

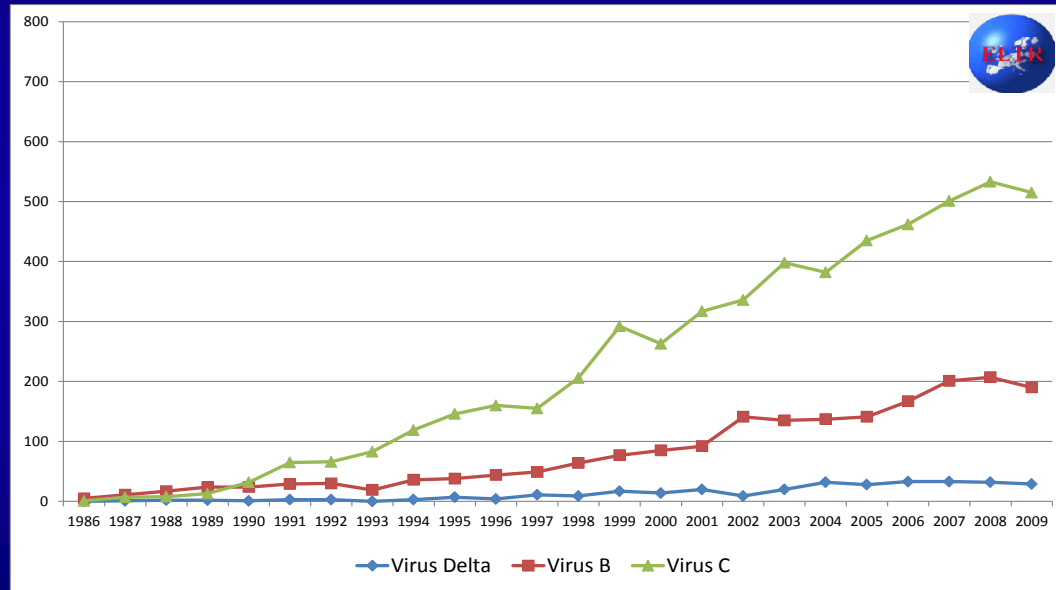
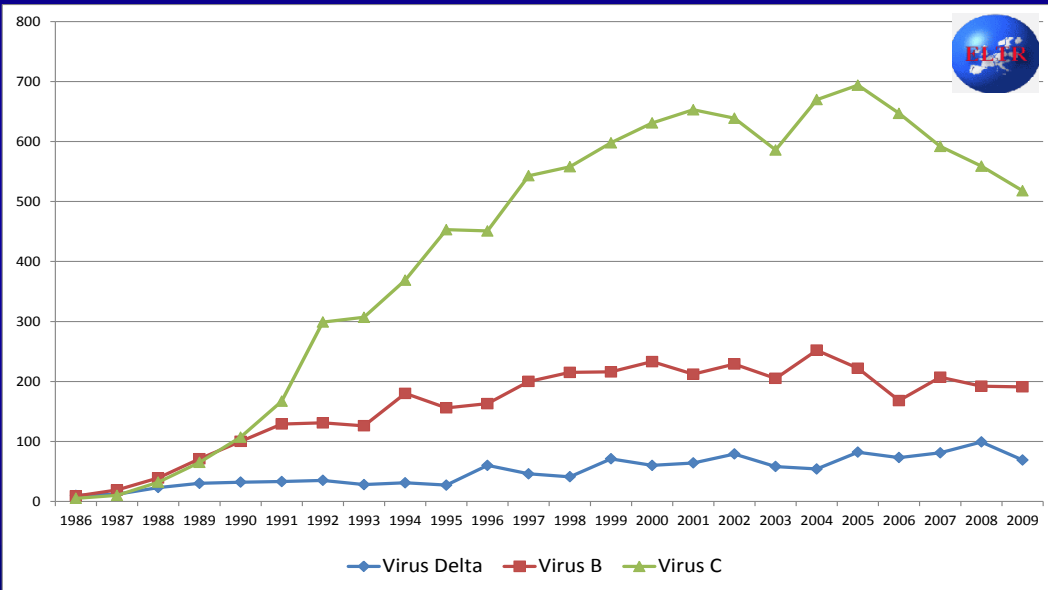
**Traitement de l'Hépatite C avant et après
Transplantation Hépatique**
Professeur Didier Samuel

**Centre Hépatobiliaire,
Unité Inserm 785, Université Paris Sud
Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France**

Evolution de la Transplantation Hépatique pour Cirrhose Virale en Europe.

Sans CHC

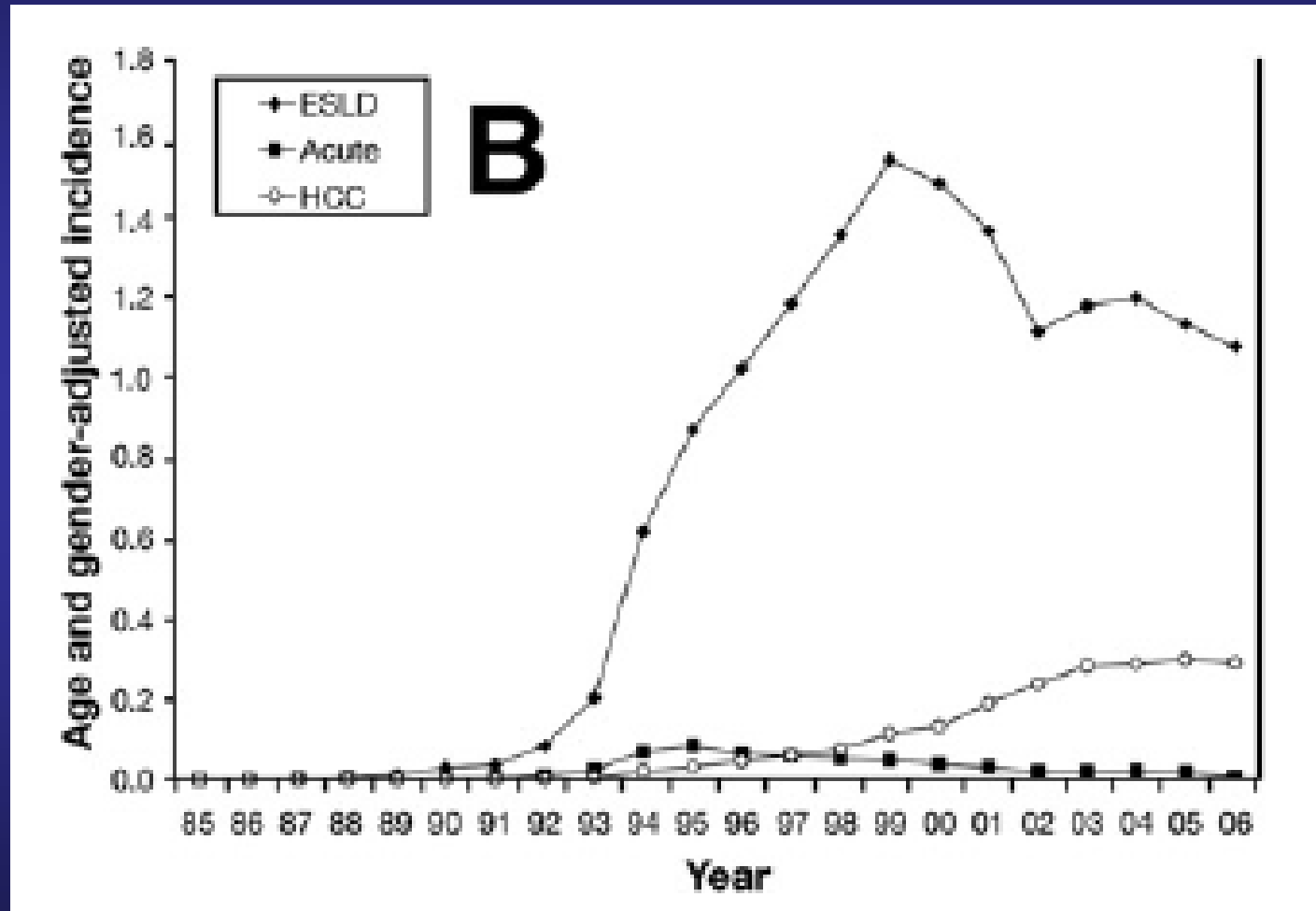
Avec CHC



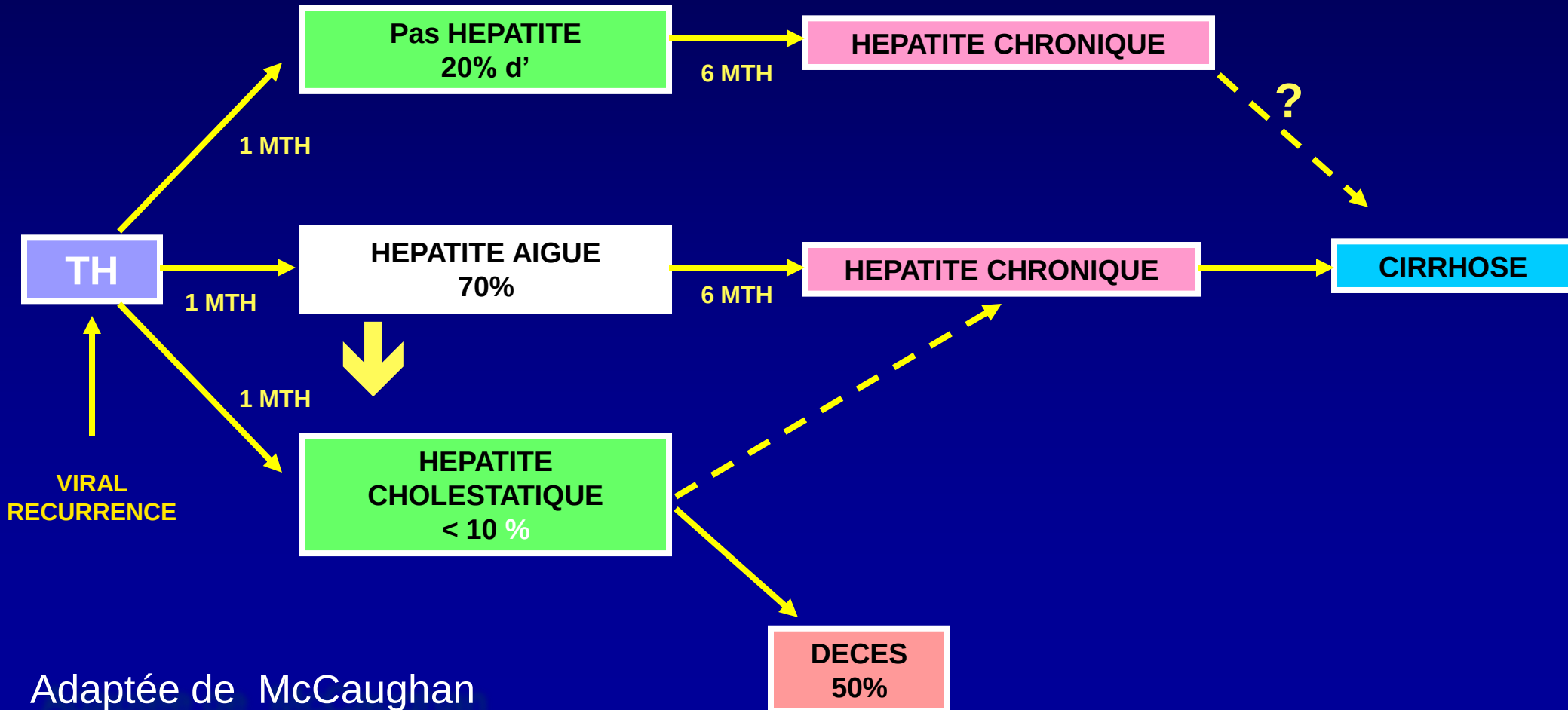
www.eltr.org

CHC: carcinome hépatocellulaire

Evolutions des indications de TH en liste d'attente de transplantation pour Cirrhose liée au VHC USA

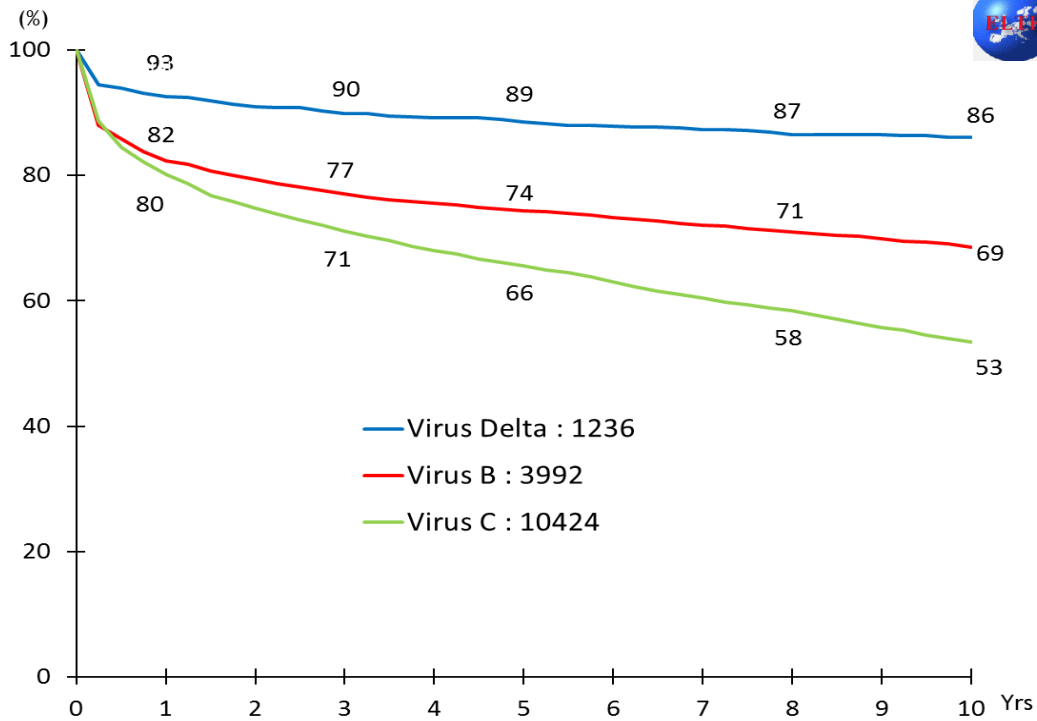


LA RECIDIVE C POST TRANSPLANTATION

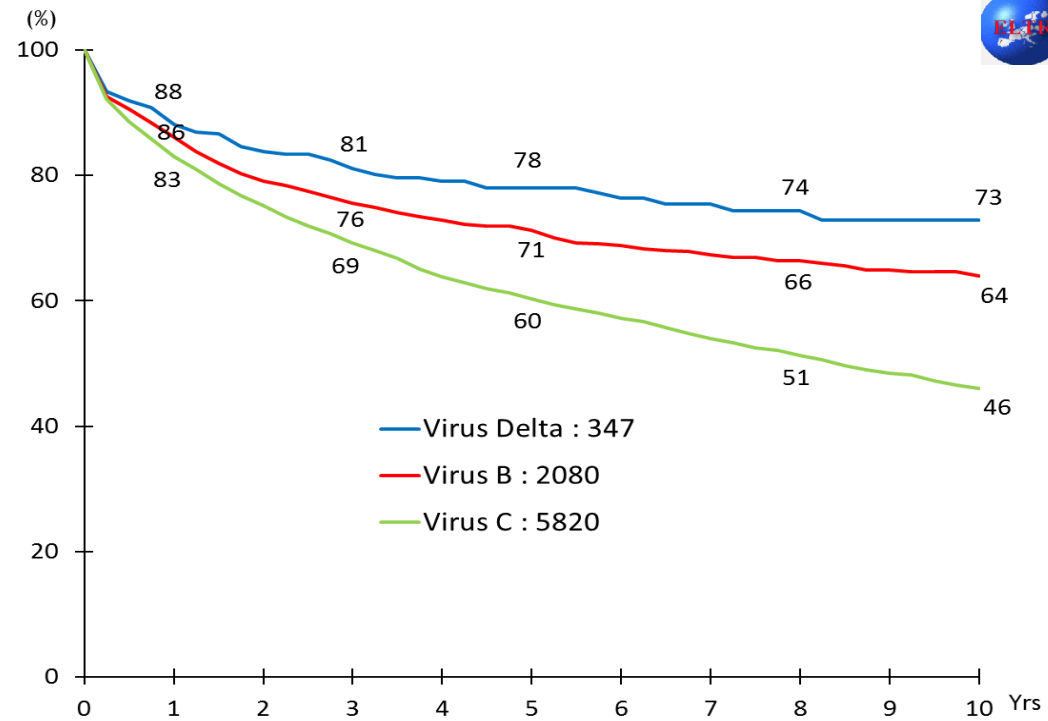


Survie après Transplantation pour Cirrhose Virale en Europe.

Sans CHC



Avec CHC

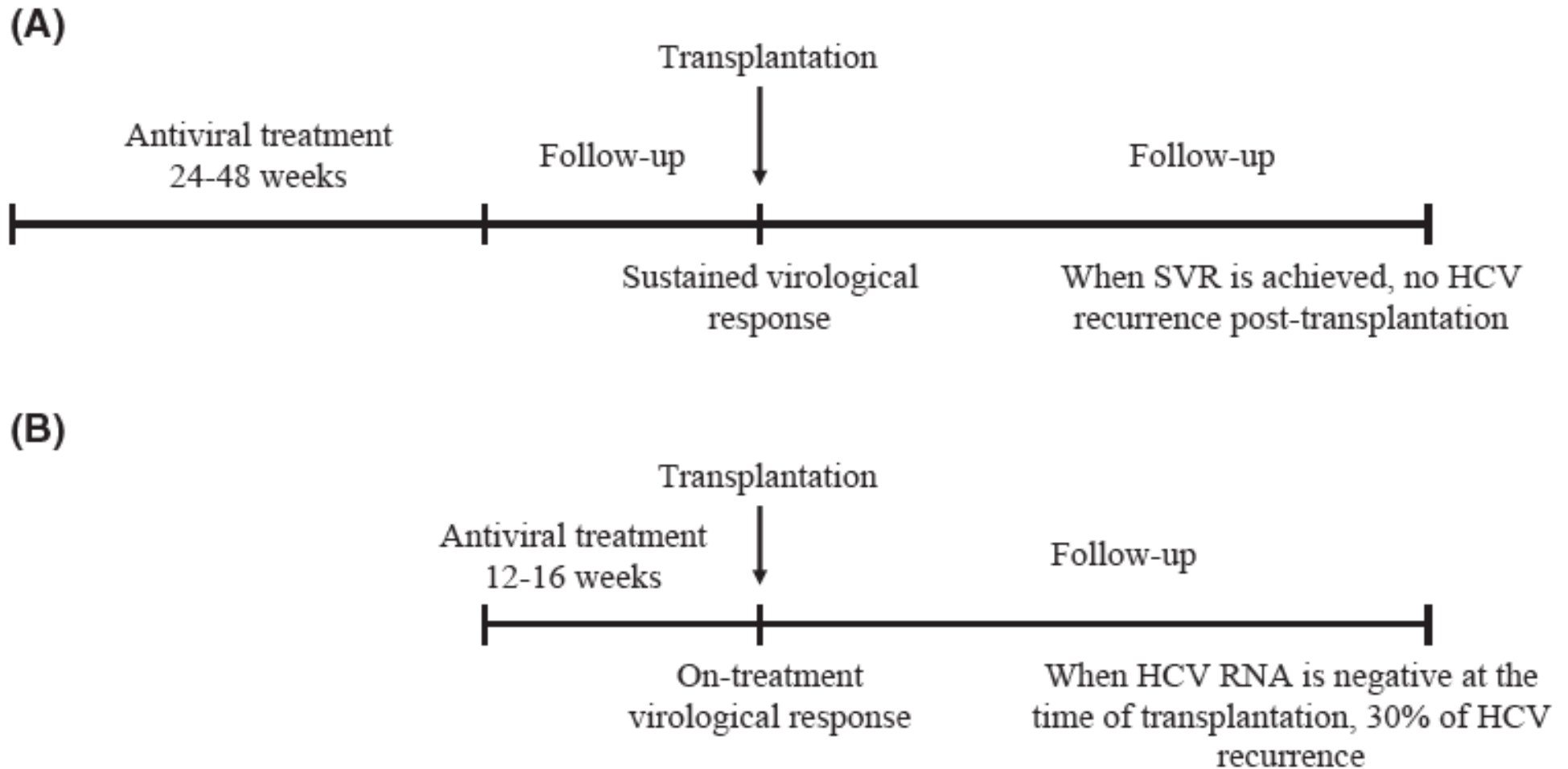


www.eltr.org

TRAITEMENT ANTIVIRAL AVANT TRANSPLANTATION

- Difficile en cas de cirrhose décompensée
- Risque de détérioration of liver function
- **Risque de sepsis**, neutropénie, et anémie
- Faible efficacité antivirale
- Cependant certains patients candidats à la TH:
 - » Ont une fonction hépatique conservée (CHC)

Place du Traitement Antiviral avant Transplantation



TRAITEMENT ANTIVIRAL PRE-LT

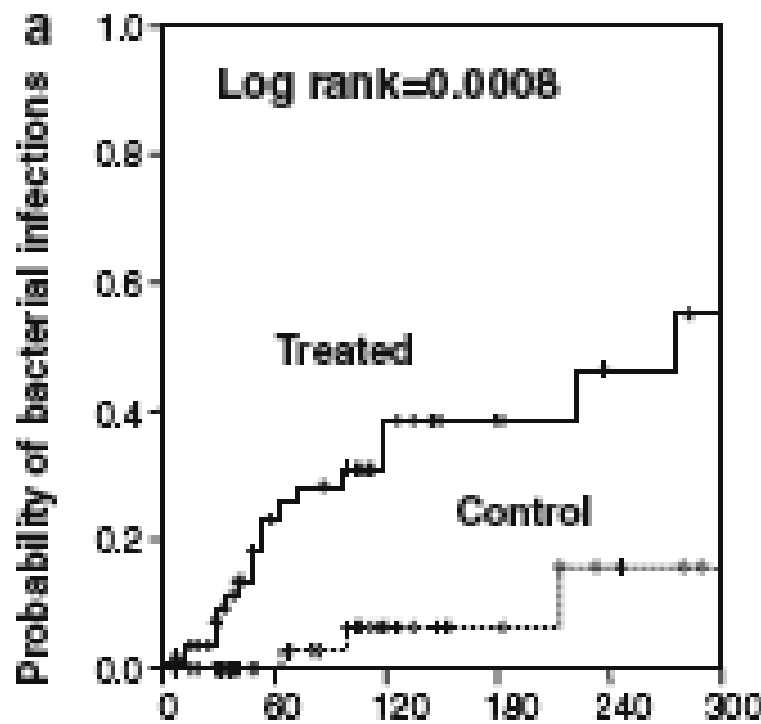
Authors	Patients	Child	Treatment	Virologic Response EOT	SVR Post-LT	Tolerance
Forns (2003)	30 (Time pre-LT 4 mths) G1:83%	A 50% B 43% C 7%	INF 3M/d +RBV 800mg Mean Duration : 12 wks (2-33 wks)	9 (30%) Factors for response : viral load pre-LT, Decrease viral load ≥ 2 log Wk 4	6/30 (20%)	Decrease INF 60%, RBV 23% Stop 20% Sepsis: 2 Liver Failure: 4
Carrion (2008)	51 G1:80% 51 controls	Meld 11	Peg α 2a 180 μg/wk +RBV 0,8-1g/d Mean duration: 15 Wks	15 (29%) Factors response: G non 1, RVR Wk4	10/51 (20%)	infectious risk increased by Trt (NS)

Forns J Hepatol 2003, Carrion J Hepatol 2008



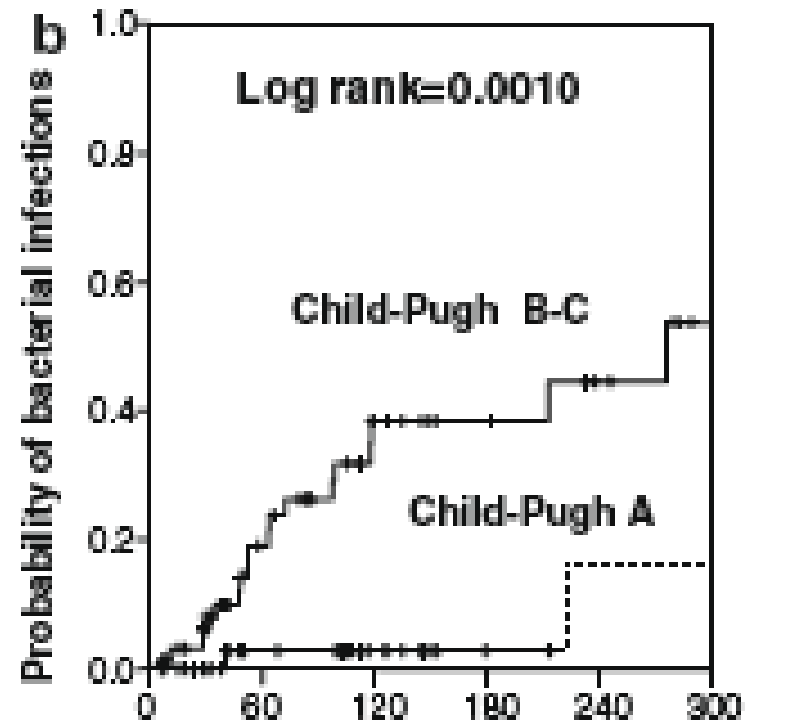
C.H.B

Traitement chez les Patients en attente de TH, Le Risque Septique est lié à la Fonction Hépatique



Patients at risk

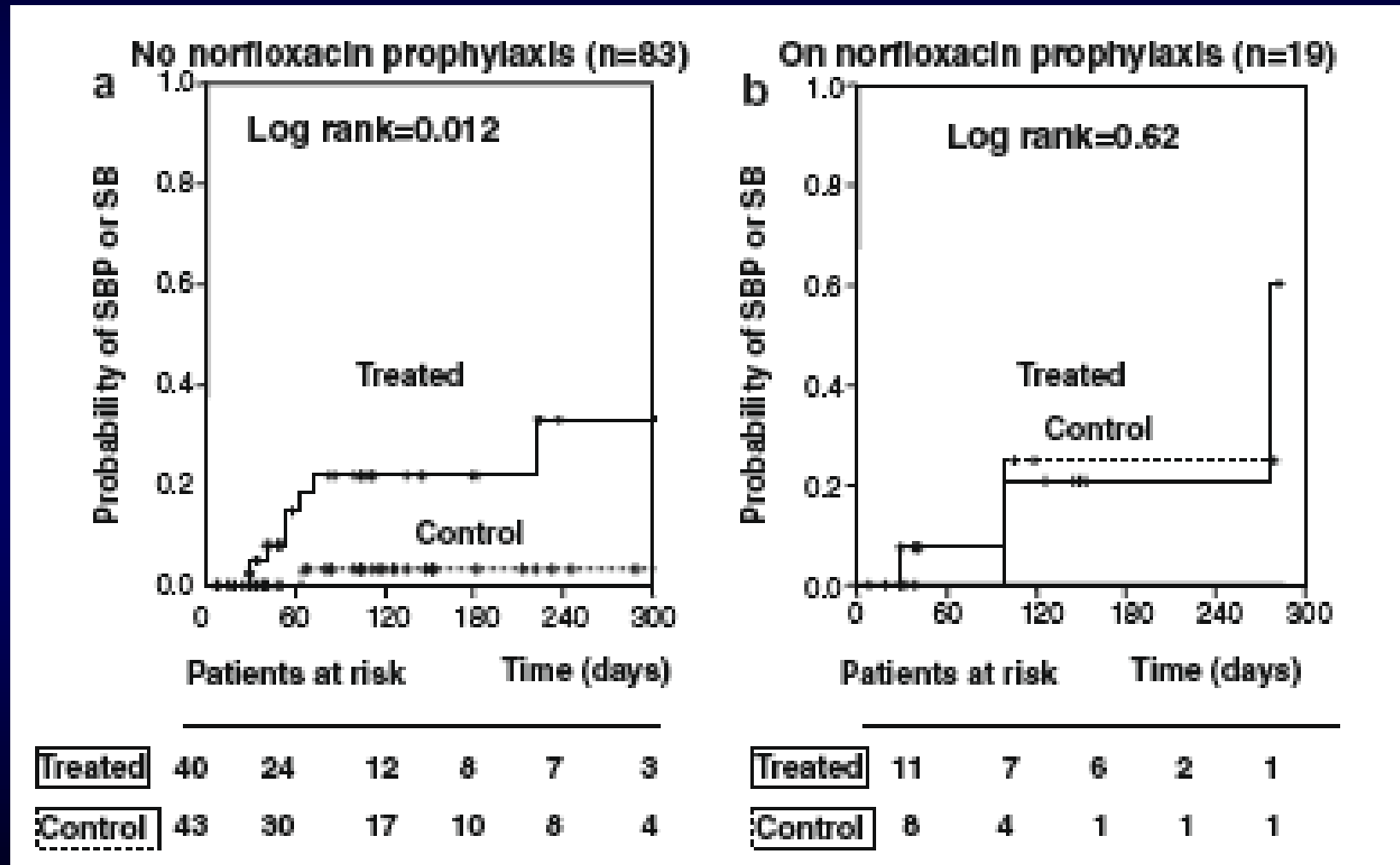
Treated	51	30	16	9	6	4
Control	51	34	18	11	7	4



Patients at risk

CP B-C	57	34	17	12	7	2
CP A	45	30	17	8	6	6

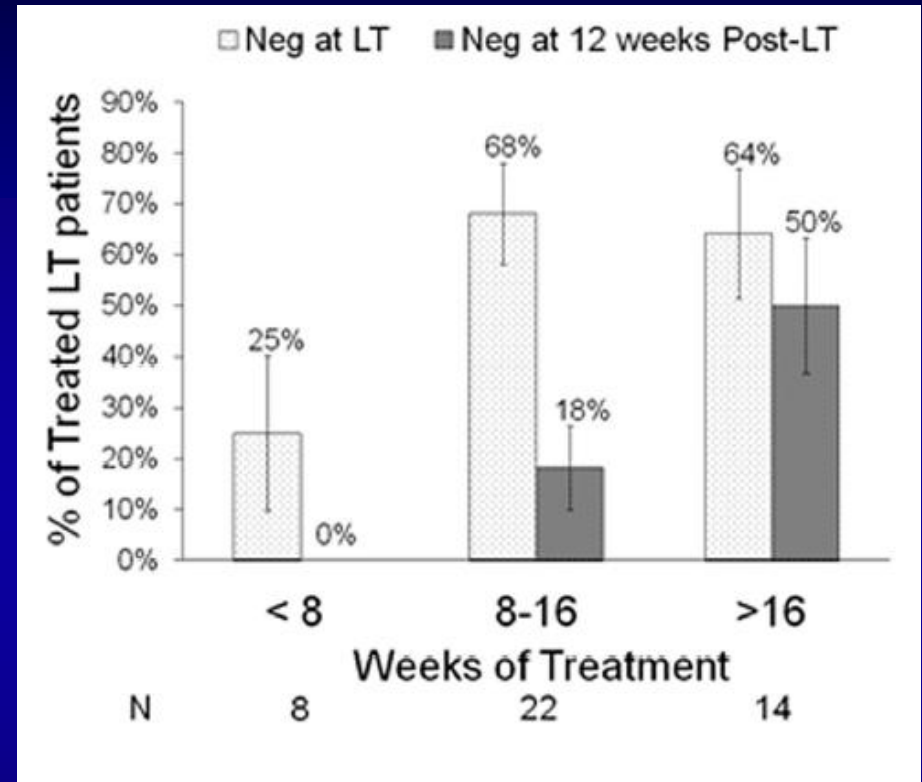
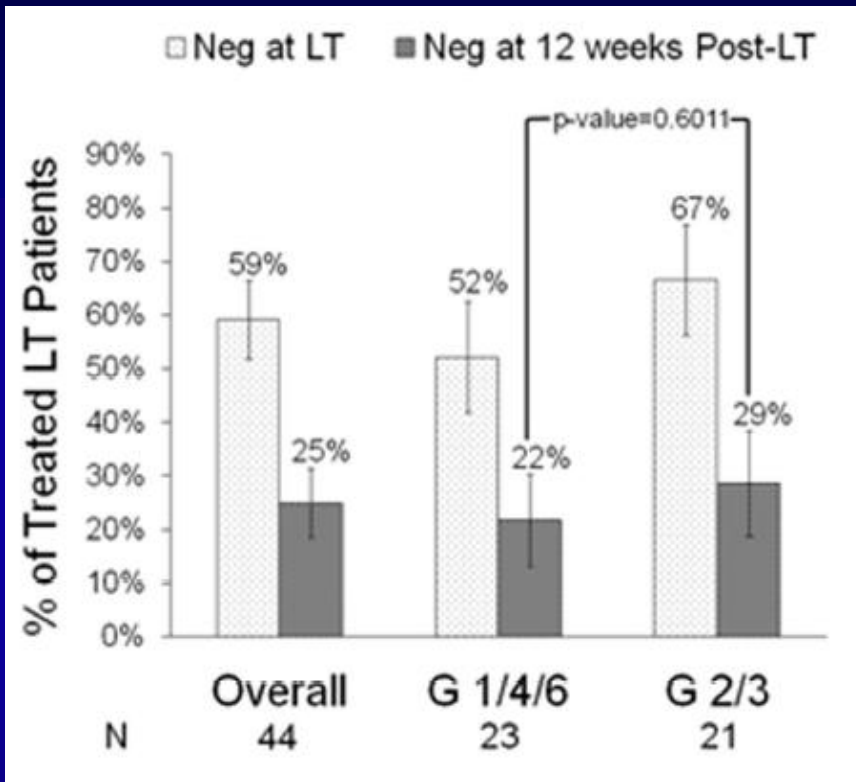
Traitement Antiviral chez les Patients en Attente de TH, Rôle d'une Prophylaxie Norfloxacine



PegIFN + RBV Avant TH

- **Traitement PegIFN+RBV Jusqu'à la TH**
 - 47 G1/4/6 patients
 - » 30 traités
 - » 17 non traités
- 32 G2/3 patients traités
 - » 29 traités
 - » 3 non traités

PegIFN + RBV Avant TH



Meld score: 12, CTP score : 7

Infection Sévère: 7/59 (12) pts vs 0% control

Décès pre-TH: 5/59 vs 2/20 (NS)

Everson Hepatology 2012

Nouvelles Approches Pre transplantation

- ANRS Bocepretransplant (JC Duclos-Vallee, D Samuel, Coordonateurs)
 - PegIFN + RBV + Boceprevir pour 48 semaines
 - » 60 Patients en attente de TH
 - » Cirrhotiques, HCC ; Meld < 18
 - » Tolérance mauvaise, complications septiques élevées

Nouvelles Approches Pre transplantation

- Sofosbuvir + Ribavirine
- Sofosbuvir + Ledipasvir + Ribavirine
- Sofosbuvir + Daclatasvir + Ribavirine

Traitement Antiviral après Transplantation Hépatique

Traitement Antiviral PegINF+ RBV Post-Transplantation

Authors	Studies	Patients	Years	ETVR	SVR	Tolerance	AR	Factors linked with SVR
Wang	21 (1RCT)	587	1980-05	42% (30-37)	27% (23-31)	Reduction 66% (61-70%) Stop: 26% (20-32)	5% (3-7)	No prior antiviral tt post-LT Non-1 G
Berenguer	19 (2RCT)	611	2004-07	42% (17-68)	30% G1: 28% G2: 71-100% G3: 41% (30-77%)	Reduction: 68% Stop 28%	6.4%	EVR G2 Adherence Baseline viremia
Xirouchakis	6 RCT	264	2005-07	-	30% G1: 29% G2: 71-100% G3: 41% (30-77)	-	5%	

Roche, Samuel Liver Int 2012, Wang AJT 2006, Berenguer J Hepatol 2008, Xirouchakis J Viral Hep 2008

Les facteurs de risque identifiés

Avant le traitement	Génotype
	Charge virale élevée
	Durée du traitement/compliance
	Patient naïf
	Fibrose
	Age du donneur/ stéatose/ IF
	IL28B donneur et receveur
	Sur-immunosuppression (CT/OKT3)
	Co-infection HIV
Pendant le traitement	Réponse virologique rapide
	Réponse virologique précoce

Triple thérapie

PegIFN/RBV

PegIFN/RBV+Bocéprévir (800mg *tid*)

n=35

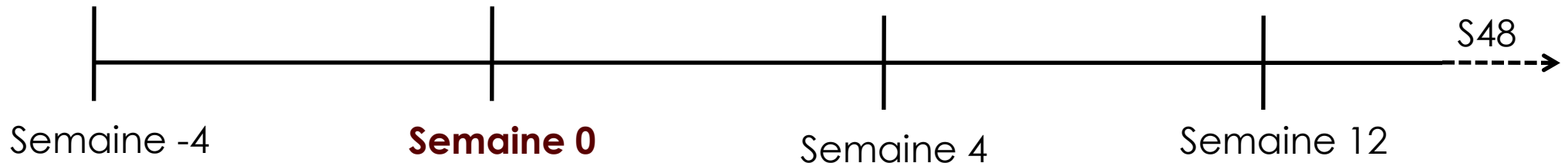
PegIFN/RBV

PegIFN/RBV+Télaprévir (750mg *tid*)

n=19

PegIFN/RBV+Télaprévir (750mg *tid*)

n=25



Description de la cohorte

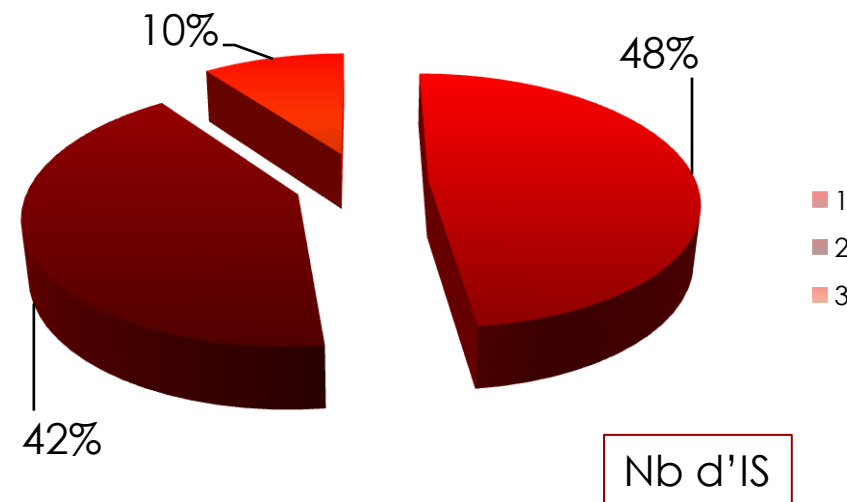
	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=44)	p
Age (années)	54.6 ± 11.1	56.2 ± 8.9	ns
Sexe masculin – (%)	83%	89%	ns
Retransplantation – (%)	9%	6%	ns
Insulinorésistance – (%)	34%	30%	ns
ATCD rejet/Bolus CT – (%)	11% / 0%	11% / 5%	ns
Génotype 1b	63%	72%	ns
IL28b CC receveur	23%	6%	ns
Fibrose selon METAVIR – (%)			
≥ F3	39%	48%	ns
F4	24%	23%	
Hépatite cholestatique	6%	16%	ns
Délai TH-traitement (années)	5.5 ± 6.0	4.3 ± 4.0	ns

Description de la cohorte

	Boceprevir (n=35)	Telaprevir (n=44)	p
Réponse à un traitement antérieur en bithérapie post-transplantation			
Naïf %	40%	51%	ns
Non répondeur (% parmi TTT)	54%	58%	ns
Rechuteur (% parmi TTT)	21%	23%	ns
Echappeur (% parmi TTT)	25%	19%	ns
A l'inclusion			
Score de MELD	11.0 ± 4.5	11.2 ± 6.8	ns
Charge virale C (log ₁₀ UI/mL)	6.69 ± 0.68	6.54 ± 0.73	ns
PEG-IFN α2α	54%	98%	<0.0001
Dose de RBV (mg/jour)	806 ± 285	785 ± 266	ns

Immunosuppression

Ciclo	52%	Tac	42%
EVR	5%	SRL	5%
CT	24%	MMF	46%



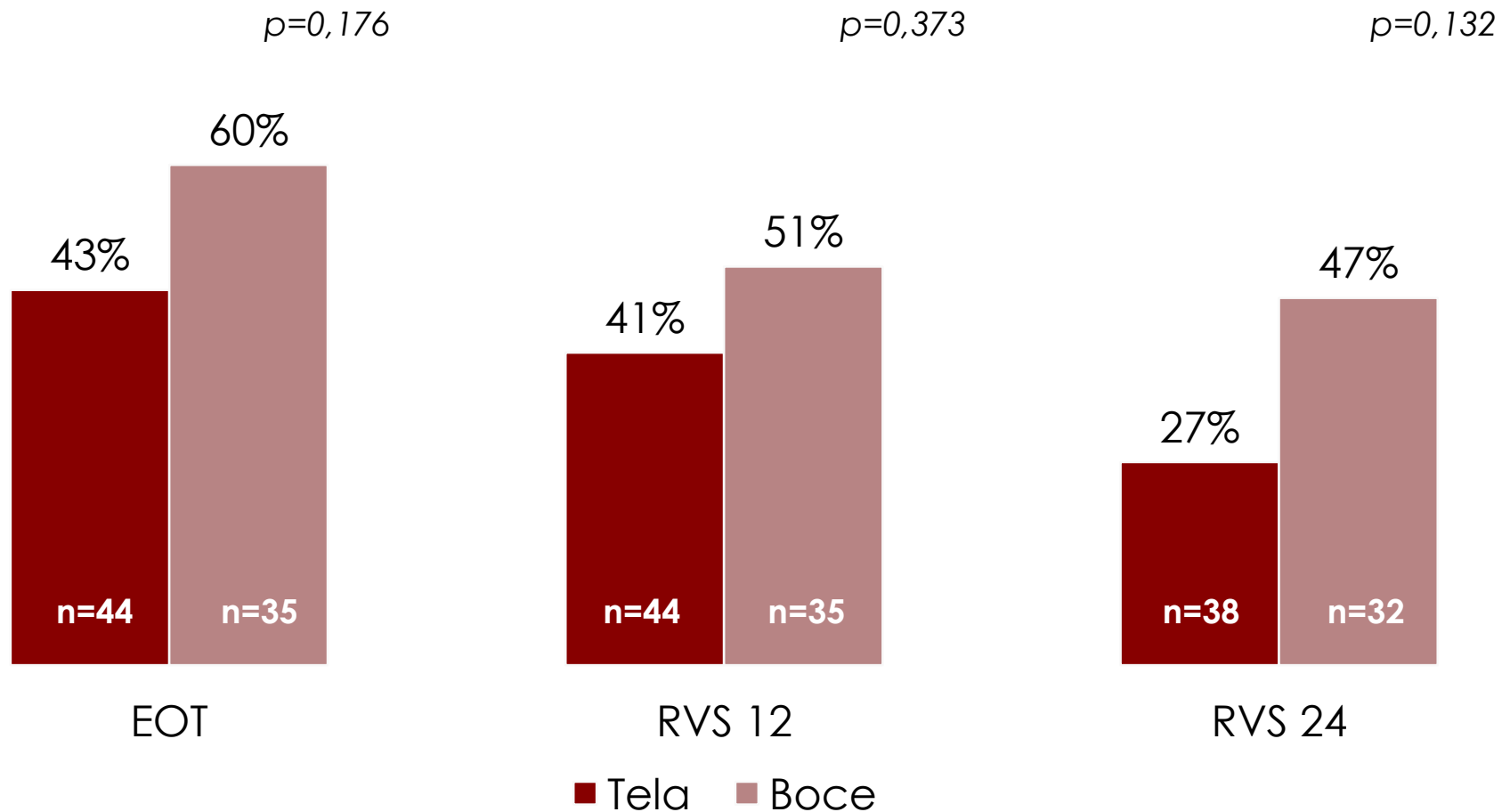
Réduction de la dose d'ACN à l'introduction de l'IP

	Boce (n=35)	Tela (n=44)
Tac	5.1	28.5
Ciclo	1.7	2.8

Augmentation de la dose d'ACN à l'arrêt de l'IP

	Boce (n=35)	Tela (n=44)
Tac	5.5	20.2
Ciclo	1.1	2.4

Réponses virologiques



Arrêts prématurés



	BOCEPREVIR n=17 49%	TELAPREVIR n=27 61%
Non-réponse partielle (n/%)	5 (14%)	6 (14%)
Non-réponse nulle (n/%)	1 (3%)	2 (5%)
Echappement (n/%)	3 (9%)	4 (9%)
Arrêt pour intolérance (n/%)	7 (20%)	14 (32%)
Autres motifs (n/%)	1 CHC	1 reTH
Rechute (n/%)	3 (9%)	1 (2%)

Toxicité hématologique

	BOCEPREVIR (n=35)	TELAPREVIR (n=44)	p
Anémie (Hb<10g/dL)	95%	96%	ns
Anémie (Hb<8g/dL)	63%	45%	ns
Baisse RBV + EPO		94%	ns
Transfusion		49%	ns
Neutropénie (NC<1G/L)	73%	45%	0.011
GCSF		19%	ns
Thrombopénie (Pla<50G/L)	48%	28%	ns
Elthrombopag		6%	ns

Autres effets indésirables



	BOCEPREVIR (n=35)	TELAPREVIR (n=44)	<i>p</i>
Nombre d'hospitalisation	9 (26%)	26 (59%)	ns
Infections	13 (33%)	11 (21%)	ns
Décès	3 (8%)	3 (7%)	ns
Rejet aigu prouvé	6 (17%)	4 (9%)	ns

Conclusion

Efficacité

- Une **RVS12** est obtenue chez **41% et 51%** des patients traités par **Télaprévir et Bocéprévir** respectivement
- **L'immunosuppression** a un impact sur la réponse virologique
- **L'EVR** est le meilleur facteur prédictif de RVS12 en cours de traitement

Tolérance

- **La toxicité hématologique** est l'EI le plus fréquent mais est gérable
- **Les infections** sont l'EI le plus redouté. Les patients ayant une **hépatite cholestatique** sont les plus exposés

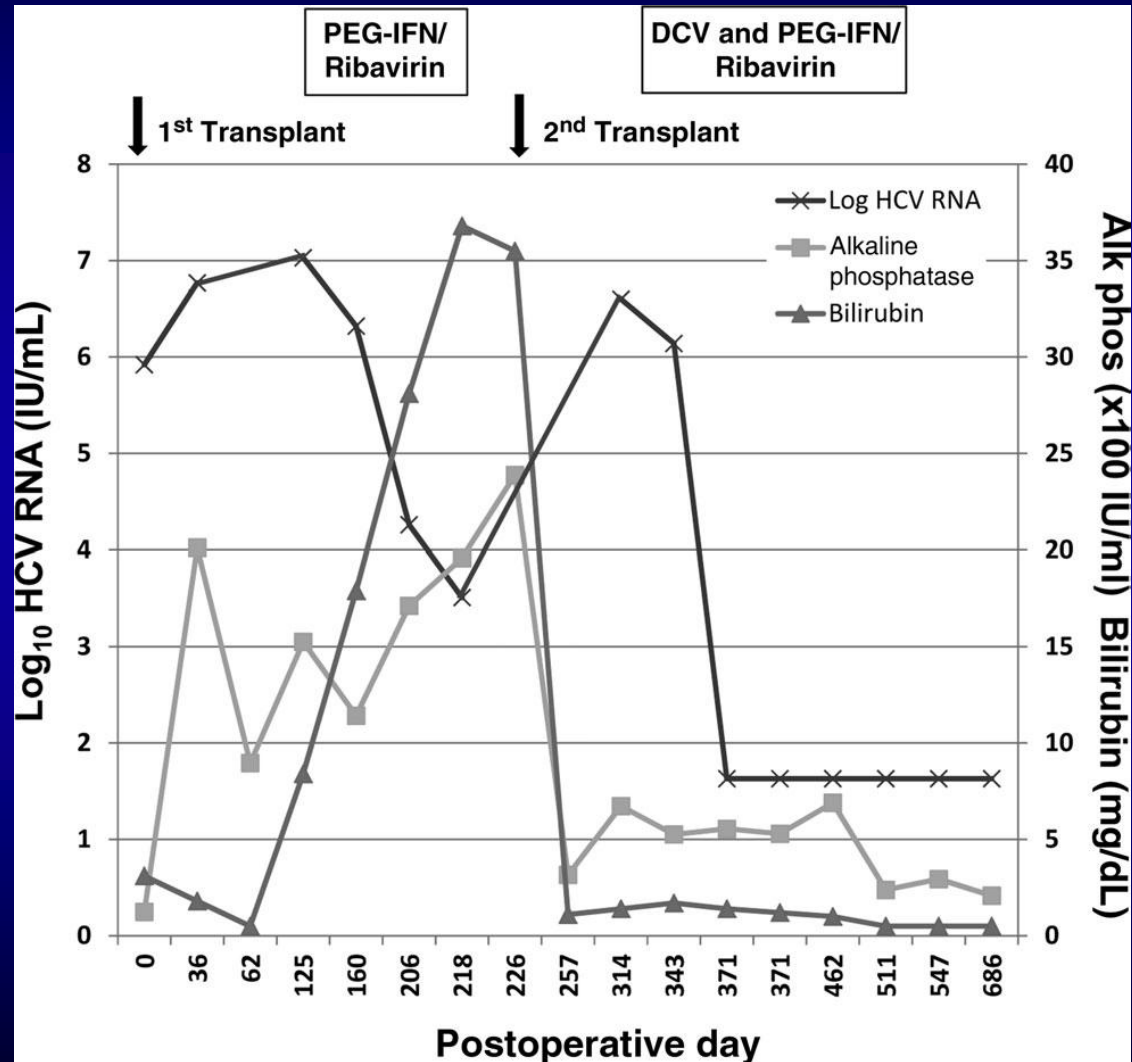
Les antiviraux Directs Post-Transplantation

Les Possibilités futures

Table 1. The three “waves” of direct antiviral agents for HCV infection.*

Wave	Predicted dates in practice	Regimen	Genotype	Therapy duration (mo)	SVR (%)	Side effects
1st	2011-2014	B + P + R*	1	6-12	65-70	++
		T + P + R°	1	6-12	65-70	++
2nd	2013-2015	P.I + P + R	1	6	65-80	± → +
		Pol.I + P + R	pan	6	60-90	± → +
		P.I/Pol.I + NS5AI + P + R	pan	6	90	± → +
3rd	2014-	Pol.I + R	pan	3-6	90	±
		Pol.I + P.I ± R	pan	3-6	90	±
		NS5AI + P.I + Pol.I	pan	3-6	90	±

PegIFN +RBV+Daclatasvir pour Hépatite Fibrosante Cholestatique après TH



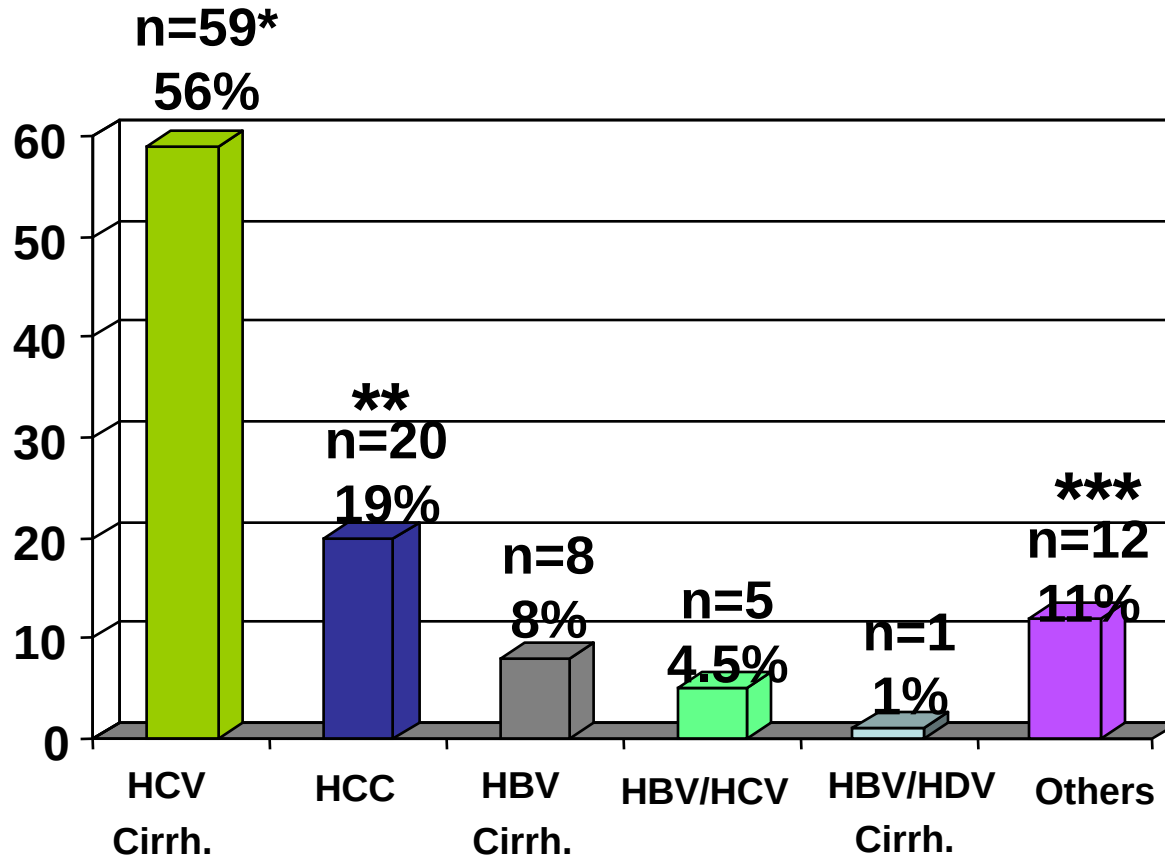
Transplantation Hépatique chez les Patients avec Coinfection VIH-VHC

Indications de Transplantation Hépatique chez les Patients infectés par le VIH

- **Cirrhose virale C 70-80% des indications**
- **Cirrhose Virale B 10-20%**
- **Carcinome Hépatocellulaire**
- **Hyperplasie nodulaire régénérative**
- **Hépatopathie chronique non virale**
- **Insuffisance hépatique aigüe**

105 Patients Transplantés infectés par le VIH 1999-2010 Paul Brousse

Indications de Transplantation Hépatique



HCV/EtOh cirrh: : n= 4

HCV cirrh: n=15
HCV/EtOh cirrh: : n= 1
HCV/HBV cirrh: n=2
HBV cirrh: n=2

Nodular Regenerative Hyperplasia: n=4
Hepatopulmonary Sd: n=3
Fulminant Hepatitis: n=2
Secondary biliary cirrhosis: n=2
Hemochromatosis: n=1

105 Patients Transplantés infectés par le VIH 1999-2010 Paul Brousse

Complications opportunistes:

Id	Type	Delay post LT (Mo)	HIV (Log IU/mL)	CD4 cell count	HAART	Isupp. Therapy
1	Oes. Candidosis	11	3.7	180	3TC/d4T/EFV	Tac.
2	Oes. Candidosis	23	4	190	TDF/ABC/LPV	Tac+MMF+S ter.
3	CMV infect.	11	<1.6	130	TDF/ABC/LPV	Ciclosp.
4	CMV infect.	14	<1.6	390	TDF/FTC/FPV/RT V	Ciclosp. + MMF + Ster.
5	CMV colitis	21	<1.6	80	3TC/ABC/ATV/RT V	Tac+MMF+S ter.
6	Gg tubercul.	12	<1.6	410	3TC/ABC/FPV/RT V	Ciclosp.

105 Patients Transplantés
infectés par le VIH 1999-2010 Paul Brousse
Causes de Décès

Total number	40
HCV recurrence	20 (50%)
HCC recurrence	5 (12.5%)
Sepsis	5 (12.5 %)
Myocardial infarction	2 (5%)
Cerebrovascular events	2 (5%)
Lactic acidosis	1 (2.5 %)
Pancreas adenocarcinoma	1 (2.5 %)
Pulmonary embolism	1 (2.5 %)
Digestive hemorrhage	1 (2.5 %)
Rupture of the hepatic artery	1 (2.5 %)
De novo cholangioK	1 (2.5 %)

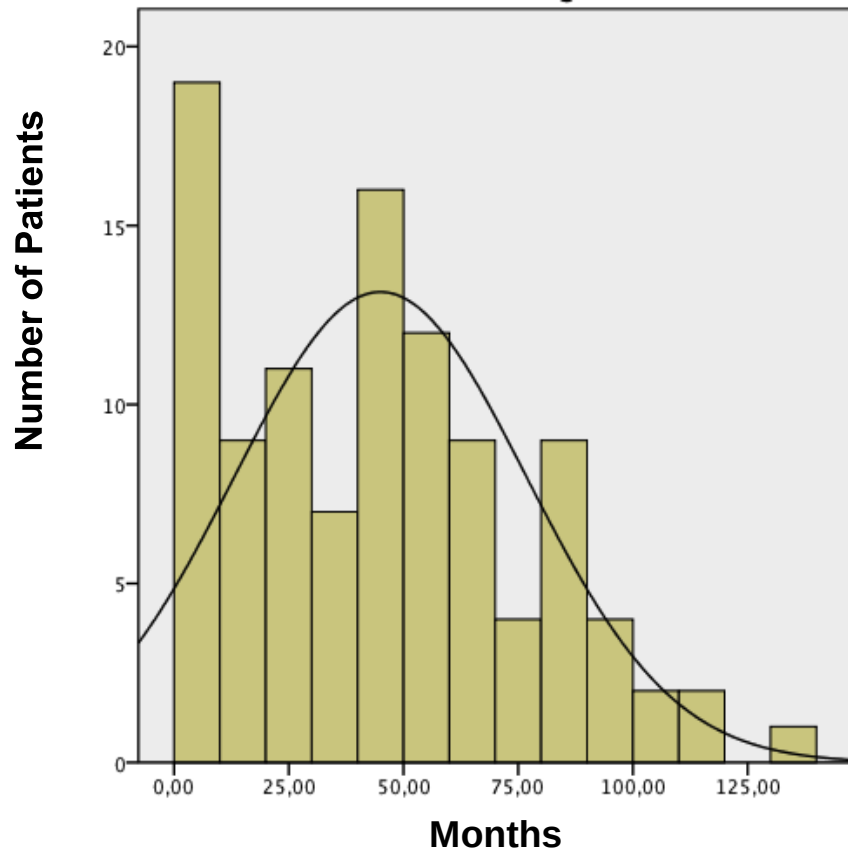
105 Patients Transplantés infectés par le VIH 1999-2010 Paul Brousse

Survie

Follow-up:

Median : 46.7 Months

Mean: 44.9 Months $\pm$ 31.8 [0.3-138.3]

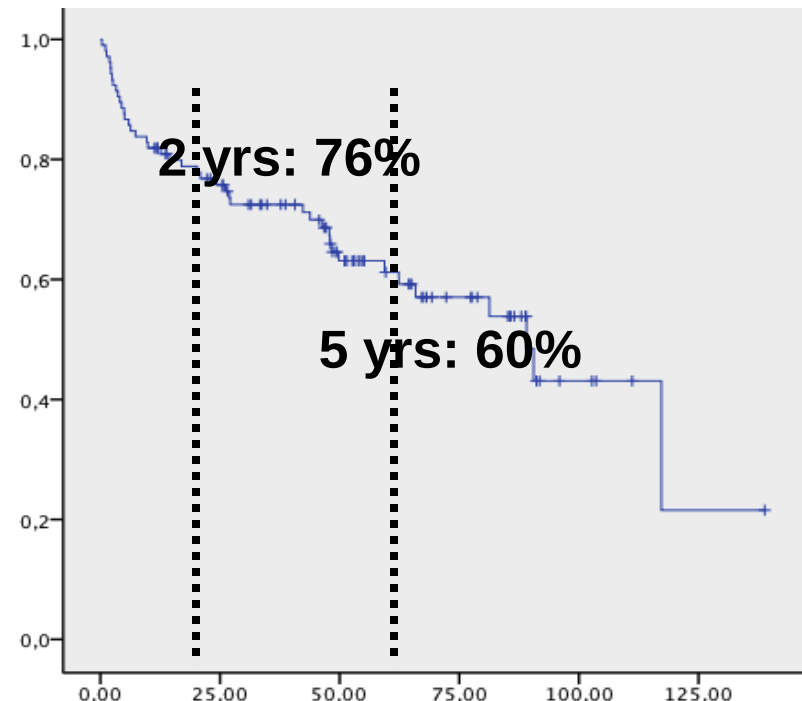


Patient Survival:

Overall cohort

Median : 89 Months $\pm$ 13.37 CI [62.8-115.26]

Mean: 78.3 Months $\pm$ 6.7 [65.2-91.4]



Months

Duclos-Vallee AASLD 2011

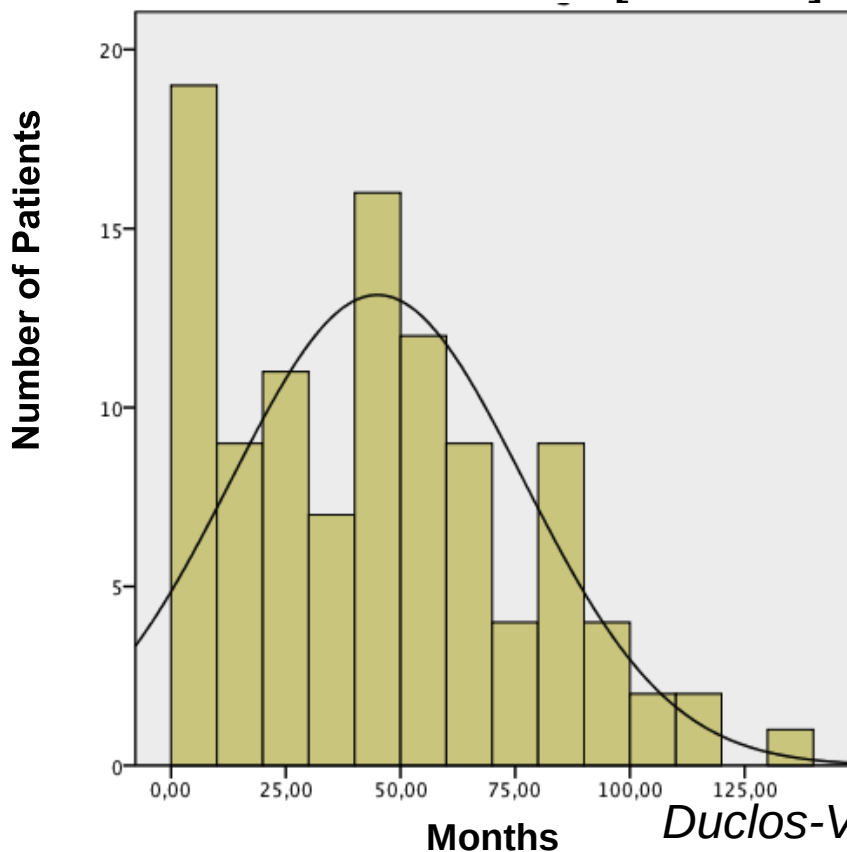
105 Patients Transplantés infectés par le VIH 1999-2010 Paul Brousse

Survie

Follow-up:

Median : 46.7 Months

Mean: 44.9 Months $\pm$ 31.8 [0.3-138.3]

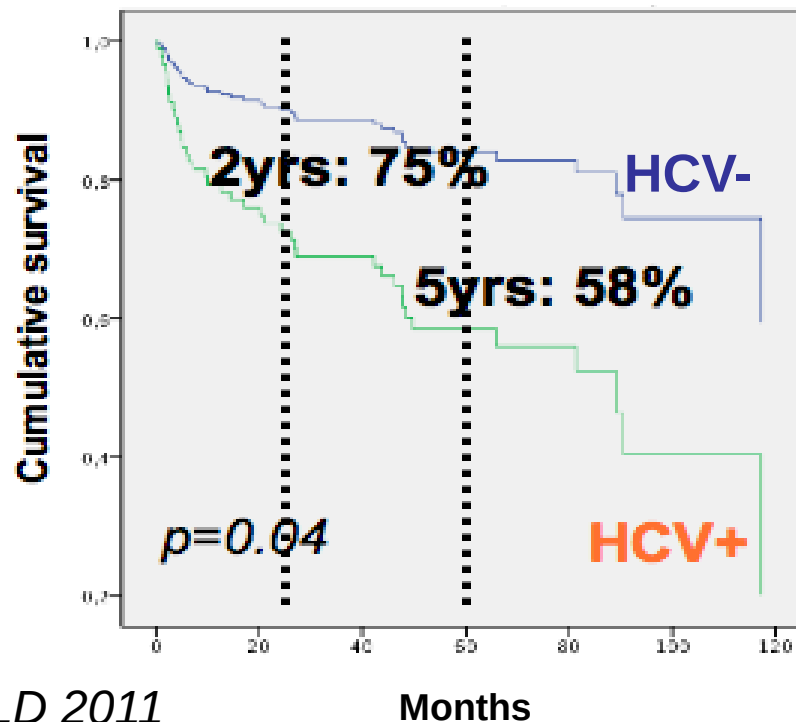


Duclos-Vallee AASLD 2011

Patient Survival: HIV+/HCV+ cohort

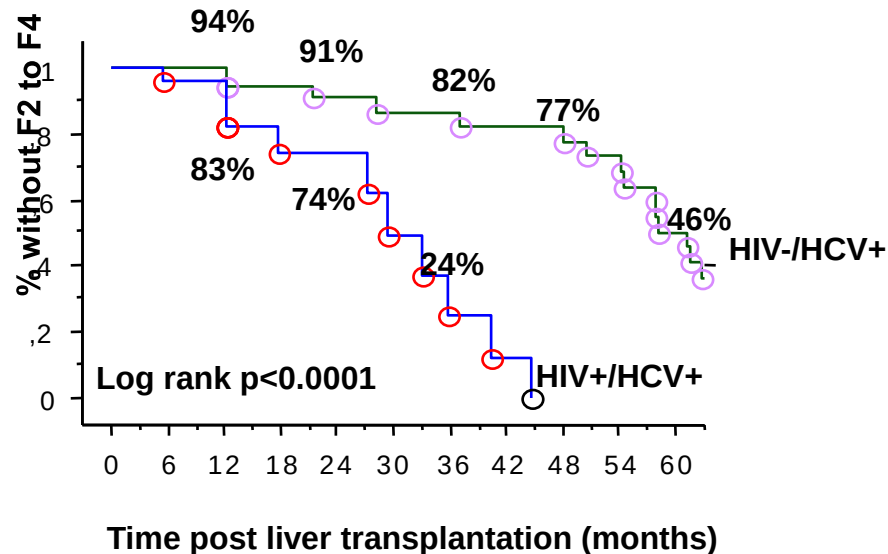
Median : 89.06 $\pm$ 12.49 [64.58-118.55]

Mean: 74.58 $\pm$ 7.1 [60.62-88.53]



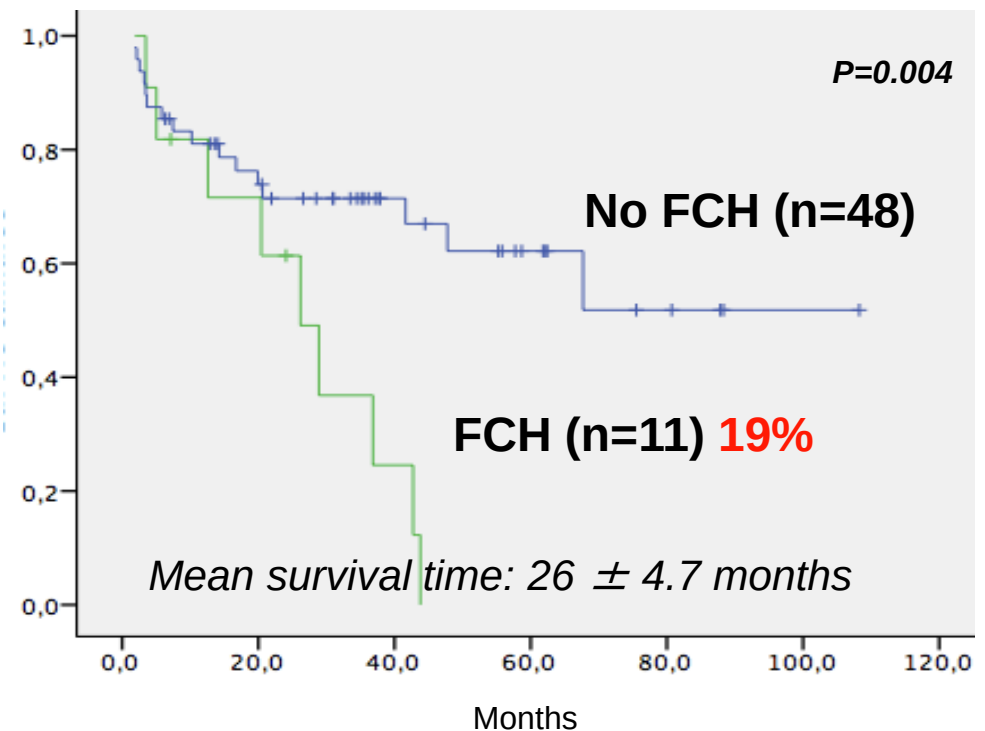
105 Patients Transplantés Infectés par le VIH 1999-2010 Paul Brousse *Récidive Virale C*

**Progression to fibrosis
score $\geq$ F2 after liver
transplantation in
HIV+/HCV+ and in HIV-
HCV- patients**



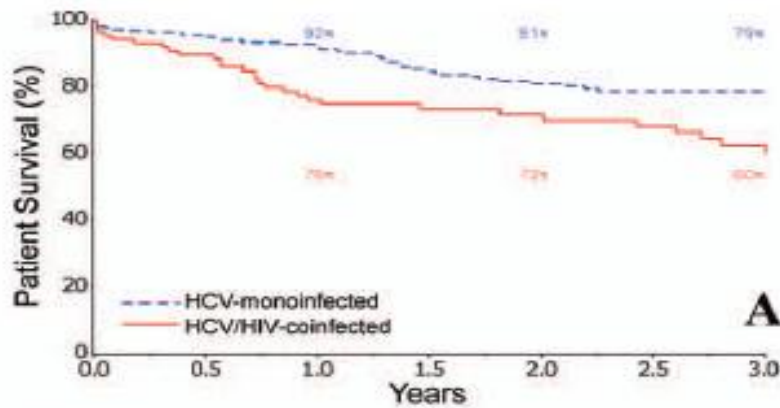
Duclos-Vallée et al. Hepatology 2008

Survival with or without FCH

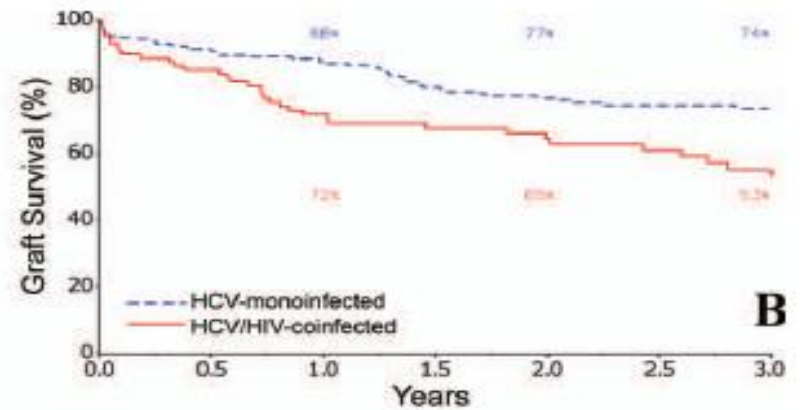


Antonini et al. Am J Transplant 2011

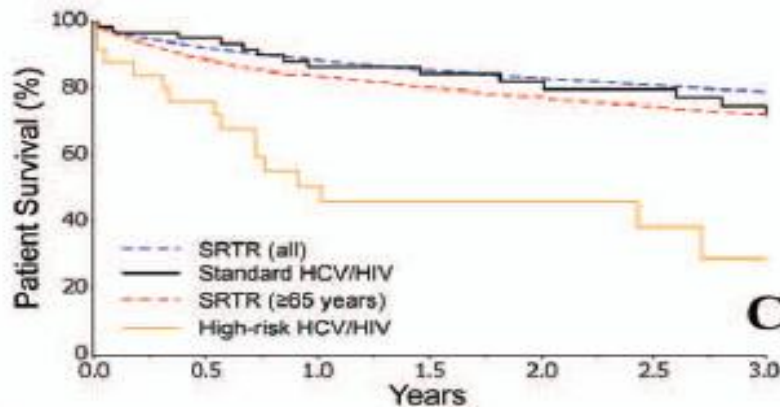
Facteurs Associés à la Survie après TH aux USA



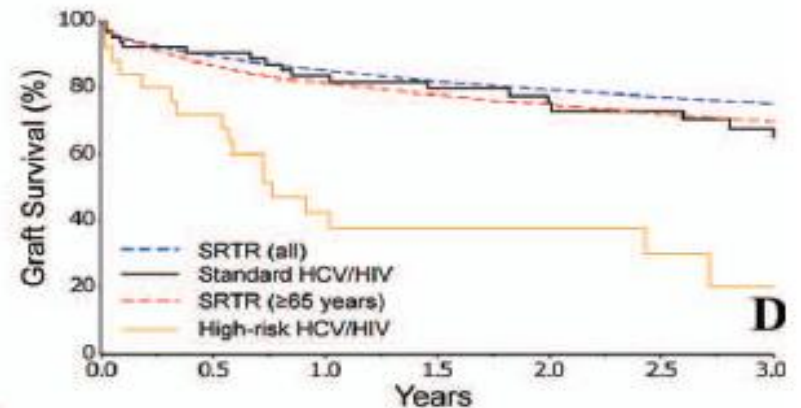
No. at Risk			
HCV	183	116	70
HCV-HIV	60	43	26



No. at Risk			
HCV	174	109	67
HCV-HIV	57	39	24



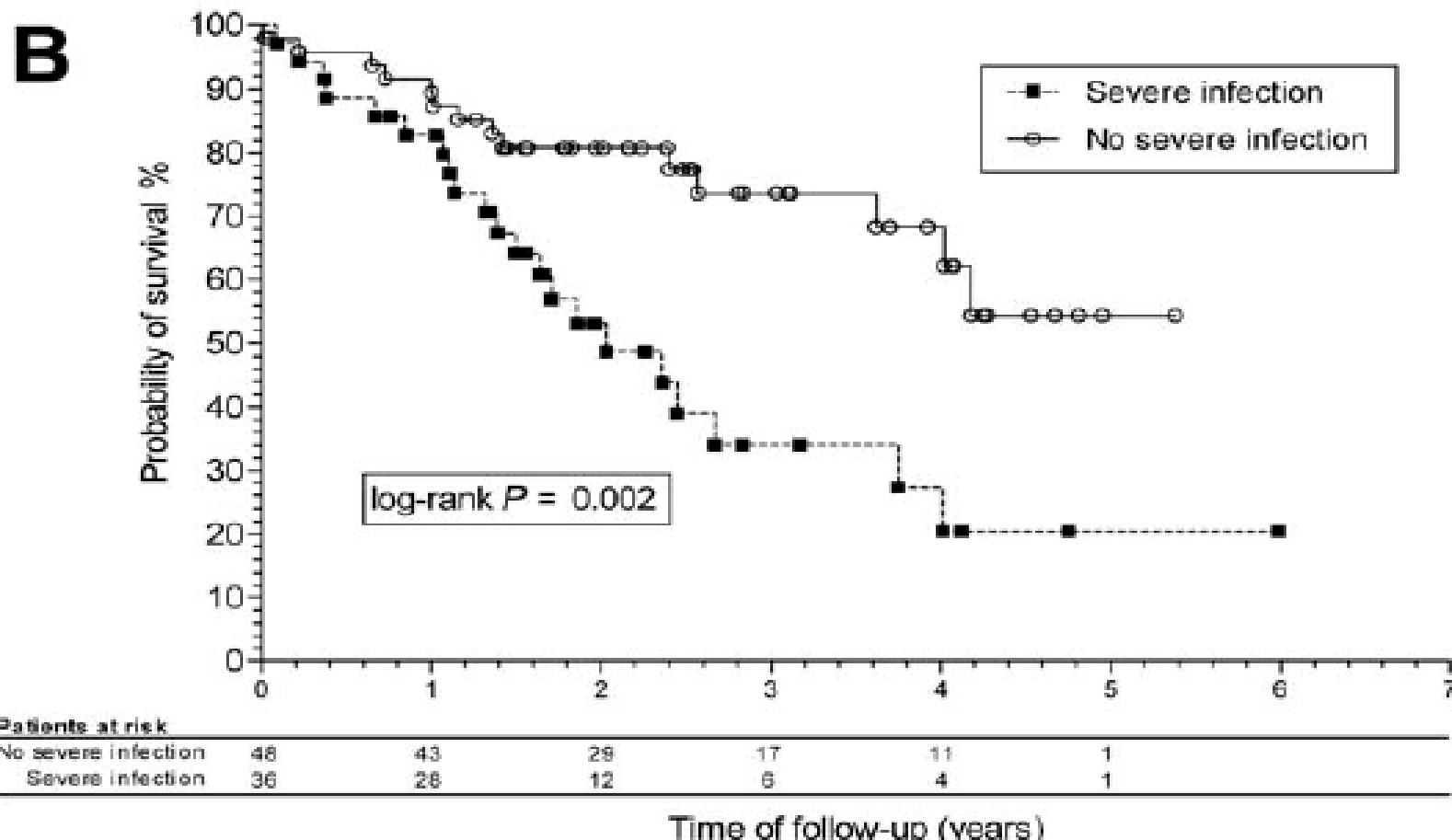
No. at Risk				
Standard HCV-HIV	64	48	32	22
High Risk HCV-HIV	25	11	8	2



No. at Risk				
Standard HCV-HIV	64	48	32	22
High Risk HCV-HIV	25	9	7	2

High Risk HIV group: BMI<21Kg/m², Kidney and Liver Tx, HCV + donor

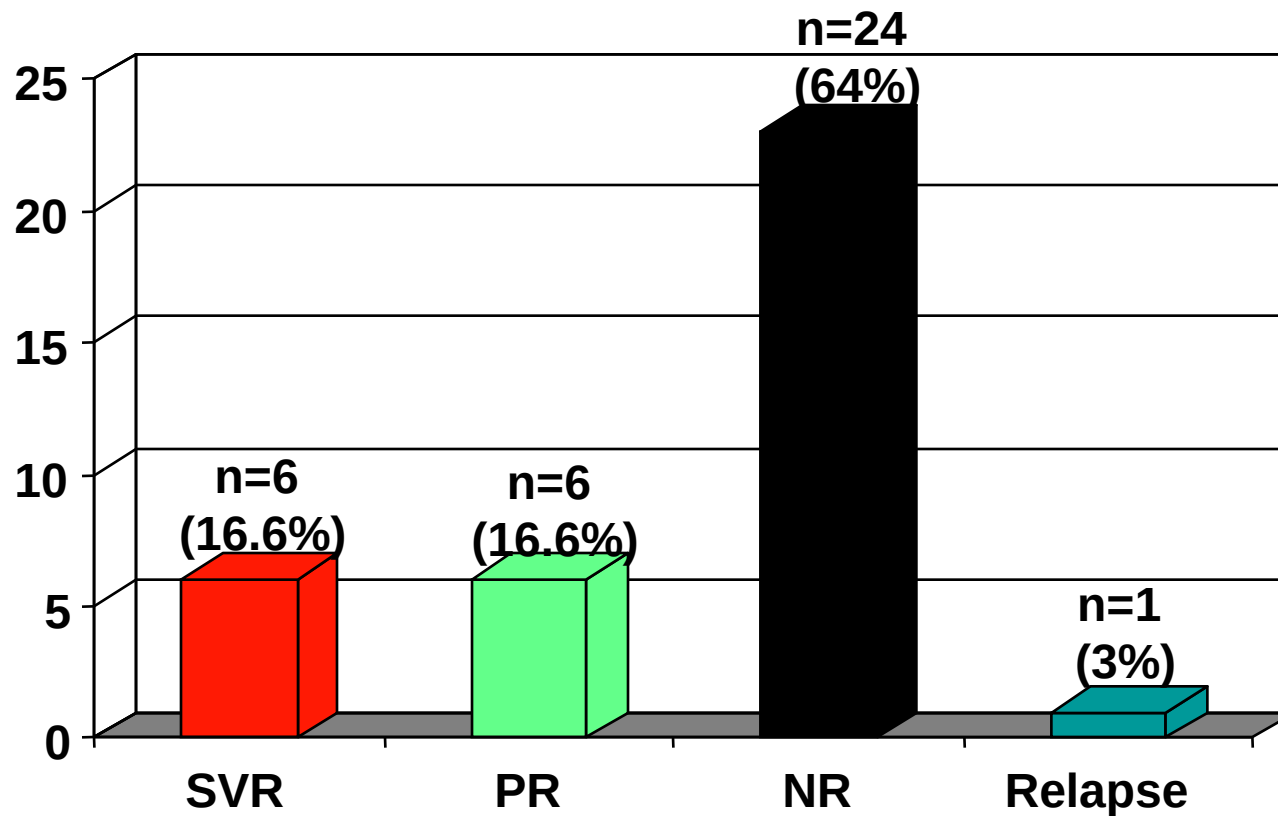
Facteurs Associés à la Survie après TH Espagne



Factors linked with severe Infection: Meld $\geq$ 15, History AIDS grade C,
Non tacrolimus Based IS

Faible Efficacité du Traitement antiviral après TH chez les Patients coinfectés

n=36 patients



Conclusion

- **Patients coinfectés VIH-VHB:**
 - Excellente Survie avec un prophylaxie HBIG + Nuc
 - Pas de récurrence du VHB
- **Patients coinfectés VIH-VHC:**
 - Survie 5-ans 55%
 - Récurrence virale C Sévère, d'hépatite fibrosante
 - Pas de progression du VIH après TH
 - Besoin de traitements antiviraux directs

CONCLUSION

Avant Transplantation

- Les traitements antiviraux avec IFN chez les cirrhotiques seront difficiles
- Les traitements sans interféron sont nécessaires
 - » Combinaisons sofosbuvir +RBV,
 - » Sofosbuvir + inhibiteur NS5 inhibitor $\pm$ RBV
 - » Autres combinaisons

CONCLUSION

Après Transplantation

- Les résultats de la triple therapie
 - Une RVS améliorée mais limitée par la tolérance
 - Des traitements sans IFN sont attendus
 - » Sofosbuvir +RBV
 - » Sofosbuvir +inhibiteur NS5 ± RBV
 - » Autres combinaisons
 - Cependant IFN restera nécessaire chez certains patients



Centres

- J Dumortier
- S Radenne
- D Botta-Fridlund
- GP Pageaux
- V Leroy
- M Latournerie
- M Debette-Gratien
- E Giostra
- C Moreno
- L Alric
- Y Calmus
- P Lebray
- AC Saouli
- V DeLedinghen
- C Duvoux
- F Durand

Centre hépato-Biliaire

JC Duclos-Vallée
B Roche
T Antonini
D Samuel

Statistiques

H Agostini

Unité de Virologie

S Haïm-Boukoba
AM Roque-Afonso

Unité d'Anatomo-Pathologie

M Sebagh
C Guettier