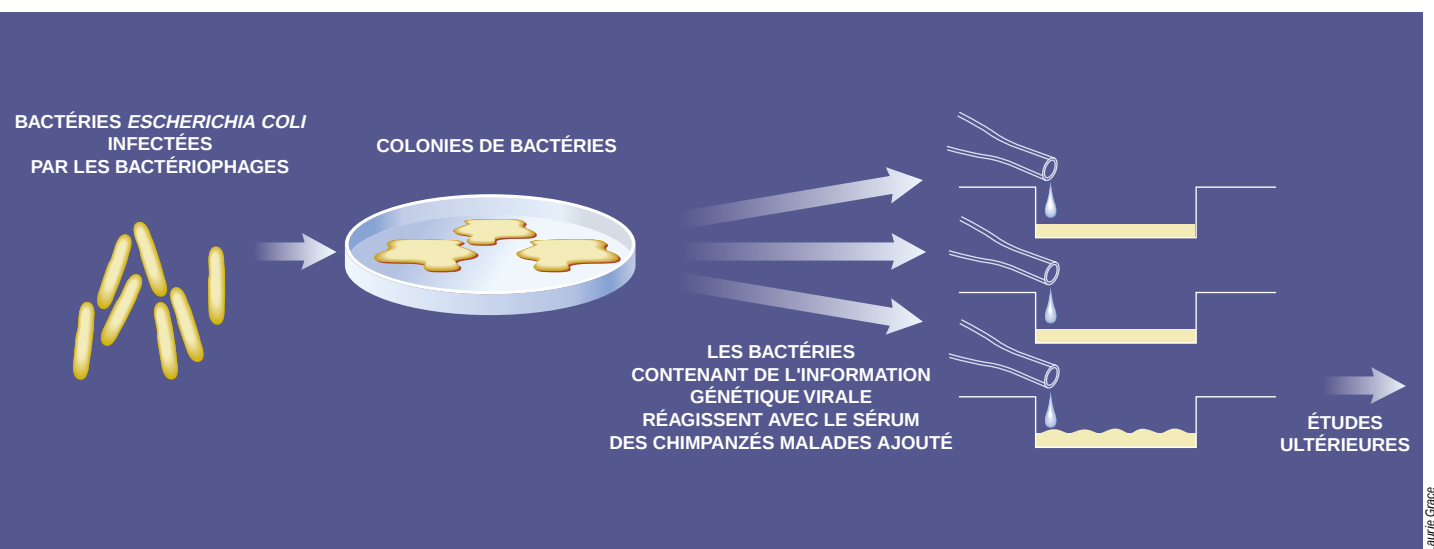




(des globules blancs qui absorbent les cellules) qui caractérisent une inflammation chronique.

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.

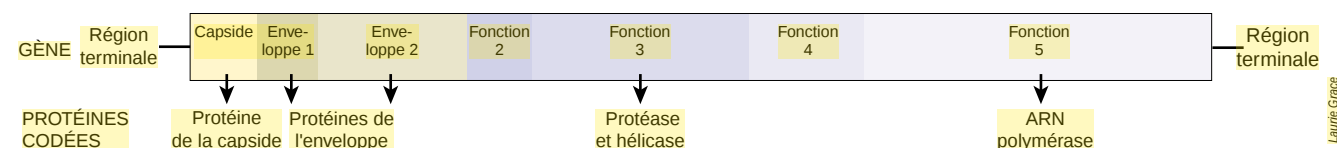
Environ 20 pour cent des personnes atteintes d'hépatite C ont une cirrhose au cours des 20 premières années de l'infection. Ensuite, certains atteignent un état d'équilibre sans lésion hépatique, tandis que, pour d'autres, une fibrose progresse très lentement. Le stade ultime de l'atteinte hépatique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



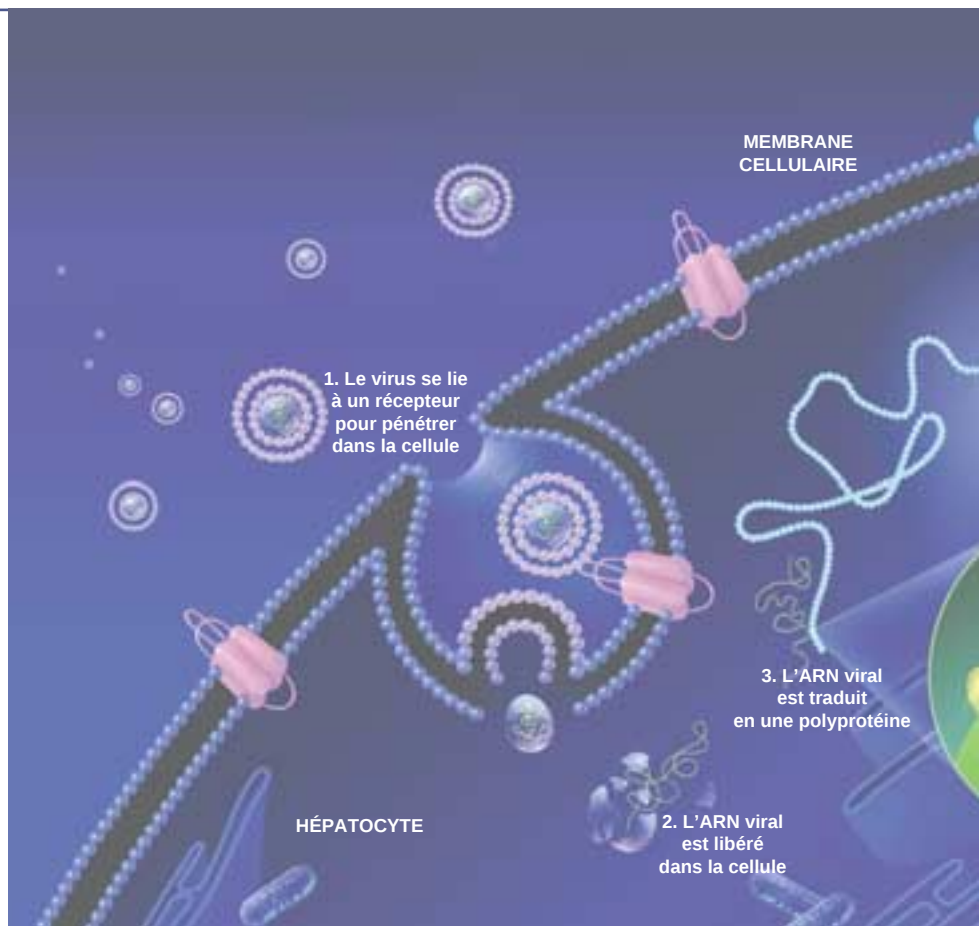
4. LE GÉNOME DU VIRUS DE L'HÉPATITE C, porté par une molécule d'ARN, se compose d'un seul gène et de deux régions terminales. Le gène code une grande protéine, nommée polyprotéine, qui est ensuite

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