

> 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.

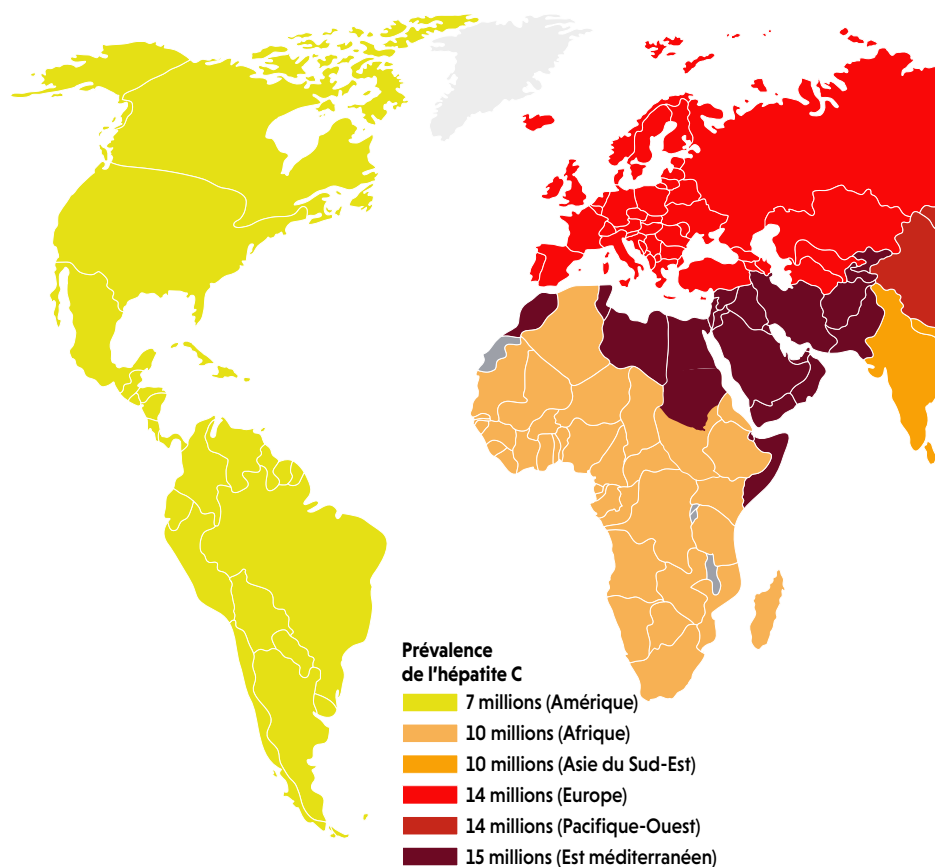
Ne réussissant ni à purifier les particules virales dans le sang ni à cultiver le virus *in vitro*, ces virologues ont cherché à isoler directement le génome viral dans le sang. D'un côté, ils ont construit une banque de matériel génétique issu du sang d'un chimpanzé contaminé (après avoir éliminé les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



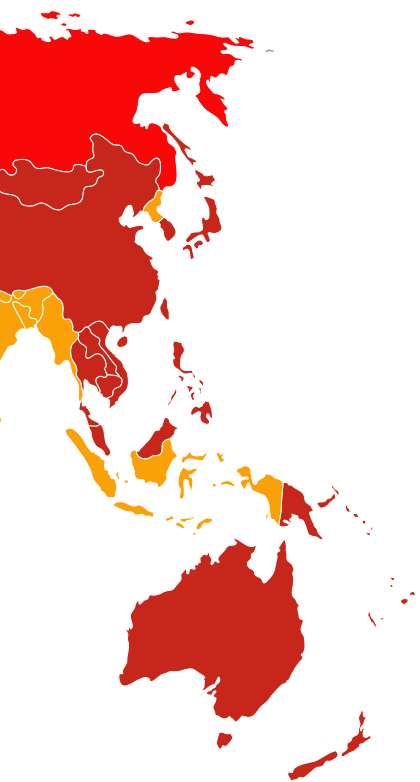
Là encore, le virus échappait aux chercheurs car il était toujours impossible de le cultiver *in vitro* dans des cellules hépatiques. De plus, ils n'arrivaient à reproduire l'infection que dans un seul modèle animal, le chimpanzé.

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...).



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 réplication 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 réplication 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 réplication 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 réplication 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. ➤