

HVC CHRONIQUE

MOYENS THERAPEUTIQUES ET BILAN PRE-THERAPEUTIQUE

CHAKIB MARRAKCH



LES MOYENS THERAPEUTIQUES

- Les interférons
- La ribavirine
- Les nouveaux produits



INTERFERONS

- 1957: activité antivirale
- Interférence virale → interféron
- Famille des cytokines
- Protéines de tailles moyennes
- Activités diverses:
 - Antivirale
 - Antiproliférative
 - immunomodulatrice



INTERFERONS

- 3 catégories: α , β , γ , Ω
- Différences:
 - Structure, biochimie
 - Spécificités antigéniques
 - Origine cellulaire:
 - α : Monocytes et LB
 - β : Fibroblastes
 - γ : LT activés
 - Ω : Trophoblastique
- Activités : similitudes mais des différences

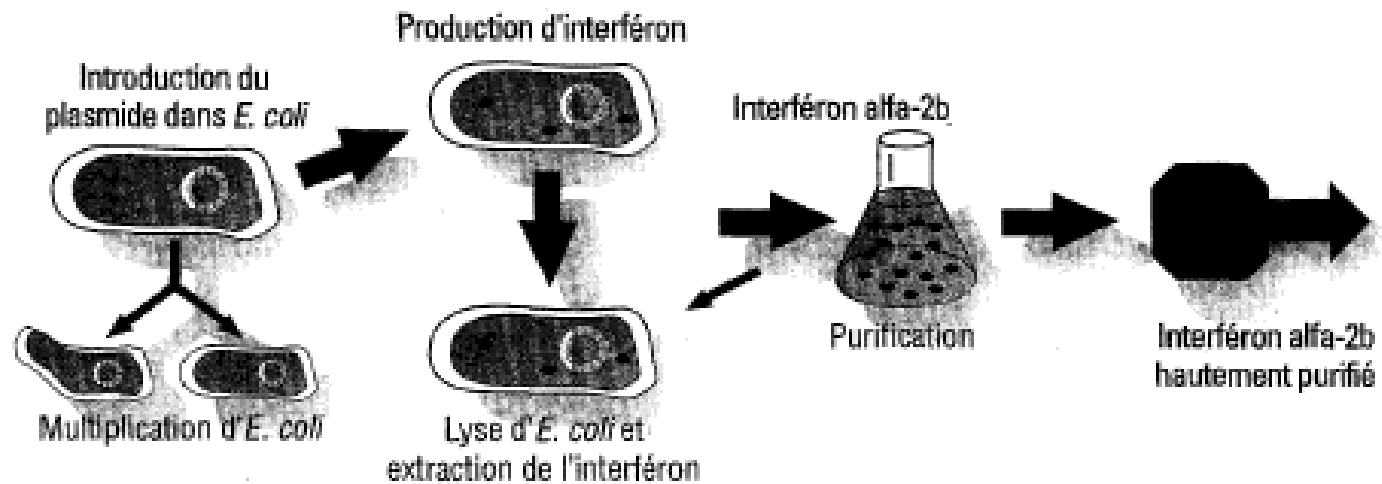
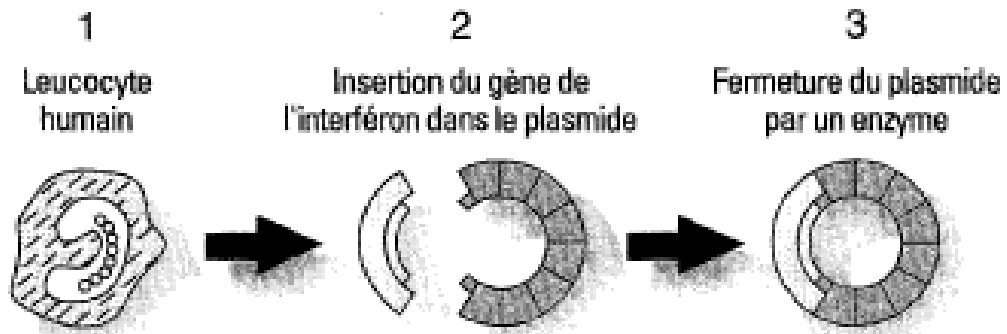


INTERFERONS

- Sécrétion naturelle par les cellules humaines
- Gènes silencieux
- Les inducteurs:
 - ARN viral
 - ARN synthétique
 - Protéines virales
 - Antigènes
 - ...

INTERFERON α

- Récupéré dans le surnageant des cellules infectées par des virus
- 15 sous types: 165 – 166 AA
- Commercialisés: α 2a et α 2b
- \neq AA position 23
- Produits par génie génétique



ACTION ANTIVIRALE

- Fixation à un récepteur spécifique
- Synthèse de protéines antivirales
- Synthèse d'enzymes antivirales:
 - D° de ARN viral
 - D° de protéines virales } Ib° de réplication virale
- Perturbe l'entrée et la sortie des virus

Protéine	Fonction ou activité
<u>2-5 A synthétase</u>	Antivirale ; autres, épissage
<u>P1 kinase</u>	Inhibition de la traduction du mARN viral
<u>M × A</u>	Antivirale
M × B	?
GBP-1	Protéine G
Protéine 17kDa	Inhibition de la réplication cellulaire
MHC classe I	Régulation de la réponse immune
Bêta 2 microglobuline	Régulation de la réponse immune
MHC Classe II	Régulation de la réponse immune
Indoléamine 2,3 dioxygénase	Dégradation du tryptophane
Métallothionéine	Affinité pour les métaux lourds

Quelques protéines induites par les IFN alpha et bêta dans les cellules humaines

interferon

① 2-5oligoA synthetase

inactive 2-5AS → active 2-5AS

double-stranded RNA

inactive endoRNase

ATP → 2-5A

active endoRNase → degradation of virus mRNA

phosphodiesterase

AMP

interferon

② protein kinase

inactive PKR


active PKR

phosphatase

double-stranded RNA

phosphorylated eIF-2 α

inhibition of initiation of virus peptide synthesis




ACTION IMMUNOMODULATRICE

● Sur immunité humorale:

- Stimule les cytokines anti inflammatoires
- Stimule la cytotoxicité dépendante des Ac

● Sur immunité cellulaire: +++

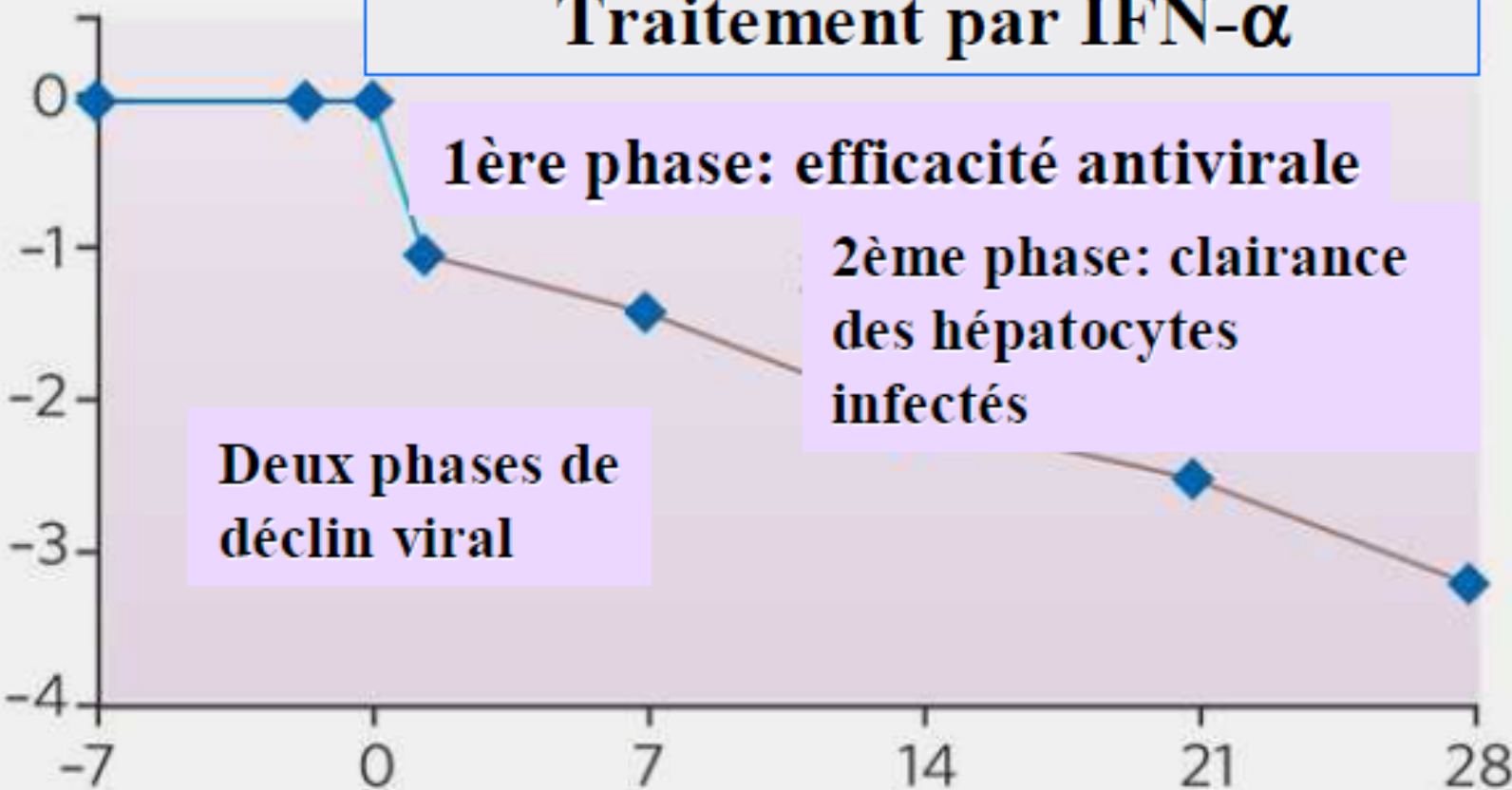
- ↗ Expression des Ag HLA sur cellules infectées
- → Meilleure action cytotoxique des T
- Améliore l'activité des MØ et des NK



CONSEQUENCES

- Baisse de la virémie
- Diminution de l'activité nécrotico inflammatoire
- Arrêt de la progression de la fibrose:
 - Indirecte: par action antivirale
 - Directe: métabolisme du collagène
 - Baisse de synthèse
 - Stimule la dégradation
 - Action même en cas de non réponse virologique

Traitement par IFN- α



Jours après le début du traitement

■ Aggravation

▒ Stabilisation

▒ Amélioration

100%

80%

60%

40%

20%

0%

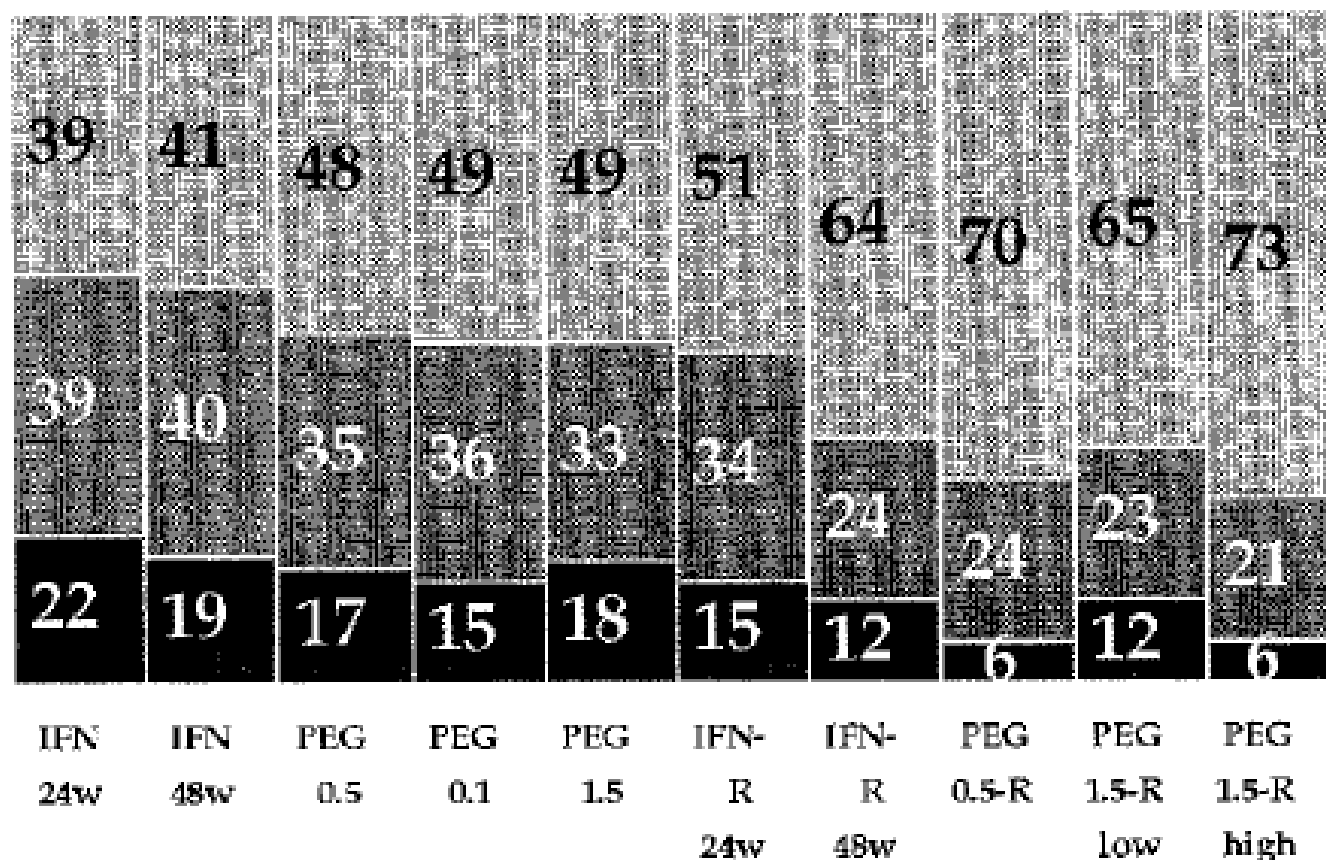


Fig. 2. Impact de dix différents traitements sur le grade METAVIR de nécrose et d'inflammation.

Fibrose

METAVIR

102 témoins appariés

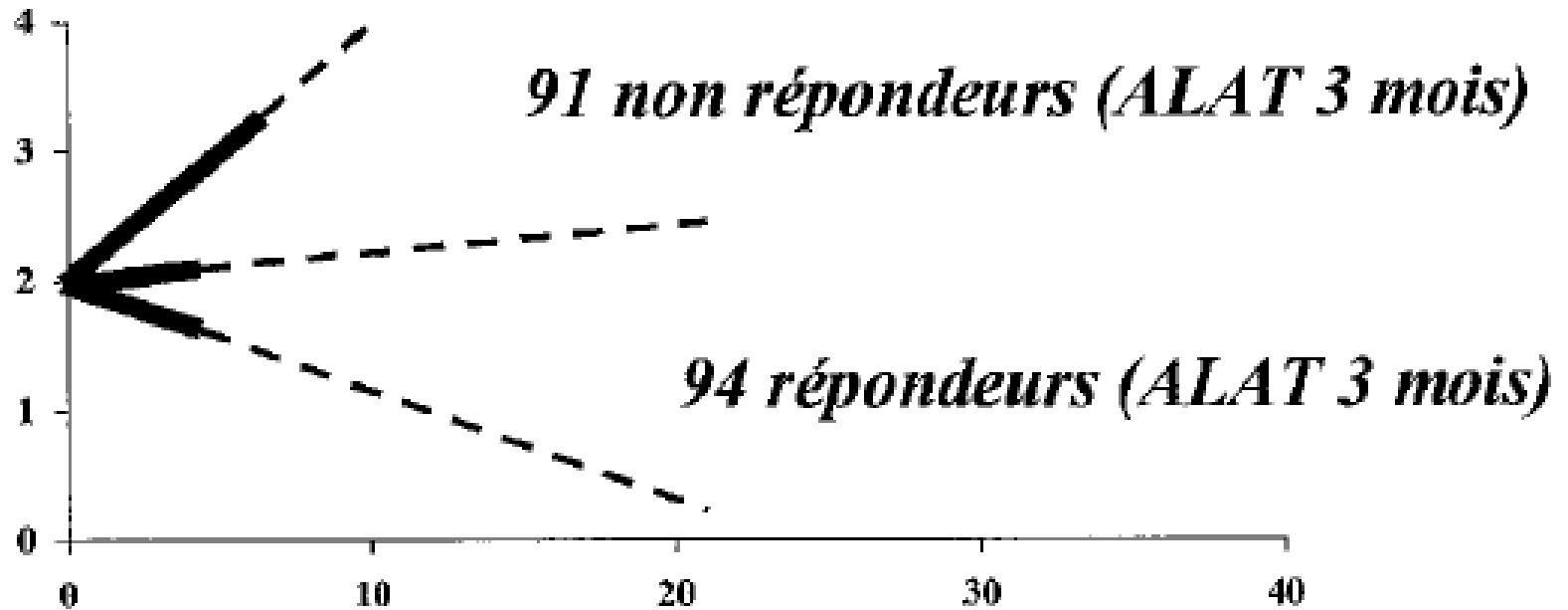


Fig. 1. Progression de la fibrose chez 287 patients infectés par le VHC avec 2 biopsies, traités ou non par interféron 24-48 semaines.

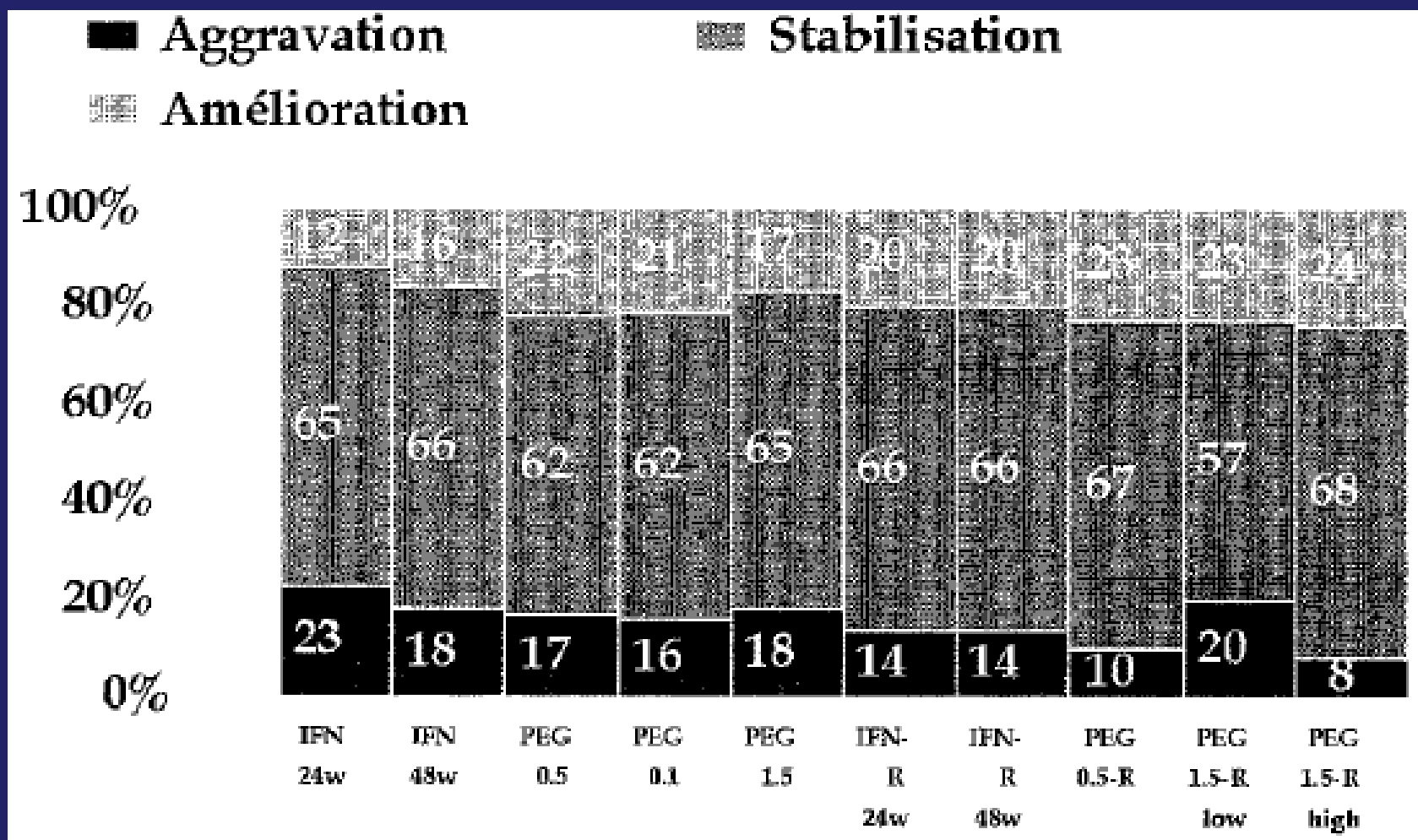
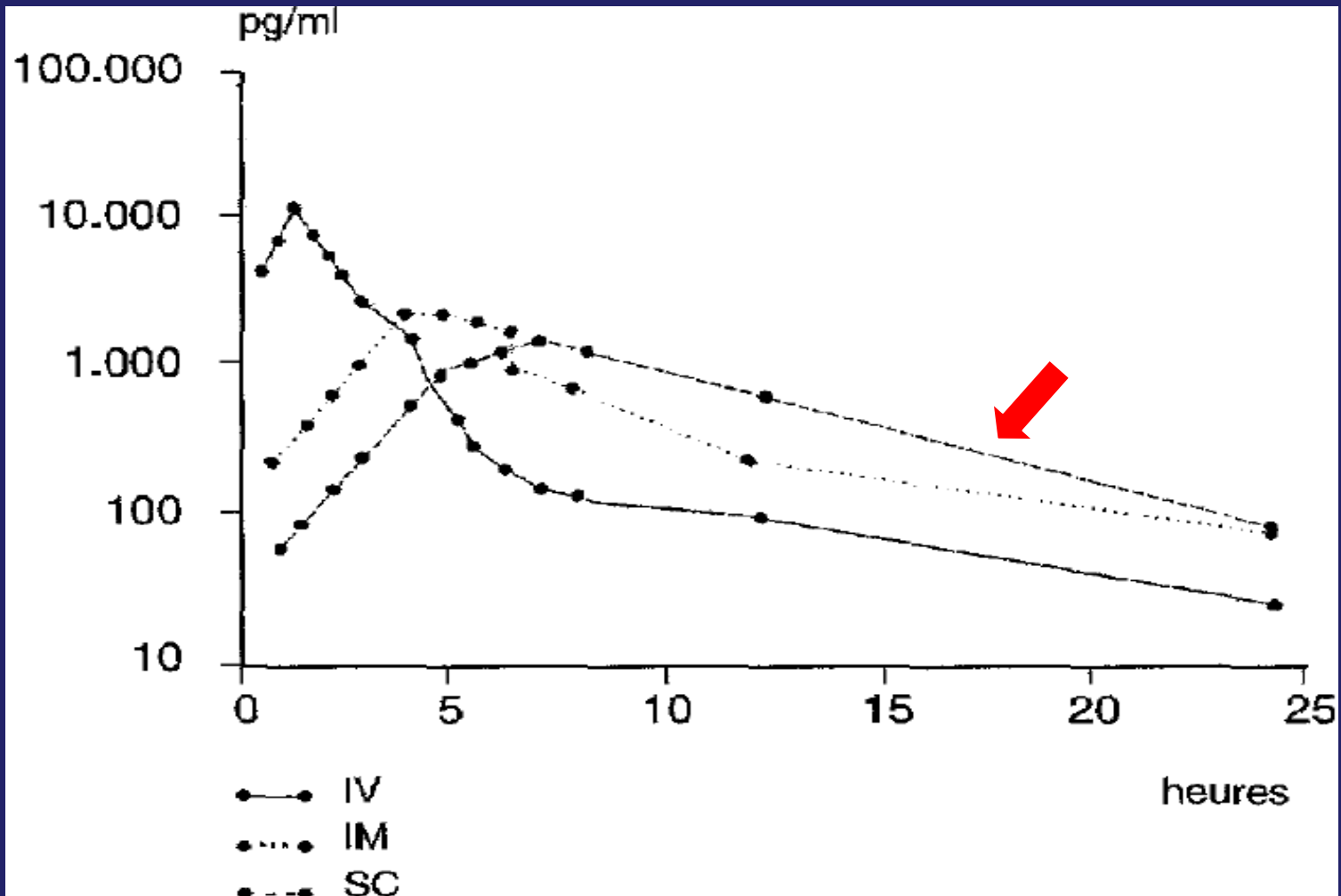


Fig. 3. Impact de dix différents traitements sur le grade METAVIR de fibrose.

Nombre de patients avec cirrhose initiale	Type de cirrhose	Traitement	Pourcentage de patients avec réversibilité de la cirrhose
2	VHC, Child A	IFN répondeur durable	2 (100%) amélioration fibrose
109	VHC, Child A	IFN ± ribavirine	9 (8%) amélioration fibrose
153	VHC, Child A	IFN, PEG-IFN ± ribavirine	75 (49%) amélioration fibrose

réversibilité histologique ou clinique de la cirrhose

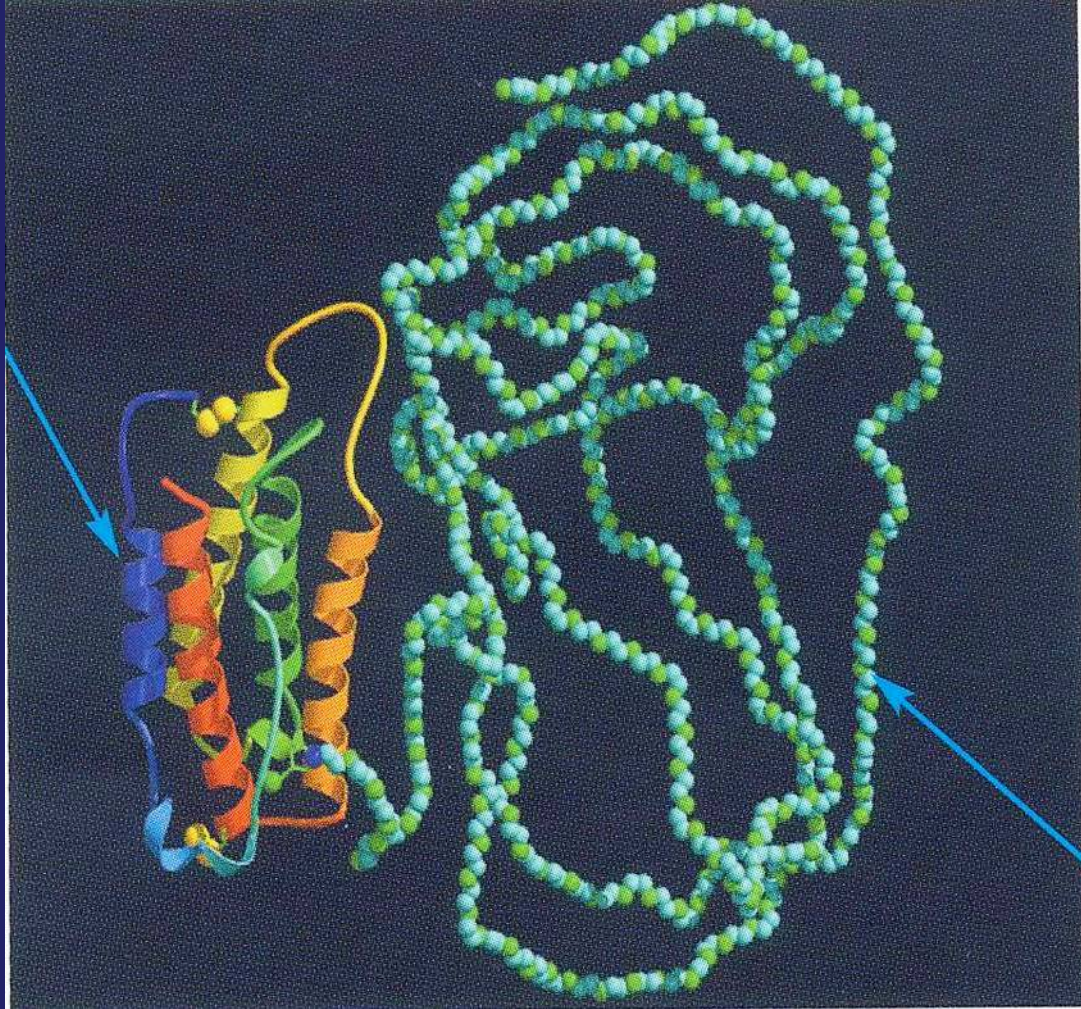
PHARMACOCINETIQUE



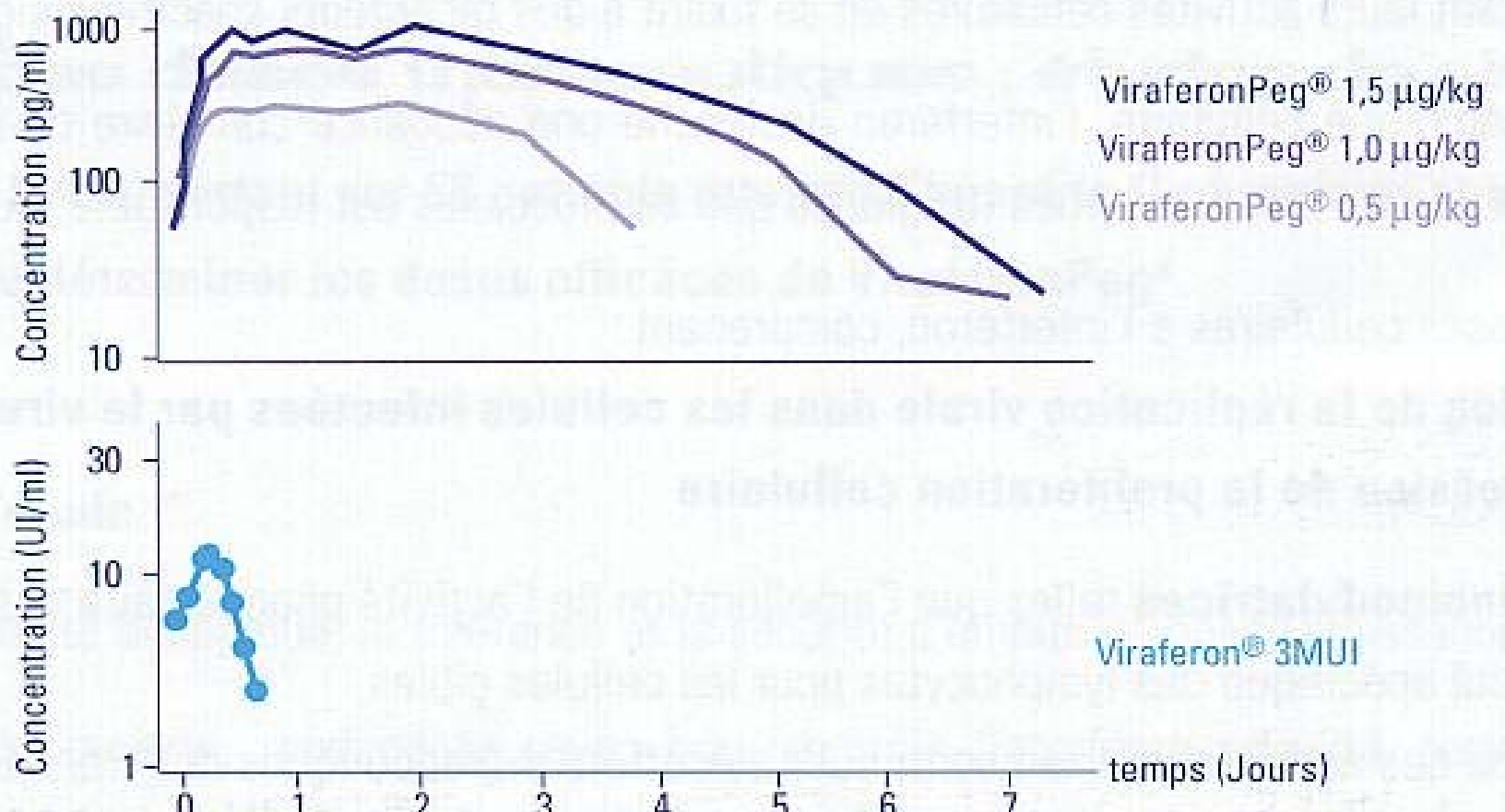
LA PEGYLATION

- Adjonction d'une molécule de PEG
- Buts:
 - Réduire la clairance rénale
 - Protection contre la dégradation enzymatique
 - Diminue l'antigénicité de INF: échapper aux Ac
 - Augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie: 4h → > 40h
 - 3 inj / Sm → 1 inj / Sm
 - [] plasmatique plus stable et plus prolongée
- Bonne tolérance
- Bonne activité biologique

**IFN alfa-2b :
biologiquement
actif**



**Poly-Ethylène Glycol
pas d'activité
biologique**



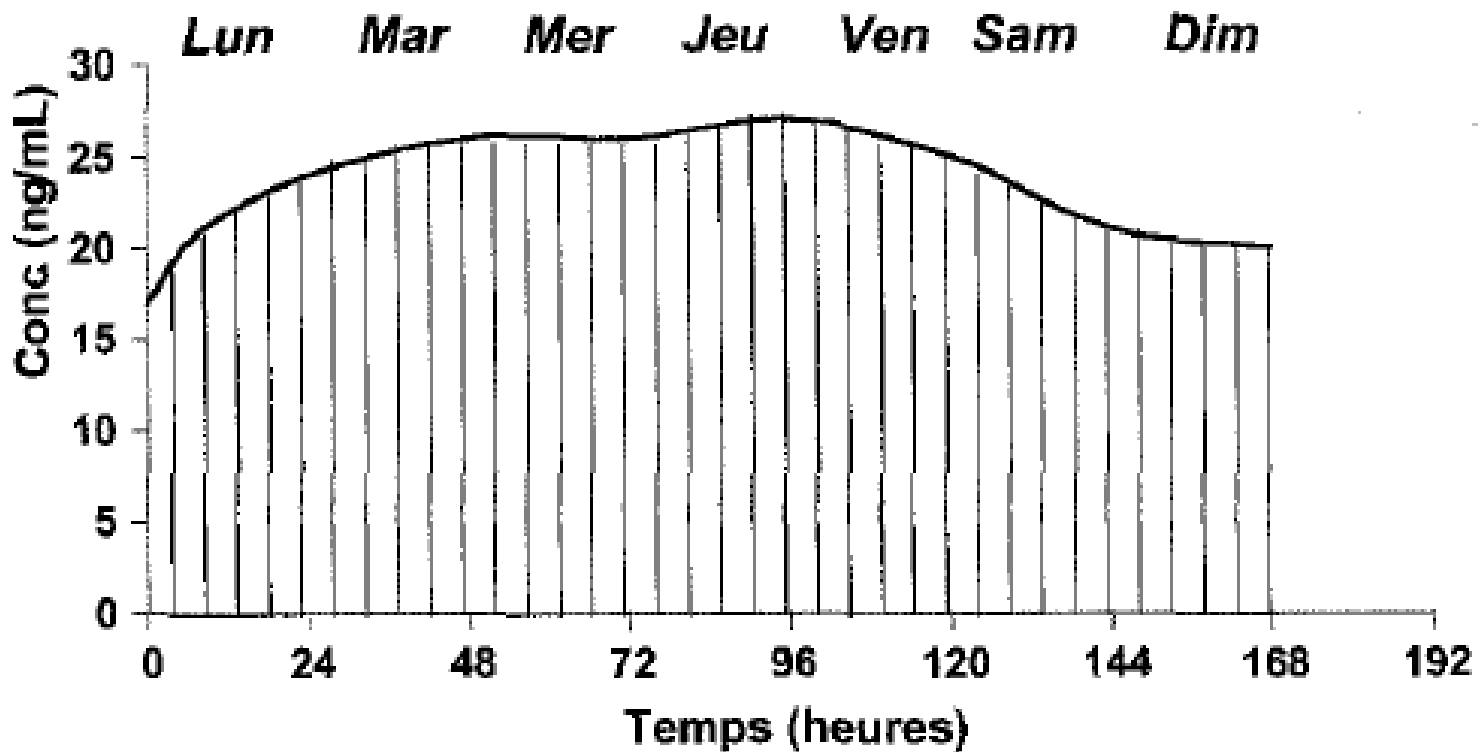
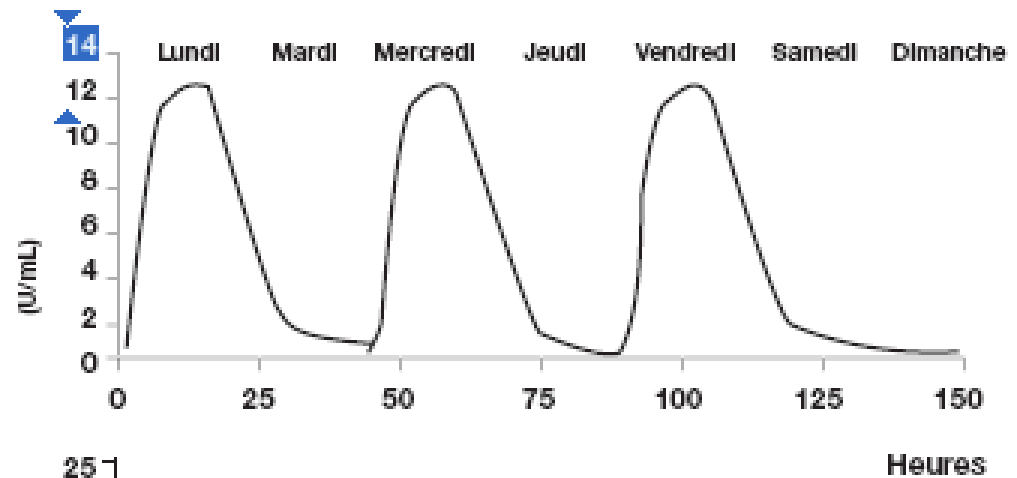
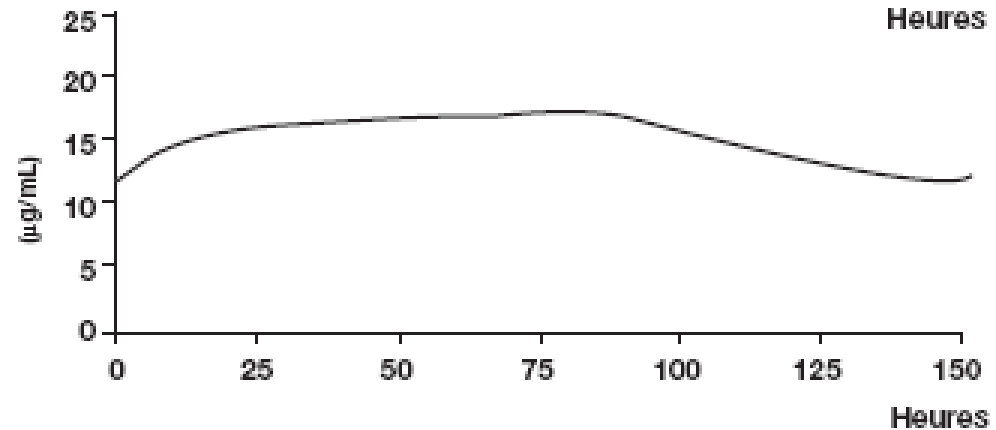


Fig. 5. Pharmacocinétique du peg-interféron alpha-2a (Pégasys®) après une injection sous-cutanée de 180 µg.

**Interféron alpha-2a
(3 MU 3 fois
par semaine)**



**Interféron pégylé
alpha-2 a (180 µg
par semaine)**



PHARMACOCINETIQUE

PEG-IFN α 2a **Pegasys® (Roche)**

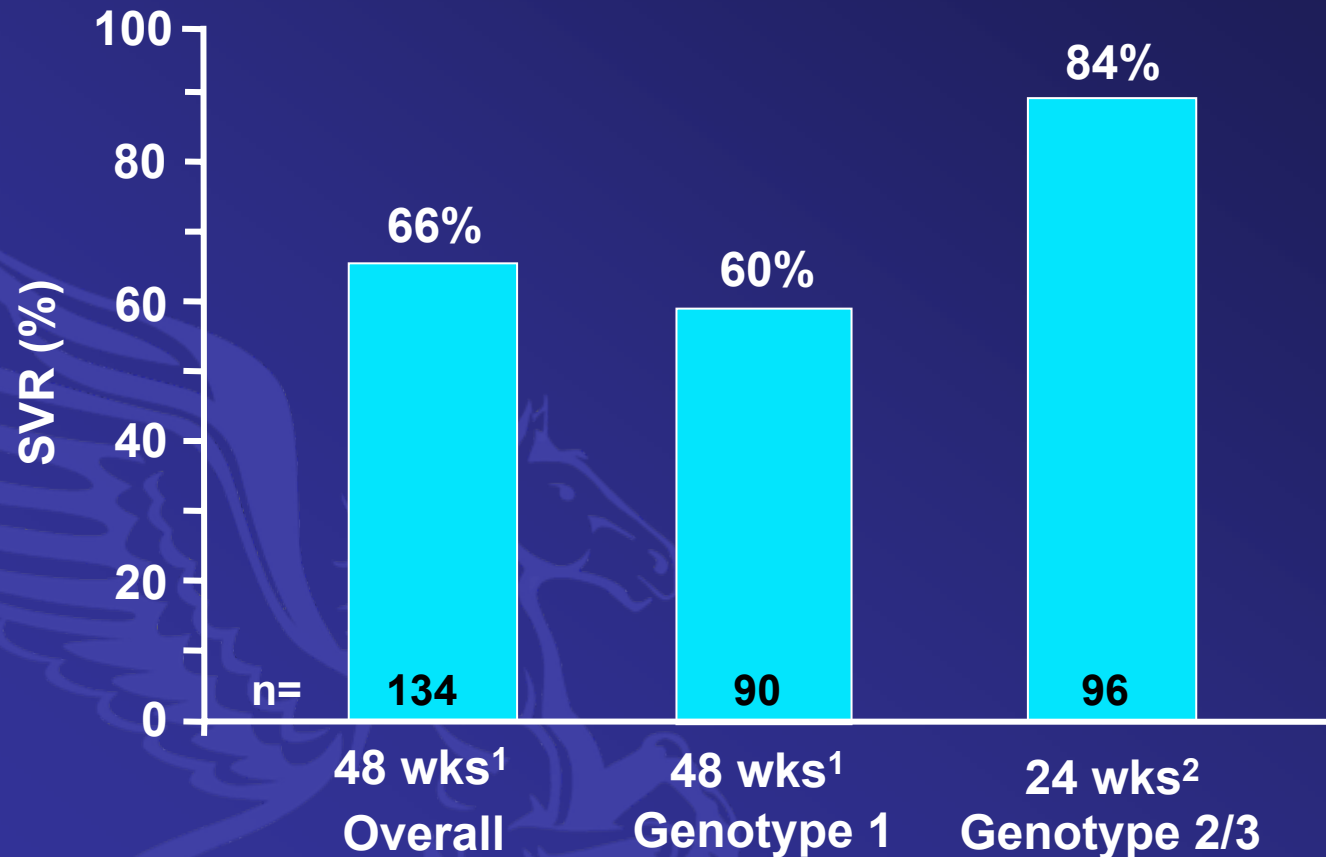
- Taille: 40kDa
- Structure: branché
- Dose fixe
- Clairance hépatique

PEG-IFN α 2b **Viraferon-peg® (Schering-Plough)**

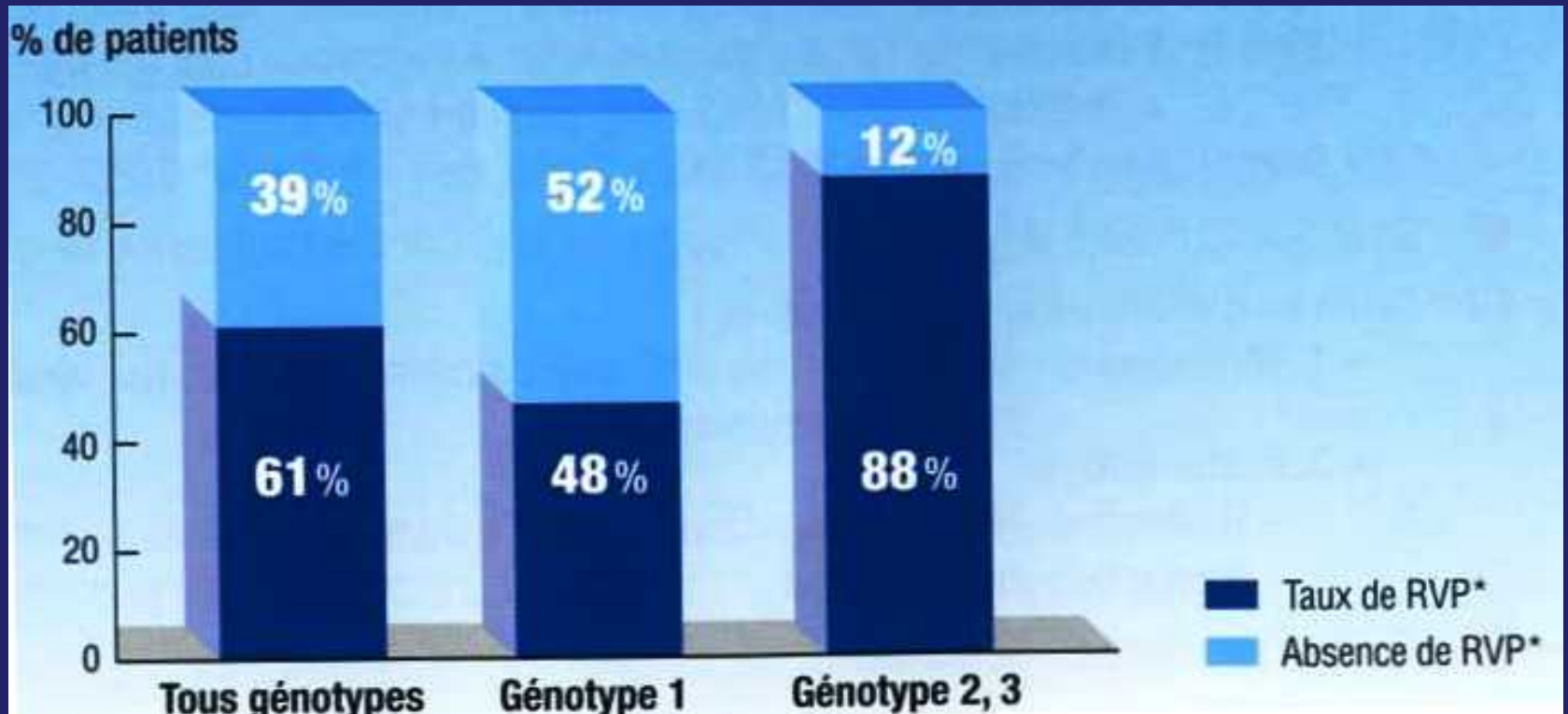
- Taille: 12kDa
- Structure: linéaire
- Dose adaptée au poids
- Clairance rénale

PEGASYS® plus COPEGUS®:

PEGASYS® 180 µg plus COPEGUS®



VIRAFERON PEG ET REBETOL





CONTRE INDICATION

- Hépatite auto immune
- Isf hépatique sévère et cirrhose décompensée
- Pathologie cardiaque sévère ou cardiopathie instable
- Âge < 3 ans
- Dépression endogène grave
- Isf rénale sévère
- Cytopénie sévère
- Diabète non contrôlé
- Grossesse, allaitement
- Dysthyroïdie non traitée

EFFETS SECONDAIRES NON SÉVÈRES INF

Syndrome pseudo-grippal	Céphalées, asthénie, myalgie, arthralgie, courbatures, fièvre
Manifestations digestives	Anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie
Manifestations psychiatriques	Angoisse, difficulté de concentration, labilité émotionnelle, insomnie, irritabilité.
Manifestations respiratoires	Toux, dyspnée d'effort, pharyngite, sinusite
Manifestations dermatologiques	Alopécie, prurit, éruption, sécheresse cutanée, inflammation au point d'injection
Anomalies biologiques	↳ concentration des érythrocytes, des leucocytes et des plaquettes ↗ triglycérides

PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES SÉVÈRES

Atteintes psychiatriques

Dépression, **suicide**, délire, psychose, rechute, de toxicomanie

Atteintes hématologiques

Anémie, leucopénie, thrombopénie
Epilepsie, neuropathie périphérique,

Atteintes neuro-musculaires

polymyosite

Manifestations d'auto immunité

Dystyroïdies, lupus, phénomène de Raynaud, sarcoïdose, thrombopénie auto-immune, diabète

Atteintes cardio-vasculaires

Glomérulopathie

Atteintes rénales

Atteintes dermatologiques

Psoriasis

Atteintes ophtalmologiques

Rétinopathie, névrite optique

Atteintes auditives

Perte de l'audition

Atteintes pulmonaire

Pneumopathies interstitielles

Atteintes hépatiques

Hépatite auto-immune,
insuffisance hépatique

Malades transplantés

Rejet

EFF II INF METTANT EN JEU LE PRONOSTIC VITAL

Atteintes psychiatriques

Suicide chez des malades dépressifs

Atteintes hématologiques

Aplasie médullaire

Atteintes hépatiques

Insuffisance hépatique chez des malades atteints d'hépatite auto-immune

Atteintes cardiaques

Troubles du rythme
infarctus du myocarde

Atteintes pulmonaires

Pneumopathies



LA RIBAVIRINE

- Analogue de la guanosine
- Mécanisme d'action en partie non élucidé
 - Action antivirale: baisse de la réplication génome
 - Action immunomodulatrice:
 - Stimule la réponse TH1
 - Réduit la réponse TH2
- Activité synergique avec INF



PHARMACOCINETIQUE

- Bonne absorption
- À prendre pendant un repas
- Effet de PPH → variabilité inter individus
- Élimination rénale



CONTRE INDICATION

- Grossesse et allaitement
- Pathologie cardiaque sévère ou instable
- Isf hépatique sévère ou cirrhose décompensée
- Hémoglobinopathie: thalassémie, drépanocytose

EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires non sévères	Toux, dyspnée d'effort, insomnie Prurit, éruption cutanée Élévation de l'uricémie
Effets secondaires sévères	Anémie hémolytique Tératogénicité Toxicité mitochondriale



POSOLOGIE

Poids du patient
(kg)

Posologie quotidienne
de Rebetol

Nombre de gélules
à 200 mg

< 65

800 mg

4*

65 - 85

1000 mg

5**

> 85


1200 mg

6***

POSOLOGIE

Génotype	Dose quotidienne de Copegus	Durée du traitement (semaines)	Nombre de cp à 200 mg
Génotype 1	< 75 kg = 1000 mg	48	5*
	>= 75 kg = 1200 mg	48	6**
Génotype 2/3	800 mg	24	4***

BILAN PRETHERAPEUTIQUE

- 
- Recherche d'une contre indication
 - Détermination de la charge virale
 - Détermination du génotype
 - Recherche d'une comorbidité:
 - HIV, HVB
 - TSH/ FT4 et Ac antiTPO
 - Auto-immunité: AAN, Anti-ML, Anti-LKM1
 - NFS, glycémie, créatinine sg
 - ECG si anomalie cardiaque
 - Test de grossesse négatif
 - 2 moyens contraceptifs pendant et 6 mois après ttt

PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES



NOUVEAUX AXES

- Les nouveaux interférons
- Les analogues de la Ribavirine
- Les anti-protéases
- Les anti-polymérases
- ...

NOUVEAUX INF

● ALBUFERON®

- INF α 2b lié à l'albumine
- Longue demi vie: 1inj / 14j
- Résultats encourageants

● Interféron « consensus »: Infergen®

- De synthèse
- Meilleure affinité aux récepteurs
- Activité plus importante % INF standard
- Association à Riba non > monothérapie



VIRAMIDINE

- Analogue de la ribavirine
- Même efficacité que la Ribavirine
- Plus de réponses durables
- Moins d'anémie+++
- Étude en phase III



TELAPREVIR

- Antiprotéase
- Étude en phase III
- Bonne efficacité en association avec Peg INF
- Action rapide: ARN = 0 en 15j