A discuter au cas par cas	
Répondeurs nuls	À débiter rapidement en l'absence d'alternative thérapeutique	A discuter au cas par cas	

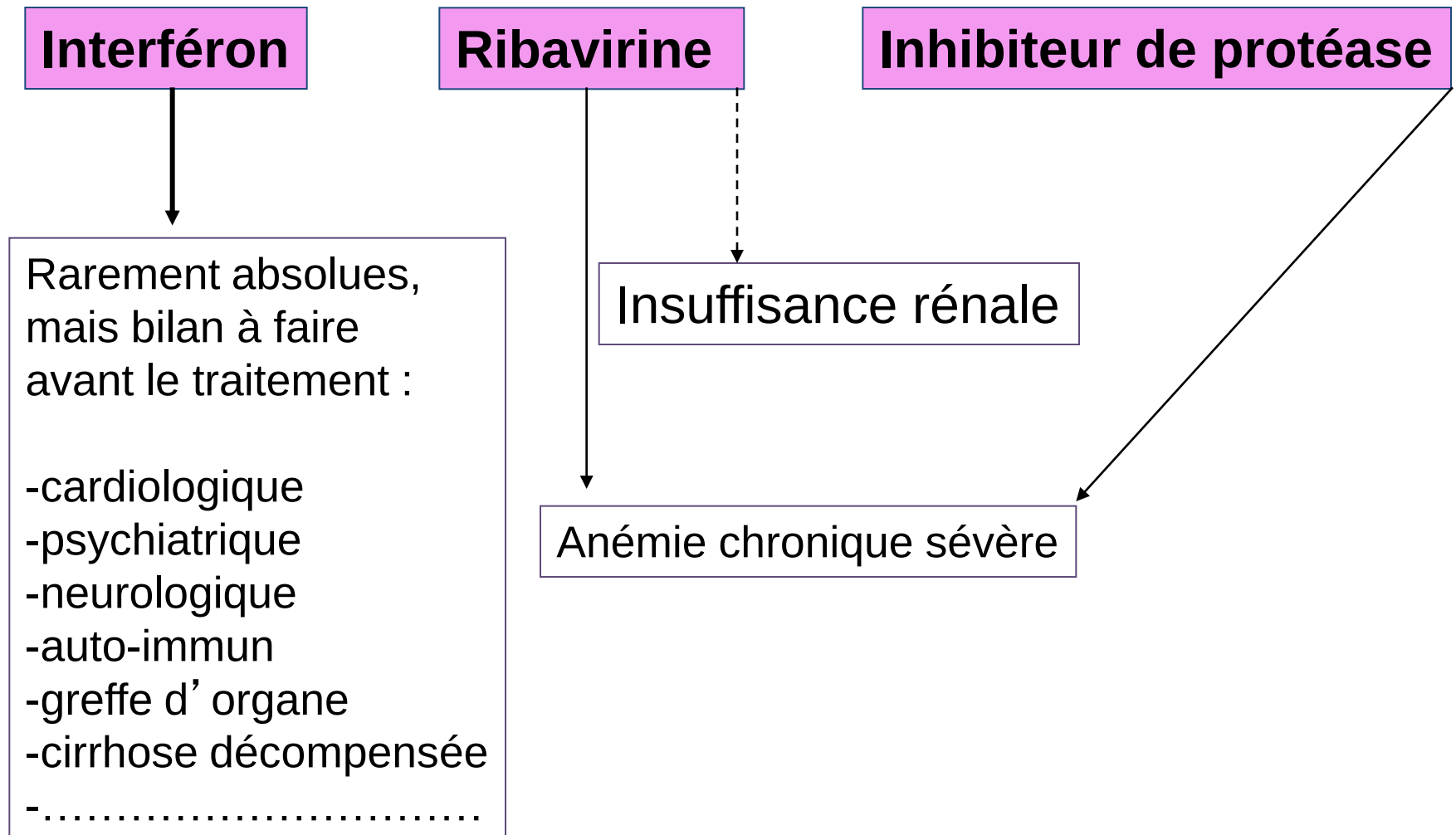
**Tenir compte des co-facteurs d'aggravation de la fibrose :
stéatose, infection par le VIH ou l'hépatite B**

1. Vérifier l'indication thérapeutique (en 2013)

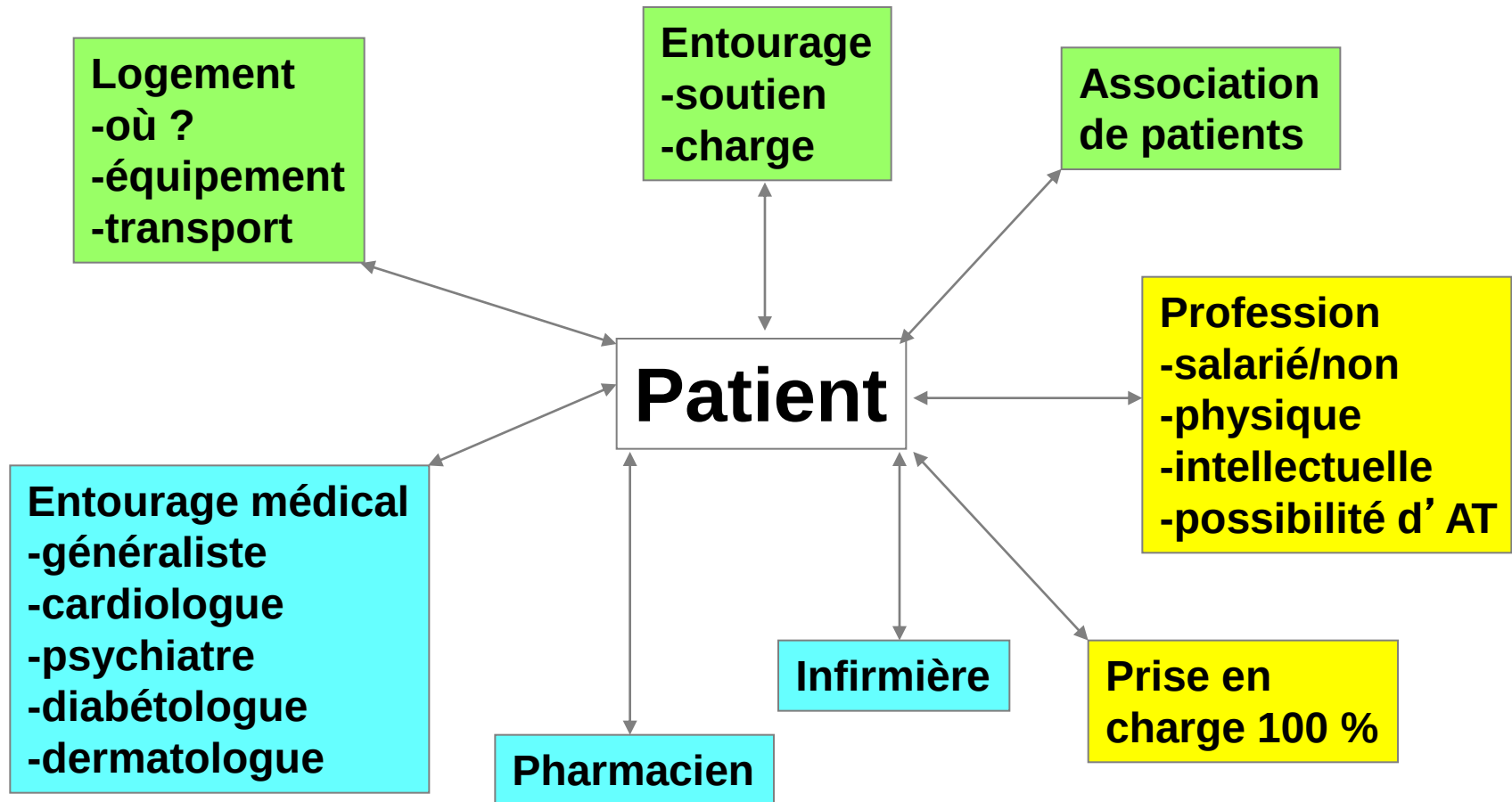
	F3-4	F2	F0-1
Naïfs	À débiter rapidement	A discuter au cas par cas	A discuter au cas par cas
Rechuteurs	À débiter rapidement	Indiquée	A discuter au cas par cas
Répondeurs partiels	À débiter rapidement	A discuter au cas par cas	A discuter au cas par cas
Répondeurs nuls	À débiter rapidement en l'absence d'alternative thérapeutique	A discuter au cas par cas	A discuter au cas par cas

Tenir compte des co-facteurs d'aggravation de la fibrose: stéatose, co-infections

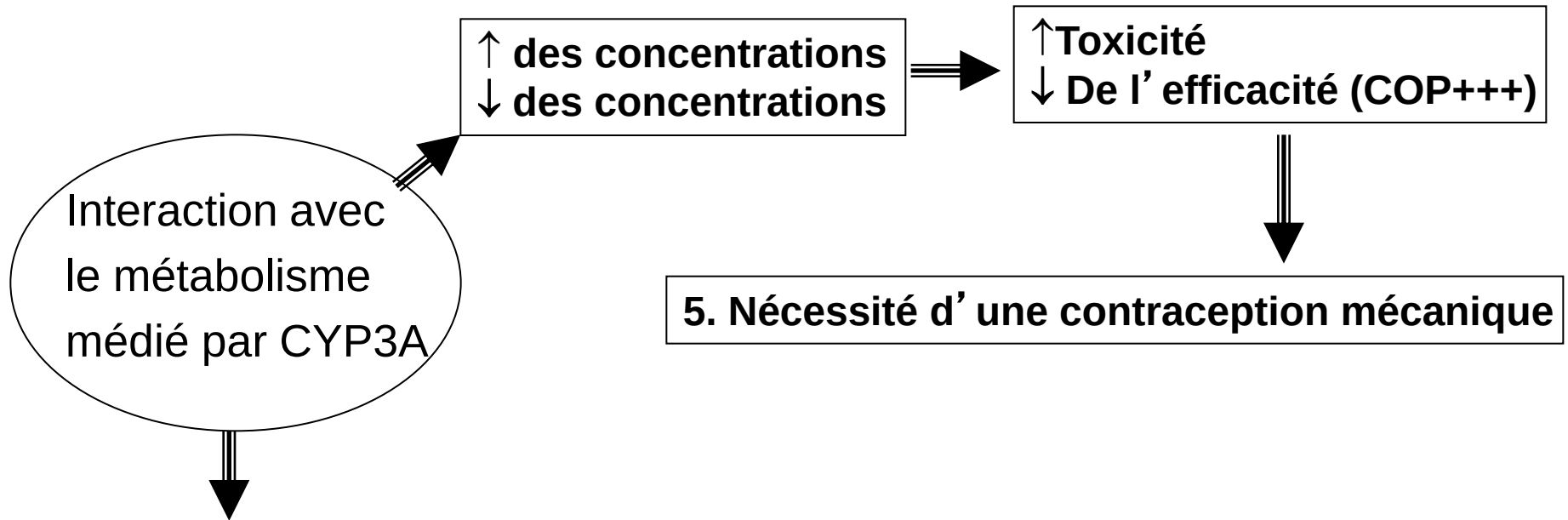
2. Vérifier l'absence de contre-indication thérapeutique



3. Evaluation globale du patient



4. Vérifier les interactions médicamenteuses



Listing des traitements avant et pendant la trithérapie anti-virale C

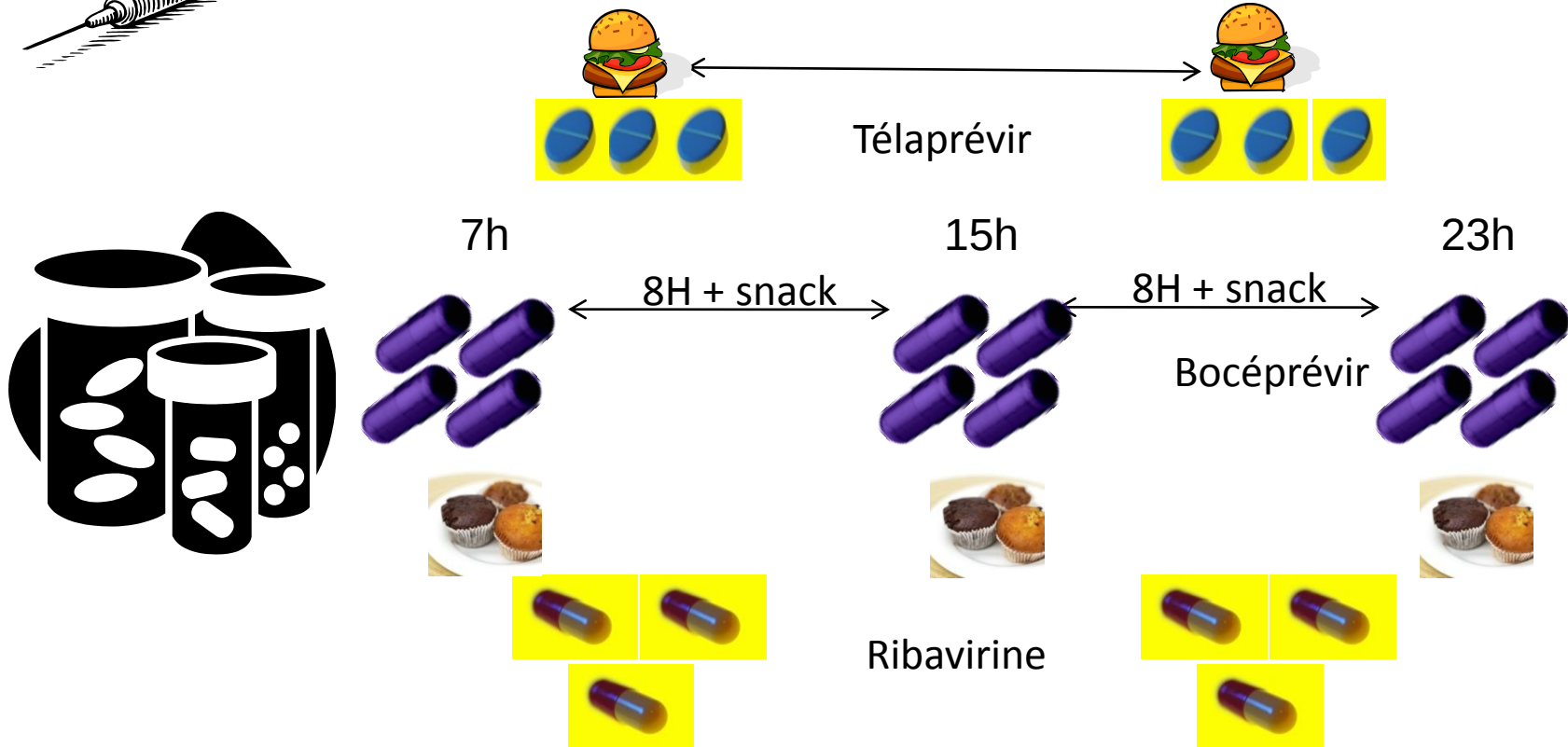
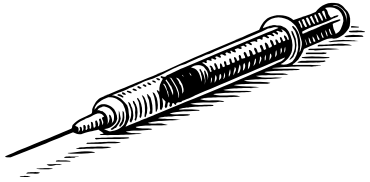
- www.druginteractions.org
- www.pharmacoclin.ch

6. Education

- Du patient et de son entourage
- Sur :
 - le schéma thérapeutique
 - les conditions de prise des traitements
 - la technique de l' auto-injection
 - la nécessité de la surveillance
 - biologique et virologique
 - clinique (dermatologique)

La vie quotidienne sous trithérapie

1 injection SC
PegIFN /sem



De 11 à 18 cp par jour

Communication

- Avec le patient
 - Numéros de portables du patient
 - Numéros où le médecin est joignable y compris le week-end et les vacances (collègue, structure d'urgence)
- Avec le généraliste
- Avec le pharmacien (numéros de téléphone et fax)
- Avec le laboratoire (réception des résultats)
- Avec le dermatologue
- Structure d'urgence et d'hospitalisation (transfusions, problèmes dermatologiques)

Surveillance pendant le traitement anti-VHC

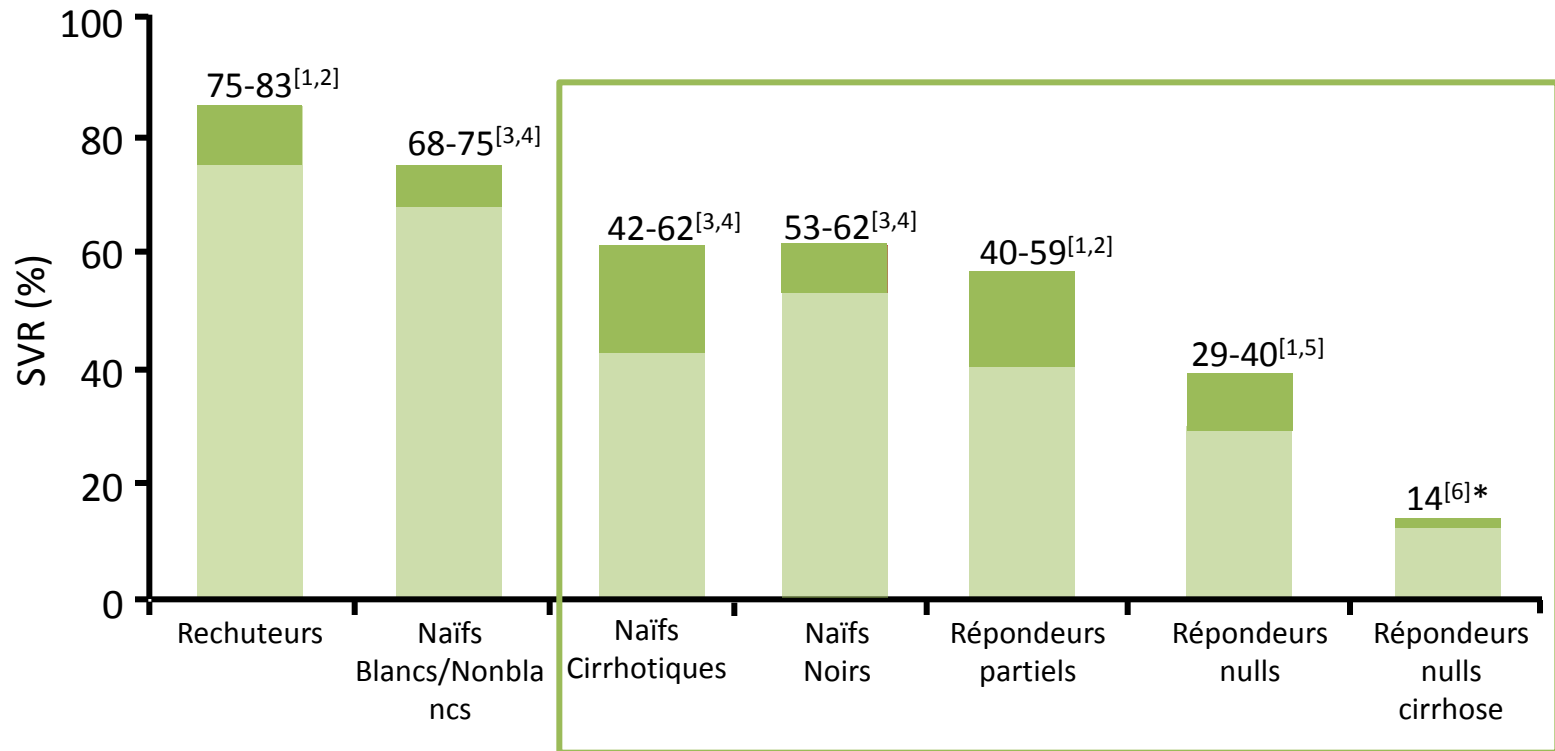
sem	0	1	2	3	4	5	6	7	8	10	12	16 20	24	28 32	36	40 44	48
PCR quantitative	x		T		x		B		X	X	X	X	X	X	X	X	X
NFS-plaquettes	X	T	X	T	X	B	X	B	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ASAT, ALAT, GGT	X				X				X		X	X	X	X	X	X	X
Bilirubine, P Alc, TSH, glycémie, créatinine	X										X		X		X		X

B = bocéprevir et T = telaprevir

PCR 12 et 24 semaines après l'arrêt du traitement

Guérison = ARN indétectable 24 semaines après l'arrêt du traitement

Les limites du telaprevir et du boceprevir : l'efficacité



*REALIZE

1. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2011;364:2417-2428. 2. Bacon BR, et al. N Engl J Med. 2011;364:1207-1217.
3. Jacobson IM, et al. N Engl J Med. 2011;364:2405-2416. 4. Poordad F, et al. N Engl J Med. 2011;364:1195-1206. 5. Bronowicki J, et al. EASL 2012. Abstract 11. 6. Zeuzem S, et al. EASL 2011. Abstract 5.

Effets secondaires des trithérapies

= ceux de la bithérapie +

Anémie

**Effets secondaires
cutanés**

**Anomalies
du goût**

- aliments « fades »
- fractionner l'alimentation
- priméran si besoin
- attention à l'observance des collations

Phase post-thérapeutique

**Disparition des
effets secondaires**

(prolongée / bithérapie)

**Guérison virologique
à S12 ou S24 ?**

(durée du suivi virologique ?)

Suivi des patients cirrhotiques virologiquement guéris

Chez les patients cirrhotiques :

CUPIC ANRS CO20

Etude observationnelle = pas de randomisation = pas de comparaison

%	Telaprevir	Boceprevir
Efficacité (SVR12)		
-globale	52	43
-rechuteurs/répondeurs partiels/ nuls	74 / 40 / 19	54 / 38 / 0?
-G1b/ G1a	61 / 34	59 / 33
Tolérance :		
-effets secondaires sévères	54	44
-arrêt précoce de traitement	45	45
-arrêt pour intolérance	24	17
-décès	2.7	1.4
-infection/ décompensation sévère	10 / 5	4 / 4
-anémie sévère/ EPO / transfusion	13 / 33 / 18	9 / 33 / 12

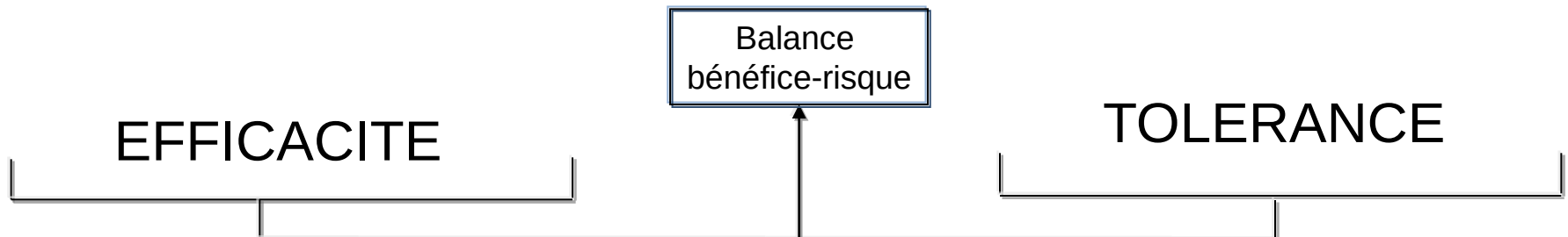
CUPIC ANRS CO20 : bénéfice et risque

Efficacité :

- Type de réponse à la bithérapie antérieure
- Pas de phase de bithérapie
- Génotype (1b)
- Plaquettes > 100 000/mm³

Tolérance :

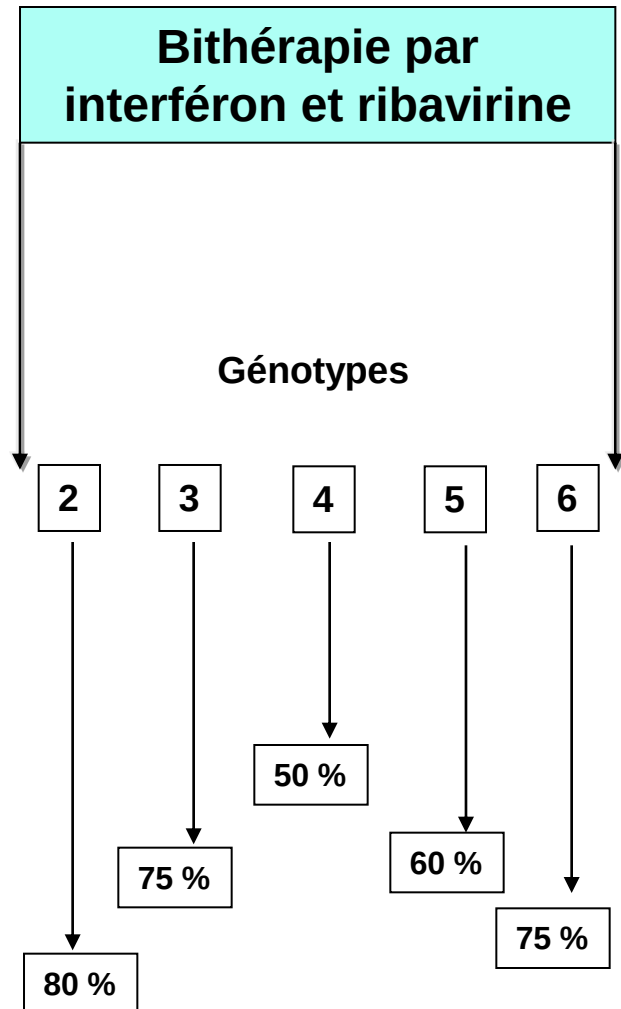
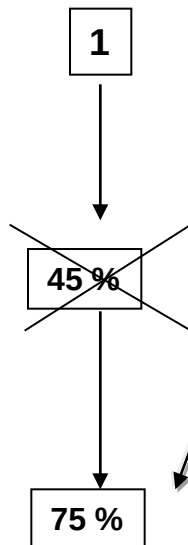
- Plaquettes > 100 000/mm³
- Albuminémie > 35 g/L



Conclusion : actuellement en AMM

**Trithérapie avec du
telaprevir ou du boceprevir**

- si génotype 1
- plus efficace
- moins bien tolérée



Deux cas particuliers

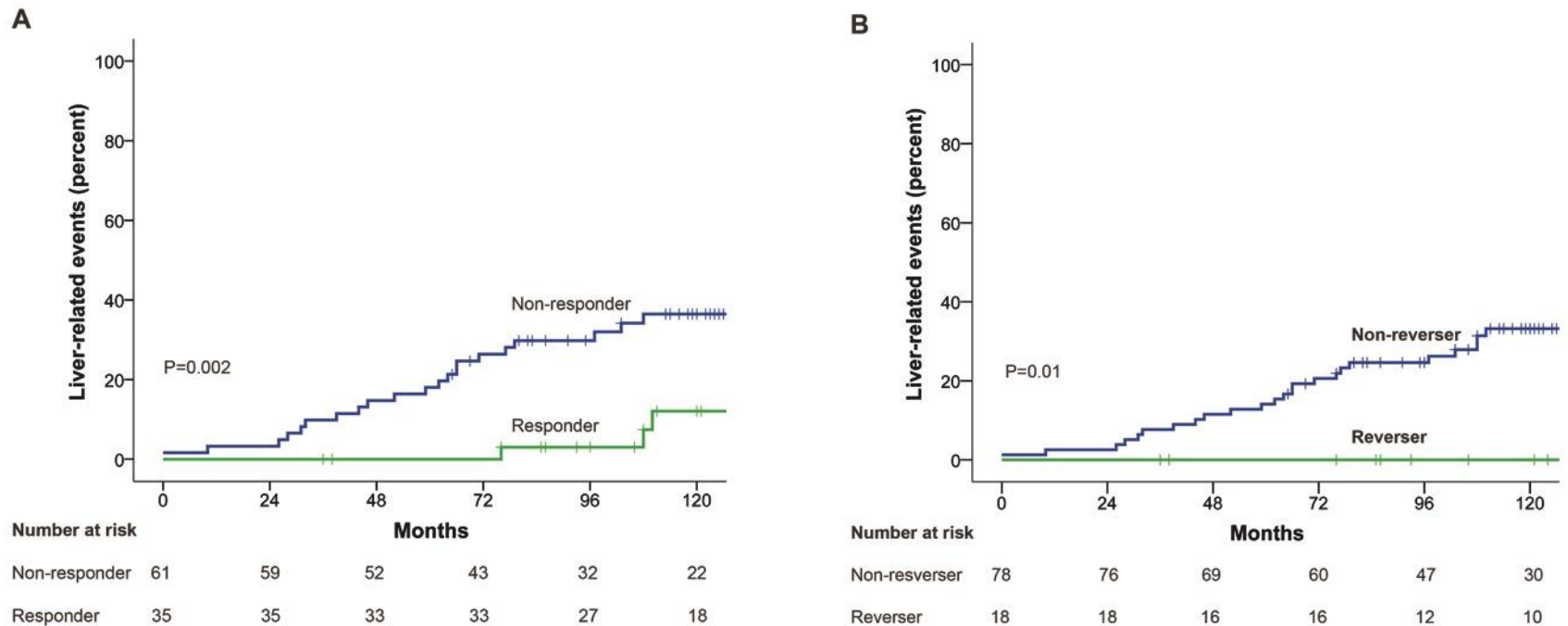
- Génotype non-1 :
 - Efficacité moindre de la trithérapie en particulier chez les patients infectés par un génotype 3
- Co-infection VIH : traitement
 - Dans le cadre de protocoles industriels
 - Dans le cadre des protocoles ANRS Boceprevih et Telaprevih
 - Dans le cadre des ATU et AMM

CUPIC ANRS CO-20

Balance bénéfice-risque en fonction du taux initial de plaquettes et de l'albuminémie

	Plaquettes > 100000/mm ³	Plaquettes ≤ 100000/mm ³
Albuminémie ≥ 35 g/l		
Patients, n (%)	306 (68,3 %)	74 (16,5 %)
Complications sévères, n (%)	19 (6,2 %)	9 (12,2 %)
Guérison (RVS12), n (%)	168 (54,9 %)	27 (36,5 %)
Albuminémie < 35 g/l		
Patients, n (%)	31 (6,9 %)	37 (8,3 %)
Complications sévères, n (%)	5 (16,1 %)	19 (51,4 %)
Guérison (RVS12), n (%)	8 (29,0 %)	10 (27 %)

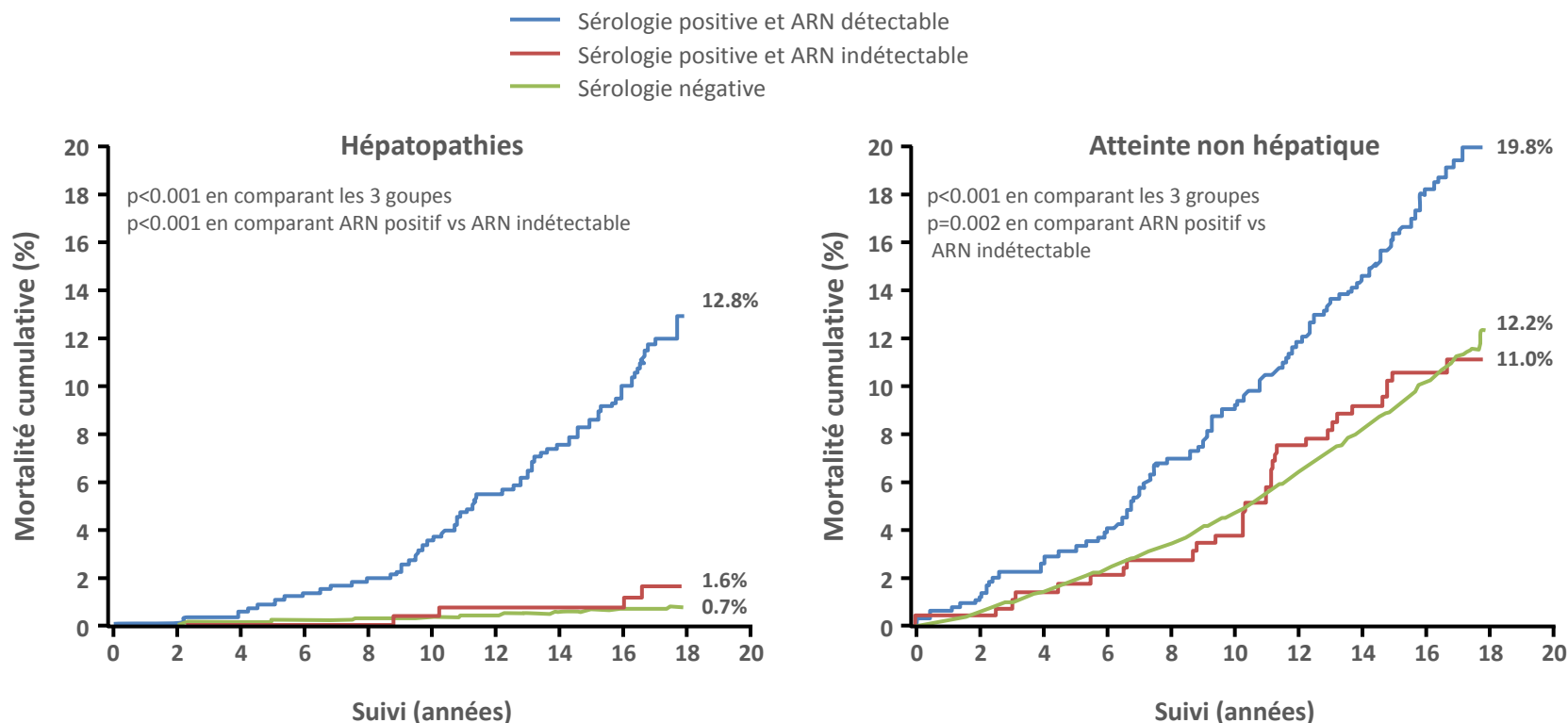
Diminution de la mortalité et de la morbidité liées à la maladie hépatique 10 ans après le traitement



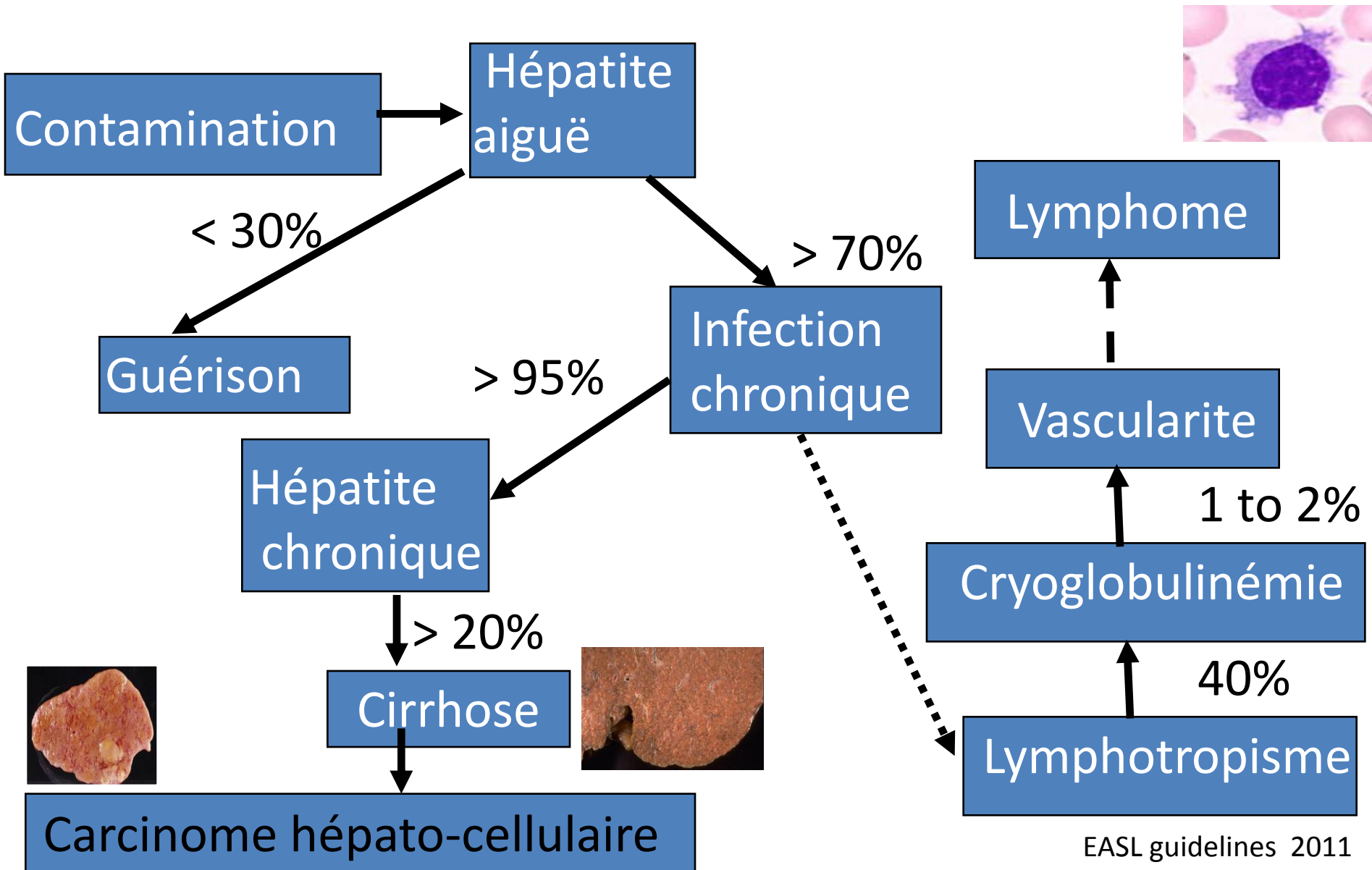
En particulier chez les patients virologiquement guéris
et en cas de régression de la cirrhose

Augmentation de la mortalité et de la morbidité non liées à la maladie hépatique chez les patients ayant une hépatite C chronique

Reveal : étude de cohorte taïwanaise chez 23 820 adultes, suivis pendant 20 ans
1095 sérologie positive; 69.4% avec une virémie détectable



Quand peut-on traiter l'hépatite C?



Un peu de cuisine !!!!

Classique



Diabétique



Augmentation
du cholestérol
des triglycérides



Comme les autres
car seulement 12
semaines de traitement



Bilan pré-thérapeutique

- Commun avec la bithérapie :
 - NFS-plaquettes, BH, créatinine, TSH, folates, ferritinémie, PCR quantitative
 - Equilibrer la tension artérielle
 - Fond d'œil (examen de la rétine)
 - Avis cardiologique
 - Avis psychiatrique

Début du traitement

- Début du traitement après consultation d' éducation
 - Prescription de traitement (détaillée pour le telaprevir ou le boceprevir)
 - Prévion des rendez-vous toutes 4 semaines
 - Numéros de téléphone et de fax des secrétariats et joignable 24h/24

**NE PAS OUBLIER : DEBUTER LE BOCEPREVIR OU LE TELAPREVIR
LE MEME SOIR QUE I' INTERFERON**

Anémie sous trithérapie

Mécanisme mixte (central et périphérique)



Anémie plus précoce et sévère

**Erythropoïétine
moins efficace**

**↓ de la posologie de ribavirine
par paliers de 200 mg
(posologie minimum ?)**

Atteinte cutanée au telaprevir

Emollient 2/jour à débiter une semaine avant le telaprevir chez tous les patients

Grade 1 : < 30 % de la surface corporelle

Grade 2 : 30 à 50 % (diffus)

Grade 3 : - > 50 %

- ou : - vésicules
- décollement cutanéomuqueux
- purpura
- pustules
- ulcérations muqueuses

Grade 4 : - syndrome de Stevens-Johnson

- DRESS
- érythème polymorphe

90 %

Avis dermatologie :
émollients, dermo-corticoïdes
et contrôle 7 jours après
Arrêt du telaprevir en
l'absence d'amélioration

Hospitalisation
Arrêt du telaprevir

Arrêt de tous les traitements