

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.

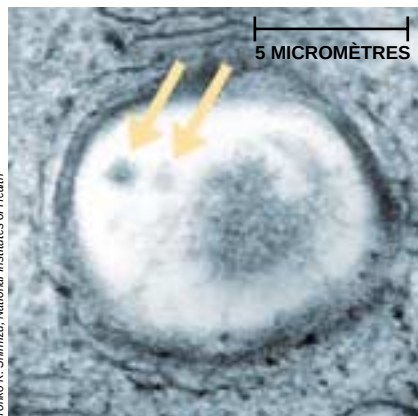
Puis, au milieu des années 1960, à l'Institut américain de la santé, Baruch Blumberg identifie le virus de l'hépa-

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.

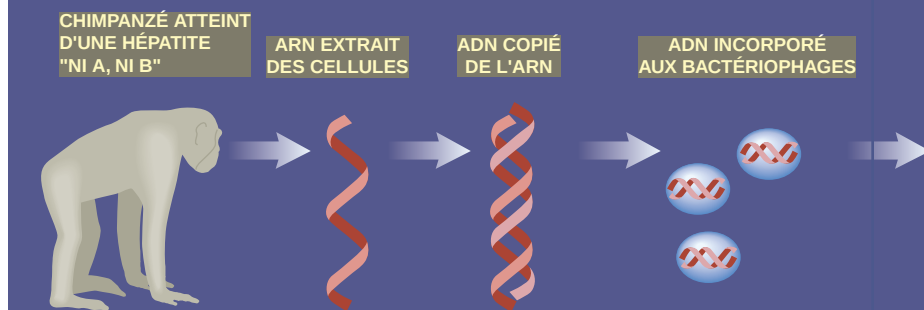
Ces tests ont également montré que l'hépatite C était un fléau beaucoup plus grave qu'on ne l'avait supposé. À l'inverse des virus de l'hépatite A ou de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C provoque une maladie chronique : alors qu'une hépatite A ne dure souvent que quelques semaines, presque 90 pour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

2. PARMIS 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

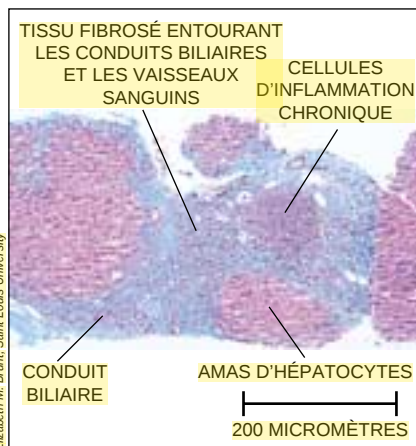
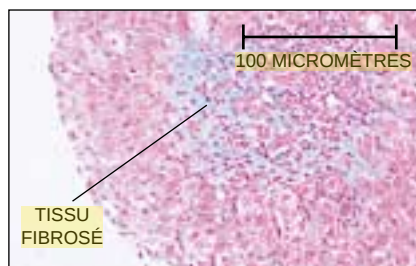
Aujourd'hui, le risque de contamination par transfusion sanguine est quasi éliminé. De plus, le nombre d'infections diminue parmi les drogués qui utilisent des seringues, peut-être grâce aux campagnes anti-SIDA, qui promeuvent les seringues à usage unique. Cependant, la lutte contre l'hépatite C reste 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.

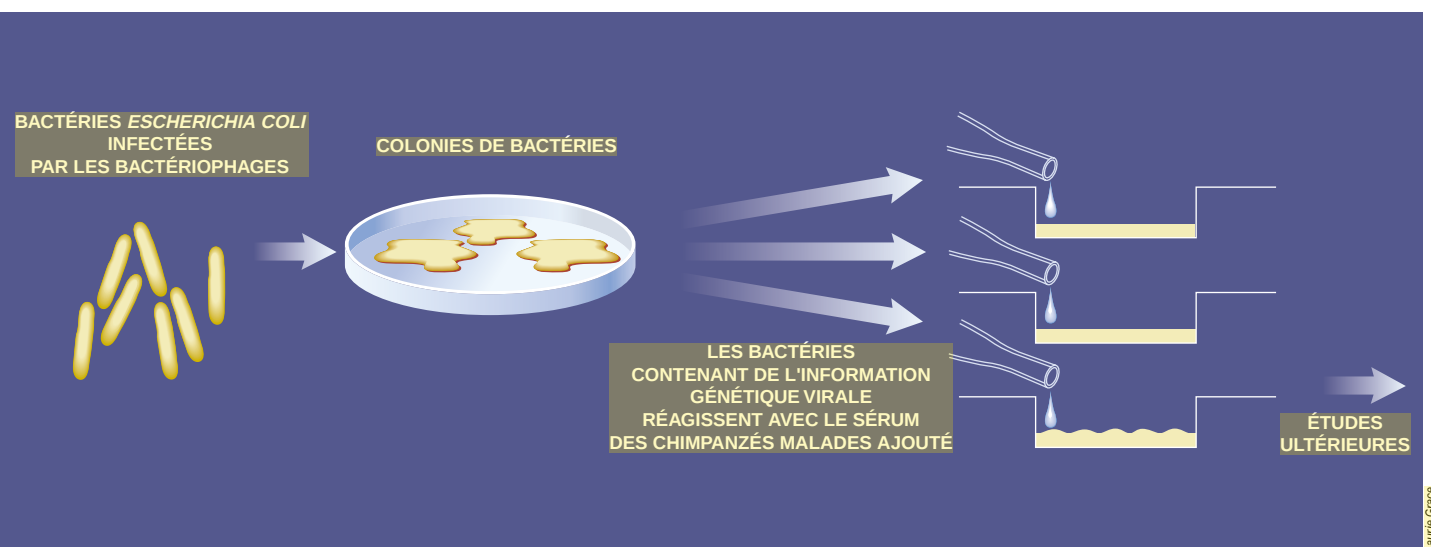
Des infections virales provoquent une lésion soit lorsque le virus tue les cellules, soit, c'est le cas du virus de l'hépatite C, quand le système immunitaire attaque les cellules infectées. Le système immunitaire réagit aux infections de deux manières : par une réaction

«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 de 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.



Laurie Grace

(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.

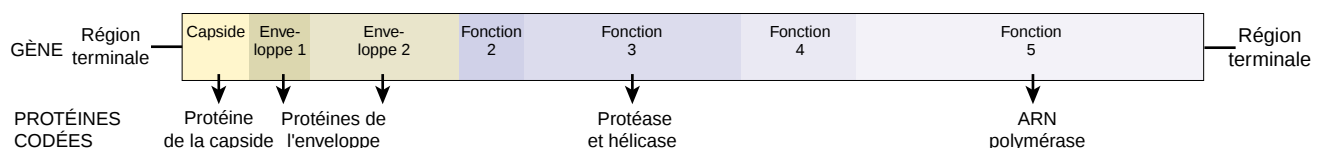
Environ 20 pour cent des personnes atteintes d'hépatite C ont une cirrhose au cours des 20 premières années de l'infection. Ensuite, certains atteignent un état d'équilibre sans lésion hépatique, tandis que, pour d'autres, une fibrose progresse très lentement. Le stade ultime de l'atteinte hépatique 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



Laurie Grace

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.