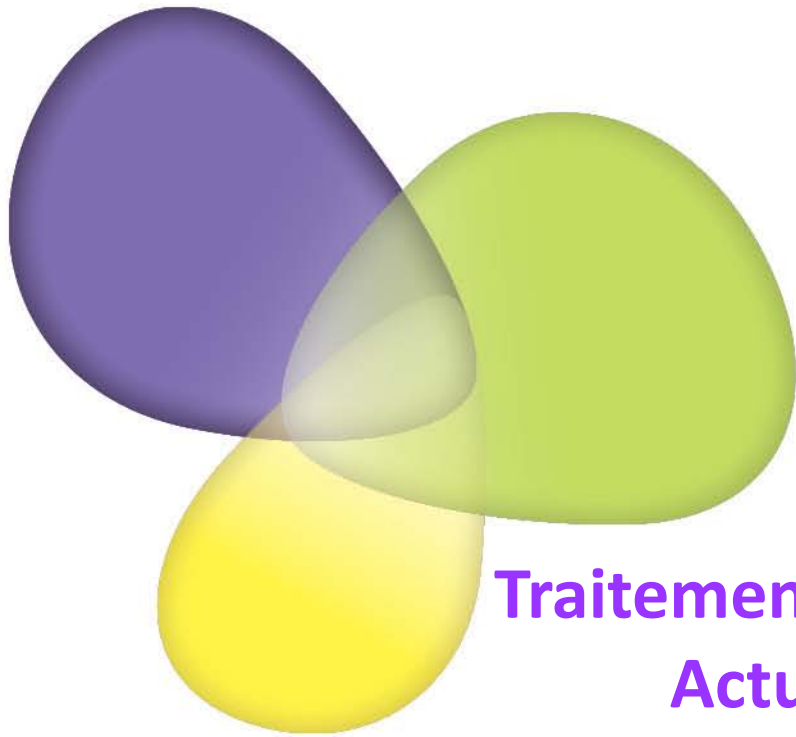


Journée nationale de lutte contre les hépatites virales

Quelles perspectives ?

2 juin 2015





Traitement des hépatites chroniques B : Actualités et Perspectives

Professeur Christian TREPO
Service Hépatologie Hôpital de la Croix-Rousse
Unité de recherche sur les hépatites virales INSERM U1052/CRCL



HEPATITE B : BESOINS MAJEURS DE NOUVELLES STRATEGIES

**Worldwide HBV chronic carriers
>350 Millions**

Existing vaccine

Hbe Ag (-) mutants increase

**Inactive carriers of
HBsAg
HBV DNA < 2000 UI/ml
not treated**

**Peg-IFN-alpha
successful in 30%
*Side effects***

Antiviral treatments

**Lamivudine/ Adefovir therapy
Low rate of anti-HBe+
*emergence of resistant virus***

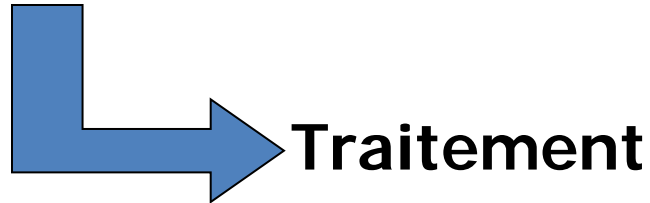
**Entecavir/ Tenofovir therapy
Low rate of resistance
Persistence of cccDNA+
Low rate of HBsAg loss**



Évolution des paradigmes

1) Rupture de tolérance

- Maladie

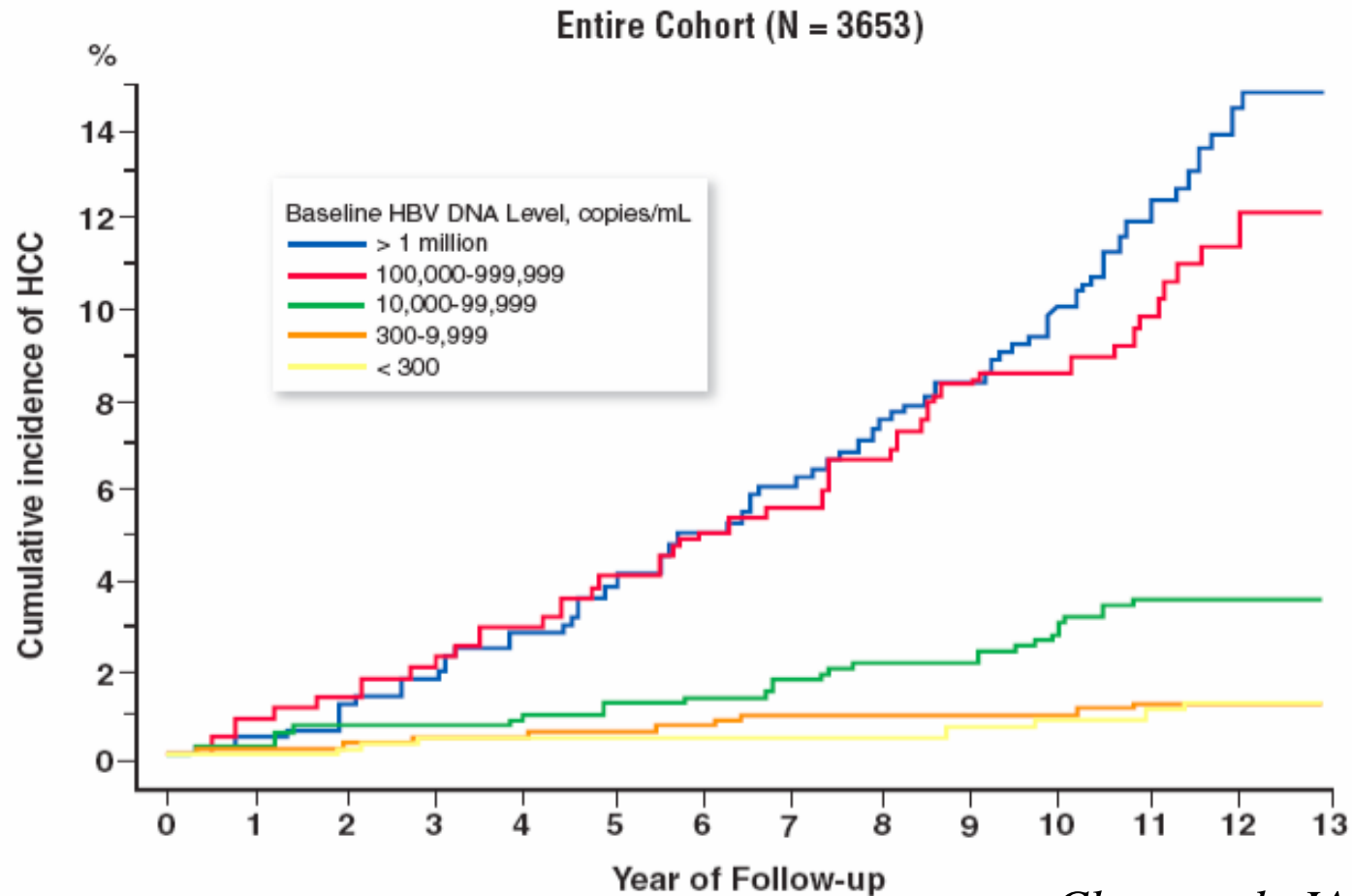


2) La réplication est le moteur des complications

- Anticiper
- Prévenir >> guérir



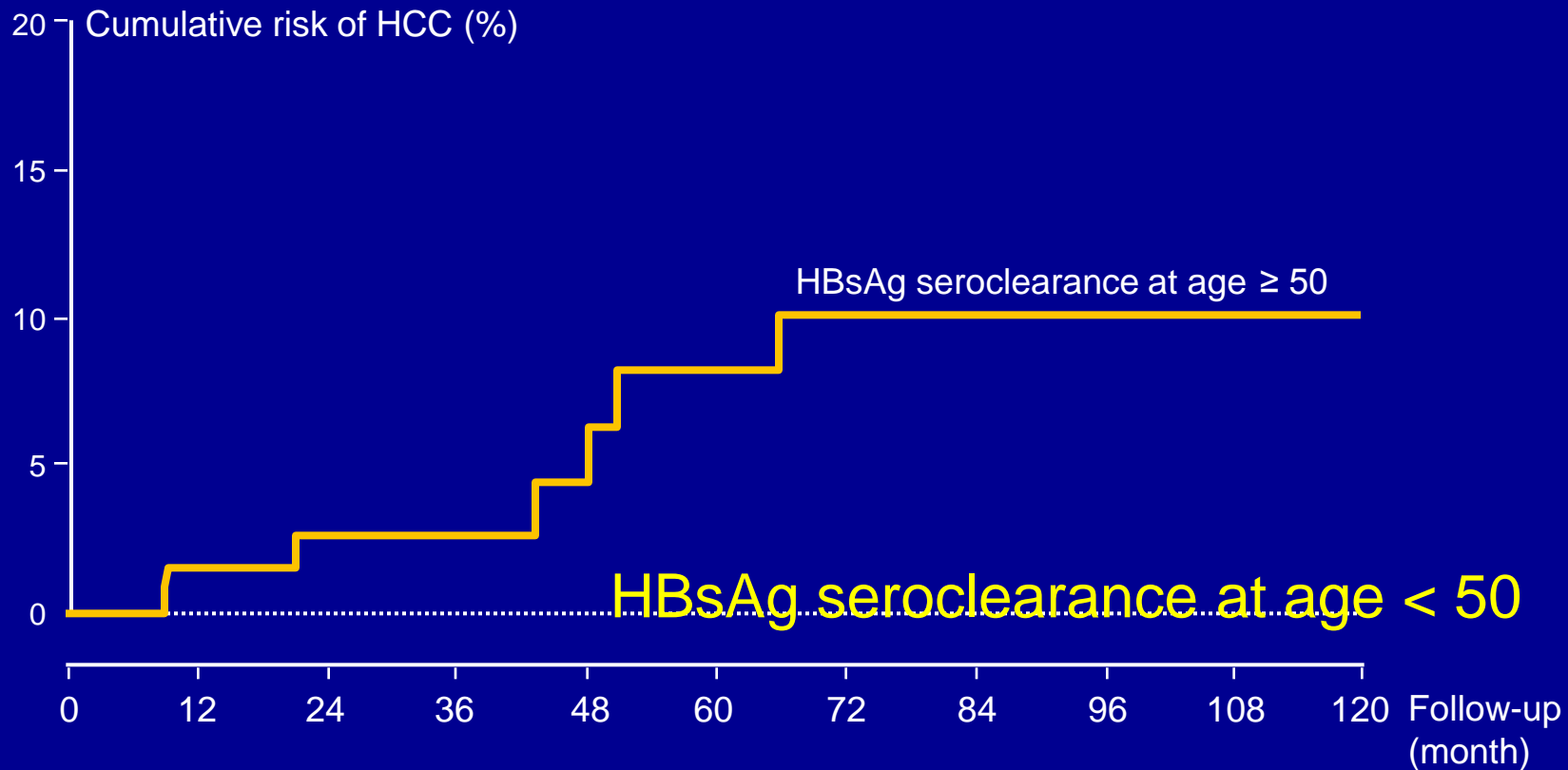
Charge virale et incidence du CHC



Chen et al; JAMA 2006

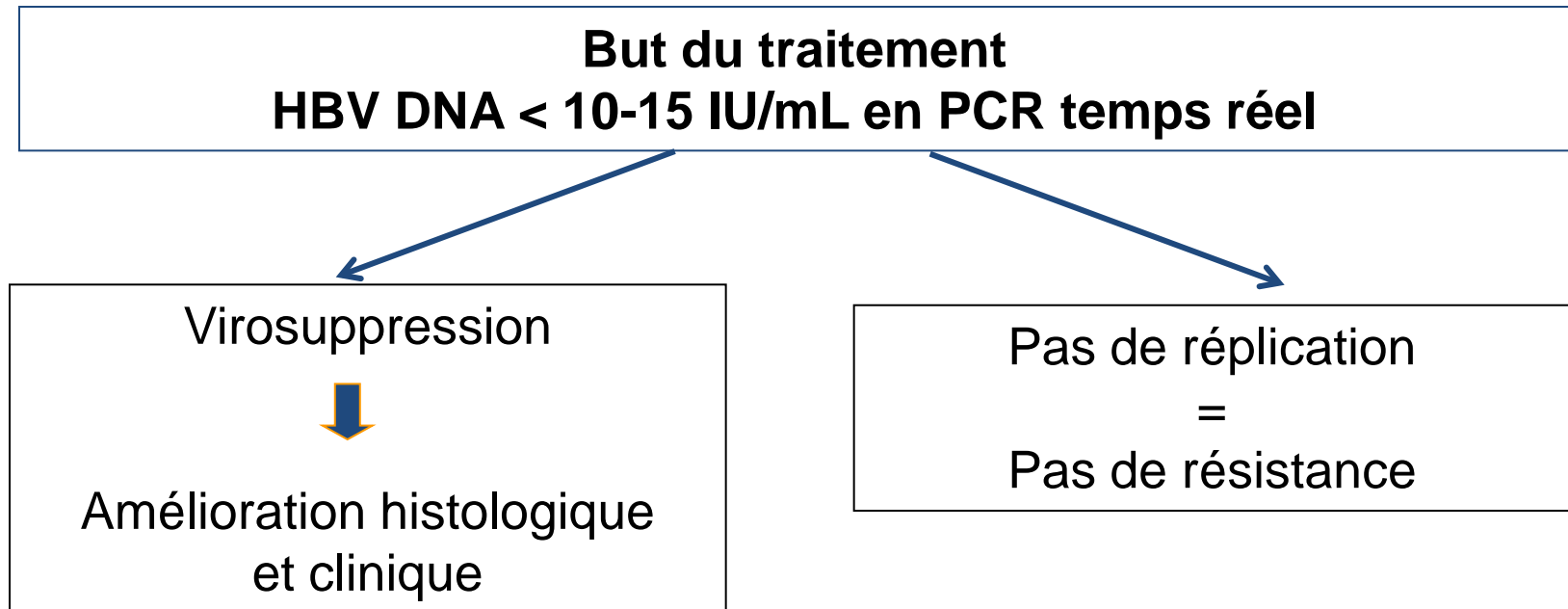


Perte de l'AgHBs et diminution du risque de CHC



Objectifs thérapeutiques

Persistance d'une charge virale élevée associée à un risque de progression vers la cirrhose et le CHC



Chen CJ, et al. *JAMA* 2006. Iloeje UH, et al. *Gastroenterology* 2006. Chen C, et al. *Am J Gastroenterol* 2006. Zoulim & Perrillo *J Hepatol* 2008. Zoulim & Locarnini *Gastroenterology* 2009



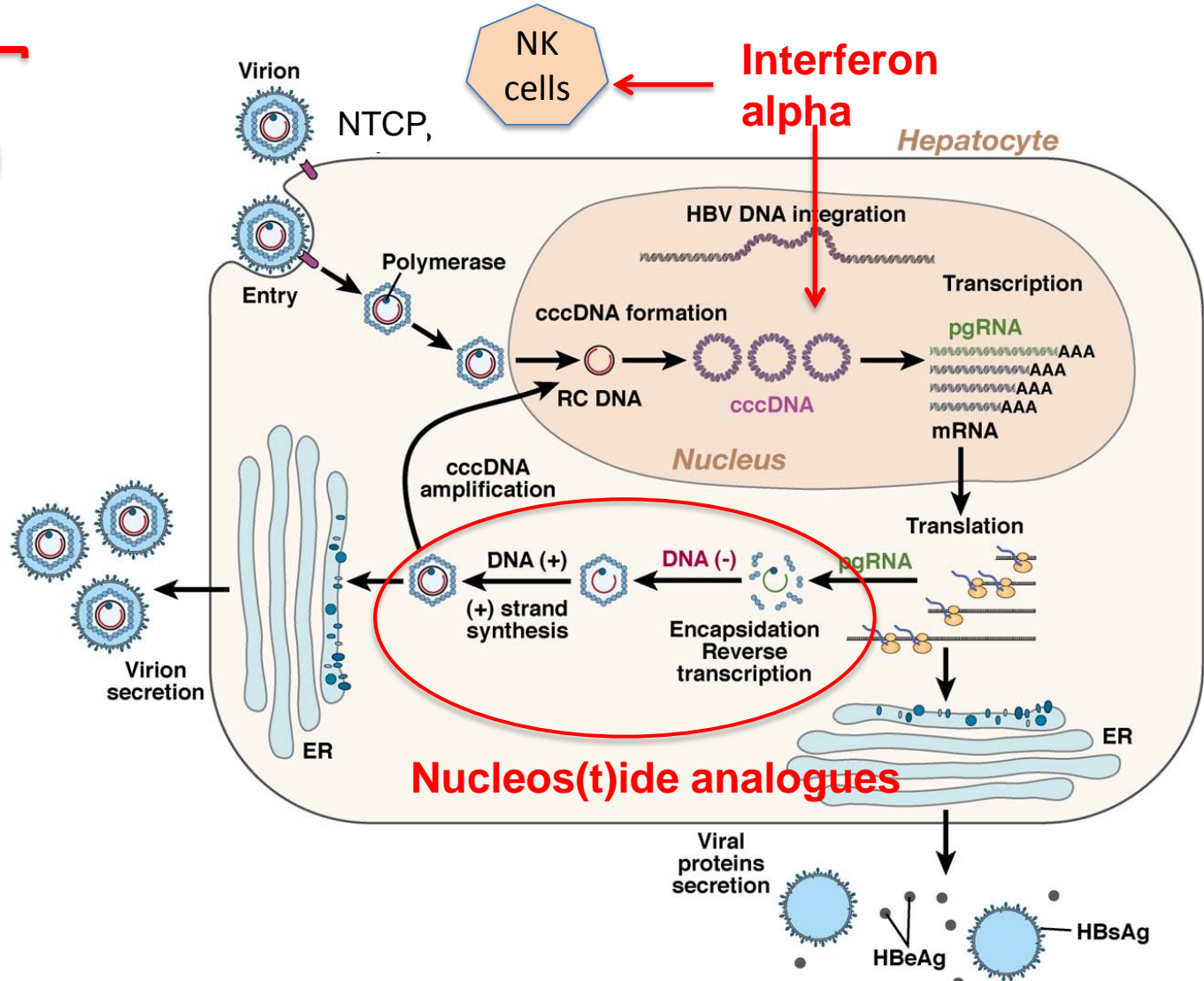
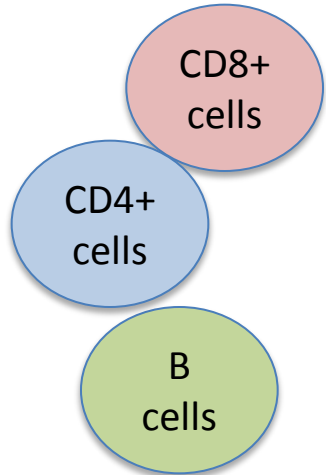
PEUT-ON FAIRE MIEUX QUE LA VIRO-SUPPPRESSION ? VERROUS IMMUNOLOGIQUES

- Séroconversion Ag HBe
- Clairance de l'Ag HBs
- Séroconversion anti-HBs



Adaptive immune responses

Innate responses



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

Traitement actuel NUCs/IFN : rémission soutenue chez la majorité des patients

	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 normalization	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 normalization	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.

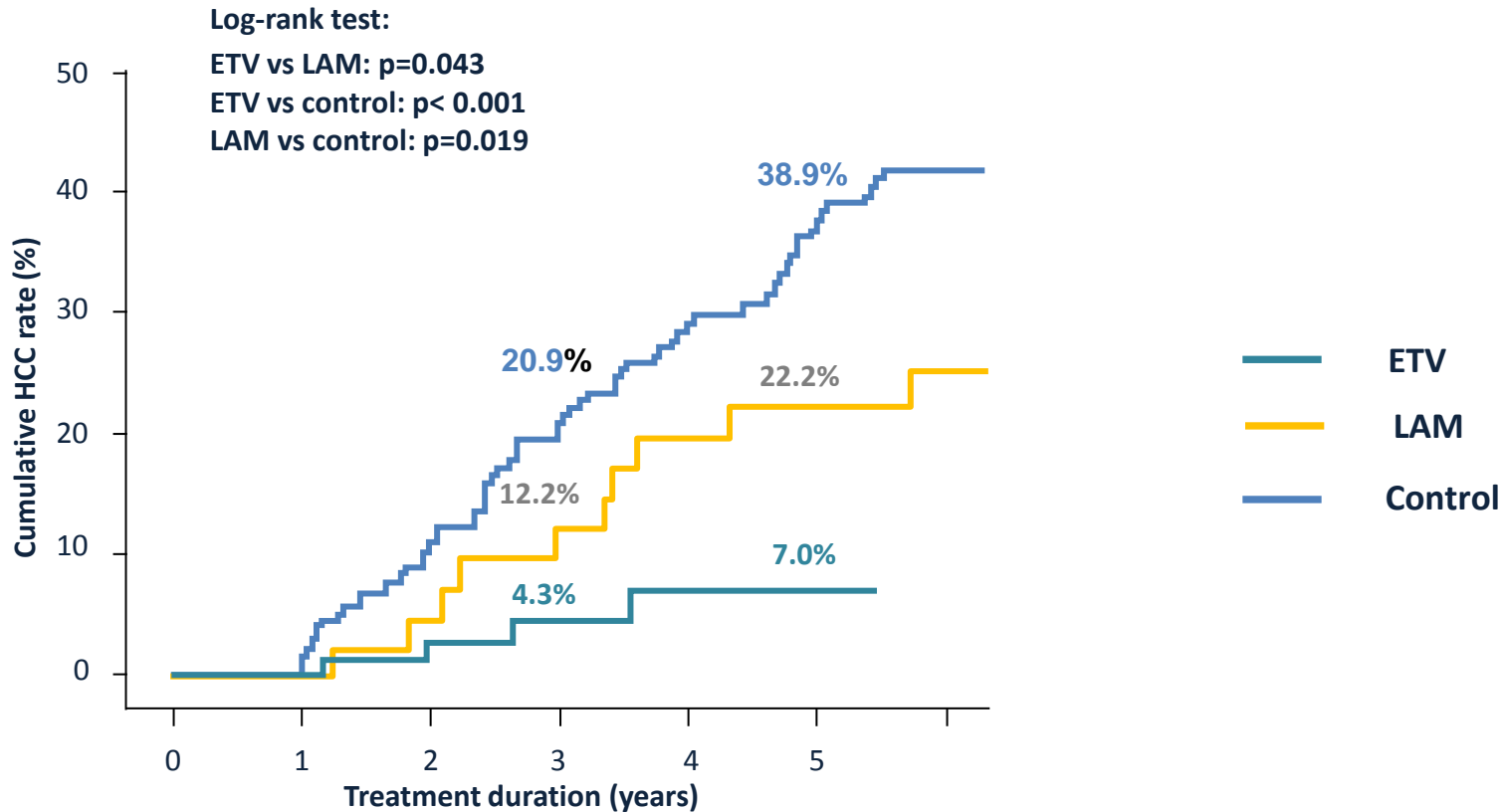
4. Lau GKK, et al. N Engl J Med 2005;352:2682–95.
5. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2004;351:1206–17.



Long-term ETV treatment reduces HCC incidence in patients with HBV infection

HCC incidence lower with ETV than with LAM

Cirrhosis

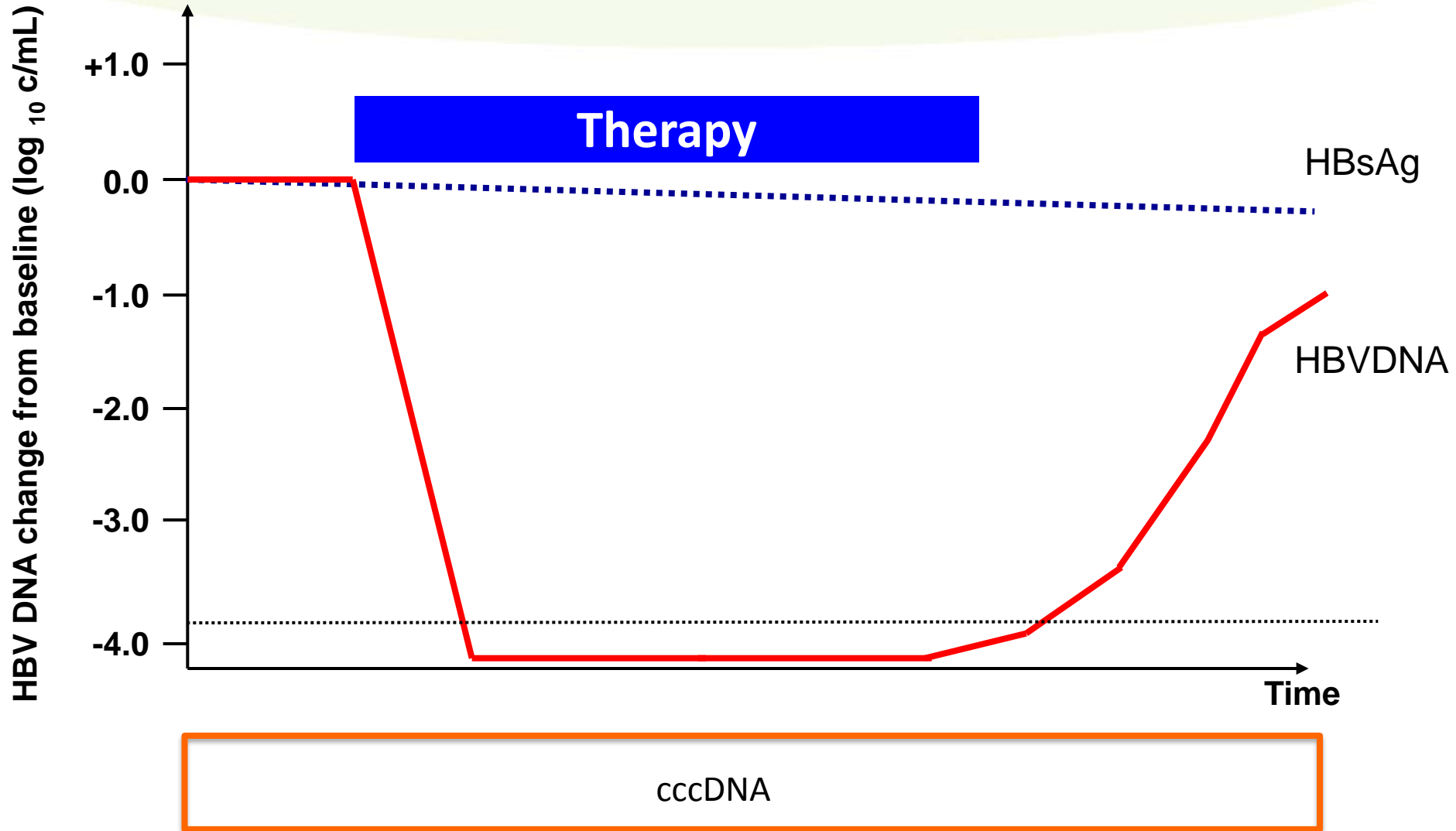


Les bonnes indications de l'IFN pégylé

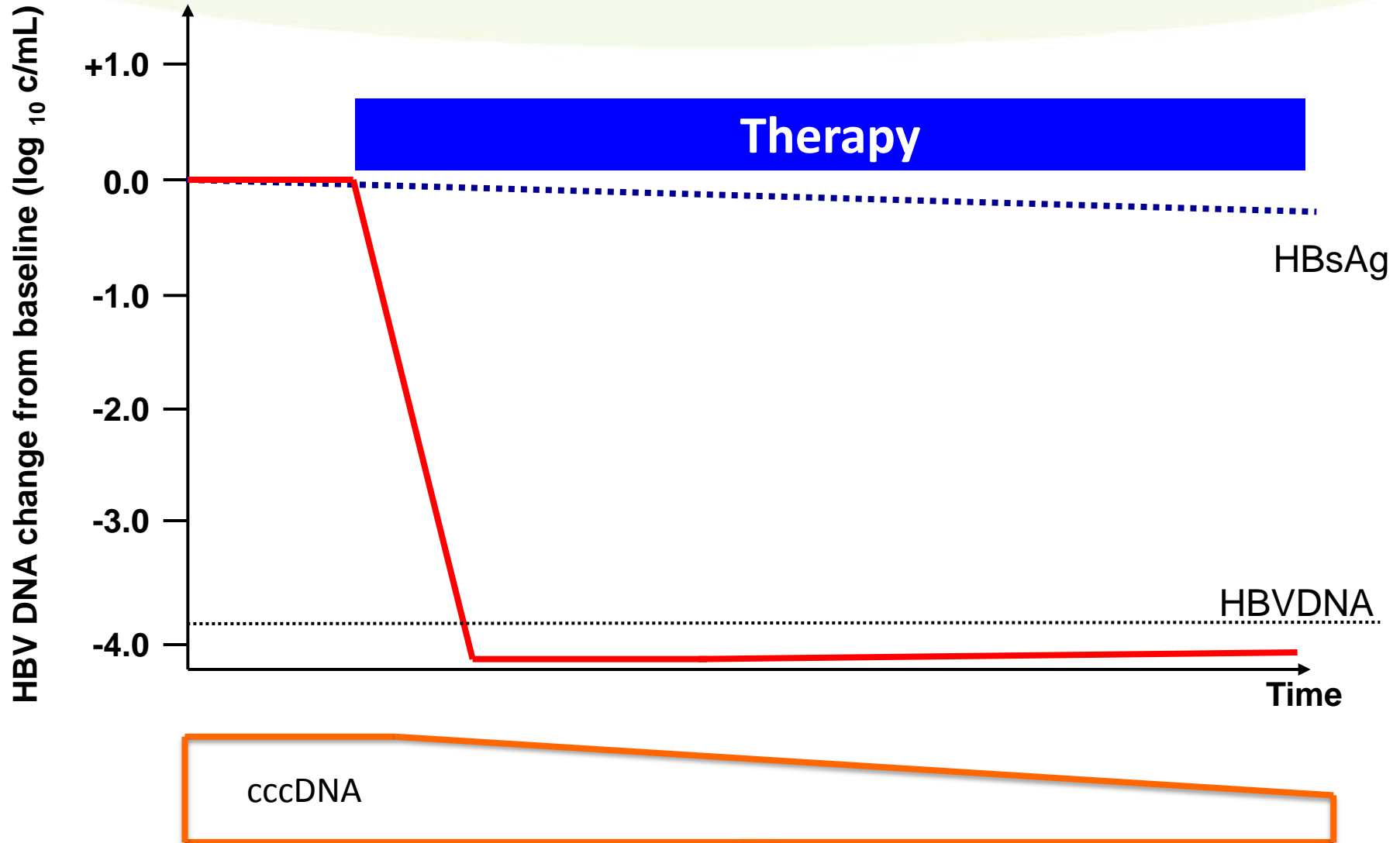
- Ag HBe
- Patient jeune
- **Facteurs prédictifs de bonne réponse**
 - Charge virale « faible » ≤ 7 log
 - ALAT $\geq 3 \times N$
 - Génotype A ou B
- **Chances de séroconversion $\approx 50\%$**
- Arrêt du traitement à S12 si :
 - \downarrow ADN VHB < 3 logs
 - pas de \downarrow Ag HBs



Short-term therapy is associated with rebound of viral replication



Long-term therapy is required to maintain viral suppression



Guérison de l'hépatite B

=

Perte de l'AgHBs

+

Séroconversion de l'Anti-HBs



The Magic Drug X

EraBicate

HBV Poly. Inhib.

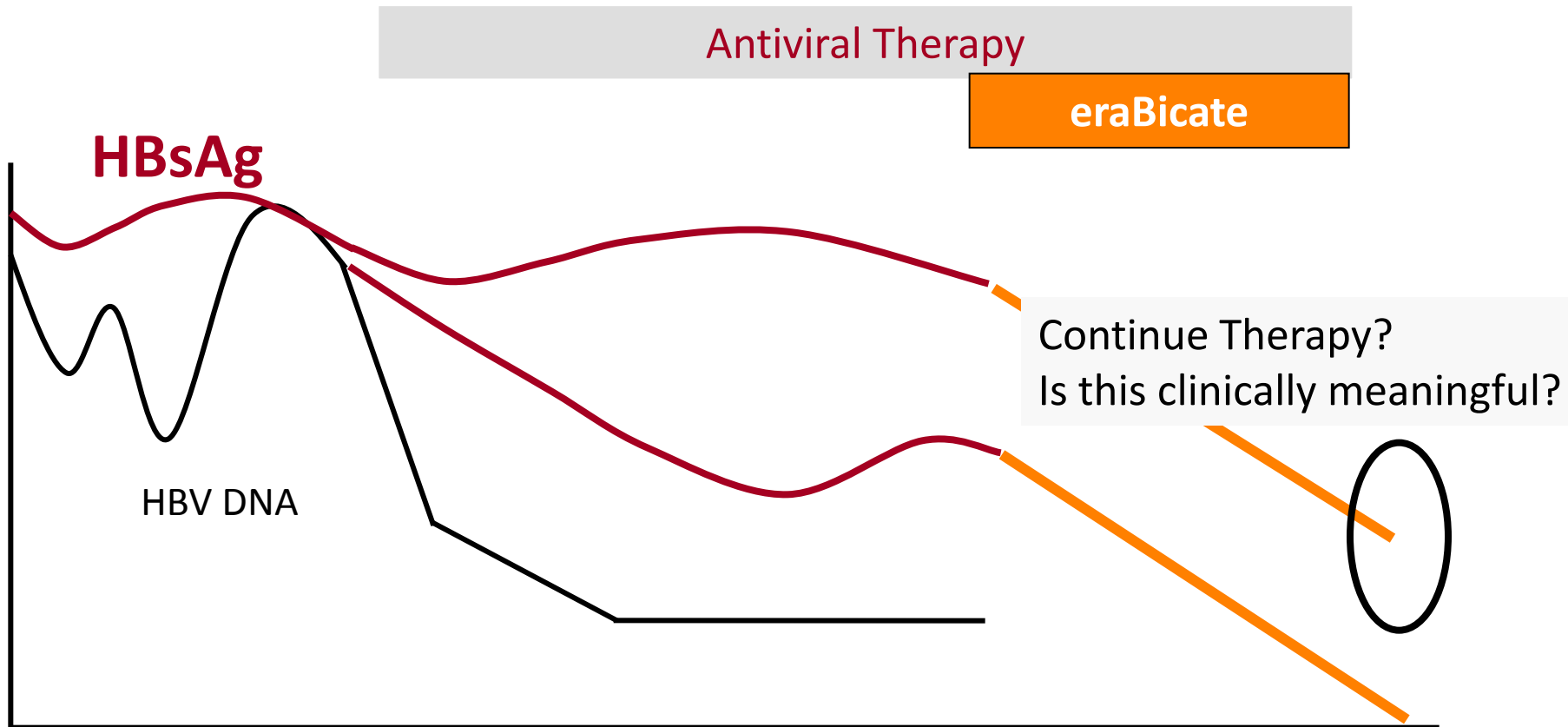
HBV Poly. Inhib.

EraBicate

EraBicate

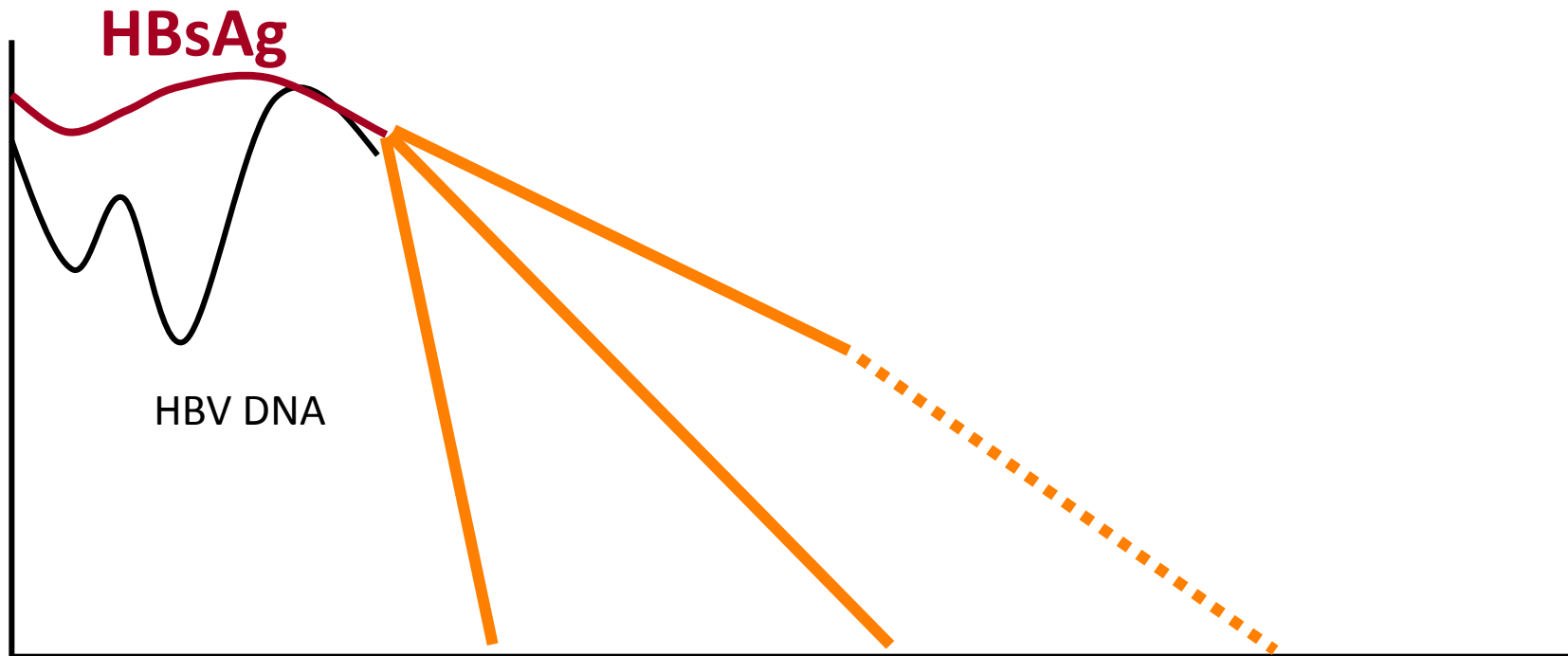


HBsAg kinetics have to be considered in the development of novel curative therapies

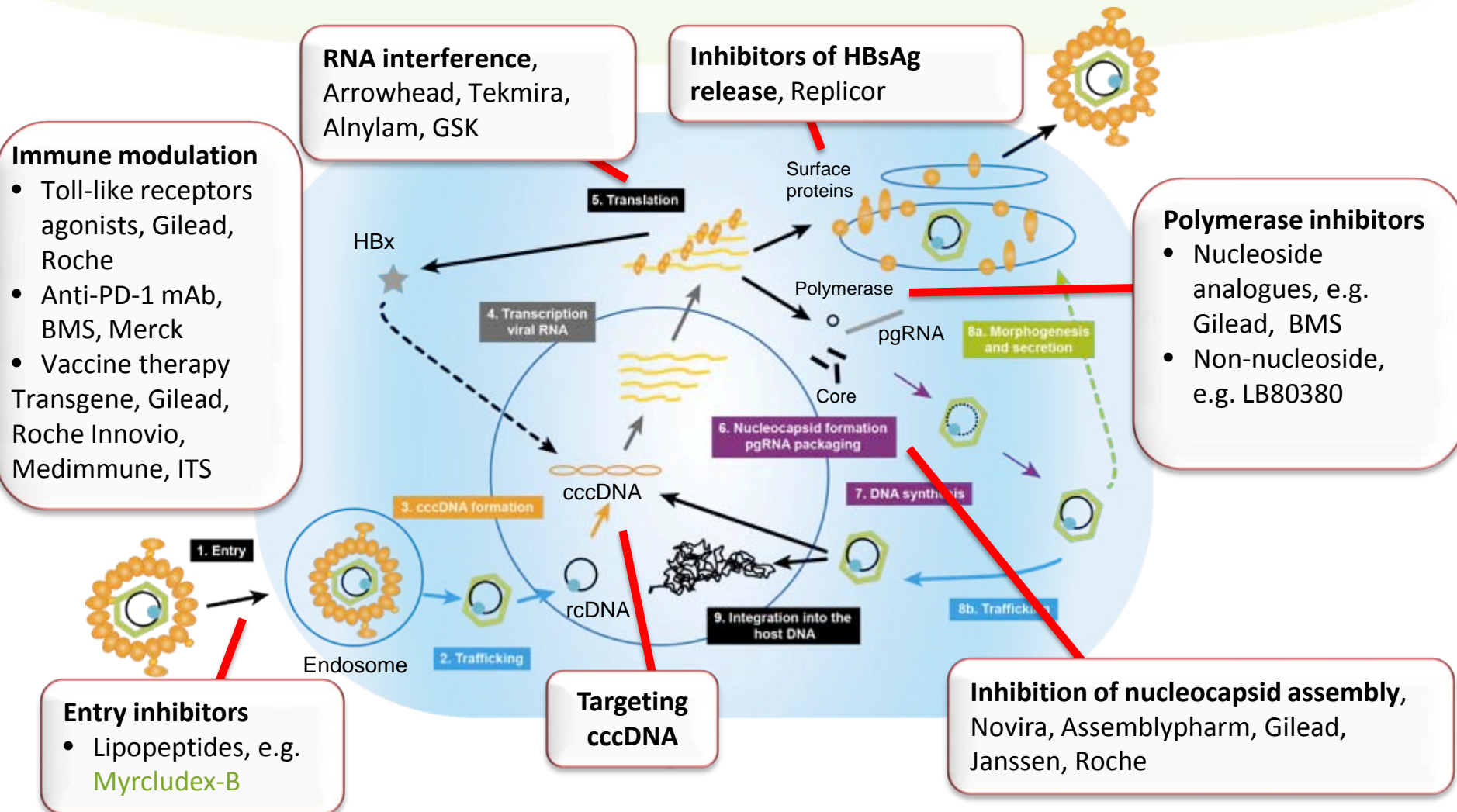


Novel curative therapies as first line treatment?

eraBicate



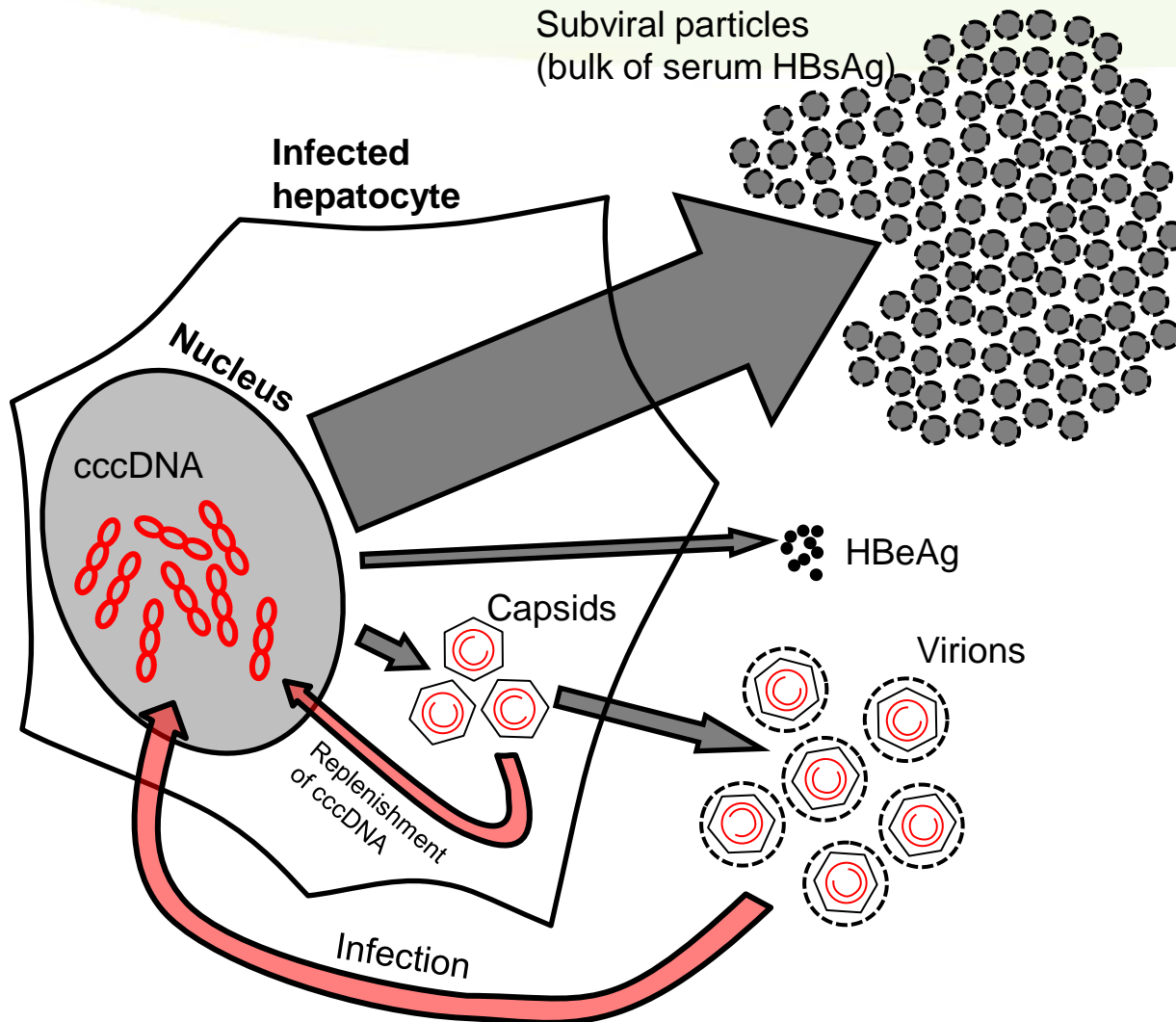
Cibles futures pour guérir l'hépatite B



Development stage: **preclinical, clinical**

Res 2012;9Zoulim F, et al. Antiviral 6(2):256–9; HBF Drug Watch, Available at:

The immunological disorder in chronic HBV infection is caused by HBsAg



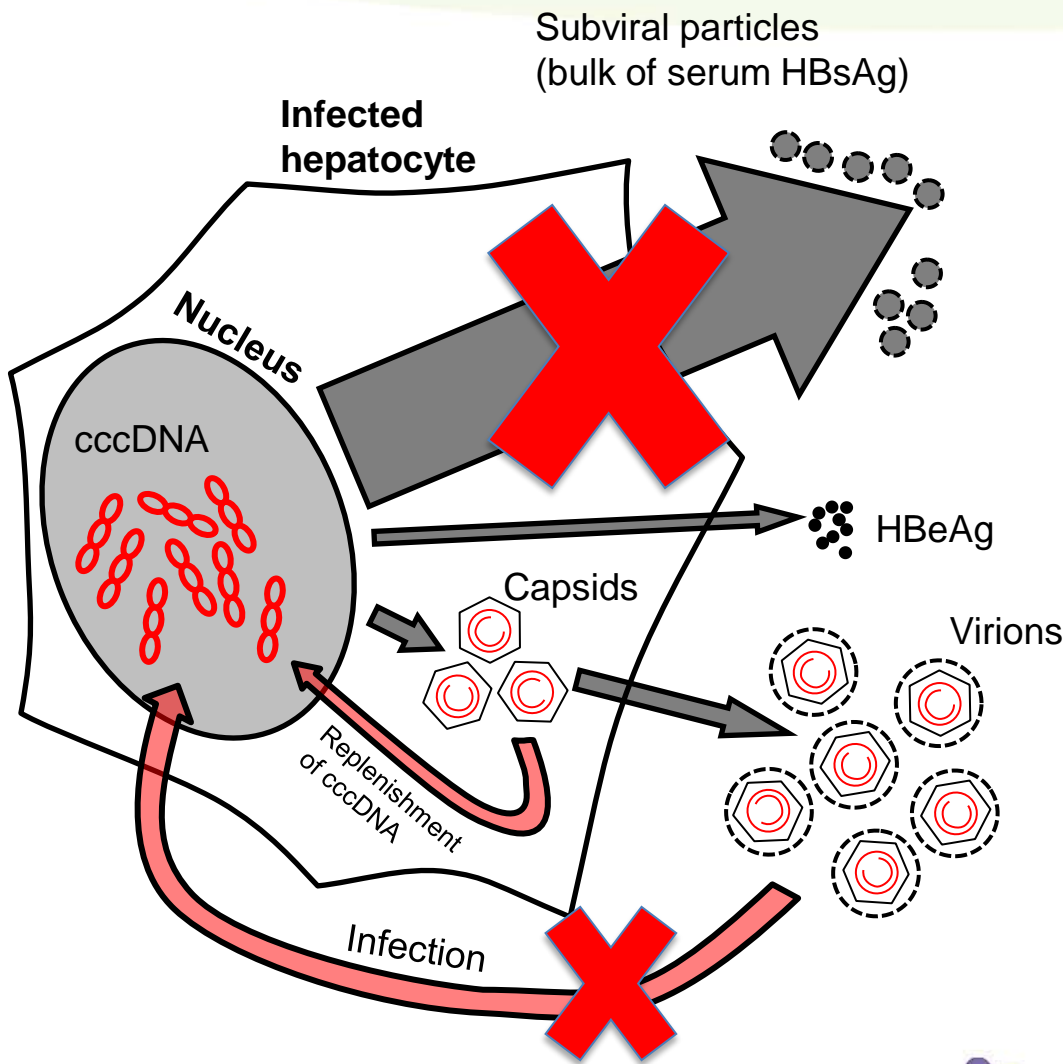
HBsAg is the key:

- Sequesters anti-HBs
- Suppresses innate immunity
- Suppresses T-cell proliferation
- Suppresses cytokine signaling
- Suppresses immunotherapy**

**HBsAg removal
will be required
to achieve high
SVR rates**



NAPs block the release of subviral particles (replicor)



HBsAg is the key:

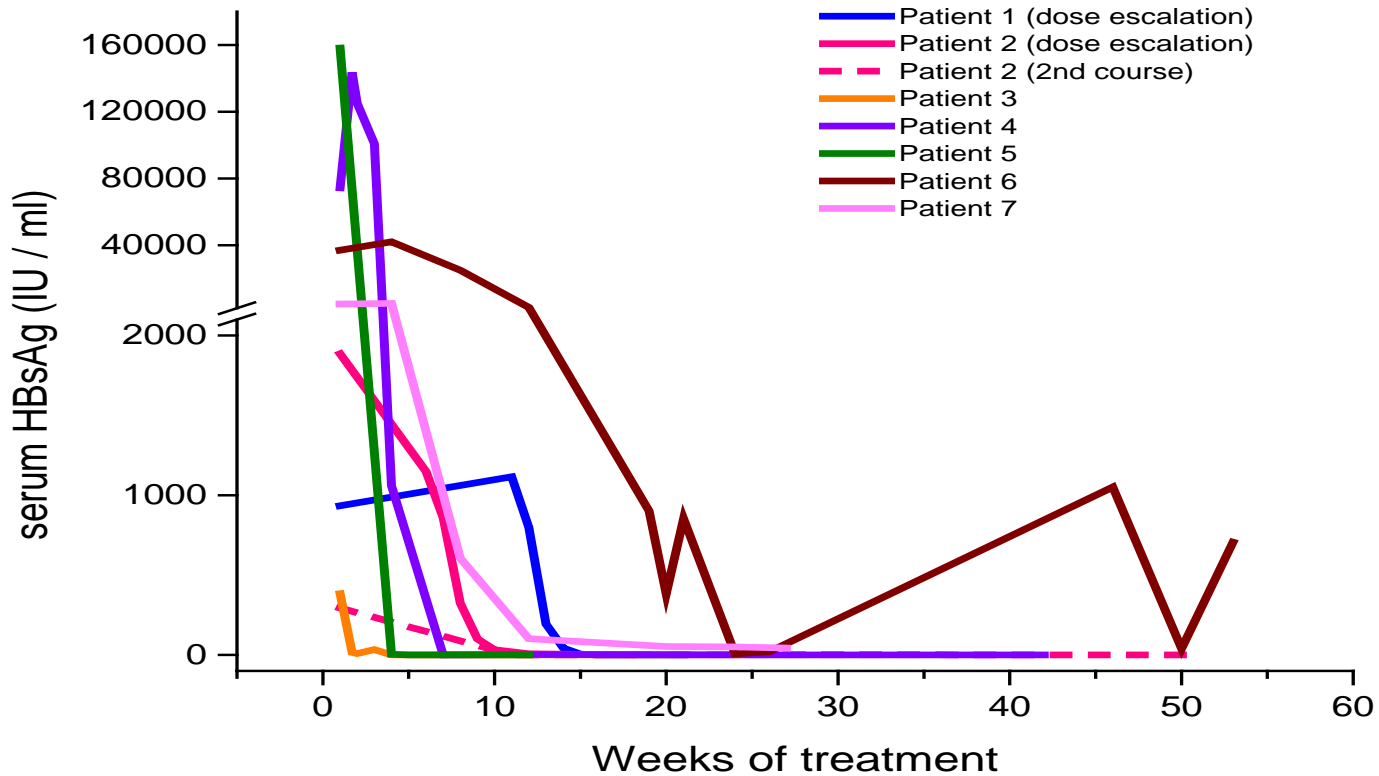
- Sequesters anti-HBs
- Suppresses innate immunity
- Suppresses T-cell proliferation
- Suppresses cytokine signaling
- Suppresses immunotherapy**

**HBsAg removal
will be required
to achieve high
SVR rates**



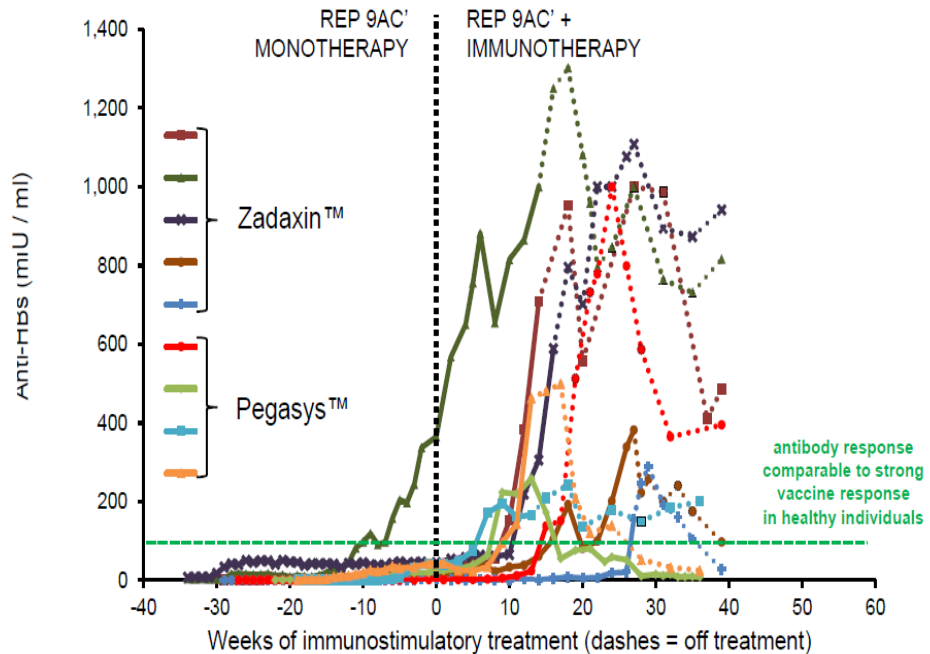
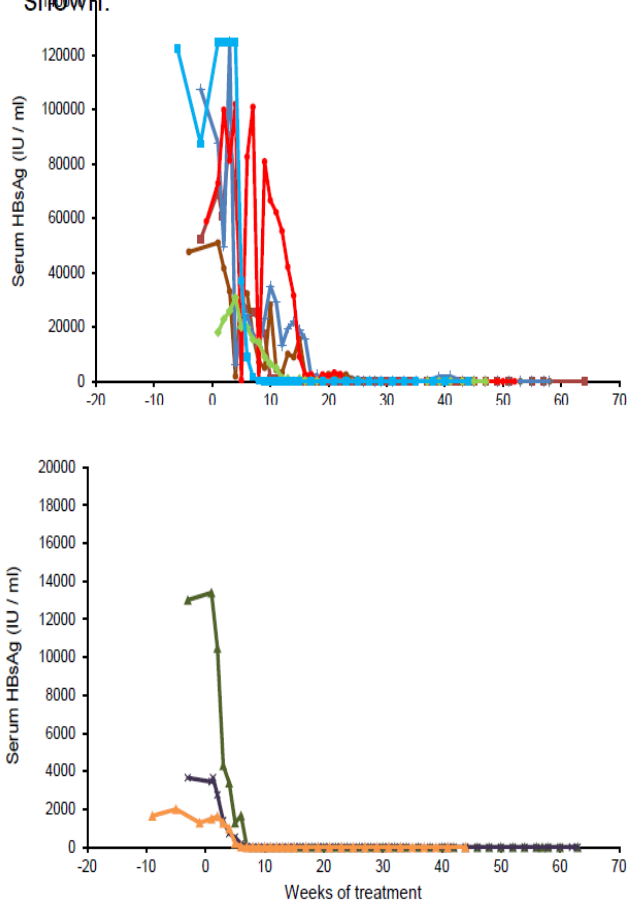
REP 101: Reduction of serum HBsAg

7 patients with HBsAg clearance



REP 9AC' PROOF OF CONCEPT CLINICAL TRIAL

REP 9AC' is currently undergoing testing in human patients with chronic HBeAg+ HBV in a proof of concept clinical trial where patients were treated with REP 9AC'. Virologic monitoring included HBV DNA (Roche Cobas™), HBsAg, anti-HBs, HBeAg and anti-HBe (all by Abbott Architect™). The effects of REP 9AC' treatment on reduction of HBsAg in the blood of infected patients is shown below. Improved anti-HBs production in the presence of concomitant immunotherapy is also shown.



Clavier tactile



Conclusions (1)

- Une viro-suppression peut être obtenue chez la majorité des patients en 1^{ère} ou 2^{ème} ligne thérapeutique
- Elle demeure l'objectif prioritaire en pratique quotidienne
- La séroconversion HBs est devenue le prochain objectif à atteindre. Elle réduit le risque de CHC sans l'annuler
- Pour atteindre cet objectif
 - Validation clinique de la quantification de l'AgHBs
 - Evaluation de nouvelles stratégies thérapeutiques combinant antiviraux et immuno-stimulants



Conclusions (2)

- **Le rôle de l'IFN n'est pas révolu** dans l'hépatite B
 - Probabilité d'élimination de l'AgHBs
 - IFN>>NUC chez les patients AgHBe(-)**
 - **Le rôle de l'IFN chez les sujets contrôlés ADN VHB(-) sous NUC est en cours d'évaluation**



Conclusions (3)

- 1) **L'éradication du VHB devient un objectif réaliste dans les 5 à 10 ans**
- 2) **La combinaison de stratégies vaccinales prophylactiques aux interventions thérapeutiques antivirales/immunologiques impactera directement la mortalité**
- 3) **Il faut anticiper ces progrès dans les décisions thérapeutiques présentes.**

