

Les prix Nobel de physiologie ou Médecine 2020

Michel Monsigny

Le prix Nobel de « physiologie ou médecine » a été décerné en 2020 conjointement à Harvey J. Alter, Michael Houghton et Charles M. Rice pour la découverte du virus de l'hépatite C. Les lauréats se partagent 10 millions de couronnes suédoises soit environ 325 000 € chacun.

Un virus et une nanoparticule qui à l'état isolé est inerte mais qui devient subversive dès qu'elle entre dans une cellule vivante. Une nanoparticule est un corps dont le diamètre est inférieur à 1/10 de micron ; en l'occurrence, le VHC (Figure 1) a un diamètre de l'ordre de 50 nm.

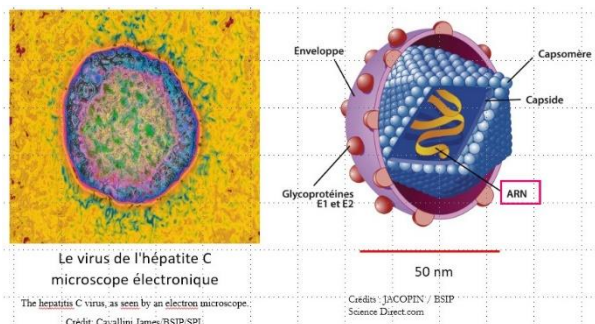


Figure 1. Le virus de l'hépatite C

Il existe cinq types de virus conduisant à une hépatite : ces virus sont appelés VHA, VHB, VHC, VHD et VHE. Les trois premiers virus sont les plus communs. Le VHA est un hépatovirus à transmission orale dont le génome est à ARN simple brin. Le VHB est un hépaDNAvirus à transmission sanguine dont le génome est à ADN double brin. Ces deux premiers virus sont efficacement combattus par un vaccin.

Le VHC est un flavivirus également à transmission sanguine dont le génome est à ARN simple brin. On ne dispose pas de vaccins pour lutter contre ce virus.

Les flavivirus sont des nanoparticules délimitées par une membrane lipidique en double couche analogue à la membrane des cellules animales. Cette membrane porte deux glycoprotéines c'est-à-dire des protéines substituées par des structures glucidiques (sucres). À l'intérieur de la nanoparticule, le génome est un ARN monocaténaire (simple brin) de 9600 nucléotides ; cet ARN est accompagné de diverses enzymes : des protéases c'est-à-dire des enzymes qui coupent sélectivement des protéines, une hélicase (qui a pour but de libérer les parties de l'ARN qui s'enroulent sous forme d'hélices) et une enzyme clé : l'ARN polymérase ARN dépendante.

Les lauréats (Figure 2) sont âgés respectivement de 85 ans pour Alter, 71 ans pour Houghton et 68 ans pour Rice. Les publications clés qui les ont conduits au prix Nobel datent de 1975, 1989 et 1997.



Figure 2. Les lauréats 2020

En 1975, Alter et ses collaborateurs ont décrit une hépatite transfusionnelle due à une hépatite virale de type « non A - non B ». En 1989,

Houghton et collaborateurs ont publié les données techniques qui les ont conduits à isoler un clone d'ADN dérivé du génome de l'hépatite virale « non A – non B » transmise par le sang. La même année Alter et Houghton ont conjointement publié un article décrivant un test permettant d'identifier la circulation d'anticorps dirigés contre le virus étiologique majeur de l'hépatite humaine « non A - non B ». Enfin, en 1997, Rice a démontré que l'hépatite C pouvait être transmise par inoculation intrahépatique d'un ARN viral transcrit. Le premier article signalé a été publié dans le célèbre journal de médecine américain (USA) le *New England journal of Medicine*, les trois autres articles ont été publiés dans un journal de grand renom également américain : *Science*.

Dans une cellule, le génome se situe dans le noyau sous forme d'ADN ; cet ADN est transcrit sous forme d'ARN messagers (ou ARN+) qui est ensuite traduit en protéines (Figure 3).

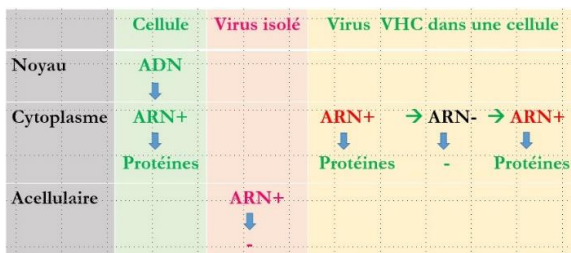


Figure 3. Mécanismes de biosynthèse des composants cellulaires ou viraux

Un flavivirus contient un ARN messager (ARN+) qui pourra être transformé en protéines par les outils cellulaires utilisés normalement pour fabriquer les protéines propres à la cellule. Une cellule infectée par le virus de l'hépatite C va en outre permettre la synthèse d'un ARN moins (ARN-), c'est-à-dire un ARN viral copie inverse de l'ARN+ ; cette synthèse de l'ARN- est possible grâce à l'ARN polymérase ARN dépendante apportée par le virus lui-même. Cet ARN- est ensuite utilisé avec les outils de la cellule pour fabriquer des quantités d'ARN messager viral (ARN+) qui vont permettre la fabrication des particules virales en grand nombre.

Le virus de l'hépatite C appartient à l'un des sept génotypes identifiés jusqu'à présent et l'un des quelque 70 sous-types (Figure 4). Le

génotype le plus fréquent est le génotype 1 qui représente 46 % environ du virus dans la population mondiale ; le deuxième génotype important est le génotype 3 qui représente 30 % des infections virales, il est présent un peu partout dans le monde et en particulier dans le nord de l'Europe et dans l'Asie du Sud ; chacun des autres génotypes représentent moins de 10 % et sont répartis de façon plus ou moins spécifique dans les différents continents. Cette notion de génotype est importante comme nous le verrons un peu plus tard car selon le génotype les médicaments utilisables sont différents.

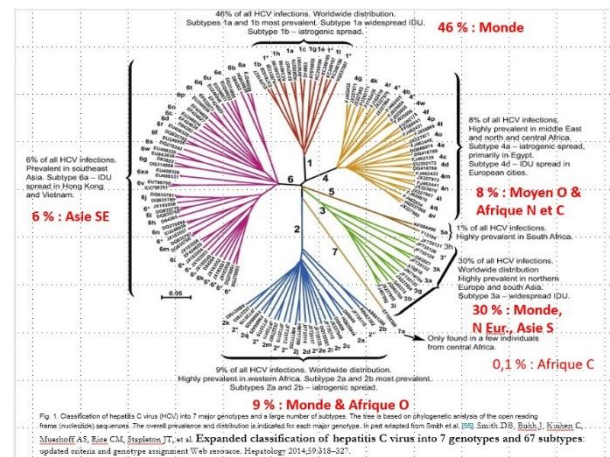


Figure 4. Classification des 7 génotypes et 67 sous-types du virus de l'hépatite C en 2014

Quelques précisions sur le mécanisme de reproduction du virus de l'hépatite C (Figure 5). le génome contient essentiellement 9600 nucléotides c'est-à-dire unité d'acide ribonucléique. Cet ARN messager va permettre la synthèse d'une protéine géante qui sera ensuite coupée par des protéases virale et cellulaires. Il y a 10 protéines qui sont respectivement

- la protéine de nucléocapside
- les protéines de surface qui sont des glycoprotéines E1 et E2 insérées dans l'enveloppe lipidique e sept protéines dites non structurales NS qui comprennent
 - une protéine transmembranaire qui est inclus dans la membrane lipidiques
 - plusieurs protéases
 - une hélicase qui sert à dépolymériser l'ARN c'est-à-dire à éliminer les parties hélicoïdales de l'ARN
 - plusieurs cofacteurs et bien sûr l'ARN polymérase ARN dépendante.

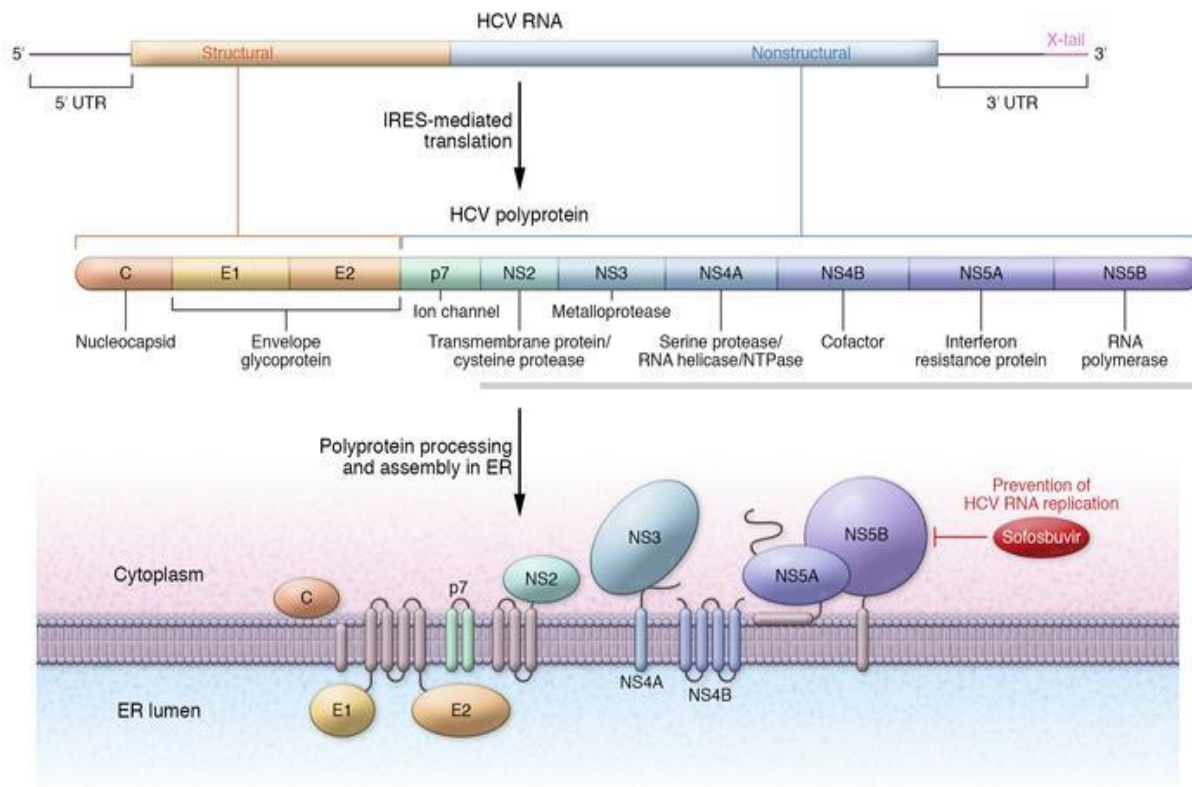


Figure 5. Schéma du génome viral (ARN+) du virus de l'hépatite C et schéma de la polyprotéine qui, après coupure par des protéases s'organise sous forme d'une dizaine de protéines autour de la membrane du réticulum endoplasmique à l'intérieur de la cellule R. Bartenschlager, C. Rice, M. Sofia *J Clin Invest.* 2016;126(10):3639-3644. <https://doi.org/10.1172/JCI90179>

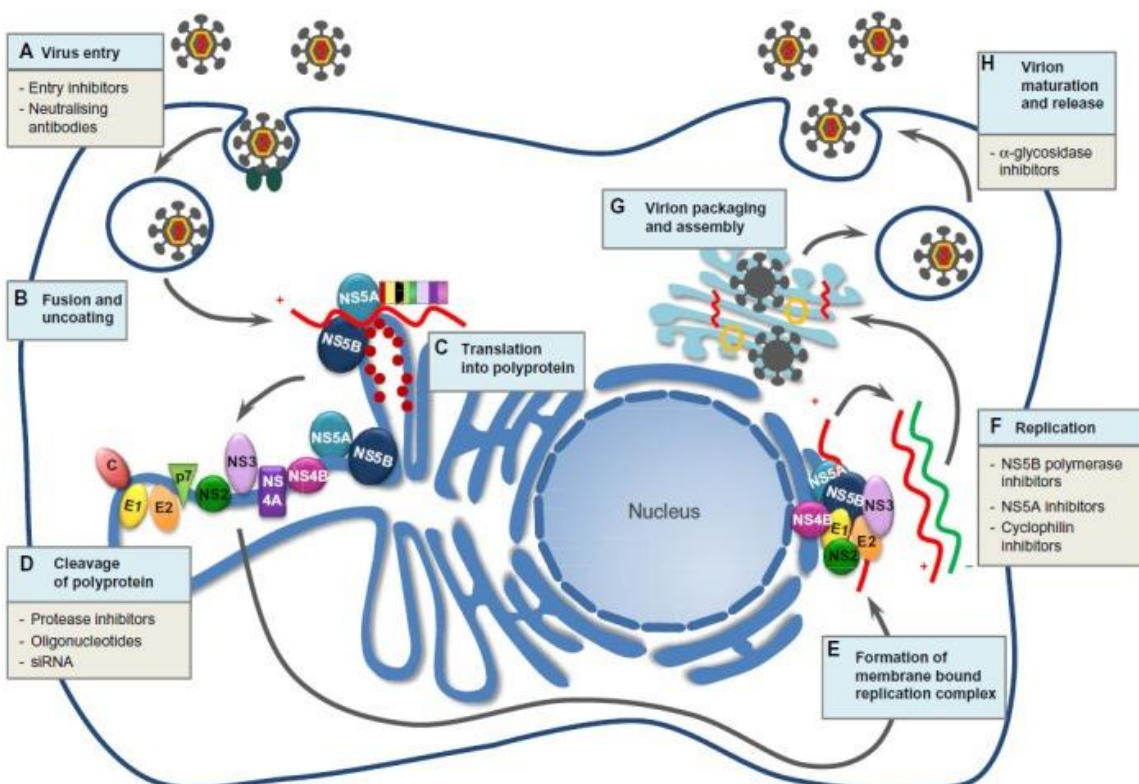


Figure 6. Schéma récapitulatif de l'entrée, de la formation et de la sortie du virus dans une cellule animale. P. de Leuw, C. Stephan, *GMS Infect Dis.* 2017 ; doi: [10.3205/id000034](https://doi.org/10.3205/id000034)

La polyprotéine contient 3010 acides aminés : c'est une protéine géante qui, pour être active, doit être découpée en morceaux plus petits (Figure 5) :

- C : nucléocapside,
- E1 et E2 : glycoprotéines de surface ;
- p7 : canal ionique ;
- NS2 : protéase à cystéine ;
- NS3 : métallo-protéase ;
- NS4A : protéase à sérine / ARN hélicase / nucléotide triphosphatase ;
- NS4B : cofacteur ;
- NS5A : protéine de résistance à l'interféron ;
- NS5B : ARN polymérase.

À l'intérieur de la cellule (Figure 6), les particules virales se forment en utilisant des membranes intracellulaires dans laquelle s'enchâssent les glycoprotéines de surface ; à l'intérieur de la particule naissante se regroupent l'ARN messager viral, entouré des protéines de la nucléocapside et des diverses enzymes spécifiques du virus.

- A : entrée ;
- B : fusion entre la membrane du virus et celle des endosomes cellulaires ;
- C : synthèse de la polyprotéine ;
- D : maturation par hydrolyse de la polyprotéine en protéines fonctionnelles ;
- E : formation d'un complexe de réplication associé à la membrane cellulaire ;
- F : Processus de réplication ;
- G : assemblage de la particule virale ;
- H : maturation du virion et libération du virus.

Les découvertes des trois lauréats du prix Nobel 2020 ont permis de concevoir des tests sanguins sensibles qui ont éliminé le risque d'hépatites transmis par transfusion dans une grande partie du monde. Cette percée a également permis le développement de médicaments antiviraux capables de guérir la maladie. L'hépatite C reste un problème majeur de santé mondiale, mais il est désormais possible d'éliminer la maladie. On peut espérer qu'en 2025, cette pathologie aura disparu.

Les médicaments utilisables pour lutter contre ce virus sont de trois types (Figure 7) :

- * des inhibiteurs des protéases virales
- * des inhibiteurs de la protéine NS5A et
- * des inhibiteurs de la protéine NS5B « l'ARN polymérase ARN dépendante »

* et probablement, dans l'avenir, des inhibiteurs de l'hélicase ou des glycoprotéines de surface.

Protéase NS3/4A	Protéine NS5A	H*	ARN polymérase NS5B	E*
Grazoprevir	Elbasvir		Sofosbuvir	
Voxilaprevir	Lepidasvir		Ribavirin	
Glecaprevir	Daclatasvir			
	Velpatasvir			
	Pibrentasvir			

Figure 7. Médicaments utilisés dans le traitement de l'hépatite C classés en fonction de la cible. *H : hélicase ; *E : glycoprotéines de l'enveloppe (E1 et E2)

Il existe plusieurs molécules (Figure 8) ayant les activités requises et elles sont en général utilisées en combinaison (Figure 9).

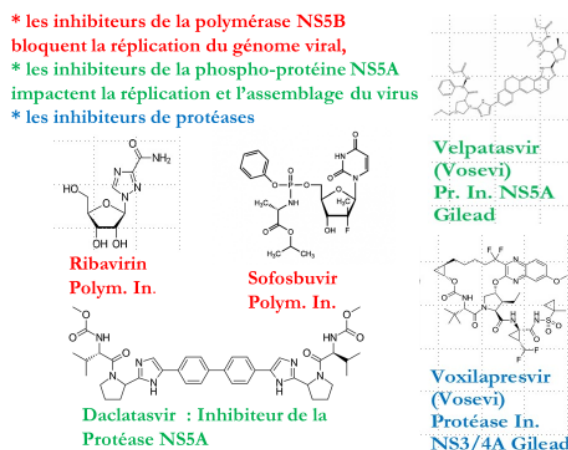


Figure 8. Quelques exemples de médicaments utilisés pour combattre le virus de l'hépatite C.

G*	Médicaments	Pharmac.
1	Elbasvir & Grazoprevir	Zepatier 2016
1	Sofosbuvir & Ledipasvir	Harvoni
2	Sofosbuvir & Ribavirin	
3	Sofosbuvir & Daclatasvir	Daclina 2015
4	Sofosbuvir & Lepidasvir	Harvoni 2014
N	Sofosbuvir	Solvadi 2013
N	Sofosbuvir & Velpatasvir	Eplusa 2016
N	Sofosbuvir & Velpatasvir & Voxilaprevir	Vosevi 2017
N	Sofosbuvir & Velpatasvir & Pibrentasvir & Glecaprevir	Mavyret 2017

G* : génotypes ; N : génotypes variés.
 Inhibiteurs de l'ARN polymérase, de la réplication et de l'assemblage, de protéases

Figure 9. Diverses combinaisons de médicaments en fonction du génotype.

Ces médicaments ont été développés dans les années récentes après 2010.

Comme souvent pour les prix Nobel scientifiques, le comité a attendu que les découvertes des lauréats aient conduit à des applications utiles pour la santé humaine. C'est

ce qui explique le décalage temporel considérable entre les articles fondamentaux de ces lauréats et l'attribution des prix Nobel.

Références

Hépatite transfusionnelle non due à une hépatite virale de type A ou B Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. **Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B.** *N. Engl J Med.* 1975; 292:767-770.

Isolement d'un clone d'ADNc dérivé d'un génome d'hépatite virale non A, non B. transmise par le sang Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. **Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome.** *Science.* 1989; 244:359-362.

Un test pour la circulation d'anticorps dirigés contre un virus étiologique majeur de l'hépatite humaine non-A, non-B. Kuo G., Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter CE, Stevens CE, Tegtmeier GE, Bonino F, Colombo M, Lee WS, Kuo C., Berger K, Shuster JR, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. **An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis.** *Science.* 1989; 244:362-364.

Transmission de l'hépatite C par inoculation intrahépatique avec de l'ARN transcrit Kolykhalov AA, Agapov EV, Blight KJ, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. **Transmission of hepatitis C by intrahepatic inoculation with transcribed RNA.** *Science.* 1997; 277:570-574.

Le jeudi 7 janvier 2020