

Prise en charge thérapeutique
de la cirrhose post virale B
chez qui , comment et pour quels bénéfices ?

M Benazzouz

Rabat

Maroc

9ème Paris Hepatitis Conference

Paris le 12 Janvier 2016

objectifs

- Fréquence de la cirrhose virale B
- Facteurs prédictifs de cirrhose si HVB
- Histoire naturelle
- Moyens diagnostiques
- Indications thérapeutiques
- Résultats
 - Réponse virologique
 - Régression de la fibrose
 - Amélioration de la fonction hépatique
 - Réduction du nombre de transplantation
 - Réduction du risque du CHC
 - Impact sur la survie
- Tolérance des analogues si cirrhose

Cas clinique

- BN ,âgé de 63 ans
- AVP en 1991
- Consulte 2010 pour asthénie
- Examen physique normal, IMC: 24
- Biologie
 - cytolysse 2.3 x N
 - TP : 78%, Plaquettes 170.000/mm³
 - Alb ,ferritine,GGT: Nx
 - Bili: 16 mg/l
 - Créat: 9.8 mg/l
 - Glycémie :0.95 g/l , cholestérol +TG normaux
 - Ag HBs +, Ag HBe -, Ac anti Hbe +, ADN VHB : 3 570 680 UI/ml
 - Ag HBs : 67 430 UI/ml
 - Sérologies VIH, VHC, VHD négatives
- Echographie abdominale : Foie d'aspect échographique normal

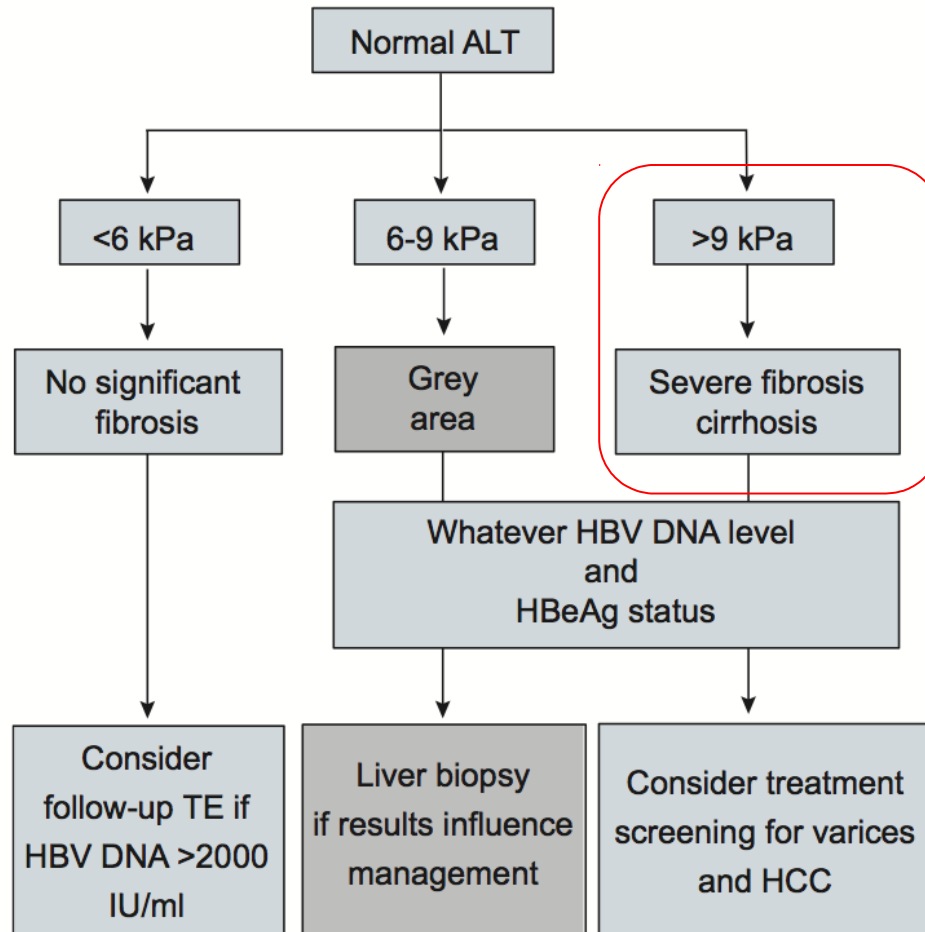
Cas clinique que faire ?

- Faire une PBH
- Faire un Fibroscan
- Faire un marqueur sérique de fibrose
- Traitement antivirale

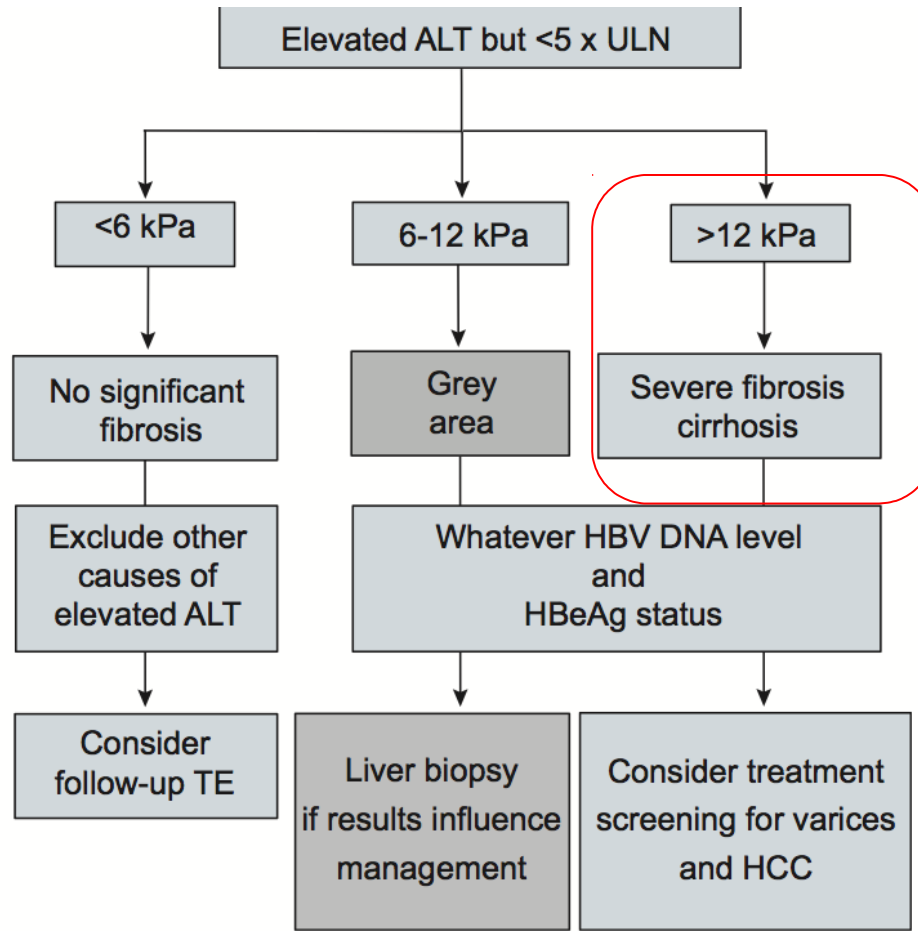
Quand la PBF ?

- La PBF n'est pas toujours exigée pour démarrer le traitement
- Cependant connaître la présence d'une fibrose sévère est un élément important
 - pour le choix du traitement
 - durée du traitement
 - objectifs du traitement

HVB : Fibroscan



HVB : Fibroscan



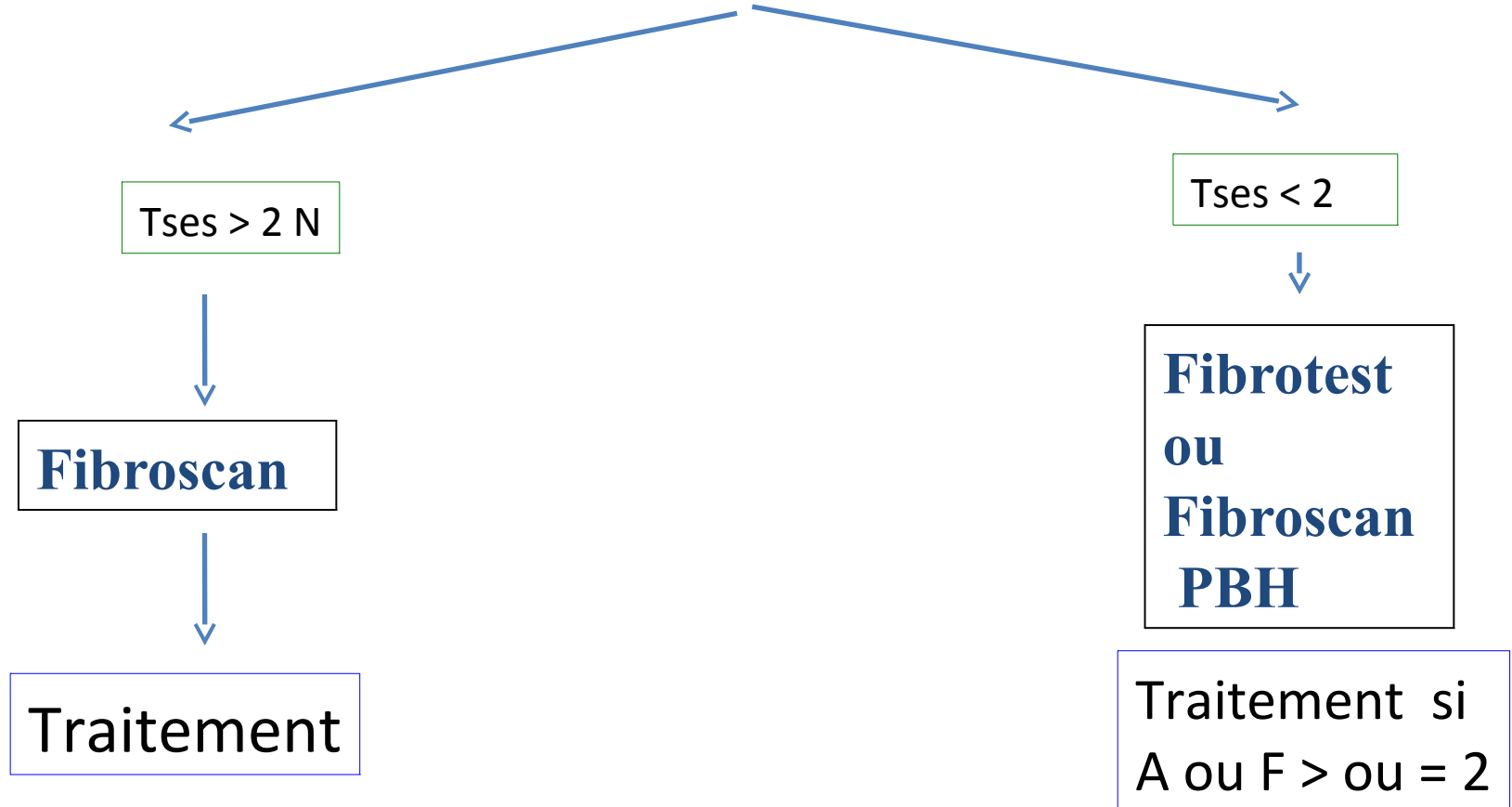
Quand traiter si cirrhose ?

- *A traiter même si ADN VHB <2,000 IU/mL*
- *Même si transaminases normales*

Indications du traitement

comment faire en pratique

ADN VHB > 20 000 UI/ml
Que l'Ag Hbe soit positif ou négatif

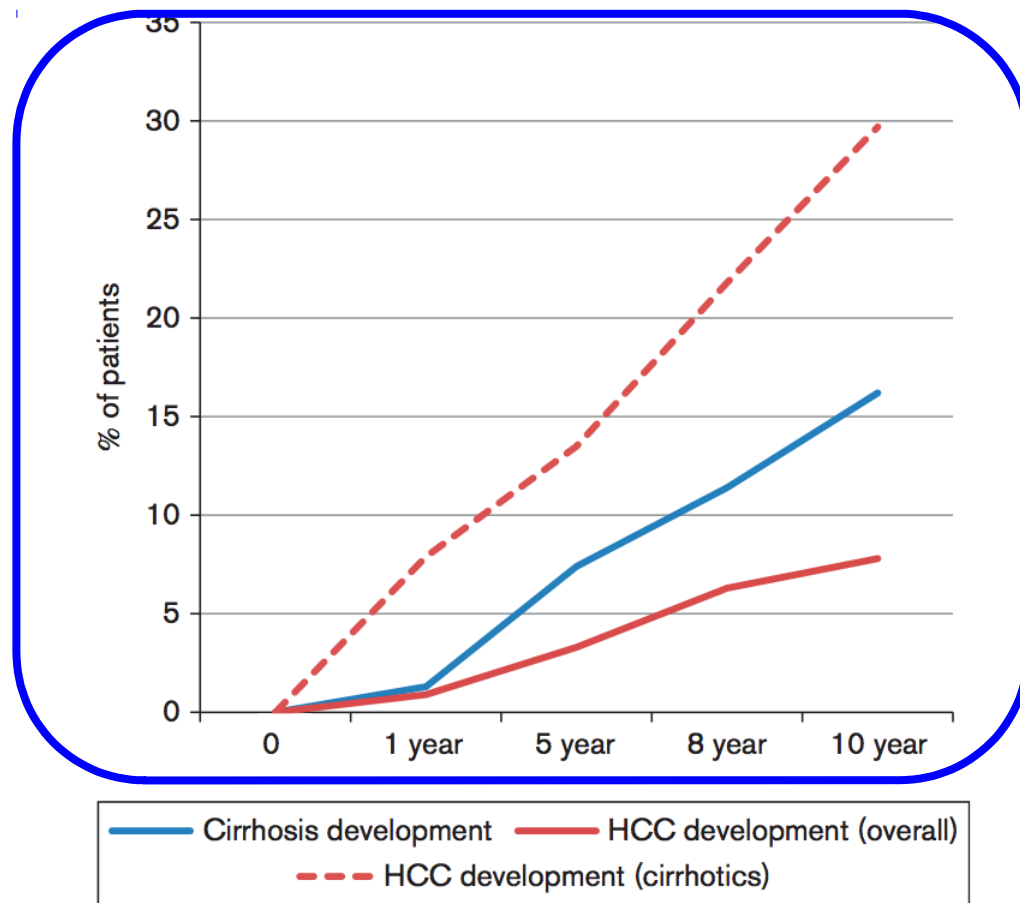


Cas clinique

- Fibroscan : 18 Kpa
- Fibroscopie : VO grade II mis sous BB
- Echo refaite : pas de nodule
- Quels sont les facteurs de risque chez ce patient qui pouvait prédire la présence de cirrhose ?
 - Age
 - Sexe
 - Taux d'ADN VHB
 - Taux d'Ag HBs
 - Ag Hbe négatif
 - cytololyse

Risque de cirrhose si HVB

673 HBV patients were enrolled between March 2003 and March 2004 and followed up for 10 years



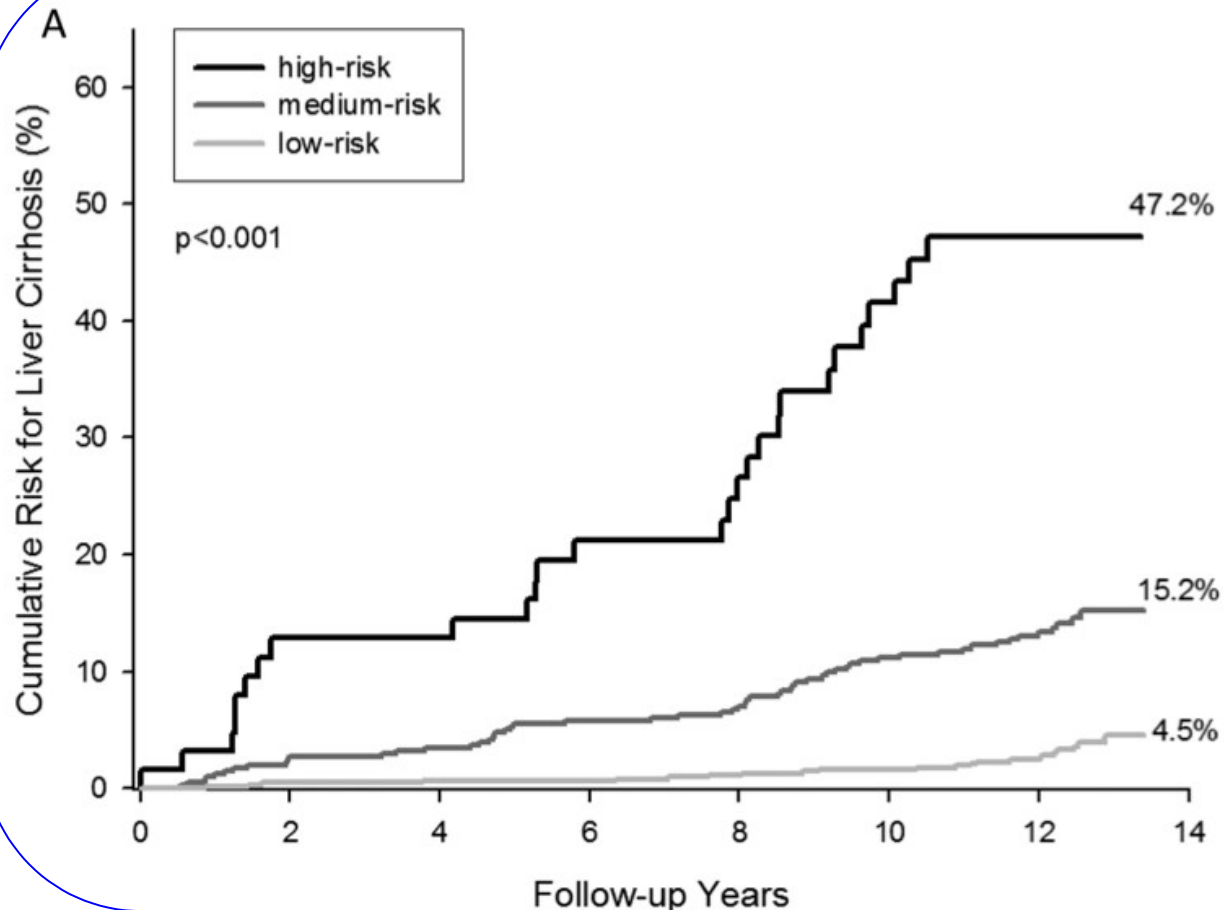
The overall 10-year incidence of cirrhosis 16.2% (1.6%/year)

The rate of cirrhosis was significantly higher in those aged more than 55 years ($P = 0.001$)

Risque de cirrhose si HVB

- parmi 39,016 personne-an au cours du suivi, 327 ont développé une cirrhose
- incidence : 838.1 / 100,000 /an
- Risque de cirrhose élevé si
 - Age avancé
 - Sexe masculin
 - Tabac
 - Ag HBe+
 - ALAT élevée
 - Taux élevé d'ADN VHB et d'Ag HBs
 - Génotype C

Risque de cirrhose si HVB



Histoire naturelle de la cirrhose post B

- 2%-5% des patients avec cirrhose post B vont développer une décompensation / an.
- La Survie de la cirrhose décompensée à 5 ans est de 14%-35%
- 30%-70% des patients avec cirrhose post B compensée ont une maladie active avec réplication virale

Roche B. Clin Liver Dis 2013

CY Peng , J Hepatol 2012

Chen YC, Hepatol Int 2007

Cas clinique

- Ce patient a une cirrhose post B avec HTP
- MELD: 8
- Child A5
- Sans CHC
- Quel traitement
 - Analogues : ETV,TVD,LAM
 - INF peg

TDV : pas d'AMM pour le VHB au Maroc à ce jour

Comment traïter si cirrhose ?

1. Tenofovir and entecavir are preferred because of their potency and minimal risk of resistance. Antivirals with a low genetic barrier to resistance should not be used because the emergence of resistance can lead to decompensation.
2. Peg-IFN is not contraindicated in persons with compensated cirrhosis, but NAs are safer.

Cas clinique

- Ce patient est mis sous ETV
- Quelle dose choisir ?
 - 0.5 mg/jour
 - 1mg/ jour

Dose d'entecavir si cirrhose

- Si HVB ou cirrhose compensée : 0.5 mg/j
- Si cirrhose décompensée : 1mg /j
- Dose à adapter fonction de la Cl créatinine

EASL 2012
AASLD 2015

Dose d'entecavir si cirrhose décompensée

Shim <i>et al</i> ^[25]	ETV (0.5 mg)
Hyun <i>et al</i> ^[26]	LAM (100 mg) ETV (0.5 mg)
Liaw <i>et al</i> ^[27]	TDF (300 mg)/FTC (200 mg) + TDV (300 mg)/ETV (0.5 mg or 1 mg)

Honda, World J hepatol 2015

ANNALS of **Hepatology**

ORIGINAL ARTICLE

March-April, Vol. 12 No.2, 2013: 205-212

Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice

Baseline Hepatitis B Virus DNA Level is a Promising Factor for Predicting the 3rd Month Virological Response to Entecavir Therapy: A Study of Strict Defined Hepatitis B virus Induced Cirrhosis

Chinese Medical Journal | July 20, 2015

Cas clinique

- Sous ETV 0.5 mg/j
- ADN VHB S12: 123 000 ui/ml
- ADN VHB S24: 32 000 ui/ml
- ADN VHB S36 : 4 420 ui/ml
- ADN VHBS 48 : 1532 ui/ml
- ALAT : N
- Que faire ?
 - Augmenter à 1mg
 - Ajouter ADV
 - Continuer la même dose

Que faire ?

Management of Persons With Persistent Low-Level Viremia on NA Therapy

Recommendations

6A. The AASLD suggests that persons with persistent low-level viremia (<2,000 IU/mL) on entecavir or tenofovir monotherapy continue monotherapy, regardless of ALT.

Définition d'une faible virémie persistante avec ETV ou TDV

With the current preferred therapies of entecavir and tenofovir, persistent viremia is defined as a **plateau in the decline of HBV DNA and/or failure to achieve undetectable HBV DNA level after 96 weeks of therapy**

Cas clinique

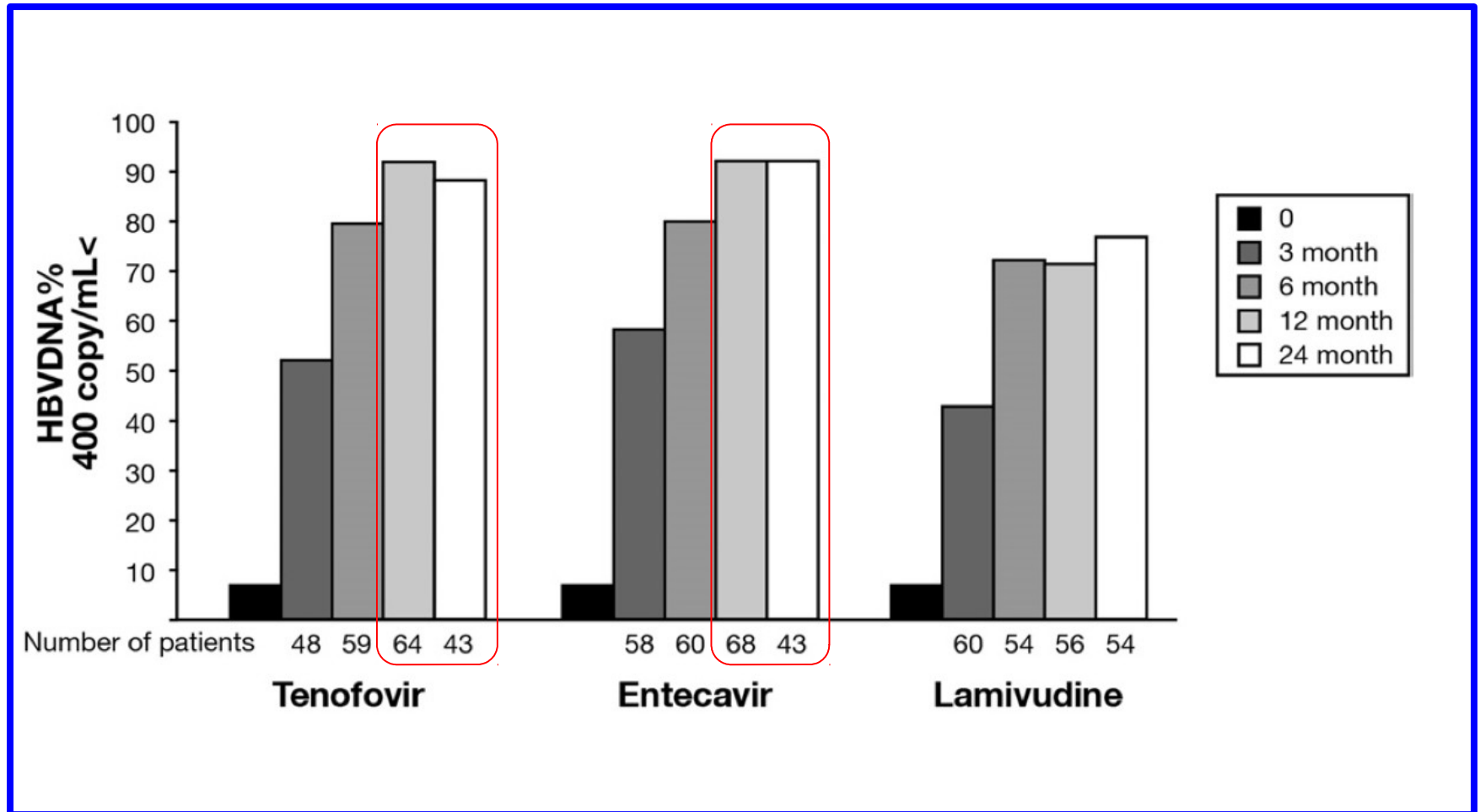
- Patient a continué l'entecavir à la même dose
- ALAT: N
- ADN VHB S60 : 456 ui/ml
- ADN VHB S72 : 78 ui/ml
- ADN VHB S84: négative
- ADN VHB S96 : négative
- ADN VHB S120 : négative
- ADN VHB S144 : négative
- Echo /6mois : pas de nodule de CHC ni d'ascite patient toujours sous BB

Cas clinique

- Sous ETV ou TDV ,les chances de RVS sont moindre si cirrhose ?
 - Oui
 - non

Efficacité des analogues si cirrhose

227 adult patients with chronic HBV infection who were diagnosed with cirrhosis, beginning in 2005, at 18 centers throughout Turkey. 79.9 % AgHBe négatif

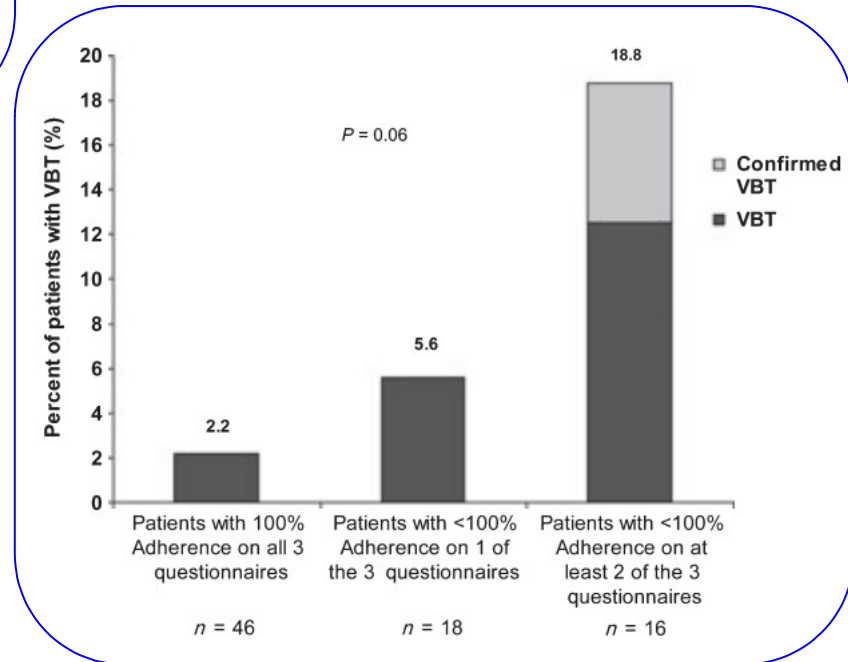
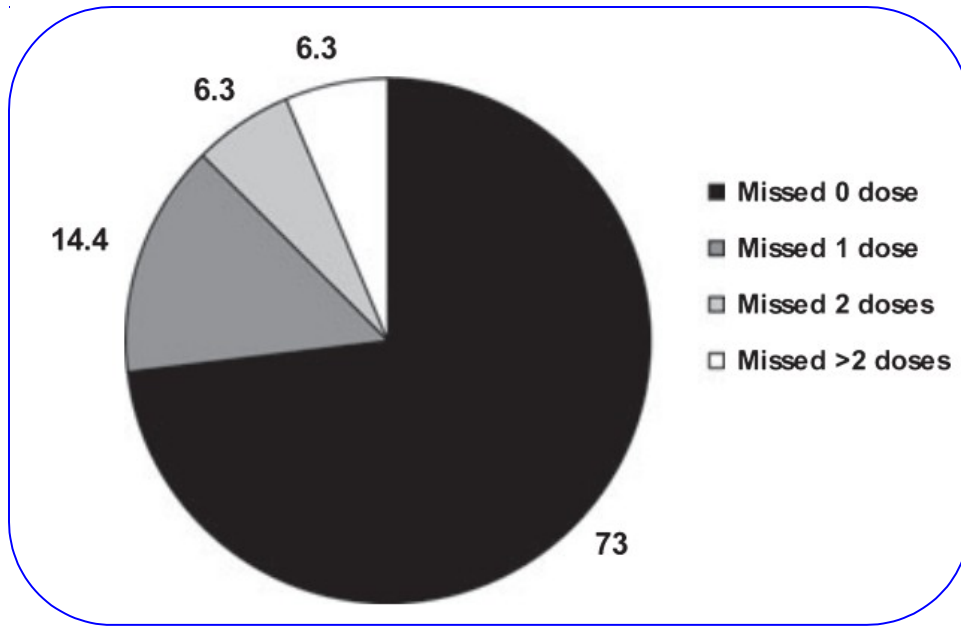


Cas clinique

- Le patient est PDV durant 8 mois
- Admis avec asthénie
- Traitement par ETV arrêté depuis 4 mois
- Toujours sous BB
- Biologie:
- NFS plq : Nx
- ALAT : 5 x N GGT : 2.3 N
- INR : 1.3
- Bili à 18 mg/l
- Créat : 10,2 mg/l
- Alb: normale
- ADN VHB : 354 000 ui/ml
- MELD :13
- Echo : ascite minime pas de CHC

HVB traitement par NUC

Observance



Arrêt de l'ETV si patients Ag Hbe négatifs

184 HBeAg negative patients treated for ≥ 2 years with undetectable HBV DNA levels on ≥ 3 separate occasions 6 months apart before treatment cessation
Entecavir was restarted if there was virologic relapse (defined as HBV DNA >2000 IU/mL).

Evolution	Pourcentage
Rechute à 24 s	74,2 %
Rechute à 48 s	91.2 %
ADN VHB au moment de le La rechute	2115 to $>1.98 \times 10^8$) IU/mL. Moy : 11000 UI/ml
Augmentation des Tses	25.8% 37-1058 U/L Moy : 97 U/L

Quand arrêter les analogues

41 patients sous Teno / 8 ans

22 % cirrhotiques 83% Ag Hbe négatif

arrêt Teno avec ADN VHB négative et Ag HBs +

Evolution à 6 mois après arrêt du TFV	%
Rechute ave ADN VHB sup à 2000 ui/ml	78 %
Augmentation des ALAT	61 %
Augmentation des ALAT sup à 5 x N	37 %
ADN VHB < 2000 ui/ml ALAT normale	27 %

Quant arrêter le traitement si cirrhose AASLD 2015

3A. The AASLD suggests that HBeAg-positive adults without cirrhosis with CHB who seroconvert to anti-HBe on therapy discontinue NAs after a period of treatment consolidation .

3B. The AASLD suggests indefinite antiviral therapy for HBeAg-positive adults with cirrhosis with CHB who seroconvert to anti-HBe on NA therapy, based on concerns for potential clinical decompensation and death, unless there is a strong competing rationale for treatment discontinuation .

4. The AASLD suggests indefinite antiviral therapy for adults with HBeAg-negative immune-active CHB, unless there is a competing rationale for treatment discontinuation .

Cas clinique

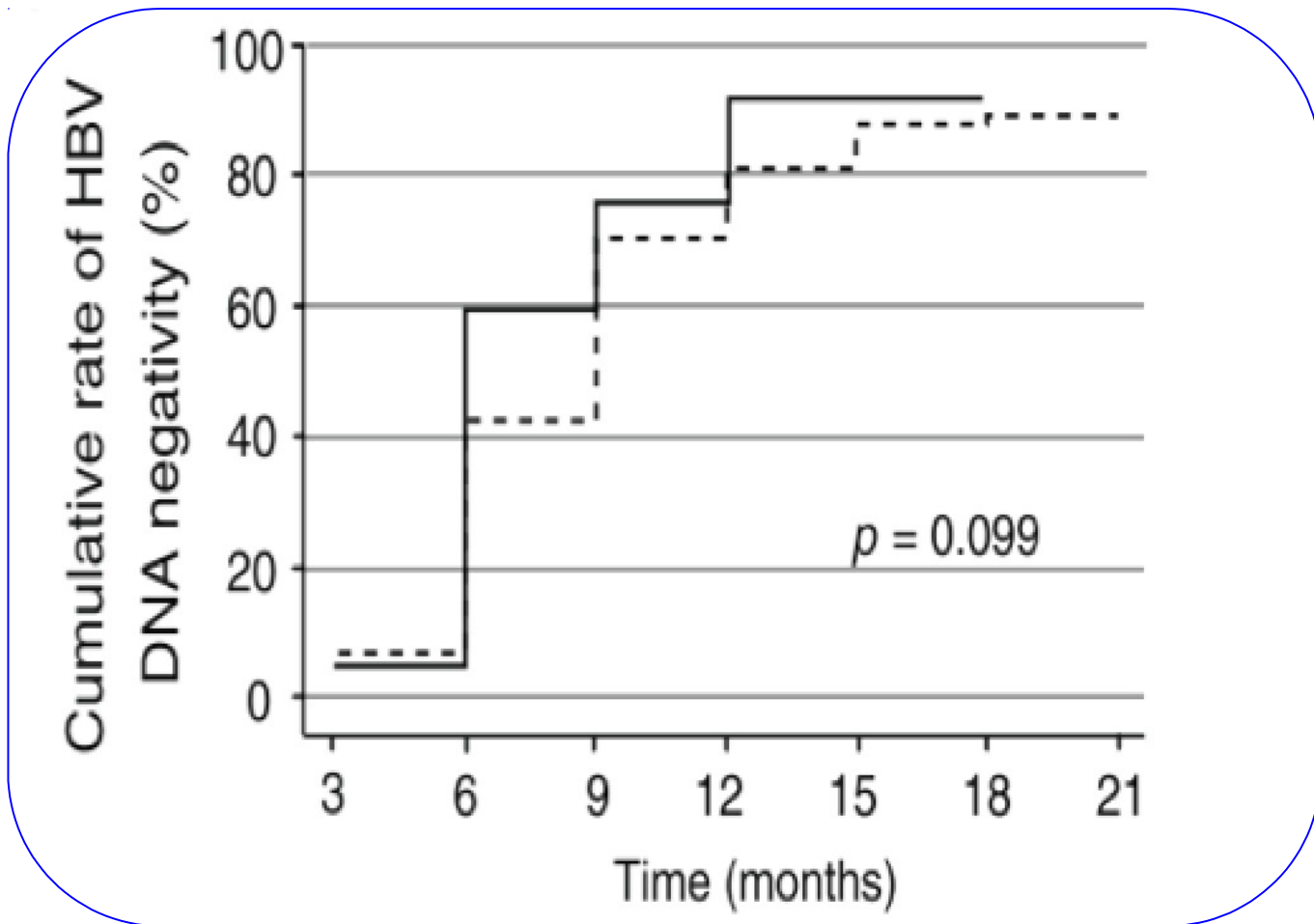
- Que faire ?
 - Reprendre ETV
 - Changer d'analogue

Cas clinique

- Le patient a repris ETV
- Sous entecavir avec une cirrhose décompensée, ce patient garde t-il la même chance de SVR alors que la cirrhose est maintenant décompensée
 - Oui
 - non

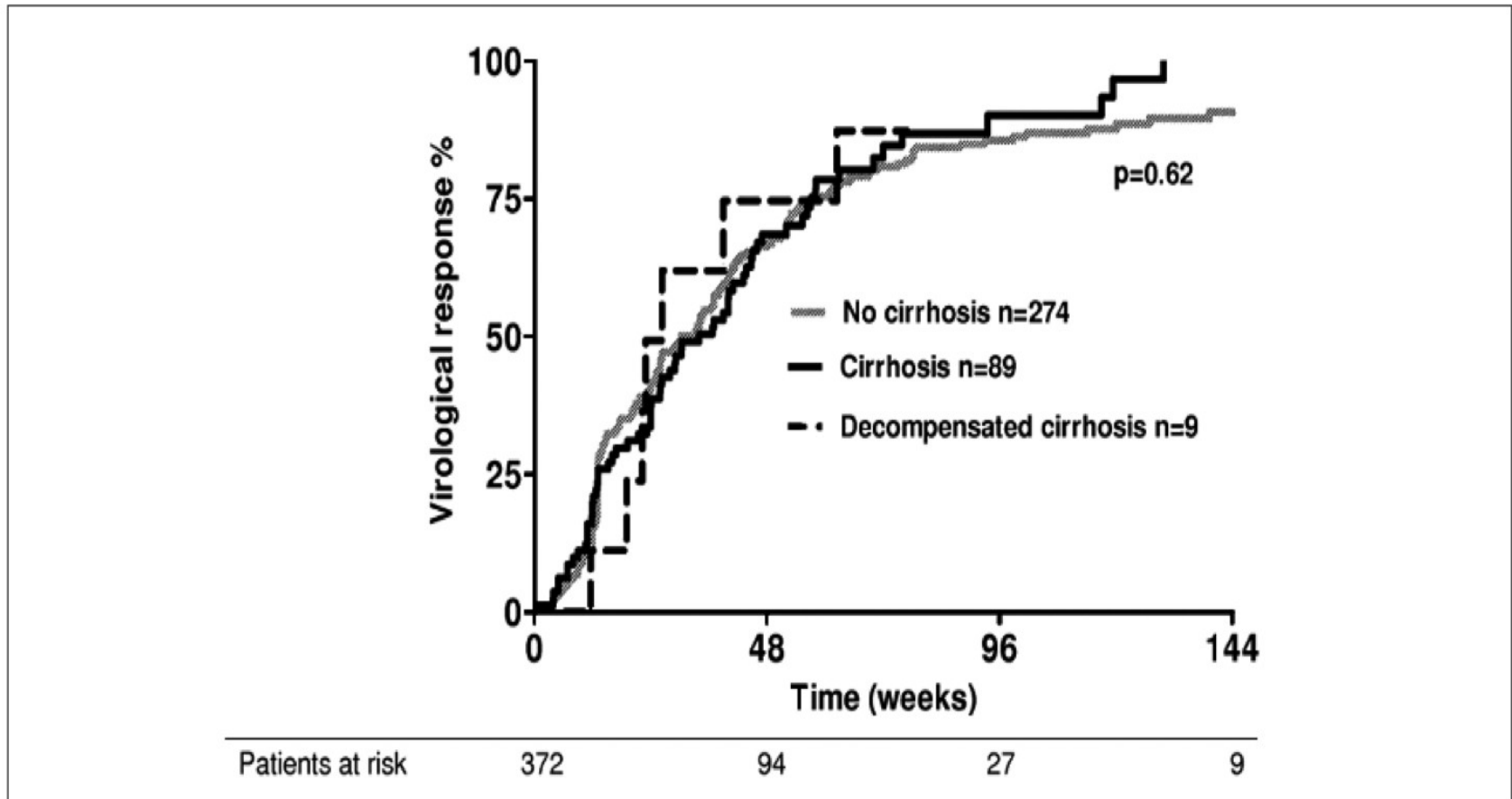
Réponse virologique sous ETV

cirrhose compensée vs cirrhose décompensée



Entecavir si cirrhose post B

RVS :Pas de cirrhose vs cirrhose compensée vs décompensée



The impact of newer nucleos(t)ide analogues on patients with hepatitis B decompensated cirrhosis

Evangelos Cholongitas^a, George V. Papatheodoridis^b, John Goulis^a, John Vlachogiannakos^b, Stylianos Karatapanis^c, John Ketikoglou^d, Themistoklis Vasiliadis^e, George Kontos^d, Anastasios Karlaftis^b, Evangelos Akriviadis^a

Variable (unit)	All patients, (n=52)	ETV group (n=21)	TDF group (n=31)
HBV DNA (median, range), IU/mL	15,200 (0-128×10 ⁶)	36,650 (0-128×10 ⁶)	5,920 (0-2.3×10 ⁶)

All patients of both groups had **undetectable** serum HBV DNA **at 12 months and at the end of follow-up**. There was no viral breakthrough in any patient.

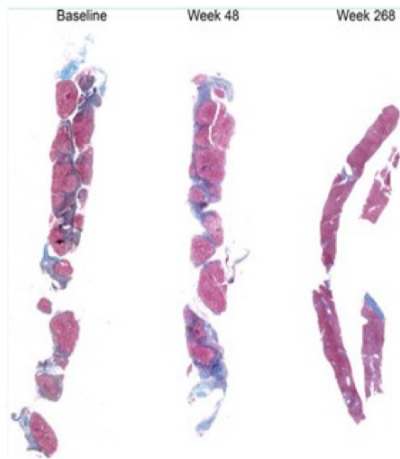
Cas clinique

- Sous ETV l'évolution est bonne avec normalisation des ALAT et négativation de l'ADNVHB à 6 mois de la reprise de l'ETV
- Sous ETV ,pensez vous:
 - Régresser le stade fibrose
 - Améliorer sa fonction hépatique(CPT ou MELD)
 - Réduire le risque de rupture de VO
 - Réduire le risque de TH
 - Réduire le risque de CHC
 - Prolonger sa survie

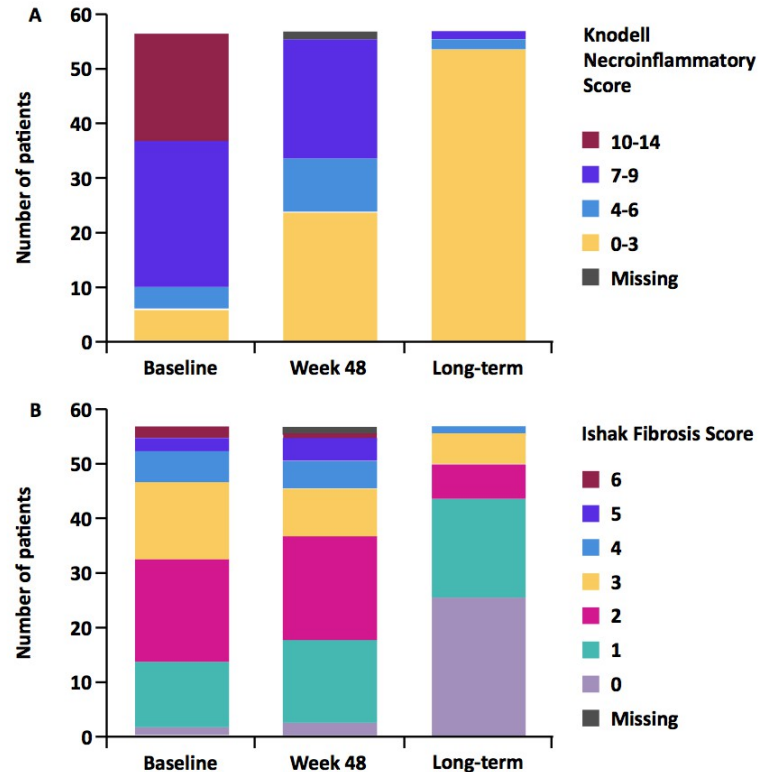
Impact des analogues sur la régression de la fibrose

Effet de l'entecavir sur la régression de la fibrose

- 57 patients with < 300 copies/ml HBV-DNA had long-term liver biopsy (3-7 years)
- 10 had Ishak S > 5. 4 patients had Ishak S reduced by 1 to 4 points

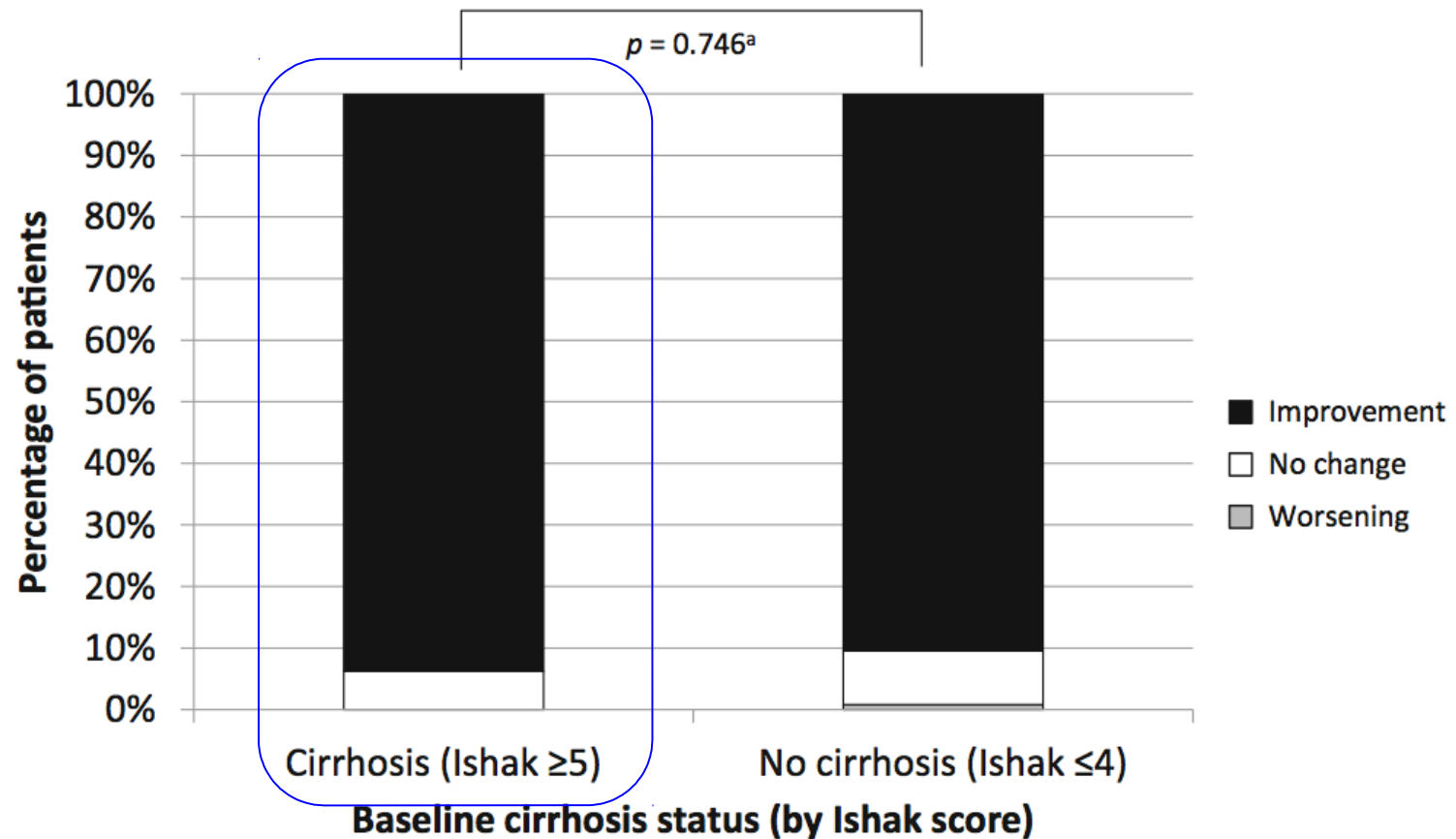


Chang et al, Hepatology 2010;52:886-893



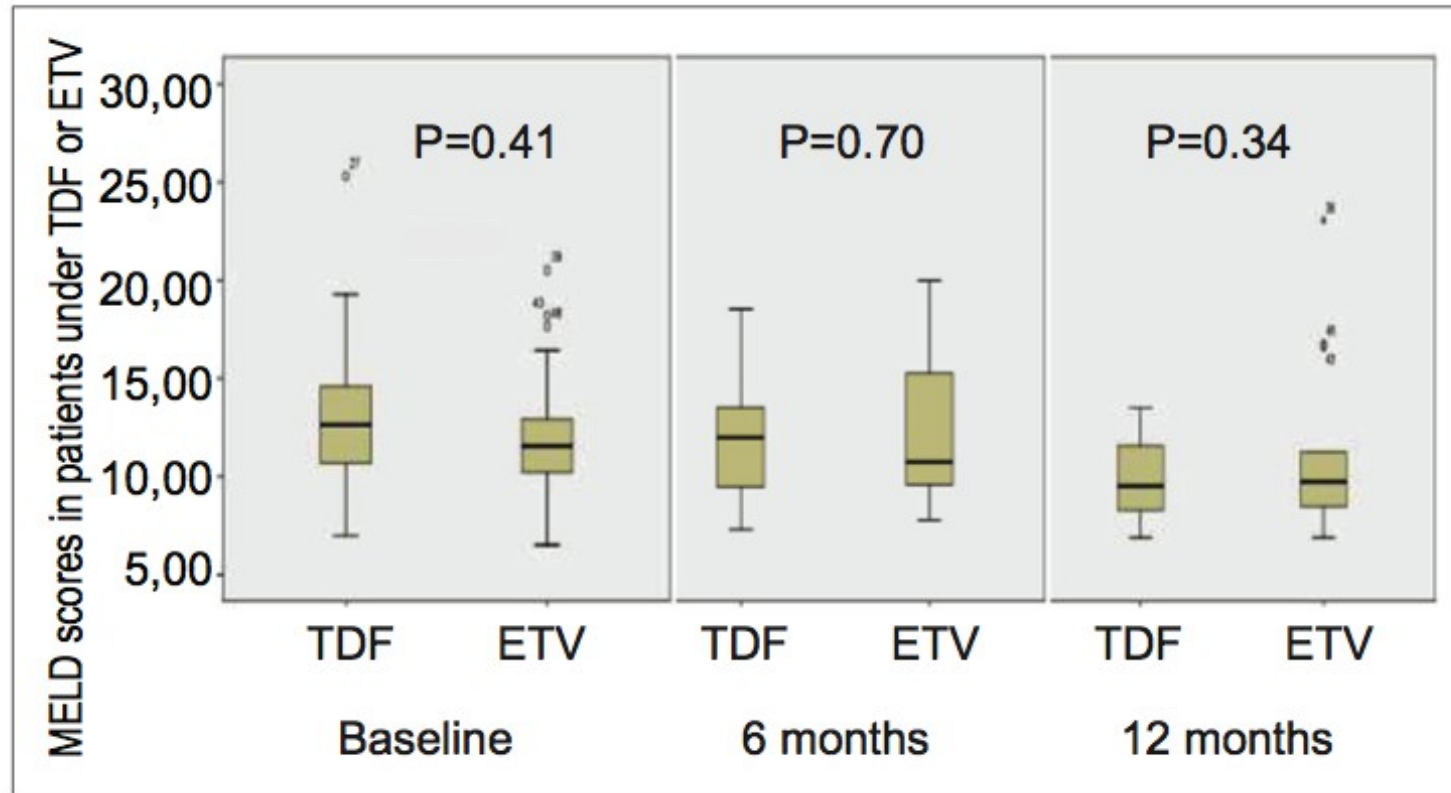
A ≥ 1 -point improvement in the Ishak fibrosis score occurred in 88% of patients, including **all 10 patients with advanced fibrosis or cirrhosis at baseline**

Effet du tenofovir à 5 ans sur la fibrose



Impact des analogues sur l'amélioration de la fonction hépatique

Evolution du MELD sous Nuc TFV ou ETV



12.1±3.8, 11.6±3.3, 10.6±3.2

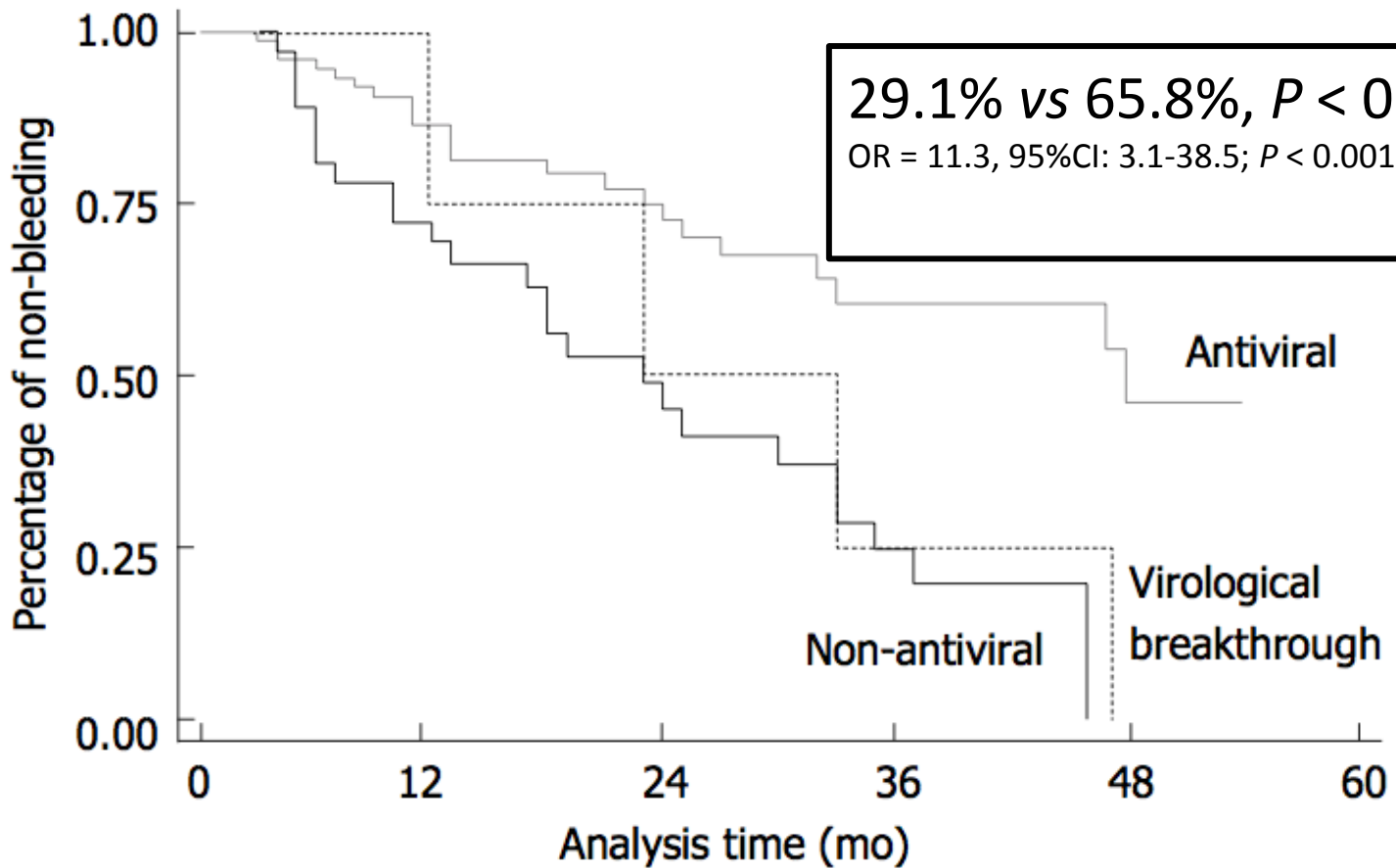
Cirrhose décompensé : Lam vs contrôle

Meta-analyse

	Lamivudine			No treatment		Effect size	
	Studies (N)	Sample size	Events	Sample size	Events	OR (95% CI)	P
↓ CTP \geq 2 pts	2	53	27	53	0	117 (915–921)	<0.0001
Normal ALT	2	51	38	60	0	173 (22–1376)	<0.0001
Undetectable DNA	4	149	115	193	29	117 (2–6574)	0.02
HBeAg loss	3	82	25	156	10	14 (0.3–563)	0.16
HBeAg seroconversion	1	16	1	23	0	4.6 (0.2–12)	0.36
Off OLT list	2	185	14	170	7	2 (1–5)	0.22
LT	2	185	97	170	101	0.38 (0.1–3)	0.34
HCC	1	30	2	30	2	1 (0.1–8)	0.17
OLT free survival	4	245	155	216	87	5 (1.5–15)	0.022
Overall survival	4	245	214	216	87	14 (2–119)	0.017
Drug resistance	4	223	28	205	0	16 (4–72)	<0.0001

CTP, child Turcotte Pugh; HCC, hepatocellular carcinoma; LT, liver transplantation; OR, odds ratio.

Le traitement antiviral réduit le risque d'hémorragie sur VO



The long-term benefits of nucleos(t)ide analogs in compensated HBV cirrhotic patients with no or small esophageal varices: A 12-year prospective cohort study.

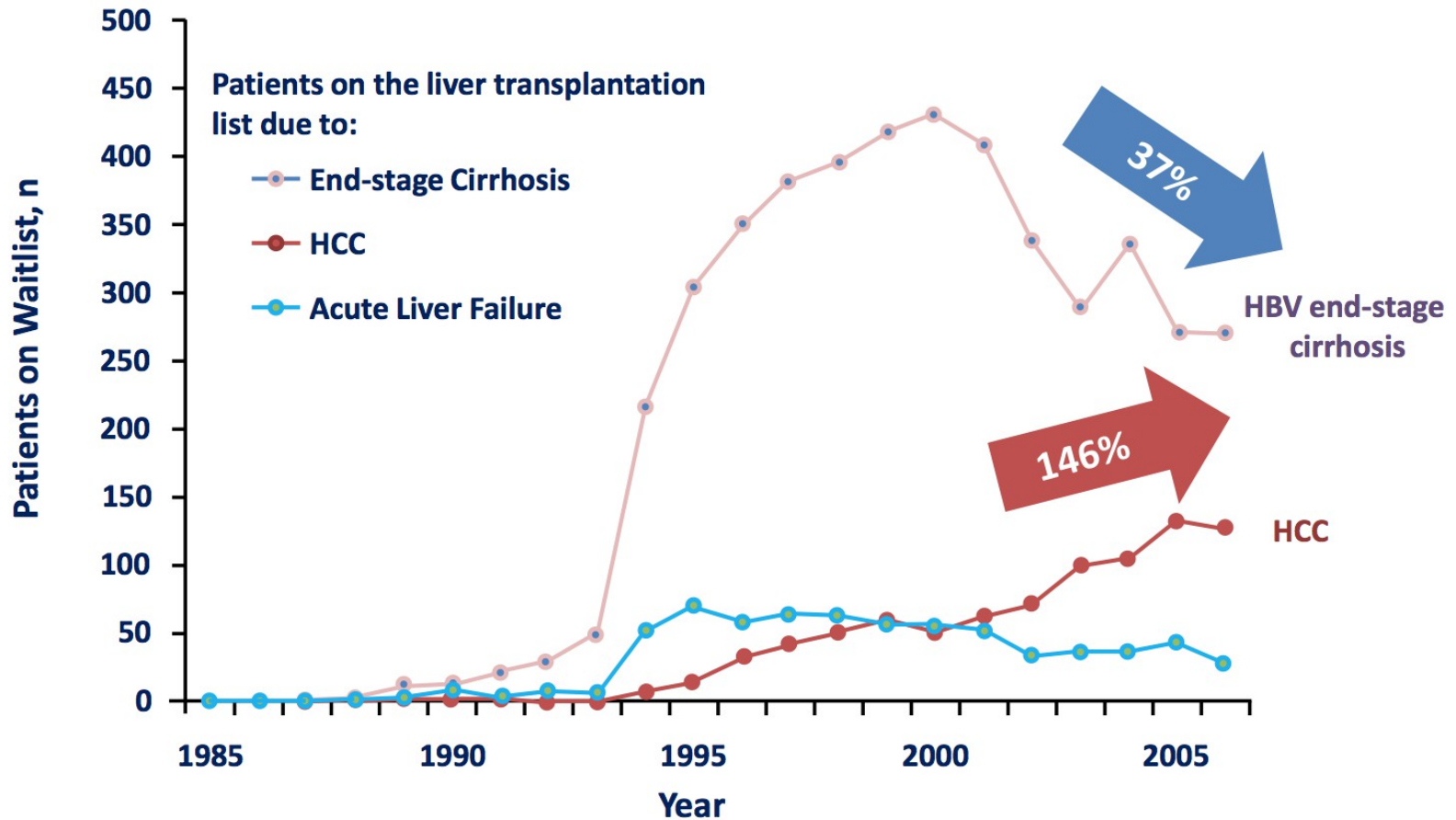
Lampertico P¹, Invernizzi F¹, Viganò M², Loglio A¹, Mangia G¹, Facchetti F¹, Primignani M¹, Jovani M¹, Iavarone M¹, Fraquelli M³, Casazza G⁴, de Franchis R⁵, Colombo M⁶.

the 12-year cumulative incidence of EV regression was 83% (95% CI: 52-92%).
The novo F1/F2 EV developed in 6/80 patients with a 12-year
cumulative incidence of 10% (95% CI: 5-20%)

CONCLUSIONS: Long-term pharmacological suppression of HBV in HBeAg-seronegative patients with compensated cirrhosis leads to a significant regression of pre-existing EV accompanied by a negligible risk of developing de novo EV.

Impact des analogues sur la réduction du
nombre des patients transplantés

Réduction du nombre des patients transplantés sous NUC

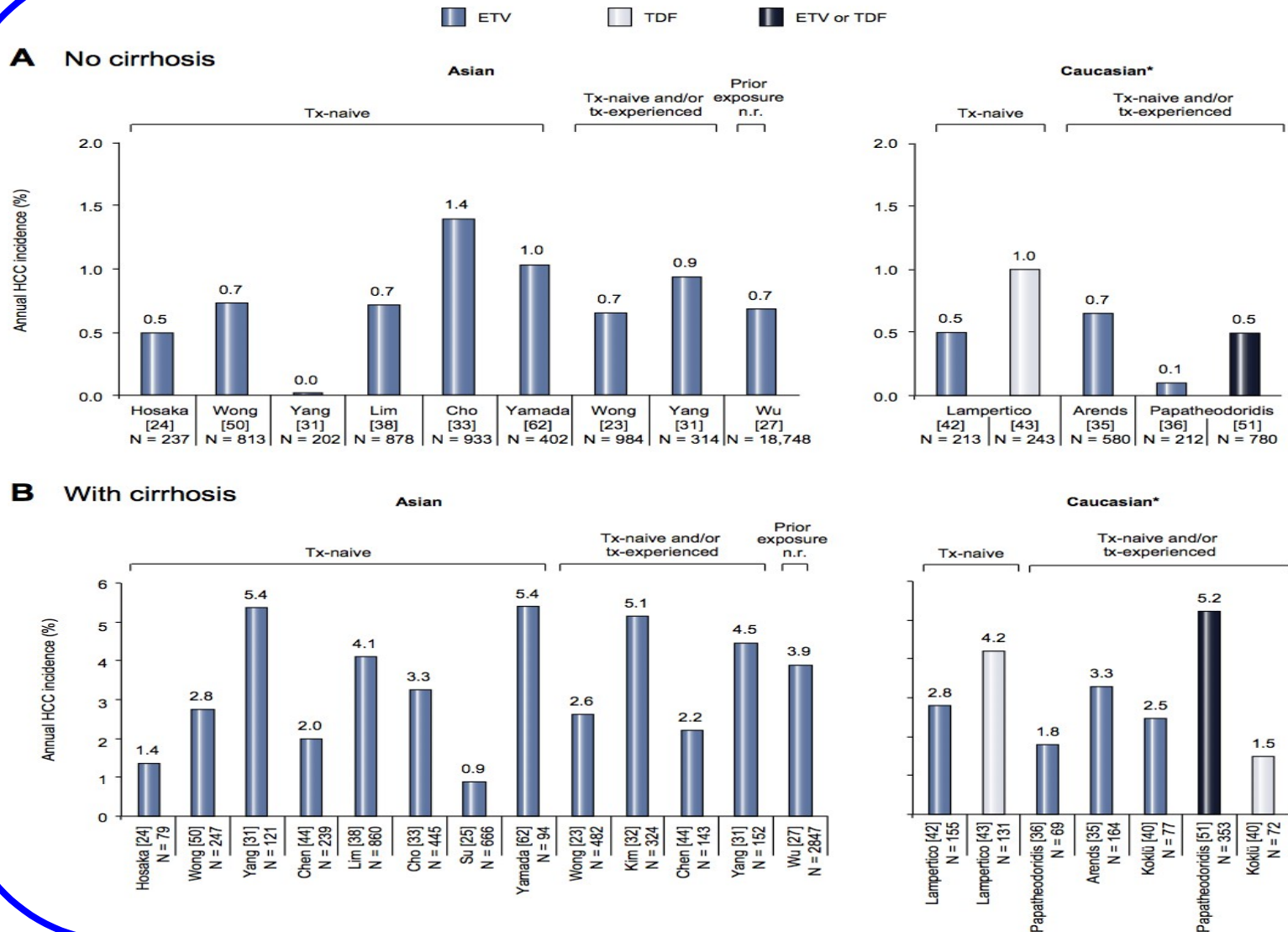


Evolution clinique à un an

Year (ref)	Country	December CTP ≥ 2 pts (%)	Normal ALT (%)	HBVDNA undetectable* (%)	HBeAg loss (%)	HBeAg sero-conversion (%)	Off LT list (%)	HCC (%)	LT (%)	LT free survival (%)	Overall survival (%)
Studies using entecavir											
2009 ³⁰ §§§	Worldwide	61/100 (61) ****	49/78 (63)	57/100 (57)	6/54 (11)	3/54 (6)	Not applicable	6/100 (6)	Not applicable	Not applicable	82/100 (82)
2011 ³¹ †††	Worldwide	5/12 (42)	12/22 (55)	16/22 (73)	0/7 (0)	0/7 (0)	2/22 (11)	NA	0/22 (0)	20/22 (91)	20/22 (91)
2009 ³²	Italy	NA	NA	25/35 (71)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
2009 ³³	Korea	27/55 (49)	42/55 (76)	65/70 (93)***	19/35 (54)	8/35 (23)	NA	1/49 (2)	3/70 (4)	60/70 (86)	63/70 (90)
Study using tenofovir											
2011 ³¹ †††	Worldwide	7/27 (26)	26/45 (57)	31/44 (71)	3/14 (21)	3/14 (21)	NA	NA	2/45 (4)	41/45 (91)	43/45 (96)
Study using telbivudine											
2010 ²⁵	Asia-Pacific	NA	57/98 (58)	39/98 (40)	NA	NA	NA	12%††	NA	109/116 (94)	109/116 (94)

Impact des analogues sur le risque du CHC

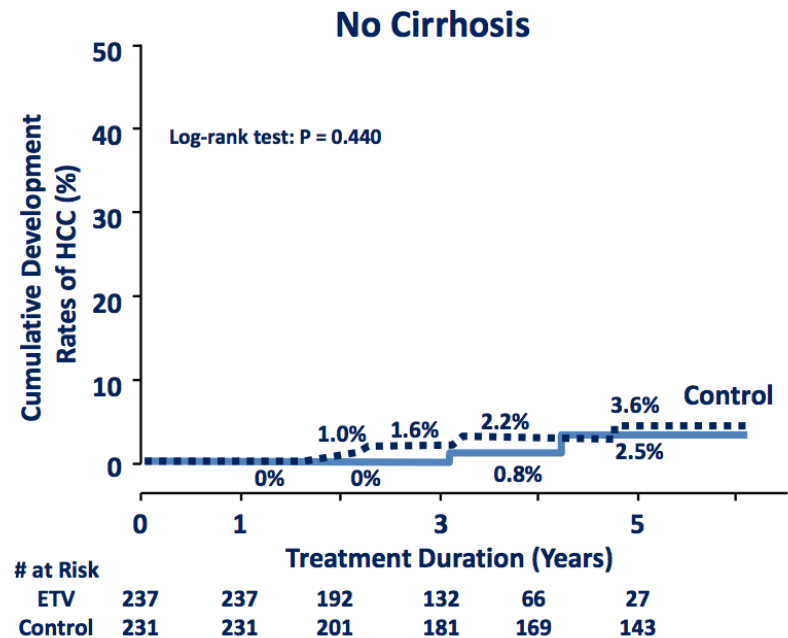
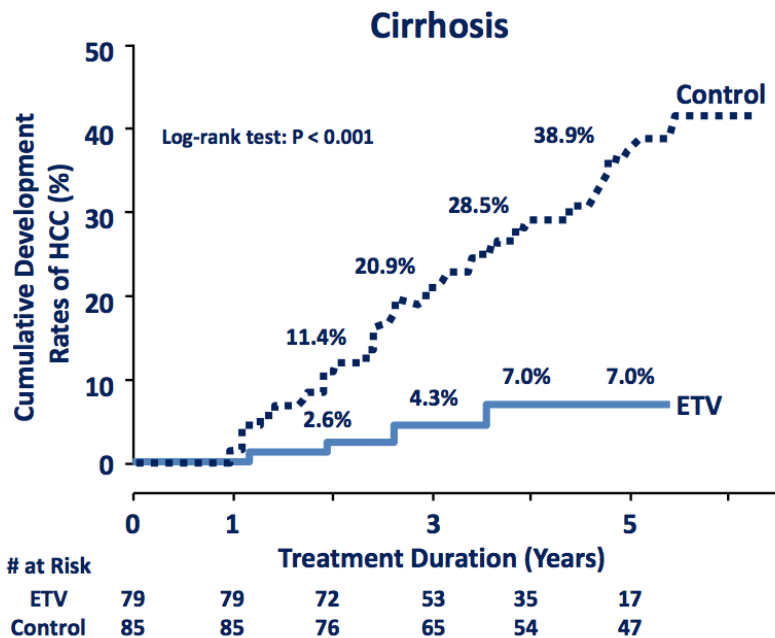
Risque de CHC si HVB cirrhose vs non cirrhose



ETV et risque de CHC

Retrospective cohort study in 472 NA naïve patients who received ETV (2004-2010) vs historical control group of 1143 non-NA-treated HBV patients (1973-1999).

Primary outcome: confirmed HCC diagnosis >1 year after start of therapy

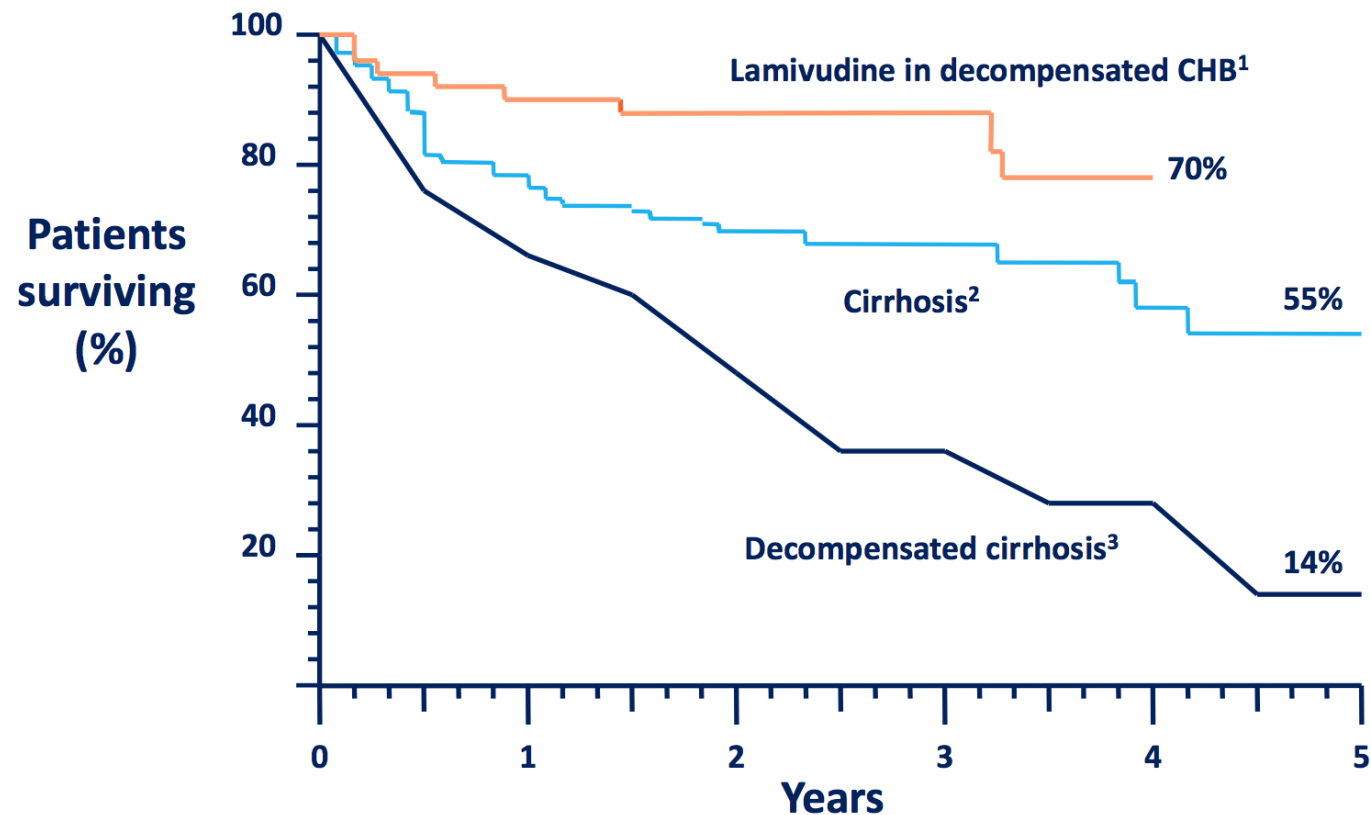


HCC outcomes in treated vs. untreated patients

Study	Treatment	N	Follow-up, yr, median (range)	HCC incidence, %*			HCC with vs. without NA treatment		
				3-yr	5-yr	7-yr	All pts	Cirrhosis	No cirrhosis
Hosaka [26] (Japan) NA-naive Historical, PS- matched control	ETV	Total: 316 No cirrhosis: 237 <u>Cirrhosis: 79</u>	3.3 (2.3–4.3)	1.2 0 4.3	3.7 2.5 7	n.r.	5-year incidence 3.7% vs. 13.7% $p < 0.001$	<u>5-year incidence</u> 7.0% vs. 38.9% $p < 0.001$	5-year incidence 2.5% vs. 3.6% $p = 0.44$
	No tx	Total: 316 No cirrhosis: 231 <u>Cirrhosis: 85</u>	7.6 (3.4–13.7)	7.2 1.6 20.9	13.7 3.6 38.9	n.r.			
Wong [25] (Hong Kong) NA-naive and experienced Historical control	ETV	Total: 1446 No cirrhosis: 984 <u>Cirrhosis: 482</u>	3.0 [†]	3.9 1.4 9.1	6.6 3.3 13.8	n.r.	5-year incidence 6.6% vs. 6.5%	<u>5-year incidence</u> 13.8% vs. 26.4% $p = 0.036$	5-year incidence 3.3% vs. 3.0%
	No tx	Total: 424 No cirrhosis: 355 <u>Cirrhosis: 69</u>	9.5 [†]	3.7 1.7 14.5	6.5 3.0 26.4	n.r.			
Su [27] (Taiwan) NA-naive Historical control	ETV	<u>Cirrhosis: 666</u> (all comp)	2.7 [†]	2.4	n.r.	n.r.	n.r.	<u>2.7-year incidence</u> 2.4% vs. 5.2% $p = 0.009$ HR = 0.41	n.r.
	No tx	<u>Cirrhosis: 621</u> (all comp)	9.1 [†]	5.2	n.r.	n.r.			
Kumada [28] (Japan) NA-naive Historical, PS- matched control	NAs (61%) ETV, 15% LVD, 24% LVD+ADV)	Total: 117 No cirrhosis: 69 <u>Cirrhosis: 48</u>	12.3 (3.1–19.4)	n.r.	2.7	3.3	10-year incidence 3.3% vs. 40.0% $p = 0.0094$	n.r.	n.r.
	No tx	Total: 117 No cirrhosis: 73 <u>Cirrhosis: 44</u>	11.6 (3.1–18.3)	n.r.	11.3	26.0			
Wu [29] (Taiwan) (Previous treatment exposure not specified) Historical, PS- matched control	NAs (27% ETV, 60% LVD, 1% LdT, 12% comb); hepato- protective agents	Total: 21,595 No cirrhosis: 18,748 <u>Cirrhosis: 2847</u>	3.34 (1.40–5.50)	n.r.	n.r.	7.3	7-year incidence 7.3% vs. 22.7% HR = 0.37 $p < 0.001$	<u>HR = 0.72</u>	HR = 0.27
	Hepato- protective agents	Total: 21,595 No cirrhosis: 18,579 <u>Cirrhosis: 3016</u>	6.51 (3.54–7.00)	n.r.	n.r.	22.7			

Impact des analogues sur la survie

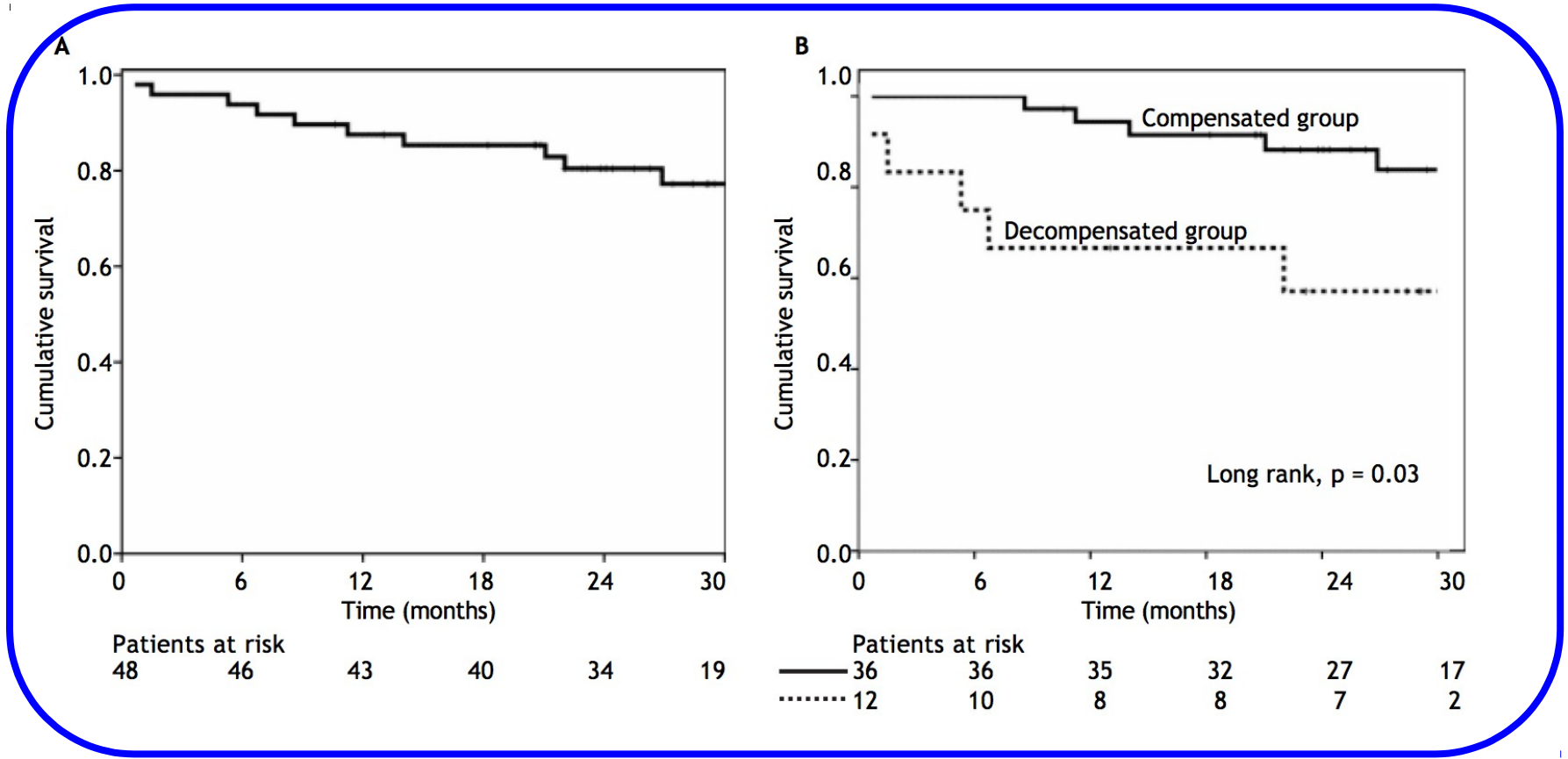
Cirrhose décompensée effet LAM sur survie



Perrillo *et al.*, 2001¹, Weissberg *et al.*, 1984², and De Jongh *et al.*, 1992³

Survie sous TDV/ETV

cirrhose compensée vs décompensée



Cas clinique

- ce patient cirrhotique est mis sous ETV avec un MELD à 13
- Quels risques en rapport avec la prise d'ETV
 - IRA
 - Acidose lactique
 - Ostéomalacie
 - myopathie

Entecavir et risque d'acidose lactique

- 5/16 patients avec cirrhose ,MELD score ≥ 20
4-240 jours après début ETV, 1 patient décédé
- 2 études randomisées chez patients avec cirrhose décompensée : pas d' acidose lactique
 - ETV (n=22, MELD 11) vs. TDF vs. TDF/FTC
 - ETV (n=100), MELD 17) vs. ADV

Lange C, Hepatology 2009; 50: 2001; Liaw YF, Hepatology 2011; 53: 62 and 54: 91

The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B- associated liver failure: a meta-analysis

Xiaoguo Zhang,* Lu Liu,** Meng Zhang,* Shuchun Gao,* Yizhen Du,* Yong An,*** Shijun Chen*

Zhaohui Wang, 2011	RCT	NA	China	Chinese
Dan Lv, 2011	RCT	NA	China	Chinese
Lei Fan, 2013	RCT	NA	China	Chinese

Safety

No studies reported patients developing drug-related adverse events or drug related viral mutation.

Tolérance des analogues

Nuc	Effets secondaires	Surveillance sous TTT
LAM	A. Lactique, pancréatite	Amylase ,A lactique si symptômes
TVD	CPK,Myopathie,A lactique Neuropathie peripherique	CPK,A.lactique si symptômes
ADV	A.lactique,IRA,S.Fanconi, Diabète insipide	Cl Cérat, Phos,glucosurie, Protéinurie/avt et un an . osteodosimetrie si fracture ou ostéomalacie
ETV	A. lactique	Acide lactique si symptômes
TVF	A.lactique,néphropathie Ostéomalacie.S. Fanconi	Cl Creat, Phos,glucosurie, Proteinurie/avt et un an - osteodosimetrie si fracture ou ostéomalacie