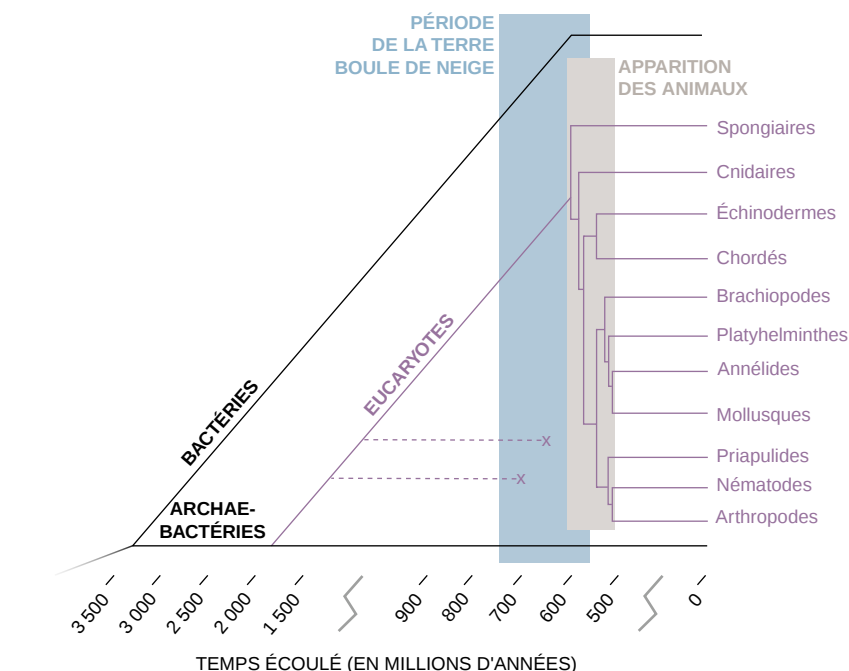


apparus simultanément, sont isolés l'un de l'autre suffisamment longtemps dans des conditions différentes, il est vraisemblable, selon l'ampleur des mutations génétiques, qu'une nouvelle espèce apparaîtra. Après chaque glaciation, les populations auraient subi des pressions de sélection nouvelles changeant rapidement, et très différentes des conditions qui avaient précédé la glaciation ; de telles conditions auraient favorisé l'émergence de nouvelles formes de vie.

Rudwick n'a peut-être pas assez insisté sur le fait que l'amélioration du climat, après les glaciations du Néoprotérozoïque, aurait favorisé l'évolution des premiers animaux. Les événements climatiques extrêmes ont peut-être favorisé l'apparition de la vie pluricellulaire.

Ainsi nous pensons que les dépôts glaciaires et les roches carbonatées du Néoprotérozoïque indiquent que deux événements climatiques extraordinaires ont eu lieu : la glaciation de la Terre, suivie d'un effet de serre, moins prolongé, mais tout aussi délétère. Plusieurs questions restent ouvertes : quelle fut l'origine de ces calamités et pourquoi la planète a-t-elle été épargnée depuis ? Durant le Néoprotérozoïque, le rayonnement solaire était moins intense d'environ six pour cent : les risques de glaciation étaient supérieurs. À mesure qu'il vieillit, le Soleil se réchauffe lentement, ce qui expliquerait pourquoi, depuis, aucune glaciation globale ne se soit produite sur la Terre. Toutefois, divers indices géologiques indiquent qu'aucune glaciation de cette ampleur n'a eu lieu durant le milliard d'années qui a précédé le Néoprotérozoïque, lorsque le Soleil était encore moins chaud.

La position particulière des continents près de l'équateur aux temps néoprotérozoïques serait peut-être une explication plus convaincante. Lorsque les continents sont proches des pôles, comme aujourd'hui, les concentrations atmosphériques en dioxyde de carbone sont suffisamment élevées pour que la planète reste chaude. Lorsque les températures globales s'abaissent assez pour que les glaciers recouvrent les continents des latitudes élevées, tels l'Antarctique et le Groenland, les couches de glace empêchent l'érosion chimique des roches sous-jacentes. Le processus d'absorption du carbone étant entravé, le dioxyde de carbone



4. TOUS LES ANIMAUX descendent des premiers eucaryotes, des cellules qui ont un noyau délimité par une membrane, apparus il y a environ deux milliards d'années. Lorsque la Terre a gelé, plus d'un milliard d'années après l'apparition de la vie, les eucaryotes avaient peu évolué : ils n'en étaient qu'au stade de protozoaires unicellulaires et d'algues filamenteuses. Toutefois, malgré les conditions climatiques extrêmes, qui ont peut-être «élagué» l'arbre des eucaryotes (lignes en pointillés), les 11 grandes familles d'animaux qui peuplent la Terre sont apparues en très peu de temps, après la fonte des neiges à la surface de la Terre. L'isolement génétique prolongé et la pression de sélection qui avait eu lieu sur la Terre gelée seraient à l'origine de cette explosion de nouvelles formes de vie.

atmosphérique reste concentré et les glaces cessent de gagner du terrain. Au contraire, quand tous les continents se rassemblent dans les zones tropicales, la glace ne s'y accumule pas, même si la Terre se refroidit et se rapproche du seuil critique au-dessous duquel la glaciation s'emballe. Le dioxyde de carbone, «interrupteur de sécurité», devient inefficace, car une quantité excessive de carbone est enfouie dans les sédiments.

Nous ne saurons peut-être jamais ce qui a réellement déclenché une telle glaciation de la Terre, car nos théories sur les changements climatiques sont trop rudimentaires. Pendant le dernier million d'années, la Terre a connu la période la plus froide depuis l'apparition des animaux, mais, même lors de l'avancée la plus notable des glaciers, il y a 20 000 ans, le seuil critique qu'il aurait fallu atteindre pour que la Terre gèle était encore loin. Durant les prochaines centaines d'années, nous serons certainement plus préoccupés des conséquences de l'activité humaine sur le climat – puisque la Terre se réchauffe en raison du dioxyde de carbone émis par l'homme dans l'atmosphère – que de grandes glaciations.

Malgré cet effet de serre, la Terre pourrait-elle un jour être à nouveau gelée ? Nous sommes à quelque 80 000 ans de la prochaine ère glaciaire, ce qui nous laissera peut-être le temps de trouver la réponse. Il est difficile de prévoir quelle sera l'évolution du climat de la Terre au cours des prochains millions d'années. Si la tendance des millions d'années passées se poursuit et si l'«interrupteur de sécurité» s'enraye, une nouvelle catastrophe glaciaire globale, qui orienterait la vie dans une nouvelle direction, pourrait bien se produire.

Paul HOFFMAN, géologue, et Daniel SCHRAG, géochimiste et océanographe, travaillent à l'Université Harvard.

Origin and Early Evolution of the Metazoa, sous la direction de J.H. Lipps et P.W. Signor, Plenum Publishing, 1992.

D. ERWIN, J. VALENTINE et D. JABLONSKI, *The Origin of Animal Body Plans*, in *American Scientist*, vol. 85, n° 2, pp. 126-137, mars-avril 1997.

P.F. HOFFMAN, A.J. KAUFMAN, G.P. HALVERSON et D.P. SCHRAG, *A Neoproterozoic Snowball Earth*, in *Science*, vol. 281, pp. 1342-1346, 28 août 1998.

Les défis de l'hépatite C

ADRIAN DI BISCEGLIE • BRUCE BACON

En France, un pour cent de la population est infecté par le virus de l'hépatite C, et 50 pour cent des porteurs du virus l'ignorent encore.

À la fin des années 1980, seuls les médecins connaissaient l'hépatite C, une infection virale à progression lente qui, sans traitement, provoque en 20 ans une dégénérescence du foie ou un cancer du foie. Aujourd'hui, cette maladie pose un problème mondial de santé publique. En France, environ un pour cent de la population, soit 600 000 personnes, est infecté par le virus de l'hépatite C, qui est la principale cause des transplantations hépatiques. Environ 3 000 personnes meurent chaque année de complications liées à cette infection. En 1994, un tiers seulement des personnes infectées avaient connaissance de leur état ; aujourd'hui la moitié des malades se savent infectés, et, grâce au Plan national de lutte contre l'hépatite C, le ministère de la Santé espère qu'en 2002 au moins 75 pour cent des porteurs du virus, informés, prendront les dispositions nécessaires pour éviter de contaminer leurs proches.

La jaunisse a longtemps été le seul signe à partir duquel on diagnostiquait les hépatites, c'est-à-dire les inflammations du foie dues à un virus ou à des substances tel l'alcool : le blanc des yeux et la peau se colorent en jaune lorsque le foie n'excrète plus un pigment nommé bilirubine, qui s'accumule alors dans l'organisme. Néanmoins, le diagnostic des hépatites s'est progressivement perfectionné, et les médecins en distinguent aujourd'hui plusieurs formes.

Dans les années 1930 et 1940, des biologistes, qui étudiaient l'hépatite virale dans des établissements où la jaunisse est courante, telles les prisons et les maisons de santé, identifient deux formes qui se distinguent, notamment par le

mode de transmission. L'une, nommée hépatite infectieuse ou hépatite A, se transmet par contact avec les matières fécales d'individus infectés ; l'autre, l'hépatite du sang ou hépatite B, ne se propage que par voie sanguine.

Puis, dans les années 1950, une étape importante est franchie lorsque des immunologistes mettent au point des tests qui mesurent la concentration en enzymes (les alanines aminotransférases et les aspartates aminotransférases, qui participent au métabolisme des acides aminés) libérées dans le sang par les cellules du foie détruites. Des concentrations élevées en ces deux enzymes deviennent des signes d'atteinte hépatique plus fiables qu'une jaunisse. Toutefois, outre l'hépatite, certaines maladies héréditaires rares sont à l'origine de concentrations élevées en enzymes hépatiques.

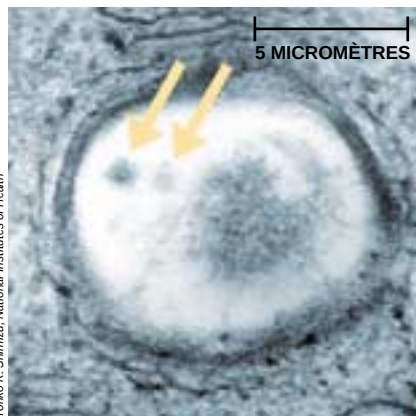
Puis, au milieu des années 1960, à l'Institut américain de la santé, Baruch Blumberg identifie le virus de l'hépa-

tite B dans le sang de malades. Dix ans plus tard, son collègue Stephen Feinstone identifie un autre virus dans les selles de patients atteints d'hépatite A. Après ces deux découvertes, de nombreux biologistes cherchent des tests fiables de dépistage de ces deux virus.

Dans les années 1960, 30 pour cent de ceux qui ont reçu une transfusion sanguine ont, quelques semaines plus tard, des concentrations élevées en alanine aminotransférase et en aspartate aminotransférase, ou une jaunisse. Dans les années 1970, des tests plus fiables de l'hépatite A et de l'hépatite B sont mis au point, mais les médecins constatent qu'une proportion notable des hépatites post-transfusionnelles ne sont causées par aucun de ces deux virus : cette nouvelle maladie est alors nommée «hépatite ni A ni B».

Enfin, en 1985, Michael Houghton et ses collègues des Laboratoires Chiron identifient le virus de l'hépatite C à partir d'échantillons de sérum de chimpanzés infectés. Les trois virus sont responsables de la majorité des cas d'hépatites virales (quelques-uns sont dus à d'autres virus plus rares). Pourquoi la découverte de l'hépatite C a-t-elle tant tardée ?

Le virus de l'hépatite C se multiplie difficilement dans des cultures de cellules, et seuls l'homme, le chimpanzé et le tamarin (un petit singe d'Amérique du Sud) sont susceptibles d'être infectés. Le coût très élevé de ces deux espèces limite le nombre d'animaux utilisés. Ces obstacles, qui ralentissent l'étude du virus, ont été contournés : le virus de l'hépatite C a été le premier virus découvert par la technique du clonage d'acide nucléique, que nous allons examiner.



1. LE VIRUS DE L'HÉPATITE C est ici contenu dans des vésicules cellulaires (indiquées par les flèches) observées au microscope électronique.

Une aiguille dans une meule d'ARN

Les acides nucléiques – l'acide désoxyribonucléique (ADN) et l'acide ribonucléique (ARN) – sont les molécules qui contiennent sous forme codée l'information génétique des organismes vivants. Ils sont formés d'une succession de groupes chimiques nommés bases, dont il existe quatre types, complémentaires deux à deux. Les virologistes ont d'abord extrait l'ARN d'échantillons de sang soupçonnés de contenir l'agent viral inconnu. De nombreux virus ont un matériel génétique sous forme d'ARN, mais les cellules saines contiennent aussi de l'ARN : comment discerner le virus inconnu ?

Les biologistes ont utilisé une enzyme qui copie l'ARN en nombreux exemplaires d'ADN, dits complémentaires, qu'ils ont ensuite insérés dans des virus, nommés bactériophages ; puis ils ont infecté des bactéries *Escherichia coli*. Ces dernières ont alors synthétisé les protéines codées par les ADN introduits. Après culture sur un milieu nutritif, les colonies de bactéries obtenues (chaque colonie est un clone, composé de bactéries infectées toutes identiques) ont été mises en présence de sang de chimpanzés ou d'humains atteints d'hépatite « ni A, ni B ».

Sur un million de clones bactériens testés, un seul avait une protéine à laquelle se liaient les anticorps du sang de chimpanzés malades : ce clone contenait donc des séquences génétiques du même virus que celui qui avait infecté les animaux dont on avait utilisé le sang. Les biologistes l'ont ensuite utilisé pour repérer le reste du matériel génétique du virus et élaborer les anticorps des premiers tests de dépistage de l'hépatite C. Depuis 1990, ce test, ou ses dérivés, sont appliqués à tous les dons de sang.

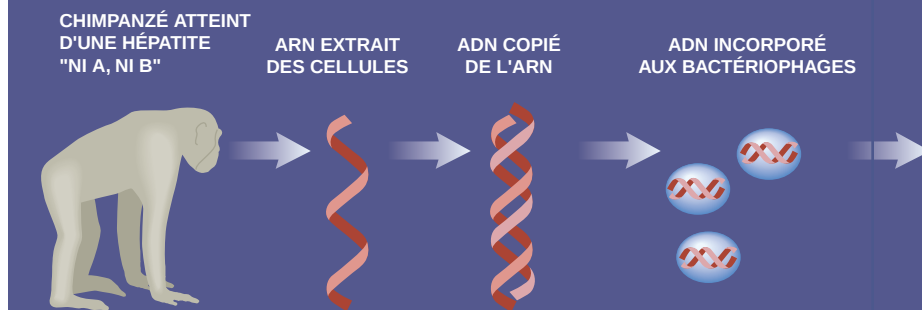
Ces tests ont également montré que l'hépatite C était un fléau beaucoup plus grave qu'on ne l'avait supposé. À l'inverse des virus de l'hépatite A ou de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C provoque une maladie chronique : alors qu'une hépatite A ne dure souvent que quelques semaines, presque 90 pour cent des personnes atteintes d'une hépatite C le restent de nombreuses années.

2. PARMİ LA POPULATION FRANÇAISE, environ une personne sur 100 est infectée par le virus de l'hépatite.



La découverte du virus de l'hépatite C

Le virus de l'hépatite C a été identifié grâce à des molécules d'ADN copiées sur un ARN prélevé à des cellules de chimpanzés infectés. Des bactériophages (des virus qui contaminent les bactéries) ont produit de nombreuses copies de ces ADN, que l'on a transmis à des bactéries. Les colonies formées ont alors été testées avec le sang de chimpanzés contaminés. Identifié par une réaction immunitaire, l'un des clones était porteur de séquences génétiques virales.



Peu de malades connaissent l'origine de leur maladie, mais, interrogés, 60 pour cent d'entre eux avouent une transfusion, une injection de drogue ou une blessure avec une seringue porteuse de sang contaminé. Les autres malades ont été en contact proche avec des personnes contaminés.

On a notamment incriminé la transmission sexuelle de l'hépatite C, mais la faible fréquence de la maladie, même dans les catégories de population où les rapports sexuels sont réputés nombreux, contredit cette hypothèse. Ce paradoxe n'a pas encore été résolu. Certains patients qui nient toute injection de drogue ne désirent peut-être pas en parler ou ne s'en souviennent pas. Pour d'autres, des rasoirs, des instruments de tatouage non stériles ou des pailles utilisées pour renifler les drogues sont des causes possibles. Les incertitudes sur le mode de transmission n'ont toutefois pas empêché la découverte des mécanismes de réaction immunitaire de l'organisme infecté.

Des progrès lents

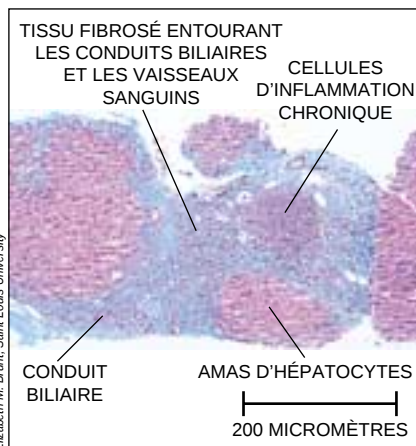
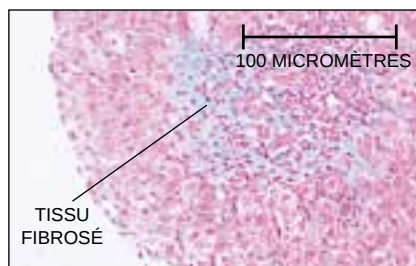
Aujourd'hui, le risque de contamination par transfusion sanguine est quasi éliminé. De plus, le nombre d'infections diminue parmi les drogués qui utilisent des seringues, peut-être grâce aux campagnes anti-SIDA, qui promeuvent les seringues à usage unique. Cependant, la lutte contre l'hépatite C reste difficile, et les perspectives d'éradication du virus sont éloignées. La mise au point d'un vaccin est douteuse, car l'organisme n'acquiert pas d'immunité contre le virus une fois qu'il a été infecté, et même des animaux qui ont éliminé le virus de

leur organisme peuvent être réinfectés. Or des millions de personnes infectées de manière chronique risquent une atteinte hépatique grave.

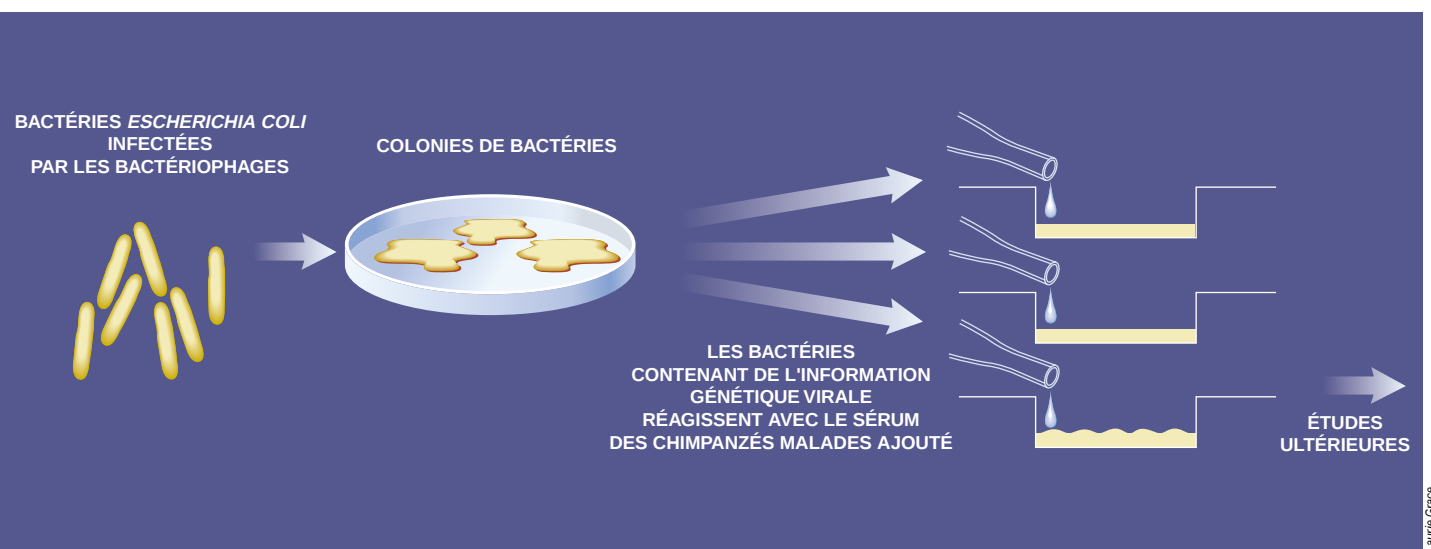
Des infections virales provoquent une lésion soit lorsque le virus tue les cellules, soit, c'est le cas du virus de l'hépatite C, quand le système immunitaire attaque les cellules infectées. Le système immunitaire réagit aux infections de deux manières : par une réaction

«humorale» et par une réaction «cellulaire». La première, qui conduit à la libération d'anticorps, semble inefficace contre le virus de l'hépatite C. Les anticorps synthétisés contre les diverses molécules ou parties de molécules virales ne neutralisent pas le virus entier, et leur présence n'est donc pas un signe d'immunité acquise. Le virus de l'hépatite C échappe vraisemblablement à cette défense parce qu'il se transforme en se répliquant : les mutations sont fréquentes dans les régions du génome viral responsables de la synthèse des protéines externes du virus, auxquelles les anticorps devraient se fixer. Deux régions très variables ont ainsi été identifiées dans les zones du génome qui codent l'enveloppe virale : on a dénombré au moins six types viraux distincts, et beaucoup plus de sous-types ; un malade peut être infecté simultanément par plusieurs de ces sous-types.

En revanche, la réaction immunitaire de type cellulaire, spécialiste des infections virales, est vigoureuse contre les cellules infectées par le virus de l'hépatite C. Elle est sans doute responsable de la plupart des inflammations hépatiques. Chez les personnes atteintes d'une infection chronique, des lymphocytes T cytotoxiques (des globules blancs qui détruisent les cellules après un contact) préparés à reconnaître des protéines de l'hépatite C circulent dans le sang et, surtout, dans le foie, où ils tuent les hépatocytes porteurs de protéines virales. Le tissu hépatique se régénère bien, mais celui des patients atteints d'hépatite contient souvent de nombreux hépatocytes morts ou en train de mourir, ainsi que des macrophages



3. LE FOIE des personnes atteintes d'hépatite C présente une fibrose, c'est-à-dire un excès de collagène (en bleu). À l'inverse d'une fibrose légère (en haut), une cirrhose (en bas) est une atteinte grave, où le tissu fibrosé entoure des amas d'hépatocytes en cours de régénération.



(des globules blancs qui absorbent les cellules) qui caractérisent une inflammation chronique.

Après quelques années de maladie, l'infection s'aggrave. Au voisinage des hépatocytes, des cellules nommées cellules hépatiques étoilées s'activent anormalement. Elles sécrètent alors trop de collagène et d'autres protéines qui désorganisent la microstructure du foie et diminuent lentement ses capacités d'épuration. Les cellules hépatiques étoilées de cette «fibrose» ont une origine et une fonction similaires à celles des cellules nommées fibroblastes qui synthétisent du collagène dans la peau (le collagène assure la tenue de la peau) non élastique. Elles stockent la vitamine A et fabriquent aussi la matrice extracellulaire qui donne au foie sa structure.

Les nouveaux antiviraux

Quand la fibrose devient excessive, une cirrhose apparaît : on observe des bandes de fibrose qui renferment des amas d'hépatocytes en cours de régénération (voir la figure 3). Cette cirrhose progresse plus rapidement chez les personnes âgées de plus de 50 ans au moment de l'infection, chez ceux qui consomment plus de 50 grammes d'alcool par jour, et chez les hommes. Tou-

tefois, une cirrhose survient parfois chez des personnes qui ne boivent jamais d'alcool. Des études récentes contredisent l'idée répandue selon laquelle la fibrose et la cirrhose sont irréversibles.

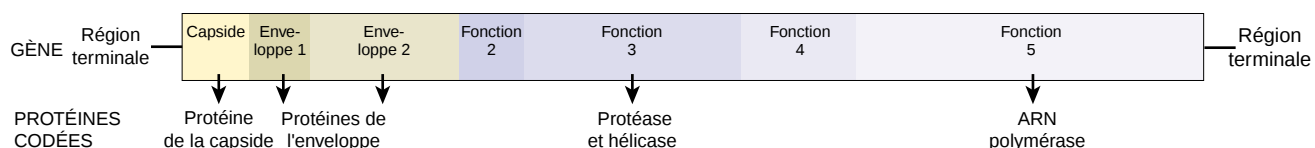
Environ 20 pour cent des personnes atteintes d'hépatite C ont une cirrhose au cours des 20 premières années de l'infection. Ensuite, certains atteignent un état d'équilibre sans lésion hépatique, tandis que, pour d'autres, une fibrose progresse très lentement. Le stade ultime de l'atteinte hépatique est la jaunisse, l'hydropisie (une accumulation de liquide dans l'abdomen) et un saignement de varices à l'intérieur de l'œsophage. L'infection par le virus de l'hépatite C est également une importante cause indirecte de cancer primaire du foie : c'est la cirrhose, et non le virus lui-même, qui accroît le risque.

La cirrhose est responsable de presque tous les troubles dus au virus de l'hépatite C. Bien qu'une faible proportion de patients aient une jaunisse au moment de l'infection, l'hépatite C chronique est souvent asymptomatique ou déclenche des signes non spécifiques, telles des sensations de fatigue ou des nausées. L'insignifiance de ces symptômes est probablement l'une des raisons pour lesquelles l'hépatite C est restée ignorée si longtemps. De plus, les personnes infectées réagissent dif-

féremment : certaines personnes portent le virus pendant des dizaines d'années sans atteinte notable, tandis que d'autres ont des lésions graves en quelques années.

Les greffes de foie sauvent des malades en phase terminale, mais le nombre de foies disponibles est insuffisant (voir *La confection de tissus vivants*, par Robert Langer et Joseph Vacanti, et *Les organes artificiels*, par David Mooney et Antonios Mikos, *Pour la Science*, décembre 1999). Aussi cherche-t-on surtout des traitements qui éradiqueront le virus.

Le premier médicament efficace est l'interféron alpha, une protéine synthétisée naturellement par les globules blancs. L'interféron alpha n'agit pas spécifiquement ; il renforce la réaction immunitaire. Il est généralement administré par voie sous-cutanée, trois fois par semaine, pendant 12 mois. Cependant, seuls 15 à 20 pour cent des malades ainsi traités ont un état qui s'améliore (on mesure l'amélioration en dosant les concentrations en alanine aminotransférase et en aspartate aminotransférase ; on recherche aussi la présence d'ARN du virus de l'hépatite C dans le sang pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement). On a observé que certains types viraux sont plus sensibles à l'interféron alpha



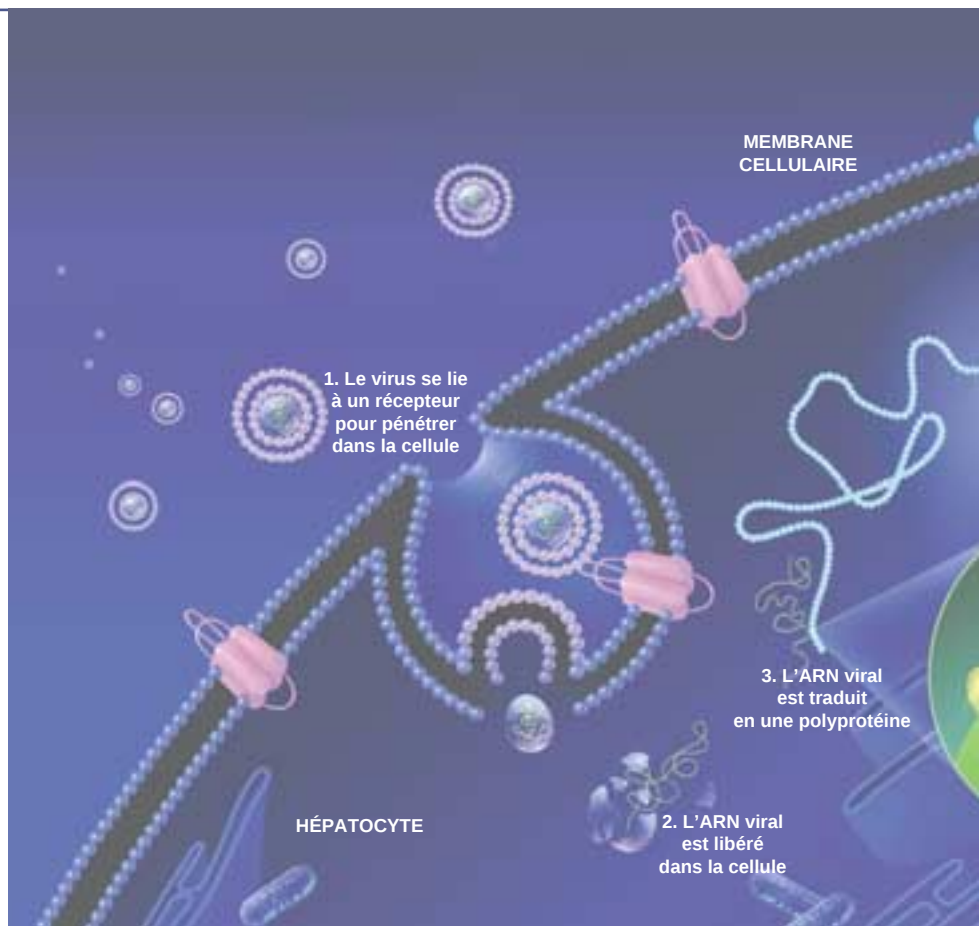
4. LE GÉNOME DU VIRUS DE L'HÉPATITE C, porté par une molécule d'ARN, se compose d'un seul gène et de deux régions terminales. Le gène code une grande protéine, nommée polyprotéine, qui est ensuite

coupée en protéines plus petites : certaines composent de nouvelles particules virales, d'autres facilitent la réplication de l'ARN viral et son inclusion dans de nouveaux virus.

La reproduction du virus de l'hépatite C

La maladie commence quand des particules virales infectent des cellules sensibles, tels les hépatocytes. En se fixant sur un récepteur spécifique (1), une protéine virale, nommée E2, facilite l'entrée du virus, qui perd alors son enveloppe (composée de lipides et de protéines) et sa capside (composée de protéines) : il libère ainsi son ARN (2). Des enzymes cellulaires traduisent cet ARN en une grosse protéine virale nommée polyprotéine (3). Celle-ci est ensuite coupée en petites protéines (4), qui forment de nouvelles particules virales et facilitent la copie de l'ARN viral.

L'ARN initial est copié en un brin d'ARN complémentaire (5) à partir duquel sont synthétisées de nombreuses copies de l'ARN initial (6) ; celles-ci sont incorporées dans de nouvelles particules virales, en même temps que des protéines de structure, dans un organe nommé appareil de Golgi (7). Enveloppées d'une couche de lipides, des particules virales complètes sont libérées de la cellule infectée (8). Un patient synthétise au moins 1 000 milliards de particules virales par jour.



que d'autres, mais on ignore pourquoi le traitement échoue chez la plupart des malades.

En 1998, les Laboratoires *ICN Pharmaceuticals* ont commercialisé un anti-viral nommé ribavirine, que l'on administre en même temps que l'interféron alpha pour lutter contre l'hépatite C. Bien qu'elle inhibe plusieurs virus, la ribavirine (qui peut être prise sous forme de comprimés) n'agit pas directement sur le virus de l'hépatite C, mais renforce les effets de l'interféron alpha sur le système immunitaire. Une bithérapie associant la ribavirine et l'interféron alpha pendant six à douze mois éradique le virus chez près de 40 pour cent des patients ; les médecins cherchent aujourd'hui à optimiser les effets bénéfiques de ces deux médicaments. Des formes d'interféron alpha à action prolongée, administrées une fois par semaine, sont en cours d'étude.

Aujourd'hui, un nouveau médicament est à l'essai chez un petit nombre de patients : à Cambridge, la Société *Vertex Pharmaceuticals* a mis au point une molécule qui inhibe une enzyme humaine, la ionosine monophosphate déshydrogénase, que le

virus de l'hépatite C détourne pour synthétiser les constituants de son ARN.

Une autre étude en cours examine l'efficacité d'une administration prolongée d'interféron alpha sur l'atteinte hépatique des patients qui n'ont pas éradiqué le virus. En outre, avec d'autres biologistes, nous étudions l'influence de prélèvements réguliers d'un demi-litre de sang aux patients : une partie du fer sanguin, qui, par un processus complexe, favorise la dégénérescence du foie, est éliminée ; la quantité d'aminotransférase diminue.

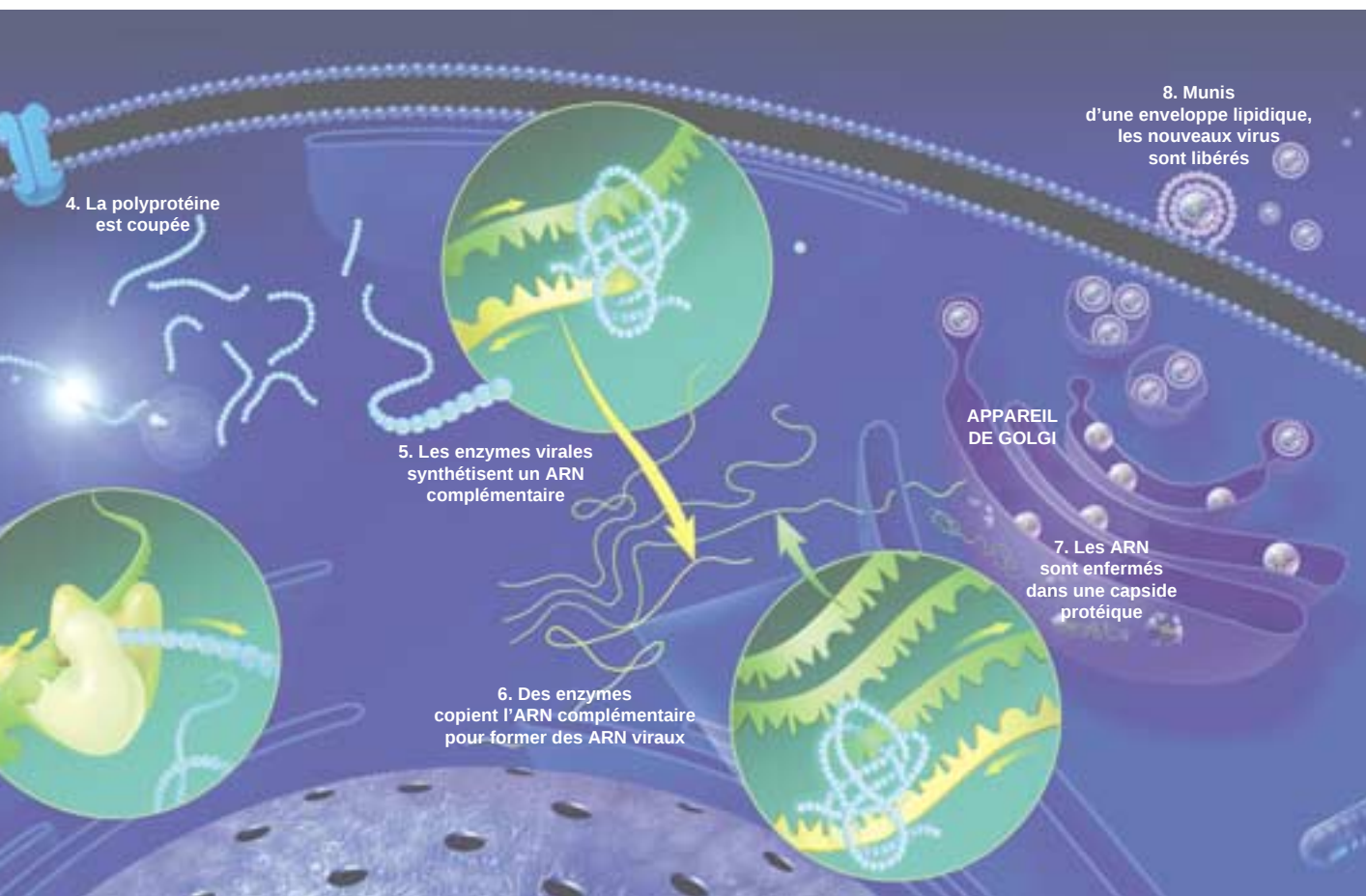
Ciblage du virus

Les virologistes qui ont exploré la structure du virus de l'hépatite C savent aujourd'hui que son génome est porté par un brin d'ARN dont la taille et l'organisation ressemblent à celles des virus de la fièvre jaune et de la dengue (une maladie infectieuse transmise par les moustiques) : le virus de l'hépatite C appartient à la même famille des *Flaviviridae*. Dans les cellules infectées, les enzymes cellulaires traduisent l'ARN viral en une grosse protéine, nommée polyprotéine, qui

est ensuite dissociée en plusieurs protéines virales. Certaines constituent la structure de nouvelles particules virales ; d'autres sont des enzymes qui répliquent l'ARN viral. Les deux extrémités de l'ARN viral ne sont pas traduites en protéine : l'une favorise la synthèse de la polyprotéine virale et constitue ainsi une cible importante pour les tests diagnostics ; l'autre intervient dans l'initiation de la réplication de l'ARN viral.

Parmi les protéines de structure (les «briques virales») figurent la protéine de la capsid (la structure qui enferme l'ARN viral) et deux protéines enchâssées dans l'enveloppe lipidique (qui recouvre la capsid). D'autre part, les protéines non structurales (les «ouvriers») sont une enzyme protéase qui découpe la polyprotéine, ainsi que d'autres enzymes responsables de certaines modifications de l'ARN viral (triphosphatase), de la réplication de l'ARN viral (polymérase) et de la réparation en simple brin des intermédiaires en double brin de la réplication (hélicase).

La structure tridimensionnelle de la protéase et de l'hélicase a été



Keith Kasrot, d'après Charles M. Rice, Washington University School of Medicine

élucidée par cristallographie aux rayons X ; cette analyse permet la conception rationnelle d'inhibiteurs de ces enzymes. Plusieurs sociétés, notamment Schering-Plough, Agouron Pharmaceuticals, Eli Lilly et Vertex Pharmaceuticals, mettent aujourd'hui au point des inhibiteurs de la protéase et de l'hélicase de l'hépatite C. Les essais cliniques commenceront sans doute dans quelques années. La polymérase, dont on a très récemment identifié la structure tridimensionnelle, est également une cible possible.

En 1999, à Mayence, Ralf Bartenschlager et ses collègues ont étudié une molécule d'ARN qui comporte les régions codant les enzymes du virus ; cette structure qui se reproduit dans des lignées de cellules hépatiques cancéreuses sera sans doute utile pour tester des médicaments ciblés contre ces enzymes. Cependant, le virus ne développera-t-il pas une résistance vis-à-vis de ces différents agents thérapeutiques ?

On traiterait également les malades si l'on parvenait à bloquer l'activation des cellules hépatiques étoilées : on inhiberait ainsi la fibrose.

L'activation de ces cellules est commandée par des cytokines, des molécules qui agissent comme des signaux chimiques, que des cellules du foie nommées cellules de Kupffer libèrent quand elles sont stimulées par les lymphocytes. L'inhibition de ce mécanisme empêcherait la plupart des conséquences néfastes d'une infection par l'hépatite C.

Par ailleurs, la Société Ribozyme Pharmaceuticals met au point des ribozymes, c'est-à-dire de courts fragments d'ARN qui coupent des séquences particulières des petites zones terminales du génome viral. Cependant, on doit aujourd'hui administrer beaucoup de ribozymes pour qu'une quantité suffisante arrive dans les cellules infectées. C'est aussi le cas d'autres traitements novateurs, notamment la thérapie génique, destinée à rendre les cellules du foie résistantes à l'infection par l'administration d'un ARN « antisens », susceptible d'inhiber des gènes précis, ou par l'injection de protéines qui activent un mécanisme cellulaire d'autodestruction quand elles sont coupées par la protéase de l'hépatite C.

En France, le Plan de lutte contre l'hépatite C, prévu sur quatre ans, dispose d'un budget d'environ 90 millions de francs, répartis entre le renforcement de l'accès au dépistage, l'amélioration de la prise en charge, la réduction des risques de contamination, la recherche et la surveillance épidémiologique. Les autorités ont conscience de l'enjeu : l'amélioration des thérapies et la mise au point d'un vaccin en dépendent.

Adrian DI BISCEGLIE est professeur de médecine à l'École de médecine de l'Université de Saint Louis. Bruce BACON dirige le Département de gastro-entérologie et d'hépatologie de l'École de médecine de l'Université de Saint Louis.

Christian BRÉCHOT et Stanislas POL, *Hépatites virales*, ESTEM AUPELF-UREF, 1993.

Hépatites virales : dépistage, prévention, traitement, INSERM, 1997.

Jill-Patrice CASSUTO et Brigitte REBOULOT, *Les hépatites*, Odile Jacob, 1998.

Secrétariat d'État à la Santé et à l'Action sociale, *Les chiffres clés : SIDA et hépatite C*, Flammarion, 1999.

