

# Ribavirine & VHC

**Stéphane Chevalier**

**Centre National de Référence des Hépatites  
Viraux B, C et delta  
Laboratoire de Virologie & INSERM U955  
Hôpital Henri Mondor  
Université Paris-Est  
Créteil, France**



# Liens d'Intérêts

- **Bourses/contrats de recherche** : Gilead Sciences
- **Conferences/Consultant** : Gilead Sciences, Abbvie, Abbott Diagnostics, Hologic, Bristol-Myers Squibb, Merck Sharp and Dohme, Cepheid, Vela Diagnostics

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Plan

- **Introduction**
- **Impact de la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C**
- **Mécanismes d'action antivirale de la ribavirine**

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Ribavirine & VHC

# INTRODUCTION

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Le “Fardeau” de l’Hépatite C

- **Environ 71 millions de porteurs chroniques dans le monde**

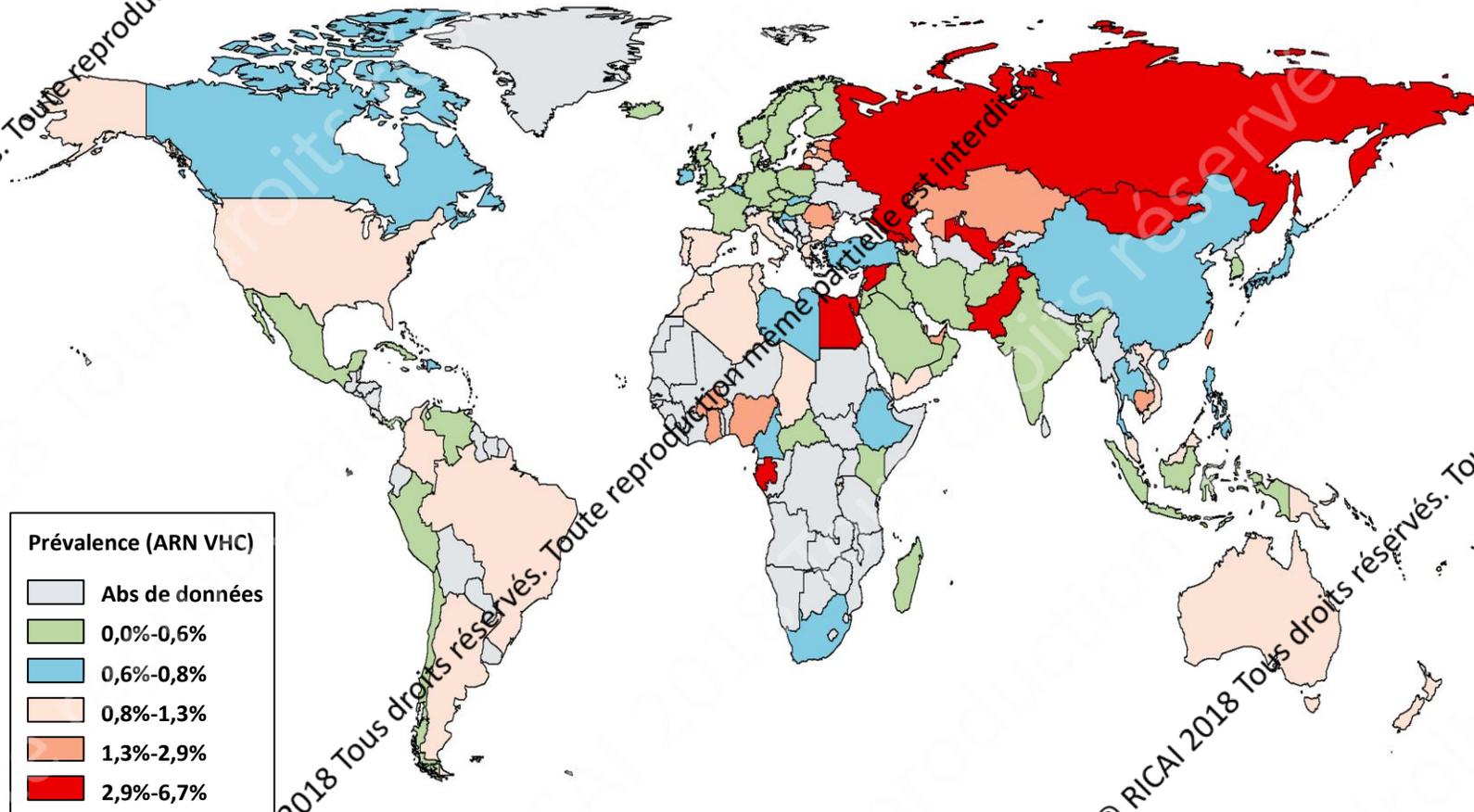
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Hépatite C : Une Epidémie Mondiale

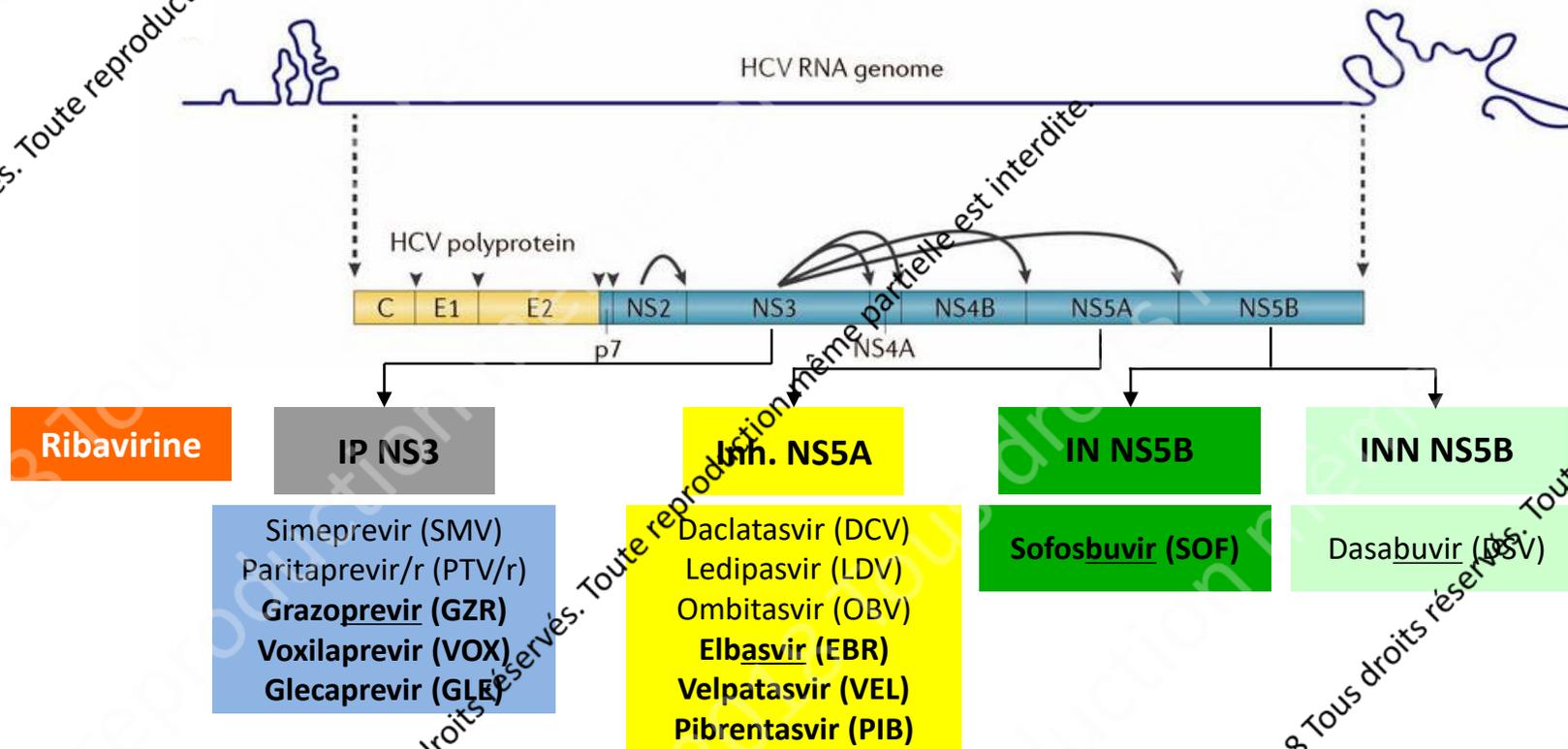
~ 71 millions d'individus (1%)



# Le “Fardeau” de l’Hépatite C

- **Environ 71 millions de porteurs chroniques dans le monde**
- **Plus de 700 000 décès dans le monde chaque année**
- **Jusqu’à 50% des sujets séropositifs ignorent leur statut**
- **Traitements efficaces et bien tolérés désormais disponibles**

# Traitements Disponibles en Europe

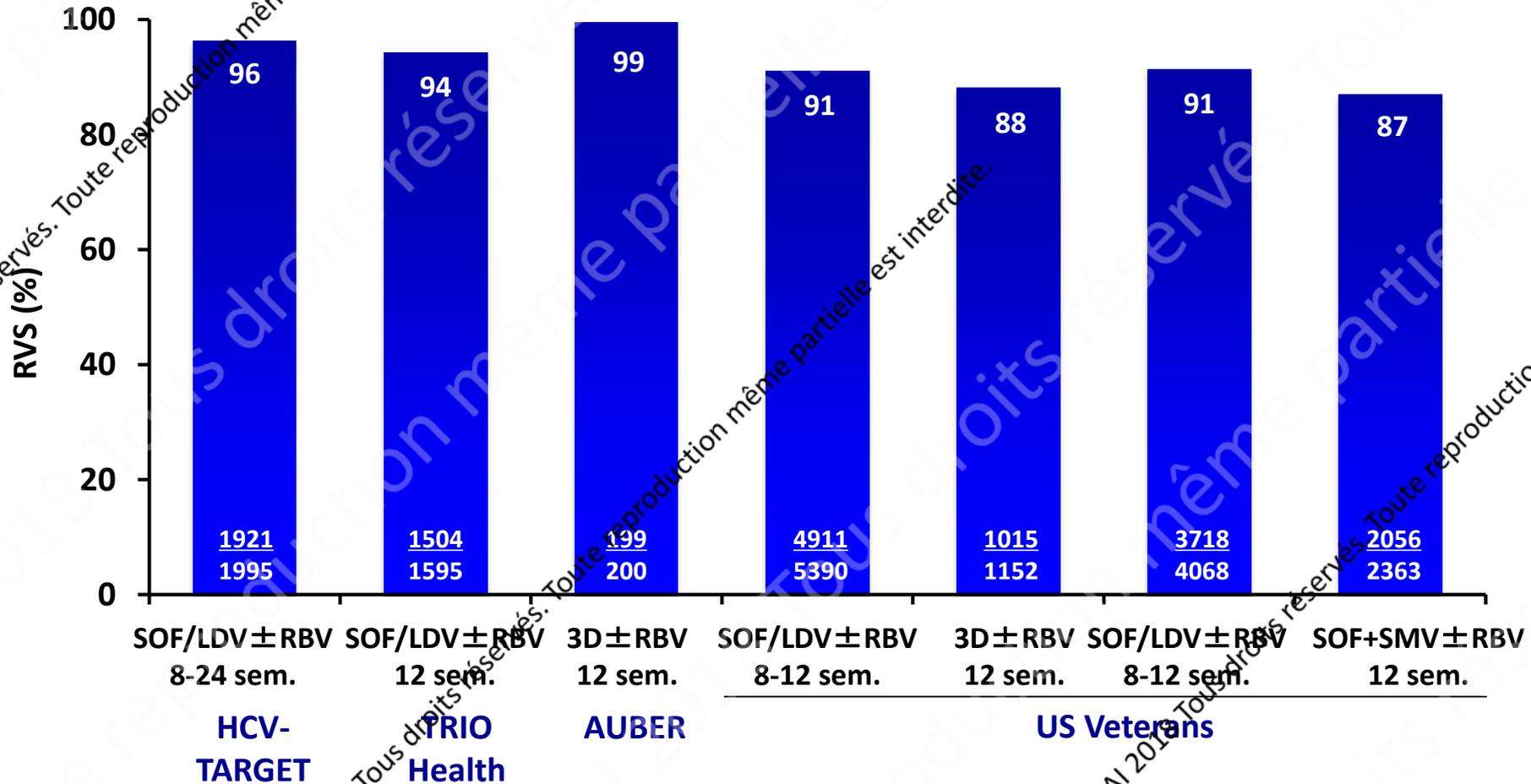


© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

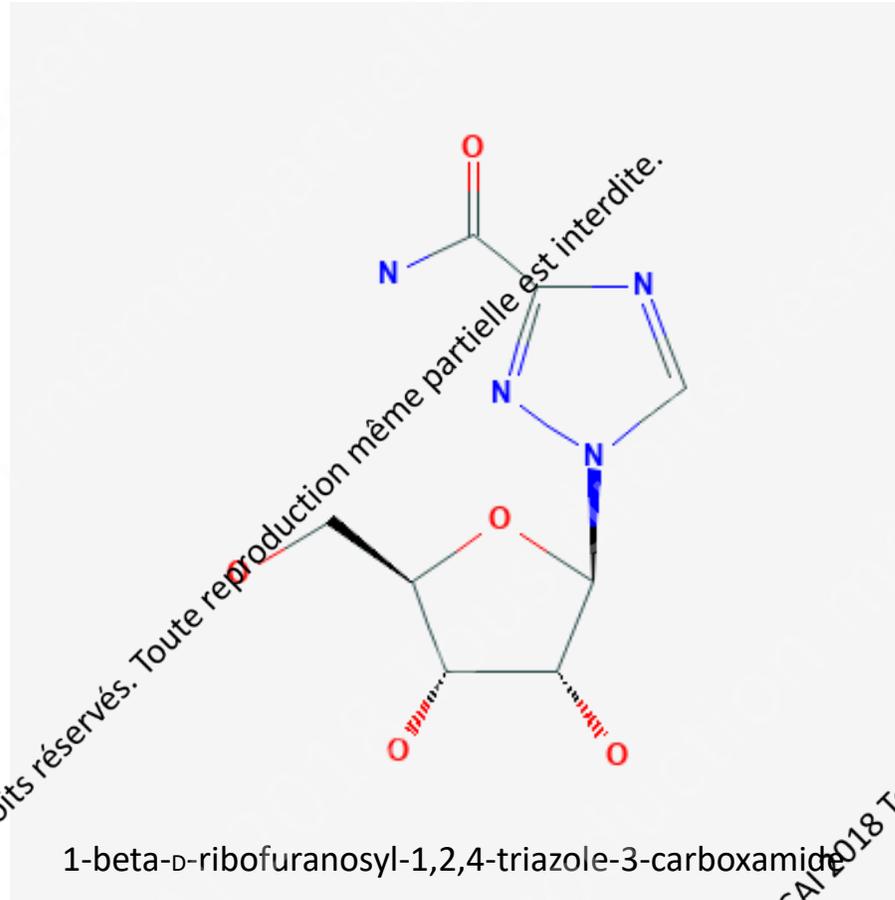
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Taux de RVS Impressionnants ! (GT1, "Vraie vie")



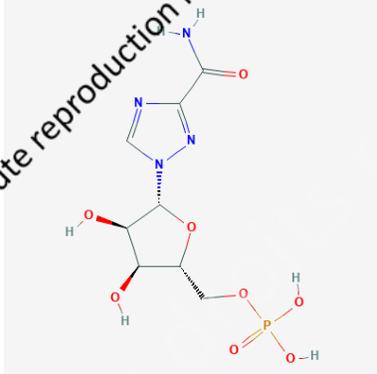
Terrault et al., Gastroenterology 2016;151(6):1131-1140. Tapper et al., J Viral Hepat 2017;24(1):22-27; Flisiak et al., Aliment Pharmacol Ther 2016;44(9):946-951; Backus et al., Aliment Pharmacol Ther 2016;44(4):400-10; Backus et al., Hepatology 2016;64(2):405-14; McCombs et al., EASL 2016;abstract LB510.

# Ribavirine

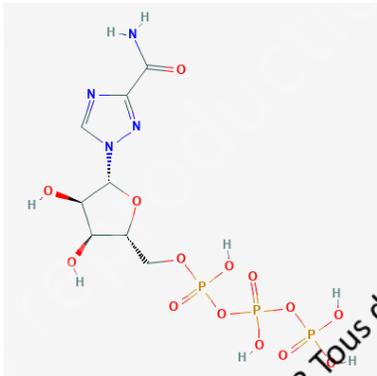


# Ribavirine

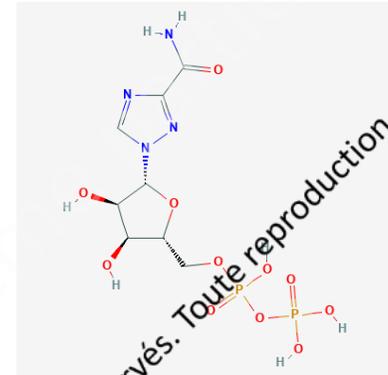
Ribavirin 5'-monophosphate



Ribavirin 5'-diphosphate



Ribavirin 5'-triphosphate



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Ribavirine

- **Analogue nucléosidique de la guanosine**

- Découvert en 1972

- **Large spectre antiviral**

- *In vitro* : nombreux virus à ARN et virus à ADN

- *In vivo* : VRS, virus responsables de fièvre hémorragique, VHE et VHC

- **Mécanismes d'action antivirale**

- Variables selon le virus

- Variables selon le type cellulaire

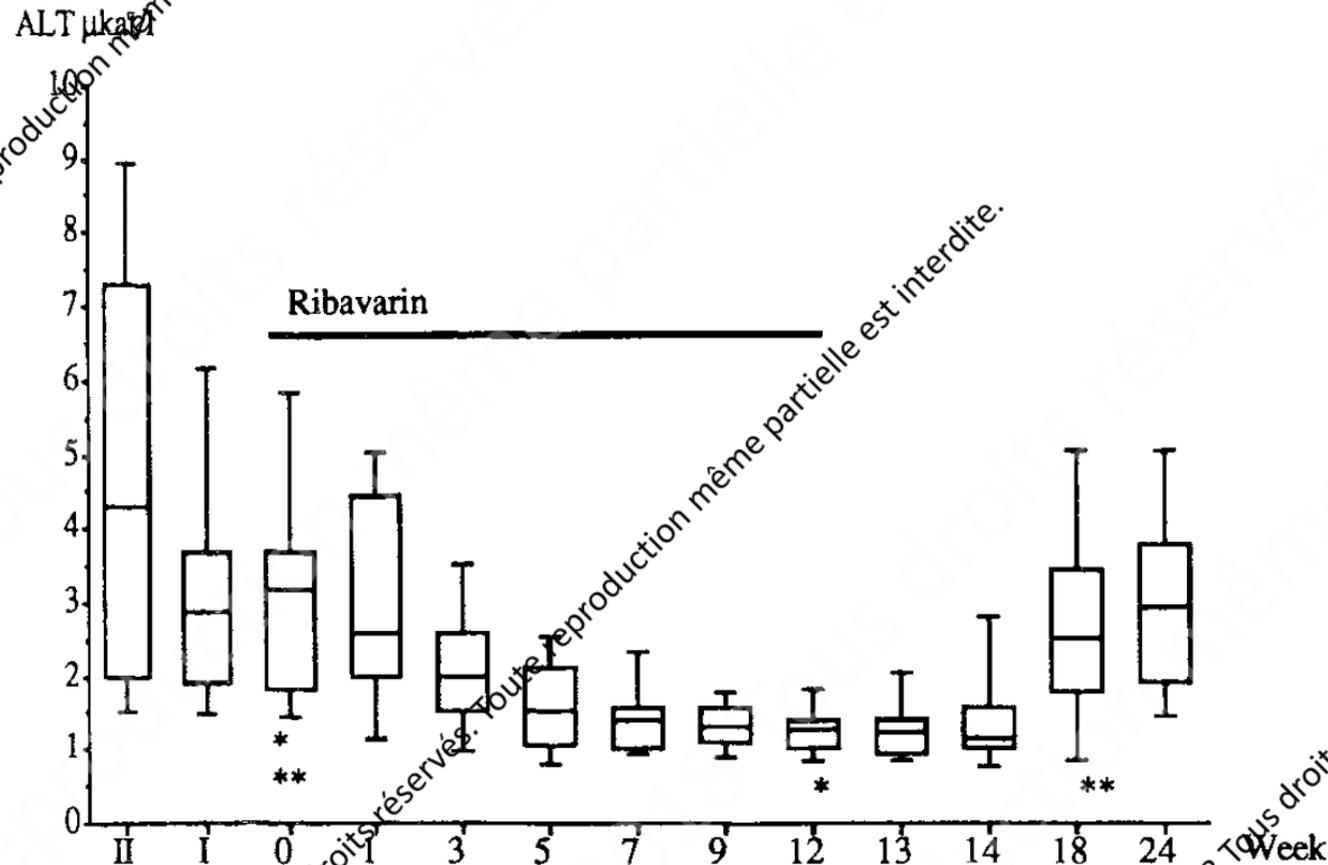
# Etapes Clés de la Ribavirine

---

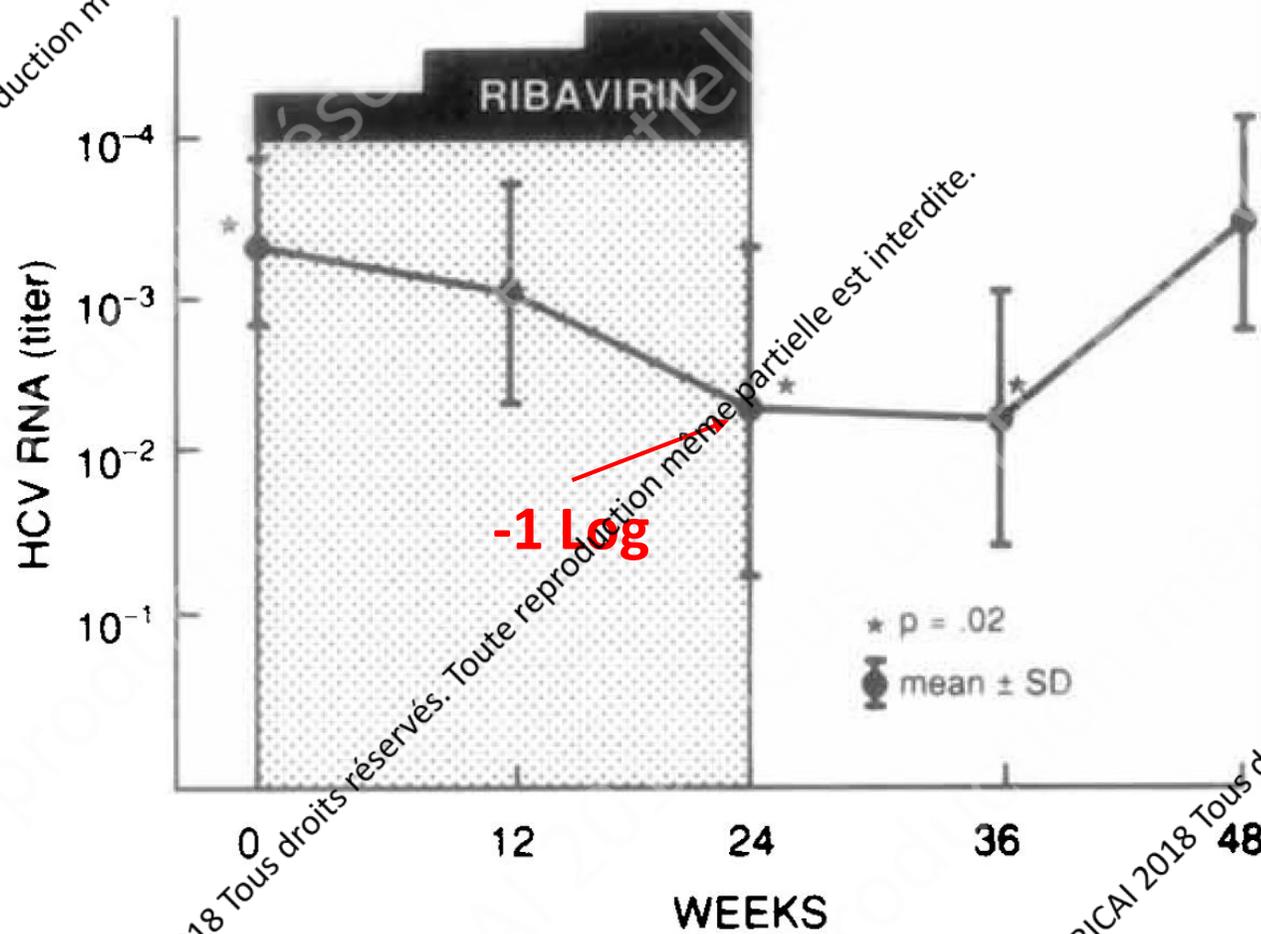
<b>1972</b>	<b>Découverte de la ribavirine</b>
<b>1986</b>	<b>Autorisation (FDA) pour le traitement de l'infection à VRS</b>
<b>1991</b>	<b>Première utilisation en monothérapie dans l'hépatite C</b>
<b>1994</b>	<b>Première utilisation en combinaison avec l'IFN dans l'hépatite C</b>
<b>1999</b>	<b>Autorisation (EMA) pour le traitement de l'hépatite C en combinaison avec l'IFN (1998 – FDA)</b>
<b>2001</b>	<b>Autorisation (EMA) pour le traitement de l'hépatite C en combinaison avec l'IFN pégylé (2001 – FDA)</b>
<b>2004</b>	<b>Premier générique disponible aux Etats-Unis</b>
<b>2009</b>	<b>Premier générique disponible en Europe</b>
<b>2011</b>	<b>Autorisation (EMA) pour le traitement de l'hépatite C en combinaison avec l'IFN pégylé et un DAA (antiprotéase) (2009 – FDA)</b>

---

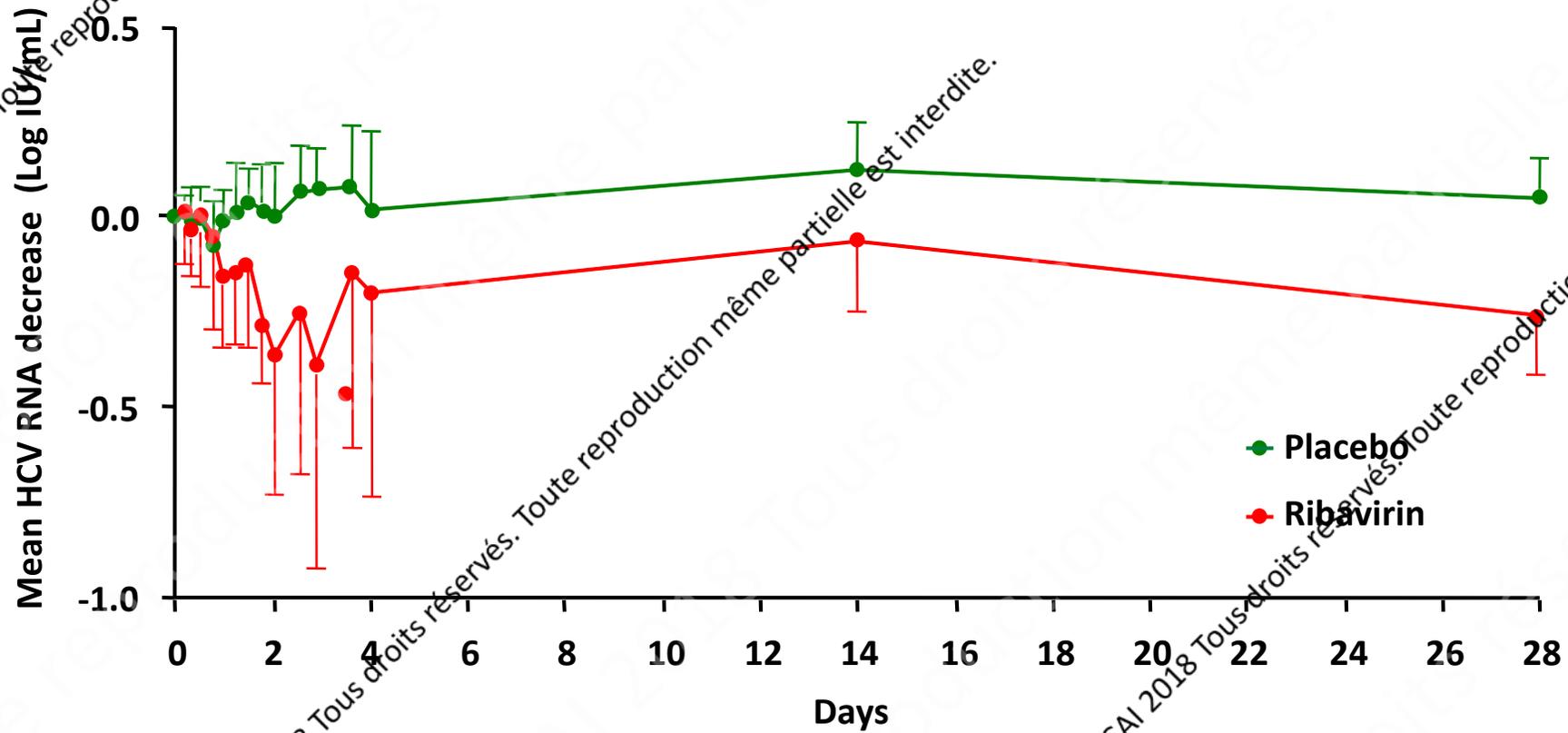
# Etude Pilote : Effet de la Ribavirine sur les ALATs



# Etude Pilote : Effet de la Ribavirine sur l'ARN VHC



# Effet de la Ribavirine sur l'ARN VHC



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

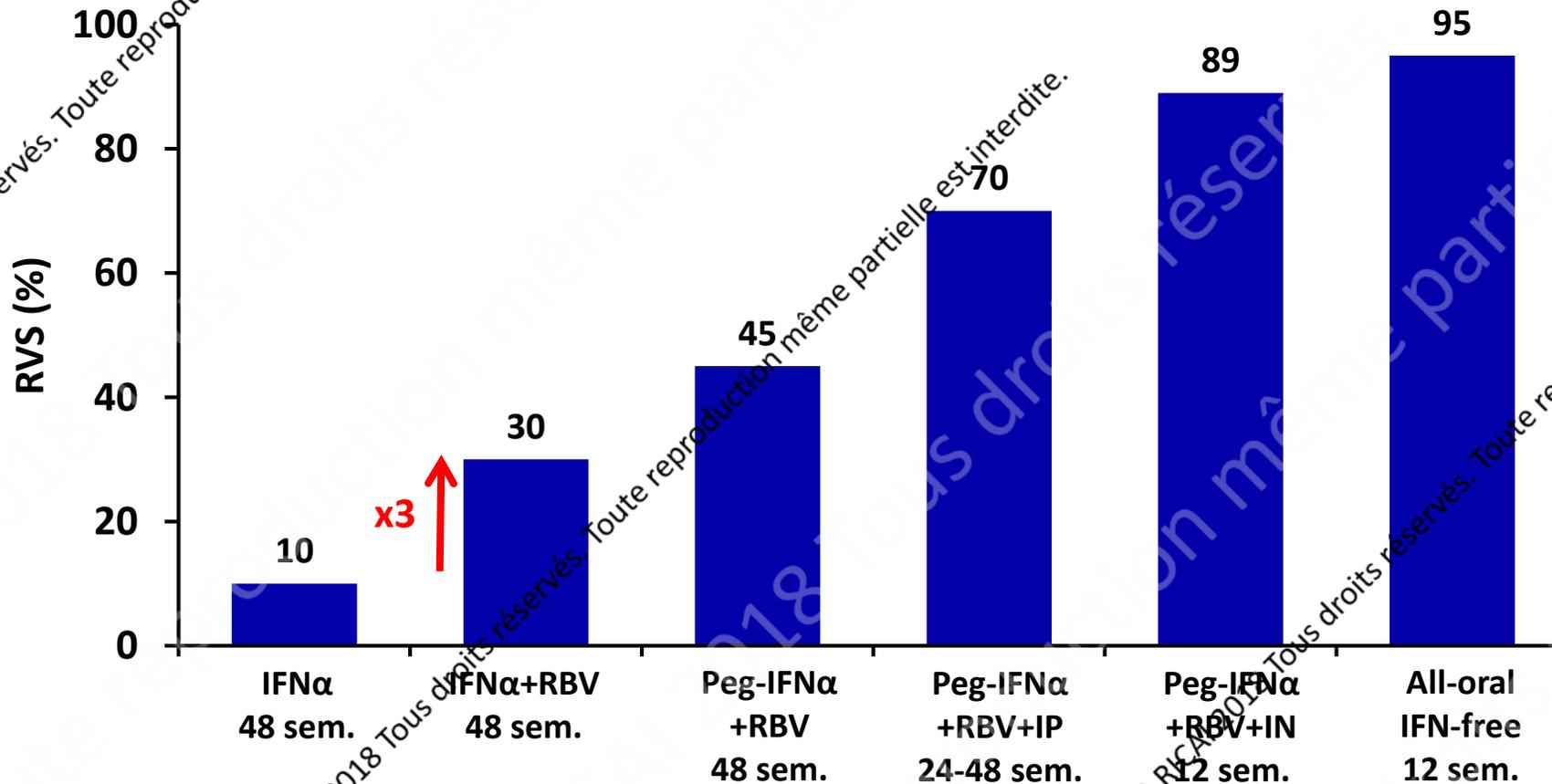
Ribavirine & VHC

# IMPACT DE LA RIBAVIRINE DANS LE TRAITEMENT DE L'HÉPATITE C

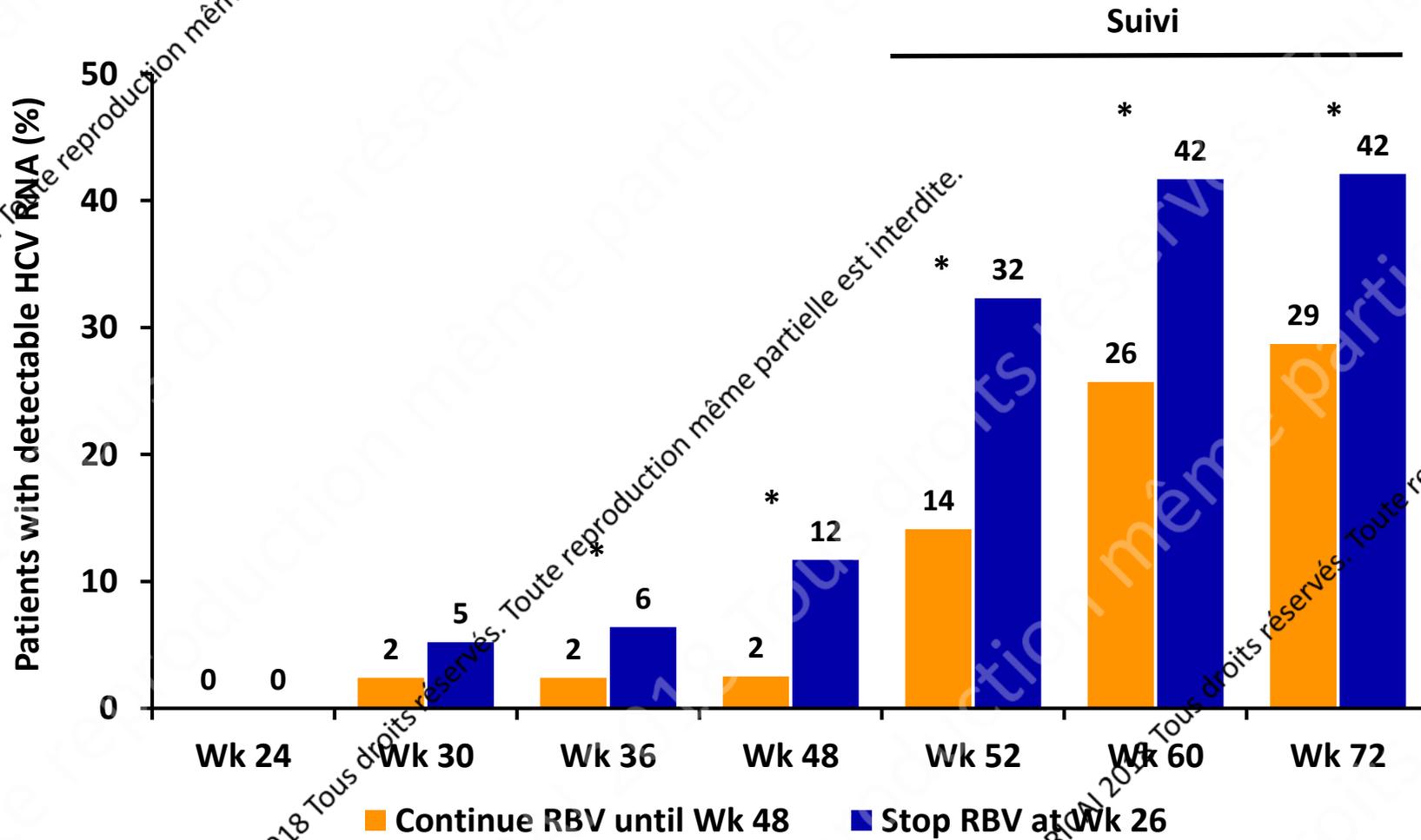
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Impact de la Ribavirine sur le Taux de Guérison

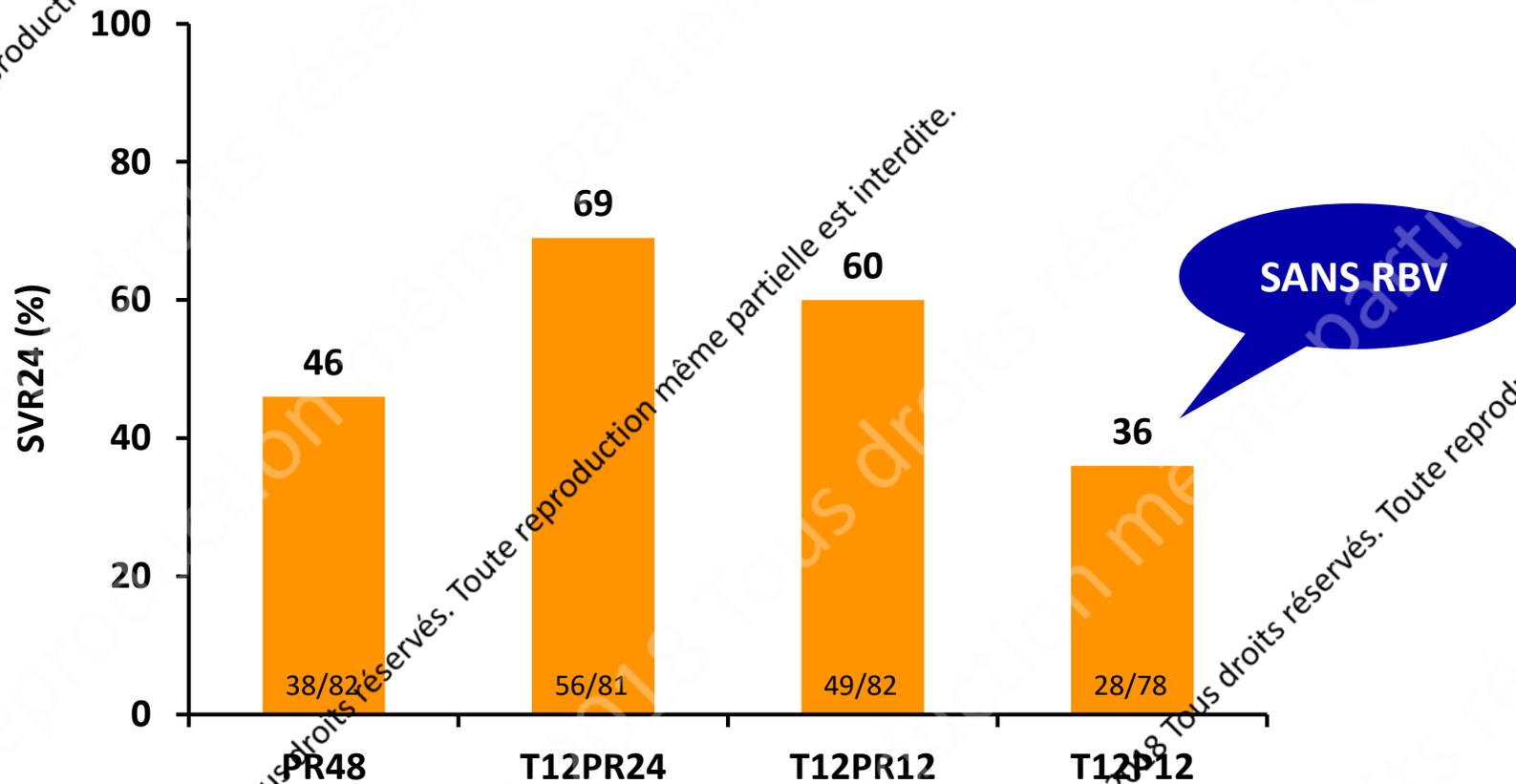


# La Ribavrine Prévient les Echecs



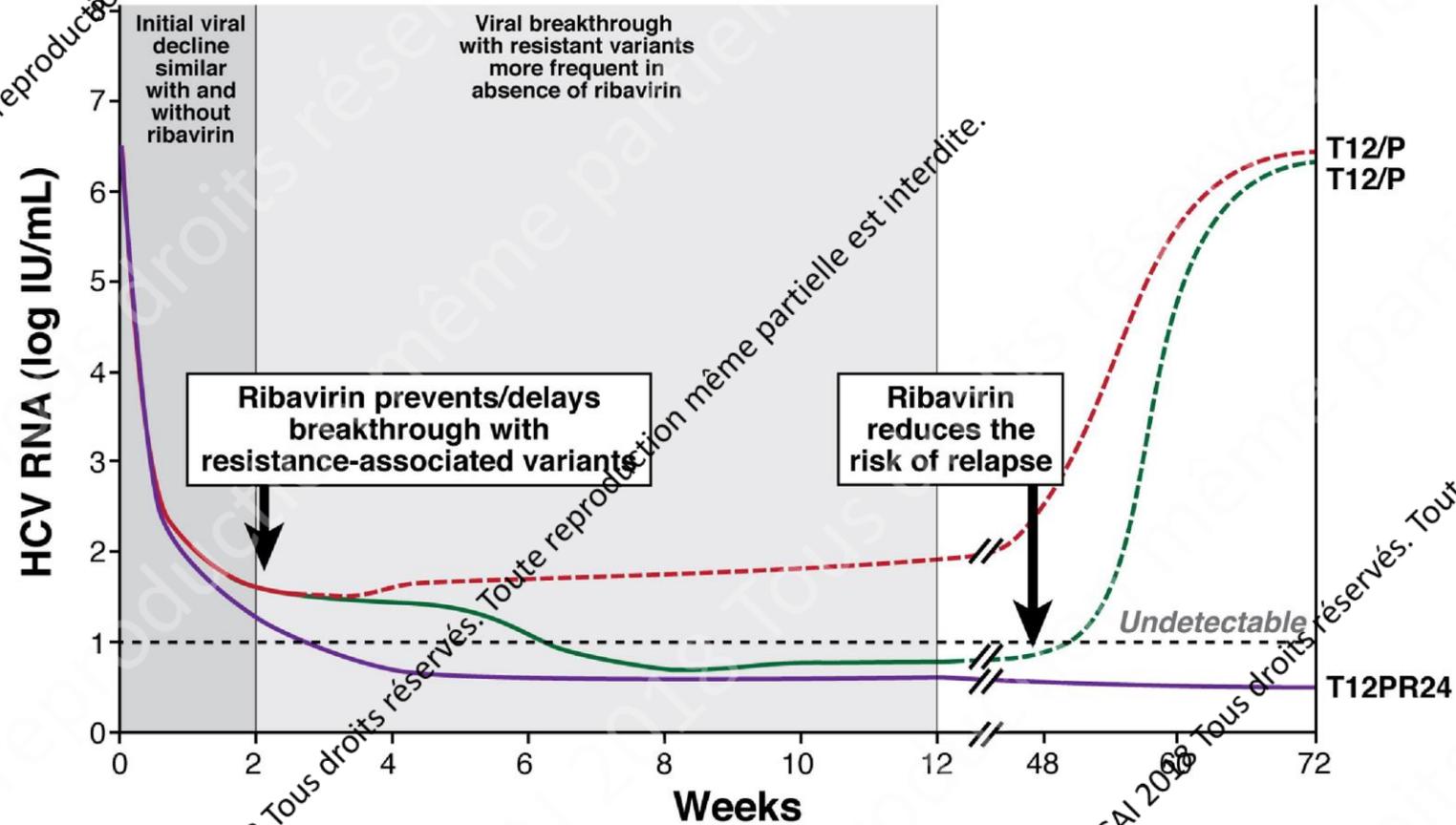
# La Ribavirine Prévient les Echecs

## Essai PROVE-2



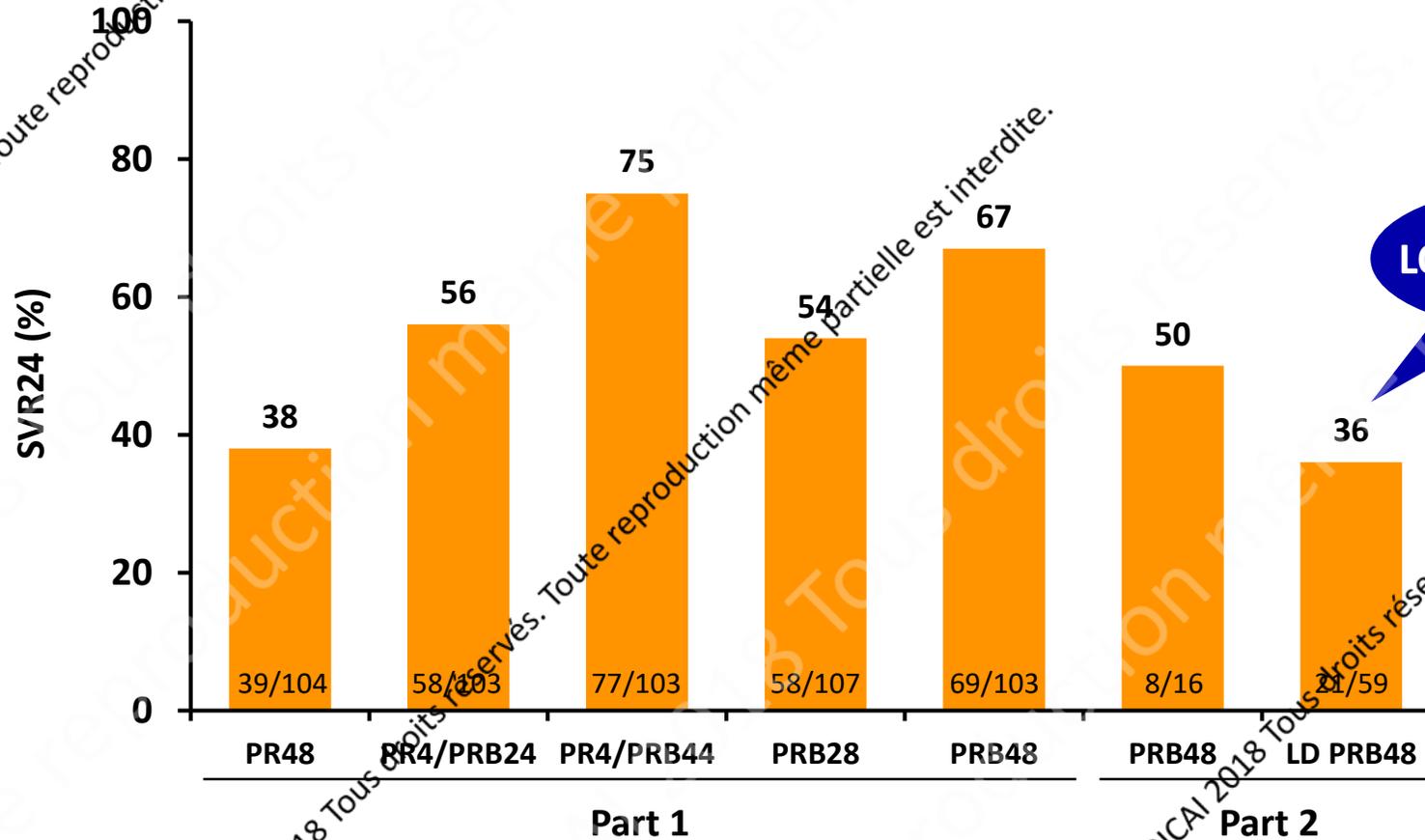
# La Ribavirine Prévient les Echecs

## Essai PROVE-2



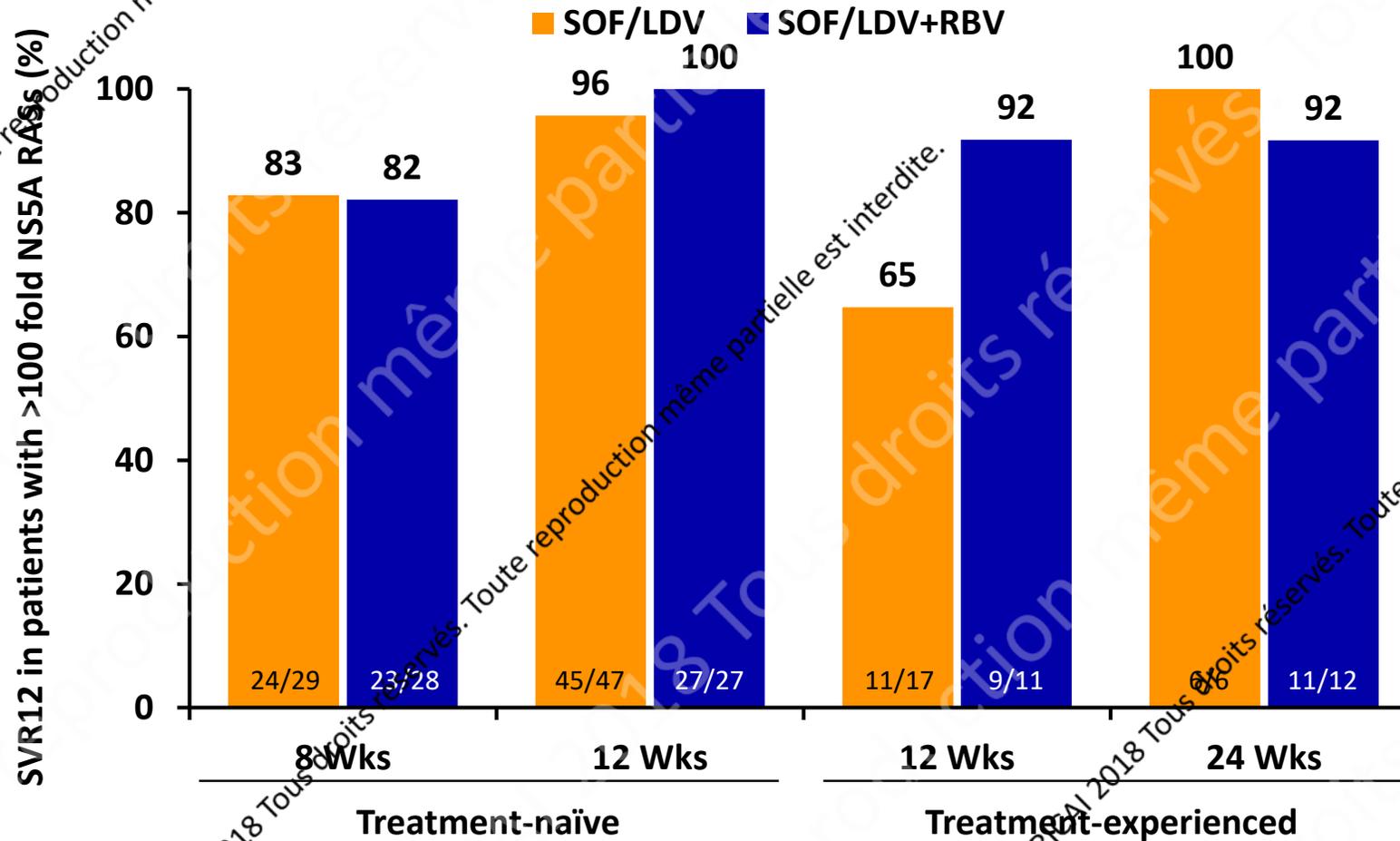
# La Ribavirine Prévient les Echecs

## Essai SPRINT-1



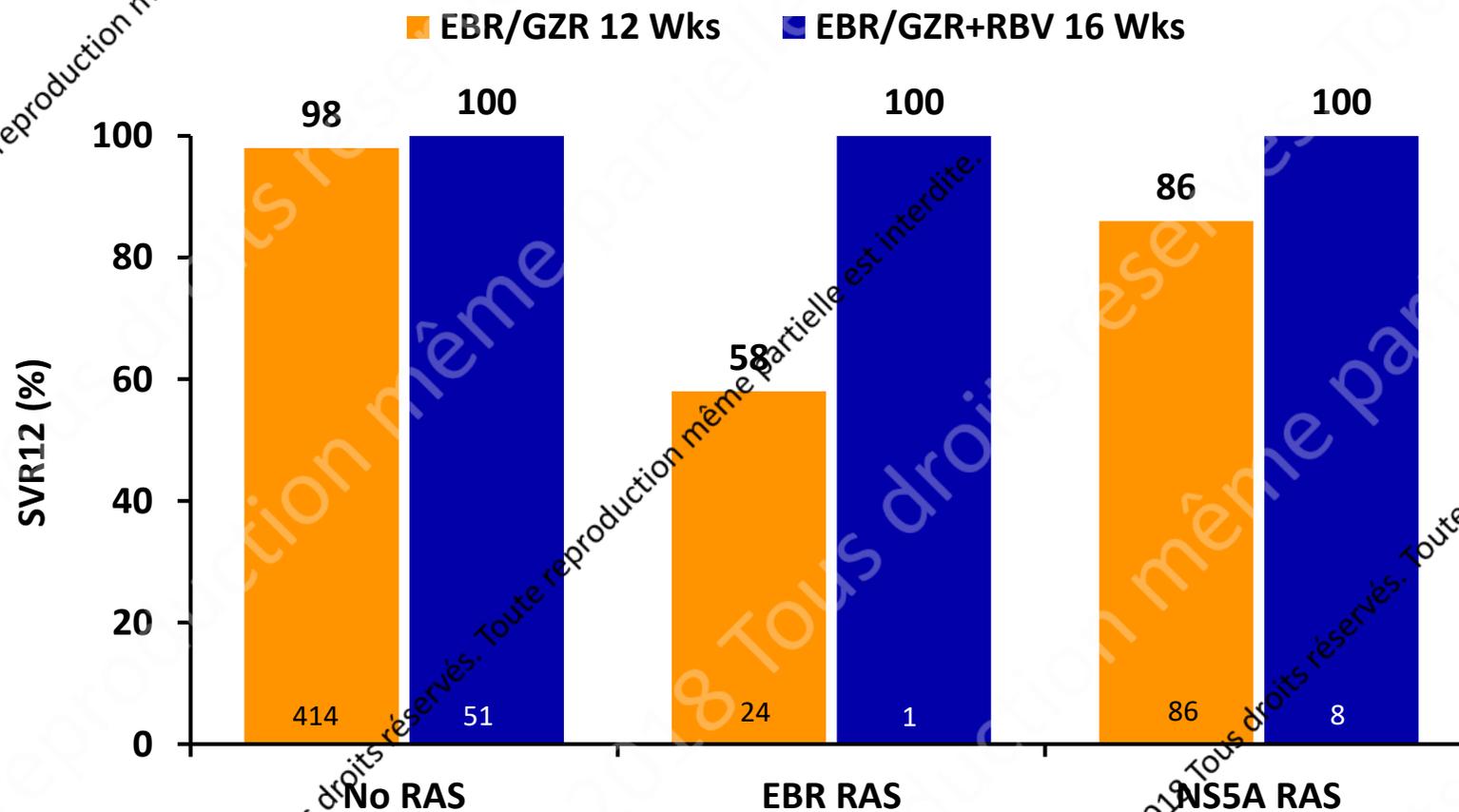
# La Ribavrine Prévient la Résistance

## SOF/LDV ± RBV



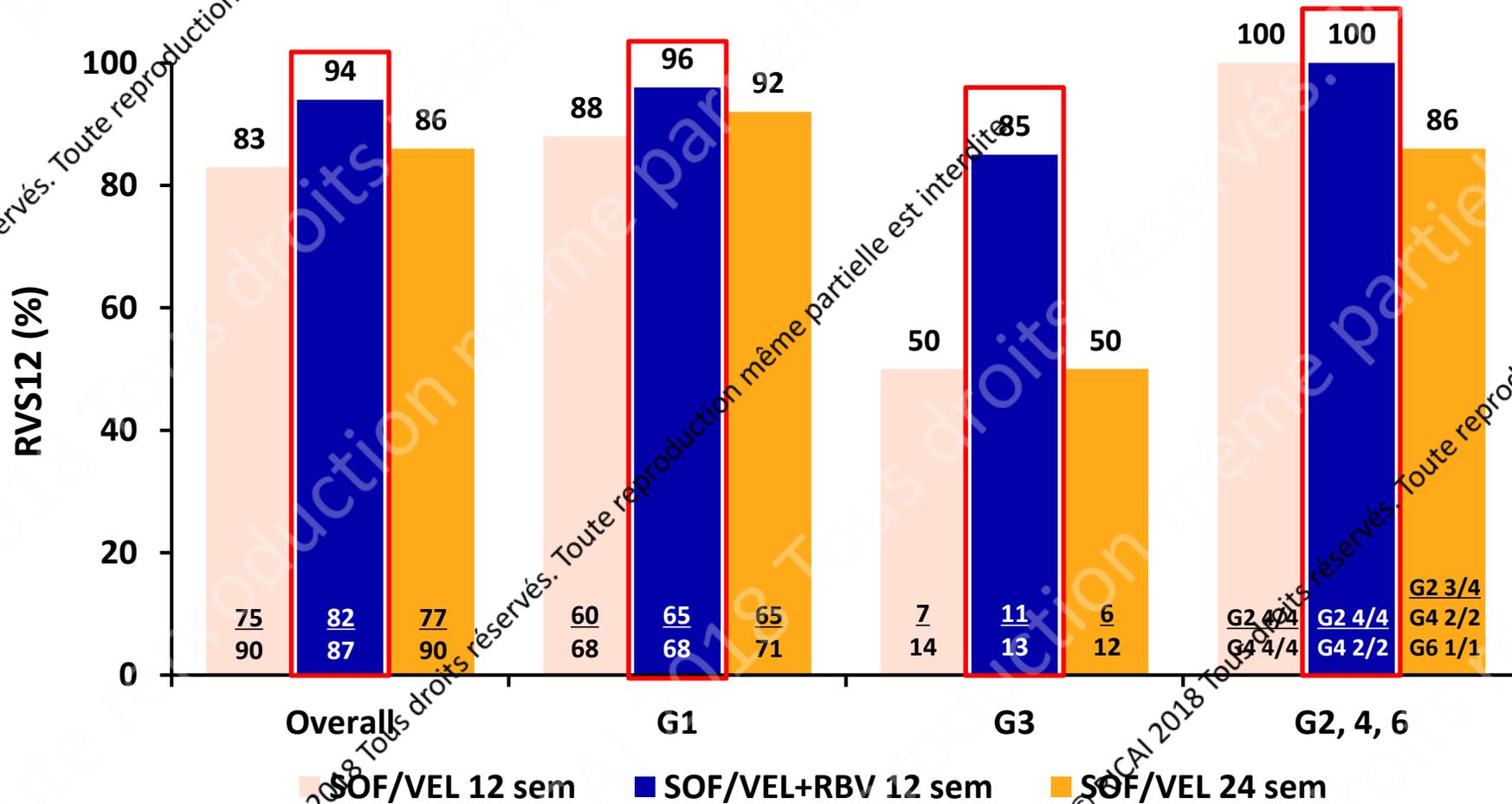
# La Ribavrine Prévient la Résistance

## ELB/GZR ± RBV



# La Ribavirine Prévient la Résistance

## SOF/VEL ± RBV



# La Ribavirine *in vivo*...

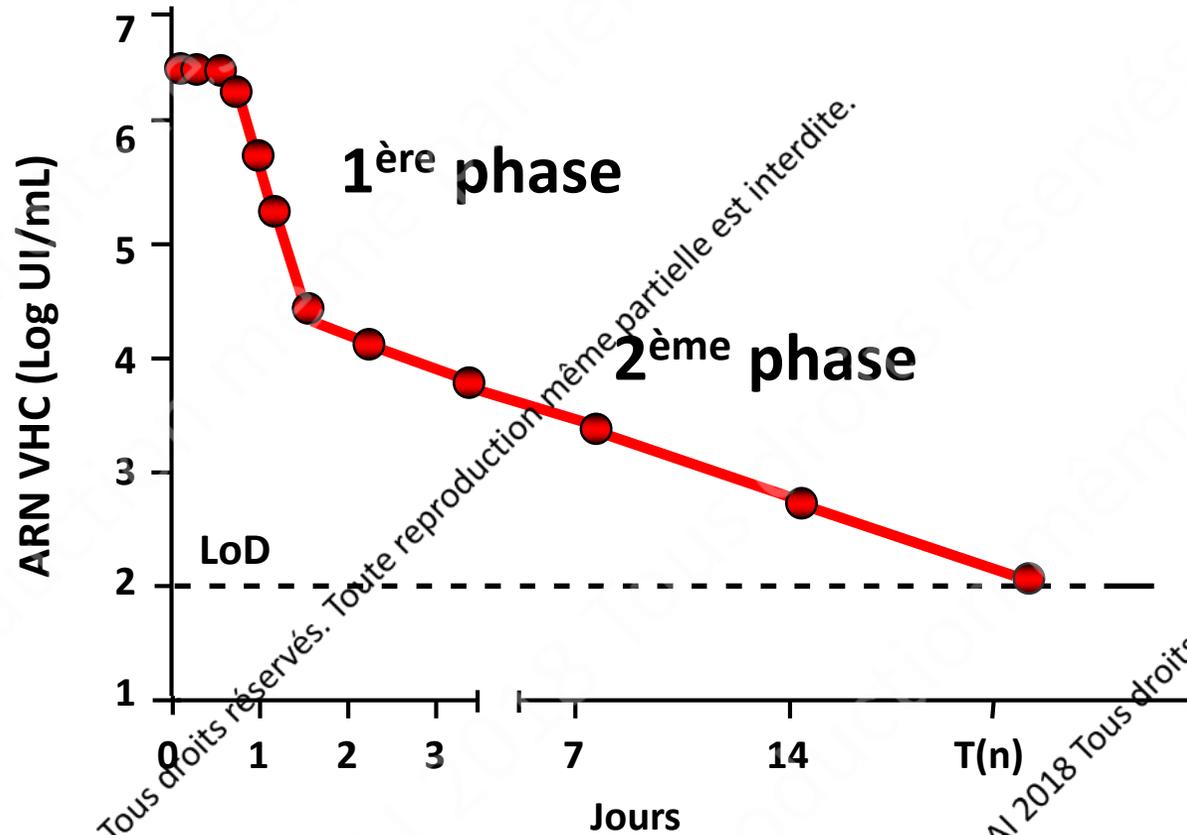
- **Prévient les échecs sous traitement ou après l'arrêt**
- **Prévient l'émergence de variants viraux résistants même en l'absence d'interféron**

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

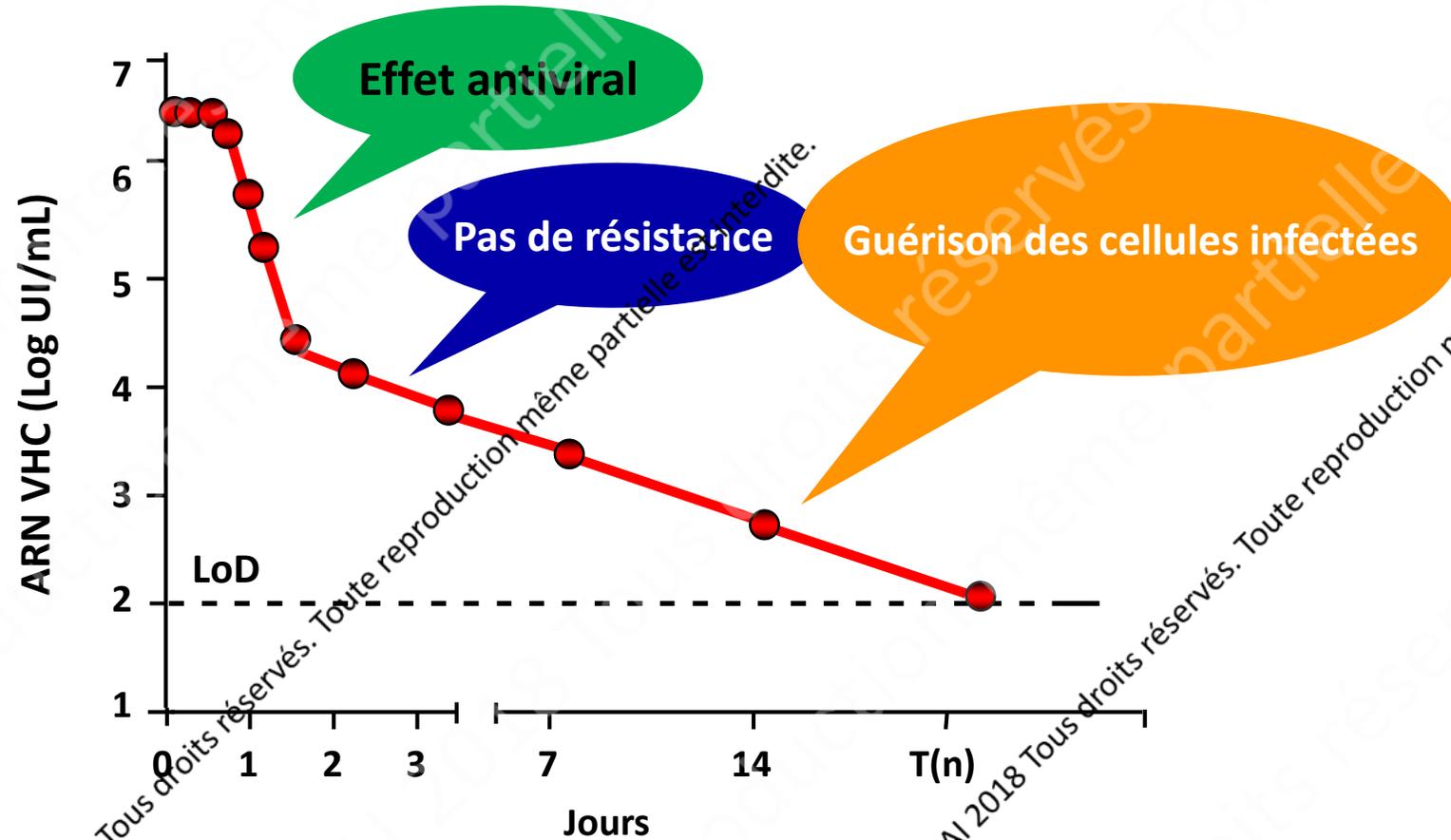
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

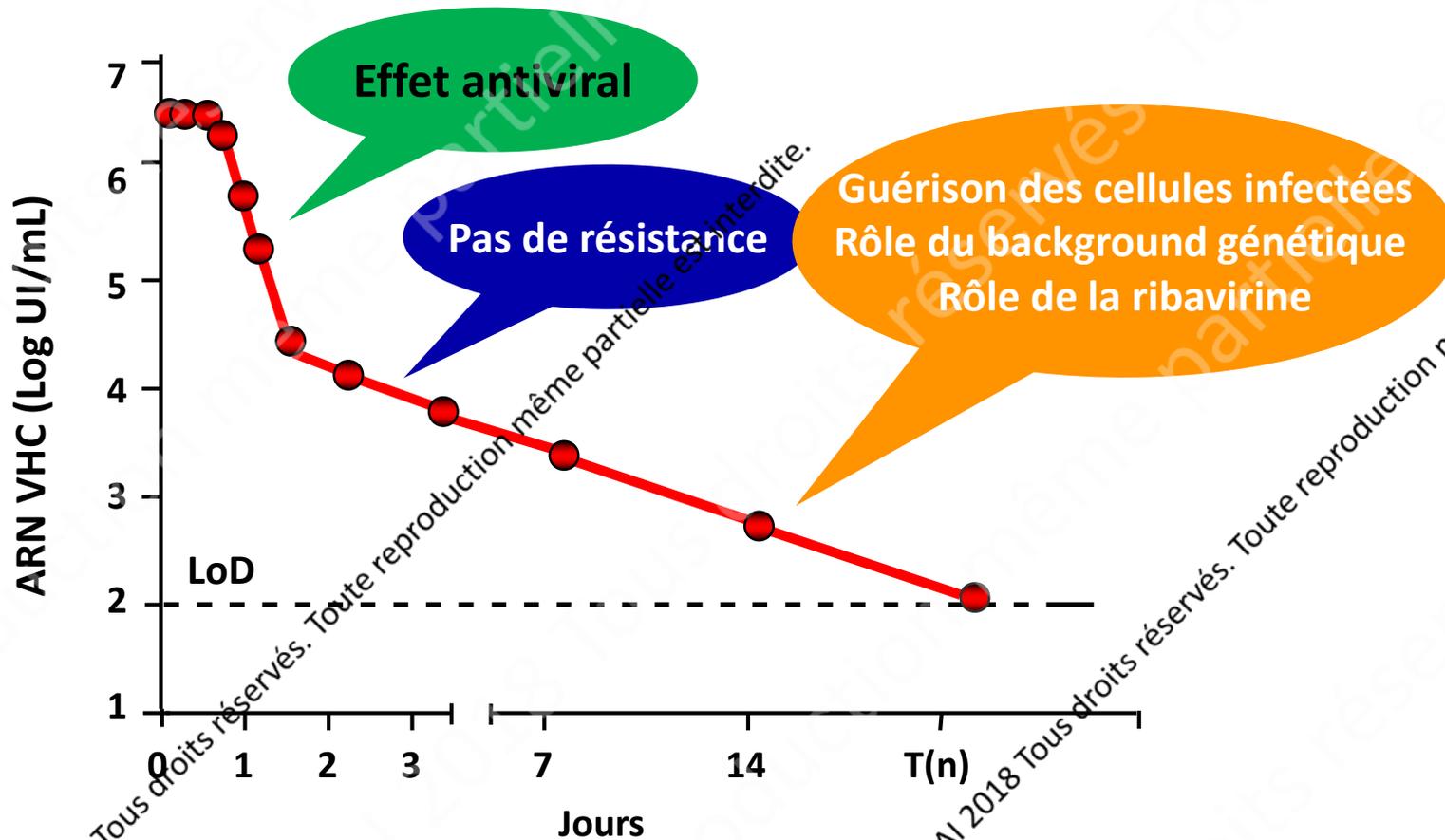
# Cinétique Virale au cours du Traitement



# Cinétique Virale au cours du Traitement



# Cinétique Virale au cours du Traitement



© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

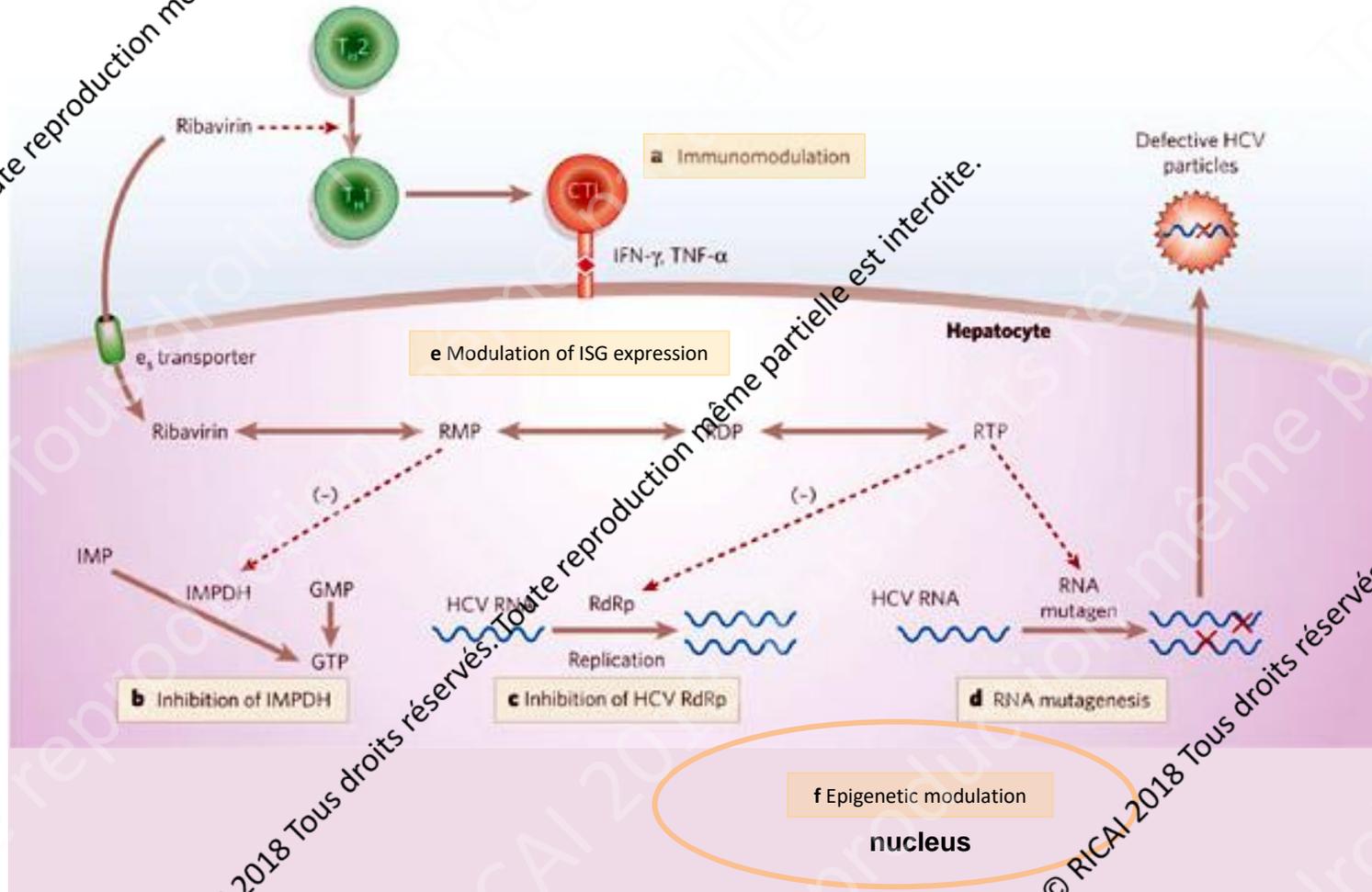
Ribavirine & VHC

# MÉCANISME D'ACTION ANTIVIRALE DE LA RIBAVIRINE

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

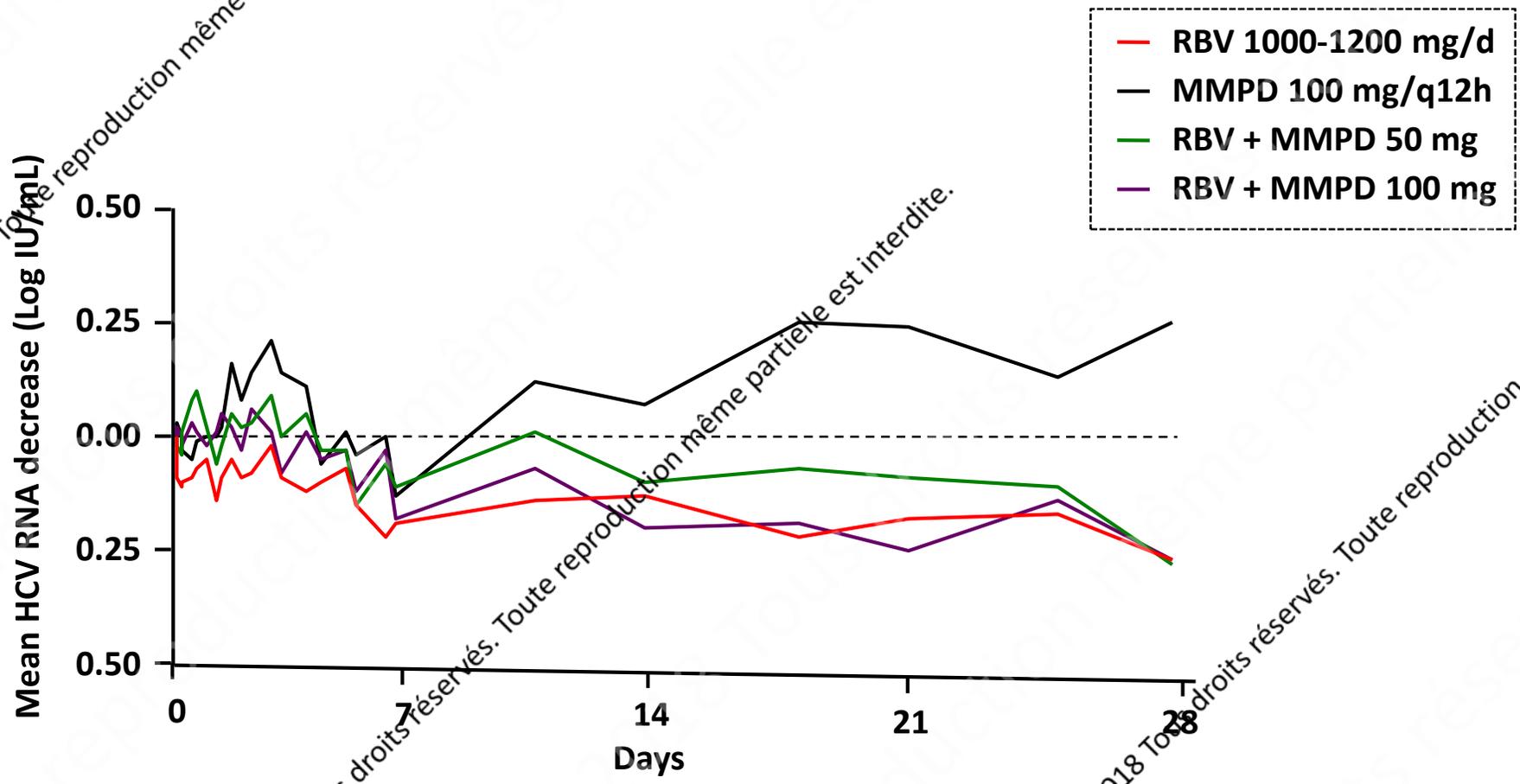
© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

# Hypothèses



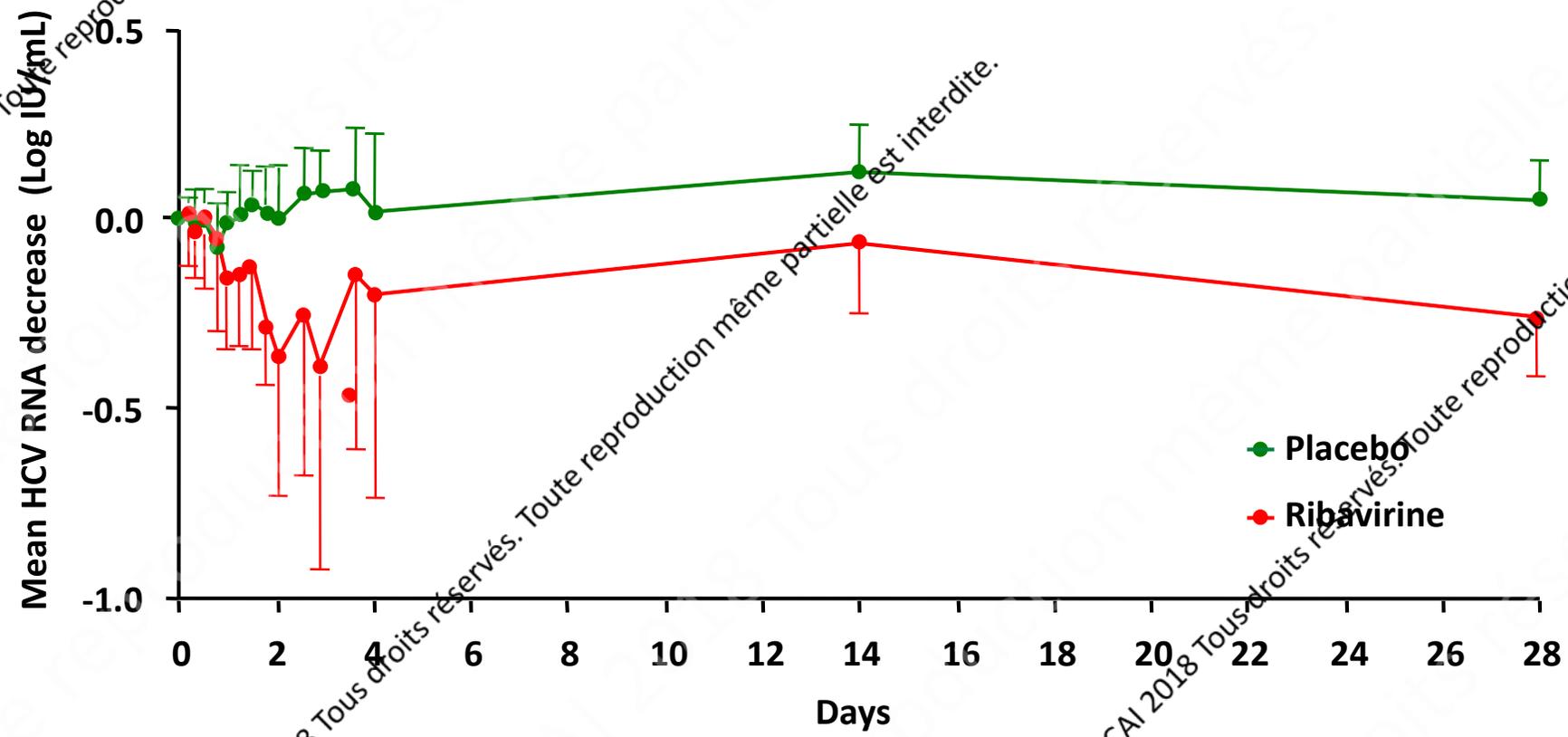
Adapted from Feld and Hoofnagle., Nature 2005;436(7053):967-72; Testoni et al., Gut 2016;65(4):672-82.

# Inhibition de l'IMPDH ?



Hézode et al., Hepatology 2006;44(4):615A.

# Inhibition de la RdRp ?



Pawlotsky et al., Gastroenterology 2004;126(3):703-14.

# Ribavirine & Poliovirus

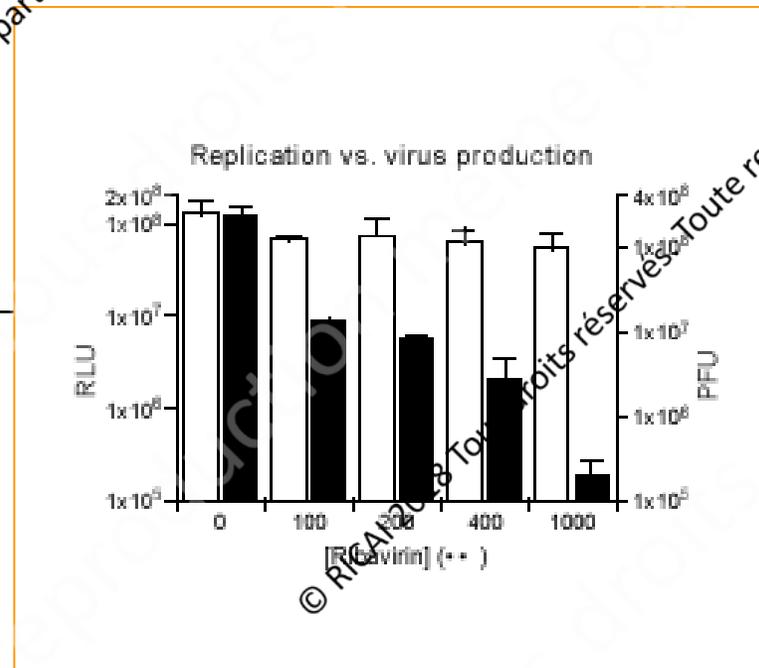
## “Generation Error Catastrophe”

Mutagen	Virus titer produced	gua frequency	Increase in gua mutation frequency (%)
No mutagen	$2 \times 10^9$	30	0
100 $\mu$ M ribavirin	$9 \times 10^8$	174	480
200 $\mu$ M ribavirin	$2 \times 10^8$	437	1,360
400 $\mu$ M ribavirin	$5 \times 10^6$	1243	4,040
1000 $\mu$ M ribavirin	0	-	-

# Ribavirine & Poliovirus

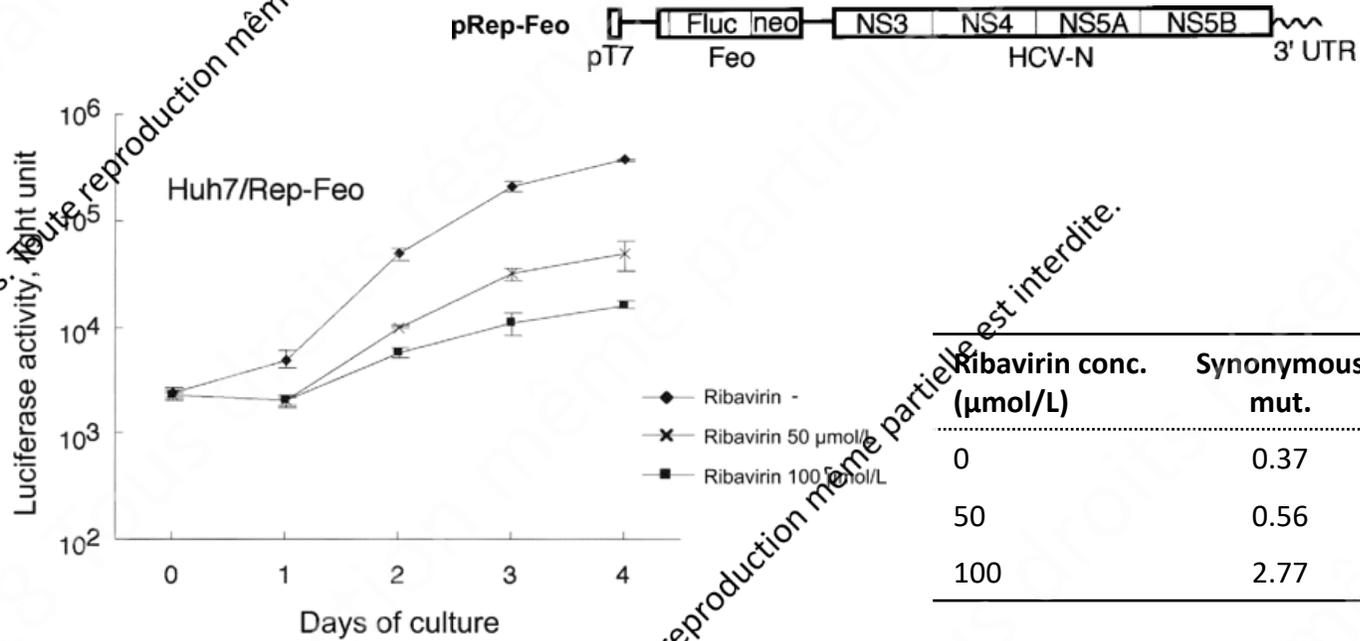
## “Generation Error Catastrophe”

Mutagen	Virus titer produced	gua frequency	Increase in gua mutation frequency (%)
No mutagen	$2 \times 10^9$	30	0
100 $\mu\text{M}$ ribavirin	$9 \times 10^8$	60	
200 $\mu\text{M}$ ribavirin	$2 \times 10^8$	60	
400 $\mu\text{M}$ ribavirin	$5 \times 10^6$	60	
1000 $\mu\text{M}$ ribavirin		60	

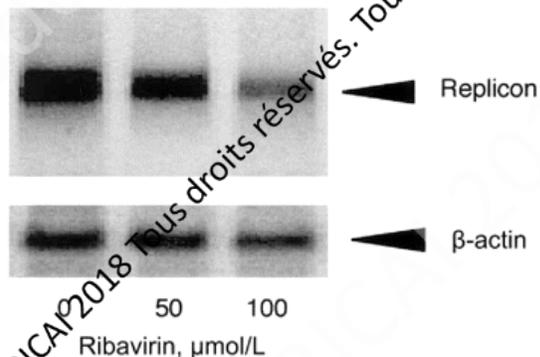


# Ribavirine & VHC

## “Generation Error Catastrophe”

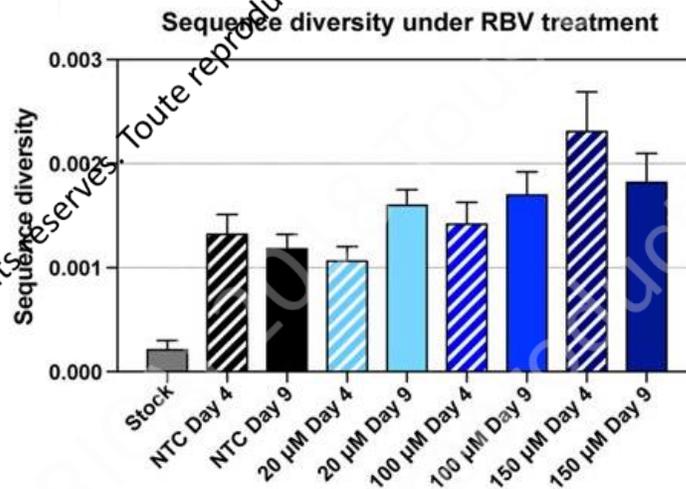
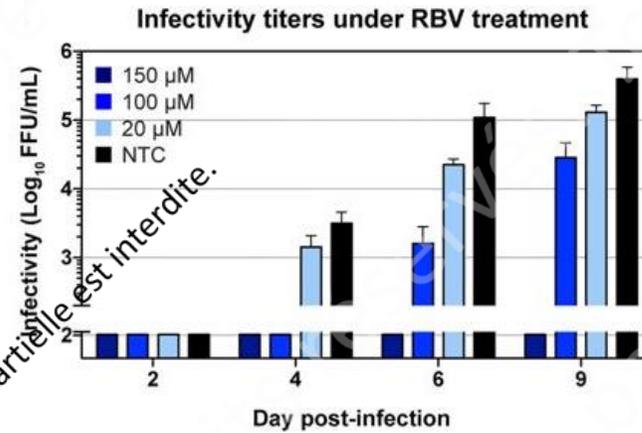
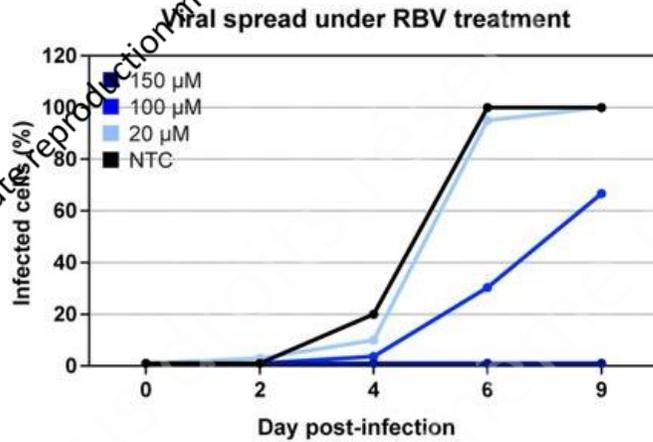


Ribavirin conc. (μmol/L)	Synonymous mut.	Non synonymous mut.	Total
0	0.37	1.48	1.85
50	0.56	0.93	1.48
100	2.77	3.33	6.10



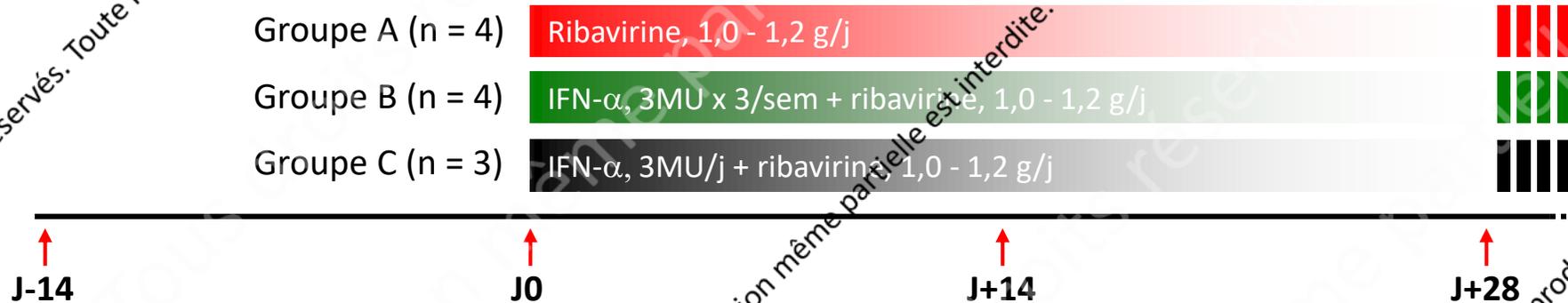
# Ribavirine & VHC

## “Generation Error Catastrophe”



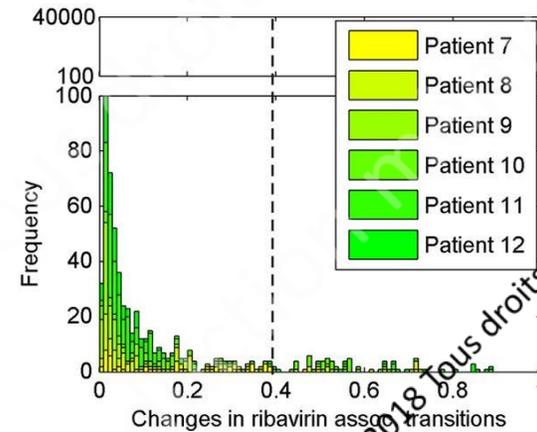
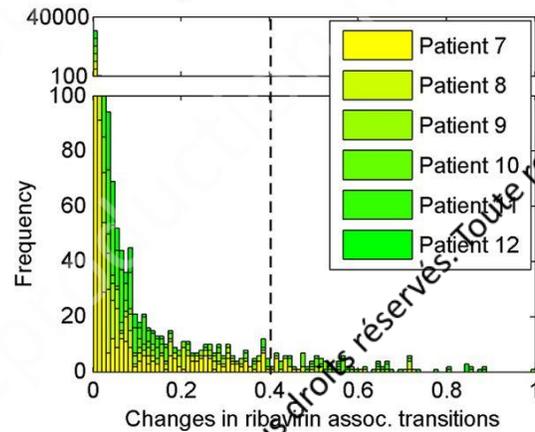
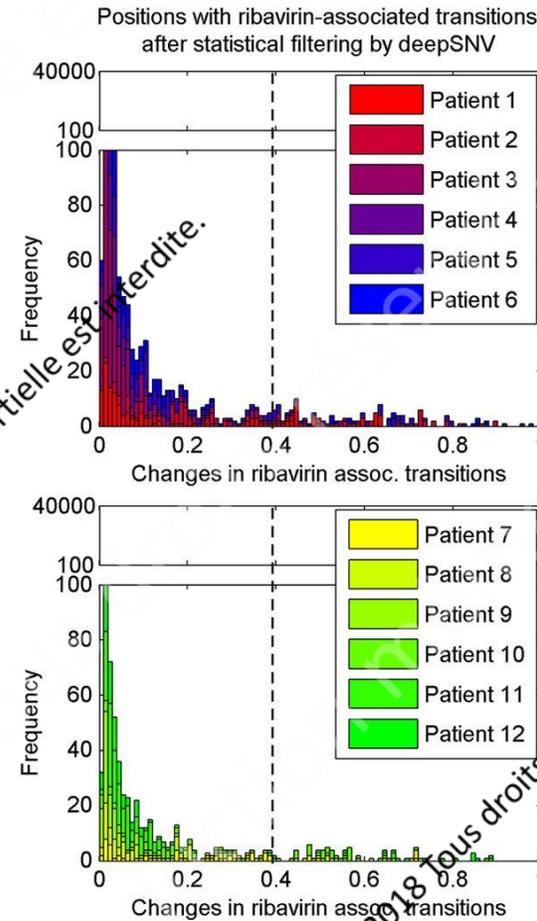
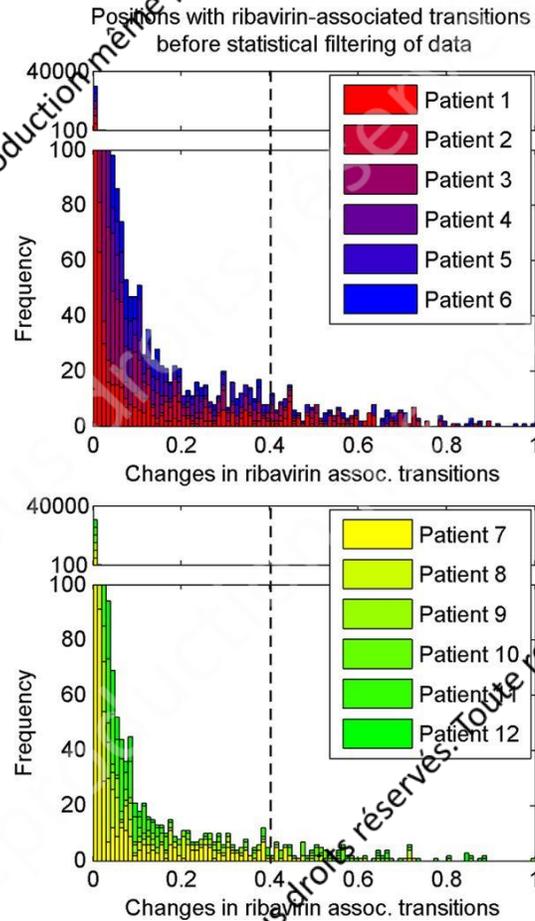
# Effet Mutagène *in vivo* ?

- Etude des dynamiques de populations virales au cours du traitement de malades (*cloning-sequencing analysis*)

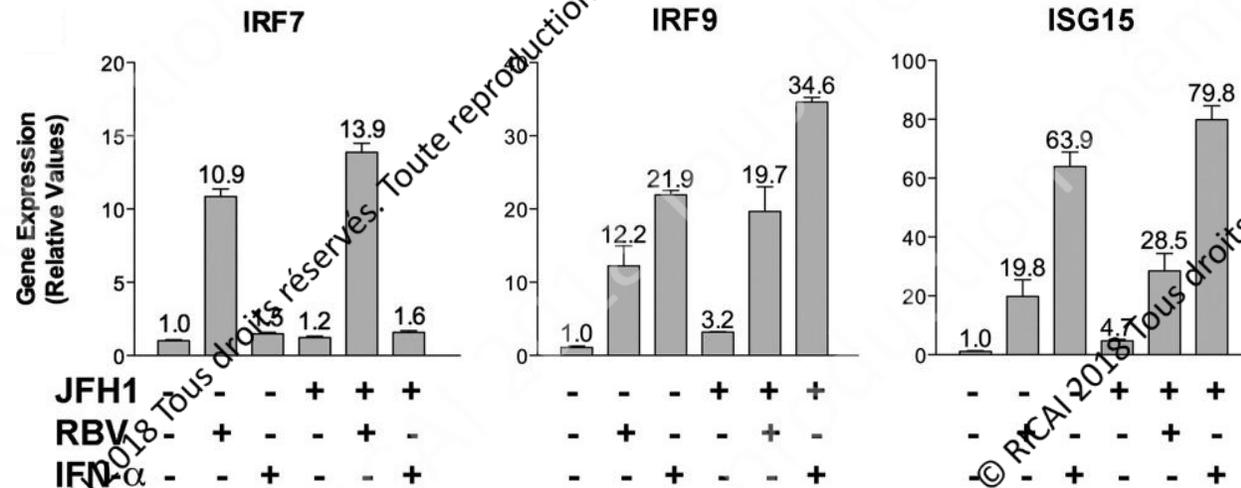
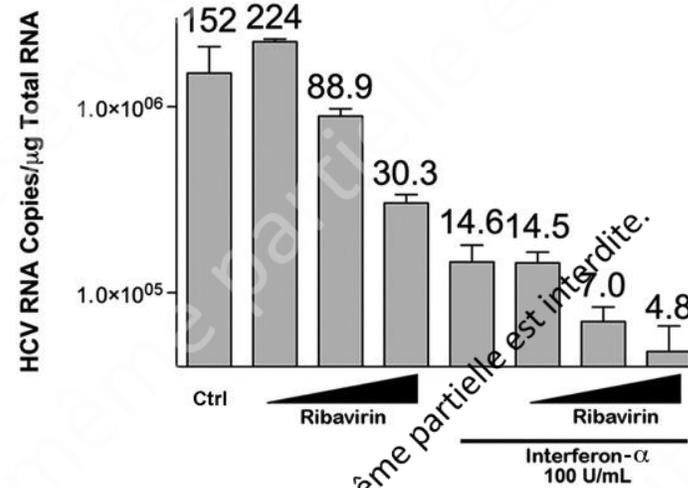


- Pas d'augmentation significative des paramètres génétiques témoignant d'un effet mutagène de la ribavirine sur le VHC
  - Entropie de Shannon
  - Fréquence de mutations
  - Taux d'erreurs générées
  - Distances génétiques inter-échantillons

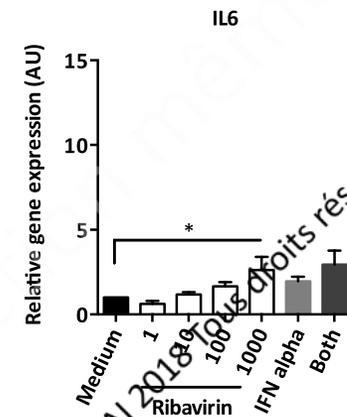
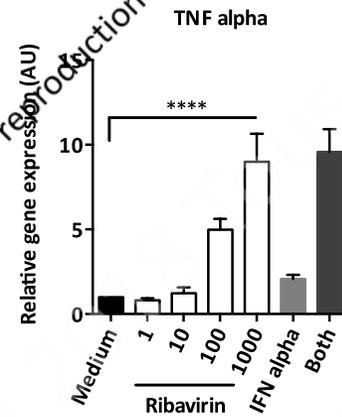
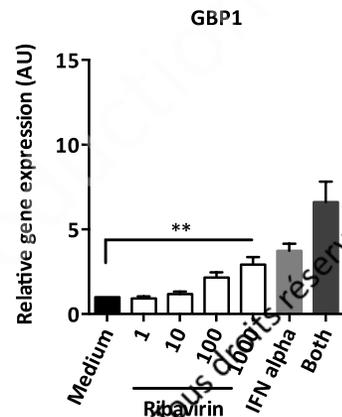
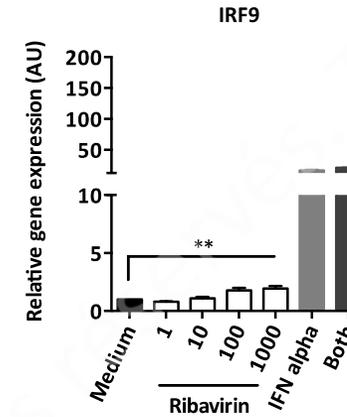
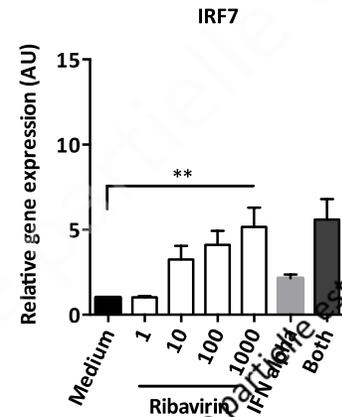
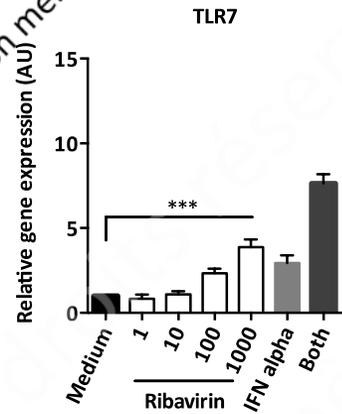
# Effet Mutagène *in vivo* ?



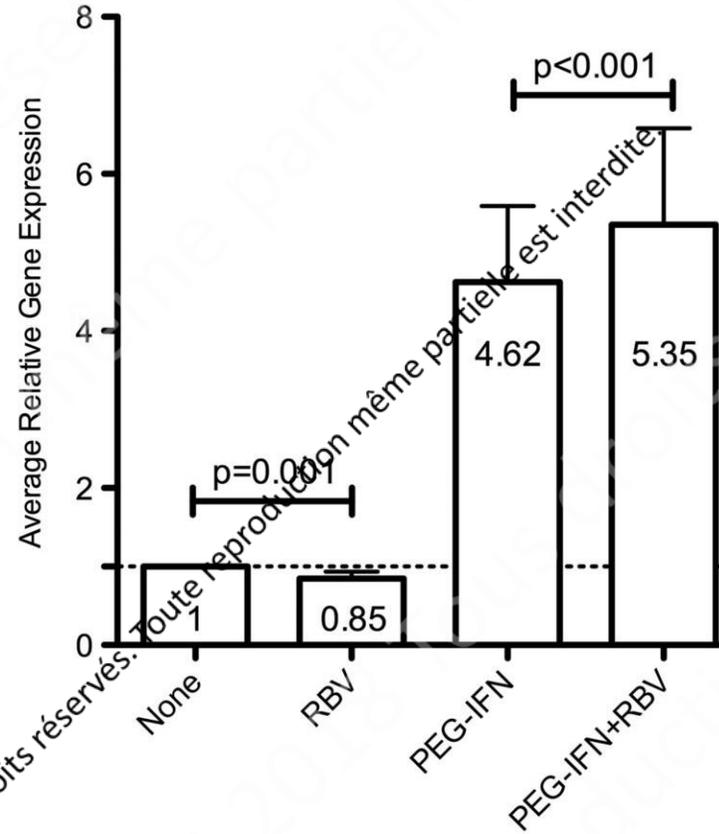
# Modulation de l'Expression des ISGs ?



# Modulation de l'Expression des ISGs ?



# Modulation de l'Expression des ISGs ?



# Place de la Ribavirine dans le Traitement de l'Hépatite C

## *Selon les recommandations de l'EASL et de l'AFEF*

- *Patients avec une cirrhose décompensée*
- *Patients difficiles à traiter (avec RAS NS5A, en échec d'au moins 2 traitements avec un anti-NS5A et/ou anti-NS3) avec ou sans cirrhose décompensée*

**Thank you for your attention!**

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2018 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.