

# Hépatites C

## Quels espoirs thérapeutiques ?

**Une inflammation du foie peut être provoquée par des virus, des produits chimiques toxiques, des médicaments ou d'autres facteurs. Les formes les plus répandues d'hépatite virale incluent les infections par le virus de l'hépatite A (VHA), le virus de l'hépatite B (VHB) et l'infection au virus de l'hépatite C (VHC).**

Le seul point commun de ces trois virus est qu'ils affectent le foie. Approximativement 520 millions de personnes, soit 8 % de la population mondiale, souffrent d'hépatite chronique virale B (HBV) ou d'infection par le virus de l'hépatite C (HCV), ce qui en fait un problème majeur de santé.

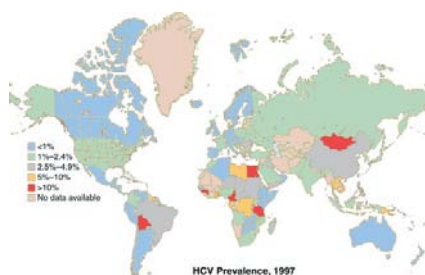
On savait depuis longtemps qu'il existait une hépatite virale distincte de l'hépatite A et de l'hépatite B, mais ce n'est qu'en 1989 que le virus de l'hépatite C a été identifié pour la première fois. En France, la prévalence de l'infection par le VHC est estimée à environ 1 %, soit près de 600 000 adultes et celle de l'infection par le VHB entre 0,2 et 0,5%. Les hépatites C et B apparaissent comme un problème important de santé publique du fait du risque évolutif de l'infection vers la cirrhose du foie et le cancer. Dans le cadre du VHC, des progrès thérapeutiques importants sont survenus dans les dernières années avec l'avènement des bithérapies par l'interféron et la ribavirine mais ces progrès restent insuffisants face à la complexité de la maladie. A ce jour, cette seule bi-

thérapie a été approuvée contre la maladie qui en résulte, mais elle présente de nombreux effets secondaires et limitations et n'est inefficace que sur des personnes infectées par le VHC de génotype 1.

### Enjeux

La recherche est toujours nécessaire pour jeter un pont entre ce que l'on connaît actuellement de l'hépatite C et ce que l'on n'a pas encore découvert, en vue d'accroître l'efficacité de la prévention et du traitement. L'Agence Nationale de Recherches sur le Sida et les Hépatites Virales B et C souligne que : « *les grands enjeux de la recherche sur le VHC se situent dans le domaine de l'intervention thérapeutique et physiopathologique, en particulier en ce qui concerne la fibrogénèse et la cancérogénèse.* » Il est en effet important de rechercher les facteurs prédictifs virologiques (génotype, co-infection, charge virale, quasi-espèce) ou humains (race, âge, poids, utilisation d'alcool, ...) de réponses aux traitements. Il est aussi urgent d'améliorer les stratégies thérapeutiques, en particulier chez les patients non répondeurs à un premier traitement contre l'hépatite C ou devenus résistants par mutation virale aux traitements dont on dispose dans l'hépatite B.

peuvent se faire que par la mise en commun de compétences multiples et transverses. Dans ce contexte, l'équipe de chimie bio-organique de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA – UMR 6005 CNRS/Université d'Orléans), avec des soutiens industriels et publics, a mis en place une recherche interdisciplinaire qui fédère plusieurs équipes (chimiste organicien, virologues et biologistes). Leurs objectifs résident en la conception de nouvelles molécules, analogues de nucléosides, sur la base d'un métabolisme amélioré, susceptibles d'inhiber l'activité polymérisique ou hélicase du VHC. Les outils de la chimie organique moderne (synthèse multi-étapes, synthèse asymétrique, réaction organopalladiée, cycloaddition dipolaire, ...) ont été utilisés pour le développement de molécules à fort potentiel antiviral.



Prévalence de l'Hépatite C dans le monde



### Nouvelles molécules

Il existe à ce jour de nombreuses molécules qui possèdent des activités in vitro d'intérêt sur le VHC. La recherche et la conception de tels composés ne

### Collaborations internationales

En étroite collaboration avec les équipes des Professeurs Raymond F. Schinazi (VA Med. Center / Emory University – Atlanta – USA) et Fabien Zoulim (Unité INSERM 271 – Lyon – Fr), l'activité anti-VHC et la toxicité de ces composés ont été évaluées. Le modèle animal (le chimpanzé), sur lequel toutes les hépatites A, B, C, D et E peuvent être transmises, a été récemment remplacé par des systèmes réplicons, outils très performants et évolutifs. Ces systèmes qui ne possèdent que les composants subgénomiques (protéines non structurales) du VHC (et non le génome total), mais néanmoins, ils ne rendent pas totalement compte d'une réplication virale cellulaire, permettent l'étude *in vitro* d'inhibiteurs ciblant l'hélicase, la protéase ou la polymérase du VHC. Les premiers résultats publiés et présentés dans divers congrès internationaux sont très encourageants et une partie des molécules issues de l'équipe de bioorganique a fait l'objet d'un dépôt de brevet (INSERM – CNRS – Université d'Orléans).

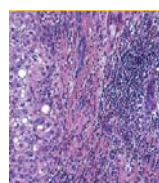


### Partenariat cliniciens-chercheurs

La mise en place de tests biologiques plus avancés permettra de mieux cibler le périmètre d'activités de ces molécules, en étudiant leur synergie avec les molécules existantes, sur les souches virales résistantes, avant d'envisager, via un partenariat industriel, des études *in vivo*. Le partenariat mis en place avec ces cliniciens-chercheurs, hépatologues, tels que le Professeur Fabien Zoulim (INSERM de Lyon) ou le Dr Si-Nafa Si-Ahmed (CHR d'Orléans) de par leur connaissance approfondie de la pathologie et de leur mécanisme, sont des atouts nécessaires à la découverte et au développement de nouvelles molécules. En appui à ce projet, les compétences reconnues des équipes de l'ICOA joueront un rôle important, dans le cadre du Contrat Projet Etat-Région (CPRE), dans le développement d'un pôle chimie-bioanalyse en relation avec le CHR Orléans et plus particulièrement le Service de Gastro-Hépatologie (Dr. X. Causse et S.-N. Si-Ahmed).

De nombreux espoirs de traitement des infections par les hépatites existent à ce jour ; de nouvelles molécules plus performantes ont modifié la trajectoire de ces maladies et la qualité de vie des personnes qui en sont atteintes. La réplication du VHC *in vitro* accélérera le développement de nouvelles thérapies antivirales plus ciblées et sélectives, mais aussi celui d'un vaccin. Les challenges pour la communauté scientifique impliquée dans cette lutte sont nombreux et ils sont les espoirs thérapeutiques du futur. « Une vie ne vaut rien – Mais rien ne vaut une vie » – André Malraux (*Les Conquérants*). ■

Contact :  
Luigi A. AGROFOGLIO  
luigi.agrofoglio@univ-orleans.fr



Récidive d'hépatite virale C après transplantation hépatique. Les premières lésions repérées sont des dilatations des sinusoides. La présence d'une stéatose est fréquente (en bas à droite). HES, grandissement x400.

