

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.

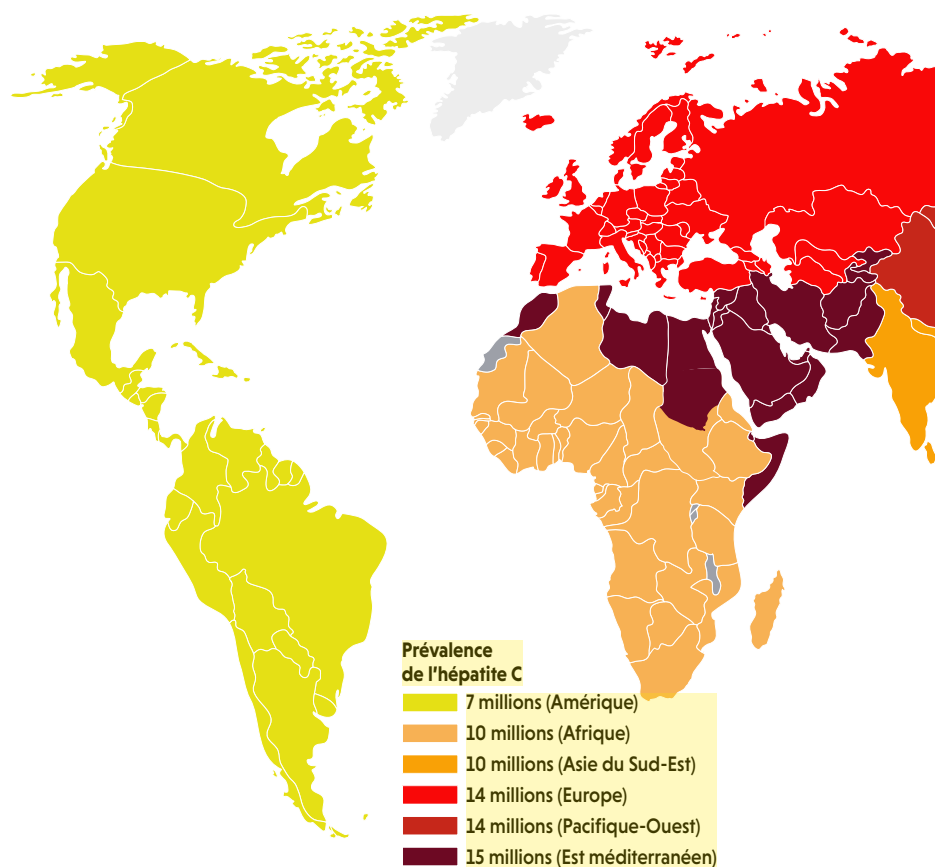
Ne réussissant ni à purifier les particules virales dans le sang ni à cultiver le virus *in vitro*, ces virologues ont cherché à isoler directement le génome viral dans le sang. D'un côté, ils ont construit une banque de matériel génétique issu du sang d'un chimpanzé contaminé (après avoir éliminé les 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 1 000 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...).