



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
  
 www.em-consulte.com



# Intérêts des inhibiteurs de la neuraminidase dans la prise en charge des infections dues aux virus influenza

## *Role of neuraminidase inhibitors for the treatment of influenza A virus infections*

O. Ferraris<sup>a</sup>, V. Escuret<sup>a,b</sup>, M. Bouscambert-Duchamp<sup>a,b</sup>, B. Lina<sup>a,b</sup>, F. Morfin<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Virologie et pathologie humaine, CNRS FRE 3011, université de Lyon, université Lyon-1, 7, rue Guillaume-Paradin, 69372 Lyon cedex 08, France

<sup>b</sup> Laboratory of Virology, National Influenza Centre (South of France), hospices civils de Lyon, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron cedex, France

### INFO ARTICLE

#### Historique de l'article :

Reçu le 21 janvier 2010

Accepté le 26 janvier 2010

Disponible sur Internet le 19 mars 2010

#### Mots clés :

Influenza  
 Neuraminidase  
 Inhibiteurs  
 Oseltamivir  
 Zanamivir  
 H1N1  
 H5N1

#### Keywords:

Influenza  
 Neuraminidase  
 Inhibitors  
 Oseltamivir  
 Zanamivir  
 H1N1  
 H5N1

### RÉSUMÉ

L'oseltamivir et le zanamivir sont deux inhibiteurs de la neuraminidase (INA) actifs sur les virus influenza A et B. Ce sont des analogues qui ont été développés à partir de la structure de l'acide sialique, substrat naturel de la neuraminidase (NA). Il existe des résistances aux INA, principalement liées à des mutations survenant sur le gène codant la NA. Ces antiviraux étaient encore peu utilisés dans la grippe saisonnière même s'ils permettent de diminuer la durée du syndrome grippal d'environ un jour s'ils sont administrés dans les 48 heures qui suivent le début des signes cliniques. Utilisés en prophylaxie postexposition, ils présentent également un effet protecteur significatif. Des résistances à l'oseltamivir pouvaient être détectées mais sont restées très rares jusqu'à l'émergence naturelle d'un variant A(H1N1) saisonnier résistant au cours de l'hiver 2007–2008. Dans le cas de gripes sévères, en particulier lors d'infections par le virus A(H5N1), un traitement précoce par l'oseltamivir a été associé à une meilleure survie. Enfin, dans le contexte de la grippe pandémique A(H1N1)2009, l'utilisation des INA a très largement augmenté en prophylaxie et en curatif pour le traitement des formes sévères, mais aussi pour le traitement des formes classiques. Cette utilisation massive induit un risque d'augmentation de la survenue de virus résistants qui jusque-là, reste un phénomène isolé devant être étroitement surveillé.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

Oseltamivir and zanamivir are two neuraminidase inhibitors (NAIs) active on A and B influenza viruses. These analogues have been developed from the structure of sialic acid, the neuraminidase (NA) substrate. Resistance to NAIs have been detected. They are mainly associated to mutations located on the NA gene. The use of these antiviral drugs remains low in the context of seasonal flu, even the duration of symptoms can be reduced of one day if an antiviral treatment is started within 48 hours after disease onset. NAIs also present a significant effect when used in postexposure prophylaxis. Resistance, mainly to oseltamivir, have been detected but remained rare until the spontaneous emergence in 2007–2008 winter of a seasonal A(H1N1) variant resistant to this drug. NAIs are also interesting for the treatment of severe flu infections, specially those associated to A(H5N1). Finally, because of the pandemic A(H1N1)2009 virus, NAIs use has largely increased for prophylactic and therapeutic treatment of severe and non severe infections. This large use may be associated to an increased risk of selection of resistant viruses. Up to now, this phenomenon remains fortunately limited but has to be closely monitored.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Les virus influenza sont des virus à ARN classés selon trois types A, B et C. Au sein du type A, de très nombreux sous-types différents ont été détectés mais actuellement seulement un nombre limité

intéressent le genre humain : les virus dits saisonniers A(H1N1) et A(H3N2) responsables d'épidémies hivernales, le virus pandémique A(H1N1)2009 qui, depuis avril 2009 circule sur toute la planète et un certain nombre de virus d'origine aviaire comme les virus A(H5N1), A(H7N7), A(H9N2) responsables d'infections humaines parfois sévères, principalement en Asie du Sud-Est. Les virus influenza sont des virus enveloppés qui possèdent deux glycoprotéines membranaires : l'hémagglutinine et la neuraminidase (NA). Ces deux glycoprotéines servent à la classification des virus

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [florence.morfin-sherpa@chu-lyon.fr](mailto:florence.morfin-sherpa@chu-lyon.fr) (F. Morfin).

de type A, mais supportent aussi l'antigénicité virale et donc la variabilité génétique des virus influenza.

Les inhibiteurs de la neuraminidase (INA) ont été décrits dès les années 1970, mais ce sont les travaux de Von Itzstein et al. en 1993 qui ont permis le développement du zanamivir [1]. Ce produit est issu de la recherche sur une série d'analogues des acides sialiques destinée à obtenir des produits capables d'inhiber le fonctionnement de la NA. Les premières molécules développées présentaient une difficulté d'administration. En effet, la biodisponibilité du zanamivir par voie orale étant mauvaise, une formulation inhalée permettant d'apporter directement le médicament au site de l'infection a dû être développée. Le produit a été commercialisé en 1999 sous le nom de Relenza<sup>®</sup>. La zanamivir a servi de base pour le développement d'autres médicaments comme l'oseltamivir (Tamiflu<sup>®</sup>) qui obtint l'AMM en 2001 et le péramivir. Actuellement, le zanamivir et l'oseltamivir ont une AMM pour le traitement de l'infection grippale ; le péramivir qui peut être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire est disponible en ATU. Ces antiviraux, complémentaires des vaccins pour la prise en charge de la grippe, ont pour objectif de mettre en place un traitement curatif chez les sujets non vaccinés ou de pallier une inefficacité de la vaccination antigrippale en cas d'inadéquation entre souche vaccinale et souche circulante. Ces molécules permettent également de traiter les formes graves de grippe dues aux virus influenza de type A ou B. Cet article fait une synthèse sur les données générales de structure, les mécanismes d'action de ces molécules et fait le point sur leur utilisation dans le cas des gripes saisonnières, de la grippe aviaire A(H5N1), ainsi que de la grippe pandémique A(H1N1)2009.

## 2. Inhibiteurs de neuraminidase : structures et mécanismes d'action

La NA des virus influenza de type A et B est une glycoprotéine membranaire de type II, avec une activité enzymatique de type N-acétyl-neuraminosyl-glycohydrolase (EC 3.2.1.18) [2]. La NA est un

homotétramère ancré à la membrane virale par une séquence hydrophobe unique de quelques 29 acides aminés près de l'extrémité N-terminale [3]. Des images de cette glycoprotéine, obtenues par coloration négative, montrent une morphologie de type « champignon » avec une partie supérieure globulaire reliée à une tige mince dont la partie distale est enchâssée dans la membrane virale [4]. La zone globulaire est composée de quatre structures identiques. Chaque structure ou monomère est majoritairement composée de structures secondaires en feuillet  $\beta$  ; cette zone a été subdivisée en six parties telle une hélice (nommées  $\beta 1$  à  $\beta 6$ ) (Fig. 1) [5]. Le site catalytique de la NA grippale, constitué de résidus d'acides aminés conservés, se situe au niveau des zones globulaires de chaque monomère [6].

Il est consensuel d'attribuer trois rôles à la NA du virus influenza. (i) La NA facilite la pénétration à travers les mucines riches en acides sialiques présentes dans le tractus respiratoire supérieur de l'homme et donc favorise l'infectiosité du virus [7]. (ii) La NA hydrolyse les liaisons alpha cétosidiques, 2-3 ou 2-6, existant entre un acide sialique (acide N-acétylneuraminique) et l'hydrate de carbone adjacent d'une glycoprotéine de surface cellulaire auquel le virion nouvellement formé est joint [8]. Ce clivage libère le virus nouvellement formé de la cellule et lui permet d'envahir de nouvelles cellules [7]. (iii) La NA empêche ainsi également l'agrégation des virions nouvellement formés maximisant leurs chances d'infecter de nouvelles cellules [9].

### 2.1. Conception des inhibiteurs de la neuraminidase

La NA a été choisie comme cible antivirale, en raison de son rôle majeur dans la propagation des virus influenza [7] et en raison de la conservation des résidus d'acides aminés du site actif qui interagissent directement ou indirectement avec le substrat dans les virus influenza de type A et B [10,11].

Les premiers INA ont été élaborés en fonction de l'état de transition du substrat durant l'hydrolyse de ce dernier [10,12]. Le

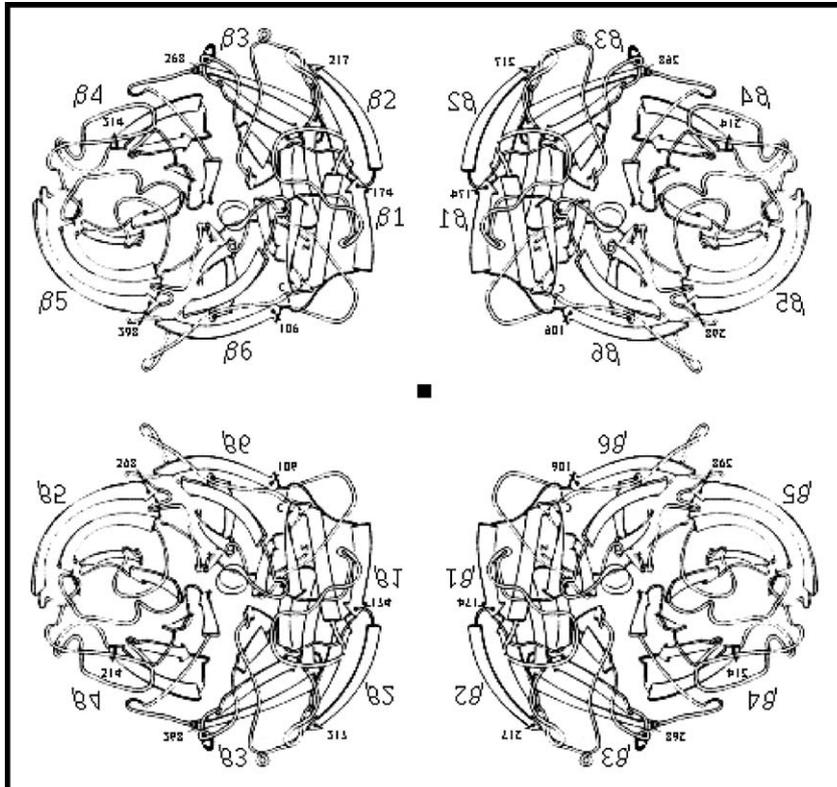


Fig. 1. Structure tridimensionnelle de la zone globulaire de la neuraminidase [5].

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4136523>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4136523>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)