

23E  
FORUM  
NATIONAL  
2022

24 ET 25 NOVEMBRE, ANGERS

PRÉVENIR, DÉPISTER, GUÉRIR :  
NE LAISSONS PLUS LES PERSONNES  
MALADES DU FOIE MOURIR EN SILENCE !



# Hépatoites B et D : lumière sur la recherche et sur les traitements !



Angers  
24/11/2022

Julien Marlet, [julien.marlet@univ-tours.fr](mailto:julien.marlet@univ-tours.fr)

MCU-PH, Laboratoire de Bactériologie-Virologie-Hygiène, CHU de Tours

INSERM U1259 « Morphogénèse et Antigénicité du VIH et des virus des Hépatites », Université de Tours



# Conflits d'intérêt

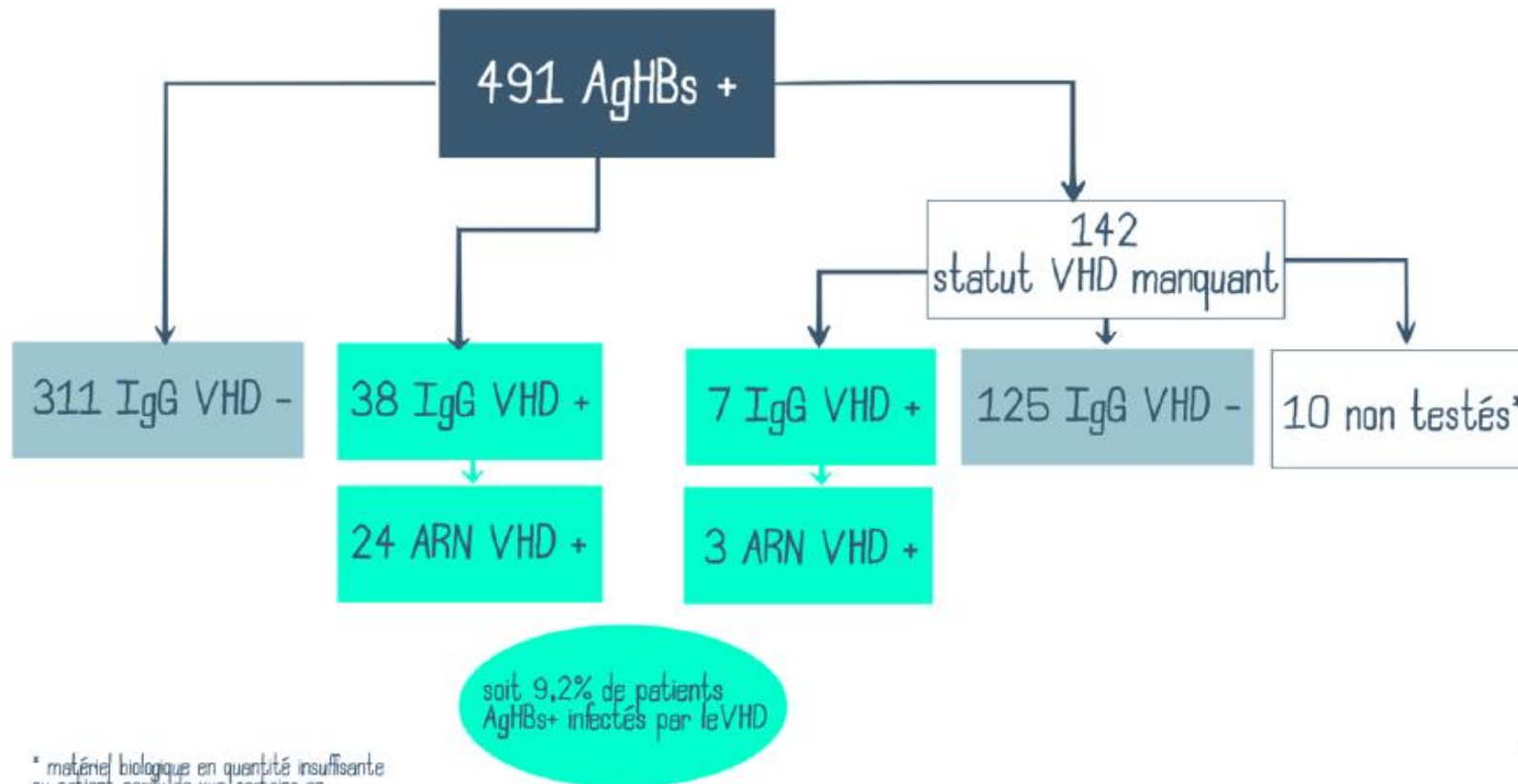
- Aucun

# Vos enjeux et besoins

- ALD infection chronique par le VHB
- Dépistage Hépatite Delta
- Education thérapeutique Hépatite B
- Rattrapage vaccinal Hépatite B dès 2023
- Accès au Ténofovir Alafénamide pour les patients en impasse thérapeutique

# Vos enjeux et besoins

- Dépistage Hépatite Delta précoce primordiale
  - Encore trop de patients hépatite delta qui s'ignorent



\* matériel biologique en quantité insuffisante ou patient perdu de vue, certains en

# Vos enjeux et besoins

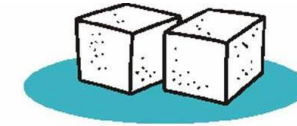
- ALD infection chronique par le VHB
- Dépistage Hépatite Delta
- Education thérapeutique Hépatite B
- Rattrapage vaccinal Hépatite B dès 2023
- **Accès au Ténofovir Alafénamide pour les patients en impasse thérapeutique**
  - Pas sur la liste des médicaments en accès compassionnel
  - Autorisation d'importation (lourd)

# Objectifs des traitements

- Prévenir les complications de l'hépatite B et D

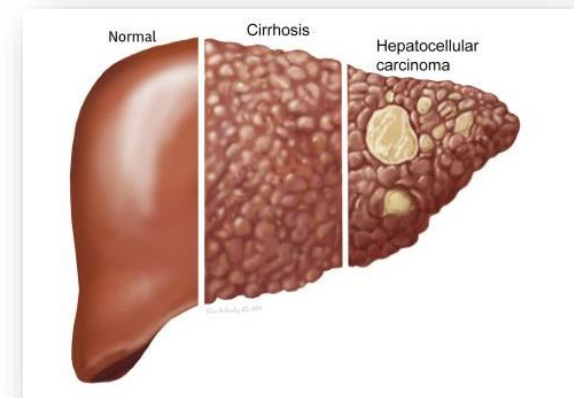
- Cirrhose

- Ascite
- Varices œsophagiennes et risque hémorragique
- Insuffisance hépatique (hémorragie, hypoglycémie, troubles neurologiques)



- Cancer du foie

- Carcinome hépatocellulaire
- Hépatite B = virus oncogène
- Cirrhose avancée ou cancer → **TRANSPLANTATION**



# Qui traiter

- Hépatite B

- Patient avec une hépatite active =

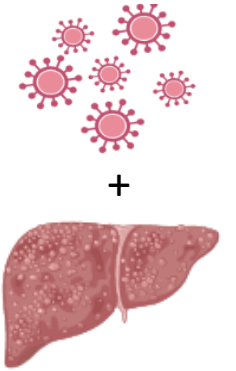
Réplication du virus (ADN VHB > 2000 UI/mL)  
+ des lésions du foie (transaminases, inflammation ou fibrose)

- Ou Cirrhose

- En général, pas de traitement si infection chronique B sans hépatite

- Hépatite Delta

- Tous les patients infectés



# Comment traiter

- Hépatite B

- Analogues nucléosidiques

- Entécavir

- Tenofovir disoproxil fumarate

- Tenofovir alafenamide (si >60 ans, maladie associée osseuse ou rénale)

- IFN $\alpha$  pégylé

- Hépatite Delta

- Bulevirtide (2mg/j, sous-cutané)

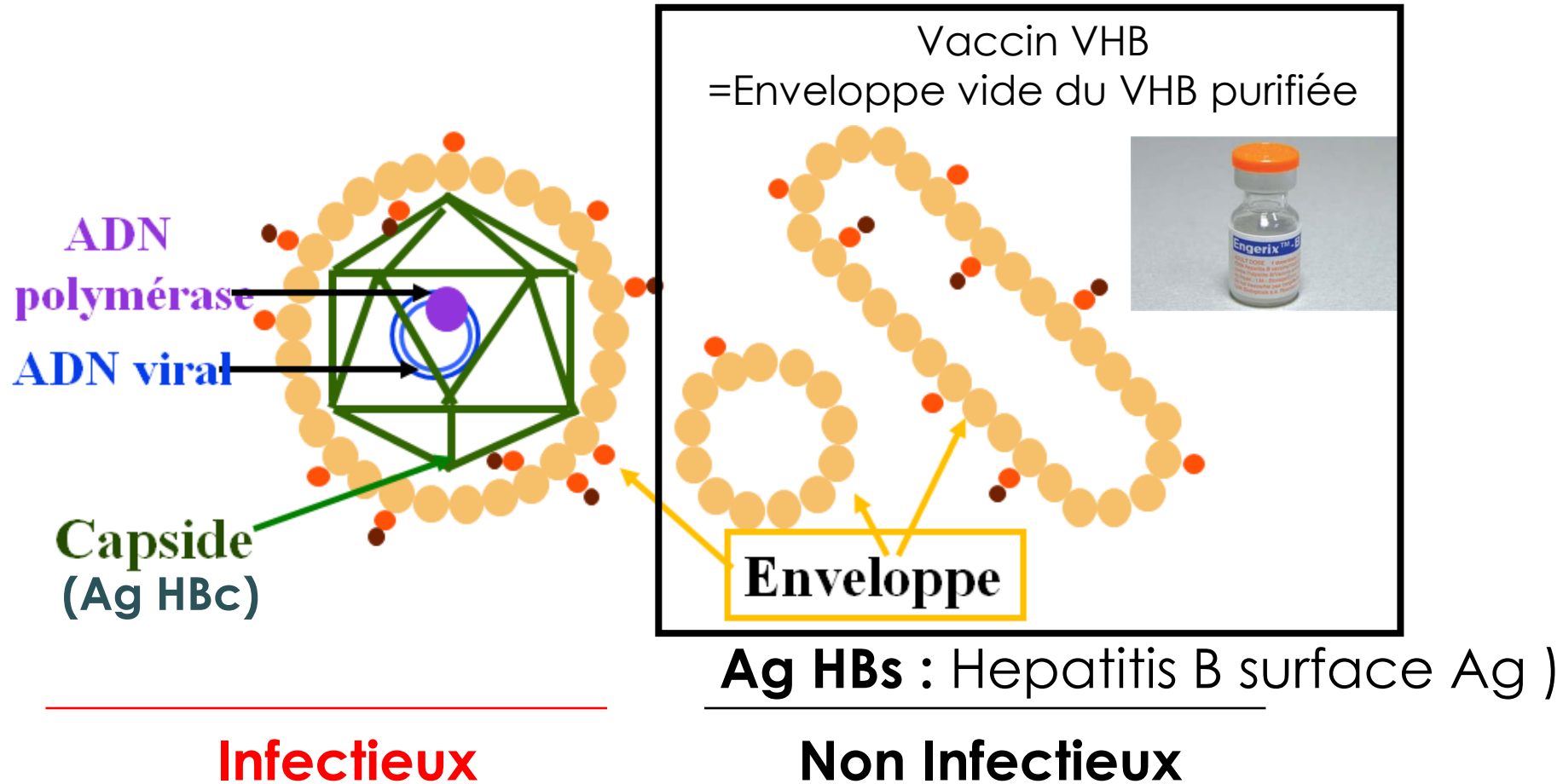
- IFN $\alpha$  pégylé

A red, 3D-style sticker with the word "NEW!" in white, slanted upwards to the right.



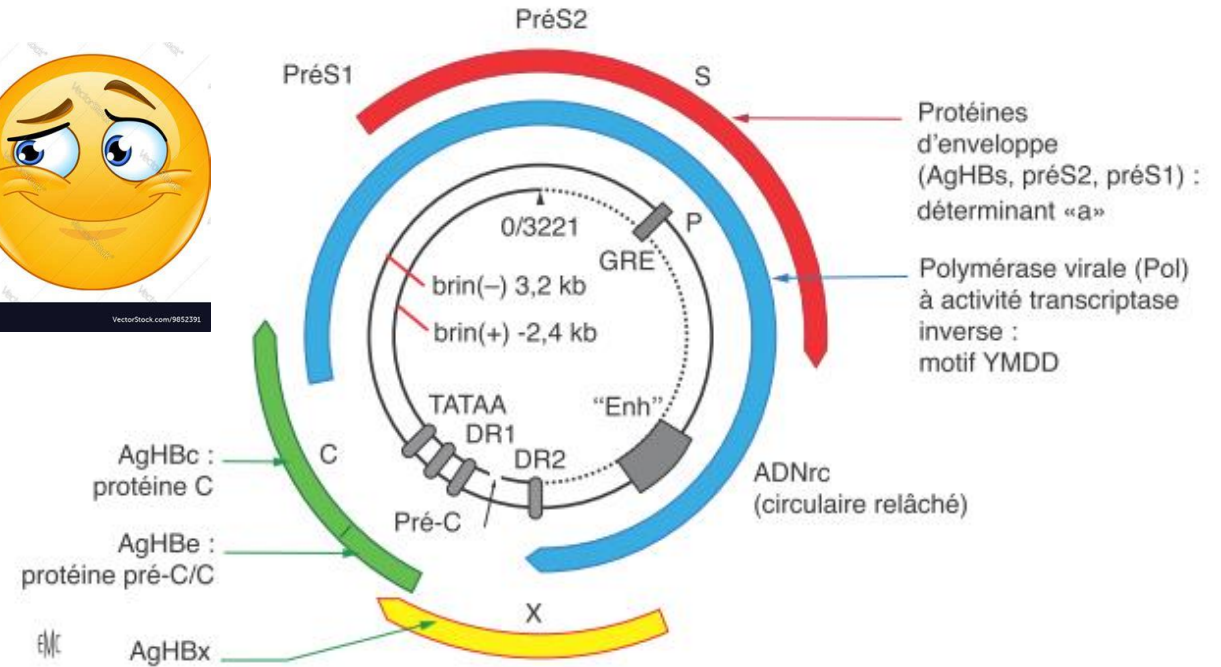
# Cibles virales

# Le virus de l'hépatite B



Particule de Dane

# Un génome compact



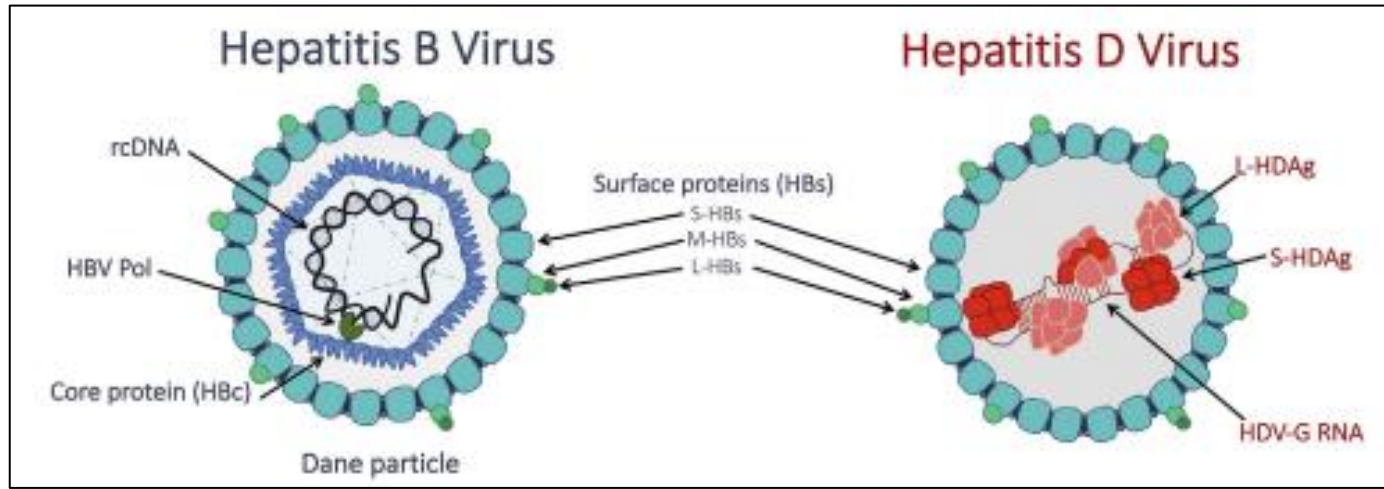
C : Capside virale

P : Polymérase virale (traitements)

S : Enveloppe Ag HBs (entrée & traitement)

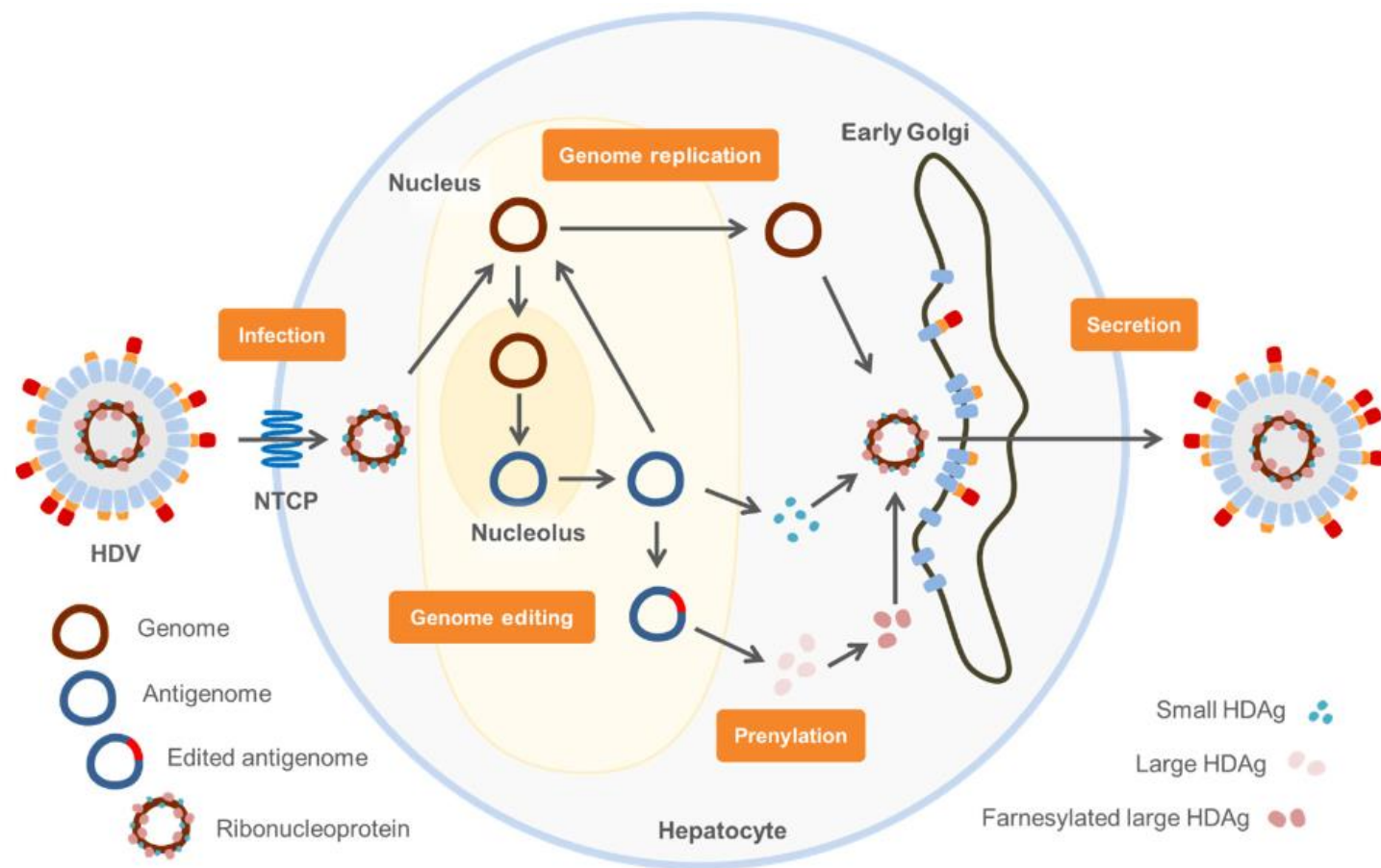
X : Ag HBx

# Le virus de l'hépatite Delta



- ARN associé à 2 protéines
  - S-HD Ag : Réplication
  - L-HD Ag : Assemblage

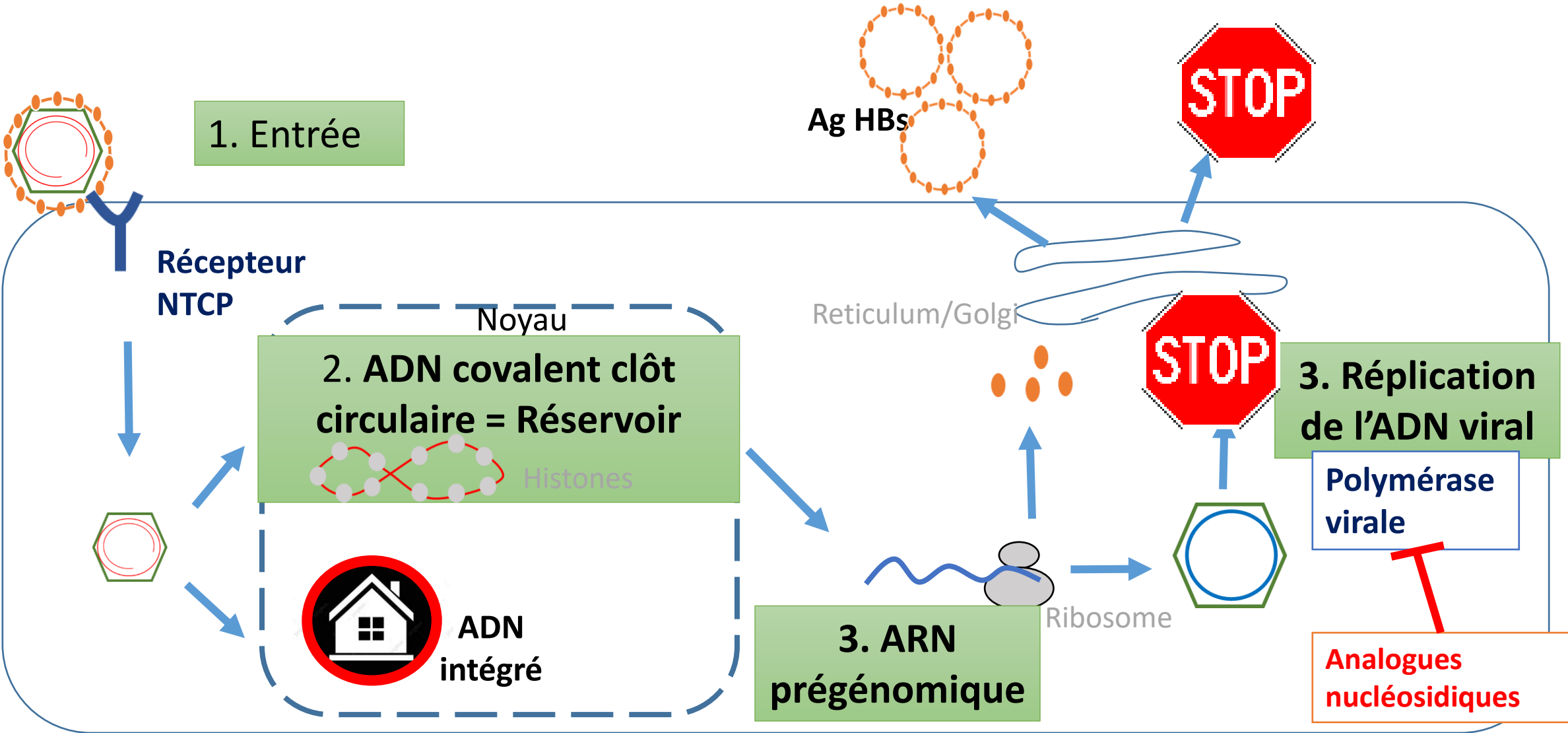
# Cycle de l'hépatite Delta











Cycle régulé par les 2 formes de l'Ag HD (Small et Large)

# Limites et enjeux du traitement de l'hépatite B

# Antiviraux ciblant l'hépatite B



# Réponse au traitement de l'hépatite B

	Analogues nucléosidiques	IFN $\alpha$ pégylé
ADN VHB indétectable	 60-90%	 10%
Négativation Ag HBe	 10-20%	
Négativation Ag HBs <b>Marqueur d'infection</b>	 0-2%	 20%
Élimination du réservoir hépatique (ADNccc)		
Remarque	Traitement long	Mal toléré
Critères d'arrêt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Séroconversion Ag HBe et ADN viral indétectable pendant 6-12 mois</li> <li>• Non défini si Ag HBe-</li> </ul>	

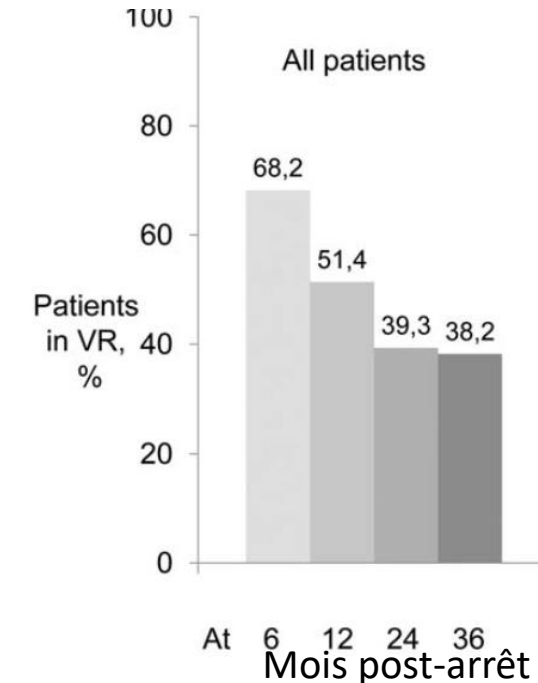


# Risque de rechute à l'arrêt des antiviraux

	Analogues nucléosidiques	
ADN VHB indétectable	✓	60-90%
Négatification Ag HBe	✗	10-20%
Négatification Ag HBs <b>Marqueur d'infection</b>	✗	0-2%
Élimination du réservoir hépatique (ADNccc)	✗	
Remarque	Met l'infection en PAUSE Pas de guérison	

→ Rémission virologique

↓ Que se passe t'il à l'arrêt du traitement ?



60% de rechutes

# Guérison fonctionnelle de l'hépatite B

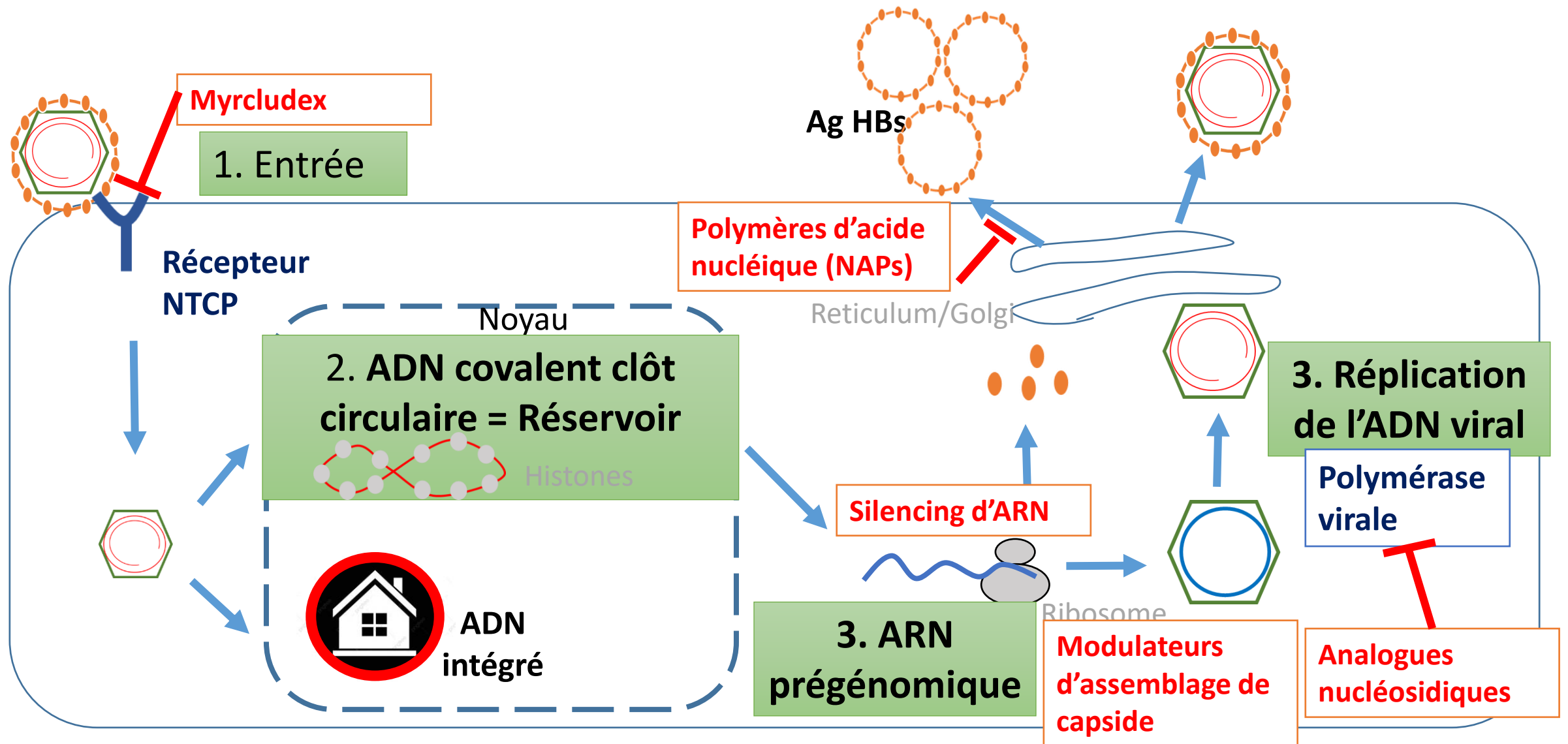
Objectif de la recherche actuelle

	Analogues nucléosidiques	Guérison fonctionnelle « Functional cure »	Eradication du virus « Sterilising cure »
ADN VHB indétectable	✓ 60-90%	✓	✓
Pathologie hépatique	✓ Inactive	✓ Inactive	✓ Absente
Négativation Ag HBe	✗ 10-20%	✓	✓
Négativation Ag HBs Marqueur d'infection	✗ 0-2%	✓ 30%	✓
Elimination du réservoir hépatique (ADNccc)	✗	✗	✓
Remarque	Rechutes à l'arrêt du traitement		

# Enjeux

- Meilleurs traitement vers une « guérison »
  - Nouveaux antiviraux
  - Immunomodulateurs
- Marqueurs de suivi plus performants
  - HBcr Ag : marqueur du réservoir hépatique
- Résistance
  - Risque très faible avec les antiviraux actuels

# Nouveaux traitements

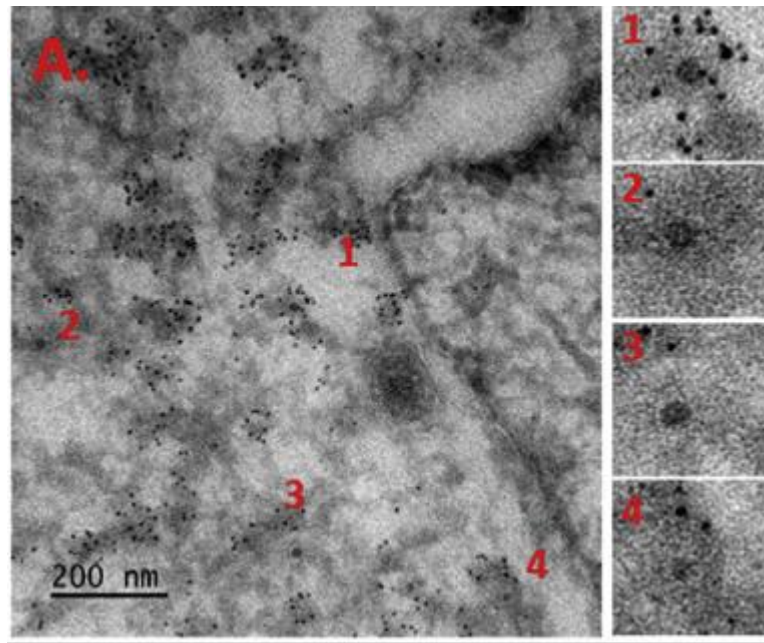


# Nouveaux analogues nucléosidiques

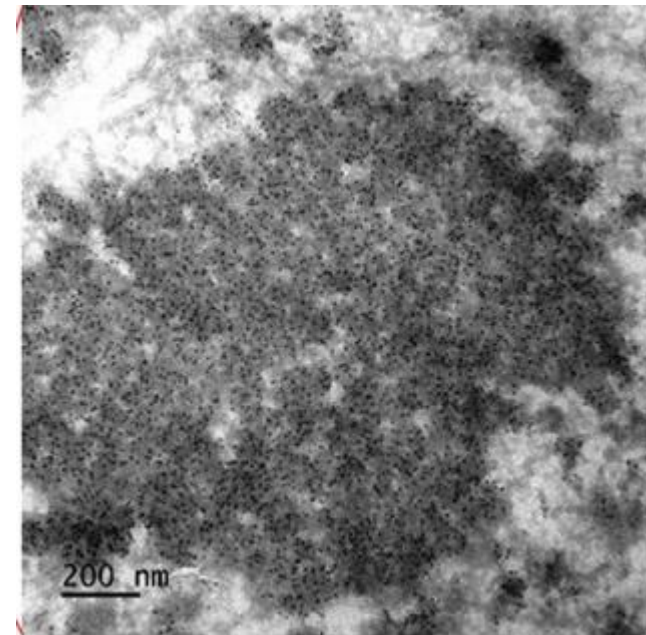
- Essais cliniques
  - Besifovir (phase 3)
  - Pradefovir (phase 3 en cours)
- Résultats
  - Non inférieur au ténofovir
  - Mieux toléré

# Modulateurs d'assemblage de la capside

**Non traité = Capside isolée**

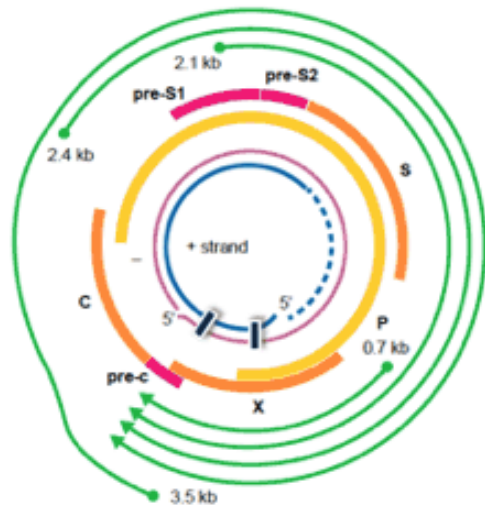


**Traitée = Agrégats de protéine de capside**

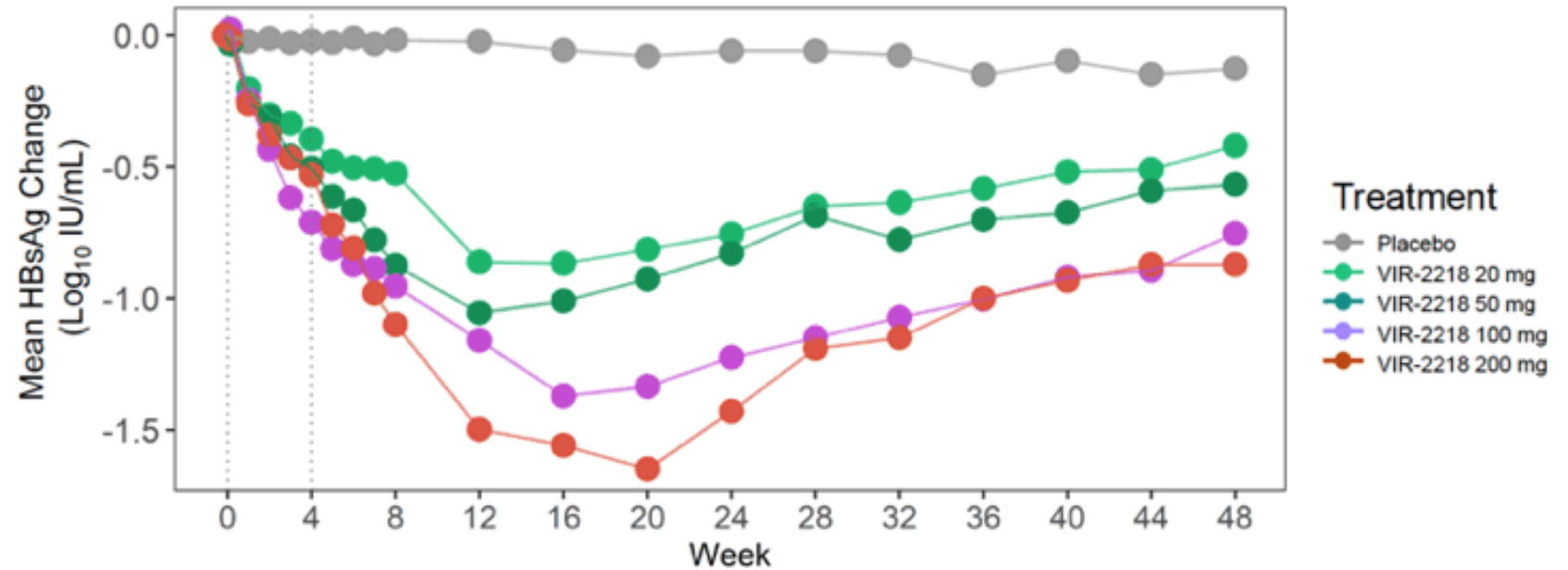


# Silencing d'ARN : bloque la production des protéines du VHB

VIR-2218 sous-cutané 0 et 4 sem



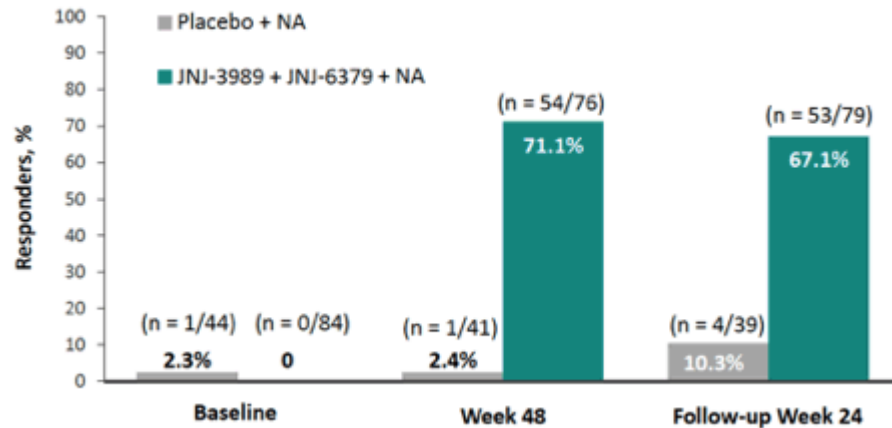
siRNA targeting an overlapping region can silence all transcripts



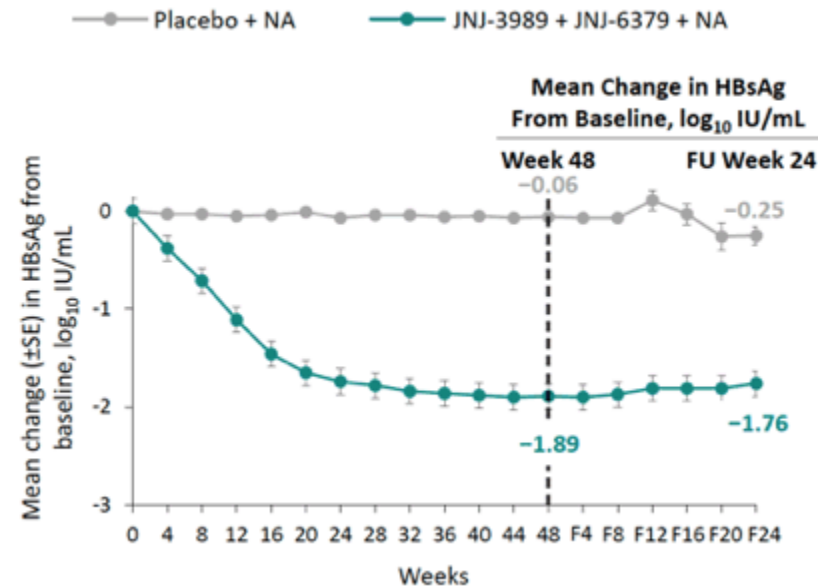
Réduction de l'Ag HBs mais pas négativation...

# REEF-2 Study

siARN+ Modulateurs de capsid + Analogue nucléosidique



Négativation de l'Ag HBs

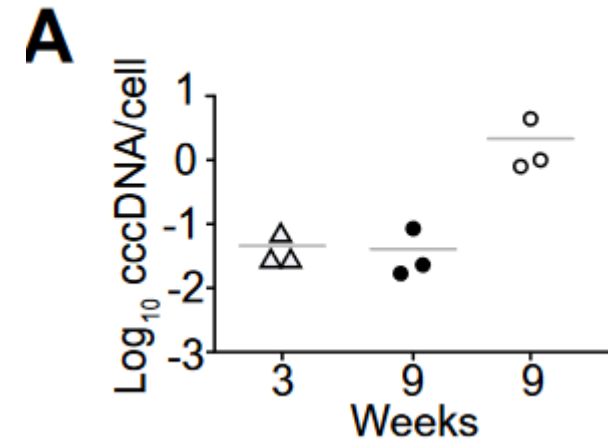
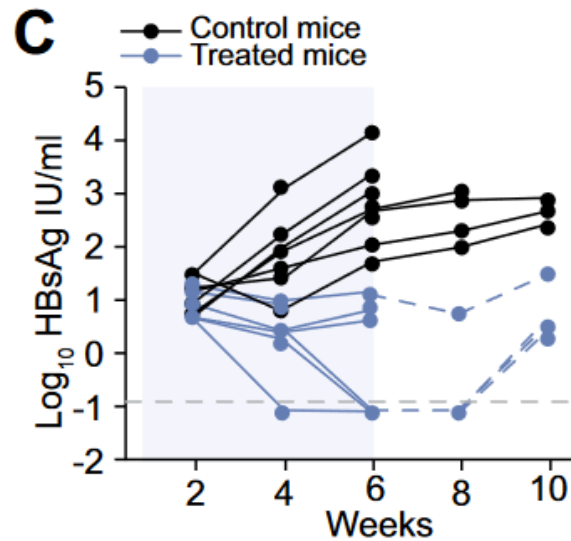
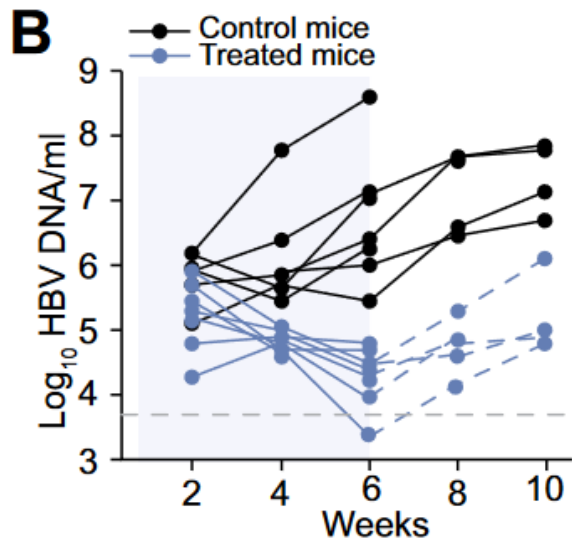


Stable après l'arrêt du traitement



# Myrcludex et hépatite B

## Essais chez la souris



Réduction de l'ADN et de l'Ag HBs pendant traitement

Limite la transmission du VHB dans le foie

# Immunomodulateurs

## Immunité adaptative



Epuisement de la réponse immunitaire

Vaccin thérapeutique  
Ou blocage des signaux PD-1 / CTLA4

- Lymphocytes T CD4
  - Rôle activateur de la réponse
- Lymphocytes B
  - Ac bloquent le virus
- Lymphocytes T CD8 tueurs
  - Eliminent le réservoir hépatique

Risque de toxicité hépatique

## Immunité innée (non spécifique)

Agonistes des « senseurs » de l'immunité innée : Toll-like récepteurs

Résultats mitigés



# Risque très faible de résistance aux traitements actuels

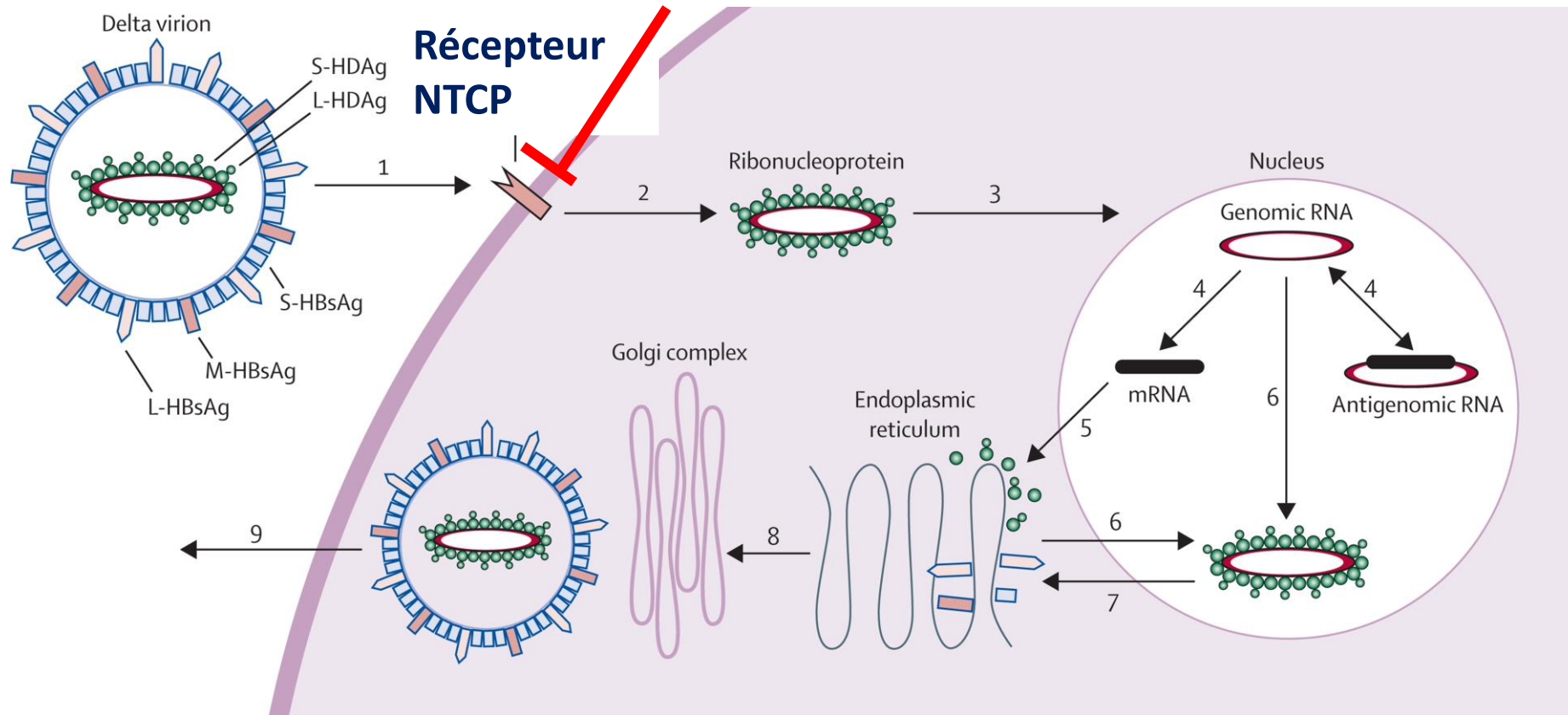
- Entécavir
  - Pas de résistance chez les patients naïfs de traitement
  - Privilégier le ténofovir si antécédent d'échec à la lamivudine
- Ténofovir
  - Aucune résistance significative décrite

# Limites et enjeux du traitement de l'hépatite Delta

# Antiviraux ciblant l'hépatite D

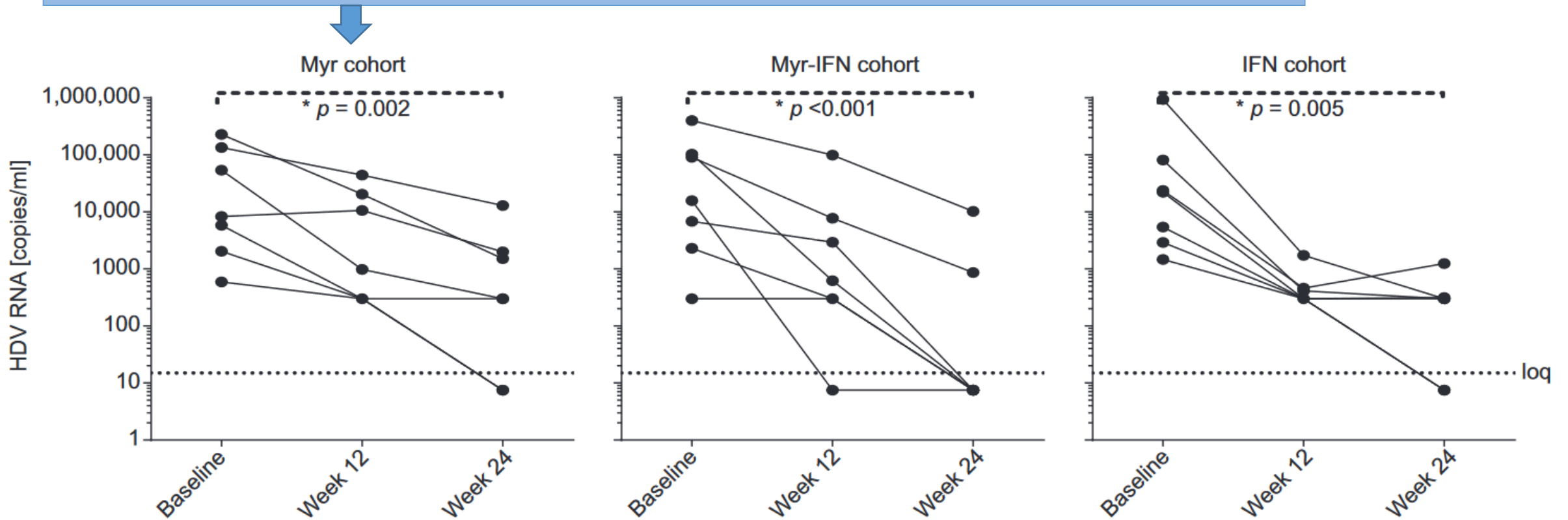
**Myrcludex=Bulevirtide**

- Mmime le domaine pré-S1 de la protéine L du VHB
- Occupe le récepteur et empêche l'entrée du virus



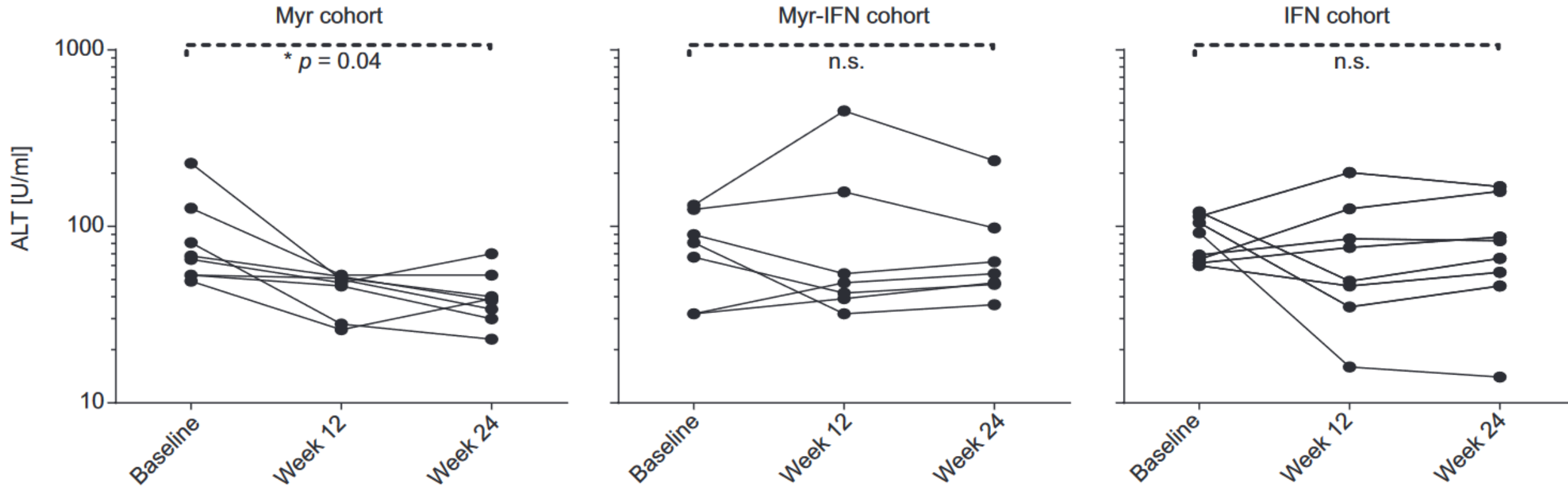
# Réponse au traitement de l'hépatite D

Le myrcludex bloque la réplication du virus de l'hépatite delta



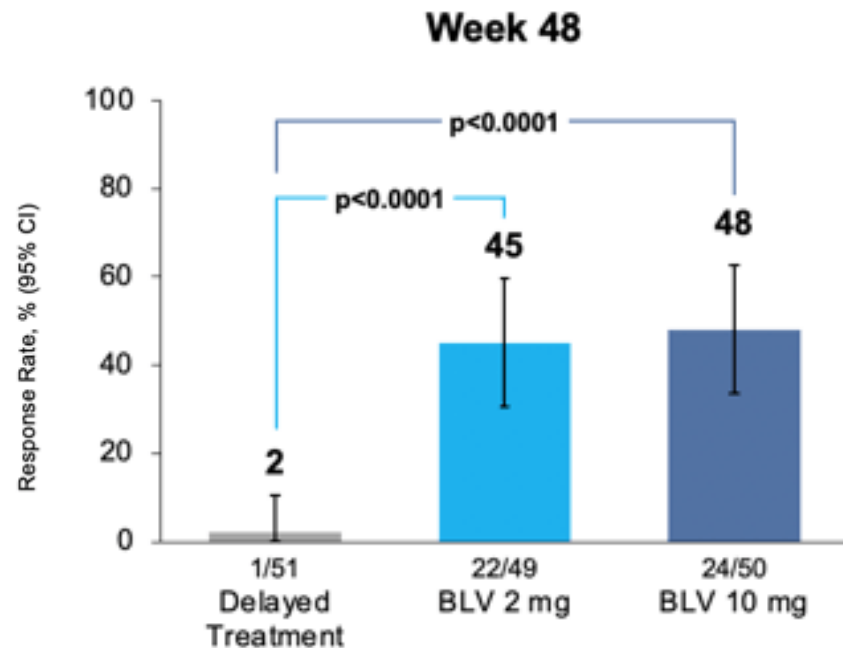
# Réponse au traitement de l'hépatite D

Le myrcludex réduit l'inflammation dans le foie

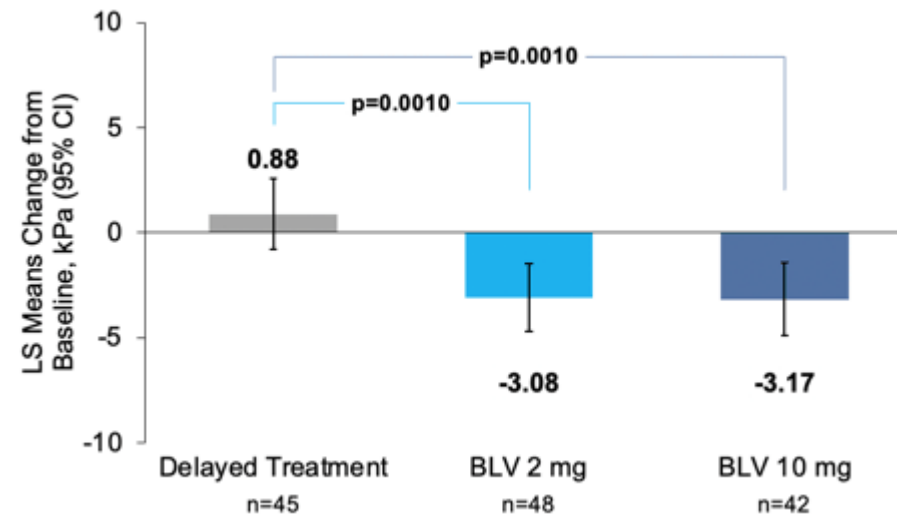


# Réponse au traitement de l'hépatite D

GS-006 study : Myrcludex 2mg/j 48 semaines



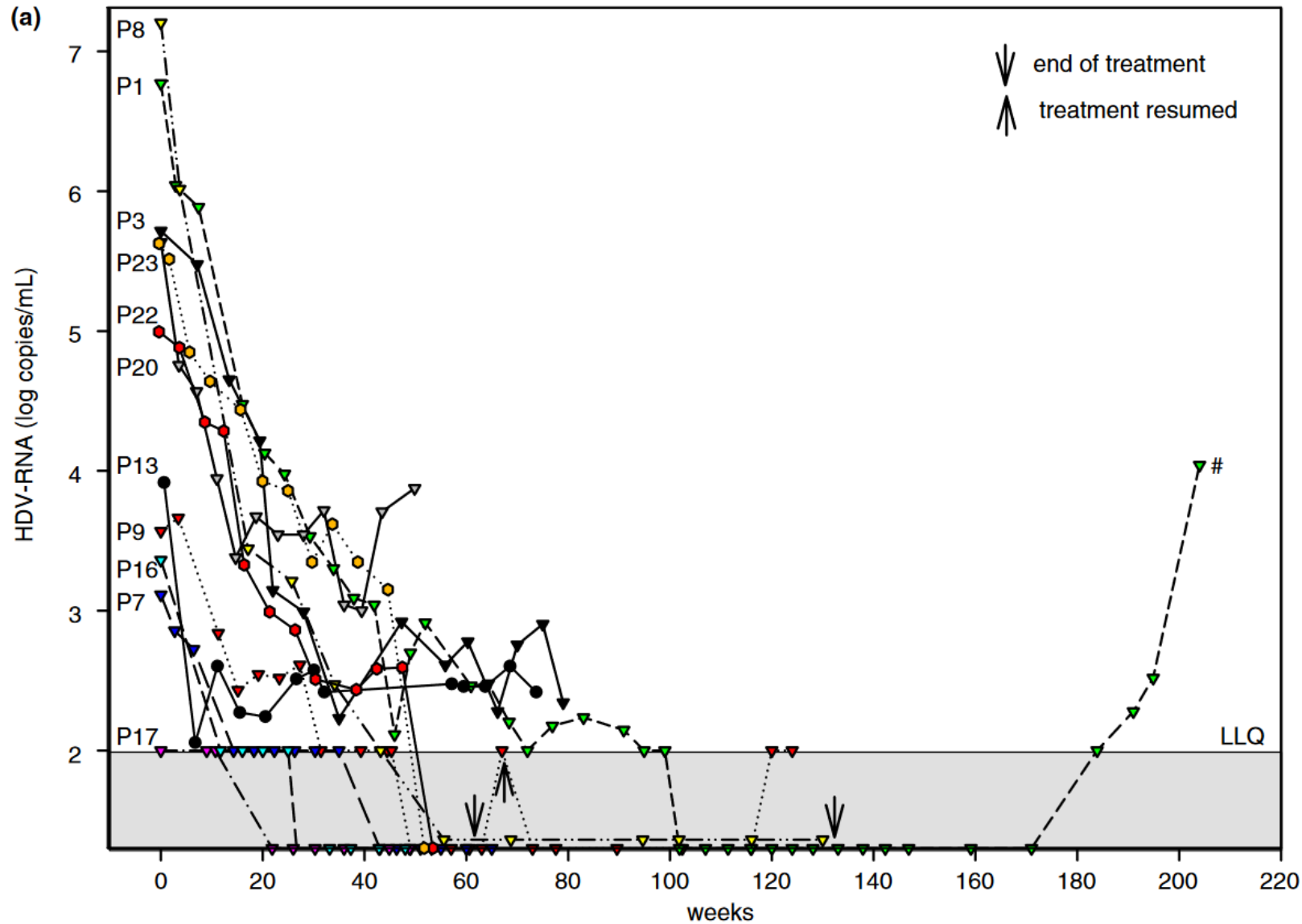
Efficacité combinée sur la réplication virale & l'inflammation hépatique



Efficace sur la fibrose



# Peu de rechutes à l'arrêt du traitement

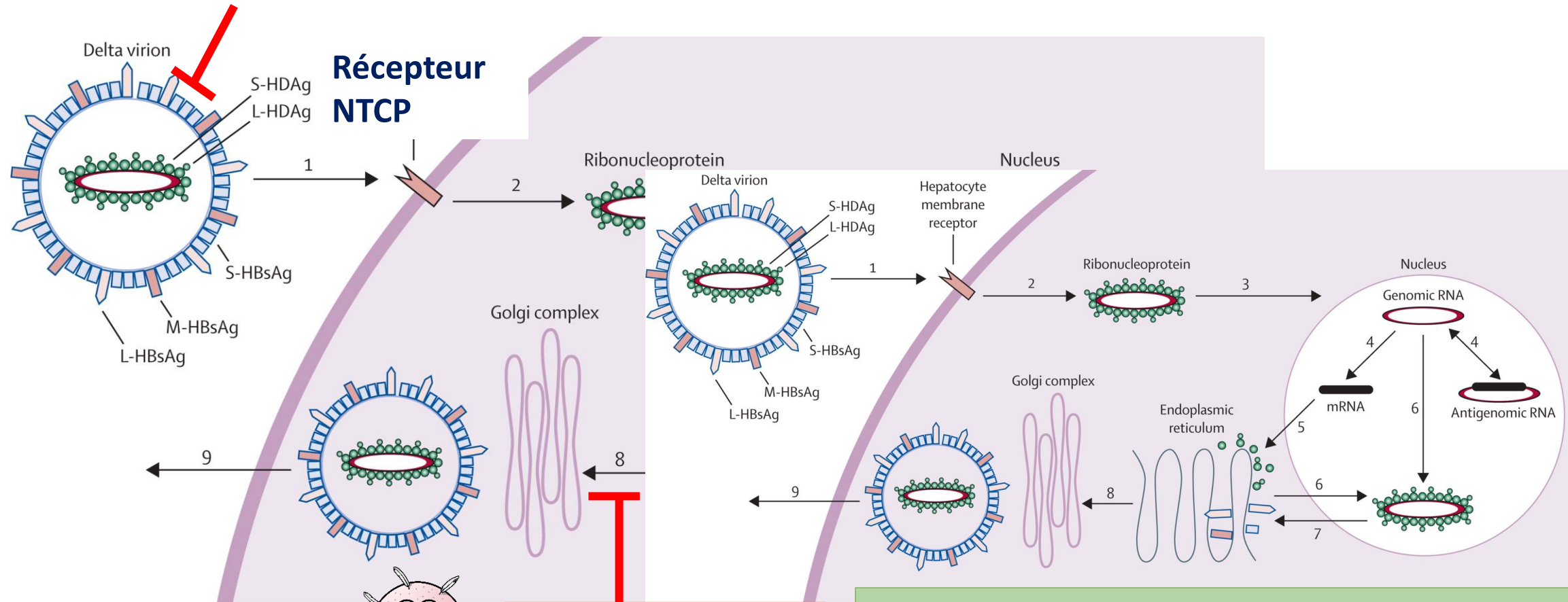


# Hépatite Delta et Myrcludex en pratique

- Révolution dans la prise en charge
- Traitement de 1<sup>ère</sup> intention
- 50 % de réponse virologique (ARN indétectable) à 6 mois
  - Traitement long
  - Arrêt du traitement si Ag HBs négatif depuis 6 mois

# Antiviraux en développement ciblant l'hépatite D

**Polymères d'acide nucléique (NAPs)**



**Récepteur NTCP**

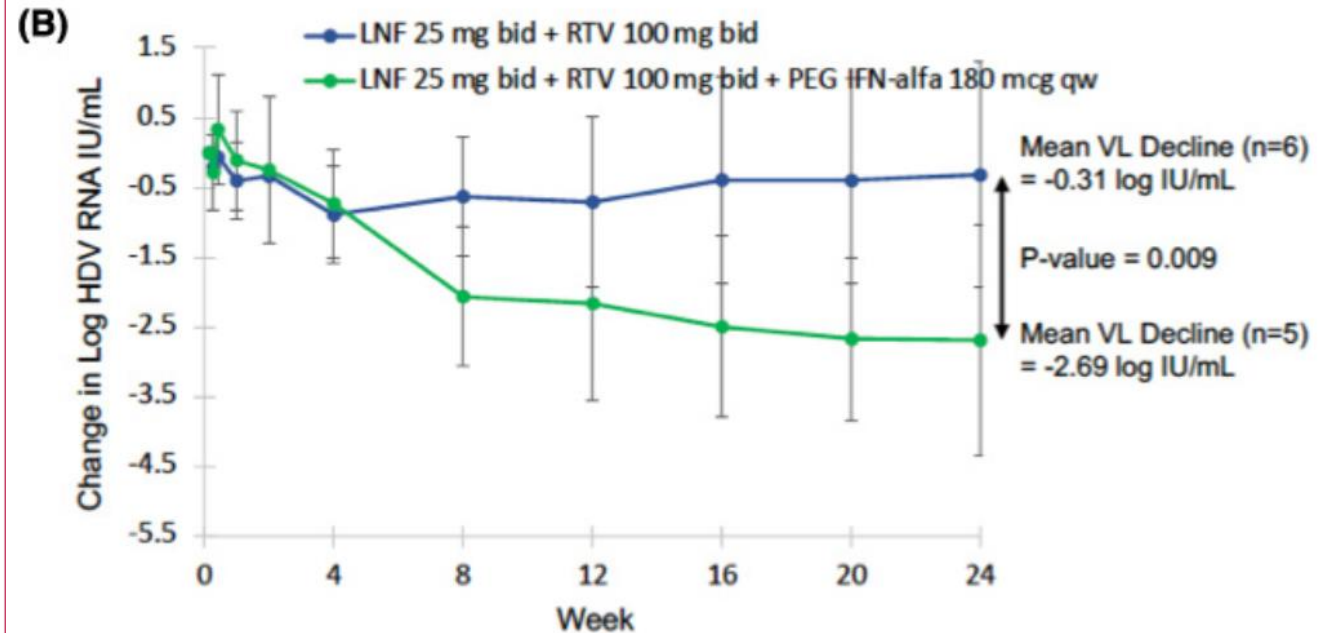
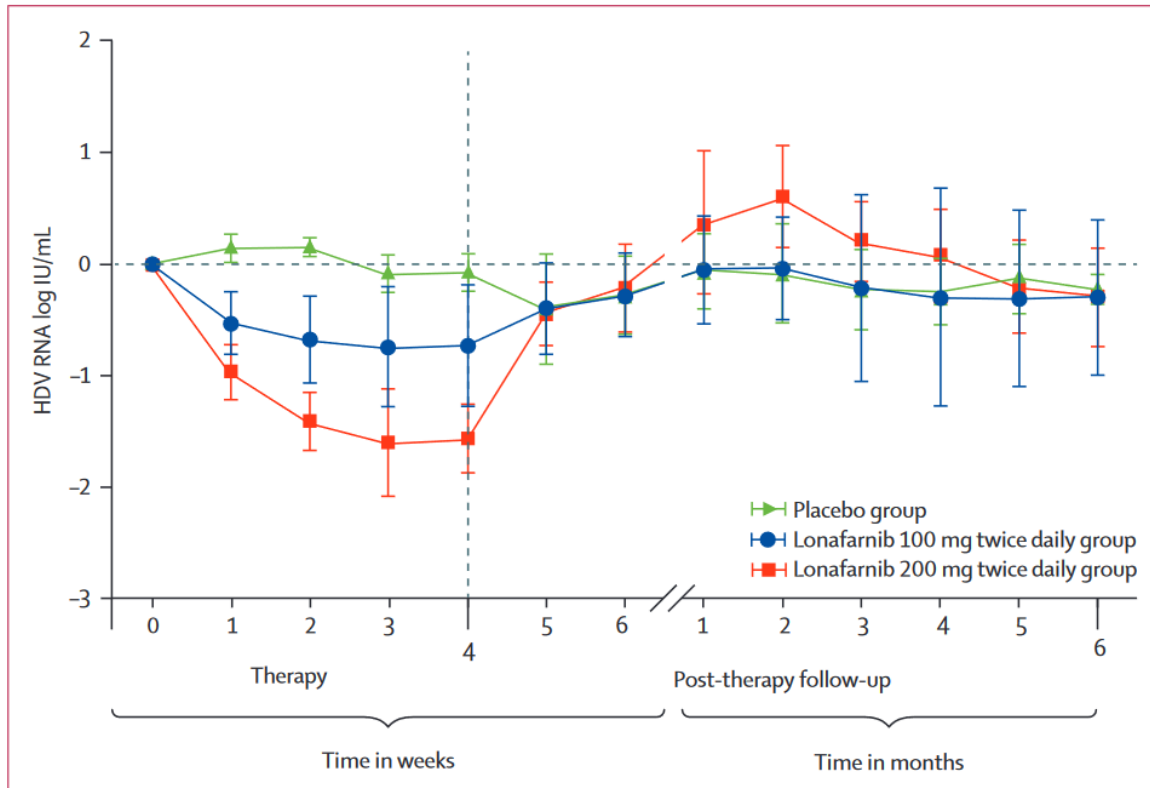
**Inhibiteur de Farnesyl transferase\***

- Repositionnement d'anticancéreux
- Bloque la farnésylation de l'Ag Delta Large
- Empêche le recrutement de l'enveloppe du VHB



\*recherche clinique

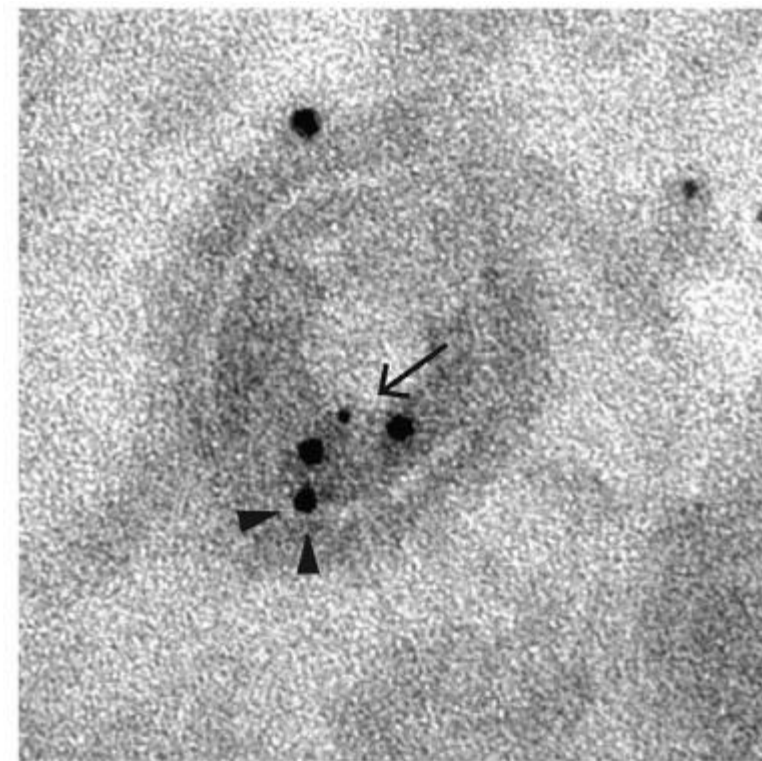
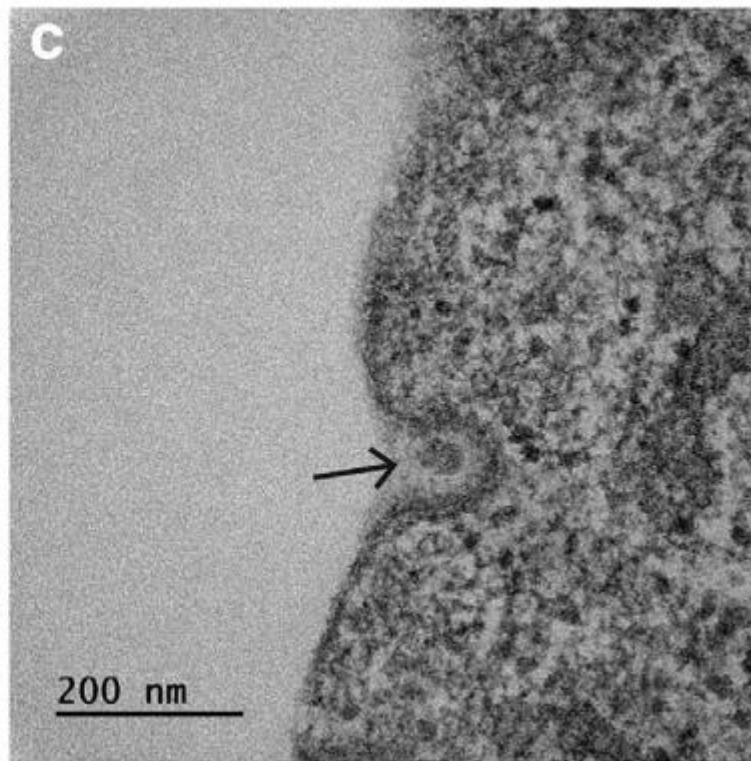
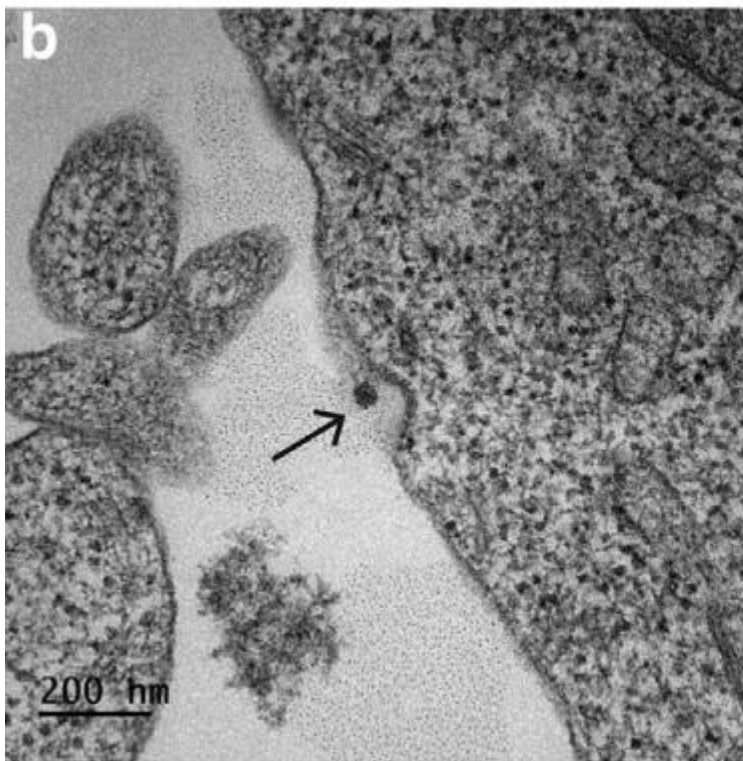
# Inhibiteur de Farnesyl transferase



- Bloque la réplication de l'hépatite delta, seul ou avec interféron et ritonavir (booster)

Focus sur la recherche  
fondamentale

# Entrée du virus de l'hépatite B



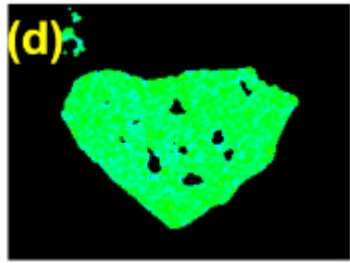
Identification de la clathrine comme partenaire cellulaire de l'entrée du VHB  
= Cible thérapeutique potentielle



# Assemblage du virus de l'hépatite B

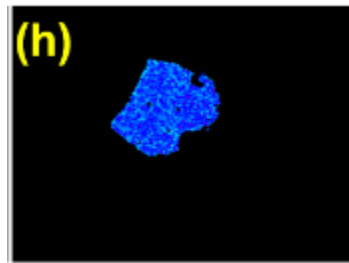
Fluorescence  
FLIM 24h

Capside complète



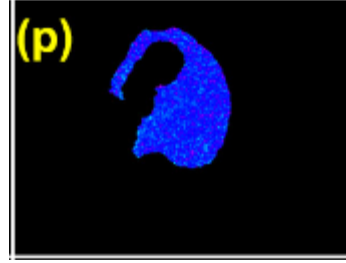
Assemblage

Début de la capside



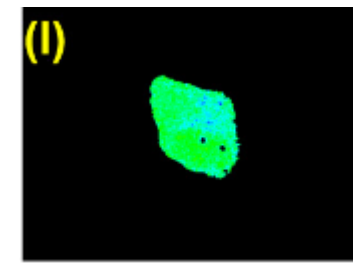
Pas d'assemblage

Délétion 124-135



Pas d'assemblage

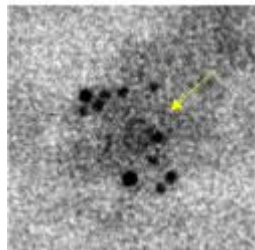
Délétion hélice  $\alpha$ H3



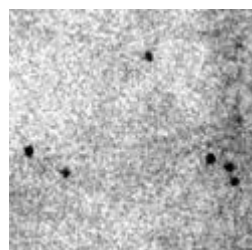
Assemblage

Approche permettant d'étudier le mécanisme d'action des modulateurs d'assemblage de capside

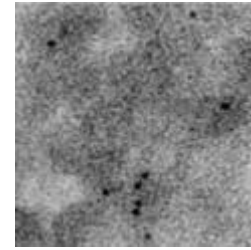
Microscopie  
électronique



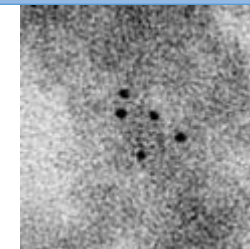
Formation de  
capside



Assemblage  
incorrect



Assemblage  
incorrect



Assemblage  
incorrect

# Conclusion

- Vers une guérison fonctionnelle de l'hépatite B
  - Antiviraux prometteurs en essais cliniques (phase II)
  - Combinaisons d'antiviraux et/ou d'immunomodulateurs
  - Cibles virales multiples (dont le réservoir ADNccc)
  - Importance de la recherche fondamentale
- Vers un traitement plus efficace de l'hépatite delta
  - 1<sup>ère</sup> génération d'antiviraux d'action directe
  - Peu de cibles virales
  - Antiviraux à combiner pour plus d'efficacité et éviter la résistance



23E  
FORUM  
NATIONAL  
2022

24 ET 25 NOVEMBRE, ANGERS  
PRÉVENIR, DÉPISTER, GUÉRIR :  
NE LAISSONS PLUS LES PERSONNES  
MALADES DU FOIE MOURIR EN SILENCE !

 **sos hépatites**  
Fédération  
Hépatites & Maladies du foie

# Hépatites B et D : lumière sur la recherche et sur les traitements !

 **sos hépatites**  
Fédération  
Hépatites & Maladies du foie



# Sources

- <https://www.blumberginstitute.org/>
- <https://easl.eu/event/international-liver-congress-2022/media/media-releases/>
- [ice-hbv.org/](http://ice-hbv.org/)
- <https://www.hepb.org/treatment-and-management/patient-assistance-programs-in-the-u-s/>