

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2023

N° 108

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**L'HÉPATITE B : LIMITES DES TRAITEMENTS ACTUELS ET
PERSPECTIVES DES NOUVEAUX TRAITEMENTS**

Par

Iseult AL NAJJAR

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 08 DECEMBRE 2023

JURY

Président : Pr. BRAND Denys, Pharmacien PU-PA, INSERM U1259, Faculté de pharmacie et CHRU de TOURS

Directeur : Dr. MARLET Julien, Pharmacien MCU-PH, Faculté de pharmacie, CHRU de Tours

Membres :

Pr GAUDY-GRAFFIN Catherine, Pharmacien PU-PH, INSERM U1259, Faculté de médecine et CHRU de TOURS

Dr D'ALTEROCHE Louis, Médecin PH, CHRU de TOURS

ANNEE : 2023 - 2024

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDEAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

14 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITE

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSION	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE

JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-INFECTIEUSE
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
OUDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL

Mathilde

Filière Officine

4 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

4 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIologie
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

KICHOU	Hichem	CHIMIE ANALYTIQUE
--------	--------	-------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 contrat d'enseignement

GERBIER (contrat	Soledad	ANGLAIS
------------------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 08/12/2023

L'étudiant

Iseult AL NAJJAR

Le Doyen de la Faculté
Professeur Denys BRAND

Table des matières

Remerciements	5
Abréviations.....	6
1 La pathologie.....	9
1.1 Présentation du virus.....	9
1.2 Épidémiologie	11
1.3 Symptomatologie clinique	14
1.4 Physiopathologie	15
1.4.1 Infection par le VHB.....	15
1.4.2 D'infection chronique à hépatite chronique	17
1.4.3 Evolution des paramètres lors de l'infection au VHB	18
1.5 Diagnostic.....	19
1.6 Prévention	20
1.7 Prise en charge actuelle	20
1.7.1 Indications pour l'initiation d'un traitement.....	21
1.7.2 Objectifs des traitements	21
2 Types de traitement.....	22
2.1 Traitements antiviraux.....	22
2.1.1 Surveillance lors de la prise du traitement.....	23
2.1.2 Baraclude® vs Viread®	23
2.1.3 Limites de ces traitements	24
2.2 Les Interférons α	25
2.2.1 Mécanisme d'action de Pegasys®.....	25
2.2.2 Indications thérapeutiques	25
2.2.3 Forme pharmaceutique, mode d'administration et posologie	25
2.2.4 Limites des IFN α	26
2.3 Analyse concurrentielle	26
3 Nouveaux traitements en cours de développement.....	31
3.1 Introduction des nouvelles classes thérapeutiques	31
3.1.1 Inhibiteurs d'entrée.....	31
3.1.2 Polymères d'acides nucléiques.....	32
3.1.3 Modulateurs de l'assemblage de la capside.....	33
3.1.4 Agents interférents avec l'ARN : siRNA	34
3.1.5 Agents interférents avec l'ARN : les ASO.....	35
3.1.6 Molécules PDL-1.....	35
3.1.7 Molécules TLR.....	37
3.2 Conclusion sur les nouvelles classes thérapeutiques	37
4 Bepirovirsen, ASO de GSK.....	38
4.1 Informations générales	38
4.1.1 Mécanisme d'action	38
4.1.2 Modifications de l'ASO	39

4.2	Phases non cliniques du Bepirovirsén.....	39
4.2.1	Etude in vitro avec culture de cellules.....	40
4.2.2	Etude In Vivo sur animaux.....	41
4.2.3	Conclusion des études non-cliniques	44
4.3	Essai Clinique de phase I	44
4.3.1	Design.....	44
4.3.2	Protocole	44
4.3.3	Critères d'inclusion et de non inclusion pour cette étude	45
4.3.4	Critères de jugement principal et secondaires.....	46
4.3.5	Résultats.....	46
4.3.6	Conclusion de cette première étude du Bepirovirsén chez l'Homme	48
4.4	Étude de phase II – B-Clear.....	49
4.4.1	Design.....	49
4.4.2	Protocole	49
4.4.3	Critères d'inclusion et de non inclusion pour cette étude	50
4.4.4	Critères de jugement principal et secondaires.....	51
4.4.5	Résultats.....	52
4.5	Etude de phase III – B-Well	58
4.5.1	Design.....	58
4.5.2	Protocole	58
4.5.3	Critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude	58
4.5.4	Critères de jugement principal et secondaires.....	59
4.5.5	Et après ?	59
5	Conclusion	60
6	Bibliographie	61

Table des figures

Figure 1 Constitution du virion de l'hépatite B ³	10
Figure 2 Différentes formes du virus de l'hépatite B dans le sérum d'un patient infecté ³	10
Figure 3 La prévalence de l'AgHBs dans le monde en 2019 ⁵	13
Figure 4 Prévalence de l'infection à l'hépatite B par pays en 2022 ⁶	14
Figure 5 Présentation clinique et évolution de l'infection au VHB ¹⁸	15
Figure 6 Les étapes de l'infection par le VHB ²⁰	16
Figure 7 Evolution naturelle de l'hépatite B chronique ²²	18
Figure 8 Evolution des paramètres durant une infection par le VHB ⁴	19
Figure 9 Mécanisme d'action de l'Hepcludex, inhibiteur d'entrée ³³	31
Figure 10 Mécanisme d'action des polymère d'acides nucléiques (NAP) ³⁶	32
Figure 11 Mécanisme d'action des modulateurs d'assemblage de la capsid ³⁸	33
Figure 12 Lieu d'action des siRNA et ASO ⁴¹	34
Figure 13 Mécanisme d'action de l'Anticorps ASC22 sur le VHB ⁴⁷	36
Figure 14 Mécanisme d'action des agonistes TLR ⁵¹	37
Figure 15 Mécanisme antisens de la RNase H des ASO ⁵⁵	38
Figure 16 Graphiques comparant, 96 heures après la transfection du Bepirovirsén, sa réponse contre celui d'un ASO de contrôle sur les cellules HepG2.2.15 sur a) ARN VHB b) ADN VHB c) AgHBs et d) AgHBe ⁶⁰	40
Figure 17 Histogrammes comparant la diminution de taux d'ADN du VHB au sein des cellules in vitro avec des quantités variables de a) Bepirovirsén et d'entécavir b) Bepirovirsén et de ténofovir ⁶⁰	41
Figure 18 Graphiques montrant l'évolution, après administration de Bepirovirsén, du taux a) d'ARN VHB b) d'ADN VHB ⁶⁰	42
Figure 19 Graphique comparant le taux de réduction d'AgHBe selon les 3 schémas posologiques ⁶⁰	42
Figure 20 Section de foie des souris transgéniques traitées durant 4 semaines avec la présence d'AgHBc ⁶⁰	43
Figure 21 Graphique démontrant une dose-dépendance du Bepirovirsén sur le taux d'AgHBs des souris transgéniques ⁶⁰	43
Figure 22 Protocole de l'essai clinique de phase I du Bepirovirsén	45
Figure 23 Concentration plasmatique du Bepirovirsén à travers le temps A) Groupe 1, suivi de 13 semaines après une dose unique B) Groupe 2, suivi de 13 semaines après 22 jours de traitement (doses multiples, M) C) Groupe 2 durant le 1 ^{er} jour d'injection ⁶⁰	47
Figure 24 Protocole de la phase IIb B-Clear ⁶²	49
Figure 25 Taux d'AgHBs dans les 4 groupes de la cohorte A durant toute la durée de l'essai clinique ⁶²	52
Figure 26 Taux d'AgHBs dans les 4 groupes de la cohorte durant toute la durée de l'essai clinique ⁶²	53
Figure 27 Proportion de participants avec un taux d'AgHBs < LLOQ, un taux d'ADN VHB < LLOQ ou les deux combinés à la fin du traitement ⁶²	54
Figure 28 Evaluation du critère de jugement principal chez la cohorte A en pourcentage (IC95%) ⁶²	55
Figure 29 Evaluation du critère de jugement principal chez la cohorte B en pourcentage (IC95%) ⁶²	56
Figure 30 Protocole de l'essai clinique B-Well	58

Tables des tableaux

Tableau 1 Vue d'ensemble de l'épidémiologie de l'hépatite B par région du monde ⁶	12
Tableau 2 Analyse concurrentielle ou Target Product Profil des traitements actuels de l'hépatite B.....	27

Remerciements

Dans un premier temps, je tiens à exprimer ma gratitude et mes remerciements envers mon directeur de thèse, M. Julien Marlet qui m'a aidée durant toute la rédaction de ma thèse d'exercice et m'a guidée avec ses conseils et ses connaissances dans le domaine. Ses directives m'ont permis de rédiger ce travail avec méticulosité et rigueur. Sans sa direction, cela n'aurait pas été possible.

Je souhaite également remercier les membres du jury, M. Denys Brand, M. Louis D'Alteroche et Mme. Catherine Gaudy-Graffin d'avoir accepté de siéger au sein de celui-ci et de m'avoir accordé de leur temps pour soutenir ma thèse d'exercice.

Je remercie les responsables du master DEIM, Véronique Leblais, Laurence Demougin et Pierre Chaminade, pour m'avoir permis d'intégrer ce master. Cette expérience a été extrêmement enrichissante, notamment grâce à la réalisation de mon projet de développement sur l'hépatite B, qui a renforcé mon désir d'en faire le sujet de ma thèse.

Je souhaite exprimer ma gratitude envers mes camarades de master pour le support dont elles ont fait preuve tout au long de l'année et tout particulièrement mes deux camarades de ce projet de développement, Barbara Teixeira et Hermeline Eon car sans leur contribution, ce projet de développement n'aurait pas été le même.

J'exprime ma reconnaissance envers ma famille et notamment mes parents qui m'ont soutenue durant toutes ses années d'études et qui n'ont jamais douté de mes capacités et ont toujours eu une foi inébranlable en moi.

Je remercie Romane et Eugénie, qui ont toujours été là pour moi dans les bons comme dans les mauvais moments.

Je remercie mes amis et mon entourage proche pour leurs encouragements tout au long de ces longues études.

Abréviations

2'-MOE : 2'-O-méthoxyéthyle
Ac : Anticorps
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADNccc : Acide désoxyribonucléique circulaire double-brin complet super-enroulé
AgHB : Antigènes du virus de l'hépatite B
AgHBe : Antigène soluble du virus de l'hépatite B (extractable en anglais)
AgHBs : Antigène de surface du virus de l'hépatite B
AgHBc : Antigène de la protéine de capsid du virus de l'hépatite B
ALAT : Alanine aminotransférase
ADME : Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination
ARN : Acide ribonucléique
ARNm : Acide ribonucléique messenger
ARNpg : Acide ribonucléique pré-génomique
ARNr : Acide ribonucléique ribosomique
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ASO : Oligonucléotide Antisens
ASAT : Aspartate aminotransférase
AUC : Aire Sous la Courbe
BLA : Biological License Application
CAM : Modulateurs d'assemblage de la capsid
Cmax : Concentration maximale
CRP : Protéines de l'inflammation
EI : Effets indésirables
EIG : Effets indésirables graves
HBV Pol = Polymérase du VHB
IFN α : Interféron alpha pégylée
IMC : Indice de Masse Corporel
LCRIS : Réaction cutanée locale au niveau du site d'injection
L-HBs = Protéine de surface Long
LNS : Limite Normale Supérieure
M-HBs = Protéine de surface Medium
NA : Analogue Nucléos(t)idique
NAP : Polymères d'acides nucléiques
OMS/ WHO : Organisation Mondiale de la Santé
PCR : Polymerase Chain Reaction
PD-1 / PDL-1 : Programmed cell Death protein 1
PO : Phosphate
PS: phosphorothiate
PSP : Pediatric Study Plan
rcDNA : Relaxed-circular DNA
RNase H : Ribonucléase H
S-HBs = Protéine de surface Small
siRNA : Small Interfering RNA
TLR : Toll-like receptor

Tmax : Temps d'atteinte de la concentration maximale

VHB : Virus de l'Hépatite B

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

WHO-GHSS : World Health Organisation - Global Health Sector Strategies

Au cours de ma 6^{ème} année d'études de pharmacie, j'ai intégré le master 2 « Développement et enregistrement international des médicaments et autres produits de santé ». Durant cette formation j'ai eu l'opportunité de travailler sur un projet de développement en groupe de 3 impliquant l'hépatite B chronique. L'objectif de ce projet était d'utiliser les données déjà disponibles pour élaborer une stratégie d'enregistrement mondial à partir d'une molécule en cours de développement, ici, le Bepirovirsen de GSK.

Dans le cadre de ma thèse d'exercice, j'ai décidé de contextualiser les médicaments en cours de développement en se concentrant notamment sur le Bepirovirsen des laboratoires GSK.

1 La pathologie

1.1 Présentation du virus

Le virus de l'hépatite B (VHB) appartient à la famille Hepadnaviridae, du genre des Orthohepadnaviridae¹.

Le VHB est un virus enveloppé composé d'un génome contenant un Acide DésoxyriboNucléique (ADN) partiellement bicaténaire. Son génome fait une taille comprise entre 3,0 et 3,4 kb, correspondant à 3200 nucléotides. Il possède un brin de polarité négative complet et un brin de polarité positive incomplet. Ce génome viral possède 4 cadres de lecture codant pour 7 protéines. Le premier est le gène C, codant pour les antigènes HBc (AgHBc) et HBe (AgHBe), le second est le gène P représentant 80% du génome viral codant pour l'ADN polymérase viral, le troisième est le gène S codant pour les antigènes de surface de la membrane lipidique : Small (S) , Medium (M), Large (L), et enfin le quatrième gène est le X codant pour la protéine X ou antigène X².

Dans le sérum d'un patient infecté par le VHB, est retrouvé 3 types de particules différentes : des particules infectieuses, des particules non infectieuses sous forme de filaments et des particules sphériques³.

Concernant les particules infectieuses ou virions, également appelées particules de Dane (Figure 1), elles mesurent entre 42 et 50 nm de diamètre⁴. Ce virion possède une membrane lipidique composée de 3 antigènes de surface viraux : les S, les M ainsi que les L. Ces antigènes entourent la nucléocapside. Cette dernière est composée de protéines centrales, nommées HBc. A l'intérieur de la nucléocapside, se trouve le matériel génétique du virus. En effet, on y retrouve l'ADN génomique viral ainsi que l'ADN polymérase ayant un rôle de transcriptase inverse permettant de transformer l'ADN viral en Acide RiboNucléique (ARN) viral. C'est le processus essentiel pour l'infection des cellules humaines.

Hepatitis B Virus

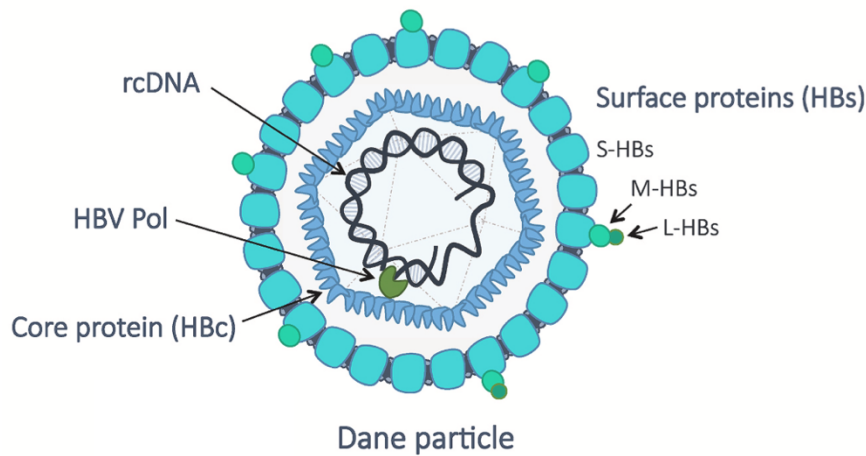


Figure 1 Constitution du virion de l'hépatite B³

rcDNA = relaxed-circular DNA
 HBV Pol = Polymérase du VHB
 S-HBs = Protéine de surface Small

L-HBs = Protéine de surface Long
 M-HBs = Protéine de surface Medium

Il existe également des particules non infectieuses sous forme de filaments ou de particules sphériques (Figure 2). Elles possèdent différentes conformations : sans nucléocapside, sans ADN viral ou encore sans membrane lipidique. Leur diamètre est compris entre 20 et 22 nm. Le rôle principal de ces particules non infectieuses serait de séquestrer les anticorps (Ac) anti-VHB bloquant ainsi leur effet et permettant aux virions de continuer l'infection de nouvelles cellules. Elles sont retrouvées de manière plus abondante dans le sérum par rapport aux virions. En effet, elles sont 100 000 fois plus présentes (10^{14} particules/mL) que les particules de Dane (10^8 - 10^9 virions /mL).

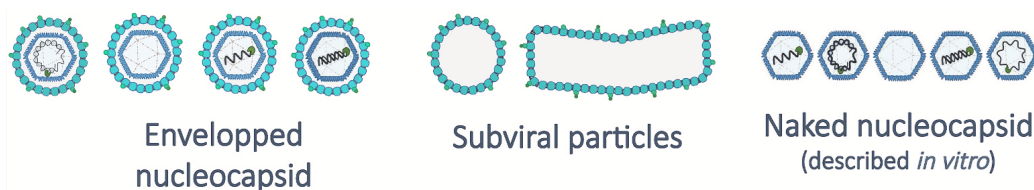


Figure 2 Différentes formes du virus de l'hépatite B dans le sérum d'un patient infecté³

1.2 Épidémiologie

Selon les derniers chiffres de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 2019, il existerait environ 296 millions de personnes dans le monde vivant avec une infection chronique au VHB, ce qui représente 4.1% de la population mondiale avec une hétérogénéité dans le monde (Figures 3⁵ et 4⁶). Le taux d'incidence de cette pathologie est très important car on dénombre 1.5 million de nouvelles infections chaque année⁷.

Cette pathologie possède un taux annuel de mortalité élevé car elle entraînerait la mort de 820 000 personnes chaque année⁸. Ce sont surtout les deux principales complications de cette maladie qui sont responsables de ces chiffres : la cirrhose (environ 400 000 cas/an) et le carcinome hépatocellulaire (environ 200 000 cas/an)⁵.

Le VHB est un virus très infectieux : il est 50 à 100 fois plus infectieux que le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH)⁹.

L'infection par le VHB se fait par les liquides biologiques⁵ : le sang et les sécrétions génitales. Les modes d'infections les plus récurrents sont ceux qui se produisent à la suite d'une exposition à de faibles quantités de sang ou de fluide corporel, par exemple chez les usagers de drogues injectables, lors de transfusion de sang, de rapports sexuels non protégés ou de la mère à l'enfant.

Les trois principaux moyens de transmission sont la transmission sanguine, la transmission verticale (transmission de la mère à l'enfant) et la transmission sexuelle⁷ :

- Dans la transmission sanguine du VHB, on retrouve la contamination par les activités de tatouage, de piercing ou encore par le matériel médical contaminé. Par exemple, des seringues non stérilisées chez les toxicomanes ou l'utilisation de rasoir ou coupe-ongle souillés peut entraîner une infection car ce virus peut survivre à l'extérieur du corps humain durant 7 jours.
- La transmission verticale¹⁰, qui peut s'effectuer durant la grossesse, l'accouchement ou encore l'allaitement, est extrêmement rare en France car elle est bien documentée, de même que le risque de passage à une infection chronique du VHB chez l'enfant. C'est une transmission fréquente dans les pays en voie de développement avec une forte endémie car il n'y a pas de dépistage mis en place durant la grossesse.
- Enfin, la transmission sexuelle se fait lors de comportements sexuels non protégés qui sont donc à risque par les liquides biologiques comme le sperme, les sécrétions vaginales mais aussi la salive. Un des groupes les plus touchés est les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes⁷.

Dans les zones les plus endémiques, la transmission est surtout réalisée de la mère à l'enfant (transmission périnatale) ou via l'exposition à du sang infecté (transmission horizontale).

Le risque qu'une infection aiguë devienne une infection chronique dépend de plusieurs facteurs mais notamment de l'âge de la personne infectée : les jeunes enfants sont la population la plus touchée. Environ 90% des nouveau-nés et entre 25 et 50% des enfants ayant

entre 1 et 5 ans évolueront vers une infection chronique de la pathologie tandis que 95% des adultes guériront complètement d'une infection au VHB et n'atteindront pas le stade chronique¹¹.

L'hépatite B est un véritable problème de santé publique mais toutes les régions du monde n'y sont pas confrontées de la même manière. Ce sont notamment les régions Africaine et du Pacifique occidental qui rassemblent le plus grand nombre de cas avec un total de 176 millions soit près de 60% des cas mondiaux (Tableau 1).

Tableau 1 Vue d'ensemble de l'épidémiologie de l'hépatite B par région du monde⁶

Région définie par l'OMS	Estimation de la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B, 2022 (%)	Proportion de personnes infectées ayant été diagnostiquées, 2022 (%)	Proportion de personnes diagnostiquées bénéficiant d'un traitement, 2022 (%)
Région africaine	7,9	4	1
Région des Amériques	0,6	21	16
Région de l'Asie du Sud-Est	3,8	3	<1
Région européenne	1,8	20	10
Région de la Méditerranée orientale	2,9	15	7
Région du Pacifique occidental	7,1	26	14

Si l'on s'intéresse à des pays tels que les Etats-Unis, qui ont implanté la vaccination de leur population comme moyen de prévention, on peut néanmoins remarquer que l'infection reste présente. On estime le nombre d'américains vivant avec le VHB entre 880 000 et 1.89 million, parmi lesquels seuls 1/3 auraient été diagnostiqués¹². Cependant, il convient de mettre en lumière l'efficacité de la stratégie vaccinale qui est mise en place aux Etats-Unis. En effet, seulement 14% de la population infectée est née sur le sol américain, tandis que 69% de la population vivant avec une hépatite B chronique est née ailleurs dans le monde et n'a donc potentiellement pas été vaccinée dans leur pays d'origine¹³. Selon les derniers chiffres disponibles datant de 2020, l'hépatite B aurait causé 1 752 morts aux Etats-Unis¹⁴.

La fondation Bill et Melinda Gates¹⁵ a financé une étude rétrospective sur la période 1990-2019 qui a permis d'évaluer le poids de cette pathologie à travers le monde. En effet, les organisations internationales et en particulier les Nations Unies et l'OMS ont émis des objectifs afin d'éliminer les hépatites virales B et C, qui restent des enjeux de santé publique majeurs.

Les objectifs de WHO-GHSS (World Health Organisation - Global Health Sector Strategies) sont les suivants, en prenant pour référence l'année 2015 :

- une réduction de 30% des nouveaux cas d'hépatite B d'ici 2020
- une réduction de 10% des décès liés à l'hépatite B d'ici 2020
- une réduction de 95% des nouveaux cas d'hépatite B d'ici 2030
- une réduction de 65% des décès liés à l'hépatite B d'ici 2030
- prévalence de l'HBsAg chez les enfants de moins de 5 ans < à 1.0 % d'ici 2020
- prévalence de l'HBsAg chez les enfants de moins de 5 ans < à 0.1 % d'ici 2030
- Objectif d'avoir un taux de mortalité ≤ 4 décès pour 100 000 personnes par an

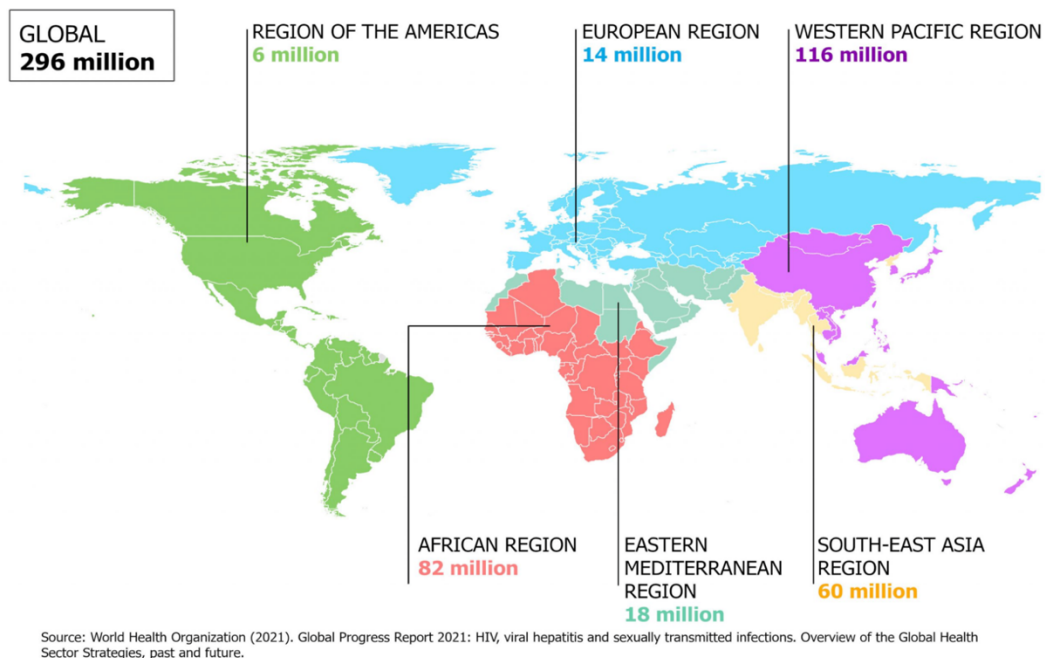


Figure 3 La prévalence de l'AgHBs dans le monde en 2019⁵

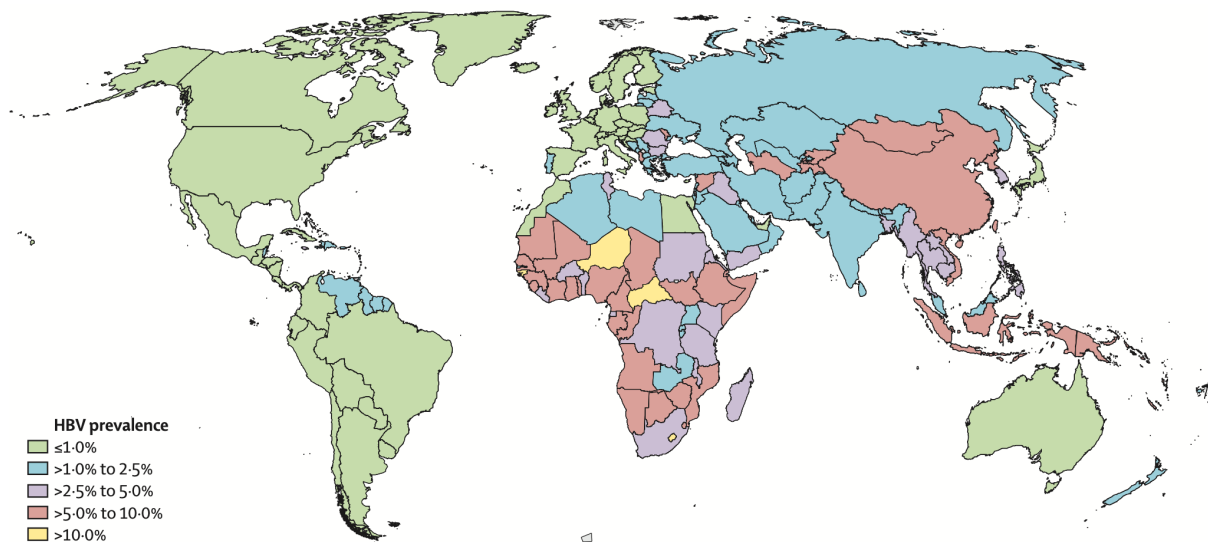


Figure 4 Prévalence de l'infection à l'hépatite B par pays en 2022⁶

1.3 Symptomatologie clinique

Les personnes développant une hépatite B chronique sont des personnes atteintes initialement d'une hépatite B aiguë symptomatique ou asymptomatique (Figure 5).

L'évolution de l'hépatite B vers la chronicité chez l'adulte est rare car 90% des adultes contaminés guérissent d'eux même sans traitement. Cependant il faut à tout prix éviter la contamination du nouveau-né car comme dit précédemment, celui-ci a 90% de risque de développer une infection chronique¹⁶.

La plupart du temps, l'infection au VHB est diagnostiquée tardivement car elle est asymptomatique dans plus de 80% des cas. Lorsqu'il y a des symptômes, ce qui représente 20% des cas, ils sont très communs¹⁷. On retrouve la fatigue, la perte de l'appétit, les nausées, les vomissements, de la fièvre, un syndrome pseudo grippal et un ictère.

Non diagnostiquée, elle peut évoluer vers un risque élevé de cirrhose, puis de carcinome hépatocellulaire. Son diagnostic se fait le plus souvent lors d'un entretien ou d'un dépistage de routine (exemple : don du sang).

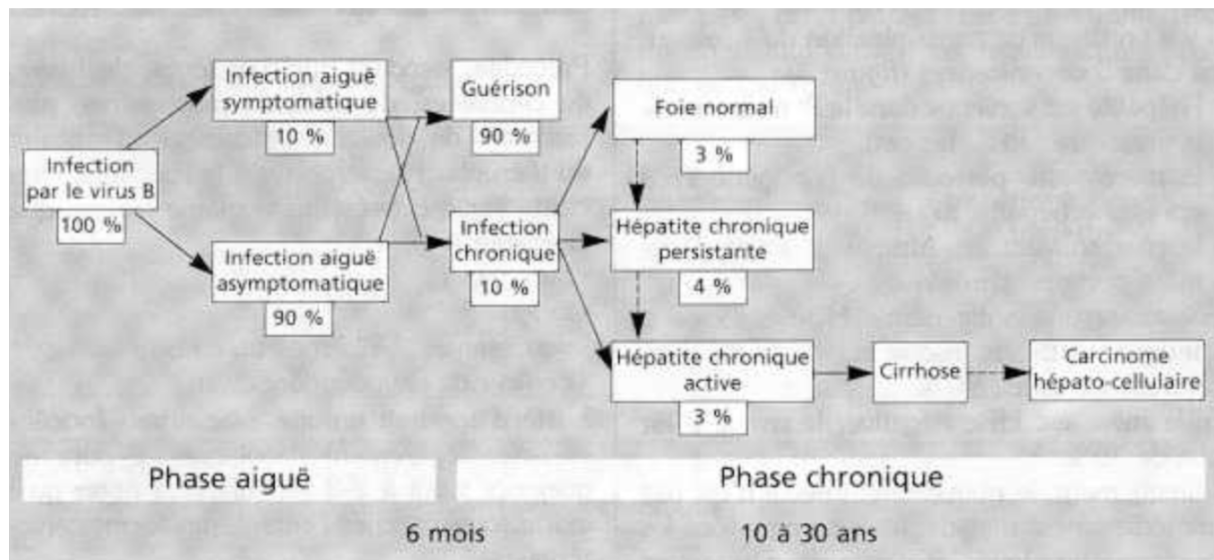


Figure 5 Présentation clinique et évolution de l'infection au VHB¹⁸

Les symptômes de l'hépatite B chronique varient en fonction des lésions du foie, souvent les premiers symptômes observés sont dus à la progression de l'infection comme par exemple des signes de cirrhose. Les symptômes peuvent également comprendre la splénomégalie, ce qui correspond à une augmentation anormale du volume de la rate. D'autres symptômes peuvent être retrouvés tels que : l'apparition de petits vaisseaux sanguins en forme de toile d'araignée sur la peau (angiomes stellaires), des rougeurs au niveau des paumes des mains, une accumulation de liquide dans l'abdomen avec risque de sur-infection (ascite), des varices œsophagiennes avec risque de rupture et hémorragie, une tendance au saignement (troubles de la coagulation), un jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse) et une détérioration de la fonction cérébrale par accumulation de déchets non éliminés par le foie, pouvant aller jusqu'à un coma (encéphalopathie hépatique)¹⁹.

1.4 Physiopathologie

1.4.1 Infection par le VHB

L'infection par le VHB se déroule en de multiples étapes (Figure 6) :

En premier lieu, on observe l'attachement de la particule virale à la surface des hépatocytes. Le virion interagit tout d'abord avec les héparanes sulfates à la surface des hépatocytes avec une liaison de faible affinité. Cela permet une liaison de plus forte affinité entre la protéine NTCP (sodium taurocholate cotransporting polypeptide) et la protéine L du virion. Se produira alors un phénomène d'endocytose et libération de la nucléocapside, dans le cytoplasme de la cellule hôte.

La nucléocapside contient la forme circulaire relâchée de l'ADN du VHB (ADNrc). Elle migre vers le noyau de la cellule dans lequel est libéré l'ADN viral du VHB. L'ADN circulaire est ensuite convertie en ADN circulaire double-brin complet super-enroulé (ADNccc). Cet ADN est

responsable de la persistance du virus dans les hépatocytes et est peu sensible à l'action des antiviraux anti-VHB. L'ARN polymérase II va ensuite transcrire différents ARN messager (ARNm) dont de l'ARN pré-génomique (ARNpg) à partir de cet ADNccc. Ces ARNm permettent de coder la polymérase virale et les protéines de capsides.

L'ARNpg va sortir du noyau et être encapsidé avec la polymérase virale. Une synthèse d'ADN viral a lieu au sein de la capside, il s'agit de l'étape de transcription inverse par la polymérase virale qui permet la synthèse de brin positif et négatif tandis que l'ARN est dégradé au fur et à mesure. La nucléocapside contient désormais un ADN relâché partiellement double brin. Cette nucléocapside pourra soit acquérir une enveloppe provenant du réticulum endoplasmique et être exocytée de l'hépatocyte, soit être recyclée dans le noyau pour s'ajouter aux ADNccc.

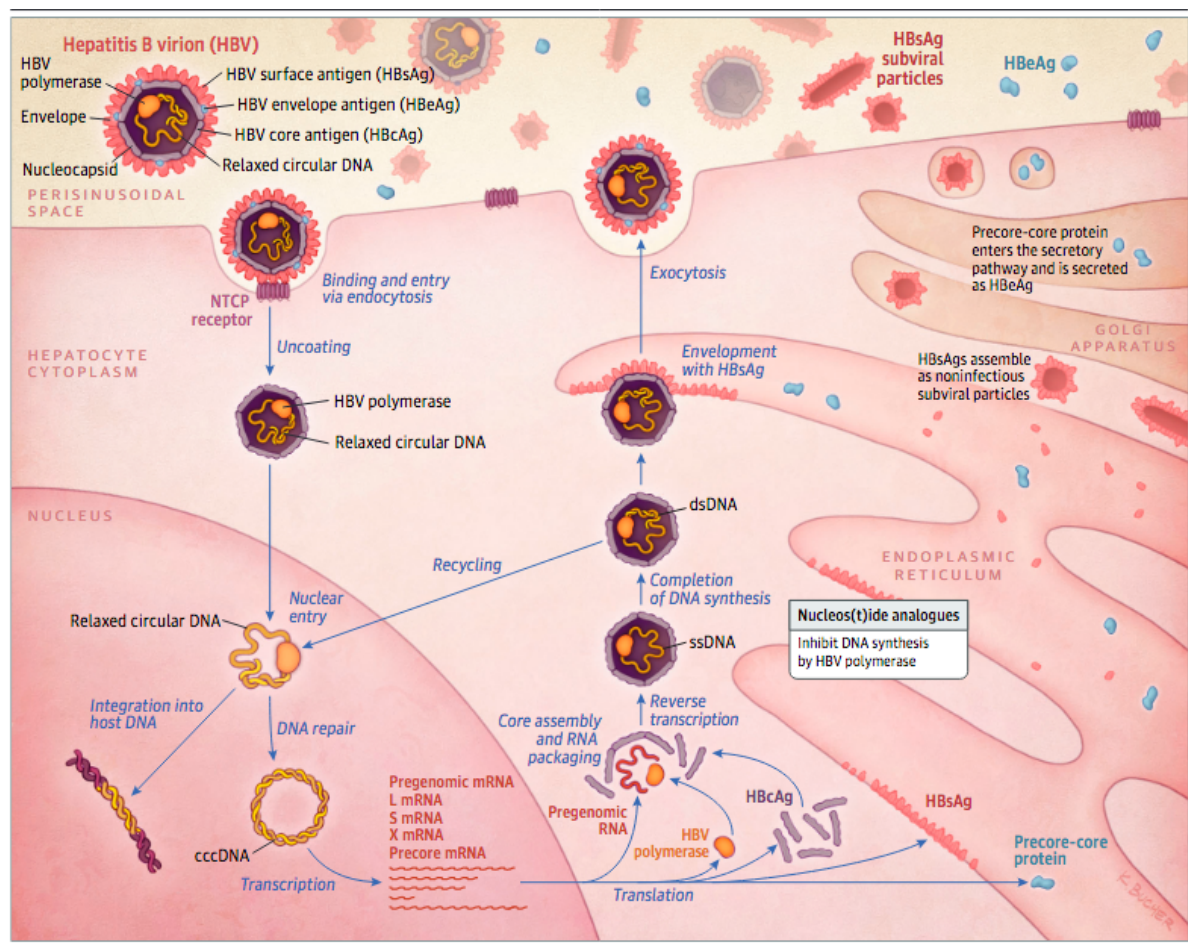


Figure 6 Les étapes de l'infection par le VHB²⁰

Après infection, la durée d'incubation varie de 1 à 3 mois. La durée moyenne est d'environ 70 jours (soit 10 semaines)⁷. Le patient développera alors une hépatite B aiguë, elle sera soit asymptomatique (80% des sujets contaminés) soit symptomatique²¹. L'hépatite B est définie comme étant chronique lorsqu'il y a persistance du virus (=Ag HBs détectables) dans l'organisme pendant plus de six mois. Elle peut aboutir à une cirrhose voire un carcinome hépatocellulaire²².

1.4.2 D'infection chronique à hépatite chronique

La nomenclature permettant de faire la distinction entre infection chronique et hépatite chronique a été redéfinie en 2017 par la société européenne d'hépatologie²² (Figure 7):

- **Phase 1** : Cette phase correspond à une **infection chronique AgHBe-positif**. Elle était anciennement nommée "phase d'immunotolérance". Cette phase est définie par la présence d'AgHBe, une réplication virale très élevée (>107 UI/mL) et l'activité sérique des (alanine aminotransférases) ALAT inférieure à la LNS (Limite Normale Supérieure (<40 U/L)). On pourra observer au niveau hépatique, une absence d'activité avec peu voire pas de fibrose du fait d'une réponse immunitaire faible ou absente. Les patients sont extrêmement contagieux car la réplication virale est élevée.
- **Phase 2** : **L'hépatite chronique AgHBe-positif** précédemment dénommée "phase d'immuno-élimination" est caractérisée par la présence d'AgHBe avec une réplication virale très élevée (104-107 UI/mL) et une activité sérique des ALAT supérieure à la LSN. Une activité et/ou une fibrose modérée à sévère peuvent être observées. Cette seconde phase succède généralement la première en quelques années.
- **Phase 3** : **L'infection chronique AgHBe-négatif** anciennement dénommée "portage inactif" est caractérisée par la présence d'Ac anti-HBe, une faible réplication virale (ADN du VHB <2 000 UI/mL) voire même une absence de réplication (ADN indétectable) et une activité sérique des ALAT inférieure à la LSN (<40 U/L). Ces patients ont un risque faible d'évolution vers la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire.
- **Phase 4** : **L'hépatite chronique AgHBe-négatif**. Cette phase est caractérisée par la présence d'Ac anti-HBe avec une réplication virale élevée et une activité sérique des ALAT élevée. Cette phase est généralement associée à une faible probabilité de rémission spontanée.
- **Phase 5** : **La phase AgHBs-négatif** est caractérisée par une absence d'AgHBs avec ou sans Ac anti-HBs associée à la présence d'Ac anti-HBc. Cette phase est également connue sous le nom « d'hépatite B occulte ». L'absence de détection d'AgHBs peut être la conséquence de la faible sensibilité des moyens de diagnostic utilisés pour la détection de ce marqueur (rare). Les patients ont généralement une activité sérique des ALAT inférieure à la LSN et un niveau de réplication virale faible ou nul.

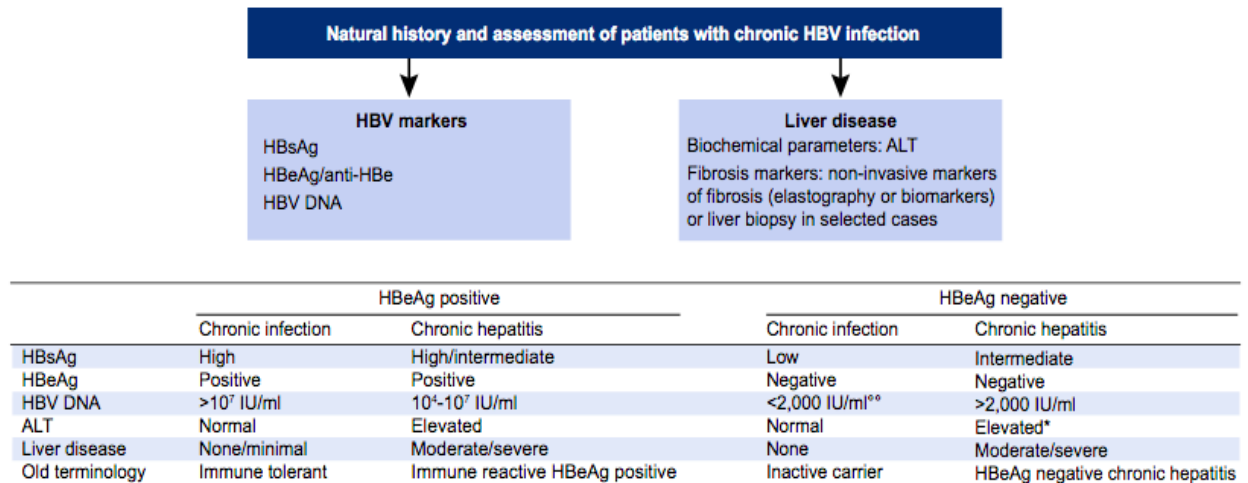


Figure 7 Evolution naturelle de l'hépatite B chronique²²

* de manière persistante ou intermittente.

Si le patient n'est pas traité, une fibrose peut se développer du fait de l'action du système immunitaire et de la réplication du virus. Il y aura donc une destruction du parenchyme hépatique et les cellules détruites ne seront pas régénérées mais remplacées par du tissu conjonctif, favorisant l'évolution vers la cirrhose et le cancer.

Le cancer est également induit par l'antigène HBX qui possède un pouvoir oncogène.

1.4.3 Evolution des paramètres lors de l'infection au VHB

Le niveau de réplication virale du VHB doit être suivi régulièrement. C'est un critère permettant de définir si l'hépatite B chronique évolue vers une cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire. L'histoire naturelle de l'hépatite B chronique a été divisée en différentes étapes prenant en compte la présence d'AgHBe, d'ADN VHB, les valeurs d'ALAT et éventuellement la présence ou l'absence d'une activité nécrotico-inflammatoire du foie⁴ (Figure 8).

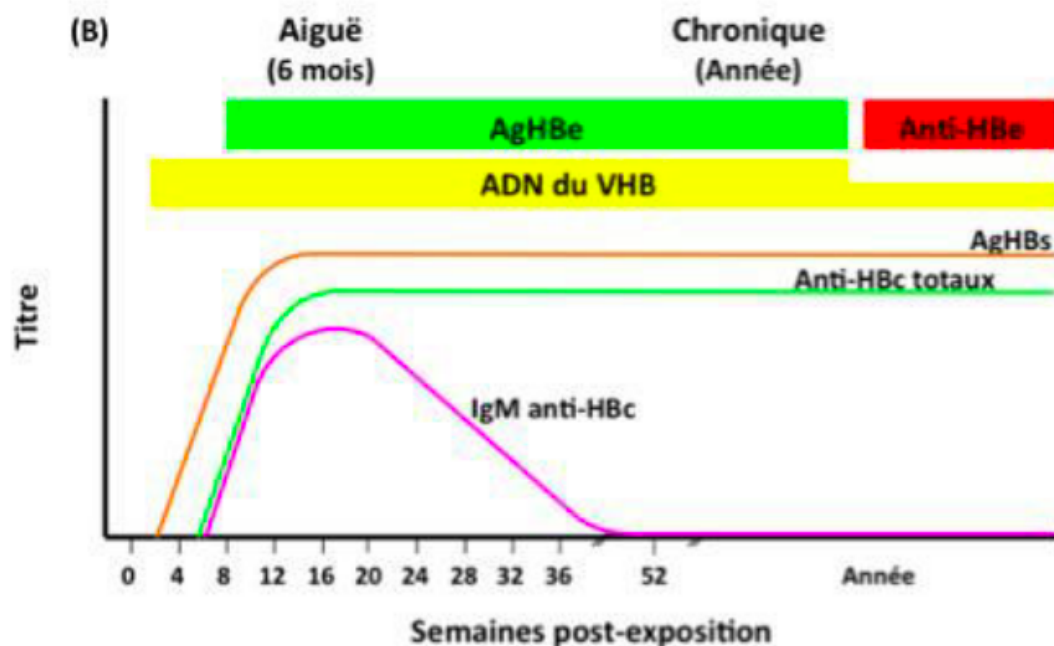


Figure 8 Evolution des paramètres durant une infection par le VHB⁴

1.5 Diagnostic

Le dépistage de l'Hépatite B par la recherche de l'Ag HBs est indiqué en cas d'hépatite (ictère, transaminases élevées) ou dans certains cas chez le patient asymptomatique (don de sang, de tissus ou de gamètes notamment).

En 2019, une estimation de seulement 10.5% de la population vivant avec le VHB étaient conscientes de leur infection et parmi celles-ci, seulement 22% étaient traitées²³. Malgré ces chiffres élevés, ceux-ci ont subi une diminution importante grâce à la vaccination.

Depuis le début des années 2000, cette dernière a permis d'atteindre une proportion d'enfants de moins de 5 ans chroniquement infectés par le VHB inférieure à 1% alors que les chiffres allant des années 1980 aux années 2000, la situaient autour de 5%²³.

La plupart des pays ont décidé d'introduire le vaccin contre l'hépatite B pour les enfants dans leur programme vaccinal mais beaucoup de zones géographiques possèdent encore des taux d'infection élevés.

En effet, la principale source d'infection chronique est la transmission de la mère vers l'enfant, or seulement 111 pays dans le monde ont introduit une dose de vaccination contre l'hépatite B à la naissance pour tous les nouveau-nés. Il reste donc un peu plus de 80 pays sans vaccination à la naissance. S'ils ne sont pas vaccinés, 9 nourrissons sur 10 infectés par le VHB à la naissance évolueront vers une infection chronique entraînant des problèmes de santé. En 2021, plus de la moitié des nourrissons dans le monde n'ont pas reçu de dose de vaccin contre l'hépatite B dans les 24 heures suivant leur naissance.

1.6 Prévention

Le virus de l'hépatite B est un problème de santé mondial depuis longtemps. Pour éviter la transmission d'une personne infectée à une personne saine, des gestes de prévention sont à utiliser.

Puisque ce virus peut se transmettre par les sécrétions biologiques, il faut se protéger durant les rapports sexuels avec un préservatif à usage unique⁹.

La transmission peut également s'effectuer par la voie sanguine, le partage de matériel d'injection type seringue ou d'objets d'hygiène tels qu'un rasoir, coupe ongle ou ciseau doit donc être évité.

La réalisation de tatouage ou de piercing doit être effectuée avec du matériel stérile ou à usage unique.

Concernant la transmission de la mère à l'enfant, plusieurs stratégies ont été mises en place afin de diminuer le nombre d'infections liées à la transmission.

Une immunoprophylaxie par Immunoglobuline contre le VHB ainsi que l'administration du vaccin permettent de passer d'une transmission de 90% à 10%.

Lorsqu'une mère infectée par le VHB a un dosage d'ADN HBV > 200 000 UI/mL, l'immunoprophylaxie n'est parfois pas assez efficace. En effet, dans ce cas-là, on passe de 10% à 30% de transmission entre la mère et l'enfant. Il faudrait donc traiter la mère avec des traitements efficaces afin d'éviter la transmission du virus au fœtus.

Depuis une vingtaine d'années, une large campagne de vaccination dans le monde a été lancée par l'OMS, afin de réduire considérablement le nombre d'infections dues au VHB. Cette campagne de vaccination a permis de réduire fortement l'infection chez les enfants passant dans de nombreux pays de 15% à 1% d'infections chroniques²⁴.

Un plan d'action pour la prévention, les soins et le traitement de l'hépatite B en 2011 a également été mené visant à augmenter le dépistage et le traitement, poursuivre l'augmentation des taux de vaccination mais également à diminuer les comportements à risque pouvant entraîner une infection au VHB tel que l'injection de drogue.

1.7 Prise en charge actuelle

Le virus de l'hépatite B possède deux phases : hépatite aiguë et hépatite chronique.

Actuellement, l'hépatite aiguë ne possède pas de traitement spécifique. Il faut attendre que le corps lutte contre l'infection. Cependant, il ne faut pas consommer d'alcool durant cette phase et également utiliser les mesures de prévention évoquées plus haut afin d'éviter la transmission.

Si le corps ne peut combattre l'infection, celle-ci devient alors chronique. Lorsqu'un patient est atteint d'une hépatite B chronique, un traitement pourra être envisagé²².

D'autres examens peuvent être nécessaires pour évaluer les complications liées à l'hépatite B. C'est notamment le cas de l'échographie du foie qui permet d'estimer l'importance des

lésions du foie à l'instant t. Les lésions hépatiques peuvent également être évaluées par une biopsie du foie après une analyse en laboratoire²⁴. Afin de déterminer l'avancée de la fibrose du patient, différents tests peuvent être effectués, tels que l'élastométrie, les marqueurs biochimiques et une ponction biopsie hépatique. L'élastométrie également appelée fibroscan est un outil de référence non douloureux permettant de mesurer l'élasticité du foie par des ultrasons. La plupart du temps, la ponction biopsie hépatique n'est prescrite que lorsque le fibroscan et marqueurs biochimiques n'ont pas permis d'avoir un diagnostic précis. En effet, ce test est un invasif avec des risques de complications chez le patient.

1.7.1 Indications pour l'initiation d'un traitement

Tous les patients atteints d'hépatite B chronique ne sont pas éligibles aux traitements actuellement disponibles. Les recommandations pour l'initiation d'un traitement chez les patients sont généralement les mêmes que ce soit pour les patients avec des AgHBe positifs ou négatifs et se baseront sur une combinaison de 3 critères ; le taux d'ADN HBV dans le sang, le taux d'ALAT dans le sang ainsi que la sévérité de l'atteinte du foie.

Différentes populations de patients ont donc été déterminées. Les patients atteints d'hépatite B chronique présentant ou non des AgHBe avec un taux d'ADN HBV dans le sang $> 2\,000$ UI/mL ainsi que son taux d'ALAT supérieurs à la norme supérieure avec ou sans nécro inflammation ou cirrhose modérée sont éligibles à un traitement.

Les patients présentant une cirrhose compensée ou décompensée avec une quantité détectable d'ADN HBV dans le sang sont également ciblés par ces recommandations.

De plus, les patients atteints d'hépatite B chronique avec un taux d'ADN HBV $> 2\,000$ UI/mL et un taux d'ALAT supérieur à deux fois la norme supérieure et les patients âgés de plus de 30 ans avec des AgHBe positifs et un taux d'ADN HBV augmentant doivent être traités.

Enfin, les patients présentant ou non des AgHBe ainsi que des manifestations extra-hépatiques avec des antécédents familiaux de carcinomes hépatocellulaires ou de cirrhose peuvent être traités même si ce n'est pas l'indication première des traitements actuels²².

Une surveillance sera effectuée sur les patients non traités car le développement de complications peut apparaître.

1.7.2 Objectifs des traitements

Le but principal de traiter ces patients est d'améliorer leur survie et leur qualité de vie tout en prévenant la progression de la maladie. A cela, s'ajoute des objectifs secondaires tels que la prévention de la transmission verticale de la mère à l'enfant, la prévention de la réactivation de l'hépatite B ainsi que la prévention et le traitement des manifestations extra-hépatiques associées à l'infection par le VHB.

Le suivi de l'efficacité du traitement repose sur l'évaluation de la réponse virologique, sérologique, biochimique et histologique.

La réponse virologique sous traitement par analogue nucléosidique est définie comme une indétectabilité de l'ADN HBV par Polymerase Chain Reaction (PCR) avec comme seuil de limite de détection 10 UI/mL. Ce dosage est réalisé en général au bout de 6 mois de traitement puis périodiquement jusqu'à la fin du traitement. La persistance d'une charge virale VHB < 2 000 UI/mL après un arrêt de traitement d'au moins 12 mois est définie comme une réponse virologique soutenue.

La réponse sérologique est évaluée avec les AgHBe et les AgHBs. En effet, grâce à celle-ci, on pourra savoir s'il y a une perte de ces Ag ou si une séroconversion a eu lieu. La perte des AgHBs avec ou sans séroconversion des Ac HBs indique un arrêt de l'expression des protéines virales.

La réponse biochimique correspond à la normalisation des ALAT dans le sang, marqueurs de l'inflammation et de la cytolysé hépatique. Cette normalisation est basée sur la limite supérieure de la norme des ALAT. Le dosage des ALAT peut fluctuer dans le temps, un contrôle tous les 3 mois durant minimum 1 an à la fin du traitement est nécessaire, afin de confirmer la réponse biochimique soutenue dans le temps. Cette surveillance peut parfois être étendue à 2 ans supplémentaires si une élévation transitoire des ALAT durant la première année est observée.

Enfin la réponse histologique se définit par une diminution de plus de 2 points dans l'indice d'activité histologique ou sur l'échelle d'Ishak (échelle utilisée pour scorer les dommages hépatiques sur 7 niveaux) s'interprétant par une diminution de la nécro-inflammation sans aggravation de la fibrose en comparaison aux résultats histologiques avant traitement²².

2 Types de traitement

De nos jours, il existe plusieurs traitements contre l'hépatite B chronique.

La première ligne de traitement pour cette pathologie est soit un antiviral oral qui peut être un analogue nucléosidique (NA) ou nucléotidique (NA), soit l'interféron alpha pégylée (IFN) qui joue un rôle d'immunomodulateur permettant d'éviter aux cellules d'être infectées par le virus ou en détruisant les cellules déjà infectées.

2.1 Traitements antiviraux

Dans les traitements antiviraux, on retrouve deux sous catégories : les molécules avec une faible barrière à la résistance et celles à haute barrière à la résistance.

Concernant les molécules avec une faible barrière à la résistance on y retrouve la lamivudine, l'adéfovir ainsi que la telbivudine. L'entécavir et le ténofovir appartiennent à la deuxième sous-catégorie : les molécules à hautes barrières de résistance. Les molécules à faible barrière à la résistance ne sont quasiment plus utilisées dans les plans de traitement actuels car comme leur nom l'indique, elles peuvent entraîner plus facilement des résistances par rapport aux molécules à haute barrière de résistance.

La catégorie la plus utilisée car recommandée en 1^{ère} intention est celle avec une haute barrière à la résistance. Ces molécules ont une efficacité antivirale importante permettant d'avoir un taux de réponse virologique entre 60 et 90%²².

L'entécavir et le ténofovir sont utilisés en monothérapie chez les patients atteints de l'hépatite B présentant une maladie du foie décompensée, des manifestations extra-hépatiques, une exacerbation de la maladie ou encore ayant subi une transplantation du foie. Ces antiviraux sont également les seuls disponibles pour prévenir la réactivation du VHB.

Le ténofovir est également un traitement de choix pour les patients atteints du VIH.

Une adaptation posologique pourra être mise en place pour les patients avec des problèmes rénaux. Les professionnels de santé privilégieront la prescription d'entécavir à la place de ténofovir en raison de sa néphrotoxicité moins importante.

2.1.1 Surveillance lors de la prise du traitement

Avant l'instauration du traitement, une numération sanguine devra être effectuée ainsi que des tests du fonctionnement hépatique et rénal tout comme le dosage de l'ADN VHB dans le sang du patient.

Durant le traitement, tous les 3-4 mois de la première année, une surveillance de la fonction hépatique mais également le dosage de l'ADN VHB est réalisé puis ce contrôle est effectué tous les 6 mois.

Concernant le contrôle du dosage des AgHBs, il s'effectue tous les ans.

De plus, une surveillance des effets indésirables rénaux est effectuée tous les 3 mois durant la première année puis tous les 6 mois.

L'arrêt de traitement peut être envisagé si les patients ont une perte d'AgHBs avec ou sans séroconversion d'AgHBe ou s'ils sont non cirrhotiques avec une séroconversion des AgHBe positifs et un niveau d'ADN VHB indétectable durant 12 mois de traitement.

La spécialité correspondant à l'entécavir en France est le Baraclude® et celle du ténofovir est le Viread®

2.1.2 Baraclude® vs Viread®

Le Baraclude® ainsi que le Viread® sont tous les deux des comprimés pelliculés contenant pour l'un de l'entécavir et pour l'autre du ténofovir disoproxil fumarate respectivement.

Le Baraclude® possède deux dosages différents : 0,5 mg ou 1 mg tandis que le Viread® en possède 4 sous forme de comprimé : 123 mg, 163 mg, 204 mg ainsi que 245 mg et un sous forme de granulé : 33mg /g.

L'indication de ces deux médicaments est identique ; traitement des patients adultes atteints d'hépatite B chronique présentant une maladie hépatique compensée avec une mise en évidence d'une réplication virale (taux d'ADN HBV dans le sang) ainsi qu'une élévation des taux sériques d'ALAT et une inflammation hépatique active et/ou une fibrose

histologiquement prouvée. Les patients avec une maladie hépatique décompensée sont également éligibles à ces deux traitements antiviraux.

Si une résistance à l'entécavir est détectée, il est recommandé de traiter avec du ténofovir.

Ces antiviraux sont également prescrits chez la population pédiatrique pour la même indication que les adultes, de 2 à 18 ans pour le Baraclude® et à partir de 6 ans pour le Viread®.

La durée de traitements dépendra des AgHBe. Si le patient a des AgHBe positifs le traitement devra durer minimum 12 mois puisque lorsque la séroconversion a lieu, le patient devra alors continuer pendant minimum 12 mois le traitement.

Concernant les patients présentant des AgHBe négatifs, le traitement sera administré jusqu'à la séroconversion des AgHBs ou jusqu'à sa perte d'efficacité.

Pour la population pédiatrique, la durée de traitement sera la même que la population adulte mais avec une adaption de la posologie tout comme pour les personnes âgées ainsi que pour les personnes présentant une insuffisance rénale.

Le ténofovir est la seule molécule recommandée chez les femmes enceintes ou allaitantes²². Si le traitement est administré durant plus de 2 ans, une réévaluation sera nécessaire afin de poursuivre ou non le traitement.

2.1.3 Limites de ces traitements

Avec les traitements antiviraux, des résistances peuvent émerger chez certains patients entraînant une progression de la maladie, d'où une surveillance importante tout au long du traitement.

Lorsqu'une résistance apparaît, il faut alors adapter le traitement et changer de molécule. Cependant, pour certains patients avec des résistances pluri médicamenteuses, un test de résistance génotypique devra être réalisé afin de déceler ce qui cause celles-ci. Ces résistances sont très rares car les molécules utilisées aujourd'hui ont une forte barrière à la résistance génétique.

Une néphrotoxicité est également à noter notamment avec le ténofovir, il faut donc une surveillance accrue chez les patients étant traités par cette molécule.

Une limite non négligeable et très handicapante de ces traitements est le risque de rechute à l'arrêt du traitement chez les patients en réponse virologique. Pour les patients répondeurs au traitement (définis par un Ag HBe négatif), le taux de rechute virologique après arrêt du traitement a été estimé dans une étude à 78%. Le taux de rechute clinique a été estimé à 43% (élévation des ALAT) et un taux de re-traitement de 48%. En conséquence, un traitement prolongé par NA est nécessaire pour éviter la progression de la maladie²².

2.2 Les Interférons α

Concernant les IFN α , la spécialité utilisée en France est Pegasys®. La substance active de ce médicament est le conjugué covalent de la protéine interféron alpha-2a produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli* avec le bis- [monométhoxy polyéthylène glycol]. Elle appartient au groupe des cytokines qui sont des modulateurs de la réponse immunitaire contre la réplication des virus. Dans ce groupe, il existe trois catégories de cytokines selon le récepteur par lequel elles transmettent leur signal : les types I (α , β , ϵ , κ , ω), les types II (γ) ainsi que les types III (λ).

Pegasys® est une cytokine de type I α qui se fixe au niveau du récepteur hétérodimérique IFNAR avec deux sous-unités IFNAR1 and IFNAR2. En se liant à ce récepteur, cela active la cascade de signalisation JAK-SAT permettant le contrôle de la réplication ainsi que la régulation de la réponse immunitaire.

2.2.1 Mécanisme d'action de Pegasys®

Dans un premier temps, les IFN α vont agir au niveau de la réplication du génome du VHB par transcription inverse de son ARNpg. C'est au moment de l'exportation de cet ARNpg vers le cytoplasme que les IFN α vont entrer en action. En effet, cela entraînera l'induction de différentes protéines (MX2, TRIM22) et enzymes (ISG20) qui bloqueront la réplication de l'ADN du VHB, diminueront le niveau d'ARN VHB ou inhiberont sa transcription ou encore dégraderont l'ARNpg.

Dans un second temps, au moment de l'introduction du génome du VHB dans le noyau des hépatocytes, les IFN α vont réprimer la transcription de l'ADNccc et ainsi réduire le pool d'ADNccc, permettant une réduction de l'expression du VHB.

Pegasys® possède donc bien une activité antivirale ainsi qu'antiproliférative.

2.2.2 Indications thérapeutiques

L'IFN α est indiqué chez l'adulte atteint d'hépatite B chronique avec un AgHBe négatif ou positif avec une maladie hépatique compensée avec réplication virale ainsi qu'une élévation du taux d'ALAT et une inflammation hépatique et/ou fibrose histologique prouvée.

En 2018, Pegasys® obtient également une indication chez les enfants âgés de plus de 3 ans atteints d'hépatite B chronique avec des AgHBe positifs, non cirrhotiques ainsi qu'avec une élévation persistante du taux d'ALAT.

2.2.3 Forme pharmaceutique, mode d'administration et posologie

Pegasys® se présente sous la forme d'une solution injectable limpide à jaune claire. L'injection se fait en sous-cutanée au niveau de l'abdomen ou de la cuisse.

L'administration peut être effectuée par le patient lui-même après suivi d'une formation appropriée ou par un aidant du milieu professionnel.

Chez l'adulte, la posologie est fixe soit 180 µg/semaine pendant une durée de 48 semaines. Chez l'enfant, la posologie est évaluée selon la surface corporelle à partir de 0,54 m² avec des modifications possibles par ajustement de paliers.

2.2.4 Limites des IFNα

La tolérance est le principal inconvénient des IFNα car il présente de nombreux effets indésirables tels que des affections du système immunitaire, hématologique et du système lymphatique ou encore des affections du système nerveux ou gastro-intestinal.

40% des patients étant traités par IFNα verront leur dose modifiée et chez 5% des patients un arrêt du traitement sera nécessaire²⁵.

De plus, l'IFNα est formellement contre-indiqué dans de nombreux cas tels qu'un patient avec une cirrhose décompensée, un patient avec des troubles psychiatriques ou encore chez les patients avec des pathologies cardiaques préexistantes.

2.3 Analyse concurrentielle

Les traitements actuels sur le marché permettent de ralentir et de réduire l'infection au VHB mais ne permettent pas d'en guérir. Il est donc nécessaire de développer de nouveaux médicaments afin de remédier à ce manque. Les industriels utilisent un outil permettant aux différents laboratoires d'évaluer les points forts et points faibles des traitements actuels et donc de définir les caractéristiques recherchées pour les molécules en développement. Cela s'appelle l'analyse concurrentielle également appelée « Target Product Profile ». Cette analyse a été réalisée pour les traitements actuels de l'hépatite B chronique (Tableau 2).

Tableau 2 Analyse concurrentielle ou Target Product Profil des traitements actuels de l'hépatite B

	Pegasys® ²⁶	Baraclude® ²⁷	Viread® ²⁸
Molécule	Interferon α -2a pegylé	Entécavir	Ténofovir
Indications	Population adulte : Hépatite B chronique avec AgHBe + ou - avec maladie hépatique compensée avec répllication virale et augmentation ALAT et inflammation et/ou fibrose hépatique Population pédiatrique : ≥ 3 ans Hépatite B chronique avec AgHBe + non cirrhotique avec répllication virale et augmentation ALAT	Population adulte : Hépatite B chronique compensée ou décompensée avec inflammation et fibrose Population pédiatrique : ≥ 2 ans Hépatite B chronique compensée	Population adulte : Hépatite B chronique compensée ou décompensée avec inflammation et fibrose Également pour patient non-répondant à lamivudine Population pédiatrique ≥ 2 ans Hépatite B chronique compensée
Formes pharmaceutiques	Solution injectable limpide incolore à jaune clair Seringue pré-remplie de 90, 135 ou 180 μg	Comprimé pelliculé ou solution buvable	Comprimé ou granulé (avec Cuillère doseuse)
Administration	En sous-cutanée au niveau abdomen ou cuisse	Voie orale avec prise pdt repas (0,5 mg) ou espacé de 2h du repas (1 mg)	Voie orale avec prise pdt repas
Posologies	Adulte : 180 μg 1x/ Week pdt 48 semaines Enfant : selon poids corporel	Adulte naïf de traitement : 0,5 mg 1x/ j (long terme)	Différents dosages : 245 mg, 204 mg, 163 mg, 133 mg et 33 mg/g Adulte : 245 mg 1x/j (long terme)

		Adulte ayant déjà pris traitement ou hépatite décompensée 1mg 1x/j (long terme) Enfant : selon poids corporel → ≤ 32,6 kg = solution buvable → > 32,6 kg = comprimé	Enfant : selon poids corporel
Mécanisme d'action	Immunomodulateur et blocage de la multiplication du virus	Bloque l'action de l'ADN polymérase du VHB → inhibition de la production d'ADN viral = pas de multiplication du virus	Bloque l'action de l'ADN polymérase du VHB → inhibition de la production d'ADN viral = pas de multiplication du virus
Bénéfice du médicament	Adulte : 24 semaines après traitement : • 26% séroconversion AgHBe • 8% séroconversion AgHBs • 17% charge virale indétectable	Adulte : A 24 semaines : (vs adéfovir) • -4,48 log₁₀ copies/mL = réduction moyenne du taux sérique d'ADN du VHB à la semaine 24 par rapport au début de l'étude • 49% ADN du VHB < 300 copies/ml	Adulte : A la fin du traitement, semaine 48: (vs adéfovir) • 70% avec taux ADN VHB sérique < 400 copies/ml et diminution d'au moins 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell chez AgHBe neg 67% avec taux ADN VHB sérique < 400 copies/ml et diminution d'au moins 2 points du score nécro-inflammatoire de Knodell chez AgHBe positifs

Effets indésirables	Plus fréquent : fièvre (50%) et maux de tête (30%) Important : → affection SNC (dépression, idée suicidaire (même 6 mois après arrêt trt) → pb dans croissance et développement enfant → Pb cardiaque : insuffisance, infarctus → Pb hématologique : thrombocytopénie, neutropénie, anémie → Anomalie de la fonction thyroïdienne → Hypertension artérielle pulmonaire	Fréquent : • Céphalée • Fatigue • Vertige • Nausée et vomissement • Toux • Diarrhée	Fréquent : • Céphalée • Fatigue • Vertige • Nausée et vomissement • Toux • Diarrhée
Contre-indications	Hépatite auto-immune Antécédent cardiaque Enfant avec trouble psychique grave Enfant < 3 ans (alcool)	Hypersensibilité à la molécule	Hypersensibilité à la molécule
Limites du traitement	Nombreux effets indésirables entraînant une faible tolérance Nombreuses contre-indications	Résistances possibles Néphrotoxicité Durée de traitements qui la plupart du temps sont à vie	
SMR	Important	Important	Important
ASMR	IV	IV	IV

Au vu de cette analyse concurrentielle, certaines caractéristiques pourraient être la cible d'amélioration des laboratoires pharmaceutiques. L'antiviral idéal ciblant le VHB devrait présenter une bonne tolérance, peu ou pas de résistances et une durée de traitement limitée dans le temps afin d'avoir une amélioration de la qualité de vie des patients.

Des associations de patients, des entreprises pharmaceutiques ou encore des agences de santé se sont réunies afin de trouver un critère de jugement principal pour l'évaluation de futurs antiviraux visant à se rapprocher d'une guérison des patients atteints d'hépatite B. Ainsi le critère de jugement principal favori pour les essais cliniques de phase II et III a été défini comme la cure fonctionnelle^{29,30}.

C'est le critère d'évaluation que l'on souhaite atteindre mais qui n'est malheureusement pas réalisable avec les traitements actuels³¹. Celle-ci signifie que le VHB est en quantité si basse qu'il est indétectable dans le sang du patient et qu'il peut donc être contrôlé par le système immunitaire sans traitement médicamenteux. En termes scientifiques, il correspond à un maintien de la perte de l'AgHBs ainsi qu'un ADN VHB < limite la plus basse de quantification (LLOQ) pendant 24 semaines après l'arrêt du traitement³⁰.

Une perte complète de l'AgHBs limiterait le risque de réactivation du VHB à l'arrêt du traitement. L'obtention rapide chez la majorité des patients d'un taux d'AgHBs négatif permettrait d'envisager une durée de traitement plus courte. Cela limiterait la iatrogénie et pourrait améliorer l'adhérence du patient au traitement et donc la réponse.

L'atteinte de ce nouvel objectif est un challenge pour la recherche et pour l'industrie pharmaceutique. Une course au nouveau traitement est donc en cours pour les compagnies pharmaceutiques. Un groupe de travail appelé « HBV Cure » a été créé afin de voir les avancées sur les molécules en cours de développement et sur leur impact sur la guérison de l'infection par le VHB³⁰.

3 Nouveaux traitements en cours de développement

De nombreuses classes thérapeutiques sont en cours de développement. Ces dernières ont montré des résultats hétérogènes lors des différents essais cliniques réalisés.

Les inhibiteurs d'entrée, les polymères d'acides nucléiques (NAP), les modulateurs de l'assemblage de la capsid (CAM), les agents interférant avec l'ARN comprenant les Small Interfering RNA (siRNA) et les oligonucléotides antisens (ASO), les molécules Programmed cell Death protein 1 (PDL1) ou encore les molécules Toll Like Recepteur (TLR) sont les nouvelles classes thérapeutiques en cours de développement pour une indication dans le traitement de l'hépatite B chronique³².

Les principaux résultats des essais cliniques sont présentés dans cette partie, pour chaque classe thérapeutique. Cela permettra dans un second temps d'identifier les candidats antiviraux répondant aux critères de guérison fonctionnelle définis plus haut³¹.

3.1 Introduction des nouvelles classes thérapeutiques

3.1.1 Inhibiteurs d'entrée

3.1.1.1 Informations générales

Le laboratoire Gilead a développé un lipopeptide pré-S1 synthétique, nommé bulevirtide (anciennement myrcludex-B). Cette molécule est commercialisée sous le nom Hepcludex® pour le traitement de l'hépatite delta. Elle agit en tant qu'inhibiteur d'entrée du VHB et du VHD. La molécule est actuellement en phase III pour l'hépatite D³³ et en phase II pour le traitement de l'hépatite B.

Hepcludex® va se lier au polypeptide co-transporteur du sodium taurocholate (récepteur NTCP) et empêcher la liaison de l'Ag pré-S1 viral. Cela entraînera donc une inhibition de l'entrée du virus car il n'aura plus de transport actif (Figure 9)³⁴.

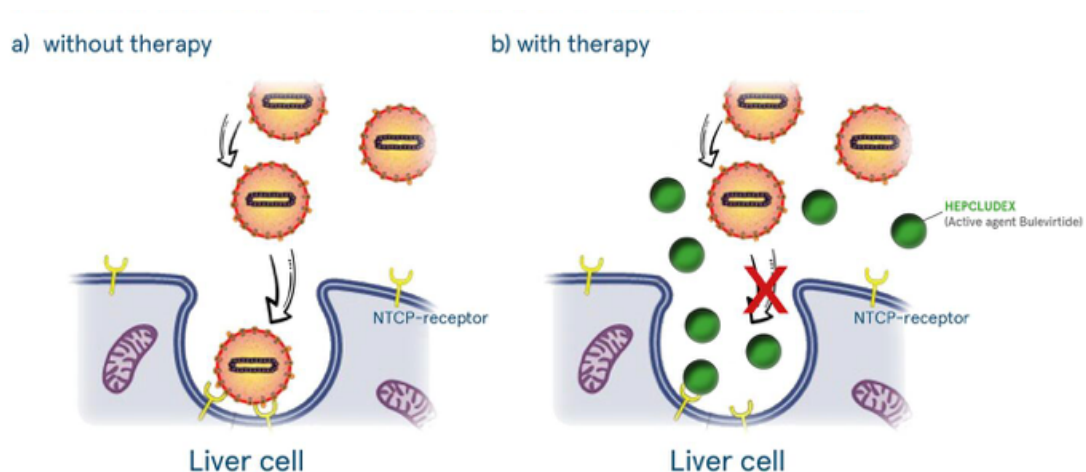


Figure 9 Mécanisme d'action de l'Hepcludex, inhibiteur d'entrée³³

3.1.1.2 Effets observés

Le laboratoire a décidé de changer d'indication et de réaliser des études sur le traitement de l'hépatite D car aucune action sur le VHB n'a réussi à être déterminé. En monothérapie, lors d'une étude basée sur le traitement de l'hépatite B, aucune réduction de l'AgHBs n'a été observée³⁵.

C'est pourquoi, durant cette thèse d'exercice, cette classe ne sera pas abordée en détail.

3.1.2 Polymères d'acides nucléiques

3.1.2.1 Informations générales

Deux oligonucléotides phosphorothiates amphipatiques, nommés REP 2139 et REP 2165, du laboratoire Replicor sont en phase 2 pour tester leur efficacité sur le VHB.

Ces 2 molécules vont cibler la protéine chaperone HSP40 entraînant une inhibition du trafic des particules subvirales des AgHBs de 22nm. Cela va permettre aux Ac anti-HBs de ne plus être leurrés par ces particules. Ces Ac pourront donc empêcher les virions d'infecter de nouvelles cellules³⁶ (Figure 10).

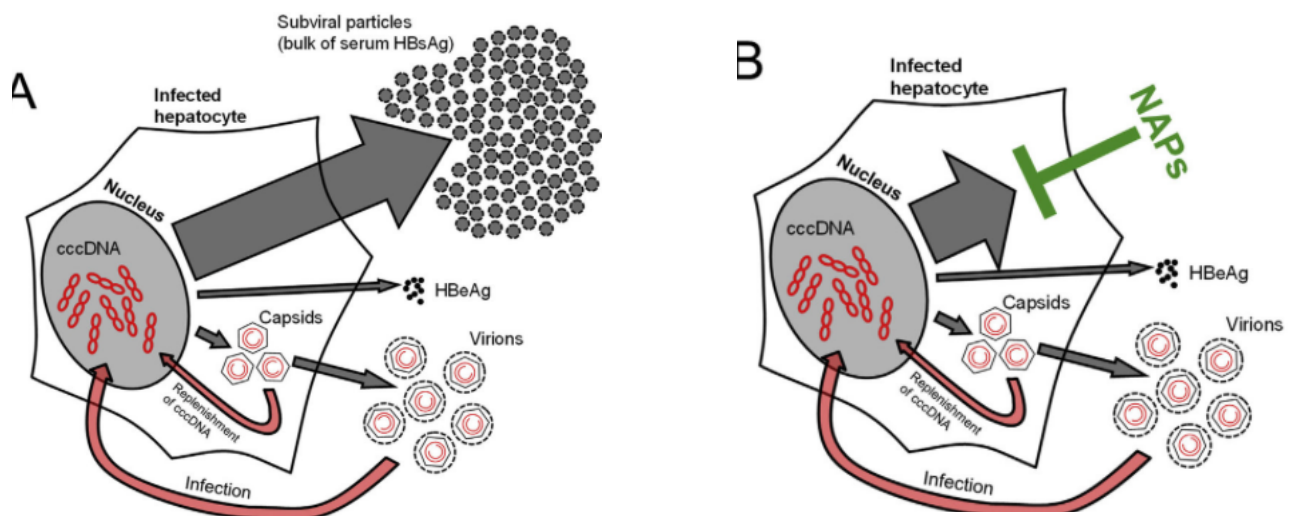


Figure 10 Mécanisme d'action des polymère d'acides nucléiques (NAP)³⁶

3.1.2.2 Effets observés

Une étude a été menée en combinaison avec du ténofovir et Interferon α -2a pegylé, durant 48 ou 72 semaines de traitements et un suivi post-traitement de 48 semaines. A la fin de l'étude, 14 patients sur les 40 de l'étude avaient toujours un AgHBs indétectable durant les examens de contrôle³².

La phase II de REP2139 et REP2165 n'est composée que de 40 participants ce qui est peu représentatif de la proportion de la population atteinte du VHB totale dans le monde. De plus, cette étude ne se déroule qu'avec des traitements en combinaison : NAP et les traitements

actuels sur le marché³⁷. Cela ne permet donc pas l'exploitation de cette classe de molécules car nous souhaitons avoir un nouveau traitement qui se suffit à lui-même et non en combinaison avec d'autres traitements. De plus, au vu du nombre de personnes infectées par le VHB, ces études semblent peu représentatives.

3.1.3 Modulateurs de l'assemblage de la capside

3.1.3.1 Informations générales

De nombreux CAM sont en cours de développement dans différents laboratoires. Ils sont au nombre de 13, allant de la phase I à la phase IIb. Pour essayer d'être le plus équitable avec les autres catégories de molécules, il a été décidé de choisir la molécule la plus avancée en termes de développement. Elle provient du laboratoire Janssen et est nommée JNJ 6379.

Le mécanisme d'action des CAM est un détournement de la formation de la capside par une liaison allostérique au dimère du noyau de la capside. Cette dernière va également perturber l'encapsidation de l'ARNpg³⁸ (Figure 11).

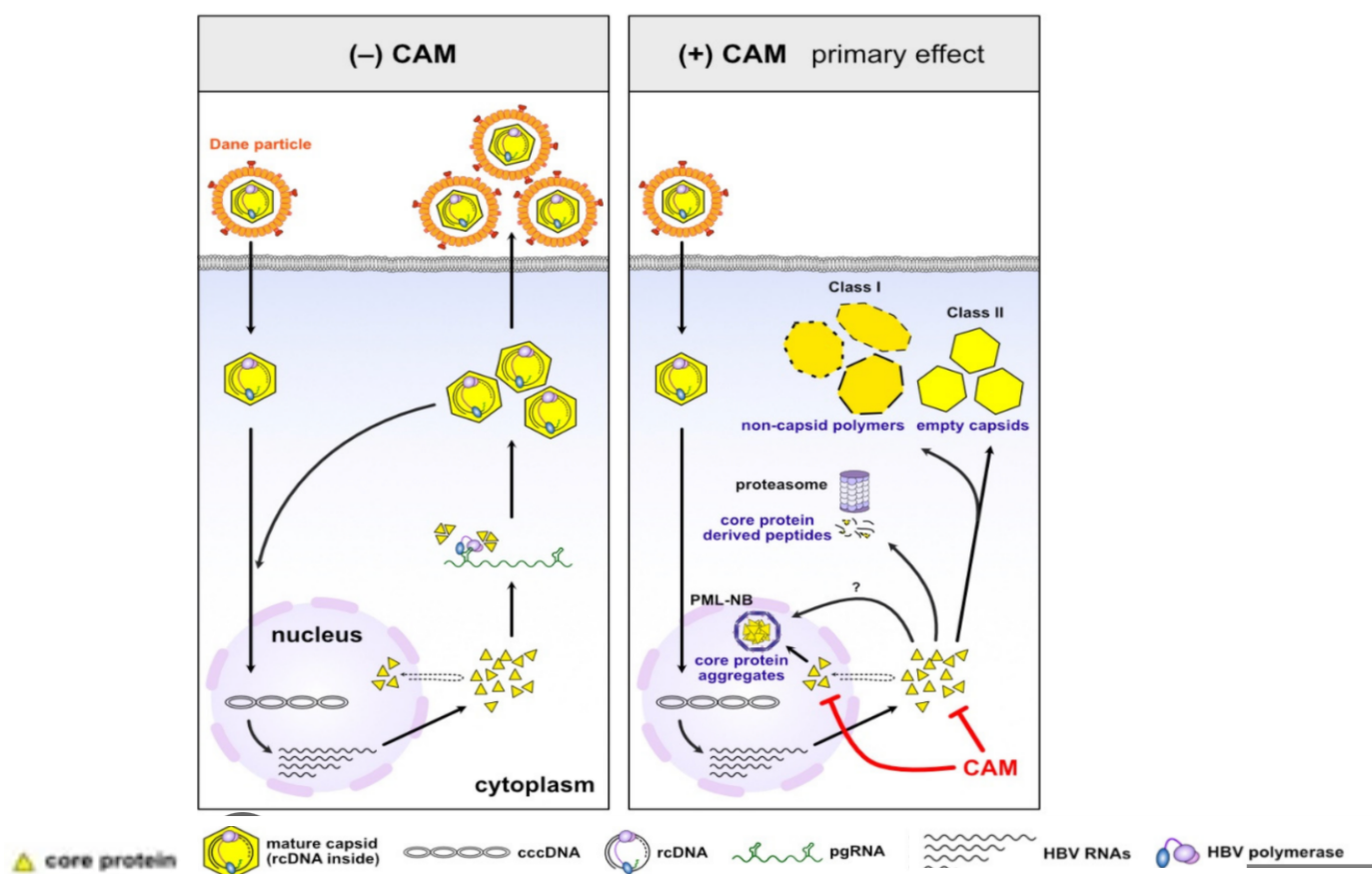


Figure 11 Mécanisme d'action des modulateurs d'assemblage de la capside³⁸

3.1.3.2 Effets observés

Une étude de phase IIa nommée JADE³⁹ a été menée afin de tester l'efficacité de JNJ 6379. Le critère de jugement principal était la diminution $> 1 \log_{10}$ UI/mL d'AgHBs chez les patients atteints de VHB. Pour le groupe traité par JNJ6379 en monothérapie, ce critère de jugement principal n'a pas été atteint. De plus, lorsque les personnes étaient traitées par JNJ6379 avec NA ou par NA et placebo (groupe contrôle), aucune différence significative n'a été constatée. Enfin, un paramètre important a été relevé dans le groupe JNJ6379 en monothérapie, sur 28 patients, 5 ont eu l'émergence d'un variant résistant³⁹.

De par l'émergence de variants résistants possible des patients traités seuls par JNJ 6379 ainsi que par une différence non significative du déclin de l'AgHBs par rapport au groupe étant seulement traité par NA, cette classe thérapeutique ne sera pas plus détaillée dans la suite de cette partie.

3.1.4 Agents interférents avec l'ARN : siRNA

3.1.4.1 Informations générales

Dans la classe des agents interférents avec l'ARN, sont inclus les siRNA qui sont des petits inhibiteurs de l'ARN. Ces molécules vont se lier à l'ARN complémentaire de leur brin et ainsi dégrader les ARN viraux (Figure 12). Cela va alors entraîner l'impossibilité aux particules de Dane de contenir de l'ADN, ainsi que d'avoir une inhibition des particules subviraux entraînant une diminution du taux d'AgHBs⁴⁰. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques se sont lancés dans le développement de cette classe moléculaire, tels que les laboratoires Roche, Janssen ou encore Arbutus.

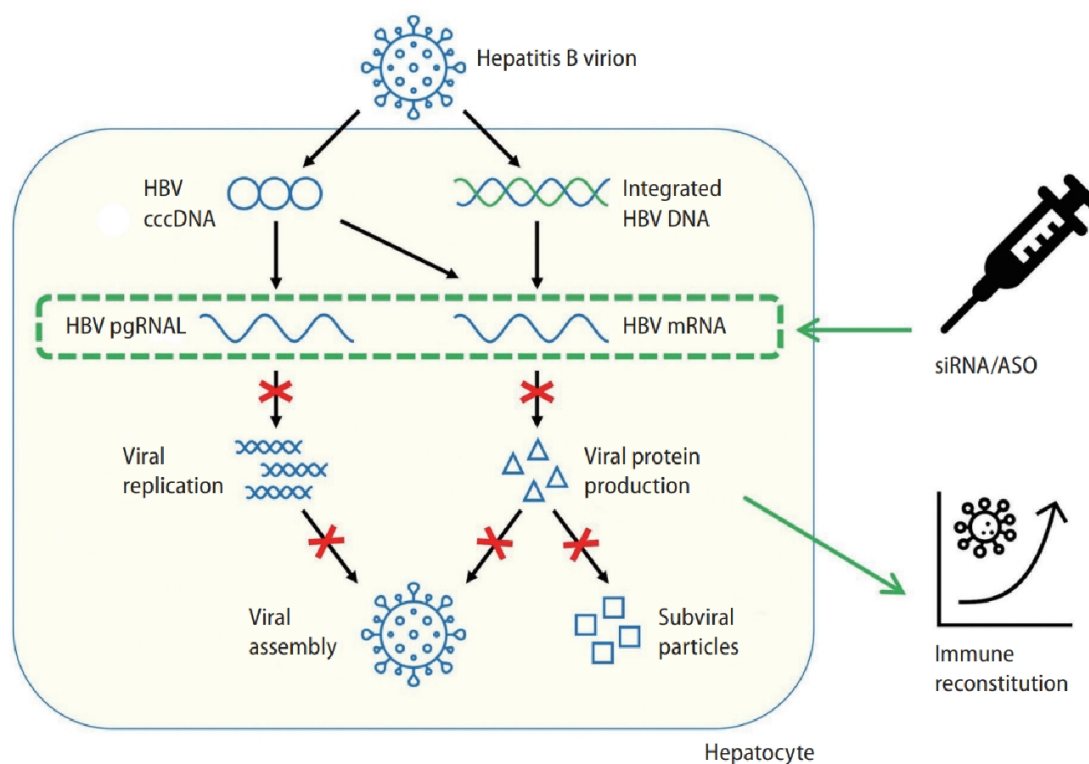


Figure 12 Lieu d'action des siRNA et ASO⁴¹

3.1.4.2 Effets observés

Lors d'une étude menée sur la molécule Janssen, JNJ 3989, 75% des patients de l'étude ont présenté une diminution de l'AgHBs $> 2.0 \log_{10}$ IU/mL et un taux d'AgHBs dans le sang < 100 IU/mL en fin de traitement soit 203 jours après le début de l'étude.

Cette étude a également été réalisée sur une population à majorité asiatique et en double voir triple thérapie avec NA ainsi que JNJ 6379⁴².

Du fait de ces différents paramètres, cette catégorie de molécule semble s'éloigner de l'objectif que nous souhaitons atteindre, soit une catégorie de molécule en monothérapie entraînant une guérison fonctionnelle des patients.

3.1.5 Agents interférents avec l'ARN : les ASO

3.1.5.1 Informations générales

Les agents interférents avec l'ARN comprennent aussi les ASO qui sont des Oligonucléotides synthétiques monocaténares avec diverses caractéristiques biochimiques. Cette molécule se lie à l'ARN du VHB complémentaire pour former un complexe hybride ASO-ARN et donc empêcher sa transcription (Figure 12).

Différents laboratoires sont en train de développer cette classe de molécule. Le laboratoire le plus avancé est GSK avec sa molécule Bepirovirsen qui est actuellement en phase III⁴³.

3.1.5.2 Effets observés

Lors de la phase IIb appelée B-Clear par les laboratoires GSK, le critère de jugement principal était le nombre de patients avec un taux d'AgHBs ≤ 1000 IU/mL avant traitement ayant obtenu une guérison fonctionnelle. Ils ont défini la guérison fonctionnelle comme étant un taux dans le sang d'HBV DNA $< \text{LLOQ}$ et d'AgHBs $< 0,05$ IU/mL avec ou sans AcHBs^{44,45}.

Au cours de cette étude, 9 à 10% des patients ont atteint cette guérison fonctionnelle, correspondant à une négativation de l'Ag HBs et de l'ADN VHB, persistant après l'arrêt du traitement. Ces résultats étaient comparables entre les patients avec et sans NA associés au Bepirovirsen.

3.1.6 Molécules PDL-1

3.1.6.1 Informations générales

Un Ac humanisé avec un domaine unique PD-L1 fusionné avec un Fc IgG1 humain, nommé ASC22 (Envafohimab), qui est actuellement à l'étude aux Etats-Unis pour un Biological License Application (BLA) avec une indication anti-cancéreuse, est également à l'étude pour un traitement contre le VHB⁴⁶.

En effet, lorsque les patients sont atteints d'une hépatite B chronique, une des caractéristiques de cette maladie est d'avoir un déficit de la réponse des lymphocytes T qui sont les cellules tueuses de l'immunité entrant en action lorsqu'il y a présence de virus ou de cancer.

Les lymphocytes T défectueux ont une expression accrue à leur surface de Programmed Death-1 (PD-1), qui a pour rôle en temps normal de réguler l'activité des lymphocytes T évitant ainsi que la réponse immunitaire ne s'emballe. Une trop grande présence de ces récepteurs entraîne donc une diminution de l'action de ces lymphocytes, de la réponse immunitaire et donc une diminution de l'élimination des virus, en l'occurrence ici, du VHB⁴⁷.

Par l'injection d'Ac PDL-1, un blocage de l'action des récepteurs PD1 est engendré permettant donc l'inhibition de leur rôle de régulateur et ainsi une reprise de l'activité immunitaire.

Les laboratoires Ascleris Pharmaceuticals Co, ont donc décidé de mener une phase IIb sur cette molécule afin de voir si cette molécules ASC22, pouvait entraîner une restauration de la réponse des lymphocytes T, avec une association de traitements déjà existants⁴⁸.

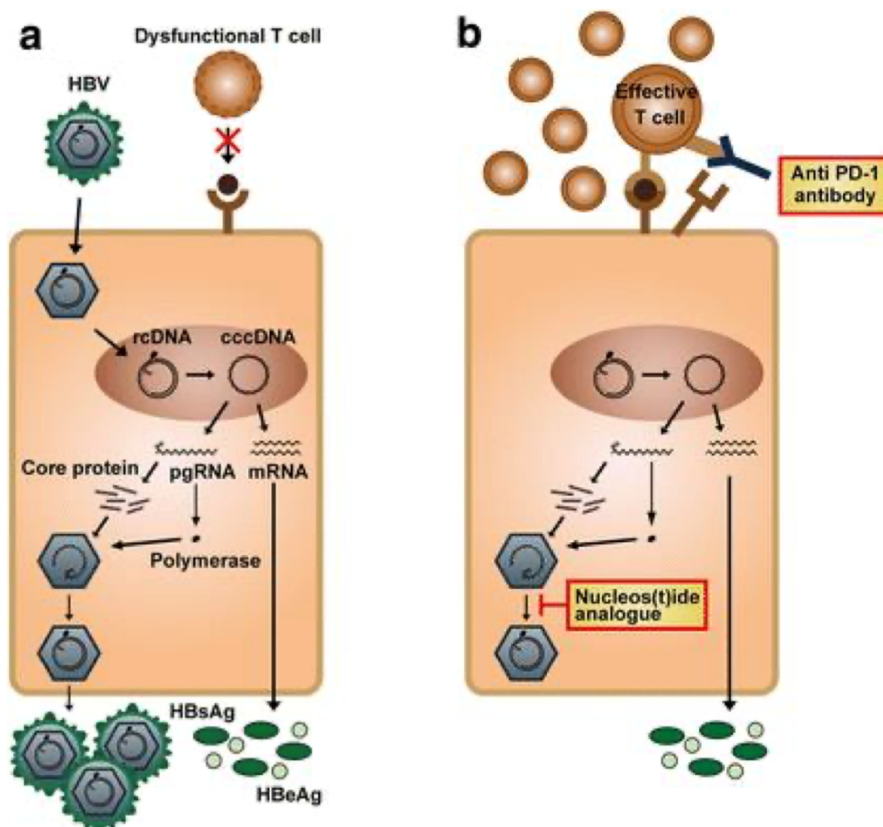


Figure 13 Mécanisme d'action de l'Anticorps ASC22 sur le VHB⁴⁷

3.1.6.2 Effets observés

Durant cet essai clinique, le critère de jugement principal n'était pas la guérison fonctionnelle mais seulement l'évaluation de la diminution du taux d'AgHBs ainsi que le nombre de patient avec une réduction d'AgHBs $\geq 0.5 \log$ ⁴⁸.

De plus, seul des résultats intermédiaires sont disponibles car l'étude est toujours en cours. Aucune donnée complète n'a donc été publiée à ce jour⁴⁹.

En l'absence de données sur une éventuelle guérison fonctionnelle associée à l'ASC22, cette molécule ne sera pas traitée dans cette thèse.

3.1.7 Molécules TLR

3.1.7.1 Informations générales

Les Toll Like Receptor (TLR) sont des molécules sensorielles de l'immunité innée. Elles permettent de détecter des motifs moléculaires associés à des pathogènes, dont le VHB. Après la détection de ceux-ci, elles régulent la libération des cytokines qui induiront la réponse immunitaire adaptative⁵⁰.

Chez les patients d'hépatite B chronique, une suppression de la réponse TLR a été observée. C'est pour cela que le laboratoire Gilead développe différentes molécules agonistes des TLR afin de voir si une activation de ces derniers entraînerait une diminution de l'AgHBs et de l'ADN VHB (Figure 14).

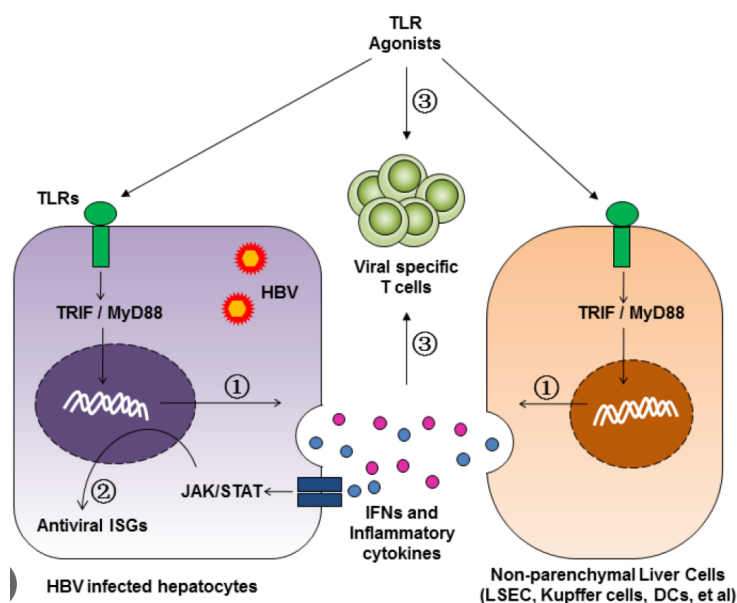


Figure 14 Mécanisme d'action des agonistes TLR⁵¹

3.1.7.2 Effets observés

Dans les différentes études menées par Gilead, les molécules ont soit démontré aucune action pouvant entraîner une diminution des AgHBs⁵² soit n'ont que la phase I de terminée, ce qui ne permet pas d'avoir un point de comparaison avec les autres molécules⁵³. C'est donc pour cela, que ces agonistes TLR ne seront pas abordés plus loin.

3.2 Conclusion sur les nouvelles classes thérapeutiques

De nombreuses classes thérapeutiques sont en cours de développement afin d'aider au mieux les patients atteints du VHB. Le résultat idéal que les laboratoires pharmaceutiques souhaitent avoir est la cure fonctionnelle ou guérison fonctionnelle. Comme détaillé dans la partie 3.1 Introduction des nouvelles classes thérapeutiques, seule celle des ASO a démontré une possible guérison fonctionnelle des patients. Même si les autres classes thérapeutiques, ont pour certaines prouvé une aptitude à réduire le VHB présent dans le sang des patients inclus

dans leur étude, ce n'est malheureusement pas suffisant pour montrer une cure fonctionnelle par rapport aux traitements actuels sur le marché.

C'est donc pour cette raison que la partie suivante ne traitera que du Bepirovirsen, ASO qui a démontré la possibilité d'une cure fonctionnelle sur des patients atteints de l'hépatite B chronique.

4 Bepirovirsen, ASO de GSK

4.1 Informations générales

Les ASO sont des polymères d'acides nucléiques synthétiques, monocaténaire, de petites tailles (~18-30 nucléotides) et de chimie diverse, qui peuvent être utilisés pour moduler l'expression des gènes par divers mécanismes⁵⁴. Les ASO inhibiteurs utilisent l'action de la Ribonucléase H (RNase H), enzyme impliquée dans la réplication de l'ADN afin de dégrader l'ARN. En effet les ASO sont des séquences d'ADN qui vont se lier à leur ARN cible. Dans cet hybride ASO-ARN, l'ARN va par la suite être dégradé par la RNase H et il ne restera que la séquence d'acides nucléiques synthétiques.

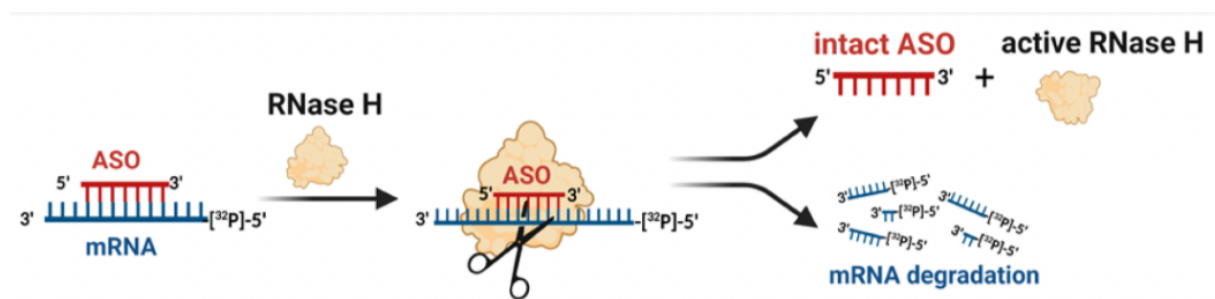


Figure 15 Mécanisme antisens de la RNase H des ASO⁵⁵

4.1.1 Mécanisme d'action

Le Bepirovirsen est un oligonucléotide antisens modifié qui va se lier spécifiquement aux ARNm du VHB, y compris l'ARNpg.

Les différents brins d'ARNm, dont les ARNpg sont des candidats idéaux de cible thérapeutique puisqu'ils jouent un rôle central dans le cycle de multiplication du VHB.

En effet, comme vu précédemment, après avoir pénétré les hépatocytes, le virion déversera le matériel génétique du VHB dans le cytoplasme de la cellule. L'ADN relâché sera converti en ADNccc et permettra la formation de nouveaux virions. Ces derniers sont soit sécrétés en dehors de la cellule hôte, soit ils migrent dans le noyau de façon à augmenter la quantité d'ADNccc.

Ainsi, si l'on bloque l'ARNm du VHB, il y aura blocage du cycle de réplication du VHB. Cela s'accompagnera donc d'une réduction de l'ARN et de l'ADN viral du VHB, mais également une réduction des Ag dont les AgHBs et AgHBe.

4.1.2 Modifications de l'ASO

Le Bepirovirsen est un ASO avec une modification nommée 2'-O-méthoxyéthyle (2'-MOE).

4.1.2.1 Les substitutions Phosphorothioates

Les substitutions Phosphorothioates (PS) à la place des phosphates (PO) permettent une amélioration de la liaison protéique du Bepirovirsen. Cette modification est essentielle, car celle-ci joue un rôle crucial dans l'absorption, la distribution, l'absorption cellulaire, la distribution intracellulaire, l'activité et la toxicité du Bepirovirsen.

D'une part, la substitution PS permet une meilleure liaison aux protéines plasmatiques ce qui lui donne une demi-vie de distribution plus élevée. Ainsi le Bepirovirsen est largement distribué au niveau du foie.

D'autre part, la substitution PS améliore la liaison aux protéines de surface de l'hépatocyte, ce qui facilite son entrée dans les cellules. Une fois dans la cellule, cette liaison permet une distribution intracellulaire de l'ASO⁵⁶.

4.1.2.2 Autres modifications

La modification 2'-O-méthoxyéthyle (2'-MOE) permet aux ASO de s'hybrider aux ARN cibles avec une plus grande avidité⁵⁷. De plus, puisque les exo et endonucléases ciblent la position 2' des ASOs pour les métaboliser, la modification 2'-O-méthoxyéthyle (2'-MOE) permet d'obtenir une meilleure demi-vie d'élimination au niveau des tissus de l'organisme⁵⁸.

Les ASOs contenant des modifications 2' appropriées peuvent être délivrés par toutes les voies d'administration, sont absorbés à partir de tous les sites et sont même biodisponibles après administration orale⁵⁹.

4.2 Phases non cliniques du Bepirovirsen

Pour tester un médicament sur les humains, des études non cliniques préalables sont nécessaires. Cela va permettre à l'industriel d'évaluer les profils de sécurité et de tolérance sur des cultures de cellules *in vitro*. Des modèles animaux permettront de confirmer ces résultats et d'évaluer la pharmacocinétique.

4.2.1 Etude in vitro avec culture de cellules

4.2.1.1 Informations générales

Dans les études non cliniques du Bepirovirsen, une culture de cellules HepG2.2.15 a été infectée par le VHB afin de doser les taux d'ADN et ARN du VHB mais également les taux d'AgHBs, et AgHBe.

Après infection, ces cellules ont été transfectées avec des ASO en présence ou non d'entécavir ou de ténofovir disoproxil fumarate⁶⁰.

4.2.1.2 Résultats de l'étude In Vitro

Les différents paramètres évoqués ci-dessus ont par la suite été analysés. Pour démontrer l'action du Bepirovirsen, un ASO de contrôle a été utilisé : ISIS129700 (Figure 16).

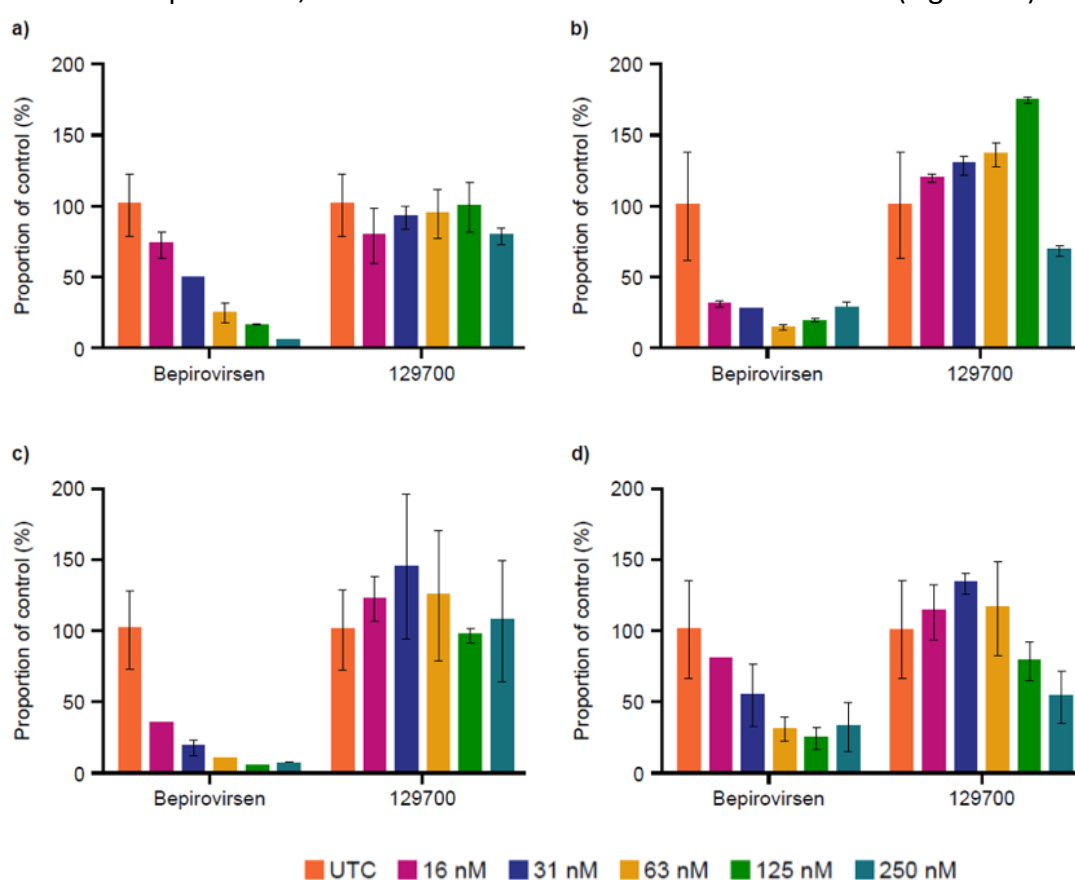


Figure 16 Graphiques comparant, 96 heures après la transfection du Bepirovirsen, sa réponse contre celui d'un ASO de contrôle sur les cellules HepG2.2.15 sur a) ARN VHB b) ADN VHB c) AgHBs et d) AgHBe⁶⁰

Au niveau de chaque graphique, on peut constater qu'il y a une différence entre le Bepirovirsen et l'ASO de contrôle. De plus, on peut observer qu'il y a un schéma de dose-dépendance dans la plupart de ces graphiques. En effet, plus on augmente la dose de Bepirovirsen au niveau des cellules in vitro et plus la réduction du taux des paramètres (ADN VHB, ARN VHB, AgHBs et AgHBe) est importante⁶⁰.

Un effet synergique des NA (entécavir ou ténofovir) associés au Bepirovirsén sur la réduction de l'ADN du VHB a été observé *in vitro* (Figure 17).

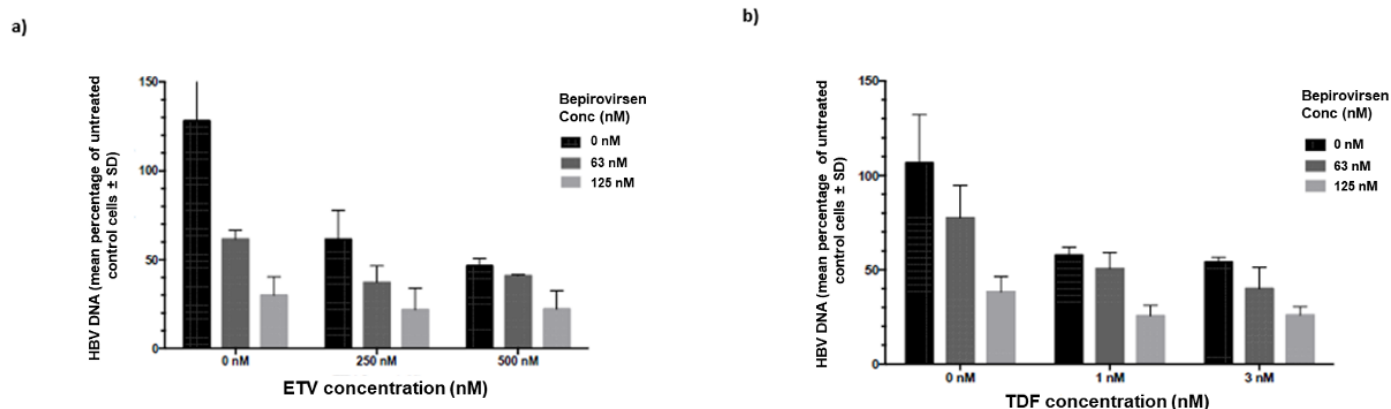


Figure 17 Histogrammes comparant la diminution de taux d'ADN du VHB au sein des cellules *in vitro* avec des quantités variables de a) Bepirovirsén et d'entécavir b) Bepirovirsén et de ténofovir⁶⁰

4.2.2 Etude In Vivo sur animaux

4.2.2.1 Informations générales

Une étude *in vivo* a été réalisée sur des souris mâles VHB transgéniques âgées de 7 à 12 semaines et possédant un poids entre 18 et 25 grammes.

Le protocole de cette étude était le suivant :

- Durant 1 semaine, 2 administrations sous-cutanées de Bepirovirsén ont eu lieu
- Des semaines 2 à 4 de l'étude, une administration également sous-cutanée hebdomadaire a eu lieu.

Une co-thérapie avec de l'entécavir était possible par gavage orale. Les souris étaient euthanasiées 3 jours après la dernière dose.

Trois schémas posologiques étaient prévus : placebo, Bepirovirsén 22 mg/kg/semaine et Bepirovirsén 50 mg/kg/semaine.

Les tissus hépatiques ont été prélevés et les taux d'ADN et ARN du VHB ont été isolés. Des échantillons de sérum ont été collectés par ponction rétro-orbitale et les taux d'AgHBs et AgHBe ont été mesurés.

4.2.2.2 Résultats de l'étude In Vivo

Les taux d'ARN et d'ADN VHB dans les tissus hépatiques (Figures 18 et 19) des souris transgéniques ont été analysés.

Lorsque les souris transgéniques sont sous placebo une diminution nettement moins importante du taux d'ADN ou ARN VHB est observée en comparaison aux groupes de souris avec administration de Bepirovirsén. En effet, une réduction maximale de plus de 90% du taux d'ARN VHB a été constatée chez les souris traitées (Figure 18 a). Concernant le taux d'ADN VHB (Figure 18 b), il est également similairement réduit⁶⁰.

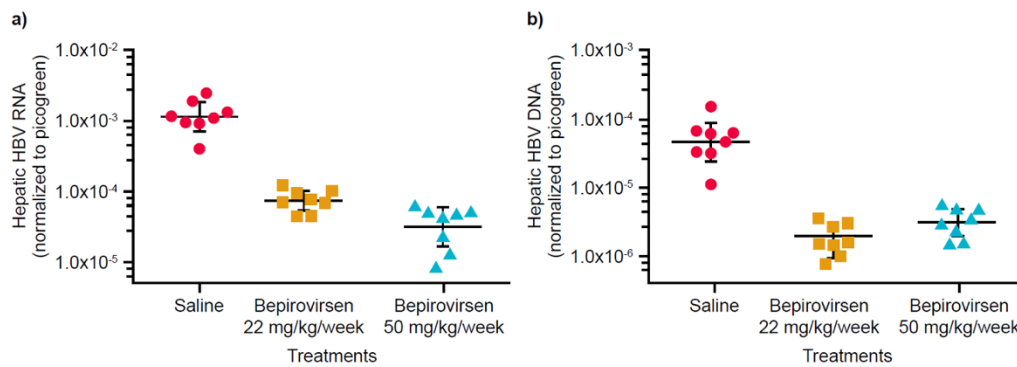


Figure 18 Graphiques montrant l'évolution, après administration de Bepirovirsen, du taux a) d'ARN VHB b) d'ADN VHB⁶⁰

Le taux d'AgHBe, marqueur de la réplication virale, a également été significativement réduit dès la première semaine de traitement et maintenu durant les 4 semaines de traitement (Figure 19). En effet, lorsque les souris reçoivent un placebo, on constate une absence de réduction, voire une augmentation du taux d'AgHBe, contrairement aux groupes de souris traités par Bepirovirsen, où l'on observe une réduction drastique.

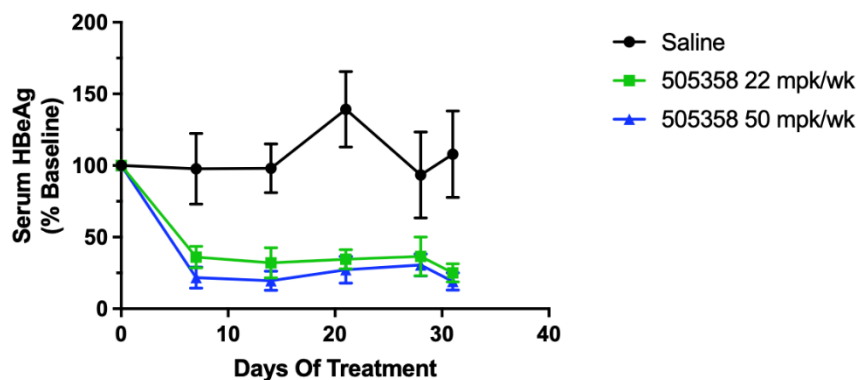


Figure 19 Graphique comparant le taux de réduction d'AgHBe selon les 3 schémas posologiques⁶⁰

Dans cette étude non clinique, un marqueur actif de l'expression et de la réplication des gènes du VHB dans le foie est utilisé : le marquage de l'AgHBc en immunohistochimie. Une coupe de foie des souris transgéniques a été réalisée afin d'observer par marquage marron l'impact du Bepirovirsén sur ce marqueur (Figure 20).

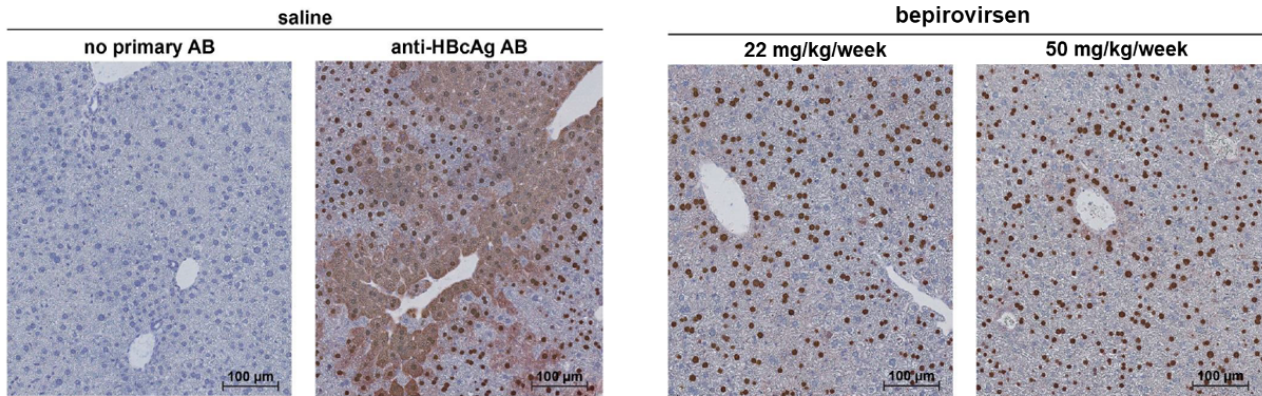


Figure 20 Section de foie des souris transgéniques traitées durant 4 semaines avec la présence d'AgHBc⁶⁰

Le traitement par Bepirovirsén a réduit le marquage cytoplasmique diffus associé à l'Ag HBc. Cela démontre donc bien que le Bepirovirsén a un impact sur l'expression des gènes du VHB dans le foie.

De plus, le taux d'AgHBs a été mesuré (Figure 21). On a alors pu constater une réduction de ce taux à partir du 7^{ème} jour ainsi que des taux bas maintenus durant les 4 semaines de traitements. La réduction maximale du taux d'AgHBs est de 99%.

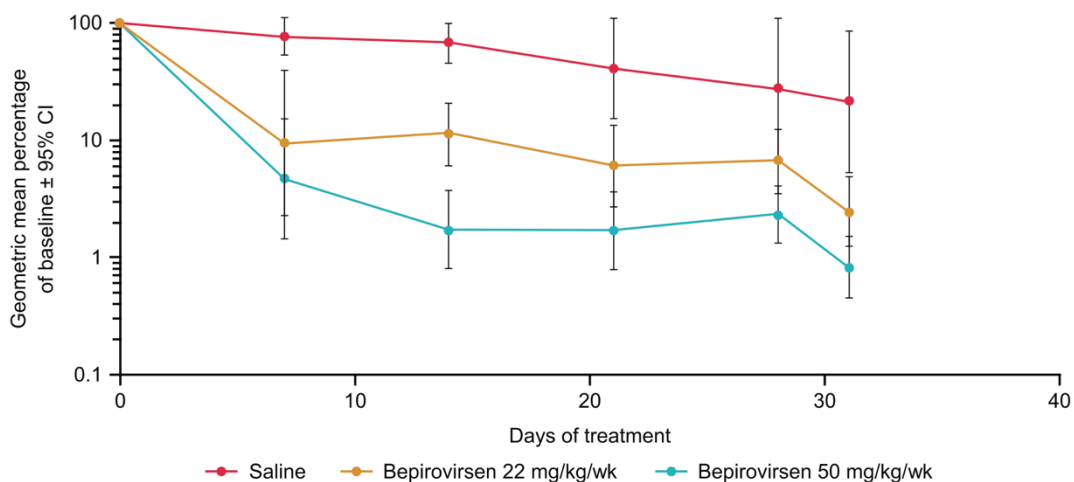


Figure 21 Graphique démontrant une dose-dépendance du Bepirovirsén sur le taux d'AgHBs des souris transgéniques⁶⁰

4.2.3 Conclusion des études non-cliniques

Les études non cliniques *in vitro* et *in vivo* ont démontré une aptitude du Bepirovirsen à réduire la réplication du VHB (ARN et ADN du VHB) et la production des protéines virales (AgHBs et AgHBe). Ces études non cliniques supportent donc bien le fait que le Bepirovirsen possède une action antivirale efficace.

4.3 Essai Clinique de phase I

Une étude de phase I⁶⁰, a été menée et a pour but d'évaluer la sécurité et la tolérance ainsi que le profil pharmacocinétique du Bepirovirsen.

4.3.1 Design

Cette étude a été réalisée en double-aveugle, randomisée, avec comme contrôle un placebo. Puisque c'est la première étude réalisée chez l'homme, les participants devaient être des volontaires sains. Elle a été faite par escalade de dose.

Cette étude a été menée dans un seul centre, au Canada sur 28 participants sains.

4.3.2 Protocole

Après screening de 96 patients, seulement 28 étaient éligibles pour participer à cette étude. 16 volontaires sains ont été assignés aux cohortes de dose unique, tandis que 12 participants ont été assignés aux cohortes de doses multiples. La randomisation, pour les 2 cohortes s'est effectuée sous le ratio 3 :1 ce qui signifie que 3 patients sont traités sous Bepirovirsen contre 1 traité sous placebo (Figure 22).

Dans le groupe 1 (dose unique), les patients reçoivent une injection de placebo ou de Bepirovirsen à différents dosages : 75mg, 150 mg, 300 mg, 450 mg avec une période de suivi de 30 jours.

Les participants du groupe 2 (doses multiples) sont au nombre de 4 et ont reçu des doses multiples de placebo, 150 mg, 300 mg ou 450 mg de Bepirovirsen. Les injections ont lieu au jour 1, 4, 8, 11, 15 et 22. La durée de suivi de ce groupe est de 13 semaines.

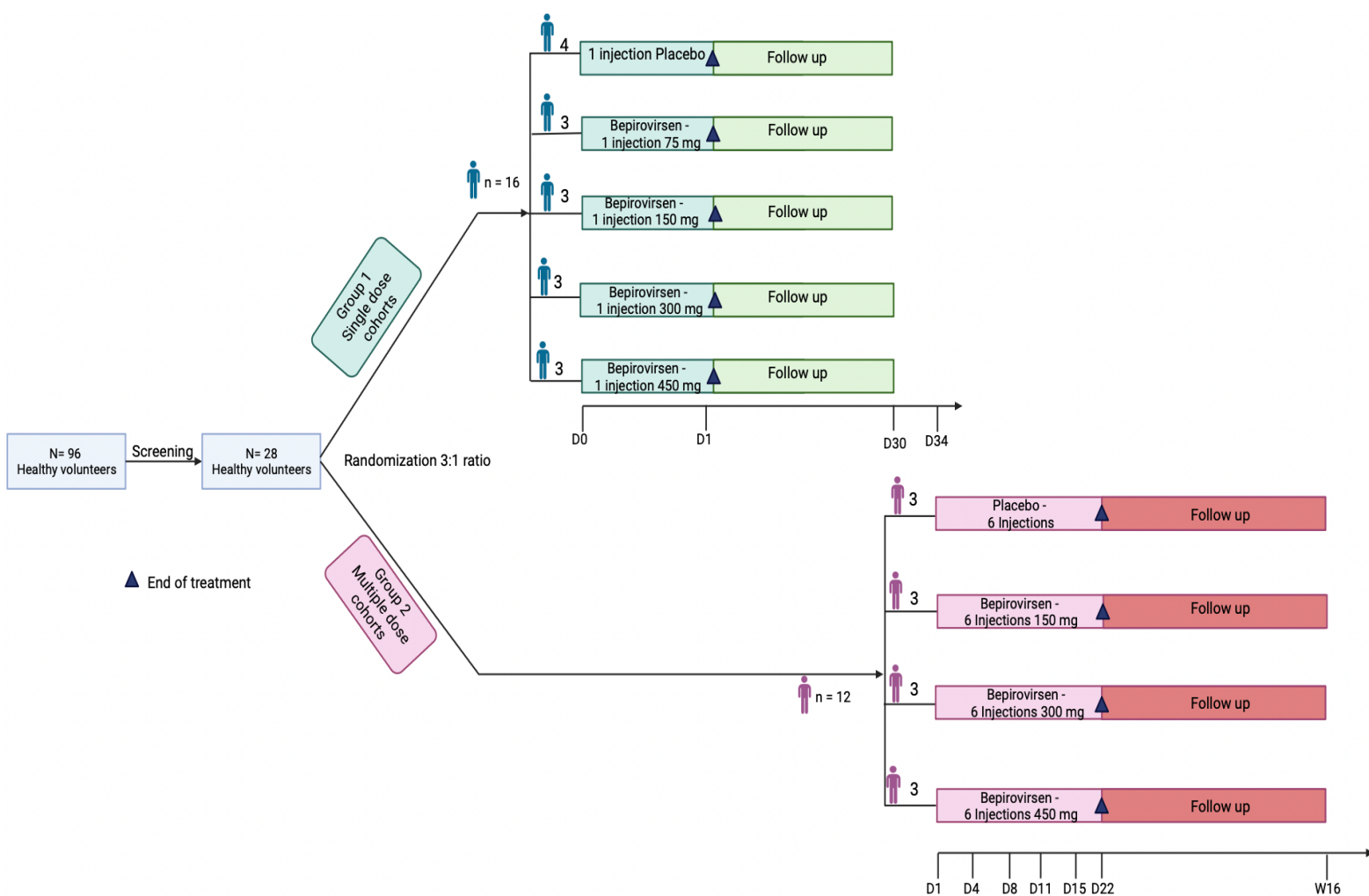


Figure 22 Protocole de l'essai clinique de phase I du Bepirovirsen

Que ce soit pour le groupe 1 ou pour le groupe 2, les injections de placebo ou de Bepirovirsen se font en sous-cutané au niveau du haut du bras, de la taille ou encore de l'abdomen. Pour les dosages supérieurs ou égaux à 300 mg, les injections ont été divisées en 2 demi-doses à 2 sites d'injection différents.

4.3.3 Critères d'inclusion et de non inclusion pour cette étude

Les patients pouvant prétendre à participer à l'étude devaient être des volontaires sains âgés de 18 à 65 ans. Les participants pouvaient être des hommes avec une contraception efficace ou des femmes chirurgicalement stériles ou ménopausées.

L'indice de masse corporelle (IMC) devait être $\leq 32,0$ kg/m².

Si les personnes avaient des pathologies chroniques, elles ne pouvaient pas être incluses dans l'étude, notamment en cas de tests positifs au VIH, VHB ou VHC.

Un autre critère de non-inclusion dans cet essai clinique était le traitement antérieur par oligonucléotide dans une période de 9 mois suivant la sélection.

4.3.4 Critères de jugement principal et secondaires

Le critère principal de jugement de cette étude de phase I était l'évaluation de la sécurité et de la tolérance pour les doses uniques et multiples de Bepirovirsén. Cela correspond aux effets indésirables cliniques (incluant électrocardiogramme) et biologique.

Le deuxième critère de jugement était l'étude du profil pharmacocinétique. Cela comprend :

- La concentration plasmatique maximale (C_{max})
- La concentration plasmatique minimale (C_{min})
- Le temps de C_{max} (t_{max})
- L'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) de 0 à 24 heures
- L'AUC de 0 à 168 heures
- L'AUC de 0 à 336 heures dans les cohortes à dose unique seulement
- La clairance plasmatique apparente
- La demi-vie d'élimination plasmatique terminale pour les cohortes à doses multiples uniquement
- La concentration urinaire
- La quantité excrétée dans l'urine jusqu'à 24 heures
- Le pourcentage de la dose excrétée dans l'urine, et clairance rénale.

Les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques et urinaires ont été calculés après la première dose (toutes les cohortes) et la dernière (6^{ème}) dose (cohortes à doses multiples uniquement).

Des échantillons de sérums et d'urine ont été prélevés chez les différents participants à différents moments de l'étude afin d'évaluer tous les paramètres évoqués précédemment.

4.3.5 Résultats

4.3.5.1 Résultats du profil pharmacocinétique

Les profils pharmacocinétiques (ADME) des différents groupes ont été représentés ci-dessous (Figure 23).

Pour le groupe 1, soit le groupe à injection en dose unique, le profil ADME a été observé comme une phase d'absorption rapide, puis une phase initiale de distribution rapide et une phase d'élimination plus lente⁶⁰.

Concernant le groupe 2, soit le groupe à injections multiples, le profil ADME est similaire à celui du groupe 1 correspondant à une phase rapide d'absorption et de distribution initiale ainsi qu'une phase d'élimination plus lente⁶⁰.

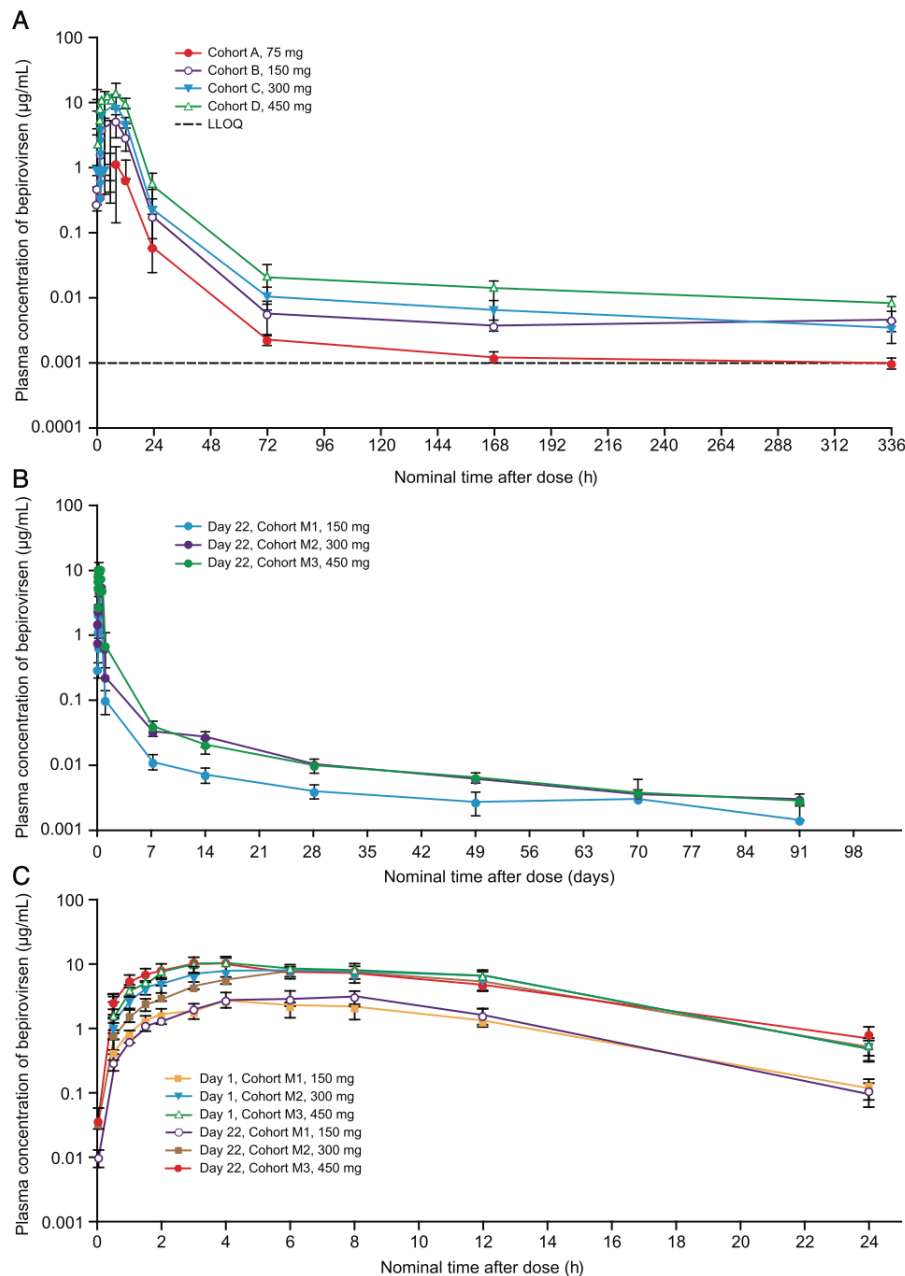


Figure 23 Concentration plasmatique du Bepirovirsen à travers le temps A) Groupe 1, suivi de 13 semaines après une dose unique B) Groupe 2, suivi de 13 semaines après 22 jours de traitement (doses multiples, M) C) Groupe 2 durant le 1^{er} jour d'injection⁶⁰

Après l'injection dose unique, il a été constaté que le C_{max} et l'AUC augmentaient avec l'augmentation de la dose.

Le C_{max} et AUC dans les 24h après administration, étaient similaires entre la 1^{ère} et 6^{ème} injection de Bepirovirsen pour le groupe 2.

Ces 2 paramètres pharmacocinétiques du groupe 2 possédaient des valeurs similaires par rapport au groupe 1. La C_{max} était de 4,67 $\mu\text{g/mL}$, 9,47 $\mu\text{g/mL}$ et 15,8 $\mu\text{g/mL}$ pour les cohortes 150mg, 300mg et 450 mg du groupe 1 (dose unique)⁶⁰.

On constate également qu'il y a une augmentation de ces paramètres en fonction de la dose et qu'elle est proportionnelle entre les doses 150 mg et 450mg.

Cela nous permet donc de penser qu'il n'y a presque ou pas d'accumulation dans le plasma de cette molécule⁶⁰.

La demi-vie d'élimination après exposition à des doses multiples semble être située entre 22,4 et 24,2 jours.

L'excrétion urinaire a également été dosée et on a pu observer que 24 heures après l'administration, moins de 2% de la quantité administrée était éliminée dans les urines sous forme inchangée⁶⁰.

4.3.5.2 Résultats de sécurité et tolérance

Pour chaque cohorte, les effets indésirables ont été relevés. Durant cette étude de phase I, un total de 197 effets indésirables a été reporté. Aucun effet indésirable grave entraînant une discontinuation de l'étude et aucun décès n'a été observé⁶⁰.

La majorité des effets indésirables liés au traitement était des réactions au niveau du site d'injection. Un sous-ensemble de ces réactions est appelé réaction cutanée locale au niveau du site d'injection (LCRIS) se caractérisant par de la douleur, sensibilité, érythème, prurit ou encore gonflement au niveau du site d'injection. Cette réaction a été peu fréquente chez les participants⁶⁰.

Il n'y a pas eu de changements cliniquement pertinents dans l'hématologie, l'analyse d'urine, l'électrocardiogramme ou les signes vitaux⁶⁰.

Certains participants ont eu une augmentation transitoire des protéines de l'inflammation (CRP) ainsi que des ALAT⁶⁰.

4.3.6 Conclusion de cette première étude du Bepirovirsén chez l'Homme

Durant cette phase I, de nombreux paramètres ont pu être testés. On a alors pu constater que le Bepirovirsén était absorbé et distribué rapidement dans les tissus avec une élimination plus lente. La clairance rénale est une route d'élimination peu utilisée par cet ASO. La route principale d'élimination pourrait être le métabolisme à médiation nucléasique dans les tissus et l'excrétion urinaire de métabolites à chaînes raccourcies du Bepirovirsén.

La demi-vie du Bepirovirsén est assez longue permettant une administration hebdomadaire.

Aucun problème de sécurité concernant le Bepirovirsén n'a été identifié durant cette phase I. L'effet indésirable le plus commun (65%) a été la réaction locale au niveau du site d'injection. Des augmentations transitoires d'ALAT ont été observées mais ont été considérées comme asymptomatiques et mineures.

Cette étude de phase I du Bepirovirsén sur des volontaires sains a montré un profil de sécurité acceptable avec un profil pharmacocinétique similaire aux autres ASO 2'-MOE⁶¹.

4.4 Étude de phase II – B-Clear

Une étude de phase IIb⁶², appelée B-Clear, a été menée par GSK et avait pour but d'évaluer l'efficacité du Bepirovirsen. Elle avait également pour but d'évaluer la sécurité, la tolérance ainsi que les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ce médicament dans une population de patients avec infection chronique par le VHB.

4.4.1 Design

Cette étude était composée de 457 participants et était en simple aveugle du côté des patients. C'est une étude multicentrique ce qui permet d'avoir des données les plus représentatives possibles de la population actuelle avec une infection chronique au virus de l'hépatite B.

4.4.2 Protocole

Cette étude était composée de deux cohortes. La cohorte A correspondait aux participants sous traitement par NA stables depuis plus de 6 mois avant le screening de cette étude. La cohorte B concernait les patients naïfs de traitement NA ou qui en ont déjà pris mais qui ne sont plus sous traitement depuis au moins 6 mois avant le screening de cette étude.

L'étude comporte 4 groupes de traitement différents. Le protocole est décrit ci-dessous (Figure 24) :

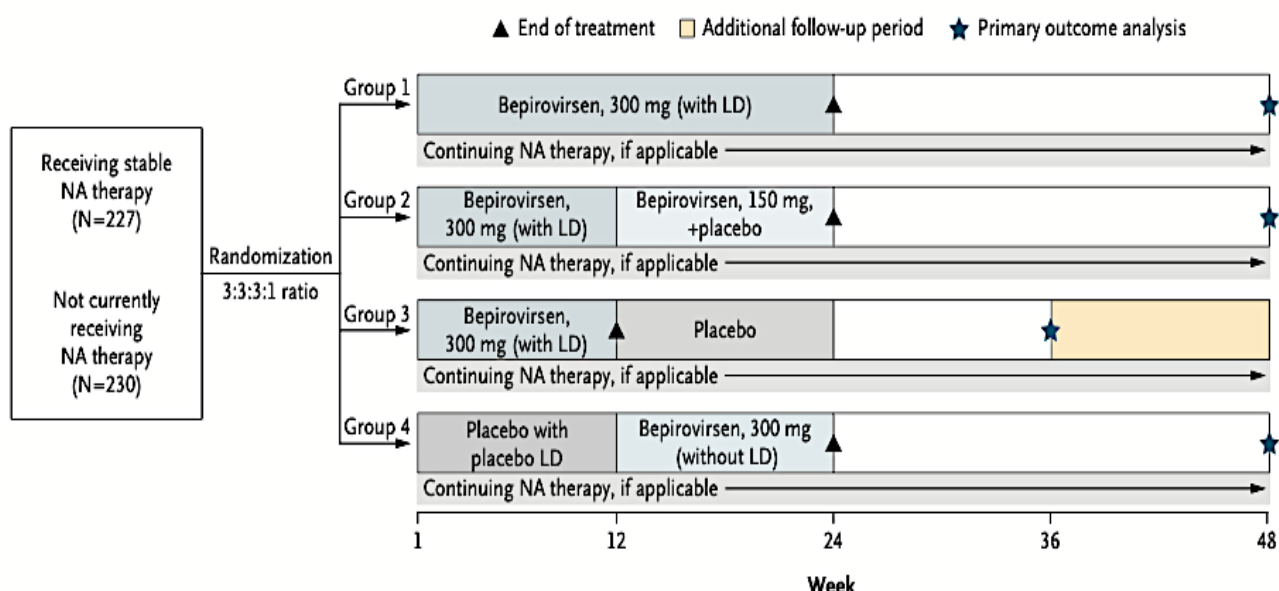


Figure 24 Protocole de la phase IIb B-Clear⁶²

Les personnes traitées par Bepirovirsen recevront 2 doses de charge de 300 mg au jour 4 et au jour 11 du traitement.

Il faut savoir qu'une injection sous-cutanée équivaut à 150 mg. Ainsi, pour les patients avec une posologie de 300 mg, ceux-ci recevront 2 injections sous-cutanées. Dans le cas où la dose est réduite à 150 mg, les patients auront également 2 injections sous-cutanées, cependant une comprendra le placebo et l'autre le Bepirovirsen afin de maintenir le double-aveugle.

4.4.3 Critères d'inclusion et de non inclusion pour cette étude

Pour cette étude les participants devaient être âgés de plus de 18 ans.

Ils devaient avoir une infection chronique au VHB :

- Sous traitement NA stable, sans prévision de modification du traitement pendant l'étude (cohorte A).
- Ou depuis plus 6 mois avant le screening, sans traitement de NA (cohorte B).

Les participants devaient également avoir une concentration plasmatique ou sérique d'AgHBs supérieure strictement à 100 IU/mL.

Concernant l'ADN VHB, pour la cohorte A, son taux devait être strictement inférieur à 90 IU/mL, contrairement à la cohorte B pour laquelle il devait être strictement supérieur à 2000 IU/mL.

Concernant les ALAT, les patients de la cohorte A devaient avoir un taux inférieur à 2 fois la limite supérieure de la norme. Tandis que la cohorte B, devait avoir des ALAT inférieures à 3 fois la limite supérieure de la norme avec possible élargissement jusqu'à 5 fois inférieures à la limite supérieure de la norme.

Si le participant est de sexe masculin, il doit durant la période d'intervention ainsi que 90 jours après la dernière dose du traitement s'abstenir de donner du sperme et être abstinent de tout rapport hétérosexuel ou doit accepter d'utiliser une contraception efficace.

Un participant de sexe féminin est éligible si cette personne :

- N'est pas enceinte ou allaitante
- N'est pas une femme en âge de procréer
- OU en âge de procréer mais avec une méthode contraceptive hautement efficace durant toute la durée de l'intervention et dans les 90 jours suivants la prise de la dernière dose.
- La femme en âge de procréer devra avoir des règles confirmées avant la première dose et faire un test de grossesse (urine ou sérum) dans les 24 heures précédant la première dose de traitement.

Voici un tableau récapitulatif des critères d'inclusion dépendant de la cohorte des participants :

Cohorte A : traitement par NA	Cohorte B : pas de traitement par NA
ADN VHB < à 90 IU/mL	ADN VHB < à 2000 IU/mL
ALAT < 2x ULN	ALAT < 3x ULN voire 5x ULN

Les personnes présentant des infections concomitantes avec le VIH, l'hépatite C chronique ou l'hépatite D chronique ne pouvaient pas être incluses dans l'étude.

Les personnes avec une suspicion ou diagnostic de carcinome hépatocellulaire ou cirrhose ne pouvaient pas non plus rentrer dans cette étude.

Celles qui prenaient actuellement un traitement à base d'interféron ou qui en avaient pris dans les 12 mois précédant le screening n'ont pas pu être incluses dans cette étude.

4.4.4 Critères de jugement principal et secondaires

Le critère de jugement principal pour cette étude était le pourcentage de participants ayant atteint la réponse virologique soutenue (SVR) également appelée « cure ou guérison fonctionnelle » correspondant à un taux d'AgHBs inférieur à la limite inférieure de quantification (LLOQ), ici 0,05 IU/mL ainsi qu'un taux d'ADN VHB inférieur à la LLOQ, ici 20 IU/mL. Ce critère de jugement était évalué durant 24 semaines en continue à partir de la dernière dose administrée de Bepirovirsen.

Un critère de jugement modifié a aussi été prévu permettant la hausse d'une de ces valeurs, soit le taux AgHBs soit le taux d'ADN VHB, 1 fois dans les 24 semaines de suivis.

Des critères de jugement secondaires étaient également évalués. Par exemple, le taux d'AgHBs au cours du temps, à partir du screening des patients jusqu'à la semaine 24 de suivi (48 semaines au total : 24 semaines de traitement et 24 semaines de suivi), sur les 2 cohortes. L'évolution jusqu'à la semaine 24 de suivi de la proportion de participants selon des catégories des taux d'ADN VHB mais également selon des catégories de taux d'ALAT ou encore selon des catégories de taux d'AgHBs. Le report des effets indésirables a également été évalué durant cette étude.

4.4.5 Résultats

4.4.5.1 Résultats d'efficacité :

Différents paramètres de caractérisation d'une hépatite B chronique ont été mesurés dans cette étude durant la période de suivi de 24 semaines (6 mois) entre la cohorte A et la cohorte B.

Les deux graphiques ci-dessous (Figure 25 et 26) représentent l'évolution du taux d'AgHBs dans le sérum des patients de la baseline (J0) jusqu'à la dernière semaine de suivi pour les 4 groupes de chaque cohorte⁶².

Concernant la cohorte A (Figure 25), de S1 à S12 de traitement, on peut constater une baisse du taux d'Ag HBs dans les trois groupes traités par Bepirovirsen 300mg. Au contraire, ce taux reste stable dans le groupe placebo. De S12 à S24, le taux d'Ag HBs remonte dans les groupes ayant arrêté le Bepirovirsen et également, dans une moindre mesure, dans le groupe avec réduction de dose à 150mg de Bepirovirsen⁶².

C'est le groupe 1 (Bepirovirsen 300mg, 24 semaines) qui a montré la meilleure évolution avec une baisse importante tout au long de la durée de traitement. On observe cependant une ré-augmentation du taux d'AgHBs durant les semaines de suivi⁶².

Figure S5. Mean HBsAg Levels Over Time in Participants On-NA (ITT Population).

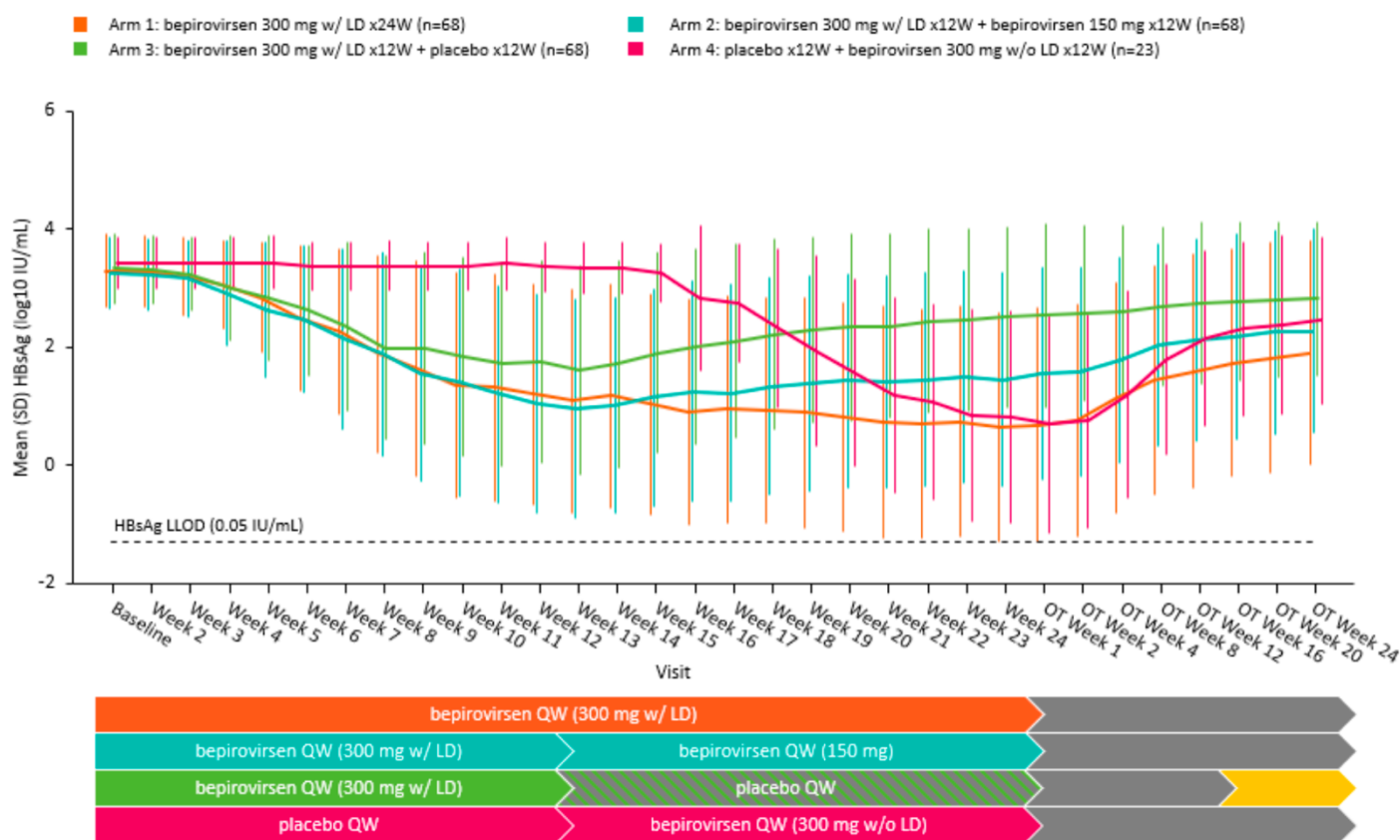


Figure 25 Taux d'AgHBs dans les 4 groupes de la cohorte A durant toute la durée de l'essai clinique⁶²

Des résultats similaires ont été observés avec la cohorte B (Figure 26)⁶².

Figure S6. Mean (A) HBsAg and (B) HBV DNA Levels Over Time in Participants Not-on-NA (ITT Population).

A

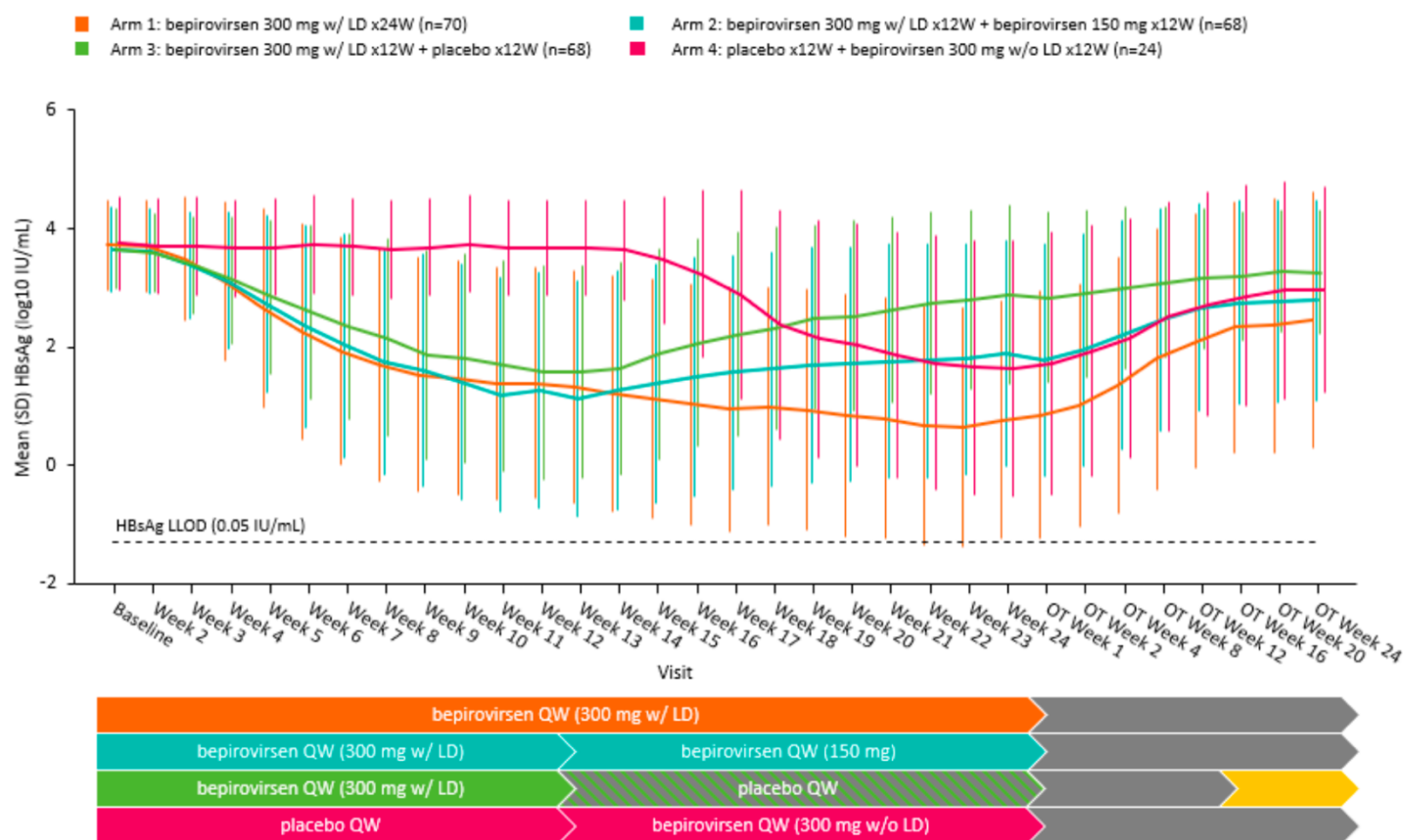


Figure 26 Taux d'AgHBs dans les 4 groupes de la cohorte durant toute la durée de l'essai clinique⁶²

A l'issue des semaines de traitement, la proportion de participants ayant un taux d'AgHBs < LLOQ a été évaluée tout comme celle avec un taux d'ADN VHB < LLOQ mais également la proportion de patients avec les deux réunis, AgHBs et ADN VHB < LLOQ (Figure 27)⁶².

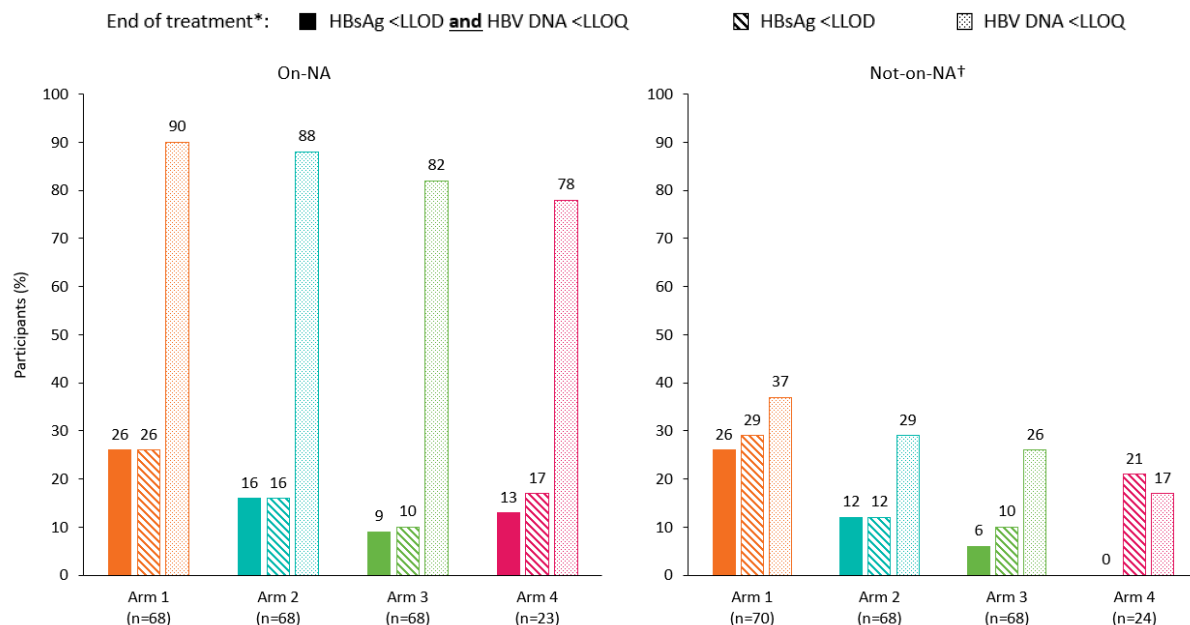


Figure 27 Proportion de participants avec un taux d'AgHBs < LLOQ, un taux d'ADN VHB < LLOQ ou les deux combinés à la fin du traitement⁶²

Le groupe 1 (Bepirovirsén 300mg pendant 24 semaines) affiche les meilleurs taux de réponse dans les cohortes A et B. Une meilleure réponse concernant le taux d'ADN VHB <LLOQ est observée dans la cohorte A par rapport à la cohorte B (90% vs 37%). Concernant l'obtention d'un Ag HBs indétectable ou le critère combiné Ag HBs et ADN VHB indétectables, la réponse était comparable entre les deux cohortes A et B (26%)⁶².

L'évaluation du critère de jugement principal (Ag HBs et ADN VHB indétectables 24 semaines post-traitement) est montrée ci-dessous (Figure 28). Les participants ont été catégorisés selon la positivité ou non des AgHBe ainsi que selon le taux initial d'AgHBs ($\leq 3 \log_{10}$ IU/mL ou $> 3 \log_{10}$ IU/mL)⁶².

Pour la suite de l'analyse, on ne s'intéressera qu'au groupe 1 car c'est ce dosage qui a été décidé de garder pour la phase III.

Dans la cohorte A (avec traitement NA en plus), on observe une tendance à une meilleure réponse pour les patients ayant un taux initial d'AgHBs $\leq 3 \log_{10}$ IU/mL (16% vs 6%).

Par contre, une absence de différence significative a été observée entre les patients ayant initialement un AgHBe positif et ceux avec un AgHBe négatif⁶².

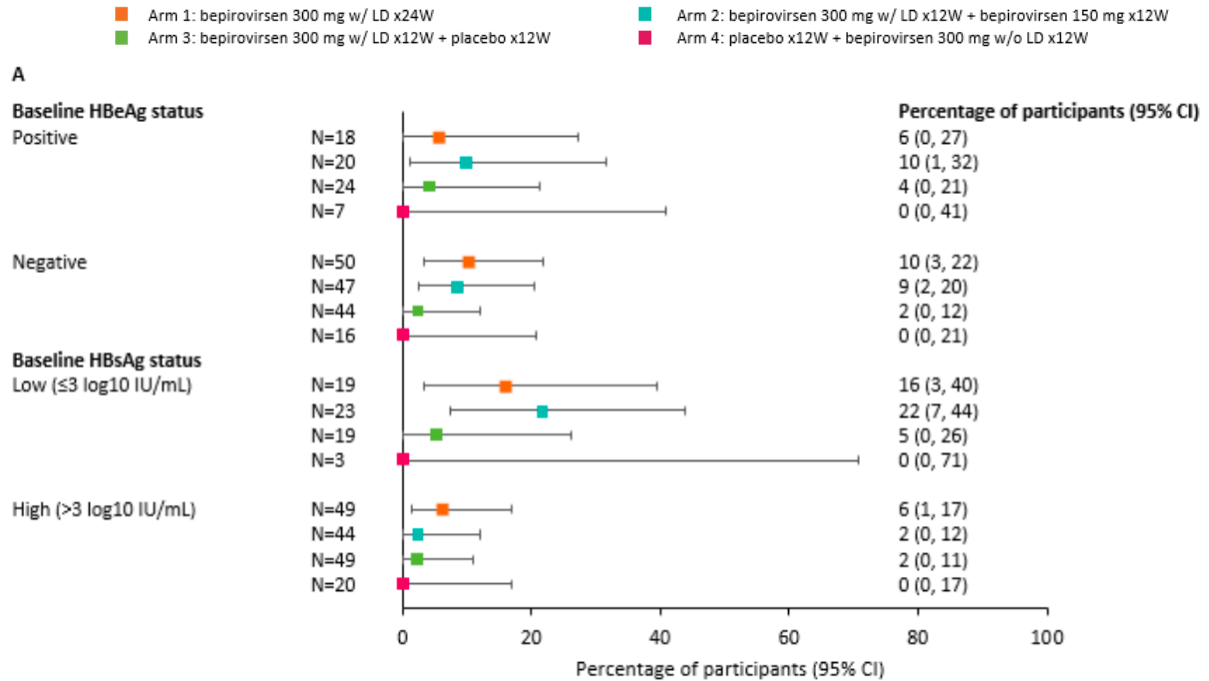


Figure 28 Evaluation du critère de jugement principal chez la cohorte A en pourcentage (IC95%)⁶²

Dans la cohorte B (sans traitement NA), il a été constaté qu'aucun des participants avec des Ag HBe positifs n'a présenté une cure fonctionnelle. Par contre, cet objectif était atteint pour 14% des patients avec des Ag HBe négatifs (Figure 29)⁶².

Comme pour la cohorte A, un résultat majeur était que le taux de réponse virologique soutenue semblait plus élevée pour les patients avec un taux initial d'AgHBs $\leq 3 \log_{10}$ IU/mL (25% contre 7%, tendance mais non significatif)⁶².

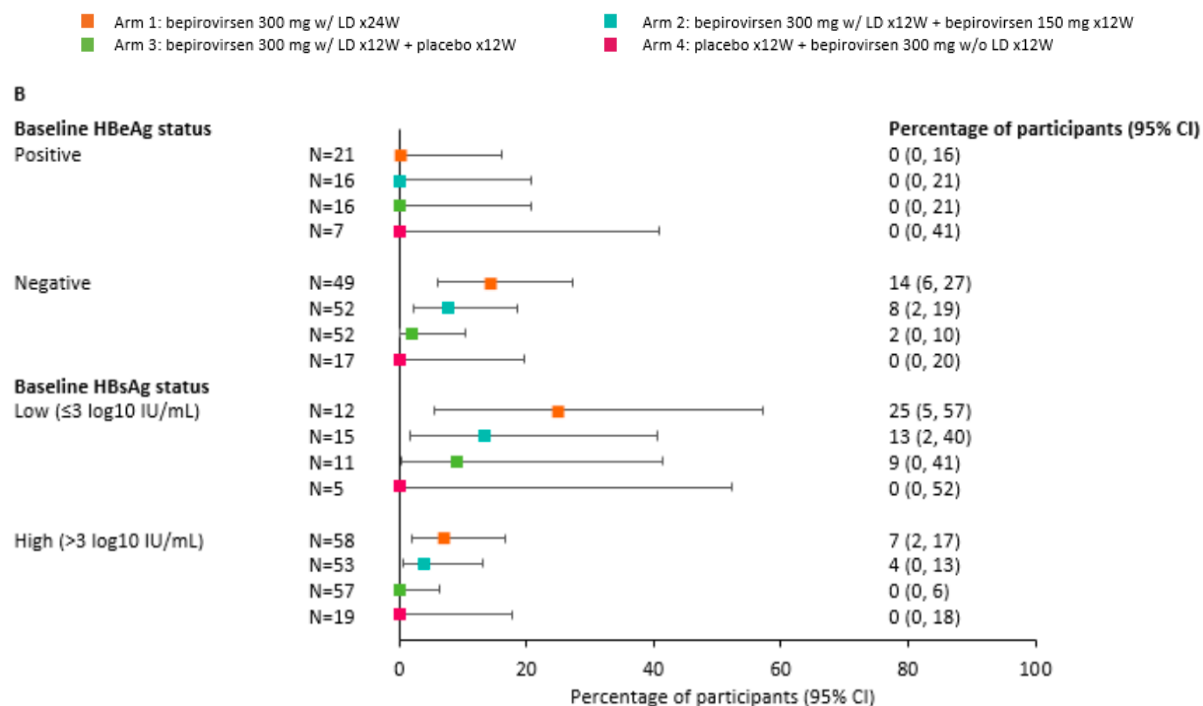


Figure 29 Evaluation du critère de jugement principal chez la cohorte B en pourcentage (IC95%)⁶²

4.4.5.2 Résultats de sécurité

Au cours des semaines 1 à 12, lorsque la comparaison entre le Bepirovirsen et le placebo était possible, les effets indésirables ont été plus fréquents dans les groupes traités par Bepirovirsen que dans les groupes placebo.

En effet, les pourcentages de participants signalant des événements indésirables dans les bras traités étaient compris entre 78 % et 90 %, contre 43 à 54 s% dans le groupe placebo⁶².

Les effets indésirables signalés plus fréquemment avec le Bepirovirsen qu'avec le placebo étaient notamment des réactions au site d'injection, une pyrexie et l'augmentation des taux d'ALAT⁶².

Au cours des semaines 1 à 48, la proportion de participants ayant signalée des effets indésirables était plus élevée chez ceux de la cohorte B que la cohorte A, avec une incidence plus élevée d'augmentation du taux d'ALAT, d'augmentation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)⁶².

Chez les patients des cohortes A et B, les événements indésirables les plus fréquents présentant un intérêt particulier étaient des réactions au site d'injection (érythème, douleur et prurit) signalées chez 48 à 74 % des participants dans tous les groupes de l'essai et chez les participants recevant ou non un traitement par NA⁶².

L'incidence des effets indésirables étaient plus élevée chez les patients ne recevant pas de NA. Par contre, la dose de Bepirovirsen (150 mg vs 300mg) ne semblait pas avoir d'impact sur la fréquence des effets indésirables⁶².

L'incidence des effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement était de 3 à 4% pour les groupes Bepirovirsen contre 0% pour le placebo.

L'incidence des effets indésirables graves (EIG) (n=17) (mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou séquelles) était comprise 3 et 5% pour les groupes Bepirovirsen contre 0% pour les groupes placebo. Sur ces 17 cas, 4 ont été considérés par l'investigateur comme liés au traitement par le Bepirovirsen ; cryoglobulinémie, syndrome de la réponse inflammatoire systémique, hépatite B (sans précision : échec de traitement probable) ainsi que fonction hépatique anormale. Ces EIG doivent être pris en compte dans la suite du développement du Bepirovirsen. Aucun décès n'a été signalé durant cet essai clinique⁶².

4.4.5.3 Conclusion

Ces résultats montrent qu'il est possible d'observer une cure fonctionnelle après 24 semaines de traitement par Bepirovirsen à la dose de 300mg par semaine. Les résultats restent nuancés si on prend tous les participants pour le groupe 1, le critère de jugement principal étant atteint pour 9% des patients du groupe A (avec NA) et 10% des patients du groupe B (sans NA).

L'Ag HBs $\leq 3 \log_{10}$ IU/mL au début du traitement a été identifié comme un facteur pronostic de bonne réponse au traitement. En effet, la proportion de participants atteignant une cure fonctionnelle après 24 semaines de suivi passe de 9% à 16% (avec NA) et de 10% à 25% (sans NA).

Un Ag HBe négatif au début du traitement semble également associé à une meilleure réponse au traitement (10 à 14% vs 0 à 6%).

Enfin, l'ajout de NA semble associé à une meilleure réponse, en particulier chez les patients Ag HBe positif (6% vs 0% de réponse).

Les profils d'efficacité et de sécurité du Bepirovirsen sont encourageants et nécessitent d'être confirmés dans des études plus larges.

4.5 Etude de phase III – B-Well

4.5.1 Design

Une étude de phase III⁴³, appelée B-well, est menée par GSK et a pour but de confirmer l'efficacité, la sécurité, le profil pharmacocinétique et la durabilité de la suppression de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) observée avec le Bepirovirsen pendant 24 semaines (avec des doses de charge) par rapport au groupe placebo chez des personnes atteintes d'hépatite B chronique sans AgHBe.

Au vu des résultats des phases IIa et IIb, une stratification a été réalisée de la population en 2 sous-groupes, ceux avec des AgHBs initiaux entre 100 et 1000 IU/mL et ceux avec AgHB initiaux entre 1001 et 3000 IU/mL.

Cette étude est randomisée et en double aveugle.

4.5.2 Protocole

Cette étude est composée de 900 personnes.

L'essai clinique comporte 4 groupes dont 2 traités avec Bepirovirsen et 2 avec placebo durant 24 semaines (Figure 30).

Les 24 semaines suivantes, les participants seront traités par NA. De la semaine 48 à 72, un groupe Bepirovirsen et un groupe placebo continueront la thérapie par NA et les 2 autres groupes débiteront la période de suivi.

La période de suivi sera donc de 24 ou 48 semaines selon le groupe.

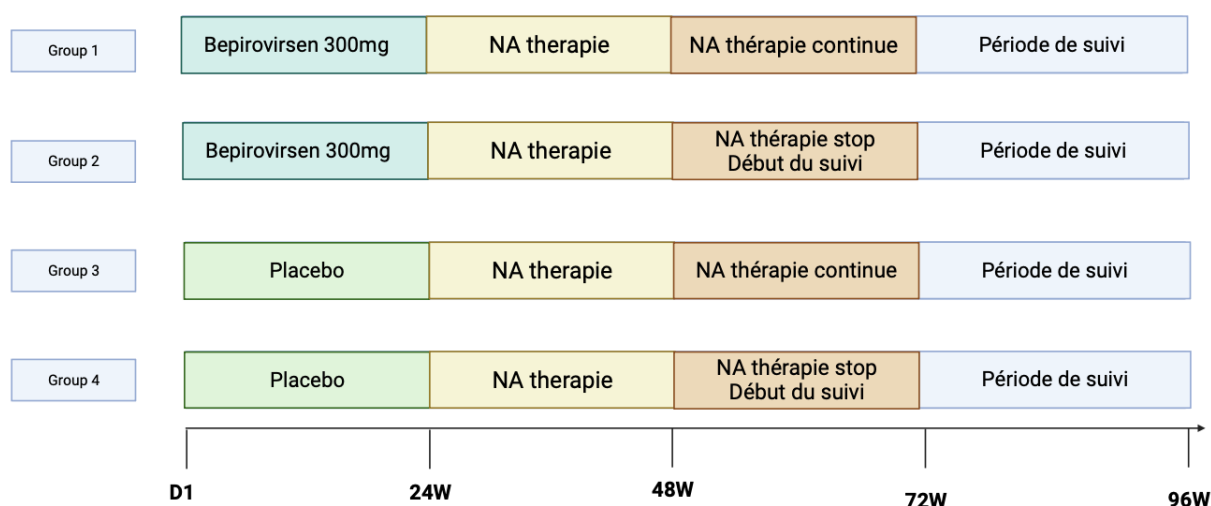


Figure 30 Protocole de l'essai clinique B-Well

4.5.3 Critères d'inclusion et de non inclusion de l'étude

Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans. Ils devaient avoir une infection chronique depuis plus de 6 mois avant le screening ainsi que sous traitement NA depuis également plus

de 6 mois sans changement de molécule. Les participants devaient être dans la capacité d'arrêter le traitement par NA selon le protocole mentionné plus tôt.

Les participants devaient avoir un taux d'AgHBs > 100 IU/mL et ≤3000 IU/mL.

Le taux d'ADN HBV des participants devait être < 90 IU/mL et avoir un taux d'ALAT ≤ 2 fois la norme supérieure

Les personnes présentant des infections concomitantes avec le VIH, l'hépatite C chronique ou l'hépatite D chronique ne pouvaient pas être incluses dans l'étude.

Les personnes avec une suspicion ou diagnostic de carcinome hépatocellulaire ou cirrhose ne pouvaient également pas rentrer dans cette étude.

Celles avec une prise actuelle ou dans les 12 mois avant le screening, d'un traitement à base d'interféron ne pouvaient pas non plus être dans cette étude.

4.5.4 Critères de jugement principal et secondaires

Les 2 critères de jugement principaux étaient les suivants :

- La proportion de participants ayant atteint une cure fonctionnelle avec un niveau basal d'AgHBs ≤3000 IU/mL
- La proportion de participants ayant atteint une cure fonctionnelle avec un niveau basal d'AgHBs ≤1000 IU/mL

4.5.5 Et après ?

Cette étude de phase III est en cours. Elle a commencé en 2022 et doit se terminer vers 2026. Ce que l'on peut en déduire au vu des informations que nous disposons est que GSK a réduit le nombre d'inclusion des personnes à ceux possédant une baseline du taux d'AgHBs ≤3000 IU/mL.

De plus, ce qui diffère dans cette étude de phase III par rapport à l'étude de phase II, est d'avoir rajouté 24 semaines de traitement par NA à la suite de celle du Bepirovirsen contrairement à l'essai clinique B-Clear qui lui était en monothérapie.

Cela peut s'expliquer par une volonté d'augmenter la proportion de patients atteignant la cure fonctionnelle.

Il faudra attendre quelques années afin de voir les résultats finaux de cette étude de phase III.

5 Conclusion

Plus de 200 millions de personnes dans le monde sont infectées par le VHB avec des répartitions inégales dans les continents. En effet, l'Asie Pacifique et l'Afrique ont des chiffres beaucoup plus alarmants que le reste des autres régions. Malgré des traitements actuels permettant de réduire les symptômes du VHB et une campagne de vaccination menée depuis de nombreuses années, le pourcentage de personnes infectées reste tout de même élevé avec une ré-augmentation depuis quelques années de ces chiffres.

Les traitements actuellement sur le marché ne permettent pas de guérir de la maladie et possèdent des limites non négligeables. Les NA, pour de nombreux patients entraînent des rechutes après l'arrêt du traitement avec une nécessité de le reprendre ce qui entraîne un traitement à vie. Concernant les IFN α , très peu de patients le tolèrent ce qui n'en fait pas un traitement de référence.

C'est pour cela que depuis quelques années, les laboratoires pharmaceutiques tentent de développer des traitements entraînant une guérison fonctionnelle ou cure fonctionnelle du patient. Cette dernière est définie par un ADN VHB et un Ag HBs indétectables dans le sang, reflets de l'absence d'expression du VHB à partir de sa forme de latence dans l'hépatocyte. C'est ainsi que des inhibiteurs d'entrée, des modulateurs de l'assemblage de la capside, des polymères d'acides nucléiques, des siRNA, des ASO, des molécules PDL-1 et des molécules TLR sont en cours de développement. Ces molécules présentent des résultats hétérogènes en terme de guérison fonctionnelle.

Le Bepirovirsen, un ASO de GSK, est un des composés les plus prometteurs pour atteindre la guérison fonctionnelle. Avec une injection par semaine durant 24 semaines, cela en ferait un traitement efficace (pour 9 à 10% des patients) avec une durée de traitement limitée. L'étude de phase III de cette molécule est en cours et les résultats devraient sortir d'ici quelques années. On peut déjà voir que GSK a fait le souhait de restreindre son traitement aux personnes avec un taux d'AgHBs ≤ 3000 IU/mL à l'inclusion.

De plus, ils envisagent également une combinaison avec les NA, associée à une meilleure réponse chez les patients Ag HBe positif lors de la phase II.

En conclusion, afin d'avoir une guérison fonctionnelle, les stratégies thérapeutiques nécessiteront probablement une multithérapie qui pourra être adaptée en fonction du profil virologique du patient ainsi que de son historique médical.

6 Bibliographie

1. Agence de la santé publique du Canada. Fiche Technique Santé-Sécurité : Agents Pathogènes – Virus de l’hépatite B (VHB). Published April 30, 2012. Accessed July 12, 2023. <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/virus-hepatite-b.html>
2. Zoulim F, Trépo C. Virus de l’hépatite B : réplication et mécanismes d’action des antiviraux. *Virologie*. 1997;1(3):197-215.
3. Tsukuda S, Watashi K. Hepatitis B virus biology and life cycle. *Antiviral Res*. 2020;182:104925. doi:10.1016/j.antiviral.2020.104925
4. Société Française de microbiologie. *Virus de l’hépatite B*. Accessed May 9, 2023. https://www.sfm-microbiologie.org/wp-content/uploads/2019/02/VIRUS_HEPATITE-B.pdf
5. CDC. Why CDC is Working to Prevent Hepatitis B Globally. Centers for Disease Control and Prevention. Published July 27, 2022. Accessed October 9, 2023. <https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/diseases/hepatitis-b/why/index.html>
6. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Pan C, et al. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(10):879-907. doi:10.1016/S2468-1253(23)00197-8
7. Organisation Mondiale de la Santé. Hépatite B. Accessed October 9, 2023. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
8. Why hepatitis B remains a huge global health problem. Crick. Accessed October 9, 2023. https://www.crick.ac.uk/news-and-reports/2023-07-28_why-hepatitis-b-remains-a-huge-global-health-problem
9. Institut Pasteur. Hépatites virales. Institut Pasteur. Published October 6, 2015. Accessed October 9, 2023. <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/hepatites-virales>
10. Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):4182-4193. doi:10.3748/wjg.v27.i26.4182
11. CDC. Hepatitis B |Yellow Book 2024. Accessed October 9, 2023. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2024/infections-diseases/hepatitis-b>
12. Office of Infectious Disease and HIV/AIDS. Viral Hepatitis in the United States: Data and Trends. HHS.gov. Published April 20, 2016. Accessed February 9, 2023. <https://www.hhs.gov/hepatitis/learn-about-viral-hepatitis/data-and-trends/index.html>
13. Connors EE. Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations — United States, 2023. *MMWR Recomm Rep*. 2023;72. doi:10.15585/mmwr.rr7201a1
14. CDC. 2016-2020 Numbers & Rates of Deaths with Hepatitis B Listed as Cause by Demographics | CDC. Published November 3, 2022. Accessed October 9, 2023. <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2020surveillance/hepatitis-b/table-2.8.htm>
15. Sheena BS, Hiebert L, Han H, et al. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(9):796-829. doi:10.1016/S2468-1253(22)00124-8
16. Hepatitis B Foundation. Information Générale». Accessed October 9, 2023. <https://www.hepb.org/languages/french/general-information/>
17. Malbos D. Un diagnostic d’infection par le virus de l’hépatite B. *Actual Pharm*. 2020;59(601, Supplément):27-28. doi:10.1016/j.actpha.2020.10.008
18. Reinert P. Manifestations cliniques de l’infection par le VHB. Accessed November 3,

2023. <https://devsante.org/articles/manifestations-cliniques-de-l-infection-par-le-vhb/>
19. Hépatite B, chronique - Troubles du foie et de la vésicule biliaire. Manuels MSD pour le grand public. Accessed February 12, 2023. <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-foie-et-de-la-v%C3%A9sicule-biliaire/h%C3%A9patite/h%C3%A9patite-b-chronique>
 20. Tang LSY, Covert E, Wilson E, Kottitil S. Chronic Hepatitis B Infection: A Review. *JAMA*. 2018;319(17):1802-1813. doi:10.1001/jama.2018.3795
 21. Tout savoir sur l'hépatite B. Fondation pour la Recherche Médicale. Accessed October 18, 2023. <https://www.frm.org/recherches-maladies-infectieuses/hepatite-b/focus-hepatiteb>
 22. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, et al. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021
 23. Organisation Mondiale de la Santé. Hepatitis B. Accessed February 12, 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
 24. Weng MK, Doshani M, Khan MA, et al. Universal Hepatitis B Vaccination in Adults Aged 19–59 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(13):477-483. doi:10.15585/mmwr.mm7113a1
 25. Genentech. *Highlightson Prescribing Information Pegasys*. Accessed October 26, 2023. https://www.gene.com/download/pdf/pegasys_prescribing.pdf
 26. European Medicines Agency. *Pegasys EPAR*. Accessed April 8, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/pegasys-epar-product-information_en.pdf
 27. European Medicines Agency. *Baraclude EPAR*. Accessed April 8, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/baraclude-epar-product-information_en.pdf
 28. European Medicines Agency. *Viread EPAR*. Accessed April 8, 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viread-epar-product-information_fr.pdf
 29. Nasser N, Tonnerre P, Mansouri A, Asselah T. Hepatitis-B virus: replication cycle, targets, and antiviral approaches. *Curr Opin Virol*. Published online September 2023:101360. doi:10.1016/j.coviro.2023.101360
 30. Ghany MG, Buti M, Lampertico P, Lee HM. Guidance on treatment endpoints and study design for clinical trials aiming to achieve cure in chronic hepatitis B and D: Report from the 2022 AASLD-EASL HBV-HDV Treatment Endpoints Conference. *J Hepatol*. Published online June 2023:S0168827823004178. doi:10.1016/j.jhep.2023.06.002
 31. Cornberg M, Lok ASF, Terrault NA, Zoulim F, Faculty the 2019 EAHTC. Guidance for Design and Endpoints of Clinical Trials in Chronic Hepatitis B—Report From the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. *Hepatology*. 2020;71(3):1070. doi:10.1002/hep.31030
 32. Dusheiko G, Agarwal K, Maini MK. New Approaches to Chronic Hepatitis B. Longo DL, ed. *N Engl J Med*. 2023;388(1):55-69. doi:10.1056/NEJMra2211764
 33. Hepcludex® (Bulevirtide) Demonstrates Sustained Efficacy and Safety Profile in People With Chronic Hepatitis Delta Virus at 96 Weeks. Accessed October 3, 2023. <https://www.gilead.com/news-and-press/press-room/press-releases/2023/6/hepcludex-bulevirtide-demonstrates-sustained-efficacy-and-safety-profile-in-people-with-chronic-hepatitis-delta-virus-at-96-weeks>
 34. Hepcludex: First drug for hepatitis D has been approved | German Center for Infection Research. Accessed October 3, 2023. <https://www.dzif.de/en/hepcludex-first-drug-hepatitis-d-has-been-approved>

35. Wedemeyer H, Schöneweis K, Bogomolov P, et al. Safety and efficacy of bulevirtide in combination with tenofovir disoproxil fumarate in patients with hepatitis B virus and hepatitis D virus coinfection (MYR202): a multicentre, randomised, parallel-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(1):117-129. doi:10.1016/S1473-3099(22)00318-8
36. Vaillant A. Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res*. 2016;133:32-40. doi:10.1016/j.antiviral.2016.07.004
37. Bazinet M, Pântea V, Placinta G, et al. Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy. *Gastroenterology*. 2020;158(8):2180-2194. doi:10.1053/j.gastro.2020.02.058
38. Kim H, Ko C, Lee JY, Kim M. Current Progress in the Development of Hepatitis B Virus Capsid Assembly Modulators: Chemical Structure, Mode-of-Action and Efficacy. *Molecules*. 2021;26(24):7420. doi:10.3390/molecules26247420
39. Janssen HLA, Hou J, Asselah T, et al. Randomised phase 2 study (JADE) of the HBV capsid assembly modulator JNJ-56136379 with or without a nucleos(t)ide analogue in patients with chronic hepatitis B infection. *Gut*. 2023;72(7):1385-1398. doi:10.1136/gutjnl-2022-328041
40. Gane E, Locarnini S, Lim TH, et al. Short-term treatment with RNA interference therapy, JNJ-3989, results in sustained hepatitis B surface antigen suppression in patients with chronic hepatitis B receiving nucleos(t)ide analogue treatment.
41. Hui RWH, Mak LY, Seto WK, Yuen MF. RNA interference as a novel treatment strategy for chronic hepatitis B infection. *Clin Mol Hepatol*. 2022;28(3):408-424. doi:10.3350/cmh.2022.0012
42. Yuen MF, Locarnini S, Lim TH, et al. Combination treatments including the small-interfering RNA JNJ-3989 induce rapid and sometimes prolonged viral responses in patients with CHB. *J Hepatol*. 2022;77(5):1287-1298. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.010
43. Study Details | Study of Bepirovirsen in Nucleos(t)Ide Analogue-treated Participants With Chronic Hepatitis B (B-Well 1) | ClinicalTrials.gov. Accessed October 9, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05630807?term=Bepirovirsen&rank=2>
44. Cremer J, Elston R, Campbell FM, et al. B-Clear Phase 2b Study Design: Establishing the Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Patients with Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Adv Ther*. 2023;40(9):4101-4110. doi:10.1007/s12325-023-02531-z
45. Study Details | A Study of GSK3228836 in Participants With Chronic Hepatitis B (CHB) | ClinicalTrials.gov. Accessed October 3, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04449029?term=B-clear&rank=2>
46. Broquetas T, Carrión JA. Past, present, and future of long-term treatment for hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2023;29(25):3964-3983. doi:10.3748/wjg.v29.i25.3964
47. A Phase IIa trial of Subcutaneously Administered PD-L1 Antibody ASC22 (Envafolelimab) in Patients with Chronic Hepatitis B. Presented at:
48. Table View | A Phase II Study of Subcutaneously Injected PD-L1 Antibody ASC22 in Chronic Hepatitis B Patients | ClinicalTrials.gov. Accessed October 13, 2023. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04465890?term=NCT04465890&rank=1&tab=table>
49. Ascleto Announces Positive Interim Data from the Phase IIb Expansion Cohort of ASC22 (Envafolelimab) for Chronic Hepatitis B Functional Cure. BioSpace. Accessed October 13, 2023. <https://www.biospace.com/article/ascleto-announces-positive-interim-data-from-the-phase-ii-b-expansion-cohort-of-asc22-envafolelimab-for-chronic-hepatitis-b-functional-cure/>
50. Sameer AS, Nissar S. Toll-Like Receptors (TLRs): Structure, Functions, Signaling, and Role of Their Polymorphisms in Colorectal Cancer Susceptibility. *BioMed Res Int*. 2021;2021:1157023. doi:10.1155/2021/1157023

51. Ma Z, Cao Q, Xiong Y, Zhang E, Lu M. Interaction between Hepatitis B Virus and Toll-Like Receptors: Current Status and Potential Therapeutic Use for Chronic Hepatitis B. *Vaccines*. 2018;6(1):6. doi:10.3390/vaccines6010006
52. Safety and Efficacy of Oral TLR8 Agonist Selgantolimod in Viremic Adult Patients With Chronic Hepatitis B. Accessed October 13, 2023. https://www.natap.org/2021/EASL/EASL_23.htm
53. Search for: GS9620 | Card Results | ClinicalTrials.gov. Accessed October 13, 2023. <https://clinicaltrials.gov/search?term=GS9620>
54. Roberts TC, Langer R, Wood MJA. Advances in oligonucleotide drug delivery. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(10):673-694. doi:10.1038/s41573-020-0075-7
55. Kaniowski D, Kulik K, Suwara J, Ebenryter-Olbińska K, Nawrot B. Boron Clusters as Enhancers of RNase H Activity in the Smart Strategy of Gene Silencing by Antisense Oligonucleotides. *Int J Mol Sci*. 2022;23(20):12190. doi:10.3390/ijms232012190
56. Crooke ST. Molecular Mechanisms of Antisense Oligonucleotides. *Nucleic Acid Ther*. 2017;27(2):70-77. doi:10.1089/nat.2016.0656
57. Zanardi TA, Kim TW, Shen L, et al. Chronic Toxicity Assessment of 2'-O-Methoxyethyl Antisense Oligonucleotides in Mice. *Nucleic Acid Ther*. 2018;28(4):233-241. doi:10.1089/nat.2017.0706
58. Shadid M, Badawi M, Abulrob A. Antisense oligonucleotides: absorption, distribution, metabolism, and excretion. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(11):1281-1292. doi:10.1080/17425255.2021.1992382
59. Tillman LG, Geary RS, Hardee GE. Oral Delivery of Antisense Oligonucleotides in Man. *J Pharm Sci*. 2008;97(1):225-236. doi:10.1002/jps.21084
60. Han K, Theodore D, McMullen G, et al. Preclinical and Phase 1 Assessment of Antisense Oligonucleotide Bepirovirsen in Hepatitis B Virus–Transgenic Mice and Healthy Human Volunteers: Support for Clinical Dose Selection and Evaluation of Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single and Multiple Doses. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2022;11(10):1191-1202. doi:10.1002/cpdd.1154
61. Crooke ST, Baker BF, Kwoh TJ, et al. Integrated Safety Assessment of 2'-O-Methoxyethyl Chimeric Antisense Oligonucleotides in NonHuman Primates and Healthy Human Volunteers. *Mol Ther*. 2016;24(10):1771-1782. doi:10.1038/mt.2016.136
62. Yuen MF, Lim SG, Plesniak R, et al. Efficacy and Safety of Bepirovirsen in Chronic Hepatitis B Infection. *N Engl J Med*. 2022;387(21):1957-1968. doi:10.1056/NEJMoa2210027

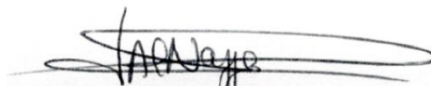
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) AL NAJJAR Iseult

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21600216

N° Thèse : 108

Nom et Prénom : Al Najjar Iseult

Sujet : L'hépatite B : limites des traitements actuels et perspectives des nouveaux traitement
.....
.....

Tours, le : 05/01/2024

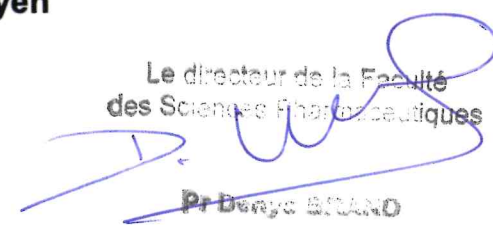
Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Dr Julien MARLET
MCU-PH
Unité de Virologie
CHRU Bretonneau - 37044 TOURS CEDEX 9
INSERM U1259 "MAVIVH"



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques



Pr Denys BLANDIN

AL NAJJAR ISEULT

N° 108

TITRE DE LA THÈSE

L'hépatite B: limites des traitements actuels et perspectives des nouveaux traitements

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'hépatite B est un enjeu de santé publique mondial, avec plus de 296 millions de personnes atteintes de cette maladie virale, selon l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle est associée à un taux de mortalité annuel élevé et est répartie de manière inégale dans le monde, touchant principalement deux régions : l'Afrique et le Pacifique occidental.

Les traitements actuellement disponibles sur le marché, tels que les antiviraux et les interférons alpha, ne permettent pas de guérir la maladie, mais seulement de ralentir et de réduire l'infection par le virus de l'hépatite B. Il devient donc essentiel de développer de nouveaux traitements avec pour objectif d'atteindre une « cure fonctionnelle ». Cela signifie que la quantité de virus de l'hépatite B dans le sang du patient est si basse qu'elle devient indétectable, et que le système immunitaire peut le contrôler sans nécessiter un traitement.

De nouvelles classes de molécules sont en cours de développement pour atteindre cet objectif, telles que les inhibiteurs d'entrée, les modulateurs d'assemblage de la capside et les oligonucléotides.

Un oligonucléotide antisens, le Bepirovirsen, a permis d'obtenir une guérison fonctionnelle chez 10% des patients. Ces résultats constituent une avancée majeure vers la guérison fonctionnelle de l'hépatite B chronique. J'ai donc choisi le Bepirovirsen comme modèle pour illustrer les perspectives et les limites des nouveaux antiviraux ciblant le virus de l'hépatite B.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Hépatite B, virus de l'hépatite B, traitements antiviraux, cure fonctionnelle, oligonucléotide antisens, Bepirovirsen

JURY

PRÉSIDENT : Pr. BRAND Denys, Pharmacien PU-PA, INSERM U1259, Faculté de pharmacie et CHRU de TOURS
MEMBRES :

Dr. MARLET Julien, Pharmacien MCU-PH, Faculté de pharmacie, CHRU de Tours

Pr GAUDY-GRAFFIN Catherine, Pharmacien PU-PH, INSERM U1259, Faculté de médecine et CHRU de TOURS

Dr D'ALTEROCHE Louis, Médecin PH, CHRU de TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE 08 décembre 2023, Faculté de Pharmacie de Tours