

## MÉDECINE

# À LA RECHERCHE D'UN VACCIN CONTRE L'HÉPATITE C

Philippe ROINGEARD\*

**RÉSUMÉ :** Cette conférence donnée le 9 avril 2021 portait sur la nécessité de mettre au point un vaccin contre l'hépatite C et de la stratégie adoptée pour le combiner au vaccin contre l'hépatite B. En effet, si les antiviraux permettent désormais d'éliminer le virus de l'hépatite C chez un sujet infecté chroniquement par ce virus, seul un vaccin prophylactique sera en mesure d'éliminer le virus à l'échelle populationnelle mondiale. Un vaccin bivalent contre l'hépatite B et l'hépatite C pourrait être un atout efficace pour lutter contre la propagation de ces deux virus.

**SUMMARY:** This lecture, given on April 9, 2021, focused on the need for a hepatitis C vaccine and the strategy for combining it with the hepatitis B vaccine. While antivirals can now eliminate the hepatitis C virus in a chronically infected individual, only a prophylactic vaccine will be able to eliminate the virus on a global population scale. A bivalent vaccine against hepatitis B and C could be an effective asset in controlling the spread of both viruses.

## LE VIRUS DE L'HÉPATITE C AUJOURD'HUI

Le virus de l'hépatite C (VHC) induit des maladies chroniques du foie pouvant évoluer vers une cirrhose et un cancer du foie. L'attribution du Prix Nobel de Médecine 2020 aux trois chercheurs qui ont découvert le virus au

---

\* Professeur des Universités, UFR de médecine de l'Université de Tours – Praticien Hospitalier CHU de Tours – Directeur de l'unité INSERM U1259 Morphogénèse et Antigénicité du VIH et des Virus des Hépatites (MAVIVH).

début des années 90 (Harvey Alter, Michael Houghton & Charles Rice) a salué la formidable avancée de la médecine moderne qui aura conduit en moins de vingt ans à la mise au point d'antiviraux permettant de guérir de l'infection par ce virus. Cependant, ces médicaments sont loin de régler les problèmes posés par le VHC, car beaucoup de personnes contaminées ignorent qu'elles sont infectées, jusqu'à ce qu'une maladie sévère se déclare. À ce stade, les médicaments sont moins efficaces car, s'ils permettent d'éliminer le virus, ils ne permettent pas toujours d'éviter la progression de la cirrhose et le développement d'un cancer du foie.

Par ailleurs, si ces traitements antiviraux permettent d'éliminer le virus chez un sujet infecté, ils n'empêchent pas une réinfection. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime que plus de 70 millions de personnes dans le monde sont des porteurs chroniques de ce virus et que plus de 2 millions de nouvelles infections surviennent chaque année. Comme la plupart de ces nouvelles infections sont, au début, asymptomatiques, les personnes infectées ignorent le plus souvent qu'elles deviennent porteuses chronique du virus. Elles ne sont donc pas prises en charge médicalement et sont par ailleurs susceptibles de transmettre le virus à des sujets sains. Si l'infection par le VHC n'est pas détectée lors d'un examen de médecine préventive, la maladie ne se révèle que plusieurs années après l'infection, bien souvent sous la forme d'une hépatite chronique active ayant induit des lésions hépatiques. À ce stade, les traitements antiviraux n'évitent pas toujours l'évolution de la maladie hépatique et notamment le développement d'un cancer du foie (Roingear & Beaumont, *Hepatology*, 2020).

Toutes les études de modélisation montrent que globalement l'épidémie ne régresse pas au niveau mondial. En effet, si celle-ci régresse dans certains pays où un dépistage et un traitement sont bien mis en place, elle progresse au contraire dans de nombreux autres. D'autre part, ces études de modélisation ont été faites avant la pandémie de covid-19, et il est probable que celle-ci va amplifier l'épidémie d'hépatite C du fait de retards pris dans le dépistage et les traitements, à l'image de ce qui a été bien montré ces derniers mois pour l'épidémie de SIDA. Ceci est d'autant plus préoccupant que les données de l'OMS montrent clairement que les décès dus aux hépatites virales sont en constante progression dans le monde, alors que ceux liés au SIDA avaient tendance à régresser avant la pandémie de Covid-19.

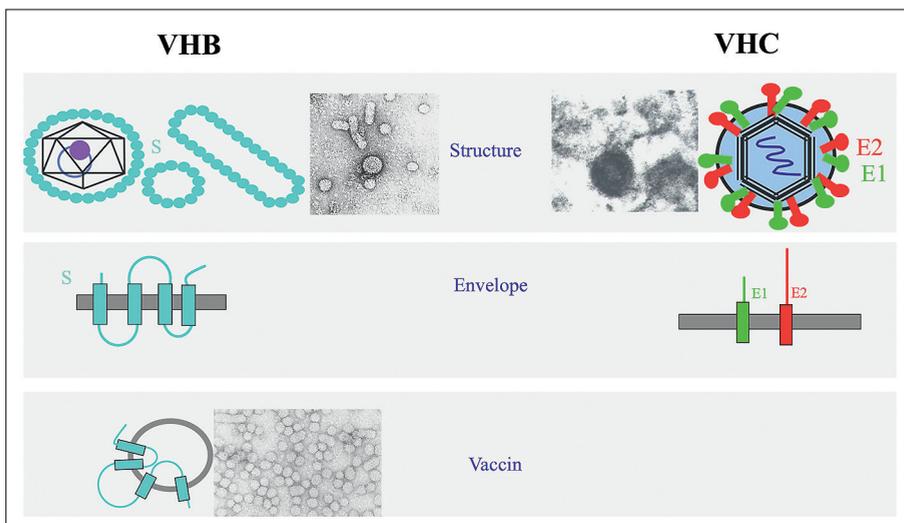
Il reste donc très important de mettre au point un vaccin prophylactique contre le VHC.

## **UN NOUVEAU VACCIN CONTRE L'HÉPATITE C**

À la différence, il existe un vaccin très efficace contre le virus de l'hépatite B (VHB), qui a fait reculer à l'échelle mondiale l'incidence du cancer du foie induit par lui. Mon équipe (l'unité INSERM U1259) a mis au point un vaccin qui ressemble en de nombreux points au vaccin contre l'hépatite B, mais qui présente l'avantage de protéger aussi contre le VHC. Ces travaux ont été initiés il y a une dizaine d'années et ils ont pu être réalisés grâce au soutien financier de différentes institutions : Agence Nationale de la Recherche (ANR), Agence Nationale de la Recherche sur le Sida et les hépatites virales (ANRS), Institut Mérieux, Ligue contre le cancer, Région Centre-Val de Loire et fonds européens FEDER. Ils sont dans la continuité de recherches menées il y a plusieurs décennies en Touraine, puisque le Professeur Philippe Maupas avait mis au point à Tours le premier vaccin contre l'hépatite B, à la fin des années 70. Ce nouveau concept d'un vaccin contre l'hépatite B modifié, incorporant également des constituants du VHC et donc capable d'induire une réponse immunitaire contre les deux virus, pourrait à terme sensiblement renforcer la prévention contre les maladies chroniques du foie induites par les virus, un des objectifs majeurs de l'OMS.

## **MISE AU POINT D'UN VACCIN CONTRE LE VHC**

Des travaux pionniers menés par l'équipe de Michael Houghton (l'un des trois lauréats du Prix Nobel de Médecine 2020) au sein de la société Chiron (puis Novartis) ont démontré que, en vue d'élaborer un vaccin contre le VHC, les protéines d'enveloppe constituent un bon immunogène pour induire des anticorps neutralisant le virus. Le problème rencontré par les chercheurs et les industriels jusqu'alors est que ces protéines sont très difficiles à produire et à purifier si l'on veut obtenir un vaccin disponible à grande échelle. À la différence, il existe ce vaccin très efficace contre le VHB, car



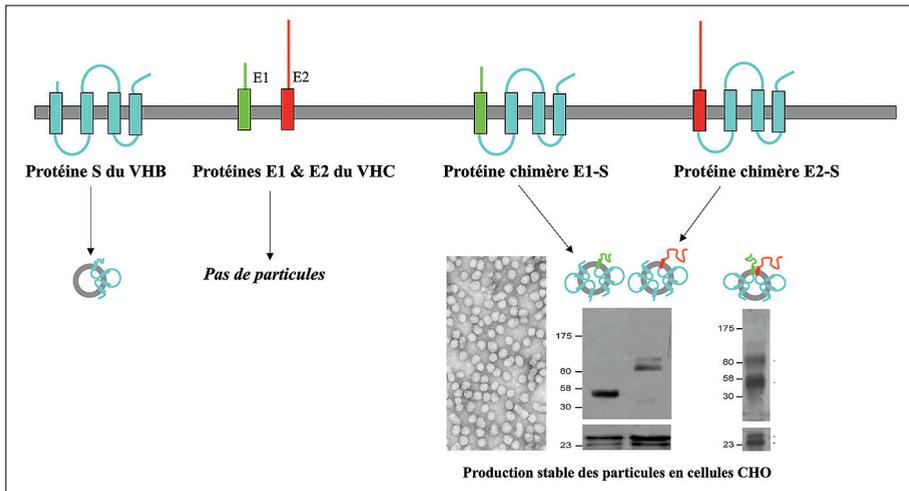
**Fig. 1** : Virus de l'hépatite B et de l'hépatite C.

la protéine d'enveloppe de ce virus est capable à elle seule de former des petites particules vaccinales (Fig. 1).

Le virus de l'hépatite B (VHB) circule toujours accompagné de particules d'excès d'enveloppe, prenant la forme de billes et bâtonnets. Ce phénomène est lié aux propriétés remarquables de sa protéine d'enveloppe (S, pour surface) qui s'auto-assemble pour former des structures particulières. Ces particules qui contiennent uniquement la protéine S du virus sont sécrétées mais elles sont non-infectieuses et représentent la base du vaccin contre le VHB. Les protéines d'enveloppe du virus de l'hépatite C (VHC) sont au contraire retenues dans les compartiments intracellulaires et sont très difficiles à purifier.

### *Protéines Chimères*

L'unité INSERM U1259 a mis au point par des techniques de biologie moléculaire des protéines chimères entre les enveloppes du VHB et du VHC qui elles aussi ont la propriété de s'auto-assembler en particules vaccinales.



**Fig. 2 :** Principe des particules chimères d'enveloppe<sup>1</sup>.

Ces particules ressemblent à celles du vaccin contre le VHB (elles peuvent être purifiées de la même façon) et ont l'avantage de contenir la totalité des protéines d'enveloppe du VHC (Fig. 2).

### ***De la recherche fondamentale à la recherche appliquée***

Ces travaux de mise au point de particules chimères ont constitué un aboutissement de recherches plus fondamentales portant sur la morphogenèse des deux virus, le VHB et le VHC. Ils illustrent le fait qu'une recherche fondamentale peut être très utile en amont pour déboucher sur une recherche plus appliquée, comme de mettre au point un vaccin. En effet, dès 2007, nous avons montré que la protéine de capside du VHC constitue le moteur du bourgeonnement de ce virus (Hourieux *et al.*, *Cell. Microbiol.*, 2007), à la

1. Exprimées en cellules de mammifère de type CHO, les protéines chimères d'enveloppe VHB-VHC sont stablement sécrétées sous forme de particules sous-virales d'enveloppe qui constituent la base d'un vaccin bivalent.

différence du VHB, pour lequel la protéine d'enveloppe est capable de bourgeonner spontanément. Dans le même temps, l'équipe avait créé les outils permettant d'étudier finement les mécanismes de bourgeonnement de la protéine d'enveloppe du VHB en particule sous-virale d'enveloppe (Patient *et al.*, *J. Virol.*, 2007 & *Cell. Microbiol.*, 2009).

### ***Particules Chimères***

L'observation de mécanismes de morphogenèse complètement différents pour ces deux virus a ainsi naturellement conduit à l'idée de mettre au point des particules chimères d'enveloppe VHB-VHC, qui permettent de résoudre les problèmes de production et de purification des protéines d'enveloppe du VHC évoqués ci-dessus. Les outils mis au point pour étudier l'assemblage des protéines d'enveloppe du VHB ont été cruciaux pour identifier les conditions permettant d'obtenir un assemblage des protéines chimères d'enveloppe VHB-VHC en particules sous-virales (Patient *et al.*, *N. Biotechnol.*, 2009).

### ***Particules vaccinales***

L'équipe a pu ensuite montrer que ces particules chimères peuvent induire en modèle animal (souris, lapins) des anticorps qui neutralisent *in vitro* différents génotypes du VHC (Beaumont *et al.*, *Hepatology*, 2013). Bien que les particules chimères aient contenu une enveloppe de VHC de génotypes 1a, tous les génotypes testés étaient neutralisés, même si la neutralisation était plus efficace pour les génotypes 1a et 1b, comparés aux génotypes 2a et 3a, plus distants génétiquement. Par ailleurs, les particules vaccinales induisent une réponse équivalente à celle induite par un vaccin commercial contre l'hépatite B. Ceci renforce l'idée que de telles particules vaccinales pourraient se substituer au vaccin actuel contre l'hépatite B, avec l'immense avantage de pouvoir aussi protéger contre le VHC, pour lequel il n'existe pas de vaccin. Ces particules ont aussi l'avantage de pouvoir être produites comme celles du vaccin contre le VHB, réduisant les délais et coûts de mise au point industrielle d'un tel vaccin.

Enfin, ce vaccin pourrait être un vaccin «bivalent», protégeant à la fois contre le VHB et le VHC, ce qui a du sens puisque ces deux virus sont transmis par exposition à du sang contaminé et induisent le même type de pathologie (des infections chroniques du foie qui peuvent évoluer en cirrhose et en cancer du foie).

### ***Induction d'anticorps***

Nous avons aussi démontré qu'une immunisation préalable avec le vaccin contre l'hépatite B ne gêne pas l'induction des anticorps anti-HCV par les particules chimères d'enveloppe VHB-VHC (Beaumont & Roingeard, *Vaccine*, 2015). Ce résultat est important car de nombreux pays ont adopté la vaccination contre l'hépatite B dès la naissance. De fait, ce vaccin bivalent pourrait être utilisé, soit en première intention pour induire une immunité contre les deux virus, soit en rappel de vaccination hépatite B pour restimuler la réponse immunitaire contre le VHB et induire une immunité protectrice contre le VHC.

### ***Immunisation***

Dans la continuité de ces travaux, l'unité INSERM U1259 a développé la production, sur le même principe, de particules chimères portant l'enveloppe de VHC de différents génotypes (notamment les génotypes 1b, 3a et 4a qui sont les plus courants dans le monde), et nous avons démontré que l'immunisation avec un mélange de particules augmente très sensiblement la réponse cross-neutralisante inter-génotypes, renforçant le potentiel de ce vaccin (Beaumont *et al.*, *Liver Int.*, 2020).

## **QUEL AVENIR POUR CE VACCIN ?**

Cette stratégie vaccinale, combinée aux traitements antiviraux de nouvelle génération doit permettre d'éradiquer l'hépatite C, comme le souhaite l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle s'inscrit par ailleurs dans une

stratégie globale de prévention des hépatites virales, qu'il s'agisse des hépatites B ou C, de par la nature bivalente du vaccin. Cependant, un tel projet ne pourra vraiment aboutir vers un développement en santé publique sans une prise de conscience de la part d'un industriel qui pourrait mettre en œuvre des essais de phase I et de phase II indispensables à la progression du projet. Toutefois, il est difficile de convaincre des industriels de l'intérêt d'un vaccin contre l'hépatite C, car beaucoup de personnes pensent que les antiviraux ont d'ores et déjà réglé le problème de l'hépatite C. Un ouvrage récent est d'ailleurs assez évocateur de cet état de fait<sup>2</sup>.

Devant les difficultés à trouver un industriel pour développer le vaccin, mon équipe a tenté de créer une start-up et de recourir à une levée de fond auprès d'investisseurs. Mais là encore, nombreux sont ceux qui opposé un refus ont été nombreux, au prétexte que «l'affaire est réglée» par la mise au point de ces antiviraux très efficaces. La frilosité des investisseurs s'explique aussi par le fait que le vaccin serait sans doute plus utile dans les pays à faible niveau économique.

En revanche, depuis un peu plus d'un an et le début de la pandémie de covid-19, de nombreuses personnes pensent désormais que tout vaccin peut être produit en moins d'un an et/ou que la technologie des vaccins à ARN messenger est en passe de régler tous les problèmes en vaccinologie. Là encore, il est bien difficile de convaincre et d'expliquer que chaque agent infectieux a sa spécificité et que tous les vaccins ne pourront certainement pas être développés avec cette technologie. Un nouveau vaccin doit trouver sa place dans un schéma de vaccination. De fait, ce vaccin qui induit une immunité à la fois contre le VHB et le VHC pourrait plus facilement y parvenir dans les schémas de vaccination actuels, en se basant tout simplement sur une utilisation en lieu et place du vaccin contre l'hépatite B. Fort heureusement, depuis ces derniers mois, un projet de partenariat avec une société américaine très intéressée par ce concept de vaccin bivalent est en discussion, donnant des espoirs pour son futur développement.

---

2. Décréau Laurence (2019), *Une brève histoire de l'hépatite C : requiem pour un virus*. Éditions Autrement, Paris.

## RÉFÉRENCES

- BEAUMONT (E.), PATIENT (R.), HOURIOUX (C.), DIMIER-POISSON (I.), ROINGEARD (P.) (2013 Apr), “Chimeric hepatitis B virus/hepatitis C virus envelope proteins elicit broadly neutralizing antibodies and constitute a potential bivalent prophylactic vaccine”, *Hepatology*, 57 (4) : 1303-1313.
- BEAUMONT (E.), ROINGEARD (P.) (2015 Feb), “Chimeric hepatitis B virus (HBV)/ hepatitis C virus (HCV) subviral envelope particles induce efficient anti-HCV antibody production in animals pre-immunized with HBV vaccine”, *Vaccine*, 18, 33 (8) : 973-976.
- BEAUMONT (E.), JOËL CLÉMENT (B.), GUÉRIN (V.), CHOPIN (L.), ROCH (E.), GOMEZ-ESCOBAR (E.), ROINGEARD (P.) (2020 Aug), “Mixing particles from various HCV genotypes increases the HBV-HCV vaccine ability to elicit broadly cross-neutralizing antibodies”, *Liver Int.*, 40 (8) : 1865-1871.
- HOURIOUX (C.), AIT-GOUGHOLTE (M.), PATIENT (R.), FOUQUENET (D.), ARCANGER-DOUDET (F.), BRAND (D.), MARTIN (A.), ROINGEARD (P.) (2007 Apr), “Core protein domains involved in hepatitis C virus-like particle assembly and budding at the endoplasmic reticulum membrane”, *Cell. Microbiol.*, 9 (4) : 1014-1027.
- PATIENT (R.), HOURIOUX (C.), SIZARET (P.Y.), TRASSARD (S.), SUREAU (C.), ROINGEARD (P.) (2007 Apr), “Hepatitis B virus subviral envelope particle morphogenesis and intracellular trafficking”, *J. Virol.*, 81 (8) : 3842-3851.
- PATIENT (R.), HOURIOUX (C.), ROINGEARD (P.) (2009 Nov), Morphogenesis of hepatitis B virus and its subviral envelope particles”, *Cell. Microbiol.*, 11 (11) : 1561-1570.
- PATIENT (R.), HOURIOUX (C.), VAUDIN (P.), PAGÈS (J.C.), ROINGEARD (P.), (2009 Apr ), “Chimeric hepatitis B and C viruses envelope proteins can form subviral particles: implications for the design of new vaccine strategies”, *N. Biotechnol.*, 25 (4) : 226-234.
- ROINGEARD (P.), BEAUMONT (E.) (2020 May ), “Hepatitis C Vaccine: 10 Good Reasons for Continuing”, *Hepatology*, 71 (5) : 1845-1850.

