

JNI 20^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie



Lyon
et la région Auvergne-Rhône-Alpes
du mercredi 5 juin 2019
au vendredi 7 juin 2019



Actualités sur l'hépatite B

Vincent Leroy, Grenoble



Déclaration d'intérêts de 2014 à 2018

- Intérêts financiers : Non
- Liens durables ou permanents : Abbvie, Intercept, Gilead
- Interventions ponctuelles : Echosens, BMS, Mayoli, MSD, Janssen
- Intérêts indirects : Non

Les nouveaux marqueurs et les nouveaux traitements de l'hépatite B

- Les nouveautés sur l'utilisation des analogues
- Intérêt de l'AgHBs quantitatif et nouvelles stratégies thérapeutiques
- Les marqueurs et les traitements du futur

Nouvelle classification en stades

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml ^{oo}	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

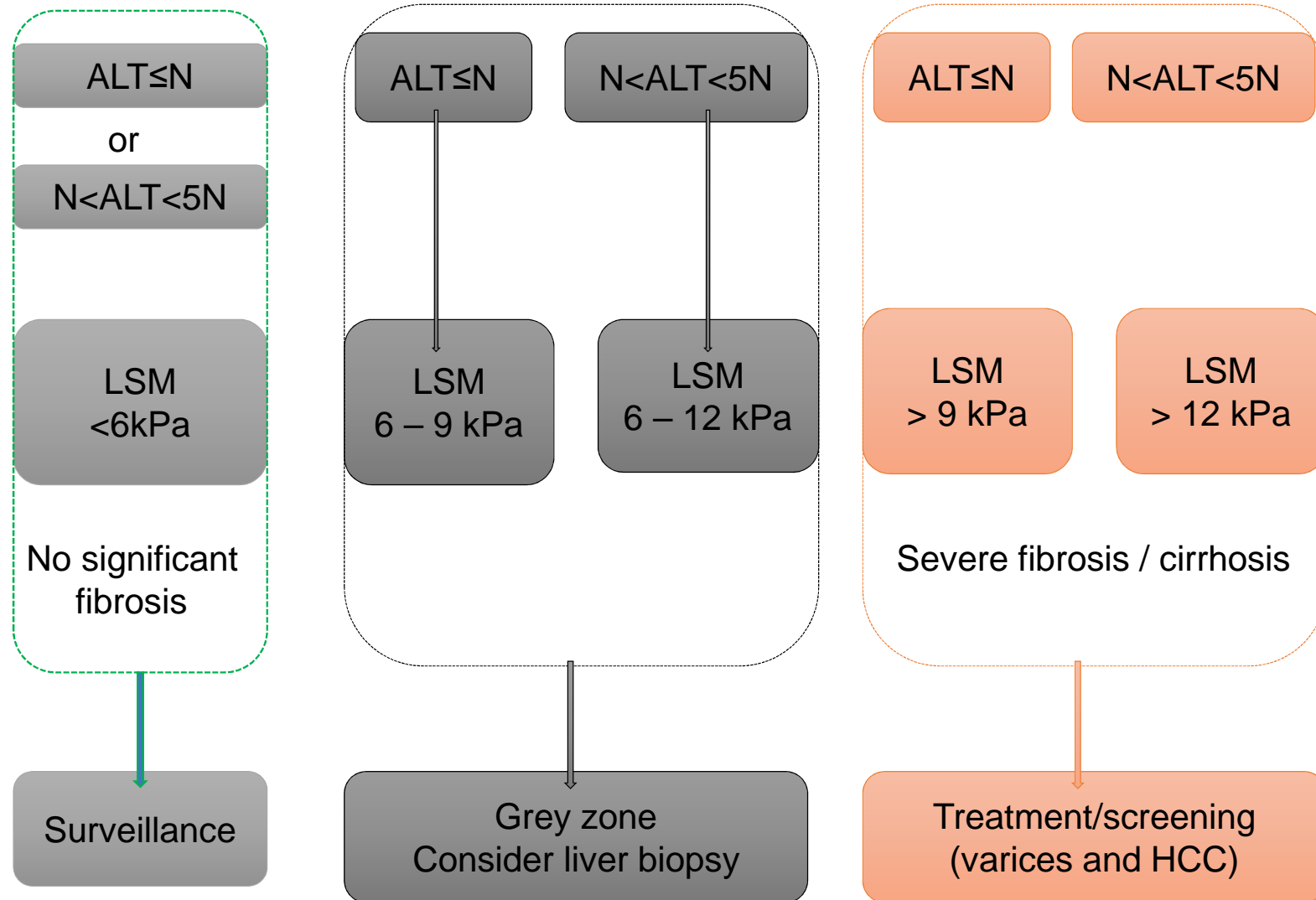
Nouvelle classification en stades et indications de traitement

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml ^{oo}	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Traitement : - ADN VHB > 2 000 UI/ml et ALAT > N ou A>1 ou F>1

- Age > 30 ans chez les immuno-tolérants

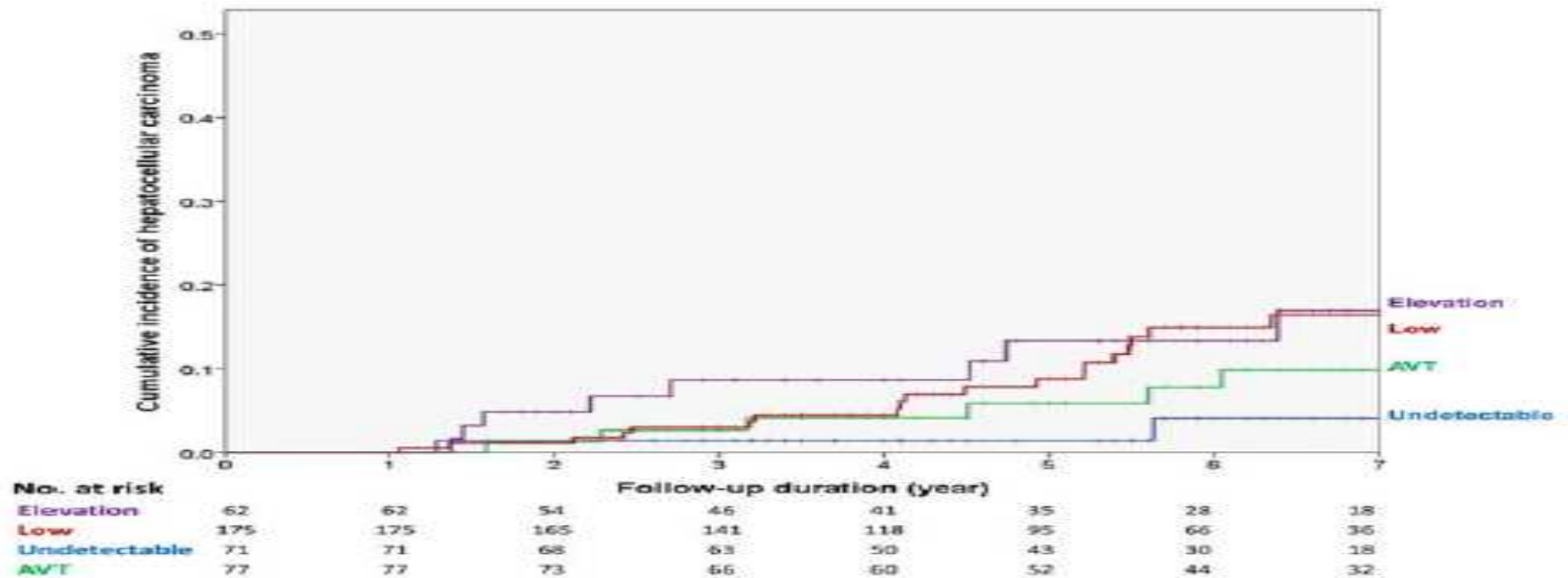
Evaluation non invasive de la sévérité hépatique : fibroscan



La cirrhose inactive doit être traitée

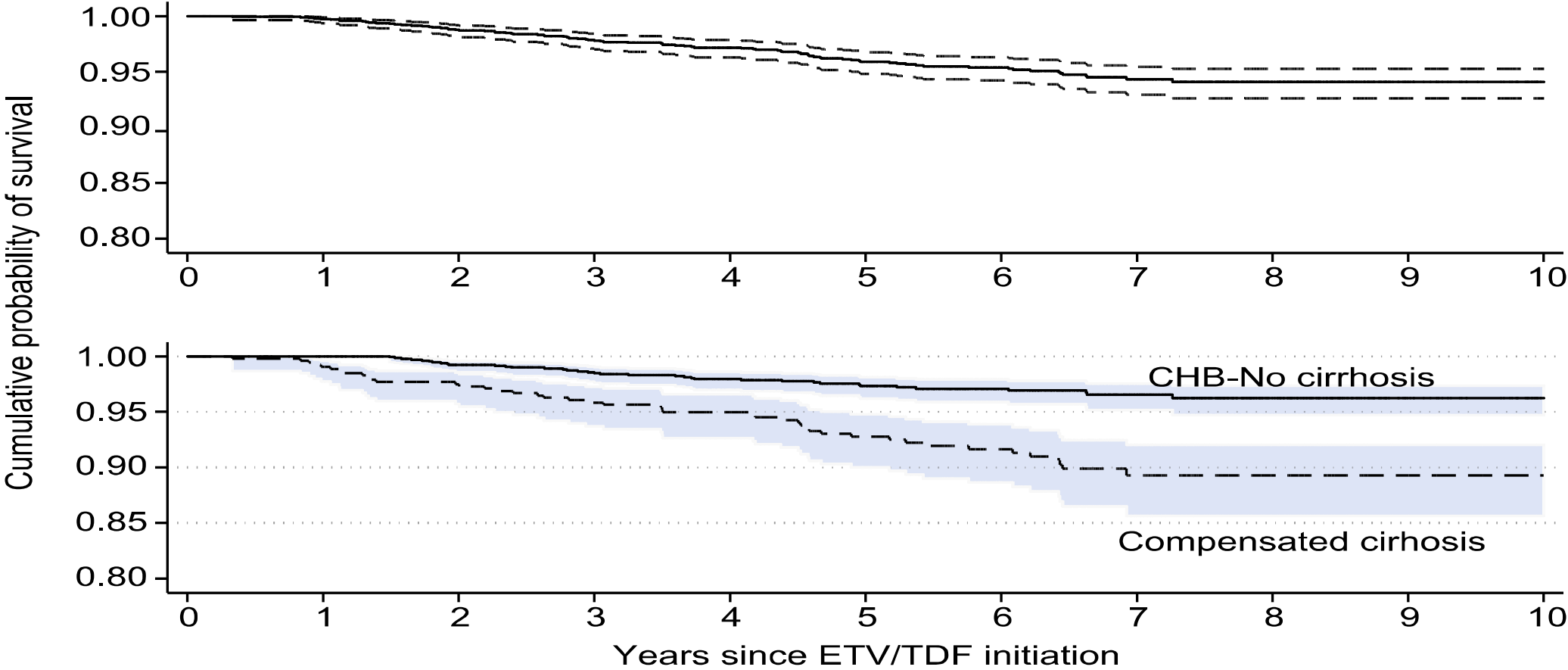
385 malades atteints de cirrhose virale B avec ADN < 2 000 UI/ml

Suivi médian de 5,6 ans : incidence du carcinome hépato-cellulaire



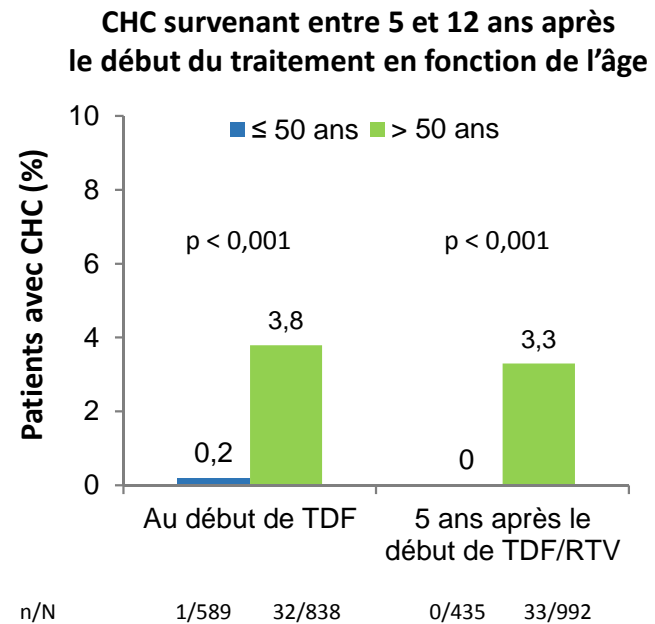
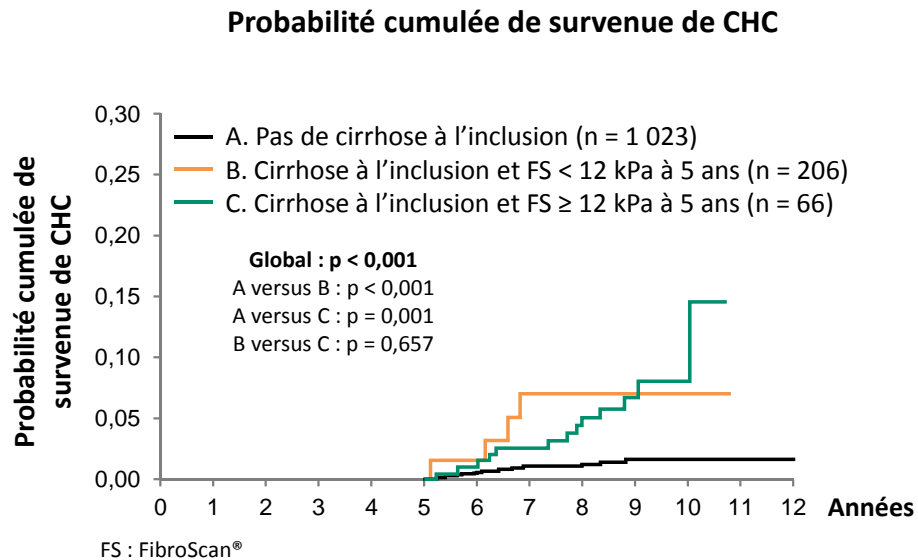
Sin et al, Hepatology 2015

Survie des malades VHB traités similaire à la population générale



Quel est le risque de CHC chez les malades sous analogues?

- 1 427 patients mono-infectés, sans antécédent de décompensation de cirrhose ou de CHC survenant moins de 5 ans après le début du traitement et non transplantés dans la cohorte multicentrique internationale européenne PAGE-B

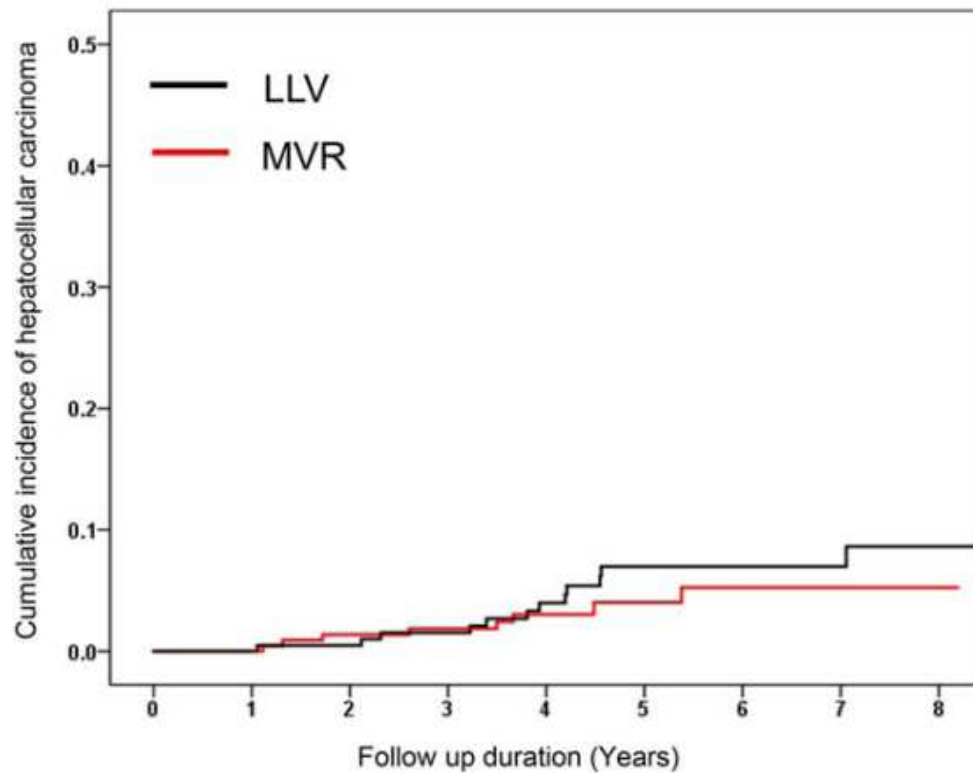


→ Après 5 ans d'analogues, il faut poursuivre le dépistage chez tous les patients de 50 ans et chez les cirrhotiques (quel que soit l'âge) sans tenir compte des plaquettes, des ALAT, de la diminution de l'élastométrie.

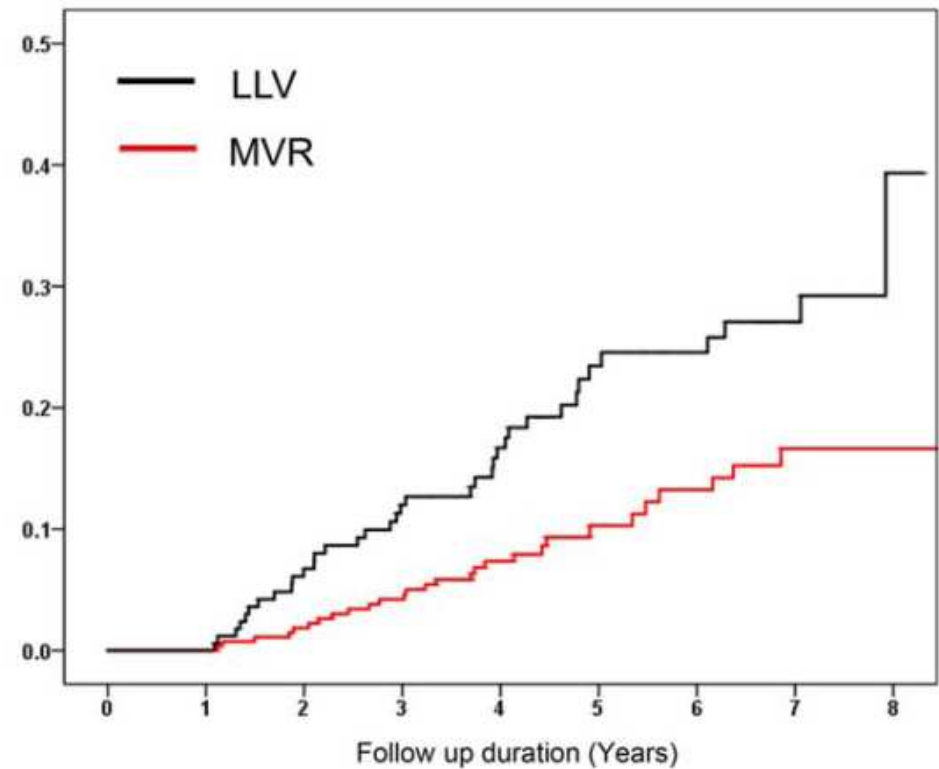
Impact d'une faible répllication virale résiduelle

875 patients on ETV, LLV = permanent or intermittent detectable HBV DNA < 2 000 UI/ml

A Non-cirrhosis

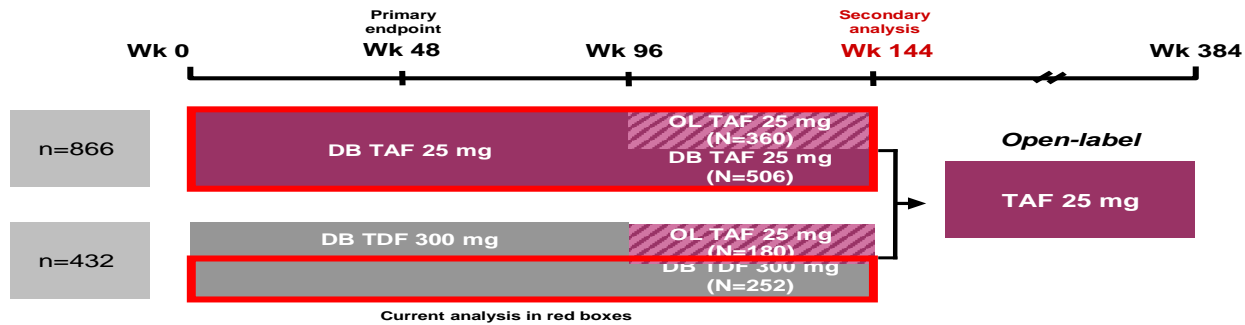


B Cirrhosis

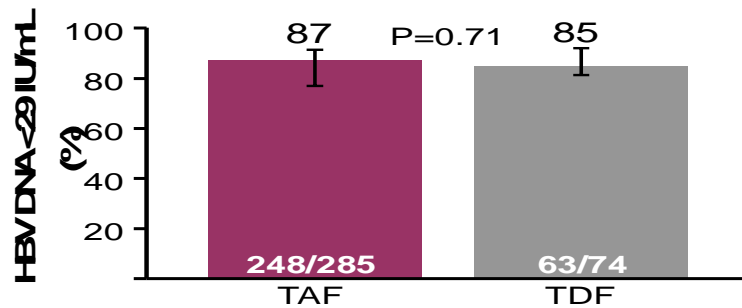


Kim et al, Hepatology 2016

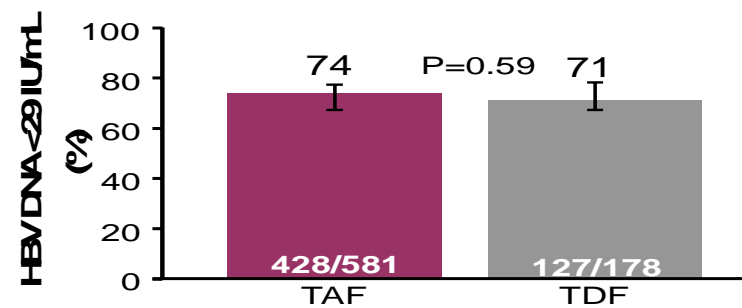
TAF : une efficacité similaire à celle du TDF



HBeAg-negative patients

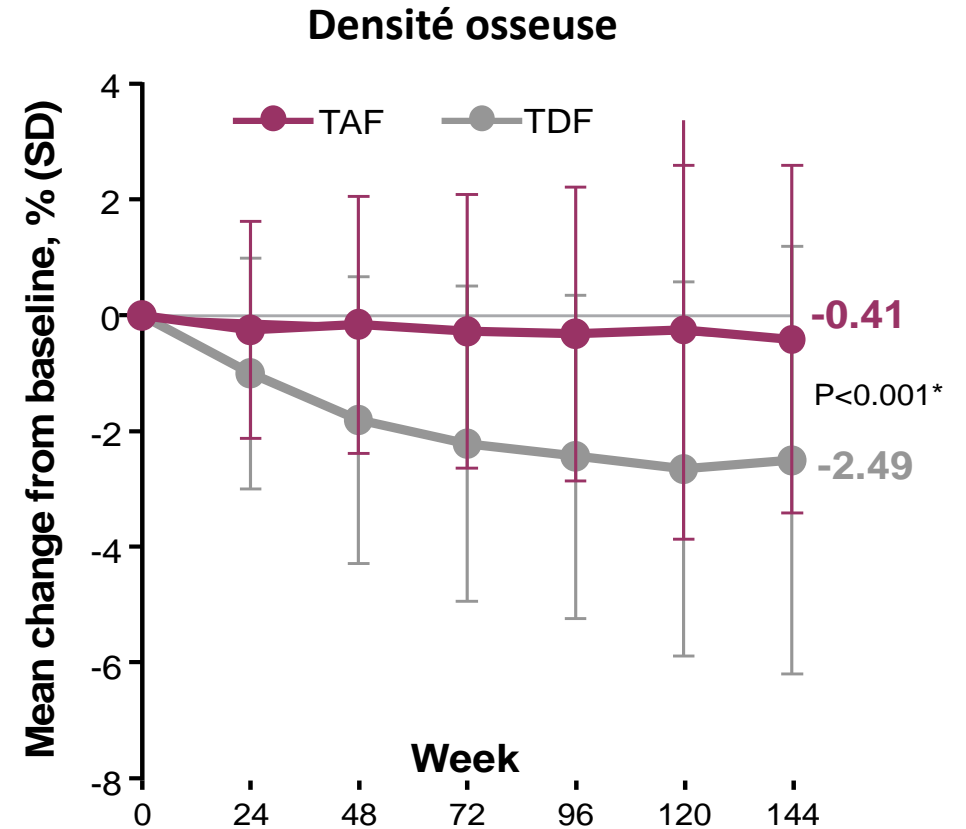
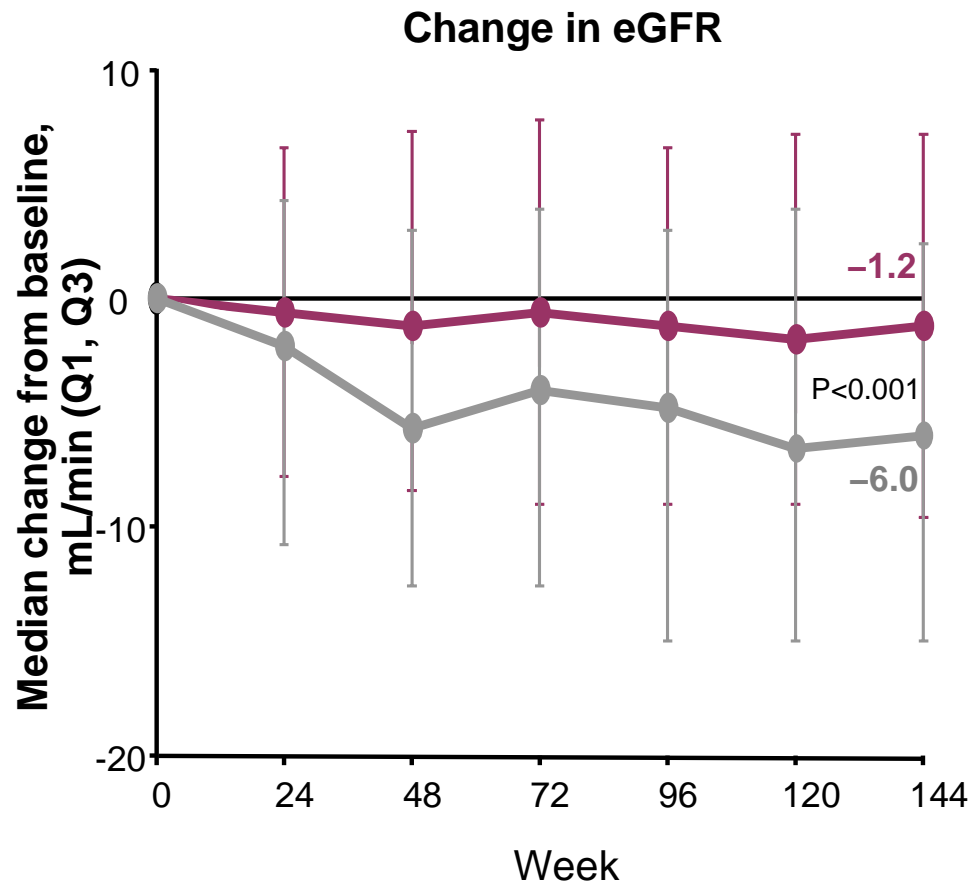


HBeAg-positive patients



	TAF	TDF
HBeAg loss, n/N (%)	135/565 (24)	39/175 (22)
HBsAg loss, n/N (%)	9/857 (1)	3/251 (1)

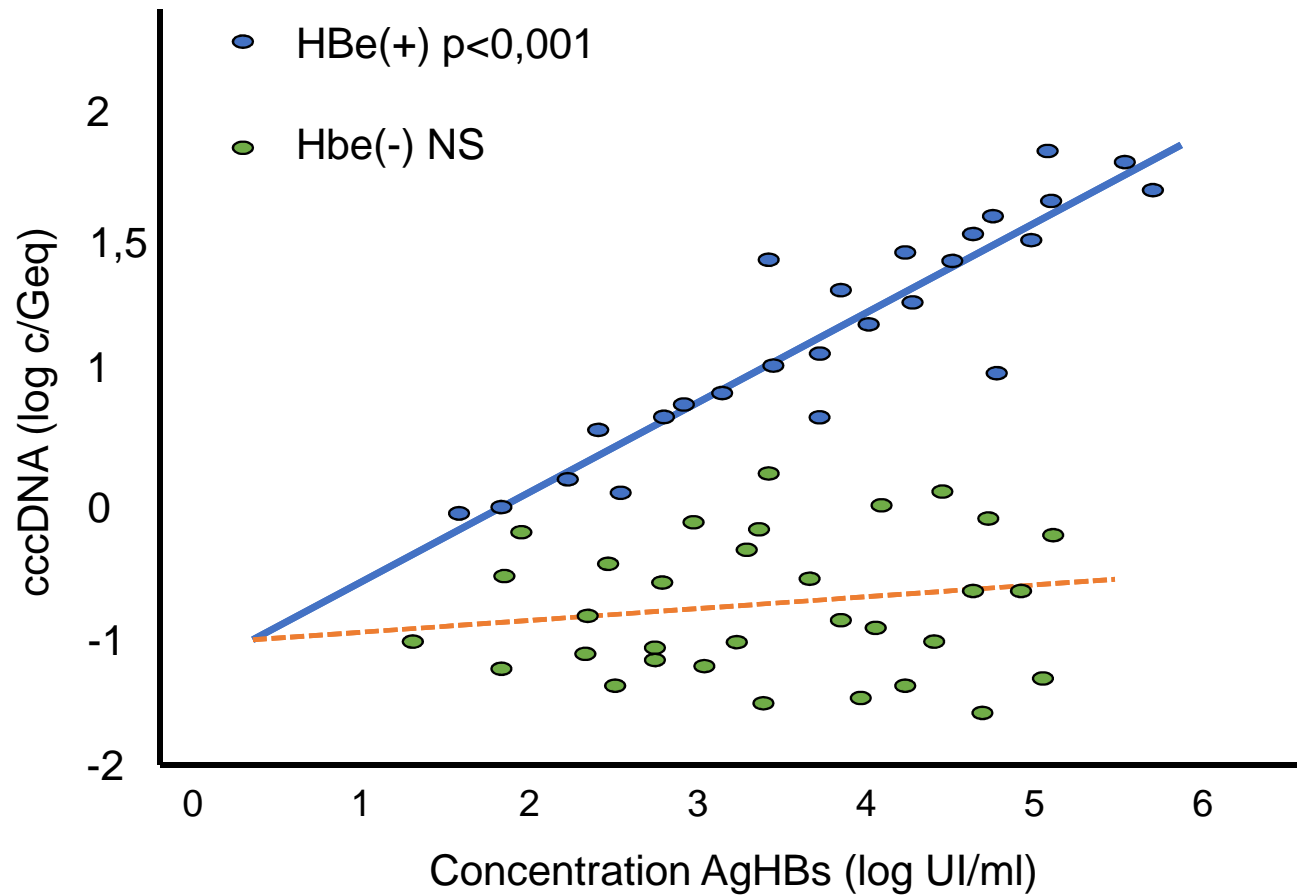
TAF : une meilleure tolérance rénale et osseuse



Les nouveaux marqueurs et les nouveaux traitements de l'hépatite B

- Les nouveautés sur l'utilisation des analogues
- **Intérêt de l'AgHBs quantitatif et nouvelles stratégies thérapeutiques**
- Les marqueurs et les traitements du futur

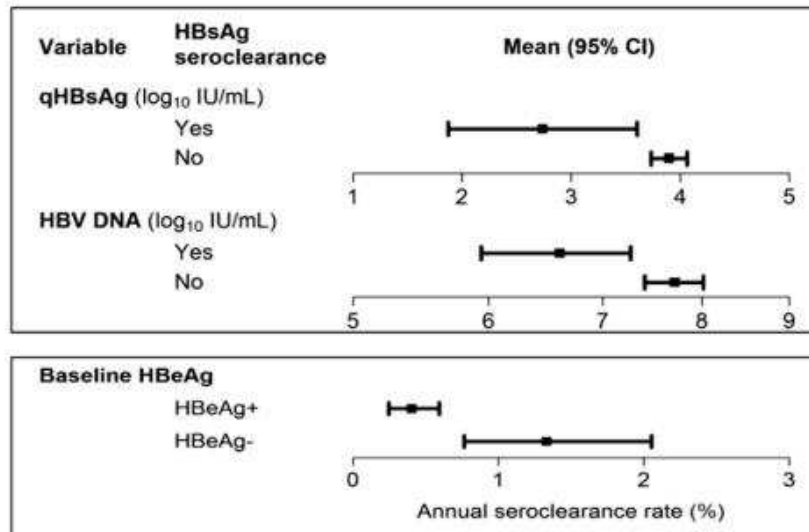
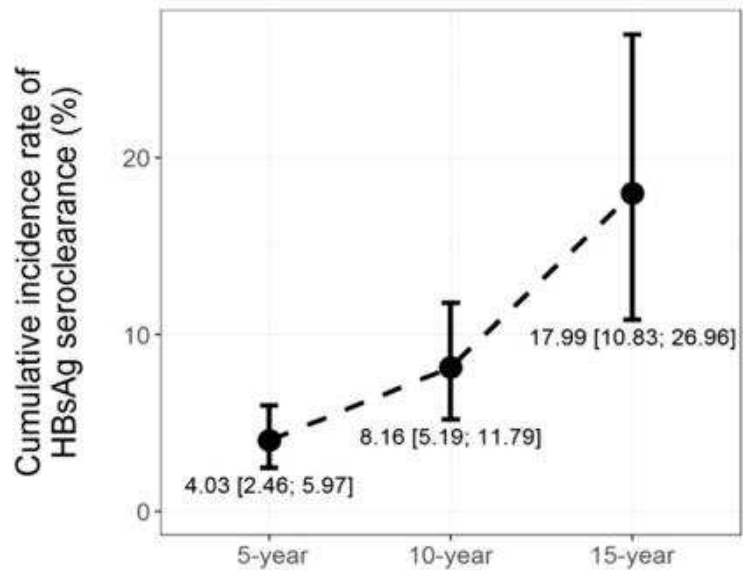
AgHBs quantitatif : un reflet de l'ADN ccc ?



Thompson et al, Hepatology 2010

L'AgHBs quantitatif : prédicteur de la perte de l'AgHBs

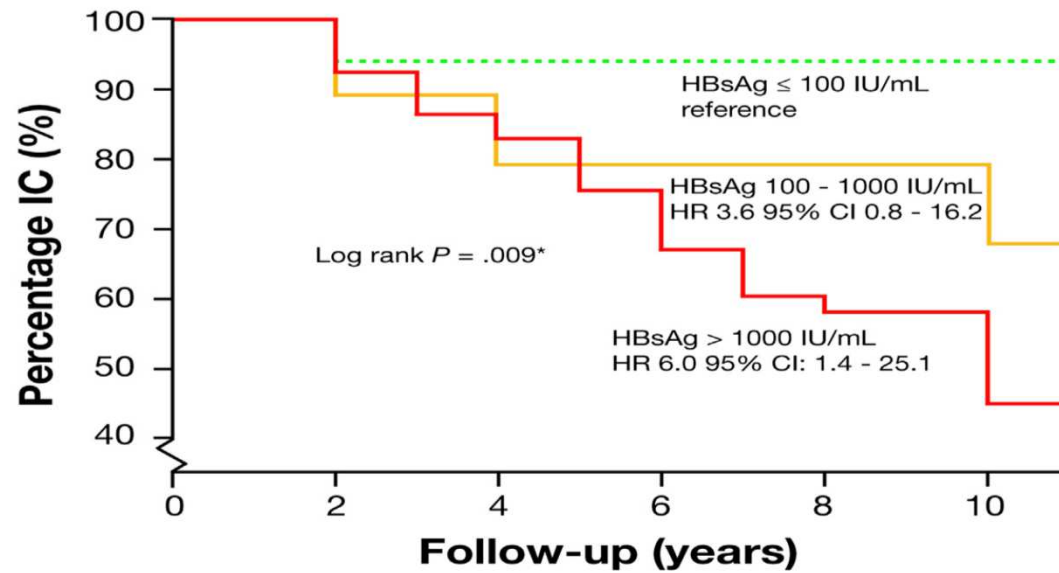
- **Study purpose & design:** A systematic review and meta-analysis to determine the annual, 5-, 10-, and 15-year cumulative HBsAg seroclearance rate using data from 42,588 HBsAg positive treated and untreated persons in 34 studies.
- **Results:** The annual HBsAg seroclearance rate was 1.02% (95%CI: 0.79-1.27). Low baseline HBV DNA, quantitative HBsAg, and negative HBeAg were associated with a significantly higher HBsAg seroclearance rate.



Gastroenterology

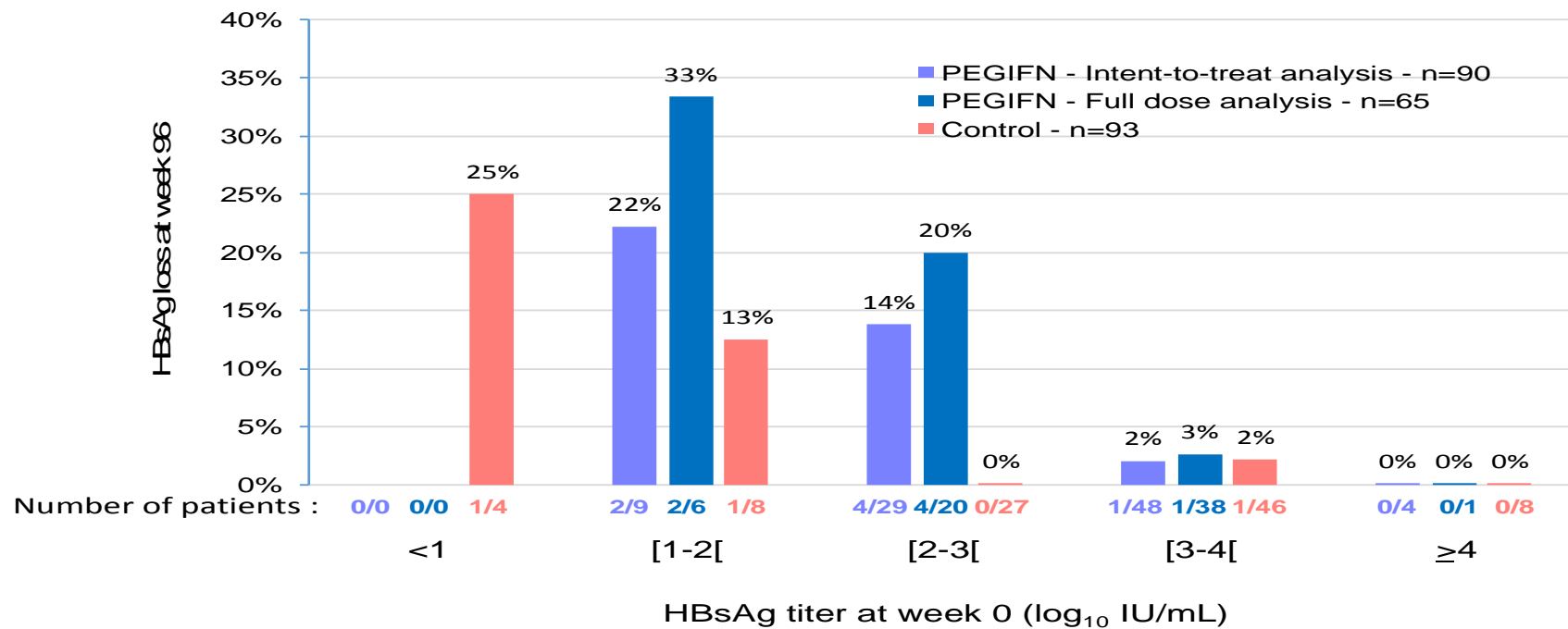
Yeo et al. Gastroenterology 2019

AgHBs et probabilité de rester porteur inactif



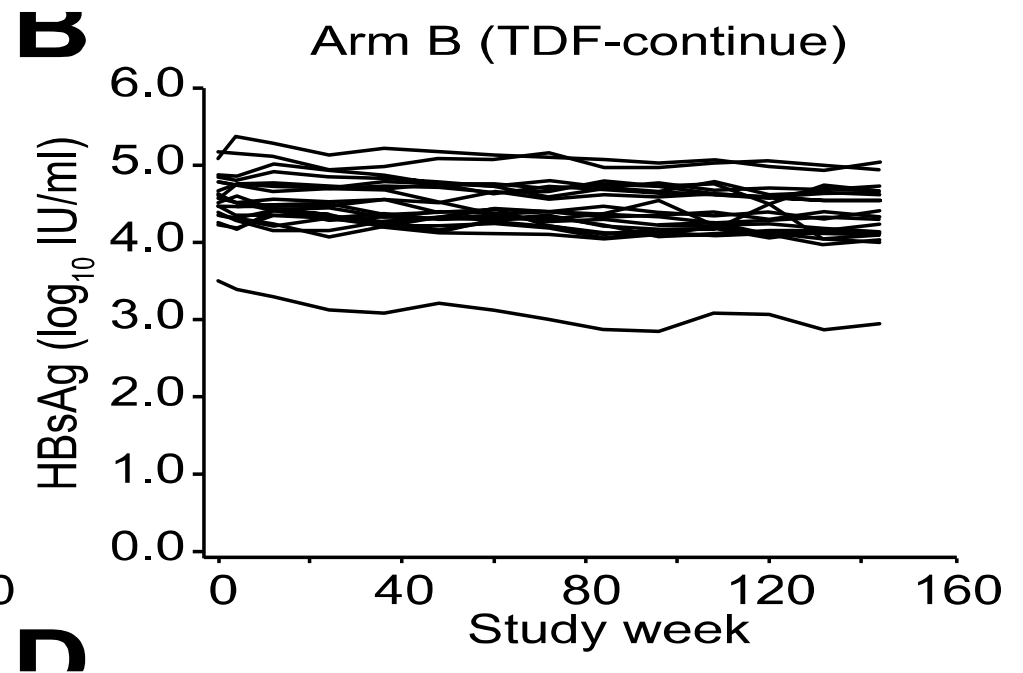
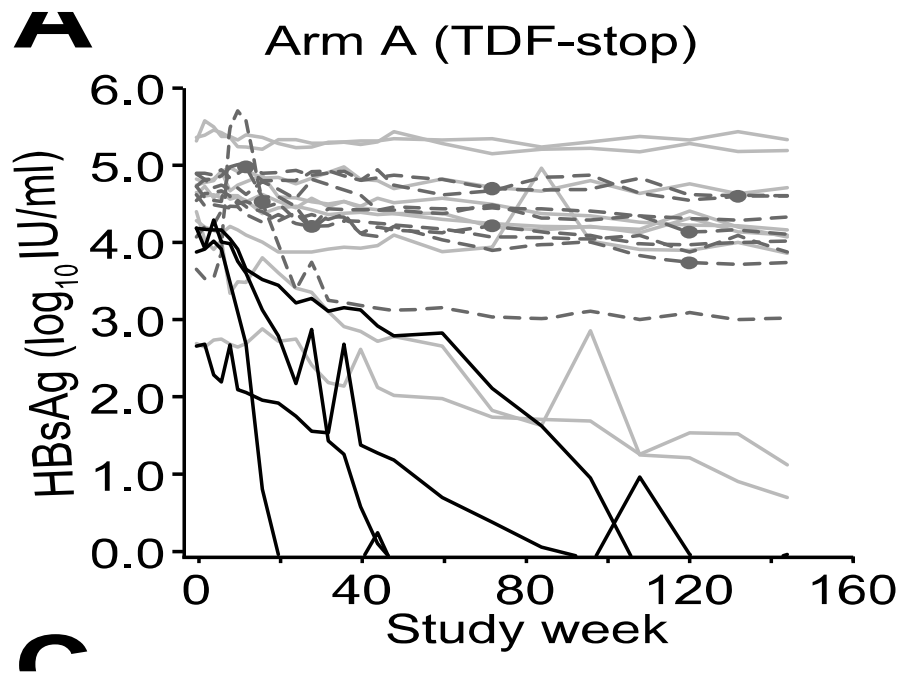
	Number of patients at risk						Number of events
	0	2	4	6	8	10	
≤ 100 IU/mL	35	33	23	14	9	3	2
100 - 1000 IU/mL	70	65	36	19	12	7	12
> 1000 IU /mL	82	77	50	36	25	18	32

Combinaison séquentielle NUC + PEG-IFN



Arrêt des analogues chez les malades AgHBe(-) et perte de l'AgHBs

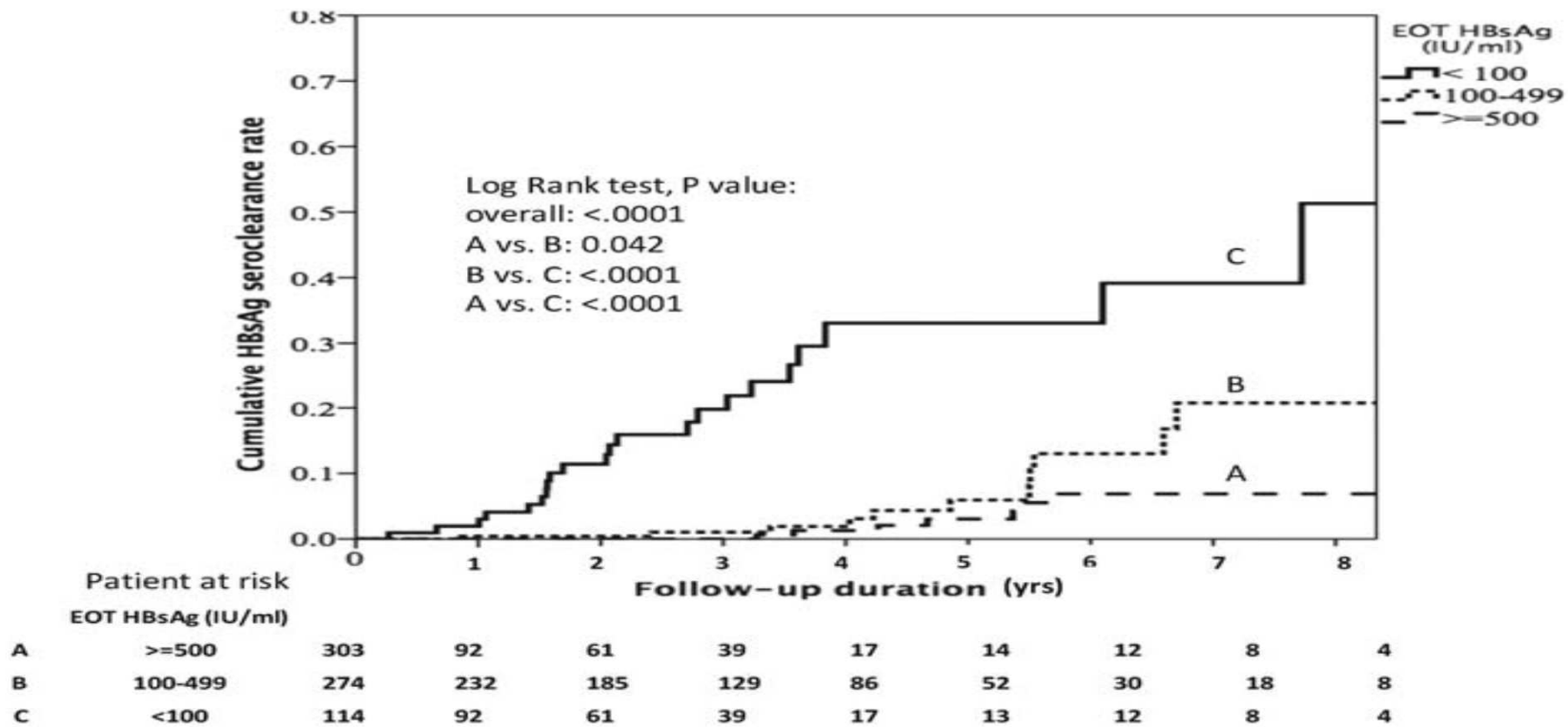
Etude randomisée chez 42 malades viro-supprimés sous TDF depuis 3,5%



Perte de l'AgHBs chez 19% des malades

Arrêt des analogues chez les malades AgHBe(-) et perte de l'AgHBs

Etude de cohorte chez 691 malades dont 44% de cirrhotiques (règles APASL)



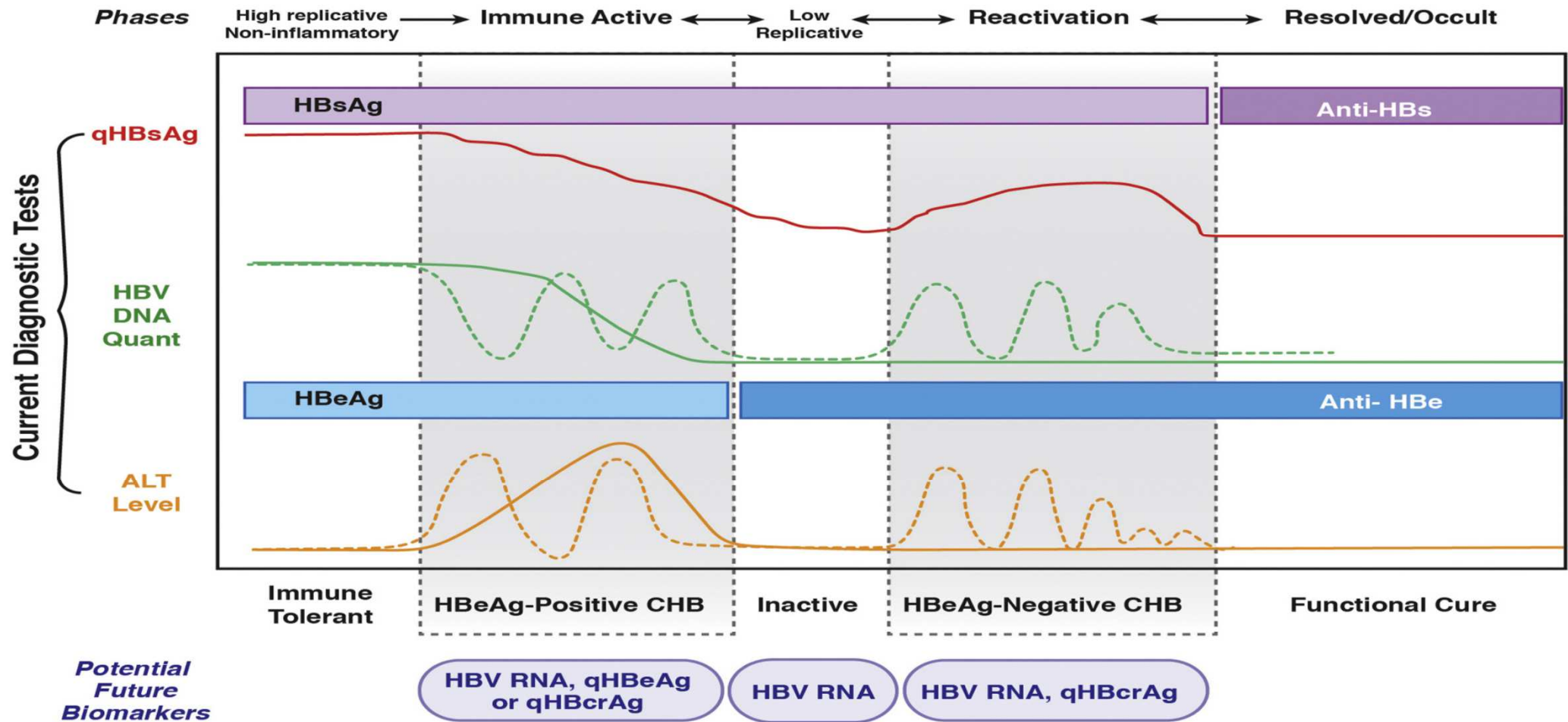
Arrêt du traitement si AgHBs < 100 UI/ml?

Jeng et al, Hepatology 2018

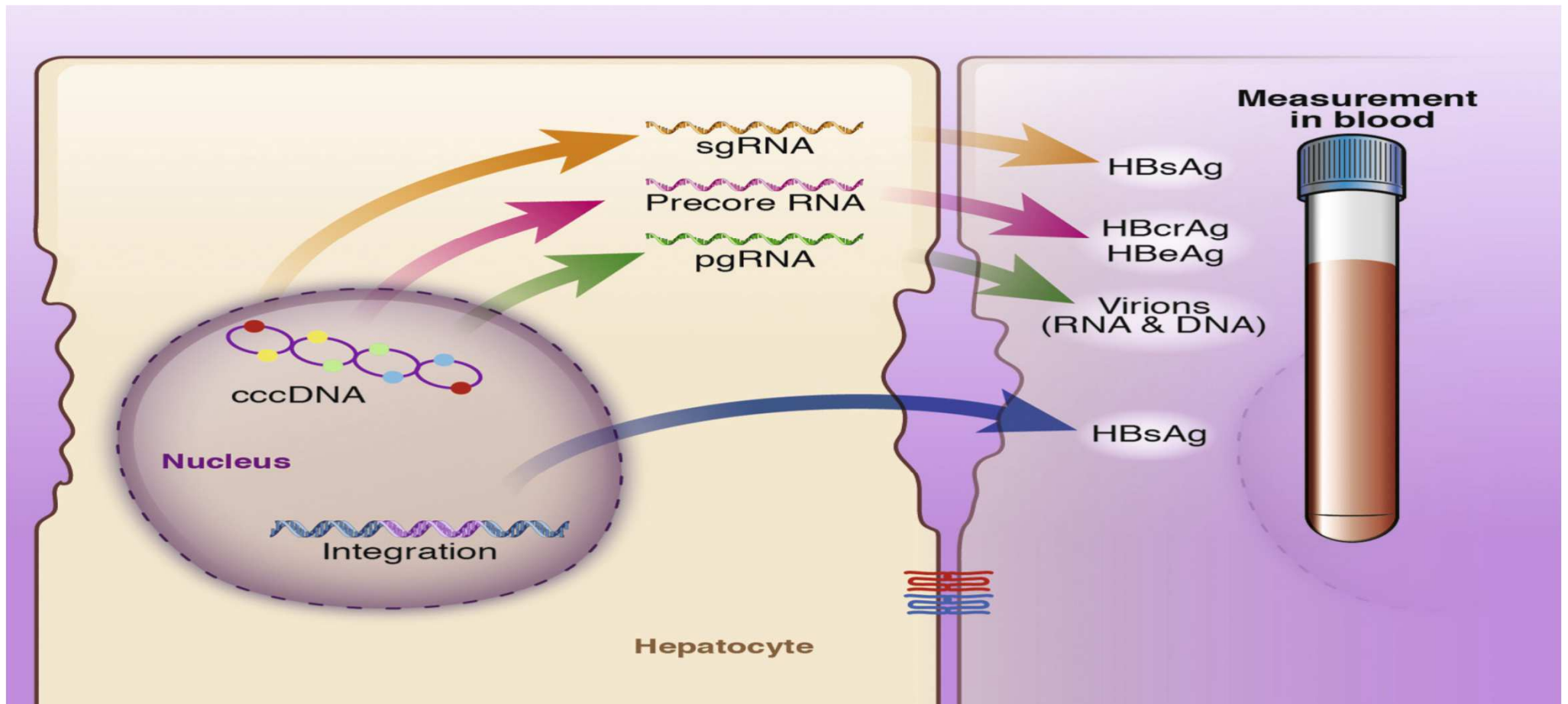
Les nouveaux marqueurs et les nouveaux traitements de l'hépatite B

- Les nouveautés sur l'utilisation des analogues
- Intérêt de l'AgHBs quantitatif et nouvelles stratégies thérapeutiques
- Les marqueurs et les traitements du futur

Les nouveaux biomarqueurs : quelle signification?

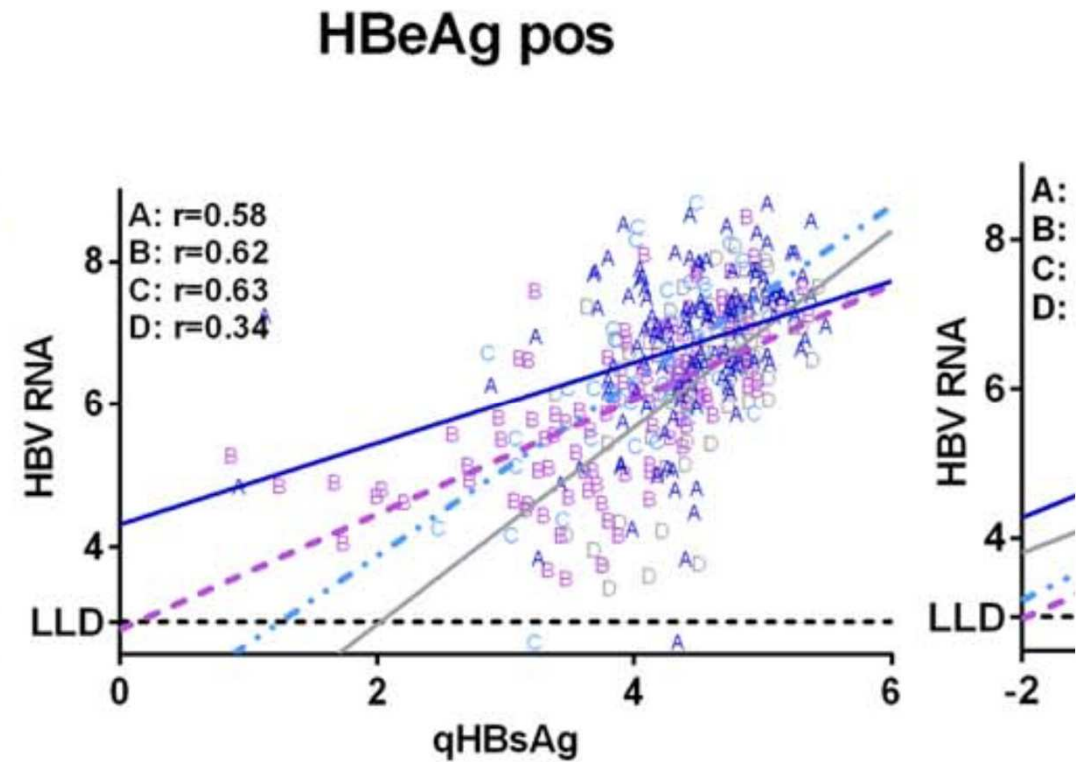
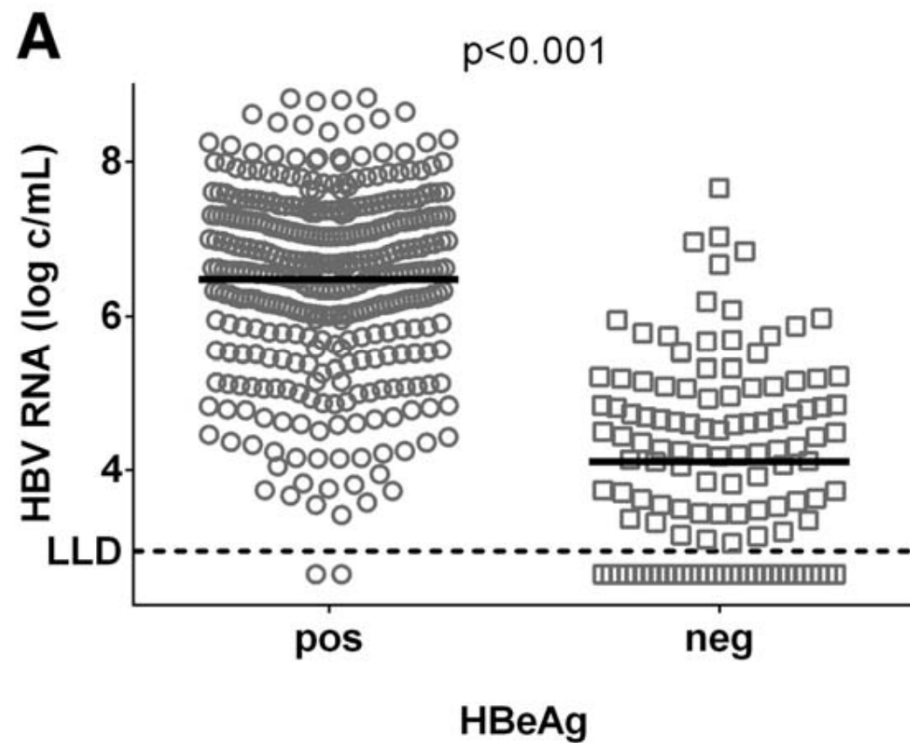


Des marqueurs plus fidèles de l'ADN super enroulé?

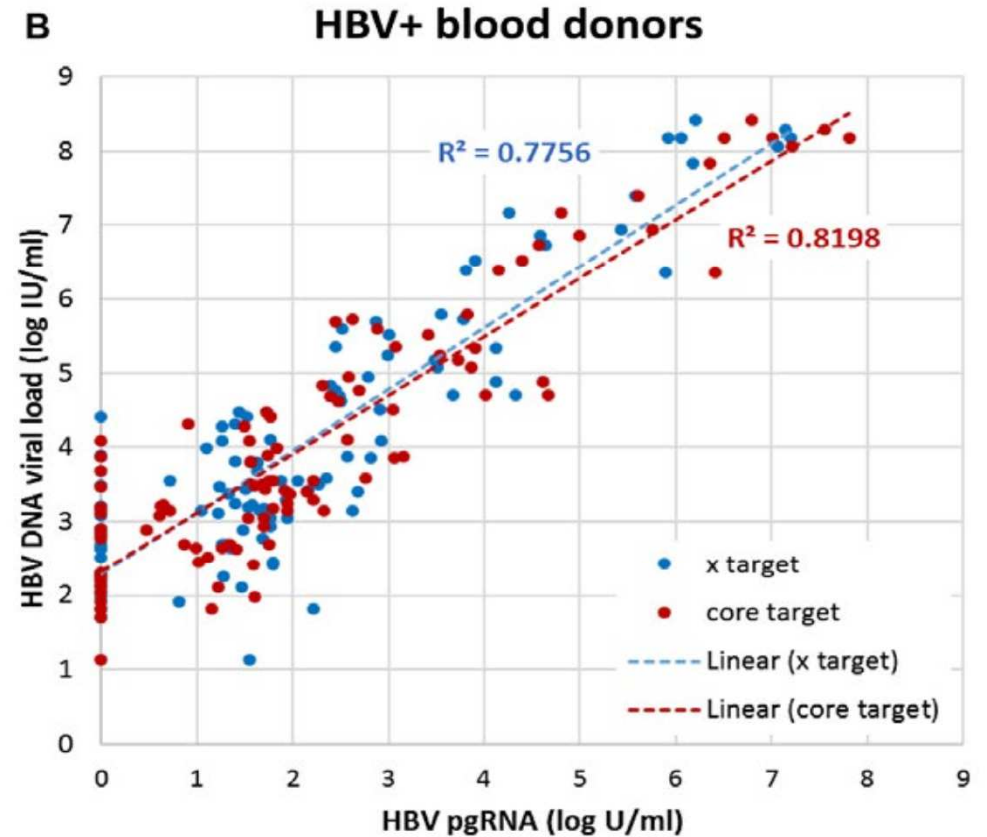
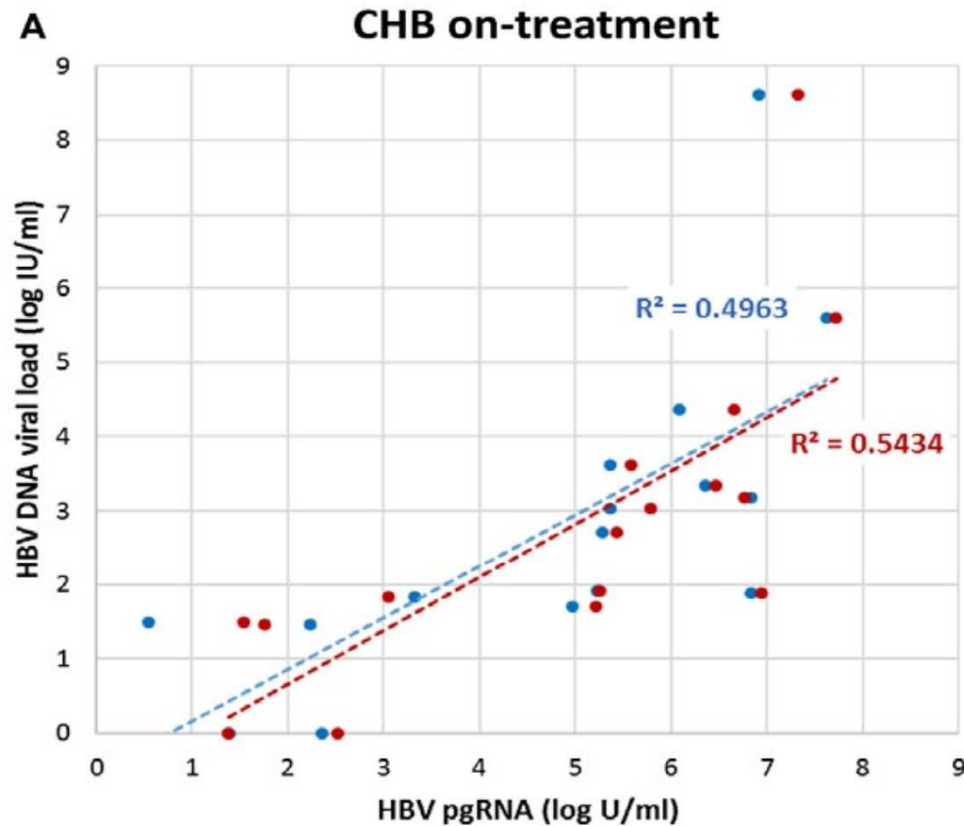


Quantification de l'ARN du VHB par PCR : quelle signification?

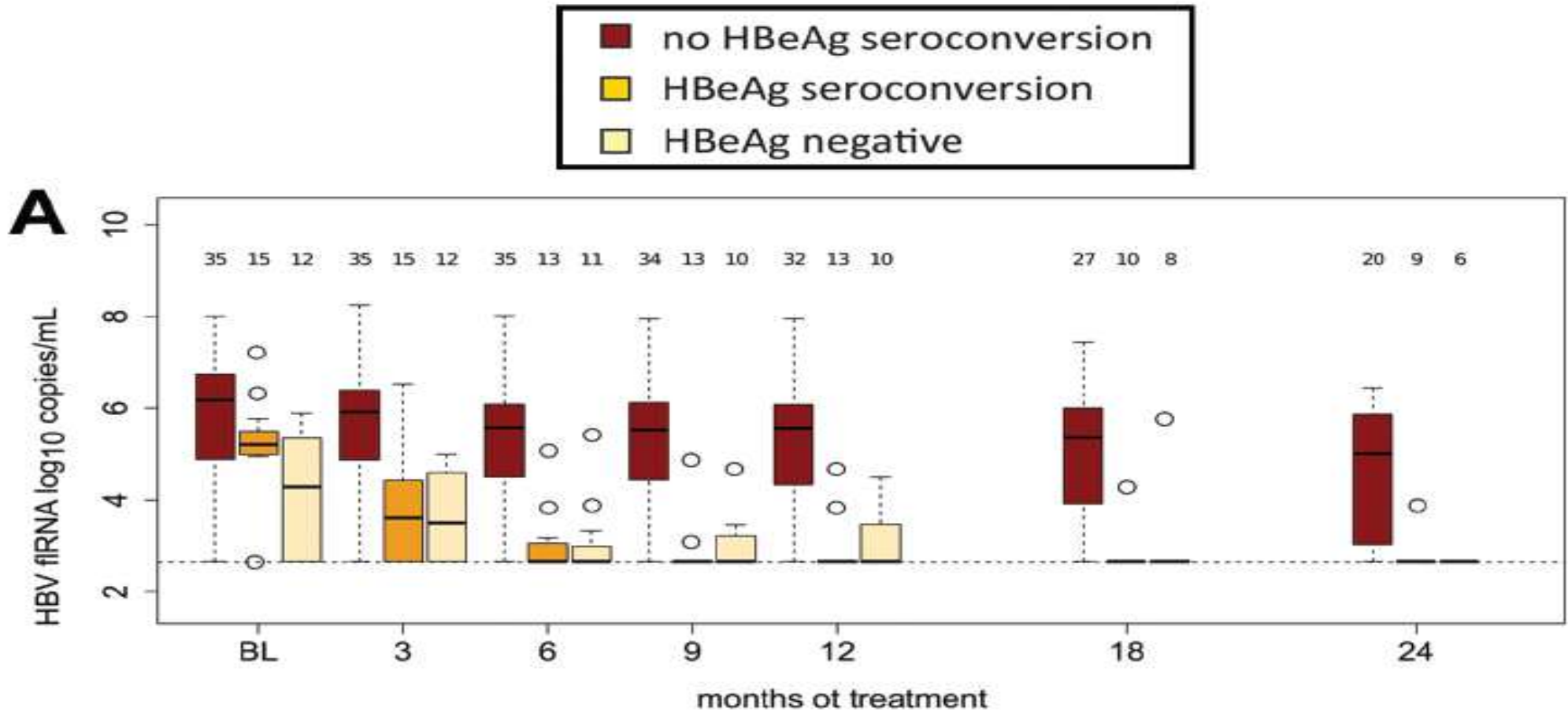
Cohorte de 488 malades non traités



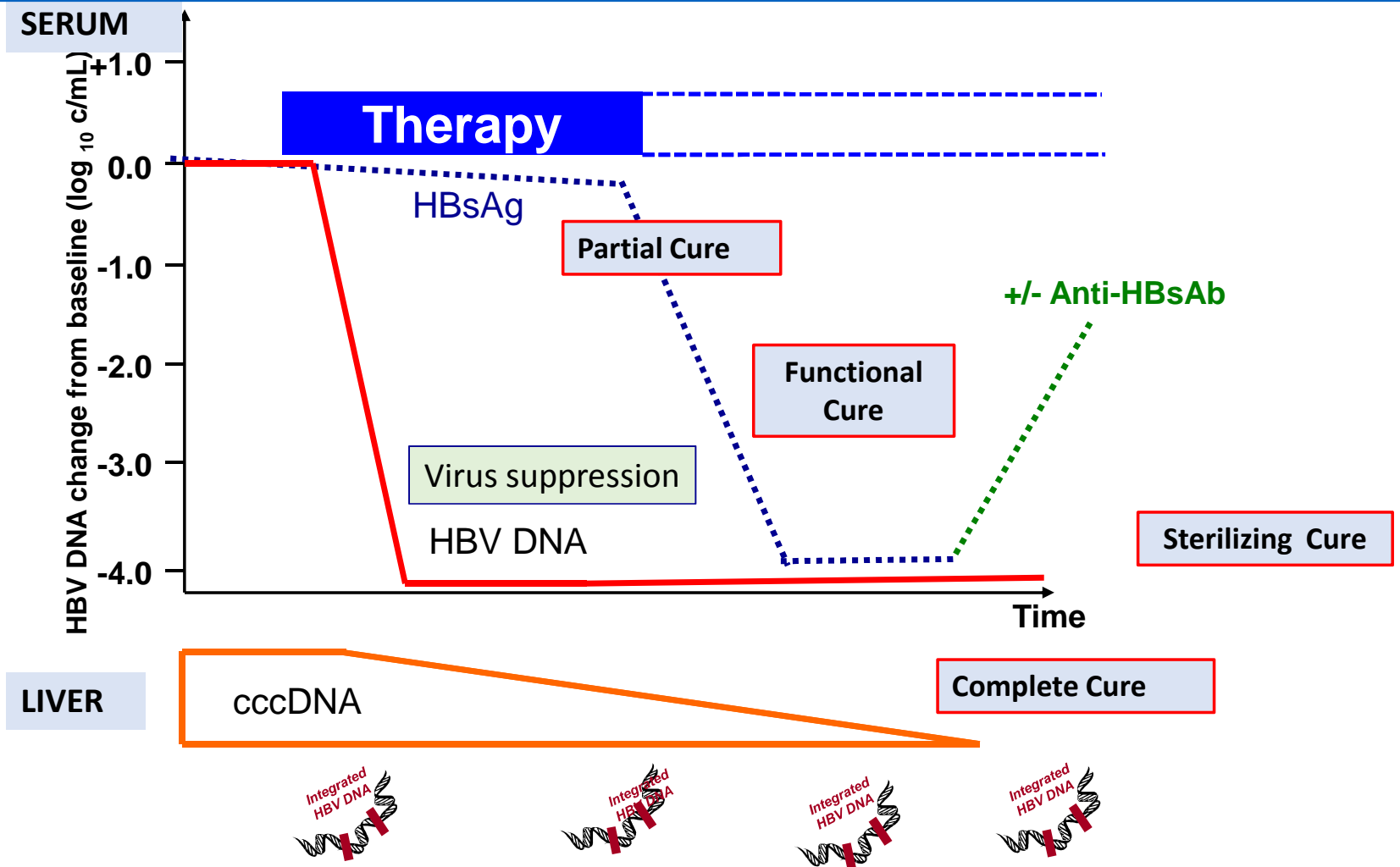
Quantification de l'ARN du VHB par PCR



ARN du VHB circulant : un marqueur pronostique d'évolution?

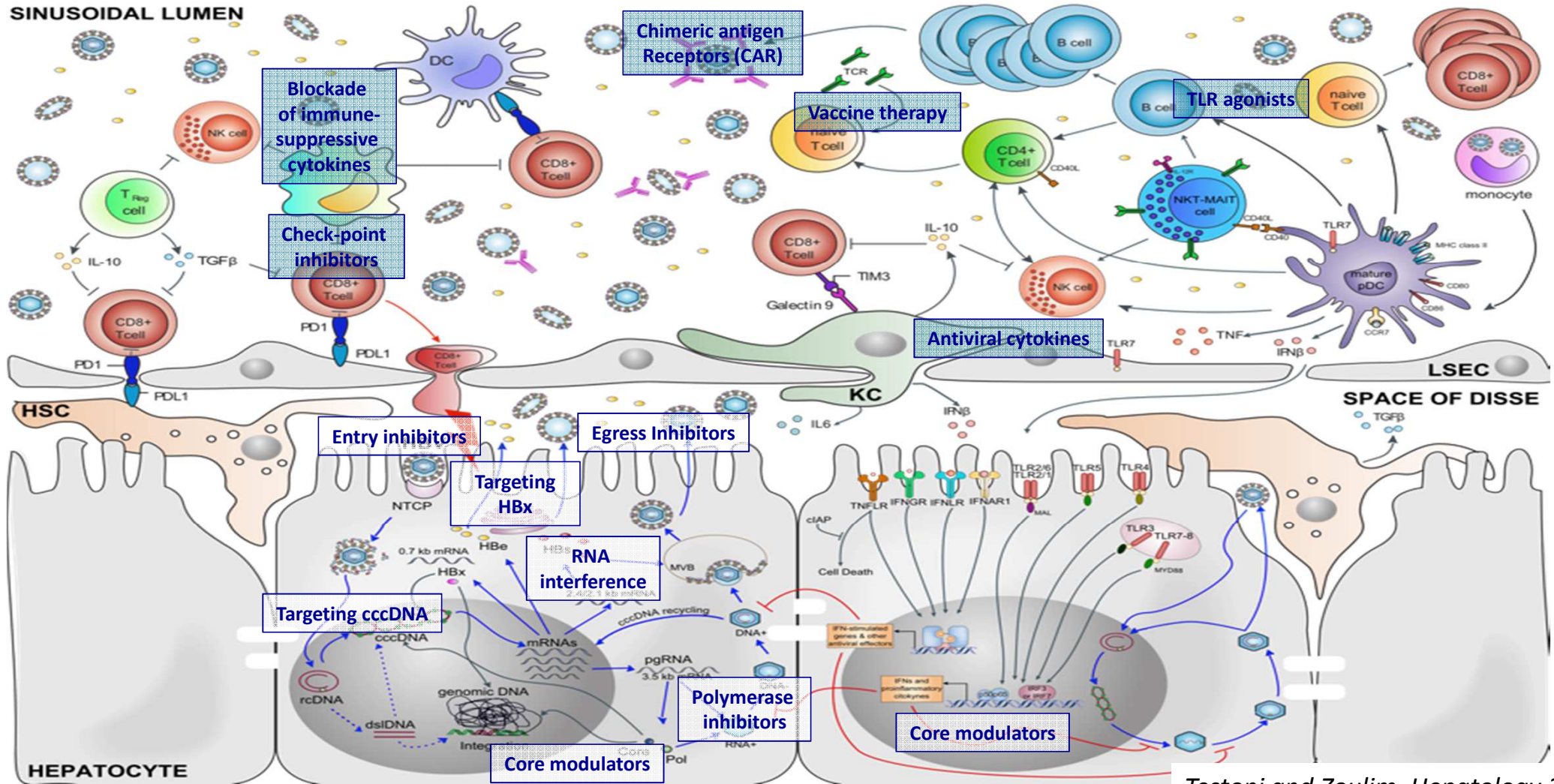


Objectif : guérison fonctionnelle

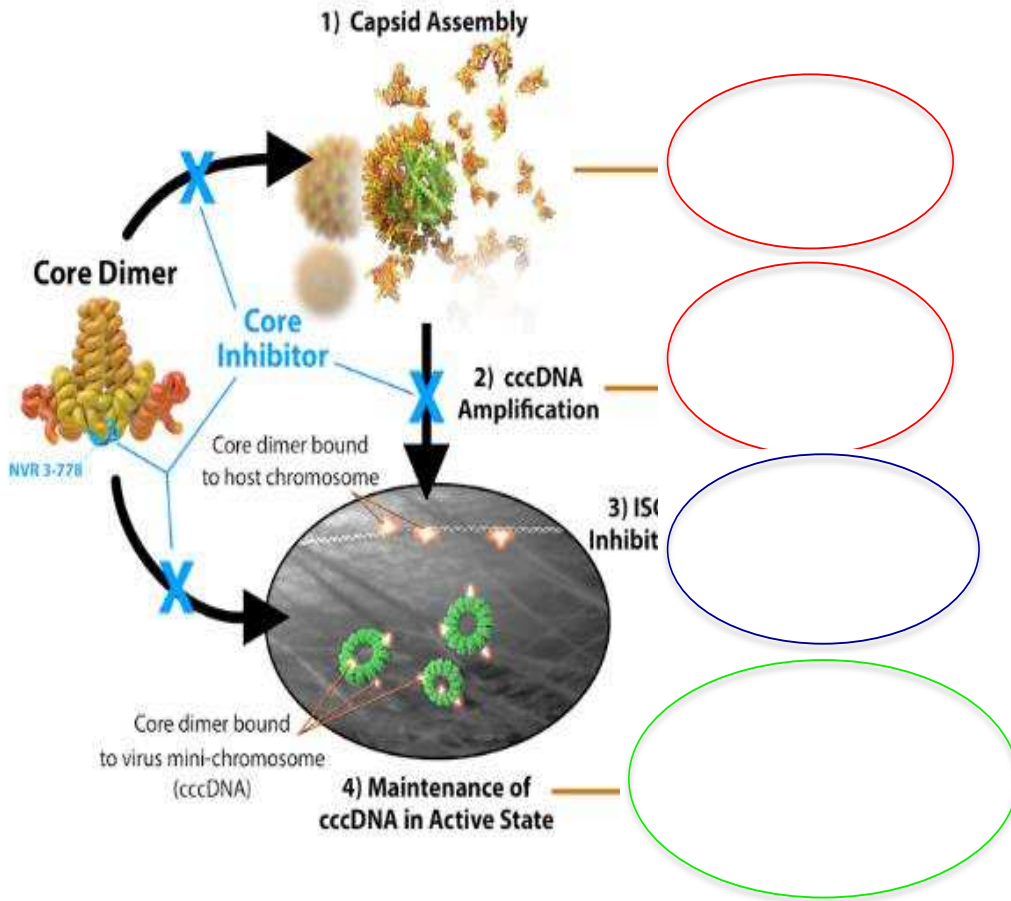


Lok et al, Hepatology / J Hepatol joint publication, in press.

Une biologie complexe et des cibles multiples

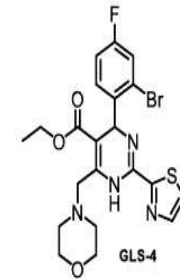
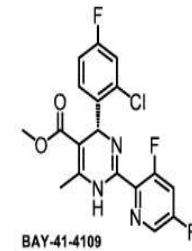


Les inhibiteurs de capside

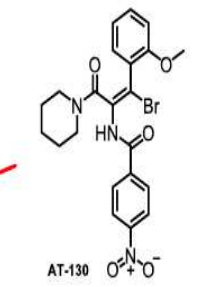
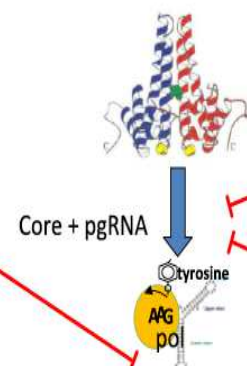


Heteroaryldipyrimidine derivatives (HAP)

Phenylpropenamide derivatives (AT series)



Hu et al., Ann. Rep. in Med. Chem. 2013



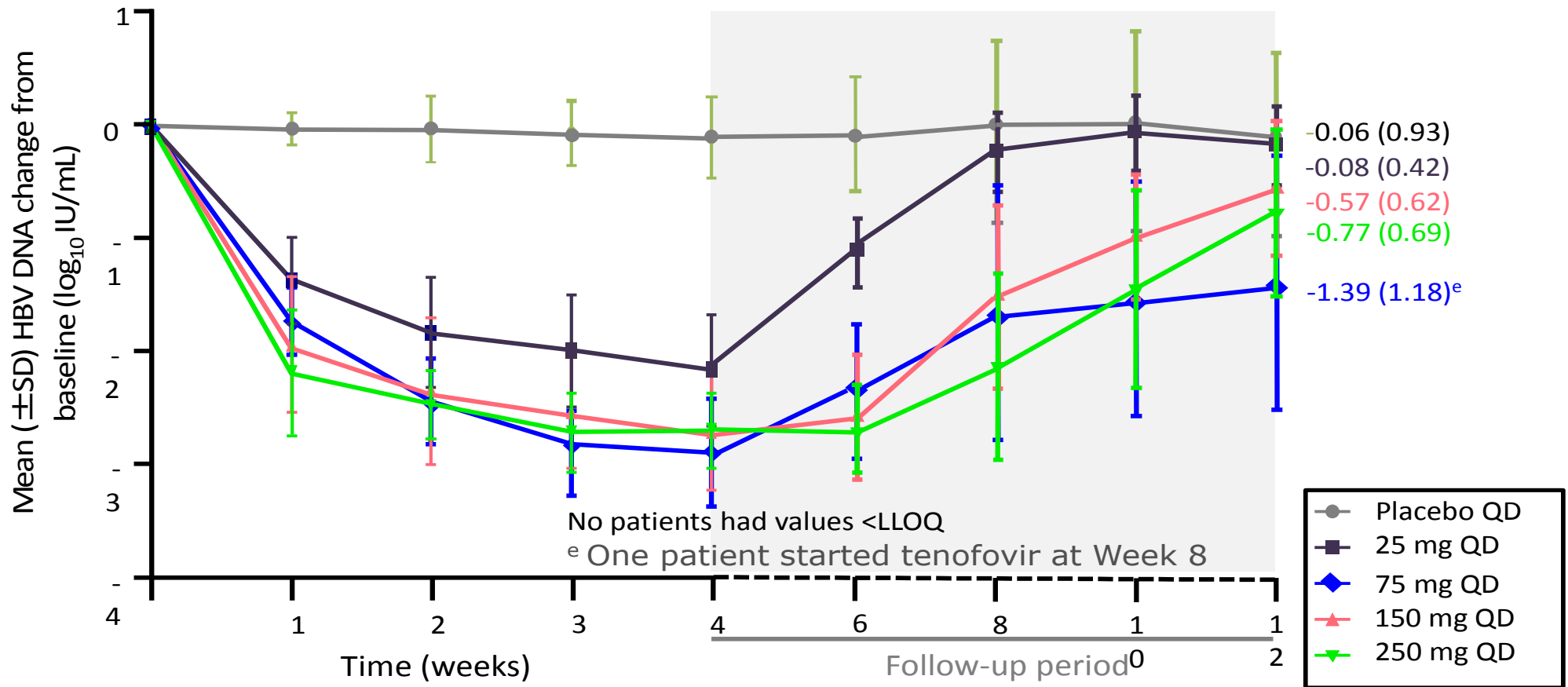
(cf. Campagna et al J.Virol. 2013)

Compounds in evaluation

- BAY41-4109
- HAP-12
- AT-130
- NVR3-778
- JNJ-379
- ABI-H0731
- ABI-H0808
- GLS4JHS
- HAP_R01
- SBA_R01
- AB-423



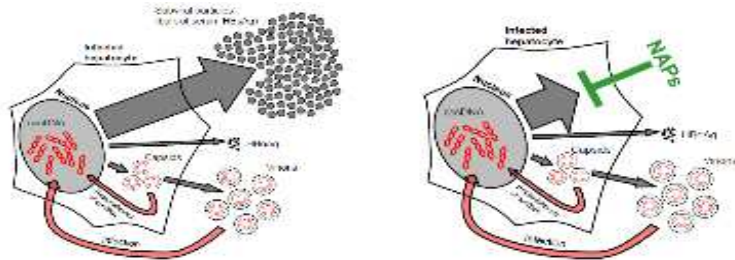
Les inhibiteurs de capside : JNJ 6379



Ciblage de l'AgHBs : objectif de restauration immunitaire

- Un déclin des niveaux d'AgHBs peut restaurer l'activité antivirale des cellules T épuisées
- Plusieurs stratégies en cours d'évaluation
 - ARN interférant (SiRNA): «inactivation génique»
 - Polymères d'acide nucléique (NAP): sécrétion de l'AgHBs
 - Anticorps anti-HBs

Nucleic Acid Polymers (NAPs)



Vaillant, 2016. *Antiviral Res.* 133: 32-40
Real et al., 2016 *J. Hepatol.* 64: 5395
Noordeen et al., 2015 *PLOS One* 10: e0140909
Noordeen et al., 2013 *AAC* 57: 5299-5306
Nooreen et al., 2013 *AAC* 57: 5291-5298

MoA inconnu

siRNAs



Lipid Nanoparticles



Dynamic polyconjugates

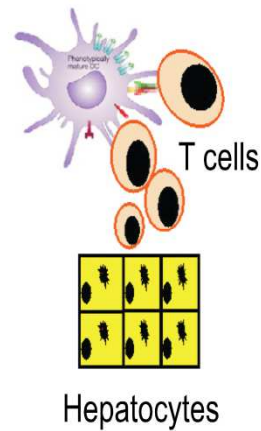
siRNA/LNA
1. ARC-520
2. ARC-521
3. TKM-HBV
4. ARB-1740
5. ALN-HBV
6. ISIS-HBV
7. LUNAR™-HBV
8. RO7062931

Cibles : immunité innée et adaptative

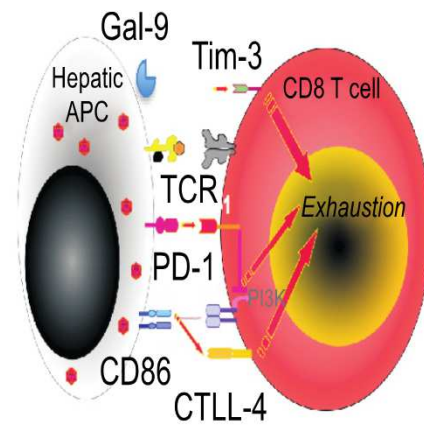
T cell boosting T cell engineering



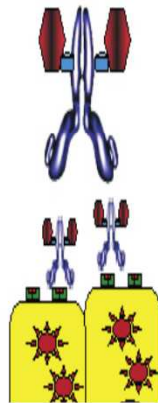
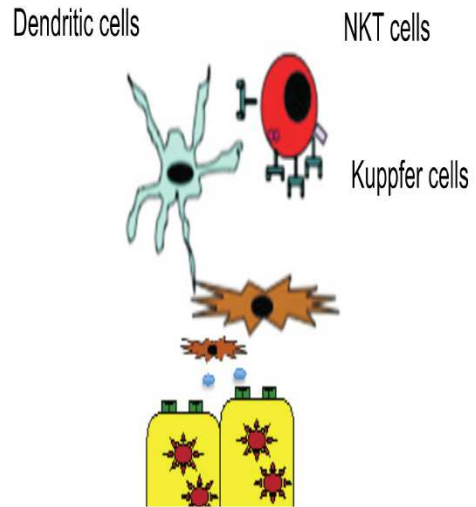
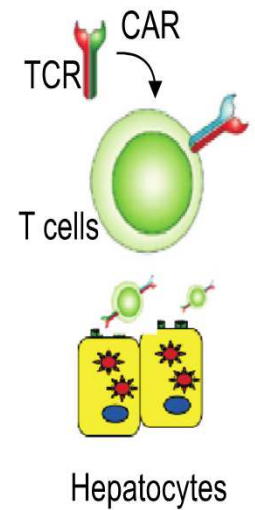
Vaccine therapy



Inhibition inhibitory signals
(ie. anti-PD-1)

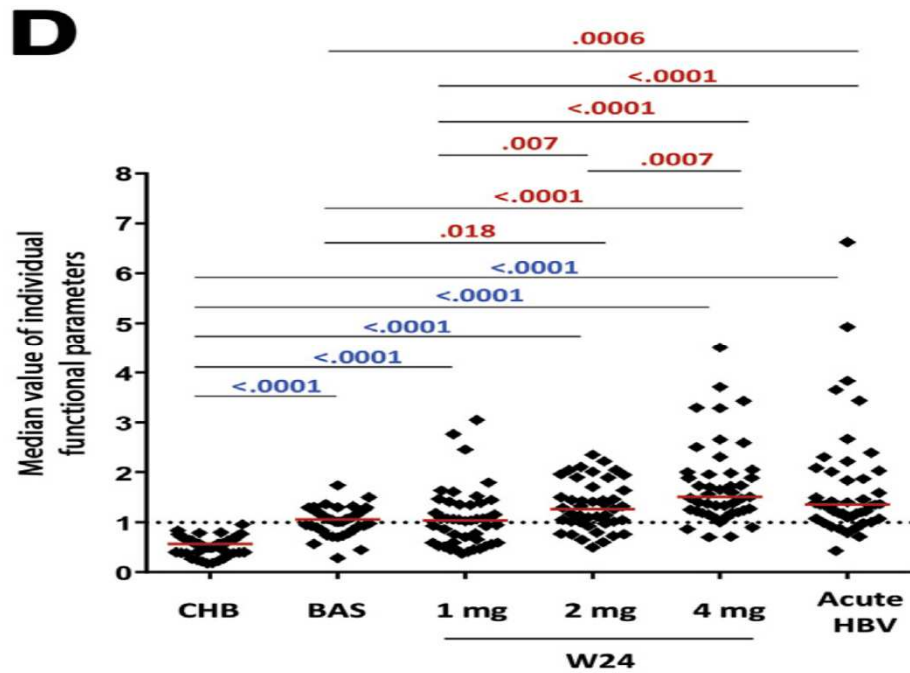


Engineering HBV-T cells



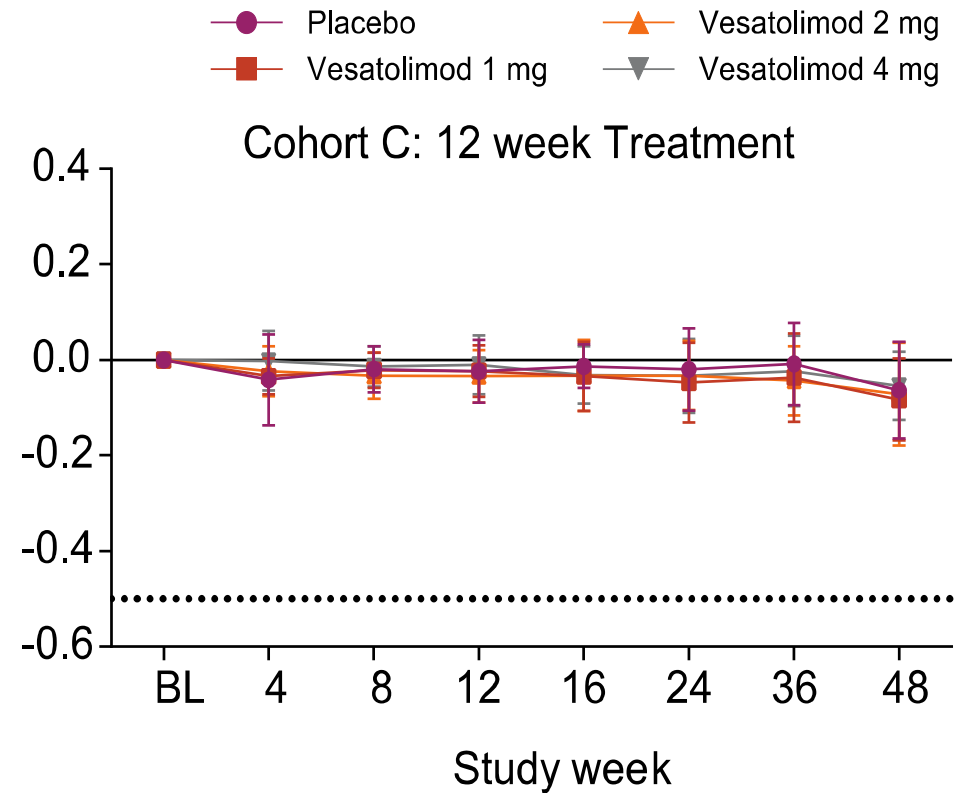
Agonistes TLR7

Impact sur les réponses T spécifiques



Boni et al, Gastroenterology 2018

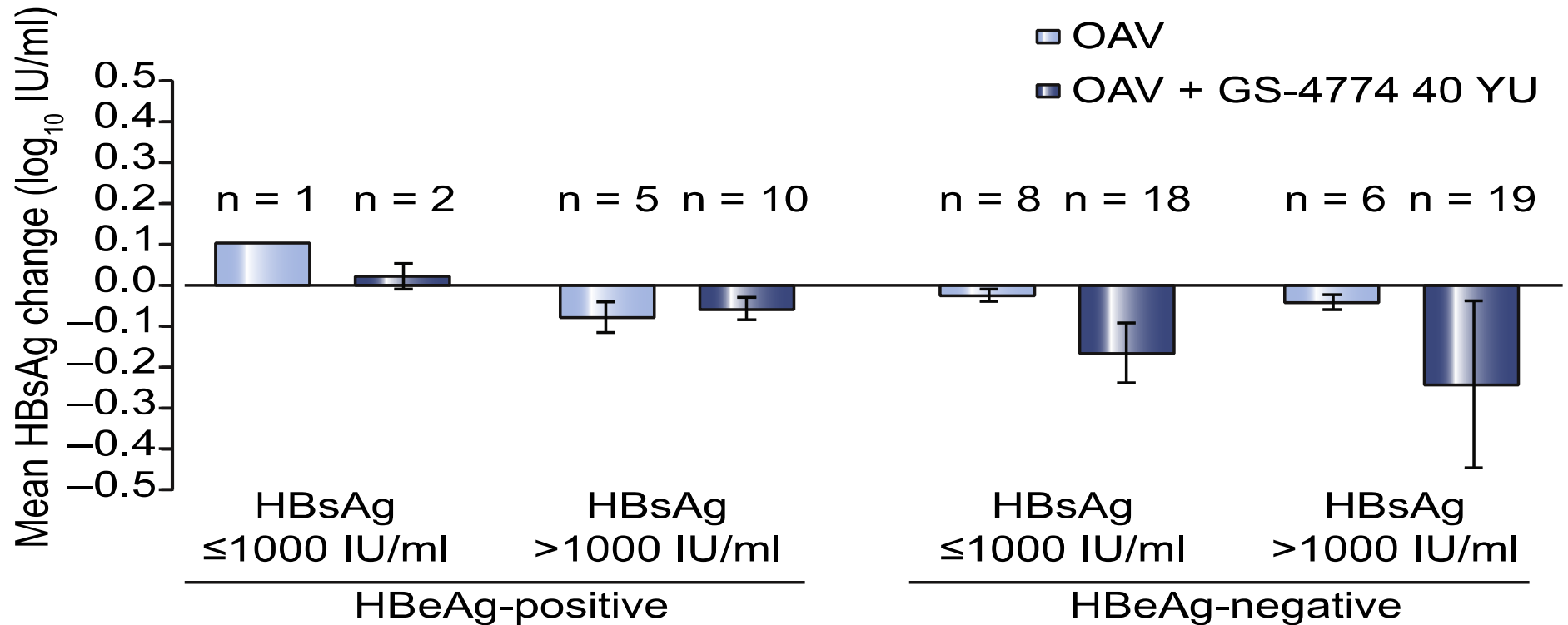
Impact sur l'ADN du VHB



Janssen et al, J Hepatol 2018

Vaccin thérapeutique : GS 4774

Phase II, 178 malades sous Nucs, 1 inj/4 semaines pendant 20 semaines



Conclusion

- Les critères de traitement par analogues se sont élargis
- Les malades non cirrhotiques traités ont une survie normale
- L'AgHBs est utile pour identifier les porteurs inactifs
- Un arrêt du traitement peut être envisagé chez les non cirrhotiques
- L'ARN du VHB est un marqueur prometteur
- Un développement thérapeutique majeur est attendu à 10 ans