

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 .

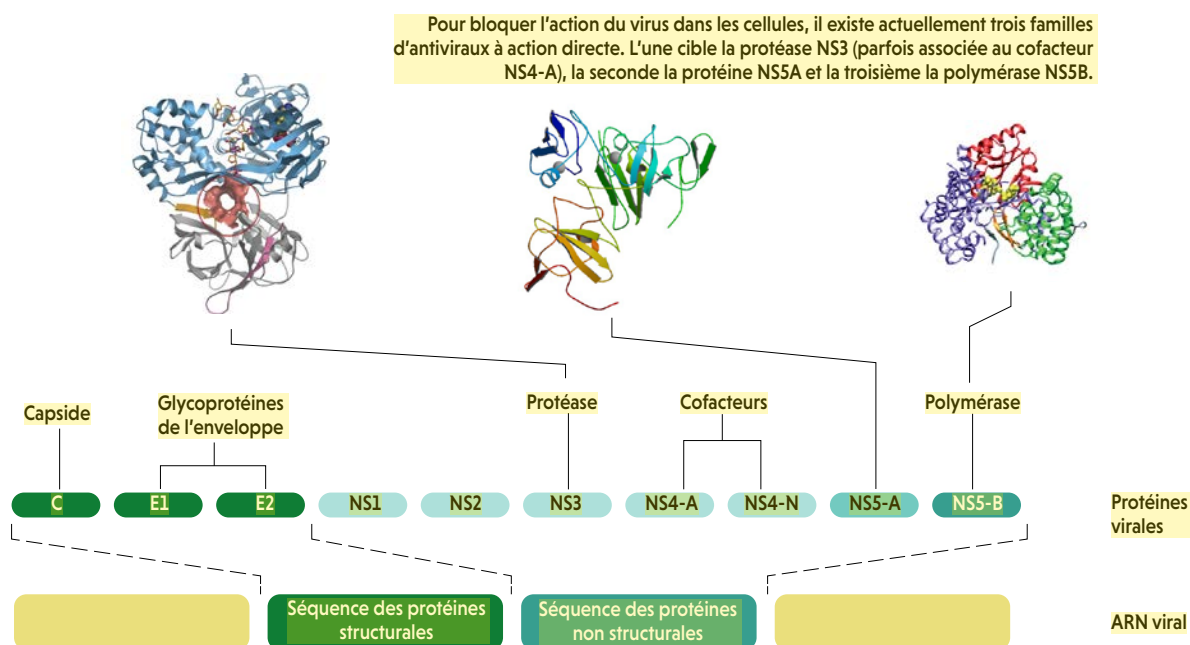
Dans le même temps, une autre protéine du virus, la NS5A, était aussi dans le collimateur des chercheurs, car on s'était aperçu que sa mutation empêchait le virus d'infecter les cellules. Son blocage paraissait en revanche très difficile à réaliser, car on ignorait encore tout de son rôle (on sait aujourd'hui 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.



> L'arrivée des AAD a suscité un immense espoir, celui d'éradiquer dans tous les cas le virus de l'organisme sans recourir à l'IFN- α et à la ribavirine. Dès 2012, un premier essai clinique chez des patients totalement réfractaires au traitement classique a conforté cet espoir. Les médecins ont testé le daclatasvir associé à un inhibiteur de la NS3 et guéri quatre patients sur onze au bout de trois mois de traitement. Pour la première fois, le virus de l'hépatite C était éliminé à l'aide d'un simple traitement oral.

PLUS DE 95 % DES PATIENTS TRAITÉS GUÉRISSENT

L'année suivante, lors d'un essai clinique sur une centaine de personnes, un traitement associant le daclatasvir et le sofosbuvir a permis de guérir en 24 semaines plus de 90% des patients, dont certains étaient, là encore, réfractaires à tous les traitements antérieurs et à un stade avancé de cirrhose. Résultat inédit, cette guérison a été obtenue pour les virus non seulement de génotype 1, mais aussi de génotypes 3 et 4.

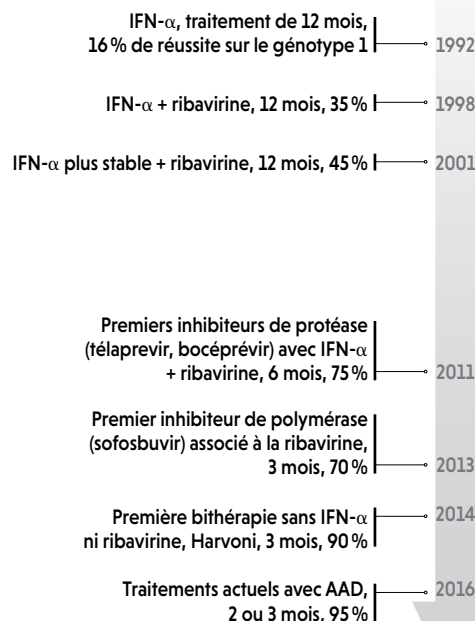
Le sofosbuvir a ainsi été le troisième AAD à être commercialisé, en 2013, pour compléter le traitement classique. Parallèlement, grâce à une intense collaboration en Europe et aux États-Unis entre les spécialistes hospitaliers, les laboratoires pharmaceutiques et les autorités publiques de validation des médicaments, les essais cliniques d'envergure se sont succédé pour déterminer les AAD et les combinaisons les plus efficaces en fonction des malades.

En 2014, un pas décisif a été franchi avec l'autorisation de mise sur le marché, en Europe et aux États-Unis, du premier traitement curatif sans IFN- α ni ribavirine. Il s'agit de l'association de deux AAD, le sofosbuvir et le lédirasvir, un autre inhibiteur de la NS5A. Bien toléré, particulièrement efficace sur le génotype 1 du virus, pris oralement pendant seulement douze semaines, ce traitement a inauguré l'ère actuelle du traitement de l'hépatite C.

Actuellement, cinq traitements combinant des inhibiteurs de la NS3, de la NS5A et de la NS5B sont autorisés aux États-Unis et en Europe, et plusieurs autres sont annoncés pour les années à venir. L'utilisation du sofosbuvir combiné à différents AAD permet de traiter tous les génotypes du virus circulant dans le monde. De plus, ces nouveaux médicaments sont actifs même sur les formes les plus avancées de cirrhose du foie, ce qui allège la liste des patients en attente de transplantation de foie. Le traitement des patients greffés est aussi un succès : il élimine une cause majeure de rejet des foies greffés – leur réinfection par le virus, que facilite le traitement immunosuppresseur visant à éviter la réaction du système immunitaire contre le greffon. Enfin, il arrive même que la cirrhose du foie due au virus, qui entrave gravement son fonctionnement, régresse chez les patients suite

LES TRAITEMENTS DISPONIBLES

Après les traitements contre l'hépatite C à base d'IFN- α , une protéine antivirale à large spectre, sont apparus, en 2011, les premiers antivirux à action directe (AAD), dont l'efficacité sur le génotype 1 du virus, le plus fréquent en Occident, est allée croissant.



à l'éradication du virus par ces traitements. Désormais, plus de 95% des patients traités guérissent de l'hépatite C, et les prochains traitements annoncés pour 2017 (de nouvelles combinaisons d'inhibiteurs déjà utilisés ou nouveaux) devraient encore relever ce chiffre, car les premiers essais cliniques suggèrent qu'ils atteignent toutes les souches virales, indépendamment de leur génotype.

Ces nouveaux traitements révolutionnent la prise en charge thérapeutique des patients et déplacent la lutte contre l'hépatite C à l'échelle des populations. Les médicaments sont pris à domicile, les patients restant seulement en surveillance dans des centres spécialisés. Quand la charge virale est indétectable dans le sang trois mois après le traitement, les rechutes sont exceptionnelles. Ces progrès laissent espérer aux spécialistes une éradication de l'épidémie à l'échelle de pays entiers, les traitements devenant beaucoup plus accessibles à des populations marginales particulièrement touchées par la maladie comme les usagers de drogues injectables, les détenus et