

> 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.

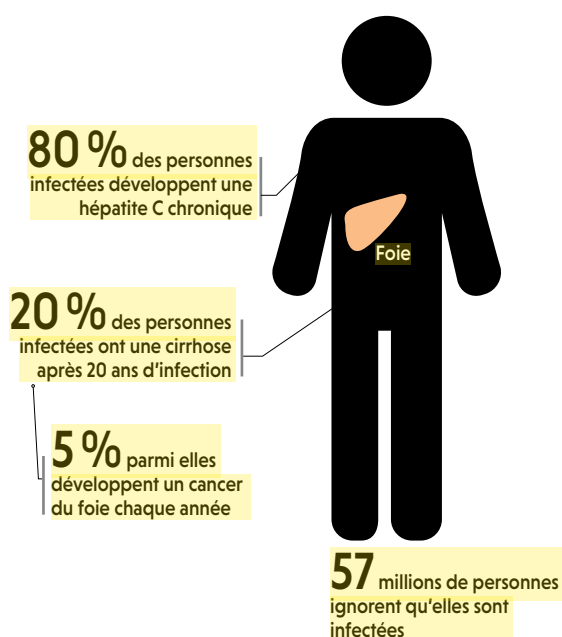
Dès 2004, un premier inhibiteur de ce type s'est révélé capable de bloquer la synthèse d'ARN viral par la polymérase. Ciblant le site actif de l'enzyme, il agit sur toutes les souches virales. De plus, les mutations du virus contournant son action perturbent trop fortement l'enzyme pour que le virus 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

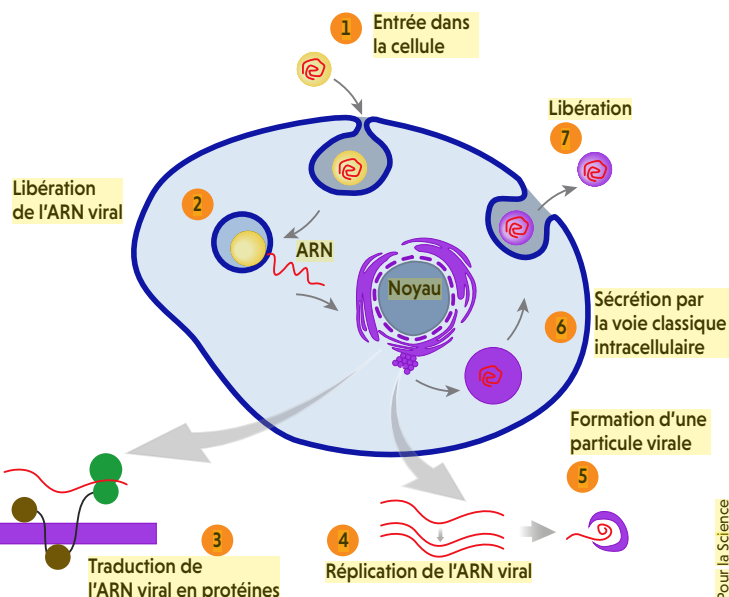
COMMENT LE VIRUS AGIT

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



les souches 2 et 3 du virus, mais aussi que les malades le tolèrent bien. Mieux encore, une seule dose par jour suffit et le produit reste compatible avec d'autres traitements médicamenteux, ce qui élargit la base des malades pouvant être soignés.

En 2013, devant ces résultats engageants, le traitement est autorisé par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux. Pour la première fois, après 27 ans de recherches, on était capable, dans certains cas, de traiter et guérir des patients sans IFN- α .

Dans le même temps, une autre protéine du virus, la NS5A, était aussi dans le collimateur des chercheurs, car on s'était aperçu que sa mutation empêchait le virus d'infecter les cellules. Son blocage paraissait en revanche très difficile à réaliser, car on ignorait encore tout de son rôle (on sait aujourd'hui qu'elle intervient dans la régulation de la réplication et l'assemblage du virus). Mais en 2010, une équipe du laboratoire pharmaceutique américain Bristol-Myers Squibb annonça la mise au point d'un inhibiteur spécifique de cette enzyme.

L'équipe avait testé à l'aveugle la capacité d'un million de molécules à inhiber la réplication du virus *in vitro*. Parmi les molécules retenues, les chercheurs avaient ensuite éliminé celles qui bloquaient les enzymes du virus autres que la NS5A. Les molécules conservées inhibaient donc la réplication virale en bloquant la NS5A. L'équipe avait alors modifié la structure d'une de ces molécules pour améliorer son absorption et ses propriétés pharmacologiques. Tous ces efforts aboutirent au produit le plus puissant jamais trouvé contre le virus de l'hépatite C, le daclatasvir. En effet, l'année suivante, un premier essai clinique confirma que le daclatasvir était bien toléré par les patients et capable de faire chuter plus de mille fois les concentrations du virus dans le sang des patients, avec une dose quatre fois moins forte que celle du BILN2061. En 2012, un nouvel arsenal ciblant précisément le virus de l'hépatite C avait enfin émergé, d'une puissance nouvelle pour contrer son infection chez l'homme. Le moment était venu de le tester plus largement chez les patients.

du sang exportées par le foie comme cheval de Troie pour se disséminer dans l'organisme et infecter les cellules. Il se lie à un récepteur de la membrane cellulaire, ce qui entraîne son entrée dans la cellule par endocytose, le mécanisme par lequel les cellules se nourrissent : la membrane se creuse jusqu'à englober la particule virale dans une vésicule qui se détache en emportant son chargement à l'intérieur de la cellule (1). La coque lipidique qui escorte le virus fusionne

alors avec la membrane de la vésicule, ce qui conduit à la libération de l'ARN viral dans la cellule (2). Celui-ci est alors traduit en protéines (3). Certaines orchestrent la réplication de l'ARN viral à la surface des membranes cellulaires (4). L'accumulation d'ARN et de protéines virales conduit à la formation de nouveaux virus (5), qui sont alors sécrétés (6) et libérés (7) via la voie classique de sécrétion des particules lipidiques par la cellule hépatique. Le génome viral code dix protéines, trois

de structure qui constitueront la capside et l'enveloppe virale et sept permettant la réplication du virus. Il existe sept génotypes différents du virus, dont la séquence diffère d'au moins 30 %, et de nombreux sous-types où la séquence peut encore différer de 20 %. Chez une personne infectée, chaque particule virale produite est légèrement différente, car la réplication du génome viral est peu fidèle. Des milliers de « quasi-espèces » sont ainsi produites chaque jour.

Pour bloquer l'action du virus dans les cellules, il existe actuellement trois familles d'antiviraux à action directe. L'une cible la protéase NS3 (parfois associée au cofacteur NS4-A), la seconde la protéine NS5A et la troisième la polymérase NS5B.

