



# Cas clinique cirrhose C

*Claire Francoz*

*Réanimation Hépatique et Transplantation*

*Hépatologie*

*Hôpital Beaujon*

# Mme S, 63 ans, admise pour ascite

---

- Diagnostic de cirrhose virale C (génotype 1) en 2011 (bilan d'une thrombopénie à 80 000/mm<sup>3</sup>)
  - Traitement par IFN + Ribavirine, arrêté à M4 (Plaquettes à 23 000/mm<sup>3</sup>)
- Examen clinique :
  - 1,64m, 73 kg (poids habituel 62 kg)
  - Ictère
  - Ascite tendue
  - Dénutrition modérée

# Examens complémentaires

- **Biologie**

- ASAT 1,5 N; ALAT 1,2 N; GGT 1,5 N; PAL 1N, Bilirubine totale 60  $\mu\text{mol/L}$
- Natrémie 134 mmol/L, Créatinine 130  $\mu\text{mol/L}$ , urée : 14 mmol/L, Albumine : 22 g/L
- TP 38%, FV 41%, Plaque
- Child C12, MELD 19

- **Endoscopie** : varices œso



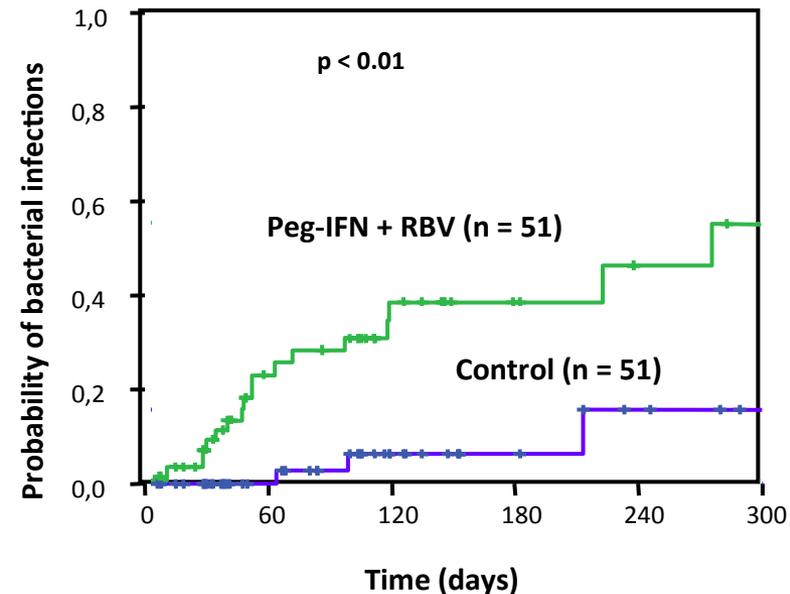
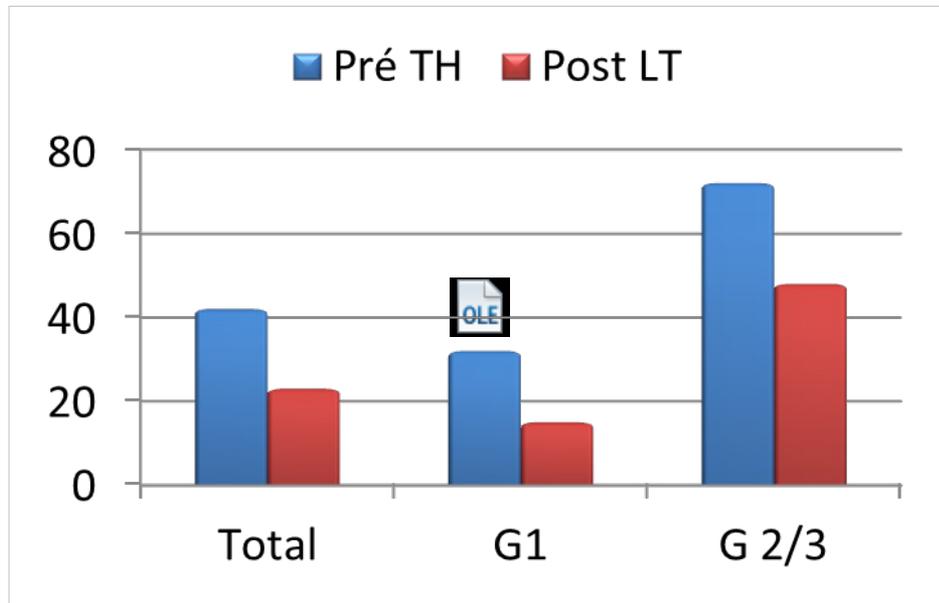
# Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

---

- Traitement antiviral IFN-Peg + Ribavirine
- Traitement antiviral Bocéprévir + IFN-Peg + Ribavirine
- TIPS
- Anticoagulants
- Transplantation Hépatique

# Efficacité et tolérance de la bithérapie chez les patients en attente de TH

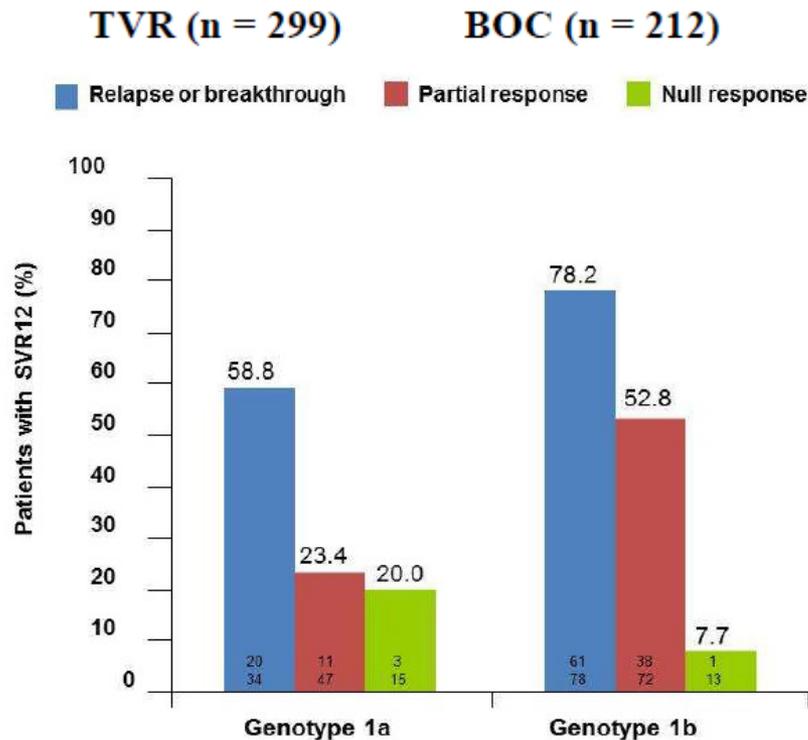
US (n=44) et Barcelone (n=73)  
Durée de traitement : 12 sem



Risque infectieux (ILA)  
> Child B/C vs Child A

# Efficacité et tolérance de la trithérapie chez les patients cirrhotiques

Cohorte CUPIC, cirrhotiques compensés



Effets 2res graves ~ 50%

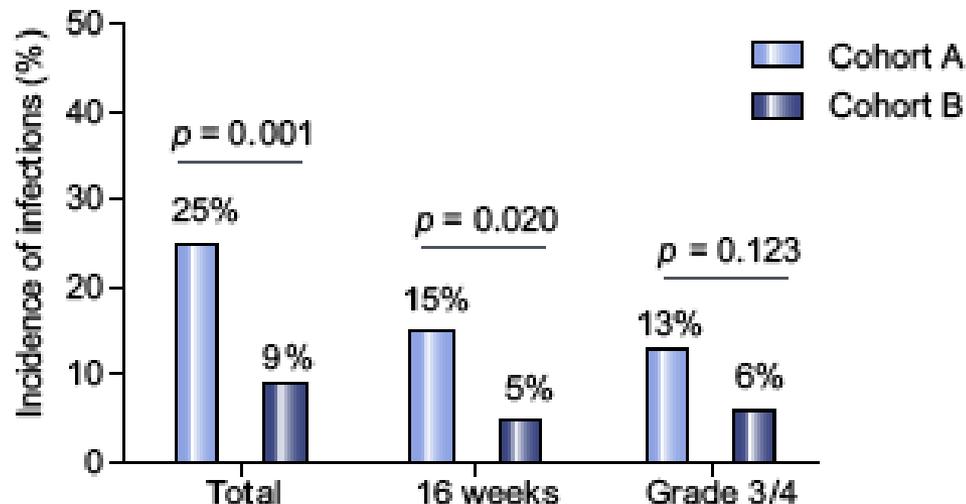
- ✓ Décompensation/infections 10%
- ✓ Décès 2%

Plq < 100 000 et Albumine < 35 g/L

Décès > 50%

# Inhibiteurs de protéases et infections chez les patients cirrhotiques

- ❖ Etude rétrospective, G1 cirrhotiques Child A
- ❖ Cohorte A (PR/TVR): n=167 pts,
- ❖ Cohorte B (PR): n=81 pts



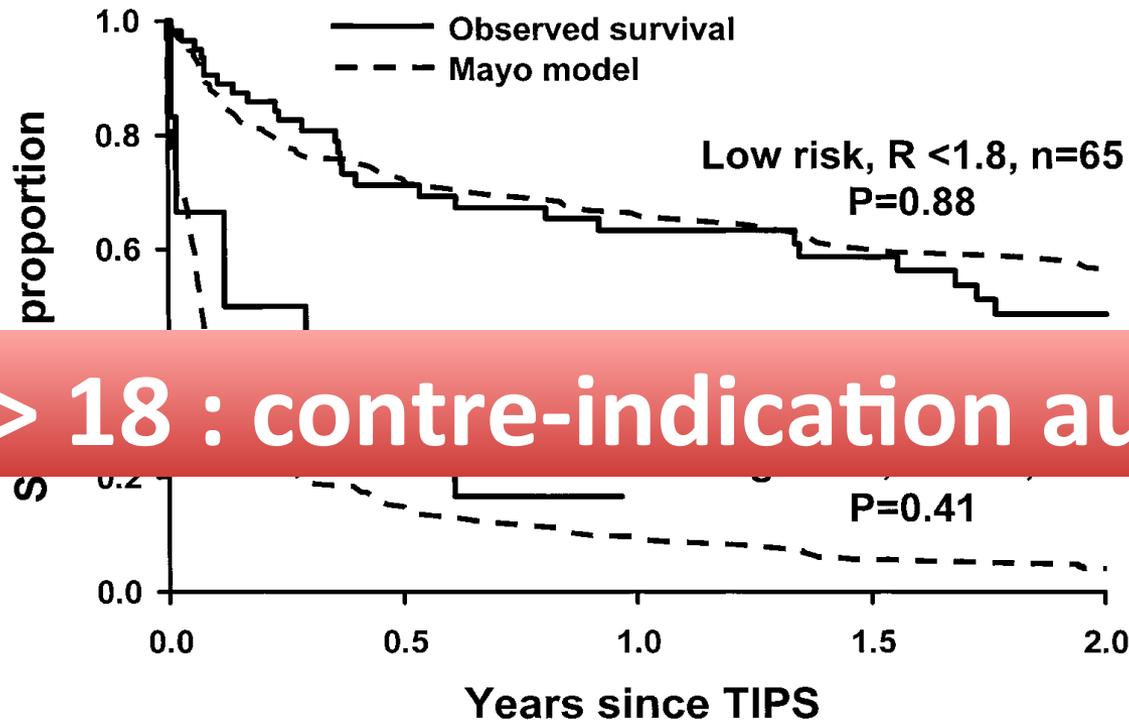
- **Seul facteur prédictif d'infection en analyse multivariée: Trithérapie (OR=3.37)**
- **IP et fonction leucocytaire: arguments in vitro**

# Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

---

- Traitement antiviral IFN-Peg + Ribavirine
- Traitement antiviral Bocéprévir + IFN-Peg + Ribavirine
- TIPS
- Anticoagulants
- Transplantation Hépatique

# TIPS : impact pronostique du score MELD



# Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

---

- Traitement antiviral IFN-Peg + Ribavirine
- Traitement antiviral Bocéprévir + IFN-Peg + Ribavirine
- TIPS
- Anticoagulants
- Transplantation Hépatique

# Anticoagulation et cirrhose : thrombose porte

## Objectifs théoriques de l'anticoagulation

	Candidats à la TH	Non candidats
Curatif	Améliorer la faisabilité de la TH (anastomose anatomique) Améliorer les résultats	Limiter l'extension à la VMS Améliorer les complications de la cirrhose ?

**Traitement efficace, bien toléré**

# Anticoagulation et cirrhose : thrombose porte

## Objectifs théoriques de l'anticoagulation

	Candidats à la TH	Non candidats
Curatif	Améliorer la faisabilité de la TH (anastomose anatomique) Améliorer les résultats	Limiter l'extension à la VMS Améliorer les complications de la cirrhose ?
Préventif	Prévenir la survenue de la thrombose ? Prévenir les complications de la cirrhose ?	

**Traitement efficace, bien toléré**

# Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

---

- Traitement antiviral IFN-Peg + Ribavirine
- Traitement antiviral Bocéprévir + IFN-Peg + Ribavirine
- TIPS
- Anticoagulants
- Transplantation Hépatique

# L'indication de TH est retenue. Quelle(s) sont la(les) proposition(s) exactes ?

---

- Vous n'envisagez pas de traitement antiviral avant la TH car la récurrence virale C après TH est rare
- L'évolution vers la cirrhose après TH, en cas de récurrence virale C, est plus lente que chez les non transplantés
- L'objectif du traitement antiviral avant TH est de diminuer la charge virale
- L'objectif du traitement antiviral avant TH est de retirer le patient de la liste (retour au stade de cirrhose compensée, sans indication de TH)

# Récidive virale C après TH

- 100% chez les patients ayant une réplication virale au moment de la TH
- Sévérité variable
- Rôle des immunosuppresseurs



# L'indication de TH est retenue. Quelle(s) sont la(les) proposition(s) exactes ?

---

- Vous n'envisagez pas de traitement antiviral avant la TH car la récurrence virale C après TH est rare
- L'évolution vers la cirrhose après TH, en cas de récurrence virale C, est plus lente que chez les non transplantés
- L'objectif du traitement antiviral avant TH est de diminuer la charge virale
- L'objectif du traitement antiviral avant TH est de retirer le patient de la liste (retour au stade de cirrhose compensée, sans indication de TH)

# Récidive virale C après TH

	Pré-TH	Post-TH
Intervalle infection / cirrhose	20 ans	10 ans
Intervalle infection / cirrhose décompensée	30 ans	10-15 ans
Intervalle infection / CHC	30 ans	-

Age élevé du donneur

Coinfection VIH

VHC répliquant

Bolus de corticoïdes, OKT3, SAL

# L'indication de TH est retenue. Quelle(s) sont la(les) proposition(s) exactes ?

---

- Vous n'envisagez pas de traitement antiviral avant la TH car la récurrence virale C après TH est rare
- L'évolution vers la cirrhose après TH, en cas de récurrence virale C, est plus lente que chez les non transplantés
- L'objectif du traitement antiviral avant TH est de diminuer la charge virale
- L'objectif du traitement antiviral avant TH est de retirer le patient de la liste (retour au stade de cirrhose compensée, sans indication de TH)

# Traitement antiviral chez les candidats à la TH

---

## ■ Objectifs théoriques

- Prévention de la récurrence virale C après TH (absence de réplication virale)
- Amélioration de la fonction hépatique, retrait de liste ?

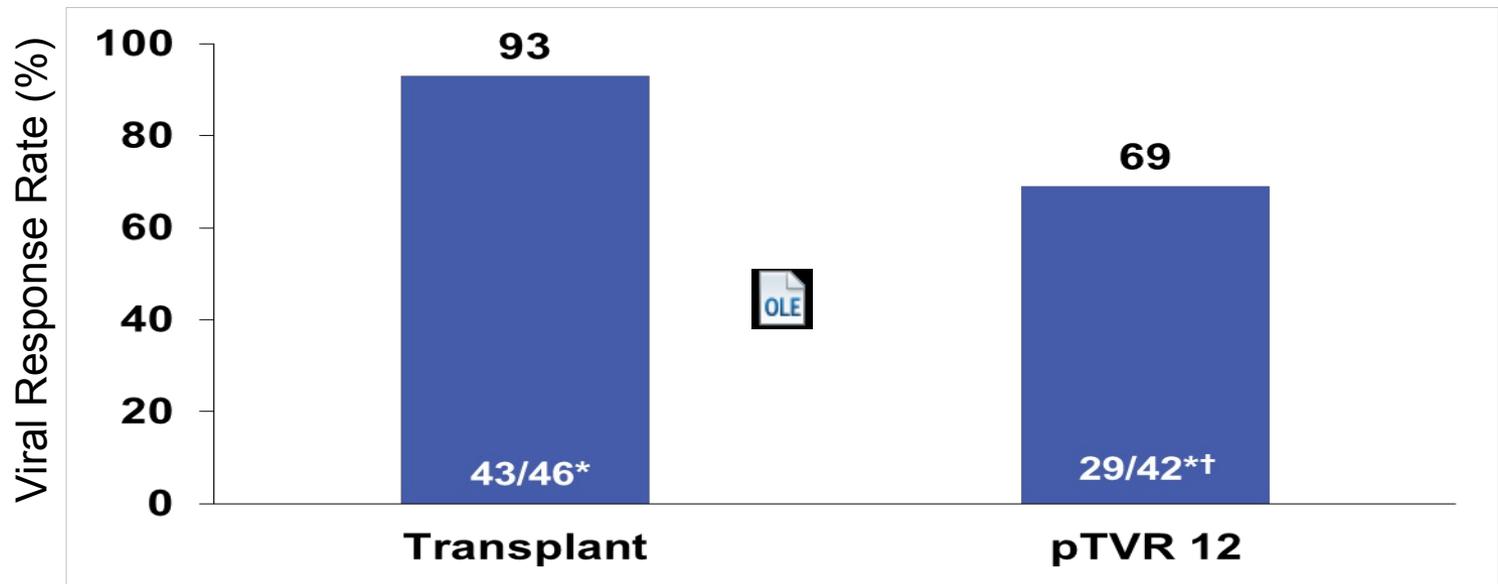
## ■ Options thérapeutiques

- Cirrhose compensée (CHC)
- Cirrhose décompensée

# Le traitement antiviral pré TH prévient la récurrence post TH

- 61 patients VHC inscrits pour CHC (US, Barcelone)
  - Child Pugh A (B7)
  - 73% G1
  - 75% non répondeurs

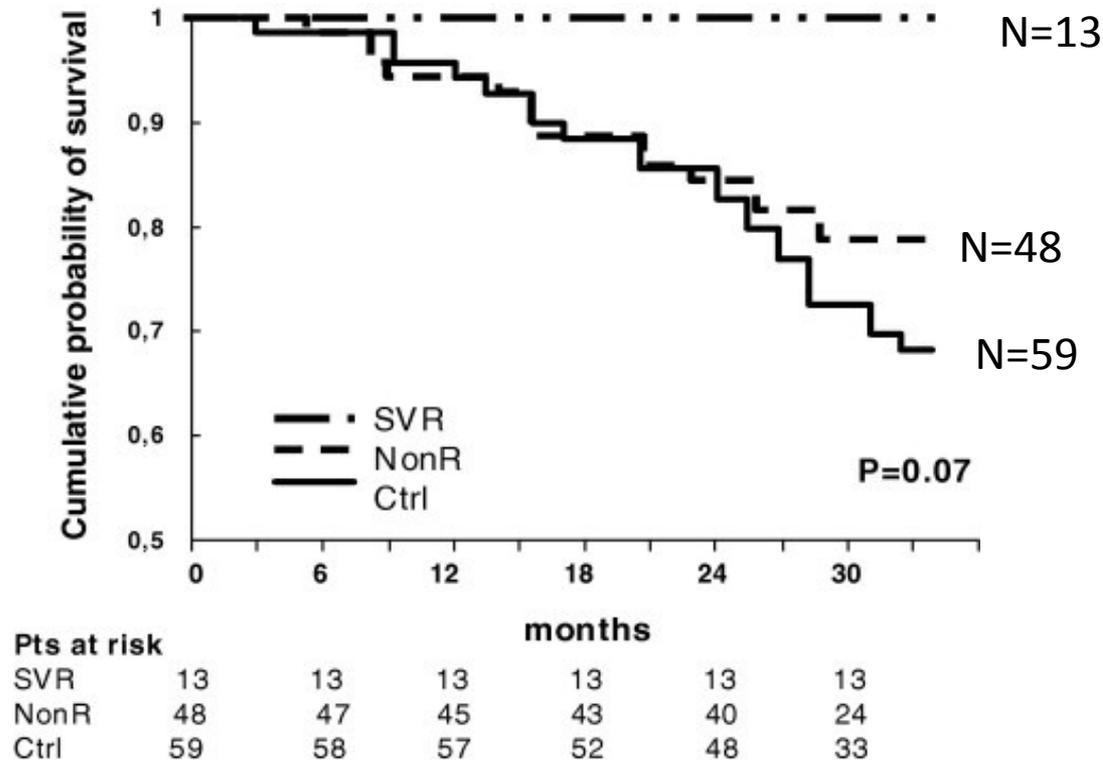
**Sofosbuvir 400 mg + RBV 1000-1200 mg, TH ou 48 sem**



# Le traitement antiviral pré TH prévient la récurrence post TH



# Traitement pré TH : impact sur la survie



**Infections : 14% contrôle vs 28% traités**

**Les infections augmentent de 20% le risque de décès**

**Facteurs de risque d'infection : Child C, MELD > 18**

# Traitement de la cirrhose décompensée

- Patients exclus de la plupart des études
- Données pharmacocinétiques selon la sévérité de la cirrhose

**Table 3. Pharmacokinetics (change in AUC) of DAAs in hepatic impairment (graded according to CTP score) and recommendation.**

Drug	CTP A (5-6 points)	CTP B (7-9 points)	CTP C (≥10 points)
<del>Sofosbuvir [36, 108]</del>	<del>NR</del>	<del>NPD</del>	<del>NPD</del>
Simeprevir [109] <sup>†</sup>	NR	NR	AUC x 3
<del>Daclatasvir [110, 111]<sup>‡</sup></del>	<del>NR</del>	<del>NR</del>	<del>NR</del>
Asunaprevir [112]	NR	AUC x 9.8	AUC x 32
<del>Ledipasvir [113]</del>	<del>NR</del>	<del>NR</del>	<del>NR</del>
ABT-450/r [114] <sup>§</sup>	NR	NR	AUC x 11
Dasabuvir [114]	NR	NR	NR
Ombitasvir [114]	NR	NR	NR
MK-8742 [103]	NR	NR	NPD
MK-5172 [103]	NR	NR	NPD

NR, dose adjustment not required; NPD, no pharmacokinetic data or studies ongoing.

<sup>†</sup>AUC<sub>14</sub> is given.

<sup>‡</sup>AUC<sub>tau</sub> is given.

<sup>§</sup>AUC<sub>inf</sub> is given.



# Traitement de la cirrhose décompensée

## SOF/LDV + RBV

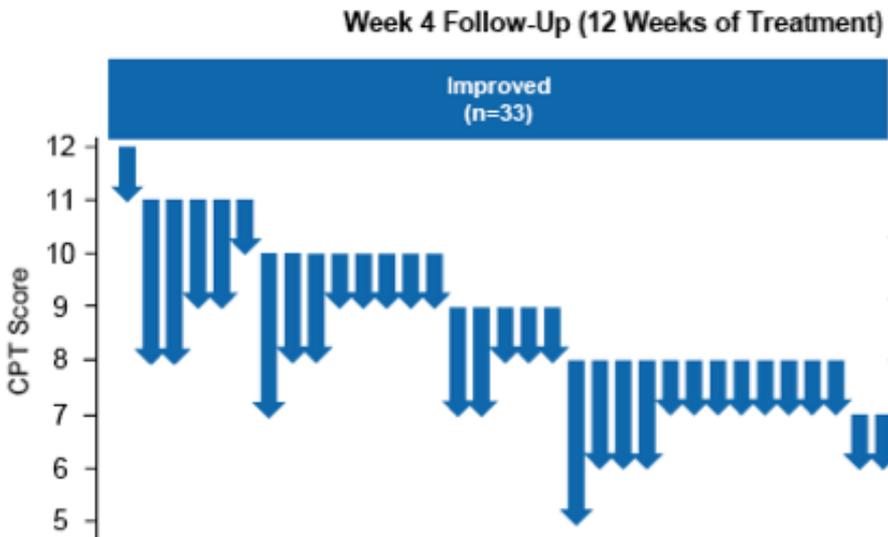
	Child B		Child C	
	12 sem N=30	24 sem N=29	12 sem N=23	24 sem N=26
GT 1a (%)	63	76	65	69
MELD 10-15 (%)	70	55	70	50
MELD 16-20 (%)	10	17	30	46
Child B/C	90/10	93/3	30/70	15/85
RVS 12	87	89	86	87

# Traitement de la cirrhose décompensée

## SOF/LDV + RBV

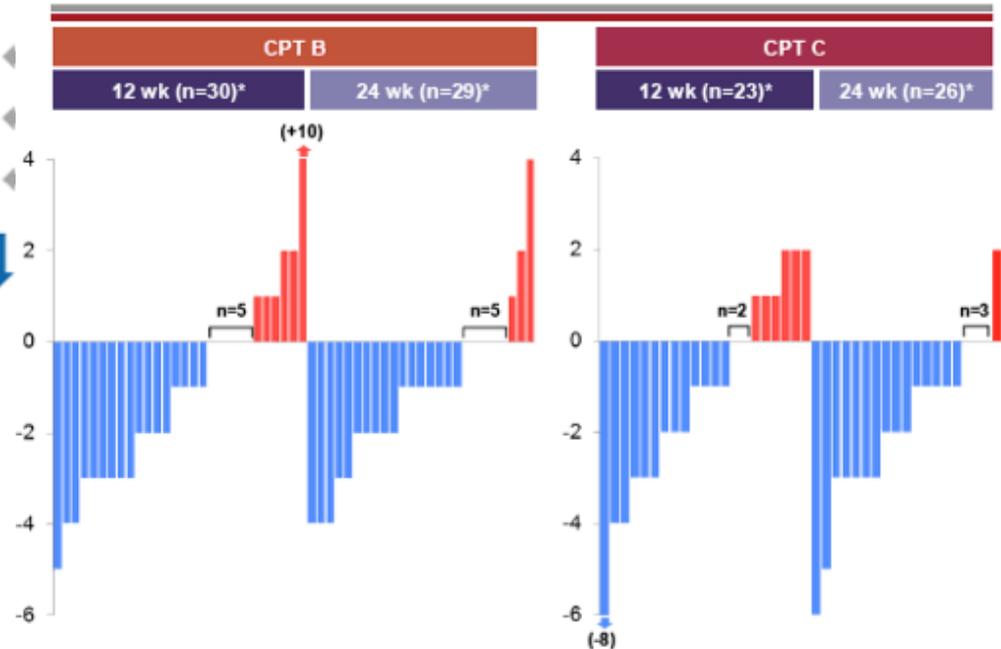
### Results: CPT Scores

Change From Baseline to Follow-Up Week 4



### Laboratory Results: MELD Score

Change From Baseline to Follow-Up Week 4



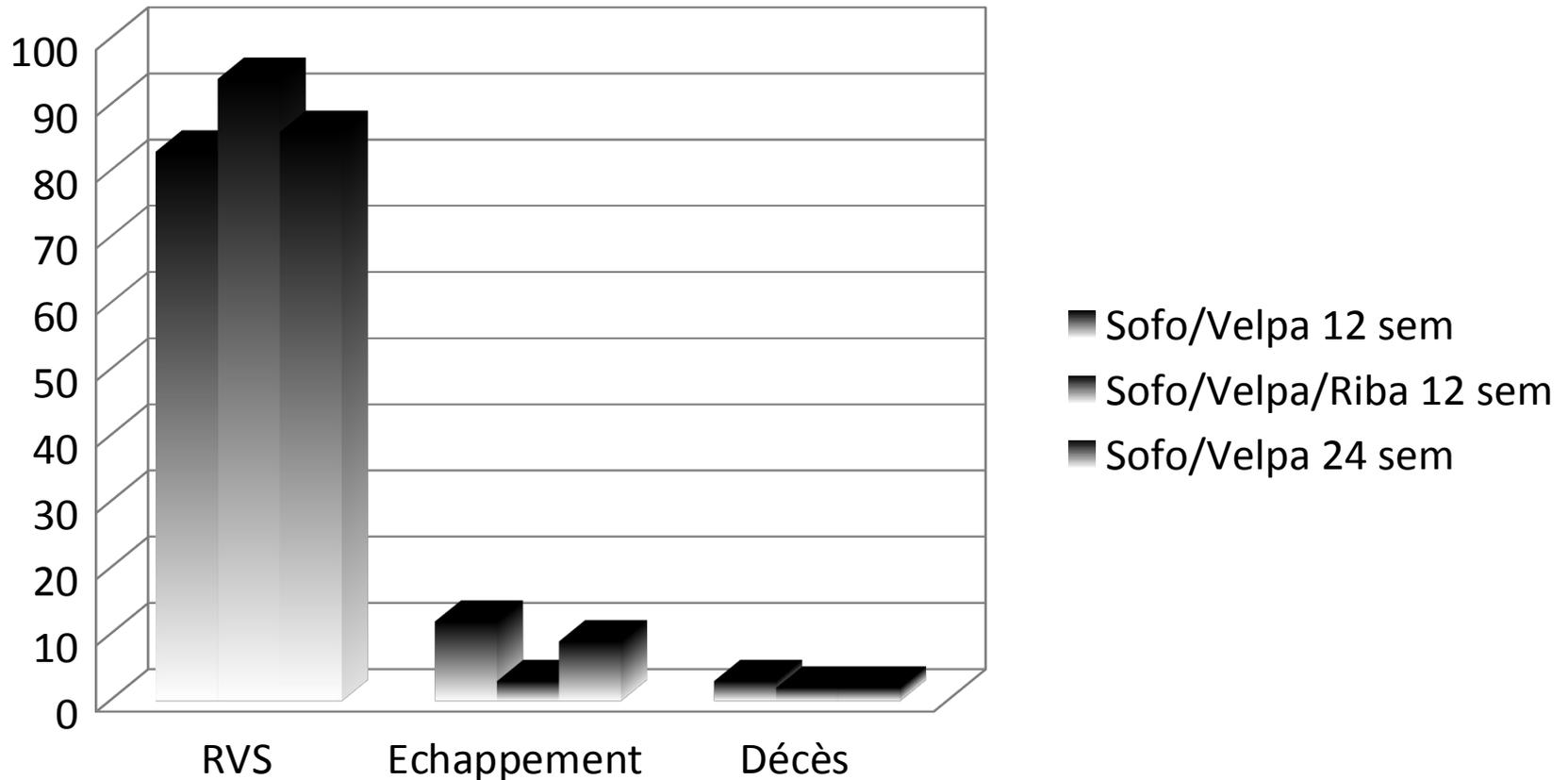
# Traitement de la cirrhose décompensée

## SOF/Velpatasvir +/- Riba

	Sofo-Velpa 12 sem N=90	Sofo-Velpa-Riba 12 sem N=87	Sofo-Velpa 24 sem N=90
Age	58	58	58
% hommes	63	76	70
%G1a/b	76	78	79
%G3	16	15	13
% Child B/C	95/1	88/5	85/7
% MELD 10-15/>15	56/4	62/5	66/6
% ATCD ttt VHC	64	54	47

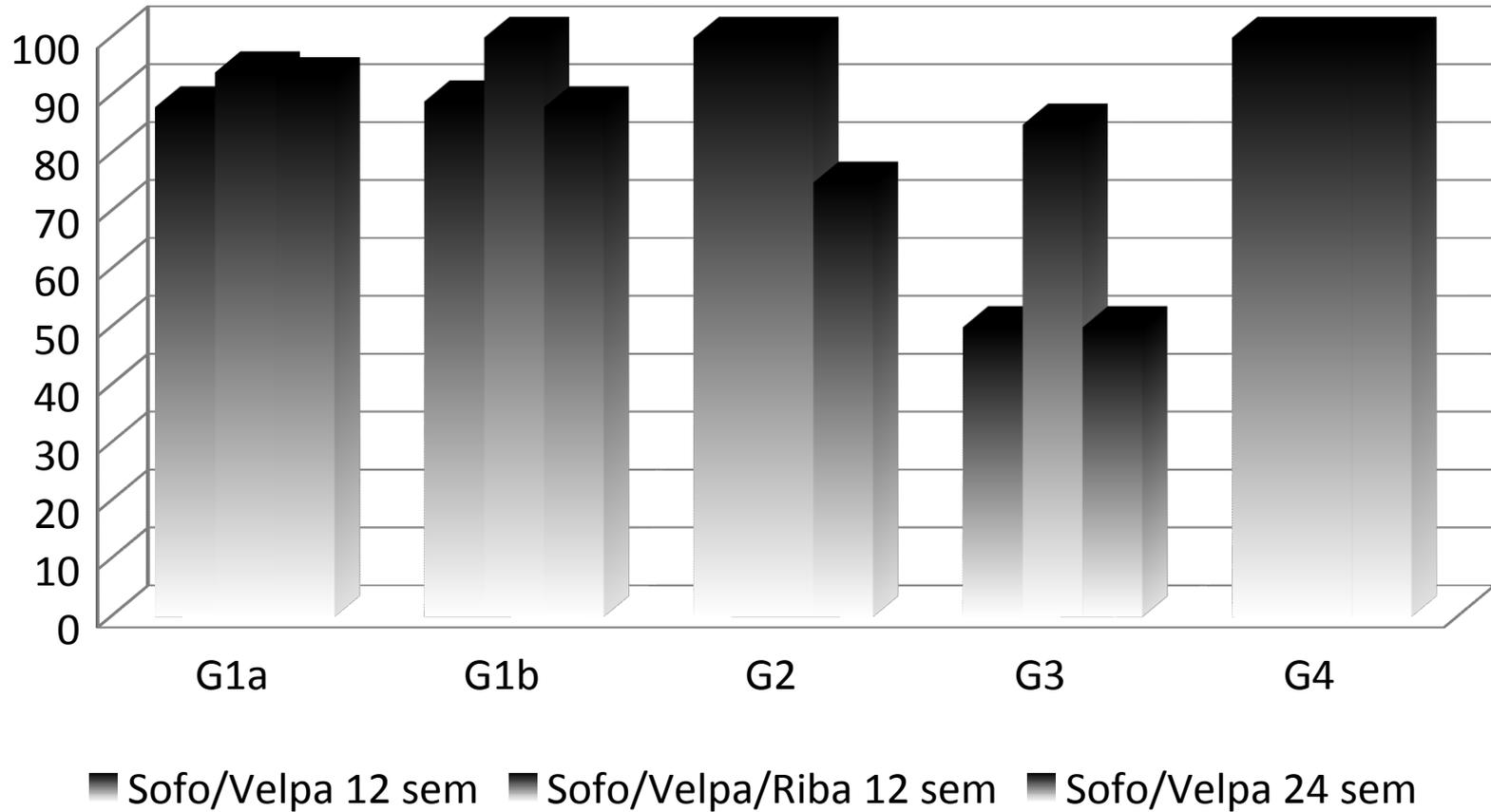
# Traitement de la cirrhose décompensée

## SOF/Velpatasvir +/- Riba



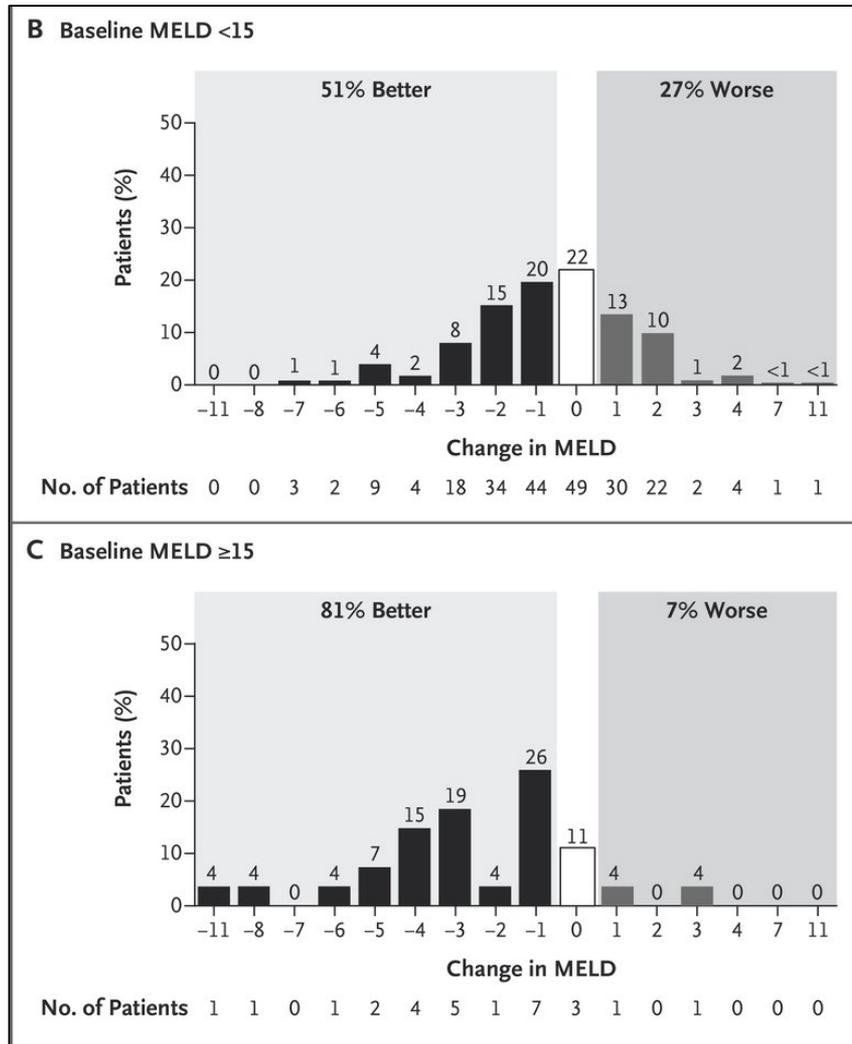
# Traitement de la cirrhose décompensée

## SOF/Velpatasvir +/- Riba



# Traitement de la cirrhose décompensée

## SOF/Velpatasvir +/- Riba



## Impact sur la sortie de liste de TH?

- Amélioration de la fonction hépatique
- sortie de liste ?
- Prise en compte des cofacteurs !
- Impact de l'atrophie hépatique ?

indication de TH à la fin du traitement

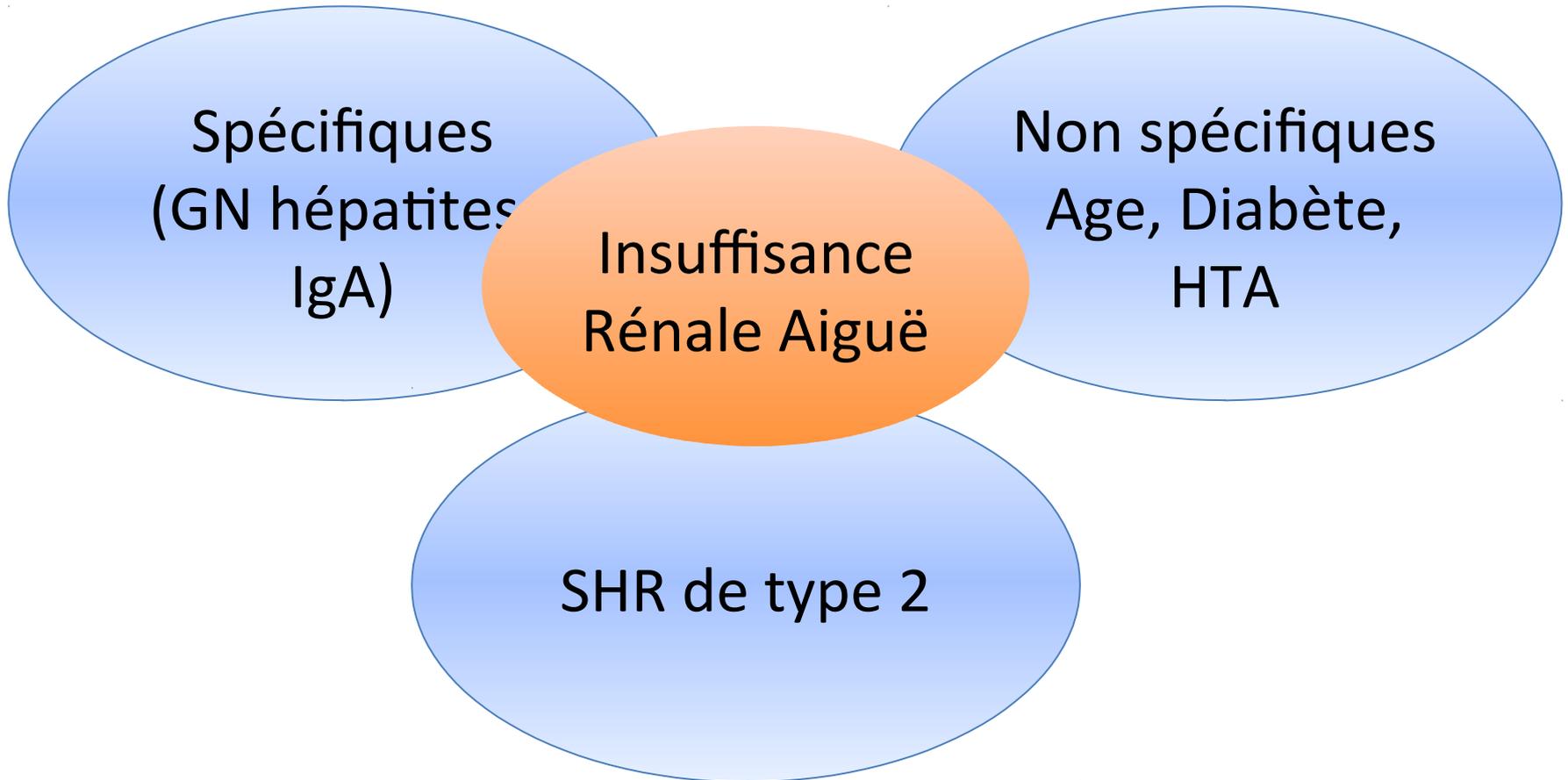
# Traitement de la cirrhose décompensée

---

- Combinaisons envisageables :
  - Sofo/Riba
  - Sofo/dacla +/- Riba
  - Sofo/Ledi +/- Riba
  - *Sofo/Velpa*
- Attention à l'anémie avec la Riba (EPO, doses faibles)
- Quand débiter le traitement chez le patient inscrit sur la liste et quelle durée ?
  - Début le plus rapide possible
  - Arrêt au moment de la TH

# Insuffisance rénale et cirrhose

---



# Evaluation de la Fonction Rénale

## Débit de Filtration Glomérulaire

Variables	MDRD-4	MDRD-6	CKD-EPI
Créatinine	✓	✓	✓
Age	✓	✓	✓
Sexe	✓	✓	✓
Ethnie	✓	✓	✓
Urée		✓	
Albumine		✓	

# Evaluation de la Fonction Rénale

## Débit de Filtration Glomérulaire

	DFGm	MDRD-4	MDRD-6	CKD-EPI
DFG* (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	82	97	74	92
Erreur/DFGm		+ 15	- 9	+ 9
Erreur/DFGm si DFG < 60		+ 23	+ 6	+ 22
Erreur/DFGm si ascite		+ 20	- 3	+ 15

\*Clairance iohexol

38

29

44

# Quel traitement proposer à Mme S ?

- Cirrhose décompensée, MELD 18
- Insuffisance rénale avec DFG < 30 mL/min
- En attente de greffe

**SOF/LDV ou SOF/Dacla**  
**Pas de ribavirine**  
**24 semaines**

- GFR > 30

- GFR < 30

GT1 or 4: GZP/EBV 12 weeks

GT1b: 3D 12 weeks

GT2/3/5/6: SOF (200 mg/d or 400 mg/d or each 2 days ???) + NS5A

SOF/LDV?

*S Pol, PHC 2016*

# Take Home Messages

---

- Les nouveaux traitements antiviraux C, sans interféron, sont efficaces et bien tolérés en cas de cirrhose
- Chez les patients ayant une cirrhose décompensée, ils peuvent être utilisés avec des chances d'amélioration
- Le traitement antiviral prévient la récurrence de l'hépatite C sur le greffon (meilleurs résultats à long terme de la TH)

# Take Home Messages

---

- Avant la TH, il pourrait permettre de faire « échapper à la TH » certains patients (pénurie)
- Les données pharmacocinétiques montrent que les associations SOF/LDV ou SOF/Dacla sont utilisables. Place de SOF/velpatasvir ?
- La ribavirine doit être utilisée avec prudence (insuffisance rénale)
- Pas de recommandation pour les patients ayant une Insuffisance Rénale