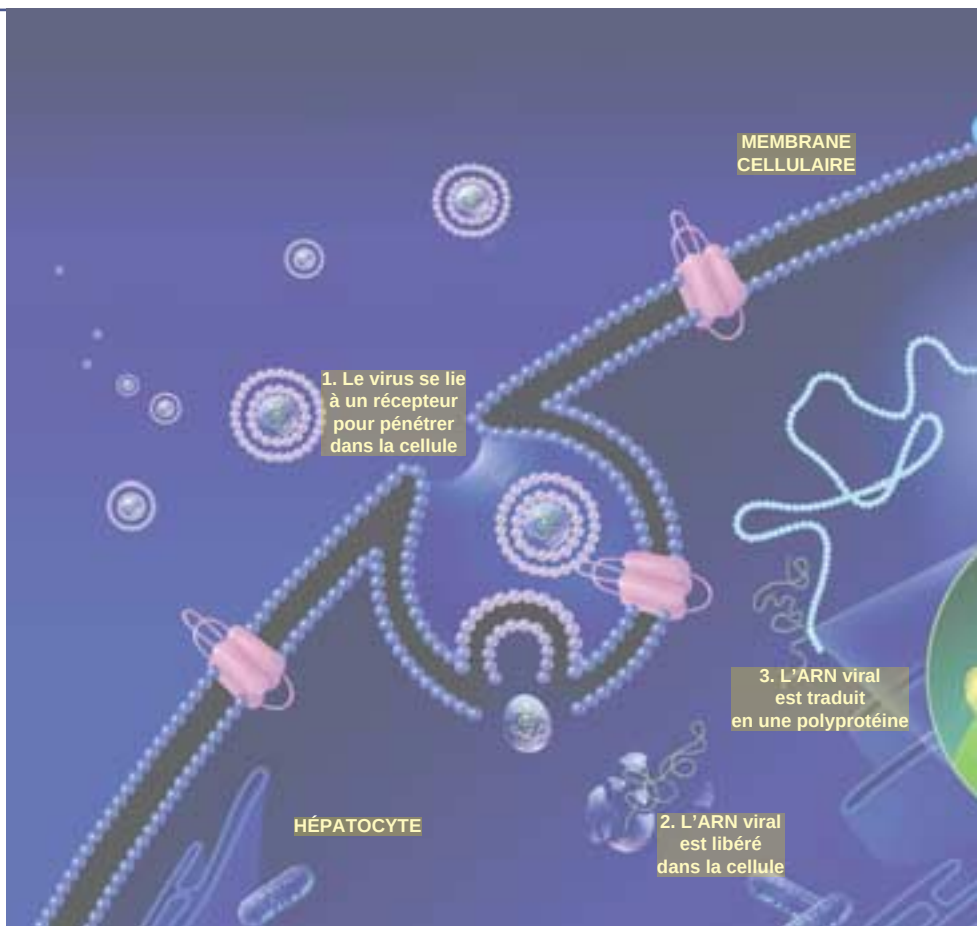


La reproduction du virus de l'hépatite C

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.

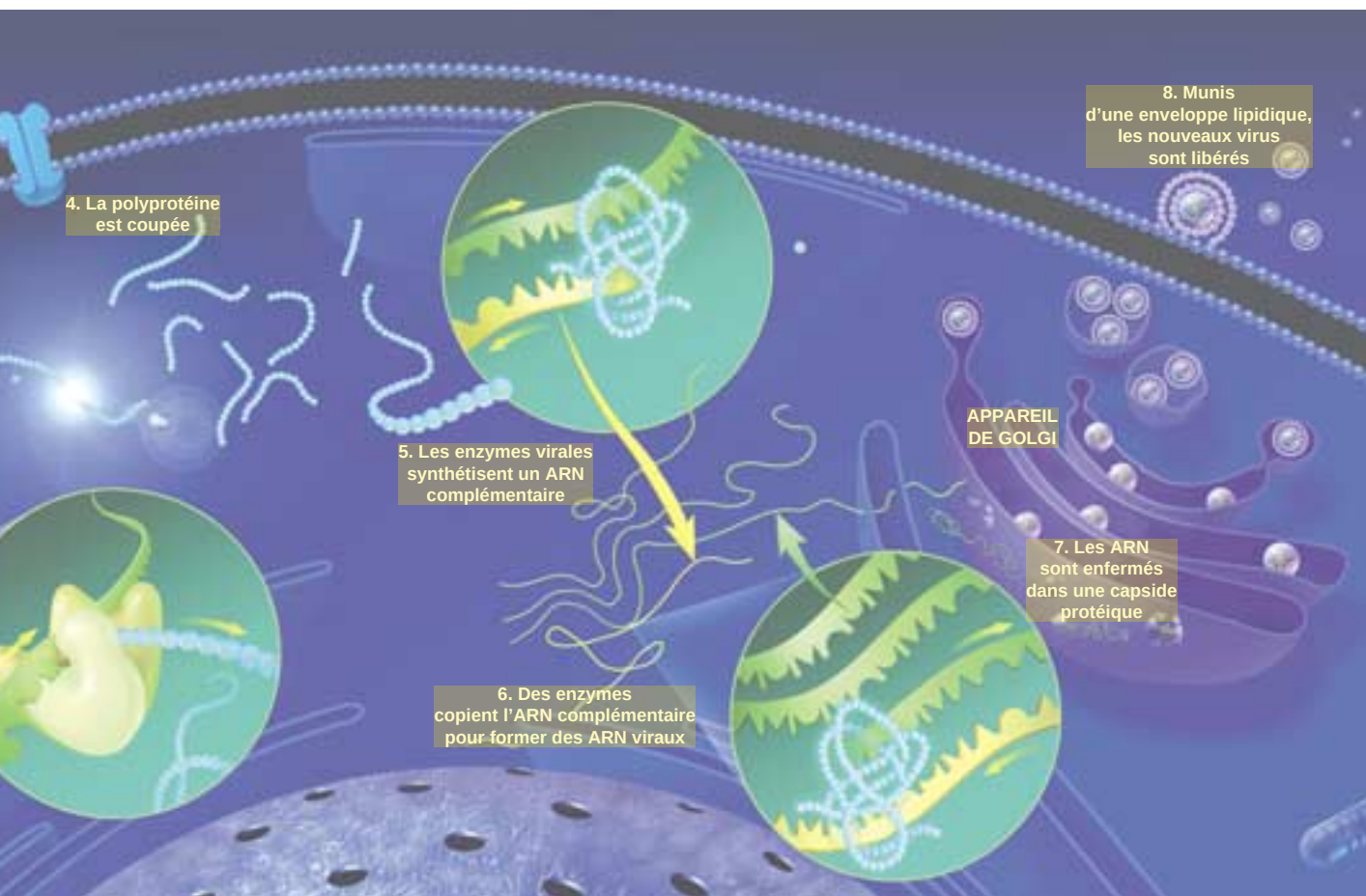
Ciblage du virus

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 répllication 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 répllication de l'ARN viral (polymérase) et de la réparation en simple brin des intermédiaires en double brin de la répllication (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.