

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

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

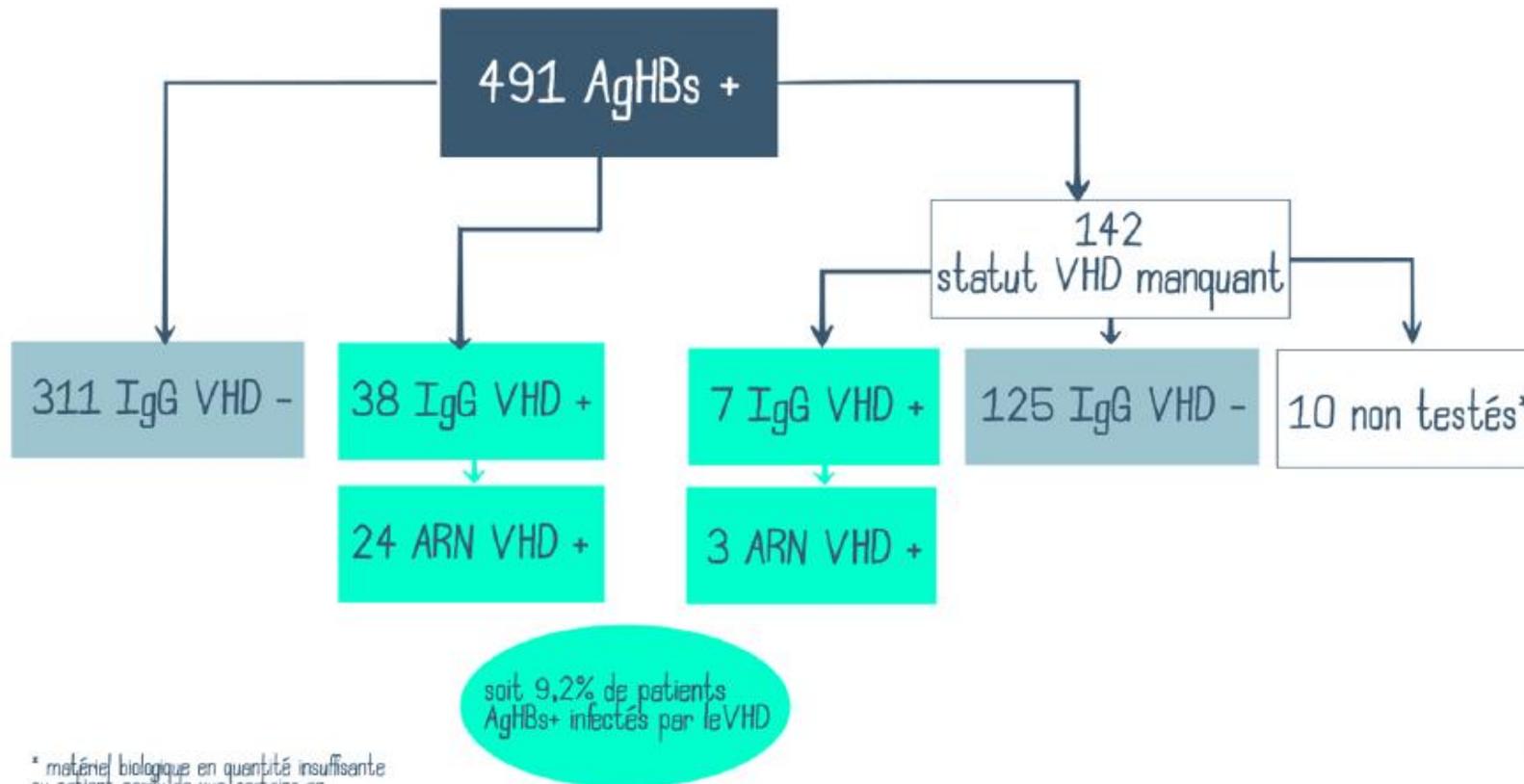
- Aucun

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

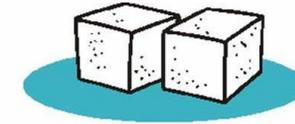
- ALD infection chronique par le VHB
- Dépistage Hépatite Delta
- Education thérapeutique Hépatite B
- Rattrapage vaccinal Hépatite B dès 2023
- **Accès au Ténofovir Alafénamide pour les patients en impasse thérapeutique**
 - Pas sur la liste des médicaments en accès compassionnel
 - Autorisation d'importation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

Objectifs des traitements

- Prévenir les complications de l'hépatite B et D

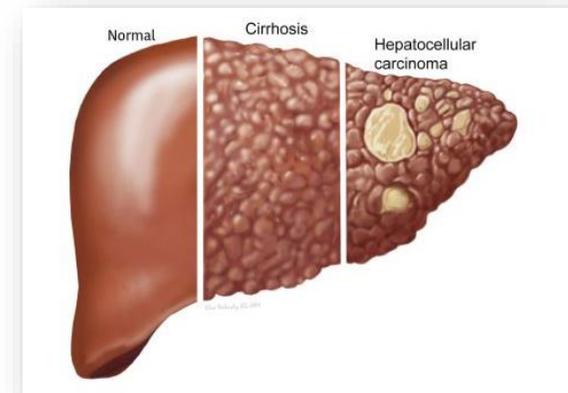
- Cirrhose

- 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 =

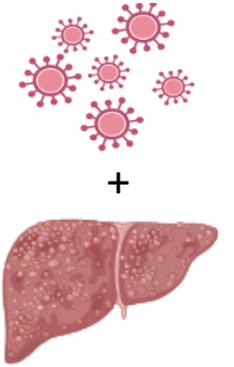
Réplication du virus (ADN VHB > 2000 UI/mL)
+ des lésions du foie (transaminases, inflammation ou fibrose)

- 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 α pégylé

- Hépatite Delta

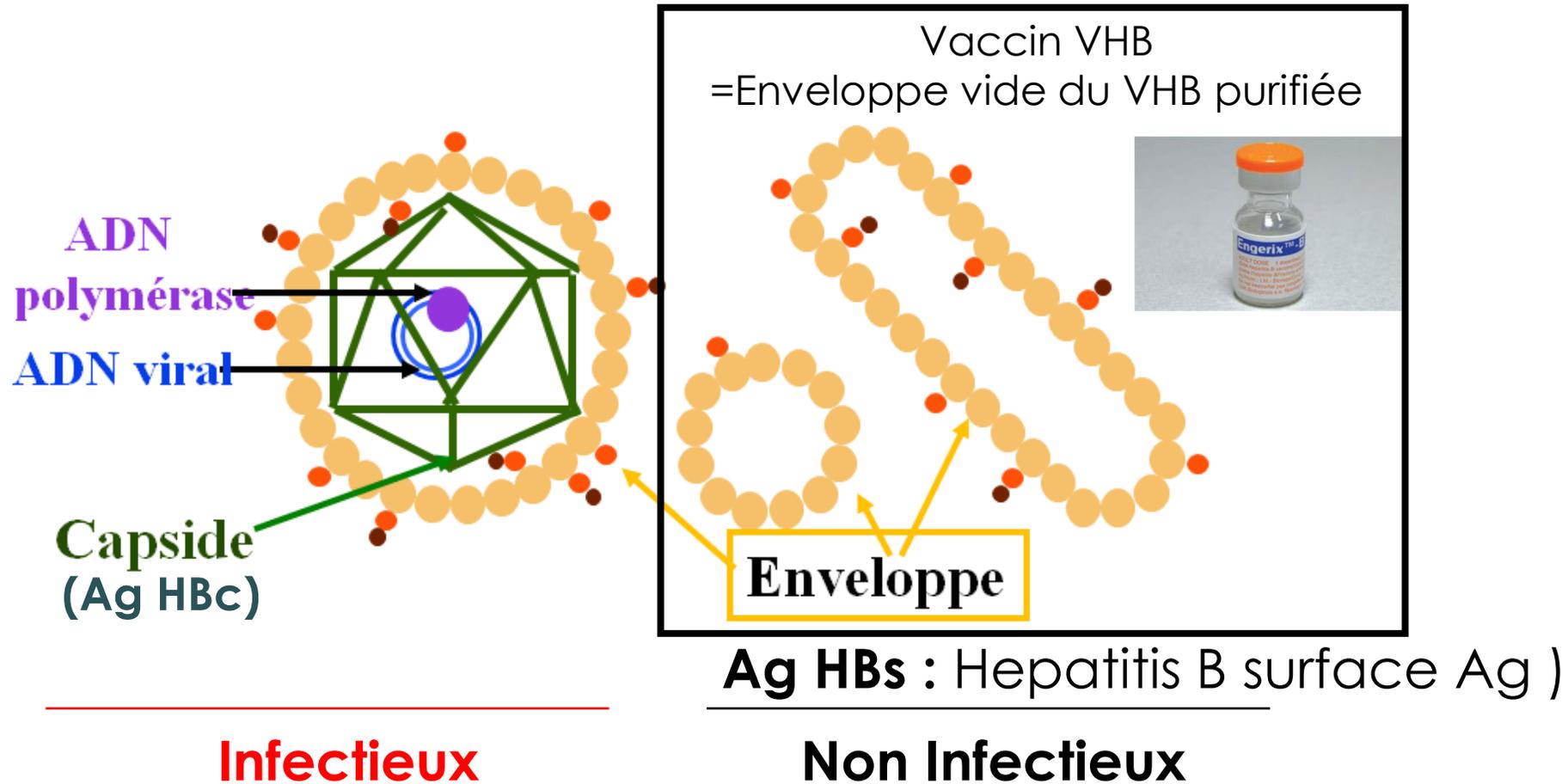
- Bulevirtide (2mg/j, sous-cutané)

- IFN α pégylé

NEW!

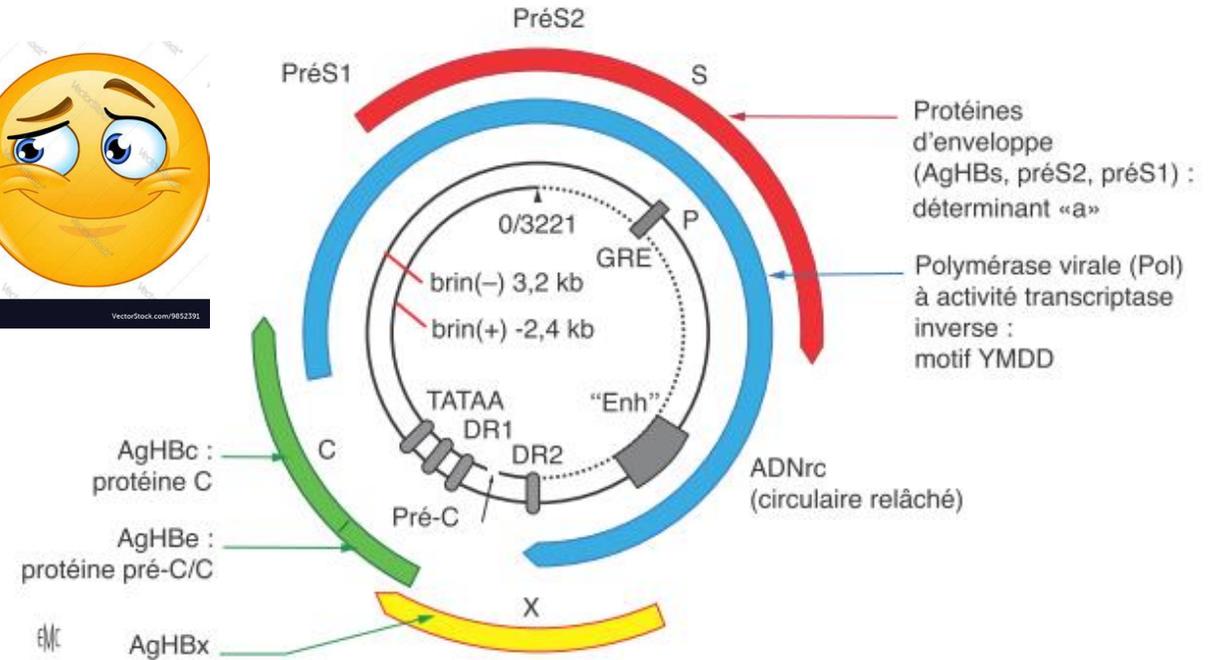
Cibles virales

Le virus de l'hépatite B



Particule de Dane

Un génome compact



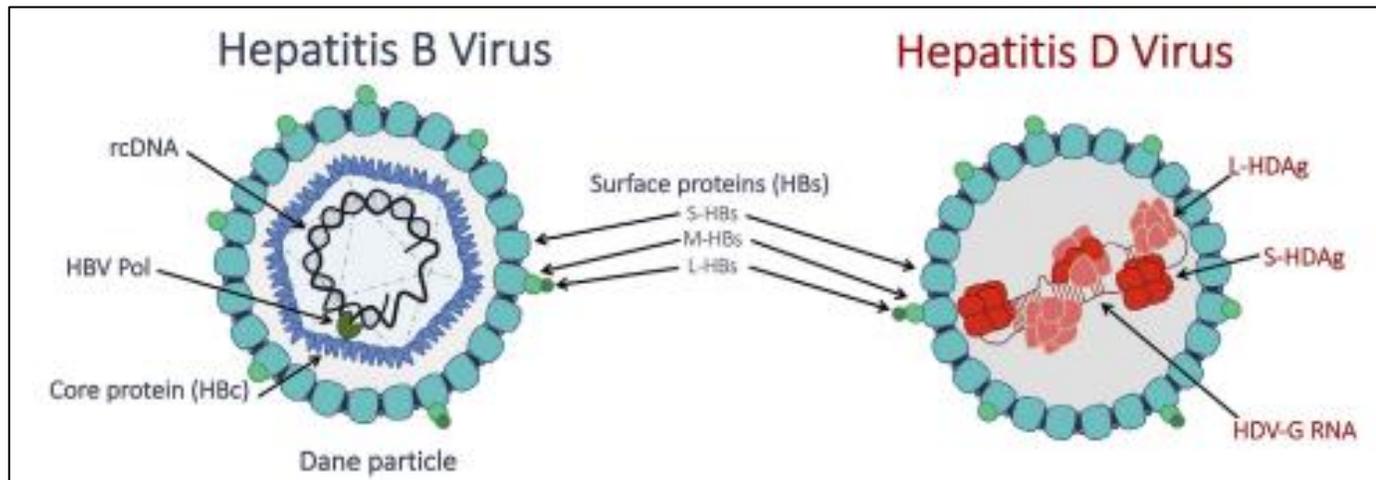
C : Capside virale

P : Polymérase virale (traitements)

S : Enveloppe Ag HBs (entrée & traitement)

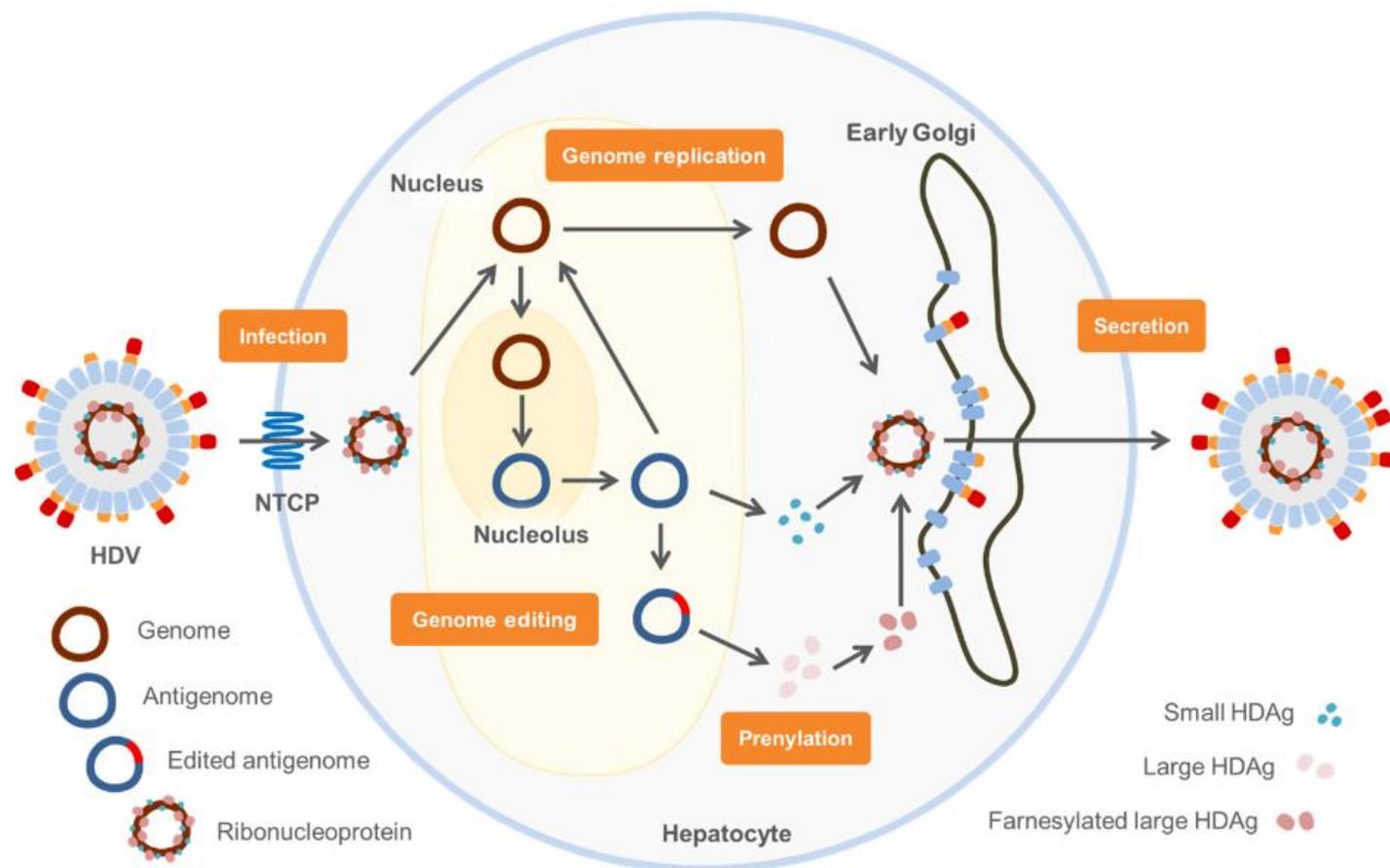
X : Ag HBx

Le virus de l'hépatite Delta



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

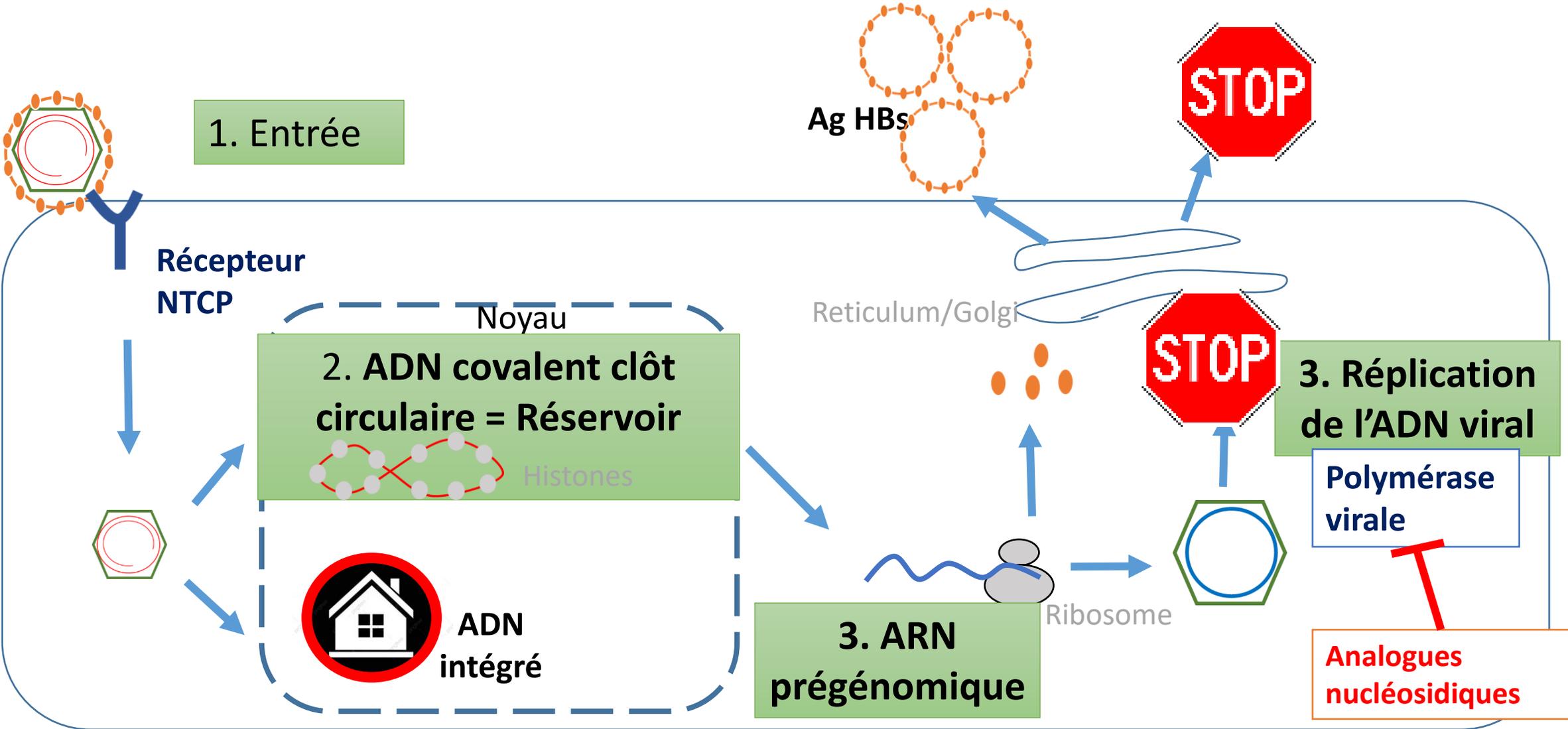
Cycle de l'hépatite Delta



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

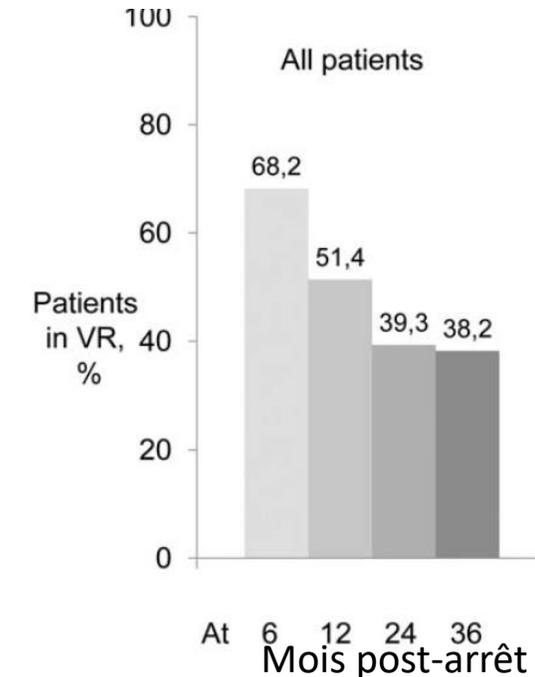


Réponse au traitement de l'hépatite B

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

Risque de rechute à l'arrêt des antiviraux

		Analogues nucléosidiques		
ADN VHB indétectable	✓	60-90%	} → Rémission virologique	
Négativation Ag HBe	✗	10-20%		
Négativation Ag HBs Marqueur d'infection	✗	0-2%		
Élimination du réservoir hépatique (ADNccc)	✗			
Remarque	Met l'infection en PAUSE Pas de guérison			↓ Que se passe t'il à l'arrêt du traitement ?



60% de rechutes

Guérison fonctionnelle de l'hépatite B

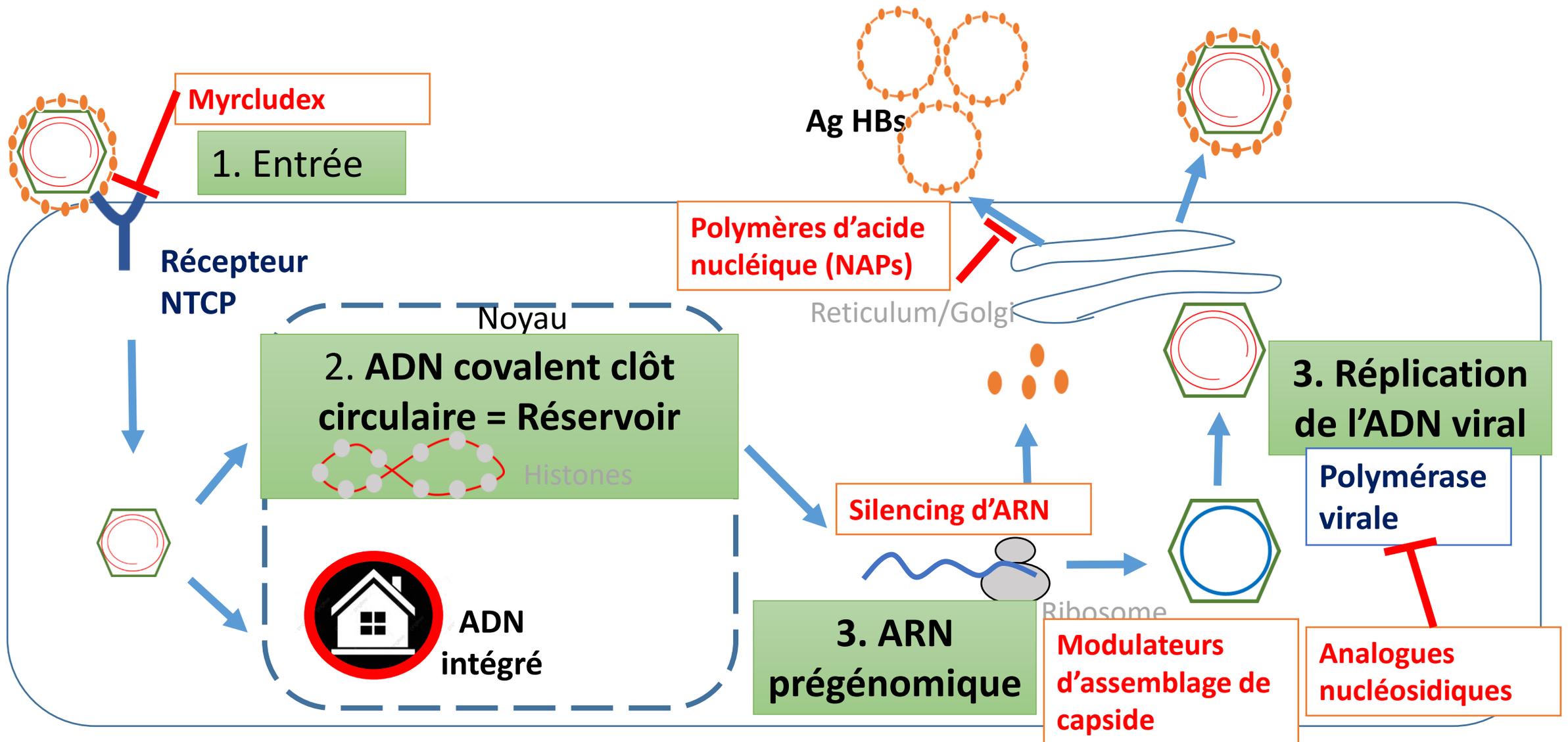
Objectif de la recherche actuelle

	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

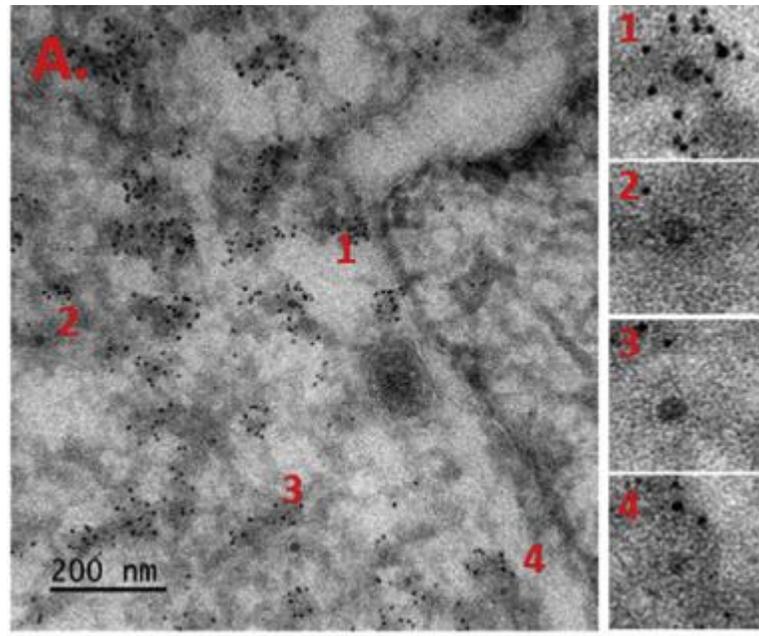


Nouveaux analogues nucléosidiques

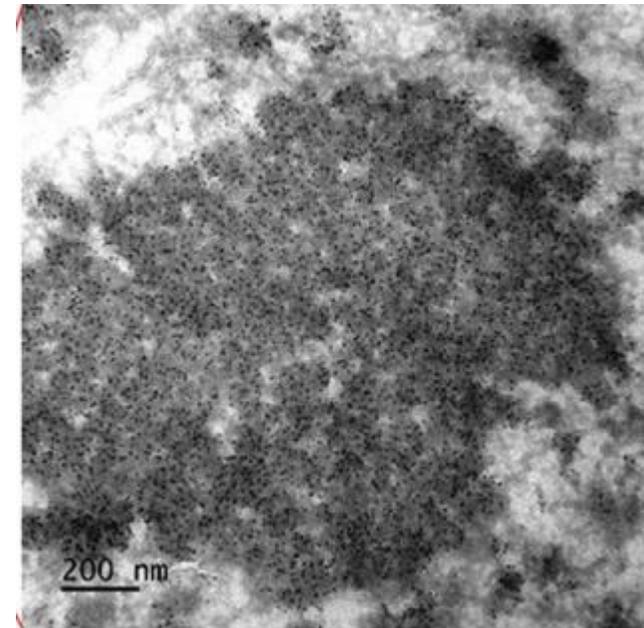
- Essais cliniques
 - Besifovir (phase 3)
 - Pradefovir (phase 3 en cours)
- Résultats
 - Non inférieur au ténofovir
 - Mieux toléré

Modulateurs d'assemblage de la capside

Non traité = Capside isolée

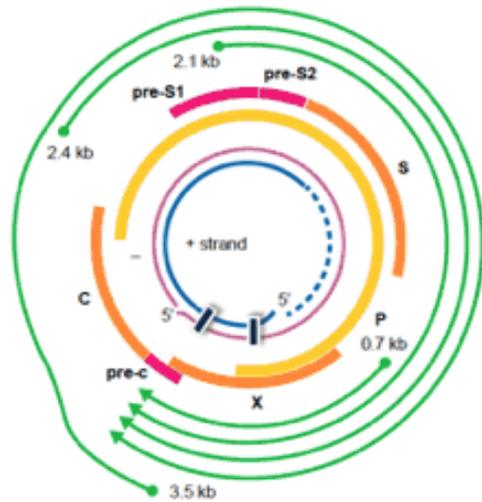


Traitée = Agrégats de protéine de capside

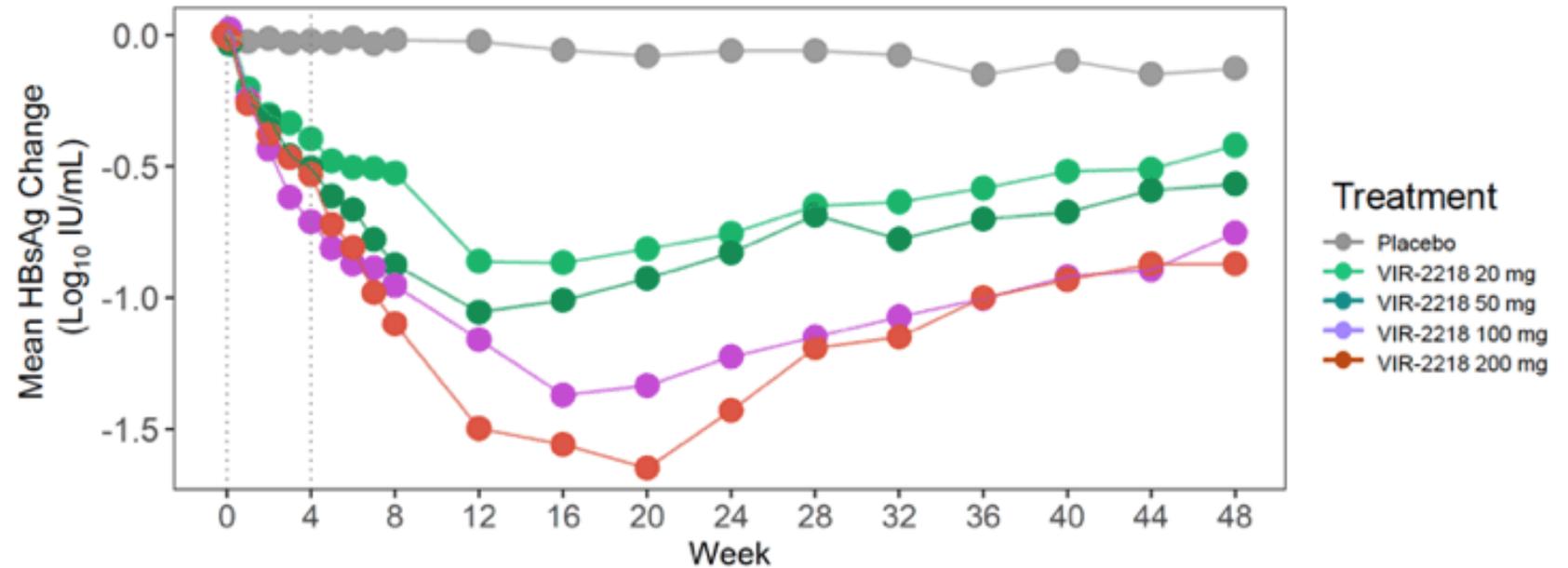


Silencing d'ARN : bloque la production des protéines du VHB

VIR-2218 sous-cutané 0 et 4 sem



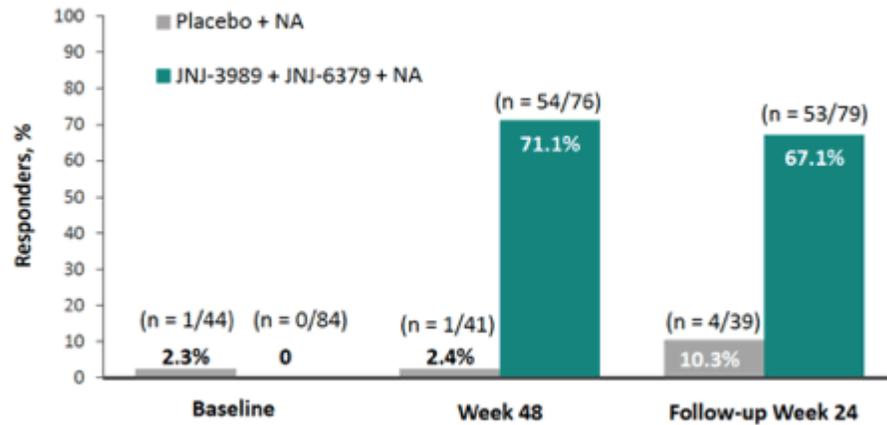
siRNA targeting an overlapping region can silence all transcripts



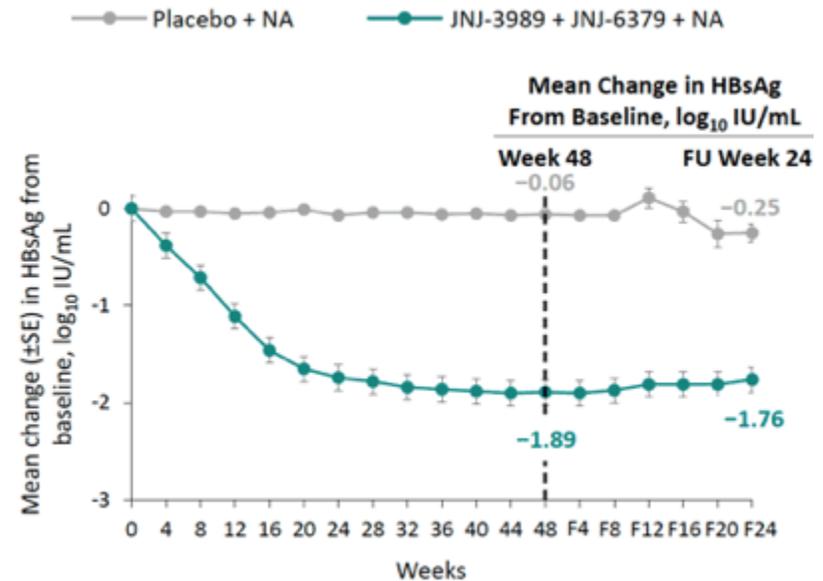
Réduction de l'Ag HBs mais pas négativation...

REEF-2 Study

siARN+ Modulateurs de capsid + Analogue nucléosidique



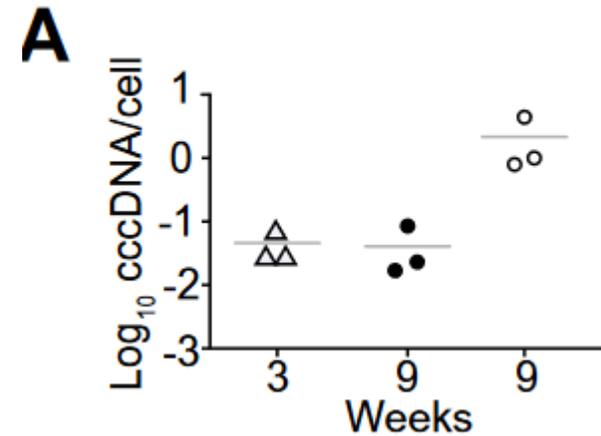
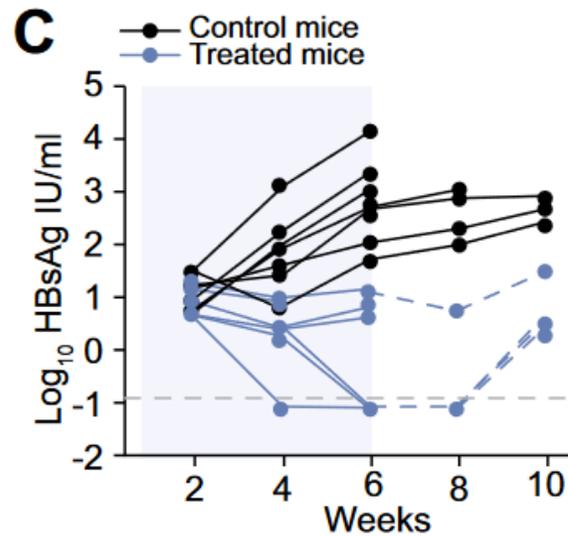
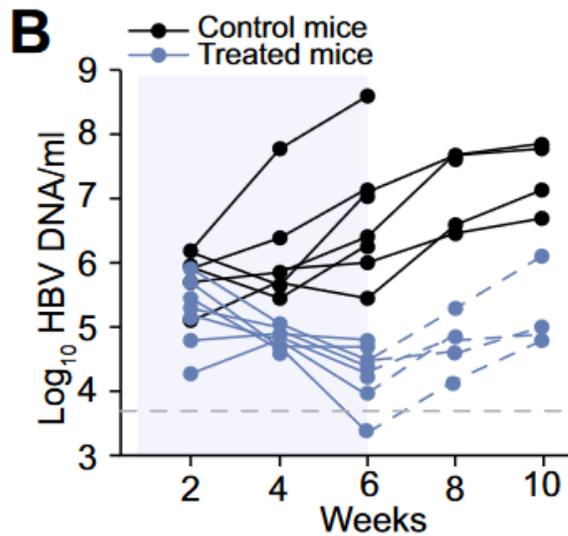
Négativation de l'Ag HBs



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

Risque de toxicité hépatique

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

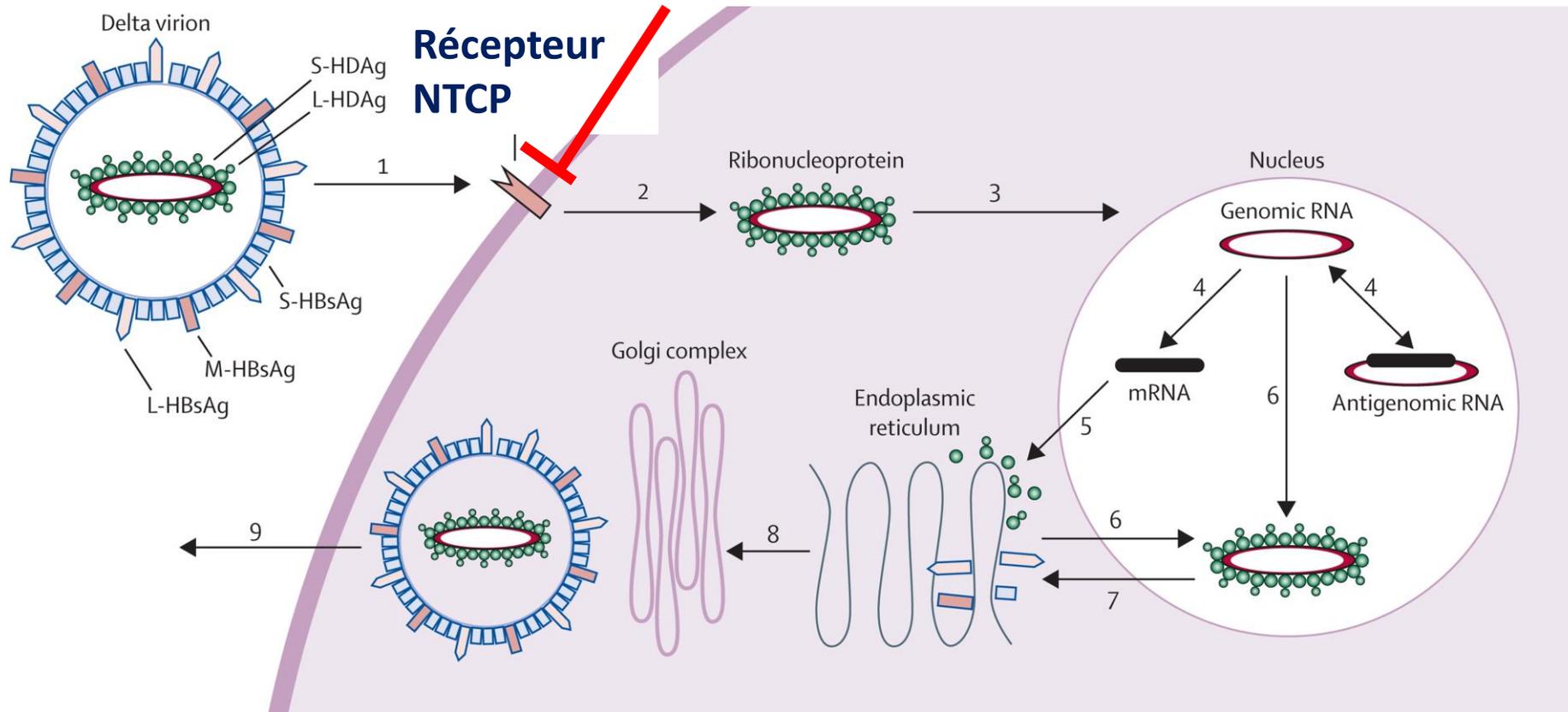
- Entécavir
 - Pas de résistance chez les patients naïfs de traitement
 - Privilégier le ténofovir si antécédent d'échec à la lamivudine
- Ténofovir
 - Aucune résistance significative décrite

Limites et enjeux du traitement de l'hépatite Delta

Antiviraux ciblant l'hépatite D

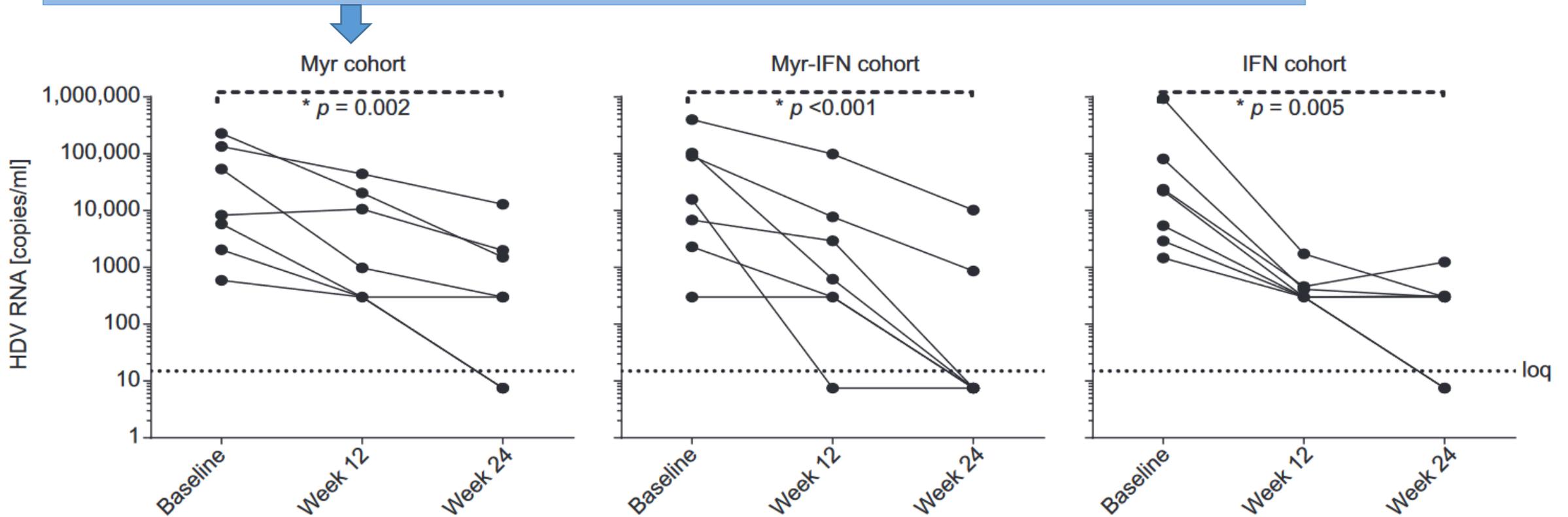
Myrcludex=Bulevirtide

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



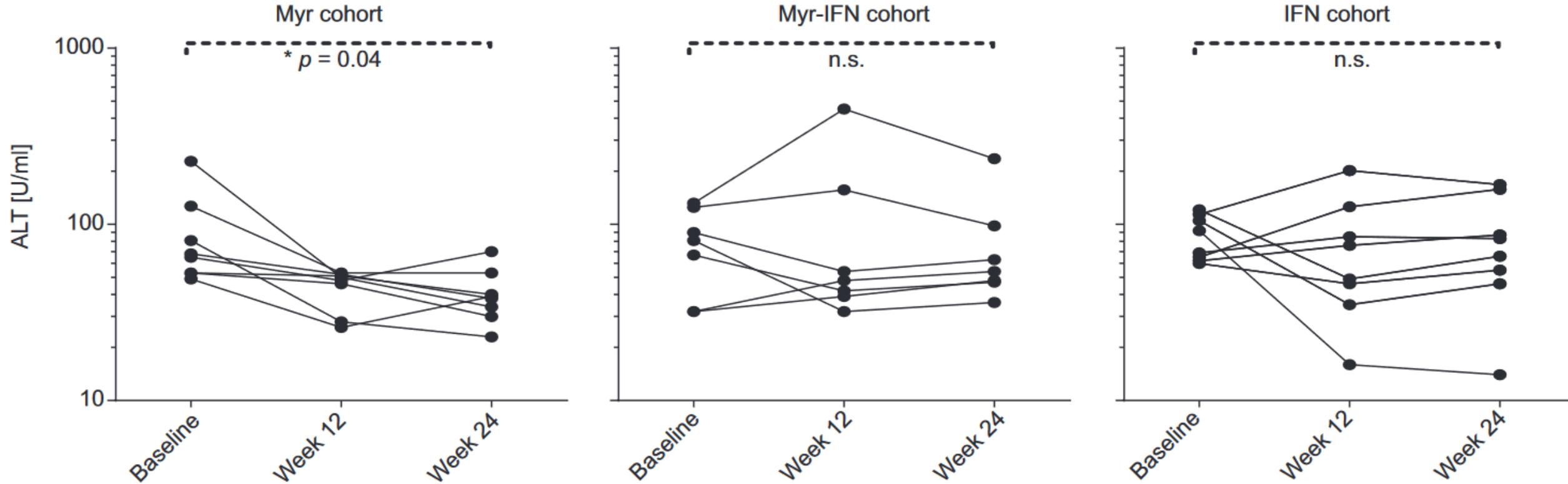
Réponse au traitement de l'hépatite D

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



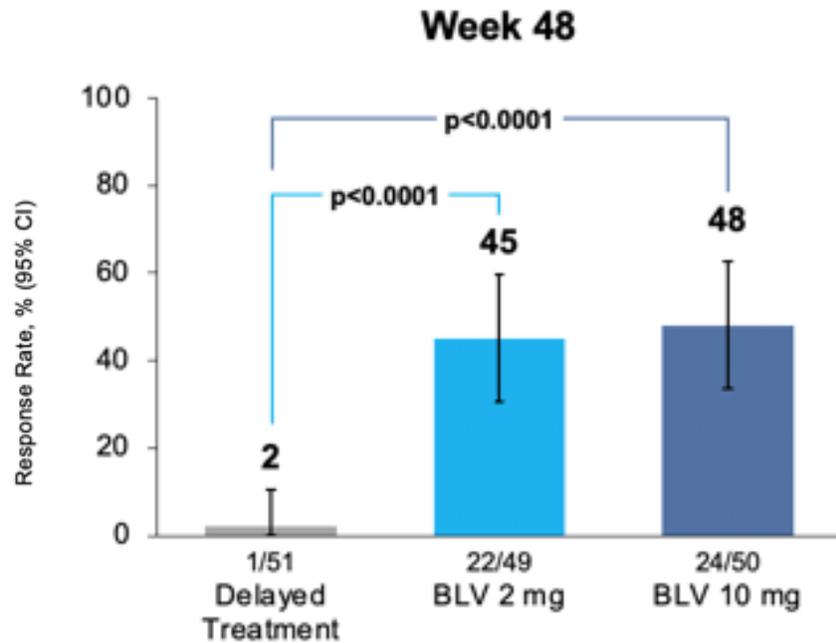
Réponse au traitement de l'hépatite D

Le myrcludex réduit l'inflammation dans le foie

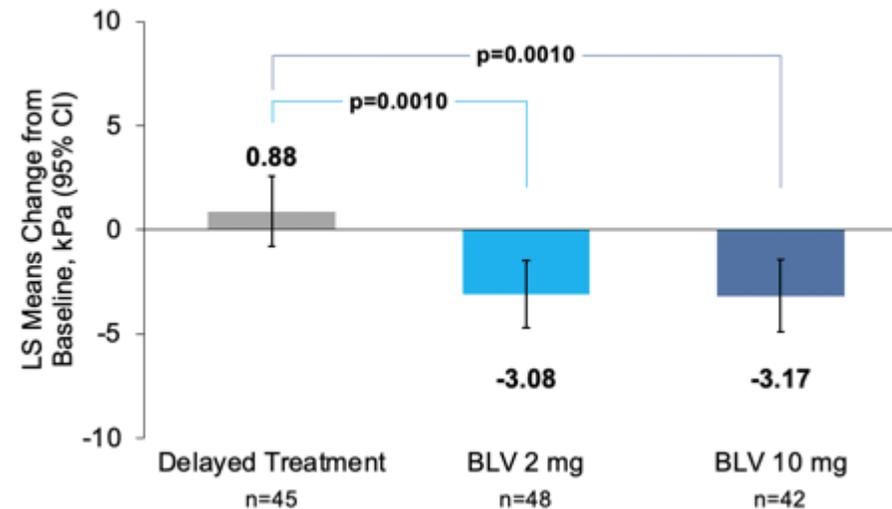


Réponse au traitement de l'hépatite D

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

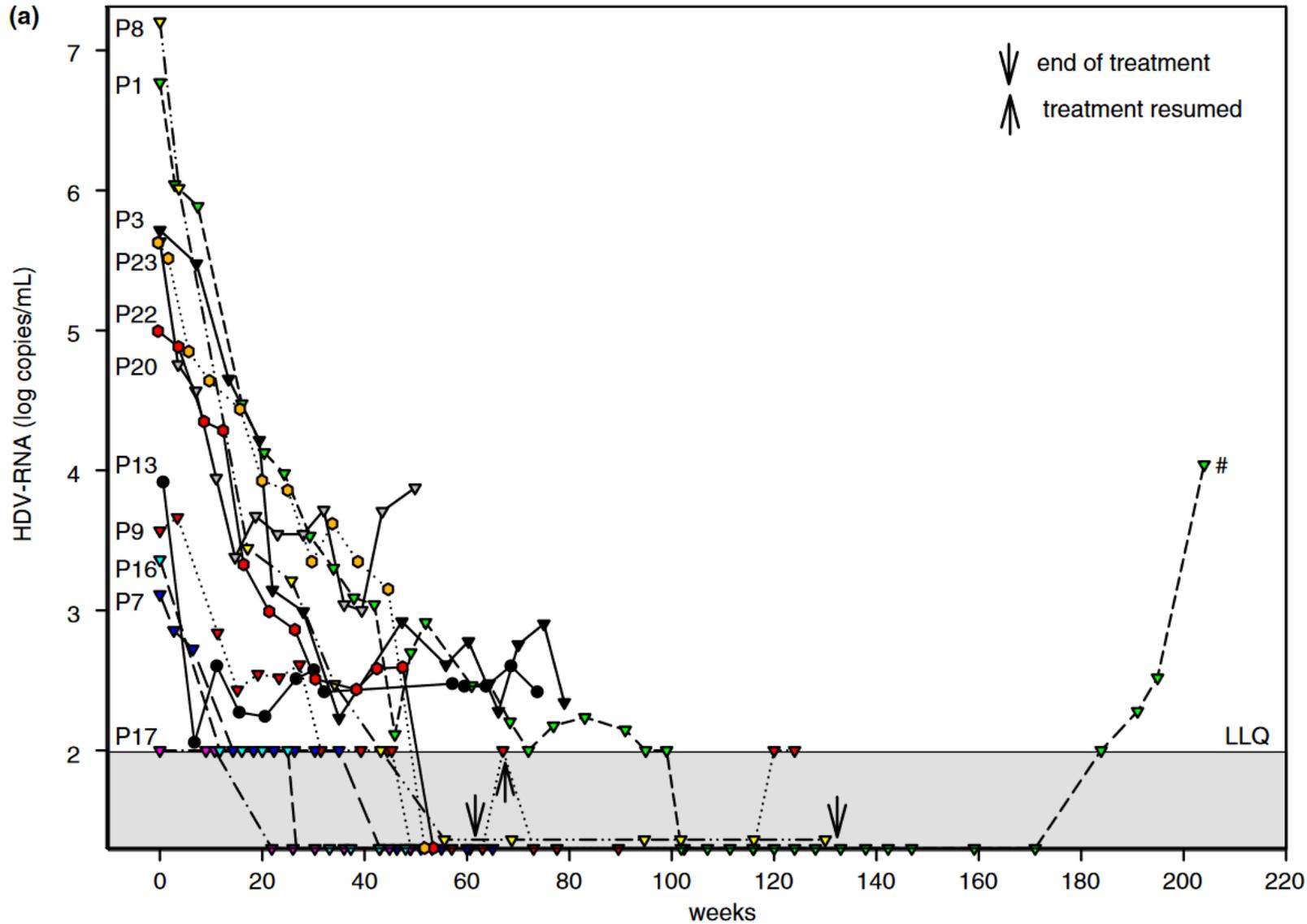


Efficacité combinée sur la réplication virale & l'inflammation hépatique



Efficace sur la fibrose

Peu de rechutes à l'arrêt du traitement

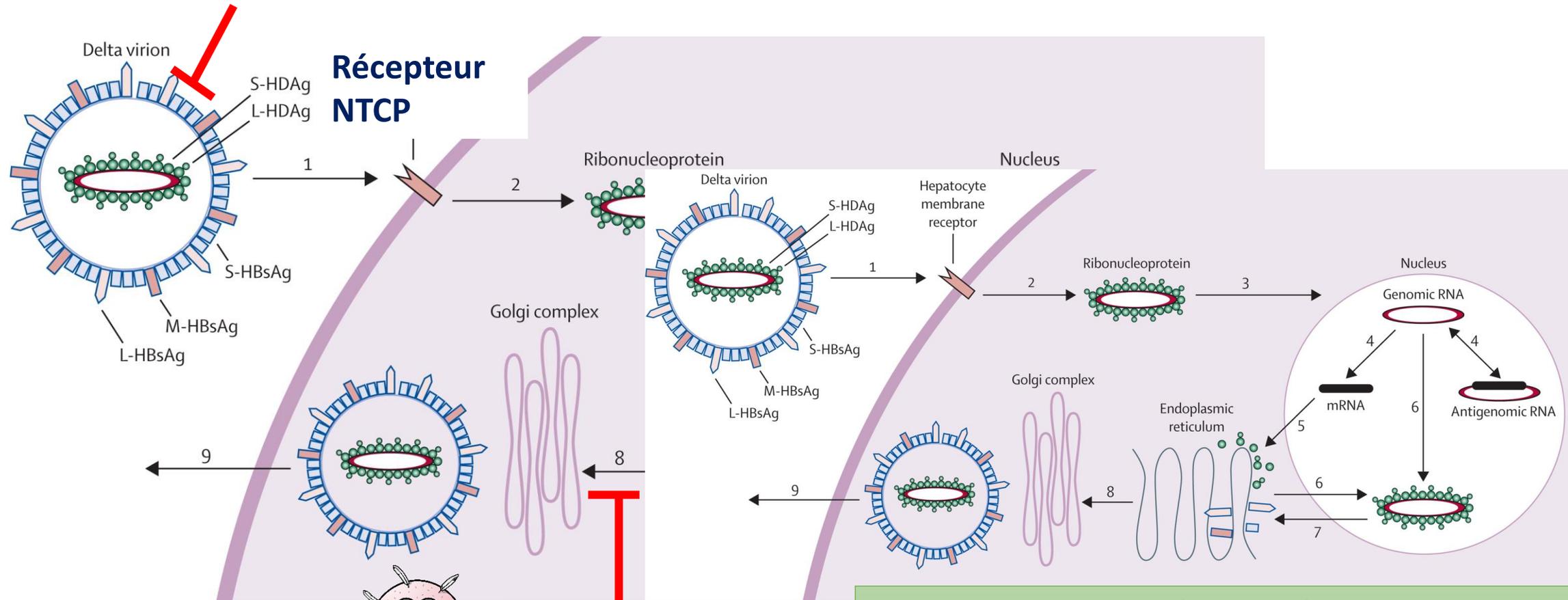


Hépatite Delta et Myrcludex en pratique

- Révolution dans la prise en charge
- Traitement de 1^{ère} 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)

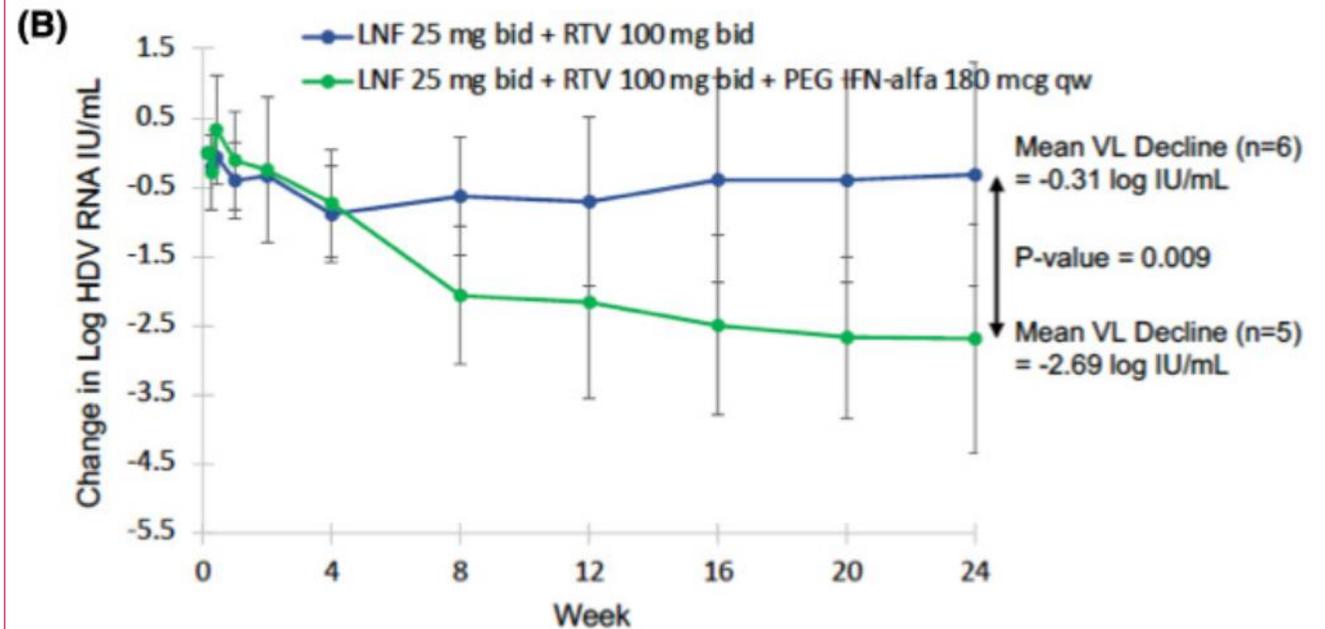
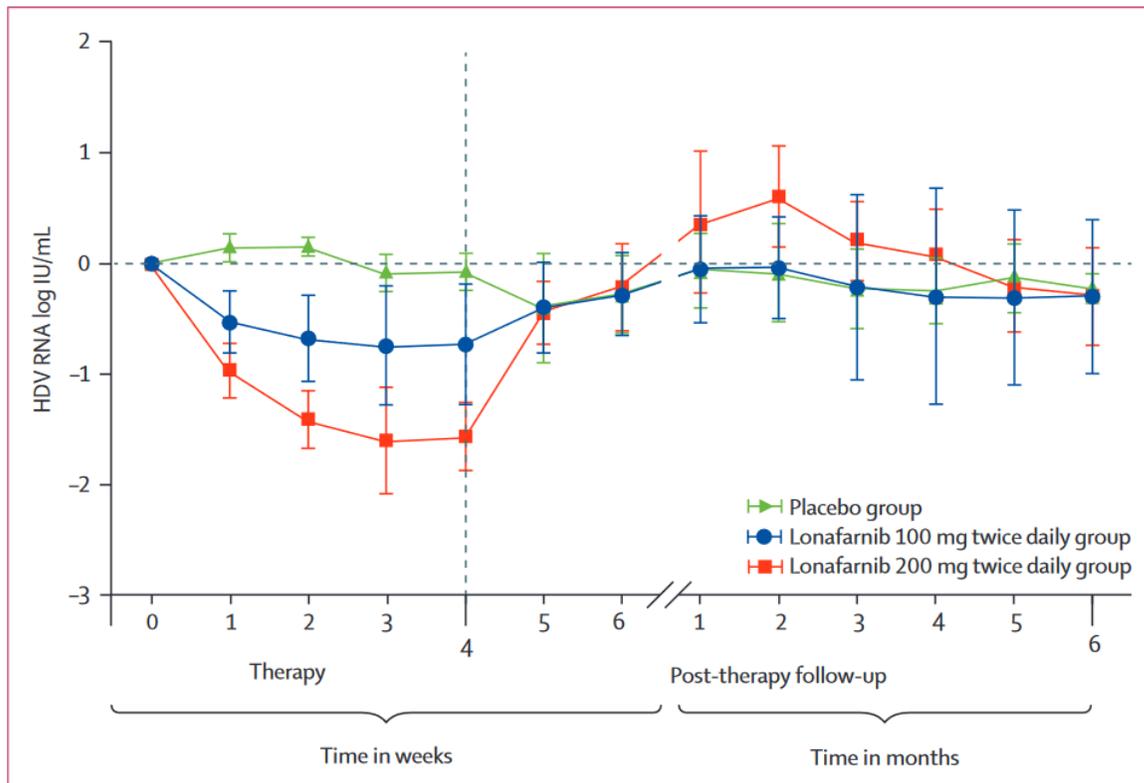


Inhibiteur de Farnesyl transferase*

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

*recherche clinique

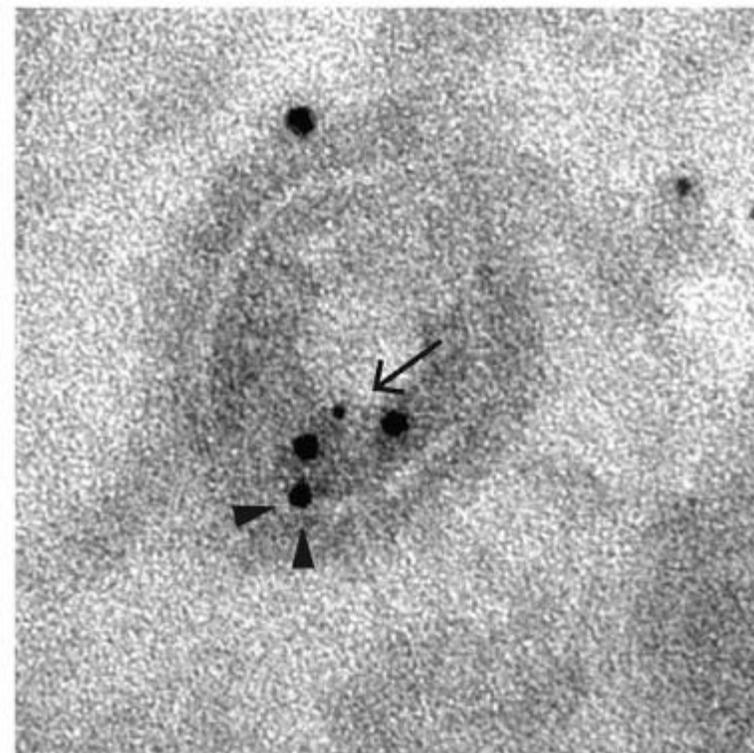
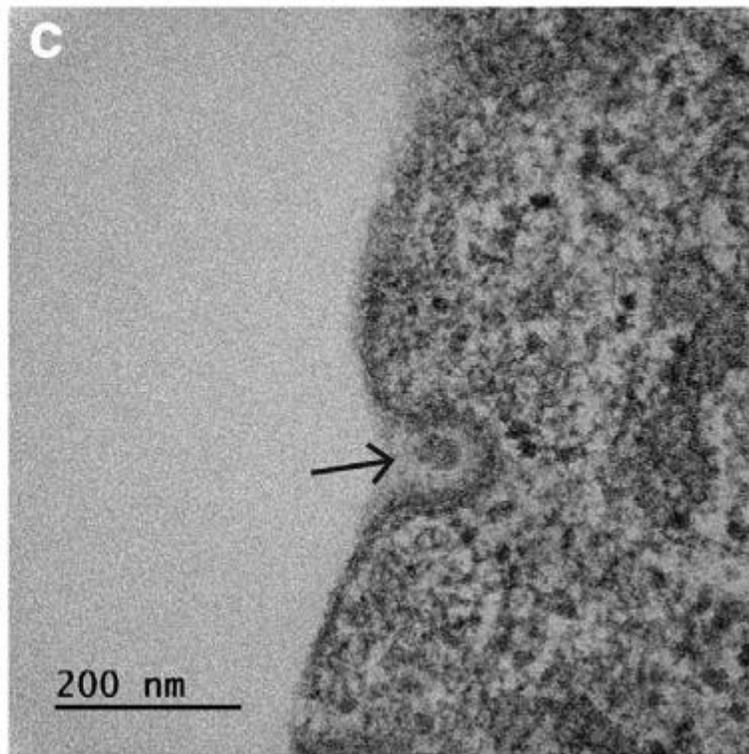
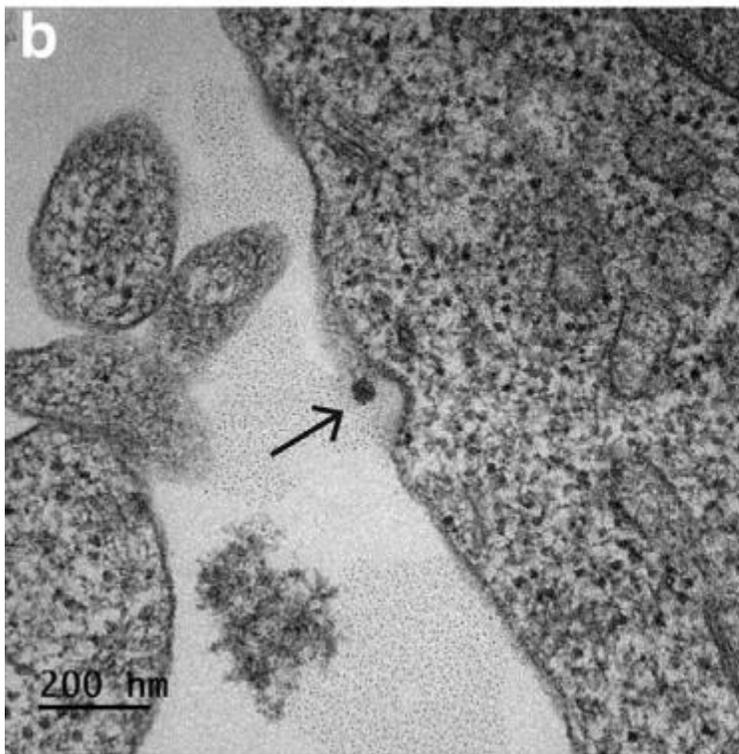
Inhibiteur de Farnesyl transferase



- 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

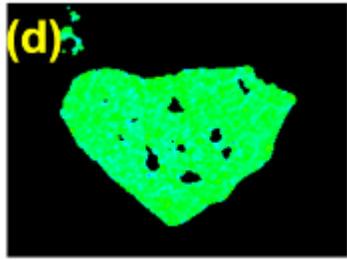


Identification de la clathrine comme partenaire cellulaire de l'entrée du VHB
= Cible thérapeutique potentielle

Assemblage du virus de l'hépatite B

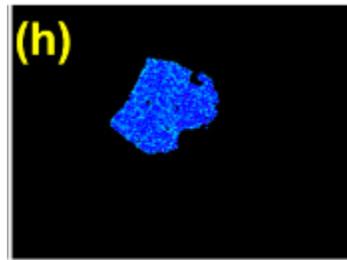
Fluorescence
FLIM 24h

Capside complète



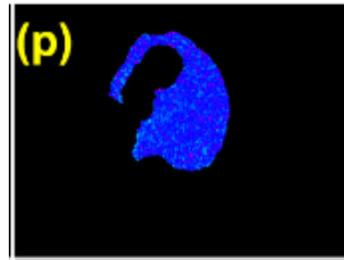
Assemblage

Début de la capside



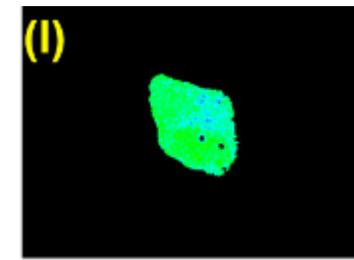
Pas d'assemblage

Délétion 124-135



Pas d'assemblage

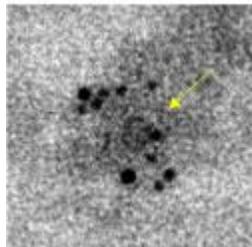
Délétion hélice α H3



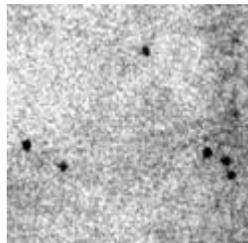
Assemblage

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

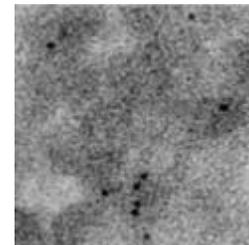
Microscopie
électronique



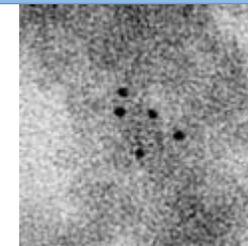
Formation de
capside



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^{ère} 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/
- <https://www.hepb.org/treatment-and-management/patient-assistance-programs-in-the-u-s/>