



16^e JNI, Nancy, du 10 au 12 juin 2015

Nouveaux traitements anti VHC : suivi virologique d'une cohorte de 107 patients sur 1an

O Ribeyrol¹, M Coste Burel¹, B Besse¹, J Gournay², E Billaud³, I Archambeaud², C Biron³, E André-Garnier¹

¹Laboratoire de Virologie; ² Service d'hépatologie ; ³Service de Maladies Infectieuses et Tropicales-CHU Nantes



Contexte et Objectifs de l'étude

- En 2014 : prescription progressive de nouveaux Antiviraux VHC d'action directe (DAA)
 - Anti NS5b : Sofosbuvir (SOF)
 - Anti NS3 : Siméprévir (SMP)
 - 2 anti NS5a : Daclastavir (DCV) et Lédipasvir (LDV)

- Des avis d'experts qui évoluent régulièrement (AFEF)
- Etude prospective au CHU de Nantes de la réponse virologique des patients ayant débuté un ou plusieurs DAA pendant l'année 2014
 - Suivi rapproché de la Charge Virale VHC
 - Analyse génotypique en cas d'Échec Virologique sur les gènes cibles des DAA

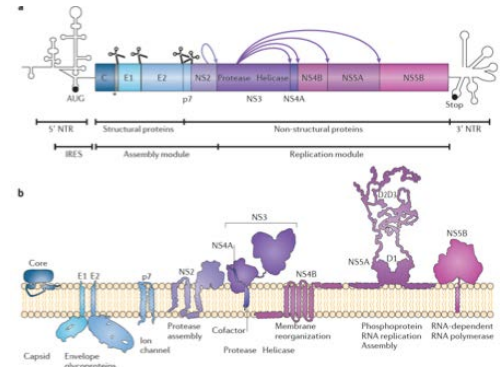


Figure 1 | Hepatitis C virus genome organization and the membrane topology of cleaved viral proteins. a) The

Patients et méthodes

- Patients ayant débuté un TTT par DAA entre 01/01/14 et 31/12/14

- Génotype VHC de la protéase NS3
(Besse et al, 2012)
- CV à J0 (Roche, seuil 15UI/ml) et à chaque visite (S0,S1,S2,S4,S8, S12, S24)
- Traitement antérieur du VHC
- Stade fibrose à J0
- Co-infection VIH

- Analyse de la résistance

- Pour tous les Echecs Virologiques
Amplification du gène cible à J0 et à l'EV
 - NS5b
 - NS5a (1^{er} domaine)=> techniques pangénomiques
- Séquençage : Méthode de Sanger (20%)
- Alignement Seqscape
- Analyse logiciel Geno2Pheno

<http://hcv.geno2pheno.org>

Description de la cohorte à J0

Nombre de patient	107
Sexe H/F	73/34
Charge Virale VHC J0 (log UI/ml),moy	6,0 [4.2 - 7.2]
Génotype VHC (%)	
1a	35 (33%)
1b	31 (29%)
2	8 (7%)
3a	20 (19%)
4	13 (12%)
Fibrose (%)	
F1	4 (4%)
F2	6 (6%)
F3	18 (17%)
F4	79 (74%)
Traitement antérieur	
Naifs	37 (34%)
Peg-Riba	49 (46%)
PegRiba +IP	17 (16%)
DM	4 (4%)
Co Infection VIH	25 (23%)

Traitements initiés

- **DAA prescrits en 2014**
 - SOF+ PegRiba = 35%
 - SOF +DCV=39%
 - SOF+SMP = 25%
 - SOF+LDV = 3%
- **Traitement 2 DAA + Ribavirine**
 - N=11/45 (24%)
- **Traitements initiés pour 24 semaines n=14 (13%)**
 - 1 patient Co infecté HIV
 - 5 Non répondeurs PR, 5 échecs TRI, 4 Naïfs
 - 13/14 Stade F4

Arrêts de traitement

- **3 pour effets indésirables**
 - Effets neuro psy sous SOF+SMP
 - 2 pour intolérance à PegIFN (SOF+PR)
 - Thrombopénie
 - Effets neuro psy
- **2 décès**
 - Non liés au traitement
 - Indétectable

Suivi de la CV sous traitement

- **S4**
 - Données manquantes au temps S4 pour 10 patients
 - CV indétectable pour n=69 (65%)
 - CV détectable (toujours <50 UI/ml) pour n=28 (26%)
- **S12**
 - 100% des patients ont atteint l'indétectabilité
- **Taux de guérison au 1^{er} juin 2014**
 - CV indétectable 3 mois après arrêt du ttt
 - 72 guéris (RVS)
 - Pas de données de RVS au 01/06/2015 n= 22
 - TTT ou suivi (<1 mois) en cours n = 11
 - CV indétectable au moins 1 mois après traitement n = 8
 - Perdus de vue n = 4
- **7 échecs virologiques => rechute 1 mois après arrêt du ttt**

Echecs virologiques = 7 rechutes

patient	traitement	Pré ttt	génotype	fibrose	CV à l'échec Log UI/ml	Mutations de R J0		Mutation de R à l'E Viro	
						NS5a	NS5b	NS5a	NS5b
1	SOF+R	NAIF	2	F4	5.3	M28F L31M	X	M28F L31M	T179A I233I/V
2*	SOF+PR	PR	4a	F4	6	X	X	X	Q459L E461A R449S
3	SOF+PR	PR	3a	F4	3.1	X	X	DM	K251R V480V/I
4	SOF+PR	PR	3a	F4	5.8	X	X	X	X
5	SOF+DCV	TRI	1a	F4	5	X	X	M28T Q30K	X
6*	SOF+DCV+R	PR	1a	F3	4.2	X	X	Y93N	V381F
7	SOF+DCV	NAIF	3a	F4	6.9	X	X	Y93H	X

* Co infection VIH

- X séquence identique
 - Mutation non associée à la R
 apparue entre J0 et EV
 - Mutation associée à la R

Discussion/conclusion

- **Hétérogénéité des traitements**
 - Tous avec SOF
 - En majorité pour 12S
- **Patients avec une fibrose avancée**
 - Application des avis d'experts
- **Un taux d'échec virologique faible (7%)**
 - Profil différents / aux EV TVP et BOC : 15% cohorte nantaise IP
 - Uniquement des rechutes détectées au 1^{er} contrôle post TTT
 - Surisque pour le génotype 3 ?
- **Analyse de la résistance**
 - Pas de mutation décrite pour le SOF à J0 ou au moment de l'EV
 - Génotype NS5a
 - Tous les échecs sont associés à l'émergence de souches résistantes
- **Place du génotype de résistance**
 - Retraitement avec les mêmes molécules ou DAA de la même classe thérapeutique
 - 1 patient en rechute d'une 2^{ème} ligne de 24 S SOF+DAC (mutation Y93N au 1^{er} EV persistante au 2^{ème} EV)

Conclusion

- **Des résultats prometteurs dans la vraie vie**
 - Une viro-suppression obtenue rapidement
 - Un taux de rechute observé proche de ceux des études de phase III
 - Une bonne tolérance
 - Une barrière génétique élevée du Sofosbuvir

- **Évolution avec les nouveaux DAA et combinaison en STR**
 - Début 2015 initiation en majorité du traitement SOF+LDV
 - Place de la ribavirine
 - Nouvelle trithérapie type 3D et autres DAA

=> **Peux t on encore faire mieux dans la vraie vie ?**

Remerciements

Equipe du laboratoire de Virologie

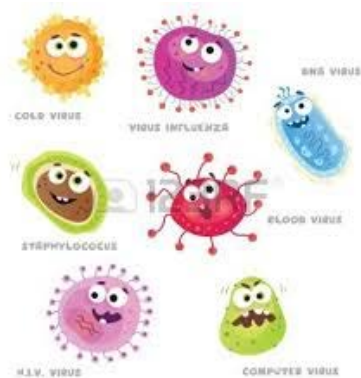
Olivier Ribeyrol

Marianne Coste-Burel

Bernard Besse

Sandrine Ranarijaona

Laura Le Guen



Equipe du service d'hépatologie

Dr Jérôme Gournay

Dr Pauline Guillouche

Dr Isabelle Archambeaud



Equipe du service d'infectiologie

Pr François Raffi

Dr Eric Billaud

Dr Charlotte Biron