

# Virologie et Cinétiques du Virus de l'Hépatite C

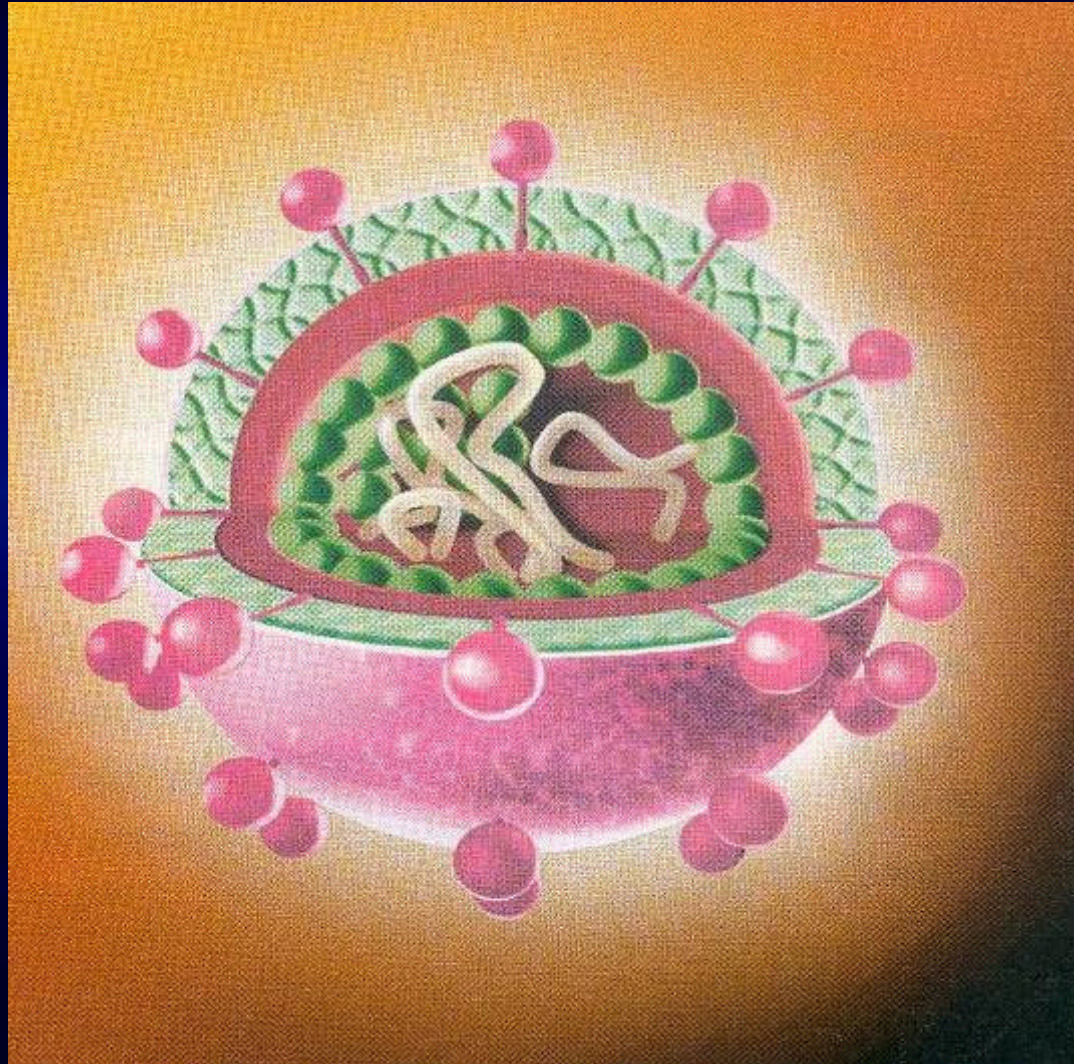
Pr Jean-Michel Pawlotsky



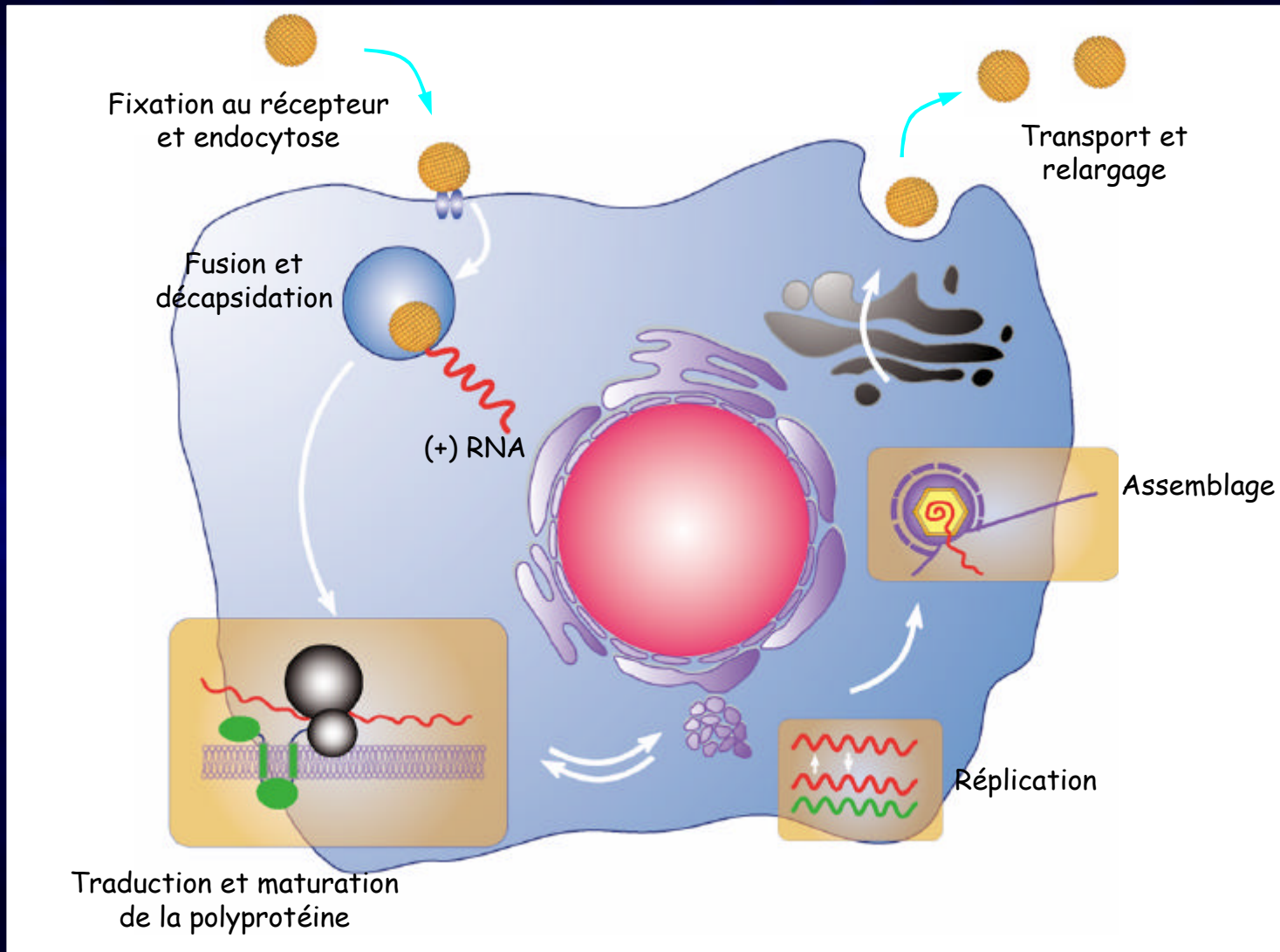
Laboratoire de Virologie, INSERM U635,  
& CNR des Hépatites B, C et delta

Hôpital Henri Mondor  
Université Paris 12  
Créteil

# Virus de l'Hépatite C



# Cycle Cellulaire du VHC



# Cinétiques du VHC

**Hépatocytes  
infectés**

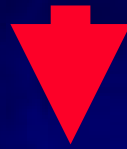
**Hépatocytes  
non infectés**

# Cinétiques du VHC

**Hépatocytes  
infectés**

**Hépatocytes  
non infectés**

production



# Cinétiques du VHC

**Hépatocytes  
infectés**

production

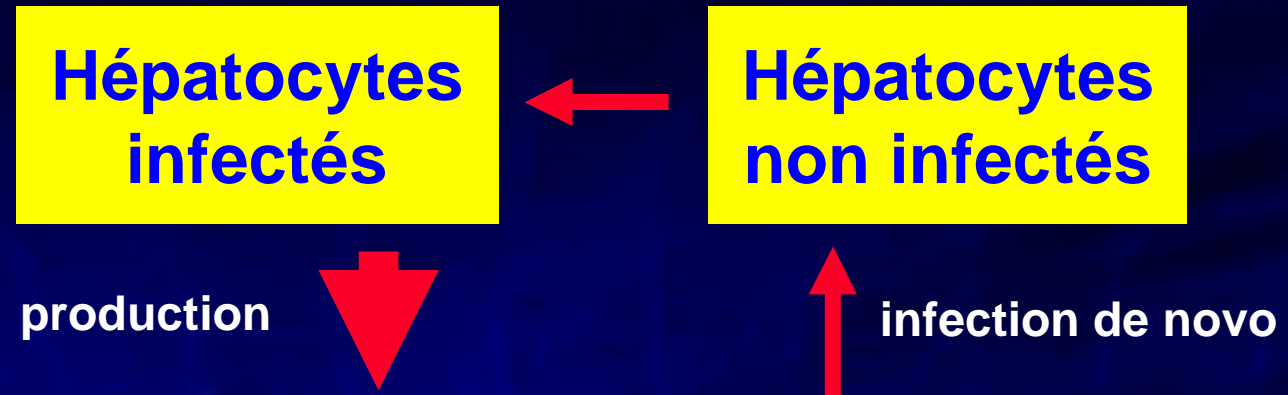


**Hépatocytes  
non infectés**

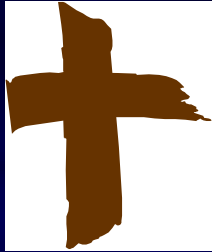
infection de novo



# Cinétiques du VHC



# Cinétiques du VHC



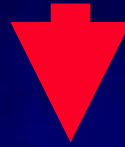
mort des  
cellules infectées

Hépatocytes  
infectés

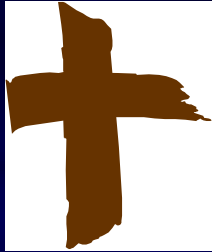
production

Hépatocytes  
non infectés

infection de novo



# Cinétiques du VHC



mort des  
cellules infectées

Hépatocytes  
infectés

production

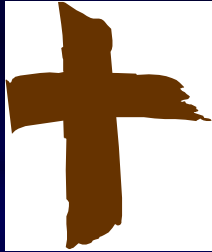
Hépatocytes  
non infectés

infection de novo

Sang périphérique  
("charge virale")



# Cinétiques du VHC



mort des  
cellules infectées

Hépatocytes  
infectés

Hépatocytes  
non infectés

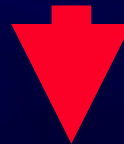
production

infection de novo

Sang périphérique  
("charge virale")

dégradation

Compartiment de dégradation



# Objectifs du Traitement

- **Equilibre des cinétiques du VHC:**
  - Demi-vie estimée des virions libres: 2,7 heures
  - Production/clairance quotidiennes:  $10^{12}$  virus/jour
- **Objectifs du traitement:**
  - Rompre l'équilibre des cinétiques virales
  - Eliminer définitivement l'infection

# **Applications de l'Etude des Cinétiques de Réplication Virale**

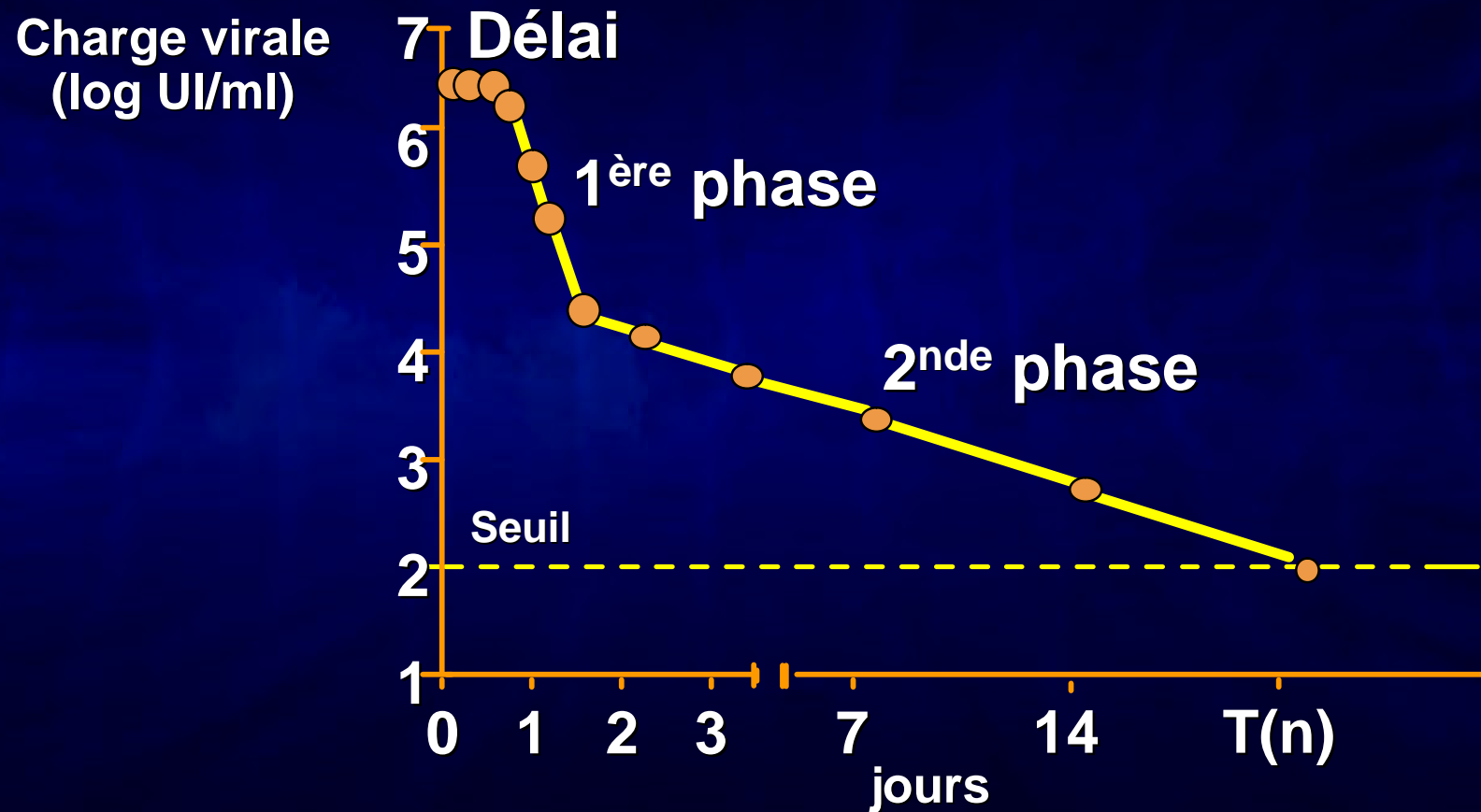
- **Description de la réponse anti-virale**
- **Compréhension des mécanismes de succès ou d'échec des traitements**
- **Prédiction de l'issue du traitement  
(réponse virologique prolongée)**

I

# Traitements Fondés sur l'Interféron-a

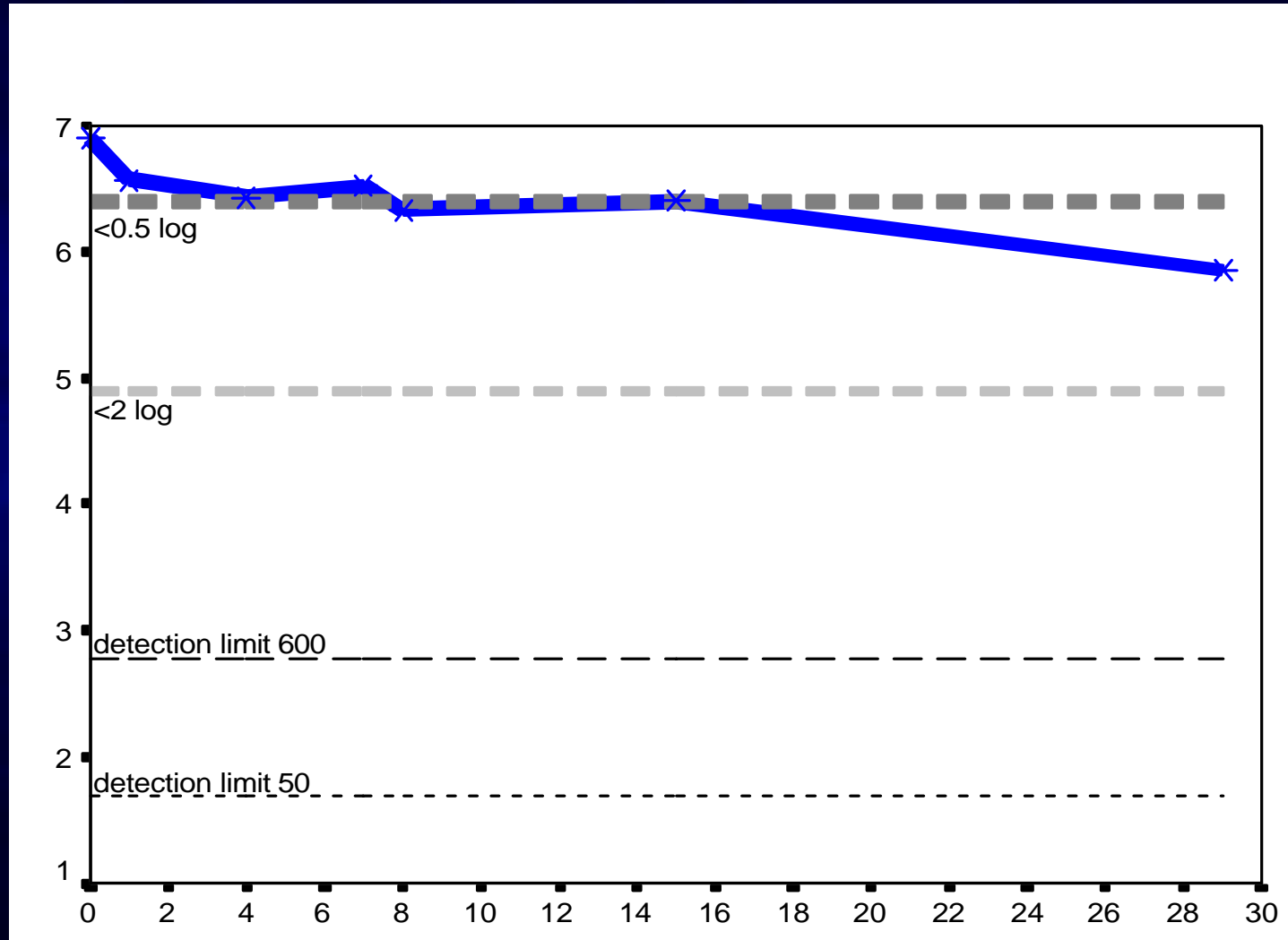
***Description de la  
Réponse Antivirale***

# Dynamiques sous IFN- $\alpha$

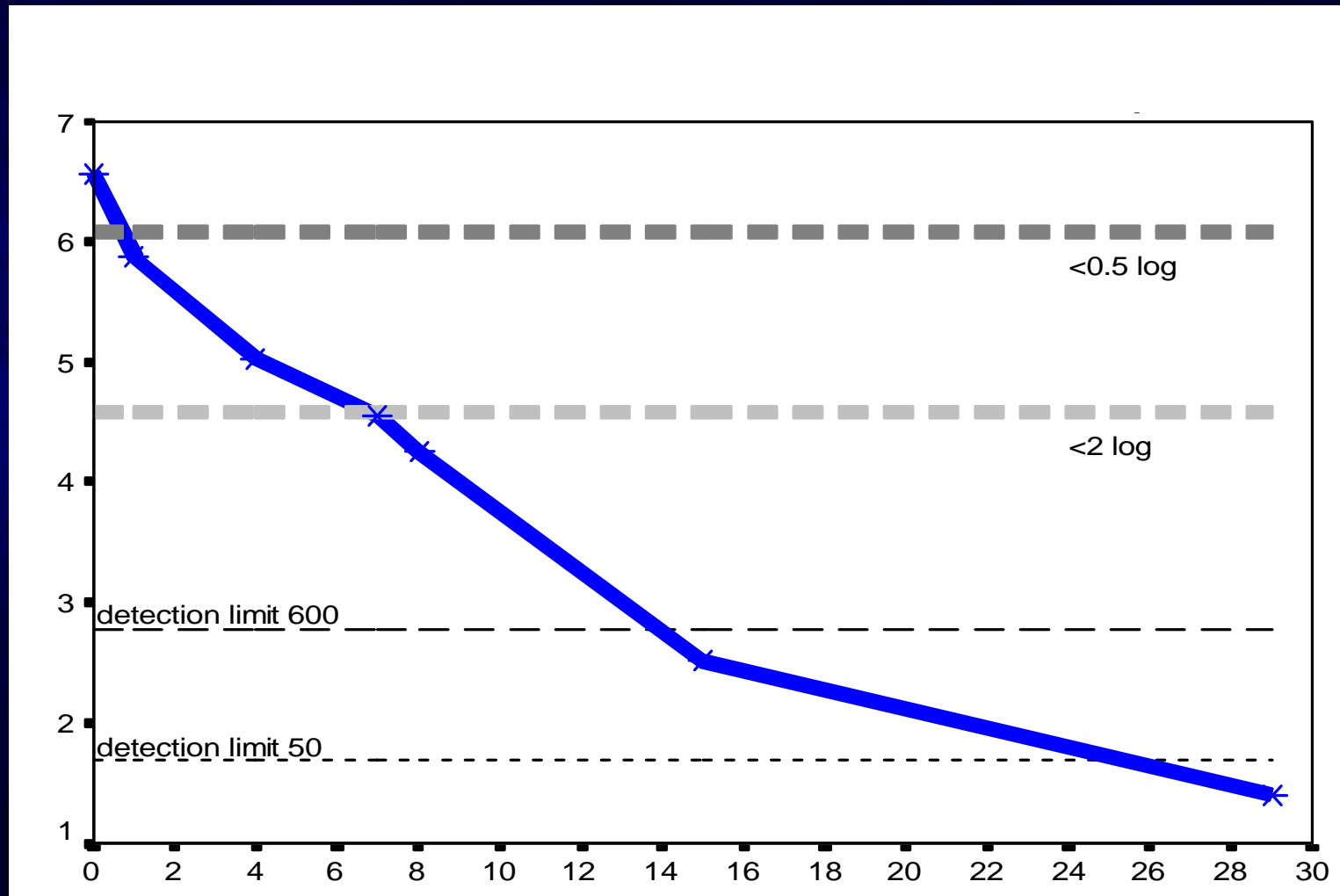


(Neumann et al., Science 1998;282:103-7)

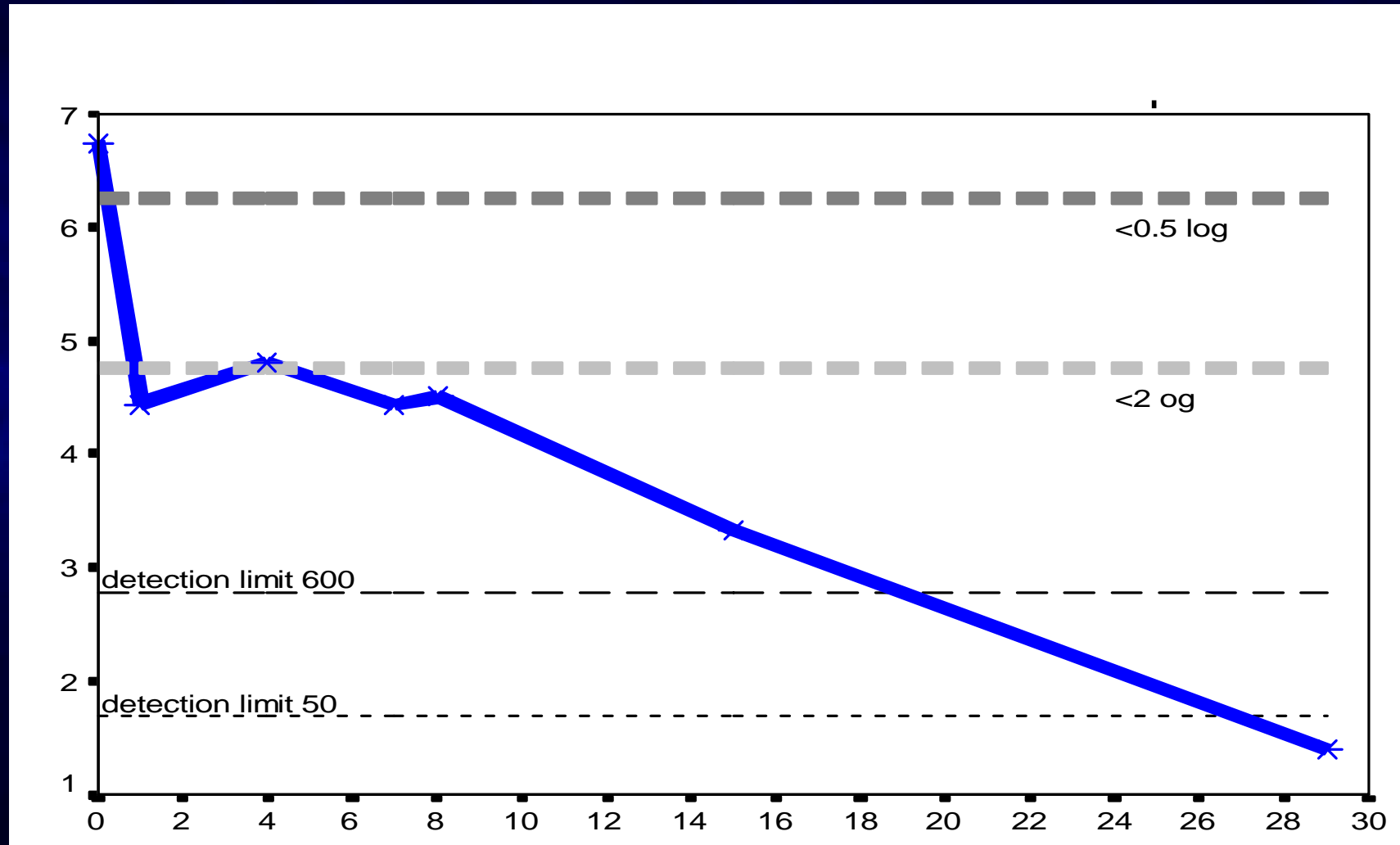
# DITTO-“Null Responder”



# DITTO-Rapid Responder (Biphasic)



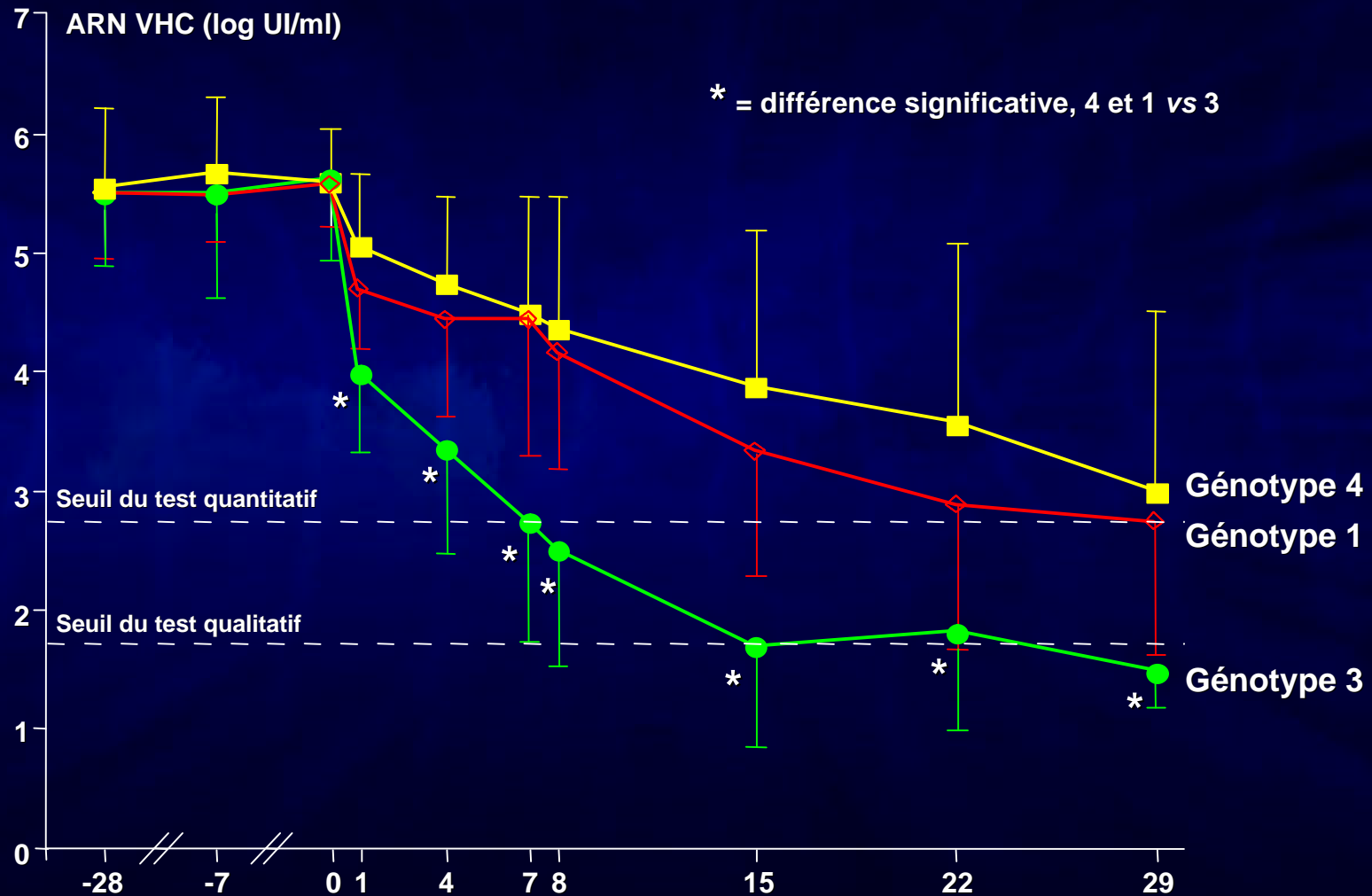
# DITTO-Rapid Responder (Triphasic)



***Compréhension des Mécanismes de  
Succès et d'Échec Thérapeutiques***

# Cinétiques par Génotype

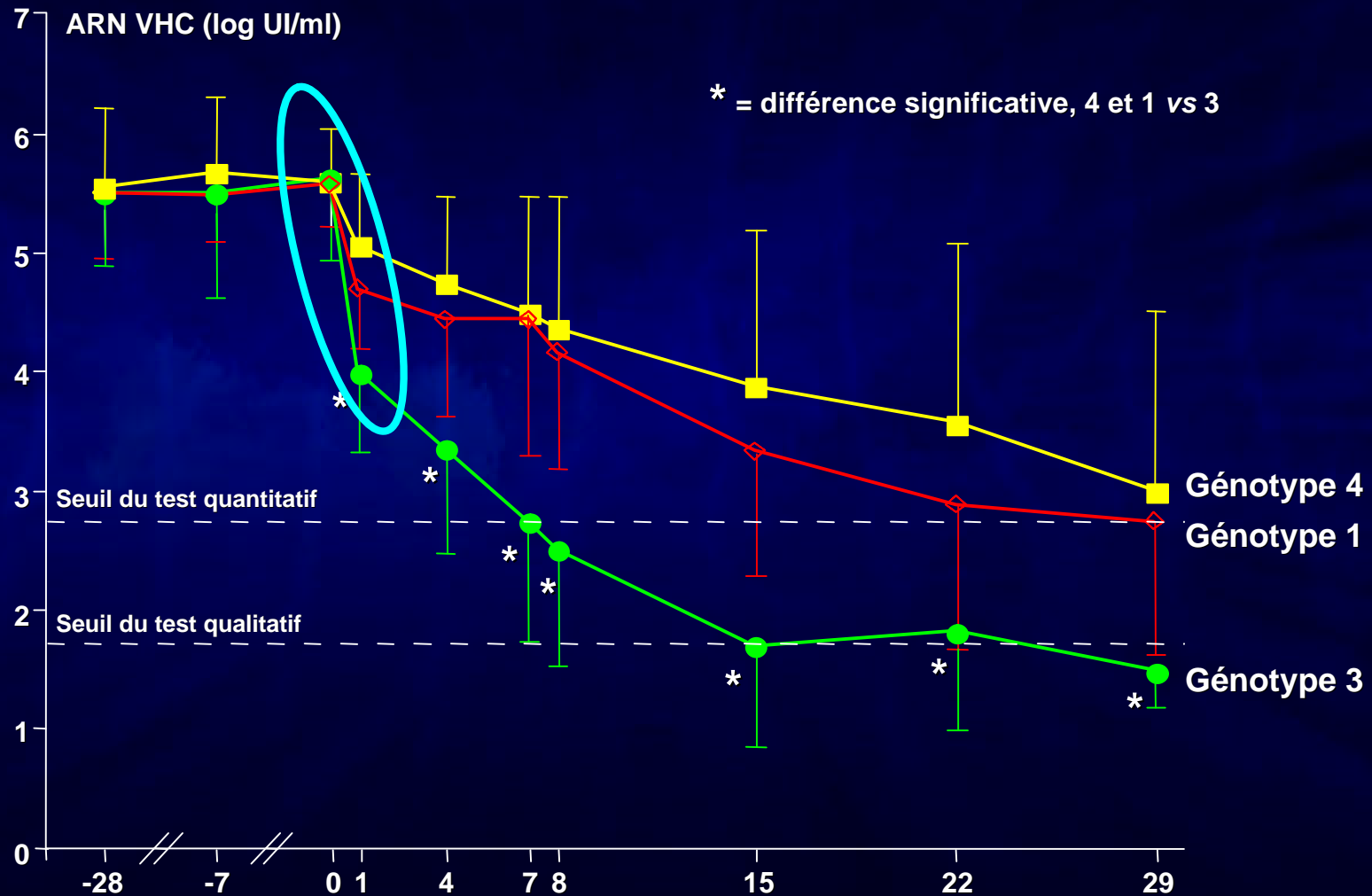
## Essai européen DITTO



(Hagai et al., manuscrit en préparation)

# Cinétiques par Génotype

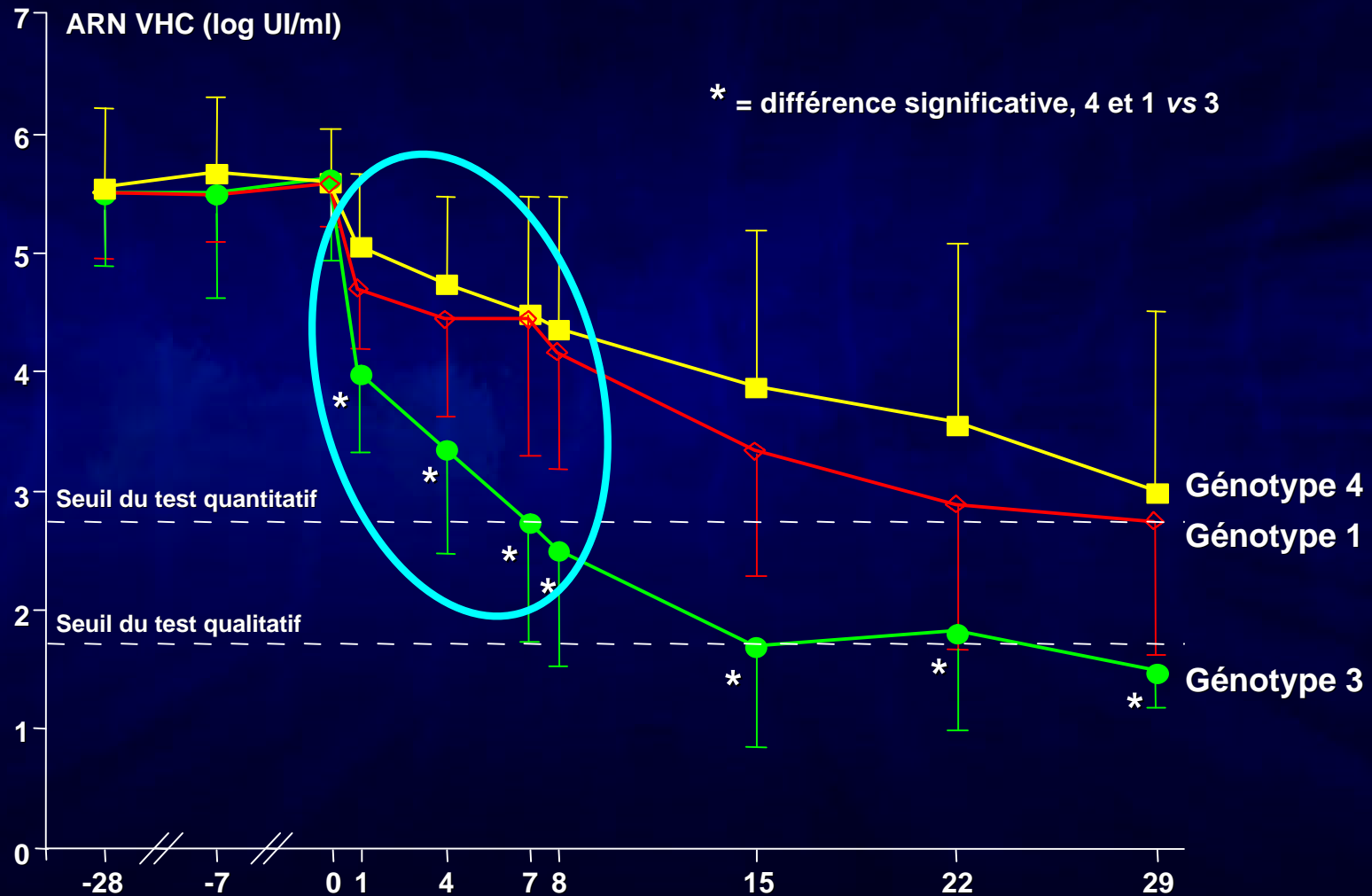
## Essai européen DITTO



(Hagai et al., manuscrit en préparation)

# Cinétiques par Génotype

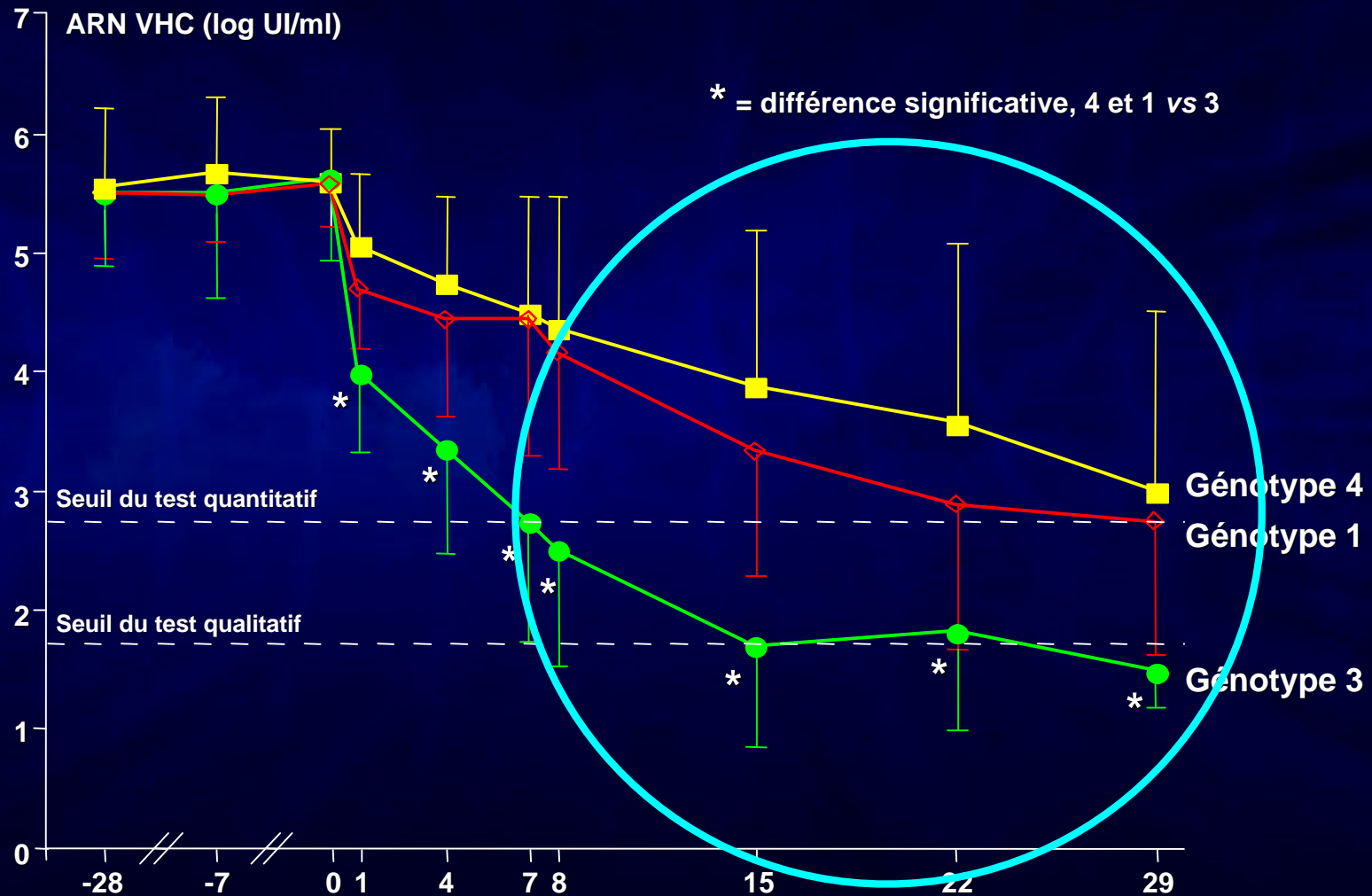
## Essai européen DITTO



(Hagai et al., manuscrit en préparation)

# Cinétiques par Génotype

## Essai européen DITTO



(Hagai et al., manuscrit en préparation)

**Résistance  
antivirale**

**Clairance  
retardée**

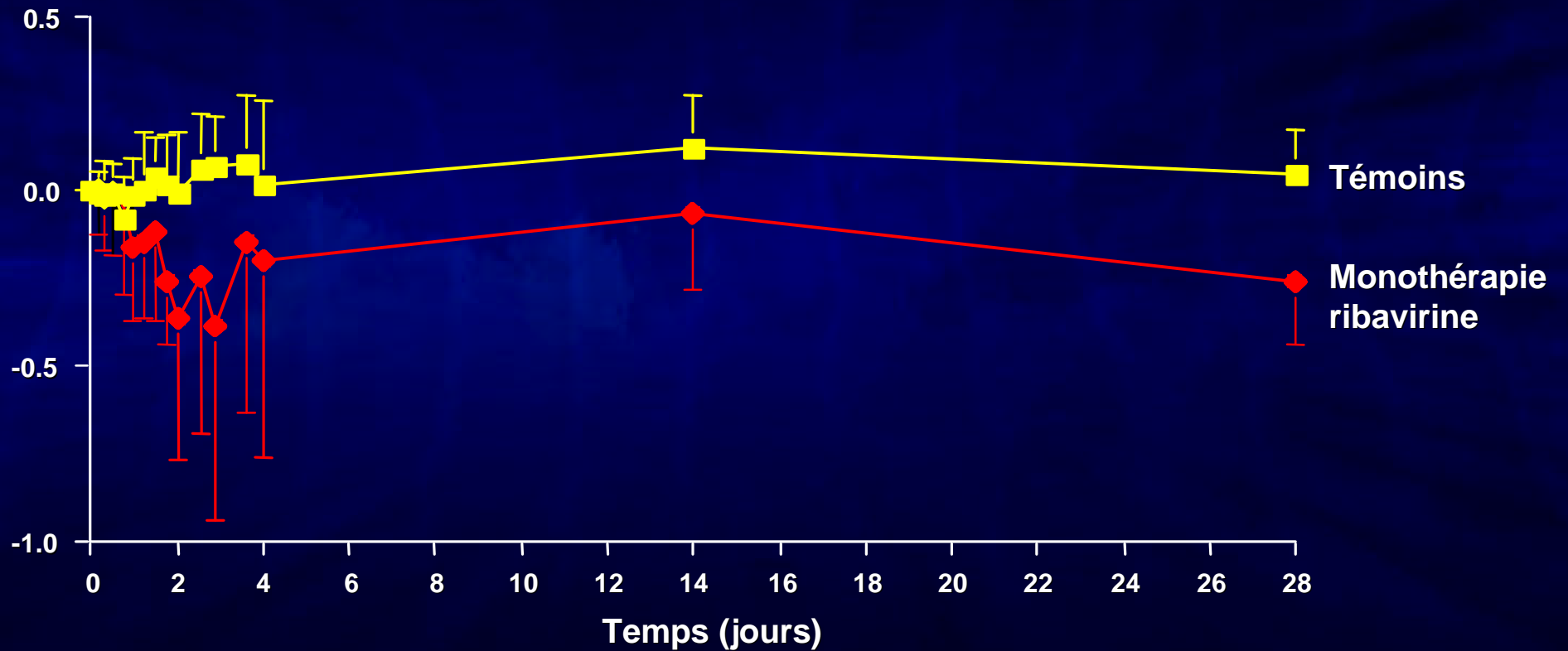
**Demi-vie  
prolongée des  
cellules infectées**

**Facteurs Viraux**

```
graph TD; A[Facteurs Viraux] --> B[Résistance antivirale]; A --> C[Clairance retardée]; A --> D[Demi-vie prolongée des cellules infectées];
```

# Effet Antiviral de la Ribavirine

Décroissance moyenne de l'ARN du VHC (log UI/ml)



(Pawlotsky et al., Gastroenterology 2004;126:703-14)

# Action Antivirale de la Ribavirine

- Hypothèses fondées sur la modélisation mathématique des cinétiques de décroissance sous IFN- $\alpha$ -ribavirine:
  - La ribavirine réduit l'infectiosité des populations virales de façon dose-dépendante.
  - La ribavirine n'influence pas la première phase de décroissance virale qui dépend de l'efficacité antivirale de l'IFN- $\alpha$ .
  - La ribavirine accélère la seconde phase de décroissance virale.
  - L'action de la ribavirine sur l'infectiosité des virions du VHC pourrait n'apparaître que lorsque la réplication virale est inhibée par l'IFN- $\alpha$ , ce qui expliquerait le modeste effet antiviral de la ribavirine administrée en monothérapie.

*(Dixit et al., Nature 2004;432:922-4)*

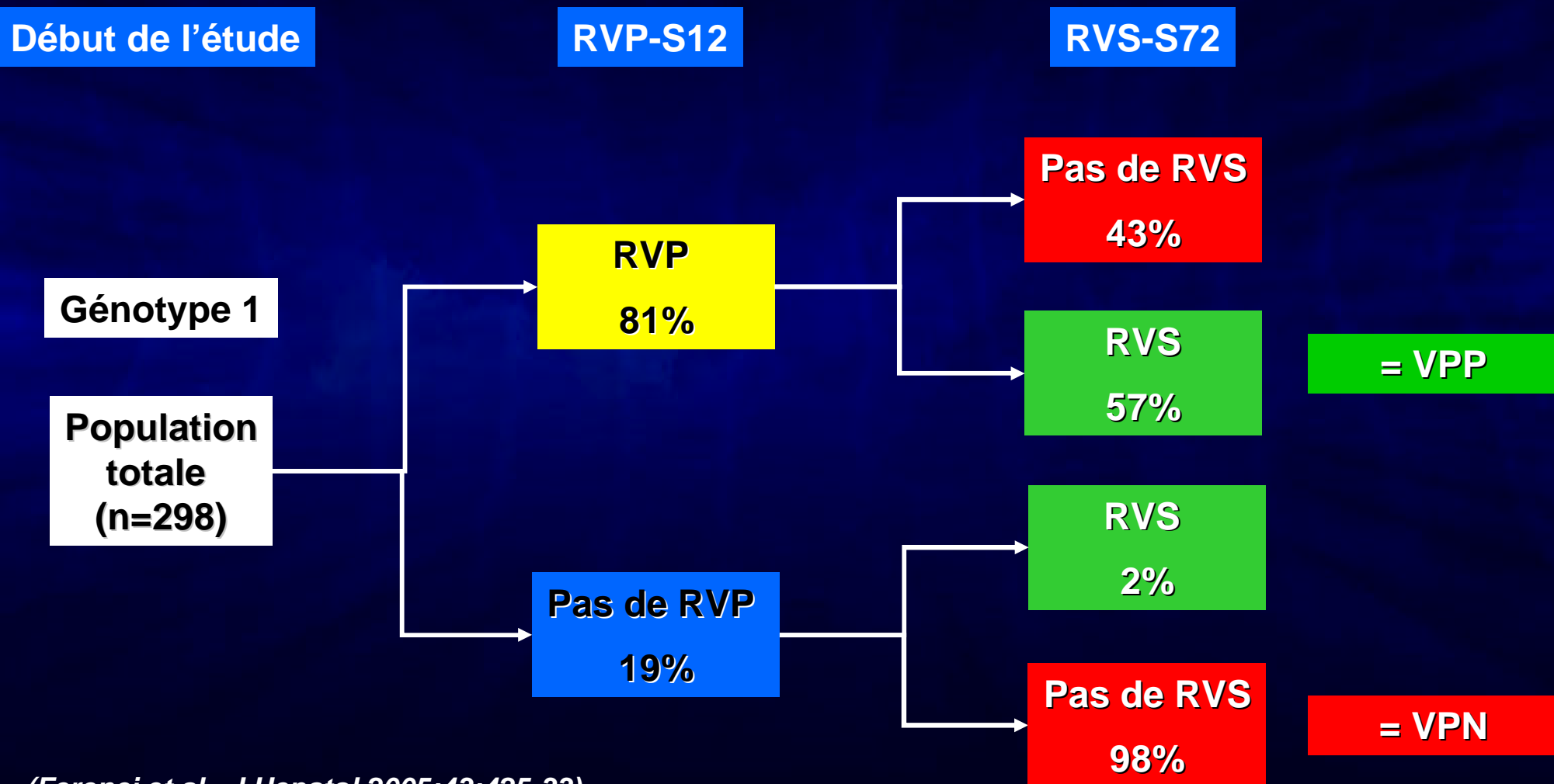
# Attention !

- Le suivi et la modélisation mathématique des cinétiques de réplication virale au cours du traitement permet d'émettre des hypothèses.
- Ces hypothèses doivent être confirmées expérimentalement dans des modèles *in vivo* et/ou *in vitro*.

***Prédiction de l'Issue  
du Traitement***

# Peg-IFN-a2a + Ribavirine

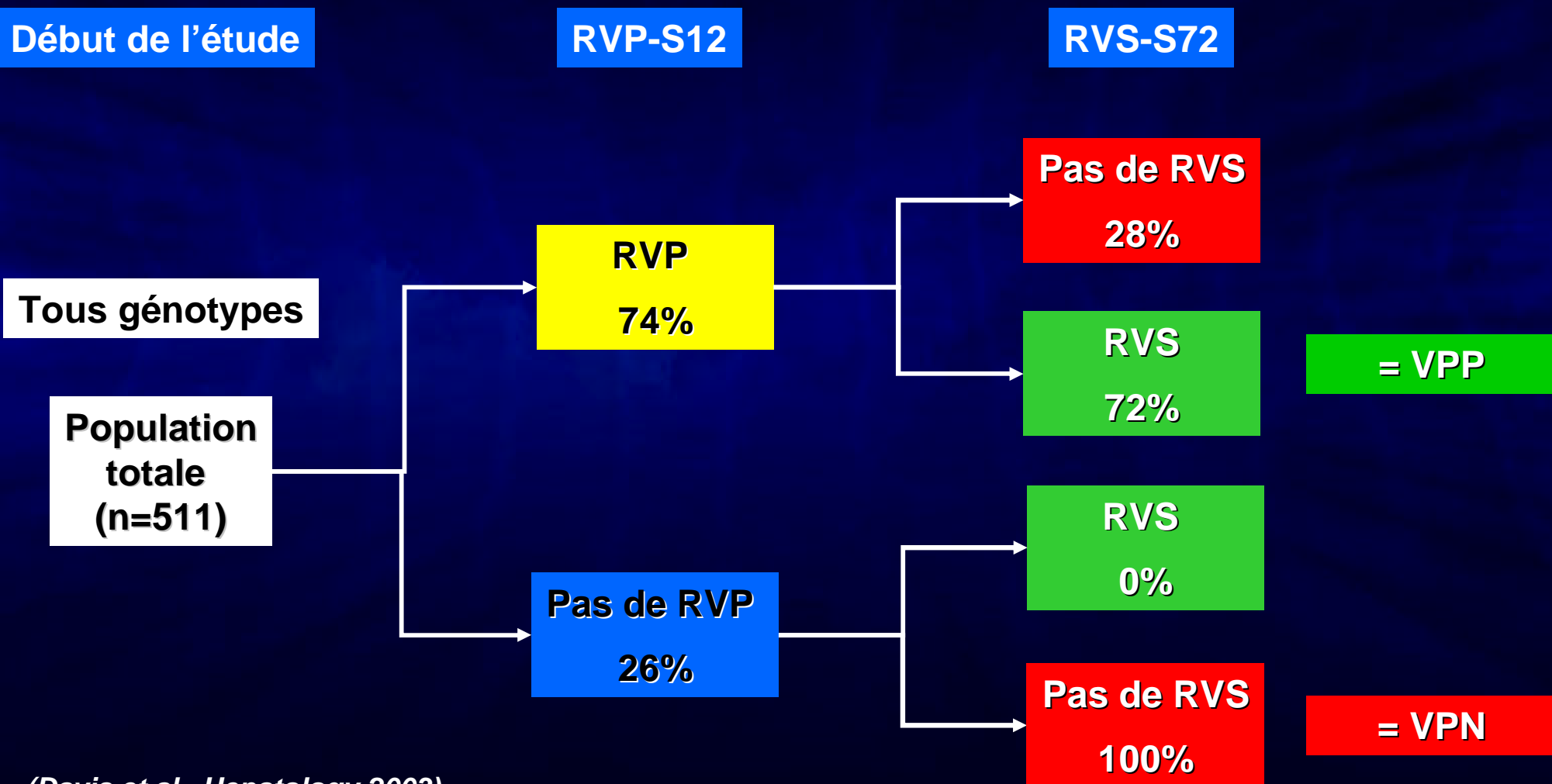
*RVP =  $\beta$  2-log ou ARN VHC (-) at S12*



(Ferenci et al., J Hepatol 2005;43:425-33)

# Peg-IFN-a2b + Ribavirine

## $RVP = \beta$ 2-log ou ARN VHC (-) at S12



(Davis et al., Hepatology 2003)

# Prédiction Précoce

## Essai DITTO

EVR criteria definition	Week	N° of tests	NPV	PPV	p
<b>EVRw12</b> HCV RNA (-) and/or decline >2 log at week 12	12	2	100%	84%	0.001
<b>DITTO-2nd-slope</b> slope > 0.3 log/week on days 8-29 and/or days 15-29)	4	4	100%	90%	0.001
<b>DITTO-1st-week-VK</b> VL<5.5 log on day 4 and/or decline > 0.5 log at day 7	1	3	100%	93%	0.001
<b>DITTO-4weeks-VK</b> DITTO-2 <sup>nd</sup> -slope + DITTO-1 <sup>st</sup> -week	4	5	100%	93%	0.001

(Neumann et al., *Hepatology* 2003;38:248A)

**II**

**Nouveaux Traitements  
de l'Hépatite C**

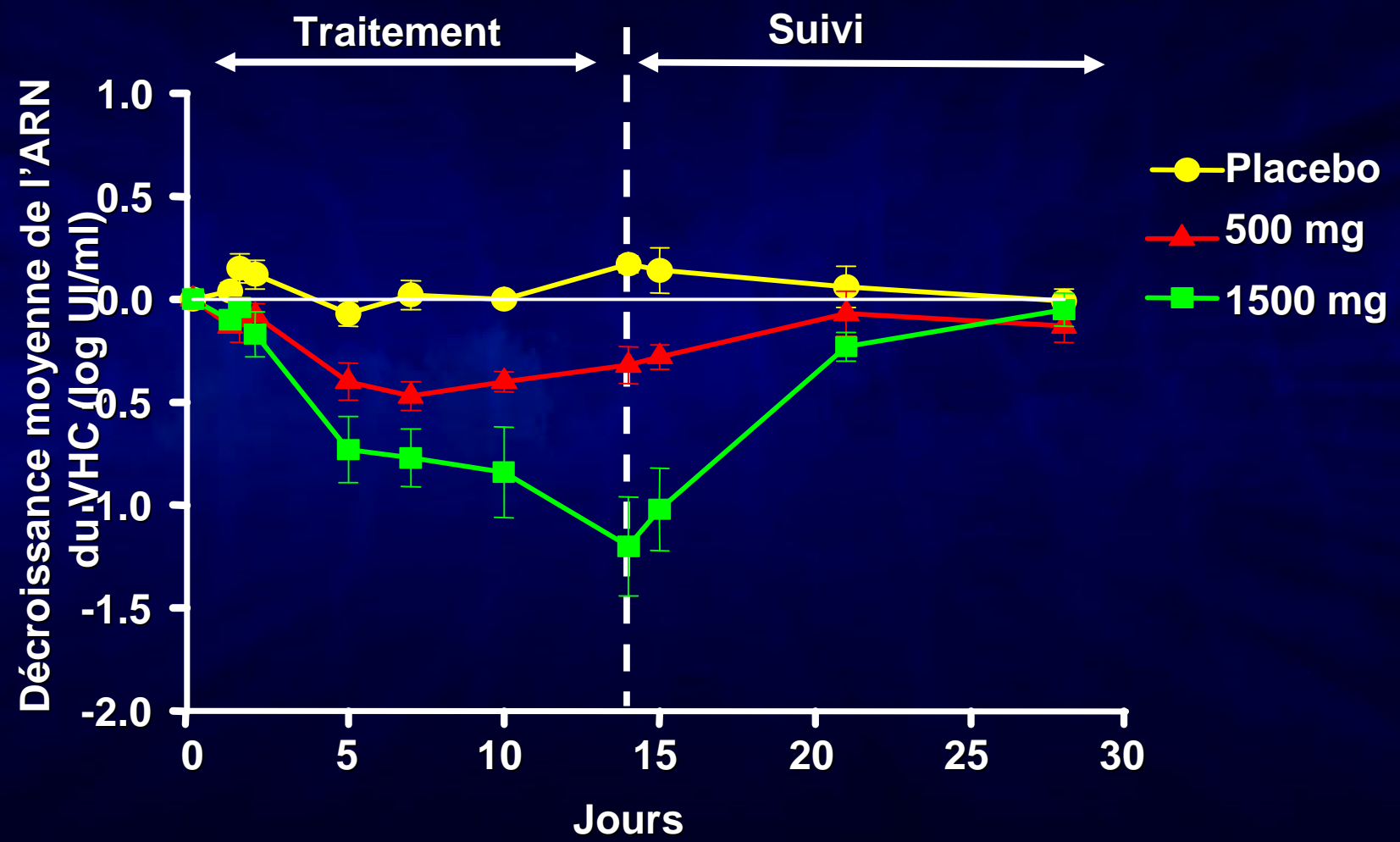
# **Nouveaux Traitements de l'Hépatite C**

- **Nouveaux interférons**
- **Inducteurs oraux de l'interféron**
- **Alternatives à la ribavirine**
- **Thérapies immunologiques**
- **Inhibiteurs spécifiques du VHC**

***Description de la  
Réponse Antivirale***

# R1626 (Roche)

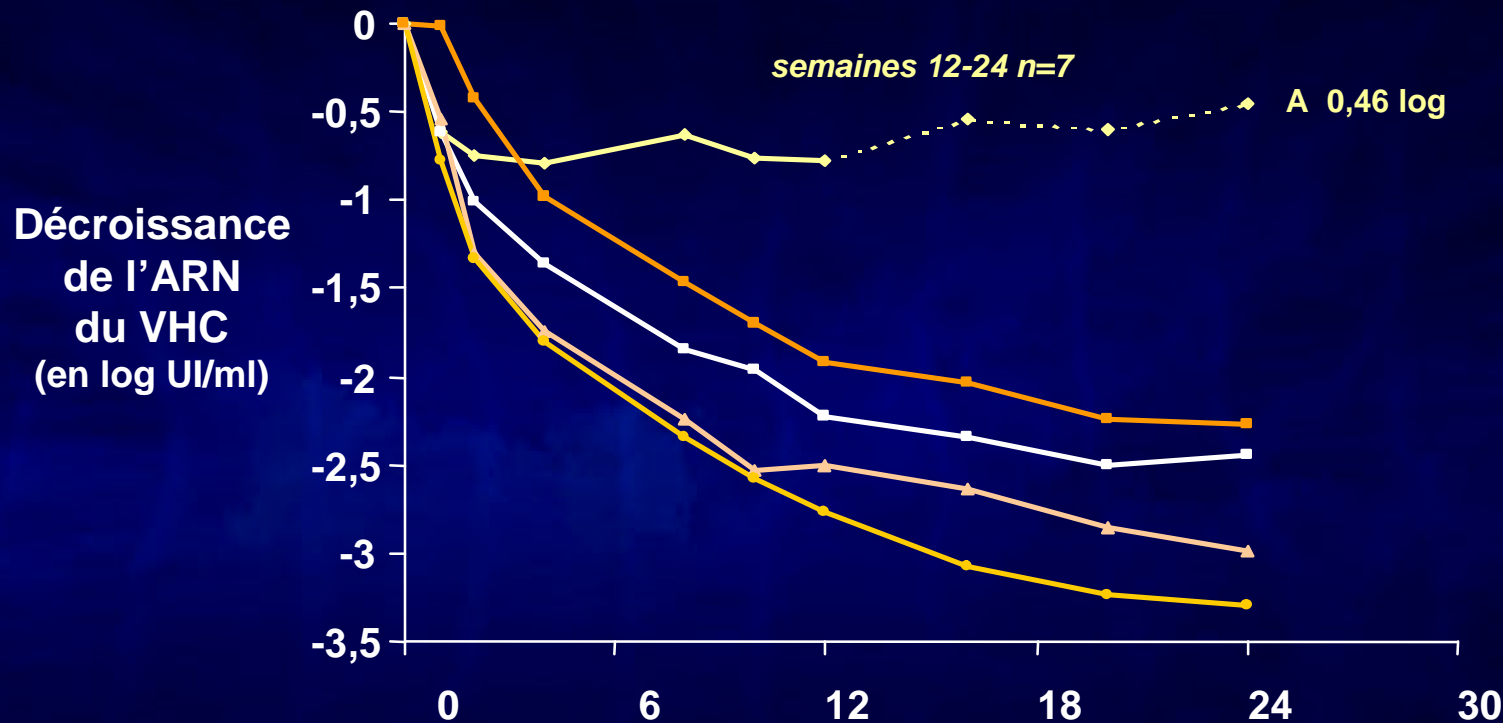
## Effacité antivirale



(Roberts et al, EASL 2006)

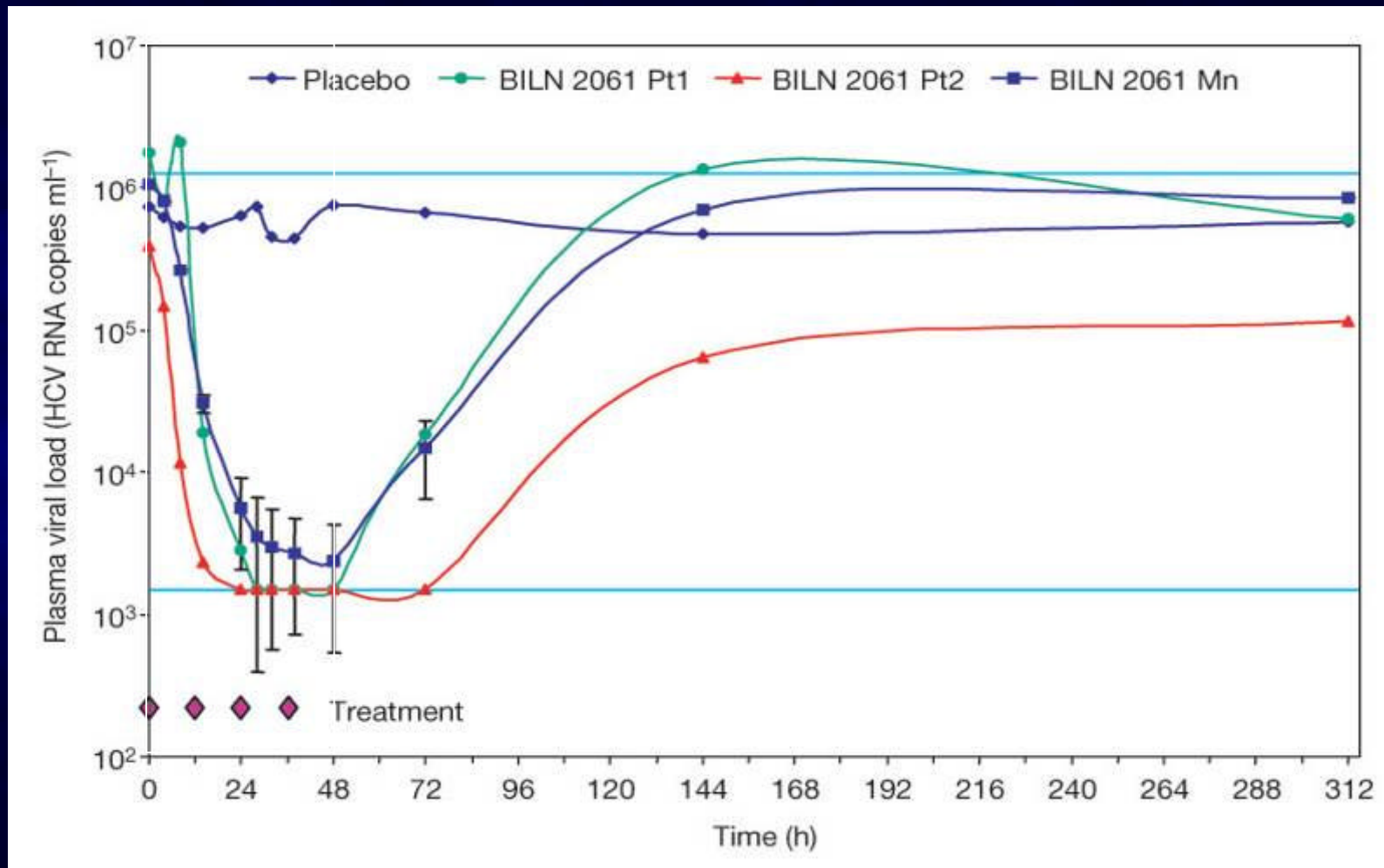
# Valopicitabine (NM283, Idenix/Novartis)

## Efficacité antivirale



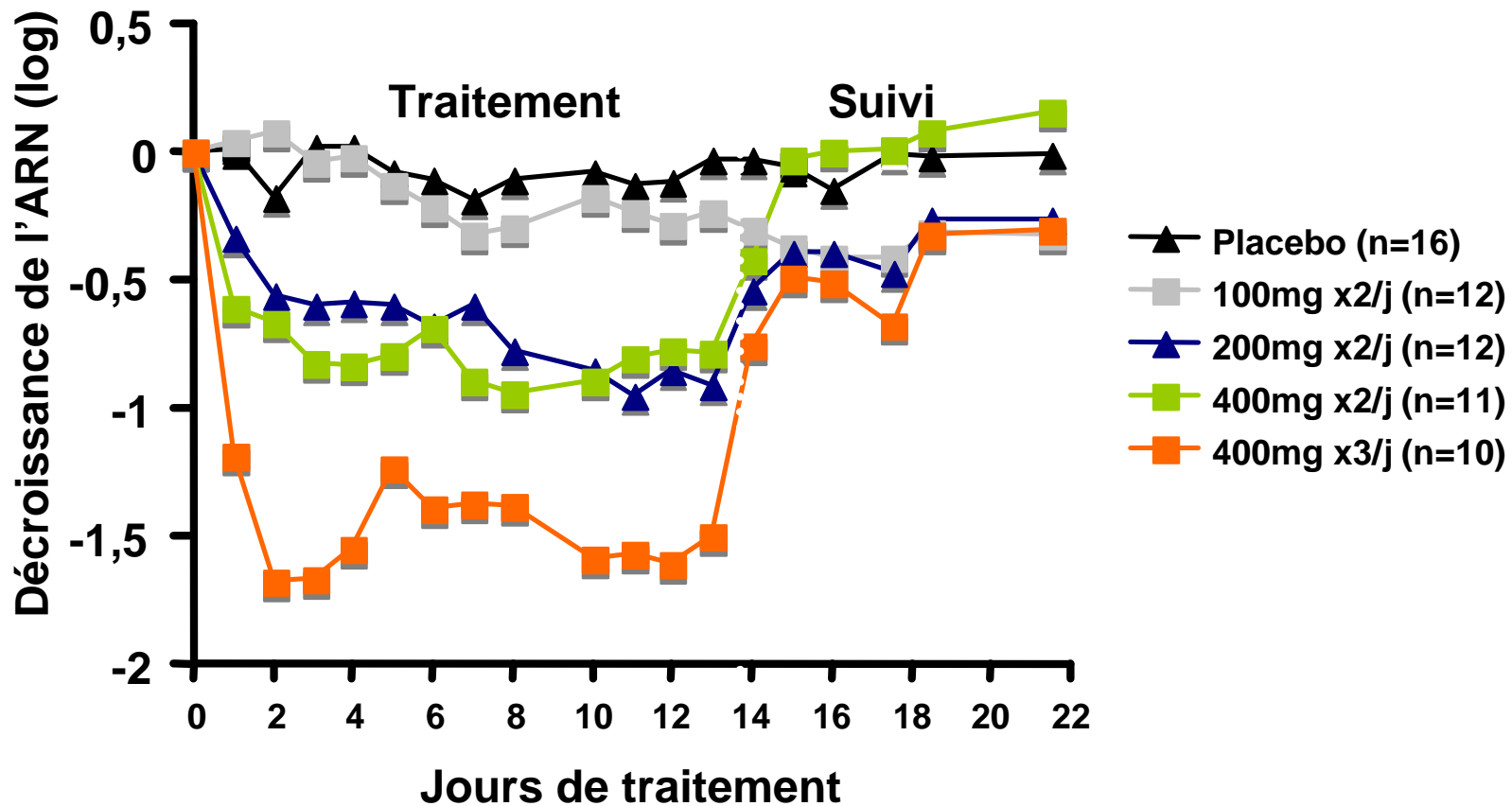
- A NM283 800 mg QD (n=21)
- B NM283 400 mg QD + peg-IFN 180 µg QW (n=41)
- C NM283 400? 800 mg QD ramp (1st week)? 800 mg QD +peg-IFN 180 µg QW (n=41)
- D NM283 800 mg QD + peg-IFN 180 µg QW (n=41)
- E Ribavirin + peg-IFN 180 µg QW @ D8 (n=34)

# BILN 2061: Efficacité Antivirale



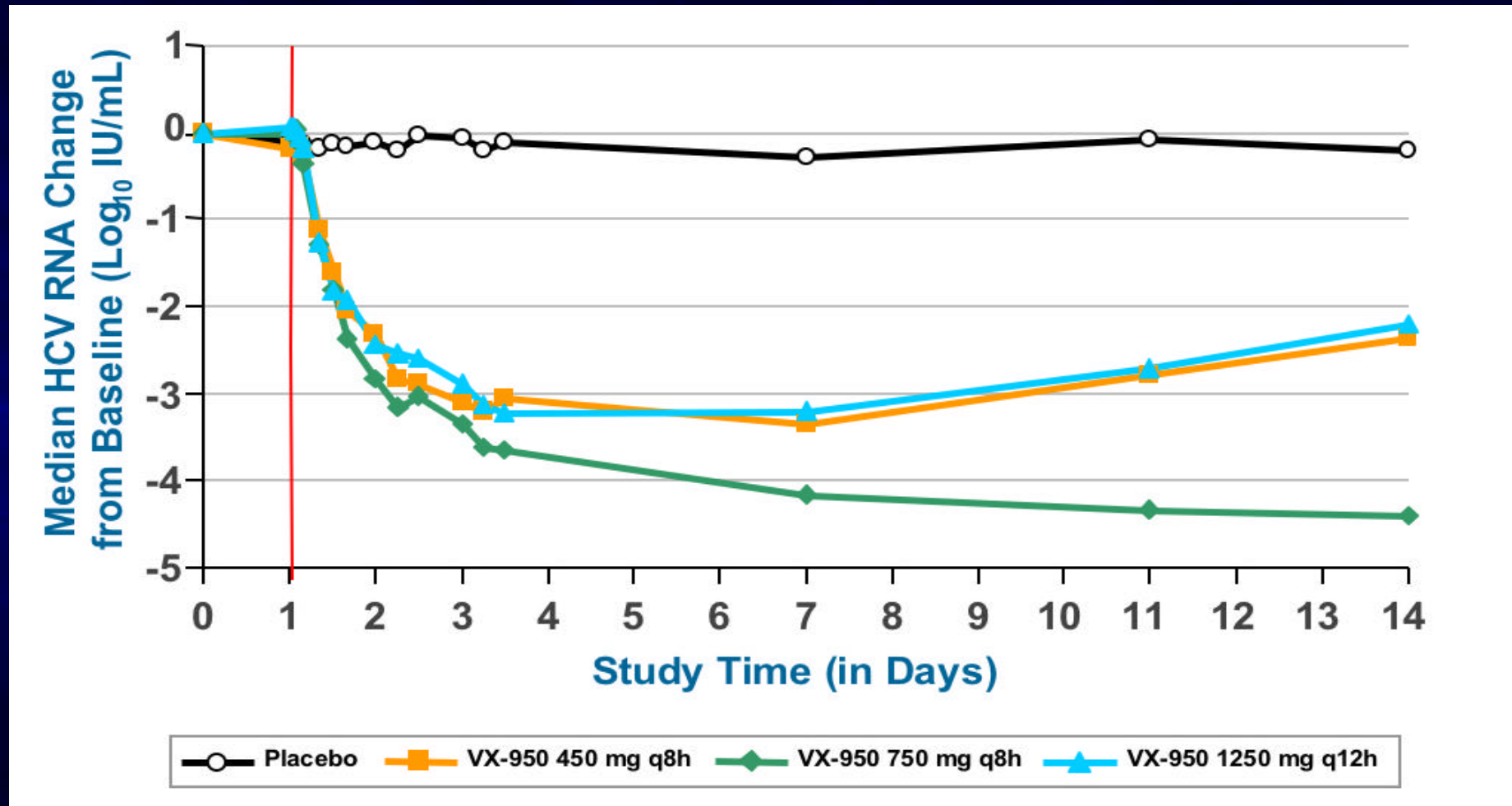
(Lamarre et al, Nature 2003;426:186-9)

# SCH 503034: Efficacité Antivirale



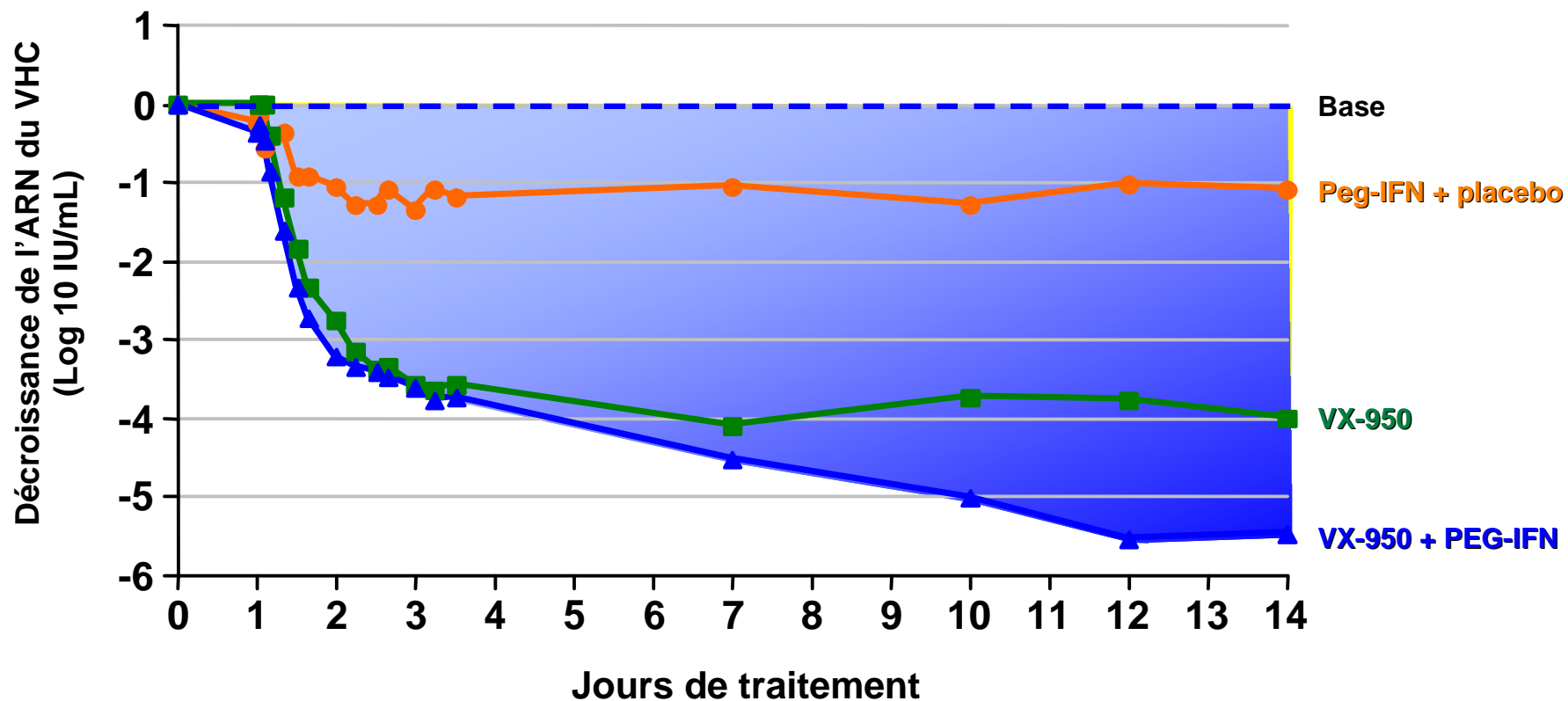
(Schiff et al., , HEPDART 2005)

# Telaprevir (VX 950): Efficacité Antivirale



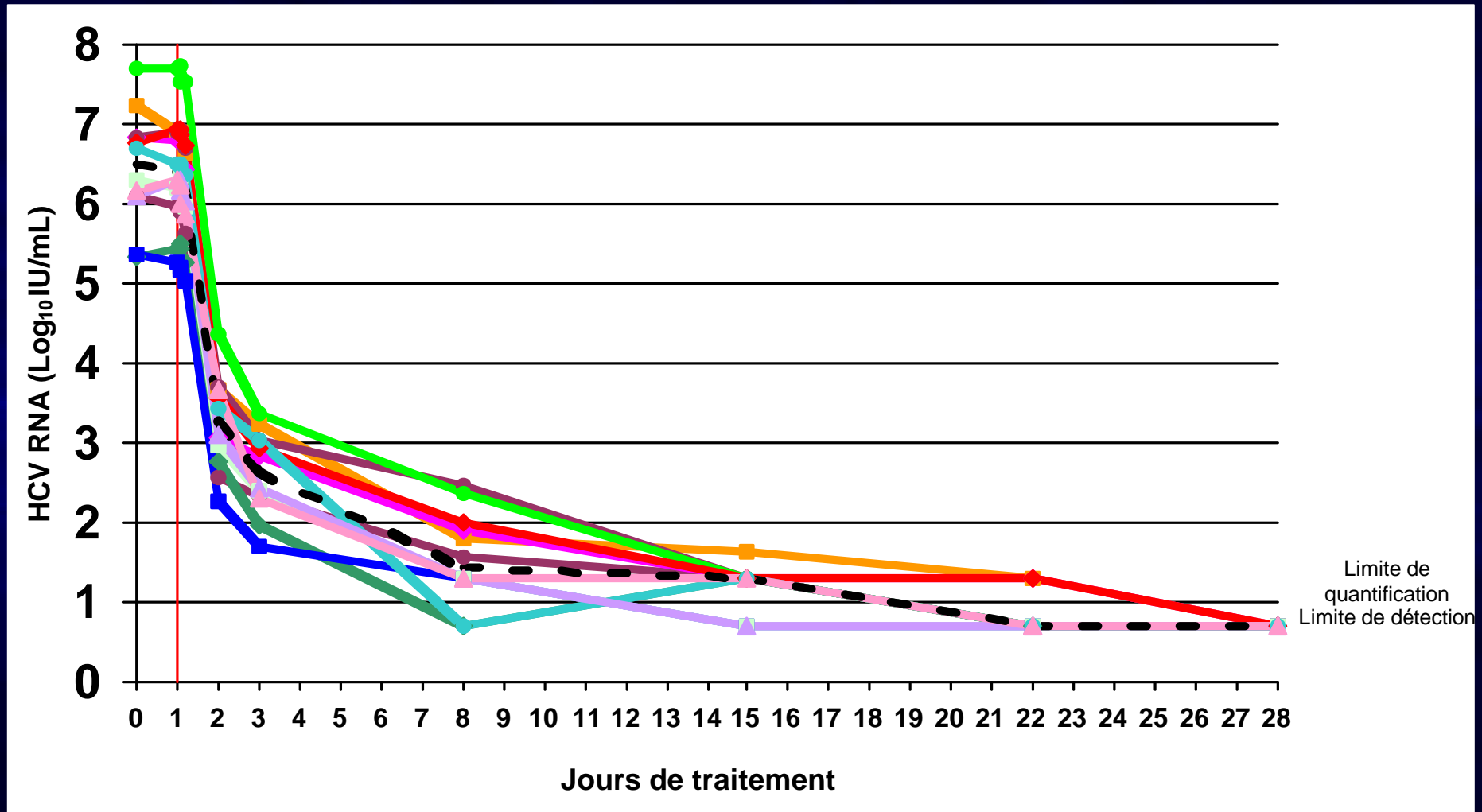
(Reesink et al., *Gastroenterology* 2006;131:997-1002)

# PegIFN + Telaprevir



(Reesink et al., EASL 2006)

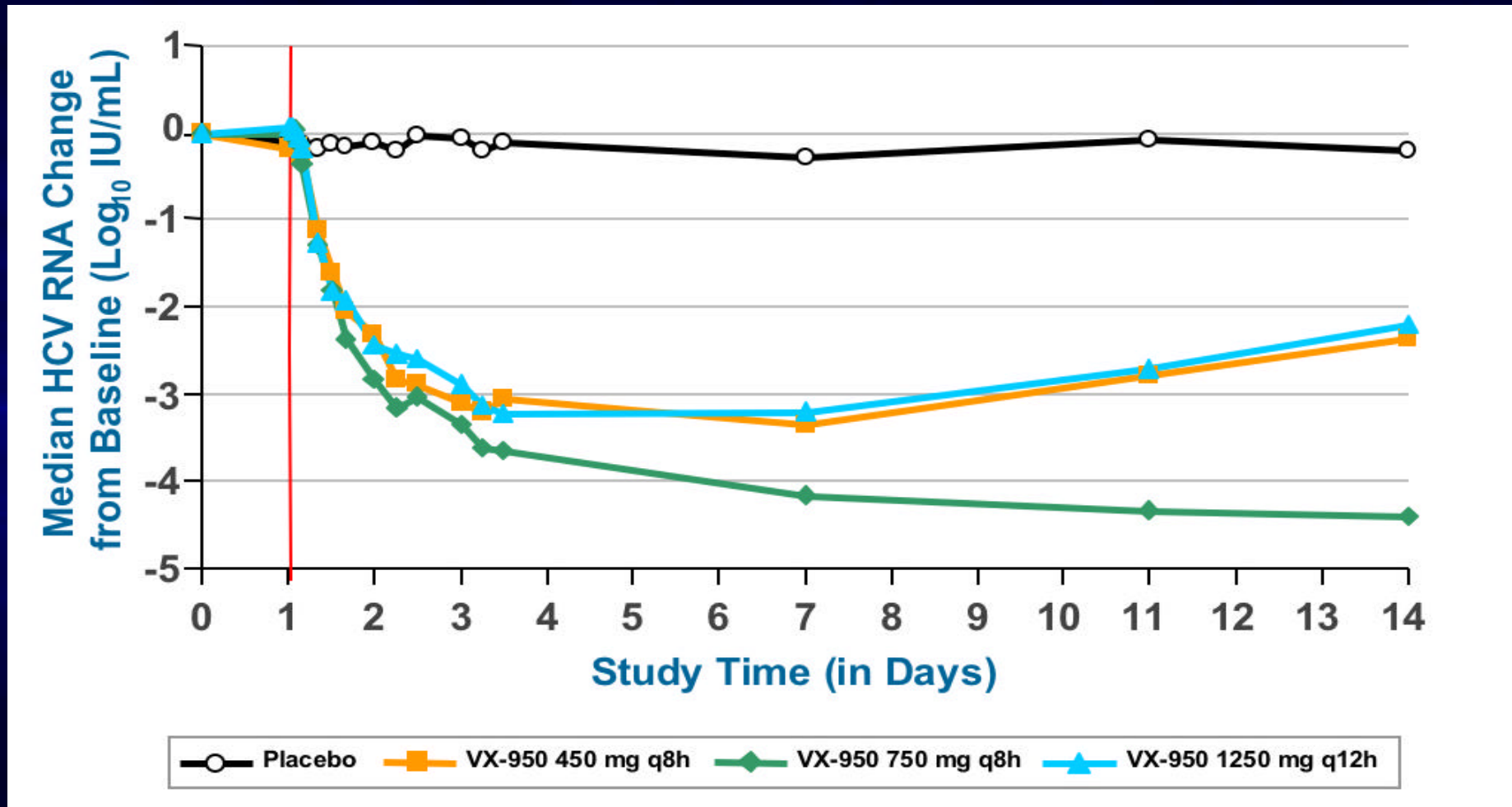
# PegIFN + Ribavirine + Telaprevir



(Lawitz et al., DDW 2006)

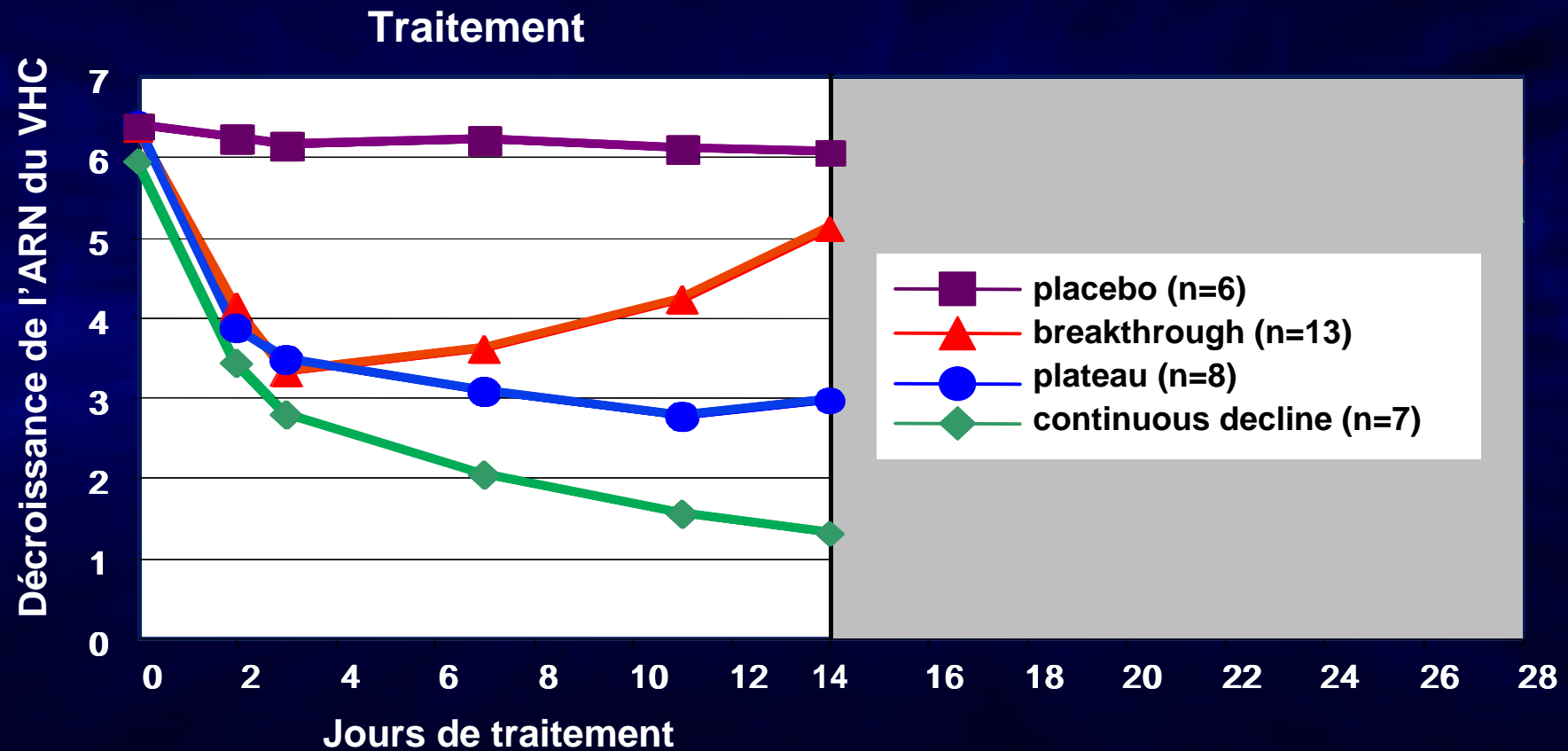
***Compréhension des Mécanismes de  
Succès et d'Échec Thérapeutiques***

# Telaprevir (VX 950): Efficacité Antivirale

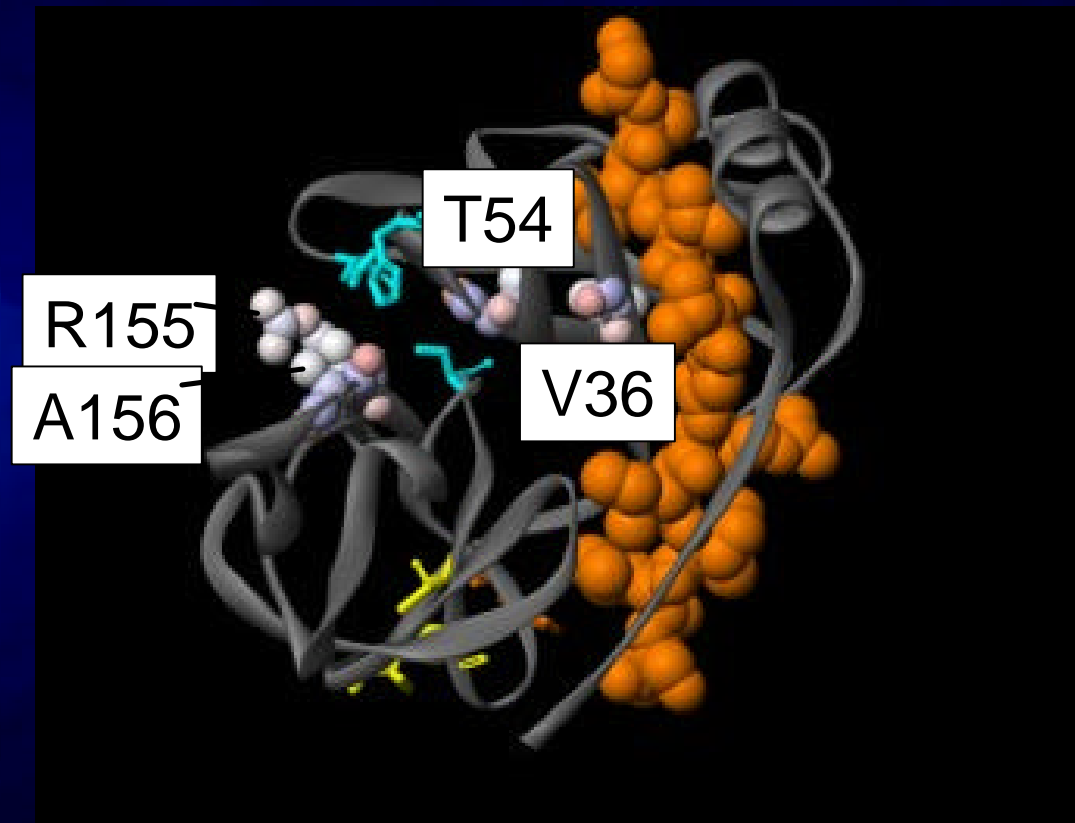


(Reesink et al., *Gastroenterology* 2006;131:997-1002)

# Réponses Virologiques au Telaprevir



# Mutations de Résistance sur la Protéase NS3/NS4A

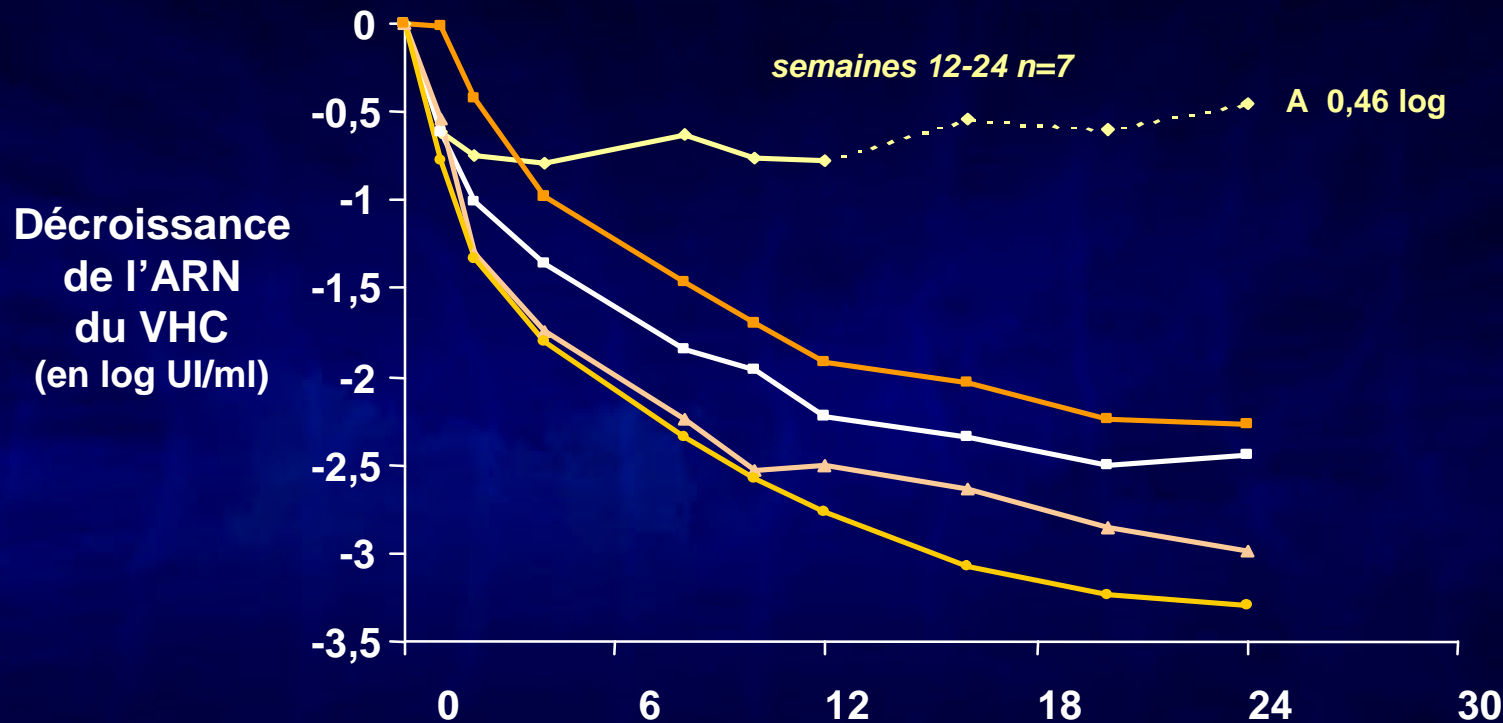


*(Sarrazin et al., AASLD 2005)*

***Prédiction de l'Issue  
du Traitement***

# Valopicitabine (NM283, Idenix/Novartis)

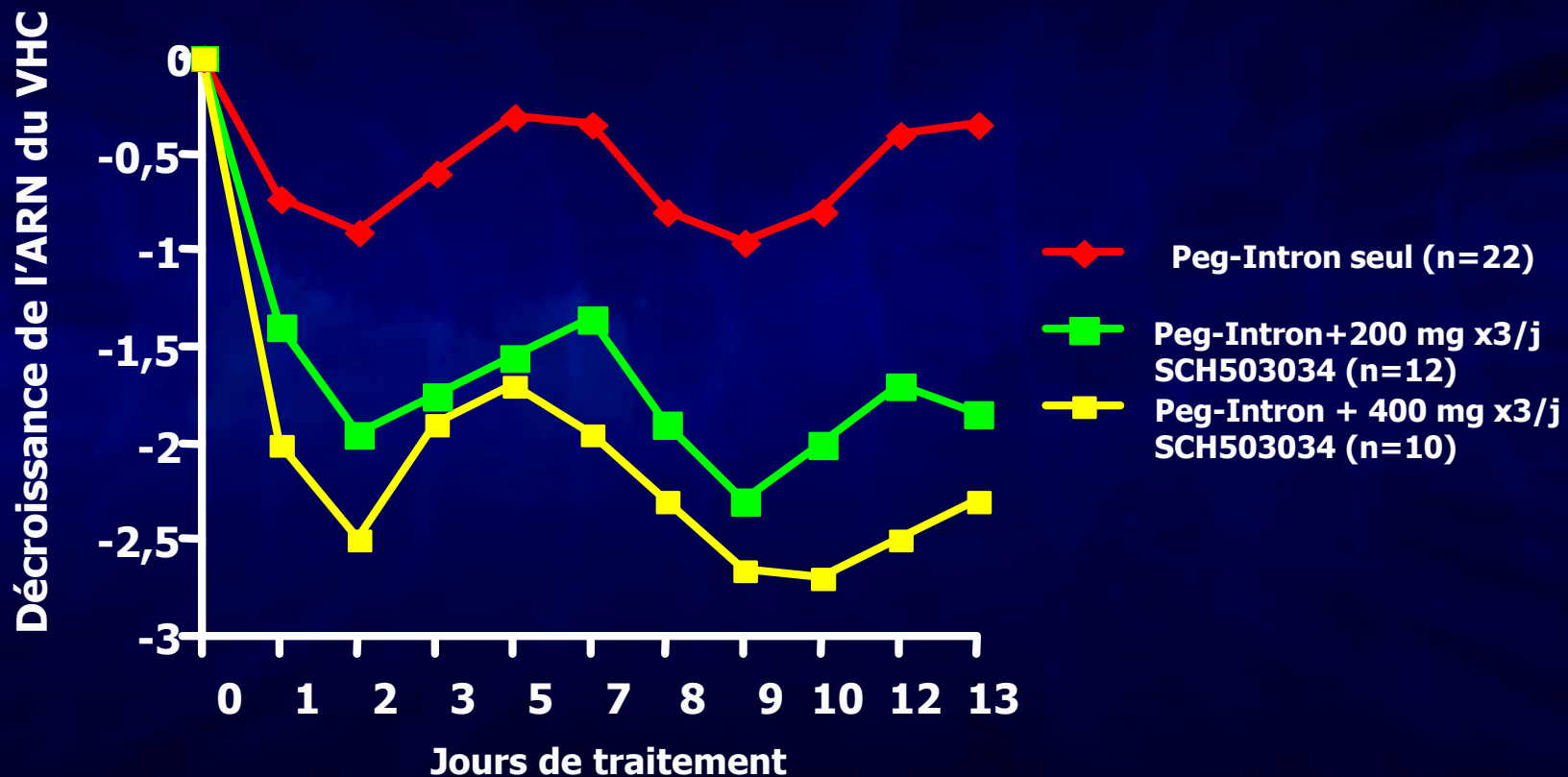
## Efficacité antivirale



- A NM283 800 mg QD (n=21)
- B NM283 400 mg QD + peg-IFN 180 µg QW (n=41)
- C NM283 400? 800 mg QD ramp (1st week)? 800 mg QD +peg-IFN 180 µg QW (n=41)
- D NM283 800 mg QD + peg-IFN 180 µg QW (n=41)
- E Ribavirin + peg-IFN 180 µg QW @ D8 (n=34)

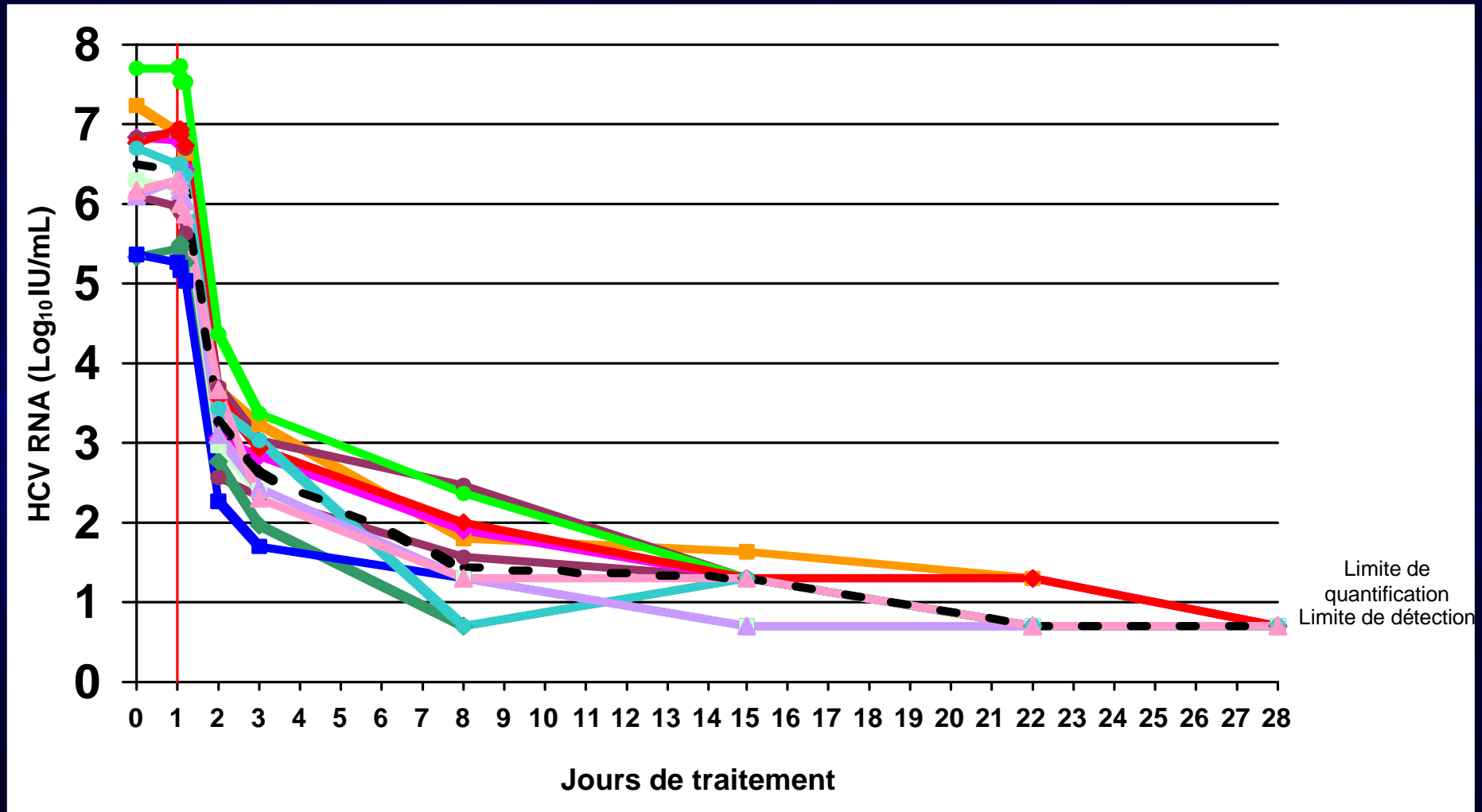
# SCH 503034

## Combinaison avec l'IFN-a pégylé



(Zeuzem et al., AASLD 2005)

# PegIFN + Ribavirine + Telaprevir



(Lawitz et al., DDW 2006)

# Conclusions

- L'étude des cinétiques de réplication virale est utile pour décrire les réponses virologiques aux traitements antiviraux.
- Elle permet d'émettre des hypothèses sur les mécanismes qui sous-tendent l'échec thérapeutique:
  - aussi bien pour les traitements fondés sur l'IFN- $\alpha$  que pour les nouveaux médicaments,
  - mais ces hypothèses doivent être confirmées expérimentalement, *in vivo* ou *in vitro*.
- Le suivi des cinétiques virales au cours du traitement:
  - permet de prédire l'issue ultime des traitements fondés sur l'IFN- $\alpha$  et ribavirine et d'adapter le schéma thérapeutique à la réponse,
  - pourrait également permettre de prédire l'issue ultime des nouvelles approches thérapeutiques, en cours d'essais cliniques.