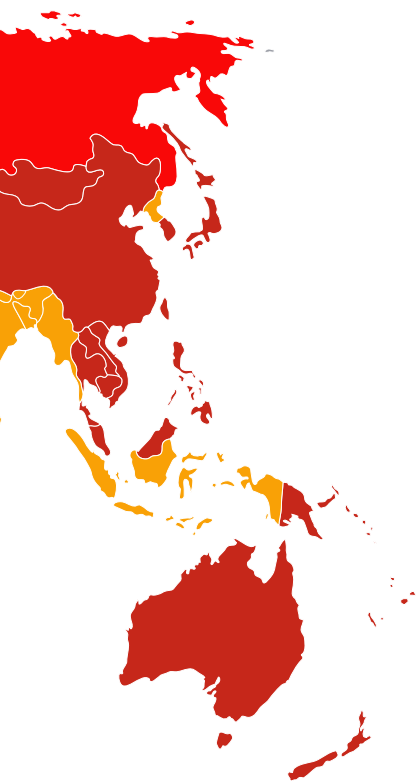




En 1999, une nouvelle découverte débloqua finalement la situation. Cette année-là, l'équipe de Ralf Bartenschlager de l'université de Mayence, en Allemagne, annonça avoir obtenu une répllication stable du génome viral dans des cellules. Elle montrait que si l'on n'introduisait qu'une partie du génome viral dans des cellules de cancer du foie humain, il s'y répliquait de façon autonome.

Cette opportunité de reproduire *in vitro* la répllication 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 répllication 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 répllication 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. ➤

> Néanmoins, utilisés en complément des traitements antérieurs (IFN- α et ribavirine), ils faisaient nettement progresser le taux de guérison pour le génotype 1 du virus, même chez des patients en échec thérapeutique.

Pour la première fois, le virus de l'hépatite C apparaissait vulnérable à un produit simple capable de cibler une de ses composantes. La puissance de ces inhibiteurs spécifiques suggérait que le blocage de protéines virales ayant des rôles multiples aurait un effet démultiplié sur l'infection. L'ère des antiviraux à action directe (AAD) avait commencé, et la course pour bloquer d'autres protéines virales allait offrir de nouvelles surprises.

UN ARSENAL D'INHIBITEURS SPÉCIFIQUES

Une autre cible toute désignée était l'enzyme qui réplique le génome du virus – la polymérase NS5B. Comme la NS3, cette protéine non structurale du virus n'a pas d'équivalent cellulaire. Sa structure tridimensionnelle était connue depuis sa cristallisation, en 1999, et présentait

de nombreux sites potentiels d'inhibition. S'appuyant sur les résultats obtenus auparavant sur la structure de la polymérase inverse du virus du sida, plusieurs laboratoires pharmaceutiques ont alors rivalisé pour trouver un inhibiteur qui ne soit pas facilement contourné par le virus de l'hépatite C, testant pour cela *in vitro* la vitesse d'apparition de souches virales résistantes.

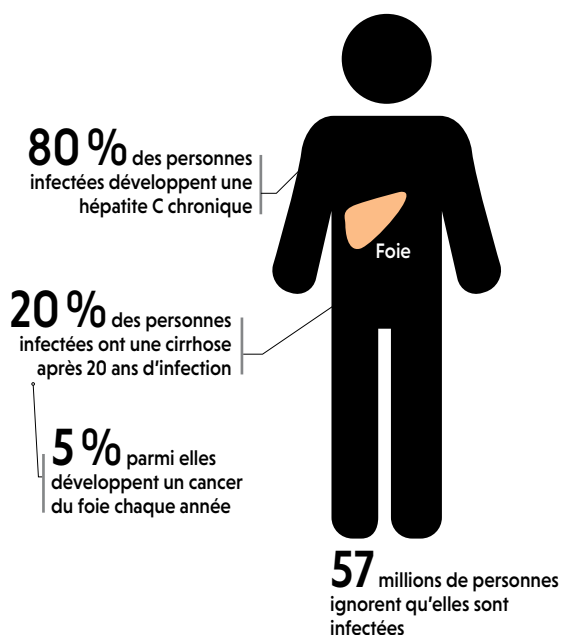
Dès 2004, un premier inhibiteur de ce type s'est révélé capable de bloquer la synthèse d'ARN viral par la polymérase. Ciblant le site actif de l'enzyme, il agit sur toutes les souches virales. De plus, les mutations du virus contournant son action perturbent trop fortement l'enzyme pour que le virus se réplique normalement. Et en 2010, un autre inhibiteur très prometteur de ce type, le sofosbuvir, est mis au point par l'équipe de Michael Sofia, qui travaillait alors pour une start-up américaine de Princeton, Pharmasset Inc (rachetée en 2011 par le laboratoire pharmaceutique Gilead).

En 2012, les premiers résultats cliniques de ce nouvel inhibiteur, combiné à la ribavirine, confirment non seulement son efficacité contre

COMMENT LE VIRUS AGIT

L'infection s'effectue par le sang ou du matériel contaminé par le sang. S'il n'est pas éliminé d'emblée par l'organisme (dans 20 % des cas environ), le virus s'installe de manière silencieuse dans le foie, entraînant au fil des ans une inflammation chronique et une fibrose. L'hépatite C chronique qui en résulte reste

cependant décelable par la détection du génome viral sous forme d'ARN dans le sang. Après environ vingt ans d'infection chronique, 20 % des personnes infectées déclarent une cirrhose qui aboutit, dans 5 % des cas, chaque année, à un cancer du foie par un mécanisme encore inconnu. Le virus utilise les particules lipidiques



LE CYCLE DU VIRUS

