SOS Hépatites, Marseille 16 novembre 2017

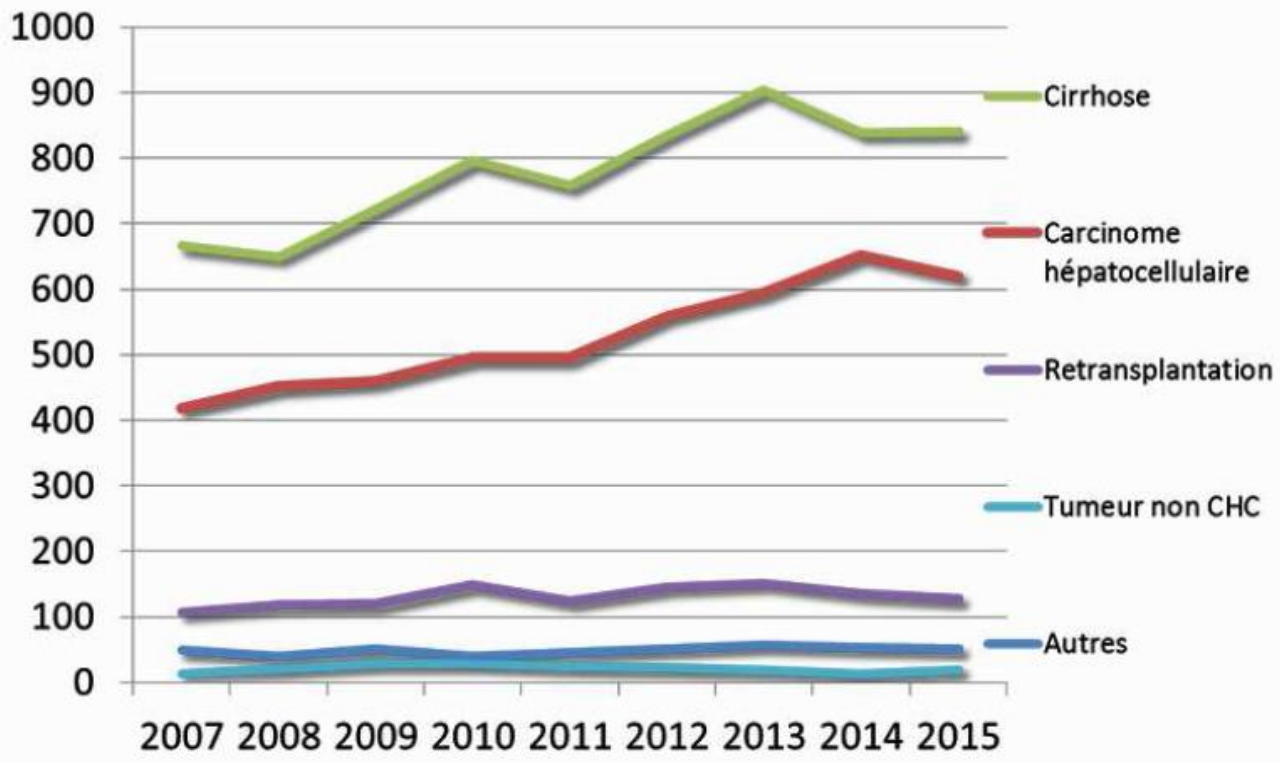
Transplantation Hépatique VHC / CHC / Antiviraux directs

Georges-Philippe Pageaux
CHU Saint Eloi, Pôle digestif
gp-pageaux@chu-montpellier.fr

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Université de Montpellier
FACULTÉ de MÉDECINE
Montpellier-Nîmes

Les indications de greffe parmi les nouveaux inscrits (depuis la mise en place du score foie))



2015 :stabilisation de l'indication CHC et cirrhose isolée (sans CHC)

Cirrhoses 51% (50 - 53 % les années précédentes)

32 % ont un MELD ≥ 30 (contre 18% en 2008)

16% ont un MELD < 15

Age médian: 53 ans (moyenne 48 ans)

(CHC vs cirrhose : p<0,01)

CHC 37% (33 - 34 % les années précédentes)

75% ont un MELD < 15

89% ont un MELD < 20

Age médian: 60 ans (moyenne 59 ans)

Retransplantation 8%

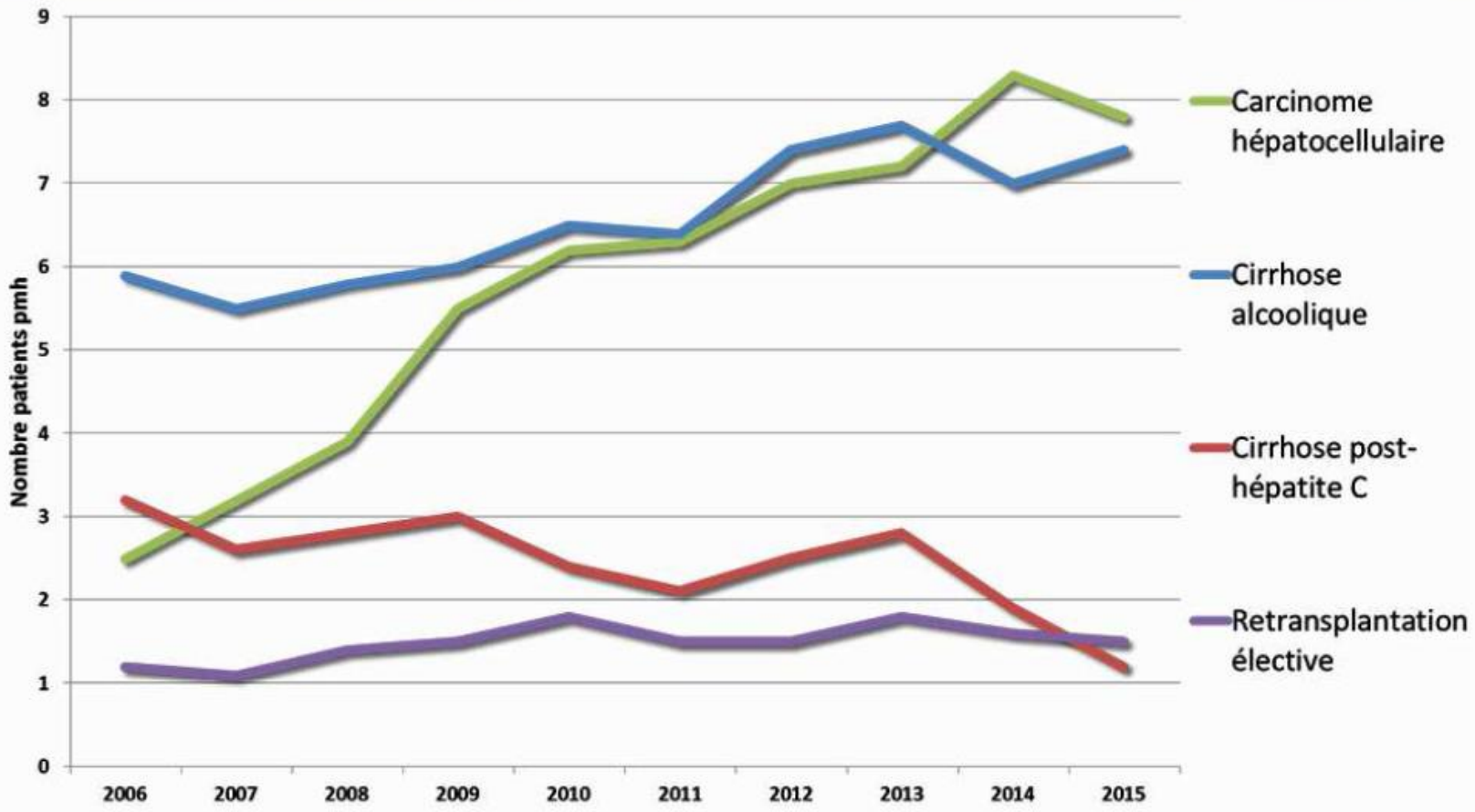
1/3 via la priorité SU (après non fonction primaire)

2/3 sont électives

Tumeur non CHC 1%

agence de la biomédecine

Evolution dans le temps de l'indication principale de greffe



Baisse de 56% pour l'indication cirrhose virale C en 6 ans

agence de la biomédecine

Qui est candidat à la TH en 2017?

MELD > 23 (souvent co-morbidité OH)

F4 décompensé Child-Pugh C

MELD < 15 avec composante expert

ascite réfractaire, encéphalopathie

F4 décompensé Child-Pugh ≥ B9

MELD < 20

Carcinome hépatocellulaire

MELD < 10

MELD 10 – 20

MELD > 20

Traiter avant la transplantation

Traiter après la transplantation

Le suivi après la transplantation

Faut-il mériter son greffon?

Le Dogme

Il faut traiter tous les patients candidats à la TH avant la greffe, afin d'éviter les conséquences de la récidive après la TH …et peut-être éviter la greffe

Sauf que….

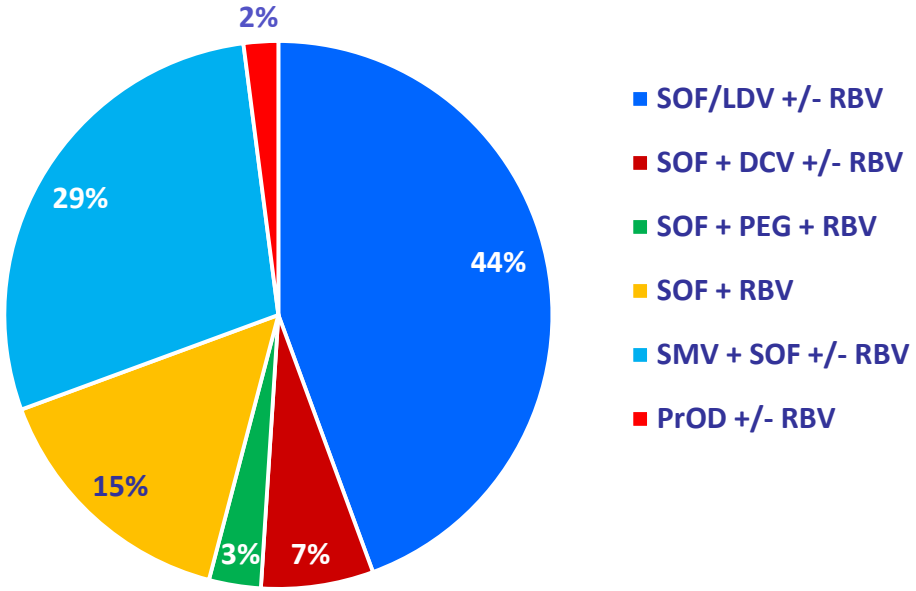
Situations très diverses avant la greffe
Efficacité du traitement de la récidive
Si échec pré-TH, quelle stratégie post-TH?

La guérison virologique du VHC par AAD diminue le taux d'hospitalisation des patients cirrhotiques (*1*)

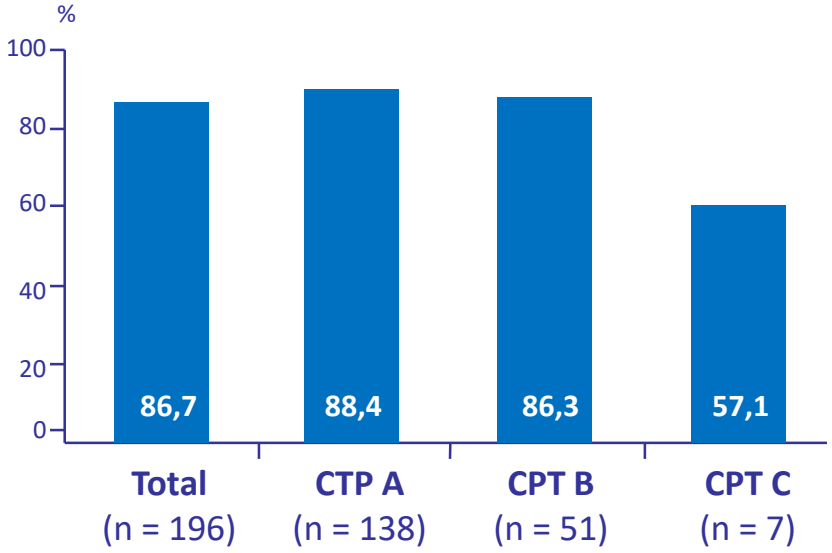
- Cohorte monocentrique rétrospective (San Diego, Etats-Unis)
- Patients non traités (01/11 – 12/13) / patients traités par AAD (01/14 – 03/17)
- Cirrhose diagnostiquée sur PBH, FibroScan® > 12,5 kPa, FIB-4 > 3,25 ou imagerie

Modalités de traitement et taux de guérison virologique

AAD



RVS



Delmonte RJ, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 75 actualisé

La guérison virologique du VHC par AAD diminue le taux d'hospitalisation des patients cirrhotiques *(2)*

Taux d'hospitalisation (/100 personnes-année de suivi)

	Patients non traités	Patients traités par AAD	p
Population totale (378)	29,1	10,4	< 0,0001
Child-Pugh A (251)	12,0	2,9	0,0007
Child-Pugh B (108)	56,6	20,2	0,003
Child-Pugh C (19)	94,7	96,5	0,96

- Pas de diminution significative du taux de carcinome hépatocellulaire, de transplantation hépatique, ni de décès toute cause
- Diminution du coût en rapport

➔ **Chez les patients cirrhotiques traités par AAD, diminution du taux d'hospitalisation d'environ 2/3 par rapport à une cohorte historique**

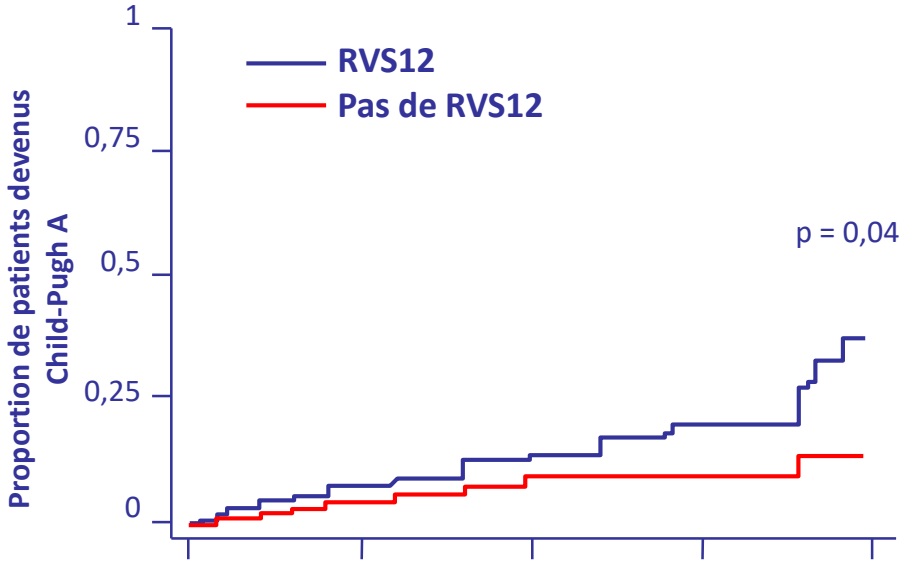
➔ **Bénéfice chez les patients Child-Pugh A et B**

Delmonte RJ, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 75 actualisé

Facteurs prédictifs d'amélioration ou d'aggravation des cirrhoses décompensées traitées par les AAD *(1)*

- Analyse de 4 études cliniques des traitements à base de SOF pour cirrhose décompensée
- 622 patients cirrhotiques : Child-Pugh B (n = 502), Child-Pugh C (n = 120) traités pendant 12 ou 24 semaines par SOF/LED + RBV ou SOF/VEL ± RBV ou SOF + RBV pendant 48 semaines
- Critère principal : % de patients revenant au stade de cirrhose compensée, Child-Pugh A

Proportion de patients qui ont atteint le stade de Child-Pugh A en fonction de la RVS12



	S0	S10	S20	S30	S40
Pas de RVS12	94	76	52	31	2
RVS12	528	490	463	404	6

Gordon Jiang Z, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 1072 actualisé

Facteurs prédictifs d'amélioration ou d'aggravation des cirrhoses décompensées traitées par les AAD *(2)*

Score BEAAA associé au passage au stade de Child-Pugh A

Variables	Observés	Score
BMI (IMC)	< 25	1
Encéphalopathie	Non	1
Ascite	Non	1
ALAT	> 1,5 x LSN	1
Albumine	> 35 g/l	1

Score BEAAA qui prédit le passage au stade de cirrhose compensée Child-Pugh A

Score BEAAA	n	HR	IC 95 %	p
0	106	Réf.		
1	219	4,17	1,26-13,83	0,02
2	180	13,02	4,08-41,55	< 0,001
3	94	21,16	6,55-68,29	< 0,001
4-5	23	52,28	15,2-179,7	< 0,001

- **Sur 528 patients ayant une RVS12 (85 %) : 36 % des patients Child-Pugh B et 12,3 % des Child-Pugh C sont devenus Child-Pugh A**
- **La RVS était associée à une réduction très significative du risque de TH ou décès**

Gordon Jiang Z, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 1072 actualisé

Quels patients cirrhotiques sont à risque de CHC après RVS ? *(1)*

Facteurs prédictifs de CHC chez les patients cirrhotiques en fonction de paramètres au moment de la RVS

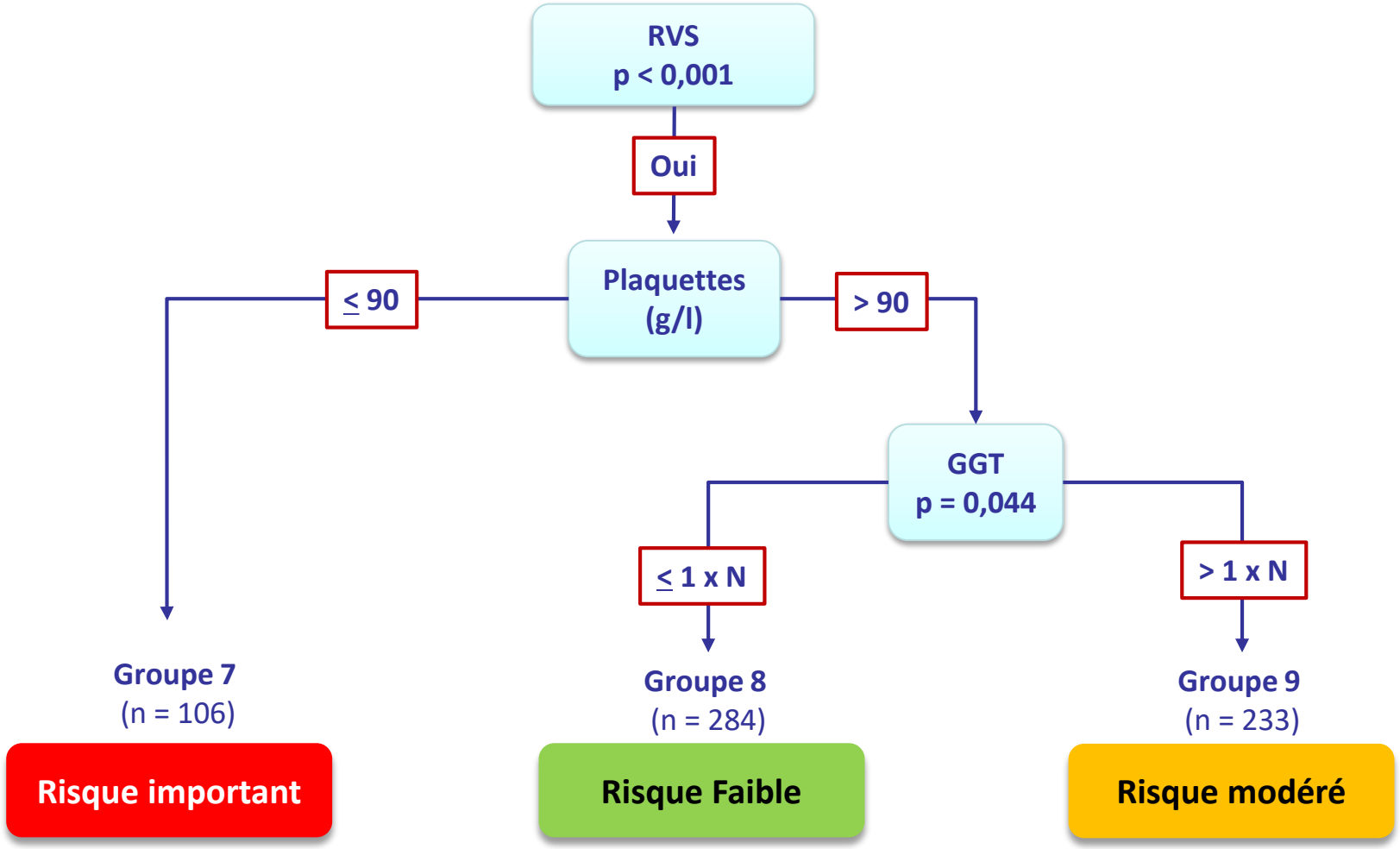
Paramètres au moment de la RVS	HR	IC 95 %	p
Age > 50 ans	1,65	1,14-2,39	0,008
ATCD consommation excessive alcool	1,73	1,27-2,37	< 0,001
AFP ≥ 6 ng/ml	1,76	1,25-2,48	0,001
Plaquettes ≤ 170 G/L	2,40	1,57-3,68	< 0,001
GGT ≥ N	1,71	1,09-2,68	0,019
RVS	0,42	0,27-0,65	< 0,001

Audureau E, Paris, EASL 2017, Abs. PS-034 actualisé

Quels patients cirrhotiques sont à risque de CHC après RVS ? *(2)*

Prédiction de survenue d'un CHC en fonction de paramètres au moment de la RVS

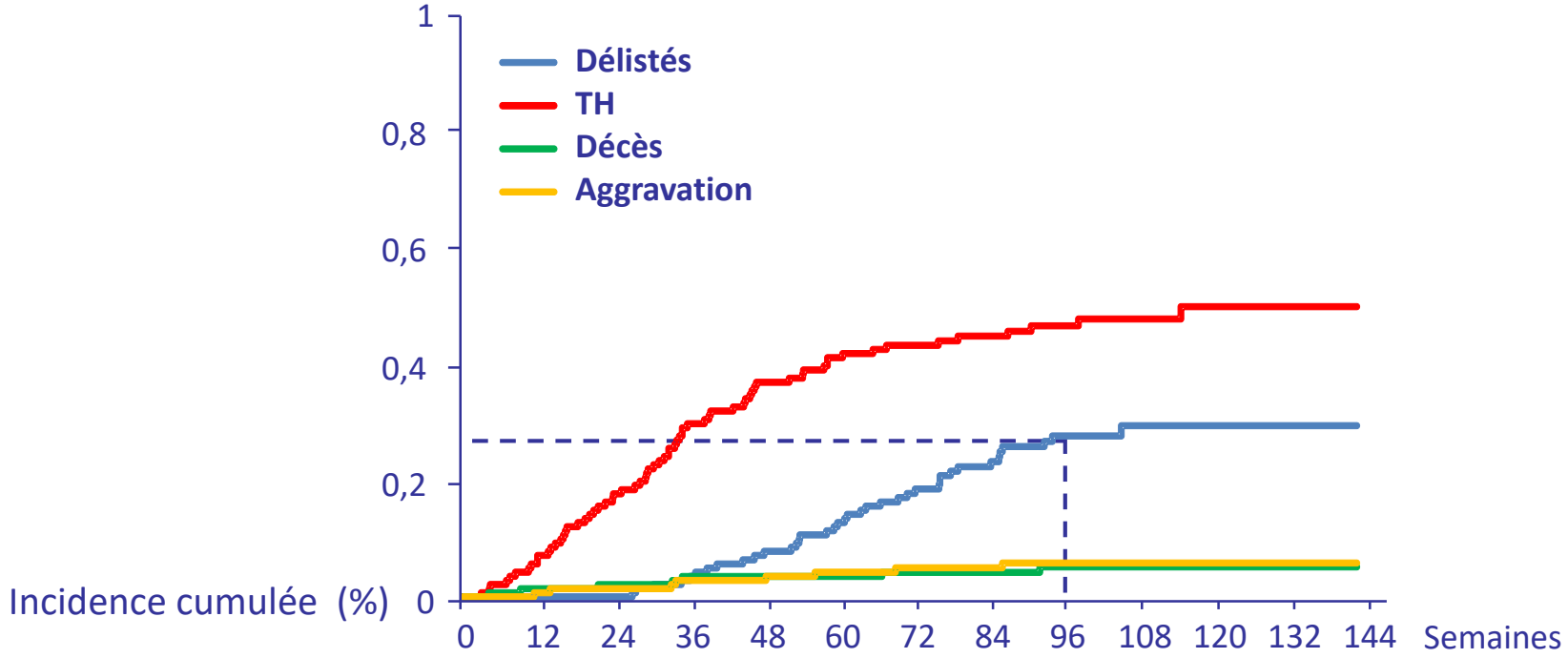
Plaquettes et GGT



Audureau E, Paris, EASL 2017, Abs. PS-034 actualisé

Que deviennent les patients candidats à la TH délistés après guérison de l'infection VHC ? *(1)*

- 142 patients avec cirrhose décompensée sans CHC, 11 centres Européens
- Traitement AAD Février 2014-Juin 2015, suivi médian 28 mois avec/sans TH
- MELD < 16 (49 %) ; 16-20 (41 %) ; > 20 (10 %)
- 38 patients ont été délistés



➔ **Le traitement par AAD permet de sortir de liste d'attente de TH 1 patient sur 4**

Belli LS, Italie, EASL 2017, Abs. PS-063 actualisé

Que deviennent les patients candidats à la TH délistés après guérison de l'infection VHC ? *(2)*

Facteurs prédictifs de délisting

Variables	Catégorie	HR (IC 95 %)	p
Delta MELD à 12 sem.	c.v.*	1,315 (1,181-1,464)	< 0,0001
MELD au début AAD	< 16	1 (Réf)	
	16-20	0,176 (0,075-0,41)	< 0,0001
	> 20	0,094 (0,029-0,305)	< 0,0001
EH au début AAD	Non	1 (Réf)	
	Oui	0,369 (0,167-0,817)	0,014

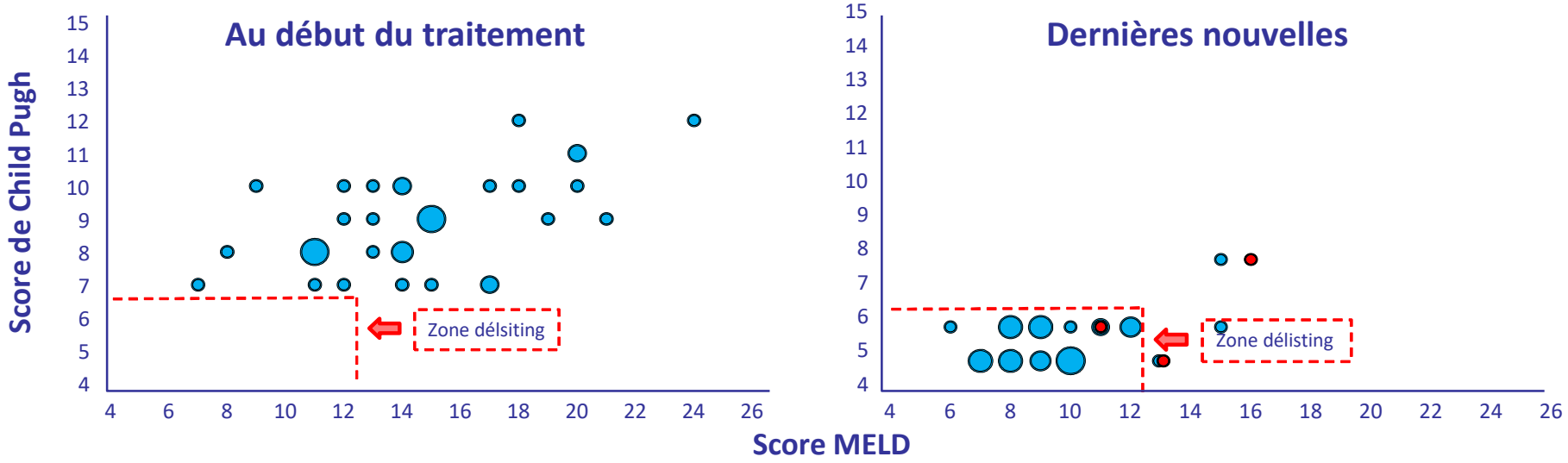
➔ **Le score de MELD initial et le delta MELD sont les facteurs prédictifs de délisting**

* c.v. = categorical variable

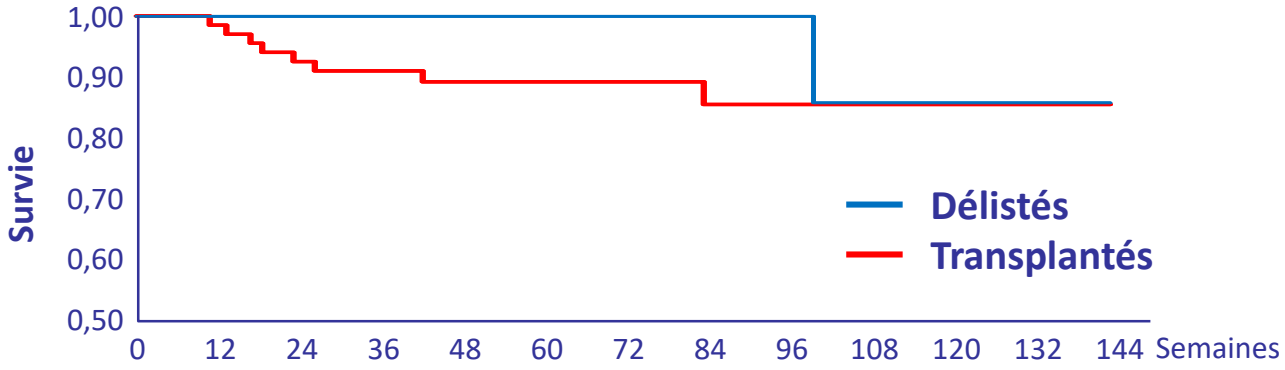
Belli LS, Italie, EASL 2017, Abs. PS-063 actualisé

Que deviennent les patients candidats à la TH délistés après guérison de l'infection VHC ? *(3)*

Evolution Child et MELD



Survie : délistés versus transplantés



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

Belli LS, Italie, EASL 2017, Abs. PS-063 actualisé

Traitement par AAD : amélioration du pronostic *(1)*

- L'expérience américaine : *National Veterans Affairs Healthcare System*

Traitement anti-viral débuté
1999-2015
(n = 62 354)

IFN seul	AAD + IFN	AAD seul
(n = 35 871)	(n = 4 535)	(n = 21 948)
58 %	**7 %**	**35 %**

Suivi jusqu'au 15 juin 2017
Durée de suivi = 2-18 ans
Moyenne de suivi = 6,1 ans
CHC incident (de novo) = 3 271

Patients guéris vs en échec
Patients traités AAD vs IFN

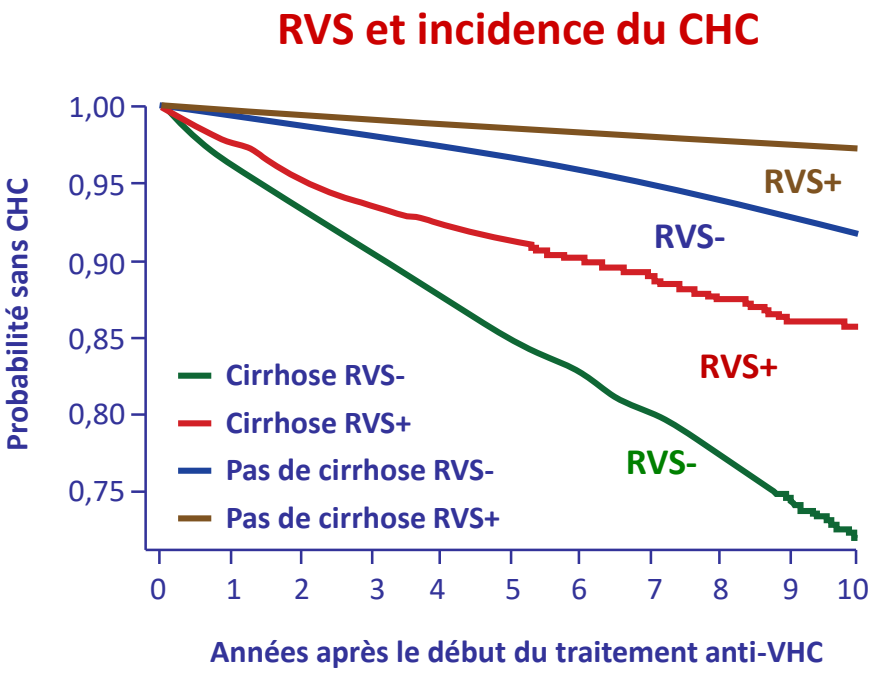
Événement : CHC > 6 mois après la fin du traitement (CHC de novo)

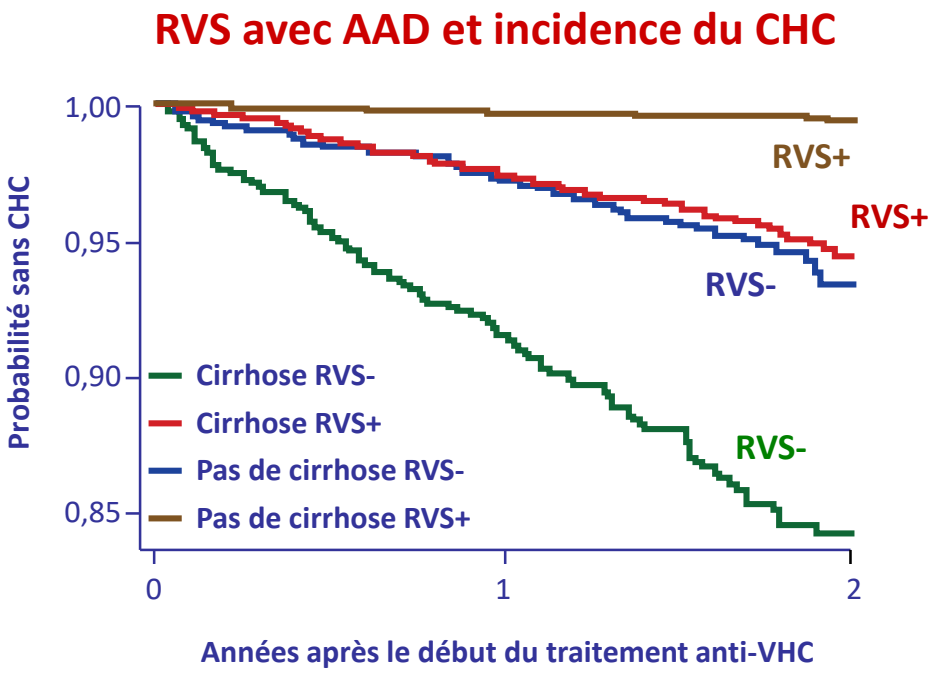
Ajustement sur les variables confondantes

Exclusion
- RVS12 manquante
- Génotype manquant
- CHC avant traitement ou dans les 6 mois après fin de traitement
- Suivi < 6 mois

Ioannou GN, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 142 actualisé

Traitement par AAD : amélioration du pronostic *(2)*





- Ajustement sur : cirrhose décompensée, âge, sexe, ethnie, IMC, génotype, CV-VHC, co-infection VIH, co-infection VHB, diabète, alcool, usage de drogue, créatinine, plaquettes, bilirubine, ASAT/ALAT, INR, hémoglobine

➔ **La réponse au traitement diminue le risque de carcinome hépatocellulaire de novo**

- **avec IFN : ↘ 68 %**
- **avec IFN + AAD : ↘ 52 %**
- **avec AAD : ↘ 71 %**

Ioannou GN, Etats-Unis, AASLD 2017, Abs. 142 actualisé

En Synthèse

Les patients qui bénéficient le plus de la guérison virologique sous AVD sont… les moins graves

Il est possible d’éviter la greffe dans 20 à 25% des cas

Le risque résiduel de CHC persiste et peut être prédit avec des paramètres simples. Ces patients doivent rester dans le « circuit de la greffe »

Traiter avant la transplantation

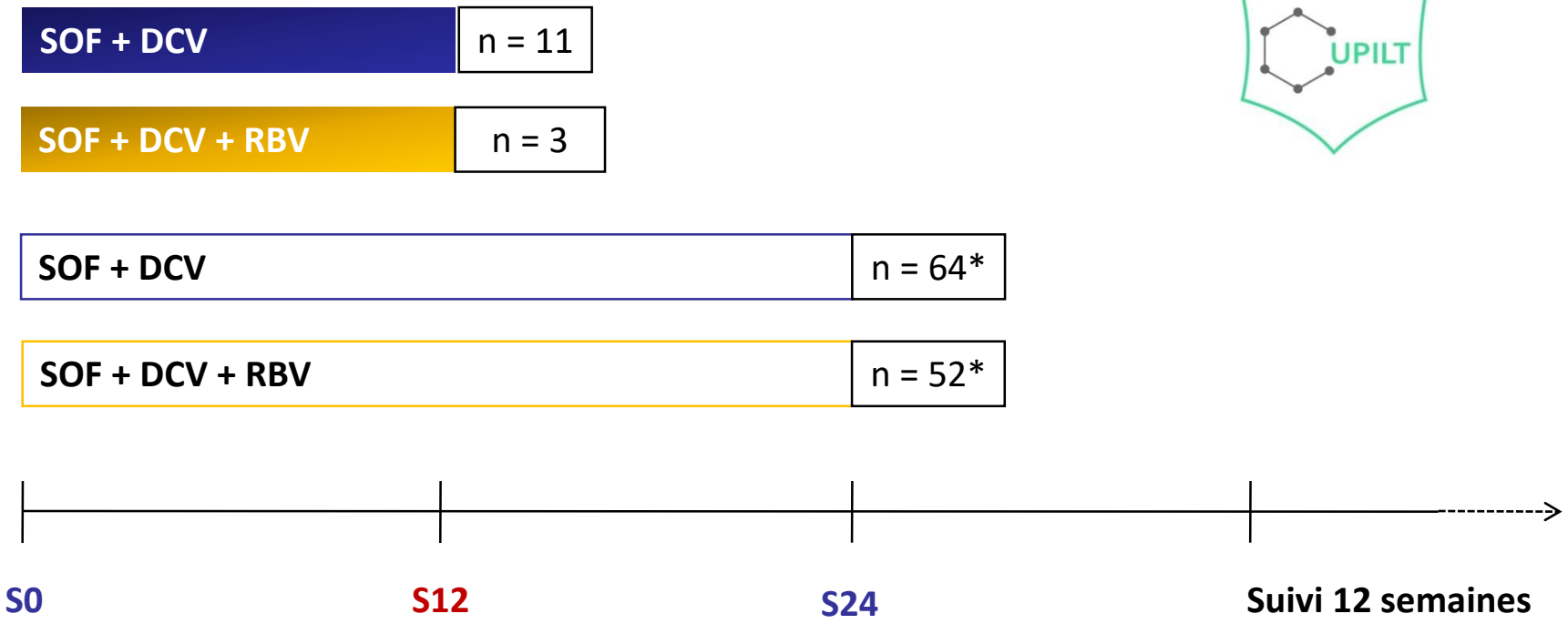
Traiter après la transplantation

Le suivi après la transplantation

Faut-il mériter son greffon?

Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV

130 patients TH



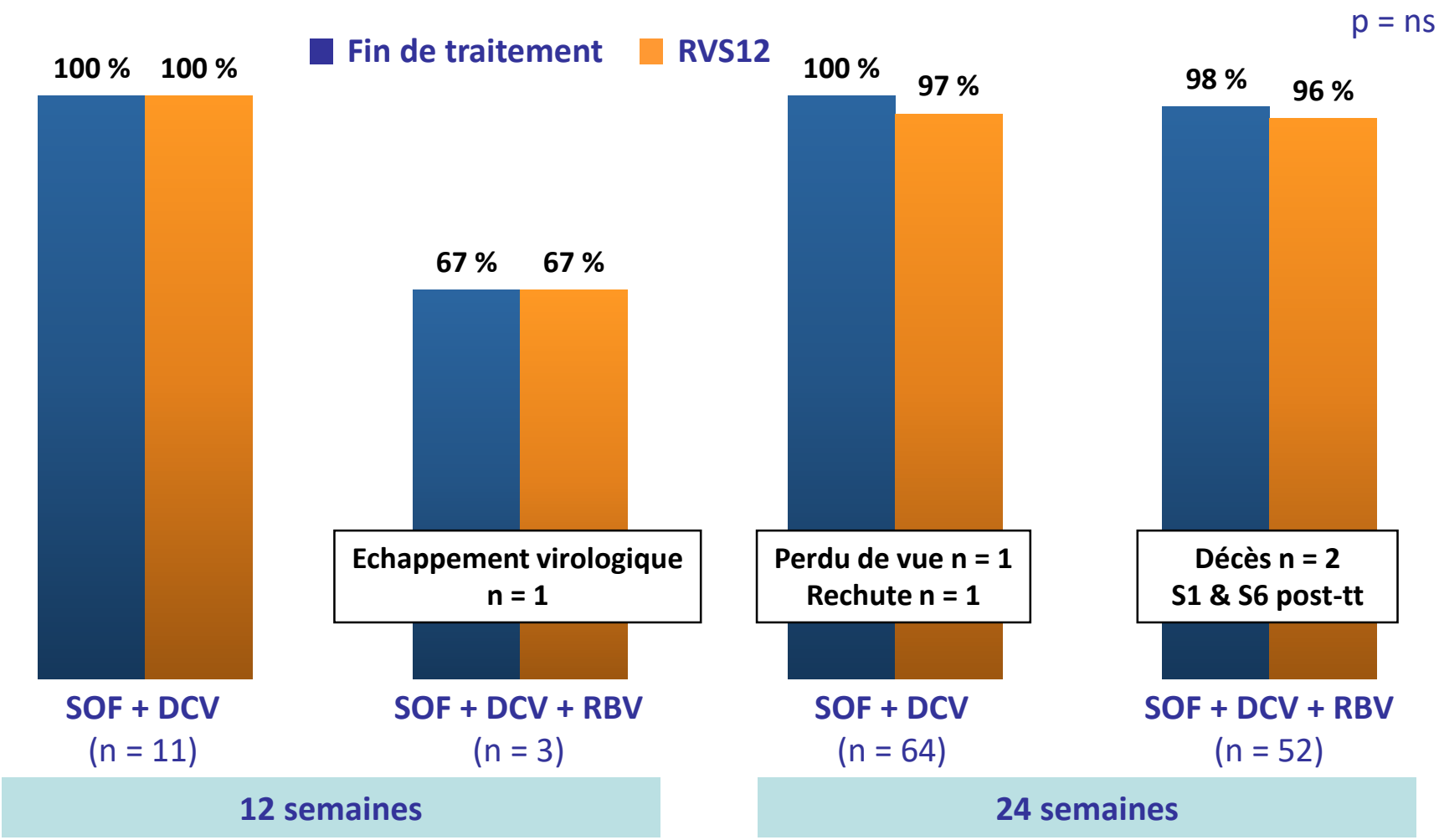
SOF = 400 mg/j ; DCV = 60 mg/j ; RBV = décision investigateur

*Chez 3 patients, le traitement a été prolongé jusqu'à S36 (n = 2) et S48 (n = 1)

Coilly A, J Hepatol 2016

Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV

Réponse virologique en fonction durée de traitement

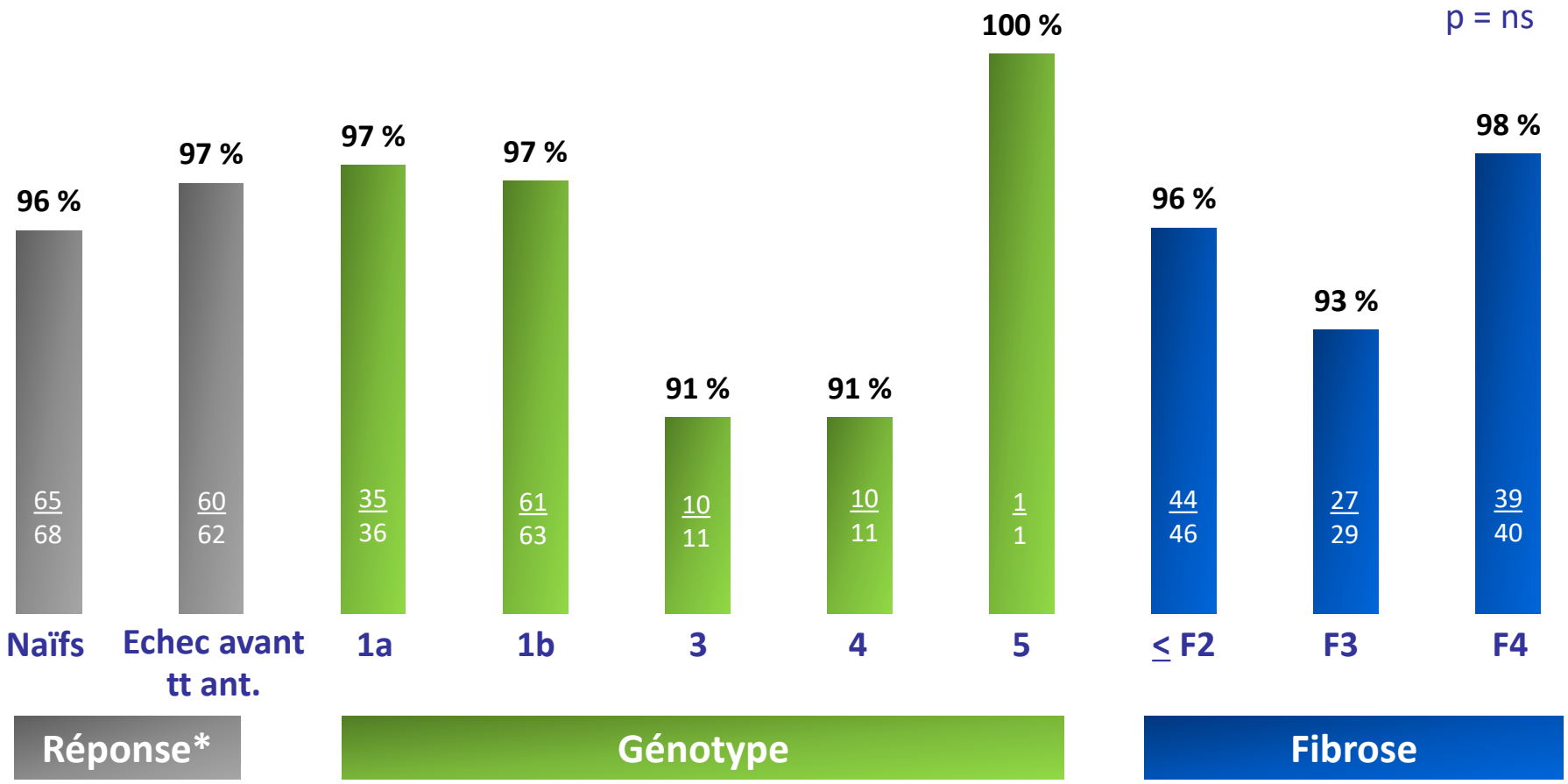


Résultats en ITT

Coilly A, J Hepatol 2016

Sofosbuvir + Daclatasvir ± RBV

Réponse virologique
En fonction du génotype, stade de fibrose et réponse traitement antérieur

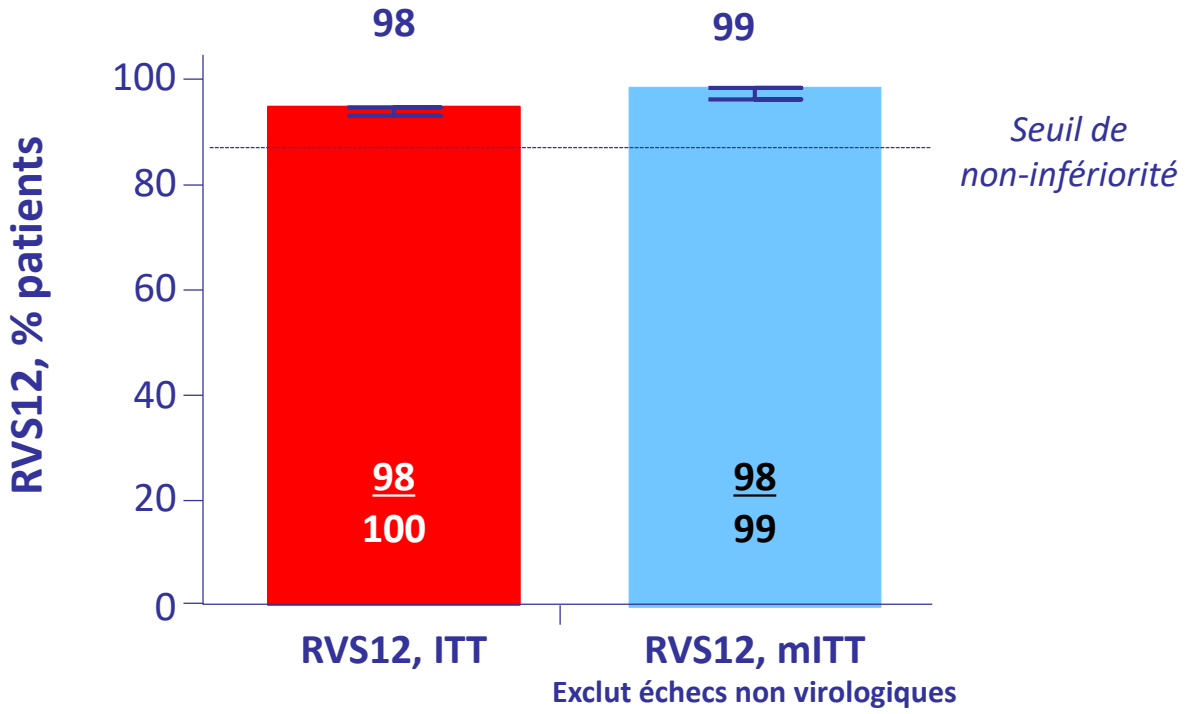


Réponse à traitement antérieur donné après la TH
Résultats en ITT

Coilly A, J Hepatol 2016

MAGELLAN-2 : l'association glecaprevir/pibrentasvir, une nouvelle stratégie chez les patients transplantés

- Etude ouverte multicentrique américaine, phase 3b, G/P 12 semaines, 100 patients
- Transplantés foie ou rein depuis au moins 3 mois, ciclosporine ≤ 100 mg/j
- Fibrose F0-F3, génotype 1-6, naïfs (tous les G3) ou déjà traités (PEG, SOF, ± RBV)



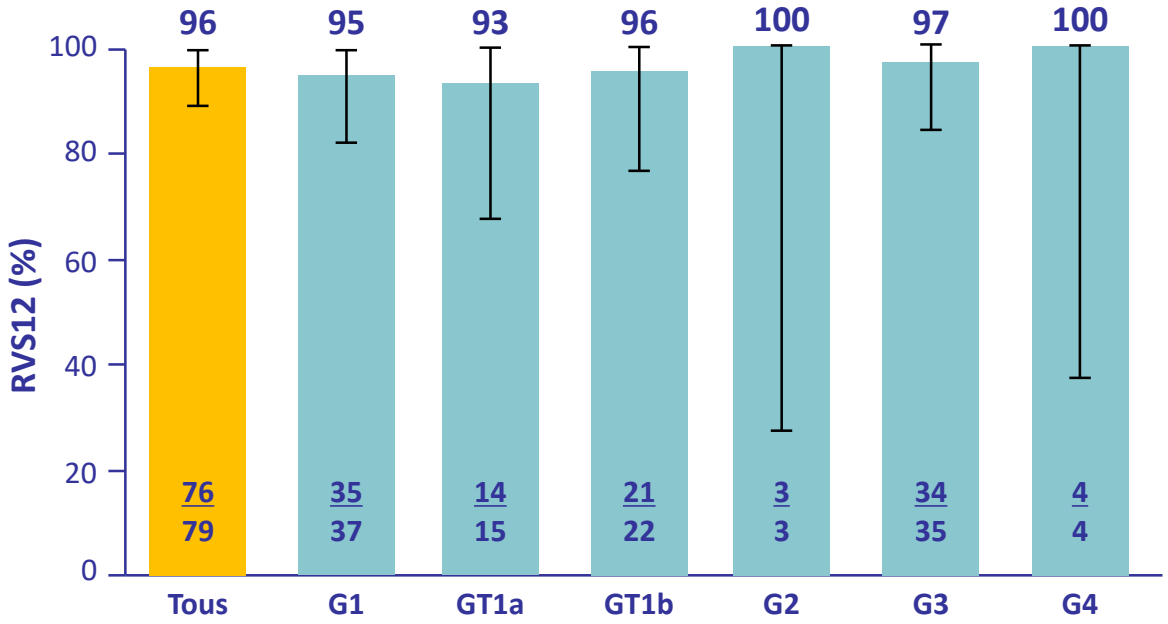
➔ **Chez les patients transplantés foie ou rein avec récidive VHC non F4, l'association G/P est efficace et bien tolérée**

Reau N, Etats-Unis, EASL 2017, Abs. LB0-03 actualisé

Sofosbuvir/velpatasvir 12 semaines dans le traitement de l'hépatite VHC (génotype 1-4) après transplantation hépatique *(1)*

- Etude multicentrique européenne (Espagne, Royaume-Uni et Suisse) : patients ARN VHC+ ≥ 3 mois post-TH avec ou sans cirrhose compensée : **79 patients**, âge moyen 62 (45-81)ans, 81 % hommes
- Génotype 1a (19 %), 1b (28 %), 2 (4 %), 3 (44 %), 4 (5 %).
- Fibrose : F0-F1 (13 %), F2 (44 %), F3 (14 %), F4 (27 %), manquants (3 %)
- Patients pré-traités par IFN/PEG ± RBV: 54 %
- Immunosuppresseurs : TAC (71 %), CsA (14 %), SIR (10 %), EVL (6 %), MMF (24 %)

Réponse virologique soutenue en fonction du génotype



	Tous	G1	GT1a	GT1b	G2	G3	G4
Rechute	2	1	1	0	0	1	0
Echec virologique sous traitement	0	0	0	0	0	0	0
Autre	1*	1	0	1	0	0	0

➔ **Au total : RVS12 = 76/79 (96 %)**

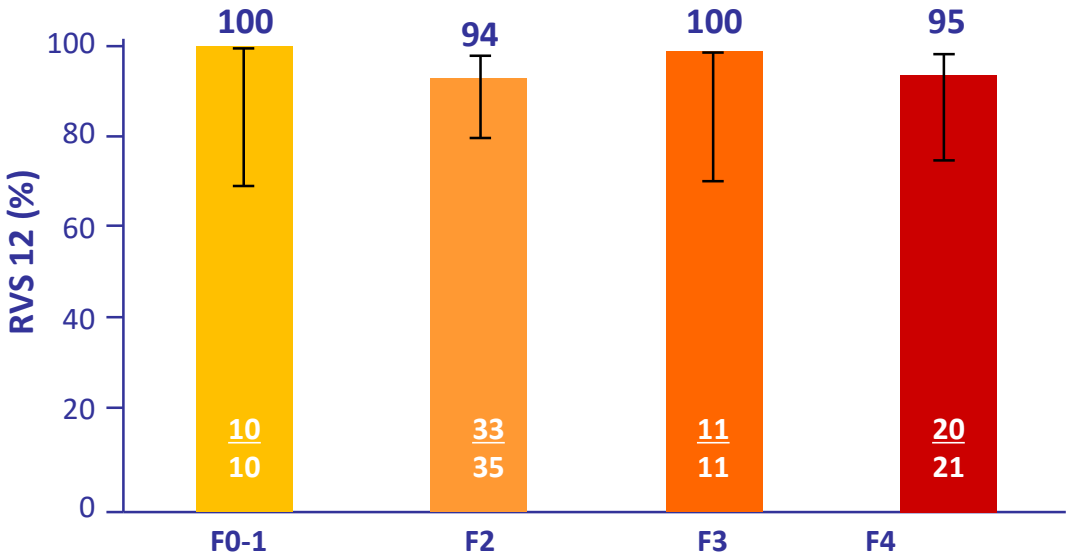
*A arrêté le traitement à J7 pour une hyperglycémie

Agarwal K, Royaume-Uni , AASLD 2017, Abs. 1069 actualisé

Sofosbuvir/velpatasvir 12 semaines dans le traitement de l'hépatite VHC (génotype 1-4) après transplantation hépatique *(2)*

- Taux de mutations : NS5A RAS (24/79, 30 %), NS5B RAS (6/77, 8 %)
- Les 2 échecs virologiques étaient chez des patients qui avaient à l'initiation du traitement une mutation NS5A RAS (G3b et G1a)

Réponse virologique soutenue en fonction du stade de fibrose



	F0-1	F2	F3	F4
Rechute	0	2	0	0
Echec virologique sous traitement	0	0	0	0
Autre	0	0	0	1

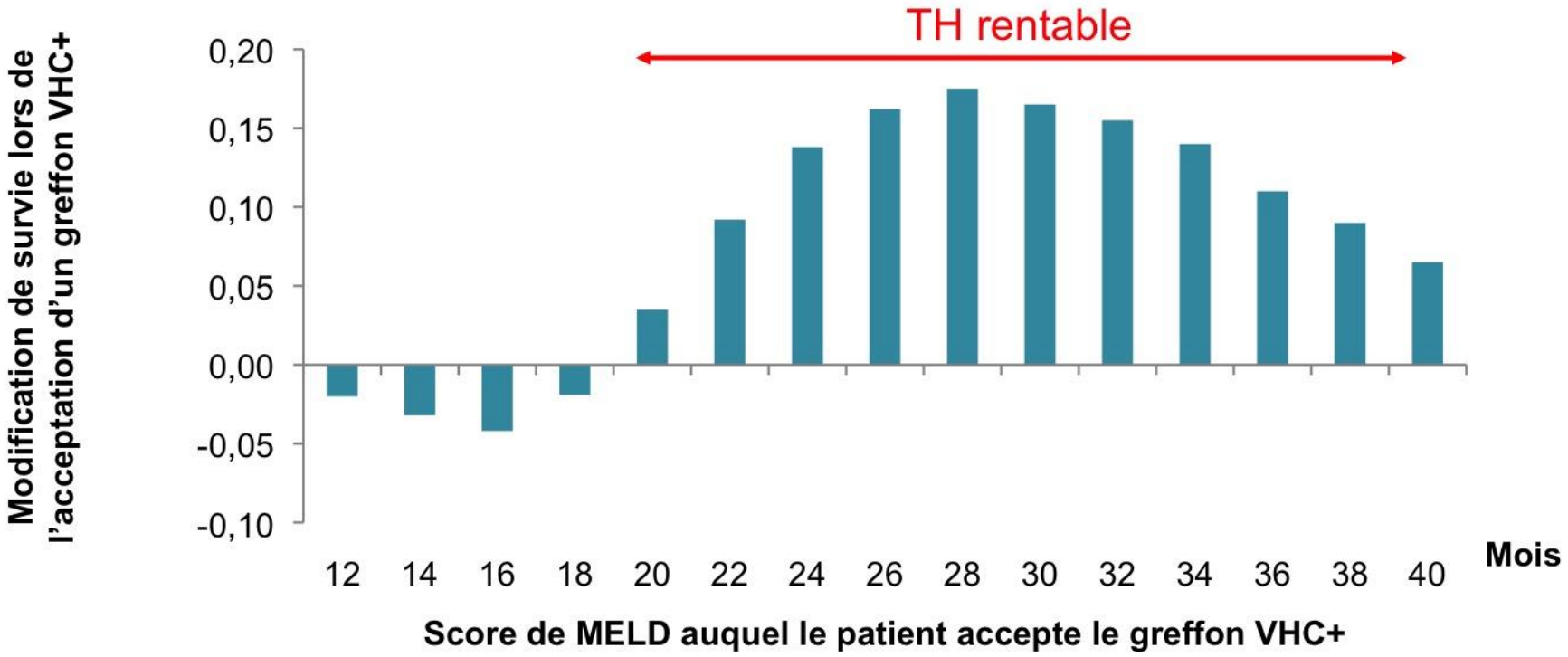
- **Effets Indésirables > 10 %** : céphalées (24 %), fatigue (20 %), toux (10 %)

➔ **Bonne tolérance : pas de rejet, ni perte de greffon ou décès**

Agarwal K, Royaume-Uni , AASLD 2017, Abs. 1069 actualisé

Transplantation de greffons VHC+ à des receveurs VHC– traités par antiviraux directs : une modélisation

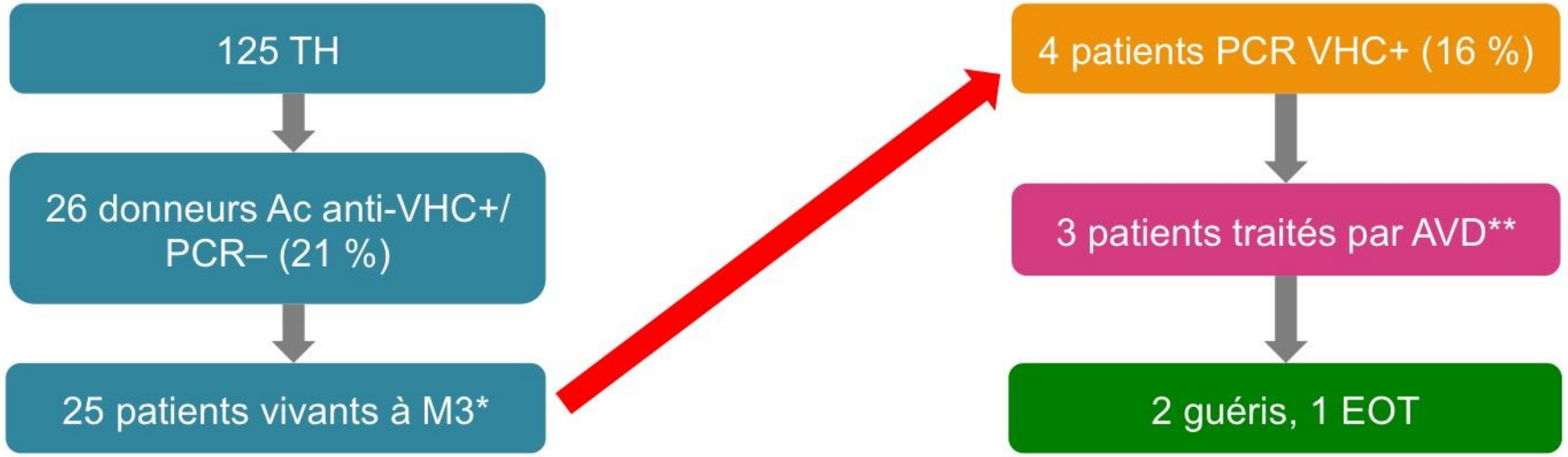
- Objectif : déterminer si la stratégie visant à transplanter des receveurs VHC– avec des greffons VHC+ et de les traiter de façon préemptive en post-TH a un rapport bénéfice/risque satisfaisant au moyen d'une modélisation
- La transplantation de greffons VHC+ à des receveurs VHC– atteints d'une cirrhose décompensée



AASLD 2017 - D'après Chhatwal JK et al., abstr. 3, actualisé

Risque de transmission du VHC en post-transplantation hépatique avec l'utilisation de greffons de donneurs Ac anti-VHC+

- Objectif : déterminer le risque de transmission du VHC après TH avec des receveurs VHC– et des donneurs Ac anti-VHC+ PCRVHC–
- Étude prospective américaine incluant des patients transplantés entre mars 2016 et mars 2017



* 1 décès à J18 pour non fonction primaire du greffon.

** 1 décès de sepsis.

➜ **Le risque de transmission du VHC par des donneurs Ac anti-VHC+/PCRVHC– est de 16 %**

➜ **Le traitement par AVD est efficace en post-TH, rendant possible l'utilisation de ces greffons pour augmenter le pool de donneurs**

AASLD 2017 - D'après Bari K et al., abstr. 1, actualisé

En Synthèse

En cas de récidive du VHC après Transplantation hépatique, les AVD permettent un taux de guérison > 95%

Les combinaisons thérapeutiques actuelles permettent d'éviter les interactions médicamenteuses avec les médicaments IS

Ces excellents résultats permettent d'élargir le pool des greffons aux donneurs Ac VHC +

Traiter avant la transplantation

Traiter après la transplantation

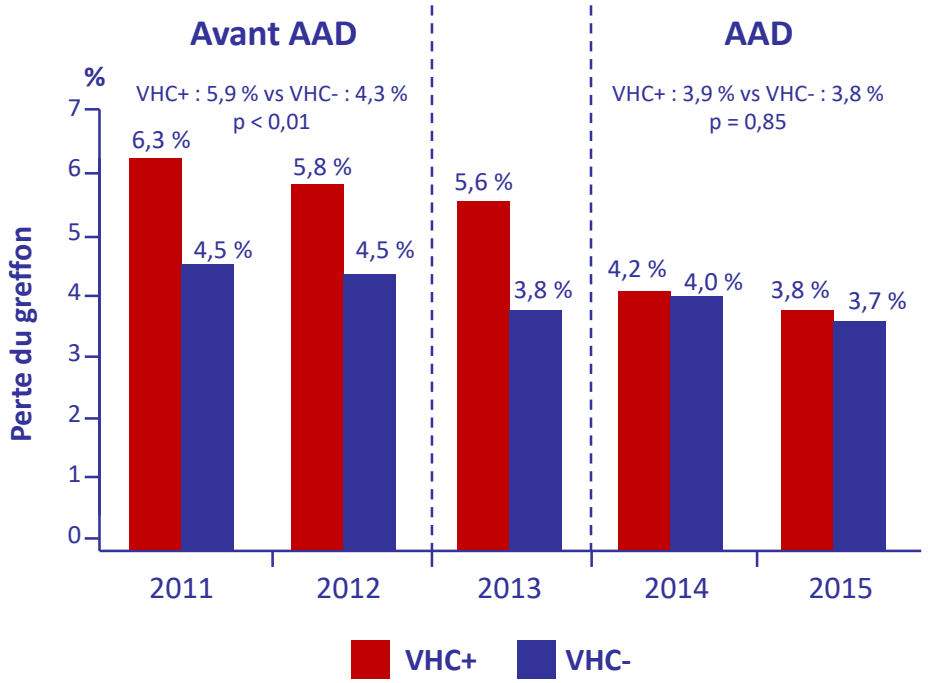
Le suivi après la transplantation

Faut-il mériter son greffon?

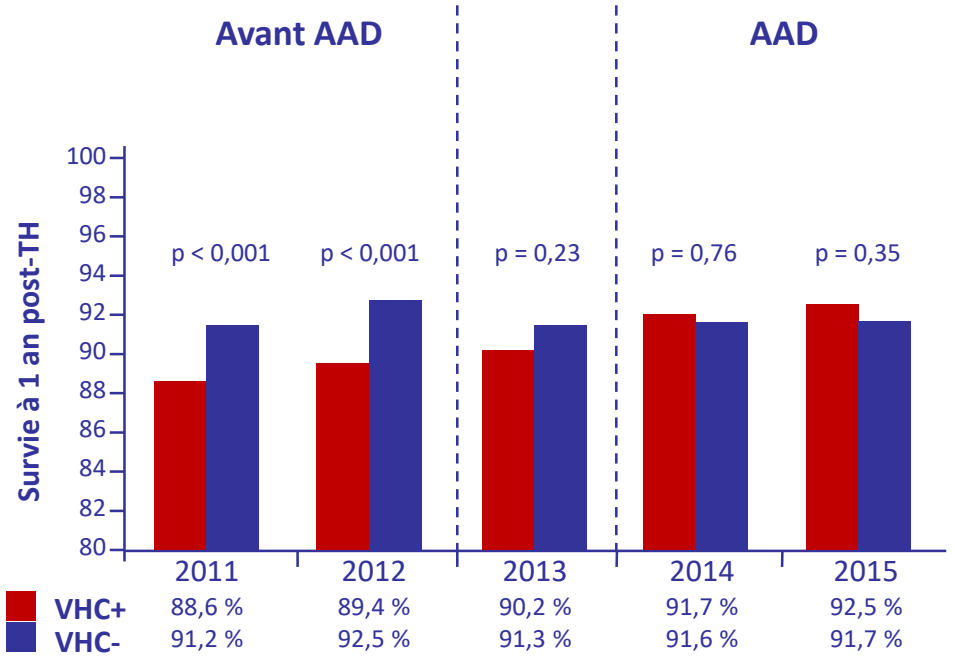
Amélioration de la survie à court terme des patients transplantés pour VHC à l'ère des AAD *(1)*

- Etude du registre américain UNOS :
  - 2011-2013 transplantations avant AAD, n = 3 672
  - 2014-2015 transplantations après AAD, n = 3 855
- But : évaluer l'impact des traitements par AAD sur la survie à 1 an du greffon chez les patients VHC+ comparé aux autres causes (non-VHC)
- Exclus : CHC et UNOS statut 1A (hépatites fulminantes)

Perte du greffon



Survie patient



Cholankeril G, Etats-Unis , AASLD 2017, Abs. 4 actualisé

Amélioration de la survie à court terme des patients transplantés pour VHC à l'ère des AAD *(2)*

Survie du patient et du greffon à 1 an

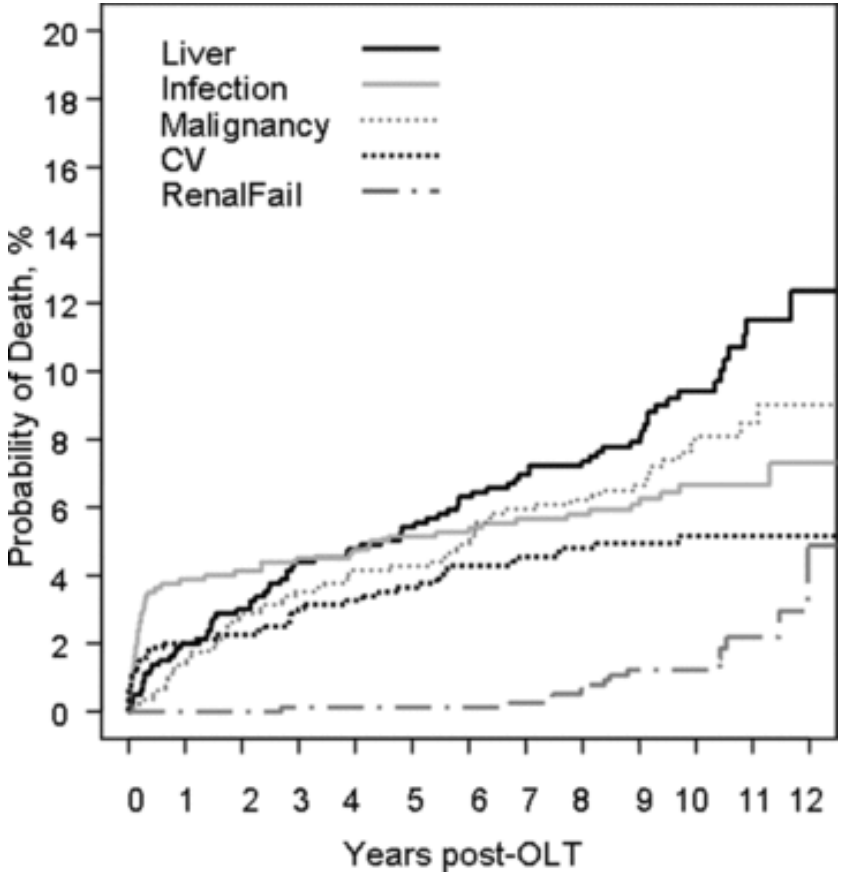
	VHC avant l'ère des AAD (n = 3 672)	VHC dans l'ère des AAD (n = 3 855)	p
Survie du patient à 1 an taux % (IC 95 %)			
VHC	89,8 (89,1-90,6)	91,9 (91,2-92,6)	0,03
Non-VHC	91,4 (90,8-92,0)	91,4 (90,8-91,9)	0,28
Survie du greffon à 1 an taux % (IC 95 %)			
VHC	87,9 (87,1-88,7)	90,3 (89,5-91,1)	< 0,001
Non-VHC	89,2 (88,5-89,8)	89,3 (88,7-89,9)	0,25

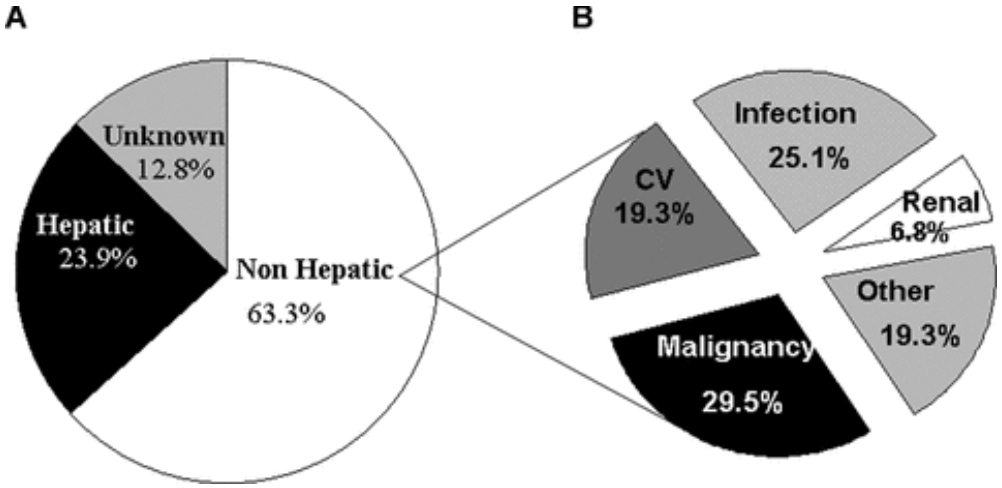
➔ **L'ère des AAD est associée à une réduction de 34 % de la mortalité à 1 an post-transplantation (HR ajusté = 0,66 ; IC 95 % : 0,60-0,72 ; p < 0,001) dans la population VHC**

Cholankeril G, Etats-Unis , AASLD 2017, Abs. 4 actualisé

Mortalité après TH

NIDDK database 90-94
798 LTx recipients





Watt KD, Am J Transplant 2010

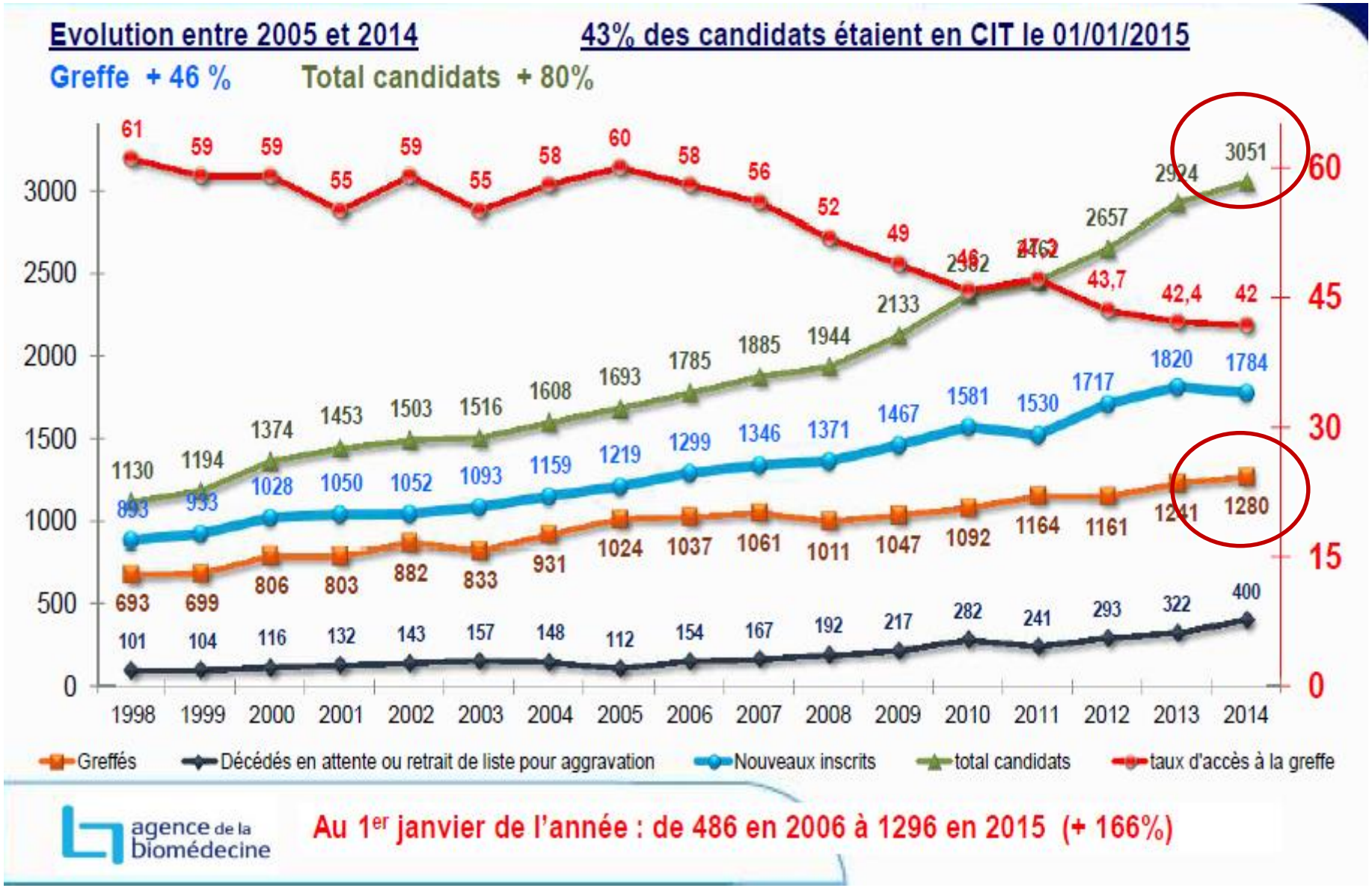
Traiter avant la transplantation

Traiter après la transplantation

Le suivi après la transplantation

Faut-il mériter son greffon?

2,4 candidats / greffon



Le critère de justice dans la décision médicale

EGALITE: raisonnement universaliste

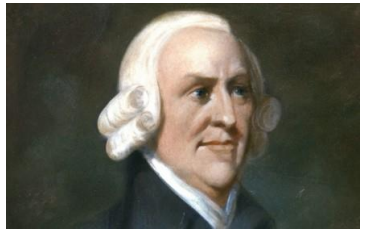
1724-1804

<u>Toute personne est investie d'une dignité = valeur absolue</u>
Depuis Kant, c'est le choix de notre civilisation

Homme ≠ Objet

Quelque soit le contexte, nous devons l'accueillir
Principe éthique de bienfaisance: hospitalité

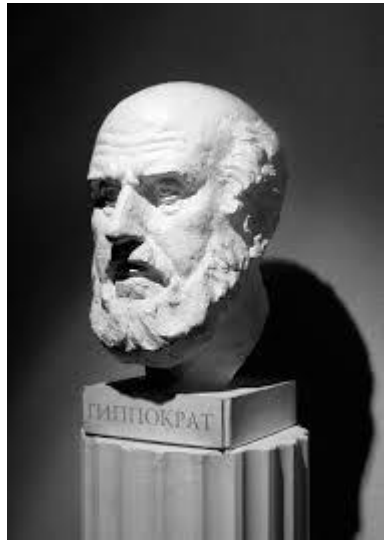
Ce n'est pas une compassion larmoyante: il faut faire un effort d'imagination pour entrer dans l'univers de l'autre
(A. Smith, Théorie des sentiments moraux)



1723-1790

Le critère de justice dans la décision médicale

EGALITE: raisonnement universaliste



Hippocrate fonde la Médecine sur ce principe
« Tu ne refuseras pas tes soins à l'indigent »

Qui manque des choses les plus nécessaires à la vie

Code de déontologie

Article 2 (article R.4127-2 du CSP)
Le médecin, <u>au service de l'individu et de la santé publique</u>, exerce sa mission dans le respect de la vie humaine, de la personne et de sa dignité. Le respect dû à la personne ne cesse pas de s'imposer après la mort.

Le critère de justice dans la décision médicale

EQUITE: raisonnement utilitariste

Privilégier l'attribution des traitements vers les situations garantissant le meilleur usage

greffon: survie > 50% à 5ans
VHC: prioriser les patients les plus graves

Optimiser ressources rares

Sacrifier un patient (HAA) pour ne pas perdre un greffon

Quand il y a des tensions entre égalité et équité, nous recourons au mérite (dolorisme vs plaisir)

Le Temps de la maladie, Le Temps de l’attente

« D’abord, on ne parvient plus à se projeter dans l’avenir, même immédiat. Le temps dans son essence devient sensible. On sort de la relation abstraite, quantitative et spatiale que nous avions avec lui, cette relation qui naît de l’illusion de la maîtrise. On rentre dans la durée subie, parfois insupportable. »

« On se met à percevoir la vie comme naturellement décousue. Cette image de la couture, on la trouve chez Montaigne, pour qui nous sommes un assemblage sans cesse rafistolé… La maladie fait tout sauter, elle nous renvoie à notre fragmentation. »

Claire Marin. Hors de moi, 2008; La maladie, catastrophe intime, 2014

Charon traversant le Styx

Joachim Patinier, 1520, Musée du Prado