

> d'après les messages échangés, qui est, de l'un ou de l'autre de ces interlocuteurs, une machine. Le contenu des messages est libre : il est possible de parler de tous types de sujet. Cependant, chacun des éléments du test de Turing peut être remis en question et, aujourd'hui encore, il faut se demander quels sont les biais à éviter lorsqu'on effectue un tel test. Jean-Paul Delahaye, chercheur en informatique à Lille (et auteur de la rubrique « Logique & calcul » de *Pour la Science*), explique par exemple qu'une simple question de calcul est susceptible de démasquer l'interlocuteur-programme : l'humain sera en effet mauvais pour effectuer correctement un calcul laborieux, alors que la machine va exceller. Mais, pourrait-on rétorquer, rien n'empêche de programmer la machine pour qu'elle fasse exprès de se tromper...

Toujours est-il que faire passer le test de Turing reste un graal pour tous les concepteurs d'agents conversationnels. Depuis 1990, il existe même une compétition annuelle, le prix Hugh Loebner, qui couronne les systèmes satisfaisant le mieux les critères du test de Turing, c'est-à-dire avec lesquels il est le plus difficile de déterminer s'il s'agit d'un humain ou d'une machine. Mais, répétons-le, aucune intelligence artificielle n'a encore passé avec succès le test de Turing. Les meilleurs programmes n'effectuent qu'un simulacre de conversation qui, malgré de récents progrès (systèmes capables de répondre dans des domaines ouverts, adaptables à différents interlocuteurs, dotés de certains traits de personnalité...), fait rarement illusion plus de quelques minutes.

SURVEILLER LA COÉVOLUTION DES HUMAINS ET DES MACHINES

Il reste donc à trouver des façons pertinentes d'évaluer les diverses capacités, tant cognitives qu'émotionnelles, des machines. Pour ce qui est des performances cognitives, de nombreux chercheurs imaginent des scénarios inspirés du test de Turing, mais composés de plusieurs épreuves dans des contextes différents. Dans des versions scolaires, les machines passent des examens, comme des écoliers. D'autres tests portent sur la capacité à démêler des ambiguïtés du langage naturel, sur la préhension d'objets, etc. (*voir l'article de Gary Marcus*). Quant aux capacités émotionnelles, tout ou presque reste à faire : la conception de tests sur cet aspect constitue un nouveau chantier de la recherche en intelligence artificielle.

Ainsi, avec robots munis de facultés que l'on considérerait comme le propre des humains il n'y a pas si longtemps, des variantes du test de Turing ou des batteries de tests sont à développer – qui pourront être à la base d'une sorte

JIBO, UN ROBOT BAVARD

Sur son écran rond, ce petit assistant conversationnel illustre une histoire qu'il est en train de raconter. Ce petit robot de forme épurée aide à effectuer des tâches simples et a été aussi conçu pour amuser : Jibo peut faire quelques plaisanteries.



d'autorisation de mise sur le marché et de contrôle technique pour robots tout au long de leur vie. C'est un axe prometteur des recherches actuelles.

Enfin, il est nécessaire de surveiller la coévolution des humains et des machines dans leur interaction. La vie des robots émerge à travers nous et s'inscrit dans notre monde intérieur. La simple présence d'un robot assis près de nous peut déjà nous conduire à nous interroger : « Que pense-t-il ? » Les robots pourront nous manipuler ou nous mentir pour notre bien-être, mais encore faudra-t-il s'assurer que c'est bien le cas. Il faut se préoccuper de l'évolution, à long terme, du comportement des humains vis-à-vis des agents conversationnels et des robots, afin d'éviter l'isolement social, un attachement démesuré à la machine ou des manipulations abusives. C'est aussi dans cette direction que doit évoluer le test de Turing : non seulement tester les capacités des machines, mais aussi tester leur propension à modifier nos croyances et notre comportement vis-à-vis d'elles.

Ajoutons, pour finir, qu'une bonne information sur les capacités de ces assistants conversationnels, sur la façon dont ils fonctionnent, sur les biais qu'ils peuvent présenter, permettrait aux utilisateurs de prendre plus de recul et de se comporter de façon adéquate vis-à-vis d'eux. Cela fait aussi partie des défis sociétaux à relever pour bien vivre avec les machines. ■

BIBLIOGRAPHIE

L. Devillers,
Des robots et des hommes : mythes, fantasmes et réalité, Plon, 2017.

L. Devillers,
Rire avec les robots pour mieux vivre avec, Journal du CNRS, juin 2015 (<http://bit.ly/1Lnhgp2>).

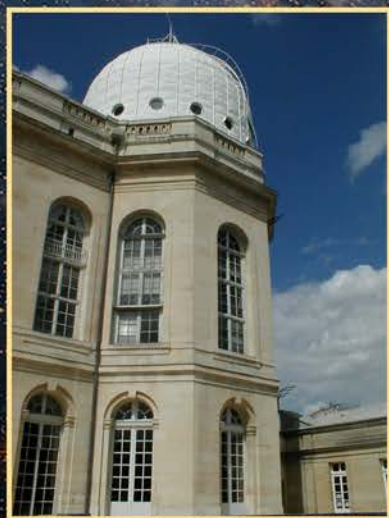
Vivre avec les robots, vidéo réalisée par le Limsi-CNRS : www.youtube.com/watch?v=p1ID-gvUnWs

Les robots en quête d'humanité, Dossier *Pour la Science*, n° 87, avril-juin 2015.

A. M. Turing,
Computing machinery and intelligence, *Mind*, vol. 59, pp. 433-460, 1950.

LUMIÈRES SUR L'UNIVERS

FORMATION EN LIGNE
EN ASTROPHYSIQUE - NIVEAU (L1-M1) - DIPLOMANTE



LES PARCOURS

Des étoiles aux planètes : niveau L1-L2

Cosmologie et Astrophysique extragalactique : niveau L2

Mécanique Céleste : niveau L3

Fondamentaux pour l'astronomie et l'astrophysique : niveau L3

Sciences Planétaires : niveau L3

Fenêtres Sur l'Univers : niveau M1

Instrumentation, chaîne de mesure et projets : niveau M1

Ouvert à tous (niveau bac minimum) : passionnés, animateurs scientifiques, étudiants ...

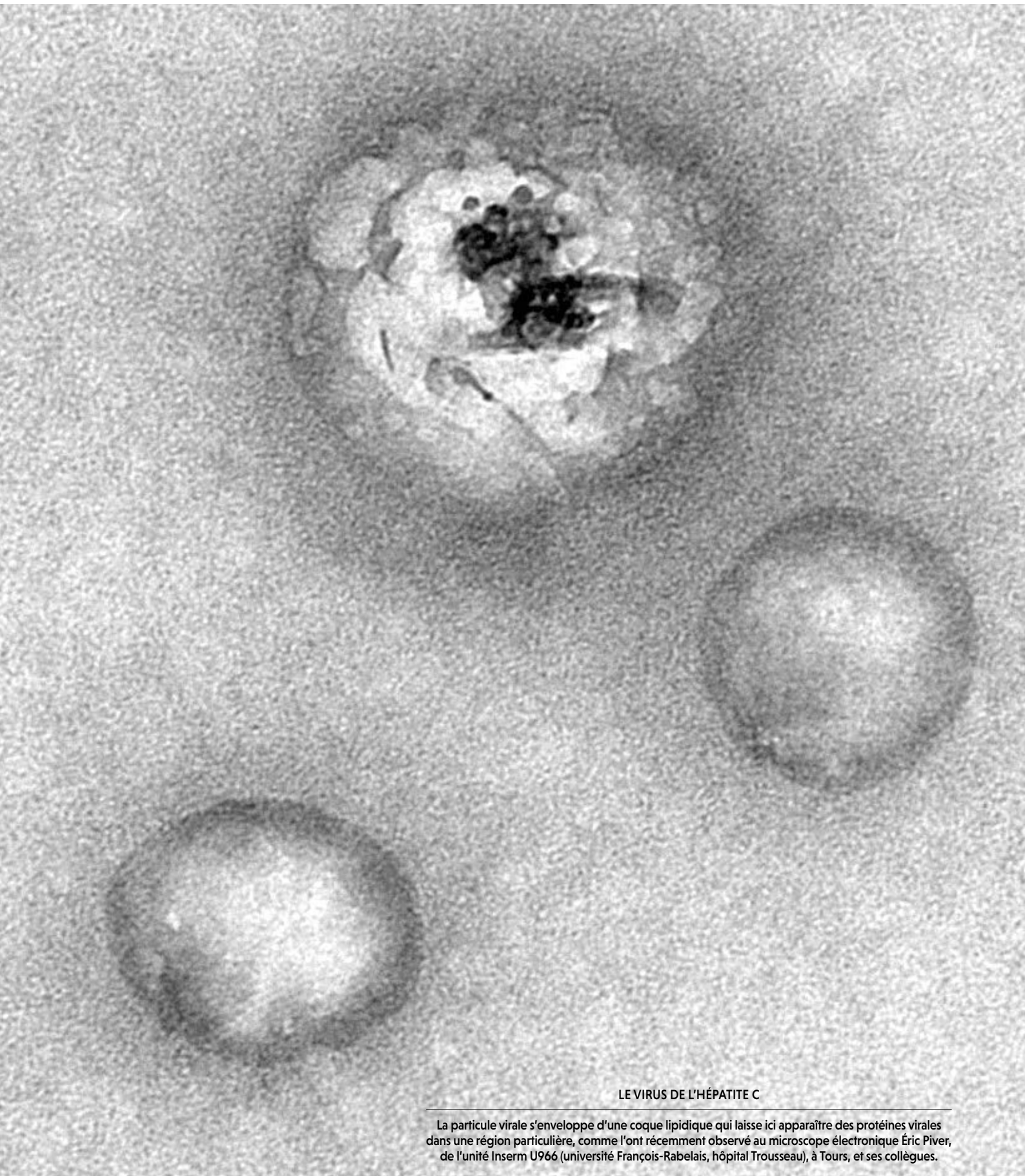
Cours et exercices interactifs assurés par des astronomes professionnels.

Formation pouvant être validée sous forme de Crédits de Licence ou de Master (ECTS)

Inscriptions 2017-2018 ouvertes jusqu'au 19 juin 2017 !

<https://media4.obspm.fr/dulu>

contact.dulu@obspm.fr



LE VIRUS DE L'HÉPATITE C

La particule virale s'enveloppe d'une coque lipidique qui laisse ici apparaître des protéines virales dans une région particulière, comme l'ont récemment observé au microscope électronique Éric Piver, de l'unité Inserm U966 (université François-Rabelais, hôpital Trousseau), à Tours, et ses collègues.

L'ESSENTIEL

> Transmise par voie sanguine, l'hépatite C est une maladie virale qui, à terme, entraîne la destruction du foie et la mort.

> Comme le virus du sida, celui de l'hépatite C est d'une grande variabilité, ce qui complique la mise au point d'un vaccin.

> Mais, depuis quelques années, la recherche

pharmaceutique a mis au point une nouvelle génération de médicaments qui permettent de guérir plus de 95 % des personnes traitées.

> Le défi est à présent de dépister et traiter les personnes infectées, et ce à l'échelle mondiale : 57 millions de personnes ignorent encore qu'elles sont concernées.

LES AUTEURS



PATRICK MARCELLIN
directeur du service
d'hépatologie de
l'hôpital Beaujon,
à Clichy



PIERRE KALDY
journaliste
scientifique

L'hépatite C bientôt vaincue?

IL N'EXISTE PAS DE VACCIN CONTRE L'HÉPATITE C. NÉANMOINS, ON SAIT AUJOURD'HUI GUÉRIR DE CETTE MALADIE VIRALE MEURTRIÈRE. RESTE À DÉBLOQUER LES FONDS POUR ÉTENDRE LES TRAITEMENTS AUX 71 MILLIONS DE PERSONNES INFECTÉES DANS LE MONDE.

L'hépatite C est un fléau mondial. Cette maladie est due à un virus qui s'attaque aux cellules du foie et provoque, après des décennies d'une infection chronique, une cirrhose qui évolue parfois en cancer du foie. Elle est la seconde cause infectieuse de mortalité par cancer dans le monde après l'hépatite B. En 2015, elle a entraîné le décès de 400 000 personnes, dont près de 150 000 par cancer du foie selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), qui précise que ce nombre est sous-estimé, faute de données. Depuis 2012, elle est même devenue la première cause de décès par maladie infectieuse aux États-Unis, causant plus de morts, par cancer du foie ou insuffisance hépatique liée à la cirrhose, que 60 autres agents infectieux réunis, dont le virus du sida et le bacille de la tuberculose. Et le pic de mortalité dans le monde est à venir, car 71 millions de personnes sont chroniquement infectées par le virus de l'hépatite C, selon l'OMS. C'est aussi, avec l'alcoolisme, la première cause de greffe du foie dans le monde.

Le défi pour traiter cette maladie est d'autant plus énorme que la très grande majorité des individus atteints ignorent leur état. On estime en effet que, parmi les personnes chroniquement infectées, seules 20 % savent qu'elles le sont. Pour compliquer les choses, toutes ne tombent pas malades et, une fois installée, la maladie chronique reste silencieuse pendant des décennies avant les premiers symptômes de destruction du foie.

UN MYSTÉRIEUX VIRUS

Mais depuis peu, ce sombre tableau n'est plus une fatalité. Chose impensable il y a sept ans à peine, on peut désormais guérir la plupart des patients en quelques semaines, même à un stade avancé de la maladie. Cette prouesse est due à une série de percées de la recherche pharmaceutique qui ont permis d'élucider la structure du virus, de reproduire son infection *in vitro* et de trouver des médicaments ciblant les enzymes essentielles à sa multiplication dans l'organisme.

Tout a commencé à la fin des années 1970, quand des médecins ont identifié un nouveau >

> type d'hépatite chronique post-transfusionnelle qui, dans la plupart des cas, n'était dû ni au virus de l'hépatite A ni à celui de l'hépatite B, connus à l'époque. Pendant une décennie, les biologistes ont tenté d'isoler le virus responsable de cette forme d'hépatite dans le sang des malades, sans succès. Mais en 1989, une équipe du laboratoire américain Chiron, dirigée par Michael Houghton, a enfin identifié le virus à l'aide d'une technique alternative de biologie moléculaire.

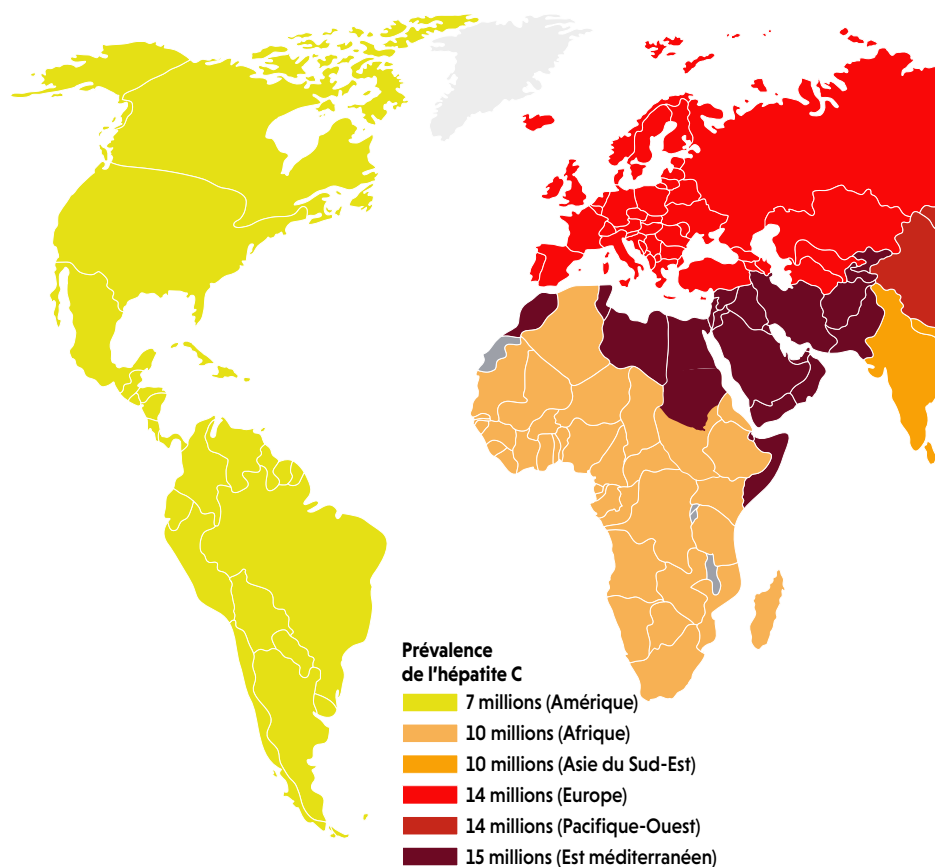
Ne réussissant ni à purifier les particules virales dans le sang ni à cultiver le virus *in vitro*, ces virologues ont cherché à isoler directement le génome viral dans le sang. D'un côté, ils ont construit une banque de matériel génétique issu du sang d'un chimpanzé contaminé (après avoir éliminé les cellules du sang) en l'insérant sous forme de fragments dans un million de bactériophages, des virus de bactérie. Infectées avec ces bactériophages, des bactéries ont alors produit des fragments de protéines du virus recherché.

De l'autre côté, les biologistes ont récupéré du sérum d'un patient infecté contenant *de facto* des anticorps contre le mystérieux virus. Mis au contact des bactéries, l'anticorps a reconnu les fragments de protéines du virus qu'elles exprimaient, ce qui a permis de remonter à la séquence virale qui les codait. Grâce à cette technique, originale pour l'époque, les chercheurs ont retrouvé la séquence de la quasi-totalité du génome viral.

MILLE MILLIARDS DE VARIANTS DU VIRUS PAR JOUR

Son décryptage a révélé un petit virus à ARN de la famille des Flaviviridae (la famille des virus Zika et de la dengue) qui ne code que dix protéines (voir l'encadré page 44). Les chercheurs pouvaient enfin étudier ces protéines, première étape pour tenter de bloquer spécifiquement l'activité du virus. Le séquençage du génome des particules virales produites au cours d'une infection a cependant mis au jour une caractéristique redoutable du virus : sa très grande variabilité. Cette propriété, qu'il partage avec un autre petit virus à ARN, celui du sida, lui permet de brouiller les pistes de reconnaissance par le système immunitaire, ce qui complique beaucoup la mise au point d'un vaccin.

De plus, la petitesse du virus fait qu'il se réplique très vite dans les cellules hépatiques, au point que l'on estime à près de 1000 milliards chaque jour le nombre de copies légèrement différentes susceptibles d'être produites par un patient infecté. Les défenses de l'organisme sont alors rapidement dépassées par le nombre et la variété de ces particules virales. Pour redonner le dessus au système immunitaire et lui permettre d'éradiquer les cellules du foie infectées, il fallait trouver le moyen de bloquer cette réplication incessante du virus.



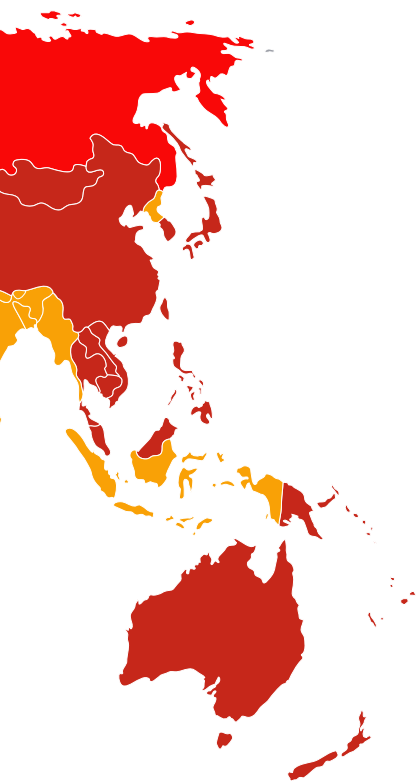
Là encore, le virus échappait aux chercheurs car il était toujours impossible de le cultiver *in vitro* dans des cellules hépatiques. De plus, ils n'arrivaient à reproduire l'infection que dans un seul modèle animal, le chimpanzé.

Cependant, deux indices encourageants étaient aussi apparus lors de l'étude de la reproduction du virus. Le premier était qu'il n'infecte que le foie, organe facile à atteindre avec des médicaments par voie orale. Le second était qu'à la différence des virus de l'hépatite B ou du sida, celui de l'hépatite C reste dans le cytoplasme des cellules et ne s'installe pas comme eux respectivement dans le noyau ou le génome de la cellule. Ces deux propriétés offraient l'espoir d'arriver, un jour, à éliminer le virus de l'organisme. Cette possibilité, l'un d'entre nous (Patrick Marcellin) l'avait confirmée en 1997 chez des patients qui avaient été traités des mois auparavant avec une petite protéine antivirale, l'interféron alpha (IFN- α).

Dès 1986, des hépatologues américains avaient observé que la maladie disparaissait parfois à la suite de l'injection, trois fois par semaine pendant un an, de cette protéine de l'organisme qui stimule le système immunitaire en cas d'infection virale et que l'on commençait alors à produire par génie génétique. L'étude de 1997 montra que, chez certains patients, l'ARN viral disparaissait complètement du sang et du foie après leur traitement.

L'HÉPATITE C DANS LE MONDE

En 2015, 71 millions de personnes étaient infectées dans le monde. Fragile, le virus de l'hépatite C n'est transmissible que par le sang et très rarement par voie maternelle ou sexuelle. Beaucoup de personnes ont été infectées dans le passé par des transfusions sanguines non contrôlées pour la présence de ce virus, ce qui n'est plus le cas depuis 1991 en Europe et aux États-Unis. La plupart des contaminations actuelles sont liées à l'utilisation de matériel médical souillé (Pakistan, Mongolie, Chine...) et à l'utilisation de seringues contaminées par les usagers de drogues injectables (États-Unis, Géorgie...).



En 1999, une nouvelle découverte débloqua finalement la situation. Cette année-là, l'équipe de Ralf Bartenschlager de l'université de Mayence, en Allemagne, annonça avoir obtenu une répllication stable du génome viral dans des cellules. Elle montrait que si l'on n'introduisait qu'une partie du génome viral dans des cellules de cancer du foie humain, il s'y répliquait de façon autonome.

Cette opportunité de reproduire *in vitro* la répllication du virus offrait enfin à l'industrie pharmaceutique un moyen de l'étudier de près et de tester différentes pistes visant à la bloquer. Ce n'est qu'en 2005, à la suite de la découverte chez un patient japonais d'une souche du virus extrêmement virulente, capable de contourner les mécanismes antiviraux internes des cellules, que l'on put reproduire *in vitro* tout le cycle de l'infection virale dans des cellules de foie humain. Mais les chercheurs n'avaient pas attendu ce modèle complet pour tester leurs différentes pistes visant à entraver le virus.

La première cible qu'ils avaient identifiée était une protéine importante codée dans le génome viral et nommée NS3. Le matériel génétique du virus est une unique molécule d'ARN qui code une longue protéine précurseur constituée des dix protéines virales. Parmi elles, NS3 est une enzyme qui débite une partie de la longue protéine, libérant ainsi plusieurs protéines virales. Dès 1996, des virologues avaient cristallisé cette protéase pour connaître sa structure dans les moindres détails. Elle semblait une cible idéale, d'autant que les chercheurs pouvaient bénéficier à l'époque de l'expérience acquise dans la recherche sur le virus du sida.

Très coûteux et mal tolérés, les premiers traitements n'agissaient que sur certaines souches

Ce dernier produit aussi une protéase dont un inhibiteur, le saquinavir, élaboré en 1995 grâce aux progrès de la modélisation informatique, avait donné des résultats spectaculaires. L'efficacité du saquinavir contre le VIH était si puissante que, deux ans après sa commercialisation en 1997, le nombre de décès dus au virus avait été divisé par presque

trois aux États-Unis. Ce médicament inaugurait l'ère victorieuse des trithérapies, lesquelles combinaient un blocage de la répllication virale, une prise par voie orale et une bonne tolérance par les patients.

UN PREMIER INHIBITEUR

Cependant, l'étude du virus de l'hépatite C révéla encore un obstacle imprévu. La structure tridimensionnelle de la protéine NS3, visualisée par bio-informatique, ne présentait aucune cavité particulière qui aurait pu servir de point d'ancrage à un inhibiteur. De nombreux chercheurs prirent alors pour cibles d'autres protéines du virus, mais une équipe canadienne du laboratoire Boehringer Ingelheim, dirigée par la chimiste Montse Llinàs-Brunet, persévéra. En 2003, elle mit au point une molécule de synthèse qui bloquait l'enzyme tout en étant assez stable et petite pour une absorption par voie orale. Les essais préliminaires chez des patients étaient très prometteurs: sous l'effet du produit, baptisé BILN 2061, la charge virale chutait de presque mille fois dans le sang jusqu'à devenir quasi indétectable. C'était du jamais vu comparé aux traitements de l'époque.

Très coûteux et mal tolérés, ces derniers reposaient sur des injections hebdomadaires d'IFN- α pendant 24 ou 48 semaines, associées à la prise orale d'une petite molécule antivirale, la ribavirine, qui augmentait l'efficacité de l'IFN- α par des mécanismes non élucidés. La guérison, confirmée par l'absence de virus dans le sang six mois après la fin du traitement, dépendait de la souche (le génotype du virus) et de sa charge virale dans le sang. Si le traitement fonctionnait bien pour les génotypes 2 et 3, seulement moins de la moitié des malades du génotype 1, le plus fréquent en Occident, étaient guéris.

De son côté, l'inhibiteur de la NS3 était surtout efficace sur le génotype 1. Il devait son efficacité au fait qu'en bloquant spécifiquement l'enzyme virale, il empêchait non seulement la répllication du virus, mais aussi la paralysie par cette protéase de mécanismes de défense cellulaire. De plus, il semblait avoir moins d'effets indésirables que l'IFN- α , souvent à l'origine d'un syndrome pseudogrippal, d'une fatigue, de dépression, d'anxiété, d'insomnies, auxquels s'ajoutait parfois une anémie due à la ribavirine.

Dans la foulée, d'autres laboratoires produisirent de nouveaux inhibiteurs de la NS3 et deux d'entre eux furent commercialisés en 2011 sous les noms de télaprevir et bocéprévir. Malgré tout, ces trois nouveaux médicaments par voie orale ne suffisaient pas à enrayer à eux seuls la maladie, car le virus, très variable, parvient à contourner leur blocage avec une seule mutation. De plus, ils n'étaient pas compatibles avec de nombreux médicaments et avaient encore des effets indésirables. ➤

> Néanmoins, utilisés en complément des traitements antérieurs (IFN- α et ribavirine), ils faisaient nettement progresser le taux de guérison pour le génotype 1 du virus, même chez des patients en échec thérapeutique.

Pour la première fois, le virus de l'hépatite C apparaissait vulnérable à un produit simple capable de cibler une de ses composantes. La puissance de ces inhibiteurs spécifiques suggérait que le blocage de protéines virales ayant des rôles multiples aurait un effet démultiplié sur l'infection. L'ère des antiviraux à action directe (AAD) avait commencé, et la course pour bloquer d'autres protéines virales allait offrir de nouvelles surprises.

UN ARSENAL D'INHIBITEURS SPÉCIFIQUES

Une autre cible toute désignée était l'enzyme qui réplique le génome du virus – la polymérase NS5B. Comme la NS3, cette protéine non structurale du virus n'a pas d'équivalent cellulaire. Sa structure tridimensionnelle était connue depuis sa cristallisation, en 1999, et présentait

de nombreux sites potentiels d'inhibition. S'appuyant sur les résultats obtenus auparavant sur la structure de la polymérase inverse du virus du sida, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont alors rivalisé pour trouver un inhibiteur qui ne soit pas facilement contourné par le virus de l'hépatite C, testant pour cela *in vitro* la vitesse d'apparition de souches virales résistantes.

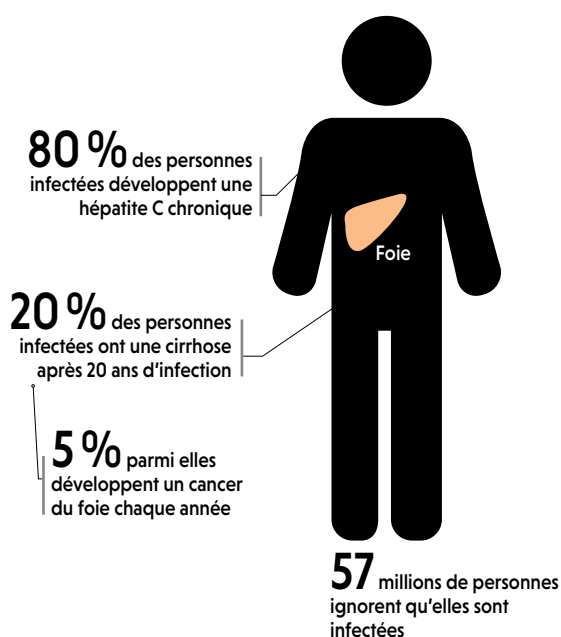
Dès 2004, un premier inhibiteur de ce type s'est révélé capable de bloquer la synthèse d'ARN viral par la polymérase. Ciblant le site actif de l'enzyme, il agit sur toutes les souches virales. De plus, les mutations du virus contournant son action perturbent trop fortement l'enzyme pour que le virus se réplique normalement. Et en 2010, un autre inhibiteur très prometteur de ce type, le sofosbuvir, est mis au point par l'équipe de Michael Sofia, qui travaillait alors pour une start-up américaine de Princeton, Pharmasset Inc (rachetée en 2011 par le laboratoire pharmaceutique Gilead).

En 2012, les premiers résultats cliniques de ce nouvel inhibiteur, combiné à la ribavirine, confirment non seulement son efficacité contre

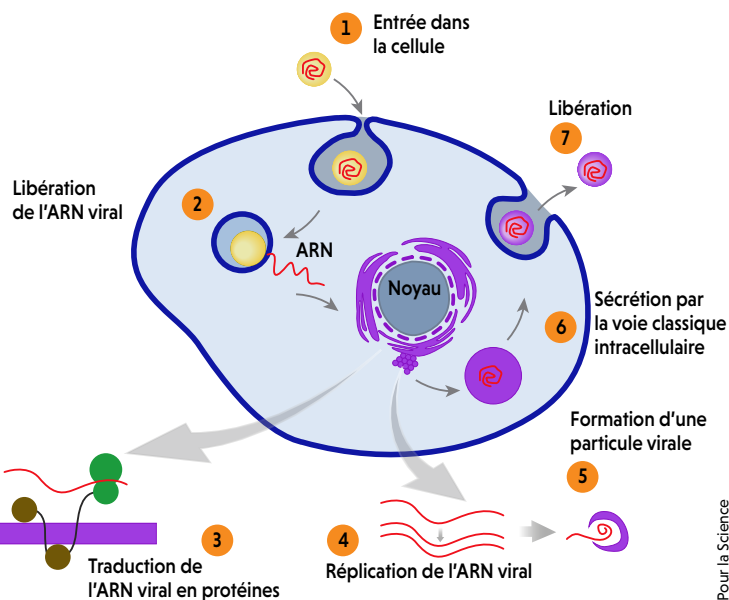
COMMENT LE VIRUS AGIT

L'infection s'effectue par le sang ou du matériel contaminé par le sang. S'il n'est pas éliminé d'emblée par l'organisme (dans 20 % des cas environ), le virus s'installe de manière silencieuse dans le foie, entraînant au fil des ans une inflammation chronique et une fibrose. L'hépatite C chronique qui en résulte reste

cependant décelable par la détection du génome viral sous forme d'ARN dans le sang. Après environ vingt ans d'infection chronique, 20 % des personnes infectées déclarent une cirrhose qui aboutit, dans 5 % des cas, chaque année, à un cancer du foie par un mécanisme encore inconnu. Le virus utilise les particules lipidiques



LE CYCLE DU VIRUS



les souches 2 et 3 du virus, mais aussi que les malades le tolèrent bien. Mieux encore, une seule dose par jour suffit et le produit reste compatible avec d'autres traitements médicamenteux, ce qui élargit la base des malades pouvant être soignés.

En 2013, devant ces résultats engageants, le traitement est autorisé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Pour la première fois, après 27 ans de recherches, on était capable, dans certains cas, de traiter et guérir des patients sans IFN- α .

Dans le même temps, une autre protéine du virus, la NS5A, était aussi dans le collimateur des chercheurs, car on s'était aperçu que sa mutation empêchait le virus d'infecter les cellules. Son blocage paraissait en revanche très difficile à réaliser, car on ignorait encore tout de son rôle (on sait aujourd'hui qu'elle intervient dans la régulation de la réplication et l'assemblage du virus). Mais en 2010, une équipe du laboratoire pharmaceutique américain Bristol-Myers Squibb annonça la mise au point d'un inhibiteur spécifique de cette enzyme.

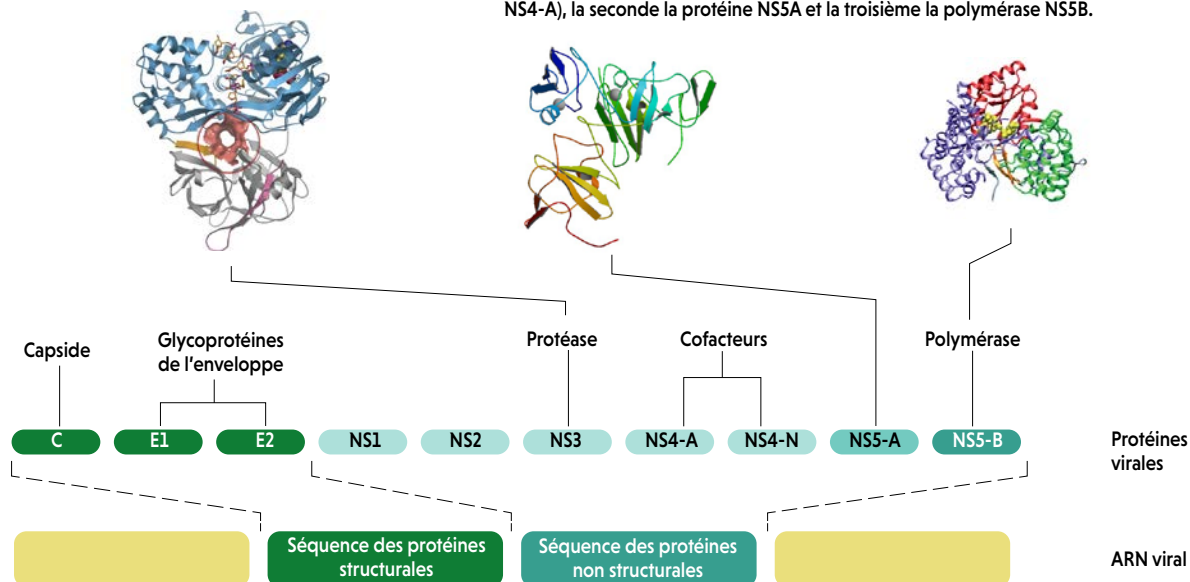
L'équipe avait testé à l'aveugle la capacité d'un million de molécules à inhiber la réplication du virus *in vitro*. Parmi les molécules retenues, les chercheurs avaient ensuite éliminé celles qui bloquaient les enzymes du virus autres que la NS5A. Les molécules conservées inhibaient donc la réplication virale en bloquant la NS5A. L'équipe avait alors modifié la structure d'une de ces molécules pour améliorer son absorption et ses propriétés pharmacologiques. Tous ces efforts aboutirent au produit le plus puissant jamais trouvé contre le virus de l'hépatite C, le daclatasvir. En effet, l'année suivante, un premier essai clinique confirma que le daclatasvir était bien toléré par les patients et capable de faire chuter plus de mille fois les concentrations du virus dans le sang des patients, avec une dose quatre fois moins forte que celle du BILN2061. En 2012, un nouvel arsenal ciblant précisément le virus de l'hépatite C avait enfin émergé, d'une puissance nouvelle pour contrer son infection chez l'homme. Le moment était venu de le tester plus largement chez les patients.

du sang exportées par le foie comme cheval de Troie pour se disséminer dans l'organisme et infecter les cellules. Il se lie à un récepteur de la membrane cellulaire, ce qui entraîne son entrée dans la cellule par endocytose, le mécanisme par lequel les cellules se nourrissent : la membrane se creuse jusqu'à englober la particule virale dans une vésicule qui se détache en emportant son chargement à l'intérieur de la cellule (1). La coque lipidique qui escorte le virus fusionne

alors avec la membrane de la vésicule, ce qui conduit à la libération de l'ARN viral dans la cellule (2). Celui-ci est alors traduit en protéines (3). Certaines orchestrent la réplication de l'ARN viral à la surface des membranes cellulaires (4). L'accumulation d'ARN et de protéines virales conduit à la formation de nouveaux virus (5), qui sont alors sécrétés (6) et libérés (7) via la voie classique de sécrétion des particules lipidiques par la cellule hépatique. Le génome viral code dix protéines, trois

de structure qui constitueront la capside et l'enveloppe virale et sept permettant la réplication du virus. Il existe sept génotypes différents du virus, dont la séquence diffère d'au moins 30 %, et de nombreux sous-types où la séquence peut encore différer de 20 %. Chez une personne infectée, chaque particule virale produite est légèrement différente, car la réplication du génome viral est peu fidèle. Des milliers de « quasi-espèces » sont ainsi produites chaque jour.

Pour bloquer l'action du virus dans les cellules, il existe actuellement trois familles d'antiviraux à action directe. L'une cible la protéase NS3 (parfois associée au cofacteur NS4-A), la seconde la protéine NS5A et la troisième la polymérase NS5B.



> L'arrivée des AAD a suscité un immense espoir, celui d'éradiquer dans tous les cas le virus de l'organisme sans recourir à l'IFN- α et à la ribavirine. Dès 2012, un premier essai clinique chez des patients totalement réfractaires au traitement classique a conforté cet espoir. Les médecins ont testé le daclatasvir associé à un inhibiteur de la NS3 et guéri quatre patients sur onze au bout de trois mois de traitement. Pour la première fois, le virus de l'hépatite C était éliminé à l'aide d'un simple traitement oral.

PLUS DE 95 % DES PATIENTS TRAITÉS GUÉRISSENT

L'année suivante, lors d'un essai clinique sur une centaine de personnes, un traitement associant le daclatasvir et le sofosbuvir a permis de guérir en 24 semaines plus de 90% des patients, dont certains étaient, là encore, réfractaires à tous les traitements antérieurs et à un stade avancé de cirrhose. Résultat inédit, cette guérison a été obtenue pour les virus non seulement de génotype 1, mais aussi de génotypes 3 et 4.

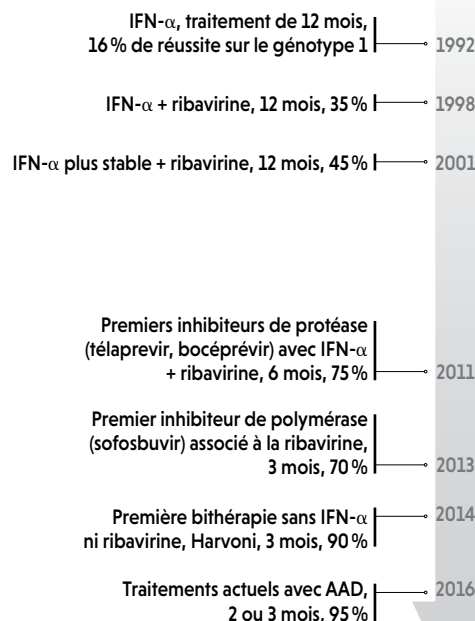
Le sofosbuvir a ainsi été le troisième AAD à être commercialisé, en 2013, pour compléter le traitement classique. Parallèlement, grâce à une intense collaboration en Europe et aux États-Unis entre les spécialistes hospitaliers, les laboratoires pharmaceutiques et les autorités publiques de validation des médicaments, les essais cliniques d'envergure se sont succédé pour déterminer les AAD et les combinaisons les plus efficaces en fonction des malades.

En 2014, un pas décisif a été franchi avec l'autorisation de mise sur le marché, en Europe et aux États-Unis, du premier traitement curatif sans IFN- α ni ribavirine. Il s'agit de l'association de deux AAD, le sofosbuvir et le lédirasvir, un autre inhibiteur de la NS5A. Bien toléré, particulièrement efficace sur le génotype 1 du virus, pris oralement pendant seulement douze semaines, ce traitement a inauguré l'ère actuelle du traitement de l'hépatite C.

Actuellement, cinq traitements combinant des inhibiteurs de la NS3, de la NS5A et de la NS5B sont autorisés aux États-Unis et en Europe, et plusieurs autres sont annoncés pour les années à venir. L'utilisation du sofosbuvir combiné à différents AAD permet de traiter tous les génotypes du virus circulant dans le monde. De plus, ces nouveaux médicaments sont actifs même sur les formes les plus avancées de cirrhose du foie, ce qui allège la liste des patients en attente de transplantation de foie. Le traitement des patients greffés est aussi un succès: il élimine une cause majeure de rejet des foies greffés – leur réinfection par le virus, que facilite le traitement immunosuppresseur visant à éviter la réaction du système immunitaire contre le greffon. Enfin, il arrive même que la cirrhose du foie due au virus, qui entrave gravement son fonctionnement, régresse chez les patients suite

LES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Après les traitements contre l'hépatite C à base d'IFN- α , une protéine antivirale à large spectre, sont apparus, en 2011, les premiers antivirux à action directe (AAD), dont l'efficacité sur le génotype 1 du virus, le plus fréquent en Occident, est allée croissant.



à l'éradication du virus par ces traitements. Désormais, plus de 95% des patients traités guérissent de l'hépatite C, et les prochains traitements annoncés pour 2017 (de nouvelles combinaisons d'inhibiteurs déjà utilisés ou nouveaux) devraient encore relever ce chiffre, car les premiers essais cliniques suggèrent qu'ils atteignent toutes les souches virales, indépendamment de leur génotype.

Ces nouveaux traitements révolutionnent la prise en charge thérapeutique des patients et déplacent la lutte contre l'hépatite C à l'échelle des populations. Les médicaments sont pris à domicile, les patients restant seulement en surveillance dans des centres spécialisés. Quand la charge virale est indétectable dans le sang trois mois après le traitement, les rechutes sont exceptionnelles. Ces progrès laissent espérer aux spécialistes une éradication de l'épidémie à l'échelle de pays entiers, les traitements devenant beaucoup plus accessibles à des populations marginales particulièrement touchées par la maladie comme les usagers de drogues injectables, les détenus et

les personnes séropositives pour le virus du sida. En France, par exemple, parmi les quelque 193 000 personnes infectées par le virus de l'hépatite C en 2011, environ 65% étaient des usagers de drogues injectables, 5% des détenus et 18% des porteurs du virus du sida, selon une estimation de l'Institut de veille sanitaire.

ÉLIMINER L'HÉPATITE C

Fin de l'histoire? Non, car il reste à vaincre plusieurs obstacles. Le premier est le dépistage des nombreuses personnes infectées de façon chronique à leur insu. Elles ont tout à bénéficier des AAD, car l'infection entraîne souvent des fatigues ainsi que des douleurs musculaires ou articulaires qui disparaissent avec la guérison de l'hépatite, ce qui améliore considérablement la qualité de vie. De plus, l'étude de patients infectés de façon chronique a montré que le virus favorise aussi la résistance à l'insuline et le diabète, augmente le risque de maladie cardio ou cérébrovasculaire et entraîne certains cancers tel celui des voies biliaires ou le lymphome diffus à grandes cellules B. Un pas important pour faciliter ce dépistage a été franchi fin 2016 avec la validation, par l'OMS, d'un premier test de diagnostic portable et moins coûteux que les précédents.

Le second obstacle est le financement à grande échelle de ces traitements encore très coûteux, notamment pour les pays émergents particulièrement touchés par la maladie. Néanmoins, avec une baisse des prix à venir et un raccourcissement de la durée du traitement à huit semaines, voire moins, plusieurs pays, dont la France, l'Allemagne, le Portugal, l'Écosse, l'Australie et l'Irlande ont déclaré leur objectif d'éradiquer le virus d'ici à dix ans.

En France, le ministère de la Santé a annoncé en avril 2017 que l'accès aux nouveaux traitements serait désormais généralisé à tous les patients infectés, alors qu'il était réservé aux personnes dont le foie était atteint à un stade assez avancé (précirrhose et au-delà, fibrose hépatique avancée) et à celles qui avaient un risque élevé de transmettre le virus. À l'échelle mondiale, les 194 membres de l'OMS se sont engagés, le 28 mai 2016, à éliminer les hépatites B et C d'ici à 2030. Un tel but sera difficile à atteindre pour de grands pays particulièrement touchés par la maladie tels que la Chine, avec ses 10 millions de personnes infectées par le virus, ou le Pakistan, mais aussi dans une moindre mesure la Russie, l'Ukraine, le Brésil et l'Argentine.

Afin d'aider une centaine de pays défavorisés à faire face à l'épidémie, le laboratoire Bristol-Myers Squibb a accordé en 2015 des licences du daclatasvir pour la fabrication de génériques. De son côté, le laboratoire Gilead vend ses produits avec un rabais de 99% à ces pays et a aussi permis à une dizaine de

fabricants indiens de produire des génériques à leur intention. Il a aussi engagé des partenariats avec des pays particulièrement frappés par la maladie tels que l'Égypte, où 12% de la population est infectée. Une campagne massive de traitement gratuit de sa population a ainsi pu démarrer en 2014 et a conduit au traitement de près de un million de patients en 2016. En Géorgie, troisième pays le plus touché après la Mongolie, le gouvernement a

5% des injections médicales dans le monde ne sont pas faites dans des conditions stériles

lancé en mai 2015 un plan national de prise en charge gratuite de tous les malades, soit environ 5% de la population, avec des médicaments fournis par Gilead et le soutien du gouvernement américain, et plus de 24 000 patients ont été traités. Dans d'autres pays, en revanche, le prix très élevé du sofosbuvir de Gilead a incité des pays comme le Brésil et la Chine à rejeter sa demande de brevet, et des organisations humanitaires comme Médecins du monde et Médecins sans frontières à en contester la validité auprès de l'Office européen des brevets dans l'espoir de faciliter l'arrivée de génériques.

Un autre obstacle est de disposer de moyens suffisants pour permettre un accès rapide au soin de tous les patients et confirmer la disparition du virus trois mois après la fin du traitement, marque d'une guérison définitive. Enfin, un défi propre aux pays émergents reste de prévenir les contaminations dues à l'utilisation encore trop fréquente de matériel médical usagé. Selon l'OMS, 5% des injections médicales dans le monde ne sont pas sûres; on estime qu'avec l'injection de drogue, elles ont causé 1,75 million de nouvelles infections en 2015.

En moins d'une décennie, la découverte des AAD a radicalement changé les perspectives de lutte contre l'hépatite C. Les autorités politiques et sanitaires de tous les pays vont-elles saisir cette chance historique de guérir les populations de cette infection virale encore trop souvent mortelle? ■

BIBLIOGRAPHIE

Asselah et al., **Direct-acting antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection : Optimizing current IFN-free treatment and future perspectives**, *Liver International*, vol. 36, pp. 47-57, 2016.

S. Pol, **Virus de l'hépatite C. 25 ans, la fin de l'histoire ?**, *Médecine/Sciences*, vol. 29, pp. 998-1003, 2013.

T. K. H. Scheel et al., **Understanding the hepatitis C virus life cycle paves the way for highly effective therapies**, *Nature Medicine*, vol. 19, pp. 837-849, 2013.

L'ESSENTIEL

> Un milliardaire de la Silicon Valley, Youri Milner, finance un projet audacieux : envoyer une sonde vers l'une des étoiles les plus proches.

> La mission, intitulée *Breakthrough Starshot*, utilisera des lasers pour propulser des « voiles solaires » fixées à de petites puces électroniques capables de prendre des photos,

d'effectuer certaines mesures et de renvoyer les informations vers la Terre.

> Les spécialistes estiment que le projet constitue un défi technique coûteux et sans garantie de succès. Mais il n'en est pas moins passionnant : ce serait le premier objet fabriqué par l'homme à atteindre une autre étoile que le Soleil.

L'AUTEURE



ANN FINKBEINER
journaliste scientifique,
spécialisée en astronomie
et en cosmologie

Cap sur Alpha du Centaure

UN PROJET FOU : PROPULSER PAR LASER DES SORTES DE PETITS VOILIERS VERS UNE AUTRE ÉTOILE QUE LE SOLEIL. EN FINANÇANT *STARSHOT*, LE MILLIARDAIRE RUSSE YOURI MILNER VA-T-IL RÉALISER UN VIEUX RÊVE DE L'HUMANITÉ ?

Au printemps 2016, j'étais à une soirée en compagnie du brillant physicien et mathématicien Freeman Dyson, alors âgé de 92 ans et professeur émérite à l'Institut d'études avancées de Princeton, aux États-Unis. Il a la réputation d'avoir un franc-parler et de toujours vous surprendre, alors je lui ai demandé quelles étaient les nouvelles. Il a souri de façon énigmatique et a répondu : « Apparemment, nous allons rendre visite à Alpha du Centaure. »

Cette étoile est l'une des plus proches voisines du Soleil et un milliardaire russe avait récemment annoncé qu'il voulait financer un projet nommé *Breakthrough Starshot* pour y envoyer un vaisseau spatial d'un type nouveau. « Et c'est une bonne idée ? », ai-je demandé. Le sourire de Freeman Dyson s'est élargi : « Non, c'est idiot. Mais le vaisseau est intéressant. »

Son principe est effectivement séduisant. Au lieu de l'habituelle fusée propulsée par des

réactions chimiques et assez grande pour transporter des humains ou des instruments lourds, *Starshot* est un essaim de minuscules puces électroniques polyvalentes, dénommées *StarChips*, munies chacune d'une « voile solaire » (voir l'illustration ci-contre).

La voile sera tellement légère que, poussée par un faisceau laser, elle atteindra jusqu'à 20% de la vitesse de la lumière. Alpha du Centaure étant distante de 4,37 années-lumière, la plus rapide des fusées pourrait mettre, selon sa masse, 30 000 ans à l'atteindre ; une puce *StarChip* ferait le voyage en vingt ans. À leur arrivée, les puces ne s'arrêteront pas et croiseront en quelques minutes l'étoile et ses éventuelles planètes. Au passage, elles prendront des clichés qui mettront 4,37 années à nous parvenir.

L'aspect « idiot » de la mission *Starshot*, c'est que son intérêt scientifique est très limité. Les informations que les astronomes souhaitent obtenir sur les étoiles ne sont pas du genre de celles que l'on peut saisir en un rapide survol. >

