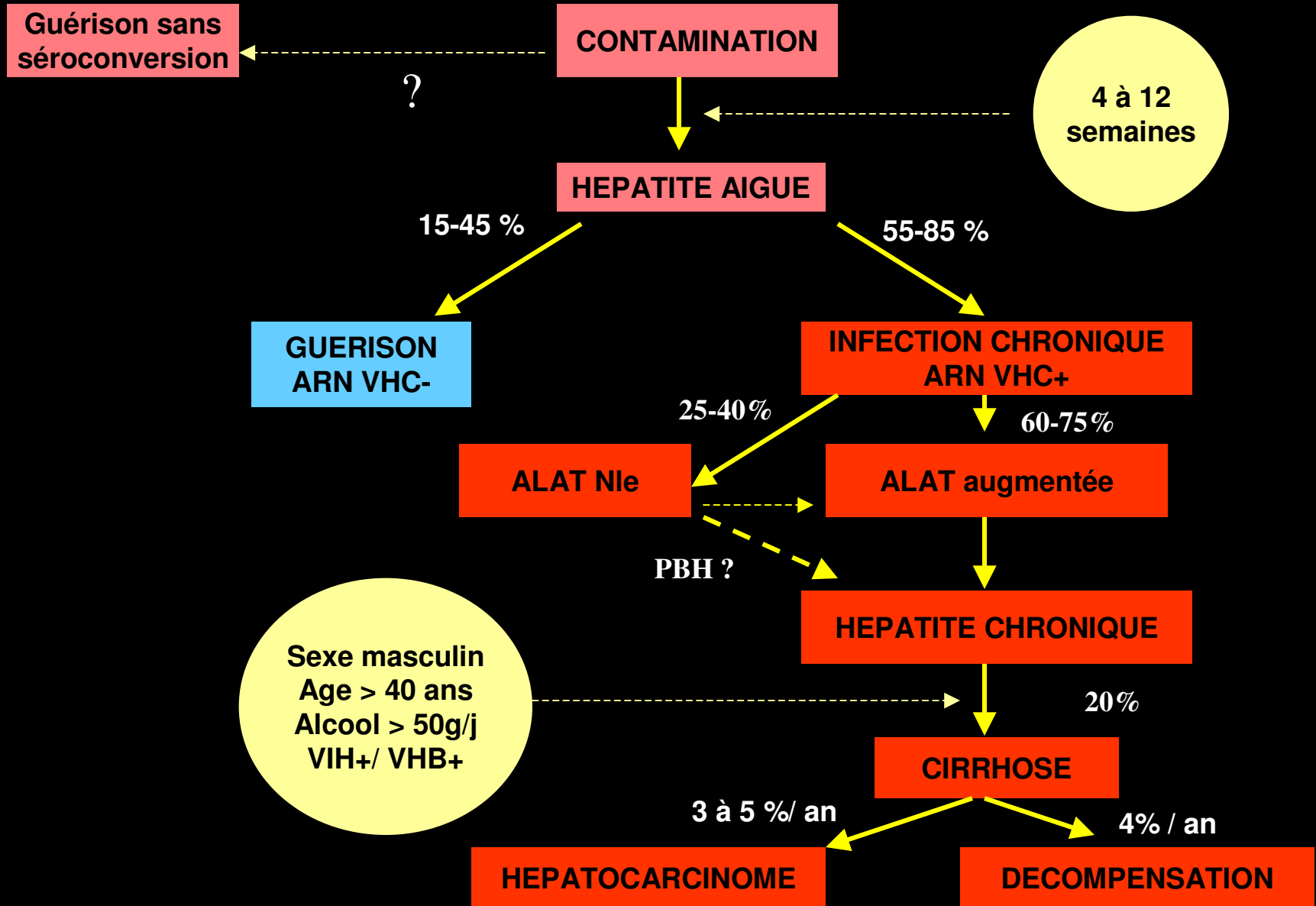


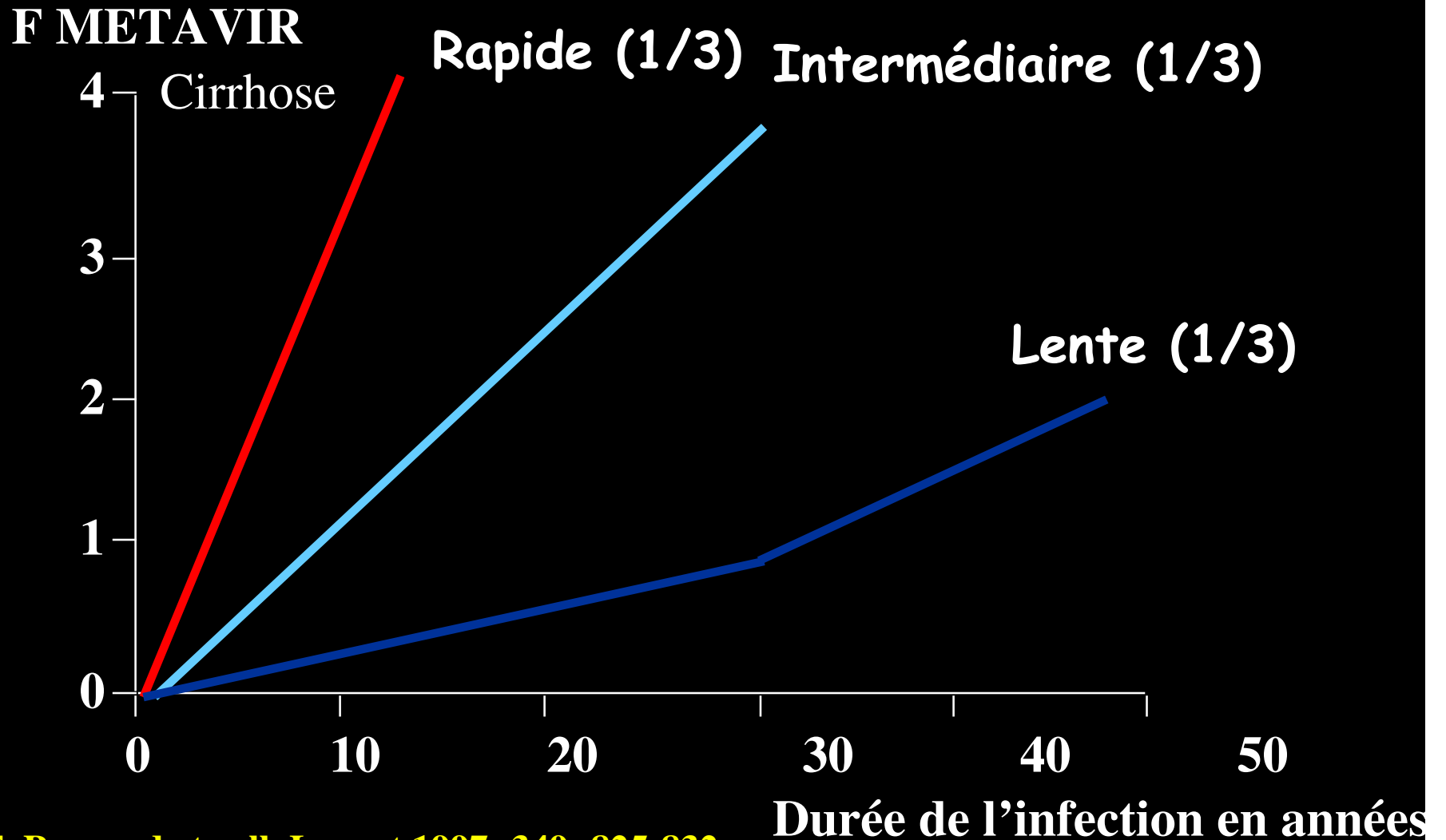
# Actualités sur l'hépatite C

20 Janvier 2004

# Histoire naturelle de l'hépatite C



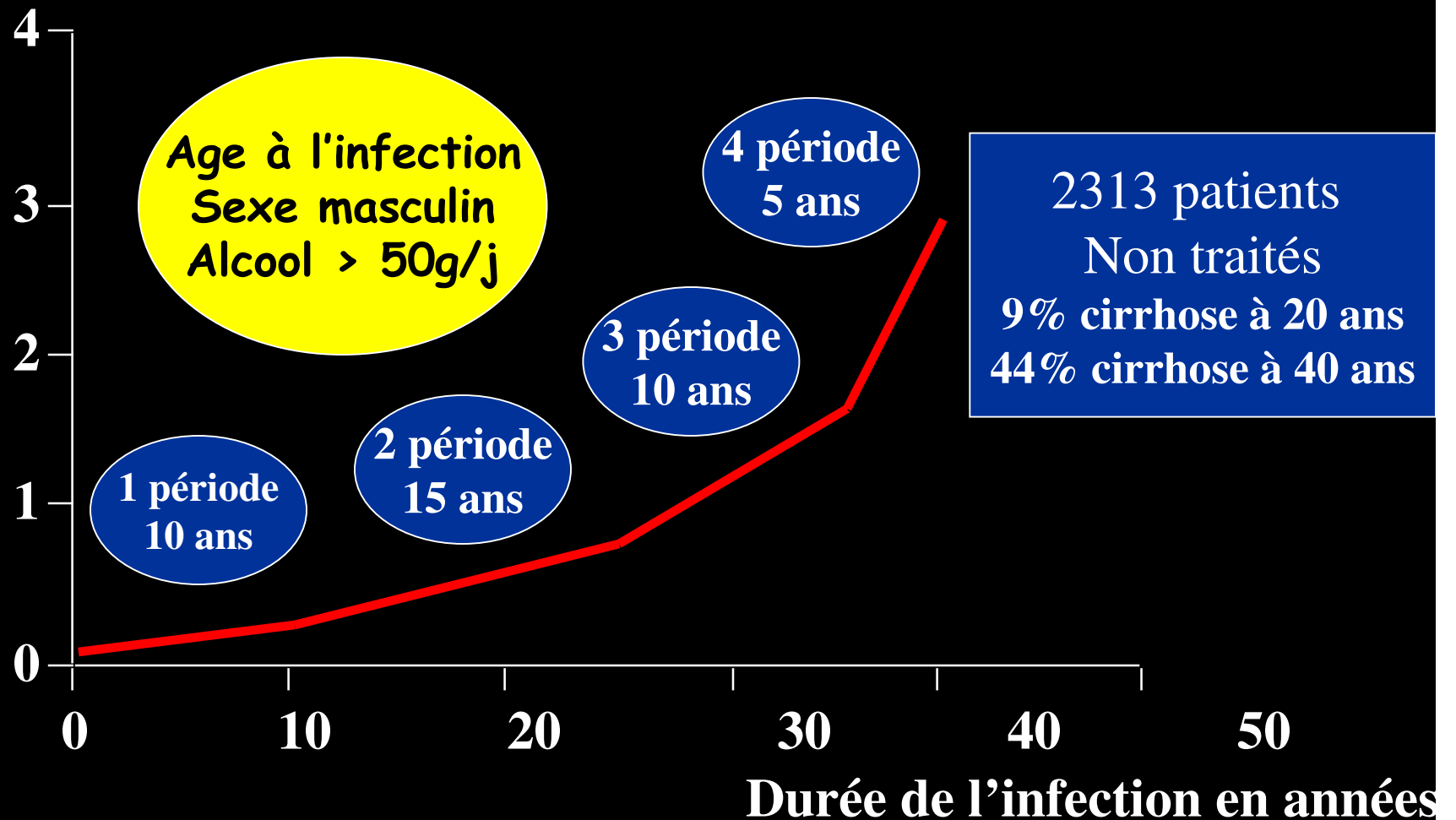
# Vitesse de progression de la fibrose selon le temps par le score METAVIR



T. Poynard et coll. Lancet 1997; 349: 825-832.

# La vitesse de progression de la fibrose n'est pas linéaire dans le temps

## F METAVIR



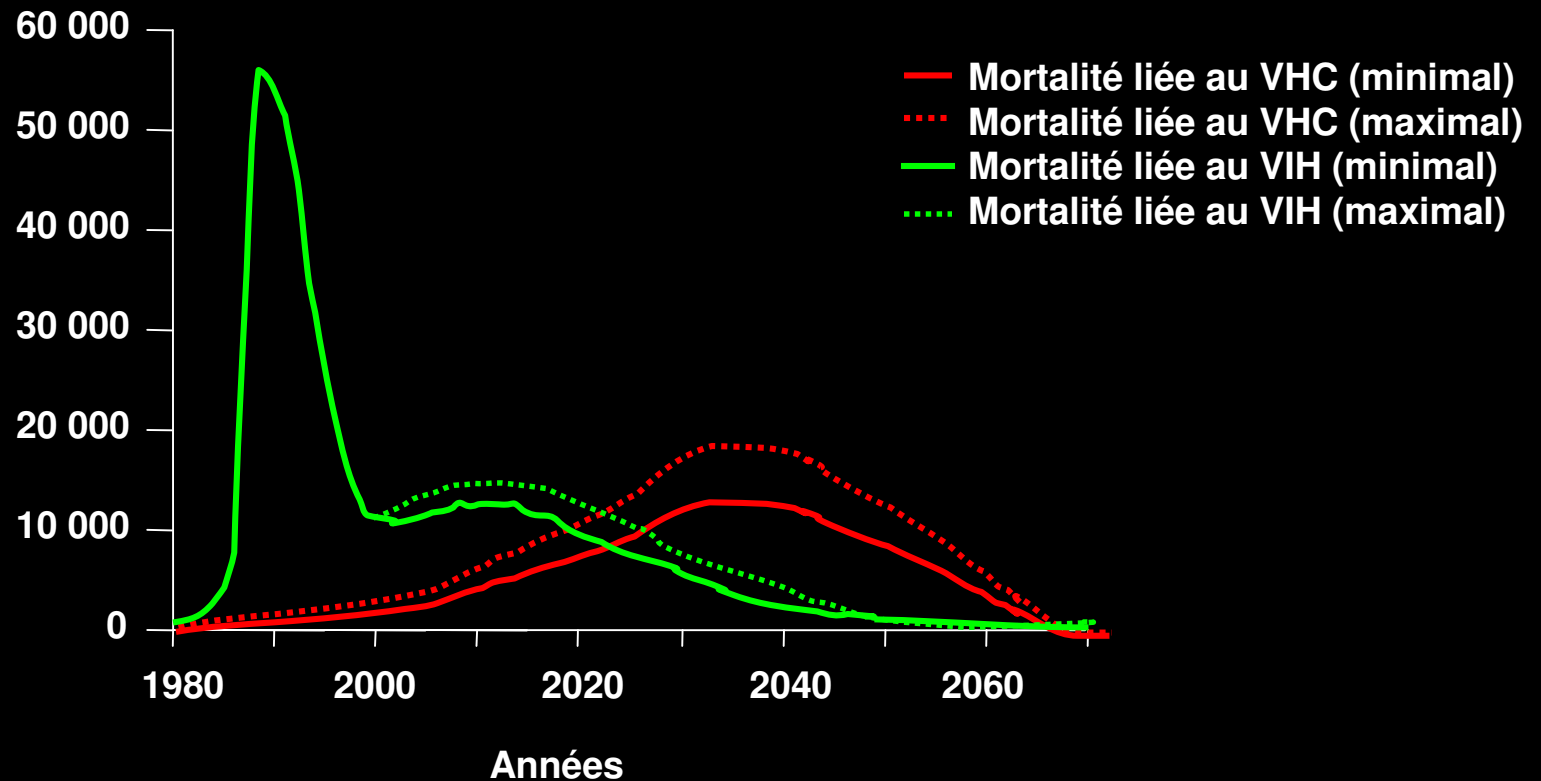
Poynard T et al. J Hepatol 2001; 34: 730-739.

# Hépatite C - Histoire naturelle

## Mortalité liée au VIH et VHC

Projection de l'incidence annuelle des décès liés au VHC et au VIH  
(États-Unis)

Incidence annuelle



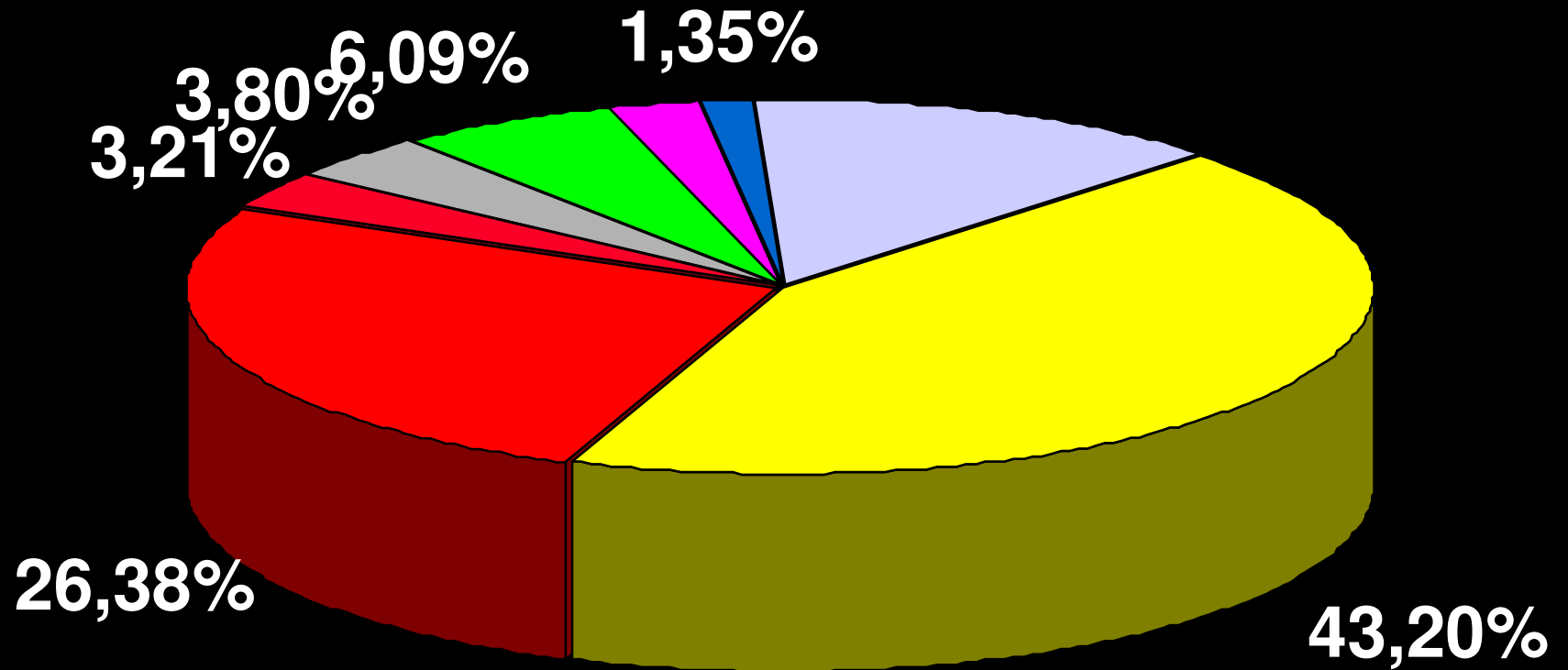
AASLD 2003 – D'après S Deuffic-Burban et al, Paris, France, abstr. 552 actualisé

# ***TRANSMISSION DU VIRUS C***

---

- \* **SANG** : Toxicomanie intraveineuse (60%)
  - Transfusion < 1991
  - Nosocomiale ( 15%)
  - Exposition professionnelle
  - Autres modes
- \* Sexuelle : rare < 5%
- \* Mère-enfant : rare < 6%
- \* Familiale : très faible
- \* Inconnue : < 20%

# Mode de contamination chez les 1183 patients



■ UDVI	■ Transfusés	■ Tatouage	■ Acupuncture
■ Nosocomial	■ Professionnelle	■ Sexuel	■ Inconnu

# Hépatite C

## Modes de contamination VHC

- Suivi prospectif de 231 usagers de drogues VHC et VIH négatifs
- 165 (71%) étaient VHC positifs après 1 an de suivi. Facteurs de contamination retrouvés :
  - Partage de seringue : RR 6,3 ; IC 95 % : 1,1-35,4 ;  $p < 0,05$
  - Partage de coton : RR 16,4 ; IC 95 % : 1,4-190,6 ;  $p < 0,05$

*(D Lucidarme et al, Lomme, France, abstract 593 actualisé)*

- Étude rétrospective de 207 malades génotype 2 dont 63 ont eu une sclérothérapie des varices de jambe (43 par le même médecin)
  - 17 cas infectés par le génotype 2c
  - L'arbre phlogénique viral montre une grande homogénéité virale témoignant d'une source commune

*(V De Ledinghen et al, Pessac, France, abstract 597 actualisé)*



# Hépatite C – Histoire naturelle

## Hépatite C : transmission

- Étude rétrospective : recherche ARN-VHC (Amplicor Monitor) dans les sécrétions vaginales de 75 femmes
  - 62 femmes VHC+ VIH + → 18 (29 %) ARN-VHC+
  - 13 femmes VHC+ → 0 ARN-VHC+
- Analyse multivariée → présence ARN-VHC sécrétions vaginales liée :
  - ARN-VIH+ dans les sécrétions vaginales
  - ARN-VHC+ dans le plasma
- Étude rétrospective : VHC dans le sperme à partir de 96 échantillons
  - Recherche ARN-VHC (RT-PCR), liquide séminal, fraction terminale et culot de spermatozoïdes
    - 14/96 (14,5 %) ARN-VHC+ liquide séminal
    - ARN-VHC - fraction terminale après lavage du liquide séminal
    - ARN-VHC - culot spermatozoïdes

# Hépatite C - Histoire naturelle

## Transmission sexuelle du VHC : mythe ou réalité ?

500 patients anti-VHC + hétérosexuels monogames depuis 3 ans

↓  
20 partenaires anti VHC+ (4 %)

↓  
12 ARN-VHC+

↓  
9/16 même génotype ou sérotype

=  
56 % ou **1,8 % de l'effectif total**

- Âge moyen : 49 ans
- Ancienneté des rapports sexuels : 16 ans (3-53 ans)
- Nombre de rapports sexuels par mois : 0,3-24,4
- Type de rapport sexuel
  - vaginal : 98,3 %
  - anal : 13 %
  - oral masculin : 77 %
  - oral féminin : 76 %
- Utilisation préservatif
  - épisodique : 80 %
  - régulière : 17 %

AASLD 2003 - D'après NA Terrault,  
San Francisco, États-Unis, abstract 58 actualisé

# Hépatite C

## Le VHC peut survivre à température ambiante pendant au moins 16 heures

- Sérum VHC+ séché puis maintenu à température ambiante (25°C et 42 % d'humidité) pendant 16 heures, 4 et 7 jours.
- Puis reconstitution de l'inoculum avec de l'eau stérile et injection à des chimpanzés pour évaluer son infectiosité.

Critères d'infection chez le chimpanzé	ARN-VHC	Anti-VHC	AgVHC Foie
16 heures	+	+	+
4 jours	-	-	
7 jours	-	-	

# Transmission VHC

# Transmission du VHC du patient au soignant

Contact sang du patient  
avec le sang du chirurgien

2%

Prévalence VHC patient

1 à 10%

Risque de contamination VHC

0,21%

Risque de transmission du VHC  
Par intervention

0,000042 à 0,00042%

Risque annuel de transmission (250 interventions) : 0,01 à 0,1%  
Contamination annuelle de 2 à 21 chirurgiens / 20.000

Yazdanpanah Y et al. J Hepatol 1999; 30: 765-769.

# **Transmission du VHC du soignant au soigné**

- **8 cas de transmission du VHC : 232 contaminations**
- **Anesthésiste espagnol : 217 patients**
- **7 cas de transmission : 15 /4173 contaminations ( 0,36%)**
- **Charge virale du soignant était importante**
- **Précautions universelles d'hygiène respectées dans 6 cas de transmission : 10/3340 contaminations (0,3%)**

# Transmission du VHC du soignant au soigné

Auteurs	Spécialité	Contamination	Arrêt
Esteban (1996)	Cardiaque	5/222 5/84	Oui
Brown (1999)	Cardiaque	1/ ?	Oui
Duckworth (1999)	Cardiaque	1/277	Oui
Ross (2002)	Orthopédiste	1/207	Oui
Ross (2002)	Gynécologue	1/2286	Oui
Ross (2000)	Anesthésiste	5/833	Oui
Cody (2002)	Anesthésiste	1/348	Non

# Transmission du VHC du soignant au soigné

Spécialités	Risque de transmission
Chirurgie cardiaque	0,36% ( IC95% 0,0061-198%) 2,3% (IC95% 0,1-5,16%)
Chirurgie orthopédique	0,48% (IC95% 0,09-2,98%)
Chirurgie Gynécologique	0,04% (IC95% 0,008-0,25%)



# Transmission du VHC du soignant au soigné

Prévalence du VHC soignant	1.3% ( 1.14-1.46)
Lésions percutanées per opératoire	2.3% (1.64-2.96)
Contact entre sang soignant et soigné	27% (29.9-30.1)
Transmission VHC après exposition	2.2% (1.18-3.22)

# Transmission du VHC du soignant au soigné

Risque de transmission du VHC du soignant au soigné pendant l'intervention

	Statut VHC inconnu	soignant VHC
Par intervention	0.00018% (0.00008-0.00074%)	0.014% (0.00062-0.057%)
Par an (500 IC)	0.09% (0.04-0.37%)	6.8% (3.1-24.8%)
Par 10 ans	0.9% (0.4-3.6%)	50.3% (26.7-94.2%)

# Transmission du VHC du soignant au soigné

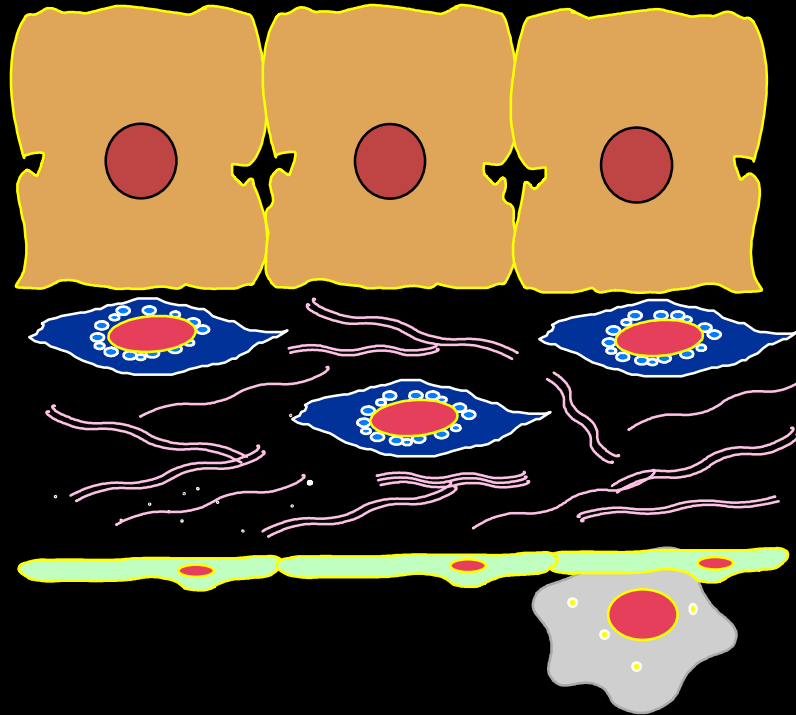
- Risque de transmission du soignant VHC au soigné au cours d'une intervention chirurgicale :
  - 0.014 % **140 par million**
  - 0.24% 2400 par million VHB
  - 0.0024% 24 par million VIH
  - 0.005% **50 par million** risque VHC transfusionnel
  - 0.01 % **100 par million** : risque de décès anesthésique

# Recommandations

- **USA, Grande Bretagne** : soignants VHC + virémiques peuvent poursuivre leur activité chirurgicale tant qu'une contamination n'a pas été documentée.
- **Allemagne, Canada, Italie** : soignants VHC + virémiques doivent cesser toute intervention à risque jusqu'à disparition de l'ARN VHC.
- **France** : CO recommande « aux opérateurs de connaître leur propre statut viral au regard du VHC et de cesser toute activité opératoire pendant la période de réplication virale ».

# Dans Le Foie

Liver Injury



Scar Matrix

Activated Stellate Cells

*Imbert-Bismut et al Lancet 2001*

# Dans le Sérum

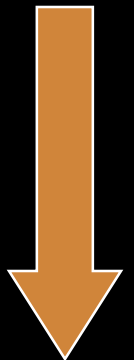
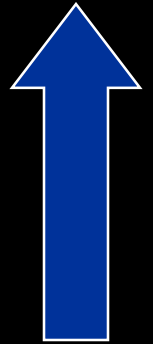
Alpha2Macroglobuline

Bilirubine Totale

Gamma GT

Apolipoproteine A1

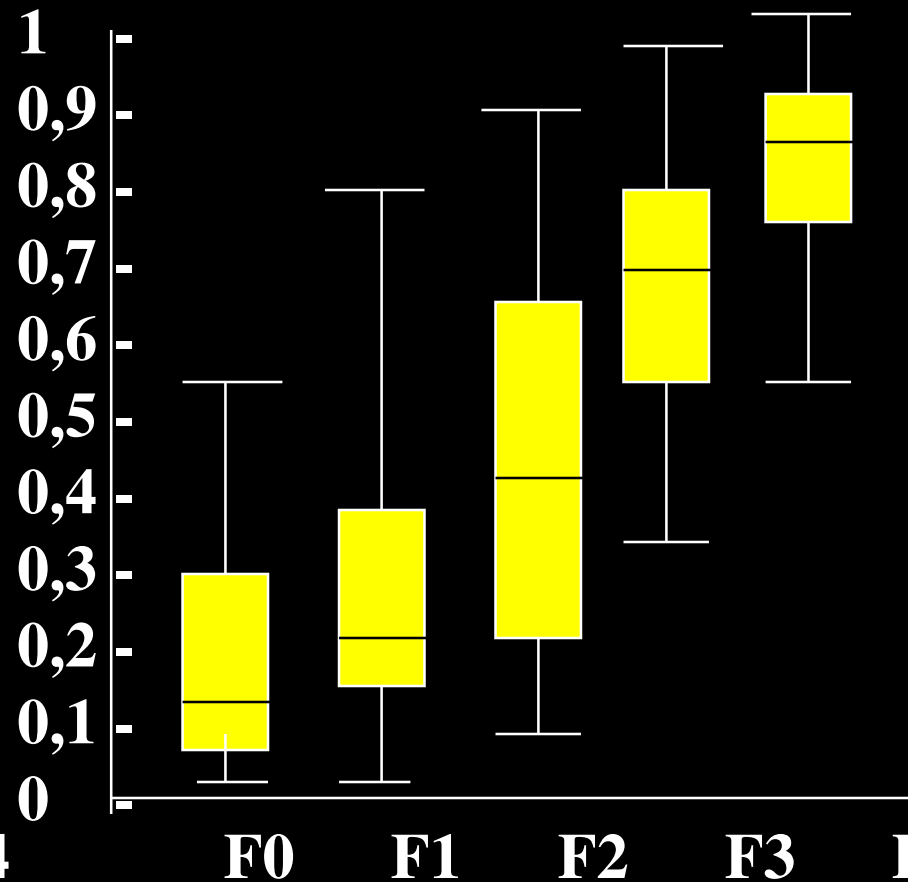
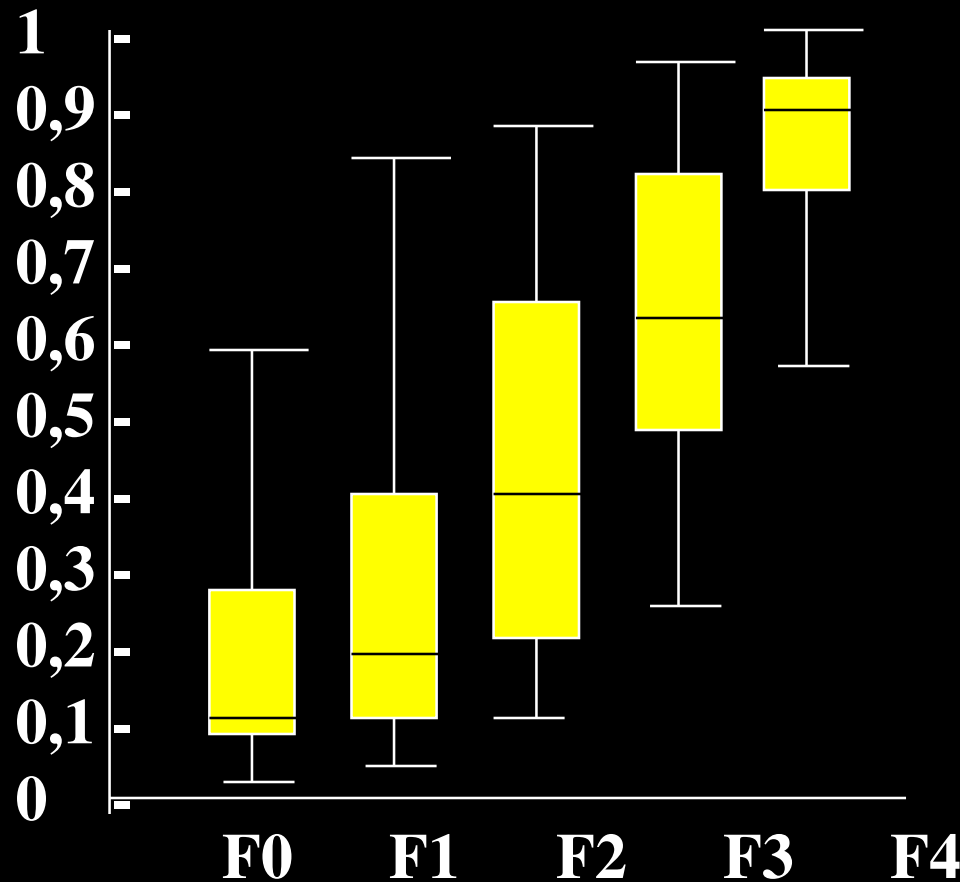
Haptoglobine



# Score de fibrose ( fibrotest)

6 marqueurs

5 marqueurs



Imbert Bismut F et al. Lancet 2001; 357: 1069-1075

## ***Deux estimateurs biochimiques de l'état du foie***

**F0 pas de fibrose, F1 fibrose portale, F2 quelques septa, F3 nombreux septa, F4 Cirrhose A0 pas d'activité, A1 activité minimale, A2 modérée, A3 sévère**

<b>FibroTest</b>	<b>Estimation du Stade de Fibrose</b>	<b>ActiTest</b>	<b>Estimation du Grade d'Activité</b>
0.75-1.00	<b>F4</b>		
0.73-0.74	<b>F3-F4</b>	0.64-1.00	<b>A3</b>
0.59-0.72	<b>F3</b>	0.61-0.63	<b>A2-A3</b>
0.49-0.58	<b>F2</b>	0.53-0.60	<b>A2</b>
0.32-0.48	<b>F1-F2</b>	0.37-0.52	<b>A1-A2</b>
0.28-0.31	<b>F1</b>	0.30-0.36	<b>A1</b>
0.22-0.27	<b>F0-F1</b>	0.18-0.29	<b>A0-A1</b>
0.00-0.26	<b>F0</b>	0.00-0.17	<b>A0</b>

# Discordances FibroTest ActiTest et Biopsie: suivi clinique

- Défaveur Biopsie

- Petite taille
- Fragmentation
- Sous capsulaire
- Nodule régénération

- Défaveur FibroTest ActiTest

- Hémolyse
- Gilbert
- Hépatite aiguë
- Cancer pancréas, Maladies biliaires



# Hépatite C

## Étude FIBROPACA : une évaluation indépendante du fibrotest

- Étude prospective sur 384 malades VHC+ (54 % hommes).  
PBH + fibrotest réalisés le même jour
- Discordances → 63/ 384 (16 %)
  - score de fibrose “biopsie” > score de fibrose “fibrotest” : 30/63 (48 %)
  - score de fibrose “biopsie” < score de fibrose “fibrotest” : 33/63 (52 %)
  - 33 (52 %) : erreur imputable à la PBH ou au fibrotest
  - 30 (48 %) : aucune explication
- Erreurs courantes du fibrotest : maladie de Gilbert, hémolyse

# Marqueurs biologiques non invasifs de la fibrose du foie

- Marqueurs directs de fibrose :
  - Acide Hyaluronique ( PD 78% si > 76 µg/l pour F>3)
  - Procollagène type III
- Marqueurs indirects de fibrose :
  - Taux de prothrombine ( TP< 87% PD 72% F>3, TP<78% PD 83% F4)
- Scores de Fibrose : augmente la Performance Diagnostique

Oberti 1997	TP, Hyaluronate, α2 Macro, plaq	F ≥ 2	PD : 83%
Saadeh 2001	Plaq, ALT/AST, INR	F4	AUROC : 0,84
Imbert-Bismut 2001	α2 Macro, Apo A1, GGT, Bili, hapto	F ≥ 2	PD : 80%
Kaul 2002	Plaq, angiomes stellaires, AST, sexe	F4	AUROC ; 0,94
Patel 2002	TIMP1, hyaluronate, α2 Macro	F ≥ 2	PD : 82%
Forms 2002	Âge, GGT, chol, plaq	< F2	VPN 96% (chez 36-39%)
Luo 2002	AST/ALT, glob/alb, plaq	F4	VPP 100%

**Génotype 1**

PEG-IFN ( 1,5 µkg/sem ou 180 µg ) +

Ribavirine ( 800 -1400 mg/j )

48 semaines

RVP

48 – 51 %

**Génotype 2 - 3**

PEG-IFN ( 1,5 µkg/sem ou 180 µg ) +

Ribavirine ( 800 -1400 mg/j )

24 semaines

RVP

77 – 82 %

**Génotype 4**

PEG-IFN (180 µg ) +

Ribavirine ( 800 -1200 mg/j )

48 semaines

RVP

79 %

**Hépatite aiguë C : IFN 5M/j 4 sem puis 5Mx3/sem 20 sem**

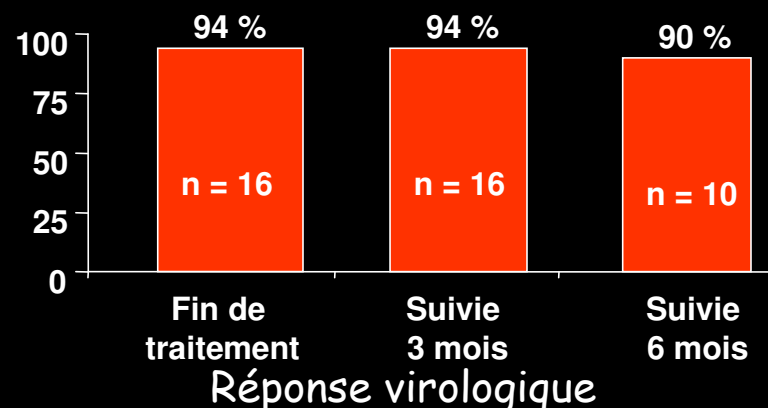
**RVP 98%**

# Questions ?

- Hépatite aiguë : PEG-IFN ?
- Hépatite chronique :
  - Traitement des hépatites à transaminases normales ?
  - comment augmenter la réponse génotype 1 ?
  - Non répondeurs ?
  - Répondeurs rechuteurs ?
  - Génotype 4 ?
  - Réponse virologique précoce : Quand S12, S4 ?
  - Autres interférons
- Nouveaux traitements ?

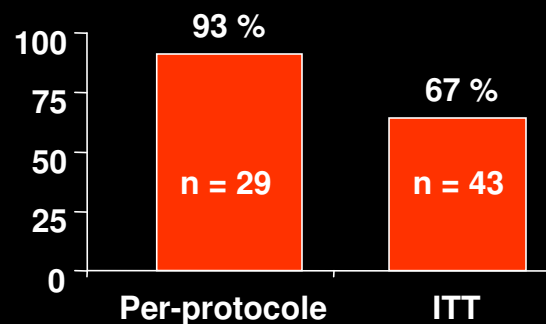
# Hépatite aiguë C - PEG-IFN $\alpha$ -2b

- Étude ouverte chez 16 malades avec hépatite aiguë C traités par PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem. pendant 6 mois



*T Santantonio et al, Hepatology 2003; 38: 642A*

- Étude ouverte chez 79 malades avec hépatite aiguë C traités par PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem. pendant 6 mois
  - dans la population ITT, il y a eu 5 arrêts prématurés (non compliance, effets indésirables), 8 perdus de vue, 2 violations de protocole



*J Wiegand et al, Hepatology 2003; 38: 277A*  
Réponse virologique prolongée

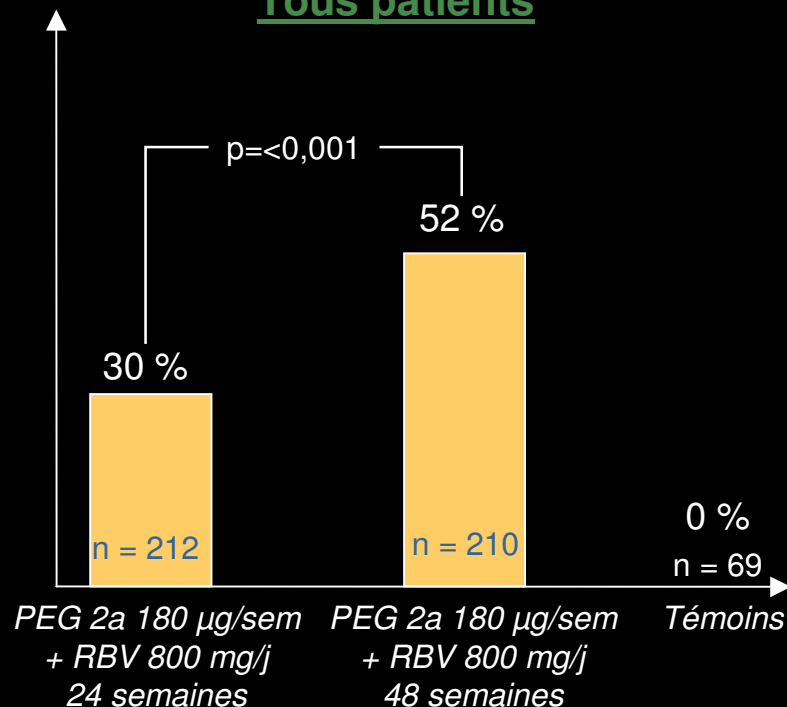
# Traitement Hépatite C - Transaminases normales

- Étude randomisée multicentrique
- 491 patients VHC + ALAT normale  
(3 valeurs ALAT sur 18 mois)

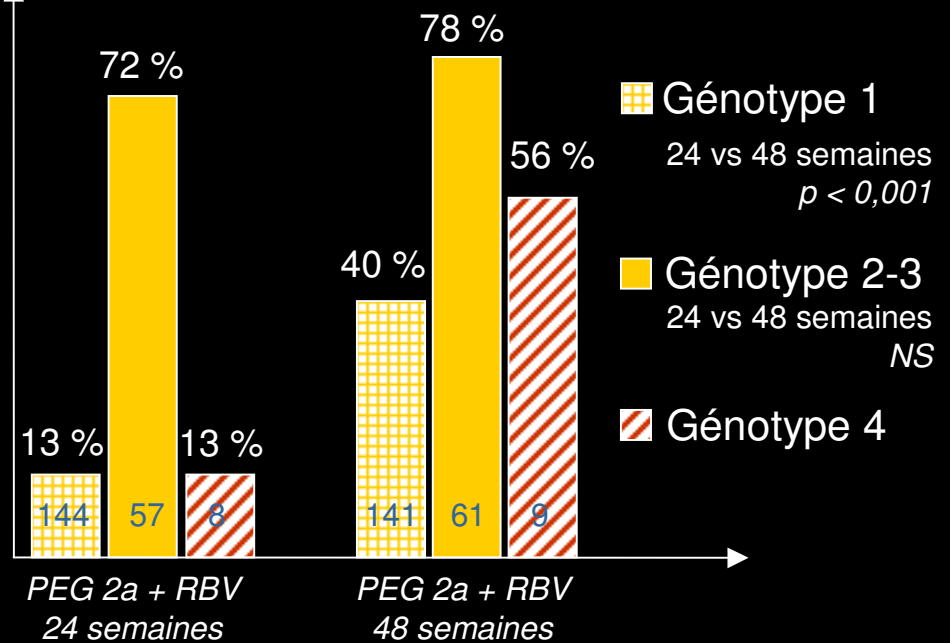
212 = PEG IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem. + RBV 800 mg/j /24 sem.  
 210 = PEG IFN $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem. + RBV 800 mg/j /48 sem.  
 69 = pas de traitement

## Réponse virologique soutenue

### Tous patients

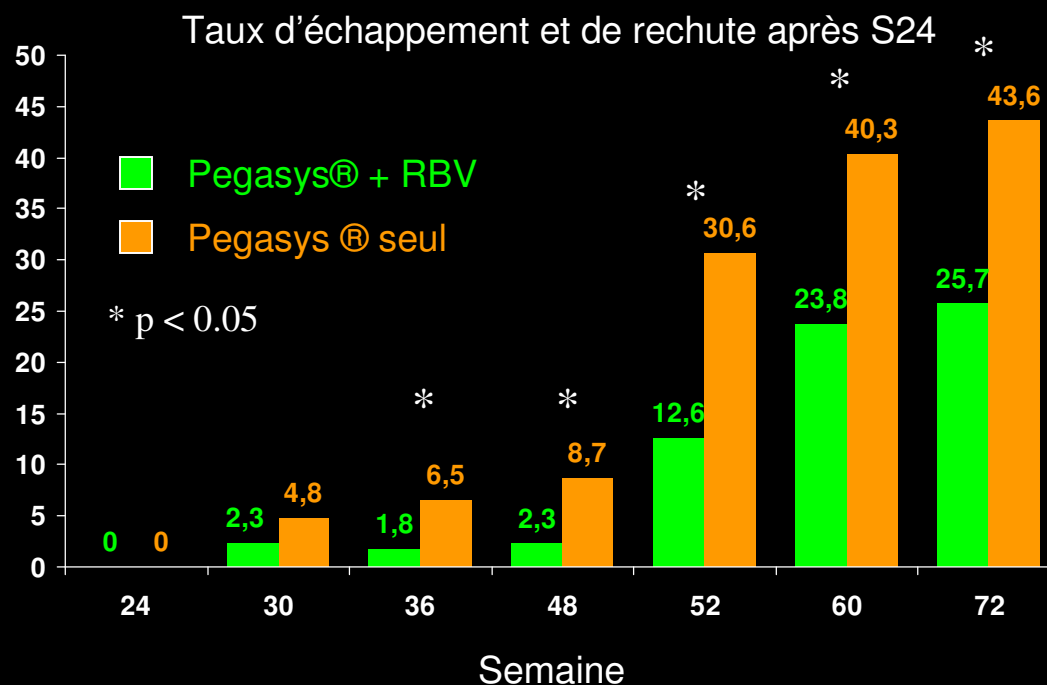


### En fonction du génotype



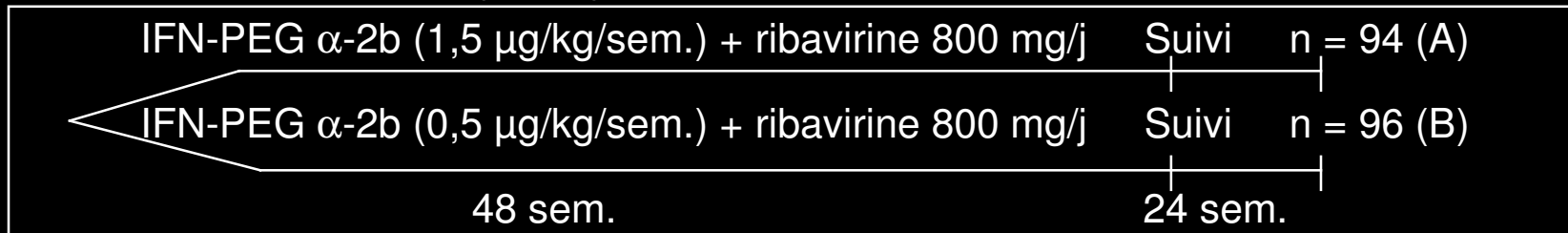
# Génotype 1 : peut-on faire moins ?

- Étude randomisée prospective ayant inclus 524 patients naïfs infectés par un génotype 1
- Traitement par PEG-INF  $\alpha$ -2a (Pegasys) 180  $\mu$ g/sem. + ribavirine (RBV) 800 mg/j de J0 à S24
- Si PCR + à S24 : arrêt du traitement
- Si PCR – à S24 : randomisation
  - soit poursuite de la bithérapie de S24 à S48 : n = 179
  - soit arrêt de la RBV et poursuite du PEG-INF  $\alpha$ -2a en monothérapie : n = 178



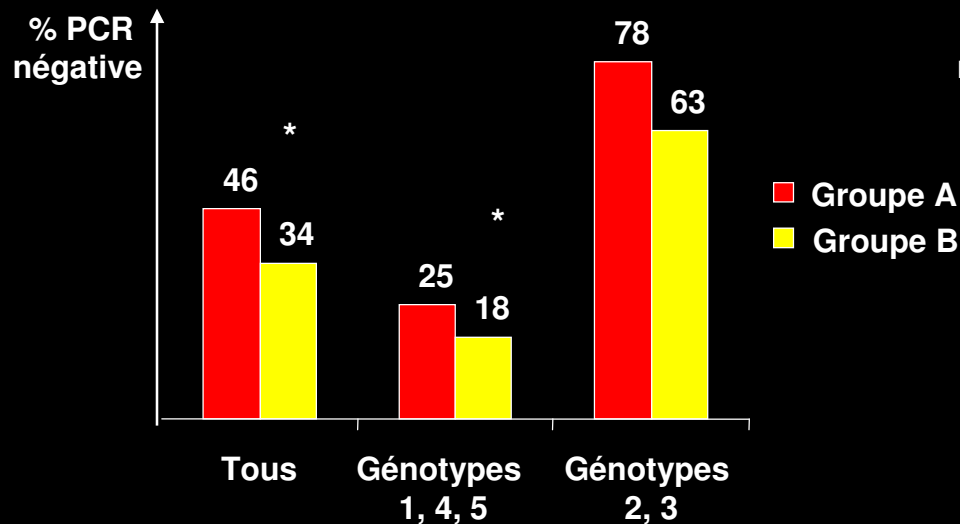
## Génotype 1 : peut-on faire moins chez METAVIR $\geq 3$ ?

- Étude randomisée prospective multicentrique chez 204 patients naïfs avec fibrose sévère ( $F \geq 3$ )



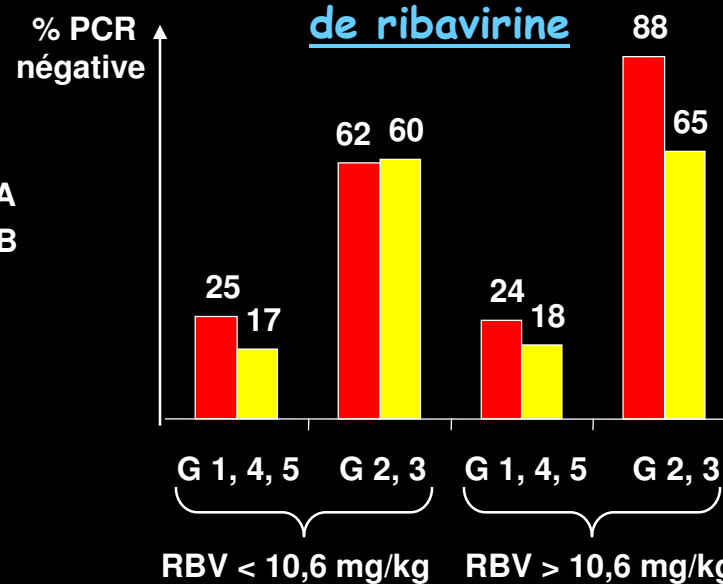
Génotypes 1, 4, 5 : groupe A 61 % et groupe B 64 %  
 Cirrhose : groupe A 45 % et groupe B 56 %

### Réponse virologique prolongée



\*  $p < 0,0001$

### RVS en fonction de la dose de ribavirine



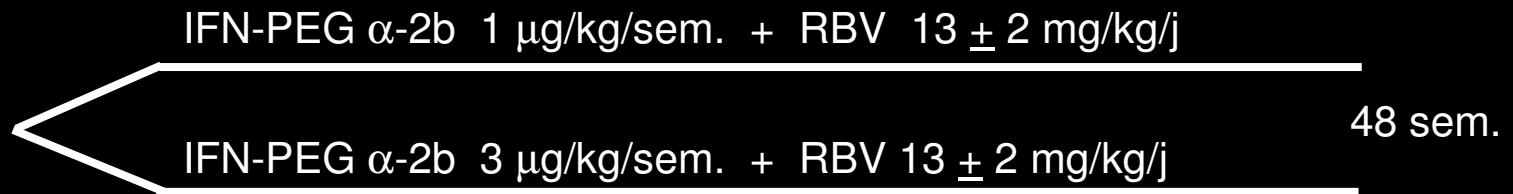
Abergel A et al. *Hepatology* 2003; 38: 324A.



# Génotype 1 : peut-on faire plus fort ?

## Étude randomisée

### Schéma



728 malades de génotypes 1 ou 4 (402 naïfs, 235 non-répondeurs, 91 rechuteurs) sont inclus et 372 sont évaluable à S12. Seuls les malades naïfs ont été randomisés. Les autres malades ont été traités par PEG-INF 3  $\mu$ g/kg + RBV

### Réponses virologiques à S12

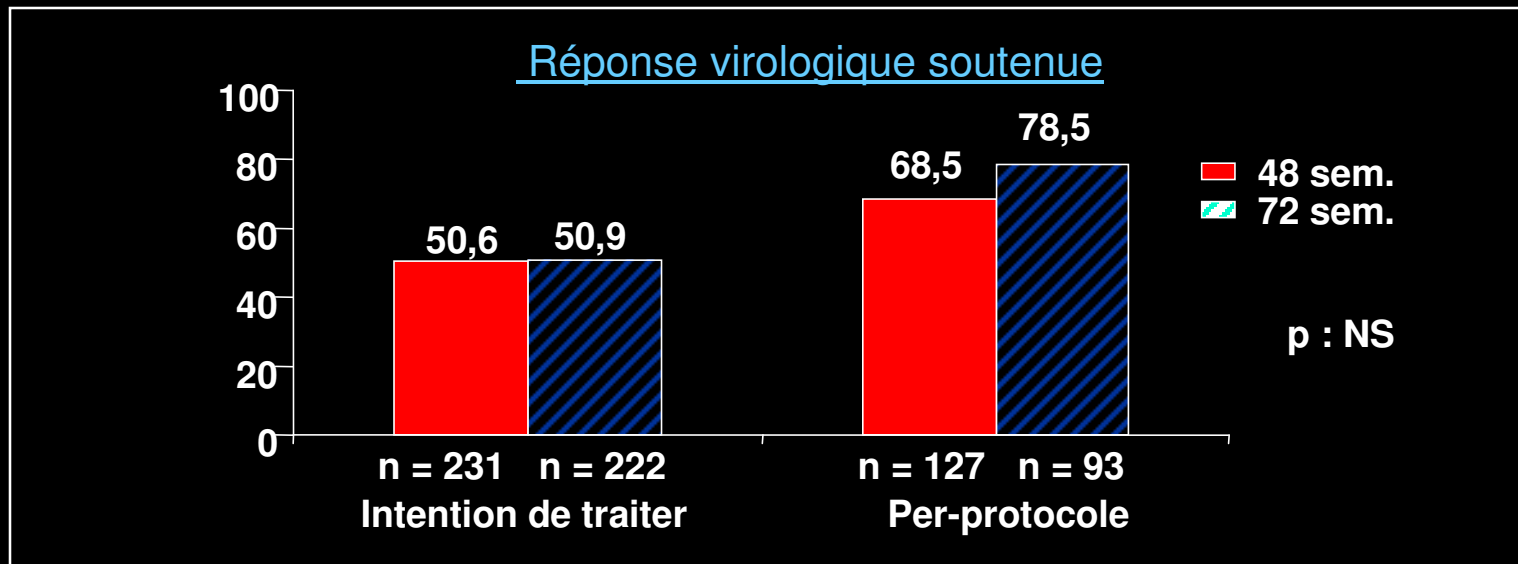
Groupes	n	PCR négative ou $\searrow > 2$ log (%)
Naïfs 1,5 $\mu$ g/kg	97	73
Naïfs 3 $\mu$ g/kg	97	74
Rechuteurs	49	94
Non-répondeurs	129	61

### Effets indésirables (EI) et réduction de doses

Groupes	n	EI	$\searrow$ PEG	$\searrow$ PEG + RBV
Naïfs 1,5 $\mu$ g/kg	97	68 (70%)	7 (7%)	8 (8%)
Naïfs 3 $\mu$ g/kg	97	72 (74%)	20 (21%)	16 (16%)

# Génotype 1 : faut-il traiter plus longtemps ?

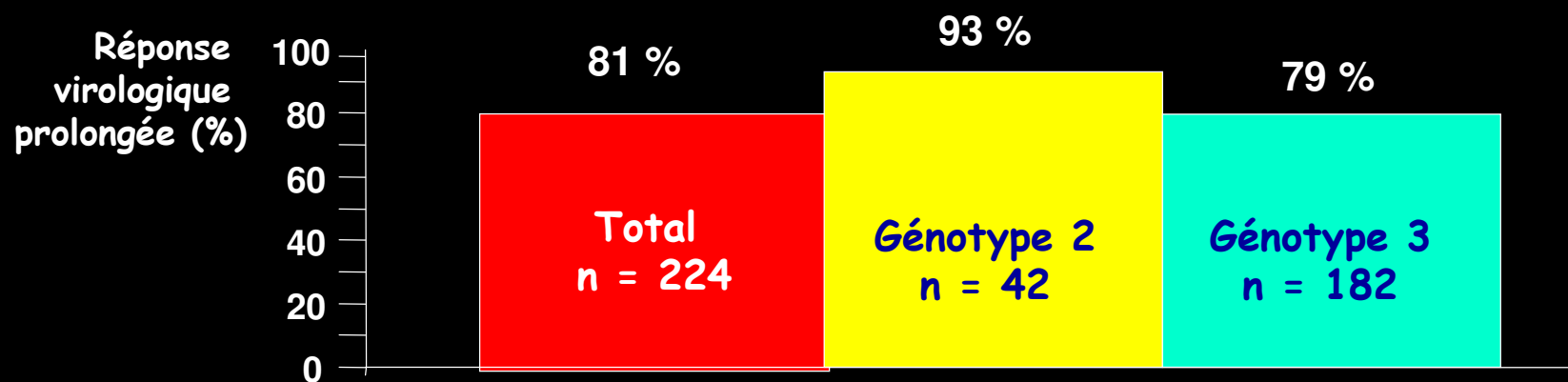
- Étude randomisée prospective comparant l'efficacité et la tolérance de 48 semaines vs 72 semaines de la bithérapie PEG-interféron a-2a 180 µg/sem. + ribavirine 800 mg/j



Tolérance	Bithérapie PEG 48S	Bithérapie 72S	p
Réduction dose ribavirine	10,4 %	15,1 %	NS
Réduction dose PEG2a	19,5 %	17,3 %	NS
Arrêt prématuré du traitement	24,7 %	40,5 %	< 0,05

# Traitement génotype 2 et 3

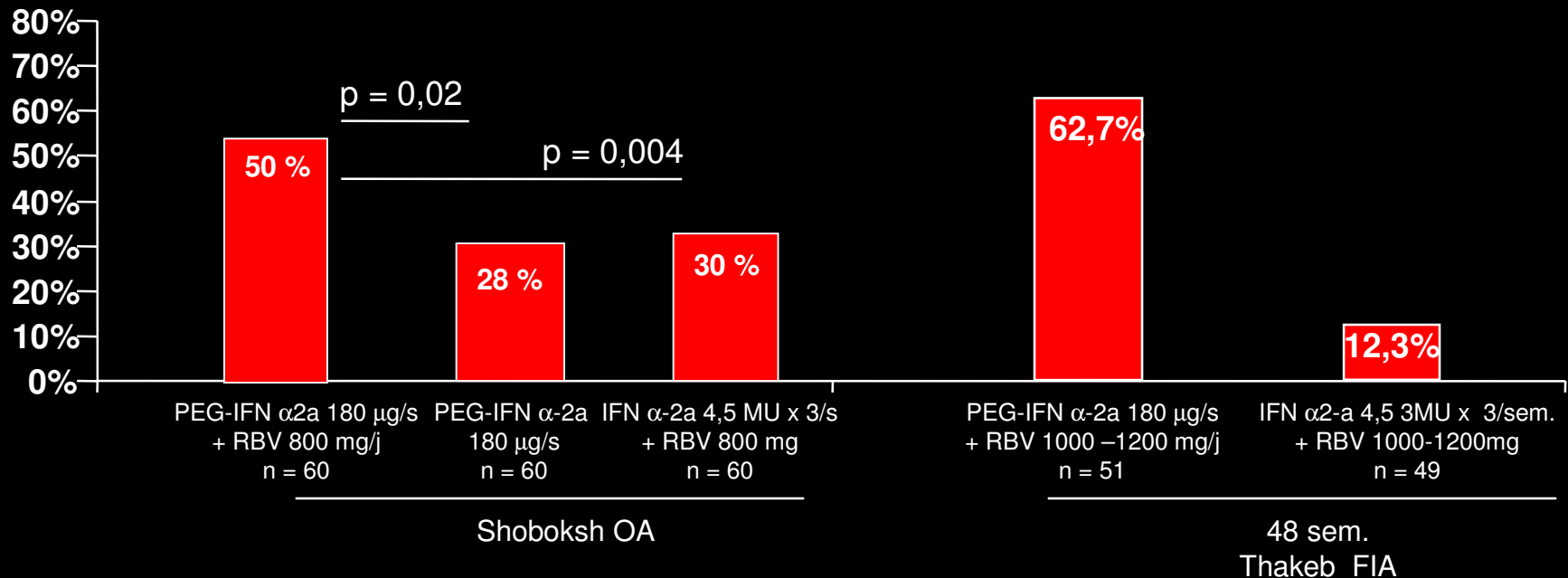
- Étude ouverte : 224 malades traités pendant 24 semaines par PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem. + ribavirine 800-1 400 mg/j
- Les facteurs prédictifs de réponse en analyse multivariée sont :
  - la virémie basse < 600 000 UI/ml
  - la durée de traitement > 16 semaines
  - une stéatose faible ( $\leq 5$  %)



# Traitement des génotypes 4 (1)

- 2 études randomisées contrôlées : 48 semaines de traitement

## Résultats des réponses virologiques soutenues



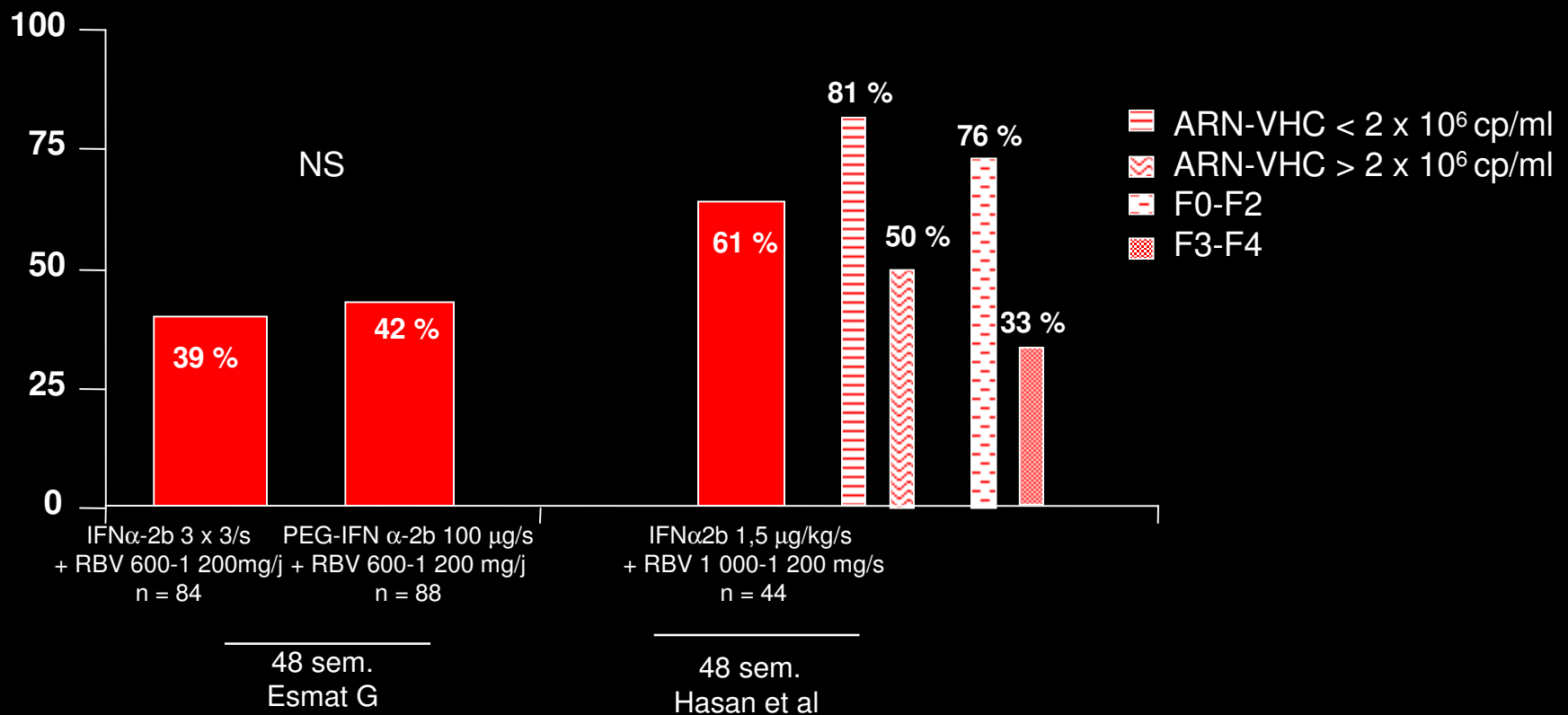
Dans l'étude de Thakeb et al :

- amélioration histologique chez RVP : 81,2 % sous PEG-IFN + RBV vs 66,8 % sous IFN + RBV
- arrêt de traitement : 1,9 % sous PEG-IFN + RBV vs 4,1 % sous IFN + RBV
- diminution de dose : 9,8 % sous PE-IFNG + RBV vs 10,2% sous IFN+ RBV

*FIA Thakeb et al, Hepatology 2003; 38: 278A*  
*OA Shobokshi et al, Hepatology 2003; 38: 636A*

## Traitement des génotypes 4 (2)

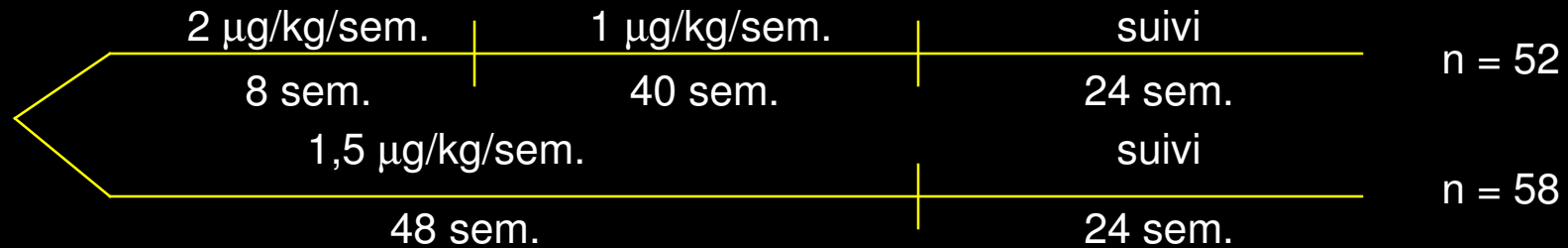
- 1 étude prospective, randomisée, 1 étude ouverte (Moyen-Orient)  
Réponse virologique prolongée (traitement de 48 semaines)



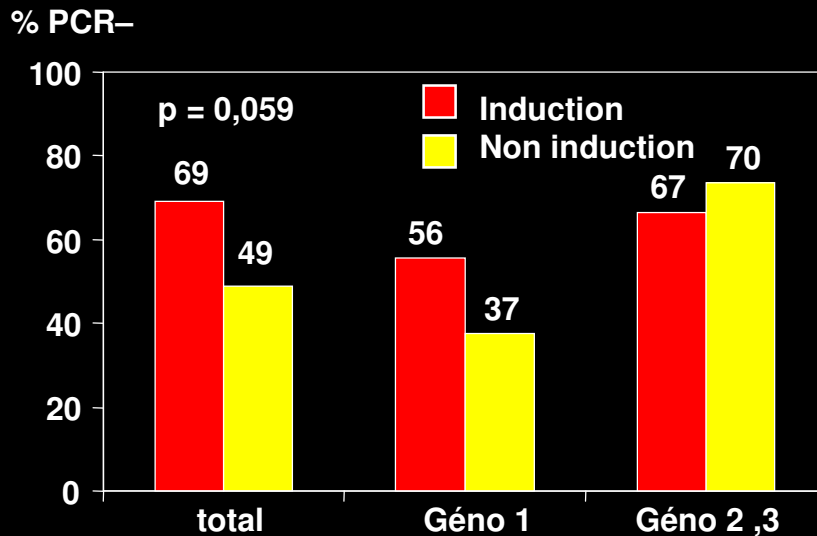
G Esmat et al, Hepatology 2003; 38: 314A  
F Hasan Fet al, Hepatology 2003; 38: 629A

# Traitement des répondeurs rechuteurs à IFN et RBV

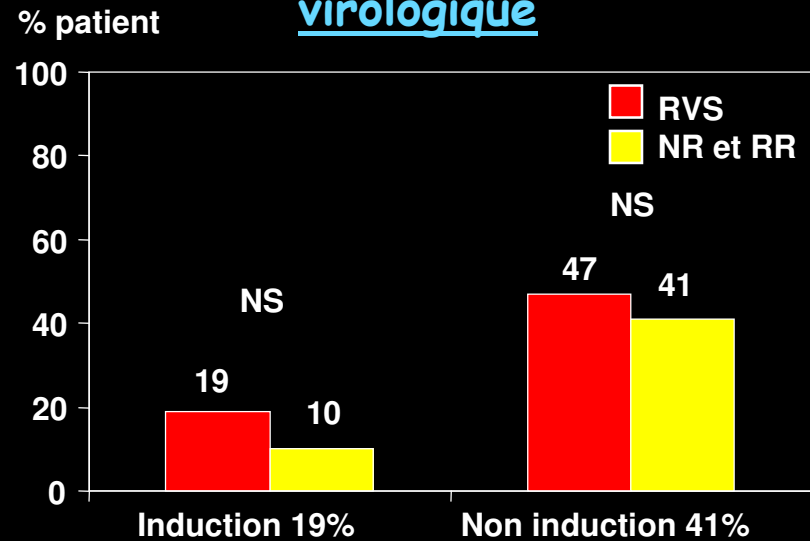
## PEG-interféron $\alpha$ -2b + ribavirine 800-1 000mg/j



### Réponse virologique S72



### Régression fibrose et réponse virologique

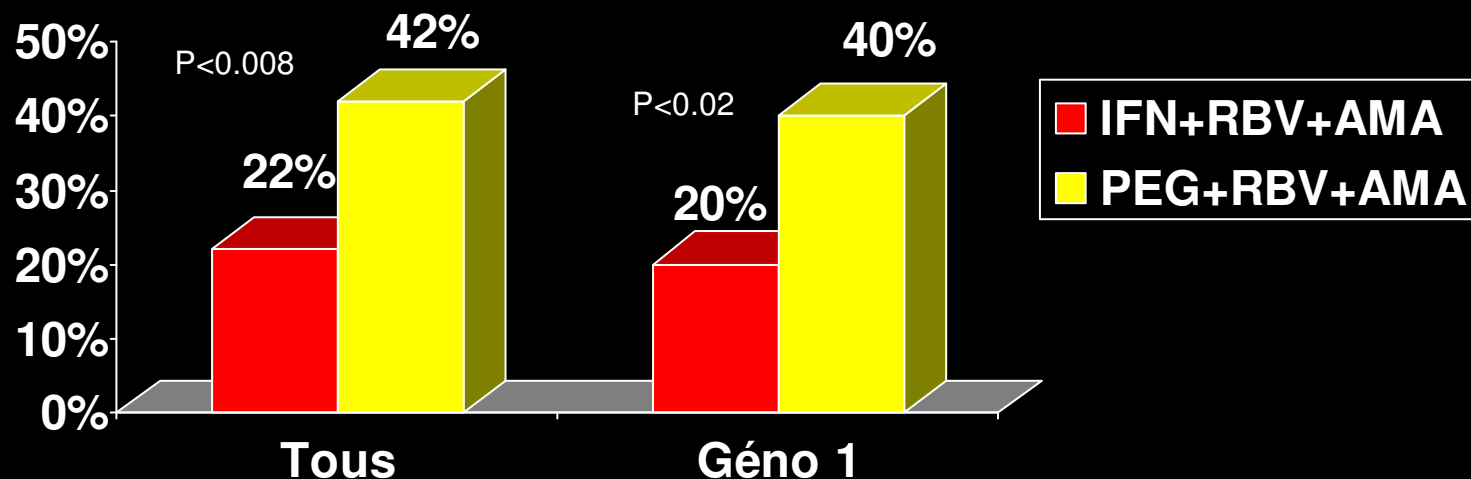


RR = répondeur rechuteur ; NR = non répondeur

# Traitement des non répondeurs IFN et Riba Trithérapie

- 228 patients NR IFN et RBV : 48 semaines
  - IFN (6M/j 4 sem, 3M/j 20 sem, 3Mx3/sem 24 sem) + RBV 800-1000 mg/j + Amantadine 200mg/j
  - PEG-IFN  $\alpha$  2a 180  $\mu$ g/ sem + RBV 800-1000 mg/j + Amantadine 200mg/j

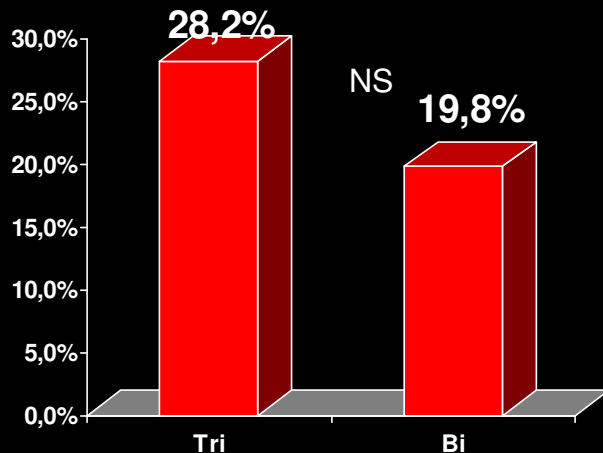
Réponse virologique fin de Trt S48



## Traitement des non répondeurs IFN ou IFN et Riba Bithérapie vs Trithérapie

- 202 patients NR IFN ou IFN et RBV : 48 semaines
  - PEG-IFN  $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem + RBV 800-1000 mg/j
  - PEG-IFN  $\alpha$  2b 1,5  $\mu$ g/kg/sem + RBV 800-1000 mg/j + Amantadine 200mg/j

### Réponse virologique prolongée

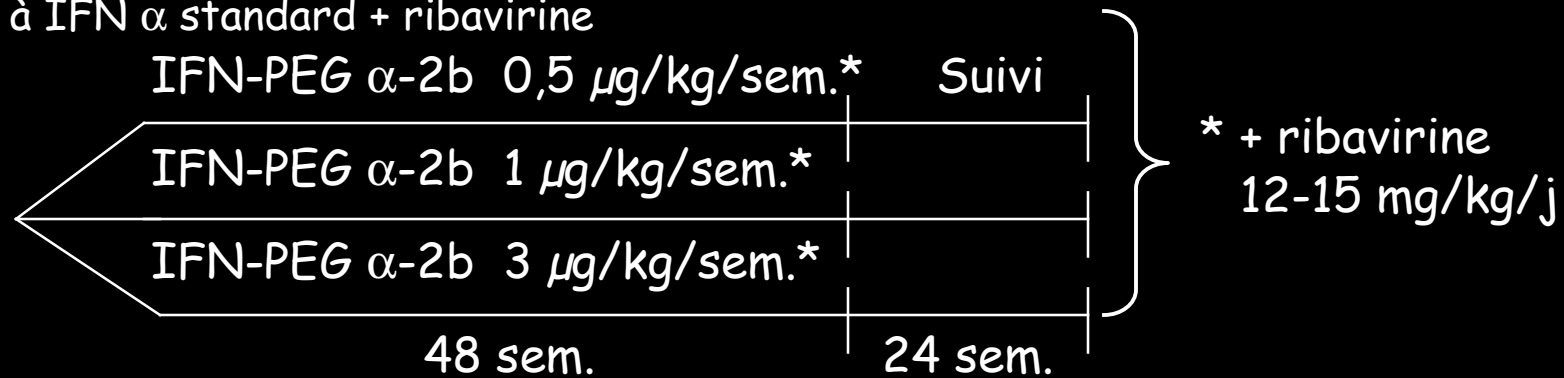


	Bithérapie	Trithérapie	p
RB S12	49%	63,4%	0,04
RB S24	50,6%	67%	0,02
Amélioration Histo	25%	25%	ns



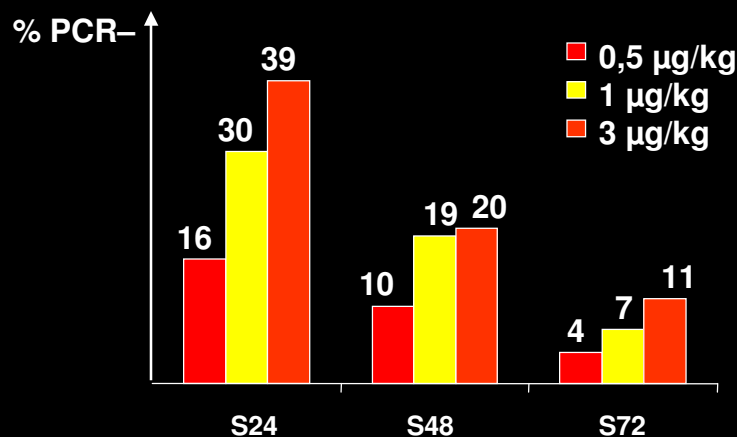
# Traitement des non répondeurs à IFN et RBV : Quelle dose de PEG ?

- Étude randomisée multicentrique chez 963 malades non répondeurs à IFN  $\alpha$  standard + ribavirine

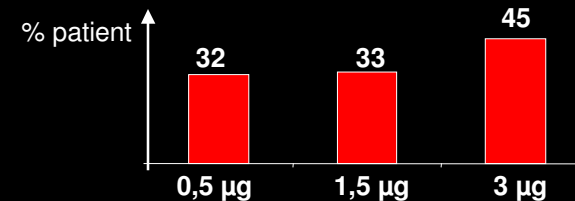


- 32 % femmes, 93 % génotype 1, 64 % stade de fibrose 2/3/4

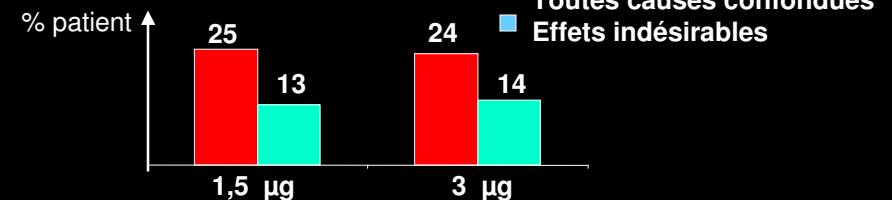
Réponses virologiques



Diminution de dose



Arrêt du traitement



# Réponse virologique précoce

## Valeur prédictive des charges virales à S4, S12, S24

- 453 malades (298 génotypes 1), traités par PEG-IFN  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem. et ribavirine 1 000-2 000 mg/j pendant 48 semaines.
- Corrélation entre la virémie S4, S12 et S24 et la réponse au traitement.

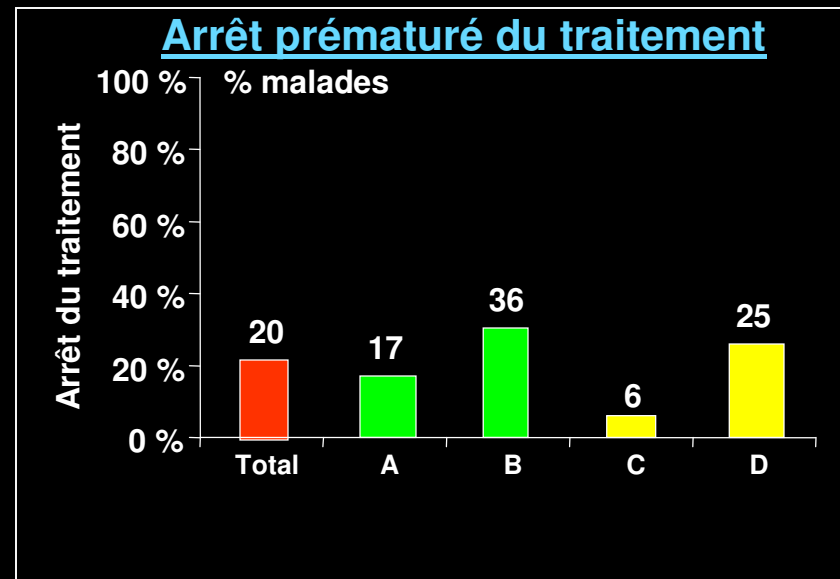
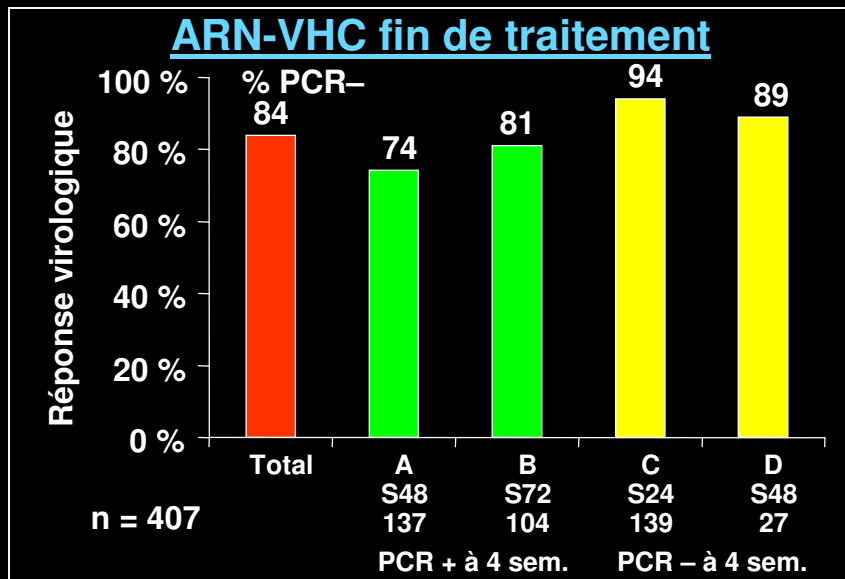
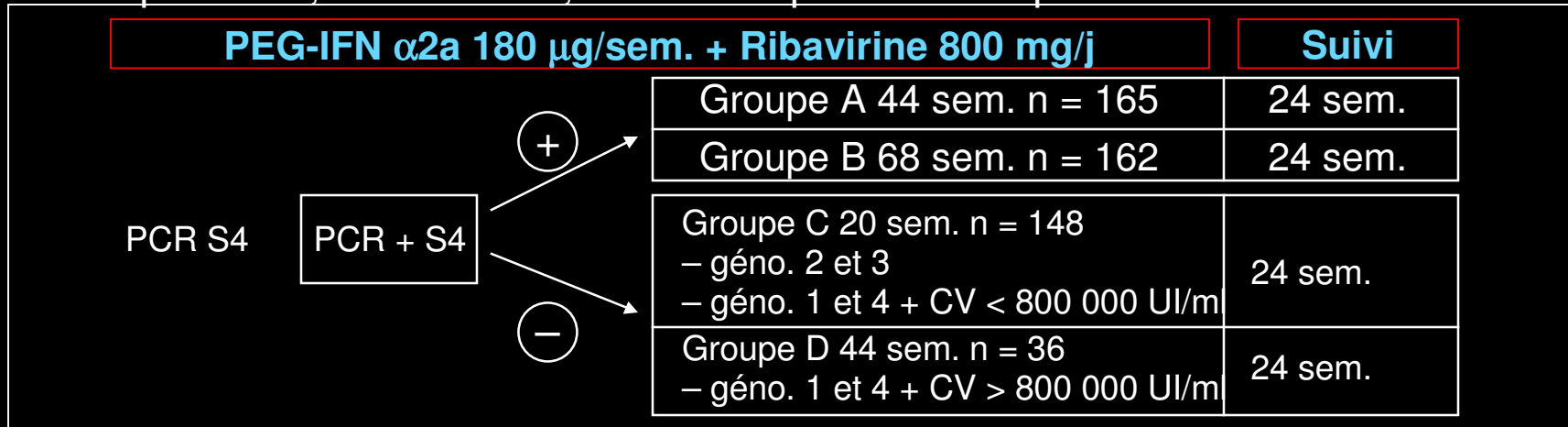
ARN-VHC		S24	N	RVF (%)	RVS (%)
S4	S12				
Nég.	Nég.	Nég.	33	30 (91)	30 (91)
$\geq 2 \log \downarrow$	Nég.	Nég.	93	87 (94)	67 (72)
	$\geq 2 \log \downarrow$	Nég.	21	18 (86)	10 (48)
		Pos.	4	1 (25)	1 (25)
$< 2 \log \downarrow$	Nég.	Nég.	20	18 (90)	12 (60)
	$\geq 2 \log \downarrow$	Nég.	30	27 (90)	13 (43)
	$< 2 \log \downarrow$	Nég.	3	2 (67)	1 (33)
		Pos.	40	3 (8)	0 (0)

*RVF = réponse virologique fin de traitement ; RVS = réponse virologique soutenue*

# Hépatite C - Traitement

## Étude TeraVIC-4 : PEG-interféron $\alpha$ -2a + ribavirine 48 sem. vs 72 sem.

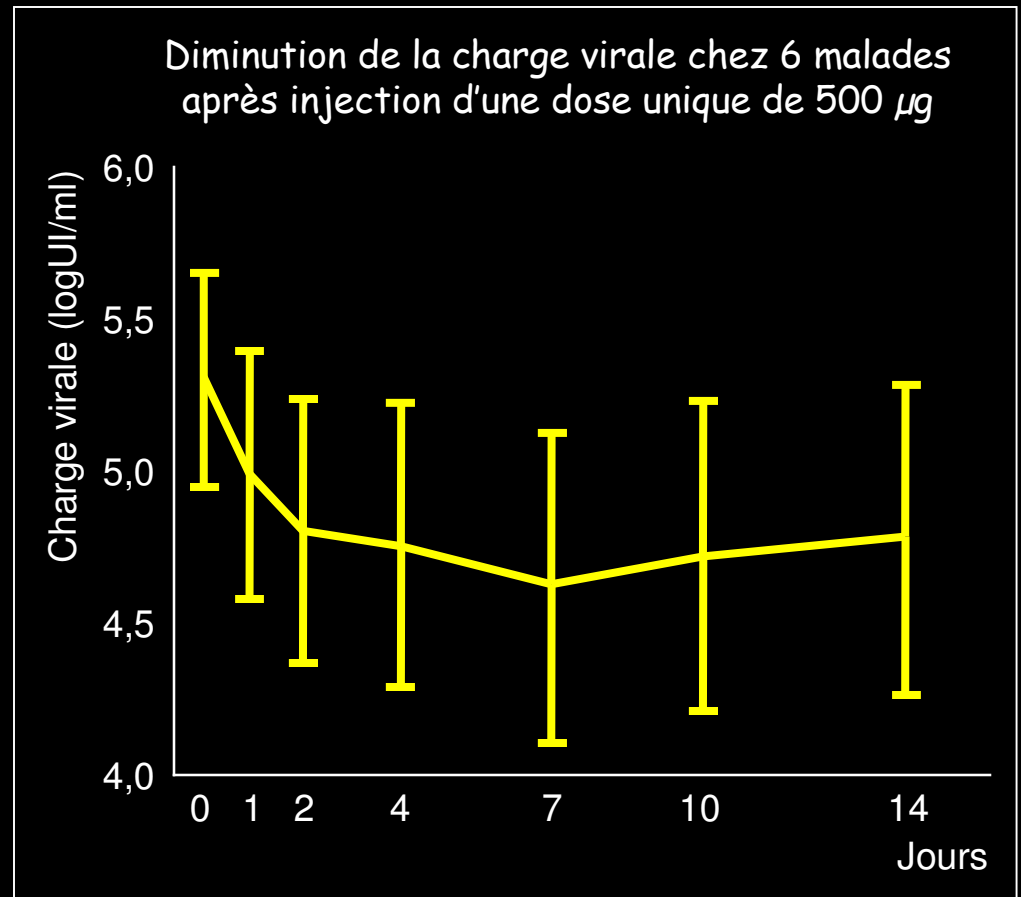
- Étude phase III, randomisée, multicentrique chez les patients naïfs



AASLD 2003 – D'après JM Sánchez-Tapias et al, Barcelone, Espagne, abstract 311 actualisé

# Albuferon® et VHC

- Protéine 85,7 KDa
- IFN  $\alpha$  recombinant + albumine humaine
- Demi-vie : 145 heures
- Étude phase I/II
  - n = 69 (genotype 1 : 95 %)
  - Sujets avec hépatite chronique C traités antérieurement par IFN  $\alpha$
  - Injections uniques : 7 à 500  $\mu$ g
  - Effets indésirables :
    - Érythème site injection (33 %)
    - Céphalée (36 %)
    - Fatigue (26 %)
    - Myalgie (20 %)
    - Arthralgie (23 %)
    - Neutropénie (40-60 %)



# VHC - Futurs traitements

- VX 950 : anti-NS3.4A protéase, in vitro  
*(K Lin et al, Hepatology 2003; 38: 222 A.)*
- SIRNAS : interférents d'ARN, in vitro  
*(R Prabhu et al. Hepatology 2003; 38: 220A)*
- SCH 6 : anti-NS3, in vitro  
*(K Abid et al. Hepatology 2003; 38: 220A)*
- NM 383 : analogue ribonucléosidique , in vivo ( chimpanzé)  
*(DN Strandring et al. J hepatol 2003; 38: 3 )*
- BC2125, BC2329 : anti-polymérase, in vitro et in vivo (souris)  
*(S Dagan et al Hepatology 2003; 38: 221A)*
- Antisens ISIS 14803 : étude phase II  
*(SC Gordon et al. Hepatology 2003; 38: 306A.)*
- BILN 2061 : anti sérine-protéase, phase I/II  
*( H Wedemeyer et al. Hepatology 2003; 38: 297A. M Reiser et al. Hepatology 2003; 38: 221A )*
- IDN-6556 : anti-caspase inhibiteur d'apoptose, phase I/II  
*(P Pockros et al, Miami. Hepatology 2003; 38 : 132A LB abstract)*

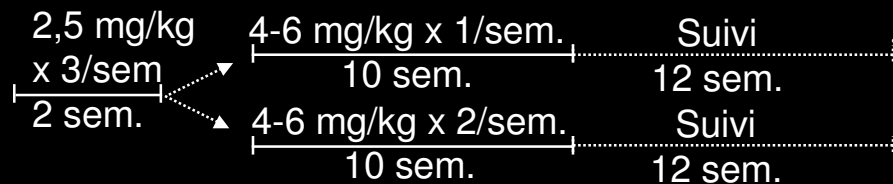
# Antisens ISIS 14803

## ISIS 14803 :

- Oligodéoxynocléotide de 20 bases
- Se fixe à l'IRES du VHC
- Inhibe la synthèse d'ARN et des protéines du VHC par un mécanisme antisens

## Étude de phase II (12 sem.)

- 43 patients non cirrhotiques
  - Génotype 1 (41/43) 95 %
  - Non-répondeurs à IFN
- i.v. sur 2 heures  
**groupe A = 20 patients**



## **groupe B = 20 patients**

## Efficacité virologique à 12 semaines

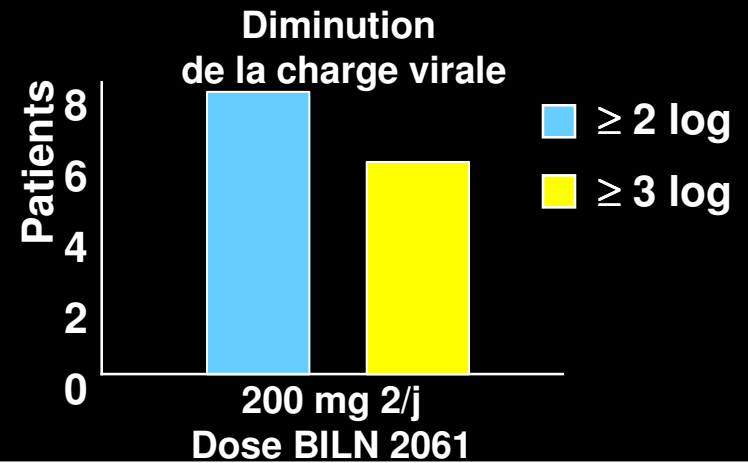
groupe/dose mg/kg	nb patients	VHC $\searrow$ > 1 log	VHC $\searrow$ > 3 log
<b>A</b> 6 mg/kg/sem	14	2 (14 %)	
<b>B</b> 12 mg/kg/sem	17	5 (29 %)	3 (18 %)

- 17 patients  $\Rightarrow$  25 épisodes ALAT > 5 N
- Effets secondaires modérés
  - \* Asthénie = 32 patients (80 %)
  - \* Céphalée = 27 patients
  - \* Fièvre = 22 patients
- Effets secondaires sévères : 2 patients
  - \* Cryoglobulinémie + glomérulonéphrite
  - \* Cytolyse sévère

## BILN 2 061 chez les patients non répondeurs (NR) de génotype 1 et chez les génotypes 2-3

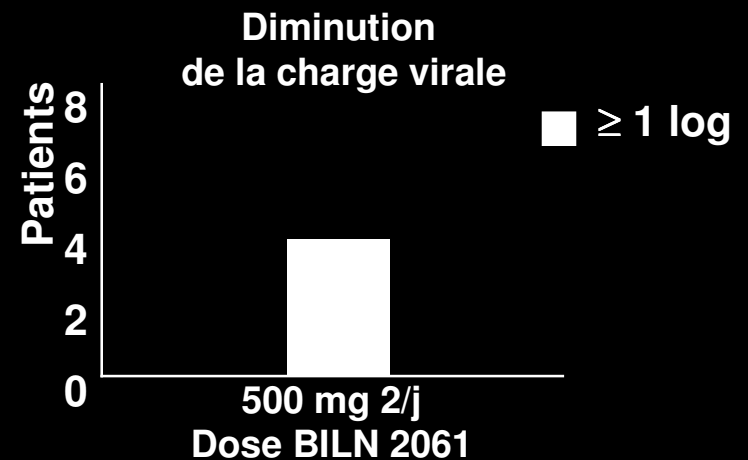
### Génotype 1 NR - cirrhose

- BILN 2061 per os pendant 2 jours
- 10 patients non-répondeurs génotype 1
  - 8 : 200 mg x 2/j
  - 2 : placebo



### Génotype 2-3 lésion hépatique minime (Ishak 0-2)

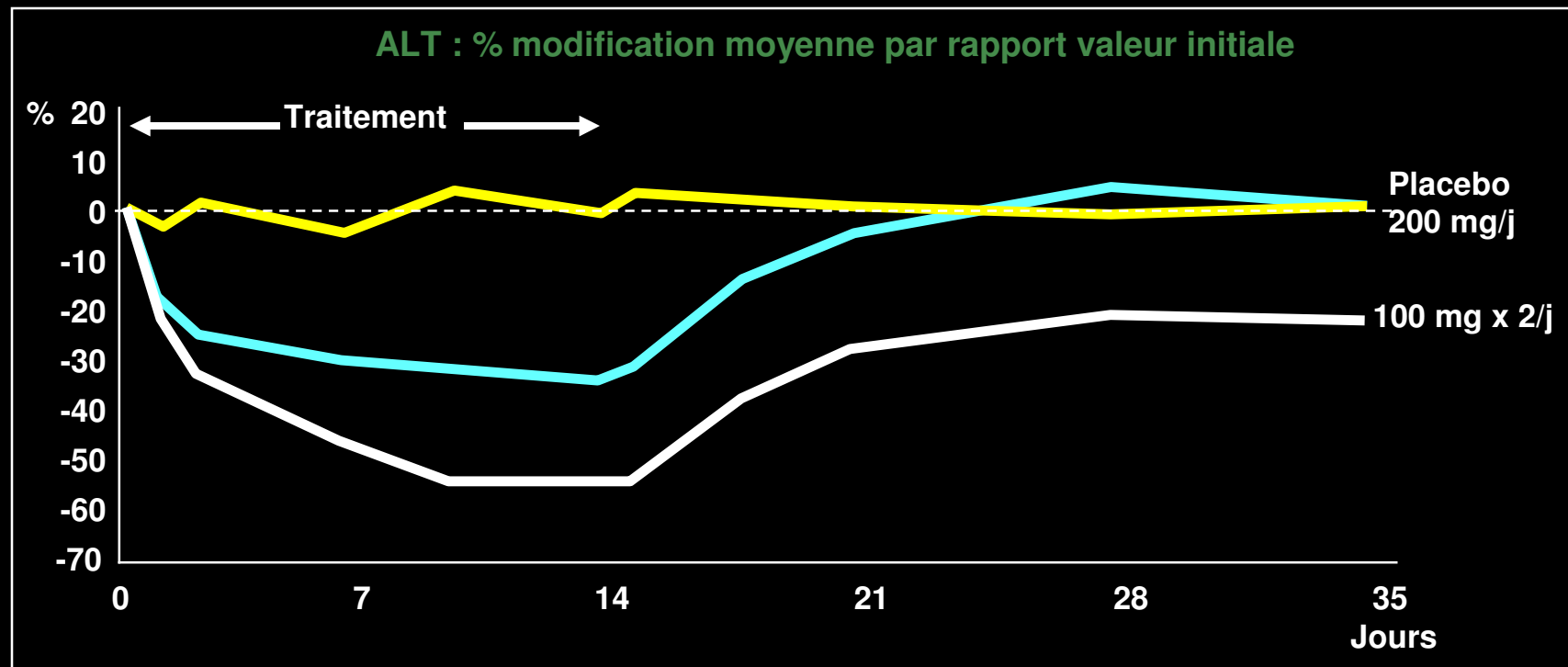
- BILN 2 061 per os pendant 2 jours
- 10 patients :
  - 3 génotypes 2 ; 7 génotypes 3
- 10 patients :
  - 8 : 500 mg x 2/j ; 2 : placebo



# Hépatite C – Nouveaux traitements

## IDN-6556, inhibiteur de caspase

- Étude phase I/II multicentrique, contrôlée en double aveugle
- n = 33 malades atteints d'hépatite C (naïfs ou non-répondeurs à IFN-RVB)
- Quatre dosages per os sont testés (25 mg, 100 mg, 200 mg/j et 100 mg x 2/j) et 1 groupe placebo
- Durée du traitement : 14 jours ; suivi : 21 jours





## Une nouvelle trithérapie avec la thymosine alpha Résultats préliminaires à S12

- Étude pilote chez 50 patients non-répondeurs à la bithérapie standard traités pendant 48 semaines par : PEG-interféron  $\alpha$ -2a 180  $\mu$ g/sem. + ribavirine 800-1 000 mg/j + thymosine : 1,6 mg  $\times$  2/sem.
- 23/50 patients suivis au moins 12 semaines
  - âge moyen : 51  $\pm$  9
  - femmes : 17/23 (74 %)
  - génotype 1 : 20/23 (87 %)
  - génotype 2b : 3/23 (13 %)

### ● Réponse virologique précoce à S12

Diminution de plus de 2 log ARN-VHC*	14/23 (60,8 %)
ARN-VHC* < 600 UI/nl*	11/23 (47,8 %)

Amplicor Monitor 2.0 (Roche)

→ Bonne tolérance de la thymosine alpha

# Vaccin thérapeutique avec protéine E1

- Etude pilote 35 patients génotype 1 :
  - 26 patients ( 19 NR IFN) vaccin IM S0, S4, S8, S12, S24
  - 9 patients (6NR) placebo S0, S4, S8, S12, S24
  - Etude ouverte 34 pts vaccin IM S50, S53, S56, S59, S62, S65

## Impact Vaccination sur l'activité et la fibrose

≥ 2 points	Amélioration N (%)	Stabilisation N (%)	Aggravation N (%)
Score Ishak	9 (38%)	10 ( 42%)	5 (21%)
Fibrose Ishak	9 (38%)	5 (21%)	10 (42%)
Metavir	9 (38%)	6 (25%)	9 (38%)
Inflammation Ishak	8 (33%)	10 (42%)	6 (25%)
Metavir	7 (29%)	10 (42%)	7 (29%)

Diminution ALAT chez patients vaccinés vs placebo et augmentation Ac anti E1  
Pas de modification de la charge virale

# Évaluation clinique d'un anticorps (AC) monoclonal anti-E2

Étude de phase I évaluant l'efficacité et la tolérance de HepeX-C - Ac monoclonal humain anti E2

- Phase 1A :
  - 15 patients hépatite chronique C
  - dose unique HepeX-C : 0,25 ; 1 ; 2,5 ; 10 ; 40 mg en i.v.
  - ⇒ Bonne tolérance
  - ⇒ Efficacité : diminution de la charge virale (2 à 100 fois) chez 8/15 patients
- Phase 1B :
  - 25 patients
  - multiples doses HepeX-C : 10-20-40-80-120 mg i.v.
  - 1 fois/sem. pendant 3 semaines puis 3/sem. à S4, suivi 3 mois
  - ⇒ Bonne tolérance

⇒ Étude phase II chez TH en cours

