

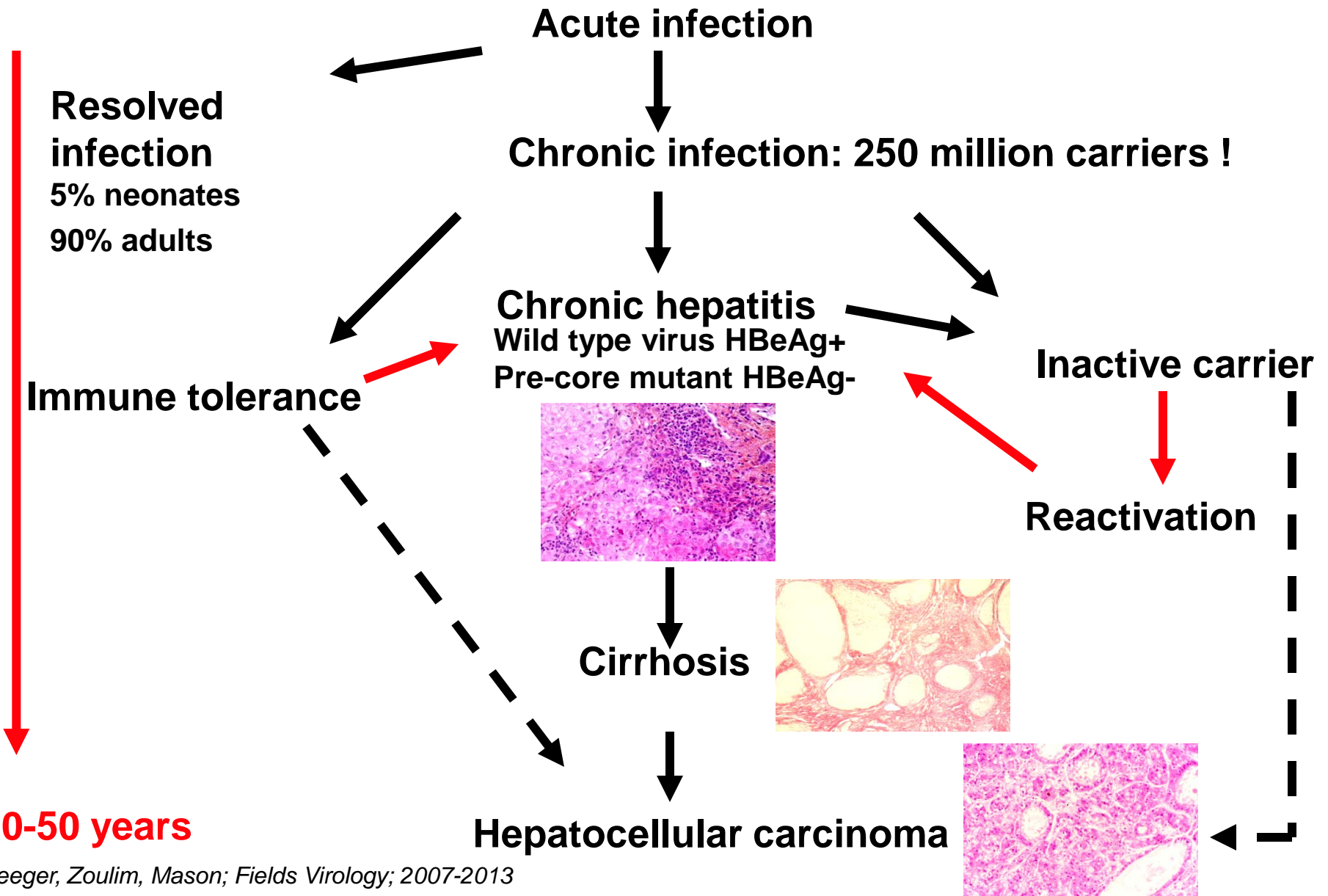
Eradications virales B et C

Fabien Zoulim

Hepatology Department, Hospices Civils de Lyon
INSERM U1052, Cancer Research Center of Lyon
Lyon University, France



Histoire naturelle de l'hépatite B



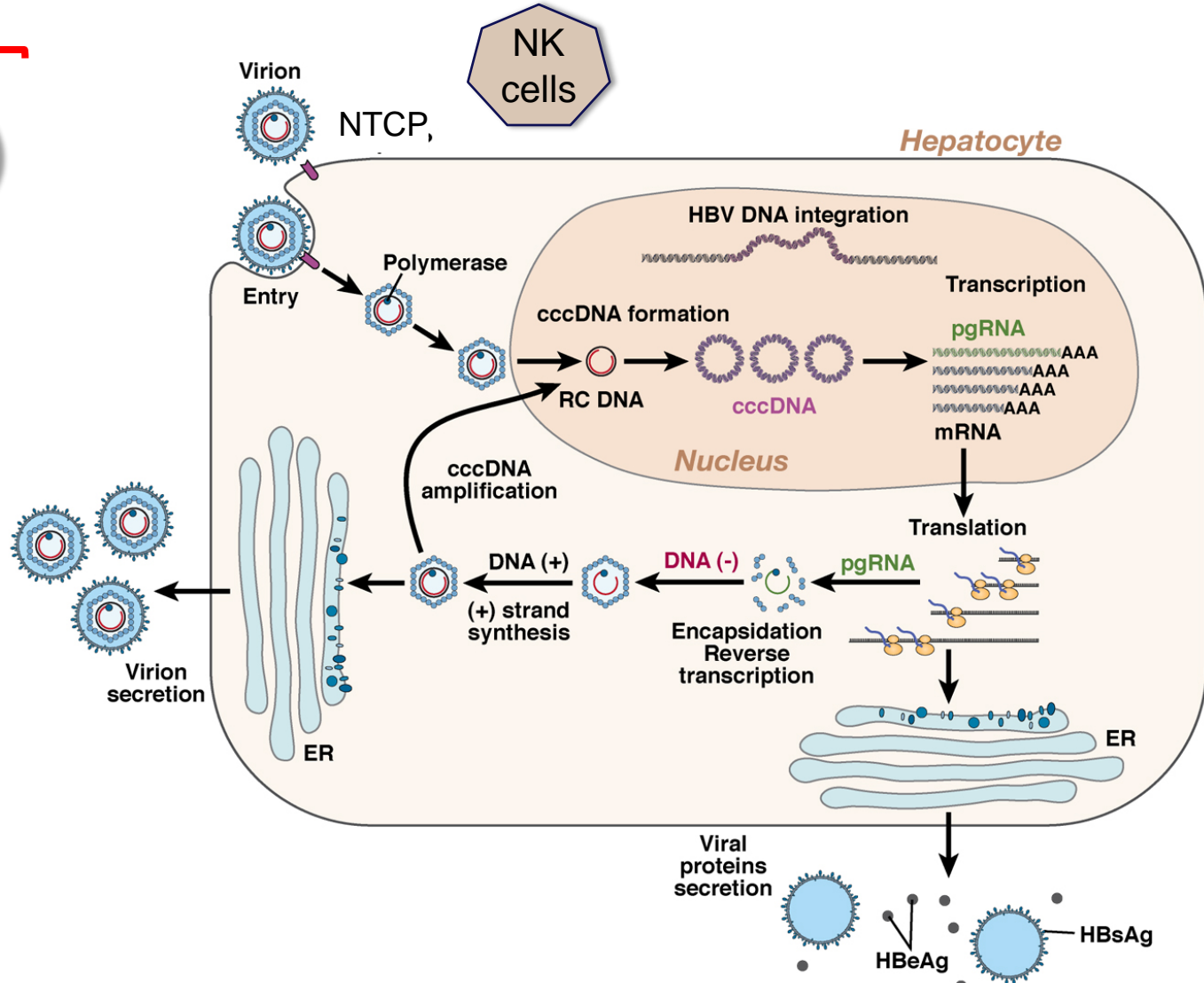
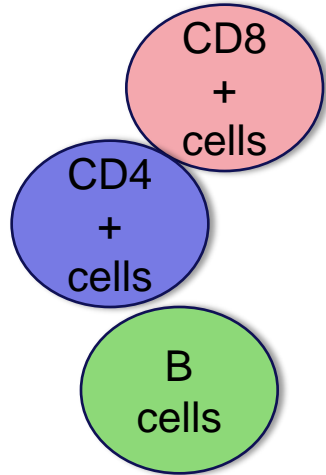
30-50 years

Seeger, Zoulim, Mason; Fields Virology; 2007-2013

Physiopathologie de l'hépatite B

Innate responses

Adaptive immune responses



Zoulim & Locarnini, Gastroenterology 2009; Zoulim Antiviral Research 2012; Mico et al J Hepatol 2013; Lucifora et al Science 2014

Définition de la guérison HBV

Définition Virologique

Guérison Fonctionnelle

- Situation où le traitement pourrait être arrêté avec un risque minimal de réactivation
- Négativation de l'AgHBs avec séroconversion anti-HBsAb
- Inactivation du cccDNA et/ou contrôle par les défenses de l'hôte

Guérison Complète

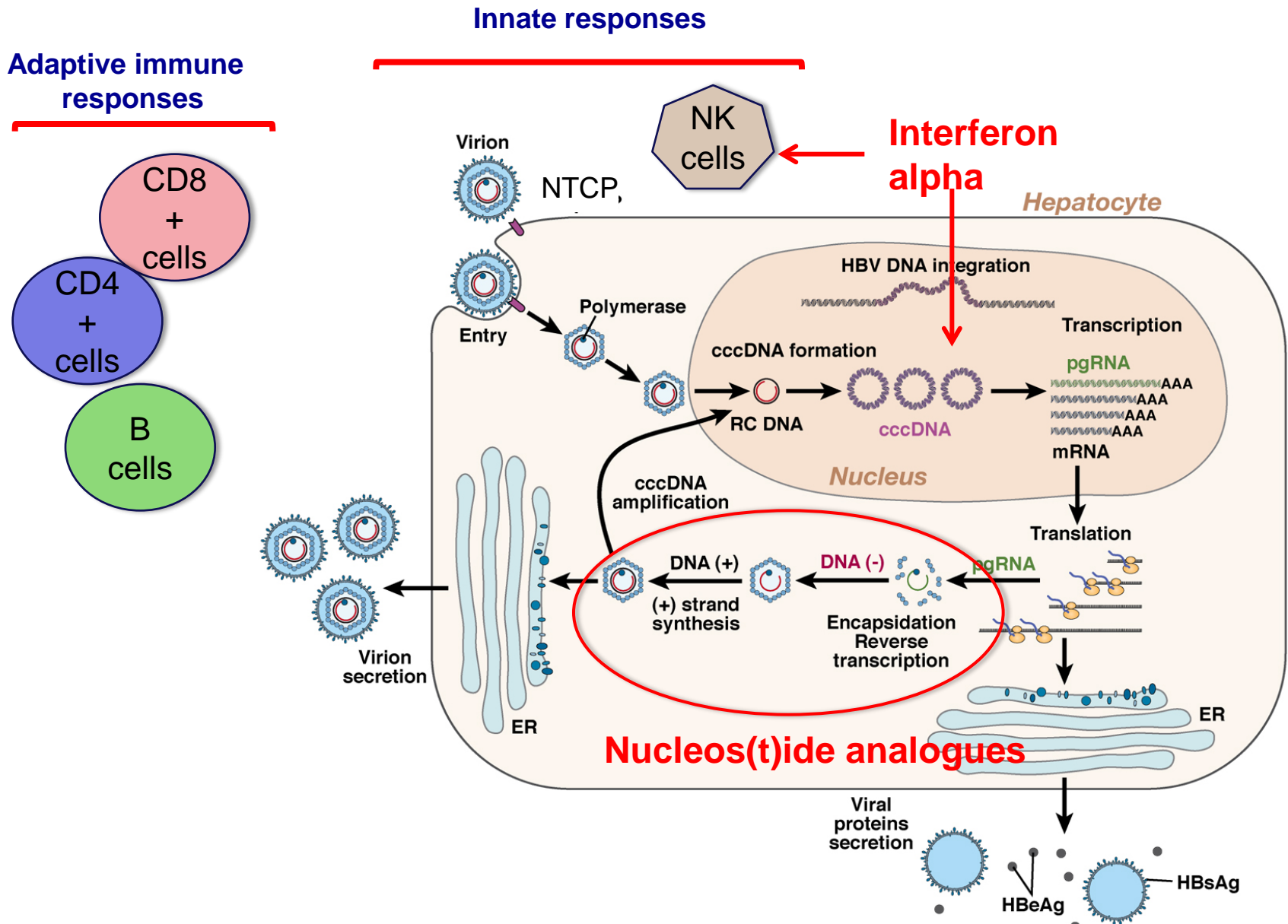
- Négativation de l'AgHBs et élimination du cccDNA

Définition clinique

- Guérison fonctionnelle associée à une régression du risque de cirrhose et CHC

Peut-on guérir l'infection ?

Mode d'action des antiviraux



Les résultats des NUCs/IFN

	Entecavir ^{1,2}	Tenofovir ³	PEG-IFN α-2a ^{4,5}
HBeAg positive	n = 354	n = 176	n = 271
HBV DNA undetectable	67%	76%	25% ^a
HBeAg seroconversion	21%	21%	27%
ALT normalisation	68%	68%	39%
HBsAg loss	2%	3.2%	2.9% ^b
HBeAg negative	n = 325	n = 250	n = 177
HBV DNA undetectable	90%	93%	63% ^a
ALT normalisation	78%	76%	38%
HBsAg loss	0.3%	0%	0.6% ^b

Results at 48 weeks

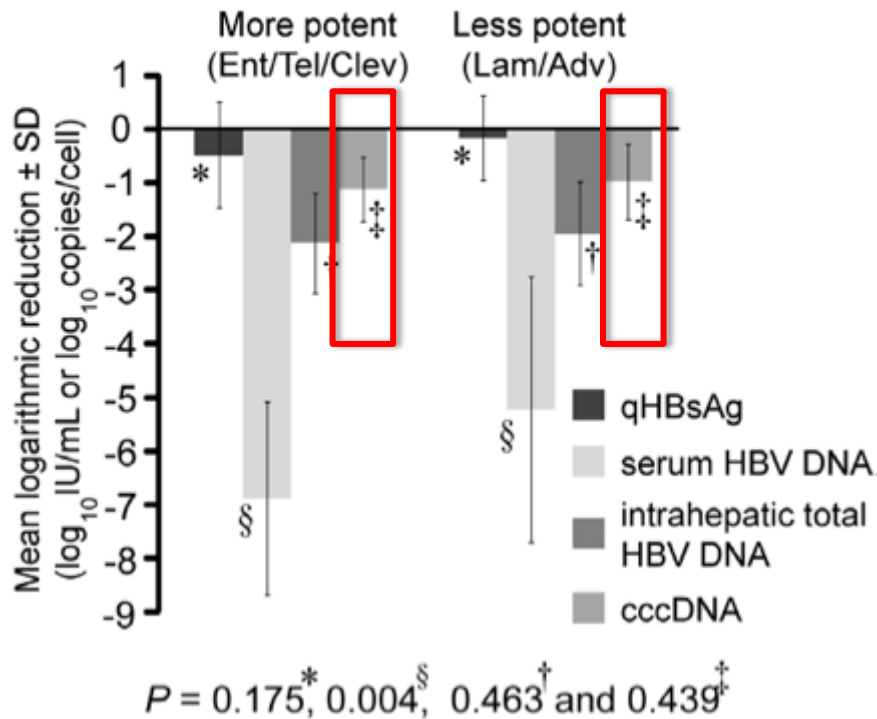
^a HBV DNA < 400 copies/mL; ^b At 72 weeks

1. Chang T-T, et al. N Engl J Med 2006;354:1001–10.
2. Lai C-L, et al. N Engl J Med 2006;354:1011–20.
3. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2008;359:2442–55.

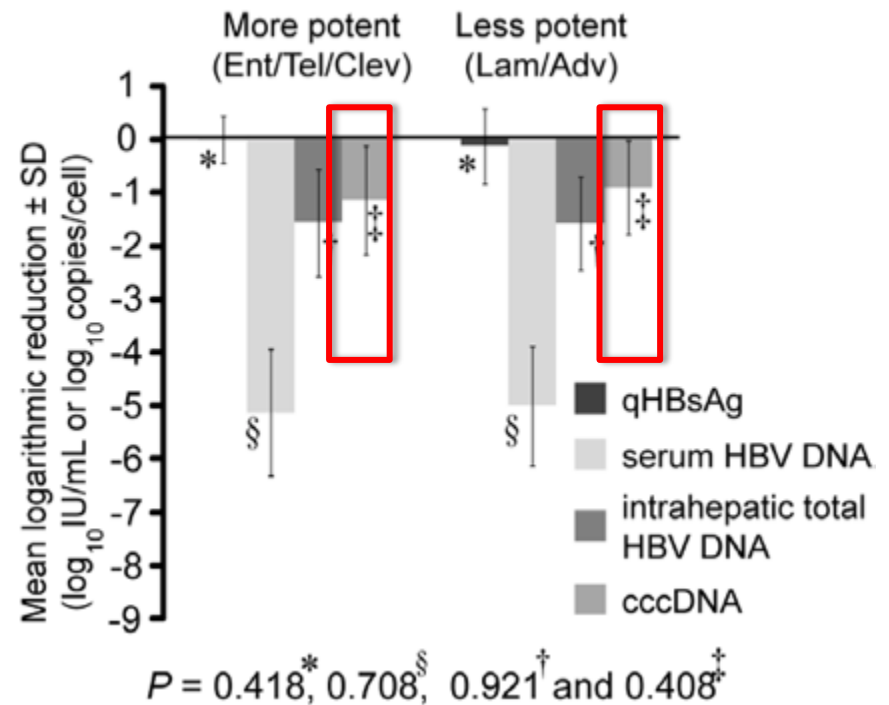
4. Lau GKK, et al. N Engl J Med 2005;352:2682–95.
5. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004;351:1206–17.

Cinétiques lentes d'élimination de l'AgHBs et du cccDNA sous NUC

A. HBeAg-positive patients

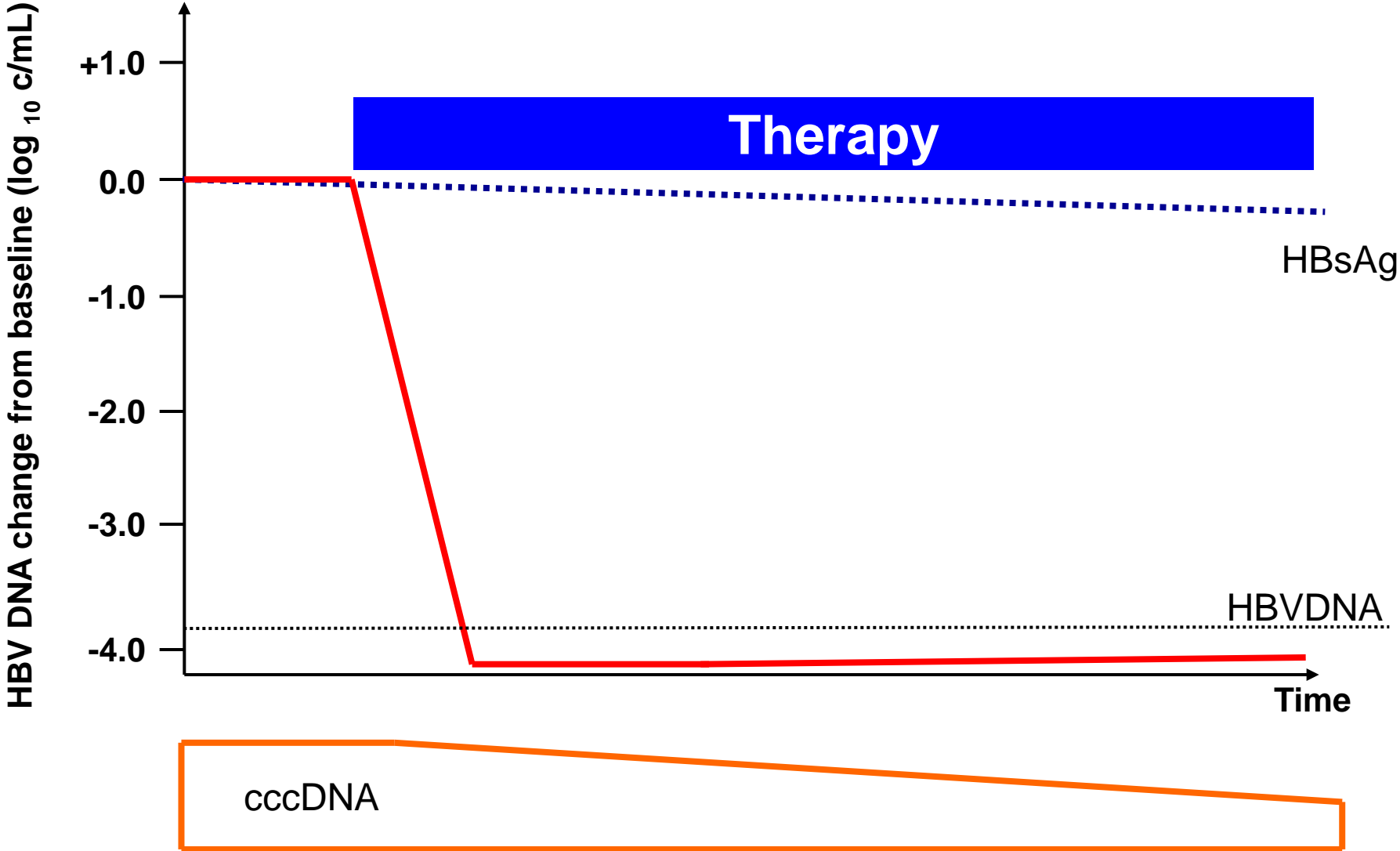


B. HBeAg-negative patients

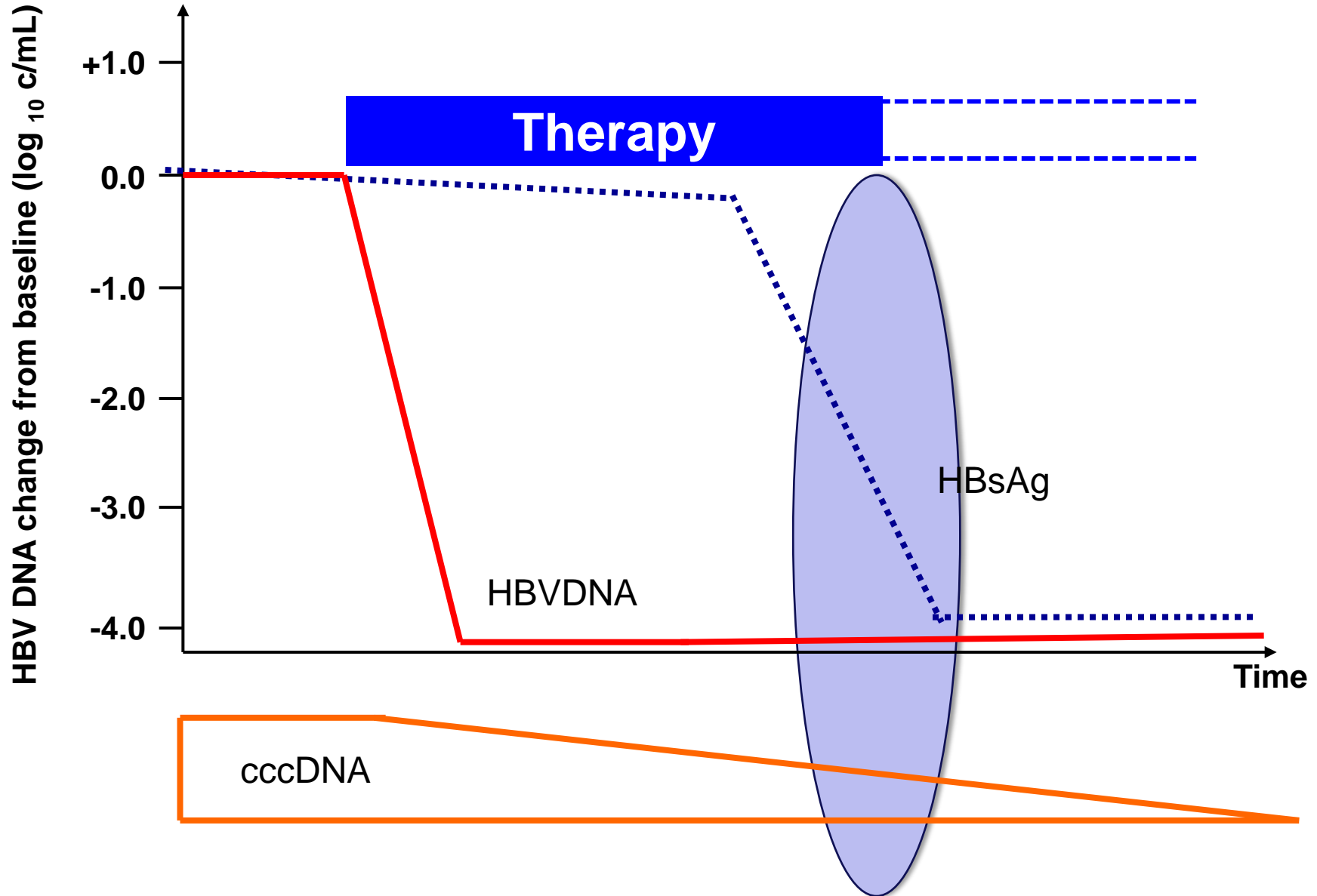


Wong et al, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013
 Werle et al, *Gastroenterology* 2004

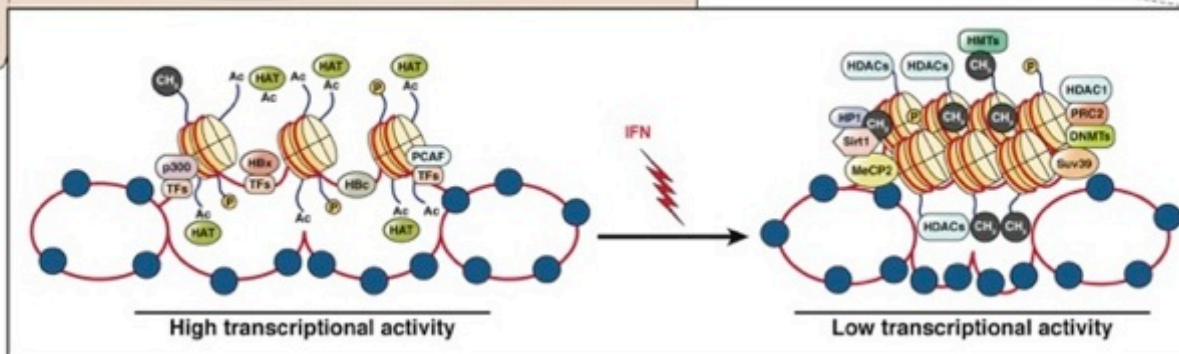
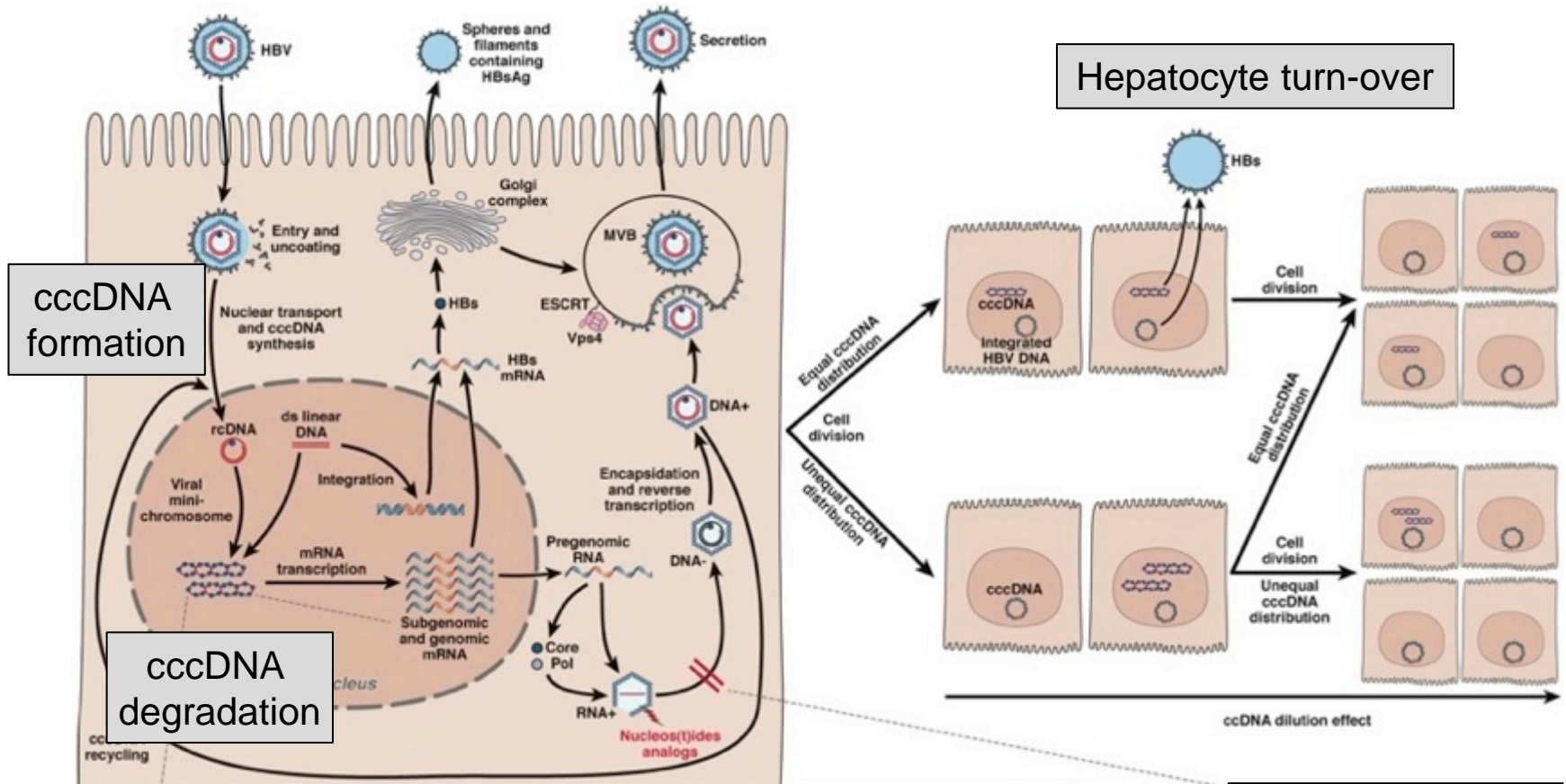
Le traitement à long terme est nécessaire pour maintenir la virosuppression



Nouveaux concepts thérapeutiques pour une guérison fonctionnelle de l'hépatite B



Ciblage du cccDNA

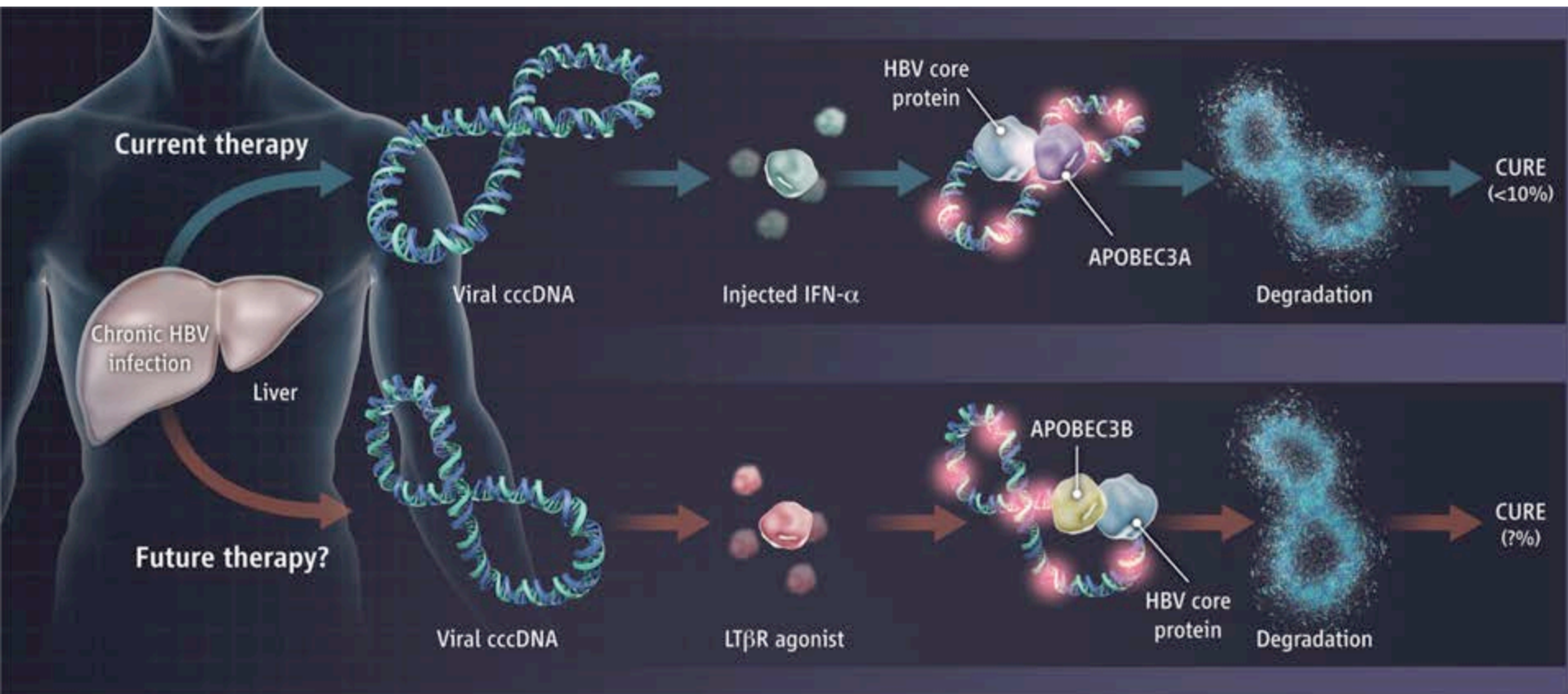


cccDNA silencing

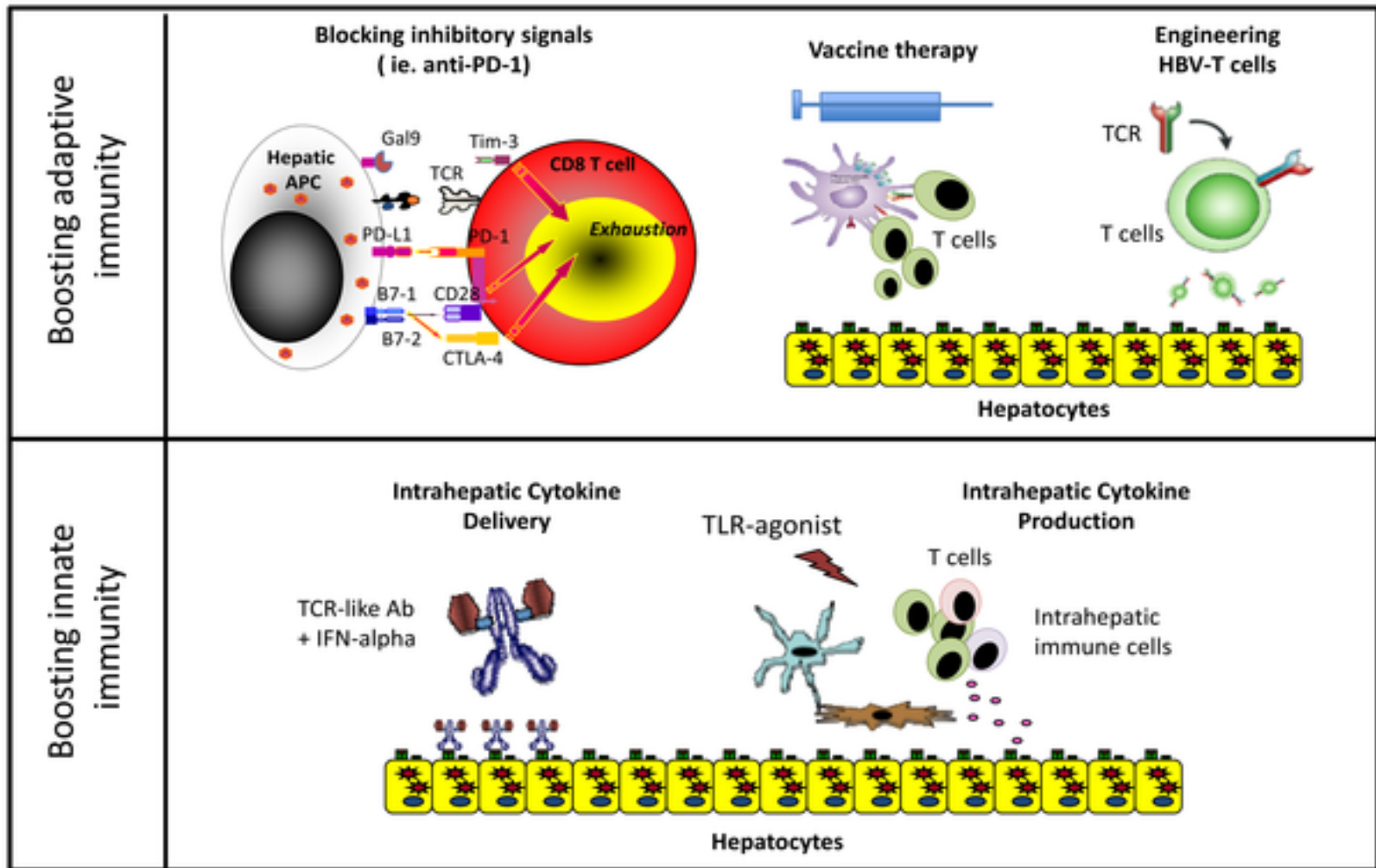
Lucifora et al, **Science** 2014
 Zoulim, et al, **Clin Gastroenterol Hepatol** 2013
 Belloni et al, **JCI** 2012
 Koeniger et al, **PNAS** 2014

Modèle de dégradation du cccDNA

IFNalpha /Lymphotoxin beta can induce **APOBEC3A/B** dependent degradation of HBV cccDNA

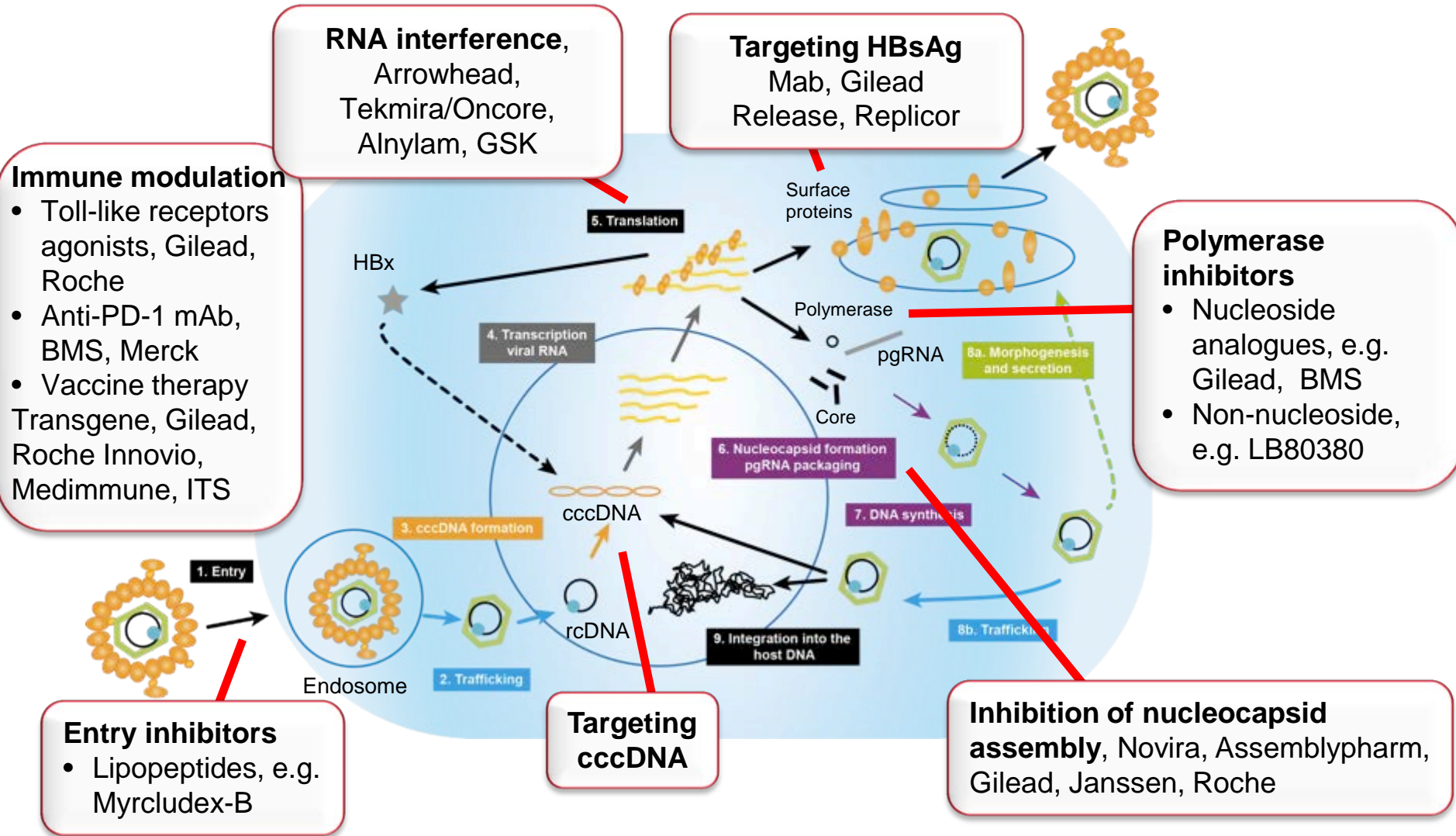


Restauration de l'immunité antivirale



Bertoletti A, Gehring AJ (2013) Immune Therapeutic Strategies in Chronic Hepatitis B Virus Infection: Virus or Inflammation Control?. *PLoS Pathog* 9(12): e1003784. doi:10.1371/journal.ppat.1003784

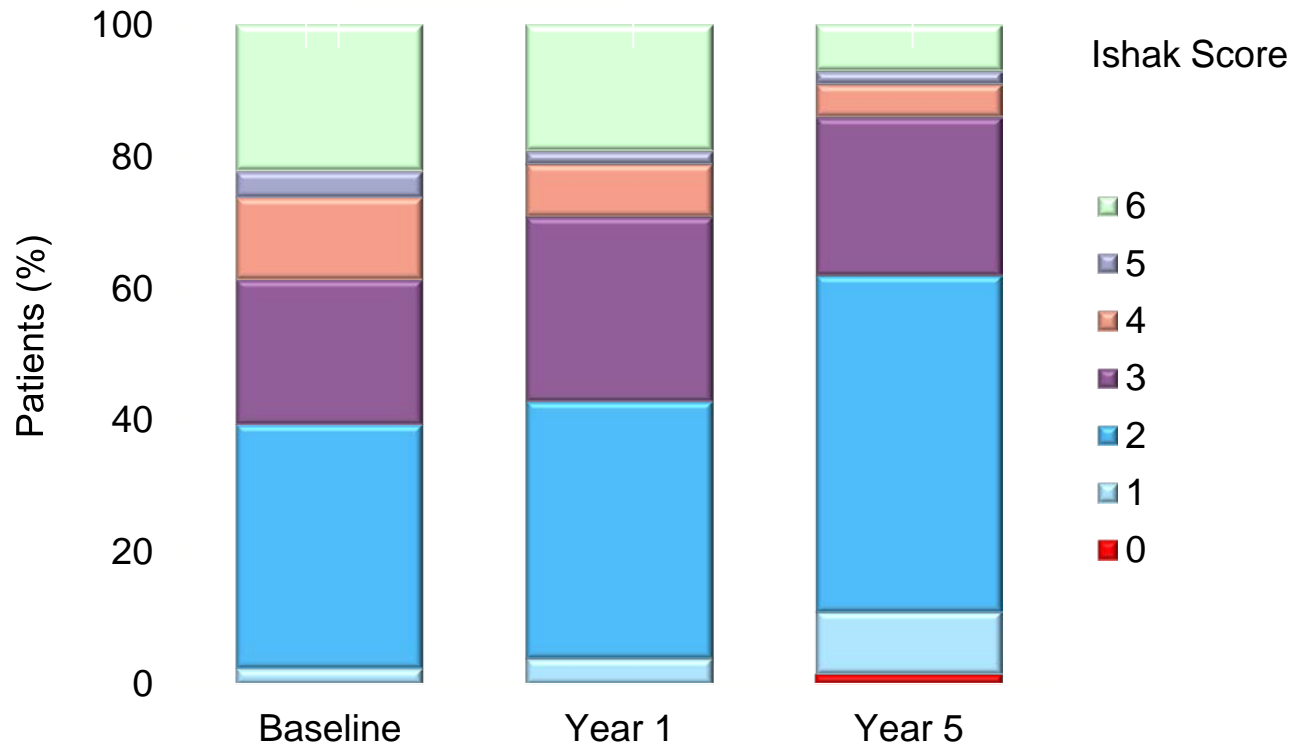
Vers la découverte de nouvelles cibles et drogues pour la guérison de l'hépatite B



Peut-on guérir la maladie hépatique ?

- Amélioration de la fibrose hépatique
- Prévention / retard d'apparition du CHC

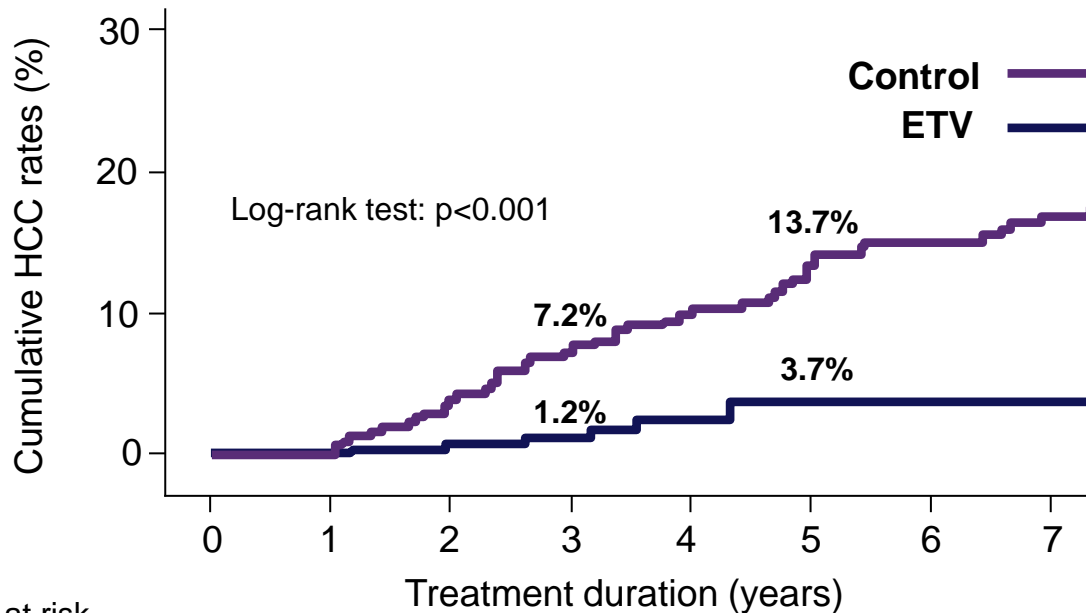
Régression de la fibrose et de la cirrhose pendant le traitement par Tenofovir



348 HBeAg(+) and HBeAg(-) CHB patients from phase 3 studies who enrolled in a long-term rollover study were evaluated for long-term liver histology outcomes **51% of patients had regression of fibrosis, including 71/96 patients with cirrhosis (Ishak score \geq 5) at phase 3 study baseline**

Japanese cohorts: Entecavir reduced HCC incidence, compared with controls

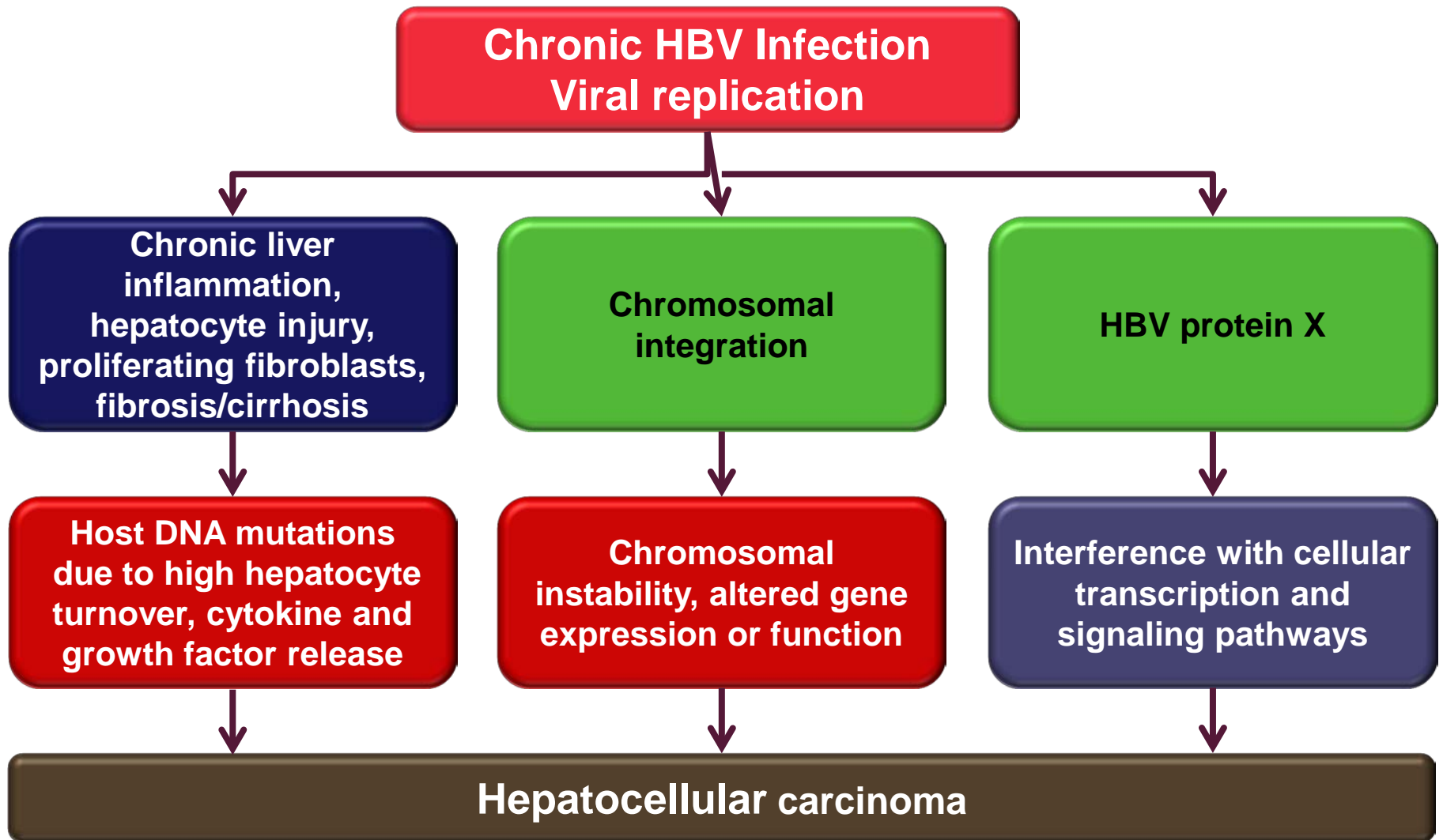
PS-matched cohort multivariate cox regression analysis:
 HR 0.37 (95% CI 0.15–0.91) p = 0.030



No. at risk	Treatment duration (years)							
	0	1	2	3	4	5	6	7
ETV	316	316	264	185	101	44	2	2
Control	316	316	277	246	223	200	187	170

*Adjusted for age, sex, alcohol, smoking, cirrhosis, HBV genotype, HBeAg status, HBV-DNA, ALT, albumin, γGTP, total bilirubin and platelet count.

Mécanismes de la carcinogenèse induite par HBV



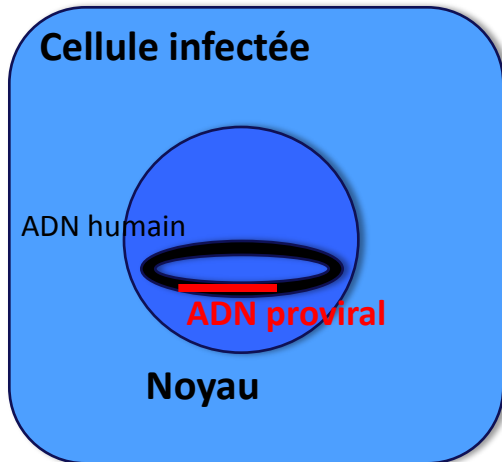
1. Lupberger J, Hildt E. *World J Gastroenterol.* 2007;13:74–81;
2. But DYK, et al. *World J Gastroenterol.* 2008;14:1652–6;
3. Neuvirt C, et al. *J Hepatol.* 2010;52:594–604;
4. Tan YJ. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4853–7;
5. Wong DKH, et al. *J Hepatol.* 2006;45:553–9;
6. Friedman SL. *Gastroenterol.* 2008;134:1655–69.

Conclusions (VHB)

- La perte de l'AgHBs est l'objectif à atteindre pour les nouveaux concepts thérapeutiques
- Le ciblage du cccDNA pour une guérison fonctionnelle est une priorité pour le développement de nouvelles drogues
- L'éradication complète du cccDNA sera un véritable challenge
- La restauration des réponses immunes sera nécessaire soit directement soit indirectement via la virosuppression
- Challenge: identification des patients et intervention Tx précoce

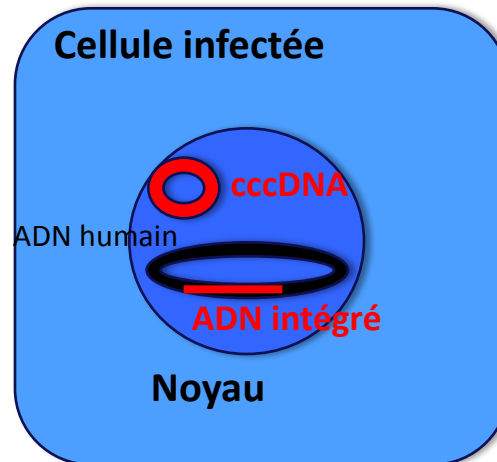
Traitements antiviraux – Les principales différences entre VIH, VHB et VHC

HIV



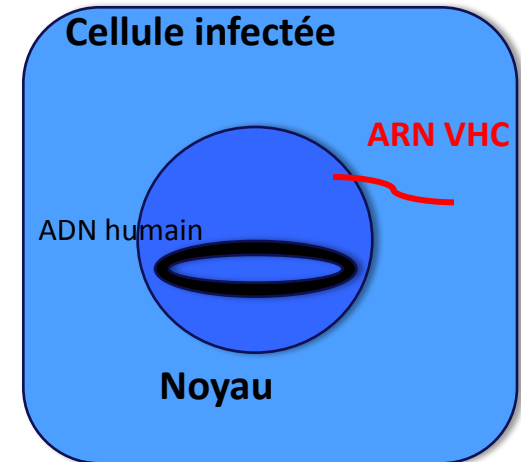
**Archivage du génome viral
Traitement virosuppresseur**

HBV



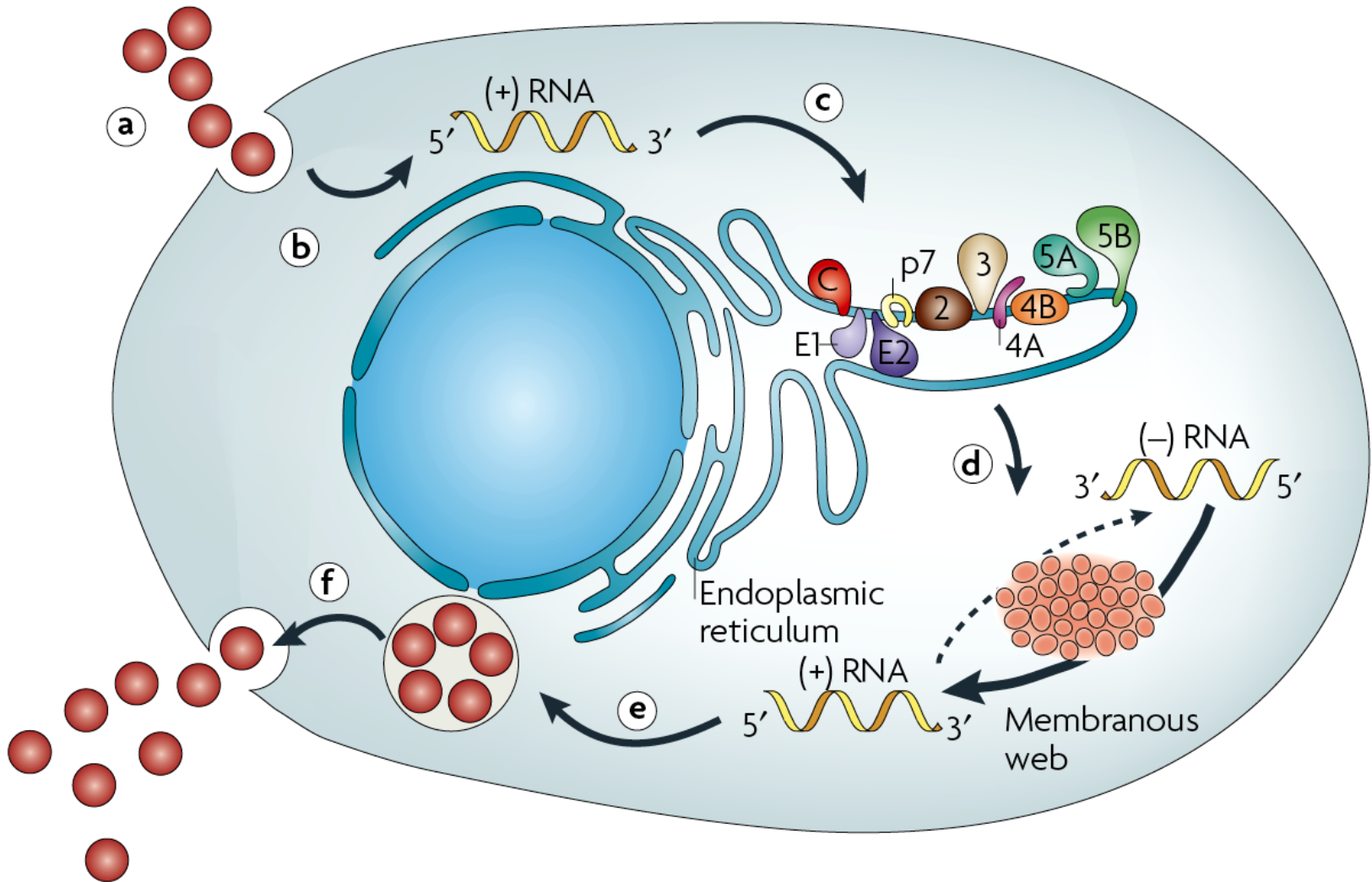
**Archivage du génome viral
Traitement virosuppresseur**

HCV



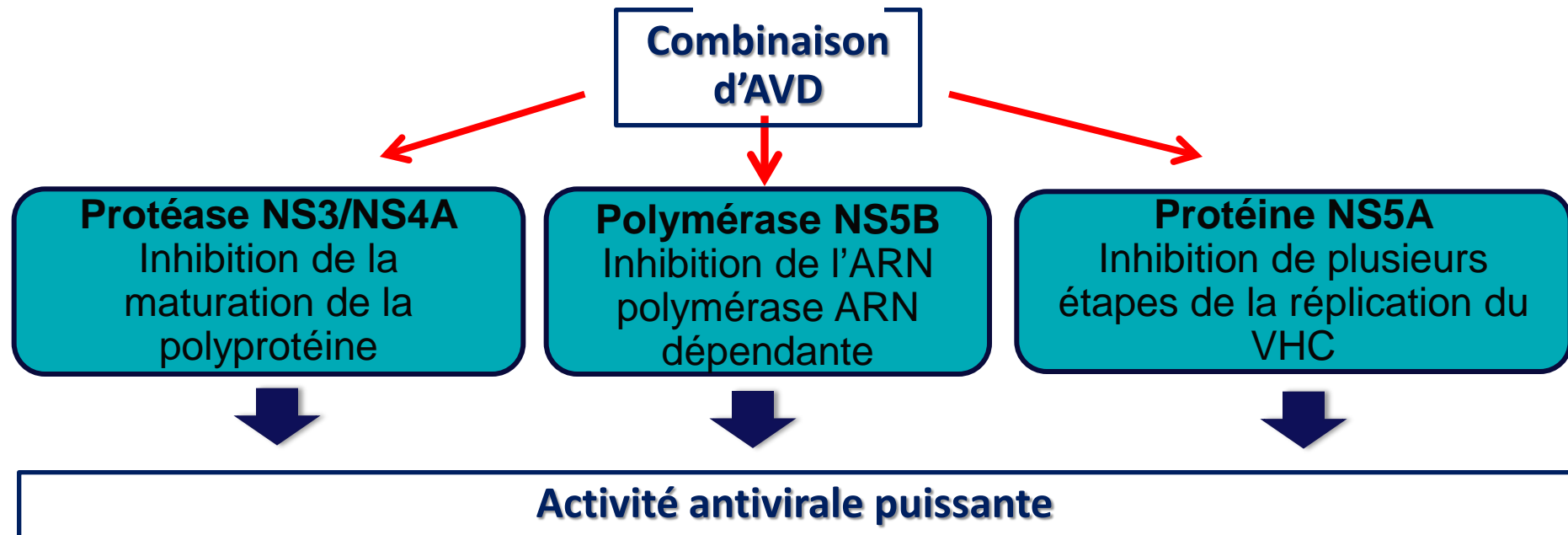
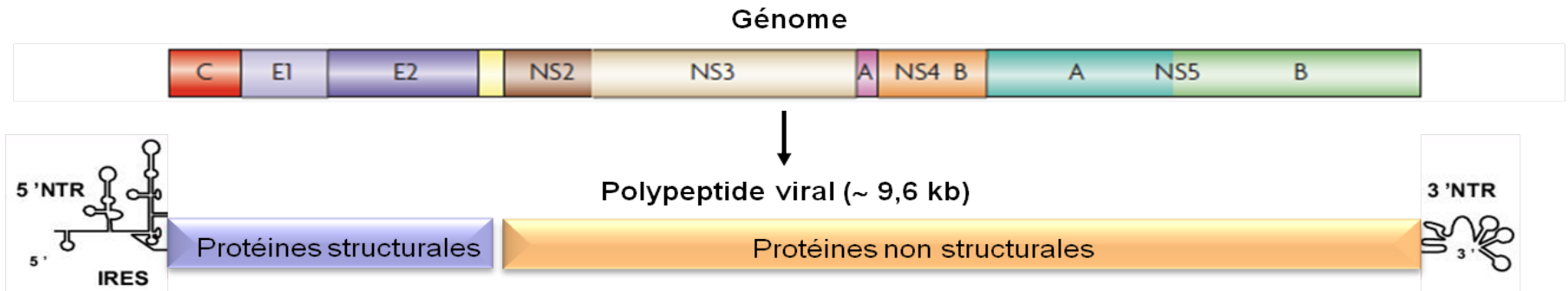
**Pas d'archivage génétique
Élimination virale possible**

Le cycle de réplication du VHC

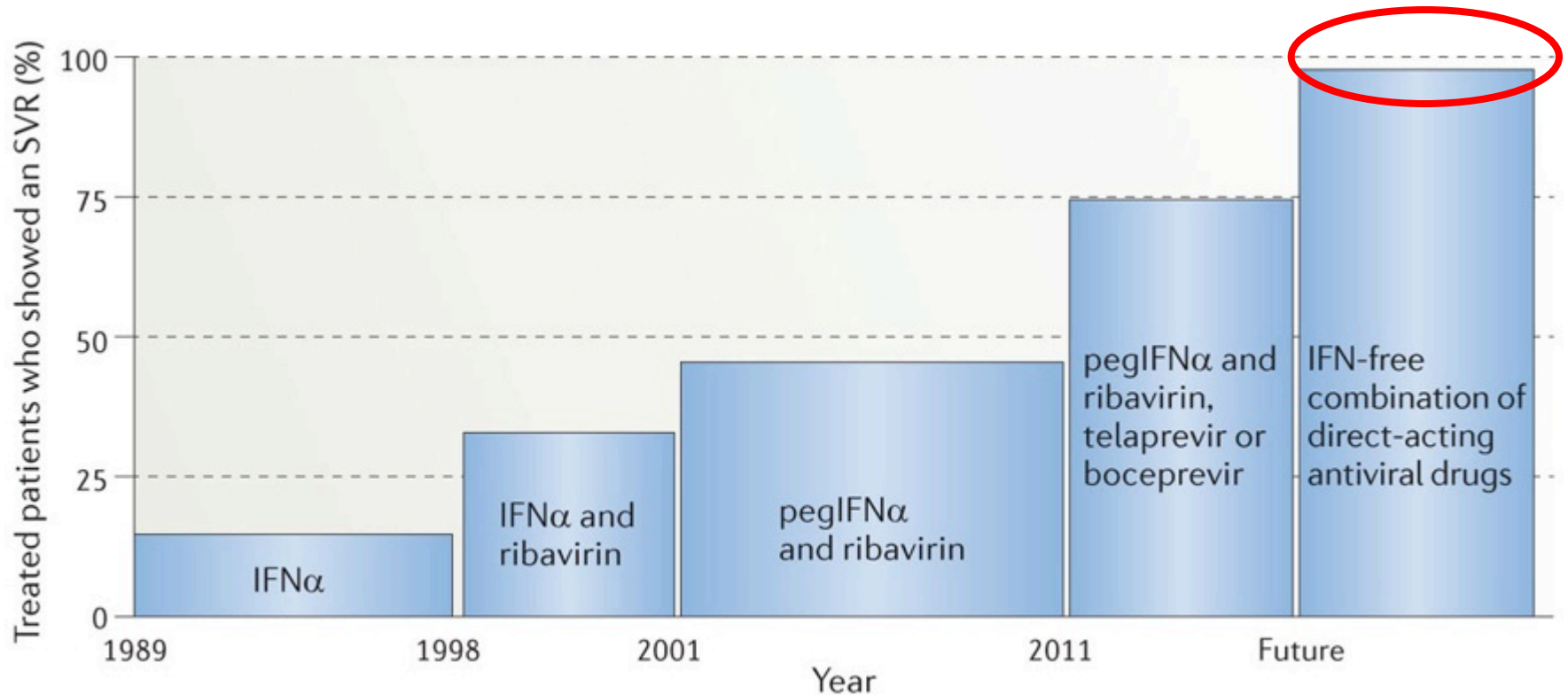


Enzymes impliquées dans la réplication du Virus du VHC

Génome du VHC : ARN monocaténaire linéaire de 9,6 kb
Code un précurseur polypeptidique unique géant



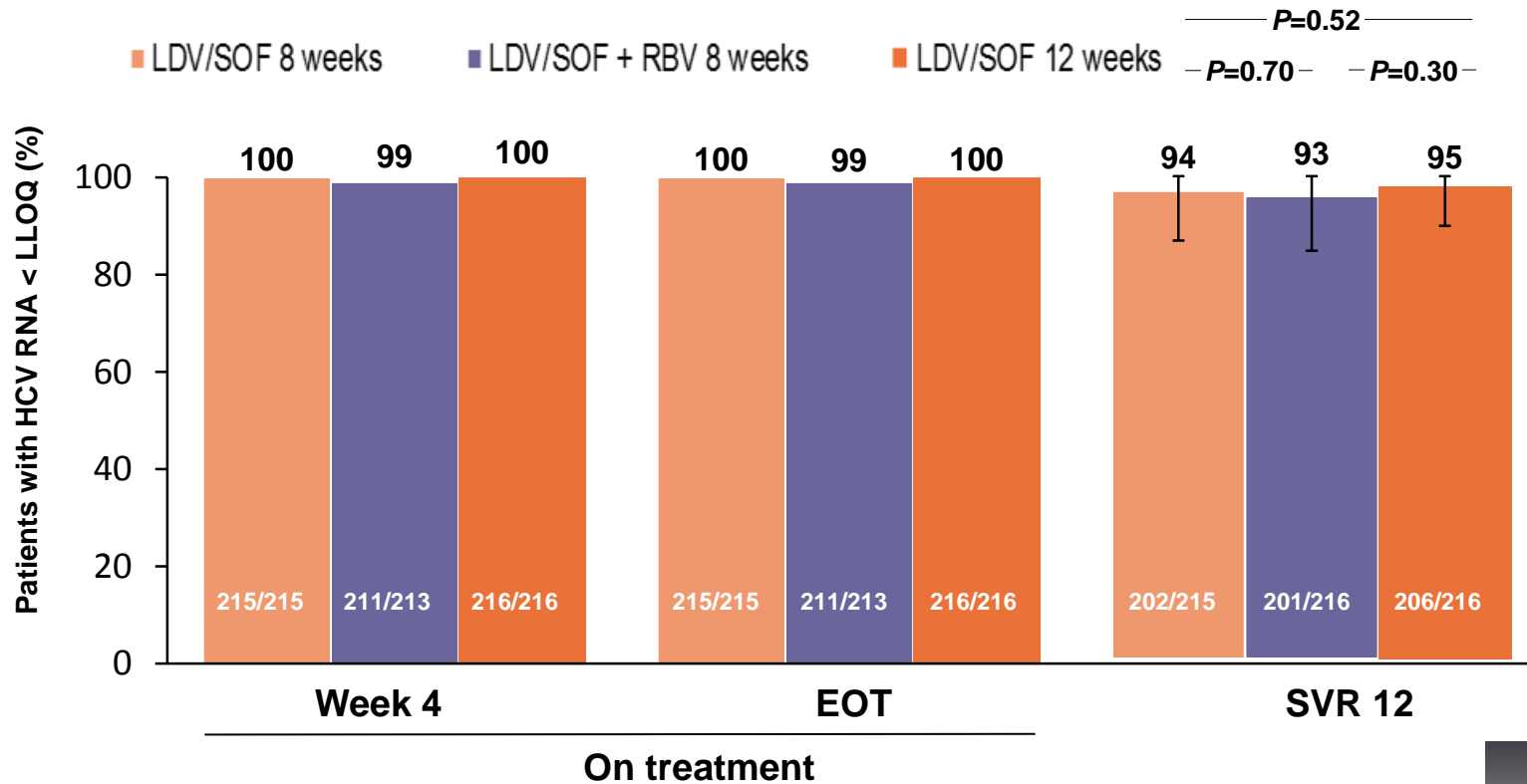
Une révolution thérapeutique sans précédent ! ...vers le perfectovir !



Nature Reviews | Immunology

Heim et al, 2013

Premiers traitements sans interferon approuvés en 2013 et combinaisons en un seul comprimé en 2014 (USA)



Conclusions (VHC)

Identification basée sur la biologie moléculaire

Amélioration du diagnostic médical par les tests non invasifs

Découverte de traitements antiviraux efficaces

Seule infection virale chronique curable ! (mais toujours pas de vaccin)

Impact attendu très important sur la diminution du cancer du foie et le recours à la greffe de foie

Optimisation des traitements nécessaires pour certaines populations de patients

Problématique de l'accès aux soins...