

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.

