

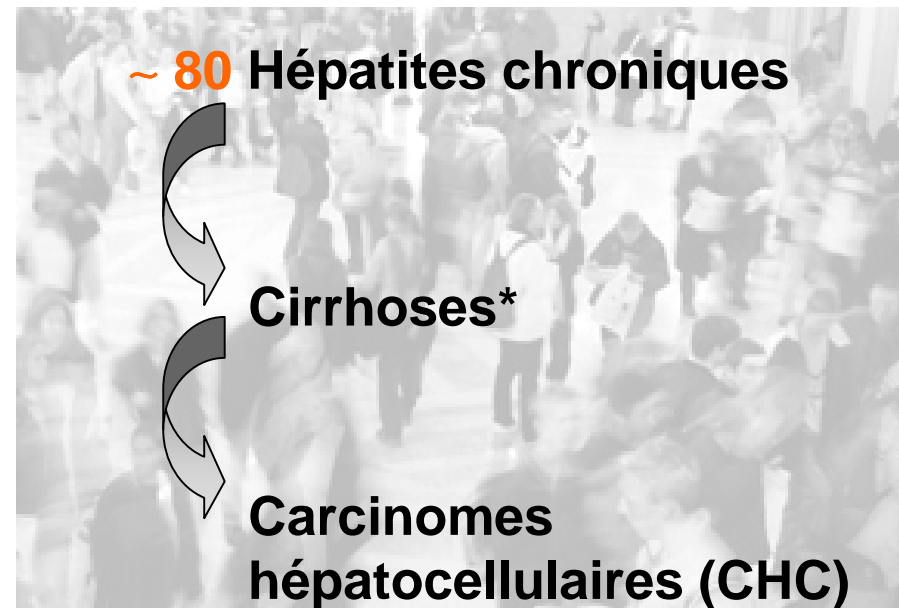
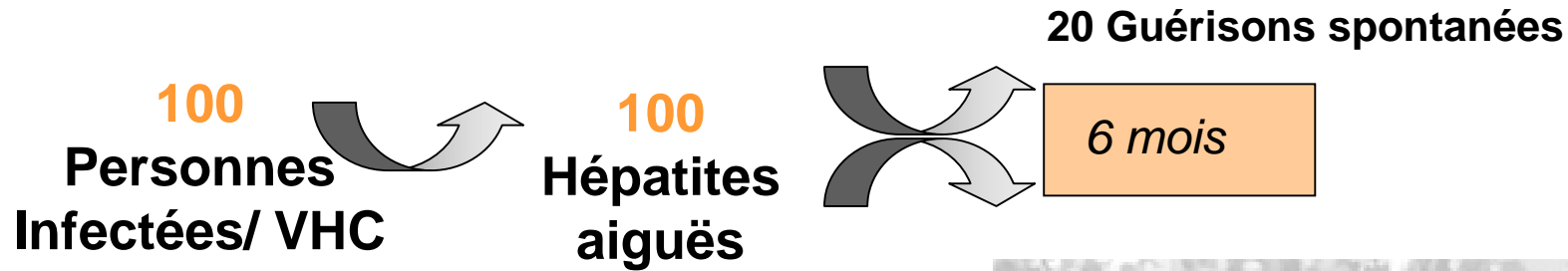
Virus de l'hépatite C : « actualités » virologiques

- ① Difficultés vaccinales et thérapeutiques
- ① ① Du laboratoire de recherche aux applications médicales
 - connaissances sur le VHC (variabilité, cycle de multiplication)
et sur l'immunité antivirale
 - perspectives vaccins/traitements.

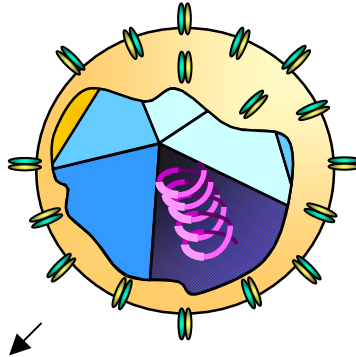


RAPPELS

► Histoire naturelle de l'hépatite C

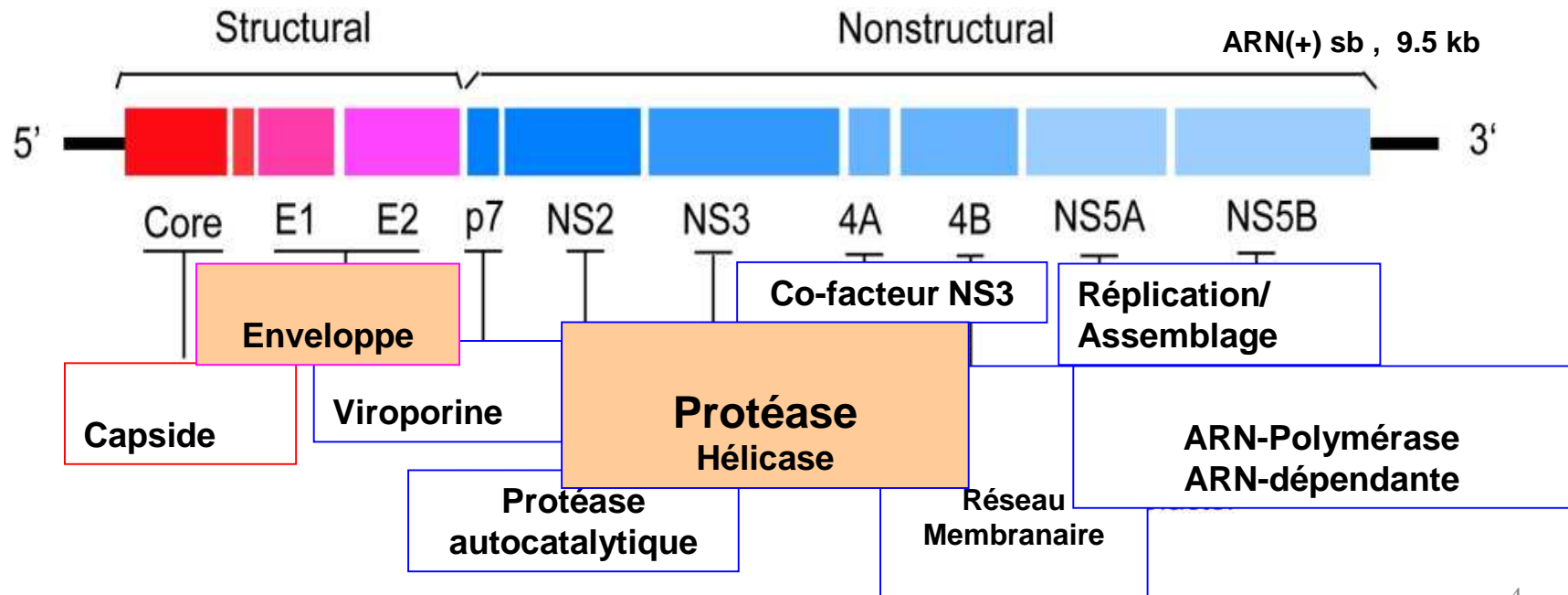


► Virus de l'hépatite C



Flaviviridae

55-65 nm, enveloppé

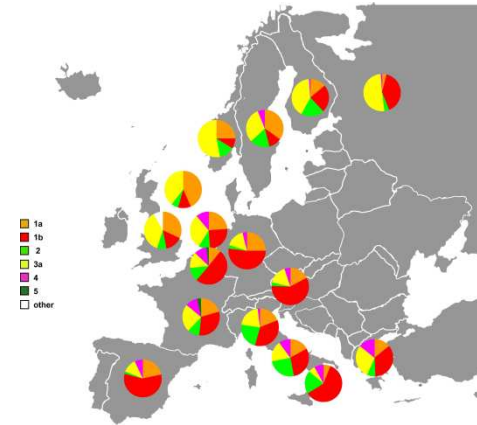


► Variabilité du VHC

Variabilité génétique

- Populations : 7 génotypes

Esteban, 2008



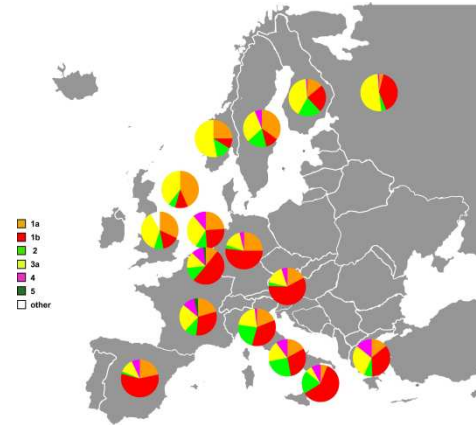
- Individu : **quasi-espèce** virale

► Variabilité du VHC

Variabilité génétique

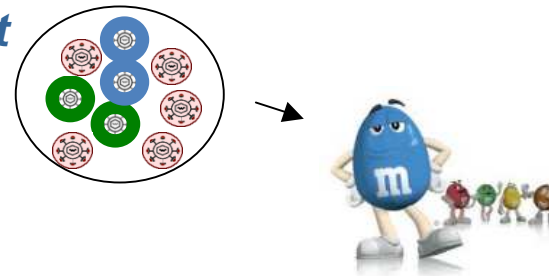
- Populations : 7 génotypes

Esteban, 2008

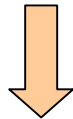


- Individu : **quasi-espèce** virale

*émergence de virus échappant
à la réponse immunitaire
aux traitements*

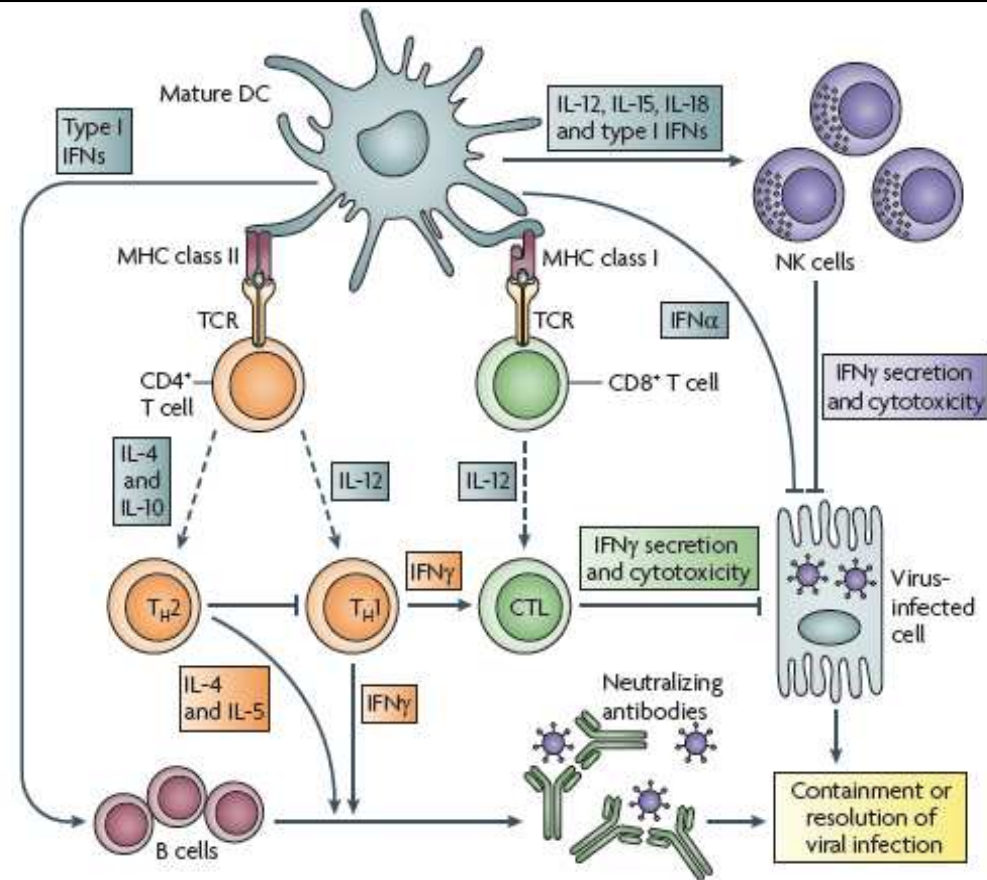


Vaccins thérapeutiques/préventifs et des traitements plus efficaces



- VHC très variable**
- Immunité souvent insuffisante lors de l'infection naturelle**

► Réponse immunitaire anti-VHC difficile



Cellules dendritiques ...réponse innée (IFN) altérée

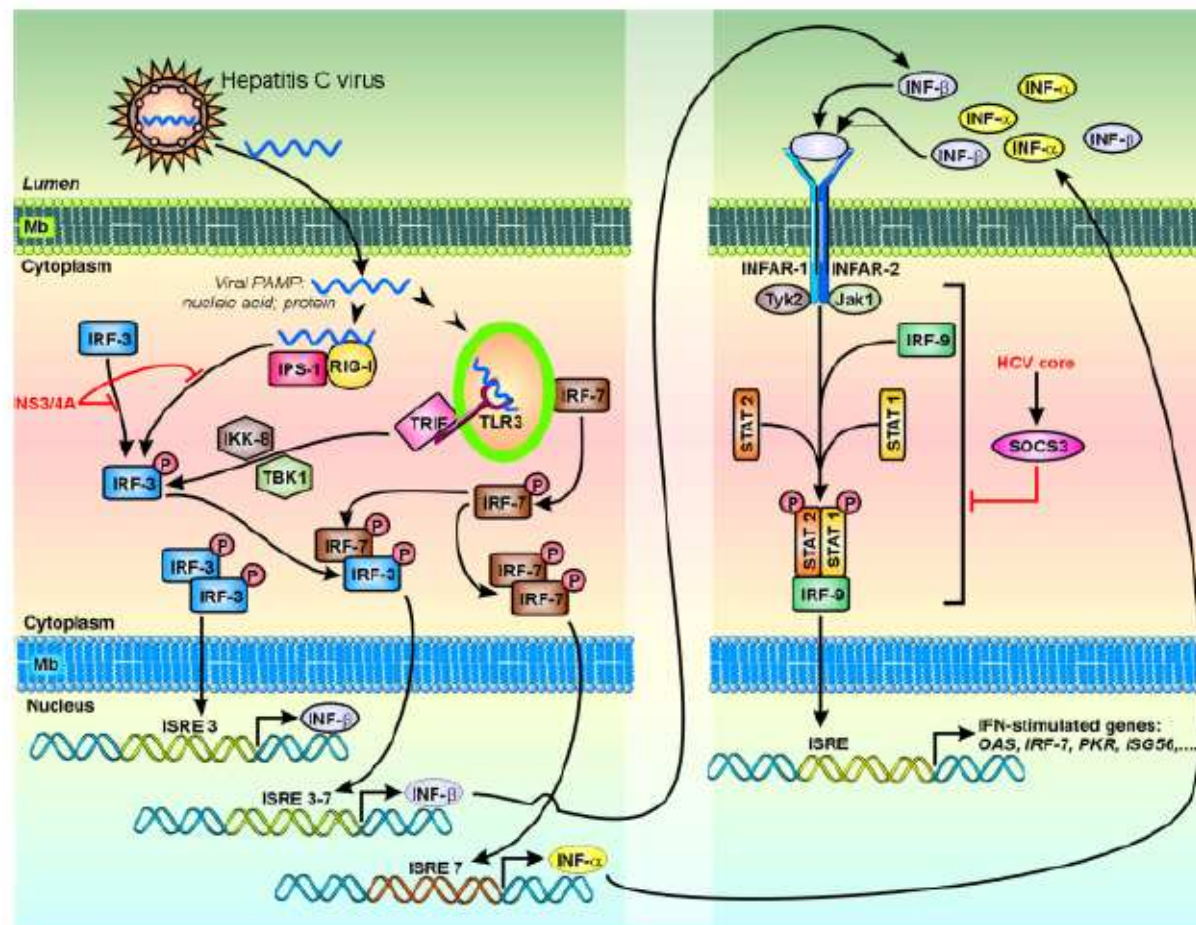
Lymphocytes T CD8⁺, LTCD4⁺, LB ...réponse adaptative inefficace

Lambotin, 2010



► Vaccin : ! impact de protéines du VHC sur les interférons (IFN)

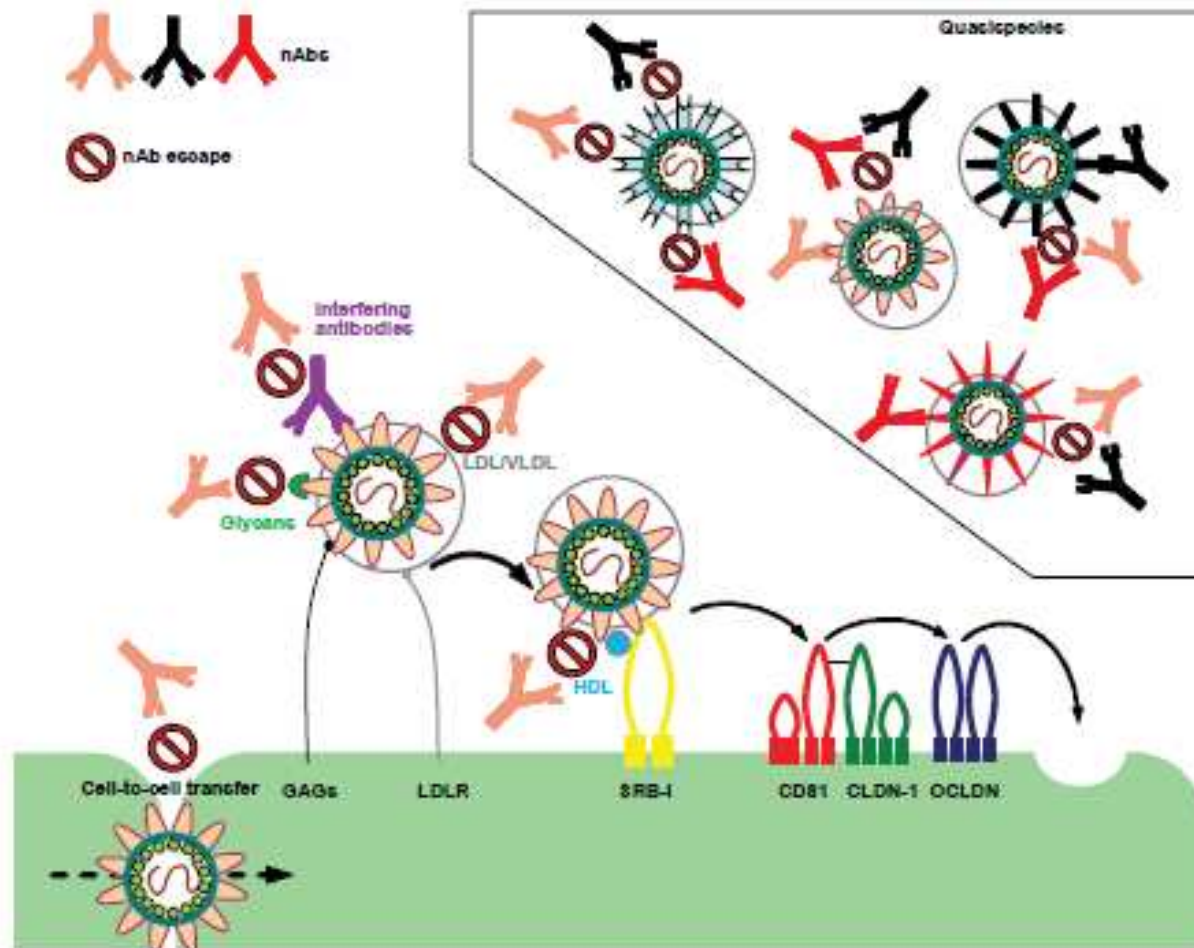
- **NS3/4A** inhibe les voies IFN- α/β (IRF3)
- **Core** inhibe les gènes cellulaires sensibles aux IFN- α/β (Jak/STAT)



Asselah, 2010

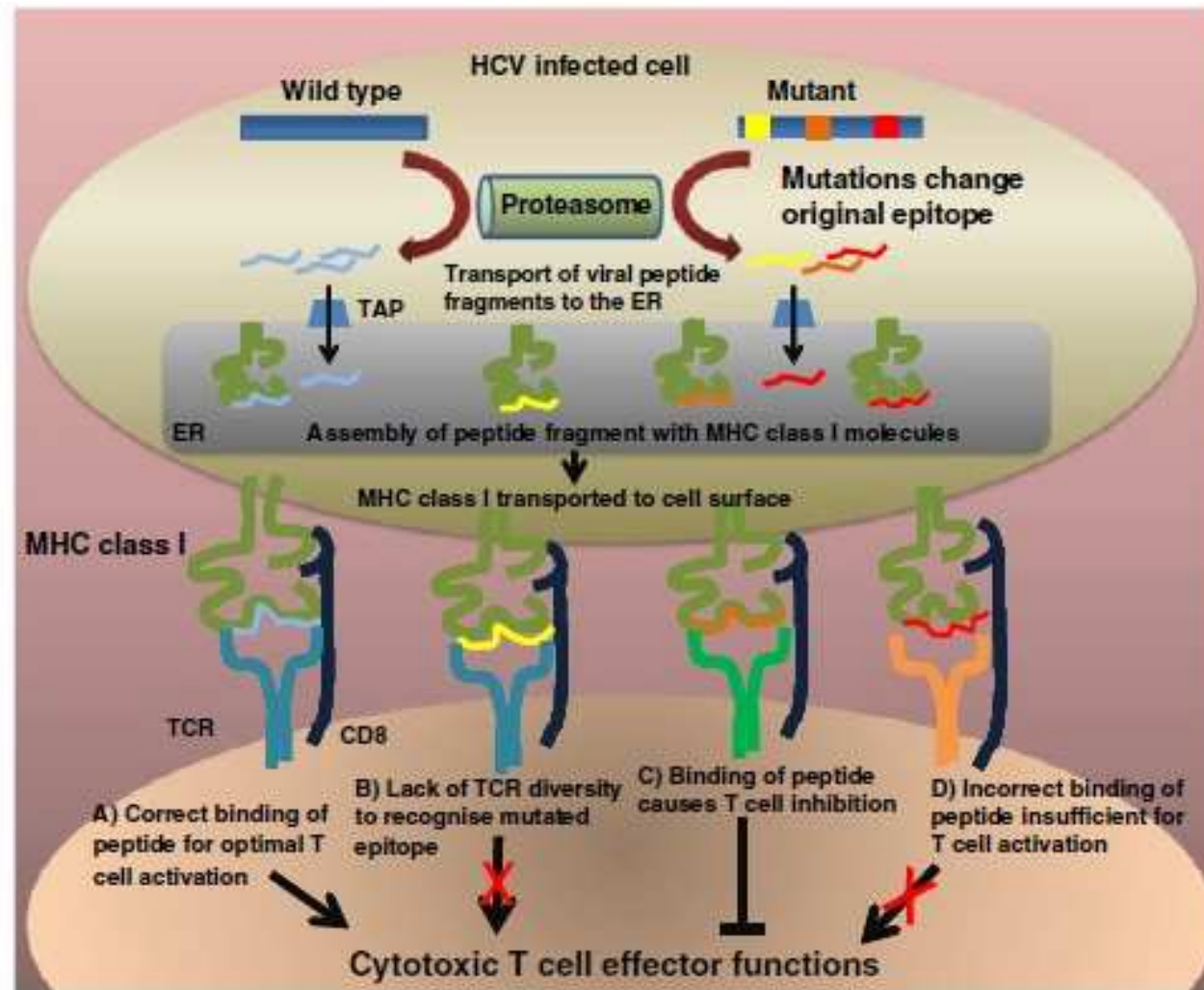
► Echappement du VHC aux Acs neutralisants

(prévention ou à visée thérapeutique)



Di Lorenzo 2011

► Echappement du VHC aux lymphocytes TCD8+ épitopes variables des protéines virales

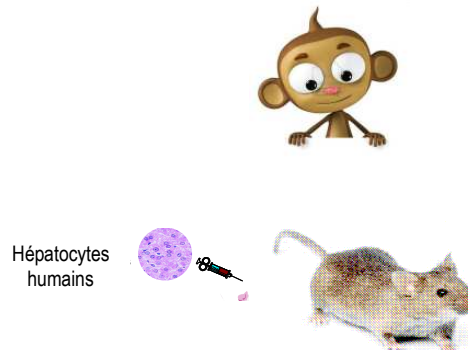


► Difficultés de la vaccination (thérapeutique ou préventive*)

→ **Variabilité** du VHC, **immunité** pénalisée

→ Modèles animaux

- Chimpanzé
- Souris



Conclusion - Vaccin idéal

ne doit pas altérer la réponse innée ...

plus qu'il ne stimule la réponse adaptative

(LT CD4+ / LTCD8+ / S et NS; réponse humorale / enveloppe)

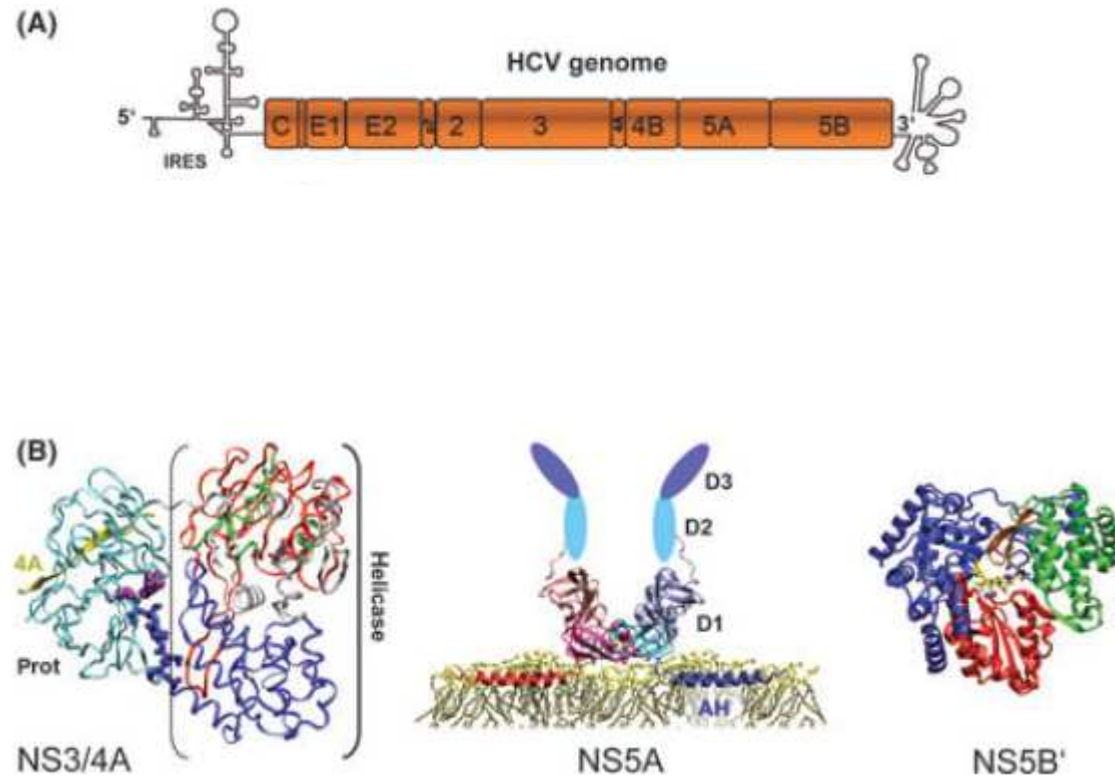
Halliday 2011

Solutions thérapeutiques

après bithérapie interféron pégylé/ribavirine (PR)?

► Cibler le virus et/ou les partenaires cellulaires de multiplication virale

Buhler/Bartenschlager 2011



► Traitements ciblant le virus : NS3/4A, NS5B, NS5A ...

► Hépatite chronique C

traitement des VHC génotype 1* (IP avec bithérapie PR)

● Patients VHC génotype 1 naïfs

- Fibrose hépatique sévère :

Trithérapie PR/antiprotéase

(telaprevir, boceprevir)



- Fibrose minime :

Gène humain IL28B

si non CC : Trithérapie

si **CC** (favorable) : Bithérapie P-IFN/R



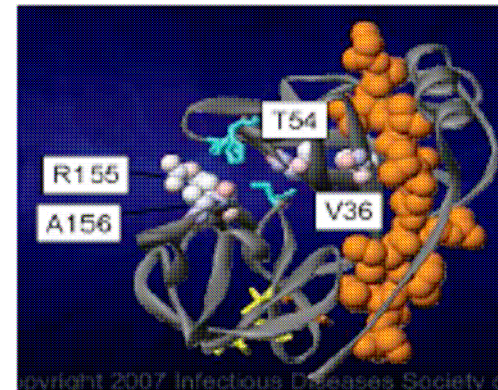
● Patients VHC génotype 1 en échec de bithérapie PR

... & de nombreuses associations en cours d'étude

► L'obstacle de la variabilité du VHC

Barrière génétique du VHC aux résistances ?

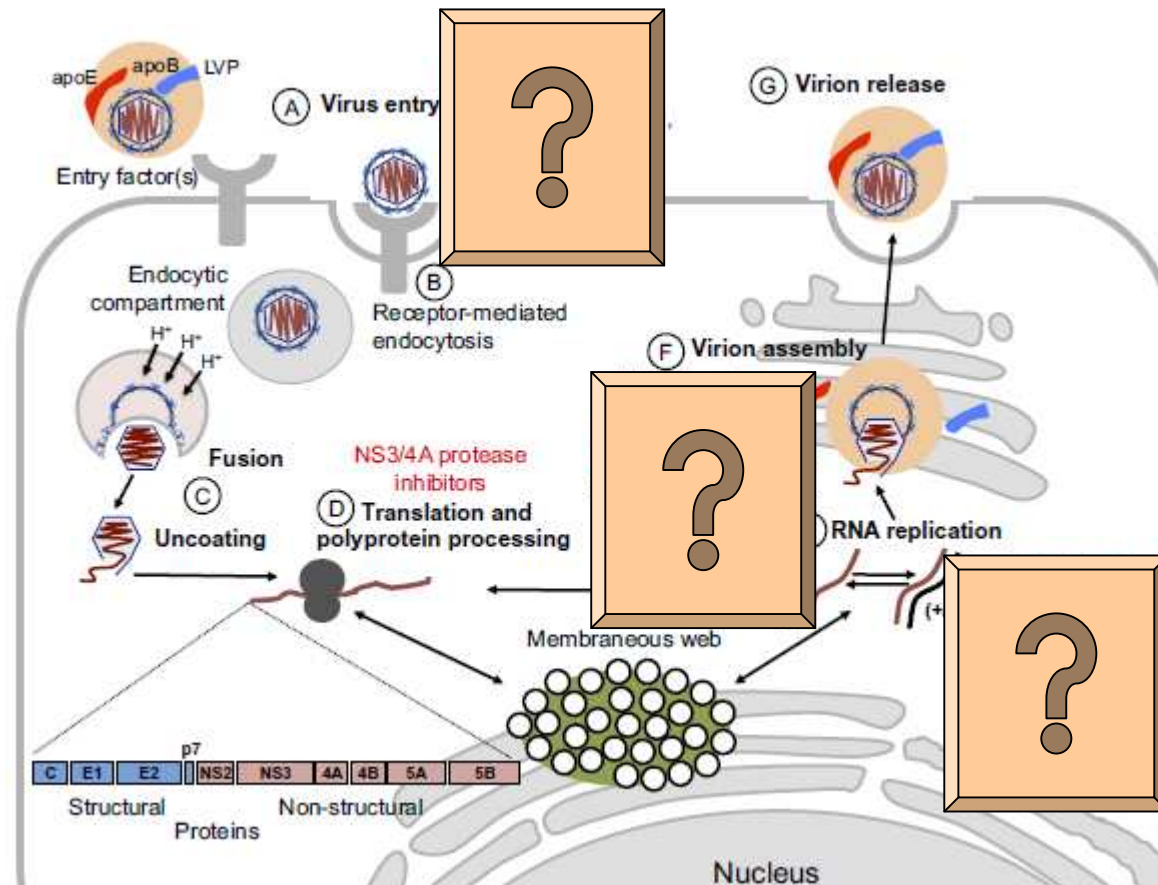
*ex. résidus et résistance au télaprévir
(anti-protéase)*



Résistance aux anti-viraux directs implique la recherche de molécules contre de multiples cibles →

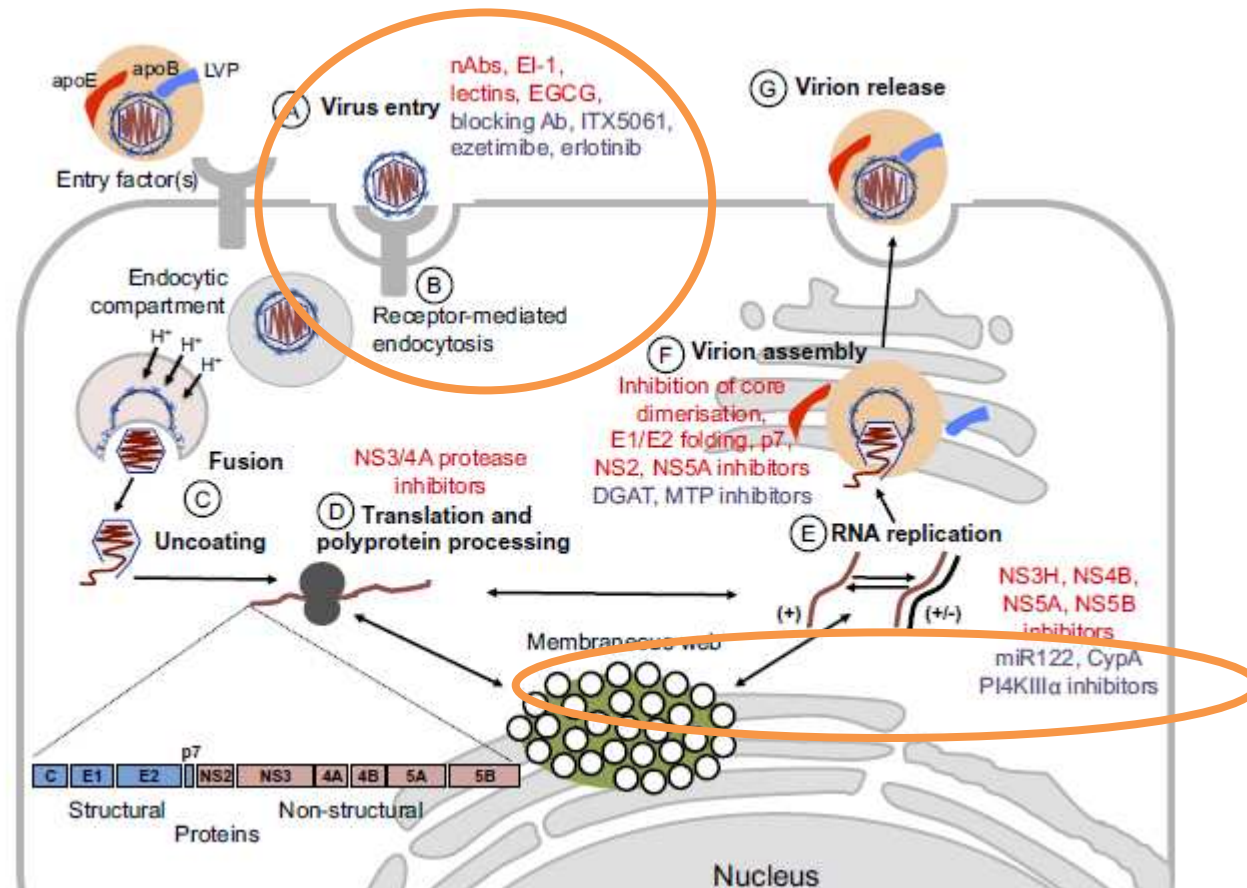
► Cibler le virus et/ou les partenaires cellulaires de multiplication virale

Poss/Dubuisson 2012



► Cibler le virus et/ou les partenaires cellulaires de multiplication virale

Poss/Dubuisson 2012



► Cibler le virus : NS3/4A, NS5B, NS5A, **enveloppe (variable ...)**

► **Intérêt de cibler des facteurs cellulaires :**

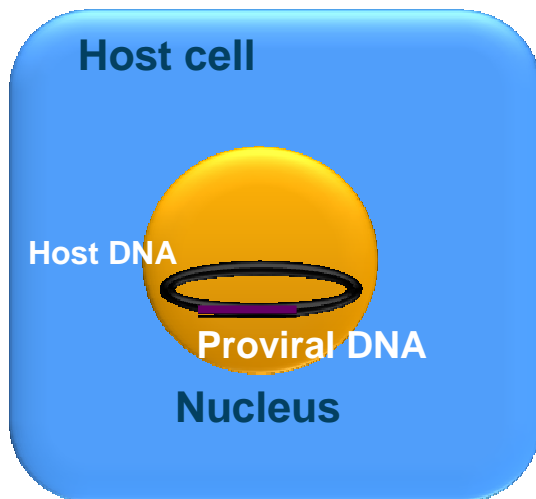
pangénotypique, miR-122/cypA/PI4KIII-alfa

► Comparaison dynamique VHC & autres virus

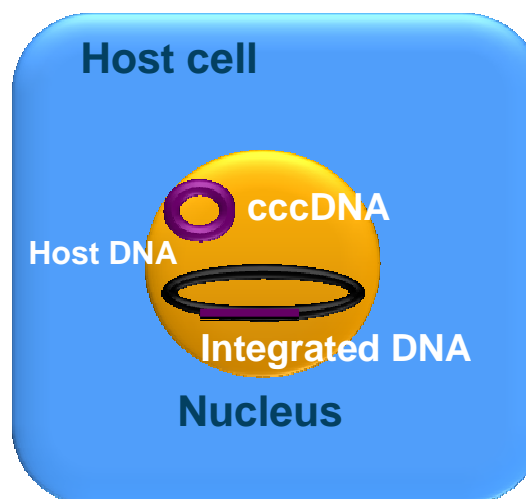
Dynamique rapide et variabilité virale :

10^{10} HIV/j - 10^{12} HCV/j - 10^{12-13} HBV/j

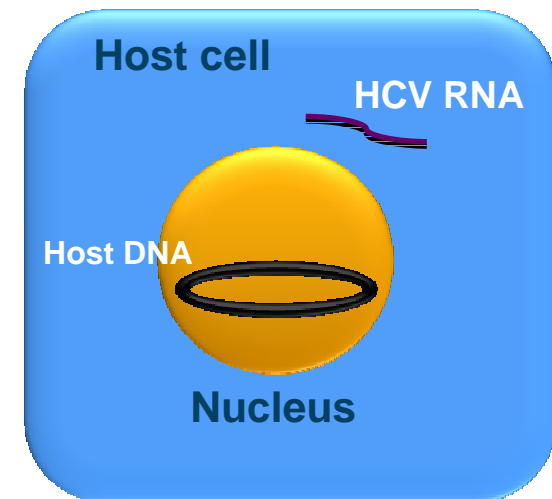
$\frac{1}{2}$ vie des particules libres courte (h); $\frac{1}{2}$ vie des cellules infectées variable



HIV



HBV



HCV

Conclusion : vaccins, optimisation du traitement du VHC

- **Elimination du VHC possible** (immunité difficile, virus variable)
- Progrès des connaissances fondamentales
espoirs de vaccins
et de traitements : cibles multiples

