

VHB - MODELE

## Etude de la dynamique du VHB au cours du traitement par adéfovir

Sylvie Deuffic

Inserm U444 (Paris)

**Biphasic  
clearance  
kinetics of  
hepatitis B  
virus from  
patients  
during  
adefovir  
dipivoxil  
therapy**

Tsiang M.,  
Rooney J.F.,  
Toole J.J.,  
Gibbs C.S.  
Hepatology,  
1999, 29, 6,  
1863-1869

**Un modèle mathématique met en évidence le caractère biphasique de la clairance virale durant le traitement de l'infection à VHB par adéfovir dipivoxil. Cette compréhension de la dynamique virale sous traitement peut guider les stratégies thérapeutiques.**

Les sujets atteints d'hépatite chronique B sont à risque de développer une cirrhose et un hépatocarcinome. Le traitement de ces patients vise à inhiber la réplication virale et/ou à augmenter la réponse immunitaire. Les essais thérapeutiques offrent la possibilité d'analyser la dynamique virale du VHB, en ajustant les solutions d'un modèle à des mesures de marqueurs viraux, collectées chez les patients au cours de l'essai. Pour le VIH, des modèles mathématiques ont permis la réalisation d'études quantitatives, visant à estimer des paramètres de la cinétique du

virus et des cellules du système immunitaire *in vivo*. Ces études ont montré que le VIH persiste et se réplique à un taux élevé à toutes les phases de l'infection, induisant une forte hétérogénéité génétique de la population virale. Ces études ont mis en évidence un turnover très élevé du VIH (1,2), induisant la génération rapide de diversité virale et un possible échappement du virus aux traitements antirétroviraux. Le fait que certaines mutations du virus confèrent une résistance aux traitements antirétroviraux a été pris en compte dans le processus de développement de nouvelles molécules.

La compréhension de la dynamique virale sous traitement permet de guider les stratégies thérapeutiques. La dynamique de l'infection à VHB a été analysée précédemment chez des patients traités par lamivudine (3). La conclusion principale était l'absence de résistance du VHB au traitement. Le même modèle est repris et adapté aux données de patients traités par adéfovir dipivoxil.

Tsiang et coll. ont adapté le modèle de Nowak et coll. (3) de la cinétique virale du VHB *in vivo* à l'analyse de la charge virale de patients traités par adéfovir dipivoxil. Quinze patients porteurs chroniques du VHB ont reçu 30 mg/j par voie orale d'adéfovir dipivoxil pendant 12 semaines. A l'entrée, ces patients ont tous une charge virale supérieure à  $2 \times 10^7$  copies/ml, des niveaux d'ALAT supérieurs à 93 IU/l, une atteinte du foie compensée, et n'ont reçu aucun traitement anti-VHB durant les 6 derniers mois. Les échantillons de sang ont été recueillis durant et après le traitement.

Les données de 10 patients (8 hommes, 2 femmes, âgés en moyenne de 39 ans) ont pu être utilisées pour modéliser la cinétique de clairance virale durant le traitement par adéfovir dipivoxil. Un modèle simple d'étude de l'interaction entre virus et cellules hôtes a été appliqué aux données. Ce modèle met en interaction trois populations : la population de cellules non infectées,  $x$ , celle de cellules infectées (qui produisent du virus),  $y$ , et celle de virus libre,  $v$ . Trois équations différentielles décrivent la variation temporelle de chacune des populations impliquées dans le processus :

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \lambda - \delta x - bvx \\ \frac{dy}{dt} &= bvx - \alpha y \\ \frac{dv}{dt} &= ky - \mu v\end{aligned}$$

Quatre éléments sont principalement identifiés dans

l'interaction :

- la production de virus libre par les cellules infectées, à un taux  $ky$  par unité de temps;
- l'infection de cellules par le virus libre, à un taux, proportionnel à la quantité de virus et de cellules non infectées, égal à  $bvx$  par unité de temps;
- la clairance du virus libre, à un taux égal à  $uv$  par unité de temps, résultant par exemple de la fixation et l'entrée du virus dans les cellules, ou de l'élimination du virus par la réponse immunitaire;
- l'élimination de cellules infectées, directement par le virus ou par la réponse immunitaire, ou selon d'autres processus (apoptose...), à un taux égal à  $ay$  par unité de temps.

De plus, des cellules non infectées (cibles) arrivent dans le sang à un taux constant  $l$  selon un mécanisme de production de nouvelles cellules, et meurent en quantité  $dx$  par unité de temps.

Dans une version préalable, appliquée aux données de patients traités par lamivudine, ce modèle supposait que le traitement pouvait bloquer la production de nouvelles particules virales par les cellules infectées ( $k=0$ ) et aussi la génération de nouvelles cellules infectées ( $b=0$ ). Les solutions du système d'équations traduisaient ainsi une diminution exponentielle du nombre de particules virales et de cellules infectées :

$$y(t) = y_0 e^{-at} \text{ (i)}$$

$$v(t) = v_0 e^{-ut} \text{ (ii)}$$

$y_0$  et  $v_0$  correspondent respectivement aux cellules infectées et au virus libre présents au début du traitement ( $t=0$ ). La représentation de ces deux fonctions en échelle semi-log donne deux droites de pentes respectives  $-a$  et  $-u$ . Comme la charge virale des patients traités par lamivudine ne décroît pas de façon strictement exponentielle, un facteur d'efficacité  $\rho$  a été introduit pour permettre une inhibition incomplète :

$$v(t) = (1-\rho)v_0 + \rho v_0 e^{-ut} \text{ (iii)}$$

où  $0 \leq \rho \leq 1$  : si  $\rho = 1$ ,  $v(t) = v_0 e^{-ut}$  et l'inhibition est de 100% et si  $\rho = 0$ ,  $v(t) = v_0$  et l'inhibition est de 0%.

Pour simplifier, Nowak et coll ont supposé que le nombre

de cellules infectées,  $y$ , reste relativement constant (c'est-à-dire une valeur de  $a$  proche de 0), ce qui est valide au début du traitement, mais ne l'est plus par la suite. Ainsi, l'application de l'équation (iii) aux données de patients traités par adéfovir dipivoxil ne permettait pas d'ajuster la décroissance de la charge virale sur toute la période observée. En effet, représentée en échelle semi-log, la charge virale présentait une 1ère phase linéaire, suivie non pas d'une seconde phase qui se stabilise, mais également d'une phase linéaire avec une pente non nulle, de valeur absolue plus faible que celle de la 1ère phase. Le modèle a donc été révisé afin d'expliquer le comportement biphasique de la décroissance de la charge virale.

A moins que deux populations de virus ayant des taux de clairance différents soient impliquées (ce qui est invraisemblable d'après les connaissances acquises sur le VHB), la meilleure façon de respecter le comportement biphasique de clairance virale est de rejeter l'hypothèse que le nombre de cellules infectées reste constant et de retenir le modèle de base qui suppose une inhibition complète des cellules infectées ( $b=0$ ) et une inhibition incomplète du virus sous traitement, avec  $(1-\varepsilon)ky$  le taux de production virale durant l'inhibition et  $0 \leq \varepsilon \leq 1$ . Les cellules infectées sont à nouveau décrites par l'équation (i). En supposant un équilibre du système avant l'initiation du traitement, la quantité de virus libre produite par les cellules infectées est égale à celle éliminée ( $dv/dt = 0$ ), et le processus d'infection de nouvelles cellules est compensé par l'élimination des cellules infectées ( $dy/dt = 0$ ), soit  $kv_0 = uv_0$ . L'équation décrivant le virus devient :

$$v(t) = v_0 e^{-ut} + (e^{-at} + e^{-ut}) (1-\varepsilon) uv_0 / (u-a) \quad (\text{iv})$$

Cette dernière équation a permis d'ajuster les données de charge virale des patients sous adéfovir dipivoxil, laquelle est caractérisée par une phase initiale rapide de clairance du virus libre présent au début du traitement, représentée par  $v_0 e^{-ut}$ , suivie d'une seconde phase plus lente de clairance de la production de nouveau virus résiduel, résultat de l'inhibition incomplète, représentée par  $(e^{-at} + e^{-ut}) (1-\varepsilon) uv_0 / (u-a)$ .

L'ajustement de la fonction de décroissance virale aux données observées permet l'estimation des paramètres  $v_0$ ,  $\varepsilon$  et  $a$ , par une analyse de régression non linéaire. Ces

paramètres permettent ensuite de calculer :

- les demi-vies du virus libre et des cellules infectées,  $\ln 2/u$  et  $\ln 2/a$  ;
- les durées de vie moyennes du virus libre et des cellules infectées,  $1/u$  et  $1/a$  ;
- le turnover quotidien du virus libre et des cellules infectées, défini comme le pourcentage de réduction quotidienne ;
- le temps moyen de génération virale,  $t$ , défini comme le temps depuis la libération d'un virion jusqu'à ce qu'il infecte une autre cellule et cause la libération d'une nouvelle génération de particules,  $1/u+1/a$  ;
- la production totale de virion plasmatique par jour,  $uv_0 \times$  volume de plasma.

Le modèle révisé de Tsiang et coll. (iv) permet d'ajuster parfaitement les données de charge virale de patients sous adéfovir dipivoxil sur toute la période observée. Les estimations des paramètres sont obtenues pour chaque patient et les moyennes sont comparées à celle obtenues par Nowak et coll.

L'efficacité de l'inhibition de la production virale,  $\varepsilon$ , est estimée en moyenne à 0,993, ce qui signifie que 0,7% seulement de production virale persiste durant le traitement par adéfovir dipivoxil. Nowak et coll. ont rapporté une persistance de 3% ( $\rho = 0,97$ ) de la production virale chez les patients sous lamivudine. Des simulations de différentes valeurs pour  $\varepsilon$ , avec  $u$  et  $a$  constants, ont été obtenues pour montrer son impact sur la dynamique de clairance virale. Ce paramètre affecte le temps nécessaire pour réduire la charge virale à 1 copie/ml. En particulier, l'évolution de la virémie plasmatique pour une efficacité de 100% est qualitativement différente de celles obtenues pour des valeurs inférieures, même très élevées (99,99%).

La clairance du virus libre est le processus le plus rapide, reflétée par la 1ère phase de décroissance virale. Le taux de clairance virale,  $u$ , est estimé en moyenne à 0,65 jour<sup>-1</sup>, correspondant à une demi-vie de 1,1 jour ( $\ln 2/u$ ) comparable à la valeur de 1,0 jour obtenue par Nowak et coll.

L'élimination des cellules infectées est le processus le plus lent, reflétée par la 2e phase de décroissance virale, due à une production virale résiduelle durant le traitement. Le

taux d'élimination des cellules infectées,  $a$ , est estimé en moyenne à  $0,043 \text{ jour}^{-1}$ , correspondant à une demi-vie de 16 jours ( $\ln 2/a$ ). Nowak et coll. ont obtenu le même résultat avec une méthode différente qui était de comparer les taux de production virale avant et après le traitement.

La durée de vie moyenne du virion ( $1/u$ ) et des cellules infectées ( $1/a$ ) est respectivement de 36,9 heures et de 23,3 jours, correspondant à un temps moyen de génération virale de 24,8 jours. La cinétique du VHB montre quelques différences avec le VIH et le VHC. Le turnover du VHB est beaucoup plus faible que ceux du VIH et du VHC, impliquant un taux de mutations du VHB moins important. La résistance du VHB à un traitement est donc moins rapide et moins fréquente qu'avec le VIH et le VHC. De plus, le turnover quotidien des cellules infectées par le VHB est aussi plus faible (2,3% - 6,2%) que ceux du VHC (13% - 25%) et du VIH (38%). Comme 5 à 40% des hépatocytes des patients atteints d'une hépatite chronique B peuvent être infectés, un turnover de 6,2% des cellules infectées signifie qu'entre 0,3% et 2,5% des hépatocytes sont tués chaque jour et doivent être remplacés, correspondant à 109 cellules chaque jour. Cette importante activité cellulaire d'élimination et de régénération – quatre fois plus importante pour le VHC – est vraisemblablement la force motrice pour le développement du carcinome hépatocellulaire. Le déclin rapide et maintenu de la charge virale plasmatique est dépendant de l'efficacité de l'inhibition de la production virale, déterminée par la dose et le potentiel du traitement antirétroviral. En l'absence d'inhibition complète de la production virale, l'élimination complète du virus et la réduction du risque de cirrhose et d'hépatocarcinome vont dépendre de la décroissance des cellules infectées.

Cette analyse mathématique a permis d'expliquer la nature biphasique de la décroissance virale plasmatique dans l'infection à VHB durant le traitement par adéfovir dipivoxil, et de quantifier l'efficacité de cet agent antiviral dans l'inhibition de la production virale. Cependant, cette étude suppose un équilibre entre production et élimination du virus avant le traitement, qui reste à vérifier. Les résultats dépendent étroitement des hypothèses faites, d'où la nécessité d'étudier leur sensibilité à ces hypothèses. Les mesures faites dans cette étude et dans les précédentes se sont limitées au compartiment sanguin. Même si le sang semble refléter correctement l'équilibre général, la dynamique virale pourrait être très différente

dans les tissus contenant le plus de population de virus  
comme le foie.

---

1 - Nowak MA, Anderson RM, McLean AR et al.

" Antigenic diversity thresholds and the development of AIDS "  
Science, 1991, 254, 963-969

2 - Wei X, Gosh SK, Taylor ME et al.

" Viral dynamics in HIV-1 infection "  
Nature, 1995, 373, 117-122

3 - Nowak MA, Bonhoeffer S, Hill AM et al.

" Viral dynamics in hepatitis B virus infection "  
Proc Natl Acad Sci USA, 1996, 93, 4398-4402