



Traitement et prévention des infections virales

Pr H.ZIANE

Service de microbiologie médicale

CHU Mustapha, Alger

Enseignement 3^{ème} année de médecine, Université de Laghouat

Mai 2020

Les infections virales

- Problème de santé publique
- Hépatites (HCV, HBV,...), SIDA (HIV),...
- Virus émergents ou ré-émergents : Ebola, Coronavirus, ..
- Prévention
 - Vaccination*, mais a ses limites
 - Autres moyens
- Traitement: molécules antivirales
 - Efficaces contre certains virus
 - Pas de traitement antiviral pour tous les virus

I. Traitement antiviral

- Traitement **curatif** des infections virales
- **Actions:**
 - directe (analogues nucléotidiques)
 - ou
 - Indirecte (les interférons)
- Les principaux **virus ciblés:** HBV, HCV, HIV, les *Herpesviridae* (HSV, VZV et CMV) et *Influnza* virus (virus de la grippe).

1. Les interférons(IFNs) α

- IFNs agissent sur la cellule cible et non pas sur le virus
- IFNs confèrent un état de résistance à l'infection virale.
- Les enzymes les mieux caractérisées de la réponse antivirale, induite par les IFNs, sont:
 - la PKR (Protéine Kinase R)
 - le système OAS (2'-5' Oligo Adenylate Synthétase).
- Ces enzymes sont inactives jusqu'à exposition à un virus
- L'ARN double brin (ARN_{db}), est inducteur potentiel des IFNs, et active les deux voies antivirales : PKR et OAS

Protéine Kinase R (PKR)

- PKR dépendante de l'ARN_{db}; inactive et est activée par sa liaison à l'ARN_{db}
- C'est une serine/thréonine kinase avec de multiples fonctions dans le contrôle de la transcription et de la traduction.
- La PKR activée; phosphoryle la s/unité alpha du facteur de traduction « eIF2 » (eukaryot translation Initiation Factor 2), entraînant ainsi l'inhibition de la traduction.
- La PKR n'est pas suffisante à elle seule pour assurer un effet antiviral complet.

2'-5' Oligo Adenylate Synthétase (OAS)

- OAS est ARN_{db} dépendant
- OAS: groupe d'enzymes qui est induit par les IFNs dans les cellules de mammifères, et catalyse à partir d'ATP, la synthèse d'oligomères d'adénosine avec une liaison phosphodiester inhabituelle: 2'-5'.
- Les molécules 2'-5' adénosine se lient avec une grande affinité à la RNase L (endoribonucléase L) et induit son activation.
- La RNase L activée catalyse le clivage des ARN simples brins incluant les ARNm, conduisant ainsi à l'inhibition de la synthèse protéique.

Utilisation des IFNs

- Traitement des hépatites chroniques C et B
- **IFNs standards**: à raison de 3 injections sous cutanées par semaine
- **IFNs pégylés** : meilleure pharmacocinétique et une injection par semaine
- De plus en plus abandonnés dans le TRT de l'hépatite C (TRT antiviraux)

Effets secondaires

Principalement:

- Syndrome grippal,
- Effets hématologiques,
- Troubles psychiatriques,...

2. Les antiviraux

- Peuvent agir sur l'une des étapes de la réplication virale
- Peuvent être utilisés en monothérapie ou en association
- Ont des limites d'utilisation:
 - **Effets toxiques** : ces molécules peuvent interférer avec le métabolisme cellulaire (car le virus est un parasite intracellulaire obligatoire)
 - **Latence virale** : certains virus ne peuvent pas être éradiqués de l'organisme par un traitement antiviral car leurs génomes persistent chez l'hôte (ex: VIH, HBV, Herpesvirus)
 - **Emergence de résistances** : des mutations au niveau des protéines virales cibles peuvent conférer au virus une résistance au traitement antiviral

2. Les antiviraux

Différentes classes

- **Les Inhibiteurs de l'attachement**
- **Les inhibiteurs de la pénétration**
- **Les inhibiteurs de la réplication:**
 1. les inhibiteurs nucléos(t)idiques,
 2. les inhibiteurs non nucléosidiques,
 3. les inhibiteurs de l'intégrase du HIV
 4. les autres inhibiteurs de la réplication
- **Les inhibiteurs de la libération**

Les Inhibiteurs de l'attachement

- Molécules qui empêchent l'attachement du virus aux récepteurs cellulaires.
- Ex: le **Maraviroc**; antiviral qui bloque le co-récepteur CCR5 du HIV et empêche ainsi son attachement à la cellule.

Les inhibiteurs de la pénétration

- Empêchent la pénétration du virus à l'intérieur de la cellule.
- Exemples
 - L'**Enfuvirtide** : inhibe la fusion de l'enveloppe virale du HIV avec la membrane cellulaire, empêchant ainsi la pénétration du virus.
 - L'**amantadine** et la **rimantadine** : inhibent la pénétration du virus grippal en bloquant sa protéine M2 . Leur action se limite uniquement au virus grippal de type A

Les inhibiteurs de la réplication

- La classe la plus importante des antiviraux
- Plusieurs groupes

1. Les Inhibiteurs Nucléos(t)idiques (IN)

- Sont des analogues nucléosidiques ou nucléotidiques qui inhibent la réplication et induisent la terminaison de chaîne une fois incorporés
- Pour être actifs, les analogues doivent être tri phosphorylés.
- Pour certains, comme l'aciclovir (ACV), la première phosphorylation est assurée par une kinase virale

Les inhibiteurs de la réplication

2. Les Inhibiteurs Non Nucléosidiques (INN)

- Sont utilisés surtout dans le traitement de l'infection à HIV.
- Ils agissent de façon non compétitive, en inhibant la polymérase virale en se fixant à proximité de son site catalytique

Les principaux IN et INN

DCI	Action	Polymérase virale cible
Aciclovir	IN	HSV, VZV
Valaciclovir	IN	HSV, VZV, CMV (prévention)
Ganciclovir	IN	CMV
Valganciclovir	IN	CMV
Entecavir	IN	HBV
Sofosbuvir	IN	HCV
Dasabuvir	INN	HCV
Lamivudine	INTI	HBV, HIV
Tenofovir	INTI	HBV, HIV
Abacavir	INTI	HIV
Efavirenz	INNTI	HIV 1 (sauf groupe O)
Névirapine	INNTI	HIV 1 (sauf groupe O)

IN : inhibiteur nucléosidique ou nucléotidique, **INN** : inhibiteur non nucléosidique, **INTI**: inhibiteur nucléos(t)idique de la transcriptase inverse, **INNTI** : inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse

Les inhibiteurs de la réplication

3. Les inhibiteurs de l'intégrase du HIV

- Ils agissent en empêchant l'intégration du génome du HIV (sous forme d'ADN double brin) au niveau du chromosome cellulaire, au cours du cycle de réplication.
- Exemples

Raltégravir et Dolutégravir

Les inhibiteurs de la réplication

4. Autres inhibiteurs de la réplication

4.1. **la ribavirine** et **le foscarnet** sont utilisés en pratique clinique

- Le tableau suivant résume leurs caractéristiques

DCI	Classe thérapeutique	Site d'action	Virus cible
Foscarnet	Analogue des Pyrophosphates	Inhibition du site pyrophosphate de l'ADN polymérase	CMV
Ribavirine	Analogue nucléosidique	Activité antivirale large (ARN polymérase)	HCV,HEV, VRS (en aérosol), fièvre de Lassa (en injectable)

Les inhibiteurs de la réplication

4. Autres inhibiteurs de la réplication

4.2. Les Inhibiteurs du complexe NS5A du HCV

- De nouvelles molécules (depuis 2014) ciblant la protéine NS5A du HCV ont été développées
- Ils sont utilisés dans les nouveaux traitements contre l'hépatite C
- Exemples
le **daclatasvir**, **lédipasvir**, **samatasvir**, **ombitasvir**,
elbasvir, et le **velpatasvir**

Les inhibiteurs de la réplication

4. Autres inhibiteurs de la réplication

4.3. Les anti-protéases

- Ce sont des molécules qui inhibent les protéases virales, empêchant ainsi la maturation des polyprotéines synthétisées au cours du cycle viral.
- Ces molécules ont été développées contre les infections à HIV et à HCV
- Exemples: voir tableau

DCI	Virus cible
Lopinavir	HIV
Atazanavir	HIV
Boceprevir	HCV
Telaprevir	HCV
simeprevir	HCV
Paritaprevir	HCV

Les inhibiteurs de la libération

- Les antineuraminidases: **oseltamivir** et **zanamivir**
- Sont utilisés dans les traitements curatif et préventif de la grippe.
- Ils agissent en inhibant l'action de la glycoprotéine d'enveloppe, la neuraminidase.
- La neuraminidase clive l'acide sialique, récepteur du virus présent sur la surface des cellules infectées, et permet ainsi la libération du virus après son bourgeonnement.

Schémas thérapeutiques

- Les schémas thérapeutiques différent selon:
 - Le type de l'infection: aigue ou chronique
 - Le virus: latent ou non
 - La molécule antivirale
- Prescription: monothérapie ou association (bi ou trithérapie)
- Durée: courte ou prolongée

Schémas thérapeutiques

Exemples

- **Hépatite B**

Le traitement de l'infection chronique fait appel

- à l'IFN administré pendant une année,

ou

- aux nouveaux analogues nucléos(t)idiques,

entecavir et **tenofovir**, en monothérapie pendant une durée prolongée.

Schémas thérapeutiques

Exemples

- **Hépatite C**

- Le traitement de référence était la bithérapie: **interféron pegylé + ribavirine**, pendant **6 à 12 mois** selon le génotype viral.
- **Puis**, le traitement est donné sous forme de **trithérapie : IFN pegylé + ribavirine + 1 anti-protéase de 1^{ère} génération (boceprevir et telaprevir)**, avec le développement des anti-protéases de 1^{ère} génération
- **Actuellement**, les **nouveaux antiviraux** (les anti-polymérases NS5B (**anti-NS5B**), les **anti-NS5A** et les **nouvelles anti-protéases** sont donnés en association pendant une **durée moyenne de trois mois, sans l'IFN**

Schémas thérapeutiques

Exemples

- **Infection à HIV**

- Le traitement fait toujours appel à une trithérapie
- Les trithérapies de première ligne associent :
 - 2 IN + 1 anti-protéase ou,
 - 2 IN + 1 INN ou,
 - 2 IN + 1 inhibiteur de l'intégrase
- Le traitement de l'infection HIV est administré en règle à vie, à cause de la latence du virus

Schémas thérapeutiques

Exemples

- **La grippe**

- Les antiviraux sont donnés pendant une courte durée
- Les anti-neuraminidases (**oseltamivir** et **zanamivir**) sont prescrits dans les **48-72** heures après le début des signes cliniques. Au delà, ils n'ont aucun bénéfice thérapeutique.

Surveillance du traitement et résistance aux antiviraux

- La surveillance de l'efficacité du traitement antiviral se fait par la mesure régulière de la charge virale.
- C'est le cas lors de l'infection à HIV, des hépatites chroniques B et C et lors de la maladie à CMV chez les greffés.
- On suspecte une résistance aux antiviraux, quand la charge virale recommence à augmenter malgré une bonne observance du traitement.
- Des tests phénotypiques ou génotypiques permettent alors de poser le diagnostic de cette résistance.

Surveillance du traitement et résistance aux antiviraux

- Les tests génotypiques recherchent des mutations par séquençage direct du génome viral
- La survenue de la résistance aux antiviraux est liée aux :
 - doses suboptimales de l'antiviral,
 - les traitements prolongés et/ou répétés,
 - l'hétérogénéité des populations virales,
 - la multiplication à haut titre du virus.
 - l'état immunitaire du patient (module l'émergence de la résistance).

II. Prévention

- Prévention= tous les moyens utilisés pour empêcher la survenue de l'infection/maladie
- Ce sont: les mesures générales, la chimioprophylaxie et l'immunisation(sérothérapie et vaccination)
- Il peut s'agir aussi du dépistage: qui consiste à identifier au sein d'une population apparemment en bonne santé les individus ayant déjà été en contact avec un virus donné (ex: contrôle du sang et ses dérivés, le bilan pré-greffe,..)

1. Mesures générales

- **L'isolement**

C'est une forme de mise en quarantaine, utilisée pour la prévention de la diffusion des infections

Ex: à l'hôpital contre les infections nosocomiales, dans les écoles (éviction scolaire) contre les infections communautaires

- **L'hygiène universelle**

- Le lavage hygiénique des mains et le traitement de l'eau sont des mesures très efficaces vis-à-vis des virus entériques transmis par les mains et l'eau.

- Le port de masque (FFP2) couplé au lavage des mains protègent contre les infections respiratoires

- Le port de gants lors de la manipulation de sang protège contre les infections à transmission parentérale

- **Le contrôle des vecteurs** : concerne essentiellement les arbovirus : pulvérisation d'insecticides dans les habitations, moustiquaires imprégnées, opérations larvicides

2. Chimio prophylaxie

- C'est un antiviral qui est donné en prophylaxie pour prévenir la survenue de la maladie.
- Exemples
 - Administration d'amantadine, de rimantadine ou d'oseltamivir pour prévenir la grippe en cas d'exposition non protégée.
 - En transplantation, les infections à CMV sont prévenues par l'administration d'antiviraux, à cause de l'immunodépression induite en post greffe

3. Immunisation

3.1. Sérothérapie

- C'est l'administration d'Immunoglobulines (Igs) protectrices à un individu susceptible, afin de le protéger contre un risque infectieux immédiat
- C'est une **immunisation immédiate, passive**, et les **injections** doivent être **répétées**
- Les Igs peuvent être polyvalentes ou spécifiques d'un virus donné.
- Les Igs proviennent de plasmas humains ou parfois de sérums équins hétérologues.

3. Immunisation

3.1. Sérothérapie

La sérothérapie est utilisée dans la prévention de certaines infections:

- **La rage**

La sérothérapie est associée à la vaccination si la morsure animale est profonde ou si elle touche les muqueuses ou les parties richement innervées (la face, la main)

- **L'hépatite B**

La sérothérapie est associée au vaccin chez les nouveaux-nés de mère séropositive.

Elle est donnée aussi à un sujet HBs négatif en cas de contamination accidentelle par un produit HBs positif.

La sérothérapie anti HBV est administrée pour prévenir la réinfection du greffon lors des greffes hépatiques chez les sujets porteurs de ce virus.

3. Immunisation

3.2. Vaccination

- La vaccination induit une réponse immunitaire protectrice durable contre un agent pathogène grâce à l'introduction d'une préparation antigénique vaccinale
- C'est une immunisation **retardée, active avec** installation d'**une mémoire**

Types de vaccins

1. Vaccins vivants ou réplicatifs

- Ils sont constitués d'agents infectieux atténués
- Ils induisent une protection immunitaire rapidement obtenue et généralement durable (proche de celle qui succède à une infection naturelle)
- Exemples

Le vaccin poliomyélitique vivant : il comprend les 3 souches préparées à partir de virus polio sauvages. La neurovirulence est contrôlée chez l'animal.

Ce vaccin est administré par voie orale.

Il est recommandé dans les situations épidémiques.

Le risque de paralysie vaccinale est minime (1 cas /1 à 10 millions)

Autres : fièvre jaune, rubéole, oreillons, rougeole, Rotavirus, varicelle, grippe (nasal)

Types de vaccins

2. Vaccins inactivés ou tués ou non répliatifs

- Dépourvus de tout pouvoir infectieux
- Capables d'induire, le plus souvent après des administrations répétées et l'utilisation d'un adjuvant, une réponse immunitaire protectrice qui devra ensuite être entretenue par l'administration d'injections de rappel.
- Exemples

Vaccin grippal classique : c'est un vaccin trivalent à virus entier fragmenté préparé à partir de 2 souches de type A (H1N1 et H3N2) et d'une souche de type B. Ces souches sont sélectionnées chaque année par l'OMS en fonction des épidémies attendues. Les virus sont cultivés sur œufs embryonnés, et l'inactivation est obtenue par le formol ou la β -propiolactone.

Il est recommandé de vacciner les personnes à risque : personnes âgées de plus de 65 ans, personnes atteintes de maladies cardiaques et respiratoires, d'insuffisance rénale, de diabète, d'immunodépression ainsi que le personnel de santé. Ce vaccin est disponible en sous-unitaire (antigènes de surface).

Autres : hépatite A, poliomyélite injectable, rage, encéphalite japonaise, encéphalite à tiques

Vaccins vivants / Vaccins atténués

Caractéristiques	Vaccins vivants	Vaccins inactivés (tués)
Risque de mutation	Oui: mutation reverse vers la souche sauvage	Non
Vaccination chez la femme enceinte et l'immunodéprimé	Contre indiqués	Peuvent être administrés
Inhibition par les anticorps maternels	Possible	Non (vaccination précoce chez le nouveau-né en présence des anticorps maternels)
Exigences thermiques	Oui : Respect de la chaine de froid	Thermostables
Type de l'immunité	<ul style="list-style-type: none">- Immunité plus durable- Induction d'une immunité locale (ex:VPO)	<ul style="list-style-type: none">- Immunité moins durable (injection multiples et doses importantes)- Réponse immunitaire moins complète
Coût	Relativement moins élevé	Elevé

Types de vaccins

3. Vaccins sous-unitaires

- Ils sont composés de fractions antigéniques immunogènes du virus
- Certains sont obtenus par génie génétique (ex: vaccins de l'hépatite B et du Papillomavirus (HPV))

Calendrier vaccinal algérien (depuis 2016)

Nouveau calendrier national de vaccination

Vaccin \ Âge	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	11 mois	12 mois	18 mois	6 ans	11-13 ans	16-18 ans	Tous les 10 ans à partir de 18 ans
BCG	BCG										
HVB	HVB										
VPO	VPO	VPO		VPO		VPO		VPO	VPO		
DTC-Hib-HVB		DTC Hib HVB		DTC Hib HVB		DTC Hib HVB					
Pneumocoque		Pneumo-coque		Pneumo-coque		Pneumo-coque					
VPI			VPI								
ROR					ROR		ROR				
DTC								DTC			
dT Adulte									dT Adulte	dT Adulte	dT Adulte

VPO : Vaccin Polio Oral, **VPI** : Vaccine Polio Injectable, **DTC** : Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, **Hib** : Haemophilus b, **ROR**: Rougeole, Oreillons, Rubéole, **BCG**: Bacille de Calmette et Guérin, **HBV**: Vaccin contre l'Hépatite B

