

# Hépatite B – “HBV-cure” ?

## Philippe Sogni



## Traitement par analogues de 2<sup>ème</sup> génération (Tenofovir ou Entécavir)

≈100%

ADN-VHB  
< 10 – 15 UI/ml

↓ activité  
histologique

↓ fibrose  
Régression cirrhose

Prévention des  
complications

Temps de traitement par analogues

- Séroconversion HBe
- Séroconversion HBs
- Titrage AgHBs
- cccDNA

1. Observance
2. Tolérance à long terme

**Virosuppression complète permanente**

**Actuellement**

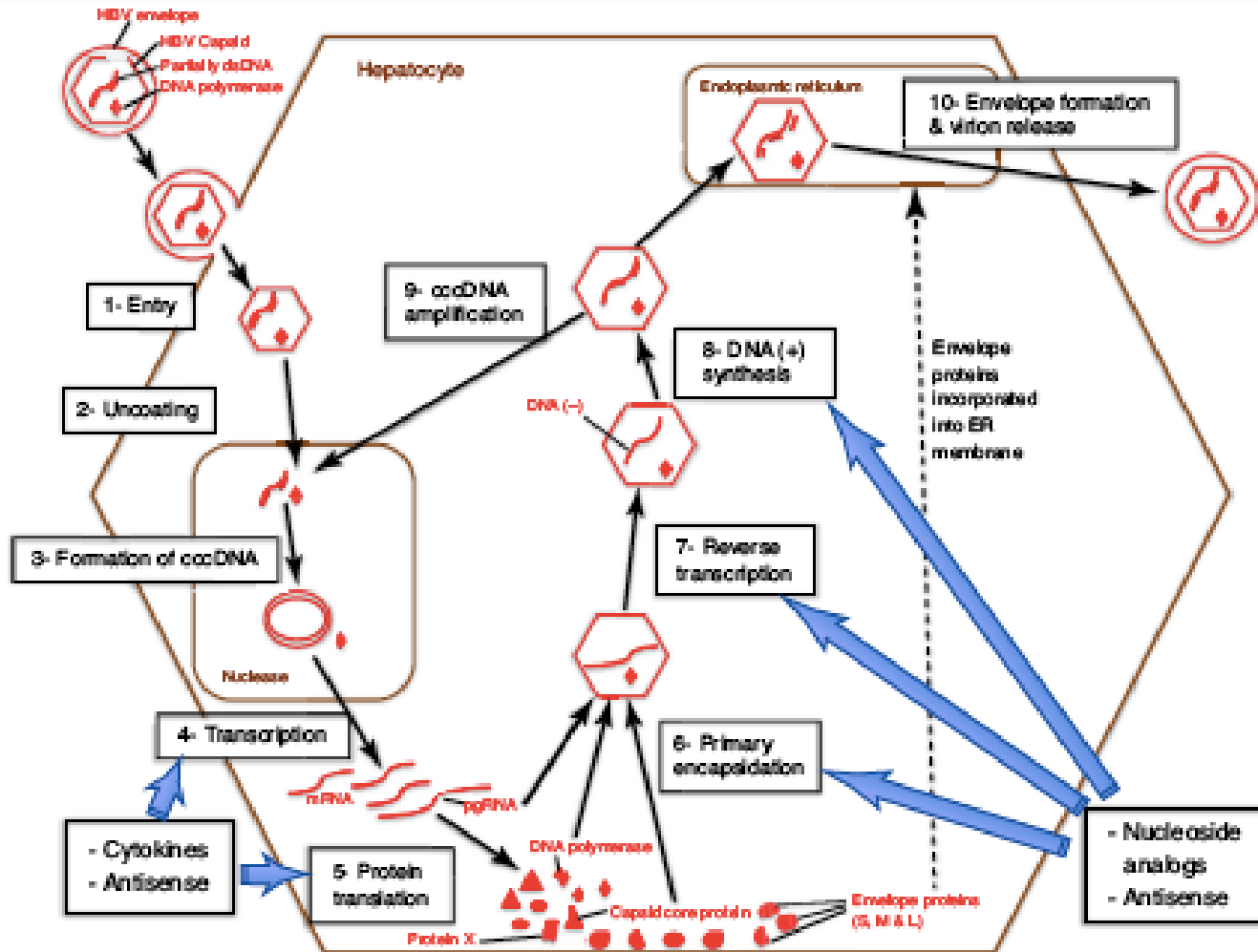
**Perte de l'AgHBs (séroconversion HBs)**

**Destruction de l'ADN super-enroulé (cccDNA)**

**Guérison**



# Cycle réplcatif du VHB et mode d'action des analogues



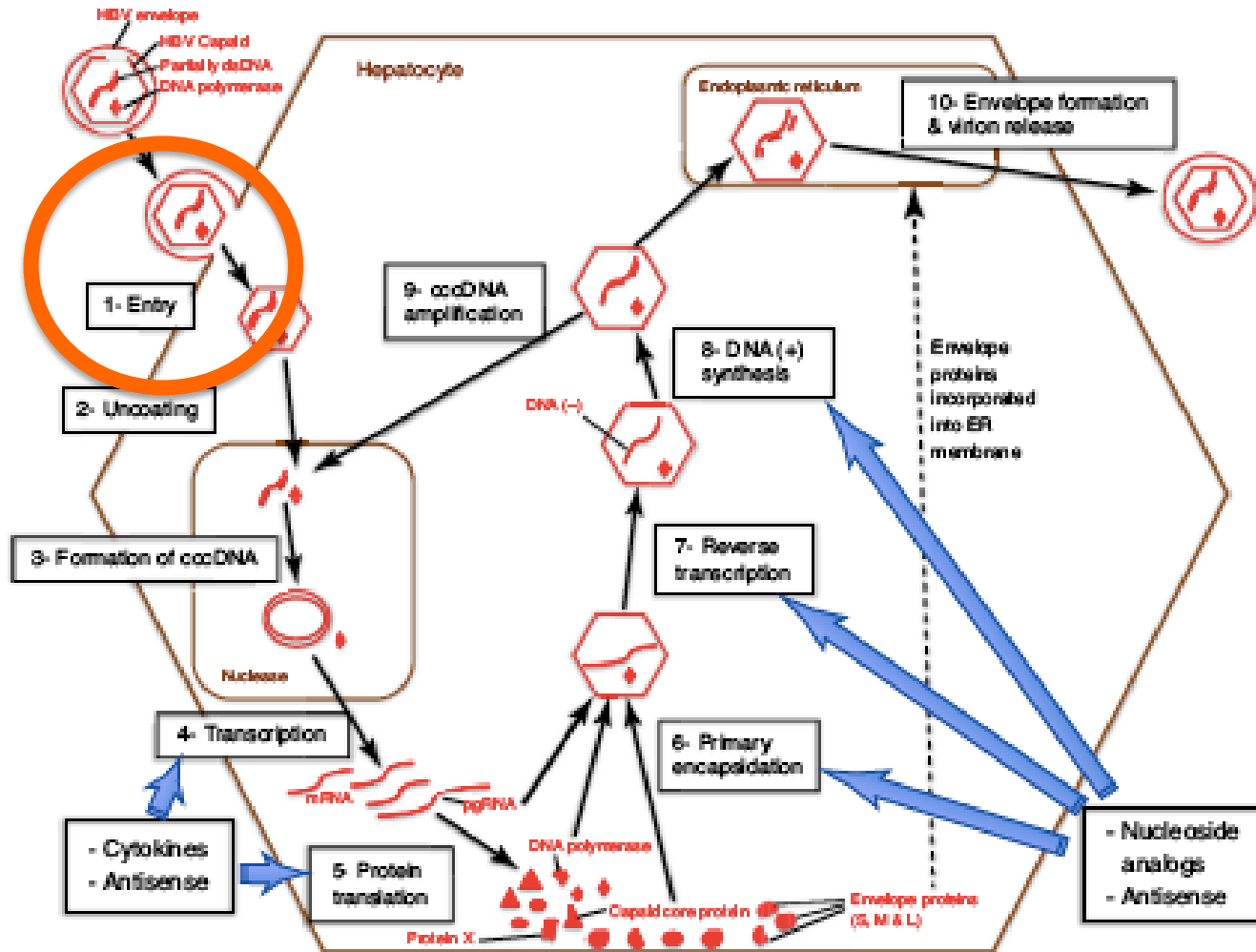
# 1ère étape : des nouveaux analogues

**Nucleoside Analogues** - Interfere with the viral DNA polymerase enzyme used for hepatitis B virus reproduction

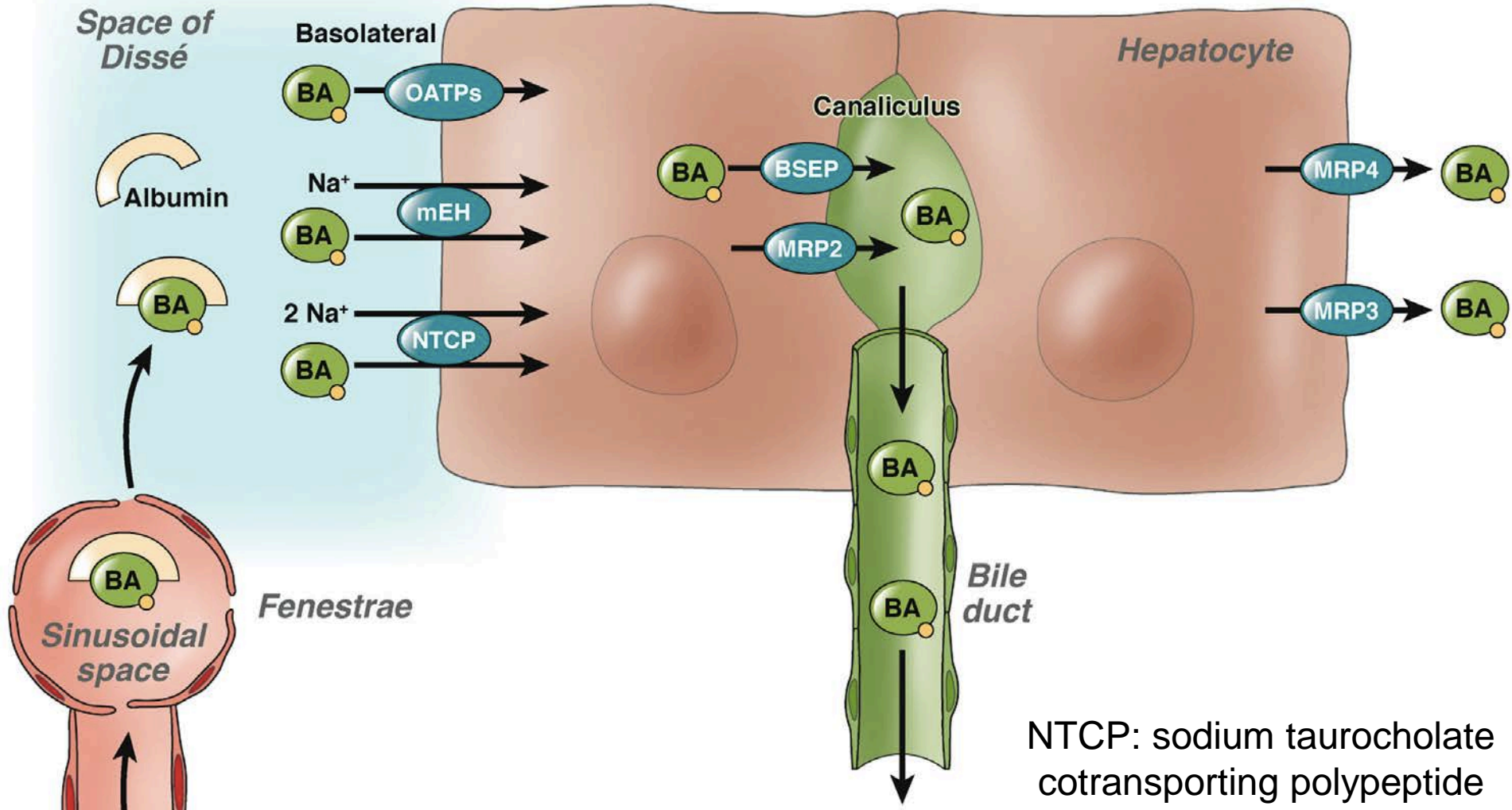
Epivir-HBV (Lamivudine)	Inhibits viral DNA polymerase	GlaxoSmithKline, Philadelphia, PA	<b>FDA Approved 1998</b>
Hepsera (Adefovir Dipivoxil)	Inhibits viral DNA polymerase	Gilead Sciences, Foster City, CA	<b>FDA Approved 2002</b>
Baraclude (Entecavir)	Inhibits viral DNA polymerase	Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ	<b>FDA Approved 2005</b>
Tyzeka (Telbivudine)	Inhibits viral DNA polymerase	Novartis, Switzerland	<b>FDA Approved 2006</b>
Viread (Tenofovir)	Inhibits viral DNA polymerase	Gilead Sciences, Foster City, CA	<b>FDA Approved 2008</b>
Clevudine (L-FMAU)	Inhibits viral DNA polymerase	Bukwang, South Korea Eisai, Japan	Approved S. Korea 2006 (Levovir)
Tenofovir alafenamide (TAF)	Prodrug of Tenofovir	Gilead Sciences, Foster City, CA	Phase III
CMX157	Prodrug of Tenofovir	ContraVir Pharmaceuticals, Edison, NJ	Phase II
AGX-1009	Prodrug of Tenofovir	Agenix, Australia	Phase I, China



# 2ème étape : d'autres cibles du cycle

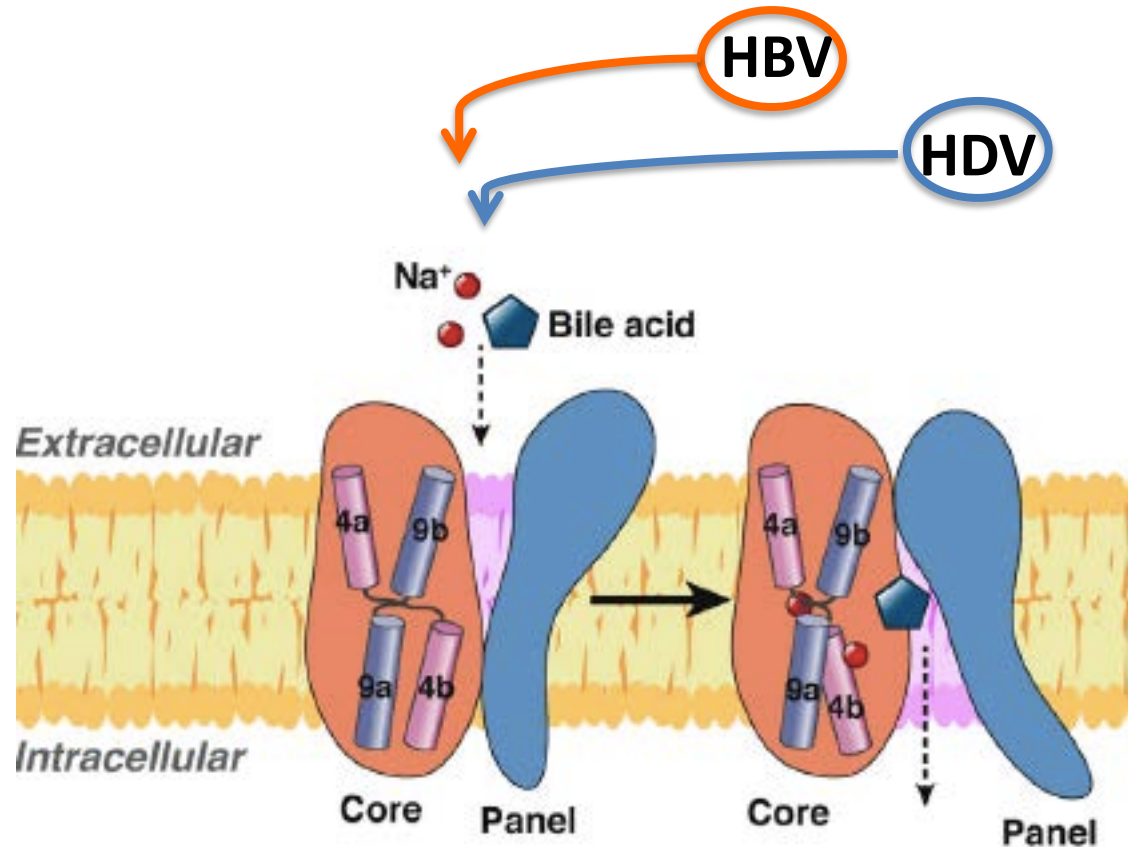


# Absorption of conjugated Bile Acid

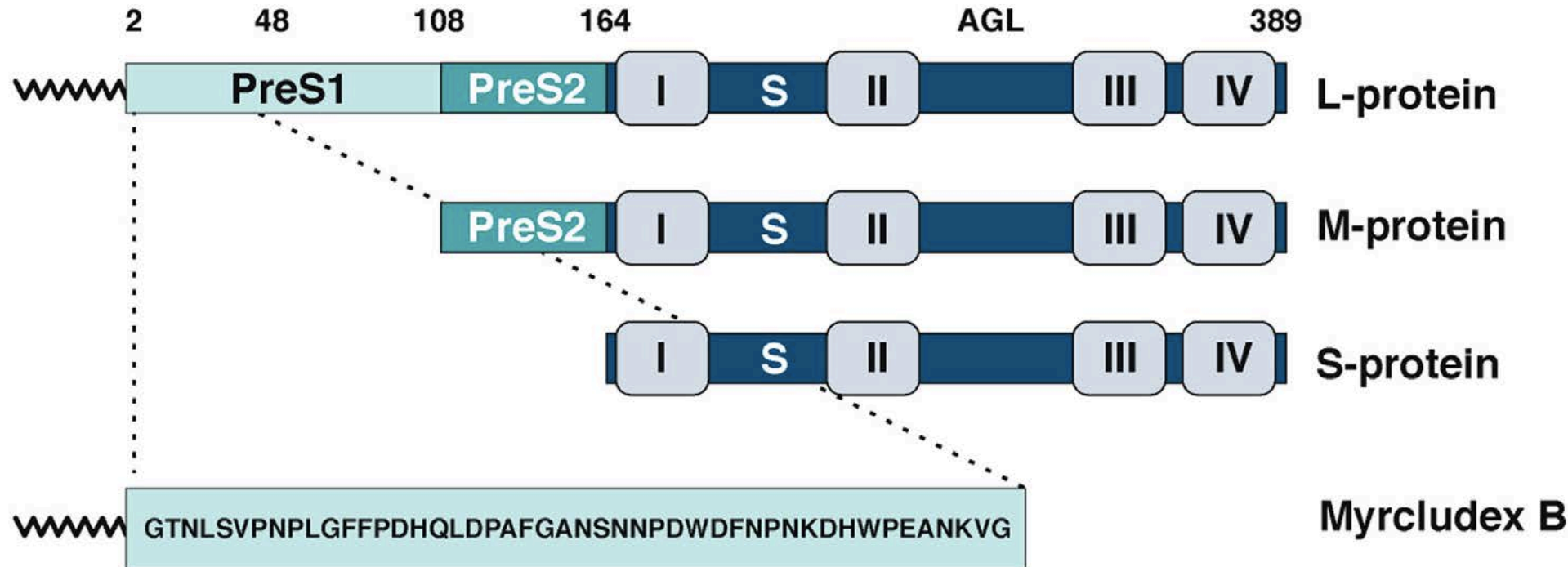


NTCP: sodium taurocholate cotransporting polypeptide (encoded by SLC10A1)

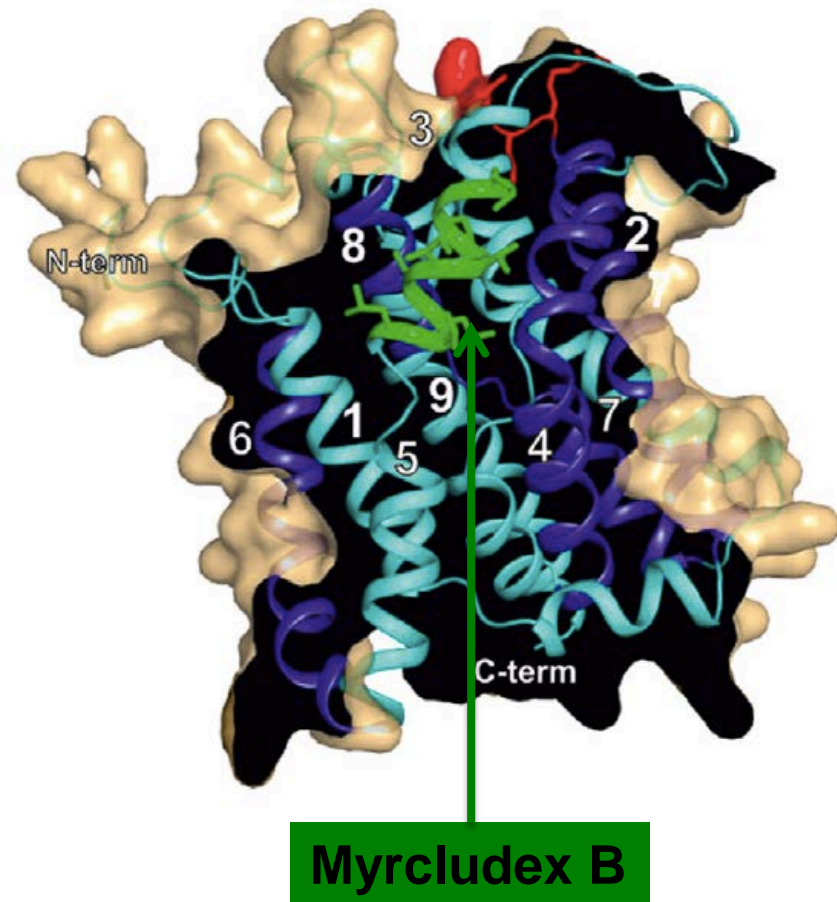
# NTCP and NTCP-mediated bile salt transport and HBV preS binding sites





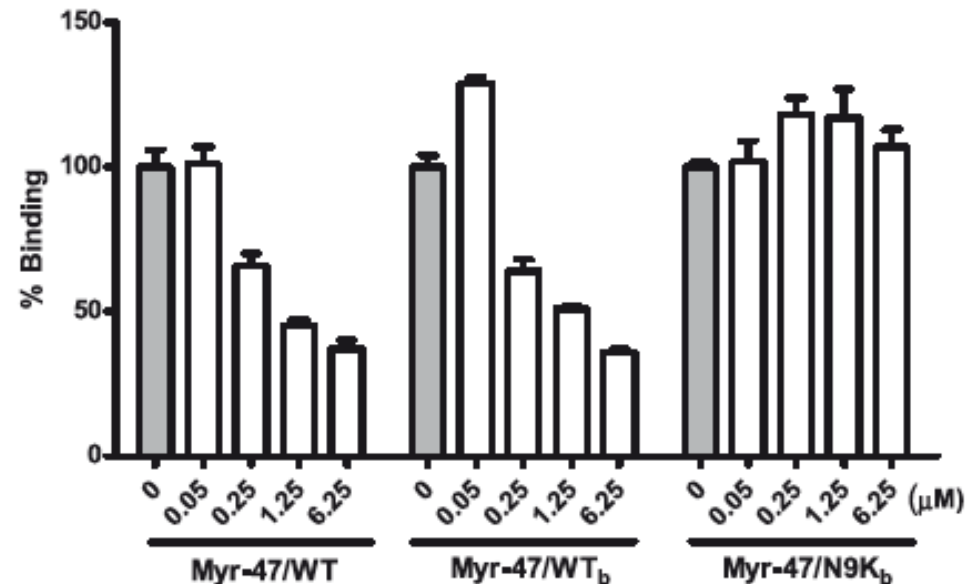


Myrcludex B: A peptide that mimics the myristoylated N-terminal 47 aa of the HBV L protein inhibits HBV by inactivating the receptor function of NTCP



N-terminal myristoylated peptide corresponding to amino acids (aa) 2–48 of the pre-S1 domain of the L protein: block HBV and HDV infections of hepatocytes

#### Inhibition of HDV binding



- But : perte de l'AgHBs et apparition des anticorps anti-HBs (= séroconversion HBs)
- Conséquences : arrêt des traitements par analogues (et meilleur contrôle de la maladie)
- Comment :
  - Interféron
  - Immunomodulateurs
  - Vaccins thérapeutiques
  - Autres...

## Exemple : étude PEGAN (ANRS HB-06)

- 185 patients AgHBe-, ADN VHB indétectable sous analogues depuis 12 mois
- Stratification selon le titre de l'AgHBs
- Randomisation : PEG-IFN $\alpha$ -2a (180  $\mu$ g/sem) pendant 48 semaines vs. rien

Résultats à S48	Analogues	PEG-IFN + analogues	p
Perte AgHBs (ITT)	1/93 (1 %)	7/90 (8 %)	0,0327
Perte AgHBs chez patients ayant eu une dose de PEG-IFN	1/93 (1 %)	7/85 (8 %)	0,0286
Perte AgHBs chez les patients ayant terminé le suivi	1/91 (1 %)	7/82 (9 %)	0,0276

AgHBs+ / Ac. anti-HBs - / Ac. anti-HBc +  
→ AgHBs - / Ac. anti-HBs + / Ac. anti-HBc +

- Permet d'arrêter le traitement par analogue
- Meilleur contrôle immuno-virologique de la maladie
- Mais persiste de l'ADN du VHB dans le noyau sous forme de cccDNA
  - Mise en évidence directe : PBH
  - Mise en évidence indirecte : possibilité de réactivation sous immunosuppresseurs puissants (Rituximab : antiCD20)

17<sup>e</sup>  
26-27  
MARS

FORUM NATIONAL

HEPATITES VIRALES  
& MALADIES DU FOIE

sos hépatites  
Fédération

## 4ème étape : s'attaquer au cccDNA

14 March 2014 | \$10  
**Science**



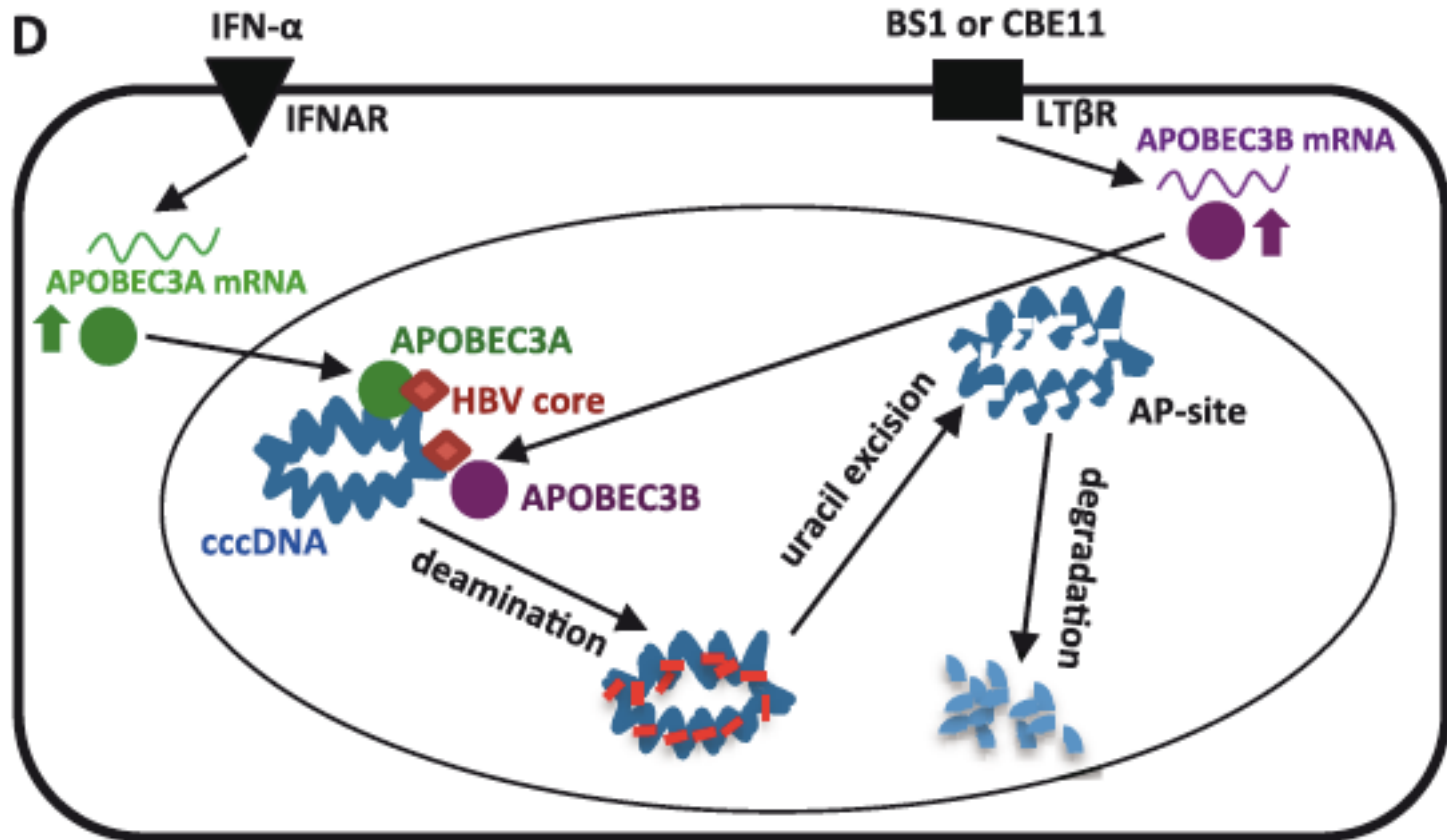
The Small World of Surface Tension

## Specific and Nonhepatotoxic Degradation of Nuclear Hepatitis B Virus cccDNA

Julie Lucifora,<sup>1,2\*</sup> Yuchen Xia,<sup>1\*</sup> Florian Reisinger,<sup>1</sup> Ke Zhang,<sup>1</sup> Daniela Stadler,<sup>1</sup> Xiaoming Cheng,<sup>1</sup> Martin F. Sprinzl,<sup>1,3</sup> Herwig Koppensteiner,<sup>1</sup> Zuzanna Makowska,<sup>4</sup> Tassilo Volz,<sup>5</sup> Caroline Remouchamps,<sup>6</sup> Wen-Min Chou,<sup>1</sup> Wolfgang E. Thasler,<sup>7</sup> Norbert Hüser,<sup>8</sup> David Durantel,<sup>9</sup> T. Jake Liang,<sup>10</sup> Carsten Münk,<sup>11</sup> Markus H. Heim,<sup>4</sup> Jeffrey L. Browning,<sup>12</sup> Emmanuel Dejardin,<sup>6</sup> Maura Dandri,<sup>2,5</sup> Michael Schindler,<sup>1</sup> Mathias Heikenwalder,<sup>1††</sup> Ulrike Protzer<sup>1,2††</sup>

## 4ème étape : s'attaquer au cccDNA

### Modélisation de la dégradation du cccDNA par IFN ou par la voie LTβR



**Virosuppression complète permanente**

**Actuellement**

**Perte de l'AgHBs (séroconversion HBs)**

**Destruction de l'ADN super-enroulé (cccDNA)**

**Destruction (inactivation) de l'ADN du VHB  
intégré dans le génome de l'hôte**

**Guérison**