

Un médicament efficace contre la grippe ! Est-ce pour demain ?

La grippe est due à un virus. Ce virus fait des ravages chez l'homme et ce depuis toujours. En 430 av. J.-C., la maladie sévissait déjà. Le développement d'agents antiviraux spécifiques du virus de la grippe a été limité par le fait, principalement, que le virus a la capacité de modifier ses antigènes de surface qui sont, d'une part, une neuraminidase, et, d'autre part, une lectine ou hémagglutinine.

Jusqu'à présent, seule une vaccination préventive mais transitoire, spécifique d'un virus de la grippe qui a une forte probabilité d'atteindre la population d'un pays, permet de limiter les dégâts... pour une courte durée. En ce qui concerne la thérapeutique médicamenteuse, l'amantadine et quelques analogues sont actifs contre le virus A, mais non contre le virus B. L'amantadine bloque la fonction canal ionique de la protéine M2 du virus A, qui est absente dans les virus B. Son utilisation est limitée, d'une part, par sa toxicité (car elle inhibe sans doute d'autres canaux ioniques endogènes), et, d'autre part, par l'apparition rapide de variants résistants.

Récemment, trois équipes, deux australiennes et une britannique, ont associé leurs efforts pour définir et synthétiser une molécule sur un concept tout à fait nouveau [1]. La molécule virale cible a été la sialidase. La sialidase permet sans doute l'éluotion des virions après leur synthèse par les cellules infectées, et aide à la progression du virus à travers le mucus de l'appareil respiratoire. L'inhiber permettrait donc de limiter l'infection. Sur la base de données cristallographiques de cette enzyme, les auteurs ont déterminé, par modélisation moléculaire, la structure de quelques molécules qui devraient en être de bons inhibiteurs. Plusieurs molécules ont été synthétisées, analogues de l'acide sialique, le produit de la réaction catalysée par l'enzyme ; elles se lient au site actif de la molécule, celui-là même qui lie l'acide sialique. Deux

d'entre elles sont particulièrement actives. Il s'agit du 4-amino Neu5Ac 2-ène et du 4-guanidino-Neu5Ac 2-ène (figure 1), qui forment respectivement un et deux ponts salins supplémentaires avec des résidus du plancher du site actif de la molécule. Ces composés sont d'excellents inhibiteurs de la sialidase des virus A et B de la grippe de diverses origines, à des concentrations de l'ordre de 10^{-9} M (nanomolaire). Le 4-guanidino-Neu5AC 2-ène inhibe la croissance des virus en culture à des concentrations de l'ordre de quelques nanomoles par litre, 100 fois plus efficace que l'amantadine. Testé *in vivo* chez le furet, le 4-guanidino-Neu5Ac 2-ène bloque la multiplica-

tion des virus et prévient le développement de la fièvre chez les animaux infectés. Ces inhibiteurs sont aussi efficaces sur les souches A que sur les souches B. Leur effet chez l'homme est en cours d'étude. Si les résultats cliniques sont satisfaisants, ces inhibiteurs, qui sont spécifiques d'une protéine de surface indispensable à la propagation du virus, constitueront une grande première, puisqu'il s'agira des premières molécules (prophylactiques et/ou thérapeutiques) efficaces contre la grippe.

M.M.

1. Von Itzstein M, *et al.* Rational-design of potent Sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature* 1993; 363: 418-23.

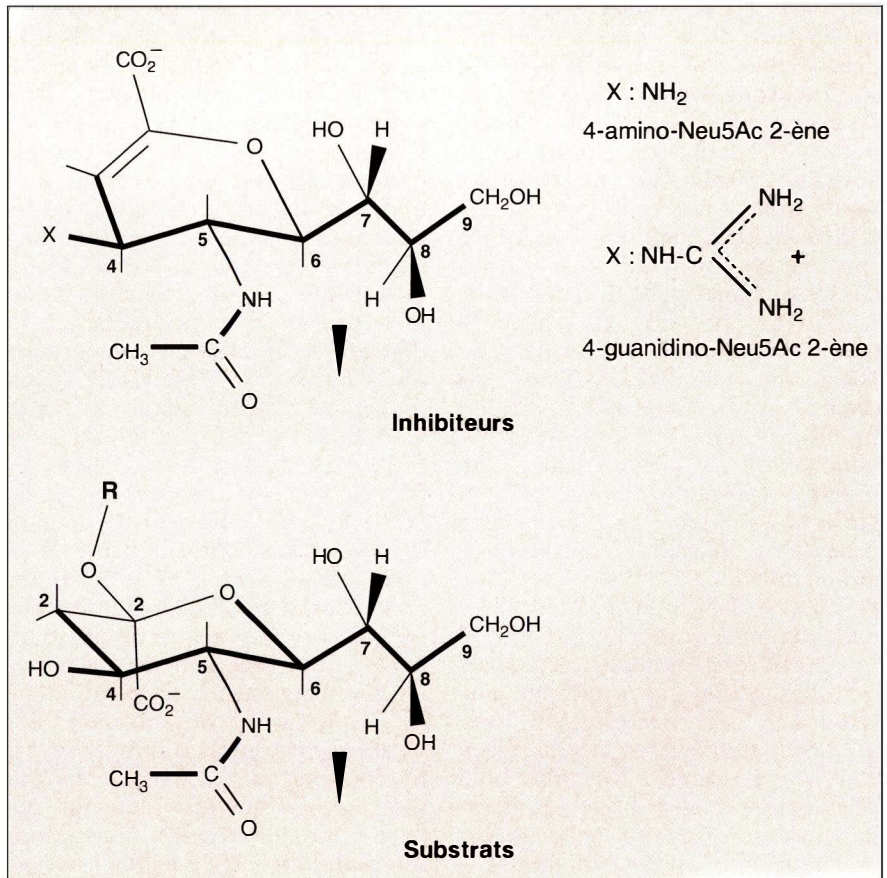


Figure 1. **Inhibiteurs**: 4-amino Neu5Ac 2-ène, X = NH₂; 4-guanidino Neu5Ac 2-ène, X = NH - C(=NH₂)₂. **Substrats**: Neu5 AC α → R. Neu = acide neuraminique, Ac = acétyl, R = oligoside ou glycoprotéine.