

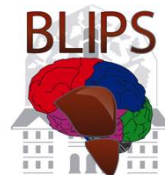


2 0 1 7  
2<sup>ème</sup> JEUNES  
HÉPATOLOGUES  
CONFÉRENCE  
Du 29 juin au 1<sup>er</sup> juillet 2017  
Saint-Maximin-la-Sainte-Baume

# Intérêt des antiviraux chez les patients ayant une cirrhose virale C décompensée

Pr Dominique THABUT

UF de Soins Intensifs d'hépatogastroentérologie  
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, Paris,  
France

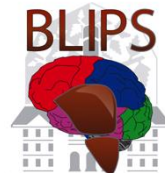




# Conflits d'intérêt



- BMS, AbbVie, Gilead, Gore, Eumedica, MSD, Janssen



Développement  
d'une cirrhose

Développement de  
complications

Cirrhose compensée

Cirrhose  
décompensée

Transplantation/d  
écès

NO Varices

Varices

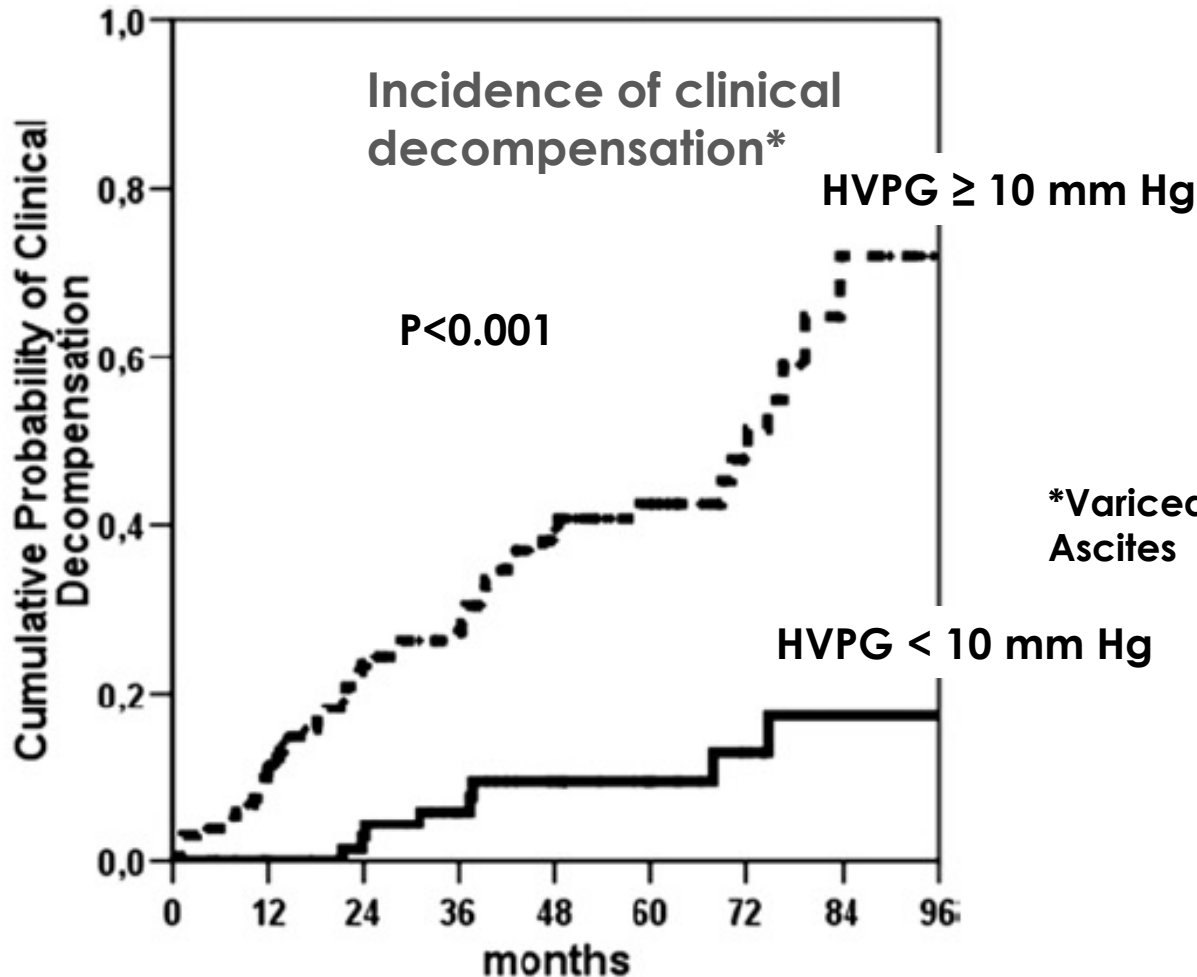
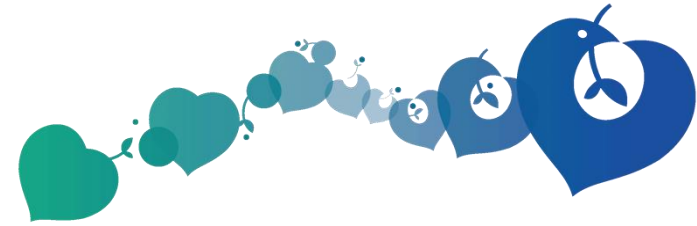
Ascite  
Hémorragie digestive  
Encéphalopathie

CHC

1. Bénéfices du traitement antiviral chez les patients ayant une maladie décompensée
2. Efficacité et tolérance du traitement antiviral chez les patients ayant une maladie décompensée
3. Problème des patients sur liste de TH

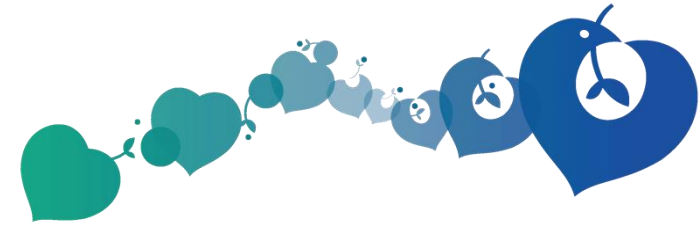
1. Bénéfices du traitement antiviral chez les patients ayant une maladie décompensée
2. Efficacité et tolérance du traitement antiviral chez les patients ayant une maladie décompensée
3. Problème des patients sur liste de TH

# Le gradient de pression hépatique: FDR de décompensation



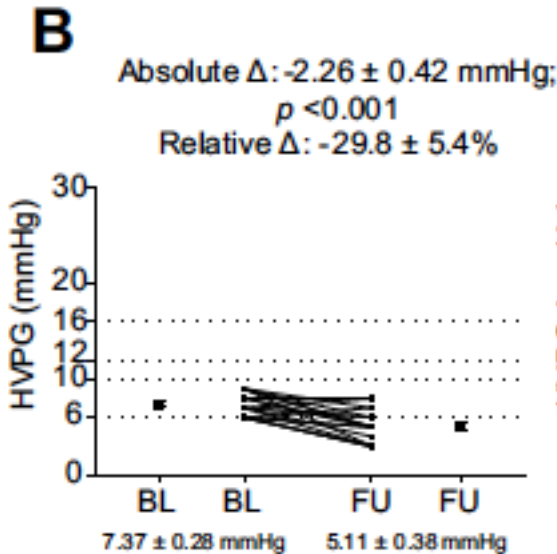


# Traitement antiviral C et gradient de pression hépatique

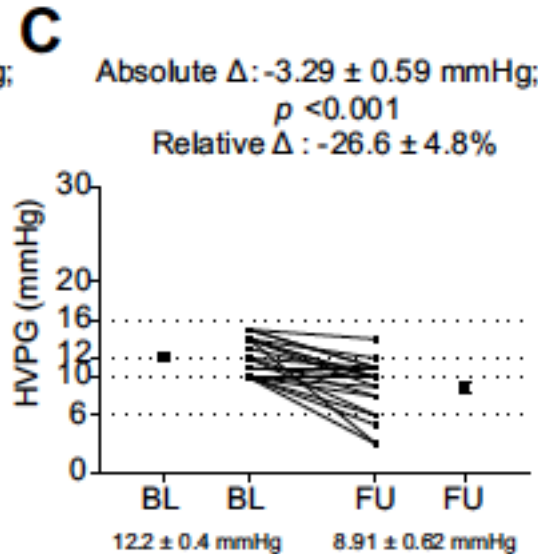


- ❖ 50 malades avec cirrhose virale C et HTP (GPSH)  $\geq 6$  mmHg; SVR 12=92% (AADs)

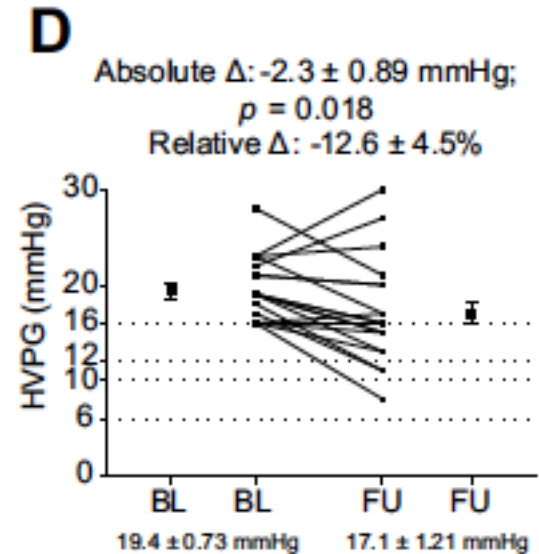
## Variation du GPSH



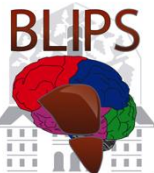
GPH: 6-9 mmHg



GPH: 10-15 mmHg



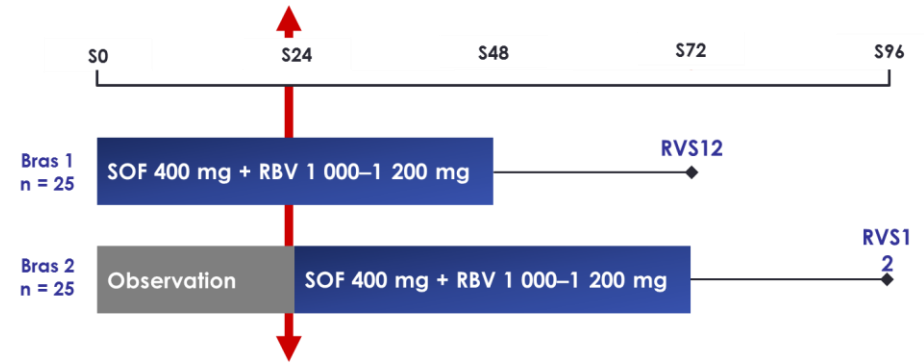
GPH > 15 mmHg



# Bénéfices cliniques de la virosuppression



- ❖ 50 patients avec cirrhose  $\pm$  décompensée
- ❖ Child-Pugh A et B, gradient HTP > 6 mmHg,
- ❖ VO ou gastriques (78% pts avec GPH>12, GPH médian=16)

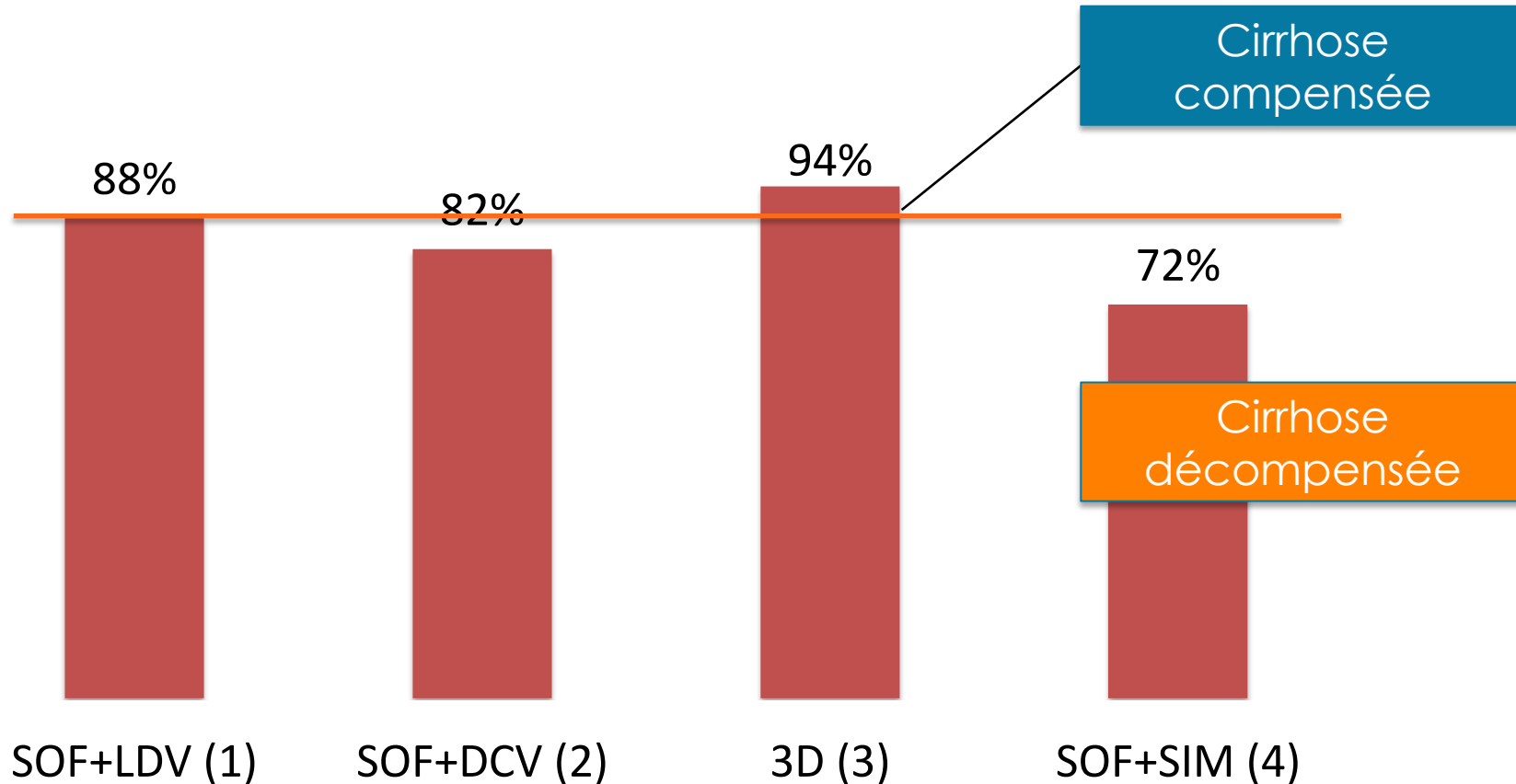


Patients , n	Ascite		Encéphalopathie hépatique	
	SOF + RBV (n = 25)	Observation (n = 25)	SOF + RBV (n = 25)	Observation (n = 25)
Initial	6	9	5	2
Semaine 12	5	8	3	3
Semaine 24	0	7	0	4



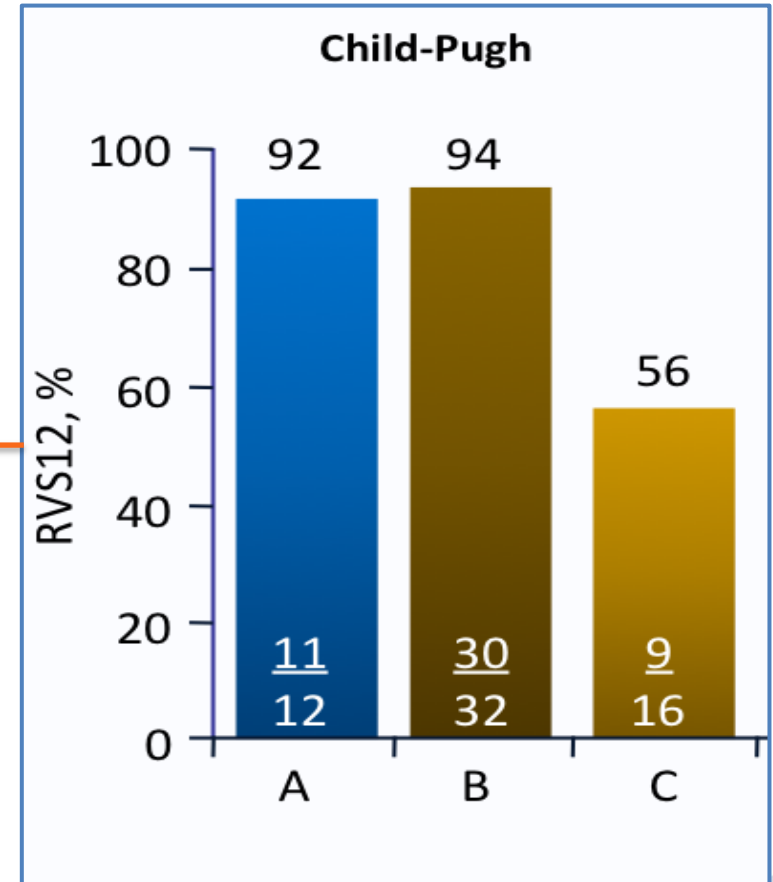
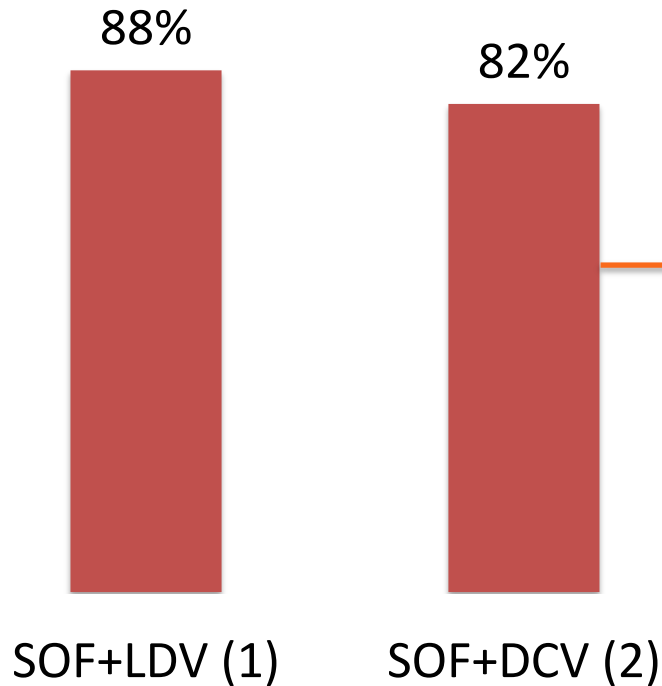
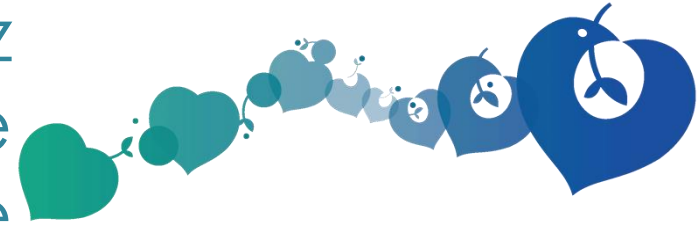
1. Bénéfices du traitement antiviral chez les patients ayant une maladie décompensée
2. Efficacité et tolérance du traitement antiviral chez les patients ayant une maladie décompensée
3. Problème des patients sur liste de TH

# Efficacité des AADs chez les patients cirrhotiques

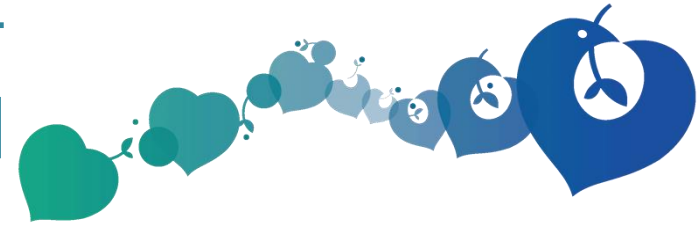


(1) Charlton M. Gastroenterology 2015; (2) Poordad F, Hepatology 2016 Abs. L08; (3) Poordad F NEJM 2014 (4) Saxena V, Hepatology 2015

# Efficacité des AADs chez les patients ayant une cirrhose décompensée

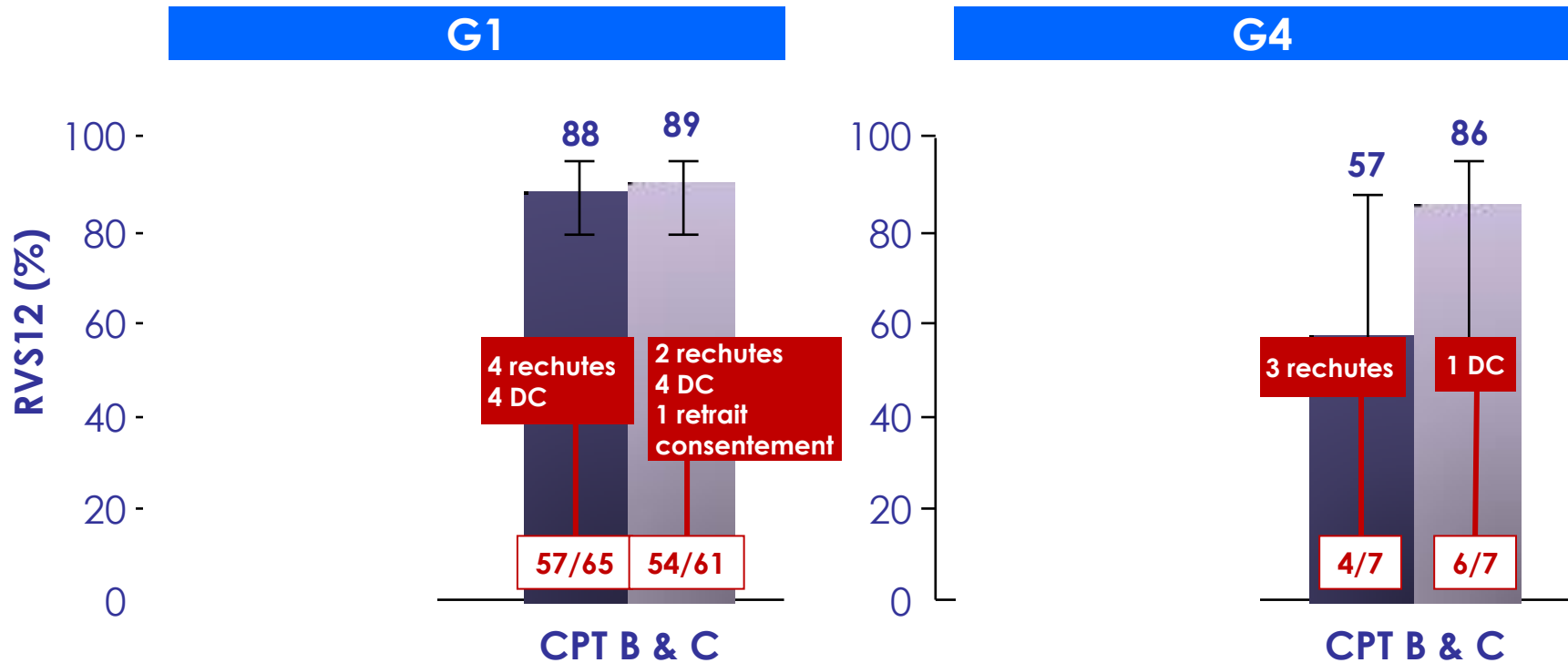


(1) Charlton M. Gastroenterology 2015; (2) Poordad F, Etats-Unis, EASL 2015, Abs. L08;



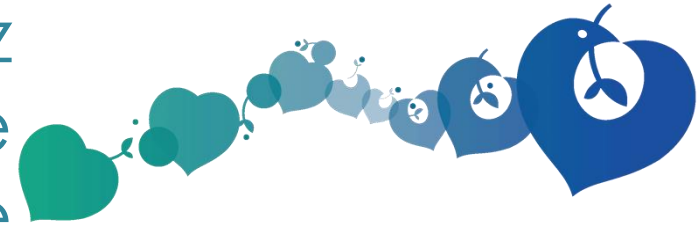
## Etude SOLAR 2

SOF + LDV + RBV ■ 12 sem. ■ 24 sem.

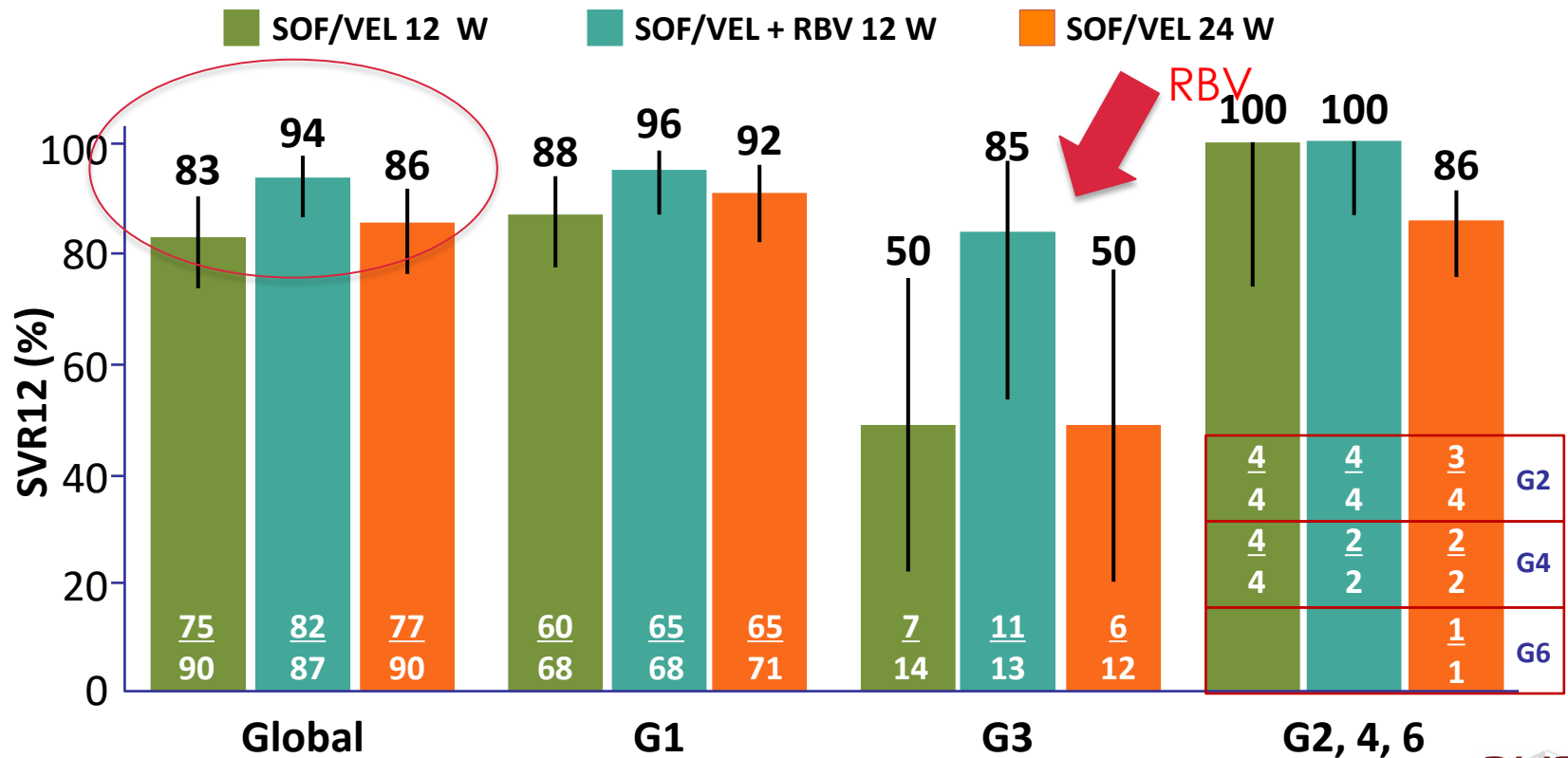


➤ 12 sem, RBV

# Effacité des AADs chez les patients ayant une cirrhose Child B: 2<sup>e</sup> vague

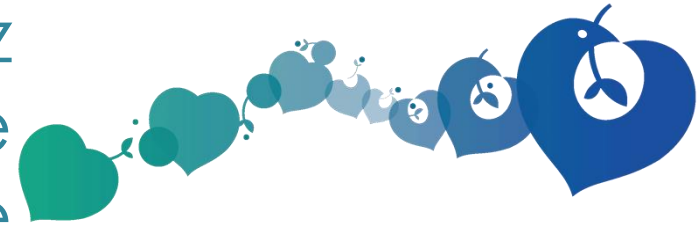


## ASTRAL 4 : sofosbuvir/velpatasvir

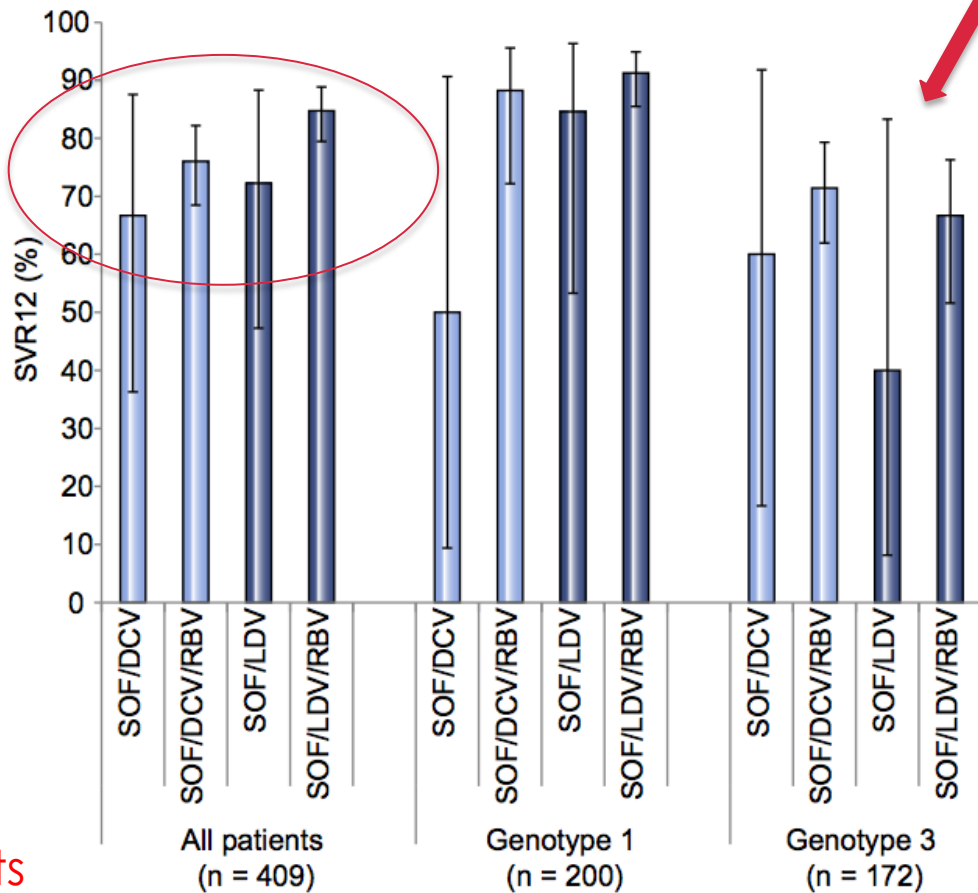


➤ RVS 85%, RBV, 24 sem pas mieux

# Efficacité des AADs chez les patients ayant une cirrhose décompensée



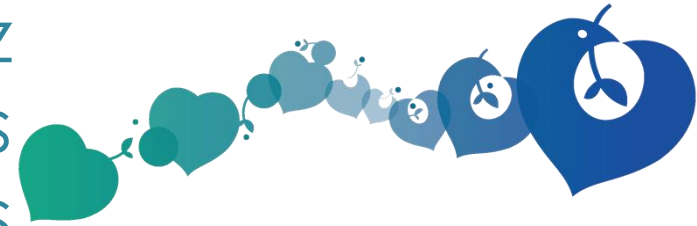
- Early Access Program UK
- 409 pts avec cirrhose décompensée Child >B7
- Régimes Sof, Dcv, Ldv  
12 sem
- RVS: 91% G1, 68% G3



All treatment durations = 12 weeks

- Efficacité < autres patients
- 12 sem avec RBV
- Pb du G3

# Tolérance des AADs chez les patients les plus sévères

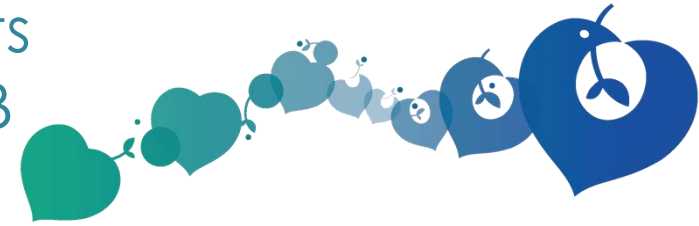


## Pharmacocinétique des AADs

	Hepatic function impairment			Avoid
	Mild	Moderate	Severe	
				➤ 24% AE, liés à RBV
Simeprevir <sup>1</sup>		+ 2.44	+ 5.22	Child C
Sofosbuvir <sup>2</sup>		+ 1.26	+ 1.43	
Ledipasvir <sup>3</sup>	No adjustment			
Paritaprevir/r <sup>4</sup>	- 0.71	+ 1.62	+ 10.23	Child C
Ombitasvir <sup>4</sup>	+ 0.92	+ 0.70	+ 0.45	
Dasabuvir <sup>4</sup>	+ 1.17	+ 0.84	+ 4.19	Child C?
Asunaprevir <sup>5</sup>	- 0.79	+ 9.8	+ 32	Child B/C
Daclatasvir <sup>5</sup>	- 0.57	- 0.62	- 0.64	



# 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

5



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

## Drug Safety Communications

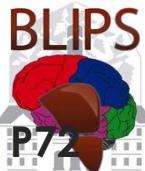
**FDA Drug Safety Communication: FDA warns of serious liver injury risk with hepatitis C treatments Viekira Pak and Technivie**

post-  
traitement

post-  
traitement

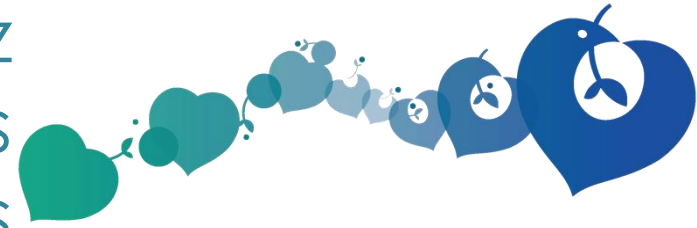
→ La combinaison OMB/PTV/r/DSV et ribavirine est efficace chez les patients ayant une cirrhose Child B mais entraîne des effets indésirables fréquents

➤ IP contre-indiqués si Child C



AASLD 2015, Mantry PS et al., abstr. P72





- 5 cas rapportés
- Role de l'amiodarone
- BB ?
- Autre ?

## Bradyarrhythmias Associated with Sofosbuvir Treatment

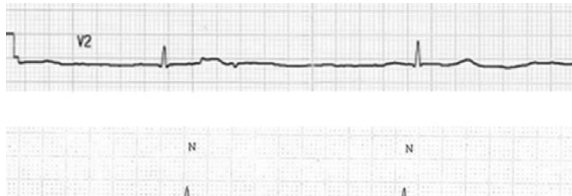
Hélène Fontaine, M.D.  
Denis Duboc, Ph.D.  
Stanislas Pol, Ph.D.

Hôpital Cochin  
Paris, France  
helene.fontaine@cch.aphp.fr

and Others

for the Cochin Hepatology and Cardiology Group

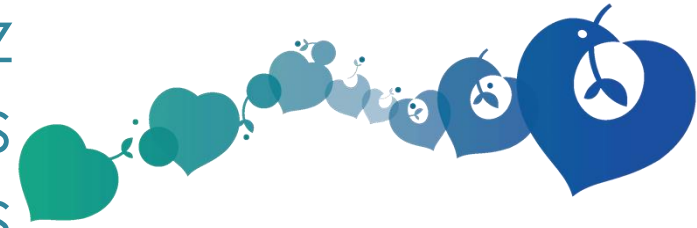
Gastroenterology 2015;149:1378–1380



## Extreme Bradycardia After First Doses of Sofosbuvir and Daclatasvir in Patients Receiving Amiodarone: 2 Cases Including a Rechallenge

Sophie Renet,<sup>1,\*</sup> Marie-Camille Chaumais,<sup>1,2,3,\*</sup> Teresa Antonini,<sup>3,4,5</sup> Alexandre Zhao,<sup>6</sup> Laure Thomas,<sup>7</sup> Arnaud Savoure,<sup>8</sup> Didier Samuel,<sup>3,4,5</sup> Jean-Charles Duclos-Vallée,<sup>3,4,5</sup> and Vincent Algalarrondo<sup>3,6,9</sup>

- Alertes ANSM, EMA, FDA
- ECG avant traitement par Sofosbuvir
- Pace Maker si amiodarone



[ Selected Reports ]

CHEST

- 3 + 1 patients cirrhotiques avec comorbidités

## Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir

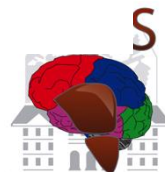


Sébastien Renard, MD, MSc; Patrick Borentain, MD, PhD; Erwan Salaun, MD; Sanaa Benhaourech, MD; Baptiste Maille, MD; Albert Darque, MD; Sylvie Bregigeon, MD; Philippe Colson, PharmD, PhD; Delphine Laugier, MD; Martine Reynaud Gaubert, MD, PhD; and Gilbert Habib, MD

- Pas d'aggravation HTAP chez 13 pts
- Apparition HTAP chez 3 pts F3-F4, résolutive

## Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection and Pulmonary Arterial Hypertension

Laurent Savale MD, PhD<sup>a, b, c</sup>, Marie-Camille Chaumais PharmD, PhD<sup>c, d, e</sup>, David Montani MD, PhD<sup>a, b, c</sup>, Xavier Jaïs MD<sup>a, b, c</sup>, Christophe Hezode MD, PhD<sup>h</sup>, Teresa-Maria Antonini MD<sup>a, f, g</sup>, Audrey Coilly MD<sup>a, f, g</sup>, Jean-Charles Duclos-Vallée MD, PhD<sup>a, f, g</sup>, Didier Samuel MD, PhD<sup>a, f, g</sup>, Gerald Simonneau MD<sup>a, b, c</sup>, Marc Humbert MD, PhD<sup>a, b, c</sup>, Olivier Sitbon MD, PhD<sup>a, b, c</sup>



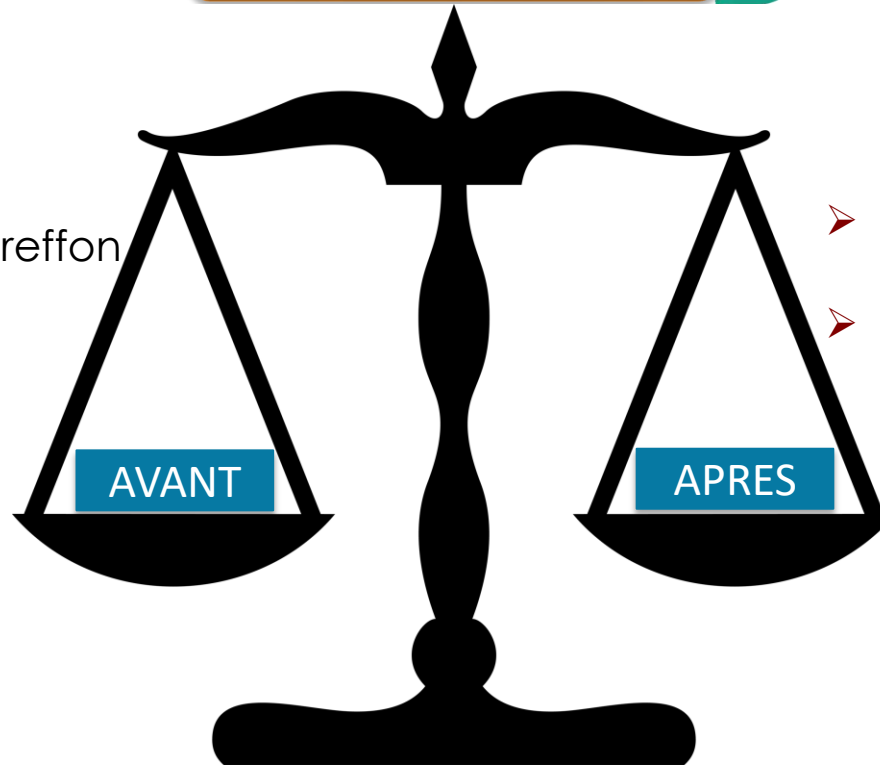
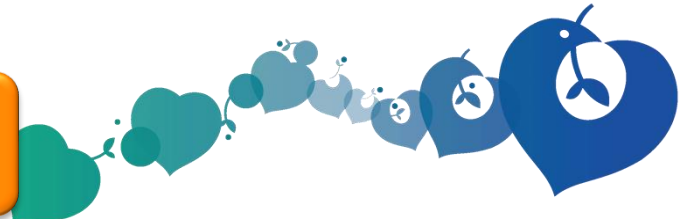
# AADs chez les patients les plus sévères



- AADs et maladie décompensée
  - Efficacité bonne, inférieure toutefois à celle observée avec les pts non décompensés
  - Nécessité de RBV
  - Tolérance bonne
  - Pas d'IP/nouveaux schémas

1. Bénéfices du traitement antiviral chez les patients ayant une maladie décompensée
2. Efficacité et tolérance du traitement antiviral chez les patients ayant une maladie décompensée
3. Problème des patients sur liste de TH

## Epoque des AADs



- Eviter l'infection du greffon
- Eviter la transmission
- Eviter la greffe ?

- Ne pas bloquer l'accès au greffon
- Utiliser un greffon dérogatoire VHC

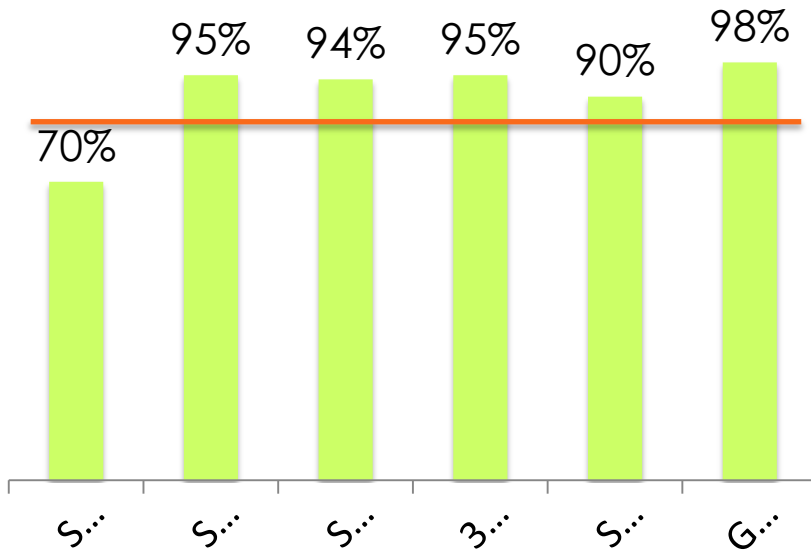
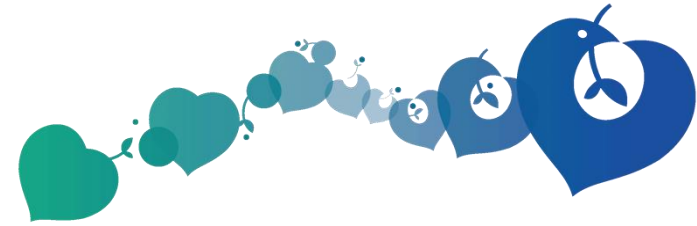
Insuffisance  
hépatique

CHC

Ascite  
réfractaire

EH

# Traitement par AADs après TH



Sofosbuvir

Sofosbuvir/Ledipasvir  
Velpatasvir

Daclastavir

Simeprevir

Ombitasvir,  
paritaprevir, ritonavir,  
dasabuvir

Grazoprevir, Elbasvir

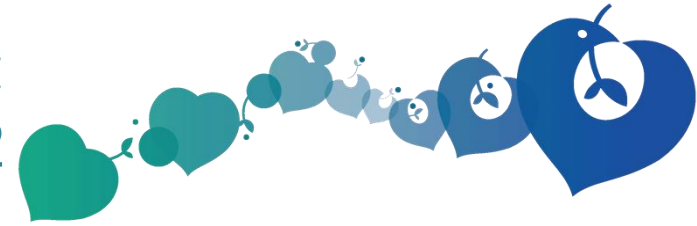
**Ciclosporine**

**Tacrolimus**



➤ Le traitement est efficace  
(RVS > 90%)

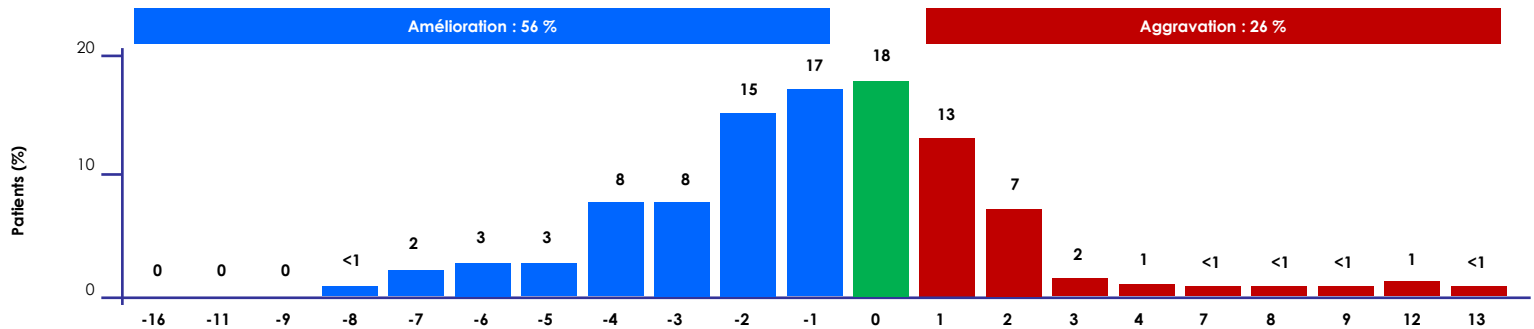
➤ Le traitement est bien toléré



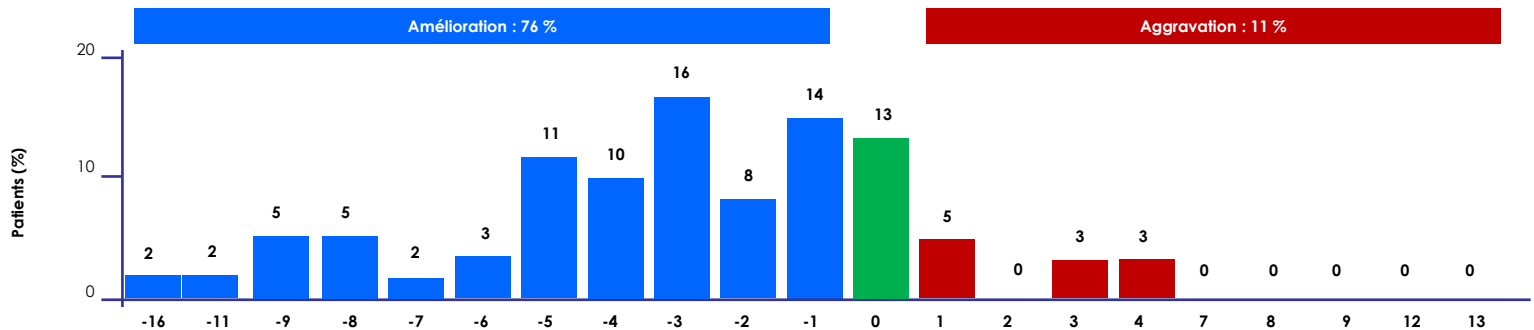
- SOF/LDV + RBV, 12 ou 24 semaines, 667 patients Child B/C
- RVS12 : 92 %,

## SOLAR-1 et 2

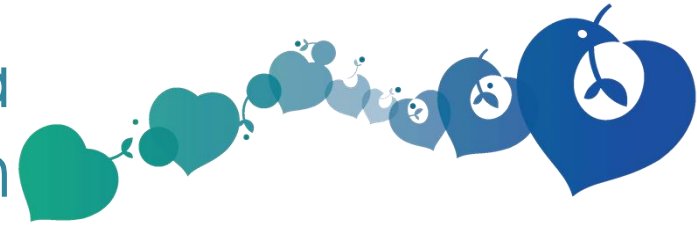
MELD < 15  
(n = 199)



MELD ≥ 15  
(n = 72)



- Méta-A: 28% de pts ont une ↓ du MELD > 3



- ❖ ATC DCV en France
- ❖ 72 Pts Child B et C
- ❖ SOF + DCV ± RBV



Amélioration



Aggravation



Pas de modification

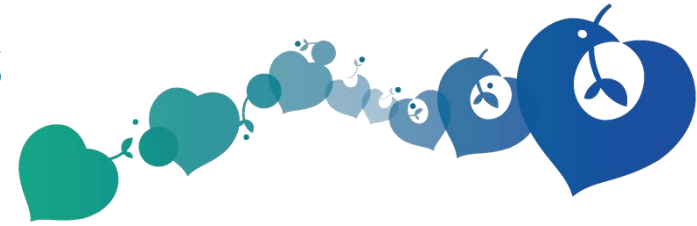
Child-Pugh à Baseline	Classes de Child-Pugh à PT 12, n (%)		
	A	B	C
B	40 (56)	19 (26)	3 (4) <sup>a</sup>
C	3 (4)	6 (8)	1 (1) <sup>b</sup>

- Au total, le statut Child-Pugh s'est amélioré chez 68% des patients (49/72)
- Peu de passage Child C à Child A



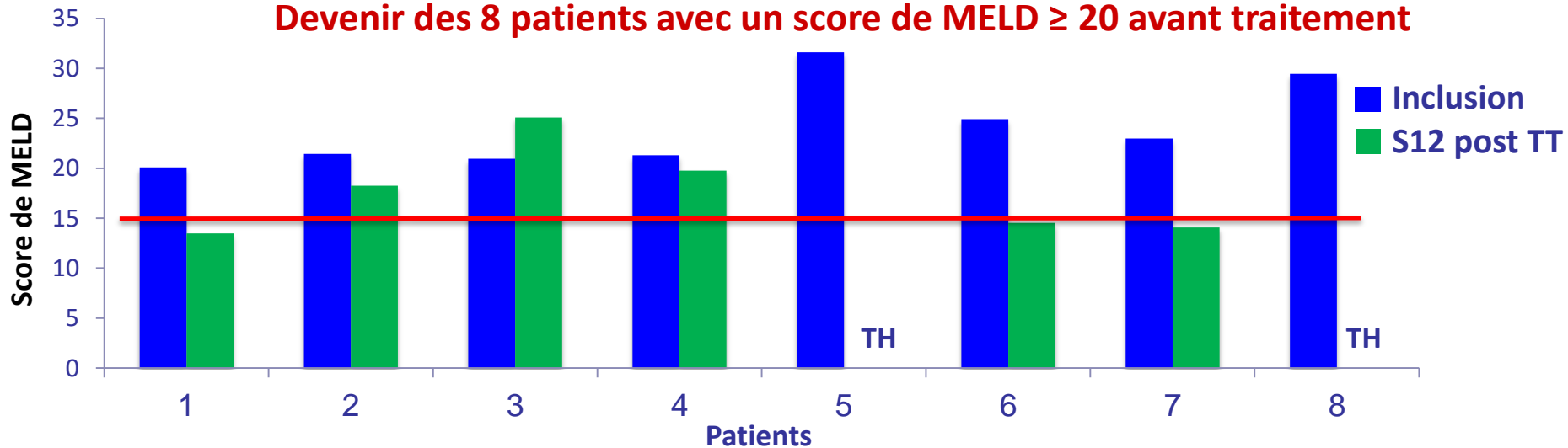


# Peut-on sortir certains patients de liste ?

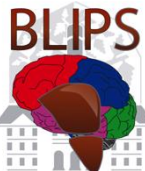


- ❖ 77 patients, cirrhose décompensée en attente TH (hors CHC) MELD moyen  $12 \pm 5$  ; Child A (19 %), B (38 %) et C (40 %)
- ❖ SOF/LDV +/- RBV ou SOF/DCV +/- RBV ou SOF/SMV +/- RBV
- ❖ RVS12 = 88 % ; réponse clinique et biologique : 31/72 patients (42 %)

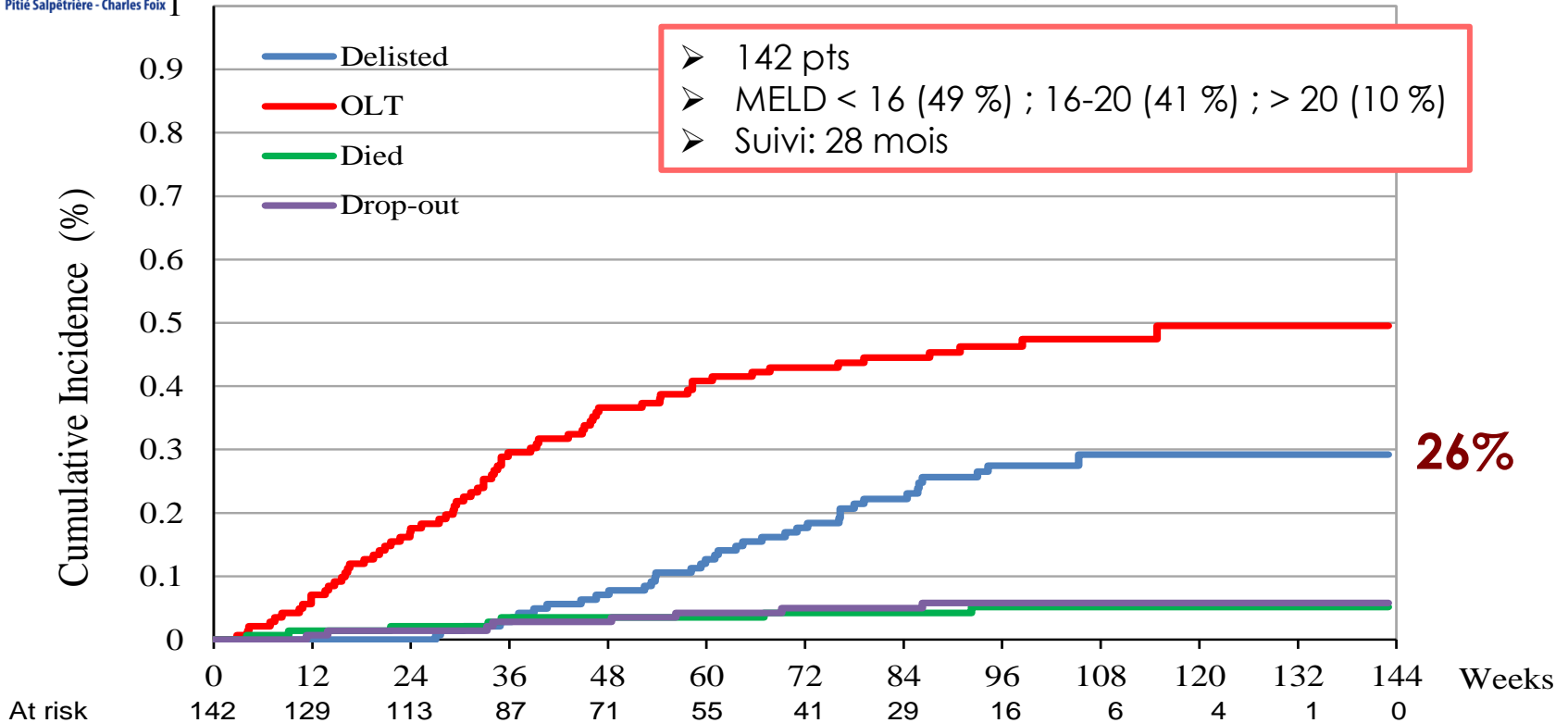
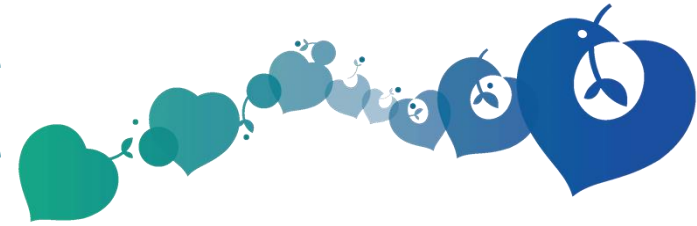
**Devenir des 8 patients avec un score de MELD  $\geq 20$  avant traitement**



**16 % des patients sortis de liste d'attente pour amélioration**



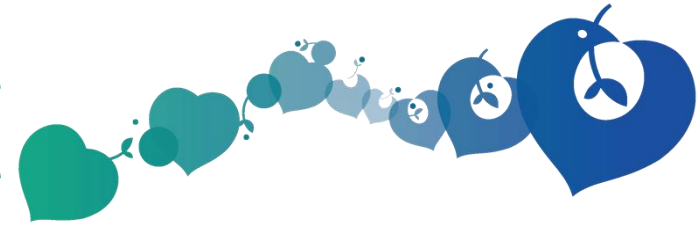
# Delisting ? La cohorte Européenne



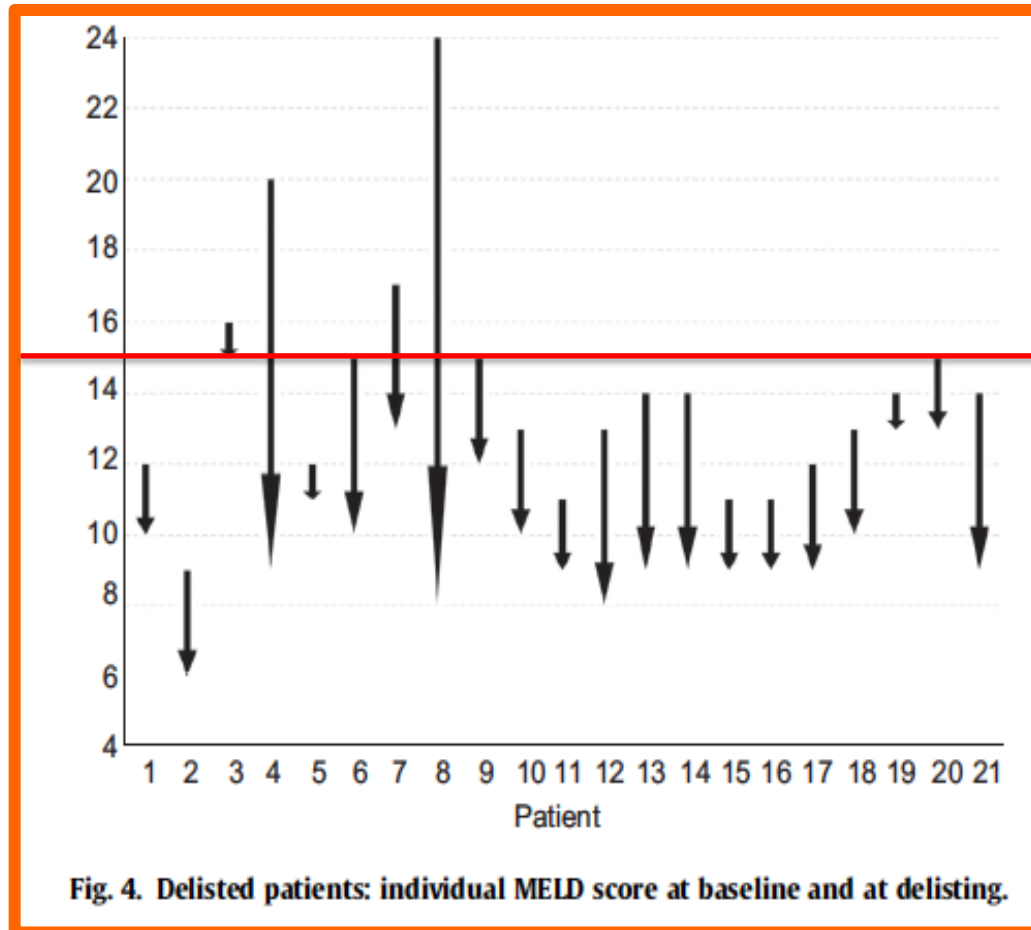
➔ **Delisting si MELD <20**

➔ **Après 15 mois de suivi après délisting, le risque de complications est très faible**

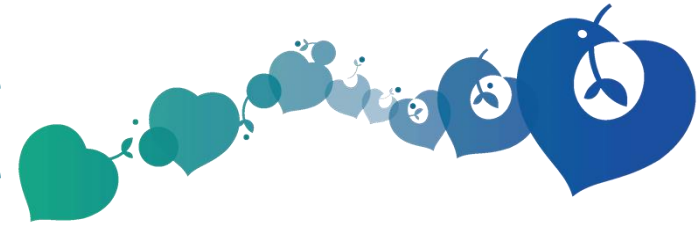
# Delisting ? La cohorte Européenne



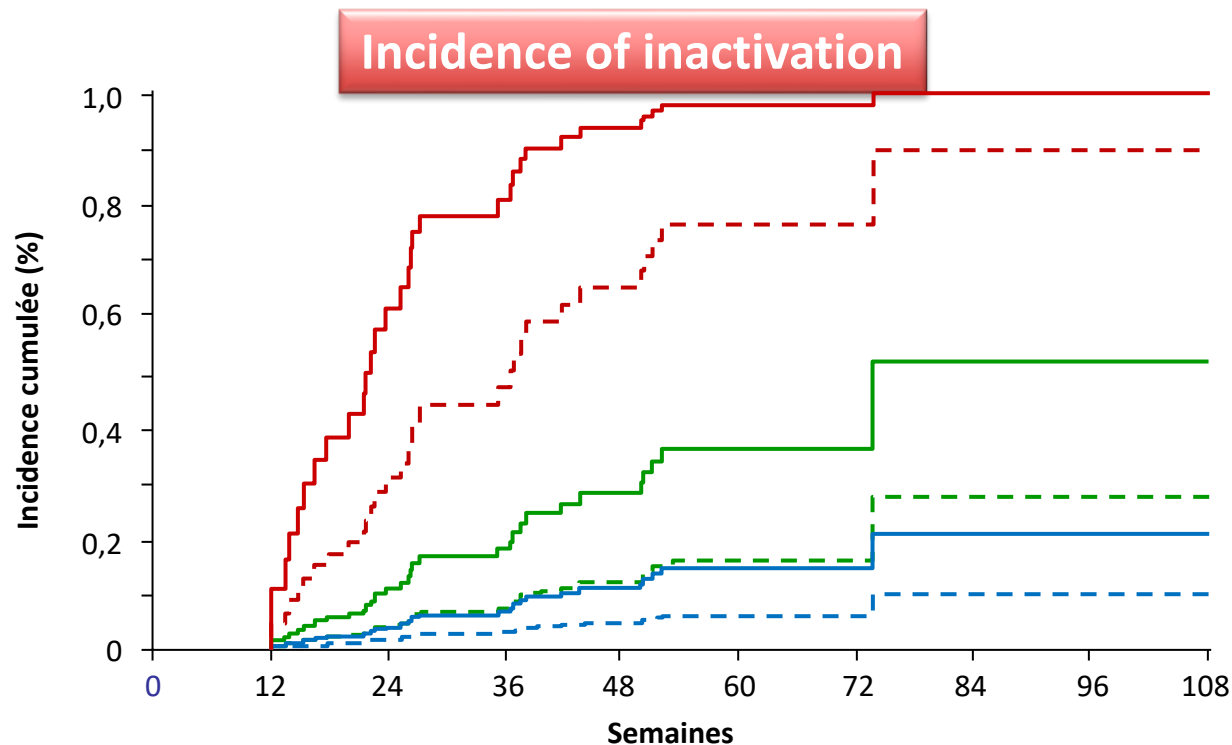
- 34/103 patients inactivés, essentiellement MELD<20



# Delisting ? La cohorte Européenne

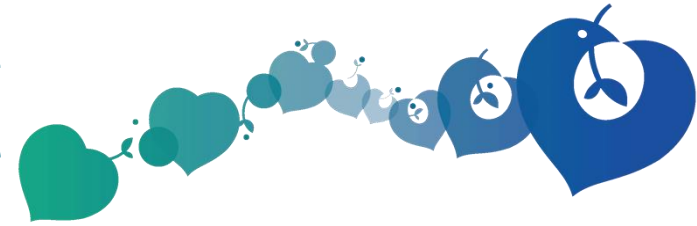


- 34/103 patients inactivés, essentiellement MELD < 20

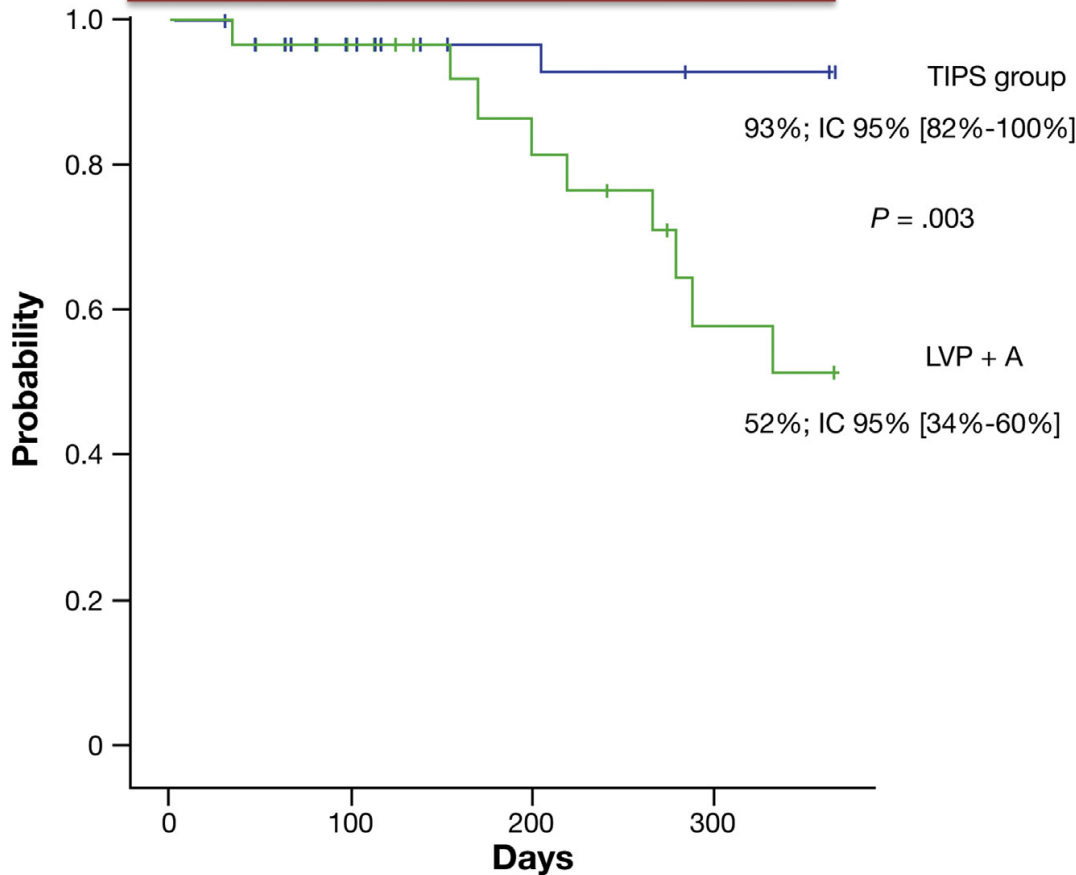


- |   |  |
|---|--|
| --- MELD < 16, Delta MELD = 2, Delta albumine = 0,5   | — MELD < 16, Delta MELD = 4, Delta albumine = 0,8    |
| - - - MELD = 16, Delta MELD = 2, Delta albumine = 0,5 | — MELD = 16-20, Delta MELD = 4, Delta albumine = 0,8 |
| --- MELD > 20, Delta MELD = 2, Delta albumine = 0,5   | — MELD > 20, Delta MELD = 4, Delta albumine = 0,8    |

# Cas de l'ascite réfractaire



## TIPS couvert et survie sans TH

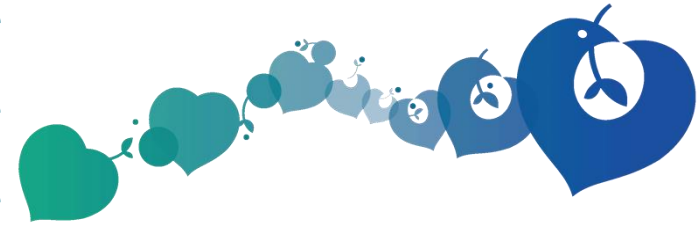


→ **Coilly: Disparition de l'ascite chez 73% des pts après AADs**

TIPS group	29	27	27	25	24
LVP + A	33	27	16	9	8

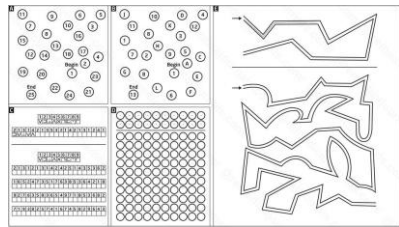
Bureau C et al., Gastroenterology 2017



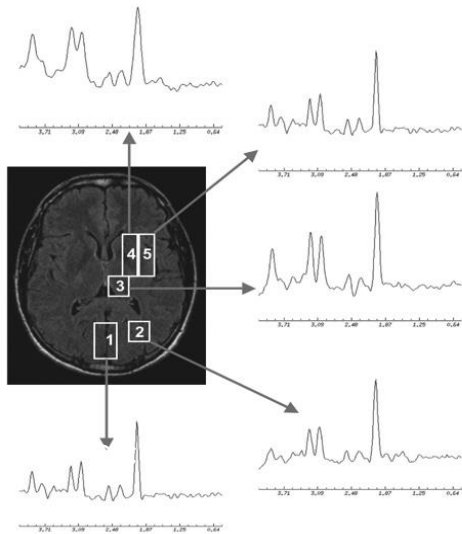


## Anomalies cognitives, EH et VHC

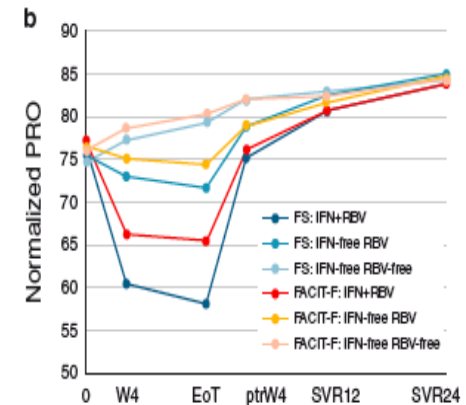
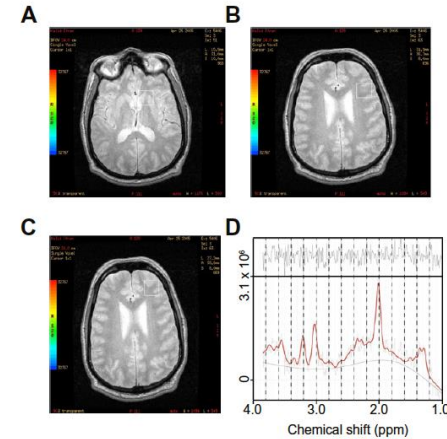
### EH minimale



JAUNE	BLEU	ORANGE
NOIR	ROUGE	VERT
VIOLET	JAUNE	ROUGE
ORANGE	VERT	NOIR
BLEU	ROUGE	VIOLET
VERT	BLEU	ORANGE



### Cognition et VHC



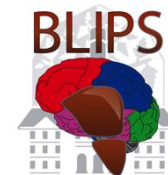
# Conclusion



- Le traitement des patients ayant une cirrhose décompensée est possible
- Les patients sur liste de TH à traiter sont ceux qui ont une probabilité élevée d'être délistés
- Les patients ayant une ascite réfractaire doivent être traités, le traitement chez les patients EH discuté
- Les patients sur liste de TH ayant une cirrhose avec MELD>20 doivent être traités après la TH
- Le traitement après la TH est facile et efficace

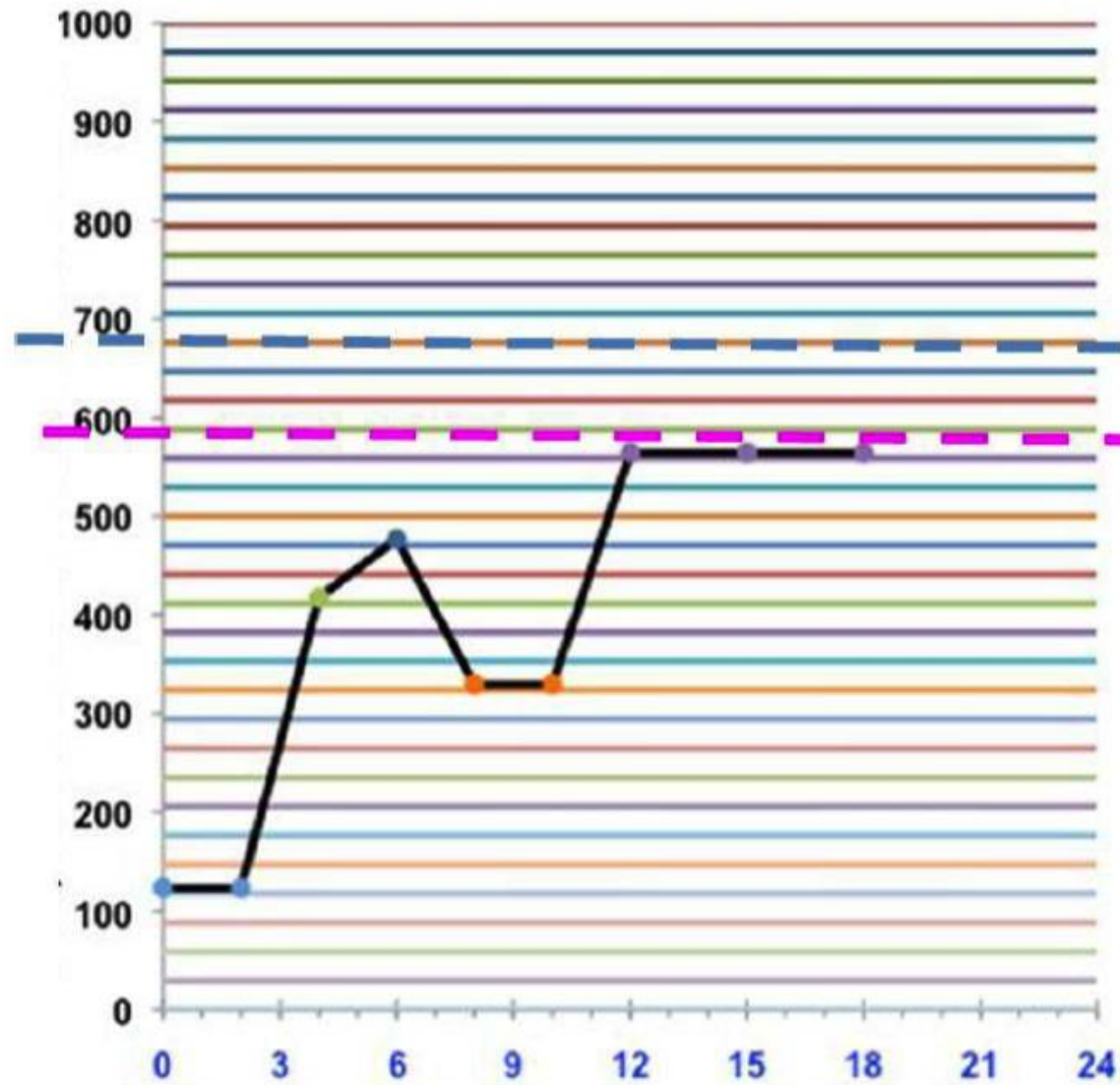


Inscrivez vous et venez à la Commission Jeunes AFEF !

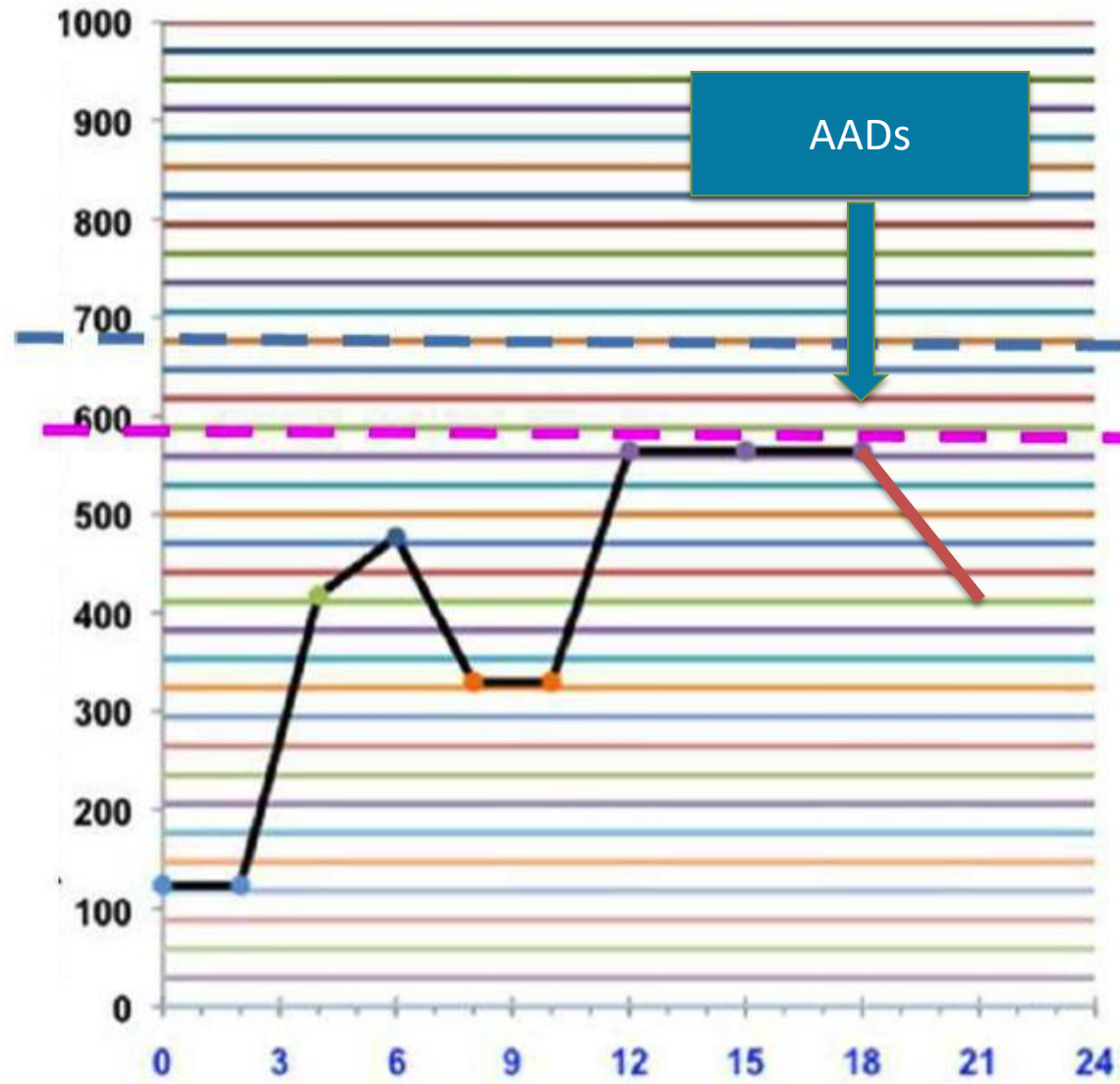




Homme 53 ans, G1b  
Cirrhose sans CHC  
MELD 23  
Listé après ISLA

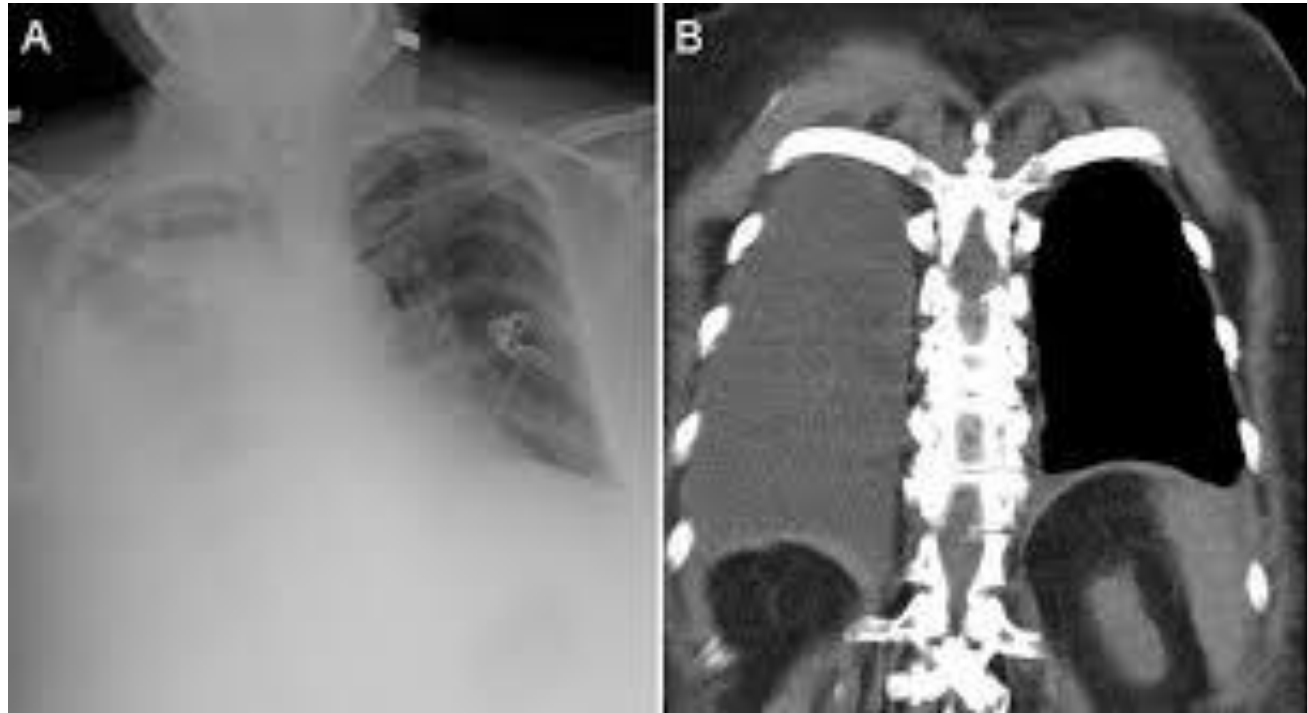


MELD <15  
Albumine 28g/L  
Ascite modérée



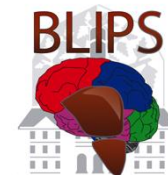
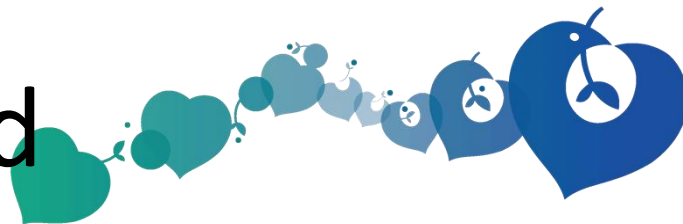


Hydrothorax  
Choc septique  
...  
MELD >30 ... TH

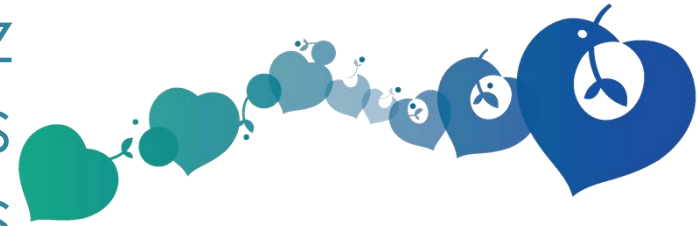




# Essai Gilead



# Tolérance des AADs chez les patients les plus sévères



- 35 patients
- 14% acidose lactique
- 2 décompensations

Research Article



 EASL | JOURNAL OF  
HEPATOLOGY

## **Lactic acidosis in patients with hepatitis C virus cirrhosis and combined ribavirin/sofosbuvir treatment**

Martin-Walter Welker<sup>1,\*</sup>, Stefan Luhne<sup>1</sup>, Christian M. Lange<sup>1</sup>, Johannes Vermehren<sup>1</sup>, Harald Farnik<sup>1</sup>,  
Eva Herrmann<sup>2</sup>, Tania Welzel<sup>1</sup>, Stefan Zeuzem<sup>1</sup>, Christoph Sarrazin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Klinik 1, Universitätsklinikum Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany; <sup>2</sup>Institut für Biostatistik und Mathematische Modellierung, Goethe Universität Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, 60590 Frankfurt, Germany