

Hépatite B chronique

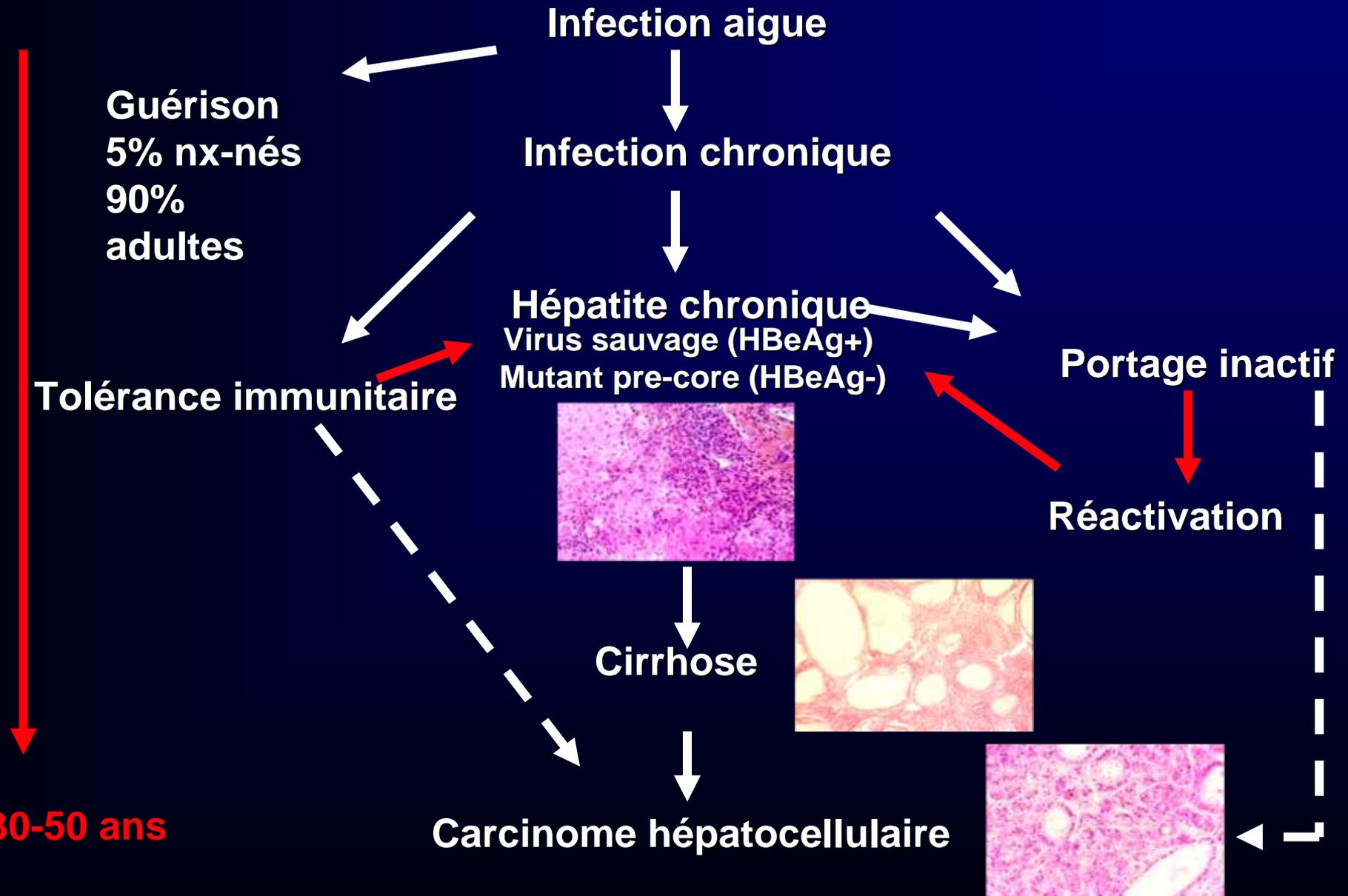
Nouvelles approches thérapeutiques

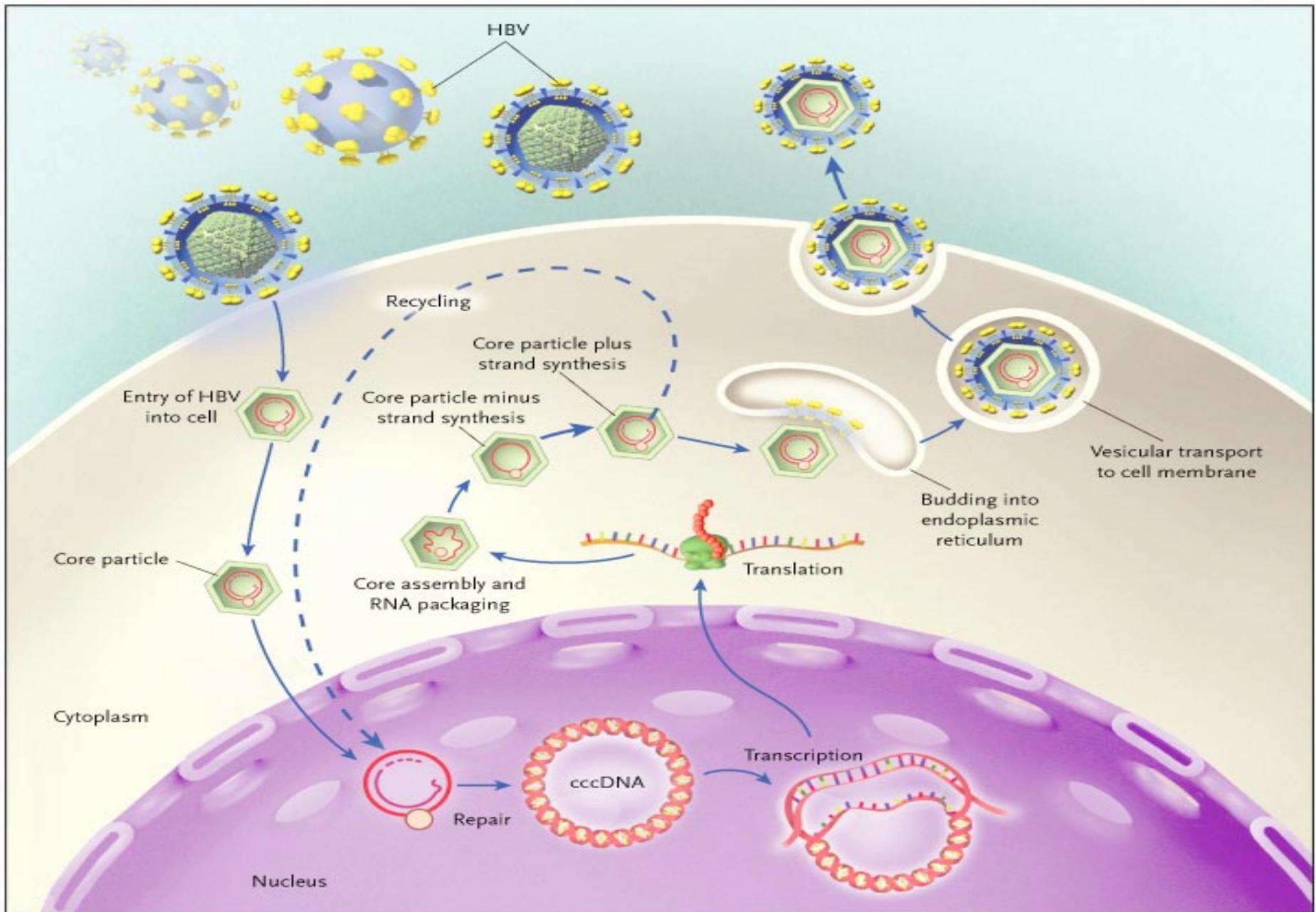
Fabien Zoulim

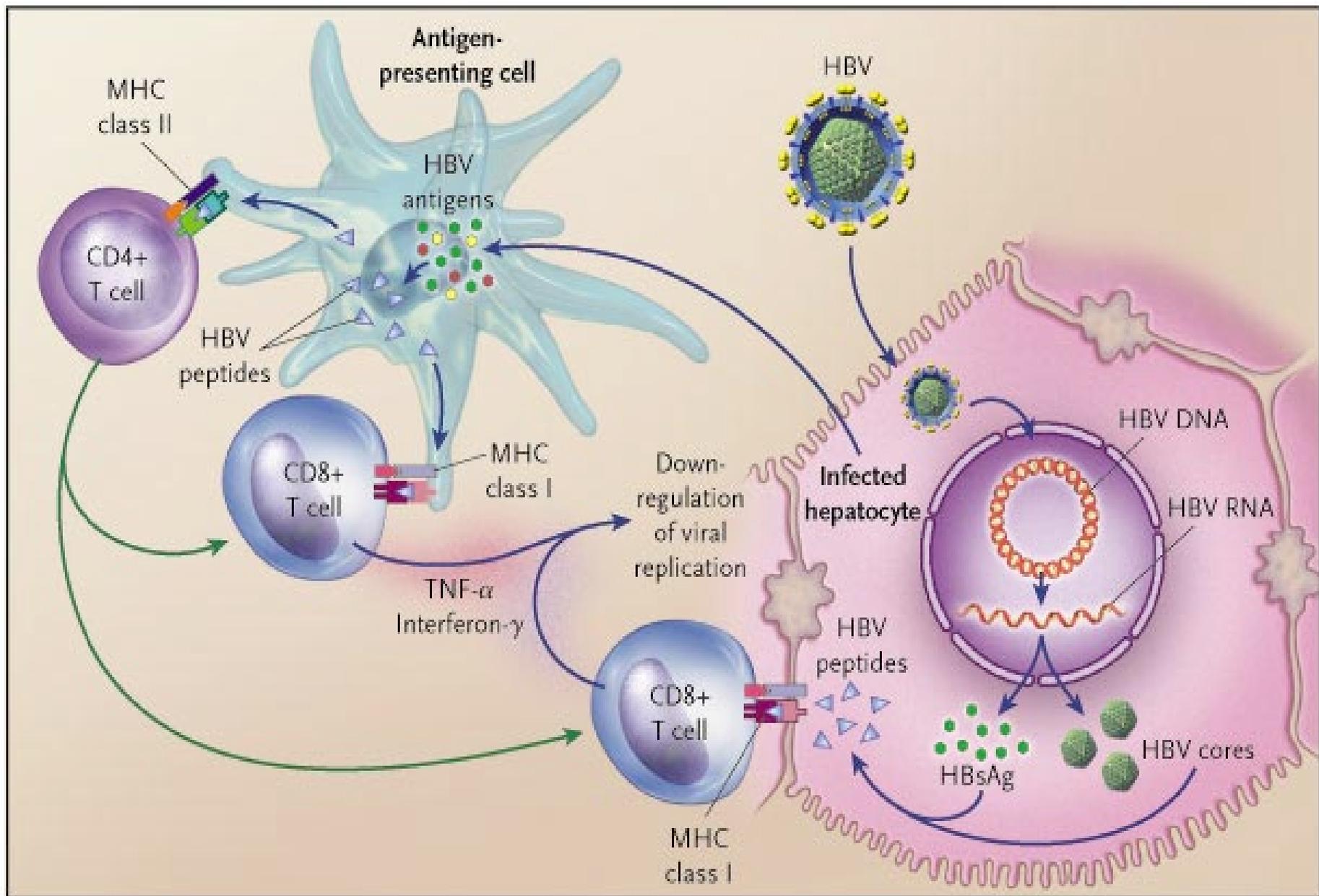
**Service d'hépatogastroenterologie, Hôtel Dieu
& INSERM U871
Lyon**

Histoire Naturelle de l'hépatite B

Seeger, Zoulim, Mason; Fields Virology; 2007







Mécanismes de la clairance virale

```
graph TD; A[Mécanismes de la clairance virale] --> B[Processus non cytolitique]; A --> C[Turn-over des cellules infectées]; A --> D[Antiviraux]; B --> E[Souris transgéniques Chimpanzés]; C --> F[Canard Marmotte]; D --> G[Inhibition de la synthèse d'ADN viral]; D --> H[Restoration des réponses immunes anti-HBV];
```

Processus non cytolitique
Cytokines TH1 cytokines avec effet antiviral direct

Turn-over des cellules infectées
Lyse cellulaire à médiation immune

Souris transgéniques
Chimpanzés

(Guidotti Science 1999,
Thimme J Virol 2003, Wieland PNAS 2004)

Canard

Marmotte

(Guo J Virol 1999
Summers PNAS 2003&2004)

Antiviraux

Inhibition de la synthèse d'ADN viral
-> inhibition du recyclage du cccDNA

Restoration des réponses immunes anti-HBV

Options thérapeutiques

Immuno-modulateurs

IFN α

IFNpeg

autres cytokines*

Vaccinothérapie*



Antiviraux

Lamivudine

Adefovir

Entecavir

Telbivudine

Tenofovir

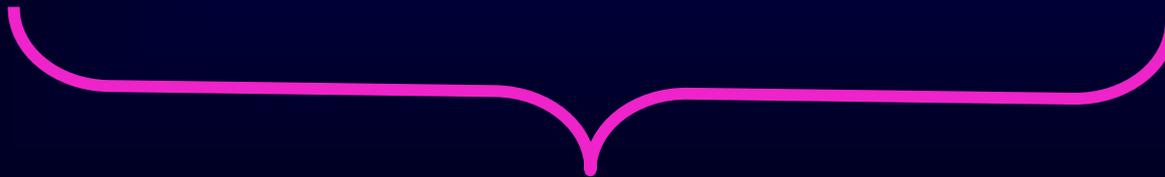
*Emtricitabine**

*Clevudine**

*Valtorcitabine**

*Elvucitabine**

*Pradefovir**



Vers des combinaisons thérapeutiques ?

* Ces molécules n'ont pas l'indication dans le traitement de l'hépatite B chronique en France

Les antiviraux approuvés pour l'hépatite B

Drug Type	Approved	Phase 3	Phase 2
Analogues de nucléosides	<ul style="list-style-type: none"> • Lamivudine* • Entecavir • Telbivudine 	<ul style="list-style-type: none"> • Emtricitabine* • Clevudine** 	<ul style="list-style-type: none"> • Elvucitabine • Valtorcitabine • Amdoxovir • Racivir • LB80380
Analogues de nucléotides	<ul style="list-style-type: none"> • Adefovir dipivoxil • Tenofovir* 		<ul style="list-style-type: none"> • Alamifovir • Pradefovir
Cytokines	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon alfa • Interferon alfa-2a pégylé 		

*Currently approved for HIV

**development on hold

Importance de maintenir une charge virale indétectable sur le long-terme

- Les études de cohorte ont montrées qu'un niveau élevé de charge virale était directement corrélé au risque de progression de la maladie et de carcinome hépatocellulaire¹⁻³

Importance de maintenir une charge virale indétectable avec les antiviraux

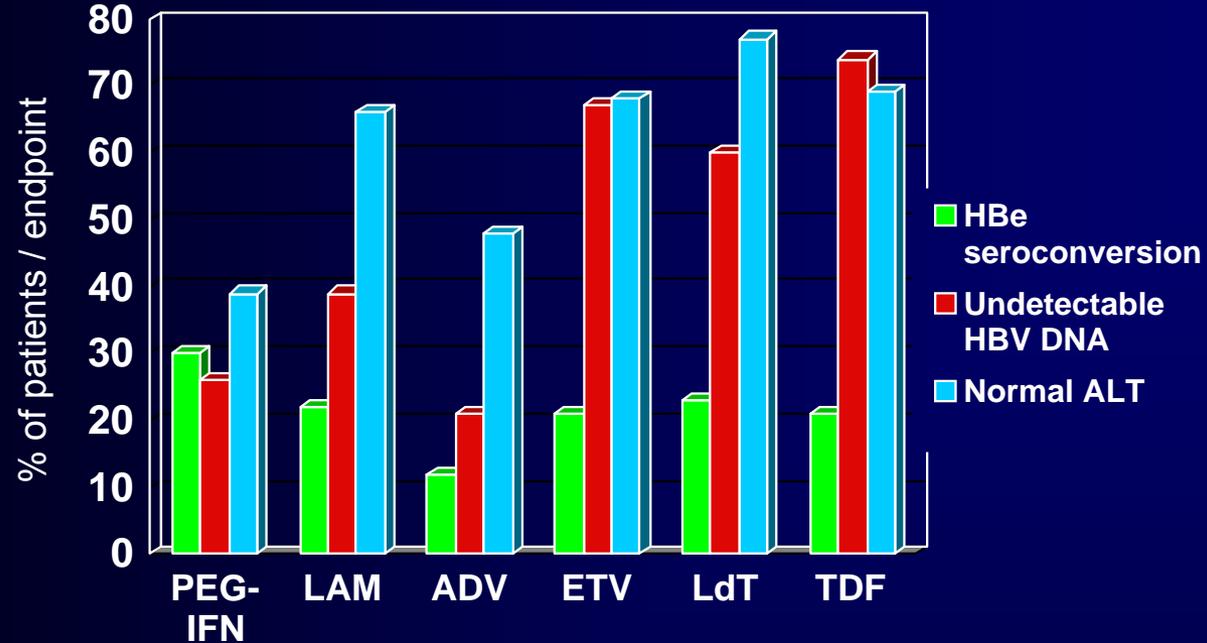
Suppression de la charge virale



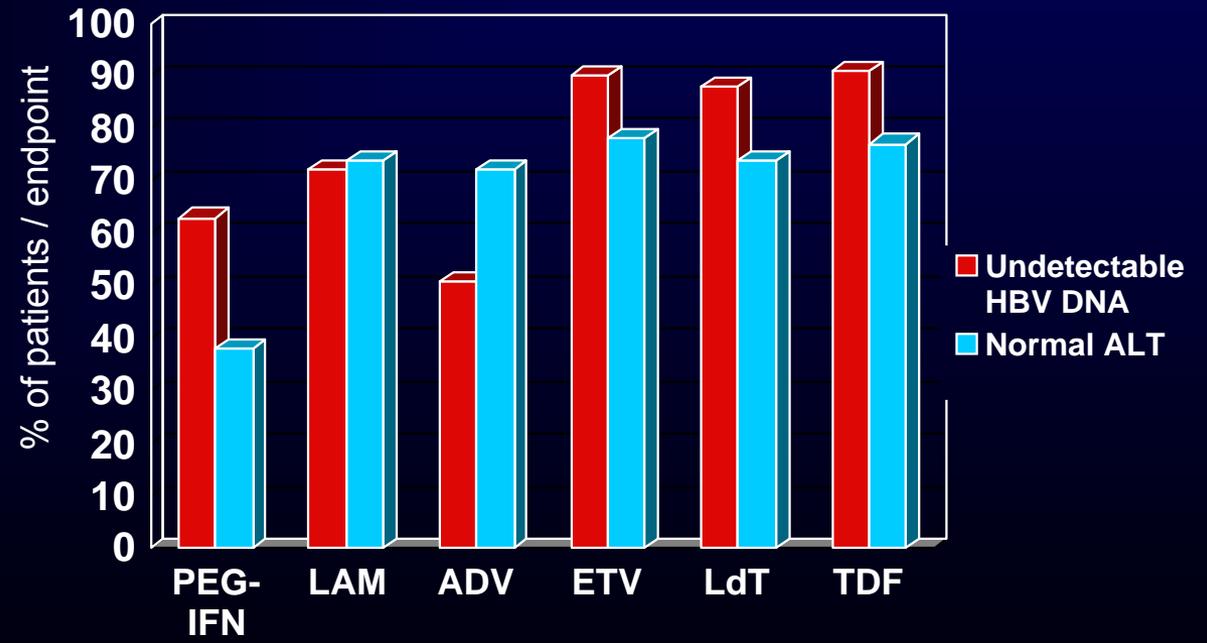
Amélioration histologique et clinique

**Pas de réplication
=
Pas de résistance**

Taux de réponse après un an de traitement chez les patients HBeAg (+)



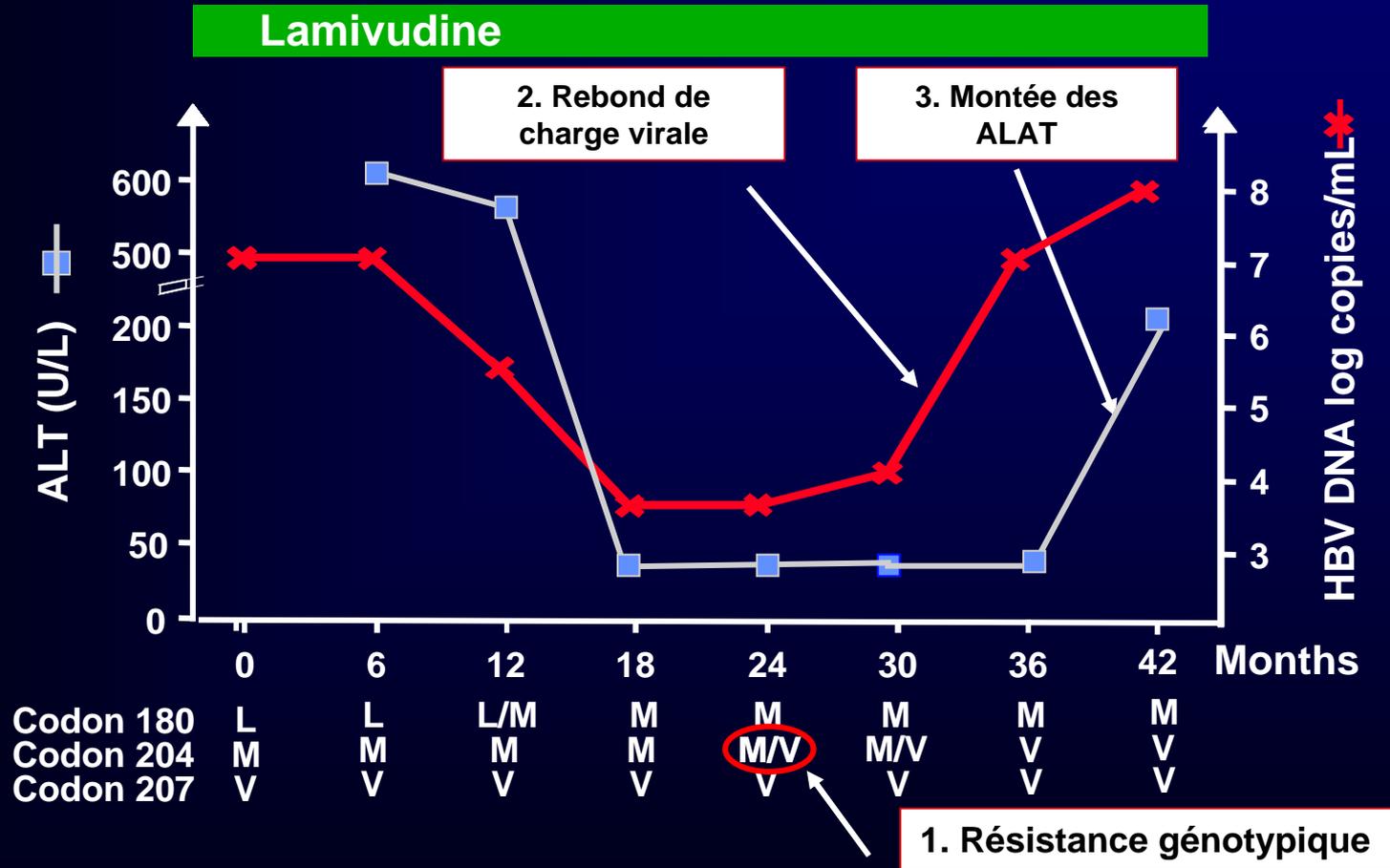
Taux de réponse après un an de traitement chez les patients HBeAg (-)



Taux de résistance annuel pour la lamivudine, adefovir, entecavir, et la telbivudine

DROGUES	Resistance par année en pourcentage de patients					
	1	2	3	4	5	6
Lamivudine ^a	23	46	55	71	80	-
Telbivudine HBeAg-Pos ^b	4.4 ^d	21	-	-	-	-
Telbivudine HBeAg-Neg ^b	2.7	8.6	-	-	-	-
Adefovir HBeAg-Neg	0	3	6	18	29	-
Adefovir (LAM-resistant) ^d	20%	-	-	-	-	-
Tenfovir ^{e,f}	0	0*	-	-	-	-
Entecavir ^g (naïve)	0.2	0.5	1.2	1.2	1.2	1.2
Entecavir ^g (LAM resistant)	6	15	36	46	51	57

Cinétique d'émergence des résistances



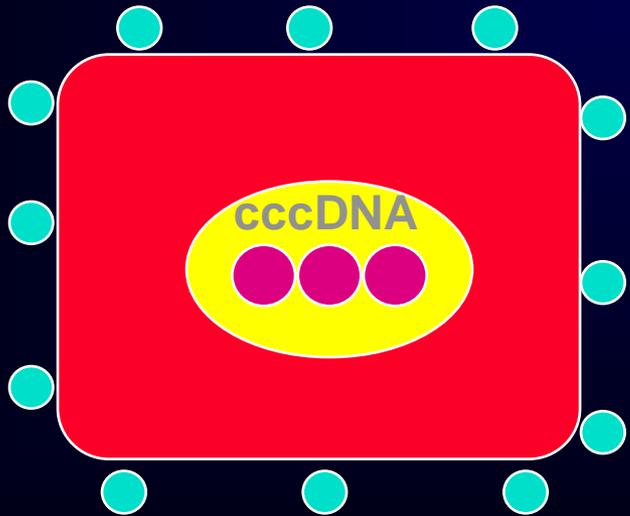
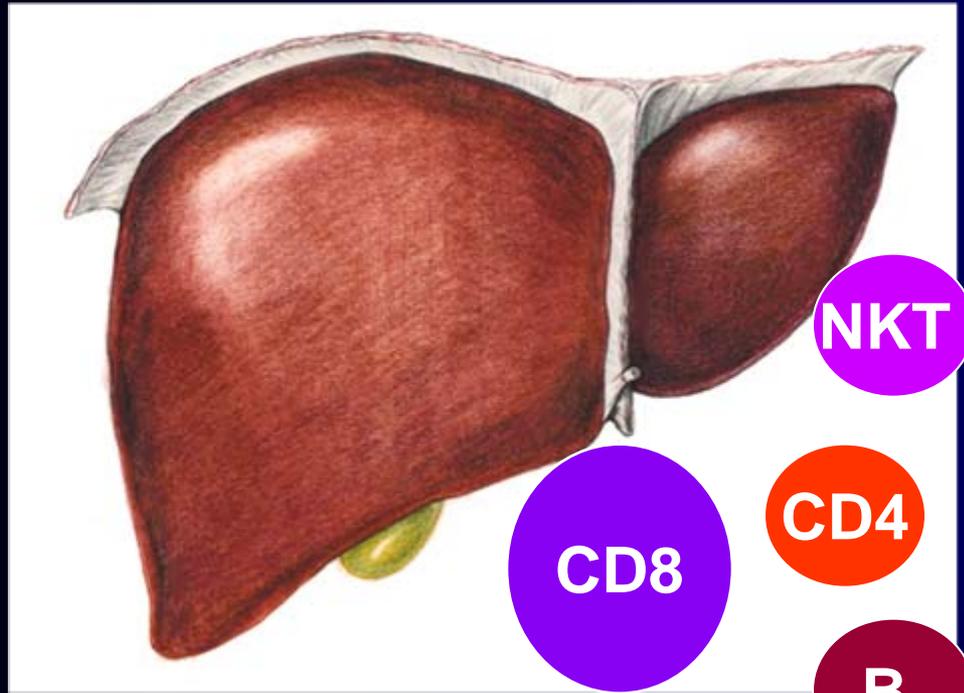
Patients en échec thérapeutique

- Même objectifs thérapeutiques !
- Choix basé sur les données de résistance croisée

	Lamivudine	Telbivudine	Entecavir	Adefovir	Tenofovir
Wild type	S	S	S	S	S
M204I	R	R	I	S	S
L180M+M204V	R	R	I	S	S
A181T/V	I	S	S	R	S
N236T	S	S	S	R	I
L180M+M204V/I ±I169T±V173L ± M250V	R	R	R	S	S
L180M+M204V/I ±T184G±S202I/G	R	R	R	S	S

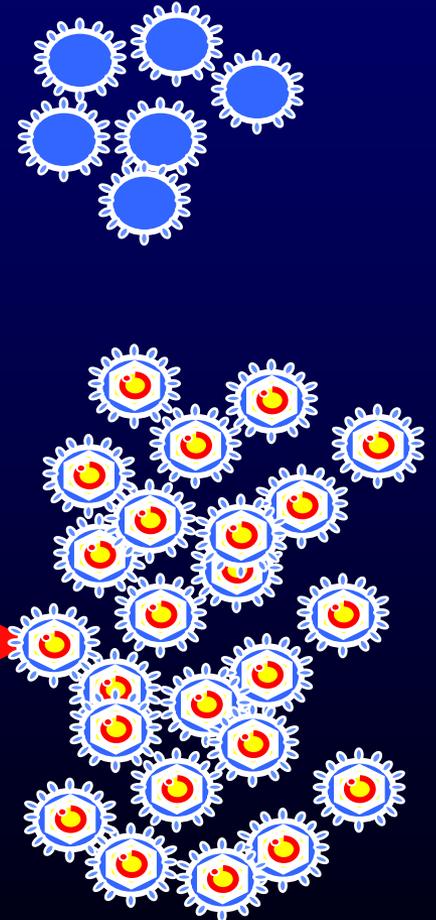
- Préférence pour l'addition d'une deuxième molécule complémentaire

Infected liver

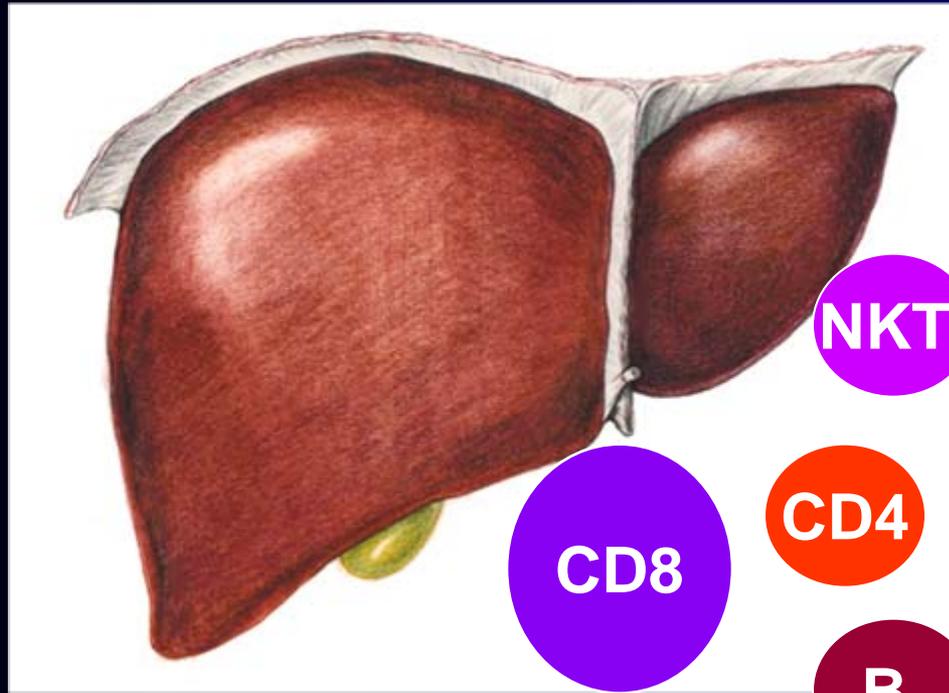


Infected hepatocytes

Blood circulation Viral load

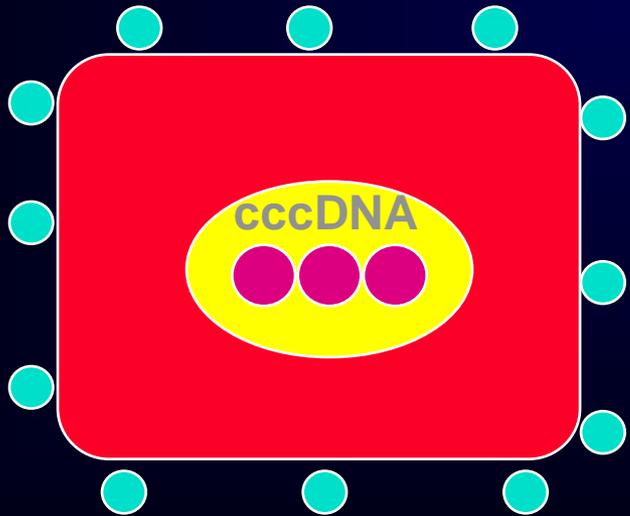


Infected liver

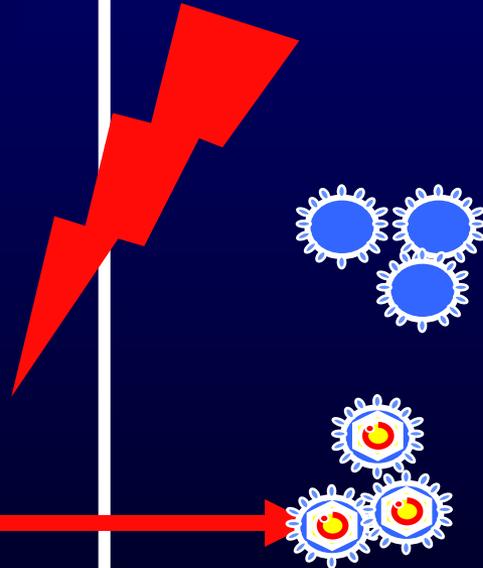


Blood circulation
Viral load

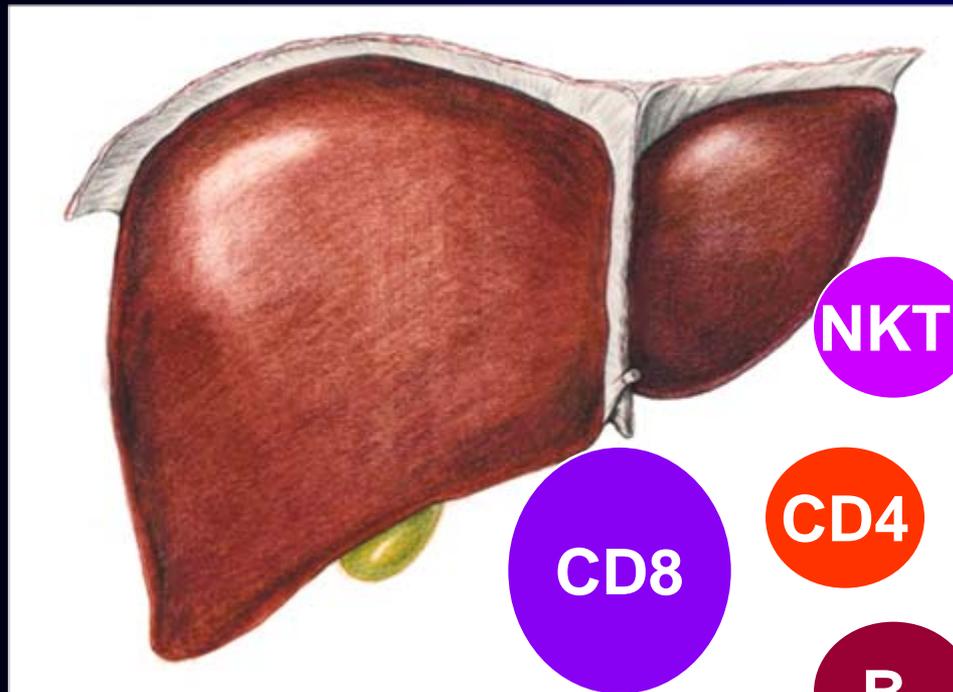
Antivirals



Infected hepatocytes



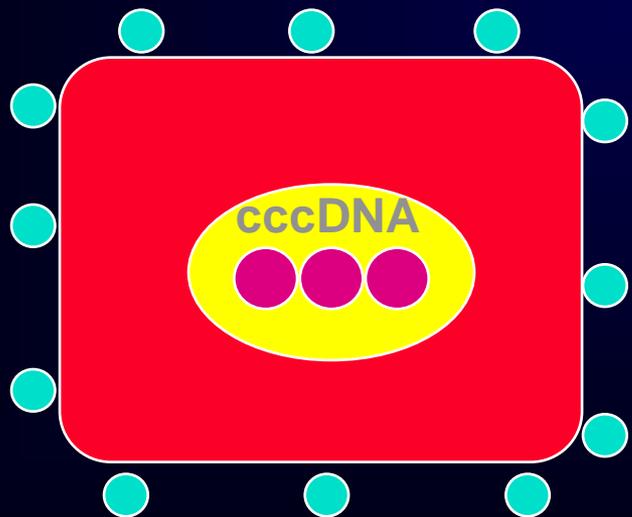
Infected liver



Blood circulation
Viral load

Clearance of HBsAg ?

Antivirals

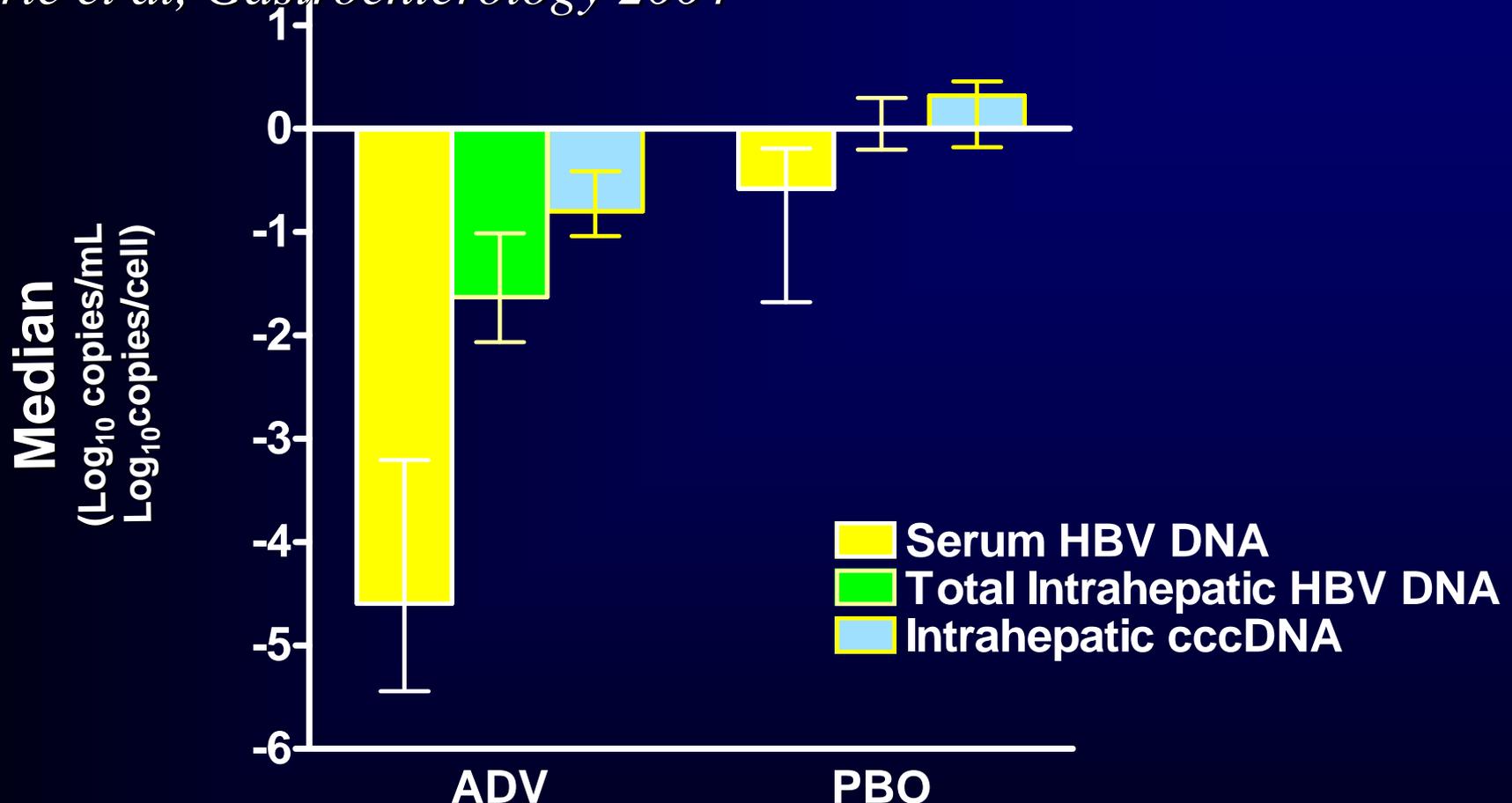


Infected hepatocytes



Réduction de l'ADN viral et du cccDNA sous traitement antiviral

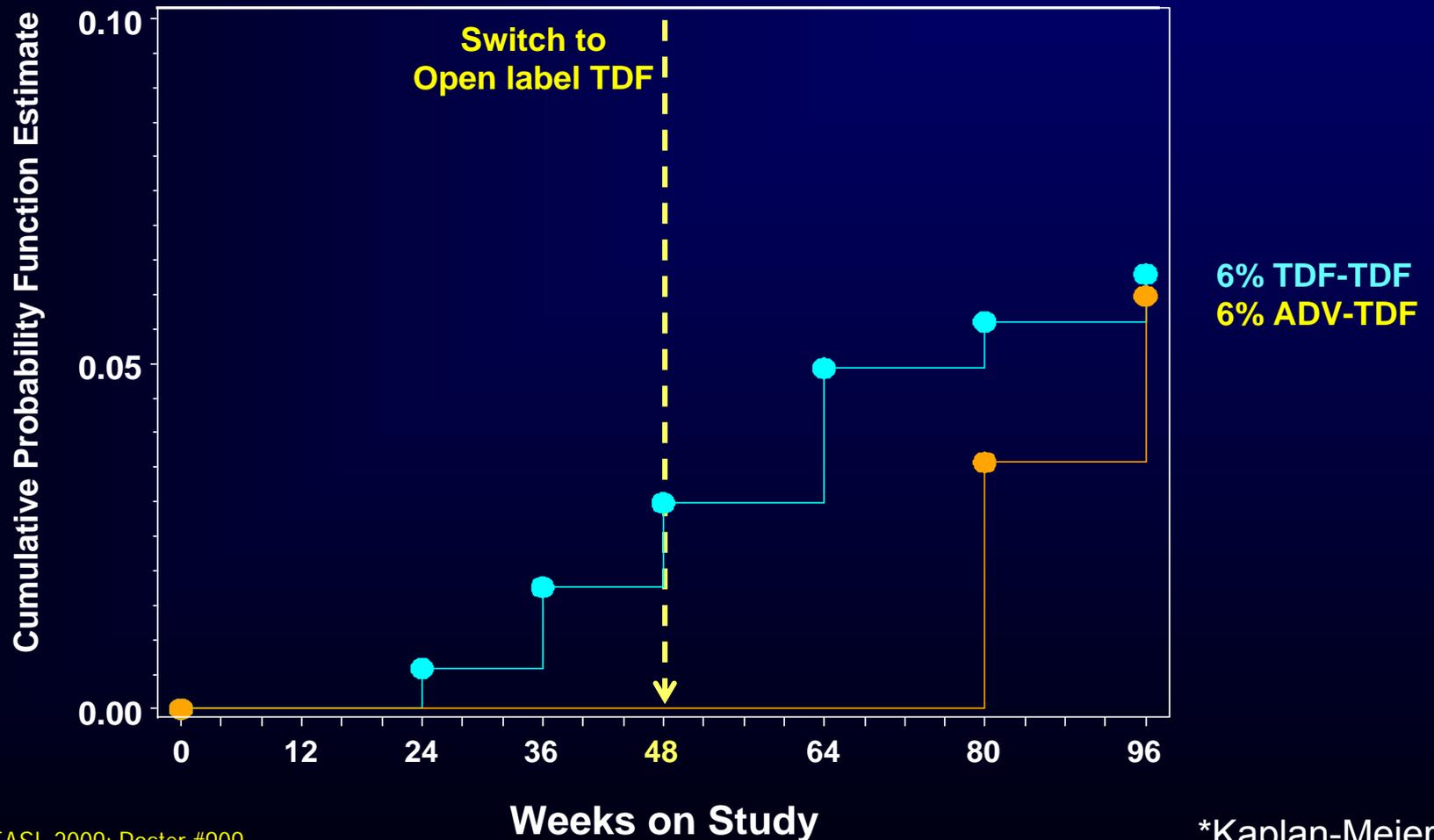
Werle et al, Gastroenterology 2004



- 48 weeks of ADV resulted in significant reductions in :
serum HBV DNA > total intrahepatic HBV DNA > cccDNA

-> inhibition of the intracellular recycling of nucleocapsids

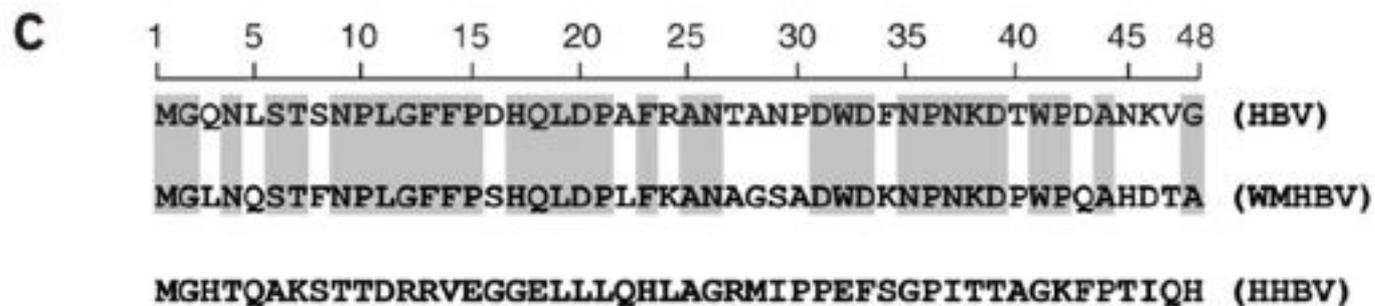
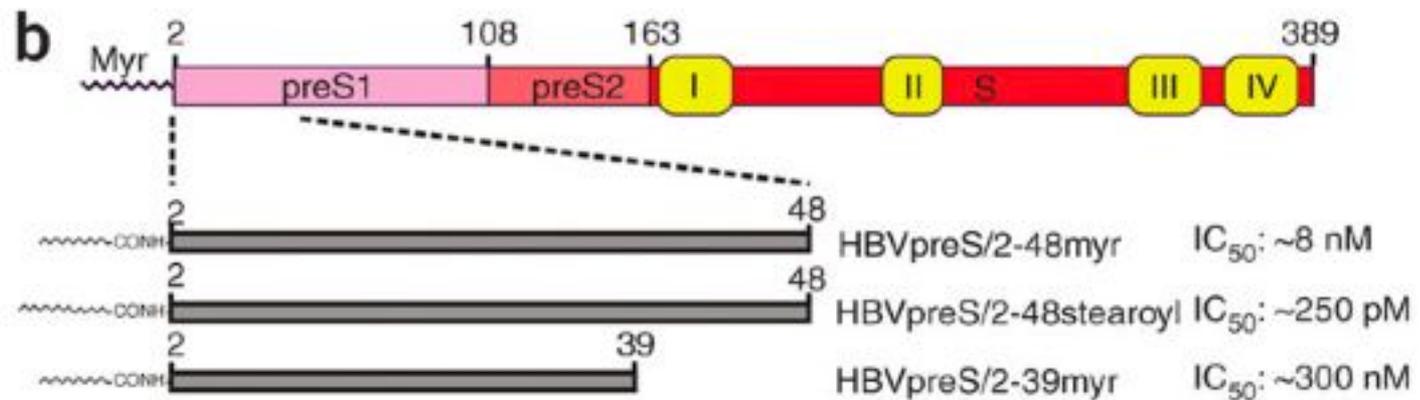
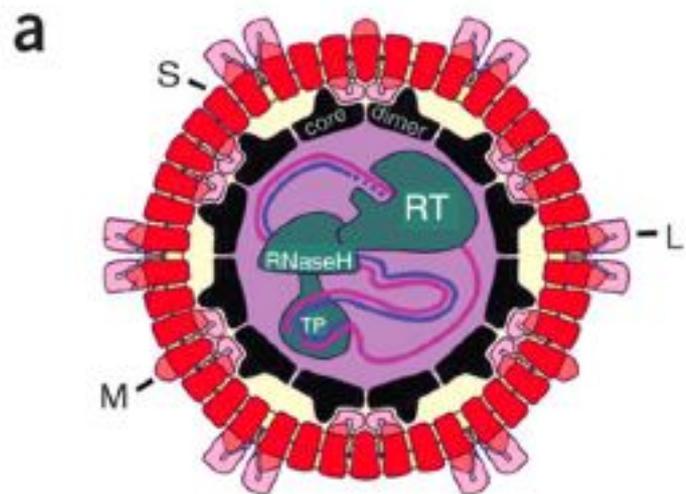
Cumulative Probability* of HBsAg Loss in Study 103 HBeAg (+) Patients



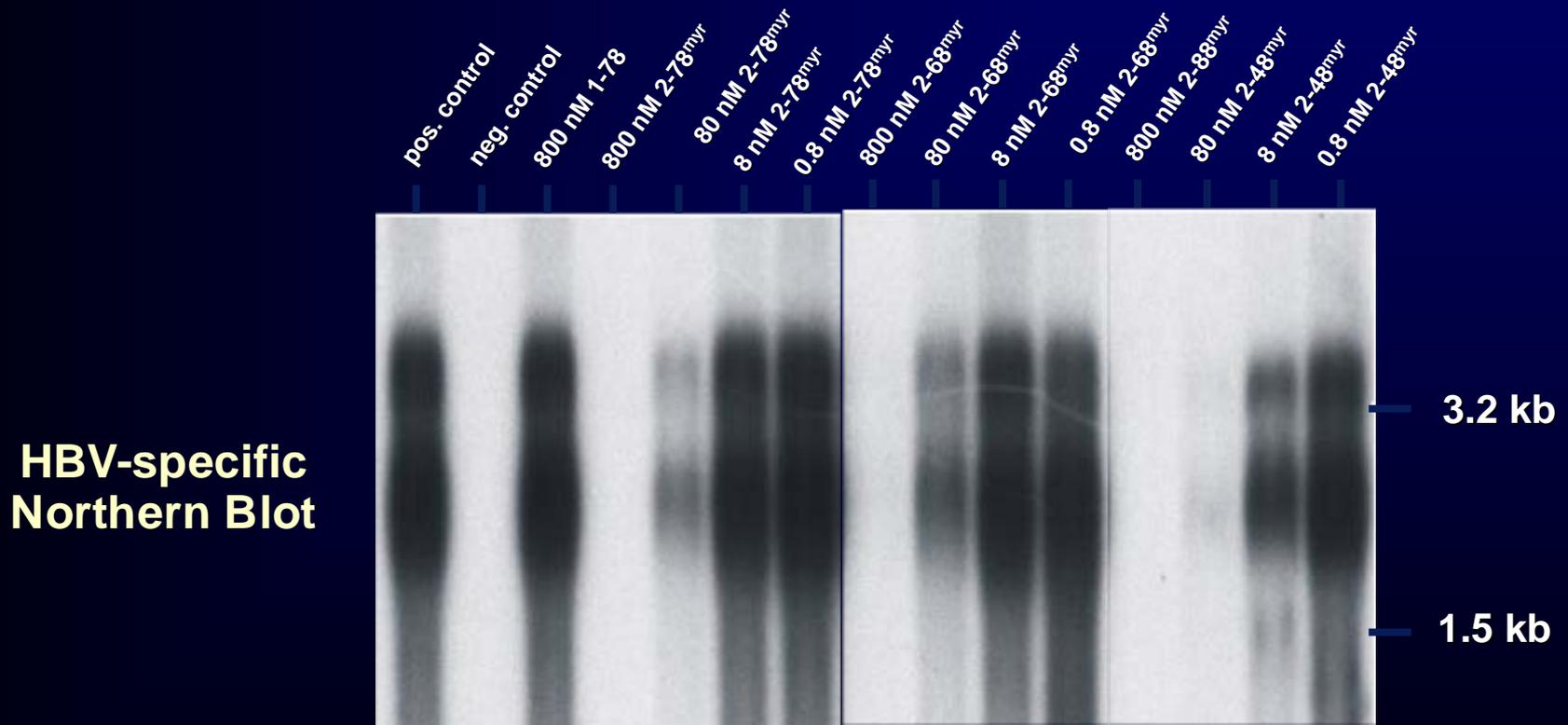
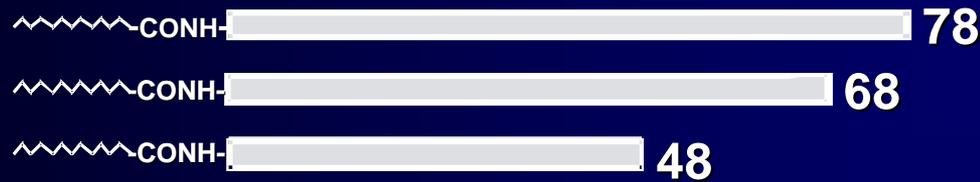
Nouvelles cibles antivirales

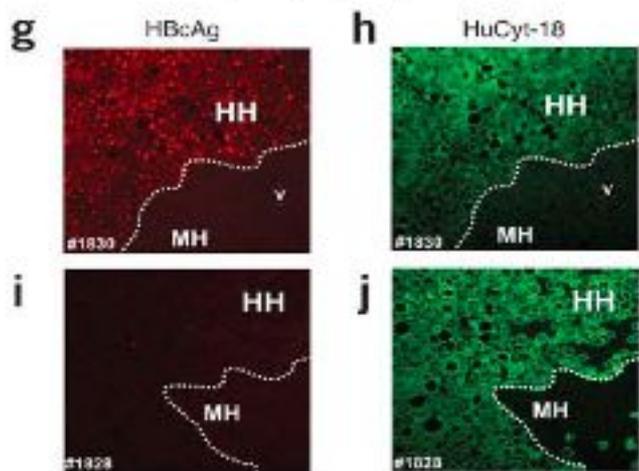
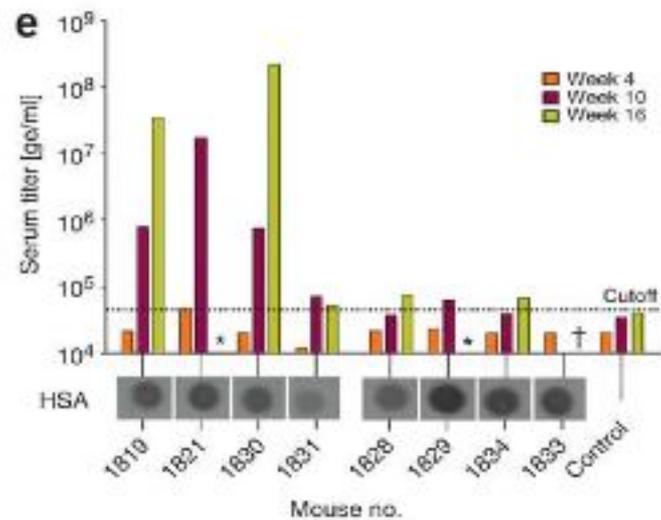
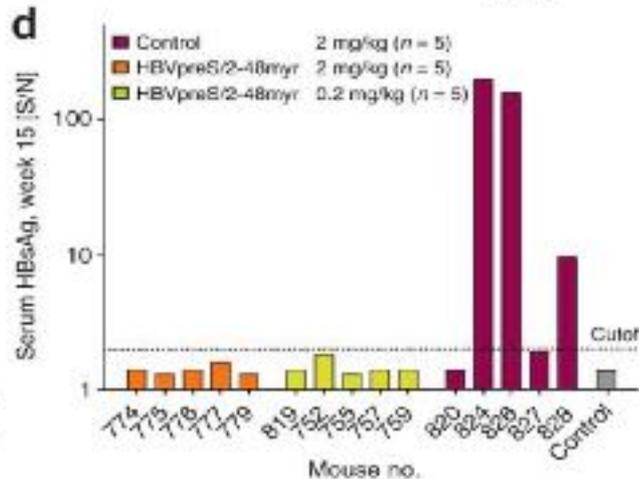
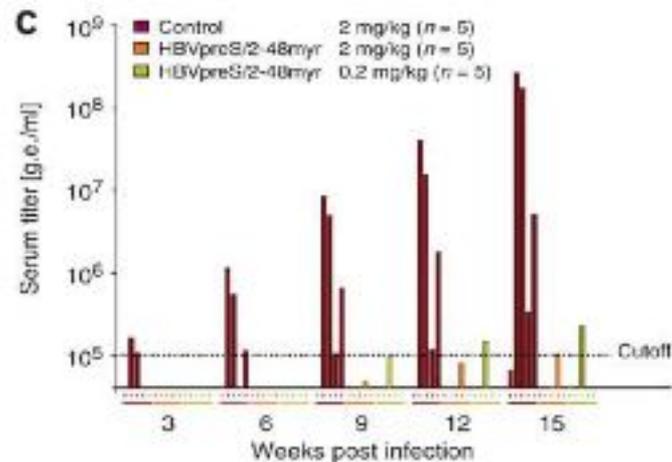
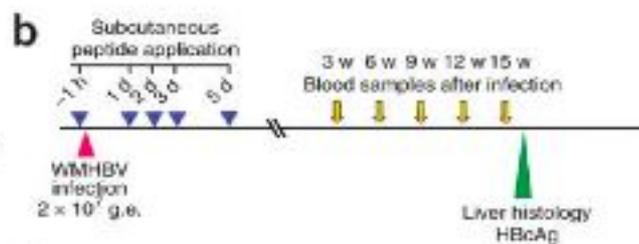
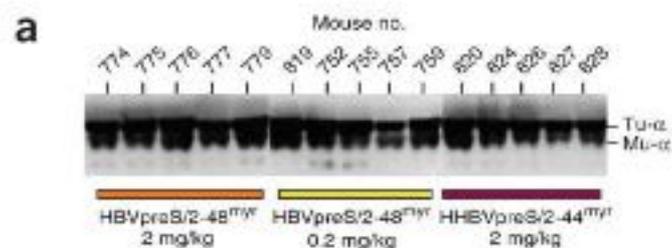
Inhibiteurs de l'entrée virale

- **Neutralisation des virions circulants**
 - **Ac anti-HBs Monoclonaux / polyclonaux**
 - **Prophylaxie de la récurrence HBV sur le greffon hépatique**
- **Peptides inhibiteurs de l'entrée virale**



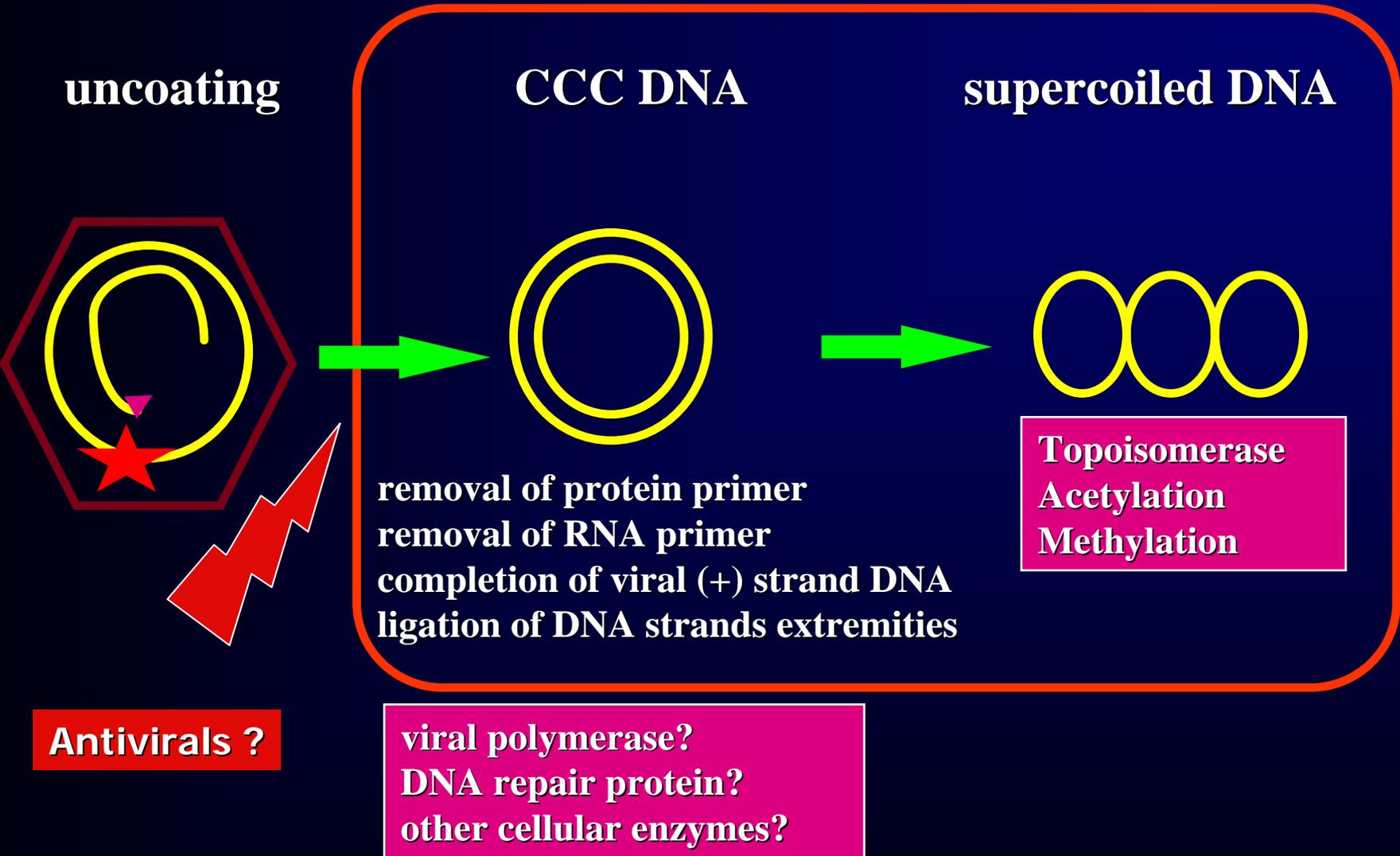
Myristoylated HBV preS 2-48 efficiently competes HBV infection in HepaRG cells





Peut-on prévenir la formation du cccDNA ?

Le cccDNA est une cible thérapeutique difficile



VGE/ml

Les antiviraux ne préviennent pas l'infection in vitro et in vivo

Delmas et al AAC 2002

Antiviral treatment

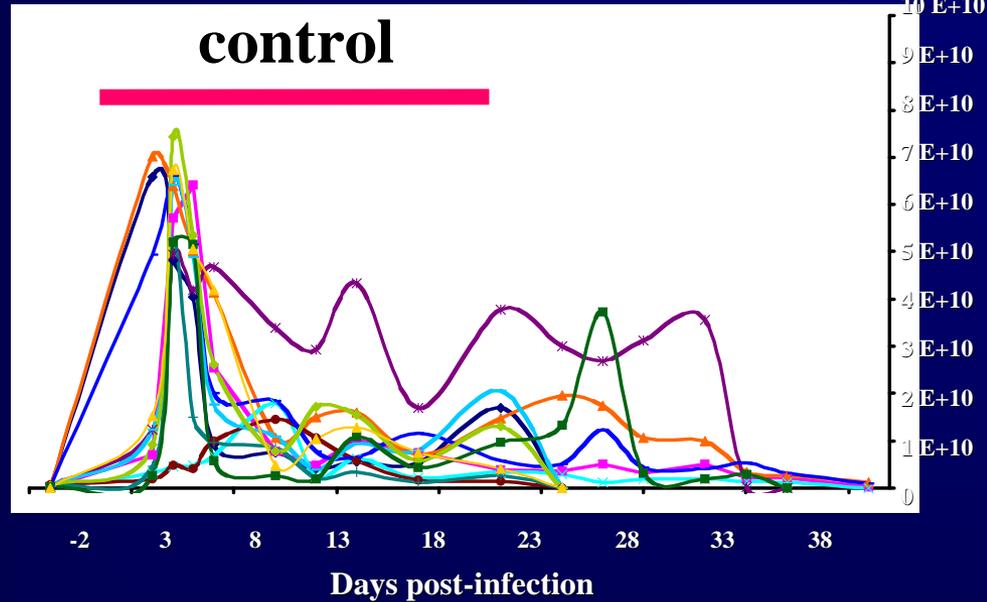


Days

-1 0 +20 +40



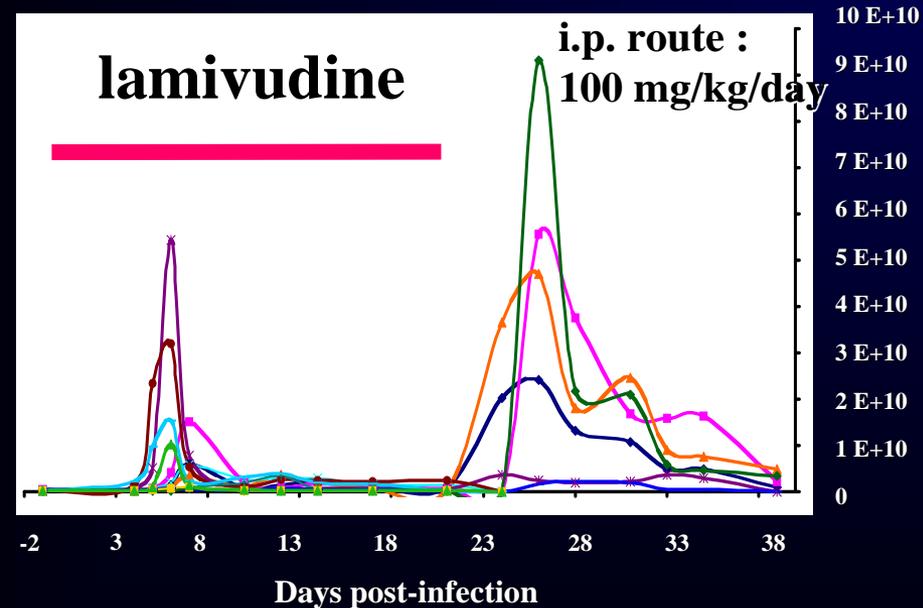
Infection



VGE/ml

lamivudine

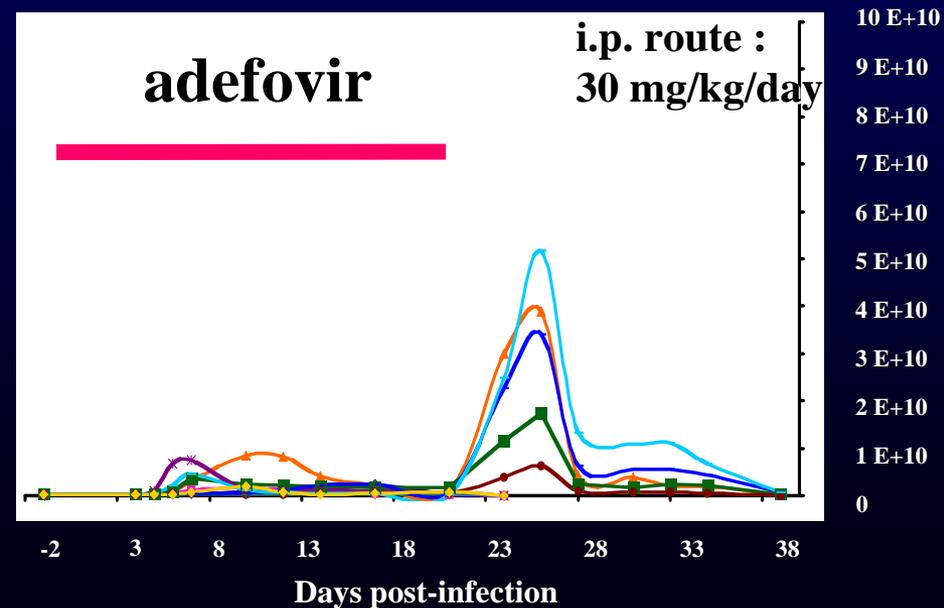
**i.p. route :
100 mg/kg/day**



VGE/ml

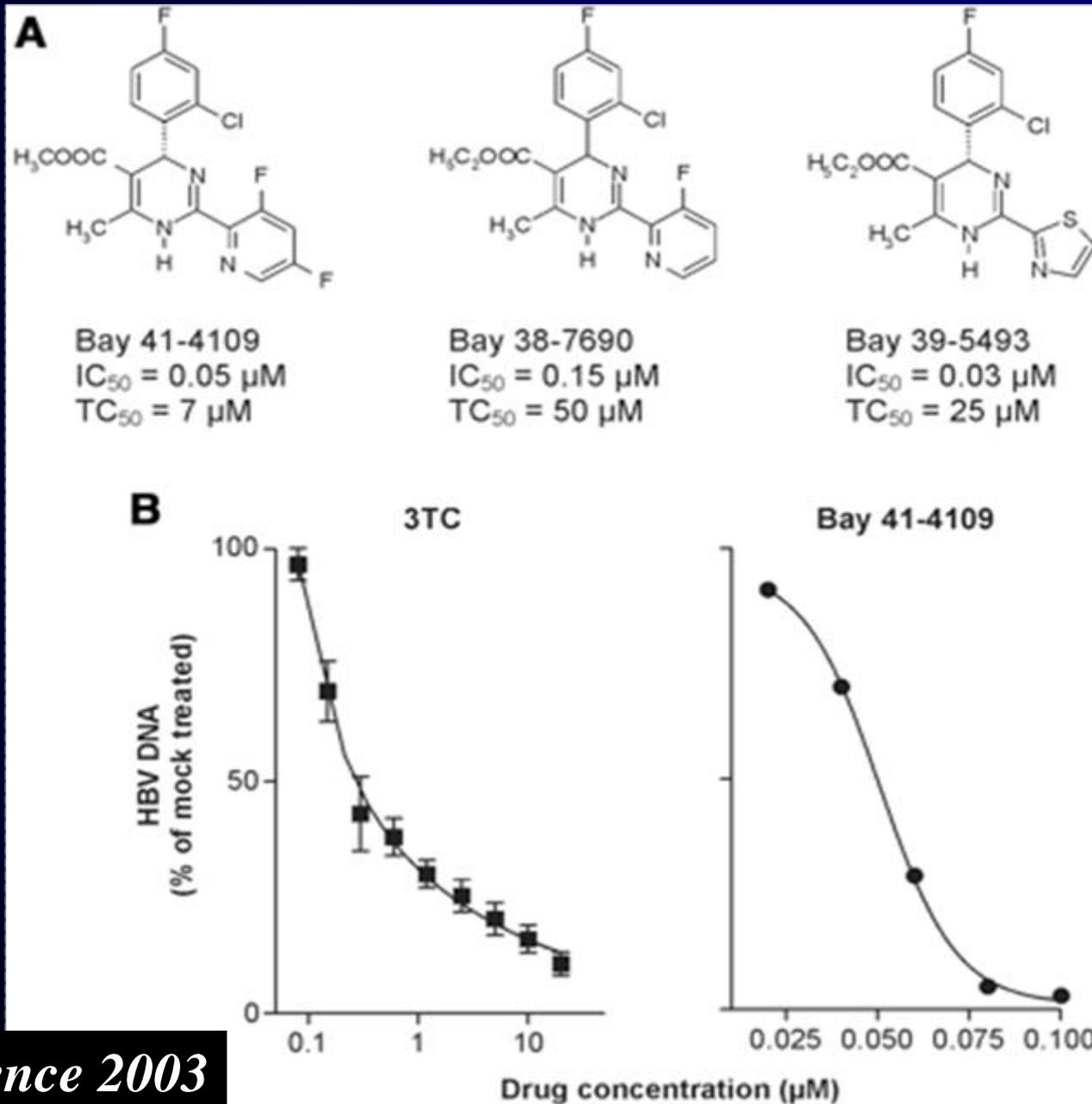
adefovir

**i.p. route :
30 mg/kg/day**



Inhibiteurs de la formation des nucléocapsides, et/ou de leur stabilité ou de leur recyclage nucléaire

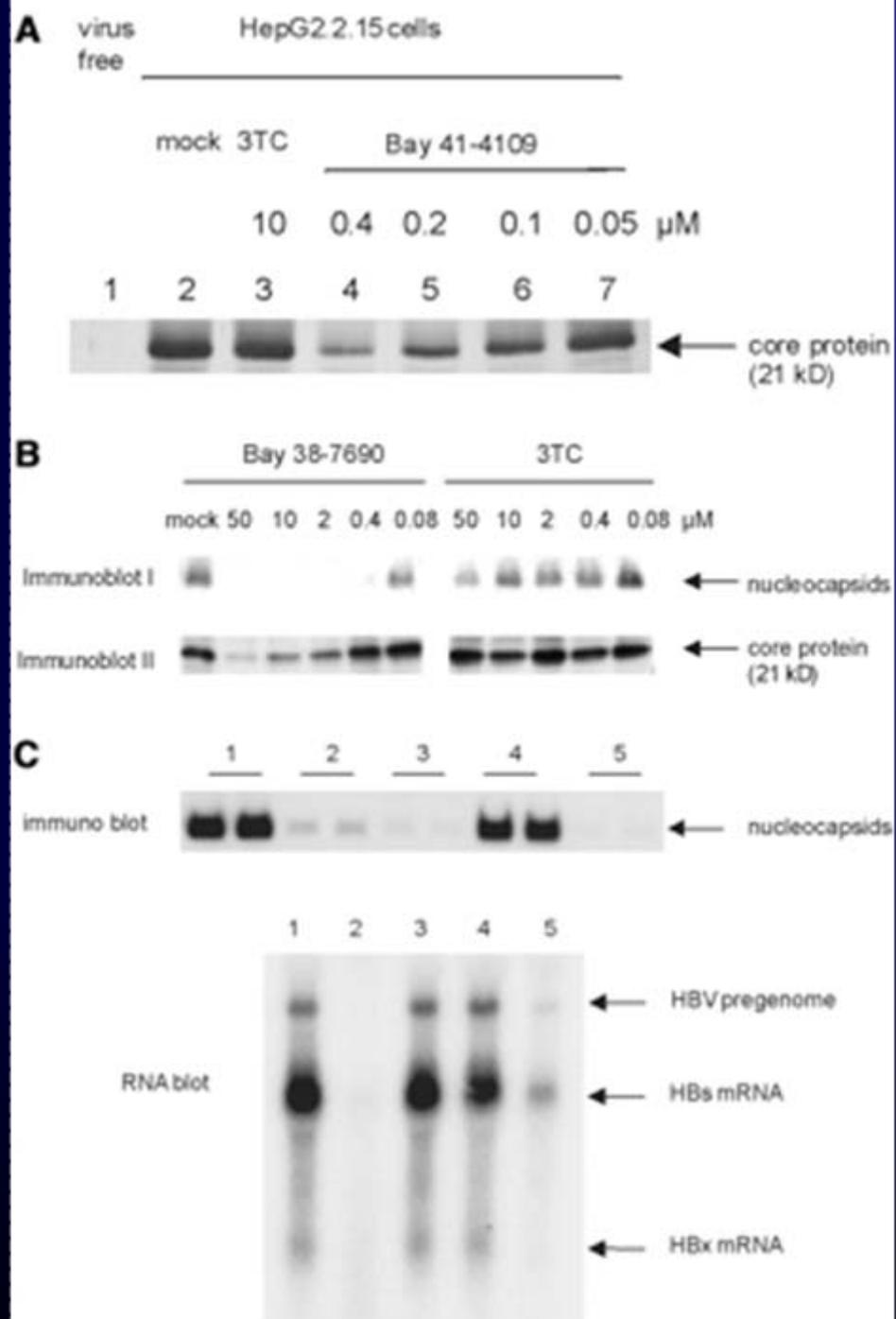
Activité anti-VHB des Heteroaryldihydropyrimidines (HAP)



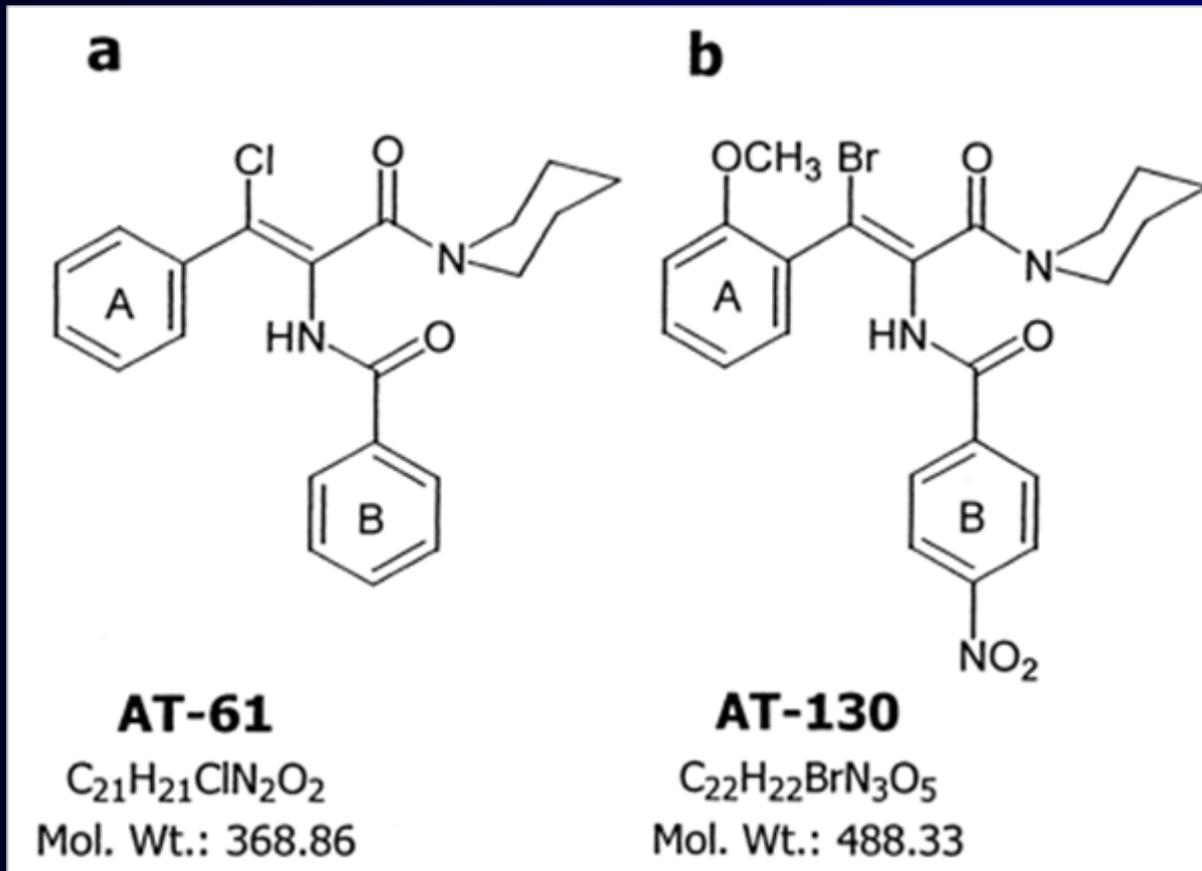
Mécanisme d'action

1) Inhibition de la formation des particules de core

2) Dégradation des nucléocapsides

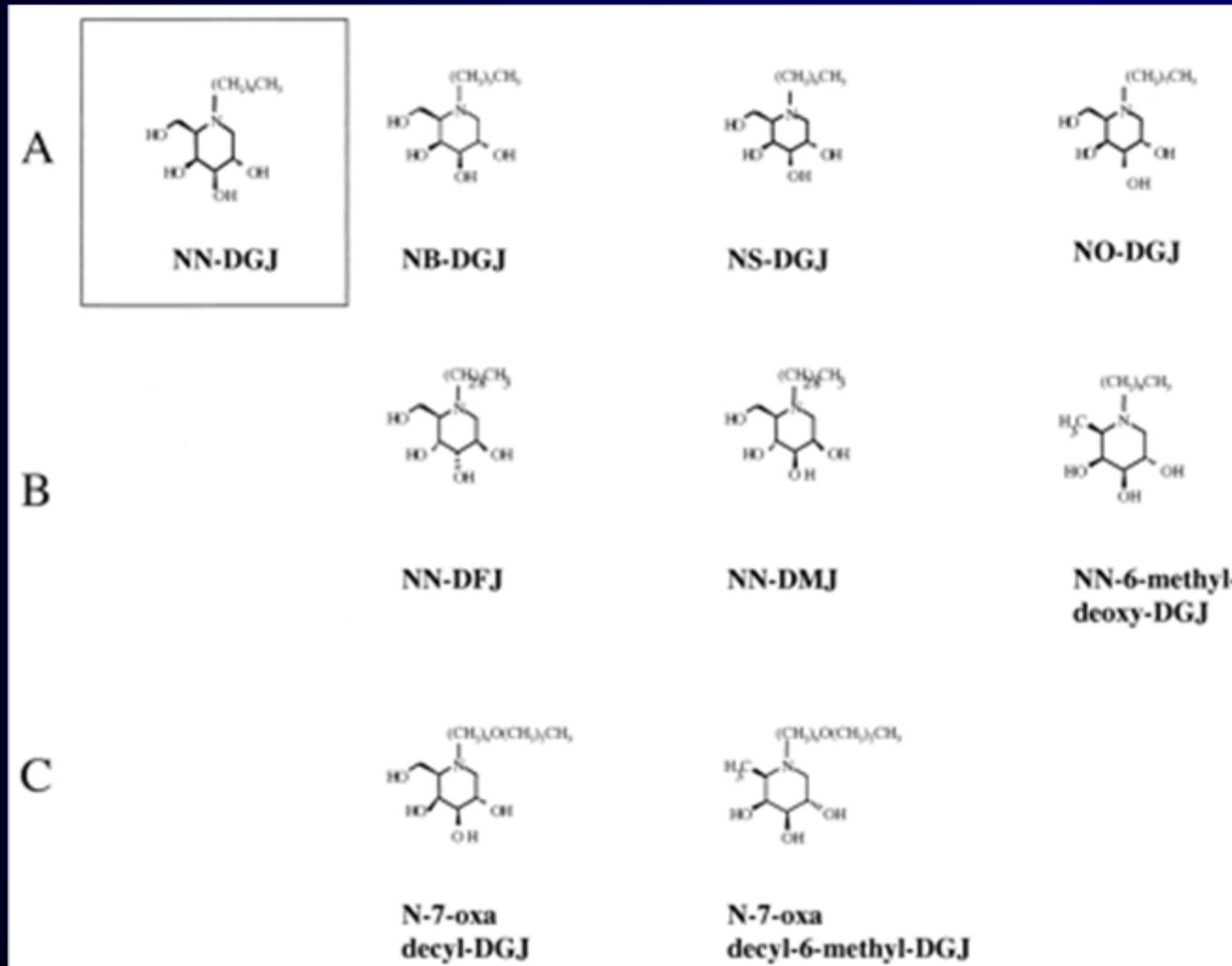


Activité anti-VHB des dérivés phenylpropenamamide



Inhibition de la morphogénèse virale

Iminosucres inhibant la sécrétion virale



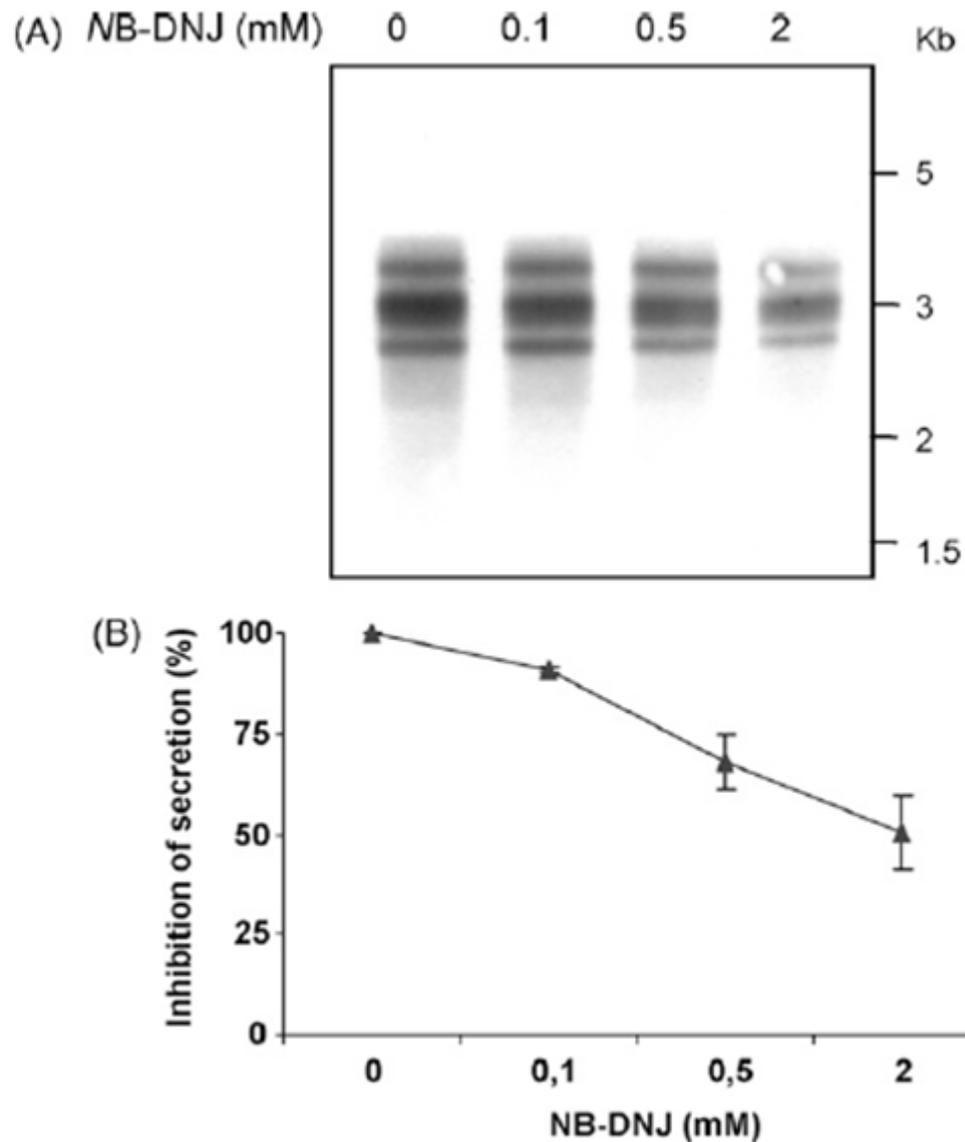
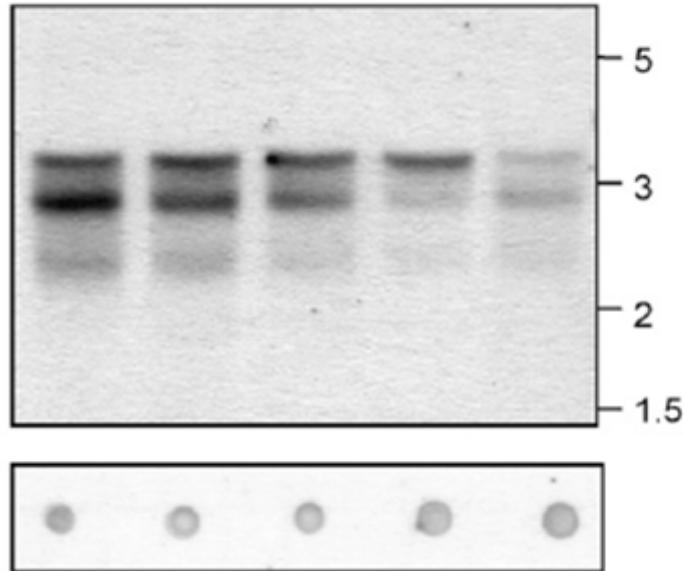


Fig. 2. Analysis of encapsidated HBV DNA secreted from α -glucosidase-inhibited HepG2.2.2.15 cells. HepG2.2.2.15 cells were grown in the absence (0 drug) or presence of different concentrations of NB-DNJ, for 3 days. The cell

NB-DNJ (mM)	0	0.1	0.5	2	0	Kb
Lf (1mg/ml)	-	-	-	-	+	

(A)



(B)

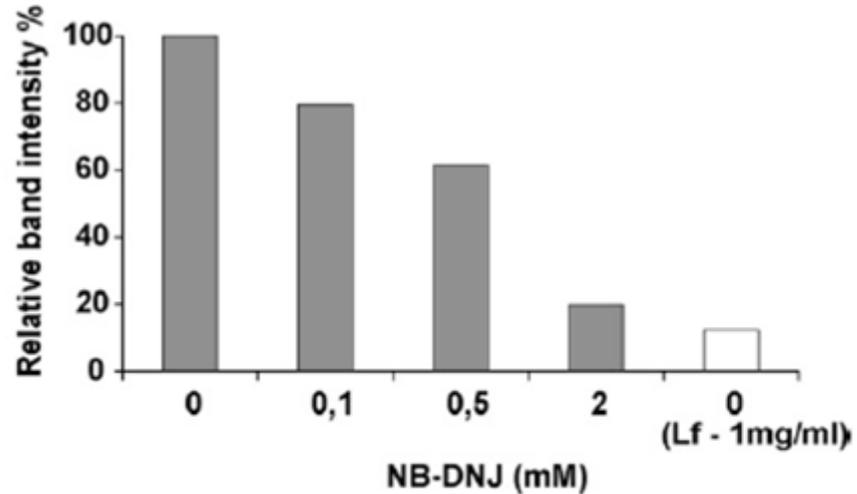
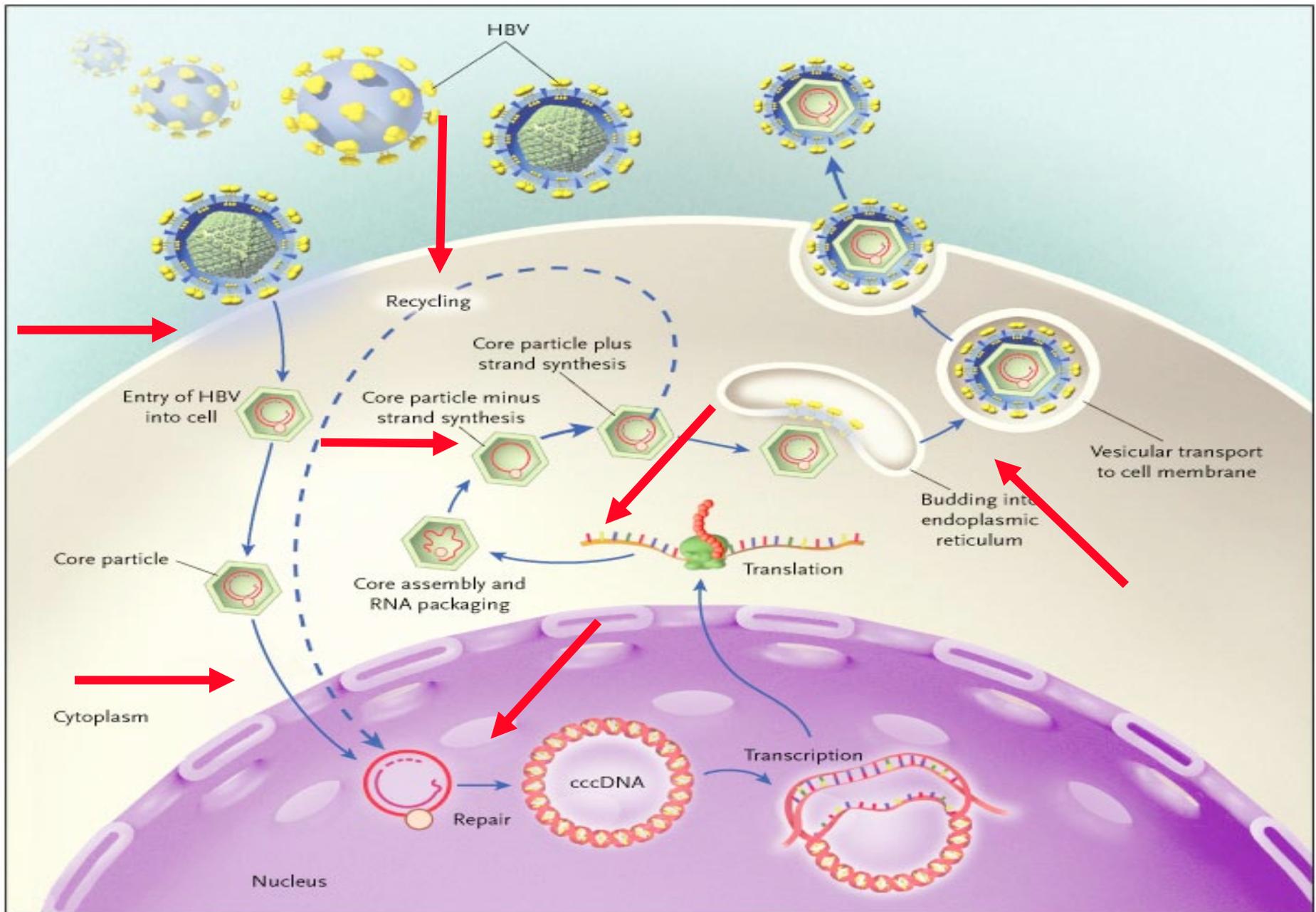
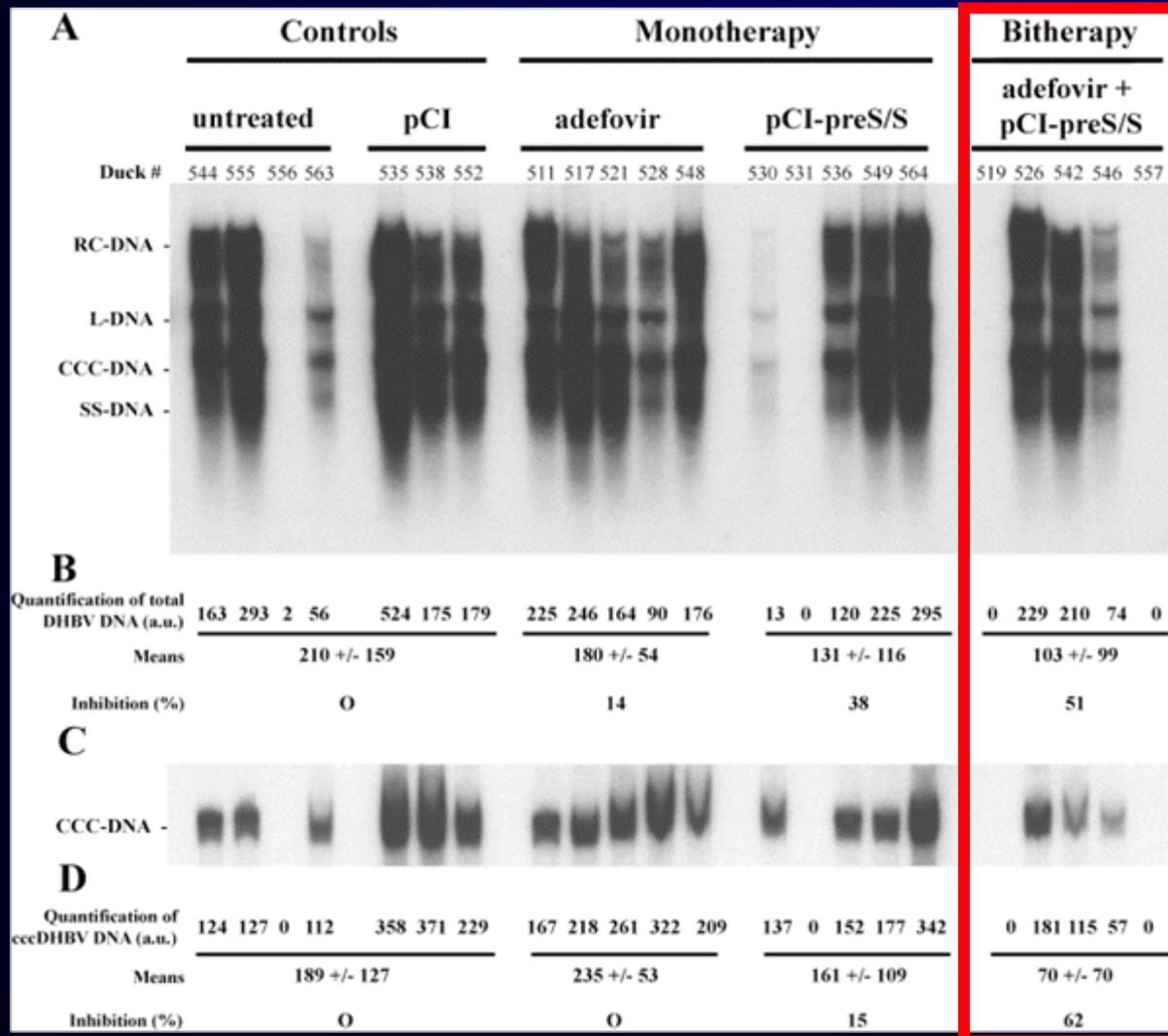


Fig. 6. Infectivity of HBV particles produced in α -glucosidase-inhibited cells.



Modulation des réponses immunes spécifiques du VHB

Combinaison d'adefovir et de vaccin ADN dans le modèle de l'hépatite B du canard



Échec de l'éradication du cccDNA avec une combinaison d'analogues de nucléosides et d'IFN gamma délivré par un adenovirus recombinant

L-FMAU + FTC + Ad-IFN γ

Untreated

M0

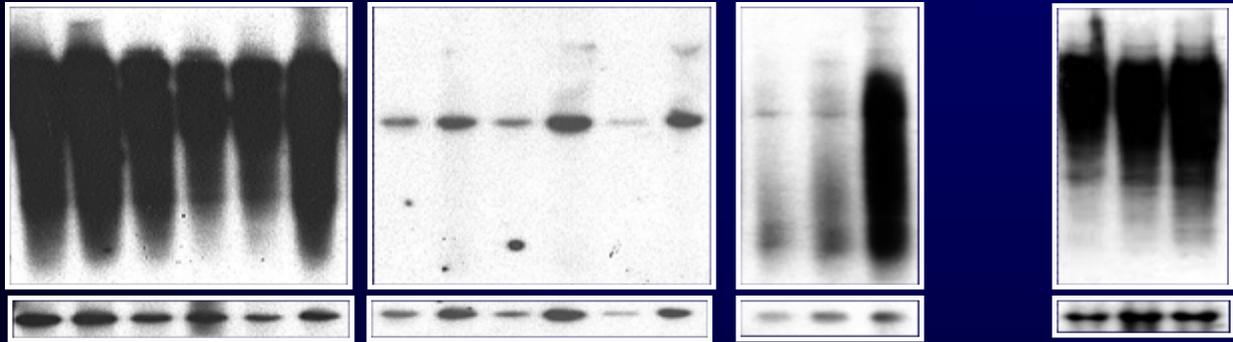
M2

M6

M0 M2 M6

Replicative intermediates

cccDNA

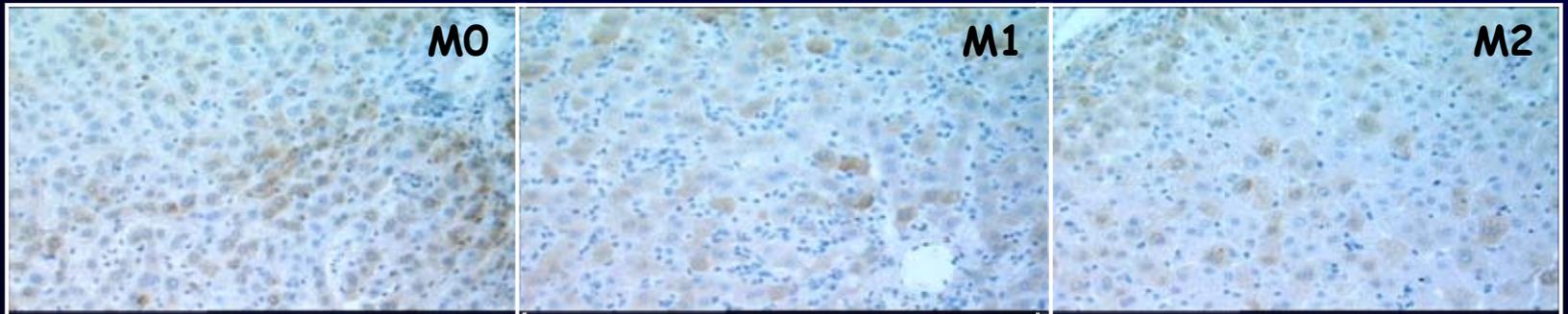


M0

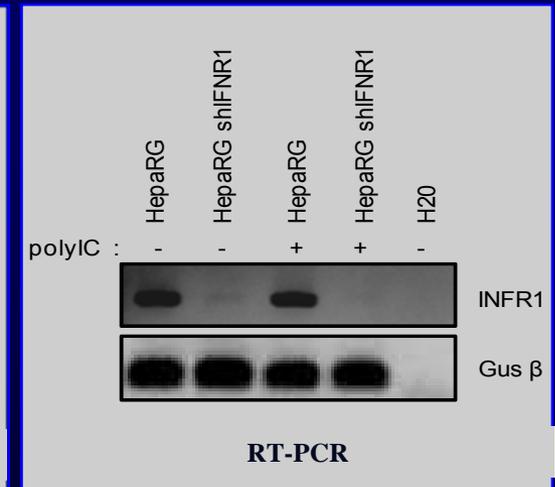
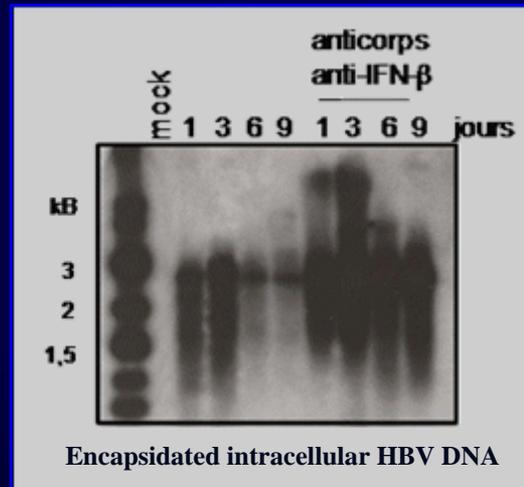
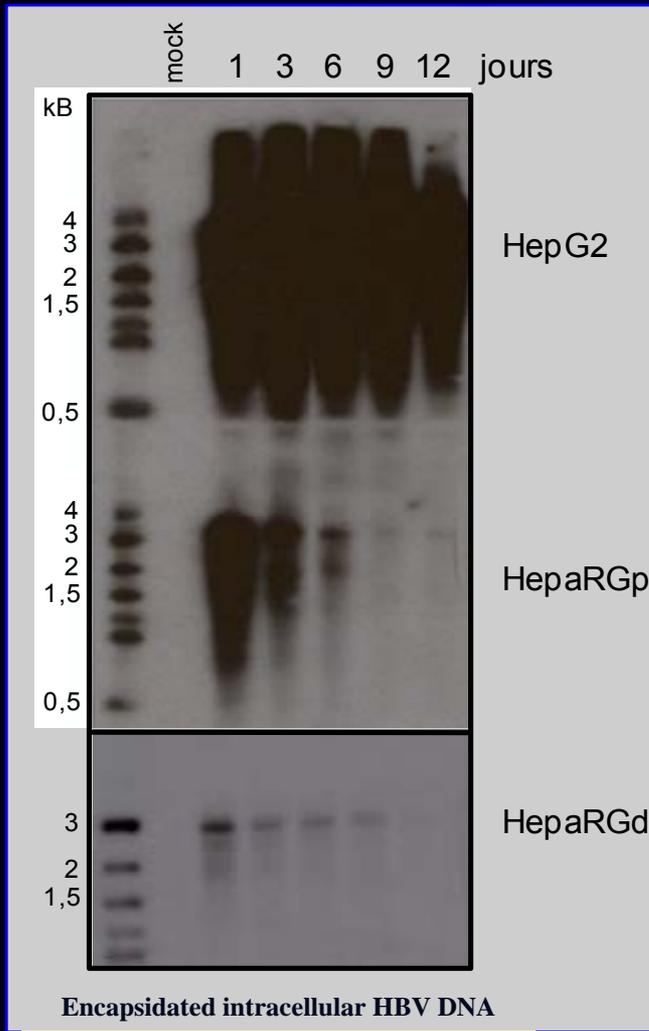
M1

M2

WHV
Core Ag



Importance des réponses innées hépatocytaires dans le contrôle de l'infection virale: une nouvelle cible thérapeutique ?



Conclusions

- Progrès très importants dans le traitement des hépatites B avec les analogues de nucléos(t)ides
- Molécules puissantes et avec une barrière de résistance élevée
- Possibilité de maîtriser les résistances aux molécules antivirales antérieures
- Cependant traitement viro-suppresseur de longue durée
- Nécessité de développer de nouvelles cibles pour de vraies combinaisons et prévenir les résistances au long terme
- Ne pas oublier la prévention par la vaccination !