

Titre : Modélisation de l'effet de nouvelles molécules anti-VHB chez la souris et chez l'homme

Résumé: La difficulté à traiter l'infection au virus de l'hépatite B (VHB) réside dans la complexité de son cycle de réplication. En particulier, le virus persiste dans les hépatocytes sous une forme stable appelée ADN circulaire super-enroulé (cccDNA). Or les traitements actuels tels que les analogues nucléos(t)iques (NUC) et l'interféron pégylé (Peg-IFN) réduisent la virémie mais ne permettent pas l'éradication du cccDNA. Ainsi certaines particules comme l'antigène de surface (AgHBs) ou l'ARN VHB demeurent produites, traduisant la persistance d'une activité transcriptionnelle. C'est dans ce cadre que de nouveaux traitements sont en cours d'évaluation. Parmi les molécules testées, on distingue les immunomodulateurs stimulant la réponse immunitaire, ou encore des antiviraux directs réduisant la production d'ADN et d'ARN VHB.

Comme cela a été fait dans le cadre de l'infection au VIH ou au VHC, les modèles de cinétique virale ont permis d'estimer l'efficacité des nouveaux traitements et d'apporter une compréhension mécanistique de l'infection. Basées sur des modèles non linéaires à effets mixtes (MNLEM), ces approches ont déjà permis de caractériser la décroissance biphasique de l'ADN viral chez les patients traités par NUC ou Peg-IFN.

Dans le cadre de cette thèse, nous avons développé de nouveaux modèles décrivant la dynamique d'autres marqueurs en parallèle de celle de l'ADN VHB. Dans un premier travail, nous avons évalué les effets chez la souris d'un agoniste du TLR7, un immunomodulateur stimulant la production d'anticorps anti-HBs. Dans un second travail, nous avons étudié la dynamique de l'ARN VHB chez des patients traités par inhibiteurs de capsid, un nouvel antiviral agissant sur la production des particules encapsidées. Au cours de tels développements, de nombreux modèles alternatifs sont testés, puis écartés, au profit de celui produisant la meilleure description statistique des données. Or cette approche, appelée sélection de modèle, peut mener à des prédictions erronées voire à de fausses conclusions biologiques. Ainsi, dans un troisième travail nous avons évalué les performances prédictives d'une approche alternative nommée model averaging prenant en compte l'incertitude liée au modèle.

Ces travaux ont montré l'apport de la modélisation dans la compréhension de l'infection au VHB et des mécanismes d'action des traitements. Ils ouvrent la voie à l'élaboration de modèles complets de l'infection permettant d'évaluer et d'optimiser les stratégies thérapeutiques futures.

Mots clefs : Virus de l'hépatite B, Cinétique virale, Modèles non linéaires à effets mixtes, antigène HBs, ARN VHB, inhibiteurs de capsid, immunomodulateurs

Title:

Abstract: Covalently closed circular DNA (cccDNA) and integrated DNA are stable forms of HBV virus that makes it difficult to treat. Current therapies such as nucleosidic analogs (NA) and pegylated interferon (Peg-IFN) reduce the viral loads but fail to trigger those intracellular forms of DNA. Since cccDNA remains transcriptionally active, viral products such as subviral particles, (SVP) and HBV RNA continue to be produced, and contribute to the disease burden. Hence, therapies with different mechanisms of action are being developed such as immunomodulators, triggering both innate and adaptive immune response, and capsid inhibitors reduction the production of encapsidated particles.

Since its use in HIV and HCV infection, viral dynamic models have helped to gain knowledge on antiviral efficacy and brought novel insight of the biological processes of the infection. This approach is based on nonlinear mixed effect models, has allowed to characterize the biphasic decline of HBV DNA in infected patients treated by NA and/or Peg-IFN.

In this thesis, we extended the current models of HBV dynamics and described the mechanisms of action of novel drugs affecting other markers in addition to HBV DNA. First, we evaluated the effects of a TLR7 agonist, an immunomodulator affecting the dynamics of the HBs antigen through the stimulation of the immune response. Second, we studied a capsid inhibitor, a direct antiviral treatment destabilizing the encapsidation step. The development of complex models goes along with a number of models tested but only the one providing the best description of the data is carried forward. However, this current approach called model selection ignores model uncertainty and may lead to wrong biological conclusions. Hence, we finally evaluated model averaging as an alternative approach to take into account model uncertainty.

We showed how modelling can help to better understand HBV infection and describe the mechanisms of action of drugs under development. This work initiates the development of comprehensive models of HBV infection and it may be used to evaluate and optimize future treatment strategies.

Key words: Hepatitis B virus, Viral kinetics, Nonlinear mixed effect models, HBs antigen, HBV RNA, capsid inhibitors, immunomodulators