



# Les nouveaux antiviraux

**WILLIAM HASELTINE**

*L'ère des antiviraux a succédé à celle des antibiotiques : les nombreux médicaments présents sur le marché ou en cours de développement sont le fruit des progrès de la génomique.*

**E**n 1983, Luc Montagnier et Robert Gallo découvrent le VIH, le virus de l'immunodéficience humaine qui cause une maladie identifiée deux ans plus tôt, le SIDA. À cette époque, on ne dispose que des antibiotiques efficaces contre les bactéries, mais pas contre les virus : contre les maladies virales, l'arsenal thérapeutique est quasi inexistant. En revanche, aujourd'hui, nous disposons de traitements antiviraux efficaces et de plusieurs nouveaux vaccins, tandis que des centaines d'autres composés sont en cours d'étude. Les années 1950 ont représenté l'âge d'or des antibiotiques ; le début du XXI<sup>e</sup> siècle sera celui des antiviraux.

D'où vient cette abondance attendue ? Elle tient pour beaucoup à l'apparition de nouvelles techniques de recherche des médicaments, ainsi qu'aux efforts réalisés dans la lutte contre le SIDA ; ces travaux ont ouvert des voies originales de lutte contre le VIH, mais aussi contre d'autres virus. Néanmoins, la plus grande part des innovations revient à la génomique virale, qui consiste à séquencer l'information génétique d'un virus, c'est-à-dire à «épeler les lettres», les nucléotides, qui la composent. Cette séquence contient tous les gènes qui codent les protéines virales. Ces protéines sont soit des éléments structuraux, soit des enzymes qui catalysent des réactions. Munis de tout ou partie de la séquence génétique, les virologistes accèdent au fonctionnement des virus et notamment aux étapes où ils sont vulnérables. En 2001, on séquence le génome de n'importe quel virus en quelques jours : on accède ainsi rapidement à ses faiblesses.

La plupart des antiviraux commercialisés ont pour cibles les virus de l'herpès, le VIH et les virus des hépatites B et C. Les trois derniers, qui tuent

chaque année des millions de personnes dans le monde (voir l'encadré page 56), font l'objet de nombreuses recherches. Cependant, les virologistes étudient aussi d'autres virus.

Les virus ont une structure simple : leur information génétique (les gènes) présente sous forme d'ADN ou d'ARN, et quelques enzymes sont enfermées dans une capsule protéique, la capside, et parfois, aussi, dans une enveloppe lipidique. Les virus sont incapables de se reproduire seuls. Aussi infectent-ils des cellules dont ils détournent la machinerie à leur profit : ces cellules deviennent des usines à fabriquer des virus, et elles finissent par en mourir. Le cycle d'un virus se découpe en plusieurs étapes (voir l'encadré page 55) : la fixation sur une cellule hôte, l'entrée des gènes viraux à l'intérieur de la cellule, la réplication de ces gènes, la synthèse des protéines du virus par les enzymes de la cellule, l'assemblage des composants qui forment de nouveaux virus et enfin leur libération dans l'organisme infecté. Chacune des étapes de l'infection d'une cellule par un virus offre des cibles pour de nouvelles thérapies.

## Les premières stratégies

Les premiers antiviraux, essentiellement dirigés contre l'herpès, ont été mis au point dans les années 1960 par des méthodes classiques. Les biologistes infectaient des cellules avec des virus, les cultivaient et les exposaient à des composés chimiques qui inhibaient plus ou moins les activités virales que l'on connaissait à cette époque. Les molécules qui diminuaient la quantité de virus d'une culture étaient sélectionnées pour des recherches plus poussées. Certes simple, ce criblage n'était guère productif.

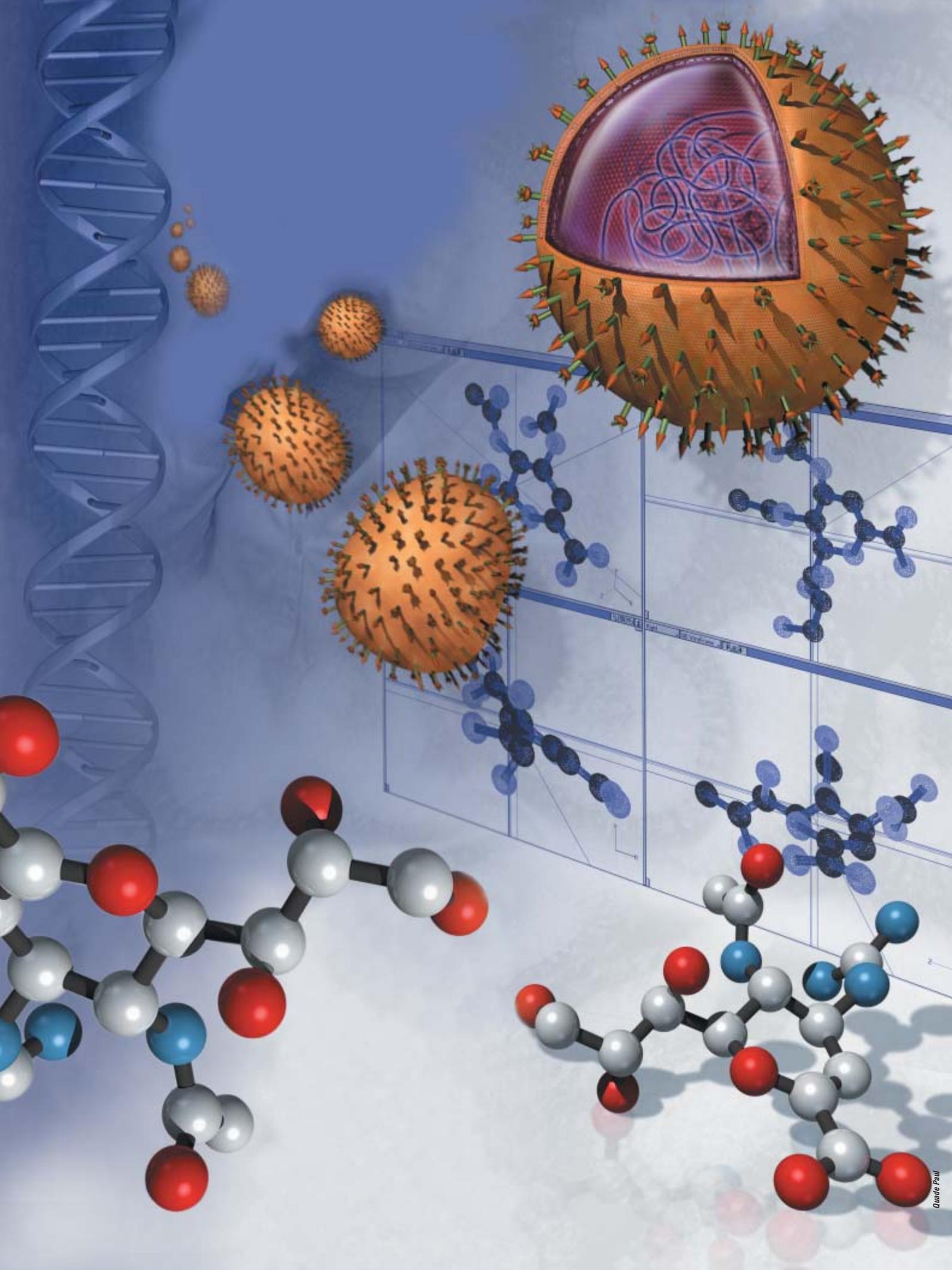
En revanche, depuis les années 1980, la génomique est la source de nouvelles classes de substances antivirales, car elle permet aux virologistes de mieux comprendre comment fonctionnent les virus.

Pourquoi la génomique est-elle si novatrice ? Après avoir séquencé le génome d'un virus, les virologistes recourent à l'informatique et comparent cette séquence à celles déjà identifiées dans d'autres organismes, notamment dans d'autres virus. Pas à pas, d'après les similitudes entre les séquences étudiées et connues, ils reconstruisent le génome recherché. De surcroît, deux séquences identiques codant des protéines similaires, ils en déduisent les protéines essentielles au fonctionnement du virus étudié.

Lorsque les gènes d'un virus sont identifiés, les biologistes étudient les fonctions des protéines codées et établissent ainsi un tableau détaillé des mécanismes moléculaires par lesquels ce virus infecte un organisme et s'y développe.

Dans une deuxième étape, on repère les protéines, et plus précisément les domaines de ces protéines qu'il serait bon de mettre hors d'état de nuire. En d'autres termes, on repère les protéines dont la destruction contre-carre l'activité virale. Cependant, les protéines ou les domaines protéiques inhibés doivent se distinguer des molécules humaines, afin que les traitements ne perturbent pas le fonctionnement des cellules saines et que les effets secondaires soient limités. Enfin, un même médicament doit être efficace sur la majorité des souches du virus pour que son spectre d'action soit le plus large possible.





Lorsqu'une protéine virale dotée d'un intérêt thérapeutique est identifiée, les «limiers» des médicaments en fabriquent des copies pures en insérant le gène qui la code dans des bactéries ou dans d'autres cellules qui la synthétisent en grande quantité. Les molécules obtenues sont alors l'objet de tests de criblage : on les met en présence de diverses substances et l'on identifie celles qui s'y fixent.

On peut aussi analyser la structure tridimensionnelle de la protéine identifiée et concevoir des médicaments qui s'y lient et entravent sa fonction, tel un composé qui inhiberait le site actif d'une enzyme indispensable à la reproduction du virus. Les deux méthodes ne sont pas incompatibles, et les virologistes les utilisent parfois ensemble.

Le stade le plus précoce de l'infection est le meilleur moment pour attaquer un virus, avant qu'il ne soit disséminé dans l'organisme. C'est à ce stade que les vaccins sont efficaces, car ils sensibilisent le système immunitaire qui détruit les agents pathogènes dès leur entrée dans l'organisme. Historiquement, les vaccins contenaient une forme tuée ou vivante, mais atténuée, de l'agent infectieux qui était incapable d'entraîner la maladie. Aujourd'hui, les vaccins dits par sous-unités sont les plus courants. Ils sont composés de fragments de l'agent pathogène : ils sont inoffensifs, mais ils déclenchent une réaction immunitaire protectrice.

Pour l'hépatite B, un premier vaccin par sous-unités a été élaboré en isolant le virus du plasma de malades, puis en purifiant certaines de ses protéines. Aujourd'hui, un vaccin par sous-unités contre l'hépatite B est élaboré par ingénierie génétique, à partir du gène d'une protéine spécifique du virus. D'autres vaccins mis au point grâce à la génomique sont en cours d'étude pour d'autres maladies virales importantes, tels la dengue, l'herpès génital et la fièvre hémorragique due au virus *Ebola*.

Plusieurs vaccins sont aussi à l'étude pour prévenir le SIDA. Cependant, les gènes du VIH mutent rapidement et donnent naissance à de nombreuses souches de virus. Aussi, un vaccin efficace contre certaines souches peut n'avoir aucun effet contre d'autres. En comparant les génomes des divers VIH, les biologistes identifient des séquences communes et les utilisent pour fabriquer des fragments protéiques qui seront testés pour leur aptitude à entraîner une protection

immunitaire contre plusieurs souches. Une autre solution consiste à composer les vaccins sur mesure selon les variants du VIH qui prédominent dans certaines régions.

## Accès interdit

Les traitements antiviraux entrent en scène quand les vaccins sont inefficaces ou inexistant. Destinés à guérir les malades, la plupart d'entre eux ne font que réduire la gravité ou la durée de l'infection virale. Certaines de ces thérapies limitent l'activité virale en empêchant le virus de pénétrer dans son type cellulaire de prédilection.

La première étape de l'infection par un virus regroupe plusieurs phénomènes – de la fixation du virus sur un récepteur à la surface de la cellule cible jusqu'à la libération de l'information génétique à l'intérieur de la cellule. Lors de cette étape, la capsid se brise et libère les gènes viraux. Pour les virus dotés d'une membrane lipidique, tel le VIH, cette étape est précédée de la fusion de cette membrane avec celle de la cellule, fusion qui permet au virus de pénétrer dans la cellule.

Un certain nombre de composés antiviraux visent à empêcher le VIH de pénétrer dans les cellules. Ce virus se lie aux lymphocytes T4 auxiliaires par l'intermédiaire de récepteurs portés par ces cellules, les protéines CD4 et CCR5. Bien que le blocage des protéines CD4 n'empêche pas l'entrée du VIH dans les cellules, celui des protéines CCR5 pourrait y parvenir. En 2001, l'équipe de Peter Kim, de l'Institut de technologie du Massachusetts, a mis au point un inhibiteur de la fusion des membranes virale et cellulaire. Cette fusion résulte du repliement de la protéine gp41 du virus (voir la figure 1). Cette protéine, associée à la protéine gp120, se lie au récepteur CD4 du lymphocyte et à la protéine CCR5, puis subit plusieurs changements de conformation qui aboutissent à la fusion des membranes.

La protéine gp41 est composée de six motifs protéiques en hélice qui sont initialement réunis. Lors de la fixation, les trois hélices de l'extrémité dite N-terminale de la protéine sont liées à la membrane cellulaire, les trois autres qui constituent l'extrémité dite C-terminale sont liées à la membrane virale. Puis, en raison de leur affinité, les hélices N-terminales et les hélices C-terminales se rapprochent et entraînent les membranes jusqu'à ce qu'elles fusionnent.

Ainsi, pendant une étape intermédiaire, la protéine gp41 est étirée entre le virus et le lymphocyte. Les biologistes ont construit une petite protéine, nommée 5-helix, dont la structure ressemble à celle des hélices C-terminales et qui, pendant l'étape intermédiaire, se lie aux hélices N-terminales : la protéine gp41 ne pouvant se replier, la fusion des membranes est inhibée.

Le VIH n'est pas le seul virus dont on cherche à empêcher la pénétration dans les cellules. Ainsi, l'amantidine et la rimantidine, les deux premiers médicaments antiviraux efficaces contre la grippe, interrompent d'autres phases du processus d'entrée. Les pharmacologistes ont sélectionné ces composés pour leur grande capacité à interférer avec la réplication virale, mais ils ont découvert que ces molécules interviennent surtout en inhibant la fusion et la décapsidation : ces molécules se lient à un canal ionique et stabilisent vraisemblablement la liaison de la capsid avec les protéines de la matrice virale (la région entre la capsid et la membrane lipidique).

Des études sont également en cours sur des inhibiteurs de la fusion découverts par l'intermédiaire de la génomique pour contrer le virus respiratoire syncytial, responsable d'une maladie pulmonaire chez les prématurés, les virus des hépatites B et C et le VIH. Dans le cas du virus respiratoire syncytial, l'inhibiteur est un anticorps monoclonal humanisé, le palivizumab.

Le pleconaril, qui est sur le point de recevoir l'autorisation de mise sur le marché, serait actif contre les rhumes en bloquant l'entrée des rhinovirus. Des comparaisons génomiques et structurales ont mis en évidence qu'une poche hydrophobe à la surface de ces virus est identique pour la plupart des variants. Le pleconaril se fixe sur cette poche et inhibe la décapsidation du virus. Ce médicament semble également actif contre des entérovirus, responsables de diarrhées, de méningites, de conjonctivites et d'encéphalites.

## Réplication censurée

Un grand nombre d'antiviraux opèrent après la décapsidation, lorsque le génome viral, sous la forme d'ADN ou d'ARN, est introduit dans la cellule pour fabriquer les protéines virales. Plusieurs des agents qui inhibent la réplication du génome sont des analogues de nucléosides ou de nucléotides, c'est-à-dire qu'ils

## LE CYCLE DU VIH

Le virus se fixe (1) sur les récepteurs (les protéines CD4 et CCR5) d'un lymphocyte. Lorsque les membranes virale et cellulaire ont fusionné (2), la capside se rompt (3) et le virus injecte dans la cellule son génome, sous forme d'ARN, et des enzymes. L'une d'elles, la transcriptase inverse (4) l'ARN viral en ADN qu'une autre enzyme, l'intégrase, insère dans le génome de la cellule (5). La machinerie cellulaire fabrique

alors, d'une part, des copies ARN de l'ADN viral (6), d'autre part, les protéines codées par cet ADN (7). Certaines de ces protéines sont découpées par une protéase (8) en protéines actives. De nouveaux virus sont assemblés et libérés à l'extérieur (9). Chacun des composants viraux intervenant dans n'importe laquelle de ces étapes est une cible thérapeutique potentielle (cercle rouge).

**1. FIXATION :** le virus se lie à la cellule par des récepteurs spécifiques.

**2. FUSION :** les membranes cellulaires et virales fusionnent.

**3. LIBÉRATION :** la capside se rompt, libérant enzymes et gènes viraux.

**4. TRANSCRIPTION :** la transcriptase inverse du VIH convertit l'ARN viral en ADN.

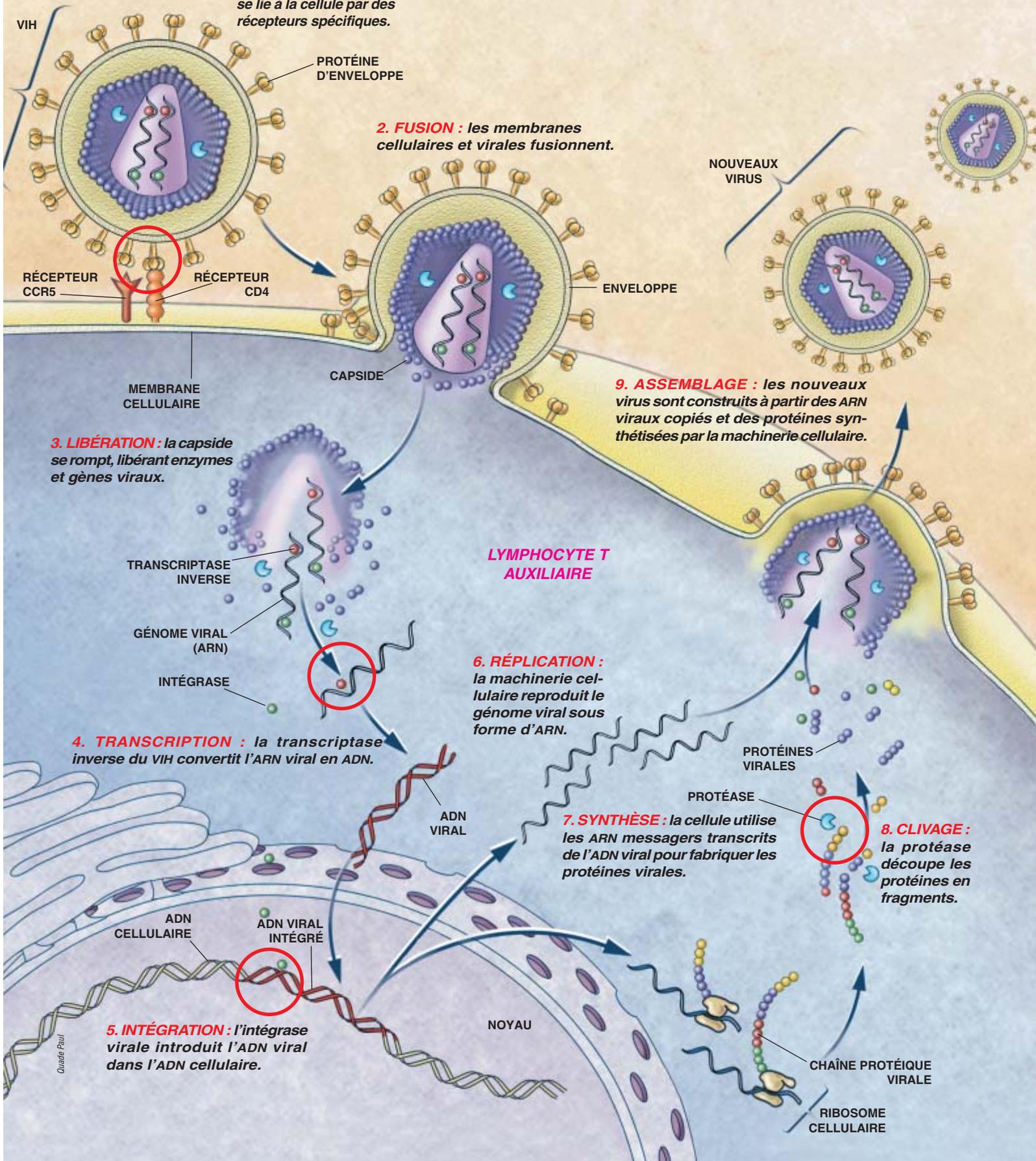
**5. INTÉGRATION :** l'intégrase virale introduit l'ADN viral dans l'ADN cellulaire.

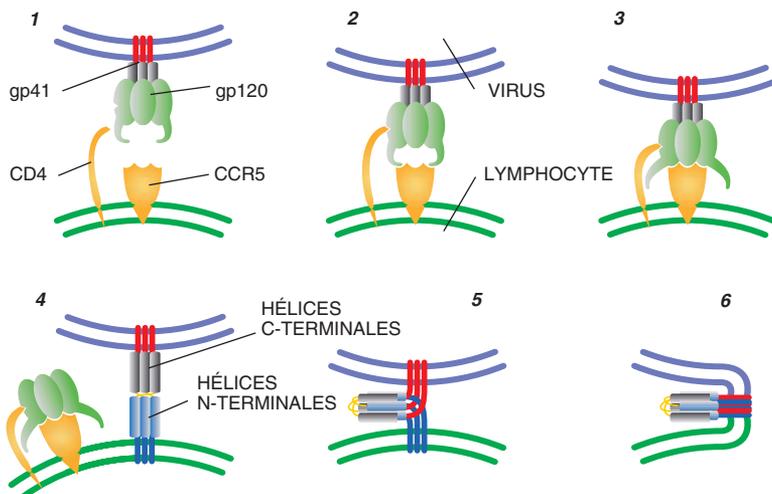
**6. RÉPLICATION :** la machinerie cellulaire reproduit le génome viral sous forme d'ARN.

**7. SYNTHÈSE :** la cellule utilise les ARN messagers transcrits de l'ADN viral pour fabriquer les protéines virales.

**8. CLIVAGE :** la protéase découpe les protéines en fragments.

**9. ASSEMBLAGE :** les nouveaux virus sont construits à partir des ARN viraux copiés et des protéines synthétisées par la machinerie cellulaire.





**1. LA FUSION DES MEMBRANES** du VIH et de la cellule résulte de l'action des protéines gp41, gp120, CD4 et CCR5 (1). Le récepteur cellulaire CD4 se lie à la protéine virale gp120 (2) qui découvre alors un site où se fixe le récepteur cellulaire CCR5 (3). Cette association libère la protéine gp41 dont les hélices de l'extrémité N-terminale (en bleu) se lient à la membrane cellulaire tandis que les hélices de l'extrémité C-terminale (en gris) restent fixées à la membrane virale (4) : grâce à leur affinité, les deux extrémités se rejoignent (5) et rapprochent les deux membranes qui fusionnent (6).

## Le SIDA dans le monde

La Communauté scientifique et médicale s'accorde à dire que les maladies infectieuses, notamment les infections virales, seront parmi les grandes pathologies du III<sup>e</sup> millénaire. Avec, dans le monde, plus de 40 millions de personnes infectées par le virus du SIDA, le VIH, plus de 150 millions par le virus de l'hépatite C, et plus de 350 millions porteurs du virus de l'hépatite B, la situation est d'ores et déjà préoccupante.

En France, 120 000 personnes sont aujourd'hui infectées par le VIH. Chaque année, 5 000 personnes sont contaminées, et en 2001, 600 en sont mortes.

Un rapport publié par ONUSIDA dresse l'état des lieux de l'épidémie de SIDA en 2001. Les chiffres parlent d'eux-mêmes : dans le monde, 40 millions de personnes vivent infectées par le VIH, dont 37,2 millions d'adultes (17,6 millions de femmes) et 2,7 millions d'enfants de moins de 15 ans. En 2001, 4,3 millions d'adultes dont 1,8 million de femmes, et 800 000 enfants de moins de 15 ans ont été contaminés par le virus. Durant cette même année, 2,4 millions d'adultes, dont 1,1 million de femmes, et 580 000 enfants de moins de 15 ans sont morts du SIDA.

Le rapport met en avant trois sources d'inquiétude grandissante. En Afrique, et notamment dans les pays de l'Afrique australe, où elle a atteint un stade incontrôlable, l'épidémie s'amplifie : 28,1 millions d'Africains vivent avec le VIH, la plupart n'en ont pas connaissance. Dans certains pays, tels le Botswana et les provinces de l'Est de l'Afrique du Sud, la prévalence chez les femmes enceintes est supérieure à 30 pour cent.

Par ailleurs, dans les pays de l'ex-URSS, l'évolution de l'épidémie est la plus rapide du monde. Cette accélération semble due à une augmentation de la consommation de drogues par voie intraveineuse. Cette propagation de l'épidémie est aussi observée dans certaines régions de la Chine et en Asie du Sud-Est, notamment en Indonésie. Dans ce pays, la prévalence du VIH qui est restée longtemps négligeable a rapidement cru par manque de prévention.

Enfin, dans les pays dits nantis, telle la France, la maladie s'est banalisée. Parallèlement, une confiance injustifiée dans l'efficacité des trithérapies a conduit, d'une part, à un relâchement de la vigilance individuelle, notamment dans la communauté homosexuelle, d'autre part, à une diminution des actions de sensibilisation et de prévention.

Les bonnes nouvelles sont rares. La prévalence de la maladie diminue dans quatre pays, l'Ouganda, le Brésil, le Cambodge et la Thaïlande. L'Organisation mondiale du commerce a récemment autorisé les pays en développement à recourir à des médicaments antiviraux génériques et à les fabriquer, même quand les détenteurs des brevets s'y opposent. Enfin, l'Organisation des Nations unies a décidé la création d'un fonds mondial de solidarité pour lutter contre le SIDA, mais aussi contre le paludisme et la tuberculose.

Christian AUCLAIR, CNRS, UMR 8532  
Institut Gustave Roussy - École normale supérieure de Cachan

ressemblent aux briques constitutives des gènes : incorporés dans les chaînes en construction par les enzymes qui copient l'ADN ou l'ARN viral, ils bloquent l'activité de ces enzymes et font échouer la réplication virale.

L'acyclovir, le premier antiviral à la fois efficace et peu toxique, est un analogue de nucléoside découvert par criblage de composés sélectionnés pour leur aptitude à interférer avec la réplication du virus *Herpes simplex*. Il est essentiellement prescrit pour l'herpès génital, mais des molécules apparentées sont efficaces contre d'autres infections, tels les zozons dus au virus de la varicelle et l'inflammation de la rétine par le cytomégalo virus.

Le premier médicament mis sur le marché contre le VIH, la zidovudine (l'AZT), est aussi un analogue de nucléoside. Initialement mis au point contre le cancer pour sa capacité à empêcher la réplication de l'ADN, on a ensuite découvert qu'il diminuait l'activité de la transcriptase inverse, une enzyme du VIH qui copie son génome d'ARN en ADN.

Toutefois, l'AZT a parfois des effets secondaires redoutables, telle l'anémie. Depuis, grâce à diverses études sur la transcriptase inverse et au séquençage du gène de cette enzyme, les biologistes ont mis au point des analogues de nucléosides moins toxiques. L'un d'entre eux, la lamivudine, a également été autorisé pour lutter contre l'hépatite B, qui utilise la transcriptase inverse pour convertir en ADN les multiples ARN transcrits à partir de l'ADN du virus initial. Les études de la transcriptase inverse du VIH ont aussi conduit à améliorer une classe d'inhibiteurs de cette enzyme qui ne ressemblent pas à des nucléosides.

Grâce à la génomique, on a également découvert d'autres cibles qui pourraient être visées pour interrompre la réplication du génome du VIH. L'une d'elles est la RNase H, une partie de la transcriptase inverse qui sépare l'ADN du VIH nouvellement transcrit de l'ARN.

Une autre cible est le site actif de l'intégrase, l'enzyme qui insère l'ADN transcrit de l'ARN viral dans l'ADN chromosomique de la cellule infectée d'où il dirige la reproduction virale. Cette intégration se déroule en deux étapes pendant lesquelles l'intégrase élimine des nucléotides des extrémités du génome viral, puis insère ce génome dans l'ADN de la cellule infectée. Plusieurs inhibiteurs de l'intégrase sont en cours d'étude, dont un est testé chez des volontaires infectés par le VIH.

Par exemple, deux équipes françaises, l'une de l'Institut Gustave Roussy et de l'École normale supérieure de Cachan, l'autre de la Faculté de pharmacie de Châtenay-Malabry, ont développé de nouveaux antiviraux de la famille des styrylquinoléines qui agissent spécifiquement sur l'intégrase (voir l'encadré page 58). Ces inhibiteurs sont efficaces sur des souches du VIH résistant aux antiviraux classiques.

## Synthèse proscrite

Lorsque le génome viral est inséré, les gènes qu'il contient sont transcrits en brins d'ARN messager que la cellule cible traduit en protéines. Plusieurs médicaments perturbent la transcription en empêchant des protéines, nom-

mées facteurs de transcription, de s'attacher à l'ADN viral et de le transcrire en ARN messager.

La génomique a permis d'identifier les cibles d'un grand nombre de ces agents, et d'identifier une nouvelle famille de médicaments : les molécules antisens. Ces molécules sont des fragments d'ADN simple brin complémentaires de certaines séquences de l'ARN messager des protéines virales ; en se liant à un ARN, une molécule antisens empêche la synthèse d'une protéine potentiellement indispensable à la multiplication du virus. Par exemple, le principe actif du fomivirsén est une molécule antisens d'un facteur de transcription : il est utilisé pour traiter des infections oculaires dues au cytomégalovirus chez des malades atteints du

SIDA. Une autre molécule antisens est à l'étude, elle bloquerait la synthèse de la protéine Tat du VIH, nécessaire à la transcription de ses gènes.

Les pharmacologistes recherchent aussi les sites de l'ARN viral découpés par des ribozymes, des molécules d'ARN douées d'une activité enzymatique. Par exemple, un ribozyme est testé chez des malades atteints d'hépatite C. Par ailleurs, d'autres ribozymes dirigés contre le VIH sont en cours de développement. Certains de ces projets font appel à la thérapie génique : les gènes des ribozymes requis sont introduits, par des vecteurs, dans des cellules qui les synthétisent. Contre le VIH, d'autres types de thérapie génique visent à produire soit des anticorps qui neutraliseraient des cibles à l'intérieur des cellules

## Les antiviraux disponibles

NOM	RÔLE	PRESCRIPTION
<b>CIBLE : LE GÉNOME</b>		
Abacavir, didanosine, stavudine, zalcitabine, zidovudine	Analogues de nucléosides inhibiteurs de la transcriptase inverse.	SIDA
Acyclovir, ganciclovir, penciclovir	Analogues de nucléosides inhibiteurs de l'enzyme qui duplique l'ADN viral.	Herpès, inflammation rétinienne due au cytomégalovirus
Cidofovir	Analogue de nucléotide inhibiteur de l'enzyme qui duplique l'ADN viral.	Inflammation rétinienne due au cytomégalovirus
Delavardine, efavirenz	Inhibiteurs non nucléosidiques et non nucléotidiques de la transcriptase inverse.	SIDA
Lamivudine	Analogue de nucléoside inhibiteur de la transcriptase inverse.	SIDA, hépatite B
Ribavirine	Nucléoside synthétique qui entraîne des mutations dans les gènes viraux.	Hépatite C
<b>CIBLE : LA SYNTHÈSE PROTÉIQUE</b>		
Amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir	Inhibiteurs de la protéase du VIH.	SIDA
Fomivirsén	Molécule antisens qui bloque la traduction de l'ARN viral.	Inflammation rétinienne due au cytomégalovirus
Interféron alpha	Activateur des défenses immunitaires intracellulaires qui bloque la synthèse des protéines virales.	Hépatites B et C
<b>CIBLE : LA DISSÉMINATION DES PARTICULES VIRALES</b>		
Oseltamivir, zanamivir	Inhibiteurs de la libération virale.	Grippe
Palivizumab	Anticorps monoclonal humain marquant le virus pour qu'il soit détruit.	Infection syncytiale respiratoire

infectées, soit d'autres protéines qui se fixeraient sur certaines séquences des gènes viraux dans ces cellules.

Certains virus, dont le VIH, fabriquent dans la cellule une chaîne protéique qui est découpée par une enzyme, une protéase, en plusieurs protéines fonctionnelles : aussi cette protéase est-elle une cible thérapeutique. Grâce aux simulations numériques de la structure de cette protéase, des inhibiteurs efficaces de cette enzyme ont été mis au point dans les années 1990 (voir la figure 3), et d'autres sont encore en cours d'élaboration. Une nouvelle molécule antiprotéase, nommée agénérase, a récemment été mise sur le marché. Dérivée des précédentes, elle est efficace dans le cadre d'une trithérapie, quand d'autres composés échouent.

Les inhibiteurs de protéases disponibles entraînent des effets secondaires, telle l'accumulation de graisses dans des tissus, mais ils prolongent la durée de vie en bonne santé lorsqu'ils sont associés à d'autres antiviraux dirigés contre le VIH.

Les protéines virales reproduites dans une cellule restent inoffensives jusqu'à ce qu'elles s'assemblent en

nouvelles particules virales qui s'échappent de la cellule infectée et migrent vers d'autres cellules. Les médicaments contre la grippe les plus récents, le zanamivir et l'oseltamivir, interviennent à ce niveau.

### Circulation prohibée

Une molécule, la neuraminidase, qui se trouve à la surface des deux types principaux de virus de la grippe (A et B) participe à la libération des particules virales. Des comparaisons de génomes ont révélé que le site actif de la neuraminidase est semblable pour diverses souches du virus. Puis, grâce à des études structurales, les biologistes ont élaboré des composés qui bloquent ce site : ces substances seraient actives contre les deux types de virus alors que les autres antigrippaux n'agissent qu'à l'encontre du type A. Outre les médicaments, les vaccins antigrippaux ont aussi été améliorés. Récemment, l'utilisation du squalène, un hydrocarbure extrait du foie de requin, comme adjuvant (un composé auxiliaire qui accroît l'efficacité du vaccin), a augmenté la réaction immunitaire.

D'autres médicaments empêchent la dissémination des virus en augmentant les réactions immunitaires du malade. Certains de ces médicaments restreignent la dissémination dans l'organisme de plusieurs types d'envahisseurs plutôt que de se focaliser sur un agent pathogène précis. Par exemple, les interférons participent à ce type d'immunité qui inhibe notamment la synthèse des protéines du virus dans les cellules infectées. Aussi, une forme de l'interféron humain, l'interféron alpha, est devenue un médicament contre des hépatites B et C. Dans le cas de l'hépatite C, l'interféron gamma est associé à un composé plus ancien, la ribavirine. Par ailleurs, d'autres interférons sont en cours d'étude.

Les réactions immunitaires plus spécifiques nécessitent la production d'anticorps classiques qui se fixent à une protéine à la surface d'un envahisseur viral. Ainsi marqué, ce dernier est détruit par d'autres éléments du système immunitaire. Munis de la séquence du gène qui code une protéine virale de surface, les biologistes fabriquent des anticorps purs, ou monoclonaux, qui reconnaissent des régions spécifiques de la protéine. Un tel anticorps monoclonal évite les infections par le virus syncytial respiratoire chez les prématurés ; un autre anticorps monoclonal est testé chez des malades atteints d'une hépatite B.

La comparaison des génomes viral et humain a mis en évidence d'autres stratégies antivirales : de nombreux virus fabriquent des protéines similaires à celles qui participent aux réactions immunitaires. Par exemple, des protéines d'enveloppe virale ressemblent à des protéines placentaires qui participent à la protection du fœtus contre le système immunitaire maternel. Certains de ces leurreurs viraux détournent l'assaut immunitaire permettant au virus de s'échapper. Des médicaments qui intercepteraient de telles protéines d'aide à l'évasion du virus préserveraient les réactions immunitaires et accéléreraient la guérison.

### Une résistance diabolique

De nouveaux médicaments antiviraux sont découverts sans cesse, mais simultanément, les virus deviennent insensibles ou résistants à de nombreux médicaments. Une telle résistance est très probable lorsque les composés sont utilisés pendant de longues périodes,

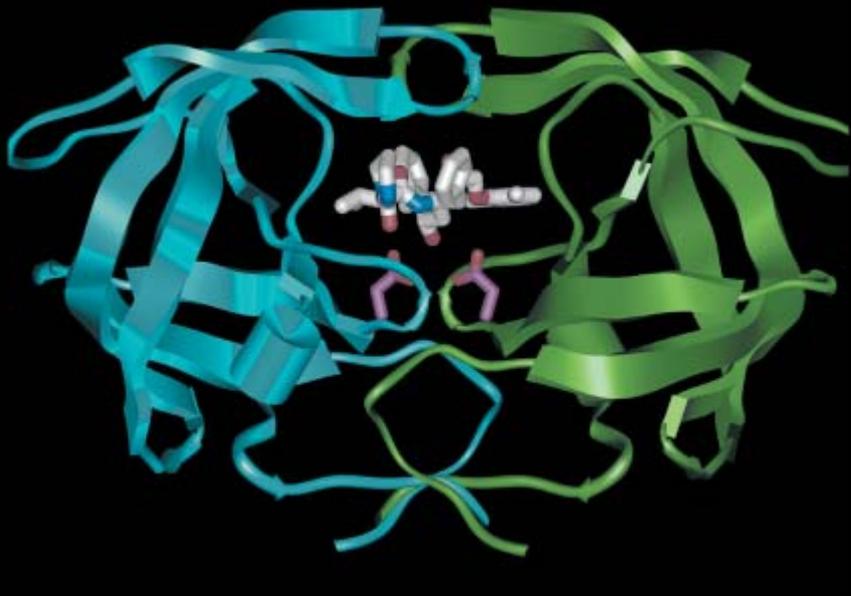
### De l'intégrase comme nouvelle cible

Les premiers traitements contre le VIH étaient des inhibiteurs de la transcriptase inverse. Puis, en 1994, ils ont été associés aux antiprotéases nouvellement mises au point. Cependant, le VIH mute rapidement et l'efficacité de ces médicaments diminue régulièrement. De nouvelles pistes sont indispensables : l'intégrase est l'une d'elles. Il s'agit d'une enzyme virale essentielle à la multiplication du VIH. Elle insère l'ADN viral dans le génome de la cellule cible. Le génome viral ainsi inséré, nommé provirus, fait partie intégrante du génome cellulaire, les gènes viraux s'exprimant de la même façon que ceux de la cellule. On perçoit immédiatement le danger de ce processus qui est une étape incontournable du cycle viral et conduit à faire du virus un constituant permanent de la cellule infectée. L'intégrase est donc une cible virale particulièrement pertinente pour de nouveaux anti-VIH, mais ceux-ci ne sont pas encore sortis des laboratoires.

Les recherches sont néanmoins actives et l'on connaît précisément les mécanismes moléculaires de l'insertion du génome viral et la structure tridimensionnelle de l'enzyme. L'intégrase se fixe aux extrémités de l'ADN viral fabriqué à partir de l'ARN viral, puis, découpe deux nucléotides sur chaque extrémité de l'un des brins de l'ADN viral et enfin, insère l'ADN au hasard dans le génome cellulaire. Ces connaissances nous ont permis de concevoir, en collaboration avec une équipe de chimistes, de nouveaux composés, telles les styrylquinolines. Ces composés organiques polycycliques se fixent spécifiquement sur le site actif de l'enzyme : ils neutralisent probablement plusieurs processus catalytiques de l'intégrase et inhibent les deux étapes de l'intégration du génome viral.

Plusieurs éléments font des styrylquinolines de bons candidats à l'élaboration de nouveaux antiviraux. Les composés de cette famille sont bien tolérés par l'organisme et n'ont pas de toxicité sur les cellules en culture. De surcroît, la synthèse de ces molécules est simple et peu coûteuse. Elles sont aujourd'hui testées à l'Hôpital Bichat sur des souches du VIH résistant aux autres antiviraux et franchiront sans doute les étapes suivantes des tests cliniques dans un avenir proche. Par ailleurs, fondés sur les données issues de la modélisation informatique, de nouveaux dérivés des styrylquinolines sont en cours de synthèse et devraient rapidement agrandir la panoplie des anti-intégrases.

Christian AUCLAIR, CNRS UMR 8532, IGR, ENS-Cachan



**2. CE MODÈLE** de la structure de la protéase du VIH (en bleu et en vert) montre comment le lopinavir, un médicament contre le SIDA, s'y fixe. De tels inhibiteurs de la protéase empêchent le virus de découper en nouvelles protéines virales les longues chaînes protéiques produites par la machinerie cellulaire.

par exemple dans des maladies chroniques. Ainsi, on a identifié des souches virales qui résistent à chaque médicament anti-VIH disponible et parfois à plusieurs d'entre eux. Cette résistance résulte de la propension des virus, et particulièrement des virus à ARN tel le VIH, à muter rapidement.

En attendant la mise au point de vaccins efficaces et pour éviter que les souches résistantes ne se multiplient, on devra élaborer de nouveaux médicaments. Lorsque surviennent des mutants qui résistent à un médicament précis, la lecture de leur information génétique indique où se situe la mutation, et montre comment cette mutation modifie l'interaction de la protéine virale codée et du médicament. Munis de cette information, les virologistes étudient par exemple la nouvelle structure et tentent de maintenir l'action du médicament malgré la mutation.

Récemment, les pharmacologistes de la Société *DuPont Pharmaceuticals* ont choisi de développer un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse du VIH, le DPC 083, qui est efficace même sur les souches qui résistent aux autres inhibiteurs de la même

famille. Ils ont d'abord étudié les mutations du gène de la transcriptase inverse qui confèrent la résistance, puis, grâce à une modélisation informatique, ils ont élaboré des modèles de médicaments qui inhiberaient l'enzyme malgré ses mutations. Enfin, par ingénierie génétique, ils ont créé des virus qui produisent des enzymes mutantes et sélectionné le composé le plus apte à limiter la production de ces virus. Ce médicament est actuellement en cours d'évaluation chez des malades infectés par le VIH.

Toutes les infections virales graves sont encore loin d'être prévenues par le biais de vaccins, ou guéries par des traitements efficaces. Toutefois, la séquence du génome humain étant aujourd'hui disponible, les concepteurs de médicaments identifieront un grand nombre de protéines encore inconnues. Certaines favoriseront la production d'anticorps antiviraux, d'autres dopèrent le système immunitaire et renforceront la lutte contre des virus. Ces découvertes se traduiront sans doute par de nouvelles molécules : elles lutteront contre des virus qui échappent sans cesse aux armes mises au point par l'homme.

William HASELTINE dirige la Société *Human genome sciences*, à Rockville.

Hiddle PLOEGH, *Viral Strategie of Immune Evasion*, in *Science*, vol. 280, n° 5361, pp. 248-253, avril 1998.

K. MEKHOUAR, J.-F. MOUSCADET, D. DESMAËLE, F. SUBRA, H. LEH, D. SAVOURÉ, C. AUCLAIR et J. d'ANGELO, *Styrylquinoline Derivatives: a New Class of*

*Potent HIV-1 Integrase Inhibitors that Block HIV-1 Replication in CEM Cells*, in *J. Med. Chem.*, vol. 41, pp. 2846-2857, 1998.

M. OUALI, C. LABOULAIS, H. LEH, D. GILL, D. DESMAËLE, K. MEKHOUAR, F. ZOUHIRI, J. d'ANGELO, C. AUCLAIR, J.-F. MOUSCADET et M. LE BRET, *Modeling of the inhibition of retroviral integrases by styrylquinoline derivatives*, in *J. Med. Chem.*, 43, pp. 1949-1957, 2000.

### 3 OUVRAGES DE RÉFÉRENCE INDISPENSABLES



#### IMMUNOLOGIE de la biologie à la clinique - 4<sup>e</sup> édition

JEAN-FRANÇOIS BACH  
Toutes les bases de l'immunologie dans ses aspects les plus modernes et leurs applications médicales : nouvelle édition d'un classique en immunologie fondamentale et immunopathologie,

2002 - Broché, 384 pages et 249 illustrations

intégrant les avancées majeures survenues en génétique, en biologie moléculaire et dans le domaine de la thérapeutique immunologique.

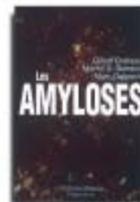
#### AIDE-MÉMOIRE DE PARASITOLOGIE ET DE PATHOLOGIE TROPICALE - 3<sup>e</sup> édition

PATRICE BOURÉE

Toutes les maladies parasitaires sous forme de chapitres concis, facilement mémorisables • les notions essentielles • les tableaux cliniques • le diagnostic biologique • les diagnostics différentiels • les traitements. AU TOTAL : un ouvrage de 400 pages et 200 schémas et tableaux synthétiques, actuel et complet, indispensable au praticien ainsi qu'à l'enseignant comme à l'étudiant.



2001 - Broché, 424 pages et 200 illustrations



#### LES AMYLOSES GILLES GRATEAU, MERILL D. BENSON, MARC DELPECH

Un ouvrage de référence, exhaustif, original et unique en langue française, pour comprendre, prendre en charge et traiter ce groupe d'affections polymorphes. Un point précis et nécessaire qui intéresse un très large public de biologistes, généticiens, hématologistes, anatomopathologistes, immunologistes, internistes et spécialistes.

2000 - 600 pages, 47 tableaux, 44 illustrations et 12 planches couleurs

Ouvrages en vente : chez votre librairie spécialisée, en ligne [www.flammarion.com/medecine](http://www.flammarion.com/medecine), ou par correspondance à

Flammarion-Médecine

4 rue Casimir Delavigne - 75006 PARIS

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code Postal : ..... Ville : .....

Je commande au prix unitaire TTC augmenté de 4 € (frais de port)

IMMUNOLOGIE de la biologie

à la clinique : 32€ + 4 € ..... 36.00 €

AIDE-MÉMOIRE DE PARASITOLOGIE ET DE

PATHOLOGIE TROPICALE : 38.11 € + 4 € ..... 42.11 €

LES AMYLOSES : 75.46 € + 4 € ..... 79.46 €

Je joint mon règlement par chèque à l'ordre de Flammarion

Une facture acquittée sera jointe au colis.

Venez nous rendre visite sur notre site internet :

[www.flammarion.com/medecine](http://www.flammarion.com/medecine)