



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/mm³)
 - Traitement par IFN + Ribavirine, arrêté à M4 (Plaquettes à 23 000/mm³)
- 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

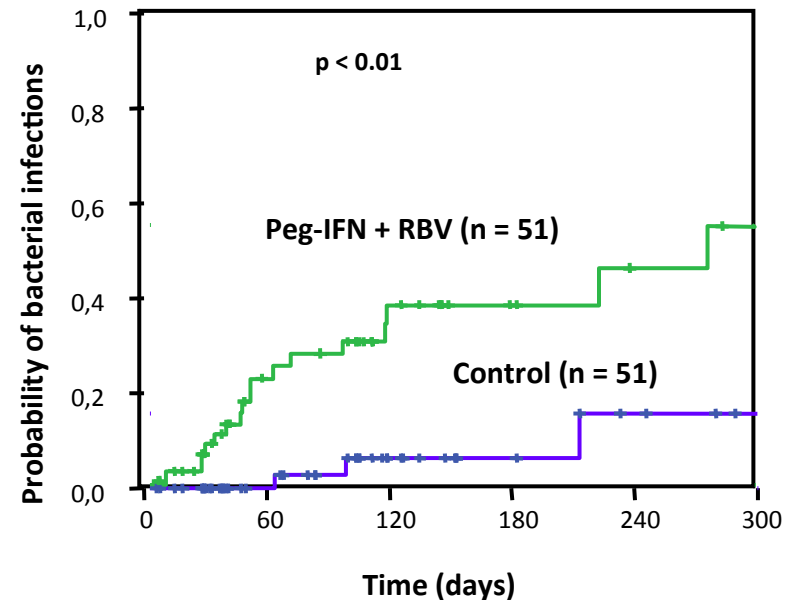
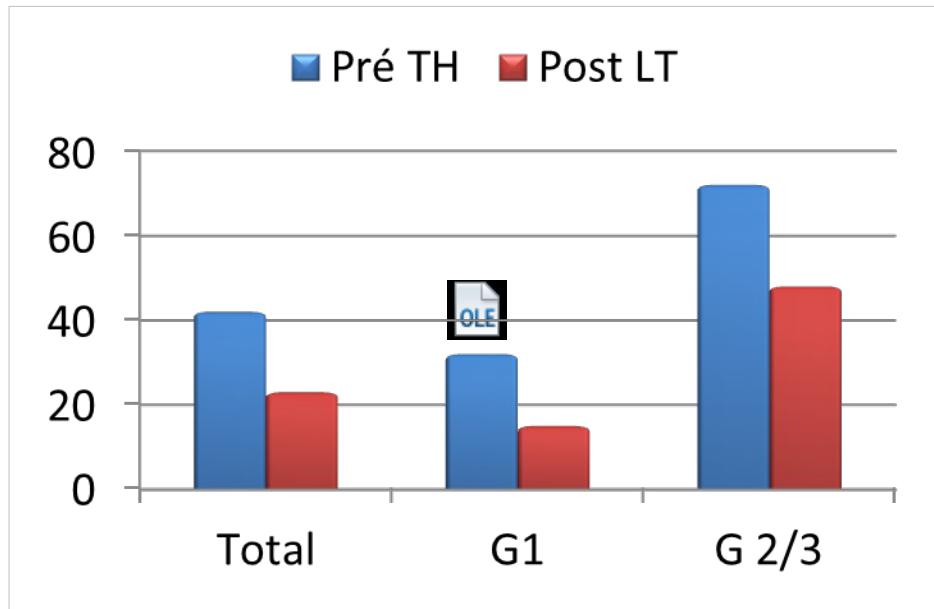


Quel(s) traitement(s) proposez-vous ?

- 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

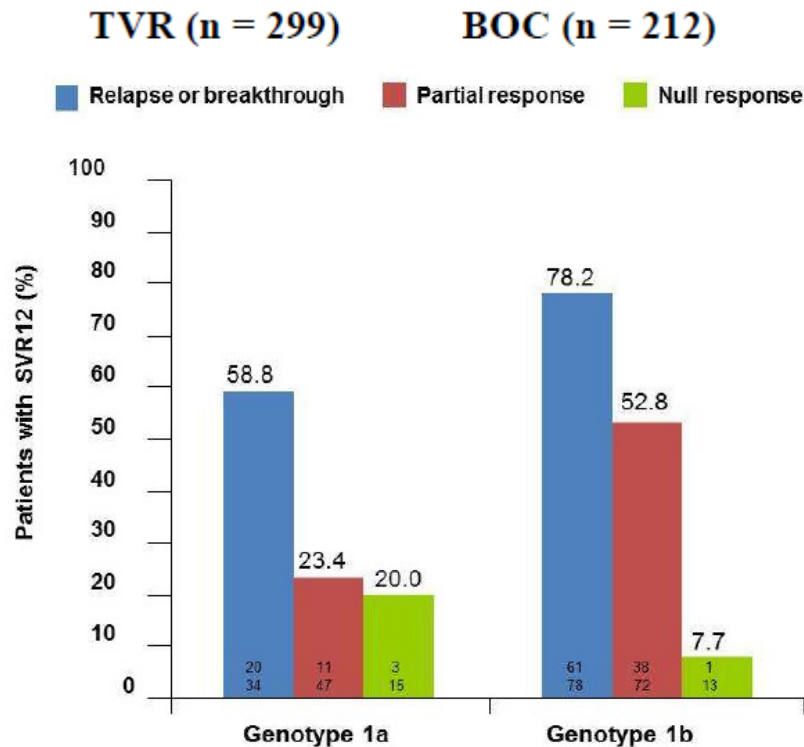
US (n=44) et Barcelone (n=73)
Durée de traitement : 12 sem



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%

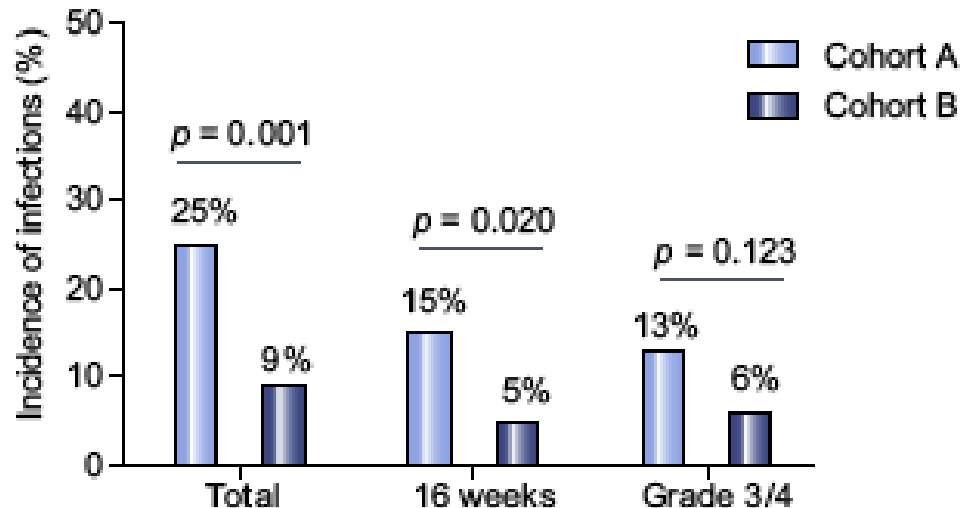
- ✓ Décompensation/infections 10%
- ✓ Décès 2%

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

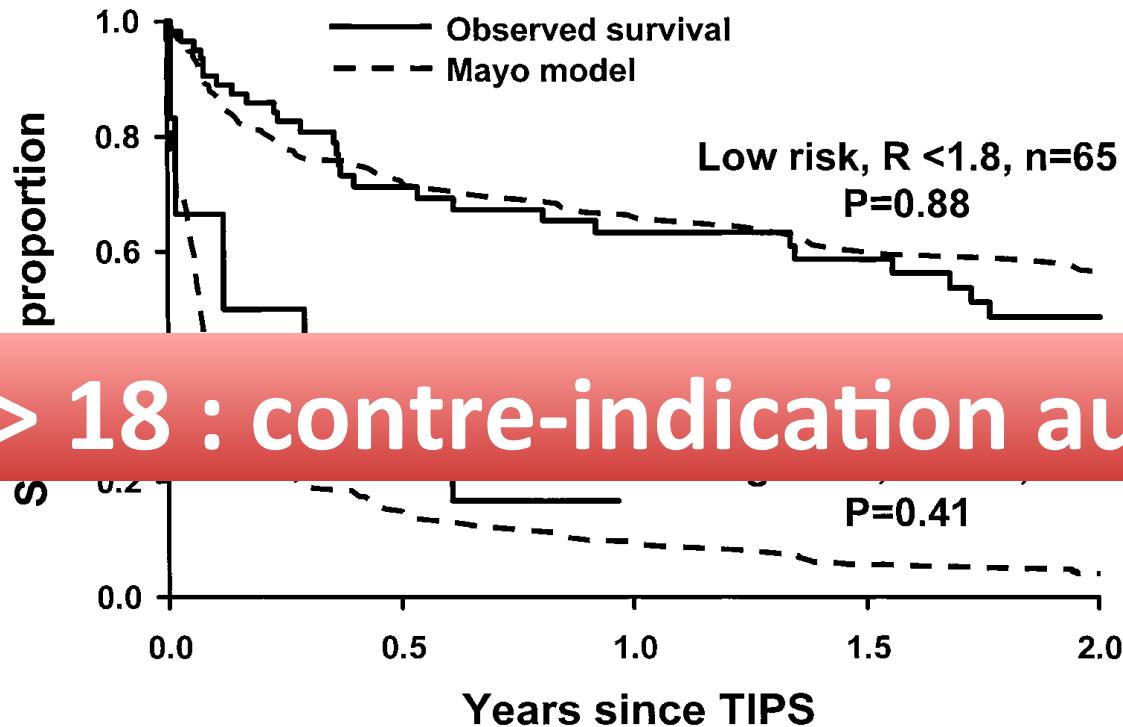


- **Seul facteur prédictif d'infection en analyse multivariée: Trithérapie (OR=3.37)**
- **IP et fonction leucocytaire: arguments in vitro**

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 ?

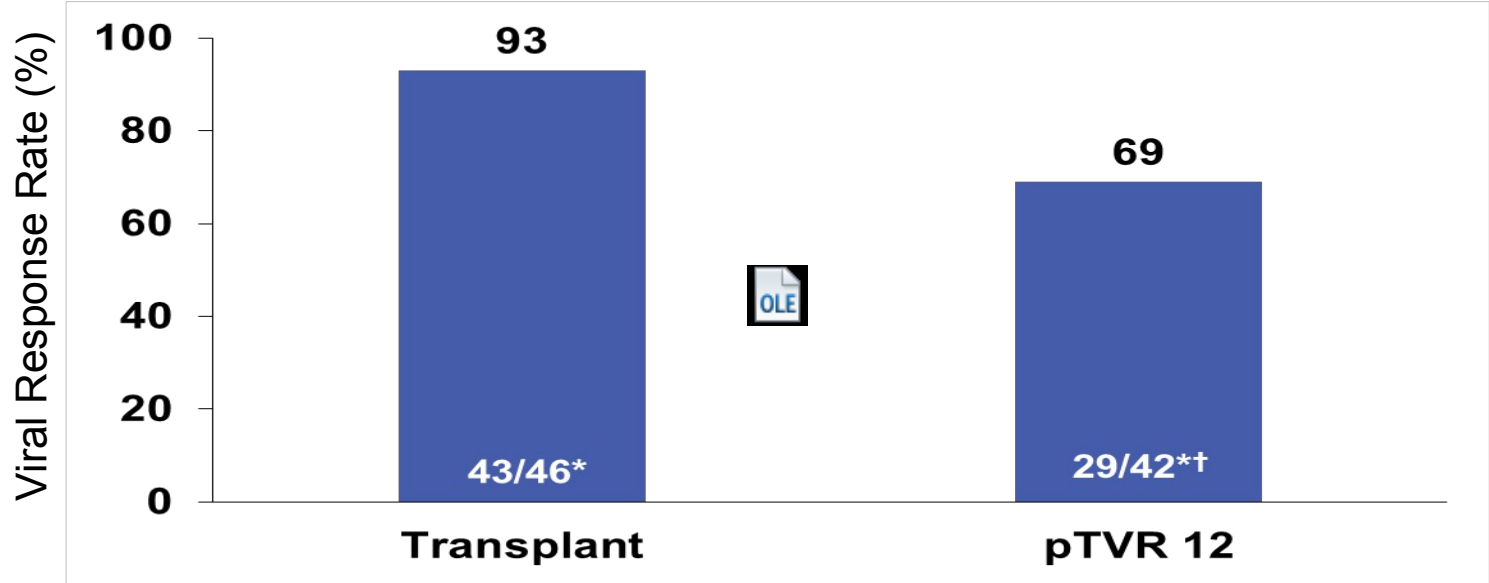
■ Options thérapeutiques

- 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

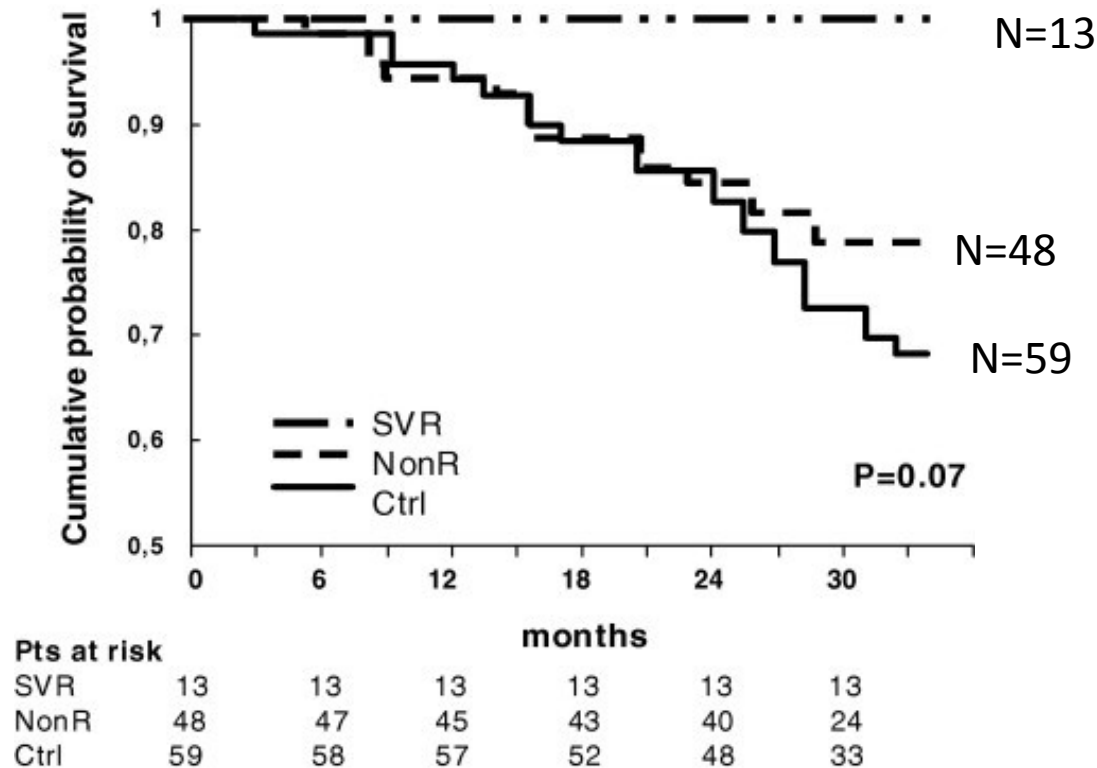
Sofosbuvir 400 mg + RBV 1000-1200 mg, TH ou 48 sem



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) |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Sofosbuvir [36, 108] | NR | NPD | NPD |
| Simeprevir [109] [†] | NR | NR | AUC x 3 |
| Daclatasvir [110, 111][‡] | NR | NR | NR |
| Asunaprevir [112] | NR | AUC x 9.8 | AUC x 32 |
| Ledipasvir [113] | NR | NR | NR |
| ABT-450/r [114] [§] | 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.

[†]AUC₁₄ is given.

[‡]AUC_{tau} is given.

[§]AUC_{inf} is given.

3D + RBV chez les patients ayant une cirrhose Child B

- Etude phase IIIb, G1a et G1b, n=11, RVS=100%
- Effets indésirables chez 5 patients, décompensation de la cirrhose, Hyperbilirubinémie et anémie

Évolution de la bilirubinémie



U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting Your Health

Drug Safety Communications

FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie

0 4 8 12 16 20 24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 80 84 88 92 96 100
Inclusion 4 8 12 16 20 24 28 32 36 38 40 42 44 46 48 50 52 54 56 58 60 62 64 66 68 70 72 74 76 78 80 82 84 86 88 90 92 94 96 98 100
0 12 traitement post-traitement

- La combinaison OMB/PTV/r/DSV et ribavirine est efficace chez les patients ayant une cirrhose Child B mais entraîne des effets indésirables fréquents

Traitement de la cirrhose décompensée

SOF/LDV + RBV

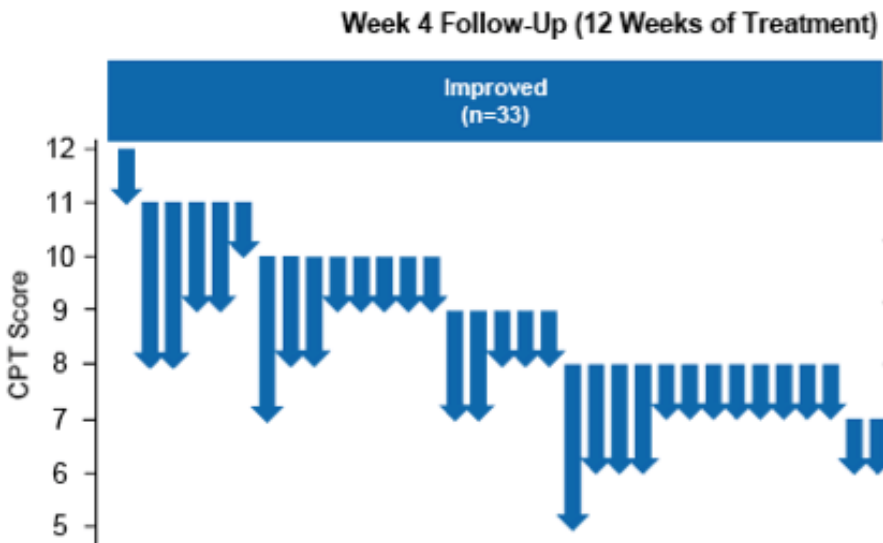
| | Child B | | Child C | |
|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| | 12 sem N=30 | 24 sem N=29 | 12 sem N=23 | 24 sem N=26 |
| GT 1a (%) | 63 | 76 | 65 | 69 |
| MELD 10-15 (%) | 70 | 55 | 70 | 50 |
| MELD 16-20 (%) | 10 | 17 | 30 | 46 |
| Child B/C |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

Traitement de la cirrhose décompensée

SOF/LDV + RBV

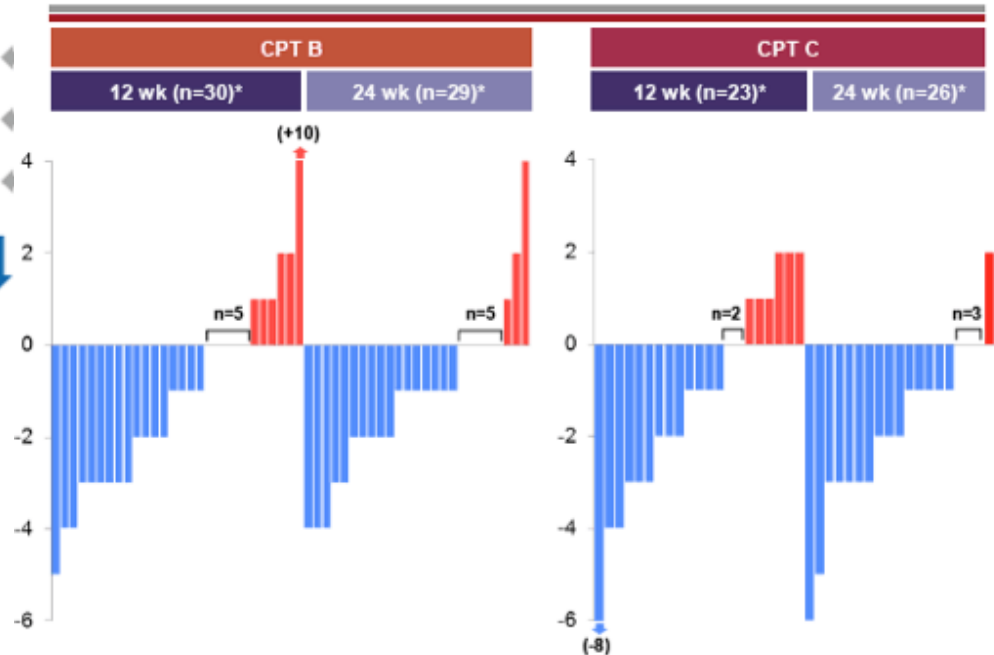
Results: CPT Scores

Change From Baseline to Follow-Up Week 4



Laboratory Results: MELD Score

Change From Baseline to Follow-Up Week 4



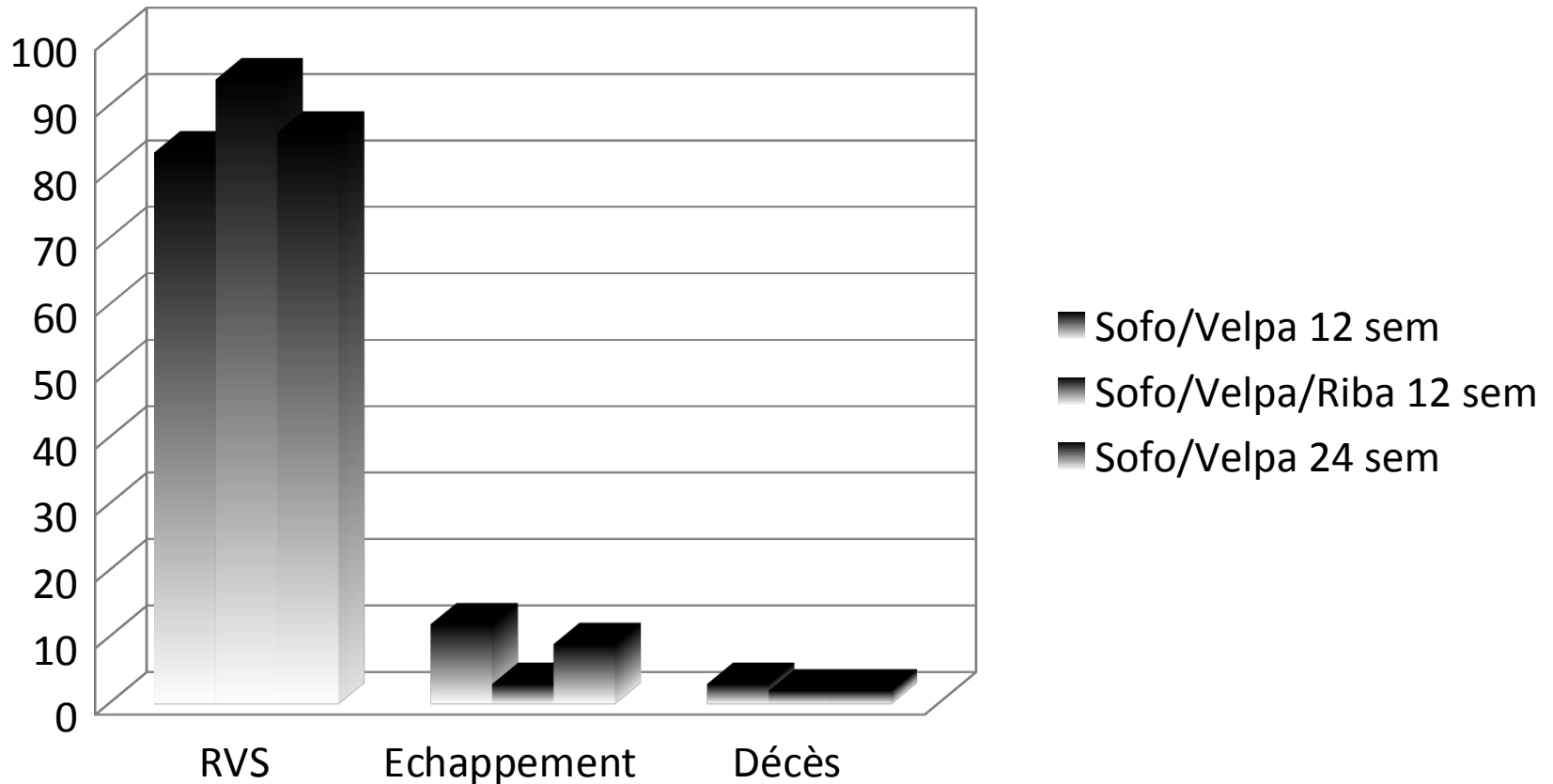
Traitement de la cirrhose décompensée

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 |

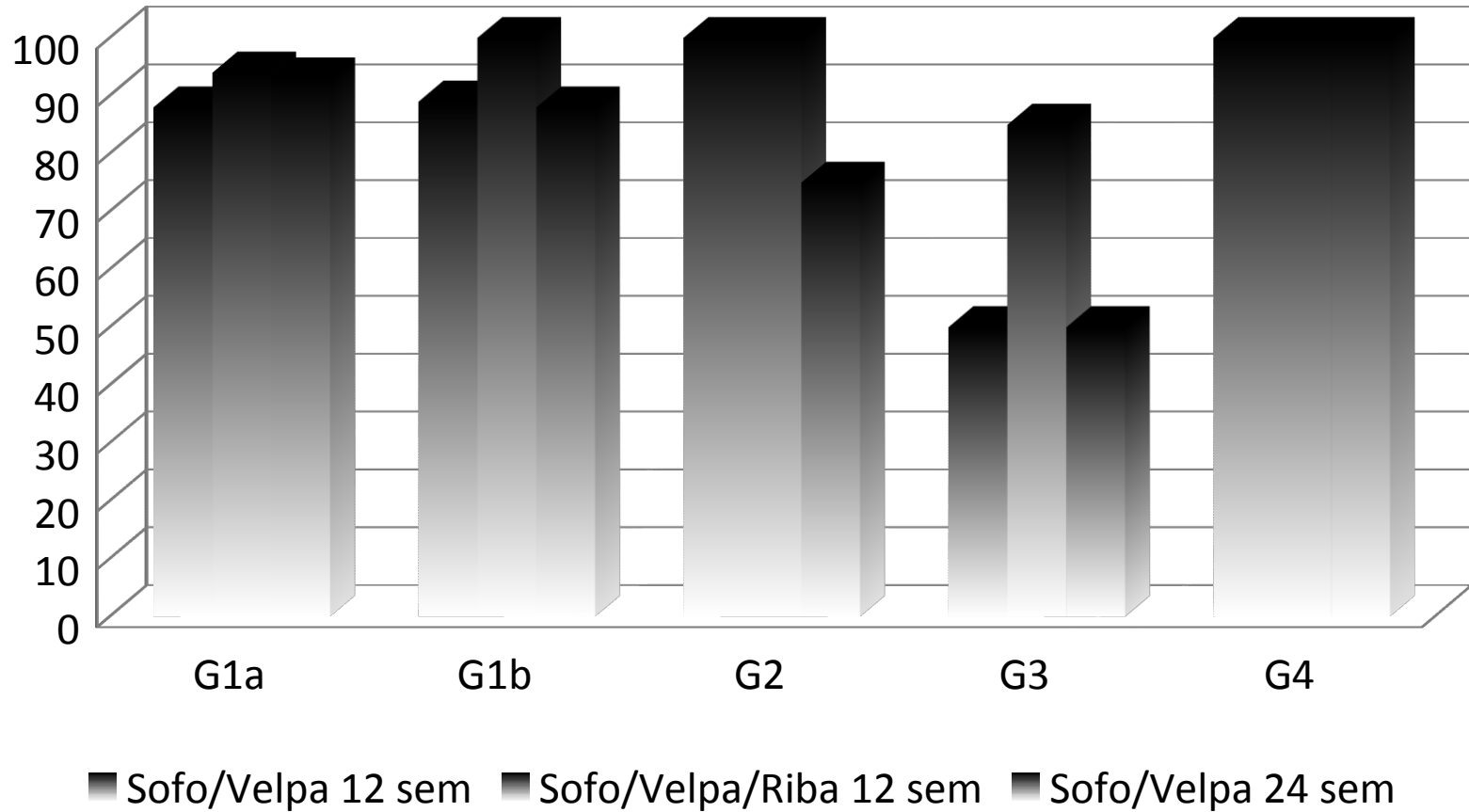
Traitement de la cirrhose décompensée

SOF/Velpatasvir +/- Riba



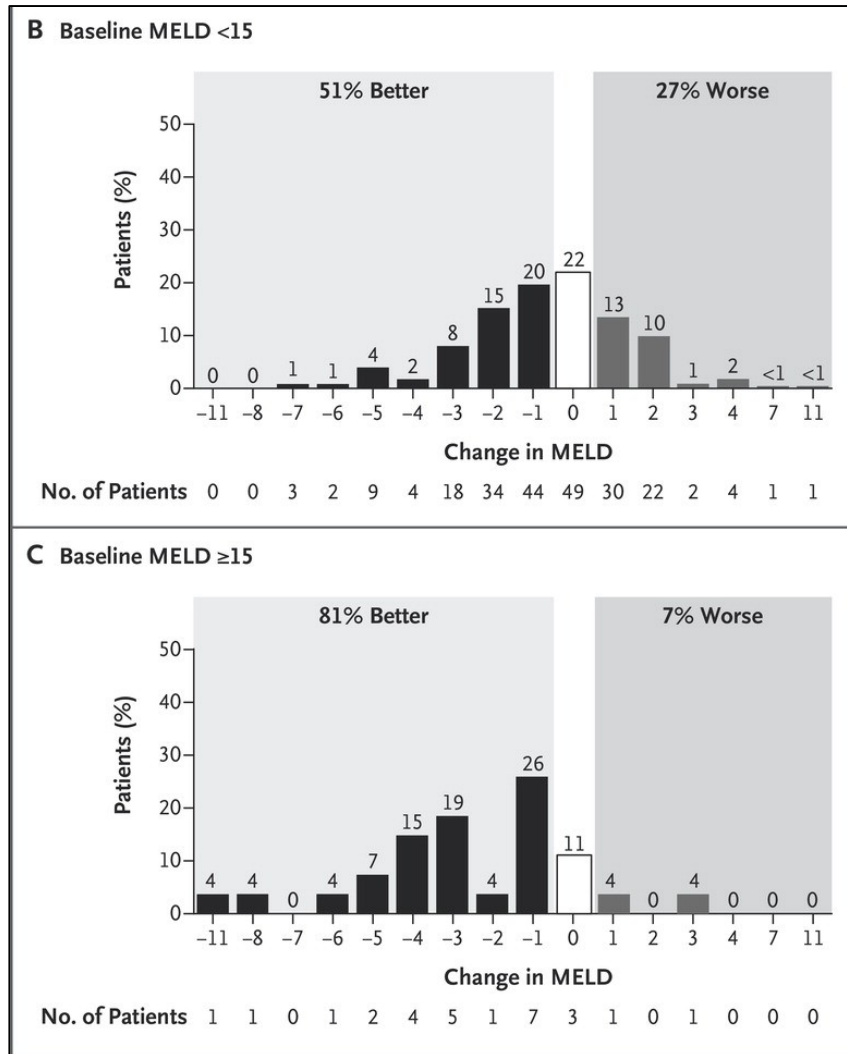
Traitement de la cirrhose décompensée

SOF/Velpatasvir +/- Riba



Traitement de la cirrhose décompensée

SOF/Velpatasvir +/- Riba



Impact sur la sortie de liste de TH?

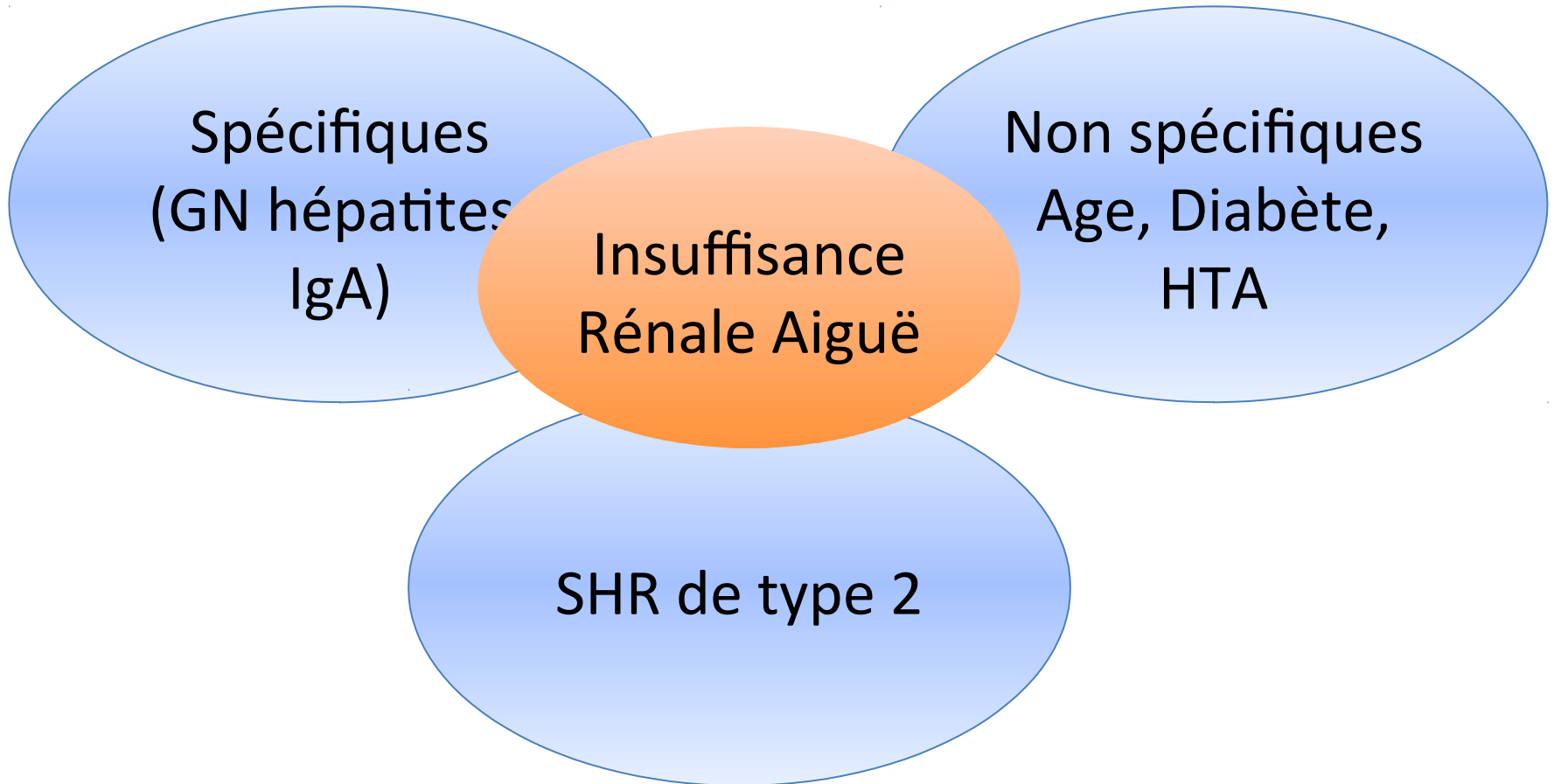
- Amélioration de la fonction hépatique
- sortie de liste ?
- Prise en compte des cofacteurs !
- Impact de l'atrophie hépatique ?

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 ²) | 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 d'une 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