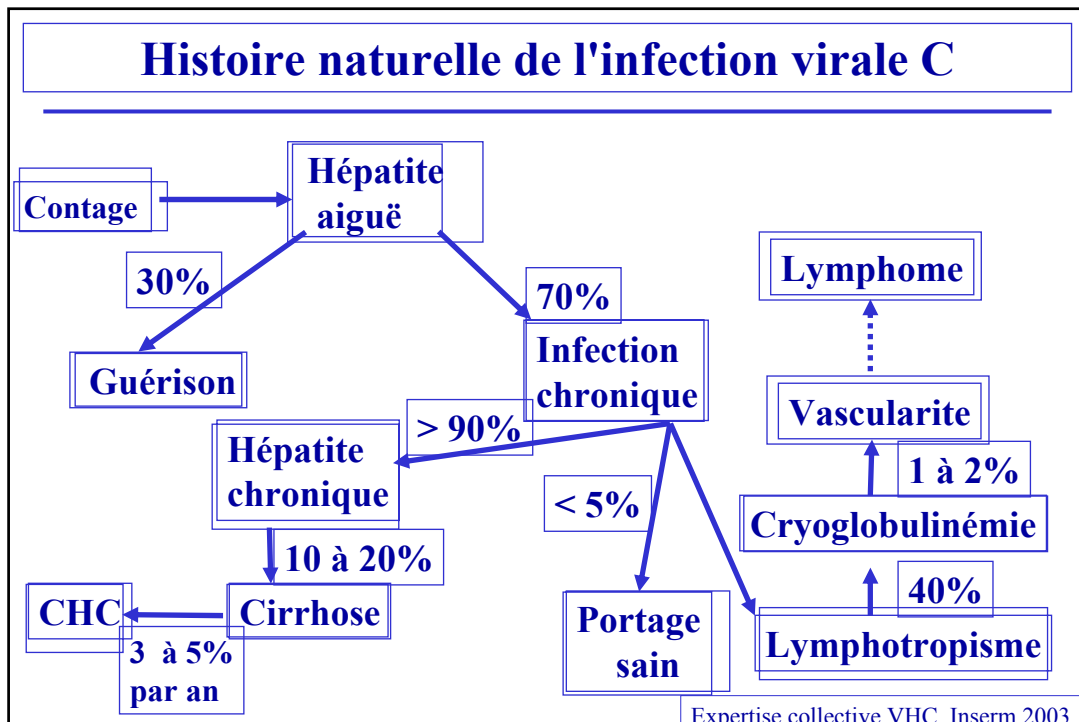
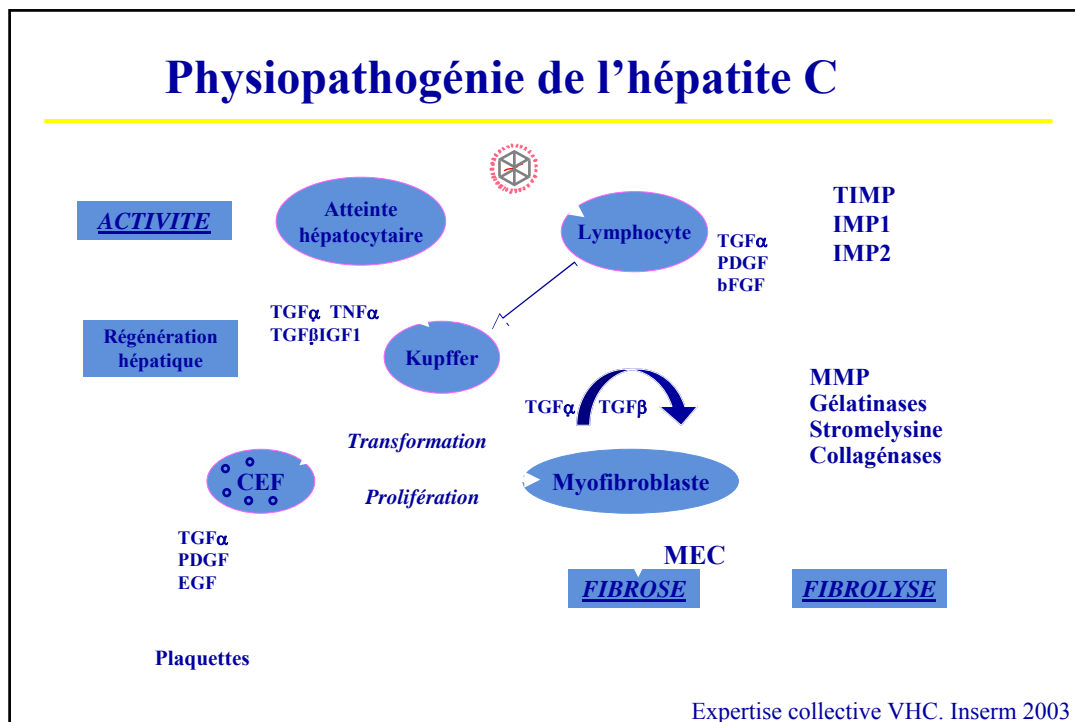


S Pol



## Physiopathogénie de l'hépatite C

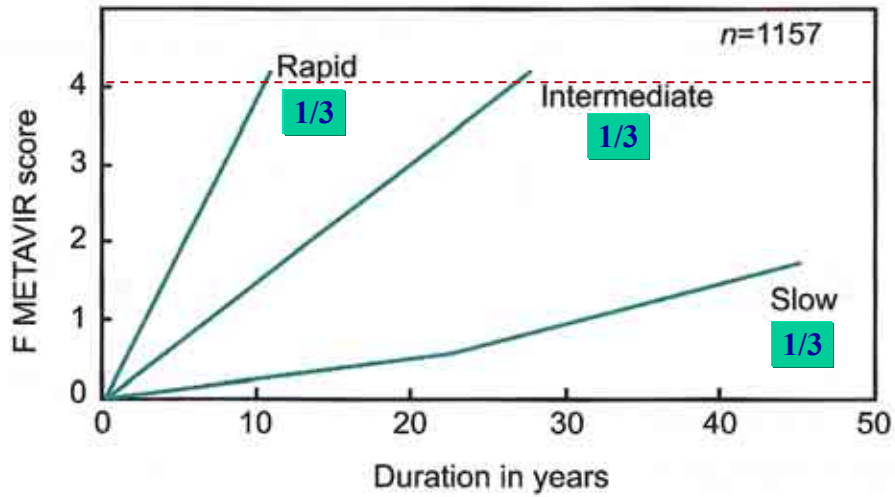


## Facteurs associés à la progression

- Liés à l'hôte
  - Age-Sexe - Génétique
- Liés à l'environnement - comorbidités
  - Alcool - Tabac
  - Surpoids - Troubles métaboliques - Stéatose - Fer
  - VHB - VIH - Autres causes d'immunodépression
- Liés au VHC
  - Virémie - Génotype - Quasi-espèces
- Liés à l'hépatite chronique
  - ALAT - Activité - Fibrose

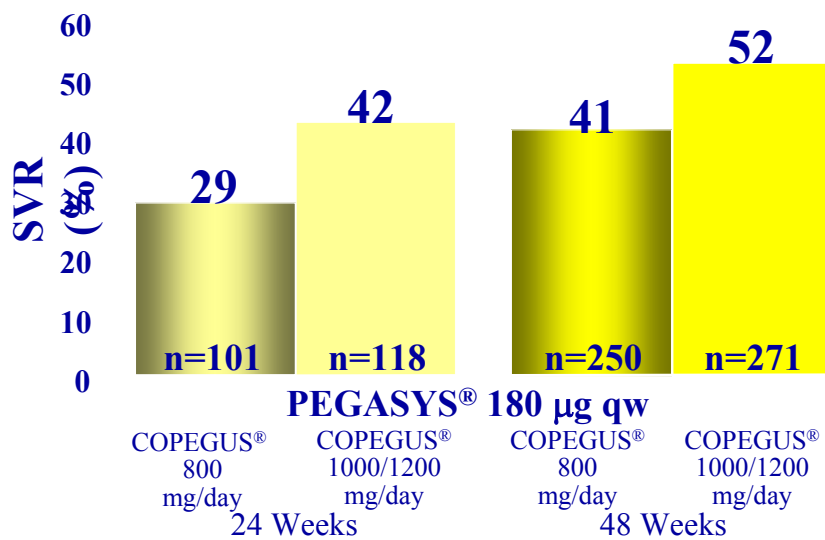
Expertise collective VHC. Inserm 2003

## Modèle linéaire



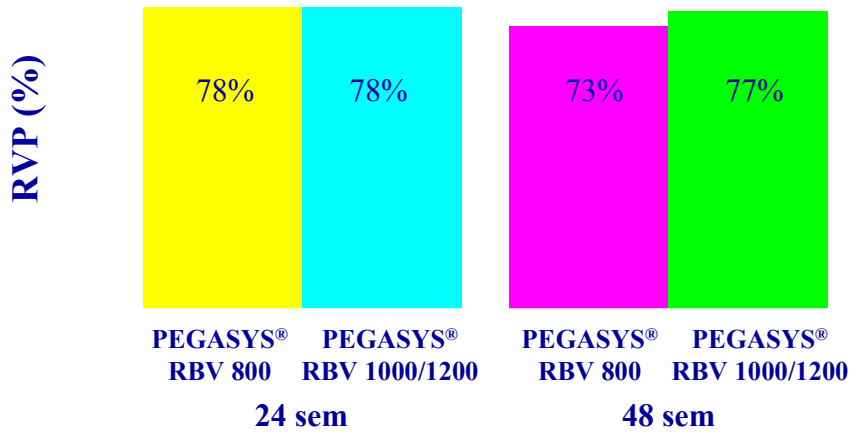
Poynard et al. Clin Gastroenterol 2000;14:211-28

## Traitement antiviral: réponse virologique prolongée Génotype 1



Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004

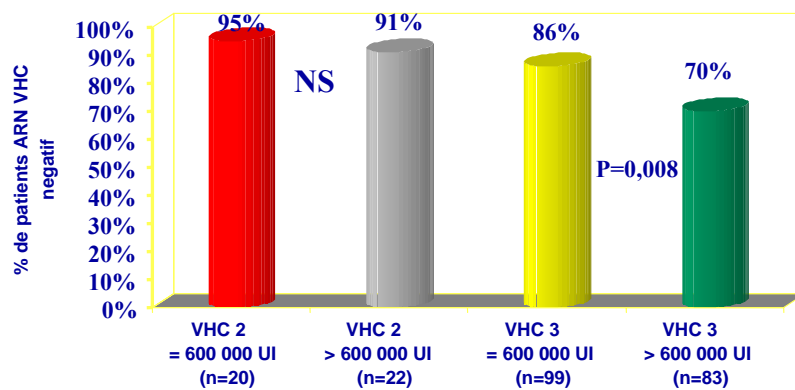
## Traitement antiviral: réponse virologique prolongée Génotype 2&3



Hadziyannis et al. Ann Intern Med. 2004.

## RVP génotype 2 ou 3 en fonction de la virémie

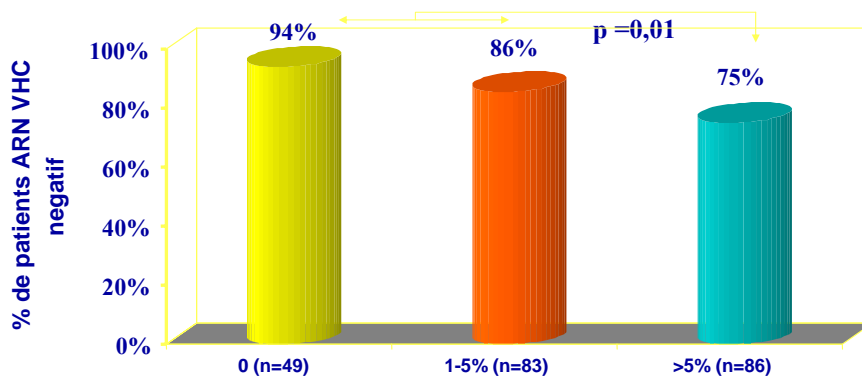
PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1.5  $\mu$ g/kg/sem + ribavirine 800-1,400 mg/jour 24 sem



Zeuzem S et al, J Hepatol 2004

## RVP génotype 2 ou 3 en fonction de la stéatose

PEG-IFN  $\alpha$ -2b 1.5  $\mu$ g/kg/sem + ribavirine 800-1,400 mg/jour 24 sem



Zeuzem S et al, J Hepatol 2004

## PEG IFN et ribavirine chez NR IFN

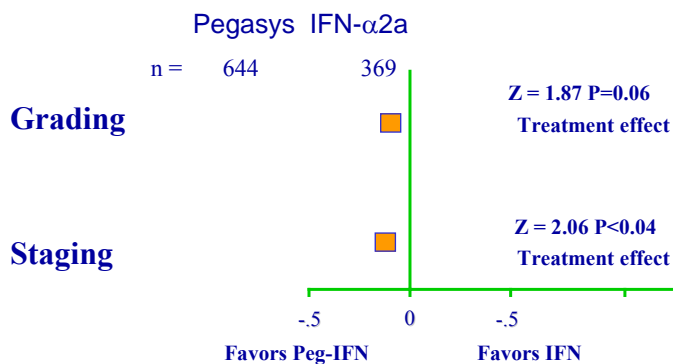
Auteurs	Nombre	Schéma trt	RVFT	RVP
Chousterman et al EASL 2003	95	2 $\mu$ g/kg/sem pdt 8 sem puis 1 $\mu$ g/kg /sem 40 sem +RBV 800 mg/j	44%	
		1 $\mu$ g/kg/sem + RBV 800 mg/j 48 sem	17%	
Gaglio et al DDW 2003	21	1,5 $\mu$ g/kg/sem + RBV 800 mg/j 48 sem	60%	50%
Jacobson et al DDW 2003	47	1 $\mu$ g/kg/sem + RBV 800-1400 mg/j 48 sem	32%	27%
		1,5 $\mu$ g/kg/sem + RBV 800 mg/j 48 sem	40%	16%
Schiffman et al HALT-C AASLD 2002	109	180 $\mu$ g/kg/sem + RBV 1000-1200 mg/j 48 sem		34%

## PEG IFN et ribavirine chez NR IFN +RBV

Auteurs	Nombre	Schéma trt	RVFT	RVP
Chousterman et al EASL 2003	131	2µg/kg/sem pdt 8 sem puis 1µg/kg /sem 40 sem +RBV 800 mg/j	23%	
		1µg/kg/sem + RBV 800 mg/j 48 sem	18%	
Gaglio et al DDW 2003	79	1,5 µg/kg/sem + RBV 800 mg/j 48 sem	44%	29%
Jacobson et al DDW 2003	219	1 µg/kg/sem + RBV 800-1400 mg/j 48 sem	11%	6%
		1,5 µg/kg/sem + RBV 800 mg/j 48 sem	22%	10%
Schiffman et al HALT-C AASLD 2002	185	180 µg/kg/sem + RBV 1000-1200 mg/j 48 sem		11%

## Amélioration histologique et RVP

Meta-analysis of 3 RCTs in patients treated by PegIFN\*

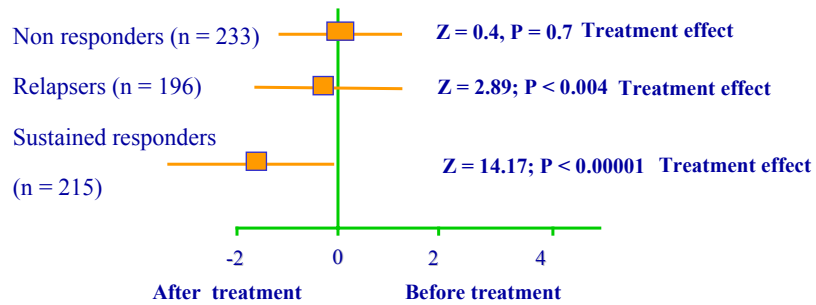


Cammà et al. Hepatology 2004

Heathcote et al. N Engl J Med 2000; Pockros et al. ICAAC 2001; Zeuzem et al. N Engl J Med 2000

## Amélioration histologique et RVP

Meta-analysis of 3 RCTs in patients treated by PegIFN\*

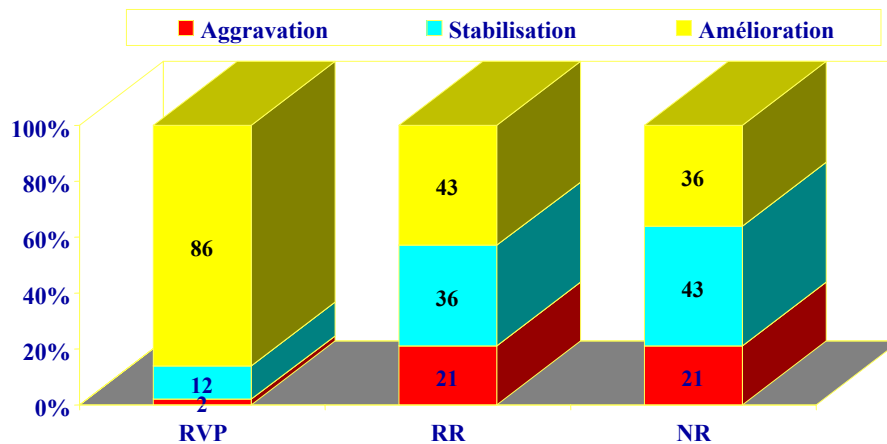


Cammà et al. Hepatology 2004

\*Heathcote et al. N Engl J Med 2000; Pockros et al. ICAAC 2001; Zeuzem et al. N Engl J Med 2000

## Impact des traitements sur l'activité

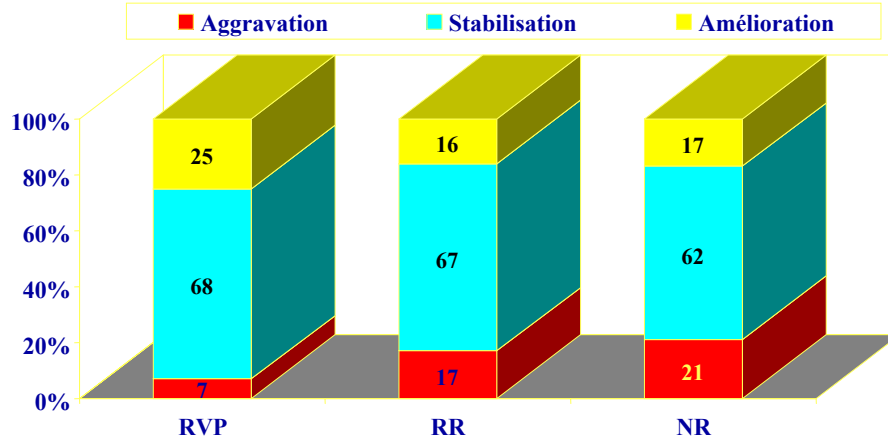
3010 patients traités par IFN  $\alpha$ 2b standard ou pégylé +/- ribavirine



Poynard et al. Gastroenterology 2002; 122:1303-1313

## Impact des traitements sur la fibrose

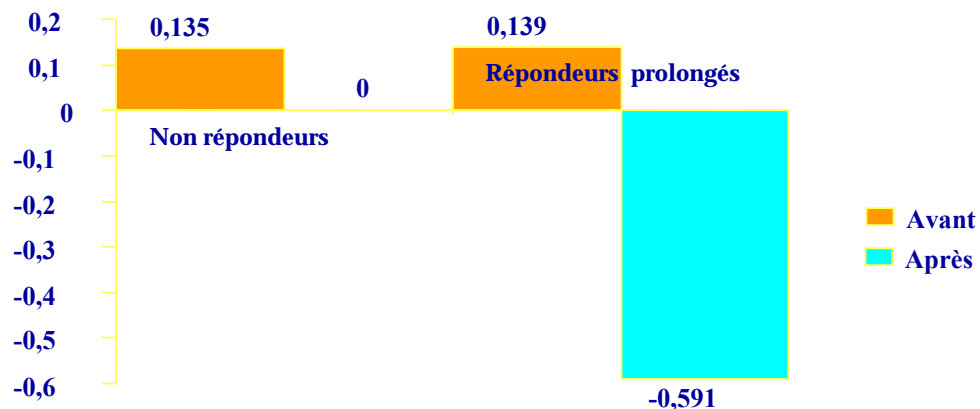
3010 patients traités par IFN  $\alpha$ 2b standard ou pégylé +/- ribavirine



Poynard et al. Gastroenterology 2002; 122:1303-1313

## Guérison des hépatites C

Guérison histologique complète: amélioration voire normalisation de la fibrose

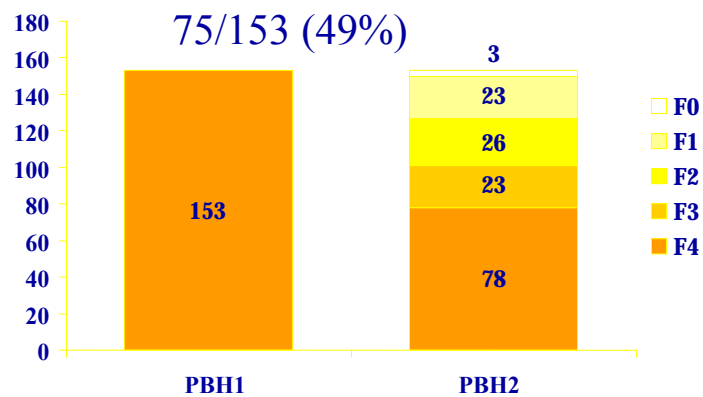


Progression annuelle de la fibrose (679 patients F2-F3-F4)

Poynard et al. Gastroenterology 2002

## Guérison des hépatites C

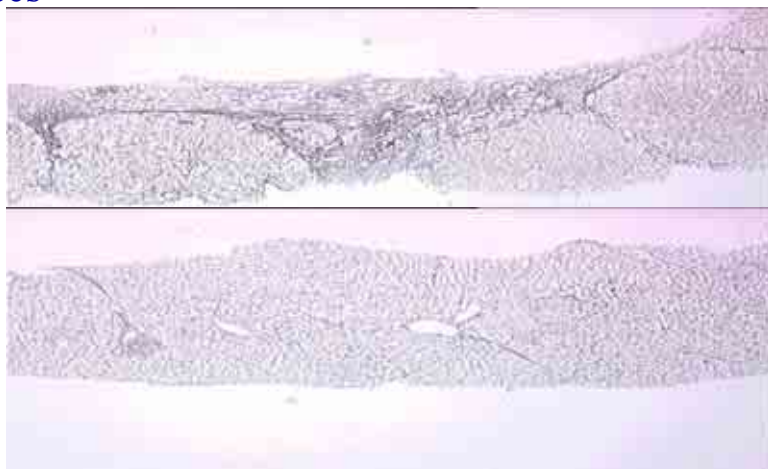
Guérison histologique complète: Réversibilité des cirrhoses



Poynard et al. Gastroenterology 2002

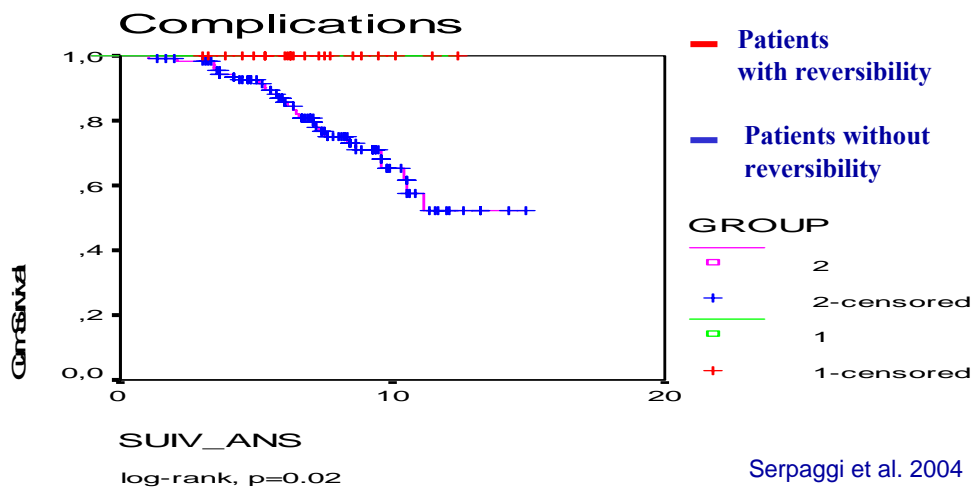
## Guérison des hépatites C

Guérison histologique complète: Réversibilité des cirrhoses

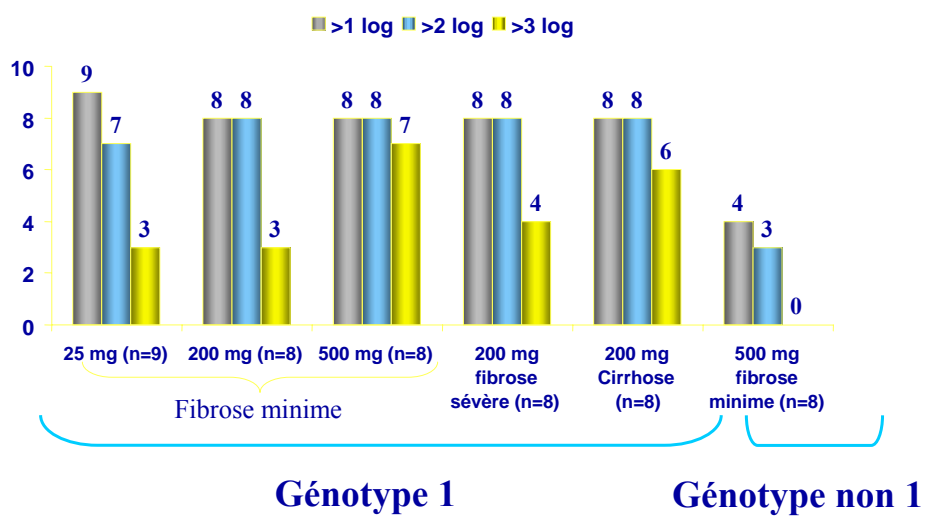


Pol et al. Human Pathology 2004

## Amélioration histologique et RVP



## Efficacité virale BILN 2061



LamarreD et al. Nature 2003

## 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

Nevens F et al. Hepatology 2003; 38: 1289-1296